

· 述 评 ·

免疫检查点抑制剂抗肿瘤疗效与肠道微生物的关系

周冠舟, 张晓梅, 郭明洲, 杨云生

[摘要] 免疫检查点抑制剂已成为多种恶性肿瘤重要的治疗药物,可显著改善肿瘤患者的预后,然而相当一部分患者不能从免疫检查点抑制剂治疗中获益。肠道微生物与机体免疫状态密切相关,越来越多的研究表明肠道微生物影响免疫检查点抑制剂疗效,抗生素的使用在其中也扮演了重要角色。作者综述肠道微生物与免疫检查点抑制剂的相关研究现状,探讨提高免疫检查点抑制剂抗肿瘤疗效的可能性。

[关键词] 免疫检查点抑制剂;肠道微生物;免疫治疗

[中图分类号] R37;R457.2

[文献标志码] A

[文章编号] 2095-3097(2020)04-0193-05

doi: 10.3969/j.issn.2095-3097.2020.04.001

Immune checkpoint inhibitor for cancer therapy and intestinal microorganism

ZHOU Guanzhou, ZHANG Xiaomei, GUO Mingzhou, YANG Yunsheng

(Department of Gastroenterology and Hepatology, the First Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

[Abstract] Immune checkpoint inhibitor (ICI) has become an important treatment option for a variety of malignant tumors and improves their prognosis. However, it is not beneficial for all patients. Intestinal microorganisms have a close relations with human immunity and increasing evidences have proved its effects on ICI efficacy without ignoring the role of antibiotics. In this review, researches about the intestinal microorganism and ICI in recent years are reviewed.

[Key words] Immune checkpoint inhibitor (ICI); Intestinal microorganism; Immunotherapy

近年,免疫检查点抑制剂的研究获得了较大进展,使用 anti-PD-(L)1/anti-CTLA-4 等药物已逐渐成为多种恶性肿瘤(如非小细胞肺癌、肾细胞癌等)的治疗中不可或缺的一种方案,恶性肿瘤患者的生存期获得了明显的延长。但目前免疫检查点抑制剂的有效率不高,不同患者对治疗的反应也具有很大的差异。因此,越来越多的研究关注于 anti-PD-1 及 anti-PD-L1 治疗的有效性,包括对其疗效的预测以及改善其耐药性等。一些研究指出肿瘤细胞表面 PD-L1 的表达数量、肿瘤突变的负荷以及肠道微生物的组成结构等都可以成为免疫治疗的生物标志物^[1]。人体内的细菌总数约为 10^{13} ,大部分定植于肠道内^[2],通过与肠腔内免疫细胞的直接作用,生成并分泌多种代谢小分子而诱导产生细胞因子并作用于局部或全身的免疫系统,起到调节机体免疫的作用。肠道微生物可能影响到免疫检查点抑制剂的疗效。作者旨在阐述肠道微生物与免疫检查点抑制剂相关研究现状,探讨提高其疗效的可能性。

1 抗生素对肿瘤患者免疫检查点抑制剂治疗的影响

恶性肿瘤患者的免疫功能通常处于受损或低下的状态,容易感染各类病原体,导致严重的临床症状。一项使用 anti-PD-L1 的肾细胞癌及非小细胞肺癌患者的研究中^[3],121 名肾细胞癌患者有 16 名患者接受了抗生素治疗(其中大部分是 β -内酰胺酶抑制剂),接受抗生素治疗患者的中位无进展生存期为 1.9 个月,总生存期为 17.3 个月,而未接受抗生素治疗的患者,其中位无进展生存期为 7.4 个月,总生存期为 30.6 个月,2 组之间的差异比较具有统计学意义($P < 0.05$)。对于 239 名非小细胞肺癌患者,有 48 名患者在使用 PD-1 治疗的一个月内接受了抗生素治疗,其中位无进展生存期为 1.9 个月,总生存期为 7.9 个月,与未使用抗生素的患者比较(中位无进展生存期为 3.8 个月,总生存期为 24.6 个月),2 组之间的差异具有统计学意义($P < 0.05$)。考虑到抗生素影响菌群可能持续 1~3 个月,研究者以初次使用免疫检查点抑制剂以前 60 d 内是否使用抗生素对患者再次分组,结果发现肾细胞癌患者使用抗生素组的中位无进展生存期(3.1 个月)及中位总生存期(23.4 个月)均低于未使用抗生素患者组(中位无进展生存期 7.4 个月与中位总生存期 30 个

