



电子、语音版

·综述·

微生物菌群在胶质瘤中的研究进展

王成¹, 梁剑豪¹, 陈家文¹, 李婷¹, 孙海涛^{1,2}

1. 南方医科大学珠江医院神经外科中心/广东省普通高校脑功能修复与再生重点实验室/广东神经外科研究所, 广州 广东 510280
2. 南方医科大学珠江医院检验医学部/临床生物样本资源中心, 广州 广东 510280

摘要: 胶质瘤与肠道微生物菌群相关的研究近年来逐渐崭露头角, 亦有研究发现胶质瘤中存在肿瘤内微生物菌群。尽管已有研究揭示了肠道微生物菌群可能通过免疫调节、表观遗传修饰等途径对胶质瘤产生影响, 但具体机制未明。本文将重点介绍微生物菌群在胶质瘤中的相关研究进展并简要论述其在胶质瘤疾病进程中的作用机制, 为深入探讨胶质瘤的发病机制以及改善治疗预后提供新的思路。
[国际神经病学神经外科学杂志, 2024, 51(6): 65-74]

关键词: 胶质瘤; 肠道微生物; 肿瘤内微生物; 免疫调节

中图分类号: R739.41

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2024.06.010

Research advances in microbial flora in glioma

WANG Cheng¹, LIANG Jianhao¹, CHEN Jiawen¹, LI Ting¹, SUN Haitao^{1,2}

1. Neurosurgery Center, Zhujiang Hospital of Southern Medical University/ Guangdong Provincial Key Laboratory on Brain Function Repair and Regeneration/ Neurosurgery Institute of Guangdong Province, Guangzhou, Guangdong 510280, China
2. Department of Laboratory Medicine/ Clinical Biobank Center, Zhujiang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong 510280, China

Corresponding author: SUN Haitao, Email: msunhaitao1988@126.com

Abstract: In recent years, the interplay between glioma and gut microbiota has gradually become a research hotspot, and some studies have found the existence of microbial flora in glioma. Although studies have revealed that gut microbiota may affect glioma through the mechanisms such as immunomodulation and epigenetic modification, the specific mechanism remains unclear. This article mainly introduces the research advances in microbial flora in glioma and elaborates on its mechanism of action in the progression of glioma, in order to provide new ideas for delving deeper into the pathogenesis of glioma and improving the treatment and prognosis of glioma.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2024, 51(6): 65-74]

Keywords: glioma; gut microbiota; intratumoral microbiota; immune regulation

胶质瘤是中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 最常见的原发性恶性肿瘤, 其目前采用的治疗方法, 包括手术切除、化疗和放疗等, 预后并不理想。近年

来, 免疫治疗在肿瘤治疗领域取得了显著的进展, 然而, 在胶质瘤治疗中的疗效相对有限。研究证实, 肿瘤内部形成的免疫抑制微环境在胶质瘤的发生和发展中发挥着

基金项目: 广东基础与应用基础研究基金(2023A1515030045); 南方医科大学珠江医院院长基金(yzjj2022ms4)。

收稿日期: 2023-07-24; 修回日期: 2024-09-25

作者简介: 王成(1998—), 男, 住院医师, 南方医科大学第二临床医学院珠江医院 21 级神经外科专业型硕士研究生, 主要从事胶质瘤的肠道微生物特征发掘的研究, Email: wangcheng3566@163.com。

通信作者: 孙海涛(1988—), 男, 主任医师, 南方医科大学第二临床医学院珠江医院神经外科硕士研究生导师, 神经外科博士, 主要从事脑重大疾病与微生物菌群的基础及临床转化研究, Email: msunhaitao1988@126.com。

重要作用^[1-2],目前的研究正致力于揭示胶质瘤内免疫抑制微环境形成的机制,以期实现利用机体自身免疫系统来清除肿瘤的治疗目标^[3]。研究结果显示,肠道微生物菌群(gut microbiota, GM)本身及其代谢产物通过免疫调节和物质代谢等途径影响CNS的免疫微环境^[4],从而调节肿瘤的免疫应答。此外,一些证据表明,肿瘤内的微生物群可能通过抑制抗肿瘤免疫应答或加重慢性促炎症免疫反应等过程,加速肿瘤的进展^[5-6]。因此,阐明胶质瘤、微生物菌群以及免疫微环境间的相互作用关系,可以为更好地理解胶质瘤的发生和演变过程提供新的视角。

越来越多的研究证实了胶质瘤与微生物菌群之间的相关性。人体粪便样本的测序结果表明^[7-9],胶质瘤患者与健康人间的GM结构组成具有差异性,而且不同类型及分级的胶质瘤患者具有其特征性GM。此外,研究者们^[10-12]通过微生物组学测序、荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)等方法,提出了胶质瘤中存在肿瘤内微生物菌群的可能性。研究表明GM本身及其代谢物参与胶质瘤的疾病进程。具体而言,一方面,GM通过调节免疫细胞的激活和分化影响肿瘤组织的免疫微环境^[13-14];另一方面,GM产生的微生物源性代谢物可以对肿瘤的表观遗传学进行修饰^[15-16];此外,GM还可能影响胶质瘤免疫治疗的疗效^[17-18]。尽管胶质瘤肿瘤内菌群的研究目前已经取得了部分进展,但这一新兴领域仍然面临诸多挑战,我们对于肿瘤内菌群的了解还远远不够,因此需要借助大量临床样本和多组学技术的联合研究来进一步验证。此外,关于GM影响胶质瘤发生、发展及预后的具体机制仍然不明确,尚需更多的研究来阐明。

本文旨在简要概述GM及肿瘤内菌群在胶质瘤中的最新研究进展,阐述微生物菌群通过免疫环路、表观遗传修饰及免疫增敏等途径对胶质瘤的发生、发展和预后产生的影响,为基于微生物菌群的精准医学疗法用以改善胶质瘤的诊治现状提供新的思路。

1 胶质瘤的微生物菌群领域研究现状

1.1 胶质瘤与GM

近年来,对于胶质瘤与GM相互关系的研究逐渐兴起,研究者通过对胶质瘤患者以及模型小鼠的粪便进行微生物组学测序,初步揭示了胶质瘤发生过程中GM的变化特点以及菌群失衡对胶质瘤的影响。

Jiang^[7]等的研究结果表明,脑肿瘤患者(胶质瘤,脑膜瘤)与健康人之间GM的多样性及组成存在差异,可见脑膜瘤组中肠杆菌科(*Enterobacteriaceae*)的丰度增加,而梭杆菌属(*Fusobacterium*)等在胶质瘤组中富集。此外,与对照组相比,脑肿瘤组中产生短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFAs)类物质的GM丰度下降。该研究团队还构建了基于GM的脑肿瘤诊断预测模型,提示GM可能有望成为脑肿瘤类别区分的生物标志物。在Jiang等^[7]的

