

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.06.011

肠道微生物群稳态与肝细胞癌关系的研究进展

Research progress in the relationship between intestinal microflora homeostasis and hepatocellular carcinoma

孙兴璐^a综述; 潘丰彦^a, 陈彻^b审阅(甘肃中医药大学 a. 公共卫生学院; b. 教务处, 甘肃 兰州 730000)

[摘要] 肠道微生物群与宿主形成共生关系, 在许多方面对人体健康是有益。肠道和肝脏的解剖、功能联系密切, 肠-肝轴在维持肠道微生物群和肝脏功能的稳态、免疫调节以及营养支持等方面具有重要作用。肠道微生物群稳态的改变会影响胆汁酸代谢, 肠屏障的破坏会影响LPS-TLR4的平衡, 这些变化在肝细胞癌(HCC)发生发展中发挥重要作用。根据目前的研究进展, 利用益生菌、粪便微生物群移植和抗生素治疗等可能是未来有效的HCC预防和治疗策略。

[关键词] 肠道微生物群; 肝细胞癌; 肠-肝轴; 治疗

[中图分类号] R735.7; R378 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2023)06-0528-05

细菌根据其位置可分为肠道和肠外细菌(口腔和生殖道)^[1]。其中, 肠道细菌在数量上超过人体细胞^[2], 是与身体共生的主要的微生态系统^[3]。在肠道免疫系统的形成、成熟、维持、维生素合成和防御功能上发挥重要作用^[4]。然而, 越来越多的研究^[5-6]表明, 肠道微生物失调会导致慢性肝病的发生发展, 包括非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)和肝细胞癌(HCC)等。

据统计^[7], HCC在癌症相关的病死率中排名第三, 而且该疾病几乎只发生在患有慢性肝病的病例中^[8]。最近, 肠道微生物群与HCC之间的关系越来越受关注。肠道微生物群在诊断疾病方面具有优势, 包括其无创性、高效性和准确性^[9]。了解肠道微生物群在HCC发生发展中的作用有助于开发更有效的诊断、预防和治疗方法。本文将重点讨论肠道微生物群失调在HCC发生发展过程中的机制和益生菌、粪便微生物群移植、ICI以及抗生素对HCC的潜在治疗和预防价值, 以期为临床应用肠道微生物群治疗相关疾病提供理论参考依据。

1 肠-肝轴的解剖结构与功能特点

肝脏有双重血液供应, 包括源自腹主动脉的肝动脉血液和从肠道、脾脏输送静脉血的门静脉血液。近75%的肝血液由门静脉供应^[10], 胃肠道和肝脏在解剖和功能上的密切联系, 因此将这种结构与功能关系定义为肠-肝轴^[11]。生理学上, 该轴是保护宿主免受肠道潜在有毒、有害物质侵害的重要操作单元^[12]。肠道微生物群在肠屏障和肝脏的稳态、肠道和肝脏的免疫系统的调节、肝细胞增殖和分化以及肝脏的营养支持中发挥着重要作用。然而, 微生物失调可导致肠屏障功能紊乱, 多种微生物相关有害因素沿肠-肝轴

进入肝脏, 最终导致HCC的发生^[13]。

肠道血液不仅携带营养物质, 还携带一些细菌的衍生成分运至肝脏, 如脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)等。肝脏中的巨噬细胞作为抵御入侵微生物的主要防线, 充当有效的“细菌防火墙”^[14], 其表达的特定受体, 如Toll样受体(toll-like receptors, TLR), 识别肝脏中的细菌产物, 持续低水平接触细菌成分在一定程度上抑制了TLR对免疫细胞的激活, 这被称为“内毒素耐受”^[15], 在生理条件下保护肝细胞不受细菌感染, 同时保持低炎症^[16]。肠道微生物群产生的代谢产物也调节肝脏的生理功能, 例如, 短链脂肪酸已被证明可以调节肝细胞的增殖和分化^[17]。肠道微生物群还可以降解胃肠道中的不可消化碳水化合物, 包括菊粉、纤维素和淀粉, 为肝细胞生长提供一些必要的最终产物^[18]。

