

肠道微生物稳态与肝癌关系的研究进展

Advances in gut microbiota and hepatocellular carcinoma

刘军灵¹综述;秦斌²,郑振东¹审阅 [1. 解放军北部战区总医院(原沈阳军区总医院)全军肿瘤诊治中心,辽宁沈阳 110840; 2. 沈阳药科大学,辽宁 沈阳 110016]

[摘要] 肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是全球发病率和死亡率较高的恶性肿瘤之一。菌群平衡对于维持肠道和全身态的代谢与免疫非常重要,肠道微生物与肝细胞癌的形成密切相关。肠漏、菌群失衡、微生物代谢物及免疫抑制是导致肝细胞癌形成的主要机制。肠漏及微生物相关模式分子-Toll样受体促进肝细胞癌的发生发展;菌群失衡及菌群移位除了能引起晚期肝病的感染性并发症之外,还能使肝脏中产生慢性炎症;肠道菌群及代谢物还可影响细胞的分化;肠道菌群及代谢产物介导的免疫抑制也可促进肝细胞癌的发生。可通过靶向肠道菌群,如使用抗生素杀灭有害菌群,使用益生菌调节菌群平衡,使用药物改善肠漏,使用药物拮抗TLR等策略来抑制肝细胞癌的发生。肠道微生物稳态与肝癌的研究进展为有效预防和治疗肝癌提出了新的策略。

[关键词] 肝细胞癌;肠道微生物;肠屏障;肝-肠轴

[中图分类号] R735.7; R730.231 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2018)11-1185-06

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是临床上一种常见的癌症,是全球发病率第六高、病死率第三高的一种恶性肿瘤,2012年全球约有78万人被确诊患有肝细胞癌并有75万人死于肝细胞癌^[1-2],而其中50%以上的新发和死亡肝癌患者发生在中国^[3]。HCC的形成是由长期慢性肝脏病变(chronic liver disease, CLD)发展而来的,如酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD),非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD),特别是病毒性肝炎(乙肝、丙肝等)可造成肝细胞的反复损伤、炎症及再生,该长达数十年的恶性病理循环过程最终可导致HCC的产生^[1-2]。近年来,越来越多的研究表明,人体内共生的微生物菌群的组成与功能的变化,与各种疾病和健康状态息息相关^[4],并且有证据显示,肠道微生物也与肿瘤的形成密切相关^[5]。肠道微生物通过将致癌基因整合进宿主基因组、影响宿主基因组稳定性、打破宿主免疫系统之间的平衡、抑制宿主的免疫系统等多种途径导致肿瘤的发生^[5]。而在HCC中,近期的研究^[6-8]也表明,肠渗漏、肠道菌群失衡、微生物相关分子模式(microbe-associated molecular patterns, MAMPs)及微生物代谢物会通过影响肝脏炎症、增加细胞增殖和抑制抗肿瘤免疫等促进HCC的发生。本文通过介绍肠道菌群与肠屏障、肠道菌群与慢性肝病、肠道菌群促进HCC的发生发展进程,讨论不同慢性肝病阶段中肠道菌群的失衡及肠道菌群促进慢性肝病发展和HCC发生的机制。

1 肠道微生物的组成

在自然界中分布广泛是微生物的重要特点之一,同样,在人体许多部位都生活着微生物,如皮肤、口腔、肠道、鼻腔、及泌尿生殖道等。人体内这些微生物不仅数量巨大,而且种类繁多,包括病毒、细菌、真菌及真核生物等,所有这些微生物组合在一起,构成人体微生物群系,是现代生物医学研究的一个重要领域。其中,肠道中微生物的数量最多、种群最丰富,约80%的人体正常微生物都集中在这里,他们的数量超过100万亿个(是人体细胞总数的10倍),总质量超过1kg,种类有四五百种,绝大部分是不需要氧气的厌氧细菌。从婴儿阶段至成年阶段,人体内的肠道微生物逐渐增多,且微生物种类的组成趋于稳定,并与宿主伴随一生^[9]。

人体内共生的微生物菌群与宿主的健康息息相关,特别是在代谢和免疫方面^[10],其中肠道微生物能够改善宿主营养,这已被人们广泛认可,例如肠道微生物可参与代谢、促进肠道上皮细胞生长与分化、参

[基金项目] 国家自然科学基金青年科学基金资助项目(No. 81602993);辽宁省博士科研启动基金资助项目(No. 201501022);军队医学科技青年培育计划资助项目(No. 15QNP005)。Project supported by the National Natural Science Youth Foundation of China (No. 81602993), Promoting Foundation for Doctor of Liaoning Province (No. 201501022), and Young Medical Scientists Sponsorship Program of Military (No. 15QNP005)

