

· 综述 ·

晚期肾癌免疫检查点治疗新进展

田野,王尚乾,苗陈焱,朱俊栋,秦超,王增军*

南京医科大学第一附属医院泌尿外科,江苏 南京 210029

[摘要] 肾癌是我国泌尿系统最常见的恶性肿瘤之一。目前早期肾癌仍主张手术治疗,但晚期肾癌患者则以药物治疗为主。随着血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)抑制剂和mTOR抑制剂等靶向药物接连获批应用于晚期肾癌患者,极大地改善了患者预后,但临床上靶向药物的耐药性问题也日益凸显。近年来免疫治疗快速发展,尤其是程序性死亡受体(programmed cell death-1, PD-1)及其配体(programmed cell death-ligand 1, PD-L1)抑制剂与细胞毒T淋巴细胞相关性抗原-4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)抑制剂等免疫检查点抑制剂在相关临床试验中的良好表现,进一步改善了患者预后。本文就免疫检查点抑制剂治疗晚期肾癌的最新研究进展作一综述。

[关键词] 肾癌;肿瘤晚期;免疫检查点抑制剂

[中图分类号] R737.11

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2019)01-153-05

doi:10.7655/NYDXBNS20190132

Advances in immune checkpoint inhibitors for advanced renal cell carcinoma

Tian Ye, Wang Shangqian, Miao Chenkui, Zhu Jundong, Qin Chao, Wang Zengjun*

Department of Urology, the First Affiliated Hospital of NMU, Nanjing 210029, China

[Abstract] Renal cell carcinoma (RCC) is one of most common urinary malignant tumors in China. Surgery is the first selection for the early stage RCC, whereas drug therapy is preferred for the advanced RCC. As VEGF and mTOR inhibitors are approved for the treatment of advanced RCC, the clinical application of targeted drugs improves patients' prognosis. However, the resistance to VEGF and mTOR targeted therapies is becoming increasingly prominent. In recent decades, immunotherapy, especially programmed cell death-1 (PD-1)/programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) inhibitors and cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4 (CTLA-4) inhibitors, has been rapidly developing. These novel checkpoint inhibitors perform well in many clinical trials and improve treatment outcome. This article summarizes the latest data in the development of checkpoint inhibitors for patients with advanced kidney cancer.

[Key words] renal cell carcinoma; advanced tumor; immune checkpoint inhibitor

[Acta Univ Med Nanjing, 2019, 39(01): 153-157]

肾细胞癌(renal cell carcinoma, RCC),简称肾癌,是泌尿系统最常见的恶性肿瘤之一,约占成人恶性肿瘤的3%^[1]。据2016年在*CA Cancer J Clin*上发布的最新癌症统计数据显示:中国大陆肾癌新发病例数为66 800例,死亡病例数为23 400例,分别位居人群发病率和死亡率的第15位和第17位^[2]。肾癌对放化疗均不敏感。对于早期肾癌,手术切除肿瘤是

[基金项目] 国家自然科学基金(81270685);南京市科技局项目(201605001)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: zengjunwang@njmu.edu.cn

目前治疗局限性肾癌最有效的方法,但是有近1/3的肾癌患者在确诊时已经发生远处转移,而即使接受了手术治疗,仍有30%的患者出现肿瘤复发或者发生转移。对于晚期肾癌,目前则多采用靶向药物治疗及免疫疗法等^[3]。虽然目前针对血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)等靶点的分子靶向药物治疗获得了肯定疗效,有效提高了晚期肾癌患者的客观缓解率(objective response rate, ORR)及无进展生存期(progression-free survival, PFS),但是近年来在临床应用中靶向药物

治疗的最终归宿几乎都是患者产生耐药,进而导致靶向治疗失败。所以,晚期肾癌的分子靶向治疗仍存在着很大局限性,因此需要新的治疗手段以改善对靶向药物耐药的晚期肾癌患者的生存情况。

