

肠道微生物对抗肿瘤药物治疗的影响

管秀雯, 马飞, 徐兵河*

(国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院 肿瘤内科, 北京 100021)

【摘要】 人体肠道内分布着极其复杂的微生物群, 维持着宿主肠道微环境的稳态, 参与机体新陈代谢、炎症反应、免疫调控等多项生理过程。肠道微生物通过菌群易位、免疫调控、代谢调节、影响多样性、改变微环境等多种机制, 参与肿瘤的发生、发展过程, 与抗肿瘤治疗的疗效和不良反应也存在密切的关系。本文梳理了近年来在化疗、靶向治疗、免疫治疗等抗肿瘤药物治疗模式与肠道微生物的关系方面的探讨, 并对主要研究进展进行综述。

【关键词】 肠道菌群; 化疗; 免疫治疗; 疗效; 不良反应

【中图分类号】 R730.3

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2018)07-0011-06

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.07.003

The influence of gut microbiota on chief treatment strategies with anticancer agents

GUAN Xiu-wen, MA Fei, XU Bing-he*

(Department of Medical Oncology, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China)

【Abstract】 There exists extremely complex microbiome in the human gut, which maintains the homeostasis of the intestinal microenvironment. Gut microbiota influences the physiological functions of metabolism, inflammation, immunity and other processes systemically. Moreover, gut microbiota is involved in the initiation and progression of tumor, and it is also correlated with the efficacy and toxicity of the treatment with anticancer agents through translocation, immunomodulation, metabolic regulation, reduced diversity, ecological variation and other mechanisms. This review summarized recent evidence on the relationship between gut microbiota and chief treatment strategies with anticancer agents, such as chemotherapy, targeted therapy and immunotherapy.

【Key words】 gut microbiota; chemotherapy; immunotherapy; efficacy; adverse effects

人体内存在数量庞大的微生物群, 由多达 10^{14} 个细胞组成, 这些微生物编码基因的数量是人类基因组的 100 倍之多^[1]。宿主的黏膜表面基本都被微生物覆盖, 其中大部分微生物位于肠道内, 参与机体新陈代谢、神经认知功能、炎症反应和免疫调控等多项生理过程, 其代谢能力与人体的肝脏相当, 因此被看作人体的又一个器官^[2]。近年来随着高通量测序技术以及组学技术的发展, 人们逐渐认识到肠道微生物可以影响肿瘤发生, 参与调控肿瘤治疗相关的代谢、免疫、炎症等多个过程, 也是决定很多抗肿瘤药物的疗效以及毒性的关键环节^[3-4]。近

年来很多研究探索了化疗、靶向治疗、免疫治疗等抗肿瘤药物治疗模式与肠道微生物的关系, 本文将围绕这方面的新进展进行梳理和综述。

1 肠道微生物与化疗的关系

化疗是肿瘤内科治疗的基石, 但目前仍缺乏能有效预测其疗效及不良反应的生物标记物。既往研究表明, 肠道微生物可以通过菌群易位、免疫调控、代谢调节、参与酶促降解过程以及菌群多样性减少等多种机制影响化疗的疗效及不良反应^[5]。

[收稿日期] 2018-02-26

[作者简介] 管秀雯, 女, 博士在读; 研究方向: 肿瘤内科临床及转化研究; E-mail: guanxiuwen7@163.com

[通讯作者] * 徐兵河, 男, 主任医师, 教授, 博士生导师; 研究方向: 乳腺癌临床及基础研究; Tel: (010)87788826; E-mail: xubinghe@medmail.com.cn