定位于肠道的NK细胞, 可识别由DC、B细胞、巨噬细胞以及肠上皮细胞表达的CD1d, 其提呈的微生物和自身衍生的脂质抗原, 直接激活NK细胞, 从而参与肠道稳态和肠道免疫调节; 类似地, CD1d介导的肝细胞微生物脂质提呈调控着肝NK细胞的稳态^[19]。

2 肠道微生物群在发生发展中的作用机制

2.1 肠道微生物失调通过影响胆汁酸代谢导致HCC

肠道微生物与胆汁酸(bile acid, BA)相互作用, 前者失调可以改变后者的合成和代谢, 进而影响

[基金项目] 甘肃省自然科学基金项目(No.20JR10RA311); 兰州市城关区科技计划项目(No.2020JSCX0084); 甘肃省高等学校科研项目(No.2017A-051)

[作者简介] 孙兴璐(1995—), 女, 硕士生, 主要从事肿瘤分子生物学的研究, E-mail: 2326596295@qq.com

[通信作者] 陈彻, E-mail: chen72123@163.com

HCC的发生发展^[20]。在HCC进展中,疏水性BA(包括CA、G-CA、CDCA、G-CDCA、DCA、LCA等)的积累会诱导多种信号,导致肝细胞死亡,进而促进HCC发生发展^[21]。研究^[22]表明,肠道微生物群的变化导致肠-肝循环中的DCA增加,促进了肝星状细胞中出现衰老相关分泌表型,导致各种炎症和肿瘤促进因子的分泌,进而促进HCC发生发展。DCA和G-CDCA通过诱导内质网应激向细胞质释放Ca²⁺,Ca²⁺和ROS在氧化应激过程中相互促进,形成肝细胞氧化应激的恶性循环,导致肝细胞损伤凋亡^[23]。前列腺素E2是肿瘤发生发展的关键因子,DCA和脂磷壁酸协同诱导COX-2的过度表达^[24]。COX-2和前列腺素通过抑制DC、NK细胞和CD8⁺T细胞,促进HCC发生发展和免疫逃逸^[25]。另外,在NAFLD相关HCC模型中,微生物群产生的继发性BA的积累导致肝脏炎症和损伤,并通过激活肝细胞中的mTOR信号促进HCC的发生^[26]。

2.2 肠屏障破坏通过LPS-TLR4导致HCC

肠屏障的破坏会使微生物群易位和肠道病原体侵入上皮,大量LPS进入血液循环引发体内炎症反应^[27]。慢性肝病和HCC患者中高循环的LPS水平表明在慢性肝病和HCC发生的多个阶段中存在肠道泄漏^[28]。当肝脏暴露于大量微生物相关分子模式(细菌和细菌产物,如LPS)时,模式识别受体(如TLR)将与它们结合,并持续诱导炎症反应,促进肝损伤、纤维化、肝硬化和致癌转化^[29]。TLR4在癌细胞中过度表达,其被认为是各种TLR中介导HCC最重要的受体,它特异性地识别LPS并释放炎症介质IL-1、IL-6和TNF- α ,从而导致HCC的细胞增殖、氧化应激和凋亡减少^[30]。LPS-TLR4可直接激活HCC细胞中的c-Jun N-末端激酶/丝裂原活化蛋白激酶信号(JNK/MAPK)转导,以提高HCC细胞的侵袭能力和促进EMT进程^[31]。丝裂原活化蛋白激酶4(MKK4)/JNK信号转导也可被LPS激活,显著增强基质金属蛋白酶2(MMP2)、基质金属蛋白酶9(MMP9)、IL-6和TNF- α 的产生,促进HCC细胞的侵袭^[32]。另外,LPS激活的信号转导可使HCC细胞中VEGF的产生增加,促进HCC细胞增殖的同时还刺激其内皮细胞的迁移和血管生成^[33]。有研究^[34]分析了HCC患者的血清抗LPS水平,证实了抗体应答率与HCC发生风险之间呈显著正相关,表明肠道微生物群代谢物因漏肠导致的异位分布在HCC的发生发展中起着重要作用。总之,这些发现表明,肠屏障的破坏与HCC发生密切相关。

