

DOI: 10.16781/j.0258-879x.2020.11.1246

· 综述 ·

肠道菌群在慢性肝病和肝细胞癌中的作用及临床意义

冯锦凯¹, 陈振华¹, 武宇轩², 程树群^{1*}

1. 海军军医大学(第二军医大学)东方肝胆外科医院肝外六科, 上海 200438
2. 海军军医大学(第二军医大学)基础医学院, 上海 200433

[摘要] 肠道菌群是人体消化道内复杂、动态的微生态系统, 生理条件下与宿主之间存在着平衡的共生关系。然而, 在慢性肝病和肝癌等病理状态下, 肠道菌群的组成和肠道通透性会发生显著变化, 导致肠道菌群失调和细菌移位。肠道细菌及其代谢产物一方面进入肝脏激活炎症相关信号通路, 另一方面进入体循环形成内毒素血症, 共同促使慢性肝病和肝癌进展。目前, 针对肠道菌群治疗慢性肝病和肝癌的策略包括使用抗生素、益生菌或益生元和粪便微生物移植。本文就肠道菌群在慢性肝病和肝癌中的潜在作用及临床意义进行综述。

[关键词] 肠道菌群; 慢性肝病; 肝细胞癌; 益生菌; 粪便微生物移植

[中图分类号] R 735.5; R 575 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2020)11-1246-04

Role and clinical significance of gut microbiota in chronic liver diseases and hepatocellular carcinoma

FENG Jin-kai¹, CHEN Zhen-hua¹, WU Yu-xuan², CHENG Shu-qun^{1*}

1. Department of Hepatic Surgery (VI), Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200438, China
2. College of Basic Medical Sciences, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

[Abstract] Gut microbiota is a complex and dynamic micro-ecosystem in human intestinal tract, and it has a balanced symbiotic relationship with the host under physiological conditions. However, in pathological conditions such as chronic liver diseases and hepatocellular carcinoma, the composition of gut microbiota and intestinal permeability will significantly change, leading to dysbiosis and bacterial translocation. Intestinal bacteria and their metabolites enter the liver to activate the inflammation associated signalling pathways, and flow into the systemic circulation to form endotoxemia, which jointly promote the progress of chronic liver diseases and hepatocellular carcinoma. Currently, therapeutic strategies aiming at gut microbiota for the treatment of chronic liver diseases and hepatocellular carcinoma include rational administration of antibiotics, probiotics or prebiotics, and fecal microbiota transplantation. This paper reviews the potential role and clinical significance of gut microbiota in chronic liver diseases and hepatocellular carcinoma.

[Key words] gut microbiota; chronic liver diseases; hepatocellular carcinoma; probiotics; fecal microbiota transplantation

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2020, 41(11): 1246-1249]

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是常见的恶性肿瘤之一, 也是第 2 位癌症相关死亡原因^[1]。多数 HCC 是在肝硬化的背景下发生的, 并且 HCC 是晚期肝病患者死亡的主要原因^[2]。除肝硬化外, 许多遗传和环境因素也参与了 HCC 的发生。肠道菌群 (gut microbiota) 被认为是影响许多人类疾病的主要环境因素, 它是一个复杂、动态的生态系统, 主要由细菌组成, 也包括真菌、原生动

物、古生菌和病毒^[3]。生理条件下, 肠道菌群与人体宿主之间存在着平衡的共生关系, 可为人体提供代谢、营养、免疫和防御功能^[3]。细菌、肠道上皮和肠道免疫系统的平衡交互保证了人体“健康”肠道的双重功能——吸收营养和限制病原菌或细菌源性大分子 (脂多糖、细菌 DNA、鞭毛蛋白、肽聚糖) 进入门静脉系统和肝脏^[4]。肠道屏障在调节肠壁内外物质运输过程中发挥着重要作用, 其是

[收稿日期] 2020-02-10 [接受日期] 2020-05-13

[基金项目] 国家自然科学基金重点项目 (81730097)。Supported by Key Project of National Natural Science Foundation of China (81730097)。