[基金项目] 国家重点研发计划纳米专项(2018YFA0208902)

[作者单位] 100853 北京,中国人民解放军总医院第一医学中心消化内科(周冠舟,张晓梅,郭明洲,杨云生)

[通讯作者] 杨云生, E-mail: Sunnyddc@plagh.org

月),差异比较具有统计学意义($P < 0.05$)。对于非小细胞肺癌患者,2组中位总生存期差异比较具有统计学意义(9.8个月 vs 21.9个月, $P < 0.05$)。此外,研究中提出肿瘤负荷也是影响肾细胞癌患者无进展生存期的相关因素,且与抗生素的使用独立相关。一项纳入了249例非小细胞肺癌等恶性肿瘤的研究显示^[4],有69名患者在接受肿瘤免疫检查点抑制剂治疗的同时使用了抗生素,其无进展生存期及总体生存期均低于未使用抗生素组。Zhao等^[5]回顾了109例使用anti-PD-1的非小细胞肺癌患者的资料,有20名患者在初次使用anti-PD-1的前后30d内使用了抗生素,主要原因为肺炎或尿路感染,而使用的抗生素种类主要为 β -内酰胺类或氟喹诺酮类;抗生素组患者的中位无进展生存期为3.73个月,而无抗生素组为9.63个月;抗生素组患者的中位总生存期为6.07个月,而无抗生素组为21.87个月。此方面研究也存在不同结果,一些研究显示抗生素使用与免疫检查点抑制剂的临床疗效呈现负相关。Sen等^[6]的研究发现抗生素的使用可以造成使用免疫检查点抑制剂治疗的恶性肿瘤患者总生存期的缩短,但是对无进展生存期没有明显影响;Ueda等^[7]研究表明抗生素可以降低肾细胞癌患者的无进展生存期,而不会对总生存期造成影响。另外,抗生素的种类、剂量、使用时间的长短、用药方式等因素是否会造成不同的临床结局,需要进一步的研究。

2 免疫检查点抑制剂疗效与肠道菌群结构的关系

Frankel等^[8]收集了使用anti-PD-1治疗黑色素瘤患者的粪便,宏基因组测序结果提示,对于anti-PD-1反应良好的黑色素瘤患者其肠道菌群中*Bacteroides caccae*菌以及*Streptococcus parasanguinis*菌相对丰度更高。对于使用不同的免疫检查点抑制剂治疗的黑色素瘤患者,在疗效类似的情况下,不同治疗药物所对应富集的肠道菌群种类有所不同。联合使用ipilimumab和nivolumab反应良好患者,其*Faecalibacterium prausnitzii*菌相对丰度会更高,而使用pembrolizumab的患者对应的是*Dorea formicigenerans*菌。一项关于中国非小细胞肺癌患者的研究表明^[9],对于anti-PD-1的疗效反应与其肠道菌群的 α 多样性密切相关,反应良好患者的肠道菌群 α 多样性高于无反应患者,差异比较具有统计学意义($P < 0.05$);2者肠道菌群的 β 多样性也存在差异,但差异比较无统计学意义($P > 0.05$)。在使用免疫检查点抑制剂治疗期间,患者的肠道菌群结构保持相对稳定,并且疗效好的患者外周循环中有着更高的GZMB⁺CD8⁺ Tm、Ki67⁺CD8⁺ Tm和CD8⁺ Tcm细胞,

