

DOI: 10.3724/cbls.2026124

CSTR: 32203.14.cbls.2026124

文章编号: 1004-0374(2026)09-1576-18



沈琳, 主任医师、教授、博士生导师, 北京学者。现任北京大学肿瘤医院消化肿瘤内科及I期临床试验病区主任、国家重点研发计划首席科学家、实体瘤细胞与基因治疗北京市重点实验室主任。长期从事消化道肿瘤精准治疗与转化研究及抗肿瘤新药临床研究, 建立消化道肿瘤精准免疫治疗新范式, 率先实现CLDN18.2 CAR-T在实体瘤中的突破。撰写64部国际国内诊疗规范, 获国家专利18项, 发表SCI论文300余篇, 入选科睿唯安全球高被引科学家、全球前2%顶尖科学家、北京市突出贡献专家等; 获中华医学科技奖一等奖、中国抗癌协会科技奖一等奖等多项奖项。

肠道菌群在消化道肿瘤免疫治疗中的系统调控与精准干预

张一繁[#], 薛冉[#], 沈琳^{*}

(北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所消化肿瘤内科, 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室, 北京 100142)

摘要: 免疫检查点抑制剂的临床应用已重塑消化道肿瘤的治疗格局, 但疗效异质性与耐药困境仍是制约其临床获益的核心瓶颈。肠道菌群作为人体最复杂的微生物生态系统, 已成为调控宿主免疫与抗肿瘤治疗响应的核心枢纽。本文系统综述了肠道菌群在消化道肿瘤免疫治疗中的调控机制、临床证据及应用前景, 重点阐述了菌群调控免疫治疗反应的分子机制、菌群相关生物标志物的临床价值、菌群调控化疗与放疗的免疫学启示, 以及精准微生物干预策略的研究进展, 以期为消化道肿瘤的精准治疗提供新思路。

关键词: 肠道菌群; 消化道肿瘤; 免疫检查点抑制剂; 免疫治疗; 粪菌移植; 免疫相关不良反应

中图分类号: Q938; R735 文献标识码: A

Systemic regulation and precision intervention of the gut microbiome in immunotherapy for gastrointestinal cancers

ZHANG Yi-Fan[#], XUE Ran[#], SHEN Lin^{*}

(Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education/Beijing), Department of Gastrointestinal Oncology, Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142, China)

Abstract: Gastrointestinal (GI) cancers impose an enormous global health burden, accounting for approximately one-quarter of all cancer diagnoses and one-third of cancer-related deaths worldwide. Although immune checkpoint inhibitors (ICIs) have reshaped the therapeutic landscape of GI malignancies, response heterogeneity, primary and acquired resistance—particularly in microsatellite-stable tumors—and immune-related adverse events (irAEs) remain formidable obstacles to durable clinical benefit. The purpose of this review is to synthesize current mechanistic insights, clinical evidence, and translational strategies

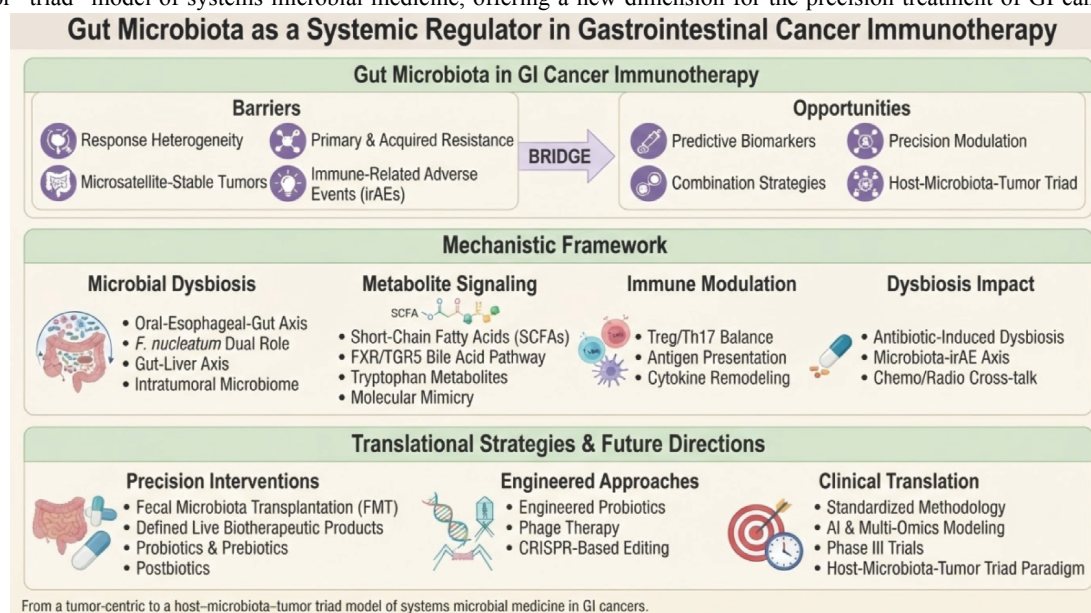
收稿日期: 2026-03-10; 修回日期: 2026-07-03

基金项目: 国家自然科学基金项目(92459302); 国家科技重大专项(2026ZD1804702); 北京大学肿瘤医院科学基金(BJCH2026GG03); 希思科-石药肿瘤研究基金(Y-SY2024QN-0110)

[#]共同第一作者

^{*}通信作者: E-mail: shenlin@bjmu.edu.cn

concerning the gut microbiota as a systemic regulator of, and precision intervention target within, GI cancer immunotherapy. We first delineate the tumor-type-specific patterns of microbial dysbiosis across esophageal squamous cell carcinoma, gastric, colorectal, hepatocellular, and pancreatic cancers, highlighting the oral-esophageal-gut axis, the transition beyond the *Helicobacter pylori*-centric paradigm, the molecular-subtype-dependent duality of *Fusobacterium nucleatum*, the gut-liver axis, and the immunomodulatory potential of the intratumoral microbiome. We then examine how gut microbial communities shape ICI efficacy, tracing the field's evolution from single-taxon association studies toward enterotype classification, multi-omics integration, and function-based biomarkers that offer superior cross-cohort generalizability. The molecular mechanisms are analyzed through a spatiotemporal lens, encompassing the concentration-dependent dual immunoregulation by short-chain fatty acids, FXR/TGR5-mediated bile acid remodeling, tryptophan and other metabolite signaling, and molecular mimicry between microbial and tumor antigens. We further address the deleterious impact of antibiotic-induced dysbiosis, the microbiota-irAE relationship and its predictive value, and the immunological lessons drawn from microbial modulation of chemotherapy and radiotherapy, whose regulatory networks intersect extensively with those governing immunotherapy. Finally, we survey the emerging spectrum of precision microbial interventions—fecal microbiota transplantation, defined live biotherapeutic products, probiotics, prebiotics, postbiotics, and targeted microbiome editing via engineered probiotics, phage therapy, and CRISPR-based approaches—together with the critical, underexplored question of intervention timing and combinatorial sequencing. We propose that the predictive and therapeutic value of the microbiota lies not in isolated taxa but in integrated functional and metabolic networks, and that standardization of methodology, multi-omics and artificial-intelligence-driven modeling, synthetic-biology-based “minimal effective consortia”, and large-scale phase III trials are prerequisites for clinical translation. Ultimately, we advocate a paradigm shift from a tumor-centric to a host-microbiota-tumor “triad” model of systems microbial medicine, offering a new dimension for the precision treatment of GI cancers.



Key words: gut microbiota; gastrointestinal cancer; immune checkpoint inhibitors; immunotherapy; fecal microbiota transplantation; immune-related adverse events

1 引言

消化道肿瘤是全球范围内严重威胁人类健康的重大疾病,其发病率和死亡率在所有恶性肿瘤中位居前列。据GLOBOCAN 2022年统计数据,全球癌症新发病例约2 000万例,癌症相关死亡约970万例。消化系统肿瘤在全球癌症负担中占据重要地位,约占全球癌症发病的四分之一、癌症相关死亡的三分之一^[1]。其中,结直肠癌以192.6万新发病例位居全球癌症发病谱第三位,胃癌、肝癌、食管癌及胰腺癌

的新发病例数亦分别高达96.8万、86.6万、51.1万和51.1万例。中国作为消化道肿瘤的高发地区,2022年癌症新发病例约482.5万例,消化道肿瘤占比约30%,其中胃癌、食管癌、肝癌的发病及死亡人数分别占全球的37%、53%和45%,疾病负担极为沉重^[2]。

尽管手术切除、化学治疗、放射治疗及靶向治疗等传统治疗手段已取得长足进步,但晚期消化道肿瘤患者的预后仍不理想,尤其是晚期胰腺癌和肝胆系统肿瘤,其五年生存率长期徘徊在20%以下^[3],迫

切需要探索新的治疗靶点和干预策略。以免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)为代表的免疫治疗为消化道肿瘤带来了革命性变革。CheckMate-649、KEYNOTE-590、KEYNOTE-177等里程碑式研究确立了ICIs在晚期胃癌、食管癌、微卫星高度不稳定型(microsatellite instability-high, MSI-H)/错配修复缺陷型(mismatch repair-deficient, dMMR)结直肠癌及肝细胞癌中的标准治疗地位。然而,免疫治疗面临两大核心挑战:一是相当比例的患者存在原发或获得性耐药,尤其是微卫星稳定型肿瘤患者获益有限;二是免疫相关不良事件(immune-related adverse events, irAEs)的发生在一定程度上限制了其广泛应用。因此,如何筛选最有可能从治疗中获益的患者、如何克服耐药、如何预测和管理免疫治疗相关不良反应,已成为当前消化道肿瘤领域亟待解决的关键科学问题。

在探索上述问题答案的过程中,肠道菌群逐渐进入研究者的视野并迅速成为该领域的研究热点。人体肠道内定植着由细菌、真菌、病毒等组成的复杂微生物群落,其细胞总数超过 10^{13} ,所编码的基因数量为人类基因组的100倍以上,被形象地称为人体的“第二基因组”^[4]。肠道菌群与宿主形成了复杂而紧密的共生关系,在维持免疫稳态、调节代谢平衡、保护肠道屏障等方面发挥着不可替代的作用。消化道肿瘤因其解剖学位置的特殊性,与肠道菌群之间存在着更为直接和密切的相互作用。肠道菌群不仅可通过分泌代谢产物、释放菌体成分等方式调节局部和全身免疫反应,还可直接定植于肿瘤组织内部,形成独特的瘤内微生物群落。多项研究表明,肠道菌群不仅与消化道肿瘤的发生发展密切相关,也可显著影响ICIs治疗反应及irAEs的发生风险^[5-7],提示肠道菌群可能成为预测疗效、克服耐药及管理毒性反应的新靶点,即其通过代谢产物、菌体成分、分子模拟等多重机制,构建了一个动态的“肠-免疫-肿瘤轴”,深刻影响着ICIs的疗效与毒性。本文将系统阐述肠道菌群在消化道肿瘤治疗中的最新研究进展,深入解析其分子机制,审视临床转化路径中的机遇与挑战,并展望精准微生物干预的未来图景。