1.1 菌群易位与免疫反应

菌群易位是指肠道共生菌或致病菌通过肠道屏障进入循环系统的过程,这个过程可能影响化疗药物的疗效及不良反应^[6],但其涉及到的相关微生物及宿主机制目前尚不明确。

环磷酰胺是一种常用的细胞毒性药物,能导致免疫原性肿瘤细胞死亡,破坏免疫抑制 T 细胞,增强 Th1 和 Th17 细胞的抑癌作用,通过多种免疫途径发挥抗肿瘤作用^[7]。Viaud 等^[8]通过小鼠试验发现环磷酰胺会造成小肠绒毛萎缩,肠上皮屏障的连续性被破坏,肠道内的革兰阳性菌群会迁移至肠系膜淋巴结、脾脏等第二淋巴器官。这些细菌能诱导 CD4 阳性 T 细胞向病理性辅助 T 细胞 (pTh17 细胞) 和记忆 T 细胞 (Th1) 分化从而参与免疫反应。他们发现无菌小鼠以及经抗生素处理后无革兰阳性菌寄生的小鼠体内, pTh17 细胞反应下降,从而导致肿瘤对环磷酰胺耐药的产生。该团队在后续研究中^[9]探索了两种肠道共生菌 *enterococcus hirae* 和 *barnesiella intestinihominis* 菌群对化疗药物敏感性的影响及其机制。他们以无菌鼠或经抗生素处理的小鼠为研究模型,构建皮下移植瘤并给予特定微生物定植。革兰阳性菌 *enterococcus hirae* 从小肠移位至次级淋巴器官并增加瘤内 CD₈⁺/Treg 比例,而革兰阴性菌 *barnesiella intestinihominis* 富集于结肠并促进癌灶中产 IFN- γ 的 $\gamma\delta$ T 细胞的渗透。这两种菌群可以改变肿瘤微环境,减少调节性 T 细胞,增强同源抗肿瘤免疫应答,影响环磷酰胺诱导的抗肿瘤免疫反应,是影响烷基化免疫调节药物疗效的“肿瘤微生态制剂”的代表。

1.2 参与酶促降解与代谢过程

肠道菌群参与还原、水解、脱羟基化、脱烷基化等很多药物代谢的间接过程,其次级代谢产物分泌进入循环系统并被肾脏排泄,这一过程可能引起毒性反应。

以黏膜炎为主要表现的消化道反应是化疗药物常见的不良反应,除了化疗导致宿主的炎症反应以及凋亡通路激活以外,肠道微生物也是导致黏膜炎的重要因素^[10]。腹泻是伊立替康的剂量限制性毒性,约 40% 的患者应用伊立替康后可能出现严重腹泻。伊立替康的活性代谢物 SN-38 在肝脏中被葡萄糖醛酸化而转化为无活性的葡萄糖醛苷酸 (SN-38G) 通过胆管排入肠道^[11]。进入肠道后, SN-38G

可以在肠道共生菌分泌的 β -葡萄糖醛酸酶的作用下除去葡萄糖苷基团,再次转化为有活性的 SN-38^[12],肠道中的 SN-38 水平是导致迟发性腹泻的重要因素。Wallace 团队^[13]通过高通量筛选挑选出作用于细菌而对同源哺乳动物酶没有影响的 β -葡萄糖醛酸糖苷酶抑制剂,特异性靶向细菌 β -葡萄糖醛酸糖苷酶特有的结构,不会对细菌和哺乳动物细胞造成损害。给小鼠饲喂这种抑制剂后可以保护肠道组织的腺体结构,明显减轻伊立替康导致的腹泻。Wallace 的这项研究通过特异性地抑制肠道共生菌体内的酶的活性为提高化疗疗效、减小不良反应提供了一项新策略。特异性靶向细菌代谢酶的功能与一些化疗药的毒性谱有关。研究报道猪鼻支原体 *mycoplasma hyorhinis* 与包括胃癌在内的一些肿瘤有关^[14]。这种细菌可以编码胸苷磷酸化酶,有效限制 5-氟-2'-脱氧尿苷和 5-三氟胸苷等嘧啶核苷类似物的细胞抑制作用。但是,对于卡培他滨代谢物 5-氟-5'-脱氧尿苷则表现出相反的作用,猪鼻支原体感染存在时能促进其疗效^[15]。对于吉西他滨来说,支原体嘧啶核苷磷酸化酶和胞苷脱氨酶则会抑制其疗效^[16]。由于同种菌株产生的同种酶靶向作用于不同位点时可能发挥出完全相反的效应,这也是基于微生物调控的个体化治疗决策所面临的挑战之一。

