

胆道系统肿瘤与肠道微生物关系的综述

李勇利^{1,2}, 薛荣泉^{2,3*}

¹内蒙古医科大学内蒙古临床医学院, 内蒙古 呼和浩特

²内蒙古自治区人民医院肝胆胰脾外科, 内蒙古 呼和浩特

³内蒙古医学科学院, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2024年6月17日; 录用日期: 2024年7月11日; 发布日期: 2024年7月19日

摘要

本综述旨在总结近年来关于胆道系统肿瘤(包括肝细胞癌、胆囊癌和胆管癌)与肠道微生物关系的研究进展。通过分析现有文献探讨了胆道系统肿瘤患者肠道微生物组的变化特征, 以及这些变化对疾病发生、发展和治疗响应的潜在影响。同时, 本文还讨论了肠道微生物组作为潜在生物标志物和治疗靶点的前景, 以及未来研究方向。

关键词

胆道系统肿瘤, 肠道微生物组, 生物标志物, 治疗靶点

A Review of the Relationship between Tumors of the Biliary System and Intestinal Microorganisms

Yongli Li^{1,2}, Rongquan Xue^{2,3*}

¹Inner Mongolia Clinical Medical College, Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

²Department of Hepatobiliary, Pancreatic and Splenic Surgery, Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital, Hohhot Inner Mongolia

³Inner Mongolia Academy of Medical Sciences, Hohhot Inner Mongolia

Received: Jun. 17th, 2024; accepted: Jul. 11th, 2024; published: Jul. 19th, 2024

Abstract

The aim of this review is to summarize the research progress in recent years on the relationship between tumors of the biliary system (including hepatocellular carcinoma, gallbladder carcinoma,

*通讯作者。

文章引用: 李勇利, 薛荣泉. 胆道系统肿瘤与肠道微生物关系的综述[J]. 临床医学进展, 2024, 14(7): 833-840.

DOI: 10.12677/acm.2024.1472086

and bile duct carcinoma) and intestinal microorganisms. The changing characteristics of the gut microbiome in patients with biliary systemic tumors and the potential impact of these changes on disease onset, progression, and response to therapy are explored through analysis of the existing literature. The prospects of the gut microbiome as a potential biomarker and therapeutic target, as well as future research directions, are also discussed.

Keywords

Biliary System Tumors, Gut Microbiome, Biomarkers, Therapeutic Targets

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

胆道系统肿瘤是一类常见的消化系统恶性肿瘤, 包括肝细胞癌、胆囊癌和胆管癌。这些疾病的发生和发展受到多种因素的影响, 包括遗传因素、环境因素和生活方式, 胆道肿瘤发病率位居全球消化道肿瘤第6位, 约占所有消化系肿瘤的3%, 我国胆道肿瘤发病率呈逐年上升趋势。胆道肿瘤绝大多数为腺癌, 侵袭性强, 发现时多为晚期, 预后极差, 5年存活率 < 5% [1]。近年来, 越来越多的研究表明肠道微生物组在胆道系统肿瘤的发生和发展中可能起到重要作用。人类肠道微生物组包含至少100万亿种微生物, 这些微生物可以影响宿主免疫力和疾病状况, 包括癌症。胆道系统肿瘤由于肿瘤侵袭性高、远处转移和对化疗等常规治疗方案的耐药性, 与预后不良有关[2]。来自动物模型的越来越多的证据表明, 特定的微生物和微生物生态失调可以通过破坏DNA、激活致癌信号通路和产生促肿瘤代谢物来增强胆道系统肿瘤的发展。新出现的证据表明, 肠道微生物群不仅可能影响癌症化疗和新型靶向免疫疗法(如抗CTLA4和抗CD274疗法)的疗效, 还可能影响肿瘤手术术后并发症的发生, 这些并发症与肿瘤复发有关[3]。因此, 更好地了解肠道微生物群在胆道肿瘤发展和进展中的作用, 可能为肝胆胰癌患者开发新的预防和治疗策略提供机会, 通过饮食、生活方式、抗生素以及益生元操纵肠道微生物群。本文将对胆道系统肿瘤与肠道微生物关系的研究进展进行全面综述, 并探讨其在疾病诊断、治疗和预后中的潜在应用。

