

肠道与泌尿道菌群在膀胱癌治疗中的研究进展

葛文卓^{1,2}, 肖文轩¹, 蒲含波², 孙 羿^{2*}

¹西安医学院研究生工作部, 陕西 西安

²陕西省人民医院泌尿外科, 陕西 西安

收稿日期: 2025年10月4日; 录用日期: 2025年10月28日; 发布日期: 2025年11月5日

摘 要

膀胱癌是常见的泌尿系统恶性肿瘤, 但其发病机制尚不完全明确。近年来, 研究发现肠道菌群在膀胱癌的治疗中具有重要作用。肠道菌群被称为人类的“第二基因组”, 其代谢产物和免疫调节作用能够影响泌尿道的稳定。越来越多的证据表明, 泌尿道菌群在膀胱癌中的作用与肠道菌群类似。肠道和泌尿道菌群通过代谢产物和免疫反应, 影响尿路上皮的发育, 并参与慢性炎症的发生。本文综述了肠道菌群和泌尿道菌群在膀胱癌治疗中的应用研究。

关键词

膀胱癌, 肠道菌群, 泌尿菌群, 免疫调节, 代谢产物

The Research Advancements of Gut and Urinary Microbiota in the Treatment of Bladder Cancer

Wenzhuo Ge^{1,2}, Wenxuan Xiao¹, Hanbo Pu², Yi Sun^{2*}

¹Office of Graduate Student Affairs, Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Urology Department, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: October 4, 2025; accepted: October 28, 2025; published: November 5, 2025

Abstract

Bladder cancer, a prevalent malignant tumor affecting the urinary system, presents a pathogenesis that remains incompletely understood. Recent research has shed light on the significant impact of

*通讯作者。

文章引用: 葛文卓, 肖文轩, 蒲含波, 孙羿. 肠道与泌尿道菌群在膀胱癌治疗中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(11): 535-543. DOI: 10.12677/acm.2025.15113128

the gut microbiota in bladder cancer treatment. Often referred to as the “second genome” of humans, the gut microbiota’s metabolites and immune regulatory functions can influence the stability of the urogenital tract. Emerging evidence indicates a parallel between the roles of gut and urinary microbiota in bladder cancer, affecting urothelial cell development and contributing to chronic inflammation through metabolites and immune responses. This review delves into the application of gut and urinary microbiota research in the context of bladder cancer treatment.

Keywords

Bladder Cancer, Gut Microbiota, Urinary Microbiota, Immune Regulation, Metabolic Products

Copyright © 2025 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

膀胱癌是泌尿系统恶性肿瘤中发病率较高的一种。根据全球癌症统计数据，膀胱癌居全球癌症发病率第九位，全球新增病例 61.37 万例(占全球所有癌症的 3.1%)，死亡病例 22.03 万例(占死亡总数的 2.3%) [1]。膀胱癌的诱发因素包括：吸烟、职业接触化学物质、慢性膀胱炎、遗传因素和不良生活习惯等[2]。

微生物组(或微生物群)指生活在特定环境中的所有微生物，包括细菌、真菌、病毒和原生动物等[3]。这些微生物群体栖息在人类的皮肤、口腔、肠道、泌尿生殖道等多个部位，与宿主维持着复杂的共生关系，参与宿主的消化、代谢、免疫系统发育及功能等多方面的作用。肠道微生物组是研究最为深入的微生物群之一，其平衡对宿主健康至关重要[4]。肠道微生物组是研究最为深入的微生物群之一，其平衡对宿主健康至关重要。近年来，研究表明肠道菌群和泌尿菌群可能与膀胱癌的发生和发展存在一定的关联。肠道微生物组通过影响免疫系统、代谢功能及炎症反应可能在膀胱癌的发生中发挥作用。同时，泌尿道微生物群通过改变局部微环境、影响尿路上皮细胞的免疫反应可能促进膀胱癌的进展。已有研究表明，肠道和泌尿道微生物群的失衡会导致局部炎症反应增强，而持续的炎症反应与癌症发生密切相关。特定细菌群体的过度生长可能引发慢性炎症，从而促进癌变。因此，需要进一步探讨特定微生物群与膀胱癌之间的因果关系，并评估通过调节微生物群降低膀胱癌风险的可能性。

T 细胞在识别和杀伤肿瘤细胞中起着关键作用。然而，肿瘤细胞常通过免疫检查点机制逃避 T 细胞的攻击，从而得以在宿主体内持续生长和扩散。免疫检查点抑制剂(Immune Checkpoint Inhibitors, ICI)是一类通过阻断免疫检查点信号并增强 T 细胞对肿瘤攻击的药物。这些抑制剂主要作用于程序性细胞死亡蛋白 1 (Programmed Cell Death Protein 1, PD-1)、程序性细胞死亡配体 1 (Programmed Cell Death Ligand 1, PD-L1)和细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Antigen 4, CTLA-4)等免疫检查点分子等[5]。通过解除肿瘤对 T 细胞的抑制作用，免疫检查点抑制剂可以恢复并增强 T 细胞的抗肿瘤活性，为肿瘤治疗提供了新的希望。

