·综述·

肝肿瘤内微生物对肝癌发生发展的影响

孙依阳[1] 魏飞力[1,2] 侯维[1] 胡中杰[1]

【摘要】国家癌症中心2024年全国癌症报告显示，肝癌仍是我国第二大癌症死亡原因。大量研究发现，结直肠癌、胰腺癌和乳腺癌等癌组织中广泛存在微生物，且构成与正常组织中的微生物存在一定差异。此外，也有研究发现，肿瘤组织内微生物对肿瘤的发生、发展具有重要的影响，免疫微环境、代谢途径、表观遗传修饰可能是主要的发生机制。本文对肝癌组织微生物影响肿瘤发生及发展的途径及在临床治疗和预防中的作用进行综述。

【关键词】肝癌；肿瘤微生物；免疫；代谢

Influence of intratumoral microbiome on the occurrence and development of liver cancer

Sun Yiyang[1], Wei Feili[1,2], Hou Wei[1], Hu Zhongjie[1]. [1]Beijing Institute of Hepatology, Beijing Youan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China; [2]Beijing Institute of Hepatology, Beijing 100069, China
Corresponding author: Hu Zhongjie, Email: yfcyt@139.com

【**Abstract**】According to the National Cancer Center's 2024 National Cancer Report, liver cancer remains the second leading cause of cancer death in our country. A large number of studies have found that microbes are widely present in various types of cancer tissues such as colorectal cancer, pancreatic cancer and breast cancer. Their composition is different from that of normal tissues. In addition, some studies have found that intratumoral microbiome has an important effect on the occurrence, development of tumors. The immune microenvironment, metabolic pathways and epigenetic modification might be the main mechanisms. In this paper, the ways that the intratumoral microbiome of liver cancer affected tumour occurrence and development, and the role in clinical treatment and prevention were reviewed.

【**Key words**】Liver cancer; Intratumoral microbiome; Immunity; Metabolism

癌症的预防和治疗是全球重要健康问题之一。统计数据显示，2020年全球有近2 000万癌症病例，其中100万死亡。自2000年起，我国癌症病例数呈现逐年增长趋势[1-2]。原发性肝癌（primary hepatic carcinoma，PHC）是我国第四大常见肿瘤，病死率仅次于肺癌[3]。除病毒性肝炎等原发病因外，是否存在影响肝癌发生的其他因素呢？有研究表明，肠道微生物（gut microbiota，GM）是肝癌进展的重要调节因素，可通过短链脂肪酸、氨基酸和胆汁酸等代谢途径促进肝癌发展[4-6]。本文对肝癌组织内微生物的来源与组成特点以及与免疫、代谢、遗传物质的相关性进行综述，为肝癌的预防、治疗和预后评估提供新的思路。

一、肿瘤内微生物可影响肿瘤的发生和发展

大量循证医学证据表明，部分瘤内微生物能够促进肿瘤发展并且预测肿瘤预后。如根除幽门螺旋杆菌可有效改善胃窦以及胃体炎症，降低胃癌发病率[7-8]；具核梭杆菌可通过长链非编码RNA（long non-coding RNA，lncRNA）ENO-IT 1（Enolase-intronic transcript 1）选择性激活结肠癌细胞糖酵解并诱导肿瘤细胞的生长，其负荷水平可以预测结肠癌预后[9]，这为通过改变肿瘤内微生物环境治疗肿瘤提供理论依据。也有研究发现，结肠癌切除术前经过硝基咪唑、林可霉素治疗的患者，无病生存期高于使用其他抗菌药物或未经抗菌治疗的患者；进一步研究也发现，采用脂质体包裹的抗菌药物银-替硝唑复合物（LipoAgTNZ）消除原发性肿瘤和肝转移瘤相关细菌，可以延长患者生存时间，减缓肿瘤的生长以及转移[10]。因此，瘤内微生物已逐步成为肿瘤病情评估及治疗的重要靶点。

