

· 综述 ·

肠道菌群对肝癌作用机制的研究进展

胥华泰, 应培均, 杨季红, 程树杰
河北大学附属医院肝胆外科, 河北 保定 071000

摘要: 肝细胞癌在全球恶性肿瘤中的发病率和死亡率持续升高。近年来, 研究表明肠道菌群与肝癌的发生和发展密切相关。肠道菌群是人体内的一种微生物群落, 它在许多生理和病理过程中发挥着关键作用。本文综述了肠道菌群与肝癌之间的联系, 包括机制、影响因素和治疗前景, 以期对肝癌的预防和治疗提供新的思路。

关键词: 原发性肝癌; 肠道菌群; 瘤内微生物; 肿瘤微环境; 肠-肝轴; 肝细胞癌

中图分类号: R735.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2024)06-0943-03

Research progress on the mechanism of action of gut microbiota on hepatocellular carcinoma

XU Huatai, YING Peijun, YANG Jihong, CHENG Shujie

Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Hebei University, Baoding, Hebei 071000, China

Corresponding author: CHENG Shujie, E-mail: chengshuj@126.com

Abstract: Hepatocellular carcinoma (HCC) has a high incidence rate among the malignant tumors reported in the world, and its incidence rate and mortality continue to rise. In recent years, researches have shown that the gut microbiota is closely related to the occurrence and development of HCC. The gut microbiota is a microbial community within the human body that plays a crucial role in many physiological and pathological processes. This paper reviews the relationship between gut microbiota and HCC, including mechanisms, influencing factors, and therapeutic prospects, in order to provide new ideas for the prevention and treatment of HCC.

Keywords: Primary liver cancer; Gut microbiota; Intratumoral microorganisms; Tumor microenvironment; Immune response; Intestinal hepatic axis; Hepatocellular carcinoma

Fund program: Hebei Province Government Funded Clinical Medicine Excellent Talent Training Project in 2023 (ZF2023230)

肝癌是一种复杂的疾病, 由多种因素引起, 其发生和发展受到遗传和环境因素的影响。肠道菌群是人体最大微生物群之一, 其组成和功能与宿主的健康密切相关。肠道菌群在恶性肿瘤早期具有明显的特异性, 为肝癌的早期检测提供了新的思路。益生菌、抗生素和粪便微生物群抑制可通过影响肠道微生物群在肝癌辅助治疗中发挥积极作用。因此, 探讨肠道微生物群对肝癌的影响及其可能的机制, 探讨肠道菌群在肝癌辅助治疗中的诊断特异性和预后潜力, 具有重要意义。

1 原发性肝癌与肠-肝轴研究背景

由于带有肠道寄生菌产物的门静脉血液流入肝脏, 这一独特的解剖学结构开创了“微生态-肠道-肝脏”的新对话。肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 在全世界恶性肿瘤死亡患者中为第四大原因^[1], 目前肝癌的治疗方法包括手术

治疗和保守药物治疗, 但是疗效均不理想。

原发性 HCC 是常见的恶性肿瘤^[2]。随着 HCC 的进展, 其无序、渗漏的脉管系统和胆管损伤可能允许细菌进入, 肿瘤免疫抑制微环境可能为浸润的细菌提供避难所^[3]。有证据表明, 肠道微生物群在促进肝脏相关疾病发展为 HCC 中起着至关重要的作用^[4]。

近年来, 由于研究的不断深入, 人们发现胃肠道和肝脏之间密切的解剖和功能联系越来越具有相关性, 将这种结构与功能关系定义为肠-肝轴的概念也受到了极大关注^[5]。从生理上讲, 肠-肝轴是一种肠道微生物群与肠外器官之间的联系通路, 它揭示了肠道和肝脏功能之间存在双向沟通。肠-肝轴保护宿主免受来自肠道有害和有毒物质的侵害, 维持免疫系统的稳态。当肠道屏障被破坏时, 众多来自肠道的有毒因子和肠道细菌都会直接或者间接影响肝脏。

肝脏接受来自门静脉的血液和肠道吸收的营养物质, 以及

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2024.06.026

基金项目: 河北省 2023 年政府资助临床医学优秀人才培养项目 (ZF2023230)

通信作者: 程树杰, E-mail: chengshuj@126.com

出版日期: 2024-06-20

病原菌和代谢物^[6]肠道菌群失衡会损害肠道屏障和免疫状态,病原菌和菌群代谢物可以通过门静脉系统进入肝脏,很大意义上说明微生物群在积极参与肝脏的病理生理过程,导致或促进肝病的发展^[7],肠道微生物群的失衡将进一步放大这些过程。

