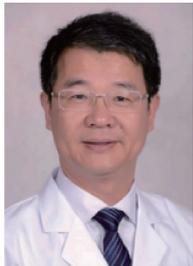


靶向肠道微生物群治疗脓毒症研究进展

卢中秋 李 瑞

〔作者简介〕 卢中秋,温州医科大学第一临床医学院、附属第一医院党委委员,温州医科大学第一临床医学院执行院长兼附属第一医院副院长,急诊科主任医师,急诊医学中心主任,博士生导师。目前担任中国医师协会急诊医师分会副会长,中华医学会急诊医学分会中毒专业学组副组长,中国医师协会急救复苏专业委员会中毒学组组长等。先后主持国家自然科学基金3项、中华人民共和国卫生部(现国家卫生健康委员会)科研基金、浙江省自然科学基金重点项目等12项,在《Exp Cell Res》、《Hum Exp Toxicol》、《中华医学杂志》等刊物上发表学术论文200多篇,SCI收录32篇(总IF 78.0),主持完成9项科研成果获奖,其中获浙江省科学技术奖二等奖2项。参编国家《急诊医学》规划教材2部及相关专著10部。



摘要 脓毒症及脓毒性休克是指因感染引起宿主反应失调且危及生命的器官功能障碍。其临床症状并不具有特异性,早期发现及诊断方法均存在局限性。本文就肠道微生物群相关干预措施在脓毒症方面的进展进行综述,尝试通过分析脓毒症病原菌来源与肠道微生物群关系,寻找特定重症感染、抗生素与肠道微生物群改变的联系,归纳整理了目前可应用于肠道微生物群调节的靶向干预措施,有助于全面了解其发病机制,为脓毒症早期预测、诊断及治疗提供临床指导。

关键词 脓毒症 肠道微生物群 靶向 益生菌

中图分类号 R515 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.08.001

脓毒症是指因感染引起的宿主反应失调导致的危及生命的器官功能障碍。脓毒性休克定义为脓毒症合并严重的循环、细胞和代谢紊乱,其死亡风险较单纯脓毒症更高。它一直是世界范围内健康损害的主要原因之一。经过多年的努力,其发生率和病死率并未明显下降,早期预防、发现、干预显得尤为重要。而肠球菌主导的感染是ICU内患者全因感染和死亡的重要危险因素,多个部位不同病原菌的感染也证实与肠道微生物群有所关联。近年来大量研究显示,肠道微生物群与体内免疫、感染都有千丝万缕的联系,脓毒症与肠道微生物群间的关系也存在多种理论与假设。笔者尝试整理脓毒症病原菌来源与肠道微生物群关系的相关研究,归纳整理了目前可应用与肠道微生物群调节的干预措施,有助于全面了解其发病机制,为脓毒症早期预测、诊断及治疗提供了重要的临床指导价值。

一、肠道微生物群

1. 脓毒症病原菌来源与肠道微生物群关系:良好

基金项目:国家自然科学基金资助项目(82272201)

作者单位:325000 温州医科大学附属第一医院急诊医学中心、温州市急危重症与救援医学重点实验室

通信作者:卢中秋,主任医师,教授,博士生导师,电子信箱:lzq640815@163.com

平衡的微生物群对于维持肠道和全身免疫平衡必不可少。多种肠道疾病如抗生素相关性腹泻、炎症性肠病、克罗恩病和结直肠癌与肠道微生物群失调密切相关。肠道微生物群完整性的破坏可能增加对脓毒症的敏感度。脓毒症感染病死率最高的部位是腹部、肺部及泌尿道等,而这些部位的感染病原菌均与肠道微生物群相关。在脓毒症小鼠模型和急性呼吸窘迫综合征患者中,肺部微生物群富含肠道相关细菌^[1]。血液感染大肠杆菌和肺炎克雷伯菌的患者同时存在这些微生物的肠道定植,提示肠道可能是这些感染的来源^[2]。对肾脏移植受者的粪便标本测序结果显示,大肠杆菌的相对肠道丰度是尿路感染的独立危险因素^[3]。对于基因相同但肠道微生物不同的脓毒症小鼠,其病死率存在较大差异。若控制肠道微生物群基本一致后,二者病死率差异明显缩小。即肠道微生物群改变了脓毒症的免疫表型和生存率^[4]。与健康对照组比较,脓症患者肠道共生菌群破坏,肠球菌属丰度升高,动物实验亦验证了这一点。此外,拟杆菌属(尤其是寻常拟杆菌)负荷高的患者急性生理学和慢性健康评估II评分较高,重症监护病房住院时间较长。代谢组学检测显示,脓症患者存在肠道氨基酸代谢紊乱^[5]。而脓毒症有无特异的肠道微生物改变仍不清楚,这可能与感染及抗生素应用的多样性相关。

