

微生物与肺癌研究的知识图谱构建及可视化分析

李芳¹, 谭施言¹, 马琼¹, 由凤鸣², 付西¹, 任益锋^{*1}

1 成都中医药大学附属医院, 四川 成都 610075

2 成都中医药大学肿瘤研究所, 四川 成都 610075

李芳, 谭施言, 马琼, 由凤鸣, 付西, 任益锋. 微生物与肺癌研究的知识图谱构建及可视化分析[J]. 微生物学通报, 2024, 51(1): 354-370.

LI Fang, TAN Shiyang, MA Qiong, YOU Fengming, FU Xi, REN Yifeng. Knowledge graph construction and visualization of the associations between microbiota and lung cancer[J]. Microbiology China, 2024, 51(1): 354-370.

摘要: 【背景】微生物与肺癌的发生发展密切相关, 该领域研究已成为国内外持续关注的焦点。

【目的】对微生物与肺癌相关的文献进行文献计量分析, 分析该领域的研究现状和发展趋势, 为后续研究提供参考。【方法】收集 Web of Science Core Collection (WOSCC)、中国知网(China National Knowledge Infrastructure, CNKI)、万方(Wanfang)与维普(VIP database for Chinese technical periodicals, VIP)等数据库的文献数据, 并通过 CiteSpace 和 VOSviewer 对其年发文量、国家/地区、关键词进行可视化分析。【结果】共收录中文文献 143 篇, 英文文献 278 篇。中国是发文量最多的国家。关键词分析显示, 肺癌、肠道微生物、免疫治疗等关键词是该领域的研究热点。【结论】在过去 20 年中人们已关注到微生物在肺癌致病机制、诊断和治疗中的作用。通过对比这些数据库发现, 国内外关注的热点话题基本一致。但该领域仍处于早期发展阶段, 研究相对不成熟, 缺乏广泛密切的国际合作, 未来应进一步加强对该领域前沿热点的深入研究。本文结果有助于研究人员进一步了解该领域前沿热点及发展趋势, 为后续研究的深入探索提供参考。

关键词: 肺癌; 微生物; 文献计量学; 机制; 诊断; 治疗

资助项目: 四川省科技厅重大科技专项(2022ZDZX0022); 四川省中医药管理局科学技术研究专项(2023ZD06)

This work was supported by the Major Scientific and Technological Projects of the Science and Technology Department of Sichuan Province (2022ZDZX0022) and the Scientific and Technological Projects of the Sichuan Province Administration of Traditional Chinese Medicine (2023ZD06).

*Corresponding author. E-mail: dr.ryf@stu.cdutcm.edu.cn

Received: 2023-06-18; Accepted: 2023-07-27; Published online: 2023-08-24

Knowledge graph construction and visualization of the associations between microbiota and lung cancer

LI Fang¹, TAN Shiyan¹, MA Qiong¹, YOU Fengming², FU Xi¹, REN Yifeng^{*1}

1 Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, Sichuan, China

2 Institute of Oncology, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, Sichuan, China

Abstract: **[Background]** Microbiota is closely related to the occurrence and development of lung cancer, and the field of study has become a hotspot. **[Objective]** This study seeks to conduct a comprehensive bibliometric analysis of the literature elucidating the associations between microbiota and lung cancer. Its aims include unveiling the present research status, identifying future trends, and offering a compass for subsequent investigations. **[Methods]** Literature data were sourced from the Web of Science Core Collection (WOSCC), China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Wanfang Data, and VIP database for Chinese technical periodicals (VIP) databases. Furthermore, we used CiteSpace and VOSviewer to visualize the annual publications, countries/regions, and keywords. **[Results]** A total of 143 Chinese-language publications and 278 English-language publications were included. Notably, China stood out as the most prolific contributor. Keywords analysis showed that lung cancer, gut microbiota, and immunotherapy were research hotspots in this field. **[Conclusion]** In the past two decades, the vital role of microbiota in the etiology, diagnosis, and treatment of lung cancer has been recognized. Through the comparison of these databases, we found that the hot topics in this field are essentially the same in domestic and foreign. However, this field remains in the early stage, characterized by relatively immature studies and a lack of extensive, close international collaboration. Future studies on the frontier hotspots in this sector need to be strengthened much more. The findings of this study are helpful for researchers to better understand the frontier hotspots and development trends in this area, and provide a reference for the in-depth exploration of future research.

Keywords: lung cancer; microbiota; bibliometrics; mechanism; diagnosis; treatment

肺癌是最常见的癌症之一，也是全球范围内癌症死亡的首要原因^[1]。最新的癌症统计数据显示，每天有 350 多人死于肺癌，肺癌的死亡率远远超过其他癌症^[2]。肺癌患者预后不良与早期诊断困难、病理机制复杂和治疗疗效有限相关^[3-4]。微生物广泛影响人体正常生理功能和疾病进展，可协调人体免疫和代谢的稳定状态，并在很大程度上影响人体营养和能量的摄

入^[5]。微生物失调与肺癌的发生发展密切相关，在肺癌发生过程中，微生物的多样性、数量和组成的变化可导致 DNA 损伤、建立炎症环境、引发代谢和免疫紊乱、产生毒力因子并诱导肿瘤的发生发展^[3-7]。相关研究表明，微生物能影响放疗和免疫治疗等抗癌治疗的疗效，从而影响肺癌的发展^[3,8-9]。调节微生物也成为协同肺癌抗癌治疗的研究前沿。与表观遗传相

比,微生物更易发生改变,可通过抗生素、饮食、益生菌、中草药和靶向微生物药物等途径进行调节,进而影响肺癌患者的治疗及预后^[10-12]。此外,研究表明微生物标记物在肺癌发生发展中具有较高的预测价值^[13-14],有望克服肺癌早期诊断和个性化治疗的局限性^[3,9],有利于帮助区分肺癌病理类型及分期,实现对肺癌的准确筛查和治疗^[15]。

虽然微生物在肺癌中的作用也有诸多研究报道,但该研究领域仍缺乏全面性的总结分析。尽管系统综述和荟萃分析对该主题相关研究提供了各种见解^[15-18],但它们受限于作者的背景知识、研究方法和研究范围的局限性,因此很难反映这一领域研究的总体发展趋势。相比之下,基于全球研究成果的文献计量方法用于对特定文献进行定性和定量评估,通过图形直观地呈现出研究领域的知识结构和研究热点,可以系统客观地评估该领域的发展趋势^[19]。

本文使用文献计量学分析微生物与肺癌相关研究的现状,揭示这些科学成果的主要研究主题,跟踪该领域发展趋势和前沿热点,并探索未来研究的发展方向。

1 材料与方法

1.1 数据检索与处理

于2022年8月26日检索Web of Science Core Collection (WOSCC)、中国知网(China National Knowledge Infrastructure, CNKI)、万方(Wanfang)和维普(VIP database for Chinese technical periodicals, VIP)等4个数据库^[20-21]。WOSCC检索条件如下:(1)语言:“English”;(2)文献类型:“Article or Review”;(3)检索公式:TS=(lung OR pulmonary) AND TS=(microorganism OR microbiota OR microbe OR microbiome) AND TS=(neoplasia OR neoplasm OR tumor OR cancer

OR malignancy OR carcinoma OR malignant)。CNKI检索式:SU=(肺癌 OR 肺部肿瘤) AND (微生物 OR 菌群)。Wanfang检索式:主题=(肺癌 OR 肺部肿瘤) AND (微生物 OR 菌群)。VIP检索式:M=(肺癌 OR 肺部肿瘤) AND (微生物 OR 菌群)。

WOSCC数据库文献清理使用Microsoft Office Excel 2019进行,中文数据库文献导入NoteExpress 3.5.0进行查重和筛选。排除与主题无关、信息缺失、重复发表、文献类型不符合要求的文章,最终纳入143篇中文文献和278篇英文文献,详细筛选和分析过程如图1所示。为避免由于数据库不断更新导致的有偏见选择,所有数据都是在同一天导出。为确保筛选结果的准确性,两名研究人员对原始数据进行了独立筛选,任何不一致之处都与第3名研究人员协商解决。

主要收集了以下方面的信息:出版年份、国家/地区和关键词。在正式分析之前,所有提取的数据都经过了清洗和标准化处理。例如,合并单数和复数形式的关键词、统一国名、删除无用的单词和规范国家/地区名称等。

1.2 数据分析

使用Excel 2019分析年发文量趋势并绘制图表;CiteSpace6.1.R3用于对关键词突发进行分析,参数设定如下:(1)时间切片(time source):1995–2022,每个时间切片选择1年;(2)选择标准(selection criteria):保持默认设置;(3)网络修剪方式(pruning):寻径(pathfinder)和修剪切片网络(pruning sliced networks)。使用VOSviewer1.6.18对关键词进行分析和可视化。为了更好地呈现数据,Scimago Graphical1.0.24和Gephi 0.9.7也用于对国家/地区进行可视化分析。

