

doi:10.3969/j.issn.1000-484X.2023.05.039

肠道微生物-免疫轴与疾病

王艳婷 金延春 任科雨 崔铭娟 赵 坤 曹 彬^① (青岛大学附属医院消化内科, 青岛 266000)

中图分类号 R392 文献标志码 A 文章编号 1000-484X(2023)05-1112-04

[摘 要] 肠道微生物对人体的健康至关重要,其改变与许多全身性疾病的发生、发展密切相关。随着生活方式及饮食习惯的不断转变,肠道微生物正在发生改变,人类的疾病谱也发生重大改变,越来越多的研究致力于阐明肠道微生物对人类健康与疾病的影响,其中,肠道微生物-免疫轴的提出对疾病的发生发展有了更深刻的认识。本综述总结了肠道微生物如何通过调节机体免疫系统影响某些全身性疾病发生发展,通过认识肠道微生物与机体免疫系统的相互作用,为某些疾病的诊治提供新思路。

[关键词] 肠道微生态;自身免疫性疾病;中枢神经系统疾病;心血管疾病;肿瘤

Research progress of intestinal microbial-immune axis and disease

WANG Yanting, JIN Yanchun, REN Keyu, CUI Mingjuan, ZHAO Kun, CAO Bin. Gastroenterology Department, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266000, China

[Abstract] Intestinal microbe is very important to human health, and the change of intestinal microbe is closely related to the occurrence and development of many systemic diseases. As the lifestyle and eating habits changing, intestinal microbes are changing, the human disease is also a major change, a growing number of studies to clarify the intestinal microbial effects on human health and disease, among them, the intestinal microbes-immune axis is put forward on the happening of the disease development we have a more profound understanding. This review summarizes how intestinal microorganisms affect the occurrence and development of some systemic diseases by regulating the immune system of the body. By understanding the interaction between intestinal microorganisms and the immune system of the body, it will provide new ideas for the diagnosis and treatment of some diseases.

[Key words] Intestinal microecology; Autoimmune diseases; Central nervous system diseases; Cardiovascular diseases; Tumors

肠道是人体与肠道微生物的重要屏障,一个成年人的肠道内约有 1×10^{14} 个细菌,约占自身细胞的 10 倍。LEDERBERG^[1] 于 2000 年提出,人体是由人的细胞和所有共生微生物构成的“超级生物体”,是个非常复杂的生态系统。肠道在消化和吸收营养物质的同时,也要抵御致病菌的侵袭,肠道不仅是人体的消化器官,还是人体重要的免疫器官,人体 70% 以上的免疫细胞位于肠黏膜内,所含的淋巴细胞数量远高于其他淋巴组织。完整的肠黏膜屏障、合理的肠道菌群结构和成熟的免疫功能共同维系着肠道微生态的平衡。肠道暴露于一系列有害刺激下可能会导致复杂且协调良好的信号转导过程,以维持肠道免疫力。肠道免疫包括自然获得的免疫力(先天性免疫),或者是在暴露于致病因子或免疫原后获得的免疫力(获得性免疫/适应性免疫),肠道微生物在肠道免疫系统的发育和形成过程中发挥重要作用^[2-3]。

^①通信作者, E-mail: 18678943372@163.com。

作者简介:王艳婷,女,硕士,主治医师,从事肠黏膜屏障和肠道微生态研究, E-mail: 250139225@qq.com。

1 肠道微生物与机体免疫调节

生理状态下,肠道微生物与肠道免疫系统处于稳态平衡状态,肠上皮细胞及黏液层防止肠道菌群移位,肠道黏液层含有 IgA 和 IgG 抵抗病原体、促进共生菌的定植;另一方肠道微生物参与肠道黏液层的形成,并且参与肠道对有害刺激的抵抗及防御。一旦这种平衡被打破,黏液层破坏会导致肠道微生物的入侵增加,肠道微生物本身及其代谢产物通过模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR)机制如作用于肠壁的 TLRs 及 NLRs,诱发肠道产生 TNF- α 、IL-1、IL-6 等炎症因子参与机体免疫,打破了肠道局部及全身远处的免疫平衡,最终导致疾病的发生^[4-6]。

