



## 黏蛋白阿克曼菌辅助治疗恶性肿瘤的研究进展

唐海茹<sup>1,2,3</sup>, 解有成<sup>1,2</sup>, 李娜<sup>1,2</sup>, 王盼<sup>2</sup>, 于晓辉<sup>2\*</sup>

1 甘肃中医药大学第一临床医学院, 甘肃 兰州 730000

2 中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院消化内科, 甘肃 兰州 730050

3 中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院基础医学实验室 甘肃省干细胞与基因药物重点实验室,  
甘肃 兰州 730050

唐海茹, 解有成, 李娜, 王盼, 于晓辉. 黏蛋白阿克曼菌辅助治疗恶性肿瘤的研究进展[J]. 微生物学报, 2023, 63(10): 3746-3757.

TANG Hairu, XIE Youcheng, LI Na, WANG Pan, YU Xiaohui. *Akkermansia muciniphila* in adjuvant treatment of malignant tumors[J]. Acta Microbiologica Sinica, 2023, 63(10): 3746-3757.

**摘要:** 恶性肿瘤是威胁人类健康的全球重大公共卫生问题, 多种方法联合, 特别是以靶向治疗联合免疫治疗为主的治疗手段, 在一定程度延缓了恶性肿瘤的发展, 提高了患者的近期生存率, 但这些治疗方法并不能覆盖所有患者, 远期疗效仍然有限。因此, 如何提高患者的生存质量和远期生存率, 降低死亡率, 成为当前亟待解决的关键问题。近年来越来越多的研究显示肠道微生物的分布与恶性肿瘤的发生、发展密切相关, 或可成为治疗恶性肿瘤的新辅助方法, 特别是嗜黏蛋白阿克曼菌(*Akkermansia muciniphila*)的报道较多, 然而, 关于该菌在恶性肿瘤辅助治疗中安全性和有效性的文献报道尚不多见。因此, 本文旨在通过收集近年来嗜黏蛋白阿克曼菌在恶性肿瘤方面的文献, 将其研究成果和应用结果进行归纳、分析, 以期为临床综合治疗提供一定的药物选择。

**关键词:** 嗜黏蛋白阿克曼菌; 肠道微生物; 恶性肿瘤; 辅助治疗

资助项目: 甘肃省非感染性肝病临床医学研究中心(21JR7RA017); 甘肃省青年科技基金(21JR7RA012); 甘肃省科技厅重点研发计划(20YF8FA099); 兰州市人才创新项目(2020RC111)

This work was supported by the Clinical Medical Research Center for Non-Infectious Liver Diseases of Gansu Province (21JR7RA017), the Youth Science and Technology Fund Program of Gansu Province (21JR7RA012), the Gansu Science and Technology Department of Key Projects (20YF8FA099), and the Lanzhou Talent Innovation and Entrepreneurship Project (2020RC111).

\*Corresponding author. E-mail: yuxiaohui528@126.com

Received: 2023-02-20; Accepted: 2023-06-06; Published online: 2023-06-14

# *Akkermansia muciniphila* in adjuvant treatment of malignant tumors

TANG Hairu<sup>1,2,3</sup>, XIE Youcheng<sup>1,2</sup>, LI Na<sup>1,2</sup>, WANG Pan<sup>2</sup>, YU Xiaohui<sup>2\*</sup>

1 The First Clinical Medical College, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu, China

2 Department of Gastroenterology, the 940th Hospital of Joint Logistics Support Forces of Chinese People's Liberation Army, Lanzhou 730050, Gansu, China

3 Laboratory of Preclinical Medicine, the 940th Hospital of Joint Logistics Support Force of Chinese People's Liberation Army, Key Laboratory of Stem Cells and Gene Drugs of Gansu Province, Lanzhou 730050, Gansu, China

**Abstract:** Malignant tumors are a major global public health problem threatening human health. The combination of multiple therapies, especially targeted therapy combined with immunotherapy, can slow down the progress of malignant tumors and improve the short-term survival rate of the patients. However, these treatment methods cannot cover all patients and have limited long-term efficacy. Therefore, how to improve the quality of life and long-term survival rate and reduce mortality of the patients has become a key problem to be solved. Increasing studies have demonstrated that the distribution of intestinal microorganisms is associated with the occurrence and development of malignant tumors, and regulating intestinal microbiota can serve as a new adjuvant therapy for malignant tumors. Despite the extensive studies about *Akkermansia muciniphila* in tumor treatment, little is known about the safety and effectiveness of *A. muciniphila* in the adjuvant treatment of malignant tumors. Therefore, we summarized the research results and application results of *A. muciniphila* by reviewing the studies on malignant tumors in recent years, aiming to enrich the choices for the comprehensive treatment in clinical practice.

**Keywords:** *Akkermansia muciniphila*; intestinal microbiota; malignant tumors; adjuvant treatment

恶性肿瘤是导致死亡的重要原因,也是缩短患者预期寿命的重要障碍<sup>[1]</sup>。据最新数据显示,2020年全球癌症新发病例数约为1 930万,死亡病例约为1 000万<sup>[2]</sup>,肿瘤治疗方面的突破迫在眉睫。已有的研究多集中于肠道微生物的致癌作用<sup>[3]</sup>,近年来越来越多的证据表明,肠道微生物对肿瘤治疗有重要影响,如双歧杆菌<sup>[4]</sup>、鼠李糖乳杆菌<sup>[5]</sup>、嗜黏蛋白阿克曼菌(*Akkermansia muciniphila*)<sup>[6]</sup>等。目前已有研究证明,*A. muciniphila*可以辅助多种抗肿瘤药物抑制肿瘤生长、提高客观缓解率

(objective response rate, ORR)和延长患者总生存期(overall survival, OS)<sup>[7]</sup>,尤其与近年来研究热点免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)在抗肿瘤方面具有协同作用<sup>[8]</sup>。因此,提高肠道*A. muciniphila*丰度或适量补充*A. muciniphila*有望成为辅助多种抗肿瘤药物治疗的一个新策略。本文对近年*A. muciniphila*辅助多种抗肿瘤药物治疗的相关研究及其潜在机制进行概括小结,以期使用*A. muciniphila*辅助多种抗肿瘤治疗提供有价值的参考。

## 1 *A. muciniphila* 的基本特征

*A. muciniphila* 是人类肠道中常见的微生物之一, 约占肠道微生物群落总数的 1%–3%<sup>[9]</sup>, 于 2004 年首次由荷兰学者从健康成人粪便中分离纯化获得<sup>[10]</sup>。*A. muciniphila* 属于疣微菌门 (*Verrucomicrobia*) 阿克曼菌属 (*Akkermansia*)<sup>[11]</sup>, 是一种椭圆形革兰氏阴性厌氧菌, 其单个细胞的长轴约 0.6–1.0  $\mu\text{m}$ , 可以单独或成对生长, 最适生长温度 37  $^{\circ}\text{C}$ , 最适 pH 6.5<sup>[10]</sup>。*A. muciniphila* 定殖于肠道黏液层, 利用黏蛋白作为唯一的碳、氮和能量来源, 被认为是最接近上皮细胞的细菌<sup>[12]</sup>, 在盲肠中丰度最高<sup>[10]</sup>。肠道 *A. muciniphila* 的丰度在个体之间存在显著差异, 一项包括婴儿 (1–12 月)、成年人 (25–35 岁) 和老年人 (80–82 岁) 的研究显示, *A. muciniphila* 从婴儿期 (1 月) 开始存在于人体肠道中, 随着年龄的增长 (6–12 月) 数量迅速增加, 在 1 年内发展到接近成人水平, 然而, 在老年人中数量明显减少<sup>[13]</sup>。人们的饮食结构影响 *A. muciniphila* 在体内的定殖, 如添加菊粉<sup>[14]</sup>、蘑菇云芝<sup>[15]</sup>、葡萄多酚<sup>[16]</sup> 和益生元<sup>[17]</sup> 可提高其丰度。

