

## 肠道菌群在免疫检查点抑制剂治疗肿瘤中作用的研究进展\*

武梦芮<sup>1,2</sup>, 汤沐亚<sup>1,2</sup>, 郑博豪<sup>1,2</sup>, 周圣涛<sup>1,2△</sup>

1. 四川大学华西第二医院 妇产科(成都 610041); 2. 出生缺陷与相关妇儿疾病教育部重点实验室(四川大学)(成都 610041)

**【摘要】** 近年来,免疫疗法作为抗肿瘤新兴治疗方法,在实体瘤和血液系统肿瘤中均展现出极大的治疗潜力。越来越多的临床前和临床证据将肠道微生物组成与免疫检查点抑制剂抗肿瘤疗效及不良反应联系起来。本文对肠道微生物在不同免疫检查点抑制剂抗肿瘤治疗中的调控作用进行综述,并对目前研究的局限性及进一步临床策略的发展进行展望。

**【关键词】** 肠道微生物组 肿瘤免疫治疗 免疫检查点抑制剂

**Tracking Research Progress in the Modulatory Role of Gut Microbiome in Immune Checkpoint Inhibitors Applied in Cancer Treatment** WU Meng-rui<sup>1,2</sup>, TANG Mu-ya<sup>1,2</sup>, ZHENG Bo-hao<sup>1,2</sup>, ZHOU Sheng-tao<sup>1,2△</sup>. 1. Department of Obstetrics and Gynecology, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Key Laboratory of Birth Defects and Related Diseases of Women and Children (Sichuan University), Ministry of Education, Chengdu 610041, China

△ Corresponding author, E-mail: shengtaozhou@scu.edu.cn

**【Abstract】** In recent years, immunotherapy, as an emerging anti-tumor therapy, has shown great potential in the treatment of both solid and hematologic tumors. There is increasing preclinical and clinical evidence linking the composition of gut microbiome with the efficacy as well as adverse effects of immune checkpoint inhibitor anti-tumor therapy. We summarized in this review the modulatory role of the gut microbiome in antitumor therapy with different immune checkpoint inhibitors. We also discussed the limitations of existing research and prospective development of the further clinical strategies.

**【Key words】** Gut microbiome Cancer immunotherapy Immune checkpoint inhibitors

目前,传统的肿瘤治疗方法效果不佳和肿瘤复发率升高已成为抗肿瘤治疗亟待解决的问题<sup>[1]</sup>。近年来,作为一种新兴的治疗方法,免疫治疗已在癌症治疗中被广泛应用,免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)在其中扮演着至关重要的角色。免疫治疗通过作用于免疫系统发挥抗肿瘤作用,最初被发现在部分转移性黑色素瘤和肺癌患者中效果显著,逐渐展现出治疗血液系统恶性肿瘤和实体瘤的潜力<sup>[2]</sup>。但是,其疗效仍然受到患者免疫应答异质性与不同肿瘤间异质性<sup>[3]</sup>的限制,接受治疗的患者中仅有10%~30%对目前可用的免疫疗法有反应<sup>[4]</sup>,且部分患者治疗期间会发生原发性或获得性耐药及相关的不良反应,这极大阻碍了抗肿瘤免疫治疗的广泛临床应用<sup>[5]</sup>。

随着二代测序技术的广泛应用,越来越多的研究已证实肠道菌群在癌症治疗过程中起关键调控作用。人体肠道微生物组约有 $3 \times 10^{13}$ 个细菌,其中的大多数为共生菌<sup>[6]</sup>,一直在机体免疫反应中发挥着不容忽视的作用。虽然成年人肠道和其他上皮屏障的微生物组成成分相对稳定,但仍然可以随着饮食和生活节奏的调整、疾病发生和

疾病治疗等变化发生改变<sup>[7]</sup>。已有研究发现肠道菌群参与了肠道和肠外组织各种类型癌症的发生、发展和转移过程<sup>[8-10]</sup>。此外,肠道微生物还可以参与诱导炎症或免疫抑制间接参与癌症治疗,最终影响抗肿瘤治疗效果<sup>[11]</sup>。近年来的临床前研究及临床研究已将肠道菌群组成与ICIs的特异性反应和毒性反应联系起来<sup>[12-15]</sup>。本文旨在回顾近年来不同ICIs治疗中肠道微生物组的调控作用,并对目前研究的局限性进行阐述,对临床策略的进一步发展方向进行展望。

