•综述•

肠道菌群代谢物调控肿瘤免疫机制研究进展

干振杰[1], 李易泽[1], 黄 敏[1,2*]

(1. 中国科学院上海药物研究所, 原创新药研究全国重点实验室, 上海 201203; 2. 烟台新药创制山东省实验室, 山东 烟台 264117)

摘要: 肠道菌群是人体最大的微生物共生群, 对肠道稳态和机体的免疫稳态具有强大的调节作用。近来的研究表明, 宿主肠道菌群对于恶性肿瘤的进展和治疗响应具有重要影响, 干预肠道菌群被认为是一种极具潜力的抗肿瘤治疗策略。当前, 肠道菌群如何调控肿瘤免疫应答, 相关的机制认识还非常有限。然而, 肠道菌群产生种类繁多、结构多样的代谢物作为菌群和宿主互动的重要媒介已经成为领域共识, 也是当下领域的热点方向。本文聚焦肠道菌群代谢物调控机体免疫系统和抗肿瘤免疫机制研究的最新进展, 概述了肠道菌群的分布特点、菌群代谢物的主要类别, 重点总结了菌群代谢物调控肿瘤免疫应答的机制, 希望深入理解肠道菌群与肿瘤免疫互动的分子基础, 为发展针对肠道菌群的抗肿瘤新策略提供指导。

关键词: 肠道菌群; 肠道免疫; 代谢物; 肿瘤免疫; 肿瘤免疫治疗

中图分类号: R966 **文献标识码**: A **文章编号**: 0513-4870(2025)08-2389-16

Mechansims of gut microbial metabolites in regulating antitumor immunity

GAN Zhen-jie[1], LI Yi-ze[1], HUANG Min[1,2*]

(*1. State Key Laboratory of Drug Research, Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201203, China; 2. Shandong Laboratory of Yantai Drug Discovery, Yantai 264117, China*)

Abstract: Gut microbiota, the largest microbial community in the body, plays an important role in maintaining the immune homeostasis of the intestinal system and even the extraintestinal organs. Recently, increasing evidence has highlighted the substantial impact of gut microbiota on the cancer progression and therapy. Intervention of gut microbiota is considered as a promising anti-tumor strategy. Though the molecular mechanisms remain mostly unknown, it is widely appreciated that microbiota-derived metabolites critically mediate the interplay between host and microbiota, triggering enthusiasm to understand the mechanism behind. This article summarizes the latest progress in understanding mechanisms of microbial metabolites in regulating host immune responses, in particular in antitumor immunity. With this, we hope to provide insights for new therapeutics from the perspective of microbiota intervention.

Key words: gut microbiota; gut immunity; metabolite; antitumor immunity; immunotherapy

人类的肠道中存在着数量庞大、种类繁多的微生物, 包括细菌、病毒、古细菌及一些真核生物, 统称为肠道菌群[1]。这些微生物的大部分是不会对人体产生损害的非致病菌, 它们依靠人体为其提供营养和稳定的环境进行生存和繁殖, 称为共生菌群。肠道菌群和宿主之间存在紧密的互动。一方面, 肠道菌群受到宿主肠道免疫系统的监视, 以维持其构成的相对稳定。另一方面, 肠道菌群对于维持宿主肠道免疫和肠外免疫稳态、抵御病原体入侵等方面均具有重要作用。近年

收稿日期: 2025-01-13; 修回日期: 2025-06-11.
基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (22337004).
*通讯作者 Tel / Fax: 86-21-50806600, E-mail: mhuang@simm.ac.cn
DOI: 10.16438/j.0513-4870.2025-0044

来的研究表明, 肠道菌群的构成与包括结直肠癌 (colorectal carcinoma, CRC) 在内的多类肿瘤的发展密切相关, 并能直接影响抗肿瘤免疫治疗的疗效, 干预肠道菌群是一种潜在的抗肿瘤治疗策略。目前, 肠道菌群调控宿主抗肿瘤免疫的分子机制认识还较为有限。本文就进展最为显著的菌群代谢物调控肿瘤免疫应答的机制进行了总结, 旨在为发展针对肠道菌群的干预新手段提供理论依据。

1 肠道菌群概述

1.1 肠道免疫系统的组成与功能 人体肠道的表面积高达 30～400 m^2, 这一巨大的表面积保障了足够的营养吸收以支持人体的生长和健康维持, 但同时也使肠道暴露于环境中的各种病原体。此外, 一些原本就定殖在肠道中的微生物会在过度增殖或侵入机体内部时引起感染, 如大肠杆菌、肠球菌等, 被称为条件致病菌。为了及时清除外来病原体与控制条件致病菌, 需要肠道免疫系统对肠道微环境保持严格的监视。

肠道免疫系统主要由三部分组成 (图 1), 第一部分是由肠上皮细胞 (intestinal epithelial cell, IEC) 组成的屏障[2]。IEC 包括肠细胞、肠内分泌细胞、杯状细胞、M 细胞和潘氏细胞等。IEC 主要发挥跨细胞转运的功能, 可以实现小分子或颗粒物从肠腔到细胞基底面的双向运输。肠道屏障作为应对感染的第一道防线, 其完整性与肠道免疫稳态密切相关。

第二部分是覆盖在 IEC 表面的黏液以及定殖的共生菌群[2]。黏液是由杯状细胞分泌产生的, 其中含有被高度糖基化修饰的黏蛋白。黏液能够吸附靠近肠道表面的病原体, 阻止其进一步入侵。黏液中还含有由浆细胞产生的分泌型免疫球蛋白 A (secreted immunoglobulin A, sIgA), sIgA 优先识别并结合与宿主肠道黏膜密切交互的微生物, 起着清除病原体和促进有益共生菌定殖的双重作用, 对于控制肠道内宿主−微生物群的稳态十分重要[3]。此外, 定殖在肠道黏膜表面的共生菌群, 包括双歧杆菌、乳酸杆菌等, 它们一方面保障机体对于营养物质的吸收和利用, 另一方面可以通过与致病菌竞争空间与营养、分泌抗生素类物质等方式来阻止病原菌的入侵和聚集, 为机体提供保护。

肠道免疫系统的第三部分是肠道中大量的免疫细胞, 包括 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、巨噬细胞、树突状细胞 (dendritic cell, DC) 等[2]。免疫细胞一部分位于有组织的结构中, 如派尔集合淋巴结和肠系膜淋巴结 (mesenteric lymph node, MLN), 其他则分散在整个肠上皮和固有层中[2]。派尔集合淋巴结表面的微皱褶细胞 (M 细胞) 主要负责摄取肠道中的抗原并将其传递给周围的 DC 或巨噬细胞, 后者识别抗原后进入派尔集合淋巴结, 激活其中的 T 细胞和 B 细胞, 从而启动肠道黏膜免疫应答。

1.2 肠道菌群组成与分布特点 肠道是人体中最长的一段消化管, 从结构上分为十二指肠、空肠、回肠、盲肠、结肠和直肠六个部分。肠道不同部分的理化特性,

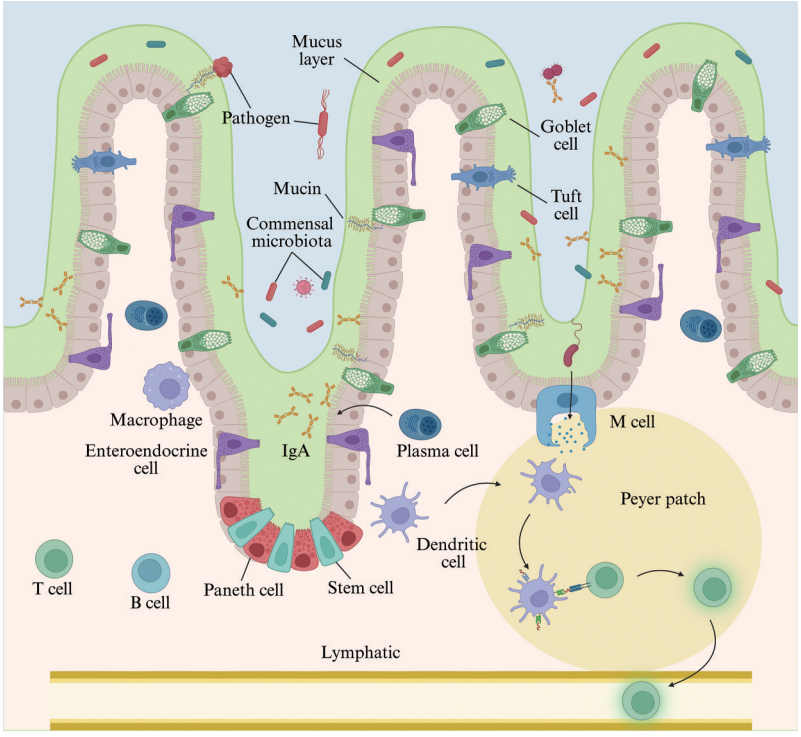


Figure 1 Composition of intestinal immune system

如pH值、氧气浓度、蠕动速率、抗菌肽 (antimicrobial peptide, AMP) 的含量、黏液类型和密度以及营养物质的可及性等都与特定微生物的生长和丰度相关[4]。在健康的成年人中, 拟杆菌门 (Bacteroidetes) 和厚壁菌门 (Firmicutes) 在肠道微生物群的组成中占主导地位[4]。从十二指肠到直肠, 细菌的总体丰度和多样性都趋于增加[4]。

相较于胃而言, 小肠中的pH值 (十二指肠约为6.0, 空肠约为7.5) 更有利于大多数细菌的生存[5]。然而, 由潘氏细胞分泌的AMP有效地限制了在小肠中定殖的细菌数量和类型, 导致微生物密度较为稀疏[6]。小肠中内容物的快速流动和有氧条件有利于能够附着在黏液层或肠上皮表面的细菌 (如分段丝状细菌, segmented filamentous bacteria, SFB) 和兼性厌氧菌的持续定殖[4]。人体小肠中占主导地位的菌群包括普雷沃氏菌 (*Prevotella*)、链球菌 (*Streptococcus*) 和假单胞菌门 (Pseudomonadota) 等[7]。近年来研究发现, 小肠菌群特别是回肠定殖菌群对肠道健康乃至机体免疫应答都至关重要。研究表明, 小肠定殖菌的丰度与功能性消化不良和肠易激综合征等胃肠道疾病有关[8]。回肠菌群对于$CD103^{+}CD11b^{-}$Batf3依赖性I型经典树突状细胞感知化疗引起的回肠IEC凋亡以及MLN中滤泡辅助T细胞 (follicular helper T cell, Tfh) 的保护性记忆T细胞反应都至关重要[9]。新近研究发现, 低剂量化疗药能在不引起显著肠道毒性的情况下, 通过特异激活回肠上皮细胞的黑色素瘤缺乏因子2炎性小体通路, 重塑回肠菌群并激活宿主免疫应答, 提升抗程序性死亡受体1 (anti-programmed death receptor 1, anti-PD1) 抗体的疗效[10]。

进入大肠后, 肠道内部的环境进一步发生了变化, 如pH值降低、含氧量大幅下降、内容物在肠道中的停留时间增加, 且膳食纤维成为微生物群主要营养来源之一等。这些变化推动了微生物总体丰度的增加, 使得结肠成为肠道中细菌最密集、种类最多的区域[4]。人体结肠中以拟杆菌科 (Bacteroidaceae) 和肠杆菌科 (Enterobacteriaceae) 的成员为主, 而毛螺菌科 (Lachnospiraceae)、肠球菌科 (Enterococcaceae) 和瘤胃球菌科 (Ruminococcaceae) 的一些成员也具有相对较高的丰度, 但在不同个体间的差异较大[4]。

此外, 肠道菌群的组成和数量会随宿主的年龄、性别、生理状况和饮食习惯等发生变化[11]。如新生儿的肠道菌群以双歧杆菌 (*Bifidobacterium*) 为主, 因为母乳中的营养成分有利于双歧杆菌的生长[12]。在老年人的粪便样本中, 微生物多样性显著下降, 假单胞菌和大肠杆菌的丰度增加, 拟杆菌门成员的丰度下降[13]。

