

肠道菌群及代谢物与乙肝相关肝病关系的研究进展

何欢*, 兰英华#

重庆医科大学附属第二医院感染科, 重庆

收稿日期: 2024年10月1日; 录用日期: 2024年10月26日; 发布日期: 2024年11月5日

摘要

全球乙型肝炎病毒感染者人数众多, 如未进行及时、有效的治疗, 慢性乙型肝炎往往会进展为肝硬化、肝细胞癌和肝衰竭等。越来越多的证据表明, 肠道菌群及代谢物与慢性乙型肝炎病毒(HBV)感染相关肝病的疾病发展密切相关。粪菌移植和益生菌干预等方法可抑制乙肝相关肝病进展, 在多种肝脏疾病的治疗中发挥着重要作用。本文就肠道菌群及代谢物与乙肝相关肝病关系的研究进展作一综述, 为乙肝相关肝病的病理生理学机制、诊断和治疗提供新的见解。

关键词

肠道微生物, 代谢物, 肝脏, 乙肝, 肝硬化, 肝癌

Research Progress on the Relationship between Gut Microbiota and Metabolites and Hepatitis B-Related Liver Disease

Huan He*, Yinghua Lan#

Department of Infectious Diseases, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Oct. 1st, 2024; accepted: Oct. 26th, 2024; published: Nov. 5th, 2024

Abstract

There are a large number of patients infected with hepatitis B virus in the world, and if there is no timely and effective treatment, chronic hepatitis B often progresses to liver cirrhosis, hepatocellular

*第一作者。

#通讯作者。

carcinoma and liver failure. Accumulating evidence suggests that gut microbiota and metabolites are closely associated with the development of chronic hepatitis B virus (HBV) infection-related liver disease. Methods such as fecal bacteria transplantation and probiotic intervention can inhibit the progression of hepatitis B-related liver disease and play an important role in the treatment of a variety of liver diseases. This article reviews the research progress on the relationship between gut microbiota and hepatitis B-related liver disease, and provides new insights into the pathophysiology, diagnosis and treatment of hepatitis B-related liver disease.

Keywords

Gut Microbiota, Metabolites, Liver, Hepatitis B, Cirrhosis, Hepatocarcinoma

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 乙肝的流行病学

乙型肝炎病毒(HBV)感染是全球主要的公共卫生问题。HBV 通过急性和慢性感染损害肝脏, 最后导致肝硬化和肝细胞癌。根据世界卫生组织的最新估计, 全球乙型肝炎表面抗原血清阳性率为 3.8%, 2019 年有 2.96 亿人患有慢性乙型肝炎[1], 尽管乙肝疫苗接种已大面积覆盖, 2019 年仍有 150 万例新感染病例, 2.96 亿慢性感染者, 82 万人死于 HBV 感染所致的肝衰竭、肝硬化或肝细胞癌等相关疾病, 给社会带来严重的经济负担[2]。

2. 肠肝轴与肠道菌群及代谢物

近年来肠道微生态越来越受到学者的重视, 肠-肝轴描述了胃肠道和肝脏之间代谢、神经内分泌和免疫之间的关系, 通过门静脉循环和胆道系统以双向方式连接。肠道屏障是维持对肠道微生物和食源性抗原耐受性的稳态平衡的关键, 同时对致病菌和病原体相关分子模式(PAMP)产生宿主保护性炎症反应。肠道屏障由化学屏障(抗菌肽、分泌性免疫球蛋白 A 和粘液层)、物理屏障(上皮细胞紧密连接)和免疫屏障(肠道相关淋巴组织)组成。维持健康的肠道屏障对于控制宿主和微生物组之间的相互作用至关重要; 如果这些肠道屏障失效并且发生微生物易位, 将会触发肝脏的炎症反应。随着测序组学以及全基因组的发展, 彻底改变了我们对健康和疾病中肠道微生物群的理解。其中包括真核生物、细菌、古细菌和原生动物的, 估计含有 100 万亿个微生物, 细分为 12 门和>2000 个具有复合基因组的物种, 被称为肠道微生物组, 其数量是我们宿主基因组的 100 倍。在我们肠道菌群中, 厚壁菌门和拟杆菌门为最常见的微生物。因此, 患者肠-肝轴的改变, 可能导致细菌易位增加、肠道微生物组发生改变、肠道通透性增高[3]。

3. 乙肝相关肠道菌群

基于不同的免疫学和病毒学特征, HBV 感染可能在各个阶段对肠道菌群产生不同的影响。多个横断面研究分析了肝脏疾病不同阶段肠道菌群的变化, 包括慢性 B 型肝炎(CHB)、肝硬化和肝细胞癌(HCC)。由此可见 HBV 感染是一个需要重视的全球性公共卫生问题。以下我们将归纳和总结不同阶段乙型肝炎相关慢性肝病患者的肠道微生态紊乱的情况。

