

瘤内微生物代谢对肿瘤的双重效应

郭天轶¹⁾, 杨 冉²⁾, 黄新伟³⁾

(1) 昆明医科大学第二临床医学院; 2) 生命科学与检验医学学院, 云南 昆明 650500;

3) 昆明医科大学第二附属医院中心实验室, 云南 昆明 650033)

[摘要] 研究已证实, 肿瘤组织内部并不是无菌状态, 而是定植着具有肿瘤特异性的微生物群落。这些瘤内微生物不仅自身能直接促进或抑制肿瘤, 还可以通过活跃的代谢活动, 影响肿瘤的发生发展及治疗响应。分别从促肿瘤与抗肿瘤两个角度, 综述瘤内微生物代谢对肿瘤的作用及其机制, 总结基于瘤内微生物代谢的肿瘤防治新策略。瘤内微生物代谢对肿瘤的精准调控网络仍需深入研究, 解析其对肿瘤的双重效应及分子机制, 有望为肿瘤防治提供新方向。

[关键词] 瘤内微生物; 代谢; 肿瘤; 治疗

[中图分类号] R730.2 [文献标志码] A [文章编号] 2095 - 610X(2026)06 - 0162 - 11

Dual Effects of Intratumoral Microbial Metabolism on Tumors

GUO Tianyi¹⁾, YANG Ran²⁾, HUANG Xinwei³⁾

(1) *The Second School of Clinical Medicine*; 2) *School of Life Sciences and Laboratory Medicine*, Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650500; 3) *Central Laboratory, The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University*, Kunming Yunnan 650033, China)

[Abstract] Research has confirmed that tumor tissues are not in a sterile state, but rather host microbial communities with tumor-specific characteristics. These intratumoral microorganisms not only directly promote or inhibit tumorigenesis themselves, but can also influence tumor development and therapeutic responses through their active metabolic activities. This review examines the effects and mechanisms of intratumoral microbial metabolism on tumors from both pro-tumoral and anti-tumoral perspectives, and summarizes novel strategies for tumor prevention and treatment based on intratumoral microbial metabolism. The precise regulatory network of intratumoral microbial metabolism on tumors requires further investigation. Elucidating its dual effects and molecular mechanisms on tumors is expected to provide new directions for tumor prevention and treatment.

[Key words] Intratumoral microbiota; Metabolism; Tumor; Therapy

恶性肿瘤发病率逐年上升, 严重威胁人类健康并造成沉重的社会经济负担, 深入探索其发病机制, 寻找新型治疗靶点已成为当前肿瘤学研究的迫切需求^[1]。人体微生物群与恶性肿瘤之间的关系是肿瘤生物学领域的研究热点, 既往研究多聚焦肠道微生物群^[2-4]。随着高通量测序技术以及空间多组学的应用, 多项研究证实绝大多数肿

瘤内部定植着具有肿瘤特异性的微生物群落^[5-6]。瘤内微生物群在肿瘤微环境中可存活且代谢活跃, 其代谢活动在肿瘤发生发展过程中表现出双重效应: 部分瘤内微生物的代谢产物可以促进肿瘤增殖转移, 诱导 DNA 损伤和促进免疫抑制微环境形成, 发挥促进肿瘤的作用; 部分有益菌群代谢则可诱导肿瘤细胞死亡, 抑制肿瘤细胞增殖, 激活

[收稿日期] 2026 - 04 - 14

[基金项目] 国家自然科学基金(82260486); 云南省重大科技专项基金(202302AA310039-02)

[作者简介] 郭天轶(2004~), 女, 陕西西安人, 在读本科生, 主要从事肿瘤免疫与微生物研究工作。杨冉与郭天轶对本文有同等贡献。

[通信作者] 黄新伟, E-mail: 532768282@qq.com

抗肿瘤免疫并重塑肿瘤免疫微环境, 发挥抑制肿瘤的作用^[7]。深入解析瘤内微生物代谢对肿瘤的双重效应及分子机制, 对揭示肿瘤发生发展机制以及开发基于瘤内微生物代谢的新型疗法具有重要意义。本文综述瘤内微生物代谢调控肿瘤发生发展, 影响治疗响应的最新研究进展, 为开发靶向瘤内微生态代谢的肿瘤防治策略提供新思路。

1 瘤内微生物代谢特征

肿瘤中有很多细胞和非细胞成分, 包括免疫细胞、未转化细胞、基质细胞、内皮细胞以及细胞外基质等, 这些成分与肿瘤中的微生物相互作用, 共同构成复杂的肿瘤微环境, 为特定微生物的定植和代谢提供了良好的基础^[8-9]。瘤内微生物可在肿瘤内长期存活并产生调控肿瘤微环境的代谢物, 主要依赖肿瘤微环境的独特性和充足的底物供应。

1.1 肿瘤微环境的独特性

肿瘤快速增殖伴随血管生成异常、局部供血不足, 形成高度缺氧、营养匮乏区域, 中心可出现大面积坏死, 为专性厌氧菌和兼性厌氧菌提供适宜的定植环境^[10]。空间转录组学证实, 瘤内细菌呈非均匀分布, 高度富集于缺乏血管生成的缺氧微生态位中^[11]。同时, 肿瘤微环境为典型免疫抑制微环境: 高密度的调节性T细胞、骨髓源性抑制细胞以及高表达的免疫抑制检查点, 不仅阻断针对肿瘤细胞的免疫杀伤, 也抑制对局部定植微生物的免疫反应^[12]; 肿瘤坏死区的肿瘤相关巨噬细胞多为吞噬功能受损的M2型, 使微生物逃避巨噬细胞的清除, 甚至以共生的形式潜伏于肿瘤细胞或免疫细胞内, 实现长期共生^[6]。

1.2 底物的摄取与利用

瘤内微生物增殖与代谢需要大量碳源、氮源和微量元素, 而肿瘤微环境中富含微生物可利用的底物。瘤内微生物通过高度敏感的趋化系统主动向这些富含底物的区域迁移并定植^[13]。

肿瘤细胞高度依赖糖酵解, 即便在有氧条件下也会消耗葡萄糖生成大量的乳酸。高浓度的乳酸导致局部微环境酸化, 成为许多瘤内微生物的绝佳碳源^[14]。肿瘤坏死区含有大量由于肿瘤细胞破裂而释放的细胞内容物, 包括游离的嘌呤、嘧啶、脂质和未降解的蛋白质等, 这些“坏死碎屑”也为瘤内微生物提供了丰富的氮源和碳源^[13]。瘤

内微生物通过摄取、利用上述底物, 代谢生成短链脂肪酸、次级胆汁酸、吲哚衍生物等产物^[15], 作为关键的信号分子发挥促肿瘤或抑肿瘤的双重效应, 见图1。

2 瘤内微生物促肿瘤代谢机制

2.1 促进肿瘤增殖和转移

瘤内微生物代谢产物可作为信号分子激活肿瘤细胞信号通路, 促进其恶性增殖。例如, 在导管内乳头状黏液性胰腺癌中, 链球菌和葡萄球菌定植与局部微环境中棕榈酸水平异常升高有关, 高浓度的棕榈酸经清道夫受体CD36刺激肿瘤细胞快速增殖^[16-17]。非小细胞肺癌中大肠杆菌、志贺菌等细菌合成的脂多糖结合肺癌细胞表面的Toll样受体4(toll-like receptor 4, TLR4)诱导哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)活化, 激活核因子 κ B(nuclear transcription factor kappa B, NF- κ B)通路并上调白介素6(IL-6)表达, 促进肺癌细胞恶性增殖^[18]。宫颈癌中戈登氏菌利用胆碱合成溶血磷脂酰胆碱激活c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)和胞外信号调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinase, ERK)信号通路诱导c-Jun蛋白或c-Fos蛋白表达, 促进宫颈癌细胞增殖^[19]。

