综　述

DOI：10.3969/j.issn.2095-1264.2022.06.07
文章编号：2095-1264(2022)06-0720-07

微生物与卵巢癌关系的相关研究进展★

陈　程[1]，段秋香[2]，谢海涛[2]，姜孝新[3*]
（[1]湖南中医药高等专科学校附属第一医院 检验科，湖南 株洲，412000；[2]南华大学附属第一医院，湖南 衡阳，421001；[3]深圳市龙华区人民医院 检验科，广东 深圳，518000）

摘要：卵巢癌是最常见的妇科恶性肿瘤之一，它的发生既与遗传有关，也会受到慢性炎症、雌激素、肥胖等的影响。近年来有研究发现，微生物与人类的健康与疾病状态息息相关。本文就微生物在卵巢癌发生发展中发挥的作用以及对卵巢癌治疗的影响作一综述。

关键词：卵巢癌；微生物；发病机制；治疗
中图分类号：R737.31　**文献标识码：**A

Advancement in relationship between ovarian cancer and microorganism★

CHEN Cheng[1], DUAN Qiuxiang[2], XIE Haitao[2], JIANG Xiaoxin[3]*
([1]Clinical Laboratory, the First Affilated Hospital of Hunan Traditional Chinese Medical College, Zhuzhou, 412000, Hunan, China; [2] The First Affilated Hospital of University of South China, Hengyang, 421001, Hunan, China; [3] Clinical Laboratory, the People's Hospital of Longhua District, Shenzhen, 518000, Guangdong, China)

Abstract: Ovarian cancer is one of the most common gynecological malignancies. Its occurrence is not only related to heredity, but is also affected by chronic inflammation, estrogen, obesity and so on. In recent years, studies have shown that microbes are closely related to human health and disease states. Therefore, in this article was mainly reviewed the role of microorganisms in the development and treatment of ovarian cancer.

Keywords: Ovariancancer; Microorganism; Pathogenesis; Treatment

前言

卵巢癌可发生在任何年龄阶段，大多数患者确诊时已是中晚期。目前，卵巢癌的标准治疗方法是卵巢癌细胞减灭术配合铂类化疗，但约80%的患者可在1~2年内复发并逐渐发展为铂耐药性卵巢癌[1]。近年来，微生物与肿瘤的相关研究成为热点。微生物被誉为人体的“第二器官”，人们逐渐意识到微生物与疾病之间的复杂关系，当微生物群的稳态被破坏时，免疫和代谢信号的改变会促进与肿瘤相关的特征的发生，包括慢性炎症、代谢紊乱、基因组不稳定等。本文就微生物与卵巢癌发生发展的关系作一综述。

1　微生物与卵巢癌的发生

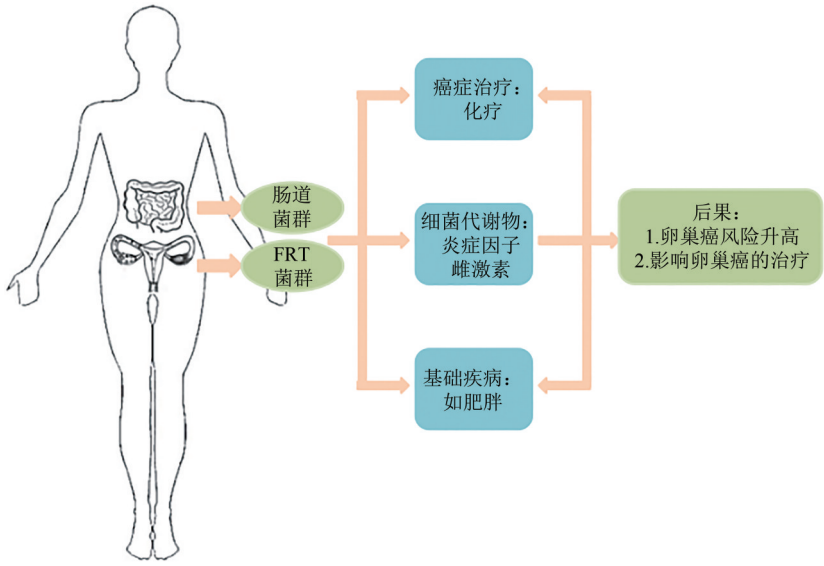
卵巢癌是妇科三大恶性肿瘤之一，死亡率较高，约占女性恶性肿瘤死亡人数的5%，由于缺乏早期检测和预防的方法，近80%的患者直到晚期（Ⅲ/Ⅳ期）才被确诊[2]，5年生存率仅约48.6%[3]。过去认为卵巢癌起源于卵巢表面上皮细胞，但近年来