研究基础上,Li等^[8]进一步扩大了样本量后进行的测序分析结果显示,脑肿瘤患者GM生态结构的丰富度和均匀度皆低于健康对照组。脑肿瘤组GM的群落结构发生了显著的变化,包括梭杆菌门(*Fusobacteriota*)等病原菌的丰度增加,以及双歧杆菌属(*Bifidobacterium*)等益生菌的数量减少。Zhu等^[9]对复发型胶质瘤患者贝伐珠单抗-替莫唑胺(Temozolomide, TMZ)联用治疗以及TMZ单用治疗后的粪便进行了测序分析,结果显示联用组与单用组之间的GM组成有所差异。与单用组相比,联用组中放线菌门(*Actinobacteria*)等菌群的丰度升高,蓝菌门(*Cyanobacteria*)的丰度下降。这一结果不仅提示了复发型胶质瘤不同治疗措施后GM的组成存在差异,而且有望从微生物菌群的视角探究贝伐珠单抗对复发型胶质瘤的影响机制。

除GM外,另一研究团队^[19]采集受试者的唾液样本,探究口腔微生物菌群(oral microbiota, OM)与胶质瘤之间的相关性。结果显示,高级别胶质瘤患者(high grade glioma, HGG)与健康对照人群(health control, HC)之间的OM组成存在差异,随着胶质瘤恶性程度的增加,杆菌门(*Patescibacteria*)等菌群的丰度降低。该研究还发现,IDH野生型(isocitrate dehydrogenase-wild type, IDH-WT)与IDH突变型(isocitrate dehydrogenase-mutation type, IDH-MT)胶质瘤间OM组成亦具有差异,在IDH-MT胶质瘤组中,伯杰氏菌属(*Bergeyella*)等菌群的丰度升高,厚壁菌门(*Firmicutes*)的丰度降低。基于OM的PICRUST(一种基于16S rRNA基因序列的微生物功能预测工具)功能预测分析显示,细胞黏附分子(cell adhesion molecules, CAMs)等信号功能通路与胶质瘤恶性程度呈正相关。小鼠动物实验进一步证实了胶质瘤与GM之间的密切相关性。Li等^[20]的研究结果显示,胶质瘤小鼠与野生型小鼠的GM在 β 多样性上呈现差异聚类模式,胶质瘤小鼠GM中肠单胞菌属(*Intestinimonas*)等菌群丰度升高而乳杆菌属(*Lactobacillus*)丰度下降。TMZ治疗后的GM分析结果显示,与对照组相比,TMZ治疗组的GM中疣微菌门(*Verrucomicrobia*)等菌群丰度升高而粪杆菌(*Coproacter*)丰度降低,其中嗜黏蛋白艾克曼菌属(*Akkermansia*)在TMZ治疗组中高度富集。另一项研究^[21]利用乳双歧杆菌(*Bifidobacterium (B.) lactis*)与植物乳杆菌(*Lactobacillus (L.) plantarum*)联合灌胃处理胶质瘤小鼠,结果显示该处理可减小肿瘤体积,延长生存时间,并修复胶质瘤原位小鼠模型中的肠道屏障损伤。实验结果表明,乳酸双歧杆菌与植物乳杆菌联合应用可抑制PI3K-AKT信号通路,并下调Ki-67和N-钙黏蛋白的表达,从而抑制肿瘤的生长。

Fan等^[22]研究结果显示,随着胶质瘤的生长,胶质瘤小鼠GM中拟杆菌门(*Bacteroidia*)等菌群丰度逐渐下降而厚壁菌门(*Firmicutes*)丰度增加,这表明胶质瘤的发生及

生长可诱导小鼠GM的组成变化。该研究还利用抗生素治疗(Antibiotic-treated, ABT)小鼠进行验证试验,发现ABT小鼠的肿瘤生长速度显著加快,提示了GM失调可能会促进胶质瘤的进展。为了深入探究GM失调后对胶质瘤微环境的影响,该团队检测了小鼠脑组织中CD8⁺和Foxp3的表达,结果显示ABT组的Foxp3表达低于非ABT组。为进一步确定GM对胶质瘤发展的影响,将野生型小鼠的粪便移植到ABT小鼠中,粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)组中Foxp3表达量升高,且ABT组与FMT组之间肿瘤的生长具有差异,这表明平衡的GM环境或许可通过促进脑中Foxp3的表达来抑制胶质瘤的生长。另一项^[23]利用ABT小鼠的研究发现,与Fan等研究结果相似,ABT小鼠的GM多样性显著下降,产碱杆菌科(*Alcaligenaceae*)等菌群丰度上调,而普雷沃氏菌科(*Prevotellaceae*)等菌群丰度下降,且ABT小鼠的脑、骨髓及脾脏等组织中的CD27⁺/CD11b⁺亚群细胞的比例减少。研究者随后暂停一部分ABT小鼠的抗生素治疗后,结果显示小鼠脑组织中CD27⁺/CD11b⁺细胞的比例回升,同时胶质瘤缩小,这表明GM可能通过调节NK细胞亚群比例从而影响胶质瘤的生长进程。

Dees等^[18]利用人体粪便首次构建了人源性微生物组(humanized microbiome, HuM)小鼠模型,并证实了不同HuM小鼠GM的群落结构存在差异。该团队的研究结果表明,不同HuM胶质瘤小鼠对抗PD-1治疗的反应存在差异,其中应答型HuM小鼠中CD8⁺和CD4⁺T细胞分泌的γ干扰素(Interferon-γ, IFN-γ)水平升高。此外,一些应

答型HuM小鼠CD8⁺/Treg比率亦显著增加。HuM小鼠的GM测序结果显示,应答型HuM小鼠中解纤维素拟杆菌(*bacteroides cellulosilyticus*)富集,非应答型HuM小鼠中布劳特氏菌(*blautia producta*)富集。另有研究团队^[24]将基础实验与临床研究相结合,对模型小鼠及胶质瘤患者粪便分别进行测序分析。临床样本的测序结果显示,IDH-WT患者与健康人之间GM的组成及菌群丰度存在差异,IDH-WT患者GM中变形菌门(*Proteobacteria*)、*Verrucomicrobia*及*Akkermansia*等菌群丰度升高。在小鼠实验中,随着胶质瘤的生长,小鼠GM中*Firmicutes/Bacteroidetes*(F/B)比率下降,*Verrucomicrobia*和*Akkermansia*丰度逐渐升高。这些研究结果提供了有关GM在胶质瘤发展中的潜在作用的重要线索。

当前,关于胶质瘤与GM间的研究正日益增多(见图1,表1),当前的研究结果证实了胶质瘤与GM间存在相关性,几乎所有的结果表明胶质瘤患者的GM发生了适应性的改变及失调,尽管这些变化在各项研究中并不完全相同,这或许与样本的来源、检测的环境及外源性的干扰等多种因素有关。值得注意的是,*Firmicutes*、*Bacteroidetes*及*Akkermansia*等菌群在多项研究中被广泛讨论。现今的研究中,抗生素清除小鼠模型、粪菌移植实验以及颅内原位成瘤是胶质瘤在GM领域研究的重要方法。然而,GM对胶质瘤的影响机制仍然不清,大部分研究仅基于微生物组学测序的结果进行描述性分析,未来可以通过基因组学、宏基因组学、转录组学及代谢组学等方法,进一步系统性地揭示GM与胶质瘤之间的相互作用机制。