综上所述，本文通过总结肠道和泌尿道微生物群对膀胱癌发生、发展及治疗的影响，旨在为膀胱癌的个体化治疗提供新的见解。

2. 肠道与泌尿菌群与膀胱癌的相关性

传统上认为，肿瘤细胞内部是无菌的，但近期的研究表明，肿瘤细胞内实际上存在微生物，且这些微生物主要位于免疫细胞内部。不同类型的肿瘤细胞中，微生物的组成有所不同[6]，在一项关于膀胱癌

的病例对照研究中,微生物组对膀胱癌的影响得到了验证。研究发现,膀胱癌患者组中,梭状芽孢杆菌的含量显著减少,同时微生物组代谢产物—丁酸盐(短链脂肪酸)的含量也明显降低[7]。这一发现为膀胱癌的后续治疗提供了新的线索。

泌尿和生殖系统器官被认为是细菌、病毒和真菌群落的“储存库”。传统观点认为,尿液是无菌体液,但这一观点正受到近期研究的挑战[8][9]。有研究认为,尿液微生物群的多样性和丰富性减少,可能与膀胱癌的发生风险增加相关。尽管目前的研究尚未完全确定两者之间的因果关系,但已有两种假设。第一种假设认为,泌尿微生物组可能影响膀胱癌的发展和进展;第二种假设则认为,膀胱癌可能影响肠道微生物群的多样性和丰富性。无论哪种假设,膀胱癌患者与正常人群相比,其尿液中的微生物组表现出明显变化。因此,尿液微生物组有望成为膀胱癌治疗和预后的重要生物标志物[10]。

3. 肠道与泌尿微生物组与膀胱癌发生发展的关系及相关机制

3.1. 肠道菌群在膀胱癌中的应用

口腔是消化道的起始部分,其内的微生物群与肠道密切相关。肠道作为人体最大的黏膜表面,主要功能是保护机体免受外来刺激,并进行适当的营养吸收[10][11]。在正常情况下,肠道黏膜屏障将免疫细胞和肠道微生物群隔离开来。然而,口腔微生物,如具核梭杆菌(*Fusobacterium nucleatum*, *F. nucleatum*),已被证明能够定植于肠道上皮细胞,并通过其粘附素吸附其他微生物,如卟啉单胞菌属、消化链球菌属和微单胞菌属。*F. nucleatum* 和卟啉单胞菌能够侵入上皮细胞,破坏信号传导并促进细胞转化。*F. nucleatum* 通过其粘附素 A (Fatty-Acid Degradation A, FADA)与肠道上皮细胞膜上的 E-钙粘蛋白(E-Cadherin Protein)结合,并激活经典的 Wnt/ β 信号通路(Wnt/ β -Catenin Signal Pathway),从而可能诱发肠道癌症[12]。如图 1 所示,肠道微生物群可能通过多种机制影响膀胱癌的发生和发展,具体包括以下几个方面:(1) 代谢产物的作用:肠道微生物群通过其代谢活动产生多种代谢产物,如丁酸盐(Butyrate)、短链脂肪酸(Short-Chain Fatty Acids, SCFA)和胆汁酸(Bile Acids, BAs)等。这些代谢产物可以通过血液循环到达膀胱,影响膀胱上皮细胞的增殖、凋亡及炎症反应,从而对膀胱癌的发生和发展起到一定的促进作用[13]。(2) 免疫调节的作用:肠道微生物群对宿主免疫系统的调节作用显著。特定的微生物菌株能够调节免疫细胞的功能,包括增强或抑制 T 细胞、调节性 T 细胞等免疫细胞的活性。这种免疫调节可能会影响宿主对肿瘤的免疫反应,从而对膀胱癌的进展产生影响[14]。(3) 炎症反应:慢性炎症是膀胱癌发展的关键因素。肠道微生物群失衡可能导致细胞因子等炎症介质的产生,并通过血液传播至膀胱,引发或加剧膀胱炎症,从而增加膀胱癌的发生风险[15][16]。(4) 肠-膀胱轴:肠-膀胱轴是指肠道与膀胱之间的双向通信路径,涉及神经、内分泌和免疫等多个层面的相互作用。肠道微生物群可能通过这一轴线影响膀胱功能与健康,从而在膀胱癌的发生和发展中发挥作用[17]。(5) 药物代谢和疗效:肠道微生物群还可能影响药物的代谢和吸收,包括化疗药物和免疫治疗药物。微生物群的组成和功能可能影响药物在宿主体内的分布和活性,从而影响治疗效果和患者的预后[18]。有文献指出,相同的微生物群已被发现同时存在于口腔和泌尿生殖系统,它们共同构成了口腔-泌尿生殖轴。口腔微生物群的失衡,尤其是与牙周炎相关的菌群变化,已被认为可能增加膀胱癌的风险[19],在一项关于牙周病的前瞻性研究中,研究表明牙周病与膀胱癌风险增加之间存在显著关联[20]。

