中国科学: 生命科学 2025 年 第 55 卷 第 8 期: 1690 ~ 1703
SCIENTIA SINICA Vitae lifecn.scichina.com
《中国科学》杂志社 SCIENCE CHINA PRESS

评 述

肠道菌群在胰腺癌治疗中的应用与效果

应倩楠, 曲锦, 孙小然, 李晓东*

大连医科大学康养学院, 大连 116044
* 联系人, E-mail: xd_li201212@dmu.edu.cn

收稿日期: 2025-04-05; 接受日期: 2025-05-06; 网络版发表日期: 2025-07-23

摘要 人体肠道细菌数量庞大, 一般情况下与人体和外环境之间保持相对稳定的平衡状态. 在大量研究中, 肠道菌群对于癌症治疗的干预表现出积极的抗癌作用. 近年来, 胰腺癌由于其高死亡率日益受到关注, 针对这一疾病的治疗方案效果并不理想, 患者预后差. 因此如何借助某种方式靶向调节肠道菌群以辅助胰腺癌治疗的研究值得加以关注. 本文概述了肠道菌群和胰腺癌肿瘤内环境的相关性, 描述了肠道菌群与癌症治疗方案间联动关系及其对疗效的影响, 并对于未来在临床环境下通过调节肠道菌群辅助癌症治疗以提高胰腺癌治疗效果、改善患者生存质量的创新方法进行了展望.

关键词 肠道菌群, 胰腺癌, 化疗, 免疫疗法, 粪菌移植

癌症是每年在全球范围内引起大量死亡的重要疾病. 其中, 数据显示胰腺癌的发生率在各类癌症中排在第14位, 其病死率达到第7位, 占癌症总死亡率的4.7%[1]. 据国外报道, 作为最常见的胰腺癌, 胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)是主要恶性肿瘤中预后最差的一种, 五年生存率仅有6%[2]. 在中国, 根据国家癌症中心(National Cancer Center, NCC)统计结果, 胰腺癌发病例数达到100400, 发病率为$4.36/10^5$, 在所统计的癌症类型中排名14; 死亡病例数为87900, 死亡率为$3.75/10^5$, 在所有统计的癌症种类中排第7位. 并且, 在2000~2016年间, 胰腺癌的发病率和死亡率均呈现上升趋势[3], 患者的总体5年生存率约为10%[4]. 在此背景之下, 关于胰腺癌的治疗日益受到人们关注.

目前临床上对可切除的胰腺癌提倡新辅助化疗先行的治疗模式, 评估后再行手术治疗, 所有根治术后患者若无禁忌证均应行辅助化疗; 对于临界性可切除的胰腺癌采取新辅助/转化治疗从而提高手术切除率; 而对于不可切除者则主要采取姑息治疗、对症治疗等方式[5]. 然而, 由于胰腺癌患者症状出现晚且特异性不明确, 早期诊断困难, 仅有少数胰腺癌在被诊断时处于能被切除的阶段[6]. 并且传统治疗方案的治疗效果并不理想, 因此大多数胰腺癌患者的生存质量在治疗后仍然不尽如人意. 肿瘤微环境被认为对癌症的发生发展, 尤其是癌症转移至关重要[7], 近年越来越多研究发现, 胰腺癌肿瘤微环境与肠道菌群之间的关联, 并由此引发了许多肠道菌群应用于胰腺癌治疗的研究. 在PDAC小鼠模型试验中, 肠道菌群向胰腺迁移并影响胰腺癌发生发展的作用得到验证, 并且这种作用效果能通过抗生素的应用而消除[8]. 抗生素的治疗还能通

引用格式: 应倩楠, 曲锦, 孙小然, 等. 肠道菌群在胰腺癌治疗中的应用与效果. 中国科学: 生命科学, 2025, 55: 1690–1703
Ying Q N, Qu J, Sun X R, et al. Application and efficacy of intestinal microbiota in pancreatic cancer treatment (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2025, 55: 1690–1703, doi: 10.1360/SSV-2024-0041

© 2025《中国科学》杂志社

过增加肿瘤微环境中效应T细胞的浸润而显著抑制肿瘤生长, 减轻转移负荷[9]. 肠道细菌也可以增强程序性细胞死亡蛋白-1(programmed death-1, PD-1)阻断疗法的抗肿瘤效应[10], 并且与部分胃肠道癌症类型的抗PD-1/PD-1反应正相关[11]. 此外益生菌对癌细胞生长的抑制作用已然在部分研究中得到证明[12]. 另有文献表明, 粪菌移植可导致胰腺癌(pancreatic cancer, PC)肿瘤缩小[13].

以上研究结果均提示, 肠道菌群与胰腺癌治疗机制间具有紧密的潜在关联, 为延长胰腺癌患者的预期寿命、改善其生存质量, 深入查明肠菌与癌症发生发展的相互作用机制, 积极探索利用肠菌干预胰腺癌治疗的有效措施很有必要. 本文将对胰腺癌背景下肠道菌群与肿瘤的关联性进行概述, 而后分别探讨调节肠道菌群与胰腺癌的各类治疗方案(包括化学治疗、免疫治疗、益生元治疗、抗生素应用以及粪菌移植)联合应用的作用效果. 归纳总结肠道菌群应用于胰腺癌治疗的临床效益, 并对未来进一步掌握肠道菌群与胰腺癌之间更确切的相互作用机制, 并借此精确操纵肠道菌群从而实现理想的胰腺癌治疗目的做出展望.

1　胰腺内菌群与肠道菌群

1.1　胰腺癌背景下胰腺内菌群的特点

在传统观念中, 从临床和解剖学角度上胰腺属于一个无菌环境[14], 胰腺组织与胃肠道中的细菌并无直接接触, 加上胰腺分泌的胰液呈强碱性, 并含有大量的蛋白酶, 因此大多数的肠菌都不能在此环境中生存. 然而, 近年来的大量研究发现, 事实上细菌不仅存在于胰腺肿瘤组织中, 还存在于正常的胰腺组织内. 例如Geller等人[15]对不同胰腺样本进行检测, 结果显示有86/113(76%)PDAC样本检测到细菌16S核糖体DNA(ribosome RNA, rDNA), 而在正常胰腺对照中也有3/20(15%)的样本检测到了细菌DNA. 更多研究表明, 与小鼠和人类的正常胰腺相比, 癌性胰腺组织中具有更丰富的菌群(表1)[8,15~21]. 运用16S rRNA荧光探针和实时荧光定量法(quantitative real-time PCR, qPCR)法进行测定发现, PDAC患者胰腺内细菌与正常组织相较增加1000倍[22]. 胰腺癌患者的胰液中富含多种细菌, 其中, 调查PDAC患者胰液和胆汁中的细菌时, 研究者发现, 肠球菌和肠杆菌是样本中存在的主要生物[23]. 癌细胞周围的微环境关乎肿瘤生长、转移以及对治疗的耐药性[24]. 对胰腺癌肿瘤微环境的深刻了解有利于揭示不同细菌或细胞类型对肿瘤进展的干扰机制.

1.2　胰腺癌背景下肠道菌群的变化

与正常组织相较, 癌性胰腺组织中细菌呈增长性变化, 数量增多, 种类丰富. 而在对比PDAC患者与健康对照组的肠道菌群变化时发现, PDAC患者的肠道菌群表现出下降的多样性以及独特的微生物特征(表2)[8,25~31]. 其中, 潜在病原体(如肠杆菌科、链球菌科)和产脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)菌(如肠杆菌属、哈雷菌属、普雷沃氏菌属)有所增加, 而某些益生菌(如双歧杆菌)和产丁酸酯菌(如粪球菌属、Ⅳ型梭菌

表 1　16SrRNA基因测序法测定胰腺肿瘤组织内菌群

Table 1　Microbiota in pancreatic tumor tissues detected by 16S rRNA gene sequencing

样本量(例)	胰腺肿瘤组织内感染菌种	研究
50	变形菌门(Proteobacteria)、厚壁菌门(Firmicutes)、拟杆菌门(Bacteroidetes)、梭菌门(Fusobacteria)、放线菌门(Actinobacteria)	del Castillo等人[16]
65	γ变形杆菌(Gammaproteobacteria)(肠杆菌科(Enterobacteriaceae)、假单胞菌科(Pseudomonadaceae))	Geller等人[15]
40	幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*)	Nilsson等人[17]
12	变形菌门(Proteobacteria)、拟杆菌(Bacteroidetes)、厚壁菌门(Firmicutes), 放线菌门(Actinobacteria)、假单胞菌属(Pseudomonas)、伊丽莎白金亚属(Elizabethkingia)	Pushalkar等人[8]
302	梭杆菌属(*Fusobacterium*)	Mitsuhashi等人[18]
35	具核梭杆菌(*Fusobacterium nucleatum*)、颗粒状芽孢杆菌(*Granulicatella adiacens*)	Gaiser等人[19]
20	丙型变形菌门(Gammaproteobacteria)、拟杆菌门(Bacteroidia)、梭状芽孢杆菌(Clostridia)、Bacilli、甲型变形菌纲(Alphaproteobacteria)	Tan等人[20]
27	瘤胃球菌科(Ruminococcaceae)、葡萄球菌科(Staphylococcaceae)、芽孢杆菌科(Bacillaceae)、肠杆菌科Enterobacteriaceae)、假单胞菌科(Pseudomonadaceae)	Nalluri等人[21]