2 肠道微生物与疾病的免疫机制

肠道微生物通过影响肠道局部环境及肝肠循环等与消化系统多种疾病关系密切,如炎症性肝病、肠道感染性疾病、肝硬化、自身免疫性肝病等,而且肠道微生物通过影响机体免疫调节,与全身其

他系统疾病也密切相关,比如精神神经系统疾病、呼吸系统疾病、肝脏疾病、皮肤疾病、肥胖、糖尿病、营养不良等^[7]。JACKSON等^[8]利用新型技术平台对38种疾病与肠道微生物群的关系进行了相关性队列分析,结果发现食物过敏、胆石症、尿失禁、痤疮和骨关节炎与相对应的一种或几种肠道菌群存在强相关性。肠道微生物通过抑制病原体过度生长影响宿主细胞增殖、调节肠道神经内分泌功能以及参与营养物质合成以及代谢如维生素的合成、胆汁酸代谢和药物代谢等,参与很多慢性疾病如癌症以及炎症、代谢、心血管、自身免疫、神经精神疾病的发生、发展^[9]。本文总结了肠道微生物-免疫轴与多种全身性疾病发生的关联机制。

2.1 肠道微生物与自身免疫性疾病 肠道菌群通过刺激肠道免疫系统引起肠道局部的免疫反应,局部驻留、迁移的抗原呈递细胞以及循环适应性免疫细胞,引起全身免疫反应,诱发全身自身免疫性疾病。有研究显示,不同肠道菌群物种的不同小鼠品系的肠道黏膜相关淋巴组织(gut-associated lymphoid tissue, GALTs)产生的促炎细胞因子的基线不同,可能对自身免疫性疾病的易感性有所提高^[10]。肠道菌群失调可能引起局部免疫反应,如通过TLR途径或炎症小体,从而导致全身免疫系统的改变并导致自身反应性免疫反应^[11]。有研究认为,促炎Th17细胞的诱导参与微生物群与自身免疫性疾病的相关机制^[12]。人体内大多数Th17细胞存在于机体与微生物环境接触的组织(例如肠道、呼吸道以及皮肤)中,这些组织表面定植微生物的改变可引起Th17亚群的变化导致慢性炎症性疾病^[13]。研究显示,口服益生菌可以显著降低类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)患者血清促炎细胞因子(TNF- α 、IL-6和IL-12)的水平,同时提高调节性细胞因子(IL-10)的水平,显著改善了RA患者的疾病活动度和炎症状态^[14]。研究显示,与GF C57BL/6小鼠相比,易患红斑狼疮的小鼠肠球菌从肠道到肝脏的易位导致Th17细胞增加并加重了狼疮样表现,这表明肠道菌群移位遗传易感宿主中促进SLE的发生^[15]。

2.2 肠道微生物-免疫轴与中枢性疾病 肠道菌群的紊乱、毒素的累积都可引起免疫及代谢的紊乱,进而使杏仁核结构和功能的改变、肾上腺素代谢的紊乱,导致社交及认知功能障碍、焦虑、抑郁等;抗生素、饮食、运动、体质量指数,均可引起肠道菌群的改变,以及肠黏膜屏障功能下降,引起免疫功能紊乱、炎症细胞产生炎症因子增多,透过血脑屏障,

影响神经递质的产生,这些与阿尔茨海默病(alzheimer disease, AD)、帕金森病(parkinson's disease, PD)、多发性硬化(multiple sclerosis, MS)的发病密切相关^[16]。肠道菌群失调和肠道通透性增加可促进肠神经炎症活动,除了诱导肠运动障碍,可能通过肠-脑轴引起中枢神经系统的炎症和退行性变;中枢神经炎症和随后的神经退行性变可能通过脑-肠轴下行途径加剧肠神经免疫炎症状况,形成恶性循环^[17]。有研究表明,肠道菌群的减少导致骨髓生成和单核细胞水平下降,从而减少单核细胞运输到大脑;肠道微生物衍生的代谢物可以影响单核细胞的特性及其随后分化成的巨噬细胞^[18]。肠道细菌可促进NLRP3炎症小体激活,进而形成外周和中枢神经免疫/炎症反应,从而导致神经炎症和退行性变^[19]。