★基金项目：湖南省自然科学基金（2019JJ80035）。
作者简介：陈程，女，硕士研究生，研究方向：临床检验诊断学。
*通信作者：姜孝新，男，博士，主任技师，研究方向：肝癌发病机制及治疗。

研究认为卵巢癌起源于输卵管[4]。输卵管，尤其是输卵管伞端暴露于盆腔，外界微生物可经阴道、子宫上行感染输卵管、卵巢。Banerjee 等[5]研究发现，与正常周围组织相比，卵巢癌组织样本具有明显不同的微生物群落，拟杆菌门和厚壁菌门是卵巢癌组织样本中的特征性微生物。此外，最近的一项研究显示，与健康人群相比，卵巢癌患者具有以非乳酸杆菌为主的宫颈阴道微生物群特征[6]。

定植在人体内的微生物包括细菌、古核生物、真菌、原生生物和病毒等，其数量超过人体细胞数量的十分之一[7]。这些微生物栖息在口腔、骨盆、消化系统及生殖系统，由于遗传和饮食等因素而显示出多样化组成。正常生理情况下，微生物之间是共生、互助的，共同起到维持机体健康的作用；而在病理情况下，微生物群的紊乱除了可引起与感染相关的疾病外，还可能影响机体代谢，导致脂肪堆积与雌激素水平升高，或通过直接改变表观遗传，为卵巢癌的发生创造条件。已有研究证实，微生物与包括结肠癌、胃癌在内的多种肿瘤有关。

虽然目前对卵巢癌病因的了解仍然不全面，但已有研究证实，慢性感染和有害微生物可导致卵巢癌患病风险增加。了解微生物在机体免疫代谢中的作用，可为卵巢癌的诊断和治疗提供新的思路，从而提高卵巢癌患者的生存率（图 1）。



注：FRT：女性生殖道。

Note: FRT: female reproductive tract.

图 1　微生物组对卵巢癌的影响机制示意图

Fig. 1　Schematic diagram of the effect mechanism of microbiome on ovarian cancer

2　微生物参与卵巢癌的发病机制（表 1）

2.1　微生物、慢性炎症与卵巢癌的关系　肿瘤的主要特征之一是慢性炎症。健康女性肠道和生殖道微生物与炎症反应之间存在共生关系，但在受到环境压力或疾病影响时，细菌的多样性与相对丰度会发生变化，这种变化会使肠道和生殖道上皮通透性增加[8]，导致病原体及其代谢物透过屏障而引起全身性炎症反应并触发趋化因子的释放。重要的是，这些趋化因子被释放到循环系统中后，会引起包括卵巢在内的其他组织发生炎症反应[9]。病例对照研究数据表明，有盆腔炎（pelvic inflammatory disease，PID）病史的女性患卵巢癌的风险增加[10]。此外，沙眼衣原体、生殖道支原体和淋病奈瑟菌等细菌的感染也会导致卵巢癌的患病风险增加[11]。预防性输卵管切除术可以降低卵巢癌的患病风险，这可能与阻止微生物产生的相关炎症介质扩散到卵巢有关[12]。此外，口服避孕药可通过减少排卵带来的炎症反应而降低卵巢癌的发病风险[13]。综上所述，微生物与炎症介导的肿瘤之间有一定相关性，但其具体分子机制有待进一步阐明。

Xu 等[14]在肠道生物失调（intestinal dysbiosis，IDB）小鼠模型中发现，IDB 可以通过升高外周血白细胞介素-6（interleukin，IL-6）、肿瘤坏死因子-α

(tumor necrosis factor, TNF-α)的水平引起小鼠全身性炎症反应,促进异种移植卵巢肿瘤的发展,并且能够刺激卵巢癌细胞 SKOV3 发生上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)。此外,在小鼠卵巢癌模型中发现,肠道菌群可以结合 Toll 样受体-5(Toll-like receptor 5, TLR-5)依赖的信号通路上调小鼠全身 IL-6 水平,进而驱动活化髓性抑制细胞,导致 γδ 淋巴细胞分泌半乳凝素-1,这说明共生菌群或病原菌可以通过炎症反应远距离影响卵巢癌的免疫调节机制,促进卵巢癌的发展[15]。