2 消化道肿瘤相关肠道菌群失调特征

消化道肿瘤患者普遍存在肠道菌群的结构紊乱,表现为菌群多样性降低、有益共生菌减少、条件

致病菌或促癌菌富集等特征。不同类型消化道肿瘤呈现出相对特异的菌群改变模式,这与各肿瘤独特的解剖位置、微环境特征及病因学背景密切相关。

2.1 食管鳞癌:口腔-食管-肠道菌群轴的协同致病

食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)是亚洲地区最常见的食管癌组织学类型。一项基于河北省高发区人群的横断面研究提示,ESCC患者肠道菌群的 α 多样性均显著低于健康对照, β 多样性分析亦证实两组间存在明显的群落结构差异。在菌群组成方面,ESCC患者肠道中双歧杆菌属(*Bifidobacterium*)、利吉乳杆菌属(*Ligilactobacillus*)、乳球菌属(*Lactococcus*)、肠杆菌属(*Intestinibacter*)、不动杆菌属(*Acinetobacter*)及嗜性菌属(*Mogibacterium*)等丰度显著升高,而产短链脂肪酸的有益菌如布劳特氏菌属(*Blautia*)、粪杆菌属(*Faecalibacterium*)、霍氏真杆菌(*Eubacterium hallii*)群、厌氧棒菌属(*Anaerostipes*)及多尔氏菌属(*Dorea*)等则显著减少^[8],提示肠道菌群特征可能成为ESCC早期筛查的潜在生物标志物。

口腔-食管-肠道菌群轴在ESCC发病中的作用日益受到关注。牙龈卟啉单胞菌(*Porphyromonas gingivalis*)和具核梭杆菌(*Fusobacterium nucleatum*)是口腔常见致病菌,在ESCC患者组织中显著富集。二者联合感染可激活炎症信号通路,促进ESCC细胞增殖,并通过上调PD-L1表达促进肿瘤免疫逃逸^[9]。一项综合口腔微生物组图谱的研究亦揭示了口腔菌群失调与ESCC风险之间存在密切关联,这一发现揭示了跨解剖部位的菌群协同致病机制,也为通过口腔菌群检测进行ESCC早期预警提供了新思路^[10]。

2.2 胃癌:从幽门螺杆菌中心论到多菌群协同论

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*)感染被世界卫生组织列为I类致癌因素,是胃癌发生最重要的风险因素之一。然而,将胃癌的菌群致病机制局限于*H. pylori*已远不足以解释其复杂性。研究显示,随着胃黏膜从正常向慢性萎缩性胃炎、肠上皮化生直至胃癌的演进,胃内菌群呈现出从普雷沃氏菌属(*Prevotella*)优势向链球菌属(*Streptococcus*)、乳杆菌属(*Lactobacillus*)优势转变的趋势,同时具有产生N-亚硝基化合物能力的硝化细菌丰度增加^[11]。这些菌群改变可能通过加剧慢性炎症、产生致癌代谢物等机制,协同*H. pylori*促进胃癌的发生发展。与健康对照相比,胃癌患者肠道中乳酸杆菌属、链球菌

属等口腔来源菌种丰度升高,而双歧杆菌属等有益菌减少,这种菌群失调可能通过影响短链脂肪酸代谢及免疫细胞功能参与胃癌的发生发展^[12]。

2.3 结直肠癌:具核梭杆菌的双面性与分子亚型依赖性

结直肠癌患者的肠道菌群呈现出显著的失调特征。多项研究一致表明,具核梭杆菌在结直肠癌组织中显著富集,其丰度与患者预后不良及化疗耐药密切相关^[13,14]。具核梭杆菌可通过其表面黏附素FadA与宿主E-cadherin结合,激活 β -catenin信号通路,促进肿瘤细胞增殖^[15];同时,该菌可抑制自然杀伤细胞及CD8⁺ T细胞的抗肿瘤免疫功能,导致免疫抑制性肿瘤微环境^[16]。近期研究进一步揭示了具核梭杆菌通过分泌琥珀酸诱导结直肠肿瘤对免疫治疗的耐药性^[17]。值得注意的是,另一项研究则发现具核梭杆菌在微卫星稳定型结直肠癌中可能通过激活抗原呈递和I型干扰素通路,进而增强免疫治疗的疗效^[18],提示其作用可能具有肿瘤分子亚型特异性,即菌群对免疫治疗的影响并非固有属性,而是取决于肿瘤的分子亚型与免疫微环境特征。这解释了为何同一菌种在不同研究中可能得出相悖的结论,也提示我们在开发菌群生物标志物时必须纳入肿瘤分子分型作为协变量。

此外,产丁酸菌如普拉梭菌(*Faecalibacterium prausnitzii*)、罗氏菌属(*Roseburia*)及真杆菌属(*Eubacterium*)等在结直肠癌患者肠道中显著减少^[19]。丁酸作为一种重要的短链脂肪酸,具有维护肠道屏障完整性、抑制组蛋白去乙酰化酶活性及诱导肿瘤细胞凋亡等多重抗肿瘤作用^[20]。产丁酸菌的减少可能削弱肠道局部抗肿瘤免疫,为肿瘤发生发展创造有利条件。

2.4 肝细胞癌:肠-肝轴的时空互作

肝脏通过门静脉系统与肠道保持密切的解剖学联系,构成“肠-肝”轴。肠道菌群失调可导致肠道屏障功能受损,使细菌及其代谢产物(如脂多糖、次级胆汁酸等)经门静脉进入肝脏,激活肝脏免疫细胞并诱发慢性炎症,最终促进肝细胞癌的发生^[21]。研究表明,肝细胞癌患者肠道中促炎菌种如大肠埃希菌(*Escherichia coli*)、肠球菌属(*Enterococcus*)等丰度升高,而产丁酸菌及双歧杆菌等有益菌减少^[22]。胆汁酸代谢紊乱是肝细胞癌发生的重要机制之一;肠道菌群通过胆盐水解酶及7 α -脱羟基酶等将初级胆

汁酸转化为次级胆汁酸,后者可通过FXR及TGR5等受体影响肝细胞增殖及免疫微环境,参与肝癌的发生发展^[23]。除代谢产物外,活菌或其菌体成分经门静脉发生肠-肝易位也是肠-肝轴介导肝癌发生发展的重要机制。Dapito等^[21]在化学致癌联合慢性肝损伤小鼠模型中证实,肠道菌群及其产物经门静脉持续刺激肝脏TLR4信号是肝细胞癌进展的关键驱动因素,肠道去污染或TLR4敲除均可显著抑制肿瘤进展。Yoshimoto等^[24]发现,肥胖小鼠肠道菌群产生的次级胆汁酸脱氧胆酸经肠肝循环进入肝脏,可诱导肝星状细胞发生衰老相关分泌表型,促进肝细胞癌发生。Loo等^[25]进一步证实菌体成分发生肝脏易位的现象——肥胖背景下革兰阳性菌细胞壁成分脂磷壁酸易位至肝脏,与次级胆汁酸脱氧胆酸协同上调肝星状细胞COX-2/PGE₂表达,抑制抗肿瘤免疫。临床研究亦显示,非酒精性脂肪性肝病相关肝硬化合并肝细胞癌患者存在肠道屏障通透性增加、循环脂多糖水平升高及肠道菌群特征性改变^[26]。这些发现也为理解肠道菌群如何塑造肝癌免疫微环境并影响免疫治疗反应提供了重要背景。

2.5 胰腺癌:瘤内微生物的免疫调控潜能

尽管胰腺传统上被认为是无菌器官,但近年来研究发现胰腺癌组织中存在特征性的瘤内微生物群落^[27]。与健康胰腺组织相比,胰腺癌组织中变形菌门(Proteobacteria)及梭杆菌门(Fusobacteriota)丰度显著升高。值得关注的是,肠道菌群可通过逆行途径或血行播散定植于胰腺肿瘤组织内,并通过调控局部免疫微环境影响治疗反应^[28]。研究表明,胰腺癌长生存者(>5年)的瘤内微生物多样性显著高于短生存者,且富含特定的免疫原性菌种,提示瘤内菌群组成可能成为预测胰腺癌预后的潜在生物标志物^[29],也为开发瘤内菌群靶向干预策略提供了理论基础。

3 肠道菌群与消化道肿瘤免疫治疗

3.1 肠道菌群组成与ICIs疗效的相关性:从关联发现到分型突破

免疫检查点抑制剂通过阻断程序性死亡蛋白-1(programmed cell death protein-1,PD-1)/程序性死亡配体-1(programmed cell death ligand-1,PD-L1)或细胞毒性T淋巴细胞相关抗原-4(cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4,CTLA-4)等免疫抑

制性信号通路,重新激活抗肿瘤T细胞免疫,已在多种消化道肿瘤中展现出显著疗效。CheckMate-649、ORIENT-16、KEYNOTE-859等里程碑式研究的成功,确立了化疗联合免疫治疗在人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)阴性晚期胃癌一线治疗中的标准地位^[30-32]。KEYNOTE-590的研究随访数据显示,帕博利珠单抗联合化疗一线治疗晚期食管癌可使患者5年总生存率提高逾3倍^[33],KEYNOTE-177研究证实帕博利珠单抗一线治疗MSI-H/dMMR转移性结直肠癌可带来持久的生存获益^[34]。在肝细胞癌领域,IMbrave150研究确立了阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗作为晚期肝细胞癌一线治疗的标准方案^[35]。然而,免疫治疗在消化道肿瘤中的整体有效率仍有待提高,尤其是微卫星稳定型肿瘤患者获益有限,亟需寻找影响疗效的关键因素并探索增敏策略。近年来,肠道菌群作为调控免疫治疗反应的重要因素逐渐受到关注。

多项前瞻性队列研究系统探索了肠道菌群与消化道肿瘤免疫治疗反应之间的关联。一项前瞻性研究纳入74例接受抗PD-1/PD-L1治疗的晚期消化道肿瘤患者,发现免疫治疗应答者肠道中普雷沃氏菌/拟杆菌(*Bacteroides*)比值显著升高,且富集普雷沃氏菌科(Prevotellaceae)、瘤胃球菌科(Ruminococcaceae)及毛螺菌科(Lachnospiraceae)等菌群;功能通路分析进一步显示,应答者肠道菌群中核苷酸生物合成、脂质合成及短链脂肪酸发酵等代谢通路显著富集^[5]。在此基础上,针对HER2阴性晚期胃癌的研究发现,肠道菌群对化疗和免疫治疗具有不同的疗效调控模式,特定菌群特征可预测患者对不同治疗策略的反应,瘤胃球菌等产短链脂肪酸菌与免疫联合化疗的治疗反应相关,提示菌群检测可能有助于指导个体化治疗决策^[36]。另一项多组学研究则深入解析了MSI-H/dMMR型消化道肿瘤对免疫治疗原发耐药的肠道菌群及代谢特征,发现非应答患者肠道中韦荣球菌属(*Veillonella*)、消化链球菌科(Peptostreptococcaceae)等菌群显著富集,血浆精氨酸及短链脂肪酸水平显著降低,而应答患者中拟杆菌属(*Bacteroides caccae*)、紫单胞菌科(Porphyromonadaceae)等菌群丰度较高。该研究基于多组学特征构建的机器学习预测模型,为肠道菌群靶向干预克服免疫治疗耐药提供了重要依据^[37]。