瘤内微生物代谢产物在肿瘤转移过程中同样发挥重要作用。在消化系统肿瘤中, 转移性结直肠癌原发灶内富集的空肠弯曲菌, 可摄取环境中的氨基酸、核苷酸等原料合成细胞致死性膨胀毒素, 激活非受体型酪氨酸蛋白激酶2(janus kinase 2, JAK2), 通过信号转导及转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)上调基质金属蛋白酶9(matrix metalloproteinase 9, MMP9)表达, 促进结直肠癌远端转移^[20]。骨肉瘤中微生物代谢产生的丁酸酯通过激活Wnt/ β -连接蛋白(β -catenin)通路增强肿瘤细胞的迁移能力, 加速肿瘤转移^[21]。此外, 瘤内微生物代谢产物还可以通过重编程肿瘤代谢活动促进肿瘤转移。食管鳞状细胞癌中牙周梭杆菌激活磷脂酰肌醇3激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)及其下游的蛋白激酶B(protein kinase B, PKB/AKT)通路上调脂肪酸合成酶, 棕榈酸积累诱导上皮间质转化, 加速食管鳞状细胞癌转移^[22]。胃癌中的鲍曼不动杆菌则通过合成烟碱酸, 重编程胃癌细胞的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸代谢促进胃癌转移^[23]。

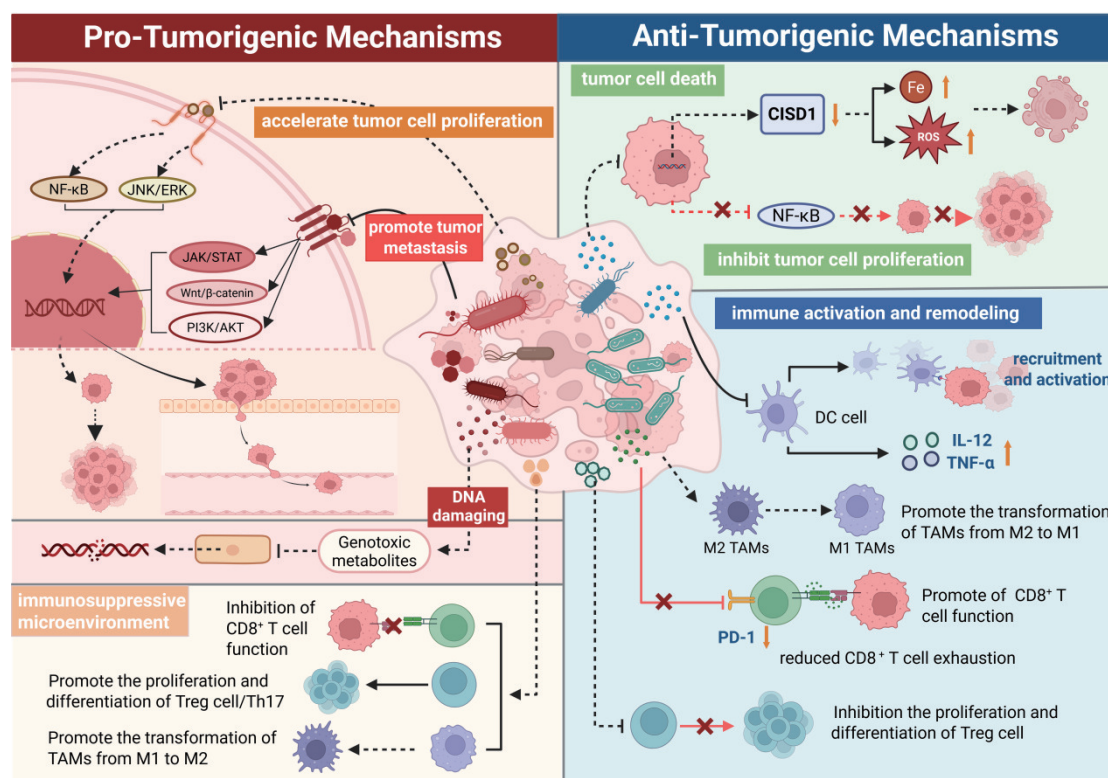


图 1 瘤内微生物代谢促肿瘤和抗肿瘤的机制(用BioRender 网站自制)

Fig. 1 Pro-tumorigenic and anti-tumorigenic mechanisms of intratumoral microbiota metabolism (Created by Bio-Render.com)

注: Treg: 调节性 T 细胞; TAMs: 肿瘤相关巨噬细胞; C1SD1: CDGSH 铁硫结构域 1; DC cell: 树突细胞; IL-12: 白介素-12; TNF- α : 肿瘤坏死因子 α ; PD-1: 细胞程序性死亡因子-1; tumor cell proliferation: 肿瘤增殖; tumor metastasis: 肿瘤转移; DNA damaging: DNA 损伤; immunosuppressive microenvironment: 免疫抑制微环境; immune activation and remodeling: 免疫激活和重塑; CD8⁺ T cell exhaustion: CD8⁺ T 细胞耗竭。

2.2 诱导 DNA 损伤

DNA 突变和损伤是促进肿瘤发生发展的关键, 部分瘤内微生物能够通过代谢合成多种基因毒性代谢物, 直接或间接诱导 DNA 损伤甚至断裂, 从而启动并加速肿瘤的发生发展^[24]。

瘤内微生物代谢物能直接破坏 DNA 结构。在结直肠癌中, 具核梭杆菌分泌的 DL-同型半胱氨酸和尿囊酸可以直接诱导 DNA 损伤, 长期感染会增加基因组的不稳定性^[25]。携带 pks 基因簇的大肠杆菌合成的大肠杆菌素则表现出更强的基因毒性, 能直接介导 DNA 双链断裂并降低细胞修复能力, 引发致癌突变^[26]。此外, 部分代谢物实现了损伤诱导与信号转导的深度耦合。例如, 新型福氏志贺菌合成的环二肽在介导 DNA 损伤的同时还能激活 Erb-B2 受体酪氨酸激酶 3 (Erb-B2 receptor tyrosine kinase 3, ERBB3), 启动 PI3K/AKT 通路, 协同推动肿瘤进展^[27]。

瘤内微生物代谢产物引发的活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 过量蓄积, 是间接介导 DNA 损伤的重要途径。过量的 ROS 不仅能直接使 DNA

断裂, 还会氧化鸟嘌呤生成 8-氧代鸟嘌呤, 引发致癌突变^[28-29]。这一机制已在多种肿瘤中得到了验证。研究表明, 齿垢放线菌分泌的脂磷壁酸、脆弱拟杆菌合成的脆弱拟杆菌毒素, 以及 γ -变形菌产生的腐胺及琥珀酸等多胺类代谢物, 均能作为强效诱导因子, 导致 ROS 的过量蓄积, 诱导宿主细胞 DNA 损伤和断裂, 是肿瘤发生发展的重要病理基础^[30-32]。

