·专家述评·

肠道菌群介导的肠–肝轴在肝细胞癌中的作用

张率然，李异玲
（中国医科大学附属第一医院消化内科，沈阳 110001）

摘要 肝细胞癌是常见且致死率较高的恶性肿瘤，近年来，肠道菌群介导的肠–肝轴在肝细胞癌中的作用受到广泛关注。研究表明，肠道菌群失调可通过诱发炎症反应、调控免疫反应及驱动代谢重编程等机制促进肝细胞癌的发生发展。特定菌群的组成变化在肝细胞癌早期筛查中展现出潜在的诊断价值。此外，肠道微生态可显著影响肝细胞癌患者术后恢复和综合治疗反应，提示肠道菌群可作为肝细胞癌治疗的潜在靶点。目前，饮食调控、益生菌/益生元、粪菌移植等干预手段在改善肠–肝微环境、增强治疗敏感性以及延缓疾病进展方面显示出良好前景。本文就肠道菌群在肝细胞癌发病机制、早期诊断与治疗干预中的研究进展进行系统阐述，旨在为肝细胞癌的综合防治提供理论基础与新策略。

关键词 肝细胞癌；肠道菌群；肠–肝轴；微生态失衡；早期筛查；治疗干预
中图分类号 R735.7 **文献标志码** A **文章编号** 0258–4646（2025）11–0961–06
网络出版地址 https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20251120.1406.002
DOI：10.12007/j.issn.0258-4646.2025.11.001

Role of gut microbiota-mediated gut-liver axis in hepatocellular carcinoma

ZHANG Shuairan，LI Yiling
（Department of Gastroenterology，The First Hspital of China Medical University，Shenyang 110001，China）

Abstract Hepatocellular carcinoma（HCC）is a common and lethal malignant tumor. Recently，the role of the gut microbiota-mediated gut-liver axis in HCC has attracted widespread attention. Gut microbiota dysbiosis could reportedly promote HCC onset and progression through mechanisms such as inflammatory response induction，immune reaction regulation，and metabolic reprogramming. Specific alterations in gut microbiota composition demonstrate a potential diagnostic value for early HCC screening. Furthermore，gut microbiota can significantly influence postoperative recovery and comprehensive treatment responses in patients with HCC，suggesting that the gut microbiota could serve as a potential target for HCC therapy. Currently，interventional strategies such as dietary adjustments，probiotics/prebiotics，and fecal microbiota transplantation show promise for improving the gut-liver microenvironment，enhancing treatment sensitivity，and delaying disease progression. In this review，we systematically elaborate on recent research advances concerning the role of gut microbiota in HCC pathogenesis，early diagnosis，and therapeutic intervention，aiming to provide a theoretical basis and novel strategies for the comprehensive HCC prevention and management.

Keywords hepatocellular carcinoma；gut microbiota；gut-liver axis；mycrobiota dysbiosis；early screening；therapeutic intervention

原发性肝癌（primary liver cancer，PLC）是全球范围内高发且致死率高的恶性肿瘤，疾病负担尤为沉重[1-2]。2022年我国新发PLC病例约36.77万，死亡病例约31.65万[3]。PLC中肝细胞癌（hepatocellular carcinoma，HCC）约占90%，是最主要的病理类型[4]。HCC的发生与慢性肝病引起的长期炎症状态密切相关，传统的致病因素包括乙型肝炎病毒（hepatitis B virus，HBV）和丙型肝炎病毒（hepatitis C virus，HCV）感染[5]。近年来，随着生活方式和膳食结构的变化，代谢相关脂肪性肝病（metabolic associated fatty liver disease，MAFLD）的患病率显著增加，已成为HCC的重要风险因素之一[6-7]。尽管早期诊断与综合治疗手段不断进步，但多数HCC患者在确诊时已是中晚期，预后较差[8]。因此，深入揭示HCC发病机制并探索创新治疗策略具有重要意义。

肠–肝轴作为连接肠道与肝脏的重要生理通路，在HCC发生发展中的作用日益受到广泛关注。肠道菌群不仅能维持肠道屏障功能和代谢稳态，还通

基金项目：国家科技重大专项（2023ZD0508700）；辽宁省教育厅科研专项基金（LJKMZ20221167）；辽宁省“兴辽英才计划”（XLYC2412033）
作者简介：张率然（1995–），男，博士研究生.
通信作者：李异玲，E-mail：lyl-72@163.com
收稿日期：2025–07–28
网络出版时间：2025–11–21 13:28:55

过其代谢产物及微生物相关分子模式（microbe-associated molecular pattern，MAMP）调控肝脏免疫反应[9]。当肠道菌群失调或肠道屏障功能受损时，有害微生物及其代谢产物进入门静脉循环，激活肝脏免疫反应并引发慢性炎症。菌群失调还可通过诱导免疫耐受、驱动代谢重编程以及重塑肝脏微环境等多重机制，加速肿瘤发生发展，并显著影响HCC患者对多种治疗方式的反应与敏感性[10]。本文系统梳理肠道菌群与HCC发生发展的内在关联，探讨其在致病机制、治疗干预及未来研究方向中的潜在价值，以期为HCC的综合防治提供理论依据与策略支持。