幽门螺杆菌与消化道肿瘤免疫治疗反应之间存在复杂的双向关系。一项纳入636例接受抗PD-1/PD-L1治疗的胃癌患者的研究表明,幽门螺杆菌阳性患者的免疫相关无进展生存期(immune-related progression-free survival, irPFS)显著优于阴性患者(6.97个月 vs 5.03个月, HR=0.76, P=0.015)^[38]。机制研究表明,幽门螺杆菌感染可促进肿瘤微环境中PD-L1⁺细胞及非耗竭型CD8⁺ T细胞的富集,形成“热”肿瘤微环境,从而增强免疫治疗敏感性。然而,值得注意的是,在微卫星高度不稳定型结直肠癌及食管鳞癌患者中,幽门螺杆菌感染反而与较短的irPFS相关,提示该菌对免疫治疗的影响具有肿瘤类型特异性。在肝细胞癌领域,Zheng等^[39]开展的前瞻性研究发现,接受抗PD-1治疗的肝癌应答者其基线肠道菌群多样性更高,且富集嗜黏蛋白阿克曼菌(*Akkermansia muciniphila*)和Ruminococcaceae等有益菌。后续研究进一步证实,肠道菌群可预测肝癌患者对ICI的持久反应,持续应答者与非应答者之间存在显著的菌群结构差异^[40]。2025年发表的研究阐明了肠道菌群调控肝癌免疫治疗的新机制,提示双歧杆菌可通过激活JAK-STAT信号通路增强抗PD-1治疗效果^[41],进一步丰富了肝癌免疫治疗的菌群调控图谱。Wu等^[42]在代谢相关脂肪性肝病相关肝细胞癌小鼠模型中证实,肠道嗜黏蛋白阿克曼菌可协同抗PD-1治疗,显著增加肿瘤内CD8⁺ T细胞浸润与活化,并改善肿瘤免疫微环境;Shi等^[43]的研究亦表明,补充肠道嗜黏蛋白阿克曼菌可促进肝细胞癌肿瘤细胞凋亡、提升肿瘤浸润CD8⁺ T细胞比例,从而增强抗PD-1单抗疗效。Zhao等^[44]鉴定出普通拟杆菌(*Phocaeicola vulgatus*)为肝癌免疫治疗的促耐药菌,揭示其通过竞争性消耗色氨酸、抑制肠道IAA-AhR信号轴,削弱IFN- γ ⁺及GzmB⁺CD8⁺ T细胞功能,介导抗PD-1耐药,动物实验中靶向清除该菌或补充IAA可显著恢复免疫治疗敏感性。同时,Li等^[45]发现肠道菌群可通过干扰素基因刺激蛋白(stimulator of interferon genes, STING)信号通路调控肝细胞癌对放疗联合免疫治疗的反应,进一步丰富了肠-肝-免疫轴的调控网络。在结直肠癌领域,研究发现dMMR型与pMMR型患者的肠道菌群存在显著差异,前者 α 多样性更高且富集与免疫治疗反应相关的菌种^[46]。一项针对局部进展期直肠癌的前瞻性研究亦证实,肠道菌群组成可预测新辅助放

化疗的病理反应^[47]。

尽管上述研究一致表明肠道菌群与ICIs疗效密切相关,但值得注意的是,各队列鉴定出的“有利”或“不利”标志菌株存在显著的不一致性。不同研究采用的DNA提取方法、测序平台及生物信息学分析流程各异,均可能影响菌群组成的解析结果^[48]。从人群特征而言,地理和种族因素对肠道菌群组成具有深远影响。研究表明,不同地区人群的肠道菌群结构差异显著,而这种差异主要通过饮食和生活方式发挥作用^[49]。例如,亚洲人群与西方人群的肠道菌群组成明显不同,这导致基于单一地区队列鉴定的标志菌株往往难以在其他人群中得到验证。与此同时,饮食模式作为塑造肠道菌群最重要的外源性因素之一,其影响不容忽视:高纤维饮食可促进产短链脂肪酸菌的增殖,而高脂高蛋白饮食则可能导致促炎菌群富集^[50]。各研究纳入患者的饮食背景差异必然导致基线菌群组成的变异,进而影响标志菌株的鉴定结果。在临床实践中,合并用药(尤其是抗生素的使用)可显著改变肠道菌群组成。多项研究已证实,ICIs治疗前或治疗期间使用抗生素与较差的临床预后显著相关^[51,52]。然而,各研究对抗生素暴露的定义和排除标准不尽相同,这同样可能导致结果的异质性。为解决上述异质性问题,研究者开展了多项荟萃分析,旨在整合不同队列数据以识别具有跨人群适用性的菌群标志物。Limeta等^[53]的荟萃分析发现,尽管单个研究鉴定的菌株存在差异,但在功能通路层面呈现出一定的一致性,应答者肠道菌群普遍富集短链脂肪酸代谢和氨基酸合成等通路。2024年发表的跨癌种荟萃分析进一步证实与ICIs反应相关的跨界微生物特征,但同时强调了单一菌株作为普适性生物标志物的局限性^[54]。

为克服单一菌株标志物的上述局限性,研究者们开始探索基于菌群整体特征的分型策略。近期发表的一项研究对近600例接受抗PD-1/PD-L1治疗的肿瘤患者进行肠道真菌组分析,采用无监督聚类方法鉴定出两种真菌组肠型:“有利型”以较高的真菌-细菌 α 多样性、较高的担子菌门/子囊菌门比值以及产丁酸菌富集为特征,而“不利型”则呈现相反模式。在125例泛癌种外部验证队列中,有利型肠型患者的免疫治疗客观缓解率显著更高。粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)实验进一步证实,来自有利型供者的粪菌移植可增强小鼠抗PD-1治

疗敏感性,促进CD8⁺ T细胞浸润并提高肠道丁酸产量^[55]。另一项研究则整合了165例患者宏基因组与代谢组数据,并纳入4个公开数据集进行验证。该研究鉴定出与免疫治疗应答相关的五种肠型,每种肠型具有独特的细菌-代谢物组合特征。研究发现肠道菌群来源的代谢物苯乙酰谷氨酰胺(PAGln)与免疫治疗应答呈负相关,动物实验证实PAGln可削弱抗PD-1治疗效果。这为菌群生物标志物的开发提供了新视角^[56]。此外,基于微生物功能而非组成的分析策略日益受到重视。研究表明,尽管不同队列间的菌群组成存在差异,但与免疫治疗反应相关的功能通路(如短链脂肪酸代谢、色氨酸代谢、胆汁酸转化等)呈现出较好的一致性^[57]。这一发现提示,功能性生物标志物相较于分类学标志物可能具有更好的跨队列适用性和临床转化潜力。

总之,肠道菌群与消化道肿瘤免疫治疗反应之间存在密切关联,但单一菌株标志物的预测价值受到地域、饮食、检测技术等多种因素的制约。基于肠型分类、多组学整合及功能通路分析的新型预测模式有望克服这些局限性,推动精准微生物治疗从概念走向临床实践。表1总结了消化道五大肿瘤菌群失调特征及与免疫治疗反应的关联。

3.2 肠道菌群调控免疫治疗反应的分子机制

3.2.1 菌群代谢物介导的免疫调控

3.2.1.1 短链脂肪酸:浓度依赖性的免疫双面调控

短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)是肠道菌群发酵膳食纤维的主要代谢产物,在调控免疫治疗反应中发挥关键作用,丁酸可通过抑制组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)活性促进CD8⁺ T细胞向记忆表型分化,增强其抗肿瘤效应^[59]。2025年的研究进一步证实,丁酸可通过调控染色质景观和基因表达程序增强T细胞的效应功能和记忆表型^[60]。同时,丁酸可调控树突状细胞(dendritic cells, DCs)的成熟及抗原呈递功能,促进抗肿瘤免疫应答的启动^[61]。体外及动物实验表明,补充产丁酸菌或直接给予丁酸可增强抗PD-1治疗的抗肿瘤效果,而无菌小鼠或抗生素处理小鼠对免疫治疗的反应显著降低^[62]。然而,SCFAs对免疫功能的调控具有浓度依赖性及细胞类型特异性。Park等^[63]的经典研究表明,SCFAs可同时通过抑制HDAC及调控mTOR-S6K通路诱导效应T细胞与调节性T细胞(regulatory T cells, Treg)的分化,过高浓

表1 消化道五大肿瘤菌群失调特征及与免疫治疗反应的关联

Table 1 Characteristics of microbial dysbiosis in the five major gastrointestinal cancers and their association with immunotherapy response

肿瘤类型	“促瘤/不利”菌富集	“保护/有利”菌减少	关键代谢/机制特征	与药物治疗疗效相关菌群	参考文献
食管鳞癌	<i>P. gingivalis</i> 、 <i>F. nucleatum</i>	<i>Faecalibacterium</i> 、 <i>Blautia</i>	口腔-食管-肠道菌群轴；PD-L1 上调	乳杆菌科↑(放化疗应答；ICIs 直接证据有限)	[8,9,58]
胃癌	<i>H. pylori</i> 、链球菌属	双歧杆菌属、产SCFA菌	胃菌群演替； <i>H. pylori</i> 形成“热”TME	瘤胃球菌科↑(ICIs应答)； <i>H. pylori</i> ⁺ irPFS↑	[11,36,38]
结直肠癌	<i>F. nucleatum</i> (亚型依赖) ^a 、产琥珀酸菌	普拉梭菌、罗氏菌属	β-catenin/TIGIT/自噬通路；亚型依赖性	dMMR：菌群多样性↑、有利菌富集(ICIs应答)	[14,17,18,46]
肝细胞癌	大肠埃希菌、肠球菌、 <i>P. vulgaris</i>	<i>Akkermansia</i> 、双歧杆菌	肠-肝轴LPS易位、次级胆汁酸-NKT；IAA 缺失	<i>Akkermansia</i> ↑、双歧杆菌↑(ICIs应答)	[18,21,39,42,44]
胰腺癌	变形菌门(Proteobacteria)、梭杆菌门(Fusobacteriota)	长生存者富集免疫原性菌	肠-胰逆行/血行易位；MDSCs 募集	瘤内菌群多样性预测预后(ICIs)	[27-29]

注：SCFA, short-chain fatty acid(短链脂肪酸)；TME, tumor microenvironment(肿瘤微环境)；irPFS, immune-related progression-free survival(免疫相关无进展生存期)；dMMR, deficient mismatch repair(错配修复缺陷型)；IAA, indole-3-acetic acid(吲哚-3-乙酸)；MDSCs, myeloid-derived suppressor cells(髓系来源抑制细胞)；LPS, lipopolysaccharide(脂多糖)。^a *F. nucleatum* 在结直肠癌中的作用具有分子亚型依赖性：在MSI-H/dMMR亚型中主要介导免疫抑制与化疗耐药^[14, 17]，而在MSS亚型中可能通过激活 I 型干扰素通路增敏抗 PD-1治疗^[18]。

度的SCFAs可显著增加Treg比例,反而抑制效应T细胞功能,这种“双刃剑”效应的分子基础在于:低-中浓度SCFAs主要通过GPR43/GPR109A受体激活效应T细胞,而高浓度SCFAs则通过HDAC抑制作用偏向促进Treg分化与免疫抑制。SCFAs作用的争议在临床证据层面同样显著。Nomura等^[64]的前瞻性队列研究发现,在接受抗PD-1治疗的实体瘤患者中,粪便丁酸、丙酸、戊酸等SCFAs浓度较高者无进展生存期更长;然而Coutzac等^[65]的研究却得出相反结论:转移性黑色素瘤患者血浆丁酸及丙酸水平升高与抗CTLA-4治疗耐药显著相关,机制系全身循环SCFAs促进外周Treg扩增、抑制记忆性CD8⁺ T细胞应答。这一“肠腔有益、循环不利”的差异提示,SCFAs的作用结果高度依赖于其作用部位与浓度梯度——肠腔局部SCFAs主要塑造肠道免疫稳态并间接增敏ICIs,而系统性高浓度SCFAs则可能反向削弱治疗效应。因此,未来基于SCFAs的干预应避免简单的“补充丁酸”思路,而需精准调控产丁酸菌的活性、肠腔局部浓度及其向外周循环的转运。