2.3 构建免疫抑制微环境

瘤内微生物代谢产物在构建免疫抑制性肿瘤微环境中发挥重要作用。结直肠癌菌群代谢物 4-羟基苯乙酸能够通过激活 JAK2/STAT3 通路, 促进 CXCL3 趋化因子配体 3 (C-X-C motif chemokine ligand 3, CXCL3) 生成, 大量招募髓源性抑制细胞到肿瘤局部, 从而抑制 CD8⁺ T 细胞的抗肿瘤功能^[33]。具核梭杆菌分泌的甲酸则通过激活芳烃受体 (aryl hydrocarbon receptor, AhR), 促进 Th17 细胞浸润, 形成促炎微环境推动直肠癌发展^[34]。瘤内微生物的氨基酸代谢同样是促进免疫抑制微环境形成的关键, 胃癌中的咽峡炎链球菌通过精氨酸

代谢途径产生大量鸟氨酸, 不仅促进肿瘤细胞增殖, 更直接抑制了 CD8⁺ T 细胞的分化与浸润^[35]。食管鳞状细胞癌中富集的微小微单胞菌, 其氨基酸代谢物对甲酚可提升组织 ROS 水平, 诱导 FOXP3⁺ Treg 细胞分化, 构建免疫抑制屏障^[36]。此外, 在肺腺癌中, 产丁酸菌如罗氏菌的富集可通过其代谢物丁酸抑制组蛋白去乙酰化酶 2(histone deacetylase 2, HDAC2), 上调 H19 表达并促进肿瘤相关

巨噬细胞向 M2 型极化, 进而增强肿瘤的转移能力^[37]。为更清晰地呈现上述瘤内微生物代谢的促肿瘤作用, 本文对相关微生物、代谢产物及其核心分子机制进行系统汇总, 见表 1。特定瘤内微生物不仅能通过分泌脂质、细胞毒素等代谢物促进肿瘤增殖与转移, 还能通过产生基因毒性物质诱导 DNA 损伤, 或利用特定氨基酸及短链脂肪酸代谢物构建免疫抑制屏障。

表 1 瘤内微生物代谢促肿瘤机制汇总
Tab. 1 Mechanisms mediated by intratumoral microbiota metabolism

微生物种类	代谢产物	核心机制	生物学效应
链球菌、葡萄球菌	棕榈酸	结合CD36受体	促进肿瘤细胞增殖
大肠杆菌、志贺菌	脂多糖	激活NF-κB信号通路	促进肿瘤细胞增殖
戈登氏菌	溶血磷脂酰胆碱	激活JNK/ERK信号通路	促进肿瘤细胞增殖
空肠弯曲菌	细胞致死性膨胀毒素	激活JAK2/STAT3信号通路	促进肿瘤转移
牙周梭杆菌	棕榈酸	激活PI3K/AKT信号通路	促进肿瘤转移
鲍曼不动杆菌	烟碱酸	重编程肿瘤细胞代谢	促进肿瘤转移
具核梭杆菌	DL-同型半胱氨酸等	直接破坏DNA结构	DNA损伤
大肠杆菌 (pks+)	大肠杆菌素	直接破坏DNA结构	DNA断裂
新型福氏志贺菌	环二肽	直接破坏DNA结构	DNA损伤
齿垢放线菌	脂磷壁酸	诱导ROS过量蓄积	DNA断裂
脆弱拟杆菌	脆弱拟杆菌毒素	诱导ROS过量蓄积	DNA断裂
γ-变形菌	腐胺及琥珀酸	诱导ROS过量蓄积	DNA断裂
具核梭杆菌	甲酸	激活AhR信号通路	促进Th17细胞浸润
咽峡炎链球菌	鸟氨酸	抑制CD8 ⁺ T细胞分化	免疫抑制
微小微单胞菌	对甲酚	提升组织ROS水平	诱导FOXP3 ⁺ Treg细胞分化
罗氏菌	丁酸	抑制HDAC2, 上调H19	促进TAMs向M2型极化

注: NF-κB: 核因子κB; JNK: c-Jun氨基末端激酶; ERK: 胞外信号调节蛋白激酶; JAK2: 非受体型酪氨酸蛋白激酶2; STAT3: 信号转导及转录激活因子3; PI3K: 磷脂酰肌醇3激酶; AKT: 蛋白激酶B; ROS: 活性氧; AhR: 芳烃受体; HDAC2: 组蛋白去乙酰化酶2; TAMs: 肿瘤相关巨噬细胞。

3 瘤内微生物抗肿瘤代谢机制

尽管许多研究揭示了瘤内微生物代谢在肿瘤演进中的促进作用, 但随着对瘤内微生物代谢的深入研究, 发现并非所有瘤内定植的微生物都是肿瘤的帮凶。部分特定共生菌或益生菌代谢能够通过诱导肿瘤细胞死亡或抑制增殖、激活抗肿瘤免疫和重塑免疫抑制微环境, 发挥抗肿瘤效应。

3.1 诱导肿瘤细胞死亡或抑制增殖

瘤内微生物代谢物能作用于肿瘤细胞的关键生存通路, 诱导细胞死亡或抑制其恶性增殖。研究表明, 丁酸作为一种短链脂肪酸, 能下调 CDGSH 铁硫结构域 1 基因表达, 促进细胞内铁积累和 ROS 过量产生, 诱导子宫内膜癌细胞发生铁

死亡从而抑制子宫内膜癌进展^[38]。黑色素瘤内的微生物在降解自身或宿主蛋白质时, 会产生特定抗原多肽。这些多肽能被肿瘤细胞表面的白细胞抗原呈递, 可增强肿瘤细胞的免疫原性, 并招募 T 细胞精准杀伤肿瘤细胞^[39]。在肝内胆管癌组织中, 副伯克霍尔德菌的相对丰度升高。代谢组学和转录组学分析显示, 该菌通过丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢抑制肿瘤细胞增殖^[40]。胃癌中副干酪乳酸杆菌的代谢物吡啶-3-乙酸可激活 AhR, 阻断转移黏附蛋白的磷酸化和下游 NF-κB 信号通路的激活, 最终抑制癌细胞的增殖、侵袭和转移^[41]。

3.2 激活抗肿瘤免疫

在高度免疫抑制的肿瘤微环境中, 特定瘤内微生物代谢产物能够作为关键的旁分泌免疫调节

分子,有效启动并增强机体的抗肿瘤免疫反应。在固有免疫网络的调控方面,微生物代谢产物主要通过募集并活化抗原提呈细胞发挥作用。例如,嗜黏蛋白阿克曼菌可通过分泌特定代谢物,促进结直肠癌中树突细胞的局部募集与活化^[42]。双歧杆菌的代谢物可激活干扰素刺激因子(stimulator of interferon genes, STING)通路,重塑自然杀伤细胞和树突细胞的功能^[43],其来源的胞外多糖通过结合 Toll 样受体 2(toll-like receptor 2, TLR2)招募下游骨髓分化因子 88(myeloid differentiation primary response 88, MyD88)启动信号传导通路,使树突细胞大量分泌白介素 12(IL-12)和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)等抗肿瘤细胞因子,激活抗肿瘤免疫^[44]。此外,在胰腺癌中,经黏液真杆菌的代谢产物 6-羟基己酸能激活 JAK/STAT 信号通路,诱导肿瘤相关巨噬细胞由促肿瘤的 M2 型向抗肿瘤的 M1 型极化^[45]。短小芽孢杆菌通过促进局部脂质分解生成乙酰辅酶 A,增强 RAR 相关孤儿受体 C 乙酰化,并增强神经前体细胞表达发育下调 4L 蛋白的表达,诱导铁转运蛋白泛素化降解,抑制了自然杀伤细胞自身的铁死亡,促使其向具有细胞毒性及热休克表型的阶段分化,从而将免疫抑制的“冷肿瘤”转化为“热肿瘤”^[46]。