2. 脓毒症病原菌影响肠道微生物群机制:目前,我们对微生物群紊乱如何影响脓毒症相关的免疫反应倾向,甚至使其失调的机制的理解并不完整。在危重疾病中,微生物群可能是肠道源性感染、脓毒症和多器官功能障碍发展的积极参与者。肠道微生物失调可能通过增加肠道通透性和诱导黏膜免疫功能障碍,从而导致细菌易位。根据目前的研究,肠道微生物群紊乱、宿主免疫缺陷和肠道通透性增加是促进细菌易位和肠道源性感染的3个关键因素。肠道及其微生物的紧密关系在脓毒症中被病原微生物所打破。由于肠道通透性改变和细胞凋亡累及肠淋巴系统,病原体及其产物得以进入肠外空间。

3. 抗生素与肠道微生物群关系:抗生素可以改变肠道微生物群结构,也可直接杀死相应靶点的病原菌,破坏或恢复肠道微生物的平衡,是一把双刃剑。抗生素对肠道微生物组的破坏通过抑制既定感染的免疫反应,增加小鼠假体关节周围感染的风险^[6]。对于连续7天不接受治疗或接受广谱抗生素后诱发一过性脓毒症样综合征的健康人,其所有受试者的肠道微生物群多样性均因抗生素治疗而显著降低。但广谱抗生素的肠道微生物群破坏不会影响系统性先天免疫反应^[7]。不同肠道微生物群结构的无菌小鼠对抗生素刺激的反应方式不同,可表现出类似的微生物群失衡的宿主反应^[8]。

4. 肠道病毒与脓毒症关系:相对细菌,我们对病毒与肠道微生物群关系知之甚少。呼吸道合胞病毒或流感病毒肺部感染引起的细胞免疫反应导致食欲不振,进而改变肠道微生物组和代谢组。感染后,粪便代谢组中鞘脂类、多不饱和脂肪酸和戊酸短链脂肪酸的丰度均增加^[9]。与非COVID-19患者比较,COVID-19患者肠道微生物组的组成发生了显著改变。几种已知的具有免疫调节功能的肠道共生菌丰度减少,且表现出与疾病严重程度相关的分层,这与炎症细胞因子和血液标志物的浓度升高一致^[10]。ZIKV病毒感染引发免疫活性患者脑损伤和抗病毒反应,小鼠实验中,其引起的微生物群的调节可能导致肠上皮损伤和肠黏膜上大量白细胞募集^[11]。

5. 肠道真菌与脓毒症关系:真菌在肠道微生物群中占比较小,但肠道中其数量和种类仍然十分多样。其中包括最常见的念珠菌属、霉菌属、酵母菌属、马拉菌属等,还有一些较少见的毛孢子菌属、德巴利酵母菌属、枝孢菌属等。真菌通过直接迁移,侵袭等方式参与脓毒症的发病过程。常驻于皮肤的马拉菌也常

出现在肠道粪便样本中,大多数已发表的马拉菌导致的系统性疾病病例报告和小范围传播的患者均有严重的免疫抑制,同时存在严重的并发疾病^[12]。Dectin-1由巨噬细胞和中性粒细胞表达,并与真菌细胞壁中常见的葡萄糖聚合物结合。肠道黏膜损伤和中性粒细胞减少会影响Dectin-1通路表达,从而减弱肠道屏障的抗真菌作用^[13]。

