



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.10.019
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2024.10.019
China Journal of General Surgery, 2024, 33(10):1724-1730.

· 文献综述 ·

肠道菌群与肝胆胰恶性肿瘤相关性的研究进展

杨红梅¹, 冯子轩², 徐孜旬², 王刚毅³, 吴欢⁴, 方睿⁵, 陈平⁶

[浙江中医药大学 1. 护理学院 2. 浙江树人学院, 浙江 杭州 310053; 树兰(杭州)医院 3. 感染科 4. 胃肠甲乳外科, 浙江 杭州 310022; 5. 浙江树人学院 树兰国际医学院, 浙江 杭州 312028; 6. 浙江树人学院 树兰国际医学院附属树兰杭州医院 感染科, 全省人工器官与计算医学重点实验室, 浙江 杭州 310022]

摘要

肠道菌群在维持身体健康方面具有重要作用, 肠道菌群的失调, 可通过影响肠道稳态、肠道代谢、免疫功能等方面促进肿瘤尤其是肝胆胰肿瘤的发生、发展。因此, 更好地了解肠道微生物群在肝胆胰肿瘤发展和进展中的作用, 可能为肝胆胰恶性肿瘤患者开发新的预防和治疗策略提供机会。本文针对近几年肠道菌群在肝胆胰恶性肿瘤发展和进展的作用研究进行综述, 以期为今后研究提供参考。

关键词

肝肿瘤; 胆道肿瘤; 胰腺肿瘤; 胃肠道微生物组; 生态失调; 综述
中图分类号: R735

The association of intestinal microbiota with hepatobiliary and pancreatic malignancies: a review of research progress

YANG Hongmei¹, FENG Zixuan², XU Zixun², WANG Gangyi³, WU Huan⁴, FANG Rui⁵, CHEN Ping⁶

[Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine 1. School of Nursing 2. Zhejiang Shuren University, Hangzhou, Zhejiang 310053; Shulan (Hangzhou) Hospital 3. Department of Infectious Diseases 4. Department of Gastrointestinal and Thyroid Surgery, Hangzhou 310022, China; 5. Shulan International Medical College, Zhejiang Shuren University, Hangzhou 312028, China; 6. Department of Infectious Diseases, Key Laboratory of Artificial Organs and Computational Medicine of Zhejiang Province, Shulan (Hangzhou) Hospital, Shulan International Medical College, Zhejiang Shuren University, Hangzhou 310022, China]

Abstract

The gut microbiota plays a crucial role in maintaining overall health. Dysbiosis of the gut microbiota can promote the occurrence and progression of tumors, especially hepatobiliary and pancreatic tumors, by affecting intestinal homeostasis, gut metabolism, and immune function. Therefore, a better understanding of the role of the gut microbiome in the development and progression of hepatobiliary and pancreatic tumors may provide opportunities for developing new prevention and treatment strategies for patients with these malignancies. This article reviews recent research on the role of gut microbiota in the development and progression of hepatobiliary and pancreatic malignancies, aiming to provide a reference for future studies.

Key words

Liver Neoplasms; Biliary Tract Neoplasms; Pancreatic Neoplasms; Gastrointestinal Microbiome; Dysbiosis; Review
CLC number: R735

