

基于肠-肝轴肠道微生物与肝细胞癌的研究进展

宁双成, 朱坤, 邹蔓姝, 周莉莉, 杨晶, 杜可, 张晓青, 夏新华

(湖南中医药大学药学院, 湖南 长沙 410208)

摘要: 肠道微生物在肝细胞癌中扮演着信使的角色, 传递着肝细胞癌的发生、发展及转归规律, 为肝细胞癌的机制研究开辟了新的道路。基于肠-肝轴综述了近年来肠道微生物影响肝细胞癌的相关机制研究进展, 旨在挖掘出新的针对系统治疗肝细胞癌的思路与方法。

关键词: 肠-肝轴; 肝细胞癌; 肠道微生物; 机制; 生物标志物

中图分类号: R575 文献标志码: A 文章编号: 1672-0482(2020)01-0123-07

DOI: 10.14148/j.issn.1672-0482.2020.0123

引文格式: 宁双成, 朱坤, 邹蔓姝, 等. 基于肠-肝轴肠道微生物与肝细胞癌的研究进展[J]. 南京中医药大学学报, 2020, 36(1): 123-129.

Intestinal Microbiome and Hepatocellular Carcinoma Based on Gut-Liver Axis

NING Shuang-cheng, ZHU Kun, ZOU Man-shu, ZHOU Li-li, YANG Jing, DU Ke, ZHANG Xiao-qing, XIA Xin-hua

(College of Pharmacy, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, 410208, China)

ABSTRACT: Intestinal microbiome plays a messenger role in hepatocellular carcinoma, transmitting the development, progression and outcome rule of hepatocellular carcinoma, which has opened up new ways for various types of chronic liver disease and even hepatocellular carcinoma. This paper reviews the research progress of the related mechanisms of intestinal micro-intestinal microbes affecting hepatocellular carcinoma in the past decade, aiming to unearth a new way to systematically treat hepatocellular carcinoma.

KEY WORDS: gut-liver axis; hepatocellular carcinoma; intestinal microbiome; mechanism; biomarker

肝癌是我国常见的恶性肿瘤之一, 分为原发性肝癌或继发(转移)性肝癌。常见的原发性肝癌是肝细胞癌(Hepatocellular carcinoma, HCC), 约占原发性病例的 90%^[1-2]。HCC 的发病率和生存率均在逐年提升, 其潜在的诱发因素为慢性肝炎病毒的感染如乙型肝炎病毒(HBV)和丙型肝炎病毒(HCV)、饮酒、自身免疫、胆汁淤积性肝病、吸烟、糖尿病和肥胖等。

目前对 HCC 的机制研究已全面展开, 发展过程中出现的异常信号通路纷纷被挖掘, 其中一些信号为治疗 HCC 提供新的分子靶点奠定了理论基础^[3], HCC 目前公认的异常通路有 Wnt 通路、P53 通路、FGF 通路、染色质重塑、细胞周期、氧化应激通路、MAPK/ERK 和 mTOR 信号的双重调节和端

粒维持等, 而 HCC 在上述通路中通常作用于以下几个方面, 比如: ①某些基因组, 如 CTNNB1、AXIN1、TP53、ARID1A、ARID2、RPS6KA3、KEAP1、NFE2L2 等基因的突变、CDKN2A 的删除、TERT 启动子的突变、PTEN 缺失或改动、CCND1、FGF3、FGF4 和 FGF19 的改动; ②异常表达的表观遗传、miRNA 和长非编码 RNA; ③血管生成, 如一线抗晚期肝癌药物索拉非尼便是通过抑制 HCC 中血管内皮生长因子(VEGF)的生成, 达到对肝肿瘤细胞的抑制作用; ④免疫检查点, 如作用于 CTLA-4 通路途径和 PD-1/PD-L1 通路途径的药物有 Nivolumab(PD-1 抗体)、Durvalumab(PD-L1 抗体)和 Tremelimumab(CTLA-4 抗体)等。通过细胞分子

收稿日期: 2019-05-11

基金项目: 国家自然科学基金(81573621); 湖南省重点研发计划项目(2017SK2122); 湖南省自然科学基金(2019JJ50451, 2019JJ50438); 湖南省教育厅重点项目(15A141)

第一作者: 宁双成, 男, 硕士研究生, E-mail: 3041393049@qq.com

通信作者: 夏新华, 男, 教授, 博士生导师, 主要从事中药新剂型、新技术及制剂质量标准的研究, E-mail: xhxia001@sina.com

生物学在 HCC 发病机制探寻出众多靶点,开发出应用于 HCC 的药物在临床试验上相继宣告失败,但寻找特异性更高、效应更强的生物标志物或靶点一直都是系统治疗 HCC 的关键所在^[4]。