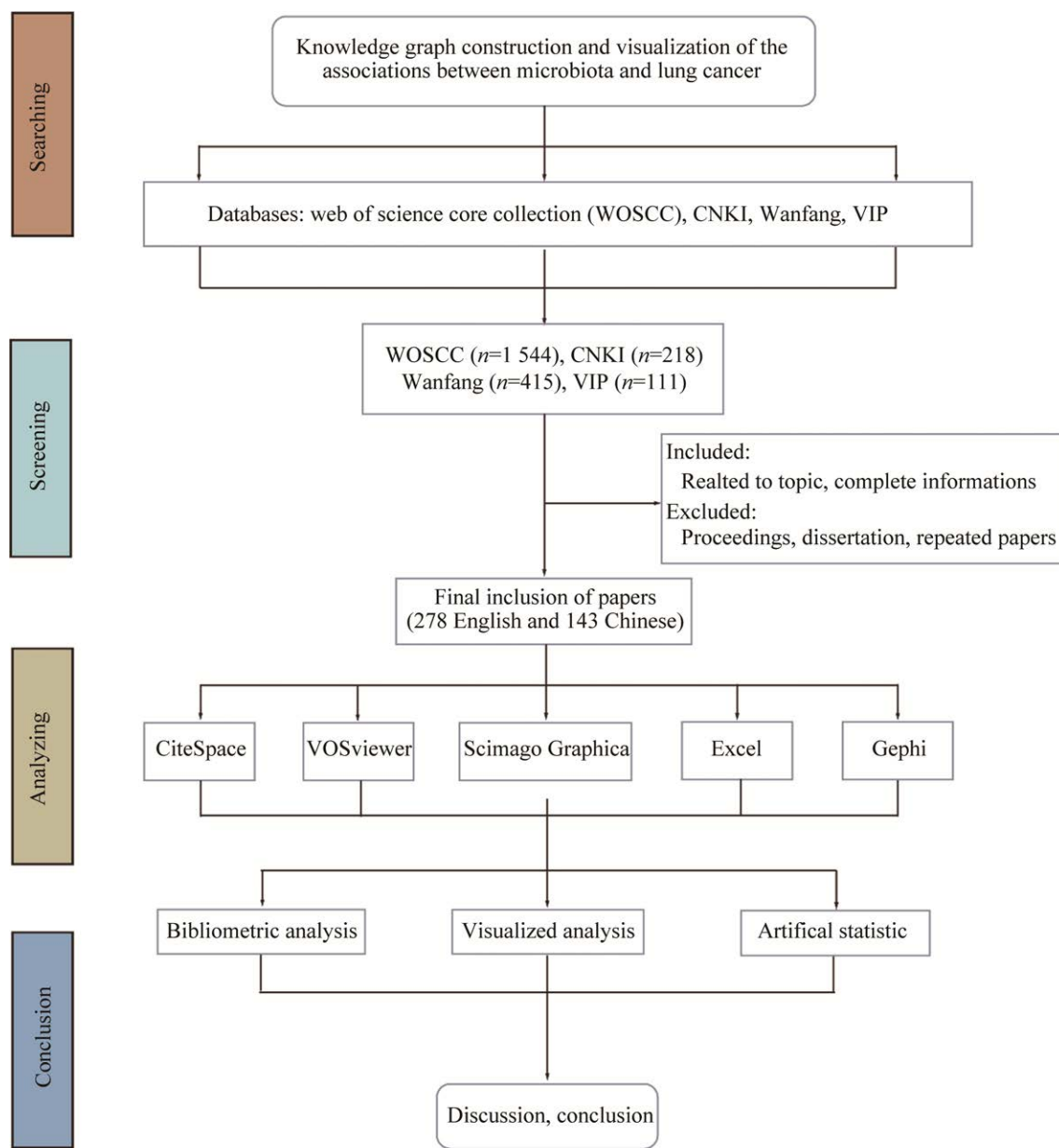


图 1 文献筛选和分析过程

Figure 1 Process for literature screening and analyzing.

2 结果与分析

2.1 年发文量分析

现代微生物研究始于 20 世纪 90 年代末, 全球范围内对微生物与肺癌相关研究的时间相对较晚。如图 2 所示, 1995–2022 年间国内外对该主题领域的研究整体呈上升趋势。WOSCC 数据

库年度发文量的变化分为两个阶段。在第 1 阶段 (1995–2012), 由于对癌症微生物学研究的认识不足, 年发文量增长速度相对缓慢。相反地, 在第 2 阶段 (2013–2022), 年度出版物数量出现了上升趋势, 显示出该领域的发展之势, 在 2022 年出现暂时回落的原因是只纳入了截止到 2022 年 8 月 26 日的文献数据, 因此 2022 年的发文量不

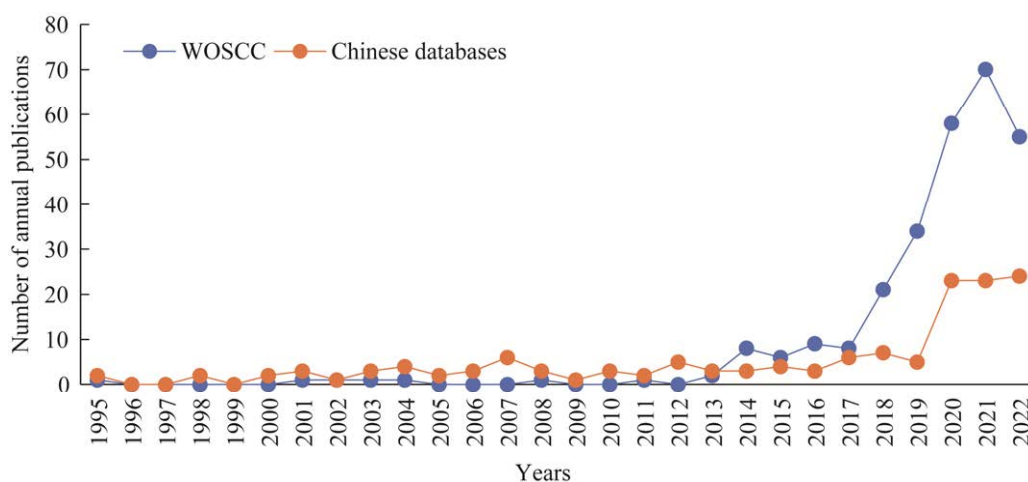


图 2 WOSCC 和中文数据库中年出版物数量

Figure 2 Annual number of publications in WOSCC and Chinese databases.

具有代表性及参考性。WOSCC 数据库文献的年发文转折点在 2013 年, 这可以归因于测序技术的发展促进了该主题领域的研究。2013 年发表的文献与肺癌小鼠体内微生物丰度和菌属测序有关^[22]。此外, 2017 年后每年发文量增长较为迅速, 分析结果发现研究人员更加关注肺癌免疫治疗, 包括微生物在肺癌抗癌治疗中的作用。中文数据库发文量较少, 相对增长缓慢且稳定, 2019 年后出现明显上升趋势。2019 年前, 我国学者主要关注对微生物引起肺癌患者肺部感染的研究。2019 年后文章发文量增幅相对较大, 研究人员对该领域的兴趣增加, 其研究也更加聚焦, 紧跟国际前沿, 注重对微生物测序、肠道和呼吸道菌群和免疫治疗等肺癌相关热点的研究。可以清楚地观察到该领域研究热度逐年上升, 具有发展潜力。

2.2 国家/地区分析

WOSCC 数据库显示共有 44 个国家/地区发

表与该研究领域相关的文章。如表 1 和图 3 所示, 中国(102)和美国(69)是该研究领域发文的两个主要生产国, 表 1 列出了 WOSCC 数据库中引用次数和总连接强度排名前 5 的国家/地区。尽管中国的出版物数量最多, 远远超过美国, 但其引用次数明显少于包括美国、法国等发达国家, 这表明中国出版物总体影响力不高。我国应加强该领域研究的国际交流合作, 把握该领域研究热点, 提高科研产出的能力和质量水平。相反地, 美国的出版物排名第二, 但他们的引用次数和总连接强度排名第一。这表明美国专注于国际学术合作, 其出版物处于科学研究的前沿, 对该领域的全球研究产生了显著影响。美国研究的成功可以归功于在这一领域拥有专业知识的多元化研究群体及对研究人员的大量财政支持。此外, 虽然法国的出版物数量相对较少, 但它们的引用次数和总连接强度都在前 3 位, 这意味着其出版物的质量相对较高, 并推动了该领域研究的发展。