[作者简介] 刘军灵(1987-),女,硕士,医师,主要从事肿瘤诊断与治疗方面的研究,E-mail:910286385@qq.com

[通信作者] 郑振东(ZHENG Zhendong, corresponding author),男,博士,副主任医师,肿瘤科主任,主要从事肿瘤的临床与基础研究,E-mail:mylonzzdong@163.com

与维生素的合成等^[10];此外,肠道微生物还可减少肠道内病原体、促进机体免疫成熟等^[10]。尽管肠道微生物群有益于宿主的代谢和免疫,但越来越多研究表明,肠道微生物群也会参与到疾病的形成过程中。肠道菌群不仅可以通过局部效应促进如慢性炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的发生^[11],也可在肝脏、心脏、大脑和造血系统等远端部位促进疾病的发展^[6-8, 12-14]。

随着基因测序技术的发展,16sRNA分析表明,拟杆菌门(*Bacteroidetes*)、厚壁菌门(*Firmicutes*)占据了肠道微生物群90%以上^[15]。而对来自三大洲的1 267个人体肠道微生物样本的测序结果表明,其中包含超过900万个基因,是人体所有基因的150倍。在这些基因当中,超过99%的基因为细菌基因,表明整个菌群包含1 000~1 150个菌属^[16],因此肠道微生物群又称肠道菌群。目前的研究,主要针对的也是肠道菌群。

2 肠道菌群与肠屏障

肠道内庞大数量的微生物在与人体相互依赖、相互制约,健康人体肠道内各菌群往往按照一定比例组合,互相依存,组成一种稳定或生态平衡的状态。菌群平衡对于维持肠道和全身态的代谢与免疫非常重要,而不健康的饮食习惯、吸烟、饮酒、抗生素滥用以及疾病造成的炎症等则会改变肠道菌群的组成,影响肠道菌群的生态平衡,并有可能造成菌群的生态失衡^[8]。菌群失衡会造成有益微生物的减少、有害微生物的增加以及一些有害细菌代谢产物的产生,并最终对宿主的机体健康造成影响^[8]。

在正常情况下,肠道具有屏障作用,可有效地阻挡肠道内众多的微生物及毒素进入人体内其他组织、器官和血液循环等^[17]。肠屏障包括机械屏障、化学屏障、免疫屏障与生物屏障等,主要由完整的肠黏膜上皮、肠黏液、潘氏细胞、杯状细胞、黏膜相关淋巴组织组织、以及众多分泌因子如IgA和防御素等组成^[17]。早期的一些研究^[17]表明,肠道屏障可受到一些细胞因子如TNF、IFN等的调节,例如黏膜中TNF分泌上调可增加小鼠肠道上皮的通透性从而增强肠炎造成的损伤;肠屏障与肠道菌群也可互相影响,一方面肠道细胞可通过分泌抗菌肽调节肠道菌群,另一方面肠屏障和肠上皮细胞的生长也可受肠道菌群的影响。此外,肠道菌群还可抑制病原微生物的生长,从而维持肠道微生物的稳态^[18]。另外,在复杂的肠屏障中,肝脏合成的胆酸也发挥了重要作用,胆汁酸不仅可以调节肠屏障的功能和肠上皮细胞的分化,也可控制肠内微生物的生长^[19]。

菌群平衡及肠屏障对于维持肠道和全身的代谢与免疫非常重要,而不健康的饮食习惯(如高脂、酗酒)、抗生素滥用以及疾病原因等不仅能够影响肠道菌群的生态平衡,造成菌群生态失衡,还有可能破坏肠屏障功能,改变肠道通透性,造成肠渗漏。肠渗漏形成后,一些微生物相关分子模式[如脂多糖(LPS),革兰阳性细菌的细胞壁成分等]以及有毒代谢产物就有可能进入其他组织内,从而对人体健康造成影响^[7],如导致肠炎、应激性结肠综合征、克罗恩病、1型糖尿病、移植物抗宿主病等疾病的产生。

3 肠道菌群与慢性肝脏疾病

HCC通常是肝脏慢性疾病的结果,据统计,约80%~90%的HCC发生于晚期肝纤维化或肝硬化的患者中,并且约5%~25%的肝硬化患者最终会演变为HCC,因此肝硬化及纤维化导致HCC的风险最高^[1-2]。此外,其他潜在的肝脏疾病都有可能导致肝硬化中肝癌的发生,如慢性乙型肝炎、丙型肝炎或血色素沉着病等疾病最终演变成HCC的风险较高,而自身免疫性肝炎及酒精性肝病等疾病产生HCC的风险则相对较低。