肠道内富含生态多样性的微生物群组,后者能产生大量的代谢产物和毒素等,肠道微生物群及其附属代谢物对人类健康的重要性引起了科研工作者强烈的研究兴趣。最近的研究表明,肠道微生物群与炎症性疾病^[5-6]、糖尿病^[7-8]、心血管疾病^[9]、神经性疾病^[10-11]、HIV^[12] 甚至癌症^[13-15] 等均有密切联系。肝脏与肠道通过门静脉在生理解剖上相互联系,肝脏不仅从肠道接收营养丰富的血液,同时也是肠道微生物区系的微生物相关分子模式(Microbe-associated molecular patterns, MAMPs)作用的第一个靶点, MAMPs 可以通过模式识别受体(Pattern-recognition receptors, PRRs)和微生物代谢物一系列作用而引发炎症反应^[16]。肠道菌群的失调和肝脏疾病相互影响,近年来,越来越多的证据证实,肠道菌群在慢性肝脏疾病甚至是肝细胞癌的发展中都发挥着至关重要的作用。笔者将围绕肠道菌群组分的改变与肠道菌群-微生物代谢物/胆汁酸-肝轴在病肝的影响研究展开综述,探索针对 HCC 的新思路。

1 肠道微生物组分的异常改变与肝细胞癌的双向作用

肝细胞癌作为各类慢性肝病恶性发展终末期的癌症,尤其作为肝硬化的严重并发症,一定层面上具备其他慢性肝病的致病特征,在肠道菌群组成上和 HCC 的发展表现出必要不充分形式,换言之, HCC 在大规模临床研究中尚未发现特异性的肠道菌群,但某些细菌的定植确实又与肝细胞癌存在关联,一个更合理的关联可能集中在炎症途径上,肠道菌群代谢物激活肝脏先天免疫反应路径发生一系列炎症反应^[17]。在一项临床研究中, Ponziani 等^[18] 探讨肝硬化、非酒精性脂肪肝和 HCC 患者三者与肠道微生物群的关系中发现,人粪便钙网蛋白水平在 HCC 患者中升高,肠道通透性与肝硬化患者相似, HCC 患者中拟杆菌属与瘤胃菌科细菌增加,而双歧杆菌属则减少,总体来说,肝硬化和非酒精性脂肪肝患者肠道微生物分布与全身炎症密切相关,并与肝癌的发生过程保持一致。另外,越来越多研究^[19-20] 将肥胖和 HCC 联系探讨肠道菌群与两者之间的相互影响,结果表明接受高脂肪饮食的小鼠 HCC 的发生

率显著高于瘦小鼠,肥胖小鼠肠道中的梭菌属的 OTU-1105 细菌数量也有所增加,这类细菌的代谢物由肝脏吸收,并在星状细胞中诱导衰老相关分泌表型(SASP),而通过抗生素的摄取抑制 SASP 的表达,阻止肝癌的进一步发展。

2 肠道微生物-代谢物-肝轴

肠道菌群在 HCC 患者中除了存在微生物组分种类的差异以及数量的直观改变以外,而且还伴有更重要的意义,即是探讨其附带的代谢物对肝脏造成的影响如菌群移位、肠道屏障的破坏和参与免疫炎症反应等。以连接肠道微生物与肝脏的“中间体”作为出发点,将其划分为代谢产物与作用物,分别以脂多糖(LPS)和胆汁酸为代表来阐述肠道微生物介导 HCC 的作用机制以及研究概况。

2.1 肠道微生物-LPS-TLR4 轴

肠道细菌代谢产物(如脂多糖、多肽、细菌 DNA 等)通过肠道黏膜屏障进入肠系膜淋巴结或其他肠外脏器,当肝脏出现损伤时,包括 Kupffer 细胞在内的窦周细胞功能衰竭,对内毒素(由革兰阴性菌外膜上的脂多糖与微量蛋白质构成)的清除作用减弱,此外,持续门静脉高压导致门-腔侧支循环开放,致使肝循环出现高水平的内毒素血症而引发慢性肝脏炎症^[21]。肠道细菌代谢物不仅可直接作用引发肝脏炎症,另外还可调控免疫系统引发免疫炎症反应,因为免疫系统通过识别模式识别受体 PRRs 如 Toll 样受体 4(TLR4)和核苷酸寡聚区样受体(NLR)来识别 MAMPs^[22],其配体主要是 LPS。最初人们普遍认为 TLR4 在肝脏上的肝细胞、肝窦内皮细胞和 Kupffer 细胞等均有表达,同时也可以通过广泛地特异性识别 MAMPs,偶联胞内信号转导途径,并激活天然免疫细胞,最终导致一系列的免疫炎症反应。TLR4 不仅在免疫系统相关的细胞上表达,在多种肿瘤细胞表面也有表达,而且肿瘤细胞 TLR4 信号转导途径和免疫细胞基本一致,特别是肿瘤细胞会利用其表面表达的 TLR4 构建有利于肿瘤细胞生存的微环境,从而逃避机体的免疫攻击^[23]。

