

非小细胞肺癌免疫治疗效果与肠道菌群关系研究进展

王心怡^{1,2} 吕艳茹² 农向阳² 蒿艳蓉²

【摘要】 为探究非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者肠道菌群与免疫治疗效果之间的联系, 分析肠道菌群多样性和特定菌群对免疫治疗反应的预测价值, 并探讨肠道菌群干预策略在提高免疫治疗效果中的应用前景, 本文通过系统梳理现有的文献资料, 总结肠道菌群和 NSCLC 免疫治疗效果之间存在的相关机制, 即免疫细胞功能调节、免疫微环境重塑以及代谢产物的作用等。此外, 本文还探讨了肠道菌群多样性、某些菌群丰度与免疫治疗效果之间的相关性, 以及粪便微生物移植 (FMT) 等治疗方法对免疫治疗效果的影响。

【关键词】 非小细胞肺癌 肠道菌群 免疫治疗 生物标志物

肺癌是目前中国发病率和死亡率均位居首位的恶性肿瘤, 且呈逐年上升趋势^[1]。其中, 非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 约占所有肺癌病例的 85%, 多数患者在确诊时已处疾病于晚期, 错失了手术治疗的最佳时机^[2]。在过去的几十年中, NSCLC 的治疗模式发生了深刻变革。对于驱动基因 (如 EGFR、ALK、ROS1 等) 阳性的患者, 分子靶向药物的应用显著延长了其生存期; 而对于驱动基因阴性的晚期 NSCLC 患者, 治疗曾一度陷入瓶颈。近年来, 以程序性死亡受体 1 (programmed death-1, PD-1) 及其配体 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 抑制剂为代表的免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitor, ICI) 的问世, 标志着肺癌治疗进入了免疫时代, 彻底改变了无驱动基因突变人群的治疗格局^[3]。

然而, 免疫治疗在临床上仍面临严峻挑战。临床数据显示, 仅有少数患者能长期从 ICI 治疗中获益, 即使是 PD-L1 高表达的 NSCLC 患者, 其治疗响应率也有显著差异, 且现有生物标志物疗效预测上也存在一定局限性^[4]。为突破这一困境, 研究者们开始尝试建立包含多个参数 (包括肿瘤基因组学、宿主因素等) 的综合预测模型, 肠-肺轴理论的提出为探究免疫治疗效果的差异提供了

新方向^[5,6]。大量研究表明, 肠道菌群除了参与机体代谢外, 还可通过免疫细胞迁移和代谢产物重塑来改变肺部的免疫微环境, 从而影响 NSCLC 患者对免疫治疗的应答^[7-9]。

因此, 肠道微生态与肿瘤免疫之间相互作用的研究对于发现优势人群及突破免疫耐药有重要意义, 本文系统梳理了肠道菌群和 NSCLC 免疫治疗疗效之间的相关性, 分析其通过免疫调节、代谢产物等途径发挥作用的潜在机制, 并探讨利用肠道菌群 (粪便微生物移植、益生菌干预等) 作为新型生物标志物及辅助治疗手段在临床应用的前景。

1 从传统治疗到免疫突破的范式演变

在分子靶向治疗和免疫治疗出现之前, 以铂类为基础的细胞毒性化疗是晚期 NSCLC 患者的常用治疗方案, 但化疗缺乏特异性, 在杀伤肿瘤细胞的同时损伤正常组织, 治疗效果有限且副作用大, 患者的中位生存期一般为 1 年左右^[10]。

21 世纪后, NSCLC 的治疗出现了第一次范式转变, 随着对肿瘤驱动基因研究的不断深入, 针对表皮生长因子受体 (EGFR) 突变、间变性淋巴瘤激酶 (ALK) 融合等特定基因突变的分子靶向

▲基金项目: 广西自然科学基金面上项目 (编号: 2024GXNSFAA010042、2025GXNSFAA069490); 广西医疗卫生适宜技术开发与推广应用项目 (编号: S2024004)

作者单位: ¹广西医科大学研究生学院, 广西南宁 530021

²广西壮族自治区人民医院临床肿瘤内科一区, 广西南宁 530021

通信作者: 蒿艳蓉, E-mail: 282174944@qq.com

药物随之出现^[11]。EGFR 酪氨酸激酶抑制剂 (EGFR-TKI)、ALK 抑制剂等药物的应用,使携带相应基因突变的患者得到生存获益并改善其生活质量,NSCLC 的治疗从此进入“精准医疗”时代^[12]。然而,靶向治疗的优势人群仅限于存在特定驱动基因的患者,对于驱动基因阴性的大多数晚期 NSCLC 患者,治疗方案的选择仍十分有限。