3.2. 泌尿菌群在膀胱癌中的应用

泌尿道微生物群(也称尿道或尿道菌群)是由包括细菌、病毒、真菌等微生物在内的微生物群落组成,存在于泌尿道中。由于尿道与外界环境通过尿液相连,并与其微生物群落的栖息地——皮肤、胃肠道和阴道黏膜的开口相邻,泌尿道因此形成了独特的微生物群。研究表明,男性和女性的尿道微生物群存在

显著差异,这主要与性别差异所导致的泌尿系统解剖结构、激素水平和局部免疫能力的差异相关[21]。利用超深度焦磷酸测序技术的研究显示,健康人群尿液中的主要细菌群包括乳酸杆菌、棒状杆菌、普雷沃氏菌、葡萄球菌、加德纳氏菌和链球菌。在女性群体中,普雷沃氏菌、乳酸菌和加德纳氏菌的丰度较高,而在男性中,棒状杆菌则是主要的细菌种类。研究还发现,膀胱内也存在一组特定的关键微生物,其丰度和组成在不同个体间有所差异,这可能与老年人膀胱病变的发生有关。泌尿道微生物的这种特异性定植模式,与肠道微生物群相比,更显著地表明膀胱与某些特定细菌属的关联可能会影响晚年膀胱健康。此外,这些研究结果也可能解释了男性和女性在泌尿系统疾病发生率上的差异[22][23]。研究还发现,膀胱内也存在一组特定的关键微生物,其丰度和组成在不同个体间有所差异,这可能与老年人膀胱病变的发生有关。泌尿道微生物的这种特异性定植模式,与肠道微生物群相比,更显著地表明膀胱与某些特定细菌属的关联可能会影响晚年膀胱健康。此外,这些研究结果也可能解释了男性和女性在泌尿系统疾病发生率上的差异[24]。

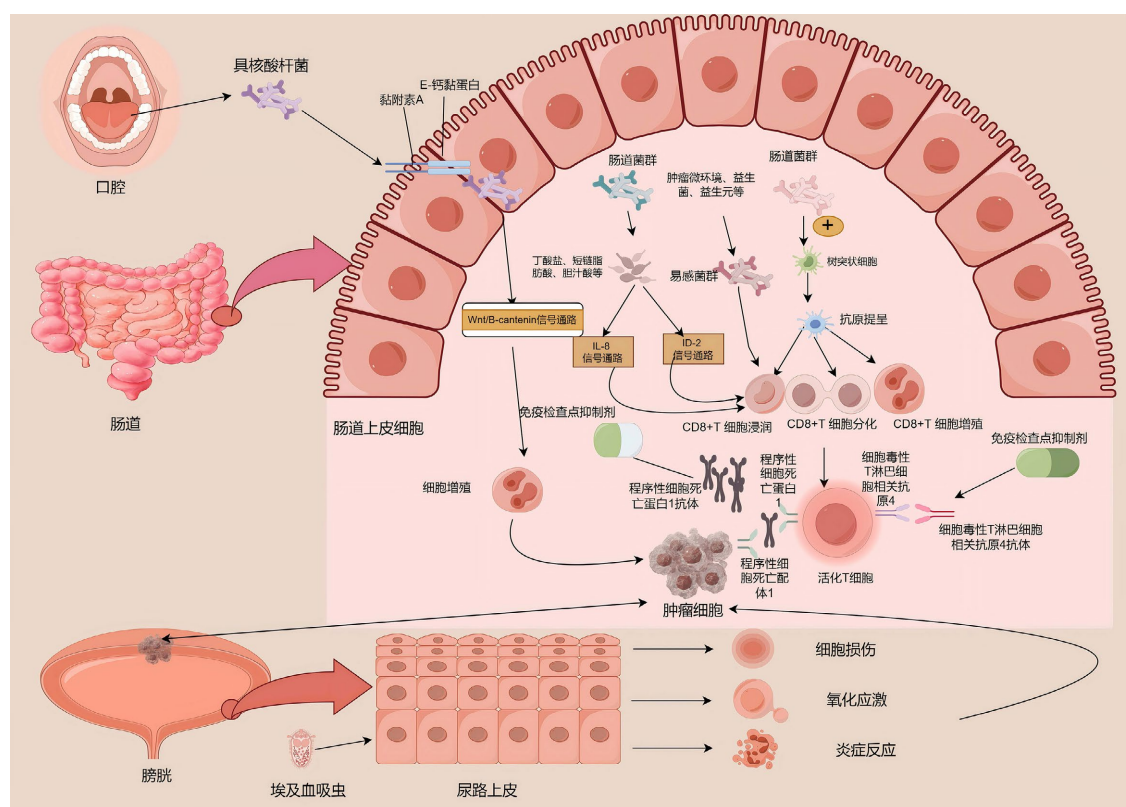


Figure 1. Mechanisms by which the gut and urinary microbiota support the initiation and progression of bladder cancer
图 1. 肠道与泌尿菌群支持膀胱癌的发生和发展的机制