二、干预措施

目前有多种干预措施可调节肠道微生物群,进而影响多种疾病的预后,这些干预措施也可对脓毒症的预后存在一定的影响,进而为脓毒症预防及治疗提供思路。

1. 益生菌:益生菌包括细菌和酵母菌,是对人体健康有益的活性微生物食品补充剂,并且可以维持或改善肠道微生物平衡,世界卫生组织将其定义为“当适量使用时,对宿主健康有益的活微生物”。近年来,人们对益生菌进行了不断的研究,并考虑将其应用于各种肠道疾病的辅助治疗中。许多临床试验证明,益生菌可以塑造肠道微生物群,从而潜在地控制多种肠道疾病,促进整体健康。有研究表明,早期脓毒症患者接受多种类益生菌[Winlove 607 based on Omnibiotic(R) 10 AAD]治疗28天后,肠道通透性没有改变,但内毒素、内毒素结合蛋白和肽聚糖升高。由此可见,益生菌干预成功地增加了粪便中的益生菌株,提高了功能的多样性^[14]。严重脓毒症儿童补充益生菌7天可使促炎性细胞因子水平显著降低,抗炎性细胞因子增加,序贯器官衰竭评估评分显著降低,但病死率没有明显改善^[15]。

预防性合生剂可调节肠道微生物群和环境,对脓毒症患者肠炎和呼吸机相关性肺炎的发生有预防作用。在粪便细菌分析中,合成菌组的双歧杆菌和乳酸杆菌数量显著高于未合成菌组^[16]。一项纳入33个随机对照试验的系统性评价显示,益生菌可以降低小儿急性上呼吸道感染的发生率和症状的严重程度^[17]。Rao等^[18]进行了益生菌治疗早产儿晚发性脓毒症的Meta分析研究,描述了接受益生菌治疗患者的早产儿晚发性脓毒症发生率从安慰剂组的16.3%降低到13.9%。如果对乳酸菌、双歧杆菌或单一或多种益生菌治疗的婴儿进行分析,差异仍然显著。在发展中国家使用益生菌治疗的早产儿中,迟发性脓毒症和死亡也显著减少^[19]。对于阴道毛滴虫和细菌混合感染患者,在常规抗菌治疗中添加益生菌,治疗后炎症明显控制,阴道的物理化学参数有显著变化,即

益生菌能提高抗菌治疗的临床疗效^[20]。

(1) 布拉酵母菌: 布拉酵母菌作为治疗性益生菌用于假膜性肠炎、肠易激综合征、急性成人腹泻、克罗恩病、贾第鞭毛虫病、HIV 相关性腹泻的疗效和安全性均有循证依据。在成人中, 推荐使用布拉酵母菌散预防抗生素相关性腹泻 (antibiotic - associated diarrhea, AAD) 和旅行者腹泻。脓毒症患者往往需要抗生素长期治疗, 抗生素相关性腹泻和假膜性肠炎发生率较高。一项 Meta 分析发现, 布拉酵母菌在预防 AAD 方面具有显著疗效 ($RR = 0.47, 95\% CI: 0.35 \sim 0.63, P < 0.001$)。布拉酵母菌有望预防艰难梭菌病的复发^[21]。随机试验也支持使用这种酵母益生菌预防肠内营养相关腹泻和减少幽门螺杆菌抗生素治疗相关不良反应^[22]。

(2) 鼠李糖乳杆菌 GG: 鼠李糖乳杆菌 GG (*Lactobacillus rhamnosus* GG, LGG) 是应用最广泛的益生菌之一。因其具有抗酸、抗胆汁、良好的生长特性和对肠上皮层的黏附能力, 是潜在的益生菌菌株。但其在改善感染相关疾病预后的效果上仍有较大争议。在一项针对婴儿肠绞痛的随机对照研究中, 持续补充 LGG 28 天, 可使婴儿平均每日全力哭泣时间减少, 粪便钙卫蛋白显著降低^[23]。而另一项临床随机对照研究显示, LGG 未能改善儿童急性胃肠炎的腹泻持续时间及 24h 内最大腹泻发作次数, 对于预后亦无明显改善^[24]。一项大型随机对照研究发现, 对于需要机械通气的危重患者, 与安慰剂比较, 给予 LGG 对于预防呼吸机相关肺炎的发展方面差异无统计学意义^[25]。LGG 对住院成人患者清除耐万古霉素粪肠球菌的定殖或菌群多样性方面无明显影响^[26]。暴露于抗微生物药物后结肠菌群的改变允许抗微生物耐药生物 (antimicrobial - resistant organisms, AROs) 定植。而 LGG 群落既没有阻止 AROs 的繁殖, 也没有加速 AROs 的定植^[27]。