研究发现, 口服补充 *A. muciniphila* 的荷瘤小鼠, 其粪便和肠道标本中 *A. muciniphila* 丰度均显著富集, 而非肿瘤组织<sup>[7]</sup>。Druart 等<sup>[18]</sup> 将巴氏灭活的 *A. muciniphila* 以  $9.6 \times 10^{10}$  个/(kg·d) 剂量给大鼠连续灌胃 90 d, 未发生不良反应。也有人类临床试验研究表明, 超重/肥胖志愿者每日口服  $10^{10}$  个活的或灭活的 *A. muciniphila* 持续 12 周, 不仅安全并可耐受, 还改善了胰岛素敏感性、胰岛素血症、血浆总胆固醇、肝功能异常和炎症相关指标, 且未出现不良反应<sup>[19]</sup>。根据欧盟第 2015/2283 号条例, 欧洲食品安全局认为对于目标人群 (不包括孕妇和哺乳期妇女的一般成年人) 每天服用  $3.4 \times 10^{10}$  个巴氏灭活的 *A. muciniphila*

是安全的<sup>[20]</sup>。这些结果说明 *A. muciniphila* 对机体是安全无毒的。

## 2 *A. muciniphila* 增强药物抗肿瘤作用

### 2.1 *A. muciniphila* 增强免疫检查点抑制剂抗肿瘤作用

近 10 年, 随着以细胞程序性死亡受体 1 及其配体 (programmed cell death protein 1/programmed cell death-ligand 1, PD-1/PD-L1) 和细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4, CTLA4) 抑制剂为代表的 ICIs 的引入, 恶性肿瘤的临床治疗发生了革命性的变化<sup>[21–23]</sup>。ICIs 在黑色素瘤<sup>[24]</sup>、非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC)<sup>[25]</sup>、肾细胞癌 (renal cell carcinoma, RCC)<sup>[26]</sup>、肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC)<sup>[23]</sup> 和结直肠癌 (colorectal cancer, CRC)<sup>[22]</sup> 等恶性肿瘤的治疗中表现出显著疗效。ICIs 是通过阻断 T 细胞抑制受体与其在肿瘤或基质细胞上的同源配体的相互作用, 释放 T 淋巴细胞介导的免疫应答, 从而恢复机体的抗肿瘤免疫特性<sup>[27–28]</sup>。然而, 由于 ICIs 作用靶点单一, 只有 20%–40% 的患者从中获益<sup>[29]</sup>。临床医生和科研人员在寻找应答者与非应答者之间差异时发现, 对 ICIs 反应较好的恶性肿瘤患者肠道 *A. muciniphila* 丰度高, 如黑色素瘤<sup>[24]</sup>、NSCLC<sup>[30]</sup>、RCC<sup>[26]</sup>、HCC<sup>[6]</sup> 和 CRC<sup>[31]</sup> 等。

Routy 等<sup>[6]</sup> 对 PD-1 抑制剂单用或联合 CTLA-4 抑制剂治疗的晚期 NSCLC、RCC 等患者的粪便进行基因测序, 结果发现, 在部分反应型 (partial response, PR)、疾病稳定型 (stable disease, SD) 患者中分别有 68.8%、57.5% 检出 *A. muciniphila*, 而在疾病进展型 (progressive disease, PD) 患者中仅有 34.9% 检出 *A. muciniphila*。接着,

将使用 ICI 患者粪便微生物群移植 (fecal microbiota transplantation, FMT) 给无菌或抗生素处理的肉瘤小鼠, 小鼠再接受 PD-1 抑制剂治疗, 结果发现, 来自对 ICI 有反应患者的 FMT 明显抑制小鼠肉瘤生长, 而无反应患者的 FMT 对小鼠肉瘤无明显抑制作用。有趣的是, 给 FMT 无应答小鼠灌胃补充 *A. muciniphila* 后通过增加 CCR9<sup>+</sup>CXCR3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞向小鼠瘤内的募集, 并以白细胞介素-12 (interleukin-12, IL-12) 依赖性的方式恢复 PD-1 抑制剂对肉瘤的抑制<sup>[31]</sup> (图 1)。Zheng 等<sup>[32]</sup>和 Salgia 等<sup>[26]</sup>分别收集使用 PD-1 抑制剂 HCC 和 RCC 患者的粪便标本, 结果发现, 与无反应者相比, 反应者粪便有更高丰度 *A. muciniphila*。同样, He 等<sup>[30]</sup>、Grenda 等<sup>[33]</sup>和 Cascone 等<sup>[34]</sup>对使用 ICI 的 NSCLC 患者的研究获得同样结果。Derosa 等<sup>[8]</sup>研究发现粪便 *A. muciniphila* 与晚期 NSCLC 患者 (n=338) 增加的 ORR 和 OS 相关, 与 PD-L1 表达、抗生素使用无关。Lee 等<sup>[35]</sup>发现, 肠道 *A. muciniphila* 丰度与 ICI 治疗晚期黑色素瘤患者的 ORR 和 12 个

月无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 相关。综上, 肠道 *A. muciniphila* 丰度影响 ICI 的临床疗效, 尤其是 PD-1 抑制剂。因此, 肠道 *A. muciniphila* 有望成为 PD-1 抑制剂治疗有效性的有利预测因素, 但仍不清楚 *A. muciniphila* 达到多少丰度值有利于 PD-1 抑制剂抗肿瘤。

## 2.2 *A. muciniphila* 增强化疗等药物抗肿瘤作用

化疗是治疗癌症最有效的手段之一, 研究发现, *A. muciniphila* 可增强肿瘤化疗效果。奥沙利铂、5-氟尿嘧啶和亚叶酸钙 (oxaliplatin, 5-fluorouracil and calcium folinate, FOLFOX) 联合是临床上治疗晚期 CRC 的一线化疗方案, Hou 等<sup>[36]</sup>发现, FOLFOX 治疗的 CRC 小鼠肠道 *A. muciniphila* 丰度显著增加, 且进一步的研究证实该菌的定殖显著增强了 FOLFOX 的抗肿瘤疗效, FOLFOX 抑瘤率随 *A. muciniphila* 的增多而显著提高。Panebianco 等<sup>[37]</sup>发现, 吉西他滨治疗胰腺癌小鼠后, 肠道 *A. muciniphila* 明显增加, 其丰度从 5% 增加到 33%。Chen 等<sup>[38]</sup>分别用顺铂、

