Advances in Clinical Medicine 临床医学进展, 2026, 16(9), 2132-2141
Published Online September 2026 in Hans. https://www.hanspub.org/journal/acm
https://doi.org/10.12677/acm.2026.1693258

Hans汉斯

基于肺肠轴探讨肺癌免疫治疗的机遇与挑战

刘雯慧，粟仲锐*

湖南师范大学附属张家界医院(张家界市人民医院)，湖南 张家界

收稿日期：2026年8月21日；录用日期：2026年9月14日；发布日期：2026年9月21日

摘　要

肺癌是全球癌症相关死亡的主要原因。免疫检查点抑制剂(Immune Checkpoint Inhibitors, ICIs)显著改善了部分肺癌患者的预后，但其在应用时仍存在人群应答差异，原发性和获得性耐药以及免疫相关不良事件(immune-related Adverse Events, irAEs)等情况限制其临床获益。本文围绕肺肠轴的相关机制，综述肠道微生物及其代谢产物参与全身免疫调节和肺部肿瘤免疫微环境重塑的可能机制，并总结其在疗效预测和微生态干预中的研究进展。现有证据提示，肠道菌群多样性及部分菌群与ICIs疗效相关，肠道微生物及其代谢产物(如短链脂肪酸、胆汁酸)通过调控宿主炎症通路、黏膜免疫及免疫细胞归巢，远程重塑肺部免疫微环境；其中，双歧杆菌等有利菌群可增强免疫疗效，而具核梭杆菌等不利菌群则促进耐药发生。通过粪菌移植、益生菌/后生元、中医药及工程菌等“由肠治肺”的干预策略在增敏免疫治疗方面显示出巨大潜力。未来应通过标准化，多中心，前瞻性研究整合宏基因组，代谢组学等研究手段，寻找可重复的生物标志物和干预靶点，以推动肺肠轴研究向精准免疫治疗转化。

关键词

肺肠轴，肺癌，免疫检查点抑制剂，肠道微生物群，微生态干预，精准医疗

Exploring the Opportunities and Challenges of Lung Cancer Immunotherapy through the Lung-Gut Axis

Wenhui Liu, Zhongrui Su*

The Affiliated Zhangjiajie Hospital of Hunan Normal University (Zhangjiajie People's Hospital), Zhangjiajie Hunan

Received: August 21, 2026; accepted: September 14, 2026; published: September 21, 2026

Abstract

Lung cancer is the leading cause of cancer-related mortality worldwide. Although immune

*通讯作者。

文章引用: 刘雯慧, 粟仲锐. 基于肺肠轴探讨肺癌免疫治疗的机遇与挑战[J]. 临床医学进展, 2026, 16(9): 2132-2141.
DOI: 10.12677/acm.2026.1693258

checkpoint inhibitors (ICIs) have significantly improved outcomes in a subset of patients with lung cancer, their clinical benefits remain limited by interindividual variability in treatment response, primary and acquired resistance, and immune-related adverse events (irAEs). Focusing on the underlying mechanisms of the lung-gut axis, this review summarizes the potential mechanisms by which the gut microbiota and its metabolites contribute to systemic immune regulation and the remodeling of the pulmonary tumor immune microenvironment, and discusses recent advances in their application to therapeutic response prediction and microbiota-based interventions. Current evidence suggests that gut microbial diversity and specific bacterial taxa are associated with the efficacy of ICIs. Gut microorganisms and their metabolites, including short-chain fatty acids and bile acids, may remotely remodel the pulmonary immune microenvironment by regulating host inflammatory pathways, mucosal immunity, and immune-cell homing. Beneficial taxa, such as Bifidobacterium spp., may enhance the efficacy of immunotherapy, whereas unfavorable taxa, such as *Fusobacterium nucleatum*, may promote the development of treatment resistance. "Treating the gut to benefit the lung" strategies—including fecal microbiota transplantation, probiotics/postbiotics, traditional Chinese medicine, and engineered bacteria—have demonstrated considerable potential for sensitizing tumors to immunotherapy. In the future, standardized, multicenter, prospective studies should integrate metagenomics, metabolomics, and other multi-omics approaches to identify reproducible biomarkers and therapeutic targets, thereby facilitating the translation of lung-gut axis research into precision immunotherapy.

Keywords

Lung-Gut Axis, Lung Cancer, Immune Checkpoint Inhibitors, Gut Microbiota, Microbiota Intervention, Precision Medicine

Copyright © 2026 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

1.1. 肺癌的流行病学负担与免疫治疗挑战

2022 年全球约有 248.1 万例肺癌新发病例和 181.7 万例相关死亡，肺癌仍是全球癌症负担最重的恶性肿瘤之一[1]。中国 2016 年肿瘤中心数据同样显示，肺癌位居恶性肿瘤发病和死亡的首位[2]。虽然以 PD-1/PD-L1 抑制剂为代表的 ICIs 已改变肺癌治疗格局，但仅部分患者能够获得持久缓解，原发性和获得性耐药仍较常见[3] [4]。此外，irAEs 可累及多个器官系统，是关系免疫治疗的安全性及疗效持久性的问题[5]。因此，探索新的协同治疗靶点、开发可靠的疗效预测生物标志物以及制定个体化干预策略，是提升肺癌免疫治疗疗效的关键所在。

