

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2025.10.012

肿瘤内微生物在免疫治疗中的作用机制研究进展

Research progress on the mechanisms of intratumoral microbiota in immunotherapy

邓颖妮¹综述;张进平²,蒋敬庭¹审阅(1.苏州大学附属第三医院 肿瘤生物诊疗中心 江苏省肿瘤免疫治疗工程技术研究中心 细胞治疗研究院,江苏 常州 213003;2.苏州大学 生物医学研究院,江苏 苏州 215123)

[摘要] 肿瘤内微生物由细菌、真菌、病毒和支原体组成,主要分布于肿瘤细胞与多种免疫细胞中。研究已证实,几乎所有实体瘤均存在肿瘤内微生物,其分布具有肿瘤类型依赖性。肿瘤内微生物通过调节肿瘤微环境(TME),促进或抑制肿瘤的生长与进展。这些微生物不仅能够影响TME的免疫状态,还可作为预测免疫治疗疗效的新型生物标志物。本文首先综述肿瘤内微生物的来源及其在各类肿瘤中的作用,聚焦结直肠癌、肝癌和胃癌中肿瘤内微生物的组成及其在肿瘤进展中的作用机制;最后,深入探讨肿瘤内微生物在调节肿瘤免疫微环境中的意义,评估其在免疫治疗中的潜在价值,揭示肿瘤内微生物靶向疗法与免疫治疗相结合的前景,为肿瘤的精准治疗提供新的理论依据。

[关键词] 肿瘤内微生物;免疫微环境;免疫检查点抑制剂;肿瘤免疫治疗

[中图分类号] R730.3; R 730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2025) 10-1084-06

微生物作为人体生态系统的重要组成部分,主要包括细菌、真菌、病毒及支原体等类群,其主要定植于人体胃肠道、口腔、皮肤等黏膜上皮表面及其相连腔道系统中^[1]。细菌参与机体生理过程的调控,具有较高的遗传多样性,这种多样性可能会影响宿主的组织特异性及其免疫反应^[1-3]。随着检测技术的不断进步及对肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)认识的不断深入,越来越多的研究证实了肿瘤内存在微生物。一项包括7种肿瘤(肺癌、乳腺癌、卵巢癌、胰腺癌、骨肉瘤、黑色素瘤及胶质母细胞瘤)类型、1 526例肿瘤及其邻近正常组织的16S rRNA测序分析^[4]发现,肿瘤细胞和免疫细胞中均存在具有生物活性的细菌,且这些细菌在肿瘤组织内长期存在,被称为肿瘤内微生物。POORE等^[5]通过整合肿瘤基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)中涉及的30余种恶性肿瘤的宏基因组数据,系统地解析了肿瘤特异性微生物组特征谱,并据此成功构建了基于微生物标志物的无创诊断模型,为肿瘤早期筛查提供了依据。本文系统梳理肿瘤内微生物的来源,聚焦结直肠癌、胃癌和肝癌中微生物的构成与特征,阐释微生物驱动肿瘤进展的具体机制;并以肿瘤免疫微环境为切入点,深入探究微生物与免疫治疗的交互作用,旨在揭示肿瘤内微生物生态对肿瘤进展及免疫治疗效果的影响。

1 肿瘤内微生物的来源

1.1 黏膜屏障侵入

肿瘤内微生物的来源之一是通过黏膜屏障侵入。定植在黏膜表面的微生物可通过受损的屏障进入肿瘤

组织,并在TME中发挥作用^[6]。经典的“细菌驱动—乘客”模型^[7]认为,肠道内的“驱动”细菌,首先定植在肠道中并通过调整局部微环境促进肿瘤的发生。随着TME的持续变化,初期定植的“驱动”细菌逐渐被“乘客”细菌取代,这一转变不仅加剧肿瘤进程,还可能影响肿瘤的免疫逃逸和药物耐受性^[7]。研究^[8]证实,肿瘤内微生物在食管、结肠及宫颈等多个黏膜器官肿瘤中表现出显著的定植特征,而非黏膜器官也可通过黏膜屏障受损的肠道微生物迁移形成微生态。

1.2 邻近组织侵入

肿瘤内微生物还可能由邻近组织侵入。肿瘤组织与邻近正常组织之间的微生物群落在结构和组成上存在一定相似性,这表明肿瘤内微生物可能来源于或受到邻近正常组织微生物的影响^[4, 9-10]。此外,慢性炎症反应与多种肿瘤的发生密切相关,病毒感染和由特定细菌介导的慢性炎症常常是肿瘤形成的前期因素^[11-13],这表明肿瘤与周围正常组织之间的微生态平衡可能在肿瘤发生过程中发挥重要作用,如幽门螺杆菌通过引发胃部的慢性炎症反应显著增加了胃癌的发生风险^[11]。这些研究表明,肿瘤局部的微生物可能通过局部的组织迁移或体内其他途径扩散,从而在TME中发挥作用。

