·综 述·

免疫检查点抑制剂诱导免疫相关肠道不良反应的研究进展

顾梦芸[1,2]，孙智敏[3,4]，杨紫轩[1,2]，石 磊[1,2]，郑敏慧[1,2]，汤纳平[1,2]*

（1. 中国医药工业研究总院有限公司，上海 201203；2. 上海益诺思生物技术股份有限公司，上海 201203；
3. 安徽中医药大学药学院，安徽合肥 230000；4. 长三角药物高等研究院，长三角药学高等工程学院，江苏南通 226133）

摘要：免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitor，ICI）已成为晚期肿瘤的重要治疗手段之一，且具有显著的生存优势。然而，ICI 常伴有免疫相关不良事件（immune-related adverse event，irAE），其中以肠道不良反应（如结肠炎）较为常见。患者主要症状包括腹泻、腹痛和肠道出血。尽管 ICI 引起的肠道 irAE 具有与炎症性肠病相似的肠道免疫反应及病史特点，但病程进展较快，通常多涉及免疫信号通路拮抗、T 细胞活化失调。irAE 需根据临床表现及相关检查进行确诊，进而按严重程度对症治疗。近年来大量基于高分辨组学数据、人工智能技术，尤其是肠道菌群和体外肠道类器官模型的研究，为预测和评估 ICI 的疗效、探究 irAE 发生机制和治疗策略提供新的方法和工具。

关键词：免疫检查点抑制剂；免疫相关不良事件；结肠炎；肠道微生物；肠道类器官

中图分类号：R574　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188(2024)11-1205-007

引用：顾梦芸, 孙智敏, 杨紫轩, 等. 免疫检查点抑制剂诱导免疫相关肠道不良反应的研究进展[J]. 世界临床药物, 2024, 45(11): 1205-1211. DOI：10.13683/j.wph.2024.11.015

Progress in immune-related intestinal adverse effects induced by immune checkpoint inhibitors

GU Mengyun[1,2], SUN Zhimin[3,4], YANG Zixuan[1,2], SHI Lei[1,2], ZHENG Minhui[1,2], TANG Naping[1,2]*

(*1. China State Institute of Pharmaceutical Industry Co., Ltd., Shanghai 201203, China; 2. Shanghai Innostar Bio-Technology Co., Ltd., Shanghai 201203, China; 3. College of Pharmacy, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230000, Anhui Province, China; 4. Yangtze Delta Drug Advanced Research Institute, Yangtze Delta Pharmaceutical College, Nantong 226133, Jiangsu Province, China*)

Abstract: Immune checkpoint inhibitor(ICI) has become one of the important methods in the treatment of advanced tumors, and has significant survival advantages. However, ICI is often associated with immune-related adverse events(irAE), among which intestinal adverse events(such as colitis) are more common. The main symptoms include diarrhea, abdominal pain and intestinal bleeding. Although intestinal irAE induced by ICI has similar intestinal immune response and medical history characteristics to inflammatory bowel disease, the course of the disease progresses rapidly, and usually involving antagonism of immune signaling pathway and dysactivation of T cells. ICI adverse events(AE) should be confirmed according to clinical manifestations and related examinations, and then treated according to the severity of symptoms. In recent years, a large number of studies based on high-resolution omics data and artificial intelligence technology, especially intestinal flora and *in vitro* intestinal organoid models, have provided new methods and tools for predicting and evaluating the efficacy of ICI, exploring the mechanism and treatment strategy of irAE.

Key words: immune checkpoint inhibitor; immune-related adverse events; colitis; gut microbes; intestinal organoids

收稿日期：2024-05-24

作者简介：顾梦芸，研究方向：药理学。

通信作者：汤纳平，研究员，研究方向：分子毒理学及毒性生物标志物。

肠道免疫相关不良事件（immune-related adverse events，irAE）是免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitors，ICI）治疗过程中可能发生免疫相关肠道不良反应[1]。炎症性肠病（inflammatory bowel disease，IBD）通常与自身免疫反应和长期炎症过程有关，其过程可能受到遗传、环境和微生物群的多重影响。在内窥镜下，两者均显示为溃疡、红斑等典型炎症表现。然而，从组织学角度看，ICI相关肠炎通常表现为急性炎症反应，而IBD可能表现为缓慢改变，如肠道结构的持续性改变和更多的淋巴细胞浸润。此外，ICI相关肠炎更易响应于免疫抑制相关的治疗，如皮质类固醇，起效更迅速和明显，而IBD的治疗可能需要更多的免疫调节剂和其他药物[3]。

