



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2023.02.014
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2023.02.014
China Journal of General Surgery, 2023, 32(2):279-286.

· 文献综述 ·

肠道微生物群在肝胆胰恶性肿瘤中的研究进展

刘珂良¹, 王晓慧², 李思柔¹, 李靖华¹

(河北大学附属医院 1.肝胆外科 2.内分泌科, 河北 保定 071000)

摘要

近年来研究发现肠道微生物群在肝胆胰恶性肿瘤中有着重要的作用。笔者就肠道微生物群与肝细胞癌、胆管癌、胰腺癌的相关性, 以及通过肠道微生物群相关治疗在肝胆胰恶性肿瘤的研究进展进行了综述, 探讨肠道微生物群在临床治疗肝胆胰恶性肿瘤的应用价值。

关键词

消化系统肿瘤; 癌, 肝细胞; 胆管肿瘤; 胰腺肿瘤; 胃肠道微生物组; 综述

中图分类号: R735

Research progress of gut microbiome in hepatobiliary and pancreatic malignancies

LIU Keliang¹, WANG Xiaohui², LI Sirou¹, LI Jinghua¹

(1. Department of Hepatobiliary Surgery 2. Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Hebei University, Baoding, Hebei 071000, China)

Abstract

In recent years, studies have demonstrated that the gut microbiome may play an important role in hepatobiliary and pancreatic malignancies. In this article, the authors address the association of the gut microbiome with hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma and pancreatic cancer, and the research progress of the gut microbiome in the treatment of hepatobiliary and pancreatic malignancies, so as to discuss the application value of the gut microbiome in clinical treatment of hepatobiliary and pancreatic malignancies.

Key words

Digestive System Neoplasms; Carcinoma, Hepatocellular; Bile Duct Neoplasms; Pancreatic Neoplasms; Gastrointestinal Microbiome; Review

CLC number: R735

恶性肿瘤是威胁人类健康的重大疾病, 肝胆胰肿瘤是最致命的一类恶性肿瘤, 随着对肝胆胰肿瘤的深入研究, 虽然临床诊疗及患者周围环境

状态不断提高, 可是肝胆胰恶性肿瘤的病死率依然高居前列^[1]。肝细胞、胆管和胰腺癌变是一个多重过程, 其中肠道微生物群在肝脏、胆道和胰腺

基金项目: 2019年政府资助临床医学优秀人才培养项目基金资助项目(冀财社[2019]139号); 河北省教育厅研究生创新能力培养基金资助项目(CXZZSS2023015)。

收稿日期: 2022-10-21; **修订日期:** 2023-01-20。

作者简介: 刘珂良, 河北大学附属医院硕士研究生, 主要从事肝胆胰腺系统肿瘤方面的研究(王晓慧为共同第一作者)。

通信作者: 李靖华, Email: lijinghua56789@sina.com

发病机制中的关键作用的证实,近些为免疫治疗等新治疗策略开辟了视野,并提高了癌症患者的总体生存率^[2-3]。肠道微生物群存在于肠道系统中,包括细菌、古细菌、病毒和真菌等,并产生对宿主生物功能发挥各种支持作用的代谢物。失调的微生物群可以通过多种机制影响宿主的免疫系统和黏膜完整性,这些机制包括调节炎症某些信号和调节免疫细胞功能和反应。微生物群移植对于某些病理表型来说是一种很有前途的治疗方法,这表明肠道微生物群与疾病发病机制之间存在因果关系。大量研究表明,肠道微生物群免疫治疗可通过调节对治疗药物的敏感、人体物质代谢发挥作用,并陆续在肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)^[4]、胆管癌(cholangiocarcinoma, CC)^[5]、胰腺癌^[3]、黑色素瘤^[6]、肺癌^[6]等恶性肿瘤研究中得到证实。越来越多的证据表明,微生物群与对各种癌细胞的抗肿瘤和促肿瘤作用之间存在相关性。本文就肠道微生物群在肝胆胰恶性肿瘤发展、治疗及其研究进展进行综述。

1 肠道微生物群与肿瘤相关性研究

1.1 肠道微生物群与HCC

与肠道微生物群作用相关的重要因素,如肠瘘、内毒素血症、Toll样受体(toll-like receptor, TLR)、生态失调和免疫调节在原发性HCC的发展有关,虽然肝脏不直接接触细菌,但肝脏在解剖学上与肠道相连。研究^[7]表明,使用抗生素和肠道灭活病毒可以降低小鼠HCC的患病率,这表明微生物群失调在HCC的发病机制中起着至关重要的作用。在肝硬化时,门静脉高压的潜在变化会影响肠道转运和通透性,从而使更多的细菌、代谢物和细菌产物通过门静脉进入肝脏,导致内毒素血症。内毒素血症通过激活细胞因子和趋化因子的表达及炎症细胞,使肝脏细胞增殖、肝星状结构激活,最后导致肝脏、脂肪组织和脉管系统的慢性炎症、纤维化和肝癌^[7]。在HCC患者中检测到IL-8、IL-13、CCL3、CCL4和CCL5显著增加,它们与具有抑制免疫活性的单核细胞系骨髓源性抑制细胞(myeloid derived suppressor cells, MDSC)相关。脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)是一种存在于革兰氏阴性菌细胞壁中的组成成分,是TLR4的激活是最重要的炎症刺激之一,可以增强肝星状