近年来,国内外大量已经证实 TLR4/LPS 参与肝细胞癌的发生,比如 Liu 等^[24] 发现 TLR4 阳性细胞在体外具有较高的迁移和侵袭潜能,而 TLR4 在具有大血管侵犯的 HCC 组织中有较高的表达。临床研究中进一步证实 HCC 患者中 TLR4 的表达与肝癌转移、早期复发及生存不良密切相关,提示 TLR4 可能是肝癌转移和复发的一个有用的生物学

指标,另外,还发现 TLR4 是一种肿瘤干细胞标记,其异常表达通过激活 TLR4/Nanog 途径诱导干细胞样特征。Hsiao^[25]等发现 AKT 和 MAPK 通路参与 TLR4 激动剂 LPS 促进 HepG2 细胞 NO 释放和增殖的过程,TLR4 在调控 HepG2 细胞中一氧化氮

合酶的表达、细胞增殖和耐药中具有重要作用。这些结果均提示,靶向 TLR4 或其同源信号可能调控肝母细胞瘤细胞的增殖和化疗敏感性,是一个潜在治疗 HCC 的分子靶点。见图 1。

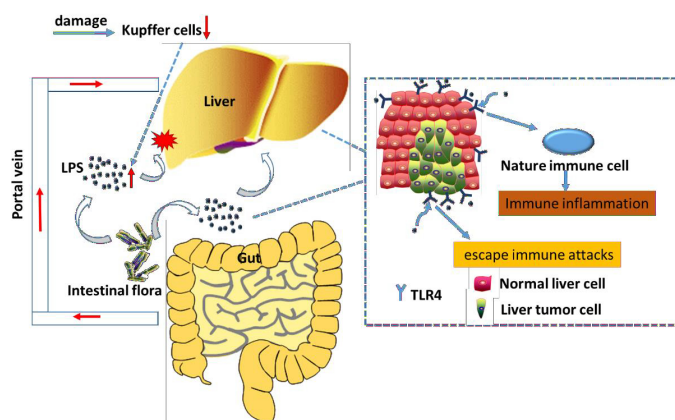


图 1 肠道细菌代谢物直接/间接引发肝脏炎症与肠道菌群-LPS-TLR4 轴的机制示意图

2.2 肠道微生物-胆汁酸-胆汁酸相关受体

肠道微生物与胆汁酸相互作用,胆汁酸可以塑造肠道微生物群落,反过来,肠道微生物能够改变胆汁酸的储存。胆汁酸是通过细胞色素 P450s 进行的一系列反应在肝细胞中合成。大多数胆汁酸需要与氨基酸牛磺酸和甘氨酸结合通过胆管排入到肝管,在 Oddi 括约肌的调节下于十二指肠交接处释放^[26],肠道微生物的作用便是将结合胆汁酸转化为未结合的初级胆汁酸(如 CA 和 CDCA),结肠中进一步加工为次级胆汁酸(如 DCA 和 LCA),大约 95%的胆汁酸被肠上皮重吸收,经过门静脉再进入

到肝脏,再结合,再分泌到胆汁中,完成胆汁酸的肠肝循环。微生物在整个循环过程中扮演着举足轻重的角色,其产生的仅与肠道细菌和病原体有关的微生物代谢酶将结合胆汁酸解聚为未结合胆汁酸,改变胆汁酸的理化性质使其亲脂性更强并能通过其他微生物酶(如脱羟酶和脱氢酶)才能进一步代谢^[27]。研究发现^[28-29],超过生理浓度范围的胆汁酸可能通过引发细胞坏死产生细胞毒性,而胆汁酸与肝病联系的机制研究也频频出现,其中胆汁酸作用于胆汁酸相关受体而控制肝脏疾病的研究更是一大热点。图 2。

