

肠道菌群失调与肝癌的相关研究进展

王萌雨, 徐宁*, 刁俊婷, 陈云霄

滨州医学院烟台附属医院消化内科, 山东 烟台

收稿日期: 2022年11月16日; 录用日期: 2022年12月11日; 发布日期: 2022年12月22日

摘要

肝细胞癌(HCC, 以下简称为肝癌)是我国目前最常见的恶性肿瘤之一, 其死亡率在恶性肿瘤中高居第二位。大量研究表明, 肠道菌群失调与肝癌的发生、发展存在一定相关性, 通过调节肠道菌群治疗肝癌有着光明前景。本文将对肠道菌群失调与肝癌发生、发展的相关性及相关性通过肠道菌群预防及治疗肝癌的研究进展进行综述, 希望其未来可以应用至肝癌的筛查、预防及治疗中。

关键词

肠道菌群, 肠道微生物群, 菌群失调, 肝细胞癌, 肝肿瘤

Related Research Progress of Intestinal Flora Imbalance and Hepatocellular Carcinoma

Mengyu Wang, Ning Xu*, Junting Diao, Yunxiao Chen

Department of Gastroenterology, Yantai Affiliated Hospital of Binzhou Medical University, Yantai Shandong

Received: Nov. 16th, 2022; accepted: Dec. 11th, 2022; published: Dec. 22nd, 2022

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the highest malignant tumors in China, the morbidity of HCC tends to go rising to the second level of all the malignant tumors. Numbers of research show that flora imbalance is related to the pathogenesis and progression of hepatocellular carcinoma, and it has a bright prospect to treat hepatocellular carcinoma by regulating gut microbiota. This paper will review the relationship between flora imbalance and the pathogenesis and progression of tumors of hepatocellular carcinoma, and the research progress of prevention and treatment of

*通讯作者。

hepatocellular carcinoma by gut microbiota, hoping that it can be applied to the screening, prevention and treatment of hepatocellular carcinoma in the future.

Keywords

Intestinal Flora, Gut Microbiota, Flora Imbalance, Hepatocellular Carcinoma, Hepatic Tumor

Copyright © 2022 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. 引言

人类肠道中的菌群庞大且复杂, 被分为数千个不同的种类, 维持着肠道微环境的稳定, 帮助消化复杂的碳水化合物等物质, 其失调易引发代谢紊乱及多种系统的疾病。大量研究证明, 肠道菌群与肝癌关系密切, 通过肠道菌群预防、治疗肝癌已然是现阶段及未来的研究热点。

2. 肠道菌群及肝癌概述

成人肠道微生物的数量高达 100 万亿, 远超于与体表相关的其他微生物群落, 高达人类体细胞和生殖细胞总数的 10 倍[1], 其编码的基因在数量上远超人体自身编码的基因, 高达 150 倍以上。人类微生物组计划从人类肠道中分离出 2172 种微生物, 分为 12 个门, 其中 93.5% 属于变形菌门、厚壁菌门、放线菌门和拟杆菌门。在长期的协同进化中, 人类和肠道菌群形成了相互依赖的共生复合体, 因此, 肠道菌群失调不仅会改变肠道微生物群落的组成, 还将导致与该正常微生物区系相关的正常生理功能的改变[2][3][4], 如影响营养物质的吸收及代谢, 影响人体免疫系统、中枢系统、心血管系统及引起肿瘤等。

原发性肝癌居于我国常见恶性肿瘤第 4 位, 主要包括肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)、肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)和 HCC-ICC 混合型三类[5], 其中 HCC 占 85%~90%。HCC 是多种病因的结果, 如 HBV、HCV、酒精、黄曲霉毒素、先天性和后天性代谢性疾病等, 癌细胞可能起源于成熟的肝细胞或祖细胞。HCC 发展的分子基础多样, 可能涉及多种机制, 如细胞周期失控、细胞衰老失控、细胞凋亡失调和肝脏炎症等, 这些机制相互关联, 彼此渗透, 共同参与 HCC 的进展过程。

