

# 肠道菌群在结直肠癌进展中的研究<sup>\*</sup>

姜志怡<sup>1,2</sup> 孙佳春<sup>1</sup> 赵琪<sup>1,2</sup> 王海瑞<sup>3</sup> 王甄<sup>4</sup> 常保萍<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>河南科技大学第一附属医院肿瘤科,河南洛阳 471003

<sup>2</sup>河南科技大学临床医学院,河南洛阳 471003

<sup>3</sup>河南科技大学第二附属医院呼吸内科,河南洛阳 471000

<sup>4</sup>洛阳市第三人民医院肿瘤科,河南洛阳 471000

**关键词** 结直肠癌; 肠道菌群; 机制; 治疗策略

**中图分类号** R735.3<sup>\*</sup>5;R735.3<sup>\*</sup>7

**文献标识码** A

**DOI** 10.11768/nkjwzzzz20230116

越来越多的研究表明,肠道菌群可以影响结直肠癌(colorectal cancer,CRC)的发生与发展。在正常情况下,肠道菌群可以作为肠道中其他病原体或感染的屏障,并通过影响宿主的免疫系统来调节炎症。肠道菌群与肿瘤相关的肠道炎症有关,还可以调节宿主对抗肿瘤药物的反应。本文讨论肠道菌群的作用,及其在抗癌治疗中的协同作用。

## 背景

CRC 在所有癌症中发病率居第三,死亡率居第二。2020 年全球约有 190 万例新发 CRC 病例和 93.5 万例死亡病例,分别占总癌症新发病例和总死亡病例的 10.0% 和 9.4%<sup>[1]</sup>。CRC 的发病机制复杂,是多种因素协同作用的结果,遗传和环境因素起着重要的作用。饮食和生活方式可能是 CRC 发展的主要决定因素。饮食习惯和生活方式的不同会导致肠道菌群的差异<sup>[2]</sup>。

肠道菌群是分布在胃肠道腔隙和黏膜表面的微生物群落。包括细菌、病毒、真菌、古生菌和原生生物等。人类微生物组计划(human microbiome project,HMPs)显示,人类肠道中含有超过 100 万亿个微生物,数量约为人类细胞的 10 倍,表达超过 330 万个细菌基因,约为人类基因组的 150 倍。这些菌群被认为是一个“被遗忘的器官”,在维持人类健康和参与各种致病性疾病方面发挥着重要作用<sup>[3]</sup>。肠道菌群的失衡,可以促进慢性炎症和致癌代谢物的产生,从而形成肿瘤。肠道菌群也参与 CRC 的抗肿瘤应答<sup>[4]</sup>。因此,对肠道菌群的进一步研究可能为提高现有化疗药物的疗效、降低其毒性、提高免疫治疗的敏感性提供一种有前景的方法。

## 结肠癌相关的肠道菌群及其致病机制

Yu 等<sup>[5]</sup>使用高通量微生物组测序的方法,研究 CRC 患者和健康人之间肠道菌群的差异后发现,CRC 患者肠道菌群的多样性和丰富性降低,存在明显的菌群失调。肠道菌群失衡后,双歧杆菌、乳酸杆菌、类杆菌及丁酸盐产生菌等肠道益生菌显著减少;而致病菌如肠球菌属、大肠杆菌/志贺氏菌属、克雷伯菌属、链球菌属和消化链球菌属等明显增多。肠道菌群失调和肠道通透性增加均可导致结肠炎症,并可能促进 CRC 的发生发展<sup>[6]</sup>。

**牛链球菌** 据报道,牛链球菌(*S. bovis*,SB)是 CRC 的危险因素之一。SB 是一种革兰氏阳性细菌和低级机会致病菌,可导致人类系统性感染(心内膜炎或菌血症)。SB 心内膜炎和或菌血症是可能存在于 CRC 的早期线索<sup>[7]</sup>。Meta 分析显示,感染 SB I 型的患者患 CRC 的风险较 SB II 型显著增加<sup>[8]</sup>。尽管大多数研究发现 SB 感染与 CRC 密切相关,但两者的因果关系或两者兼而有之,目前仍不明确。