提示更丰富的肠道菌群可能诱导更强的免疫应答,产生较高水平的相关免疫细胞,加强机体的免疫效应。Chaput等^[10]分析了使用ipilimumab治疗的非小细胞肺癌患者的肠道菌群,结果表明对于ipilimumab治疗反应差的患者肠道菌群中*Bacteroides*菌的相对丰度较高,而反应良好的患者其肠道内*Faecalibacterium*菌的相对丰度更高,并且其外周血中Treg细胞含量较少, $\alpha 4^+ \beta 7^+ CD4^+ / CD8^+$ 细胞比例更低。Treg细胞能表达CTLA-4,与ipilimumab相结合,起到抑制免疫的作用。原发性肝细胞癌患者,肠道菌群与免疫检查点抑制剂治疗疗效也有相关性。Zheng等^[11]将使用anti-PD-1治疗的8名原发性肝细胞癌患者分为反应良好组(包括完全或部分缓解)及反应较差组(包括疾病进展和疾病稳定),粪便样本的宏基因组测序结果显示,与反应较差组比较,反应良好组的肠道菌群表现出更高的种群丰富度及基因计数;在使用anti-PD-1治疗之前,2者的肠道菌群组成是类似的,拟杆菌门占据肠道菌群的主要地位,其次是厚壁菌门以及变形菌门;而比较2者在治疗后的肠道菌群,拟杆菌门在反应较差患者中的丰度明显降低,变形菌门的丰度逐渐上升并占据主要地位,且其主要组成为*Escherichia coli*;而反应良好组患者的肠道菌群和治疗前无明显差别。在菌种水平,反应良好患者肠道菌群中丰度较高的菌种如4种乳酸杆菌种(*L. oris*, *L. mucosae*, *L. gasseri* and *L. vaginalis*),这些菌种常被认为是益生菌,产生乳酸,抑制病原体生长,从而有助于宿主的代谢与免疫;在反应良好组患者肠道内,一些与膳食纤维的消化利用及短链脂肪酸的产生密切相关的菌种含量也相对较高(*Coprococcus comes*, *Bacteroides cellulosilyticus*)。Sivan等^[12]给JAX和TAC 2种小鼠分别接种B16.SIY黑色素瘤,并使用anti-PD-L1来治疗,结果发现肿瘤在TAC鼠中生长体积明显大于JAX鼠,而将JAX鼠的粪移植入TAC鼠后,表现出和JAX鼠同样的抗肿瘤效应,而比较移植了JAX鼠粪便的TAC鼠和普通的TAC鼠2者肠道菌群,发现*Bifidobacterium*种存在着显著差异;如果直接给TAC鼠补充*Bifidobacterium*菌种,也可以改善TAC鼠的抗肿瘤效应。

3 抗生素、肠道微生物与免疫检查点抑制剂的关系

人体的肠道中有大量的细菌,较其他部位更易受到抗生素的影响。抗生素的使用破坏了原有的肠道菌群,从而产生相应的临床结果(如抗生素相关性腹泻)。近几年,一系列的研究都表明,肠道菌群似乎在抗生素与免疫检查点抑制剂疗效的关系中扮演着桥梁的角色。Vétizou等^[13]将接种了MCA-205

肉瘤并接受 anti-CTLA-4 治疗的小鼠分为 2 组,发现使用了抗生素的小鼠组肉瘤体积明显大于未使用抗生素组,而补充 *Bacteroides fragilis* 等菌种可以恢复部分 anti-CTLA-4 的治疗效果。

