

• 论 著 •

非小细胞肺癌患者抗 PD-1/PD-L1 治疗疗效及其肠道菌群特征分析*

李 帅¹, 韩 雪¹, 马文静², 徐 蓉³, 王昌敏^{1△}

1. 新疆维吾尔自治区人民医院检验科, 新疆乌鲁木齐 830001; 2. 乌鲁木齐市中医医院检验科, 新疆乌鲁木齐 830002; 3. 新疆维吾尔自治区人民医院肿瘤科, 新疆乌鲁木齐 830001

摘 要:目的 分析非小细胞肺癌(NSCLC)患者抗程序性死亡受体 1(PD-1)/程序性死亡配体 1(PD-L1)治疗疗效及其肠道菌群特征。方法 将 2020 年 1 月至 2022 年 1 月新疆维吾尔自治区人民医院收治的 81 例 NSCLC 患者作为研究对象, 根据患者免疫治疗应答情况, 将患者分为无应答组及应答组, 比较两组患者临床资料及肠道菌群分布差异, 并采用 Spearman 相关性分析患者无进展生存期(PFS)与肠道菌群 α 多样性指标之间的相关性。结果 应答组吸烟患者比例显著低于无应答组, 差异有统计学意义($\chi^2=4.648, P=0.031$)。无应答组 Chao1 指数、ACE 指数及香农-威纳指数患者低于应答组, 辛普森多样性指数高于应答组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。Chao1 指数、ACE 指数及香农-威纳指数与 PFS 呈正相关($r=0.526, 0.579, 0.539$, 均 $P<0.05$), 而辛普森多样性指数与 PFS 呈负相关($r=-0.867, P<0.001$)。采用主坐标分析对肠道菌群 β 多样性结构进行分析, 第一主成分贡献率为 70.36%, 第二主成分贡献率为 16.63%。结论 NSCLC 患者肠道菌群多样性及分布与抗 PD-1/PD-L1 治疗有关, 患者肠道菌群多样性越高, 抗 PD-1/PD-L1 治疗越敏感。

关键词:非小细胞肺癌; 程序性死亡受体 1/程序性死亡配体 1; 肠道菌群

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.04.024

中图法分类号:R734.2

文章编号:1673-4130(2024)04-0505-05

文献标志码:A

Analysis of anti-PD-1/PD-L1 therapeutic effect and intestinal flora characteristics in patients with non-small cell lung cancer*

LI Shuai¹, HAN Xue¹, MA Wenjing², XU Rong³, WANG Changmin^{1△}

1. Department of Clinical Laboratory, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi, Xinjiang 830001, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Urumqi Traditional Chinese Medicine Hospital, Urumqi, Xinjiang 830002, China; 3. Department of Oncology, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi, Xinjiang 830001, China

Abstract: Objective To analyze the therapeutic effect of anti-programmed death receptor 1 (PD-1)/programmed death ligand 1 (PD-L1) and the characteristics of intestinal flora in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** A total of 81 NSCLC patients admitted to the People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region from January 2020 to January 2022 were taken as the research object. According to the patients' immunotherapy response, the patients were divided into non-response group and response group. The differences in clinical data and intestinal flora distribution between the two groups were compared, and the correlation between PFS and intestinal flora α diversity index was analyzed by Spearman correlation. **Results** The proportion of smoking patients in response group was significantly lower than that in non-response group, and the difference was statistically significant ($\chi^2=4.648, P=0.031$). Chao1 index, ACE index and shannon wiener index patients in non-response group were lower than those in response group, while Simpson diversity index was higher than that in response group, with statistical significance ($P<0.05$). Chao1 index, ACE index and shannon wiener index were positively correlated with PFS ($r=0.526, 0.579$ and 0.539 , all $P<0.05$), while Simpson diversity index was negatively correlated with PFS ($r=-0.867, P<0.001$). The principal coordinate analysis was used to analyze the β diversity structure of intestinal flora. The first principal component contribution rate was 70.36%, and the second principal component contribution rate was

* 基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(2019D01C221)。

作者简介:李帅,男,主管技师,主要从事分子生物、生物化学研究。△ 通信作者, E-mail: wcm224@126.com。

16.63%。**Conclusion** The diversity and distribution of intestinal flora in NSCLC patients are related to anti-PD-1/PD-L1 therapy. The higher the diversity of intestinal flora, the more sensitive the anti-PD-1/PD-L1 therapy.

