

# 瘤内微生物对细胞治疗的影响和作用机制

顾佩佩

湖南工业大学 生物医学纳米材料与器件湖南省重点实验室, 湖南株洲, 412007;

**摘要:** 近年来, 瘤内微生物群被认为是肿瘤微环境 (TME) 的关键组成部分, 并且在肿瘤的发生、进展及治疗应答中发挥重要作用。微生物不仅影响肿瘤细胞的生物学行为, 还可通过代谢调控、免疫信号传导及炎症调节深度重塑 TME。此外, 瘤内微生物对细胞治疗疗效具有显著影响, 特定微生物能够增强 T 细胞活化, 提高抗肿瘤免疫效应, 而某些致病菌则可能促进免疫逃逸, 削弱细胞治疗效果。本文综述了瘤内微生物的组成、功能及其在实体瘤发展中的作用, 并重点探讨微生物如何调节 TME, 从而影响细胞治疗的有效性。深入理解微生物-宿主互作对细胞治疗的影响, 有助于优化个性化癌症免疫治疗策略, 为精准医学提供新思路。

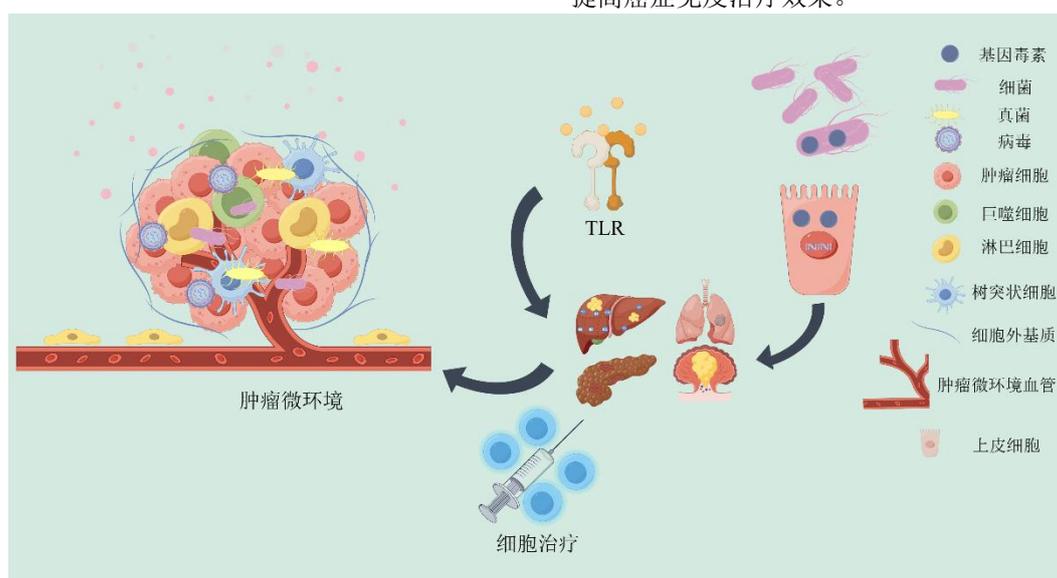
**关键词:** 瘤内微生物; 肿瘤微环境调控; 免疫逃逸; 细胞治疗

**DOI:** 10.69979/3029-2808.25.02.037

## 引言

随着高通量测序技术的发展, 人们了解到瘤内微生物组不仅存在于多种实体瘤中, 还在 TME 的动态变化中发挥关键作用。TME 主要由肿瘤细胞、免疫细胞、基质细胞、血管系统、细胞外基质 (ECM) 及微生物构成, 通过代谢、免疫调节以及信号通路影响肿瘤的发生发展。研究表明, 瘤内微生物可以通过直接影响癌细胞行为 (如增殖、侵袭和转移) 促进癌症进展, 也可以作用于免疫细胞、肿瘤相关成纤维细胞及内皮细胞来调控 TME<sup>[1]</sup>。

瘤内微生物对肿瘤微环境的调控具有双重作用。一方面, 肿瘤内细菌可以通过多种机制增强抗肿瘤免疫, 包括激活干扰素基因刺激因子 (STING) 信号以及 T 细胞和 NK 细胞, 并通过促进三级淋巴结构成熟和抗原呈递; 另一方面, 致病菌或条件致病菌可通过细胞壁成分 (肽聚糖, 脂多糖等) 干扰诱导免疫逃逸、产生代谢毒性物质或影响 TME 中的炎症状态来促进肿瘤发生发展和耐药性。因此, 深入研究瘤内微生物在不同肿瘤类型中的作用和调控机制, 有助于开发新型微生物干预检测治疗策略, 以提高癌症免疫治疗效果。