3.2.1.2 胆汁酸代谢:FXR/TGR5介导的免疫重塑

肠道菌群通过多种酶系将肝脏合成的初级胆汁酸转化为次级胆汁酸,后者可通过核受体FXR及膜受体TGR5等影响免疫细胞的功能^[66]。研究表明,次级胆汁酸石胆酸可促进Th17细胞分化并抑制调节性T细胞功能,参与肿瘤免疫逃逸;而熊去氧胆酸

则具有抗炎及免疫调节作用^[66]。胆汁酸代谢紊乱与消化道肿瘤的发生发展及免疫治疗反应密切相关,靶向胆汁酸代谢通路可能成为增强免疫治疗效果的新策略。值得关注的是,胆汁酸代谢与SCFA代谢之间存在代谢通路层面的交叉对话。这种代谢网络层面的相互作用提示,单一代谢物的干预可能难以达到预期效果,需考虑多代谢物的协同调控。

3.2.1.3 色氨酸-吲哚类代谢物:芳香烃受体(AhR)通路的双向调节

色氨酸代谢是肠道菌群-宿主免疫互作的重要节点。膳食色氨酸经肠道菌群(尤其是乳杆菌属、双歧杆菌属、梭菌属等)代谢可生成吲哚、吲哚-3-乙酸(indole-3-acetic acid, IAA)、吲哚-3-醛(indole-3-aldehyde, IAlD)、吲哚-3-丙酸(indole-3-propionic acid, IPA)、吲哚-3-乳酸(indole-3-lactic acid, ILA)等多种吲哚类衍生物,这些代谢物是芳香烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AhR)的天然配体。Zhang等^[67]的研究发现,植物乳杆菌(*Lactobacillus plantarum*)代谢色氨酸产生的ILA可通过激活AhR介导的表观遗传调控,抑制CD8⁺ T细胞中Saa3的表达、改善其脂代谢稳态,进而增强抗肿瘤免疫,显著抑制结直肠癌的发生发展。Fong等^[68]进一步证实,鸡乳杆菌(*Lactobacillus gallinarum*)来源的吲哚-3-甲酸(indole-3-carboxylic acid, ICA)可通过抑制Treg分化、增强CD8⁺ T细胞功能,显著提升结直

肠癌小鼠模型对抗PD-1治疗的疗效。然而,AhR信号在不同免疫细胞与肿瘤微环境中具有截然相反的效应。在肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)中,色氨酸来源的微生物代谢物可激活AhR并诱导其向免疫抑制性表型极化,进而抑制抗肿瘤免疫。Hezaveh等^[69]的研究表明,在胰腺导管腺癌模型中,敲除AhR或清除产吡啶菌可显著增强CD8⁺ T细胞浸润并增敏免疫治疗。Zhou等^[70]发现,食管鳞癌患者肠道菌群衍生的ILA可削弱抗PD-1疗效,机制上涉及AhR激活后对效应T细胞功能的抑制。此外,Zhao等^[44]发现,在肝细胞癌中鉴定出的*Phocaeicola vulgatus*通过减少肠道IAA产生介导抗PD-1耐药,进一步支持了色氨酸-吡啶通路在免疫治疗反应中的复杂调控作用。

3.2.1.4 环二核苷酸与STING信号:菌群激活先天免疫的新桥梁

除短链脂肪酸、胆汁酸与吡啶类代谢物外,细菌来源的环二核苷酸(如环鸟苷-腺苷酸cGAMP、环二腺苷酸c-di-AMP)作为天然的STING激动剂,正成为连接菌群与抗肿瘤免疫的重要分子。Li等^[45]的研究表明,肠道菌群分泌的c-di-AMP可经放疗诱导的肠屏障通透性增加进入循环,激活肿瘤微环境内髓系细胞的cGAS-STING- I型干扰素通路,从而增强放疗的抗肿瘤免疫效应。系统筛选发现,部分人源益生菌(如特定双歧杆菌与乳杆菌菌株)具有较高的c-di-AMP合成能力,口服后可增强抗PD-1疗效^[71]。此外,第3型固有淋巴细胞(ILC3)可经STING直接感知菌群来源的c-di-AMP,进而上调CCR7介导的淋巴结迁移并启动抗肿瘤免疫^[72]。这些发现为开发“产STING激动剂工程化益生菌”提供了机制依据,也提示在SCFA、胆汁酸之外,环二核苷酸是另一类值得在消化道肿瘤免疫治疗中重点开发的菌源免疫调控分子。

3.2.1.5 嘌呤代谢物-腺苷受体轴:菌源肌苷介导的T细胞免疫激活

肌苷(inosine)作为菌群嘌呤代谢产物,是另一个值得关注的免疫调控分子。Mager等^[73]发现,肠道*Bifidobacterium pseudolongum*、*Lactobacillus johnsonii*等共生菌可产生肌苷,经受损肠屏障入血后作用于T细胞表面A2A腺苷受体,与IFN- γ 协同促进Th1分化,进而显著增强抗CTLA-4与抗PD-L1治疗在结直肠癌、膀胱癌等模型中的疗效。这一通路

提示,代谢物-T细胞受体轴的精细调控可能比单纯“补充活菌”更具治疗精度,也提示嘌呤代谢功能可作为未来生物标志物开发的功能性指标。

3.2.2 菌体成分、抗原模拟与菌群易位

3.2.2.1 分子模拟与交叉反应性免疫激活

部分肠道菌群表达与肿瘤抗原具有交叉反应性的表位,可通过分子模拟机制激活肿瘤特异性T细胞^[74]。Fluckiger等^[75]发现,海氏肠球菌(*Enterococcus hirae*)表达的噬菌体尾蛋白与黑色素瘤抗原PSMB4存在同源序列,可交叉激活肿瘤反应性CD8⁺ T细胞,增强抗肿瘤免疫应答。这一“分子模拟”机制为解释肠道菌群调控免疫治疗反应提供了新的理论框架,也为开发基于微生物抗原的肿瘤疫苗开辟了新方向。

3.2.2.2 菌体成分激活模式识别受体与STING通路

菌体成分(如脂多糖、肽聚糖、鞭毛蛋白)及细菌环二核苷酸(cyclic dinucleotides, CDNs)可通过TLR、NOD样受体及STING通路激活宿主天然免疫,重塑肿瘤微环境。c-di-AMP作为细菌特有的第二信使,是STING的强效激动剂。Li等^[45]发现肠道菌群通过STING信号通路调控肝细胞癌放疗相关的抗肿瘤免疫反应;Zheng等^[71]近期系统性筛选了产c-di-AMP的人类肠道细菌,鉴定出多株高产c-di-AMP的食品级益生菌候选株,其口服补充可显著激活宿主天然免疫并增强抗肿瘤效应。与之相对,Zhou等^[72]揭示了肠道ILC3通过STING信号感知菌群并经CCR7依赖的淋巴结迁移启动免疫耐受的机制,提示菌-STING-免疫轴具有组织与细胞类型特异性,这为基于STING激动剂的菌群干预策略提供了新的设计思路。

3.2.2.3 肠道菌群向肿瘤微环境的易位:从“远程调控”到“原位调控”

越来越多的证据显示,肠道菌群对肿瘤免疫治疗的影响并不完全依赖于代谢物的远程信号传递,部分共生与机会性致病菌可经受损的肠屏障、淋巴或血行途径易位至肿瘤组织,形成具有功能活性的瘤内微生物群落,直接重塑肿瘤微环境^[28,29,76]。在结直肠癌中,原发肿瘤来源的具核梭杆菌可随循环肿瘤细胞迁移至远处转移灶并维持定植,参与转移性微环境的免疫抑制重塑^[77]。在胰腺癌中,肠道菌群可经胰胆管逆行迁移至胰腺,构建特征性瘤内菌群,并通过募集髓系来源抑制细胞和削弱CD8⁺ T细

胞应答介导免疫治疗耐药^[27]。在新辅助化疗-免疫联合治疗背景下,瘤内菌群组成已被证实可作为治疗反应的预测因子。Chen等^[78]发现,在三阴性乳腺癌患者中,瘤内菌群多样性更高的人群获得病理完全缓解(pCR)的比例显著增加,提示瘤内菌群(部分来源于肠道菌群易位)通过重塑局部免疫微环境影响治疗反应;类似的瘤内菌群-免疫互作机制在胃癌中也已得到初步验证,*S. mitis*等瘤内菌可通过抑制M2巨噬细胞极化影响肿瘤进展^[79]。这些发现共同提示,“肠-瘤”菌群易位轴是肠道菌群调控免疫治疗的“原位”作用机制,其与代谢物介导的“远程”机制共同构成完整的调控网络,也为开发针对瘤内菌群的精准抗菌策略(如靶向噬菌体、工程益生菌)提供了潜在靶点。

3.2.3 时空动态视角下的机制整合

上述机制并非孤立运作,而是在时间和空间维度上形成动态调控网络。在时间维度上,菌群代谢产物的产生具有昼夜节律性,受宿主饮食节律的影响^[80];在空间维度上,肠道局部与肿瘤微环境中的代谢物浓度梯度差异决定了不同部位免疫细胞的功能状态。此外,菌群调控机制的效应时程也存在差异:SCFAs等代谢产物通过受体信号通路的直接调控相对快速,而涉及T细胞克隆扩增的适应性免疫应答则需要更长的时间周期。这种时空异质性提示,基于菌群的干预策略需考虑干预的时序优化——何时引入干预、干预持续多长时间、是否需要联合时序给药。

3.3 抗生素使用对免疫治疗疗效的影响

抗生素的使用可导致肠道菌群失调,从而影响免疫治疗的疗效。研究表明,ICIs治疗前或治疗期间使用抗生素与较差的临床预后显著相关^[51]。一项纳入多中心队列的荟萃分析显示,抗生素暴露可使ICIs治疗患者的总生存期和无进展生存期显著缩短^[52]。抗生素介导的肠道菌群失调可导致有益菌减少、促进病原菌过度生长,进而削弱抗肿瘤免疫功能^[81]。这些发现提示,临床实践中应审慎评估抗生素使用的必要性,并探索菌群保护或重建策略以优化免疫治疗效果。

3.4 肠道菌群与消化道肿瘤免疫相关不良事件

免疫检查点抑制剂在激活抗肿瘤免疫的同时,可能诱发针对正常组织的自身免疫反应,导致免疫相关不良事件的发生。irAEs可累及皮肤、胃肠道、

肝脏、内分泌及肺等多个器官系统,严重时可危及生命^[82]。越来越多的证据表明,肠道菌群组成与消化道肿瘤irAEs的发生风险及严重程度密切相关。一项前瞻性研究系统分析了95例接受ICIs治疗的晚期消化道肿瘤患者的肠道菌群与irAEs的关联^[6]。宏基因组学分析显示,未发生irAEs的患者肠道中哈氏梭菌(*Clostridium hathewayi*)、扭链瘤胃球菌(*Ruminococcus torques*)、马赛拟杆菌(*Bacteroides massiliensis*)及狄氏副拟杆菌(*Parabacteroides distasonis*)等菌种显著富集,且尿素循环及瓜氨酸生物合成通路活性上调;而发生irAEs的患者肠道中齿双歧杆菌(*Bifidobacterium dentium*)及黏液罗氏菌(*Rothia mucilaginosa*)等菌种丰度升高,糖酵解、苏氨酸/蛋氨酸生物合成及丙酮酸发酵等代谢通路活性增强。进一步的亚组分析显示,不同消化道肿瘤类型及不同器官毒性的irAEs与特定的菌群组成及代谢通路相关,提示irAEs的发生具有菌群-宿主相互作用的特异性。