3.1. 慢乙肝相关肠道菌群特征

HBV 引起的免疫反应对肝脏造成损害, 随着肠-肝轴研究的逐渐深入, 越来越多的研究表明 CHB

的发病与肠道微生态的紊乱有关。在 CHB 患者中确定了 GM 组成的显著变化, 其特征是细菌增加, 包括厚壁菌门、链球菌、变形菌门和普雷沃菌[4] [5]。通过模拟急性或慢性 HBV 感染的小鼠流体动力学注射, HBV 感染已被证明会延迟肠道微生物群的发育, 改变了小鼠模型中 GM 的组成。此外, 恩替卡韦(ETV) 治疗有效地纠正了持续 HBV 感染小鼠中出现的 GM 失调[6] [7]。有研究对 CHB、以及使用恩替卡韦治疗后进行了肠道菌群研究, 结果提示 CHB 患者治疗前的特有菌属包括丁酸弧菌属、菜豆属和普雷沃氏菌科 NK 3B31 群, 治疗后的特有菌属包括 *Howardella*、*Stoque fichus*、*Citrobacter*、*Dysgonomonas*、*Faeconoccus*、*Methanobrevibacter*、*Mitsuokella*、*Mobilitalea*、*Succinivibrio*、*Gluconucleus* 和 *Plesiomonas*。在 CHB 患者中接受恩替卡韦治疗后, 链球菌、变形菌和默多克氏菌的丰度显著减少。因此在恩替卡韦治疗 8 周后, 肠道菌群物种丰度明显增加, 治疗前后 CHB 患者均出现独特的菌群[8]。又有相关研究了慢性乙型肝炎患者中 HBeAg 阳性和阴性受试者的肠道微生物群变化以及 TAF 对肠道微生物群的影响。HBeAg 阳性组中的有益菌, 如毛梭菌、丹毒梭菌和双歧杆菌减少, TAF 干预引起肠道微生物群的可见但不显著的变化[9]。最新的研究表明, 即使在一小部分受试者中检测不到病毒载量(<50 IU/ml), CHB 进展也会发生, 收集了 64 例满足条件的 CHB 患者以及 17 例健康人(HC), 研究发现在 CHB 进展过程中证实了肠道微生物稳态的显著改变。抗病毒治疗似乎不仅能抑制 HBV 复制, 还能部分纠正肠道生态失调。HC 受试者中富集了 9 个属(*Blautia*, *Escherichia-Shigella*, *Bifidobacterium*, *Klebsiella*, *Parasutterella*, *E. hallii* group, *Collinsella*, *Erysipelotrichaceae_UCG-003*, *Lactococcus*); 而 HBV-CLD 患者中有 6 个(*Fecalibacterium*, *Streptococcus*, *Sutterella*, *Lachnospiraceae_ND-3007*, *Ruminiclostridium*, *Lachnospiraceae_UCG-010*)显著增加。在 HBV-CLD 患者中, 无论纤维化的阶段如何, 双歧杆菌属、埃希氏志贺氏菌属和苏氏菌属的丰度均显示与 HC 相似的水平。然而, 无论是否进行抗病毒治疗, HBV-CLD 患者中的 *Escherichia-Shigella*, *Collinsella*, and *Solobacterium* 的丰度与 HC 相似。总之, genera *Fecalibacterium*, *Turicibacter*, and *Adlercreutzia* 与 CHB 进展相关, 并且 genera *Blautia*, *Dorea* and *Ruminococcaceae_UCG-013* 的变化通过 ETV 治疗部分恢复[10]。在研究中还表明 HBV-DNA 的不同, 肠道菌群之间也存在差异[11]。通过研究小鼠以及人相关的研究表明, HBV 感染后肠道菌群的结构都在不断改变, 并且受到多种因素的影响。因此, 我们需要进一步深入研究。