2. 粪便微生物群移植: 粪便菌群移植 (fecal microbiota transplantation, FMT) 可显著调节脓毒症大鼠肠道的菌群失调, 激活胆碱能抗炎通路, 改善脑功能障碍。当艰难梭菌感染时, 肠道氨基酸浓度增加。有研究观察到一种不能使用脯氨酸作为能量来源的艰难梭菌突变体, 它不能感染移植了益生菌或健康人类肠道菌群的无菌小鼠。而预防性使用低脯氨酸或低蛋白饮食进行饮食干预的群落失调小鼠, 其野生型艰难梭菌的扩张减少^[28]。从致命脓毒症患者身上分离出来的病原体菌群感染小鼠而引起的脓毒症, 与清除

病原体所需的宿主转录组的全身抑制和丁酸表达降低有关。FMT 通过干扰素调控因子 3 依赖的方式恢复宿主免疫, 从而增强病原体清除, 逆转了致命脓毒症的进程。FMT 可能是与免疫抑制相关的败血症的一种治疗选择, 这种保护作用可能与产生丁酸盐的拟杆菌的扩张有关^[29]。一项纳入 30 例接受抗反转录病毒治疗的人类免疫缺陷病毒感染者的随机对照研究报告了 FMT 是安全的, 并可减轻 HIV 相关的肠道微生物群生态失调^[30]。作为机体对引入活的微生物的自然反应, FMT 也具有一系列不良反应, 最常见的往往与胃肠道不适有关。

3. 特定微生物来源的成分和产品: 在胃肠道中, 短链脂肪酸 (short chain fatty acid, SCFA) 对上皮细胞具有保护作用。通过对肠道微生物群和粪便转移的分析发现, 喂食高 $\omega - 6$ 脂肪酸的饲料的小鼠表现出更高水平的代谢内毒素血症和全身低级别炎症, 而组织 $\omega - 3$ 脂肪酸的增加可促进肠道碱性磷酸酶的产生和分泌, 从而引起肠道细菌组成的改变, 导致脂多糖的产生和肠道通透性下降, 最终降低代谢性内毒素血症和炎症^[31]。膳食二肽 $\gamma - L -$ 谷氨酰基 - L - 缬氨酸通过降低促炎性细胞因子 $TNF - \alpha$ 、 $IL - 6$ 和 $IL - 1\beta$ 在血浆和小肠中的表达, 表现出抗菌活性, 进而改善抗炎多肽诱导脓毒症小鼠模型的炎症反应^[32]。

4. 选择性消化道去污: 选择性消化道去污 (selective decontamination of the digestive tract, SDD) 是通过肠内口服不可吸收的抗菌药物, 即多黏菌素和妥布霉素, 选择性根除需氧革兰阴性菌。SDD 通过选择性调节肠道菌群, 进而影响肠道环境及机体免疫, 与改善脓毒症预后、减少耐药病原菌发生具有相关性。选择性口咽去污 (selective oropharyngeal decontamination, SOD) 和 SDD 与 ICU 患者的预后改善相关。SOD/SDD 的引入与所有抗菌药物耐药率的降低有关。但在 SDD 应用后, 产延伸光谱内酰胺酶的肺炎克雷伯菌迅速出现黏菌素耐药性, 多黏菌素及妥布霉素耐药的发生率和比例均有所增加。因此, 当耐药细菌普遍存在时, SDD 不应应用于暴发环境。

5. 饮食干预: 西方饮食 (western diet, WD) 定义为一种高脂肪、高蔗糖、低纤维的饮食。在脓毒症模型中, 用西方饮食喂养的小鼠与用标准富含纤维的食物喂养的小鼠比较, 会引起更严重的疾病和不良预后。重要的是, WD 依赖的脓毒症严重程度的增加和更高的病死率是独立于微生物组的, 这表明饮食可能通过一种未知的机制直接调节先天免疫系统。高脂

饮食诱导的肥胖,可能通过改变了心脏 STAT3 信号通路,增加了微生物脓毒症小鼠心肌损伤的可能。膳食纤维增加了将纤维代谢为 SCFA 的细菌的丰度,并提供了对多药耐药细菌的肠道定殖的耐药性。在接受广谱静脉抗生素的 ICU 患者中,肠内膳食纤维与 SCFA 产生菌相对丰度的增加和 SCFA 水平非显著趋势的增加有关^[33]。因此,膳食纤维在饮食中的比重可能影响脓毒症预后,通过对高危病人增加膳食纤维摄入比例也许可以降低脓毒症的发生率。