1.3 肠道菌群的功能 肠道菌群与人体形成相互依存和相互制约的生态系统。肠道菌群起着为人体提供营养的重要作用。在人类的胃肠道中, 木质素、非淀粉多糖、抗性淀粉和低聚糖等膳食纤维对人体消化酶的消化具有抗性, 因此难以直接被人体利用, 而部分肠道微生物含有相应的酶来分解这些碳水化合物[14]。如在*Roseburia*、*Eubacterium rectale* 和 *Faecalibacterium prausnitzii*等微生物的作用下, 膳食纤维被转变为短链脂肪酸 (short-chain fatty acid, SCFA) 后能被IEC吸收, 提供了约10%的人体能量需求[15,16]。此外, 肠道中未消化的蛋白质则能够在细菌蛋白酶和肽酶的作用下分解为肽、氨基酸和其他代谢产物[14]。随着研究的深入, 肠道菌群与宿主代谢联系可能比以往认识得更加紧密。近期的一项研究提出了肠道菌源宿主同工酶的新概念, 即肠道菌群存在与宿主催化功能相同的酶, 这些同工酶可能直接影响宿主的代谢以及相关疾病的发生和治疗。如菌源性的二肽基肽酶4 (dipeptidyl peptidase 4, DPP4) 可以在肠屏障损伤条件下进入肠组织, 降解宿主产生的胰高血糖素样肽1, 影响宿主的糖代谢功能。治疗糖尿病的药物DPP4抑制剂西格列汀因为无法有效抑制菌源DPP4活性, 导致西格列汀临床治疗响应差异[17]。

肠道菌群是肠道免疫的重要组成部分。在病原体与宿主IEC或免疫细胞接触之前, 首先面对的是定殖在肠道表面各个生态位的微生物群落, 这些共生微生物能够有效阻止外源细菌获得营养和其他资源[2]。此外, 肠道菌群在调节免疫系统的发育和功能方面发挥着至关重要的作用[18]。既往研究提示, 无菌小鼠存在显著的免疫缺陷表型, 包括肠道相关淋巴组织和系统免疫的发育受损、T细胞和B细胞介导的免疫应答受损、脾脏内生发中心缩小、浆细胞数量减少以及抗体种类减少等, 而肠道菌群的重新定殖则能使免疫系统发育和免疫应答正常化[18]。不同的肠道菌的免疫系统调节功能也有一定的特异性。SFB能够促进肠道中辅助性T细胞17 (helper T cell 17, Th17) 的发育, 而梭状芽孢杆菌则能够诱导调节性T细胞 (regulatory T cell, Treg) 的成熟[19,20]。此外, 近期的一项研究表明, 肠道菌群还能够通过影响免疫细胞实现对宿主代谢的调控[21]。肠道菌群通过与固有层中髓系细胞以及3型固有淋巴样细胞 (group 3 innate lymphoid cell, ILC3) 的相互作用, 抑制IEC中与脂质代谢密切相关的转录因子过氧化物酶体增殖物激活受体γ的表达与活性, 使IEC的脂质吸收受到抑制[21]。

近年来, 随着对肠道与神经系统联系研究的深入, 肠道和大脑之间的双向交流日益受到重视, 被称为肠

脑轴。肠道通过肠神经系统与大脑相连, 肠神经系统被视为肠道的“第二大脑”, 由数百万个神经元组成。肠道菌群可以通过多种活动来控制肠神经系统, 包括合成神经递质、神经营养因子和活性代谢物等, 维持肠道屏障和紧密连接的完整性、调节肠道感觉传入以及调节黏膜免疫等[14]。肠神经系统可以感知30多种神经递质, 其中大部分存在于中枢神经系统中; 反之, 人体90%以上的血清素和50%的多巴胺来源于肠道[14], 这两种神经递质在控制个体的情绪方面发挥着重要作用[22]。

2 肠道菌群与肿瘤

肠道菌群异常已经被列为肿瘤的重大特征之一[23]。肠道菌群与多种肿瘤的发生或进展密切相关[24]。目前研究最多的是以CRC为代表的肠道肿瘤。同时, 越来越多的肠外肿瘤如肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC)、乳腺癌的进展也被发现与肠道菌群密切相关[25-31]。虽然对于分子机制的认识仍然非常有限, 但现有证据提示促癌微生物可能通过多种途径参与肿瘤发生发展过程。微生物来源的活性分子 (包括下文重点阐述的菌群代谢物) 可以直接作用于肿瘤细胞自身, 引起基因组DNA损伤、表观遗传学改变、影响DNA损伤应答、激活促癌信号通路等; 同时, 也能通过作用于免疫细胞, 影响肿瘤免疫应答发挥作用[32]。

2.1 肠道菌群影响CRC进展 肠道菌群失调对CRC的影响已经有大量的研究证据, 究其原因是肿瘤与肠道菌群在肠道局部的互动更容易实现。研究发现, 与健康人相比, CRC患者的肠道菌群构成明显不同, 体现为具核梭杆菌 (*Fusobacterium nucleatum*, FN)、产肠毒素脆弱拟杆菌 (enterotoxigenic *Bacteroides fragilis*, ETBF) 和产大肠杆菌素大肠杆菌 (polyketide synthase-positive *Escherichia coli*, *pks*$^+$EC) 等致病菌的丰度显著增加[25], 以及嗜热链球菌 (S*treptococcus thermophilus*)、唾液链球菌 (*Streptococcus salivarius*) 和鸡乳杆菌 (*Lactobacillus gallinarum*) 等益生菌的丰度降低[26]。肠道菌群机制研究表明, 结直肠肿瘤内富集的具核梭杆菌参与激活促进转移相关信号通路如上皮−间充质转化等, 在CRC的进展和转移中发挥作用[26]。具核梭杆菌的黏附蛋白A能够与CRC细胞的E-钙黏蛋白结合, 通过激活下游β-catenin, 促进CRC细胞的生长[33]。ETBF分泌的毒素能够通过激活黏膜免疫细胞中的信号传导及转录激活蛋白3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3), 引起Th17反应诱导结肠炎、结肠增生和肿瘤形成[34]。*pks*$^+$*E. coli*产生的大肠杆菌素对正常结肠上皮细胞内的DNA进行烷基化修饰, 引起DNA断裂和基因组不稳定, 促进CRC发生[35]。

饮食习惯对CRC的影响已经有大量的流行病学证据。基于饮食习惯对于肠道菌群组成的巨大影响, 饮食习惯如何通过影响肠道菌群促进肿瘤进展成为领域重要的研究方向。研究发现, 高脂饮食 (high fat diet, HFD) 诱导肠道中的胆汁耐受性的微生物 (*Alistipes*、*Bilophila* 和 *Bacteroides* 等) 丰度增加, 而降低代谢植物多糖的厚壁菌门成员 (*Roseburia*、*Eubacterium rectale* 和 *Ruminococcus bromii* 等) 的水平[36]。HFD破坏肠道菌群稳态被认为是肿瘤恶性进展的高危因素[37]。如HFD喂食的*Apc*$^{Min/+}$小鼠的肠道菌群发生了显著改变, 表现为潜在致病菌 *Alistipes* sp. Marseille-P$_{5997}$和 *Alistipes* sp. 5CPEGH6的丰度增加, 益生菌 *Parabacteroides distasonis* 的丰度减少, 同时伴随着 *Apc* 杂合性的加速缺失以及更多的腺瘤数量[38]; 而使用抗生素清除肠道菌群则能够减轻结肠肿瘤形成[39]。此外, HFD引起的脂肪组织过度积累会改变肿瘤免疫微环境, 导致脂肪炎症发生、免疫细胞浸润改变以及影响免疫细胞功能的细胞因子的大量产生[40], 从而促进炎症相关CRC的发生。

2.2 肠道菌群影响肠外肿瘤进展 随着肿瘤远端调节机制的认识的不断深入, 肠道菌群对于肠外肿瘤的影响也逐渐被揭示[41]。肠道菌群主要是通过影响宿主免疫系统, 包括系统免疫、组织免疫和肿瘤微环境免疫应答影响肠外肿瘤[42]。如肝脏因在生理结构上与肠道相邻, 包括肠道激素、细胞因子和肠道微生物及其代谢物等一些肠道内容物能够穿过肠道屏障进入毛细血管网络, 通过门静脉被运输到肝脏, 影响肝脏稳态[43]。反之, 肝脏中产生的胆固醇代谢物、磷脂和胆汁酸作为胆汁的一部分, 可以分泌到小肠近端腔内, 调节肠道菌群的组成和活性[44]。通过上述机制, 肝脏与肠道形成了密切的双向关系, 被称为肠道−肝脏轴, 其中肠道菌群构成了肠道−肝脏轴的中心元素[43]。肠道菌群的失调将会导致各种肝脏相关疾病包括肝癌的发生[45]。如致病菌比例的增加会引起肠道炎症反应, 进而破坏肠道屏障的完整性, 导致肠道通透性增加, 有助于脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 等微生物产物从肠道转移到肝脏[46,47], 通过激活核因子κB (nuclear factor kappa-B, NF-κB) 信号通路, 引起肝脏炎症, 促进HCC的发展[48]。此外, LPS/Toll样受体4 (toll-like receptor 4, TLR4) 信号的激活可以通过诱导肝星状细胞分泌生长因子, 促进细胞存活和增殖, 抵抗凋亡[48]。激素失调是肠道菌群对远端肿瘤进行调控的另一重要途径。一部分的肠道细菌能够编码β-葡萄糖醛酸酶, 从而调节雌激素代谢以及循环和排泄的激素水平, 导致肠道雌激素在血液循环中的吸收率上升[49], 促进乳腺癌等激素相关肿瘤的进展。

值得一提的是, 肠道菌群能够通过小肠上皮屏障向机体其他器官进行转位, 在多种肿瘤组织中发现了瘤内细菌[50-54]。如在肺腺癌 (lung adenocarcinoma, LUAD) 小鼠模型中, 发生肿瘤的小鼠肺部发现独特的共生菌群如*Herbaspirillum*和Sphingomonadaceae丰度的显著增加, 且肿瘤进展与肺部的局部细菌负荷相关[53]。共生细菌通过刺激肺泡巨噬细胞和中性粒细胞中髓样分化因子88的激活增加白介素1β (interleukin 1β, IL-1β) 和IL-23的产生, 诱导$\gamma\delta$T细胞的增殖和激活, 分泌IL-17和其他促炎因子, 促进肿瘤细胞增殖[53]。在胰腺导管腺癌 (pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC) 小鼠模型中观察到肠道细菌向胰腺转移增加, 导致胰腺内细菌丰度显著升高[54]。在PDAC患者中, Proteobacteria仅占肠道细菌总数的约8%, 而在癌性胰腺中其丰度接近50%[54]。乳腺癌组织的微生物群能够通过调节细胞骨架和细胞活力来促进肿瘤转移[55]。在黑色素瘤小鼠模型中, 罗伊氏乳杆菌 (*Lactobacillus reuteri*) 能够转移到瘤组织中并在肿瘤组织定殖生长, 通过在肿瘤组织释放活性代谢物影响肿瘤免疫应答[56]。

2.3 肠道菌群影响肿瘤治疗 肠道菌群对于抗肿瘤疗效也有重要影响[57,58]。如奥沙利铂和顺铂在无菌或抗生素处理的小鼠中显示出降低的抗肿瘤疗效[59]。这些药物在小鼠肿瘤中形成铂-DNA加合物后, 依赖于肠道菌群通过NADPH氧化酶2启动肿瘤中的髓系细胞产生ROS, 进而产生实质性的DNA损伤[59]。利用广谱抗生素处理清除小鼠肠道菌群, 能显著影响anti-CTLA-4、anti-PD1、anti-PD-L1等免疫检查点抑制剂的疗效[58,60,61]。此外, 在用广谱抗生素环丙沙星治疗的小鼠中, 过继T细胞疗法的抗肿瘤作用降低[62]。在小鼠接受全身照射后, 肠道菌群向黏膜转移, 通过产生LPS激活TLR4增强了小鼠体内转移T细胞的增殖和抗肿瘤活性[62]。