**具核梭杆菌** 具核梭杆菌(*F. nucleatum*,Fn)是革兰氏阴性厌氧菌,可引起机会性感染。Fn 在人类 CRC 组织和粪便中普遍存在,是 CRC 患者体内最丰富的致炎细菌之一。它可以侵入上皮细胞,破坏信号传导,促进恶性转化。肿瘤微环境中 Fn 含量显著增加与癌细胞增殖、转移、预后差和化疗耐药有关。Fn 主要通过影响细胞-细胞粘附、重塑细胞外微环境、调节癌基因表达和激活促转移信号通路进而促进结直肠癌的增殖和转移。此外,研究证明,Fn 以特定的 microRNA 为靶点,激活自噬途径,从而改变对化疗反应。因此,Fn 可作为一种潜在的非侵入性

<sup>\*</sup>基金项目:国家自然科学基金资助项目(No:81872500)

<sup>\*</sup>通信作者:常保萍,E-mail:cbply2908@126.com,河南省洛阳市涧西区天津路街道河南科技大学第一附属医院

生物标志物用于 CRC 筛查及判断预后<sup>[9]</sup>。

**粪肠球菌** 粪肠球菌 (*E. faecalis*) 是人类胃肠道的第一个定植者,与健康人比较,CRC 患者粪肠球菌的丰度显著增加。粪肠球菌产生细胞超氧化物诱导肠道上皮细胞 DNA 损伤。此外,体外和体内研究表明,粪肠球菌可以产生羟基自由基,可导致 DNA 断裂、点突变和蛋白质 - DNA 交联,从而导致染色体不稳定和 CRC 风险<sup>[10]</sup>。

**脆弱类杆菌** 厌氧菌脆弱类杆菌 (*bacteroides fragilis*, BF) 是一种肠道共生菌,有 2 种分子亚型,非产毒素 (NT) BF 和产肠毒素 (ET) BF。ETBF 定植与炎症性肠病发作和 CRC 有关,其致病性主要是 BF 毒素 (BF toxin, BFT)<sup>[11]</sup>。Boleij 等<sup>[12]</sup>揭示了在结肠镜活检中更频繁地检测到 BTF 基因 (>75%),特别是在没有抗生素预处理的患者中,并且在癌症患者中的患病率显著高于对照组。BFT 与特定的结肠上皮受体结合,触发一系列结肠上皮细胞的信号转导,诱导 E-cadherin 裂解,激活 Wnt 和 NF- $\kappa$ B 信号通路,促进细胞增殖,促进炎症介质的释放和诱导 DNA 损伤<sup>[13]</sup>。

**幽门螺杆菌** 幽门螺杆菌 (*H. pylori*, Hp) 与胃癌密切相关,但其在 CRC 发生中的作用仍然存在争议。Wang 等<sup>[14]</sup>研究证明,Hp 感染率的增加与结肠息肉发病率、息肉数量及恶性肿瘤的增加呈正相关,这表明 Hp 感染可能是结肠直肠息肉和肿瘤的危险因素。与未感染 Hp 的患者比较,感染 Hp 患者患结肠直肠息肉的可能性高 2.19 倍,患 CRC 的可能性高 3.05 倍。Hp 感染可导致大量腺体萎缩和胃酸分泌减少。胃酸过少可能会对肠道菌群产生不利影响,导致细菌过度生长、结肠疾病和 CRC。

**厌氧消化链球菌** 厌氧消化链球菌 (*P. anaerobius*) 是一种选择性富集于 CRC 患者粪便和黏膜微生物群中的厌氧细菌。在肠道内诱导促炎性免疫微环境,促进肿瘤形成。有研究证明其通过 PCWBR2-integrin $\alpha$ 2/ $\beta$ 1-PI3K-Akt-NF- $\kappa$ B 信号轴驱动 CRC<sup>[15]</sup>。

**硫酸盐还原菌** 硫酸盐还原菌 (sulfate-reducing bacteria, SRB) 是正常肠道菌群的一部分,可以通过产生硫化氢和醋酸盐来影响肠道环境。硫化氢是由 SRB 代谢食物中的硫酸盐和其他含硫化合物 (包括牛磺酸) 产生的。研究表明,CRC 患者粪便中 SRB 的数量及硫化氢的水平高于健康个体<sup>[16]</sup>。SRB 产生的硫化氢可通过抑制丁酸氧化和破坏肠道屏障来促进 CRC 的进展,并通过活性氧诱导 DNA 损伤<sup>[17]</sup>。除了能够抑制丁酸氧化和促进体外细胞增