ICI 的出现打破了驱动基因阴性患者的治疗瓶颈,标志着 NSCLC 的治疗出现第二次、也是更具革命性的范式演变——免疫治疗时代。与直接攻击肿瘤细胞的传统疗法不同,ICI 的作用机制是“解放”被肿瘤抑制的自身免疫系统。通过阻断 PD-1/PD-L1 等免疫抑制通路,ICI 能重新激活 T 细胞等免疫细胞对肿瘤组织的识别和杀伤力^[13]。以帕博利珠单抗为代表的 PD-1 抑制剂,在多项关键性临床试验中证实了其显著疗效,使部分晚期 NSCLC 患者实现长期生存,甚至达到临床治愈^[14, 15]。如今,ICI 单药或联合化疗已成为驱动基因阴性的晚期 NSCLC 患者一线治疗的新标准。

晚期 NSCLC 患者的治疗方案完成了从“广谱杀伤”的化疗时代,到“精准打击”的靶向治疗时代,再到“免疫重启”的免疫治疗时代的历史性跨越。尽管免疫治疗获得突破性进展,但其疗效的个体差异性促使研究者们持续探索影响免疫应答的新因素,以期进一步优化治疗策略。

2 寻找免疫评估的新途径:由循环 DNA 到肠道微生物

细胞角蛋白 19 片段 (CYFRA21-1)、神经元特异性烯醇酶 (NSE) 和癌胚抗原 (CEA) 等生物标志物具有高效、便捷、易获取、成本低、创伤小的特点。肿瘤生物标志物在肺癌早期诊断、复发或转移监测以及疗效评价等方面具有重要作用^[16],但常用的生物标志物不能很好地反映免疫治疗效果,因此对肺癌免疫治疗的预后判断也缺少有效方法。

近年来,随着技术不断革新,研究发现 PD-L1 表达、循环肿瘤 DNA (circulating tumor DNA, ctDNA) 和肿瘤突变负荷 (TMB) 等对评估免疫治疗反应有一定价值。其中,免疫组化检测 PD-L1 表达是研究最多的也是唯一被批准用于 NSCLC 的伴随诊断。研究表明 PD-L1 \geq 50% 的患者能够从帕

博利珠单抗单药治疗中获益^[15],而另一项研究表明,PD-L1 表达与疗效无明显关联^[17]。这与肿瘤 PD-L1 表达的空间异质性和时间异质性有关^[18, 19]。PD-L1 表达仍不完美,PD-L1 高表达 (TPS \geq 50%) 的晚期 NSCLC 患者一线免疫治疗的客观缓解率 (ORR) 仅 44%。

晚期 NSCLC (III B~IV 期) 患者的治疗以全身治疗为主,即便症状达到深度缓解,患者体内仍可能存在隐匿的残留肿瘤细胞或耐药克隆,这种情况被称为“分子残留病灶” (molecular residual disease, MRD)。ctDNA 是 MRD 检测的重要手段之一。潘焱等^[20]的研究进一步证实,若接受放疗的 NSCLC III 期患者 MRD 持续呈阴性,则其 2 年无病生存期 (disease-free survival, DFS) 可达 88.4%,这提示患者达到了潜在治愈状态。Yue 等^[21]对一项纳入 22 例接受新辅助治疗的 NSCLC 患者的研究进行了分析,结果显示,ctDNA 与病理缓解程度具有更好的相关性;且与单纯新辅助化疗或新辅助双免疫治疗比较,应用新辅助化疗联合免疫治疗方案的患者具有更优的 ctDNA 反应。

《驱动基因阴性晚期非小细胞肺癌一线免疫治疗耐药评估及治疗策略中国专家共识 (2024 版)》^[22]指出,检测外周血中 ctDNA 含量可反映肿瘤负荷,此方法有望成为未来评价 ICI 疗效的预测性生物指标。在黑色素瘤、NSCLC、结肠癌及尿路上皮癌等多种实体瘤的临床研究中,连续动态监测 ctDNA 水平可有效识别对免疫治疗产生应答的患者。因此,ctDNA 有望成为区分免疫治疗相关性进展与真实疾病进展的可靠生物标志物^[23-27]。