膀胱癌的发生可能与微生物群的影响密切相关,特别是膀胱鳞状细胞癌与泌尿生殖系统血吸虫病的关系更加显著[25]。埃及血吸虫(*Schistosoma haematobium*, *S. haematobium*)是已知导致该类型膀胱癌的主要致病因子。其致病机制包括对上皮细胞的损伤、持续的炎症反应以及氧化应激水平的升高等多个方面[26]。研究表明,膀胱癌患者的尿液微环境与健康人群存在显著差异,尤其是在链球菌的丰度上,膀胱癌患者尿液中的链球菌丰度显著增加,而在健康个体的尿液中几乎为零[27]。另一项研究对癌症患者的尿液样本进行了分析,比较了健康个体和细菌群体。研究发现,尿液样本中的主要微生物门类是厚壁菌门,其次是放线菌门、拟杆菌门和变形菌门。进一步分析发现,膀胱癌患者群体中,梭状杆菌属的操作分类

单元更为丰富。这些发现为膀胱癌的微生物学机制提供了新的视角，可能为早期诊断和治疗策略的优化提供依据[28]。

通过分析另一组独立的膀胱癌组织样本，进一步确认了梭状杆菌核心序列的存在。此外，在健康尿液样本中，链球菌属和棒状杆菌属的丰度较高[29]。在膀胱癌领域的一项早期研究中，发现尿道微生态的失衡，特别是假单胞菌和厌氧球菌与链球菌的比例变化，可能与尿路上皮癌的发生相关。然而，尿液中的微生物群与尿路上皮相关的细菌可能有所不同。更重要的是，粘膜相关的微生物群与膀胱癌的发生率及临床结局之间并未显示出明确的关联[27]。

4. 微生物组在膀胱癌治疗中的应用

4.1. 免疫疗法在膀胱癌治疗中的基础

4.1.1. BCG 免疫疗法

膀胱内滴卡介苗(*Bacillus Calmette-Guerin*, BCG)治疗非肌层浸润性膀胱癌(Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer, NMIBC)最早于 1976 年被报道，并于 1990 年获得正式批准，标志着免疫疗法的诞生[30]。如今，BCG 免疫疗法已成为 NMIBC 的黄金标准辅助治疗，并且推荐用于中危肌层浸润性膀胱癌(Muscle-Invasive Bladder Cancer, MIBC)的治疗[31]。尽管 BCG 在治疗 NMIBC 方面取得了显著成功，但约有 50% 的高危 NMIBC 患者最终会经历肿瘤复发。而在这些复发患者中，多达 30% 可能会发展为 MIBC [32]。新的免疫疗法应运而生。

4.1.2. ICI 免疫疗法

据最新的研究表明：与 BCG 相比，新的靶向免疫疗法 ICI (帕博利珠单抗、阿替利珠单抗、纳武利尤单抗、阿维尤单抗和度伐利尤单抗)可提高膀胱癌患者的总生存率[33]。尽管 ICI 或其联合治疗方案在总生存时间和反应率方面相较传统 BCG 治疗有显著提升，但仍有相当一部分患者对治疗表现出原发性耐药性，或治疗无效导致肿瘤进一步进展[34]。考虑到 ICI 通过激活 T 细胞而非直接消灭肿瘤细胞来发挥治疗作用，有研究假设认为微生物群可能在调节免疫反应方面发挥重要作用，从而促进 ICI 治疗膀胱癌的效果。

4.1.3. 微生物群调控免疫治疗

目前，已有多项研究表明微生物群在膀胱癌治疗中的作用逐渐显现。研究发现，微生物组能够调节人体的免疫反应。特定细菌通过生成激发免疫反应的代谢产物，或直接对抗肿瘤微环境(Tumor Microenvironment, TME)，从而增强药物疗效并展现抗癌潜力[35]。例如，微生物代谢产物丁酸盐能够通过激活白介素-8 (Interleukin-8, IL-8)信号通路和 DNA 结合抑制剂 2 (Inhibitor of DNA Binding 2, ID2)依赖性通路，增强 CD8⁺ T 细胞的抗肿瘤反应[36]，此外，微生物群产生的特定 B 族维生素(如维生素 B6)能够显著增强细胞介导的免疫功能，促进 T 细胞的激活和分化，从而增强抗癌免疫反应，提高化疗药物的疗效[37][38]。进一步的研究还发现，微生物代谢产物腺苷能够提升 ICI 治疗的效果，为基于微生物群的辅助治疗方法开发提供了新的可能性[39]。

4.2. 微生物群可作为膀胱癌治疗的生物标志物

4.2.1. 肠道微生物组作为生物标志物

人体是一个复杂的生物系统，依赖多种成分协同工作，其中肠道微生物群在健康和疾病的调控中发挥着重要作用。肠道微生物群不仅参与免疫调节，还在营养吸收中起着关键作用。因此，肠道微生物群被视为癌症免疫监测的重要组成部分，并且在肿瘤免疫治疗策略中具有潜在的参考价值[40]。在晚期黑色

肿瘤接受 ICI 治疗的研究中,已有证据表明,肠道微生物群的组成可以作为生物标志物,用于预测患者对 ICI 治疗的反应和最终效果[41]。具体来说,利用宏基因组鸟枪法测序技术,研究者探索了特定的人类肠道微生物群与 ICI 疗效之间的关联。研究发现,拟杆菌属在肠道微生物群中的富集与治疗效果呈正相关,表明肠道微生物群可以作为预测治疗结果的生物标记物[42]。考虑到这些发现,探索肠道菌群特征与膀胱癌患者治疗反应之间的关系具有重要意义。通过早期识别可能无效的治疗方案,医生可以避免肿瘤进展或转移,从而调整治疗策略,为患者带来更好的临床效果。