2. 胆道系统肿瘤

2.1. 肝细胞癌(HCC)

肝细胞癌(Hepatocellular Carcinoma, HCC)是最常见的原发性肝癌类型, 其发病率在全球范围内呈现上升趋势。HCC的发生与慢性肝炎病毒感染(如HCV和HBV)、酒精性肝病、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)和遗传性肝病等因素密切相关[4]。HCC的病理生理机制涉及肝细胞的恶性转化、肿瘤微生态的变化以及全身性炎症反应, 是全球第六大最常见的癌症, 并且其发病率仍在上升[5]。近年来, 对HCC的研究取得了显著进展, 特别是在疾病机制、诊断技术和治疗方法方面。研究者们已经鉴定出许多与HCC发生和发展相关的基因突变和信号通路, 如TP53、CTNNB1 (β -连环蛋白)、AXIN1和ARID1A等。这些发现有助于理解HCC的分子机制, 并可能为开发新的靶向治疗策略提供靶点。诊断技术中生物标志物的研究也在进展中, 例如血清甲胎蛋白(AFP)和脱氧核糖核酸酶(LDH)等传统标志物, 以及新兴的生物标志物如

AFP-L3 和 Des-gamma-carboxy prothrombin (DCP)。治疗策略: 肝切除术仍然是首选的治疗方法。还有局部消融治疗、经导管动脉化疗栓塞(TACE)、靶向治疗如索拉非尼(Sorafenib)、雷莫芦单抗(Ramucirumab)和仑伐替尼(Lenvatinib)也被批准用于 HCC 的治疗[6]。免疫治疗如纳武利尤单抗(Nivolumab)和帕博利珠单抗(Pembrolizumab), 用于治疗晚期 HCC。这些药物通过解除免疫系统的自我限制, 增强对肿瘤细胞的攻击[7]。液体活检技术(如循环肿瘤 DNA 检测)和人工智能在肿瘤诊疗中的应用正在研究之中, 有望在未来提高 HCC 的诊断准确率和治疗效果。

2.2. 胆囊癌(CCA)

胆囊癌是一种罕见的恶性肿瘤, 其发病率相对较低。CCA 的发生与胆囊疾病(如胆石症和胆囊炎)、慢性胰腺炎、原发性硬化性胆管炎(PSC)和遗传性疾病(如 Lynch 综合征)等因素有关。CCA 的病理生理机制涉及胆囊上皮细胞的恶性转化、肿瘤微生态的改变以及胆汁淤积对肿瘤生长的促进作用[8]。手术仍然是早期胆囊癌(GBC)的首选治疗选择。然而, 大多数患者在初诊时已经处于局部晚期或肿瘤已经转移。即使在胆囊癌根治性切除术后, 术后复发率和 5 年生存率仍然不尽如人意[9]。因此, 在胆囊癌患者的全疗程治疗管理中, 近年来, 分子靶向药物和免疫治疗的应用为胆囊癌的治疗带来了更大的希望和更广阔的前景, BTC 分子分析的使用促进了新型靶向治疗化合物的开发和随后的临床应用。在 BTC 中发现的许多基因组改变中, 成纤维细胞生长因子受体(FGFR)、异柠檬酸脱氢酶(IDH)、人表皮生长因子受体 2 (HER2)和 BRAF 的分子异常已在临床试验中成功靶向治疗。此外, 将新的化疗组合、靶向治疗和免疫疗法扩大到替代临床环境(例如新辅助和辅助空间)是一个积极研究的领域。BTC 的管理正在迅速发展[10]。但其对改善患者预后的效果仍缺乏足够的循证医学证据, 因此许多问题需要进一步研究来解决。

2.3. 胆管癌(ICC)