3. 肝癌患者肠道菌群的特点

肝癌患者与健康人之间的微生物群存在很大的差异, 包括微生物群的种类、数量和代谢产物[6]。Lei 等[7]发现肝癌患者厚壁菌门的多样性减少, 路德维希肠杆菌的相对丰富度明显增高, 厚壁菌门/拟杆菌门显著降低。Huang 等[8]发现拟杆菌、毛螺菌和梭状芽孢杆菌 XIVa 在高肿瘤负荷的肝癌患者中存在富集现象。

肝癌患者肠道菌群的变化可能会破坏肠道防御屏障, 而肠道防御功能的改变可能进一步导致肠道微生物如肠球菌科、乳酸杆菌和 γ 变形菌等关键因素的失调。肠杆菌科细菌是一种能够引起肝损伤的产乙醚细菌, 与血清白介素-6 (IL-6)、白介素-1 (IL-1) 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 的水平有关, 在肝癌患者中大量存在[9]; 寄生于肠道和阴道的乳酸杆菌对机体起保护作用, 肠道来源的罗伊氏乳杆菌及其醋酸盐代谢产物的减少与肝癌的发生相关[10]; 肝硬化患者易并发肠道菌群失调, 尤其失代偿期的患者粪便中 γ 变形菌的相对丰度较高, 可能与血清自噬毒素和胆汁酸水平有关[11]。

4. 肠道菌群失调在肝癌发生发展中的作用机制

大多数肝癌继发于肝硬化,生态失调和肠道渗漏是肝硬化的突出特征,参与慢性肝病(chronic liver disease, CLD)特有的肝细胞损伤及再生,促进了 CLD 向纤维化、肝硬化和 HCC 的逐步发展[9] [12]。生态失调和肠道渗漏是相互联系的,一方面,生态失调可能导致肠道屏障更具渗透性;另一方面,肠道渗漏使细菌代谢产物和微生物群相关分子模式(MAMPs)更容易转移到达肝脏[13]。Zhang 等[13]通过检测肝癌患者不同阶段血浆中肠损伤标志物——再生胰岛源蛋白 3 α (REG3 α)和微生物易位标志物——可溶性 CD14 (sCD14)、脂多糖结合蛋白(LBP)、肽聚糖识别蛋白(PGRPs),发现肝癌患者肠道中双歧杆菌科的丰富度显著降低而肠球菌科的丰富度显著增加,EG3 α 、sCD14 和 PGRP 水平在晚期显著升高,LBP 水平在中期和晚期显著升高,进一步发现肠球菌科/双歧杆菌科与 REG3 α 、LBP、sCD14 和 PGRPs 水平显著相关,证实了肠道菌群组成和功能的改变,以及肠道损伤和微生物易位的增加,可能促进 HCC 的发展。

4.1. 胆汁酸及其代谢产物

肠道菌群参与胆汁酸(bile acids, BAs)和短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFAs)的代谢,同时也积极参与胆汁酸代谢产物如脱氧胆酸(deoxycholic acid, DCA)、石胆酸、胆碱的产生,和短链脂肪酸代谢产物如乙酸盐(C2)、丙酸盐(C3)和丁酸盐(C4)的产生[14]。

胆汁酸是最重要的肠道菌群调节内源性信号分子,通过乳化作用参与脂肪吸收和脂质稳态的调节,并通过肠道菌群转化为未结合胆汁酸。增加原代胆汁酸会增加肝脏 NKT 细胞,增强肿瘤抑制,增加次级胆汁酸则会产生相反的效果,证实了原代胆汁酸作为一种调节因子促进肿瘤抑制,而次级胆汁酸,如 DCA 会促进 HCC 的发展[15] [16]。更有研究进一步发现,HCC 的胆汁酸谱特征是保护性次级胆汁酸,尤其是结合 DCA 的显著减少,其机制可能与结合 DCA 直接抑制肝癌细胞的生长和迁移有关[17]。

