

综述

肠道菌群在疾病发生及治疗中的作用专题

肠道菌群与胃肠道间质瘤伊马替尼继发耐药的关系研究进展

李昊霖^{1,2,3}, 王舒^{1,2}, 赵燕^{1,2}, 杨建军^{1,2*}

¹空军军医大学第一附属医院/西京消化病医院消化外科, 陕西西安 710032; ²空军军医大学西京消化病医院消化系肿瘤整合防治全国重点实验室, 陕西西安 710032; ³空军军医大学基础医学院学员五大队, 陕西西安 710032

[中图分类号] R735 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.0056.2024.0620

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 李昊霖, 王舒, 赵燕, 等. 肠道菌群与胃肠道间质瘤伊马替尼继发耐药的关系研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2025, 50(3): 277-283.

[收稿日期] 2024-01-14

[录用日期] 2024-04-12

[上线日期] 2024-06-20

[摘要] 胃肠道间质瘤(GIST)是胃肠道最常见的间叶源性肿瘤。伊马替尼因具有良好的临床疗效而被用作转移性GIST的一线治疗药物, 但多数患者在治疗后数年间出现肿瘤进展, 高耐药率成为限制其临床应用的重要因素, 而增加药量及后线治疗等传统治疗方式的效果均不理想。肠道菌群作为当前的研究热点, 已被证实与多种肿瘤的耐药密切相关。近年来发现, 特定肠道菌群可作为GIST的生物标志物或潜在的治疗靶点, 而干预肠道菌群可延缓甚至逆转GIST伊马替尼继发耐药的进程。本文就GIST耐药性、肠道菌群与肿瘤耐药的相关性, 以及肠道菌群与GIST耐药的关系等进行综述, 旨在为GIST的临床治疗提供新的思路和方法。

[关键词] 胃肠道间质肿瘤; 胃肠道微生物组; 伊马替尼; 耐药性

Association between intestinal flora and secondary resistance to imatinib in gastrointestinal stromal tumorsLi Hao-Lin^{1,2,3}, Wang Shu^{1,2}, Zhao Yan^{1,2}, Yang Jian-Jun^{1,2*}

¹Department of Digestive Surgery, the First Affiliated Hospital of Air Force Medical University/Xijing Hospital of Digestive Diseases, Xi'an, Shaanxi 710032, China

²State Key Laboratory of Holistic Integrative Management of Gastrointestinal Cancers, Xijing Hospital of Digestive Diseases, Air Force Medical University, Xi'an, Shaanxi 710032, China

³The Fifth Cadet Brigade of School of Basic Medicine, Air Force Medical University, Xi'an, Shaanxi 710032, China

*Corresponding author, Email: yangjj@fmmu.edu.cn

This work was supported by the Key Research and Development Project of Shaanxi Province (2022ZDLSF03-04), and the Innovative Exploratory Project of the State Key Laboratory of Tumor Biology (CBSKL2022ZZ41)

[Abstract] Gastrointestinal stromal tumor (GIST) is the most prevalent mesenchymal tumor of the gastrointestinal tract, with imatinib serving as the first-line drug for metastatic GIST due to its good clinical efficacy. However, the majority of patients exhibit tumor progression within several years of drug therapy, primarily due to the high rate of drug resistance, which significantly impedes drug therapeutic outcome and patient prognosis. Traditional approaches to counteract resistance, including dosage increase and subsequent line therapy yielded suboptimal results. As a research hotspot, intestinal flora has been proven to be closely related to drug resistance of various tumors. In recent years, it has been observed that specific intestinal flora could serve as biomarkers for early GIST patient screening or as potential drug targets, and modulating the intestinal flora through interventions may delay or even reverse the progression of imatinib secondary drug resistance in GIST. This review delineates the drug resistance of GIST, correlations between intestinal flora and drug resistance of tumors, as well as the relationship between intestinal flora and drug resistance of GIST, aiming to provide novel perspectives and methodologies for clinical application.

[Key words] gastrointestinal stromal tumor; gastrointestinal microbiome; imatinib mesylate; drug resistance

[基金项目] 陕西省重点研发计划(2022ZDLSF03-04); 肿瘤生物学国家重点实验室创新性探索课题(CBSKL2022ZZ41)

