

肺部微生态与肺癌的相关性研究进展

宁明杰, 陈颖

(昆明医科大学第三附属医院胸外一科, 云南省肿瘤医院, 云南省癌症中心, 高海拔地区肿瘤国际合作重点实验室, 云南昆明 650118)

[摘要] 近年来肺部微生态开始成为微生物组学研究的热点。健康人群和肺癌患者在肺部微生物群落存在差异, 环境因素、吸烟、遗传对肺部微生态及肺癌的发生发展有关联。有研究发现肺癌患者的下呼吸道微生物的组成与健康人群显著不同。所以通过改善肺部微生态, 抑制肺癌的发生发展的微环境, 可能为肺癌早期防治和个性化治疗提供新策略。就肺部微生态的与肺癌相关研究进展作一综述。

[关键词] 肺部微生态; 肺癌; 生态失调; 致癌作用

[中图分类号] R743.2 [文献标志码] A [文章编号] 2095-610X(2021)03-0155-06

Research Progress of The Correlation between Lung Microbiome and Lung Cancer

NING Ming-jie, CHEN Ying

(Dept. of Thoracic Surgery I, The Third Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Yunnan Cancer Hospital, Yunnan Cancer Center, The International Cooperation Key Laboratory of Regional Tumor in High Altitude Area, Kunming Yunnan 650118, China)

[Abstract] Lung microbiome has become a hot topic in microbiome research field in recent years. Lung microbiota is different between healthy people and lung cancer patients. Environmental factors, smoking, genetic affect the lung microbiome and the development of lung cancer. Studies have found that the composition of the lower respiratory tract microorganisms of lung cancer patients is significantly different from that of healthy people. Therefore, improving lung microbiome to inhibit lung cancer, may promote the development of innovative strategies for early prevention and personalized treatment in lung cancer. This article reviewed the research on the correlation between lung microbiome between lung cancer.

[Key words] Lung microbiome; Lung cancer; Dysbiosis; Carcinogenesis

人体是由人的细胞和其共生微生物构成的生态系统, 各种细菌、病毒、真菌等定居在人体各个部位, 微生物群落(Microbiota)间及与机体之间相互作用, 构成人体的微生态环境(Microbiome)。

肺部微生物组学, 又称肺部微生态^[1], 之前研究认为健康人群的肺部, 特别是下呼吸道是无菌的。近年来 16sRNA 基因测序技术证实^[2-4]:

在健康和肺癌患者肺部存在着多种多样不同的微生物群落, 肺部微生态与肺癌的发生发展都密切相关, 微生物生态的失调进而导致患者肺部屏障功能与免疫功能紊乱可能是肺癌发生发展的重要原因之一。本文对肺部微生态的特征及其在肺癌发生发展中的作用进行阐述, 可为肺癌的发病机制及防治提供新的研究方向。

[收稿日期] 2020-12-16

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(81702274), 云南省科技厅-昆明医科大学应用基础研究联合专项基金资助项目(2017FE468-159), 云南省卫健委医学科学带头人培养计划资助项目(H-2018025)

[作者简介] 宁明杰(1995~), 女, 吉林榆树人, 在读硕士研究生, 主要从事胸外科临床工作。

[通信作者] 陈颖, E-mail: 36410008@qq.com

1 肺部微生态的特征、维持及定植

从鼻腔到肺泡,呼吸道的每个特定位置上都定殖有细菌群落,肺部微生态主要指下呼吸道微生物群落,据估算呼吸道定植菌总质量约 45 g,下呼吸道约占 20 g^[5]。在抵抗病原体定植,参与呼吸道生理学和免疫功能成熟与稳态维持中作用巨大^[6]。

1.1 肺部微生态的特征

肺微生物与群落口咽部微生物群落相似度高,肺部微生物组比口咽部微生物组的密度低大约一千倍,微生物主要通过微吸入进入肺部,沿支气管粘膜表面直接扩散聚集在不断产生的黏液中^[7]。口腔-肺微生物相似性可呈现昼夜节律,夜晚达到高峰,白天逐渐减弱^[8]。

健康人肺下呼吸道细菌种类与上呼吸道最为相似^[9],但是相对丰度略有差异。上呼吸道菌群主要包括:葡萄球菌、丙酸杆菌和棒杆菌属^[10]。下呼吸道细菌门类主要包括:拟杆菌门、厚壁菌门及变形菌门^[11]。最主要的细菌属类包括普氏菌属、韦永氏球菌属、链球菌属及假单胞菌属,还有非常少的常见致病性变形菌,如流感嗜血杆菌等。真菌、病毒也是肺部菌群中不可忽视的群体。下呼吸道微生态与上呼吸道的差异主要为变形杆菌的富集和普氏杆菌的减少。