### 1 肠道微生物对ICIs治疗的调控

作为新型的免疫治疗策略,ICIs已在晚期血液系统恶性肿瘤治疗中表现出可喜的临床结果。单克隆抗体(monoclonal antibodies, mAbs)阻断细胞毒性T淋巴细胞抗原4(cytotoxic T-lymphocyte antigen 4, CTLA-4)和程序性细胞死亡蛋白1(programmed cell death protein 1, PD-1)等治疗策略的成功应用同样证明了这一点<sup>[16-17]</sup>。

#### 1.1 PD-1/PD-L1 mAb

近五年来,已有多项动物模型实验和临床试验研究证实肠道微生物组成与PD-1/PD-L1阻断治疗反应有较强的相关性。2015年,SIVAN等<sup>[18]</sup>探索了具有不同肠道共生

\* 国家自然科学基金(No.81822034)资助

△ 通信作者, E-mail: shengtaozhou@scu.edu.cn

菌群的两种黑色素瘤小鼠模型(JAX/TAC)接受靶向PD-L1抗体( $\alpha$ PD-L1 mAb)治疗的疗效差异,发现双歧杆菌属在肿瘤生长缓慢且对PD-L1阻断治疗反应较好的JAX小鼠体内明显增加。他们将JAX小鼠的粪便菌群移植(fecal microbiota transplantation, FMT)至TAC小鼠体内或使其口服双歧杆菌益生菌,观察到TAC小鼠肿瘤生长速率减缓,PD-L1阻断剂的抗肿瘤功效增加。进一步研究发现,双歧杆菌单独或与 $\alpha$ PD-L1 mAb的联合应用使肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocytes, TIL)增加,进而促进树突状细胞(dendritic cells, DCs)的成熟和 $\gamma$ -干扰素(interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )的产生,从而提高肿瘤特异性CD8<sup>+</sup>T细胞的抗肿瘤活性。

2017年GOPALAKRISHNAN等<sup>[14]</sup>对接受PD-1阻断治疗的黑色素瘤患者的研究发现,具有不同治疗反应的患者粪便菌群中细菌含量差异很大。相对于无反应(non-responsive, NR)患者,粪便中富含梭菌目粪杆菌属的患者有较好的治疗反应。功能基因组的进一步分析显示,治疗反应较好的(responsive, R)患者外周血和TIL中效应T细胞的水平有明显的升高。将患者的粪便移植至无菌(germ-free, GF)黑色素瘤小鼠体内,16S rRNA测序分析及宏基因组显示R-FMT小鼠肠道微生物组中粪杆菌属也表现出更高的丰度,且肿瘤生长速度较NR-FMT小鼠缓慢。这可能与TIL中先天效应细胞(CD45<sup>+</sup> CD11b<sup>+</sup> Ly6G<sup>+</sup>)的显著富集有关。2018年, MATSON等<sup>[13]</sup>对转移性黑色素瘤患者的肠道微生物分析显示,双歧杆菌科家族成员中长双歧杆菌、产气科斯林菌和粪肠球菌与肿瘤特异性免疫力及PD-1阻断治疗的疗效增强相关。对GF小鼠进行FMT同样实现了较慢的肿瘤生长速度和较好的PD-L1阻断治疗效果。2019年, JIN等<sup>[19]</sup>对接受PD-1阻断治疗的中国非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者肠道微生物组成与临床结局的研究显示,长双歧杆菌、阿利斯贝斯属和普氏菌的富集与患者更长的无进展生存期(progression free survival, PFS)相关。肠道微生物多样性较高的患者在外周表现出增强的记忆T细胞(memory T-cells, Tm)和天然杀伤(natural killer, NK)细胞特征。而KATAYAMA等<sup>[20]</sup>对日本晚期NSCLC患者ICI治疗期间粪便样本的测序分析发现,乳酸杆菌属和梭菌属丰富的患者接受ICI治疗后的治疗失败时间(time to treatment failure, TTF)往往比丰度较低的患者更长,可能通过促进DC成熟介导抗肿瘤免疫力。ZHENG等<sup>[21]</sup>对进行PD-1阻断治疗的中国肝细胞肝癌患者粪便样品宏基因组测序分析显示,乳酸杆菌、嗜粘蛋白艾克曼菌、瘤胃球菌等在R组中富集,可能是通过抑制病原体的

