DOI:10.3969/j.issn.2097-7948.2026.01.028

· 综述 ·

肠道菌群代谢产物通过肠-肺轴调控肺癌微环境的机制与研究进展

胡子轩[1,2],丁帝凯[1],王建芳[2],刘红雨[2],陈军[1,2*]
[1]天津医科大学总医院肺部肿瘤外科,天津 300052
[2]天津医科大学总医院肺癌研究所,天津 300052

摘要:肺癌是全球癌症相关死亡的首要原因,其发生、发展进程与宿主微环境的动态调控机制存在密切关联。近年来,肠道菌群作为人体“第二基因组”,借助“肠-肺轴”发挥调控作用,其在肺癌进展过程中的核心作用备受学界关注。系统梳理并总结肠道菌群及其代谢产物(如短链脂肪酸、多胺、色氨酸代谢物等)通过循环系统实现远距离调控肺癌肿瘤微环境(TME)的关键分子机制,重点阐述肠道菌群失调状态(尤以抗生素使用诱导的菌群紊乱为典型)会促使肺炎克雷伯菌等机会致病菌异常增殖,同时抑制阿克曼菌等有益菌的定植与生长,进而导致丁酸等具备免疫调节功能的关键代谢产物生成减少。上述级联反应最终会通过调控肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)极化方向、影响 T 淋巴细胞免疫功能,以及改变免疫检查点抑制剂(ICIs)的疗效,进一步推动肺癌的发生与进展。同时,针对性探讨基于肠道菌群的靶向干预策略,包括益生菌补充、粪菌移植(FMT)、特异性代谢产物外源性补充等方式,在肺癌临床治疗中的潜在应用价值。最后,系统分析当前该领域研究存在的局限性,并对未来研究方向进行展望,旨在为肺癌精准免疫治疗的优化与突破提供全新的理论思路与研究方向。

关键词:肠道菌群;肠-肺轴;代谢产物;肿瘤微环境;肺肿瘤;免疫治疗
中图分类号:R734.2

Mechanism and research progress of gut microbiota metabolites regulating the lung cancer microenvironment through the gut-lung axis

HU Zixuan[1,2], DING Dikai[1], WANG Jianfang[2], LIU Hongyu[2], CHEN Jun[1,2*]
[1]Department of Pulmonary Tumor Surgery, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China
[2]Institute of Lung Cancer, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

Abstract: Lung cancer is the leading cause of cancer-related deaths worldwide, and its occurrence and development are closely related to the dynamic regulatory mechanisms of the host microenvironment. In recent years, the gut microbiota, as the "second genome" of the human body, plays a regulatory role through the "gut-lung axis", and its core role in the progression of lung cancer has attracted much attention from the academic community. This review systematically summarizes the key molecular mechanisms by which the gut microbiota

基金项目:国家自然科学基金(82473191、82072595);国家科技重大专项(2025ZD0544700);天津市重点医学学科建设项目(TJYXZDXK-3-002B、TJYXZDXK-3-006A-2);天津市自然科学基金(23JCZDJC00710、24JCYBJC00330);天津市卫生健康科技项目(TJWJ2022XK005);北京市科技创新医疗发展基金(KC2023-JX-0288-PZ78)
*通信作者
利益冲突:作者均声明无利益冲突
伦理批件:不需要
知情同意:不需要
引用本文:胡子轩, 丁帝凯, 王建芳, 等. 肠道菌群代谢产物通过肠-肺轴调控肺癌微环境的机制与研究进展[J]. 再生医学研究, 2026, 1(4): 297-305. doi: 10.3969/j.issn.2097-7948.2026.01.028.

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82473191, 82072595); National Science and Technology Major Project (2025ZD0544700); Tianjin Key Medical Discipline Construction Project (TJYXZDXK-3-002B, TJYXZDXK-3-006A-2); Natural Science Foundation of Tianjin (23JCZDJC00710, 24JCYBJC00330); Tianjin Health Science and Technology Project (TJWJ2022XK005); Beijing Science and Technology Innovation Medical Development Fund (KC2023-JX-0288-PZ78)
* **Corresponding author**
Conflicts of interest: Authors all declare no conflicts of interest.
Ethical approval: Not required.
Informed consent: Not required.
Cite this article: Hu ZX, Ding DK, Wang JF, *et al*. Mechanism and research progress of gut microbiota metabolites regulating the lung cancer microenvironment through the gut-lung axis[J]. Zaisheng Yixue Yanjiu, 2026, 1(4): 297-305. doi: 10.3969/j.issn.2097-7948.2026.01.028.

and its metabolites (such as short chain fatty acids, polyamines, tryptophan metabolites, *etc.*) achieve remote regulation of the lung cancer tumor microenvironment (TME) through the circulatory system. Emphasis is placed on elucidating the dysbiosis of the gut microbiota (especially the dysbiosis induced by antibiotic use), which promotes abnormal proliferation of opportunistic pathogenic bacteria such as *Klebsiella pneumoniae*, while inhibiting the colonization and growth of beneficial bacteria such as *Akkermansia*, leading to a reduction in the production of key metabolites with immune regulatory functions such as butyric acid. The above cascade reactions will ultimately promote the occurrence and progression of lung cancer by regulating the polarization direction of tumor associated macrophages (TAMs), affecting the immune function of T lymphocytes, and altering the therapeutic efficacy of immune checkpoint inhibitors (ICIs). Meanwhile, targeted interventions based on gut microbiota, including probiotic supplementation, fecal microbiota transplantation (FMT), and exogenous supplementation of specific metabolites, are being explored for their potential application value in the clinical treatment of lung cancer. Finally, systematically analyze the limitations of current research in this field and looks forward to future research directions, aiming to provide new theoretical ideas and research directions for the optimization and breakthrough of precision immunotherapy for lung cancer.