适应性免疫方面,多队列宏基因组数据显示,瘤内微生物特有的甲基赤藓糖醇-4-磷酸代谢通路所产生的中间产物(E)-4-羟基-3-甲基-丁-2-烯基焦磷酸,能特异性激活 V δ 2T 细胞的抗肿瘤活性^[47]。定植于瘤内的乳酸杆菌通过生成代谢物吲哚-3-羧酸调控色氨酸代谢,促进犬尿氨酸(kynurenine, Kyn)生成, Kyn 与 AhR 结合不仅能抑制 Treg 细胞的分化,还可以增强 CD8⁺T 细胞的抗肿瘤效应^[48]。类似地,罗伊氏乳杆菌可将肿瘤微环境中的色氨酸转化为吲哚-3-乳酸与 AhR 结合,作用于 Treg 细胞和 CD8⁺T 细胞,增强机体抗肿瘤免疫应答^[49]。

3.3 重塑免疫抑制微环境

瘤内微生物代谢不仅能激活抗肿瘤免疫,在重塑免疫抑制微环境中也起着重要作用。具核梭杆菌虽多被认定为促肿瘤细菌,但在特定肿瘤微环境中,其代谢产物丁酸可靶向抑制 CD8⁺T 细胞中 HDAC3 的活性,上调组蛋白 H3 第 27 位赖氨酸的乙酰化水平,进而激活 T-盒转录因子 21 并抑制细胞程序性死亡配体-1(programmed cell death protein 1, PD-1)的表达^[50],有效缓解 CD8⁺T 细胞耗竭,增强其对肿瘤细胞的杀伤能力。该调控机

制在空间转录组学研究中得到了进一步印证:肿瘤微环境中链球菌和醋弧菌等产丁酸细菌的缺失,会导致丁酸/HDAC 信号通路紊乱,导致 PD-1 乙酰化以及 CD8⁺T 细胞深度耗竭,进一步证实丁酸类代谢物对维持 CD8⁺T 细胞效应功能的关键作用^[51]。此外,双歧杆菌代谢物吲哚-3-乙酸通过结合 AhR 通路抑制 IL-6 表达,减少 M2 型肿瘤相关巨噬细胞极化,增加 M1 型肿瘤相关巨噬细胞的比例,并增强 CD8⁺T 细胞功能,重塑非小细胞肺癌的免疫抑制微环境^[52]。

综上所述,瘤内微生物通过分泌多种特定的代谢产物,构建了复杂的“代谢-免疫-肿瘤”互作网络。瘤内微生物代谢产物对免疫微环境具有双向调控作用。甲酸、鸟氨酸、4-羟基苯乙酸等代谢物可通过 AhR 或 JAK2/STAT3 等通路,诱导抑制性免疫细胞分化,抑制 CD8⁺T 细胞功能,形成免疫抑制微环境。胞外多糖、6-羟基己酸及丁酸等短链脂肪酸,则可通过 TLR2/MyD88 等途径激活 DC 细胞、NK 细胞,并逆转 CD8⁺T 细胞耗竭,从而激活抗肿瘤免疫,重塑免疫抑制微环境,见图 2。深入阐明该调控网络的分子机制,可为开发基于瘤内微生物干预的肿瘤临床诊疗新策略提供重要理论依据。

抗肿瘤作用的瘤内微生物、代表性代谢产物及其核心作用机制,见表 2。此类代谢产物不仅能够通过下调特定基因诱导肿瘤细胞铁死亡或直接抑制其增殖,还能通过靶向调控树突细胞、自然杀伤细胞、T 细胞等免疫细胞功能,激活抗肿瘤免疫反应并重塑肿瘤局部免疫微环境。

4 双向调控的分子开关

部分瘤内微生物及其代谢产物并非单纯发挥促肿瘤或抑肿瘤的作用,而是作为双向调控肿瘤的分子开关,在不同条件下展现出矛盾的双重效应。这种双向调控既体现在同一微生物受定植位点改变而发生代谢重编程,也体现在同一类代谢产物因浓度差异与靶细胞异质性而产生的功能转换。

4.1 空间异质性调控

瘤内微生物的代谢模式并非恒定,而是由其定植的空间位点及局部微环境共同决定。具核梭杆菌虽通常被认为是结直肠癌的促癌因子,但其代谢产物在特定微环境中亦可增强 CD8⁺T 细胞功能,这种矛盾效应主要取决于空间生态位与底物供应^[53]。具核梭杆菌缺乏糖酵解能力,主要依赖

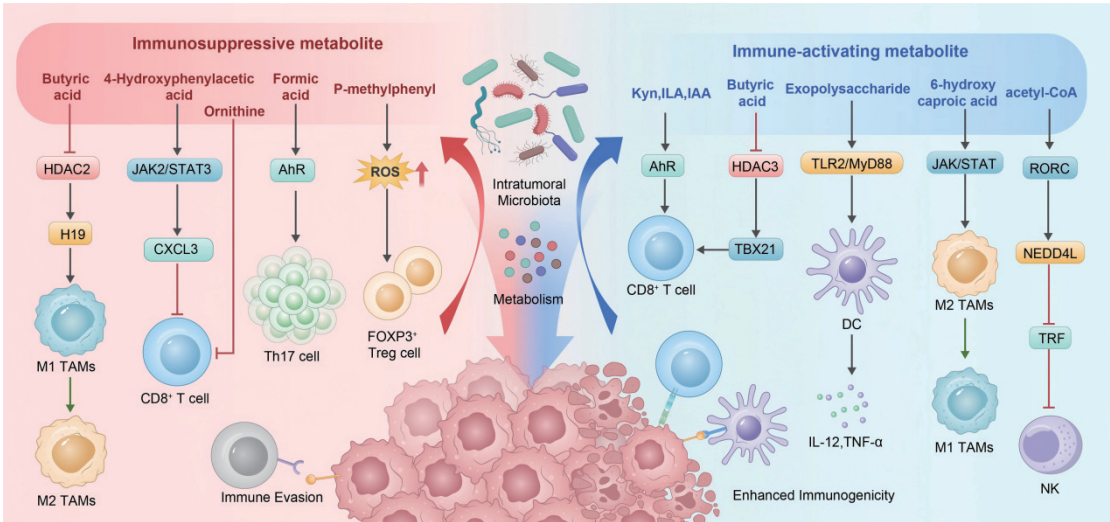


图 2 “代谢-免疫-肿瘤” 交互网络综合示意图(用BioRender 网站自制)

Fig. 2 Schematic diagram of metabolism-immunity-tumor interaction network.(Created in BioRender.com)