基于上述认识, 干预肠道菌群的抗肿瘤潜力也获得了非常广泛的关注, 目前已有多项临床试验获得了积极的结果, 如2021年发表于Science的文章揭示, 通过粪群移植干预肠道菌群, 能够改善黑色素瘤患者对anti-PD1的治疗响应性[63]; 2023年国内研究团队公布的一项临床II期的数据表明, 采用粪群移植干预肠道菌群, 能够改善微卫星稳定型结直肠癌患者对anti-PD1的响应性[64]。此外, 利用益生元、益生菌等多种策略, 也在临床前和临床试验中体现出了积极的效果。

3 肠道菌群代谢物调控肿瘤免疫

肠道菌群在其生命活动中会产生多种具有生物活性的代谢产物, 这些代谢产物可参与信号传导、黏膜屏障维持或免疫系统调节等[1]。肠道菌群代谢物根据其产生方式大致可分为三类, 第一类是肠道菌群直接利用食物中的营养成分代谢产生, 如肠道菌群利用碳水化合物产生SCFA; 第二类是由肠道菌群对宿主的代谢物进一步修饰产生, 如肠道菌群将宿主分泌的初级胆汁酸 (primary bile acid, PBA) 代谢为次级胆汁酸 (secondary bile acid, SBA), 将宿主蛋白质分解产生的色氨酸 (tryptophan, Trp) 进一步代谢为犬尿氨酸 (kynurenine, Kyn) 或吲哚类代谢物; 第三类则是由肠道菌群自身从头合成的代谢物, 如多胺、支链氨基酸 (branched chain amino acid, BCAA) 等 (图2)[18]。

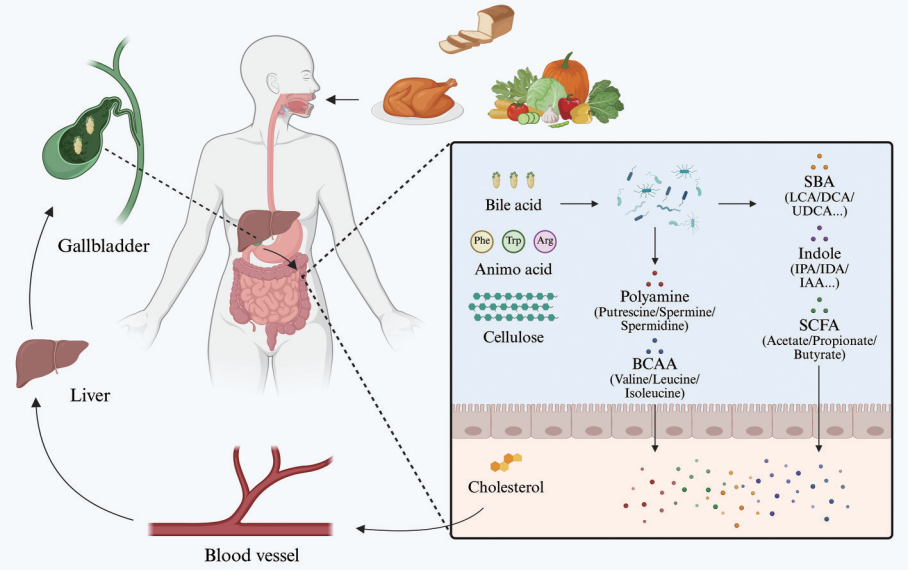


Figure 2 The categories of gut microbiota metabolites. SCFA: Short chain fatty acid; BCAA: Branched-chain amino acid; SBA: Secondary bile acid; LCA: Lithocholic acid; DCA: Deoxycholic acid; UDCA: Ursodeoxycholic acid; IPA: Indole-3-propionic acid; IDA: 3-Indoleacrylic acid; IAA: Indole-3-acetic acid; Phe: Phenylalanine; Trp: Tryptophan; Arg: Arginine

肠道菌群代谢物的作用非常广泛[65]，一方面其靶细胞类型广泛，能够作用于免疫细胞、IEC、肠道干细胞和杯状细胞等 (图3)。另一方面其靶组织类型多，肠道菌群代谢物不仅能够作用于肠道，也能够被吸收入血，影响肠外器官。下文根据代谢物的类别进行详细阐述。

3.1 SCFA 全谷类、豆类、蔬菜和水果等食物中富含各种膳食纤维，依靠人体自身的消化酶并不能完成对这些膳食纤维的消化吸收，需要肠道菌群的参与。肠道菌群首先将这些不易消化的碳水化合物水解成单糖，再转化为磷酸烯醇丙酮酸盐 (phosphoenolpyruvate, PEP)，随后PEP通过3种主要途径转变为以SCFA为代表的各种发酵产物：① PEP转变为丙酮酸后被还原为乳酸，进一步通过丙烯酸酯途径生成丙酸盐。② PEP转变为丙酮酸后被氧化为乙酰辅酶A，同时生成H_2和CO_2。乙酰辅酶A水解以及CO_2通过Wood-Ljungdahl途径可生成乙酸盐。此外，2分子的乙酰辅酶A可缩合形成乙酰乙酰辅酶A后被还原为β-羟基丁酸，进一步生成丁酸盐。③ PEP羧化形成草酰乙酸盐。草酰乙酸盐可通过2次还原反应生成琥珀酸盐，再脱羧生成丙酸盐。据统计，乙酸、丙酸、丁酸占据了人体肠道中SCFA总量的95%以上，其中三者之间的比例约为60∶20∶20[66]。

SCFA是IEC的主要能源，在被摄入后可氧化生成酮体和CO_2供能，维持上皮细胞的屏障功能[67]。菌群来源的SCFA还能以代谢非依赖的方式影响肠道中的各类细胞。目前报道的最常见的机制是SCFA抑制组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylase, HDAC) 的活性，通过影响上皮细胞和免疫细胞的表观修饰而发挥作用。如丁酸能够通过抑制IEC内的HDAC3活性，干扰簇细胞对IL-13的响应性，抑制簇细胞增殖，调控2型固有淋巴样细胞 (group 2 innate lymphoid cell, ILC2) 等免疫细胞启动2型免疫应答[68,69]；丁酸还能够抑制肠道干细胞内的HDAC3活性，阻断HDAC3对*POU2F3*以及*TRPM5*等下游基因的调节，阻止肠道干细胞向簇细胞的分化[69]。丁酸通过抑制$CD8^+$细胞毒性T淋巴细胞 (cytotoxic T lymphocyte, CTL) 和细胞毒性T细胞17 (cytotoxic T cell 17, Tc17) 中的HDAC活性，增加CTL中干扰素γ (interferon γ, IFN-γ) 和颗粒酶B的表达，促进Tc17细胞向CTL表型的转换[70]。在初始$CD4^+$ T细胞中，丙酸和丁酸均可通过抑制HDAC活性，增加*Foxp3*启动子H3K27位点的乙酰化修饰，从而

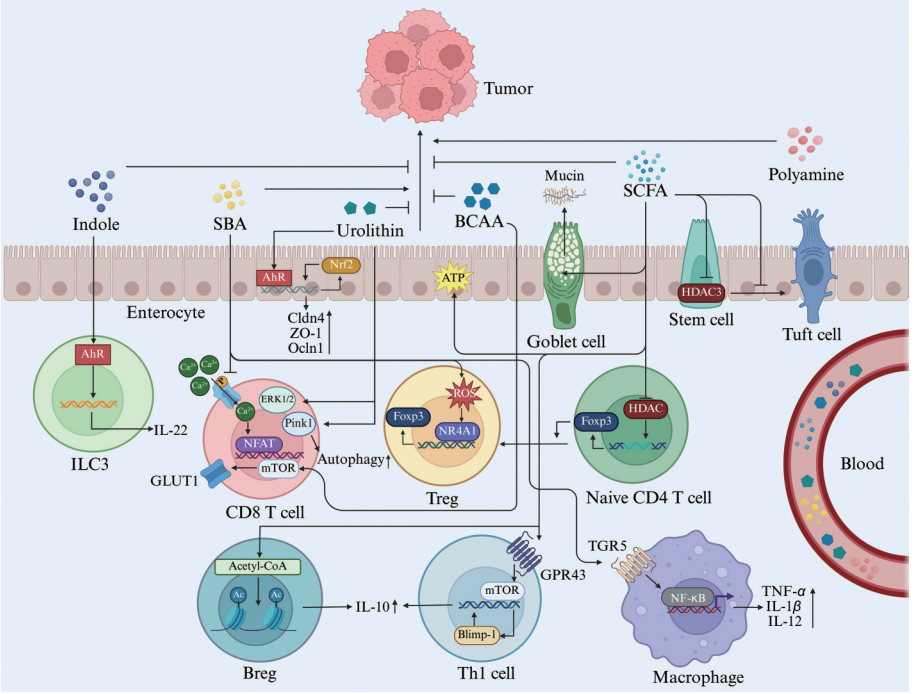


Figure 3 The effects of microbiota metabolites on various cells in the intestines. AhR: Aryl hydrocarbon receptor; ILC3: Group 3 innate lymphoid cell; Treg: Regulatory T cell; Breg: Regulatory B cell; Th1: Helper T cell 1; Nrf2: Nuclear factor erythroid 2-related factor 2; HDAC: Histone deacetylase; Cldn4: Claudin 4; ZO-1: Zonula occludens-1; Ocln1: Occludin 1; ERK1/2: Extracellular-regulated kinase 1/2; Pink1: PTEN-induced kinase 1; NFAT: Nuclear factor of activated T cells; mTOR: Mammalian target of rapamycin; Foxp3: Forkhead box protein P3; NR4A1: Nuclear receptor subfamily 4 group A member 1; Blimp-1: B lymphocyte-induced maturation protein 1; NF-κB: Nuclear factor kappa-B; GLUT1: Glucose transporter 1; GPR43: G-protien coupled receptor 43; TGR5: Takeda G-protein-coupled receptor 5; IL-22: Interleukin 22; IL-10: Interleukin 10; IL-1β: Interleukin 1β; IL-12: Interleukin 12; TNF-α: Tumor necrosis factor α

增强*Foxp3*的表达, 促进Treg细胞的形成[71]。另一方面, SCFA能够作为G蛋白偶联受体 (G-protien coupled receptor, GPCR) 的配体, 调节免疫细胞的丰度和功能。在Th1细胞中, 丙酸和丁酸通过与G蛋白偶联受体43 (G-protien coupled receptor 43, GPR43) 结合激活STAT3和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号通路, 上调转录因子*Prdm1*的表达, 促进IL-10的表达[72]。戊酸通过诱导$CD4^+$ T细胞和调节性B细胞 (regulatory B cell, Breg) 的代谢重编程, 升高乙酰辅酶A水平, 从而增加IL-10启动子位点H4组蛋白的乙酰化修饰, 提高IL-10的表达与分泌[73]。

SCFA在肿瘤发生发展中的角色较为复杂。大量证据提示菌群来源的SCFA具有抗肿瘤作用。如CRC患者中SCFA水平的下降伴随产丁酸盐细菌的显著减少[74], 补充SCFA或移植相关菌种有利于抑制肿瘤进展。在$Apc^{min/+}$小鼠模型中, 补充丁酸梭菌 (*Clostridium butyricum*) 能通过抑制Wnt/β-catenin信号通路影响结肠癌细胞增殖[74]。丁酸盐还通过G蛋白偶联受体109A (G-protien coupled receptor 109A, GPR109A) 和同源结构域蛋白同源盒 (homologous domain protein homologous box, HOPX) 增强$CD8^+$ T细胞对胃癌细胞的杀伤功能[31]。补充丁酸盐能显著抑制接受胃癌患者粪便移植小鼠的肿瘤形成[31]。在HCC模型小鼠肠道中, 罗伊氏乳杆菌 (*Lactobacillus reuteri*) 丰度显著降低同时伴随SCFA水平低, 移植罗伊氏乳杆菌能够发挥抗HCC作用[75]。其机制是罗伊氏乳杆菌产生的乙酸通过抑制HDAC活性增加*Sox13*的乙酰化修饰, 导致*Sox13*表达降低抑制肝脏ILC3中IL-17A的产生, 减少ILC3的浸润, 促进抗肿瘤免疫应答[75]。临床研究发现, 患者的血液中丙酸和丁酸的水平会影响anti-CTLA-4抗体的疗效, 丙酸和丁酸水平较高的患者接受治疗后体内记忆T细胞和$ICOS^+CD4^+$ T细胞的数量以及IL-2的分泌减少[76]。另一方面, 也有研究报道了SCFA的促进肿瘤作用。定殖在肿瘤组织中的具核梭杆菌代谢产生的甲酸能够激活肿瘤细胞内的芳香烃受体 (aryl hydrocarbon receptor, AhR), 诱导肿瘤细胞代谢的改变, 增强肿瘤细胞的干性和转移能力, 同时还能促进肠系膜淋巴结中Th17细胞的增殖, Th17细胞产生的促炎因子塑造有利于肿瘤生长的微环境[77]。