Key words: Gut microbiota; Gut-lung axis; Metabolites; Tumor microenvironment; Lung neoplasms; Immunotherapy

肺癌是全球发病率和死亡率均居首位的恶性肿瘤。据统计,2022 年我国新发肺癌病例约 106 万,死亡人数高达 74 万,患者 5 年生存率仅为28.7%[1]。肺癌的发生发展涉及遗传因素、环境暴露及宿主微环境等多因素的复杂交互作用,其核心致病机制尚未完全阐明。目前肺癌治疗方式较为丰富,除手术、标准化疗、放疗外,免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors,ICIs)单药或联合治疗也已成为有效治疗手段。近年来,微生物组学研究的快速兴起与深入推进证实,人体肠道内栖息着约 100 万亿微生物,菌群总数量远超人体自身细胞总数,因此肠道菌群也被称为人体“第二基因组”[2]。肠道菌群不仅参与肠道局部的消化吸收与物质代谢过程,而且可通过肠-脑轴、肠-肝轴及肠-肺轴等多条双向调控通路,远程调控机体远端器官的生理功能与疾病发生发展进程[3]。

1 肠-肺轴

肠-肺轴是指肠道菌群依托自身代谢产物、系统性免疫调节等核心途径,参与调控肺部疾病发生、发展的双向信号传导通路[4]。目前针对肺癌与肠道菌群的研究已形成较为完善的体系。肠道菌群通过诱导 DNA 损伤和变异、激活致癌信号通路、破坏宿主免疫系统稳态等途径,促进肿瘤的发生、进展及不良预后[5]。临床抗生素的广泛不合理应用是诱发肠道菌群失调的主要因素之一,抗生素在清除体内病原菌的同时,会不可逆地破坏肠道正常菌群平衡,促使肺炎克雷伯菌等条件致病菌过度增殖,进而通过多级信号通路影响肺癌恶性进展进程[6]。国内相关研究[7-8]证实肠道菌群在中国肺癌患者与健康人群中存在显著差异。在非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer,NSCLC)患者中,肠道微生物多样性较高的患者治疗效果更好,生存期显著延长。基于此差异,国内学者[9-10]对于肠道微生物与免疫治疗效益的相关性展开研究,为分子机制的进一步研究指明了新方向。

研究[11]表明,肺癌患者的肠道菌群多样性下降、机会致病菌异常富集,且短链脂肪酸(short chain fatty acids,SCFAs)等具有肿瘤保护作用的关键代谢产物水平显著降低。肠道菌群代谢产物是其实现远距离器官调控的关键媒介。SCFAs、多胺、色氨酸代谢物等核心代谢产物,可通过机体血液循环系统靶向抵达肺部组织,直接或间接调控肿瘤细胞增殖活性、免疫细胞功能分化及肿瘤微环境(tumor microenvironment,TME)的重塑过程[12]。尤其值得关注

的是，上述代谢产物可精准调控肿瘤相关巨噬细胞（tumor associated macrophages，TAMs）的极化状态，同时影响 $CD8^+$ T 细胞、调节性 T 细胞（regulatory T cells，Treg）等关键免疫细胞的生物学活性，进而系统性调节机体抗肿瘤免疫应答效率，最终影响肺癌免疫治疗的临床疗效[13]。

本文旨在系统综述肠道菌群及其代谢产物通过肠–肺轴调控肺癌 TME 的核心作用机制，重点剖析关键菌群代谢产物的生物学功能、菌群失调介导肺癌恶性进展的核心通路，以及基于肠道菌群干预的临床转化应用前景，以期为肺癌发病机制的深入研究与创新治疗策略的研发提供坚实的理论依据。

2　肠道菌群失调与肺癌发生发展的相关性

2.1　肺癌患者肠道菌群的结构特征

多项研究表明，肺癌患者肠道菌群组成与健康人群存在显著差异。通过 16S 核糖体 RNA 基因测序及宏基因组学分析发现，肺癌患者肠道菌群多样性降低，机会致病菌相对丰度升高，而具有保护作用的益生菌丰度则显著减少[11]。例如，肺癌患者肠道中克雷伯菌、志贺氏菌、普雷沃氏菌等条件致病菌的丰度显著上升，尤其在早期肺癌患者中，克雷伯氏菌的富集与机体炎症反应及免疫稳态失调密切相关。同时，与 SCFAs 生成相关的核心菌属，如毛螺菌科、罗氏菌属、粪杆菌属等，在肺癌患者体内丰度显著降低，这一变化可能直接导致 SCFAs 水平下降，进而破坏机体免疫稳态[14]。