注: Butyric acid: 丁酸; HDAC2: 组蛋白去乙酰化酶 2; TAMs: 肿瘤相关巨噬细胞; 4-hydroxyphenylacetic acid: 4-羟基苯乙酸; JAK2: 非受体型酪氨酸蛋白激酶 2; STAT3: 信号转导及转录激活因子 3; CXCL3: CXC 趋化因子配体 3; Ornithine: 鸟氨酸; Formic acid: 甲酸; AhR: 芳烃受体; P-methylphenyl: 对甲酚; ROS: 活性氧; Kyn: 犬尿氨酸; ILA: 吲哚-3-乳酸; IAA: 吲哚-3-乙酸; HDAC3: 组蛋白去乙酰化酶 3; TBX21: T-盒转录因子 21; Exopolysaccharide: 胞外多糖; TLR2: Toll 样受体 2; MyD88: 髓样分化因子 88; DC: 树突细胞; IL-12: 白介素-12; TNF- α : 肿瘤坏死因子 α ; 6-hydroxy caproic acid: 6-羟基己酸; acetyl-CoA: 乙酰辅酶 A; RORC: RAR 相关孤儿受体 C; NEDD4L: 神经前体细胞表达发育下调 4L 蛋白; TRF: 铁转运蛋白; NK: 自然杀伤细胞。

表 2 瘤内微生物代谢抗肿瘤机制汇总

Tab. 2 Mechanisms mediated by intratumoral microbiota metabolism

微生物种类	代谢产物	核心机制	生物学效应
子宫内膜癌内菌群	丁酸	下调CISD1	诱导肿瘤细胞铁死亡
副干酪乳酸杆菌	吲哚-3-乙酸	阻断NF- κ B信号通路	抑制肿瘤细胞增殖
双歧杆菌	胞外多糖	结合TLR2, 招募MyD88	促进树突细胞分泌抗肿瘤细胞因子
经黏液真杆菌	6-羟基己酸	激活JAK/STAT信号通路	诱导TAMs向M1型极化
短小短芽孢杆菌	乙酰辅酶A	促进RORC乙酰化, 增强NEDD4L表达	抑制NK细胞铁死亡
乳酸杆菌	吲哚-3-羧酸	促进犬尿氨酸生成	抑制Treg细胞分化, 增强CD8 ⁺ T细胞功能
罗伊氏乳杆菌	吲哚-3-乳酸	促进犬尿氨酸生成	抑制Treg细胞分化, 增强CD8 ⁺ T细胞功能
具核梭杆菌	丁酸	抑制HDAC3, 激活TBX21, 抑制PD-1表达	减轻CD8 ⁺ T细胞耗竭
双歧杆菌	吲哚-3-乙酸	激活AhR信号通路, 抑制IL-6表达	诱导TAMs向M1型极化, 增强CD8 ⁺ T细胞功能

注: CISD1: CDGSH铁硫结构域1基因; NF- κ B: 核因子 κ B; MyD88: 髓样分化因子88; JAK: 非受体型酪氨酸蛋白激酶; STAT: 信号转导及转录激活因子; RORC: RAR相关孤儿受体C; NEDD4L: 神经前体细胞表达发育下调4L蛋白; HDAC3: 组蛋白去乙酰化酶3; TBX21: 组蛋白去乙酰化酶3; AhR: 芳烃受体; IL-6: 白介素-6; TAMs: 肿瘤相关巨噬细胞。

氨基酸代谢供能。当其定植于富含“坏死碎屑”的肿瘤浸润前沿时,可大量分解含硫氨基酸,产生硫化氢、同型半胱氨酸等基因毒性代谢产物,直接破坏DNA结构,进而推动肿瘤发生发展。而当其定植于免疫细胞密集的基质区时,局部底物及氧分压的改变可诱导其代谢重编程,分泌短链脂肪酸并被周围的T细胞摄取,重塑免疫抑制微环境,发挥抗肿瘤作用^[54]。由此可见,同一瘤内微生物在不同空间生态位定植时,可因局部微环

境与底物供应差异启动完全不同的代谢程序,通过合成功能各异的代谢产物对肿瘤发挥双向调控作用。

4.2 代谢产物的浓度依赖性调控

同一类代谢产物的生物学效应具有浓度依赖性与靶细胞异质性。以丁酸及其衍生物为例,其生物学效应呈现经典的“丁酸悖论”^[55]。在肿瘤发生早期,低浓度丁酸作为能量底物进入细胞线粒体进行 β -氧化,可促进肿瘤细胞增殖;肿瘤

发生代谢重编程后,细胞高度依赖糖酵解,导致丁酸无法被线粒体代谢而在细胞核内大量蓄积,高浓度丁酸则成为强效的 HDAC 抑制剂,通过表观遗传修饰诱导肿瘤细胞凋亡或铁死亡^[56]。丁酸对不同靶细胞的作用具有明显异质性:作用于肿瘤细胞时,其 HDAC 抑制效应可导致非组蛋白如 β -catenin 异常乙酰化并稳定累积,进而激活 Wnt 通路促进肿瘤转移^[21, 57];作用于 CD8⁺ T 细胞等免疫细胞时,则可通过抑制 HDAC3、激活转录因子 TBX21,有效逆转 T 细胞耗竭^[58]。可见,代谢产物的功能不可简单定性,其最终效应由局部浓度与靶细胞类型共同决定。

因此,开发瘤内微生物代谢靶向干预策略时,不宜采用“一刀切”的菌群清除或代谢物补充方式,必须结合肿瘤空间异质性与个体代谢特征,制定精准化靶向调控方案。

5 基于代谢特征的精准干预策略

5.1 化疗与免疫治疗

不同的肿瘤微生物代谢对化疗有不同影响,瘤内微生物及其代谢物的参与可能导致肿瘤化疗药物耐药^[59-60]。研究发现,化疗药物 5-氟尿嘧啶原本可以有效抑制结直肠癌中致病菌具核梭杆菌的生长。然而,瘤内共生的大肠杆菌等菌群可通过活跃的嘧啶代谢直接降解 5-氟尿嘧啶,从而降低该药物对具核梭杆菌及结直肠癌细胞的作用^[61]。类似现象也见于导管内乳头状黏液性胰腺癌,全基因组测序结果表明,其瘤内富集的 γ -变形菌能够降低 5-氟尿嘧啶和吉西他滨对胰腺癌细胞的杀伤作用^[62]。在宫颈鳞状细胞癌和宫颈内腺癌中,乳酸菌通过产生 L-乳酸诱导肿瘤代谢重编程,促进化疗药物的耐药性^[63]。可以使用抗生素清除瘤内微生物,消除其代谢活动对化疗的影响^[64]。肾透明细胞癌中驻留的肺炎链球菌可通过表面黏附素 A 摄取锰离子,降低帕唑帕尼的敏感性,清除肺炎链球菌可恢复肾透明细胞癌对帕唑帕尼的响应^[65]。同时,部分瘤内微生物代谢产物也能增强肿瘤对化疗药物的反应。例如,嗜黏蛋白阿克曼菌及其分泌的代谢物十五烷酸,能够通过特异性抑制胃癌细胞的糖酵解途径,增强肿瘤对奥沙利铂的敏感性^[66]。口服嗜黏蛋白阿克曼菌或直接补充十五烷酸能有效重塑肿瘤微环境并提升胃癌的化疗效果。