4.2.2. 泌尿道菌群作为生物标志物

膀胱癌的早期诊断目前主要依赖侵入性的膀胱镜检查 and 尿脱落细胞学(灵敏度低) [43]。寻找非侵入性、高灵敏度和特异度的诊断标志物是临床的迫切需求,泌尿道菌群为此提供了新思路。大量病例对照研究一致表明,膀胱癌患者的泌尿菌群组成与健康对照组存在显著差异。这些差异不仅体现在物种水平,更体现在功能层面。膀胱癌患者尿液中常常可检测到特定致病菌或条件致病菌的富集[44],例如:变形菌门,特别是大肠埃希菌和奇异变形杆菌:这些细菌可能通过产生毒素(如 α -溶血素)和引起慢性炎症,破坏膀胱黏膜屏障,促进基因突变和肿瘤发生;链球菌属、葡萄球菌属:某些菌种也与癌症风险增加相关。同时,一些可能具有保护作用的细菌,如乳酸杆菌等在癌组中丰度降低。乳酸杆菌能产生乳酸维持酸性环境,并分泌抗菌物质,抑制病原体生长,稳定微环境,随着宏基因组测序和其他核酸技术的广泛应用,结合代谢组学的研究,有望深入挖掘这些微生物的功能,发现新的生物标志物,从而为癌症的预后评估和治疗反应预测提供更为精准的依据[8]。

4.3. 微生物作为膀胱癌的辅助治疗

4.3.1. 肠道微生物组作为膀胱癌的辅助治疗

随着越来越多的证据表明肠道微生物组的组成与 ICI 的治疗反应密切相关,探索如何调整微生物群,培养更有利于 ICI 反应的微生物环境显得尤为重要[45]。粪便微生物群移植(Fecal Microbiota Transplantation, FMT)作为一种治疗手段,已被广泛应用于多种疾病,包括炎症性肠病、代谢紊乱和肥胖等。鉴于肠道微生物群可能在调节 ICI 反应中起着重要作用,抗生素的使用可能会降低 ICI 的治疗效果。因此,有研究提出,通过将健康的肠道微生物从对 ICI 治疗有效的患者转移到无反应的患者体内, FMT 可以作为补充有益菌群并解决耐药性问题的一种潜在策略[46] [47]。

此外,最近的研究发现,定期食用酸奶可能有助于减少结直肠癌的发生,而摄入益生菌也可能与降低腺瘤风险相关[48]。有研究表明,丁酸梭菌疗法与 ICI 的结合使用对肺癌患者的治疗产生了积极效果[49]。具体来说,在肠道中使用能有效增加双歧杆菌属数量的 CBM588 (一种活性细菌补充剂)作为辅助治疗,已被证明在 ICI 治疗肾细胞癌(RCC)时能够显著增加双歧杆菌属在肠道微生物组中的丰度[50]。FMT 和活性细菌补充剂都被发现能够提高 ICI 的反应率,并降低治疗膀胱癌时的副作用。

4.3.2. 尿道菌群作为膀胱癌的辅助治疗

近年来,膀胱癌灌注益生菌作为一种新兴的治疗策略,在膀胱癌的免疫治疗和辅助治疗中引起了广泛关注。益生菌通过其免疫调节、抗肿瘤和抗炎作用,展现了潜力。研究表明,益生菌能够通过增强局部免疫反应,有效激活膀胱内的免疫细胞,如巨噬细胞、T 细胞等,从而帮助清除癌细胞[51]。益生菌能够调节肠道和膀胱局部微生物群落,改善机体的免疫功能,这在膀胱癌治疗中尤其重要。当前,关于膀胱癌灌注益生菌的临床试验仍处于初期阶段。部分早期研究显示,益生菌灌注可能对缓解膀胱癌患者的症状、提高生活质量、减少复发等方面具有一定益处[52]。特别是在手术后或化疗后的辅助治疗中,益生菌有助于减少肿瘤复发,增强机体免疫力。未来需要更多的大规模、长期的研究,以进一步验证其疗效

和安全性,并探索如何将其纳入膀胱癌治疗的标准治疗方案中。

5. 结论与展望

近年来,肿瘤学领域的研究不再仅限于微生物群的多样性和数量。越来越多的证据表明,微生物群在膀胱癌的生理过程中发挥着重要作用,尤其是肠道微生物群。与此同时,我们也逐渐认识到泌尿道微生物组在膀胱癌的病理生物学中可能具有关键作用。然而,微生物与膀胱癌之间的相互作用仍处于早期研究阶段。随着对这些微生物群落认知的不断深入,未来可能会发展出新的治疗策略,通过调节泌尿道和肠道微生物群来改善膀胱癌患者的预后。这些策略可能包括使用益生元、益生菌或定制化微生物疗法,从而为膀胱癌的治疗开辟新的方向。