[基金项目] 国家生物制药技术创新中心省级人才计划(No. NCTIB2024JS0101);国家自然科学基金(No. 32270955);江苏省重点研发计划(No. BE2022719);江苏省医学重点学科(No. YXZDXK202236);常州市临床医学中心(No. CZZX202201)

[作者简介] 邓颖妮(1995—),女,博士生,主要从事肿瘤免疫治疗的研究

[通信作者] 蒋敬庭(扫码获取作者联系方式)



1.3 血源性侵入

血源性侵入也是肿瘤内微生物的来源之一。血源性途径是指来自口腔、肠道及其他潜在微生物栖息地的微生物通过血液循环到达肿瘤部位, 并通过受损的血管在肿瘤组织内定植^[14]。研究^[15]发现, 静脉注射具核梭杆菌(*Fusobacterium nucleatum*, Fn)后, 该菌最终定植于小鼠乳腺癌模型中, 证明了血源性微生物迁移的存在。此外, TME 具有免疫抑制、乏氧以及代谢改变等特点^[16], 这些因素都可能为微生物提供适宜的生长和定植条件。

2 肿瘤内微生物的组成与特征

肿瘤内微生物由细菌、真菌、病毒和支原体组成^[17], 其中肿瘤内细菌是目前研究最多的肿瘤内微生物, 主要分布于肿瘤细胞和免疫细胞中^[4]。据报道, 肿瘤组织中的细菌占比约为0.68%^[18], 尽管肿瘤基因组中测得的微生物丰度相对较低, 但其在肿瘤进展中仍是潜在的重要参与者^[19]。真菌作为肿瘤内微生物的另一重要组成部分, 逐渐引起研究者的关注。有研究^[20-21]报道了与

35种肿瘤相关的特定真菌特征, 强调真菌和细菌之间的相互作用, 这为研究肿瘤内微生物开辟了新的途径。除细菌和真菌外, 病毒、支原体等其他微生物也可能在肿瘤的进展以及临床诊断和治疗过程中起关键作用。然而, 目前的研究主要聚焦于肿瘤内细菌和真菌与肿瘤之间的关联, 但对病毒和支原体同样具有重要的研究价值, 亟待深入探索。

不同类型肿瘤的肿瘤微生物在组成上具有显著的特异性。研究^[4]发现, 肺癌、乳腺癌、胰腺癌、卵巢癌、胶质瘤、骨肿瘤和黑色素瘤等肿瘤组织内均存在特定的微生物, 并且各肿瘤类型在微生物组成上有着明显的区别。这些差异不仅反映了不同肿瘤类型 TME 的多样性, 还可能与肿瘤的发生发展及对免疫治疗的反应之间存在密切关系。因此, 微生物的种类、丰度和功能在不同肿瘤类型和发展阶段中的变化, 为人们深入理解肿瘤免疫微环境及其微生物组的潜在作用提供了重要线索。表1总结了结直肠癌、胃癌和肝癌中肿瘤内微生物的组成、特征及潜在机制或临床意义。

表1 肿瘤内微生物的组成、分布特征及作用机制/临床意义

肿瘤类型	微生物组成	分布特征	作用机制/临床意义	参考文献
结直肠癌	具核梭杆菌 (<i>Fusobacterium nucleatum</i>)	肿瘤组织中丰度升高	激活模式识别受体 ALPK1, 启动 NF- κ B 信号通路, 上调 ICAM1, 促进肿瘤转移 通过 CCL2/CCL7 诱导的 EMT, 促进肿瘤转移	[22] [23]
	大肠杆菌 (<i>Escherichia coli</i>)	肿瘤组织中丰度升高	通过破坏肠血管屏障将细菌传播至肝形成转移前微环境, 促进肿瘤肝转移	[24]
胃癌	幽门螺杆菌 (<i>Helicobacter pylori</i>)	肿瘤组织中丰度升高	通过激活 NF- κ B/TET1/GNB4 去甲基化/YAP1 通路促进肿瘤发生	[25]
	嗜麦芽寡养单胞菌 (<i>Syntrophomonas</i>)	肿瘤组织中丰度升高	通过降低 TGF- β 表达来减少 CD8 ⁺ Trm 细胞	[26]
	口腔放线菌 (<i>Actinomyces oris</i>)	肿瘤组织中丰度升高	通过调节 ZNF215 基因的表达, 促进肿瘤细胞增殖	[27]
肝癌	HBV 病毒 (<i>hepatitis B virus</i>)	肿瘤组织中丰度升高	载量与 CCR4 ⁺ Treg 细胞浸润程度呈正相关	[28]
	γ -变形菌 (<i>Gammaproteobacteria</i>)	肿瘤组织中丰度升高	与临床病理特征存在关联	[29]
	假单胞菌 (<i>Pseudomonadaceae</i>)	肿瘤组织中丰度降低	与患者的预后呈线性关联	[30]
	真菌副伯克霍尔德菌 (<i>Paraburkholderia fungorum</i>)	肿瘤组织中丰度降低	调节丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸的代谢, 发挥抗肿瘤作用	[31]