针对免疫检查点阻断治疗,通过靶向免疫抑

制性代谢通路或外源补充免疫激活型代谢物,有望克服临床耐药并提升疗效。以黑色素瘤为例,瘤内定植的双歧杆菌产生的肌苷,不仅能增强 T 细胞介导的细胞毒性杀伤效应,还可以抑制肿瘤细胞内的泛素激活酶,使肿瘤更具免疫原性,有效逆转肿瘤对免疫检查点阻断治疗的耐受^[67]。Mager 等^[68]的研究进一步发现,外源性补充肌苷与抗 PD-1 单抗联合使用,可协同抗肿瘤,延缓肿瘤的进展并延长患者的总生存期。

5.2 工程益生菌

目前,工程益生菌技术日益成熟,这些工程菌株既可以根据简单的遗传定律进行筛选构建,也可以借助合成生物学与基因编辑技术进行改造^[69-70]。通过其代谢活动调控,可有效逆转免疫抑制。Canale 等^[71]开发了一种表达特定代谢酶的工程化大肠杆菌 Nissle 1917(EcN),该菌株定植于肿瘤后,能将肿瘤微环境中过度积累的免疫抑制性代谢物转化为 L-精氨酸,局部 L-精氨酸浓度升高可以促进 CD8⁺ T 细胞的分化与浸润。此外,许多肿瘤中的细菌通过糖酵解产生乳酸,乳酸浓度升高可以促进肿瘤进展^[72]。研究者基于 EcN 构建了具有强乳酸清除能力的 BELAC 菌株。该工程菌可通过加速乳酸代谢,有效重塑酸性肿瘤微环境^[73]。此外,Wang 等^[74]构建了连续表达酪氨酸酶的转基因大肠杆菌(MelaBac)。该菌株能在结直肠癌等恶性肿瘤组织局部持续合成黑色素,实现肿瘤的原位染色与标记。

5.3 纳米技术

利用纳米技术靶向清除促肿瘤的微生物,可从源头阻断促肿瘤代谢物的产生。陈春屹等^[75]利用特定的中药纳米乳剂有效抑制组织深部定植的耳念珠菌,表明纳米递送系统在靶向清除瘤内微生物方面具有较大潜力。Wu 等^[76]开发了鞣花酸-内源性蛋白纳米复合材料(eP-EA),借助高通透性和滞留效应实现肿瘤靶向富集,有效清除瘤内细菌,降低微环境中组胺等促肿瘤代谢物水平。Kong 等^[77]开发的 Nb₂C/Au/anti-TNF α -PVP 纳米复合系统,可特异性干扰瘤内菌群的三羧酸循环及 1,3-丙二醇生物合成等代谢通路,直接阻断促肿瘤代谢物生成。此外,纳米材料还可与瘤内微生物代谢产物发挥协同抗肿瘤作用。Li 等^[78]开发的 HN-T/BT@Lip 纳米平台可干扰三阴性乳腺癌细胞的谷胱甘肽代谢和铁代谢,诱导肿瘤细胞铁死亡;在此过程中,瘤内微生物代谢产物氧化三甲胺可作为内源性催化剂,进一步放大铁死亡

效应,提升杀伤效果。上述基于纳米技术重塑瘤内微生物代谢的干预策略,为肿瘤治疗提供了新思路。

6 小结

瘤内微生物代谢对肿瘤存在复杂、动态的双重调控作用:部分微生物通过代谢促进肿瘤增殖与转移、诱导DNA损伤、构建免疫抑制微环境;另有部分微生物则可通过代谢物诱导肿瘤细胞死亡、抑制增殖转移并激活机体抗肿瘤免疫应答。上述调控效应并非固定不变,受微生物空间生态位、代谢物局部浓度及靶细胞异质性等多因素共同调控,同一微生物或同类代谢产物在不同肿瘤微环境中可表现出截然相反的双向调控功能。目前,基于瘤内微生物代谢调控的治疗策略已展现出良好的应用潜力,但临床转化仍然面临诸多关键问题和挑战。微生物代谢物体内半衰期通常较短,极易在肝脏中失活或被清除,常规静脉注射或口服难以在肿瘤中达到有效作用浓度^[79-80]。工程化益生菌虽可通过原位定植改善递送效率,但仍存在潜在感染风险^[81]。此外,纳米材料在联合治疗中的长期安全性尚缺乏系统评估,亟需通过更精细的仿生设计降低其肝脾毒性。未来需依托空间多组学等前沿技术,明确瘤内微生物、代谢物与靶细胞的空间分布及互作网络,深入解析同一微生物或同类代谢物对肿瘤双重效应的分子机制。在治疗方面,应结合合成生物学与纳米材料技术,开发能特异性响应肿瘤局部微环境的工程菌株和靶向递送系统,以实现代谢物的局部精准调控,降低全身毒副作用。

综上所述,瘤内微生物代谢在肿瘤治疗中具有重要临床价值与广阔转化前景,深入阐明其复杂调控网络,可为肿瘤精准干预提供新理论、新靶点与新策略。

[参考文献]

- [1] 金心怡,钟悦欣,张永芳,等. 2021年中国恶性肿瘤疾病负担现状及趋势研究[J]. 卫生软科学, 2025, 39(11): 21-25.
- [2] 夏斌斌,黄融雪,杨红菊,等. 中国地域性及民族特异性肠道微生物组特征及其对疾病的影响[J]. 昆明医科大学学报, 2025, 46(11): 1-10.
- [3] Gao Y Q, Tan Y J, Fang J Y. Roles of the gut microbiota in immune-related adverse events: Mechanisms and therapeutic intervention[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2025, 22(7): 499-516.
- [4] Nobels A, van Marcke C, Jordan B F, et al. The gut microbiome and cancer: From tumorigenesis to therapy[J]. *Nat Metab*, 2025, 7(5): 895-917.
- [5] Narunsky-Haziza L, Sepich-Poore G D, Livyatan I, et al. Pan-cancer analyses reveal cancer-type-specific fungal ecologies and bacteriome interactions[J]. *Cell*, 2022, 185(20): 3789-3806. e17.
- [6] Nejman D, Livyatan I, Fuks G, et al. The human tumor microbiome is composed of tumor type-specific intracellular bacteria[J]. *Science*, 2020, 368(6494): 973-980.
- [7] Huang J T, Mao Y Q. The impact of the microbiome in cancer: Targeting metabolism of cancer cells and host[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 1029033.
- [8] de Visser K E, Joyce J A. The evolving tumor microenvironment: From cancer initiation to metastatic outgrowth[J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(3): 374-403.
- [9] Jin M Z, Jin W L. The updated landscape of tumor microenvironment and drug repurposing[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5: 166.
- [10] Chen Z, Han F, Du Y, et al. Hypoxic microenvironment in cancer: Molecular mechanisms and therapeutic interventions[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 70.
- [11] 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.
- [12] Zitvogel L, Ma Y, Raoult D, et al. The microbiome in cancer immunotherapy[J]. *Science*, 2022, 359(6382): 1366-1372.
- [13] Forbes N S. Engineering the perfect (bacterial) cancer therapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2010, 10(11): 785-794.
- [14] Li X, Yang Y, Zhang B, et al. Lactate metabolism in human health and disease[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7: 305.
- [15] Hezaveh K, Shinde R S, Klötgen 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.
- [16] Pascual G, Avgustinova A, Mejetta S, et al. Targeting metastasis-initiating cells through the fatty acid receptor CD36[J]. *Nature*, 2017, 541(7635): 41-45.