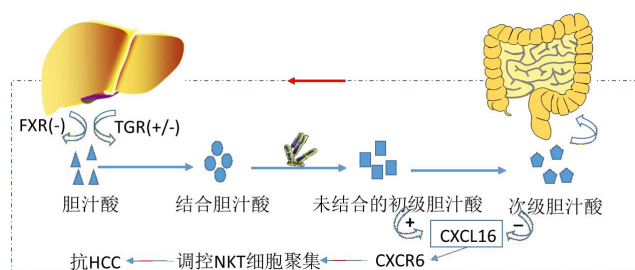


图 2 胆汁酸相关受体参与胆汁酸肠肝循环的示意图

目前研究胆汁酸相应受体大多集中在法尼醇类受体(FXR)、跨膜 G 蛋白偶联受体 5(TGR5)和 CXCR6 等,阐述胆汁酸与相关受体之间通过何种机制来调控胆汁酸的稳态,此外两者的结合与免疫炎

症、细胞增殖、细胞凋亡等有紧密联系。

2.2.1 FXR 游离胆汁酸和结合胆汁酸均可激活 FXR,后者抑制胆汁酸合成的限速酶 CYP7A1 基因的转录介导胆汁酸合成的负反馈调节,激活的 FXR

刺激肠道激素成纤维细胞生长因子(FGF15/19)的合成,FGF15/19 与肝细胞表面相应受体结合,也能抑制 CYP7A1 基因的转录^[30-31],FGF15 可作为肝细胞的次级或辅助有丝分裂原,可增强原有丝分裂原在肝细胞生长中的促有丝分裂作用,如肝细胞生长因子和表皮生长因子。因此,肠道胆汁酸/FXR/FGF15 信号轴对胆汁酸超载肝损伤肝再生有促进作用^[32]。活化的 FXR 还通过抑制胆汁酸的摄取,通过调节肝、肠胆汁酸转运蛋白的表达,促进胆汁酸的分泌,从而抑制胆汁酸在肝细胞中的积累。另外,FXR 活化还通过抑制肝星状细胞激活来抑制肝纤维化和肝硬化的纤维化。最近,FXR 被证明通过抑制核因子- κ B(NF- κ B)信号来触发抗炎活性,从而减少促炎细胞因子的产生。FXR 还参与了肝自然杀伤 T 细胞(NKT 细胞)的激活和髓细胞源性抑制细胞的积累,对抗免疫介导的肝损伤^[33]。总之,通过调节肠道和肝脏之间的紧密联系,FXR 可以对胆汁酸肠肝循环进行严密的调节,并防止胆汁酸分子对肝细胞和胆管细胞的毒性作用。

2.2.2 TGR5 TGR5 是一种胆汁酸受体,表达于胆肠上皮细胞和免疫细胞中。TGR5 能被多种胆汁酸激活,从而影响胆汁酸的稳态。刺激肝和肠 TGR5 抑制细胞因子的表达和分泌,从而减少肝脏和肠道炎症,虽然 TGR5 的激活具有许多保护作用,但它也可能导致有害的结果,由于其促增殖和抗凋亡的特性,它与肝细胞癌和胆管癌的发病机制密切相关^[34]。

2.2.3 CXCR6 近 2 年来,CXCR6 通过介导肝脏自然免疫而作为治疗 HCC 的靶点逐渐被挖掘^[35-37]。肠道微生物群利用胆汁酸作为信使,调控肝窦内皮细胞趋化因子 CXCL16 的水平,从而调节 CXCR6 肝窦内皮细胞(NKT 细胞)的聚集,积累的 NKT 细胞表型高度活化,提高抗原刺激干扰素- γ 的水平,从而抑制肝癌的生长。肝脏自然杀伤细胞(NKT 细胞)的聚集受 CXCR6 的单配体 CXCL16 在肝窦内皮细胞上的表达调控,而 CXCL16 是肝毛细血管瘤的内衬,是肠入肝血的第一道屏障。动物实验结果^[38]表明调节肠道共生菌可以特异性地改变肝内肿瘤的生长动力学,抑制肠道细菌生长的小鼠模型相对于对照组不仅有更多的肝 NKT 细胞,而且介导 NKT 细胞存活和聚集的 CXCR6⁺ 细胞数量也增加 2 倍,并且发现初级胆汁酸(如 CDCA)增加 CXCL16 的表达,次级胆汁酸(如 GLCA)