上述抗肿瘤表型的差异主要源于SCFA可以影响的靶细胞众多, 其作用靶标可能也远不止目前知道的HDAC、GPCR等。此外, 在肿瘤微环境中, 不同类型的SCFA浓度存在差异, SCFA的浓度与其作用也密切相关。如丁酸在生理浓度下能通过阻断细胞周期和促进凋亡抑制结肠癌细胞增殖[78]。然而, 也有研究发现肠道产丁酸盐细菌*Porphyromonas gingivalis*和*Porphyromonas asaccharolytica*的富集能导致肠道局部的丁酸盐浓度异常升高, 诱导正常IEC的衰老相关分泌表型 (senescence-associated secretory phenotype, SASP), 促进结肠癌的发展[79]。因此, 在未来的研究中, 不仅需要明确不同类型SCFAs对于靶标亲和力的差异, 更需要分析肿瘤微环境中不同类型SCFAs的浓度, 更准确地评估SCFAs对肿瘤进展的影响。

3.2 吲哚类代谢物 Trp是一种人体必需氨基酸, 需要从乳制品、鱼、香蕉、燕麦、家禽等食物中获得。在体内Trp主要通过3种途径被代谢, 分别是Kyn、血清素和吲哚途径, 其中吲哚代谢途径主要发生在肠道菌群内。在人体消化道中, 约有4%～6%未被吸收的Trp可以被细菌特有的代谢酶色氨酸脱氢酶、色氨酸酶及芳香族氨基酸氨基转移酶等代谢产生系列的吲哚衍生物, 包括吲哚-3-乳酸 (indole-3-lactic acid, ILA)、吲哚-3-丙烯酸 (3-indoleacrylic acid, IDA)、吲哚-3-丙酸 (indole-3-propionic acid, IPA)、吲哚-3-醛 (indole-3-aldehyde, IAld) 和吲哚-3-乙酸 (indole-3-acetic acid, IAA) 等[80]。

吲哚类代谢物在菌群与宿主的相互作用中起着重要的作用, 包括参与维持肠道屏障、促进免疫耐受及减轻炎症反应等。吲哚类代谢物发挥作用的机制主要是作为信号分子激活相关通路。其中, AhR和孕烷X受体 (pregnane X receptor, PXR) 是吲哚类代谢物的重要受体之一[81]。AhR的激活与炎症性肠道疾病有关[82], AhR通路功能障碍会引起肠道微生物群组成紊乱及肠道上皮内淋巴细胞数量减少[83]。PXR信号介导抗炎、抗氧化应激和抗凋亡反应[84], 能够减缓炎症损伤的致癌作用[85]。如吲哚-3-甲醛 (indole-3-carboxaldehyde, I3A) 能够通过激活IEC内的AhR/IL-10/Wnt信号通路促进细胞增殖, 维护肠道屏障的完整性[86]。在硫酸葡聚糖钠盐 (dextran sulfate, DSS) 诱导的结肠炎小鼠模型中, AhR激活能逆转DSS引起的小鼠结肠黏膜中紧密连接蛋白表达减少, 显著抑制肿瘤坏死因子α (tumor necrosis factor α, TNF-α)/IFN-γ诱导的肌球蛋白轻链磷酸化和肌球蛋白轻链激酶表达增加, 保持了紧密连接的完整性[87]。类似地, IPA通过激活PXR信号, 减少IEC对TNF-α的分泌, 同时上调连接蛋白的表达, 维护肠道屏障[88]。吲哚衍生物还能够通过激活AhR, 调控肠道免疫细胞的功能。IAld能够通过激活肠黏膜ILC3的AhR, 引起抗炎因子IL-22的分泌, 促进肠上皮组织损伤修复与再生[89]。在体外培养的初始$CD4^+$ T细胞中, 激活AhR能够促进其向$CD4^+Foxp3^-$T细胞的

分化并分泌IL-10抑制效应T细胞的功能[90]。在巨噬细胞中, AhR被激活后能够通过抑制组胺的产生下调促炎细胞因子IL-6的产生[91]。此外, AhR还能够通过增加巨噬细胞内Rac家族小GTPase 1 (Rac family small GTPase 1, Rac1)的泛素化抑制磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶B (phosphatidylinositol-3-kinase/protein kinase B, PI3K/PKB, 也称为PI3K/AKT)通路, 减轻炎症反应[92]。此外, 吲哚类代谢物可能与Kyn等其他AhR配体相互竞争, 也值得进一步探索。

大量研究报道了吲哚类代谢物的抗肿瘤作用。与健康人相比, CRC患者排泄物中的吲哚/Trp比率明显降低, 而Kyn/Trp比率较高[93]。吲哚比率的降低与CRC发生过程中与炎症相关的细胞因子TNF-α、IL-1β和IL-6的水平显著增加密切相关[93], 提示吲哚类代谢物可能起到了抑制CRC进展的功能。吲哚类代谢物也有直接的抗肿瘤作用。如用富含ILA的*Lactobacillus gallinarum*培养上清液培养CRC细胞可抑制细胞增殖和集落形成, 并显著促进CRC细胞的凋亡, 而对正常结肠上皮细胞没有影响[94]。类似地, 另一篇研究也报道了益生菌*Lactobacillus plantarum* L168及其代谢产物ILA可以改善肠道炎症、肿瘤生长和肠道微生态失调[95]。ILA通过增强树突状细胞中*Il12a*增强子区域的H3K27乙酰化修饰来促进IL-12A的产生, 有助于启动$CD8^+$ T细胞的抗肿瘤免疫[95]。在接受化疗的PDAC小鼠中, 不论是通过短期饮食补充Trp还是直接灌胃给予IAA都能够提高化疗效果[96]。一项研究证实补充约氏乳杆菌或其代谢产物IPA能够改善包括黑色素瘤、乳腺癌和结直肠癌在内的多种肿瘤对免疫检查点阻断疗法的反应性[97]。

近年来的研究发现, 部分吲哚类代谢物具有促进肿瘤的作用。由厌氧消化链球菌*P. anaerobius*产生的反式IDA通过与AhR结合, 激活下游靶基因*ALDH1A3*的转录, 后者通过催化视黄醛产生还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide, NADH), 进一步通过影响辅酶Q10抑制肿瘤细胞铁死亡的发生促进CRC的进展[98]。

3.3 三甲胺与三甲胺*N*-氧化物 在鸡蛋、肉类、肝脏、菠菜和小麦胚芽等食物中含有较高含量的胆碱、磷脂酰胆碱、肉碱和甜菜碱。这些物质首先在肠道菌群的作用下被代谢为三甲胺 (trimethylamine, TMA)并释放到肠腔中, 随后TMA被肠道吸收运送至肝脏, 主要通过黄素单加氧酶3的催化被氧化为三甲胺*N*-氧化物 (trimethylamine *N*-oxide, TMAO)[99]。此外, TMAO也直接存在于海鲜和鱼类中, 并不需要肠道菌群或肝脏的参与对其进行转化[100]。研究表明, 鱼类可能是血浆TMAO的主要来源, 而通过食用鸡蛋和肉类补充胆碱和肉碱后也观察到TMAO血浆浓度的提高, 但这一作用依赖于肠道菌群[100]。

多项研究表明, 血浆TMAO水平与CRC发生呈正相关[101-103]。与血浆TMAO低水平的患者相比, 血浆TMAO高水平的患者的预后更差[103]。TMAO能够通过多种机制促进CRC发生发展。如TMAO通过诱导CRC细胞分泌血管内皮生长因子A, 引起血管新生促进CRC进展[104]。另一方面, TMAO能够与法尼醇X受体 (farnesoid X receptor, FXR)结合, 抑制FXR-成纤维细胞生长因子15信号轴并激活Wnt/β-catenin信号通路, 促进CRC细胞的增殖[105]。TNF-α处理的肝癌细胞中加入TMAO协同处理能够促进细胞的增殖、迁移和侵袭, 其机制与TMAO通过上调骨膜蛋白表达激活AKT/mTOR信号有关[106]。

此外, 近期的研究表明TMAO能够促进抗肿瘤免疫、增敏免疫治疗。PDAC小鼠腹腔内注射或通过胆碱饮食补充TMAO可以促进PDAC肿瘤微环境中的肿瘤相关巨噬细胞向免疫激活表型的转换, 增强I型IFN通路, 促进了效应T细胞的激活[107]。将TMAO与anti-PD1和/或anti-TIM3联合使用, 显著降低了肿瘤负担, 提高了存活率[107]。TMAO能够通过激活三阴性乳腺癌 (triple-negative breast cancer, TNBC)蛋白激酶R样内质网激酶诱导肿瘤细胞焦亡, 增强$CD8^+$ T细胞介导的抗肿瘤免疫, 血浆TMAO水平较高的TNBC患者对免疫治疗的反应更好[108]。此外, 肠道微生物群分析显示, TMAO能够使肠道菌群中的益生菌减少, 提示可能加剧了肠道稳态的破坏[105]。

3.4 SBA 胆汁酸是胆汁的重要成分之一。在肝脏中, 胆汁酸合成以胆固醇为初始底物, 经多种细胞色素P450介导的氧化过程, 生成胆酸和鹅脱氧胆酸[109]。随后这两种初级胆汁酸在胆汁酰基辅酶A合成酶和胆汁酸辅酶A:氨基酸*N*-酰基转移酶的作用下与牛磺酸 (主要在小鼠中)或甘氨酸 (主要在人类中)结合, 形成牛磺胆酸、牛磺脱氧胆酸、甘胆酸和甘鹅脱氧胆酸, 并被分泌到胆小管中[109]。在消化过程中, 胆囊将胆汁酸释放到肠腔内, 从而促进脂质在小肠中的乳化和吸收[109]。肠道菌群能够将肠道中的胆汁酸转化为游离形式, 进一步激活胆汁酸受体如FXR、胆汁酸G蛋白偶联受体5 (Takeda G-protein-coupled receptor 5, TGR5)等[110]。同时, 肠道菌群也能将游离胆汁酸进一步代谢生成熊脱氧胆酸 (ursodeoxycholic acid, UDCA)、脱氧胆酸 (deoxycholic acid, DCA)和石胆酸 (lithocholic acid, LCA)等[111]。高脂饮食或肥胖会引起肠道菌群的改变, 增加SBA的水平[112]。