近年来免疫治疗不断发展,程序性死亡受体(programmed cell death-1, PD-1)及其配体(programmed cell death-ligand 1, PD-L1)抑制剂与细胞毒T淋巴细胞相关性抗原-4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)抑制剂等免疫检查点抑制剂在晚期肾癌治疗中表现出了显著疗效,进一步改善了既往靶向治疗失败后患者的预后并有效延长其生存期。免疫检查点抑制剂在现阶段晚期肾癌患者的治疗中具有良好应用前景。

1 免疫检查点抑制剂

1.1 PD-1/PD-L1 及其抑制剂

PD-1 是 CD28 家族的免疫受体分子,它主要表达于活化的 T 细胞表面,PD-L1 是 PD-1 的主要功能配体,它主要表达于肿瘤细胞表面。PD-1 与 PD-L1 的结合会导致活化 T 细胞耗竭,炎症因子释放量减少,保护肿瘤细胞免受 T 细胞攻击,从而发生免疫逃逸^[4-6]。目前 PD-1 抑制剂主要有 Nivolumab 和 Pembrolizumab,而针对 PD-L1 的抑制剂主要有 Atezolizumab 和 Avelumab。

1.1.1 Nivolumab

Nivolumab 是一种完全的人类单克隆抗体,它可以阻止肿瘤细胞中的 PD-1 与其配体 PD-L1 和 PD-L2 的结合,从而阻断 PD-1 与其配体的相互作用^[7]。多项研究表明,在 VEGF 靶向药物治疗失败的患者中,使用 Nivolumab 比使用依维莫司的患者表现出更高的 ORR 和更长的总生存期(overall survival, OS)^[8-9]。一项 III 期临床试验共纳入 821 例既往接受抗血管生成治疗失败的晚期肾细胞癌患者,并将其随机分为 Nivolumab 组和依维莫司组,试验结果显示虽然两组中位 PFS 无显著性差异,但 Nivolumab 组患者的 OS 显著长于依维莫司组(25.0 个月 *vs.* 19.6 个月),ORR 分别为 21.5% 和 3.9%。Nivolumab 组最常见不良反应是乏力,发生率为 33%,其次是恶心(14%)和皮肤瘙痒(14%);乏力(34%)也是依维莫司组最常见不良反应。Nivolumab 组 3 级或 4 级治疗相关不良事件发生率显著低于依维莫司组(19% *vs.* 37%),Nivolumab 组最常见的 3 级或 4 级不良事件是乏力(2%)。Nivolumab 组没有发生与治疗相关的死亡,而依维莫司组出现 2 例^[10-11]。基于上述临床试验结

果,Nivolumab 成为首个在晚期 RCC 治疗中相比依维莫司对患者更具优势的药物。Cella 等^[11-12]分析了 CheckMate025 研究中使用的 FKSI-DRS(functional assessment of cancer therapy-kidney symptom index-disease related symptoms)问卷在生活质量方面的调查数据,结果显示,Nivolumab 比依维莫司对患者生存质量的维持和改善更为有效。

1.1.2 Pembrolizumab

Pembrolizumab 是一种针对 PD-1 的人类单克隆抗体 IgG4,它可以调节患者自身免疫系统来抵抗肿瘤。在一项 I 期临床试验(NCT01848834)中,招募了 33 例在基质中或在 $\geq 1\%$ 的肿瘤细胞中表达 PD-L1 的肾癌患者,这些患者接受了 Pembrolizumab (10 mg/kg, 2 周 1 次)的治疗,直至他们完全缓解、疾病进展或出现不能接受的不良反应,结果显示 ORR 为 24%,61% 的患者发生了不良反应,最常见的是乏力(18%),其次是外周水肿(12%)和恶心(9%)。有 4 例(12%)患者出现 3 级或者 4 级不良反应。PFS 为 8.8 周,所有患者的中位 OS 是 9.3 个月^[13]。

1.1.3 Atezolizumab

在一项关于 PD-L1 抑制剂 Atezolizumab 的 I 期临床试验(NCT01375842)中,70 例转移性肾细胞癌患者每 3 周接受 1 次 Atezolizumab 治疗,其中 87% 的患者之前接受过系统治疗,结果显示中位 OS 28.9 个月,PFS 5.6 个月,ORR 15%。有 84% 的患者发生不良事件,最常见的是乏力(29%)。3 级或 4 级不良事件发生率为 17%^[14]。