目前，国内外已上市的免疫检查点药物主要包括细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白（cytotoxic T-lymphocyte-associated protein，CTLA）-4抑制剂、程序性死亡受体1/程序性死亡配体1（programmed death 1/programmed death-ligand 1，PD-1/PD-L1）抑制剂和淋巴细胞活化基因（lymphocyte activation gene，LAG）-3抑制剂。临床应用发现，CTLA-4抑制剂如伊匹单抗（ipilimumab）较PD-1或PD-L1抑制剂更易引发肠道问题。这可能由于CTLA-4抑制剂在T细胞激活的早期起作用，通过阻断CTLA-4与B7配体（免疫球蛋白超家族成员）的结合，增强T细胞的活化、增殖，从而导致非特异性的T细胞免疫反应[4]。相较而言，PD-1/PD-L1抑制剂主要作用于“疲惫”状态的T细胞，恢复其对恶性肿瘤细胞的攻击能力，较少扰乱免疫平衡，故其导致肠道irAE的风险较低[5]。尽管如此，PD-1/PD-L1抑制剂仍可能引起胃肠道反应，但其发生率较低，且严重程度因人而异。

1 肠道irAE的临床表现

腹泻和腹痛是肠道irAE最常见症状。在严重情况下，患者可能出现血便或肠穿孔[1,6]。Collins等[7]的研究显示，在使用抗CTLA-4抑制剂的患者中，腹泻发生率为35%～40%，而使用PD-1抑制剂的患者则在11%～17%。联合使用不同ICI可能会增加胃肠道不良事件（adverse event，AE）的发生风险和严重程度。接受联合ICI治疗的患者中，最常见的胃肠道AE为腹泻，发生率为25.4%。此外，所有级别的肠炎（enteritis）在约9.1%患者中出现[8]。ICI相关胃炎（gastritis）与并发肠炎/结肠炎（colitis）的患者更频繁出现腹痛和腹泻，且更多需要依赖类固醇治疗以及中断或停止ICI治疗[9]。

肠道irAE的发生时间可从ICI开始使用后几周至几个月不等，其中结肠炎通常在治疗开始后6～7周发展。与CTLA-4抑制剂相关的肠炎通常发生得更早，而与PD-1/PD-L1抑制剂相关的症状可能稍延后[10]。其可能会演变为肠穿孔，患者中多数为男性，以黑色素瘤（melanoma）、肾细胞癌（renal cell carcinoma）和非小细胞肺癌（non-small cell lung carcinoma）等为主要恶性肿瘤类型，多发生在完成4个治疗周期后[11]。除直接影响肠道外，ICI还可能引发胰腺炎（pancreatitis）和肝炎（hepatitis）[10]。此外，近期研究显示，长期不良反应还包括持续的胃肠道功能障碍和结构变化，如慢性炎症和肠道微生物群紊乱，这可能对患者的生活质量产生持久影响[12]。Jeay等[13]指出，经ICI治疗的患者约8%会出现长期胃肠道不良反应。

2 肠道irAE的发生机制

肠道irAE的发生可能与免疫系统的过度激活、肠道屏障功能受损及肠道微生物变化有关。

ICI通过解除对T细胞的免疫抑制，增强对肿瘤细胞的攻击，但也容易诱发全身性免疫反应，导致免疫系统错误攻击正常组织，包括肠道。CTLA-4和PD-1/PD-L1通路是调节T细胞反应的关键环节，抑制上述通路可促进抗肿瘤免疫应答，但也可能引起广泛的免疫调节失衡[14]。T细胞活化伴随大量炎症性细胞因子，如干扰素（interferon，IFN）-γ和肿

瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）-α 的释放，其可增加肠道黏膜的渗透性，导致炎症和组织损伤[15—16]。应用 ICI 引起全身免疫反应后，可能导致肠道屏障机能降低，使细菌或其组分如内毒素渗透入血液，激发免疫反应，进一步加剧炎症[14]。肠道微生物与肠壁之间的相互作用对维持肠道免疫平衡至关重要，ICI 治疗可能导致肠道菌群变化，进而影响肠道免疫平衡，破坏肠壁功能，促进肠道 irAE 的发生[17]。

