

肠道微生物群在食管癌中的研究进展

陆冰啸¹, 龚晓宇², 邓杰³, 郑金萍⁴, 吴娜¹, 吕东津⁵, 李云霞^{1*}

1.昆明医科大学第三附属医院暨云南省肿瘤医院 肿瘤内科, 云南 昆明 650000

2.昆明理工大学附属医院暨云南省第一人民医院 肝胆胰外科, 云南 昆明 650000

3.昆明医科大学第三附属医院暨云南省肿瘤医院 药学部, 云南 昆明 650000

4.云南省陆良县培芳医院 呼吸与危重症医学科, 云南 陆良 655600

5.昆明医科大学第三附属医院暨云南省肿瘤医院 国家药物临床试验机构临床研究部, 云南 昆明 650000

【摘要】 食管癌是一种常见的上消化道肿瘤,最常见的组织类型为鳞状细胞癌和腺癌。近年来,随着微生物研究分析方法的进步,肠道微生物群在宿主生态系统中的作用以及机制得到了更全面的研究。肠道微生物群不仅在维持宿主健康方面发挥作用,在致癌和治疗反应预测中也发挥着关键作用。然而,针对肠道微生物群和肿瘤之间的研究更多地集中在黑色素瘤、结直肠癌、肺癌等癌种,关于食管癌的研究较为匮乏。因此,本文综述了近几年肠道微生物群在食管癌中的研究进展,并对肠道微生物群在肿瘤早筛早诊、治疗、监测和预防方面的发展趋势进行展望。

【关键词】 肠道微生物群; 食管癌; 治疗反应; 生物标志物

Progress in research of gut microbiome for esophageal cancer

Lu Bingxiao¹, Gong Xiaoyu², Deng Jie³, Zheng Jinping⁴, Wu Na¹, Lyu Dongjin⁵, Li Yunxia^{1*}

1.Department of Medical Oncology, the Third Affiliated Hospital of Kunming Medical University (Tumor Hospital of Yunnan Province), Kunming 650000, Yunnan, China

2.Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, the Affiliated Hospital of Kunming University of Science and Technology (the First People's Hospital of Yunnan Province), Kunming 650000, Yunnan, China

3.Department of Pharmacy, the Third Affiliated Hospital of Kunming Medical University (Tumor Hospital of Yunnan Province), Kunming 650000, Yunnan, China

4.Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, the Peifang Hospital of Luliang, Luliang 655600, Yunnan, China

5.Department of Clinical Research, National Institute for Drug Clinical Trials, the Third Affiliated Hospital of Kunming Medical University (Tumor Hospital of Yunnan Province), Kunming 650000, Yunnan, China

*Corresponding author: Li Yunxia, E-mail: 924863254@qq.com

【Abstract】 Esophageal cancer is a common tumor of the upper digestive tract, among which the most common histological subtypes are esophageal squamous cell carcinoma and esophageal adenocarcinoma. Recent advances in microbiological analysis methods have catalyzed a deeper understanding of complex host-microbe interactions and mechanism. Gut microbiome not only act as a role in maintaining host health, but also play a key role in carcinogenesis and therapeutic response prediction. However, studies on the relationship between gut microbiome and tumor focus more on melanoma, colorectal cancer, lung cancer and other cancers, while on esophageal cancer remain undetermined. Therefore, we reviewed the research progress of gut microbiome in esophageal cancer, and the development trend of gut microbiome in early screening, early diagnosis, treatment, monitoring and prevention of tumors were prospected.

【Key words】 Gut microbiome; Esophageal cancer; Therapy response; Biomarker

* 通信作者: 李云霞, E-mail: 924863254@qq.com

食管癌是全球范围内常见的恶性肿瘤之一^[1]。我国是食管癌高发地区,尽管我国食管癌的发病率和死亡率均呈下降趋势,但依旧是威胁我国居民健康的主要恶性肿瘤^[2]。食管癌最常见的组织学亚型是鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)和腺癌(esophageal adenocarcinoma, EAC),其中 ESCC 占食管癌病例的90%以上^[3]。食管癌的发生发展是一个复杂的过程,尽管随着筛查手段的不断完善和治疗手段的不断更新,食管癌的预后显著改善,但是仍有大部分患者确诊时即为中晚期,使生存率大大下降。相关文献报道,食管癌患者的5年生存率不足20%^[4]。