1　肠道菌群失调在HCC发生中的机制

1.1　微生态失衡

在HCC的发生过程中，肠道菌群的组成和功能发生显著变化。研究[11-12]发现，HCC患者常存在肠道菌群多样性下降，益生菌如双歧杆菌和阿克曼氏菌显著减少，而潜在致病菌如拟杆菌属和肠球菌属异常富集。值得注意的是，在HCC早期阶段即可观察到明显的菌群组成结构的紊乱，其中机会致病菌的持续富集与肝功能损伤及促炎性细胞因子水平升高密切相关[13-14]。在MAFLD背景下发展而来的HCC中，瘤胃球菌属和拟杆菌属的丰度增加，而益生菌显著减少，这一菌群特征与系统性炎症反应密切相关[15]。HBV相关HCC患者中，XⅣa型梭菌显著富集，其数量变化与肿瘤负荷及免疫相关基因表达水平呈正相关[12]。在HCV相关HCC中，粪肠球菌表现出显著扩增，其促癌效应在粪菌移植实验中得到了验证：接受该菌群移植的小鼠HCC发生率显著升高，且对致癌物更为敏感[16]。总之，菌群失调可通过诱导肝细胞反复应激与再生，进而引发基因突变、表观遗传异常以及关键信号通路紊乱，为肿瘤的启动与演进提供了微生态基础[17]。

1.2　炎症激活

肠道菌群紊乱不仅影响微生态稳定，还通过破坏肠屏障功引发炎症级联反应。屏障受损使病原相关分子模式（pathogen-associated molecular pattern，PAMP）、细菌毒素及活菌进入门静脉系统，持续激活肝脏免疫反应，形成慢性炎症环境，这是推动HCC进展的关键基础[18]。其中，脂多糖（lipopolysaccharide，LPS）是最具代表性的PAMP分子，可通过激活Toll样受体4（Toll-like receptor 4，TLR4）信号通路，刺激肝内库普弗细胞、肝星状细胞和肝内皮细胞，释放白细胞介素（interleukin，IL）-6、肿瘤坏死因子α（tumor nocrosis factor α，TNF-α）等炎性细胞因子，维持并放大肝内炎症微环境[17,19]。特定菌属，如嗜麦芽窄食单胞菌在HCC组织中异常富集，其可通过激活TLR4/NF-κB通路刺激肝星状细胞，诱导其获得衰老相关分泌表型（senescence-associated secretory phenotype，SASP），同时促进NLRP3炎症小体的形成，从而加速肝纤维化进程，推动HCC发生[20]。此外，LPS还可诱导形成中性粒细胞胞外诱捕网，进一步加剧肝组织炎症与纤维化反应[21]。动物实验[17]表明，*TLR4*基因敲除可显著抑制二乙基亚硝胺诱导的HCC形成，进一步验证了“菌群-炎症-癌变”通路中的关键分子作用。

1.3　免疫逃逸

肠道菌群可通过调节宿主免疫系统显著影响HCC的免疫微环境。菌群失调常导致Treg细胞和髓源性抑制细胞数量增多，同时抑制$CD8^+$ T细胞功能，促使肿瘤微环境呈现“免疫冷”特征。特定细菌组分，如脂磷壁酸、肽聚糖及鞭毛蛋白，能够诱导肝星状细胞分泌IL-33和IL-1β，进而激活Treg细胞，增强免疫抑制效应，促进肿瘤免疫逃逸[22]。此外，肥胖相关的肠道菌群的脂磷壁酸可以通过激活TLR2信号通路，诱导肝星状细胞中环氧合酶-2表达，从而抑制抗肿瘤免疫反应[23]。该菌群还可抑制肝窦内皮细胞表达趋化因子CXCL16，阻碍自然杀伤T细胞向肝脏迁移；同时诱导巨噬细胞向免疫抑制型M2型极化，分泌转化生长因子β（transforming growth factor-β，TGF-β）、IL-10等细胞因子，进一步营造有利于肿瘤生长的免疫环境[24-25]。体外实验[26]表明，HCC患者来源的肠道菌群能够显著诱导Treg细胞扩增，同时抑制$CD8^+$ T细胞的增殖与细胞毒性功能，这为菌群介导的免疫逃逸提供了直接证据。

1.4　代谢重编程

肠道菌群通过调控胆汁酸、短链脂肪酸（short-chain fatty acids，SCFA）及氨基酸代谢，显著影响肝脏代谢状态，进而推动HCC的发生与发展。次级胆汁酸中的脱氧胆酸是菌群代谢过程中产生的重要促癌因子之一，它通过氧化应激引发肝脏微环境中细胞DNA的损伤，促进肿瘤因子的释放[27-28]。相反，

SCFA（丁酸等）具有抗炎、维持肠道屏障完整性以及调节脂质代谢的功能，在一定程度上对HCC具有保护作用。然而，在MAFLD相关的HCC患者中，SCFA上调与Treg细胞扩增和$CD8^+$ T细胞功能抑制密切相关，提示在某些情境下，SCFA可能通过促进免疫抑制环境的形成而间接推动HCC发展[26]。此外，菌群来源的乙酸能够增强UDP-GlcNAc合成，进而促进蛋白质O-GlcNAc糖基化，激活多种促癌代谢通路，从而促进肿瘤细胞的生长[29]。菌群失调还可引起色氨酸代谢通路紊乱，特别是吲哚类代谢物通过芳香烃受体（AhR）介导的免疫调节作用，也对HCC的发生起到促进作用[30]。