细胞(hepatic stellate cells, HSC)和单核细胞对CCL3、CCL4和CCL5的表达,这证明LPS与TLR4相互作用在肝癌发生中起作用^[7-12]。在相关研究的小鼠模型中,通过TLR4激活HSC分泌人IL-8的同源物(CXCL1),刺激中性粒细胞向肝脏募集,有相关与其类似的机制也可以促进单核细胞系MDSC向肝脏募集,加速HCC进展^[13-15]。内毒素血症诱导的TLR2使COX-2介导的PGE(前列腺素E)产生,其通过抑制肝脏免疫细胞产生抗肿瘤细胞因子来抑制肝脏对抗肿瘤,从而促使小鼠模型中的HCC进展^[13]。研究^[16]发现嗜麦芽糖链球菌(*S. maltophilia*)通过TLR4/NF- κ B/NLRP3通路的HSC活化和衰老加速肝硬化和HCC的发展。

研究^[17]表明蓝藻与HCC呈正相关,蓝藻是光合作用的革兰氏阴性细菌,蓝藻的次级代谢产物,如微囊藻毒素、结节蛋白和柱状藻蛋白,在肝脏中具有公认的促肿瘤特性。微囊藻毒素是蓝藻毒素中最常见且特征最明确的一种,主要通过抑制蛋白磷酸酶1和2A,导致中间丝和微丝过度磷酸化,并损害肝细胞的细胞骨架。高迁移率族蛋白B1(high mobility group box 1, HMGB1)是一种与细胞死亡和组织炎症有关的核蛋白,LPS通过外泌体释放HMGB1诱导肝细胞炎症^[9]。肠道微生物群诱导的慢性炎症导致信号级联的持续激活促进了上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)以及纤维化和癌变的发展^[9]。EMT通过添加TGF- β 抑制剂被逆转,进一步支持了炎性细胞因子对致癌作用的关键作用^[9]。

肠道微生物群生态失调引起的胆汁酸信号失调可能导致肝细胞因子产生和抗肿瘤免疫反应失调,从而导致肝癌发生,进而可能反馈促进生态失调和致癌作用^[18]。

迄今为止,在肝硬化患者和健康人之间发现了微生物谱的巨大差异,而肝硬化伴或不伴HCC患者之间的差异则较小^[13]。因此,微生物群的影响可能更多地发生在肝硬化(导致HCC的最大风险因素)的发展中发生,而不是HCC的发展本身。

不过,一些研究^[8]证明肠道微生物群可以扰乱宿主基因,基因表达是由DNA甲基化和组蛋白修饰等几种途径控制,益生菌促进宿主基因表达的表观遗传修饰的能力减少HCC的发生发展证明了肠道微生物群可以改变基因表达控制肿瘤的发生发展。例如肠道微生物群可以通过影响环状RNA

表达来调节相应的 miRNA,并在微生物群介导的癌症转移中发挥作用^[19]。

1.2 肠道微生物群与CC

CC是累及肝内或肝外胆管的恶性肿瘤,通常根据解剖结构分为肝内、肝门周围和远端胆管癌。目前有许多已知的发生CC的危险因素,包括遗传背景、慢性炎症、环境因素和寄生虫感染。实验研究^[20]表明,肠道微生物群失调与CC的发展之间存在关联,可能与胆汁酸代谢途径有关。Rao等^[21]研究中的CC患者的粪便样本,乳酸杆菌、异核菌属、放线菌属和消化链球菌科的数量显著增加,而明串珠菌科和瘤胃球菌的数量明显减少,这表明它们在胆管癌发生中的作用^[2]。肝脏-微生物群轴在代谢稳态中起关键作用,并通过血液循环和全身神经支配影响疾病发展^[22]。原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)是一种慢性肝病,其特征是肝内胆管或肝外胆管的进行性炎症和瘢痕形成,被认为是胆管癌的重要危险因素^[23]。这种慢性炎症和中性粒细胞浸润可能是由肠道微生物群驱动的^[24]。PSC的持续时间影响了微生物群的组成结构,长期PSC患者胆汁中口腔细菌数量的增加可能导致局部胆道炎症,可能产生生物膜,并可能导致胆管上皮的恶性转化,表明微生物群驱动的炎症在PSC向CC发展过程中有重要作用。IL-6已被证明可通过多种途径促进胆管癌细胞的转化,包括p38和p44/42MAPK途径,以及通过参与癌症生长的靶基因的启动子区域的DNA甲基化,例如表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)^[24]。微生物群不仅可以在肠道中找到,还可以在胆汁和癌组织中找到。胆汁酸及其衍生物主要来自肠道微生物群的代谢,已被认为是连接肠道微生物群作用与CC发病机制的重要介质^[25-26]。在肠道固有层中,次级胆汁酸通过抑制巨噬细胞、树突状细胞产生促进炎症的细胞因子和抑制自然杀伤T细胞的功能来发挥抗炎作用。初级胆汁酸可以激活自然杀伤T细胞并抑制肝脏中的肿瘤生长。