表1 胶质瘤微生物菌群领域相关研究

研究内容	样本类型	来源	核心实验方法	主要发现	发表时间
胶质瘤与肠道微生物	粪便	小鼠	宏基因组测序	1. 构建了一种新型的人源性微生物组(HuM)小鼠模型; 2. HuM小鼠间的GM结构存在差异,不同HuM小鼠的抗PD-1治疗效果具有差异; 3. 抗PD-1治疗应答型HuM胶质瘤小鼠外周CD8 ⁺ 和CD4 ⁺ T细胞产生IFN-γ显著增加,且GM中 <i>Bacteroides cellulosilyticus</i> 富集	2021 ^[18]
			H&E; 16S rDNA V3-V4扩增子测序	1. 与野生型小鼠相比,胶质瘤小鼠GM中 <i>Lactobacillus</i> 丰度减少, <i>Intestinimonas</i> 和厌氧短杆菌 <i>Anaerotruncus</i> 丰度增加; 2. 与对照组相比, TMZ治疗组GM在门水平上 <i>Verrucomicrobia</i> 丰度显著增加。在属水平上 <i>Akkermansia</i> 、 <i>Bifidobacterium</i> 、 <i>Coprobacillus</i> 及 <i>Clostridium-XVIII</i> 丰度增加, <i>Coprobacter</i> 丰度下降	2021 ^[20]
			体内光学成像技术; H&E; IHC; 16S rDNA 扩增子测序	1. 胶质瘤生长可诱导小鼠GM的群落结构改变,包括 <i>Bacteroidia</i> 丰度减少, <i>Firmicutes</i> 丰度增加; 2. GM失调可下调脑内Foxp3的表达,促进胶质瘤的生长。平衡的GM环境可以上调脑内Foxp3的表达,延缓胶质瘤的进展; 3. <i>Bacteroidia</i> 丰度变化可能与胶质瘤进展相关	2022 ^[22]
		人类	16S rRNA V4 扩增子测序	1. 脑肿瘤组与健康对照组间GM的群落组成及多样性具有差异性; 2. 脑膜瘤组GM中 <i>Enterobacteriaceae</i> 丰度增加,胶质瘤组GM中 <i>Fusobacterium</i> 、 <i>Akkermansia</i> 丰度增加,脑肿瘤组中 <i>Firmicutes/Bacteroidetes</i> (F/B)比率下降、产SCFAs类物质的GM缺乏; 3. 脑肿瘤组GM的PICRUST功能预测结果显示D-谷氨酰胺和D-谷氨酸的代谢、核苷酸切除的修复和内存等通路减少	2022 ^[7]

续表1

研究内容	样本类型	来源	核心实验方法	主要发现	发表时间
			16S rRNA V4 扩增子测序	1. 脑肿瘤患者的GM的丰富度和均匀度低于健康对照组,脑肿瘤组的GM的群落结构发生显著变化,包括病原菌(<i>Fusobacteriota</i> , <i>Proteobacteria</i>)的丰度增加、益生菌(<i>Bifidobacterium</i> , <i>Lachnospira</i>)的数量减少; 2. <i>Bifidobacterium</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Lachnospira</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Parasutterella</i> , <i>Escherichia</i> , <i>Shigella</i> 等GM的失调可能是脑肿瘤发展的风险预测因素	2022 ^[8]
			16S rRNA V3 - V4扩增子测序	1. 复发型胶质瘤患者贝伐珠单抗-TMZ联用以及TMZ单药治疗后GM的组成存在显著差异; 2. 与单药组相比,联用组的GM中 <i>Actinobacteria</i> 、 <i>Firmicutes</i> 、 <i>Bacteroidetes</i> 丰度升高, <i>Cyanobacteria</i> 丰度下降	2022 ^[9]
		人类小鼠	16S rRNA V4 扩增子测序	1. 胶质瘤小鼠GM中 <i>Firmicutes</i> / <i>Bacteroidetes</i> (F/B)比率下降,随着肿瘤进展, <i>Verrucomicrobia</i> 和 <i>Akkermansia</i> 丰度逐渐升高; 2. 与HC组相比, IDH-WT组的GM组成及丰度存在显著差异, <i>Bacteroidetes</i> 、 <i>Proteobacteria</i> 、 <i>Verrucomicrobia</i> 、 <i>Akkermansiaceae</i> 、 <i>Akkermansia</i> 等菌群在IDH-WT组中富集,而IDH-MT组的GM未观察到上述情况	2020 ^[24]
	唾液	人类	16S rRNA V3-V4 扩增子序	1. HGG与HC之间OM的组成具有显著差异, HGG的OM中 <i>Porphyromonas</i> 、 <i>Haemophilus</i> 、 <i>Leptotrichia</i> 和 <i>Capnocytophaga</i> 等菌群丰度降低; 2. 与IDH-WT组相比, IDH-MT组的OM中 <i>Firmicutes</i> 丰度降低, <i>Bergeyella</i> 和二氧化碳噬纤维菌属(<i>Capnocytophaga</i>)丰度升高	2021 ^[19]
	粪便,脑组织,脾脏,骨髓	小鼠	H&E;流式细胞术分析; 16S rDNA 扩增子测序	1. ABT小鼠的GM组成发生改变; 2. ABT小鼠中CD27 ⁺ /CD11b ⁺ 亚群NK细胞的比例下降; 3. ABT小鼠胶质瘤生长加剧	2020 ^[23]
胶质瘤与瘤内微生物	黑色素瘤,骨肿瘤,胶质母细胞瘤,胰腺癌,乳腺癌,肺癌,卵巢癌	人类	H&E; IHC; FISH; 16S rRNA 扩增子测序	1. 肿瘤样本中检测到细菌LPS和16S rRNA信号,16S rRNA信号主要位于胞质,LPS信号胞质与胞核皆存在; 2. 肿瘤内存在具有活性代谢的细菌; 3. 不同类型肿瘤的组织内菌群组成不同,同一类型不同亚群肿瘤的组织内菌群亦有差异;肿瘤内菌群的功能与肿瘤组织微环境存在相关性	2020 ^[10]
	胶质瘤组织,肠道组织	人类小鼠	H&E; IHC; FISH; 多光子激光扫描显微镜成像	1. 3D成像显示胶质瘤组织中存在细菌LPS信号; 2. 人体胶质瘤组织的细胞核膜周边显示有16S rRNA荧光信号	2022 ^[11]
胶质瘤组织	人类	宏基因组测序;转录组测序	1. 转录组学测序结果提示胶质瘤组织微环境中含有较多的T细胞,但进行抗肿瘤免疫活动的主要是巨噬细胞; 2. 相对于低级别胶质瘤组织(WHO 1级),高级别胶质瘤组织(WHO 4级)的免疫微环境异质性相对较高; 3. 宏基因组结果显示,胶质瘤组织、瘤旁组织及血液中皆检测到微生物的存在; 4. <i>Acinetobacter baumannii</i> 可能与GBM恶性进展相关	2020 ^[12]	
胶质母细胞瘤组织	人类	16S rRNA 扩增子测序;免疫肽组学分析;无偏差抗原鉴定;细胞培养;流式细胞术	1. 胶质母细胞瘤细胞上存在有5~54种独特的HLA II类细菌结合序列; 2. 胶质母细胞瘤细胞中可鉴定到细菌16S rRNA的存在; 3. 胶质母细胞瘤细胞表面检测到细菌性衍生肽物质; 4. 胶质母细胞瘤组织中肿瘤浸润淋巴细胞接受细菌衍生肽刺激后,可促进IFN- γ 、TNF和GM-CSF等促炎细胞因子的释放; 5. 肿瘤反应性CD4 ⁺ T细胞可识别来自致病菌、共生肠道菌微生物群和胶质母细胞瘤相关抗原肽并进行交叉性免疫应答反应	2023 ^[25]	