2 肠道菌群和肝癌的联系

研究显示,肿瘤内的微生物组可以被用于诊断工具,因其具有肿瘤类型和亚型特异性^[8]。引起胃癌的微生物组中常见幽门螺旋杆菌^[9],引起胰腺癌的常见变形菌门,引起结直肠癌的常见变形菌门和厚壁菌门等。

证据表明,除了肠道微生物组在广泛的人体生理功能和疾病中的显著作用外,肿瘤组织还证明了局部类型特异性微生物组的存在,并参与肿瘤进展和对免疫治疗的反应。

近年来研究发现,肝癌和肠道微生物群的种类有很多联系。实体肿瘤组织微生态特征,除受免疫微环境的影响,还受瘤内微生物的影响。肠道微生物群失衡可能会造成或影响诸多肝脏疾病,如非酒精性肝硬化、病毒性肝炎、肝癌等,那么通过调节肠道微生态群来影响肝癌的机制是很有研究意义的,也许可以发现 HCC 新的治疗靶点。

肠道微生物群是一个复杂的生态系统,在局部和全身免疫反应中起着不可或缺的作用^[10]。作为第一道防线,先天免疫系统检测微生物或它们的代谢产物,将信号转化为宿主生理反应,并激活适应性免疫^[11]。几项临床前和临床研究表明,肠道微生物群的组成与辐射敏感性之间存在相互作用。肠道微生物群在调节放射敏感性方面起了极大的作用^[12]。与健康人相比,原发性 HCC 患者的肠道微生物群的组成和正常人肠道微生物群存在差异。

3 肠道菌群影响肝癌的机制研究

一方面,微生物抗原或抗原模拟可以直接激活抗肿瘤 T 细胞,诱导免疫原性细胞死亡^[13];另一方面,微生物可通过辅助模式识别受体来调节肿瘤微环境^[14];此外,微生物组不止微生物本身,其衍生代谢物胆汁酸等也能发挥作用,影响免疫细胞浸润和刺激抑制性免疫检查点^[15]。

3.1 瘤内微生物 肝脏组织免疫细胞浸润丰富,受到肠道回流影响,其组织中微生物多样性复杂,对局部肿瘤组织免疫微环境产生重要影响^[16]。然而,HCC 发生发展过程中,肿瘤组织微生物特征目前尚不清楚,其对肝癌早诊的预警标志物及对肿瘤免疫微环境的影响仍不明朗。针对瘤内微生物对恶性实体肿瘤发生发展的影响,国外多个团队开展了较为深入的研究:美国德克萨斯大学安德森恶性肿瘤中心发表在 *Cell* 上报道了胰腺癌预后中瘤内微生物的作用,随后该研究团队发现了基于微生物失调和多胺代谢的胰腺癌早期诊断标志物^[17]。以色列科学家于 2020 年在 *Science* 杂志汇报了他们的新发现:大量微生物存在乳腺癌、肺癌、胰腺癌、骨癌和脑瘤等恶性肿瘤组织中,并揭示出瘤内微生物组的种类和丰度与肿瘤的特征和治疗效果有关。该团队随后又发现膳食纤维和益生菌影响肠道微生物群和黑色素瘤免疫治疗反应^[18],为抗生

素作为免疫治疗敏感性的警示标志物的应用奠定了基础。

3.2 肿瘤微环境 研究发现,肠道菌群是通过影响单核吞噬细胞系统来重塑肿瘤微环境的重要机制之一^[19]。如果想改善肿瘤免疫检查点来达到阻断治疗,可以通过将肿瘤微环境中的单核细胞重编程使其成为具有免疫活性的巨噬细胞和树突状细胞,利用不同的肠道微生物就可以实现这样的效果。因此,通过探究肝癌患者微生物组成以及通过脉管系统进入肝脏的细菌对肝脏的影响,不仅可以对肝脏微生物环境进行系统分析,还可以对肝癌患者进行早期发现和诊断。