2.2 微生物、肥胖、雌激素与卵巢癌的关系 肥胖不仅是卵巢癌发病的高危因素,还与卵巢癌的不良预后有关。肠道菌群可通过参与营养物质的代谢为脂肪细胞提供能量,进而影响脂肪的储存与消耗。肠道中拥有人体最丰富的微生物群,厚壁菌门和拟杆菌门是肠道微生物的两种优势细菌,占比达 90% 以上。宏基因组学分析显示,与对照组相比,肥胖人群的厚壁菌门比例增加,拟杆菌门相对丰度降低,并且拟杆菌门的比例会随着体重的减轻而增加[16]。此外,有研究将正常小鼠的肠道菌群移植到无菌小鼠体内,在食物消耗量保持不变的情况下,无菌小鼠体内脂肪含量增加,其机制是微生物群可促进肠内单糖的吸收,从而诱导脂肪生成[17]。微生物通过调节脂肪细胞的储存进而影响卵巢癌的发生。脂肪细胞产生的游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)能够为线粒体呼吸提供能量,促进卵巢癌的生长与转移[18]。Nomura 等[19]研究证实,FFA 可通过与单酰基甘油脂肪酶(monoacylglycerol lipase, MAGL)结合提高卵巢癌细胞的迁移能力。肥胖状态下,脂肪组织代谢可引起胰岛素抵抗、高血脂和雌激素水平升高等并发症,比肥胖本身具有更高的诱发肿瘤的风险[20]。

体内外实验及流行病学数据表明,雌激素水平升高与卵巢癌的患病风险呈正相关[21]。使用更年期雌激素治疗 5 年或更长时间后,即使停止治疗,也会导致卵巢癌的患病风险升高[22]。近年研究认为,浆液性卵巢癌起源于输卵管,而不是卵巢[4]。有研究发现,绝经后妇女的输卵管微生物与绝经前妇女相比,表现为乳酸菌减少,并且月经周期激素变化和外源性激素治疗也能对输卵管的定植菌群产生影响[23],这说明激素水平的变化可能对输卵管微生物群的稳态造成影响。此外,肠道微生物是否通过影响雌激素水平对卵巢癌的形成和发展产生影响,仍然存在争议。目前主要有两种机制来解释这种潜在关系:(1)肠道微生物干扰雌激素的肠肝循环[24];(2)肠道菌群分泌的 β-葡萄糖醛酸苷酶能够将结合雌激素解偶联为未结合雌激素,使雌激素被排泄或重吸收。当肠道菌群丰度升高而导致解偶联作用增加时,肠道内被重吸收进入血液循环的雌激素增加,并可经循环系统作用于雌激素受体 α 和雌激素受体 β[25]。高活性的 β-葡萄糖醛酸苷酶能通过诱导致癌物的产生促进卵巢癌的发生发展[26]。综上所述,微生物可能抑制或促进雌激素驱动的肿瘤发生,对包括卵巢在内的靶组织产生影响。

2.3 微生物、表观遗传与卵巢癌的关系 卵巢癌的发生在很大程度上由表观遗传变化介导,异常的 DNA 甲基化和组蛋白修饰可直接影响疾病的进展,并对治疗有效性及免疫耐受产生影响。细胞内的微生物可直接干扰人类 DNA 的转录、翻译和修复,进而影响表观遗传环境,改变细胞基因的表达。若干扰导致的基因突变数量累积超过细胞的修复能力,将产生严重的功能障碍。例如,幽门螺杆菌感染胃上皮细胞后,会通过破坏细胞 DNA 修复机制而产生明显的遗传不稳定性[27]。此外,麻风病细菌可以通过直接改变人类基因表达,将成熟的施万细胞重编程为祖细胞/干细胞样细胞,这种干扰使受感染的细胞具有高度的可塑性、迁移性和免疫调节性[28]。一项微生物群分析实验发现,卵巢癌组织与癌旁组织的微生物群存在明显差异,卵巢癌组织中拟杆菌门和厚壁菌门丰度明显升高[6]。在厚壁菌门占肠道菌群主导地位的人群中,具有甲基化启动子差异的基因主要与脂质代谢、肥胖症和炎症反应有关,而肥胖和炎症已被证实可增加卵巢癌的发病风险[29]。此外,Jovana 等[30]研究发现,沙眼衣原体感染可诱导 E-钙黏蛋白启动子甲基化,进而导致 E-钙黏蛋白表达下调,引发宿主细胞的 EMT。沙眼衣原体感染是引起 PID 最主要的原因。已有研究证实,沙眼衣原体感染女性的卵巢癌患病风险是非感染女性的两倍[31],这可能与其诱发卵巢上皮细胞 EMT 有关。随着更多微生物直接影响表观遗传的机制被发现,其中关键的中间代谢物或激活的代谢途径可能成为针对卵巢癌表观遗传修饰的有效靶点。