人类共生微生物群落由100万亿以上微生物组成,主要生活在人体上皮细胞表面,包括皮肤、消化道和呼吸道^[5]。其中在人类肠道上附着的数以亿万计的微生物,被统称为肠道微生物群^[6]。肠道微生物群与身体其他部位的微生物群相比,细菌数量最多,多样性最高^[7]。肠道微生物群通过代谢膳食纤维、合成维生素B和K、产生短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)等机制,代谢一系列对机体有益的化合物,进而发挥免疫调节功能,在维持宿主健康中起着至关重要的作用^[8]。随着不依赖于培养的微生物分析方法(如16S rRNA测序)、高通量测序技术(如随机鸟枪法测序),以及基因组学、蛋白质组学、代谢组学等组学方法的发展,微生物群在宿主生态系统中的作用以及机制得到了更全面的研究,这个被称为“遗忘的器官”的肠道微生物群也逐渐成为研究热点^[9]。近年来,随着肠道微生物群研究的不断深入,人们发现肠道微生物群不仅在维持稳态、物质代谢、免疫稳态、生长发育、认知行为等生理功能中发挥着重要作用,也可以通过诱导DNA损伤和炎症介质的释放、干扰免疫系统、调控致癌的宿主通路蛋白、生成致癌代谢物等机制促进肿瘤的发生发展^[10-11]。此外,肠道微生物群在肿瘤的治疗反应中也发挥着关键作用。相关研究表明肠道微生物群参与调节宿主对抗肿瘤治疗如化学治疗、免疫治疗的敏感性进而影响抗肿瘤治疗效果^[12-13]。

目前对于肠道微生物群与肿瘤之间的研究主要集中在黑色素瘤、结直肠癌、乳腺癌、肺癌等癌种,针对食管癌的研究较为匮乏。因此,本文主要从肠道微生物群与食管癌发生发展、肠道微生物群与食管癌治疗反应两方面进行回顾和探讨,并

对肠道微生物群将来应用于肿瘤治疗及预防的前景进行展望。

1 肠道微生物群与食管腺癌的发生发展

肠道微生物群在EAC方面的致癌作用,一部分是通过胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)和巴雷特食管(Barrett食管)的菌群改变引起的。一系列研究都表明GERD和Barrett食管患者的肠道微生物群改变可能通过诱导慢性炎症等各种机制,引发导致EAC的级联反应^[14-16]。除了与癌前病变的发展相关以外,一些肠道微生物群的变化对于EAC的直接发生发展也有重要的调控关联。首先是大肠埃希菌,Zaidi等^[17]在EAC大鼠模型和人类临床样本研究中发现,与健康人群相比,在EAC患者或大鼠中,大肠埃希菌显著富集,且进一步发现Toll样受体(Toll-like receptors, TLR)1~3、6、7和9显著上调,表明TLR信号通路与大肠埃希菌之间存在关联,暗示早期分子变化是由微生物介导的。Cheung等^[18]的研究也发现在EAC小鼠的粪便标本中大肠埃希菌显著富集。此外,Mima等^[19]的研究同样表明在肠道微生物群中大肠埃希菌的富集和变化可以促进EAC的发展。Panbianco等^[20]的研究也印证了这一点,且认为大肠埃希菌可以通过上调TLR1~3、6、7、9的表达来诱导EAC,这也进一步为肠道微生物群可以调控EAC的发展提供了实验依据。

除大肠埃希菌外,也有相应的研究表明幽门螺杆菌与EAC的发展存在关联。一项荟萃分析显示幽门螺杆菌感染与EAC发病风险呈负相关,尽管这种反向关联的机制尚不清楚^[21]。Howden等^[22]的病原学研究表明,幽门螺杆菌可能通过抑制胃酸分泌减少反流性食管炎并改变T细胞数量来降低EAC的发生率。然而,目前关于幽门螺杆菌与EAC之间的关联及其机制仍然存在争议。更为明确的是幽门螺杆菌与Barrett食管之间强烈的负相关关系。Wang等^[23]报道了6项不同病例对照研究的分析结果,这些研究检查了幽门螺杆菌感染与Barrett食管之间的关系,提出了令人信服的论点,即两者之间存在通过GERD介导的反向关联。这为证明幽门螺杆菌和EAC之间的关联提供了一定的证据。在最近的20年中,EAC发生率上升与感染幽门螺杆菌的普通人群减少的趋势相吻合,有观点认为这也在一定程度上为幽门螺杆菌与

