

· 综述 ·

慢性肝病肠道微生态的研究近况

张宏琳¹, 王学红², 马臻棋², 陶嘉楠¹

1. 青海大学研究生院, 青海 西宁 810016; 2. 青海大学附属医院消化内科, 青海 西宁 810001

摘要: 随着“肠-肝轴”学说的提出与宏基因组测序技术的广泛运用, 肠道菌群与慢性肝病的发病机制之间的联系逐渐被深入认识, 肠道微生态调节剂作为一种新的治疗肝脏疾病的方式也受到重视。本文基于新一代测序技术的宏基因组测序, 就肠道微生物和细菌移位慢性肝病中的作用作一综述。

关键词: 慢性肝病; 肠道菌群; 肠道微生态; 宏基因组学; 基因测序; 细菌移位

中图分类号: R575 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2021)12-1717-04

微生态是人体的有机组成部分, 其中以肠道微生态最为复杂而重要。肠道微生物群由生活在胃肠道的数万亿微生物(细菌、病毒、真菌)组成, 可促进肠上皮生长, 维护肠道的屏障工作、抗感染、稳定代谢内环境、促进消化吸收等^[1]。肠道微生态系统包含的基因数约为人体自身基因数的150倍, 又称为“人体第二基因组”, 常驻细菌的数量超过人类体细胞和生殖细胞的十倍, 并代表微生物基因组的组合, 远超过人类基因组, 因此, 操纵菌群以增强有益成分是一种有前途的治疗策略^[2-4]。以往对肠道微生物群的研究很大程度上都依赖于培养技术, 然而, 传统的培养方法只能培养出10%~30%的肠道微生物群, 在鉴定微生物方面十分有限^[5]。随着分子生物学技术在肠道菌群领域的应用, 特别是新一代测序技术的宏基因组测序, 人类肠道菌群的研究取得了进展。宏基因组学可用于研究肠道微生物的多样性和失调、识别肠道微生物群的新功能基因、微生物途径、抗生素耐药基因等, 是对人类肠道微生物理解的巨大补充, 在揭示人体肠道微生物与疾病的机制和相关性方面具有巨大的潜力^[6]。

肝脏是一个通过门静脉接触肠道静脉血的器官, 由于独特的血液供应系统, 肝脏很容易受到从肠腔经门静脉转运的细菌产物的影响, 从而导致细菌移位^[7]。肝脏通过胆道系统和循环介质(胆汁酸)与farnesoid X受体(FXR)等核受体的相互作用来控制代谢功能, 进而调节肠道菌群的平衡。肠道细菌移位可能损害肝脏稳态, 并通过激活先天免疫系统增加肝脏炎症, 特别是移位的细菌产物通过模式识别受体如Toll样受体(Toll-like receptor, TLRs)增强了肝脏免疫细胞的激活, 此外, 肝非免疫细胞(内皮细胞、胆道上皮细胞、肝星状细胞等)会通过TLRs对细菌产物产生应答^[8]。当肠道微生态发生失衡, TLRs会识别不同的微生物产物为病原相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)并激活下游的TLRs细胞内信号通路, 诱导先天免疫反应, 以抵抗宿主对微

生物的防御, 促进细胞因子的产生并导致炎症^[9-10]。

内毒素和其诱导的促炎细胞因子可能是这些辅助因子之一, 内毒素激活TLR4导致适配器分子MyD88和Toll/白细胞介素-1受体(Toll/IL-1 receptor, TIR)结构域包含适配器诱导干扰素- β 的聚集^[11], 它们各自激活单独的下游信号诱导多种蛋白复合物的组装, 引起肝脏的炎症改变。此外Kupffer细胞会应对TLR产生细胞因子和趋化因子引起肠上皮细胞增殖和凋亡失衡, 肠道黏膜萎缩和水肿与氧化应激的产生^[12]。一般来说, 肝脏的免疫系统会对这些细菌产物产生耐受, 称之为“肝脏耐受”, 当肠道微生态失衡时, 肠道菌群通过各种被吸收到体循环中的微生物代谢物与肝脏和宿主的其他代谢器官发生远程相互作用^[13]。本文基于新一代测序技术的宏基因组测序, 就肠道微生物和细菌移位慢性肝病中的作用进行综述如下。