[作者简介] 冯锦凯, 硕士生。E-mail: jinkai Feng@aliyun.com

*通信作者 (Corresponding author)。Tel: 021-81875251, E-mail: chengshuqun@aliyun.com

由上皮层(机械屏障)、黏液、IgA 和抗菌物质(分泌屏障)、肠道相关淋巴组织(免疫屏障)组成的解剖-功能结构^[5]。当肠道菌群失调时,肠道屏障的完整性即会受到破坏,病原菌及其产物进入肝脏后会激活肝巨噬细胞,导致 TNF- α 等促炎细胞因子的释放,促使肝纤维化的发生和发展^[6]。本文论述了肠道菌群在肝硬化等慢性肝病和 HCC 发生、发展中的潜在作用和临床意义,以及肠道菌群作为慢性肝病和 HCC 新的治疗靶点的可能性。

1 肠道菌群概述

肠道菌群定植于人类胃肠道,由超过 100 万亿的微生物组成,基因组复杂,是人类基因组基因数量的 150 倍^[6]。肠道菌群参与人体消化、维生素 B 合成、免疫调节、血管生成和神经功能等生理病理过程,与胃肠道、肝脏、心血管、内分泌等多个系统功能的发挥密切相关,因此肠道菌群也被称为“新的虚拟代谢器官”^[7]。肠道菌群主要由硬壁菌门(79.4%, 瘤胃球菌属、梭菌属)、拟杆菌门(16.9%, 卟啉单胞菌、普氏菌属)、放线菌门(2.5%, 双歧杆菌)、蛋白菌门(1%)和疣微菌门(0.1%)组成,乳酸杆菌、链球菌和大肠杆菌在肠道中的数量较少^[8]。遗传和环境因素会影响肠道菌群的组成。在生命周期最初的 2 年中,饮食是决定肠道菌群组成最重要的因素,随后肠道菌群的组成会受年龄、饮食、药物和环境的影响。

2 肠道菌群在慢性肝病和 HCC 中的变化

2.1 肝硬化 肝硬化是各种不同类型肝脏损伤的终末期表现,其特征是肝小叶结构紊乱和门静脉高压。门静脉压力增高会引起肠壁结构改变(如肠道淤血和水肿)、纤维肌层增殖、黏膜肌层增厚、肠上皮间紧密连接松散或缺失,从而导致肠道细胞旁和跨细胞输送运动增加、肠道通透性增加,促使病理性细菌移位^[9-11]。另外,发生肝硬化时,患者胃酸分泌减少,肠道运动受损,防御素的抗菌活性降低,黏膜 IgA 水平下降,胆汁酸分泌减少^[12]。而胆汁酸能直接通过损伤细菌细胞壁,间接通过胆汁酸核受体法尼醇 X 受体激活抗菌分子产生抗菌作用^[13]。

2.2 酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD) 酗酒是一个突出的肝损伤原因。除了摄入乙醇的量和遗

传特质外,肠道菌群在 ALD 肝损伤中发挥关键作用。乙醇及其代谢产物破坏肠道屏障是 ALD 的先决条件,ALD 的共同特征包括肠上皮紧密连接蛋白表达减少、黏蛋白产生和抗菌肽水平降低^[14]。此外,乙醇摄入会导致人体肠道菌群的组成发生变化,如厚壁菌门及其乳杆菌属显著减少,而葡萄球菌科显著增加^[15]。除了病理性细菌移位,ALD 引发的肠道菌群失调还会导致支链氨基酸、脂肪酸、类固醇、胆汁酸等代谢紊乱^[15]。大量乙醇摄入后肠源性病原相关分子模式(pathogen-associated molecular pattern, PAMP)如内毒素明显增加^[16],并通过短链脂肪酸(short-chain fatty acid, SCFA)调节机制改变肠道菌群的组成^[17]。肠道菌群变化与 ALD 加重形成恶性循环,促进了 ALD 的进展。