García-González 等^[17]以秀丽隐杆线虫为研究模型,通过对比饲喂不同菌群后,线虫模型对 5-氟尿嘧啶 (5-FU), 5-氟-2-O-脱氧尿苷 (FUDR) 及喜树碱 (CPT) 3 种化疗药物的反应,以探索菌群对化疗药物敏感性的影响及其机制。他们利用基因筛选区分出可以增加或降低药物疗效的细菌基因突变,发现细菌通过多种复杂机制调节秀丽隐杆线虫对化疗药物的反应。无论饲喂活菌还是死菌 (菌粉),线虫对 CPT 的反应没有观察到明显改变,提示细菌对喜树碱的疗效调控可能通过不涉及细菌代谢的被动途径来实现。而线虫对 5-FU 和 FUDR 的反应则受到活菌代谢调节,遗传筛选结果显示两种抗嘧啶类药物主要通过细菌 RNA 代谢而不是 DNA 代谢而起作用。这项研究为确定细菌在调控宿主对化疗药物反应中的作用描绘了蓝图。

1.3 减少多样性,改变微环境

化疗可以通过影响胆汁排泄、改变次级代谢产物、相关抗生素的使用以及饮食调整等途径引发肠道微生物多样性的变化,从而可能导致病原体成

为优势菌群, 引起腹泻、结肠炎等不良反应。

Fijlstra 研究^[18]分析了注射甲氨蝶呤后的大鼠模型肠道菌群分布情况发现, 发生肠道黏膜炎的大鼠表现出整体肠道微生物群丰度的明显减少(对照组为试验组的 705 倍), 其中, 厌氧菌和链球菌的绝对数量及所占比例均较对照组减少, 而拟杆菌的相对比例有所增加。大鼠肠道微生物菌群组成的变化与甲氨蝶呤导致的腹泻的发生以及绒毛长度的缩短相关。同样, 化疗也会引起患者肠道菌群多样性的下降, 变形菌门丰度增加。目前也有研究探索化疗对肠道菌群功能的影响。Montassier 研究^[18]纳入了 28 例接受造血干细胞移植前清髓化疗的非霍奇金淋巴瘤患者, 所有患者均出现胃肠黏膜炎相关症状, 其肠道微生物菌落结构发生明显改变, 菌群多样性明显下降。厚壁菌和放线菌丰度下降, 而变形菌门丰度增加。在化疗后肠杆菌科丰度增加, 这与在活动性结肠炎模型中观察到的变化相似^[19]。

2 肠道微生物与免疫治疗的关系

以抗细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4) 单抗和程序性死亡受体 1 (programmed cell death protein 1, PD-1) / 程序性死亡配体 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 单抗为代表的免疫检查点抑制剂为晚期黑色素瘤和非小细胞肺癌等多种实体瘤患者带来了长期的生存获益。肠道微生物会对系统免疫功能造成影响, 既往研究提示免疫治疗的疗效及不良反应也与菌群分布有关^[20-21]。

2.1 PD-1/PD-L1 抑制剂与肠道微生物的关系

免疫治疗的疗效与肿瘤微环境中的 T 细胞反应情况密切相关。Sivan 团队^[22]最早在两种定植有不同肠道微生物的黑素瘤小鼠模型中探索了肠道菌群针对肿瘤产生的自发免疫反应及其对 PD-1/PD-L1 抑制剂疗效的影响。在 Taconic Farms (TAC) 小鼠模型中肿瘤生长较 Jackson Laboratory (JAX) 小鼠更快, JAX 小鼠体内肿瘤特异性 T 细胞应答反应更强。而植入肿瘤前将两种小鼠同笼饲养, 则其肿瘤生长差异及免疫反应差异消失, 将 JAX 小鼠的粪便悬浮液灌饲 TAC 小鼠可以使 TAC 小鼠出现与 JAX 小鼠类似的免疫反应, 继而抑制肿瘤生长。通过对小鼠粪便菌群进行 16sRNA 测序发现双歧杆菌与抑瘤效果相关, 小鼠口服双歧杆菌获得的抑瘤效果与