1.2 胶质瘤与肿瘤内微生物菌群

随着肿瘤微生物领域研究的深入,已逐渐证实肿瘤组织中存在微生物菌群。作为常见的恶性肿瘤,胶质瘤中也发现了肿瘤内微生物菌群的踪迹。2020年,Science期刊发布了Nejman等^[10]的研究,该研究收集了1 010例肿瘤样本及516例正常组织样本验证了肿瘤组织内菌群的存在。该团队利用IHC、FISH等方法,在胶质母细胞瘤(Glioblastoma, GBM)中发现了脂多糖(Lipopolysaccharide,

LPS)及细菌16S rRNA信号,其中,细菌16S rRNA信号主要位于胞质,而LPS信号存在于胞质和胞核。2021年,Zhao等^[11]利用组织透明技术对人体胶质瘤组织样本中的LPS、脂壁磷酸(lipoteichoic acid, LTA)及16S rRNA等物质进行了检测,三维立体显像展示了胶质瘤组织中不规则的LPS荧光信号的零星分布,这些信号大多数位于核膜附近或扩散在细胞间隙中。FISH结果显示,细菌16S rRNA信号主要沿着核膜分布,形状不规则。

2023年, Naghavian等^[25]对GBM组织中的微生物菌群的功能进行探索,设计并建立了免疫肽组学分析策略,利用人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)特异性抗体将肿瘤组织裂解后的HLA-肽段复合物富集出来,结合蛋白组学对细胞表面的免疫肽组进行了深度分析。结果显示,每例患者来源的肿瘤上存在有5-54种独特的HLA-II类细菌结合序列,并通过16S rRNA基因测序技术在肿瘤组织中鉴定到了细菌的DNA。这意味着,

胶质母细胞瘤中存在瘤内细菌,并且肿瘤细胞还能够将细菌的衍生肽作为外来抗原呈递到自身细胞表面。将这些细菌肽段序列单独加入肿瘤浸润淋巴细胞(tumour-infiltrating lymphocytes, TILs)中后,细菌肽可促进TILs的细胞因子释放从而对肿瘤免疫微环境进行调控。综上所述,以上研究说明了胶质瘤中瘤内微生物菌群的存在(见图1),在今后的研究中有望进一步揭示胶质瘤发生发展的相关机制,并为胶质瘤的诊治提供新的诊疗策略。

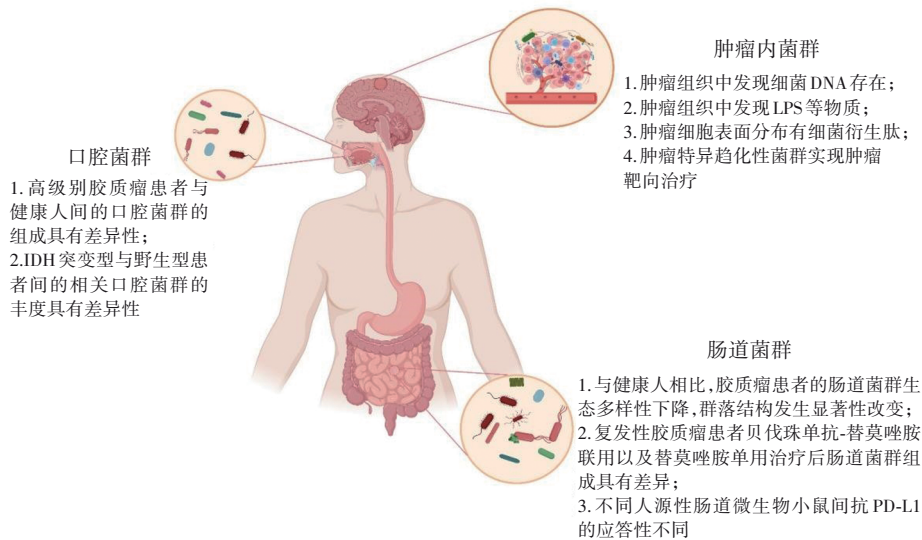


图1 胶质瘤的微生物菌群研究

2 微生物菌群对胶质瘤的潜在影响机制

2.1 GM参与免疫环境的构建

GM和大脑之间存在着相互作用的环路,称为肠-脑轴。GM和免疫系统间的相互作用是肠-脑轴沟通的中心媒介,阐明GM、宿主循环免疫系统及中枢神经系统间的相互作用可为胶质瘤的研究提供新的视角。研究表明^[26],机体免疫系统稳态的构建需要内源性微生物菌群的参与。GM是人体免疫细胞功能的有效调节剂,这些微生物菌群通过限制病原体入侵、调节宿主代谢和诱发宿主保护性免疫反应等途径,在肠道局部和肠外组织的免疫调节中发挥着重要作用^[27]。免疫稳态测定的实验中,无菌小鼠表现出严重的免疫缺陷状态,表明GM对免疫系统的激活和功能发育至关重要^[28]。

GM可以产生膳食源性代谢物,如SCFAs、色氨酸代谢物等,这些代谢物在CNS免疫环境的构建中发挥着重要作用。研究表明,SCFAs可以改善无菌小鼠因炎症基因表达谱改变后所导致的小胶质细胞功能障碍^[14],而CNS中的小胶质细胞可以通过释放细胞因子、激活补体及其吞噬作用等方式调节CNS的免疫稳态^[29]。GM还可利用自身色氨酸酶催化色氨酸形成吲哚类物质,吲哚类物质循环入血后可激活胞质转录因子芳香烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AHR)进而影响星形胶质细胞在

CNS中的免疫调节作用^[13]。此外,微生物菌群源性色氨酸代谢物还能调控一些具有分泌功能的小胶质细胞的分化^[30]。这些研究表明GM可通过代谢物途径影响小胶质细胞和星形胶质细胞的功能,进而调节CNS的免疫环境。

2.2 GM在胶质瘤中的作用机制及研究进展

越来越多的研究证实了GM与胶质瘤之间的相关性。一系列的实验结果表明,GM可通过免疫稳态调节、表观遗传修饰以及免疫治疗增敏等途径影响胶质瘤的疾病进展(见图2,图3A)。

2.2.1 GM影响胶质瘤免疫微环境

GM在CNS免疫稳态的形成中发挥着重要作用^[31],而免疫失调一直被认为与肿瘤的发生相关联。在胶质瘤的疾病发生过程中,血脑屏障的完整性遭受破坏^[32],一些免疫细胞,诸如肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)、小胶质细胞^[33]以及调节性T细胞^[34](regulatory T cells, Tregs)等细胞的功能也发生了改变,从而促进了肿瘤免疫抑制微环境的形成。TAMs在颅内免疫抑制微环境的形成中扮演着重要角色^[35],TAMs由骨髓来源的巨噬细胞和小胶质细胞构成,在促炎症(M1)和抗炎(M2)表型谱之间发生转化^[36]。通常情况下,M1型和M2型小胶质细胞之间的转化是平衡的,但组织内小胶质细胞可以被肿瘤细胞募集并极化形成M2型,这将利于

