

DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2017.03.001

· 专家论坛 ·

肠道菌群干预肿瘤负性免疫调控机制的研究进展

靳雅荣, 宋鑫(昆明医科大学第三附属医院肿瘤生物治疗中心, 云南昆明 650118)

[摘要] 肠道菌群不仅在人体的营养代谢、免疫稳态中扮演重要角色,还与恶性肿瘤进展密切相关。近年来,肠道菌群参与肿瘤免疫调控备受研究者关注,肠道菌群通过干预负性免疫调控网络影响肿瘤发生发展。然而,目前针对肠道菌群与肿瘤免疫调控关系的研究多停留于关联性分析,其分子作用机制尚未完全阐明。本文从肠道菌群干预肿瘤负性免疫调节细胞、负性免疫调节分子及负性免疫调节细胞因子等方面阐述肠道菌群干预肿瘤恶性进程的机制,以期肿瘤治疗提供新的思路 and 策略。

[关键词] 肠道菌群;肿瘤;免疫调控

[中图分类号] R730.7; R37 [文献标识码] A [文章编号] 1007-385X(2017)03-0215-07

Progresses of research on mechanism of intestinal flora intervening the negative immune regulation of tumor

JIN Yarong, SONG Xin(Center of Cancer Biotherapy, the 3rd Hospital affiliated to Kunming Medical University, Kunming 650118, Yunnan, China)

[Abstract] Intestinal flora not only play an important role in human nutrition metabolism and immune homeostasis, but also was closely related with progress of malignant tumor. In recent years, intestinal flora tacking part in immune regulation of tumor has drawn much attention from researchers. Recent researches found that intestinal flora affects tumorigenesis and development of tumor *via* intervening negative immune regulatory network. However, most of researches on relationship between intestinal flora and immune regulation of tumor remained in correlation analysis, its molecular mechanism has not been completely elucidated. The paper expounded novel progresses of research on intestinal flora regulating mechanism of negative immune regulation and intervening malignant tumor progression from four aspects which were negative immune regulatory cells, negative immune regulatory molecules, negative immune regulatory cytokines and combined action of the multiple factors, and expected to provide new ideals and strategies for the tumor therapy.

[Key words] intestinal flora; tumor; immune regulation

[Chin J Cancer Biother, 2017, 24(3): 215-221. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2017.03.001]



宋鑫 教授、主任医师、博士生导师,现任昆明医科大学第三附属医院肿瘤生物治疗中心主任、云南省肿瘤化疗与生物治疗研究中心主任。教育部“长江学者”评审专家,中华医学会医学细胞生物学分会副主任委员,教育部新世纪优秀人才,云南省中青年学术技术带头人、云南省政府引进高层次人才、云南省医学领军人才。主持国家自然科学基金重点项目、国家自然科学基金面上项目、教育部新世纪优秀人才支持计划项目及国家临床试验项目。以第一作者或通信作者身份

发表论文 90 余篇,其中 SCI 论文 30 余篇,主编专著《肿瘤生物治疗技术》。获国家发明专利 1 项。曾评为全国医德标兵、云南省十大杰出青年。

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. U1502222, No. 81470005, No. 81260307);云南省科技厅应用基础研究项目资助(No. 2015FB074, No. 2014FB065, No. 2014FB064);云南省教育厅科学研究基金研究生项目资助(No. 2016YJS057)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. U1502222, No. 81470005, No. 81260307), the Applied Basic Research Program of Science and Technology Department of Yunnan Province (No. 2015FB074, No. 2014FB065, No. 2014FB064), and the Graduate Students Program of Scientific Research Foundation of Education Department of Yunnan Province (No. 2016YJS057)

[作者简介] 靳雅荣(1990 -),女,硕士生,主要从事肿瘤化疗与生物治疗研究,E-mail:jinyarong0063@163.com

[通信作者] 宋鑫(SONG Xin, corresponding author),主要从事肿瘤化疗和生物治疗研究,E-mail:songxin68@126.com

[优先发表] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1725.R.20170305.1504.020.html>

肠道菌群是一个独特多样的生态系统,其细菌总数高达 1×10^{14} , 种类超过 1 000 种, 被称为人体“被遗忘的器官”^[1]。正常肠道菌群可以保护肠道上皮细胞, 减少炎症反应及肿瘤发生、发展。新近研究^[2-5]发现, 肠道菌群失调不仅参与肠道恶性肿瘤发生发展, 影响其治疗效果, 而且与乳腺癌、肺癌等恶性肿瘤也密切相关, 已成为肿瘤研究领域的热点。然而, 肠道菌群在肿瘤异常增殖及转移等恶性生物学行为中的具体作用机制远未阐明。