PD-L1 是目前晚期 NSCLC 免疫治疗的主要预测指标,存在一定的局限性,ctDNA 作为一种无创性动态监测标记物,具有较大发展前景,但其准确性以及标准化程度仍需提升。CYFRA21-1、NSE 和 CEA 更多用作辅助指标来帮助诊断和观察,并不能作为单独的免疫治疗预后预测指标,未来需采用多种标志物共同判断,以改善免疫治疗预后判断的准确性。

3 肠-肺轴免疫策动:机制及代谢共存

肠道上皮细胞和呼吸道上皮细胞所处的环境不同,细胞功能也存在很大差异,但在解剖特征上两者有相似之处,其与周边淋巴系统的组织结

构一起承担着防护屏障以及免疫监视的作用^[28]，胃肠道粘膜免疫系统在胃肠道内环境中识别异物和其他生命体方面具有重要作用。宿主遗传因素的变化或者肠道微生态的改变，都会干扰肠腔内的生态平衡，进而出现全身性的（如肺部）免疫反应^[29]，基于此，提出了肠-肺轴理论。有研究发现肠道微生物群落与哮喘、慢性阻塞性肺病（COPD）、响应性呼吸道感染等呼吸系统疾病的病理过程有关^[28, 30]。相关研究结果表明，肠道菌群可通过不同途径对诸多疾病的应答反应以及治疗相关副作用产生影响。越来越多的证据表明肠内微生态在肿瘤的发生和发展中起着决定性作用，这个过程涉及到代谢途径的调控、炎症反应的启动以及免疫功能的变化^[31]。Samuelson等^[30]提出“肠-淋巴假说”，根据该理论，肠道微生物可穿过肠壁进入肠道黏膜下的系膜淋巴结，进而激活包括巨噬细胞在内的大量免疫细胞。细菌沿着趋化因子途径淋巴管进入乳糜管，最后流入血液，在此过程中先汇入肺部，而后传播至全身，激活树突细胞、巨噬细胞，从而引起T细胞的应答和分化。肠道营养供应通过调节免疫反应以及改变呼吸系统菌群来发挥其重要作用。研究表明^[32-34]，来源于肠道的有害物质（如细菌毒素、脂多糖、代谢废物等）可经淋巴系统途径首先进入肺部，随后播散至全身循环。这一过程不仅可能加速肠道局部肿瘤的生长，还可能增加乳腺癌、肺癌等远处转移的发生风险。

肠道菌群可以通过调节树突状细胞（DC）的成熟和功能，进而影响CD8⁺T细胞和CD4⁺T细胞的活化和增殖。Park等^[35]关于肠粪芽孢杆菌的研究揭示了PD-L2的调控机制，肠粪芽孢杆菌可以下调DC中PD-L2及CD8⁺T细胞中RGMB表达、活性及其相互作用，唤醒DC细胞、增加肿瘤区域CD4⁺T细胞和CD8⁺T细胞数量、提高T细胞中IFN γ 、IL-2、TNF的表达水平，最终增强抗PD-L1/PD-1抗体治疗效果。Negi等^[7]发现，肠道菌群失衡可减少效应T细胞和记忆T细胞的数量，增加肺内调节T细胞的数量。调节T细胞会抑制抗原识别、抗原呈递、免疫效应等过程，从而影响免疫治疗的效果^[36]。

肠道菌群可通过调节肿瘤微环境中免疫因子或免疫细胞，从而影响抗肿瘤免疫治疗的效果。例如，肠道菌群及其代谢产物可以改变肿瘤微环

境中促炎和抗炎细胞因子比例，进而影响免疫细胞浸润，Routy等^[8]在包括NSCLC在内的上皮来源性肿瘤中发现嗜黏蛋白阿克曼菌（*Akkermansia muciniphila*，简称Akk菌）可以促使DC细胞产生IL-12并吸引CCR9+CXCR3+CD4⁺T细胞向肿瘤部位迁移，提高CD4/Foxp3的比例，从而提高免疫效果。Akk菌可以促进肿瘤免疫微环境中Th1细胞的募集和再循环，从而起到较好的免疫效果^[9]。