LCA和DCA能通过引起氧化应激、有丝分裂检查点缺陷、染色体排列异常等多种方式降低IEC基因组的稳定性[110]。在CRC模型中, LCA和DCA在结肠癌发生的早期阶段对结肠隐窝细胞都具有促进肿瘤形成的作用[113]。在CRC患者的样本中检测到结肠和粪便中LCA和DCA水平的升高[114]。一项研究发现, *C. scindens*和*C. hylemonae*等产生的DCA能够通过靶向细胞膜上的Ca^{2+}-ATP酶降低细胞内的Ca^{2+}浓度, 抑制Ca^{2+}介导的活化T细胞核因子2信号传导, 抑制$CD8^+$ T细胞的效应功能, 促进结直肠癌细胞的生长[115]。DCA还能够通过肠肝循环进入肝脏, 引起肝星状细胞的SASP促进HCC的发展[112]。在肥胖患者体内发现, 一种革兰阳性肠道微生物成分脂磷胆酸能够与DCA共同增强肝星状细胞的SASP, 通过TLR2上调SASP因子和环氧化酶2 (cyclooxygenase-2, COX-2)的表达[116]。COX-2介导前列腺素E_2 (prostaglandin E_2, PGE_2)的产生, 通过前列腺素E受体4 (prostaglandin E receptor 4, PTGER4)抑制抗肿瘤免疫促进HCC的进展[116]。在慢性胃炎向肠型胃癌转变的癌前阶段, 胃上皮细胞中DCA浓度持续增加[117], DCA能促进转录因子STAT3磷酸化、核转移以及与*KLF5*启动子的结合, 发挥促细胞异常增殖和抗凋亡的作用[117]。

在一些特殊菌群的作用下, LCA能够被修饰生成各种衍生物, 如iso-LCA、3-oxo-LCA和isoallo-LCA等, 这些衍生物能够作为信号分子参与调节肠道内T细胞的分化[118]。如3-oxo-LCA能够直接与维甲酸相关孤儿受体γt (retinoic acid-related orphan receptor γt, RORγt)结合并抑制Th17细胞的分化, 而isoallo-LCA通过产生线粒体ROS促进*Foxp3*表达来促进Treg细胞的分化[119]。Isoallo-LCA诱导线粒体ROS的产生, 能增强*FOXP3*的转录功能, 促进Treg细胞的分化[120]。

不同SBA的作用具有很大差异。UDCA具有很强的抗肿瘤活性, 可以抑制人肿瘤细胞株的增殖[121-124]。在黑色素瘤细胞M14和A375中, UDCA通过降低细胞周期蛋白依赖性激酶1和周期蛋白B1蛋白的水平来诱导G2/M期细胞周期阻滞, 并通过ROS触发的线粒体相关途径诱导细胞凋亡[121]。UDCA还能上调前列腺癌细胞肿瘤坏死因子相关细胞凋亡诱导配体和死亡受体的表达, 促进细胞凋亡[122]。UDCA对于肠道稳态也有一定的保护功能。UDCA能够抑制IEC分泌IL-1β等促炎因子, 减缓炎症的发展, 起到保护肠道的功能[125]。在经UDCA治疗的原发性胆汁性胆管炎患者中观察到肠道菌群失调的部分缓解, 表现为部分梭杆菌丰度的减少以及普氏粪杆菌 (*Faecalibacterium prausnitzii*)丰度的增加[126,127]。具核梭杆菌的高丰度与晚期CRC患者的化疗耐药性有关[128], 而*F. prausnitzii*是一种已知可以缓解5-氟尿嘧啶诱导的黏膜炎的细菌[129], 提示UDCA对肠道菌群的影响可能有助于癌症化疗的疗效或其耐受性。

3.5 尿石素 鞣花单宁是一类主要存在于浆果、石榴和坚果中的天然化合物, 其在消化过程中首先转变为鞣花酸, 随后再被肠道菌群代谢为不同形式的尿石素[130]。目前, 在人体的不同组织和体液中一共发现了13种类型的尿石素及其衍生物, 其中尿石素A (urolithin A, UA)和尿石素B (urolithin B, UB)是人体内两种最常见的形式[131]。尿石素的代谢依赖于肠道菌群, 目前已经发现了3种不同代谢型的菌群: UM-A (只产生UA作为代谢终产物)、UM-B (产生UA、UB和异尿石素A)及UM-0 (只能产生少量尿石素M5前体)。这些菌群的代谢型十分稳定, 不受饮食、年龄和生理状况的影响[130]。然而, 由于不同个体间肠道菌群组成的显著差异, 导致个体产生尿石素的能力也存在差异。随着个体的衰老, UM-A的占比逐渐下降, 而UM-B的占比相对增加, 而这一变化在30～40岁后趋于稳定[132]。

作为一种菌群代谢物, UA不仅能够促进细胞自噬, 清除功能异常的线粒体, 增强线粒体呼吸功能, 抵抗衰老, 同时还参与调节机体免疫功能[133]。一方面, UA能够增强肠道屏障的完整性, 贡献于肠道黏膜免疫。肠腔中的UA被IEC吸收后, 通过结合AhR, 进一步激活核因子–红细胞2相关因子2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)信号通路以及紧密连接蛋白4 (claudin 4, Cldn4)、闭锁小带蛋白-1 (zonula occludens-1, ZO-1)和闭合蛋白1 (occludin 1, Ocln1)等的表达水平[134], 参与对肠道屏障的修复作用。在结肠炎模型中, UA能够有效减轻小鼠结肠炎的症状[134]。

UA对抗肿瘤免疫应答也有显著影响, 目前的认识主要是影响干细胞样记忆T细胞 (stem cell-like memory T cell, TSCM)的功能。TSCM是一类具有自我更新和长期生存能力的T细胞亚群, 能够不断增殖分化产生功能健全的效应T细胞, 有效防止T细胞耗竭, 对于抗肿瘤免疫有着显著的贡献。研究发现, UA能驱动$CD8^+$ T细胞和嵌合抗原受体T细胞 (chimeric antigen receptor T cell, CAR-T)向TSCM的分化。经UA预处理的CAR-T细胞的增殖能力和持续能力均显著增强, 同时与记忆形成相关的基因如*Il21*、*Lef1*和*Tcf7*的表达水平也显著升高[135]。其机制可能与对T细胞自噬的影响有关。UA通过诱导$CD8^+$ T细胞的线粒体自噬, 引起胞质中磷酸甘油酸变位酶5的释放, 激活Wnt信号通路[135]。此外, 近期的研究发现, UA能够通

过细胞外信号调节激酶 1/2 (extracellular-regulated kinase 1/2, ERK1/2) -unc-51 样激酶 1 (unc-51 like kinase 1, ULK1) 信号轴启动 $CD8^+$ T 细胞自噬, 促进细胞代谢适应性并限制 ROS 以维持 T 细胞功能[136]。

3.6 BCAA BCAA 包括缬氨酸 (valine, Val)、异亮氨酸 (isoleucine, Ile) 和亮氨酸 (leucine, Leu), 属于人体所需的必需氨基酸。除了从食物中获取外, 肠道菌群也可合成这 3 种氨基酸供给自身和宿主使用。乙酰羟基酸合酶是 BCAA 生物合成途径第一步的关键酶, 存在于植物、真菌和细菌中, 但不存在于动物中[137]。乙酰羟基酸合酶可以将两个丙酮酸分子缩合形成乙酰乳酸以合成 Val 和 Leu, 也可以将丙酮酸与 2-酮丁酸盐缩合形成乙酰羟基丁酸以合成 Ile[137]。

BCAA 在细胞内的浓度受到精确的调节。BCAA 的分解代谢主要分为 2 步, 首先在支链氨基酸转移酶 (branched-chain amino acid transaminase, BCAT) 的催化下将氨基转移给 α-酮酸, 生成谷氨酸, 自身则转化为相应的支链 α-酮酸[138]。随后, 支链 α-酮酸在支链酮酸脱氢酶的催化下氧化脱羧, 再经过一系列的反应后, 最终生成乙酰乙酸和乙酰辅酶 A[138]。BCAT 存在 2 种亚型 BCAT1 和 BCAT2, 其中 BCAT1 分布在胞质中, 而 BCAT2 定位在线粒体中。不同于 BCAT2 在体内广泛的分布, 正常生理条件下 BCAT1 仅在神经系统和一些特定的组织与细胞中表达。

BCAA 作用广泛, 包括参与蛋白质合成、调节葡萄糖和脂质代谢以及促进细胞增殖等[99]。BCAA 发挥作用的一种重要途径是通过激活 mTOR 复合物 1 (mTOR complex1, mTORC1)。GATOR (GTPase activity towards Rag) 是由 GATOR1 和 GATOR2 组成的蛋白复合物, 是 mTORC1 活性的调节器, 能够感知氨基酸匮乏。Sestrin2 是细胞内的 Leu 感知分子。当 Sestrin2 与 GATOR2 结合时, 会抑制 mTORC1 信号通路的激活。而当 Leu 充足时, Leu 能够竞争性地阻止 Sestrin2 与 GATOR2 的结合, 从而激活 mTORC1[138]。

BCAA 在免疫细胞中的功能得到了大量研究的支持。BCAA 通过 mTOR 信号通路调节, 调控 T 细胞的分化、增殖和生存[139]。在 2C 型 Ser/Thr 蛋白磷酸酶缺陷小鼠中, BCAA 在 $CD8^+$ T 细胞中的积累激活了 mTOR 和 PI3K-AKT-FoxO1 信号通路, 进而上调葡萄糖转运体 1 (glucose transporter 1, GLUT1) 的表达, 增加 $CD8^+$ T 细胞的葡萄糖摄取、糖酵解和氧化磷酸化, 增强抗肿瘤免疫[140]。T 细胞中 Leu 缺失或 Leu 转运缺陷会影响 T 细胞中的 mTORC1 信号传导并抑制 T 细胞活化。Leu 的类似物 *N*-乙酰−亮氨酸酰胺能竞争性地抑制抗 CD3/CD28 刺激诱导的 Th1 分化, 导致细胞增殖能力受损且 IFN-γ 和 IL-2 的表达水平下降[141]。

值得注意的是, 一些免疫抑制性细胞的功能同样依赖于 BCAA。研究发现体内 Treg 细胞增殖能力和免疫抑制功能的维持依赖于氨基酸转运体溶质载体家族 3 成员 2 (solute carrier family 3 member 2, SLC3A2) 摄取 BCAA 并激活 mTOR 信号通路[142]。在接受 HFD 的小鼠粪便和血清中检测到高水平的 BCAA。其中, Leu 能够激活髓系祖细胞中的 mTORC1 信号通路, 促进多形核髓系来源的免疫抑制细胞 (polymorphonuclear myeloid-derived suppressor cell, PMN-MDSC), 即病理性激活的中性粒细胞的分化, 并显著促进了乳腺癌和黑色素瘤荷瘤小鼠的肿瘤进展[143]。这些研究结果提示, 尽管生理浓度的 BCAA 对于 T 细胞的功能十分重要, 但在高浓度时, BCAA 对于 Treg、MDSC 等免疫抑制细胞的作用似乎更为显著。

3.7 多胺 多胺包括腐胺、亚精胺和精胺, 细胞可以自身合成[144]。多胺的合成首先需要在精氨酸酶 1 (argnase-1, ARG1) 的作用下将精氨酸转化为鸟氨酸, 经鸟氨酸脱羧酶 (ornithine decarboxylase, ODC) 转化腐胺后再转变为亚精胺和精胺。多胺的氨基在生理 pH 水平下发生质子化, 使它们能够与带负电荷的大分子相互作用, 参与细胞的各种活动包括染色质组织、基因表达、细胞增殖和分化、细胞死亡等[144]。由于多胺的反应性, 宿主细胞内多胺的浓度受到严格调节[144]。肠道含有高水平的多胺, 来源于饮食以及宿主细胞和肠道菌群的合成代谢。与宿主的多胺代谢不同, 细菌使用组成型或诱导型的氨基酸脱羧酶来产生多胺[145]。

多胺在调节肠道免疫方面起着重要作用。IEC 依赖于肠道内的多胺来维持其高增殖率, 另一方面, 多胺能够通过刺激细胞连接蛋白的产生, 包括封闭蛋白、ZO-1 和 E-钙黏蛋白, 增强 IEC 屏障的完整性[146,147]。ARG1 和一氧化氮合酶 (nitricoxidesynthase, NOS) 竞争精氨酸来产生多胺或一氧化氮, 是平衡免疫反应的重要酶[145]。巨噬细胞向 M1 促炎表型的极化导致诱导型 NOS 的激活、促炎细胞因子的产生和细胞毒性活性的增加[145]。精胺可以通过抑制鸟氨酸脱羧酶的表达和促炎细胞因子的合成来抑制 M1 巨噬细胞的活化, 而不会影响抗炎因子转化生长因子 β (transforming growth factor-β, TGF-β) 和 IL-10 的合成[148]。

