细菌耐药与抗菌药物应用进展专题

·综 述·

抗菌药物对肿瘤治疗的影响

高建军，斯日古楞，蒙继清，王晓霞，王 莉，郭小彬*
（内蒙古自治区人民医院药学处，内蒙古呼和浩特 010017）

摘要：恶性肿瘤患者是感染的高危人群，抗菌药物是防治感染的重要手段。抗菌药物可通过作用于人体肠道微生物生态系统，对肿瘤治疗产生影响。近年来，肠道菌群与肿瘤的相关性成为人们关注的焦点，研究表明肠道微生物与肿瘤治疗疗效和药物不良反应密切相关。该文综述了抗菌药物对恶性肿瘤的免疫治疗、化疗和放疗的影响，以期为临床的肿瘤治疗提供新思路。

关键词：抗菌药物；肠道菌群；免疫治疗；化疗；放疗
中图分类号：R978；R730.5 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2022)11-1393-06
DOI：10.13683/j.wph.2022.11.002

Effect of antibacterials on tumor therapy

GAO Jianjun, Siriguleng, MENG Jiqing, WANG Xiaoxia, WANG Li, GUO Xiaobin*
(*Department of Pharmacy, Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital, Hohhot 010017, Inner Mongolia Municipality, China*)

Abstract: Patients with malignant tumors are at high risk for infection, and antibacterials are crucial means of infection control and prevention. Antibacterials can influence tumor therapy by acting on human intestinal microbial ecosystem. In recent years, correlation between gut microbiota and tumors has become focus of attention. Studies have shown that gut microbiota are closely related to tumor therapy and adverse drug reactions. With the goal of providing insights into clinical tumor therapy and new ideas, this review article describes the effects of antibacterials on tumor immunotherapy, chemotherapy and radiotherapy.

Key word: antibacterials; gut microbiota; immunotherapy; chemotherapy; radiation therapy

恶性肿瘤是严重危害人类健康的疾病。2020 年全球肿瘤流行病统计数据显示，全球新增恶性肿瘤病例约 1 930 万例，恶性肿瘤死亡病例近 1 000 万例[1]。恶性肿瘤患者由于长期慢性消耗、化疗和放疗等因素影响，导致机体免疫力下降，成为感染的高危人群，其院内感染的发生率为 23.20%～33.21%[2]。目前，感染治疗主要依赖于抗菌药物的使用，而抗菌药物的使用可对微生物生态系统的多样性产生深远而持久的影响[3]。因微生物群在人体的各种生物学功能中发挥着重要作用[4]，微生物微环境作为肿瘤微环境的重要组成部分之一，在肿瘤的发生、发展、放疗、化疗和免疫治疗中至关重要[5]。越来越多的研究表明，抗菌药物可通过破坏肠道微生物群来促进慢性炎症、改变正常的组织代谢，削弱机体的免疫反应，从而对恶性肿瘤的治疗产生不利影响[6]。本文将主要讨论抗菌药物对肿瘤的免疫

收稿日期：2022-08-05
作者简介：高建军，药师，研究方向：肿瘤治疗药物的应用。
通信作者：郭小彬，主任药师，研究方向：肿瘤治疗药物的作用机制及抗感染临床药学。
基金项目：国家自然科学基金(82260719)；内蒙古自治区自然科学基金(2019MS08078)；内蒙古自治区人民医院博士基金(2019BS03)；内蒙古医科大学联合项目(YKD2022LH028)

治疗、化疗和放疗的影响。

1 对免疫治疗的影响

由于肿瘤的免疫逃逸能力和人体免疫机能降低等原因，使得许多恶性肿瘤的治疗成为医学上的一个难点[7]。近年来，免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitors，ICIs）改变了多种恶性肿瘤的治疗前景。研究表明，肠道微生物群的健康与ICIs的治疗反应密切相关[8]，肠道菌群表达的微生物相关分子模式可以激活固有免疫细胞的Toll样受体，促进免疫耐受，而一旦菌群紊乱，该模式将刺激树突状细胞、巨噬细胞产生促炎因子，导致免疫失衡[9]。