2.3 非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)和非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH) NAFLD 和 NASH 是重要的肝病原因之一,也是 HCC 重要的危险因素。NAFLD 是三酰甘油在肝细胞内积聚的结果,是肥胖和代谢综合征的肝脏表现。约 20% 的 NAFLD 患者发展为以慢性肝炎为特征的 NASH,继而随病程进展为肝硬化、终末期肝病和 HCC^[18]。研究发现与健康对照相比,NASH 患者的突出特征是大肠埃希菌等产乙醇的细菌在肠道菌群中的比例显著增高,内源性血浆乙醇浓度显著高于健康对照^[19]。Zhu 等^[19]提出了 NASH 潜在的发病机制——肠道中产乙醇细菌明显增加,产生的过量内源性乙醇进入肝脏代谢,一方面以活性氧的形式刺激肝脏发生炎症反应,另一方面乙醇会激活肝内 Toll 样受体,产生大量细胞因子,改变胆汁酸性状。小肠细菌活性产物引起的胰岛素抵抗和氧化应激是 NAFLD 和 NASH 发病的可能因素,反之 NAFLD/NASH 患者肠道菌群失调后会促进胰岛素抵抗、肝内脂肪合成、肠道通透性增加,形成级联式恶性循环。肠道通透性增加会促进宿主 PAMP 的慢性暴露,加重由内源性乙醇导致的氧化应激^[20]。

2.4 HCC HCC 是伴有肝硬化等慢性肝病的成年患者最常见的原发性恶性疾病。肠道通透性增加、内毒素血症、Toll 样受体信号通路活化、肠道菌群失调和免疫调节失衡都会促进 HCC 进展^[21]。完整的肠道屏障可防止脂多糖和细菌等进入门静脉系统,维持宿主的稳态。当肠道屏障破坏、肠道通透

性增加时,细菌移位和脂多糖积聚会导致肠道细菌过度增殖,肠道菌群组成改变。HCC患者通常伴有肝硬化等慢性肝病背景,肝脏对脂多糖和其他细菌产物的解毒、降解和清除功能受损,促进了肠道菌群诱导的HCC发生和进展^[22]。HCC患者肠道菌群中大肠埃希菌和其他革兰阴性细菌丰度增高,而乳酸杆菌、双歧杆菌丰度降低^[23]。HCC患者和健康对照肠道菌群的差异不仅体现在微生物种类不同,在细菌代谢、镍/铁转运、氨基酸运输、产能系统和代谢相关基因表达方面也都有不同^[24]。

3 针对肠道菌群失调治疗慢性肝病和HCC

3.1 抗生素、益生菌、益生元 抗生素对小肠细菌过度增殖相关性肝损伤有积极影响。一项临床药物试验研究观察到环丙沙星可抑制NASH患者的小肠细菌过度生长,提高空腹胰岛素水平^[25]。益生菌是对人体有益的微生物;而益生元是不能被人体消化的食物成分,它可帮助肠道蠕动,选择性刺激肠道细菌的生长。这一组产品中益生菌最有可能被用于治疗慢性肝病。Zhang等^[26]发现用青霉素或葡聚糖硫酸钠诱导小鼠肠道菌群失调显著促进了HCC的发生,而使用益生菌恢复小鼠肠道菌群平衡后不仅小鼠血浆脂多糖水平降低,肿瘤的数量和体积也减少。Ma等^[27]通过meta分析评价益生菌治疗NAFLD的疗效,发现益生菌治疗能显著降低丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、总胆固醇、高密度脂蛋白、TNF- α 的水平,并降低稳态模型胰岛素抵抗指数。

3.2 粪便微生物移植 (fecal microbiota transplantation, FMT) FMT是指将健康捐赠者的粪便菌群悬液引入患者的胃肠道。Wang等^[28]探讨了FMT对四氯化碳诱导大鼠急性肝功能障碍伴肝性脑病的预防作用,结果证实FMT可改善急性肝功能障碍伴肝性脑病大鼠的行为、肝性脑病评分和空间学习能力,并且FMT可防止大鼠肝坏死和肠黏膜屏障损伤,表明FMT对合并肝性脑病的急性肝功能障碍有潜在的保护作用。一项用健康供体FMT治疗重度酒精性肝病的初步临床试验发现,FMT治疗后1周内肝病严重程度相关指标(总胆红素、Child-Pugh评分、终末期肝病评分)明显改善,患者1年存活率明显优于未接受FMT治疗者^[29]。一项开放标签的随机对照试验研究表明,FMT能改善伴复发性肝性脑病肝