免疫抑制微环境的形成并促进肿瘤的生长^[37]。

研究表明,GM源性代谢物可促进小胶质细胞向M2型转化,而M2型小胶质细胞与GBM相关^[38]。在无菌小鼠与ABT小鼠中观察到小胶质细胞的功能受损和细胞信号网络中断,GM源性SCFAs可以恢复无菌小鼠小胶质细胞的功能障碍^[14],亦能增加Tregs的数量,从而产生IL-10和TGF- β 等免疫抑制因子来进一步增强免疫抑制微环境^[39]。GM可代谢饮食中的色氨酸后生成AHR激动剂,该激动剂与星形胶质细胞和胶质瘤细胞的AHR结合后,可以触发T细胞诱导分化、树突状细胞(Dendritic cells, DCs)功能调节以及TAMs募集等相关效应^[40],进而影响胶质瘤的疾病进程。此外,AHR信号通路可能通过调控氨基酸相关的代谢进程来抑制T细胞、抗原提呈细胞、星形胶质细胞和小胶质细胞等免疫细胞的功能,从而促进神经胶质瘤的侵袭和迁移^[41]。

2.2.2 GM参与胶质瘤表观遗传修饰

在胶质瘤的疾病进程中,一系列的遗传物质发生改变。GM可以通过调控表观遗传修饰影响胶质瘤的疾病进展。IDH基因突变已被确定为胶质瘤的重要生物标志物^[42],IDH突变可催化异柠檬酸盐氧化脱羧为2-羟基戊二酸(2-hydroxyglutaric acid, 2-HG),导致2-HG的蓄积。 α -酮戊二酸(α -ketoglutarate, α KG)是三羧酸循环产生的重要代谢物,参与DNA的甲基化过程。2-HG抑制多种 α KG依赖性酶,包括参与表观遗传修饰的DNA去甲基化酶和组蛋白去甲基化酶等,从而导致CpG岛的广泛超甲基化^[43]。基因启动子中CpG岛的异常甲基化与肿瘤的特征密切相关。研究表明,食物中谷氨酸是 α KG的重要来源, α KG的水平变化可影响DNA甲基化的程度^[44],GM可以动态地调节 α KG与谷氨酸间的转化来影响DNA甲基化程度,从而调控肿瘤的进展。

SCFAs是GM的膳食代谢产物,包括乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐等物质。乙酰CoA是机体代谢过程中重要的中间产物,可参与蛋白质的乙酰化过程。SCFAs类物质进入血液循环后被胶质瘤细胞大量摄取,从而影响乙酰CoA的产生^[16]。SCFAs还可以通过抑制组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylases, HDACs)对胶质瘤细胞进行表观遗传修饰,从而影响相应基因的表达^[45]。转录因子-核因子 κ B(NF- κ B)信号通路的异常可以激活肿瘤细胞中的

存活基因^[46],而SCFAs可影响肿瘤细胞和免疫细胞的NF- κ B通路,从而增加胶质瘤的侵袭性^[17]。此外,GM依赖性的色氨酸代谢产物可激活AHR代谢通路,促进星形胶质瘤、髓母细胞瘤和GBM的增殖^[47]。综上所述,GM通过表观遗传修饰在胶质瘤发生发展中发挥着重要作用。

2.2.3 GM对胶质瘤治疗的潜在影响

胶质瘤的主要治疗手段为手术切除、放疗和化疗,但其临床疗效并不理想。近年来,免疫治疗在许多恶性肿瘤中取得了较好的疗效。然而,胶质瘤的免疫治疗效果相对较差,免疫抑制微环境的形成是重要的原因之一^[48]。GBM可以募集表达细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白-4(cytotoxic T lymphocyte associated protein-4, CTLA-4)的T细胞,肿瘤细胞还可分泌程序性死亡配体-1(programmed death ligand-1, PD-L1)。PD-L1和CTLA-4与相应的配体或者受体结合后能抑制抗肿瘤免疫反应从而促进胶质瘤的进展。目前针对GBM的免疫治疗策略包括使用抗PD-L1抗体或者联合放疗来增强肿瘤的免疫原性,破坏血脑屏障,产生更大的抗原释放^[49-50]。但是,单纯免疫治疗或者联合放疗尚未明显改善胶质瘤患者的临床疗效^[51]。

在疾病状态下,血脑屏障的完整性受到破坏,循环免疫系统可与CNS免疫环境相通^[32],而GM及其代谢物可以调节循环免疫系统。因此,GM可能通过免疫调节等机制对胶质瘤的治疗产生影响。有研究表明,胶质瘤模型小鼠经过双歧杆菌喂养后可调节胶质瘤的免疫微环境,如促进树突状细胞成熟、增强CD8⁺T细胞活化和免疫细胞募集等^[17],进而增强PD-L1阻断剂的抗肿瘤效果。此外,不同的人源性微生物粪便移植的小鼠模型对PD-L1阻断剂的治疗表现出不同的生存耐受性^[18]。基于GM可以增强抗PD-L1的疗效以及免疫疗法的共同免疫学特征,GM可能提高免疫治疗在GBM中的疗效。另有研究表明,维持GM的稳态可上调脑内Foxp3的表达,延缓胶质瘤的发展,当微生物稳态失衡时,脑内Foxp3的表达下降从而促进胶质瘤的生长^[22]。在无菌小鼠中观察到了小鼠胶质瘤生长加剧^[23]。关于GM在肿瘤免疫治疗方面的研究为胶质瘤的治疗提供了新的途径,微生物菌群或许能改善胶质瘤的治疗现状。