1 肠道微生态与慢性肝病

肠道微生态被认为在维持人类健康和许多疾病的病理生理学中起着重要作用, 研究表明肝脏中TLR介导的信号通路与感染性、肉芽肿和酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)、缺血再灌注损伤和肝脏再生有关^[14]。相关研究也提供了TLRs在慢性肝病发生发展的病理生理学作用证据, 表明肠道微生态失调可能与肝脏疾病的进展相关^[15]。

1.1 肠道微生态与病毒性肝炎 肠道微生物群可能影响慢性乙型病毒性肝炎(chronic hepatitis B, CHB)的进展。一项对CHB患者和健康人群肠道菌群基因测序的研究发现, CHB患者较健康对照组肠道菌群的结构和丰度存在明显差异, CHB患者双歧杆菌和乳酸杆菌水平明显降低, 而肠球菌和肠杆菌科水平明显升高^[16]。也有研究发现, (12周龄)C3H/HEN小鼠在感染乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)6周后无法检测到HBV, 表明肠道微生物群对HBV起关键的免疫作用^[17]。

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2021.12.030

基金项目: 青海省消化系统疾病临床医学研究中心项目(2019-SF-L3)

通信作者: 王学红, E-mail: Lindawang0710@hotmail.com

此外,肠道菌群的结构及丰度变化与肝病的严重程度是相关的,当肠道微生态紊乱时,肠道中的有害细菌会引起肠黏膜通透性增加,从而导致细菌移位并激活肝脏的先天免疫系统,产生 PAMPs 引起自然免疫应答^[18]。

研究人员对慢性丙型肝炎(chronic hepatitis C, CHC)患者的肠道菌群结构变化进行了研究,提示普雷沃菌属和粪杆菌属在 CHC 患者中更丰富,而瘤胃球菌、双歧杆菌和一些梭状芽胞杆菌在健康对照组中富集,同时健康对照组粪便中菌群的多样性高于疾病组^[19]。此外,一项分析丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染患者肠道微生物群的横断面研究表明,感染者肠道菌群多样性有着明显降低,HCV 通过改变肠黏膜的渗透性,引起肠道菌群失调以及炎症改变,直至进展为肝硬化和肝癌^[20]。总之,各项研究结果证实了肠道菌群影响着病毒性肝炎的发生发展^[21]。

1.2 肠道微生态与代谢相关性脂肪性肝病 微生物群在人体中充当着一个代谢“器官”的功能,它们影响营养获取、能量稳态,并最终控制体重,肠道微生物群的失衡这有助于肥胖和相关的代谢性疾病的发展,如代谢相关性脂肪性肝病(metabolic associated fatty liver disease, MAFLD)^[22]。De La Serre 等^[23]研究了小鼠肠道上皮功能及微生物群的变化与饮食、肥胖的相关性,结果表明肥胖易感型大鼠 TLR4 激活增加和肠道碱性磷酸酶(一种肠内解毒的酶)减少,而肥胖抵抗型大鼠则没有。对细菌 16S rRNA 的测定显示,无论表型如何,饲喂高热量饲料的大鼠肠道细菌密度下降,而杆菌纲和梭菌纲的相对比例增加。

在基因肥胖、瘦素受体缺陷(ob/ob)的小鼠实验中,发现拟杆菌门的丰度减少了 50%,厚壁菌门的丰度比例增加^[24],Turnbaugh 等^[25]在无菌小鼠实验中发现肥胖的微生物组有更大的能力从饮食中获取能量,最近,该研究表明肥胖与微生物群中门水平的变化(例如更少的拟杆菌门)、细菌多样性的减少以及影响代谢途径的细菌基因表达的改变有关。也有研究人员用益生元低聚果糖(fructo-oligosaccharide, FOS)对糖尿病小鼠进行了为期 4 周的治疗,结果表明膳食补充 FOS 能改善葡萄糖耐量并减轻体重,与正常饮食小鼠相比,高热量饮食小鼠肠道双歧杆菌水平显著增加,随后的 FOS 治疗恢复了双歧杆菌的数量,降低了内毒素血症水平,并降低了促炎细胞因子^[26]。

高脂肪和高果糖饮食对健康的有害后果似乎是由于它们对微生物群、肠道通透性的影响,相关研究清楚地证明了肠道微生态失衡引起的内毒素血症在肝脏炎症、损伤、纤维化的进展中的关键作用。