基金项目

膀胱癌探索与精准化治疗创新团队(2023-CX-TD-74)。

参考文献

- [1] Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Soerjomataram, I., *et al.* (2024) Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **74**, 229-263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- [2] Jubber, I., Ong, S., Bukavina, L., Black, P.C., Comp  rat, E., Kamat, A.M., *et al.* (2023) Epidemiology of Bladder Cancer in 2023: A Systematic Review of Risk Factors. *European Urology*, **84**, 176-190. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2023.03.029>
- [3] Adak, A. and Khan, M.R. (2018) An Insight into Gut Microbiota and Its Functionalities. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **76**, 473-493. <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2943-4>
- [4] Martinez-Guryn, K., Leone, V. and Chang, E.B. (2019) Regional Diversity of the Gastrointestinal Microbiome. *Cell Host & Microbe*, **26**, 314-324. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2019.08.011>
- [5] Oliveira, G. and Wu, C.J. (2023) Dynamics and Specificities of T Cells in Cancer Immunotherapy. *Nature Reviews Cancer*, **23**, 295-316. <https://doi.org/10.1038/s41568-023-00560-y>
- [6] Nejman, D., Livyatan, I., Fuks, G., *et al.* (2020) The Human Tumor Microbiome Is Composed of Tumor Type-Specific Intracellular Bacteria. *Science*, **368**, 973-980.
- [7] He, C., Li, B., Huang, L., *et al.* (2020) Gut Microbial Composition Changes in Bladder Cancer Patients: A Case-Control Study in Harbin, China. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, **29**, 395-403.
- [8] Miyake, M., Tatsumi, Y., Ohnishi, K., Fujii, T., Nakai, Y., Tanaka, N., *et al.* (2022) Prostate Diseases and Microbiome in the Prostate, Gut, and Urine. *Prostate International*, **10**, 96-107. <https://doi.org/10.1016/j.prnil.2022.03.004>
- [9] Curtiss, N., Balachandran, A., Krska, L., Peppiatt-Wildman, C., Wildman, S. and Duckett, J. (2018) Age, Menopausal Status and the Bladder Microbiome. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, **228**, 126-129. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.06.011>
- [10] Yang, J., Wan, S., Li, K., Chen, S. and Yang, L. (2023) Gut and Urinary Microbiota: The Causes and Potential Treatment Measures of Renal Cell Carcinoma. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article 1188520. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1188520>
- [11] D'Antonio, D.L., Marchetti, S., Pignatelli, P., Piattelli, A. and Curia, M.C. (2022) The Oncobiome in Gastroenteric and Genitourinary Cancers. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 9664. <https://doi.org/10.3390/ijms23179664>
- [12] Rubinstein, M.R., Wang, X., Liu, W., Hao, Y., Cai, G. and Han, Y.W. (2013) *Fusobacterium Nucleatum* Promotes Colorectal Carcinogenesis by Modulating E-Cadherin/ β -Catenin Signaling via Its Fada Adhesin. *Cell Host & Microbe*, **14**, 195-206. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2013.07.012>
- [13] Yang, Q., Wang, B., Zheng, Q., Li, H., Meng, X., Zhou, F., *et al.* (2023) A Review of Gut Microbiota-derived Metabolites in Tumor Progression and Cancer Therapy. *Advanced Science*, **10**, e2207366. <https://doi.org/10.1002/advs.202207366>
- [14] Singh, A., Alexander, S.G. and Martin, S. (2023) Gut Microbiome Homeostasis and the Future of Probiotics in Cancer Immunotherapy. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article 1114499. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1114499>
- [15] Zhang, Y., Zhang, J., Xia, Y. and Sun, J. (2023) Bacterial Translocation and Barrier Dysfunction Enhance Colonic