EAC 之间的关联提供了真实世界的依据^[24]。

除上述肠道微生物群外,也有相关研究发现连翘坦纳菌与较高的 EAC 风险相关,共生奈瑟菌和肺炎链球菌与较低的 EAC 风险相关^[25]。肠道微生物不仅仅包括细菌,还包括病毒、真菌和原生动物等,也有相关报道发现 EAC 与人乳头瘤病毒、EB 病毒等常见的潜在危险因素密切相关^[26-27]。综上所述,肠道微生物群的失调和变化与 EAC 的发展存在一定关联。

2 肠道微生物群与食管鳞状细胞癌的发生发展

ESCC 是食管癌最常见的组织学分型,占 90% 以上。与健康人群和 EAC 患者相比,ESCC 患者的肠道微生物群有着独特的微生物群落^[28]。Li 等^[29]采用 16S rRNA 法分析 ESCC 患者粪便菌群的差异,结果发现与健康人群相比,普雷沃氏菌在 ESCC 患者中显著降低。此外,Liu 等^[30]在使用 16S rRNA 法对 45 例 ESCC 患者的样本进行分析时发现,普雷沃氏菌可能与 ESCC 的淋巴结转移有关,指出普雷沃氏菌可能是 ESCC 预后的独立指标,并指出普雷沃氏菌主要通过诱导上皮细胞分泌促炎细胞因子,刺激炎症的启动,进而诱导免疫病理改变,最终导致 ESCC 的发生发展。Peters 等^[31]在 25 例 ESCC 患者和 50 例匹配的健康对照的样本中也有类似的发现。

一些研究发现具核梭形杆菌的存在与 ESCC 的发展及预后有关。多项研究在结直肠癌组织以及粪便样本中检测到具核梭形杆菌,并在机制上发现具核梭形杆菌靶向 TLR4 和髓样分化因子 88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88) 免疫信号通路及特异性 microRNAs 来激活自噬途径并改变结直肠癌的治疗反应,可作为结直肠癌的生物标志物^[32-34]。尽管具核梭形杆菌在口腔中含量更高,但加拿大 BC 癌症研究所和 Broad 研究所的两个研究小组的研究证实这种细菌也存在于肠道中,并且发现肠道中的具核梭形杆菌与结直肠癌相关^[35]。而最近在具核梭形杆菌和 ESCC 的研究中也有类似发现。Baba 等^[36]的研究,使用实时聚合酶链反应 (polymerase chain reaction, PCR) 分析评估了 325 例食管癌患者的 DNA,发现有近 23% 的癌组织中有具核梭形杆菌的聚集,并且发现具核梭形杆菌的富集会显著缩短 ESCC 患者的生存

时间。Yamamura 等^[37]进行 KEGG 富集分析表明,具核梭形杆菌可以通过激活趋化因子配体 20(C-C chemokine ligand 20, CCL20) 来促进肿瘤侵袭,这其中就包括食管癌。然而,目前针对具核梭形杆菌与 ESCC 的研究,大多通过食管癌患者的肿瘤活检组织标本来检测具核梭形杆菌,并非通过粪便检测,因此通过粪便检测出的具核梭形杆菌是否能和肿瘤组织内检测到的研究得出同样的结论,还需要通过大量证据来验证。

相关研究表明牙龈卟啉单胞菌的富集也是 ESCC 的重要危险因素。尽管牙龈卟啉单胞菌通常在牙周膜的感染过程中被发现,但是越来越多的研究证明口腔菌群与肠道微生物群失调之间有一定关联。Peters 等^[31]的研究发现牙龈卟啉单胞菌的富集会增加 ESCC 的风险,Chen 等^[38]的研究也得到类似的结论。但值得注意的是,虽然研究发现牙龈卟啉单胞菌的丰度与 ESCC 的风险相关,但在进行宏基因组分析时发现,内吞作用、硫接力系统、铁载体生物合成、双酚降解途径、 α -亚麻酸代谢和类胡萝卜素生物合成途径等与 EAC 发展相关的通路途径在 ESCC 中并未被发现,这提示我们牙龈卟啉单胞菌可能通过不同的通路机制促进 EAC 和 ESCC 的发生发展。