3 诊断与治疗

肠道 irAE 的诊断是确保患者得到及时、有效治疗的关键环节。病史采集是诊断的第一步，重点询问患者的典型症状，如腹泻、腹痛等，并了解既往病史和用药史以排除其他疾病[18]。多重聚合酶链式反应可检测肠道病原体，帮助避免不必要的免疫抑制治疗[19]。结肠镜可直接观察肠道黏膜，评估炎症、溃疡或其他结构性改变等情况；同时，活检亦可确认炎症类型和程度[20]。在接受 ICI 治疗的肿瘤患者中，若出现肠道 irAE，及时且有效的治疗非常重要。治疗方案需根据症状严重程度制定，轻到中度腹泻可通过止泻药物和补液处理，严重者则可能需要皮质类固醇药物治疗[21]。如果患者对皮质类固醇药物无反应，可能需要使用抗 TNF-α 药物或其他免疫抑制剂。在治疗过程中，应避免滥用抗菌药物，以免影响 ICI 的疗效[22—23]。

4 新兴检测、评价技术和治疗方法

4.1 检测技术

随着生物技术的快速发展，对于肠道 irAE 的预测和评价也逐渐涌现出一些新兴的技术方法。

Limeta 等[24]探索高分辨率组学数据和机器学习技术来预测恶性肿瘤患者对 ICI 的反应及潜在 AE。通过构建机器学习模型，集成多组学数据，提高预测疗效及 AE 发生率的精确度。Gideonse 等[25]探索（氟 -18F）氟脱氧葡萄糖（fluorodeoxyglucose，FDG）-PET/CT 技术在监测和评估接受 ICI 治疗的黑色素瘤患者的 irAE 监测中应用。（氟 -18F）FDG-PET/CT 作为一种先进的影像学技术，能观察机体在接受 ICI 治疗的过程中不同器官的炎症或异常活动。该技术对甲状腺和肠道 irAE 的敏感性和特异性较高，而对皮肤和心脏较低。相比传统诊断方法，（氟 -18F）FDG-PET/CT 具有更好的全身评估能力、更高的敏感性和特异性，能快速、准确地定位和评估不同器官的炎症或异常活动，对于 irAE 的早期诊断及干预，尤其是多脏器 / 系统的 irAE 具有重要价值。

4.2 体外评价模型

近年来，肠道类器官的出现为肠道免疫相关疾病的研究提供新工具[26]。多能干细胞，如诱导多能干细胞、胚胎干细胞或成体干细胞（如肠干细胞）在特定的培养条件下被诱导分化，通过添加生长因子和信号分子模拟肠道细胞的发育过程，最终分化形成结构和功能都类似于真实肠道的类器官。这些类器官可展示肠道的典型结构，如隐窝和绒毛，并能进行营养物质吸收、分泌和屏障保护等肠道功能。然而，当前培养系统可能无法完美模拟体内环境，导致结果的可变性，并且类器官的大小、形状和细胞组成的变化会影响模型中获得数据的可靠性[27]。Marescotti 等[28]成功模拟健康肠道的屏障完整性。其可用于具有免疫调节特性的抗炎药物筛选，在疾病机制研究，尤其是在控制炎症反应和维持肠道屏障功能方面有较好的应用前景。Kakni 等[29]研究发现，共培养的类器官，相较于仅使用促炎因子 TNF-α 处理的肠道类器官表现出随巨噬细胞变化的免疫调节能力。Hou 等[30]研究发现，T 细胞、树突细胞、巨噬细胞及先天淋巴细胞（innate lymphoid cells，ILCs）等通过分泌细胞因子，如白介素（interleukin，IL）-22、IFN-γ 等，直接影响肠道干细胞（intestinal stem cells，ISCs）的增殖、分化。ISCs 在肠道黏膜上皮的持续更新、修复中扮演着重要角色，移植 ISCs 到炎症部位或能帮助重建肠道上皮屏