2.3 肠道微生物-免疫轴与代谢性疾病 肠道是人体吸收营养物质的场所,肠道微生物影响机体对营养物质的吸收及代谢,肠道菌群紊乱与胰岛素抵抗、脂肪酸代谢等密切相关,因此肠道微生物与糖尿病、高脂血症等代谢性疾病的发生有关。有研究表明,小鼠肠道菌群的缺乏会导致肠道Th1、Th17和Treg的分化失衡,这种分化失衡与加速的胰岛炎症有关^[20]。2型糖尿病相关的肠道微生物代谢产物丙酸咪唑通过激活p38 γ MAPK损害胰岛素受体底物水平的胰岛素信号传导,从而促进p62磷酸化,进而激活雷帕霉素复合物1(mTORC1)影响胰岛素抵抗,参与2型糖尿病的发生^[21]。一项关于汉族1型糖尿病的肠道微生物群分析显示,1型糖尿病患者具有明显不同的肠道微生物群,其特征是拟杆菌/厚壁菌占比升高、粪杆菌丰度与HbA1c呈负相关,以及拟杆菌丰度与自身抗体呈正相关^[22]。膳食纤维经肠道菌群发酵产生短链脂肪酸(SCFAs),SCFAs可通过结肠黏膜上的非酯化脂肪酸受体2调节血糖,还可作为能量调节的信号分子激活G蛋白偶联受体(G-protein-coupled receptor, GPR)41和GPR43。SCFAs与GPR43结合可抑制炎症反应,诱导胰高血糖素样肽1产生,调节血糖稳态。SCFAs与GPR41结合后促进酪酪肽产生,抑制肠道蠕动并提高胰岛素敏感性^[23]。由此可见,肠道微生物群及其代谢产物引起机体一系列免疫炎症反应在胰岛素抵抗和糖尿病的发生中发挥重要作用。

2.4 肠道微生物-免疫轴与心血管疾病 肠道微生物及其代谢产物参与机体营养物质的代谢,这些都与心血管疾病密切相关,除此之外还有一些非依赖于代谢途径的机制。例如,心力衰竭引起肠壁水肿

和肠屏障功能受损,进而引起细菌移位,炎症因子表达增加,进一步促进心力衰竭和动脉粥样硬化^[24]。肠道菌群及其代谢产物引起的慢性炎症诱导单核细胞和内皮细胞上黏附分子的表达,这有助于滚动和内皮细胞招募单核细胞到血管壁和易位到内皮下,与血管粥样硬化的发生密切相关^[25]。有研究提出肠道免疫-B2细胞轴在动脉粥样硬化发病机制中的重要作用。高脂和高热量条件下,肠道菌群通过TLR信号通路驱动的信号使脾脏中的B2细胞功能活跃,激活的B2细胞随后修饰反应有助于动脉粥样硬化的发展^[26]。