表 2 16SrRNA基因测序法检测胰腺癌背景下肠道菌群变化情况

Table 2 Changes of intestinal microbiota in the context of pancreatic cancer detected using 16S rRNA gene sequencing

胰腺癌患者样本量(例)/健康对照组样本量(例)	胰腺癌患者肠道内菌群相较健康对照组的差异性细菌	胰腺癌组样本细菌数量相对变化	研究
74/134	双歧杆菌(*Bifidobacterium*)、梭杆菌(*Fusobacteria*)、罗氏菌(*Rothia*)	增加	Kohi等人[26]
	普雷沃氏菌属(*Prevotella*)	增加	
38/15	双歧杆菌属(*Bifidobacterium*)、大肠杆菌属(*Bifidobacterium*)、志贺氏菌属(*Shigella*)、消化链球菌属放线菌属(*Peptostreptococcus*)、琥珀酸弧菌属(*Succinivibrio* Bryant and Small)	减少	陈恬[27]
8/8	科水平: 拟杆菌科(Bacteroidaceae)、肠杆菌科(Enterobacteriaceae)、毛螺菌科(Lachnospiraceae)、链球菌科(Streptococcaceae)、瘤胃球菌科(Ruminococcaceae)、韦荣球菌科(Veillonellaceae)	增加	Wang等人[28]
32/31	变形菌门(Bacteroidetes)、广古菌门(Euryarchaeota)	增加	Pushalkar等人[8]
30/13	拟杆菌门(Bacteroidetes)	增加	Half等人[29]
85/57	门水平: 拟杆菌门(Bacteroidetes); 属水平: 普雷沃氏菌属(*Prevotella*)、韦氏菌(*Prevotella*)、克雷伯氏菌(*Klebsiella*)、硒单胞菌(*Selenomonas*)、霍氏菌属(*Hallella*)、肠杆菌(*Hallella*)、克罗诺杆菌(*Cronobacter*)	增加	Ren等人[25]
	门水平: 厚壁菌门(Firmicutes)、变形菌门(Proteobacteria) 属水平: 芽殖菌属(*Gemmiger*)双歧杆菌(*Bifidobacterium*)、粪球菌(*Coprococcus*)、Ⅳ型梭菌(*Clostridium* IV)、布劳特氏菌属(*Blautia*)、黄酮菌属(*Flavonifractor*)、毛螺菌(*Anaerostipes*)、丁酸球菌(*Butyricicoccus*)、多利亚(*Dorea*)	减少	
36/0	克雷伯氏菌属(*Klebsiella*)、拟杆菌属(*Bacteroidetes*)、拟副杆菌属(*Parabacteroides*)	增加	Rogers等人[30]
	罗斯氏菌属(*Roseburia*)、布劳特氏菌属(*Blautia*)、粪杆菌属(*Faecalibacterium*)	减少	
32/32	门水平: 拟杆菌门(Bacteroidetes)、梭杆菌门(Phylum Fusobacteria) 属水平: 韦荣氏菌属(*Veillonella*)、埃希氏菌属(*Escherichia*)、梭菌属(*Clostridium*)	增加	Zhou等人[31]
	厚壁菌门(Firmicutes) 巨单胞菌属(*Megamonas*)、粪杆菌属(*Faecalibacterium*)、真杆菌属(*Eubacterium*)、粪球菌属(*Coprococcus*)、瘤胃球菌(*Ruminococcussp 5_1_39BFAA*)	减少	

属、Blatuia菌属和厌氧菌属)减少[25]. del Castillo等人[16]比较PDAC患者和未死于癌症的对照组之间肠道菌群和瘤内菌群的差别, 结果比对显示出有意义的差异性. Kohi等人[26]调查收集了74例PDAC患者, 98例胰腺囊肿患者和134例正常对照组的十二指肠液, 分析各组样本细菌及真菌特征发现, 胰腺囊肿和正常对照组的十二指肠液微生物谱不具有统计学意义的差异, 而PDAC患者的十二指肠液样本中细菌和真菌多样性均显著下降, 表现出双歧杆菌和子囊菌的富集.

1.3 胰腺内菌群与肠道菌群的关联性

目前, 肿瘤内细菌的来源主要被归结为三个方面[32]: (ⅰ) 来源于黏膜部位的肿瘤内细菌通过黏膜屏障侵袭至肿瘤内; (ⅱ) 起源于正常邻近组织(normal tissue adjacent to the tumor, NAT); (ⅲ) 细菌经血行扩散到达肿瘤内. 就胰腺导管腺癌而言, 已有研究表示, 瘤内细菌可来源于肠道细菌通过胰管转移, 同时腺癌的微环境也对细菌易位的易感性具有一定的推动作用. 例如, del Castillo等人[16]研究发现, 胰腺内部位(头部、尾部、导管部)和十二指肠组织的不同部位检测得到的细菌谱并无有意义的差异, 因此推测胰腺内的细菌可能来自周围肠道的菌群迁移. 而后研究者通过口服强饲法对小鼠施用荧光标记的粪肠球菌, 发现细菌向胰腺迁移. 同样, 运用绿色荧光蛋白(green fluorescent protein, GFR)标记的大肠杆菌也观察到类似上述发现的结果[8], 为此前推测做出佐证. 此外, 研究对比接受胰管器械治疗的患者和未接受仪器治疗的患者, 前者肿瘤中的细菌明显多于后者[15], 也印证了细菌从十二指肠通过开放的胰管向胰腺逆行迁移的假设. 但关于细菌如何从黏膜器官侵入胰腺肿瘤的确切机制仍

需要更多研究加以说明，该类研究将有望提高细菌移植的治疗方法(如粪便细菌移植)的疗效，为胰腺癌的治疗提供优化方案.

2 肠道菌群致癌作用的研究进展

各种细菌对消化道癌症发生发展的影响在多种癌症类型中不断被探索研究，目前部分细菌已被学者广泛认定为致癌细菌. 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染与胃癌发生之间的关联已经获得充分验证, 被世界卫生组织(World Health Organization, WHO)归类为第一类致癌物[33]. 主要来自口腔的具核梭杆菌(*Fusobacterium nucleatum*, *F. nucleatum*)除了与多种牙周病相关, 还被研究证明与结直肠癌具有广泛联系[34], 并发现具核梭杆菌会干扰结直肠癌的化疗响应[35]. 溶食性链球菌亚种*gallolyticus*(*Streptococcus gallolyticus* subsp. *gallolyticus*, SGG)在人类肠道中以较低丰度存在, 但有研究表明, SGG与结直肠癌有密切关联, 能促进癌症的发生进展[36]. 除此之外，结直肠癌的发生发展还与肠道细菌中的产肠毒素脆弱拟杆菌、大肠杆菌、粪肠球菌有关[37].

针对胰腺癌而言，牙龈卟啉单胞菌、梭杆菌、细长奈瑟菌和链球菌等来自口腔微生物群的细菌类别被认为是参与PDAC发生发展的重要因素[9], 其中牙龈卟啉单胞菌作为牙周病最常见的口腔细菌, 其血清IgG水平被发现与患胰腺癌的风险呈正相关[38]. 在肠道菌群和胰腺癌的相关性探究中，幽门螺杆菌在Risch等人[39]的研究中被证明与胰腺癌风险增加相关，且幽门螺杆菌血清阳性对胰腺癌的影响在非O型血型个体中更加明显. 虽然也有报告发现幽门螺杆菌感染与西欧人群的PC风险之间不相关[40]. 但总体而言，目前幽门螺杆菌增加PC风险的作用被学者广泛接受[14]. 此外, 检测胰腺癌患者的肠道菌群发现，厚壁菌门和拟杆菌门在其粪便菌群中占主导地位[8]，某些病原体(肠杆菌科、韦荣氏球菌属、链球菌属)和产LPS细菌(如肠杆菌、普雷沃氏菌)也有所增加[25]. 对胰腺癌患者与健康对照组的肠道菌群进行对比发现，胰腺癌患者的肠道菌群中含有更高比例的变形杆菌、放线菌、梭杆菌和疣状菌[23], 互养菌门和广古菌门丰度增加[8]. 上述肠道细菌均被认为与胰腺癌的发生发展具有紧密关联，被视为PC诊断的生物标志物，能够为胰腺癌的早期诊断提供线索, 也为其治疗方案开拓改良方向.