- Tumorigenesis. *Neoplasia*, **35**, Article ID: 100847. <https://doi.org/10.1016/j.neo.2022.100847>
- [16] Multhoff, G., Molls, M. and Radons, J. (2012) Chronic Inflammation in Cancer Development. *Frontiers in Immunology*, **2**, Article 98. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2011.00098>
- [17] Yang, H.J., Kim, D.S., Lee, K.W. and Kim, Y.H. (2022) The Urinary Microbiome; Axis Crosstalk and Short-Chain Fatty Acid. *Diagnostics*, **12**, Article 3119. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12123119>
- [18] Maier, L., Pruteanu, M., Kuhn, M., Zeller, G., Telzerow, A., Anderson, E.E., *et al.* (2018) Extensive Impact of Non-Antibiotic Drugs on Human Gut Bacteria. *Nature*, **555**, 623-628. <https://doi.org/10.1038/nature25979>
- [19] Yuan, S., Fang, C., Leng, W., Wu, L., Li, B., Wang, X., *et al.* (2021) Oral Microbiota in the Oral-Genitourinary Axis: Identifying Periodontitis as a Potential Risk of Genitourinary Cancers. *Military Medical Research*, **8**, Article No. 54. <https://doi.org/10.1186/s40779-021-00344-1>
- [20] Michaud, D.S., Liu, Y., Meyer, M., Giovannucci, E. and Joshupura, K. (2008) Periodontal Disease, Tooth Loss, and Cancer Risk in Male Health Professionals: A Prospective Cohort Study. *The Lancet Oncology*, **9**, 550-558. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(08\)70106-2](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(08)70106-2)
- [21] Fouts, D.E., Pieper, R., Szpakowski, S., Pohl, H., Knoblach, S., Suh, M., *et al.* (2012) Integrated Next-Generation Sequencing of 16S rDNA and Metaproteomics Differentiate the Healthy Urine Microbiome from Asymptomatic Bacteriuria in Neuropathic Bladder Associated with Spinal Cord Injury. *Journal of Translational Medicine*, **10**, Article No. 174. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-10-174>
- [22] Siddiqui, H., Nederbragt, A.J., Lagesen, K., Jeansson, S.L. and Jakobsen, K.S. (2011) Assessing Diversity of the Female Urine Microbiota by High Throughput Sequencing of 16S rDNA Amplicons. *BMC Microbiology*, **11**, Article No. 244. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-11-244>
- [23] Lewis, D.A., Brown, R., Williams, J., White, P., Jacobson, S.K., Marchesi, J.R., *et al.* (2013) The Human Urinary Microbiome; Bacterial DNA in Voided Urine of Asymptomatic Adults. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **3**, Article 41. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2013.00041>
- [24] Zünd, J.N., Plüss, S., Mujezinovic, D., Menzi, C., von Bieberstein, P.R., de Wouters, T., *et al.* (2024) A Flexible High-Throughput Cultivation Protocol to Assess the Response of Individuals' Gut Microbiota to Diet-, Drug-, and Host-Related Factors. *ISME Communications*, **4**, ycae035. <https://doi.org/10.1093/ismeco/ycae035>
- [25] Knowles, M.A. and Hurst, C.D. (2014) Molecular Biology of Bladder Cancer: New Insights into Pathogenesis and Clinical Diversity. *Nature Reviews Cancer*, **15**, 25-41. <https://doi.org/10.1038/nrc3817>
- [26] Honeycutt, J., Hammam, O., Fu, C. and Hsieh, M.H. (2014) Controversies and Challenges in Research on Urogenital Schistosomiasis-Associated Bladder Cancer. *Trends in Parasitology*, **30**, 324-332. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2014.05.004>
- [27] Xu, W., Yang, L., Lee, P., *et al.* (2014) Mini-Review: Perspective of the Microbiome in the Pathogenesis of Urothelial Carcinoma. *American Journal of Clinical and Experimental Urology*, **2**, 57-61.
- [28] Wu, C.E., Lin, Y.C., Hong, J.H., *et al.* (2013) Prognostic Value of Complete Response in Patients with Muscle-Invasive Bladder Cancer Undergoing Concurrent Chemoradiotherapy. *Anticancer Research*, **33**, 2605-2610.
- [29] Bučević Popović, V., Šitum, M., Chow, C.T., Chan, L.S., Roje, B. and Terzić, J. (2018) The Urinary Microbiome Associated with Bladder Cancer. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 12157. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-29054-w>
- [30] Morales, A., Eidinger, D. and Bruce, A.W. (2017) Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the Treatment of Superficial Bladder Tumors. *Journal of Urology*, **197**, S142-S145. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2016.10.101>
- [31] Babjuk, M., Burger, M., Compérat, E.M., Gontero, P., Mostafid, A.H., Palou, J., *et al.* (2019) European Association of Urology Guidelines on Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer (TAT1 and Carcinoma *in Situ*)—2019 Update. *European Urology*, **76**, 639-657. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.08.016>
- [32] Del Giudice, F., Barchetti, G., De Berardinis, E., Pecoraro, M., Salvo, V., Simone, G., *et al.* (2020) Prospective Assessment of Vesical Imaging Reporting and Data System (VI-RADS) and Its Clinical Impact on the Management of High-Risk Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer Patients Candidate for Repeated Transurethral Resection. *European Urology*, **77**, 101-109. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.09.029>
- [33] Bellmunt, J., de Wit, R., Vaughn, D.J., Fradet, Y., Lee, J., Fong, L., *et al.* (2017) Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *New England Journal of Medicine*, **376**, 1015-1026. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1613683>
- [34] Song, D., Powles, T., Shi, L., Zhang, L., Ingersoll, M.A. and Lu, Y. (2019) Bladder Cancer, a Unique Model to Understand Cancer Immunity and Develop Immunotherapy Approaches. *The Journal of Pathology*, **249**, 151-165. <https://doi.org/10.1002/path.5306>
- [35] Kim, S.K. and Cho, S.W. (2022) The Evasion Mechanisms of Cancer Immunity and Drug Intervention in the Tumor Microenvironment. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article 868695. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.868695>