3.2. 肝硬化相关肠道菌群特征及作用

乙型肝炎肝硬化以门静脉高压为主要特征, 门静脉高压会导致小肠水肿、肠壁结构改变, 使肠道通透性改变, 跨细胞输送活动增多, 引发致病菌移位。此外, 乙型肝炎肝硬化发生过程中, 患者胃酸分泌减少, 影响肠道运动, 使抗菌肽活性降低, 致病菌代谢产物无法及时清除, 进一步增高肠道通透性[12]; 而胃酸分泌减少在影响肠道运动的同时还会影响小肠黏膜免疫球蛋白 A 分泌, 使胆汁酸水平降低, 进而影响抗菌分子的抗菌作用, 加重肠道菌群失衡[3]。有相关研究发现与健康对照组相比, 肝硬化患者中有利的双歧杆菌和乳杆菌的丰度明显降低, 而有害的肠杆菌科的丰度增加。失代偿期肝硬化患者中有害链球菌和瘤胃球菌的丰度高于代偿期肝硬化患者, 表明这些患者的肠道菌群平衡受到严重破坏[13]。肠道微生物群的变化与肝硬化进展和并发症相关, 最近研究表明, 通过 16SrRNA 测序对 194 份粪便样本(52 名对照和 142 名肝硬化患者)进行微生物组分类学分析。针对肠道微生物群、代谢物、临床参数和并发症(静脉曲张、腹水、腹膜炎、脑病、肝肾综合征、肝细胞癌和死亡)的存在进行相关性分析。与对照组相比, 韦荣氏球菌、活泼瘤胃球菌和肺炎链球菌是脓毒症相关的微生物。在肝硬化组中, *Bacteroides ovatus*, *Clostridium symbiosum*, *Emergencia timonensis*, *Fusobacterium varium*, and *Hungatella_uc* 与并发症相关。诊断肝硬化、脑病、肝肾综合征和死亡的受试者工作特征曲线下面积(AUROC)分别为 0.863、0.733、0.71 和 0.69。混合菌群诊断肝硬化和并发症的 AUROC 分别为 0.808 和 0.847。肝硬化依赖性肠道微生物群和

代谢产物呈现出独特的特征, 可用作诊断肝硬化及其并发症的非侵入性生物标志物[14]。又从相关研究表明, 从健康受试者、慢性乙肝到肝硬化患者, 拟杆菌门和厚壁菌门下降, 而变形菌门和放线菌门显示出上升分布(ANOVA, $p < 0.05$)。在厚壁菌门中, 肝硬化组中最丰富的梭菌减少, 而杆菌和丹毒丝菌增加[15]。在同一门中, 这些不同的分类模式也在变形菌中观察到, 其中 γ 变形菌的相对丰度(平均值 = 8.4%) 在肝硬化患者中增加到约 20%。 δ 变形菌与 HBV 感染进展呈负相关, 而 α 变形菌保持稳定。结果表明, 与其他组相比肝硬化患者的肠道细菌多样性显著降低。指标分析识别了 HBV 感染进展过程中的特征性细菌分类群, 可作为预测疾病进展的模型。构建了共生网络, 发现肠道微生物网络的连接性和复杂性在疾病进展过程中增加[15]。

3.3. 肝癌相关肠道菌群特征

肝癌是世界范围内癌症相关死亡的主要原因之一。肝细胞癌(HCC)是肝癌最常见的亚型。大多数 HCC 发生在基础肝硬化患者中, 2019 年男性发生率约为女性的 2.3 倍。早期 HCC 采用手术、移植或肿瘤消融治疗, 而中期病例采用栓塞治疗, 系统治疗是晚期患者的治疗选择[16] [17]。此外, 代谢和炎症合并症, 即肥胖, 2 型糖尿病和肠道炎症, 是 HCC 病因的驱动因素, 突出了关键的肠道 - 肝脏联系[18]。事实上, 随着肝病从慢性肝炎、肝硬化发展到肝癌, 肠道微生物群的多样性会减少[19]。肠屏障渗漏增加导致慢性肝病(CLD)中肝脏暴露于微生物群相关分子模式和细菌代谢产物, 促进 CLD 进展和肝癌发展, 以及局部(肠道)和远端(肝脏)免疫功能的变化[20]。许多研究人员已经研究了肠道微生物的组成。这些研究中的许多研究显示出不同的微生物群组成, 可能是由于不同的饮食和生活方式因素塑造了人类肠道微生物群。Ponziani 研究结果显示, HCC 患者中疣微菌科、双歧杆菌科、阿克曼氏菌、双歧杆菌、小杆菌属、柯林斯菌属和阿氏克罗伊特氏菌减少[19]。存在 B 型肝炎病毒感染是影响 HCC 患者肠道细菌丰度的另一个因素。B 型肝炎病毒相关 HCC 患者粪便微生物群属水平的物种丰富度远高于非病毒诱导的 HCC 患者[21]。HCC 肝内微生物群分析的新结果揭示了细菌组成的显著差异。应用 16SrRNA 基因测序技术对 46 例原发性肝癌患者的癌组织、癌旁正常组织和 33 例血管瘤患者的肝组织进行了研究。肝脏微生物群分析显示, HCC 患者体内存在一个具有较高丰度的嗜麦芽窄食单胞菌的生态失调微生物群落, 这是一种革兰氏阴性菌, 与医院不良结局相关[22]。在一项来自我国的研究中, 作者研究了 11 例 HCC 患者、8 例肝内胆管癌患者和 9 例 HCC 和肝内胆管癌联合患者的样本。变形菌门、放线菌门、拟杆菌门和厚壁菌门是肿瘤组织和癌旁组织中的 4 个优势菌群。肿瘤与非肿瘤组织的直接比较显示, 肿瘤组织中假单胞菌显著减少, 科水平的根瘤菌科和属水平的农杆菌在肿瘤组织中显著增加[23]。因此, 肠道微生物群对肝脏中控制肿瘤发展和进展的免疫环境具有显著影响。针对肠道微生物组的干预可能是 HCC 与免疫治疗相结合的一种新的治疗靶点。