1.3 肠道微生态与 ALD 长期酗酒患者较健康人肠道内拟杆菌科和乳酸菌等益生菌比例较低,血浆内毒素水平较健康对照高,可能是因为乙醇破坏了肠道紧密连接的完整性。在肝细胞中,乙醇代谢涉及微粒体酶氧化系统(microsomal enzyme oxidation system, MEOS)^[27],在乙醇的代谢过程中,产生的活性氧会导致脂质过氧化、线粒体谷胱甘肽消耗和 S-腺苷蛋氨酸消耗,MEOS 细胞色素 CYP2E1 在慢性酒精中毒中被诱

导,进一步促进氧化应激和肝损伤^[28]。肠道屏障的多层防御屏障(物理、体液和免疫成分)都可能受到酒精的影响,动物和人类模型中均提示长期酒精摄入会削弱肠黏膜屏障,并增加血清中细菌产物的水平^[29-30]。肠道菌群可能与个体对 ALD 的易感性相关,研究证实 ALD 小鼠相较无菌小鼠出现更严重的肝脏损伤,同时会导致肠道通透性增加和细菌移位^[31]。随后的研究提示益生菌制剂能减轻 ALD 患者内毒素血症,Han 等^[32]将 117 例 ALD 患者随机分为两组,分别接受含有枯草芽孢杆菌及屎肠球菌的益生菌治疗或安慰剂治疗 1 周,结果表明益生菌的使用可以减少粪便中大肠杆菌的数目,同时内毒素血症和肝脏相关酶水平也有改善。因此,益生菌或益生菌制剂是改善肠道失调、细菌过度生长和随后逆转 ALD 的有前景的治疗方法。

1.4 肠道微生态与自身免疫性肝病 肠道微生态与自身免疫性肝病有着密切的联系,自身免疫性胆汁淤积性肝病[包括原发性胆汁性胆管炎(primary biliary cirrhosis, PBC)和原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)],表现为正常胆汁流量受损和潜在毒性胆汁酸过度积聚,肠道微生物群与胆汁酸相互作用,共同在 PBC 和 PSC 的发病机制中发挥重要作用^[33]。研究表明肠道微生态失衡会影响自身免疫性肝炎患者肠道微生物的组成,表现为粪便双歧杆菌、乳酸菌浓度降低^[34-35]。有研究者对 PSC 患者肠道微生物组变化进行了研究,收集了 19 例 PSC 合并炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)患者、1 例单纯 PSC 患者、15 例单纯 IBD 患者和 9 例健康对照者,对受试者进行了回肠、右结肠、左结肠活检,并进行了细菌 16S rRNA 测序,结果表明在 PSC 和对照组之间的差异表达操作分类单元(operational taxonomic units, OTUs)中,相较健康对照组,大多数与 PSC 相关的细菌组成变化发生在梭状芽胞杆菌目和拟杆菌目,86%属于梭菌目^[36]。此外,研究证实 PBC 患者中的益生菌如拟杆菌、瘤胃球菌明显减少,而致病菌如变形菌、链球菌、克雷伯菌等明显增加,这些肠道细菌的变化可能通过改变新陈代谢、免疫反应和肝功能而导致 PBC^[37-38]。

尽管临床研究报道了自身免疫性肝病患者肠道微生物组的变化,但对这一关系的机制知之甚少。目前还不清楚肠道微生物组的变化是导致疾病的原因还是疾病的结果,肠道微生物组在自身免疫性肝病中的作用还需要更多的研究。

1.5 肠道微生态与肝炎肝硬化 肝硬化是肝纤维化的终末期,临床证据表明肝硬化患者的全身和门静脉循环中脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)水平升高,TLR4 单核苷酸多态性可以预测 CHV 患者发生肝硬化的风险,推测 TLR4 和肠道菌群来源的 LPS 有助于肝纤维化的进展。在胆管结扎和慢性给药四氯化碳诱导的肝纤维化实验动物模型中,全身血浆 LPS 水平升高,使用不可吸收广谱抗生素选择性去污肠道菌群能降低血浆 LPS 水平,抑制实验性肝纤维化,这表明,肠源性细菌移位产物促进实验性肝纤维化^[39-40]。此外肝硬化动物使用益生菌治疗可减少肠杆菌,同时增加双歧杆菌和乳酸菌,从而降低系统内毒素水平,改善肝功能^[41]。