[作者简介] 李昊霖, 主要从事消化道肿瘤的临床与基础研究

[通信作者] 杨建军, E-mail: yangjj@fmmu.edu.cn

胃肠道间质瘤 (gastrointestinal stromal tumor, GIST)起源于Cajal细胞,是胃肠道最常见的间叶源性肿瘤,可发生于消化道的任何部位,其中以胃(60%~65%)和小肠(20%~25%)最为常见。GIST的年发病率约为1.2/10万^[1]。伊马替尼是一种小分子酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI),是治疗转移性GIST的一线药物^[2],但多数患者在治疗后出现继发性耐药。一项长期随访研究显示,每天接受400 mg伊马替尼治疗的晚期GIST患者10年无进展生存率仅为9.5%,高耐药率是限制其临床应用的重要因素^[3]。目前虽可采用加大药物剂量、给予后线治疗等方法应对耐药问题,但效果均不甚理想^[4]。特定的肠道菌群已被证实与多种胃肠道肿瘤耐药密切相关^[5]。本文综述了特定肠道菌群与GIST伊马替尼耐药之间的关系,旨在为GIST的临床治疗提供新的思路和方法。

1 GIST对伊马替尼耐药

2001年Joensuu等^[6]首次使用靶向药物伊马替尼治疗1例转移性GIST患者,并取得了良好的效果。此后,伊马替尼被广泛应用于治疗原发不可切除或复发转移的GIST^[7]。然而,14%的GIST患者在首次用药后即表现出对伊马替尼的耐药,50%的患者在用药2年后出现病情进展^[8]。目前认为GIST耐药大致可分为两类,即原发耐药和继发耐药。

1.1 原发耐药 原发耐药指GIST患者首次用药即表现出对伊马替尼不敏感,与GIST基因突变类型有关。该类耐药主要是由于干细胞生长因子受体(KIT)/血小板源性生长因子受体 α (platelet-derived growth factor receptor alpha, PDGFRA)某些特定位点的改变导致GIST对伊马替尼不敏感。如PDGFRA第18外显子的替代突变在原发性突变中最为常见,其中含有D842突变的异构体(如D842V、RD841-842KI、DI842-843IM等)通常对伊马替尼无反应^[9-10],发生在该位点的多数罕见突变也显示出耐药性^[11]。KIT第17外显子的点突变与上述突变类似,可通过改变其编码的激酶II结构域的构象引起对药物的抵抗^[12]。而KIT第9外显子突变的GIST表现出对伊马替尼的低反应性,需提高用药剂量才能对此类患者有一定治疗效果^[13]。

此外,部分罕见位点的突变也与GIST耐药有关,包括琥珀酸脱氢酶(succinate dehydrogenase, SDH)亚基基因突变(SDHA、SDHB、SDHC、SDHD),SDH下游分子通路中原癌基因蛋白质类p21(proto-oncogene proteins p21, RAS)家族的基因突变, BRAF、神经纤维瘤病因子1(neurofibromatosis type 1, NF1)基因突变,以及涉及神经营养因子受体酪氨酸激酶3

(neuro trophin receptor kinase-3, NTRK3)/纤维母细胞生长因子受体1(fibroblast growth factor receptor 1, FGFR1)的基因融合等^[1]。

1.2 继发耐药 继发耐药指在初次使用伊马替尼治疗后GIST病情缓解或稳定,但经过长期治疗后肿瘤出现进展,如在初始药物治疗有效的基础上出现肿瘤生长,向肝、腹膜等部位广泛转移等临床表现^[12,14]。目前主流的观点认为, KIT/PDGFR A的获得突变是GIST继发耐药的最主要机制。

KIT/PDGFR A获得突变是指用药后发生在同一基因序列的二次突变,特定位点继发的错义突变导致GIST对伊马替尼不敏感。Antonescu等^[15]对伊马替尼治疗后患者的GIST标本进行基因分析发现,部分存在KIT第11外显子点突变的患者术后标本中检测到二次突变,这些突变主要发生在KIT第17外显子(包括N822K、D820Y、Y823D)、第13外显子(V654A)和第14外显子(T670I),并首次提出KIT/PDGFR A继发突变是GIST的可能耐药机制。同时有研究发现,发生二次突变的点位与编码激酶结构域的类型密切相关,发生在KIT第13、14、17外显子以及PDGFRA的第14、18外显子上的突变较为多见^[9,16-17]。此外,有研究报道了1例具有原发KIT G565R突变的GIST在用药后检出PDGFRA D842V点突变^[18]。

研究发现,并非所有对伊马替尼耐药的患者都能检出获得突变,因此KIT/PDGFR A获得突变不能完全解释继发耐药的发生。KIT/PDGFR A过表达也被认为是导致继发耐药的可能因素^[19]。基因扩增会使受体表达增加,导致TKIs的有效浓度相对不足,继而引发耐药问题^[20]。Debiec-Rychter等^[18]在继发耐药的GIST中检测到KIT基因扩增,该类GIST在药物治疗后仍进展迅速。LiegI等^[21]收集53例GIST转移灶样本,在部分缺乏获得突变的样本中也检测到了KIT基因扩增。基因扩增理论也解释了部分患者能通过增加服药剂量改善耐药的现象。