二、肝癌组织内微生物来源

通过对人类肝癌、癌旁组织的16S rRNA基因测序及组织匀浆细菌培养发现，肝癌组织中存在活菌。其中肠道微生物是肝癌内微生物的重要来源[11]。肝脏具有门静脉和肝动脉双重供血。随着肝脏疾病的进展，肠道屏障功能受损，肠道通透性增加。病原体及病原相关分子模式可通

DOI：10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2025.04.001

基金项目：首都卫生发展科研专项（No. 首发2022-2-2183）；北京市高层次公共卫生技术人才建设项目（No. 2022-2-005）

作者单位：100069 北京，首都医科大学附属北京佑安医院肝病中心[1]；100069 北京，北京肝病研究所[2]

通信作者：胡中杰，Email：yfcyt@139.com

过肠道屏障作用于肝脏，如脂多糖（lipopolysaccharide，LPS）和微生物组衍生的代谢物，可触发促炎级联反应，加重肝脏炎症及纤维化进程[12-14]。Sookoian等[15]证实，非酒精性脂肪性肝病（non-alcoholic fatty liver disease，NALFD）患者肝组织中的LPS主要位于汇管区附近；向肝脏移位的肠道微生物具有选择性，以变形菌门为主，其中部分微生物对肝癌发展存在影响。最新研究也证实，小鼠肠道中肺炎克雷伯菌（*Klebisella pneumoniae*，KP）能够破坏肠道屏障选择性进入肝脏，加速肝细胞癌进程[17]。肝脏中微生物含量明显低于肠道微生物，以拟杆菌门、厚壁菌门、变形菌门和疣状菌门最为丰富[16]。邻近非肝癌组织可能是肝癌内肿瘤微生物的另一个来源，16srRNA基因测序结果证实了肝细胞癌及肝内胆管癌微生物与癌旁组织微生物在门水平上构成相似。实时定量聚合酶链式反应（quantitative real-time polymerase chain reaction，qPCR）及组织匀浆细菌培养结果均证实16S rRNA结果真实可信[17-19]。除此之外，外源细菌及其代谢产物可通过口腔、呼吸道等黏膜进入肝脏，并证实牙周细菌如牙龈卟啉单胞菌释放的LPS能够导致肝细胞坏死[20]。为进一步明确肝癌内微生物来源，可通过荧光探针标记细菌、活体成像技术等追踪特异细菌在小鼠体内的移动轨迹。

三、肝癌组织内微生物的分布特征

对肝癌、癌旁以及远端组织16S rRNA基因测序分析发现，与正常肝组织相比，肝细胞癌内与癌旁组织微生物α-多样性更为丰富，以变形菌门、厚壁菌门、放线菌门和拟杆菌门富集为主，且肝细胞癌组织中帕特细菌门和酸杆菌门的丰度更低[21]。属水平上，瘤内不动杆菌属、假单胞菌属、短波单胞菌属、棒状杆菌属和克雷伯菌属等更为富集。在肝内胆管癌中，癌旁组织中真菌副伯克霍尔德菌含量显著高于癌组织，且与肝癌预后相关指标糖原抗原19-9（carbohydrate antigen 19-9，CA19-9）相关[22]。

不同病理类型肿瘤的微生物呈现不同分布状态，提示肝癌内微生物可能影响肝细胞的转化。Li等[23]研究还发现，与慢性乙型肝炎肝组织相比，甲基杆菌属在肝细胞癌组织中富集；肝硬化肝细胞癌中链球菌科、乳酸菌显著高于非肝硬化肝细胞癌，而疣状菌、黄单胞菌以及柄杆菌等细菌显著减少[21]。但也有研究表明，有无乙型肝炎病毒感染、肝硬化和非肝硬化之间肝癌内微生物无明显差异[24]。

因受限于临床样本量少、疾病进程不同、地域差异等多种因素的影响及16S rRNA基因测序分析分辨率较低而无法区分近缘种、宏基因测序费用昂贵等技术问题，肝癌内微生物分布特点仍存在争议[13, 25]。