除上述肠道微生物群外,Cheung 等^[39]利用 16S rRNA 基因测序技术对 15 例 ESCC 患者和 16 例健康人群的粪便菌群进行了分析,结果发现与健康人群相比,ESCC 患者肠道菌群的分类和功能组成均发生了显著变化,其中发现潜在的 ESCC 致癌细菌如丁酸单胞菌属、韦荣氏球菌属和链球菌属的富集,以及丁酸菌属、毛螺菌科 NK4A136 组和真杆菌属的耗竭。其中丁酸菌属、链球菌属和毛螺菌科 NK4A136 组被确定为 ESCC 的潜在诊断生物标志物,笔者认为其促使 ESCC 的发生机制也主要与慢性炎症的启动激活有关。

3 肠道微生物群预测食管癌治疗反应

随着食管癌手术术式的革新、放疗靶区及技术的进步、化疗药物和方案的优化以及免疫治疗、靶向治疗的加入,目前食管癌的治疗方案能使该类患者在降低生存质量的前提下,获得更长的生存时间^[40]。因此,基于手术、放疗、化疗、免疫治疗、靶向治疗的综合治疗方案成为了目前食管癌的治疗标准,可以显著延长食管癌患者的生存期

和改善其预后。

然而实际临床工作中发现,即使是处于同一分期、临床病理特征基本类似的患者,对于同一种治疗方式的反应也不尽相同。针对食管癌患者的治疗效果的评价,UICC/AJCC TNM分期系统仍然是目前最基本且使用最广泛的方法。但是在实际应用中,TNM分期系统并不能很好地预测患者的治疗反应,从而帮助食管癌患者选择疗效更佳的个体化治疗方案。一些研究表明程序性死亡受体配体1(programmed death-ligand 1,PD-L1)联合阳性分数(combined positive score,CPS)、PD-L1肿瘤比例评分(tumor proportion score,TPS)、微卫星不稳定性(microsatellite instability,MSI)、肿瘤突变负荷(tumor mutation burden,TMB)、干扰素特征、主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex,MHC)状态和免疫浸润等生物标志物可以预测免疫治疗的疗效^[41-43]。然而,目前仍然难以实现统一共识,并且针对食管癌其余治疗方式如化疗、放疗的生物标志物目前尚未被挖掘。因此,寻找可以提前评估患者治疗效果的生物标志物,对于食管癌患者个体化治疗方案的制定具有重要的意义。

迄今为止,越来越多的证据表明肠道微生物群作为潜在的生物标志物和反应预测因子在癌症治疗中发挥着关键作用,肠道微生物群可以通过多种机制影响患者对化疗、免疫治疗的反应^[44-45]。

3.1 肠道微生物群与免疫治疗反应

最近使用细胞培养物和动物模型进行的临床前研究、人类临床研究以及临床研究的荟萃分析显示,肠道微生物群改变了宿主对多种抗癌药物的反应,而免疫治疗已成为中心研究之一^[46]。研究表明肠道微生物群在肿瘤的免疫治疗反应中发挥关键作用,对免疫治疗有不同反应的患者之间存在差异性的肠道微生物群特征,并且这些有利特征与全身免疫的增强和肿瘤内免疫浸润相关^[47]。此外,一些研究通过粪便微生物群移植在无菌或抗生素处理的小鼠模型中重现“反应者”和“无反应者”表型,发现可以通过操纵特定类群的肠道微生物来增强小鼠对免疫治疗的反应^[48-49]。然而,此类研究更多的集中于黑色素瘤、结直肠癌、乳腺癌、肺癌等癌种,目前检索多个数据库尚未发现针对肠道微生物群与食管癌单纯免疫治疗反应的研究,这可能与目前食管癌的治疗仍然以手术、放化

疗联合、化疗免疫联合治疗为主,单独使用免疫药物的患者较少有关。

3.2 肠道微生物群与化疗反应

化疗作为最基本的治疗方式,有研究发现肠道微生物群可以通过促进药物疗效、影响其抗癌作用和毒性来调节宿主对化疗药物的反应,这在食管癌中也有相应的报道。我国的李晓原教授及其团队^[50]的研究中纳入40例化疗的转移性食管癌患者,使用16S rRNA测序分析粪便微生物群,结果发现在化疗后无反应者中粪便罗氏杆菌的数量显著减少,而反应者中的数量大多增加,表明罗氏杆菌的最佳丰度变化可能是区分食管癌化疗反应者和无反应者的预测指标,进一步为证明肠道微生物群作为食管癌治疗反应的生物标志物提供理论依据。已经有多项研究证明具核梭形杆菌与结直肠癌的治疗反应有关,可作为结直肠癌治疗反应的生物标志物。Yamamura等^[51]对具核梭形杆菌与食管癌治疗反应之间的关系也做了相关的研究。他们通过PCR测定551例行新辅助化疗的食管癌患者样本的具核梭形杆菌水平,发现较高的具核梭形杆菌负荷与对新辅助化疗的无应答相关,这进一步表明肠道微生物群可作为食管癌治疗反应的潜在生物标志物。但是,该项研究针对的是肿瘤内微生物,并非肠道微生物。因此,食管癌患者肠道中的具核梭形杆菌是否与治疗反应存在关联,目前尚存争议,需要进一步的探索和研究。