3 肠道菌群与胰腺癌的化学治疗

对于晚期PDAC的标准治疗方案是奥沙利铂(FOLFIRINOX)和吉西他滨联合白蛋白结合型紫杉醇, 其中FOLFIRINOX治疗后生存期延长相对更明显但毒副作用(如腹泻、恶心)发生率高[41]. 总体来说, 目前化疗对胰腺癌患者生存的帮助仍未达到理想效果. 近年来研究发现，肠道细菌可能通过药物代谢、生物转化和免疫调节的方式改善传统化疗药物的疗效并减轻副作用. 例如，Daillère等人[42]对环磷酰胺作用展开研究发现，海氏肠球菌和肠道巴氏杆菌可以分别通过增加肿瘤内$CD8^+$/Treg(regulatory T cells)比率，干扰素-γ (interferon-γ，IFN-γ)、γδT细胞数量而改善治疗效果; 植物乳杆菌[43]被证明可以通过减少癌症干细胞样细胞而提升5-氟尿嘧啶应用于结直肠癌的治疗作用；大肠杆菌Nissle1917在Lehouritis等人[44]的调查中被证实能够通过药物修饰的机制优化磷酸氟达拉滨(CB1954)的疗效. 针对胰腺癌而言, 益生菌联合化疗可以诱导胰腺癌细胞凋亡，并恢复受到吉西他滨影响的血小板数量[45]. 另外，采用联合治疗的小鼠表现较低的天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)和丙氨酸转氨酶(alanine transaminase, ALT)水平[46], 表明益生菌能够提升标准化疗的效应. 总之, 消除特定致病菌以及合理应用益生菌有助于提升标准化疗效果，且能提高患者对化疗的耐受性.

然而肠道细菌也可能诱导耐药问题. 例如, 某些产生胞苷脱氨酶的细菌能够通过这种酶将吉西他滨转化为无活性代谢物而妨碍其治疗意义. 在Thomas[47]的研究中表明，对荷瘤小鼠注射表达胞苷脱氨酶(cytidine deaminase, CDD)的大肠杆菌后，吉西他滨的疗效明显受损. 此外，早在2013年Iida等人[48]的研究中就发现, 如果没有肠道菌群激活的固有免疫反应，奥沙利铂作为一种胰腺癌化疗常用铂制剂的有效量将有所下降, 因而其治疗效果被抑制. 以上实验结果提示, 细菌可能成为干扰胰腺癌化疗作用的不良因素, 为改善疗效, 仍需开展更多研究明确不同细菌与胰腺癌不同化疗药物之间的相互作用关系. 除了对化疗治疗效果的影响, Shen等人[49]的研究还发现，肠道菌群具有促进化疗诱导的机械性痛觉过敏发展的特殊功能. 在无菌处理或

使用抗生素预处理的小鼠中, 疼痛有所减轻, 而恢复无菌小鼠的菌群后这种保护又被取消. 这一发现提示我们肠道菌群对于癌症的化疗可能有多方面的影响, 未来的研究应当提高对这一领域的关注度, 不仅要关注胰腺癌患者治疗后生存寿命的增长, 也要关注其围治疗期的生存质量.

4 肠道菌群与胰腺癌的免疫治疗

4.1 肠道菌群与肿瘤免疫治疗的研究进展

近年来, 在肿瘤学、免疫学等相关学科的蓬勃发展下, 针对肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)的研究逐渐深入, 免疫治疗日益获得专家青睐, 成为癌症治疗领域的热门. 肠道菌群在先天性和适应性免疫应答中起到关键作用, 在多项研究中表现出对免疫疗法具有一定影响(图1), 并且可作为预测免疫原性肿瘤微环境和用于免疫靶向治疗的生物标志物.

免疫检查点阻断(immune checkpoint blockade, ICB)免疫疗法通过靶向内在免疫下调因子如细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)和程序性死亡分子(programmed death-1, PD-1)从而引起持久的临床反应, 是发展新型可靠癌症治疗方案的重要来源[50]. 早在2015年就有国外研究表明, 肠道菌群可以增强靶向PD-1和CTLA-4阻断疗法的抗肿瘤效应[51]. 同年, Sivan等人[10]研究结果报道, 口服双歧杆菌能够改善PD-L1特异性抗体治疗的肿瘤控制效果, 其单独服用的改善程度与PD-L1特异性抗体治疗结果相同, 且两者联合治疗可几乎消除肿瘤的进展. 2021年, 张世龙等人[52]利用MC38结肠腺癌小鼠模型研究发现, PD-1抑制剂的抗瘤作用与肠道菌群的多样性密切相关, 其中乳杆菌在治疗中反应良好, 组内表现为显著增加. 在关于肝胆管癌患者肠道菌群与PD-1抑制剂治疗的研究中也表示, 特定细菌的富集与免疫治疗后存活期的延长关系密切[53]. 2020年, Mager等人[54]的研究中还发现, 假长双歧杆菌的代谢物肌苷可以激活抗癌T细胞, 从而提高免疫检查点阻断治疗的效应.

此外, 运用肿瘤特异性CD8CTL的免疫检查点抑制(immune checkpoint inhibitor, ICI)疗法[55]和过继性细胞疗法也受到肠道菌群的影响[56]. 2018年, Uribe-Herranz等人[57]研究发现, 用万古霉素消耗肠菌后, 实验小鼠的肿瘤生长速率有所下降, 而新霉素和甲硝唑治疗组小鼠未表现出相似效果, 证明特定的肠道细菌在抗宫颈癌的过继细胞疗法中具有显著影响. 并且, 肠道菌群影响抗肿瘤T细胞从而增强过继疗法治疗肿瘤的效应也分别在结直肠肿瘤[58]及非转移性MCA205肉瘤[59]小鼠模型中均得到了证实.

2018年, Pushalkar等人[8]研究发现, PDA背景下的肠道和胰腺细菌组具有明显的分阶段特性, 并且能够通过诱导肿瘤内免疫抑制从而驱动疾病进展. 而靶向作用于该菌株则可以有效对抗PDA, 增强抗肿瘤免疫功能并提高对免疫治疗的敏感性. 基于胰腺癌环境下呈现更高丰度的厚壁菌门、拟杆菌门、变形菌、梭杆菌等肠道菌群[8]的研究结果, 针对胰腺癌的免疫治疗也出现了部分靶向方案, 然而其治疗效果未能达到令人满意的标准, 运用肠菌辅助免疫治疗达到理想疗效的愿望仍然面临考验.

4.2 工程菌在肿瘤免疫治疗中的应用

随着免疫疗法在肿瘤治疗领域的研究应用逐渐深入, 其中免疫制剂递送效率低和潜在的脱靶毒性等问题带来的局限性暴露出来[60]. 为此, 研究者尝试改造细菌用作新的肿瘤特异性递送系统. 经过基因工程化改造, 细菌可以编码并局部递送多种有效载荷, 通过与其他细胞之间更为精确的相互作用提高细菌辅助癌症免疫治疗的有效性和安全性[61].

细菌Ⅲ型分泌系统(type 3 secretion system, T3SS)是基于革兰阴性菌的分泌系统, 能够将效应蛋白从外部细菌直接注射入宿主细胞胞质内[61]. 2015年, Ittig等人[62]报告了其递送方案, 利用小肠结肠炎耶尔森氏菌Y.enterocolitica-Ysc-T3S感染人宫颈腺癌细胞(HeLa细胞), 结果显示效应物$YopE_{1\text{-}138\text{-}Myc}$被有效分泌至胞内, 验证了这一细菌递送系统的高效性、精确性和可控性. Chabloz等人[63]对鼠伤寒沙门氏菌ASB2519型进行改造, 感染HeLa细胞和人结直肠癌细胞(human colorectal carcinoma cells, HCT116细胞)后观察到作为功效探测指标的设计锚蛋白重复蛋白(designed ankyrin repeat proteins, DARPins)和单体都被有效递送至细胞内. 而在另一研究中为鼠伤寒沙门氏菌菌株设置了自毁程序, 在其侵袭靶点后自主触发裂解从而提高作用的自限性, 减少对健康组织造成影响[64]. Gurbatri等人[65]的研究运用益生菌表达并递送PD-L1和CTLA-4拮抗剂