在上述可能的耐药机制中, KIT/PDGFR A获得突变是GIST继发耐药的关键因素。KIT与PDGFRA同属于受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, RTK)家族,分别通过与相应配体结合激活下游信号通路,调控细胞增殖、分化等多种生物学功能, KIT/PDGFR A基因突变会导致肿瘤细胞的异常增殖,引起GIST的发生和进展。因此,在传统TKIs治疗效果受限的前提下,通过其他有效途径应对GIST继发耐药具有重要意义。

2 肠道菌群与肿瘤耐药的相关性

2.1 肠道菌群稳态的作用 人体正常肠道中约有100万亿个共生细菌,包含超过330万个基因,有人

类“第二基因组”之称^[22]。肠道菌群及其代谢产物在机体的消化吸收、物质代谢中均发挥重要作用,与宿主形成彼此互利的共生关系。此外,肠道菌群还能维持肠黏膜屏障的完整性,与机体的免疫调节功能密切相关^[23]。正常肠道中各菌群比例保持相对固定,其相互作用共同维持了肠道内环境的稳态。

2.2 特定肠道菌群变化及其对肿瘤耐药的影响

2.2.1 肠道菌群数量的变化

有研究分析了GIST患者、胃腺癌患者与健康人群肠道菌群结构的差异,发现与健康人群相比,肠杆菌科在GIST和胃腺癌患者的肠道菌群中均显示出了较高丰度,提示肠杆菌科可能作为胃恶性肿瘤预后的潜在标志物;同时发现GIST患者体内乳酸菌科和振荡杆菌的丰度降低^[24]。乳酸菌科被认为是可抑制肿瘤进展的一类益生菌,其丰度降低与恶性肿瘤进展密切相关^[25-26]。此外,Ravegnini等^[27]通过对GIST与微小GIST(microGIST, GIST临床前形式)患者的粪便菌群进行分析发现,GIST患者肠道菌群中酸硫杆状菌科和理研菌科含量较多,普雷沃菌相对富集,提示特定菌群可作为生物标志物,为GIST的诊断和预后评估提供可能。多项研究分析了常见胃肠道肿瘤患者与健康人群肠道菌群的差异,如Wang等^[28]对比了结直肠癌(colorectal cancer, CRC)患者与健康人群的肠道菌群组成,发现CRC患者体内肠球菌属、志贺菌属、克雷伯菌属等11个菌属的丰度明显增高,而罗斯菌属和毛螺菌科等可产生丁酸盐的细菌丰度降低。丁酸盐是一种短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFAs),可维持微生物群的稳态和肠道屏障的完整性,与抑制炎症和癌症的发生有关^[29]。胃癌患者与健康人群的肠道菌群也存在明显差异。有研究发现,与健康人群相比,胃癌患者中硝化螺旋菌、放线菌及梭杆菌等菌群的丰度明显增高^[30];放线菌等胃黏膜细菌的存在可能与胃癌癌前病变和胃癌本身相关^[31]。

2.2.2 肠道菌群分布的变化

Sarhadi等^[24]发现,GIST患者的肠道菌群 α 多样性较健康人群有所降低,而菌群丰度则明显降低。Ravegnini等^[27]认为,较低的肠道菌群多样性提示低分化、晚期或侵袭性肿瘤,可作为胃部肿瘤预后的潜在标志;肠道菌群在门水平上具有明显差异,变形菌门在GIST中呈优势分布,梭杆菌门和脱硫杆菌门的数量分别在低危和高危GIST中呈优势分布。常见胃肠道肿瘤患者的菌群分布与健康人群具有一定的差异。如散发性年轻结直肠癌(yCRC)患者肠道内微生物多样性增高,其中梭杆菌属和黄酮杆菌属呈优势分布,被认为是yCRC发生的关键菌属^[32];与慢性胃炎患者相比,胃癌患者肠道菌群多样性降低,幽门螺杆菌丰度降低,而门杆菌属、柠檬酸杆菌属、红球菌属等其他菌属