结合胆汁酸,例如甘氨酸胆酸、甘氨酸去氧胆酸,可刺激癌细胞生长和提高IL-6的表达促进肿瘤发生,而非结合胆汁酸,包括胆酸、脱氧胆酸或鹅去氧胆酸,通过使胆管癌细胞凋亡和降低IL-6的表达来抑制CC细胞增殖。牛磺胆酸还与CC迁移、侵袭有关^[25-27]。

在CC患者中,次级胆汁酸熊去氧胆酸和牛磺熊去氧胆酸的结合形式在血浆/粪便比率中升高。CC中肠道微生物群的改变可能导致次级胆汁酸水平的变化。两种结合的胆汁酸都通过激活NF- κ B信号传导来影响胆管细胞增殖,NF- κ B信号传导是负责启动多种途径的转录因子。所有这些发现表明,次级或结合胆汁酸的增加可能是促进CC致癌的一个因素。双歧杆菌属可以产生一种胆汁盐水解酶,将初级胆汁酸转变为次级胆汁酸,并将胆汁酸降解为氨基酸,可以在寄生虫感染的CC患者的肿瘤组织中检测到由双歧杆菌引起的胆汁酸的氨基酸代谢物,这些发现表明,双歧杆菌可能在寄生虫感染期间在宿主代谢的改变中起主要作用,因此有助于CC的发展^[25]。在患有PSC和结肠炎的小鼠中观察到的肠道屏障功能下降使得肠道衍生的细菌和LPS出现在肝脏中,并诱导肝细胞中的CXCL1表达,并促进胆管癌的发生^[4, 23, 28]。在肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarc-inoma, ICC)乳酸杆菌属(*Lactobacillus*)和异斯卡多维亚菌属(*Alloscardovia*)与牛磺熊去氧胆酸呈正相关。而血浆牛磺熊去氧胆酸与假杆菌属和存活时间呈负相关,但与血管侵袭呈正相关^[21, 26]。幽门螺杆菌蛋白的血清阳性与CC风险的增加有密切的关系^[21]。以上研究表明肠道微生物群与CC的发生发展有着关键作用。

1.3 微生物菌群与胰腺癌

在组织学上,胰腺癌可分为外分泌肿瘤和神经内分泌肿瘤。大约95%的胰腺癌是外分泌肿瘤,起源于由腺泡和导管细胞组成的胰腺外分泌细胞。胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)是最常见的胰腺癌类型,占有胰腺恶性肿瘤的90%以上^[29]。PDAC是一种致命且具有破坏性的恶性肿瘤,因为94%的患者在诊断后5年内死于该疾病。公认的非遗传性患病因素包括年龄(>55岁)、慢性胰腺炎、糖尿病、吸烟、肥胖、酗酒、饮食因素和毒素因素等^[30]。在几乎所有PDAC前体病变中可检测到的肿瘤发生中最早的事件之一是K-ras癌基因激活,这很可能被认为是这种恶性肿瘤的分子特征^[29]。相关研究证实肠道微生物群对胰腺微环境有直接影响^[3]。口腔微生物,例如牙龈卟啉单胞菌易位或传播到胰腺,其分泌的肽酰基精氨酸脱亚胺酶(peptidylarginine deiminase, PAD),降解精氨酸,可能导致p53和

K-ras 点突变。Michaud 等及 Farrel 等^[31-32]研究显示长奈瑟菌和链球菌与胰腺癌发病率呈负相关,且在区分 PDAC 患者和健康人具有极高的特异性和敏感性,这表明肠道微生物群可以作为潜在的生物标志物^[7, 30]。马拉色菌属物种通过激活 C3 补体-甘露糖结合凝集素 (mannose-binding lectin, MBL) 途径,产生 C3a,在 PDAC 肿瘤发展中可以加快肿瘤细胞增殖、易位和侵袭^[33-35]。

病毒群失调可能导致机会性致癌细菌群占优势^[33]。而细菌产物可以重塑染色质以触发潜伏感染进入活跃感染,导致肿瘤抑制基因的高甲基化状态,进而诱导肿瘤进展^[33, 35]。补体受体 C3a (C3aR) 的信号传导已被证明参与 EMT,而 C5a 通过诱导 CD8⁺ 细胞毒性细胞凋亡、将 MDSC 吸引到肿瘤中以及参与巨噬细胞向 M2 表型转变,从而促进肿瘤发展^[35-36]。肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophages, TAM) 的 TLR2 和 TLR5 通路诱导基因转录改变、适应性免疫细胞和菌群相互作用诱导 PDAC 细胞的免疫抑制,在 PDAC 的发生和发展中起重要作用^[28]。