胆管癌(Cholangiocarcinoma, CCA)是一种相对罕见但具有高度恶性的消化系统肿瘤, 根据其起源的解剖位置, 可分为肝内胆管癌(Intrahepatic Cholangiocarcinoma, iCCA)和肝外胆管癌(Extrahepatic Cholangiocarcinoma, eCCA)。近年来, 对胆管癌的研究取得了显著进展, 研究发现, 胆管癌的发生与多种遗传和环境因素有关, 包括慢性感染(如肝吸虫病和丙型肝炎)、原发性硬化性胆管炎(PSC)、遗传性疾病(如 Lynch 综合征)以及生活方式因素(如吸烟和饮酒)。分子水平的研究揭示了胆管癌发生的多步骤过程, 涉及肿瘤抑制基因的失活、致癌基因的激活、信号传导途径的异常以及微卫星不稳定等遗传改变。癌胚抗原(CEA)和 CA19-9 等传统标志物在胆管癌诊断中的应用, 以及新型生物标志物如循环肿瘤 DNA (ctDNA)和循环肿瘤细胞(CTC)的研究, 这些新型标志物有望提高诊断的灵敏度和特异性。手术治疗仍然是早期胆管癌的首选治疗方法, 但对于晚期患者, 治疗选择有限, 靶向治疗和免疫治疗的研究为胆管癌的治疗带来了新的希望。例如, IDH1 抑制剂和 FGFR 抑制剂在特定亚型的胆管癌中显示出了治疗潜力[11]。BCLAF1 可能在胆管癌中作为抗癌基因, 并可能参与胆管癌中的免疫细胞浸润, 抑制 HIF-1 α 的表达[12]。免疫检查点抑制剂, 如 PD-1/PD-L1 抑制剂, 临床试验中正在评估其在胆管癌中的疗效[13]。

3. 肠道微生物组概述

3.1. 肠道微生物组的定义和组成

肠道微生物组是指居住在人类肠道中的微生物群落, 包括细菌、病毒、真菌和原生动物等[14]。这些微生物在人体健康中发挥着至关重要的作用, 它们参与消化过程、合成营养物质、维护肠道屏障功能、调节免疫系统以及保护宿主免受病原体侵害[15]。

3.2. 肠道微生物组的功能

消化与营养吸收: 肠道微生物通过分解难以消化的食物纤维, 如纤维素, 产生短链脂肪酸(SCFAs), 如丁酸和乙酸, 这些物质是结肠细胞的主要能源来源。此外, 某些肠道细菌还能合成维生素 B 群和维生素 K, 这些维生素对于血液凝固和骨骼健康至关重要[14]。维持肠道屏障功能: 肠道微生物通过占据肠道表面, 形成一层保护膜, 防止有害微生物侵入。此外, 某些肠道菌群还能产生抗菌物质, 如细菌素和有机酸, 抑制有害微生物的生长[16]。免疫系统调节: 肠道微生物通过与肠道免疫细胞的互动, 参与调节免疫系统的发育和功能, 维持免疫平衡, 防止过敏反应和自身免疫疾病的发生。代谢产物的产生: 肠道微生物通过其代谢活动产生各种代谢产物, 如氨基酸、短链脂肪酸、胆碱和色氨酸等, 这些代谢产物参与体内多种生理和代谢过程。生物多样性与宿主健康: 肠道微生物的多样性与宿主健康密切相关。高多样性的肠道微生物组通常与健康状态相关, 而低多样性则可能与疾病状态相关, 如炎症性肠病(IBD)和肥胖等[17]。

4. 胆道系统肿瘤与肠道微生物组的关系

4.1. 胆道系统肿瘤患者肠道微生物组的变化

研究表明[18], 胆道系统肿瘤患者的肠道微生物多样性通常低于健康人群。这种多样性的降低可能与肿瘤本身的生物学特性、患者的饮食习惯、抗生素使用以及肿瘤治疗等因素有关。微生物组成的变化: 胆道系统肿瘤患者的肠道微生物组组成也发生了显著变化。某些有益菌, 如双歧杆菌和乳酸菌, 的相对丰度可能降低, 而某些潜在有害菌, 如大肠杆菌和克雷伯菌, 的相对丰度可能增加[18]。这些变化可能导致肠道菌群失衡, 影响肠道健康和宿主的免疫反应。

