

DOI:10.16781/j.0258-879x.2016.11.1392

肠道菌群失调与肝癌

马俊永¹, 殷正丰², 施乐华^{1*}

1. 第二军医大学东方肝胆外科医院肝外四科, 上海 200438

2. 第二军医大学东方肝胆外科医院分子肿瘤实验室, 上海 200438

[摘要] 肠道菌群在维持人体内环境稳态方面起着至关重要的作用, 其与疾病的关系越来越多地受到重视, 但相关病理生理学机制还远不清楚。近期的研究证实, 肠道菌群失调参与肝癌的发生和发展过程, 涉及由菌群失调引起的胆汁酸代谢改变、肝星状细胞衰老、内毒素代谢紊乱等。本文就肠道菌群失调诱导的这些变化促进肝癌发生和发展的作用机制研究进展作一综述, 指出靶向肠道菌群失调的肝癌预防策略和未来研究方向。

[关键词] 菌群失调; 肝肿瘤; 脱氧胆酸; 内毒素类

[中图分类号] R 735.7 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2016)11-1392-05

Gut dysbacteriosis and primary liver cancer: recent progress

MA Jun-yong¹, YIN Zheng-feng², SHI Le-hua^{1*}

1. Department of Hepatic Surgery IV, Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200438, China

2. Molecular Oncology Laboratory, Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200438, China

[Abstract] Gut microbiota plays important roles in maintaining human body homeostasis, and its relationship with diseases is gaining increasing attention, but the exact pathophysiological mechanisms are not fully understood. Recently, studies have shown that gut dysbacteriosis also plays a part in the development and progression of liver cancer, which involves dysbacteriosis-related changes in bile acid metabolism, hepatic stellate cell senescence, endotoxin metabolic disorders and so on. This paper reviewed the mechanisms of liver cancer involving gut dysbacteriosis, casting new lights on prevention strategies of liver cancer by targeting gut dysbacteriosis and on the future research directions.

[Key words] gut dysbacteriosis; liver neoplasms; deoxycholic acid; endotoxins

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2016, 37(11): 1392-1396]

原发性肝癌(以下简称肝癌)是世界上发病率最高的恶性肿瘤之一, 位居全球恶性肿瘤发病率第6位, 致死率第3位, 全球每年大约有超过80万人死于肝癌^[1-2]。其主要致病因素包括肝炎病毒感染、肝硬化、脂肪性肝病、黄曲霉素暴露、大量酒精摄入、吸烟、遗传因素等。近期的研究证实, 肝癌发生与肠道菌群之间有非常密切的关系, 涉及由菌群失调引起的胆汁酸代谢改变、肝星状细胞衰老、内毒素代谢紊乱等^[3-13]。本文就肠道菌群失调诱导的这些变化促进肝癌发生和发展的作用机制研究进展作一综述, 指出靶向肠

道菌群失调的肝癌预防策略和未来研究方向。

1 肠道菌群失调概述

正常成人的肠道菌群是多样化的, 由数以亿计的微生物组成, 相当于人体细胞总数的10倍, 总重量约1.5~2.0 kg, 其中绝大多数为厌氧菌。主要包括4大类: 厚壁菌门(64%)、拟杆菌门(23%)、变形菌门(8%)和放线菌门(3%)^[14-15]。各菌群按照一定比例组合, 互相依存, 互相制约, 在质和量上形成一定的生态平衡。菌群平衡对于维持肠道免疫和全身稳态非常重要, 打破该平衡会导致严重的病变^[16]。

[收稿日期] 2016-03-15 **[接受日期]** 2016-06-26

[基金项目] 国家自然科学基金(81272668)。Supported by National Natural Science Foundation of China (81272668)。

[作者简介] 马俊永, 硕士生。E-mail: mjjy_ehbh@126.com

* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-81875243, E-mail: slhehbh@126.com