2　肠道菌群在HCC早期筛查中的应用

HCC患者若能在早期阶段及时诊断，可显著提高治疗效果并延长生存期。然而，目前临床中广泛应用的甲胎蛋白检测及影像学检查在灵敏度和特异度方面仍存在局限，尤其在早期HCC中易漏诊与误诊。因此，迫切需要探索更加敏感、特异且无创的早期筛查手段。随着宏基因组测序等高通量技术的迅速发展，基于肠道菌群特征的检测方法逐渐成为HCC早期筛查的研究热点。肠道菌群作为宿主代谢、免疫与炎症状态的“锚点”，其特异性改变在HCC早期即已显现。基于菌群的标志物检测不仅具有非侵入性、高灵敏度和良好重复性等优势，更为早期HCC的精准诊断提供了新的可能性。多项研究通过构建差异菌群识别模型，并结合临床指标，成功实现了HCC患者与健康个体的区分。例如，DENG等[14]采用随机森林算法，筛选出8个平均相对丰度>0.1%的核心菌属，所构建模型在区分HCC患者与健康对照中的曲线下面积（area under the curve，AUC）值达0.92，显示出极高的判别能力。基于中国多地区人群粪便菌群数据的进一步分析，开发出了能够从健康人群中区分肝硬化和HCC的菌属模型，其AUC值分别为0.82和0.90，并且在多个队列中展示了较好的稳定性和跨区域适用性[31]。此外，REN等[32]对来自中国东部、中部及西北地区的419例受试者进行了粪菌测序，筛选出30个关键菌属，并基于此构建了随机森林模型。该模型在区分早期HCC与非HCC样本中表现出较高的准确率，AUC值为0.81，在不同地理背景下均具备较强的诊断性能。尽管现有研究初步证明了肠道菌群作为HCC早期筛查生物标志物的潜力，但其在临床推广应用中仍面临若干挑战。目前，菌群数据存在样本来源异质性大、研究标准不统一、分析方法多样等问题，尚需通过大规模、多中心、前瞻性队列研究进一步验证其稳定性与可行性，推动其向临床常规应用转化。

3　肠道菌群在HCC治疗中的作用

3.1　肠道菌群对治疗反应的影响

3.1.1　手术治疗：手术切除仍是目前治疗早期HCC最有效的根治性手段。然而，术后恢复情况及远期预后与患者肠道菌群的组成状态密切相关。研究[33-34]表明，术前存在肠道菌群失调的患者更易出现术后感染、炎症持续及肝功能恢复延迟；相反，益生菌（双歧杆菌和拟杆菌属等）丰度较高的患者术后恢复更快、住院时间更短。此外，肝切除术本身亦可扰乱肠道微生态平衡，表现为益生菌（如乳杆菌、双歧杆菌）减少，条件致病菌（如肠杆菌科、肠球菌属）增殖，增加肠黏膜通透性并升高血清内毒素水平。动物研究[35]发现，术前通过补充益生菌或低剂量抗生素干预，可增强肝再生能力并减轻术后系统性炎症反应。此外，肠道菌群代谢产物（如SCFA）在调控术后肿瘤微环境方面也发挥关键作用，可能影响肿瘤的复发及转移风险，提示其在围手术期作为干预靶点的潜力。

3.1.2　免疫治疗：免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitor，ICI）已成为晚期HCC的重要治疗策略之一，但其疗效存在显著个体差异，亟需识别可靠的疗效预测标志物。肠道菌群的多样性及特定菌属的丰度与免疫治疗应答密切相关。1项纳入35例不可切除HCC患者的回顾性研究[36]发现，治疗前应答者的肠道菌群α多样性显著高于非应答者。特定菌属（如嗜黏蛋白阿克曼菌、毛螺菌属和部分梭菌属）的高丰度与良好免疫治疗反应密切相关[37-38]。例如，在接受度伐利尤单抗联合曲美木单抗治疗的患者中，阿克曼氏菌的高丰度与良好的免疫应答呈正相关[37]。然而，肠道菌群的稳定性极易受到外源干扰，尤其是抗生素的使用。多项研究发现，抗生素干扰菌群稳态，削弱免疫治疗疗效。1项对4 098例接受ICI治疗的不可切除HCC患者的回顾性研究[39]显示，抗生素的使用与无进展生存期（progression-free survival，PFS）及总生存期（overall survival，OS）缩短

显著相关。另一项前瞻性多中心研究[40]也表明，联合使用阿替利珠单抗和贝伐单抗的患者在合并抗生素治疗期间，其缓解率降低，PFS和OS显著缩短。这一现象可能源于抗生素所致菌群紊乱，提示维持肠道菌群稳态是免疫治疗成功的关键环节之一。