Key words: non-small cell lung cancer; programmed death receptor 1/programmed death ligand 1; intestinal flora

肺癌是全球最常见的恶性实体肿瘤之一,其中非小细胞肺癌(NSCLC)占80%~85%^[1-3]。随着精准治疗的不断发展,NSCLC患者抗程序性死亡受体1(PD-1)及程序性死亡配体1(PD-L1)治疗取得显著进展^[4-6]。有研究显示,肠道菌群与肺癌密切相关,肠道菌群可影响宿主的免疫状态,增加恶性肿瘤的易感性,且肠道微生物群可影响抗PD-1/PD-L1治疗疗效^[7-8]。目前国内针对NSCLC患者抗PD-1/PD-L1治疗反应与肠道菌群多样性的相关研究较少,基于此,本研究分析NSCLC患者抗PD-1/PD-L1治疗疗效及其肠道菌群特征,旨在为提高临床抗PD-1/PD-L1治疗疗效提供新思路及新方法。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2020年1月至2022年1月新疆维吾尔自治区人民医院收治的81例NSCLC患者作为研究对象。纳入标准:(1)符合NSCLC诊断标准^[9];(2)年龄18~75岁;(3)临床资料完整;(4)接受抗PD-1/PD-L1治疗。排除标准:(1)合并严重心、脑、肾等器官功能障碍;(2)合并其他恶性肿瘤;(3)合并血液系统、自身免疫系统疾病;(4)入院前6个月内接受抗菌药物、肠道微生态制剂治疗;(5)合并溃疡性结肠炎、克罗恩病等消化系统疾病;(6)既往行消化道手术;(7)合并严重精神-神经系统疾病不能配合;(8)妊娠期及哺乳期女性。本研究通过医院伦理委员会审核并批准(批准号:KY20191223416),患者或家属对本研究知情并签署同意书。

1.2 方法 记录患者年龄、性别等临床资料,于入院后完善相关检查,次日清晨开始治疗前留取新鲜粪便,置于含脱氧核糖核酸稳定剂的采集管中,分装至EP管中,保存于-80℃冰箱中备用,进行菌群分析。所有患者均接受抗PD-1/PD-L1治疗,直至疾病进展或出现无法忍受毒性,每6周评估1次患者对抗PD-1/PD-L1治疗的反应,并从首次记录之日起不少于4周的后续评估中确认。根据实体肿瘤疗效评估标准1.1,将患者分为应答组及无应答组两组,其中应答组为肿瘤部分缓解或病情稳定,无应答组为治疗及随访过程中出现病情进展^[8]。

1.3 观察指标

1.3.1 临床资料 根据电子病历系统收集患者年龄、体重指数(BMI)、性别、肿瘤分期、分级及合并基

础疾病等。

1.3.2 肠道菌群分析 所有患者留取入院时患者清晨大便标本200g后使用密封盒内密封,并于-80℃环境中保存。取样过程中严格遵循无菌取样原则。使用快速DNA提取检测试剂盒(北京天根生化)提取大便中的总DNA,操作过程严格遵守试剂盒操作流程,而后将标本委托北京诺赛基因组研究中心有限公司进行16S rRNA测序分析与菌群鉴定:经质检合格后使用16S rRNA V4区引物进行27个循环的PCR。产物经NanoDrop检测合格后使用HiSeq第二代高通量测序平台(美国Illumina公司)进行双端测序。测序完成后采用Silva数据库对标本进行物种比对和注释,使用BugBase进行表型预测。主要分析肠道菌群结构及其α多样性。肠道菌群α多样性指标包括菌群丰度指标(Chao1指数和ACE指数)及均匀度指标(香农-威纳指数和辛普森多样性指数)。其中Chao1指数与ACE指数越大代表物种总数越多,香农-威纳指数值越大,说明肠道菌群多样性越高。辛普森多样性指数值越大,说明肠道菌群多样性越低。采用主坐标分析(PCoA)法比较两组肠道菌群结构及其β多样性,采用Weight UniFrac算法计算第一主成分(PC1)和第二主成分(PC2)贡献率,采用线性判别分析(LDA)评估每组物种丰度差异,LDA评分>2为差异有统计学意义。