从解剖结构而言,肝脏与肠道通过门静脉相连,所以与其他器官相比,肝脏与肠道的联系更为紧密。因此,肝脏不仅能从肠道接收含有丰富营养的血液,也更容易受到肠道菌群、能够与模式识别受体(pattern-recognition receptors, PRRs)结合引起炎症反应的微生物相关分子模式(microbe-associated molecular pattern, MAMPs)和微生物代谢产物的影响。尽管肠屏障确可确保肝脏极少暴露于炎性的微生物相关分子模式,但急性和慢性肝病往往会影响肠道菌群的组成和肠屏障功能,从而分别导致肠道菌群失衡和肠道渗漏。而肠道屏障的破坏和肠道菌群失衡可进一步促进致慢性炎症和相关肝病的发生,从而最终增加HCC发生的风险^[6]。

尽管酒精性肝病与非酒精性肝病引起HCC的风险较慢性肝炎及肝纤维化低,但庞大的患者数量意味着由其引起的HCC的绝对数量也很高。其中,肠道菌群对早期酒精性肝病的关键作用早已被证实。研究^[20]表明,单次的酒精过量足以增加细菌的易位,例如大鼠喂服乙醇后,其每毫升门脉血液中细菌细胞壁成分脂多糖(LPS)含量可从无增加至到皮克级别。同样,慢性酒精滥用患者的血清LPS水平也有所提高。乙醇及其代谢物乙醛会通过改变细胞内的信号传导途径来破坏肠道上皮细胞间的紧密连接,从而导致肠道对大分子的通透性增加,促进了肠道细菌移位及LPS含量增加^[21]。类似的,高脂肪饮食也能

够增加小鼠肠道通透性,使LPS的浓度增加。LPS可通过Toll样受体(TLRs)增加肝脏细胞的炎症,从而进一步造成肝损伤(详见下文)。除LPS外,高饮食脂肪(HFD)小鼠肠道内的异常菌群能更有效地摄取能量,从而导致肥胖,而用抗生素处理,会减轻HFD小鼠的非酒精性脂肪肝^[22-23]。此外,HFD诱导小鼠体内失衡的微生物菌群能够将膳食胆碱代谢转化为甲烷,导致血浆磷脂酰胆碱的循环水平较低。该低水平的磷脂酰胆碱使极低密度脂蛋白分泌受损,从而减少了肝脏脂质的排出并导致脂肪肝^[24]。此外,还有研究^[25]表明,小鼠的性别会影响非酒精性脂肪性造成的HCC。

尽管慢性病毒性肝炎导致HCC的风险较高,但与酒精性肝病和非酒精性脂肪性肝病相比,肠道菌群在慢性病毒性肝炎中已知的的作用信息较少。2015年发表在PNAS上的一项研究^[26]表明,成年小鼠清除HBV的速率高于未成年小鼠清除HBV的速率,且用抗生素处理小鼠,可抑制小鼠对HBV病毒的清除作用,这表明肠道菌群在年龄相关的HBV免疫清除中发挥了关键作用。而研究表明HBV在患者中的滴度与其疾病进展和HCC的发生呈现正相关性,因此,肠道菌群可能通过控制抗病毒反应进而影响病毒性肝炎的进展和HCC的发生。

肝纤维化与HCC的发展有很强的相关性,80%~90%的HCC是由肝纤维化或肝硬化发展而来,因此,肝纤维化是HCC发展的危险因素。2014年李兰娟院士团队研究^[27]表明,肝硬化患者的肠道菌群组成会发生变化,且在肝硬化患者中丰度增加的菌群起源于口腔。而过去多年的研究^[28]表明,微生物-TLR轴对肝纤维化又具有重要贡献,例如使用抗生素控制肠道菌群可防止四氯化碳或胆碱缺乏饮食引起的肝损

伤和纤维化,而肠道菌群代谢物内毒素却能增加胆碱缺乏饮食引起的肝纤维化。而另有研究^[29]表明无菌老鼠可增加肝纤维化,这与以前研究中使用抗生素进行肠道灭菌能够减少肝纤维化似乎相矛盾。这说明,内生共生的微生物群可提供肝保护信号,而完全移除肠道菌群(无菌小鼠)可增加肝损伤,这可能是由于与缺失TLR4介导的激活反凋亡NF- κ B信号,随后增加肝纤维化程度^[29]。除慢性肝病外,最新一项研究^[30]表明,HCC切除或肝移植术后造成的肠道淤血,能够增加肠道菌群经肝门静脉转位,从而增加TLR4对肝细胞的信号,进而促进肝癌的复发。