慢性呼吸系统疾病状态下呼吸道微生物明显不同,肺微生物群落的丰富度明显增加;除在肺部微生态中占主导地位的拟杆菌门外,变形杆菌门丰度显著增加,该细菌门包含常见的革兰阴性呼吸道病原菌如嗜血杆菌属、假单胞菌、肺炎克雷伯菌等^[12]。

1.2 肺部微生态定植与维持

外来吸入微生物群落的影响、呼吸道的自净功能与下呼吸道局部固有微生物群落自身的繁殖能力共同决定了肺部微生物群落的相对平衡。肺部微生态的平衡失调将会引起健康或疾病人群呼吸道微生态的变化^[13]。

环境梯度模型是传统的肺部微生态定植模型,指微生物在呼吸道中呈现环境梯度分布^[13]。然而许多致病因素如:病原菌大小、毒性强弱、宿主免疫强弱等因素并非呈现由上而下的梯度分布,其中任意一个改变都会影响肺部微生态的平衡^[14]。

因此有学者借鉴生态学领域 MacArthur 和 Wilson 在 1963 年提出的岛屿生态模型,提出了肺部微生

态“岛适模型”^[15]。该模型认为在一个支气管的确定部位,微生物群的丰富程度主要受上呼吸道的外来菌群的影响,通过平滑肌运动、微量误吸、气体流动等方式,迁进入肺部;而在咳嗽、纤毛清洁、人体本身的免疫等作用下,不断有菌群灭绝,呈现为一个个不断变化的微生物地形岛屿。但这个模型只能预测总菌群的数量,而不能反应特定菌群的变化情况。

肺部微生态失衡导致疾病发病的过程复杂,除了考虑肺部微环境如温度、PH、氧含量、营养等情况,还要考虑单一细菌与其他细菌之间的相互作用、群体感应分子释放、营养物质的竞争等^[16]。有学者认为肺部微生态更为符合“复杂适应模型”特点^[17]。这复杂适应模型更好的解释诸如医院获得性肺炎(HCAP)等有抗生素参与的肺部疾病的发生发展过程^[18]。

2 环境、吸烟、遗传对肺部微生态的影响

肺癌的发病率和死亡率高居恶性肿瘤的首位,吸烟、环境污染、职业接触及遗传易感性等是导致肺癌的主要因素。肺部菌群易受环境、吸烟和遗传因素的影响,个体间差异显著。

2.1 环境对肺癌微生态的影响

燃煤、油烟矿石采集等环境与肺癌高发密切相关,暴露于相关污染环境人群中吸入的细颗粒物在肺部中累积可诱发肺癌。

中国云南省宣威地区是全球女性非吸烟肺癌发病率最高的地区,宣威地区肺癌高发与当地燃煤空气污染密切相关^[19]。美国国立癌症研究所 Lan 教授研究^[20]发现:与正常人群相比宣威地区非吸烟女性肺癌患者咽部菌群的 α 及 β 多样性无显著差异,而痰液微生物群落中颗粒链菌属、毗邻贫养菌属及链球菌属富基度较正常人群高,且与燃煤空气污染程度密切相关。

南非马拉维人使用生物质燃料做饭及照明,研究发现:在当地健康人群的支气管肺泡巨噬细胞中炭黑高暴露与低暴露两组中,肺部菌群的 α 及 β 多样性无显著差异,奈瑟氏菌属及链球菌属在高暴露组中丰度较高而惠普尔养障体较低,高暴露组中有较多的潜在致病菌^[21-23]。

对在空气污染小鼠模型的研究也发现:小鼠暴露于高浓度细颗粒物环境中,小鼠肠道菌群 α 多样性增加,菌群 β 多样性呈现出差异,PM 暴露改变了某些特定细菌属的丰度^[24]。肖纯凌等^[25]

研究结果也提示: 大气污染物可引起大鼠肺促炎细胞因子与抗炎细胞因子表达失衡, 造成肺组织的炎性损伤; 大气污染物可引起儿童上呼吸道菌群失调, 使得呼吸系统疾病易感性增加。