表 1 发文量、引用次数、总连接强度排名前 5 的国家/地区

Table 1 The top 5 countries/regions with publications, citations and total link strength

排序 Rank	发文量 Publications	引用次数 Citations	总连接强度 Total link strength
1	102 (China)	5 358 (USA)	56 (USA)
2	69 (USA)	2 854 (France)	25 (China)
3	25 (Italy)	2 609 (Sweden)	20 (France)
4	16 (Japan)	1 956 (China)	19 (Italy)
5	15 (France)	964 (Italy)	14 (Netherlands)

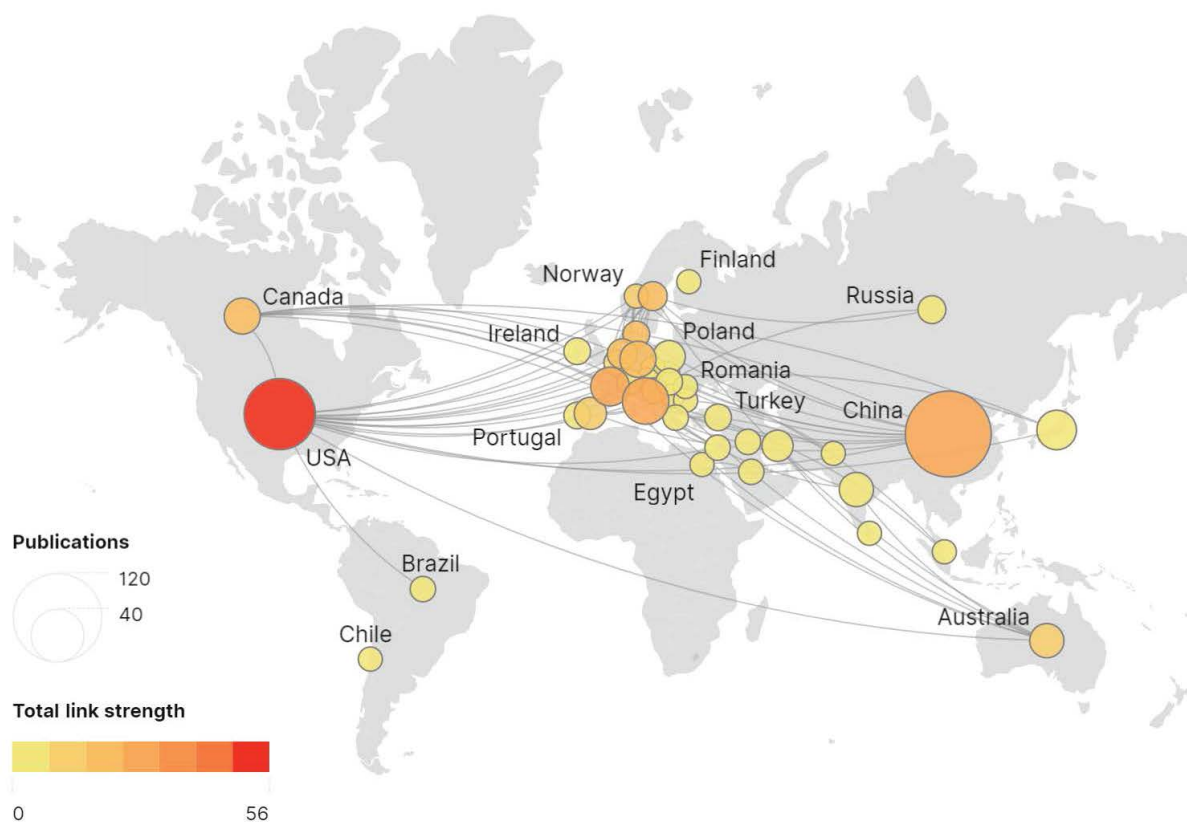


图 3 国家/地区合作图 发文量由节点的大小表示, 国家/地区之间的联系由节点的颜色和线条的粗细表示, 更深的颜色和更深的圆圈代表了国家之间更紧密的联系

Figure 3 Cooperation map around the world. The number of publications was represented by the size of the node, and the connection between countries/regions was represented by the color of nodes and the thickness of lines. Darker colors and thicker liners represented the closer connection between countries.

2.3 关键词分析

2.3.1 关键词共现聚类分析

关键词代表了一个领域的研究主题, 高频关

键词被认为是该领域的研究热点, 关键词聚类分析可反映研究领域的知识结构, 预测未来的热点主题。如图 4 所示, 设置频次 ≥ 5 的为高频关键

词, WOSCC 数据库中符合条件的有 98 个关键词, 频次排名前 10 的关键词如表 2 所示, 分别为 lung cancer (106)、microbiota (106)、gut microbiota (101)、cancer (49)、inflammation (45)、immunotherapy (41)、bacteria (38)、biomarker (36)、infection (33)、non-small cell lung cancer (29); 中文数据库中符合条件的有 24 个关键词, 排名前 10 的关键词(表 2)分别为肺癌(91)、肠道菌群(32)、微生物(27)、肺部感染(25)、非小细胞肺癌(21)、化疗(15)、耐药性(12)、致病菌(9)、免疫(9)和免疫治疗(8), 对比中英文数据的高频关键词发现国内外关注的热点基本一致, 表明国内研究紧跟国际前沿, 这些热点将是未来该领域持续关注的焦点。

关键词共现图中术语的颜色由它们所属的集群决定。在表 3 和图 4A 中, WOSCC 数据库的 96 个关键词被分为 6 类, 聚类#1 (红色)是最大的, 包含与不同部位微生物在肺部疾病中的致病作用有关的术语; 聚类#2 (绿色)主要与肠道菌群在肺癌化疗、免疫治疗中的作用相关, 尤其是在抗程序性死亡受体-1 (anti programmed death receptor 1, Anti PD-1)治疗中; 聚类#3 (蓝色)主要研究口腔菌群、粪便菌群等不同部位微生物对多种癌症进展的潜在影响; 聚类#4 (黄色)主要与微生物样本、检测手段、微生物标志物和肺癌进展及预后有关; 聚类#5 (紫色)主要与微生物与肺癌相关的流行病学研究有关; 聚类#6 (粉色)主要与粪便微生物及其代谢物的致癌作用相关。

如表 4 和图 4B 所示, 中文数据库的 23 个关键词被分为 4 类, 聚类#1 (红色)主要与细菌导致的呼吸道感染相关, 聚类#2 (绿色)主要研究肺

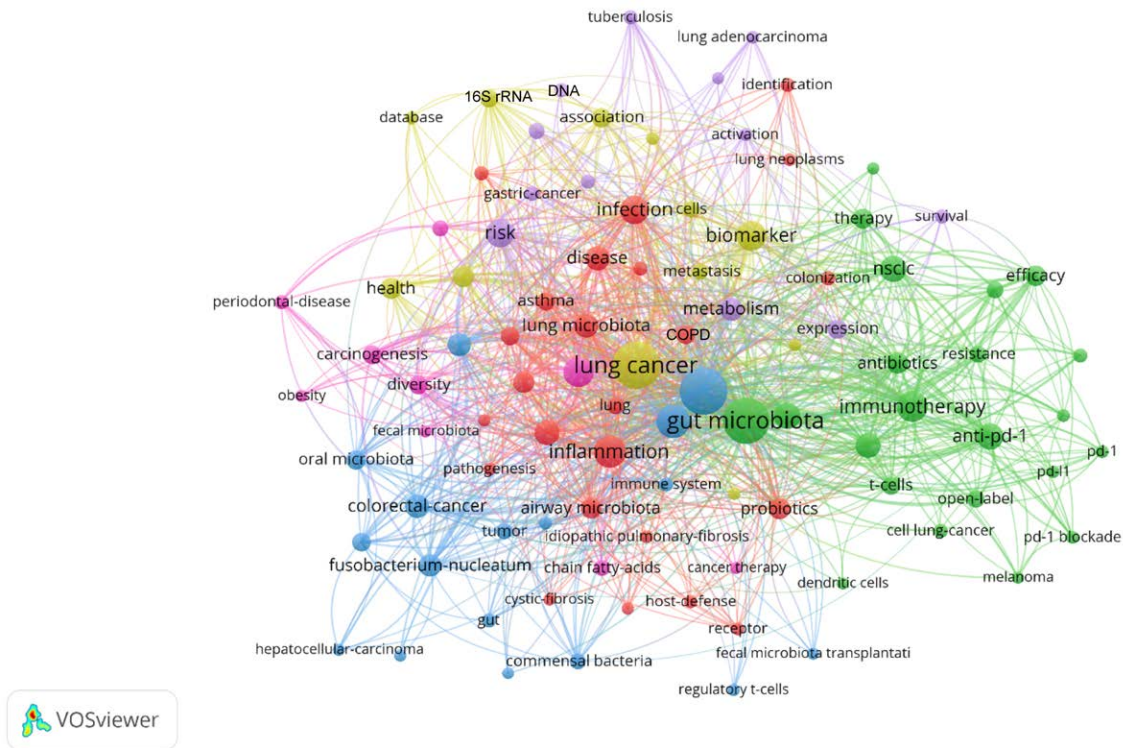
部菌群的检测及其在肺癌发病机制与免疫治疗中的作用, 聚类#3 (蓝色)主要研究肠道菌群在非小细胞肺癌治疗中的作用, 聚类#4 (黄色)与微生物导致的肺部感染和微生物的耐药性相关, 聚类#5 (紫色)代表了微生物是肺癌的风险因素。