殖之外,硫化氢还由于其在生理浓度下促进炎症和遗传毒性的能力而促进 CRC<sup>[18]</sup>。

**大肠杆菌** 大肠杆菌 (*Escherichia coli*, *E. coli*) 是正常肠道菌群中最常见的需氧革兰氏阴性菌,对促进肠道菌群稳定和维持正常肠道内环境稳定至关重要。产大肠杆菌素的大肠杆菌 (CoPEC) 在 CRC 患者的结肠黏膜中普遍存在,并且在 CRC 易感小鼠模型中促进 CRC 发生。大肠杆菌素是一种基因毒性分子,主要由 *E. coli* 产生。有研究指出,大肠杆菌素可引起 DNA 双链断裂,以及通过活性氧产生和细胞周期停滞导致染色体不稳定性,表明大肠杆菌素在 CRC 发展中的潜在作用<sup>[19]</sup>。研究报道,在 III 或 IV 期 CRC 患者中,CoPEC 对肠黏膜的定植比 I 期 CRC 更为普遍,这表明其可能与癌症侵袭性有关<sup>[20]</sup>。

## 肠道菌群对 CRC 治疗的影响

目前 CRC 的治疗方法包括内镜和手术局部切除、化疗、放疗、靶向治疗和免疫疗法<sup>[21]</sup>。尽管这些治疗使晚期 CRC 患者的总生存率明显增加,但 CRC 长期生存率仍然很低,且预后不佳。众多研究表明,肠道菌群可能会影响抗肿瘤治疗策略的疗效,特别是化疗、放疗、免疫治疗。且肠道菌群可作为癌症治疗预测生物标志物。肠道菌群在 CRC 治疗中的调节作用包括减少化疗药物的不良反应、减少放疗损伤、增强患者对免疫治疗的敏感性。

**化疗** 细胞毒性化疗是晚期肿瘤患者最常用的治疗方法,目的是缩小肿瘤体积,抑制肿瘤生长,抑制肿瘤转移。目前 CRC 的化疗方案既有以氟嘧啶 (5-FU) 为主的单药方案,也有以奥沙利铂 (OX)、伊立替康 (IRI) 和卡培他滨 (CAP 或 XELODA 或 XEL) 为主的多药方案。

肠道菌群与化学疗法 (5-氟尿嘧啶、环磷酰胺、伊立替康、奥沙利铂、吉西他滨、甲氨蝶呤) 的药理作用密切相关<sup>[22]</sup>。化疗药物的应用会造成肠道菌群失衡,双歧杆菌、乳酸杆菌、类杆菌、丁酸产菌等肠道益生菌减少。致病菌如 Fn、ETBF、*E. coli*、艰难梭菌、肺炎克雷伯菌、脱硫菌增多。而肠道内的生态失衡可降低化疗疗效,加剧化疗毒性,并诱导耐药,促进 CRC 的发展。

化疗失败是 CRC 患者复发和预后不良的主要原因。大多数晚期 CRC 患者最初对联合化疗反应良好,最终因耐药而出现肿瘤复发。在化疗后复发患者的 CRC 组织中,Fn 含量丰富,且与患者的临床

病理特征相关。研究证明,Fn以特定的microRNA为靶点,诱导CRC肿瘤细胞自噬而产生耐药<sup>[23]</sup>。其次,Fn靶向TLR4和MYD88先天免疫信号和特定的microRNA,促进CRC细胞对5-氟尿嘧啶(5-FU)和奥沙利铂的耐药性<sup>[24]</sup>。在小鼠模型中,肠道菌群的破坏导致细胞因子产生减少和肿瘤坏死,导致皮下肿瘤对CpG寡脱氧核苷酸(CpG-ODN)免疫治疗和铂化疗的反应减弱<sup>[25]</sup>。Geller等<sup>[26]</sup>发现胰腺癌中可能存在调节肿瘤对吉西他滨敏感性的细菌。在结肠癌小鼠模型中,肿瘤内 $\gamma$ -变形杆菌可将吉西他滨转化为非活性形式,诱导吉西他滨耐药,而抗生素环丙沙星治疗可以预防这种耐药。

