

呼吸道菌群在非小细胞肺癌肿瘤免疫微环境和免疫治疗中的作用

董文博¹, 余浩洋¹, 朱逸凡², 张指舰³, 李文扬⁴, 孔德磊⁴

(中国医科大学 1. 第一临床学院109期, 沈阳 110122; 2. 第二临床学院109期, 沈阳 110122; 3. 第四临床学院109期, 沈阳 110122; 4. 附属第一医院呼吸与危重症医学科, 沈阳 110001)

摘要 微生物群可以被人类免疫系统识别并引起特定的免疫反应, 通过复杂的调控机制参与疾病的发生和发展。肿瘤微环境涉及到肿瘤周围细胞外基质、免疫细胞、肿瘤相关的成纤维细胞和内皮细胞等, 其中免疫细胞代表的肿瘤免疫微环境影响癌症的进展和治疗, 而肿瘤免疫微环境与肿瘤微生物群密切相关。呼吸道菌群的表达与非小细胞肺癌的分型和分期有一定相关性。本文深入阐述了呼吸道菌群在肿瘤免疫微环境中对先天免疫细胞和特异性免疫细胞的作用机制, 并探讨了其在非小细胞肺癌免疫治疗中的作用, 以期为非小细胞肺癌的诊断和治疗提供潜在的生物标志物。

关键词 非小细胞肺癌; 呼吸道菌群; 肿瘤免疫微环境; 先天免疫; 特异性免疫; 抗肿瘤免疫治疗

中图分类号 R734.2 **文献标志码** A **文章编号** 0258-4646(2025)01-0082-05

网络出版地址 <https://link.cnki.net/urlid/21.1227.r.20250109.1105.020>

DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2025.01.014

Role of respiratory microbiota in the tumor immune microenvironment and immunotherapy of non-small cell lung cancer

DONG Wenbo¹, YU Haoyang¹, ZHU Yifan², ZHANG Zhijian³, LI Wenyang⁴, KONG Delei⁴

(1. 109K, The First Clinical College, China Medical University, Shenyang 110122, China; 2. 109K, The Second Clinical College, China Medical University, Shenyang 110122, China; 3. 109K, The Forth Clinical College, China Medical University, Shenyang 110122, China; 4. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, The First Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China)

Abstract Microbiota can be recognized by the human immune system, trigger specific immune responses, and play a significant role in the onset and progression of diseases through intricate regulatory mechanisms. The tumor microenvironment comprises the peritumoral extracellular matrix, immune cells, tumor-associated fibroblasts, and endothelial cells, among others. In this context, the tumor immune microenvironment, characterized by immune cells, significantly influences cancer progression and treatment. Notably, the tumor immune microenvironment is closely associated with the tumor microbiota. The presence of respiratory microbiota is correlated with the typing and staging of non-small cell lung cancer. This study investigated the mechanisms by which respiratory microbiota affect innate and adaptive immune cells within the tumor immune microenvironment and explored the role of respiratory microbiota in the immunotherapy of non-small cell lung cancer. The aim was to identify potential biomarkers that could enhance the diagnosis and treatment of non-small cell lung cancer.

Keywords non-small cell lung cancer; respiratory microbiota; tumor immune microenvironment; innate immunity; adaptive immunity; anti-tumor immunotherapy

非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是全球死亡率最高的恶性肿瘤之一, 尽管近年来化疗、放疗及免疫治疗等肿瘤相关治疗手段不断进

步, NSCLC患者的5年总生存率仍较低, 约为15%。因此, 迫切需要发现新的肿瘤生物标志物, 以提高治疗和预后的评估效果^[1]。近年来, 微生物群在肿瘤微环境中的作用越来越受到关注。宿主庞大的微生物群可通过促进炎症、产生毒素、引起DNA损伤和激活肿瘤相关通路等方式, 影响宿主免疫平衡、塑造肿瘤微环境, 从而在恶性肿瘤的发生、发展和治疗过程中起到不容忽视的作用。目前, 关于呼吸道微生物群在肺癌中作用和机制的研究较少。有研