2.2　肠道菌群在肺癌进展中的因果作用

动物模型研究进一步证实了肠道菌群在肺癌进展中的调控作用。无菌小鼠体内肺癌病灶的进展速度显著慢于正常菌群定植小鼠，而特定肠道菌群定植后，可通过激活 γδ 定细胞等关键免疫细胞通路，直接推动肿瘤发生与恶性进展。这些结果提示，肠道菌群的结构改变并非肺癌发生后的伴随现象，而是主动参与肿瘤启动与演进进程的关键调控因素。

2.3　抗生素诱导的菌群失调对肺癌的影响

抗生素是临床抗感染的重要药物，但其非特异性杀菌作用常引发肠道菌群紊乱。研究[6]表明，β–内酰胺类、喹诺酮类等广谱抗生素的使用，会显著降低肠道菌群多样性，减少有益菌丰度，同时促使耐药菌及条件致病菌异常定植。在肺癌患者群体中，免疫治疗前后关键窗口期的抗生素暴露，与较差的临床预后直接相关。一项纳入 5560 例 NSCLC 患者的荟萃分析[15]显示，ICIs 治疗期间或治疗前使用抗生素，患者中位总生存期可缩短约 6.7 个月，其核心机制与抗生素诱导的菌群失调削弱 ICIs 抗肿瘤疗效密切相关。

抗生素引发的菌群失衡还可直接促进肺癌恶性进展。例如，抗生素干预后，肠道内肺炎克雷伯菌过度增殖，进而抑制双歧杆菌、乳酸杆菌等有益菌生长，减少 SCFAs 生成，最终破坏肠道黏膜屏障、加剧全身慢性炎症反应，并通过肠–肺轴双向通路加速肺癌进展[16-17]。

3　肠道菌群代谢产物对肺癌微环境的调控机制

3.1　SCFAs 的抗肿瘤免疫调控作用

SCFAs 主要包括乙酸、丙酸、丁酸，是肠道益生菌发酵膳食纤维产生的主要代谢产物。SCFAs 不仅维持肠道屏障完整性与免疫稳态，还能进入循环系统，远程调控肺部免疫微环境[14]。

SCFAs 可通过抑制组蛋白去乙酰化酶（histone deacetylase，HDAC）促进 Treg 分化与功能成熟，抑制过度炎症反应；同时也可显著促进 $CD8^+$T 细胞中干扰素（interferons，IFN）–γ、肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）–α、白细胞介素（interleukin，IL）–2 等 Th1 型关键细胞因子的转录与分泌，强化细胞毒性杀伤功能，促进 Th1 型免疫应答[18]。在肺癌模型[14]中，SCFAs 水平下降可导致 TME 中 $CD8^+$T 细胞浸润减少、Treg 比例升高，形成免疫抑制性微环境。

此外，SCFAs 还可通过抑制 HDAC 发挥表观调控作用，并协同 CD40 信号驱动的代谢重编程，促进巨噬细胞向抗肿瘤 M1 表型极化。SCFAs 阻断组蛋白去乙酰化以维持染色质开放，而 CD40 通过腺苷酸蛋白活化激酶（AMP-activated protein kinase，AMPK）-肉碱棕榈酰转移酶 1A（carnitine palmitoyltransferase 1A，CPT1A）通路增强脂肪酸氧化，经 ATP 柠檬酸裂解酶生成乙酰辅酶 A，为组蛋白乙酰化提供底物；二者共同上调促炎及抗肿瘤基因的 H3ac、H4ac 与 H3K27ac 修饰水平。同时，CD40 信号启动谷氨酰胺-乳酸代谢通路，维持辅酶Ⅰ/还原型辅酶 Ⅰ稳态以保障脂肪酸氧化与氧化磷酸化持续运行。SCFAs 由此将 TAMs 从促瘤 M2 型重编程为 M1 型，强化抗肿瘤免疫[19]。

研究[20]显示，肠道中 SCFAs 产生菌（如粪杆菌属、罗氏菌属）的丰度与程序性细胞死亡蛋白 1（programmed cell death protein 1，PD-1）/程序性细胞死亡配体 1（programmed cell death ligand 1，PD-L1）抑制剂的疗效呈正相关。丁酸可通过调节 T 细胞受体（T cell receptor，TCR）信号增强 $CD8^+$ T 细胞对抗 PD-1 治疗的响应。丁酸可上调 $CD8^+$ T 细胞中 Pdcd1 与 CD28 启动子区域 H3K27ac 水平，促进 PD-1 和共刺激分子 CD28 表达，为抗 PD-1 提供更多作用靶点并强化 T 细胞活化；同时丁酸能显著促进 TCR 激活后 Lck、Zap70、LAT、PLC-γ1 等关键分子的磷酸化，激活完整 TCR 下游信号轴，并通过增强 PLC-γ1 活性促进内质网 Ca^{2+} 释放，放大 TCR 信号，维持 $CD8^+$ T 细胞持续活化[18]。SCFAs 水平高的肺癌患者往往具有更好的免疫治疗客观缓解率（objective response rate，ORR）与生存预后[14]。