一项测量了膳食多胺消耗与 CRC 发展关系的研究表明, 总多胺的摄入量越高, 亚精胺的摄入量越低, CRC 的发生率越低[149]。此外, 尽管多胺对于免疫细胞的功能是必需的, 但多胺生物合成的增加导致多胺水平的异常升高, 会抑制抗肿瘤免疫。有研究发现多胺能够抑制 T 细胞增殖和 IL-2 的产生, 并降低巨噬细胞

介导的抗肿瘤活性[144]。Hayes等[150]发现在小鼠皮下移植瘤模型中, 通过多种途径消耗肿瘤微环境中的多胺, 能使肿瘤免疫微环境向抗肿瘤表型转变, 包括降低了Gr-1$^+$CD11b$^+$骨髓来源抑制性细胞的水平, 促进了巨噬细胞由M2表型向M1表型的转换, 增加了CD3$^+$T细胞的数量等[150]。

4 展望

干预肠道菌群的治疗潜力也已经在临床试验中得到验证。当前干预肠道菌群的手段包括粪群移植、益生菌定植等。由于肠道菌群的作用广泛, 通过简单的菌群定植手段, 对于肠道乃至机体的影响巨大, 往往伴随着较大的安全风险, 限制了其临床应用。深入解析菌群调控机体的免疫分子机制, 能够为开发新一代的菌群干预策略提供理论基础。代谢物是肠道菌群影响宿主的最重要方式。肠道菌群能产生纷繁复杂的代谢物, 这些代谢物不仅对于肠道原位具有调控作用, 还能够被吸收入血调节机体免疫, 展现出广阔的应用前景。菌群代谢物既可以作为一种独立的治疗手段, 同时也能够与目前的各类治疗手段联用。基于肠道菌群与其代谢物的重要性, 探索肠道菌群代谢物对免疫系统的调控机制是十分重要的研究方向。目前仅有吲哚类物质、次级胆汁酸、短链脂肪酸等代谢物的作用已被揭示, 其他许多菌群代谢物的抗肿瘤作用有待进一步拓展。该方向的机制探索, 能够为开发基于代谢物及其代谢通路的激动剂/抑制剂的临床应用和改善肿瘤免疫治疗效果提供新的理论依据。如基于UA的结构研发的类似物UAS03能够增强肠道屏障的完整性, 保护肠道内稳态[134]。

值得注意的是, 代谢物与宿主免疫系统间存在复杂的相互作用, 代谢物对肿瘤发生与发展的作用取决于代谢物在环境中的浓度、作用的靶细胞及肿瘤自身的特点等。几乎所有类别的代谢物, 对于肿瘤进展的作用均存在两面性。首先, 菌群代谢物的靶细胞类型多样, 如TMAO不仅能够作用于肿瘤细胞, 发挥促增殖作用; 同时也能够作用于巨噬细胞, 激活巨噬细胞抗肿瘤功能。吲哚类代谢物作用于巨噬细胞促进了免疫抑制功能, 而作用于CD8$^+$T细胞时则可能促进抗肿瘤功能。这提示着代谢物的研究应该更聚焦其对肿瘤的综合效应, 而不是关注其在单独细胞中的作用。其次, 代谢物的靶标众多, 如SCFA不仅能够影响GPCR, 也是一种HDAC抑制剂。但是, SCFA对二者的起效浓度并不相同。因此, 聚焦关注在体内环境中代谢物的实际浓度, 有助于解析主要的分子机制和对疾病的作用。第三, 不同代谢物之间可能存在相互影响。如吲哚类代谢物与AhR存在结合作用, 但是不同侧链的吲哚类代谢物可能对AhR的亲和性和激活偏好性不同, 特别是可能影响内源性配体 (如Kyn) 的结合, 从而影响终端效应。因此, 应当在体内环境中, 关注这些代谢物与其他同靶标代谢物的浓度比例, 有利于判断代谢物的作用机制。此外, 很大一部分代谢物的作用是通过参与细胞代谢、结合细胞内分子等方式发挥, 这些作用依赖于靶细胞对代谢物的摄取, 因此, 关注代谢物相关转运体的表达分布十分重要, 不仅有助于判断在复杂的体内环境中代谢物的主要靶细胞, 更能够提示代谢物是否能被吸收入血调控远端肿瘤, 但目前这一方向的研究还十分有限。探索肠道菌群代谢物对免疫系统的调控机制是十分重要的研究方向。对该方向的机制探索, 能够为开发基于代谢物及其代谢通路的激动剂或抑制剂的临床应用和改善肿瘤免疫治疗效果提供新的理论依据。

作者贡献: 干振杰负责相关文献的收集、文章作图及综述的撰写; 李易泽对综述的构思提出建议并进行了修改和检查; 黄敏是综述框架的构思者及负责人, 指导综述写作并对综述进行了修改和检查。全体作者都阅读并同意最终的文本。

利益冲突: 所有作者均不存在利益冲突。

References

[1] Zhang Y, Tu S, Ji X, et al. Dubosiella newyorkensis modulates immune tolerance in colitis *via* the *L*-lysine-activated AhR-IDO1-Kyn pathway [J]. Nat Commun, 2024, 15: 1333.

[2] Perez-Lopez A, Behnsen J, Nuccio SP, et al. Mucosal immunity to pathogenic intestinal bacteria [J]. Nat Rev Immunol, 2016, 16: 135-148.

[3] Mantis NJ, Rol N, Corthésy B. Secretory IgA's complex roles in immunity and mucosal homeostasis in the gut [J]. Mucosal Immunol, 2011, 4: 603-611.

[4] McCallum G, Tropini C. The gut microbiota and its biogeography [J]. Nat Rev Microbiol, 2024, 22: 105-118.

[5] Lkhagva E, Chung HJ, Hong J, et al. The regional diversity of gut microbiome along the GI tract of male C57BL/6 mice [J]. BMC Microbiol, 2021, 21: 44.

[6] Lueschow SR, McElroy SJ. The paneth cell: the curator and defender of the immature small intestine [J]. Front Immunol, 2020, 11: 587.

[7] Seekatz AM, Schnizlein MK, Koenigsknecht MJ, et al. Spatial and temporal analysis of the stomach and small-intestinal microbiota in fasted healthy humans [J]. mSphere, 2019, 4: e00126-19.

[8] Choi CH, Chang SK. Role of small intestinal bacterial overgrowth in functional gastrointestinal disorders [J]. J Neurogastroenterol Motil, 2016, 22: 3-5.

[9] Roberti MP, Yonekura S, Duong CPM, et al. Chemotherapy-induced ileal crypt apoptosis and the ileal microbiome shape immunosurveillance and prognosis of proximal colon cancer [J]. Nat Med, 2020, 26: 919-931.

[10] Pu C, Li Y, Fu Y, et al. Low-dose chemotherapy preferentially shapes the ileal microbiome and augments the response to immune checkpoint blockade by activating AIM2 inflammasome in ileal epithelial cells [J]. Adv Sci, 2024, 11: e2304781.

[11] Krautkramer KA, Fan J, Bäckhed F. Gut microbial metabolites as multi-kingdom intermediates [J]. Nat Rev Microbiol, 2021, 19: 77-94.

[12] Depner M, Taft DH, Kirjavainen PV, et al. Maturation of the gut microbiome during the first year of life contributes to the protective farm effect on childhood asthma [J]. Nat Med, 2020, 26: 1766-1775.

[13] Leite G, Pimentel M, Barlow GM, et al. Age and the aging process significantly alter the small bowel microbiome [J]. Cell Rep, 2021, 36: 109765.

[14] Adak A, Khan MR. An insight into gut microbiota and its functionalities [J]. Cell Mol Life Sci, 2019, 76: 473-493.

[15] Louis P, Flint HJ. Diversity, metabolism and microbial ecology of butyrate-producing bacteria from the human large intestine [J]. FEMS Microbiol Lett, 2009, 294: 1-8.

[16] Duncan SH, Belenguer A, Holtrop G, et al. Reduced dietary intake of carbohydrates by obese subjects results in decreased concentrations of butyrate and butyrate-producing bacteria in feces [J]. Appl Environ Microbiol, 2007, 73: 1073-1078.

[17] Wang K, Zhang Z, Hang J, et al. Microbial-host-isozyme analyses reveal microbial DPP4 as a potential antidiabetic target [J]. Science, 2023, 381: eadd5787.

[18] Yang W, Cong Y. Gut microbiota-derived metabolites in the regulation of host immune responses and immune-related inflammatory diseases [J]. Cell Mol Immunol, 2021, 18: 866-877.

[19] Ivanov II, Atarashi K, Manel N, et al. Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria [J]. Cell, 2009, 139: 485-498.

[20] Atarashi K, Tanoue T, Shima T, et al. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous *Clostridium* species [J]. Science, 2011, 331: 337-341.

[21] Wang Y, Wang M, Chen J, et al. The gut microbiota reprograms intestinal lipid metabolism through long noncoding RNA Snhg9 [J]. Science, 2023, 381: 851-857.

[22] Sarkar A, Lehto SM, Harty S, et al. Psychobiotics and the manipulation of bacteria-gut-brain signals [J]. Trends Neurosci, 2016, 39: 763-781.

[23] Hanahan D. Hallmarks of cancer: new dimensions [J]. Cancer Discov, 2022, 12: 31-46.

[24] Manor O, Dai CL, Kornilov SA, et al. Health and disease markers correlate with gut microbiome composition across thousands of people [J]. Nat Commun, 2020, 11: 5206.

[25] Qin Y, Tong X, Mei WJ, et al. Consistent signatures in the human gut microbiome of old- and young-onset colorectal cancer [J]. Nat Commun, 2024, 15: 3396.

[26] Wong CC, Yu J. Gut microbiota in colorectal cancer development and therapy [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2023, 20: 429-452.

[27] Ponziani FR, Bhoori S, Castelli C, et al. Hepatocellular carcinoma is associated with gut microbiota profile and inflammation in nonalcoholic fatty liver disease [J]. Hepatology, 2019, 69: 107-120.

[28] Zhang N, Gou Y, Liang S, et al. Dysbiosis of gut microbiota promotes hepatocellular carcinoma progression by regulating the immune response [J]. J Immunol Res, 2021, 2021: 4973589.

[29] Ma Z, Qu M, Wang X. Analysis of gut microbiota in patients with breast cancer and benign breast lesions [J]. Pol J Microbiol, 2022, 71: 217-226.

[30] Yang P, Wang Z, Peng Q, et al. Comparison of the gut microbiota in patients with benign and malignant breast tumors: a pilot study [J]. Evol Bioinform Online, 2021, 17: 11769343211057573.

[31] Yu X, Ou J, Wang L, et al. Gut microbiota modulate $CD8^+$ T cell immunity in gastric cancer through butyrate/GPR109A/HOPX [J]. Gut Microbes, 2024, 16: 2307542.

[32] Zhao LY, Mei JX, Yu G, et al. Role of the gut microbiota in anticancer therapy: from molecular mechanisms to clinical applications [J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8: 201.

[33] Rubinstein Mara R, Wang X, Liu W, et al. *Fusobacterium nucleatum* promotes colorectal carcinogenesis by modulating E-cadherin/*β*-catenin cignaling *via* its fadA adhesin [J]. Cell Host Microbe, 2013, 14: 195-206.

[34] Wu S, Rhee KJ, Albesiano E, et al. A human colonic commensal promotes colon tumorigenesis *via* activation of T helper type 17 T cell responses [J]. Nat Med, 2009, 15: 1016-1022.

[35] Wilson MR, Jiang Y, Villalta PW, et al. The human gut bacterial genotoxin colibactin alkylates DNA [J]. Science, 2019, 363: eaar7785.

[36] David LA, Maurice CF, Carmody RN, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome [J]. Nature, 2014, 505: 559-563.