则相反,同样在肿瘤抑制上也表现出一致性,喂食初级胆汁酸可以增强 HCC 抑制作用,喂食次级胆汁酸则可以逆转抗生素治疗对肝脏肿瘤生长的抑制作用。

3 肠-肝轴与 HCC 治疗

基于“肠-肝”轴探讨 HCC 治疗,无非从以下 2 个方面提出系统治疗 HCC 的见解:①肠道微生物组分的改变,在 HCC 上表现为有害菌的过度生长和益生菌的丰度降低;②微生物代谢产物的影响,主要体现在肠道微生物-LPS-TLR4 轴和肠道微生物-胆汁酸-胆汁酸相关受体二轴上的有效生物标志物。除此以外,中医药在治疗 HCC 方面也尤其独特的特色,某些中药方剂通过影响“肠-肝”轴而发挥抗 HCC 的药效机制越来越受到广大研究者的关注。

3.1 抗生素治疗

阻止肠道微生物及其代谢物移位达到减轻微生物在肠道中的负荷或者改善肠道菌群的平衡来影响肝病的发展。目前临床前研究采用抗生素辅助对 HCC 有确切治疗作用的药物共同改善 HCC, Huynh 等^[39]采用贝伐单抗联合雷帕霉素对肝癌生长抑制率显著大于单药治疗,显著延长 HCC 小鼠的存活时间。利福昔明是一种广谱抗生素,它具有降低内毒素和抗炎作用,而不是单纯“杀灭”肠道微生物。采用利福昔明短期治疗非酒精性脂肪肝/肝炎患者降低内毒素血症和降低转氨酶的早期临床试验中发挥了有益的作用^[40-41]。总体来说,抗生素在肝病的治疗方面有利有弊:优点在于降低慢性肝病的炎症反应,而弊端在于长期抗生素滥用会对肠道微生物(无论是致病菌还是非致病菌)产生“杀灭作用”,使得本来复杂的肠道菌群打破平衡而引发一系列病变^[42]。

3.2 益生菌与益生菌治疗

HCC 的发生可以通过改变肠道微生物的种群数量来改善,包括肠道菌群的健康、肠道炎症和肠黏膜屏障功能的改善。可以通过各种策略如使用益生菌、益生菌等方式,它们可以调整菌群有效抑制内毒素的产生,大幅度降低致病菌的数量。目前研究颇多的益生菌为一类不被吸收和不被消化的食物成分,能促进肠道友好型微生物的生长活动,相反排斥一些生长条件苛刻的致病菌。这些成分有多酚类物质(鞣酸)、茶多酚类化合物、原花色素、姜黄素、白藜芦醇、槲皮素等;还有不可消化的低聚糖如乳果糖、低聚果糖、半乳糖、异麦芽低聚糖等^[43]。上述益生

素均有相关报道说明其对肝细胞有保护作用或者对 HCC 有明确的抑制作用。据报道一些益生菌可以显著降低肝脏转氨酶、肿瘤坏死因子和胰岛素抵抗^[44]。开发具有精准靶向性和显著疗效的益生菌新制剂或益生菌产品可能是未来治疗 HCC 的一大前景。

3.3 TLR4 阻滞剂和 FXR 激活剂

目前,TLR4 阻滞剂 Eritoran 针对败血症已经上市,EYP001 针对慢性乙肝正处于二期临床试验研究阶段。而 FXR 激动剂仅有几个上市的产品如熊去氧胆酸和奥贝胆酸用于原发性胆汁性胆管炎,针对非酒精性脂肪肝的奥贝胆酸尚处于三期临床试验研究阶段,FXR 激动剂 LJN452 针对 NASH 和原发性胆汁性胆管炎处于二期临床试验研究阶段。这两类药物的出现,尚且不论其对于 HCC 是否具有临床疗效,但至少为临床慢性肝病部署新战略。

3.4 中药干预

中药及其复方的成分复杂,可多靶点、多环节、多层次作用于“肠-肝”轴,肠道微生物与中药有效成分存在双向调控作用,具体来说,肠道微生物组分结构紊乱引起的一系列炎症反应可依靠中药有效成分的作用下趋于正常,而中药成分的代谢需要在肠道微生物的参与下发挥效应^[45]。

柴胡通过所含的柴胡皂苷类成分对肝癌产生多靶点效应,作用机制包含激活免疫反应、诱导肿瘤细胞凋亡、调控基因表达等方面。具体地,柴胡皂苷 D 通过 p53、NF- κ B 和 fas/fas 配体促进肝癌细胞株 HepG2 和 Hep3B 的凋亡^[46],另外可通过抑制低氧诱导因子-1 α ,增强低氧条件下肝癌细胞的放射敏感性^[47],柴胡皂苷 A 通过 ERK 信号通路的激活及其下游转录机制介导的 p15(Ink4b)和 p16(Ink4a)的表达导致 HepG2 的生长抑制^[48]。柴胡对肠道微生物群影响肝细胞癌发展的研究虽为空白,但其复杂的成分多样性尚不能排除通过“肠-肝”轴达到抑癌的可能性,研究证明,以柴胡为君药的柴胡龙骨牡蛎汤和大柴胡汤分别对精神分裂症与冠心病不稳定型心绞痛的肠道菌群多样性有维稳作用^[49-50]。