硬化患者的认知功能,缩短住院时间,减轻肠道菌群失调状况^[30]。因此,FMT是值得期待的恢复健康肠道菌群的治疗手段。

3.3 新型益生菌混合制剂 混合益生菌是指由多种比例适宜、配伍合理的益生菌组成的能改善肠道微生态的制剂。由嗜热链球菌、短双歧杆菌、长双歧杆菌、婴儿双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、胚芽乳杆菌、副干酪乳杆菌、保加利亚乳杆菌组成的混合益生菌制剂称为“VSL #3”。Chang等^[31]在酒精性肠道损伤大鼠模型中证实“VSL #3”治疗可调节肠道菌群失衡,阻止内毒素等细菌产物从肠腔进入门静脉循环,下调TNF- α 的表达,逆转紧密连接蛋白的下调,从而维持肠道上皮的通透性。进一步的机制研究表明,“VSL #3”益生菌混合制剂通过激活p38和ERK信号通路增加紧密连接蛋白的表达,保护肠上皮屏障^[32]。

4 展望

尽管很多研究表明在肝硬化等慢性肝病及肝癌发生过程中肠道菌群组成发生了显著变化,如肠道非常驻菌增加、常驻菌相对减少,但是解析肠道菌群在肝病发生、发展中的作用仍有很多阻碍。

(1) 实验性动物模型表明肠道菌群在慢性肝病及肝癌的发生、发展中起炎性驱动作用,但相关的人体研究仍然缺乏。(2) 慢性肝病长期的自然病程是设计前瞻性临床试验的主要阻碍之一。(3) 尽管临床和基础研究证实益生菌在肝病治疗中有一定潜力,但缺乏相关的安全性评估和菌群-宿主相互作用的数据。(4) 未来的研究需要克服仅讨论肠道菌群组成改变的缺陷,将代谢组学分析纳入其中,因为在胃肠道微生态系统中除细菌外病毒和霉菌等也是活跃成分。微生物学技术的快速发展能为揭示肠道菌群组成及肠道菌群在慢性肝病和肝癌发生、发展中的机制提供支撑。发掘作用更高效、配伍更合理的益生菌或益生元制剂能给慢性肝病和肝癌的治疗带来新的希望。

[参考文献]

- [1] WALLACE M C, PREEN D, JEFFREY G P, ADAMS L A. The evolving epidemiology of hepatocellular carcinoma: a global perspective[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2015, 9: 765-779.
- [2] LLOVET J M, BURROUGHS A, BRUIX J. Hepatocellular

