·综述·

DOI：10.12449/JCH260730

产丁酸菌及丁酸盐在肝细胞癌治疗中的作用

殷 璐[1]，王海清[2]

1 电子科技大学医学院，成都 610054

2 电子科技大学附属肿瘤医院肝胆胰外科，四川省肿瘤医院·研究所，四川省肿瘤临床医学研究中心，四川省癌症防治中心，成都 610041

通信作者：王海清，wanghaiqing241286@163.com（ORCID：0000-0003-4621-4605）

摘要：肝细胞癌（HCC）是一种高病死率的肝脏恶性肿瘤，其发生发展与肠道菌群及代谢产物密切相关。丁酸盐是由肠道微生物代谢产生的一种短链脂肪酸，在保护肠道屏障、调节免疫应答以及抗肿瘤效应等方面均发挥重要作用。HCC患者普遍伴有肠道产丁酸菌丰度降低和丁酸盐代谢失调现象，这为基于微生物及代谢产物的HCC治疗提供了思路。现有研究初步表明，产丁酸菌及丁酸盐对HCC治疗兼具疗效预测与协同增效作用，其临床应用前景广阔。本文系统阐述两者在HCC进展中的特征，归纳其联合系统治疗策略的相关研究进展，同时为今后研究方向提供新见解，以推进其临床实践。

关键词：癌，肝细胞；胃肠道微生物组；丁酸盐类；治疗学

基金项目：成都市高新医学会课题（2024003）

Research advances in butyrogenic microbes and butyrate in the treatment of hepatocellular carcinoma

Yin Lu[1]，*Wang Haiqing*[2]

1. School of Medicine，University of Electronic Science and Technology of China，Chengdu 610054，China；2. Department of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery，Sichuan Cancer Hospital & Institute，Sichuan Clinical Research Center for Cancer，Sichuan Cancer Center，Affiliated Cancer Hospital of University of Electronic Science and Technology of China，Chengdu 610041，China

Corresponding author：Wang Haiqing，wanghaiqing241286@163.com（ORCID：0000-0003-4621-4605）

Abstract：Hepatocellular carcinoma（HCC）is a hepatic malignancy with a high mortality rate，and the development and progression of HCC is closely associated with gut microbiota and their metabolites. Butyrate is a kind of short-chain fatty acid produced by gut microbiota through metabolism，and it plays an important role in various aspects such as protecting intestinal barrier，regulating immune response，and exerting an antitumor effect. Notably，there is a reduction in the abundance of butyrogenic microbes and dysregulation of butyrate metabolism in patients with HCC，which provides new ideas for the treatment of HCC based on microbes and their metabolites. Current studies have preliminarily shown that butyrogenic microbes and butyrate exhibit both predictive and synergistic effects in the treatment of HCC and thus have broad prospects for clinical application. This article systematically elaborates on their characteristics in the progression of HCC，summarizes related research advances in their combination with systemic treatment strategies，and provides new insights for future research directions，in order to promote their clinical application.

Key words：Carcinoma，Hepatocellular；Gastrointestinal Microbiome；Butyrates；Therapeutics

Research funding：Project of Chengdu High-Tech Zone Medical Association（2024003）

肝细胞癌（hepatocellular carcinoma，HCC）是原发性肝癌最常见的类型，多数患者在确诊时已处于中晚期。尽管系统治疗是中晚期HCC的主要干预手段，但存在可操作突变的靶点较少、肿瘤免疫原性多样和疗效预测指

标有限等局限性[1-2]；而依赖个体分子特征以达到最佳获益风险比的精准治疗尚处于发展初期，目前面临疗效异质性高、缓解率有限等治疗困境[2]，患者远期预后仍不理想。因此，开发高效的生物标志物及治疗靶点，对于改善HCC预后至关重要。

肠道和肝脏在解剖学上关系紧密，并通过双向的物质传递与信号传导相互影响，即“肠-肝轴”。近年研究表明，多种肝脏疾病的发生发展均伴随肠道屏障受损和“肠-肝轴”紊乱现象[3]。肠道菌群失调、屏障功能受损和细菌异位构成连续的病理过程，致使更多病原体和微生物相关分子模式侵害肝脏，形成的慢性炎症微环境将推进肝纤维化甚至肝硬化的发展[3-4]。此外，肠道菌群失调还可削弱肝脏抗肿瘤免疫，从而可能诱发HCC[5]。

由此可见，肠道微生态的病理改变是肝脏疾病进展中的要点。短链脂肪酸（short-chain fatty acid，SCFA）是肠道菌群代谢产生的一类活性物质，其通过维持肠道屏障完整性、参与能量代谢与免疫调节等对胃肠道甚至全身产生影响[6]。其中，丁酸盐因其在多种SCFA中作用突出而受到广泛关注。目前，其在缓解炎症性肠病、肠易激综合征等疾病中的应用已积累较多临床证据，且相关作用机制亦逐步拓展至可能关联的多种肠外疾病。本文围绕产丁酸菌及丁酸盐在HCC中的相关研究进行综述，分析其临床转化价值，以推动HCC诊疗新策略的开发。