2 肠道微生物群在肝胆胰恶性肿瘤的治疗中的临床价值

肠道微生物群在人体多种生理和病理过程中起到关键性作用,使其成为一个具有很大潜力的治疗方向。肠道微生物群是早期诊断 HCC 的潜在生物标志物^[37]。针对肠道菌群预防 HCC 特别有吸引力,因为它可以使用一些具有高安全性和低严重不良反应风险的方法,例如益生菌,益生元,合生元,粪便微生物群移植 (fecal microbiota transplant, FMT) 和抗生素^[37]。这些治疗方法可以辅助化学治疗、免疫治疗等方式,加强治疗效果^[2, 3, 8, 10, 36]。

2.1 肠道微生物群与 HCC 治疗

红花黄色素 (safflower yellow, SY) 是中药红花天然色素提取物,由于其活血化瘀的能力,被广泛用于治疗脑血管和心血管疾病以及后续的创伤。SY 具有抗氧化、神经保护和抗炎作用,SY 可以在肝癌进展中发挥抑制作用,并可以改善化学疗法的效果,例如与 CTX 结合治疗,可以促进 CD8⁺T 细胞浸润并伴随着效应 T 细胞的增加,表明 SY 可能通过调节免疫浸润和免疫抑制效应来降

低 HCC 的发病率。SY 显著下调 TNF- α 、CXCL2 和 NF- κ Bp65 表达,表明 SY 可以通过调节二乙基亚硝胺 (diethylnitrosamine, DEN) 诱导的 HCC 中的 TNF- α 信号传导来抑制肝脏炎症,并影响胶原蛋白的表达以促进免疫浸润。SY 抑制 TGF β 和 Smad2/3 的表达,从而刺激成纤维细胞增殖和胶原蛋白的产生。SY 治疗后,生态失调得到改善^[38]。总的来说,这些研究结果表明,抑制炎症反应、促进胶原蛋白降解、调节肠道菌群以改善免疫微环境可能是 SY 抑制 HCC 发展的主要途径。SY 促进细胞外基质的降解并改变肠道微生物群以改善小鼠的免疫抑制,这可能为预防和治疗 HCC 提供有效的辅助治疗方案。

益生菌是对人类有益的活性微生物,它们可以支持产生抗炎代谢物的肠道微生物的生长,帮助微生物群产生具有抑制肿瘤特性的抗炎化合物,从而发挥免疫抑制作用^[8, 11, 18, 37, 39]。益生菌还可以促进宿主基因表达的表观遗传修饰的能力有利于减少 HCC 的发展^[8]。此外,补充益生菌可增加一些抗炎细胞因子的表达,例如 IL-13、IL-10 和 IL-27^[8, 37]。补充益生菌,也可以防止对治疗的原发性耐药^[18]。

地中海饮食最近被证明可以降低 HCC 的发病率,为未来的研究提供了新的范式。未来,预防 HCC 发展的饮食方法和辅助 (免疫) 治疗的发展可能会通过创建具有改善的抗癌潜力的共生或后生元组合来支持^[8, 10]。

扭转不平衡的肠道微生物群系统可能是该人群的潜在疗法,如肠道灭菌可使 HCC 发病率降低,表明它们可作为 HCC 的预防方法^[8, 40-42]。肠道菌群在疾病诊断方面具有无创性、高效性和准确性等优势,因此肠道微生物群可作为 HCC 疾病的生物标志物^[11]。

2.2 肠道微生物群与 CC 的治疗

肠道微生物群可能被用作 CC 治疗的药物靶点,以及有助于改善生态失调和优化抗肿瘤免疫的 FMT^[2]。肠-肝轴的破坏会导致许多肝脏疾病的发病,包括癌症。Segura-López 等^[43]确定了肝外胆管癌与胆型螺旋杆菌 (*H. bilis*) 或幽门螺旋杆菌 (*H. pylori*) 之间的显著关联。Nagaraja 和 Koshiol 等^[44-45]分析了多种样本类型,包括胆囊癌患者和非胆囊癌患者的胆汁、粪便、组织和血清,发现慢性伤寒沙门氏菌携带状态与胆囊癌之间存在关联。Serra 等^[46]对确诊胆道癌手术的女性的胆汁样本进