肠道菌群的平衡受多种因素影响,如宿主的年龄、饮食、生活方式、抗生素应用和疾病状态等^[17]。随着抗生素等药物规范化合理应用,由药物所致的肠道菌群失调比例逐步下降。目前肠道菌群失调在高脂饮食尤其是肥胖人群中尤为常见^[18]。首先长期摄入大量富含饱和脂肪酸的高脂饮食可促使机体胆汁酸成分发生改变,细菌生存的环境随之发生变化,导致肠道菌群失衡^[19];反过来,肠道菌群可以控制脂肪代谢,引发全身性轻度慢性炎症,导致肥胖症和胰岛素抵抗的发生^[20-21]。一项研究显示,与肠道内无菌的小鼠相比,具有正常菌群的小鼠尽管摄入较少,但可累积更多脂肪;而将正常小鼠的肠道菌群导入无菌小鼠肠内后,原本摄入多还不肥胖的无菌小鼠即使摄入较少体质量仍会增加^[22]。这一结果表明,肠道菌群的确可影响机体的能量摄入和代谢水平。已知肠道菌群中厚壁菌门和拟杆菌门占 90%左右,这两种菌的比例可作为评估病理状态的一个生物标记物。当厚壁菌多于拟杆菌时,人体就倾向于肥胖,反之则偏瘦。在一项比较遗传性肥胖小鼠和其同胞的正常小鼠之间肠道菌群差异的研究中,发现肥胖小鼠的拟杆菌门减少了 50%,而其厚壁菌门则相应地增加了 50%^[23]。

2 肠道菌群失调相关肝癌的流行病学及循证医学研究

脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 是革兰阴性细菌细胞壁中的一种成分,由细菌死亡溶解后释放出来形成内毒素,从而继发一系列靶器官毒性和全身毒性。肝脏是摄取和代谢 LPS 的主要器官,少量 LPS 入肝,可通过激活库普弗细胞 (Kupffer cell) 等直接吞噬或释放细胞因子等炎症介质而清除;若 LPS 剂量较大,炎症应答过于剧烈,可造成肝损伤,甚至肝衰竭^[24]。

Cirera 等^[25]在对一组慢性肝病患者的对比研究后发现,Child Pugh 分级为 C 级的患者肠道菌群易位 (bacterial translocation, BT) 发生率 (30.8%) 明显高于 Child Pugh 分级为 A 级 (3.4%) 或 B 级 (8.1%) 的患者。另有研究发现,肝硬化和肝癌患者血清内毒素水平较正常人显著增高^[26]。在大鼠模型中,诱导肠道菌群失调能够明显促进肝癌发生和发展;使用益生菌管理肠道菌群后,则能显著降低肝

癌病灶的大小、数目及血清中内毒素水平等^[27-28]。

3 肠道菌群失调导致肝癌的机制

近期的研究证实,肠道菌群失调在肝癌的发生和发展中起着重要作用,主要机制包括由菌群失调引起的胆汁酸代谢改变、肝星状细胞衰老、内毒素代谢紊乱等。

3.1 菌群失调相关胆汁酸代谢与肝癌 肝脏能分泌胆汁酸,胆汁酸可临时存储在胆囊内,释放到肠道中时可协助消化脂肪类食物和维生素,胆汁酸在小肠内可以被重新吸收,并通过肝脏重新使用。一些细菌能将胆汁酸代谢为次级胆酸,而次级胆酸对人体和某些细菌具有毒性,其中常见的是脱氧胆酸 (deoxycholic acid, DCA)。次级胆酸和脂肪被重新吸收后可以对肝脏造成损伤,包括 DNA 断裂,进而引发肝细胞老化^[29]。老化的肝细胞会分泌促进癌变的蛋白质,即衰老相关分泌表型 (senescence-associated secretory phenotype, SASP)^[30],进而促进肝癌发生。Ohtani 等^[6]研究发现,肥胖的肝癌小鼠中靠近肝细胞癌结节的肝星状细胞 p21^{WAF1/CIP1} 表达上调,而 p21^{WAF1/CIP1} 是一种细胞衰老的重要诱导剂,因此认为 DCA 诱导的衰老肝星状细胞可以促使肝癌发生。鉴于白介素 (IL)-1 β 是一种重要的 SASP, Ohtani 等^[6]进一步使用 RNA 干扰技术选择性关闭肝星状细胞 IL-1 β 基因的表达,结果发现,虽然肝细胞 DNA 损伤和细胞周期停滞程度没有改变,但 SASP 相关蛋白表达下调,肝癌发生显著减少。这意味着 SASP 在肥胖小鼠肝癌发展过程中起着关键作用,其机制则涉及衰老肝星状细胞通过 SASP 促进肝癌发展。