3.1.3　其他治疗方式：肠道菌群亦通过多种机制影响靶向治疗、化疗及放疗的治疗效果。研究[41]表明，动物模型中肠道代谢产物丁酸盐可通过扰乱钙离子稳态及诱导活性氧生成，延长索拉非尼滞留时间并增强其抗肿瘤效应。在化疗过程中，广泛使用抗厌氧菌抗生素会显著减少经黏液真杆菌属等有益菌群，破坏肠道微生态平衡，与不良临床预后密切相关[42]。此外，放疗研究[43]发现，来源于免疫治疗无应答HCC患者的肠道菌群在动物模型中削弱抗肿瘤免疫反应，表现为抗原呈递功能下降和效应T细胞活性受损。这些研究表明，靶向肠道菌群的微生态干预有望成为提升HCC综合疗效的全新策略与研究方向。

3.2　肠道菌群干预策略

3.2.1　饮食调节：饮食作为影响肠道菌群结构与功能的关键外源性因素，在HCC的防治中发挥着基础且深远的作用[44]。研究[45]表明，以高膳食纤维、低饱和脂肪为特征的地中海饮食，有助于提升具有抗炎作用的益生菌丰度，降低循环系统中LPS水平，从而维持“肠–肝轴”的免疫稳态。然而，在肠道菌群失调或BA水平升高的病理状态下，地中海饮食中富含的可发酵性膳食纤维（菊粉、低聚果糖等）可能会被特定菌群代谢为有害代谢产物，反而可能促进HCC的发生[46]。因此，临床实践中需对地中海饮食的结构进行个体化调整，特别是对可发酵性膳食纤维的摄入比例进行科学控制。此外，单不饱和脂肪酸和ω-3多不饱和脂肪酸的摄入量与HCC风险呈负相关。这类脂肪酸能够通过调节肠道菌群组成，缓解肠道黏膜炎症，从而发挥潜在的抗癌作用[47-48]。总之，饮食干预不仅具有安全性高、成本低、依从性好等优势，更在HCC的预防与疾病管理中展现出广阔的临床转化前景。

3.2.2　益生菌与益生元：益生菌能够调节肠道屏障功能和免疫系统，在HCC防治中彰显潜力。研究[49-50]发现，补充假长双歧杆菌可有效预防MAFLD相关HCC模型中的肿瘤发生；而嗜酸乳杆菌则可通过戊酸代谢通路阻断MAFLD向HCC的演变过程[51]。益生元（低聚果糖、菊粉等）可促进益生菌增殖，改善菌群生态环境，进一步增强抗肿瘤免疫功能。例如，多形拟杆菌来源的乙酸可诱导巨噬细胞M1型极化，并增强$CD8^+$ T细胞的杀伤活性；罗伊氏乳杆菌则通过抑制IL-17A表达发挥抗肿瘤作用[52-53]。在联合治疗方面，研究[54]表明，大肠埃希菌Nissle 1917与TGF-β抑制剂Galunisertib联合使用可逆转免疫抑制微环境，有效抑制HCC的进展。此外，围手术期补充长双歧杆菌不仅有助于术后肝功能的恢复，还能减轻炎症反应与纤维化程度[35]。

3.2.3　抗生素：抗生素作为临床常规的抗感染药物，在HCC患者管理中广泛应用。然而，其对肠道菌群的深远影响及由此引发的免疫调节效应逐渐引起重视。动物实验表明，适度使用特定抗生素（氨苄西林与万古霉素联合）可选择性减少梭菌簇XⅣa的丰度，降低致癌性次级胆汁酸的合成，进而抑制肝星状细胞的活化与促炎性细胞因子的产生，从而改善肿瘤微环境并延缓肿瘤进展。同时，抗生素还可促进$CXCR6^+$自然杀伤T细肝内聚集，增强γ干扰素（interferon，IFN-γ）表达，提升抗肿瘤免疫效能[24]。然而，抗生素对肠道菌群的破坏性作用同样不可忽视。如前所述，抗生素不当使用可引起菌群严重紊乱，削弱机体的抗肿瘤免疫能力，特别是在ICI治疗过程中，对疗效构成显著负面影响[55]。因此，临床上使用抗生素时需权衡其抗感染获益与可能带来的免疫干扰风险，慎重决策其使用时机和适应证。

3.2.4　粪菌移植（fecal microbiota transplantation，FMT）：FMT作为一种重建肠道生态系统的创新手段，近年来在HCC治疗领域显示出潜在应用价值。动物实验[53]表明，移植健康供体来源的粪菌可显著提高SCFA水平，抑制IL-17A分泌，改善肿瘤微环境，从而延缓肿瘤发展。此外，来自高脂高胆固醇饮食小鼠的菌群可促进肝脂质积聚和细胞增殖，提示FMT在研究菌群与HCC关系方面的研究价值[56]。近年来，新型生物材料的加入亦拓展了FMT的治疗潜力，例如，锌调控纳米材料ZnCM-SD可与FMT协同作用，实现菌群重塑与锌稳态调控双重效果，从而增强HCC的化疗敏感性[57]。尽管FMT在HCC治疗中的应用仍处于早期探索阶段，但其在调控微生态及重建免疫稳态方面的潜力值得进一步深入研究。