随着肿瘤的进展, 肿瘤组织可通过营造抑制免疫反应的微环境来逃避免疫系统的识别, 增强自身增殖、转移等恶性生物学行为^[6-7]。肿瘤免疫反应的负性调控机制最重要的是肿瘤可通过招募或诱导炎症细胞来逃避适应性免疫反应, 包括调节性 T 细胞 (T regulatory cell, Treg)、髓源性抑制细胞 (myeloid-derived suppressor cell, MDSC)、M2 型巨噬细胞等^[8]; 另一大免疫负性调控机制为: T 细胞表面免疫检测点分子, 如细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原-4 (cytotoxic T lymphocyte associated antigen 4, CTLA-4)、程序性死亡因子-1 (programmed death-1, PD-1) 与肿瘤细胞及基质细胞表面 B7 分子家族 (CD80/CD86) 及 PD-L1/2 配体结合, 抑制 T 细胞抗肿瘤免疫活性^[9], 从而发挥免疫负调控作用; 此外, 免疫抑制性细胞因子分泌, 例如转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、IL-10 和 IL-17^[10-12] 等也参与肿瘤免疫负性调控。因此, 肿瘤组织通过免疫负性调控网络实现免疫逃逸, 促进自身发生发展 (图 1)。人体免疫系统与肠道菌群关系密切, 肠道菌群可干预肿瘤免疫负性调控, 影响炎症及肿瘤的发生。本文就近年来关于肠道菌群通过机体免疫负性调控机制影响肿瘤发生发展关系的研究进展作一概述。

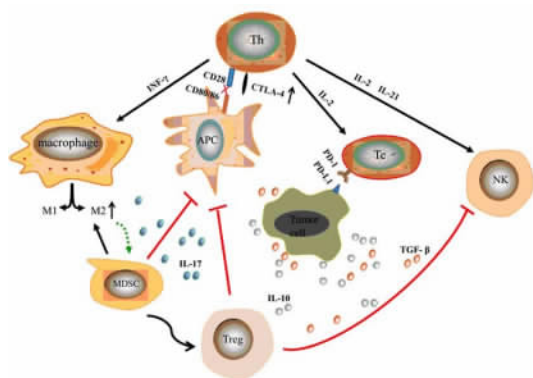


图 1 肿瘤免疫负性调控网络示意图

1 肠道菌群概述

2007 年, 美国国立卫生研究院 (NIH) 宣布开展“人类微生物组计划”研究, 揭开了肠道微生物研究的序幕; 2013 年, “肠道菌群与人体健康关系研究”被列入 *Science* 杂志报道的十大科学进展, 标志着肠道菌群与人类疾病研究进入新阶段。随着肠道菌群与肥胖、糖尿病、心脑血管疾病及肿瘤关系的深入探索, 肠道菌群已成为近年来最热门的研究领域之一。

按照对宿主的作用, 肠道菌群可分为 3 大类: (1) 益生菌, 如双歧杆菌、乳酸杆菌等, 是肠道的优势菌群, 占 99% 以上, 多为专性厌氧菌; (2) 条件致病菌, 如肠杆菌、肠球菌等, 以兼性需氧菌为主; (3) 致病菌, 如沙门菌、变形杆菌和致病性大肠埃希菌等。根据自然属性, 肠道菌群分为 9 个门, 包括厚壁菌门、拟杆菌门、变形菌门、放线菌门、疣微球菌门、梭杆菌门、蓝藻菌门、螺旋体门、VadinBE97 门。其中, 98% 的肠道菌群主要为厚壁菌门、拟杆菌门、变形菌门和放线菌门^[13]。肠道菌群之间存在共生或拮抗关系, 形成独特的肠道微生态系统, 参与人体多种重要生理活动。益生菌如双歧杆菌、拟杆菌属可增强 CTLA-4、PD-1 抗体的抗肿瘤活性^[14-15]; 产肠毒素脆弱拟杆菌及具核梭杆菌 (*Fusobacterium nucleatum*, Fn) 等有害菌群增加 Treg、MDSC 细胞数量, 提高 IL-17 等细胞因子分泌水平, 促进恶性肿瘤进展^[16-18]。由此可见, 肠道菌群通过多种方式影响机体肿瘤免疫负性调控。

2 肠道菌群干预肿瘤负性免疫调节细胞

众所周知, 参与肿瘤免疫逃逸的负性调节细胞主要为 Treg、MDSC、M2 型巨噬细胞。研究表明, 肠道菌群可调控 Treg、MDSC、M2 型巨噬细胞数量及功能, 抑制免疫反应及炎症发生, 对肿瘤发生发展具有重要影响。

2.1 Treg

Treg 由肿瘤细胞及淋巴细胞释放的细胞因子 IL-10、TGF- β 等刺激分化, 其表型特点为 $CD4^+ CD25^+ Foxp3^+ CD127^{low}$ ^[19]。在肿瘤的恶性进程中, Treg 对塑造机体免疫抑制微环境发挥重要作用。Treg 可抑制 $CD4^+$ T 细胞、 $CD8^+$ T 细胞、DC 及 NK 细胞的功能, 促使免疫抑制性肿瘤微环境形成, 进而促进肿瘤的进展^[20-21]。转录因子 Foxp3 对维持 Treg 的功能至关重要。肺癌及淋巴瘤等多种肿瘤中, Foxp3⁺ Treg 已证实与临床不良预后显著相关^[22-23]。新近研究^[16]发现, 肿瘤患者 Treg 细胞的产生与肠

