

双歧杆菌调节免疫治疗的研究进展

龙双嫣, 魏素菊*

河北医科大学第四医院 肿瘤内科, 河北 石家庄 050011

【摘要】 肠道微生物在肿瘤发生、发展及治疗过程中发挥着重要的作用。随着免疫治疗的兴起, 肠道微生物在肿瘤免疫治疗中的作用及其作用机制也逐渐被大家认识。肠道菌群对免疫治疗疗效及其不良反应有重要影响, 但肠道菌群数目庞大, 在目前观察到的有益细菌中, 双歧杆菌与人类免疫细胞相互作用并调节先天性和适应性免疫过程。随着对肿瘤免疫治疗的深入研究, 双歧杆菌在免疫治疗中的作用也被逐渐发现。这为肿瘤免疫治疗提供了新的思路。

【关键词】 肠道微生物; 双歧杆菌; 免疫治疗; 机制; 免疫相关不良反应

Research progress of *Bifidobacterium* regulated immunotherapy

Long Shuangyan, Wei Sujū*

Department of Medical Oncology, Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, Hebei, China

Corresponding author: Wei Sujū, E-mail: weisujū@126.com

【Abstract】 In recent years, we have realized that gut microbes play an important role in tumor occurrence, development and treatment. With the rise of immunotherapy, the role of gut microbes in tumor immunotherapy and its mechanism have gradually been recognized. Intestinal flora has an important impact on the efficacy of immunotherapy and its side effects. However, the number of intestinal flora is huge. Among the beneficial bacteria currently observed, *Bifidobacterium* have been shown to interact with human immune cells and regulate innate and the process of adaptive immunity. With the in-depth research on tumor immunotherapy, the role of *Bifidobacterium* in immunotherapy has been gradually discovered. This may provide new ideas for tumor immunotherapy.

【Key words】 Intestinal microorganisms; *Bifidobacterium*; Immunotherapy; Mechanisms; Immune-related adverse events

众所周知, 免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 目前已被批准用于多种肿瘤治疗。但并非所有接受免疫治疗的患者都受益, 接受免疫治疗的患者在疗效和免疫治疗相关不良反应方面存在差异。研究人员发现, 肠道微生物菌群可能是造成这种个体间差异的原因之一^[1]。人体肠道存在数目庞大、种类繁多的微生物群, 又称为肠道菌群。肠道微生物对人类微生物群的贡献最大, 主要与宿主共生^[2]。共生细菌通过与宿主肠上皮细胞和淋巴细胞的相互作用来调节宿主免疫系统^[3]。其存在不仅可以保护宿主不受病原体的感染, 而且在多种疾病中起着至关重要的作用^[4]。肠道微生物群在个体之间存在异质性, 但在单个个体中相对稳定, 它受到遗传因素、环境因素和生活方式的影响^[5]。近几年, 在众多对免疫系统有积极影响的肠道细菌中, 许多研究将目标集中在双歧杆菌这一共生微生物上。研究证实, 双歧杆菌可以提高免疫治疗的疗效

和改善免疫治疗引起的肠道病变。本文就双歧杆菌调节肿瘤免疫治疗的研究进展展开综述^[6-9]。

1 肠道菌群在免疫治疗中的作用

肠道菌群可提高免疫治疗的疗效, 肠道微生物群的组成可以影响 ICIs 的反应^[6,10]。Vetizou 等^[10]研究发现, 抗细胞毒性 T 淋巴细胞抗原-4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4) 治疗后小鼠肠道菌群的丰度发生了显著变化, 拟杆菌和伯克氏菌相对减少, 而梭菌增多。广谱抗生素对无菌小鼠和无特定病原菌小鼠抗 CTLA-4 的作用明显减弱。口服脆弱拟杆菌, 结合多形拟杆菌或洋葱伯克霍尔德菌可通过诱导淋巴结中的 Th1 反应和促进肿瘤内树突状细胞的成熟, 增强抗 CTLA-4 的治疗作用。PD-1 抑制剂治疗的平行研究也表明, 具有不同肠道微生物相似基因的小鼠, 其肿瘤生长有显著差异。这些小鼠的药物治疗反应也有所不同, 具有“有利”微生物群的小鼠的有益效果可以通过粪便移植或同居移植到其他小鼠^[11]。肠道菌群