应用 PD-L1 抗体类似, 二者同时应用几乎可以达到抑制肿瘤生长的效果。转录组测序分析提示肠道中共生的双歧杆菌通过调控肿瘤微环境中树突状细胞的活化, 从而增强肿瘤特异性 CD₈⁺ T 细胞功能。这项研究提示通过调控肠道微生物的分布可以影响肿瘤免疫治疗的疗效。

除了在动物模型上探索菌群分布的差异对免疫治疗疗效的影响, 也有研究分析了接受 PD-1 抑制剂治疗后患者的菌群成分与疗效的关系。Routy 等^[23]分析了 249 名接受 PD-1 抑制剂治疗的肺癌、肾癌或尿路上皮癌等上皮性肿瘤患者, 其中 69 名在进行免疫治疗前的 2 月内或免疫治疗后 1 个月内曾口服 β -内酰胺酶抑制剂、喹诺酮类或大环内酯类抗生素抗感染治疗; 口服抗生素组的中位无进展生存期及总生存期均较未接受过抗生素治疗组明显缩短, 抗生素治疗组的中位生存期为 11.5 个月, 远远低于非抗生素治疗组的 20.6 个月。对患者体内肠道菌群进行分析发现, *akkermansia muciniphila* 的相对丰度与对免疫检查点抑制剂 (ICI) 的响应显著相关。将对免疫治疗有效的患者的粪菌移植给无菌小鼠, 可以改善 PD-1 抑制剂对小鼠肿瘤的效果, 而将免疫治疗无效的患者粪便移植给无菌小鼠则不能改变对 PD-1 抑制剂耐药的情况。此外, 针对移植了对免疫治疗无效的患者粪菌的无菌小鼠, 在饲喂 Akk 菌后, 也能改善 PD-1 单抗抑制小鼠肿瘤生长的效果。Gopa-lakrishnan^[24]分析了 112 名接受 PD-1 抑制剂治疗的黑色素瘤患者的口腔和肠道菌群, 发现初始治疗 6 个月后缓解组 (疗效评价为完全缓解、部分缓解及稳定者) 与非缓解组的肠道菌群分布显著不同。对其中 43 名患者分析发现, 缓解组患者的瘤胃菌科细菌的 α 多样性和相对丰度显著较高。缓解组患者的全身和抗肿瘤免疫均较非缓解组增强, 继而影响 T 细胞的抗肿瘤作用。同时将粪菌移植到无菌小鼠后, 小鼠的肿瘤生长明显受到抑制, 其抗肿瘤免疫增强。这两项研究表明无论对于接受 PD-1 抑制剂治疗的患者还是小鼠模型, 肠道菌群的成分不同均会影响免疫治疗的疗效。

为了评估免疫治疗前患者的肠道共生菌群组成能否作为免疫治疗疗效的预测因子, Matson 团队^[25]收集了 42 例转移性黑色素瘤患者疗前的粪便标本, 综合分析 16S rRNA 测序、宏基因组测序和针对特定菌群的定量聚合酶链反应结果, 发现肠道菌群分

布情况与疗效有明显相关性。治疗有效的患者肠道菌群分布更加丰富, 包含长双歧杆菌, 产气柯林斯菌和粪肠球菌等。将有效患者的粪便移植给无菌小鼠可以控制肿瘤生长速度, 增强 T 细胞反应, 提高 PD-L1 抑制剂治疗的疗效。除了肠道菌群, 肿瘤本身以及宿主因素也是影响抗肿瘤免疫反应以及免疫治疗疗效的关键因子, 例如, 肿瘤 Wnt/ β -catenin 信号通路的激活^[26] 以及 PTEN 基因缺失或突变^[27] 等因素可能影响 T 细胞在肿瘤微环境中浸润, 导致对免疫检查点抑制剂耐药; 免疫调节基因的种系多态性也有可能影响自发性抗肿瘤 T 细胞的应答反应^[28]。将肠道微生物组成与肿瘤基因组学及种系遗传学信息整合建立的多参数模型, 可以最大程度预测免疫治疗可能的获益人群。