1.2. 肺肠轴的基本概念

近年来，肠道微生态与肺部疾病的远程调控机制受到广泛关注，“肺肠轴”概念的提出为这一问题的解决提供了全新视角。“肺肠轴”概念的提出，根植于中医“肺与大肠相表里”的经典理论，从整体观角度阐释了肺与肠在气机升降与津液代谢上的密切联系[6]。西方医学所称肺肠轴或肠肺轴，是指肠道与肺在黏膜屏障，微生物代谢物和免疫细胞迁移等层面形成的双向联系。肠道微生物产生的短链脂肪酸(Short-Chain Fatty Acids, SCFAs)，胆汁酸及其他小分子可进入循环并调节远隔组织的免疫反应；肠道相关淋巴组织与支气管相关淋巴组织则可通过共同黏膜免疫系统发生细胞和信号交流[7]。免疫细胞相互趋

化及归巢：肠道与支气管相关淋巴组织通过共同黏膜免疫系统，实现免疫细胞的跨器官循环与归巢[8]。

目前，肺肠轴研究及系统综述大多集中感染和慢性炎症上，其在肺癌免疫治疗中的系统梳理仍存在欠缺。本文旨在系统综述肺肠轴在肺癌免疫治疗中的调控机制与临床转化前景。解释肠道菌群如何特异性调控肺部肿瘤免疫微环境、特定菌群或代谢物能否作为免疫治疗疗效的预测标志物、以及如何通过主动干预肺肠轴来增敏免疫治疗效果或产生免疫耐药等亟待深入探究的关键问题。

2. 肺肠轴与肺癌发生发展的潜在联系

2.1. 免疫细胞迁移与炎症信号

肺肠轴可能通过免疫细胞迁移和炎症介质传递影响肺部免疫环境“见图 1”。研究显示，肺驻留 ILC2 主要表达 CCR2，肠道 ILC2 主要表达 CCR4；在 IL-33 刺激后，ILC2 可在肺与肠之间发生迁移，进而影响 T 细胞和调节性 T 细胞(Tregs)向肺部的运输，参与肿瘤免疫调控[8]。两项孟德尔随机化研究提示，若干肠道微生物分类单元与非小细胞肺癌(Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC)或特定肺癌亚型存在遗传预测关联，其中拟杆菌属和粪杆菌属可能与增强 $CD8^+$ T 细胞浸润、降低 Tregs 活性存在因果关联，从而影响肿瘤免疫逃逸[9] [10]。在脂多糖诱导的急性肺损伤模型中，菌群失衡可伴随肺组织 TLR4/NF-κB 信号，炎症和氧化应激增强，恢复肠道微生态后上述改变减轻[11]。该结果为肠源性炎症影响肺组织提供了机制线索；外推至特定疾病肺癌也同样成立，持续激活的炎症信号可促进慢性炎症与 DNA 损伤，形成“慢性炎症－修复”的恶性循环，从而驱动肿瘤进展。

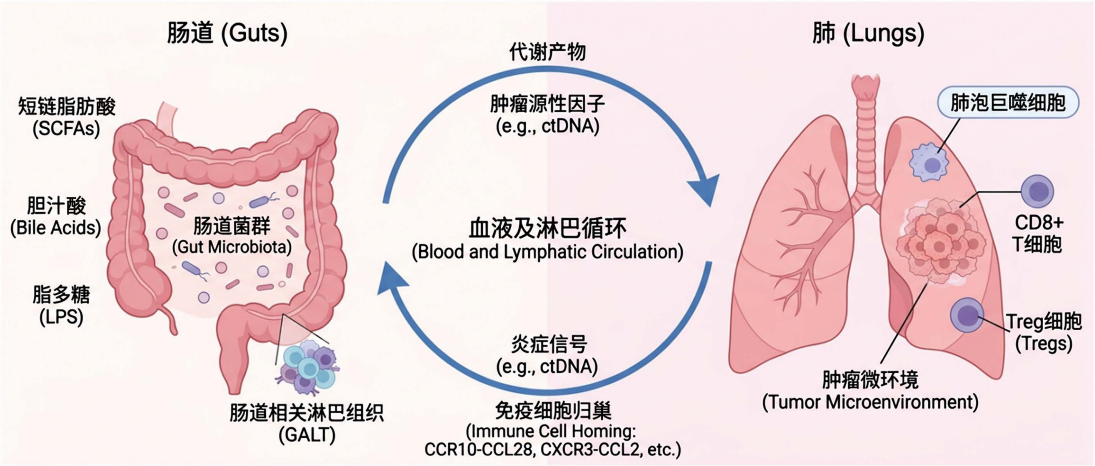

Figure 1. Mechanisms underlying lung-gut axis-mediated regulation of the immune microenvironment in lung cancer
图 1. 肺肠轴调控肺癌免疫微环境的相关机制

2.2. 肠道微生物代谢物介导肺部免疫调控的分子机制

肠道微生物代谢物及其产生的炎症因子可以通过血液、淋巴循环参与肺部免疫调控“见图 1”，目前较受关注的分子主要包括短链脂肪酸(SCFAs)、胆汁酸代谢产物和色氨酸衍生物，其作用靶点涉及 G 蛋白偶联受体(GPR41/43/109A)、核受体(FXR)及膜受体(TGR5)，以及芳香烃受体(AhR)等转录调控通路[12]-[15]。SCFAs (乙酸、丙酸、丁酸)主要由膳食纤维经肠道厌氧菌发酵产生，已有研究表明，SCFAs 可参与结肠调节性 T 细胞(regulatory T cells, Tregs)的稳态调节[16]；其中，丁酸可促进小鼠结肠 Tregs 分化，并与 Foxp3 基因位点的组蛋白乙酰化改变有关[17]。膳食纤维及 SCFAs 还可通过多种细胞途径影响黏膜免疫耐受[18]。然而，免疫耐受并不等同于抗肿瘤免疫增强。已有研究发现，较高的系统性 SCFA 水平可能