呈优势分布,提示幽门螺杆菌可能在胃癌中发挥启动作用,与多种致病菌共同促进胃癌的进展^[33]。

2.2.3 特定菌属/菌种的功能

研究发现,GIST患者体内乳酸菌科丰度降低,而在胃肠道恶性肿瘤的相关研究中已证实乳酸菌科具有增强免疫细胞活性、改善肿瘤微环境等作用^[34-35]。此外,有研究发现,GIST患者肠道菌群中4个主要菌门(变形菌门、放线菌门、厚壁菌门和拟杆菌门)与健康人群存在明显不同;线性判别分析(linear discriminant analysis effect size, LEfSe)结果显示,GIST中存在多种参与前体代谢物生物合成和能量生成的途径以及糖酵解相关途径,这与肿瘤细胞提高葡萄糖通量以促进合成代谢的需求相适应^[27]。特定肠道菌群的变化已被证实与多种胃肠道肿瘤的临床进展密切相关[具体表现为益生菌(如乳酸杆菌、双歧杆菌等)丰度降低,致病菌(如大肠杆菌、艰难梭菌等)菌群数量增加],并通过多种机制影响肿瘤耐药性。如核梭杆菌(*Fusobacterium nucleatum*, *F. nucleatum*)及相关微生物群(包括拟杆菌、噬单胞菌和普雷沃菌)的富集可促进CRC的发生和进展,影响免疫治疗和化疗的疗效^[36-37]。*F. nucleatum*通过靶向Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)和髓样分化因子88(myeloid differentiation factor 88, MYD88)信号通路以及特异性microRNAs,激活自噬途径并诱导CRC耐药^[5]。此外,有研究发现,在 γ -变形菌纲中,绝大部分表达胞苷脱氨酶(enzyme cytidine deaminase, CDD_L)长异构体的菌种通过将吉他西滨(一种化疗药物)代谢为非活性形式来介导CRC的耐药^[38]。

3 肠道菌群与GIST耐药的关系

当前,高通量测序技术和宏基因组学的发展为肿瘤患者的肠道菌群研究提供了有效的基因检测方法。然而,人们对GIST耐药性与肠道菌群间的关系仍知之甚少。多项研究发现,以特定细菌分类群作为生物标志物对GIST的早期筛查和预后评估具有潜在的应用价值^[24,27]。

3.1 肠道菌群与耐药GIST的相关性

研究发现,不同危险度分级的GIST患者肠道菌群丰度存在明显差异,提示特征菌群可能作为GIST的潜在生物标志物用于预后判断^[27]。microGIST作为GIST的临床前形式,分析两类患者菌群结构的差异对于判断其为良性、恶性或处于过渡期具有重要作用。比较分析服用伊马替尼后效果良好与肿瘤进展的GIST患者的菌群结构,可能对评估GIST严重程度和指导用药具有积极意义。有研究表明,低危与高危GIST患者的菌群结构存在差异,如梭杆菌属在低危GIST中呈过表达,这种结构差异可能与GIST的不同危险度分级

有关,并与GIST的预后密切相关^[27]。不同危险度分级GIST的患者肠道菌群结构差异明显,提示后者可能发挥了特定功能,并可能作为GIST的生物标志物用于其预后评估。

腹泻是TKIs治疗GIST的常见不良反应,其发生率为30%~50%,且症状呈剂量依赖性,而服用益生菌可缓解TKIs引起的腹泻症状。如有研究报道,益生菌可用于缓解表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)-TKIs治疗肺腺癌后引起的腹泻等不良反^[39];中国专家共识也明确指出TKIs治疗GIST后引起的腹泻症状可通过服用益生菌调节肠道菌群来改善^[40]。

部分GIST患者在经历一段时间的伊马替尼治疗后表现出对该药物不敏感。因此,临床上常采取其他TKIs(如舒尼替尼、瑞伐替尼等)作为后线治疗以使患者获益^[41]。分析TKIs治疗后耐药患者菌群结构的变化,进而通过补充益生菌或进行粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)等方式缓解TKIs治疗后出现的肿瘤耐药,均能有效增强TKIs的疗效或抑制肿瘤进展。血管内皮生长因子受体-TKIs是治疗转移性肾细胞癌(metastatic renal cell carcinoma, mRCC)的一线药物,但多数患者在用药后仍会出现临床进展^[42]。Derosa等^[43]发现,接受舒尼替尼(一种作为GIST二线治疗药物的TKI)治疗的RCC患者与健康人群的肠道菌群组成存在明显差异;采用FMT能明显逆转RCC荷瘤小鼠对TKIs的耐药性。Dizman等^[44]发现,补充双歧杆菌可使接受TKIs治疗后的mRCC患者明显获益。此外,Zhao等^[45]利用FMT联合咪唑替尼和PD-1抑制剂的方法治疗难治性微卫星稳定转移性CRC,结果显示其可明显提高转移性CRC患者的生存率。这些研究表明,通过分析耐药性GIST患者与健康人群菌群结构的差异,筛选出特征细菌分类群并明确其在耐药GIST进展中的作用,进而采取益生菌疗法或抗生素治疗等针对性措施调控其丰度,或通过FMT等手段重塑患者肠道菌群结构,可增强TKIs的疗效,缓解甚至逆转GIST对伊马替尼等TKIs耐药性的问题。

3.2 肠道菌群相关治疗方法 许多研究指出,肠道菌群相关治疗方法在肿瘤治疗中显示出了良好效果,特定菌群可能通过多种调节机制如与致病菌群竞争、改善宿主免疫反应以及抑制RTK异常表达等在肿瘤预防和治疗中发挥积极作用。例如,CRC的发生与*F. nucleatum*感染有关,同时伴有肠道菌群失调^[46]。*F. nucleatum*主要通过表面的毒力蛋白(如FadA、Fap2等)促进肿瘤生长并介导免疫逃逸^[47-48]。在CRC患者的临床治疗中,改善肠道菌群对于减少术后并发症和防止CRC转移均具有重要意义^[49]。