3.2 多胺与色氨酸代谢产物的免疫抑制作用

除 SCFAs 外，多胺（如精胺、亚精胺）和色氨酸代谢产物（如犬尿氨酸、吲哚类物质）也是肠道菌群影响肺癌微环境的重要介质。多胺参与细胞增殖、分化及免疫调节过程。TME 中多胺水平升高可促进肿瘤细胞生长，并抑制 T 细胞功能[21]。多胺作为细胞增殖的关键调控物质，协同嘌呤、嘧啶核苷酸合成通路的渐进性激活，为肿瘤细胞的 DNA 复制和细胞周期进展提供物质基础。肿瘤细胞通过上调精氨酸-多胺代谢轴，大量消耗 TME 中的精氨酸用于多胺合成，导致 TME 内精氨酸水平随肿瘤进展进行性降低，而精氨酸是 T 细胞功能维持的必需氨基酸，其耗竭直接造成 T 细胞活化障碍和效应功能抑制，介导肿瘤免疫逃逸。菌群来源的多胺还能特异性抑制巨噬细胞促炎信号，打破巨噬细胞 M1/M2 极化的平衡，促进其向促肿瘤的 M2 表型转化，进一步重塑 TME 为免疫抑制状态[21-22]。

色氨酸代谢主要通过犬尿氨酸途径进行，其产物犬尿氨酸是芳香烃受体（aryl hydrocarbon receptor，AhR）的配体。AhR 激活可诱导 Treg 分化、抑制 $CD8^+$ T 细胞功能，并促进 TAMs 向 M2 表型极化，从而建立免疫抑制微环境[23-24]。肠道菌群失调可导致色氨酸代谢紊乱，犬尿氨酸水平升高，进而削弱抗肿瘤免疫[13]。

3.3 代谢产物对 TAMs 的精准调控

TAMs 是 TME 中最主要的免疫细胞群之一，其极化状态（M1 抗肿瘤型 *vs.* M2 促肿瘤型）深刻影响肿瘤进展与治疗响应[25-26]。肠道菌群代谢产物可通过直接或间接方式调节 TAMs 功能。研究表明，SCFAs（尤其是丁酸）能抑制 HDAC 活性，下调 M2 相关基因表达，促进 TAMs 向 M1 表型转化[19]。相反，菌群失调导致的 SCFAs 减少可使 TAMs 偏向 M2 极化，促进血管生成、基质重塑及免疫抑制[26]。此外，色氨酸代谢产物犬尿氨酸通过 AhR 信号促进 TAMs 的 M2 极化，并抑制其抗原提呈能力[24]。

研究[27-28]还发现，肠道来源的代谢物如 *D*-乳酸、吲哚类物质也能调节巨噬细胞极化，影响肺癌进展。然而，肠道菌群是否及如何通过特定代谢通路精确调控肺癌 TAMs 表型，仍是待深入探索的领域。肠道菌群代谢产物通过肠-肺轴重塑肺癌微环境示意图见图 1。