1 丁酸盐的内源性来源与生理作用

1.1 丁酸盐来源及代谢 丁酸盐是一种四碳SCFA，在健康结肠环境中约占SCFA总量的20%[7]，主要通过结肠细菌无氧发酵不可消化的碳水化合物产生[8]。产丁酸的功能菌群多归属于芽孢杆菌门（原名为厚壁菌门）中的梭菌簇Ⅳ和ⅩⅣa，最主要的是栖粪杆菌属，另有罗斯拜瑞氏菌属、真杆菌属、厌氧棒状菌属、粪球菌属、罕见小球菌属和厌氧丁酸杆菌属等主要菌属[9]。这些细菌不仅可直接发酵底物产生丁酸，还可通过交叉喂养，即利用其他细菌发酵的副产物生成丁酸[8]。

肠道生理环境中大部分丁酸（pKa约为4.8）呈解离状态，将以盐类形式发挥作用[10-11]。肠腔内约95%的丁酸盐可进入结肠上皮细胞胞质，经快速β-氧化和三羧酸循环为分化成熟的结肠细胞供能[10]。未被结肠细胞利用的丁酸盐则进入门静脉，其中大部分被肝脏摄取，除产能外，其碳骨架还参与脂肪酸、酮体等物质生成，最终仅微量丁酸盐进入外周或随粪便排出体外[7,12]。

1.2 丁酸盐的生理作用 丁酸盐作为局部代谢产物，可产生系统性生理效应。其通过影响免疫细胞、上皮细胞等的细胞周期、分化和凋亡进程，从而调控免疫应答、炎症反应和组织稳态等。主要作用机制为抑制组蛋白去乙酰化酶活性，松弛染色质结构进而促进基因表达；同时，作为G蛋白偶联受体的配体介导信号传导，参与调控细胞因子水平和信号通路[7-8,10]。上述途径在下游效应中存在重叠，形成了丁酸盐广泛而复杂的生理功能。

作为关键的功能性组分，丁酸盐可通过抑制肠腔内潜在致病菌的定植，以调节肠道菌群结构[8,11]；同时，丁酸盐可为结肠上皮细胞提供约70%的能量，维持其正常生理功能[7]。在发挥抗炎、免疫调节作用的同时，丁酸盐还通过促进抗菌肽产生、上调黏蛋白和上皮紧密连接蛋白表达、调节黏膜血流量等多重途径，强化肠道屏障，并促进损伤修复[6,8]。肝脏是结肠来源丁酸盐代谢后的首个下游器官，不仅从上述作用受益，其代谢过程也受丁酸盐调控。研究表明，丁酸盐可抑制脂肪生成基因表达、激活脂质氧化相关基因，并调节葡萄糖稳态[12-13]。除此之外，丁酸盐对神经、呼吸等系统均有调节作用[6]，从多层面影响宿主健康。

2 产丁酸菌及丁酸盐代谢失调与HCC的关联

2.1 HCC患者肠道产丁酸菌减少 HCC患者普遍存在肠道菌群生态失调，表现为菌群多样性改变、有益菌与有害菌比例失衡[14-16]。产丁酸菌是维持肠道生态平衡的重要微生物之一，部分菌属的丰度在HCC患者中有所减少[14-19]，且该现象可追溯至慢性乙型肝炎阶段[20]。进一步研究发现，在非病毒性肝炎患者中其耗竭程度较病毒性肝炎患者更为显著[21]。但仍有研究表明，乙型肝炎病毒（hepatitis B virus，HBV）相关HCC患者中产丁酸菌丰度并未降低，推测这与机体对HBV的免疫反应相关[22]。除研究方法、地域等因素的影响外，上述结果的不一致性，还可能反映了肠道菌群在疾病不同阶段的动态变化特征。

肠道菌群失衡在疾病进展中呈动态演变。肝硬化向HCC进展时，菌群失调程度加剧，其中以产丁酸菌为突出表现的潜在有益菌减少[19]。在HBV感染所致肝病进程中，各阶段特征性微生物随疾病恶化持续减少，栖粪杆菌属是HCC中最显著耗竭的菌属之一[18]。因此，持续的肠道菌群失调，特别是产丁酸菌减少，在HCC发生发展中发挥关键作用。