Gopalakrishnan 等^[14]将使用 anti-PD-1 治疗的黑色素瘤患者按照临床疗效分为有效组和无效组,对 2 组患者的肠道菌群进行分析发现其在物种丰富度,α 或 β 多样性以及菌群组成方面均存在差异。其中,在反应良好患者肠道菌群中,*Faecalibacterium* 属含量更高,而反应差的患者肠道中含有更高的 Bacteroidales 目。而将 2 组患者的粪便分别移植到小鼠肿瘤模型中,出现了类似的结果,即移植了反应良好组患者粪便的小鼠,其肿瘤生长速度低于无效组,并且小鼠的肠道菌群中含有更高的 *Faecalibacterium* 属。研究指出,如果患者肠道菌群中含有更高的 *Faecalibacterium* 属,其外周循环中 CD4⁺CD8⁺ 效应 T 细胞含量更高,而高含量的 Bacteroidales 目会伴随高水平的 Treg 细胞以及髓样抑制细胞,这些细胞发挥着免疫调控及抑制的作用。免疫组化分析结果也显示反应良好组患者的骨髓微环境中免疫细胞的密度更高,提示其具有一个更活跃的免疫微环境。

一项关于使用 anti-PD-1 治疗转移性黑色素瘤患者的研究结果显示,反应良好患者的肠道菌群中有着更多的 *Bifidobacterium longum* 菌、*Collinsella aerofaciens* 菌、*Enterococcus faecium* 菌等,而这些细菌都可以造成循环中 Treg 细胞数量的下降,从而影响机体的免疫系统,提高其抗肿瘤作用^[15]。将 2 组患者的肠道菌群移植到接种了 B16. SIY 黑色素瘤的小鼠时,发现有 2/3 的小鼠对于 anti-PD-1 的治疗表现出与其供体一样的反应,而那些与供体的疗效反应有差别的受体小鼠,其肠道菌群的组成也与相应的供体有显著差别。

Routy 等^[16]分别比较了抗生素的使用对于 3 种接受 anti-PD-1 治疗的不同肿瘤患者疗效的差别,包括非小细胞肺癌、肾细胞癌以及尿路上皮癌,结果发现,3 种不同肿瘤中,使用了抗生素的患者其无进展生存期和总体生存期均低于未使用抗生素组。肠道菌群的分析结果提示,未使用抗生素的患者的肠道中 *Akkermansia* 菌的含量高于使用抗生素的患者。研究中使用这 2 组患者作为供体,分别将其粪便移植入预先使用广谱抗生素处理过的小鼠肠道内,并给小鼠接种 MCA-205 肉瘤,发现供体对 anti-PD-1 反应良好的小鼠肿瘤生长速度也较缓慢,且其外周循环中 CXCR3⁺CD4⁺T 细胞水平较高,脾脏 T 淋巴细胞的 PD-L1 表达也上调。而移植了疗效较差的供体粪便的小鼠,其肿瘤生长速度明显快于另一组。

当给应答不良的小鼠补充 *Akkermansia* 菌时,可以恢复 anti-PD-1 的疗效,并且直接给使用了广谱抗生素处理的小鼠补充 *Akkermansia* 菌也可以提高其应答水平,提示 *Akkermansia* 菌可能在抗肿瘤免疫中扮演着重要角色。

4 免疫检查点抑制剂抗肿瘤机制的研究

在应用免疫检查点抑制剂抗肿瘤治疗以来,一些恶性肿瘤的无进展生存期获得了明显的延长,但一部分患者对其反应较差或显示抗药性,机制尚不完全清楚,可能来源于肿瘤内部,也可能与患者自身因素相关。如某些肿瘤细胞可以直接上调自身 PD-L1 的表达水平,与 PD-1 结合,产生免疫抑制效应。某些肿瘤细胞自身可以产生能够分解代谢色氨酸的相关酶,而色氨酸是 T 细胞克隆增殖的重要氨基酸,色氨酸的减少可以造成 T 细胞的功能障碍与凋亡。宿主的某些因素也会造成肿瘤细胞对免疫检查点抑制剂的耐药性,如随着患者年龄的增高,伴随免疫功能的下降,宿主人类白细胞抗原的类型及肠道菌群的结构也会影响其药物的应答水平^[17]。