- [17] Yang S, Hu Y, Cui M, et al. Microbiome, metabolome, and ionome profiling of cyst fluids reveals heterogeneity in pancreatic cystic neoplasms[J]. *Cancer Lett*, 2025, 623: 217730.
- [18] Sha G, Wu Z, Wang B, et al. Intratumorally specific microbial-derived lipopolysaccharide contributes to non-small cell lung cancer progression[J]. *Virulence*, 2025, 16(1): 2548626.
- [19] Li C, Zhao H, Wang J, et al. A tumor-resident bacterium promotes cervical cancer progression through lysoPC-mediated c-Jun/c-Fos activation[J]. *Cell Rep*, 2026, 45(3): 117079.
- [20] He Z, Yu J, Gong J, et al. *Campylobacter jejuni*-derived cytolethal distending toxin promotes colorectal cancer metastasis[J]. *Cell Host Microbe*, 2024, 32(12): 2080–2091. e6.
- [21] Yu J, Lu W, Chen Y, et al. Butyrate derived from intratumoral microbiome facilitates pulmonary metastasis in osteosarcoma[J]. *Pharmacol Res*, 2025, 219: 107897.
- [22] Yan L, Wei X, Zhong F, et al. Intratumoral microbial community profiling identifies clinicomolecular and prognostic subtypes of colorectal cancer liver metastasis[J]. *npj Precis Oncol*, 2025, 9: 284.
- [23] Yang Y, Yang R, Chen Y, et al. *Acinetobacter baumannii* promotes gastric cancer metastasis via NA-mediated NAD metabolism reprogramming and glycolytic activation[J]. *Gut*, 2026: gutjnl-2025-336161.
- [24] Yang L, Li A, Wang Y, et al. Intratumoral microbiota: Roles in cancer initiation, development and therapeutic efficacy[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8: 35.
- [25] Xu W, Zhang Y, Chen D, et al. Elucidating the genotoxicity of *Fusobacterium nucleatum*-secreted mutagens in colorectal cancer carcinogenesis[J]. *Gut Pathog*, 2024, 16(1): 50.
- [26] Dougherty M W, Vald é s-Mas R, Wernke K M, et al. The microbial genotoxin colibactin exacerbates mismatch repair mutations in colorectal tumors[J]. *Neoplasia*, 2023, 43: 100918.
- [27] Zhang R, Li M, Tan H, et al. A new gut pathogenic bacteria and its metabolites promote colorectal cancer development and act as non-invasive early diagnostic biomarkers[J]. *Gut Microbes*, 2025, 17: 2555446.
- [28] Poetsch A R. The genomics of oxidative DNA damage, repair, and resulting mutagenesis[J]. *Comput Struct Biotechnol J*, 2020, 18: 207–219.
- [29] Srinivas U S, Tan B W Q, Vellayappan B A, et al. ROS and the DNA damage response in cancer[J]. *Redox Biol*, 2019, 25: 101084.
- [30] Miyakawa Y, Otsuka M, Shibata C, et al. Gut bacteria-derived membrane vesicles induce colonic dysplasia by inducing DNA damage in colon epithelial cells[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2024, 17(5): 745–767.
- [31] Nandi D, Parida S, Verma D, et al. Spermine oxidase serves as a key functional node in microbial dysbiosis-induced breast carcinogenesis[J]. *Cancer Res*, 2026, 86(8): 1920–1938.
- [32] Tajpara P, Sobkowiak M J, Healy K, et al. Patient-derived pancreatic tumor bacteria exhibit oncogenic properties and are recognized by MALT cells in tumor spheroids[J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1553034.
- [33] Liao Q, Zhou X, Wu L, et al. Gut microbial metabolite 4-hydroxybenzeneacetic acid drives colorectal cancer progression via accumulation of immunosuppressive PMN-MDSCs[J]. *J Clin Investig*, 2025, 135(11): e181243.
- [34] Ternes D, Tsenkova M, Pozdeev V I, et al. The gut microbial metabolite formate exacerbates colorectal cancer progression[J]. *Nat Metab*, 2022, 4(4): 458–475.
- [35] Yuan L, Pan L, Wang Y, et al. Characterization of the landscape of the intratumoral microbiota reveals that *Streptococcus anginosus* increases the risk of gastric cancer initiation and progression[J]. *Cell Discov*, 2024, 10(1): 117.
- [36] Cheng G, Jiang X, Zhu L, et al. Intratumoral *Parvimonas micra* promotes esophageal squamous cell carcinoma via p-cresol-induced T_{reg} differentiation[J]. *Sci Adv*, 2026, 12(8): eady1644.
- [37] Ma Y, Chen H, Li H, et al. Intratumor microbiome-derived butyrate promotes lung cancer metastasis[J]. *Cell Rep Med*, 2024, 5(4): 101488.
- [38] Li X, Wang Y, Wu Y, et al. Intratumor microbiome-derived butyrate enhances progesterone sensitivity by inducing ferroptosis in endometrial cancer[J]. *Pharmacol Res*, 2025, 219: 107902.
- [39] Kalaora S, Nagler A, Nejman D, et al. Identification of bacteria-derived HLA-bound peptides in melanoma[J]. *Nature*, 2021, 592(7852): 138–143.