道菌群关系密切。

肠道菌群的种类、数量与肿瘤微环境中 Treg 的数目及功能息息相关。脆弱拟杆菌通过表面多聚糖 A (PSA) 与 Treg 表面 Toll 样受体 (Toll like receptor, TLR) 2 结合,促使小鼠 Treg 功能成熟,IL-10 产生增多,形成黏膜免疫耐受,宿主微生物共生状态^[24]。将来源于小鼠粪便的 17 种梭菌定植于无菌小鼠中可促进 Treg 扩增,IL-10、TGF- β 表达增高,进而减少结肠炎的发生^[25]。因此,肠道菌群通过调节 Treg 抑制免疫反应及炎症的发生。在恶性肿瘤发生发展过程中,有害菌群数量增多对肿瘤的发生及治疗具有重要影响,其中,产肠毒素脆弱类杆菌数量增加不仅引起慢性炎症反应,也是引发癌变的重要危险因素^[26]。有研究^[16]表明,产肠毒素脆弱拟杆菌可使 Treg 扩增、IL-17 分泌,促使炎症反应及小鼠早期结肠肿瘤发生。令人关注的是,海氏肠球菌从小肠移位到次级淋巴器官,增加瘤内 CD8⁺ T/Treg 细胞比例,增强化疗药物环磷酰胺的抗癌疗效^[27]。由此提示:Treg 作为重要靶细胞介导不同类型的肠道菌种发挥不同的免疫调节功能,重塑机体免疫抑制微环境,参与炎症及肿瘤的发生。

2.2 MDSC

MDSC 是骨髓来源的造血细胞的亚类,由前体巨噬细胞、前体粒细胞及前体树突状细胞组成。MDSC 细胞是机体重要的免疫调节细胞之一,其可通过多种机制如产生氧化应激,抑制 T 细胞、NK 细胞功能,促进 Treg 产生及巨噬细胞向 M2 表型极化等,发挥免疫负性调节作用^[28-29]。研究^[30]表明,结肠癌患者外周血中 MDSC 数目明显增加,抑制自体 T 细胞增殖功能,且与肿瘤临床分期及转移密切相关;也有研究^[31-33]显示,在结直肠癌及其他类型肿瘤中,MDSC 数量均与疾病进展相关,减少 MDSC 细胞数量或降低其功能可抑制肿瘤生长,增加抗肿瘤免疫治疗疗效。

MDSC 在肠道微生物调节机体免疫系统以及肿瘤发生发展中同样具有重要作用。研究^[34]发现,脆弱拟杆菌可通过诱导 MDSC 分化,促进 MDSC 向肿瘤组织聚集,抑制 T 细胞抗肿瘤免疫反应,促进结直肠癌发生。同时,肠道菌群可识别 TLR5,招募 MDSC,从而引发抑制性 $\gamma\delta$ T 淋巴细胞分泌半乳凝素-1,减轻抗肿瘤免疫反应,促进恶性肿瘤进展^[35]。因此,肠道菌群对肿瘤组织中 MDSC 数量的调控可导致机体抗肿瘤免疫反应的差异。

2.3 M2 型巨噬细胞

肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macro-

phage, TAM) 由单核细胞及局部巨噬细胞组成,占肿瘤间质细胞的 50%,与恶性肿瘤临床不良预后密切相关^[36-37]。活化巨噬细胞分为 M1、M2 及调节性巨噬细胞三类^[38]。M1 型巨噬细胞,以表达诱导性一氧化氮合成酶 (iNOS) 为特征,可分泌 IL-12 等细胞因子,发挥吞噬功能,促进抗肿瘤免疫反应的发生;M2 型巨噬细胞,以表达精氨酸酶-1 为特征,可释放 IL-10,促进血管生成,发挥免疫抑制功能,起抗炎促肿瘤作用^[38-40]。M1、M2 可由不同途径活化产生,M1 由 LPS、IFN- γ 活化;M2 由 IL-4、IL-10、IL-13 及 TGF- β 活化产生。调节性巨噬细胞无明确的表面抗原分子,可释放 TGF- β 和 IL-10,与 M2 型巨噬细胞发挥同样的作用^[38]。研究^[41]表明,TAM 与 M2 型巨噬细胞功能相似,可增强肿瘤侵袭、转移等恶性生物学行为。

肠道菌群调控 M1、M2 型巨噬细胞分化,发挥双向免疫调控功能。革兰阴性菌如大肠杆菌、沙门氏菌可促进 iNOS 基因表达,介导巨噬细胞向 M1 表型极化^[42];脆弱拟杆菌可增强巨噬细胞吞噬功能,也可促进巨噬细胞向 M1 表型极化^[43]。Jang 等^[44-45]报道乳杆菌 CLP-0611、G-101 可抑制 NF- κ B、MAPK 及 ATK 信号通路,促进 IL-10 和精氨酸酶-1 产生,介导 M1 型巨噬细胞向 M2 型转化,从而减弱小鼠结肠炎。肿瘤负性免疫调节相关的 Fn 是定植于人类口腔和肠道的厌氧菌^[17],给自发肠腺瘤模型小鼠饲喂 Fn 能够选择性增加肿瘤部位髓源性免疫细胞,如 MDSC、DC、TAM 及 M2 型巨噬细胞的数量,激活 NF- κ B 促炎免疫应答,增加 IL-1 β 、IL-6 及 IL-8 等细胞因子水平,促进结直肠癌的进展^[46],Fn 为肠道菌群通过 M2 型巨噬细胞发挥肿瘤免疫负性调控作用提供了研究佐证。

