



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Engineering

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/eng](http://www.elsevier.com/locate/eng)



Research  
Microecology—Review

## 肠道菌群与肿瘤发生及肝病

吕桂帅<sup>a,b</sup>, 程宁涛<sup>a</sup>, 王红阳<sup>a,b,\*</sup>

<sup>a</sup> International Cooperation Laboratory on Signal Transduction, Eastern Hepatobiliary Surgery Institute, Second Military Medical University, Shanghai 200438, China

<sup>b</sup> National Center for Liver Cancer, Shanghai 201805, China

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 1 December 2016

Revised 19 January 2017

Accepted 20 January 2017

Available online 21 February 2017

#### 关键词

肠道菌群

稳态失调

肿瘤发生

肝细胞癌

非酒精性脂肪性肝病

### 摘要

一个多世纪以前, 科学家们就首次发现了肿瘤区域中细菌的存在。但是, 微生物在肿瘤发生中的作用近年来才被认识到。近几十年来, 与肠道菌群失调相关的疾病代表了全世界最严重的一些公共卫生问题。大量的流行病学研究表明, 肠道菌群与某些常见肿瘤密切相关。然而, 肠道菌群与肿瘤相关联的具体分子机制仍不明确。研究表明, 肠道菌群的改变有助于确定肝癌、酒精相关肝病、非酒精性脂肪肝和肝硬化的发生和发展。鉴于益生菌是一种可通过调节免疫系统促进人类健康的药物, 其可能会为肝细胞癌(HCC)和非酒精性脂肪肝的治疗提供新方向。本文总结了肠道菌群在肿瘤及肝病中的研究进展, 综述了肠道菌群与肿瘤和肝病之间的关系。此外, 考虑到细菌内稳态的重要性, 我们也对益生菌进行了概述, 旨在为相关疾病的治疗提供指导。

© 2017 THE AUTHORS. Published by Elsevier LTD on behalf of the Chinese Academy of Engineering and Higher Education Press Limited Company. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## 1. 引言

微生物生态系统存在于所有生物体中, 具有复杂的结构和形式, 主要由细菌组成, 还包括古生菌、真核生物和病毒。在人体中, 微生物附着于几乎所有器官的黏膜表面。在这些器官中, 包含上万亿细菌的肠道是负责微生物与宿主交流的主要器官。微生物的密度从肠道的近端向远端不断升高, 总重约1.5~2.0 kg, 其中主要为绝对厌氧菌[1]。肠道中的微生物细胞多于全身的体细胞。人肠道菌群中已经发现了大约1200种不同的细菌并且每个人的肠道中大约有160种细菌是特有的[1-5]。虽然绝大部分肠道微生物群落仅由五个门类(拟杆菌门、厚壁菌门、放线菌门、变形菌门和疣微菌门)组成, 但在种

的水平和它们的相对丰度上具有相当大的多样性, 而且对它们与人类健康的关系研究较少。

肠道菌群的成分受遗传和环境因素的调控开始于生命的早期[6]。此外, 宿主的生理状态也受肠道菌群的影响, 从而整合外部因素(如饮食)与遗传和免疫信号[7]。微生物信号具有调节人体健康的重要功能, 包括从宿主的新陈代谢到脑功能[8]。大量研究表明许多人类疾病起源于畸变的肠道菌群成分或可能传递到远端器官的微生物代谢物, 包括脂肪组织、肝脏、胰腺、心血管系统、脑、肺和许多其他器官。肠道菌群与人体内的外周器官相互作用并影响许多生理过程, 甚至参与了肿瘤的发展。

在文中, 我们将对肠道微生物信号如何影响远端器

\* Corresponding author.

E-mail address: [hywangk@vip.sina.com](mailto:hywangk@vip.sina.com)

官及这种交流如何影响肿瘤发生和肝脏疾病的最近研究成果做一综述。

## 2. 肿瘤发生

从统计学上来讲, 肠道微生物结构的改变或功能的紊乱常与肿瘤发生相关。比如肠道细菌、饮食结构、生活方式以及免疫力等因素都会明显影响结直肠癌的发生发展。与健康人群相比, 结直肠癌患者体内拥有更多肠球菌、大肠杆菌、克雷伯杆菌、链球菌, 而罗氏菌属、产丁酸菌的数量则较少[8]。易患结直肠癌的人群, 其肠道微生物中的细菌多是能够代谢产生次级胆汁酸的菌属, 而能产生丁酸盐的则较少[9]。研究显示无菌小鼠在胃肠道致癌物的诱导下并没有发生恶性转化, 提示胃肠道微生物是引起胃肠道肿瘤必不可少的因素。结直肠癌的发生基于微生物和宿主依赖的联合机制。近年来的研究也已经证明了肠道微生物具有促进肿瘤发生的作用, 且很可能是由于Toll样受体(TLR)/MyD88信号通路的激活所致[10]。