[37] Tong Y, Gao H, Qi Q, et al. High fat diet, gut microbiome and gastrointestinal cancer [J]. Theranostics, 2021, 11: 5889-5910.

[38] Niku M, Pajari AM, Sarantaus L, et al. Western diet enhances intestinal tumorigenesis in Min/+ mice, associating with mucosal metabolic and inflammatory stress and loss of Apc heterozygosity [J]. J Nutr Biochem, 2017, 39: 126-133.

[39] Yang J, Wei H, Zhou Y, et al. High-fat diet promotes colorectal tumorigenesis through modulating gut microbiota and metabolites [J]. Gastroenterology, 2022, 162: 135-149.

[40] Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity [J]. Annu Rev Immunol, 2011, 29: 415-445.

[41] Helmink BA, Khan MAW, Hermann A, et al. The microbiome, cancer, and cancer therapy [J]. Nat Med, 2019, 25: 377-388.

[42] Park EM, Chelvanambi M, Bhutiani N, et al. Targeting the gut and tumor microbiota in cancer [J]. Nat Med, 2022, 28: 690-703.

[43] Pabst O, Hornef MW, Schaap FG, et al. Gut-liver axis: barriers and functional circuits [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2023, 20: 447-461.

[44] van Best N, Rolle-Kampczyk U, Schaap FG, et al. Bile acids drive the newborn's gut microbiota maturation [J]. Nat Commun, 2020, 11: 3692.

[45] Rajapakse J, Khatiwada S, Akon AC, et al. Unveiling the complex relationship between gut microbiota and liver cancer: opportunities for novel therapeutic interventions [J]. Gut Microbes, 2023, 15: 2240031.

[46] Shen S, Khatiwada S, Behary J, et al. Modulation of the gut microbiome to improve clinical outcomes in hepatocellular carcinoma [J]. Cancers (Basel), 2022, 14: 2099.

[47] Ram AK, Pottakat B, Vairappan B. Increased systemic zonula occludens 1 associated with inflammation and independent biomarker in patients with hepatocellular carcinoma [J]. BMC Cancer, 2018, 18: 572.

[48] Dapito DH, Mencin A, Gwak GY, et al. Promotion of hepatocellular carcinoma by the intestinal microbiota and TLR4 [J]. Cancer Cell, 2012, 21: 504-516.

[49] Flores R, Shi J, Fuhrman B, et al. Fecal microbial determinants of fecal and systemic estrogens and estrogen metabolites: a cross-sectional study [J]. J Transl Med, 2012, 10: 253.

[50] Liu W, Zhang X, Xu H, et al. Microbial community heterogeneity within colorectal neoplasia and its correlation with colorectal carcinogenesis [J]. Gastroenterology, 2021, 160: 2395-2408.

[51] Okuda S, Shimada Y, Tajima Y, et al. Profiling of host genetic alterations and intra-tumor microbiomes in colorectal cancer [J]. Comput Struct Biotechnol J, 2021, 19: 3330-3338.

[52] Yamamoto S, Kinugasa H, Hirai M, et al. Heterogeneous distribution of *Fusobacterium nucleatum* in the progression of colorectal cancer [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2021, 36: 1869-1876.

[53] Jin C, Lagoudas GK, Zhao C, et al. Commensal microbiota promote lung cancer development *via γδ* T cells [J]. Cell, 2019, 176: 998-1013.

[54] Pushalkar S, Hundeyin M, Daley D, et al. The pancreatic cancer microbiome promotes oncogenesis by induction of innate and adaptive immune suppression [J]. Cancer Discov, 2018, 8: 403-416.

[55] Fu A, Yao B, Dong T, et al. Tumor-resident intracellular microbiota promotes metastatic colonization in breast cancer [J]. Cell, 2022, 185: 1356-1372.

[56] Bender MJ, McPherson AC, Phelps CM, et al. Dietary tryptophan metabolite released by intratumoral *Lactobacillus reuteri* facilitates immune checkpoint inhibitor treatment [J]. Cell, 2023, 186: 1846-1862.

[57] Gopalakrishnan V, Helmink BA, Spencer CN, et al. The influence of the gut microbiome on cancer, immunity, and cancer immunotherapy [J]. Cancer Cell, 2018, 33: 570-580.

[58] Weersma RK, Zhernakova A, Fu J. Interaction between drugs and the gut microbiome [J]. Gut, 2020, 69: 1510-1519.

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

[60] Glitza IC, Seo YD, Spencer CN, et al. Randomized placebo-controlled, biomarker-stratified phase Ib microbiome modulation in melanoma: impact of antibiotic preconditioning on microbiome and immunity [J]. Cancer Discov, 2024, 14: 1161-1175.

[61] Song Y, Peng Y, Qin C, et al. Antibiotic use attenuates response to immune checkpoint blockade in urothelial carcinoma *via* inhibiting CD74-MIF/COPA: revealing cross-talk between anti-bacterial immunity and ant-itumor immunity [J]. Int J Surg, 2025, 111: 972-987.

[62] Paulos CM, Wrzesinski C, Kaiser A, et al. Microbial translocation augments the function of adoptively transferred self/tumor-specific $CD8^+$ T cells *via* TLR4 signaling [J]. J Clin Invest, 2007, 117: 2197-2204.

[63] Davar D, Dzutsev AK, McCulloch JA, et al. Fecal microbiota transplant overcomes resistance to anti-PD-1 therapy in melanoma patients [J]. Science, 2021, 371: 595-602.

[64] Zhao W, Lei J, Ke S, et al. Fecal microbiota transplantation plus tislelizumab and fruquintinib in refractory microsatellite stable metastatic colorectal cancer: an open-label, single-arm, phase II trial (RENMIN-215) [J]. EClinicalMedicine, 2023, 66: 102315.

[65] Wang X, Huang M. Mechanisms of metabolite-triggered oncogenic signaling in cancer [J]. Acta Pharm Sin (药学学报), 2019, 54: 1755-1770.

[66] den Besten G, van Eunen K, Groen AK, et al. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism [J]. J Lipid Res, 2013, 54: 2325-2340.

[67] Blacher E, Levy M, Tatirovsky E, et al. Microbiome-modulated metabolites at the interface of host immunity [J]. J Immunol, 2017, 198: 572-580.

[68] von Moltke J, Ji M, Liang HE, et al. Tuft-cell-derived IL-25 regulates an intestinal ILC2-epithelial response circuit [J]. Nature, 2016, 529: 221-225.

[69] Eshleman EM, Rice T, Potter C, et al. Microbiota-derived butyrate restricts tuft cell differentiation *via* histone deacetylase 3 to modulate intestinal type 2 immunity [J]. Immunity, 2024, 57: 319-332.

[70] Luu M, Weigand K, Wedi F, et al. Regulation of the effector function of $CD8^+$ T cells by gut microbiota-derived metabolite butyrate [J]. Sci Rep, 2018, 8: 14430.

[71] Arpaia N, Campbell C, Fan X, et al. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation [J]. Nature, 2013, 504: 451-455.

[72] Sun M, Wu W, Chen L, et al. Microbiota-derived short-chain fatty acids promote Th1 cell IL-10 production to maintain intestinal homeostasis [J]. Nat Commun, 2018, 9: 3555.

[73] Luu M, Pautz S, Kohl V, et al. The short-chain fatty acid pentanoate suppresses autoimmunity by modulating the metabolic-epigenetic crosstalk in lymphocytes [J]. Nat Commun, 2019, 10: 760.

[74] Chen D, Jin D, Huang S, et al. *Clostridium butyricum*, a butyrate-producing probiotic, inhibits intestinal tumor development through modulating Wnt signaling and gut microbiota [J]. Cancer Lett, 2020, 469: 456-467.

[75] Hu C, Xu B, Wang X, et al. Gut microbiota-derived short-chain fatty acids regulate group 3 innate lymphoid cells in HCC [J]. Hepatology, 2023, 77: 48-64.

[76] Coutzac C, Jouniaux JM, Paci A, et al. Systemic short chain fatty acids limit antitumor effect of CTLA-4 blockade in hosts with cancer [J]. Nat Commun, 2020, 11: 2168.

[77] Ternes D, Tsenkova M, Pozdeev VI, et al. The gut microbial metabolite formate exacerbates colorectal cancer progression [J]. Nat Metab, 2022, 4: 458-475.

[78] Zeng H, Claycombe KJ, Reindl KM. Butyrate and deoxycholic acid play common and distinct roles in HCT116 human colon cell proliferation [J]. J Nutr Biochem, 2015, 26: 1022-1028.

[79] Okumura S, Konishi Y, Narukawa M, et al. Gut bacteria identified in colorectal cancer patients promote tumourigenesis *via* butyrate secretion [J]. Nat Commun, 2021, 12: 5674.

[80] Wyatt M, Greathouse KL. Targeting dietary and microbial tryptophan-indole metabolism as therapeutic approaches to colon cancer [J]. Nutrients, 2021, 13: 1189.

[81] Su X, Gao Y, Yang R. Gut microbiota-derived tryptophan metabolites maintain gut and systemic homeostasis [J]. Cells, 2022, 11: 2296.

[82] de Vos WM, Tilg H, Van Hul M, et al. Gut microbiome and health: mechanistic insights [J]. Gut, 2022, 71: 1020-1032.

[83] Li Y, Innocentin S, Withers DR, et al. Exogenous stimuli maintain intraepithelial lymphocytes *via* aryl hydrocarbon receptor activation [J]. Cell, 2011, 147: 629-640.

[84] Xing Y, Yan J, Niu Y. PXR: a center of transcriptional regulation in cancer [J]. Acta Pharm Sin B, 2020, 10: 197-206.

[85] Malekshah OM, Lage H, Bahrami AR, et al. PXR and NF-κB correlate with the inducing effects of IL-1β and TNF-α on ABCG2 expression in breast cancer cell lines [J]. Eur J Pharm Sci, 2012, 47: 474-480.

[86] Xie L, Cai S, Lu H, et al. Microbiota-derived I3A protects the intestine against radiation injury by activating AhR/IL-10/Wnt signaling and enhancing the abundance of probiotics [J]. Gut Microbes, 2024, 16: 2347722.

[87] Yu M, Wang Q, Ma Y, et al. Aryl hydrocarbon receptor activation modulates intestinal epithelial barrier function by maintaining tight junction integrity [J]. Int J Biol Sci, 2018, 14: 69-77.

[88] Venkatesh M, Mukherjee S, Wang H, et al. Symbiotic bacterial metabolites regulate gastrointestinal barrier function *via* the xenobiotic sensor PXR and Toll-like receptor 4 [J]. Immunity, 2014, 41: 296-310.

[89] Hernandez P, Gronke K, Diefenbach A. A catch-22: interleukin-22 and cancer [J]. Eur J Immunol, 2018, 48: 15-31.

[90] Gandhi R, Kumar D, Burns EJ, et al. Activation of the aryl hydrocarbon receptor induces human type 1 regulatory T cell-like and Foxp3$^+$ regulatory T cells [J]. Nat Immunol, 2010, 11: 846-853.

[91] Masuda K, Kimura A, Hanieh H, et al. Aryl hydrocarbon receptor negatively regulates LPS-induced IL-6 production through suppression of histamine production in macrophages [J]. Int Immunol, 2011, 23: 637-645.

[92] Großkopf H, Walter K, Karkossa I, et al. Non-genomic AhR-signaling modulates the immune response in endotoxin-activated macrophages after activation by the environmental stressor BaP [J]. Front Immunol, 2021, 12: 620270.

[93] Sun XZ, Zhao DY, Zhou YC, et al. Alteration of fecal tryptophan metabolism correlates with shifted microbiota and may be involved in pathogenesis of colorectal cancer [J]. World J Gastroenterol, 2020, 26: 7173-7190.

[94] Sugimura N, Li Q, Chu ESH, et al. *Lactobacillus gallinarum* modulates the gut microbiota and produces anti-cancer metabolites to protect against colorectal tumourigenesis [J]. Gut, 2021, 71: 2011-2021.