1.3.3 抗PD-1/PD-L1治疗疗效 根据患者无进展生存期(PFS)评估患者抗PD-1/PD-L1治疗疗效。

1.4 随访 对所有患者进行为期1年随访,前3个月每个月于门诊进行随访,后每3个月通过微信、电话及门诊随诊等对患者进行随访,记录患者疾病进展、恶化及死亡情况。

1.5 统计学处理 采用统计软件SPSS20.0对数据进行分析,计数资料以频数(%)表示,组间比较行 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;采用Spearman相关性分析患者肠道菌群α多样性指标与PFS之间的相关性, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 随访结果 随访过程中有5例患者失联,按脱落处理,最终纳入患者76例,其中应答组42例(截止1年随访终点均未出现疾病进展),无应答组34例(中

位 PFS 为 5 个月)。

2.2 两组临床资料比较 应答组吸烟患者比例显著低于无应答组,差异有统计学意义($\chi^2=4.648, P=0.031$)。见表 1。

表 1 两组患者临床资料比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]				
项目	应答组 ($n=42$)	无应答组 ($n=34$)	t/χ^2	P
年龄(岁)	65.23 $\pm$ 3.47	65.89 $\pm$ 3.34	0.838	0.405
性别				
男	29(69.05)	24(70.59)	0.021	0.884
女	13(30.95)	10(29.41)		
BMI(kg/m ²)	23.89 $\pm$ 2.15	24.12 $\pm$ 1.94	0.484	0.630
病理类型				
鳞癌	12(28.57)	15(44.12)	1.983	0.159
非鳞癌	30(71.43)	19(55.88)		
肿瘤分期				
Ⅲ期	9(21.43)	2(5.88)	3.668	0.055
Ⅳ期	33(75.57)	32(96.97)		
手术史	4(9.52)	5(14.71)	0.483	0.487
放疗	11(26.19)	12(35.29)	0.738	0.390
表皮生长因子受体突变	2(4.76)	6(17.65)	3.312	0.069
家族遗传史	2(4.76)	1(2.94)	0.164	0.685
吸烟	18(45.86)	23(67.65)	4.648	0.031

2.3 NSCLC 患者肠道菌群 α 多样性比较 无应答组 Chao1 指数、ACE 指数及香农-威纳指数患者低于应答组,辛普森多样性指数高于应答组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者肠道菌群 α 多样性比较($\bar{x}\pm s$)				
项目	应答组 ($n=42$)	无应答组 ($n=34$)	t	P
Chao1 指数	60.24 $\pm$ 3.12	58.41 $\pm$ 3.06	2.564	0.012
ACE 指数	82.45 $\pm$ 4.27	79.86 $\pm$ 4.24	2.637	0.010
辛普森多样性指数	1.21 $\pm$ 0.13	1.28 $\pm$ 0.15	2.179	0.033
香农-威纳指数	3.14 $\pm$ 0.27	2.98 $\pm$ 0.23	2.742	0.008

2.4 NSCLC 患者肠道菌群 β 多样性比较 采用 PCoA 对肠道菌群 β 多样性结构进行分析,PC1 贡献率为 70.36%,PC2 贡献率为 16.63%,提示应答组患者肠道菌群 β 多样性高于无应答组。见图 1。

2.5 NSCLC 患者肠道菌群不同类群差异分析 在属水平,NSCLC 患者拟杆菌属丰度最高,与应答组相比,无应答组瘤胃球菌属、罗氏菌属及拟杆菌属丰度较高;与无应答组相比,而应答组另枝菌属、普雷沃氏菌属、双歧杆菌属、毛螺旋菌属、毛螺菌属及志贺菌属丰度较高($P<0.05$)。见图 2。