某些细菌可以通过损伤 DNA 的方式直接引发肿瘤(图1)[11]。肝螺杆菌可以促使免疫细胞释放过量一氧化氮, 粪肠球菌可以产生大量活性氧, 而脆弱拟杆菌分泌的内毒素可以激活经典的癌基因*c-myc*。另外一些细菌通过维持促炎微环境而间接促进肿瘤发生(图1), 比如具核梭杆菌分泌的毒力因子FadA会增加结肠上皮

细胞的通透性。慢性炎症的促癌机制已经在多种组织中得到了验证。炎症还可能加剧微生物群落的环境变化, 并促使细菌从肠道转移到肿瘤组织, 进一步促进了炎症细胞因子的表达, 并加快肿瘤进展[12]。例如, 在NLRP6缺失时会导致微生物群失调, 进而通过IL-6诱导的上皮异常增殖而促进癌症的发展[13]。然而, 许多关于微生物群在肿瘤发生中的作用等问题仍有待研究。

## 3. 肝细胞癌

肠道菌群在HCC(hepatocellular carcinoma, 肝细胞癌)的进展中扮演着一个至关重要的角色。在人体解剖学上, 肝脏是受肠道菌群影响的第一个下游器官, 因此, 肠道菌群对肝脏具有重要的影响, 且依赖于门静脉系统和细菌代谢。对于上皮和免疫细胞而言, 微生物相关的分子模式, 如肽聚糖、鞭毛蛋白、脂多糖(LPS), 可被TLRs、NLRs(NOD-like receptors, NOD样受体)或RLRs(RIG-I-like receptors, RIG-I样受体)等模式识别受体所识别[14], 并且可抑制穿越上皮细胞屏障的分子转运。研究发现肝癌与肝硬化患者血清LPS增加[15], 表明肠道菌群和肝脏疾病具有强烈相关性。特别是, 进一步的研究已经证实用化学致癌物诱导构建小鼠HCC模型时, 小鼠展现出持续的肠道菌群紊乱现象; 同时, 还表现出肠道菌群改变、小肠黏膜结构紊乱和肠道渗