限制 CTLA-4 阻断的抗肿瘤效应[19]，故而在代谢物种类、浓度、组织环境及治疗方案依赖性上还需要系统研究去证实，特别要指出的是胆汁酸是另一类关键代谢信号分子在肺腺癌的进展中起到关键作用；肠道菌群可以调控胆汁酸代谢谱促进肺泡巨噬细胞向 M2 极化，而 M2 型巨噬细胞分泌 IL-10、TGF-β 等抑制性细胞因子，抑制 Th1/Th17 反应，为肿瘤免疫逃逸提供条件；研究显示肠道菌群胆汁酸响应型 G 蛋白偶联受体 TGR5 在巨噬细胞极化中起到重要作用[20]，然而特定肠道菌群及其丰度会影响胆汁酸的分泌，从而进一步影响巨噬细胞的活化，除此以外胆汁酸的分泌如熊脱氧胆酸(UDCA)能通过 FXR 上调肺泡巨噬细胞内 PD-L1 蛋白表达，从而直接抑制 T 细胞活化[21]。基于以上我们也许可以找到特定的肠道菌群改变胆汁酸谱去减少 KRAS 突变肺腺癌耐药问题[22]；KRAS 突变型对 PD-L1 抑制剂耐药很大一部分原因是其免疫抑制所致，KRAS 突变肺腺癌的 TME 表现出显著的免疫抑制，具体表现为 CD8T 细胞耗尽、抑制性单核细胞和巨噬细胞亚群，以及 Tregs 丰度增加，减少特定胆汁酸分泌有望增敏肺腺癌免疫治疗疗效。色氨酸代谢通路同样是连接菌群与宿主免疫的重要节点，菌群可将色氨酸转化为吲哚类代谢物(如 IAA、IAld、IPA)，激活 AhR 信号，促进黏膜屏障稳态参与免疫调节；而犬尿氨酸(Kyn)通路则通过 Kyn-AhR 轴抑制效应 T 细胞功能、增强 Treg 相关免疫抑制，进而影响肿瘤免疫微环境与免疫治疗应答[23]-[25]。

2.3. 氧化还原反应及细胞死亡

肠道菌群失衡可通过破坏肠黏膜屏障、改变微生物相关分子模式及代谢物谱，影响宿主的氧化还原稳态、炎症反应和细胞应激状态[26]“见图 1”。肠道菌群失衡及其相关炎症信号可通过微生物组分、细胞因子、脂质介质、代谢物及免疫细胞迁移等途径诱导肺部靶细胞发生局部氧化应激。例如，肠源性脂多糖可通过 TLR4-MyD88-NF-κB 通路激活肺部巨噬细胞和上皮细胞，并进一步诱导 NADPH 氧化酶、线粒体氧化应激及炎症因子释放。肠道微生物来源的短链脂肪酸、色氨酸衍生物和胆汁酸，则可能通过 GPR41/GPR43、AhR、TGR5 及 FXR 等受体调节 Nrf2 抗氧化通路、线粒体代谢、炎症反应和免疫细胞功能[27]-[30]，微生态研究进一步提示，菌群失衡可扰动宿主氧化还原平衡并放大炎症信号[31]。氧化应激还可与内质网应激相互作用。过量 ROS 可能导致蛋白质折叠障碍并激活未折叠蛋白反应(Unfolded Protein Response, UPR)。持续的 UPR 可通过 PERK-eIF2α-ATF4 及相关应激通路调节肺癌细胞 PD-L1 表达，促进免疫逃逸[32] [33]。此外，微生物代谢物介导的代谢重编程还可能影响肿瘤细胞对铁死亡的敏感性。在实体型肺腺癌中，IL4I1+巨噬细胞和 TDO2+肌成纤维细胞可通 AhR-NRF2-GPX4-SLC7A11 轴促进免疫抑制和铁死亡耐受[34]。在 Lewis 肺癌小鼠模型中，补充嗜黏蛋白阿克曼菌能够改变瘤内菌群及代谢网络并抑制肿瘤生长，为肺肠微生物互作提供了临床前证据[35]。但鉴于该领域目前仍以动物实验和相关性研究为主，不能简单的将某一微生物代谢物或氧化应激指标视为肺癌免疫治疗的确定性靶点。未来应结合肺部肿瘤组织、外周血和粪便样本，系统分析代谢物变化与肺部局部氧化应激、免疫细胞组成及 ICIs 疗效之间的因果关系。

3. 肺肠轴与肺癌免疫治疗

3.1. 肠道微生物对免疫治疗疗效和毒性的影响

多项研究提示，肠道微生物组成与 ICIs 疗效相关“见表 1”。在晚期肾细胞癌和 NSCLC 患者中，ICI 开始前 30 d 内使用抗生素与较短的无进展生存期(Progression-Free Survival, PFS)或总生存期相关[36]。在 37 例接受纳武利尤单抗治疗的中国晚期 NSCLC 患者中，应答者基线肠道菌群 α 多样性较高，且脆弱拟杆菌，双歧杆菌和普雷沃氏菌属相对富集[37]。机制研究显示，双歧杆菌来源胞外囊泡可被肺癌细胞摄取，