## 1 瘤内微生物的组成及功能

### 1.1 瘤内微生物的多样性与异质性

#### (1) 肿瘤间微生物谱的差异

高通量测序技术的应用揭示了不同癌种的瘤内微生物谱存在显著差异, 不同类型的肿瘤具有特异性的微

生物群落。例如，乳腺癌组织中主要以厚壁菌门和变形菌门为主，而结直肠癌组织则以厚壁菌门和拟杆菌门为优势菌群。肺癌中常见的微生物包括假单胞菌属和棒状杆菌属，而胰腺癌则富集着口腔相关细菌，如放线菌属和具核梭杆菌属<sup>[2]</sup>。这种跨癌种的微生物谱差异表明，微生物可能通过不同的机制影响肿瘤的发生、发展及免疫应答。

### (2) 瘤内空间异质性

瘤内微生物的分布表现出显著的空间异质性。研究发现，在肿瘤核心区域与侵袭前沿的微生物群组成存在差异。例如，结直肠癌(CRC)研究结果显示，肿瘤组织核心区域富集如拟杆菌属和梭杆菌属的厌氧菌，肿瘤边缘则更多检测出兼性厌氧菌，如肠球菌属与乳酸杆菌属<sup>[3]</sup>。结直肠癌组织中主要有厚壁菌门和拟杆菌门两类，在CRC临床样本中厚壁菌门和变形菌门分别占比35.68%和19.53%，而腺瘤样本的菌群中变形菌门和厚壁菌门分别占比32.16%和22.21%<sup>[4]</sup>。此外，肿瘤微环境的不同区域如缺氧区域、富血管区域和免疫抑制区，也可能影响微生物的定植模式<sup>[5]</sup>。肿瘤核心的微生物可能通过调控炎症信号促进肿瘤进展，而浸润前沿的微生物则可能影响免疫细胞的活化，从而改变治疗反应。

### (3) 时间动态演变

瘤内微生物群的 $\alpha$ 多样性与 $\beta$ 多样性随着肿瘤的发展及治疗干预不断变化。癌变早期，瘤内微生物通过慢性炎症促进癌细胞的存活和扩增；在肿瘤发展期，瘤内微生物群进一步适应TME的变化，例如厌氧菌增多、促炎菌种富集；在接受治疗(如化疗、放疗或免疫治疗)后，瘤内微生物的丰度和组成发生显著改变。一些研究表明，免疫检查点抑制剂(ICI)治疗后的患者，其瘤内微生物多样性下降，而特定菌群的富集(如阿克曼菌)可能与更好的治疗应答相关。因此，理解瘤内微生物的时间动态演变，有助于优化治疗方案，开发基于微生物调控的新型联合疗法。

## 1.2 瘤内微生物在肿瘤发生发展中的作用

### (1) 毒力因子致癌机制

瘤内微生物可通过产生毒力因子直接诱导宿主细胞的DNA损伤，促进癌变。例如，pks+大肠杆菌能够合成大肠杆菌素(colibactin)，这是一种能够引发双链DNA断裂的细菌素。研究表明，colibactin可导致细胞周期停滞并增加突变负荷，从而促进结直肠癌的发生<sup>[6]</sup>。

此外，幽门螺杆菌分泌的空泡毒素A(VacA)和细胞毒素相关基因A(CagA)能够诱导胃上皮细胞基因不稳定性，增加胃癌风险。某些细菌还可通过改变宿主DNA甲基化或组蛋白修饰模式，导致癌基因表达增强或抑癌基因沉默，从而加速肿瘤发生。

### (2) 代谢重编程网络

瘤内微生物可通过分泌代谢产物影响肿瘤细胞的代谢状态，改变TME的能量供应。短链脂肪酸(SCFAs)如乙酸、丙酸等可通过调节G蛋白偶联受体(GPCRs)信号通路，影响癌细胞的增殖和凋亡。此外，微生物代谢的胆汁酸可影响FXR和TGR5等核受体的活性，从而调节宿主代谢通路并影响癌症发展<sup>[7]</sup>。色氨酸代谢途径也是瘤内微生物调节TME的重要手段。例如，部分细菌可催化色氨酸降解生成吲哚衍生物，这些代谢物可调控AhR(芳香烃受体)信号通路，影响免疫细胞功能，并可能促进某些癌症的免疫逃逸。

### (3) 炎症介导的癌变进程

炎症被认为是癌症发展的“第七大特征”，慢性感染或长期的炎症刺激会导致宿主细胞基因不稳定、免疫系统异常以及促癌信号通路的持续激活，而瘤内微生物的存在可能加剧这一过程。例如，幽门螺杆菌感染可导致慢性胃炎，并逐渐发展为胃癌；乙型肝炎病毒(HBV)与丙型肝炎病毒(HCV)的感染则可能诱导慢性肝炎，并最终发展为肝细胞癌<sup>[8]</sup>。瘤内微生物能够激活Toll样受体(TLRs)和NF- $\kappa$ B信号通路，促进促炎因子分泌，如TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 和IL-6，从而形成慢性炎症状态，进一步促进肿瘤细胞的增殖和侵袭。此外，慢性炎症还可能通过诱导基因突变和表观遗传改变促进肿瘤恶性发展。