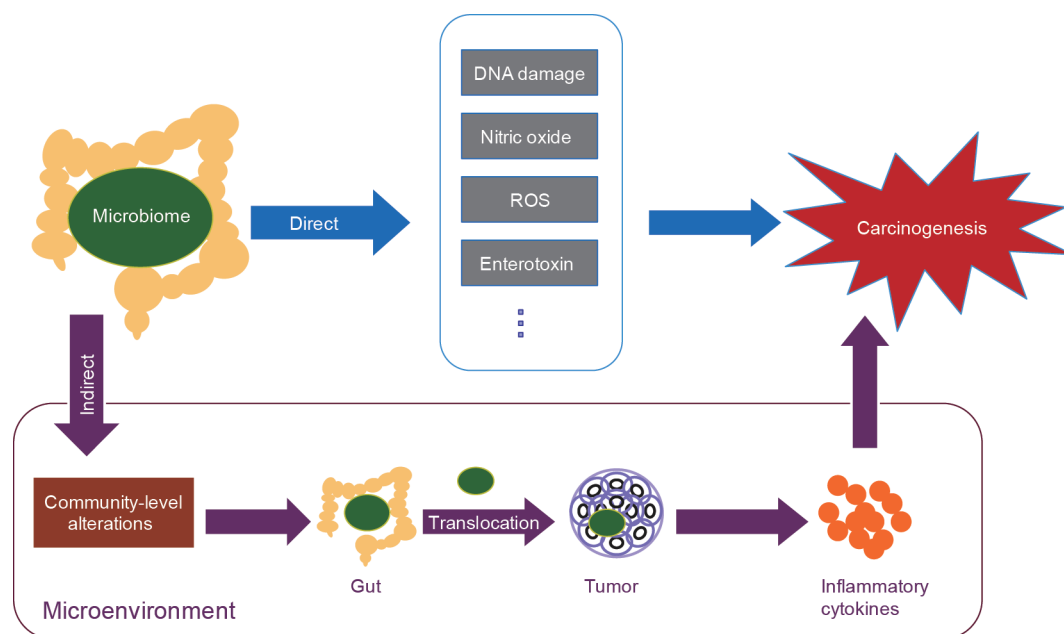


图1. 肠道微生物直接和间接促进肿瘤发生。

透性增加的病理特征[16]。大量研究表明,应用抗生素或损害小肠黏膜导致的肠道菌群失调可进一步加速HCC的进展,这主要归因于LPS水平增加导致的IL-6过表达、NF- $\kappa$ B激活、STAT3磷酸化以及TLR通路激活[15,16]。同时已被证明,肠道菌群失调导致HCC进展的机制依赖于慢性炎症的进展,后者诱导鞭毛蛋白、肽聚糖和LPS,并且激活TLR4信号通路,从而阻止癌细胞发生凋亡[17]。正如预期,通过给予益生菌能减缓上述症状[15,18,19]。肥胖也是HCC进展的一个关键因素。从小鼠得到的数据提示肠道菌群可能有助于形成肥胖[20-23],反之亦然。因此,研究者认为,肥胖或高脂饮食(high-fat diet, HFD)导致的肝癌可能是由肠道菌群失调所致,后者有利于生物体吸收和储存能量[17,24]。除了广泛表达衰老相关基因(如*IL-6*、*GRO- $\alpha$* 、*CXCL9*、*DES*、*53BP1*、*p21*、*p16*和 $\gamma$ *H2AX*),肠道菌群还产生脱氧胆酸和激活TLR4信号通路[25,26]。因此,尽管HCC发病机制多样,肠道菌群在HCC的进展中的作用不容小觑,近期也有研究报道调整肠道菌群可减缓肝癌症状。因此,专家们就菌群失调在疾病发生、发展中发挥的重要作用达成了共识[19,27]。

近期对暴露于化学致癌物的小鼠的研究数据表明,通过降低LPS水平、保护肠道黏膜和微生物稳态及缓解慢性炎症,口服益生菌(如VSL#3、乳酸或联合嗜热链球菌和双歧杆菌)可能有助于预防HCC[15]。进一步的研究证实,益生菌可增加普氏菌属和透明颤菌的数量,这两种细菌有助于阻止炎症反应并刺激免疫细胞分化,从而改变肿瘤微环境,发挥抑制肿瘤细胞生长的作用[27,28]。黄曲霉素是由真菌产生的具有强致肝癌作用的代谢物。目前为止,一些研究发现,口服益生菌(联合鼠李糖乳酸杆菌和费氏丙酸杆菌)能保护人体免于吸收黄曲霉素,从而为HCC的治疗增加了希望[28]。不过,尚急需多中心临床试验来揭示干扰肠道菌群或服用益生菌在预防肝肿瘤形成中的作用。事实上,关注并研发能够解决HCC高度异质性、靶向肝癌形成的益生菌制剂,是一个尚待深入研究的课题。

#### 4. 非酒精性脂肪性肝病

非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)包括不同程度的单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)及其相关性肝硬化。在疾病的进展过程中,早期的单纯性脂肪肝可

归于良性疾病,但发展为NASH后,肝脏将表现出肝细胞受损、炎症和纤维化等病理特征,并最终导致肝硬化、肝衰竭甚至肝癌[29]。约有7%的NAFLD患者在合并代偿性肝硬化后的10年内发生肝癌[30]。NAFLD相关性肝硬化的肝癌发生率与慢性丙型肝炎性肝硬化和酒精性肝硬化的肝癌发生率相近[31]。

研究发现肥胖人群更易罹患NAFLD等慢性肝病。而且,NAFLD患者中NASH的发生率高达20%[32]。有文献报道,肠道菌群可以通过介导炎性介质向肝脏的迁移,加速单纯性脂肪肝向NASH的进展[33]。