4. 乙肝相关肠道代谢物

作为人体主要代谢器官的肝脏, 一旦得病, 必然会使体内许多内源性小分子代谢物的水平受到影响, 环环相扣的代谢网络发生变化。相关代谢产物, 可辅助分析和认识肝脏疾病的原因和机制[24]。每年有 100 万人因乙肝引起的肝病慢性死亡。大多数慢性乙型肝炎(CHB)患者开始时没有任何明显的症状, 但是随着病情恶化, 他们最终会逐渐演变成肝硬化和肝细胞癌。代谢组学研究的发展加速了我们对 HBV 感染的发病机制、早期诊断和治疗的认知。

4.1. 短链脂肪酸

短链脂肪酸(SCFAs)是包含 1~6 个碳原子的饱和脂肪族有机酸, 包括乙酸、丙酸和丁酸, 它们是研究最充分的代谢物。SCFAs 是肠道细菌在结肠中分解营养物质产生的主要代谢产物。一些细菌, 如放线菌

门、拟杆菌门、厚壁菌门和变形菌门,可产生 SCFAs。SCFAs 通过激活 G 蛋白偶联受体或抑制组蛋白脱乙酰基酶(HDAC)对宿主产生广泛影响[25]。丁酸盐通过抑制 HDAC,可促进单核细胞向巨噬细胞分化,改变巨噬细胞的代谢,抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)的活性,增强抗菌肽基因的表达,从而发挥抗菌作用[26]。丁酸盐作为 SCFAs 的重要组成部分,还具有许多重要的生物学功能。丁酸盐可诱导肝癌细胞凋亡,抑制细胞增殖,发挥抗癌作用。它可以作为肠-脑轴的信号分子影响大脑。还可降低肠道 pH 值,抑制氨吸收入血,减少肝性脑病的发生,在慢性 HBV 相关性肝炎、肝硬化和肝细胞癌中观察到有益菌和丁酸盐的丰度降低[27] [28]。丁酸盐作为 SCFAs 的重要组成部分,还具有许多重要的生物学功能。在 HBV 感染的肝病中,丁酸盐产生菌的丰度降低,这与细菌易位和肝病进展相关。

4.2. 胆汁酸

胆汁酸(BA)是由肝脏中的胆固醇合成的,在释放到肠道之前储存在胆囊中。初级胆汁酸,如胆酸和脱氧胆酸,被各种肠道微生物群产生的胆盐代谢酶转化。这些酶促进结合、脱氢和脱羟基过程,导致产生超过 50 种不同的二级胆汁酸,包括脱氧胆酸、石胆酸和熊去氧胆酸。某些细菌,如梭菌属、拟杆菌属、乳杆菌属、双歧杆菌属和肠球菌属,通过产生胆汁盐水解酶在初级胆汁酸的转化中发挥作用。肠道菌群通过法尼醇 X 受体(FXR)途径对肝脏中初级胆汁酸的合成产生显著影响。成纤维细胞生长因子 1 (FGR 1)该途径中的下游靶点[29]。除 FXR 外, G 蛋白偶联胆汁酸受体(TGR 5)代表另一种众所周知的胆汁酸受体。TGR 5 在调节炎症性疾病、糖代谢和能量平衡中发挥作用[30]。

HBV 感染对胆汁酸代谢有重要影响。肝细胞基底膜中的牛磺胆酸钠协同转运肽(NTCPs)介导肝从门静脉血中摄取胆汁盐[31]。此外,NTCP 还通过与 HBV 病毒的 pre-S1 结构域结合而作为 HBV 侵入肝细胞的受体[32]。HBV 与 NTCP 的竞争性结合导致肝细胞内盐摄取减少和胆汁酸合成代偿性增加。在 HBV 感染的人肝嵌合小鼠中,观察到胆固醇 7 α -羟化酶活性升高,沿着 FXR 和下游异源二聚体伴侣表达下调。此外,HBV 诱导的肝细胞损伤导致 NTCP 数量减少,导致胆汁酸的摄取和转化能力受损。NTCP 功能性的这种降低有助于在 HBV 感染期间观察到胆汁酸水平的升高[33]。HBV 相关性肝硬化(HBV-LC)患者粪便中总胆汁酸和初级胆汁酸水平升高,而粪便中总胆汁酸和次级胆汁酸水平显著降低。在诊断为 HBV-LC 的患者中,胆汁酸谱的动态变化是 Child-Pugh 分级的指示,反映了肝功能恶化的进展[34]。胆汁酸代谢也对病毒复制有影响,特别是在 HBV 感染的情况下。FXR α 和 BAs 在 HBV 复制过程中起着重要作用,因此 FXR α 是 HBV 治疗的潜在靶点。FXR α 被 BA 激活,通过与 HBV 共价闭合环状 DNA(cccDNA)的核心启动子和增强子区结合刺激 HBV 转录。研究表明,使用 FXR 激动剂降低 FXR 表达可有效降低 HBV 感染细胞系中的 FXR 表达。这种 FXR 表达的降低已被证明可降低 PgRNA、PreCRNA、rcDNA、cccDNA、HBsAg 和 HBeAg 的水平,这些都是 HBV 复制和病毒活性的重要标志物[35]。目前正在进行临床试验,以评价新型 FXR 激动剂的潜在临床应用,包括 EYP 001 和 ASC 42 与聚乙二醇化干扰素和核苷酸类似物的联合应用。