肠道菌群代谢膳食纤维等产生短链脂肪酸（SCFAs），如丁酸盐、丙酸盐和乙酸盐。这些代谢产物能够促进免疫细胞分化，增强免疫反应。例如，丁酸盐通过解耦CD8⁺T细胞糖酵解后的三羧酸循环，持续利用谷氨酰胺和脂肪酸分解代谢促进氧化磷酸化，增强CD8⁺T细胞的记忆潜能^[37]。其他代谢产物，如吲哚、吲哚3-甲基等，也可以通过多种途径调节免疫细胞的功能及免疫微环境。朱小强等^[38]对165例接受抗PD-1/PD-L1治疗的患者的粪便微生物组和代谢组进行了多组学分析，发现细菌衍生的代谢物苯乙酰谷氨酰胺（PAGln）与免疫治疗反应呈负相关，并在体内验证了其对抗PD-1治疗有减弱作用。某些特定的肠道菌群与免疫治疗反应呈正相关，如Akk菌和双歧杆菌（*Bifidobacterium*）等有益菌群能显著增强免疫治疗的效果。

宋鹏^[39]认为中国晚期NSCLC患者肠道微生物组 β 多样性与抗PD-1免疫治疗效果之间存在相关性，其研究发现，PFS \geq 6个月的患者肠道微生物 β 多样性要明显高于PFS $<$ 6个月的患者，表明肠道微生物组丰富度与PD-1免疫治疗反应之间存在明显相关，相比于PFS $<$ 6个月的患者，PFS \geq 6个月的患者中副杆菌科和甲烷杆菌科的相关细菌更丰富。PFS $<$ 6个月的患者主要含有韦荣氏球菌属（*Veillonella*）、月形单孢菌目（*Selenomonadales*）以及厌氧菌纲（*Negativeutes*），这表明肠道微生态与NSCLC的发生、发展之间存在一定的联系，并且有可能成为NSCLC治疗的新方向。对于接受PD-1抗体疗法的NSCLC患者，肠道细菌中Akk菌的相对丰度可能成为预后的可靠生物标志物，而ICI治疗前使用抗生素患者的肠道菌群多样性相对较低，并且上述细菌在肠道中的丰度有所下降^[40]。

为了更好地预测免疫治疗效果，研究者们正在尝试将肠道菌群、ctDNA、PD-L1等标志物纳入到一个包含多个参数的模型中，该模型除了考

虑肠道菌群组成和代谢产物外,还加入了肿瘤基因组学、合并症、年龄、种系遗传学等因素,通过对这些因素进行综合分析,可更加全面地判断患者对免疫治疗的敏感程度,从而实现精准治疗^[5, 6]。

4 临床干预的新途径:重塑肠道生态

Yang等^[41]对酸奶、膳食纤维与肺癌危险因素的研究中发现,在鳞状细胞癌患者和有促炎症状态的参与者(如酗酒者)中,膳食纤维和酸奶的摄入量呈显著负相关,说明膳食纤维和酸奶可能通过抗炎机制来对抗肺癌的发生发展,益生元(膳食纤维)与益生菌(酸奶)结合可能会比单独使用其中的一种成分效果更好,该研究结果说明了益生元、益生菌的摄入可以起到防癌作用。

抗生素的使用会破坏肠道微生物群,进而影响机体的免疫反应,导致癌症患者体内微生物生态系统呈低密度、低多样化特征。这进一步揭示了癌症患者肠道微生物群在疾病发生发展中的潜在机制,同时该生态系统特征还可能对免疫治疗的疗效产生决定性影响^[9]。Bertrand等^[42]开展了一项研究,他们将已建立的MCA-205肉瘤小鼠和RET黑色素瘤小鼠作为实验对象,比较PD-1单抗单独使用与PD-1单抗联合CTLA-4单抗的治疗效果。小鼠均在特定无病原体(SPF)条件下饲养,一部分小鼠接受广谱联合抗生素(ATB,包含氨苄西林、粘菌素和链霉素)治疗14天,另一部分小鼠不接受该治疗。结果显示,接受ATB治疗的小鼠的PD-1单抗单独使用或PD-1单抗与CTLA-4单抗联合使用的抗肿瘤疗效显著降低,同时也降低了小鼠的生存率。

粪便微生物群移植(FMT)是通过将健康供体的粪便悬液移植到受者肠道,从而修复或改善受者肠道微生态平衡。这种治疗方法近年来在免疫治疗中备受关注,因其能够改善肠道菌群构成,可能增强免疫治疗效果。