黄芩中的黄芩苷可通过下调 TLR4 的表达来抑制炎症反应,从而保护和修复肠道屏障^[51-52],汉黄芩苷在以具有较强代谢活性单菌 *Escherichia sp.*41 为代表的人肠道菌群代谢为汉黄芩素^[53],发挥抗肝肿瘤作用。

4 小结与展望

对 HCC 治疗是一个需要攻关克难的研究领域,临床上常用的手术治疗、肝移植、射频消融、经肝动脉化疗栓塞、放/化疗等治疗方式的日臻完善使 HCC 患者的生存时间显著延长并提高了患者的生活质量,而另外一方面,伴随着治疗的同时,复发率和死亡率并没有明显降低,采用药物全身化疗是目前针对 HCC 主要的治疗方式,其中尤以抗肿瘤血管生成和免疫检查点的抑制剂发展前景更为辽阔,但寻找具有精准靶向、强效的生物标志物对于治疗 HCC 依然是一大难题。近年来,科研工作者将肠道微生物与 HCC 关联,发现肠道微生物及其代谢物影响各类慢性肝病及 HCC 的发展,从肠道微生物-PRRS/胆汁酸受体-肝轴中挖掘出一些具有药物开发潜力的靶点,但在以下几个方面尚且面临诸多挑战:①肠道微生物组分在各类慢性肝病以及 HCC 均显现出某些特殊致病菌的过度增长、益生菌相应减少,大部分抗生素对这两类作用截然不同的细菌缺乏特异性“清理”,另外,肠道菌种在不同肝病、阶段与个体之间均有差异性,而这种形势下带来的差异性是否可以作为肝病类型或 HCC 的分期依据尚且缺少研究;②肠道微生物所附属的代谢物和 HCC 的关联性机制是研究者近年来关注的焦点,根据相应靶点挖掘出新的药物开发应用,但对 HCC 尚且缺乏特异性,其靶向肝癌细胞尚缺乏临床依据,是否存在将其开发成配基修饰的载体作为辅助靶向肝癌细胞的可能性;③胆汁酸激活相关受体后对 HCC 的发展需权衡利弊,而肠道微生物在这一过程中扮演着何种角色尚待进一步研究。基于上述挑战,提出对应的解决思路如下:①基于临床大数据统计,采用相同肠道菌种基源归属与肝癌 BCLC 分期进行对比研究,交叉拟合,分析肠道菌种作为 HCC 二级分期的可行性;②利用“肠-肝”轴相应靶标的识别分子,结合现代生物技术开发出与靶标高度特异性结合的靶向制剂,评价其作为治疗 HCC 的可能性;③已知肠道微生物影响着胆汁酸循环的调控,若在单一益生菌或有害菌存在的情况下,观测胆汁酸与其受体的结合情况。总而言之,肠道微生物与 HCC 的关联研究确是新兴热点,从中提炼出新型生物标志物为 HCC 提供诊治思路是关键所在。

参考文献:

- [1] 陈万青,崔富强,樊春笋,等.中国肝癌一级预防专家共识(2018)[J].中国肿瘤,2018,27(9):660-669.