3 肠道菌群干预肿瘤负性免疫调节分子

肿瘤免疫负性调控的另一大机制为 CTLA-4 和 PD-1 等免疫抑制性分子的表达,其阻断剂的临床应用可增强机体对肿瘤的免疫反应,实现了肿瘤免疫治疗的新突破^[9]。利用肠道菌群增强 CTLA-4、PD-1 阻断剂的临床疗效,增强机体抗肿瘤免疫应答,对于开发新型抗肿瘤治疗策略具有重要意义。

3.1 CTLA-4

CTLA-4 主要表达于活化的 CD4⁺ T 细胞,少量表达于 CD8⁺ T 细胞。CTLA-4 结合抗原提呈细胞 (APC) 表面 B7 分子,拮抗 CD28/B7 信号免疫活化作用,抑制 T 细胞功能及机体抗肿瘤免疫应答^[47]。CTLA-4 分子组成性表达于 Treg 表面,调节 T 细胞

免疫耐受,在肿瘤的进展中发挥重要作用^[47-48]。抗 CTLA-4 IgG1 人源化抗体 ipilimumab 与 CTLA-4 结合,活化 CD28/B7 信号,激活 T 细胞,降低 Treg 的数量。2011 年,美国 FDA 批准免疫检测点抑制剂 ipilimumab 上市,用于治疗晚期转移性黑色素瘤^[49]。

研究^[14]表明,ipilimumab 引起的免疫相关不良反应与肠道菌群密切相关。阐明肠道菌群在 CTLA-4 阻断剂抗肿瘤中的作用,对于提高免疫检测点阻断剂临床疗效,降低其不良反应至关重要。Vetizou 等^[14]研究发现,抗 CTLA-4 抗体药物可抑制无特定病原体(specific pathogen-free, SPF)小鼠肿瘤进展,而对无菌(germ-free, GF)小鼠却无明显作用;联合应用广谱抗生素(氨苄青霉素,黏菌素,链霉素)和单独应用亚胺培南同样使 CTLA-4 抗体药物抗肿瘤作用减弱。进一步研究^[14]表明,将富含脆弱拟杆菌的 CTLA-4 单抗治疗显效的恶性黑色素瘤患者的粪便移植到 GF 小鼠肠道内部,可诱发小鼠肿瘤引流淋巴结中 T 细胞免疫应答,促进肿瘤组织内 DC 成熟,恢复 CTLA-4 抗体药物的抗肿瘤效果。上述结果说明:肠道菌群对于 CTLA-4 阻断剂抗肿瘤作用发挥具有重要影响。采用 16SrRNA 高通量焦磷酸测序发现,CTLA-4 抗体药物能够显著影响肠道菌群的组成,CTLA-4 阻断剂可导致小鼠粪便中拟杆菌及伯克氏菌数量降低,而梭菌数量增加。最近报道^[50]显示,拟杆菌属对于患者使用 CTLA-4 抗体后产生的结肠炎具有保护作用。同样,给抗生素处理的小鼠饲喂脆弱拟杆菌和洋葱伯克霍尔德菌能够减轻由 CTLA-4 抗体药物引起的结肠炎^[14]。因此,肠道菌群,尤其拟杆菌属在调节 CTLA-4 检测点阻断剂抗肿瘤免疫反应中起关键作用,为临床减轻 ipilimumab 治疗引发的不良反应提供新的研究策略。

3.2 PD-1

另一个重要的免疫负性调控分子为 PD-1,研究^[51]显示,肿瘤细胞表达高水平的程序性死亡因子配体-1(programmed death receptor ligand-1, PD-L1, 也称为 B7-H1),与 T 细胞表面蛋白受体 PD-1 结合,激活 PD-1/PD-L1 信号通路,导致免疫抑制性肿瘤微环境形成,使肿瘤细胞逃避机体免疫监视和杀伤,从而促进肿瘤的生长。应用完全人源化的 PD-1 或 PD-L1 单克隆抗体阻断 PD-1/PD-L1 信号通路可增加肿瘤特异性 T 细胞的数量及功能,增强内源性抗肿瘤免疫效应^[52]。

PD-L1 抗体抗肿瘤作用的个体差异可能与个体之间肠道菌群差异密切相关。Sivan 等^[15]发现,来自 Jackson 实验室(JAX)和 Taconic 农场(TAC)携带

有不同肠道菌群的同种 C57BL/6 小鼠皮下黑色素瘤的生长率存在显著差异,JAX 小鼠体内黑色素瘤的生长速度明显慢于 TAC 小鼠,JAX 小鼠肿瘤特异性 T 细胞反应和瘤内 CD8⁺ T 细胞数量相比 TAC 小鼠较高,但将两种小鼠共同培养可消除肿瘤生长及免疫反应的差异,提示肠道菌群的差异可影响小鼠抗肿瘤免疫反应。植入特定菌群或联合应用抗 PD-1/PD-L1 抗体治疗均可显著抑制肿瘤生长,增强肿瘤特异性 T 细胞免疫反应^[15]。通过 16SrRNA 测序发现活性双歧杆菌是与肿瘤微环境中 T 细胞抗肿瘤免疫反应有明显关联的唯一关键菌群。双歧杆菌可调节 DC 活化,激活肿瘤特异性 CD8⁺ T 细胞功能^[15]。这些研究提示,肠道菌群对于调节 PD-1/PD-L1 抗体抗肿瘤作用具有重要意义,双歧杆菌能够促进抗肿瘤免疫反应,增强 PD-1/PD-L1 抗体抗肿瘤作用。此外,研究^[53]也表明,PD-1 可维持免疫球蛋白 A 的多样性,调节肠道菌群的构成。由此提示,肠道菌群与 PD-1/PD-L1 信号通路相互作用对塑造免疫抑制微环境具有重要作用,调控肠道微生态,进而影响机体免疫反应及疾病状态。令人兴奋的是,Gopalakrishnan 等^[54]检测了接受 PD-1 单抗治疗转移性恶性黑色素瘤患者的肠道菌群,发现患者粪便中菌群的多样性及特定菌群的数量与 PD-1 单抗的疗效密切相关,PD-1 治疗显效者肠道菌群多样性显著,梭菌属数量较无效者更高;而无效患者菌群多样性较差,拟杆菌属数量较高。该项研究首次探索人体肠道菌群与肿瘤免疫治疗反应的联系,但与既往研究结果略有冲突,期待更大规模的研究证实特定菌群与人体肿瘤免疫治疗疗效的相关性。