亦有研究发现,目前已知的能够影响NAFLD进展的因素,包括某些特定的食物成分和生活方式等,有可能就是通过改变肠道菌群来发挥作用的。给小鼠喂食缺乏甲硫氨酸-胆碱的饲料,可在其门静脉血流中检测到细菌表面的TLR4和TLR9激动剂的上调,而且此类小鼠还表现出对致结肠炎的肠道菌群的易感性。这一现象主要是由于炎性小体对细菌的错误识别所致。TNF $\alpha$ 信号通路的活化将导致肝损伤的加重,促进NAFLD中NASH的进展,增加肝脏内TLR的表达水平。但是,目前尚未发现细菌移位的直接证据,而且喂食缺乏甲硫氨酸-胆碱饲料后在循环系统中没有检测到TLR2激动剂的上调[33,34]。关于这一现象的解释,仍然需要进一步地验证TLR(如TLR4、TLR9)激动剂的上调是否来自某种特定的细菌。值得关注的是,已有研究在小鼠模型中发现紫单胞菌科的存在,这类细菌也同样存在于人肠道微生物区,而且紫单胞菌科的成员卟啉单胞菌属与人以及鼠的代谢疾病都有一定的相关性[35,36]。关于紫单胞菌科在小鼠结肠炎部位是如何生存、生长以及肠道菌群的改变是怎样帮助特异的细菌分子进入循环的问题尚未阐释清楚。前期研究发现,在小鼠模型中肠道菌群的改变可以影响胆汁酸的代谢以及法尼醇X受体(FXR)信号通路的活化。基于这些研究结果,又有研究发现肠道特异性缺乏FXR的小鼠对肥胖(高脂饮食诱导)、胰岛素以及NAFLD等产生抵抗作用,说明肠道的FXR可能促进代谢性疾病的发生[37]。特异性靶向肠道受体可以减少药物对机体其他系统的副作用,这有望成为治疗代谢性疾病的新策略。但是,目前尚不清楚FXR的活化[38]或抑制[39]是否能够对代谢性疾病产生治疗作用。为了更好地理解肠道菌群与NAFLD之间的关系,下面的问题仍然需要进一步研究:①肠道微生物区与FXRs之间的关联;②肠道微生物群的分析方法需改进;③饮食、生态失调及环境因素等的相互作用;④以上这些因素对肠肝

循环的影响。这些问题一旦被解释清楚, 将会为常见肝脏疾病的治疗改善提供新的思考。

## 5. 讨论

2007年, 美国政府在世界范围内发起了人类微生物组计划(Human Microbiome Project)。自此以后, 肠道菌群成为科学界广泛讨论的话题。为阐明微生物如何影响人类健康并导致多种疾病, 参与美国国立卫生研究院的人类微生物组计划的研究人员已经采集了不同健康状况的人类个体和人体不同部位的宏基因组样本, 并构建了宏基因组数据集。这项计划得到的数据促使一系列后续研究有待完成, 比如, 越来越多的研究表明微生物紊乱与慢性疾病密切相关。这些发现引起了公众对肠道内稳态的关注, 特别是菌群失调受到全世界研究者的关注。菌群失调被定义为微生物数量和结构的改变, 该术语主要指有益菌比例的减少。鉴于饮食、肥胖和慢性炎症等因素都能诱发肿瘤, 有理由推断并且越来越多的证据表明诱发菌群失调的危险因素亦可以促进肿瘤发生。通过对相当多研究的仔细回顾, 肠道菌群可能在肿瘤起始中起重要作用。此外, 初步数据表明维持肠道菌群内稳态, 可能增加肿瘤的治疗效果[40,41]。

益生菌作为一种药物, 可通过调节免疫系统、减少血清胆固醇、修复能量代谢、保护肠道免于肿瘤等来促进人体健康[42,43]。值得注意的是, 口服益生菌(双歧杆菌)联合抗PD-L1药物几乎可完全抑制肿瘤生长[44]。这其中的机制包括增加肿瘤微环境的T淋巴细胞浸润、调节细胞因子受体的启动、促进单核细胞发生及增加具有分泌INF- $\gamma$ 功能的细胞[45]。然而, 为证实益生菌具有防止肝癌发生的效果, 还有待开展多中心的临床试验。此外, 研究基于益生菌的靶向药物时尤其要注意肝癌的高度异质性, 这是提高药物疗效的关键。

## 致谢

本研究由国家自然科学基金项目(81521091)、上海肝胆管肿瘤生物学重点实验室和教育部肝癌信号调控和靶向治疗重点实验室资助。

## Compliance with ethics guidelines

Guishuai Lv, Ningtao Cheng, and Hongyang Wang declare

that they have no conflict of interest or financial conflicts to disclose.