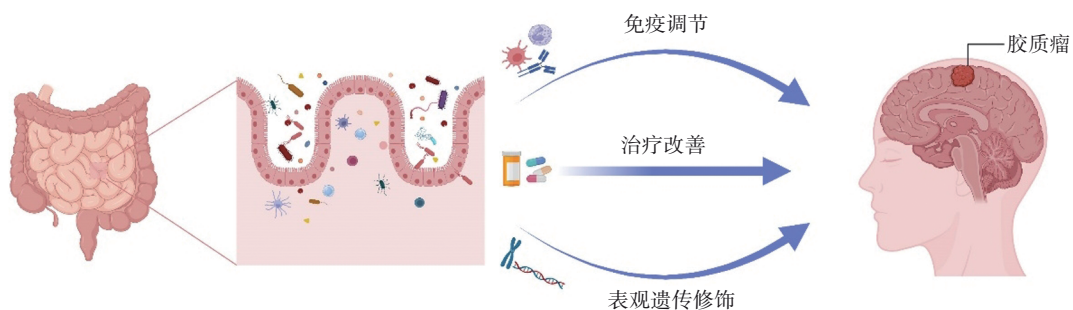


图2 肠道菌群影响胶质瘤的相关机制

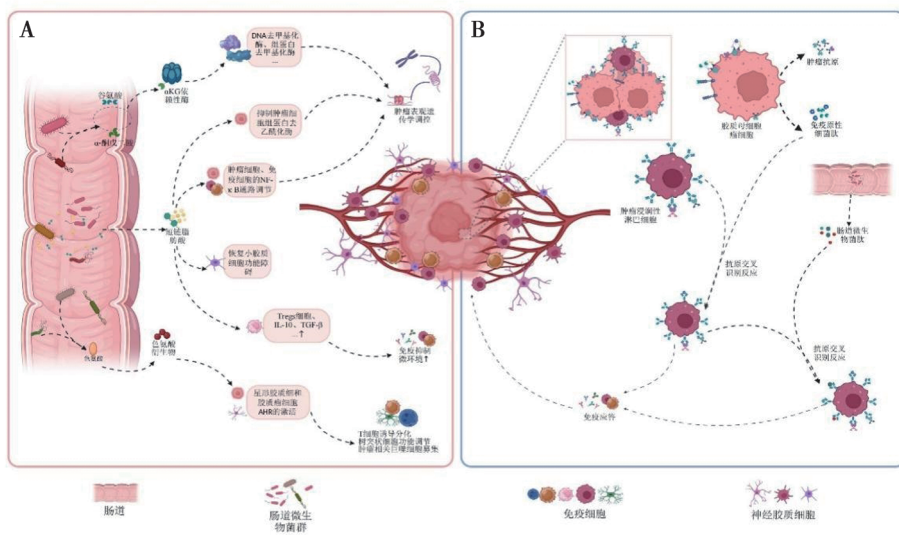
2.3 肿瘤内微生物菌群在胶质瘤中的研究前景

肿瘤内微生物菌群在肿瘤组织或邻近组织定植,其分布具有肿瘤特异性^[52]。胶质瘤的瘤内菌群研究,有望为揭示胶质瘤的发生及转归机制提供新思路。Nejman等^[10]的研究结果表明,细菌的LPS及16S RNA信号位于乳腺癌、肺癌、卵巢癌、胰腺癌、黑色素瘤、骨癌及GBM等癌细胞胞质内。一系列的临床肿瘤样本的微生物组学测序研究也揭示了瘤内微生物菌群的存在,包括Kwong等^[53]及Wirbel等^[54]的结直肠癌组织研究、Salachan等^[55]及Javier-DesLoges等^[56]的前列腺癌组织研究、Greathouse等^[57]的肺癌组织研究、Li等^[58]的胃癌组织研究。此外,Riquelme等^[59]在人类胰腺癌组织中也发现了细菌。在胶质瘤模型中,坏死不明显的微侵袭性病变区域内以及肿瘤血管附近也观察到了细菌的存在。2023年Naghavian等^[25]利用16S rRNA测序、免疫肽组学以及无偏见抗原鉴定等方法,成功地在GBM组织中检测到细菌DNA信号和细菌衍生肽物质,证实了肿瘤中确实存在着瘤内细菌。总之,以上的研究为肿瘤内菌群的存在提供了有力的证据。

近年来,肿瘤内菌群促进肿瘤发生、发展的机制研究逐渐开展。研究证实,瘤内菌群可通过多种机制促进肿瘤进展,包括增加突变、参与癌基因信号通路和调节宿主免疫系统^[4,60-62]。例如,瘤内菌群能调控Wnt/ β -连环蛋白信号通路而上调癌基因(如:*c-Myc*, *CyclinD-1*)的转录,从而促进肿瘤的发生和进展^[60]。Fu团队^[63]的研究证实了小鼠乳腺癌模型肿瘤组织中存在微生物菌群,且这些细菌主要位于乳腺癌上皮细胞的细胞质中。此外,在血液中的癌细胞转移团及肺部转移灶的癌组织中也发现

细菌的存在。该研究还提示,乳腺癌内的细菌可以重塑细胞骨架来增强肿瘤细胞抵抗机械压力,提高循环肿瘤细胞的生存能力,从而促进乳腺癌的转移。Naghavian等^[25]的实验表明,GBM中确实存在着瘤内细菌,并且肿瘤细胞还能够将瘤内菌的衍生肽作为外来抗原呈递到自身细胞表面,而TILs对瘤内菌、GM、GBM相关抗原肽具有广泛的识别特性与交叉反应性,这些细胞表面的细菌衍生肽能够被TILs识别,进而对肿瘤内免疫过程进行调控(见图3B)。

目前,肿瘤靶向细菌作为治疗肿瘤的理想载体逐渐受到关注,它会增强肿瘤免疫微环境的激活^[64],能够通过编程合成并分泌抗肿瘤药物来达到治疗肿瘤的效果,还可利用菌群的肿瘤特异性优势将抗癌药物输送至瘤组织内等传统治疗方式无法到达的位置^[65]。目前出现的生物疗法,包括溶瘤病毒和细菌疗法,已被用于胶质瘤治疗^[66-67]。最近的研究^[68]利用某些菌株的靶向能力作为载体,递送和诱导免疫刺激物,以延缓黑色素瘤、肾细胞癌和骨肉瘤的进展。例如,基于大肠杆菌生物学设计而成的SYNB1891已被修饰为可以表达STING激动剂环腺苷二磷酸核糖(cyclic adenosine diphosphate ribose, CADPR),从而刺激IFN的表达,并在黑色素瘤、淋巴瘤、乳腺癌和结肠癌等瘤荷小鼠模型中实现抗肿瘤作用^[69]。另一项研究^[70]表明,工程化大肠杆菌Nissle 1917菌株可以定植在肿瘤部位,将氨转化为L-精氨酸,从而增加皮下结肠癌症细胞中L-精氨酸的细胞内浓度,从而进一步触发CD4⁺和CD8⁺T细胞的瘤内浸润,与抗PD-L1结合时发挥协同抗肿瘤作用。近期一项研究^[71]发现,工程化改造的鼠伤寒沙门氏菌YB1可特异性定植缺氧区域,通过调



A:GM可通过免疫稳态调节、表观遗传修饰以及免疫治疗增敏等途径影响胶质瘤的疾病进展;B:细菌衍生肽能够被TILs识别,进而对肿瘤内免疫过程进行调控。

图3 微生物菌群影响胶质瘤的相关机制

节胶质瘤细胞中铁死亡相关基因的表达,触发铁死亡进程并抑制胶质瘤的生长。这些研究表明,瘤内微生物菌群有望成为神经胶质瘤的新型治疗策略,并且在神经胶质瘤的发病机制、靶点治疗及药物改良等领域开拓新方向。

3 小结及展望

胶质瘤一直以来因其治愈率低、预后差而难以攻克。然而,胶质瘤在微生物学领域的研究可以为胶质瘤的发病机制探究和药物改良开拓一种全新的视角,微生物治疗与免疫治疗相结合将成为癌症治疗研究的有效方向。随着研究的深入,微生物菌群可以作为生物标志物评估胶质瘤疾病进展并指导预后,并且有望改善现有的免疫疗法或实现肿瘤靶向治疗。因此,微生物菌群在胶质瘤的诊断及药物开发中具有重大潜力,有望为胶质瘤的诊治开辟新方向。

然而,遗憾的是,尽管已经有微生物菌群与胶质瘤的相关报道,但机制性研究却相对不足。因此,深入破译微生物组学、代谢物组学、免疫系统和胶质瘤之间的作用机制,将为胶质瘤的诊断和治疗提供新的思路,是胶质瘤未来精准医学研究的重要方向之一。