通过 TLR4-NF-κB 通路上调 PD-L1 表达，并在临床前模型中调节抗 PD-1 治疗效果[38]。菲氏阿利斯特菌则可通过脂蛋白激活常规树突状细胞的 TLR2-NF-κB-CXCL16 通路，募集 CXCR6$^+$、CD8$^+$ T 细胞并增强多种实体瘤模型的免疫治疗效果[39]。

Table 1. Evidence linking the gut microbiota to lung cancer initiation, progression, and immunotherapy
表 1. 肠道微生物与肺癌发生发展及免疫治疗的相关证据

菌群或微生物特征	关联或干预方向	主要发现或机制	研究模型或人群	文献
拟杆菌属等 6 个属	与 NSCLC 风险降低相关	遗传预测丰度与 NSCLC 风险呈负向关联；结果依赖工具变量假设	两样本 MR 研究	[9]
特定菌种及免疫细胞性状	与肺癌亚型相关	部分遗传预测关联可能由 T 细胞，B 细胞或髓系细胞性状介导	双向 MR 及中介分析	[10]
嗜黏蛋白阿克曼菌	抑瘤	改变瘤内菌群和代谢网络，抑制肿瘤生长	Lewis 肺癌小鼠	[34]
长双歧杆菌和普雷沃氏菌	疗效良好相关	在抗 PD-1 应答者中富集，并伴随较高基线 α 多样性	37 例晚期 NSCLC 患者	[36]
双歧杆菌来源胞外囊泡	增强抗 PD-1	调节肿瘤和免疫信号，增加 CD8$^+$ T 细胞浸润	NSCLC 类器官和同系移植小鼠	[37]
菲氏阿利斯特菌	增强免疫治疗	TLR2-NF-κB-CXCL16/CXCR6 轴促进 CD8$^+$ T 细胞募集	多队列分析及实体瘤模型	[39]
短双歧杆菌	疗效良好相关	基线可检出与免疫联合化疗较长 PFS 相关	21 例 NSCLC 患者；探索性研究	[43]
嗜黏蛋白阿克曼菌动态变化	预后相关	治疗后丰度升高与较长远处转移无病生存相关	局部晚期肺癌；CRT 联合巩固 ICI	[44]

注：MR 为孟德尔随机化研究，CRT 为放化疗，ICI 为免疫治疗。

肠道微生态也可能与 irAEs 相关，Hakozaki 等在 70 例日本晚期 NSCLC 患者的前瞻性队列中发现，发现，嗜黏蛋白阿克曼菌、乳杆菌科(Lactobacillaceae)和肠杆菌科(Raoultella)与较轻的 irAEs 有关[40]，在 PD-1/PD-L1 抑制剂相关心脏毒性研究中，普雷沃菌科产生的丁酸可通过结肠巨噬细胞 PPARα-CYP4X1 轴发挥保护作用[41]。关于免疫相关结肠炎中，Shang 等比较了 13 例发生 irC 与 25 例未发生 irC 的 ICIs 治疗患者，并结合纵向菌群分析与实验模型评估微生态变化。研究提示，irC 患者的基线菌群可具有更强的促结肠炎潜能，发病期间还可出现菌群扰动[42]，考虑免疫治疗时肠道菌群扰动可能是产生免疫不良反应的相关因素。

3.2. 基于肠道菌群的疗效预测模型

现有预测研究多基于单个菌种，群落多样性或动态变化“见表 1”。一项小样本研究显示，基线检出的短双歧杆菌与 NSCLC 免疫联合化疗的临床获益和较长 PFS 相关[43]。在局部晚期肺癌接受放化疗及巩固 ICIs 的队列中，嗜黏蛋白阿克曼菌的治疗后动态变化与较长远处转移无病生存相关，菌群特征还显示出预测重度肺炎的潜力[44]。但单一菌种的预测效能容易受饮食，地域，测序平台和药物暴露影响。探索多组学整合模型能够提供更全面的预测信息。一项覆盖 8 个地理队列和 1368 份样本的结直肠癌研究中，细菌，真菌等联合标志物的诊断 AUC 为 0.83 [45]。虽然研究对象为结直肠癌但肿瘤领域有一定普适性，这一策略为肺癌领域提供了重要借鉴，目前尚待开发并验证肺癌特异性的多组学整合疗效预测模型。

4. 基于肺肠轴的免疫治疗增敏策略

靶向肠道微生态的干预可分为菌群重建，特定微生物或代谢物补充，中医药和生活方式调节以及靶向递送等方向“见表 2”。

Table 2. Lung-gut axis-based intervention strategies for lung cancer immunotherapy
表 2. 基于肺肠轴的肺癌免疫治疗相关干预策略

干预类型	具体方式	主要发现或机制	研究模型或人群	文献
FMT	健康供体胶囊 FMT 联合一线 ICI	ORR 为 80%；单臂小样本研究	20 例初治 NSCLC 患者	[46]
特定益生菌	动物双歧杆菌亚种 V9 联合抗 PD-1	增强 $CD8^+$ T 细胞和树突状细胞活化	CT26，MC38 和 4T1 小鼠模型	[47]
中医药	双参颗粒	调节菌群和代谢，改善 TAM 极化并抑制 NF-κB	Lewis 肺癌小鼠肺转移模型	[49]
运动	规律运动	微生物来源甲酸增强 $CD8^+$ Tc1 细胞功能	黑色素瘤临床前模型	[50]
微生物递送平台	两歧双歧杆菌负载产 ROS 纳米颗粒	增强肿瘤靶向和脉冲聚焦超声治疗	4T1 乳腺癌小鼠	[51]
结肠靶向递送	透明质酸－菊粉包裹屎肠球菌	提高结肠递送并抑制具核梭杆菌	结肠靶向及结直肠癌相关模型	[52]