## References

- [1] Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010;464(7285):59–65.
- [2] Zoetendal EG, Akkermans AD, De Vos WM. Temperature gradient gel electrophoresis analysis of 16S rRNA from human fecal samples reveals stable and host-specific communities of active bacteria. *Appl Environ Microbiol* 1998;64(10):3854–9.
- [3] Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* 2005;308(5728):1635–8.
- [4] Hold GL, Pryde SE, Russell VJ, Furrer E, Flint HJ. Assessment of microbial diversity in human colonic samples by 16S rDNA sequence analysis. *FEMS Microbiol Ecol* 2002;39(1):33–9.
- [5] Huttenhower C, Gevers D, Knight R, Abubucker S, Badger JH, Chinwalla AT, et al. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 2012;486(7402):207–14.
- [6] Tamburini S, Shen N, Wu HC, Clemente JC. The microbiome in early life: implications for health outcomes. *Nat Med* 2016;22(7):713–22.
- [7] Thaiss CA, Zmora N, Levy M, Elinav E. The microbiome and innate immunity. *Nature* 2016;535(7610):65–74.
- [8] Schroeder BO, Bäckhed F. Signals from the gut microbiota to distant organs in physiology and disease. *Nat Med* 2016;22(10):1079–89.
- [9] Ou J, Carbonero F, Zoetendal EG, DeLany JP, Wang M, Newton K, et al. Diet, microbiota, and microbial metabolites in colon cancer risk in rural Africans and African Americans. *Am J Clin Nutr* 2013;98(1):111–20.
- [10] Uronis JM, Mühlbauer M, Herfarth HH, Rubinas TC, Jones GS, Jobin C. Modulation of the intestinal microbiota alters colitis-associated colorectal cancer susceptibility. *PLoS One* 2009;4(6):e6026.
- [11] Irrazábal T, Belcheva A, Girardin SE, Martin A, Philpott DJ. The multifaceted role of the intestinal microbiota in colon cancer. *Mol Cell* 2014;54(2):309–20.
- [12] Grivnenikov SI, Wang K, Mucida D, Stewart CA, Schnabl B, Jauch D, et al. Adenoma-linked barrier defects and microbial products drive IL-23/IL-17-mediated tumour growth. *Nature* 2012;491(7423):254–8.
- [13] Couturier-Maillard A, Secher T, Rehman A, Normand S, De Arcangelis A, Haesler R, et al. NOD2-mediated dysbiosis predisposes mice to transmissible colitis and colorectal cancer. *J Clin Invest* 2013;123(2):700–11.
- [14] Medzhitov R. Recognition of microorganisms and activation of the immune response. *Nature* 2007;449(7164):819–26.
- [15] Yu L, Yan H, Liu Q, Yang W, Wu H, Dong W, et al. Endotoxin accumulation prevents carcinogen-induced apoptosis and promotes liver tumorigenesis in rodents. *Hepatology* 2010;52(4):1322–33.
- [16] Zhang H, Yu L, Yang W, Tang L, Lin Y, Wu H, et al. Profound impact of gut homeostasis on chemically-induced pro-tumorigenic inflammation and hepatocarcinogenesis in rats. *J Hepatol* 2012;57(4):803–12.
- [17] Dapito DH, Mencia A, Gwak GY, Pradere JP, Jang MK, Mederacke I, et al. Promotion of hepatocellular carcinoma by the intestinal microbiota and TLR4. *Cancer Cell* 2012;21(4):504–16.
- [18] Roderburg C, Luedde T. The role of the gut microbiome in the development and progression of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Gut Microbes* 2014;5(4):441–5.
- [19] Tao X, Wang N, Qin W. Gut microbiota and hepatocellular carcinoma. *Gastrointest Tumors* 2015;2(1):33–40.
- [20] Bäckhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, Gordon JL. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104(3):979–84.
- [21] Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JL. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006;444(7122):1027–31.
- [22] Ding S, Chi MM, Scull BP, Rigby R, Schwerbrock NM, Magness S, et al. High-fat diet: bacteria interactions promote intestinal inflammation which precedes and correlates with obesity and insulin resistance in mouse. *PLoS One* 2010;5(8):e12191.
- [23] Fleissner CK, Huebel N, Abd El-Bary MM, Loh G, Klaus S, Blaut M. Absence of intestinal microbiota does not protect mice from diet-induced obesity. *Br J Nutr* 2010;104(6):919–29.
- [24] Flint HJ, Scott KP, Louis P, Duncan SH. The role of the gut microbiota in nutrition and health. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012;9(10):577–89.
- [25] Yoshimoto S, Loo TM, Atarashi K, Kanda H, Sato S, Oyadomari S, et al. Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome. *Nature* 2013;499(7456):97–101. Erratum in: *Nature* 2014;506(7488):396.
- [26] Ray K. Gut microbiota: obesity-induced microbial metabolite promotes HCC. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10(8):442.
- [27] Li J, Sung CY, Lee N, Ni Y, Pihlajamäki J, Panagiotou G, et al. Probiotics modulated gut microbiota suppresses hepatocellular carcinoma growth in mice.