行了横断面研究,发现假单胞菌属是胆管癌和胆囊癌存在的显著阳性预测因子^[5]。检测血浆牛磺熊去氧胆酸以及粪便中乳酸杆菌的存在可用作区分肝内胆管癌与其他肝脏病变的生物标志物^[39,47]。由于CC的标准诊断仍然是肝活检以获得肿瘤组织病理学,因此这种非侵入性方法可能成为肝内胆管癌的潜在诊断生物标志物^[25]。梭杆菌、肠杆菌科和假单胞菌科是胆管癌患者中丰度最高的菌群。Dangtakot等^[23]对胆汁研究发现,CC患者中肠球菌和假单胞菌的丰度远高于胆总管结石患者,建议肠杆菌属和假单胞菌属中的细菌可作为CC的生物标志物。健康小鼠口服新霉素以去除部分肠道微生物组并改变结构,CXCL1表达的降低和粒细胞系MDSC聚集的抑制导致抑制肿瘤生长,证明干扰微生物群结构和微生物群移植的药物改善人类微生物群失调将来可以作为CC的潜在治疗方法^[21]。由于梭状芽胞杆菌在远端小肠和结肠将初级胆汁酸生物转化为次级胆汁酸,万古霉素对梭状芽胞杆菌的影响可能会影响胆汁酸代谢,进而可能降低疾病活动性^[27]。临床治疗胆道癌的常见化疗方案是吉西他滨+顺铂。然而,CC患者化疗药物治疗的主要问题是耐药。肠道微生物群可以影响癌症治疗的效率,微生物群组成结构的改变对肿瘤生物学有多种影响,包括药物代谢、转化过程、肿瘤进展以及对化疗药物等抗癌疗法的反应。 γ -变形杆菌纲是吉西他滨耐药性CC组织中最常见的细菌,可以产生一种长链形式的胞苷脱氨酶(cytidine deaminase, CDD),该酶可以将吉西他滨的活性形式代谢为非活性形式。肿瘤内微生物组、代谢物、功能分析和临床化疗结果的破坏可以在更大的队列中进一步验证,以改善个体患者的分层治疗方案^[48]。

2.3 肠道微生物群与胰腺癌的治疗

FOLFIRINOX和吉西他滨/白蛋白结合型紫杉醇是目前治疗晚期PDAC的两种标准一线治疗方案。它们也已成为临界可切除或局部晚期胰腺肿瘤新辅助治疗的首选化疗方案。而真菌可以影响吉西他滨的药物作用^[49]。研究表明微生物的激动性TLR分子有助于刺激免疫系统并增加活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生。TLR2激动剂已被证明是针对PDAC的有效辅助免疫疗法^[35]。Iida等^[50]研究表明抗生素治疗的小鼠在骨髓细胞中产生的

ROS较少,而奥沙利铂是PDAC中FOLFIRINOX方案的重要药物之一,铂类抗肿瘤药的主要作用是破坏和烷基化肿瘤细胞DNA,进一步干扰DNA修复并导致随后的细胞死亡,其也具有免疫调节作用,可增强抗肿瘤的T细胞免疫,在应用抗生素治疗的小鼠后使用奥沙利铂治疗后效率降低和生存受损^[3,51]。这证明肠道微生物群对药物有效性有着一定的影响。模式识别受体(pattern recognition receptors, PRR)信号传导的缺陷减缓了PDAC的进展。肿瘤周围环境中微生物脂多糖和鞭毛蛋白激活PRR和TLR连接可能促进肿瘤微环境重编程,并加速PDAC肿瘤发生。通过口服特定抗生素改变微生物组可导致MDSC减少,巨噬细胞M1表型分化和肿瘤内CD4⁺和CD8⁺T细胞活化增加。因此,特定微生物群消融与检查点导向免疫疗法的结合可能代表了PDAC患者的潜在治疗策略。Pushalkar等^[52]也提出调节肠道微生物群作为使PDAC肿瘤对免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICI)敏感的潜在新策略,化学疗法和免疫疗法与适当的微生物群调节相结合可能会提高PDAC患者的癌症治疗效果和预后^[3,7,36,53-54]。无创筛查微生物群可以更早地检测和更好地监测胰腺肿瘤。微生物消融可显著降低从胰腺管内上皮瘤到PDAC的肿瘤进展率,通过抗生素消耗肠道微生物或FMT、益生菌或益生元改善肠道微生物群,减轻药物毒性,预防致癌作用,并可能作为预后生物标志物发挥作用,因此,动态监测肠道菌群并调整治疗方案或改善微生物群的结构可能是潜在的治疗方向^[7,29,51,55]。

3 结 论

虽然临床诊疗及患者周围环境状态不断提高,但肝胆胰恶性肿瘤的病死率仍然居高不下。越来越多的证据支持肠道微生物群及其代谢物在肝胆胰恶性肿瘤发生和发展中的作用。同时,肠道微生物群是诊断肝胆胰恶性肿瘤的潜在生物标志物。因此,通过益生菌、益生元、FMT和抗生素等途径来改善肠道微生物群结构可能是治疗或预防肝胆胰恶性肿瘤的新方法。尽管如此,关于肠道微生物群对肝胆胰恶性肿瘤发生的影响,仍有许多问题需要解决。有必要进行进一步的研究,以研

究肠道微生物群的结构以及哪些因素有助于其在疾病中的长期稳定性。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明：刘珂良、王晓慧负责收集资料、撰写论文；李思柔拟定写作思路；李靖华指导写作、修改文章、最后定稿。