4 肠道菌群引起肝癌的机制

慢性肝病能够引起肠通透性增加和肠道菌群失衡,而菌群失衡和肠通透性增加又能促进肝病的发展和HCC的生成。

4.1 菌群失衡及其代谢物会促进HCC的发生

在慢性肝病和HCC的发生过程中,菌群失衡往往会起到关键性的作用。菌群失衡主要是由终末期肝病的特征所驱动,如胆汁分泌减少、肠道分泌的抗菌肽和IgA的变化等。研究发现,在慢性肝病和肝硬化患者中的,菌群失衡的表现有潜在致病菌增加,有益的细菌数减少,及菌群转位(图1)。例如,高脂饮食会导致小鼠肠道内革兰阴性细菌的增加,拟杆菌门与硬壁菌门比例的减小。此外,共饲养及粪便移植的研究^[31]表明,菌群失衡在肝脏疾病的发生发展中具有可传递性,例如将失衡的肠道菌群移植给控制饮食的小鼠会增加其肝损伤和纤维化^[32]。尽管没有直接证据表明菌群的传递能增加HCC的风险,但小鼠接种肿瘤细胞前先接种益生菌则抑制HCC的形成^[31-32]。

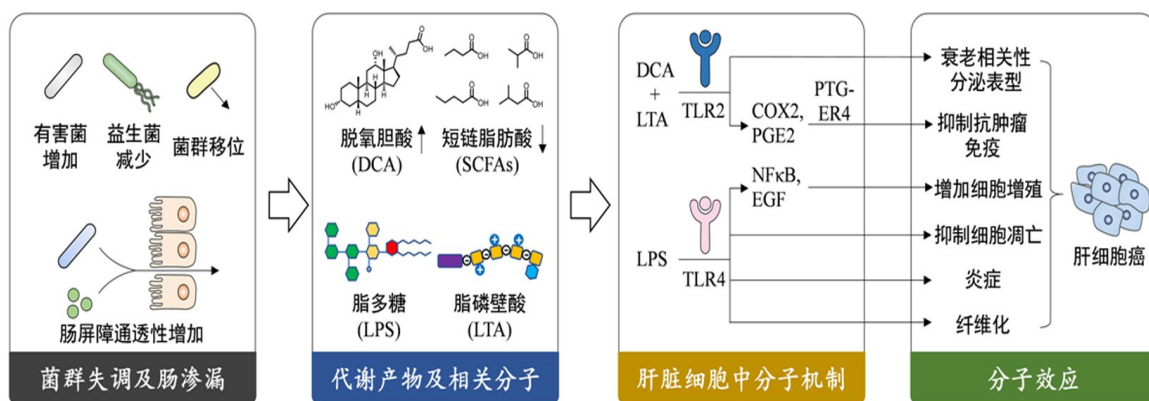


图1 肠道菌群失衡导致肝癌发生的机制

菌群失衡促进肝脏疾病发展和HCC产生可能是由疾病特异性的细菌代谢物介导的。其中,肠道菌

群将初级胆酸代谢为次级胆酸发挥了关键作用。一项发表在的Nature的研究^[33]表明,在非酒精性脂肪性

肝病引发的HCC模型中,革兰阳性细菌,特别是梭状芽胞杆菌会大幅增加,而增加的梭状芽胞杆菌会将胆汁酸代谢(7 α 位脱羟基)为脱氧胆酸(DCA),从而增加其血清水平。该研究^[33]还证明,饮食添加DCA可增加小鼠HCC的发生,而抑制7 α -脱羟基则能抑制HCC的发生,这表明DCA的增加能够促进HCC的发生。而最新一项发表在Science杂志的研究^[34]表明,初级胆酸会增加自然杀伤细胞的累积,从而抑制HCC的产生。此外,肠道菌群的其他代谢物也可能在HCC的发生中起到作用,例如,肠道菌群帮助代谢的短链脂肪酸(SCFAs)是肠道上皮细胞的主要能量来源^[35],而菌群失衡可导致有益代谢产物如短链脂肪酸的缺失,从而增加HCC发生风险。而另外一项研究^[36]表明,高脂饮食造成的肠道菌群紊乱,可影响肝癌特定microRNA的表达。