3 未来的肠道微生物群疗法

肠道微生物群在HCC的发生发展过程中的重要作用引起了人们对预防、治疗HCC更多的关注,通过针对

肠道微生物群的调节来预防和治疗HCC是有前途的研究^[7],如益生菌、粪便微生物群移植和抗生素等。其安全性高、严重不良反应少。

3.1 益生菌疗法

益生菌是对宿主有益的活性微生物,主要包括丁酸梭菌、乳酸杆菌、双歧杆菌和放线菌,它们不仅能促进有益菌的生长,还能抑制有害菌^[22]。越来越多的研究^[20,35-37]发现,益生菌在预防HCC发病中发挥着独特的作用:(1)益生菌可以通过模拟细菌成分(尤其是LPS)来改善肠道微生态,保护黏膜屏障,并减少LPS-TLR4通路的激活,从而防止HCC的发生。(2)益生菌还可以减少某些有毒物质的致癌作用,预防HCC。例如,枯草芽孢杆菌可以降解黄曲霉毒素,且由枯草芽孢杆菌、干酪乳杆菌和产朊假丝酵母菌制成的益生菌化合物具有更高的降解率,对预防HCC具有积极作用。(3)益生菌可以提高肝脏和肠道的固有免疫力,从而增强肝脏对肝炎病毒的清除,减少肝脏炎症,增强肠道屏障功能,最终发挥抗癌作用。(4)益生菌混合物可以保护肠上皮屏障,防止内毒素等细菌产物从肠道进入门静脉循环损伤肝细胞。总之,益生菌是HCC的一种新的潜在预防策略。益生菌的应用不仅是一种安全、廉价的预防方法,而且还可以针对不同的年龄进行定制,因此需要更多的研究来阐明如何为不同的性别、年龄和饮食选择特定的益生菌。

3.2 粪便微生物群移植疗法

粪便微生物群移植(fecal microbiota transplantation, FMT)是指将健康供体的粪便菌群悬液引入患者胃肠道,以重建肠道菌群的微生态结构和功能的过程^[38]。将一名艰难梭菌感染患者健康丈夫的粪便放入患者结肠,移植14d后进行结肠镜检查发现,受者粪便中的细菌组成与供体粪便中的相似,拟杆菌菌株增加,同时观察到患者症状消退。接受菌群移植的受体和供体的肠道微生物群的相似性表明,供体细菌进入受体肠道后迅速占据其通常的生态位,从而恢复受体肠道微生物群落的结构和功能^[39]。一项使用健康供体的FMT治疗严重酒精性肝炎的初步临床试验^[40]发现,FMT治疗1周内,与肝病严重程度相关的指标(总胆红素、Child-Pugh评分和终末期肝病评分)显著改善。另有研究^[41]发现,口服FMT胶囊对肝硬化和复发性肝性脑病患者安全且耐受性良好,可恢复微生物多样性和功能。然而,其有效性需要进一步调查。一些研究^[20]还表明,FMT也有助于延迟HCC的进展,然而相关研究太少,缺乏确凿的证据。因此需要对具有FMT治疗效果的活性成分进行澄清研究,以提高HCC患者治疗的安全性。