加拿大劳森健康所的研究团队开展了一项多中心I期试验^[8],将健康供体FMT与PD-1抑制剂纳武利尤单抗或帕博利珠单抗联合使用,在20例未接受过治疗的黑色素瘤晚期患者中进行,65%的患者对联合治疗有临床反应,并且在有反应的患者中,供体和患者的微生物组随着时间推移而

更加相似,另外,有反应的患者在FMT之后免疫原性菌群增加,有害细菌减少。在小鼠实验中,研究人员发现健康供体FMT能够显著提升抗PD-1的治疗效果。不仅如此,二次进行FMT还能恢复PD-1对肿瘤的抑制作用,有效防止耐药。目前,相关团队已在安大略省、魁北克省的中心开展更大规模的II期临床试验,以进一步验证FMT联合免疫治疗的安全性与有效性。这表明,FMT有望作为免疫治疗的辅助手段,为其进一步发展带来新的思路和可能性。

5 总结与展望

NSCLC免疫治疗是当前肺癌治疗领域的一大热点,免疫治疗利用患者自身免疫系统杀死肿瘤细胞,而肠道菌群在NSCLC免疫治疗中起着重要的作用,也是未来研究的重点之一。肠道菌群作为免疫治疗研究的新方向,与患者的免疫治疗效果有关。肠道菌群多样性以及特定菌群丰度与免疫治疗的效果有关,临床研究表明^[43, 44],通过对患者肠道微生物组进行分析可以预测免疫治疗的反应性,为个性化治疗提供依据。已有研究发现^[8, 45, 46],肠道菌群的数量、丰富度指数和NSCLC免疫治疗效果之间呈正相关。通过对小鼠开展肠道菌群移植研究发现^[8],肠道菌群移植会对免疫治疗效果产生影响。基于此,未来关于肠道菌群移植的研究或许有望成为治疗NSCLC的新方法。因此,通过深入探讨肠道菌群与免疫治疗的关系,有望找到免疫治疗预后新的指标及生物标志物,从而为驱动基因阴性的晚期NSCLC患者免疫治疗提供新的思路和方法。目前还存在着很多的研究空白点,比如肠道菌群和免疫治疗效果之间具体作用机制研究、不同的肠道菌群干预方式的有效性和安全性等,还需深入探讨肠道微生物与NSCLC免疫治疗反应的关系,从而找到可以利用肠道菌群进行个性化治疗的方案。

未来的研究应该增加多中心、大样本的随机对照试验,并且要更深入地探讨肠道菌群和免疫治疗之间的因果关系,利用人工智能构建肠道菌群-免疫治疗效果预测模型,同时研究新的肠道菌群调节方法,比如个性化益生菌、FMT等,以提高免疫治疗的效果及安全性。肠道菌群作为晚期NSCLC免疫治疗标志物,具有无创性、动态监测、

免疫调节等优点。通过对肠道菌群组成和功能进行检测分析,能够更准确地预测免疫治疗效果,及时调整治疗方案,达到更好的治疗效果,给晚期 NSCLC 患者提供新的个性化治疗思路。