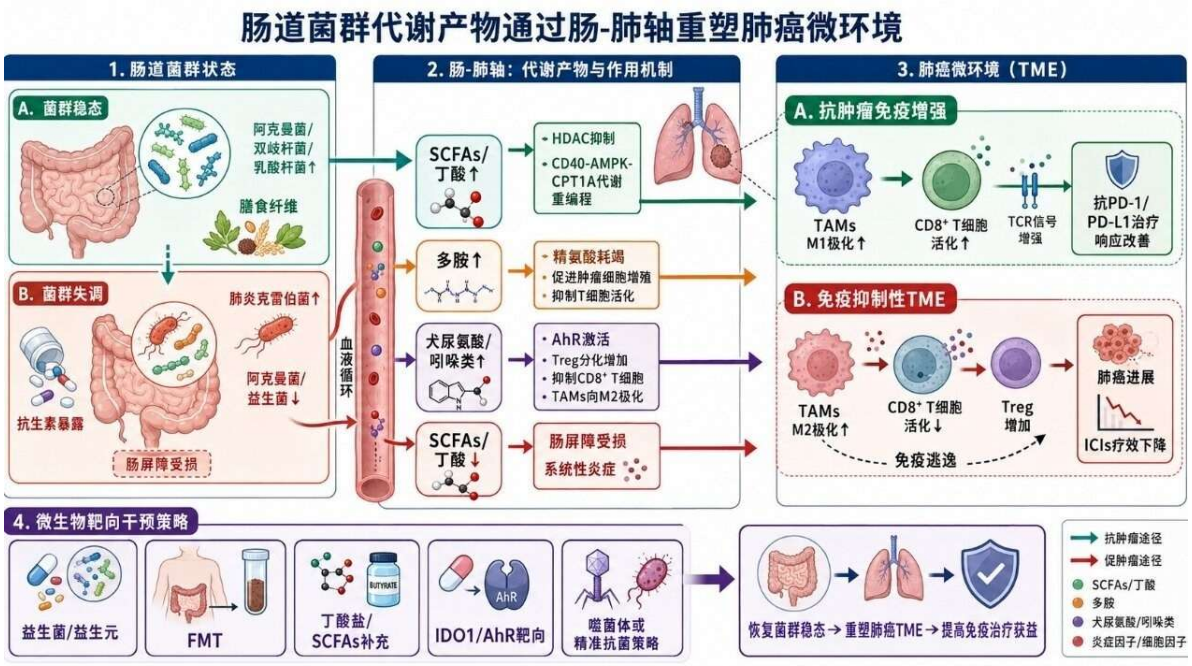


图 1　“肠道菌群–代谢–免疫–肺癌”轴。肠道菌群及其代谢产物可通过肠–肺轴远距离调控肺癌 TME。抗生素诱导的菌群失调促进机会致病菌增殖并降低 SCFAs 生成，驱动 TAMs 向 M2 表型极化、抑制 $CD8^+$ T 细胞功能并降低免疫检查点抑制剂疗效；相反，阿克曼菌等有益菌及 SCFAs/丁酸可增强抗肿瘤免疫并改善免疫治疗响应。益生菌、粪菌移植、代谢物补充及精准菌群调控可能成为肺癌免疫治疗的重要辅助策略。SCFAs：短链脂肪酸；HDAC：组蛋白去乙酰化酶；CD：分化簇；AMPK：AMP 依赖的蛋白激酶；CPT1A：肉碱棕榈酰转移酶 1A；AhR：芳香烃受体；Treg：调节性 T 细胞；TME：肿瘤微环境；TAMs：肿瘤相关巨噬细胞；TCR：T 细胞受体；PD–1/PD–L1：程序性细胞死亡蛋白 1/程序性细胞死亡配体 1；ICIs：免疫检查点抑制剂；FMT：粪菌移植；IDO1：吲哚胺 2，3–双加氧酶 1。

Figure 1　"Gut microbiota–metabolism–immunity–lung cancer" axis. The gut microbiota and its metabolites can remotely regulate the TME of lung cancer through the gut–lung axis. Antibiotic induced dysbiosis promotes the proliferation of opportunistic pathogens and reduces SCFAs production, driving TAMs towards M2 phenotype polarization, inhibiting $CD8^+$ T cell function, and reducing the efficacy of immune checkpoint inhibitors. On the contrary, beneficial bacteria such as *Akkermansia* and SCFAs/butyric acid can enhance anti–tumor immunity and improve immune therapy response. Probiotics, fecal microbiota transplantation, metabolite supplementation, and precise microbiota regulation may become important auxiliary strategies for lung cancer immunotherapy. SCFAs: short chain fatty acids; HDAC: histone deacetylase; CD: cluster of differentiation; AMPK: AMP–activated protein kinase; CPT1A: carnitine palmitoyltransferase 1A; AhR: aryl hydrocarbon receptor; Treg: regulatory T cells; TME: tumor microenvironment; TAMs: tumor associated macrophages; TCR: T cell receptor; PD–1/PD–L1: programmed cell death protein 1/programmed cell death ligand 1; ICIs: immune checkpoint inhibitors; FMT: fecal microbiota transplantation; IDO1: indoleamine 2,3–dioxygenase 1.

4　关键菌种在肺癌进展中的作用

4.1　促癌菌种：肺炎克雷伯菌

肺炎克雷伯菌是肠道菌群失调后经常发生异常增殖的条件致病菌。肺炎克雷伯菌定植不仅会抑制双歧杆菌、乳酸杆菌等有益菌生长，还可显著降低SCFAs产量[16]。SCFAs 减少会削弱肠道屏障功能、加剧全身系统性炎症，并通过肠–肺轴加重肺部感染与炎症反应[17]。在肺癌病理进程中，肺炎克雷伯菌可能通过以下机制促进肿瘤进展：降低SCFAs水平，导致免疫抑制性 TAMs 增多；诱发慢性低度炎症，营造利于肿瘤生长的微环境；其代谢产物可直接刺激肿瘤细胞增殖或侵袭。临床前研究[17]显示，清除肺炎克雷伯菌或恢复 SCFAs 水平

能够减轻肺部炎症、抑制肿瘤生长，提示肺炎克雷伯菌可作为肺癌干预的潜在靶点。

4.2 抑癌菌种：黏蛋白阿克曼菌

黏蛋白阿克曼菌是肠道内重要的益生菌，占健康成年粪便中细菌细胞总数的1% ~4%，其丰度与多种癌症的良好预后及免疫治疗应答呈正相关[20, 29]。Dingemanse 等[30]的动物实验结果表明，阿克曼菌的存在能够增进抑癌作用，减少结直肠肿瘤数量。一项针对不可切除晚期 NSCLC 经同步放化疗加巩固免疫治疗患者的国内临床研究[31]发现，放化疗前后黏蛋白阿克曼菌的阳性检出率从37.1%提升至60%，并且在长无进展生存期组中丰度显著升高，提示提高阿克曼菌丰度与改善患者预后密切相关。在肺癌中，阿克曼菌可通过多种机制发挥保护作用：激活树突状细胞 TLR4 信号，增强抗原提呈能力，促进 $CD8^+$ T 细胞向肿瘤组织浸润[32]；降解黏蛋白生成乙酸、丁酸等 SCFAs，抑制 IL-6、TNF-α等促炎因子表达，改善 TME[33]；可作为预测抗PD-1/PD-L1治疗效果的生物标志物；补充该菌能够提高免疫治疗的 ORR[34]。因此，靶向提升阿克曼菌丰度或其代谢产物水平，有望成为肺癌免疫治疗的新型辅助策略。