基金项目: 国家重点研发计划基金资助项目 (2021YFA1301104, 2023YFC2506005)。

收稿日期: 2024-04-12; 修订日期: 2024-08-16。

作者简介: 杨红梅, 浙江中医药大学护理学院护师, 主要从事肝胆胰及胃肠方面的研究。

通信作者: 陈平, Email: pingchendoctor@zju.edu.cn

人体内大概有 10~100 万亿个微生物,其所携带的遗传物质远超过人体基因,形成一个完整的微生态系统,而消化道则是人体内含微生物最多的场所^[1]。肠道微环境主要有利于厚壁菌门、拟杆菌门、放线菌门、梭杆菌门、变形菌门、疣微菌门和蓝藻菌门的生长^[2]。肠道菌群平衡对于维持身体机能具有重要作用^[3],不仅影响局部肠道功能,还影响远处的多种器官如心脏、肝脏、大脑及造血系统等,一旦失衡可能导致一系列疾病,甚至癌症的发生^[2,4]。近年来,肠道菌群已被证实在慢性肝病、胃癌、结直肠癌、炎症性肠病的多种疾病的发生发展中发挥重要的作用,并且逐渐作为一种新型疾病预测指标和新型治疗靶点,越来越得到重视^[5-6],还对包含免疫治疗在内的抗肿瘤治疗的反应有重要影响^[7-9]。不同疾病也展现了不同的肠道菌群特征^[10-13]。肝脏作为人体最大的免疫器官,解剖学上通过门静脉系统与肠道菌群发生直接联系,代谢上可以通过胆汁酸循环与肠道菌群发生间接联系,因此肝脏作为肠道菌群作用的重要靶器官,其功能的变化和疾病的发生与肠道菌群密切相关^[14]。在此,笔者就肠道菌群与肝胆胰恶性肿瘤相关性作一综述,旨在更好地了解肠道微生物群在肝胆胰肿瘤发展和进展中的作用,为寻找新型肿瘤诊断标记物和治疗靶点提供参考,为肝胆胰恶性肿瘤患者开发新的预防和治疗策略提供机会。

1 肠道菌群与肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC)

HCC 是世界范围内肿瘤致死原因第三位,由于早期症状不明显及缺乏有效早期诊断标记物,HCC 患者在确诊时都处于中晚期阶段,预后很差。大量研究^[15-17]表明,肠道菌群与 HCC 的发生发展密切相关。肠道微生物群的不平衡和细菌易位可能影响肝脏炎症环境。细菌易位可能引起肠道屏障的破裂,导致细菌和其产物进入血液循环,激活肝脏中的 NF- κ B 通路,进而促进炎症反应。NF- κ B 通路是一种在细胞核内启动基因转录的转录因子,它在肝细胞中起到核心信号中枢的作用。相关研究证明 NF- κ B 的异常活性可能是 HCC 进展的一个关键因素。肠道微生物群的失调可能影响抗肿瘤免疫监视,具体而言,肠道微生物群的变化可能

影响 Ly6ChiCD11b+F4/80 低的单核细胞衍生的抑制细胞的扩增和功能,从而抑制 CD8⁺ T 细胞的毒性反应,进而进一步增加了发生 HCC 的可能性^[17]。

一项 Meta 分析^[18]纳入 10 项研究,发现 HCC 病例组幽门螺杆菌感染率 53.3%,较对照组明显增高,幽门螺杆菌感染与 HCC 的发生呈正相关。Ren 等^[19]测序了跨区域的 419 例 HCC、肝硬化和健康人群的粪便标本,结果发现从肝硬化到 HCC 粪便菌群多样性增加,肠道菌群可作为 HCC 的早期诊断标记物。Graf 等^[20]发现肝硬化 HCC 患者肠道菌群中大肠埃希菌明显增加。Dapito 等^[21]发现,肠道菌群迁移增加促进肝脏炎症和纤维化,能够促进 HCC 细胞增殖,抑制细胞凋亡,进而促进 HCC 进展。Ponziani 等^[22]报道了非酒精性脂肪肝 HCC 患者的肠道菌群特征,证实肠道菌群与炎症因子和 HCC 的发生有一定的相关性。

肠道菌群还具有作为早期 HCC 检测生物标志物的潜力^[15,19,22-24]。肝硬化患者是 HCC 的高危人群,有研究^[19,25]表明肝硬化患者的微生物多样性显著降低,而 HCC 患者与肝硬化患者相比,其微生物多样性相对增加。Ponziani 等^[22]发现,在非酒精性脂肪性肝病导致的肝硬化患者中,HCC 患者的肠道通透性增加,且粪便钙卫蛋白水平升高,拟杆菌门和疣微菌科增加,双歧杆菌减少。