研究发现联合使用抗生素可以增强对抗肿瘤药物的反应,这表明可以在临床前和临床环境中通过调节肠道微生物组来改善治疗结果。

**放疗** 多项研究表明,接受放疗的患者肠道菌群会发生明显变化,且肠道菌群失调与肿瘤患者放射性并发症的发生有关。放疗后的肠道微生物组分析显示,共生细菌如双歧杆菌、粪杆菌和梭菌属减少,而类杆菌属和肠球菌属增加<sup>[27]</sup>。粪菌移植(fecal microbiota transplantation,FMT)可以改善肿瘤放疗后胃肠道功能和肠上皮的完整性,是一种减轻放疗诱导的胃肠道毒性并改善肿瘤患者放疗后预后的治疗方法<sup>[28]</sup>。

**免疫治疗** 肿瘤免疫疗法通过诱导患者的免疫反应发挥抗肿瘤作用,已成为一种有前景的癌症治疗方法。许多研究表明肠道菌群可能通过影响先天免疫和适应性免疫参与抗肿瘤免疫应答,并且通过调节宿主免疫系统进而调节免疫检查点抑制剂(immun checkpoint inhibitors,ICIs)的反应,还能在一定程度上降低免疫治疗相关的毒性<sup>[29]</sup>。

免疫检查点分子可将免疫抑制信号传递给免疫功能细胞来控制宿主免疫系统。ICIs主要通过靶向免疫检查点分子来减轻肿瘤中的免疫抑制作用。目前应用最广泛的ICIs是抗程序性死亡蛋白-1(PD-1)(Nivolumab和Pembrolizumab)、抗程序性死亡配体1(PD-L1)抗体(Atezolizumab、Avelumab和Durvalumab)和抗细胞毒性T淋巴细胞抗原-4(CTLA-4)(Ipilimumab)<sup>[30]</sup>。

有研究表明,在小鼠模型和肿瘤患者中,肠道菌群的组成可以影响PD-1/PD-L1免疫检查点抑制剂的抗肿瘤疗效<sup>[31]</sup>。PD-1位于T细胞表面,与肿瘤细胞表面的PD-L1结合,抑制PI3K/AKT/RAS/MEK/ERK信号通路,同时抑制T细胞活性<sup>[32]</sup>。此

外,PD-1/PD-L1通路还能抑制T淋巴细胞的增殖和IL-2等细胞因子的分泌,从而降低免疫细胞的功效,促进肿瘤免疫系统的逃逸<sup>[33]</sup>。研究表明,抗PD-1免疫治疗有应答的患者相比抗PD-1免疫治疗无应答的患者肠道菌群多样性增加,基因富集<sup>[34]</sup>。16SrRNA测序显示双歧杆菌与PD-L1的抗肿瘤作用密切相关,口服双歧杆菌通过增强树突状细胞(DC)的成熟和增加CD8+T细胞在肿瘤微环境(tumor microenvironment,TME)中的启动和积累,恢复PD-L1阻断的抗肿瘤疗效<sup>[35]</sup>。

研究表明,肠道菌群的丰度会影响CTLA-4抑制剂的功效,阻断CTLA-4亦可改变肠道菌群的组成。CTLA-4也是一种I型跨膜糖蛋白,可以与CD80/CD86的结合,减少T细胞接收到的共刺激信号,负向调节免疫应答。一项关于抗CTLA-4治疗的平行研究表明,抗生素抑制了ICIs的抗肿瘤作用,在无菌或抗生素治疗的黑色素瘤小鼠中补充脆弱类杆菌可以增强抗CTLA-4的治疗效果<sup>[36]</sup>。

Frankel等<sup>[37,38]</sup>通过宏基因组鸟枪测序和代谢组学等技术分析,发现不同的ICIs应答者肠道菌群组成不同。调节肠道菌群可以增强免疫治疗反应,减少并发症。目前,FMT是较为成熟、直接、有效的调节菌群的方法。FMT与ICIs联合应用在临床试验中也显示出良好的疗效。在PD-1难治性黑色素瘤患者中,FMT可以将肠道菌群组成转为有利于抗PD-1疗效的分类群,以诱导临床对抗PD-1的反应<sup>[30]</sup>。FMT联合PD-1阻断剂可以重新编程肿瘤微环境,以克服抗PD-1的原发性耐药性<sup>[39]</sup>。

抗生素的应用会改变肠道微生物群组成、降低肠道菌群多样性,对ICIs的治疗产生负面影响。近期有研究发现在ICIs治疗期间给予广谱抗生素应用可降低应答率、缩短无进展生存期(progression-free survival,PFS)。广谱抗生素会损害ICIs的疗效,但窄谱抗生素不会。窄谱抗生素可消除如Fn、E faecalis和E. coli等致病菌,可能会大大降低CRC发展的可能性,并且可以有效防止副作用的发生<sup>[40]</sup>。且早期给药对ICIs的影响较小<sup>[41]</sup>。因此,合理选择抗生素、控制抗生素使用时间,可以有效地避免肠道菌群的破坏,降低ICIs毒性,提高患者的生存质量。