2.5 肠道微生物-免疫轴与慢性肾病 肠道是人体重要的屏障器官,慢性肾病患者体内毒素作用、低蛋白血症等引起肠黏膜屏障受损以及肠道微生物易位进一步诱发全身炎症反应,加速慢性肾病的进展。慢性肾病患者中肠道菌群失调,能直接或间接的诱导肾持续免疫状态,引发肾脏炎症和全身炎症反应^[27]。一项研究应用抗生素根除小鼠的兼性厌氧菌群后,可防止细菌易位,血清内毒素水平降低,全身性炎症指标逆转。因此,肠黏膜屏障功能下降及肠道微生物的移位与慢性肾病的全身炎症反应密切相关^[28]。慢性肾病患者肠道微生物的构成发生了重大变化,肠源性尿毒症毒素积累,病原菌及毒素穿过肠壁侵入肠系膜淋巴结、肝脏、脾脏及血液,激活全身免疫系统,促进其释放大量的细胞因子、炎症因子、氧自由基等细胞有毒物质,毒素入血引起全身炎症反应、肾脏微炎症状态、肾小球和肾小管的损伤,加速了肾功能的恶化,增加心血管疾病风险并恶化尿毒症毒性,全身炎症反应再次损伤肠黏膜屏障促进产毒微生物易位,形成恶性循环^[29]。慢性肾病患者肠杆菌科和变形杆菌科的革兰阴性菌增多,可通过破坏肠道黏膜屏障功能、增加肠道通透性,增加辅助性T细胞17与调节性T细胞占比,使脂多糖和细菌进入循环系统,导致全身性炎症和相关并发症。另一方面,肠道微生物群通过引发炎症、蛋白尿、高血压和糖尿病,在慢性肾病的发展和进展中起重要作用。肠道微生物群通过代谢、体液和神经信号传导途径与炎症、肾脏、心血管和内分泌系统密切相互作用,这些事件可导致慢性全身性炎症、蛋白尿、高血压、糖尿病和肾脏疾病^[30]。

2.6 肠道微生物-免疫轴与呼吸系统疾病 肠道与呼吸道都是人体与外界相通的重要屏障,中医学认为肺与大肠相表里,肠与肺不仅在组织胚胎学上有共同起源,肠道微生物与呼吸道微生物也相互影

响。肠道和呼吸道共生菌对远端器官交互调节,肠道的分节丝状菌(segmented filamentous bacteria, SFB)增强肺Th17免疫调节作用,增加肺组织IL-22的水平,增强肺对金黄色葡萄球菌肺炎的抵抗力^[31]。另一项研究表明SFB可以在肺部真菌感染过程中调节CD4 T细胞极化,增加肺Th17细胞的积累,增强肺对真菌感染的抵抗力^[32]。肺炎克雷伯菌感染的小鼠经植物乳杆菌治疗后,诱导免疫抑制性Treg应答,肺部炎症反应减轻,支气管肺泡液中的肺固有免疫细胞(巨噬细胞和嗜中性粒细胞)和细胞因子[小鼠角质形成细胞趋化因子(keratinocyte chemoattractant, KC)],IL-6和TNF- α 数量减少^[33]。应用抗生素诱导的菌群失调小鼠出现拟杆菌门菌量减少和厚壁菌门菌量增多,炎症因子IL-1 β 、IL-6、IL-8、IL-10、TNF- α 表达水平以及肠屏障相关基因ZO-1和Occludin的表达均明显降低,小鼠感染肺炎支原体(mycoplasma pneumoniae, Mp)后肺组织Mp载量和炎症病理评分增加,脾淋巴细胞中分泌IFN- γ 的CD4⁺T细胞减少,表明菌群失调会引起免疫失调,加重肺部感染^[34-35]。肠道微生物通过引起全身的免疫应答对呼吸道感染的抵抗发挥重要作用。当肠道物理屏障被打破后,病原体随淋巴循环或血液循环迁移到肺部,引起肺部免疫反应。呼吸道感染与肠道菌群之间有着密切的联系,表现为双向的交互影响,呼吸道感染会引起肠道菌群改变和肠道功能变化,而肠道菌群失调会通过改变肺部微生物群而加重呼吸道疾病,甚至成为呼吸系统疾病的不良预后因素^[36]。

2.7 肠道微生物-免疫轴与肿瘤 肠道菌群紊乱可能不受控制地激活先天免疫系统中的模式识别受体NLR和TLR,改变适应性免疫反应的平衡从而导致肿瘤的发生,肠道微生态对局部和远端免疫系统的影响,显著影响肿瘤患者的临床结局^[37-38]。有研究发现靶向CTLA-4抗体的抗肿瘤作用取决于不同的拟杆菌属物种。抗生素处理或无菌小鼠体内的肿瘤对CTLA阻断没有反应,补充脆弱拟杆菌或通过脆弱拟杆菌特异性T细胞的过继转移可以克服该缺陷^[39]。日本学者研究发现11株肠道微生物,能够增加CD8⁺T细胞的水平,增强其介导的抗肿瘤免疫反应^[40]。研究证实,Vk * MYC小鼠中肠道解肝素普氏菌促进了肠道Th17细胞的分化及向骨髓的迁移,促进多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)的发展^[41]。在TLR5反应性/无反应性卵巢癌和乳腺癌患者中,炎症因子的表达差异在共生细菌耗尽后完全消除^[42]。