1.1 抗菌药物对ICIs疗效的影响

在临床前研究中，肠道菌群紊乱会对ICIs的疗效产生负面影响，这些发现揭示了共生菌群在肿瘤免疫学中的重要性。结肠癌（colon cancer）MC-38细胞、纤维肉瘤（fibrosarcoma）MCA-205细胞、非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer，NSCLC）Lewis肺腺癌（Lewis lung cancer，LLC）细胞、黑色素瘤（melanoma）*RET*原癌基因表达细胞和肾细胞癌（renal cell carcinoma）Renca细胞移植小鼠模型显示，肠道脆弱拟杆菌（*Bacteroides fragilis*）和双歧杆菌（*Bifidobacterium*）分别是通过细胞毒性T细胞相关抗原4（cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4，CTLA-4）和程序性死亡蛋白1（programmed death 1，PD-1）有效降低肿瘤生长的重要因素[10-11]。Vétizou等[10]发现CTLA-4抑制剂的抗肿瘤作用依赖于不同的拟杆菌属：在小鼠和患者中，多形拟杆菌（*Bacteroides thetaiotaomicron*）和脆弱拟杆菌的特异性T细胞反应与CTLA-4抑制剂的疗效相关；抗菌药物治疗后（或无菌）小鼠的肿瘤对CTLA-4抑制剂未见反应。Sivan等[11]比较了具有不同共生菌群的小鼠体内黑色素瘤的生长情况，并对16S核糖体RNA进行测序，发现双歧杆菌能改变树突状细胞活性，改善肿瘤特异性$CD8^+$T细胞功能，从而提高抗细胞程序性死亡配体1（programmed cell death ligand 1，PD-L1）的肿瘤免疫治疗效果。因此，通过改善微生物群可调节恶性肿瘤的免疫治疗。

抗菌药物抑制了ICIs在恶性肿瘤患者中的临床疗效。Routy等[12]将对ICIs有反应的恶性肿瘤患者粪便菌群移植（fecal microbiota transplantation，FMT）到抗菌药物治疗后（或无菌）的小鼠中，可改善PD-1阻断的抗肿瘤效果，而对无反应患者的FMT则未见改善；诊断时患者粪便样本的宏基因组学显示，ICIs的临床反应与嗜黏蛋白阿克曼菌（*Akkermansia muciniphila*）的相对丰度之间存在相关性，在用无反应者粪便进行FMT后，通过增加小鼠瘤床中$CCR9^+CXCR3^+CD4^+$T细胞的招募，恢复了PD-1阻断的疗效。一项包括1 800多例患者在内的临床研究表明，广谱抗菌药物治疗对接受ICIs的恶性肿瘤患者有负面的影响[13]。Ahmed等[14]发现，在治疗前和（或）治疗后2周接受抗菌药物治疗的肺癌、肾癌（renal carcinoma）、肝癌（liver cancer）、黑色素瘤、头颈部恶性肿瘤患者抗PD-L1应答率较未接受抗菌药物治疗的患者低，使用广谱抗菌药物的肿瘤患者，抗PD-L1治疗效果低于使用革兰阳性菌敏感的窄谱抗菌药物的肿瘤患者。抗菌药物暴露的时间窗可影响免疫治疗的效果，如Lurienne等[15]荟萃分析了抗菌药物使用对接受ICIs治疗的NSCLC患者生存的影响，评估了抗菌药物对2 208例患者的无进展生存期（progression free survival，PFS）和5 560例患者的总生存期（overall survival，OS）的影响，发现暴露于抗菌药物患者的中位OS平均降低了6.70个月，ICIs治疗前或治疗后较短时间内的抗菌药物接触是特别有害的，而在治疗过程中使用抗菌药物不会改变生存率[15]。

患者间微生物群的差异可导致免疫疗法的异质性。Matson等[16]通过16S核糖体RNA基因测序，分析了转移性黑色素瘤患者免疫治疗前的基线粪便样本。观察到共生微生物组成和临床反应之间的显著关联，应答者中较丰富的细菌种类包括双歧杆菌、产气柯林斯菌（*Collinsella aerofaciens*）和粪肠球菌（*Enterococcus faecium*），用应答患者的粪便材料重建

无菌小鼠可改善肿瘤控制，增强 T 细胞反应，提高抗 PD-L1 疗效。Gopalakrishnan 等[17] 通过分析 112 例接受 PD-1 免疫治疗的黑色素瘤患者，口腔和肠道微生物组发现，应答者与非应答者患者肠道微生物群的多样性和组成存在显著差异。