对肠道菌群的研究表明,与健康人群相比,CRC患者存在明显的菌群失调。肠道菌群通过突变、代谢、免疫等途径影响肿瘤的发生和发展。CRC被认为比其他肿瘤更易受肠道菌群的影响。不同的肠道

菌群致病机制各不相同,某些特定的菌群可能作为肿瘤筛查及判断预后的生物标志物。

目前诸多研究指出,肠道菌群可以介导化疗、放疗和免疫治疗的功效和毒性。通过饮食、药物、FMT 等手段可以调节肠道菌群,从而提高肿瘤治疗的疗效。根据患者的遗传背景和肠道菌群差异可量身定制的个性化治疗有望降低 CRC 的风险,改善患者的预后。因此,针对微生物群的治疗干预将为癌症精准、个性化治疗提供新的思路。

然而,我们对肠道菌群的了解仍然有限,菌群分类难度较大,关于微生物组研究缺乏大量前瞻性队列设计。因此,难以确定单个微生物物种或群落在疾病的起始和发展中的作用,需要进一步研究发现目前可能尚未涉及的菌群,并阐明其潜在的致病机制。此外,不同地区人群肠道菌群差异较大,对肠道菌群调节的反应不尽相同,使用菌群制剂及粪菌移植等技术的安全性、有效性仍待进一步评估。因此,仍需要大量研究为临床开发新的肿瘤检测和治疗策略提供理论依据。

# 参 考 文 献

- 1 Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- 2 Murphy N, Moreno V, Hughes DJ, et al. Lifestyle and dietary environmental factors in colorectal cancer susceptibility [J]. Mol Aspects Med, 2019, 69(1): 2-9.
- 3 Afzaal M, Saeed F, Shah YA, et al. Human gut microbiota in health and disease; Unveiling the relationship [J]. Front Microbiol, 2022, 26, 13: 999001.
- 4 Wang Z, Li L, Wang S, et al. The role of the gut microbiota and probiotics associated with microbial metabolisms in cancer prevention and therapy [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 1025860.
- 5 Yu J, Feng Q, Wong SH, et al. Metagenomic analysis of faecal microbiome as a tool towards targeted non-invasive biomarkers for colorectal cancer [J]. Gut, 2017, 66(1): 70-78.
- 6 Buchta Rosean C, Feng TY, Azar FN, et al. Impact of the microbiome on cancer progression and response to anti-cancer therapies [J]. Adv Cancer Res, 2019, 143: 255-294.
- 7 Gupta A, Madani R, Mukhtar H, et al. Streptococcus bovis endocarditis, a silent sign for colonic tumour [J]. Colorectal Dis, 2010, 12(3): 164-171.
- 8 Boleij A, van Gelder MM, Swinkels DW, et al. Clinical Importance of Streptococcus gallolyticus infection among colorectal cancer patients; systematic review and meta-analysis [J]. Clin Infect Dis, 2011, 53(9): 870-878.
- 9 Wu Z, Ma Q, Guo Y, et al. The role of fusobacterium nucleatum in colorectal cancer cell proliferation and migration [J]. Cancers (Ba-