2.2 CTLA-4 抑制剂与肠道微生物的关系

CTLA-4 抑制剂的疗效以及不良反应均与肠道菌群的种类有关, Vétizou 等^[29] 发现在经过多种抗生素处理的小鼠体内, CTLA-4 抑制剂的抗肿瘤效应被明显抑制; 但通过填喂脆弱拟杆菌、用脆弱拟杆菌的多糖免疫或移植脆弱拟杆菌特异性 T 细胞, 均可使 CTLA-4 抑制剂的抗肿瘤效应恢复。在不良反应方面, 约 1/3 黑色素瘤患者接受 ipilimumab 治疗后会出现由黏膜免疫失调导致的 CTLA-4 抑制剂相关性结肠炎^[30-31]。Dubin 等^[32] 分析了 34 例 CTLA-4 抑制剂治疗的转移性黑色素瘤患者发生结肠炎前后的肠道菌群成分发现, 未发生免疫检查点抑制剂相关结肠炎的患者, 肠道菌群中拟杆菌门的成分增多。参与多胺转运以及 B 族维生素合成的菌群缺乏与结肠炎的风险增加有关。肠道菌群检测模型可以作为判断 CTLA-4 抑制剂导致结肠炎的高危预测标志物, 同时这些预测结肠炎的标志物也可以帮助识别出易发生免疫相关炎症反应的个体。

3 肠道微生物与靶向治疗的关系

腹泻是血管内皮生长因子-酪氨酸激酶抑制剂 (VEGF-TKI) 的常见不良反应之一, 接受 VEGF-TKI 的转移性肾细胞癌 (mRCC) 患者中约 1/2 会出现腹泻, 3 ~ 4 度腹泻的发生率约为 10%^[33-34]。但目前 VEGF-TKI 类药物引起腹泻的原因尚不明确。Pal 等^[35] 评估了 VEGF-TKI 相关性腹泻和肠道微生物群之间的关系。应用 16S rRNA 测序对 20 例接受 VEGF-TKI 的 mRCC 患者的粪便细菌分布情况进行

分析发现, 与未发生腹泻组相比, 腹泻患者的肠道菌群组分中含有更高水平的拟杆菌分布, 普雷沃氏菌分布较少。此外, 接受 mRCC 的 VEGF-TKI 患者肠道中双歧杆菌属相对丰度较既往报道的健康人偏低。研究提示肠道微生物菌群分布的变化可能与 VEGF-TKI 相关性腹泻有关, 但仍需通过动态反映腹泻前后肠道微生物变化情况的大样本研究进行验证。

4 肠道微生物的应用价值

4.1 微生物菌群作为个体化标志物

探索个体化生物标志物以帮助临床医生识别与化疗的不良结局相关的机体生态失衡状态, 确定适合修饰的微生物靶标, 是肠道微生物研究的目标之一^[5]。然而探索肠道菌群作为生物标志物的研究面临很多挑战, 因为其不仅受到宿主之间个体差异的影响, 也随着肿瘤分期和类型不同而变化。目前已有将肠道微生物作为不良反应预测因子的探索, Montassier 团队^[36] 发现肠道微生物多样性与预防化疗相关血行感染有关, 并基于非霍奇金淋巴瘤患者进行自体造血干细胞移植前的肠道微生物多样性构建了预测血行感染风险的模型, 该模型可用于在大剂量化疗前对并发症的风险进行预测分层, 敏感度和特异度可达 90%。