免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 是近期被批准作为 HCC 的一线或二线治疗药物^[26]。许多研究^[27-32]表明,肠道菌群可能在不同类型癌症的免疫治疗中发挥作用。Ma 等^[33]进一步探讨了肠道菌群作用于 HCC 的机制,发现肠道菌群可通过胆汁酸代谢来调节肝脏 NKT 细胞的聚集,从而影响 HCC 的生长,提出肠道菌群可能作为 HCC 治疗的靶点之一。Ponziani 等^[34]发现,与无反应者相比,使用度伐利尤单抗联合曲美木单抗病情得到控制的患者,其粪便钙卫蛋白浓度和预处理嗜黏蛋白阿克曼菌丰度较低。同时该团队也证实了对 ICIs 有反应的肝硬化 HCC 患者具有良好的肠道菌群组成,进一步证明了肠道菌群在免疫治疗中发挥的作用。

2 肠道菌群与胆管癌 (cholangiocarcinoma, CCA)

CCA 作为第二大常见的肝胆原发恶性肿瘤,

约占消化系统肿瘤的3%，其主要起源于胆管上皮细胞，恶性程度高，近年来，CCA的发病率和病死率有明显上升趋势^[35]。CCA的危险因素较多，包括原发性硬化性胆管炎（primary sclerosing cholangitis, PSC）、胆管结石、胆管囊肿、病毒性肝炎、肝硬化、炎症性肠病、遗传与代谢性疾病等等^[36]。有相关研究^[37]表明，“漏肠”假说可能影响PSC的发展，即肠道微生物或其产物穿过受损的肠上皮屏障，进入体循环，引起免疫细胞的激活，这可能导致慢性胆道感染和炎症，最终进一步导致癌症。

大量证据^[38-40]表明，微生物不仅存在于肠道中，胆道以及肿瘤组织中也有微生物存在，近年来研究^[41]发现，这些部位微生物与CCA的发生发展都具有一定的相关性。Saab等^[42]通过经内镜逆行胆胰管成像（endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP）收集并测序CCA患者和健康人群的胆汁样本，发现胆道菌群分布差异明显，CCA患者厚壁菌更少而拟杆菌更多。Chen等^[43]发现，胆道微生物失衡可能与远端CCA和复发性胆管结石相关。Treeriyaa等^[44]使用了代谢组学的方法，特别是核磁共振光谱，来研究CCA患者和非CCA组的粪便代谢组指纹。被诊断为胆管周围纤维化（peribiliary duct fibrosis, PDF）或CCA的参与者显示了多种代谢物的改变，包括氨基酸、糖、乳酸、醇、胺、TCA循环中间体、嘧啶、微生物代谢物和脂肪酸。CCA的发展导致肠道中显著的代谢变化，包括尿嘧啶、琥珀酸和5-氨基戊酸等的相对浓度的改变。

一项Meta分析^[45]表明，CCA相比于健康人或者良性胆道疾病患者，幽门螺杆菌感染比例更高，由此推断幽门螺杆菌感染可能与CCA的发生相关。另外一项研究^[46]也得到相似结论，发现肝外CCA与良性胆道疾病相比菌群构成发生变化，尤其是幽门螺杆菌。Jia等^[47]发现，肝内CCA患者相比肝硬化或者健康人群，部分肠道菌群明显增加，肠道菌群联合其他生物标志物如胆汁酸、炎症因子等可能作为肝内CCA的诊断标志物和血管侵犯预测指标。Zhang等^[48]证实，肠道菌群能够通过调节肝细胞募集骨髓源性抑制细胞，形成免疫抑制微环境，促进CCA的发生发展。Jin等^[49]比较了6个月内进展迅速的晚期CCA患者与进展较慢的晚期CCA患者肠道菌群，发现在快速进展的CCA患者

中假单胞菌的丰度更高，26种假单胞菌属在进展较快和进展较慢的患者之间具有显著差异。目前关于肠道菌群与CCA的研究非常有限，而且相关的作用机制仍不清楚，推断可能与胆汁酸代谢、脂肪代谢和胰岛素抵抗等相关^[50-51]。