3 微生物对卵巢癌化疗的影响

铂类药物是卵巢癌的常用治疗药物,其抗肿瘤效应依赖于活性氧(reactive oxygen species, ROS)与

表 1　微生物参与卵巢癌的发病机制

Tab 1　Microorganisms are involved in the pathogenesis of ovarian cancer

途径	微生物分布部位	机制	参考文献
慢性炎症	盆腔、肠道	上调 IL-6、TNF-α 等炎症因子水平，通过刺激卵巢癌细胞的 EMT 和影响卵巢癌的免疫调节机制促进卵巢癌的发展	［10］、［14］、［15］
肥胖与雌激素	输卵管、肠道	肠道微生物可调节脂肪细胞的储存，通过产生 FFA 促进卵巢癌的发展；脂肪组织代谢导致的雌激素水平升高也会使卵巢癌的患病风险增加；肠道微生物可通过分泌 β-葡萄糖醛酸苷酶调节雌激素水平	［18］、［19］、［25］
表观遗传	卵巢组织	卵巢组织中的微生物可诱导 E-钙黏蛋白启动子甲基化，引发宿主细胞的 EMT，增加卵巢癌的患病风险	［30］、［31］

TNF 介导的炎症反应，受肠道菌群调节。动物研究表明，服用抗生素的小鼠在经铂类药物干预后促炎基因表达下调，活性氧（reactive oxygen species，ROS）产生减少，提示抗生素可减弱化疗的抗肿瘤效果[32]。在另外一项研究中发现，嗜酸乳杆菌可增强顺铂的抗肿瘤作用，由此可见，某些细菌可能影响化疗药物的抗肿瘤能力[33]。还有研究发现，紫杉醇可以导致益生菌嗜黏蛋白阿克曼菌丰度下降，破坏肠道屏障的完整性，导致肠道组织直接暴露于细菌代谢物的环境中，并可能通过脑肠轴间接改变大脑结构，引起周围神经病[34]。

环磷酰胺常用于复发性铂耐药卵巢癌的治疗，其治疗功效部分归因于其刺激抗肿瘤免疫反应的能力，这与微生物的作用有关。动物实验研究表明，在无菌小鼠或经抗生素杀灭革兰氏阳性细菌的小鼠体内，环磷酰胺杀死肿瘤细胞的能力减弱，其机制可能与肠道微生物增强环磷酰胺诱导病原性辅助性 T 细胞和记忆 Th1 细胞免疫应答的能力有关[32]。另一项研究发现，海氏肠球菌和小肠巴氏杆菌可以通过上调肿瘤内 $CD8^+$/Treg 细胞浸润比例和肿瘤病灶内能够分泌 IFN-γ 的 γδT 细胞水平，进而促进环磷酰胺在卵巢癌中的抗肿瘤作用[35]。

化疗期间腹泻通常会导致治疗延迟或中断，并对患者的生活质量产生不利影响，发生率高达 50%～80%，目前尚无广泛有效的预防或治疗策略[36]。上皮黏液层是肠道的保护屏障，受肠道细菌调节。化疗能够使肠道隐窝凋亡和绒毛萎缩，从而造成肠道通透性增加[37]，这可能与化疗破坏肠道菌群，导致潜在致病细菌数量增加而有益细菌数量减少有关。有研究表明，益生菌补充剂 VSL3 可在体内外通过增强结肠黏蛋白基因 MUC2 的表达调节黏蛋白的分泌[38]，修复肠道黏液层屏障。此外，益生菌补充剂可能有助于治疗包括胆囊炎、溃疡性结肠炎和克罗恩氏病在内的人类肠道疾病[39]。但关于使用益生菌是否能够预防化疗引起的腹泻，现有证据尚无定论，还需要进一步了解微生物群的基因功能，并有望通过调节肠道菌群来制定预防或治疗这些可能威胁生命的并发症的策略。

4　微生物对卵巢癌靶向治疗与免疫治疗的影响

目前，卵巢癌的治疗主要依靠手术和以铂类与紫杉醇为主的化疗，但靶向治疗和免疫疗法也越来越受到重视（表 2）。贝伐珠单抗常用于铂耐药和复发性卵巢癌的治疗。化疗与贝伐珠单抗联合治疗已被证实可延长患者的无进展生存时间[40]。一项回顾性分析研究结果表明，在接受贝伐珠单抗治疗的转移性结肠癌患者中，较长的抗生素暴露时间与较低的死亡风险相关，提示微生物可以影响贝伐珠单抗的治疗效果[41]。此外，有研究表明，聚 ADP-核

表 2　微生物参与卵巢癌的治疗

Tab 2　Microorganisms are involved in the treatment of ovarian cancer

治疗途径	研究进展	参考文献
化疗	肠道微生物可通过产生 ROS 影响铂类药物的抗肿瘤效应，并能够通过上调肿瘤内 $CD8^+$/Treg 细胞浸润比例促进环磷酰胺的抗肿瘤能力	［32］、［35］
靶向治疗	微生物可影响卵巢癌靶向治疗的效果，但还需要对其机制进行更深入的研究	［40］
免疫治疗	微生物可通过调控短链脂肪酸的水平来影响纳武利尤单抗的抗肿瘤效应，可通过开发微生物-免疫联合治疗方式，提高 ICB 治疗的有效性	［43］