基金项目: 国家自然科学基金(82370093); 中华国际医学交流基金会呼吸疾病青年实用研究项目(Z-2017-24-2301)

作者简介: 董文博(2005-), 男, 本科在读。

通信作者: 孔德磊, E-mail: kongdelei@126.com

收稿日期: 2024-04-18

网络出版时间: 2025-01-09 17:34:17

究^[2]认为,呼吸道肿瘤的进展以及对特定治疗的反应可能与呼吸道微生物群存在某种相关性,这种关联可能基于“呼吸道菌群-免疫系统-肿瘤”模式,然而,该模式的具体机制尚不明确。本文深入阐述了呼吸道菌群在NSCLC的肿瘤免疫微环境中对先天免疫细胞和特异性免疫细胞的作用机制,探讨了其在免疫治疗中的作用,为未来NSCLC的诊断和治疗提供新的视角和策略。

1 呼吸道菌群与NSCLC发生的关系

成人气道的表面积约为70 m²,为人体与外界的气体交换提供了一个庞大的界面,是人体微生物群繁衍和交互的场所之一^[3]。呼吸道微生物群与呼吸系统疾病间存在复杂且细致的交互作用网络,涉及微生物迁移、清除和繁殖速度的变化。尽管过去认为下呼吸道是无菌的,但新的证据表明,健康个体的下呼吸道可以通过口腔、鼻腔、咽喉部上呼吸道的微生物吸入定植以及肠-肺轴形成以厌氧菌(如革兰氏阴性的普雷沃菌属、韦荣球菌属和革兰氏阳性的粪球菌属、Dorea菌属)为主的下呼吸道菌群^[4]。

呼吸道菌群与肺炎、肺囊性纤维化、哮喘、慢性阻塞性肺疾病等多种肺部疾病密切相关,其与NSCLC的关系也越来越受到关注^[5-6]。NSCLC患者的呼吸道内存在特定的菌群,研究^[7]表明,支气管肺泡灌洗液和痰液中厌氧菌、链球菌、韦荣球菌的检出率较高。不同表型的肺癌间呼吸道菌群的表达存在差异,如在肺鳞状细胞癌中,韦荣球菌属的丰度较高,而嗜二氧化碳菌属丰度较低;与肺鳞状细胞癌相比,肺腺癌中栖热菌属的丰度较高,而罗尔斯通菌属的丰度较低^[7],这说明呼吸道菌群可能与NSCLC的早期病理诊断相关。此外,不同分期的NSCLC也存在肺部菌群差异。研究^[8-9]发现,不同分期NSCLC的 β 多样性(群落间的物种多样性)有显著差异,其中ⅢB期和Ⅳ期NSCLC患者中栖热菌属的丰度相对增高。

呼吸道菌群可以通过影响肿瘤的血管生成和侵袭能力影响NSCLC的发生和发展。研究^[10]表明,受体酪氨酸激酶突变可驱动NSCLC的发生,其中表皮生长因子受体家族(epidermal growth factor receptor, EGFR)是受体酪氨酸激酶之一,在支气管镜检查获得的NSCLC灌洗液中,EGFR突变细胞与稀有菌

群的丰度相关,如根霉菌、松鼠葡萄球菌、嗜盐菌在EGFR突变的肺腺癌中显著富集。基于菌群代谢途径介导的肿瘤生长的相关研究发现,菌群能够利用宿主细胞产生的代谢物(如氨基酸、核苷酸、多糖、脂类、维生素等),参与宿主代谢的调节过程。同时,菌群产生的代谢物也会影响肿瘤的生长,如普雷沃菌可通过促进细胞分泌挥发性硫化物(如硫化氢、甲硫醇、二甲基硫醚、二甲基二硫化物等致癌物质)影响肿瘤的生长和扩散,抑制细胞凋亡,增强肿瘤血管生成^[11]。此外,环境因素如烟雾对肺内微生物群的影响也不容忽视。研究^[9]发现,烟雾不仅诱导呼吸道菌群的生态失调,还可以通过调节生物膜促进特定分类菌群(如严格或兼性厌氧菌)持续存在,从而诱导慢性感染,并通过调节上皮细胞转化促进肺癌及体细胞突变的发生。值得注意的是,KRAS基因驱动的ERK-PIK3CA信号传递增加与NSCLC患者痰液样品中链球菌和韦荣球菌的富集有关。这些发现为探索肺癌的分子机制提供了新的视角^[12]。