生长和毒力因子的作用增强了宿主的免疫代谢水平。

## 1.2 CTLA-4 mAb

VÉTIZOU等<sup>[22]</sup>在MCA205肉瘤小鼠模型中研究拟杆菌对CTLA-4阻断功效的影响,结果表明经过抗CTLA-4处理后,小鼠肠道菌群中拟杆菌属相对增多,而梭菌相对减少。口服拟杆菌等菌群补充剂可触发Th1反应、增加IL-12依赖型Th1细胞并促进DC成熟,从而提高抗CTLA-4的疗效。而CHAPUT等<sup>[12]</sup>针对转移性黑色素瘤患者进行了基线基础上肠道微生物组与临床获益之间关系的研究,结果与VÉTIZOU的结论相矛盾。该研究发现,拟杆菌属的过量表达削弱了CTLA-4抑制剂(伊匹单抗)的抗肿瘤疗效。而粪杆菌属及其他厚壁菌门被证明与更好的治疗效果相关,这可能是通过诱导肿瘤内和肠道相关CTLA-4<sup>+</sup>调节性T细胞(Treg)失活从而导致效应T细胞活化,进而产生抗癌效应。

在服用抗生素的基础上,ROUTY等<sup>[15]</sup>对进行PD-1阻断治疗的晚期NSCLC、尿路上皮癌和肾细胞癌患者的预后研究发现,抗生素单独或联合CTLA-4、PD-1阻断治疗后患者PFS明显缩短。在小鼠模型中,接受FMT并经过广谱抗生素处理小鼠和GF小鼠对PD-1阻断或PD-1阻断联合CTLA-4阻断治疗的响应显著减弱,并可以通过阿克曼菌的再定植恢复PD-1阻断的疗效。此外,他们还注意到,在免疫治疗前一个月曾服用抗生素的转移性肾细胞癌患者接受抗PD-1单药治疗或抗PD-1+抗CTLA-4联合治疗的反应率显著降低<sup>[23]</sup>。最近一项对转移性肾细胞癌患者单独使用抗PD-1抗体(纳武单抗)或联合抗CTLA-4抗体(伊匹单抗)治疗的6个月内肠道微生物随治疗时间动态变化的分析,观察到阿克曼菌相对丰度的增加与较好的临床结局相关,为微生物调节免疫治疗的I期临床试验奠定了基础<sup>[24]</sup>。

MAGER等<sup>[25]</sup>对肠道菌群增强ICI抗肿瘤响应的潜在机制进行探索,确定了一个从未发现的由免疫治疗激活微生物代谢产物的免疫途径,为基于微生物辅助免疫治疗的开发提供可能。他们将5种细菌在GF小鼠中定植后进行MC38肿瘤细胞异位移植和ICI治疗,确定了长双歧杆菌对PD-L1抑制剂和CTLA-4抑制剂疗效均有增强作用,但在异位肿瘤中没有检测到长双歧杆菌。他们假设CTLA-4抑制剂可以增加肠道黏膜通透性进而促进代谢物的运转,将来自于抗CTLA-4治疗的GF小鼠和长双歧杆菌定植的抗CTLA-4治疗小鼠的血清注入到MC38荷瘤GF小鼠体内,观察到后者能抑制小鼠肿瘤生长。基于代谢组学的分析,将长双歧杆菌定植小鼠血清中含量丰富的嘌呤代谢物肌苷与CTLA-4抑制剂和CpG联合治疗

MC38成瘤GF小鼠,他们观察到ICIs疗效增加。通过进一步对肌苷抗肿瘤效应机制的探索,研究揭示了长双歧杆菌来源的肌苷在特定环境下可以促进Th1细胞分化,在T细胞特异性的A<sub>2A</sub>R信号介导下增强ICIs的治疗效果。