ALPK1: α 激酶 1 (alpha-kinase 1); Trm 细胞: 组织驻留记忆 T 细胞 (tissue-resident memory T cell); CCL2: 趋化因子配体 2 (chemokine ligand 2); CCL7: 趋化因子配体 7 (chemokine ligand 7); TET1: 甲基胞嘧啶双加氧酶 1 (ten-eleven translocation protein 1); GNB4: 鸟嘌呤核苷酸结合蛋白 β 肽 4 (guanine nucleotide binding protein, beta polypeptide 4); YAP1: Yes 关联蛋白 1 (Yes-associated protein 1); ZNF215: 锌指蛋白 215 (zinc finger protein 215)。

3 肿瘤内微生物对TME的双向调节

微生物与其宿主之间的相互作用在维持免疫平衡中发挥着至关重要的作用,关于肿瘤内微生物如何通过直接或间接的途径调节免疫细胞的功能尚待进一步研究。目前的研究^[17,32]表明,一部分肿瘤内微生物可以通过促进免疫抑制微环境的形成和免疫细胞的失活逃避免疫监视,从而影响肿瘤发生;另一部分肿瘤内微生物则可能通过激活抗肿瘤免疫反应,促进免疫系统对肿瘤细胞的识别与攻击。

3.1 肿瘤内微生物对免疫抑制微环境的影响

肿瘤内微生物可以通过介导免疫抑制微环境来促进肿瘤进展。在肝细胞癌中,Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)识别革兰氏阴性菌细胞壁中的脂多糖,刺激肿瘤细胞中CXCL1的表达,并激活应激活活化蛋白激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)/丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路,促进免疫抑制性TME的形成^[31]。肺腺癌中的肿瘤内微生物多样性降低与免疫抑制及不良预后相关^[34],西多曲霉通过 β -葡聚糖/树突状细胞(DC)相关C型凝集素-1(Dectin-1)/含半胱天冬酶募集结构域蛋白9(caspase recruitment domain family member 9, CARD9)轴促进巨噬细胞分泌IL-1 β ,驱动髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cell, MDSC)扩增,进而抑制细胞毒性T淋巴细胞功能并增加程序性死亡1(programmed death 1, PD-1)⁺T细胞浸润,加剧免疫逃逸^[34]。

肿瘤内微生物也可以通过促进免疫细胞的失活来逃避免疫反应。在小鼠模型中,胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)微生物通过差异性激活特定的Toll样受体(Toll-like receptor, TLR),诱导T细胞发生能量代谢变化,并抑制M1型巨噬细胞的分化^[35]。胃癌患者TME中的甲基杆菌则通过抑制Trm细胞的免疫浸润,促进胃癌进展,引发不良预后^[26]。

除细菌外,病毒与真菌在肿瘤免疫微环境调控中呈现独特的分子机制。乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)/丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)可通过TLR3依赖性机制激活肝星状细胞,促使CXCL12/CXCR4轴介导的Treg细胞向肿瘤基质募集,引发肝癌与病毒相关性前列腺癌的免疫逃逸^[28]。在PDAC中,肿瘤内念珠菌通过Dectin-1/SYK/NF- κ B轴诱导IL-33分泌,激活肿瘤发生抑制蛋白2(suppression of tumorigenicity 2, ST2)阳性基质细胞,招募辅助性T细胞2型(T helper 2 cell, Th2细胞)/2型固有淋巴细胞(group 2 innate lymphocyte, ILC2)并分泌IL-4/IL-5,驱动M2型巨噬细胞极化及纤维化微环境形成,加速肿瘤进展^[36]。上述发