2024年发表的一项大规模研究进一步验证了肠道菌群预测irAEs风险的价值^[83]。该研究通过分析497例接受ICIs治疗患者的基线肠道菌群,发现特定微生物标志物可预测≥3级irAEs的发生,且甲萘醌(维生素K2)等菌群代谢产物可能参与irAEs的发病。2025年的研究进一步揭示,晚期肝胆肿瘤患者的肠道菌群和代谢物特征可预测严重irAEs的发生^[84]。这些发现为通过菌群干预策略预防和管理irAEs提供了科学依据。

4 肠道菌群在多模态治疗中的免疫调控机制

化疗与放疗作为消化道肿瘤的传统治疗手段,其疗效与毒性同样受到肠道菌群的深刻影响。值得注意的是,菌群调控化疗与放疗的分子机制——如短链脂肪酸介导的免疫调节、具核梭杆菌诱导的耐药通路、 β -葡萄糖醛酸酶介导的药物代谢等——与免疫治疗的调控网络存在广泛交叉。这些机制为理解菌群如何塑造肿瘤免疫微环境、如何优化免疫治疗与传统治疗的联合策略提供了重要启示。

4.1 化疗相关机制对免疫治疗的启示

肠道菌群通过药物代谢、免疫调节及肿瘤微环境重塑等机制影响化疗疗效和毒性^[85,86]。例如:靶向抑制细菌 β -葡萄糖醛酸酶可显著减轻伊立替康诱导的肠道损伤^[87],益生菌干预亦可通过调节菌群组

成降低该酶活性,从而减轻药物毒性^[88]。

具核梭杆菌不仅介导结直肠癌的免疫耐药,在化疗耐药中的作用亦获充分证实^[14]。机制研究表明,该菌通过激活TLR4/MYD88信号通路,下调miR-18a*和miR-4802表达,上调自噬相关蛋白ULK1和ATG7,从而激活自噬途径介导奥沙利铂和5-FU耐药^[14]。后续研究进一步揭示了具核梭杆菌可通过E-cadherin/ β -catenin/GPX4轴抑制铁死亡诱导奥沙利铂耐药^[89],也可通过外泌体传递circRNA在细胞间传播耐药表型^[90]。这些发现提示,靶向具核梭杆菌可能同时增敏免疫治疗和化疗,成为双向干预策略。

肠道菌群组成与化疗疗效的关联已在多种消化道肿瘤中得到验证。在HER2阴性晚期胃癌患者中,瘤胃球菌科等产短链脂肪酸菌群与较好疗效呈正相关^[36]。在食管鳞癌患者中,拟杆菌属丰度越高的患者对含铂方案化疗的响应越好^[91]。转移性结直肠癌研究显示,基线菌群组成可预测化疗疗效。普拉梭菌丰度与结肠癌患者化疗后生存期正相关,而肠杆菌科(Enterobacteriaceae)富集则与较差预后相关^[92]。

4.2 放疗相关机制对免疫治疗的启示

放疗可改变肠道菌群组成,而基线菌群特征可影响放疗疗效及放射性损伤的发生^[93]。在放疗疗效预测方面,日本学者对51例接受放化疗的ESCC患者进行肠道菌群分析,发现治疗应答者(部分缓解或完全缓解)肠道中乳杆菌科(Lactobacillaceae)显著

富集^[58]。乳杆菌科高丰度组患者淋巴细胞/单核细胞比值(LMR)更高、血小板/淋巴细胞比值(PLR)更低,提示乳杆菌科可能通过调节系统免疫状态影响放化疗疗效。2023年ESMO大会报告的研究同样显示,ESCC患者肠道菌群组成和代谢组特征与放化疗反应相关^[94]。肠道菌群模型可有效预测直肠癌新辅助免疫联合放化疗的反应^[95]。一项纳入84例局部进展期直肠癌患者的前瞻性研究发现,新辅助放化疗应答患者肠道中罗氏菌属、多尔氏菌属等产丁酸菌富集,而非应答者中梭杆菌属(*Fusobacterium*)丰度较高^[47]。具核梭杆菌可通过调节免疫微环境和DNA损伤修复通路参与放疗耐药^[14,96]。

肠道菌群失调亦与放射性肠炎的发生、发展有关^[97]。研究证实,盆腔放疗导致患者肠道菌群多样性降低,普拉梭菌、双歧杆菌等有益菌减少^[98,99]。食管癌放疗研究同样发现,基线菌群多样性较低、梭杆菌属丰度较高的患者更易发生严重放射性食管炎,基于菌群的预测模型曲线下面积达0.907^[100],提示菌群对治疗相关毒性的调控可能具有共同的免疫介导机制。

综合来看,肠道菌群在化疗、放疗与免疫治疗中扮演的角色既有共性又有差异(表2)。从共性看,产丁酸菌的富集与各模态治疗的良好反应均呈正相关,而具核梭杆菌的富集则普遍预示耐药;从差异看,菌群影响化疗的机制更多体现在药物代谢(如 β -

表2 肠道菌群在化疗、放疗与免疫治疗中的角色比较

Table 2 Comparison of the roles of the gut microbiota in chemotherapy, radiotherapy, and immunotherapy			
维度	化疗	放疗	免疫治疗
菌群影响疗效的核心机制	药物代谢酶(β -葡萄糖醛酸酶);耐药通路调控(自噬、铁死亡)	DNA损伤修复;辐射诱导炎症;STING依赖的天然免疫	重塑肿瘤免疫微环境;调控系统T细胞免疫
关键促敏菌	产丁酸菌(普拉梭菌、罗氏菌属)	乳杆菌科、产丁酸菌	<i>Akkermansia</i> 、瘤胃球菌科、 <i>Bifidobacterium</i>
关键耐药菌	具核梭杆菌、肠杆菌科	具核梭杆菌、梭杆菌属	具核梭杆菌(MSS亚型除外)、 <i>Phocaecicola vulgatus</i> 、 <i>Veillonella</i>
菌群影响毒性的代表事件	伊立替康相关腹泻;5-FU/奥沙利铂黏膜炎	放射性肠炎、食管炎	免疫相关结肠炎、肝炎等irAEs
主要代谢调控通路	药物-葡萄糖醛酸代谢;SCFAs	SCFAs;细菌CDNs-STING	SCFAs、胆汁酸、吲哚类、肌苷
代表性干预策略	β -葡萄糖醛酸酶抑制剂;益生菌减毒	高纤维饮食;FMT修复放射性肠炎	FMT增敏;LBP(CBM588);靶向 <i>F. nucleatum</i>
主要参考文献	[14,94-100]	[58,93,97-101]	[5,6,36-41,50,102-104]

注: SCFAs, short-chain fatty acids(短链脂肪酸);CDNs, cyclic dinucleotides(环二核苷酸);STING, stimulator of interferon genes(干扰素基因刺激蛋白);AhR, aryl hydrocarbon receptor(芳香烃受体);FMT, fecal microbiota transplantation(粪菌移植);LBP, live biotherapeutic products(活菌生物制品);CBM588, *Clostridium butyricum* MIYAIRI 588;ICIs, immune checkpoint inhibitors(免疫检查点抑制剂);irAEs, immune-related adverse events(免疫相关不良事件);MSS, microsatellite stable(微卫星稳定型);5-FU, 5-fluorouracil(5-氟尿嘧啶);DNA, deoxyribonucleic acid(脱氧核糖核酸)。

葡萄糖醛酸酶介导的伊立替康肠毒性)与肿瘤细胞自噬、铁死亡等耐药通路,影响放疗的机制更多体现在DNA损伤修复调控、辐射诱导炎症及STING依赖的天然免疫激活,而影响免疫治疗的机制则主要通过塑造肿瘤免疫微环境与系统免疫状态发挥作用。在多模态联合治疗成为消化道肿瘤标准方案的背景下,理解菌群在不同治疗模式中角色的异同,对于优化联合策略与时序设计具有直接的临床意义。

5 精准微生物干预:从概念到临床路径

基于肠道菌群调控免疫治疗反应的研究进展,针对菌群的精准干预策略正逐步从基础研究走向临床转化。目前已探索的干预模式涵盖粪菌移植、活菌生物制品、益生菌/益生元、后生元及精准菌群编辑等多个方向,不同策略在作用机制、适应人群、给药方式及证据等级上各具特点。此外,干预时机的(治疗前预处理、治疗中同步干预、治疗后维持)及与化疗、放疗、免疫治疗的联合时序,亦是决定干预效果的关键因素。本章将依次综述上述干预模式的研究进展与临床证据,并探讨干预时序与联合策略的优化方向。

5.1 粪菌移植:从供体筛选到标准化制备

粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)是将健康供体的粪便菌群移植至受体肠道,以重建健康菌群结构的治疗方法。FMT在艰难梭菌感染(*Clostridioides difficile* infection, CDI)治疗中已获批准使用,近年来其在肿瘤领域的应用探索日益增多^[105]。在免疫治疗增敏方面,早期两项I期临床试验在难治性黑色素瘤患者中探索了FMT联合抗PD-1治疗,结果显示FMT可有效改变受体菌群结构,并使部分患者获得客观缓解^[103,104],应答者肠道菌群中有益菌定植成功,且伴有肿瘤微环境中CD8⁺ T细胞浸润增加。在此基础上,Routy等^[106]于2023年完成了一项多中心I期临床试验,首次将健康供体FMT与抗PD-1治疗作为一线联合方案应用于晚期初治黑色素瘤患者,结果证实该联合策略安全可行,20例患者客观缓解率达65%,且菌群分析显示应答者富集与ICI良好反应相关的有益菌群。在消化道肿瘤中,FMT的临床探索也取得进展。Zhang等^[7]开展的I期临床试验在抗PD-1难治性微卫星稳定型(MSS)胃癌患者中评估了FMT联合抗PD-1治疗的可行性与安全性,并观察到部分难治

性患者获得了客观缓解,为逆转消化道肿瘤的免疫治疗耐药提供了直接临床证据。除增敏免疫治疗外,FMT在管理免疫治疗相关不良事件方面亦展现出独特价值。Wang等^[107]报道了2例对糖皮质激素及英夫利昔单抗均无效的ICIs相关难治性结肠炎患者经FMT治疗后症状完全缓解,并伴随肠道菌群重建及结肠黏膜调节性T细胞比例升高。Halsey等^[108]的前瞻性研究进一步在更大样本中验证了FMT治疗难治性ICIs相关结肠炎的有效性。这些研究提示,FMT可能成为传统免疫抑制治疗无效的难治性irAEs的新型挽救策略。此外,FMT还被探索用于化疗相关肠道毒性的预防和治疗,以及放射性肠炎修复^[101]。然而,FMT的临床转化面临三大挑战:供体筛选标准的统一、标准化制备工艺的建立、长期安全性的评估。基于肠型分型的供体筛选策略可能提高FMT的成功率,而基于特定菌群组合的“合成FMT”则有望克服传统FMT的标准化难题。