1.2 抗菌药物对免疫相关不良反应（immune-related adverse events，irAEs）的影响

近年来，尽管免疫治疗取得了巨大进展，然而仅有一部分患者受益，这可能与 irAEs 有关[18]。研究表明，富厚壁菌门（*firmicutes*）的 irAEs 发生率较高，而富拟杆菌门（*bacteroidetes*）的 irAEs 发生率明显较低[18]。Jing 等[19] 回顾分析了湖南省肿瘤医院 2017 年～ 2020 年收治的 767 例恶性肿瘤患者的临床资料，发现使用抗菌药物时，所有恶性肿瘤患者的 irAEs 的潜在风险均较高。从机制上看，使用抗菌药物导致微生物多样性减少，可通过调节 irAEs 相关因素增加 irAEs 的罹患风险。因此，使用抗 PD-1/PD-L1 治疗的恶性肿瘤患者应仔细评估抗菌药物的使用，以避免增加 irAEs 的潜在风险。

2 对化疗的影响

越来越多的证据表明，肠道微生物群可调节宿主对化疗药物的反应，对个性化恶性肿瘤治疗策略的发展至关重要。临床、体内和体外研究证据表明，肠道菌群与化疗药物环磷酰胺（cyclophosphamide）[20]、奥沙利铂（oxaliplatin）[21]、顺铂（cisplatin）[22]、吉西他滨（gemcitabine）[23] 等的作用密切相关。因此，对肠道菌群的深入了解有利于提高化疗药物的疗效和降低毒性[24]。

2.1 抗菌药物对化疗药物疗效的影响

在抗菌药物治疗（或无菌）的小鼠中，肿瘤浸润的骨髓源性细胞对铂类化疗药物的反应较差，导致化疗后活性氧产生不足和细胞毒性降低[21]。同样，在 mda-205 纤维肉瘤模型中，抗菌药物治疗降低了环磷酰胺诱导的抗肿瘤免疫反应，与海氏肠球菌（*Enterococcushirae*）诱导的 $CD4^+$ T 细胞的丢失和肿瘤免疫浸润中 $CD8^+$ 对 T 细胞比率的提高有关[20,25]。与此相反，甲硝唑（metronidazole）可以减缓接种到免疫缺陷小鼠上的患者源性结肠癌的生长[26]。同样，在结肠癌小鼠模型中，肿瘤内 γ- 变形菌纲（gamma-proteobacteria）可诱导吉西他滨耐药，而注射抗菌药物环丙沙星（ciprofloxacin）可消除这种耐药[23]。

在临床研究中，Nenclares 等[27] 分析了抗菌药物对局部晚期头颈部恶性肿瘤患者化疗的影响，272 例患者中，治疗前 1 周至治疗后 2 周内接受抗菌药物治疗的患者进展较早，OS 和疾病特异性生存率较低。在食管癌（esophageal cancer）患者中，化疗前或化疗后 60 d 内使用抗菌药物与食管癌患者化疗药物疗效降低及预后不良相关[28]。Pflug 等[29] 发现慢性淋巴细胞白血病（chronic lymphocytic leukemia）或复发性淋巴瘤（recurrent lymphoma）患者经环磷酰胺 / 顺铂和抗菌药物治疗后 PFS 和 OS 显著降低。然而，在一项汇总了 II 期 POPLAR 和III期 OAK 研究数据的回顾性研究[30] 表明，在转移性 NSCLC 患者中使用抗菌药物与多西他赛（docetaxel）组的 PFS 或 OS 不相关。抗菌药物虽然会使微生物群紊乱，但这并不能否定其在防治感染中的有利作用。化疗药物和微生物菌群之间存在复杂和可变的相互作用，因此抗菌药物对化疗药物疗效的影响仍需深入探究。

2.2 抗菌药物对化疗药物不良反应的影响

胃肠道不良反应是全身化疗的主要并发症之一，其症状包括恶心、呕吐、腹泻和便秘[31]。一些动物模型和临床研究揭示了化疗药物诱导的肠道菌群失调与抑郁、焦虑、疼痛、认知功能受损和心血管疾病之间存在联系[32]。Grant 等[33] 研究显示，通过抗菌药物减少肠道微生物多样性并不能阻止化疗相关的不良反应，其中泰勒菌（*Tyzzerella*）、罗姆布茨菌（*Romboutsia*）和 *Turicibacter* 菌的相对丰度与循环系统炎症和嗜睡、焦虑相关。喹诺酮类抗菌药物环丙沙星可抑制与伊立替康（irinotecan）相关的小鼠腹泻[34]。