DCA 存在于所有人的消化道内,水平低时并不会带来危害,水平过高则会导致菌群紊乱。这不仅能加重肥胖,也会促进肝癌发生^[7]。Yoshimoto 等^[8]使用低浓度化学致癌物二甲基苯并蒽诱导小鼠,正常饮食的小鼠均没有发生肝癌,但所有高脂饮食小鼠都得了肝癌;比较两组实验鼠的肠内细菌后发现,肥胖实验鼠肠内的革兰阳性菌数量是体质量正常的实验鼠的 3 000 倍以上。正常情况下,体质量正常实验鼠体内很少出现革兰阳性菌,而肥胖实验鼠肠内均可检测到高水平的 DCA。由此推断,DCA 是肥胖导致肝癌的一个重要因素。

双果糖酐 III (difructose anhydride III, DFA III) 可以通过抑制胆汁酸合成过程中的关键酶 (7 α -羟化酶) 阻断胆汁酸代谢途径中 DCA 的产生。使用

DFAⅢ处理肥胖小鼠可显著降低其衰老肝星状细胞的数量,减缓肝癌发展;相反,用DCA长期作用于瘦鼠后可促进肝癌发展^[6]。事实上,与这些结果相一致,在没有严重纤维化的非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)相关肝癌患者中也发现了肝星状细胞衰老和SASP表达升高的现象^[4-6,8]。这些结果表明,DCA诱导衰老肝星状细胞可以促进肥胖相关肝癌的发生和发展。

3.2 菌群失调相关毒素与肝癌 肝脏和胃肠道的解剖关系密切,被称为肠-肝轴。肝脏通过门静脉收纳近70%的肠道血液,大多数来自肠道的代谢物都要经过肝脏。这些代谢物包括营养物质、肠道细菌及细菌代谢物(如细菌死亡产生的毒素、DNA和细胞膜碎片等)。所以肝脏既是抵抗肠道来源抗原的第一道屏障,也是暴露于肠源性毒素最多的器官^[31-33]。

肠道细菌过度生长、细菌易位、肠黏膜通透性改变等所引发的肠源性内毒素血症(intestinal endotoxemia, IETM)对NASH的发生和发展起着关键作用。这是因为肝脏也是免疫器官,菌群失调虽然并不属于感染,免疫系统也会被激活而启动免疫炎症反应,进而对自身组织产生损害^[34]。NASH可进一步发展成肝纤维化、肝硬化,甚至肝癌。有研究认为,LPS可上调诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)和血红素氧合酶-1(heme oxygenase, HO-1)表达,分别促进一氧化氮(NO)和一氧化碳(CO)的合成,两者可与氧竞争结合细胞色素氧化酶及血红蛋白,引起代谢性缺氧。而缺氧则通过缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor 1 α , HIF-1 α)上调血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)及红细胞生成素(erythropoietin, EPO),从而促进血管新生、组织增生和免疫细胞浸润^[35]。若此时加入胰岛素或胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF),则会促进沃伯格效应(Warburg effect),即代谢活动增强,活性氧(reactive oxygen species, ROS)升高,DNA损伤加剧,由此导致基因突变和表观遗传模式改变,最终可使正常肝细胞变成癌细胞^[36]。

Dapito等^[13]研究发现,来自肠道细菌的内毒素可以和肝细胞上的Toll样受体4(toll-like receptor 4, TLR4)结合,启动一系列信号转导,活化NF- κ B,引起TNF- α 、IL-1、IL-6等炎症因子的合成和分泌,并促进致癌物诱导肝癌发生。而TLR4缺失动物的这种效应则消失,无菌动物和广谱抗生素处理的动物也不会发生这种效应,说明肠道细菌是这种炎症

反应促进癌症的诱导因素。有研究进一步对肥胖小鼠肠道菌群的16S rRNA基因测序进行分析,结果显示,肠道革兰阳性菌的百分比显著增加;使用万古霉素等革兰阳性菌抗生素治疗肥胖小鼠,在改善肠道菌群失调的同时,可以显著减少衰老肝星状细胞数量和肝癌发生,因此推测,肥胖小鼠肠道革兰阳性菌增加导致的肝星状细胞DNA损伤是通过肠道细菌的代谢产物或毒素促进肝癌发展^[6-8]。