- [36] Dizdar, O., Hayran, M., Guven, D.C., Yilmaz, T.B., Taheri, S., Akman, A.C., *et al.* (2017) Increased Cancer Risk in Patients with Periodontitis. *Current Medical Research and Opinion*, **33**, 2195-2200. <https://doi.org/10.1080/03007995.2017.1354829>
- [37] Cheng, C., Chang, S., Lee, B., Lin, K. and Huang, Y. (2006) Vitamin B6 Supplementation Increases Immune Responses in Critically Ill Patients. *European Journal of Clinical Nutrition*, **60**, 1207-1213. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602439>
- [38] Bargiela, D., Cunha, P.P., Veliça, P., Foskolou, I.P., Barbieri, L., Rundqvist, H., *et al.* (2022) Vitamin B6 Metabolism Determines T Cell Anti-Tumor Responses. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 837669. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.837669>
- [39] Mager, L.F., Burkhard, R., Pett, N., Cooke, N.C.A., Brown, K., Ramay, H., *et al.* (2020) Microbiome-Derived Inosine Modulates Response to Checkpoint Inhibitor Immunotherapy. *Science*, **369**, 1481-1489. <https://doi.org/10.1126/science.abc3421>
- [40] Schluter, J., Peled, J.U., Taylor, B.P., Markey, K.A., Smith, M., Taur, Y., *et al.* (2020) The Gut Microbiota Is Associated with Immune Cell Dynamics in Humans. *Nature*, **588**, 303-307. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2971-8>
- [41] Andrews, M.C., Duong, C.P.M., Gopalakrishnan, V., Iebba, V., Chen, W., Derosa, L., *et al.* (2021) Gut Microbiota Signatures Are Associated with Toxicity to Combined CTLA-4 and PD-1 Blockade. *Nature Medicine*, **27**, 1432-1441. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01406-6>
- [42] Frankel, A.E., Coughlin, L.A., Kim, J., Froehlich, T.W., Xie, Y., Frenkel, E.P., *et al.* (2017) Metagenomic Shotgun Sequencing and Unbiased Metabolomic Profiling Identify Specific Human Gut Microbiota and Metabolites Associated with Immune Checkpoint Therapy Efficacy in Melanoma Patients. *Neoplasia*, **19**, 848-855. <https://doi.org/10.1016/j.neo.2017.08.004>
- [43] Chen, X., Zhang, J., Ruan, W., Huang, M., Wang, C., Wang, H., *et al.* (2020) Urine DNA Methylation Assay Enables Early Detection and Recurrence Monitoring for Bladder Cancer. *Journal of Clinical Investigation*, **130**, 6278-6289. <https://doi.org/10.1172/jci139597>
- [44] Lou, K., Chi, J., Wu, J., Ma, J., Liu, S. and Cui, Y. (2024) Research Progress on the Microbiota in Bladder Cancer Tumors. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **14**, Article 1374944. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.1374944>
- [45] Helmink, B.A., Khan, M.A.W., Hermann, A., Gopalakrishnan, V. and Wargo, J.A. (2019) The Microbiome, Cancer, and Cancer Therapy. *Nature Medicine*, **25**, 377-388. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0377-7>
- [46] Derosa, L., Routy, B., Fidelle, M., Iebba, V., Alla, L., Pasolli, E., *et al.* (2020) Gut Bacteria Composition Drives Primary Resistance to Cancer Immunotherapy in Renal Cell Carcinoma Patients. *European Urology*, **78**, 195-206. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.04.044>
- [47] Ninkov, M., Schmerk, C.L., Moradizadeh, M., Parvathy, S.N., Figueredo, R., Burton, J.P., *et al.* (2022) Improved MAIT Cell Functions Following Fecal Microbiota Transplantation for Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, **72**, 1247-1260. <https://doi.org/10.1007/s00262-022-03329-8>
- [48] Kim, C., Yoon, L., Michels, K., Tranfield, W., Jacobs, J. and May, F. (2022) The Impact of Prebiotic, Probiotic, and Synbiotic Supplements and Yogurt Consumption on the Risk of Colorectal Neoplasia among Adults: A Systematic Review. *Nutrients*, **14**, Article 4937. <https://doi.org/10.3390/nu14224937>
- [49] Tomita, Y., Ikeda, T., Sakata, S., Saruwatari, K., Sato, R., Iyama, S., *et al.* (2020) Association of Probiotic *Clostridium butyricum* Therapy with Survival and Response to Immune Checkpoint Blockade in Patients with Lung Cancer. *Cancer Immunology Research*, **8**, 1236-1242. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.cir-20-0051>
- [50] Hagihara, M., Kuroki, Y., Ariyoshi, T., Higashi, S., Fukuda, K., Yamashita, R., *et al.* (2020) *Clostridium butyricum* Modulates the Microbiome to Protect Intestinal Barrier Function in Mice with Antibiotic-Induced Dysbiosis. *iScience*, **23**, Article ID: 100772. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2019.100772>
- [51] Dadgar-Zankbar, L., Mokhtaryan, M., Bafandeh, E., Javanmard, Z., Asadollahi, P., Darbandi, T., *et al.* (2024) Microbiome and Bladder Cancer: The Role of Probiotics in Treatment. *Future Microbiology*, **20**, 73-90. <https://doi.org/10.1080/17460913.2024.2414671>
- [52] Feyisetan, O., Tracey, C. and Hellawell, G.O. (2011) Probiotics, Dendritic Cells and Bladder Cancer. *BJU International*, **109**, 1594-1597. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.2011.10749.x>