4.3. 色氨酸

色氨酸(Trp)是一种必需的芳香族氨基酸,必须在饮食中提供。多种肠道微生物群可以分解色氨酸产生多种色氨酸代谢产物,影响宿主的健康[36]。色氨酸在肠道微生物群的直接或间接影响下通过三种不同途径代谢,主要代谢产物为吲哚和吲哚衍生物犬尿氨酸(Kyn)和 5-羟色胺(5-HT)。肠道微生物群调节的色氨酸代谢通过三种方式影响肠-肝轴,其中 Kyn 途径与 B 型肝炎的免疫应答密切相关[37]。色氨酸代谢直接或间接受肠道菌群调节。它通过 Kyn 和 5-HT 途径对宿主肠道生理和病理产生广泛的影响。因此,

它与肠道免疫和肝脏疾病密切相关。因此, 今后应进一步研究肠道菌群在色氨酸代谢中的作用, 探索新的治疗靶点, 以提高肠道免疫力, 逆转肝脏疾病的进展。

4.4. 胆碱

胆碱是人体必需的营养素。肠道微生物群产生催化酶, 将膳食胆碱转化为三甲胺(TMA), 然后在肝脏中黄素单加氧酶的作用下转化为三甲胺-N-氧化物(TMAO) [38] [39]。此外, 利用胆碱的细菌可以与宿主竞争胆碱, 显著影响血浆和肝脏中甲基供体代谢物的水平, 从而导致宿主表观遗传程序的改变并增加对代谢疾病的易感性[40]。根据目前的文献报道, 胆碱代谢产生的 TMA 和 TMAO 与多种疾病有关, 包括心血管疾病、糖尿病、非酒精性脂肪肝、慢性肾脏疾病等。TMAO 在乙型肝炎相关肝病中也会发生变化。考克斯等人分析了 HBV 相关肝病(肝细胞癌、肝硬化和 B 型肝炎)患者和健康对照者的尿液核磁共振谱。结果表明, 肝癌患者体内 TMAO 水平明显降低, 这可能与肝癌患者肠道菌群失衡有关。降低的 TMAO 水平可用作肝癌的潜在生物标志物[41]。

4.5. 维生素

维生素是许多代谢酶的辅因子, 这些酶对正常细胞功能、生长和发育至关重要。维生素 A 和维生素 D 受体是宿主表达的核受体, 共同调节肠道上皮和黏膜免疫系统, 塑造肠道微生物群落以维持体内稳态。维生素 A 和维生素 D 缺乏导致微生物多样性降低, 微生物群落失衡, 对胃肠道感染或损伤的易感性增加 [42]。然而, 肠道菌群也可以合成维生素 K 和维生素 B [43]。显然, 肠道菌群和维生素之间存在调节和合成关系。肝硬化(包括 B 型肝炎肝硬化)中常见营养不良。维生素缺乏, 包括维生素 D 和维生素 A, 是常见的, 并已被证明与生存率相关[44]。因此, 慢性肝病应重视维生素的补充。

5. 为乙肝患者治疗提供新策略

HBV 感染仍是全球关注的问题之一。它影响着人类健康。慢性 HBV 感染易导致肝衰竭、肝硬化甚至肝细胞癌等严重并发症。多项研究证实, 慢性 B 型肝炎病毒感染存在独特的肠道菌群谱及肠道代谢物特征, 与机体免疫应答和特定代谢状态密切相关。因此, 不能低估肠道菌群及代谢物的作用, 而应密切关注患者肠道微生态, 为慢性 HBV 感染的治疗提供可靠的依据。许多不同的抗病毒药物被用于治疗慢性 HBV 感染; 由于各种原因, 慢性 HBV 感染很可能演变为肝硬化、肝衰竭或肝癌。因此, 我们一直在推进粪菌移植(FMT)和益生菌的使用。FMT 是通过控制人类共生细菌治疗慢性 HBV 感染的最有前途的方法之一。然而, 该领域的现有数据仍然有限, 迫切需要进一步研究。需要详细了解肠道菌群及代谢物的特征与 HBV 相关疾病之间的作用机制。今后还需进一步研究。