* 通信作者: 魏素菊, E-mail: weisujū@126.com

在提高 ICI 疗效的同时,也可导致自身免疫相关不良反应的发生,包括皮肤毒性、肝脏毒性等^[12]。Chaput 等^[13]研究表明,富含粪杆菌属和厚壁菌门的患者更易患由伊匹木单抗引起的结肠炎。Dubin 等^[14]研究证实肠道菌群对 ICI 引起结肠炎有调节作用,在转移性的黑色素瘤患者中,肠道菌群拟杆菌属的增加会减少 ICI 引起的结肠炎,这可能是通过刺激 Treg 细胞的分化来抑制炎症的产生。ICI 治疗增强 T 细胞驱动的抗肿瘤免疫反应,激活正常组织的炎症细胞,而肠道菌群可以增强树突状细胞(dendritic cell, DC)抗原呈递的能力,促进 T 细胞的增殖与活化,导致正常组织的炎症反应加剧。此外,肠道菌群可以激活肠道内 Th17 细胞,后者通过淋巴引流靶器官的淋巴结,促进远处器官的不良反应。细菌产生的代谢物和毒素通过肠道上皮转移到循环中,这些产物能随着循环到达远处器官,包括甲状腺、肺和心脏等,进一步加重器官的炎症反应^[15]。在一些可以改善免疫治疗引起的相关不良反应的有益细菌中,双歧杆菌的作用逐渐被大家认识。

2 双歧杆菌免疫调节作用

双歧杆菌是革兰氏阳性菌,具有无运动、无孔、溶糖性,是厌氧菌和多态性细菌,其排列方式从单细胞、链、聚合物形、V 形或 Y 形或栅栏形等,其 DNA 中 G+C 含量高,在免疫系统的成熟过程中扮演着重要角色^[16-19]。双歧杆菌提高机体免疫能力,可能是通过在肠道内诱导激活特异性免疫反应及非特异性免疫反应,增强机体免疫监视功能、免疫功能和相关细胞因子表达水平,促进细胞因子和抗体的产生,特别是促进分泌型抗体的表达,从而调节机体免疫功能;激活淋巴细胞增殖分化,增加淋巴细胞含量;增强细胞活性,增强抗感染功能;还可能具有监视患者免疫功能的作用^[20]。研究人员还发现,双歧杆菌的 Tad 菌毛有助于促进新生儿上皮细胞的成熟,可刺激其小肠黏膜的生长,促进宿主黏膜的稳态。长双歧杆菌的胞外多糖在减少炎症反应中起到了重要作用。而局限存在于短双歧杆菌、长双歧杆菌等亚种的丝氨酸蛋白酶抑制剂则也可能参与了免疫调节、屏障功能的维持和抑制炎症期间弹性蛋白酶的释放^[18]。

3 双歧杆菌调节免疫治疗的机制

降解宿主不能代谢的复杂碳水化合物的能力是双歧杆菌的主要遗传特征之一^[21]。它还对可能存在于肠道内的危险细菌有拮抗作用^[19],这种拮抗作用的机制可能是其在肠道上皮细胞或肠道黏膜的表面形成生物菌膜,加强宿主免疫力,竞争营养,抑制致病菌黏附等方式,组织病原微生物在肠道定植。双歧杆菌还可在肠道生长繁殖过程中产生乳酸、丙酮酸和丁酸,可导致肠道的氧化还原电势和 pH 值下降,并同时分泌广谱抗菌的物质,预防病菌生长、繁殖^[20]。近几年,双歧杆菌虽被证实可以提高肿瘤免疫治疗的疗效,但其作用机制尚无定论。