FMT 目前被广泛用于治疗复发性艰难梭菌（*Clostridium difficile*）感染，它是抗菌药物或化疗后恢复微生物群多样性和组成的有效手段之一。

Wardill 等[35]研究显示，甲氨蝶呤（methotrexate）治疗后进行 FMT 对胃肠道毒性无明显影响，而化疗前使用抗菌药物破坏微生物群会加重胃肠道毒性，损害黏膜恢复，同时增加腹泻严重程度和治疗相关死亡率；当使用自体 FMT 恢复微生物群时，这些有害影响被逆转，这一现象与 Muri 菌（*Muribaculaceae*）的吸收和随后的扩张有关。Le 等[36]对 C57BL/6J 小鼠给予氨苄西林（ampicillin）治疗 1 周和（或）单次腹腔注射 5- 氟尿嘧啶（5-fluorouracil），研究显示氨苄西林引起细菌物种丰度和多样性显著下降，并持续一周。在接受 FMT 的小鼠中，肠道菌群的破坏立即得到逆转；当化疗与抗菌药物同时进行时，FMT 也可改善这些影响。

越来越多的证据表明，肠道微生物群与恶性肿瘤化疗结果和不良事件相关。7 项研究通过收集化疗前（3 项）和化疗后（4 项）的粪便样本，评估肠道微生物群与化疗的关系，结果提示肠道微生物群与化疗的疗效和毒性相关；另有 10 项前瞻性研究评估了化疗在治疗期间的影响，发现化疗诱导的生态失调与不良反应相关[37]。

3 对放疗的影响

放疗也是恶性肿瘤治疗的主要手段之一，大约有 70% 的恶性肿瘤患者需要放疗[38]。随着医疗技术的发展，放射剂量的精确度迅速提高，可更精准地锚定肿瘤病灶，减少周围正常组织的暴露。精准放疗通常会增加放疗的疗效及减少不良反应，但为进一步提高患者的生活质量，会增加放疗的辐射剂量。

3.1 抗菌药物对放疗效果的影响

对氨苄西林、亚胺培南（imipenem）、西司他丁（cilastatin）和万古霉素（vancomycin）联合用药的研究表明，抗菌药物会损伤共生细菌，进而损害放疗的抗肿瘤效应[39]。然而 Uribe[40] 等发现，万古霉素可增强放疗诱导的抗肿瘤免疫反应和肿瘤生长的抑制效果，这种协同作用依赖于肿瘤相关抗原与 $CD8^+$ T 细胞的交叉呈递和 γ 干扰素；值得注意的是，肠道菌群产生的代谢物丁酸盐可消除万古霉素的增强作用[40]。另有研究发现，抗菌药物预处理可有效缓解小鼠腹部放疗引起的肠道微生物群紊乱和肠道损伤[41]。乳腺癌（breast cancer）和黑色素瘤模型的培养和临床前研究表明，抗菌药物如头孢吡肟（cefepime）、头孢菌素（cephalosporin）和多西环素（doxycycline）和抗真菌药物如特比萘芬（terbinafine）和克霉唑（clotrimazole）不仅具有抗癌活性，而且联合方案均增强了放疗效果[42]。

3.2 抗菌药物对放疗不良反应的影响

放疗是一种成熟的姑息性治疗恶性肿瘤方法，具有强大的免疫调节作用，可诱导肿瘤相关抗原与抗肿瘤 $CD8^+$ T 细胞。然而在杀伤肿瘤的同时，也会引起局部肠道炎症，引起肠道菌群失调[43]，而后者是患者放疗后不良事件发生的重要因素，也是放疗抗肿瘤疗效的重要决定因素之一。在恶性肿瘤治疗方案中，抗菌药物常被用作预防感染治疗，可能通过抗菌活性和促肿瘤或抗肿瘤效应剂的双重机制，影响剂量辐射与微生物群的相互作用[44]。应用益生菌、FMT 和抗菌药物调整微生物群是预防和治疗放射性不良反应的有效方法[45]。

4 结语

微生物群可被 FMT、益生菌和抗菌药物等改变[46]。抗菌药物在恶性肿瘤的手术治疗、放疗、化疗和免疫治疗过程中常被作为预防和（或）治疗用药，但抗菌药物是一把双刃剑，在防治感染的同时可导致微生物菌群失调，可能导致不利的治疗结局。因此，我们应规范抗菌药物使用，减少菌群紊乱，最大化的达到预期的肿瘤治疗目标。

参考文献：

[1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, *et al*. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.

[2] 蒋正财, 朱少俊, 董剑达, 等. 恶性肿瘤患者医院感染影响因素分析研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26（8）: 1781-1783.