益生菌疗法被认为是一种有效且不易产生并发症的新兴疗法,可通过口服多种功能菌群的混合物改善肠道菌群构成,以抑制肿瘤进展或改善预后。多项临床研究表明,乳杆菌属(包括干酪乳杆菌、鼠李糖乳杆菌、嗜酸乳杆菌、植物乳杆菌等)在抑制CRC转移中发挥重要作用,而双歧杆菌属(包括长双歧杆菌、两歧双歧杆菌、四源双歧杆菌等)可抑制CRC的生长^[50]。Li等^[51]研究发现,饲喂益生菌能明显提升小鼠振荡杆菌与普雷沃菌的丰度,并丰富其菌群多样性,这类益生菌可通过产生抗炎代谢物有效抑制肝细胞癌的生长。

FMT也是一种有效改善患者肠道菌群的手段,能通过将健康供者粪便中的菌群转移到患者体内,重构并恢复患者正常肠道微生物群落的结构和功能。Shao等^[52]发现,FMT能改变多种与炎性细胞因子相关菌种(属)的丰度,逆转肠道微生物紊乱并抑制小鼠模型CRC的进展。de Clercq等^[53]对接受FMT治疗的24例晚期胃食管癌患者进行分析发现,异体FMT提高了疾病控制率并明显延长了患者生存期。

研究发现,GIST患者体内乳酸菌科与振荡杆菌的丰度较低,而提高这些特定菌群的丰度可抑制肿瘤生长并改善患者预后^[24]。因此,补充GIST患者体内低表达的有益菌数量可能是一种目标治疗策略。

3.3 GIST新发耐药机制及与肠道菌群相关的潜在作用靶点 在GIST继发耐药机制中,*KIT*/*PDGFRA*继发突变是导致下游磷脂酰肌醇3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)、有丝分裂原蛋白活化激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路异常激活和肿瘤细胞持续增殖的主要原因,且可介导耐药性的产生。近期有研究发现,在伊马替尼耐药的GIST细胞系中,*KIT*和胰岛素受体(insulin receptor, IR)同时被激活;进一步使用特异性IR/胰岛素样生长因子1受体(insulin-like growth factor 1 receptor, IGF1R)抑制剂林西替尼处理后发现,林西替尼以不依赖*KIT*的方式抑制耐药GIST细胞中PI3K/丝苏氨酸蛋白激酶(serine-threonine protein kinase, Akt)信号通路的转导,表明GIST中IR的激活可能引起*KIT*下游通路异常,促使细胞异常增殖,从而导致GIST耐药^[54]。

有研究显示,厄洛替尼耐药胆管癌细胞的IR/IGF1R、胰岛素样生长因子2(insulin like growth factor 2, IGF2)表达上调,而抑制IR/IGF1R能有效减缓肿瘤的生长^[55]。此外有研究发现,IGF1R在无*KIT*/*PDGFRA*基因突变的野生型和儿童GIST中过表达^[56-57],提示干预IR/IGF1R可能缓解TKIs治疗引起的GIST继发耐药。

目前,已有多项研究显示可通过改善肠道菌群

抑制 IR/IGF1R 及其下游通路, 进而抑制肿瘤增殖, 为缓解 GIST 耐药提供了可能。如 Matsushita 等^[58]发现, 在前列腺癌小鼠模型中, 饲喂抗生素混合物可改变小鼠肠道菌群(包括理研菌和梭菌)的组成, 降低 SCFA、IGF1 水平及 RTK 家族下游 MAPK/PI3K 的活性, 抑制癌细胞增殖。此外, 也有研究聚焦于生物提取物对肿瘤的抑制作用, 即通过服用相应物质调节菌群结构, 抑制 PI3K 的表达和 Akt 磷酸化以发挥其功能^[59-60]。

4 总结与展望

伊马替尼继发耐药是影响 GIST 患者预后的关键因素, 其机制复杂, 主流观点认为 KIT/PDGFR 获得突变在其中发挥了重要作用。IR 作为 RTK 家族的成员, 在 KIT 突变的继发耐药 GIST 中被激活, 通过改变肠道菌群组成抑制 IR 或 IGF1/2R 下游通路 PI3K/MAPK/Akt 的活性, 能够抑制肿瘤细胞的增殖, 因此调节肠道菌群有望成为 GIST 的潜在治疗手段。通过合理膳食、益生菌疗法、FMT、服用特定抗生素或生物提取物等方式调整 GIST 患者的肠道菌群结构, 如下调与 IR 或 IGF1/2R 表达相关的特定细菌分类群数量, 可延缓或逆转耐药进程。此外, 增加有益菌(如 GIST 患者体内低丰度的乳酸菌及振荡杆菌)的丰度, 减少有害菌(如部分介导肿瘤生长和免疫逃逸的细菌)的数量, 也可能是缓解耐药性的一种安全有效的策略。