3.1 增强肿瘤特异性 CD8⁺T 细胞活性 Sivan 等^[6]发现来

自不同实验室具有不同肠道微生物的基因相似的 JAX 和 Tac 小鼠,其肿瘤生长有显著差异,对免疫治疗的反应也有所不同。JAX 小鼠免疫治疗的有益效果可以通过粪便移植或同居移植到 Tac 小鼠体内。单独移植 JAX 小鼠粪便,导致 Tac 小鼠肿瘤特异性 T 细胞反应增强和抗原特异性 T 细胞浸润到肿瘤中,肿瘤生长明显减慢,其程度与全身抗 PD-L1 治疗相同。JAX 小鼠粪便移植和抗 PD-L1 联合治疗则显著增强了对肿瘤的控制和循环肿瘤抗原特异性 T 细胞反应。这表明,共生微生物组成可以影响自发的抗肿瘤免疫以及对抗 PD-L1 免疫治疗的反应。随后研究通过监测小鼠粪便细菌含量随时间的变化确定了与提高抗肿瘤免疫反应相关的特异性细菌,双歧杆菌与肿瘤微环境中活化的抗原特异性 T 细胞的聚集显著相关^[6]。双歧杆菌的过度表达与肿瘤延迟生长和抗 PD-L1 治疗反应良好呈正相关。与未经双歧杆菌治疗的小鼠相比,经双歧杆菌治疗过的小鼠对肿瘤的控制明显改善,同时伴有肿瘤周围特异性 T 细胞的强烈诱导和肿瘤内抗原特异性 CD8⁺T 细胞的增加。实验还发现补充含双歧杆菌的口服益生菌可恢复“失调”肠道菌群小鼠的抗 PD-L1 治疗作用^[11]。研究其作用机制时观察到 JAX 小鼠和经双歧杆菌治疗的 Tac 小鼠的肿瘤引流淋巴结中 CD8⁺T SIY-specific 2C T 细胞数量显著扩增,且产生了大量的 γ -干扰素(IFN- γ)。这表明 T 细胞上游的 DC 免疫反应有所改善,与此相一致的是这两种小鼠的肿瘤中 MHC-II hiDC 的比例增加。研究 Tac 小鼠、JAX 小鼠和经双歧杆菌治疗的 Tac 小鼠中早期肿瘤浸润性 DC 的全基因组转录情况发现,JAX 小鼠和经双歧杆菌治疗的 Tac 小鼠的 DC 中 760 个基因的表达上调,显著富集在细胞因子-细胞因子受体相互作用、T 细胞活化和单核细胞增殖的正向调控通路中,其中许多基因参与 CD8⁺T 细胞的激活和共刺激[H2M2(MHC-I)、CD40、CD70、ICAM1], DC 成熟(RELB、IFNGR2),抗原呈递和交叉呈递(TAPBP、RAB27A、SLC11A1),趋化因子介导的免疫细胞在肿瘤微环境中的富集(CXCL9、CX3CL1、CXCR4),1 型 INF 信号通路(IRF1、IFNAR2、OAS2、IFI35、IFITM1)。从这 3 种幼鼠中分离 DC,发现与 Tac 小鼠相比,来自 JAX 小鼠和双歧杆菌治疗的 Tac 小鼠的 DC 在较低的抗原浓度下就能诱导 SIY-specific 2C T 细胞增殖。而且在任何抗原浓度下,JAX 小鼠的 DC 都能提升 T 细胞产生 IFN- γ 的水平。这表明共生双歧杆菌产生的信号能够稳定地调节 DC 的活化,从而改善肿瘤特异性 CD8⁺T 细胞的效应功能^[6]。随后 Matson 等^[7]对抗 PD-1 免疫治疗前转移性黑色素瘤患者粪便标本进行检测发现,对抗 PD-1 治疗有应答患者的粪便样本中富集了长双歧杆菌、大肠埃希菌和粪肠球菌。将患者粪便转移至无菌小鼠观察到,与接受抗 PD-1 治疗无应答患者粪便的小鼠相比,接受有应答患者粪便的小鼠肿瘤生长速度较慢,抗 PD-L1 免疫治疗的疗效显著提高。其作用是由肿瘤微环境中 CD8⁺T 细胞增多和 FoxP3⁺CD4⁺Tregs 细胞减少介导的。