4.2 通过改变菌群分布优化抗肿瘤治疗的探索

目前已有的调控肠道微生物的初步探索大多未涉及到提高化疗的疗效, 主要集中在减小化疗相关的不良反应方面。

4.2.1 膳食干预 既往很多研究探索了通过调控膳食与微生物菌群的相互作用对炎症性肠病、肥胖和肿瘤等疾病发病的影响^[37]。微生物也被证明可以通过参与某些保健品以及食品的代谢进而发挥调节化疗疗效及不良反应的作用^[38]。体外试验证明人参提取物可以增强氟尿嘧啶对结肠直肠癌细胞系的杀伤作用, 这也预示着肠道微生物可以作为通过营养成分代谢调控化疗疗效的靶点^[39]。从 *omastrophes bartramii* 鱿鱼产生的墨水中提取的多糖能够改变注射环磷酰胺的小鼠模型的肠道菌群分布, 导致双歧杆菌的富集和拟杆菌的减少, 进一步提示在肿瘤治疗期间菌群的营养调节可以防止化疗相关不良反应的影响^[40]。

4.2.2 益生菌、益生元和合生元 目前已有临床

前及临床研究显示益生菌、益生元和合生元(联合益生菌和益生元协同作用的制剂)能够预防化疗相关的黏膜炎,且很少导致败血症^[41]。在一项纳入了150例接受氟尿嘧啶为基础的术后辅助化疗结直肠癌患者的Ⅲ期随机对照研究中^[42],口服鼠李糖乳杆菌 GG 胶囊明显减少了严重腹泻和胃肠道反应的发生率。但是也有一些研究并未观察到临床获益,Mego 研究^[43]显示在14名接受诱导或巩固化疗的白血病患者中,粪肠球菌 M-74 与硒的组合没能预防中性粒细胞下降性发热的发生。

4.2.3 目标菌操控及合成工程 目标菌可以作为基因治疗的载体在靶器官内传递药物或前体药物。Din 等^[44]在如何应用细菌合成工程来提高化疗疗效方面做了很好的探索,他们基于大肠杆菌的群体感应反馈设计了一个同步裂解环路,当细菌密度达阈值时则会裂解并释放遗传编码产物,而在裂解后存活下来的少量细菌将继续繁殖产生足够数量的菌群,从而实现脉冲式的药物传递周期。他们在结肠癌肝转移的小鼠移植瘤模型中初步探索了其抑瘤作用,同时给予口服裂解菌株联合氟尿嘧啶化疗后肿瘤活性较单用化疗时明显下降,小鼠模型的生存时间延长了50%。这项研究为合成工程用于优化肿瘤标准治疗方法提供了新的思路。

5 小结与展望

越来越多的证据显示肠道菌群可以通过参与局部和全身代谢功能、炎症反应及适应性免疫反应等生理过程影响肿瘤的发生、发展过程以及抗肿瘤治疗的疗效和不良反应^[2,4,45],但是目前大多数关于肠道微生物调控肿瘤治疗的研究限于体外实验以及小鼠模型环境下,如何将动物实验结果转化到临床实践中仍然面临挑战^[3]。肠道微生物群的可恢复性和稳定性及其对宿主生理、病理和环境变化的反应,使其可以作为一种具有诊断预测价值的生物标志物,并可能成为个体化精准治疗的靶点。