肠道菌群不仅能作为肿瘤耐药的干预手段, 也可作为肿瘤筛查的标志物。明确耐药 GIST 患者肠道菌群的组成对于 GIST 的诊治具有积极意义, 相较于其他方法, 肠道菌群的相关检测和治疗更为简便、安全、可靠, 更易被患者接受。然而, 需要注意的是, 由于 GIST 具有发病部位多样、肿瘤异质性高、术后转移范围广等特点, 导致其临床样本缺乏, 对 GIST 患者肠道菌群结构的研究仍不明确。同时, 由于 GIST 的耐药机制复杂, 相关的下游分子通路仍处于研究阶段。此外, 改善菌群的相关益生菌混合物和生物提取物目前多数处于试验阶段, 肿瘤患者因此获益的临床报道较少。如何筛选出特定的菌属(种)作为有效治疗靶点, 并通过改变菌群构成影响耐药性的有效通路等问题也亟待解决。因此, 对 GIST 耐药相关分子通路以及耐药性 GIST 患者菌群结构的研究尤为关键, 也对研究特定菌群相关作用的机制以及菌群相关治疗手段的有效性提出了新的挑战。

【参考文献】

[1] Blay JY, Kang YK, Nishida T, et al. Gastrointestinal stromal tumours [J]. Nat Rev Dis Primers, 2021, 7(1): 22.

- [2] von Mehren M, Joensuu H. Gastrointestinal stromal tumors[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(2): 136-143.
- [3] Casali PG, Zalcberg J, Le Cesne A, et al. Ten-year progression-free and overall survival in patients with unresectable or metastatic GI stromal tumors: long-term analysis of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Italian Sarcoma Group, and Australasian Gastrointestinal Trials Group Intergroup phase III randomized trial on imatinib at two dose levels[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(15): 1713-1720.
- [4] Kelly CM, Gutierrez Sainz L, Chi P. The management of metastatic GIST: current standard and investigational therapeutics[J]. J Hematol Oncol, 2021, 14(1): 2.
- [5] Yu T, Guo F, Yu Y, et al. *Fusobacterium nucleatum* promotes chemoresistance to colorectal cancer by modulating autophagy[J]. Cell, 2017, 170(3): 548-563.e16.
- [6] Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M, et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor[J]. N Engl J Med, 2001, 344(14): 1052-1056.
- [7] Kubota T. Gastrointestinal stromal tumor (GIST) and imatinib[J]. Int J Clin Oncol, 2006, 11(3): 184-189.
- [8] Raut CP, Espat NJ, Maki RG, et al. Efficacy and tolerability of 5-year adjuvant imatinib treatment for patients with resected intermediate- or high-risk primary gastrointestinal stromal tumor: the PERSIST-5 clinical trial[J]. JAMA Oncol, 2018, 4(12): e184060.
- [9] Corless CL, Schroeder A, Griffith D, et al. PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors: frequency, spectrum and *in vitro* sensitivity to imatinib[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(23): 5357-5364.
- [10] Weisberg E, Wright RD, Jiang J, et al. Effects of PKC412, nilotinib, and imatinib against GIST-associated PDGFRA mutants with differential imatinib sensitivity[J]. Gastroenterology, 2006, 131(6): 1734-1742.
- [11] Heinrich MC, Griffith D, McKinley A, et al. Crenolanib inhibits the drug-resistant PDGFRA D842V mutation associated with imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors[J]. Clin Cancer Res, 2012, 18(16): 4375-4384.
- [12] Joensuu H, Hohenberger P, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumour[J]. Lancet, 2013, 382(9896): 973-983.
- [13] Debiec-Rychter M, Sciot R, Le Cesne A, et al. KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours[J]. Eur J Cancer, 2006, 42(8): 1093-1103.
- [14] Hemming ML, Heinrich MC, Bauer S, et al. Translational insights into gastrointestinal stromal tumor and current clinical advances[J]. Ann Oncol, 2018, 29(10): 2037-2045.
- [15] Antonescu CR, Besmer P, Guo T, et al. Acquired resistance to imatinib in gastrointestinal stromal tumor occurs through secondary gene mutation[J]. Clin Cancer Res, 2005, 11(11): 4182-4190.
- [16] Corless CL, Barnett CM, Heinrich MC. Gastrointestinal stromal tumours: origin and molecular oncology[J]. Nat Rev Cancer, 2011, 11(12): 865-878.
- [17] Lee JH, Kim Y, Choi JW, et al. Correlation of imatinib resistance with the mutational status of KIT and PDGFRA genes in gastrointestinal stromal tumors: a meta-analysis[J]. J Gastrointest Liver Dis, 2013, 22(4): 413-418.
- [18] Debiec-Rychter M, Cools J, Dumez H, et al. Mechanisms of