2.3.2 关键词突现分析

突现分析可以揭示特定时期关键词的变化, 直观显示近年来的发展趋势和研究热点, 并指明新出现的研究方向。中英文关键词突现结果表明突现强度最高的前 20 个关键词出现的时间都相对较晚, 整体上大部分突现词的出现始于 2019 年, 表明该领域的研究是近年来的热点话题。表 5 展示了 WOSCC 数据库突现强度最高的前 20 个关键词, 其中 gut microbiota 的突现强度最高, 其次是 health、dysbiosis、immune checkpoint inhibitor 和 immunotherapy。突现时间最长的关键词是 health、immunotherapy、lung microbiota、bronchoalveolar lavage fluid 和 cell (2020 年至今)。infection 是最早的突现词, dynamics 和 bacteria 的突现时间最短。此外, 突现结果还表明, 对 lung microbiota、gut microbiota、immunotherapy、immune checkpoint inhibitor 和 biomarker 等关键词的研究将是该研究领域未来工作的前沿。

如表 6 所示, 中文数据库突现强度前 20 的关键词中“肺部感染”的突现强度最高, 并且突现时间最长, 其次是“免疫治疗”的突现时间较长。突现分析结果表明前期研究聚焦于对致病菌的药物敏感性分析, 2019 年后该领域更加关注对“微生物多样性”“肠道菌群”“致癌机制”“放化疗”与“免疫治疗”等方面的研究, 这些方面将会是未来持续关注的研究热点。

A



B

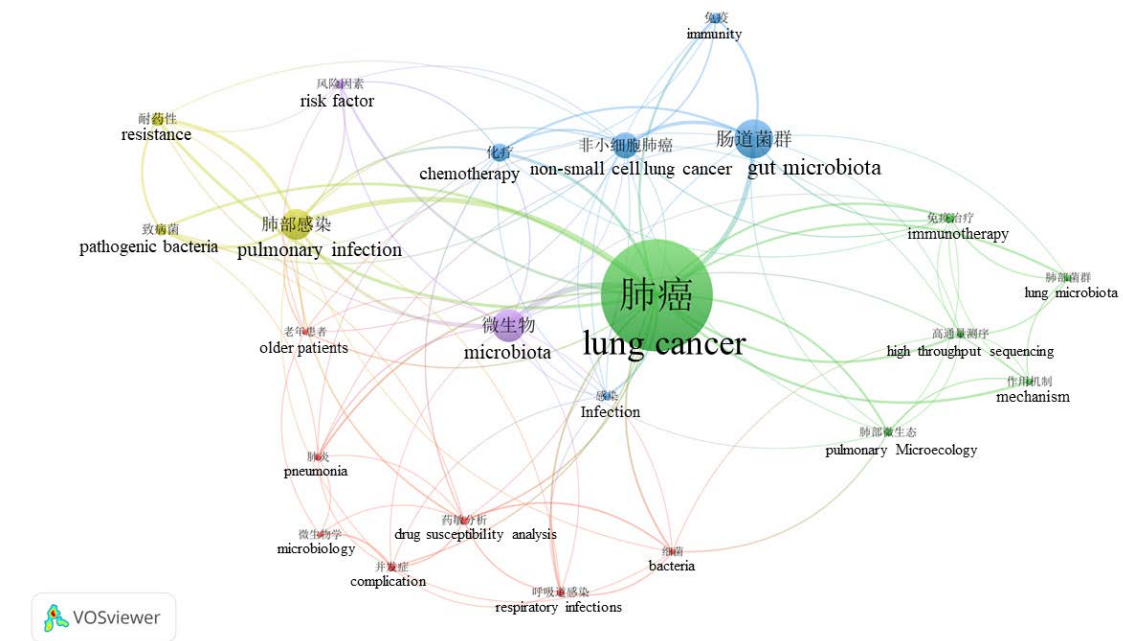


图 4 WOSCC (A)和中文数据库(B)中的关键词共现和聚类图 圆圈和标签的大小表示有多少出版物使用该术语, 连接线的厚度和长度与节点之间的连接强度和 relevance 有关

Figure 4 keywords co-occurrence and cluster map in WOSCC (A) and Chinese databases (B). The size of the circle and label indicated how many publications used that term, and the thickness and length of the connected line were related to the strength of the connection and relevance between nodes.

表 2 WOSCC 和中文数据库中排名前 10 的高频关键词

Table 2 The top 10 high-frequency keywords in WOSCC and Chinese databases.

排序 Rank	WOSCC 数据库 WOSCC database		中文数据库 Chinese database	
	关键词 Keywords	频次 Frequency	关键词 Keywords	频次 Frequency
1	Lung cancer	106	肺癌 Lung cancer	91
2	Microbiota	106	肠道菌群 Gut microbiota	32
3	Gut microbiota	101	微生物 Microbiota	27
4	Cancer	49	肺部感染 Pulmonary infection	25
5	Inflammation	45	非小细胞肺癌 Non-small cell lung cancer	21
6	Immunotherapy	41	化疗 Chemotherapy	15
7	Bacteria	38	耐药性 Resistance	12
8	Biomarker	36	致病菌 Pathogenic bacteria	9
9	Infection	33	免疫 Immunity	9
10	Non-small cell lung cancer	29	免疫治疗 Immunotherapy	8

表 3 WOSCC 中关键词聚类结果

Table 3 The results of keywords cluster in WOSCC

聚类标签 Cluster label	数量 Numbers	术语 Terms
#1	24	Airway microbiota, asthma, colonization, COPD, cystic-fibrosis, disease, dynamics, lung, lung microbiota, dysbiosis, exacerbations, gut-lung axis, host-defense, identification, idiopathic pulmonary-fibrosis, infection, inflammation, lung neoplasms, obstructive pulmonary-disease, pathogenesis, pneumonia, probiotics, progression, receptor
#2	22	Anti PD-1 antibiotics, blockade, cell lung-cancer, efficacy, melanoma, metagenomics, NSCLC, open-label, PD-1, PD-1 blockade, PD-L1, resistance, T-cells, therapy, chemotherapy, dendritic cells, gut microbiota, immune checkpoint inhibitors, immunity, immunotherapy, ipilimumab
#3	17	Cancer, colorectal-cancer, commensal bacteria, microbiota, oral microbiota, fecal microbiota transplantation, fusobacterium-nucleatum, gut, helicobacter-pylori, hepatocellular-carcinoma, immune system, pancreatic-cancer, potential role, regulatory T-cells, staphylococcus-aureus, tumor, tumor microenvironment
#4	12	16S rRNA, association, database, modulation, biomarker, bronchoalveolar lavage fluid, cells, health, in vivo, lung cancer, metastasis, prognosis
#5	12	Activation, diagnosis, epidemiology, growth, lung adenocarcinoma, risk, survival, tuberculosis, DNA, expression, gastric-cancer, metabolism
#6	9	Bacteria, cancer therapy, carcinogenesis, chain fatty-acids, communities, diversity, fecal microbiota, obesity, periodontal-disease

表 4 中文数据库中关键词聚类结果

Table 4 The result of keywords cluster in Chinese database

聚类标签 Cluster label	数量 Numbers	术语 Terms
#1	7	呼吸道感染, 并发症, 微生物学, 细菌, 老年患者, 肺炎, 药敏分析 Respiratory infections, complication, microbiology, bacteria, older patients, pneumonia, drug susceptibility analysis
#2	6	作用机制, 免疫治疗, 肺癌, 肺部微生态, 肺部菌群, 高通量测序 Mechanism, immunotherapy, lung cancer, pulmonary microecology, lung microbiota, high throughput sequencing
#3	5	免疫, 化疗, 感染, 肠道菌群, 非小细胞肺癌 Immunity, chemotherapy, infection, gut microbiota, non-small cell lung cancer
#4	3	耐药性, 肺部感染, 致病菌 Resistance, pulmonary infection, pathogenic bacteria
#5	2	微生物, 风险因素 Microbiota, risk factor

表 5 WOSCC 中关键词突现表

Table 5 Keywords emergence graph in WOSCC

排序 Rank	关键词 Keywords	突现强度 Strength	开始 Begin	结束 End	1995–2022
1	Infection	2.32	2016	2017	
2	Probiotics	2.43	2019	2020	
3	Docetaxel	2.08	2019	2020	
4	Immunity	2.08	2019	2020	
5	Health	4.32	2020	2022	
6	Immunotherapy	3.38	2020	2022	
7	Lung microbiota	2.13	2020	2022	
8	Dynamics	1.96	2020	2022	
9	Bronchoalveolar lavage fluid	1.9	2020	2022	
10	Cell	1.9	2020	2022	
11	Bacteria	1.89	2020	2022	
12	Gut microbiota	6.52	2021	2022	
13	Dysbiosis	3.53	2021	2022	
14	Immune checkpoint inhibitor	3.47	2021	2022	
15	Tumor microenvironment	2.49	2021	2022	
16	Lung cancer	2.31	2021	2022	
17	Efficacy	2.19	2021	2022	
18	Therapy	2.13	2021	2022	
19	Helicobacter pylori	2.13	2021	2022	
20	Biomarker	1.87	2021	2022	

蓝色的部分表示关键词出现的时间段, 红色标记的部分表示在此期间的引用频率突然增加

The blue segment represented the period when the keywords appear, and the segment marked in red indicates a sudden increase in the cited frequency during that time.