参 考 文 献

- Han BF, Zheng RS, Zeng HM, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022 [J]. *J Natl Cancer Cent*, 2024, 4 (1): 47-53.
- Chen WQ, Zheng RS, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66 (2): 115-132.
- 王丽萍. 非小细胞肺癌的靶向和免疫治疗进展 [J]. *郑州大学学报 (医学版)*, 2020, 55 (2): 176-182.
- Hwang DM, Albaqer T, Santiago RC, et al. Prevalence and heterogeneity of PD-L1 expression by 22C3 assay in routine population-based and reflexive clinical testing in lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16 (9): 1490-1500.
- Pirouzbakht M, Hamzeh S, Soleimani SH. Beyond single biomarkers: multi-omics strategies to predict immunotherapy outcomes in blood cancers [J]. *Clin Exp Med*, 2025, 25 (1): 355.
- Qin Y, Huo M, Liu X, et al. Biomarkers and computational models for predicting efficacy to tumor ICI immunotherapy [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1368749.
- Negi S, Pahari S, Bashir H, et al. Gut microbiota regulates mIncle mediated activation of lung dendritic cells to protect against *Mycobacterium tuberculosis* [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1142.
- Routy B, Lenehan JG, Miller WH, Jr, et al. Fecal microbiota transplantation plus anti-PD-1 immunotherapy in advanced melanoma: a phase I trial [J]. *Nat Med*, 2023, 29 (8): 2121-2132.
- 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.
- 苏春霞, 周彩存. 晚期非小细胞肺癌免疫治疗现状及未来方向 [J]. *中国癌症杂志*, 2022, 32 (6): 478-486.
- He Y, Wen Q, Yao FF, et al. Gut-lung axis: the microbial contributions and clinical implications [J]. *Crit Rev Microbiol*, 2017, 43 (1): 81-95.
- 安瑞. 肺癌患者肠道微生物群落结构特征的初步研究 [D]. 南京: 南京医科大学, 2021.
- Grenda A, Iwan E, Kuźnar-Kamińska B, et al. Gut microbial predictors of first-line immunotherapy efficacy in advanced NSCLC patients [J]. *Sci Rep*, 2025, 15 (1): 6139.
- Garassino MC, Gadgeel S, Speranza G, et al. Pembrolizumab Plus Pemetrexed and Platinum in Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Outcomes From the Phase 3 KEYNOTE-189 Study [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41 (11): 1992-1998.
- Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375 (19): 1823-1833.
- 曾贵林, 王卫东. 基于宏基因组学测序的肠道菌群与非小细胞肺癌放疗相关性研究 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2020, 27 (S1): 74-75.
- Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373 (2): 123-135.
- Velcheti V, Schalper KA, Carvajal DE, et al. Programmed death ligand-1 expression in non-small cell lung cancer [J]. *Lab Invest*, 2014, 94 (1): 107-116.
- McLaughlin J, Han G, Schalper KA, et al. Quantitative assessment of the heterogeneity of PD-L1 expression in non-small-cell lung cancer [J]. *JAMA Oncol*, 2016, 2 (1): 46-54.
- Pan Y, Zhang JT, Gao X, et al. Dynamic circulating tumor DNA during chemoradiotherapy predicts clinical outcomes for locally advanced non-small cell lung cancer patients [J]. *Cancer Cell*, 2023, 41 (10): 1763-1773.e4.
- Yue DS, Liu WR, Chen C, et al. Circulating tumor DNA predicts neoadjuvant immunotherapy efficacy and recurrence-free survival in surgical non-small cell lung cancer patients [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2022, 11 (2): 263-276.
- 中国临床肿瘤学会非小细胞肺癌专业委员会. 驱动基因阴性晚期非小细胞肺癌一线免疫治疗耐药评估及治疗策略中国专家共识 (2024版) [J]. *中华医学杂志*, 2024, 104 (6): 411-426.
- Lee JH, Long GV, Menzies AM, et al. Association Between Circulating Tumor DNA and Pseudoprogression in Patients With Metastatic Melanoma Treated With Anti-Programmed Cell Death 1 Antibodies [J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4 (5): 717-721.
- Guibert N, Mazieres J, Delaunay M, et al. Monitoring of KRAS-mutated ctDNA to discriminate pseudo-progression from true progression during anti-PD-1 treatment of lung adenocarcinoma [J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (23): 38056-38060.
- Taïeb J, Sullo FG, Lecanu A, et al. Early ctDNA and Survival in Metastatic Colorectal Cancer Treated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Secondary Analysis of the SAMCO-PRODIGE 54 Randomized Clinical Trial [J]. *JAMA Oncol*, 2025, 11 (8): 874-882.
- Powles T, Assaf ZJ, Davarpanah N, et al. ctDNA guiding adjuvant immunotherapy in urothelial carcinoma [J]. *Nature*, 2021, 595 (7867): 432-437.
- Bratman SV, Yang SYC, Iafolla MAJ, et al. Personalized circulating tumor DNA analysis as a predictive biomarker in solid tumor patients treated with pembrolizumab [J]. *Nat Cancer*, 2020, 1 (9): 873-881.
- Budden KF, Gellatly SL, Wood DLA, et al. Emerging pathogenic links between microbiota and the gut-lung axis [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2017, 15 (1): 55-63.
- Southam DS, Dolovich M, O'Byrne PM, et al. Distribution of intranasal instillations in mice: effects of volume, time, body position, and anesthesia [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2002, 282 (4): L833-L839.
- Samuelson DR, Welsh DA, Shellito JE. Regulation of lung immunity and host defense by the intestinal microbiota [J]. *Front Microbiol*, 2015, 6: 1085.
- Liu F, Li JJ, Guan YB, et al. Dysbiosis of the gut microbiome is associated with tumor biomarkers in lung cancer [J]. *Int J Biol Sci*,

2019, 15 (11): 2381-2392.