3.3 抗生素疗法

抗生素可用于清除肠道中的有害菌,改善肠道

菌群平衡^[42]。用抗生素治疗后,脂肪性肝炎小鼠的HCC发病率降低^[27]。阿托伐他汀可恢复胆固醇引起的肠道微生物群失调,并完全阻止了NAFLD-HCC的发生发展。因此,纠正肠道微生物群失调对HCC的发生发展具有抑制作用^[43]。安可霉素在7,12-二甲基苯并蒽和高脂饮食联合针对的小鼠模型中也显示出预防HCC的有效性,但长期使用可能导致许多潜在的严重不良反应^[22]。目前,肝硬化患者唯一可接受的利福昔明的适应症是预防肝性脑病,进而预防HCC^[44]。一些研究^[45-46]表明,利福昔明可以显著降低内毒素水平,这对NAFLD、肝硬化和许多并发症都有积极的影响,例如,接受利福昔明治疗的酒精性肝硬化患者的5年累积生存率显著高于对照组,其未来的方向将集中于肝硬化等慢性肝病的治疗。且利福昔明似乎不会增加抗生素耐药性,这表明有可能长期使用^[47]。另有诺氟沙星可以预防自发性细菌性腹膜炎并降低肝硬化患者的病死率^[48]。抗生素可以抑制有害肠道菌群引起的炎症反应,降低HCC的发病率。然而,长期滥用抗生素也会导致原本复杂的肠道微生态平衡紊乱,引发其他疾病或加速疾病进展^[20]。

3.4 ICI 疗法

肠道微生物群可能会分泌调节剂或产生代谢产物,增加晚期HCC患者对ICI的反应^[49]。ICI是HCC治疗或作为辅助治疗应用的有前途的选择,可阻断CTLA-4、PD-1、PD-L1和CD24(热稳定抗原)的抗体,在癌症治疗中显示出有希望的治疗效果^[50-51]。此外,临床研究^[52]表明,富含厚壁菌的肠道微生物群和靶向CTLA-4的ICI的有益临床反应相关。另外,在接受抗PD-1免疫治疗的黑素瘤患者中,瘤胃菌科家族的相对丰度明显更高^[53]。一项研究^[54]表明,与其他小鼠相比,具有更多双歧杆菌的小鼠增强了抗PD-L1治疗的抗肿瘤作用。总之,肠道微生物群通过调节不同癌症患者对ICI的反应,在癌症免疫治疗中发挥着重要作用。然而,肠道微生物群与HCC免疫治疗之间的潜在机制尚不清楚,仍有待确定。

4 结 语

越来越多的证据表明,肠道微生物群可以通过各种机制促进HCC的发生发展,使用益生菌、粪便微生物群移植以及抗生素是HCC预防和治疗的创新、成本效益高、安全和无创的方式。尽管如此,关于肠道微生物群对HCC发生发展的影响,仍有许多问题亟待解决。有必要进一步的研究肠道微生物群的组成,以及哪些因素有助于它们在健康和疾病方面的长期稳定性。另外,进一步精心设计肠道微生物群

介导疗法的临床试验对于保证HCC预防和治疗的安全性和改善预后是必要的。总之,目前只是肠道微生物组学研究时代的开始,肝脏和肠道之间的紧密联系将为HCC患者基于微生物组学的诊断、治疗或预防提供许多机会。

[参 考 文 献]