4 肠道菌群干预肿瘤负性免疫调节细胞因子

肠道菌群失调通过异常细胞因子分泌与机体免疫调节紊乱关系密切。研究^[55]表明,肠道菌群与细胞因子具有清晰互作模式:菌群特异性、细胞因子特异性以及两者共同作用影响机体免疫应答。肿瘤细胞可释放大量细胞因子(如 IL-10、TGF- β 、IL-17 等)到周围组织,形成抑制性免疫微环境。其中,IL-10 可抑制 T 细胞活化及免疫应答,促进免疫抑制性细胞因子的产生,从而诱导肿瘤免疫逃逸,维持机体免疫耐受^[56]。然而,在肠道菌群诱发炎症促癌过程中,由 T 细胞及 Treg 分泌的 IL-10 可抑制局部肠道菌群的密度,减弱炎症及肿瘤的发生^[57]。另外,TGF- β 也发挥了同样的免疫抑制作用,其可通过抑制 NK 细胞、CD8⁺ T 细胞功能,调节巨噬细胞向 M2 表型极化,维持 Treg 功能等作用促进肿瘤的进

展^[58]。乳酸杆菌在正常肠道上皮细胞中上调 *TGF-β1* mRNA 及蛋白水平^[59],但肠道菌群通过 *TGF-β* 影响肿瘤发生发展的作用仍需要进一步研究证实。

细胞因子 IL-17 主要由 Th17 细胞分泌,也可由肿瘤微环境中多种免疫抑制细胞,如 MDSC、TAM 等分泌,其可通过多种途径促进肿瘤的发生^[11]。肠道菌群失调可激活 TLR-MyD88 信号通路,使肠道上皮细胞高表达 IL-17C,抗凋亡分子 Bcl-2 和 Bcl-xL 水平升高,进而抑制肠道上皮细胞凋亡,促进肿瘤发生^[60]。产肠毒素脆弱拟杆菌可使 Treg、Th17 炎症细胞扩增,细胞因子 IL-17 分泌增多,促使小鼠及人体结肠肿瘤的发生^[16, 61]。因此,肠道菌群不仅调控肿瘤负性免疫调节细胞、分子,而且影响肿瘤微环境中负性免疫调节细胞因子的数量,从而干预恶性肿瘤发展进程。

5 展 望

随着肠道菌群研究的日渐深入,肠道微生物与免疫系统之间的关系受到越来越多的关注,且研究表明肠道菌群与肿瘤发生发展密切相关。阐明肠道菌群与免疫调控的关系在肿瘤发生发展中的作用机制,对提高抗肿瘤免疫治疗疗效及改善免疫治疗不良反应至关重要。但是,目前针对肠道菌群与肿瘤免疫调控研究策略中仍面临诸多问题:肠道菌群与肿瘤的研究多局限在小鼠等动物水平,而小鼠肠道菌群与人体肠道菌群的种类、数量等并不完全相同,因此,是否可将动物研究扩展到临床还需要大量研究证实;此外,目前关于肠道菌群通过免疫调控影响肿瘤发生发展的关系虽已较多,但是其分子作用机理尚未完全阐明。各种不同类型肿瘤与肠道菌群之间的关系以及不同个体肠道菌群与肿瘤作用的差异尚待深入研究。“一种菌群,一种疾病”的观念略显偏颇,不同菌群之间如何相互作用影响肿瘤免疫负性调控,以及寻找疾病关键致病菌群亟待解决。相信随着肠道菌群与肿瘤免疫调控关系研究的不断深入,选择性调节肠道细菌及重建有利肠道菌群环境将在肿瘤治疗中展现更为广阔的应用前景。

[参 考 文 献]

[1] QIN J, LI R, RAES J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing[J]. *Nature*, 2010, 464(7285): 59-65. DOI: 10. 1038/nature08821.

[2] WANG X M, YANG Y H, HUYSCKE M M. Microbiome-driven carcinogenesis in colorectal cancer: models and mechanisms[J/OL]. *Free Radic Biol Med*, 2016, 10:504[2017-02-14]. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S089158491630990X>.

DOI: 10. 1016/j. freeradbiomed. 2016. 10. 504.