4.2. 胆道系统肿瘤治疗对肠道微生物组的影响

手术是胆道系统肿瘤的主要治疗手段之一。手术过程中的肠道操作可能对肠道微生物组造成干扰, 如肠道菌群移位和感染等, 手术后的抗生素使用也可能进一步改变肠道微生物组的组成[19]。化疗是胆道系统肿瘤的常用治疗方法之一。化疗药物不仅对肿瘤细胞有毒作用, 还可能对肠道微生物产生副作用, 如肠道菌群失调和抗生素相关性腹泻等, 化疗药物的代谢也可能受到肠道微生物的影响, 从而影响药物的疗效和毒性。在为期五天的大剂量化疗方案中, Montassier 等人[20]观察到胃肠道微生物丰富度和多样性显著降低。拟杆菌门和变形菌门的总体丰度增加, 而厚壁菌门和放线菌门的丰度降低, 因此, 高剂量化疗导致整体微生物多样性显著下降并改变了微生物群落结构[21]。此外, 在化疗期间, 从革兰氏阳性菌到革兰氏阴性菌的转变具有统计学意义, Zwieler 等人[22]也描述了类似的观察结果。放疗在胆道系统肿瘤的治疗中也有应用。放疗可能对肠道黏膜造成损伤, 从而影响肠道微生物的定植和生长。大量研究表明, 放疗会导致肠道微生物组成发生重大变化。其诱导了微生物组谱的显著变化, 包括减少胃肠道和结肠微生物组的变异[23]。与未放疗的患者相比, 放疗后出现腹泻的癌症患者差异显著。与未发生放射性腹泻的患者相比, 放射性腹泻患者的肠道微生物群落变化更大, 因此, 肠道微生物组似乎对于预防放射性腹泻至关重要[24]。有腹泻的患者显示拟杆菌属、*Dialister* 属、*Veillonella* 属和未分类细菌种类增加, 梭状芽孢杆菌 XI 和 XVIII、粪杆菌属、振荡杆菌属、副拟杆菌属和普雷沃氏菌属减少[25]。研究表明, 肠道菌群组成可作为放疗引起的腹泻的预测标志物[25] [26]。

5. 胆道系统肿瘤与肠道微生物组互作的机制

微生物产物对胆道系统肿瘤的影响

- 1) 微生物代谢产物: 肠道微生物通过其代谢活动产生各种代谢产物, 如短链脂肪酸、氨基酸、胆酸

等。这些代谢产物可以通过血液循环到达肿瘤组织,并对肿瘤细胞的生长、分化和凋亡产生影响。例如,某些短链脂肪酸具有抗炎作用,而某些氨基酸则可能作为能量来源促进肿瘤细胞的生长。短链脂肪酸(Short-chain fatty acids, SCFAs)是肠道微生物通过发酵不可消化的膳食纤维产生的一类有机酸,主要包括乙酸、丙酸和丁酸。近年来,越来越多的研究聚焦于探讨 SCFAs 与胆道肿瘤(包括肝内胆管癌和肝外胆管癌)之间的关系[27],研究发现,胆道肿瘤患者的粪便和血清中 SCFAs 的水平与健康对照组相比存在显著差异,具体来说,某些 SCFAs 的水平可能降低,而其他 SCFAs 的水平可能升高。这些变化可能与胆道肿瘤患者的肠道菌群结构改变有关。SCFAs 不仅是肠道菌群的代谢产物,也是肿瘤微生态的重要组成部分。它们可以通过多种机制影响肿瘤细胞和宿主免疫细胞的功能。例如,SCFAs 可以作为能量源供肿瘤细胞利用,促进其生长和存活;同时,SCFAs 也可以通过抑制组蛋白脱乙酰酶活性,影响肿瘤细胞的基因表达和表观遗传调控[28],研究表明,SCFAs 可以通过多种信号通路影响肿瘤细胞的行为。例如,SCFAs 可以通过 G 蛋白偶联受体(GPR41 和 GPR43)激活下游信号通路,影响肿瘤细胞的增殖、分化和凋亡[29]。此外,SCFAs 还可以通过抑制炎症反应和氧化应激,抑制促炎细胞因子的产生,减轻肿瘤相关的炎症反应,间接影响肿瘤细胞的生存环境[30]。SCFAs 对宿主免疫系统具有重要影响。它们可以通过调节 T 细胞和 B 细胞的活性,影响宿主的免疫反应[31]。