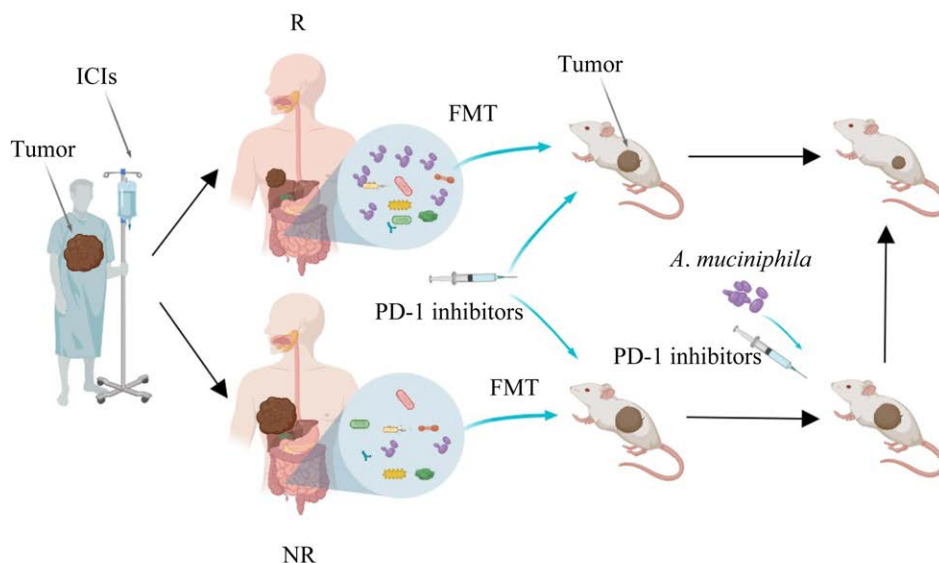


图 1 *Akkermansia muciniphila* 增强免疫检查点抑制剂抗肿瘤作用

Figure 1 *Akkermansia muciniphila* enhances the antitumor effect of immune checkpoint inhibitors. R: Responder; NR: Non-responder; FMT: Fecal microbiota transplantation; ICIs: Immune checkpoint inhibitors.

顺铂联合 *A. muciniphila* 治疗 Lewis 肺癌小鼠, 结果发现, 与顺铂组相比, 顺铂联合 *A. muciniphila* 组通过下调增殖蛋白 Ki-67、肿瘤蛋白 p53 和 Fas 配体蛋白水平, 上调细胞凋亡 Fas 蛋白和干扰素- $\gamma$  (interferon, IFN- $\gamma$ )、IL-6 和肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )等促炎因子水平, 抑制 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup> Treg 的表达, 从而抑制肿瘤。结果表明, 顺铂联合 *A. muciniphila* 比单用顺铂治疗效果更好, 可能 *A. muciniphila* 通过增强机体免疫调节。Wu 等<sup>[39]</sup>发现, 对使用阿霉素 (doxorubicin, Dox) 有反应的乳腺癌小鼠粪便进行分析, 结果发现, Dox 治疗后粪便中 *A. muciniphila* 等菌群丰度增加。多西紫杉醇 (docetaxel, DTX) 是乳腺癌常用的化疗药物, 与 DTX 注射液 (游离 DTX) 相比, 纳米制剂 DTX 胶束通过增加肠道 *A. muciniphila* 和瘤胃球菌丰度, 减少肠道屏障损伤抑制乳腺癌生长效果更好<sup>[40]</sup>。*A. muciniphila* 不仅影响多种化疗药物疗效, 还影响靶向药物, Dizman 等<sup>[41]</sup>发现, 在血管内皮生长因子-酪氨酸激酶抑制剂 (vascular endothelial growth factor-tyrosine kinase inhibitors, VEGF-TKIs) 治疗的转移性 RCC 患者中, 临床获益患者与肠道 *A. muciniphila* 丰度相关。

前列腺癌 (prostatic cancer, PC) 雄激素剥夺疗法 (androgen deprivation therapy, ADT) 是激素敏感性 PC 和趋势抵抗性 PC 最主要的标准治疗方式, 也是各种新型联合治疗方案的基础, 其中比卡鲁胺、恩扎鲁胺和醋酸阿比特龙是 ADT 的常用药物。研究发现, 较健康对照组或前列腺增生患者, PC 患者肠道 *A. muciniphila* 丰度降低<sup>[42]</sup>, 口服比卡鲁胺、恩扎鲁胺或阿比特龙治疗后提高其肠道丰度<sup>[43-44]</sup>, 灌胃补充 *A. muciniphila* 提高了 ADT 对 PC 小鼠疗效<sup>[42]</sup>。

综上, 化学治疗、靶向治疗等药物疗效与肠道 *A. muciniphila* 丰度呈正相关, 其中部分药物

治疗后增加了肠道 *A. muciniphila* 丰度, 进一步研究证实, 肠道 *A. muciniphila* 的存在反过来又提高了上述药物抗肿瘤疗效。因此, 抗肿瘤药物与 *A. muciniphila* 联合治疗恶性肿瘤, 这是一种新的、有前途的抗肿瘤治疗策略。

### 2.3 *A. muciniphila* 增强中药抗肿瘤作用

*A. muciniphila* 不仅协助免疫检查点和化疗等药物的抗肿瘤疗效, 还与中药抗肿瘤疗效有关。Nie 等<sup>[45]</sup>研究发现, 中草药治疗结肠癌小鼠, 其疗效与肠道 *A. muciniphila* 丰度有关。中药 20(S)-人参皂苷 Rh2 [20(S)-ginsenoside Rh2, GRh2] 治疗 T 细胞急性淋巴细胞白血病 (T-cell acute lymphoblastic leukemia, T-ALL) 小鼠过程中也提高肠道 *A. muciniphila* 丰度<sup>[46]</sup>。此外, 中药配方活血益气方-2 (Huoxue Yiqi recipe-2, HYR-2) 用于治疗 NSCLC 过程中也增加了肠道 *A. muciniphila* 丰度<sup>[47]</sup>。杠柳多苷 (periplocosides, PePs) 是从中药香加皮中经提取得到的 C21 甾体类成分的总和, Lin 等<sup>[48]</sup>将 PePs 作用于结肠炎小鼠, 结果发现, PePs 通过上调肠道 *A. muciniphila* 等菌群丰度、提高紧密连接蛋白中的带状闭合蛋白-1 (zonula occludens-1, ZO-1) 和咬合蛋白 (occludin) 表达改善肠道损伤。接着, 将 PePs 治疗小鼠 FMT 给偶氮甲烷/葡聚糖硫酸钠 (azoxymethane/dextran sulfate sodium, AOM/DSS) 诱导的结肠炎相关结肠直癌 (colitis-associated colorectal cancer, CAC) 小鼠 (实验组), 与对照组相比, 实验组小鼠通过改善肠道通透性、减轻结肠上皮增生、减少肠系膜淋巴结中的辅助 T 细胞 17 (helper T cell 17, Th17) 和炎症因子 IL-17、IL-23 和 IL-6, 抑制 CAC 的发生与发展。人参皂苷化合物 K 是从人参属植物中提取得到, Shao 等<sup>[49]</sup>研究发现, 与空白对照组相比, AOM/DSS 通过降低肠道 *A. muciniphila* 的丰度, 促进 CAC 的发生与发展, 高剂量人参