四、肝癌内微生物及其代谢产物影响肝癌发生发展的可能机制

首先，肝癌内微生物及其代谢产物能够通过多种途径影响肝癌的发生发展[26]。肠道微生物代谢产物如短链脂肪酸可通过肠道屏障进入肝脏影响肝细胞癌生长、增殖等相关信号通路[27]。肠内假长双歧杆菌产生的代谢产物乙酸酯，可与肝细胞G蛋白偶联受体（G-protein-coupled receptor，GPR）43结合而抑制IL-6/JAK1/STAT3信号通路，可限制NAFLD相关肝细胞癌细胞的分化和生长[18]。嗜酸乳杆菌代谢产物戊酸能够与肝细胞表面受体GPR41/43结合，抑制Rho-GTPase通路而减少NAFLD肝细胞癌细胞的增殖[28]。也有研究初步探索了肝细胞癌内与癌旁微生物功能区别主要在于脂肪酸和脂质的生物合成、小分子代谢抑制以及氨基酸失衡[19]。但由于肝癌组织内代谢环境的复杂性，仍未明确肿瘤内微生物代谢物对于肝癌的影响。

其次，肝癌瘤内微生物及代谢产物导致肝脏炎症、促进肝纤维化是促肿瘤机制的重要一环。Luo等[29]研究发现，非酒精性脂肪性肝炎（nonalcoholic steatohepatitis，NASH）小鼠模型肝星状细胞较对照组富集更多的细菌DNA，其中乳源细胞外囊泡（milk derived extracellular vesicles，mEVs）可激活肝星状细胞，促进纤维化相关基因Timp1、Acta2和Cola1的表达。另有研究证实，肝癌组织中嗜麦芽糖链球菌含量显著高于癌旁及正常肝组织，并可诱导肝星状细胞产生衰老相关分泌表型（senescence-associated secretory phenotype，SASP），经TLR4/NF-κB/NLRP3通路激活促炎因子，进而促进肝纤维化进展[30]。肺炎克雷伯菌也能通过肠道屏障进入肝组织，通过青霉素结合蛋白1B（penicillin-binding protein 1B，PBP1B）与肝细胞TLR4结合，激活下游信号促进肝脏炎症及纤维化[18]。因此，肝内部分微生物能够促进肝硬化进展。

第三，有研究证实肝癌内微生物能够重塑肿瘤免疫微环境，肿瘤免疫微环境可能与肿瘤进展密切相关[31]。在细菌多样性较高的肿瘤中，中性粒细胞、自然杀伤细胞（natural killer cell，NK）、巨噬细胞以及调节性T细胞驱动的先天免疫细胞广泛富集，其中双歧杆菌含量与NK细胞水平呈正相关[32]；肝内拟杆菌能增加肝内$CD45^+$免疫细胞数量；肝内微生物通过自然杀伤T细胞中的CCL5信号转导通路促进肝脏炎症细胞的募集[16]。有研究发现，根据肿瘤微生物特征可将肝癌组织分为细菌主导型和病毒主导型，细菌主导型癌组织M2巨噬细胞浸润明显强于病毒主导型[23]；对人类肝癌组织16S rRNA及免疫细胞共染色也证实$CD68^+$巨噬细胞往往分布在瘤内微生物组更丰富的区域[33]。肝细胞癌患者肠道内微生物已被证实可通过作用于Toll样受体4（Toll like receptors 4，TLR4）激活NF-κB通路或产生短链脂肪酸降低T细胞丰度重塑肿瘤免疫，这为后续研究肝癌瘤内微生物影响肿瘤免疫微环境的相关途径提供参考[34-35]。