- sel), 2022, 14(21): 5350.
- 10 Henstra C, van Praagh J, Olinga P. The gastrointestinal microbiota in colorectal cancer cell migration and invasion [J]. Clin Exp Metastasis, 2021, 38(6): 495-510.
- 11 Zamani S, Taslimi R, Sarabi A, et al. Enterotoxigenic bacteroides fragilis: A possible etiological candidate for bacterially-induced colorectal precancerous and cancerous lesions [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2020, 17; 9: 449.
- 12 Boleij A, Hechenbleikner EM, Goodwin AC, et al. The Bacteroides fragilis toxin gene is prevalent in the colon mucosa of colorectal cancer patients [J]. Clin Infect Dis, 2015; 60: 208e215.
- 13 Sears CL, Geis AL, Housseau F. Bacteroides fragilis subverts mucosal biology: from symbiont to colon carcinogenesis [J]. J Clin Invest, 2014, 124(10): 4166-4172.
- 14 Wang M, Kong WJ, Zhang JZ, et al. Association of Helicobacter pylori infection with colorectal polyps and malignancy in China [J]. World J Gastrointest Oncol, 2020, 12(5): 582-591.
- 15 Long X, Wong CC, Tong L, et al. Peptostreptococcus anaerobius promotes colorectal carcinogenesis and modulates tumour immunity [J]. Nat Microbiol, 2019, 4(12): 2319-2330.
- 16 Yachida S, Mizutani S, Shiroma H, et al. Metagenomic and metabolomic analyses reveal distinct stage-specific phenotypes of the gut microbiota in colorectal cancer [J]. Nat Med, 2019, 25(6): 968-976.
- 17 Han S, Zhuang J, Wu Y, et al. Progress in research on colorectal cancer-related microorganisms and metabolites [J]. Cancer Manag Res, 2020, 21; 12: 8703-8720.
- 18 Fan X, Jin Y, Chen G, et al. Gut microbiota dysbiosis drives the development of colorectal cancer [J]. Digestion, 2021, 102(4): 508-515.
- 19 Veziant J, Vill  ger R, Barnich N, et al. Gut microbiota as potential biomarker and/or therapeutic target to improve the management of cancer: focus on colibactin-producing escherichia coli in colorectal cancer [J]. Cancers (Basel), 2021, 13(9): 2215.
- 20 Bonnet M, Buc E, Sauvanet P, et al. Colonization of the human gut by E. Coli and colorectal cancer risk [J]. Clin Cancer Res, 2014, twenty; 859-867.
- 21 Dariya B, Aliya S, Merchant N, et al. Colorectal cancer biology diagnosis and therapeutic approaches [J]. Crit Rev Oncog, 2020, 25(2): 71-94.
- 22 Chrysostomou D, Roberts LA, Marchesi JR, et al. Gut microbiota modulation of efficacy and toxicity of cancer chemotherapy and immunotherapy [J]. Gastroenterology, 2022, 27: S0016-5085(22)01196-9.
- 23 Yu T, Guo F, Yu Y, et al. Fusobacterium nucleatum promotes chemoresistance to colorectal cancer by modulating autophagy [J]. Cell, 2017, 170(3): 548-563. e16.
- 24 Yuan L, Zhang S, Li H, et al. The influence of gut microbiota dysbiosis to the efficacy of 5-Fluorouracil treatment on colorectal cancer [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 108(2): 184-193.
- 25 Li S, Li Q, Lu W. Intratumoral microbiome and gastrointestinal cancers [J]. Front Oncol, 2022, 9, 12: 1047015.
- 26 Geller LT, Barzily-Rokni M, Danino T, et al. Potential role of intratumor bacteria in mediating tumor resistance to the chemotherapeutic drug gemcitabine [J]. Science, 2017, 15; 357(6356): 1156-1160.