肠道菌群可以通过自身与宿主免疫系统的直接反应调节机体免疫,如 *Bacteroides fragilis* 菌表面的多聚糖与肠道固有层的 CD11b⁺DC 结合,激活依赖于 IL-12 的 Th1 细胞免疫反应,促进肿瘤内环境中 CD 细胞的成熟^[13]。Balachandran 等^[18]在肿瘤内环境及外周循环中发现了同时具有针对细菌抗原表位以及肿瘤抗原的交叉活性的 T 细胞,可以推测,肠道中某种细菌通过自身抗原结合并激活 T 细胞,这种活性状态的 T 细胞同时具有抗肿瘤细胞的特性,能够通过辅助免疫作用(如 Th 细胞)或直接杀伤效应(如 Tc 细胞)作用于肿瘤细胞。某些菌群含有的 CpG 寡脱氧核苷酸序列与 toll 样受体 9 结合,激活树突状细胞,刺激生成一系列细胞因子如 IL-12,从而增加 CD8⁺T 细胞数量,下调 PD-1 表达,发挥抗肿瘤效应^[19]。Tanoue 等^[20]发现了一个包含有 11 种菌株的共生体,其可以定植于结肠上皮细胞,刺激细胞 Ki67 基因表达,使上皮细胞进入到活跃的增殖阶段,并通过细菌抗原与特异性受体相结合刺激其分化,增加 IFNγ⁺CD8⁺T 细胞数量,从而增强 anti-PD-1 效果。某些肠道菌群还能通过一些小分子物质如细胞因子或者某些代谢物如短链脂肪酸等调控机体的免疫效应^[21]。Jenkins 等^[22]报道,与对照组比较,使用抗生素而导致肠道菌群紊乱的黑色素瘤小鼠,无论是在肿瘤微环境或是外周循环中,肿瘤坏死因子-α 水平显著降低,从而导致肿瘤内皮粘附因子尤其是胞内粘附分子-1 浓度下降,抑制了 CD8 效应 T 细

胞的活化,肿瘤进展明显增快;而对实验组补充肿瘤坏死因子- α ,可以检测到胞内粘附分子-1水平的上升,并且肿瘤微环境中浸润的白细胞数量也增多。短链脂肪酸是肠道中重要的细菌代谢产物,其可以与G蛋白偶联受体结合,调控相应基因表达,参与调节免疫细胞的募集,减少Treg细胞的生成,从而影响机体的免疫应答^[23]。乳酸杆菌利用色氨酸产生的一系列代谢物(如吲哚-3-甲醛),可以激动芳香烃受体,影响免疫细胞功能^[24]。分段丝状杆菌能通过3型先天淋巴样细胞提高体内IL-22水平^[25],进而调节细胞分化,改变机体对于anti-PD-1治疗的反应。

5 展望

恶性肿瘤的免疫检查点抑制剂治疗已经成为当前肿瘤治疗领域最具有前景的研究之一,但仍然面临着有效率较低,相关生物标志物准确性较差等挑战。肠道微生物对免疫检查点抑制剂的疗效影响初步观察到一些结果,改善恶性肿瘤患者肠道微生物的失衡状态也逐步受到临床医师的重视。目前来说,关于这方面的研究尚不够深入,存在研究结果的不一致,还缺乏有说服力的临床研究,肠道微生物影响抗肿瘤免疫的机制还未能完全阐释清楚。在未来的研究中,需要更大的样本量以及更深入的菌群分析,同时考虑宿主、肿瘤以及肠道微生物三者间的相互关系,以阐明其具体机制,指导临床决策,改善肿瘤患者预后。