参 考 文 献

- [1] NDUOM EK, WELLER M, HEIMBERGER AB. Immunosuppressive mechanisms in glioblastoma[J]. *Neuro Oncol*, 2015, 17 Suppl 7(suppl 7): vii9-vii14.
- [2] MANGANI D, WELLER M, ROTH P. The network of immunosuppressive pathways in glioblastoma[J]. *Biochem Pharmacol*, 2017, 130: 1-9.
- [3] SILVER DJ, SINYUK M, VOGELBAUM MA, et al. The intersection of cancer, cancer stem cells, and the immune system: therapeutic opportunities[J]. *Neuro Oncol*, 2016, 18(2): 153-159.
- [4] DZUTSEV A, BADGER JH, PEREZ-CHANONA E, et al. Microbes and cancer[J]. *Annu Rev Immunol*, 2017, 35: 199-228.
- [5] LE NOCI V, GUGLIELMETTI S, ARIOLI S, et al. Modulation of pulmonary microbiota by antibiotic or probiotic aerosol therapy: a strategy to promote immunosurveillance against lung metastases[J]. *Cell Rep*, 2018, 24(13): 3528-3538.
- [6] KOSTIC AD, 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.
- [7] JIANG HX, ZENG W, ZHANG XL, et al. The role of gut microbiota in patients with benign and malignant brain tumors: a pilot study[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(3): 7847-7859.
- [8] LI YP, JIANG HX, WANG XL, et al. Crosstalk between the gut and brain: importance of the fecal microbiota in patient with brain tumors[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 881071.
- [9] ZHU JW, SU J. Alterations of the gut microbiome in recurrent malignant gliomas patients received bevacizumab and temozolomide combination treatment and temozolomide monotherapy[J]. *Indian J Microbiol*, 2022, 62(1): 23-31.
- [10] NEJMAN D, LIVYATAN I, FUKS G, et al. The human tumor microbiome is composed of tumor type-specific intracellular bacterial[J]. *Science*, 2020, 368(6494): 973-980.
- [11] ZHAO JJ, HE D, LAI HM, et al. Comprehensive histological imaging of native microbiota in human glioma[J]. *J Biophotonics*, 2022, 15(4): e202100351.
- [12] 胡宏荣, 梁桥星, 杨晴, 等. 胶质瘤中微生物菌群分类及其免疫关联性[J]. *中国科学:生命科学*, 2020, 50(10): 1132-1140.
- [13] ERNY D, HRABÉ DE ANGELIS AL, JAÏTIN D, et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS[J]. *Nat Neurosci*, 2015, 18(7): 965-977.
- [14] ROTHHAMMER V, MASCANFRONI ID, BUNSE L, et al. Type I interferons and microbial metabolites of tryptophan modulate astrocyte activity and central nervous system inflammation via the aryl hydrocarbon receptor[J]. *Nat Med*, 2016, 22(6): 586-597.
- [15] MASHIMO T, PICHUMANI K, VEMIREDDY V, et al. Acetate is a bioenergetic substrate for human glioblastoma and brain metastases[J]. *Cell*, 2014, 159(7): 1603-1614.
- [16] MCFARLAND BC, HONG SW, RAJBHANDARI R, et al. NF- κ B-induced IL-6 ensures STAT3 activation and tumor aggressiveness in glioblastoma[J]. *PLoS One*, 2013, 8(11): e78728.
- [17] 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.
- [18] DEES KJ, KOO H, HUMPHREYS JF, et al. Human gut microbial communities dictate efficacy of anti-PD-1 therapy in a humanized microbiome mouse model of glioma[J]. *Neurooncol Adv*, 2021, 3(1): vdab023.
- [19] WEN YQ, FENG L, WANG HR, et al. Association between oral microbiota and human brain glioma grade: a case-control study[J]. *Front Microbiol*, 2021, 12: 746568.
- [20] LI XC, WU BS, JIANG Y, et al. Temozolomide-induced changes in gut microbial composition in a mouse model of brain glioma[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2021, 15: 1641-1652.
- [21] WANG L, LI S, FAN HL, et al. *Bifidobacterium lactis* combined with *Lactobacillus plantarum* inhibit glioma growth in mice through modulating PI3K/AKT pathway and gut microbiota[J]. *Front Microbiol*, 2022, 13: 986837.
- [22] FAN YQ, SU Q, CHEN JX, et al. Gut microbiome alterations affect glioma development and Foxp3 expression in tumor microenvironment in mice[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 836953.
- [23] D'ALESSANDRO G, ANTONANGELI F, MARROCCO F, et al. Gut microbiota alterations affect glioma growth and innate immune cells involved in tumor immunosurveillance in mice[J]. *Eur J Immunol*, 2020, 50(5): 705-711.
- [24] PATRIZZ A, DONO A, ZOROFCHIAN S, et al. Glioma and temozolomide induced alterations in gut microbiome[J]. *Sci Rep*,