表 6 中文数据库中关键词突现表

Table 6 Keywords emergence graph in Chinese databases

排序 Rank	关键词 Keywords	突现强度 Strength	开始 Begin	结束 End	1995–2022
1	肺部感染 Pulmonary infection	4.04	2011	2016	
2	肠道菌群 Gut microbiota	2.09	2020	2022	
3	微生物学 Microbiology	1.81	2007	2008	
4	药敏分析 Drug susceptibility analysis	1.68	2006	2007	
5	免疫治疗 Immunotherapy	1.37	2019	2022	
6	化疗 Chemotherapy	1.27	2016	2017	
7	基因治疗 Gene therapy	1.26	2003	2004	
8	肠-肺轴 Gut-lung axis	1.15	2020	2022	
9	致病菌 Pathogenic bacteria	1.08	2000	2001	
10	放疗 Radiotherapy	1.03	2019	2020	
11	作用机制 Mechanism	1.02	2019	2020	
12	细菌 Bacteria	0.96	2018	2019	
13	小鼠 Mice	0.86	2019	2020	
14	耐药性 Resistance	0.85	2014	2015	
15	多样性 Diversity	0.84	2020	2022	
16	炎症 Inflammation	0.84	2020	2022	
17	炎性因子 Inflammatory	0.77	2020	2022	
18	放化疗 Radiochemotherapy	0.77	2020	2022	
19	代谢 Metabolism	0.77	2020	2022	
20	微生物 Microbiota	0.74	2019	2020	

蓝色的部分表示关键词出现的时间段，浅蓝色的部分表示关键词还没出现，红色标记的部分表示在此期间的引用频率突然增加
The blue segment represented the period when the keywords appear, the light blue segment represented the keyword has not yet appeared, and the segment marked in red indicates a sudden increase in the cited frequency during that time.

3 讨论

本文基于 WOSCC 及中国知网、万方、维普

等数据库对微生物与肺癌相关文章的知识结构和时间特征进行了文献计量分析,结果显示该领域处于早期发展阶段,近年来国内外发文量逐年

增加,但总体上缺乏广泛密切的学术交流。研究成果的影响力不高与缺乏合作密切相关,未来应加强不同国家/地区间的跨学科沟通与合作,推动该领域多元化、跨越式发展。

关键词反映了研究领域的前沿热点及发展趋势,结合关键词分析结果发现该领域研究的关注点主要集中在致癌机制、肺部感染、肠道菌群、免疫治疗和微生物标志物等方面。此外,研究人员也关注到了不同部位菌群在肺癌中的潜在作用及测序技术和微生物样本对研究的影响等方面。结合关键词分析结果,对当前热点及未来的主要三大研究方向进行了归纳和总结(图 5)。

3.1 基础研究方向: 机制

关键词分析结果显示关于不同部位微生物在肺部疾病中致病作用有关的术语是聚类分析中最大的集群,是该研究领域的最主要研究方

向,突现结果也显示微生物致癌机制的研究是该领域内研究前沿的发展趋势。微生物失调可通过调节免疫反应、炎症、代谢和遗传毒性等途径直接影响肺癌的发生发展^[18,23-25],也可通过引起肺部感染影响牙周病、慢性阻塞性肺病、肺纤维化等疾病间接增加肺癌的患病风险^[26]。许多基础和临床研究表明,不同部位的微生物多样性与肺癌的发生发展和预后有关。耿志广等^[27]发现乳酸杆菌能明显促使肺癌小鼠血管内皮生长因子 A 表达下调和抑癌基因细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子 1B 表达上调,且顺铂/乳酸杆菌组的白细胞介素-6、 γ 干扰素水平显著高于顺铂/抗生素组。Tsay 等^[28]通过多组学分析证明韦荣氏球菌属(*Veillonella*)和链球菌属(*Streptococcus*)与气道上皮和肿瘤细胞中细胞外信号调节激酶和磷酸肌醇-3-激酶的上调有关。此外, Greathouse 等^[29]

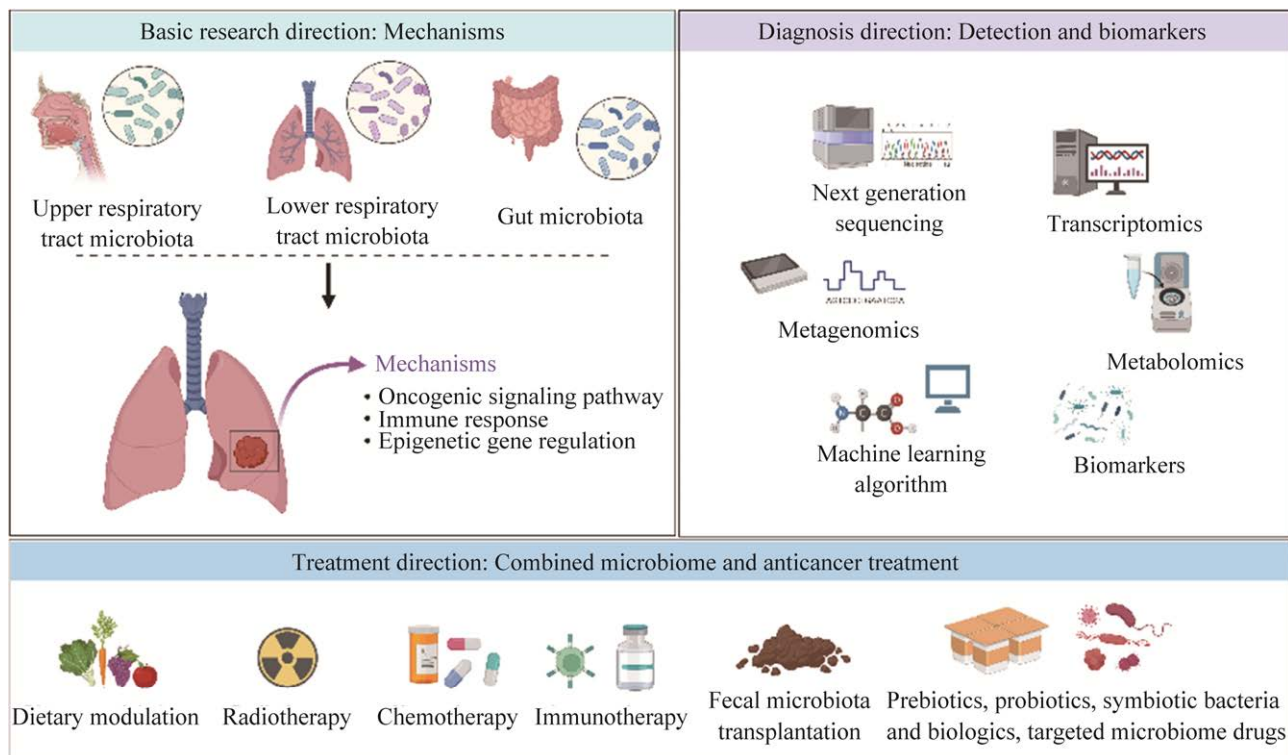


图 5 微生物与肺癌研究的当前研究现状与热点趋势

Figure 5 Current research status and hot trends of the associations between microbiota and lung cancer.