除了临床证据以外,也有相关的临床前模型证明肠道微生物群与化疗反应之间存在关联。Viaud等^[52]通过研究小鼠模型证明了肠道微生物群会影响环磷酰胺的治疗反应,类似的,Lida等^[53]也通过小鼠模型证明了肠道微生物群的破坏会损害肿瘤对CpG寡核苷酸免疫治疗和铂类化疗的反应,从而影响铂类化疗药物的治疗反应。

3.3 肠道微生物群与联合治疗反应

最近,我国的陈启勋教授及其团队^[54]对46例行新辅助卡瑞利珠单抗和化疗的食管癌患者粪便样本进行了16S rRNA测序,发现在行新辅助程序性死亡受体1(programmed death-1,PD-1)免疫治疗加化疗后,肠道微生物群的多样性下降,而且与非病理性完全缓解的患者相比,病理性完全缓解的患者在治疗前具有不同类型和比例的肠道微生物群。该研究为肠道微生物群作为食管癌治疗反应潜在标志物提供了一定的理论证据。除免疫

治疗联合化疗外, Sasaki 等^[55]的研究对肠道微生物群作为接受放化疗 (chemo radio-therapy, CRT) 的 ESCC 患者治疗效果预测标志物的效用也进行了评估, 发现在 CRT 后部分或完全缓解的 ESCC 患者中, 乳杆菌科的相对丰度较高, 表明乳杆菌科的相对丰度可以预测 CRT 的治疗反应。

4 未来与展望

综上所述, 随着微生物分析方法的不断发展, 肠道微生物群作为机体健康、疾病状态、治疗反应的重要组成部分不断出现, 给很多疾病尤其是肿瘤的诊断、治疗、监测和预防带来了潜在的靶点^[56]。肠道和其他生态位中微生物群的分析 and 靶向也将成为综合癌症护理以及其他疾病管理的一部分, 最终整合到精准个体健康管理中。

首先是肿瘤预防。对于很多疾病尤其是肿瘤来说, 防胜于治。很多研究证明了肠道微生物群可以通过诱导慢性炎症、调控信号通路、产生致癌代谢物等机制引起食管癌的发生, 相关的肠道微生物群包括大肠埃希菌、幽门螺杆菌、连翘坦纳菌、共生奈瑟菌、具核梭形杆菌等。定期检测致癌相关的肠道微生物, 尽早通过使用抗生素、益生元、益生菌、微生物移植等方式改变肠道微生物群, 可以达到预防肿瘤发生发展的目的。但是, 目前关于能够引起肿瘤发展的明确微生物群及其机制仍然无明确的定论, 因此, 也需要更多的研究发现引起肿瘤发生发展的稳定的微生物群。

其次是肿瘤早筛早诊。目前对肿瘤的早期筛查更多依赖于影像学手段, 但对于很多早期较小的病变来说, 影像学的诊断并不精确。而肠道微生物群在肿瘤的早期筛查中发挥着越来越重要的作用。其中, 目前比较常见和应用广泛的肿瘤早筛微生物是幽门螺杆菌, 幽门螺杆菌可以引起胃炎、胃溃疡以及胃癌的继发性改变, 可通过无创性和有创性的方法检测幽门螺杆菌, 实现对胃癌的早期治疗。长期以来, 如何实现肿瘤的早期诊断和早期治疗一直是研究的热点和难点, 提高肿瘤患者生存率和改善预后最有效的方式就是早期诊断和治疗。如今越来越多的研究表明, 肠道微生物群有望成为肿瘤早筛的有效手段。