- carcinoma[J]. *Lancet*, 2003, 362: 1907-1917.
- [3] LEY R E, PETERSON D A, GORDON J I. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine[J]. *Cell*, 2006, 124: 837-848.
- [4] PETERSON L W, ARTIS D. Intestinal epithelial cells: regulators of barrier function and immune homeostasis[J]. *Nat Rev Immunol*, 2014, 14: 141-153.
- [5] ODENWALD M A, TURNER J R. The intestinal epithelial barrier: a therapeutic target? [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14: 9-21.
- [6] CHASSAING B, ETIENNE-MESMIN L, GEWIRTZ A T. Microbiota-liver axis in hepatic disease[J]. *Hepatology*, 2014, 59: 328-339.
- [7] O'HARA A M, SHANAHAN F. The gut flora as a forgotten organ[J]. *EMBO Rep*, 2006, 7: 688-693.
- [8] TAP J, MONDOT S, LEVENEZ F, PELLETIER E, CARON C, FURET J P, et al. Towards the human intestinal microbiota phylogenetic core[J]. *Environ Microbiol*, 2009, 11: 2574-2584.
- [9] BELLOT P, FRANCÉS R, SUCH J. Pathological bacterial translocation in cirrhosis: pathophysiology, diagnosis and clinical implications[J]. *Liver Int*, 2013, 33: 31-39.
- [10] REIBERGER T, FERLITSCH A, PAYER B A, MANDORFER M, HEINISCH B B, HAYDEN H, et al; Vienna Hepatic Hemodynamic Lab. Non-selective betablocker therapy decreases intestinal permeability and serum levels of LBP and IL-6 in patients with cirrhosis[J]. *J Hepatol*, 2013, 58: 911-921.
- [11] ASSIMAKOPOULOS S F, TSAMANDAS A C, TSIAOISSIS G I, KARATZA E, TRIANTOS C, VAGIANOS C E, et al. Altered intestinal tight junctions' expression in patients with liver cirrhosis: a pathogenetic mechanism of intestinal hyperpermeability[J]. *Eur J Clin Invest*, 2012, 42: 439-446.
- [12] WIEST R, LAWSON M, GEUKING M. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis[J]. *J Hepatol*, 2014, 60: 197-209.
- [13] RIDLON J M, KANG D J, HYLEMON P B, BAJAJ J S. Gut microbiota, cirrhosis, and alcohol regulate bile acid metabolism in the gut[J]. *Dig Dis*, 2015, 33: 338-345.
- [14] CASSARD A M, CIOCAN D. Microbiota, a key player in alcoholic liver disease[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2018, 24: 100-107.
- [15] HARTMANN P, SEEBAUER C T, SCHNABL B. Alcoholic liver disease: the gut microbiome and liver cross talk[J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2015, 39: 763-775.
- [16] SZABO G. Gut-liver axis in alcoholic liver disease[J]. *Gastroenterology*, 2015, 148: 30-36.
- [17] XIE G, ZHONG W, ZHENG X, LI Q, QIU Y, LI H, et al. Chronic ethanol consumption alters mammalian gastrointestinal content metabolites[J]. *J Proteome Res*, 2013, 12: 3297-3306.
- [18] GENTRIC G, MAILLET V, PARADIS V, COUTON D, L'HERMITTE A, PANASYUK G, et al. Oxidative stress promotes pathologic polyploidization in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *J Clin Invest*, 2015, 125: 981-992.
- [19] ZHU L, BAKER S S, GILL C, LIU W, ALKHOURI R, BAKER R D, et al. Characterization of gut microbiomes in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients: a connection between endogenous alcohol and NASH[J]. *Hepatology*, 2013, 57: 601-609.
- [20] POETA M, PIERRI L, VAJRO P. Gut-liver axis derangement in non-alcoholic fatty liver disease[J/OL]. *Children (Basel)*, 2017, 4: 66. doi: 10.3390/children4080066.
- [21] WAN M L Y, EL-NEZAMI H. Targeting gut microbiota in hepatocellular carcinoma: probiotics as a novel therapy[J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2018, 7: 11-20.
- [22] TAO X, WANG N, QIN W. Gut microbiota and hepatocellular carcinoma[J]. *Gastrointest Tumors*, 2015, 2: 33-40.
- [23] GRĄT M, WRONKA K M, KRASNOŁĘBSKI M, MASIOR Ł, LEWANDOWSKI Z, KOSIŃSKA 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.
- [24] LU H, REN Z, LI A, ZHANG H, JIANG J, XU S, et al. Deep sequencing reveals microbiota dysbiosis of tongue coat in patients with liver carcinoma[J/OL]. *Sci Rep*, 2016, 6: 33142. doi: 10.1038/srep33142.
- [25] SAJJAD A, MOTTERSHEAD M, SYN W K, JONES R, SMITH S, NWOKOLO C U. Ciprofloxacin suppresses bacterial overgrowth, increases fasting insulin but does not correct low acylated ghrelin concentration in non-alcoholic steatohepatitis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005, 22: 291-299.
- [26] 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.
- [27] MA Y Y, LI L, YU C H, SHEN Z, CHEN L H, LI Y M. Effects of probiotics on nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis[J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19: 6911-6918.
- [28] WANG W W, ZHANG Y, HUANG X B, YOU N, ZHENG L, LI J. Fecal microbiota transplantation prevents hepatic encephalopathy in rats with carbon tetrachloride-induced acute hepatic dysfunction[J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23: 6983-6994.
- [29] PHILIPS C A, PANDE A, SHASTHRY S M, JAMWAL K D, KHILLAN V, CHANDEL S S, et al. Healthy donor fecal microbiota transplantation in steroid-ineligible severe alcoholic hepatitis: a pilot study[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2017, 15: 600-602.
- [30] BAJAJ J S, KASSAM Z, FAGAN A, GAVIS E A, LIU E, COX I J, et al. Fecal microbiota transplant from a rational stool donor improves hepatic encephalopathy: a randomized clinical trial[J]. *Hepatology*, 2017, 66: 1727-1738.
- [31] CHANG B, SANG L, WANG Y, TONG J, ZHANG D, WANG B. The protective effect of VSL#3 on intestinal permeability in a rat model of alcoholic intestinal injury[J/OL]. *BMC Gastroenterol*, 2013, 13: 151. doi: 10.1186/1471-230X-13-151.
- [32] 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: 202-208.