3 肠道菌群与胰腺癌

胰腺癌作为一种恶性程度非常高的恶性肿瘤，只有约20%的患者在确诊时拥有手术机会，5年生存率不足10%。目前已知的胰腺癌危险因素包括吸烟、肥胖、慢性胰腺炎、2型糖尿病、遗传因素等^[52]。由于解剖学原因，肠道菌群和胰腺功能可以相互影响，肠道菌群变化可能与胰腺癌的发生相关^[53]。幽门螺杆菌与胃癌之间的关系已经明确，但与胰腺导管腺癌（pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC）的关系存在争议，相关文献中的数据相互矛盾，仍需进一步研究。胆汁酸已经被证实在PDAC发展中扮演重要角色，胆汁酸具有多种核受体可能通过影响致癌作用发挥，同时它还能调节微生物组的组成，促进细菌移位到组织中，这被认为是PDAC致癌的关键步骤。肠道细菌仍可产生多胺，肠道细菌的多胺生物合成能力与PDAC的进展呈正相关，因此改变微生物组可能影响肿瘤生长^[54]。

既往认为胰腺组织是无菌的，而近年来研究发现正常胰腺组织和胰腺癌组织均有细菌存在。Nejman等^[55]检测了1 010例胰腺癌组织标本和516例正常胰腺组织标本，发现胰腺癌组织有特异的菌群构成，其中变形菌门最丰富。Jeong等^[56]发现胰腺癌组织的菌群构成与正常胰腺组织相比差异明显，而且菌群的变化能够影响细胞的增殖迁移、上皮间质转化、三羧酸循环代谢等过程。Pushalkar等^[57]发现胰腺癌肿瘤组织相比正常胰腺组织微生物更加丰富，能够诱导固有免疫和适应性免疫抑制，促进肿瘤发展。

研究^[58-59]表明，肠道菌群与胰腺癌的危险因素密切相关，直接或间接影响了胰腺癌的发生和发展。Matsukawa等^[60]通过全基因组测序方法检测了胰腺癌患者和健康人群的粪便、唾液和癌组织标本，发现两组之间的样本菌群差异明显，而且菌群变化能够影响胰腺癌患者的预后。一项前瞻性研究^[61]发现，与健康人群相比胰腺癌患者的肠道

菌群多样性下降,可能作为胰腺癌诊断的新型微生物标记物。最近一项研究^[62]也表明,胰腺癌患者与胰腺囊肿患者及健康人群相比,十二指肠菌群多样性下降,双歧杆菌和子囊菌更加丰富。

肠道菌群除影响胰腺癌的发生发展外,还影响胰腺癌的治疗效果。研究^[63]证实,细菌作为胰腺癌肿瘤微环境的一部分,能够影响胰腺癌对化疗药物敏感性,产生耐药从而影响化疗效果。McAllister等^[64]也证实肿瘤微生物和肠道菌群能够影响胰腺癌的发生和治疗效果。还有研究^[65]表明,肠道菌群和肿瘤组织微生物相互作用,影响宿主免疫应答和疾病进展,与患者预后相关。由此,肠道菌群在胰腺癌的发生发展以及治疗效果方面发挥了重要的作用,将来有望成为新型的胰腺癌诊断预测标志物和新的治疗靶点。

4 小 结

肠道菌群作为机体的“乘客”,构成了一个非常复杂的微生态系统,能够影响全身的代谢、组织发育、炎症发生以及免疫功能等,影响肿瘤的发生发展^[66]。研究^[67]表明,菌群的变化具有疾病特异性,即不同的肿瘤类型具有不同的菌群构成,而这些特异性的菌群特征又与肿瘤的临床预后密切相关,这在一定程度上证实微生物可能作为肿瘤的生物标记物和治疗靶点应用于临床,但目前研究^[68]表明,肠道菌群改变作为肿瘤潜在预测生物标记物的敏感度和特异度均未得到明显提高,这可能与肠道菌群的个体差异大、受地域因素和环境因素影响大有关。虽然研究证实了肿瘤患者的肠道菌群的统计学差异性,但是将其用于临床预测或早期诊断仍需要考虑其他多种因素,而肠道菌群联合血清标志物等其他指标用于肿瘤的预测和诊断不失为一种新的研究方向,值得进一步探讨。