以上研究提示空气污染导致肺部微生态的改变, 可能是肺癌发生的重要因素, 但具体机制有待进一步研究。

2.2 吸烟对肺部微生态的影响

吸烟是导致肺癌发生的重要原因之一, 对 97 名健康志愿者喉部菌群的影响研究发现^[26]: 吸烟者的喉部菌群多样性低于非吸烟者, 链球菌属、螺杆菌属等 OTU 的相对丰度显著不同; 唾液回流不影响喉部菌群的多样性、群落结构及组成; 健康人与良性声嘶患者相比, 吸烟人群喉部菌群中链球菌属丰度更高。肺癌患者唾液菌群 α 多样性与 β 多样性下降, 非吸烟女性肺癌患者唾液中 *Sphingomonas*, *Blastomonas*, *Acinetobacter*, *Streptococcus* 菌属丰度升高明显^[27]。

对危重创伤患者急性呼吸窘迫综合征的研究发现^[28]: 遭受钝挫伤后进行机械通气的患者, 吸烟可影响与肺部细菌群落组成, 吸烟者肺部的潜在致病菌富集(包括链球菌属、梭杆菌属、普氏菌属、嗜血杆菌属及密螺旋体属); 急性呼吸窘迫综合征的发展与进入重症监护室 48 h 后的肺部菌群组成相关, 肠杆菌科、普氏菌属、梭杆菌属等致病菌更易在吸烟者肺部富集的细菌的富集。

2.3 遗传因素对肺部微生态的影响

菌群组成与遗传因素的相关性, 在人体不同身体部位间存在差异, 而肠道和口腔菌群可能受宿主遗传的影响较大。

人类微生物组项目对 298 个健康志愿者进行全基因组测序研究发现^[29]: 胃肠道及口腔菌群的组成特征与宿主遗传因素关系最为密切。一项对 250 名成年英国双胞胎进行粪便菌群宏基因组测序研究^[30], 发现了细菌分类群及功能性分子具有可遗传性, 且居住行为和地理区域影响菌群的相似度。另一项对 138 名口腔鳞癌患者研究遗传因素可影响口腔菌群增加患癌风险增加相关^[31]。

宿主的遗传变异可影响上呼吸道菌群, 对 144 个成人上呼吸道微生物组的遗传图谱分析发现^[32]: 37 个微生物数量性状基因座与 22 个属的相对丰度相关, 最显著是 *Dermaococcus* 的相对丰度和多样化上游基因 *TINCR* 的相关性, 其次错义变体 *PGLYRP4* 与微球菌科的未分类属的相对丰度相关性。但何种宿主遗传变异可以调节人类微

生物菌群仍然待进一步研究。

遗传可能通过影响宿主代谢进而造成菌群组成的差异^[33], 微生物分类群的丰度受宿主遗传因素的影响, 其中克氏菌科是可遗传性最高的分类群。目前尚无直接研究表明: 遗传因素能直接影响下呼吸道微生态, 但综合以上研究结果, 可以推测不同遗传背景人群肺部微生态可能存在差异。

3 肺部微生态的与肺癌发生之间的联系

研究证实: 宿主微生态与恶性肿瘤关系密切, 包括: 肠癌、胃癌、肝癌及胰腺癌^[34]。结核杆菌与肺癌关系密切, 呼吸道微生态失调与许多慢性呼吸道疾病有关, 但肺癌微生态相关研究目前不多见。

对肺癌和良性肿块患者的支气管肺泡灌洗液菌群特研究发现^[3, 12]: 肺癌患者中厚壁菌门和 TM7 以及韦氏球菌属和巨球型菌的相对丰度显著增加, 两菌属结合的曲线面积来预测肺癌效率可达 0.888, 肺癌和良性肿块患者的菌群差异, 有作为生物标记物预测肺癌的潜力。

美国国家癌症研究所对 143 名肺癌患者及 33 名健康个体进行 16S 测序, 与癌症基因组图谱的肺癌病例的 RNA 测序数据联合分析发现^[35]: 与肿瘤组织及肿瘤邻近组织相比, 健康肺部中菌群的 α 多样性较低。在鳞状细胞癌中, 鉴定出一组特定分类群, 其中食酸菌属在吸烟者中富集, 利用原位荧光杂交(FISH)在肿瘤切片中也鉴定到食酸菌属。同时食酸菌属在内的特定分类群在具有 TP53 突变的鳞状细胞癌中丰度较高^[36]。该研究结果提示: 在鳞状细胞癌肺癌组织中的微生物组-基因和微生物组暴露的相互作用中, TP53 基因突变可能与吸烟互作, 改变肺部菌群组成而影响肺癌发生。