糖聚合酶抑制剂(poly ADP-ribose polymerase inhibitor, PARPi)用于BRCA1/2突变型卵巢癌,可延长患者的无进展生存时间[42],但仍然无法避免耐药性的产生,因此需要更有效的靶向治疗来预防耐药性的产生。还有研究显示,BRCA1突变卵巢癌患者的宫颈微生物群中乳酸杆菌比例较低[6]。因此,有必要对PARPi、BRCA1与宫颈、阴道微生物中乳酸杆菌之间的关系进行进一步研究。

免疫检查点抑制剂是肿瘤免疫治疗的研究重点。已有研究评估了免疫检查点封锁(immune checkpoint blockade, ICB)疗法在卵巢癌中的有效性,但总体反应率不高,说明还需要开发更有效的联合治疗方式,以提高ICB的治疗有效性[43]。一项小鼠模型研究结果显示,采用双歧杆菌治疗的小鼠,黑色素瘤的生长得到了较好的控制,肿瘤周围的肿瘤特异性T细胞与肿瘤特异性$CD8^+$ T细胞的积累也明显增加;而将程序性死亡受体配体1(programmed cell death ligand-1, PD-L1)特异性抗体治疗与双歧杆菌治疗联合,则几乎可以完全抑制小鼠肿瘤的生长[44]。此外,一项I期临床试验使用程序性细胞死亡受体1(programmed cell death protein 1, PD-1)单抗(纳武利尤单抗)治疗铂耐药卵巢癌患者,结果显示,约20%的患者达到部分缓解,26%的患者达到疾病稳定[43]。还有研究发现,肠道微生物可通过调控短链脂肪酸水平来影响纳武利尤单抗的抗肿瘤效应[45]。以上研究提示,可以通过调控微生物群来增强免疫疗法的抗肿瘤效应。但目前大部分研究仍集中于肠道微生物,有关微生物对卵巢癌免疫治疗影响的研究较为缺乏,还需要进一步的研究来揭示机体各部位微生物在卵巢癌免疫治疗中的作用。

5 总结与展望

近年来,关于人体微生物的基础研究逐步增加,对这一领域的深入研究可能改变人们对健康和疾病的态度。随着高通量DNA和16S rRNA测序等技术的发展,对微生物的研究越来越深入,益生菌有潜力成为预防和治疗肿瘤的重要手段。当前大量研究仍集中于胃肠道微生物对胃肠道系统疾病的影响,微生物与卵巢癌的相关研究数量与之相比有较大差距。目前取得的进展值得鼓励,但未来仍需要更多可靠的临床数据以及细胞和动物模型实验来确定微生物对人体稳态和疾病的影响。微生物在卵巢癌治疗中已显示出良好的潜力,可为晚期、复发性和化疗耐药卵巢癌患者提供新的治疗思路。此外,明确宿主-微生物之间的关系,能够为卵巢癌的早期诊断和治疗提供新的思路,有助于死亡率的降低与医疗成本的减少,并改善患者的生存质量。