4　总结与展望

近年来，肠道菌群在HCC发生、发展及治疗过程中的关键作用受到关注。随着对肠–肝轴机制及微生物组功能的深入研究，肠道微生态已逐渐从基础研究走向转化应用的前沿。越来越多的证据表明，肠道菌群不仅调控肝脏的代谢稳态与免疫环境，还显著影响治疗反应和临床预后。其代谢产物和微生物相关分子可通过“肠–肝轴”作用于肝脏，调节多种细胞增殖、凋亡及免疫应答，进而促进或抑制肿瘤的发生与进展。与此同时，肠道菌群失调常伴随慢性炎症激活、免疫逃逸及促癌因子的累积，与HCC的多阶段演进密切相关，构成重要的致病基础。在此背景下，重建健康微生态、恢复菌群稳态已被视为HCC治疗的潜在关键干预靶点。当前，基于菌群特征构建的个体化预测模型已初步显示出作为疗效评估和预后预测生物标志物的应用潜力。在干预策略方面，饮食调整、益生菌/益生元补充及FMT等手段，在动物实验及部分临床研究中展现出良好前景，可通过改善微生态环境、增强抗肿瘤免疫、减轻不良反应及延缓疾病进展等多维机制，为HCC的综合管理提供了新的理论支撑和治疗思路。

尽管如此，肠道菌群干预在实际临床应用中仍面临诸多挑战。一方面，菌群组成存在显著个体差异，受饮食结构、遗传背景、生活方式、药物暴露等多重因素影响，导致研究结果的可重复性与可推广性受限；另一方面，目前尚缺乏针对益生菌制剂选择、FMT操作流程、干预剂量与周期的统一规范，干预效果存在异质性，部分措施还可能引发感染、耐药及伦理争议。此外，菌群检测与功能评估尚未实现标准化，相关辅助诊疗工具和监管机制亦亟待完善。未来应积极推动多中心、大样本、长期随访的临床研究，加快建立菌群干预的标准操作规程与质量控制体系；同时，深入挖掘微生态调控机制与治疗关键靶点，整合多组学技术，构建肠道菌群与HCC精准治疗之间的系统性桥梁。随着理论认知的深化与技术手段的进步，肠道菌群有望在HCC的综合治疗体系中发挥更加核心的作用，助力实现更精准、高效与个体化的治疗策略，最终改善患者的生存质量与临床结局。

参考文献：

[1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政司. 原发性肝癌诊疗指南（2024年版）[J]. 中华肝脏病杂志，2024，32（7）：581-630.

[2] SUNG H，FERLAY J，SIEGEL RL，et al. Global cancer statistics 2020：globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin，2021，71（3）：209-249. DOI：10.3322/caac.21660.

[3] HAN BF，ZHENG RS，ZENG HM，et al. Cancer incidence and mortality in China，2022 [J]. J Natl Cancer Cent，2024，4（1）：47-53. DOI：10.1016/j.jncc.2024.01.006.

[4] LLOVET JM，KELLEY RK，VILLANUEVA A，et al. Hepatocellular carcinoma [J]. Nat Rev Dis Primers，2021，7（1）：6. DOI：10.1038/s41572-020-00240-3.

[5] GLOBAL BURDEN OF DISEASE LIVER CANCER COLLABORATION，AKINYEMIJU T，ABERA S，et al. The burden of primary liver cancer and underlying etiologies from 1990 to 2015 at the global，regional，and national level：results from the global burden of disease study 2015 [J]. JAMA Oncol，2017，3（12）：1683-1691. DOI：10.1001/jamaoncol.2017.3055.

[6] LI J，ZOU BY，YEO YH，et al. Prevalence，incidence，and outcome of non-alcoholic fatty liver disease in Asia，1999-2019：a systematic review and meta-analysis [J]. Lancet Gastroenterol Hepatol，2019，4（5）：389-398. DOI：10.1016/S2468-1253（19）30039-1.

[7] 范建高，徐小元，南月敏，等. 代谢相关（非酒精性）脂肪性肝病防治指南（2024年版）[J]. 实用肝脏病杂志，2024，27（4）：494-510. DOI：10.3760/cma.j.cn501113-20240327-00163.

[8] MORIS D，MARTININO A，SCHILTZ S，et al. Advances in the treatment of hepatocellular carcinoma：an overview of the current and evolving therapeutic landscape for clinicians [J]. CA Cancer J Clin，2025. DOI：10.3322/caac.70018.

[9] PABST O，HORNEF MW，SCHAAP FG，et al. Gut-liver axis：barriers and functional circuits [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol，2023，20（7）：447-461. DOI：10.1038/s41575-023-00771-6.

[10] FAN Y，PEDERSEN O. Gut microbiota in human metabolic health and disease [J]. Nat Rev Microbiol，2021，19（1）：55-71. DOI：10.1038/s41579-020-0433-9.

[11] 周冷潇，韩涛，刘保文，等. 肝硬化及肝细胞癌患者肠道微生态组成和结构的初步分析 [J]. 临床肝胆病杂志，2017，33（9）：1740-1744. DOI：10.3969/j.issn.1001-5256.2017.09.022.

[12] HUANG HC，REN ZG，GAO XX，et al. Integrated analysis of microbiome and host transcriptome reveals correlations between gut microbiota and clinical outcomes in HBV-related hepatocellular carcinoma [J]. Genome Med，2020，12（1）：102. DOI：10.1186/s13073-020-00796-5.