皂苷化合物 K 治疗后上调 *A. muciniphila* 丰度并抑制肿瘤生长; 进一步研究发现, *A. muciniphila* 可显著抑制结直肠癌细胞增殖。四逆汤是中医典型处方, 四逆汤通过上调肠道 *A. muciniphila*、双歧杆菌等肠道微生物、CD8<sup>+</sup> T 细胞和紧密连接蛋白 occludin, 下调 CD4<sup>+</sup> T 细胞和炎症因子 IL-6、IL-17、TNF- $\alpha$  抑制小鼠 CAC 发生与发展<sup>[50]</sup>。综上, 中药通过上调肠道 *A. muciniphila* 丰度, 抑制肿瘤进展。

### 3 *A. muciniphila* 辅助抗肿瘤药物作用机制

#### 3.1 *A. muciniphila* 保护肠道屏障

肠道屏障和肠道微生物群是构成肠道环境 2 个重要组成部分。肠道屏障是维持肠道内环境稳态和阻碍病原体入侵的第一道天然屏障。肠道屏障由上皮层组成, 其中杯状细胞分泌的黏蛋白是黏液屏障的重要组成部分。上皮细胞被多种紧密连接蛋白结合, 形成和维持肠道屏障的完整性, 有助于维持肠道环境的稳定。肠道屏障损害或肠道微生物群失调可与多种肿瘤发生、发展密切相关。Wang 等<sup>[51]</sup>和 Fan 等<sup>[52]</sup>发现, 与健康对照组相比, CRC 患者和小鼠粪便 *A. muciniphila* 的丰度显著降低。血浆脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)水平升高提示肠漏, Ponziani 等<sup>[53]</sup>发现, 与健康对照组相比, 肝癌患者粪便 *A. muciniphila* 丰度降低, 血浆中 ZO-1 和 LPS 水平增加, 表明 *A. muciniphila* 减少与肠通透性增加有关。Wu 等<sup>[39]</sup>研究发现, 与 Dox 无应答者相比, Dox 应答者肠道 *A. muciniphila* 增加, 血浆 LPS 水平降低, 表明 *A. muciniphila* 修复肠道屏障, 降低肠道炎症和肠道通透性, 提高 Dox 抗肿瘤疗效。

适量补充 *A. muciniphila* 有助于患者肠道屏障功能恢复。Ashrafian 等<sup>[54]</sup>发现, 将活的或巴氏灭活的 *A. muciniphila* 给正常饮食的小鼠灌

胃, 结果发现, 与对照组相比, 治疗组小鼠结肠黏液层的隐窝深度和厚度均增加。2 种处理都通过增加紧密连接蛋白基因转录水平来改善小鼠的肠道屏障功能。接着, 活的和灭活的 *A. muciniphila* 作用于结直肠癌细胞, 结果与体内实验结果一致, *A. muciniphila* 上调紧密连接蛋白。上皮间电阻(transsepithelial electrical resistance, TEER)是一种离子通过组织或培养的单层肠上皮细胞的测量方法, 因此, 上皮屏障功能通常通过测定 TEER 来评估。Ottman 等<sup>[55]</sup>发现, *A. muciniphila* 或外膜蛋白 Amuc\_1100 与 Caco-2 细胞共培养后 TEER 显著增加, 这表明上皮屏障功能的加强, 这与 Reunanen 等<sup>[56]</sup>等研究结果一致。

肠道 *A. muciniphila* 丰度降低促进肿瘤进展, Wang 等<sup>[57]</sup>发现, 与卵巢良性肿瘤患者相比, 卵巢癌患者的粪便 *A. muciniphila* 降低, 分别将卵巢癌患者和良性肿瘤患者的 FMT 给卵巢癌小鼠, 结果发现, 与接受良性肿瘤患者 FMT 的小鼠相比, 接受卵巢癌患者 FMT 的小鼠肠道 *A. muciniphila* 丰度低且肿瘤体积更大; 接着给后者补充 *A. muciniphila*, 与未补充 *A. muciniphila* 小鼠相比, 补充 *A. muciniphila* 后小鼠通过增加肠道黏蛋白 2 和紧密连接蛋白的表达抑制卵巢癌生长。

然而, *A. muciniphila* 过度定殖会加重肿瘤的发生与发展。Qu 等<sup>[58]</sup>研究发现, 在结肠炎和结肠癌小鼠模型中, 过度定殖的 *A. muciniphila* 会降低肠道黏蛋白含量和肠上皮细胞之间紧密连接蛋白 occludin、ZO-1、闭合蛋白-4 (claudin-4) 的转录和蛋白表达水平。研究结果表明, *A. muciniphila* 的过度定殖打破了黏蛋白分泌和降解之间的动态平衡, 减少了肠黏液层的厚度, 破坏了肠道屏障, 促进微生物群的移位, 最终加剧结肠炎和 CRC 的发展。Wang 等<sup>[59]</sup>发现, 抗

生素处理的小鼠补充 *A. muciniphila*, 通过降低肠上皮间紧密连接蛋白的基因和黏蛋白 2 基因的转录, 破坏肠上皮屏障, 导致肠道微生物菌群失调, 加重 CAC 的发展。综上, 肠道 *A. muciniphila* 丰度降低促进肿瘤的发生与发展, 适量补充后通过修复肠道屏障的完整性, 抑制肿瘤生长, 然而, 过量补充还会加重肿瘤进展, 因此, 精准定位患者和寻找合适的剂量及其重要。

### 3.2 *A. muciniphila* 调节肿瘤微环境

肿瘤微环境主要由肿瘤细胞及其周围的免疫和炎症细胞, 以及各种细胞因子和趋化因子构成, 是一个复杂的综合系统。*A. muciniphila* 影响 PD-1 抑制剂疗效的具体机制尚不清楚。有研究者发现 FMT 无应答小鼠通过灌胃补充 *A. muciniphila* 后通过增加 CCR9<sup>+</sup>CXCR3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞向小鼠瘤内的募集, 并以 IL-12 依赖性的方式恢复 PD-1 抑制剂对肉瘤的抑制<sup>[31]</sup>。He 等<sup>[30]</sup>发现晚期 NSCLC 患者 SD 组的 *A. muciniphila*、IL-12 和 IFN- $\gamma$  水平明显高于 PD 组。此外, PD-1 抑制剂作用于不同抗生素处理的 CRC 小鼠, 结果发现, 与对照组相比, 抗生素打破肠道稳态、下调 IFN- $\gamma$  和 IL-2 阻断了 PD-1 抑制剂对肿瘤的抑制作用<sup>[31]</sup>。补充 *A. muciniphila* 的卵巢癌小鼠通过增加肿瘤组织中 IFN- $\gamma$ <sup>+</sup> CD8<sup>+</sup> T 细胞比例抑制肿瘤进展<sup>[57]</sup>。Shi 等<sup>[7]</sup>将 IL-2 和 *A. muciniphila* 单独或联合作用于荷瘤小鼠, 结果发现, *A. muciniphila* 通过外膜蛋白 Amuc 激活肿瘤表面 Toll 样受体 2 (Toll-like receptor 2, TLR2) 信号通路, 通过提高细胞毒性 T 细胞 (cytotoxic T lymphocytes, CTLs)、下调调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Tregs)、提高促炎因子水平 (如肿瘤组织中 IFN- $\gamma$  和 IL-2 以及血清中 TNF- $\alpha$ ) 和降低免疫抑制细胞因子 (如血清中 TGF- $\beta$ ), 从而提高 IL-2 抗肿瘤作用。