4.2 肠漏及微生物相关模式分子-Toll样受体促进HCC的发生

多项研究^[33]表明,慢性肝病及HCC的小鼠或患者中,LPS具有较高的循环水平,这表明在慢性肝病和HCC发生的各个阶段中均存在漏肠。在无菌小鼠、肠道灭菌小鼠、TLR缺失小鼠及LPS处理小鼠中的功能性实验已经证明了肠漏会通过LPS及其TLR4受体对HCC的发生产生必要影响。例如,发表在Cancer Cell杂志的一项研究^[37]表明,在无菌小鼠及肠道灭菌小鼠中,其由DEN-CC14诱导的HCC轻于无特定病原体小鼠,而低剂量注入LPS会促进小鼠HCC的发生,对TLR4的全局缺失则会降低HCC的形成^[37]。同样地,用葡聚糖硫酸酯钠对肠道屏障的破坏不仅会导致小鼠体内LPS水平的增加,肝纤维化程度的增加,还会促进HCC的形成^[38]。除LPS外,还有研究^[39]表明,革兰阳性细菌细胞成分脂磷壁酸(LTA)及也可经肠漏,通过形成促肿瘤的微环境促进肝癌的产生。另外一项研究^[40]表明鞭毛蛋白也可增加肝细胞的风险;

4.3 菌群失衡及其代谢物导致HCC发生的分子机制

有研究^[41]表明,肠漏导致的菌群移位除了能引起晚期肝病的感染性并发症之外,还能使肝脏中产生慢性炎症,例如肠道微生物可通过影响肝脏的促炎及抑炎细胞因子的表达水平来调控肝癌的生长。2017年发表在Nature杂志的一项研究^[42]表明,肝脏中的炎症可诱导产生免疫球蛋白IgA的细胞生成,这些细胞通过抑制CD8⁺T细胞的抗肿瘤活性促进HCC的生成。肝脏中这些相关炎症反应主要是由微生物相关模式分子和宿主的模式识别受体(PRRs),特别是Toll样受体(TLRs)之间的相互作用介导的^[43]。肠漏

产生的LPS可与肝脏细胞中的TLR4结合,促进肝脏炎症,从而增加HCC的风险,而小鼠体内TLR4的全局缺失及大鼠肠道抗生素杀菌会降低氧化应激、炎症及对肝脏的损伤^[43-45]。Toll样受体存在多种类型的肝细胞中,包括枯氏细胞、肝星状细胞(HSCs)、内皮细胞和肝细胞等。LPS激活TLR4后,会通过一系列反应调控其他免疫分子的水平(图1)。例如TLR4在肝星状细胞激活,一方面会导致NF- κ B介导的肝有丝分裂原上调蛋白的上调,促进肝细胞的有丝分裂;另一方面LPS-TLR4轴会导致NF- κ B介导的肝细胞凋亡的阻碍,最终促进促进肝癌的形成。因此,上调蛋白缺失的小鼠被DEN-CC14处理后HCC发生会降低^[37],TLR缺失和肠道杀菌小鼠中表达细胞凋亡标记裂解型caspase 3同样也会降低肝细胞肿瘤的发生^[37]。此外,库普弗细胞中LPS-TLR4信号通路的激活会导致肿瘤坏死因子依赖性和IL6依赖的肝细胞增殖,以及氧化应激和细胞凋亡的减少^[45];LPS诱导的肝癌细胞株中TLR4的激活会增强它们的侵袭能力并诱导上皮-间质转化,促进HCC的发生^[46]。除TLR4外,TLR2的激活也会促进肝细胞的发生。一项研究^[39]表明,肠道菌群中脂磷壁酸(LPA)可与DCA共同通过肝星状细胞中Toll样受体2(TLR2)上调衰老相关分泌表型(SASP)因子及COX2分子的表达,而COX2介导的前列腺素2(PGE2)会通过前列腺素类EP4受体(PTGER4)抑制抗肿瘤免疫,从而促进HCC的产生(图1)。此外,肠道菌群及代谢物可影响细胞的分化,如LPS可通过TLR4增加肝细胞增殖,从而增加HCC的风险,而小鼠接种益生菌,可抑制Th17细胞的分化,从而减少IL17的分泌并降低肝癌的发生及发展^[45]。而最新研究表明,初级胆酸会上调趋化因子CXCL16的表达,从而增加自然杀伤细胞NKT的积累,而增加的NKT细胞会介导HCC的抑制。