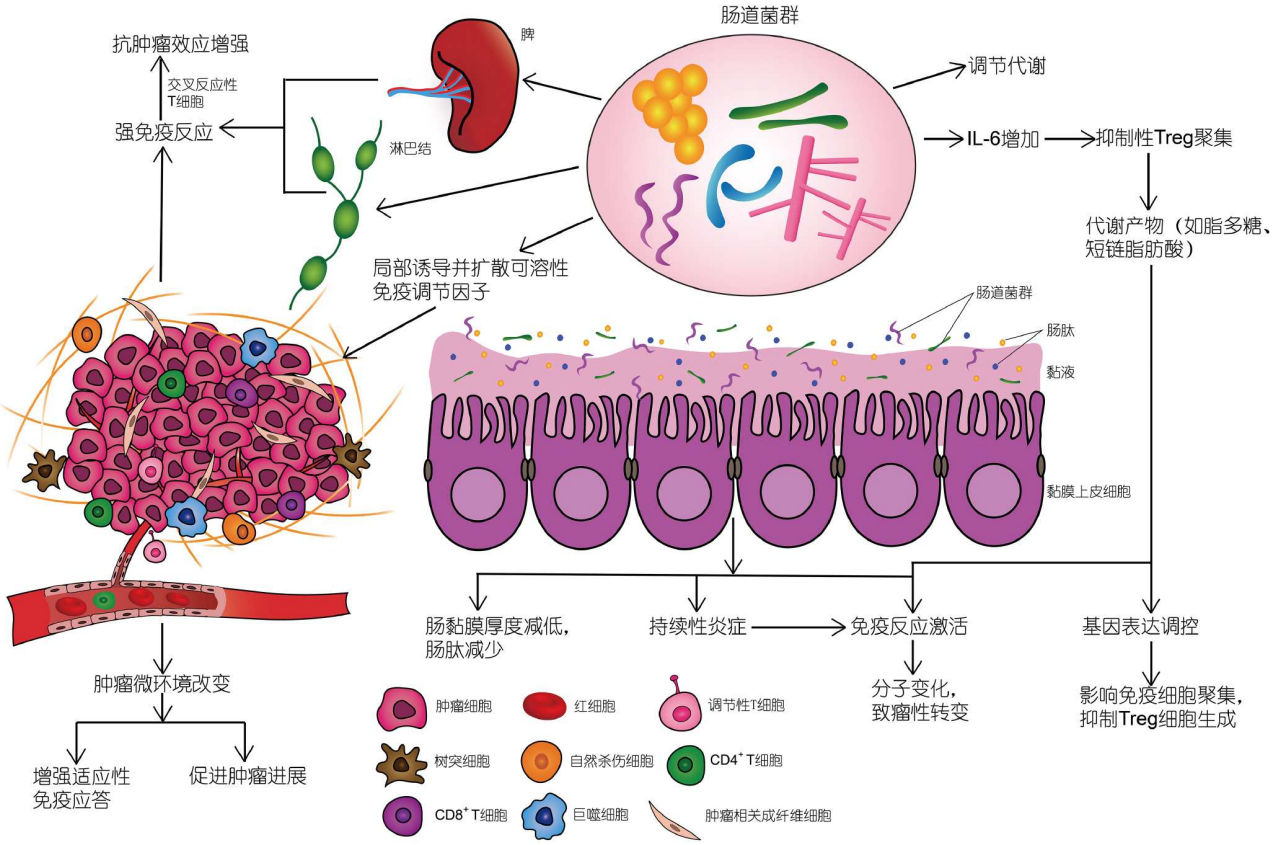

图 1　肠道菌群与肿瘤免疫的关联. 肠道菌群能够通过如下多条路径干扰宿主对肿瘤的免疫效力. 在胰腺癌背景下肠道菌群失调会引起肠道黏膜屏障的破坏, 肠黏膜厚度减低, 肠肽减少, 诱发持续性炎症的发生, 从而激活免疫反应引起一系列分子变化和致瘤性转变. 受肠菌影响白细胞介素-6分泌增加, 抑制调节性T细胞富集. 肠菌的部分代谢产物(如脂多糖、短链脂肪酸)也能够引起上述炎症及免疫反应, 还能够直接影响基因表达调控, 抑制Treg的生成、干扰免疫细胞的聚集. 当肠菌通过局部诱导并扩散可溶性免疫调节因子作用于病灶处, 肿瘤微环境随之改变, 诱导增强适应性免疫应答, 或者导致肿瘤进一步进展. 此外, 肠菌也能够通过影响脾、淋巴结等免疫器官刺激强烈的免疫反应, 在交叉性T细胞作用下增强抗肿瘤作用

Figure 1　Association of intestinal microbiota and tumor immunity. The intestinal microbiota is able to interfere with the host immune potency against tumors through multiple pathways as follows. In the context of pancreatic cancer, intestinal microbiota imbalance can lead to the destruction of the intestinal mucosal barrier, reduced intestinal mucosa thickness, decreased intestinal peptide, and then induce the occurrence of persistent inflammation, thereby activating the immune response and causing a series of molecular changes and tumorigenic changes. Affected by intestinal microbiota, IL-6 secretion increases which inhibits the enrichment of Treg. Some metabolites of intestinal bacteria (such as lipopolysaccharides and short-chain fatty acids) can also cause the above inflammation and immune response, and can also directly affect gene expression regulation, inhibit the generation of Treg and interfere with the accumulation of immune cells. When intestinal microbiota act on the lesion through local induction and diffusion of soluble immunomodulatory factors, the tumor microenvironment changes to enhance the adaptive immune response, or lead to further tumor progression. In addition, intestinal microbiota can also stimulate a strong immune response by affecting immune organs such as the spleen and lymph nodes and enhance the anti-tumor effect under the action of cross-reaction T cells

实现癌症免疫治疗的作用, 并且优化了释放机制从而降低全身毒性风险.

上述细菌均在人工修饰下获得额外的生物行为, 被称为工程细菌, 能够为肿瘤治疗提供新的治疗策略. 早在1990年卡介苗就获得了美国食品和药物监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于膀胱原位癌的治疗, 并成为高危非肌层浸润性膀胱癌的首选治疗方案[66]. 减毒基因重组的李斯特菌[67]在临床上被用于治疗宫颈癌和头颈癌. 减毒鼠伤寒沙门氏菌菌株VNP20009已经完成作为抗肿瘤药物的Ⅰ期临床试验[68]. 对于前列腺癌、转移性胰腺癌、肝癌、恶性胸膜间皮瘤、星形细胞瘤等多种肿瘤都已出现了相应通过临床试验的工程菌株[69].

4.3　肠菌辅助免疫治疗的问题与挑战

到目前为止, 肠道菌群具有塑造癌性病变的全身

免疫和肿瘤特异性免疫力的功能已在多方研究中得到验证[8], 通过操纵肠菌辅助癌症免疫治疗饱受期待, 然而关于其发生的确切机制尚不清楚[70], 尤其在胰腺癌变的研究领域中仍充满挑战. 肠道细菌、免疫细胞和胰腺之间的复杂关系, 肠菌如何与免疫反应相互作用等问题仍未解决[9]. 并且, 由于胰腺癌肿瘤微环境中效应性T细胞浸润少, 传统的免疫治疗药物对于胰腺癌的疗效并不明显[70]. 因此, 在未来的研究中应当严密评估肠菌调控对增强各免疫治疗方案效果的影响, 同时注意将不良反应控制在最低水平. 作为活体, 肠道细菌应用中可能带来的生物防护和安全问题需要更多关注并为之积极思考对策[71]. 此外, 在临床应用过程中如何选择适宜的给药途径和剂量, 从而避免体内复杂的生理环境对肠菌带来干扰, 最终实现理想的治疗效果. 以上均是未来需要解决的关键问题.

5 益生元、益生菌与胰腺癌治疗

益生元是被肠道菌群降解的营养物质[72], 能够影响肠道内微环境, 还可能对远处器官产生影响. 膳食纤维中的抗性淀粉(resistant starch, RS)被普遍认为对健康有益, 因为它能够将肠道菌群塑造为益生菌群, 从而增加短链脂肪酸(short chain fatty acid, SCFA)的产生, 并影响免疫系统[73]. 为了确认受RS影响的分子机制及细胞通路, 研究者对高水平RS饮食的胰腺癌异种移植小鼠和对照组小鼠进行基因表达分析[74], 并用Ingenuity通路分析软件(ingenuity pathway analysis, IPA)分析因高RS饮食而失调的25个基因. 结果表明, RS可以抵消胰腺癌中发生的外周昼夜节律失调影响, 从而干扰癌症病程发展. Trivieri等人[73]同样利用异种移植小鼠模型探究了高水平益生元抗性淀粉饮食(resistant starch diet, RSD)对肿瘤组织miRNA表达谱的影响, 经数据对比得到RSD与19个miRNA基因表达失调相关, 而在此之中, 根据癌症基因组图谱(TGCA)胰腺癌数据集显示, 有四种(miR-375, miR-148a-3p, miR-125a-5p和miR-200a-3p)与疾病生存率的增加有关.