Fan 等<sup>[52]</sup>发现, 补充的 *A. muciniphila* 通过

TLR2/NOD 样受体蛋白 3 (NOD-like receptor protein 3, NLRP3) 通路靶向诱导肿瘤免疫微环境中的 M1 型巨噬细胞活化, 从而抑制自发性肠腺瘤模型 *Apc*<sup>Min/+</sup> 小鼠的结肠肿瘤发生和裸鼠中结肠癌肿瘤的生长。Wang 等<sup>[51]</sup>给 CAC 小鼠灌胃巴氏灭活的 *A. muciniphila* 或其外膜蛋白 Amuc\_1100, 通过上调结肠和肠系膜淋巴结中的 CTLs、TNF- $\alpha$ <sup>+</sup>CTLs 和下调 PD-1<sup>+</sup>CTLs 比例, 延缓肿瘤形成并减少肿瘤数量和大小。此外, Amuc\_1100 通过显著增加结肠癌细胞 CT26 条件培养液中原代脾细胞中 CTLs 的比例抑制肿瘤生长<sup>[51]</sup>。*A. muciniphila* 的重组蛋白 Amuc\_1434<sup>\*</sup> 通过上调肿瘤坏死因子相关细胞凋亡诱导配体 (tumor-necrosis-factor-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL) 来激活细胞凋亡的死亡受体途径和线粒体途径促进细胞凋亡, 并干扰正常细胞周期, 从而抑制结直肠癌 LS174T 细胞生长<sup>[60]</sup>。Luo 等<sup>[61]</sup>将 *A. muciniphila* 的细胞外囊泡 (extracellular vesicles, EVs) 静脉注射到 PC 小鼠体内, 通过增加颗粒酶 B 阳性 CD8<sup>+</sup> T 细胞、IFN- $\gamma$ <sup>+</sup> CD8<sup>+</sup> T 细胞和 M1 型巨噬细胞比例来抑制 PC 的生长、增殖和侵袭, 并且对正常组织无明显的毒性。HYR-2 能促进 M2 型巨噬细胞向 M1 型巨噬细胞的转化, 抑制 NSCLC 生长。基于以上研究, *A. muciniphila* 通过增加 CTLs、诱导肿瘤杀伤的 M1 型巨噬细胞形成、提高促炎因子等影响肿瘤微环境, 促进瘤内细胞毒作用, 从而抑制肿瘤生长。总之, 肿瘤微环境是一个错综复杂的系统, *A. muciniphila* 通过提高肿瘤微环境中 CTLs、M1 型巨噬细胞浸润、提高炎症因子等抑制肿瘤进展。

### 3.3 *A. muciniphila* 抑制 PI3K/Akt 信号通路

磷脂酰肌醇-3 激酶 / 蛋白激酶 B (phosphatidylinositol-3-kinase/protein kinase B, PI3K/Akt) 信号通路在 CRC、PC、HCC、淋巴瘤

等肿瘤发生、发展等方面起了关键作用,参与多种细胞活动、代谢调节,并与癌细胞增殖、分化和凋亡等密切相关<sup>[62]</sup>。研究发现,顺铂联合 *A. muciniphila* 治疗 Lewis 肺癌小鼠比单用顺铂效果好,转录组分析表明,这与 PI3K/Akt 信号通路有关<sup>[38]</sup>。20(S)-GRh2 作用于 T-ALL 小鼠,结果发现,20(S)-GRh2 组的 *A. muciniphila* 明显高于对照组,而 P-PI3K/PI3K、P-Akt/Akt 比值均明显低于对照组,采用 Pearson 相关分析法研究肠道微生物群与宿主参数的关系,发现 *A. muciniphila* 与脾脏 P-PI3K、P-Akt 呈显著负相关。表明 *A. muciniphila* 通过下调 PI3K/Akt 通路抑制 T-ALL。HYR-2 通过提高肠道 *A. muciniphila*、下调肿瘤中 PI3K/Akt 等抑制 NSCLC<sup>[47]</sup>。提示 *A. muciniphila* 可能通过下调 PI3K/Akt 通路抑制肿瘤生长。

## 4 小结与展望

综上所述,越来越多的证据表明 *A. muciniphila* 提高化疗、免疫治疗的有效性。这使得肠道 *A. muciniphila* 可以作为生物标记物来预测治疗反应,并且提高肠道 *A. muciniphila* 丰度或补充一定量的 *A. muciniphila* 有望成为辅助多种抗肿瘤药物治疗的一个新策略。目前 *A. muciniphila* 主要通过口服或灌胃给药,对患者来说,口服给药,方法简单、用药方便、成本更低,机体容易耐受,可增加患者用药依从性。*A. muciniphila* 是一种厌氧菌且易受 pH 影响,因此,有学者提出可能不易生产和保存,现在生物科学技术容易解决此问题,如将药物制成肠溶片真空包装。然而,目前关于 *A. muciniphila* 的研究主要集中于临床观察性研究和临床前干预性研究,临床干预性研究匮乏。尽管初步的临床报道口服 *A. muciniphila* 是安全的,但缺乏临床研究来证明其治疗癌症的有效性及其安全性,因此,还

需要更多的临床试验进一步证实。此外,哪些患者需要补充 *A. muciniphila*? 补充的剂量、频次、疗程是多少? 因此,精确的患者选择标准和适量药物应用至关重要。相信在多方共同努力下,在不久的将来, *A. muciniphila* 辅助多种抗肿瘤治疗服务于临床,造福人类。

## 参考文献

- [1] SIEGEL RL, MILLER KD, FUCHS HE, JEMAL A. Cancer statistics, 2022[J]. CA: a Cancer Journal for Clinicians, 2022, 72(1): 7-33.
- [2] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, LAVERSANNE M, SOERJOMATARAM I, JEMAL A, BRAY F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA: a Cancer Journal for Clinicians, 2021, 71(3): 209-249.
- [3] SENCHUKOVA MA. *Helicobacter pylori* and gastric cancer progression[J]. Current Microbiology, 2022, 79(12): 383.
- [4] SHI YY, ZHENG WX, YANG KT, HARRIS KG, NI KY, XUE L, LIN WB, CHANG EB, WEICHSELBAUM RR, FU YX. Intratumoral accumulation of gut microbiota facilitates CD47-based immunotherapy via STING signaling[J]. The Journal of Experimental Medicine, 2020, 217(5): e20192282.
- [5] SI W, LIANG H, BUGNO J, XU Q, DING XC, YANG KT, FU YB, WEICHSELBAUM RR, ZHAO X, WANG LL. *Lactobacillus rhamnosus* GG induces cGAS/STING-dependent type I interferon and improves response to immune checkpoint blockade[J]. Gut, 2022, 71(3): 521-533.
- [6] ROUTY B, LE CHATELIER E, DEROSA L, DUONG CPM, ALOU MT, DAILLÈRE R, FLUCKIGER A, MESSAOUDENE M, RAUBER C, ROBERTI MP, FIDELLE M, FLAMENT C, POIRIER-COLAME V, OPOLON P, KLEIN C, IRIBARREN K, MONDRAGÓN L, JACQUELOT N, QU B, FERRERE G, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors[J]. Science, 2018, 359(6371): 91-97.
- [7] SHI LL, SHENG JY, CHEN GZ, ZHU P, SHI CP, LI B, PARK C, WANG JY, ZHANG BX, LIU Z, YANG XL. Combining IL-2-based immunotherapy with commensal probiotics produces enhanced antitumor