4.1. 直接菌群干预

粪菌移植(Fecal Microbiota Transplantation, FMT)旨在通过供体菌群重建受者肠道生态。FMT-LUMINate 单臂II期研究纳入 20 例初治 NSCLC 患者，健康供体胶囊 FMT 联合抗 PD-1 的客观缓解率为 80%，且 NSCLC 队列未报告 3 级及以上不良事件[47]。该研究样本量小且缺乏随机对照，尚不能确定 FMT 相对于标准治疗的增量获益。特定益生菌可能提供组成更明确的干预。动物双歧杆菌亚种 V9 联合抗 PD-1 可增强 $CD8^+$ T 细胞和树突状细胞活化[48]，但其在肺癌中的疗效与安全性仍尚待临床试验确认[47]。

4.2. 中医药调控

中医药复方可能通过多成分共同调节菌群，代谢和宿主免疫。人参多糖、黄芪多糖、灵芝多糖等亦显示出通过调节肺肠轴增强免疫治疗效果的潜力，例如：在 Lewis 肺癌小鼠肺转移模型中，双参颗粒可改善肠道菌群失衡和代谢紊乱，调节肿瘤相关巨噬细胞极化并抑制 NF-κB 通路，从而减少肺转移结节[49]。

4.3. 生活方式干预

膳食纤维和规律运动可能通过改变微生物代谢改善宿主免疫状态，在黑色素瘤临床前模型中，运动促进微生物一碳代谢并提高甲酸水平，进而增强 $CD8^+$ Tc1 细胞功能和 ICIs 疗效[50]。该机制为生活方式干预提供了实验依据和运动处方。虽然肺癌患者的干预研究仍有限，但该研究提出了参照外推至其他癌种也同样成立，肺癌患者可通过运动提高免疫细胞的活性及功能增强抗肿瘤的疗效。

4.4. 前沿递送与合成生物学策略

新型的递送工具精准靶向输送肠道菌群改变肠道微生态激活免疫减轻炎症反应。一项 4T1 乳腺癌小鼠研究以两歧双歧杆菌负载产 ROS 纳米颗粒，配合脉冲聚焦超声增强肿瘤靶向和声动力治疗[51]。另一

项结直肠癌研究以透明质酸–菊粉包裹屎肠球菌，提高其结肠和肿瘤部位递送效率并抑制具核梭杆菌[52]。两项研究均为其他癌种但其价值主要在于提供靶向递送和菌群精准调节的技术思路。

5. 挑战与未来展望

肺肠轴研究的临床转化面临三类关键问题。其一，肠道菌群具有明显的人群差异性，地域，饮食，年龄，肿瘤分期及抗生素，质子泵抑制剂等伴随用药均可造成混杂。其二样本采集，保存，DNA 提取，测序深度，物种注释等均未标准化，不同研究之间存在明显偏倚误差。其三，许多研究采用横断面或单中心小样本设计，菌群改变可能是疾病和治疗的结果。因此，未来临床研究要推动肺肠轴研究从基础向临床转化，关键在于建立标准化的大型多中心队列，系统采集治疗前后的粪便、血液及组织样本，并严格控制混杂因素；利用机器人大模型，整合宏基因组、代谢组、蛋白质组等多维度数据，构建高精度的疗效预测模型并进行严格的前瞻性验证；在此基础上，开发基于关键菌群或代谢物的简易检测试剂盒，建立多元的干预措施及开发更精准的转运介质及工程菌，从而显著提升疗效及预测的精准度，确保肺肠轴靶向干预策略切实有效。

6. 结论

肺肠轴为理解肠道微生态与肺癌免疫治疗之间的联系提供了跨器官视角。现有研究支持肠道菌群，微生物代谢物及免疫细胞交通与肺部肿瘤免疫环境相关，特别是肠道特定代谢谱对远隔肺组织的免疫交互明显，肠道特定胆汁酸代谢谱通过调节肺泡巨噬细胞的极化状态，是决定 PD-1 抑制剂在 KRAS 突变型肺腺癌中疗效的潜在靶点；在免疫抑制剂毒性及疗效方面，部分菌群特征也显示出预测 ICIs 疗效和毒性的潜力。FMT 和特定菌株干预在临床前实验中已经略有成效，但其有效性，安全性及适用人群仍需随机对照试验确认。未来标准化采样，多组学整合和严格的前瞻性验证是建立可重复的因果证据，是推动肺肠轴由机制研究走向精准临床应用的关键。

利益冲突

所有作者声明无利益冲突。

参考文献

[1] Ji, Y., Zhang, Y., Liu, S., Li, J., Jin, Q., Wu, J., *et al.* (2025) The Epidemiological Landscape of Lung Cancer: Current Status, Temporal Trend and Future Projections Based on the Latest Estimates from GLOBOCAN 2022. *Journal of the National Cancer Center*, **5**, 278-286. https://doi.org/10.1016/j.jncc.2025.01.003

[2] Zheng, R., Zhang, S., Zeng, H., Wang, S., Sun, K., Chen, R., *et al.* (2022) Cancer Incidence and Mortality in China, 2016. *Journal of the National Cancer Center*, **2**, 1-9. https://doi.org/10.1016/j.jncc.2022.02.002