- [1] SÁNCHEZ B, DELGADO S, BLANCO-MÍGUEZ A, *et al.* Probiotics, gut microbiota, and their influence on host health and disease[J/OL]. *Mol Nutr Food Res*, 2017, 61(1): 1600240[2023-02-01]. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201600240>. DOI: 10.1002/mnfr.201600240.
- [2] SENDER R, FUCHS S, MILO R. Are we really vastly outnumbered? revisiting the ratio of bacterial to host cells in humans [J]. *Cell*, 2016, 164(3): 337-340. DOI: 10.1016/j.cell.2016.01.013.
- [3] FU Q H, SONG T Y, MA X Q, *et al.* Research progress on the relationship between intestinal microecology and intestinal bowel disease[J]. *Animal Model Exp Med*, 2022, 5(4): 297-310. DOI: 10.1002/ame2.12262.
- [4] CLEMENTE J C, URSELL L K, PARFREY L W, *et al.* The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view[J]. *Cell*, 2012, 148(6): 1258-1270. DOI: 10.1016/j.cell.2012.01.035.
- [5] SCHWABE R F, GRETEN T F. Gut microbiome in HCC - Mechanisms, diagnosis and therapy[J]. *J Hepatol*, 2020, 72(2): 230-238. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.08.016.
- [6] RATTAN P, MINACAPPELLI C D, RUSTGI V. The microbiome and hepatocellular carcinoma[J]. *Liver Transpl*, 2020, 26(10): 1316-1327. DOI: 10.1002/lt.25828.
- [7] KANG Y B, CAI Y, YANG Y. The gut microbiome and hepatocellular carcinoma: implications for early diagnostic biomarkers and novel therapies[J]. *Liver Cancer*, 2021, 11(2): 113-125. DOI: 10.1159/000521358.
- [8] LLOVET J M, ZUCMAN-ROSSI J, PIKARSKY E, *et al.* Hepatocellular carcinoma[J/OL]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2: 16018[2023-02-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27158749/>. DOI: 10.1038/nrdp.2016.18.
- [9] YU J, FENG Q, WONG S H, *et al.* Metagenomic analysis of faecal microbiome as a tool towards targeted non-invasive biomarkers for colorectal cancer[J]. *Gut*, 2017, 66(1): 70-78. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309800.
- [10] BRANDL K, KUMAR V, ECKMANN L. Gut-liver axis at the frontier of host-microbial interactions[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2017, 312(5): G413-G419. DOI: 10.1152/ajpgi.00361.2016.
- [11] O'HARA S P, KARLSEN T H, LARUSSO N F. Cholangiocytes and the environment in primary sclerosing cholangitis: where is the link?[J]. *Gut*, 2017, 66(11): 1873-1877. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314249.
- [12] PONZIANI F R, ZOCCO M A, CERRITO L, *et al.* Bacterial translocation in patients with liver cirrhosis: physiology, clinical consequences, and practical implications[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 12(7): 641-656. DOI: 10.1080/17474124.2018.1481747.
- [13] ZHOU A, TANG L, ZENG S, *et al.* Gut microbiota: a new piece in understanding hepatocarcinogenesis[J]. *Cancer Lett*, 2020, 474: 15-22. DOI: 10.1016/j.canlet.2020.01.002.