- [2] ZHOU HB, HU JY, HU HP. Hepatitis B virus infection and intrahepatic Cholangiocarcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(19): 5721-5729.
- [3] KHEMLINA G, IKEDA S, KURZROCK R. The biology of hepatocellular carcinoma: Implications for genomic and immune therapies[J]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1): 149.
- [4] FORNER A, LLOVET JM, BRUIX J. Hepatocellular carcinoma [J]. *Lancet*, 2012, 379(9822): 1245-1255.
- [5] HALFVARSON J, BRISLAWN C J, LAMENDELLA R, et al. Dynamics of the human gut microbiome in inflammatory bowel disease[J]. *Nat Microbiol*, 2017, 2(5): 17004.
- [6] ANANTHAKRISHNAN AN, LUO C, YAJNIK V, et al. Gut microbiome function predicts response to anti-integrin biologic therapy in inflammatory bowel diseases[J]. *Cell Host Microbe*, 2017, 21(5): 603-610.
- [7] MARDINOGLU A, BOREN J, SMITH U. Confounding effects of metformin on the human gut microbiome in type 2 diabetes [J]. *Cell Metab*, 2016, 23(1): 10-12.
- [8] FORSLUND K, HILDEBRAND F, NIELSEN T, et al. Corrigendum: Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota [J]. *Nature*, 2017, 545(7652): 116.
- [9] JIE Z, XIA H, ZHONG SL, et al. The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease[J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 1-12.
- [10] WOOD H. Parkinson disease: Gut reactions—can changes in the intestinal microbiome provide new insights into Parkinson disease? [J]. *Nat Rev Neurol*, 2014, 11(2): 66.
- [11] WINEK K, DIRNAGL U, MEISEL A, et al. The gut microbiome as therapeutic target in central nervous system diseases: implications for stroke[J]. *Neurotherapeutics*, 2016, 13(4): 762-774.
- [12] LIU J, WILLIAMS B, FRANK D, et al. Inside out: HIV, the gut microbiome, and the mucosal immune system[J]. *J Immunol*, 2017, 198(2): 605-614.
- [13] KWA M, PLOTTEL CS, BLASER MJ, et al. The intestinal microbiome and estrogen receptor-positive female breast cancer [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2016, 108(8): 1-10.
- [14] GOPALAKRISHNAN V, SPENCER CN, NEZI L, et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. [J]. *Science*, 2018, 359(6371): 97-103.
- [15] ZITVOGEL L, DAILLIERE R, ROBERTI MP, et al. Anticancer effects of the microbiome and its products[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2017, 15(8): 465-478.
- [16] YU LX, SCHWABE RF. The gut microbiome and liver cancer: Mechanisms and clinical translation[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14(8): 527-539.
- [17] HAQUE TR, BARRITT AS. Intestinal microbiota in liver disease[J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2016, 30(1): 133-142.
- [18] 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.
- [19] EID T. Stealth attack by the gut microbiota[J]. *Sci Transl Med*, 2013, 5(194): 194-197.
- [20] LOO TM, KAMACHI F, WATANABE Y, et al. Gut microbiota promotes obesity-associated liver cancer through pge2-mediated suppression of antitumor immunity [J]. *Cancer Discov*, 2017, 7(5): 522-538.
- [21] TANGARCIA A, WAI LE, ZHENG D, et al. Intrahepatic CD206⁺ macrophages contribute to inflammation in advanced viral-related liver disease[J]. *J Hepatol*, 2017, 67(3): 490-500.
- [22] WIEST R, ALBILLOS A, TRAUNER M, et al. Targeting the gut-liver axis in liver disease[J]. *J Hepatol*, 2017, 67(5): 1084-1103.
- [23] HUANG B, ZHAO J, LI H, et al. Toll-like receptors on tumor cells facilitate evasion of immune surveillance[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(12): 5009-5014.
- [24] LIU WT, JING YY, YU GF, et al. Toll like receptor 4 facilitates invasion and migration as a cancer stem cell marker in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Lett*, 2015, 358(2): 136-143.
- [25] HSIAO CC, CHEN PH, CHENG C, et al. Toll-like receptor-4 is a target for suppression of proliferation and chemoresistance in HepG2 hepatoblastoma cells[J]. *Cancer Lett*, 2015, 368(1): 144-152.
- [26] BEGLEY M, GAHAN CG, HILL C. The interaction between bacteria and bile[J]. *Fems Microbiol Rev*, 2005, 29(4): 625-651.
- [27] JOYCE SA, GAHAN CGM. Bile acid modifications at the microbe-host interface: potential for nutraceutical and pharmaceutical interventions in host health[J]. *Annu Rev Food Sci T*, 2016, 7(1): 313-333.
- [28] JANSEN PL, GHALLAB A, VARTAK N, et al. The ascending pathophysiology of cholestatic liver disease [J]. *Hepatology*, 2017, 65(2): 722-738.
- [29] ALLEN K, JAESCHKE H, COPPLE BL. Bile acids induce inflammatory genes in hepatocytes: A novel mechanism of inflammation during obstructive cholestasis[J]. *Am J Pathol*, 2011, 178(1): 175-186.
- [30] KIR S, ZHANG Y, GERARD RD, et al. Nuclear receptors HNF4a and LXR-1 cooperate in regulating Cyp7a1 *in vivo* [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(49): 413-441.
- [31] FANG S, SUH JM, REILLY S, et al. Intestinal FXR agonism promotes adipose tissue browning and reduces obesity and insulin resistance[J]. *Nat Med*, 2015, 21(2): 159-165.
- [32] LIMAYE PB, BOWEN WC, ORR AV, et al. Mechanisms of hepatocyte growth factor-mediated and epidermal growth factor-mediated signaling in transdifferentiation of rat hepatocytes to biliary epithelium[J]. *Hepatology*, 2008, 47(5): 1702-1713.
- [33] MENCARELLI A, RENGÀ B, MIGLIORATI M, et al. The