- immune response and tumor clearance[J]. *Journal for Immunotherapy of Cancer*, 2020, 8(2): e000973.
- [8] DEROSA L, ROUTY B, THOMAS AM, IEBBA V, ZALCMAN G, FRIARD S, MAZIERES J, AUDIGIER-VALETTE C, MORO-SIBILOT D, GOLDWASSER F, SILVA CAC, TERRISSE S, BONVALET M, SCHERPEREEL A, PEGLIASCO H, RICHARD C, GHIRINGHELLI F, ELKRIEF A, DESILETS A, BLANC-DURAND F, et al. Intestinal *Akkermansia muciniphila* predicts clinical response to PD-1 blockade in patients with advanced non-small-cell lung cancer[J]. *Nature Medicine*, 2022, 28(2): 315-324.
- [9] DERRIEN M, COLLADO MC, BEN-AMOR K, SALMINEN S, de VOS WM. The Mucin degrader *Akkermansia muciniphila* is an abundant resident of the human intestinal tract[J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 2008, 74(5): 1646-1648.
- [10] DERRIEN M, VAUGHAN EE, PLUGGE CM, de VOS WM. *Akkermansia muciniphila* gen. nov., sp. nov., a human intestinal mucin-degrading bacterium[J]. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 2004, 54(5): 1469-1476.
- [11] DERRIEN M, van PASSEL MW, van de BOVENKAMP JH, SCHIPPER RG, de VOS WM, DEKKER J. Mucin-bacterial interactions in the human oral cavity and digestive tract[J]. *Gut Microbes*, 2010, 1(4): 254-268.
- [12] ASHRAFIAN F, BEHROUZI A, SHAHRIARY A, AHMADI BADI S, DAVARI M, KHATAMI S, RAHIMI JAMNANI F, FATEH A, VAZIRI F, SIADAT SD. Comparative study of effect of *Akkermansia muciniphila* and its extracellular vesicles on Toll-like receptors and tight junction[J]. *Gastroenterology and Hepatology from Bed to Bench*, 2019, 12(2): 163-168.
- [13] COLLADO MC, DERRIEN M, ISOLAURI E, de VOS WM, SALMINEN S. Intestinal integrity and *Akkermansia muciniphila*, a mucin-degrading member of the intestinal microbiota present in infants, adults, and the elderly[J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 2007, 73(23): 7767-7770.
- [14] LI TG, ZHANG Y, SONG JJ, CHEN LJ, DU M, MAO XY. Yogurt enriched with inulin ameliorated reproductive functions and regulated gut microbiota in dehydroepiandrosterone-induced polycystic ovary syndrome mice[J]. *Nutrients*, 2022, 14(2): 279.
- [15] LI XJ, CHEN P, ZHANG P, CHANG YF, CUI MX, DUAN JY. Protein-bound  $\beta$ -glucan from *Coriolus versicolor* has potential for use against obesity[J]. *Molecular Nutrition & Food Research*, 2019, 63(7): 1801231.
- [16] ROOPCHAND DE, CARMODY RN, KUHN P, MOSKAL K, ROJAS-SILVA P, TURNBAUGH PJ, RASKIN I. Dietary polyphenols promote growth of the gut bacterium *Akkermansia muciniphila* and attenuate high-fat diet-induced metabolic syndrome[J]. *Diabetes*, 2015, 64(8): 2847-2858.
- [17] VERHOOG S, TANERI PE, ROA DÍAZ ZM, MARQUES-VIDAL P, TROUP JP, BALLY L, FRANCO OH, GLISIC M, MUKA T. Dietary factors and modulation of bacteria strains of *Akkermansia muciniphila* and *Faecalibacterium prausnitzii*: a systematic review[J]. *Nutrients*, 2019, 11(7): 1565.
- [18] DRUART C, PLOVIER H, van HUL M, BRIENT A, PHIPPS KR, de VOS WM, CANI PD. Toxicological safety evaluation of pasteurized *Akkermansia muciniphila*[J]. *Journal of Applied Toxicology: JAT*, 2021, 41(2): 276-290.
- [19] DEPOMMIER C, EVERARD A, DRUART C, PLOVIER H, van HUL M, VIEIRA-SILVA S, FALONY G, RAES J, MAITER D, DELZENNE NM, de BARSY M, LOUMAYE A, HERMANS MP, THISSEN JP, de VOS WM, CANI PD. Supplementation with *Akkermansia muciniphila* in overweight and obese human volunteers: a proof-of-concept exploratory study[J]. *Nature Medicine*, 2019, 25(7): 1096-1103.
- [20] TURCK D, BOHN T, CASTENMILLER J, de HENAUW S, HIRSCH-ERNST KI, MACIUK A, MANGELSDORF I, MCARDLE HJ, NASKA A, PELAEZ C, PENTIEVA K, SIANI A, THIES F, TSABOURI S, VINCETI M, CUBADDA F, FRENZEL T, HEINONEN M, MARCHELLI R, NEUHÄUSER-BERTHOLD M, et al. Safety of pasteurised *Akkermansia muciniphila* as a novel food pursuant to regulation (EU) 2015/2283[J]. *EFSA Journal*, 2021, 19(9): e06780.
- [21] HAANEN JBAG, ROBERT C. Immune checkpoint inhibitors[M]//*Progress in Tumor Research*. Switzerland: S. Karger AG, 2015: 55-66.
- [22] 陈顺, 仵朝晖, 解有成, 王俊科, 梁昭君, 李斌, 于晓辉. 局部进展期结直肠癌新辅助免疫治疗临床研究及应用进展[J]. *中国肿瘤临床*, 2023, 50(2): 92-97.
- CHEN S, WU ZH, XIE YC, WANG JK, LIANG ZJ, LI B, YU XH. Clinical research and application progress of neoadjuvant immunotherapy in advanced local