参考文献

- [1] Siegel R, Miller K, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2022[J]. *CA Cancer J Clin*, 2022, 72(1):7–33. doi: 10.3322/caac.21708.
- [2] Trifylli EM, Koustas E, Papadopoulos N, et al. An Insight into the Novel Immunotherapy and Targeted Therapeutic Strategies for Hepatocellular Carcinoma and Cholangiocarcinoma[J]. *Life (Basel)*, 2022, 12(5):665. doi: 10.3390/life12050665.
- [3] Ciernikova S, Novisedlakova M, Cholujova D, et al. The emerging role of microbiota and microbiome in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Biomedicines*, 2020, 8(12): 565. doi: 10.3390/biomedicines8120565.
- [4] Mao J, Wang D, Long J, et al. Gut microbiome is associated with the clinical response to anti-PD-1 based immunotherapy in hepatobiliary cancers[J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(12): e003334. doi: 10.1136/jitc-2021-003334.
- [5] Wheatley RC, Kilgour E, Jacobs T, et al. Potential influence of the microbiome environment in patients with biliary tract cancer and implications for therapy[J]. *Br J Cancer*, 2022, 126(5): 693–705. doi: 10.1038/s41416-021-01583-8.
- [6] Mendez R, Kesh K, Arora N, et al. Microbial dysbiosis and polyamine metabolism as predictive markers for early detection of pancreatic cancer[J]. *Carcinogenesis*, 2020, 41(5): 561–570. doi: 10.1093/carcin/bgz116.
- [7] Abdul Rahman R, Lamarca A, Hubner RA, et al. The microbiome as a potential target for therapeutic manipulation in pancreatic cancer[J]. *Cancers*, 2021, 13(15): 3779. doi: 10.3390/cancers13153779.
- [8] Russo E, Fiorindi C, Giudici F, et al. Immunomodulation by probiotics and prebiotics in hepatocellular carcinoma[J]. *World J Hepatol*, 2022, 14(2):372–385. doi: 10.4254/wjh.v14.i2.372.
- [9] Khalyfa AA, Punatar S, Yarbrough A. Hepatocellular carcinoma: understanding the inflammatory implications of the microbiome[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(15):8164. doi: 10.3390/ijms23158164.
- [10] Shen S, Khatiwada S, Behary J, et al. Modulation of the gut microbiome to improve clinical outcomes in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancers*, 2022, 14(9): 2099. doi: 10.3390/cancers14092099.
- [11] Chung MW, Kim MJ, Won EJ, et al. Gut microbiome composition can predict the response to nivolumab in advanced hepatocellular carcinoma patients[J]. *World J Gastroenterol*, 2021, 27(42):7340–7349. doi: 10.3748/wjg.v27.i42.7340.
- [12] 李建辉, 聂耶, 毛珍珍, 等. 肠道微生物群-TLR4-肝轴参与肝细胞癌的发生发展[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2021, 30(1):38–41. doi: 10.3969/j.issn.1006-5709.2021.01.009.
Li JH, Nie Y, Mao ZZ, et al. Gut microbiota-TLR4-liver axis involved in the development of hepatocellular carcinoma[J]. *Chinese Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2021, 30(1): 38–41. doi: 10.3969/j.issn.1006-5709.2021.01.009.
- [13] Said I, Ahad H, Said A. Gut microbiome in non-alcoholic fatty liver disease associated hepatocellular carcinoma: current knowledge and potential for therapeutics[J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2022, 14(5):947–958. doi: 10.4251/wjgo.v14.i5.947.
- [14] Nakatsu G. Toward a postbiotic era of microbiome science: opportunities to advance immunotherapies for hepatocellular carcinoma[J]. *J Gastro And Hepatol*, 2022, 37(1): 34–38. doi: 10.1111/jgh.15715.
- [15] 郑微, 张永宏, 赵艳. 肠道微生物群在肝细胞癌发病机制中的作用[J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35(7):1613–1615. doi: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.07.041.
Zheng W, Zhang YH, Zhao Y. Role of intestinal microflora in the pathogenesis of hepatocellular carcinoma[J]. *Journal of Clinical Hepatology*, 2019, 35(7): 1613–1615. doi: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.07.041.
- [16] 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.
- [17] Hernandez BY, Zhu X, Risch HA, et al. Oral Cyanobacteria and Hepatocellular Carcinoma[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2022, 31(1):221–229. doi:10.1158/1055-9965.EPI-21-0804.
- [18] 冯锦凯, 陈振华, 武宇轩, 等. 肠道菌群在慢性肝病和肝细胞癌中的作用及临床意义[J]. *第二军医大学学报*, 2020, 41(11):1246–1249. doi: 10.16781/j.0258-879x.2020.11.1246.
Feng JK, Chen ZH, Wu YX, et al. Role and clinical significance of gut microbiota in chronic liver diseases and hepatocellular carcinoma[J]. *Academic Journal of Naval Medical University*, 2020, 41(11):1246–1249. doi: 10.16781/j.0258-879x.2020.11.1246.
- [19] Zhang NN, Wang ZY, Lv JY, et al. Characterization of Gut Microbiota and Exploration of Potential Predictive Model for Hepatocellular Carcinoma Microvascular Invasion[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9:836369. doi: 10.3389/fmed.2022.836369.