SCFAs 是链长为 1 到 6 个碳原子的饱和脂肪酸,是膳食纤维在肠道发酵的主要产物,已被证明通过表观遗传机制调控肝细胞的增殖和分化。C2、C3 和 C4 是人体内含量最丰富的 SCFA,Zhang 等[18]通过量化粪便样本中的 SCFA 发现,肝癌患者 C3、C4、异丁酸盐和 2-甲基丁酸盐的水平显著降低。Kang 等[19]通过动物实验发现,二甲双胍可以增加 SCFA 水平,增加产 SCFA 细菌属的丰度,在小鼠肠道内稳态中发挥作用,抑制糖尿病条件下的肿瘤生长。SCFA 治疗能促进肿瘤抑制因子失能同源物 2 (DAB2)的表达增加,同时以剂量依赖性方式降低 HBx 转染细胞系中的细胞活力,而原代人肝细胞的活力不受影响[20]。这些独特的发现表明,SCFA 可以延迟 CLD 的发病和 HCC 的发展。

4.2. LPS 和 TLRs

目前人们普遍认为,肝脏损伤可能是由肠道菌群通过特定分子,如 TMA、乙醛和革兰氏阴性菌合成的脂多糖(LPS)和宿主免疫系统通过库普弗细胞介导的肝脏炎症广泛相互作用造成的。导致肠道渗漏的机制多样,以 LPS/TLRs 途径最具代表。

Toll 样受体(TLRs)是主要的上皮模式识别受体(PRR),可以特异性地识别病原体相关分子模式(PAMP),从而通过先天免疫建立针对微生物感染的获得性免疫。肝细胞中 TLR 的信号通路与免疫细胞中的信号通路相似,并可能参与慢性肝炎、肝硬化和 HCC 的病理过程。TLR4 是 HCC 干细胞特性的调节因子,可被 PAMPs 刺激,如 LPS。LPS 的识别导致 TLR4 的二聚化,通过应答 MyD88 依赖或 MyD88 独立的途径启动信号级联[21],促进 TNF 受体相关因子 6 (TRAF6)的寡聚和自动泛素化[22],激活 MAPK 通路、NF- κ B 通路和 PI3K-AKT 通路,介导细胞周期的运行和基因的表达,调节免疫应答。LPS/TLR4 信号通路在慢性炎症性疾病中发挥重要作用,慢性炎症可以创造一个有利于肿瘤生长和转移的良好肿瘤微环境,与肿瘤发展密切相关[23]。此外,周血单核细胞 TLR2 表达的增加也可能反映 HCC 的发生和发展,可用于指示

预后不良[24]。总之,慢性损伤的肝脏会越来越地暴露于各种 TLR 配体以及其他细菌产物和代谢物中,加快 HCC 的发生发展进程。

存在于活化淋巴细胞表面的程序性死亡 1 (PD-1)和存在于肿瘤或抗原提呈细胞表面的程序性死亡配体 1 (PD-L1)介导了免疫抑制效应,使肿瘤能避免免疫的破坏。HCC 是一种 PD-L1 高表达的恶性肿瘤,LPS/TLRs 可显著增加 PD-1 的表达,与患者的预后不良相关。PD-1/PD-L1 信号通路不仅通过直接抑制 T 细胞受体和共刺激受体在细胞内的信号传导,还通过抑制单核细胞的抗原提呈来抑制抗肿瘤免疫[25]。目前,PD-1/PD-L1 检查点抑制剂已成为 HCC 的一种有前途的治疗策略。