[3] Tang, Z., Zha, L., Liang, R. and Li, T. (2026) Lung Cancer Vaccines to Enhance Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: Evidence and Future Perspectives. *Journal of Hematology & Oncology*, **19**, Article No. 15. https://doi.org/10.1186/s13045-026-01778-7

[4] Zhao, S., Zhao, H., Yang, W. and Zhang, L. (2025) The Next Generation of Immunotherapies for Lung Cancers. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **22**, 592-616. https://doi.org/10.1038/s41571-025-01035-9

[5] Gao, Y., Tan, Y. and Fang, J. (2025) Roles of the Gut Microbiota in Immune-Related Adverse Events: Mechanisms and Therapeutic Intervention. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **22**, 499-516. https://doi.org/10.1038/s41571-025-01026-w

[6] 包晟川, 闫曙光, 陈婷, 等. 肺肠合治法治疗肺系疾病的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(8): 116-122.

[7] Blander, J.M., Longman, R.S., Iliev, I.D., Sonnenberg, G.F. and Artis, D. (2017) Regulation of Inflammation by Microbiota Interactions with the Host. *Nature Immunology*, **18**, 851-860. https://doi.org/10.1038/ni.3780

[8] Zhao, M., Shao, F., Yu, D., Zhang, J., Liu, Z., Ma, J., *et al.* (2022) Maturation and Specialization of Group 2 Innate Lymphoid Cells through the Lung-Gut Axis. *Nature Communications*, **13**, Article No. 7600.

https://doi.org/10.1038/s41467-022-35347-6

[9] Chen, J., Yu, X., Wu, X., Chai, K. and Wang, S. (2024) Causal Relationships between Gut Microbiota, Immune Cell, and Non-Small Cell Lung Cancer: A Two-Step, Two-Sample Mendelian Randomization Study. *Journal of Cancer*, **15**, 1890-1897. https://doi.org/10.7150/jca.92699

[10] Chen, Z., Wang, Z., Ma, H., Bao, H., Jiang, T., Yang, T., *et al*. (2024) Immune Cells Mediated the Causal Relationship between the Gut Microbiota and Lung Cancer: A Mendelian Randomization Study. *Frontiers in Microbiology*, **15**, Article ID: 1390722. https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1390722

[11] Tang, J., Xu, L., Zeng, Y. and Gong, F. (2021) Effect of Gut Microbiota on LPS-Induced Acute Lung Injury by Regulating the TLR4/NF-kB Signaling Pathway. *International Immunopharmacology*, **91**, Article 107272. https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107272

[12] Zheng, D., Liwinski, T. and Elinav, E. (2020) Interaction between Microbiota and Immunity in Health and Disease. *Cell Research*, **30**, 492-506. https://doi.org/10.1038/s41422-020-0332-7

[13] Koh, A., De Vadder, F., Kovatcheva-Datchary, P. and Bäckhed, F. (2016) From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. *Cell*, **165**, 1332-1345. https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.05.041

[14] Fiorucci, S., Biagioli, M., Zampella, A. and Distrutti, E. (2018) Bile Acids Activated Receptors Regulate Innate Immunity. *Frontiers in Immunology*, **9**, Article ID: 1853. https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01853

[15] Zelante, T., Iannitti, R.G., Cunha, C., De Luca, A., Giovannini, G., Pieraccini, G., *et al*. (2013) Tryptophan Catabolites from Microbiota Engage Aryl Hydrocarbon Receptor and Balance Mucosal Reactivity via Interleukin-22. *Immunity*, **39**, 372-385. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.08.003

[16] Smith, P.M., Howitt, M.R., Panikov, N., Michaud, M., Gallini, C.A., Bohlooly-Y, M., *et al*. (2013) The Microbial Metabolites, Short-Chain Fatty Acids, Regulate Colonic T_{reg} Cell Homeostasis. *Science*, **341**, 569-573. https://doi.org/10.1126/science.1241165

[17] Furusawa, Y., Obata, Y., Fukuda, S., Endo, T.A., Nakato, G., Takahashi, D., *et al*. (2013) Commensal Microbe-Derived Butyrate Induces the Differentiation of Colonic Regulatory T Cells. *Nature*, **504**, 446-450. https://doi.org/10.1038/nature12721

[18] Tan, J., McKenzie, C., Vuillermin, P.J., Goverse, G., Vinuesa, C.G., Mebius, R.E., *et al*. (2016) Dietary Fiber and Bacterial SCFA Enhance Oral Tolerance and Protect against Food Allergy through Diverse Cellular Pathways. *Cell Reports*, **15**, 2809-2824. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.05.047

[19] Coutzac, C., Jouniaux, J., Paci, A., Schmidt, J., Mallardo, D., Seck, A., *et al*. (2020) Systemic Short Chain Fatty Acids Limit Antitumor Effect of CTLA-4 Blockade in Hosts with Cancer. *Nature Communications*, **11**, Article No. 2168. https://doi.org/10.1038/s41467-020-16079-x

[20] Zhao, L., Zhang, H., Liu, X., Xue, S., Chen, D., Zou, J., *et al*. (2022) TGR5 Deficiency Activates Antitumor Immunity in Non-Small Cell Lung Cancer via Restraining M2 Macrophage Polarization. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, **12**, 787-800. https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.07.011