[3] Martins Lopes MS, Machado LM, Ismael Amaral Silva PA, *et al*. Antibiotics, cancer risk and oncologic treatment efficacy: a practical review of the literature[J]. Ecancermedicalscience, 2020,14: 1106.

[4] Zitvogel L, Daillère R, Roberti MP, *et al*. Anticancer effects of the microbiome and its products[J]. Nat Rev Microbiol, 2017, 15(8): 465-478.

[5] 王璐, 孙伊楠, 尹菡, 等. 肠道菌群在抗肿瘤支持治疗中的研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2022, 49(9): 443-448.

[6] Gao Y, Shang Q, Li W, *et al*. Antibiotics for cancer treatment: a double-edged sword[J]. J Cancer, 2020,11(17): 5135-5149.

[7] Ge Z, Wu S, Zhang Z, *et al*. Mechanism of tumor cells escaping from immune surveillance of NK cells[J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2020, 42(3): 187-198.

[8] Lee KA, Shaw HM, Bataille V, *et al*. Role of the gut microbiome for cancer patients receiving immunotherapy: dietary and treatment implications[J]. Eur J Cancer, 2020, 138: 149-155.

[9] 邓寒丹, 范兴丽. 肠道菌群对肿瘤发生发展及抗肿瘤免疫治疗效果的作用研究进展[J/OL]. (2022-01-05)[2022-02-01]. https://kns.cnki.net/kcms/detail/detail.aspx?dbcode=CAPJ&dbname=CAPJLAST&filename=SHWU20220104001&uniplatform=NZKPT&v=pImHFR6iRfu4zzpsggDOWO7CkyHImsTr35H3v46XWGuwzso0MpqidEc4Nvve3ME0

[10] Vétizou M, Pitt JM, Daillère R, *et al*. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota[J]. Science, 2015, 350(6264): 1079-1084.

[11] Sivan A, Corrales L, Hubert N, *et al*. Commensal bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy[J]. Science, 2015, 350(6264): 1084-1089.

[12] 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.

[13] Elkrief A, Derosa L, Kroemer G, *et al*. The negative impact of antibiotics on outcomes in cancer patients treated with immunotherapy: a new independent prognostic factor?[J]. Ann Oncol, 2019, 30(10): 1572-1579.

[14] Ahmed J, Kumar A, Parikh K, *et al*. Use of broad-spectrum antibiotics impacts outcome in patients treated with immune checkpoint inhibitors[J]. Oncoimmunology, 2018, 7(11): e1507670.

[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.

[16] Matson V, Fessler J, Bao R, *et al*. The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients[J]. Science, 2018, 359(6371): 104-108.

[17] Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L, *et al*. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients[J]. Science, 2018, 359(6371): 97-103.

[18] Wang DY, Salem JE, Cohen JV, *et al*. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis[J]. JAMA Oncol, 2018, 4(12): 1721-1728.

[19] Jing Y, Chen X, Li K, *et al*. Association of antibiotic treatment with immune-related adverse events in patients with cancer receiving immunotherapy[J]. J Immunother Cancer, 2022, 10(1): e003779.

[20] Viaud S, Saccheri F, Mignot G, *et al*. The intestinal microbiota modulates the anticancer immune effects of cyclophosphamide[J]. Science, 2013, 342(6161): 971-976.

[21] Iida N, Dzutsev A, Stewart CA, *et al*. Commensal bacteria control cancer response to therapy by modulating the tumor microenvironment[J]. Science, 2013, 342(6161): 967-970.

[22] Gui QF, Lu HF, Zhang CX, *et al*. Well-balanced commensal microbiota contributes to anti-cancer response in a lung cancer mouse model[J]. Genet Mol Res, 2015, 14(2): 5642-5651.

[23] Geller LT, Barzily-Rokni M, Danino T, *et al*. Potential role of intratumor bacteria in mediating tumor resistance to the chemotherapeutic drug gemcitabine[J]. Science, 2017, 357(6356): 1156-1160.

[24] Alexander JL, Wilson ID, Teare J, *et al*. Gut microbiota modulation of chemotherapy efficacy and toxicity[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2017, 14(6): 356-365.

[25] Daillère R, Vétizou M, Waldschmitt N, *et al*. *Enterococcus hirae* and *Barnesiella intestinihominis* facilitate cyclophosphamide-induced therapeutic immunomodulatory effects[J]. Immunity, 2016, 45(4): 931-943.

[26] Bullman S, Pedamallu CS, Sicinska E, *et al*. Analysis of *Fusobacterium* persistence and antibiotic response in colorectal cancer[J]. Science, 2017, 358(6369): 1443-1448.