另一方面,炎症等致病因素可激活肝星形细胞导致胶原合成增加、降解减少,形成弥漫性屏障,干扰肝细胞功能,加重肝细胞坏死。当生态失调发生时,肠道屏障的完整性随之受损,肠道渗漏和病理性细菌移位也随之而来。微生物群驱动激活库普弗细胞,释放促炎细胞因子如 $TNF\alpha$,肝星形细胞通过 TLR4 激活 CXCL9/PIP3/PREX-2 途径[26],促进肝硬化形成及向 HCC 的进展。

5. 利用肠道菌群预防及治疗肝癌

5.1. 利用肠道菌群筛查及预防肝癌

早期肝癌诊断困难,大多数患者确诊即为晚期阶段,故迫切需要寻找新的生物标志物筛查提示肝癌。近年已有研究表明,肠球菌、利姆诺杆菌和叶状杆菌或可用于诊断 HCC [27],臭杆菌属、丁酸菌属、丁酸菌属和多尔氏菌属或可作为 HCC 的潜在生物标志物[28]。但上述研究基于的数据有限,肠道菌群可能因地区、营养和生活方式等显著不同,此后显然还需要对大样本的患者群体进行研究归纳。

鉴于肠道菌群在各项研究中促进 CLD 和 HCC 发展的关键作用,可以推测肠道菌群将是 HCC 预防的一个有吸引力的靶点,调控肠道菌群可作为肝硬化高危患者的一级预防,或作为肝癌切除术后患者的二级预防措施[12]。

5.2. 利用肠道菌群治疗肝癌

HCC 目前无法治愈,传统化疗的临床疗效有限,相比之下采用联合化疗能提高疗效,减少不良反应。越来越多的证据表明,肠道菌群与宿主共同进化,参与多种抗肿瘤代谢途径[29] [30] [31],因此,利用肠道菌群以提高现有化疗药物的疗效是治疗肝癌的一种新策略。如,锌-姜黄素固体分散体作为阿霉素化学增敏剂,协同增强细胞生长抑制和细胞凋亡的能力依赖于肠道菌群,在体内外均显示抗 HCC 的功效[29]。

晚期 HCC 常合并其他疾病,目前,晚期 HCC 患者的标准治疗包括检查点抑制剂(ICIs)和靶向抗体,肠道菌群可以通过调节癌症患者对 ICIs 的反应来提高免疫治疗的疗效,通过调节靶向药物的代谢来提高靶向治疗的疗效[30] [31]。

5.3. 调控肠道菌群的方式

临床上常用调控肠道菌群的方式主要包括,益生菌、益生元、粪菌移植或确定的菌群合剂、微生物群调节药物等。

2014 年专家共识中将益生菌定义为:具有活性的微生物,其数量充足时,可对宿主产生有益作用。益生菌可以调节宿主肠道菌群,促进有益微生物的生长,抑制 HCC 相关的菌群失调,促进肠道中抗炎 Treg/Tr1 细胞的分化,预防 PAMP 介导的肝脏炎症,从而降低 HCC 的风险。益生菌还能上调肿瘤抑制基因的表达,下调癌基因的表达,将非营养成分转化为简单的代谢产物[32]。此外,益生菌抗 HBV 和 HCV 等病毒活性、改善肥胖、抗氧化、抗增殖、抗血管生成和抗转移等作用均可预防 HCC 的发生及发展,展现其对 HCC 强大的抑制作用。

益生元是另一类可以调节微生物群的化合物，它们作用的核心是为肠道菌群提供生长的基质。专家们广泛地研究了益生元在预防癌症方面的作用，其中膳食多酚至关重要，可能通过对 T 细胞的作用减轻 Th1 和 Th17 炎症过程。低聚糖是益生元中最优异的代表，相比于益生菌没有对温度的要求，易于储存。