- [40] Chai X, Wang J, Li H, et al. Intratumor microbiome features reveal antitumor potentials of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Gut Microbes*, 2023, 15: 2156255.
- [41] Yang R, Yang Y, Lin W, et al. *Lactobacillus paracase-i* ZJUZ2-3 inhibits gastrointestinal tumors via the IAA-induced AHR/MTDH/NF- κ B axis[J]. *Int J Biol Sci*, 2025, 21(14): 6522-6541.
- [42] Sun Y, Wang Q, Jiang Y, et al. *Lactobacillus intestinalis* facilitates tumor-derived CCL5 to recruit dendritic cell and suppress colorectal tumorigenesis[J]. *Gut Microbes*, 2025, 17: 2449111.
- [43] Lam K C, Araya R E, Huang A, et al. Microbiota triggers STING-type I IFN-dependent monocyte reprogramming of the tumor microenvironment[J]. *Cell*, 2021, 184(21): 5338-5356. e21.
- [44] Silva de Oliveira R, Shupe A, Krause T, et al. Bifidobacteria-derived exopolysaccharide promotes anti-tumor immunity[J]. *Cell Rep*, 2025, 44(9): 116223.
- [45] Zhong Y, Zhang D, Ding F, et al. Intratumoral microbiota-driven macrophage reprogramming in pancreatic cancer via *Blautia* metabolite 6-hydroxyhexanoic acid[J]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 164: 115421.
- [46] Pan B, Zhang X, Ye D, et al. Intratumoral *Brevibacillus parabrevis* enhances antitumor immunity by inhibiting NK cell ferroptosis in hepatocellular carcinoma[J]. *Cell Death Dis*, 2025, 16: 407.
- [47] Mimpfen I L, Battaglia T W, Parra-Martinez M, et al. Microbial metabolic pathways guide response to immune checkpoint blockade therapy[J]. *Cancer Discov*, 2026, 16(1): 95-113.
- [48] Fong W, Li Q, Lau H C, et al. 461 *Lactobacillus gallinarum*-derived metabolites boost anti-Pd1 efficacy in colorectal cancer by inhibiting regulatory t cells through ido1/kyn/ahr axis[J]. *Gastroenterology*, 2023, 164(6): S-88.
- [49] Bender M J, McPherson A C, Phelps C M, et al. Dietary tryptophan metabolite released by intratumoral *Lactobacillus reuteri* facilitates immune checkpoint inhibitor treatment[J]. *Cell*, 2023, 186(9): 1846-1862. e26.
- [50] 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.
- [51] Chen X, Zhang Y, Zhang G, et al. Spatial microbiome-metabolic crosstalk drives CD8⁺ T-cell exhaustion through the butyrate-HDAC axis in colorectal cancer[J]. *Front Microbiol*, 2025, 16: 1704491.
- [52] Song Q, Li X, Li Q, et al. *Bifidobacterium animalis* suppresses non-small cell lung cancer progression and modulates tumor immunity through indole-3-acetic acid[J]. *Cell Rep*, 2025, 44(8): 116132.
- [53] Brennan C A, Garrett W S. *Fusobacterium nucleatum*—symbiont, opportunist and oncobacterium[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2019, 17(3): 156-166.
- [54] Xue Y, Xiao H, Guo S, et al. Indoleamine 2, 3-dioxygenase expression regulates the survival and proliferation of *Fusobacterium nucleatum* in THP-1-derived macrophages[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9: 355.
- [55] Donohoe D R, Holley D, Collins L B, et al. A gnotobiotic mouse model demonstrates that dietary fiber protects against colorectal tumorigenesis in a microbiota- and butyrate-dependent manner[J]. *Cancer Discov*, 2014, 4(12): 1387-1397.
- [56] Bultman S J. The microbiome and its potential as a cancer preventive intervention[J]. *Semin Oncol*, 2016, 43(1): 97-106.
- [57] Lazarova D L, Chiaro C, Bordonaro M. Butyrate induced changes in Wnt-signaling specific gene expression in colorectal cancer cells[J]. *BMC Res Notes*, 2014, 7(1): 226.
- [58] He Y, Fu L, Li Y, et al. Gut microbial metabolites facilitate anticancer therapy efficacy by modulating cytotoxic CD8⁺ T cell immunity[J]. *Cell Metab*, 2021, 33(5): 988-1000. e7.
- [59] Ma S, Li X, Shang S, et al. Targeting gut microbiota and metabolites in cancer radiotherapy[J]. *Clin Transl Med*, 2025, 15(10): e70481.
- [60] Shang S, Liu J, Verma V, et al. Combined treatment of non-small cell lung cancer using radiotherapy and immunotherapy: Challenges and updates[J]. *Cancer Commun*, 2021, 41(11): 1086-1099.
- [61] LaCourse K D, Zepeda-Rivera M, Kempchinsky A G, et al. The cancer chemotherapeutic 5-fluorouracil is a potent *Fusobacterium nucleatum* inhibitor and its activity is modified by intratumoral microbiota[J]. *Cell Rep*, 2022, 41(7): 111625.

- [62] Ahmad Khan Z, Sobkowiak M J, Ghorbani M, et al. Survival mechanism of pancreatic tumor bacteria and their ability to metabolize chemotherapy drugs[J]. *Microbiol Spectr*, 2025, 13(9): e01820–e01825.
- [63] Colbert L E, El Alam M B, Wang R, et al. Tumor-resident *Lactobacillus iners* confer chemoradiation resistance through lactate-induced metabolic rewiring[J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(11): 1945–1962. e11.
- [64] Jiang S S, Xie Y L, Xiao X Y, et al. *Fusobacterium nucleatum*-derived succinic acid induces tumor resistance to immunotherapy in colorectal cancer[J]. *Cell Host Microbe*, 2023, 31(5): 781–797. e9.
- [65] Wang J, Nan Y, Liu Q, et al. Tumor-Resident *Streptococcus pneumoniae* Promotes malignant progression and pazopanib resistance in clear cell renal cell carcinoma[J]. *Cancer Res*, 2026, 86(9): 2237–2252.
- [66] Xu Q, Gao J, Zhao R, et al. *Akkermansia muciniphila*-derived pentadecanoic acid enhances oxaliplatin sensitivity in gastric cancer by modulating glycolysis[J]. *Pharmacol Res*, 2024, 206: 107278.
- [67] Zhang L, Jiang L, Yu L, et al. Inhibition of UBA6 by inosine augments tumour immunogenicity and responses[J]. *Nat Commun*, 2022, 13: 5413.
- [68] Mager L F, Burkhard R, Pett N, et al. Microbiome-derived inosine modulates response to checkpoint inhibitor immunotherapy[J]. *Science*, 2020, 369(6510): 1481–1489.
- [69] Chandra D, Chellakkan Selvanesan B, Yuan Z, et al. 32-Phosphorus selectively delivered by *Listeria* to pancreatic cancer demonstrates a strong therapeutic effect[J]. *Onco-target*, 2017, 8(13): 20729–20740.
- [70] Jahangir A, Chandra D, Quispe-Tintaya W, et al. Immunotherapy with *Listeria* reduces metastatic breast cancer in young and old mice through different mechanisms[J]. *OncoImmunology*, 2017, 6(9): e1342025.
- [71] Canale F P, Basso C, Antonini G, et al. Metabolic modulation of tumours with engineered bacteria for immunotherapy[J]. *Nature*, 2021, 598(7882): 662–666.
- [72] Huang Y, Zhu N, Zheng X, et al. Intratumor microbiome analysis identifies positive association between *Megasphaera* and survival of Chinese patients with pancreatic ductal adenocarcinomas[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 785422.
- [73] Li X, Wang Y, Xie H, et al. Engineering *Escherichia coli* Nissle 1917 to scavenge lactate enhances anti-tumor immunity[J]. *J Control Release*, 2026, 392: 114738.
- [74] Wang L, Wu Q, Lyu Q, et al. Genetically designed living bacteria with melanogenesis for tumor-specific pigmentation and therapeutic intervention[J]. *Adv Sci*, 2024, 11(31): 2402709.
- [75] 陈春屹, 余曦晨, 王迪, 等. 3 种中药纳米乳剂对耳念珠菌深部感染小鼠的抗菌效果 [J]. *贵州医科大学学报*, 2024, 49(9): 1269–1275.
- [76] Wu B, Yao C, Wang H, et al. Ellagic acid-protein nano-complex inhibits tumor growth by reducing the intratumor bacteria and inhibiting histamine production[J]. *Biomaterials*, 2025, 317: 123078.
- [77] Kong F, Fang C, Zhang Y, et al. Abundance and metabolism disruptions of intratumoral microbiota by chemical and physical actions unfreeze tumor treatment resistance[J]. *Adv Sci*, 2022, 9(7): 2105523.
- [78] Li S, Gao Y, Jiang D, et al. Ultrasound-activated nano-platform counteracts triple-negative breast cancer via remodeling intratumoral microbiota - metabolism and inducing ferroptosis[J]. *Biomater Res*, 2026, 30: 317.
- [79] McQuade J L, Daniel C R, Helmink B A, et al. Modulating the microbiome to improve therapeutic response in cancer[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(2): e77–e91.
- [80] Sorbara M T, Pamer E G. Microbiome-based therapeutics[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2022, 20(6): 365–380.
- [81] Esaiassen E, Hjerde E, Cavanagh J P, et al. *Bifidobacterium* bacteremia: Clinical characteristics and a genomic approach to assess pathogenicity[J]. *J Clin Microbiol*, 2017, 55(7): 2234–2248.