发现 TP53 突变的肺鳞癌患者的食酸菌属 (*Acidovorax*) 的丰度会更高。尤雷等^[30]发现非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 患者术后 1 年生存与呼吸道菌群分布有关, 预后良好患者中韦荣球菌属相对丰度较高, 预后不良患者中链球菌属 (*Streptococcus*) 的丰度更高。

尽管这些研究已经阐明了微生物的部分致癌机制, 但大多数研究仅是基于现象层面的观察性研究, 口腔、肺和肠道微生物在肺癌发生发展中的确切作用未得到充分研究。目前的基础研究模型和方法缺乏监视病程演进中微生物和肿瘤组织动态变化的能力, 其具体作用的分子介质在很大程度上尚不清楚。此外, 微生物样本的采样技术可直接影响微生物分析结果, 也是制约本研究发展的关键^[31]。在未来的研究中需重点解决当前机制研究受限的问题, 以便更好地进一步明确微生物影响肺癌发生发展的潜在机制。

3.2 诊断和预测方向: 微生物标志物

关键词分析显示“biomarker”是高频关键词, 也是新的突现关键词, 与其相关的术语也是聚类分析的重要簇群。近年来临床研究发现, 微生物可能是肺癌早期诊断和病理分类的潜在生物标志物。Jin 等^[32]使用宏基因组学分析肺泡灌洗液样本发现大豆根瘤菌 (*Bradyrhizobium japonicum*) 仅在肺癌患者中检测到, 中间普氏菌 (*Prevotella intermedia*)、黑素普雷沃菌 (*Prevotella melaninogenica*) 和痤疮丙酸杆菌 (*Propionibacterium acnes*) 是其主要菌种, 而嗜酸菌 (*Acidovorax ebreus*) 则在健康人中富集。潘章立等^[33]对比健康人、早期肺癌患者及晚期肺癌患者的唾液微生物丰度发现, 放线菌门 (*Actinomycetes*)、互养菌门 (*Synergistetesin*) 和蓝细菌门 (*Cyanobacteriain*) 均呈现丰度递增趋势, 但变形菌门 (*Proteobacteria*) 丰度只在早期肺癌中升高, 提示微生物丰度对肺癌病程的潜在诊断和预测作用。此外, 研究还发

现微生物与肺癌患者的病理类型和生存结局密切相关, 食酸菌属 (*Acidovorax*) 和韦荣氏球菌属 (*Veillonella*) 在肺鳞状细胞癌中多见, 而碳酸噬胞菌 (*Capnocytophaga*) 则与肺腺癌相关^[34]。研究同时指出, 毛螺菌属 (*Lachnospiraceae*)、栖粪杆菌属 (*Faecalibacterium*) 和瘤胃球菌 (*Ruminococcus*) 与肺癌患者无复发和无病生存率降低相关^[35], 而 IIIB、IV 期等晚期肺癌患者的肺微生物群栖热菌属 (*Thermu*) 丰度更高^[36]。研究人员还通过随机森林回归分析等机器学习手段建立并验证了微生物相关肺癌诊断模型, 训练集和验证集的曲线下面积分别为 0.882 和 0.776, 说明模型有较好的预测效能^[32]。以上这些研究均提示特异性微生物可能是癌症诊断和预防的关键生物标记物, 对肺癌早期预测和不能进行肺部活检的肺癌患者临床诊断均有一定的价值。

在肺癌早期症状隐匿的阶段, 检测特异性微生物虽有助于进一步把控肺癌最佳筛查和治疗时间, 但其检测结果的精准性却极大地依赖于检测手段。关键词分析表明, 16S rRNA 基因测序是主要的微生物检测方法, 但其结果易受到扩增程度的影响。近年来, 基于下一代测序技术的宏基因组学、转录组学和代谢组学在该领域的使用有所增加, 整合运用这些组学技术可较为系统、全面地分析不同条件下微生物组成及其功能的变化, 有助于得到更加精确的分析结果。此外, 目前关于微生物与肺癌相关研究的样本量都相对较小, 结果缺乏说服力, 未来研究需要扩大样本规模, 以期进一步探索肺癌中微生物的变化规律, 找到能够精准预测肺癌发生发展、病理分型和临床分级分期的微生物标记物, 并基于此结合机器学习算法构建更具临床普适性的肺癌临床诊断预测模型^[15,34]。

3.3 治疗方向: 微生物联合肺癌抗癌治疗

关键词聚类分析显示肺癌治疗相关术语是

重要研究主题,化疗、免疫治疗等术语是高频关键词和近年来的突现词,对微生物在肺癌治疗中的研究是本领域的研究前沿热点。目前微生物在肺癌临床治疗中的应用处于早期探索阶段,现有研究表明微生物可通过提升药物疗效、消除和降低抗癌效率或介导抗肿瘤细胞毒性等方式直接或间接影响治疗效果,使用微生物协同肺癌抗癌治疗是极具潜力的治疗方法。

相关研究表明,放疗后口服益生菌可预防肺癌患者的病原性感染,使用靶向微生物药物也可对化疗产生减毒增效效果^[37]。曾贵林等^[38]检测 NSCLC 患者放疗前后肠道菌群变化发现,放线菌(*Actinomycetes* sp.)和链球菌(*Streptococcus* sp.)在放疗后显著增加。也有研究发现双歧杆菌乳杆菌三联活菌片长期干预能够改善老年中晚期肺癌患者癌性疲乏症状,减轻机体炎性反应,提高患者免疫功能^[39]。此外,结合关键词分析结果发现微生物在肺癌免疫治疗中的作用更受研究者关注,微生物协同免疫治疗疗效更加显著,尤其是肠道微生物和基于程序性死亡受体-1(programmed death receptor 1, PD-1)的 NSCLC 免疫治疗的结合是该领域的研究热点。

免疫治疗是癌症治疗中最具挑战性和最受欢迎的治疗方法之一。免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)通过激活 T 细胞杀死体内肿瘤细胞,彻底改变了癌症治疗管理方式。PD-1 抑制剂是目前临床研究的关注点,虽然程序性死亡配体-1(programmed death ligand-1, PD-L1)在肿瘤细胞中的表达是 PD-1 免疫治疗中最成熟的生物标志物,但其仍存在一定的局限性,如一些 PD-L1 高表达的癌症患者对 PD-1 抑制剂无反应^[40]。晚期 NSCLC 患者对 PD-1 抑制剂的反应率为 19%–47%^[41],更多的患者表现出低下的抗肿瘤免疫应答能力^[42]。因此,确定能够显著提高抗癌免疫疗效的方法至关重要。研究

证明,肠道微生物影响肺部病变和机体免疫反应,肺癌患者的肠道微生物特征与健康人显著不同,对这些患者的肠道微生物进行干预可以增强抗肿瘤免疫治疗能力^[43]。Routy 等^[44]发现,通过粪便移植协同 PD-1 抑制剂干预肺癌小鼠发现其肿瘤生长得到控制。此外,Zhang 等^[45]分析了 75 名 NSCLC 患者粪便和痰液样本中的微生物,发现只有肠道微生物的 α 多样性与 PD-1 免疫治疗反应有关,更高的肠道微生物 α 多样性意味着患者的无进展生存期更长。

通过调节微生物影响肺癌抗癌疗效已成为癌症治疗的热点和未来临床研究的发展趋势,然而其临床应用仍受到限制。如在肺癌抗癌治疗中以微生物为靶点的抗生素反过来会降低抗癌疗效,长期使用抗生素也会增加癌症的风险,尤其是氟喹诺酮类药物^[46]。研究也表明,在开始免疫治疗前 30 天内使用抗菌药物的 NSCLC 患者的预后更差,总生存期缩短^[47]。与抗生素治疗的潜在危害不同,中草药成分的副作用很少,可以通过影响微生物活性和调节炎症反应进一步发挥抗肿瘤作用^[48-49]。此外,益生元、益生菌、共生细菌、生物制品、饮食调节、靶向微生物药物和微生物移植等方式均有助于预防肺癌的发生发展^[6,10-11,50]。然而不同的益生菌在人体胃肠道的存活和定殖能力不同,不同种族和不同地域人群的肠道微生物不同,目前研究对于微生物协同增强 ICI 疗效的临床研究证据不足^[45,51-52],对于这方面的探索是未来研究的重要方向。

4 结论

本研究通过文献计量和可视化分析对该领域的研究现状和热点进行了较为全面的评估。近年来,该领域发文量呈逐年递增趋势,研究前景广阔,有巨大的临床研究需求,需要更深入的探索和多学科的参与。未来研究需要进一步扩大样

本量,有必要进一步探索与肺癌发生机制、诊断、治疗和预后相关的微生物。利用微生物标志物评估肺癌患者病变风险、病情程度及预后结局有利于改变现有临床诊疗困境,提高肺癌临床治疗效果。解决微生物测序偏差、诊断精度、合理用药等诸多问题,确定对癌症治疗有重要影响的特异性微生物、优化微生物调控的方法及开发更有效的靶向微生物用药是未来发展趋势和研究热点。