肺癌患者下呼吸道微生物群落的组成与健康人群显著不同^[21, 37], 肺癌患者的下呼吸道富含口腔菌群(链球菌属和韦荣球菌属), 与 PI3K 通路信号通路的上调相关; 呼吸道上皮细胞暴露于韦荣球菌属、普氏菌属和链球菌属中可导致 ERK 和 PI3K 信号通路的上调, 肺癌中 PI3K 通路上调有助于细胞增殖、存活和组织入侵。

在对口腔鳞癌微生态的研究发现^[38-39]: 口腔牙龈二氧化碳嗜纤维菌、产黑普氏菌、缓症链球菌可能与口腔鳞癌相关, 肿瘤位点的放线菌门及厚壁菌门丰度降低, 口腔致病菌可能定殖在肺部而诱发癌变。

目前缺乏整合多组学数据分析,但已有的分析流程通过探索肺部菌群-肺癌相关性,发现了 PI3K 通路或与肺癌有关^[40], TP53 基因突变可能与吸烟交互可改变肺部菌群组成而影响肺癌发生;体外实验证实了细菌对 PI3K 通路的调控作用,但机制研究仍然需要体内实验支持;如果肺癌相关的 PI3K 通路及 TP53 基因突变确实由菌群代谢产物活化,则有望通过调控菌群来治疗肺癌。

4 肠肺微生态在肺癌诊疗过程中的作用

近年来研究表明^[41-42]:肠道菌群参与多种肺部疾病,肠道菌群的紊乱与肺部的临床症状有关系,这种联系称为:“肠-肺”轴。

肠道菌群可调控免疫系统研究发现^[43-46]:与细菌相关的结直肠癌、肺癌、胃癌从原发灶到转移灶均有细菌共存;在黑色素瘤、非小细胞肺癌和肾癌中,菌群对基于 PD-1 和 PDL1 的免疫疗效影响明显,菌群可作为新的肿瘤预后性生物标志物和治疗靶点。

在小鼠模型中也发现^[47-48]:双歧杆菌的丰度及代谢产物可影响对 PD-L1 抗体的疗效,改变肠道菌群的组成可能提升肿瘤免疫治疗的疗效。有研究发现^[48]:健康的猫口服益生菌,支气管肺泡灌洗中发生了改变。有动物实验支持胃肠益生菌抗癌效果,而针对人的益生菌实验极少,且疗效判定标准不一致,导致益生菌临床研究难以标准化^[49]。

5 小结

肺部微生物群与肺癌的发生和发展有着密切的联系,然而目前相关研究都是样本量较小的横断面分类学研究,缺乏大型前瞻性项目研究和联合宏转录组学、代谢组学的多组学分析研究。肺部微生态样品采集、文库构建、测序技术及数据分析的标准化流程有待于完善。深入研究肺部微生态在肺癌发生发展中影响及作用机制,可为肺癌早期防治和个性化治疗提供新策略和新视野。

[参考文献]

[1] Nguyen L D N, Eric V, Laurence D. The lung mycobiome: An emerging field of the human respiratory microbiome[J].

Frontiers in Microbiology, 2015, 6: 89. DOI: [10.3389/fmicb.2015.00089](https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.00089)

- [2] Liu H X, Tao L L, Zhang J, et al. Difference of lower airway microbiome in bilateral protected specimen brush between lung cancer patients with unilateral lobar masses and control subjects[J]. *Int J Cancer*, 2018, 142(4): 769-778.
- [3] Lee S H, Sung J Y, Yong D, et al. Characterization of microbiome in bronchoalveolar lavage fluid of patients with lung cancer comparing with benign mass like lesions[J]. *Lung Cancer*, 2016, 102: 89-95. DOI: [10.1016/j.lungcan.2016.10.016](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2016.10.016)
- [4] Cameron S J S, Lewis K E, Huws S A, et al. A pilot study using metagenomic sequencing of the sputum microbiome suggests potential bacterial biomarkers for lung cancer[J]. *PLoS One*, 2017, 12(5): e0177062.
- [5] Budden K F, Shukla S D, Rehman S F, et al. Functional effects of the microbiota in chronic respiratory disease[J]. *Lancet Respir Med*, 2019, 7(10): 907-920.
- [6] Man W H, Wa D S P, Bogaert D. The microbiota of the respiratory tract: gatekeeper to respiratory health[J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2017, 15(5): 259.
- [7] 陈益民,沙建平,刘社兰,等.肠道和呼吸道菌群与肺部疾病的研究新进展[J]. *中国微生态学杂志*, 2017, 29(10): 1234-1240.
- [8] Kelly B J, Imai I, Bittinger K, et al. Composition and dynamics of the respiratory tract microbiome in intubated patients[J]. *Microbiome*, 2016, 4(1): 7.
- [9] 张鑫,马可,李赫,等.呼吸道病毒和呼吸道、肠道菌群的相互作用[J]. *中国微生态学杂志*, 2017, 29(1): 109-112.
- [10] 黄丹辉,何静,董航明,等.肺部微生态与肺癌相关研究进展及展望[J]. *实用医学杂志*, 2019, 35(11): 1703-1707.
- [11] 于文凯,徐星澈,袁晓鹏,等.呼吸道菌群与呼吸系统疾病研究进展[J]. *重庆医学*, 2014, 43(28): 3802-3805.
- [12] Liu Y, O'Brien J L, Ajami N J, et al. Lung tissue microbial profile in lung cancer is distinct from emphysema[J]. *Am J Cancer Res*, 2018, 8(9): 1775-1787.
- [13] Dickson R P, Erbdowward J R, Martinez F J, et al. The