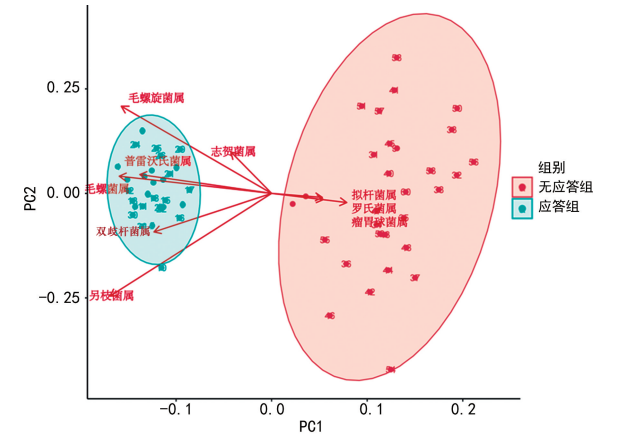


图 1 NSCLC 患者肠道菌群 β 多样性比较

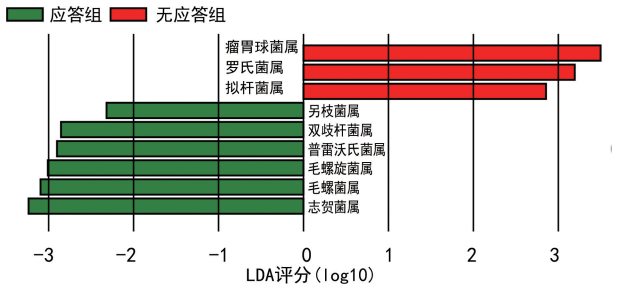


图 2 菌群差异分析

2.6 患者肠道菌群 α 多样性指标与 PFS 的相关性 Chao1 指数、ACE 指数及香农-威纳指数与 PFS 呈正相关($r=0.526, 0.579, 0.539$, 均 $P<0.05$),而辛普森多样性指数与 PFS 呈负相关($r=-0.867, P<0.001$)。

3 讨 论

肺癌是全世界癌症相关死亡的主要原因,病死率约 23%,尽管肺癌的诊断及治疗已取得初步成功,但肺癌预后情况仍不乐观,晚期肺癌患者 5 年总生存率不足 5%^[10]。随着精准治疗时代的来临,抗 PD-1/PD-L 治疗将晚期肺癌患者 5 年生存率增加至 20%,显著改善患者预后,为肿瘤患者的治疗带来希望^[11-12]。近年来研究显示,微生物群在维持宿主健康方面起着至关重要的作用,与癌症发作、发展及对治疗的反应相关,为提升免疫治疗提供新思路^[13-15]。

肠道菌群多样性是指肠道内定植的不同类型的微生物的数量及丰度分布,肠道菌群 α 多样性是评价肠道菌群总体情况的有效指标,GOPALAKRISHNAN 等^[16]研究显示,肠道菌群多样性高的黑色素瘤患者其接受抗 PD-1 治疗疗效更优。这与本研究结果相似。本研究结果通过对 PFS 与肠道菌群 α 多样性指标进行相关性分析,Chao1 指数、ACE 指数及香农-威纳指数与 PFS 呈正相关($r=0.526, 0.579, 0.539$, 均 $P<0.05$),而与辛普森多样性指数呈负相关($r=-0.867, P<0.001$)。HAKOZAKI 等^[17]等研究亦证实,总生存率较高的患者其肠道菌群 α 多样性较

高。此外,本研究结果显示,应答组患者肠道菌群 β 多样性显著高于无应答组,这与 SONG 等^[18] 研究结果一致。

本研究结果显示,无应答组中瘤胃球菌属、罗氏菌属及拟杆菌属富集,而普雷沃氏菌属、双歧杆菌属等富集于应答组。有研究报道,双歧杆菌属可增加促炎细胞因子肿瘤坏死因子的产生,显著改善抗 PD-L1 治疗后的肿瘤控制^[19],这与本研究结果相似,对于应答组患者,大多数富集细菌都为革兰阴性菌,与免疫治疗临床反应相关,能显著改善临床疗效^[8,16]。普雷沃氏菌属则与 T 细胞增殖有关,在抗肿瘤环境下,免疫反应的恶化可能有助于患者的免疫监测能力^[20-21]。而 JIN 等^[21] 进一步研究发现,肠道微生物多样性高的患者,其在外周记忆 T 细胞和自然杀伤细胞特征也显著升高,提示肠道微生物组可能系介导记忆 CD8⁺ T 细胞和自然杀伤细胞亚群来提升抗 PD-1/PD-L 治疗疗效。