### 1.3 CD47 mAb

CD47被发现表达在肿瘤细胞表面并向巨噬细胞传递“don't eat me”的信号,逃避机体的免疫监视,已被认为是一种新的免疫检查点<sup>[26-27]</sup>。近年来的研究进一步发现CD47阻断可使DCs的交叉提呈作用增强<sup>[28]</sup>,已有多项临床试验正在对CD47抑制剂进行验证<sup>[29-30]</sup>。

最近一项探索肠道菌群对CD47阻断治疗抗肿瘤疗效影响的研究中,SHI等<sup>[31]</sup>发现双歧杆菌可能依赖干扰素基因刺激物(STING)信号通路增强CD47阻断的抗肿瘤作用。他们对Jax和Tac野生型小鼠肿瘤前进行口服抗生素处理以消耗肠道菌群,发现之前对CD47阻断治疗有响应的Jax荷瘤小鼠失去应答。进一步研究发现GF小鼠对CD47阻断治疗同样无应答,这证明肠道菌群在CD47阻断治疗中是必须的。CD47阻断联合静脉注射双歧杆菌治疗显著提高了未响应小鼠的应答率,这种增强效应在抗生素肿瘤内治疗后被消除,证实双歧杆菌可在肿瘤微环境中发挥作用。基于已有的研究报道,CD47免疫疗法依赖于I型干扰素(IFN- $\text{I}$ )信号<sup>[28, 32]</sup>,分别对小鼠和DCs敲除STING基因后,肿瘤内注射或口服双歧杆菌产生的作用均被消除,而肿瘤内注射STING兴奋剂DMXAA,则观察到双歧杆菌对CD47阻断治疗的促进作用显著增强,说明双歧杆菌依赖于STING信号通路的激活增强CD47抑制剂的抗肿瘤疗效。

## 2 肠道微生物联合ICIs治疗的临床应用

随着肠道微生物群对机体免疫调节相关研究的深入,通过调控肠道菌群进行抗肿瘤免疫辅助治疗已成为可能。目前已有一些进行和计划中的临床试验正在探索通过调节癌症患者肠道微生物群改善免疫治疗疗效的潜力。

### 2.1 FMT

FMT是调节微生物群最直接的策略,已在治疗耐药艰难梭状芽胞杆菌感染方面取得了显著成效<sup>[33]</sup>。对癌症患者使用FMT的临床试验尚处于起步阶段,主要针对接受免疫治疗特别是接受ICIs治疗的恶性实体瘤患者。2017年开放了一项针对先前免疫治疗失败的转移性黑色素瘤患者的I期单中心试验(NCT03353402),将对免疫疗法有良好反应的患者的粪便移植给难治性患者。主要结局指标包括菌群移植的安全性和时间,次要结局指标包括免疫细胞转移、免疫细胞活性改变和客观反应。目

前对其他晚期癌症进行的临床试验正在计划或招募中,包括评估FMT和纳武单抗在转移性黑色素瘤和NSCLC患者的安全性和有效性的Ib期试验(NCT04521075)、对派姆单抗和恩杂鲁胺治疗无效的转移性去势难治性前列腺癌患者进行FMT的II期试验(NCT04116775)等,将为调节肠道菌群以改善对免疫检查点封锁治疗反应提供可能的临床证据。

### 2.2 益生菌

一些在癌症患者中开展使用益生菌的临床试验已经完成,研究结果关注安全性和生物标志物,少数研究以无病生存率为主要终点(NCT02079662)。一项为确定益生菌是否对结肠癌相关微生物群和结肠癌表观遗传学改变有益的临床试验中,患者服用含有乳酸双歧杆菌和嗜酸乳杆菌的膳食补充剂,与对照组相比粪便微生物组成中与结肠癌相关的细菌减少,表明有望通过益生菌干预结肠癌患者肿瘤组织及附近黏膜的微生物群进行治疗(NCT03072641)<sup>[34]</sup>。另一项研究丁酸梭菌与伊匹单抗和纳武单抗联合治疗IV期或转移的肾细胞癌患者疗效的临床试验正在进行,主要结局指标为患者粪便中双歧杆菌组成的变化,以期为病情进展的晚期肾细胞癌患者提供微生物辅助的治疗方案(NCT03829111)。