- resistance to imatinib mesylate in gastrointestinal stromal tumors and activity of the PKC412 inhibitor against imatinib-resistant mutants[J]. *Gastroenterology*, 2005, 128(2): 270-279.
- [19] Wardelmann E, Merklbach-Bruse S, Pauls K, *et al.* Polyclonal evolution of multiple secondary KIT mutations in gastrointestinal stromal tumors under treatment with imatinib mesylate[J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(6): 1743-1749.
- [20] Ohshima K, Hatakeyama K, Nagashima T, *et al.* Integrated analysis of gene expression and copy number identified potential cancer driver genes with amplification-dependent overexpression in 1,454 solid tumors[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 641.
- [21] Liegl B, Kepten I, Le C, *et al.* Heterogeneity of kinase inhibitor resistance mechanisms in GIST[J]. *J Pathol*, 2008, 216(1): 64-74.
- [22] Parida S, Sharma D. The microbiome-estrogen connection and breast cancer risk[J]. *Cells*, 2019, 8(12): 1642.
- [23] Heintz-Buschart A, Wilmes P. Human gut microbiome: function matters[J]. *Trends Microbiol*, 2018, 26(7): 563-574.
- [24] Sarhadi V, Mathew B, Kokkola A, *et al.* Gut microbiota of patients with different subtypes of gastric cancer and gastrointestinal stromal tumors[J]. *Gut Pathog*, 2021, 13(1): 11.
- [25] Cao Q, Zhao M, Su Y, *et al.* Chronic stress dampens *Lactobacillus johnsonii*-mediated tumor suppression to enhance colorectal cancer progression[J]. *Cancer Res*, 2024, 84(5): 771-784.
- [26] 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(6): 943-960.e9.
- [27] Ravegnini G, Fosso B, Ricci R, *et al.* Analysis of microbiome in gastrointestinal stromal tumors: looking for different players in tumorigenesis and novel therapeutic options[J]. *Cancer Sci*, 2022, 113(8): 2590-2599.
- [28] Wang T, Cai G, Qiu Y, *et al.* Structural segregation of gut microbiota between colorectal cancer patients and healthy volunteers[J]. *ISME J*, 2012, 6(2): 320-329.
- [29] Bakhti SZ, Latifi-Navid S. Interplay and cooperation of *Helicobacter pylori* and gut microbiota in gastric carcinogenesis[J]. *BMC Microbiol*, 2021, 21(1): 258.
- [30] Zhang Y, Shen J, Shi X, *et al.* Gut microbiome analysis as a predictive marker for the gastric cancer patients[J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2021, 105(2): 803-814.
- [31] Sitkin S, Lazebnik L, Avalueva E, *et al.* Gastrointestinal microbiome and *Helicobacter pylori*: eradicate, leave it as it is, or take a personalized benefit-risk approach? [J]. *World J Gastroenterol*, 2022, 28(7): 766-774.
- [32] Yang Y, Du L, Shi D, *et al.* Dysbiosis of human gut microbiome in young-onset colorectal cancer[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 6757.
- [33] Ferreira RM, Pereira-Marques J, Pinto-Ribeiro I, *et al.* Gastric microbial community profiling reveals a dysbiotic cancer-associated microbiota[J]. *Gut*, 2018, 67(2): 226-236.
- [34] 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(9): 1846-1862.e26.
- [35] Kawanabe-Matsuda H, Takeda K, Nakamura M, *et al.* Dietary *Lactobacillus*-derived exopolysaccharide enhances immune-checkpoint blockade therapy[J]. *Cancer Discov*, 2022, 12(5): 1336-1355.
- [36] Kostic AD, Chun E, Robertson L, *et al.* *Fusobacterium nucleatum* potentiates intestinal tumorigenesis and modulates the tumor-immune microenvironment[J]. *Cell Host Microbe*, 2013, 14(2): 207-215.
- [37] Bullman S, Pedamallu CS, Sicinska E, *et al.* Analysis of *Fusobacterium* persistence and antibiotic response in colorectal cancer[J]. *Science*, 2017, 358(6369): 1443-1448.
- [38] Geller LT, Barzily-Rokni M, Danino T, *et al.* Potential role of intratumor bacteria in mediating tumor resistance to the chemotherapeutic drug gemcitabine[J]. *Science*, 2017, 357(6356): 1156-1160.
- [39] Cárdenas-Fernández D, Soberanis Pina P, Turcott JG, *et al.* Management of diarrhea induced by EGFR-TKIs in advanced lung adenocarcinoma[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2023, 15: 17588359231192396.
- [40] Li J, Wang M, Zhang B, *et al.* Chinese consensus on management of tyrosine kinase inhibitor-associated side effects in gastrointestinal stromal tumors[J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(46): 5189-5202.
- [41] Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, *et al.* Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2013, 381(9863): 295-302.
- [42] Oudard S, Elaidi RT. Sequential therapy with targeted agents in patients with advanced renal cell carcinoma: optimizing patient benefit[J]. *Cancer Treat Rev*, 2012, 38(8): 981-987.
- [43] Derosa L, Routy B, Fidelle M, *et al.* Gut bacteria composition drives primary resistance to cancer immunotherapy in renal cell carcinoma patients[J]. *Eur Urol*, 2020, 78(2): 195-206.
- [44] Dizman N, Hsu J, Bergerot PG, *et al.* Randomized trial assessing impact of probiotic supplementation on gut microbiome and clinical outcome from targeted therapy in metastatic renal cell carcinoma[J]. *Cancer Med*, 2021, 10(1): 79-86.
- [45] 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.
- [46] Zepeda-Rivera M, Minot SS, Bouzek H, *et al.* A distinct *Fusobacterium nucleatum* clade dominates the colorectal cancer niche[J]. *Nature*, 2024, 628(8007): 424-432.
- [47] Guo P, Tian Z, Kong X, *et al.* FadA promotes DNA damage and progression of *Fusobacterium nucleatum*-induced colorectal cancer through up-regulation of CHK2[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1): 202.
- [48] Gur C, Ibrahim Y, Isaacson B, *et al.* Binding of the Fap2 protein of *Fusobacterium nucleatum* to human inhibitory receptor TIGIT protects tumors from immune cell attack[J]. *Immunity*, 2015, 42(2): 344-355.
- [49] Cruz BCS, Sarandy MM, Messias AC, *et al.* Preclinical and clinical relevance of probiotics and synbiotics in colorectal carcinogenesis: a systematic review[J]. *Nutr Rev*, 2020, 78(8): 667-687.
- [50] Eslami M, Yousefi B, Kokhaei P, *et al.* Importance of probiotics in the prevention and treatment of colorectal cancer[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(10): 17127-17143.
- [51] Li J, Sung CY, Lee N, *et al.* Probiotics modulated gut microbiota suppresses hepatocellular carcinoma growth in mice[J]. *Proc Natl*