现为解析肿瘤内病毒及真菌介导的免疫调控双刃剑效应提供了理论基础。

3.2 肿瘤内微生物对免疫激活途径的调控

肿瘤内微生物不仅在调节肿瘤免疫抑制微环境方面发挥作用,还通过多种机制激活免疫系统,产生抗肿瘤免疫反应。首先,肿瘤内微生物可以通过模式识别受体介导的固有免疫激活促进抗肿瘤免疫反应。在小鼠PDAC模型中,假单胞菌及链霉菌通过TLR4/髓样分化因子88(myeloid differentiation factor 88, MyD88)依赖性途径上调CXCL9/CXCL10表达,驱动具有高 α 肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- α , TNF- α)/ γ 干扰素(interferon- γ , IFN- γ)分泌能力的效应T细胞亚群在肿瘤间质内特异性富集^[37]。肿瘤内肝螺旋杆菌的定植与CD11c⁺髓系细胞、T细胞和B细胞的浸润增加相关,能够减轻肿瘤负荷^[38]。其次,肿瘤内微生物还能够通过分泌的微生物源性代谢物调控表观遗传修饰而影响免疫细胞的功能。微生物衍生的丁酸盐能够通过抑制组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)活性,增强CD8⁺T细胞中IFN- γ 基因座的H3K27ac修饰水平,从而提升其抗肿瘤细胞因子分泌能力^[39]。植物乳杆菌代谢产生的吡啶-3-乳酸通过增强IL-12a增强子区域的H3K27ac结合效率,促进DC的IL-12合成,进而激活T细胞介导的肿瘤免疫监视^[40]。微生物衍生的三甲胺N-氧化物(trimethylamine oxide, TMAO)通过蛋白激酶RNA样内质网激酶(protein kinase RNA-like endoplasmic reticulum kinase, PERK)激活消皮素D(dasdermin D, GSDMD)依赖性焦亡,促进肿瘤细胞释放损伤相关分子模式,增强抗原提呈并改善三阴性乳腺癌免疫治疗应答^[41]。因此,开发菌群代谢物纳米递送系统或工程菌介导的基因回路调控,有望成为突破肿瘤免疫治疗耐药瓶颈的重要策略。

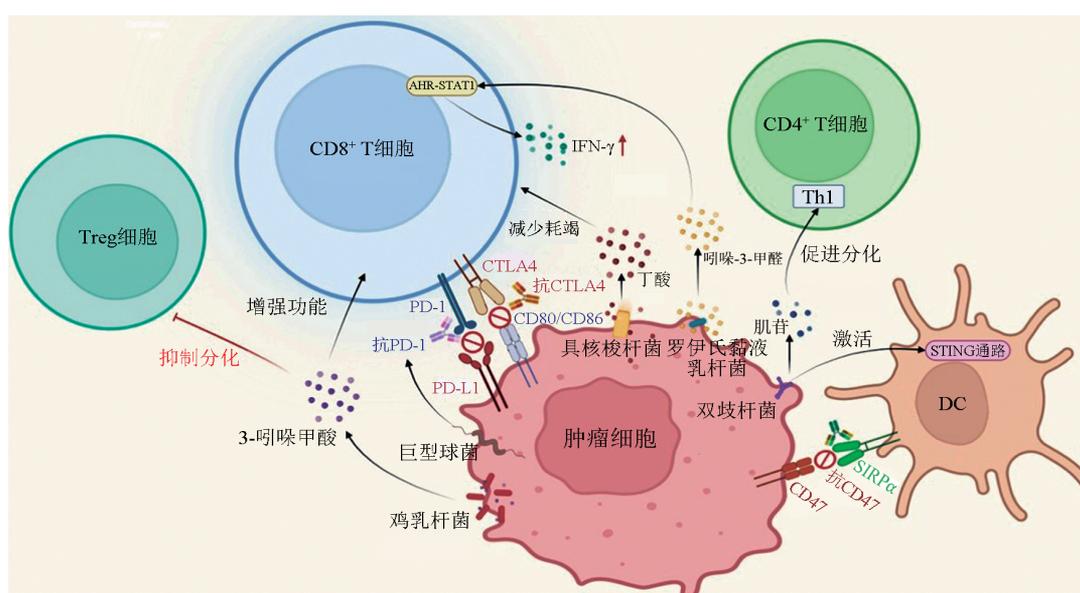
4 肿瘤内微生物对肿瘤免疫治疗的影响

肿瘤免疫治疗通过激活免疫细胞增强机体的抗肿瘤免疫反应,已成为一种前景广阔的治疗策略。与传统治疗方法相比,免疫治疗具有更高的肿瘤细胞特异性和较低的不良副反应^[42],但是对于T细胞浸润较少、肿瘤抗原突变有限的肿瘤类型(如胰腺癌和卵巢癌),免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)的治疗效果仍较为有限^[43]。

研究^[44-45]发现,免疫治疗在未接受抗生素治疗的肾细胞癌患者中更为有效,证明了肿瘤内微生物通过调节局部或全身免疫反应,从而影响肿瘤免疫治疗的效果。如图1所示,肿瘤内微生物对肿瘤免疫治疗效果有显著的影响。鸡乳杆菌的代谢物—吡啶-3-羧酸通过抑

制吲哚胺-2,3-二氧化酶减少犬尿喹啉酸(kynurenic acid, KYNA)生成,并阻断芳香烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AHR)通路,抑制Treg细胞分化,增强CD8⁺T细胞功能,提高PD-1单抗疗效^[46]。巨型球形菌在与PD-1单抗联合使用时,能够增强小鼠4T1肿瘤模型的生长抑制效果^[47]。在结直肠癌的肿瘤组织中具有较高丰度的具核梭杆菌可以促进微卫星稳定型结直肠癌PD-1单抗治疗效果,为免疫治疗提供了新的策略^[48]。另外,胃肠道来源的双歧杆菌(*Bifidobacterium*)能够在TME中积累,显著促进干扰素基因刺激因子(stimulator of interferon gene, STING)信号通路的激活,进而增强DC