1.1.4 Avelumab

Avelumab 是一种针对 PD-L1 的人类单克隆抗体 IgG1。在一项 I b 期临床试验中,使用 Avelumab (10 mg/kg, 2 周 1 次)治疗使用铂类化疗药物失败的患者,ORR 为 18.2%。8 例中有 7 例肿瘤表现为 PD-L1 阳性。中位 PFS 11.6 周,中位 OS 为 13.7 个月。结果显示最常见的不良反应依次是乏力(32%)、输液相关反应(21%)和恶心(11%)。7% 的患者发生 3 级或 4 级的治疗相关不良反应,包括乏力、天门冬氨酸氨基转移酶升高、肌酸激酶升高和食欲减退^[15]。

1.2 CTLA-4 及其抑制剂

CTLA-4 是 T 细胞活性的负性调节蛋白,属于免疫球蛋白超家族成员,在 T 细胞激活后快速由高尔基体、内质网等转移至细胞质及细胞表面^[16]。CTLA-4 与 T 细胞表面的协同刺激分子受体(CD28)具有高度同源性,两者可竞争 B7 结合位点,且 CTLA-4 与 B7 分子结合的能力强于 CD28。B7 分子在多种肿瘤

细胞中广泛高表达,CD28与B7结合可加强T细胞的激活和IL-2的产生,而CTLA-4与B7结合则会在肿瘤发生的早期抑制T细胞的增殖与活化,抑制IL-2分泌等,从而使肿瘤细胞免于T细胞攻击,增加机体肿瘤的易感性^[17-20]。抗CTLA-4分子能有效阻断CTLA-4分子的结合,减弱CTLA-4对T细胞活化的抑制作用,并且增加肿瘤特异性T细胞的浸润。CTLA-4抗体也可通过与巨噬细胞Fcγ受体发生反应来减少调节性T细胞的数量,从而加强对肿瘤的杀伤力^[21-22]。目前CTLA-4抑制剂主要是以Ipilimumab和Tremolimubab为代表的药物。

1.2.1 Ipilimumab

Ipilimumab是一种可以抑制CTLA-4的全人源性单克隆抗体。在一项关于Ipilimumab的Ⅱ期临床试验(NCT00057889)中,使用Ipilimumab(3 mg/kg, 3周1次)会让一些肾癌转移的患者肿瘤缩小。在一组40例患者中,其中26例曾接受过IL-2治疗,最终有5例(12.5%)患者获得了部分缓解,且发现肿瘤体积减小程度与自身免疫不良反应存在显著的相关性^[23]。

1.2.2 Tremolimubab

Tremolimubab是一种抗CTLA-4全人源性单克隆抗体,该抗体通过结合表达于活化的T淋巴细胞表面的CTLA-4蛋白,阻止CTLA-4发挥抑制性作用,刺激机体免疫反应从而对肿瘤细胞发挥作用。在一项关于Tremolimubab联合舒尼替尼的Ⅰ期临床研究中,随机对28例转移性肾细胞癌患者进行不同剂量的Tremolimubab联合舒尼替尼治疗,结果表明ORR为43%,所有患者都发生了不良反应,其中最常见不良反应是急性肾衰竭^[24]。

2 免疫检查点抑制剂的联合应用

2.1 免疫抑制剂之间的联合应用

近年来的一些研究表明,免疫抑制剂之间的联合应用可以克服一些单一免疫制剂的局限性,显著提高疗效。Wolchok等^[25]研究使用Nivolumab和Ipilimumab治疗晚期黑素瘤患者的结果表明两种药物联合治疗可能比单独用药效果更佳;在CheckMate 016试验中结果表明,两药联合治疗肾癌患者的ORR达40%^[26]。

2.2 免疫抑制剂与靶向药物的联合应用

一些研究表明,抗血管生成药物可能会有调节免疫系统的作用,与免疫检查点抑制剂联合应用会增强后者的效用^[27]。初步临床试验结果表明,联用免疫检查点抑制剂与抗VEGF药物会提高晚期肾癌