益生菌被定义为“当以充分数量施用时可以对宿主产生健康益处的活性微生物”[75], 其作用与菌株密切相关. 它可能通过抑制癌细胞增殖及其活性, 抑制胰腺上皮内瘤变(pancreatic intraepithelial neoplasia, PanIN)进展、上皮细胞-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)和癌细胞转移而带来效益[12]. 来自益生菌的分子对于胰腺癌的控制具有重要意义, 比如铁色素, 能够通过激活P53抑制癌细胞发展并导致细胞周期失调从而抑制难治性胰腺癌细胞的生长[76]. 铁色素主要来源于益生菌中的干酪乳杆菌ATC334, 其抗癌作用不仅在胰腺癌得到印证, 还在胃癌和结肠癌中也有所表现[77]. 丁酸盐能够抑制胰腺癌的发生、发展和侵袭, 而其重要来源之一普拉梭菌被发现在PDAC患者体内有所下降[78]. 因此有理由推断, 调节肠菌构成、提高益生菌比例, 可能对胰腺癌的治疗具有宝贵意义. 此外, 益生菌治疗在其他肿瘤类型中也有所应用, 如丁酸梭菌能够改善非小细胞肺癌的ICB治疗效果[79], 双歧杆菌能够改善对黑色素瘤的抗肿瘤免疫治疗效果[10]. 然而, 在Spencer等人[80]运用小鼠模型对比黑色素瘤患者接受益生菌(长双歧杆菌和鼠李糖乳杆菌)治疗后发现, 接受益生菌的小鼠肿瘤明显大于对照组, 并表现出对抗PD-L1治疗的反应受损. 用于预防肠道炎症的益生菌混合物VSL#3(包含植物乳杆菌、德尔布吕氏乳杆菌保加利亚亚种、副干酪乳杆菌、嗜酸乳杆菌、短双歧杆菌、长双歧杆菌、婴儿双歧杆菌和唾液链球菌亚种)[81]介入治疗也被发现并不能预防结直肠肿瘤, 反而增强肿瘤发生和侵袭的能力. 由此可见, 益生菌对肿瘤的作用有抑制亦有促进. 因此, 查明对于不同类型肿瘤发挥特定抑制作用的肠菌并加以保护、消除致癌细菌, 实现对肠道菌群的精细调控, 从而改善肿瘤治疗效果仍需要进行更细致深入的研究.

6 抗生素应用于胰腺癌治疗

癌性胰腺组织相较于正常胰腺表现出更丰富的肠道细菌, 研究证据显示了微生态失衡在肿瘤发生中起到重要作用[8], 因此, 如何运用抗生素治疗延缓肿瘤进展、预防发病成为重要的研究方向. 以大环内酯类药物为例, Mohindroo等人[82]回顾性分析了148例转移性PDAC患者的临床数据, 结果显示, 应用大环内酯类药物患者的中位总生存期(overall survival, OS)为541天, 而未服用者中位OS为341天(P=0.0191); 此外, 用药者的中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)是178天, 而未服用大环内酯类药物者中位PFS为124天(P=0.0188). 证实大环内酯类抗生素的应用对于PDAC患者的存活有积极影响. Pushalkar等人[8]的研究发现,

无菌小鼠可以预防PDA进展，如果从携带PDA的小鼠选择性转移细菌将加速肿瘤发生发展，而口服抗生素能够延缓致癌进程. 由此说明，用抗生素消融细菌可以通过重塑肿瘤微环境、诱导T细胞活化、改善免疫监视以及增加肿瘤对免疫治疗的敏感性来控制胰腺癌进展, 改善疾病预后. 此外, 研究者围绕围化疗期抗生素使用与转移性PDAC患者采用一线吉西他滨或氟尿嘧啶化疗后生存率之间的关联展开研究[83]，其统计数据显示, 在接受吉西他滨治疗的患者中, 接受抗生素治疗可将总生存期提高11%，癌症特异性生存率增长16%. 在氟尿嘧啶治疗组中抗生素治疗后生存获益无明显意义. 由此推测抗生素能够调节细菌介导的吉西他滨耐药性, 从而改善PDAC预后.

然而, Iida等人[48]的研究发现, 使用抗生素破坏肠道菌群后会引起肿瘤浸润性髓源性细胞对治疗反应能力下降，导致治疗后细胞因子产生减少和肿瘤坏死削弱，化疗后活性氧产生和细胞毒性亦有所不足，总体而言削弱了CpG-寡核苷酸免疫疗法和铂类化疗对肿瘤的治疗效果. 因此, 恰当把握抗生素调节肠菌组成结构的作用仍需进一步研究探索，其对于胰腺癌治疗的积极效应值得期待.

7 人类粪菌移植治疗胰腺癌

人类粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)(图2)是指将健康人粪便中的功能菌群经内镜或口服等方式移植至患者胃肠道，帮助其重构有利的肠道微生态[84]. 这种方式能够显著改变应用对象的肠道菌群来实现治疗目的，是近年来调节肠道菌群平衡和临床干预及治疗包括癌症在内的一系列疾病的研究热点. 此前, Tanoue等人[85]曾从健康志愿者的粪便微生物群中分离得到11种细菌菌株，并发现这些菌株可以诱导表达IFN-γ的$CD8^+$ T细胞在肠道中聚集，由于$CD8^+$ T细胞抗肿瘤免疫作用的增强而证实其在抑制肿瘤发展方面的有效性，并揭露了这些菌株对各类癌症中化疗和免疫疗法耐受问题的治疗潜力. 对PDAC患者而言，运用FMT疗法能够针对性调节肠道菌群、减少炎性介质和细胞毒性物质的生成并改善肠道菌群失调问题，从而延缓胰腺癌的进展[86]. Riquelme等人[87]的研究分别从晚期PDAC患者、切除5年以上患者和健康对照组(healthy controls, HC)获取样本移植于小鼠，结果发现，接受切除5年以上患者组FMT后肿瘤明显缩小，而接受HC FMT的小鼠肿瘤大于晚期PDAC患者组. 另外, 三组小鼠肿瘤浸润情况各不相同, 表明FMT能够积极地改变肿瘤的免疫学特征[13]，对疾病治疗具有宝贵价值.

当前，关于粪菌的提取、移植的菌群数目、移植程序、菌群库的构建、移植菌存活率的保障等相关问题，已经可以从国际上给出的相对完善的标准化体系中找到答案. 同时，我国的智能粪菌分离系统也日趋完备，分离效率显著提升[88]. 然而传统FMT仍面临如何提高其安全性和有效性的关键问题[89]，有大量临床试验表明, FMT术后可能发生多种不良反应, 如腹部不适、腹泻、低热，严重者可出现肠道病原体的传播、肠穿孔乃至死亡[90]. 这些问题被认为可能是由于适用患者筛选、肠菌产品生产、给药程序等环节执行不当引起[91]. 虽然有研究报告认为，试验中的严重不良事件和几乎所有死亡大多都归因于和FMT无关的合并症或疾病[92]，但通过更多的动物实验来证明FMT的有效性和安全性及其在临床治疗中的效益依然很有必要. 在未来的应用中可通过对患者分层, 筛选出能提高抗癌药物疗效的特定肠道菌群[14]和适宜应用FMT治疗的患者群体，从而选择更有效的治疗方案并减少治疗引起的并发症. 为了进一步提升FMT的安全质检问题，避免可能的交叉感染或其他疾病，对于捐赠者的筛查和最佳供体的选择、产品的生产以及治疗过程的实施应当加以严格规范. 此外, 关于将粪菌移植应用于胰腺癌治疗的研究相对欠缺，精确掌握粪菌移植的核心机制和实施要点并针对不同病患制定个性化FMT方案[93]将成为未来粪菌移植有效应用于胰腺癌治疗的重要推动因素.

8 讨论

本文简述了肠道菌群与胰腺癌的关联，重点探讨了肠道菌群与胰腺癌各种治疗方案的相互作用关系和影响，旨在提出通过调节肠菌辅助胰腺癌治疗的创新方案. 在未来，肠道菌群与胰腺癌领域的研究仍然存在许多待解决的问题与挑战. 例如，虽然肠道菌群对癌症治疗的作用也正在越来越多的研究中得以印证，但截至目前其干扰机体抗肿瘤功能的详细机制还有待明确. 由于组织培养细菌法难以反映菌株在原体内环