5 肠道菌群干预在肺癌治疗中的转化前景

5.1 益生菌与益生元补充

肠道微生物群可以消化和转化膳食纤维，生成 SCFAs 等保护性代谢物，作用于远端组织和器官[35]。口服特定益生菌（如乳酸杆菌、双歧杆菌、阿克曼菌）可直接补充有益菌、恢复菌群平衡，并提升 SCFAs 等保护性代谢产物水平。目前各类研究聚焦于微生物群对于转移性黑色素瘤的免疫疗效影响，而微生物群在晚期 NSCLC 免疫治疗中的作用仍处于探索阶段。国内已有研究[36]证实，在补充益生菌后，肠道微生物群中毛螺菌科、链球菌和乳酸杆菌等有益细菌的相对丰度均增加，从而增加小鼠肠道和血液中乙酸、丙酸和丁酸的浓度，最终抑制小鼠黑色素瘤细胞肺转移。另有动物实验[37]表明，补充乳酸杆菌能够抑制肺癌转移，并增强抗PD-1治疗效果。益生元（如膳食纤维）可作为益生菌的营养底物，促进其增殖与代谢活性，间接提高 SCFAs 水平。

5.2 粪菌移植

粪菌移植是将健康供体的肠道菌群移植至患者体内，以重构肠道微生物生态系统的干预手段，已被证明可以恢复肠道微生物群失调和相关功能网络[38]。临床前研究[39]显示，将免疫治疗应答者的粪菌移植给无应答小鼠，可恢复后者对抗 PD-1 治疗的敏感性。小规模临床试验[40]亦提示，粪菌移植联合免疫治疗在晚期肺癌患者中具有良好的安全性及潜在疗效。一项多中心、开放标签、2 期试验[41]评估了健康供体粪菌移植加抗 PD-1 在 NSCLC（$n=20$）中的疗效，ORR 为 80%（16/20），没有发生 3 级或更高级的不良事件。Baruch 等[42]研究证明，接受粪菌移植的免疫耐受性转移性黑色素瘤患者，与 PD-1 抑制剂联合治疗，可得到更佳疗效。这些发现证实了粪菌移植与免疫治疗组合的临床疗效。然而，粪菌移植的标准化流程、供体筛选标准及长期安全性仍有待进一步研究。

5.3 代谢产物靶向干预

直接补充 SCFAs（如丁酸盐）或应用其受体激动剂，可绕过菌群紊乱环节直接发挥免疫调节作用。此外，靶向色氨酸代谢关键酶如吲哚胺 2,3-双加氧酶 1（indoleamine 2,3-dioxygenase 1，IDO1）或 AhR 信号通路，能够阻断犬尿氨酸介导的免疫抑制效应[13,24]。这类代谢导向的干预策略为肺癌治疗提供了新思路。

5.4 精准菌群调控策略

在必须使用抗生素时，应优先选择窄谱、对共生菌群影响较小的种类，并避免在免疫治疗关键窗口期使用。此外，针对肺炎克雷伯菌等特定促癌菌的噬菌体疗法逐渐兴起，该疗法可精准清除目标菌而不破坏整体菌群结构，具有良好的临床应用前景[16]。

6　小结与展望

肠道菌群通过肠-肺轴及其代谢产物，在肺癌发生、发展及治疗响应过程中扮演关键角色。菌群失调（尤以抗生素诱导为主）可导致机会致病菌异常增殖、SCFAs 等保护性代谢产物减少，进而通过调控 TAMs 极化、T 细胞功能及免疫检查点表达，塑造免疫抑制性 TME，最终促进肺癌进展。与之相反，阿克曼菌等益生菌及其代谢产物能够增强机体抗肿瘤免疫应答，提升免疫治疗疗效。目前，益生菌、粪菌移植、代谢产物补充等基于肠道菌群的干预策略，已在临床前及早期临床研究中展现出良好应用潜力。然而，该领域研究仍面临诸多挑战。未来研究应整合宏基因组、代谢组、单细胞测序等多组学技术，系统解析“菌群-代谢物-免疫细胞-肿瘤”调控网络，并开展设计严谨的临床试验，以评估菌群靶向治疗的临床应用价值。通过深度融合微生物组学与精准肿瘤学，肠道菌群调控有望成为肺癌综合治疗的新兴方向，为改善患者预后开辟创新路径。

参考文献

1　Han B, Zheng R, Zeng H, *et al*. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. J Natl Cancer Cent, 2024, 4(1): 47-53. doi: 10.1016/j.jncc.2024.01.006.

2　中国食品科学技术学会益生菌分会. 人体肠道菌群主要特征的专家共识[J]. 中国食品学报, 2024, 24(7): 460-470. doi: 10.16429/j.1009-7848.2024.07.044.
Probiotics Society of the Chinese Institute of Food Science and Technology. Scientists' consensus on human gut microbiota[J]. Zhongguo Shipin Xuebao, 2024, 24(7): 460-470. doi: 10.16429/j.1009-7848.2024.07.044.

3　Budden KF, Gellatly SL, Wood DL, *et al*. Emerging pathogenic links between microbiota and the gut-lung axis[J]. Nat Rev Microbiol, 2017, 15(1): 55-63. doi: 10.1038/nrmicro.2016.142.