2.2 HCC患者丁酸盐代谢异常 在HBV相关肝硬化阶段，基于肠道微生物组的功能预测提示丁酸代谢通路富

集[23]，表明丁酸代谢可能在肿瘤发生阶段即被激活。在早期HCC患者中丁酸盐代谢基因高度富集，通过促进胆固醇从头合成的增强以适应肿瘤生长需求[24]。总体而言，HCC患者血浆中丁酸盐含量降低[16,25]，同时其下游代谢物积聚[25]。但在非酒精性脂肪性肝病队列中，HCC患者丁酸合成通路中的丁酸激酶无明显变化，而磷酸丁酰转移酶高表达，伴随粪便及血清中丁酸盐含量增加[26]。上述结果表明，HCC中丁酸盐代谢通路的部分节点存在异常，反映代谢重编程的精细调控。然而，目前针对外周丁酸盐水平的研究较为有限，尤其在不同病因下，其变化趋势以及与代谢通路中重要节点的关联尚未阐明。

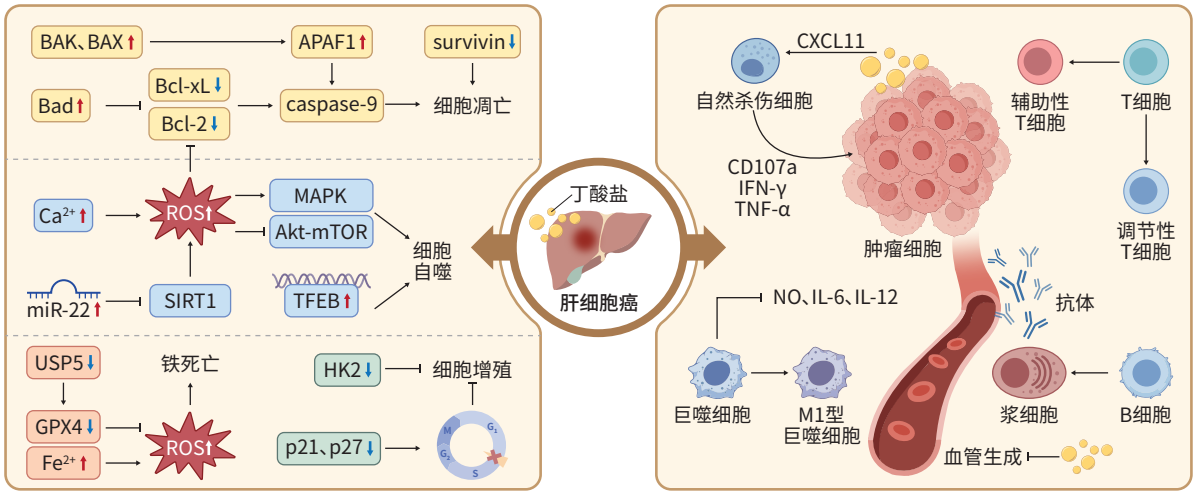
2.3　丁酸盐抗HCC的效应与机制　丁酸盐被认为是一种肿瘤抑制剂[7]，多项细胞实验证实，其可影响HCC的细胞生物学行为和肿瘤微环境（图1）。丁酸盐能在以糖酵解为首要供能方式的未分化或肿瘤细胞中累积[10]，并通过下调有氧糖酵解中重要限速酶己糖激酶2的表达[27]、上调相应细胞周期抑制剂[28-29]，从而抑制HCC细胞增殖。此外，丁酸盐可调节HCC细胞内凋亡蛋白表达，诱导细胞凋亡[28]，并调控细胞抗氧化系统，促进自噬和铁死亡[25,30-32]。在细胞自噬调控中，丁酸盐可上调溶酶体和自噬相关基因表达，促进自噬早期激活和自噬体生物合成[33]。同时，其抑制转化生长因子β1诱导的上皮-间充质转化，阻碍HCC的侵袭和转移[28]。

丁酸盐进一步通过调节肿瘤微环境强化抗HCC效应。其可重塑免疫细胞功能、调节细胞因子和趋化因子表达，以增强抗肿瘤免疫应答[7,16]。在HCC发生的促进阶段，其可抑制肿瘤血管内皮细胞迁移和管状结构形成[34]，对抗HCC血管增生特性。因此，针对产丁酸菌及丁酸盐代谢途径的策略，有望成为HCC疗效预测及治疗干预的潜在方向。

3　产丁酸菌及丁酸盐在HCC系统治疗中的潜在作用

3.1　*指导治疗决策和预测治疗结局的生物标志物*　临床样本分析显示，血浆丁酸盐水平作为HCC诊断标志物具有一定价值[95%置信区间：0.620～0.916，受试者操作特征曲线下面积（area under curve，AUC）=0.767][16]。研究表明，胆汁酸生物合成、苯丙氨酸和酪氨酸代谢、丁酸盐代谢在HCC中发生重编程，上述通路的相关代谢物联合甲胎蛋白（alpha-fetoprotein，AFP）在鉴别早期HCC与肝硬化方面的效能优于单一AFP指标（训练集AUC：0.926 vs 0.556；验证集AUC：0.865 vs 0.724；AFP<20 ng/mL的患者中，AUC：0.811 vs 0.623）[24]。上述发现提示，丁酸盐在HCC早期诊断中具有一定潜力，可为及时启动后续治疗提供参考依据。