粪菌移植(FMT)是将粪便制剂从健康供体转移给另一个体，提供一个稳定的微生物群落来重新恢复结肠的种群。针对 PD-1/PD-L1 轴的免疫检查点抑制剂的耐药性主要可归因于肠道菌群组成异常，把对免疫检查点阻断疗法有反应的癌症患者的粪便微生物群移植到无菌或者抗生素治疗的小鼠体内，能提高 PD-1 阻断剂抗肿瘤的效果[33]。但由于 FMT 的长期风险尚且未知，基于功能潜能而设计的细菌合剂正在被作为 FMT 的替代方案推进。

抗生素可以有目的地用于调节微生物组，但鉴于长期使用抗生素的风险和耐药性，临床通常不会将使用抗生素调节肠道菌群作为治疗疾病的最佳方法。已有相关研究证明，晚期肝癌患者在免疫治疗期间同时使用抗生素与较高的死亡率相关[34]，在索拉非尼治疗的肝癌患者中，抗生素治疗与较差的预后独立相关[35]。

6. 总结和展望

肠道和肝脏是营养吸收和代谢的重要器官，二者相互协调、相互影响，对维持人体内部环境的稳定至关重要。肠道菌群参与肝癌的发生及发展，是目前癌症治疗潜在的辅助手段，或可作为提示早期肝癌的理想生物标志物。但是，由于肝癌发病因素多样，患者个体差异大且肠道菌群本身也较为复杂，利用肠道菌群预防及治疗肝癌仍是目前及未来研究的热点。

参考文献

- [1] Bäckhed, F., Ley, R.E., Sonnenburg, J.L., Peterson, D.A. and Gordon, J.I. (2005) Host-Bacterial Mutualism in the Human Intestine. *Science*, **307**, 1915-1920. <https://doi.org/10.1126/science.1104816>
- [2] Blanton, L.V., Charbonneau, M.R., Salih, T., et al. (2016) Gut Bacteria That Prevent Growth Impairments Transmitted by Microbiota from Malnourished Children. *Science*, **351**, 854. <https://doi.org/10.1126/science.aad3311>
- [3] Dao, M.C., Everard, A., Aron-Wisnewsky, J., et al. (2016) *Akkermansia muciniphila* and Improved Metabolic Health during a Dietary Intervention in Obesity: Relationship with Gut Microbiome Richness and Ecology. *Gut*, **65**, 426-436. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-308778>
- [4] Plovier, H, Everard, A., Druart, C., et al. (2017) A Purified Membrane Protein from *Akkermansia muciniphila* or the Pasteurized Bacterium Improves Metabolism in Obese and Diabetic Mice. *Nature Medicine*, **23**, 107-113. <https://doi.org/10.1038/nm.4236>
- [5] 国家卫生健康委办公厅. 原发性肝癌诊疗指南(2022 年版) [J]. 中华外科杂志, 2022, 60(4): 273-309.
- [6] Gupta, H., Youn, G.S., Shin, M.J. and Suk, K.T. (2019) Role of Gut Microbiota in Hepatocarcinogenesis. *Microorganisms*, **7**, Article No. 121. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7050121>
- [7] Zhang, L., Wu, Y.N., Chen, T., et al. (2019) Relationship between Intestinal Microbial Dysbiosis and Primary Liver Cancer. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*, **18**, 149-157. <https://doi.org/10.1016/j.hbpd.2019.01.002>
- [8] Huang, H., Ren, Z., Gao, X., et al. (2020) Integrated Analysis of Microbiome and Host Transcriptome Reveals Correlations between Gut Microbiota and Clinical Outcomes in HBV-Related Hepatocellular Carcinoma. *Genome Medicine*, **12**, Article No. 102. <https://doi.org/10.1186/s13073-020-00796-5>
- [9] Temraz, S., Nassar, F., Kreidieh, F., et al. (2021) Hepatocellular Carcinoma Immunotherapy and the Potential Influence of Gut Microbiome. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 7800. <https://doi.org/10.3390/ijms22157800>
- [10] Hu, C., Xu, B., Wang, X., et al. (2022) Gut Microbiota-Derived Short-Chain Fatty Acids Regulate Group 3 Innate Lymphoid Cells in HCC. *Hepatology*, 1-17. <https://doi.org/10.1002/hep.32449>
- [11] Bajaj, J.S., Fagan, A., Sikaroodi, M., et al. (2019) Alterations in Skin Microbiomes of Patients with Cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **17**, 2581-2591. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.03.028>
- [12] Schwabe, R.F. and Greten, T.F. (2020) Gut Microbiome in HCC-Mechanisms, Diagnosis and Therapy. *Journal of Hepatology*, **72**, 230-238. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.08.016>