4　Simpson RC, Shanahan ER, Scolyer RA, *et al*. Towards modulating the gut microbiota to enhance the efficacy of immune-checkpoint inhibitors[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2023, 20(10): 697-715. doi: 10.1038/s41571-023-00803-9.

5　Wong-Rolle A, Wei HK, Zhao C, *et al*. Unexpected guests in the tumor microenvironment: microbiome in cancer[J]. Protein Cell, 2021, 12(5): 426-435. doi: 10.1007/s13238-020-00813-8.

6　Fishbein SR, Mahmud B, Dantas G. Antibiotic perturbations to the gut microbiome[J]. Nat Rev Microbiol, 2023, 21(12): 772-788. doi: 10.1038/s41579-023-00933-y.

7　Zhuang H, Cheng L, Wang Y, *et al*. Dysbiosis of the gut microbiome in lung cancer[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2019, 9: 112. doi: 10.3389/fcimb.2019.00112.

8　Xu H, Deng Y, Zhu Q, *et al*. Efficacy of intestinal microorganisms on immunotherapy of non-small cell lung cancer[J]. Heliyon, 2024, 10(9): e29899. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e29899.

9　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]. J Thorac Oncol, 2019, 14(8): 1378-1389. doi: 10.1016/j.jtho.2019.04.007.

10　Sun L, Wang X, Zhou H, *et al*. Gut microbiota and metabolites associated with immunotherapy efficacy in extensive-stage small cell lung cancer: a pilot study[J]. J Thorac Dis, 2024, 16(10): 6936-6954. doi: 10.21037/jtd-24-1201.

11　Chen S, Gui R, Zhou X, *et al*. Combined microbiome and metabolome analysis reveals a novel interplay between intestinal flora and serum metabolites in lung cancer[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12: 885093. doi: 10.3389/fcimb.2022.885093.

12　Li X, Shang S, Wu M, *et al*. Gut microbial metabolites in lung cancer development and immunotherapy: novel insights into gut-lung axis[J]. Cancer Lett, 2024, 598: 217096. doi: 10.1016/j.canlet.2024.217096.

13　Huang J, Liu D, Wang Y, *et al*. Ginseng polysaccharides alter the gut microbiota and kynurenine/tryptophan ratio,

potentiating the antitumour effect of antiprogrammed cell death 1/programmed cell death ligand 1 (anti-PD-1/PD-L1) immunotherapy[J]. Gut, 2022, 71(4): 734-745. doi:10.1136/gutjnl-2020-321031.

14 Trompette A, Gollwitzer E S, Yadava K, *et al.* Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis[J]. Nat Med, 2014, 20(2): 159-166. doi:10.1038/nm.3444.

15 Lurienne L, Cervesi J, Duhalde L, *et al.* NSCLC immunotherapy efficacy and antibiotic use: a systematic review and *meta*-analysis[J]. J Thorac Oncol, 2020, 15(7): 1147-1159. doi:10.1016/j.jtho.2020.03.002.

16 Federici S, Kredo-Russo S, Valdés-Mas R, *et al.* Targeted suppression of human IBD-associated gut microbiota commensals by phage consortia for treatment of intestinal inflammation[J]. Cell, 2022, 185(16): 2879-2898. e24. doi:10.1016/j.cell.2022.07.003.

17 Le Guern R, Grandjean T, Stabler S, *et al.* Gut colonisation with multidrug-resistant *Klebsiella* pneumoniae worsens *Pseudomonas aeruginosa* lung infection[J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 78. doi:10.1038/s41467-022-35767-4.

18 Zhu X, Li K, Liu G, *et al.* Microbial metabolite butyrate promotes anti-PD-1 antitumor efficacy by modulating T cell receptor signaling of cytotoxic CD8 T cell[J]. Gut Microbes, 2023, 15(2): 2249143. doi: 10.1080/19490976.2023.2249143.

19 Liu PS, Chen YT, Li X, *et al.* CD40 signal rewires fatty acid and glutamine metabolism for stimulating macrophage anti-tumorigenic functions[J]. Nat Immunol, 2023, 24(3): 452-462. doi:10.1038/s41590-023-01430-3.

20 Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, *et al.* Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors[J]. Science, 2018, 359(6371): 91-97. doi:10.1126/science.aan3706.

21 Nie M, Yao K, Zhu X, *et al.* Evolutionary metabolic landscape from preneoplasia to invasive lung adenocarcinoma[J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 6479. doi:10.1038/s41467-021-26685-y.

22 Rodriguez AE, Ducker GS, Billingham LK, *et al.* Serine metabolism supports macrophage IL-1β production[J]. Cell Metab, 2019, 29(4): 1003-1011. e4. doi:10.1016/j.cmet.2019.01.014.

23 Munn DH, Mellor AL. Indoleamine 2, 3 dioxygenase and metabolic control of immune responses[J]. Trends Immunol, 2013, 34(3): 137-143. doi:10.1016/j.it.2012.10.001.