## 3 展望

尽管ICIs已成功应用于多种恶性肿瘤治疗中,但仍有大量患者在短期内发生治疗后免疫失调。2016年,DUBIN等<sup>[35]</sup>发现,较高的拟杆菌门细菌丰度与较低的抗CTLA-4抗体(伊匹单抗)治疗性结肠炎发生率相关。另一项研究则表明,伊匹单抗治疗后倾向于发展为结肠炎的患者肠道微生物群在基线时富含粪杆菌属及厚壁菌门<sup>[12]</sup>。这些基线参数有助于鉴定发生结肠炎风险的生物标志物,识别需要联合用药的患者和接受单一疗法的患者发生不良事件的风险,从而进行先驱性治疗。

肠道菌群与宿主之间的关系错综复杂,并随年龄、饮食和环境的改变而发展变化。迄今为止,双歧杆菌属、阿克曼菌属和拟杆菌属等已被认为是有益的细菌,可以有效提高抗肿瘤免疫力并控制体内肿瘤的生长。利用抗生素可以去除对免疫疗法不利的肠道细菌,但是特异性的缺乏可能会带来营养不良等风险。另外,选择最佳FMT供体对于提高抗肿瘤疗效至关重要。除调节免疫反应外,共生菌群的组成还与慢性疾病有关,理论上存在将肥胖症从供体转移到受体的风险<sup>[36]</sup>,还可能引起炎症诱导的癌变<sup>[37]</sup>。

肠道菌群在ICIs治疗中扮演的角色不尽相同,这些

研究之间的差异表明当前的研究存在局限性。①不同研究所使用的宏基因组学方法不同(16S rRNA测序、全基因组测序等);②治疗响应较好患者的粪便中包含了多种微生物, FMT对ICIs反应的机制可能是共生特异性的;③临床前研究中小鼠模型有较大的局限性, 有研究表明小鼠肠道微生物组中发现的85%细菌属在人类尚未被发现<sup>[38]</sup>;④人体内菌群常因宿主饮食或生活方式改变以及种间竞争排斥发生易位<sup>[39]</sup>。因此, 在研究中应尽可能控制个体微生物组的基线差异, 包括性别、年龄、种族、合并症、药物使用(包括抗生素和益生菌)、饮食和生活方式以及环境等, 为微生物组研究提供更标准的测量方法, 对更大样本量的临床数据进行验证, 并进一步阐明肠道微生物组对癌症ICIs治疗的调控作用机制, 以期应用于肿瘤的精准治疗进而达到更好的治疗效果。