3.2 激活 I 型 IFN 信号传导 CD47 是帮助肿瘤细胞免疫逃逸的信号分子,有研究发现,阻断 CD47 可以产生良好的肿瘤免疫治疗效果^[22-24]。研究人员通过实验发现肠道菌群可以通过激活 STING 信号通路从而进一步刺激机体产生抗 CD47 的抗体^[8]。实验中来自不同机构的 WT 小鼠、抗生素喂养的小鼠和 GF 小鼠对抗 CD47 的免疫抗肿瘤效果存在差异。通过小鼠同居,应答小鼠(Jax 小鼠)的共生菌经口转移或接触传播,可以恢复对 CD47 阻断治疗的非应答小鼠(Tac 小鼠)的抗肿瘤反应。随后双歧杆菌注射实验结果显示,双歧杆菌对抗 CD47 治疗无应答的小鼠具有抗肿瘤功效。这表明双歧杆菌的肿瘤靶向能力是肠道菌群影响抗肿瘤反应的一种可能机制。双歧杆菌在肿瘤微环境中的蓄积可以充分提高抗 CD47 免疫治疗的抗肿瘤作用。CD47 阻断剂的抗肿瘤作用依赖于 I 型 IFN 信号传导和肿瘤相关 DC 的交叉启动^[22,23]。研究人员探讨了双歧杆菌控制肿瘤微环境的 I 型 IFN 信号传导以介导抗 CD47 的治疗效果,给 Tac 小鼠双歧杆菌灌胃并给其 I 型 IFN 受体阻断抗体,观察即使使用了双歧杆菌,I 型 IFN 信号传导的阻断也导致了抗 CD47 治疗的阻断,这证明了 DC 中的 I 型 IFN 信号对双歧杆菌介导的 CD47 阻断治疗非常重要^[8]。随后,为了观察双歧杆菌对 DC 中 I 型 IFN 信号转导的影响,研究人员对分离的肿瘤 DC 中 IFN- β 的表达进行了评估。给予双歧杆菌和抗 CD47 治疗的 Tac 小鼠 DC 中 IFN- β 的表达升高,而仅给予抗 CD47 治疗的小鼠则不升高^[8]。I 型 IFN 信号传导可促进 DC 的交叉启动,刺激适应性免疫反应^[25,26]。STING 途径在抗 CD47 介导的抗肿瘤作用中调节 I 型 IFN 的表达^[8,27]。但 STING 途径与双歧杆菌的抗肿瘤功能之间的直接关系尚未明确。实验观察到,双歧杆菌的使用未能促进敲除 STING 的 Tmem173^{-/-}小鼠中的抗 CD47 免疫治疗。因此,STING 信号通路对双歧杆菌的抗肿瘤作用至关重要^[8]。这项研究证明肠道菌群的特定成员可通过在肿瘤部位定植来增强免疫疗法的抗肿瘤功效。而双歧杆菌作为胃肠道中的厌氧共生细菌可以在肿瘤内部定居,并调节 CD47 阻断引发的免疫反应。鉴于其特性,双歧杆菌有希望成为临床上良好的肿瘤靶向细菌^[8]。

3.3 促进常规树突状细胞依赖性的 Th1 分化 近期, Mager 等^[28]的一项研究利用结肠直肠癌的动物模型以明确促进 ICI 疗效的细菌。研究人员发现假长双歧杆菌为免疫检查点阻断(immune checkpoint blockade, ICB)提供了最强的促进作用,在无 ICI 治疗的情况下,假长双歧杆菌不能诱导抗肿瘤免疫,但在小肠固有层 CD4⁺T 细胞中,假长双歧杆菌诱导 Th1 主转录调节因子 T-bet 表达显著增加,这说明即使在没有 ICI 的情况下,假长双歧杆菌也具有免疫调节能力。实验对假长双歧杆菌在稳态期间诱导 Th1 转录分化的能力以及 ICI 治疗后激活 Th1 效应子功能的机制进行了更深入的研究,发现假长双歧杆菌对 ICI 的促进作用是由肌苷介导的,并且特别依赖于 T 细胞中的腺苷 2A 受体(A2AR)信号传导。肌苷作为细菌代谢产物,其对 T 细胞

的作用需要协同刺激(可能通过 DC)、白介素-12(IL-12)受体参与 Th1 分化和 IFN- γ 产生以实现有效的抗肿瘤免疫。假长双歧杆菌通过增强常规树突状细胞依赖性的 Th1 细胞回路,从而增强 ICI 在小鼠肠道肿瘤模型中的作用。