5 靶向肠道菌群抑制HCC

如上所述,肠漏、菌群失衡及菌群代谢物等会促进HCC的发生。因此,可通过靶向肠道菌群,如使用抗生素杀灭有害菌群,使用益生菌调节菌群平衡,使用药物改善肠漏,使用药物拮抗TLR等策略来抑制HCC的发生。例如,在上述多项研究中,利用抗生素进行肠道灭菌,可降低HCC的发生^[37]。而小规模临床实验表明,使用抗生素诺氟沙星及利福昔明可增加肝硬化患者的生存期。类似的,尽管目前缺乏相关临床实验,TLR4拮抗剂也具有抑制HCC的潜力^[6]。此外,一项发表在PNAS的研究表明,小鼠在接种肿瘤细胞前,先接种益生菌“Prohep”会抑制肿瘤微环境中IL-17的分泌并增加IL-10的分泌,从而减少

约40%的肿瘤质量和体积^[47]。尽管动物实验已有较多证据表明肠道菌群与肝癌发展有关,但大多数实验中使用广谱抗生素清除肠道微生物,往往会破坏肠道菌群的稳态,对个体损伤较大,并有可能导致抗生素耐药以及肠道菌群重建困难。此外,特异性的致病菌有待进一步的分离鉴定,针对特定致病菌的抗生素也需进行研发。因此,如何更安全且有效的通过靶向肝脏-肠道菌群轴来预防乃至辅助治疗HCC仍然面临诸多挑战。

6 结 语

综上所述,肠道菌群在慢性肝脏疾病的发展和HCC的发生中产生了重要影响。在慢性肝脏疾病或其它因素的作用下,肠道屏障被破坏,肠道菌群生态平衡被打破,从而造成肠道通透性增加形成肠漏及肠道菌群失衡。肠漏会通过微生物相关分子模式-TLR轴促进HCC,特别是肠漏产生的脂多糖会激活炎症性的TLR4受体,进而通过促进肝细胞的增殖及抑制肝细胞的凋亡最终促进HCC的产生。另外,菌群失衡产生的一些毒性代谢产物如脱氧胆酸也能增加HCC产生的风险。这些致癌途径提示可以通过靶向微生物预防甚至降低肝癌的发生率,如使用抗生素、TLR拮抗剂、益生菌等,为肝癌防治工作提供新的思路。

[参 考 文 献]