【参考文献】

- Sender R, Fuchs S, Milo R. Are we really vastly outnumbered? revisiting the ratio of bacterial to host cells in humans [J]. *Cell*, 2016(164): 337-340.
- Gilbert J A, Blaser M J, Caporaso J G, et al. Current understanding of the human microbiome [J]. *Nat Me*, 2018(24): 392-400.
- Roy S, Trinchieri G. Microbiota: a key orchestrator of cancer therapy [J]. *Nat Rev Cancer*, 2017(17): 271-285.
- Zitvogel L, Daillere R, Roberti M P, et al. Anticancer effects of the microbiome and its products [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2017(15): 465-478.
- Alexander J L, Wilson I D, Teare J, et al. Gut microbiota modulation of chemotherapy efficacy and toxicity [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017(14): 356-365.
- Samet A, Sledzinska A, Krawczyk B, et al. Leukemia and risk of recurrent *Escherichia coli* bacteremia: genotyping implicates *E. coli* translocation from the colon to the bloodstream [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2013(32): 1393-1400.
- Viaud S, Flament C, Zoubir M, et al. Cyclophosphamide induces differentiation of Th17 cells in cancer patients [J]. *Cancer Res*, 2011(71): 661-665.
- Viaud S, Saccheri F, Mignot G, et al. The intestinal microbiota modulates the anticancer immune effects of cyclophosphamide [J]. *Science*, 2013(342): 971-976.
- Daillere R, Vetizou M, Waldschmitt N, et al. *Enterococcus hirae* and *Barnesiella intestinihominis* Facilitate Cyclophosphamide-Induced Therapeutic Immunomodulatory Effects [J]. *Immunity*, 2016(45): 931-943.
- Ignatiadis M, Riethdorf S, Bidard F C, et al. International study on inter-reader variability for circulating tumor cells in breast cancer [J]. *Breast Cancer Res*, 2014(16): R43.
- Sparreboom A, de Jonge M J, de Bruijn P, et al. Irinotecan (CPT-11) metabolism and disposition in cancer patients [J]. *Clin Cancer Res*, 1998(4): 2747-2754.
- Lin X B, Dieleman L A, Ketabi A, et al. Irinotecan (CPT-11) chemotherapy alters intestinal microbiota in tumour bearing rats [J]. *PLoS One*, 2012(7): e39764.
- Wallace B D, Wang H, Lane K T, et al. Alleviating cancer drug toxicity by inhibiting a bacterial enzyme [J]. *Science*, 2010(330): 831-835.
- Huang S, Li J Y, Wu J, et al. Mycoplasma infections and different human carcinomas [J]. *World J Gastroenterol*, 2001(7): 266-269.
- Bronckaers A, Balzarini J, Liekens S. The cytostatic activity of pyrimidine nucleosides is strongly modulated by Mycoplasma hyorhinis infection: Implications for cancer therapy [J]. *Biochem Pharmacol*, 2008(76): 188-197.
- Vande Voorde J, Sabuncuoglu S, Noppen S, et al. Nucleoside-catabolizing enzymes in mycoplasma-infected tumor cell cultures compromise the cytostatic activity of the anticancer drug gemcitabine [J]. *J Biol Chem*, 2014(289): 13054-13065.
- Garcia-Gonzalez A P, Ritter A D, Shrestha S, et al. Bacterial Metabolism Affects the *C. elegans* Response to Cancer Chemotherapeutics [J]. *Cell*, 2017(169): 431-441.
- Fijlstra M, Ferdous M, Koning A M, et al. Substantial decreases in the number and diversity of microbiota during chemotherapy-induced gastrointestinal mucositis in a rat model [J]. *Support Care*