5.2 活菌生物制品:成分明确的新一代干预

活菌生物制品(live biotherapeutic products, LBP)是指由活微生物组成、用于预防或治疗疾病的生物制品,其成分明确、质量可控,克服了传统益生菌和FMT的标准化难题。丁酸梭菌(*Clostridium butyricum*)MIYAIRI 588(CBM588)是目前临床证据最为充分的LBP之一。2022年,Dizman等^[109]首次报道CBM588联合纳武利尤单抗+伊匹木单抗治疗转移性肾细胞癌的随机I期试验,显示CBM588组的无进展生存期(progression-free survival, PFS)和客观缓解率(objective response rate, ORR)均显著优于对照组。后续研究纳入29例转移性肾细胞癌患者随机接受卡博替尼+纳武利尤单抗±CBM588治疗,CBM588组ORR为74%,显著高于对照组的20%;6个月PFS率分别为84%和60%^[110]。机制研究显示,CBM588可富集瘤胃球菌科菌并促进维生素K2生物合成相关代谢通路,进而改善免疫治疗疗效。表3对菌群干预的临床策略研究进展与证据等级进行了总结。

益生菌是适量补充可对宿主健康产生益处的具有生物活性的微生物^[111],在临床前研究中,多种益生菌展现出增敏抗肿瘤治疗的潜力。双歧杆菌可增强抗PD-L1疗效,其机制涉及促进DCs成熟和CD8⁺ T细胞功能^[112]。嗜黏蛋白阿克曼菌可通过诱导IL-12分泌增强免疫治疗反应^[113]。然而,益生菌在肿瘤治疗中的临床证据仍存在争议。一项纳

表3 菌群干预的临床策略研究进展与证据等级

Table 3 Advances and evidence levels of clinical strategies for microbiota intervention

	代表性临床研究/制剂	适应人群	主要终点	证据等级*	主要局限性	参考文献
FMT增敏ICIs(难治后线)	Baruch等(黑色素瘤抗PD-1难治);Davar等(黑色素瘤抗PD-1难治);Peng等(MSS胃癌抗PD-1难治)	抗PD-1耐药/难治性实体瘤	安全性、ORR、菌群定植	黑色素瘤Ⅱ级;消化道肿瘤Ⅲ级	样本量小;供体筛选无统一标准;缺乏RCT	[7,103,104]
FMT联合ICIs一线治疗	Routy等(晚期黑色素瘤一线FMT+抗PD-1 I期)	初治晚期黑色素瘤	安全性、ORR	Ⅱ级	单臂研究;需Ⅲ期验证;尚无消化道肿瘤数据	[106]
FMT用于irAEs治疗	Wang等(ICIs相关结肠炎首例FMT病例报道);Halsey等(难治性ICIs相关结肠炎FMT前瞻性研究)	ICIs相关难治性结肠炎	症状缓解、内镜应答	Ⅲ级	小样本;机制阐释不充分;缺乏对照试验	[107,108]
FMT修复放射性肠炎	Ding等综述及小样本病例系列	盆腔放疗后放射性肠炎	症状改善	Ⅳ级	缺乏RCT;缺乏标准化方案	[101]
活菌生物制品(LBP)联合ICIs	CBM588(Dizman等);Ebrahimi等,转移性肾细胞癌随机Ⅰ期);SER-401(黑色素瘤)等	转移性肾细胞癌;转移性黑色素瘤	ORR、PFS、安全性	Ⅱ级(肾癌阳性;黑色素瘤安全可行但疗效未达预期)	消化道肿瘤直接证据缺乏;菌株活性与剂量优化不足	[109,110]

注: FMT, fecal microbiota transplantation(粪菌移植);ICIs, immune checkpoint inhibitors(免疫检查点抑制剂);irAEs, immune-related adverse events(免疫相关不良事件);MSS, microsatellite stable(微卫星稳定型);LBP, live biotherapeutic products(活菌生物制品);CBM588, *Clostridium butyricum* MIYAIRI 588;RCT, randomized controlled trial(随机对照试验);ORR, objective response rate(客观缓解率);PFS, progression-free survival(无进展生存期);SCFAs, short-chain fatty acids(短链脂肪酸);IAA, indole-3-acetic acid(吲哚-3-乙酸)。*证据等级参考牛津循证医学中心(Oxford Centre for Evidence-Based Medicine, OCEBM)2011版标准:Ⅰ级=系统综述/Meta分析RCT;Ⅱ级=单个RCT或前瞻性队列研究;Ⅲ级=非随机对照研究或病例对照研究;Ⅳ级=病例系列、机制研究或临床前研究。

入128例黑色素瘤患者的研究发现,高纤维饮食与ICIs疗效改善相关,但使用市售益生菌补充剂的患者获益反而减弱,动物实验同样显示益生菌可能削弱抗PD-1治疗反应,提示益生菌的选择和使用需要更加谨慎^[50]。

益生元则是可被肠道菌群选择性利用、产生健康益处的底物^[114],如菊粉、低聚果糖等可选择性促进有益菌生长。研究表明,高纤维饮食可能通过富集产短链脂肪酸菌群实现对免疫治疗疗效的增强作用^[115]。

5.3 益生元:超越活菌的精准调控

益生元(postbiotics)是指灭活微生物及其代谢产物,包括SCFAs、细菌素、胞外多糖、维生素等,具有明确的分子组成、稳定的理化性质和良好的安全性^[116]。丁酸作为SCFAs的核心成员,在抗肿瘤治疗中展现出多重作用机制。丁酸可通过抑制组蛋白去乙酰化酶调控肿瘤细胞增殖和凋亡、维持肠道屏障完整性、调节免疫细胞功能^[117]。在免疫治疗领域,SCFAs的作用呈现双面性:一方面,丁酸可通过调节

调节性T细胞分化 and 功能影响抗肿瘤免疫;另一方面,适当水平的丁酸可增强效应T细胞功能。近期研究表明,补充产丁酸菌或丁酸前体可能改善免疫治疗疗效,但需精确控制时机和剂量^[118]。基于益生元的干预策略可能实现对免疫功能的精准调控,同时避免活菌干预的潜在风险。

5.4 精准菌群编辑:靶向清除有害菌的新范式

多项大规模回顾性研究和前瞻性队列研究已证实,免疫治疗前或治疗期间使用广谱抗生素与较差的临床预后相关^[119,120],这种负面影响可能与抗生素导致的菌群失调、有益菌丰度下降及短链脂肪酸产生减少有关。然而,靶向清除特定有害菌可能是一种有前景的策略。针对具核梭杆菌的靶向治疗已在动物模型中取得初步成功。甲硝唑可减少肿瘤组织中具核梭杆菌定植,抑制结肠癌进展并增强化疗敏感性^[77]。近年研究者开发了表达引导型抗菌肽的工程化益生菌,可选择性靶向清除具核梭杆菌而不影响其他共生菌,为精准菌群调控提供了新策略^[121]。此外,噬菌体疗法、CRISPR基因编辑等精

准靶向技术也在积极探索中,有望实现对特定致病菌的选择性清除^[122]。

5.5 干预时序与联合策略:从“是否干预”到“何时干预”

菌群干预的时机选择可能是决定疗效的关键因素。理论上,存在三个潜在的干预窗口:治疗前(预处理)、治疗中(同步干预)、治疗后(维持干预)。治疗前干预旨在优化基线菌群结构,为免疫治疗创造有利条件;治疗中干预旨在增强免疫应答或减轻毒性;治疗后干预则旨在维持疗效、预防复发。目前,尚缺乏直接比较不同干预时机的前瞻性研究,这应是未来临床试验设计的重要考量。值得关注的是,菌群干预不仅可增敏免疫治疗,还可能优化免疫治疗与化疗、放疗的联合时序,即菌群干预有望成为整合多种治疗模式的“桥梁策略”。

6 挑战与展望:迈向系统微生物医学

尽管肠道菌群在消化道肿瘤治疗中的研究取得了显著进展,但该领域仍面临诸多挑战。首先,方法学标准化亟待解决。目前各研究在样本采集时机、DNA 提取方法、测序平台及生物信息学分析流程等方面缺乏统一标准,导致不同队列间结果难以比较和整合。建立领域共识的标准化操作流程,开发跨平台数据整合算法,是推动该领域发展的基础性工作。其次,菌群生物标志物的临床转化面临瓶颈。不同研究鉴定的“有利”或“不利”菌株存在显著异质性,单一菌株标志物难以跨队列验证。基于功能通路或菌群整体特征的预测模型可能具有更好的普适性,但仍需大规模前瞻性研究验证其临床价值。第三,菌群干预策略的安全性和有效性需要更多循证医学证据。FMT虽在早期试验中显示出增强免疫治疗的潜力,但供体筛选标准、最佳给药方案及长期安全性等问题尚未明确。活菌生物制品的菌株选择、剂量优化及质量控制同样需要深入研究。监管机构需建立针对菌群药物的专门审评路径,平衡创新激励与安全监管。展望未来,多组学整合分析将成为揭示菌群-宿主-肿瘤互作机制的重要工具,人工智能构建菌群-疗效预测模型,指导个体化干预决策;合成生物学将设计“最小有效菌群”或工程化益生菌,实现精准功能调控;系统生物学将揭示菌群-宿主-肿瘤互作的网络机制,为干预策略提供理论基石;微流控与类器官技术将构建人源化菌群-免疫-

肿瘤共培养模型,加速候选菌株的功能筛选;更大规模的Ⅲ期随机对照试验将为菌群干预策略提供更高级别的循证依据。

7 结语

肠道菌群作为影响消化道肿瘤治疗反应的关键因素,为肿瘤精准治疗提供了新的维度。从预测生物标志物的开发到菌群干预策略的临床转化,该领域正处于快速发展阶段。国内外研究团队的系列工作为揭示肠道菌群与消化道肿瘤免疫治疗之间的关联提供了重要的科学证据。随着研究范式从描述走向机制、从单一走向系统、从群体走向个体,基于肠道菌群的治疗策略有望成为消化道肿瘤综合治疗的重要组成部分。最终,我们期待实现从“以肿瘤为中心”向“宿主-微生物-肿瘤”三位一体的系统医学范式转变,为改善患者预后、提高生活质量开辟新路径。

参考文献

- [1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74: 229–63.
- [2] Wang S, Zheng R, Li J, et al. Global, regional, and national lifetime risks of developing and dying from gastrointestinal cancers in 185 countries: a population-based systematic analysis of GLOBOCAN. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2024, 9: 229–37.
- [3] Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer*, 2021, 149: 778–89.
- [4] Fan Y, Pedersen O. Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nat Rev Microbiol*, 2021, 19: 55–71.
- [5] Peng Z, Cheng S, Kou Y, et al. The gut microbiome is associated with clinical response to anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy in gastrointestinal cancer. *Cancer Immunol Res*, 2020, 8: 1251–61.
- [6] Zhang Y, Cheng S, Zou H, et al. Correlation of the gut microbiome and immune-related adverse events in gastrointestinal cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 13: 1099063.
- [7] Zhang Y, Xu X, Wang S, et al. Fecal microbiota transplantation combined with anti-PD-1 therapy in