在多项研究中,健康对照组和肝硬化患者的粪便微生物组成之间存在明显的个体差异,主要特征是潜在有益的原生类群(如毛螺菌科和瘤胃科)减少,而潜在致病性类群(如肠杆菌)增加,这些潜在的致病性类群与内毒素或脂多糖的产生有关,LPS产生可以扰乱肠道屏障的完整性和引起炎症反应^[42]。对肝硬化患者粪便微生物组的分析显示,致病性肠杆菌科和链球菌科增加,而有益双歧杆菌和毛螺菌科减少^[43]。可能的机制是胆道梗阻或肝硬化介导的肝功能障碍可能会减少胆汁酸的分泌,初级胆汁酸向次级胆汁酸的转化也相应地减少,这是由于介导这种变化的梭状芽孢杆菌种类减少所致^[44]。当肠道细菌过度生长时,随着肝硬化的进展可能改变肠道中的细菌组成,提示细菌移位和肠道菌群功能障碍与肝纤维化的发生有关。

1.6 肠道微生态与原发肝癌 肝癌患者体内肠道微生态的组成会发生变化,在非酒精性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)诱导的肝癌小鼠模型中,研究结果显示革兰阳性菌株显著增加,特别是梭状芽孢杆菌群^[45]。Yoshimoto等^[46]对肠道微生物群与MAFLD相关的肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)之间的联系进行了深入研究,他们的研究表明高脂饮食喂养的小鼠脱氧胆酸水平升高,这是一种由肠道细菌(如梭状芽孢杆菌群)合成的次级胆汁,其产生依赖于初级胆汁酸的7 α -去羟基化,随后脱氧胆酸(deoxycholic acid, DCA)在肝癌变中的关键作用在实验中进一步得到证实,实验表明在添加DCA后,小鼠发生肝癌的风险增加,抑制7 α -去羟基化后,发生肝癌的风险减少。Ponziani等^[47]证实,与健康对照组相比MAFLD相关肝硬化伴肝细胞癌的患者体内拟杆菌、螺旋菌和肠球菌明显在增加,他们可能通过抑制抗肿瘤免疫和激活NF- κ B和WNT信号在HCC发展中发挥潜在的作用。

NASH诱导的HCC的动物模型中,提示肝脏IgA水平有显著上升,这可能与肠道屏障功能障碍和细菌移位导致调节IgA进入肠道的肠聚免疫球蛋白受体(polymeric immunoglobulin receptor, pIgR)中断有关^[48]。在另一个小鼠模型,LPS易位导致TLR4的激活,导致肝星状细胞中肝丝裂原前调节蛋白的上调^[49]。除此之外,肠道菌群可通过T辅助细胞(Th)17调节促肿瘤效应,从而改变免疫应答,并增加肿瘤细胞的增殖^[50-51]。基于临床研究积累的证据,笔者认为,肠道-微生物-肝轴是同时预防慢性肝病进展和晚期肝病患者向HCC发展的一个有希望的靶点。

2 结 语

评价及早期干预肠道-微生物-肝脏代谢网络可能有助于延缓慢性肝病的进展。然而,肠道微生物靶向治疗肝病仍处于起步阶段,相关试验也产生了各种各样的结果,主要是由于细菌成分、益生菌活性的不同,以及不同患者的生物失调的多样性。未来,肝脏活检的收集、标准化的剂量给药和用药时间无疑是阐明肠道微生物相关机制和评估调节肠道微生物策略的有效性、安全性必不可少的环节。