REFERENCES

- [1] THAI AA, SOLOMON BJ, SEQUIST LV, GAINOR JF, HEIST RS. Lung cancer[J]. *Lancet* (London, England), 2021, 398(10299): 535-554.
- [2] SIEGEL RL, MILLER KD, FUCHS HE, JEMAL A. Cancer statistics, 2022[J]. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2022, 72(1): 7-33.
- [3] LIU NN, MA Q, GE Y, YI CX, WEI LQ, TAN JC, CHU Q, LI JQ, ZHANG P, WANG H. Microbiome dysbiosis in lung cancer: from composition to therapy[J]. *Npj Precision Oncology*, 2020, 4: 33.
- [4] SINGH RP, BASHIR H, KUMAR R. Emerging role of microbiota in immunomodulation and cancer immunotherapy[J]. *Seminars in Cancer Biology*, 2021, 70: 37-52.
- [5] SUN Y, WEN MM, LIU Y, WANG Y, JING PY, GU ZP, JIANG T, WANG WC. The human microbiome: a promising target for lung cancer treatment[J]. *Frontiers in Immunology*, 2023, 14: 1091165.
- [6] VIVARELLI S, SALEMI R, CANDIDO S, FALZONE L, SANTAGATI M, STEFANI S, TORINO F, BANNA GL, TONINI G, LIBRA M. Gut microbiota and cancer: from pathogenesis to therapy[J]. *Cancers*, 2019, 11(1): 38.
- [7] JOHNSTON CD, BULLMAN S. The tumour-associated microbiome[J]. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2022, 19(6): 347-348.
- [8] CHENG WY, WU CY, YU J. The role of gut microbiota in cancer treatment: friend or foe?[J]. *Gut*, 2020, 69(10): 1867-1876.
- [9] GUO HY, ZHAO LS, ZHU JJ, CHEN PX, WANG H, JIANG ML, LIU XG, SUN H, ZHAO WC, ZHENG ZX, LI W, CHEN B, FANG QY, YANG MH, HE YY, YANG Y. Microbes in lung cancer initiation, treatment, and outcome: boon or bane?[J]. *Seminars in Cancer Biology*, 2022, 86(Pt 2): 1190-1206.
- [10] TING NLN, LAU HCH, YU J. Cancer pharmacomicrobiomics: targeting microbiota to optimise cancer therapy outcomes[J]. *Gut*, 2022, 71(7): 1412-1425.
- [11] PARK EM, CHELVANAMBI M, BHUTIANI N, KROEMER G, ZITVOGEL L, WARGO JA. Targeting the gut and tumor microbiota in cancer[J]. *Nature Medicine*, 2022, 28(4): 690-703.
- [12] DU YA PA, CHEN YX, BAI LD, LI ZD, LI JY, CHAI RD, BIAN YH, ZHAO SW. Nature products of traditional Chinese medicine provide new ideas in $\gamma\delta$ T cell for tumor immunotherapy[J]. *Acupuncture and Herbal Medicine*, 2022, 2(2): 78-83.
- [13] LEE SH, SUNG JY, YONG D, CHUN J, KIM SY, SONG JH, CHUNG KS, KIM EY, JUNG JY, KANG YA, KIM YS, KIM SK, CHANG J, PARK MS. Characterization of microbiome in bronchoalveolar lavage fluid of patients with lung cancer comparing with benign mass like lesions[J]. *Lung Cancer* (Amsterdam, Netherlands), 2016, 102: 89-95.
- [14] RAN ZN, LIU JX, WANG F, XIN CY, XIONG B, SONG ZY. Pulmonary micro-ecological changes and potential microbial markers in lung cancer patients[J]. *Frontiers in Oncology*, 2021, 10: 576855.
- [15] MAO QX, JIANG F, YIN R, WANG J, XIA WJ, DONG GC, MA WD, YANG Y, XU L, HU JZ. Interplay between the lung microbiome and lung cancer[J]. *Cancer Letters*, 2018, 415: 40-48.
- [16] JIN CC, LAGOUDAS GK, ZHAO C, BULLMAN S, BHUTKAR A, HU B, AMEH S, SANDEL D, LIANG XS, MAZZILLI S, WHARY MT, MEYERSON M, GERMAIN R, BLAINEY PC, FOX JG, JACKS T. Commensal microbiota promote lung cancer development via $\gamma\delta$ T cells[J]. *Cell*, 2019, 176(5): 998-1013.e16.
- [17] GOTO T. Microbiota and lung cancer[J]. *Seminars in Cancer Biology*, 2022, 86: 1-10.
- [18] KHAN FH, AHMAD BHAT B, AHMAD SHEIKH B, TARIQ L, PADMANABHAN R, VERMA JP, SHUKLA AC, DOWLATI A, ABBAS A. Microbiome dysbiosis and epigenetic modulations in lung cancer: from pathogenesis to therapy[J]. *Seminars in Cancer Biology*, 2022, 86: 732-742.
- [19] AGARWAL A, DURAIRAJANAYAGAM D, TATAGARI S, ESTEVES S, HARLEV A, HENKEL R, ROYCHOUDHURY S, HOMA S, PUCHALT N, RAMASAMY R, MAJZOUB A, LY K, TVRDA E, ASSIDI M, KESARI K, SHARMA R, BANIHANI S, KO E, ABU-ELMAGD M, GOSALVEZ J, et al. Bibliometrics: tracking research impact by selecting the appropriate metrics[J]. *Asian Journal of Andrology*, 2016, 18(2): 296.
- [20] 高川宇, 李春越, 李艺凡, 李千雪, 寇钊阳, 张文婷. 基于 CiteSpace 的磷转化微生物研究文献计量和可视

- 化分析[J]. 微生物学通报, 2023, 50(11): 5235-5248.
- GAO CY, LI CY, LI YF, LI QX, KOU ZY, ZHANG WT. Bibliometric and visual analysis of phosphorus-transforming microorganisms based on CiteSpace. *Microbiology China*, 2023, 50(11): 5235-5248 (in Chinese).
- [21] 陈琴, 娄龙, 杨文治, 万伟萍, 谭玟, 张志云. 肠道菌群与溃疡性结肠炎相关性研究的文献计量及可视化分析[J]. 微生物学通报, 2022, 49(11): 4918-4933.
- CHEN Q, LOU L, YANG WZ, WAN WP, TAN W, ZHANG ZY. Bibliometric and visual analysis on the association between the gut microbiota and ulcerative colitis[J]. *Microbiology China*, 2022, 49(11): 4918-4933 (in Chinese).
- [22] NIU T, SMITH DL, YANG Z, GAO S, YIN TJ, JIANG ZH, YOU M, GIBBS RA, PETROSINO JF, HU M. Bioactivity and bioavailability of ginsenosides are dependent on the glycosidase activities of the A/J mouse intestinal microbiome defined by pyrosequencing[J]. *Pharmaceutical Research*, 2013, 30(3): 836-846.
- [23] RAMÍREZ-LABRADA AG, ISLA D, ARTAL A, ARIAS M, REZUSTA A, PARDO J, GÁLVEZ EM. The influence of lung microbiota on lung carcinogenesis, immunity, and immunotherapy[J]. *Trends in Cancer*, 2020, 6(2): 86-97.
- [24] ZHAO Y, LIU YX, LI S, PENG ZY, LIU XT, CHEN J, ZHENG X. Role of lung and gut microbiota on lung cancer pathogenesis[J]. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 2021, 147(8): 2177-2186.
- [25] WENSEL CR, PLUZNICK JL, SALZBERG SL, SEARS CL. Next-generation sequencing: insights to advance clinical investigations of the microbiome[J]. *The Journal of Clinical Investigation*, 2022, 132(7): e154944.
- [26] XU N, WANG L, LI C, DING C, LI C, FAN W, CHENG C, GU B. Microbiota dysbiosis in lung cancer: evidence of association and potential mechanisms[J]. *Translational Lung Cancer Research*. 2020, 9(4): 1554-1568.
- [27] 耿志广, 王永锋. 肠道微生态对非小细胞肺癌小鼠抗肿瘤作用影响的机制研究[J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(1): 13-16.
- GENG ZG, WANG YF. Immune mechanism of intestinal microecological balance in the treatment of non-small cell lung cancer[J]. *Modern Oncology*. 2020, 28(1): 13-16 (in Chinese).
- [28] TSAY JCJ, WU BG, BADRI MH, CLEMENTE JC, SHEN N, MEYN P, LI YH, YIE TA, LHAKHANG T, OLSEN E, MURTHY V, MICHAUD G, SULAIMAN I, TSIRIGOS A, HEGUY A, PASS H, WEIDEN MD, ROM WN, STERMAN DH, BONNEAU R, et al. Airway microbiota is associated with upregulation of the PI3K pathway in lung cancer[J]. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2018, 198(9): 1188-1198.
- [29] GREATHOUSE KL, WHITE JR, VARGAS AJ, BLISKOVSKY VV, BECK JA, von MUHLINEN N, POLLEY EC, BOWMAN ED, KHAN MA, ROBLES AI, COOKS T, RYAN BM, PADGETT N, DZUTSEV AH, TRINCHIERI G, PINEDA MA, BILKE S, MELTZER PS, HOKENSTAD AN, STICKROD TM, et al. Interaction between the microbiome and TP53 in human lung cancer[J]. *Genome Biology*, 2018, 19(1): 123.
- [30] 尤雷, 翟俊伟, 刘艳虹, 吴国峰, 邸庆国. 非小细胞肺癌患者术后1年生存与呼吸道细菌微生物分布的关系[J]. 解放军医药杂志, 2022, 34(7): 26-30.
- YOU L, ZHAI JW, LIU YH, WU GF, DI QG. Relationship between 1-year survival of patients with non-small cell lung cancer and the distribution of bacteria and microorganisms in the respiratory tract[J]. *Medical & Pharmaceutical Journal of Chinese PLA*, 2022, 34(7): 26-30 (in Chinese).
- [31] DONG Q, CHEN ES, ZHAO C, JIN CC. Host-microbiome interaction in lung cancer[J]. *Frontiers in Immunology*, 2021, 12: 679829.
- [32] JIN J, GAN YC, LIU HY, WANG ZR, YUAN JY, DENG TB, ZHOU YZ, ZHU YY, ZHU H, YANG S, SHEN W, XIE D, WU HL, LIU D, LI WM. Diminishing microbiome richness and distinction in the lower respiratory tract of lung cancer patients: a multiple comparative study design with independent validation[J]. *Lung Cancer*, 2019, 136: 129-135.
- [33] 潘章立, 徐友红, 傅松维, 刘中良. 基于16S rRNA测序的肺癌不同阶段中痰液菌群差异分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2022, 32(15): 1847-1849.
- PAN ZL, XU YH, FU SW, LIU ZL. Analysis of sputum flora in different stages of lung cancer based on 16S rRNA sequencing[J]. *Chinese Journal of Health Laboratory Technology*, 2022, 32(15): 1847-1849 (in Chinese).
- [34] LENG QX, HOLDEN VK, DEEPAK J, TODD NW, JIANG F. Microbiota biomarkers for lung cancer[J]. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 2021, 11(3): 407.
- [35] PETERS BA, HAYES RB, GOPARAJU C, REID C, PASS HI, AHN J. The microbiome in lung cancer tissue and recurrence-free survival[J]. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: a Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 2019, 28(4): 731-740.
- [36] YU GQ, GAIL MH, CONSONNI D, CARUGNO M, HUMPHRYS M, PESATORI AC, CAPORASO NE, GOEDERT JJ, RAVEL J, LANDI MT. Characterizing human lung tissue microbiota and its relationship to epidemiological and clinical features[J]. *Genome Biology*, 2016, 17(1): 163.
- [37] LU YK, LUO XQ, YANG D, LI Y, GONG TT, LI BL,