2) 微生物毒素:微生物毒素是由微生物产生的有毒代谢产物,它们可以对宿主造成直接的毒性效应或通过影响宿主的免疫系统间接导致疾病,在胆道系统肿瘤中,微生物毒素可能通过多种机制参与肿瘤的发生和发展。某些则被认为可能促进肿瘤的发生[32],例如,黄曲霉毒素 B1 是一种由曲霉属真菌产生的强烈致癌物质,它可以通过 DNA 损伤和基因突变以及引起的炎症和氧化应激也可以参与癌症的发生促进肿瘤的发生[33]。还有一些细菌产生的毒素,如产毒大肠杆菌的 Shiga 毒素,也被认为与肿瘤的发生有关[34]。微生物毒素可能通过影响肿瘤微生态来促进肿瘤的生长和扩散,可以破坏肠道屏障,使肿瘤细胞更容易侵入周围组织。影响肿瘤细胞的代谢和免疫逃逸机制,在多个层面上影响肿瘤细胞与免疫系统的相互作用,例如通过影响免疫细胞的招募和活化来促进肿瘤细胞的免疫逃逸[35]。吸引免疫细胞如巨噬细胞和树突状细胞到肿瘤微生态中,促进肿瘤细胞的生长和扩散。还可以通过抑制免疫细胞的活性和功能,如降低 T 细胞和 NK 细胞的活性,使肿瘤细胞更容易逃避免疫监视[36]。微生物毒素可以通过影响免疫细胞的代谢和功能来促进肿瘤细胞的免疫逃逸。首先是免疫细胞的代谢途径,如脂肪酸代谢和糖代谢,改变免疫细胞的活性和功能[37]。还有些微生物毒素还可以通过影响免疫细胞的信号传导途径,如 NF- κ B 和 MAPK 信号通路,改变免疫细胞的反应性[38]。影响肿瘤细胞表面分子的表达来促进肿瘤细胞的免疫逃逸,某些微生物毒素可以通过诱导肿瘤细胞表面分子如 PD-L1 和 CTLA-4 的表达,抑制 T 细胞的活性和杀伤能力[39],而且有些微生物能够改变肿瘤细胞表面的抗原呈递能力,改变 T 细胞对肿瘤细胞的识别和杀伤[40]。天然来源的微生物毒素作为对抗癌细胞的疗法是一个很有前途的新维度。各种重要的微生物毒素,如白喉毒素、霍乱弧菌毒素、黄曲霉毒素、棒曲霉素、隐藻素-55、小球藻,都来源于几种细菌、真菌和藻类。这些药物作用于不同的生物靶标,例如抑制蛋白质合成、减少细胞生长、调节细胞周期和许多细胞过程[41]。

6. 肠道微生物组在肿瘤治疗中的作用

肠道微生物组的组成可能影响患者对肿瘤治疗药物的响应。研究显示,肠道微生物组的多样性和组成可能影响患者对免疫检查点抑制剂的反应。这种影响首先在小鼠模型中进行了研究,肠道微生物群的组成可以影响对靶向细胞毒性 T 淋巴细胞抗原-4 (CTLA-4)和程序性死亡受体-1 (PD-1)的免疫检查点抑制剂的反应[42]。在 CTLA-4 阻断的情况下,经过抗 CTLA-4 治疗后,小鼠肠道微生物群的丰度发生了显著变化,拟杆菌属和伯克霍尔德菌属相对增加,梭状芽胞杆菌属减少。抗 CTLA-4 治疗的疗效在 GF 小鼠

和 SPF 小鼠中显著降低[42]。此外, 粪便微生物移植(FMT)从对免疫治疗有反应的患者转移到对免疫治疗无反应的患者, 有时能够提高后者对治疗的反应率[43]。肠道微生物组也可能影响癌症疫苗的效果。疫苗的成功取决于宿主免疫系统的激活, 而肠道微生物组对免疫系统的发育和功能具有重要影响, 因此, 调节肠道微生物组可能有助于优化癌症疫苗的疗效[44]。鉴于肠道微生物组在肿瘤治疗中的重要作用, 它也成为了潜在的治疗靶点。有助于改善肿瘤患者的治疗反应和生活质量。此外, 开发针对肠道微生物组的新型治疗策略, 如基于微生物组的免疫疗法, 也是当前的研究热点。