24 Hezaveh K, Shinde RS, Klotgen A, *et al.* Tryptophan-derived microbial metabolites activate the aryl hydrocarbon receptor in tumor-associated macrophages to suppress anti-tumor immunity[J]. Immunity, 2022, 55(2): 324-340. e8. doi:10.1016/j.immuni.2022.01.006.

25 Chu X, Tian Y, Lv C. Decoding the spatiotemporal heterogeneity of tumor-associated macrophages[J]. Mol Cancer, 2024, 23(1): 150. doi:10.1186/s12943-024-02064-1.

26 Zhang H, Liu L, Liu J, *et al.* Roles of tumor-associated macrophages in anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy for solid cancers[J]. Mol Cancer, 2023, 22(1): 58. doi:10.1186/s12943-023-01725-x.

27 Han S, Bao X, Zou Y, *et al.* D-lactate modulates M2 tumor-associated macrophages and remodels immunosuppressive tumor microenvironment for hepatocellular carcinoma[J]. Sci Adv, 2023, 9(29): eadg2697. doi:10.1126/sciadv.adg2697.

28 Tao S, Fan J, Li J, *et al.* Extracellular vesicles derived from *Lactobacillus johnsonii* promote gut barrier homeostasis by enhancing M2 macrophage polarization[J]. J Adv Res, 2025, 69: 545-563. doi:10.1016/j.jare.2024.03.011.

29 Guo X, Li S, Zhang J, *et al.* Genome sequencing of 39 *Akkermansia muciniphila* isolates reveals its population structure, genomic and functional diverisity, and global distribution in mammalian gut microbiotas[J]. BMC Genomics, 2017, 18(1): 800. doi:10.1186/s12864-017-4195-3.

30 Dingemanse C, Belzer C, van Hijum SA, *et al.* *Akkermansia muciniphila* and *Helicobacter typhlonius* modulate intes-

tinal tumor development in mice [J]. Carcinogenesis, 2015, 36 (11): 1388 - 1396. doi: 10. 1093/carcin/bgv120.

31 Wu L, Li Y, Wang W, *et al.* Gut microbiota predictive of the efficacy of consolidation immunotherapy and chemoradiotherapy toxicity in lung cancer[J]. Med, 2025, 6(12): 100877. doi:10. 1016/j. medj. 2025. 100877.

32 Huang YH, Khor SS, Zheng X, *et al.* A high-resolution HLA imputation system for the Taiwanese population: a study of the Taiwan Biobank [J]. Pharmacogenomics J, 2020, 20 (5): 695 - 704. doi: 10. 1038/s41397 - 020 - 0156-3.

33 Rodriguez-Laguna L, Agra N, Ibanez K, *et al.* Somatic activating mutations in *PIK3CA* cause generalized lymphatic anomaly[J]. J Exp Med, 2019, 216(2): 407-418. doi:10. 1084/jem. 20181353.

34 Pichayapinyo P, Saslow LR, Aikens JE, *et al.* Feasibility study of automated interactive voice response telephone calls with community health nurse follow-up to improve glycaemic control in patients with type 2 diabetes[J]. Int J Nurs Pract, 2019, 25(6): e12781. doi: 10. 1111/ijn. 12781.

35 Schroeder BO, Backhed 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.

36 Chen L, Zhou X, Wang Y, *et al.* Propionate and butyrate produced by gut microbiota after probiotic supplementation attenuate lung metastasis of melanoma cells in mice[J]. Mol Nutr Food Res, 2021, 65(15): 2100096. doi: 10. 1002/mnfr. 202100096.

37 Pluzanski A, Krzakowski M, Kowalski D, *et al.* Real-world clinical outcomes of first-generation and second-generation epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in a large cohort of European non-small-cell lung cancer patients [J]. ESMO Open, 2020, 5 (6): e001011. doi:10. 1136/esmoopen-2020-001011.

38 Porcari S, Benech N, Valles-Colomer M, *et al.* Key determinants of success in fecal microbiota transplantation: from microbiome to clinic[J]. Cell Host Microbe, 2023, 31(5): 712-733. doi:10. 1016/j. chom. 2023. 03. 020.

39 Coloma R, Arranz R, de la Rosa-Trevín JM, *et al.* Structural insights into influenza A virus ribonucleoproteins reveal a processive helical track as transcription mechanism [J]. Nat Microbiol, 2020, 5 (5): 727 - 734. doi: 10. 1038/s41564-020-0675-3.

40 Derosa L, Hellmann MD, Spaziano M, *et al.* Negative association of antibiotics on clinical activity of immune checkpoint inhibitors in patients with advanced renal cell and non-small-cell lung cancer[J]. Ann Oncol, 2018, 29 (6): 1437-1444. doi:10. 1093/annonc/mdy103.

41 Duttagupta S, Messaoudene M, Hunter S, *et al.* Fecal microbiota transplantation plus immunotherapy in non-small cell lung cancer and melanoma: the phase 2 FMT-LUMINate trial[J]. Nat Med, 2026, 32(4): 1337-1350. doi: 10. 1038/s41591-025-04186-5.

42 Baruch EN, Youngster I, Ben-Betzalel G, *et al.* Fecal microbiota transplant promotes response in immunotherapy-refractory melanoma patients[J]. Science, 2021, 371(6529): 602-609. doi:10. 1126/science. abb5920.

（责任编辑：张跃）