再次是肿瘤的治疗。肠道微生物群给肿瘤的治疗带来了潜在的靶点, 发现并调节和肿瘤发生发展有关的肠道微生物群可以实现肿瘤的治疗。

目前常见的调节微生物群的方法有饮食疗法和使用抗生素、益生菌、益生元、微生物移植等。其中微生物移植治疗可以通过结肠镜、灌肠以及口服等不同途径, 在很多非恶性疾病中已经显示出较高的安全性和有效性, 在肿瘤治疗方面也有几项大型临床试验正在进行。其他几项调节微生物群的方法在临床疾病的诊疗过程中也有广泛应用, 但较少应用于肿瘤方向。

最后是作为肿瘤治疗反应的生物标志物。随着肿瘤治疗手段的不断进步, 肿瘤患者的生存率已得到很大提高。但是不可预测的治疗反应仍然是肿瘤治疗过程中的一大难题。大量研究证明肠道微生物群与肿瘤治疗反应之间存在关联, 其中的治疗手段涉及免疫治疗、化疗、手术治疗、放疗等。因此, 肠道微生物群作为肿瘤治疗疗效预测的生物标志物具有很大的前景。通过检测肠道微生物群可提前预测患者的治疗反应, 从而选择对患者最佳的治疗方案, 并且还可以通过调节肠道微生物群来改变患者对于治疗的反应。

随着肠道微生物群不断作为健康和疾病的重要驱动因素出现, 将肠道微生物群整合到精准癌症护理中, 并最终整合到整体精准健康中已经成为发展的趋势。但是, 该领域仍处于起步阶段, 需要更多的研究来进一步发现相关的微生物群和阐明这些微生物群影响生理和病理过程的机制, 以及寻找调节微生物的最佳方法。

参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, 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.
- [2] ABNET CC, ARNOLD M, WEI WQ. Epidemiology of Esophageal Squamous Cell Carcinoma [J]. *Gastroenterology*, 2018, 154(2):360-373.
- [3] HUANG B, GONG X, ZHOU H, et al. Depleting ABCE1 expression induces apoptosis and inhibits the ability of proliferation and migration of human esophageal carcinoma cells [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(2):584-592.
- [4] LAGERGREN J, SMYTH E, CUNNINGHAM D, et al. Oesophageal cancer [J]. *Lancet*, 2017, 390: 2383-2396.
- [5] MALCZEWKI AB, NAVARRO S, COWARD JI, et al. Microbiome-derived metabolome as a potential predictor of