在HCC的系统治疗中，多项研究聚焦于晚期HCC患者治疗前的肠道菌群特征。经索拉非尼治疗但未腹泻的患者肠道中丁酸单胞菌属的丰度相对腹泻者更高，多种潜在致病菌的丰度较低[35]；结合代谢角度，仑伐替尼治疗



注：BAK，Bcl-2同源杀伤蛋白；BAX，Bcl-2相关X蛋白；APAF1，凋亡蛋白酶激活因子1；survivin，存活素；Bad，Bcl-2相关细胞死亡激动因子；Bcl-xL，Bcl-2样蛋白1长亚型；caspase-9，胱天蛋白酶-9；ROS，活性氧；MAPK，促分裂原活化的蛋白质激酶；Akt-mTOR，蛋白激酶B-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白；miR-22，微RNA-22；SIRT1，沉默信息调节因子2相关酶1；TFEB，转录因子EB；USP5，泛素特异性蛋白酶5；GPX4，谷胱甘肽过氧化物酶4；HK2，己糖激酶2；p21，细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂1A；p27，细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂1B；CXCL11，趋化因子C-X-C基序配体11；CD107a，溶酶体相关膜蛋白1；IFN-γ，干扰素γ；TNF-α，肿瘤坏死因子α；NO，一氧化氮；IL，白细胞介素。

图1　丁酸盐抗HCC的作用机制

Figure 1　Mechanisms of butyrate against HCC

后腹泻的患者基线时拟杆菌目丰度更高，而未腹泻状态与富集的丁酸盐代谢通路可能密切相关[36]。类似地，在HCC的免疫检查点抑制剂治疗中，产生应答者基线菌群组成通常更为良好，并伴随较轻的肠道炎症[37]。治疗结局与初始丁酸单胞菌属以及丁酸盐代谢水平相关，表明宿主与微生物及其代谢物的相互作用可能影响药物体内过程，进而导致药物敏感性和耐受性出现个体差异。

而在相关病因分析中，接受免疫治疗的病毒和代谢功能障碍相关脂肪性肝病（metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease，MASLD）相关HCC患者，其基线优势菌群存在差异，组内比较中对治疗有持久临床获益者的粪便SCFA含量均更高[38]。结合此共性机制与现有证据，代谢物为菌群整体功能输出，相较具体细菌类群在疗效预测方面可能更具优势。此外，丁酸盐合成能力与丙型肝炎病毒相关HCC患者抗病毒治疗后的病毒清除状态相关，其耗竭还可提示肝纤维化进展[39]。上述研究共同表明，丁酸盐在HCC的不同治疗策略中均显示出对临床结局的影响，进一步支持其代谢水平应用于HCC的普适性。

独立于上述治疗背景，直接评估HCC患者丁酸盐代谢特征仍具有临床意义。血浆丁酸盐水平是正向关联患者预后的独立因素[16]，而丁酸盐分解相关基因高表达则关联更差的总生存期（风险比=1.603，P=0.008）[25]。有研究构建的丁酸盐代谢基因集，可作为早期识别HCC高危患者、预测免疫治疗获益及评估药物敏感性等的生物标志物，且其预测预后效能（C指数=0.702）优于其他潜在标志物[40]。上述研究表明，HCC患者丁酸盐代谢特征在预后分层和个性化治疗中具有应用潜力，为提升临床获益率奠定了基础。

3.2 辅助治疗HCC的可能性

鉴于HCC中产丁酸菌、丁酸盐的代谢水平发生显著改变，靶向该通路可能是干预HCC的新切入点。提升宿主原生菌群产丁酸能力或进行外源性补充的方案，在辅助治疗HCC方面值得深入探索。

3.2.1 药物激活肠道微生态的内源性修复 紫锥菊多糖可逆转HCC引起的肠道菌群失调，刺激产丙酸、丁酸细菌丰度上升，最终可发挥抗肿瘤效应[41]。黄连素则通过促进肠道菌群来源的丁酸增加，以稳定抗HCC的疗效[42]。上述靶向宿主肠道原生微生态以增加丁酸盐水平的方式，为治疗HCC提供了更加生理化的策略启发。

3.2.2 外源性补充丁酸盐或产丁酸菌 外源性补充丁酸盐在多项临床前研究中展现出积极作用。索拉非尼是最早用于HCC系统治疗的靶向药物，其联合丁酸盐的研究相较其他系统治疗药物更为深入，这种方案在HCC小鼠模型中已表现出正向效应[25,27]。其协同作用涉及多种机制，二者联用后可降低Yes相关蛋白表达并且促进其磷酸化，协同诱导HCC细胞发生铁死亡[43]。如前所述，丁酸盐可抑制肿瘤细胞有氧糖酵解，对抗索拉非尼引起的糖酵解上调[27]。另外，丁酸盐可下调耐药细胞中索拉非尼靶向的癌基因微RNA-7641、微RNA-199的表达[44]，提示其增敏药物和克服耐药的应用价值。