- [1] FORNER A, REIG M, BRUIX J. Hepatocellular carcinoma[J]. *Lancet*, 2018, 391(10127): 1301-1314. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30010-2.
- [2] FORNER A, LLOVET J M, BRUIX J. Hepatocellular carcinoma[J]. *Lancet*, 2012, 379(9822): 1245-1255. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61347-0.
- [3] STEWART B W, WILD C P. World Cancer Report 2014[R/OL]. Geneva: WHO, 2014. <http://publications.iarc.fr/Non-Series-Publications/World-Cancer-Reports/World-Cancer-Report-2014>.
- [4] LYNCH S V, PEDERSEN O. The human intestinal microbiome in health and disease[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(24): 2369-2379. DOI:10.1056/NEJMr1600266.
- [5] GARRETT W S. Cancer and the microbiota[J]. *Science*, 2015, 348(6230): 80-86. DOI:10.1126/science.aaa4972.
- [6] YU L X, SCHWABE R F. The gut microbiome and liver cancer: mechanisms and clinical translation[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14(9): 527-539. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.72.
- [7] TRIPATHI A, DEBELIUS J, BRENNER D A, et al. The gut-liver axis and the intersection with the microbiome[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 15(7): 397-411. DOI:10.1038/s41575-018-0011-z.
- [8] TSILIMIGRAS MCB, FODOR A, JOBIN C. Carcinogenesis and therapeutics: the microbiota perspective[J]. *Nat Microbiol*, 2017, 2: 17008. DOI:10.1038/nmicrobiol.2017.8.
- [9] KUNDU P, BLACHER E, ELINAV E, et al. Our gut microbiome: the evolving inner self[J]. *Cell*, 2017, 171(7): 1481-1493. DOI: 10.1016/j.cell.2017.11.024.
- [10] ROOKS M G, GARRETT W S. Gut microbiota, metabolites and host immunity[J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16(6): 341-352. DOI:10.1038/nri.2016.42.
- [11] CHU H, KHOSRAVI A, KUSUMAWARDHANI I P, et al. Gene-microbiota interactions contribute to the pathogenesis of inflammatory bowel disease[J]. *Science*, 2016, 352(6289): 1116-1120. DOI: 10.1126/science.aad9948.
- [12] TANG WHW, KITAI T, HAZEN S L. Gut microbiota in cardiovascular health and disease[J]. *Circ Res*, 2017, 120(7): 1183-1196. DOI:10.1161/circresaha.117.309715.
- [13] DINAN T G, CRYAN J F. Brain-gut-microbiota axis mood, metabolism and behaviour[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14(2): 69-70. DOI:10.1038/nrgastro.2016.200.
- [14] ZHU W, GREGORY J C, ORG E, et al. Gut microbial metabolite TMAO enhances platelet hyperreactivity and thrombosis risk[J]. *Cell*, 2016, 165(1): 111-124. DOI:10.1016/j.cell.2016.02.011.
- [15] MAGNÚSDÓTTIR S, HEINKEN A, KUTT L, et al. Generation of genome-scale metabolic reconstructions for 773 members of the human gut microbiota[J]. *Nat Biotechnol*, 2016, 35(1): 81-89. DOI: 10.1038/nbt.3703.
- [16] LI J, JIA H, CAI X, et al. An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome[J]. *Nat Biotechnol*, 2014, 32(8): 834-841. DOI:10.1038/nbt.2942.
- [17] PETERSON LW, ARTIS D. Intestinal epithelial cells: regulators of barrier function and immune homeostasis[J]. *Nat Rev Immunol*, 2014, 14(3): 141-153. DOI:10.1038/nri3608.
- [18] KAMADA N, KIM Y G, SHAM H P, et al. Regulated virulence controls the ability of a pathogen to compete with the gut microbiota[J]. *Science*, 2012, 336(6086): 1325-1329. DOI: 10.1126/science.1222195.
- [19] INAGAKI T, MOSCHETTA A, LEE Y K, et al. Regulation of antibacterial defense in the small intestine by the nuclear bile acid receptor[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(10): 3920-3925. DOI:10.1073/pnas.0509592103.
- [20] PRADERE J P, TROEGER J S, DAPITO D H, et al. Toll-like receptor 4 and hepatic fibrogenesis[J]. *Semin Liver Dis*, 2010, 30(03): 232-244. DOI:10.1055/s-0030-1255353.
- [21] RAO R K, SETH A, SHETH P. Recent advances in alcoholic liver disease I. role of intestinal permeability and endotoxemia in alcoholic liver disease[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2004, 286(6): G881-G884. DOI:10.1152/ajpgi.00006.2004.
- [22] TURNBAUGH P J, LEY R E, MAHOWALD M A, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest[J]. *Nature*, 2006, 444(7122): 1027-1031. DOI: 10.1038/nature05414.
- [23] JIANG C, XIE C, LI F, et al. Intestinal farnesoid X receptor signaling promotes nonalcoholic fatty liver disease[J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(1): 386-402. DOI:10.1172/JCI76738.
- [24] DUMAS M E, BARTON R H, TOYE A, et al. Metabolic profiling reveals a contribution of gut microbiota to fatty liver phenotype in insulin-resistant mice[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(33): 12511-12516. DOI:10.1073/pnas.0601056103.
- [25] XIE G, WANG X, ZHAO A, et al. Sex-dependent effects on gut mi-