障，改善临床症状。Puschhof 等[31]探索肠道类器官与微生物的共培养，详细分析微生物与宿主细胞之间的相互作用和信号传递路径，揭示肠道微生物影响宿主上皮细胞的行为，包括细胞增殖、分化和屏障功能。Huang 等[32]建立脂多糖诱导的肠上皮损伤体外类器官模型。其能在控制变量下评估炎症因子的表达，模拟肠道在脓毒症（sepsis）状态下的免疫反应。Qu 等[33]通过增加特定的表观遗传修饰剂，诱导类器官展现肠上皮损伤后的再生特征，也为研究肠道损伤和修复提供新思路。此外，体外模型在肠道 irAE 研究中存在若干优缺点，见表 1。

4.3 肠道微生物群的治疗作用

研究显示，肠道微生物可通过改变免疫细胞群落影响肿瘤的免疫微环境，其代谢产物已被证明能调节免疫反应并显著影响 ICI 疗效[34]。肠道微生物群通过其代谢产物能直接或间接影响宿主的免疫系统[35]。肠道微生物还能通过影响宿主的免疫细胞（如 T 细胞和树突细胞）功能来调节免疫反应[36]。

Zeng 等[37]研究发现，当患者出现二次耐药时，原本有助于维持免疫稳定且增强 ICI 疗效的特定微生物（如产丁酸菌）的数量显著下降，提示肠道微生物群组成的变化可能与 ICI 治疗的耐药性有关。同时，研究还观察到 irAE 的发生与特定微生物群的变化相关，这些微生物群的数量在发生 irAE 时减少，并在不良反应缓解后恢复。故可通过调整肠道微生物群，如利用益生元、益生菌以及粪便微生物移植等手段，改善患者的治疗反应，并减轻 irAE[38]。

Gao 等[39]采用免疫完整和免疫缺陷的小鼠模型开展研究，结果发现，补充普拉梭菌能有效缓解由 CTLA-4 抑制剂和 PD-1 抑制剂引起的自身免疫性结肠炎，并增强 ICI 的抗肿瘤活性。该研究首次明确普拉梭菌在减轻 irAE 及增强 ICI 肿瘤免疫反应中的重要作用，为通过调节肠道微生物组来优化免疫治疗提供新策略。

Drommi 等[40]探索肠道内 3 型固有淋巴细胞（group 3 innate lymphoid cells，ILC3）与肠道微生物间的相互作用对 ICI 疗效的影响。结果发现，ILC3 通过分泌 IL-22 等细胞因子维持肠道微生物群稳态和肠道屏障完整性，这些细胞因子不仅有助于防止炎症和恶性肿瘤的发展，还可能影响肿瘤微环境。同时，肠道微生物还可通过其代谢产物影响 ILC3 的功能。故通过影响 ILC3 的功能或调整肠道菌组，有望改善 ICI 疗效、减轻不良作用。

微生物色氨酸代谢物 3- 吲哚甲醛通过芳香族烃受体在维持肠道屏障功能和免疫稳态中发挥重要作用。Renga 等[41]通过 ICI 诱导的结肠炎模型小鼠，

表 1 体外模型在肠道 irAE 研究中的优缺点

Table 1 Advantages and disadvantages of *in vitro* models in intestinal irAE studies

优缺点	类型	具体内容
优点	生理相关性高	类器官和微流控设备能更好地模拟人体肠道的物理和生物环境，使得研究结果更具临床相关性。
	减少动物试验	体外模型可减少对动物试验的依赖，符合伦理要求并降低成本。
	高通量筛选	体外模型可用于高通量药物筛选，快速评估大量化合物的肠道毒性和疗效。
	个性化医学	使用患者特异性干细胞，可生成个性化的肠道类器官，用于研究个体对药物的反应。
缺点	复杂性不足	尽管类器官及其共培养系统能够部分模拟肠道的生理环境，但仍无法完全再现体内的复杂性。真实肠道环境中的相互作用更为复杂，涉及多种细胞类型和信号通路。
	技术难度	类器官的培养和维护需要复杂的技术和设备，增加试验成本和难度。这些技术挑战包括细胞培养条件的严格控制和维持三维结构的稳定性。
	标准化	不同实验室使用的类器官模型可能存在差异，导致结果的可重复性和一致性受到影响。
	规模化	在更大规模上维持共培养所需的精确条件可能在技术上具有挑战性，限制类器官模型的广泛应用。
	长期效应评估	体外模型主要用于短期试验，难以评估药物或化合物的长期效应。