2 呼吸道菌群参与调节NSCLC的免疫微环境

恶性肿瘤的发生、发展与肿瘤细胞所处的环境即肿瘤微环境密切相关。肿瘤微环境是由肿瘤细胞及其周围血管、免疫细胞、成纤维细胞等多种细胞及细胞外基质组成,是肿瘤细胞赖以生存和发展的基础,在肿瘤进展、免疫逃逸和治疗抵抗中发挥重要作用。而肿瘤免疫微环境则是指以免疫细胞为主的肿瘤微环境^[13]。肿瘤免疫微环境中的免疫细胞主要分为两大类:一类是先天免疫细胞,包括巨噬细胞、中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、肥大细胞、髓源性抑制细胞、树突状细胞、自然杀伤细胞;另一类是适应性免疫细胞,包括T细胞和B细胞。呼吸道菌群通过与这些免疫细胞分泌的细胞因子、趋化因子、生长因子和细胞外基质蛋白等相互作用,参与调控NSCLC的免疫微环境,其特征是具有动态性和可塑性,能够调节癌症的进展和宿主的免疫反应。随着研究的深入,越来越多的研究^[14]揭示了癌症、菌群和免疫轴之间的相互作用,为改善疾病治疗提供了个性化的新途径。

2.1 呼吸道菌群对先天免疫细胞的影响

在深入研究肿瘤免疫微环境的过程中,肺部菌群与肺癌之间的复杂相互作用逐渐被揭示。髓源性

抑制细胞作为免疫抑制的关键参与者,在肿瘤的发展和转移过程中起至关重要的作用。聚多曲霉通过白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 介导的方式激活髓源性抑制细胞,进而减弱细胞毒性T淋巴细胞的活性,抑制PD-L1⁺CD8⁺T细胞的增殖,促进肺肿瘤的进展,这一过程主要通过 β -葡聚糖/凝集素-1/CARD9通路介导的IL-1 β 分泌产生^[15-16]。此外,巨噬细胞在肺部菌群和肺癌免疫微环境中也扮演着关键角色,特定的呼吸道菌株通过损害巨噬细胞活性以及巨噬细胞对Toll样受体配体的脱敏时长,进而抑制肺泡巨噬细胞的吞噬能力。白色念珠菌通过阻碍肺泡巨噬细胞产生活性氧,从而增加了小鼠中铜绿假单胞菌感染的患病率;拟杆菌则通过巨噬细胞,限制肺炎克雷伯菌在宿主间的传播;鼻内接种金黄色葡萄球菌导致Toll样受体2诱导的单核细胞向肺的募集,在肺中单核细胞分化为免疫抑制性肺泡巨噬细胞,随后抑制流感病毒诱导的炎症反应^[17]。

中性粒细胞可以合成并分泌相关蛋白酶,如中性粒细胞弹性蛋白酶、基质金属蛋白酶等,进而促进肿瘤新生血管生成,参与肿瘤细胞增殖、侵袭和转移过程。在肺癌小鼠模型中,拟杆菌门的成员(如普雷沃菌属)能够减轻肺部炎症和中性粒细胞募集,并减少Toll样受体2介导的促炎性细胞因子的产生,这可能与其自然脂多糖分子上的酰基侧链数量有关^[18-19]。树突状细胞和自然杀伤细胞是人体内重要的先天免疫细胞,是机体固有免疫反应的重要组成部分,是先天免疫和适应性免疫之间的重要连接,能通过上调共刺激分子的表达,促进细胞产生、释放化学因子,从而诱导抗肿瘤免疫应答。微生物群诱导的CXC基序趋化因子配体(CXC chemokine ligand, CXCL) 16的超甲基化降低,可以阻止诱导型自然杀伤细胞的积累以及程序性死亡配体1(programmed cell death ligand 1, PD-L1)介导的致耐受性树突细胞的诱导。这种耐受环境有助于常驻菌群的正常发育和维持,但也受宿主和环境因素的影响^[20]。这些研究表明,呼吸道菌群不仅参与调控先天免疫细胞在肺癌免疫微环境中介导的炎症反应,还是抗原提呈细胞激活抗肿瘤T细胞的重要成员之一。因此,增加呼吸道有益菌群或抑制有害菌群可能会改变NSCLC的先天免疫,达到抗肿瘤免疫的目的。