- refractory microsatellite-stable gastric cancer: a phase I feasibility and safety study. *J Immunother Cancer*, 2026, 14: e013823.
- [8] Li Y, Guan J, Jing Y, et al. Alterations in the gut microbiota of patients with esophageal squamous cell carcinoma: a cross-sectional study conducted in a high-incidence region of China. *Int J Gen Med*, 2025, 18: 6507–22.
- [9] Lin X, Chen X, Chen M, et al. Co-infection by *Porphyromonas gingivalis* and *Fusobacterium nucleatum* increases PD-L1 expression in esophageal cancer tissues. *Microbiologyopen*, 2025, 14: e70050.
- [10] Gao P, Yuan H, Mei Z, et al. The comprehensive oral microbiome landscape unveils its interplay with poor oral health in esophageal squamous cell carcinoma risk. *Cell Rep Med*, 2025, 6: 102431.
- [11] Yu G, Torres J, Hu N, et al. Molecular characterization of the human stomach microbiota in gastric cancer patients. *Front Cell Infect Microbiol*, 2017, 7: 302.
- [12] Bautista J, Maldonado-Noboa I, Maldonado-Guerrero D, et al. Microbiome influence in gastric cancer progression and therapeutic strategies. *Front Med (Lausanne)*, 2025, 12: 1681824.
- [13] Kostic AD, Gevers D, Pedamallu CS, et al. Genomic analysis identifies association of *Fusobacterium* with colorectal carcinoma. *Genome Res*, 2012, 22: 292–8.
- [14] Yu T, Guo F, Yu Y, et al. *Fusobacterium nucleatum* promotes chemoresistance to colorectal cancer by modulating autophagy. *Cell*, 2017, 170: 548–63.e16.
- [15] Rubinstein MR, Wang X, Liu W, et al. *Fusobacterium nucleatum* promotes colorectal carcinogenesis by modulating E-cadherin/ β -catenin signaling via its FadA adhesin. *Cell Host Microbe*, 2013, 14: 195–206.
- [16] Gur C, Ibrahim Y, Isaacson B, et al. Binding of the Fap2 protein of *Fusobacterium nucleatum* to human inhibitory receptor TIGIT protects tumors from immune cell attack. *Immunity*, 2015, 42: 344–55.
- [17] Jiang SS, Xie YL, Xiao XY, et al. *Fusobacterium nucleatum*-derived succinic acid induces tumor resistance to immunotherapy in colorectal cancer. *Cell Host Microbe*, 2023, 31: 781–97.e9.
- [18] Wang X, Fang Y, Liang W, et al. *Fusobacterium nucleatum* facilitates anti-PD-1 therapy in microsatellite stable colorectal cancer. *Cancer Cell*, 2024, 42: 1729–46.e8.
- [19] Fong W, Li Q, Yu J. Gut microbiota modulation: a novel strategy for prevention and treatment of colorectal cancer. *Oncogene*, 2020, 39: 4925–43.
- [20] Smith PM, Howitt MR, Panikov N, et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science*, 2013, 341: 569–73.
- [21] Dapito DH, Mencin A, Gwak GY, et al. Promotion of hepatocellular carcinoma by the intestinal microbiota and TLR4. *Cancer Cell*, 2012, 21: 504–16.
- [22] Ren Z, Li A, Jiang J, et al. Gut microbiome analysis as a tool towards targeted non-invasive biomarkers for early hepatocellular carcinoma. *Gut*, 2019, 68: 1014–23.
- [23] Ma C, Han M, Heinrich B, et al. Gut microbiome-mediated bile acid metabolism regulates liver cancer via NKT cells. *Science*, 2018, 360: eaan5931.
- [24] Yoshimoto S, Loo TM, Atarashi K, et al. Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome. *Nature*, 2013, 499: 97–101.
- [25] Loo TM, Kamachi F, Watanabe Y, et al. Gut microbiota promotes obesity-associated liver cancer through PGE (2)-mediated suppression of antitumor immunity. *Cancer Discov*, 2017, 7: 522–38.
- [26] Ponziani FR, Bhoori S, Castelli C, et al. Hepatocellular carcinoma is associated with gut microbiota profile and inflammation in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 2019, 69: 107–20.
- [27] Pushalkar S, Hundeyin M, Daley D, et al. The pancreatic cancer microbiome promotes oncogenesis by induction of innate and adaptive immune suppression. *Cancer Discov*, 2018, 8: 403–16.
- [28] Nejman D, Livyatan I, Fuks G, et al. The human tumor microbiome is composed of tumor type-specific intracellular bacteria. *Science*, 2020, 368: 973–80.
- [29] Riquelme E, Zhang Y, Zhang L, et al. Tumor microbiome diversity and composition influence pancreatic cancer outcomes. *Cell*, 2019, 178: 795–806.e12.
- [30] Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*, 2021, 398: 27–40.
- [31] Rha SY, Oh DY, Yañez P, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for HER2-negative advanced gastric cancer (KEYNOTE-859): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2023, 24: 1181–95.
- [32] Xu J, Jiang H, Pan Y, et al. Sintilimab plus chemotherapy for unresectable gastric or gastroesophageal junction cancer: the ORIENT-16 randomized clinical trial.

- Jama, 2023, 330: 2064–74.
- [33] Metges JP, Kato K, Sun JM, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy for advanced esophageal cancer: 5-year extended follow-up for the randomized phase III KEYNOTE-590 study. ESMO Open, 2025, 10: 105854.
- [34] André T, Shiu KK, Kim TW, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy in microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: 5-year follow-up from the randomized phase III KEYNOTE-177 study. Ann Oncol, 2025, 36: 277–84.
- [35] Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. N Engl J Med, 2020, 382: 1894–905.
- [36] Han Z, Cheng S, Dai D, et al. The gut microbiome affects response of treatments in HER2-negative advanced gastric cancer. Clin Transl Med, 2023, 13: e1312.
- [37] Cheng S, Han Z, Dai D, et al. Multi-omics of the gut microbial ecosystem in patients with microsatellite-instability-high gastrointestinal cancer resistant to immunotherapy. Cell Rep Med, 2024, 5: 101355.
- [38] Jia K, Chen Y, Xie Y, et al. *Helicobacter pylori* and immunotherapy for gastrointestinal cancer. Innovation (Camb), 2024, 5: 100561.
- [39] Zheng Y, Wang T, Tu X, et al. Gut microbiome affects the response to anti-PD-1 immunotherapy in patients with hepatocellular carcinoma. J Immunother Cancer, 2019, 7: 193.
- [40] Mao J, Wang D, Long J, et al. Gut microbiome is associated with the clinical response to anti-PD-1 based immunotherapy in hepatobiliary cancers. J Immunother Cancer, 2021, 9: e003334.
- [41] Huo R, Xu QG, You YQ, et al. Bifidobacterium boosts anti-PD-1 effectiveness through JAK pathway in hepatocellular carcinoma. NPJ Precis Oncol, 2025, 9: 251.
- [42] Wu XQ, Ying F, Chung KPS, et al. Intestinal *Akkermansia muciniphila* complements the efficacy of PD1 therapy in MAFLD-related hepatocellular carcinoma. Cell Rep Med, 2025, 6: 101900.
- [43] Lan X, Ma J, Huang Z, et al. *Akkermansia muciniphila* might improve anti-PD-1 therapy against HCC by changing host bile acid metabolism. J Gene Med, 2024, 26: e3639.
- [44] Zhao CN, Li SS, Yau T, et al. *Phocaeicola vulgatus* induces immunotherapy resistance in hepatocellular carcinoma via reducing indoleacetic acid production. Cell Rep Med, 2025, 6: 102370.
- [45] Li Z, Zhang Y, Hong W, et al. Gut microbiota modulate radiotherapy-associated antitumor immune responses against hepatocellular carcinoma via STING signaling. Gut Microbes, 2022, 14: 2119055.
- [46] Li J, Guo Y, Liu J, et al. Depicting the landscape of gut microbial-metabolic interaction and microbial-host immune heterogeneity in deficient and proficient DNA mismatch repair colorectal cancers. J Immunother Cancer, 2023, 11: e007420.
- [47] Yi Y, Shen L, Shi W, et al. Gut microbiome components predict response to neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer: a prospective, longitudinal study. Clin Cancer Res, 2021, 27: 1329–40.
- [48] Knight R, Vrbanac A, Taylor BC, et al. Best practices for analysing microbiomes. Nat Rev Microbiol, 2018, 16: 410–22.
- [49] Gupta VK, Paul S, Dutta C. Geography, ethnicity or subsistence-specific variations in human microbiome composition and diversity. Front Microbiol, 2017, 8: 1162.
- [50] Spencer CN, McQuade JL, Gopalakrishnan V, et al. Dietary fiber and probiotics influence the gut microbiome and melanoma immunotherapy response. Science, 2021, 374: 1632–40.
- [51] Derosa L, Hellmann MD, Spaziano M, et al. Negative association of antibiotics on clinical activity of immune checkpoint inhibitors in patients with advanced renal cell and non-small-cell lung cancer. Ann Oncol, 2018, 29: 1437–44.
- [52] Pinato DJ, Howlett S, Ottaviani D, et al. Association of prior antibiotic treatment with survival and response to immune checkpoint inhibitor therapy in patients with cancer. JAMA Oncol, 2019, 5: 1774–8.
- [53] Limeta A, Ji B, Levin M, et al. Meta-analysis of the gut microbiota in predicting response to cancer immunotherapy in metastatic melanoma. JCI Insight, 2020, 5: e140940.
- [54] Lin Y, Xie M, Lau HC, et al. Effects of gut microbiota on immune checkpoint inhibitors in multi-cancer and as microbial biomarkers for predicting therapeutic response. Med, 2025, 6: 100530.
- [55] Hu M, Zhu X, Huang X, et al. Optimizing anti-PD-1/PD-L1 therapy efficacy and fecal microbiota transplantation donor selection through gut mycobiome-based enterotype. Cell Rep, 2025, 44: 115589.
- [56] Zhu X, Hu M, Huang X, et al. Interplay between gut microbial communities and metabolites modulates pan-cancer immunotherapy responses. Cell Metab, 2025,