作为重要的免疫调节分子，丁酸盐在人细胞毒性T淋巴细胞体外实验中可促进组蛋白乙酰化，上调程序性细胞死亡蛋白-1和分化簇28的表达，同时调控T细胞受体信号通路，以促进T细胞活化、增强抗肿瘤细胞因子分泌，从而在抗程序性细胞死亡蛋白-1治疗中发挥协同效应[45]。此外，丁酸盐在诱导HCC铁死亡的同时可改善免疫抑制状态，从而增强抗程序性死亡蛋白-1治疗的敏感性[32]。

丁酸盐不仅发挥抗HCC作用，其对共存的基础疾病同样具有干预价值。研究显示，丁酸盐可减少HBV感染后的病毒产生[46]，也能改善MASLD及相关代谢异常、酒精性肝病等[12]。作为肠道菌群代谢物，丁酸盐也具备一定的安全性基础。现有研究表明，其对正常细胞的毒性较低[25,27]，且动物耐受性良好[32]。这种多效性作用与选择性毒性进一步提升了其临床应用的潜力。

除直接补充丁酸盐外，补充产丁酸菌是潜在的上游干预策略。复合益生菌Prohep的干预可提升肠道有益菌丰度并增加SCFA含量，对低剂量索拉非尼治疗MASLD相关HCC小鼠具有辅助增效作用[47]。但在临床队列研究中，加用含产丁酸菌的药物暂未被证实能提升阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗治疗晚期HCC的效果（客观缓解率：29.7% vs 26.4%，P=0.543；疾病控制率：77.8% vs 72.7%，P=0.222；中位生存时间：20.0个月 vs 20.1个月，P=0.714），反而会增加不良事件的发生风险（腹泻：15.2% vs 6.2%，P=0.001；蛋白尿：41.4% vs 30.9%，P=0.041；发热：17.2% vs 10.2%，P=0.036）[48]。产丁酸菌的临床效果与临床前研究中，丁酸盐和益生菌的有效性存在差异，提示需将益生菌的生理活性特征纳入综合考量。其定植效率、代谢和免疫调节能力因菌株种类和宿主生态而异，胃肠道副作用、感染风险及异常免疫反应等的发生概率与机体状态密切相关[49]。因此，生态调节方式相较直接调节丁酸盐更加不可控，具体菌株的临床应用方案仍需深入探索。

4 小结与展望

肠道微生态在HCC发生发展中的作用日益受到关注。HCC患者肠道部分产丁酸菌丰度降低，伴随丁酸盐代谢异常。研究提示，肠道产丁酸菌丰度、丁酸盐代谢状态对预测患者治疗反应和预后具有一定价值，且其与系统治疗药物联合应用的前景可观。但存在样本量较小、缺少临床转化研究等局限性，尚需高质量证据支持；此外，代谢特征和联合用药的细节需进一步阐明。例如，肠道产丁酸菌减少亦可见于结直肠疾病、糖尿病等多种疾病，目前暂未明确HCC特异性的类别。现有研究多借助第二代测序技术与已知的生物学信息来判定差异菌群中的产丁酸菌，受分辨率和功能异质性影响，鉴定到属水平难以真实反映丁酸盐实际代谢活性。未来研究应利用多组学数据与疾病间关联分析，以明确HCC患者中产丁酸菌种和丁酸盐代谢全况，并分析其在不同病因和临床分期中的特征。

丁酸盐对免疫及肿瘤的作用并非绝对，其效应具有情境依赖性，因此，其发挥抗肿瘤作用的所需条件仍需明确。在研究丁酸盐与抗HCC药物联用方案时，需全面评估其对肿瘤细胞与免疫微环境的影响。体内代谢因素同样关键，开发丁酸盐药物时需确定给药方式与有效的循环浓度。此外，目前HCC系统治疗方案中，包含抗程序性细胞死亡蛋白-1或其配体的联合疗法优于单药治疗，补充产丁酸菌或者丁酸盐的方案现仅限于少数药物，有待拓展至抗细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4、抗血管内皮生长因子等临床标准治疗方案，以期为HCC综合治疗提供更多元的联合策略。

利益冲突声明：本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明：殷璐负责撰写与修改文章；王海清负责拟定文章方向，指导写作并最终定稿。

参考文献：

[1] Llovet J M, Pinyol R, Kelley R K, et al. Molecular pathogenesis and systemic therapies for hepatocellular carcinoma[J]. Nat Cancer, 2022, 3(4): 386-401. DOI: 10.1038/s43018-022-00357-2.