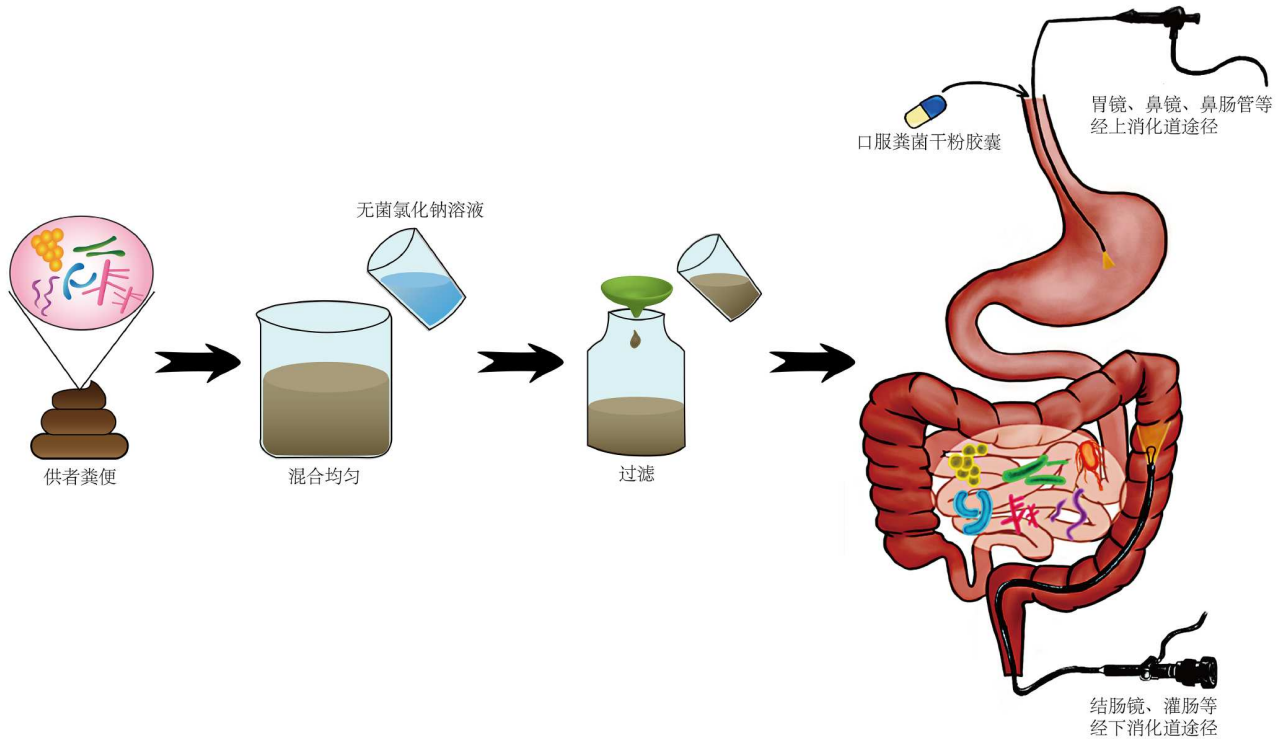

图 2 粪菌移植. 获取包含供者肠道细菌的新鲜粪便与无菌氯化钠溶液混合均匀, 过滤清除大颗粒物提取出有效含菌成分. 对于制备得到的含菌成分主要通过以下3种方式移植入受体胃肠道环境中: (ⅰ) 制作成粪菌干粉胶囊口服; (ⅱ) 借助胃镜、鼻导管、胃肠管等器械将粪菌通过上消化道移植至受体; (ⅲ) 借助肠镜或灌肠的手段将粪菌从下消化道途径移植入受体环境

Figure 2 Fecal microbiota transplantation. First, obtain fresh feces containing intestinal bacteria from the donor. Second, mix it thoroughly with sterile sodium chloride solution. Subsequently, filter to remove large particles in order to extract effective bacteria-containing components. There are three main ways to transplant the prepared bacteria-containing components into the recipient gastrointestinal environment: (i) making fecal powder capsules for oral administration; (ii) using instruments such as gastroscopy, nasal cannula, gastrointestinal tract to transplant the fecal bacteria through the upper gastrointestinal tract to the recipient; (iii) using colonoscopy or enema to transplant fecal bacteria from the lower gastrointestinal route into the recipient environment

境中的活性和多样性[94], 目前大多数研究中均采用16S[16~18,20]二代测序的方式检验胰腺癌内的肠菌, 然而这一检测方法仅能根据标记基因推断细菌的功能和能力. 关于调控肠道菌群的主要因素和相关治疗策略在一些炎症性肠病的研究中得到分析总结[95,96], 然而在癌症治疗领域的探讨还有所不足, 并且不当改变肠菌构成可能会导致机体对治疗产生抵抗性或出现其他疾病[47,80]. 当下, 人体微生态领域研究热点正聚焦于菌群调控宿主的具体机制, 肠道菌群可能通过产生与宿主具有相仿功能的蛋白而发挥调控作用[97]. 然而, 将肠菌应用于胰腺癌治疗领域的研究多在探究其对化疗、免疫治疗的影响, 或是将功能菌用作治疗媒介增强其他治疗方案的疗效, 而对于特定菌株和合作功能菌群, 或是来自肠菌的功能小分子(包括但不限于益生元)的独立抗癌作用了解甚少, 在未来的研究中应增加对于肠道菌群调控癌症宿主肿瘤环境的具体机制的探究. 此外, 关于肠道细菌介导癌症免疫治疗的研究主要在动物模型中开展[8,45,47,49,52], 并不能完全反映相同因素对人体的影响. 要将这类结果顺利应用到临床环境中仍需要大量以人为主体的实验研究来确定更多肠菌关联的生物标志物. 综上所述, 在未来的研究中, 研究者需进一步查明肠菌与胰腺癌治疗方法之间相互作用的特定通路以及调控肠道菌群的精确方式, 通过不同的检测方法如枪式DNA或全基因组测序(whole genome sequencing, WGS)获得更详细的菌落信息[94], 提高肠菌分析的深入性和精确度, 从而确认胰腺癌与特定菌株的关联性, 并观察胰腺癌进展过程中肠道菌群的变化情况. 对于特定肠菌与胰腺癌治疗的多重联系及复杂的相互作用应当进行综合探讨, 从而开发具有针对性的治疗方案, 改善胰腺癌患者生存情况. 将肠

道菌群作为重要影响因素之一纳入个性化癌症治疗方案中，积极尝试以人为本的临床试验来验证其作用效力，将为胰腺癌这一高危疾病的治疗开辟可靠的新方向.

参考文献

1 Chhikara B S, Parang K. Global Cancer Statistics 2022: the trends projection analysis. Chem Biol Lett, 2023, 10: 451

2 Siegel R L, Miller K D, Fuchs H E, et al. Cancer statistics, 2022. CA Cancer J Clin, 2022, 72: 7–33

3 Zheng R, Zhang S, Zeng H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016. J Natl Cancer Center, 2022, 2: 1–9

4 Li T J, Ye L Y, Jin K Z, et al. New progress in pancreatic cancer research and diagnosis and treatment in 2023 (in Chinese). China Oncol, 2024, 34: 1–12 [李天骄, 叶龙云, 金凯舟, 等. 2023 年度胰腺癌研究及诊疗新进展. 中国癌症杂志, 2024, 34: 1–12]

5 General Office of National Health Commission. Standard for diagnosis and treatment of pancreatic cancer (2022 edition). J Clin Hepatol, 2022, 38: 1006–1015

6 Wood L D, Canto M I, Jaffee E M, et al. Pancreatic cancer: pathogenesis, screening, diagnosis, and treatment. Gastroenterology, 2022, 163: 386–402.e1

7 Zhang Y, Wang X F. Microenvironmental regulation of tumor initiation and development (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2022, 52: 1377–1390 [张赟, 王小凡. 肿瘤微环境调控癌症发生发展的研究概述. 中国科学: 生命科学, 2022, 52: 1377–1390]

8 Pushalkar S, Hundeyin M, Daley D, et al. The pancreatic cancer microbiome promotes oncogenesis by induction of innate and adaptive immune suppression. Cancer Discov, 2018, 8: 403–416

9 Wei M Y, Shi S, Liang C, et al. The microbiota and microbiome in pancreatic cancer: more influential than expected. Mol Cancer, 2019, 18: 97

10 Sivan A, Corrales L, Hubert N, et al. Commensal *Bifidobacterium* promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. Science, 2015, 350: 1084–1089

11 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. Cancer Immunol Res, 2020, 8: 1251–1261

12 Chen S M, Hsu L J, Lee H L, et al. *Lactobacillus* attenuate the progression of pancreatic cancer promoted by porphyromonas gingivalis in *K-ras*^{G12D} transgenic mice. Cancers, 2020, 12: 3522

13 Sobocki B K, Kaźmierczak-Siedlecka K, Folwarski M, et al. Pancreatic cancer and gut microbiome-related aspects: a comprehensive review and dietary recommendations. Nutrients, 2021, 13: 4425

14 Chen Z, Zhang S, Dong S, et al. Association of the microbiota and pancreatic cancer: opportunities and limitations. Front Immunol, 2022, 13: 844401

15 Geller L T, Barzily-Rokni M, Danino T, et al. Potential role of intratumor bacteria in mediating tumor resistance to the chemotherapeutic drug gemcitabine. Science, 2017, 357: 1156–1160

16 del Castillo E, Meier R, Chung M, et al. The microbiomes of pancreatic and duodenum tissue overlap and are highly subject specific but differ between pancreatic cancer and noncancer subjects. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2019, 28: 370–383

17 Nilsson H O, Stenram U, Ihse I, et al. Helicobacter species ribosomal DNA in the pancreas, stomach and duodenum of pancreatic cancer patients. World J Gastroenterol, 2006, 12: 3038

18 Mitsuhashi K, Nosho K, Sukawa Y, et al. Association of *Fusobacterium* species in pancreatic cancer tissues with molecular features and prognosis. Oncotarget, 2015, 6: 7209–7220

19 Gaiser R A, Halimi A, Alkharaan H, et al. Enrichment of oral microbiota in early cystic precursors to invasive pancreatic cancer. Gut, 2019, 68: 2186–2194

20 Tan Q, Ma X, Yang B, et al. Periodontitis pathogen *Porphyromonas gingivalis* promotes pancreatic tumorigenesis via neutrophil elastase from tumor-associated neutrophils. Gut Microbes, 2022, 14: 2073785

21 Nalluri H, Jensen E, Staley C. Role of biliary stent and neoadjuvant chemotherapy in the pancreatic tumor microbiome. BMC Microbiol, 2021, 21: 1–8

22 Dickson I. Microbiome promotes pancreatic cancer. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2018, 15: 328

23 Maekawa T, Fukaya R, Takamatsu S, et al. Possible involvement of *Enterococcus* infection in the pathogenesis of chronic pancreatitis and cancer.