- [20] Binda C, Gibiino G, Coluccio C, et al. Biliary diseases from the microbiome perspective: how microorganisms could change the approach to benign and malignant diseases[J]. *Microorganisms*, 2022, 10(2):312. doi: 10.3390/microorganisms10020312.
- [21] Rao BC, Ren T, Wang XM, et al. Dysbiosis in the human microbiome of cholangiocarcinoma[J]. *Front Physiol*, 2021, 12: 715536. doi: 10.3389/fphys.2021.715536.
- [22] Zhang T, Zhang SN, Jin C, et al. A predictive model based on the gut microbiota improves the diagnostic effect in patients with cholangiocarcinoma[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 751795. doi: 10.3389/fcimb.2021.751795.
- [23] Dangtakot R, Intuyod K, Ahojja A, et al. Profiling of bile microbiome identifies distinct microbial population between choledocholithiasis and cholangiocarcinoma patients[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2021, 22(1): 233–240. doi: 10.31557/apjcp.2021.22.1.233.
- [24] Miyabe K, Chandrasekhara V, Wongjarupong N, et al. Potential role of inflammation-promoting biliary microbiome in primary sclerosing cholangitis and cholangiocarcinoma[J]. *Cancers*, 2022, 14(9):2120. doi: 10.3390/cancers14092120.
- [25] Ketpueak T, Thiennimitr P, Apaijai N, et al. Association of chronic *Opisthorchis* infestation and microbiota alteration on tumorigenesis in cholangiocarcinoma[J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2020, 12(1): e00292. doi: 10.14309/ctg.0000000000000292.
- [26] Jia XD, Lu SS, Zeng Z, et al. Characterization of gut microbiota, bile acid metabolism, and cytokines in intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Hepatology*, 2020, 71(3): 893–906. doi: 10.1002/hep.30852.
- [27] Özdırik B, Müller T, Wree A, et al. The role of microbiota in primary sclerosing cholangitis and related biliary malignancies[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(13):6975. doi: 10.3390/ijms22136975.
- [28] Liu Y, Baba Y, Ishimoto T, et al. Gut microbiome in gastrointestinal cancer: a friend or foe?[J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(10):4101–4117. doi: 10.7150/ijbs.69331.
- [29] Sammallahti H, Kokkola A, Rezasoltani S, et al. Microbiota alterations and their association with oncogenomic changes in pancreatic cancer patients[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(23): 12978. doi: 10.3390/ijms222312978.
- [30] Wei MY, Shi S, Liang C, et al. The microbiota and microbiome in pancreatic cancer: more influential than expected[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1):97. doi: 10.1186/s12943-019-1008-0.
- [31] Michaud DS, Izard J, Wilhelm-Benartzi CS, et al. Plasma antibodies to oral bacteria and risk of pancreatic cancer in a large European prospective cohort study[J]. *Gut*, 2013, 62(12): 1764–1770. doi:10.1136/gutjnl-2012-303006.
- [32] Farrell JJ, Zhang L, Zhou H, et al. Variations of oral microbiota are associated with pancreatic diseases including pancreatic cancer[J]. *Gut*, 2012, 61(4):582–588. doi:10.1136/gutjnl-2011-300784.
- [33] Elaskandrany M, Patel R, Patel M, et al. Fungi, host immune response, and tumorigenesis[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2021, 321(2):G213–222. doi: 10.1152/ajpgi.00025.2021.
- [34] Zhu YN, Shi T, Lu X, et al. Fungal-induced glycolysis in macrophages promotes colon cancer by enhancing innate lymphoid cell secretion of IL-22[J]. *EMBO J*, 2021, 40(11): e105320. doi: 10.15252/embj.2020105320.
- [35] Bellotti R, Speth C, Adolph TE, et al. Micro- and mycobiota dysbiosis in pancreatic ductal adenocarcinoma development[J]. *Cancers*, 2021, 13(14):3431. doi: 10.3390/cancers13143431.
- [36] Merali N, Chouari T, Kayani K, et al. A comprehensive review of the current and future role of the microbiome in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Cancers*, 2022, 14(4): 1020. doi: 10.3390/cancers14041020.
- [37] Kang YB, Cai Y, Yang Y. The gut microbiome and hepatocellular carcinoma: implications for early diagnostic biomarkers and novel therapies[J]. *Liver Cancer*, 2022, 11(2): 113–125. doi: 10.1159/000521358.
- [38] Fu HY, Liu X, Jin L, et al. Safflower yellow reduces DEN-induced hepatocellular carcinoma by enhancing liver immune infiltration through promotion of collagen degradation and modulation of gut microbiota[J]. *Food Funct*, 2021, 12(21): 10632–10643. doi: 10.1039/d1fo01321a.
- [39] Luo WY, Guo SQ, Zhou Y, et al. Hepatocellular carcinoma: how the gut microbiota contributes to pathogenesis, diagnosis, and therapy[J]. *Front Microbiol*, 2022, 13: 873160. doi: 10.3389/fmicb.2022.873160.
- [40] 时行, 曹玉珠, 丁语石, 等. 肠道微生物在慢性肝病中的作用及其潜在治疗策略[J]. *中国药理学通报*, 2020, 36(1): 18–21. doi: 10.3969/j.issn.1001-1978.2020.01.005.
- Shi H, Cao YZ, Ding YS, et al. Role of gut microbiota in chronic liver disease and its potential therapeutic strategies[J]. *Chinese Pharmacological Bulletin*, 2020, 36(1): 18–21. doi: 10.3969/j.issn.1001-1978.2020.01.005.
- [41] Chen TY, Ding RR, Chen XR, et al. Firmicutes and Blautia in gut microbiota lessened in chronic liver diseases and hepatocellular carcinoma patients: a pilot study[J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1): 8233–8246. doi: 10.1080/21655979.2021.1982273.
- [42] Qin H, Yuan BW, Huang W, et al. Utilizing gut microbiota to improve hepatobiliary tumor treatments: recent advances[J]. *Front Oncol*, 2022, 12:924696. doi: 10.3389/fonc.2022.924696.
- [43] Segura-López FK, Avilés-Jiménez F, Güitrón-Cantú A, et al. Infection with *Helicobacter bilis* but not *Helicobacter hepaticus* was Associated with Extrahepatic Cholangiocarcinoma[J].