的功能,从而逆转CD47单抗治疗耐药性^[49]。肿瘤内微生物还可以通过代谢干扰重塑免疫检查点的平衡,实现ICI疗法的增敏。肿瘤内罗伊氏黏液乳杆菌(*Limosilactobacillus reuteri*)能够代谢膳食色氨酸生成的吲哚-3-醛(indole-3-aldehyde, IAld)通过AHR/信号转导与转录激活因子1(signal transducer and activator of transcription 1, STAT1)轴促进CD8⁺T细胞IFN- γ 分泌,逆转黑色素瘤ICI治疗抵抗^[50]。假长双歧杆菌产生的肌昔通过腺苷A2A受体激活CD4⁺T细胞内Th1细胞分化程序,协同CTLA-4抑制剂增强抗肿瘤免疫应答^[51]。



PD-L1: 程序性死亡配体1(programmed death-ligand 1); CTLA4: 细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4); CD80: 抗原分化簇80(cluster of differentiation 80); CD86: 抗原分化簇86(cluster of differentiation 86); SIRP α : 信号调节蛋白 α (signal-regulatory protein α)。

图1 肿瘤内微生物对肿瘤免疫治疗效果的影响

由于肿瘤内微生物能够诱导TME中的免疫抑制状态促进肿瘤进展,靶向这些微生物有望在预防肿瘤发生的同时逆转肿瘤细胞的免疫耐受状态。研究^[52-53]证实,消融肿瘤内微生物能够抑制MDSC的浸润,促进M1型巨噬细胞的分化,并激活CD4⁺T细胞和CD8⁺T细胞的功能,上调TNF- α 和IFN- γ ,从而抑制肿瘤的恶性进展。此外,噬菌体特异性T细胞表位与小鼠中的抗PD-1治疗反应相关^[54]。因此,在免疫反应状态不同的患者中筛选差异化的噬菌体,并采用类似益生菌补充剂的方式进行联合免疫治疗,可能有助于实现治疗效果的最大化。

5 结语

肿瘤内微生物通过代谢调控、免疫重编程和表观遗传等机制,深度参与肿瘤的发生与进展。其在细胞内外的定植能力为靶向药物递送系统提供了天然优势,

结合基因工程手段,可实现抗肿瘤药物的精准控释。近年来,研究重点逐渐转向肿瘤内微生物与ICI协同作用的机制,证实特定菌属能够通过增强抗原提呈效率、重塑肿瘤代谢微环境及缓解免疫抑制状态,有效提升免疫治疗的应答率。因此,基于患者特异性肿瘤内微生物谱的个体化干预策略,有望为免疫治疗增效提供新路径。然而,肿瘤内微生物与宿主之间的动态互作关系尚未完全明确,代谢产物的具体作用靶点仍需深入探索。此外,工程菌的体内定植效率易受宿主免疫系统清除,标准化生产和安全性问题尚未解决,肿瘤内微生物的异质性也导致治疗反应的不确定性。部分肿瘤内微生物代谢产物可能存在组织特异性毒性,进一步增加临床应用风险。未来应整合微生物组学、合成生物学与纳米医学技术,构建集诊断、干预与监测于一体的精准治疗体系,推动肿瘤内微生物研究从基础向临床的高效转化。

[参 考 文 献]