综上所述,脓毒症的病理机制十分复杂,多种机制均直接或间接影响肠道微生物群平衡,进而影响脓毒症的临床表现及预后。肠道微生物群及其代谢产物可通过多种机制调节脓毒症患者的肠道功能。肠道微生物群调节作为一种新兴的脓毒症治疗途径,在脓毒症肠道微生物群微生态机制研究领域值得进一步探索。

参考文献

- 1 Dickson RP, Singer BH, Newstead MW, *et al.* Enrichment of the lung microbiome with gut bacteria in sepsis and the acute respiratory distress syndrome [J]. *Nat Microbiol*, 2016, 1(10): 16113
- 2 Tamburini FB, Andermann TM, Tkachenko E, *et al.* Precision identification of diverse bloodstream pathogens in the gut microbiome [J]. *Nat Med*, 2018, 24(12): 1809 - 1814
- 3 Magruder M, Sholi AN, Gong C, *et al.* Gut uropathogen abundance is a risk factor for development of bacteriuria and urinary tract infection [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 5521
- 4 Fay KT, Klingensmith NJ, Chen CW, *et al.* The gut microbiome alters immunophenotype and survival from sepsis [J]. *FASEB J*, 2019, 33(10): 11258 - 11269
- 5 Sun S, Wang D, Dong D, *et al.* Altered intestinal microbiome and metabolome correspond to the clinical outcome of sepsis [J]. *Crit Care*, 2023, 27(1): 127
- 6 Hernandez CJ, Yang X, Ji G, *et al.* Disruption of the gut microbiome increases the risk of periprosthetic joint infection in mice [J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2019, 477(11): 2588 - 2598
- 7 Lankelma JM, Cranendonk DR, Belzer C, *et al.* Antibiotic - induced gut microbiota disruption during human endotoxemia: a randomised controlled study [J]. *Gut*, 2017, 66(9): 1623 - 1630
- 8 Lavelle A, Hoffmann TW, Pham HP, *et al.* Baseline microbiota composition modulates antibiotic - mediated effects on the gut microbiota and host [J]. *Microbiome*, 2019, 7(1): 111
- 9 Groves HT, Higham SL, Moffatt MF, *et al.* Respiratory viral infection alters the gut microbiota by inducing inappetence [J]. *mBio*, 2020, 11(1), DOI: 10. 1128/mBio. 03236 - 19
- 10 Yeoh YK, Zuo T, Lui GC, *et al.* Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID - 19 [J]. *Gut*, 2021, 70(4): 698 - 706
- 11 Correa R, De Oliveira Santos I, Braz - De - Melo HA, *et al.* Gut mi-

- crobiota modulation induced by Zika virus infection in immunocompetent mice [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 1421
- 12 Gaitanis G, Magiatis P, Hantschke M, *et al.* The *Malassezia* genus in skin and systemic diseases [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2012, 25(1): 106 - 141
- 13 Kalia N, Singh J, Kaur M. The role of dectin - 1 in health and disease [J]. *Immunobiology*, 2021, 226(2): 152071
- 14 Stadlbauer V, Horvath A, Komarova I, *et al.* Dysbiosis in early sepsis can be modulated by a multispecies probiotic: a randomised controlled pilot trial [J]. *Benef Microbes*, 2019, 10(3): 265 - 278
- 15 Angurana SK, Bansal A, Singhi S, *et al.* Evaluation of effect of probiotics on cytokine levels in critically ill children with severe sepsis: a double - blind, placebo - controlled trial [J]. *Crit Care Med*, 2018, 46(10): 1656 - 1664
- 16 Shimizu K, Yamada T, Ogura H, *et al.* Synbiotics modulate gut microbiota and reduce enteritis and ventilator - associated pneumonia in patients with sepsis: a randomized controlled trial [J]. *Crit Care*, 2018, 22(1): 239
- 17 Emre IE, Eroglu Y, Kara A, *et al.* The effect of probiotics on prevention of upper respiratory tract infections in the paediatric community - a systematic review [J]. *Benef Microbes*, 2020, 11(3): 201 - 211
- 18 Rao SC, Athalye - Jape GK, Deshpande GC, *et al.* Probiotic supplementation and late - onset sepsis in preterm infants: a Meta - analysis [J]. *Pediatrics*, 2016, 137(3): e20153684
- 19 Deshpande G, Jape G, Rao S, *et al.* Benefits of probiotics in preterm neonates in low - income and medium - income countries: a systematic review of randomised controlled trials [J]. *BMJ Open*, 2017, 7(12): e017638
- 20 Sgibnev A, Kremleva E. Probiotics in addition to metronidazole for treatment *Trichomonas vaginalis* in the presence of BV: a randomized, placebo - controlled, double - blind study [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2020, 39(2): 345 - 351
- 21 Brussow H. Probiotics and prebiotics in clinical tests: an update [J]. *F1000Res*, 2019, 8, DOI: 10. 1038/srep23522
- 22 Lu C, Sang J, He H, *et al.* Probiotic supplementation does not improve eradication rate of *Helicobacter pylori* infection compared to placebo based on standard therapy: a Meta - analysis [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 23522
- 23 Savino F, Montanari P, Galliano I, *et al.* *Lactobacillus rhamnosus* GG (ATCC 53103) for the management of infantile colic: a randomized controlled trial [J]. *Nutrients*, 2020, 12(6), DOI: 10. 3390/nu12061693
- 24 Schnadower D, O'connell KJ, Vanburen JM, *et al.* Association between diarrhea duration and severity and probiotic efficacy in children with acute gastroenteritis [J]. *Am J Gastroenterol*, 2021, 116(7): 1523 - 1532
- 25 Folwarski M, Dobosz M, Malgorzewicz S, *et al.* Effects of *Lactobacillus rhamnosus* GG on early postoperative outcome after pylorus - preserving pancreatoduodenectomy: a randomized trial [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2021, 25(1): 397 - 405