大量研究^[15-16,48,57]已经证实肠道菌群在肝胆胰恶性肿瘤发生发展过程中发挥了作用,但是具体作用机制以及信号通路仍不清楚,而且目前的研究结论也不尽一致,研究结果具有争议,将来需要更高质量、更大数据的研究来进一步验证。而且目前针对微生物的研究大部分集中在细菌方面,而在病毒、真菌以及寄生虫的其他微生物的研究相对缺乏,将来也需要进一步深入综合研究。好

消息是,目前随着研究进展,针对肠道菌群的干预方法也在涌现,比如粪便菌群移植、益生菌、抗生素、饮食疗法等,逐渐成为干预某些疾病的潜在治疗策略。

此外,目前关于肠道菌群的研究还有一定的不足。首先样本采集大部分都是通过粪便,这并不能代表整个消化道的菌群检测,肠道固有黏膜层及小肠也拥有丰富的菌群数量和种类,并且时刻在动态变化,如何获得不同部位的肠道菌群样本具有一定的难度。另外由于目前的研究结果很多都基于动物实验或者某局部地区的患者样本采集分析,得到的结论也具有一定的局限性和争议性,仍需临床多中心大样本研究进一步证实。虽然现已认识到肠道菌群在肝胆胰肿瘤发生发展过程中的作用,但是对其作用机制仍不甚了解,如要将肠道菌群作为生物标记物和治疗靶点应用于临床,仍然任重道远。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:陈平参与研究选题与设计,论文写作指导,对文章的知识性内容作批阅性审阅、指导;杨红梅参与研究选题与设计,论文初稿撰写,论文核修;冯子轩、徐孜旬参与论文核修,支持性贡献;王刚毅、吴欢、杨成晨、方睿参与引文收集整理。

参考文献

- [1] Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, et al. The human microbiome project[J]. *Nature*, 2007, 449(7164): 804-810. doi: 10.1038/nature06244.
- [2] Bäckhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, et al. Host-bacterial mutualism in the human intestine[J]. *Science*, 2005, 307(5717): 1915-1920. doi:10.1126/science.1104816.
- [3] Helmink BA, Wadud Khan MA, Hermann A, et al. The microbiome, cancer, and cancer therapy[J]. *Nat Med*, 2019, 25(3): 377-388. doi:10.1038/s41591-019-0377-7.
- [4] Rajagopala SV, Vashee S, Oldfield LM, et al. The Human Microbiome and Cancer[J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2017, 10(4): 226-234. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-16-0249.
- [5] Galipeau HJ, Caminero A, Turpin W, et al. Novel fecal biomarkers that precede clinical diagnosis of ulcerative colitis[J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(5): 1532-1545. doi: 10.1053/j.gastro.2020.12.004.
- [6] Schulz MD, Atay C, Heringer J, et al. High-fat-diet-mediated