[27] Nenclares P, Bhide SA, Sandoval-Insausti H, *et al*. Impact of antibiotic use during curative treatment of locally advanced

head and neck cancers with chemotherapy and radiotherapy[J]. Eur J Cancer, 2020, 131: 9-15.

[28] Wu C, Lai R, Li J, *et al*. Antibiotics modulate chemotherapy efficacy in patients with esophageal cancer[J]. Cancer Manag Res, 2020, 12: 4991-4997.

[29] Pflug N, Kluth S, Vehreschild JJ, *et al*. Efficacy of antineoplastic treatment is associated with the use of antibiotics that modulate intestinal microbiota[J]. Oncoimmunology, 2016, 5(6): e1150399.

[30] Chalabi M, Cardona A, Nagarkar DR, *et al*. Efficacy of chemotherapy and atezolizumab in patients with non-small-cell lung cancer receiving antibiotics and proton pump inhibitors: pooled post hoc analyses of the OAK and POPLAR trials[J]. Ann Oncol, 2020, 31(4): 525-531.

[31] Ervin SM, Ramanan SV, Bhatt AP. Relationship between the gut microbiome and systemic chemotherapy[J]. Dig Dis Sci, 2020, 65(3): 874-884.

[32] Ciernikova S, Mego M, Chovanec M. Exploring the potential role of the gut microbiome in chemotherapy-induced neurocognitive disorders and cardiovascular toxicity[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(4): 782.

[33] Grant CV, Loman BR, Bailey MT, *et al*. Manipulations of the gut microbiome alter chemotherapy-induced inflammation and behavioral side effects in female mice[J]. Brain Behav Immun, 2021, 95: 401-412.

[34] Kodawara T, Higashi T, Negoro Y, *et al*. The inhibitory effect of ciprofloxacin on the β-glucuronidase-mediated deconjugation of the irinotecan metabolite SN-38-G[J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2016, 118(5): 333-337.

[35] Wardill HR, van der Aa SAR, da Silva Ferreira AR, *et al*. Antibiotic-induced disruption of the microbiome exacerbates chemotherapy-induced diarrhoea and can be mitigated with autologous faecal microbiota transplantation[J]. Eur J Cancer, 2021, 153: 27-39.

[36] Le Bastard Q, Ward T, Sidiropoulos D, *et al*. Fecal microbiota transplantation reverses antibiotic and chemotherapy-induced gut dysbiosis in mice[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 6219.

[37] Oh B, Boyle F, Pavlakis N, *et al*. Emerging evidence of the gut microbiome in chemotherapy: a clinical review[J]. Front Oncol, 2021, 11: 706331.

[38] 郎锦义. 中国放疗三十年回顾、思考与展望[J]. 肿瘤预防与治疗, 2017, 30(1): 1-4.

[39] Shiao SL, Kershaw KM, Limon JJ, *et al*. Commensal bacteria and fungi differentially regulate tumor responses to radiation therapy[J]. Cancer Cell, 2021, 39(9): 1202-1213.

[40] Uribe-Herranz M, Rafail S, Beghi S, *et al*. Gut microbiota modulate dendritic cell antigen presentation and radiotherapy-induced antitumor immune response[J]. J Clin Invest, 2020, 130(1): 466-479.

[41] Zhao Z, Cheng W, Qu W, *et al*. Antibiotic alleviates radiation-induced intestinal injury by remodeling microbiota, reducing inflammation, and inhibiting fibrosis[J]. ACS Omega, 2020, 5(6): 2967-2977.

[42] Pfab C, Schnobrich L, Eldnasoury S, *et al*. Repurposing of antimicrobial agents for cancer therapy: what do we know?[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(13): 3193.

[43] Barazzuol L, Coppes RP, van Luijk P. Prevention and treatment of radiotherapy-induced side effects[J]. Mol Oncol, 2020, 14(7): 1538-1554.

[44] Poonacha KNT, Villa TG, Notario V. The interplay among radiation therapy, antibiotics and the microbiota: impact on cancer treatment outcomes[J]. Antibiotics (Basel), 2022, 11(3): 331.

[45] Jian Y, Zhang D, Liu M, *et al*. The impact of gut microbiota on radiation-induced enteritis[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2021, 11: 586392.

[46] Ting NL, Lau HC, Yu J. Cancer pharmacomicrobiomics: targeting microbiota to optimise cancer therapy outcomes[J]. Gut, 2022, 71(7): 1412-1425.

（编辑：史琦琪）