- 3 T - cell therapy for advanced hepatocellular carcinoma: results of phase I trials [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(15): 3979 - 3989
- 6 Wu D, Lv J, Zhao R, *et al.* PSCA is a target of chimeric antigen receptor T cells in gastric cancer [J]. *Biomark Res*, 2020, 8: 3
- 7 Daneshmanesh AH, Porwit A, Hojjat - Farsangi M, *et al.* Orphan receptor tyrosine kinases ROR1 and ROR2 in hematological malignancies [J]. *Leuk Lymphoma*, 2013, 54(4): 843 - 850
- 8 O'Connell MP, Marchbank K, Webster MR, *et al.* Hypoxia induces phenotypic plasticity and therapy resistance in melanoma via the tyrosine kinase receptors ROR1 and ROR2 [J]. *Cancer Discov*, 2013, 3(12): 1378 - 1393
- 9 Borcherding N, Kusner D, Liu GH, *et al.* ROR1, an embryonic protein with an emerging role in cancer biology [J]. *Protein Cell*, 2014, 5(7): 496 - 502
- 10 Baskar S, Kwong KY, Hofer T, *et al.* Unique cell surface expression of receptor tyrosine kinase ROR1 in human B - cell chronic lymphocytic leukemia [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(2): 396 - 404
- 11 Sur D, Havasi A, Cainap C, *et al.* Chimeric antigen receptor T - cell therapy for colorectal cancer [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(1): 182
- 12 陈玥, 莫泽明, 秦笛源, 等. 靶向 ROR1 的嵌合抗原受体修饰 T 细胞的构建及对 ROR1 阳性肿瘤细胞的杀伤作用 [J]. *四川大学学报: 医学版*, 2019, 50(2): 145 - 151
- 13 Aghebati - Maleki L, Shabani M, Baradaran B, *et al.* Receptor tyrosine kinase - like orphan receptor 1 (ROR - 1): an emerging target for diagnosis and therapy of chronic lymphocytic leukemia [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 88: 814 - 822
- 14 Hudecek M, Schmitt TM, Baskar S, *et al.* The B - cell tumor - associated antigen ROR1 can be targeted with T cells modified to express a ROR1 - specific chimeric antigen receptor [J]. *Blood*, 2010, 116(22): 4532 - 4541
- 15 Yang J, Baskar S, Kwong KY, *et al.* Therapeutic potential and challenges of targeting receptor tyrosine kinase ROR1 with monoclonal antibodies in B - cell malignancies [J]. *PLoS One*, 2011, 6(6): e21018
- 16 Hudecek M, Lupo - Stanghellini MT, Kosasih PL, *et al.* Receptor affinity and extracellular domain modifications affect tumor recognition by ROR1 - specific chimeric antigen receptor T cells [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(12): 3153 - 3164
- 17 Hudecek M, Sommermeyer D, Kosasih PL, *et al.* The nonsignaling extracellular spacer domain of chimeric antigen receptors is decisive for in vivo antitumor activity [J]. *Cancer Immunol Res*, 2015, 3(2): 125 - 135
- 18 Widhopf GF, Cui B, Ghia EM, *et al.* ROR1 can interact with TCL1 and enhance leukemogenesis in Emu - TCL1 transgenic mice [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(2): 793 - 798
- 19 Huang X, Park H, Greene J, *et al.* IGF1R - and ROR1 - Specific CAR T cells as a potential therapy for high risk sarcomas [J]. *PLoS One*, 2015, 10(7): e0133152
- 20 Berger C, Sommermeyer D, Hudecek M, *et al.* Safety of targeting ROR1 in primates with chimeric antigen receptor - modified T cells [J]. *Cancer Immunol Res*, 2015, 3(2): 206 - 216