- dysbiosis promotes intestinal carcinogenesis independently of obesity[J]. *Nature*, 2014, 514(7523): 508–512. doi: [10.1038/nature13398](https://doi.org/10.1038/nature13398).
- [7] 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. doi:[10.1126/science.aan4236](https://doi.org/10.1126/science.aan4236).
- [8] Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors[J]. *Science*, 2018, 359(6371):91–97. doi:[10.1126/science.aan3706](https://doi.org/10.1126/science.aan3706).
- [9] Vétizou M, Pitt JM, Daillère R, et al. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota[J]. *Science*, 2015, 350(6264):1079–1084. doi:[10.1126/science.aad1329](https://doi.org/10.1126/science.aad1329).
- [10] Choi H, Rao MC, Chang EB. Gut microbiota as a transducer of dietary cues to regulate host circadian rhythms and metabolism[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18(10): 679–689. doi: [10.1038/s41575-021-00452-2](https://doi.org/10.1038/s41575-021-00452-2).
- [11] Mohd R, Chin SF, Shaharir SS, et al. Involvement of gut microbiota in SLE and lupus nephritis[J]. *Biomedicines*, 2023, 11(3):653. doi:[10.3390/biomedicines11030653](https://doi.org/10.3390/biomedicines11030653).
- [12] Yang C, Xu J, Xu X, et al. Characteristics of gut microbiota in patients with metabolic associated fatty liver disease[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1):9988. doi:[10.1038/s41598-023-37163-4](https://doi.org/10.1038/s41598-023-37163-4).
- [13] Jia W, Rajani C, Xu HX, et al. Gut microbiota alterations are distinct for primary colorectal cancer and hepatocellular carcinoma[J]. *Protein Cell*, 2021, 12(5): 374–393. doi: [10.1007/s13238-020-00748-0](https://doi.org/10.1007/s13238-020-00748-0).
- [14] Yu LX, Schwabe RF. The gut microbiome and liver cancer: mechanisms and clinical translation[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14(9):527–539. doi:[10.1038/nrgastro.2017.72](https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.72).
- [15] Huang H, Ren Z, Gao X, 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](https://doi.org/10.1186/s13073-020-00796-5).
- [16] Luo W, Guo S, 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](https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.873160).
- [17] Schneider KM, Mohs A, Gui WF, 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](https://doi.org/10.1038/s41467-022-31312-5).
- [18] Xuan SY, Xin YN, Chen AJ, et al. Association between the presence of *H pylori* in the liver and hepatocellular carcinoma: a meta-analysis[J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14(2):307–312. doi: [10.3748/wjg.14.307](https://doi.org/10.3748/wjg.14.307).
- [19] Ren Z, Li A, Jiang J, 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](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-315084).
- [20] Grąt M, Wronka KM, Krasnodebski M, et al. Profile of gut microbiota associated with the presence of hepatocellular cancer in patients with liver cirrhosis[J]. *Transplant Proc*, 2016, 48(5):1687–1691. doi:[10.1016/j.transproceed.2016.01.077](https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2016.01.077).
- [21] 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](https://doi.org/10.1016/j.ccr.2012.02.007).
- [22] 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](https://doi.org/10.1002/hep.30036).
- [23] 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](https://doi.org/10.1038/s41467-020-20422-7).
- [24] 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–e00120. doi: [10.1128/mSystems.00153-20](https://doi.org/10.1128/mSystems.00153-20).
- [25] Zheng RP, Wang GQ, Pang ZQ, 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](https://doi.org/10.1002/cam4.3045).
- [26] Demir T, Lee SS, Kaseb AO. Systemic therapy of liver cancer[J]. *Adv Cancer Res*, 2021, 149: 257–294. doi: [10.1016/bs.acr.2020.12.001](https://doi.org/10.1016/bs.acr.2020.12.001).
- [27] Li L, Ye J. Characterization of gut microbiota in patients with primary hepatocellular carcinoma received immune checkpoint inhibitors: a Chinese population-based study[J]. *Medicine*, 2020, 99(37):e21788. doi:[10.1097/MD.00000000000021788](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000021788).
- [28] Zheng Y, Wang TT, Tu XX, et al. Gut microbiome affects the response to anti-PD-1 immunotherapy in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1):193. doi:[10.1186/s40425-019-0650-9](https://doi.org/10.1186/s40425-019-0650-9).