【参考文献】

- [1] Otsu T, Nagano T, Tachihara M, et al. Possible biomarkers for cancer immunotherapy [J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(7):935.
- [2] Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body [J]. *PLoS Biol*, 2016, 14(8):e1002533.
- [3] Derosa L, Hellmann MD, Spaziano M, et al. Negative association of antibiotics on clinical activity of immune checkpoint inhibitors in patients with advanced renal cell and non-small-cell lung cancer [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(6):1437-1444.
- [4] Elkrief A, Derosa L, Zitvogel L, et al. The intimate relationship between gut microbiota and cancer immunotherapy [J]. *Gut Microbes*, 2019, 10(3):424-428.
- [5] Zhao S, Gao G, Li W, et al. Antibiotics are associated with attenuated efficacy of anti-PD-1/PD-L1 therapies in Chinese patients with advanced non-small-cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2019, 130:10-17.
- [6] Sen S, Carmagnani Pestana R, Hess K, et al. Impact of antibiotic use on survival in patients with advanced cancers treated on immune checkpoint inhibitor phase I clinical trials [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(12):2396-2398.
- [7] Ueda K, Yonekura S, Ogasawara N, et al. The impact of antibiotics on prognosis of metastatic renal cell carcinoma in Japanese patients treated with immune checkpoint inhibitors [J]. *Anticancer Res*, 2019, 39(11):6265-6271.
- [8] Frankel AE, Coughlin LA, Kim J, et al. Metagenomic shotgun sequencing and unbiased metabolomic profiling identify specific human gut microbiota and metabolites associated with immune checkpoint therapy efficacy in melanoma patients [J]. *Neoplasia*, 2017, 19(10):848-855.
- [9] 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.
- [10] Chaput N, Lepage P, Coutzac C, et al. Baseline gut microbiota predicts clinical response and colitis in metastatic melanoma patients treated with ipilimumab [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(12):2012.
- [11] Zheng Y, Wang T, Tu X, et al. Gut microbiome affects the response to anti-PD-1 immunotherapy in patients with hepatocellular carcinoma [J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1):193.
- [12] 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.
- [13] Vétizou M, Pitt JM, Daillère R, et al. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota [J]. *Science*, 2015, 350(6264):1079-1084.
- [14] Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L, et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients [J]. *Science*, 2018, 359(6371):97-103.
- [15] Matson V, Fessler J, Bao R, et al. The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients [J]. *Science*, 2018, 359(6371):104-108.
- [16] 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.
- [17] Pitt JM, Vétizou M, Daillère R, et al. Resistance mechanisms to immune-checkpoint blockade in cancer: tumor-intrinsic and -extrinsic factors [J]. *Immunity*, 2016, 44(6):1255-1269.
- [18] Balachandran VP, Łuksza M, Zhao JN, et al. Identification of unique neoantigen qualities in long-term survivors of pancreatic cancer [J]. *Nature*, 2017, 551(7681):512-516.
- [19] Yin P, Liu X, Mansfield AS, et al. CpG-induced antitumor immunity requires IL-12 in expansion of effector cells and down-regulation of PD-1 [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(43):70223-70231.

在差异,其控制系统还不够稳定,难免培育出的细胞会存在质量上的差异,因此,需要进一步对生物反应器进行调试组装升级,才能实现量产机的生产与使用,加快进入“工厂式”的大规模化自动培养工业级标准化的临床级细胞。

经过几十年来的研究与实践,虽然生物反应器大规模培养细胞的技术还存在着不少问题,但较之前已是质的飞跃,随着这一技术的进一步发展,我们需将不断努力,研制出更理想的生物反应器,以获得更高密度、高活力的细胞;开发新的无血清培养基,使细胞的生长状态更好,生物制品更安全;建立细胞培养与产物分离的耦合系统,充分利用培养液,以降低生产成本等,从而使细胞培养技术在生物制品制备和基因工程等领域得到更广泛的转化应用。

【参考文献】

[1] 王锐.慢性病患者自我健康管理能力的评估研究[D].南京:南京中医药大学,2016.

[2] 刁爱坡,赵青.肿瘤免疫细胞治疗研究进展[J].天津科技大学学报,2018,3(1):1-8.