参考文献

[1] KIM A, UEDA Y, NAKA T, et al. Therapeutic strategies in epithelial ovarian cancer [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2012, 31(1): 14. DOI: 10.1186/1756-9966-31-14.
[2] TORRE L A, TRABERT B, DESANTIS C E, et al. Ovarian cancer statistics, 2018 [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(4): 284-296. DOI: 10.3322/caac.21456.
[3] National cancer institute. Cancer stat facts: ovarian cancer [EB/OL]. https://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html.
[4] MALLEN A, SOONG T R, TOWNSEND M K, et al. Surgical prevention strategies in ovarian cancer [J]. Gynecol Oncol, 2018, 151(1): 166-175. DOI: 10.1016/j.ygyno.2018.08.005.
[5] BANERJEE S, TIAN T, WEI Z, et al. The ovarian cancer oncobiome [J]. Oncotarget, 2017, 8(22): 36225-36245. DOI: 10.18632/oncotarget.16717.
[6] NENÉ N R, REISEL D, LEIMBACH A, et al. Association between the cervicovaginal microbiome, BRCA1 mutation status, and risk of ovarian cancer: a case-control study [J]. Lancet Oncol, 2019, 20(8): 1171-1182. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30340-7.
[7] GARRETT W S. Cancer and the microbiota [J]. Science, 2015, 348(6230): 80-86. DOI: 10.1126/science.aaa4972.
[8] KIM K A, GU W, LEE I A, et al. High fat diet-induced gut microbiota exacerbates inflammation and obesity in mice via the TLR4 signaling pathway [J]. PLoS One, 2012, 7(10): e47713. DOI: 10.1371/journal.pone.0047713.
[9] OUCHI N, PARKER J L, LUGUS J J, et al. Adipokines in inflammation and metabolic disease [J]. Nat Rev Immunol, 2011, 11(2): 85-97. DOI: 10.1038/nri2921.
[10] PIAO J L, LEE E J, LEE M. Association between pelvic inflammatory disease and risk of ovarian cancer: an updated meta-analysis [J]. Gynecol Oncol, 2020, 157(2): 542-548. DOI: 10.1016/j.ygyno.2020.02.002.
[11] INGERSLEV K, HOGDALL E, SCHNACK T H, et al. The potential role of infectious agents and pelvic inflammatory disease in ovarian carcinogenesis [J]. Infect Agent Cancer, 2017, 12: 25. DOI: 10.1186/s13027-017-0134-9.
[12] TONE A A, SALVADOR S, FINLAYSON S J, et al. The role of the fallopian tube in ovarian cancer [J]. Clin Adv Hematol Oncol, 2012, 10(5): 296-306.
[13] TWOROGER S S, FAIRFIELD K M, COLDITZ G A, et al. Association of oral contraceptive use, other contraceptive methods, and infertility with ovarian cancer risk [J]. Am J Epidemiol, 2007, 166(8): 894-901. DOI: 10.1093/aje/kwm157.
[14] XU S Y, LIU Z Z, LV M H, et al. Intestinal dysbiosis promotes epithelial-mesenchymal transition by activating tumor-associated macrophages in ovarian cancer [J]. Pathog Dis, 2019, 77(2): ftz019. DOI: 10.1093/femspd/ftz019.
[15] RUTKOWSKI M R, STEPHEN T L, SVORONOS N, et al. Microbially driven TLR5-dependent signaling governs distal malignant progression through tumor-promoting inflammation [J].