- [29] Peng Z, Cheng SY, Kou Y, et al. The gut microbiome is associated with clinical response to anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy in gastrointestinal cancer[J]. *Cancer Immunol Res*, 2020, 8(10):1251–1261. doi:[10.1158/2326-6066.CIR-19-1014](https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-19-1014).
- [30] 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.
- [31] Wu H, Zheng X, 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.
- [32] 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.
- [33] 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.
- [34] 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.
- [35] Khan SA, Thomas HC, Davidson BR, et al. Cholangiocarcinoma[J]. *Lancet*, 2005, 366(9493):1303–1314. doi:10.1016/s0140-6736(05)67530-7.
- [36] Ilyas SI, Gores GJ. Pathogenesis, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma[J]. *Gastroenterology*, 2013, 145(6):1215–1229. doi:10.1053/j.gastro.2013.10.013.
- [37] Özdirik 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.
- [38] Liu L, Zhao Z, Hou X, et al. Effect of sphincter of Oddi dysfunction on the abundance of biliary microbiota (biliary microecology) in patients with common bile duct stones[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12:1001441. doi:10.3389/fcimb.2022.1001441.
- [39] Shen HZ, Ye FQ, Xie L, et al. Metagenomic sequencing of bile from gallstone patients to identify different microbial community patterns and novel biliary bacteria[J]. *Sci Rep*, 2015, 5:17450. doi:10.1038/srep17450.
- [40] Sun L, Ke X, Guan A, et al. Intratumoural microbiome can predict the prognosis of hepatocellular carcinoma after surgery[J]. *Clin Transl Med*, 2023, 13(7):e1331. doi:10.1002/ctm2.1331.
- [41] Ketpueak T, Thiennimitr P, Apajai 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.
- [42] Saab M, Mestivier D, Sohrabi M, et al. Characterization of biliary microbiota dysbiosis in extrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *PLoS One*, 2021, 16(3):e0247798. doi:10.1371/journal.pone.0247798.
- [43] Chen B, Fu SW, Lu L, et al. A preliminary study of biliary microbiota in patients with bile duct stones or distal cholangiocarcinoma[J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019:1092563. doi:10.1155/2019/1092563.
- [44] Treeriy R, Ho PN, Titapun A, et al. 1H NMR fecal metabolic phenotyping of periductal fibrosis- and cholangiocarcinoma-specific metabolites defining perturbation in gut microbial-host co-metabolism[J]. *PeerJ*, 2023, 11:e15386. doi:10.7717/peerj.15386.
- [45] Zhou D, Wang JD, Weng MZ, et al. Infections of *Helicobacter* spp. in the biliary system are associated with biliary tract cancer: a meta-analysis[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2013, 25(4):447–454. doi:10.1097/MEG.0b013e32835c0362.
- [46] Avilés-Jiménez F, Guitron A, Segura-López F, et al. Microbiota studies in the bile duct strongly suggest a role for *Helicobacter pylori* in extrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2016, 22(2):178. e11–178. e22. doi:10.1016/j.cmi.2015.10.008.
- [47] Jia X, Lu S, 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.
- [48] Zhang Q, Ma C, Duan Y, et al. Gut microbiome directs hepatocytes to recruit MDSCs and promote cholangiocarcinoma[J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(5):1248–1267. doi:10.1158/2159-8290.CD-20-0304.
- [49] Jin S, Zhao R, Zhou C, et al. Feasibility and tolerability of sintilimab plus anlotinib as the second-line therapy for patients with advanced biliary tract cancers: an open-label, single-arm, phase II clinical trial[J]. *Int J Cancer*, 2023, 152(8):1648–1658. doi:10.1002/ijc.34372.
- [50] Le Chatelier E, Nielsen T, Qin JJ, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers[J]. *Nature*, 2013, 500(7464):541–546. doi:10.1038/nature12506.
- [51] Liu R, Zhao R, Zhou X, et al. Conjugated bile acids promote cholangiocarcinoma cell invasive growth through activation of sphingosine 1-phosphate receptor 2[J]. *Hepatology*, 2014, 60(3):908–918. doi:10.1002/hep.27085.
- [52] Mizrahi JD, Surana R, Valle JW, et al. Pancreatic cancer[J]. *Lancet*, 2020, 395(10242):2008–2020. doi:10.1016/S0140-6736(20)30974-0.
- [53] Half E, Keren N, Reshef L, et al. Fecal microbiome signatures of pancreatic cancer patients[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):16801. doi:10.1038/s41598-019-53041-4.
- [54] Bangolo AI, Trivedi C, Jani I, et al. Impact of gut microbiome in the development and treatment of pancreatic cancer: newer insights[J]. *World J Gastroenterol*, 2023, 29(25):3984–3998. doi:10.3748/wjg.v29.i25.3984.