[2] Yang X P, Yang C, Zhang S, et al. Precision treatment in advanced hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Cell, 2024, 42(2): 180-197. DOI: 10.1016/j.ccell.2024.01.007.

[3] Tilg H, Adolph T E, Trauner M. Gut-liver axis: Pathophysiological concepts and clinical implications[J]. Cell Metab, 2022, 34(11): 1700-1718. DOI: 10.1016/j.cmet.2022.09.017.

[4] 崔艳, 焦俊喆, 闫瑞娟, 等. 肠道菌群稳态在肝细胞癌发生发展中的作用及相关靶向干预策略[J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(9): 1913-1919. DOI: 10.12449/JCH250930.
Cui Yan, Jiao Junzhe, Yan Ruijuan, et al. The role of gut microbiota homeostasis in the occurrence and development of hepatocellular carcinoma and targeted intervention strategies[J]. J Clin Hepatol, 2025, 41(9): 1913-1919. DOI: 10.12449/JCH250930.

[5] Schneider K M, Mohs A, Gui W F, et al. Imbalanced gut microbiota fuels hepatocellular carcinoma development by shaping the hepatic inflammatory microenvironment[J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 3964. DOI: 10.1038/s41467-022-31312-5.

[6] Mukhopadhya I, Louis P. Gut microbiota-derived short-chain fatty acids and their role in human health and disease[J]. Nat Rev Microbiol, 2025, 23(10): 635-651. DOI: 10.1038/s41579-025-01183-w.

[7] Sun J Z, Chen S Q, Zang D, et al. Butyrate as a promising therapeutic target in cancer: From pathogenesis to clinic (Review)[J]. Int J Oncol, 2024, 64(4): 44. DOI: 10.3892/ijo.2024.5632

[8] Hodgkinson K, El Abbar F, Dobranowski P, et al. Butyrate's role in human health and the current progress towards its clinical application to treat gastrointestinal disease[J]. Clin Nutr, 2023, 42(2): 61-75. DOI: 10.1016/j.clnu.2022.10.024.

[9] Singh V, Lee G, Son H, et al. Butyrate producers, "The Sentinel of Gut": Their intestinal significance with and beyond butyrate, and prospective use as microbial therapeutics[J]. Front Microbiol, 2023, 13: 1103836. DOI: 10.3389/fmicb.2022.1103836.

[10] Salvi P S, Cowles R A. Butyrate and the intestinal epithelium: Modulation of proliferation and inflammation in homeostasis and disease[J]. Cells, 2021, 10(7): 1775. DOI: 10.3390/cells10071775.

[11] Gasaly N, Hermoso M A, Gotteland M. Butyrate and the fine-tuning of colonic homeostasis: Implication for inflammatory bowel diseases[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(6): 3061. DOI: 10.3390/ijms22063061.

[12] Pant K, Venugopal S K, Lorenzo Pisarello M J, et al. The role of gut microbiome-derived short-chain fatty acid butyrate in hepatobiliary diseases[J]. Am J Pathol, 2023, 193(10): 1455-1467. DOI: 10.1016/j.ajpath.2023.06.007.

[13] Zheng M X, Yang X Y, Wu Q Y, et al. Butyrate attenuates hepatic steatosis induced by a high-fat and fiber-deficient diet via the hepatic GPR41/43-CaMKII/HDAC1-CREB pathway[J]. Mol Nutr Food Res, 2023, 67(1): 2200597. DOI: 10.1002/mnfr.202200597.

[14] Ren Z G, Li A, Jiang J W, et al. Gut microbiome analysis as a tool towards targeted non-invasive biomarkers for early hepatocellular carcinoma[J]. Gut, 2019, 68(6): 1014-1023. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-315084.

[15] Huo R, Chen Y L, Li J, et al. Altered gut microbiota composition and its potential association in patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. Curr Oncol, 2023, 30(2): 1818-1830. DOI: 10.3390/curroncol30020141.

[16] Zhang M H, Huang X F, Zhang Y L, et al. Gut microbial metabolite butyrate suppresses hepatocellular carcinoma growth via CXCL11-dependent enhancement of natural killer cell infiltration[J]. Gut Microbes, 2025, 17(1): 2519706. DOI: 10.1080/19490976.2025.2519706.

[17] Zheng R P, Wang G Q, Pang Z Q, et al. Liver cirrhosis contributes to the disorder of gut microbiota in patients with hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Med, 2020, 9(12): 4232-4250. DOI: 10.1002/cam4.3045.

[18] Li R X, Yi X Z, Yang J H, et al. Gut microbiome signatures in the progression of hepatitis B virus-induced liver disease[J]. Front Microbiol, 2022, 13: 916061. DOI: 10.3389/fmicb.2022.916061.

[19] Lapidot Y, Amir A, Nosenko R, et al. Alterations in the gut microbiome in the progression of cirrhosis to hepatocellular carcinoma[J]. mSystems, 2020, 5(3): e00153-20. DOI: 10.1128/mSystems.00153-20.