[21] Hang, S., Paik, D., Yao, L., Kim, E., Trinath, J., Lu, J., *et al*. (2019) Bile Acid Metabolites Control TH17 and Treg Cell Differentiation. *Nature*, **576**, 143-148. https://doi.org/10.1038/s41586-019-1785-z

[22] Tian, L., Li, H., Cui, H., Tang, C., Zhao, P., Wang, X., *et al*. (2025) Oncogenic KRAS Mutations Drive Immune Suppression through Immune-Related Regulatory Network and Metabolic Reprogramming. *Cell Death & Disease*, **16**, Article No. 785. https://doi.org/10.1038/s41419-025-08101-1

[23] Roager, H.M. and Licht, T.R. (2018) Microbial Tryptophan Catabolites in Health and Disease. *Nature Communications*, **9**, Article No. 3294. https://doi.org/10.1038/s41467-018-05470-4

[24] Opitz, C.A., Litzenburger, U.M., Sahm, F., Ott, M., Tritschler, I., Trump, S., *et al*. (2011) An Endogenous Tumour-Promoting Ligand of the Human Aryl Hydrocarbon Receptor. *Nature*, **478**, 197-203. https://doi.org/10.1038/nature10491

[25] Platten, M., Nollen, E.A.A., Röhrig, U.F., Fallarino, F. and Opitz, C.A. (2019) Tryptophan Metabolism as a Common Therapeutic Target in Cancer, Neurodegeneration and Beyond. *Nature Reviews Drug Discovery*, **18**, 379-401. https://doi.org/10.1038/s41573-019-0016-5

[26] Liu, C., Lin, M., Xin, Y., Sun, M., Cui, J., Liu, D., *et al*. (2025) Metagenomics and Non-Targeted Metabolomics Reveal the Role of Gut Microbiota and Its Metabolites in Brain Metastasis of Non-Small Cell Lung Cancer. *Thoracic Cancer*, **16**, e70068. https://doi.org/10.1111/1759-7714.70068

[27] 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

[28] Jones, R.M. and Neish, A.S. (2017) Redox Signaling Mediated by the Gut Microbiota. *Free Radical Biology and Medicine*, **105**, 41-47. https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.10.495

[29] Kurhaluk, N., Kamiński, P. and Tkaczenko, H. (2025) Role of Gut Microbiota in Modulating Oxidative Stress Induced by Environmental Factors. *Cellular Physiology and Biochemistry*, **59**, 2-52. https://doi.org/10.33594/000000799

[30] Luo, J., Yu, Y., Song, H. and Wang, B. (2025) The Gut Microbiota-Ferroptosis Axis: Emerging Perspectives in Gastrointestinal Tumorigenesis and Progression. *Current Issues in Molecular Biology*, **47**, Article 1025. https://doi.org/10.3390/cimb47121025

[31] Kunst, C., Schmid, S., Michalski, M., Tümen, D., Buttenschön, J., Müller, M., *et al*. (2023) The Influence of Gut Microbiota on Oxidative Stress and the Immune System. *Biomedicines*, **11**, Article 1388. https://doi.org/10.3390/biomedicines11051388

[32] Zhang, D., Lin, L., Jin, H., Mao, H., Wang, L., Ma, W., *et al*. (2025) Endoplasmic Reticulum Stress in Lung Cancer. *Frontiers in Oncology*, **15**, Article ID: 1550075. https://doi.org/10.3389/fonc.2025.1550075

[33] Ong, G. and Logue, S.E. (2023) Unfolding the Interactions between Endoplasmic Reticulum Stress and Oxidative Stress. *Antioxidants*, **12**, Article 981. https://doi.org/10.3390/antiox12050981

[34] Wang, Z., Xu, W., Zhao, L., Zhong, L., Yu, W., Wang, S., *et al*. (2026) $IL4I1^+$ Macrophages and $TDO2^+$ Myofibroblasts Drive Ahr-Mediated Immunosuppression and Ferroptosis Resistance in Solid Predominant Lung Adenocarcinoma. *Advanced Science*, **13**, e13606. https://doi.org/10.1002/advs.202513606

[35] Zhu, Z., Cai, J., Hou, W., Xu, K., Wu, X., Song, Y., *et al*. (2023) Microbiome and Spatially Resolved Metabolomics Analysis Reveal the Anticancer Role of Gut Akkermansia Muciniphila by Crosstalk with Intratumoral Microbiota and Reprogramming Tumoral Metabolism in Mice. *Gut Microbes*, **15**, Article 2166700. https://doi.org/10.1080/19490976.2023.2166700

[36] Derosa, L., Hellmann, M.D., Spaziano, M., Halpenny, D., Fidelle, M., Rizvi, H., *et al*. (2018) Negative Association of Antibiotics on Clinical Activity of Immune Checkpoint Inhibitors in Patients with Advanced Renal Cell and Non-Small-Cell Lung Cancer. *Annals of Oncology*, **29**, 1437-1444. https://doi.org/10.1093/annonc/mdy103

[37] Jin, Y., Dong, H., Xia, L., Yang, Y., Zhu, Y., Shen, Y., *et al*. (2019) The Diversity of Gut Microbiome Is Associated with Favorable Responses to Anti-Programmed Death 1 Immunotherapy in Chinese Patients with NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology*, **14**, 1378-1389. https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.04.007

[38] Preet, R., Islam, M.A., Shim, J., *et al*. (2025) Gut Commensal Bifidobacterium-Derived Extracellular Vesicles Modulate the Therapeutic Effects of Anti-PD-1 in Lung Cancer. *Nature Communications*, **16**, Article No. 3500. https://doi.org/10.1038/s41467-025-58553-4