- [14] KRENKEL O, TACKE F. Liver macrophages in tissue homeostasis and disease[J]. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17(5): 306-321. DOI: 10.1038/nri.2017.11.
- [15] HEYMANN F, TACKE F. Immunology in the liver—from homeostasis to disease[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2016, 13(2): 88-110. DOI: 10.1038/nrgastro.2015.200.
- [16] BALMER M L, SLACK E, DE GOTTARDI A, *et al.* The liver may act as a firewall mediating mutualism between the host and its gut commensal microbiota[J/OL]. *Sci Transl Med*, 2014, 6(237): 237ra66[2023-02-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24848256/>. DOI: 10.1126/scitranslmed.3008618.
- [17] FURUSAWA Y, OBATA Y, FUKUDA S, *et al.* Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells [J]. *Nature*, 2013, 504(7480): 446-450. DOI: 10.1038/nature12721.
- [18] BERGMAN E N. Energy contributions of volatile fatty acids from the gastrointestinal tract in various species[J]. *Physiol Rev*, 1990, 70(2): 567-590. DOI: 10.1152/physrev.1990.70.2.567.
- [19] ZEISSIG S, PEUKER K, IYER S, *et al.* CD1d-Restricted pathways in hepatocytes control local natural killer T cell homeostasis and hepatic inflammation[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114(39): 10449-10454. DOI: 10.1073/pnas.1701428114.
- [20] LI S P, HAN W F, HE Q C, *et al.* Relationship between intestinal microflora and hepatocellular cancer based on gut-liver axis theory [J/OL]. *Contrast Media Mol Imaging*, 2022, 2022: 6533628[2023-02-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35965618/>. DOI: 10.1155/2022/6533628.
- [21] THOMAS C, PELLICCIARI R, PRUZANSKI M, *et al.* Targeting bile-acid signalling for metabolic diseases[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2008, 7(8): 678-693. DOI: 10.1038/nrd2619.
- [22] 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.
- [23] WEI S Z, MA X, ZHAO Y L. Mechanism of hydrophobic bile acid-induced hepatocyte injury and drug discovery[J/OL]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 1084[2023-02-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32765278/>. DOI: 10.3389/fphar.2020.01084.
- [24] SCHROEDER B O, BÄCKHED F. Signals from the gut microbiota to distant organs in physiology and disease[J]. *Nat Med*, 2016, 22(10): 1079-1089. DOI: 10.1038/nm.4185.
- [25] LIU B, QU L Y, YAN S G. Cyclooxygenase-2 promotes tumor growth and suppresses tumor immunity[J/OL]. *Cancer Cell Int*, 2015, 15: 106[2023-02-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26549987/>. DOI: 10.1186/s12935-015-0260-7.
- [26] YAMADA S, TAKASHINA Y, WATANABE M, *et al.* Bile acid metabolism regulated by the gut microbiota promotes non-alcoholic steatohepatitis-associated hepatocellular carcinoma in mice[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(11): 9925-9939. DOI: 10.18632/oncotarget.24066.
- [27] LI K L, LIU J H, QIN X S. Research progress of gut microbiota in hepatocellular carcinoma[J/OL]. *J Clin Lab Anal*, 2022, 36(7): e24512[2023-02-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35719048/>. DOI: 10.1002/jcla.24512.
- [28] 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.
- [29] TILG H, CANI P D, MAYER E A. Gut microbiome and liver diseases[J]. *Gut*, 2016, 65(12): 2035-2044. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312729.
- [30] WANG L L, ZHU R, HUANG Z Q, *et al.* Lipopolysaccharide-induced toll-like receptor 4 signaling in cancer cells promotes cell survival and proliferation in hepatocellular carcinoma[J]. *Dig Dis Sci*, 2013, 58(8): 2223-2236. DOI: 10.1007/s10620-013-2745-3.
- [31] LI H Y, LI Y, LIU D, *et al.* LPS promotes epithelial-mesenchymal transition and activation of TLR4/JNK signaling[J]. *Tumor Biol*, 2014, 35(10): 10429-10435. DOI: 10.1007/s13277-014-2347-5.
- [32] DONG YQ, LU CW, ZHANG L, *et al.* Toll-like receptor 4 signaling promotes invasion of hepatocellular carcinoma cells through MKK4/JNK pathway[J]. *Mol Immunol*, 2015, 68(2): 671-683. DOI: 10.1016/j.molimm.2015.10.015.
- [33] WANG Z, YAN M, LI J, *et al.* Dual functions of STAT3 in LPS-induced angiogenesis of hepatocellular carcinoma[J]. *Biochim Biophys Acta BBA Mol Cell Res*, 2019, 1866(4): 566-574. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2018.11.016.
- [34] 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/OL]. *BMC Med*, 2017, 15(1): 72[2023-02-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28372583/>. DOI: 10.1186/s12916-017-0830-8.
- [35] HUANG W W, CHANG J, WANG P, *et al.* Effect of the combined compound probiotics with mycotoxin-degradation enzyme on detoxifying aflatoxin B1 and Zearalenone[J]. *J Toxicol Sci*, 2018, 43(6): 377-385. DOI: 10.2131/jts.43.377.
- [36] SONG Y, YANG JM. Role of interleukin (IL)-17 and T-helper (Th)17 cells in cancer[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 493(1): 1-8. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.08.109.
- [37] DAI C, ZHAO D H, JIANG M. VSL#3 probiotics regulate the intestinal epithelial barrier *in vivo* and *in vitro* via the p38 and ERK signaling pathways[J]. *Int J Mol Med*, 2012, 29(2): 202-208. DOI: 10.3892/ijmm.2011.839.
- [38] GULATI A S, NICHOLSON M R, KHORUTS A, *et al.* Fecal microbiota transplantation across the lifespan: balancing efficacy, safety, and innovation[J]. *Am J Gastroenterol*, 2023, 118(3): 435-439. DOI: 10.14309/ajg.0000000000002167.
- [39] KHORUTS A, DICKSVED J, JANSSON J K, *et al.* Changes in the composition of the human fecal microbiome after bacteriotherapy for recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2010, 44(5): 354-360. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181c87e02.
- [40] PHILIPS C A, PANDE A, SHASTHRY S M, *et al.* Healthy donor fecal microbiota transplantation in steroid-ineligible severe alcoholic hepatitis: a pilot study[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2017, 15(4): 600-602. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.10.029.
- [41] BAJAJ J S, SALZMAN N H, ACHARYA C, *et al.* Fecal microbial transplant capsules are safe in hepatic encephalopathy: a phase 1, randomized, placebo-controlled trial[J]. *Hepatology*, 2019, 70(5): 1690-1703. DOI: 10.1002/hep.30690.
- [42] KELLY S A, NZAKIZWANAYO J, RODGERS A M, *et al.* Antibiotic therapy and the gut microbiome: investigating the effect of delivery route on gut pathogens[J]. *ACS Infect Dis*, 2021, 7(5): 1283-1296. DOI: 10.1021/acsinfectdis.1c00081.