第四，既往研究证实肿瘤内微生物的代谢功能与不

同肿瘤类型患者的临床特征相关[13]。肝组织变形菌群与NAFLD患者肝纤维化和门静脉炎症评分呈正相关[15]；He等[19]研究发现，肿瘤内微生物相关赖氨酸、脂质和甲羟戊酸合成在肝细胞癌（hepatocellular carcinoma，HCC）组织中显著升高；Xue等[25]研究也发现，肝癌组织中乙酰氨基酚、L-精氨酸、O-磷酸乙醇胺和迷迭香酸等代谢产物富集，盐单胞菌等微生物与这些代谢物呈负相关。小鼠实验证实真菌副伯克霍尔德菌可通过增强肝组织中丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢途径而抑制肿瘤进展[22]。但目前对于肝癌内微生物代谢途径研究多局限于小样本量数据，尚待更进一步探究。

最后，肝细胞癌内微生物能够影响宿主表观遗传调控。Xue等[25]研究发现，肝细胞癌内10个代谢组相关微生物类群与25个甲基化相关差异表达基因（differentially expresses gene，DEG）密切相关，并可促进肝癌发生发展。也有研究发现，肿瘤组织内菌群，包括*Dialister*和*Casatella*与细胞的错配修复系统失效所导致的微卫星不稳定性显著相关[36]。

因肝癌组织中微生物含量少且需排除病毒等癌症相关因素的影响，肝癌组织中微生物影响肝癌发展的机制仍然需进一步研究。

五、未来肝脏瘤内微生物的临床应用潜力

首先，肝细胞癌中微生物可成为独立的肝癌预测及疗效指标。有研究发现，分析肝细胞癌患者及正常受试者的肝组织微生物，构建包括芽孢杆菌、酸杆菌、微小细菌、糖单胞菌和γ-变形杆菌5种类型菌群的预测模型，可区分肝癌患者与正常受试者[21]。其次，不同肝功能分级下肝癌组织内微生物组成不同[24]，对肝癌手术患者的肝组织微生物组成进行分型发现，微生物组成多样性较低的患者死亡风险及复发风险均明显增加，术后长生存周期组患者的肝癌组织甲基杆菌和阿克曼菌明显富集[33]。另外，其他类型肿瘤研究证实，部分肿瘤内微生物能够有效增强肿瘤免疫治疗效果[32, 37]，免疫应答患者的瘤内细菌丰度较无应答患者显著增高。对免疫治疗产生应答的三阴性乳腺癌患者肿瘤组织中氧化三甲胺（trimethylamine oxid，TMAO）水平上调，与$CD8^+$ T细胞介导的抗肿瘤免疫和M1巨噬细胞浸润相关[38]。罗伊乳杆菌进入黑色素瘤肿瘤组织中可释放色氨酸分解物I3A，促进肿瘤微环境产生干扰素（interferon）-γ，并刺激Th1细胞和Tc1细胞生成，提高对免疫检查点抑制剂的疗效[39]。但肿瘤微生物在肝癌治疗中的作用仍需进一步探索，需重点关注肝癌内微生物构成能否判断术后患者的预后，是否能为后续随访及靶向治疗、免疫治疗等提供依据。最后，有研究证实在小鼠肠道中补充产酸克雷伯菌，可减少克雷伯菌在肝癌组织中的定植，从而抑制肝癌发展[17]，这为将来利用抗菌药物改变肝癌内微生物组成，进而抑制肿瘤发生发展提供一定的理论依据。

六、问题与展望

近年来，越来越多的研究者开始探讨瘤内微生物对于肝癌进展及治疗的意义，但仍有较多问题待解决。第一，动物模型大多采用皮下成瘤模拟肝癌内微生物组对肿瘤发展的影响[22]，该动物模型组织内微生物丰度易受外界影响，并且无法准确反映人体肝癌免疫微环境，具有一定局限性。随着类器官、共培养技术的不断发展，可进一步明确肝癌内微生物在肿瘤细胞层面的作用机制。第二，肿瘤内微生物组成具有空间异质性，对肿瘤不同部位免疫环境存在调控作用[40]，将来可运用单细胞测序、空间转录组学等成像技术明确肿瘤微生物的局部作用。第三，肝脏内微生物进入肝脏的途径、驻留在肝癌组织中的微生物种类是否具有特异性以及对于肝癌进程的影响均需进一步研究。第四，明确肝癌内微生物对肿瘤发展及预后的影响还需大规模临床数据证实，并需更深层次的机制探索，以明确肠道菌群-肝癌微生物间的联系和肝癌微生物组对肝癌发展、转移及预后的影响。

参 考 文 献

[1] Xia C, Dong X, Li H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants[J]. Chin Med J (Engl),2022,135(5):584-590.