- microbiome and the respiratory tract[J]. *Annual Review of Physiology*, 2015, 78(1): 481.
- [14] Dickson R P, Erbdownward J R, Huffnagle G B. Homeostasis and its disruption in the lung microbiome[J]. *American Journal of Physiology Lung Cellular & Molecular Physiology*, 2015, 309(10): L1047.
- [15] Dickson R P, Erbdownward J R, Freeman C M, et al. Spatial variation in the healthy human lung microbiome and the adapted island model of lung biogeography[J]. *Annals of the American Thoracic Society*, 2015, 12(6): 821.
- [16] Chellappan D K, Sze Ning Q L, Su Min S K, et al. Interactions between microbiome and lungs: Paving new paths for microbiome based bio-engineered drug delivery systems in chronic respiratory diseases [J]. *Chem Biol Interact*, 2019, 310: 108732. DOI: [10.1016/j.cbi.2019.108732](https://doi.org/10.1016/j.cbi.2019.108732)
- [17] Venkataraman A, Bassis C M, Beck J M, et al. Application of a neutral community model to assess structuring of the human lung microbiome[J]. *mBio*, 2015, 6(1): DOI: [10.1128/mBio.02284-14](https://doi.org/10.1128/mBio.02284-14)
- [18] Baquero F, Nombela C. The microbiome as a human organ[J]. *Clinical Microbiology & Infection*, 2012, 18(Suppl4): 2.
- [19] 李光剑. 燃煤中自然产出的二氧化硅与宣威地区农村女性肺癌的关系及致癌机制探索[D]. 昆明: 昆明医科大学博士学位论文, 2013.
- [20] Hosgood H D, 3rd, Sapkota A R, Rothman N, et al. The potential role of lung microbiota in lung cancer attributed to household coal burning exposures[J]. *Environ Mol Mutagen*, 2014, 55(8): 643-651.
- [21] Rylance J, Kankwatira A, Nelson D E, et al. Household air pollution and the lung microbiome of healthy adults in Malawi: a cross-sectional study[J]. *BMC Microbiol*, 2016, 16(1): 182.
- [22] Dave M, Ahankari A S, Myles P R, et al. Household air pollution and lung function in Indian adults: a cross-sectional study[J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2017, 21(6): 702-704.
- [23] Jary H R, Aston S, Ho A, et al. Household air pollution, chronic respiratory disease and pneumonia in Malawian adults: A case-control study[J]. *Wellcome Open Res*, 2017, 2: 103.
- [24] Mutlu E A, Comba I Y, Cho T, et al. Inhalational exposure to particulate matter air pollution alters the composition of the gut microbiome[J]. *Environmental Pollution*, 2018, 240: 817-830.
- [25] 肖纯凌, 韩秀珍, 魏德洲, 等. 大气污染对人体免疫功能及微生态的影响[J]. *中国微生态学杂志*, 2002, 14(1): 12-13.
- [26] Jett é M E, Dill-Mcfarland K A, Hanshew A S, et al. The human laryngeal microbiome: effects of cigarette smoke and reflux[J]. *Scientific Reports*, 2016, 6: 35882.
- [27] Yang J, Mu X, Wang Y, et al. Dysbiosis of the salivary microbiome is associated with non-smoking female lung cancer and correlated with immunocytochemistry markers[J]. *Frontiers in Oncology*, 2018, 8: 520.
- [28] Panzer A R, Lynch S V, Langelier C, et al. Lung microbiota is related to smoking status and to development of acute respiratory distress syndrome in critically ill trauma patients[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 197(5): 621-631.
- [29] Kolde R, Franzosa E A, Rahnavard G, et al. Host genetic variation and its microbiome interactions within the Human Microbiome Project[J]. *Genome Medicine*, 2018, 10(1): 6.
- [30] Xie H, Guo R, Zhong H, et al. Shotgun metagenomics of 250 adult twins reveals genetic and environmental impacts on the gut microbiome[J]. *Cell Systems*, 2016, 3(6): 572-584.
- [31] Hsiao J R, Chang C C, Lee W T, et al. The Interplay between oral microbiome, lifestyle factors, and genetic polymorphisms in the risk of oral squamous cell carcinoma[J]. *Carcinogenesis*, 2018, 39(6): 778-787.
- [32] Igartua C, Davenport E R, Gilad Y, et al. Host genetic variation in mucosal immunity pathways influences the upper airway microbiome[J]. *Microbiome*, 2017, 5(1): 16.
- [33] JK G, JL W, AC P, et al. Human genetics shape the gut microbiome[J]. *Cell*, 2014, 159(4): 789-799.
- [34] Liotta L A, Kohn E C. The microenvironment of the tumour-host interface[J]. *Nature*, 2001, 411(6835): 375-379.
- [35] Greathouse K L, White J R, Vargas A J, et al. Interaction