- 21 Srivastava S, Salter AI, Liggitt D, *et al.* Logic - gated ROR1 chimeric antigen receptor expression rescues T cell - mediated toxicity to normal tissues and enables selective tumor targeting [J]. *Cancer Cell*, 2019, 35(3): 489 - 503, e8
- 22 Coon ME, Stephan SB, Gupta V, *et al.* Nitinol thin films functionalized with CAR - T cells for the treatment of solid tumours [J]. *Nat Biomed Eng*, 2020, 4(2): 195 - 206
- 23 Wallstabe L, Gottlich C, Nelke LC, *et al.* ROR1 - CAR T cells are effective against lung and breast cancer in advanced microphysiologic 3D tumor models [J]. *JCI Insight*, 2019, 4(18): e126345
- 24 Srivastava S, Furlan SN, Jaeger - Ruckstuhl CA, *et al.* Immunogenic chemotherapy enhances recruitment of CAR - T cells to lung tumors and improves antitumor efficacy when combined with checkpoint blockade [J]. *Cancer Cell*, 2021, 39(2): 193 - 208, e10
- 25 Cho JH, Collins JJ, Wong WW. Universal chimeric antigen receptors for multiplexed and logical control of T Cell Responses [J]. *Cell*, 2018, 173(6): 1426 - 1438, e11
- (收稿日期: 2022 - 07 - 04)
(修回日期: 2022 - 08 - 31)
-
- (上接第 4 页)
- 26 Rubin I MC, Mollerup S, Broholm C, *et al.* No effect of *Lactobacillus rhamnosus* GG on eradication of colonization by vancomycin - resistant enterococcus faecium or microbiome diversity in hospitalized adult patients [J]. *Microbiol Spectr*, 2022, 10(3): e0234821
- 27 Rauseo AM, Hink T, Reske KA, *et al.* A randomized controlled trial of *Lactobacillus rhamnosus* GG on antimicrobial - resistant organism colonization [J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2022, 43(2): 167 - 173
- 28 Battaglioli EJ, Hale VL, Chen J, *et al.* *Clostridioides difficile* uses amino acids associated with gut microbial dysbiosis in a subset of patients with diarrhea [J]. *Sci Transl Med*, 2018, 10(464), DOI:10.1126/scitranslmed.aam7019
- 29 Kim SM, Defazio JR, Hyoju SK, *et al.* Fecal microbiota transplant rescues mice from human pathogen mediated sepsis by restoring systemic immunity [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 2354
- 30 Serrano - Villar S, Talavera - Rodriguez A, Gosalbes MJ, *et al.* Fecal microbiota transplantation in HIV: a pilot placebo - controlled study [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 1139
- 31 Kaliannan K, Wang B, Li XY, *et al.* A host - microbiome interaction mediates the opposing effects of omega - 6 and omega - 3 fatty acids on metabolic endotoxemia [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 11276
- 32 Chee ME, Majumder K, Mine Y. Intervention of dietary dipeptide Gamma - 1 - Glutamyl - 1 - Valine (gamma - EV) ameliorates inflammatory response in a mouse model of LPS - induced sepsis [J]. *J Agric Food Chem*, 2017, 65(29): 5953 - 5960
- 33 Freedberg DE, Messina M, Lynch E, *et al.* Impact of fiber - based enteral nutrition on the gut microbiome of ICU patients receiving broad - spectrum antibiotics: a randomized pilot trial [J]. *Crit Care Explor*, 2020, 2(6): e0135
- (收稿日期: 2023 - 05 - 20)
(修回日期: 2023 - 05 - 30)