3 小结

随着研究视角的多元化及微观分子研究的深入,肠道微生物-免疫轴与多种全身性疾病之间的相互作用将会越来越清晰,而且肠道微生物-免疫轴与遗传、环境等多种因素关系的研究也会越来越受到关注,这将对疾病的认识与个体化治疗开拓提供新思路。

参考文献:

- [1] LEDERBERG J. Infectious history[J]. *Science*, 2000, 288(5464): 287-293. DOI: 10. 1126/science. 288. 5464. 287.
- [2] MALAGO J J. Contribution of microbiota to the intestinal physico-chemical barrier[J]. *Benef Microbes*, 2015, 6(3): 295-311. DOI: 10. 3920/BM2014. 0041.
- [3] MORELLA N M, KOSKELLA B. The value of a comparative approach to understand the complex interplay between microbiota and host immunity[J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 1114. DOI: 10. 3389/fimmu. 2017. 01114.
- [4] SCHROEDER B O. Fight them or feed them: how the intestinal mucus layer manages the gut microbiota[J]. *Gastroenterol Rep (Oxf)*, 2019, 7(1): 3-12. DOI: 10. 1093/gastro/goy052.
- [5] BIRCHENOUGH G, SCHROEDER B O, BÄCKHED F, *et al.* Dietary destabilisation of the balance between the microbiota and the colonic mucus barrier[J]. *Gut Microbes*, 2019, 10(2): 246-250. DOI: 10. 1080/19490976. 2018. 1513765.
- [6] CHÉNARD T, PRÉVOST K, DUBÉ J, *et al.* Immune system modulations by products of the gut microbiota[J]. *Vaccines (Basel)*, 2020, 8(3): 461. DOI: 10. 3390/vaccines8030461.
- [7] SCHROEDER B O, BÄCKHED F. Signals from the gut microbiota to distant organs in physiology and disease[J]. *Nat Med*, 2016, 22(10): 1079-1089. DOI: 10. 1038/nm. 4185.
- [8] JACKSON M A, VERDI S, MAXAN M E, *et al.* Gut microbiota associations with common diseases and prescription medications in a population-based cohort[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 2655. DOI: 10. 1038/s41467-018-05184-7.
- [9] LYNCH S V, PEDERSEN O. The human intestinal microbiome in health and disease[J]. *N Engl J Med*, 2016, 75(24): 2369-2379. DOI: 10. 1056/NEJMr1600266.
- [10] STANISAVLJEVIĆ S, LUKIĆ J, MOMČILOVIĆ M, *et al.* Gut-associated lymphoid tissue, gut microbes and susceptibility to experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. *Beneficial microbes*, 2016, 7(3): 363-373. DOI: 10. 3920/BM2015. 0159.
- [11] JIAO Y, WU L, HUNTINGTON N D, *et al.* Crosstalk between gut microbiota and innate immunity and its implication in autoimmune diseases[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 282. DOI: 10. 3389/fimmu. 2020. 00282.
- [12] BELLONE M, BREVI A, HUBER S. Microbiota-propelled T helper 17 cells in inflammatory diseases and cancer[J]. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2020, 84(2): e00064-19. DOI: 10. 1128/MMBR. 00064-19.
- [13] WEAVER C T, ELSON C O, FOUSER L A, *et al.* The Th17 pathway and inflammatory diseases of the intestines, lungs, and skin[J]. *Annu Rev Pathol*, 2013, 8: 477-512. DOI: 10. 1146/annurev-pathol-011110-130318.
- [14] VAGHEF-MEHRABANY E, ALIPOUR B, HOMAYOUNI-RAD A, *et al.* Probiotic supplementation improves inflammatory status in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Nutrition*, 2014, 30(4): 430-435. DOI: 10. 1016/j. nut. 2013. 09. 007.
- [15] VIEIRA S M, HILTENSBERGER M, KUMAR V, *et al.* Translocation of a gut pathobiont drives autoimmunity in mice and humans[J]. *Science*, 2018, 359(6380): 1156-1161. DOI: 10. 1126/science. aar7201.
- [16] VUOTTO C, BATTISTINI L, CALTAGIRONE C, *et al.* Gut microbiota and disorders of the central nervous system[J]. *Neuroscientist*, 2020, 26(5-6): 487-502. DOI: 10. 1177/1073858420918826.