32 Singh PK, Rathi D, Shweliya MA, et al.The interplay of the microbiome and breast cancer: beyond the gut: a narrative review [J]. Ann Med Surg (Lond), 2025, 87 (12): 8496-8507.

33 Naik A, Godbole MS.Elucidating the Intricate Roles of Gut and Breast Microbiomes in Breast Cancer Metastasis to the Bone [J]. Cancer Rep (Hoboken), 2024, 7 (8): e70005.

34 Ma Y, Yang X, Chatterjee V, et al.The Gut-Lung Axis in Systemic Inflammation. Role of Mesenteric Lymph as a Conduit [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2021, 64 (1): 19-28.

35 Park JS, Gazzaniga FS, Wu M, et al.Targeting PD-L2-RGMB overcomes microbiome-related immunotherapy resistance [J]. Nature, 2023, 617 (7960): 377-385.

36 苏峥, 任海朋, 依荷芭丽·迟.调节性T细胞与肿瘤免疫治疗的研究进展 [J]. 癌症进展, 2023, 21 (8): 824-829.

37 Bachem A, Makhlof C, Binger KJ, et al.Microbiota-derived short-chain fatty acids promote the memory potential of antigen-activated CD8⁺ T cells [J]. Immunity, 2019, 51 (2): 285-297.e5.

38 Zhu XQ, Hu MN, Huang XW, et al.Interplay between gut microbial communities and metabolites modulates pan-cancer immunotherapy responses [J]. Cell Metab, 2025, 37 (4): 806-823.e6.

39 宋鹏.中国非小细胞肺癌患者免疫检查点抑制剂疗效预测模型建立及肠道菌群结构与代谢组特征分析与比较 [D].北京: 北京协和医学院, 2020.

40 张宴魁, 侯占胜, 江波.伴随药物对免疫检查点抑制剂治疗晚期非小细胞肺癌疗效的影响研究进展 [J].现代肿瘤医学, 2023, 31 (12): 2364-2368.

41 Yang JJ, Yu DX, Xiang YB, et al.Association of dietary fiber and yogurt consumption with lung cancer risk [J]. JAMA Oncology, 2020, 6 (2): e194107.

42 Routy B, Le CE, Derosa L, et al.Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors [J]. Science, 2018, 359 (6371): 91-97.

43 Jin Y, Jie Z, Fan X.Gut microbes and immunotherapy for non-small cell lung cancer: a systematic review [J]. Front Oncol, 2025, 15: 1518474.

44 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, 2017, 28 (6): 1368-1379.

45 Gopalakrishnan AN 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.

46 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.

(收稿:2025-08-13)

读者·作者·编者

关于论文中表格的制作要求

文中表应按统计学的制表原则设计,力求结构简洁。在表格设计方面应注意以下内容。

1. 表的横、纵标目间应有逻辑上的主谓语关系,主语一般置于表的左侧,谓语一般置于表的右侧。采用三线表。
2. 表应有序号和简明的表题,表序号和表题写在表的上方。表序一律使用阿拉伯数字依序编排。只有一张表时应标注“表1”。表序号与表题之间留一个汉字的空隙。表题应说明表的内容,必要时需说明资料的时间、地点。
3. 表中不设备注栏,若有需说明的事项(例如P值),可在表内有关内容的右上角标出注释符号,在表格底线下方以相同的注释符号引出简练的文字注释。
4. 表中各栏应标明标目词,参数栏的标目词一般为量或测试项目及其单位符号。若表中所有参数的单位相同,可标注在表题之后(加括号)。各栏参数的单位不同,则应将单位符号加括号标注在各栏目词后。
5. 表中不用“同上”、“同左”、“//”等类似的词或符号,一律植入具体的数字(包括“0”)或文字。若使用符号表示“未测”或“未发现”,应在表格底线的下方以简练的文字注释。
6. 表中的量、单位、符号、缩略语等必须与正文中一致。为保持表的自明性,对表中使用的缩略语应予注释。
7. 表中注释用的角码符号(上标)一律采用单个右上角码的形式。表注栏要有“注:”字样,上述符号仍为角码形式。
8. 表内小数点后位数要统一。
9. 表应随正文,通常应紧跟在“(表×)”或“见表×”文字的自然段落的下方。需要转页的表,应在续表的左上角注明“续表”。