\* \* \*

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参 考 文 献

- [1] VASAN N, BASELGA J, HYMAN D M. A view on drug resistance in cancer. *Nature*, 2019, 575(7782): 299–309.
- [2] COUZIN-FRANKEL J. Breakthrough of the year 2013. *Cancer Immunother Sci*, 2013, 342(6165): 1432–1433.
- [3] FINCK A, GILL S I, JUNE C H. Cancer immunotherapy comes of age and looks for maturity. *Nature Commun*, 2020, 11(1): 1–4.
- [4] TOPALIAN S L, DRAKE C G, PARDOLL D M. Immune checkpoint blockade: a common denominator approach to cancer therapy. *Cancer Cell*, 2015, 27(4): 450–461.
- [5] O'DONNELL J S, LONG G V, SCOLYER R A, *et al*. Resistance to PD1/PDL1 checkpoint inhibition. *Cancer Treat Rev*, 2017, 52: 71–81.
- [6] SENDER R, FUCHS S, MILO R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biol*, 2016, 14(8): e1002533[2021-06-14]. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002533>.
- [7] OH J, BYRD A L, PARK M, *et al*. Temporal stability of the human skin microbiome. *Cell*, 2016, 165(4): 854–866.
- [8] DZUTSEV A, BADGER J H, PEREZ-CHANONA E, *et al*. Microbes and cancer. *Annu Rev Immunol*, 2017, 35: 199–228.
- [9] ZITVOGEL L, GALLUZZI L, VIAUD S, *et al*. Cancer and the gut microbiota: An unexpected link. *Sci Transl Med*, 2015, 7(271): 271ps1[2021-06-14]. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3010473>.
- [10] ARTHUR J C, PEREZ-CHANONA E, MÜHLBAUER M, *et al*. Intestinal inflammation targets cancer-inducing activity of the microbiota. *Science*, 2012, 338(6103): 120–123.
- [11] YU L X, SCHWABE R F. The gut microbiome and liver cancer: Mechanisms and clinical translation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14(9): 527–539.
- [12] CHAPUT N, LEPAGE P, COUTZAC C, *et al*. Baseline gut microbiota predicts clinical response and colitis in metastatic melanoma patients treated with ipilimumab. *Ann Oncol*, 2017, 28(6): 1368–1379.
- [13] MATSON V, FESSLER J, BAO R, *et al*. The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients. *Science*, 2018, 359(6371): 104–108.
- [14] GOPALAKRISHNAN V, SPENCER C N, NEZI L, *et al*. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science*, 2018, 359(6371): 97–103.
- [15] ROUTY B, LE CHATELIER E, DEROSA L, *et al*. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science*, 2018, 359(6371): 91–97.
- [16] HODI F S, CHESNEY J, PAVLICK A C, *et al*. Combined nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced melanoma: 2-year overall survival outcomes in a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2016, 17(11): 1558–1568.
- [17] LARKIN J, CHIARION-SILENI V, GONZALEZ R, *et al*. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med*, 2015, 373(1): 23–34.
- [18] SIVAN A, CORRALES L, HUBERT N, *et al*. Commensal *Bifidobacterium* promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science*, 2015, 350(6264): 1084–1089.
- [19] 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 Thorac Oncol*, 2019, 14(8): 1378–1389.
- [20] KATAYAMA Y, YAMADA T, SHIMAMOTO T, *et al*. The role of the gut microbiome on the efficacy of immune checkpoint inhibitors in Japanese responder patients with advanced non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res*, 2019, 8(6): 847–853.
- [21] ZHENG Y, WANG T, TU X, *et al*. Gut microbiome affects the response to anti-PD-1 immunotherapy in patients with hepatocellular carcinoma. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 193.
- [22] VÉTIZOU M, PITT J M, DAILLÈRE R, *et al*. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. *Science*, 2015, 350(6264): 1079–1084.
- [23] DEROSA L, ROUTY B, ENOT D, *et al*. Impact of antibiotics on outcome in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with immune checkpoint inhibitors. *J Clin Oncol*, 2017, 35(6\_suppl): 462.
- [24] SALGIA N J, BERGEROT P G, MAIA M C, *et al*. Stool microbiome profiling of patients with metastatic renal cell carcinoma receiving anti-PD-1 immune checkpoint inhibitors. *Eur Urol*, 2020, 78(4): 498–502.
- [25] MAGER L F, BURKHARD R, PETT N, *et al*. Microbiome-derived inosine modulates response to checkpoint inhibitor immunotherapy. *Science*, 2020, 369(6510): 1481–1489.
- [26] CHAO M P, ALIZADEH A A, TANG C, *et al*. Anti-CD47 antibody synergizes with rituximab to promote phagocytosis and eradicate non-Hodgkin lymphoma. *Cell*, 2010, 142(5): 699–713.
- [27] CHAO M P, ALIZADEH A A, TANG C, *et al*. Therapeutic antibody