- [17] PELLEGRINI C, ANTONIOLI L, COLUCCI R, *et al.* Interplay among gut microbiota, intestinal mucosal barrier and enteric neuro-immune system: a common path to neurodegenerative diseases? [J]. *Acta Neuropathol*, 2018, 136(3): 345-361. DOI: 10. 1007/s00401-018-1856-5.
- [18] VAN DE WOUW M, BOEHME M, DINAN T G, *et al.* Monocyte mobilisation, microbiota & mental illness[J]. *Brain Behav Immun*, 2019, 81: 74-91. DOI: 10. 1016/j. bbi. 2019. 07. 019.
- [19] PELLEGRINI C, ANTONIOLI L, CALDERONE V, *et al.* Microbiota-gut-brain axis in health and disease: is NLRP3 inflammasome at the crossroads of microbiota-gut-brain communications? [J]. *Prog Neurobiol*, 2020, 191: 101806. DOI: 10. 1016/j. pneurobio. 2020. 101806.
- [20] ALAM C, BITTOUN E, BHAGWAT D, *et al.* Effects of a germ-free environment on gut immune regulation and diabetes progression in non-obese diabetic (NOD) mice[J]. *Diabetologia*, 2011, 54(6): 1398-1406. DOI: 10. 1007/s00125-011-2097-5.
- [21] KOH A, MOLINARO A, STAHLMAN M, *et al.* Microbially produced imidazole propionate impairs insulin signaling through mTOC1[J]. *Cell*, 2018, 175(4): 947-961. DOI: 10. 1016/j. cell. 2018. 09. 055.
- [22] HUANG Y, LI S C, HU J, *et al.* Gut microbiota profiling in Han Chinese with type 1 diabetes[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2018, 141: 256-263. DOI: 10. 1016/j. diabres. 2018. 04. 032.
- [23] SANNA S, VAN ZUYDAM N R, MAHAJAN A, *et al.* Causal relationships among the gut microbiome, short-chain fatty acids and metabolic diseases[J]. *Nat Genet*, 2019, 51(4): 600-605. DOI: 10. 1038/s41588-019-0350-x.
- [24] TANG W H, KITAI T, HAZEN S L. Gut microbiota in cardiovascular health and disease[J]. *Circ Res*, 2017, 120(7): 1183-1196. DOI: 10. 1161/CIRCRESAHA. 117. 309715.
- [25] ANLU W, DONGCHENG C, HE Z, *et al.* Using herbal medicine to target the "microbiota-metabolism-immunity" axis as possible therapy for cardiovascular disease [J]. *Pharmacol Res*, 2019, 142: 205-222. DOI: 10. 1016/j. phrs. 2019. 02. 018.
- [26] CHEN L, ISHIGAMI T, DOI H, *et al.* Gut microbiota and atherosclerosis: role of B cell for atherosclerosis focusing on the gut-immune-B2 cell axis[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2020, 98(9): 1235-1244. DOI: 10. 1007/s00109-020-01936-5.
- [27] 刘 钰, 方敬爱. 慢性肾衰竭患者微炎症的研究概况[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(55): 52. DOI: 10. 19613/j. cnki. 1671-3141. 2018. 55. 021.
- [28] ANDERSEN K, KESPER M S, MARSCHNER J A, *et al.* Intestinal dysbiosis, barrier dysfunction, and bacterial translocation account for CKD-related systemic inflammation[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(1): 76-83. DOI: 10. 1681/ASN. 2015111285.
- [29] SABATINO A, REGOLISTI G, BRUSASCO I, *et al.* Alterations of intestinal barrier and microbiota in chronic kidney disease[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2015, 30(6): 924-933. DOI: 10. 1093/ndt/gfu287.
- [30] KANBAY M, ONAL E M, AFSAR B, *et al.* The crosstalk of gut microbiota and chronic kidney disease: role of inflammation, proteinuria, hypertension, and diabetes mellitus [J]. *Int Urol Nephrol*, 2018, 50(8): 1453-1466. DOI: 10. 1007/s11255-018-1873-2.