7. 总结

未来的研究需要进一步揭示肠道微生物组在肿瘤发生和发展中的具体作用机制, 以及如何通过调节肠道微生物组来优化肿瘤治疗。此外, 还需要开发更有效的方法来监测和分析肠道微生物组, 以便更好地理解其在肿瘤治疗中的角色。最后, 需要开展更多的临床试验来验证调节肠道微生物组对肿瘤治疗效果的影响, 并探索其在不同肿瘤类型和治疗方案中的应用前景。

参考文献

- [1] 中国研究型医院学会精准医学与肿瘤 MDT 专业委员会. 中国胆道肿瘤多学科综合治疗专家共识[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2023, 9(3): 57-68.
- [2] Wheatley, R.C., Kilgour, E., Jacobs, T., Lamarca, A., Hubner, R.A., Valle, J.W., *et al.* (2021) Potential Influence of the Microbiome Environment in Patients with Biliary Tract Cancer and Implications for Therapy. *British Journal of Cancer*, **126**, 693-705. <https://doi.org/10.1038/s41416-021-01583-8>
- [3] Mima, K., Nakagawa, S., Sawayama, H., Ishimoto, T., Imai, K., Iwatsuki, M., *et al.* (2017) The Microbiome and Hepatobiliary-Pancreatic Cancers. *Cancer Letters*, **402**, 9-15. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2017.05.001>
- [4] Ganesan, P. and Kulik, L.M. (2023) Hepatocellular Carcinoma. *Clinics in Liver Disease*, **27**, 85-102. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2022.08.004>
- [5] Gilles, H., Garbutt, T. and Landrum, J. (2022) Hepatocellular Carcinoma. *Critical Care Nursing Clinics of North America*, **34**, 289-301. <https://doi.org/10.1016/j.cnc.2022.04.004>
- [6] Galle, P.R., Dufour, J., Peck-Radosavljevic, M., Trojan, J. and Vogel, A. (2020) Systemic Therapy of Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Future Oncology*, **17**, 1237-1251. <https://doi.org/10.2217/fon-2020-0758>
- [7] Bangaru, S., Marrero, J.A. and Singal, A.G. (2019) Review Article: New Therapeutic Interventions for Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **51**, 78-89. <https://doi.org/10.1111/apt.15573>
- [8] Sturm, N., Schuhbaur, J.S., Hüttner, F., Perkhof, L. and Ettrich, T.J. (2022) Gallbladder Cancer: Current Multimodality Treatment Concepts and Future Directions. *Cancers*, **14**, Article 5580. <https://doi.org/10.3390/cancers14225580>
- [9] Roa, J.C., García, P., Kapoor, V.K., Maithel, S.K., Javle, M. and Koshiol, J. (2022) Gallbladder Cancer. *Nature Reviews Disease Primers*, **8**, Article No. 69. <https://doi.org/10.1038/s41572-022-00398-y>
- [10] Ho, J., Fiocco, C. and Spencer, K. (2022) Treating Biliary Tract Cancers: New Targets and Therapies. *Drugs*, **82**, 1629-1647. <https://doi.org/10.1007/s40265-022-01808-x>
- [11] Moris, D., Palta, M., Kim, C., Allen, P.J., Morse, M.A. and Lidsky, M.E. (2023) Advances in the Treatment of Intrahepatic Cholangiocarcinoma: An Overview of the Current and Future Therapeutic Landscape for Clinicians. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **73**, 198-222. <https://doi.org/10.3322/caac.21759>
- [12] Zhou, Y., Ran, X. and Han, M. (2024) BCLAF1 Is Expressed as a Potential Anti-Oncogene in Bile Duct Cancer. *Biochemical Genetics*. <https://doi.org/10.1007/s10528-023-10616-1>
- [13] Yi, M., Zheng, X., Niu, M., Zhu, S., Ge, H. and Wu, K. (2022) Combination Strategies with PD-1/PD-L1 Blockade: Current Advances and Future Directions. *Molecular Cancer*, **21**, Article No. 28. <https://doi.org/10.1186/s12943-021-01489-2>
- [14] Heintz-Buschart, A. and Wilmes, P. (2018) Human Gut Microbiome: Function Matters. *Trends in Microbiology*, **26**, 563-574. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2017.11.002>
- [15] Kuziel, G.A. and Rakoff-Nahoum, S. (2022) The Gut Microbiome. *Current Biology*, **32**, R257-R264. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2022.02.023>
- [16] Sidhu, M. and van der Poorten, D. (2017) The Gut Microbiome. *Australian Family Physician*, **46**, 206-211.