- 37: 806–23.e6.
- [57] Derosa L, Routy B, Desilets A, et al. Microbiota-centered interventions: the next breakthrough in immuno-oncology? *Cancer Discov*, 2021, 11: 2396–412.
- [58] Sasaki T, Matsumoto Y, Murakami K, et al. Gut microbiome can predict chemoradiotherapy efficacy in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Esophagus*, 2023, 20: 691–703.
- [59] Luu M, Riester Z, Baldrich A, et al. Microbial short-chain fatty acids modulate CD8⁺ T cell responses and improve adoptive immunotherapy for cancer. *Nat Commun*, 2021, 12: 4077.
- [60] Gaskarth DA, Fan S, Highton AJ, et al. The microbial metabolite butyrate enhances the effector and memory functions of murine CD8⁺ T cells and improves anti-tumor activity. *Front Med (Lausanne)*, 2025, 12: 1577906.
- [61] Arpaia N, Campbell C, Fan X, et al. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. *Nature*, 2013, 504: 451–5.
- [62] Vétizou M, Pitt JM, Daillère R, et al. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. *Science*, 2015, 350: 1079–84.
- [63] Park J, Kim M, Kang S G, et al. Short-chain fatty acids induce both effector and regulatory T cells by suppression of histone deacetylases and regulation of the mTOR-S6K pathway. *Mucosal Immunol*, 2015, 8: 80–93.
- [64] Nomura M, Nagatomo R, Doi K, et al. Association of short-chain fatty acids in the gut microbiome with clinical response to treatment with nivolumab or pembrolizumab in patients with solid cancer tumors. *JAMA Netw Open*, 2020, 3: e202895.
- [65] Coutzac C, Jouniaux JM, Paci A, et al. Systemic short chain fatty acids limit antitumor effect of CTLA-4 blockade in hosts with cancer. *Nat Commun*, 2020, 11: 2168.
- [66] Hang S, Paik D, Yao L, et al. Bile acid metabolites control Th 17 and Treg cell differentiation. *Nature*, 2019, 576: 143–8.
- [67] Zhang Q, Zhao Q, Li T, et al. *Lactobacillus plantarum*-derived indole-3-lactic acid ameliorates colorectal tumorigenesis via epigenetic regulation of CD8⁺ T cell immunity. *Cell Metab*, 2023, 35: 943–60.e9.
- [68] Fong W, Li Q, Ji F, et al. *Lactobacillus gallinarum*-derived metabolites boost anti-PD1 efficacy in colorectal cancer by inhibiting regulatory T cells through modulating IDO1/Kyn/AHR axis. *Gut*, 2023, 72: 2272–85.
- [69] Hezaveh K, Shinde RS, Klötgen A, et al. Tryptophan-derived microbial metabolites activate the aryl hydrocarbon receptor in tumor-associated macrophages to suppress anti-tumor immunity. *Immunity*, 2022, 55: 324–40.e8.
- [70] Zhou J, Zeng X, Sun J, et al. Gut microbiota-derived indole-3-lactic acid suppresses anti-PD-1 efficacy in esophageal squamous cell carcinoma. *Cell Host Microbe*, 2026, 34: 639–56.e10.
- [71] Zheng L, Huang J, Ni H, et al. Systematic profiling of human gut bacteria with cyclic di-AMP secretion to enhance anti-tumor immunity. *J Adv Res*, 2026: S2090-1232(26)00230-4.
- [72] Zhou W, Zhou JZ, Ahmed A, et al. ILC3s sense gut microbiota through STING to initiate immune tolerance. *Immunity*, 2025, 58: 1762–77.e7.
- [73] Mager LF, Burkhard R, Pett N, et al. Microbiome-derived inosine modulates response to checkpoint inhibitor immunotherapy. *Science*, 2020, 369: 1481–9.
- [74] Zitvogel L, Ma Y, Raoult D, et al. The microbiome in cancer immunotherapy: Diagnostic tools and therapeutic strategies. *Science*, 2018, 359: 1366–70.
- [75] Fluckiger A, Daillère R, Sassi M, et al. Cross-reactivity between tumor MHC class I-restricted antigens and an enterococcal bacteriophage. *Science*, 2020, 369: 936–42.
- [76] Galeano Niño JL, Wu H, LaCourse KD, et al. Effect of the intratumoral microbiota on spatial and cellular heterogeneity in cancer. *Nature*, 2022, 611: 810–7.
- [77] Bullman S, Pedomallu CS, Sicinska E, et al. Analysis of *Fusobacterium persistence* and antibiotic response in colorectal cancer. *Science*, 2017, 358: 1443–8.
- [78] Chen Y, Yang L, Huang Y, et al. Intratumoral microbiota predicts the response to neoadjuvant chemoimmunotherapy in triple-negative breast cancer. *J Immunother Cancer*, 2025, 13: e010365.
- [79] Yang P, Liang G, Ni Y, et al. Investigating the role of intratumoral *Streptococcus mitis* in gastric cancer progression: insights into tumor microenvironment. *J Transl Med*, 2025, 23: 126.
- [80] Thaiss CA, Levy M, Korem T, et al. Microbiota diurnal rhythmicity programs host transcriptome oscillations. *Cell*, 2016, 167: 1495–510.e12.
- [81] Gazzaniga FS, Kasper DL. The gut microbiome and cancer response to immune checkpoint inhibitors. *J Clin Invest*, 2025, 135: e184321.
- [82] Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med*, 2018, 378: 158–68.

- [83] Hu M, Lin X, Sun T, et al. Gut microbiome for predicting immune checkpoint blockade-associated adverse events. *Genome Med*, 2024, 16: 16.
- [84] Zhu C, Zhang D, Wang Y, et al. Gut microbiota and metabolite signatures predict severe immune-related adverse events in advanced hepatobiliary cancers. *J Adv Res*, 2025, 83: 775-87.
- [85] Pouncey AL, Scott AJ, Alexander JL, et al. Gut microbiota, chemotherapy and the host: the influence of the gut microbiota on cancer treatment. *Ecancermedicallscience*, 2018, 12: 868.
- [86] Wallace BD, Wang H, Lane KT, et al. Alleviating cancer drug toxicity by inhibiting a bacterial enzyme. *Science*, 2010, 330: 831-5.
- [87] Bhatt AP, Pellock SJ, Biernat KA, et al. Targeted inhibition of gut bacterial β -glucuronidase activity enhances anticancer drug efficacy. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117: 7374-81.
- [88] Mahdy MS, Azmy AF, Dishisha T, et al. Irinotecan-gut microbiota interactions and the capability of probiotics to mitigate irinotecan-associated toxicity. *BMC Microbiol*, 2023, 23: 53.
- [89] Li B, Wei Z, Wang Z, et al. *Fusobacterium nucleatum* induces oxaliplatin resistance by inhibiting ferroptosis through E-cadherin/ β -catenin/GPX4 axis in colorectal cancer. *Free Radic Biol Med*, 2024, 220: 125-38.
- [90] Hui B, Zhou C, Xu Y, et al. Exosomes secreted by *Fusobacterium nucleatum*-infected colon cancer cells transmit resistance to oxaliplatin and 5-FU by delivering hsa_circ_0004085. *J Nanobiotechnology*, 2024, 22: 62.
- [91] Li N, Gao L, Ge Y, et al. Impact of the gut microbiome on response and toxicity to chemotherapy in advanced esophageal cancer. *Heliyon*, 2024, 10: e32770.
- [92] Deng X, Li Z, Li G, et al. Comparison of microbiota in patients treated by surgery or chemotherapy by 16S rRNA sequencing reveals potential biomarkers for colorectal cancer therapy. *Front Microbiol*, 2018, 9: 1607.
- [93] Liu J, Liu C, Yue J. Radiotherapy and the gut microbiome: facts and fiction. *Radiat Oncol*, 2021, 16: 9.
- [94] Lin M, Yao Q, Li J. 1564P gut microbiome and metabolome are associated with the response to chemoradiotherapy in patients with esophageal cancer. *Ann Oncol*, 2023, 34: S875.
- [95] Yang Z, Ma J, Han J, et al. Gut microbiome model predicts response to neoadjuvant immunotherapy plus chemoradiotherapy in rectal cancer. *Med*, 2024, 5: 1293-306.e4.
- [96] Taoum C, Devaux A, Rouanet P, et al. Gut microbiota and chemoradiotherapy response in rectal cancer: Biomarker opportunities. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2025, 216: 104974.
- [97] Wang Z, Wang Q, Wang X, et al. Gut microbial dysbiosis is associated with development and progression of radiation enteritis during pelvic radiotherapy. *J Cell Mol Med*, 2019, 23: 3747-56.
- [98] Wang A, Ling Z, Yang Z, et al. Gut microbial dysbiosis may predict diarrhea and fatigue in patients undergoing pelvic cancer radiotherapy: a pilot study. *PLoS One*, 2015, 10: e0126312.
- [99] Reis Ferreira M, Andreyev HJN, Mohammed K, et al. Microbiota- and radiotherapy-induced gastrointestinal side-effects (MARS) study: a large pilot study of the microbiome in acute and late-radiation enteropathy. *Clin Cancer Res*, 2019, 25: 6487-500.
- [100] Lin MQ, Wu YH, Yang J, et al. Gut microbiota characteristics are associated with severity of acute radiation-induced esophagitis. *Front Microbiol*, 2022, 13: 883650.
- [101] Ding X, Li Q, Li P, et al. Fecal microbiota transplantation: A promising treatment for radiation enteritis? *Radiother Oncol*, 2020, 143: 12-8.
- [102] Peng Z, Zhang X, Xie T, et al. Efficacy of fecal microbiota transplantation in patients with anti-PD-1-resistant/refractory gastrointestinal cancers. *J Clin Oncol*, 2023, 41: 389.
- [103] Baruch EN, Youngster I, Ben-Betzalel G, et al. Fecal microbiota transplant promotes response in immunotherapy-refractory melanoma patients. *Science*, 2021, 371: 602-9.
- [104] Davar D, Dzutsev AK, McCulloch JA, et al. Fecal microbiota transplant overcomes resistance to anti-PD-1 therapy in melanoma patients. *Science*, 2021, 371: 595-602.
- [105] van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med*, 2013, 368: 407-15.
- [106] Routy B, Lenehan JG, Miller WH Jr, et al. Fecal microbiota transplantation plus anti-PD-1 immunotherapy in advanced melanoma: a phase I trial. *Nat Med*, 2023, 29: 2121-32.
- [107] Wang Y, Wiesenloski DH, Helmink BA, et al. Fecal microbiota transplantation for refractory immune checkpoint inhibitor-associated colitis. *Nat Med*, 2018, 24: 1804-8.
- [108] Halsey TM, Thomas AS, Hayase T, et al. Microbiome

- alteration via fecal microbiota transplantation is effective for refractory immune checkpoint inhibitor-induced colitis. *Sci Transl Med*, 2023, 15: eabq4006.
- [109] Dizman N, Meza L, Bergerot P, et al. Nivolumab plus ipilimumab with or without live bacterial supplementation in metastatic renal cell carcinoma: a randomized phase 1 trial. *Nat Med*, 2022, 28: 704–12.
- [110] Ebrahimi H, Dizman N, Meza L, et al. Cabozantinib and nivolumab with or without live bacterial supplementation in metastatic renal cell carcinoma: a randomized phase 1 trial. *Nat Med*, 2024, 30: 2576–85.
- [111] Hill C, Guarner F, Reid G, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2014, 11: 506–14.
- [112] Matson V, Fessler J, Bao R, et al. The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients. *Science*, 2018, 359: 104–8.
- [113] Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science*, 2018, 359: 91–7.
- [114] Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14: 491–502.
- [115] Mehta RS, Nishihara R, Cao Y, et al. Association of dietary patterns with risk of colorectal cancer subtypes classified by *Fusobacterium nucleatum* in tumor tissue. *JAMA Oncol*, 2017, 3: 921–7.
- [116] Salminen S, Collado MC, Endo A, et al. The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18: 649–67.
- [117] Sun J, Chen S, Zang D, et al. Butyrate as a promising therapeutic target in cancer: From pathogenesis to clinic (Review). *Int J Oncol*, 2024, 64: 44.
- [118] Zhang H, Tian Y, Xu C, et al. Crosstalk between gut microbiotas and fatty acid metabolism in colorectal cancer. *Cell Death Discov*, 2025, 11: 78.
- [119] Elkrief A, Derosa L, Kroemer G, et al. The negative impact of antibiotics on outcomes in cancer patients treated with immunotherapy: a new independent prognostic factor? *Ann Oncol*, 2019, 30: 1572–9.
- [120] Elkrief A, Méndez-Salazar EO, Maillou J, et al. Antibiotics are associated with worse outcomes in lung cancer patients treated with chemotherapy and immunotherapy. *NPJ Precis Oncol*, 2024, 8: 143.
- [121] Choudhury A, Scano C, Barton A, et al. Targeted therapy of oncomicrobe *F. nucleatum* with bioengineered probiotic expressing guided antimicrobial peptide (gAMP). *bioRxiv*, 2024. doi: <https://doi.org/10.1101/2024.10.29.620919>.
- [122] Zheng D W, Dong X, Pan P, et al. Phage-guided modulation of the gut microbiota of mouse models of colorectal cancer augments their responses to chemotherapy. *Nat Biomed Eng*, 2019, 3: 717–28.