- [13] Zhang, N., Gou, Y., Liang, S., *et al.* (2021) Dysbiosis of Gut Microbiota Promotes Hepatocellular Carcinoma Progression by Regulating the Immune Response. *Journal of Immunology Research*, **2021**, Article ID: 4973589. <https://doi.org/10.1155/2021/4973589>
- [14] Chattopadhyay, I., Gundamaraju, R., Jha, N.K., *et al.* (2022) Interplay between Dysbiosis of Gut Microbiome, Lipid Metabolism, and Tumorigenesis: Can Gut Dysbiosis Stand as a Prognostic Marker in Cancer? *Disease Markers*, **2022**, Article ID: 2941248. <https://doi.org/10.1155/2022/2941248>
- [15] Jia, B. (2019) Commentary: Gut Microbiome-Mediated Bile Acid Metabolism Regulates Liver Cancer via NKT Cells. *Frontiers in Immunology*, **10**, Article 282. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00282>
- [16] Ma, C., Han, M., Heinrich, B., *et al.* (2018) Gut Microbiome-Mediated Bile Acid Metabolism Regulates Liver Cancer via NKT Cells. *Science*, **360**, eaan5931. <https://doi.org/10.1126/science.aan5931>
- [17] Shen, R., Ke, L., Li, Q., *et al.* (2022) Abnormal Bile Acid-Microbiota Crosstalk Promotes the Development of Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology International*, **16**, 396-411. <https://doi.org/10.1007/s12072-022-10299-7>
- [18] Zhang, J., Yang, S., Wang, J., *et al.* (2021) Integrated LC-MS Metabolomics with Dual Derivatization for Quantification of FFAs in Fecal Samples of Hepatocellular Carcinoma Patients. *Journal of Lipid Research*, **62**, Article ID: 100143. <https://doi.org/10.1016/j.jlr.2021.100143>
- [19] Kang, J., Li, C., Gao, X., *et al.* (2021) Metformin Inhibits Tumor Growth and Affects Intestinal Flora in Diabetic Tumor-Bearing Mice. *European Journal of Pharmacology*, **912**, Article ID: 174605. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174605>
- [20] McBrearty, N., Arzumanyan, A., Bichenkov, E., *et al.* (2021) Short Chain Fatty Acids Delay the Development of Hepatocellular Carcinoma in HBx Transgenic Mice. *Neoplasia*, **23**, 529-538. <https://doi.org/10.1016/j.neo.2021.04.004>
- [21] Figueroa, L., Xiong, Y., Song, C., *et al.* (2012) The Asp²⁹⁹Gly Polymorphism Alters TLR₄ Signaling by Interfering with Recruitment of MyD88 and TRIF. *The Journal of Immunology*, **188**, 4506-4515. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1200202>
- [22] Du, M., Yuan, L., Tan, X., *et al.* (2017) The LPS-Inducible lncRNA Mirt2 Is a Negative Regulator of Inflammation. *Nature Communications*, **8**, Article No. 2049. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-02229-1>
- [23] Li, N., Xu, H., Ou, Y., *et al.* (2019) LPS-Induced CXCR7 Expression Promotes Gastric Cancer Proliferation and Migration via the TLR4/MD-2 Pathway. *Diagnostic Pathology*, **14**, Article No. 3. <https://doi.org/10.1186/s13000-019-0780-x>
- [24] Zahran, A.M., Zahran, Z.A.M., El-Badawy, O., *et al.* (2019) Prognostic Impact of Toll-Like Receptors 2 and 4 Expression on Monocytes in Egyptian Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Immunologic Research*, **67**, 157-165. <https://doi.org/10.1007/s12026-019-09075-x>