Biochem Biophys Res Commun, 2018, 506: 962–969
24 Sherman M H, Beatty G L. Tumor microenvironment in pancreatic cancer pathogenesis and therapeutic resistance. Annu Rev Pathol Mech Dis, 2023, 18: 123–148
25 Ren Z, Jiang J, Xie H, et al. Gut microbial profile analysis by MiSeq sequencing of pancreatic carcinoma patients in China. Oncotarget, 2017, 8: 95176–95191
26 Kohi S, Macgregor-Das A, Dbouk M, et al. Alterations in the duodenal fluid microbiome of patients with pancreatic cancer. Clin Gastroenterol Hepatol, 2022, 20: e196–e227
27 Chen T. Study on oral and intestinal microbiota of pancreatic cancer patients based on microbiome (in Chinese). Dissertation for Doctoral Degree. Shanghai: Naval Medical University of Chinese People's Liberation Army, 2020 [陈恬. 基于微生物组学的胰腺癌患者口腔及肠道菌群研究. 博士学位论文. 上海: 中国人民解放军海军军医大学, 2020]
28 Wang X Y, Sun Z X, Makale E C, et al. Gut microbial profile in patients with pancreatic cancer. Jundishapur J Microbiol, 2022, 15
29 Half E, Keren N, Reshef L, et al. Fecal microbiome signatures of pancreatic cancer patients. Sci Rep, 2019, 9: 16801
30 Rogers M B, Aveson V, Firek B, et al. Disturbances of the perioperative microbiome across multiple body sites in patients undergoing pancreaticoduodenectomy. Pancreas, 2017, 46: 260–267
31 Zhou W, Zhang D, Li Z, et al. The fecal microbiota of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma and autoimmune pancreatitis characterized by metagenomic sequencing. J Transl Med, 2021, 19: 215
32 Xie Y, Xie F, Zhou X, et al. Microbiota in tumors: from understanding to application. Adv Sci, 2022, 9: 2200470
33 Alipour M. Molecular mechanism of *Helicobacter pylori*-induced gastric cancer. J Gastrointest Canc, 2021, 52: 23–30
34 Alon-Maimon T, Mandelboim O, Bachrach G. *Fusobacterium nucleatum* and cancer. Periodontol 2000, 2022, 89: 166–180
35 Shang F M, Liu H L. *Fusobacterium nucleatum* and colorectal cancer: a review. World J Gastrointest Oncol, 2018, 10: 71–81
36 Pasquereau-Kotula E, Martins M, Aymeric L, et al. Significance of *Streptococcus gallolyticus* subsp. *gallolyticus* association with colorectal cancer. Front Microbiol, 2018, 9: 341818
37 Gagnière J, Raisch J, Veziant J, et al. Gut microbiota imbalance and colorectal cancer. World J Gastroenterol, 2016, 22: 501
38 Ahn J, Segers S, Hayes R B. Periodontal disease, *Porphyromonas gingivalis* serum antibody levels and orodigestive cancer mortality. Carcinogenesis, 2012, 33: 1055–1058
39 Risch H A, Yu H, Lu L, et al. ABO blood group, *Helicobacter pylori* seropositivity, and risk of pancreatic cancer: a case-control study. J Natl Cancer Inst, 2010, 102: 502–505
40 Huang J, Zagai U, Hallmans G, et al. *Helicobacter pylori* infection, chronic corpus atrophic gastritis and pancreatic cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort: a nested case-control study. Intl J Cancer, 2017, 140: 1727–1735
41 Miyabayashi K, Ijichi H, Fujishiro M. The role of the microbiome in pancreatic cancer. Cancers, 2022, 14: 4479
42 Daillère R, Vétizou M, Waldschmitt N, et al. *Enterococcus hirae* and *Barnesiella intestinihominis* facilitate cyclophosphamide-induced therapeutic immunomodulatory effects. Immunity, 2016, 45: 931–943
43 An J J, Ha E M. Combination therapy of *Lactobacillus plantarum* supernatant and 5-fluouracil increases chemosensitivity in colorectal cancer cells. J Microbiol Biotechnol, 2016, 26: 1490–1503
44 Lehouritis P, Cummins J, Stanton M, et al. Local bacteria affect the efficacy of chemotherapeutic drugs. Sci Rep, 2015, 5: 14554
45 Panebianco C, Pisati F, Ulaszewska M, et al. Tuning gut microbiota through a probiotic blend in gemcitabine-treated pancreatic cancer xenografted mice. Clin Transl Med, 2021, 11: e580
46 Chen S M, Chieng W W, Huang S W, et al. The synergistic tumor growth-inhibitory effect of probiotic *Lactobacillus* on transgenic mouse model of pancreatic cancer treated with gemcitabine. Sci Rep, 2020, 10: 20319
47 Thomas H. Intra-tumour bacteria promote gemcitabine resistance in pancreatic adenocarcinoma. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2017, 14: 632
48 Iida N, Dzutsev A, Stewart C A, et al. Commensal bacteria control cancer response to therapy by modulating the tumor microenvironment. Science, 2013, 342: 967–970
49 Shen S, Lim G, You Z, et al. Gut microbiota is critical for the induction of chemotherapy-induced pain. Nat Neurosci, 2017, 20: 1213–1216
50 Khalil D N, Smith E L, Brentjens R J, et al. The future of cancer treatment: Immunomodulation, CARs and combination immunotherapy. Nat Rev Clin Oncol, 2016, 13: 273–290
51 Vétizou M, Pitt J M, Daillère R, et al. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. Science, 2015, 350: 1079–