- [17] Schmidt, T.S.B., Raes, J. and Bork, P. (2018) The Human Gut Microbiome: From Association to Modulation. *Cell*, **172**, 1198-1215. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.02.044>
- [18] Rao, B., Ren, T., Wang, X., Wang, H., Zou, Y., Sun, Y., et al. (2021) Dysbiosis in the Human Microbiome of Cholangiocarcinoma. *Frontiers in Physiology*, **12**, Article 715536. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.715536>
- [19] Liu, S., Li, W., Chen, J., Li, M., Geng, Y., Liu, Y., et al. (2024) The Footprint of Gut Microbiota in Gallbladder Cancer: A Mechanistic Review. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **14**, Article 1374238. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.1374238>
- [20] Chung, I.Y., Kim, J. and Koh, A. (2024) The Microbiome Matters: Its Impact on Cancer Development and Therapeutic Responses. *Journal of Microbiology*, **62**, 137-152. <https://doi.org/10.1007/s12275-024-00110-7>
- [21] Ervin, S.M., Ramanan, S.V. and Bhatt, A.P. (2020) Relationship between the Gut Microbiome and Systemic Chemotherapy. *Digestive Diseases and Sciences*, **65**, 874-884. <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06119-3>
- [22] Zwieler, J., Lassi, C., Hippe, B., Pointner, A., Switzeny, O.J., Remely, M., et al. (2011) Changes in Human Fecal Microbiota Due to Chemotherapy Analyzed by TaqMan-PCR, 454 Sequencing and PCR-DGGE Fingerprinting. *PLOS ONE*, **6**, e28654. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028654>
- [23] Mitra, A., Grossman Biegert, G.W., Delgado, A.Y., Karpins, T.V., Solley, T.N., Mezzari, M.P., et al. (2020) Microbial Diversity and Composition Is Associated with Patient-Reported Toxicity during Chemoradiation Therapy for Cervical Cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, **107**, 163-171. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.12.040>
- [24] Shi, W., Shen, L., Zou, W., Wang, J., Yang, J., Wang, Y., et al. (2020) The Gut Microbiome Is Associated with Therapeutic Responses and Toxicities of Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Rectal Cancer Patients—A Pilot Study. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **10**, Article 562463. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.562463>
- [25] Amit, U., Facciabene, A. and Ben-Josef, E. (2023) Radiation Therapy and the Microbiome; More than a Gut Feeling. *The Cancer Journal*, **29**, 84-88. <https://doi.org/10.1097/ppp.0000000000000650>
- [26] Jian, Y., Zhang, D., Liu, M., Wang, Y. and Xu, Z. (2021) The Impact of Gut Microbiota on Radiation-Induced Enteritis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **11**, Article 586392. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.586392>
- [27] Pant, K., Venugopal, S.K., Lorenzo Pisarello, M.J. and Gradilone, S.A. (2023) The Role of Gut Microbiome-Derived Short-Chain Fatty Acid Butyrate in Hepatobiliary Diseases. *The American Journal of Pathology*, **193**, 1455-1467. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2023.06.007>
- [28] Mirzaei, R., Afaghi, A., Babakhani, S., Sohrabi, M.R., Hosseini-Fard, S.R., Babolhavaeji, K., et al. (2021) Role of Microbiota-Derived Short-Chain Fatty Acids in Cancer Development and Prevention. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **139**, Article ID: 111619. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111619>
- [29] Son, M. and Cho, H. (2023) Anticancer Effects of Gut Microbiota-Derived Short-Chain Fatty Acids in Cancers. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, **33**, 849-856. <https://doi.org/10.4014/jmb.2301.01031>
- [30] Duan, H., Wang, L., Huangfu, M. and Li, H. (2023) The Impact of Microbiota-Derived Short-Chain Fatty Acids on Macrophage Activities in Disease: Mechanisms and Therapeutic Potentials. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **165**, Article ID: 115276. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115276>
- [31] Yao, Y., Cai, X., Fei, W., Ye, Y., Zhao, M. and Zheng, C. (2020) The Role of Short-Chain Fatty Acids in Immunity, Inflammation and Metabolism. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, **62**, 1-12. <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1854675>
- [32] Rossi, T., Vergara, D., Fanini, F., Maffia, M., Bravaccini, S. and Pirini, F. (2020) Microbiota-Derived Metabolites in Tumor Progression and Metastasis. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 5786. <https://doi.org/10.3390/ijms21165786>
- [33] Cao, W., Yu, P., Yang, K. and Cao, D. (2022) Aflatoxin B1: Metabolism, Toxicology, and Its Involvement in Oxidative Stress and Cancer Development. *Toxicology Mechanisms and Methods*, **32**, 395-419. <https://doi.org/10.1080/15376516.2021.2021339>
- [34] Gariépy, J. (2001) The Use of Shiga-Like Toxin 1 in Cancer Therapy. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **39**, 99-106. [https://doi.org/10.1016/s1040-8428\(01\)00126-3](https://doi.org/10.1016/s1040-8428(01)00126-3)
- [35] Han, J., Zhang, B., Zhang, Y., Yin, T., Cui, Y., Liu, J., et al. (2023) Gut Microbiome: Decision-Makers in the Micro-environment of Colorectal Cancer. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **13**, Article 1299977. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1299977>
- [36] González-Sánchez, P. and DeNicola, G.M. (2021) The Microbiome(s) and Cancer: Know Thy Neighbor(s). *The Journal of Pathology*, **254**, 332-343. <https://doi.org/10.1002/path.5661>
- [37] Höfs, S., Mogavero, S. and Hube, B. (2016) Interaction of *Candida Albicans* with Host Cells: Virulence Factors, Host Defense, Escape Strategies, and the Microbiota. *Journal of Microbiology*, **54**, 149-169.