患者的无进展生存期和ORR。一个正在进行的Ⅰb期实验中,之前未接受治疗的52例患者联合应用Pembrolizumab和阿昔替尼后,ORR为67%,其中有2例完全缓解,33例部分缓解;中位生存期暂时还没得出,但是11例进入药物剂量探索期的患者中有7例在11个月时仍保持着无进展^[28]。Atezolizumab和Bevacizumab在10例未治疗的转移性肾癌患者中联合应用,4例部分缓解,4例疾病稳定^[29]。

3 RECIST (response evaluation criteria in solid tumors)评估疾病进展后免疫治疗的继续应用

临床上接受免疫治疗的肿瘤患者可能会出现“肿瘤一过性增大”的现象,表现为在免疫治疗过程中,出现肿瘤“恶化”,如肿瘤体积明显增大、出现新病灶、肿瘤总负荷明显增加等。原因可能为免疫治疗的动员需要一段时间,而且初期免疫细胞会浸润肿瘤组织,因此出现“肿瘤一过性增大”的现象^[30-31]。而按照RECIST,免疫治疗过程中出现的“肿瘤一过性增大”会被当作疾病进展的表现,进而导致患者在免疫治疗出现获益之前被中止免疫治疗,因此对于接受免疫治疗的肿瘤患者,在RECIST评价为疾病进展后继续应用免疫治疗能否获益值得进一步探索。George等^[32]探索在RECIST标准判断进展后,部分患者继续应用免疫治疗能够进一步带来获益。此项Ⅱ期研究共纳入168例患者,在出现RECIST进展的154例患者中,36例患者进展后继续应用,26例患者进展后短暂应用(即≤6周)。进展后继续应用与未继续应用的患者在RECIST进展之前,经RECIST判定的ORR分别为14%和16%,中位PFS分别为4.2个月和2.6个月。经RECIST标准判断进展后的36例患者中,在继续治疗后有25例(69%)患者出现靶病灶缩小或转为疾病稳定,显示了继续给予治疗能够带来获益。进展后继续应用与未继续应用的患者,治疗相关不良事件发生率分别为81%和66%,但是在对治疗持续时间进行调整之后,进展后继续接受治疗的患者不良事件发生率比进展后未接受治疗的患者要低。Escudier等^[33]也对疾病进展后继续应用Nivolumab是否能够获益进行了探究,并尝试探索出一个针对免疫治疗的评估标准。他们分析了在406例Nivolumab治疗的患者中,316例(78%)被RECIST标准判断为进展,其中48%的患者选择进展后继续应用,52%的患者进展后未继续应用。在接受进展后继续应用前,对于进展后继续应用与未继续应用的患者,客观缓解率分别是20%和

14%。疾病进展后,13%(20/153)的继续应用免疫治疗的患者有 $\geq 30\%$ 肿瘤总负荷减少。治疗相关不良事件发生率在进展后治疗患者中更低(59%),之前则是71%。

然而,继续治疗的疗效与患者的选择和之前治疗的延迟效应等方面也有关系,这些都有待考证。FDA再次分析CheckMate 025的数据,结果显示171个被影像学判定为进展的患者中只有5个(2.9%)患者按照RECIST标准获得了部分缓解^[34]。

基于上述分析结果,暂时还不能够判断RECIST标准判断的免疫治疗下出现病情进展是否为“假性进展”,需要进行大量临床试验去探索。

4 小结与展望

免疫检查点抑制剂是目前晚期肿瘤治疗中最具前景的治疗药物之一。部分免疫检查点抑制剂已经在国内进行了大量临床试验并获批上市,随着日后相关临床试验数据的逐步积累,以及对晚期肿瘤患者新型联合治疗模式的不断探索,免疫治疗药物与靶向药物联合或者多种免疫治疗之间的联合疗法可能会成为未来治疗晚期肾癌的新方案。为了优化免疫检查点抑制剂在晚期肾癌患者中的应用,我们仍需解决一些问题,如寻找出肿瘤生物标志物以预测患者对免疫治疗药物的反应性,制定针对免疫药物的评价标准以代替RECIST标准去评估疾病进展,完善不良反应的监测和管理等。