[95] Zhang Q, Zhao Q, Li T, et al. *Lactobacillus plantarum*-derived indole-3-lactic acid ameliorates colorectal tumorigenesis *via* epigenetic regulation of CD8$^+$ T cell immunity [J]. Cell Metab, 2023, 35: 943-960.

[96] Tintelnot J, Xu Y, Lesker TR, et al. Microbiota-derived 3-IAA influences chemotherapy efficacy in pancreatic cancer [J]. Nature, 2023, 615: 168-174.

[97] Jia D, Wang Q, Qi Y, et al. Microbial metabolite enhances immunotherapy efficacy by modulating T cell stemness in pan-cancer [J]. Cell, 2024, 187: 1651-1665.

[98] Cui W, Guo M, Liu D, et al. Gut microbial metabolite facilitates colorectal cancer development *via* ferroptosis inhibition [J]. Nat Cell Biol, 2024, 26: 124-137.

[99] Agus A, Clément K, Sokol H. Gut microbiota-derived metabolites as central regulators in metabolic disorders [J]. Gut, 2021, 70: 1174-1182.

[100] Cho CE, Taesuwan S, Malysheva OV, et al. Trimethylamine-*N*-oxide (TMAO) response to animal source foods varies among healthy young men and is influenced by their gut microbiota composition: a randomized controlled trial [J]. Mol Nutr Food Res, 2016. DOI: 10.1002/mnfr.201600324.

[101] Bae S, Ulrich CM, Neuhouser ML, et al. Plasma choline metabolites and colorectal cancer risk in the women's health

initiative observational study [J]. Cancer Res, 2014, 74: 7442-7452.

[102] Xu R, Wang Q, Li L. A genome-wide systems analysis reveals strong link between colorectal cancer and trimethylamine *N*-oxide (TMAO), a gut microbial metabolite of dietary meat and fat [J]. BMC Genomics, 2015, 16 Suppl 7: S4.

[103] Liu X, Liu H, Yuan C, et al. Preoperative serum TMAO level is a new prognostic marker for colorectal cancer [J]. Biomark Med, 2017, 11: 443-447.

[104] Yang S, Dai H, Lu Y, et al. Trimethylamine *N*-oxide promotes cell proliferation and angiogenesis in colorectal cancer [J]. J Immunol Res, 2022, 2022: 7043856.

[105] Zhang W, Qin X, Zhang K, et al. Microbial metabolite trimethylamine-*N*-oxide induces intestinal carcinogenesis through inhibiting farnesoid X receptor signaling [J]. Cell Oncol, 2024, 47: 1183-1199.

[106] Wu Y, Rong X, Pan M, et al. Integrated analysis reveals the gut microbial metabolite TMAO promotes inflammatory hepatocellular carcinoma by upregulating POSTN [J]. Front Cell Dev Biol, 2022, 10: 840171.

[107] Mirji G, Worth A, Bhat SA, et al. The microbiome-derived metabolite TMAO drives immune activation and boosts responses to immune checkpoint blockade in pancreatic cancer [J]. Sci Immunol, 2022, 7: eabn0704.

[108] Wang H, Rong X, Zhao G, et al. The microbial metabolite trimethylamine *N*-oxide promotes antitumor immunity in triple-negative breast cancer [J]. Cell Metab, 2022, 34: 581-594.

[109] Cai J, Sun L, Gonzalez FJ. Gut microbiota-derived bile acids in intestinal immunity, inflammation, and tumorigenesis [J]. Cell Host Microbe, 2022, 30: 289-300.

[110] Režen T, Rozman D, Kovács T, et al. The role of bile acids in carcinogenesis [J]. Cell Mol Life Sci, 2022, 79: 243.

[111] Jia W, Xie G, Jia W. Bile acid-microbiota crosstalk in gastrointestinal inflammation and carcinogenesis [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2018, 15: 111-128.

[112] Yoshimoto S, Loo TM, Atarashi K, et al. Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome [J]. Nature, 2013, 499: 97-101.

[113] Hori T, Matsumoto K, Sakaitani Y, et al. Effect of dietary deoxycholic acid and cholesterol on fecal steroid concentration and its impact on the colonic crypt cell proliferation in azoxymethane-treated rats [J]. Cancer Lett, 1998, 124: 79-84.

[114] Reddy BS, Wynder EL. Metabolic epidemiology of colon cancer. Fecal bile acids and neutral sterols in colon cancer patients and patients with adenomatous polyps [J]. Cancer, 1977, 39: 2533-2539.

[115] Cong J, Liu P, Han Z, et al. Bile acids modified by the intestinal microbiota promote colorectal cancer growth by suppressing $CD8^+$ T cell effector functions [J]. Immunity, 2024, 57: 876-889.

[116] Loo TM, Kamachi F, Watanabe Y, et al. Gut microbiota promotes obesity-associated liver cancer through PGE_2-mediated suppression of antitumor immunity [J]. Cancer Discov, 2017, 7: 522-538.

[117] Jin D, Huang K, Xu M, et al. Deoxycholic acid induces gastric intestinal metaplasia by activating STAT3 signaling and disturbing gastric bile acids metabolism and microbiota [J]. Gut Microbes, 2022, 14: 2120744.

[118] Su X, Gao Y, Yang R. Gut microbiota derived bile acid metabolites maintain the homeostasis of gut and systemic immunity [J]. Front Immunol, 2023, 15: 1127743.

[119] Hang S, Paik D, Yao L, et al. Bile acid metabolites control TH17 and Treg cell differentiation [J]. Nature, 2019, 576: 143-148.

[120] Li W, Hang S, Fang Y, et al. A bacterial bile acid metabolite modulates Treg activity through the nuclear hormone receptor NR4A1 [J]. Cell Host Microbe, 2021, 29: 1366-1377.

[121] Yu H, Fu Q, Huang Z, et al. Apoptosis induced by ursodeoxycholic acid in human melanoma cells through the mitochondrial pathway [J]. Oncol Rep, 2019, 41: 213-223.

[122] Lee EJ, Kwon JE, Park MJ, et al. Ursodeoxycholic acid attenuates experimental autoimmune arthritis by targeting Th17 and inducing pAMPK and transcriptional corepressor SMILE [J]. Immunol Lett, 2017, 188: 1-8.

[123] Lim SC, Duong HQ, Choi JE, et al. Lipid raft-dependent death receptor 5 (DR5) expression and activation are critical for ursodeoxycholic acid-induced apoptosis in gastric cancer cells [J]. Carcinogenesis, 2011, 32: 723-731.

[124] Chung GE, Yoon JH, Lee JH, et al. Ursodeoxycholic acid-induced inhibition of DLC1 protein degradation leads to suppression of hepatocellular carcinoma cell growth [J]. Oncol Rep, 2011, 25: 1739-1746.

[125] Ward JBJ, Lajczak NK, Kelly OB, et al. Ursodeoxycholic acid and lithocholic acid exert anti-inflammatory actions in the colon [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2017, 312: 550-558.

[126] Tang R, Wei Y, Li Y, et al. Gut microbial profile is altered in primary biliary cholangitis and partially restored after UDCA therapy [J]. Gut, 2018, 67: 534-541.

[127] Pearson T, Caporaso JG, Yellowhair M, et al. Effects of ursodeoxycholic acid on the gut microbiome and colorectal adenoma development [J]. Cancer Med, 2019, 8: 617-628.

[128] Zhang S, Yang Y, Weng W, et al. *Fusobacterium nucleatum* promotes chemoresistance to 5-fluorouracil by upregulation of BIRC3 expression in colorectal cancer [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2019, 38: 14.

[129] Wang H, Jatmiko YD, Bastian SE, et al. Effects of supernatants from *Escherichia coli* nissle 1917 and *Faecalibacterium prausnitzii* on intestinal epithelial cells and a rat model of 5-fluorouracil-induced mucositis [J]. Nutr Cancer, 2017, 69: 307-318.

[130] Djedjibegovic J, Marjanovic A, Panieri E, et al. Ellagic acid-derived urolithins as modulators of oxidative stress [J]. Oxid

Med Cell Longev, 2020, 2020: 5194508.

[131] Iglesias-Aguirre CE, García-Villalba R, Beltrán D, et al. Gut bacteria involved in ellagic acid metabolism to yield human urolithin metabotypes revealed [J]. J Agric Food Chem, 2023, 71: 4029-4035.

[132] Cortés-Martín A, García-Villalba R, González-Sarrías A, et al. The gut microbiota urolithin metabotypes revisited: the human metabolism of ellagic acid is mainly determined by aging [J]. Food Funct, 2018, 9: 4100-4106.

[133] Andreux PA, Blanco-Bose W, Ryu D, et al. The mitophagy activator urolithin A is safe and induces a molecular signature of improved mitochondrial and cellular health in humans [J]. Nat Metab, 2019, 1: 595-603.

[134] Singh R, Chandrashekharappa S, Bodduluri SR, et al. Enhancement of the gut barrier integrity by a microbial metabolite through the Nrf2 pathway [J]. Nat Commun, 2019, 10: 89.

[135] Denk D, Petrocelli V, Conche C, et al. Expansion of T memory stem cells with superior anti-tumor immunity by urolithin A-induced mitophagy [J]. Immunity, 2022, 55: 2059-2073.

[136] Ma S, Wu Q, Wu W, et al. Urolithin A hijacks ERK1/2-ULK1 cascade to improve $CD8^+$ T cell fitness for antitumor immunity [J]. Adv Sci, 2024, 11: e2310065.

[137] Liu Y, Li Y, Wang X. Molecular evolution of acetohydroxyacid synthase in bacteria [J]. Microbiologyopen, 2017, 6: e00524.

[138] Platell C, Kong SE, McCauley R, et al. Branched-chain amino acids [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2000, 15: 706-717.

[139] Wetzel TJ, Erfan SC, Ananieva EA. The emerging role of the branched chain aminotransferases, BCATc and BCATm, for anti-tumor T-cell immunity [J]. Immunometabolism, 2023, 5: e00014.

[140] Yao CC, Sun RM, Yang Y, et al. Accumulation of branched-chain amino acids reprograms glucose metabolism in $CD8^+$ T cells with enhanced effector function and anti-tumor response [J]. Cell Rep, 2023, 42: 112186.

[141] Zheng Y, Delgoffe GM, Meyer CF, et al. Anergic T cells are metabolically anergic [J]. J Immunol, 2009, 183: 6095-6101.

[142] Ikeda K, Kinoshita M, Kayama H, et al. Slc3a2 mediates branched-chain amino-acid-dependent maintenance of regulatory T cells [J]. Cell Rep, 2017, 21: 1824-1838.

[143] Chen J, Liu X, Zou Y, et al. A high-fat diet promotes cancer progression by inducing gut microbiota-mediated leucine production and PMN-MDSC differentiation [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2024, 121: e2306776121.

[144] Holbert CE, Cullen MT, Casero RA Jr, et al. Polyamines in cancer: integrating organismal metabolism and antitumour immunity [J]. Nat Rev Cancer, 2022, 22: 467-480.

[145] Rooks MG, Garrett WS. Gut microbiota, metabolites and host immunity [J]. Nat Rev Immunol, 2016, 16: 341-352.

[146] Chen J, Rao JN, Zou T, et al. Polyamines are required for expression of Toll-like receptor 2 modulating intestinal epithelial barrier integrity [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2007, 293: 568-576.

[147] Liu L, Guo X, Rao JN, et al. Polyamines regulate E-cadherin transcription through c-Myc modulating intestinal epithelial barrier function [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2009, 296: 801-810.

[148] Zhang M, Wang H, Tracey KJ, et al. Regulation of macrophage activation and inflammation by spermine a new chapter in an old story [J]. Crit Care Med, 2000, 28: N60-N66.

[149] Huang C, Fang Y, Abulimiti A, et al. Dietary polyamines intake and risk of colorectal cancer: a case-control study [J]. Nutrients, 2020, 12: 3575.

[150] Hayes CS, Shicora AC, Keough MP, et al. Polyamine-blocking therapy reverses immunosuppression in the tumor microenvironment [J]. Cancer Immunol Res, 2014, 2: 274-285.