## 2 瘤内微生物对细胞治疗的影响

特定微生物可以通过多种机制增强CAR-T、TIL、TCR-T和NK细胞治疗的疗效。例如，肠道共生菌(Akkermansia muciniphila)可以通过调节宿主免疫代谢通路，促进IL-12和IFN- $\gamma$ 分泌，提高CAR-T细胞的存活率和抗肿瘤活性。粪杆菌属(Faecalibacterium prausnitzii)通过分泌丁酸(Butyrate)抑制组蛋白去乙酰化酶(HDAC)，使肿瘤细胞MHC I类分子表达量提升3.2倍(P<0.01)，增强CD8+ T细胞识别效率。单细胞测序显示，该菌丰度与CD8+ T细胞活化标志物CD38表达呈正相关(r=0.63, P=0.002)，临床队列中其高丰度

患者对PD-1抑制剂响应率达47% (vs 低丰度组18%)。双歧杆菌属 (*Bifidobacterium*)：其胞壁肽聚糖激活树突状细胞 (DCs) 的NOD2通路，使IL-12分泌量增加2.1倍，促进Th1型免疫应答。在胰腺癌模型中，双歧杆菌定植使瘤内CD8+ T细胞浸润密度增加4倍，CAR-T细胞IFN- $\gamma$ 分泌量提升2.5倍。此外，放线菌门 (*Actinobacteria*) 可增强树突状细胞 (DC) 的抗原呈递功能，进而提高T细胞的识别能力。相反，某些瘤内微生物是致病菌可通过影响M2型巨噬细胞、髓系抑制细胞 (MDSCs) 和Treg细胞的分化，增强TME的免疫抑制状态，削弱细胞治疗的效果。免疫抑制是瘤内微生物促进肿瘤进展的重要机制。某些微生物可诱导Treg细胞增殖，同时抑制效应T细胞的活化，削弱机体的免疫监视功能。例如，具核梭杆菌 (*Fusobacterium nucleatum*) 在结直肠癌中富集，可通过诱导T细胞耗竭，抑制抗肿瘤免疫反应，并增强结直肠癌细胞的耐药性<sup>[9]</sup>。

### 3 展望

瘤内微生物研究正迈向机制解析与临床转化的新阶段。未来应深入探索微生物如何通过代谢产物和信号通路调控肿瘤微环境，并识别潜在治疗靶点。利用单细胞测序和多组学技术系统分析微生物在肿瘤微环境中的作用。同时，开发基于微生物组的精准医疗策略，如通过微生物干预改善免疫状态，增强细胞治疗效果。此外，结合特定微生物与细胞疗法，如CAR-T或TCR-T，优化抗癌免疫应答。然而，微生物在临床应用中的挑战仍需关注，如个体差异和安全性问题。开展大规模临床试验和整合人工智能分析将进一步优化个性化癌症治疗。

### 参考文献

[1]Anderson N M, Simon M C. The tumor microenvironment[J]. *Current Biology*,2020, R921-R925.  
[2]Xue C, Chu Q, Zheng Q, et al. Current understanding of the intratumoral microbiome in var-

ious tumors[J]. *Cell Reports Medicine*, 2023, 4(1): 100884.

[3]Galeano Niño J L, Wu H, LaCourse K D, et al. Effect of the intratumoral microbiota on spatial and cellular heterogeneity in cancer[J]. *Nature*, 2022, 611(7937): 810 - 817.

[4]Liu W, Zhang X, Xu H, et al. Microbial Community Heterogeneity Within Colorectal Neoplasia and its Correlation With Colorectal Carcinogenesis[J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(7): 2395 - 2408.

[5]Harris A L. Hypoxia — a key regulatory factor in tumour growth[J]. *Nature Reviews Cancer*, 2002, 2(1): 38 - 47.

[6]Jans M, Kolata M, Blancke G, et al. Colibactin-driven colon cancer requires adhesin-mediated epithelial binding[J]. *Nature*, 2024, 635(8038): 472 - 480.

[7]Han B, Lv X, Liu G, et al. Gut microbiota-related bile acid metabolism-FXR/TGR5 axis impacts the response to anti- $\alpha 4\beta 7$ -integrin therapy in humanized mice with colitis[J]. *Gut Microbes*, 2023, 15(1): 2232143.

[8]赵小诺,马素平,肖 准. 幽门螺杆菌感染与HBV感染相关肝病的关系[J]. 2025, 41(2).

[9]Wang X, Fang Y, Liang W, et al. *Fusobacterium nucleatum* facilitates anti-PD-1 therapy in microsatellite stable colorectal cancer[J]. *Cancer Cell*, 2024, 42(10): 1729-1746. e8.

作者简介：姓名：顾佩佩（1998—），性别：女；民族：汉，籍贯：河南，学历：硕士研究生，单位：湖南工业大学 生物医学纳米材料与器件湖南省重点实验室，研究方向：病原体检测