[3] YANG J, TAN Q, FU Q, et al. Gastrointestinal microbiome and breast cancer: correlations, mechanisms and potential clinical implications[J/OL]. *Breast Cancer*, 2016, 5: 734[2017-02-14]. <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12282-016-0734-z>. DOI: 10. 1007/s12282-016-0734-z.

[4] HERREROS M B. Gastric microbiota and carcinogenesis-current evidence and controversy[J]. *Rev Esp Enferm Dig*, 2016, 108(9): 527-529. DOI: 10. 17235/reed. 2016. 4559/2016.

[5] 马守宝,刘海燕. 肠道菌群在肿瘤进程中的作用及其临床研究进展[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2016, 23(3): 318-325. DOI: 10. 3872/j. issn. 1007-385X. 2016. 03. 005.

[6] BHATIA A, KUMAR Y. Cellular and molecular mechanisms in cancer immune escape: a comprehensive review[J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2014, 10(1): 41-62. DOI: 10. 1586/1744666x. 2014. 865519.

[7] HANAHAN D, WEINBERG R A. Hallmarks of cancer: the next generation[J]. *Cell*, 2011, 144(5): 646-674. DOI: 10. 1016/j. cell. 2011. 02. 013.

[8] DOMAGALA-KULAWIK J. The role of the immune system in non-small cell lung carcinoma and potential for therapeutic intervention [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2015, 4(2): 177-190. DOI: 10. 3978/j. issn. 2218-6751. 2015. 01. 11.

[9] BRAHMER J R, PARDOLL D M. Immune checkpoint inhibitors: making immunotherapy a reality for the treatment of lung cancer [J]. *Cancer Immunol Res*, 2013, 1(2): 85-91. DOI: 10. 1158/2326-6066. cir-13-0078.

[10] STEWART C A, METHENY H, IIDA N, et al. Interferon-dependent IL-10 production by Tregs limits tumor Th17 inflammation [J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(11): 4859-4874. DOI: 10. 1172/jci65180.

[11] PANG Y, GARA S K, ACHYUT B R, et al. TGF-beta signaling in myeloid cells is required for tumor metastasis[J]. *Cancer Discov*, 2013, 3(8): 936-951. DOI: 10. 1158/2159-8290. cd12-0527.

[12] QIAN X, CHEN H, WU X, et al. Interleukin-17 acts as double-edged sword in anti-tumor immunity and tumorigenesis[J]. *Cytokine*, 2017, 89(1): 34-44. DOI: 10. 1016/j. cyto. 2015. 09. 011.

[13] WEINSTOCK G M. Genomic approaches to studying the human microbiota[J]. *Nature*, 2012, 489(7415): 250-256. DOI: 10. 1038/nature11553.

[14] VETIZOU M, PITT J M, DAILLIERE R, et al. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota[J]. *Science*, 2015, 350(6264): 1079-1084. DOI: 10. 1126/science. aad1329.

[15] SIVAN A, CORRALES L, HUBERT N, et al. Commensal bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy[J]. *Science*, 2015, 350(6264): 1084-1089. DOI: 10. 1126/science. aac4255.