分析色氨酸代谢物 3- 吲哚甲醛对于肠道上皮屏障完整性、炎症反应和肠道微生物组成及其功能的影响。结果发现，色氨酸代谢物 3- 吲哚甲醛能保护小鼠免受 ICI 诱导的肠道损伤，同时不影响 ICI 的抗肿瘤活性。一方面，色氨酸代谢物 3- 吲哚甲醛激活宿主的芳香烃受体 /IL-22 依赖途径，从而影响肠道微生物组成及其功能；另一方面，色氨酸代谢物 3- 吲哚甲醛通过增强肠道屏障的完整性以及调节炎症反应，增强肠道功能。

Zundler 等[42]研究还发现，肠道微生物群通过其代谢产物和分子模式影响免疫细胞功能不仅限于调节局部的肠道反应，还通过远程免疫调控影响全身健康状态和疾病进程。这为通过调节肠道微生物群来治疗相关疾病提供新策略。

5 结语

肠道 irAE 因其严重性，以及对患者生存、生活质量具有重大影响，成为临床应用 ICI 的重要挑战。有效管理 irAE 需综合运用临床观察、精确的诊断工具和多学科治疗策略，包括药物治疗和手术干预。此外，进一步研究 ICI 的免疫调节机制及其与肠道微生物的相互作用将为 irAE 的预测、预防及更有针对性的治疗策略提供新的见解。

参考文献：

[1] Nicolaides S, Boussioutas A. Immune-related adverse events of the gastrointestinal system[J]. Cancers (Basel), 2023, 15(3): 691.

[2] Hashash JG, Francis FF, Farraye FA. Diagnosis and management of immune checkpoint inhibitor colitis[J]. Gastroenterol Hepatol (NY), 2021, 17(8): 358-366.

[3] Tang L, Wang J, Lin N, *et al*. Immune checkpoint inhibitor-associated colitis: from mechanism to management[J]. Front Immunol, 2021, 12: 800879.

[4] Xu Y, Fu Y, Zhu B, *et al*. Predictive biomarkers of immune checkpoint inhibitors-related toxicities[J]. Front Immunol, 2020, 11: 2023.

[5] Cheng Y, Ling F, Li J, *et al*. An updated review of gastrointestinal toxicity induced by PD-1 inhibitors: from mechanisms to management[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1190850.

[6] Miyahara K, Noda T, Ito Y, *et al*. An investigation of nine patients with gastrointestinal immune-related adverse events caused by immune checkpoint inhibitors[J]. Digestion, 2020, 101(1): 60-65.

[7] Collins M, Soularue E, Marthey L, *et al*. Management of patients with immune checkpoint inhibitor-induced enterocolitis: a systematic review[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2020, 18(6): 1393-1403.

[8] Karna R, S Deliwala S, Ramgopal B, *et al*. Gastrointestinal treatment-related adverse events of combined immune checkpoint inhibitors: a meta-analysis[J]. Immunotherapy, 2023, 15(10): 773-786.

[9] Haryal A, Townsend MJ, Baskaran V, *et al*. Immune checkpoint inhibitor gastritis is often associated with concomitant enterocolitis, which impacts the clinical course[J]. Cancer, 2023, 129(3): 367-375.

[10] Rajha E, Chaftari P, Kamal M, *et al*. Gastrointestinal adverse events associated with immune checkpoint inhibitor therapy[J]. Gastroenterol Rep (Oxf), 2019, 8(1): 25-30.

[11] Pizuorno Machado A, Shatila M, Liu C, *et al*. Characteristics, treatment, and outcome of patients with bowel perforation after immune checkpoint inhibitor exposure[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2023, 149(9): 5989-5998.

[12] Yin Q, Wu L, Han L, *et al*. Immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a review[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1167975.

[13] Jeay M, Carbonnel F, Robert C, *et al*. Chronic gastrointestinal immune-related adverse events in patients exposed to immune checkpoint inhibitors[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2024, 48(4): 102311.

[14] Zhang ML, Neyaz A, Patil D, *et al*. Immune-related adverse events in the gastrointestinal tract: diagnostic utility of upper gastrointestinal biopsies[J]. Histopathology, 2020, 76(2): 233-243.