4 靶向肠道菌群失调的肝癌预防策略研究

越来越多的关于肠道菌群的研究提示,肠道菌群可以作为一个生物标记,并有可能成为一个治疗的靶点^[26]。然而,目前要针对现有的研究来设计肝癌的治疗方法并不容易,例如敲除Toll受体不可行,因为这种受体具有重要的免疫功能。将所有能产生内毒素的细菌全部杀灭也不现实,因为许多产生内毒素的细菌同时对身体有利,例如存在于酸奶中的乳酸菌也能产生内毒素。由于有害菌的种类并没有完全确定,炎症反应的过程也不十分清楚,针对这些问题设计治疗方法需要更多、更深入的研究。

虽然这个领域的研究不够成熟,但从细菌角度考虑肝癌的发生给我们提供了一条全新的思路。人类血液中大约1/3的代谢物来自肠道细菌^[37],鉴于细菌平衡失调的不利作用,可以考虑将重建和恢复肠道菌群平衡控制肝脏炎症作为预防肝癌发生的一个有效手段。早期的研究从益生菌角度考虑,将健康的细菌移植给患者来恢复菌群平衡^[38]。Bajaj等^[39]给肝硬化患者服用乳酸菌,发现不仅血液中炎症因子水平下降,而且患者认知功能得到改善。Heno-Mejia等^[40]发现了一类名为炎症小体(inflammasome)的蛋白质,其可以改变胃肠道内的微生物数量,从而引发肥胖和慢性肝病。当健康小鼠和改变了胃肠道内微生物环境的小鼠放在一起时,健康小鼠患有肝病和肥胖的敏感度增加,表明这种改变在小鼠群体里具有传染性。他们还发现靶向抗体治疗可使小鼠体内的细菌组成恢复正常,从而解除肝脏疾病。但目前该研究尚未应用于人类,希望有关成果最终能够为肥胖人群找到治疗方法。Xie等^[41]正在分析人类胆汁酸的成分,试图利用这些成分作为驯化肠道菌群从良的手段,就是让细菌将次级胆酸代谢为原始胆酸。Kakiyama等^[42]也开始从细菌胆汁酸代谢通路角度开展研究,已经分离到一些关键的代谢酶,希望可以开发能针对这些关键酶的特异性药物并用于预防肝癌。

5 未来研究方向

确定导致肝癌发生的特定细菌类型是当务之急,但这并非易事。大多数肠道细菌生活在厌氧环境中,使用传统的培养方法无法培养这些细菌。Hara 的团队尝试了数百种培养条件,都无法培养成功。有报道称其正采集 1 000 例健康人、1 000 例大肠癌患者和 50 例非酒精脂肪肝病后肝癌患者的血液和大便样本,计划通过分析细菌的基因来找到具体导致肝癌的细菌^[37]。

找到导致肝癌的细菌的想法十分诱人,但结果可能不是某一种细菌。菌群失调是多种细菌类型紊乱导致的结果,促进癌症发生也是多种细菌协同产生的效应,不同患者可能存在完全不同的紊乱类型。或许应该从具体基因角度分析,而不应该从具体细菌类型角度研究。美国国立卫生研究院已经投入 2 亿美元用于人类肠道菌群的研究,主要是用于基因序列分析肠道菌群的类型^[43]。

总之,肠道菌群失调与人群健康之间的关系极为复杂,肠道菌群失调所介导的蛋白组学和代谢组学改变并非其导致肝癌发生的全部原因,因此要综合研究。目前的研究大多集中在动物模型上,菌群失调在肝癌人群中是否也存在类似机制,尚需进一步研究。

[参考文献]