4 双歧杆菌改善免疫相关不良反应

ICIs 带来显著疗效的同时,免疫相关不良反应(immune-related adverse events, irAEs)也是我们不可忽视的一部分。相较于 PD-1/PD-L1, CTLA-4 的 irAEs 的发病率和严重程度更高,而结肠炎是使用抗 CTLA-4 抗体后最常见的不良反应^[5,9]。严重的 irAEs 可能危及生命,因此需要密切关注和及时治疗。研究人员发现双歧杆菌在改善 CTLA-4 阻断相关免疫病理学方面起了很大作用,并且对抗肿瘤治疗本身没有明显的影响^[9]。试验通过注射抗 CTLA-4 抗体或同型对照,建立检查点阻断相关的自身免疫小鼠模型,以检测小鼠对口服葡聚糖硫酸钠(DSS)的反应。结果显示,在接受 3%DSS 和抗 CTLA-4 抗体的小鼠中,疾病尤其严重。小鼠结肠的苏木精-伊红染色组织学切片显示,与对照组相比,联合治疗组的增生、炎症细胞浸润和溃疡加重,组织病理学评分更差。同时,实验也观察到了抗 CTLA-4 抗体对 B16F10 黑色素瘤小鼠的治疗作用。该研究结肠炎和肿瘤模型的数据与接受抗 CTLA-4 抗体伊匹木单抗患者的临床观察结果一致。根据先前的一项研究证实,万古霉素使肠道炎症的组织病理学症状恶化,但增强了抗肿瘤免疫。因此,实验进一步观察万古霉素与 DSS、抗 CTLA-4 联合治疗效果,结果显示联合治疗组小鼠的组织病理学评分明显低于对照组^[10]。结肠切片的苏木精-伊红染色也显示万古霉素治疗的小鼠出现严重的免疫细胞浸润和溃疡。随后,实验加入双歧杆菌观察肠道炎症的治疗效果,结果发现通过双歧杆菌治疗可以改善万古霉素引起的肠道失调,以及 CTLA-4 阻断相关的免疫病理学。结肠切片的苏木精-伊红染色显示,结肠结构部分恢复,白细胞较少渗入肠道组织。双歧杆菌治疗还降低了结肠炎小鼠血清中炎症细胞因子、白介素-6 和集落刺激因子 3 的水平。更重要的是,双歧杆菌并不影响万古霉素和 CTLA-4 阻断剂对 B16F10 黑色素瘤的治疗效果。观察其机制发现,在 Tregs 细胞耗竭的小鼠中,这种作用消失。双歧杆菌这种治疗效果可能主要通过 Tregs 细胞的代谢功能发挥作用,Tregs 细胞的数量则不受影响^[9]。

5 小结与展望

肠道微生物组成和肠道内稳态的变化与肠道疾病密切相关,甚至可以导致肿瘤的发生。但通过使用益生菌、饮食、改变生活环境、使用抗生素、粪便移植都可调节肠道微生物群。双歧杆菌因其生物学特性及生理作用可提高肿瘤的免疫治疗疗效。但这些实验多数基于动物模型。因此,我们无法全面了解双歧杆菌对人类免疫系统产生的影响。肠道微生物群是复杂多样的,其他菌群的存在可能影响双歧