[15] Westdorp H, Sweep MWD, Gorris MAJ, *et al*. Mechanisms of immune checkpoint inhibitor-mediated colitis[J]. Front Immunol, 2021, 12: 768957.

[16] Sasson SC, Slevin SM, Cheung VTF, *et al*. Interferon-γ-producing $CD8^+$ tissue resident memory T cells are

a targetable hallmark of immune checkpoint inhibitor-colitis[J]. Gastroenterology, 2021, 161(4): 1229-1244.

[17] Hone Lopez S, Jalving M, Fehrmann RSN, *et al*. The gut wall's potential as a partner for precision oncology in immune checkpoint treatment[J]. Cancer Treat Rev, 2022, 107: 102406.

[18] Jose R, Kaur J, Blanco T, *et al*. Pembrolizumab-induced colitis and diarrhea in the treatment of sporadic colorectal cancer: a case report[J]. Cureus, 2024, 16(1): e52636.

[19] Magahis PT, Satish D, Esther Babady N, *et al*. Prevalence of enteric infections in patients on immune checkpoint inhibitors and impact on management and outcomes[J]. Oncologist, 2024, 29(1): 36-46.

[20] Shimozaki K, Hirata K, Horie S, *et al*. The entire intestinal tract surveillance using capsule endoscopy after immune checkpoint inhibitor administration: a prospective observational study[J]. Diagnostics(Basel), 2021, 11(3): 543.

[21] Mooradian MJ, Wang DY, Coromilas A, *et al*. Mucosal inflammation predicts response to systemic steroids in immune checkpoint inhibitor colitis[J]. J Immunother Cancer, 2020, 8(1): e000451.

[22] Crespin A, Le Bescop C, de Gunzburg J, *et al*. A systematic review and meta-analysis evaluating the impact of antibiotic use on the clinical outcomes of cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors[J]. Front Oncol, 2023, 13: 1075593.

[23] Derosa L, Routy B, Desilets A, *et al*. Microbiota-centered interventions: the next breakthrough in immuno-oncology?[J]. Cancer Discov, 2021, 11(10): 2396-2412.

[24] Limeta A, Gatto F, Herrgard MJ, *et al*. Leveraging high-resolution omics data for predicting responses and adverse events to immune checkpoint inhibitors[J]. Comput Struct Biotechnol J, 2023, 21: 3912-3919.

[25] Gideonse BM, Birkeland M, Vilstrup MH, *et al*. Organ-specific accuracy of (^{18}F)FDG-PET/CT in identifying immune-related adverse events in patients with high-risk melanoma treated with adjuvant immune checkpoint inhibitor[J]. Jpn J Radiol, 2024, 42(7): 753-764.

[26] Taelman J, Diaz M, Guiu J. Human intestinal organoids: promise and challenge[J]. Front Cell Dev Biol, 2022, 10: 854740.

[27] Tian CM, Yang MF, Xu HM, *et al*. Stem cell-derived intestinal organoids: a novel modality for IBD[J]. Cell Death Discov, 2023, 9(1): 255.

[28] Marescotti D, Lo Sasso G, Guerrera D, *et al*. Development of an advanced multicellular intestinal model for assessing immunomodulatory properties of anti-inflammatory compounds[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 639716.

[29] Kakni P, Truckenmuller R, Habibovic P, *et al*. A microwell-based intestinal organoid-macrophage co-culture system to study intestinal inflammation[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(23): 15364.

[30] Hou Q, Huang J, Ayansola H, *et al*. Intestinal stem cells and immune cell relationships: potential therapeutic targets for inflammatory bowel diseases[J]. Front Immunol, 2021, 11: 623691.

[31] Puschhof J, Pleguezuelos-Manzano C, Martinez-Silgado A, *et al*. Intestinal organoid cocultures with microbes[J]. Nat Protoc, 2021, 16(10): 4633-4649.

[32] Huang S, Zhang S, Chen L, *et al*. Lipopolysaccharide induced intestinal epithelial injury: a novel organoids-based model for sepsis *in vitro*[J]. Chin Med J(Engl), 2022, 135(18): 2232-2239.

[33] Qu M, Xiong L, Lyu Y, *et al*. Establishment of intestinal organoid cultures modeling injury-associated epithelial regeneration[J]. Cell Res, 2021, 31(3): 259-271.