- [1] SIEGEL R, MA J M, ZOU Z H, JEMAL A. Cancer statistics[J]. *CA Cancer J Clin*, 2014, 64: 9-29.
- [2] McGLYNN K A, LONDON W T. The global epidemiology of hepatocellular carcinoma; present and future[J]. *Clin Liver Dis*, 2011, 15: 223-243.
- [3] GRAT M, WRONKA K M, KRASNODEBSKI M, MASIOR L, LEWANDOWSKI Z, KOSINSKA I, et al. Profile of gut microbiota associated with the presence of hepatocellular cancer in patients with liver cirrhosis[J]. *Transplant Proc*, 2016, 48: 1687-1691.
- [4] HARA E. Relationship between obesity, gut microbiome and hepatocellular carcinoma development [J]. *Dig Dis*, 2015, 33: 346-350.
- [5] HARA E. [Obesity and liver cancer: the roles of gut microbiota and cellular senescence] [J]. *Seikagaku*, 2015, 87: 183-187.
- [6] OHTANI N, YOSHIMOTO S, HARA E. Obesity and cancer; a gut microbial connection [J]. *Cancer Res*, 2014, 74: 1885-1889.
- [7] JANG E S, YOON J H, LEE S H, LEE S M, LEE J H, YU S J, et al. Sodium taurocholate cotransporting polypeptide mediates dual actions of deoxycholic acid in human hepatocellular carcinoma cells; enhanced apoptosis versus growth stimulation[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2014, 140: 133-144.
- [8] YOSHIMOTO S, LOO T M, ATARASHI K, KANDA H, SATO S, OYADOMRI S, et al. Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome[J]. *Nature*, 2013, 499: 97-101.
- [9] RAY K. Gut microbiota; obesity-induced microbial metabolite promotes HCC[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2013, 10: 442.
- [10] LE BOT N, LEGG K, ROSENTHAL C K, ZAROMYTIDOU A. Obesity-associated gut microbiota induce liver cancer[J]. *Nat Cell Biol*, 2013, 15: 894.
- [11] HUTCHINSON L. Liver cancer; gut microbiota feeds obesity-induced liver cancer[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2013, 10: 428.
- [12] SHACKEL N A, VADAS M A, GAMBLE J R, McCAUGHAN G W. Beyond liver fibrosis; hepatic stellate cell senescence links obesity to liver cancer by way of the microbiome[J]. *Hepatology*, 2014, 59: 2413-2415.
- [13] DAPITO D H, MENCIN A, GWAK G Y, PRADERE J P, JANG M K, MEDERACKE I, et al. Promotion of hepatocellular carcinoma by the intestinal microbiota and TLR4[J]. *Cancer Cell*, 2012, 21: 504-516.
- [14] BACKHED F, LEY R E, SONNENBURG J L, PETERSON D A, GORDON J I. Host-bacterial mutualism in the human intestine[J]. *Science*, 2005, 307: 1915-1920.
- [15] ECKBURG P B, BIK E M, BERNSTEIN C M, PURDOM E, DETHLEFSEN L, SARGENT M, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora [J]. *Science*, 2005, 308: 1635-1638.
- [16] [No authors listed]. 2013 Runners-Up. Your microbes, your health[J]. *Science*, 2013, 342: 1440-1441.
- [17] CIPE G, IDIZ U O, FIRAT D, BEKTASOGLU H. Relationship between intestinal microbiota and colorectal cancer [J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2015, 7: 233-240.
- [18] LARSEN N, VOGENSEN F K, VANDEN BERG F W, NIELSEN D S, ANDREASEN A S, PEDERSEN B K, et al. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults[J/OL]. *PLoS One*, 2010, 5: e9085. doi: 10.1371/journal.pone.0009085.
- [19] COTILLARD A, KENNEDY S P, KONG L C, PRIFTI E, PONS N, LE CHATELIER E, et al. Dietary intervention impact on gut microbial gene richness[J]. *Nature*, 2013, 500: 585-588.