[16] GEIS A L, FAN H, WU X, et al. Regulatory T-cell response to

- enterotoxigenic bacteroides fragilis colonization triggers IL-17-dependent colon carcinogenesis[J]. *Cancer Discov*, 2015, 5(10): 1098-1109. DOI: 10.1158/2159-8290.cd-15-0447.
- [17] NOSHO K, SUKAWA Y, ADACHI Y, et al. Association of *Fusobacterium nucleatum* with immunity and molecular alterations in colorectal cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(2): 557-566. DOI: 10.3748/wjg.v22.i2.557.
- [18] 帅群, 李兆申, 蔡全才. 肠道菌群失衡和结直肠癌关系的研究进展[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2016, 23(3): 427-431. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2016.03.024.
- [19] ORENTAS R J, KOHLER M E, JOHNSON B D. Suppression of anti-cancer immunity by regulatory T cells: back to the future[J]. *Semin Cancer Biol*, 2006, 16(2): 137-149. DOI: 10.1016/j.semcancer.2005.11.007.
- [20] TANAKA A, SAKAGUCHI S. Regulatory T cells in cancer immunotherapy[J]. *Cell Res*, 2017, 27(1): 109-118. DOI: 10.1038/cr.2016.151.
- [21] CHAUDHARY B, ELKORD E. Regulatory T Cells in the tumor microenvironment and cancer progression: role and therapeutic targeting[J/OL]. *Vaccines (Basel)*, 2016, 4(3): E28[2017-02-14]. <http://www.mdpi.com/2076-393x/4/3/28>. DOI: 10.3390/vaccines4030028.
- [22] PARSONS E, OTIENO J A, ONGECHA J M, et al. Regulatory T cells in endemic burkitt lymphoma patients are associated with poor outcomes: a prospective, longitudinal study[J/OL]. *PLoS One*, 2016, 11(12): e0167841 [2017-02-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5199096/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0167841.
- [23] KOTSAKIS A, KOINIS F, KATSAROU A, et al. Prognostic value of circulating regulatory T cell subsets in untreated non-small cell lung cancer patients[J/OL]. *Sci Rep*, 2016, 6: 39247 [2017-02-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5157012/>. DOI: 10.1038/srep39247.
- [24] ROUND J L, LEE S M, LI J, et al. The Toll-like receptor 2 pathway establishes colonization by a commensal of the human microbiota[J]. *Science*, 2011, 332(6032): 974-977. DOI: 10.1126/science.1206095.
- [25] ATARASHI K, TANOUE T, OSHIMA K, et al. Treg induction by a rationally selected mixture of *Clostridia* strains from the human microbiota[J]. *Nature*, 2013, 500(7461): 232-236. DOI: 10.1038/nature12331.
- [26] BASHIR A, MISKEEN A Y, BHAT A, et al. *Fusobacterium nucleatum*: an emerging bug in colorectal tumorigenesis[J]. *Eur J Cancer Prev*, 2015, 24(5): 373-385. DOI: 10.1097/cej.000000000000116.
- [27] DAILLIERE R, VETIZOU M, WALDSCHMITT N, et al. *Enterococcus hirae* and *Barnesiella intestinihominis* facilitate cyclophosphamide-induced therapeutic immunomodulatory effects[J]. *Immunity*, 2016, 45(4): 931-943. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.09.009.
- [28] YAZDANI Y, MOHAMMADNIA-AFROUZI M, YOUSEFI M, et al. Myeloid-derived suppressor cells in B cell malignancies[J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(10): 7339-7353. DOI: 10.1007/s13277-015-4004-z.
- [29] MOTALLEBNEZHAD M, JADIDI-NIARAGH F, QAMSARI E S, et al. The immunobiology of myeloid-derived suppressor cells in cancer[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(2): 1387-1406. DOI: 10.1007/s13277-015-4477-9.
- [30] ZHANG B, WANG Z, WU L, et al. Circulating and tumor-infiltrating myeloid-derived suppressor cells in patients with colorectal carcinoma[J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8(2): e57114 [2017-02-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5157012/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0057114.
- [31] OUYANG L Y, WU X J, YE S B, et al. Tumor-induced myeloid-derived suppressor cells promote tumor progression through oxidative metabolism in human colorectal cancer[J/OL]. *J Transl Med*, 2015, 13: 47 [2017-02-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4357065/>. DOI: 10.1186/s12967-015-0410-7.
- [32] SOLITO S, PINTON L, MANDRUZZATO S. In brief: Myeloid-derived suppressor cells in cancer[J/OL]. *J Pathol*, 2017, 18 [2017-02-14]. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/path.4876/abstract/>. DOI: 10.1002/path.4876.
- [33] PAN W, SUN Q, WANG Y, et al. Highlights on mechanisms of drugs targeting MDSCs: providing a novel perspective on cancer treatment[J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(5): 3159-3169. DOI: 10.1007/s13277-015-3363-9.
- [34] THIELE ORBERG E, FAN H, TAM A J, et al. The myeloid immune signature of enterotoxigenic *Bacteroides fragilis*-induced murine colon tumorigenesis[J/OL]. *Mucosal Immunol*, 2017, 10(2): 421-433. [2017-02-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5159334/>. DOI: 10.1038/mi.2016.53.
- [35] RUTKOWSKI M R, STEPHEN T L, SVORONOS N, et al. Microbially driven TLR5-dependent signaling governs distal malignant progression through tumor-promoting inflammation[J]. *Cancer Cell*, 2015, 27(1): 27-40. DOI: 10.1016/j.ccell.2014.11.009.
- [36] TEVIS K M, CECCHI R J, COLSON Y L, et al. Mimicking the tumor microenvironment to regulate macrophage phenotype and assessing chemotherapeutic efficacy in embedded cancer cell/macrophage spheroid models[J/OL]. *Acta Biomater*, 2016, 21(16): 30709-30717 [2017-02-14]. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1742706116307097>. DOI: 10.1016/j.actbio.2016.12.037.
- [37] GUO Q, JIN Z. New mechanisms of tumor-associated macrophages on promoting tumor progression: recent research advances and potential targets for tumor immunotherapy[J/OL]. *J Immunol Res*, 2016, 16: 9720912 [2017-02-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5128713/>. 2016, 2016: 9720912.
- [38] CASSETTA L, CASSOL E, POLI G. Macrophage polarization in health and disease[J/OL]. *Sci World J*, 2011, 11: 2391-2402 [2017-02-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/>