- CHENG J, CHEN RJ, GUO X, YUAN W. Effects of probiotic supplementation on related side effects after chemoradiotherapy in cancer patients[J]. *Frontiers in Oncology*, 2022, 12: 1032145.
- [38] 曾贵林, 王卫东. 基于宏基因组学测序的肠道菌群与非小细胞肺癌放疗相关性研究[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2020, 27(1): 74-75.
- ZENG GL, WANG WD. Correlational study between gut microbiome and chemotherapy for non-small cell lung cancer based on metagenomics sequencing[J]. *Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment*, 2020, 27(1): 74-75 (in Chinese).
- [39] 阿依古丽·买买提, 韩记真, 段惠洁. 双歧杆菌乳杆菌三联活菌片长期干预对老年中晚期肺癌患者癌因性疲乏和T淋巴细胞亚群的影响[J]. *解放军预防医学杂志*, 2020, 38(2): 95-97.
- Maimaiti AG, HAN JZ, DUAN HJ. Effect of long-term intervention with *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* triple viable tablets on cancer-related fatigue and T lymphocyte subsets in elderly patients with advanced lung cancer[J]. *Journal of Preventive Medicine of Chinese PLA*, 2020, 38(2): 95-97 (in Chinese).
- [40] TOPALIAN SL, HODI FS, BRAHMER JR, GETTINGER SN, SMITH DC, MCDERMOTT DF, POWDERLY JD, CARVAJAL RD, SOSMAN JA, ATKINS MB, LEMING PD, SPIGEL DR, ANTONIA SJ, HORN L, DRAKE CG, PARDOLL DM, CHEN L, SHARFMAN WH, ANDERS RA, TAUBE JM, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2012, 366(26): 2443-2454.
- [41] XIA WY, FENG W, ZHANG CC, SHEN YJ, ZHANG Q, YU W, CAI XW, FU XL. Radiotherapy for non-small cell lung cancer in the immunotherapy era: the opportunity and challenge—a narrative review[J]. *Translational Lung Cancer Research*, 2020, 9(5): 2120-2136.
- [42] JUNG HA, PARK S, CHOI YL, LEE SH, AHN JS, AHN MJ, SUN JM. Continuation of pembrolizumab with additional chemotherapy after progression with PD-1/PD-L1 inhibitor monotherapy in patients with advanced NSCLC: a randomized, placebo-controlled phase II study[J]. *Clinical Cancer Research: an Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 2022, 28(11): 2321-2328.
- [43] RASTOGI S, MOHANTY S, SHARMA S, TRIPATHI P. Possible role of gut microbes and host's immune response in gut-lung homeostasis[J]. *Frontiers in Immunology*, 2022, 13: 954339.
- [44] ROUTY B, LE CHATELIER E, DEROSA L, DUONG CPM, ALOU MT, DAILLÈRE R, FLUCKIGER A, MESSAOUDENE M, RAUBER C, ROBERTI MP, FIDELLE M, FLAMENT C, POIRIER-COLAME V, OPOLON P, KLEIN C, IRIBARREN K, MONDRAGÓN L, JACQUELOT N, QU B, FERRERE G, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors[J]. *Science*, 2018, 359(6371): 91-97.
- [45] ZHANG CF, WANG JX, SUN ZW, CAO YF, MU ZS, JI XM. Commensal microbiota contributes to predicting the response to immune checkpoint inhibitors in non-small-cell lung cancer patients[J]. *Cancer Science*, 2021, 112(8): 3005-3017.
- [46] BAO CX, WANG K, DING YD, KONG JL. Association between anti-bacterial drug use and digestive system neoplasms: a systematic review and meta-analysis[J]. *Frontiers in Oncology*, 2019, 9: 1298.
- [47] 钟红, 孔文强, 张玄羿, 李世琴, 周义录, 宋碧辉, 邱洪波. 抗菌药物对非小细胞肺癌免疫治疗疗效的影响[J]. *中国新药与临床杂志*, 2022, 41(10): 583-587.
- ZHONG H, KONG WQ, ZHANG XY, LI SQ, ZHOU YL, SONG BH, QIU HB. Effect of anti-bacterial agent on efficacy of immunotherapy for non-small cell lung cancer[J]. *Chinese Journal of New Drugs and Clinical Remedies*, 2022, 41(10): 583-587 (in Chinese).
- [48] HUANG ML, YU SJ, SHAO Q, LIU H, WANG YC, CHEN HZ, HUANG YS, WANG Y. Comprehensive profiling of Lingzhihuang capsule by liquid chromatography coupled with mass spectrometry-based molecular networking and target prediction[J]. *Acupuncture and Herbal Medicine*, 2022, 2(1): 58-67.
- [49] YANG MJ, OPPONG MB, DI JR, YUAN Q, CHANG YX, JIANG MM, CAO SJ, DONG PZ, LI L, XIE Y, LUAN XY, HU LM, CHAI LJ, ZHANG P. Steroidal saponins with anti-inflammatory activity from *Tribulus terrestris* L[J]. *Acupuncture and Herbal Medicine*, 2022, 2(1): 41-48.
- [50] XU H, CAO CX, REN YQ, WENG SY, LIU L, GUO CG, WANG LB, HAN XW, REN JZ, LIU ZQ. Antitumor effects of fecal microbiota transplantation: implications for microbiome modulation in cancer treatment[J]. *Frontiers in Immunology*, 2022, 13: 949490.
- [51] MCQUADE JL, DANIEL CR, HELMINK BA, WARGO JA. Modulating the microbiome to improve therapeutic response in cancer[J]. *The Lancet Oncology*, 2019, 20(2): e77-e91.
- [52] ELLEN SANDERS M. Impact of probiotics on colonizing microbiota of the gut[J]. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 2011, 45: S115-S119.