[13] 郑微，赵鹏，张永宏，等. 宏基因组测序技术分析原发性肝癌患者肠道菌群特征 [J]. 中华实验和临床感染病杂志（电子版），2021，15（3）：149. DOI：10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2021.03.002.

[14] DENG T，LI JL，HE BJ，et al. Gut microbiome alteration as a diagnostic tool and associated with inflammatory response marker in primary liver cancer [J]. Hepatol Int，2022，16（1）：99-111. DOI：10.1007/s12072-021-10279-3.

[15] 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. DOI：10.1002/hep.30036.

[16] IIDA N，MIZUKOSHI E，YAMASHITA T，et al. Chronic liver disease enables gut Enterococcus faecalis colonization to promote liver

carcinogenesis [J]. Nat Cancer, 2021, 2 (10): 1039-1054. DOI: 10.1038/s43018-021-00251-3.
[17] DAPITO DH, MENCIN A, GWAK GY, et al. Promotion of hepatocellular carcinoma by the intestinal microbiota and TLR4 [J]. Cancer Cell, 2012, 21 (4): 504-516. DOI: 10.1016/j.ccr.2012.02.007.
[18] RINGELHAN M, PFISTER D, O'CONNOR T, et al. The immunology of hepatocellular carcinoma [J]. Nat Immunol, 2018, 19 (3): 222-232. DOI: 10.1038/s41590-018-0044-z.
[19] LIU WT, JING YY, GAO L, et al. Lipopolysaccharide induces the differentiation of hepatic progenitor cells into myofibroblasts constitutes the hepatocarcinogenesis-associated microenvironment [J]. Cell Death Differ, 2020, 27 (1): 85-101. DOI: 10.1038/s41418-019-0340-7.
[20] LIU BY, ZHOU ZW, JIN Y, et al. Hepatic stellate cell activation and senescence induced by intrahepatic microbiota disturbances drive progression of liver cirrhosis toward hepatocellular carcinoma [J]. J Immunother Cancer, 2022, 10 (1): e003069. DOI: 10.1136/jitc-2021-003069.
[21] LIU Y, ZHANG X, CHEN S, et al. Gut-derived lipopolysaccharide promotes alcoholic hepatosteatosis and subsequent hepatocellular carcinoma by stimulating neutrophil extracellular traps through toll-like receptor 4 [J]. Clin Mol Hepatol, 2022, 28 (3): 522-539. DOI: 10.3350/cmh.2022.0039.
[22] YAMAGISHI R, KAMACHI F, NAKAMURA M, et al. Gasdermin D-mediated release of IL-33 from senescent hepatic stellate cells promotes obesity-associated hepatocellular carcinoma [J]. Sci Immunol, 2022, 7 (72): eabl7209. DOI: 10.1126/sciimmunol.abl7209.
[23] 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. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-16-0932.
[24] MA C, HAN MJ, HEINRICH B, et al. Gut microbiome-mediated bile acid metabolism regulates liver cancer via NKT cells [J]. Science, 2018, 360 (6391): eaan5931. DOI: 10.1126/science.aan5931.
[25] SUN RQ, ZHANG ZY, BAO RX, et al. Loss of SIRT5 promotes bile acid-induced immunosuppressive microenvironment and hepatocarcinogenesis [J]. J Hepatol, 2022, 77 (2): 453-466. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.02.030.
[26] BEHARY J, AMORIM N, JIANG XT, 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] CHEN WB, DING M, JI LY, et al. Bile acids promote the development of HCC by activating inflammasome [J]. Hepatol Commun, 2023, 7 (9): e0217. DOI: 10.1097/HC9.0000000000000217.
[28] YOSHIMOTO S, LOO TM, ATARASHI K, et al. Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome [J]. Nature, 2013, 499 (7456): 97-101. DOI: 10.1038/nature12347.
[29] ZHOU P, CHANG WY, GONG DA, et al. High dietary fructose promotes hepatocellular carcinoma progression by enhancing O-GlcNAcylation via microbiota-derived acetate [J]. Cell Metab, 2023, 35 (11): 1961-1975.e6. DOI: 10.1016/j.cmet.2023.09.009.
[30] CHEN W, WEN L, BAO YY, et al. Gut flora disequilibrium promotes the initiation of liver cancer by modulating tryptophan metabolism and up-regulating SREBP2 [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2022, 119 (52): e2203894119. DOI: 10.1073/pnas.2203894119.
[31] ZHANG HR, WU JL, LIU YJ, et al. Identification reproducible microbiota biomarkers for the diagnosis of cirrhosis and hepatocellular carcinoma [J]. AMB Express, 2023, 13 (1): 35. DOI: 10.1186/s13568-023-01539-6.
[32] REN ZG, LI A, JIANG JW, 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.
[33] 陈燕凌, 余菲菲, 黄建富, 等. 原发性肝癌围手术期肠道菌群的改变 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2001, 11 (5): 272-274.
[34] 俞美红, 俞秀丽, 陈春雷, 等. 原位肝移植大鼠肠道微生态状况研究 [J]. 中华外科杂志, 2008, 46 (15): 1139-1142. DOI: 10.3321/j.issn: 0529-5815.2008.15.008.
[35] YU JJ, ZHU P, SHI LL, et al. Bifidobacterium longum promotes postoperative liver function recovery in patients with hepatocellular carcinoma [J]. Cell Host Microbe, 2024, 32 (1): 131-144.e6. DOI: 10.1016/j.chom.2023.11.011.
[36] WU HW, ZHENG XR, PAN T, et al. Dynamic microbiome and metabolome analyses reveal the interaction between gut microbiota and anti-PD-1 based immunotherapy in hepatocellular carcinoma [J]. Int J Cancer, 2022, 151 (8): 1321-1334. DOI: 10.1002/ijc.34118.
[37] PONZIANI FR, 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 PC, WU CJ, HUNG YW, et al. Gut microbiota and metabolites associate with outcomes of immune checkpoint inhibitor-treated unresectable hepatocellular carcinoma [J]. J Immunother Cancer, 2022, 10 (6): e004779. DOI: 10.1136/jitc-2022-004779.
[39] PINATO DJ, LI XX, MISHRA-KALYANI P, et al. Association between antibiotics and adverse oncological outcomes in patients receiving targeted or immune-based therapy for hepatocellular carcinoma [J]. JHEP Rep, 2023, 5 (6): 100747. DOI: 10.1016/j.jhepr.2023.100747.
[40] MAESAKA K, SAKAMORI R, YAMADA R, et al. Pretreatment with antibiotics is associated with reduced therapeutic response to atezolizumab plus bevacizumab in patients with hepatocellular carcinoma [J]. PLoS One, 2023, 18 (2): e0281459. DOI: 10.1371/journal.pone.0281459.
[41] CHE YB, CHEN GY, GUO QQ, 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.
[42] IIDA N, MIZUKOSHI E, YAMASHITA T, et al. Overuse of anti-anaerobic drug is associated with poor postchemotherapy prognosis of patients with hepatocellular carcinoma [J]. Int J Cancer, 2019, 145 (10): 2701-2711. DOI: 10.1002/ijc.32339.
[43] 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. DOI: 10.1080/19490976.2022.2119055.
[44] LAPARRA LLOPIS JM, BROWN D, SAIZ B. Chenopodium quinoa and Salvia hispanica provide immunonutritional agonists to ameliorate hepatocarcinoma severity under a high-fat diet [J]. Nutrients, 2020, 12 (7): 1946. DOI: 10.3390/nu12071946.
[45] PASTORI D, CARNEVALE R, NOCELLA C, et al. Gut-derived serum lipopolysaccharide is associated with enhanced risk of major adverse cardiovascular events in atrial fibrillation: effect of adherence to Mediterranean diet [J]. J Am Heart Assoc, 2017, 6 (6): e005784.