(下转封四)

- 10.1016/j.canlet.2018.04.024.
- [51] BONAPACE L, COISSIEUX M M, WYCKOFF J, *et al.* Cessation of CCL2 inhibition accelerates breast cancer metastasis by promoting angiogenesis [J]. *Nature*, 2014, 515 (7525) : 130-133. DOI:10.1038/nature13862.
- [52] WU S, KUANG H, KE J, *et al.* Metabolic reprogramming induces immune cell dysfunction in the tumor microenvironment of multiple myeloma [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 591342. DOI: 10.3389/fonc.2020.591342.
- [53] JIANG Z, HSU J L, LI Y, *et al.* Cancer cell metabolism bolsters immunotherapy resistance by promoting an immunosuppressive tumor microenvironment [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 1197. DOI:10.3389/fonc.2020.01197.
- [54] RULL A, CAMPS J, ALONSO-VILLAYERDE C, *et al.* Insulin resistance, inflammation, and obesity: role of monocyte chemoattractant protein-1 (or CCL2) in the regulation of metabolism [J]. *Mediators Inflamm*, 2010, 2010: 326580. DOI: 1155/2010/326580.
- [55] KISHIMOTO T, FUJIMOTO N, EBARA T, *et al.* Serum levels of the chemokine CCL2 are elevated in malignant pleural mesothelioma patients [J]. *BMC Cancer*, 2019, 19 (1) : 1204. DOI: 10.1186/s12885-019-6419-1.
- [56] LUBOWICKA E, PRZYLIPIAK A, ZAJKOWSKA M, *et al.* Plasma chemokine CCL2 and its receptor CCR2 concentrations as diagnostic biomarkers for breast cancer patients [J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018:2124390. DOI:10.1155/2018/2124390.
- [57] YANG Y, ZHAI C, CHANG Y, *et al.* High expression of chemokine CCL2 is associated with recurrence after surgery in clear-cell renal cell carcinoma [J]. *Urol Oncol*, 2016, 34 (5) : 238.e19-e26. DOI:10.1016/j.urolonc.2015.11.026.
- [58] YASUI H, KAJIYAMA H, TAMAUCHI S, *et al.* CCL2 secreted from cancer-associated mesothelial cells promotes peritoneal metastasis of ovarian cancer cells through the P38-MAPK pathway [J]. *Clin Exp Metastasis*, 2020, 37 (1) : 145-158. DOI:10.1007/s10585-019-09993-y.
- [59] REGAN D P, COY J W, CHAHAL K K, *et al.* The angiotensin receptor blocker losartan suppresses growth of pulmonary metastases via AT1R-independent inhibition of CCR2 signaling and monocyte recruitment [J]. *J Immunol*, 2019, 202 (10) : 3087-3102. DOI:10.4049/jimmunol.1800619.
- [60] PIENTA K J, MACHIELS J P, SCHRIJVERS D, *et al.* Phase 2 study of carlumab (CNTO 888), a human monoclonal antibody against CC-chemokine ligand 2 (CCL2), in metastatic castration-resistant prostate cancer [J]. *Invest New Drugs*, 2013, 31 (3) : 760-768. DOI:10.1007/s10637-012-9869-8.
- [61] MASUDA T, NODA M, KOGAWA T, *et al.* Phase I dose-escalation trial to repurpose propagermanium, an oral CCL2 inhibitor, in patients with breast cancer [J]. *Cancer Sci*, 2020, 111 (3) : 924-931. DOI:10.1111/cas.14306.
- [62] 李洪杰, 母润红. 多发性骨髓瘤免疫微环境及治疗 [J]. *中国免疫学杂志*, 2020, 36 (20) : 2547-2551, 2557. DOI:10.3969/j.issn.1000-484X.2020.20.023.
- [收稿 2021-04-05 修回 2021-09-13]
(编辑 苗 磊)