[20] Ma C, Yang J, Fu X N, et al. Microbial characteristics of gut microbiome dysbiosis in patients with chronic liver disease[J]. World J Hepatol, 2025, 17(5): 106124. DOI: 10.4254/wjh.v17.i5.106124.

[21] Jinato T, Anuntakarun S, Satthawiwat N, et al. Distinct alterations of gut microbiota between viral- and non-viral-related hepatocellular carcinoma[J]. Appl Microbiol Biotechnol, 2024, 108(1): 34. DOI: 10.1007/s00253-023-12845-1.

[22] Liu Q S, Li F, Zhuang Y Y, et al. Alteration in gut microbiota associated with hepatitis B and non-hepatitis virus related hepatocellular carci-

noma[J]. Gut Pathog, 2019, 11: 1. DOI: 10.1186/s13099-018-0281-6.
[23] Yan F N, Zhang Q, Shi K, et al. Gut microbiota dysbiosis with hepatitis B virus liver disease and association with immune response[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2023, 13: 1152987. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1152987.
[24] Kim S J, Jung C W, Anh N H, et al. Metabolic phenotyping combined with transcriptomics metadata fortifies the diagnosis of early-stage Hepatocellular carcinoma[J]. J Adv Res, 2025, 74: 153-163. DOI: 10.1016/j.jare.2024.09.007.
[25] Che Y B, Chen G Y, Guo Q Q, et al. Gut microbial metabolite butyrate improves anticancer therapy by regulating intracellular calcium homeostasis[J]. Hepatology, 2023, 78(1): 88-102. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000047.
[26] Behary J, Amorim N, Jiang X T, et al. Gut microbiota impact on the peripheral immune response in non-alcoholic fatty liver disease related hepatocellular carcinoma[J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 187. DOI: 10.1038/s41467-020-20422-7.
[27] Yu Q, Dai W Q, Ji J, et al. Sodium butyrate inhibits aerobic glycolysis of hepatocellular carcinoma cells via the c-myc/hexokinase 2 pathway[J]. J Cell Mol Med, 2022, 26(10): 3031-3045. DOI: 10.1111/jcmm.17322.
[28] Wang H G, Huang X D, Shen P, et al. Anticancer effects of sodium butyrate on hepatocellular carcinoma cells in vitro[J]. Int J Mol Med, 2013, 31(4): 967-974. DOI: 10.3892/ijmm.2013.1285.
[29] Sanaei M, Kavoosi F, Safari M. Effect of 5'-Fluoro-2'-Deoxycytidine and sodium butyrate on the gene expression of the intrinsic apoptotic pathway, p21, p27, and p53 genes expression, cell viability, and apoptosis in human hepatocellular carcinoma cell lines[J]. Adv Biomed Res, 2023, 12: 24. DOI: 10.4103/abr.abr_211_21.
[30] Pant K, Yadav A K, Gupta P, et al. Butyrate induces ROS-mediated apoptosis by modulating miR-22/SIRT-1 pathway in hepatic cancer cells[J]. Redox Biol, 2017, 12: 340-349. DOI: 10.1016/j.redox.2017.03.006.
[31] Pant K, Saraya A, Venugopal S K. Oxidative stress plays a key role in butyrate-mediated autophagy via Akt/mTOR pathway in hepatoma cells[J]. Chem Biol Interact, 2017, 273: 99-106. DOI: 10.1016/j.cbi.2017.06.001.
[32] Chang Q M, Mao H R, Feng J F, et al. Sodium butyrate increases USP5-mediated ubiquitination degradation of GPX4 and enhances anti-cancer efficacy of anti-PD-1 antibody[J]. Biochem Pharmacol, 2025, 237: 116927. DOI: 10.1016/j.bcp.2025.116927.
[33] Shalhoub H, Gonzalez P, Dos Santos A, et al. Simultaneous activation and blockade of autophagy to fight hepatocellular carcinoma[J]. Autophagy Rep, 2024, 3(1): 2326241. DOI: 10.1080/27694127.2024.2326241.
[34] de Oliveira Andrade F, Furtado K S, Heidor R, et al. Antiangiogenic effects of the chemopreventive agent tributyrin, a butyric acid prodrug, during the promotion phase of hepatocarcinogenesis[J]. Carcinogenesis, 2019, 40(8): 979-988. DOI: 10.1093/carcin/bgy190.
[35] Yamamoto K, Kuzuya T, Honda T, et al. Relationship between adverse events and microbiomes in advanced hepatocellular carcinoma patients treated with sorafenib[J]. Anticancer Res, 2020, 40(2): 665-676. DOI: 10.21873/anticanres.13996.