- [1] ZHANG S X, HUANG J, JIANG Z D, *et al.* Tumor microbiome: roles in tumor initiation, progression, and therapy[J]. *Mol Biomed*, 2025, 6(1): 9. DOI: 10.1186/s43556-025-00248-9.
- [2] FANG P Z, YANG J, ZHANG H Y, *et al.* Emerging roles of intratumoral microbiota: a key to novel cancer therapies[J/OL]. *Front Oncol*, 2025, 15: 1506577[2025-03-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40071093/>. DOI: 10.3389/fonc.2025.1506577.
- [3] ZHANG L, DUAN X C, ZHAO Y H, *et al.* Implications of intratumoral microbiota in tumor metastasis: a special perspective of microorganisms in tumorigenesis and clinical therapeutics[J/OL]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1526589[2025-03-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39995663/>. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1526589.
- [4] NEJMAN D, LIVYATAN I, FUKS G, *et al.* The human tumor microbiome is composed of tumor type-specific intracellular bacteria [J]. *Science*, 2020, 368(6494): 973-980. DOI: 10.1126/science.aay9189.
- [5] POORE G D, KOPYLOVA E, ZHU Q Y, *et al.* Microbiome analyses of blood and tissues suggest cancer diagnostic approach[J]. *Nature*, 2020, 579(7800): 567-574. DOI: 10.1038/s41586-020-2095-1.
- [6] GONZÁLEZ-SÁNCHEZ P, DENICOLA G M. The microbiome(s) and cancer: know thy neighbor(s)[J]. *J Pathol*, 2021, 254(4): 332-343. DOI: 10.1002/path.5661.
- [7] CAO Y Q, XIA H, TAN X Y, *et al.* Intratumoral microbiota: a new frontier in cancer development and therapy[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 15[2025-03-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38195689/>. DOI: 10.1038/s41392-023-01693-0.
- [8] LEINWAND J, MILLER G. Regulation and modulation of antitumor immunity in pancreatic cancer[J]. *Nat Immunol*, 2020, 21(10): 1152-1159. DOI: 10.1038/s41590-020-0761-y.
- [9] DESAI S, DHARAVATH B, MANAVALAN S, *et al.* *Fusobacterium nucleatum* is associated with inflammation and poor survival in early-stage HPV-negative tongue cancer[J/OL]. *NAR Cancer*, 2022, 4(1): zcac006[2025-03-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35252868/>. DOI: 10.1093/narcan/zcac006.
- [10] QIAO H, TAN X R, LI H, *et al.* Association of intratumoral microbiota with prognosis in patients with nasopharyngeal carcinoma from 2 hospitals in China[J]. *JAMA Oncol*, 2022, 8(9): 1301-1309. DOI: 10.1001/jamaoncol.2022.2810.
- [11] PNG C W, LEE W J J, CHUA S J, *et al.* Mucosal microbiome associates with progression to gastric cancer[J]. *Theranostics*, 2022, 12(1): 48-58. DOI: 10.7150/thno.65302.
- [12] KHAN M N, MAO B L, HU J, *et al.* Tumor-associated macrophages and CD8⁺ T cells: dual players in the pathogenesis of HBV-related HCC[J/OL]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1472430[2025-03-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39450177/>. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1472430.
- [13] DERVENIS V. The role of HPV in the development of cutaneous squamous cell carcinoma—friend or foe[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2025, 17(7): 1195[2025-03-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40227794/>. DOI: 10.3390/cancers17071195.
- [14] YANG L, LI A T, WANG Y, *et al.* Intratumoral microbiota: roles in cancer initiation, development and therapeutic efficacy[J/OL]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 35[2025-03-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36646684/>. DOI: 10.1038/s41392-022-01304-4.
- [15] PARHI L, ALON-MAIMON T, SOL A, *et al.* Breast cancer colonization by *Fusobacterium nucleatum* accelerates tumor growth and metastatic progression[J/OL]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 3259[2025-03-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32591509/>. DOI: 10.1038/s41467-020-16967-2.
- [16] WALKER S P, TANGNEY M, CLAEISSON M J. Sequence-based characterization of intratumoral bacteria—a guide to best practice [J/OL]. *Front Oncol*, 2020, 10: 179[2025-03-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32154174/>. DOI: 10.3389/fonc.2020.00179.
- [17] WANG N, WU S, HUANG L X, *et al.* Intratumoral microbiome: implications for immune modulation and innovative therapeutic strategies in cancer[J/OL]. *J Biomed Sci*, 2025, 32(1): 23[2025-03-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39966840/>. DOI: 10.1186/s12929-025-01117-x.
- [18] SEPICH-POORE G D, GUCCIONE C, LAPLANE L, *et al.* Cancer's second genome: Microbial cancer diagnostics and redefining clonal evolution as a multispecies process: Humans and their tumors are not aseptic, and the multispecies nature of cancer modulates clinical care and clonal evolution[J/OL]. *Bioessays*, 2022, 44(5): e2100252[2025-03-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35253252/>. DOI: 10.1002/bies.202100252.
- [19] SPAANDER M C W, ZAUBER A G, SYNGAL S, *et al.* Young-onset colorectal cancer[J/OL]. *Nat Rev Dis Primers*, 2023, 9: 21[2025-03-26]. <https://doi.org/10.1038/s41572-023-00432-7>. DOI: 10.1038/s41572-023-00432-7.
- [20] NARUNSKY-HAZIZA L, SEPICH-POORE G D, LIVYATAN I, *et al.* Pan-cancer analyses reveal cancer-type-specific fungal ecologies and bacteriome interactions[J]. *Cell*, 2022, 185(20): 3789-3806. DOI: 10.1016/j.cell.2022.09.005.
- [21] GUGLIETTA S, LI X, SAXENA D. Role of fungi in tumorigenesis: promises and challenges[J]. *Annu Rev Pathol*, 2025, 20(1): 459-482. DOI: 10.1146/annurev-pathmechdis-111523-023524.
- [22] ZHANG Y, ZHANG L, ZHENG S, *et al.* *Fusobacterium nucleatum* promotes colorectal cancer cells adhesion to endothelial cells and facilitates extravasation and metastasis by inducing ALPK1/NF-κB/ICAM1 axis[J/OL]. *Gut Microbes*, 2022, 14(1): 2038852[2025-03-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35220887/>. DOI: 10.1080/19490976.2022.2038852.
- [23] WU Y X, GUO S H, CHEN F F, *et al.* Fn-Dps, a novel virulence factor of *Fusobacterium nucleatum*, disrupts erythrocytes and promotes metastasis in colorectal cancer[J/OL]. *PLoS Pathog*, 2023, 19(1): e1011096[2025-03-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36693067/>. DOI: 10.1371/journal.ppat.1011096.
- [24] BERTOCCHI A, CARLONI S, RAVENDA P S, *et al.* Gut vascular barrier impairment leads to intestinal bacteria dissemination and colorectal cancer metastasis to liver[J]. *Cancer Cell*, 2021, 39(5): 708-724. DOI: 10.1016/j.ccell.2021.03.004.
- [25] LIU D R, LIU Y Y, ZHU W S, *et al.* *Helicobacter pylori*-induced aberrant demethylation and expression of GNB4 promotes gastric carcinogenesis via the Hippo-YAP1 pathway[J/OL]. *BMC Med*, 2023, 21(1): 134[2025-03-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37016382/>. DOI: 10.1186/s12916-023-02842-6.
- [26] PENG R, LIU S, YOU W H, *et al.* Gastric microbiome alterations are associated with decreased CD8⁺ tissue-resident memory T cells in the