- PMC3236674/. DOI: 10.1100/2011/213962.
- [39] NIEDOBITEK G, BARROS M H, DREYER J H, et al. Tumor-associated macrophages: function and differentiation[J]. *Pathologie*, 2015, 36(5): 477-484. DOI: 10.1007/s00292-015-0054-7.
- [40] HU W, LI X, ZHANG C, et al. Tumor-associated macrophages in cancers[J]. *Clin Transl Oncol*, 2016, 18(3): 251-258. DOI: 10.1007/s12094-015-1373-0.
- [41] TARIQ M, ZHANG J, LIANG G, et al. Macrophage polarization: anti-cancer strategies to target tumor-associated macrophage in breast cancer[J/OL]. *J Cell Biochem*, 2017, [Epub ahead of print] [2017-02-14]. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcb.25895/abstract>. DOI: 10.1002/jcb.25895.
- [42] CHRISTOFFERSEN T E, HULT L T, KUCZKOWSKA K, et al. In vitro comparison of the effects of probiotic, commensal and pathogenic strains on macrophage polarization[J]. *Probiotics Antimicrob Proteins*, 2014, 6(1): 1-10. DOI: 10.1007/s12602-013-9152-0.
- [43] DENG H, LI Z, TAN Y, et al. A novel strain of *Bacteroides fragilis* enhances phagocytosis and polarises M1 macrophages[J/OL]. *Sci Rep*, 2016, 6: 29401 [2017-02-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4933912/>. DOI: 10.1038/srep29401.
- [44] JANG S E, HAN M J, KIM S Y, et al. *Lactobacillus plantarum* CLP-0611 ameliorates colitis in mice by polarizing M1 to M2-like macrophages[J]. *Int Immunopharmacol*, 2014, 21(1): 186-192. DOI: 10.1016/j.intimp.2014.04.021.
- [45] JANG S E, HYAM S R, HAN M J, et al. *Lactobacillus brevis* G-101 ameliorates colitis in mice by inhibiting NF-kappaB, MAPK and AKT pathways and by polarizing M1 macrophages to M2-like macrophages[J]. *J Appl Microbiol*, 2013, 115(3): 888-896. DOI: 10.1111/jam.12273.
- [46] KOSTIC A D, CHUN E, ROBERTSON L, et al. *Fusobacterium nucleatum* potentiates intestinal tumorigenesis and modulates the tumor-immune microenvironment[J]. *Cell Host Microbe*, 2013, 14(2): 207-215. DOI: 10.1016/j.chom.2013.07.007.
- [47] EGEN J G, KUHNS M S, ALLISON J P. CTLA-4: new insights into its biological function and use in tumor immunotherapy[J]. *Nat Immunol*, 2002, 3(7): 611-618. DOI: 10.1038/ni0702-611.
- [48] BAECHEER-ALLAN C, VIGLIETTA V, HAFLE D A. Human CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells[J]. *Semin Immunol*, 2004, 16(2): 89-98. DOI: 10.1016/j.smim.2003.12.005.
- [49] HODI F S, O'DAY S J, MCDERMOTT D F, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(8): 711-723. DOI: 10.1056/NEJMoa1003466.
- [50] DUBIN K, CALLAHAN M K, REN B, et al. Intestinal microbiome analyses identify melanoma patients at risk for checkpoint-blockade-induced colitis[J/OL]. *Nat Commun*, 2016, 7: 10391 [2017-02-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4740747/>. DOI: 10.1038/ncomms10391.
- [51] PARDOLL D M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(4): 252-264. DOI: 10.1038/nrc3239.
- [52] SHIH K, ARKENAU H T, INFANTE J R. Clinical impact of checkpoint inhibitors as novel cancer therapies[J]. *Drugs*, 2014, 74(17): 1993-2013. DOI: 10.1007/s40265-014-0305-6.
- [53] KAWAMOTO S, TRAN T H, MARUYA M, et al. The inhibitory receptor PD-1 regulates IgA selection and bacterial composition in the gut[J]. *Science*, 2012, 336(6080): 485-489. DOI: 10.1126/science.1217718.
- [54] CHEN P L, ROH W, REUBEN A, et al. Association of diversity and composition of the gut microbiome with differential responses to PD-1 based therapy in patients with metastatic melanoma[J/OL]. *Cancer Discovery*, 2016, 6(8): 827 [2017-02-14]. <http://meetinglibrary.asco.org/content/178486-194>. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-15-1545.
- [55] SCHIRMER M, SMEEKENS S P, VLAMAKIS H, et al. Linking the human gut microbiome to inflammatory cytokine production capacity[J]. *Cell*, 2016, 167(4): 1125-1136. DOI: 10.1016/j.cell.2016.10.020.
- [56] 王佳丽,刘丽华. IL-10 对肿瘤免疫双向调节的研究进展[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2016, 23(1): 130-134. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2016.01.022.
- [57] DENNIS K L, WANG Y, BLATNER N R, et al. Adenomatous polyps are driven by microbe-instigated focal inflammation and are controlled by IL-10-producing T cells[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(19): 5905-5913. DOI: 10.1158/0008-5472.can-13-1511.
- [58] TRAVES P G, LUQUE A, HORTELANO S. Macrophages, inflammation, and tumor suppressors: ARF, a new player in the game[J/OL]. *Mediators Inflamm*, 2012, 2012: 568783 [2017-02-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3538382/>. DOI: 10.1155/2012/568783.
- [59] BENTLEY-HEWITT K L, DE GUZMAN C E, ANSELL J, et al. Polyunsaturated fatty acids modify expression of TGF-beta in a co-culture model utilising human colorectal cells and human peripheral blood mononuclear cells exposed to *Lactobacillus gasseri*, *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*[J]. *Eur J Lipid Sci Technol*, 2014, 116(5): 505-513. DOI: 10.1002/ejlt.201300337.
- [60] SONG X, GAO H, LIN Y, et al. Alterations in the microbiota drive interleukin-17C production from intestinal epithelial cells to promote tumorigenesis[J]. *Immunity*, 2014, 40(1): 140-152. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.11.018.
- [61] WU S, RHEE K J, ALBESIANO E, et al. A human colonic commensal promotes colon tumorigenesis via activation of T helper type 17 T cell responses[J]. *Nat Med*, 2009, 15(9): 1016-1022. DOI: 10.1038/nm.2015.
- [收稿日期] 2017-02-20 [修回日期] 2017-03-01
[本文编辑] 王映红