

肠菌移植在肿瘤治疗中的应用和挑战

郭智, 刘晓萱 (深圳大学附属南山医院 血液内科, 广东 深圳 518052)

肠道微生态是人体最庞大、最重要的微生态系统, 是激活和维持肠道生理功能的关键因素, 越来越多的研究基于肠道微生物对人体内各个组织器官的影响, 以及与各种疾病之间的关系, 并逐渐向临床转化。肠菌移植也叫粪菌移植 (fecal microbiota transplantation, FMT), 是重建肠道微生态的有效方法, FMT 将健康供者的肠道菌群制成合适的制剂递送到患者肠道, 通过重建患者肠道菌群改善肠道生态失衡、减少抗生素耐药基因定植, 对肿瘤治疗后合并艰难梭菌感染及移植物抗宿主病具有明确疗效^[1]。FMT 显著提升了肿瘤患者肠道菌群多样性, 此外与免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICI) 联用可增强抗肿瘤疗效, 但其机制仍需深入探索。FMT 已强烈推荐用于治疗复发性或难治性艰难梭菌感染, 也被推荐为血液肿瘤患者异基因造血干细胞移植后发生移植物抗宿主病的治疗^[2]。

在肿瘤治疗领域, FMT 主要用于改善肿瘤治疗相关消化系统并发症。有研究表明 FMT 可显著改善血液肿瘤合并炎症性肠病患者的临床缓解率^[3]。但是, FMT 在治疗肿瘤性疾病方面存在一定程度的不确定性, 治疗潜力正在进一步探索中。ICI 是肿瘤免疫治疗的基石, 严重结肠炎是 ICI 治疗患者中最常见的免疫相关不良事件之一。有证据表明肠道和肿瘤微生物组在调节肿瘤免疫监视以及对免疫治疗的反应中起着关键作用, 因此针对肠道微生物组的靶向调控已成为肿瘤免疫治疗中一种创新策略, 可用于 ICI 治疗过程中合并的消化系统并发症并增强 ICI 疗效^[4]。

尽管 FMT 治疗目前已取得诸多进展, 但仍面临重要挑战, 例如如何降低 FMT 受者风险、确定 FMT 最佳剂量、识别影响 FMT 疗效的因素、FMT 疗效的持久性及受者特征在 FMT 中所起的作用等。FMT 治疗方法本身也存在异质性, 即使在特定适应证内, 也很难在不同临床试验之间进行比较, 且目前尚不清楚如何预测哪些患者可能对 FMT 干预产生反应。在二代测序、生物信息学等方法和技术推动下, 肠道菌群检测及研究开启了新篇章, FMT 后可通过 16S rRNA 测序、元基因组测序和基于纳米孔测序的全长基因测序等检测方法分析受者肠道菌群定植情况^[5], 但包括生物信息学流程分析数据及选择参考数据库在内的计算方法会存在误差, 通过整合多组学方法可能会克服其中部分挑战, 但需要大量跨学科专业知识作为支撑。实施 FMT 后受者体内微生物群还可能影响抗肿瘤治疗药物的吸收, 并加重抗肿瘤治疗过程中不良反应的发生, 还需要考虑 FMT 如何有助于合理调控肠道菌群, 从而协调有利的宿主-微生物组-药物相互作用, 开发出更高效的抗肿瘤药物治疗与 FMT 的联合方案。FMT 疗效也和疾病特点、供体和患者的生理状态及菌群特点决定的, 需要根据疾病特点选择菌群相匹配的供体, 有助于最大化提升 FMT 的治疗效果, 但由于供体筛选标准不统一影响疗效可重复性, 且 FMT 协同治疗方案的剂量效应目前未明确, 期待未来重点开发个体化供体匹配与多模态干预策略方法, 并建立长期随访数据库评估肠道菌群定植稳定性^[6]。

参考文献

- [1] WANG Q, HE M, LIANG J, et al. Chinese guidelines for integrated diagnosis and treatment of intestinal microecology technologies in tumor application (2024 Edition) [J]. J Cancer Res Ther, 2024, 20 (4): 1130-1140.
- [2] GUO Z, HE M, SHAO L, et al. The role of fecal microbiota transplantation in the treatment of acute graft-versus-host disease [J]. J Cancer Res Ther, 2024, 20 (7): 1964-1973.
- [3] PARAMSOTHY S, KAMM MA, KAAKOUSH NO, et al. Multidonor intensive faecal microbiota transplantation for active ulcerative colitis: a randomised placebo-controlled trial [J]. Lancet, 2017, 389 (10075): 1218-1228.
- [4] 王钧, 王强, 郭智. 肠道微生态与免疫检查点抑制剂的临床应用管理 [J]. 临床内科杂志, 2023, 40 (1): 20-23.
- [5] 中国抗癌协会肿瘤与微生态专业委员会, 湖北省免疫学会肿瘤与微生态专业委员会. 肠道微生态组学实验室标准化技术规范中国专家共识 (2022 版) [J]. 中华实验外科杂志, 2024, 41 (8): 1873-1882.
- [6] 中国抗癌协会肿瘤与微生态专业委员会, 中国感染免疫与微生态研究转化协作组, 郭智, 等. 肠菌移植制备和质控实验室标准化技术规范中国专家共识 (2023 版) [J]. 中国微生态学杂志, 2024, 36 (6): 705-711, 717.