- Proc Natl Acad Sci USA 2016;113(9):E1306–15.
- [28] El-Nezami HS, Polychronaki NN, Ma J, Zhu H, Ling W, Salminen EK, et al. Probiotic supplementation reduces a biomarker for increased risk of liver cancer in young men from Southern China. *Am J Clin Nutr* 2006;83(5):1199–203.
- [29] de Alwis NMW, Day CP. Non-alcoholic fatty liver disease: the mist gradually clears. *J Hepatol* 2008;48(Suppl 1):S104–12.
- [30] Sanyal AJ, Banas C, Sargeant C, Luketic VA, Sterling RK, Stravitz RT, et al. Similarities and differences in outcomes of cirrhosis due to non-alcoholic steatohepatitis and hepatitis C. *Hepatology* 2006;43(4):682–9.
- [31] Nair S, Mason A, Eason J, Loss G, Perillo R. Is obesity an independent risk factor for hepatocellular carcinoma in cirrhosis? *Hepatology* 2002;36(1):150–5.
- [32] Henao-Mejia J, Elinav E, Jin C, Hao L, Mehal WZ, Strowig T, et al. Inflammasome-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity. *Nature* 2012;482(7384):179–85.
- [33] Younossi ZM, Blissett D, Blissett R, Henry L, Stepanova M, Younossi Y, et al. The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease in the United States and Europe. *Hepatology* 2016;64(5):1577–86.
- [34] Elinav E, Strowig T, Kau AL, Henao-Mejia J, Thaiss CA, Booth CJ, et al. NLRP6 inflammasome regulates colonic microbial ecology and risk for colitis. *Cell* 2011;145(5):745–57.
- [35] Bajaj JS, Ridlon JM, Hylemon PB, Thacker LR, Heuman DM, Smith S, et al. Linkage of gut microbiome with cognition in hepatic encephalopathy. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012;302(1):G168–75.
- [36] Makiura N, Ojima M, Kou Y, Furuta N, Okahashi N, Shizukuishi S, et al. Relationship of *Porphyromonas gingivalis* with glycemic level in patients with type 2 diabetes following periodontal treatment. *Oral Microbiol Immunol* 2008;23(4):348–51.
- [37] Gonzalez FJ, Jiang C, Patterson AD. An intestinal microbiota–farnesoid X receptor axis modulates metabolic disease. *Gastroenterology* 2016;151(5):845–59.
- [38] Fang S, Suh JM, Reilly SM, Yu E, Osborn O, Lackey D, et al. Intestinal FXR agonism promotes adipose tissue browning and reduces obesity and insulin resistance. *Nat Med* 2015;21(2):159–65.
- [39] Jiang C, Xie C, Lv Y, Li J, Krausz KW, Shi J, et al. Intestine-selective farnesoid X receptor inhibition improves obesity-related metabolic dysfunction. *Nat Commun* 2015;6:10166.
- [40] Zitvogel L, Galluzzi L, Viaud S, Vétizou M, Daillère R, Merad M, et al. Cancer and the gut microbiota: an unexpected link. *Sci Transl Med* 2015;7(271):271ps1.
- [41] Perez-Chanona E, Trinchieri G. The role of microbiota in cancer therapy. *Curr Opin Immunol* 2016;39:75–81.
- [42] Arroyo R, Martin V, Maldonado A, Jimenez E, Fernandez L, Rodriguez JM. Treatment of infectious mastitis during lactation: antibiotics versus oral administration of lactobacilli isolated from breast milk. *Clin Infec Dis* 2010;50(12):1551–8.
- [43] Barbonetti A, Vassallo MR, Cinque B, Filippini S, Mastromarino P, Cifone MG, et al. Soluble products of *Escherichia coli* induce mitochondrial dysfunction-related sperm membrane lipid peroxidation which is prevented by lactobacilli. *PLoS One* 2013;8(12):e83136.
- [44] Sivan A, Corrales L, Hubert N, Williams JB, Aquino-Michaels K, Earley ZM, et al. Commensal *Bifidobacterium* promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science* 2015;350(6264):1084–9.
- [45] Alderton GK. Tumour immunology: intestinal bacteria are in command. *Nat Rev Immunol* 2016;16(1):5.