- <https://doi.org/10.1007/s12275-016-5514-0>
- [38] Sevcikova, A., Mladosievicova, B., Mego, M. and Ciernikova, S. (2023) Exploring the Role of the Gut and Intratumoral Microbiomes in Tumor Progression and Metastasis. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 17199. <https://doi.org/10.3390/ijms242417199>
 - [39] Lopez, L.R., Bleich, R.M. and Arthur, J.C. (2021) Microbiota Effects on Carcinogenesis: Initiation, Promotion, and Progression. *Annual Review of Medicine*, **72**, 243-261. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-080719-091604>
 - [40] Gopalakrishnan, V., Helmink, B.A., Spencer, C.N., Reuben, A. and Wargo, J.A. (2018) The Influence of the Gut Microbiome on Cancer, Immunity, and Cancer Immunotherapy. *Cancer Cell*, **33**, 570-580. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.03.015>
 - [41] Sharma, P.C., Sharma, D., Sharma, A., Bhagat, M., Ola, M., Thakur, V.K., *et al.* (2022) Recent Advances in Microbial Toxin-Related Strategies to Combat Cancer. *Seminars in Cancer Biology*, **86**, 753-768. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2021.07.007>
 - [42] Vétizou, M., Pitt, J.M., Daillère, R., Lepage, P., Waldschmitt, N., Flament, C., *et al.* (2015) Anticancer Immunotherapy by CTLA-4 Blockade Relies on the Gut Microbiota. *Science*, **350**, 1079-1084. <https://doi.org/10.1126/science.aad1329>
 - [43] Wang, J., Kuo, C., Kuo, F., Wang, Y., Hsu, W., Yu, F., *et al.* (2019) Fecal Microbiota Transplantation: Review and Update. *Journal of the Formosan Medical Association*, **118**, S23-S31. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2018.08.011>
 - [44] Chen, Z., Xie, H., Hu, M., *et al.* (2020) Recent Progress in Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *American Journal of Cancer Research*, **10**, 2993-3036.