- Helicobacter, 2015, 20(3):223-230. doi:10.1111/hel.12195.
- [44] Nagaraja V, Eslick GD. Systematic review with meta-analysis: the relationship between chronic Salmonella typhi carrier status and gall-bladder cancer[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2014, 39(8): 745-750. doi:10.1111/apt.12655.
- [45] Koshiol J, Wozniak A, Cook P, et al. Salmonella enterica serovar Typhi and gallbladder cancer: a case-control study and meta-analysis[J]. Cancer Med, 2016, 5(11): 3310-3235. doi: 10.1002/cam4.915.
- [46] Serra N, Di Carlo P, Gulotta G, et al. Bactibilia in women affected with diseases of the biliary tract and pancreas. A STROBE guidelines-adherent cross-sectional study in Southern Italy[J]. J Med Microbiol, 2018, 67(8): 1090-1095. doi: 10.1099/jmm.0.000787.
- [47] O'Leary CE, Sbierski-Kind J, Kotas ME, et al. Bile acid-sensitive tuft cells regulate biliary neutrophil influx[J]. Sci Immunol, 2022, 7(69):eabj1080. doi: 10.1126/sciimmunol.abj1080.
- [48] Sirinya S, Manida S, Jutarop P, et al. Chemotherapeutic resistant cholangiocarcinoma displayed distinct intratumoral microbial composition and metabolic profiles[J]. PeerJ, 2022, 10:e13876. doi: 10.7717/peerj.13876.
- [49] Aykut B, Pushalkar S, Chen RN, et al. The fungal mycobiome promotes pancreatic oncogenesis via activation of MBL[J]. Nature, 2019, 574(7777):264-267. doi: 10.1038/s41586-019-1608-2.
- [50] Iida N, Dzutsev A, Stewart CA, et al. Commensal bacteria control cancer response to therapy by modulating the tumor microenvironment[J]. Science, 2013, 342(6161): 967-970. doi: 10.1126/science.1240527.
- [51] Huang X, Li M, Hou SZ, et al. Role of the microbiome in systemic therapy for pancreatic ductal adenocarcinoma (Review) [J]. Int J Oncol, 2021, 59(6):101. doi: 10.3892/ijo.2021.5281.
- [52] Pushalkar S, Hundeyin M, Daley D, et al. The Pancreatic Cancer Microbiome Promotes Oncogenesis by Induction of Innate and Adaptive Immune Suppression[J]. Cancer Discov, 2018, 8(4):403-416. doi:10.1158/2159-8290.CD-17-1134.
- [53] Tijeras-Raballand A, Hilmi M, Astorgues-Xerri L, et al. Microbiome and pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2021, 45(2): 101589. doi: 10.1016/j.clinre.2020.101589.
- [54] Thomas RM, Jobin C. Microbiota in pancreatic health and disease: the next frontier in microbiome research[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2020, 17(1):53-64. doi: 10.1038/s41575-019-0242-7.
- [55] 孙诚谊, 华豪. 微生物群对胰腺癌免疫治疗影响的研究现状[J]. 中华普通外科学文献:电子版, 2022, 16(6):397-401. doi:10.3877/cma.j.issn.1674-0793.2022.06.003.
- Sun CY, Hua H. Current status of gut microbiota in immune treatment of pancreatic cancer[J]. Chinese Archives of General Surgery: Electronic Edition, 2022, 16(6): 397-401. doi: 10.3877/cma.j.issn.1674-0793.2022.06.003.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式:刘珂良, 王晓慧, 李思柔, 等. 肠道微生物群在肝胆胰恶性肿瘤中的研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2023, 32(2):279-286. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2023.02.014

Cite this article as: Liu KL, Wang XH, Li SR, et al. Research progress of gut microbiome in hepatobiliary and pancreatic malignancies[J]. Chin J Gen Surg, 2023, 32(2): 279-286. doi: 10.7659/j. issn. 1005-6947.2023.02.014