[39] Wu, Z., Wu, Q., Han, Y., Xiang, S., Wang, Y., Wu, W., *et al*. (2025) *Alistipes finegoldii* Augments the Efficacy of Immunotherapy against Solid Tumors. *Cancer Cell*, **43**, 1714-1730.e12. https://doi.org/10.1016/j.ccell.2025.07.002

[40] Hakozaki, T., Tanaka, K., Shiraishi, Y., et al. (2025) Gut Microbiota in Advanced NSCLC Receiving Chemoimmunotherapy: An Ancillary Biomarker Study from the Phase III Trial JCOG2007 (NIPPON). *Journal of Thoracic Oncology*, **20**, 912-927. https://doi.org/10.1016/j.jtho.2025.02.026

[41] Chen, Y., Liu, Y., Wang, Y., Chen, X., Wang, C., Chen, X., *et al*. (2022) Prevotellaceae Produces Butyrate to Alleviate PD-1/PD-L1 Inhibitor-Related Cardiotoxicity via PPARα-CYP4X1 Axis in Colonic Macrophages. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **41**, Article No. 1. https://doi.org/10.1186/s13046-021-02201-4

[42] Shang, J., Del Valle, D.M., Britton, G.J., Mead, K.R., Rajpal, U., Chen-Liaw, A., *et al*. (2025) Baseline Colitogenicity and Acute Perturbations of Gut Microbiota in Immunotherapy-Related Colitis. *Journal of Experimental Medicine*, **222**, e20232079. https://doi.org/10.1084/jem.20232079

[43] Zhao, H., Li, D., Liu, J., Zhou, X., Han, J., Wang, L., *et al*. (2023) Bifidobacterium Breve Predicts the Efficacy of Anti-Pd-1 Immunotherapy Combined with Chemotherapy in Chinese NSCLC Patients. *Cancer Medicine*, **12**, 6325-6336. https://doi.org/10.1002/cam4.5312

[44] Wu, L., Li, Y., Wang, W., Deng, L., Ge, H., Cui, M., *et al*. (2025) Gut Microbiota Predictive of the Efficacy of Consolidation Immunotherapy and Chemoradiotherapy Toxicity in Lung Cancer. *Med*, **6**, Article 100877. https://doi.org/10.1016/j.medj.2025.100877

[45] Liu, N., Jiao, N., Tan, J., Wang, Z., Wu, D., Wang, A., *et al*. (2022) Multi-Kingdom Microbiota Analyses Identify Bacterial-Fungal Interactions and Biomarkers of Colorectal Cancer across Cohorts. *Nature Microbiology*, **7**, 238-250. https://doi.org/10.1038/s41564-021-01030-7

[46] Duttagupta, S., Messaoudene, M., Hunter, S., Desilets, A., Jamal, R., Mihalcioiu, C., *et al*. (2026) Fecal Microbiota Transplantation Plus Immunotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer and Melanoma: The Phase 2 FMT-LUMINate Trial. *Nature Medicine*, **32**, 1337-1350. https://doi.org/10.1038/s41591-025-04186-5

[47] Yang, L., Li, Z., Li, Y., Zhang, Q. and Zhang, H. (2026) Synergistic Antitumor and Immunomodulatory Effects of Bifidobacterium Animalis Subsp. Lactis V9 Combined with Anti-Pd-1 Therapy. *Frontiers in Immunology*, **17**, Article ID: 1791276. https://doi.org/10.3389/fimmu.2026.1791276

[48] Li, S., Che, C., Zhou, Y., Fan, D., Bai, X., Lu, Y., *et al*. (2026) Gut Microecology Empowers Cancer Immunotherapy:

Commensal Microbiota-Mediated Mechanisms and Translational Prospects of PD-1/PD-L1 Therapy. *Cancer Biology & Medicine*, **23**, 60-77. https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2025.0347

[49] Li, J., Shi, B., Ren, X., Hu, J., Li, Y., He, S., *et al*. (2024) Lung-Intestinal Axis, Shuangshen Granules Attenuate Lung Metastasis by Regulating the Intestinal Microbiota and Related Metabolites. *Phytomedicine*, **132**, Article 155831. https://doi.org/10.1016/j.phymed.2024.155831

[50] Phelps, C.M., Willis, N.B., Duan, T., Lee, A.H., Zhang, Y., Rodriguez J, D.M., *et al*. (2025) Exercise-Induced Microbiota Metabolite Enhances CD8 T Cell Antitumor Immunity Promoting Immunotherapy Efficacy. *Cell*, **188**, 5680-5700.e28. https://doi.org/10.1016/j.cell.2025.06.018

[51] Ou, X., Tang, Y., Yang, H., Du, Y., Zhang, Z., Lin, L., *et al*. (2025) Evaluation of Multimodal Imaging Guided Multi-functional Bio-Targeted Reactive Oxygen Species Production Synergists: A Preliminary Study. *Frontiers in Materials*, **12**, Article ID: 1550323. https://doi.org/10.3389/fmats.2025.1550323

[52] Zhu, P., Meng, L., Shu, Y., Xu, Y., Liu, W., Bi, Y., *et al*. (2024) Fabrication of Hyaluronic Acid-Inulin Coated Entero-coccus Faecium for Colon-Targeted Delivery to Fight Fusobacterium Nucleatum. *Carbohydrate Polymers*, **329**, Article 121797. https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2024.121797