- bile acid sensor farnesoid X receptor is a modulator of liver immunity in a rodent model of acute hepatitis[J]. *J Immunol*, 2009, 183(10): 6657-6666.
- [34] 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.
- [35] PAUST S, GILL HS, WANG BZ, et al. Critical role for the chemokine receptor CXCR6 in NK cell-mediated antigen-specific memory of haptens and viruses[J]. *Nat Immunol*, 2010, 11(12): 1127-1135.
- [36] SUN JJ, CHEN GY, XIE ZT. MicroRNA-361-5p inhibits cancer cell growth by targeting cxcr6 in hepatocellular carcinoma[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 38(2): 777-785.
- [37] SLAUENWHITE D, GEBREMESKEL S, DOUCETTE CD, et al. Regulation of cytokine polarization and T cell recruitment to inflamed paws in mouse collagen-induced arthritis by the chemokine receptor CXCR6[J]. *Thromb Res*, 2014, 66(11): 3001-3012.
- [38] MA C, HAN M, HEINRICH B, et al. Gut microbiome-mediated bile acid metabolism regulates liver cancer via NKT cells[J]. *Science*, 2018, 360(6391): 1-9.
- [39] HUYNH H, CHOW PKH, PALANISAMY N, et al. Bevacizumab and rapamycin induce growth suppression in mouse models of hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2008, 49(1): 52-60.
- [40] GANGARAPU V, INCE AT, BAYSAL B, et al. Efficacy of rifaximin on circulating endotoxins and cytokines in patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2015, 27(7): 840-845.
- [41] BAJAJ FS, CHALASANI N, DIAZ E, et al. Oral rifaximin soluble solid dispersion immediate-release 40 mg prevents development of cirrhosis-related complications: A phase 2, randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Hepatology*, 2016, 63(1): 1027.
- [42] MAHANA D. Antibiotic perturbation of the murine gut microbiome enhances adiposity, insulin resistance and the liver disease associated with high-fat diet[J]. *Genome Med*, 2016, 8(1): 48.
- [43] FATIMA N, AKHTAR T, SHEIKH N. Prebiotics: A novel approach to treat hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer J Gastroenterol Hepatol*, 2017, 2017(5): 1-11.
- [44] MA YY, LI L, YU CH, et al. Effects of probiotics on nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis[J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(40): 6911-6918.
- [45] 罗晓雅, 杨志宏. 肠道菌群与心血管疾病相关性的研究进展[J]. *中国药理学通报*, 2018, 34(8): 1037-1041.
- [46] HSU Y. Involvement of p53, nuclear factor κ B and Fas/Fas ligand in induction of apoptosis and cell cycle arrest by saikosaponin in human hepatoma cell lines[J]. *Cancer Lett*, 2004, 213(2): 213-221.
- [47] WANG BF, WANG XJ, KANG HF, et al. Saikosaponin-D enhances radiosensitivity of hepatoma cells under hypoxic conditions by inhibiting hypoxia-inducible factor-1 α [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2014, 33(1): 37-51.
- [48] WU WS. ERK signaling pathway is involved in p15INK4b/p16INK4a expression and HepG2 growth inhibition triggered by TPA and saikosaponin a[J]. *Oncogene*, 2003, 22(7): 955-963.
- [49] 李自辉, 庞牧, 林佩琦, 等. 基于 16S rRNA 技术分析柴胡龙骨牡蛎汤对精神分裂症大鼠肠道菌群多样性的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(13): 1-8.
- [50] 陈维, 孟宪萌, 关乐, 等. 大柴胡汤对冠心病不稳定型心绞痛血清 Ghrelin 和 Obestatin 的表达及肠道菌群构成的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(12): 169-174.
- [51] FENG J, GUO C, ZHU Y, et al. Baicalin down regulates the expression of TLR4 and NF κ B-p65 in colon tissue in mice with colitis induced by dextran sulfate sodium[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2014, 7(11): 4063-4072.
- [52] 罗晓雅, 杨志宏. 肠道菌群与心血管疾病相关性的研究进展[J]. *中国药理学通报*, 2018, 34(8): 1037-1041.
- [53] 崔祥, 陶金华, 魏晓燕, 等. 肠道菌群对汉黄芩苷的代谢研究[J]. *中草药*, 2017, 48(19): 4024-4028.

(编辑:董宇)