（下转987页）

38(9):801-806. DOI:10.13423/j.cnki.cjcmi.009470.
[5] LIU S,GAO XT,YIN YL,et al. Silk fibroin peptide self-assembled nanofibers delivered naringenin to alleviate cisplatin-induced acute kidney injury by inhibiting mtDNA-cGAS-STING pathway[J]. Food Chem Toxicol,2023(1),177:113844-113854. DOI:10.1016/j.fct.2023.113844.
[6] 陈文凤,桂伟. 微小RNA-137对人肾小管上皮细胞缺氧/复氧损伤的影响[J]. 中国临床药理学杂志,2021,37(18):2416-2422. DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2021.18.009.
[7] 张士伟,程慎令,邢启峰.茯苓酸通过抑制cGAS-STING信号通路减轻溃疡性结肠炎大鼠结肠上皮细胞损伤[J].免疫学杂志,2023,39(8):672-680. DOI:10.13431/j.cnki.immunol.j.20230087.
[8] JI XZ,CHU LJ,SU D,et al. MRPL12-ANT3 interaction involves in acute kidney injury via regulating MPTP of tubular epithelial cells[J]. iScience,2023,26(5):106656-106677. DOI:10.1016/j.isci.2023.106656.
[9] HUANG YB,JIANG L,LIU XQ,et al. Melatonin alleviates acute kidney injury by inhibiting NRF2/Slc7a11 axis-mediated ferroptosis[J]. Oxid Med Cell Longev,2022(1),2022:4776243-4776266. DOI:10.1155/2022/4776243.
[10] 朱冬菊,吴祥,祝司霞.白藜芦醇对缺氧复氧致肾小管上皮细胞内质网应激和炎性损伤的影响[J].中华中医药学刊,2023,41(5):42-44,264. DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2023.05.010.
[11] DENG WM,WEI XL,XIE ZW,et al. Inhibition of PLK3 attenuates tubular epithelial cell apoptosis after renal ischemia-reperfusion injury by blocking the ATM/P53-mediated DNA damage response[J]. Oxid Med Cell Longev,2022,2022(1):4201287-4201298. DOI:10.1155/2022/4201287.
[12] YANG B,WANG G,LI Y,et al. Hydroxycitric acid prevents hyperoxaluric-induced nephrolithiasis and oxidative stress via activation of the Nrf2/Keap1 signaling pathway[J]. Cell Cycle,2023,22(17):1884-1899. DOI:10.1080/15384101.2023.2247251.
[13] WANG J,MA R,WANG Y,et al. rhMYDGF alleviates I/R-induced kidney injury by inhibiting inflammation and apoptosis via the Akt pathway[J]. Transplantation,2023,107(8):1729-1739. DOI:10.1097/tp.0000000000004497.
[14] ZHAI MY,HAN MM,HUANG X,et al. Dexmedetomidine protects human renal tubular epithelial HK-2 cells against hypoxia/reoxygenation injury by inactivating endoplasmic reticulum stress pathway[J]. Cell J,2021,23(4):457-464. DOI:10.22074/cellj.2021.7220.
[15] ZHANG BH,LIU H,YUAN Y,et al. Knockdown of TRIM8 protects HK-2 cells against hypoxia/reoxygenation-induced injury by inhibiting oxidative stress-mediated apoptosis and pyroptosis via PI3K/Akt signal pathway[J]. Drug Des Devel Ther,2021,15(1):4973-4983. DOI:10.2147/DDDT.S333372.
[16] 赵荫涛,裴小鑫,刘源,等.下调miR-488靶向促进Jag1表达抑制缺氧复氧心肌H9c2细胞损伤的机制研究[J]. 中华医学遗传学杂志,2021,38(12):1199-1203. DOI:10.3760/cma.j.cn511374-20200915-00669.
[17] SUN C,SHI H,ZHAO X,et al. The activation of cGAS-STING in acute kidney injury[J]. J Inflamm Res,2023,16(1):4461-4470. DOI:10.2147/jir.s423232.
[18] QI JY,LUO Q,ZHANG QY,et al. Yi-Shen-Xie-Zhuo formula alleviates cisplatin-induced AKI by regulating inflammation and apoptosis via the cGAS/STING pathway[J]. J Ethnopharmacol,2023,309(1):116327-116337. DOI:10.1016/j.jep.2023.116327.