参考文献

- [1] Sebastián Domingo JJ, Sánchez Sánchez C. From the intestinal flora to the microbiome [J]. *Revista Espanola De Enfermedades Dig*, 2018, 110(1): 51-56.
- [2] Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease [J]. *Lancet*, 2003, 361(9356): 512-519.
- [3] O'Hara AM, Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ [J]. *EMBO Rep*, 2006, 7(7): 688-693.
- [4] Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing [J]. *Nature*, 2010, 464(7285): 59-65.
- [5] Tannock GW. Molecular assessment of intestinal microflora [J]. *Am J Clin Nutr*, 2001, 73(2 suppl): 410S-414S.
- [6] Wang WL, Xu SY, Ren ZG, et al. Application of metagenomics in the human gut microbiome [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(3): 803-814.
- [7] Crispe IN. The liver as a lymphoid organ [J]. *Annu Rev Immunol*, 2009, 27: 147-163.
- [8] Seki E, Brenner DA. Toll-like receptors and adaptor molecules in liver disease; Update [J]. *Hepatology*, 2008, 48(1): 322-335.
- [9] Seki E, Schnabl B. Role of innate immunity and the microbiota in liver fibrosis: crosstalk between the liver and gut [J]. *J Physiol*, 2012, 590(3): 447-458.
- [10] Purohit V, Bode JC, Bode C, et al. Alcohol, intestinal bacterial growth, intestinal permeability to endotoxin, and medical consequences: summary of a symposium [J]. *Alcohol*, 2008, 42(5): 349-361.
- [11] Li HH, Su XL, Yan XB, et al. Toll-like receptor 4-myeloid differentiation factor 88 signaling contributes to ventilator-induced lung injury in mice [J]. *Anesthesiology*, 2010, 113(3): 619-629.
- [12] Wu J, Meng Z, Jiang M, et al. Toll-like receptor-induced innate immune responses in non-parenchymal liver cells are cell type-specific [J]. *Immunology*, 2010, 129(3): 363-374.
- [13] Son G, Kremer M, Hines IN. Contribution of gut bacteria to liver pathobiology [J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2010, 2010: 453563.
- [14] Albhaisi SAM, Bajaj JS, Sanyal AJ. Role of gut microbiota in liver disease [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2020, 318(1): G84-G98.
- [15] Kim SY, Seki E. Toll-like Receptors in Liver Disease [M] // Arias IM, Alter HJ, Boyer JL, et al. eds. *The Liver*, New York: John Wiley & Sons, Ltd, 2020: 737-746.
- [16] Lu HF, Wu ZW, Xu W, et al. Intestinal microbiota was assessed in cirrhotic patients with hepatitis B virus infection [J]. *Microb Ecol*, 2011, 61(3): 693-703.
- [17] Chou HH, Chien WH, Wu LL, et al. Age-related immune clearance of hepatitis B virus infection requires the establishment of gut microbiota [J]. *PNAS*, 2015, 112(7): 2175-2180.
- [18] Xu D, Huang Y, Wang J. Gut microbiota modulate the immune effect against hepatitis B virus infection [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2015, 34(11): 2139-2147.