[参考文献]

- [1] 叶定伟,张海梁. 中国肾癌诊治现状和发展趋势[J]. 中华泌尿外科杂志,2014,35(6):401-405
- [2] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132
- [3] 周莉,崔传亮,郭军. 转移性肾癌免疫治疗临床研究新进展[J]. 中国肿瘤临床,2016,43(22):973-976
- [4] Quirk SK, Shure AK, Agrawal DK. Immune-mediated adverse events of anticytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 antibody therapy in metastatic melanoma [J]. Transl Res, 2015, 166(5): 412-424
- [5] Homet BM, Ribas A. Anti-programmed cell death protein-1/ligand-1 therapy in different cancers [J]. Br J Cancer, 2015, 112(9): 1421-1427
- [6] McDermott DF, Atkins MB. PD-1 as a potential target in cancer therapy [J]. Cancer Med, 2013, 2(5): 662-673
- [7] Wolchok JD. PD-1 blockers [J]. Cell, 2015, 162(5): 937
- [8] Choueiri TK, Fishman M, Escudier B, et al. Immunomodulatory activity of nivolumab in metastatic renal cell carcinoma [J]. Clin Cancer Res, 2016, 22(22): 5461-5471
- [9] Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, et al. Nivolumab for metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase II trial [J]. J Clin Oncol, 2015, 33(13): 1430-1437
- [10] Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma [J]. N Engl J Med, 2015, 373(19): 1803-1813
- [11] Cella D, Grünwald V, Nathan P, et al. Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma given nivolumab versus everolimus in CheckMate 025: a randomised, open-label, phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2016, 17(7): 994-1003
- [12] Cella D, Yount S, Brucker PS, et al. Development and validation of a scale to measure disease-related symptoms of kidney cancer [J]. Value Health, 2007, 10(4): 285-293
- [13] O'Donnell PH, Plimack ER, Bellmunt J, et al. Pembrolizumab (Pembro; MK-3475) for advanced urothelial cancer: Results of a phase IB study [J]. J Clin Oncol, 2015, 33(7suppl): 296-296
- [14] McDermott DF, Sosman JA, Sznol M, et al. Atezolizumab, an anti-programmed death-ligand 1 antibody, in metastatic renal cell carcinoma: long-term safety, clinical activity, and immune correlates from a phase Ia study [J]. J Clin Oncol, 2016, 34(8): 833-842
- [15] Apolo AB, Infante JR, Balmanoukian A, et al. Avelumab, an anti-programmed death-ligand 1 antibody, in patients with refractory metastatic urothelial carcinoma: results from a multicenter, phase Ib study [J]. J Clin Oncol, 2017, 35(19): 2117-2124
- [16] Tai X, Van LF, Pobeziński L, et al. Basis of CTLA-4 function in regulatory and conventional CD4(+) T cells [J]. Blood, 2012, 119(22): 5155-5163
- [17] De PM. The role of the immune system in cancer: From mechanisms to clinical applications [J]. Biochim Biophys Acta, 2016, 1865(1): 1-2
- [18] Wakamatsu E, Mathis D, Benoist C. Convergent and divergent effects of costimulatory molecules in conventional and regulatory CD4⁺ T cells [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2013, 110(3): 1023-1028
- [19] Krummel MF, Allison JP. CD28 and CTLA-4 have opposing effects on the response of T cells to stimulation [J]. J Exp Med, 1995, 182(2): 459-465
- [20] 黄世勇,朱绍兴,连学坚,等. B7-H1与肾癌免疫治疗 [J]. 中华泌尿外科杂志,2010,31(3):213-215
- [21] Bulliard Y, Jolicoeur R, Windman M, et al. Activating Fc γ receptors contribute to the antitumor activities of immunoregulatory receptor-targeting antibodies [J]. J Exp Med, 2013, 210(9): 1685-1693