1084
52 Zhang S L, Mao Y Q, Zhang Z Y, et al. Pectin supplement significantly enhanced the anti-PD-1 efficacy in tumor-bearing mice humanized with gut microbiota from patients with colorectal cancer. Theranostics, 2021, 11: 4155–4170
53 Mao J, Wang D, Long J, et al. Gut microbiome is associated with the clinical response to anti-PD-1 based immunotherapy in hepatobiliary cancers. J Immunother Cancer, 2021, 9: e003334
54 Mager L F, Burkhard R, Pett N, et al. Microbiome-derived inosine modulates response to checkpoint inhibitor immunotherapy. Science, 2020, 369: 1481–1489
55 Zitvogel L, Ma Y, Raoult D, et al. The microbiome in cancer immunotherapy: diagnostic tools and therapeutic strategies. Science, 2018, 359: 1366–1370
56 Wang Y, Ma R, Liu F, et al. Modulation of gut microbiota: a novel paradigm of enhancing the efficacy of programmed death-1 and programmed death ligand-1 blockade therapy. Front Immunol, 2018, 9: 374
57 Uribe-Herranz M, Bittinger K, Rafail S, et al. Gut microbiota modulates adoptive cell therapy via CD8α dendritic cells and IL-12. JCI Insight, 2018, 3: e94952
58 Kuczma M P, Ding Z C, Li T, et al. The impact of antibiotic usage on the efficacy of chemoimmunotherapy is contingent on the source of tumor-reactive T cells. Oncotarget, 2017, 8: 111931–111942
59 Viaud S, Saccheri F, Mignot G, et al. The intestinal microbiota modulates the anticancer immune effects of cyclophosphamide. Science, 2013, 342: 971–976
60 Jiang J, Huang Y, Zeng Z, et al. Harnessing engineered immune cells and bacteria as drug carriers for cancer immunotherapy. ACS Nano, 2023, 17: 843–884
61 Gurbatri C R, Arpaia N, Danino T. Engineering bacteria as interactive cancer therapies. Science, 2022, 378: 858–864
62 Ittig S J, Schmutz C, Kasper C A, et al. A bacterial type III secretion-based protein delivery tool for broad applications in cell biology. J Cell Biol, 2015, 211: 913–931
63 Chabloz A, Schaefer J V, Kozieradzki I, et al. Salmonella-based platform for efficient delivery of functional binding proteins to the cytosol. Commun Biol, 2020, 3: 342
64 Raman V, Van Dessel N, Hall C L, et al. Intracellular delivery of protein drugs with an autonomously lysing bacterial system reduces tumor growth and metastases. Nat Commun, 2021, 12: 6116
65 Gurbatri C R, Lia I, Vincent R, et al. Engineered probiotics for local tumor delivery of checkpoint blockade nanobodies. Sci Transl Med, 2020, 12: eaax0876
66 Lamm D L, Morales A. A BCG success story: from prevention of tuberculosis to optimal bladder cancer treatment. Vaccine, 2021, 39: 7308–7318
67 Basu P, Mehta A, Jain M, et al. A randomized phase 2 study of ADXS11-001 *Listeria* monocy'togenes-listeriolysin O immunotherapy with or without cisplatin in treatment of advanced cervical cancer. Int J Gynecol Cancer, 2018, 28: 764–772
68 Chen H, Zhu Y, Zhang C, et al. Engineered bacteria in tumor immunotherapy. Cancer Lett, 2024, 589: 216817
69 Hua Z Q, Hua Z C. Progress and application of bacterial therapy in the clinical treatment of tumors (in Chinese). J Nanjing Med Univ (Nat Sci Ed), 2023, 43: 589–594 [花私齐, 华子春. 细菌疗法在肿瘤临床治疗中的进展及应用. 南京医科大学学报(自然科学版), 2023, 43: 589–594]
70 Sethi V, Vitiello G A, Saxena D, et al. The role of the microbiome in immunologic development and its implication for pancreatic cancer immunotherapy. Gastroenterology, 2019, 156: 2097–2115.e2
71 Shi Z, Li H, Song W, et al. Emerging roles of the gut microbiota in cancer immunotherapy. Front Immunol, 2023, 14: 1139821
72 Bangolo A I, Trivedi C, Jani I, et al. Impact of gut microbiome in the development and treatment of pancreatic cancer: newer insights. World J Gastroenterol, 2023, 29: 3984–3998
73 Trivieri N, Panebianco C, Villani A, et al. High levels of prebiotic resistant starch in diet modulate a specific pattern of miRNAs expression profile associated to a better overall survival in pancreatic cancer. Biomolecules, 2020, 11: 26
74 Panebianco C, Villani A, Pazienza V. High levels of prebiotic resistant starch in diet modulate gene expression and metabolomic profile in pancreatic cancer xenograft mice. Nutrients, 2019, 11: 709
75 Hotel A C P, Cordoba A. Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. Prevention, 2001, 5: 1–10
76 Kita A, Fujiya M, Konishi H, et al. Probiotic-derived ferrichrome inhibits the growth of refractory pancreatic cancer cells. Int J Oncol, 2020, 57:

721–732

77 Ijiri M, Fujiya M, Konishi H, et al. Ferrichrome identified from *Lactobacillus casei ATCC334* induces apoptosis through its iron-binding site in gastric cancer cells. Tumour Biol, 2017, 39: 101042831771131

78 Panebianco C, Villani A, Pisati F, et al. Butyrate, a postbiotic of intestinal bacteria, affects pancreatic cancer and gemcitabine response in *in vitro* and *in vivo* models. Biomed Pharmacother, 2022, 151: 113163

79 Tomita Y, Ikeda T, Sakata S, et al. Association of probiotic *Clostridium butyricum* therapy with survival and response to immune checkpoint blockade in patients with lung cancer. Cancer Immunol Res, 2020, 8: 1236–1242

80 Spencer C N, McQuade J L, Gopalakrishnan V, et al. Dietary fiber and probiotics influence the gut microbiome and melanoma immunotherapy response. Science, 2021, 374: 1632–1640

81 Arthur J C, Gharaibeh R Z, Uronis J M, et al. VSL#3 probiotic modifies mucosal microbial composition but does not reduce colitis-associated colorectal cancer. Sci Rep, 2013, 3: 2868

82 Mohindroo C, Rogers J E, Hasanov M, et al. A retrospective analysis of antibiotics usage and effect on overall survival and progressive free survival in patients with metastatic pancreatic cancer. J Clin Oncol, 2019, 37: e15781

83 Fulop D J, Zylberberg H M, Wu Y L, et al. Association of antibiotic receipt with survival among patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma receiving chemotherapy. JAMA Netw Open, 2023, 6: e234254

84 Bakken J S, Borody T, Brandt L J, et al. Treating clostridium difficile infection with fecal microbiota transplantation. Clin Gastroenterol Hepatol, 2011, 9: 1044–1049

85 Tanoue T, Morita S, Plichta D R, et al. A defined commensal consortium elicits CD8 T cells and anti-cancer immunity. Nature, 2019, 565: 600–605

86 Bibbò S, Ianiro G, Gasbarrini A, et al. Fecal microbiota transplantation: past, present and future perspectives. Minerva Gastroenterol, 2017, 63: 420–420

87 Riquelme E, Zhang Y, Zhang L, et al. Tumor microbiome diversity and composition influence pancreatic cancer outcomes. Cell, 2019, 178: 795–806.e12

88 Yu B B, Han K Y, Wang L Z. Intestinal microecology and fecal bacteria transplantation (in Chinese). Chin J Anorectal Dis, 2017, 37: 62–64 [于贝贝, 韩克阳, 王立柱. 肠道微生态及粪菌移植. 中国肛肠病杂志, 2017, 37: 62–64]

89 Lu G C, Zhang F M. The levels and core delivery ways of gut microbial reconstruction (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2023, 53: 582–593 [陆高辰, 张发明. 肠道菌群重建的层次及其核心介入途径. 中国科学: 生命科学, 2023, 53: 582–593]

90 Park S Y, Seo G S. Fecal microbiota transplantation: is it safe? Clin Endosc, 2021, 54: 157–160

91 Dailey F E, Turse E P, Daglilar E, et al. The dirty aspects of fecal microbiota transplantation: a review of its adverse effects and complications. Curr Opin Pharmacol, 2019, 49: 29–33

92 Quraishi M N, Widlak M, Bhala N, et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of faecal microbiota transplantation for the treatment of recurrent and refractory *Clostridium difficile* infection. Aliment Pharmacol Ther, 2017, 46: 479–493

93 Wang J W, Kuo C H, Kuo F C, et al. Fecal microbiota transplantation: review and update. J Formos Med Assoc, 2019, 118: S23–S31

94 Morales E, Chen J, Greathouse K L. Compositional analysis of the human microbiome in cancer research. Methods Mol Biol, 2019, 1928: 299–335

95 Huang Y, Chen Y L, Liu H D, et al. IBD: essential links of pathogenesis and drugs for intervention (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2023, 53: 1467–1478 [黄蕴, 陈雅澜, 刘洪杜, 等. 炎症性肠病的发生发展关键环节及其干预药物. 中国科学: 生命科学, 2023, 53: 1467–1478]

96 Qiu P, Ishimoto T, Fu L, et al. The gut microbiota in inflammatory bowel disease. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12: 733992

97 Gao J, Zhou H W. Breakthrough in microbiome-metabolism disease research: bacterial host isoenzyme DPP4 may become a new therapeutic target for diabetes (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2023, 53: 1691–1693 [高杰, 周宏伟. 菌群-代谢疾病研究取得新突破: 菌源宿主同工酶DPP4或成为治疗糖尿病新靶点. 中国科学: 生命科学, 2023, 53: 1691–1693]

Application and efficacy of intestinal microbiota in pancreatic cancer treatment

YING QianNan, QU Jin, SUN XiaoRan & LI XiaoDong*

College of Health-Preservation and Wellness, Dalian Medical University, Dalian 116044, China
** Corresponding author, E-mail: xd_li201212@dmu.edu.cn*

The human gut microbiota is abundant and generally maintains a relatively stable balance with the human body and the external environment. The intervention of intestinal microbiota in cancer treatment has shown a positive anti-cancer effect in a large number of studies. In recent years, increasing attention has been paid to pancreatic cancer due to its high rate of mortality. The treatments for this disease are not satisfactory, and they fail to improve the poor prognosis of patients. Therefore, targeting and regulating intestinal microbiota in a certain way to assist in the treatment of pancreatic cancer deserves attention. This review summarizes the correlation between intestinal microbiota and the tumor internal environment in the case of pancreatic cancer. It describes in detail the linkage between intestinal microbiota and cancer therapies, including immunotherapy, chemotherapy, prebiotic therapy, antibiotic treatment and fecal microbiota transplantation. The review also examines the impact of microbiome on the curative efficacy and looks into the future of the possible improvements in not only the curative effect of pancreatic cancer but also patients' quality of life by applying innovative methods that emphasize treating cancer in the clinical environment with the assistance of gut microbiota adjustment.

intestinal microbiota, pancreatic cancer, chemotherapy, immunotherapy, fecal microbiota transplantation

doi: 10.1360/SSV-2024-0041