2.2 呼吸道菌群对特异性免疫细胞的影响

特异性免疫细胞主要由T细胞和B细胞组成,在肺癌的发生和发展中发挥促肿瘤或抗肿瘤作用^[21]。肿瘤免疫浸润分析揭示,具有低水平循环微生物活性多糖的肿瘤更多地被B细胞浸润,而具有高水平循环微生物活性多糖的肿瘤则更多地被CD4⁺ Th2细胞浸润,这表明循环微生物活性多糖和特定模式微生物与NSCLC患者的特异性免疫反应间存在密切联系^[22]。T细胞在肿瘤免疫检查点研究中尤为重要,肿瘤细胞利用细胞表面的免疫检查点分子,如细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4和程序性死亡1及其配体PD-L1,通过发送抑制性信号逃避免疫监控。免疫检查点抑制剂能够阻断这些分子与其配体的结合,恢复对癌细胞的免疫应答^[23]。研究^[24]发现,微生物组的构成与对免疫检查点抑制治疗的反应密切相关,在肺癌小鼠模型中,特定的双歧杆菌菌株与抗PD-L1药物协同作用,减少了肿瘤质量,这种反应与特定微生物激活树突状细胞和循环T细胞有关。此外,肺炎衣原体和普雷沃菌属的富集能够直接上调PI3K-PDPK1-AKT信号通路,增加来自骨髓细胞的IL-1 β 和IL-23的水平,激活肺部驻留的Th17和 $\gamma\delta$ T细胞,驱动炎症并促进肿瘤生长。将从晚期肺肿瘤中分离的细菌接种在腹膜内能够显著加速肿瘤生长,并且细菌产物的局部作用强烈刺激肺内的 $\gamma\delta$ T细胞^[12,25]。梭杆菌属通过改变先天免疫系统并诱导肿瘤微环境中的髓源性抑制细胞,抑制T细胞应答,进而驱动NSCLC的进展,这些结果均表明肺部菌群在驱动局部炎症和促进肿瘤发生和发展中的重要性^[26]。由此可见,局部菌群-免疫串扰与NSCLC发展有一定的联系,呼吸道菌群可能成为NSCLC的适应性免疫干预有效靶点的关键细胞和分子介质。

3 呼吸道菌群在NSCLC免疫治疗中的应用

目前,探索菌群与NSCLC的发生、进展和治疗效果关系的研究侧重于肠道菌群对NSCLC的影响。肠-肺轴中的共生细菌通过促炎和抗炎平衡、免疫应答功能障碍、代谢途径、DNA损伤和基因组不稳定性,直接或间接促进或抑制肿瘤进展,且肠-肺轴在NSCLC的免疫治疗中发挥重要作用,接受抗PD-L1治疗的NSCLC患者如果表现出较高的肠道菌群多样性,则治疗效果更佳^[27]。