此外,抗 PD-1/PD-L 治疗因激活自身免疫,可能会导致免疫系统攻击正常组织进而出现一系列独特不良反应,如自身免疫性肺炎、肝炎等免疫治疗相关不良反应,研究显示,在拟杆菌门与黑色素瘤免疫治疗出现的免疫相关不良反应有关,肠道拟杆菌可能通过上调黏膜 IL-1 β 水平,从而诱发免疫相关结肠炎,影响患者治疗^[22-23]。本研究结果显示,无应答组患者的拟杆菌属富集,出现此结果的原因可能与治疗不良反应影响后续治疗相关。此外,应答组吸烟患者比例显著低于无应答组,提示吸烟,甚至是既往吸烟史可能对患者肠道菌群多样性产生影响,从而影响 NSCLC 患者抗 PD-1/PD-L1 治疗疗效。尽管目前关于抗 PD-1/PD-L 治疗疗效与肠道微生物群间的关系,仍有待进一步确认,但肠道菌群与抗 PD-1/PD-L 治疗获益间的联系已初步得到学者认可,肠道微生物群有望成为一种内在生物传感器,使抗 PD-1/PD-L1 治疗更加敏感,以便改善患者临床结局。

综上所述,本研究结果显示,肠道菌群多样性与 NSCLC 患者接受抗 PD-1/PD-L1 治疗反应有关,有望成为 NSCLC 治疗潜在靶点。但本研究仍存在一定局限性,首先,本研究纳入标本有限,且仅为本院患者,故患者肠道菌群间可能存在局限性,此外,本研究随访时间较短,故患者肠道菌群与患者长期预后关系不慎明确,故应进一步行多中心、大标本的长期研究对患者进行进一步分析,以便为临床治疗提供新思路、新方法及有利的循证医学支持。

参考文献

[1] HUO G, LIU W, CHEN P. Inhibitors of PD-1 in non-

small cell lung cancer: a meta-analysis of clinical and molecular features[J]. *Front Immunol*, 2022, 13(1): 875093.

[2] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.

[3] CAO W, CHEN H D, YU Y W, et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2021, 134(7): 783-791.

[4] HAVEL J J, CHOWELL D, CHAN T A. The evolving landscape of biomarkers for checkpoint inhibitor immunotherapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2019, 19(3): 133-150.

[5] SHAM N O, ZHAO L, ZHU Z, et al. Immunotherapy for non-small cell lung cancer: current agents and potential molecular targets[J]. *Anticancer Res*, 2022, 42(7): 3275-3284.

[6] CELLA E, ZULLO L, MARCONI S, et al. Immunotherapy-chemotherapy combinations for non-small cell lung cancer: current trends and future perspectives[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2022, 22(10): 1259-1273.

[7] YANG J J, YU D, XIANG Y B, et al. Association of dietary fiber and yogurt consumption with lung cancer risk: a pooled analysis[J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(2): e194107.

[8] ROUTY B, LE CHATELIER E, DEROSA L, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors[J]. *Science*, 2018, 359(6371): 91-97.

[9] 钟润波, 王奕洋, 韩宝惠, 等. 《中华医学会肺癌临床诊疗指南(2022 版)》解读[J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2022, 29(11): 1402-1406.

[10] FERLAY J, COLOMBET M, SOERJOMATARAM I, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018[J]. *Eur J Cancer*, 2018, 103(1): 356-387.

[11] GARON E B, HELLMANN M D, RIZVI N A, et al. Five-year overall survival for patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with pembrolizumab: results from the phase I KEYNOTE-001 study[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(28): 2518-2527.

[12] SKRIBEK M, ROUNIS K, TSAKONAS G, et al. Complications following novel therapies for non-small cell lung cancer[J]. *J Intern Med*, 2022, 291(6): 732-754.

[13] VALLES-COLOMER M, FALONY G, DARZI Y, et al. The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression[J]. *Nat Microbiol*, 2019, 4(4): 623-632.

[14] Integrative HMP (iHMP) Research Network Consortium. The integrative human microbiome project[J]. *Nature*, 2019, 569(7758): 641-648. (下转第 512 页)

南 2018[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9): 683-691.

[8] GBD 2017 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. Lancet, 2018, 392 (10159): 1859-1922.

[9] ROST N S, BRODTMANN A, PASE M P, et al. Post-stroke cognitive impairment and dementia[J]. Circ Res, 2022, 130(8): 1252-1271.

[10] WANG S W, LIU Z, SHI Z S. Non-coding RNA in acute ischemic stroke: mechanisms, biomarkers and therapeutic targets[J]. Cell Transplant, 2018, 27(12): 1763-1777.

[11] WU F, HAN B, WU S, et al. Circular RNA TLK1 aggravates neuronal injury and neurological deficits after ischemic stroke via miR-335-3p/TIPARP [J]. J Neurosci, 2019, 39(37): 7369-7393.