- [25] Yun, J., Yu, G., Hu, P., *et al.* (2020) PD-1 Expression Is Elevated in Monocytes from Hepatocellular Carcinoma Patients and Contributes to CD8 T Cell Suppression. *Immunologic Research*, **68**, 436-444. <https://doi.org/10.1007/s12026-020-09155-3>
- [26] Elshaer, A.M., El-Kharashi, O.A., Hamam, G.G., *et al.* (2019) Involvement of TLR4/CXCL9/PREX-2 Pathway in the Development of Hepatocellular Carcinoma (HCC) and the Promising Role of Early Administration of Lactobacillus Plantarum in Wistar Rats. *Tissue and Cell*, **60**, 38-47. <https://doi.org/10.1002/cam4.3045>
- [27] Zheng, R., Wang, G., Pang, Z., *et al.* (2020) Liver Cirrhosis Contributes to the Disorder of Gut Microbiota in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Medicine*, **9**, 4232-4250. <https://doi.org/10.1002/cam4.3045>
- [28] Piñero, F., Vazquez, M., Baré, P., *et al.* (2019) A Different Gut Microbiome Linked to Inflammation Found in Cirrhotic Patients with and without Hepatocellular Carcinoma. *Annals of Hepatology*, **18**, 480-487. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.08.016>
- [29] Wu, R., Mei, X., Ye, Y., *et al.* (2019) Zn(II)-Curcumin Solid Dispersion Impairs Hepatocellular Carcinoma Growth and Enhances Chemotherapy by Modulating Gut Microbiota-Mediated Zinc Homeostasis. *Pharmacological Research*, **150**, Article ID: 104454. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104454>
- [30] Routy, B., Le Chatelier, E., Derosa, L., *et al.* (2018) Gut Microbiome Influences Efficacy of PD-1-Based Immunotherapy against Epithelial Tumors. *Science*, **359**, 91-97. <https://doi.org/10.1126/science.aan3706>
- [31] Ervin, S.M., Hanley, R.P., Lim, L., *et al.* (2019) Targeting Regorafenib-Induced Toxicity through Inhibition of Gut Microbial β -Glucuronidases. *ACS Chemical Biology*, **14**, 2737-2744. <https://doi.org/10.1021/acscchembio.9b00663>
- [32] Wass Thilakarathna, W.P.D., Vasantha Rupasinghe, H.P. and Ridgway, N.D. (2021) Mechanisms by Which Probiotic Bacteria Attenuate the Risk of Hepatocellular Carcinoma. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 2606. <https://doi.org/10.3390/ijms22052606>
- [33] Darvesh, A.S. and Bishayee, A. (2013) Chemopreventive and Therapeutic Potential of Tea Polyphenols in Hepatocellular Cancer. *Nutrition and Cancer*, **65**, 329-344. <https://doi.org/10.1080/01635581.2013.767367>

- [34] Cheung, K.S., Lam, L.K., Seto, W.K. and Leung, W.K. (2021) Use of Antibiotics during Immune Checkpoint Inhibitor Treatment Is Associated with Lower Survival in Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer*, **10**, 606-614. <https://doi.org/10.1159/000518090>
- [35] Pomej, K., Balcar, L., Scheiner, B., *et al.* (2021) Antibiotic Therapy Is Associated with Worse Outcome in Patients with Hepatocellular Carcinoma Treated with Sorafenib. *Journal of Hepatocellular Carcinoma*, **8**, 1485-1493. <https://doi.org/10.2147/JHC.S317957>