参考文献

- [1] Hsu, Y., Huang, D.Q. and Nguyen, M.H. (2023) Global Burden of Hepatitis B Virus: Current Status, Missed Opportunities and a Call for Action. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **20**, 524-537. <https://doi.org/10.1038/s41575-023-00760-9>
- [2] 尤红, 王福生, 李太生, 等. 慢性乙型肝炎防治指南(2022 年版) [J]. 实用肝脏病杂志, 2023, 26(3): 457-478.
- [3] Albillos, A., de Gottardi, A. and Rescigno, M. (2020) The Gut-Liver Axis in Liver Disease: Pathophysiological Basis for Therapy. *Journal of Hepatology*, **72**, 558-577. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.10.003>
- [4] Wang, X., Chen, L., Wang, H., Cai, W. and Xie, Q. (2020) Modulation of Bile Acid Profile by Gut Microbiota in Chronic Hepatitis B. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **24**, 2573-2581. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14951>
- [5] Chen, Y., Yang, F., Lu, H., Wang, B., Chen, Y., Lei, D., et al. (2011) Characterization of Fecal Microbial Communities in Patients with Liver Cirrhosis. *Hepatology*, **54**, 562-572. <https://doi.org/10.1002/hep.24423>
- [6] Zhu, Q., Xia, P., Zhou, X., Li, X., Guo, W., Zhu, B., et al. (2019) Hepatitis B Virus Infection Alters Gut Microbiota