- response to cancer immunotherapy [J]. *Immunother Cancer*, 2020, 8(2):e001383.
- [6] HOLLISTER EB, CAO C, VERSALOVIC J. Compositional and functional features of the gastrointestinal microbiome and their effects on human health[J]. *Gastroenterology*, 2014, 146:1449–1458.
- [7] HUMAN MICROBIOME PROJECT C. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome [J]. *Nature*, 2012, 486:207–214.
- [8] RAMAKRISHNA BS. Role of the gut microbiota in human nutrition and metabolism [J]. *Gastroenterol Hepatol*, 2013, 28(4):9–17.
- [9] OHARA AM, SHANAHAN F. The gut flora as a forgotten organ[J]. *Eebo Rep*, 2006, 7(7):688–693.
- [10] SHEN W, TANG D, DENG Y, et al. Association of gut microbiomes with lung and esophageal cancer: a pilot study [J]. *World J Microbiol Biotechnol*, 2021, 37(8): 128.
- [11] CHEN C, CHEN L, LIN L, et al. Research progress on gut microbiota in patients with gastric cancer, esophageal cancer, and small intestine cancer [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2021, 105(11):4415–4425.
- [12] PENG Z, CHENG S, KOU Y, et al. The Gut Microbiome Is Associated with Clinical Response to Anti-PD-1/PD-L1 Immunotherapy in Gastrointestinal Cancer[J]. *Cancer Immunol Res*, 2020, 8(10):1251–1261.
- [13] 龙双嫣,魏素菊.双歧杆菌调节免疫治疗的研究进展[J/CD]. *消化肿瘤杂志(电子版)*, 2021, 13(2):144–147.
- [14] DESHPANDE NP, RIORDAM SM. Signatures within the esophageal microbiome are associated with host genetics, age, and disease [J]. *Microbiome*, 2018, 6:227
- [15] YANG L, LU X, NOSSA CW, et al. Inflammation and intestinal metaplasia of the distal esophagus are associated with alterations in the microbiome [J]. *Gastroenterology*, 2009, 137:588–597.
- [16] BLACKETT KL, SIDDHI SS, CLEARY S, et al. Oesophageal bacterial biofilm changes in gastro-oesophageal reflux disease, Barrett's and oesophageal carcinoma: association or causality? [J] *Aliment Pharmacol Ther*, 2013, 37:1084–1092.
- [17] ZAIDI AH, KELLY LA, KREFT RE, et al. Associations of microbiota and toll-like receptor signaling pathway in esophageal adenocarcinoma[J]. *BMC Cancer*, 2016, 16: 52.
- [18] CHEUNG M, YUE G, TSUI K, et al. Discovery of an interplay between the gut microbiota and esophageal squamous cell carcinoma in mice[J]. *Am J Cancer Res*, 2020, 10:2409–2427.
- [19] MIMA K, OGINO S, NAKAGAWA S, et al. The role of intestinal bacteria in the development and progression of gastrointestinal tract neoplasms [J]. *Surg Oncol*, 2019, 26:368–376.
- [20] PANEBIANCO C, POTENZA A, ANDRIULLI A, et al. Exploring the microbiota to better understand gastrointestinal cancers physiology [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2018, 56:1400–1412.
- [21] GROVER K, GREGORY S, GIBBS J, et al. A discussion of the gut microbiome's development, determinants, and dysbiosis in cancers of the esophagus and stomach [J]. *Gastrointest Oncol*, 2021, 12(2):S290–S300.
- [22] HOWDEN CW. H. pylori and Barrett's Esophagus: Implications for Populations and Practice [J]. *Am J Gastroenterol*, 2018, 113:1119–1120.
- [23] WANG Z, SHAHEEN NJ, WHITEMAN DC, et al. Helicobacter pylori Infection Is Associated With Reduced Risk of Barrett's Esophagus: An Analysis of the Barrett's and Esophageal Adenocarcinoma Consortium [J]. *Am J Gastroenterol*, 2018, 113:1148–1155.
- [24] XIE F, ZHANG Y, ZHENG Q, et al. Helicobacter pylori infection and esophageal cancer risk: an updated meta-analysis[J]. *World Gastroenterol*, 2013, 19:6098–6107.
- [25] GAO S, LI S, MA Z, et al. Presence of Porphyromonas gingivalis in esophagus and its association with the clinicopathological characteristics and survival in patients with esophageal cancer [J]. *Infect Agent Cancer*, 2016, 11: 3.
- [26] WANG J, ZHAO L, YAN H, et al. A meta-analysis and systematic review on the association between human papillomavirus (types 16 and 18) infection and esophageal cancer worldwide [J]. *PLoS One*, 2016, 11: e0159140.
- [27] XU W, LIU Z, BAO Q, et al. Other pathogenic microorganisms and esophageal cancer [J]. *Gastrointest Tumors*, 2015, 2:2–13.
- [28] NASROLLAHZADEH D, MALEKZADENH R, PLONER A, et al. Variations of gastric corpus microbiota are associated with early esophageal squamous cell carcinoma and squamous dysplasia [J]. *Sci Rep*, 2015, 5:8820.
- [29] LI N, BAI C, ZHAO L, et al. Gut microbiome differences between gastrointestinal cancer patients and healthy people [J]. *Acta Academiae Medicinae Sinicae*, 2019, 41:636–645.