(上接第 1115 页)

- [31] GAUGUET S, DORTONA S, AHNGER-PIER K, *et al.* Intestinal microbiota of mice influences resistance to staphylococcus aureus pneumonia [J]. *Infect Immun*, 2015, 83 (10) : 4003-4014. DOI:10.1128/iai.00037-15.
- [32] MCALEER J P, NGUYEN N L, CHEN K, *et al.* Pulmonary Th17 antifungal immunity is regulated by the gut microbiome [J]. *J Immunol*, 2016, 197 (1) : 97-107. DOI:10.4049/jimmunol.1502566.
- [33] VAREILLE-DELABRE M, MIQUEL S, GARCIN S, *et al.* Immunomodulatory effects of lactobacillus plantarum on inflammatory response induced by klebsiella pneumoniae [J]. *Infect Immun*, 2019, 87 (11) : e00570-19. DOI:10.1128/iai.00570-19.
- [34] 曾茈薇, 余 斓, 丁伟艳, 等. 抗生素诱导的肠道菌群失调加重小鼠肺炎支原体感染 [J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2020, 40 (1) : 68-73. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-5101.2020.01.012.
- [35] 郭宏伟, 张妮妮, 张 伟, 等. 抗生素诱导的菌群紊乱对幼鼠结肠黏膜屏障及免疫反应的影响 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2019, 34 (7) : 505-509. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2019.07.007.
- [36] DICKSON R P, SCHULTZ M J, VAN DER POLL T, *et al.* Lung microbiota predict clinical outcomes in critically ill patients [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020, 201 (5) : 555-563. DOI:10.1164/rccm.201907-1487oc.
- [37] GAGLIANI N, HU B, HUBER S, *et al.* The fire within: microbes inflame tumors [J]. *Cell*, 2014, 157 (4) : 776-783. DOI:10.1016/j.cell.2014.03.006.
- [38] DAVOLI T, UNO H, WOOTEN E C, *et al.* Tumor aneuploidy correlates with markers of immune evasion and with reduced response to immunotherapy [J]. *Science*, 2017, 355 (6322) : eaaf8399. DOI:10.1126/science.aaf8399.
- [39] VÉTIZOU M, PITT J M, DAILLÈRE R, *et al.* Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota [J]. *Science*, 2015, 350 (6264) : 1079-1084. DOI:10.1126/science.aad1329.
- [40] TANOUE T, MORITA S, PLICHTA D R, *et al.* A defined commensal consortium elicits CD8 T cells and anti-cancer immunity [J]. *Nature*, 2019, 565 (7741) : 600-605. DOI:10.1038/s41586-019-0878-z.
- [41] CALCINOTTO A, BREVI A, CHESI M, *et al.* Microbiota-driven interleukin-17-producing cells and eosinophils synergize to accelerate multiple myeloma progression [J]. *Nat Commun*, 2018, 9 (1) : 4832. DOI:10.1038/s41467-018-07305-8.
- [42] RUTKOWSKI M R, STEPHEN T L, SVORONOS N, *et al.* Microbially driven TLR5-dependent signaling governs distal malignant progression through tumor-promoting inflammation [J]. *Cancer Cell*, 2015, 27 (1) : 27-40. DOI:10.1016/j.ccell.2014.11.009.
- [收稿 2021-03-22 修回 2021-10-08]
(编辑 苗 磊)

邮发代号 12-89 半年价 216.00 元 单价 36.00 元