- colorectal cancer[J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2023, 50(2): 92-97 (in Chinese).
- [23] 陈顺, 赵宝银, 贾栋, 仵朝晖, 王盼, 谢小青, 于晓辉. 免疫检查点抑制剂在肝细胞癌新辅助治疗中的研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2022, 49(19): 1015-1020.
- CHEN S, ZHAO BY, JIA D, WU ZH, WANG P, XIE XQ, YU XH. Research progress of immune checkpoint inhibitors in the neoadjuvant therapy for hepatocellular carcinoma[J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2022, 49(19): 1015-1020 (in Chinese).
- [24] RIBAS A, PUZANOV I, DUMMER R, SCHADENDORF D, HAMID O, ROBERT C, HODI FS, SCHACHTER J, PAVLICK AC, LEWIS KD, CRANMER LD, BLANK CU, O'DAY SJ, ASCIERTO PA, SALAMA AKS, MARGOLIN KA, LOQUAI C, EIGENTLER TK, GANGADHAR TC, CARLINO MS, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial[J]. The Lancet Oncology, 2015, 16(8): 908-918.
- [25] ROTHWELL B, KIFF C, LING C, BRODTKORB TH. Cost effectiveness of nivolumab in patients with advanced, previously treated squamous and non-squamous non-small-cell lung cancer in England[J]. PharmacoEconomics-Open, 2021, 5(2): 251-260.
- [26] SALGIA NJ, BERGEROT PG, MAIA MC, DIZMAN N, HSU J, GILLECE JD, FOLKERTS M, REINING L, TRENT J, HIGHLANDER SK, PAL SK. Stool microbiome profiling of patients with metastatic renal cell carcinoma receiving anti-PD-1 immune checkpoint inhibitors[J]. European Urology, 2020, 78(4): 498-502.
- [27] WEI F, ZHONG S, MA ZY, KONG H, MEDVEC A, AHMED R, FREEMAN GJ, KROGSGAARD M, RILEY JL. Strength of PD-1 signaling differentially affects T-cell effector functions[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2013, 110(27): E2480-E2489.
- [28] LIANG SC, LATCHMAN YE, BUHLMANN JE, TOMCZAK MF, HORWITZ BH, FREEMAN GJ, SHARPE AH. Regulation of PD-1, PD-L1, and PD-L2 expression during normal and autoimmune responses[J]. European Journal of Immunology, 2003, 33(10): 2706-2716.
- [29] PAUCEK RD, BALTIMORE D, LI GD. The cellular immunotherapy revolution: arming the immune system for precision therapy[J]. Trends in Immunology, 2019, 40(4): 292-309.
- [30] HE DQ, LI X, AN R, WANG LH, WANG Y, ZHENG S, CHEN XQ, WANG XJ. Response to PD-1-based immunotherapy for non-small cell lung cancer altered by gut microbiota[J]. Oncology and Therapy, 2021, 9(2): 647-657.
- [31] XU XJ, LV J, GUO F, LI J, JIA YT, JIANG D, WANG N, ZHANG C, KONG LY, LIU YB, ZHANG YN, LV J, LI ZX. Gut microbiome influences the efficacy of PD-1 antibody immunotherapy on MSS-type colorectal cancer via metabolic pathway[J]. Frontiers in Microbiology, 2020, 11: 814.
- [32] ZHENG Y, WANG TT, TU XX, HUANG Y, ZHANG HY, TAN D, JIANG WQ, CAI SF, ZHAO P, SONG RX, LI PL, QIN N, FANG WJ. Gut microbiome affects the response to anti-PD-1 immunotherapy in patients with hepatocellular carcinoma[J]. Journal for Immunotherapy of Cancer, 2019, 7(1): 193.
- [33] GREINDA A, IWAN E, CHMIELEWSKA I, KRAWCZYK P, GIZA A, BOMBA A, FRAK M, ROLSKA A, SZCZYREK M, KIESZKO R, KUCHARCZYK T, JAROSZ B, WASYL D, MILANOWSKI J. Presence of *Akkermansia* in gut microbiome and immunotherapy effectiveness in patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. AMB Express, 2022, 12(1): 86.
- [34] CASCONI T, WILLIAM WN JR, WEISSFERDT A, LEUNG CH, LIN HY, PATAER A, GODOY MCB, CARTER BW, FEDERICO L, REUBEN A, KHAN MAW, DEJIMA H, FRANCISCO-CRUZ A, PARRA ER, SOLIS LM, FUJIMOTO J, TRAN HT, KALHOR N, FOSSELLA FV, MOTT FE, et al. Neoadjuvant nivolumab or nivolumab plus ipilimumab in operable non-small cell lung cancer: the phase 2 randomized NEOSTAR trial[J]. Nature Medicine, 2021, 27(3): 504-514.
- [35] LEE KA, THOMAS AM, BOLTE LA, BJÖRK JR, de RUIJTER LK, ARMANINI F, ASNICAR F, BLANCO-MIGUEZ A, BOARD R, CALBET-LLOPART N, DEROSA L, DHOMEN N, BROOKS K, HARLAND M, HARRIES M, LEEMING ER, LORIGAN P, MANGHI P, MARAIS R, NEWTON-BISHOP J, et al. Cross-cohort gut microbiome associations with immune checkpoint inhibitor response in advanced melanoma[J]. Nature Medicine, 2022, 28(3): 535-544.
- [36] HOU XY, ZHANG P, DU HZ, CHU WH, SUN RQ, QIN SY, TIAN Y, ZHANG ZJ, XU FG. *Akkermansia muciniphila* potentiates the antitumor efficacy of