[34] Hamada K, Tsunoda T, Yoshimura K. Emerging immune-monitoring system for immune checkpoint inhibitors[J]. Life(Basel), 2022, 12(8): 1229.

[35] Chang AE, Golob JL, Schmidt TM, *et al*. Targeting the gut microbiome to mitigate immunotherapy-induced colitis in cancer[J]. Trends Cancer, 2021, 7(7): 583-593.

[36] Wu Z, Zhang S, Li L, *et al*. The gut microbiota modulates responses to anti-PD-1 and chemotherapy combination therapy and related adverse events in patients with advanced solid tumors[J]. Front Oncol, 2022, 12: 887383.

[37] Zeng Y, Shi Q, Liu X, *et al*. Dynamic gut microbiota changes in patients with advanced malignancies experiencing secondary resistance to immune checkpoint inhibitors and immune-related adverse events[J]. Front Oncol, 2023, 13: 1144534.

[38] Luo B, Zhang Y, Zhang C, *et al*. Intestinal microbiota: a potential target for enhancing the antitumor efficacy and

reducing the toxicity of immune checkpoint inhibitors[J]. Cancer Lett, 2021, 509: 53-62.

[39] Gao Y, Xu P, Sun D, *et al*. Faecalibacterium prausnitzii abrogates intestinal toxicity and promotes tumor immunity to increase the efficacy of dual CTLA4 and PD-1 checkpoint blockade[J]. Cancer Res, 2023, 83(22): 3710-3725.

[40] Drommi F, Calabrò A, Vento G, *et al*. Crosstalk between ILC3s and microbiota: implications for colon cancer development and treatment with immune check point inhibitors[J]. Cancers (Basel), 2023, 15(11): 2893.

[41] Renga G, Nunzi E, Pariano M, *et al*. Optimizing therapeutic outcomes of immune checkpoint blockade by a microbial tryptophan metabolite[J]. J Immunother Cancer, 2022, 10(3): e003725.

[42] Zundler S, Günther C, Kremer AE, *et al*. Gut immune cell trafficking: inter-organ communication and immune-mediated inflammation[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2023, 20(1): 50-64.

（编辑：沈佳婕）

（上接第1160页）

[16] 孙腾飞, 金虎, 王品晓. 苓桂术甘汤加减联合曲美他嗪治疗慢性心力衰竭临床研究[J]. 新中医, 2023, 55(7): 58-61.

[17] 马伟利, 蔡颖, 宝凤梅, 等. 芪苈强心胶囊联合西药治疗高龄慢性心力衰竭的疗效及对NT-proBNP、TNF-α、IL-6水平的影响[J]. 中药材, 2020, 43(11): 2818-2821.

[18] 赵怡雯, 雷红涛. 苦碟子治疗老年射血分数保留的心力衰竭对血清BNP、CGA和CypA水平的影响[J]. 西部中医药, 2021, 34(12): 102-105.

[19] 王晶, 郭晋源, 杨海龙, 等. 益气强心汤结合西医综合治疗对慢性心力衰竭患者血管内皮功能、心功能的影响[J]. 现代中医药, 2024, 44(3): 58-62.

[20] 温宝平, 李华政, 王东华. 阿利沙坦酯片联合沙库巴曲缬沙坦钠治疗高血压合并慢性心力衰竭的临床观察[J]. 临床医学, 2023, 43(12): 101-104.

[21] 王华, 罗玉环, 王越, 等. 加味苓桂术甘汤对阳虚水停证慢性心力衰竭患者TGF-β_1、TNF-α、NT-proBNP及心室重构的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2024, 30(5): 853-856.

[22] 路平, 史汶龙, 杨思雨, 等. 茯苓化学成分及药理作用研究进展[J]. 中成药, 2024, 46(4): 1246-1254.

[23] 李雪, 赵婧含, 吴文轩, 等. 桂枝的化学成分和药理作用研究进展[J]. 中医药学报, 2023, 51(5): 111-114.

[24] 杨田义, 孙乐. 白术炮制规格及其化学成分与药理作用研究进展[J]. 中国实用医药, 2024, 19(13): 174-177.

[25] 周晶晶, 周洁, 窦霞, 等. 不同炮制方法对甘草化学成分及药理作用的影响研究[J]. 中华中医药学刊, 2024, 42(5): 244-249.

（编辑：王 佳）