Cancer Cell, 2015, 27(1): 27-40. DOI: 10.1016/j. ccell. 2014. 11.009.
[16] LEY R E, TURNBAUGH P J, KLEIN S, et al. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity [J]. Nature, 2006, 444(7122): 1022-1023. DOI: 10.1038/4441022a.
[17] BÄCKHED F, DING H, WANG T, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2004, 101(44): 15718-15723. DOI: 10.1073/pnas.0407076101.
[18] NIEMAN K M, KENNY H A, PENICKA C V, et al. Adipocytes promote ovarian cancer metastasis and provide energy for rapid tumor growth [J]. Nat Med, 2011, 17(11): 1498-1503. DOI: 10.1038/nm.2492.
[19] LOUIE S M, ROBERTS L S, MULVIHILL M M, et al. Cancer cells incorporate and remodel exogenous palmitate into structural and oncogenic signaling lipids [J]. Biochim Biophys Acta, 2013, 1831(10): 1566-1572. DOI: 10.1016/j. bbalip. 2013. 07.008.
[20] DALLNER O S, MARINIS J M, LU Y H, et al. Dysregulation of a long noncoding RNA reduces leptin leading to a leptin-responsive form of obesity [J]. Nat Med, 2019, 25(3): 507-516. DOI: 10.1038/s41591-019-0370-1.
[21] SHI L F, WU Y, LI C Y. Hormone therapy and risk of ovarian cancer in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis [J]. Menopause, 2016, 23(4): 417-424. DOI: 10.1097/GME.0000000000000550.
[22] COLLABORATIVE GROUP ON EPIDEMIOLOGICAL STUDIES OF OVARIAN CANCER, BERAL V, GAITSKELL K, et al. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies [J]. Lancet, 2015, 385(9980): 1835-1842. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61687-1.
[23] PELZER E S, WILLNER D, BUTTINI M, et al. The fallopian tube microbiome: implications for reproductive health [J]. Oncotarget, 2018, 9(30): 21541-21551. DOI: 10.18632/oncotarget.25059.
[24] FLORES R, SHI J X, FUHRMAN B, et al. Fecal microbial determinants of fecal and systemic estrogens and estrogen metabolites: a cross-sectional study [J]. J Transl Med, 2012, 10: 253. DOI: 10.1186/1479-5876-10-253.
[25] PLOTTEL C S, BLASER M J. Microbiome and malignancy [J]. Cell Host Microbe, 2011, 10(4): 324-335. DOI: 10.1016/j. chom.2011.10.003.
[26] BLAUT M, CLAVEL T. Metabolic diversity of the intestinal microbiota: implications for health and disease [J]. J Nutr, 2007, 137(3 Suppl 2): 751S-755S. DOI: 10.1093/jn/137.3.751S.
[27] SANTOS J C, RIBEIRO M L. Epigenetic regulation of DNA repair machinery in *Helicobacter pylori*-induced gastric carcinogenesis [J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(30): 9021-9037. DOI: 10.3748/wjg.v21.i30.9021.
[28] MASAKI T, QU J R, CHOLEWA-WACLAW J, et al. Reprogramming adult Schwann cells to stem cell-like cells by leprosy bacilli promotes dissemination of infection [J]. Cell, 2013, 152(1/2): 51-67. DOI: 10.1016/j.cell.2012.12.014.
[29] KUMAR H, LUND R, LAIHO A, et al. Gut microbiota as an epigenetic regulator: pilot study based on whole-genome methylation analysis [J]. mBio, 2014, 5(6): e02113-e02114. DOI: 10.1128/mBio.02113-14.
[30] RAJIĆ J, INIC-KANADA A, STEIN E, et al. *Chlamydia trachomatis* infection is associated with E-cadherin promoter methylation, downregulation of E-cadherin expression, and increased expression of fibronectin and α-SMA-implications for epithelial-mesenchymal transition [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2017, 7: 253. DOI: 10.3389/fcimb.2017.00253.
[31] DAS M. *Chlamydia infection* and ovarian cancer risk [J]. Lancet Oncol, 2018, 19(7): e338. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30421-2.
[32] IIDA N, DZUTSEV A, STEWART C A, et al. Commensal bacteria control cancer response to therapy by modulating the tumor microenvironment [J]. Science, 2013, 342(6161): 967-970. DOI: 10.1126/science.1240527.
[33] GUI Q F, LU H F, ZHANG C X, et al. Well-balanced commensal microbiota contributes to anti-cancer response in a lung cancer mouse model [J]. Genet Mol Res, 2015, 14(2): 5642-5651. DOI: 10.4238/2015.May.25.16.
[34] RAMAKRISHNA C, CORLETO J, RUEGGER P M, et al. Dominant role of the gut microbiota in chemotherapy induced neuropathic pain [J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 20324. DOI: 10.1038/s41598-019-56832-x.
[35] DAILLÈRE R, VÉTIZOU M, WALDSCHMITT N, et al. *Enterococcus hirae* and *Barnesiella intestinihominis* facilitate cyclophosphamide-induced therapeutic immunomodulatory effect [J]. Immunity, 2016, 45(4): 931-943. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.09.009.
[36] SANGUINETI G, ENDRES E J, PARKER B C, et al. Acute toxicity of whole-pelvis IMRT in 87 patients with localized prostate cancer [J]. Acta Oncol, 2008, 47(2): 301-310. DOI: 10.1080/02841860701558849.
[37] RUSSO F, LINSALATA M, CLEMENTE C, et al. The effects of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide (FEC60) on the intestinal barrier function and gut peptides in breast cancer patients: an observational study [J]. BMC Cancer, 2013, 13: 56. DOI: 10.1186/1471-2407-13-56.
[38] CABALLERO-FRANCO C, KELLER K, DE SIMONE C, et al. The VSL#3 probiotic formula induces mucin gene expression and secretion in colonic epithelial cells [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2007, 292(1): G315-G322. DOI: 10.1152/ajpgi.00265.2006.
[39] BELLEY A, CHADEE K. Prostaglandin E(2) stimulates rat and human colonic mucin exocytosis via the EP(4) receptor [J]. Gastroenterology, 1999, 117(6): 1352-1362. DOI: 10.1016/s0016-5085(99)70285-4.
[40] PARK J, EOH K J, NAM E J, et al. A single-center, retrospective study of bevacizumab-containing neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery for ovarian cancer [J]. Yonsei Med J, 2020, 61(4): 284-290. DOI: 10.3349/ymj.2020.61.4.284.
[41] LU L B, ZHUANG T T, SHAO E Q, et al. Association of antibiotic exposure with the mortality in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab-containing chemotherapy: a hospital-based retrospective cohort study [J]. PLoS One, 2019, 14(9): e0221964. DOI: 10.1371/journal.pone.0221964.
[42] GUPTA S, NAG S, AGGARWAL S, et al. Maintenance therapy for recurrent epithelial ovarian cancer: current therapies and future perspectives— a review [J]. J Ovarian Res, 2019, 12(1): 103. DOI: 10.1186/s13048-019-0579-0.
[43] HAMANISHI J, MANDAI M, IKEDA T, et al. Safety and antitumor activity of anti-PD-1 antibody, nivolumab, in patients with platinum-resistant ovarian cancer [J]. J Clin Oncol, 2015, 33(34): 4015-4022. DOI: 10.1200/JCO.2015.62.3397.
[44] SIVAN A, CORRALES L, HUBERT N, et al. Commensal *Bifidobacterium* promotes antitumor immunity and facilitates anti-

PD-L1 efficacy [J]. Science, 2015, 350(6264): 1084-1089. DOI: 10.1126/science.aac4255.
[45] NOMURA M, NAGATOMO R, DOI K, et al. Association of short-chain fatty acids in the gut microbiome with clinical response to treatment with nivolumab or pembrolizumab in patients with solid cancer tumors [J]. JAMA Netw Open, 2020, 3(4): e202895. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.2895

校稿：于静　王娟

本文引用格式： 陈程, 段秋香, 谢海涛, 等. 微生物与卵巢癌关系的相关研究进展[J]. 肿瘤药学, 2022, 12(6): 720-726. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.06.07.