[12] ZHOU D, HUANG Z, ZHU X, et al. Circular RNA 0025984 ameliorates ischemic stroke injury and protects astrocytes through miR-143-3p/TET1/ORP150 pathway [J]. Mol Neurobiol, 2021, 58(11): 5937-5953.

[13] YANG J, HE W, GU L, et al. CircUSP36 attenuates ischemic stroke injury through the miR-139-3p/SMAD3/Bcl2 signal axis[J]. Clin Sci (Lond), 2022, 136(12): 953-971.

[14] 何森红. 缺血性脑卒中患者血清 Lp-PLA2 和 Cys-C 的表达与其认知功能变化的相关性分析[J]. 黑龙江医药科学, 2021, 44(4): 156-160.

[15] WANG Y, LI C, DING M, et al. Carotid Atherosclerotic calcification characteristics relate to post-stroke cognitive impairment[J]. Front Aging Neurosci, 2021, 13: 682908.

[16] YANG Z, WANG H, EDWARDS D, et al. Association of blood lipids, atherosclerosis and statin use with dementia and cognitive impairment after stroke: a systematic review and meta-analysis[J]. Ageing Res Rev, 2020, 57: 100962.

[17] WEAVER N A, KANCHEVA A K, LIM J S, et al. Post-stroke cognitive impairment on the Mini-Mental State Examination primarily relates to left middle cerebral artery infarcts[J]. Int J Stroke, 2021, 16(8): 981-989.

[18] LI F, LI C, LI X, et al. Altered circular RNA expression profiles in the non-ischemic thalamus in focal cortical infarction mice[J]. Aging (Albany NY), 2020, 12(13): 13206-13219.

[19] 黄维, 霍秋玉, 阳世宇. 缺血性脑卒中患者血清 S100 β 及 NSE 水平与神经缺损程度、认知障碍的相关性分析[J]. 浙江医学, 2019, 41(18): 1967-1970.

[20] 朱方方, 许媛媛, 寿广丽, 等. 缺血性脑卒中脑微出血的危险因素及其与认知功能的相关性研究[J]. 蚌埠医学院学报, 2022, 47(6): 726-730.

[21] 张依, 朱娅丽, 严之红, 等. 老年缺血性脑卒中患者 VEGF 及 IMD 水平及与卒中后认知功能的关系[J]. 标记免疫分析与临床, 2020, 27(11): 1873-1876.

(收稿日期: 2023-04-16 修回日期: 2023-10-09)

(上接第 508 页)

[15] PIZZO F, MAROCCIA Z, HAMMARBERG FERRI I, et al. Role of the microbiota in lung cancer: insights on prevention and treatment[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(11): 6138.

[16] GOPALAKRISHNAN V, SPENCER C N, NEZI L, et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients [J]. Science, 2018, 359 (6371): 97-103.

[17] HAKOZAKI T, RICHARD C, ELKRIEF A, et al. The gut microbiome associates with immune checkpoint inhibition outcomes in patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. Cancer Immunol Res, 2020, 8(10): 1243-1250.

[18] SONG P, YANG D, WANG H, et al. Relationship between intestinal flora structure and metabolite analysis and immunotherapy efficacy in Chinese NSCLC patients [J]. Thorac Cancer, 2020, 11(6): 1621-1632.

[19] 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.

[20] HARATANI K, HAYASHI H, CHIBA Y, et al. Association of immune-related adverse events with nivolumab efficacy in non-small-cell lung cancer [J]. JAMA Oncol, 2018, 4(3): 374-378.

[21] JIN Y, DONG H, XIA L, et al. The diversity of gut microbiome is associated with favorable responses to anti-programmed death 1 immunotherapy in Chinese patients with NSCLC [J]. J Thorac Oncol, 2019, 14(8): 1378-1389.

[22] ANDREWS M C, DUONG C, GOPALAKRISHNAN V, et al. Gut microbiota signatures are associated with toxicity to combined CTLA-4 and PD-1 blockade [J]. Nat Med, 2021, 27(8): 1432-1441.

[23] 程思远, 韩子翰, 郭晓欢, 等. 肠道菌群与肿瘤免疫治疗疗效及不良反应关系的研究进展[J]. 实用肿瘤学杂志, 2022, 36(6): 520-525.

(收稿日期: 2023-05-29 修回日期: 2024-01-06)