- Composition in Mice. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **9**, Article 377. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00377>
- [7] Li, X., Wu, S., Du, Y., Yang, L., Li, Y. and Hong, B. (2020) Entecavir Therapy Reverses Gut Microbiota Dysbiosis Induced by Hepatitis B Virus Infection in a Mouse Model. *International Journal of Antimicrobial Agents*, **56**, Article 106000. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106000>
- [8] Lu, Y., He, C., Wang, Y., Ai, Z., Liang, P. and Yang, C. (2020) Effect of Entecavir on the Intestinal Microflora in Patients with Chronic Hepatitis B: A Controlled Cross-Sectional and Longitudinal Real-World Study. *Infectious Diseases and Therapy*, **10**, 241-252. <https://doi.org/10.1007/s40121-020-00355-w>
- [9] Long, J., Gong, J., Zhu, H., Liu, X., Li, L., Chen, B., *et al.* (2023) Difference of Gut Microbiota between Patients with Negative and Positive HBeAg in Chronic Hepatitis B and the Effect of Tenofovir Alafenamide on Intestinal Flora. *Frontiers in Microbiology*, **14**, Article 1232180. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1232180>
- [10] Shen, Y., Wu, S., Chen, Y., Li, X., Zhu, Q., Nakayama, K., *et al.* (2022) Alterations in Gut Microbiome and Metabolomics in Chronic Hepatitis B Infection-Associated Liver Disease and Their Impact on Peripheral Immune Response. *Gut Microbes*, **15**, Article 2155018. <https://doi.org/10.1080/19490976.2022.2155018>
- [11] Joo, E., Cheong, H.S., Kwon, M., Sohn, W., Kim, H. and Cho, Y.K. (2021) Relationship between Gut Microbiome Diversity and Hepatitis B Viral Load in Patients with Chronic Hepatitis B. *Gut Pathogens*, **13**, Article No. 65. <https://doi.org/10.1186/s13099-021-00461-1>
- [12] Gola, A., Dorrington, M.G., Speranza, E., Sala, C., Shih, R.M., Radtke, A.J., *et al.* (2020) Commensal-Driven Immune Zonation of the Liver Promotes Host Defence. *Nature*, **589**, 131-136. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2977-2>
- [13] Shu, W., Shanjian, C., Jinpiao, L. and Qishui, O. (2022) Gut Microbiota Dysbiosis in Patients with Hepatitis B Virus-Related Cirrhosis. *Annals of Hepatology*, **27**, Article 100676. <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2022.100676>
- [14] Sharma, S.P., Gupta, H., Kwon, G., Lee, S.Y., Song, S.H., Kim, J.S., *et al.* (2024) Gut Microbiome and Metabolome Signatures in Liver Cirrhosis-Related Complications. *Clinical and Molecular Hepatology*, **30**, 845-862. <https://doi.org/10.3350/cmh.2024.0349>
- [15] Chen, Z., Xie, Y., Zhou, F., Zhang, B., Wu, J., Yang, L., *et al.* (2020) Featured Gut Microbiomes Associated with the Progression of Chronic Hepatitis B Disease. *Frontiers in Microbiology*, **11**, Article 383. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00383>
- [16] Greten, T.F., Abou-Alfa, G.K., Cheng, A.L., *et al.* (2021) Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Clinical Practice Guideline on Immunotherapy for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *The Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **9**, e002794.
- [17] Llovet, J.M., Kelley, R.K., Villanueva, A., Singal, A.G., Pikarsky, E., Roayaie, S., *et al.* (2021) Hepatocellular Carcinoma. *Nature Reviews Disease Primers*, **7**, Article No. 6. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00240-3>
- [18] Zhang, C., Liu, S. and Yang, M. (2021) Hepatocellular Carcinoma and Obesity, Type 2 Diabetes Mellitus, Cardiovascular Disease: Causing Factors, Molecular Links, and Treatment Options. *Frontiers in Endocrinology*, **12**, Article 808526. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.808526>
- [19] Ponziani, F.R., Bhoori, S., Castelli, C., Putignani, L., Rivoltini, L., Del Chierico, F., *et al.* (2019) Hepatocellular Carcinoma Is Associated with Gut Microbiota Profile and Inflammation in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology*, **69**, 107-120. <https://doi.org/10.1002/hep.30036>
- [20] Yu, L. and Schwabe, R.F. (2017) The Gut Microbiome and Liver Cancer: Mechanisms and Clinical Translation. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **14**, 527-539. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.72>
- [21] Liu, Q., Li, F., Zhuang, Y., Xu, J., Wang, J., Mao, X., *et al.* (2019) Alteration in Gut Microbiota Associated with Hepatitis B and Non-Hepatitis Virus Related Hepatocellular Carcinoma. *Gut Pathogens*, **11**, Article No. 1. <https://doi.org/10.1186/s13099-018-0281-6>
- [22] Liu, B., Zhou, Z., Jin, Y., Lu, J., Feng, D., Peng, R., *et al.* (2022) Hepatic Stellate Cell Activation and Senescence Induced by Intrahepatic Microbiota Disturbances Drive Progression of Liver Cirrhosis toward Hepatocellular Carcinoma. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **10**, e003069. <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-003069>
- [23] Qu, D., Wang, Y., Xia, Q., Chang, J., Jiang, X. and Zhang, H. (2022) Intratumoral Microbiome of Human Primary Liver Cancer. *Hepatology Communications*, **6**, 1741-1752. <https://doi.org/10.1002/hep4.1908>
- [24] Xiang, Z., Li, J., Lu, D., Wei, X. and Xu, X. (2022) Advances in Multi-Omics Research on Viral Hepatitis. *Frontiers in Microbiology*, **13**, Article 987324. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.987324>
- [25] Oliphant, K. and Allen-Vercoe, E. (2019) Macronutrient Metabolism by the Human Gut Microbiome: Major Fermentation By-Products and Their Impact on Host Health. *Microbiome*, **7**, Article No. 91. <https://doi.org/10.1186/s40168-019-0704-8>
- [26] Schulthess, J., Pandey, S., Capitani, M., Rue-Albrecht, K.C., Arnold, I., Franchini, F., *et al.* (2019) The Short Chain Fatty