- tumor microenvironment of gastric cancer[J]. *Cancer Immunol Res*, 2022, 10(10): 1224-1240. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-22-0107.
- [27] YUE K L, SHENG D S, XUE X X, *et al.* Bidirectional mediation effects between intratumoral microbiome and host DNA methylation changes contribute to stomach adenocarcinoma[J/OL]. *Microbiol Spectr*, 2023, 11(4): e0090423[2025-03-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37260411/>. DOI: 10.1128/spectrum.00904-23.
- [28] GAO Y N, YOU M J, FU J L, *et al.* Intratumoral stem-like CCR4⁺ regulatory T cells orchestrate the immunosuppressive microenvironment in HCC associated with hepatitis B[J]. *J Hepatol*, 2022, 76(1): 148-159. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.08.029.
- [29] HUANG J H, WANG J, CHAI X Q, *et al.* The intratumoral bacterial metataxonomic signature of hepatocellular carcinoma[J/OL]. *Microbiol Spectr*, 2022, 10(5): e0098322[2025-03-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36173308/>. DOI: 10.1128/spectrum.00983-22.
- [30] QU D D, WANG Y, XIA Q X, *et al.* Intratumoral microbiome of human primary liver cancer[J]. *Hepatol Commun*, 2022, 6(7): 1741-1752. DOI: 10.1002/hep4.1908.
- [31] CHAI X Q, WANG J, LI H P, *et al.* Intratumor microbiome features reveal antitumor potentials of intrahepatic cholangiocarcinoma[J/OL]. *Gut Microbes*, 2023, 15(1): 2156255[2025-03-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36563106/>. DOI: 10.1080/19490976.2022.2156255.
- [32] MA Y Y, CHEN T, SUN T T, *et al.* The oncomicrobiome: New insights into microorganisms in cancer[J/OL]. *Microb Pathog*, 2024, 197: 107091[2025-03-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39481695/>. DOI: 10.1016/j.micpath.2024.107091.
- [33] CHEN C, WANG Z H, DING Y, *et al.* Tumor microenvironment-mediated immune evasion in hepatocellular carcinoma[J/OL]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1133308[2025-03-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36845131/>. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1133308.
- [34] LIU N N, YI C X, WEI L Q, *et al.* The intratumor mycobiome promotes lung cancer progression via myeloid-derived suppressor cells[J]. *Cancer Cell*, 2024, 42(2): 318-322. DOI: 10.1016/j.ccell.2024.01.005.
- [35] PUSHALKAR S, HUNDEYIN M, DALEY D, *et al.* The pancreatic cancer microbiome promotes oncogenesis by induction of innate and adaptive immune suppression[J]. *Cancer Discov*, 2018, 8(4): 403-416. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-17-1134.
- [36] ALAMA, LEVANDUSKI E, DENZ P, *et al.* Fungal mycobiome drives IL-33 secretion and type 2 immunity in pancreatic cancer[J]. *Cancer Cell*, 2022, 40(2): 153-167. DOI: 10.1016/j.ccell.2022.01.003.
- [37] RIQUELME E, ZHANG Y, ZHANG L L, *et al.* Tumor microbiome diversity and composition influence pancreatic cancer outcomes[J]. *Cell*, 2019, 178(4): 795-806. DOI: 10.1016/j.cell.2019.07.008.
- [38] OVERACRE-DELGOFFE A E, BUMGARNER H J, CILLO A R, *et al.* Microbiota-specific T follicular helper cells drive tertiary lymphoid structures and anti-tumor immunity against colorectal cancer[J]. *Immunity*, 2021, 54(12): 2812-2824. DOI: 10.1016/j.immuni.2021.11.003.
- [39] HE Y, FU L H, LI Y P, *et al.* Gut microbial metabolites facilitate anticancer therapy efficacy by modulating cytotoxic CD8⁺ T cell immunity[J]. *Cell Metab*, 2021, 33(5): 988-1000. DOI: 10.1016/j.cmet.2021.03.002.
- [40] ZHANG Q 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[J]. *Cell Metab*, 2023, 35(6): 943-960. DOI: 10.1016/j.cmet.2023.04.015.