- [19] Aly AM, Adel A, El-Gendy AO, et al. Gut microbiome alterations in patients with stage 4 hepatitis C [J]. *Gut Pathog*, 2016, 8(1):42.
- [20] Heidrich B, Vital M, Plumeier I, et al. Intestinal microbiota in patients with chronic hepatitis C with and without cirrhosis compared with healthy controls [J]. *Liver Int*, 2018, 38(1):50-58.
- [21] Wang J, Wang Y, Zhang X, et al. Gut microbial dysbiosis is associated with altered hepatic functions and serum metabolites in chronic hepatitis B patients [J]. *Front Microbiol*, 2017, 8:2222.
- [22] Cani PD, Delzenne NM. Interplay between obesity and associated metabolic disorders; new insights into the gut microbiota [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2009, 9(6):737-743.
- [23] de La Serre CB, Ellis CL, Lee J, et al. Propensity to high-fat diet-induced obesity in rats is associated with changes in the gut microbiota and gut inflammation [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2010, 299(2):G440-G448.
- [24] Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, et al. Obesity alters gut microbial ecology [J]. *PNAS*, 2005, 102(31):11070-11075.
- [25] Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest [J]. *Nature*, 2006, 444(7122):1027-1031.
- [26] Cani PD, Knauf C, Iglesias MA, et al. Improvement of glucose tolerance and hepatic insulin sensitivity by oligofructose requires a functional glucagon-like peptide 1 receptor [J]. *Diabetes*, 2006, 55(5):1484-1490.
- [27] Murakami H, Komai M. Leucine and ethanol oxidation [M]// *Branched Chain Amino Acids in Clinical Nutrition*. New York, NY: Springer New York, 2015:243-252.
- [28] Setshedi M, Wands JR, Monte SM. Acetaldehyde adducts in alcoholic liver disease [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2010, 3(3):178-185.
- [29] Voigt RM, Forsyth CB, Shaikh M, et al. Diurnal variations in intestinal barrier integrity and liver pathology in mice; implications for alcohol binge [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2018, 314(1):G131-G141.
- [30] de Timary P, Leclercq S, Stärkel P, et al. A dysbiotic subpopulation of alcohol-dependent subjects [J]. *Gut Microbes*, 2015, 6(6):388-391.
- [31] Llopis M, Cassard AM, Wrzosek L, et al. Intestinal microbiota contributes to individual susceptibility to alcoholic liver disease [J]. *Gut*, 2016, 65(5):830-839.
- [32] Han SH, Suk KT, Kim DJ, et al. Effects of probiotics (cultured *Lactobacillus subtilis*/*Streptococcus faecium*) in the treatment of alcoholic hepatitis; randomized-controlled multicenter study [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2015, 27(11):1300-1306.
- [33] Li Y, Tang R, Leung PSC, et al. Bile acids and intestinal microbiota in autoimmune cholestatic liver diseases [J]. *Autoimmun Rev*, 2017, 16(9):885-896.
- [34] Lin R, Zhou L, Zhang J, et al. Abnormal intestinal permeability and microbiota in patients with autoimmune hepatitis [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(5):5153-5160.
- [35] Yuksel M, Wang YP, Tai NW, et al. A novel "humanized mouse" model for autoimmune hepatitis and the association of gut microbiota with liver inflammation [J]. *Hepatology*, 2015, 62(5):1536-1550.
- [36] Torres J, Bao X, Goel A, et al. The features of mucosa-associated microbiota in primary sclerosing cholangitis [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2016, 43(7):790-801.
- [37] Sabino J, Vieira-Silva S, Machiels K, et al. Primary sclerosing cholangitis is characterised by intestinal dysbiosis independent from IBD [J]. *Gut*, 2016, 65(10):1681-1689.
- [38] Iwasawa K, Suda W, Tsunoda T, et al. Characterisation of the faecal microbiota in Japanese patients with paediatric-onset primary sclerosing cholangitis [J]. *Gut*, 2017, 66(7):1344-1346.
- [39] Isayama F, Hines IN, Kremer M, et al. LPS signaling enhances hepatic fibrogenesis caused by experimental cholestasis in mice [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2006, 290(6):G1318-G1328.
- [40] Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis [J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(2):209-218.
- [41] Kakiyama G, Pandak WM, Gillevet PM, et al. Modulation of the fecal bile acid profile by gut microbiota in cirrhosis [J]. *J Hepatol*, 2013, 58(5):949-955.
- [42] Gómez-Hurtado I, Such J, Francés R. Microbiome and bacterial translocation in cirrhosis [J]. *Gastroenterol Hepatol*, 2016, 39(10):687-696.
- [43] Chen Y, Yang F, Lu H, et al. Characterization of fecal microbial communities in patients with liver cirrhosis [J]. *Hepatology*, 2011, 54(2):562-572.
- [44] Zhang W, Gu YR, Chen YM, et al. Intestinal flora imbalance results in altered bacterial translocation and liver function in rats with experimental cirrhosis [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2010, 22(12):1481-1486.
- [45] Xie G, Wang X, Liu P, et al. Distinctly altered gut microbiota in the progression of liver disease [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(15):19355-19366.
- [46] Yoshimoto S, Loo TM, Atarashi K, et al. Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome [J]. *Nature*, 2013, 499(7456):97-101.
- [47] Ponziani FR, Bhoori S, Castelli C, et al. Hepatocellular carcinoma is associated with gut microbiota profile and inflammation in nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Hepatology*, 2019, 69(1):107-120.
- [48] Brandtzaeg P. Secretory IgA: designed for anti-microbial defense [J]. *Front Immunol*, 2013, 4:222.
- [49] Dapito DH, Mencin A, Gwak GY, et al. Promotion of hepatocellular carcinoma by the intestinal microbiota and TLR4 [J]. *Cancer Cell*, 2012, 21(4):504-516.
- [50] Hammerich L, Heymann F, Tacke F. Role of IL-17 and Th17 cells in liver diseases [J]. *Clin Dev Immunol*, 2011, 2011:345803.
- [51] Li J, Lau GK, Chen L, et al. Interleukin 17A promotes hepatocellular carcinoma metastasis via NF- κ B induced matrix metalloproteinases 2 and 9 expression [J]. *PLoS One*, 2011, 6(7):e21816.

收稿日期:2021-04-28 修回日期:2021-05-28 编辑:石嘉莹