[2] Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, et al. Cancer statistics, 2023[J]. CA Cancer J Clin,2023,73(1):17-48.

[3] Cao M, Li H, Sun D, et al. Cancer burden of major cancers in China: A need for sustainable actions[J]. Cancer Commun (Lond), 2020,40(5):205-210.

[4] Tilg H, Zmora N, Adolph TE, et al. The intestinal microbiota fuelling metabolic inflammation[J]. Nat Rev Immunol,2020,20(1):40-54.

[5] 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.

[6] Wang D, Doestzada M, Chen L, et al. Chen characterization of gut microbial structural variations as determinants of human bile acid metabolism[J]. Cell Host Microbe,2021,29(12):1802-1814. e5.

[7] 沈华娟, 庄剑波, 刘春. 幽门螺杆菌感染抗体分型与胃黏膜炎性病变程度及黏膜组织学变化间的相关性[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2024,18(3):156-162.

[8] Li WQ, Zhang JY, Ma JL, et al. Effects of *Helicobacter pylori* treatment and vitamin and garlic supplementation on gastric cancer incidence and mortality: follow-up of a randomized intervention trial[J]. BMJ,2019,366:I5016.

[9] Hong J, Guo F, Lu SY, et al. F. nucleatum targets lncRNA ENO1-IT1 to promote glycolysis and oncogenesis in colorectal cancer[J]. Gut, 2021,70(11):2123-2137.

[10] Wang ML, Rousseau B, Qiu KY, et al. Killing tumor-associated bacteria with a liposomal antibiotic generates neoantigens that induce anti-tumor immune responses[J]. Nat Biotechnol,2024, 42(8):1263-1274.

[11] Yang L, Li A, Wang Y, Zhang Y. Intratumoral microbiota: roles in cancer initiation, development and therapeutic efficacy[J]. Signal

Transduct Target Ther,2023,8(1):35.

[12] Albillos A, de Gottardi A, Rescigno M. The gut-liver axis in liver disease: pathophysiological basis for therapy[J]. J Hepatol,2020, 72(3):558-577.

[13] Nejman D, Livyatan I, Fuks G, et al. The human tumor microbiome is composed of tumor type-specific intracellular bacteria[J]. Science, 2020,368(6494):973-980.

[14] Tilg H, Adolph TE, Trauner M. Gut-liver axis: Pathophysiological concepts and clinical implications[J]. Cell Metab,2022, 34(11):1700-1718.

[15] Sookoian S, Salatino A, Castaño GO, et al. Intrahepatic bacterial metataxonomic signature in non-alcoholic fatty liver disease[J]. Gut, 2020,69(8):1483-1491.

[16] Leinwand JC, Paul B, Chen R, et al. Intrahepatic microbes govern liver immunity by programming NKT cells[J]. J Clin Invest,2022, 132(8):e151725.

[17] Wang X, Fang Y, Liang W, et al. Gut-liver translocation of pathogen *Klebsiella pneumoniae* promotes hepatocellular carcinoma in mice[J]. Nat Microbiol,2025,10(1):169-184.

[18] Song Q, Zhang X, Liu W, et al. Bifidobacterium pseudolongum-generated acetate suppresses non-alcoholic fatty liver disease-associated hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol,2023,79(6):1352-1365.

[19] He Y, Zhang Q, Yu X, et al. Overview of microbial profiles in human hepatocellular carcinoma and adjacent nontumor tissues[J]. J Transl Med,2023,21(1):68.