[3] 李红军,张艳琼.肿瘤细胞培养中的问题及采取措施[J].教育教学论坛,2013,(13):131-132.

[4] 唐江伟,吴振强.新型生物反应器结构研究进展[J].中国生物工程杂志,2007,27(5):146-152.

[5] Lv Q, Nair L, Laurencin CT. Fabrication, characterization, and in vitro evaluation of poly(lactic acid glycolic acid)/nano-hydroxyapatite composite microsphere-based scaffolds for bone tissue engineering in rotating bioreactors [J]. *J Biomed Mater Res A*, 2009, 91(3): 679-691.

[6] Mata-Molanes JJ, Sureda González M, Valenzuela Jiménez B, et al. Cancer immunotherapy with cytokine-induced killer cells [J]. *Target Oncol*, 2017, 12(3): 289-299.

[7] Lanier LL, Phillips JH. Human thymic and peripheral blood non-MHC-restricted cytotoxic lymphocytes [J]. *Med Oncol Tumor Pharmacother*, 1986, 3(3-4): 247-254.

[8] Jiang J, Xu N, Wu C, et al. Treatment of advanced gastric cancer by chemotherapy combined with autologous cytokine-induced killer cells [J]. *Anticancer Res*, 2006, 26(3B): 2237-2242.

[9] 周美玉,许国发,王泽新,等.细胞因子诱导的杀伤细胞联合化疗对肺癌患者免疫功能及 B7-H4 蛋白表达的影响[J].山西医药杂志,2017,46(2):185-188.

[10] Schmidt-Wolf IG, Lefterova P, Mehta BA, et al. Phenotypic characterization and identification of effector cells involved in tumor cell recognition of cytokine-induced killer cells [J]. *Exp Hematol*, 1993, 21(13): 1673-1679.

[11] Joshi PS, Liu JQ, Wang Y, et al. Cytokine-induced killer T cells kill immature dendritic cells by TCR-independent and perforin-dependent mechanisms [J]. *J Leukoc Biol*, 2006, 80(6): 1345-1353.

[12] Jäkel CE, Schmidt-Wolf IG. An update on new adoptive immunotherapy strategies for solid tumors with cytokine-induced killer cells [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2014, 14(7): 905-916.

[13] Liu Y, Liu T, Fan X, et al. Ex vivo expansion of hematopoietic stem cells derived from umbilical cord blood in rotating wall vessel [J]. *J Biotechnol*, 2006, 124(3): 592-601.

[14] Wang D, Liu W, Han B, et al. The bioreactor: a powerful tool for large-scale culture of animal cells [J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2005, 6(5): 397-403.

(收稿日期:2019-09-25 本文编辑:张在文)

(上接第 196 页)

[20] Tanoue T, Morita S, Plichta DR, et al. A defined commensal consortium elicits CD8 T cells and anti-cancer immunity [J]. *Nature*, 2019, 565(7741): 600-605.

[21] Fessler J, Matson V, Gajewski TF. Exploring the emerging role of the microbiome in cancer immunotherapy [J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 108.

[22] Jenkins SV, Robeson MS, Griffin RJ, et al. Gastrointestinal tract dysbiosis enhances distal tumor progression through suppression of leukocyte trafficking [J]. *Cancer Res*, 2019, 79(23): 5999-6009.

[23] Smith PM, Howitt MR, Panikov N, et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis [J]. *Science*, 2013, 341(6145): 569-573.

[24] Levy M, Thaiss CA, Elinav E. Metabolites: messengers between the microbiota and the immune system [J]. *Genes Dev*, 2016, 30(14): 1589-1597.

[25] Sano T, Huang W, Hall JA, et al. An IL-23R/IL-22 circuit regulates epithelial serum amyloid A to promote local effector Th17 responses [J]. *Cell*, 2016, 164(1-2): 324.

(收稿日期:2020-02-08 本文编辑:张在文)