- [55] Nejman D, Livvyatan I, Fuks G, et al. The human tumor microbiome is composed of tumor type-specific intracellular bacteria[J]. Science, 2020, 368(6494):973-980. doi:10.1126/science.aay9189.
- [56] Jeong JY, Kim TB, Kim J, et al. Diversity in the extracellular vesicle-derived microbiome of tissues according to tumor progression in pancreatic cancer[J]. Cancers, 2020, 12(9):2346. doi:10.3390/cancers12092346.
- [57] 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.
- [58] Qin JJ, Li YR, Cai ZM, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes[J]. Nature, 2012, 490(7418):55-60. doi:10.1038/nature11450.
- [59] Li JJ, Zhu MJ, Kashyap PC, et al. The role of microbiome in pancreatic cancer[J]. Cancer Metastasis Rev, 2021, 40(3):777-789. doi:10.1007/s10555-021-09982-2.
- [60] Matsukawa H, Iida N, Kitamura K, et al. Dysbiotic gut microbiota in pancreatic cancer patients form correlation networks with the oral microbiota and prognostic factors[J]. Am J Cancer Res, 2021, 11(6):3163-3175.
- [61] Ren Z, Jiang J, Xie H, et al. Gut microbial profile analysis by MiSeq sequencing of pancreatic carcinoma patients in China[J]. Oncotarget, 2017, 8(56):95176-95191. doi:10.18632/oncotarget.18820.
- [62] Kohi S, Macgregor-Das A, Dbouk M, et al. Alterations in the duodenal fluid microbiome of patients with pancreatic cancer[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2022, 20(2):e196-e227. doi:10.1016/j.cgh.2020.11.006.
- [63] Geller LT, Barzily-Rokni M, Danino T, et al. Potential role of intratumor bacteria in mediating tumor resistance to the chemotherapeutic drug gemcitabine[J]. Science, 2017, 357(6356):1156-1160. doi:10.1126/science.aah5043.
- [64] McAllister F, Khan MAW, Helmink B, et al. The tumor microbiome in pancreatic cancer: bacteria and beyond[J]. Cancer Cell, 2019, 36(6):577-579. doi:10.1016/j.ccell.2019.11.004.
- [65] Riquelme E, Zhang Y, Zhang L, et al. Tumor microbiome diversity and composition influence pancreatic cancer outcomes[J]. Cell, 2019, 178(4):795-806. doi:10.1016/j.cell.2019.07.008.
- [66] Lee YK, Mazmanian SK. Has the microbiota played a critical role in the evolution of the adaptive immune system?[J]. Science, 2010, 330(6012):1768-1773. doi:10.1126/science.1195568.
- [67] Poore GD, Kopylova E, Zhu QY, et al. Microbiome analyses of blood and tissues suggest cancer diagnostic approach[J]. Nature, 2020, 579(7800):567-574. doi:10.1038/s41586-020-2095-1.
- [68] Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography[J]. Nature, 2012, 486(7402):222-227. doi:10.1038/nature11053.

(本文编辑 熊杨)

本文引用格式:杨红梅,冯子轩,徐汝甸,等.肠道菌群与肝胆胰恶性肿瘤相关性的研究进展[J].中国普通外科杂志,2024,33(10):1724-1730. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.10.019

Cite this article as: Yang HM, Feng ZX, Xu ZX, et al. The association of intestinal microbiota with hepatobiliary and pancreatic malignancies: a review of research progress[J]. Chin J Gen Surg, 2024, 33(10):1724-1730. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.10.019



微信扫一扫
关注该公众号

敬请关注《中国普通外科杂志》官方微信平台

《中国普通外科杂志》官方公众微信正式上线启动(订阅号:ZGPTWKZZ),我们将通过微信平台定期或不定期推送本刊的优秀文章、工作信息、活动通知以及国内外最新研究成果与进展等。同时,您也可在微信上留言,向我们咨询相关问题,并对我们的工作提出意见和建议。《中国普通外科杂志》公众微信号的开通是在移动互联网时代背景下的创新求变之举,希望能为广大读者与作者带来更多的温馨和便利。

欢迎扫描二维码,关注《中国普通外科杂志》杂志社官方微信服务平台。

中国普通外科杂志编辑部