3.3 免疫反应 有研究发现肠道微生物群是肝脏的抗肿瘤免疫反应的重要调控因素^[20],梭状芽胞杆菌可以通过控制小鼠肠道胆汁酸的代谢来介导肿瘤的发生,来影响癌细胞生长以及肝癌的发展。病变的肝脏通常与肠道细菌组成改变或生物失调有关,已有研究表明肠道细菌产物有助于肝细胞的恶性转化。虽然已确定肠道微生物群影响恶性肿瘤免疫治疗的疗效,但肠道细菌在肝脏抗肿瘤监测中的作用还不清楚。复旦大学发现肠道菌群在介导肝癌放疗以及免疫调控方面的新机制,揭示了血浆、粪便脂多糖(LPS)及病理生理指标如血浆总胆汁酸、肝脏总胆汁酸以及三酰甘油存在正相关关系^[21],其中拟杆菌属、*vulgatus* 拟杆菌、脱硫弧菌属等细菌可以产生细胞内毒素 LPS,而这又会再次引起机体内病理和生理指标的进一步变化,这些变化在微生态领域影响机体的各项功能,当机体越过正常的阈值后,就会介导肝癌的发生。

随着基因测序技术和宏基因组学的发展,越来越多的研究成果证实,在多种实体肿瘤中细菌的特异性 DNA、RNA 和细菌细胞壁 LPS 存在^[22-23],为全面深入了解“肿瘤微生物微环境”及其构成体系^[24]提出了新的要求。

肠道微生物群是一个复杂的生态系统^[25],在局部和全身免疫反应^[26]中起着不可或缺的作用^[27]。作为第一道防线,先天免疫系统检测微生物或它们的代谢产物,将信号转化为宿主生理反应,并激活适应性免疫^[28]。肠道微生物群在调节放射敏感性方面的作用起了极大的作用^[29]。菌群微生态对肿瘤细胞和肿瘤组织内的免疫微环境产生着重要影响^[30]。

肠道菌群与肝癌之间的关系是一个复杂的多因素作用,肠道菌群与肝癌之间的关联机制涉及多个方面,包括肠道屏障、免疫调节、代谢调节等。肠道菌群的调控可能成为预防和治疗肝癌的新策略。然而,目前对于肠道菌群与肝癌之间关系的研究仍处于起步阶段,还需要进一步的实验和临床验证。

4 总结及展望

肠道菌群在肝癌治疗中具有潜在应用价值,防病于未然,如果可以寻找到基于瘤内菌群多样性的新型生物标记物,将有助于肝癌等恶性实体肿瘤的早诊早治和免疫治疗敏感性的预测分析,这将为肝癌的早期诊断提供较大帮助。一方面,调节肠道菌群可以作为预防肝癌的策略,包括调整饮食结构,使用益生菌等,可以通过探究相关“有益菌”来制作微生态制剂达到预防肝癌的目的。另一方面,肠道菌群可以作为靶向治疗肝癌的新方式,如通过菌群移植改善肝癌患者的治疗效果。