- [43] ZHANG X, COKER O O, CHU E S, *et al.* Dietary cholesterol drives fatty liver-associated liver cancer by modulating gut microbiota and metabolites[J]. *Gut*, 2021, 70(4): 761-774. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-319664.
- [44] BAJAJ J S, SIKAROODI M, SHAMSADDINI A, *et al.* Interaction of bacterial metagenome and virome in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy[J]. *Gut*, 2021, 70(6): 1162-1173. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322470.
- [45] VLACHOGIANNAKOS J, VIAZIS N, VASIANOPOULOU P, *et al.* Long-term administration of rifaximin improves the prognosis of patients with decompensated alcoholic cirrhosis[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2013, 28(3): 450-455. DOI: 10.1111/jgh.12070.
- [46] KALAMBOKIS G N, TSIANOS E V. Rifaximin reduces endotoxemia and improves liver function and disease severity in patients with decompensated cirrhosis[J]. *Hepatology*, 2012, 55(2): 655-656. DOI: 10.1002/hep.24751.
- [47] CARACENI P, VARGAS V, SOLÀ E, *et al.* The use of rifaximin in patients with cirrhosis[J]. *Hepatology*, 2021, 74(3): 1660-1673. DOI: 10.1002/hep.31708.
- [48] MOREAU R, ELKRIEF L, BUREAU C, *et al.* Effects of long-term norfloxacin therapy in patients with advanced cirrhosis[J]. *Gastroenterology*, 2018, 155(6): 1816-1827. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.08.026.
- [49] DZUTSEV A, BADGER J H, PEREZ-CHANONA E, *et al.* Microbes and cancer[J]. *Annu Rev Immunol*, 2017, 35: 199-228. DOI: 10.1146/annurev-immunol-051116-052133.
- [50] DARVIN P, TOOR S M, NAIR V S, *et al.* Immune checkpoint inhibitors: recent progress and potential biomarkers[J]. *Exp Mol Med*, 2018, 50(12): 1-11. DOI: 10.1038/s12276-018-0191-1.
- [51] BARKAL A A, BREWER R E, MARKOVIC M, *et al.* CD24 signalling through macrophage Siglec-10 is a target for cancer immunotherapy[J]. *Nature*, 2019, 572(7769): 392-396. DOI: 10.1038/s41586-019-1456-0.
- [52] 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. DOI: 10.1093/annonc/mdx108.
- [53] GOPALAKRISHNAN V, SPENCER C N, NEZI L, *et al.* Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients[J]. *Science*, 2018, 359(6371): 97-103. DOI: 10.1126/science.aan4236.
- [54] 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.

[收稿日期] 2023-02-07

[修回日期] 2023-05-16

[本文编辑] 向正华