- between the microbiome and TP53 in human lung cancer[J]. *Genome Biol*, 2018, 19(1): 123.
- [36] Gomes S, Cavadas B, Ferreira J C, et al. Profiling of lung microbiota discloses differences in adenocarcinoma and squamous cell carcinoma[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 12838.
- [37] Tsay J J, Wu B G, Badri M H, et al. Airway microbiota is associated with upregulation of the PI3K pathway in lung cancer[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 198(9): 1188–1198.
- [38] Chen J, Domingue J C, Sears C L. Microbiota dysbiosis in select human cancers: Evidence of association and causality[J]. *Seminars in Immunology*, 2017, 32: 25–34.
- [39] Cai Q, Long J, Xie H, et al. Abstract 3455: Association of oral microbiome with lung cancer risk: Results from the Southern Community Cohort Study[J]. *Cancer Research*, 2016, 76(14 Supplement): 3455–3455.
- [40] 余涛, 俞万钧, 王华英. PI3K/AKT信号通路在非小细胞肺癌中作用的研究进展[J]. *中国临床研究*, 2021, 34(02): 248–250+254.
- [41] Dickson R P, Erb-Downward J R, Falkowski N R, et al. The lung microbiota of healthy mice are highly variable, cluster by environment, and reflect variation in baseline lung innate immunity[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 198(4): 497–508.
- [42] Dickson R P, Cox M J. The premature invocation of a ‘gut–lung axis’ may obscure the direct effects of respiratory microbiota on pneumonia susceptibility [J]. *Gut*, 2016, 66(2); DOI: [10.1136/gutjnl-2016-311823](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-311823)
- [43] Adachi K, Tamada K. Microbial biomarkers for immune checkpoint blockade therapy against cancer[J]. *J Gastroenterol*, 2018, 53(9): 999–1005.
- [44] Kroemer G, Zitvogel L. Cancer immunotherapy in 2017: The breakthrough of the microbiota[J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18(2): 87–88.
- [45] Keen E C, Crofts T S, Dantas G. Checkpoint checkmate: Microbiota modulation of cancer immunotherapy[J]. *Clin Chem*, 2018, 64(9): 1280–1283.
- [46] Patel J, Crawford J M. Microbiota–regulated outcomes of human cancer immunotherapy via the PD–1/PD–L1 axis[J]. *Biochemistry*, 2018, 57(6): 901–903.
- [47] Snyder A, Pamer E, Wolchok J. IMMUNOTHERAPY. Could microbial therapy boost cancer immunotherapy?[J]. *Science*, 2015, 350(6264): 1031–1032.
- [48] Vientós-Plotts A I, Ericsson A C, Rindt H, et al. Oral probiotics alter healthy feline respiratory microbiota[J]. *Front Microbiol*, 2017, 8: 1287.
- [49] Warusavitarne J, Stebbing J. Probiotics and cancer: ready for meal time?[J]. *Lancet Oncology*, 2015, 16(4): 371–372.