然而,呼吸道菌群对NSCLC免疫微环境影响的研究仍处于初期探索阶段,许多具体的作用机制(包括呼吸道菌群参与NSCLC的恶性转化、促肿瘤炎症和抗肿瘤免疫平衡等)、疗效、生物安全性等还有待进一步确定。肿瘤细胞表达PD-L1和T细胞上PD-1受体的结合促进活化的效应T细胞耗竭是免疫逃避的经典机制,也是目前NSCLC中与呼吸道菌群相关的免疫检查点抑制剂最成熟的靶点^[28-29]。一项前瞻性研究^[30]发现,PD-L1高表达的NSCLC患者支气管肺泡灌洗液中厚壁菌、拟杆菌及韦荣球菌的比例远高于PD-L1低表达的NSCLC患者。还有研究^[31]表明,免疫检查点抑制剂有效和无效的NSCLC患者间唾液菌群的 α 多样性无统计学差异,而 β 多样性有统计学差异,且链球菌属的丰度与无进展生存期密切相关。此外,队列研究^[32]发现,在晚期NSCLC患者中,使用皮质类固醇和抗生素引起的呼吸道菌群失调可能会导致治疗效果变差和生存期变短,而免疫检查点抑制剂治疗有效的患者中,呼吸道菌群可能会改善NSCLC患者对免疫检查点抑制剂的敏感性,进而提高免疫治疗的效果和总生存期。MASUHIRO等^[33]对免疫检查点抑制剂治疗有效和无效的NSCLC患者的支气管肺泡灌洗液和血液进行16S rRNA测序,发现免疫检查点抑制剂治疗有效的NSCLC患者的支气管肺泡灌洗液中CXCL9表达水平更高,同时具有更高的肺微生物 α 多样性,并通过动物实验验证了NSCLC小鼠支气管肺泡灌洗液中菌群失调与CXCL9具有相关性,其机制可能是CXCL9增强了抗肿瘤CD8⁺T细胞尤其是CXCR3 CD8⁺T细胞的募集,进而抑制肿瘤的生长。

目前,仅约20%NSCLC患者从抗PD-1抗体纳武利尤单抗治疗中获益。因此,找到具有更好抗肿瘤免疫特性的呼吸道菌群并明确其相应免疫机制,能够为NSCLC的免疫治疗提供新的治疗策略。

4 总结与展望

呼吸道菌群在NSCLC的免疫微环境中发挥重要作用,改造的基因工程细菌可以与其他疗法联合使用,以诱导肿瘤周围血管平衡,放疗也可以通过重塑微生物组影响肿瘤微环境^[33-34]。同时,益生菌能够通过调节肺部菌群影响NSCLC的治疗效果,从而为NSCLC患者提供一种新的治疗策略。此外,肺癌

菌群调节与化疗、放疗或免疫疗法结合成为改善临床疗效的有力策略。因此,需要进行进一步的研究来阐明呼吸道菌群对NSCLC的具体调节机制,并开发合适的菌群采样和表征方法,为NSCLC的诊断和治疗提供潜在的生物标志物。

参考文献:

- [1] SRIVASTAVA S, MOHANTY A, NAM A, et al. Chemokines and NSCLC: emerging role in prognosis, heterogeneity, and therapeutics [J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 86 (Pt 2): 233-246. DOI: 10.1016/j.semcancer.2022.06.010.
- [2] WONG-ROLLE A, DONG Q, ZHU Y, et al. Spatial meta-transcriptomics reveal associations of intratumor bacteria burden with lung cancer cells showing a distinct oncogenic signature [J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10 (7): e004698. DOI: 10.1136/jitc-2022-004698.
- [3] EL TEKLE G, GARRETT WS. Bacteria in cancer initiation, promotion and progression [J]. *Nat Rev Cancer*, 2023, 23 (9): 600-618. DOI: 10.1038/s41568-023-00594-2.
- [4] ZHAO L, LUO JL, ALI MK, et al. The human respiratory microbiome: current understandings and future directions [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2023, 68 (3): 245-255. DOI: 10.1165/ajrccm.2022-0208TR.
- [5] LI R, LI J, ZHOU X. Lung microbiome: new insights into the pathogenesis of respiratory diseases [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9 (1): 19. DOI: 10.1038/s41392-023-01722-y.
- [6] O'DWYER DN, KIM JS, MA SF, et al. Commensal oral microbiota, disease severity, and mortality in fibrotic lung disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2024, 209 (9): 1101-1110. DOI: 10.1164/rccm.202308-1357OC.
- [7] GOTO T. Microbiota and lung cancer [J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 86 (Pt 3): 1-10. DOI: 10.1016/j.semcancer.2022.07.006.
- [8] QIAN X, ZHANG HY, LI QL, et al. Integrated microbiome, metabolome, and proteome analysis identifies a novel interplay among commensal bacteria, metabolites and candidate targets in non-small cell lung cancer [J]. *Clin Transl Med*, 2022, 12 (6): e947. DOI: 10.1002/ctm2.947.
- [9] SHAPIRO H, GOLDENBERG K, RATINER K, et al. Smoking-induced microbial dysbiosis in health and disease [J]. *Clin Sci*, 2022, 136 (18): 1371-1387. DOI: 10.1042/CS20220175.
- [10] UZELAC M, LI Y, CHAKLADAR J, et al. Archaea microbiome dysregulated genes and pathways as molecular targets for lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23 (19): 11566. DOI: 10.3390/ijms231911566.
- [11] VEGA AA, MARSHALL EA, NOONAN AJC, et al. Methionine-producing tumor micro (be) environment fuels growth of solid tumors [J]. *Cell Oncol*, 2023, 46 (6): 1659-1673. DOI: 10.1007/s13402-023-00832-7.
- [12] TSAY JJ, WU BG, BADRI MH, et al. Airway microbiota is associated with upregulation of the PI3K pathway in lung cancer [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 198 (9): 1188-1198. DOI: 10.1164/rccm.201710-2118OC.
- [13] KHAN FH, BHAT BA, SHEIKH BA, et al. Microbiome dysbiosis and epigenetic modulations in lung cancer: from pathogenesis to therapy [J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 86 (Pt 3): 732-742. DOI: 10.1016/j.semcancer.2021.07.005.
- [14] MENG Y, MAO Y, TANG Z, et al. Crosstalk between the lung microbiome and lung cancer [J]. *Microb Pathog*, 2023, 178: 106062. DOI:

- 10.1016/j.micpath.2023.106062.
- [15] LIU NN, YI CX, WEI LQ, et al. The intratumor mycobiome promotes lung cancer progression via myeloid-derived suppressor cells [J]. *Cancer Cell*, 2023, 41 (11) : 1927-1944.e9. DOI: 10.1016/j.ccell.2023.08.012.
- [16] JHINGRAN A, MAR KB, KUMASAKA DK, et al. Tracing conidial fate and measuring host cell antifungal activity using a reporter of microbial viability in the lung [J]. *Cell Rep*, 2012, 2 (6) : 1762-1773. DOI: 10.1016/j.celrep.2012.10.026.
- [17] YU HH, WU LY, HSU PL, et al. Marine antimicrobial peptide epinecidin-1 inhibits proliferation induced by lipoteichoic acid and causes cell death in non-small cell lung cancer cells via mitochondrial damage [J]. *Probiotics Antimicrob Proteins*, 2024, 16 (5) : 1724-1733. DOI: 10.1007/s12602-023-10130-1.
- [18] WANG W, LIANG X, KONG H, et al. Correlation analysis of lung mucosa-colonizing bacteria with clinical features reveals metastasis-associated bacterial community structure in non-small cell lung cancer patients [J]. *Respir Res*, 2023, 24 (1) : 129. DOI: 10.1186/s12931-023-02420-7.
- [19] ZHANG H, LIU J, ZHOU Y, et al. Neutrophil extracellular traps mediate m⁶A modification and regulates sepsis-associated acute lung injury by activating ferroptosis in alveolar epithelial cells [J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18 (8) : 3337-3357. DOI: 10.7150/ijbs.69141.
- [20] GUO Y, KASAHARA S, JHINGRAN A, et al. During *Aspergillus* infection, monocyte-derived DCs, neutrophils, and plasmacytoid DCs enhance innate immune defense through CXCR3-dependent crosstalk [J]. *Cell Host Microbe*, 2020, 28 (1) : 104-116.e4. DOI: 10.1016/j.chom.2020.05.002.
- [21] ZHU X, LI K, LIU G, et al. Microbial metabolite butyrate promotes anti-PD-1 antitumor efficacy by modulating T cell receptor signaling of cytotoxic CD8 T cell [J]. *Gut Microbes*, 2023, 15 (2) : 2249143. DOI: 10.1080/19490976.2023.2249143.
- [22] ZHOU X, YOU L, XIN Z, et al. Leveraging circulating microbiome signatures to predict tumor immune microenvironment and prognosis of patients with non-small cell lung cancer [J]. *J Transl Med*, 2023, 21 (1) : 800. DOI: 10.1186/s12967-023-04582-w.
- [23] PAZ DEL SOCORRO T, OKA K, BOULARD O, et al. The biotherapeutic *Clostridium butyricum* MIYAIRI 588 strain potentiates enterotropism of Rorγ^tTreg and PD-1 blockade efficacy [J]. *Gut Microbes*, 2024, 16 (1) : 2315631. DOI: 10.1080/19490976.2024.2315631.
- [24] SHAIKH FY, GILLS JJ, MOHAMMAD F, et al. Murine fecal microbiota transfer models selectively colonize human microbes and reveal transcriptional programs associated with response to neoadjuvant checkpoint inhibitors [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2022, 71 (10) : 2405-2420. DOI: 10.1007/s00262-022-03169-6.
- [25] ZHOU B, LU J, BECK JD, et al. Periodontal and other oral bacteria and risk of lung cancer in the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2023, 32 (4) : 505-515. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-22-0601.
- [26] JIN C, LAGOUDAS GK, ZHAO C, et al. Commensal microbiota promote lung cancer development via γδ T cells [J]. *Cell*, 2019, 176 (5) : 998-1013.e16. DOI: 10.1016/j.cell.2018.12.040.
- [27] CHENG J, ZHOU L, WANG H. Symbiotic microbial communities in various locations of the lung cancer respiratory tract along with potential host immunological processes affected [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2024, 14 : 1296295. DOI: 10.3389/fcimb.2024.1296295.
- [28] ZHANG C, WANG J, SUN Z, et al. Commensal microbiota contributes to predicting the response to immune checkpoint inhibitors in non-small-cell lung cancer patients [J]. *Cancer Sci*, 2021, 112 (8) : 3005-3017. DOI: 10.1111/cas.14979.
- [29] CHEN Y, LI H, FAN Y. Shaping the tumor immune microenvironment of SCLC: mechanisms, and opportunities for immunotherapy [J]. *Cancer Treat Rev*, 2023, 120 : 102606. DOI: 10.1016/j.ctrv.2023.102606.
- [30] JANG HJ, CHOI JY, KIM K, et al. Relationship of the lung microbiome with PD-L1 expression and immunotherapy response in lung cancer [J]. *Respir Res*, 2021, 22 (1) : 322. DOI: 10.1186/s12931-021-01919-1.
- [31] PAULO AC, LANÇA J, ALMEIDA ST, et al. The upper respiratory tract microbiota of healthy adults is affected by *Streptococcus pneumoniae* carriage, smoking habits, and contact with children [J]. *Microbiome*, 2023, 11 (1) : 199. DOI: 10.1186/s40168-023-01640-9.
- [32] ZAPATA-GARCÍA M, MORATIEL-PELLITERO A, ISLA D, et al. Impact of antibiotics, corticosteroids, and microbiota on immunotherapy efficacy in patients with non-small cell lung cancer [J]. *Heliyon*, 2024, 10 (13) : e33684. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e33684.
- [33] MASUHIRO K, TAMIYA M, FUJIMOTO K, et al. Bronchoalveolar lavage fluid reveals factors contributing to the efficacy of PD-1 blockade in lung cancer [J]. *JCI Insight*, 2022, 7 (9) : e157915. DOI: 10.1172/jci.insight.157915.
- [34] 尹策, 刘畅, 冯革. KRT6A介导Wnt/β-catenin信号通路调节上皮-间质转化促进非小细胞肺癌A549细胞抗辐射 [J]. *中国医科大学学报*, 2024, 53 (7) : 628-634. DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2024.07.009.

(编辑 陈 姜)