（编辑　王又冬）

（上接第966页）

DOI:10.1161/JAHA.117.005784.
[46] SINGH V,YEOH BS,CHASSAING B,et al. Dysregulated microbial fermentation of soluble fiber induces cholestatic liver cancer[J]. Cell,2018,175(3):679-694.e22. DOI:10.1016/j.cell.2018.09.004.
[47] SHEN W,REX GASKINS H,MCINTOSH MK. Influence of dietary fat on intestinal microbes,inflammation,barrier function and metabolic outcomes[J]. J Nutr Biochem,2014,25(3):270-280. DOI:10.1016/j.jnutbio.2013.09.009.
[48] DUARTE-SALLES T,FEDIRKO V,STEPIEN M,et al. Dietary fat,fat subtypes and hepatocellular carcinoma in a large European cohort[J]. Int J Cancer,2015,137(11):2715-2728. DOI:10.1002/ijc.29643.
[49] SINGH D,KHAN MA,SIDDIQUE HR. Therapeutic implications of probiotics in microbiota dysbiosis:a special reference to the liver and oral cancers[J]. Life Sci,2021,285:120008. DOI:10.1016/j.lfs.2021.120008.
[50] SONG Q,ZHANG X,LIU WX,et al. *Bifidobacterium pseudolongum*-generated acetate suppresses non-alcoholic fatty liver disease-associated hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol,2023,79(6):1352-1365. DOI:10.1016/j.jhep.2023.07.005.
[51] LAU HC,ZHANG X,JI FF,et al. *Lactobacillus acidophilus* suppresses non-alcoholic fatty liver disease-associated hepatocellular carcinoma through producing valeric acid[J]. EBioMedicine,2024,100:104952. DOI:10.1016/j.ebiom.2023.104952.
[52] MA HB,YANG L,LIANG YC,et al. B. thetaiotaomicron-derived acetic acid modulate immune microenvironment and tumor growth in hepatocellular carcinoma[J]. Gut Microbes,2024,16(1):2297846. DOI:10.1080/19490976.2023.2297846.
[53] HU CP,XU BQ,WANG XD,et al. Gut microbiota-derived short-chain fatty acids regulate group 3 innate lymphoid cells in HCC[J]. Hepatology,2023,77(1):48-64. DOI:10.1002/hep.32449.
[54] SHI LL,SHENG JY,WANG ML,et al. Combination therapy of TGF-β blockade and commensal-derived probiotics provides enhanced antitumor immune response and tumor suppression[J]. Theranostics,2019,9(14):4115-4129. DOI:10.7150/thno.35131.
[55] LEE PC,WU CJ,HUNG YW,et al. Gut microbiota and metabolites associate with outcomes of immune checkpoint inhibitor-treated unresectable hepatocellular carcinoma[J]. J Immunother Cancer,2022,10(6):e004779. DOI:10.1136/jitc-2022-004779.
[56] ZHANG X,COKER OO,CHU ES,et al. Dietary cholesterol drives fatty liver-associated liver cancer by modulating gut microbiota and metabolites[J]. Gut,2021,70(4):761-774. DOI:10.1136/gutjnl-2019-319664.
[57] WU RH,MEI XT,YE YB,et al. Zn(Ⅱ)-curcumin solid dispersion impairs hepatocellular carcinoma growth and enhances chemotherapy by modulating gut microbiota-mediated zinc homeostasis[J]. Pharmacol Res,2019,150:104454. DOI:10.1016/j.phrs.2019.104454.

（编辑　武玉欣）