Cite this article as: CHEN Cheng, DUAN Qiuxiang, XIE Haitao, et al. Advancement in relationship between ovarian cancer and microorganism [J]. Anti-tumor Pharmacy, 2022, 12(6): 720-726. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.06.07.

《肿瘤药学》杂志审稿专家

（按姓名拼音排序）

白　勇	蔡净亭	曹　伟	陈　刚	陈金洋	陈　力	陈临溪	陈　攀*
陈　坡	陈珊珊	陈　帅	陈　翔	陈兴贵	陈　雪	谌　赟	成舒乔
程　凯	程　岩	戴　森	戴　助	邓　敏	邓　坦	邓锡云	邓银华
邓玉屏	丁　一	杜灵彬	范　刚	范洁琳	范　磊	方　堃*	方唯意
冯剑波	冯智军*	符一岚	付滢舟*	高水超	郭丽娜	韩正祥	郝志英
何　枫	何　欣	何　奕	贺怡子	衡建福	洪　婷	侯　静	胡　蕾
胡英斌*	胡哲煜	黄　赛	黄闻欢*	黄　奕	贾馨竹	蒋　倩	蒋　涛
蒋文娟	蒋小剑	金　一*	雷　光	雷　坚*	李贵玲	李国文	李海涛*
李　贺	李金兰	李　凌	李明君	李　宁	李奇灵	李清林	李秋华
李　戚（湖南）	李　戚（上海）	李　武	李湘平	李心亮	李亚军	李　妍	李　洋
李跃军	李　芸	李　政	李志铭*	李子明	廖德华	廖乙媚	林　琴*
刘　芬	刘　峰	刘高明	刘　红	刘　洪	刘　怀	刘继勇	刘　珈
刘　俊	刘　科	刘　黎	刘　利	刘　路	刘　森	刘　妮	刘　念
刘　鹏（北京）	刘　鹏（湖南）	刘　韶	刘天舒	刘　文	刘文辉	刘香丽	刘晓慧
刘新福	刘学文	刘　耀	刘艺平	刘　颖（北京）	刘　颖（湖南）	刘兆喆	刘志刚
刘志中	刘治国	龙红萍*	龙　瀛	鲁智豪	罗　嘉	罗　茜	罗尧岳
毛超安	毛　婷	梅　恒	蒙光义	倪士峰*	宁贻崇*	欧阳磊*	欧阳琳达
潘常愜*	彭文颖	彭向东	彭　杨	蒲兴祥	全香花	任　欢	戎佩佩
申　竑	申莹莹	沈　波	石　峰	石　卉	石泽亚	史　琛	宋　程*
宋香清	宋永喜	宋正波	苏　晨	苏　婧	苏　敏*	孙　鹏	孙　涛*
孙　未	覃　丽	汤梦婕	唐海林	唐　洁	唐静怡	唐　田	唐艳艳*
佟仲生	涂　剑	万小敏*	王碧芸	王贺冉	王　俊	王　念	王胜峰*
王树森	王　涛*	王晓稼*	王　瑛	王志远	王子毅	魏永长	温　灏
吴宏伟*	吴　晖	吴辉菁*	吴俚蓉	吴娜怡园	吴文一	吴　峥	席加喜
夏隆政	夏月峰	夏铮铮	向　波	向　往	向左娟	肖海帆	肖洪涛
肖　华	肖　坚	肖　凯	肖　玲	肖　帅	谢建飞	谢明颢*	谢　宁
谢伟彬	谢阳春	谢　宇	熊　炜	徐崇锐	徐建国	徐康平	徐芹芹
许湘华*	颜　苗	颜仕鹏	阳　帆	杨海燕	杨　蕙	杨　娟	杨　烁
杨云鹏	叶子奇	易　斌	尹　月	于鲁海	于芝颖	袁　芃*	袁　霞
曾宏亮	曾　理	曾　亮	曾媚姿	曾　珊	曾卫强	张春波	张家兴
张乐蒙*	张瑞光	张师前	张英丽	张永昌	赵德华	赵东陆	郑　虹
钟　警	钟外生	钟　喆	周春花	周殿友*	周芙玲	周文虎	周于禄
周钰娟	周泽平	邹冬玲	邹双发	左笑丛			

标*的为本期审稿专家