- [41] WANG H, RONG X Y, ZHAO G, *et al.* The microbial metabolite trimethylamine N-oxide promotes antitumor immunity in triple-negative breast cancer[J]. *Cell Metab*, 2022, 34(4): 581-594. DOI: 10.1016/j.cmet.2022.02.010.
- [42] TAHARA M, LIM D W, KEAM B, *et al.* Management approaches for recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma after anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy[J/OL]. *Cancer Treat Rev*, 2025, 136: 102938[2025-03-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40252510/>. DOI: 10.1016/j.ctrv.2025.102938.
- [43] GIRI S, LAMICHHANE G, PANDEY J, *et al.* Immune modulation and immunotherapy in solid tumors: mechanisms of resistance and potential therapeutic strategies[J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(7): 2923[2025-03-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40243502/>. DOI: 10.3390/ijms26072923.
- [44] TUCKER M D, RINI B I. Predicting response to immunotherapy in metastatic renal cell carcinoma[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(9): 2662[2025-03-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32961934/>. DOI: 10.3390/cancers12092662.
- [45] MOU W M, DENG Z X, ZHU L X, *et al.* Intratumoral mycobiome heterogeneity influences the tumor microenvironment and immunotherapy outcomes in renal cell carcinoma[J/OL]. *Sci Adv*, 2025, 11(15): eadu1727[2025-03-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40203108/>. DOI: 10.1126/sciadv.adu1727.
- [46] FONG W, LI Q, JI F 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[J]. *Gut*, 2023, 72(12): 2272-2285. DOI: 10.1136/gutjnl-2023-329543.
- [47] HUANG Y, ZHU N, ZHENG X, *et al.* Intratumor microbiome analysis identifies positive association between *Megasphaera* and survival of Chinese patients with pancreatic ductal adenocarcinomas[J/OL]. *Front Immunol*, 2022, 13: 785422[2025-03-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35145519/>. DOI: 10.3389/fimmu.2022.785422.
- [48] WANG X L, FANG Y, LIANG W, *et al.* *Fusobacterium nucleatum* facilitates anti-PD-1 therapy in microsatellite stable colorectal cancer[J]. *Cancer Cell*, 2024, 42(10): 1729-1746. DOI: 10.1016/j.ccell.2024.08.019.
- [49] SHI Y Y, ZHENG W X, YANG K T, *et al.* Intratumoral accumulation of gut microbiota facilitates CD47-based immunotherapy via STING signaling[J/OL]. *J Exp Med*, 2020, 217(5): e20192282[2025-03-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32142585/>. DOI: 10.1084/jem.20192282.
- [50] BENDER M J, MCPHERSON A C, PHELPS C M, *et al.* Dietary tryptophan metabolite released by intratumoral *Lactobacillus reuteri* facilitates immune checkpoint inhibitor treatment[J]. *Cell*, 2023, 186(9): 1846-1862. DOI: 10.1016/j.cell.2023.03.011.
- [51] MAGER L F, BURKHARD R, PETT N, *et al.* Microbiome-derived inosine modulates response to checkpoint inhibitor immunotherapy[J]. *Science*, 2020, 369(6510): 1481-1489. DOI: 10.1126/science.abc3421.
- [52] YU Z K, XIE R L, YOU R, *et al.* The role of the bacterial microbiome in the treatment of cancer[J/OL]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 934[2025-03-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34412621/>. DOI: 10.1186/s12885-021-08664-0.
- [53] WEI X, MEI C L, LI X X, *et al.* The unique microbiome and immunity in pancreatic cancer[J]. *Pancreas*, 2021, 50(2): 119-129. DOI: 10.1097/MPA.0000000000001744.
- [54] FLUCKIGER A, DAILLÈRE R, SASSI M, *et al.* Cross-reactivity between tumor MHC class I-restricted antigens and an enterococcal bacteriophage[J]. *Science*, 2020, 369(6506): 936-942. DOI: 10.1126/science.aax0701.

[收稿日期] 2025-03-27

[修回日期] 2025-08-30

[本文编辑] 党瑞山