- [22] Simpson TR, Li F, Montalvoortiz W, et al. Fc-dependent depletion of tumor-infiltrating regulatory T cells co-defines the efficacy of anti-CTLA-4 therapy against melanoma[J]. *J Exp Med*, 2013, 210(9): 1695-1710
- [23] Yang JC, Hughes M, Kammula U, et al. Ipilimumab (anti-CTLA4 antibody) causes regression of metastatic renal cell cancer associated with enteritis and hypophysitis[J]. *J Immunother*, 2007, 30(8): 825-830
- [24] Rini BI, Stein M, Shannon P, et al. Phase 1 dose-escalation trial of tremelimumab plus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma [J]. *Cancer*, 2011, 117(4): 758-767
- [25] Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(2): 122-133
- [26] Hammers HJ, Plimack ER, Infante JR, et al. Safety and efficacy of nivolumab in combination with ipilimumab in metastatic renal cell carcinoma: The CheckMate 016 Study[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(34): 3851-3858
- [27] Hughes PE, Caenepeel S, Wu LC. Targeted therapy and checkpoint immunotherapy combinations for the treatment of cancer[J]. *Trends Immunol*, 2016, 37(7): 462-476
- [28] Atkins MB, Plimack ER, Puzanov I, et al. Axitinib in combination with pembrolizumab in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC): Preliminary safety and efficacy results[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(Suppl 6): 266-295
- [29] Wallin JJ, Bendell JC, Funke R, et al. Atezolizumab in combination with bevacizumab enhances antigen-specific T-cell migration in metastatic renal cell carcinoma [J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 12624
- [30] Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria [J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(23): 7412-7420
- [31] Chiou VL, Burotto M. Pseudoprogression and immune-related response in solid tumors[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(31): 3541-3543
- [32] George S, Motzer RJ, Hammers HJ, et al. Safety and efficacy of nivolumab in patients with metastatic renal cell carcinoma treated beyond progression: a subgroup analysis of a randomized clinical trial [J]. *JAMA Oncol*, 2016, 2(9): 1179-1186
- [33] Escudier B, Motzer RJ, Sharma P, et al. Treatment beyond progression in patients with advanced renal cell carcinoma treated with nivolumab in CheckMate 025 [J]. *Eur Urol*, 2017, 72(3): 368-376
- [34] Weinstock C, Maher VE, Zhang L, et al. FDA analysis of treatment beyond disease progression (PD) in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) treated with nivolumab vs. everolimus [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(Suppl 15): 4508

[收稿日期] 2017-08-01

(上接第152页)

- tension - A case report [J]. *Int J Cardiol*, 2015, 201: 157-158
- [29] Wilck N, Matus MG, Kearney SM, et al. Salt-responsive gut commensal modulates TH17 axis and disease [J]. *Nature*, 2017, 551(7682): 585-589
- [30] Marques FZ, Nelson E, Chu PY, et al. High-fiber diet and acetate supplementation change the gut microbiota and prevent the development of hypertension and heart failure in hypertensive mice [J]. *Circulation*, 2017, 135(10): 964-977
- [31] Natarajan N, Hori D, Flavahan S, et al. Microbial short chain fatty acid metabolites lower blood pressure via endothelial G-protein coupled receptor 41 [J]. *Physiol Genomics*, 2016, 48(11): 826-834
- [32] Gomez-Arango LF, Barrett HL, McIntyre HD, et al. Increased systolic and diastolic blood pressure is associated with altered gut microbiota composition and butyrate production in early pregnancy [J]. *Hypertension*, 2016, 68(4): 974-981
- [33] Marques FZ, Nelson E, Chu PY, et al. High-fiber diet and acetate supplementation change the gut microbiota and prevent the development of hypertension and heart failure in hypertensive mice [J]. *Circulation*, 2017, 135(10): 964-977
- [34] Gregory JC, Buffa JA, Org E, et al. Transmission of atherosclerosis susceptibility with gut microbial transplantation [J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(9): 5647-5660
- [35] Wang Z, Roberts A, Buffa J, et al. Non-lethal inhibition of gut microbial trimethylamine production for the treatment of atherosclerosis [J]. *Cell*, 2015, 163(7): 1585-1595

[收稿日期] 2018-03-24