- targeting of CD47 eliminates human acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Res*, 2011, 71(4): 1374–1384.
- [28] XU M M, PU Y, HAN D, *et al.* Dendritic cells but not macrophages sense tumor mitochondrial dna for cross-priming through signal regulatory protein  $\alpha$  signaling. *Immunity*, 2017, 47(2): 363–373.e5.
- [29] ADVANI R, FLINN I, POPPLEWELL L, *et al.* CD47 blockade by Hu5F9-G4 and rituximab in non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*, 2018, 379(18): 1711–1721.
- [30] BRIERLEY C K, STAVES J, ROBERTS C, *et al.* The effects of monoclonal anti-CD47 on RBCs, compatibility testing, and transfusion requirements in refractory acute myeloid leukemia. *Transfusion*, 2019, 59(7): 2248–2254.
- [31] SHI Y, ZHENG W, YANG K, *et al.* Intratumoral accumulation of gut microbiota facilitates CD47-based immunotherapy via STING signaling. *J Exp Med*, 2020, 217(5): e20192282[2021-06-14]. <https://doi.org/10.1084/jem.20192282>.
- [32] LIU X, PU Y, CRON K, *et al.* CD47 blockade triggers T cell-mediated destruction of immunogenic tumors. *Nat Med*, 2015, 21(10): 1209–1215.
- [33] BORODY T J, WARREN E F, LEIS S M, *et al.* Bacteriotherapy using fecal flora: Toying with human motions. *J Clin Gastroenterol*, 2004, 38(6): 475–483.
- [34] HIBBERD A A, LYRA A, OUWEHAND A C, *et al.* Intestinal microbiota is altered in patients with colon cancer and modified by probiotic intervention. *BMJ Open Gastroenterol*, 2017, 4(1): e000145[2021-06-14]. <https://doi.org/10.1136/bmjgast-2017-000145>.
- [35] DUBIN K, CALLAHAN M K, REN B, *et al.* Intestinal microbiome analyses identify melanoma patients at risk for checkpoint-blockade-induced colitis. *Nat Commun*, 2016, 7(1): 1–8.
- [36] DE CLERCQ N C, FRISSEN M N, DAVIDS M, *et al.* Weight gain after fecal microbiota transplantation in a patient with recurrent underweight following clinical recovery from anorexia nervosa. *Psychother Psychosom*, 2019, 88(1): 58–60.
- [37] WONG S H, ZHAO L, ZHANG X, *et al.* Gavage of fecal samples from patients with colorectal cancer promotes intestinal carcinogenesis in germ-free and conventional mice. *Gastroenterology*, 2017, 153(6): 1621–1633.e6.
- [38] LEY R E, BÄCKHED F, TURNBAUGH P, *et al.* Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(31): 11070–11075.
- [39] WILES T J, JEMIELITA M, BAKER R P, *et al.* Host gut motility promotes competitive exclusion within a model intestinal microbiota. *PLoS Biol*, 2016, 14(7): e1002517[2021-06-14]. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002517>.

(2020-11-17收稿, 2021-06-15修回)

编辑 汤洁

## 本刊征稿启事

《四川大学学报(医学版)》(原《华西医科大学学报》)是由教育部主管、四川大学主办的综合性医药类学术刊物,以报道医学相关学科的科研成果为主。主要阅读对象为从事医药卫生工作的科研人员及高等医药院校的师生。2021年起,本刊设有专家笔谈、专家共识、临床指南、医学教育、论著、临床研究及新技术新方法等栏目。

创刊以来,本刊曾荣获各级部门颁发的数次荣誉称号。如全国优秀科技期刊一等奖、国家期刊奖提名奖、国家期刊奖百种重点期刊奖、教育部中国高校精品科技期刊、中国国际影响力优秀学术期刊、中国高校编辑出版质量优秀科技期刊、中国高校百佳科技期刊等。现已被中国科技论文与引文数据库(CSTPCD)、中国科学引文数据库(CSCD)、北京大学图书馆《中文核心期刊要目总览》、中国学术期刊网全文数据库(CNKI)、美国《医学索引》(IM/Medline)、美国《生物学文摘》(BA)、美国《化学文摘》(CA)、荷兰《文摘与引文数据库》(Scopus)、日本科学技术振兴机构数据库(JST)等检索系统收录。

凡属于国家自然科学基金及其他部省级以上科研基金资助的来稿或具有较强创新性、实用性等的来稿,编辑部将优先发表。欢迎积极投稿!

本刊在线投稿网址: <http://ykxb.scu.edu.cn/>

地址: 四川省成都市人民南路三段17号《四川大学学报(医学版)》编辑部

邮政编码: 610041

联系电话: (028)85501320

E-mail: [scuxbyxb@scu.edu.cn](mailto:scuxbyxb@scu.edu.cn)

《四川大学学报(医学版)》编辑部