- [20] LE CHATELIER E, NIELSEN T, QIN J, PRIFTI E, HILDEBRAND F, FALONY G, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers[J]. *Nature*, 2013, 500: 541-546.
- [21] FANG S, EVANS R M. Microbiology: wealth management in the gut[J]. *Nature*, 2013, 500: 538-539.
- [22] TURNBAUGH P J, LEY R E, MAHOWALD M A, MAGRINI V, MARDIS E R, GORDON J I. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest [J]. *Nature*, 2006, 444: 1027-1031.
- [23] LEY R E, TURNBAUGH P J, KLEIN S, GORDON J I. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity[J]. *Nature*, 2006, 444: 1022-1023.
- [24] OGUSHI I, IIMURO Y, SEKI E, SON G, HIRANO T, HADA T, et al. Nuclear factor kappa B decoy oligodeoxynucleotides prevent endotoxin-induced fatal liver failure in a murine model [J]. *Hepatology*, 2003, 38: 335-344.
- [25] CIRERA I, BAUER T M, NAVASA M, VILA J, GRANDE L, TAURA P, et al. Bacterial translocation of enteric organisms in patients with cirrhosis [J]. *J Hepatol*, 2001, 34: 32-37.
- [26] RODERBURG C, LUEDDE T. The role of the gut microbiome in the development and progression of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma [J]. *Gut Microbes*, 2014, 5: 441-445.
- [27] ZHANG H L, YU L X, YANG W, TANG L, LIN Y, WU H, et al. Profound impact of gut homeostasis on chemically-induced pro-tumorigenic inflammation and hepatocarcinogenesis in rats [J]. *J Hepatol*, 2012, 57: 803-812.
- [28] YU L X, YAN H X, LIU Q, YANG W, WU H P, DONG W, et al. Endotoxin accumulation prevents carcinogen-induced apoptosis and promotes liver tumorigenesis in rodents [J]. *Hepatology*, 2010, 52: 1322-1333.
- [29] HORVATH S, ERHART W, BROSCHE M, AMMERPOHL O, SCHONFELS W V, AHRENS M, et al. Obesity accelerates epigenetic aging of human liver[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111: 15538-15543.
- [30] COPPE J P, PATIL C K, RODIER F, SUN Y, MUNOZ D P, GOLDSTEIN J, et al. Senescence-associated secretory phenotypes reveal cell-nonautonomous functions of oncogenic RAS and the p53 tumor suppressor[J]. *PLoS Biol*, 2008, 6: 2853-2868.
- [31] VAJRO P, PAOLELLA G, FASANO A. Microbiota and gut-liver axis: their influences on obesity and obesity-related liver disease[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2013, 56: 461-468.
- [32] GIANNELLI V, DI GREGORIO V, IEBBA V, GIUSTO M, SCHIPPA S, MERLI M, et al. Microbiota and the gut-liver axis: bacterial translocation, inflammation and infection in cirrhosis [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20: 16795-16810.
- [33] COMPARE D, COCCOLI P, ROCCO A, NARDONE O M, DE MARIA S, CARTENI M, et al. Gut-liver axis: the impact of gut microbiota on non alcoholic fatty liver disease [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2012, 22: 471-476.
- [34] VANNI E, BUGIANESI E. The gut-liver axis in nonalcoholic fatty liver disease: another pathway to insulin resistance [J]. *Hepatology*, 2009, 49: 1790-1792.
- [35] YANG L Y, SHEN S C, CHENG K T, SUBBARAJU G V, CHIEN C C, CHEN Y C. Hispolon inhibition of inflammatory apoptosis through reduction of iNOS/NO production via HO-1 induction in macrophages [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 156: 61-72.
- [36] ISRAEL M, SCHWARTZ L. The metabolic advantage of tumor cells[J]. *Mol Cancer*, 2011, 10: 70.
- [37] BOURZAC K. Microbiome: the bacterial tightrope [J]. *Nature*, 2014, 516: 14-16.
- [38] DA SILVA S T, DOS SANTOS C A, BRESSAN J. Intestinal microbiota: relevance to obesity and modulation by prebiotics and probiotics [J]. *Nutr Hosp*, 2013, 28: 1039-1048.
- [39] BAJAJ J S, HEUMAN D M, HYLEMON P B, SANYAL A J, PURI P, STERLING R K, et al. Randomised clinical trial: lactobacillus GG modulates gut microbiome, metabolome and endotoxemia in patients with cirrhosis [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014, 39: 1113-1125.
- [40] HENAO-MEJIA J, ELINAV E, JIN C C, HAO L, MEHAL W Z, STROWIG T, et al. Inflammation-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity [J]. *Nature*, 2012, 482: 179-185.
- [41] XIE G X, ZHONG W, LI H K, LI Q, QIU Y P, ZHENG X J, et al. Alteration of bile acid metabolism in the rat induced by chronic ethanol consumption [J]. *FASEB J*, 2013, 27: 3583-3593.
- [42] KAKIYAMA G, PANDAK W M, GILLEVET P M, HYLEMON P B, HEUMAN D M, DAITA K, et al. Modulation of the fecal bile acid profile by gut microbiota in cirrhosis [J]. *J Hepatol*, 2013, 58: 949-955.
- [43] Human Microbiome Project Consortium. A framework for human microbiome research [J]. *Nature*, 2012, 486: 215-221.