- crobiota regulate hepatic carcinogenic outcomes[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 45232. DOI:10.1038/srep45232.
- [26] CHOU H H, CHIEN W H, WU L L, et al. Age-related immune clearance of hepatitis B virus infection requires the establishment of gut microbiota[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112(7): 2175-2180. DOI:10.1073/pnas.1424775112.
- [27] QIN N, YANG F, LI A, et al. Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis[J]. *Nature*, 2014, 513(7516): 59-64. DOI: 10.1038/nature13568.
- [28] SEKI E, DE MINICIS S, ÖSTERREICHER C H, et al. TLR4 enhances TGF- β signaling and hepatic fibrosis[J]. *Nat Med*, 2007, 13(11):1324-1332. DOI:10.1038/nm1663.
- [29] TABIBIAN J H, O'HARA S P, TRUSSONI C E, et al. Absence of the intestinal microbiota exacerbates hepatobiliary disease in a murine model of primary sclerosing cholangitis[J]. *Hepatology*, 2016, 63(1): 185-196. DOI:
- [30] ORCI L A, LACOTTE S, DELAUNE V, et al. Effects of the gut-liver axis on ischaemia-mediated hepatocellular carcinoma recurrence in the mouse liver[J]. *J Hepatol*, 2018, 68 (5), 978-985. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.12.025.
- [31] HENAO-MEJIA J, ELINAV E, JIN C, et al. Inflammasome-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity[J]. *Nature*, 2012, 482(7384): 179-185. DOI:10.1038/nature10809.
- [32] ZHANG H L, YU LX, YANG W, et al. Profound impact of gut homeostasis on chemically-induced pro-tumorigenic inflammation and hepatocarcinogenesis in rats[J]. *J Hepatol*, 2012, 57(4): 803-812. DOI:10.1016/j.jhep.2012.06.011.
- [33] YOSHIMOTO S, LOO T M, ATARASHI K, et al. Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome[J]. *Nature*, 2013, 499(7456): 97-101. DOI: 10.1038/nature12347.
- [34] MA C, HAN M, HEINRICH B, et al. Gut microbiome-mediated bile acid metabolism regulates liver cancer via NKT cells[J]. *Science*, 2018, 360(6391): eaan5931. DOI: 10.1126/science.aan5931.
- [35] LEE W J, HASE K, Gut microbiota-generated metabolites in animal health and disease[J]. *Nat Chem Biol*, 2014, 10(6):416-424. DOI: 10.1038/nchembio.1535.
- [36] BLASCO-BAQUE V, COUPÉ B, FABRE A, et al. Associations between hepatic miRNA expression, liver triacylglycerols and gut microbiota during metabolic adaptation to high-fat diet in mice[J]. *Diabetologia*, 2017, 60(4): 690-700. DOI:10.1007/s00125-017-4209-3.
- [37] DAPITO DIANNE H, MENCIN A, GWAK G-Y, et al. Promotion of hepatocellular carcinoma by the intestinal microbiota and TLR4[J]. *Cancer Cell*, 2012, 21(4): 504-516. DOI:10.1016/j.ccr.2012.02.007.
- [38] GÄBELE E, DOSTERT K, HOFMANN C, et al. DSS induced colitis increases portal LPS levels and enhances hepatic inflammation and fibrogenesis in experimental NASH[J]. *J Hepatol*, 2011, 55(6): 1391-1399. DOI:10.1016/j.jhep.2011.02.035.
- [39] LOO T M, KAMACHI F, WATANABE Y, et al. Gut Microbiota promotes obesity-associated liver cancer through PGE2-mediated suppression of antitumor immunity[J]. *Cancer Discovery*, 2017, 7(5): 522-538. DOI:10.1158/2159-8290.cd-16-0932.
- [40] FEDIRKO V, TRAN H Q, GEWIRTZ A T, et al. Exposure to bacterial products lipopolysaccharide and flagellin and hepatocellular carcinoma: a nested case-control study[J]. *BMC Med*, 2017, 15(1): 72. DOI:10.1186/s12916-017-0830-8.
- [41] RINGELHAN M, PFISTER D, O'CONNOR T, et al. The immunology of hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Immunol*, 2018, 19(3): 222-232. DOI:10.1038/s41590-018-0044-z.
- [42] SHALAPOUR S, LIN, X J, BASTIAN I N, et al. Inflammation-induced IgA+ cells dismantle anti-liver cancer immunity[J]. *Nature* 2017, 551(7680): 340-345. DOI:10.1038/nature24302.
- [43] MACHIDA K, TSUKAMOTO H, MKRTCHYAN H, et al. Toll-like receptor 4 mediates synergism between alcohol and HCV in hepatic oncogenesis involving stem cell marker Nanog[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(5): 1548-1553. DOI:10.1073/pnas.0807390106.
- [44] YE D, LI FYL, LAM KSL, et al. Toll-like receptor-4 mediates obesity-induced non-alcoholic steatohepatitis through activation of X-box binding protein-1 in mice[J]. *Gut*, 2012, 61(7): 1058-1067. DOI:10.1136/gutjnl-2011-300269.
- [45] YU L X, YAN HX, LIU Q, et al. Endotoxin accumulation prevents carcinogen-induced apoptosis and promotes liver tumorigenesis in rodents[J]. *Hepatology*, 2010, 52(4): 1322-1333. DOI:10.1002/hep.23845.
- [46] JING Y Y, HAN Z P, SUN K, et al. Toll-like receptor 4 signaling promotes epithelial-mesenchymal transition in human hepatocellular carcinoma induced by lipopolysaccharide[J]. *BMC Med*, 2012, 10(1): 98. DOI:10.1186/1741-7015-10-98.
- [47] LI J, SUNG CYJ, LEE N, et al. Probiotics modulated gut microbiota suppresses hepatocellular carcinoma growth in mice[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(9): E1306-E1315. DOI: 10.1073/pnas.1518189113.

[收稿日期] 2018-03-30

[修回日期] 2018-09-30

[本文编辑] 韩丹,阮芳铭

关于2018年第9期第928页论文作者姓名更正的声明

本刊2018年第9期第928页临床研究论文“FMN2在胃癌组织中的表达及其临床意义”中第六位作者姓名“文平”应改为“陈文平”。

特此更正!

本刊编辑部