利益冲突 无

参考文献

- [1] Akkız H. Emerging role of cancer-associated fibroblasts in progression and treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(4): 3941.
- [2] Mishra Y, Ranjan A, Mishra V, et al. The role of the gut microbiome in gastrointestinal cancers [J]. *Cell Signal*, 2024, 115: 111013.
- [3] Yu DM, Lu Z, Wang RY, et al. FXR agonists for colorectal and liver cancers, as a stand-alone or in combination therapy[J]. *Biochem Pharmacol*, 2023, 212: 115570.
- [4] Bi C, Xiao G, Liu C, et al. Molecular immune mechanism of intestinal microbiota and their metabolites in the occurrence and development of liver cancer[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 702414.
- [5] Wan SH, Li Y. Research progress in intestinal flora and hepatocellular carcinoma[J]. *J Biosci Med*, 2023, 11(11): 141-150.
- [6] Fukui H. Leaky gut and gut-liver axis in liver cirrhosis: clinical studies update[J]. *Gut Liver*, 2021, 15(5): 666-676.
- [7] Rodríguez-Lara A, Rueda-Robles A, Sáez-Lara MJ, et al. From non-alcoholic fatty liver disease to liver cancer: microbiota and inflammation as key players[J]. *Pathogens*, 2023, 12(7): 940.
- [8] Saus E, Iraola-Guzmán S, Willis JR, et al. Microbiome and colorectal cancer: roles in carcinogenesis and clinical potential[J]. *Mol Aspects Med*, 2019, 69: 93-106.
- [9] Itoh K, Iwasaki H, Shigemi H, et al. Spiral-shaped bacteremia: difference in the duration of blood cultures between *Helicobacter* spp. and *Campylobacter* spp. using the BACTEC system[J]. *J Microbiol Methods*, 2021, 182: 106158.
- [10] Song Y, Lau HC, Zhang X, et al. Bile acids, gut microbiota, and therapeutic insights in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Biol Med*, 2023, 21(2): 144-162.
- [11] Liu Q, Wang L, He DX, et al. Application value of antimicrobial peptides in gastrointestinal tumors [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(23): 16718.
- [12] Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors[J]. *Science*, 2018, 359(6371): 91-97.
- [13] Ling ZX, Shao L, Liu X, et al. Regulatory T cells and plasmacytoid dendritic cells within the tumor microenvironment in gastric cancer are correlated with gastric microbiota dysbiosis: a preliminary study [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 533.
- [14] Lam KC, Araya RE, Huang A, et al. Microbiota triggers STING-type I IFN-dependent monocyte reprogramming of the tumor microenvironment[J]. *Cell*, 2021, 184(21): 5338-5356.e21.
- [15] Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors[J]. *Science*, 2018, 359(6371): 91-97.
- [16] Manfredo Vieira S, Hiltensperger M, Kumar V, et al. Translocation of a gut pathobiont drives autoimmunity in mice and humans [J]. *Science*, 2018, 359(6380): 1156-1161.
- [17] Mendez R, Kesh K, Arora N, et al. Microbial dysbiosis and polyamine metabolism as predictive markers for early detection of pancreatic cancer[J]. *Carcinogenesis*, 2020, 41(5): 561-570.
- [18] Yu LX, Schwabe RF. The gut microbiome and liver cancer: mechanisms and clinical translation [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14(9): 527-539.
- [19] Spencer CN, McQuade JL, Gopalakrishnan V, et al. Dietary fiber and probiotics influence the gut microbiome and melanoma immunotherapy response[J]. *Science*, 2021, 374(6575): 1632-1640.
- [20] Jia BL. Commentary: gut microbiome-mediated bile acid metabolism regulates liver cancer via NKT cells [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 282.
- [21] Li ZJ, Zhang Y, Hong WF, et al. Gut microbiota modulate radiotherapy-associated antitumor immune responses against hepatocellular carcinoma Via STING signaling [J]. *Gut Microbes*, 2022, 14(1): 2119055.
- [22] Coutzac C, Jouniaux JM, Paci A, et al. Systemic short chain fatty acids limit antitumor effect of CTLA-4 blockade in hosts with cancer [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 2168.
- [23] Shen P, Cheng P, Li Y, et al. Unveiling the covert interaction between gut microbiota and neutrophils to drive colorectal cancer metastasis[J]. *Eur J Pharmacol*, 2024, 962: 176217.
- [24] Wong-Rolle A, Wei HK, Zhao C, et al. Unexpected guests in the tumor microenvironment: microbiome in cancer [J]. *Protein Cell*, 2021, 12(5): 426-435.
- [25] Fritz P, Fritz R, Bóday P, et al. Gut microbiome composition: link between sports performance and protein absorption? [J]. *J Int Soc Sports Nutr*, 2024, 21(1): 2297992.
- [26] Cani PD. Human gut microbiome: hopes, threats and promises[J]. *Gut*, 2018, 67(9): 1716-1725.
- [27] Zheng SJ, Luo Y, Wang JB, et al. Regulated intestinal microbiota and gut immunity to ameliorate type 1 diabetes mellitus: a novel mechanism for stem cell-based therapy [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 170: 116033.
- [28] Wang ZB, Pan BL, Su LL, et al. SUMOylation inhibitors activate anti-tumor immunity by reshaping the immune microenvironment in a preclinical model of hepatocellular carcinoma [J/OL]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2023. [2024-01-08] <https://doi.org/10.1007/s13402-023-00880-z>.
- [29] Gholam SR, Segers C, Mysara M, et al. *Limnospira indica* PCC8005 and *Lactocaseibacillus rhamnosus* GG mixed dietary combination reduces pelvic irradiation-induced symptoms in mice [J]. *Appl Microbiol*, 2023, 3(2): 448-464.
- [30] Lin CL, Ying TH, Yang SF, et al. Magnolin targeting of the JNK/Sp1/MMP15 signaling axis suppresses cervical cancer microenvironment and metastasis via microbiota modulation [J]. *Cancer Lett*, 2024, 583: 216584.

收稿日期:2023-11-08 修回日期:2024-01-08 编辑:叶小舟