- 2020, 10(1): 21002.
- [25] NAGHAVIAN R, FAIGLE W, OLDRATI P, et al. Microbial peptides activate tumour-infiltrating lymphocytes in glioblastoma[J]. *Nature*, 2023, 617(7962): 807-817.
- [26] BELKAID Y, HAND TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation[J]. *Cell*, 2014, 157(1): 121-141.
- [27] BELKAID Y, HARRISON OJ. Homeostatic immunity and the microbiota[J]. *Immunity*, 2017, 46(4): 562-576.
- [28] ZITVOGEL L, GALLUZZI L, VIAUD S, et al. Cancer and the gut microbiota: an unexpected link[J]. *Sci Transl Med*, 2015, 7(271): 271ps1.
- [29] SALTER MW, STEVENS B. Microglia emerge as central players in brain disease[J]. *Nat Med*, 2017, 23(9): 1018-1027.
- [30] ROTHHAMMER V, BORUCKI DM, TJON EC, et al. Microglial control of astrocytes in response to microbial metabolites[J]. *Nature*, 2018, 557(7707): 724-728.
- [31] ZHANG ZY, TANG HS, CHEN P, et al. Demystifying the manipulation of host immunity, metabolism, and extraintestinal tumors by the gut microbiome[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2019, 4: 41.
- [32] GIERYNG A, PSZCZOLKOWSKA D, WALENTYNOWICZ KA, et al. Immune microenvironment of gliomas[J]. *Lab Invest*, 2017, 97(5): 498-518.
- [33] CHEN ZH, HAMBARDZUMYAN D. Immune microenvironment in glioblastoma subtypes[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1004.
- [34] ANDALOSSI AEL, LESNIAK MS. CD4⁺ CD25⁺ FoxP3⁺ T-cell infiltration and heme oxygenase-1 expression correlate with tumor grade in human gliomas[J]. *J Neurooncol*, 2007, 83(2): 145-152.
- [35] ENGLER JR, ROBINSON AE, SMIRNOV I, et al. Increased microglia/macrophage gene expression in a subset of adult and pediatric astrocytomas[J]. *PLoS One*, 2012, 7(8): e43339.
- [36] GORDON S, MARTINEZ FO. Alternative activation of macrophages: mechanism and functions[J]. *Immunity*, 2010, 32(5): 593-604.
- [37] WU SY, WATABE K. The roles of microglia/macrophages in tumor progression of brain cancer and metastatic disease[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2017, 22(10): 1805-1829.
- [38] PROSNIAK M, HARSHYNE LA, ANDREWS DW, et al. Glioma grade is associated with the accumulation and activity of cells bearing M2 monocyte markers[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(14): 3776-3786.
- [39] HAGHIKIA A, JÖRG S, DUSCHA A, et al. Dietary fatty acids directly impact central nervous system autoimmunity via the small intestine[J]. *Immunity*, 2015, 43(4): 817-829.
- [40] GUTIÉRREZ-VÁZQUEZ C, QUINTANA FJ. Regulation of the immune response by the aryl hydrocarbon receptor[J]. *Immunity*, 2018, 48(1): 19-33.
- [41] GABRIELY G, WHEELER MA, TAKENAKA MC, et al. Role of AHR and HIF-1 α in glioblastoma metabolism[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2017, 28(6): 428-436.
- [42] BI JF, CHOWDHRY S, WU SH, et al. Altered cellular metabolism in gliomas - an emerging landscape of actionable co-dependency targets[J]. *Nat Rev Cancer*, 2020, 20(1): 57-70.
- [43] DANG L, WHITE DW, GROSS S, et al. Cancer-associated IDH1 mutations produce 2-hydroxyglutarate[J]. *Nature*, 2009, 462(7274): 739-744.
- [44] BAJ A, MORO E, BISTOLETTI M, et al. Glutamatergic signaling along the microbiota-gut-brain axis[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(6): 1482.
- [45] RATAJCZAK W, RYŁ A, MIZERSKI A, et al. Immunomodulatory potential of gut microbiome-derived short-chain fatty acids (SCFAs)[J]. *Acta Biochim Pol*, 2019, 66(1): 1-12.
- [46] DIDONATO JA, MERCURIO F, KARIN M. NF- κ B and the link between inflammation and cancer[J]. *Immunol Rev*, 2012, 246(1): 379-400.
- [47] ZARAGOZA-OJEDA M, APATIGA-VEGA E, ARENAS-HUERTERO F. Role of aryl hydrocarbon receptor in central nervous system tumors: biological and therapeutic implications[J]. *Oncol Lett*, 2021, 21(6): 460.
- [48] JACKSON CM, CHOI J, LIM M. Mechanisms of immunotherapy resistance: lessons from glioblastoma[J]. *Nat Immunol*, 2019, 20(9): 1100-1109.
- [49] BECKER JC, THOR STRATEN P, ANDERSEN MH. Self-reactive T cells: suppressing the suppressors[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2014, 63(4): 313-319.
- [50] LAKIN N, RULACH R, NOWICKI S, et al. Current advances in checkpoint inhibitors: lessons from non-central nervous system cancers and potential for glioblastoma[J]. *Front Oncol*, 2017, 7: 141.
- [51] DUNN-PIRIO AM, VLAHOVIC G. Immunotherapy approaches in the treatment of malignant brain tumors[J]. *Cancer*, 2017, 123(5): 734-750.
- [52] WONG-ROLLE A, WEI HK, ZHAO C, et al. Unexpected guests in the tumor microenvironment: microbiome in cancer[J]. *Protein Cell*, 2021, 12(5): 426-435.
- [53] KWONG TNY, WANG XS, NAKATSU G, et al. Association between bacteremia from specific microbes and subsequent diagnosis of colorectal cancer[J]. *Gastroenterology*, 2018, 155(2): 383-390.e8.
- [54] WIRBEL J, PYL PT, KARTAL E, et al. Meta-analysis of fecal metagenomes reveals global microbial signatures that are specific for colorectal cancer[J]. *Nat Med*, 2019, 25(4): 679-689.
- [55] SALACHAN PV, SØRENSEN KD. Dysbiotic microbes and how to find them: a review of microbiome profiling in prostate cancer[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 31.
- [56] JAVIER-DESLOGES J, MCKAY RR, SWAFFORD AD, et al. The microbiome and prostate cancer[J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2022, 25(2): 159-164.
- [57] GREATHOUSE KL, WHITE JR, VARGAS AJ, et al. Interaction between the microbiome and *Tp53* in human lung cancer[J].

- Genome Biol. 2018, 19(1): 123.
- [58] LI YH, WANG J, WANG MG, et al. Microbial profiling identifies potential key drivers in gastric cancer patients[J]. *Biotechnol Biotechnol Equip*, 2021, 35(1): 496-503.
- [59] RIQUELME E, ZHANG Y, ZHANG LL, et al. Tumor microbiome diversity and composition influence pancreatic cancer outcomes[J]. *Cell*, 2019, 178(4): 795-806.e12.
- [60] GARRETT WS. Cancer and the microbiota[J]. *Science*, 2015, 348(6230): 80-86.
- [61] RAMÍREZ-LABRADA AG, ISLA D, ARTAL A, et al. The influence of lung microbiota on lung carcinogenesis, immunity, and immunotherapy[J]. *Trends Cancer*, 2020, 6(2): 86-97.
- [62] CHEN JW, LI T, LIANG JH, et al. Current status of intratumour microbiome in cancer and engineered exogenous microbiota as a promising therapeutic strategy[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 145: 112443.
- [63] FU AK, YAO BQ, DONG TT, et al. Tumor-resident intracellular microbiota promotes metastatic colonization in breast cancer[J]. *Cell*, 2022, 185(8): 1356-1372.e26.
- [64] FELGNER S, KOČIJCANČIĆ D, FRAHM M, et al. Bacteria in cancer therapy: renaissance of an old concept[J]. *Int J Microbiol*, 2016, 2016: 8451728.
- [65] JIANG SN, PARK SH, LEE HJ, et al. Engineering of bacteria for the visualization of targeted delivery of a cytolytic anticancer agent[J]. *Mol Ther*, 2013, 21(11): 1985-1995.
- [66] WEN M, ZHENG JH, CHOI JM, et al. Genetically-engineered *Salmonella typhimurium* expressing TIMP-2 as a therapeutic intervention in an orthotopic glioma mouse model[J]. *Cancer Lett*, 2018, 433: 140-146.
- [67] BROEKMAN MLD, NIELAND L, HOEBEN RC. Virotherapy: the next addition to the standard of care for glioblastoma[J]. *Cancer Cell*, 2022, 40(10): 1089-1091.
- [68] GUO YX, CHEN Y, LIU XQ, et al. Targeted cancer immunotherapy with genetically engineered oncolytic *Salmonella typhimurium*[J]. *Cancer Lett*, 2020, 469: 102-110.
- [69] LEVENTHAL DS, SOKOLOVSKA A, LI N, et al. Immunotherapy with engineered bacteria by targeting the STING pathway for anti-tumor immunity[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 2739.
- [70] CANALE FP, BASSO C, ANTONINI G, et al. Metabolic modulation of tumours with engineered bacteria for immunotherapy[J]. *Nature*, 2021, 598(7882): 662-666.
- [71] CHEN JW, LI T, ZHOU N, et al. Engineered *Salmonella* inhibits GPX4 expression and induces ferroptosis to suppress glioma growth *in vitro* and *in vivo*[J]. *J Neurooncol*, 2023, 163(3): 607-622.

责任编辑:王荣兵