- FOLFOX in colon cancer[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2021, 12: 725583.
- [37] PANEBIANCO C, ADAMBERG K, JAAGURA M, COPETTI M, FONTANA A, ADAMBERG S, KOLK K, VILU R, ANDRIULLI A, PAZIENZA V. Influence of gemcitabine chemotherapy on the microbiota of pancreatic cancer xenografted mice[J]. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 2018, 81(4): 773-782.
- [38] CHEN Z, QIAN X, CHEN SS, FU XX, MA GJ, ZHANG AQ. *Akkermansia muciniphila* enhances the antitumor effect of cisplatin in lewis lung cancer mice[J]. *Journal of Immunology Research*, 2020, 2020: 2969287.
- [39] WU AH, VIGEN C, TSENG C, GARCIA AA, SPICER D. Effect of chemotherapy on the gut microbiome of breast cancer patients during the first year of treatment[J]. *Breast Cancer: Targets and Therapy*, 2022, 14: 433-451.
- [40] LIU QY, LU Y, XIAO Y, YUAN LP, HU DR, HAO Y, HAN RX, PENG JR, QIAN ZY. Effects of docetaxel injection and docetaxel micelles on the intestinal barrier and intestinal microbiota[J]. *Advanced Science (Weinheim, Baden-Wuerttemberg, Germany)*, 2021, 8(24): e2102952.
- [41] DIZMAN N, HSU J, BERGEROT PG, GILLECE JD, FOLKERTS M, REINING L, TRENT J, HIGHLANDER SK, PAL SK. Randomized trial assessing impact of probiotic supplementation on gut microbiome and clinical outcome from targeted therapy in metastatic renal cell carcinoma[J]. *Cancer Medicine*, 2021, 10(1): 79-86.
- [42] TERRISSE S, GOUBET AG, UEDA K, THOMAS AM, QUINIOU V, THELEMAQUE C, DUNSMORE G, CLAVE E, GAMAT-HUBER M, YONEKURA S, FERRERE G, RAUBER C, PHAM HP, FAHRNER JE, PIZZATO E, LY P, FIDELLE M, MAZZENGA M, SILVA CAC, ARMANINI F, et al. Immune system and intestinal microbiota determine efficacy of androgen deprivation therapy against prostate cancer[J]. *Journal for Immunotherapy of Cancer*, 2022, 10(3): e004191.
- [43] DAISLEY BA, CHANYI RM, ABDUR-RASHID K, AL KF, GIBBONS S, CHMIEL JA, WILCOX H, REID G, ANDERSON A, DEWAR M, NAIR SM, CHIN J, BURTON JP. Abiraterone acetate preferentially enriches for the gut commensal *Akkermansia muciniphila* in castrate-resistant prostate cancer patients[J]. *Nature Communications*, 2020, 11: 4822.
- [44] SFANOS KS, MARKOWSKI MC, PEIFFER LB, ERNST SE, WHITE JR, PIENTA KJ, ANTONARAKIS ES, ROSS AE. Compositional differences in gastrointestinal microbiota in prostate cancer patients treated with androgen axis-targeted therapies[J]. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, 2018, 21(4): 539-548.
- [45] NIE XL, GENG ZX, LIU JJ, QI L, WANG ZT, LIU T, TANG JG. Chinese herbal medicine anticancer cocktail soup activates immune cells to kill colon cancer cells by regulating the gut microbiota-Th17 axis[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2022, 13: 963638.
- [46] XIA T, ZHANG B, LI Y, FANG B, ZHU XX, XU BC, ZHANG J, WANG M, FANG JP. New insight into 20(S)-ginsenoside Rh2 against T-cell acute lymphoblastic leukemia associated with the gut microbiota and the immune system[J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2020, 203: 112582.
- [47] TENG LX, WANG KY, CHEN WP, WANG YS, BI L. HYR-2 plays an anti-lung cancer role by regulating PD-L1 and *Akkermansia muciniphila*[J]. *Pharmacological Research*, 2020, 160: 105086.
- [48] LIN ZM, CHEN L, CHENG MN, ZHU FH, YANG XQ, ZHAO WM, ZUO JP, HE SJ. *Cortex periplocae* modulates the gut microbiota to restrict colitis and colitis-associated colorectal cancer via suppression of pathogenic Th17 cells[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2022, 153: 113399.
- [49] SHAO L, GUO YP, WANG L, CHEN MY, ZHANG W, DENG S, HUANG WH. Effects of ginsenoside compound K on colitis-associated colorectal cancer and gut microbiota profiles in mice[J]. *Annals of Translational Medicine*, 2022, 10(7): 408.
- [50] WANG YS, ZHANG XD, LI JW, ZHANG Y, GUO YJ, CHANG Q, CHEN L, WANG YW, WANG SY, SONG Y, ZHAO YK, WANG ZH. Sini decoction ameliorates colorectal cancer and modulates the composition of gut microbiota in mice[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2021, 12: 609992.
- [51] WANG LJ, TANG L, FENG YM, ZHAO SY, HAN M, ZHANG C, YUAN GH, ZHU J, CAO SY, WU Q, LI L, ZHANG Z. A purified membrane protein from *Akkermansia muciniphila* or the pasteurised bacterium blunts colitis associated tumourigenesis by modulation of CD8<sup>T</sup> cells in mice[J]. *Gut*, 2020, 69(11): 1988-1997.
- [52] FAN LN, XU CC, GE QW, LIN YF, WONG CC, QI YD, YE B, LIAN QW, ZHUO W, SI JM, CHEN SJ,

- WANG LJ. *A. muciniphila* suppresses colorectal tumorigenesis by inducing TLR2/NLRP3-mediated M1-like TAMs[J]. *Cancer Immunology Research*, 2021, 9(10): 1111-1124.
- [53] PONZIANI FR, BHOORI S, CASTELLI C, PUTIGNANI L, RIVOLTINI L, del CHERICO F, SANGUINETTI M, MORELLI D, PARONI STERBINI F, PETITO V, REDDEL S, CALVANI R, CAMISASCHI C, PICCA A, TUCCITTO A, GASBARRINI A, POMPILI M, MAZZAFERRO V. *Hepatocellular carcinoma* is associated with gut microbiota profile and inflammation in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Hepatology (Baltimore, Md)*, 2019, 69(1): 107-120.
- [54] ASHRAFIAN F, KESHAVARZ AZIZI RAFTAR S, SHAHRYARI A, BEHROUZI A, YAGHOUBFAR R, LARI A, MORADI HR, KHATAMI S, OMRANI MD, VAZIRI F, MASOTTI A, SIADAT SD. Comparative effects of alive and pasteurized *Akkermansia muciniphila* on normal diet-fed mice[J]. *Scientific Reports*, 2021, 11: 17898.
- [55] OTTMAN N, REUNANEN J, MEIJERINK M, PIETILÄ TE, KAINULAINEN V, KLIEVINK J, HUUSKONEN L, AALVINK S, SKURNIK M, BOEREN S, SATOKARI R, MERCENIER A, PALVA A, SMIDT H, de VOS WM, BELZER C. Pili-like proteins of *Akkermansia muciniphila* modulate host immune responses and gut barrier function[J]. *PLoS One*, 2017, 12(3): e0173004.
- [56] REUNANEN J, KAINULAINEN V, HUUSKONEN L, OTTMAN N, BELZER C, HUHTINEN H, de VOS WM, SATOKARI R. *Akkermansia muciniphila* adheres to enterocytes and strengthens the integrity of the epithelial cell layer[J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 2015, 81(11): 3655-3662.
- [57] WANG ZZ, QIN X, HU DX, HUANG J, GUO ES, XIAO RR, LI WT, SUN CY, CHEN G. *Akkermansia* supplementation reverses the tumor-promoting effect of the fecal microbiota transplantation in ovarian cancer[J]. *Cell Reports*, 2022, 41(13): 111890.
- [58] QU S, ZHENG YH, HUANG YC, FENG YC, XU KY, ZHANG W, WANG YW, NIE KL, QIN M. Excessive consumption of mucin by over-colonized *Akkermansia muciniphila* promotes intestinal barrier damage during malignant intestinal environment[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2023, 14: 1111911.
- [59] WANG KC, WU WR, WANG Q, YANG LY, BIAN XY, JIANG XW, LV LX, YAN R, XIA JF, HAN SY, LI LJ. The negative effect of *Akkermansia muciniphila*-mediated post-antibiotic reconstitution of the gut microbiota on the development of colitis-associated colorectal cancer in mice[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2022, 13: 932047.
- [60] MENG X, ZHANG JR, WU H, YU DH, FANG XX. *Akkermansia muciniphila* aspartic protease Amuc\_1434\* inhibits human colorectal cancer LS174T cell viability via TRAIL-mediated apoptosis pathway[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(9): 3385.
- [61] LUO ZW, XIA K, LIU YW, LIU JH, RAO SS, HU XK, CHEN CY, XU R, WANG ZX, XIE H. Extracellular vesicles from *Akkermansia muciniphila* elicit antitumor immunity against prostate cancer via modulation of CD8<sup>+</sup>T cells and macrophages[J]. *International Journal of Nanomedicine*, 2021, 16: 2949-2963.
- [62] 徐利本, 吴朝阳, 王远东. PI3K/Akt 信号传导通路在肿瘤发生发展及治疗中的作用[J]. *现代肿瘤医学*, 2021, 29(1): 177-180.
- XU LB, WU CY, WANG YD. The role of PI3 K/Akt signal pathway in the development and progression of tumor[J]. *Journal of Modern Oncology*, 2021, 29(1): 177-180 (in Chinese).