- [30] LIU Y, LIN Z, LIN Y, et al. Streptococcus and Prevotella are associated with the prognosis of esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Med Microbiol*, 2019, 67:1058–1068.
- [31] PETERS BA, WU J, PEI Z, et al. Oral Microbiome Composition Reflects Prospective Risk for Esophageal Cancers [J]. *Cancer Res*, 2017, 77: 6777–6787.
- [32] YAMAMU K, KIZUMI D, KANDIMALLA R, et al. Intratumoral Fusobacterium Nucleatum Levels Predict Therapeutic Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Esophageal Squamous Cell Carcinoma [J]. *Clinical Cancer Research*, 2019, 25:6170–6179.
- [33] 贾哲, 吴晓滨. 肠道微生物群在肿瘤中的作用和机制研究进展 [J/CD]. *消化肿瘤杂志(电子版)*, 2023, 15(2): 160–165.
- [34] 段有升, 张丽娜, 沈文斌. 不同放疗模式对食管癌患者根治性放疗后放射性损伤和远期生存的影响 [J/CD]. *消化肿瘤杂志(电子版)*, 2023, 15(1):39–44.
- [35] BULLMAN S, PEDAMULLU CS, SICINSKA E, et al. Analysis of Fusobacterium persistence and antibiotic response in colorectal cancer. *Science*, 2017, 358(6369): 1443–1448.
- [36] BABA Y, IWATUKI M, YOSHIDA N, et al. Review of the gut microbiome and esophageal cancer: Pathogenesis and potential clinical implications [J]. *Ann Gastroenterol Surg*, 2017, 1(2): 99–104.
- [37] YAMAMURA K, BABA Y, NAKAGAWA S, et al. Human Microbiome Fusobacterium Nucleatum in Esophageal Cancer Tissue Is Associated with Prognosis [J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22:5574–5581.
- [38] CHEN X, WINCKLER B, LU M, et al. Oral Microbiota and Risk for Esophageal Squamous Cell Carcinoma in a High Risk Area of China [J]. *PLoS One*, 2015, 10:0143–603.
- [39] CHEUNG M, YUE G, LAU W, et al. Alterations in gut microbiota of esophageal squamous cell carcinoma patients [J]. *Gastroenterol Hepatol*, 2022, 37(10):1919–1927.
- [40] XI M, XU C, LIAO Z, et al. The impact of histology on recurrence patterns in esophageal cancer treated with definitive chemoradiotherapy [J]. *Radiother Oncol*, 2017, 124(2):318–324.
- [41] AYERS M, LUNCEFORD J, NEBOZHYN M, et al. IFN- γ -related mRNA profile predicts clinical response to PD-1 blockade [J]. *Clin Invest*, 2017, 127:2930–2940.
- [42] CHOWELL D, MORRIS LGT, GRIGG CM, et al. Patient HLA class I genotype influences cancer response to checkpoint blockade immunotherapy [J]. *Science*, 2018, 359:582–587.
- [43] ZHENG Y, CHEN Z, HAN Y, et al. Immune suppressive landscape in the human esophageal squamous cell carcinoma microenvironment [J]. *Nat Commun*, 2020, 11:62–68.
- [44] WANG F, MENG W, WANG B, et al. Helicobacter pylori-induced gastric inflammation and gastric cancer [J]. *Cancer Lett*, 2014, 345:196–202.
- [45] DOMENICO EG, CAVALLO I, PONTONE M, et al. Biofilm Producing Salmonella Typhi: Chronic Colonization and Development of Gallbladder Cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(9):1887
- [46] BHATT A, REDINBO M, BULTMAN S, et al. The role of the microbiome in cancer development and therapy [J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67:326–344.
- [47] HELMINK B, KHAN M, HERMANN A, et al. The microbiome, cancer, and cancer therapy [J]. *Nat Med*, 2019, 25:377–388.
- [48] ROUTY B. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors [J]. *Science*, 2017, 359:91–97.
- [49] MATSON V, FESSLER J, BAO R, et al. Commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients [J]. *Science*, 2018, 359: 104–108.
- [50] LI N, BAI C, ZHAO L, et al. The Relationship Between Gut Microbiome Features and Chemotherapy Response in Gastrointestinal Cancer [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 781697.
- [51] YAMAMURA K, IZUMI D, KANDIMALLA R, et al. Intratumoral Fusobacterium Nucleatum Levels Predict Therapeutic Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Esophageal Squamous Cell Carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(20):6170–6179.
- [52] VIAUD S, SACCHERI F, MIGNOT G, et al. The intestinal microbiota modulates the anti-cancer immune effects of cyclophosphamide [J]. *Science*, 2013, 342: 971–976.
- [53] HIDA N, DZUTSEV A, STEWART CA, et al. Commensal bacteria control cancer response to therapy by modulating the tumor microenvironment [J]. *Science*, 2013, 342(6161):967–970.
- [54] XU L, QI Y, JIANG Y, et al. Crosstalk between the gut microbiome and clinical response in locally advanced thoracic esophageal squamous cell carcinoma during neoadjuvant camrelizumab and chemotherapy [J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(6):325.

- [55] SASAKI T, MATSUMOTO Y, MURAKAMI K, et al. Gut microbiome can predict chemoradiotherapy efficacy in patients with esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Esophagus*, 2023, 20(4):691-703. 瘤治疗的关联和影响[J/CD]. *消化肿瘤杂志(电子版)*, 2023, 15(3):257-261.
- [56] 林滢, 黄嘉元, 何裕隆等. 肿瘤内细菌的特征及其与肿

收稿日期: 2023-10-23