- 27 Kumagai T, Rahman F, Smith AM. The microbiome and radiation induced-bowel injury: evidence for potential mechanistic role in disease pathogenesis [J]. *Nutrients*, 2018, 10(10):1405.
- 28 Fujimoto K, Kimura Y, Allegretti JR, et al. Functional restoration of bacteriomes and viromes by fecal microbiota transplantation [J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(6):2089-2102. e12.
- 29 Hayase E, Jenq RR. Role of the intestinal microbiome and microbial-derived metabolites in immune checkpoint blockade immunotherapy of cancer [J]. *Genome Med*, 2021, 13(1):107.
- 30 Davar D, Zarour HM. Facts and hopes for gut microbiota interventions in cancer immunotherapy [J]. *Clin Cancer Res*, 2022 Oct 14; 28(20):4370-4384.
- 31 Yang L, Ning Q, Tang SS. Recent advances and next breakthrough in immunotherapy for cancer treatment [J]. *J Immunol Res*, 2022, 18, 2022:8052212.
- 32 Gaikwad S, Agrawal MY, Kaushik I, et al. Immune checkpoint proteins: Signaling mechanisms and molecular interactions in cancer immunotherapy [J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 86(Pt 3):137-150.
- 33 Killock D. Immunotherapy: gut bacteria modulate responses to PD-1 blockade [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(1):6-7.
- 34 Temraz S, Nassar F, Kreidieh F, et al. Hepatocellular carcinoma immunotherapy and the potential influence of gut microbiome [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(15):7800.
- 35 Davar D, Dzutsev AK, McCulloch JA, et al. Fecal microbiota transplantation overcomes resistance to anti-PD-1 therapy in melanoma patients [J]. *Science*, 2021, 371(6529):595-602.
- 36 Lu Y, Yuan X, Wang M, et al. Gut microbiota influence immunotherapy responses: mechanisms and therapeutic strategies [J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1):47.
- 37 Frankel AE, Coughlin LA, Kim J, et al. Metagenomic shotgun sequencing and unbiased metabolomic profiling identify specific human gut microbiota and metabolites associated with immune checkpoint therapy efficacy in melanoma patients [J]. *Neoplasia*, 2017, 19(10):848-855.
- 38 Patel P, Poudel A, Kafle S, et al. Influence of microbiome and antibiotics on the efficacy of immune checkpoint inhibitors [J]. *Cureus*, 2021, 13(8):e16829.
- 39 Zhang J, Wu K, Shi C, et al. Cancer immunotherapy: fecal microbiota transplantation brings light [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2022, 23(12):1777-1792.
- 40 Ahmed J, Kumar A, Parikh K, et al. Use of broad-spectrum antibiotics impacts outcome in patients treated with immune checkpoint inhibitors [J]. *Oncoimmunology*, 2018, 20;7(11):e1507670.
- 41 Ueda K, Yonekura S, Ogasawara N, et al. The impact of antibiotics on prognosis of metastatic renal cell carcinoma in Japanese patients treated with immune checkpoint inhibitors [J]. *Anticancer Res*, 2019, 39(11):6265-6271.

(2022-10-08 2023-01-20 修回)

(上接第 55 页)

- 34 Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(2):252-289.
- 35 Conrotto F, D'Ascenzo F, Bianco M, et al. Is oral anticoagulation effective in preventing transcatheter aortic valve implantation failure? A propensity matched analysis of the Italian Transcatheter balloon-Expandable valve Registry study [J]. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2020, 21(1):51-57.
- 36 Abdul-Jawad Altisent O, Durand E, Munoz-García AJ, et al. Warfarin and antiplatelet therapy versus warfarin alone for treating patients with atrial fibrillation undergoing transcatheter aortic valve replacement [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2016, 9(16):1706-1717.
- 37 Tsai CT, Liao JN, Chen SJ, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in AF patients  $\geq 85$  years [J]. *Eur J Clin Invest*, 2021, 51(6):e13488.
- 38 Alexander KP, Brouwer MA, Mulder H, et al. Outcomes of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and multi-morbidity: Insights from the ARISTOTLE trial [J]. *Am Heart J*, 2019, 208(1):123-131.
- 39 Seeger J, Gonska B, Rodewald C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation after transfemoral aortic valve replacement [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2017, 10(1):66-74.
- 40 Krishnaswamy A, Wazni O, Kapadia SR. Left atrial appendage occlusion for patients with transcatheter aortic valve replacement mitraClip percutaneous coronary intervention and ablation for atrial fibrillation: optimizing long-term patient outcomes [J]. *Card Electrophysiol Clin*, 2020, 12(1):117-124.
- 41 Windecker S, Tijssen J, Giustino G, et al. Trial design: rivaroxaban for the prevention of major cardiovascular events after transcatheter aortic valve replacement; rationale and design of the GALILEO study [J]. *Am Heart J*, 2017, 184(1):81-87.
- 42 Collet JP, Berti S, Cequier A, et al. Oral anti-Xa anticoagulation after trans-aortic valve implantation for aortic stenosis: the randomized ATLANTIS trial [J]. *Am Heart J*, 2018, 200(1):44-50.
- 43 Van Mieghem NM, Unverdorben M, Valgimigli M, et al. Edoxaban versus standard of care and their effects on clinical outcomes in patients having undergone transcatheter aortic valve implantation in atrial fibrillation-rationale and design of the ENVISAGE-TAVI AF trial [J]. *Am Heart J*, 2018, 205(1):63-69.
- 44 Park H, Kang DY, Ahn JM, et al. Rationale and design of the ADAPT-TAVR trial: a randomised comparison of edoxaban and dual antiplatelet therapy for prevention of leaflet thrombosis and cerebral embolisation after transcatheter aortic valve replacement [J]. *BMJ Open*, 2021, 5, 11(1):e042587.

(2021-03-19 收稿 2022-09-01 修回)