杆菌的免疫调节作用,不排除存在其他有利于抗肿瘤治疗的菌群种类。因此,今后我们仍需克服实验的局限性,继续深入了解双歧杆菌如何调节免疫治疗,为患者带来更多的受益。

参考文献

- [1] SCHWARTZ DJ, REBECK ON, DANTAS G. Complex interactions between the microbiome and cancer immune therapy[J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2019,56N8:567-585.
- [2] SENDER R, FUCHS S, MILO R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body[J]. *PLoS Biol*,2016,14(8):e1002533.
- [3] FIFYK HA, OSBORNE LC. The microbiome: the intestinal ecosystem's influence on immune homeostasis, health, and disease[J]. *EBioMedicine*,2016,13:46-54.
- [4] YI M, YU N, QIN S, et al. Gut microbiome modulates efficacy of immune checkpoint inhibitors[J]. *J Hematol Oncol*,2018,11(1):47.
- [5] STEFANIA G, ALESSANDRO I, LORENZO B, et al. Gut microbiota and cancer: how gut microbiota modulates activity, efficacy and toxicity of antitumoral therapy[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*,2019,143:139-147.
- [6] 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.
- [7] MASTON V, FESSLER J, BAO R, et al. The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients[J].*Science*,2018,359(6371):104-108.
- [8] SHI Y, ZHENG W, YANG K, et al. Intratumoral accumulation of gut microbiota facilitates CD47-based immunotherapy via STING signaling[J]. *J Exp Med*, 2020, 217(5):e20192282.
- [9] WANG F, YIN Q, CHEN L, et al. *Bifidobacterium* can mitigate intestinal immunopathology in the context of CTLA-4 blockade[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(1):157-161.
- [10] VÉTIZOU M, PITT JM, DAILLÈRE R, et al. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota[J]. *Science*,2015,350(6264):1079-1084.
- [11] GOPALAKRISHNAN V, HELMINK B A, SPENCER C N, et al. The Influence of the Gut Microbiome on Cancer, Immunity, and Cancer Immunotherapy[J]. *Cancer Cell*, 2018, 33(4):570-580.
- [12] SPAIN L, DIEM S, LARKIN J. Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors[J]. *Cancer Treat Rev*, 2016, 44: 51-60.
- [13] CHAPUT N, LEPAGE P, COUTZAC C, et al. Baseline gut microbiota predicts clinical response and colitis in metastatic melanoma patients treated with ipilimumab [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(6):1368-1379.
- [14] DUBIN K, CALLAHAN MK, REN B, et al. Intestinal microbiome analyses identify melanoma patients at risk for checkpoint-blockade-induced colitis [J]. *Nat Commun*, 2016, 7:10391.
- [15] 周彬, 尚付梅, 樊启林, 等. 肠道菌群在肿瘤免疫治疗中的作用研究进展[J]. *中国肿瘤临床*, 2020,47(22):48-51.
- [16] LORENA R, SUSANA D, PATRICIA R M, et al. *Bifidobacteria* and Their Molecular Communication with the Immune System[J]. *Front Microbiol*, 2017, 8:2345.
- [17] HIDALGO -CANTABRANA C, DELGADO S, RUIZ L, et al. *Bifidobacteria* and Their Health-Promoting Effects[J]. *Microbiol Spectr*, 2017, 5(3).
- [18] ALESSANDRI G, OSSIPRANDI MC, MACSHARRY J, et al. *Bifidobacterial* Dialogue With Its Human Host and Consequent Modulation of the Immune System [J].*Front Immunol*,2019,10: 2348.
- [19] NGO N, CHOUCAIR K, CREEDEN J F, et al. *Bifidobacterium* spp: the promising Trojan Horse in the era of precision oncology[J]. *Future Oncology*, 2019, 15(33):3861-3876.
- [20] 胥振国, 蔡玉华, 刘修树, 等. 双歧杆菌研究进展及应用前景[J]. *中国生物制品学杂志*, 2017, 30(2):215-220.
- [21] O'CALLAGHAN A, VAN SINDEREN D. *Bifidobacteria* and their role as members of the human gut microbiota. *Front Microbiol*[J]. 2016,7:925.
- [22] LIU X, Y PU, CORN K, et al. CD47 blockade triggers T cell-mediated destruction of immunogenic tumors [J]. *Nat Med*, 2015,21(10):1209-1215.
- [23] XU MM, PU Y, HAN D, et al. Dendritic Cells but Not Macrophages Sense Tumor Mitochondrial DNA for Cross-priming through Signal Regulatory Protein α Signaling [J]. *Immunity*, 2017,47:363-373.
- [24] INGRAM J R , BLOMBERG O S , SOCKOLOSKY J T , et al. Localized CD47 blockade enhances immunotherapy for murine melanoma[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(38): 10184.
- [25] KUCHTEY J, CHEFALO PJ, GRAY RC, et al. Enhancement of dendritic cell antigen cross-presentation by CpG DNA involves type I IFN and stabilization of class I MHC mRNA [J]. *J Immunol*, 2005,175:2244-2251.
- [26] LE BON, A., Etchart N, Rossmann C, et al. Cross-priming of CD8⁺ T cells stimulated by virus-induced type I interferon [J]. *Nat Immunol*,2003,4:1009-1015.
- [27] CURRAN E, CHEN X, CORRALES L, et al. STING Pathway Activation Stimulates Potent Immunity against Acute Myeloid Leukemia[J].*Cell Reports*,2016,15:1481-1489.
- [28] MAGER LF, BURKHARD R, PETT N, et al. Microbiome-derived inosine modulates response to checkpoint inhibitor immunotherapy[J].*Science*,2020,369(6510):1079-1084.