- Cancer, 2015(23): 1513-1522.
- [19] Rooks M G, Veiga P, Wardwell-Scott L H, et al. Gut microbiome composition and function in experimental colitis during active disease and treatment-induced remission[J]. ISME J, 2014(8): 1403-1417.
- [20] Zitvogel L, Ma Y, Raoult D, et al. The microbiome in cancer immunotherapy: Diagnostic tools and therapeutic strategies[J]. Science, 2018(359): 1366-1370.
- [21] York A. Microbiome: Gut microbiota sways response to cancer immunotherapy[J]. Nat Rev Microbiol, 2018(16): 121.
- [22] Sivan A, Corrales L, Hubert N, et al. Commensal Bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy[J]. Science, 2015(350): 1084-1089.
- [23] Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors[J]. Science, 2018(359): 91-97.
- [24] Gopalakrishnan V, Spencer C N, Nezi L, et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients[J]. Science, 2018(359): 97-103.
- [25] Matson V, Fessler J, Bao R, et al. The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients[J]. Science, 2018(359): 104-108.
- [26] Spranger S, Bao R, Gajewski T F. Melanoma-intrinsic beta-catenin signalling prevents anti-tumour immunity[J]. Nature, 2015(523): 231-235.
- [27] Peng W, Chen JQ, Liu C, et al. Loss of PTEN promotes resistance to T cell-mediated immunotherapy[J]. Cancer Discov, 2016(6): 202-216.
- [28] Ugurel S, Schrama D, Keller G, et al. Impact of the CCR5 gene polymorphism on the survival of metastatic melanoma patients receiving immunotherapy[J]. Cancer Immunol Immunother, 2008(57): 685-691.
- [29] Vetzou M, Pitt J M, Daillere R, et al. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota[J]. Science, 2015(350): 1079-1084.
- [30] Weber J S, Dummer R, de Pril V, et al. Patterns of onset and resolution of immune-related adverse events of special interest with ipilimumab: detailed safety analysis from a phase 3 trial in patients with advanced melanoma[J]. Cancer, 2013(119): 1675-1682.
- [31] Berman D, Parker S M, Siegel J, et al. Blockade of cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 by ipilimumab results in dysregulation of gastrointestinal immunity in patients with advanced melanoma[J]. Cancer Immun, 2010(10): 11.
- [32] Dubin K, Callahan M K, Ren B, et al. Intestinal microbiome analyses identify melanoma patients at risk for checkpoint-blockade-induced colitis[J]. Nat Commun, 2016(7): 10391.
- [33] Sternberg C N, Davis I D, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial[J]. J Clin Oncol, 2010(28): 1061-1068.
- [34] Motzer R J, Hutson T E, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma[J]. N Engl J Med, 2007(356): 115-124.
- [35] Pal S K, Li S M, Wu X, et al. Stool Bacteriomic Profiling in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma Receiving Vascular Endothelial Growth Factor-Tyrosine Kinase Inhibitors[J]. Clin Cancer Res, 2015(21): 5286-5293.
- [36] Montassier E, Al-Ghalith G A, Ward T, et al. Pretreatment gut microbiome predicts chemotherapy-related bloodstream infection[J]. Genome Med, 2016(8): 49.
- [37] Nicholson J K, Holmes E, Kinross J, et al. Host-gut microbiota metabolic interactions[J]. Science, 2012(336): 1262-1267.
- [38] Yun T K. Panax ginseng—a non organ specific cancer preventive? [J]. Lancet Oncol, 2001(2): 49-55.
- [39] Wang C Z, Zhang Z, Wan J Y, et al. Protopanaxadiol, an active ginseng metabolite, significantly enhances the effects of fluorouracil on colon cancer[J]. Nutrients, 2015(7): 799-814.
- [40] Tang Q, Zuo T, Lu S, et al. Dietary squid ink polysaccharides ameliorated the intestinal microflora dysfunction in mice undergoing chemotherapy[J]. Food Funct, 2014(5): 2529-2535.
- [41] Redman M G, Ward E J, Phillips R S. The efficacy and safety of probiotics in people with cancer: a systematic review[J]. Ann Oncol, 2014(25): 1919-1929.
- [42] Osterlund P, Ruotsalainen T, Korpela R, et al. Lactobacillus supplementation for diarrhoea related to chemotherapy of colorectal cancer: a randomised study[J]. Br J Cancer, 2007(97): 1028-1034.
- [43] Mego M, Konecova R, Mikuskova E, et al. Prevention of febrile neutropenia in cancer patients by probiotic strain Enterococcus faecium M-74. Phase II study[J]. Support Care Cancer, 2006(14): 285-290.
- [44] Din M O, Danino T, Prindle A, et al. Synchronized cycles of bacterial lysis for in vivo delivery[J]. Nature, 2016(536): 81-85.
- [45] Maier L, Pruteanu M, Kuhn M, et al. Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria[J]. Nature, 2018(555): 623-628.