- Acid Butyrate Imprints an Antimicrobial Program in Macrophages. *Immunity*, **50**, 432-445.e7. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.12.018>
- [27] Zeng, Y., Chen, S., Fu, Y., Wu, W., Chen, T., Chen, J., *et al.* (2019) Gut Microbiota Dysbiosis in Patients with Hepatitis B Virus-Induced Chronic Liver Disease Covering Chronic Hepatitis, Liver Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Viral Hepatitis*, **27**, 143-155. <https://doi.org/10.1111/jvh.13216>
- [28] Ren, Z., Li, A., Jiang, J., Zhou, L., Yu, Z., Lu, H., *et al.* (2018) Gut Microbiome Analysis as a Tool towards Targeted Non-Invasive Biomarkers for Early Hepatocellular Carcinoma. *Gut*, **68**, 1014-1023. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-315084>
- [29] Sayin, S.I., Wahlström, A., Felin, J., Jäntti, S., Marschall, H., Bamberg, K., *et al.* (2013) Gut Microbiota Regulates Bile Acid Metabolism by Reducing the Levels of Tauro-Beta-Muricholic Acid, a Naturally Occurring FXR Antagonist. *Cell Metabolism*, **17**, 225-235. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.01.003>
- [30] Jia, W., Xie, G. and Jia, W. (2017) Bile Acid-Microbiota Crosstalk in Gastrointestinal Inflammation and Carcinogenesis. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **15**, 111-128. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.119>
- [31] Yan, H., Zhong, G., Xu, G., *et al.* (2012) Sodium Taurocholate Co-Transporting Polypeptide Is a Functional Receptor for Human Hepatitis B and D Virus. *Elife*, **1**, e00049.
- [32] König, A., Döring, B., Mohr, C., Geipel, A., Geyer, J. and Glebe, D. (2014) Kinetics of the Bile Acid Transporter and Hepatitis B Virus Receptor Na⁺/Taurocholate Co-Transporting Polypeptide (NTCP) in Hepatocytes. *Journal of Hepatology*, **61**, 867-875. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.05.018>
- [33] Oehler, N., Volz, T., Bhadra, O.D., Kah, J., Allweiss, L., Giersch, K., *et al.* (2014) Binding of Hepatitis B Virus to Its Cellular Receptor Alters the Expression Profile of Genes of Bile Acid Metabolism. *Hepatology*, **60**, 1483-1493. <https://doi.org/10.1002/hep.27159>
- [34] Wang, X., Xie, G., Zhao, A., Zheng, X., Huang, F., Wang, Y., *et al.* (2016) Serum Bile Acids Are Associated with Pathological Progression of Hepatitis B-Induced Cirrhosis. *Journal of Proteome Research*, **15**, 1126-1134. <https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.5b00217>
- [35] Radreau, P., Porcherot, M., Ramière, C., Mouzannar, K., Lotteau, V. and André, P. (2016) Reciprocal Regulation of Farnesoid X Receptor A Activity and Hepatitis B Virus Replication in Differentiated HepaRG Cells and Primary Human Hepatocytes. *The FASEB Journal*, **30**, 3146-3154. <https://doi.org/10.1096/fj.201500134>
- [36] Agus, A., Planchais, J. and Sokol, H. (2018) Gut Microbiota Regulation of Tryptophan Metabolism in Health and Disease. *Cell Host & Microbe*, **23**, 716-724. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.05.003>
- [37] Mehraj, V. and Routy, J. (2015) Tryptophan Catabolism in Chronic Viral Infections: Handling Uninvited Guests. *International Journal of Tryptophan Research*, **8**, 41-48. <https://doi.org/10.4137/ijtr.s26862>
- [38] Canyelles, M., Tondo, M., Cedó, L., Farràs, M., Escolà-Gil, J.C. and Blanco-Vaca, F. (2018) Trimethylamine N-Oxide: A Link among Diet, Gut Microbiota, Gene Regulation of Liver and Intestine Cholesterol Homeostasis and HDL Function. *International Journal of Molecular Sciences*, **19**, Article 3228. <https://doi.org/10.3390/ijms19103228>
- [39] Chittim, C.L., Martínez del Campo, A. and Balskus, E.P. (2018) Gut Bacterial Phospholipase Ds Support Disease-Associated Metabolism by Generating Choline. *Nature Microbiology*, **4**, 155-163. <https://doi.org/10.1038/s41564-018-0294-4>
- [40] Romano, K.A., Martinez-del Campo, A., Kasahara, K., Chittim, C.L., Vivas, E.I., Amador-Noguez, D., *et al.* (2017) Metabolic, Epigenetic, and Transgenerational Effects of Gut Bacterial Choline Consumption. *Cell Host & Microbe*, **22**, 279-290.e7. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.07.021>
- [41] Cox, I.J., Aliev, A.E., Crossey, M.M., Dawood, M., Al-Mahtab, M., Akbar, S.M., *et al.* (2016) Urinary Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy of a Bangladeshi Cohort with Hepatitis-B Hepatocellular Carcinoma: A Biomarker Corroboration Study. *World Journal of Gastroenterology*, **22**, 4191-4200. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i16.4191>
- [42] Cantorna, M.T., Snyder, L. and Arora, J. (2019) Vitamin a and Vitamin D Regulate the Microbial Complexity, Barrier Function, and the Mucosal Immune Responses to Ensure Intestinal Homeostasis. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*, **54**, 184-192. <https://doi.org/10.1080/10409238.2019.1611734>
- [43] Karl, J.P., Meydani, M., Barnett, J.B., Vanegas, S.M., Barger, K., Fu, X., *et al.* (2017) Fecal Concentrations of Bacterially Derived Vitamin K Forms Are Associated with Gut Microbiota Composition but Not Plasma or Fecal Cytokine Concentrations in Healthy Adults. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **106**, 1052-1061. <https://doi.org/10.3945/ajcn.117.155424>
- [44] Koop, A.H., Mousa, O.Y., Pham, L.E., Corral-Hurtado, J.E., Pungpapong, S. and Keaveny, A.P. (2018) An Argument for Vitamin D, A, and Zinc Monitoring in Cirrhosis. *Annals of Hepatology*, **17**, 920-932. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0012.7192>