[36] Inukai Y, Yamamoto K, Honda T, et al. Differences in the intestinal microbiome associated with diarrhea during lenvatinib treatment for hepatocellular carcinoma[J]. Dig Dis, 2023, 41(1): 138-147. DOI: 10.1159/000524298.
[37] Ponziani F R, de Luca A, Picca A, et al. Gut dysbiosis and fecal calprotectin predict response to immune checkpoint inhibitors in patients with hepatocellular carcinoma[J]. Hepatol Commun, 2022, 6(6): 1492-1501. DOI: 10.1002/hep4.1905.
[38] Lee P C, Wu C J, Hung Y W, et al. Distinct gut microbiota but common metabolomic signatures between viral and MASLD HCC contribute to outcomes of combination immunotherapy[J]. Hepatology, 2025. DOI: 10.1097/HEP.0000000000001446.
[39] Hashem H R, Yehia T, Azab M, et al. Gut microbiome dysbiosis in hepatocellular carcinoma patients with persistent HCV viremia versus viral clearance: A cross-sectional study[J]. Gut Pathog, 2025, 17(1): 88. DOI: 10.1186/s13099-025-00761-w.
[40] Zhao C B, Zhang Z L, Ding R L, et al. Genes modulating butyrate metabolism for assessing clinical prognosis and responses to systematic therapies in hepatocellular carcinoma[J]. Biomolecules, 2022, 13(1): 52. DOI: 10.3390/biom13010052.
[41] Jing G X, Xu W Q, Ma W, et al. *Echinacea purpurea* polysaccharide intervene in hepatocellular carcinoma via modulation of gut microbiota to inhibit TLR4/NF-κB pathway[J]. Int J Biol Macromol, 2024, 261(Pt 2): 129917. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2024.129917.
[42] Shou J W, Shaw P C. Berberine activates PPARδ and promotes gut microbiota-derived butyric acid to suppress hepatocellular carcinoma[J]. Phytomedicine, 2023, 115: 154842. DOI: 10.1016/j.phymed.2023.154842.
[43] 何华星, 刘璐琳, 刘颖茵, 等. 丁酸钠与索拉非尼可能通过YAP诱导铁死亡协同抑制肝癌细胞增殖[J]. 南方医科大学学报, 2024, 44(7): 1425-1430. DOI: 10.12122/j.issn.1673-4254.2024.07.23.
He Huaxing, Liu Lulin, Liu Yingyin, et al. Sodium butyrate and sorafenib synergistically inhibit hepatocellular carcinoma cells possibly by inducing ferroptosis through inhibiting YAP[J]. J South Med Univ, 2024, 44(7): 1425-1430. DOI: 10.12122/j.issn.1673-4254.2024.07.23.
[44] Kumar M, Kaur R, Kanthaje S, et al. Bacterial metabolite butyrate in modulating sorafenib-targeted microRNAs to curtail its resistance in hepatocellular carcinoma[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2023, 149(9): 5823-5839. DOI: 10.1007/s00432-022-04544-7.
[45] Zhu X H, Li K, Liu G C, et al. Microbial metabolite butyrate promotes anti-PD-1 antitumor efficacy by modulating T cell receptor signaling of cytotoxic CD8 T cell[J]. Gut Microbes, 2023, 15(2): 2249143. DOI: 10.1080/19490976.2023.2249143.
[46] Pant K, Mishra A K, Pradhan S M, et al. Butyrate inhibits HBV replication and HBV-induced hepatoma cell proliferation via modulating SIRT-1/Ac-p53 regulatory axis[J]. Mol Carcinog, 2019, 58(4): 524-532. DOI: 10.1002/mc.22946.
[47] Zhang F F, Lo Ekk, Chen C J, et al. Probiotics mixture, prohep: A potential adjuvant for low-dose sorafenib in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease-associated hepatocellular carcinoma suppression through modulating gut microbiota[J]. Probiotics Antimicrob Proteins, 2025. DOI: 10.1007/s12602-025-10593-4.
[48] Nouso K, Shiota S, Fujita R, et al. Effect of butyrate-producing enterobacteria on advanced hepatocellular carcinoma treatment with atezolizumab and bevacizumab[J]. Cancer Med, 2023, 12(17): 17849-17855. DOI: 10.1002/cam4.6416.
[49] Lu K, Dong S W, Wu X Y, et al. Probiotics in cancer[J]. Front Oncol, 2021, 11: 638148. DOI: 10.3389/fonc.2021.638148.

收稿日期：2025-10-21；**录用日期：**2026-01-29
本文编辑：王莹

引证本文：殷璐, 王海清. 产丁酸菌及丁酸盐在肝细胞癌治疗中的作用[J]. 临床肝胆病杂志, 2026, 42(7): 1704-1709.
Yin Lu, Wang Haiqing. Research advances in butyrogenic microbes and butyrate in the treatment of hepatocellular carcinoma[J]. J Clin Hepatol, 2026, 42(7): 1704-1709.