- Acad Sci U S A, 2016, 113(9): E1306-E1315.
- [52] Shao S, Jia R, Zhao L, *et al.* Xiao-Chai-Hu-Tang ameliorates tumor growth in cancer comorbid depressive symptoms *via* modulating gut microbiota-mediated TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway [J]. *Phytomedicine*, 2021, 88: 153606.
- [53] de Clercq NC, van den Ende T, Prodan A, *et al.* Fecal microbiota transplantation from overweight or obese donors in cachectic patients with advanced gastroesophageal cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II study[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(13): 3784-3792.
- [54] Chen W, Kuang Y, Qiu HB, *et al.* Dual targeting of insulin receptor and KIT in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(18): 5107-5117.
- [55] Vaquero J, Lobe C, Tahraoui S, *et al.* The IGF2/IR/IGF1R pathway in tumor cells and myofibroblasts mediates resistance to EGFR inhibition in cholangiocarcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(17): 4282-4296.
- [56] Pantaleo MA, Astolfi A, Di Battista M, *et al.* Insulin-like growth factor 1 receptor expression in wild-type GISTs: a potential novel therapeutic target[J]. *Int J Cancer*, 2009, 125(12): 2991-2994.
- [57] Janeway KA, Zhu MJ, Barretina J, *et al.* Strong expression of IGF1R in pediatric gastrointestinal stromal tumors without IGF1R genomic amplification[J]. *Int J Cancer*, 2010, 127(11): 2718-2722.
- [58] Matsushita M, Fujita K, Hayashi T, *et al.* Gut microbiota-derived short-chain fatty acids promote prostate cancer growth *via* IGF1 signaling[J]. *Cancer Res*, 2021, 81(15): 4014-4026.
- [59] Qiu Y, Xu J, Liao W, *et al.* Suppression of hepatocellular carcinoma by *Ulva lactuca* ulvan *via* gut microbiota and metabolite interactions [J]. *J Adv Res*, 2023, 52: 103-117.
- [60] Lin C, Zeng Z, Lin Y, *et al.* Naringenin suppresses epithelial ovarian cancer by inhibiting proliferation and modulating gut microbiota [J]. *Phytomedicine*, 2022, 106: 154401.

(责任编辑: 纪方方)



解放军医学杂志®