[20] Yao C, Lan D, Li X, et al. Porphyromonas gingivalis is a risk factor for the development of nonalcoholic fatty liver disease via ferroptosis[J]. Microbes Infect,2022,25(1-2):105040.

[21] Huang JH, Wang J, Chai XQ, et al. The intratumoral bacterial metataxonomic signature of hepatocellular carcinoma[J]. Microbiol Spectr,2022,10(5):e0098322.

[22] Chai X, Wang J, Li H, et al. Intratumor microbiome features reveal antitumor potentials of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Gut Microbes,2023,15(1):2156255.

[23] Li S, Xia H, Wang Z, et al. Intratumoral microbial heterogeneity affected tumor immune microenvironment and determined clinical outcome of HBV-related HCC[J]. Hepatology,2023,78(4):1079-1091.

[24] Li J, Zhai X, Chen C, et al. The intrahepatic bacterial metataxonomic signature of patients with hepatocellular carcinoma[J]. Sci Rep,2024, 14(1):29077.

[25] Xue C, Jia J, Gu X, et al. Intratumoral bacteria interact with metabolites and genetic alterations in hepatocellular carcinoma[J]. Signal Transduct Target Ther,2022,7(1):335.

[26] 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.

[27] Wang G, He X, Wang Q. Intratumoral bacteria are an important "accomplice" in tumor development and metastasis[J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer,2023,1878(1):188846.

[28] Lau HC, Zhang X, Ji F, et al. Lactobacillus acidophilus suppresses non-alcoholic fatty liver disease-associated hepatocellular carcinoma through producing valeric acid[J]. EBioMedicine,2024,100:104952.

[29] Luo Z, Ji Y, Zhang D, et al. Microbial DNA enrichment promotes liver steatosis and fibrosis in the course of non-alcoholic steatohepatitis[J]. Acta Physiol (Oxf),2022,235(3):e13827.

[30] Liu B, Zhou Z, 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.

[31] Li X, Ramadori P, Pfister D, et al. The immunological and metabolic landscape in primary and metastatic liver cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2021,21(9):541-557.

[32] Battaglia TW, Mimpen IL, Traets JJH, et al. A pan-cancer analysis of the microbiome in metastatic cancer[J]. Cell,2024,187(9):2324-2335. e19.

[33] 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.

[34] 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.

[35] Schneider KM, Mohs A, Gui W, et al. Imbalanced gut microbiota fuels hepatocellular carcinoma development by shaping the hepatic inflammatory microenvironment[J]. Nat Commun,2022,13(1):3964.

[36] Byrd DA, Fan W, Greathouse KL, et al. The intratumor microbiome is associated with microsatellite instability[J]. J Natl Cancer Inst,2023, 115(8):989-993.

[37] Fu Y, Li J, Cai W, et al. The emerging tumor microbe microenvironment: From delineation to multidisciplinary approach-based interventions[J]. Acta Pharm Sin B,2024,14(4):1560-1591.

[38] Wang H, Rong X, Zhao G, et al. The microbial metabolite trimethylamine N-oxide promotes antitumor immunity in triple-negative breast cancer[J]. Cell Metab,2022,34(4):581-594. e8.

[39] Bender MJ, McPherson AC, Phelps CM, et al. Dietary tryptophan metabolite released by intratumoral Lactobacillus reuteri facilitates immune checkpoint inhibitor treatment[J]. Cell,2023,186(9):1846-1862. e26.

[40] Galeano Niño JL, Wu H, LaCourse KD, et al. Effect of the intratumoral microbiota on spatial and cellular heterogeneity in cancer[J]. Nature,2022,611(7937):810-817.

（收稿日期：2025-04-15）

（本文编辑：孙荣华）

孙依阳，魏飞力，侯维，等 . 肝肿瘤内微生物对肝癌发生发展的影响 [J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志 (电子版),2025,19(4):193-196.