

# 乙型肝炎失代偿期肝硬化患者肠道菌群特征

王艺璇<sup>1,2</sup> 李炜<sup>1</sup> 程丹颖<sup>1</sup> 刘顺爱<sup>2</sup> 张珊<sup>1</sup> 韩铭<sup>2</sup> 朱琳<sup>1</sup> 孙静<sup>1</sup> 邢卉春<sup>1</sup>

**【摘要】目的** 观察乙型肝炎失代偿期肝硬化患者肠道菌群特征。**方法** 收集首都医科大学附属北京地坛医院收治的符合入排标准的乙型肝炎失代偿期肝硬化患者及健康者粪便标本共82例, 其中乙型肝炎失代偿期肝硬化且不合并其他感染者41例和健康对照者41例。所有标本均进行细菌16S rDNA高通量测序, 并用Qiime软件、R软件以及LEfSe软件分析菌群构成、丰度和差异性特征, 同时分析两组研究对象肝硬化生态失调比值的差异。**结果** 乙型肝炎失代偿期肝硬化组患者粪便菌群丰度及多样性较健康对照组显著降低, Weighted Unifrac的Beta多样性分析显示两组研究对象肠道菌群结构差异有统计学意义( $P = 0.004$ )。门水平方面, 乙型肝炎失代偿期肝硬化组患者厚壁菌门丰度较健康对照组显著降低( $Z = -2.57$ ,  $P = 0.045$ )。属水平方面, 乙型肝炎失代偿期肝硬化患者链球菌属、梭杆菌属、韦荣球菌属和嗜血杆菌属丰度较健康对照组显著增加( $P$ 均 $< 0.05$ ); 毛螺菌属、Dorea、Dialister、Subdoligranulum丰度较健康对照组显著降低( $P$ 均 $< 0.05$ )。使用LEfSe软件比较两组人群菌群差异及其功能, 发现两组间具有显著差异的菌群生物学指标有乳杆菌目、梭菌目毛螺菌科及瘤胃菌科(LDA  $> 4$ )。**结论** 乙型肝炎失代偿期肝硬化且不合并感染者的肠道菌群多样性显著降低、厚壁菌门相对丰度显著降低, 存在显著的肠道菌群失衡, 但菌群失衡程度较轻, 涉及显著变化的菌属较少。

**【关键词】** 肝炎, 乙型; 失代偿肝硬化; 肠道菌群

## Characteristics of intestinal flora of patients with hepatitis B related decompensated cirrhosis

Wang Yixuan<sup>1,2</sup>, Li Wei<sup>1</sup>, Cheng Danying<sup>1</sup>, Liu Shun'ai<sup>2</sup>, Zhang Shan<sup>1</sup>, Han Ming<sup>2</sup>, Zhu Lin<sup>1</sup>, Sun Jing<sup>1</sup>, Xing Huichun<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Liver Diseases Center, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China; <sup>2</sup>Peking University Beijing Ditan Teaching Hospital, Beijing 100015, China

Corresponding author: Xing Huichun, Email: huichunxing@126.com

**【Abstract】Objective** To investigate the characteristics of intestinal flora of patients with hepatitis B related decompensated cirrhosis. **Methods** Total of 82 fecal specimens were collected from patients with hepatitis B related decompensated cirrhosis and healthy persons in Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, including 41 patients with hepatitis B related decompensated cirrhosis without other infection and 41 healthy controls. All samples were sequenced by 16S rDNA high-throughput sequencing. The composition, abundance and difference of bacterial flora were analyzed by Qiime, R and LEfSe softwares, while the difference of ecological imbalance ratio between the two groups was also analyzed. **Results** The abundance and diversity of fecal microflora of hepatitis B related decompensated cirrhosis group were significantly lower than that of healthy control group. The Beta diversity analysis of Weighted Unifrac showed that there was significant difference in intestinal microflora composition between the two groups ( $P = 0.004$ ). On phylum level, the abundance of firmicutes was significantly decreased in hepatitis B related decompensated cirrhosis group ( $Z = -2.57$ ,  $P = 0.045$ ). On genus level, the abundance of Streptococcus, Fusobacterium, Veillonella, and Haemophilus were significantly increased in hepatitis B related decompensated cirrhosis group (all  $P < 0.05$ ). While Lachnospira, Dorea, Dialister and Subdoligranulum were significantly decreased (all  $P < 0.05$ ). LEfSe was used to compare the difference of flora and its function between the two groups. It was found that

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2019.02.005

基金项目: 北京市医院管理局扬帆计划(No. xmlx201837); “十三五”艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治(No. 2018ZX10302206-003-006); 吴阶平医学基金会(No. LDWJPMF-103-17001); 首都卫生发展科研专项(No. 2018-2-2173); 北京市医院管理局消化内科学科协同发展中心项目(No. XXT26)

作者单位: 100015 北京, 首都医科大学附属北京地坛医院肝病中心<sup>1</sup>; 100015 北京, 北京大学地坛教学医院传染病研究所<sup>2</sup>

通信作者: 邢卉春, Email: huichunxing@126.com

the biological indexes of Firmicutes Bacilli Lactobacillales, Clostridiales Lachnospira and Ruminococcaceae in both groups were significantly different ( $LDA > 4$ ). **Conclusions** The diversity of intestinal flora and the relative abundance of thick-walled bacteria in patients with hepatitis B related decompensated cirrhosis without other infection were significantly decreased, and there was a significant imbalance of intestinal flora, but the degree of imbalance was mild and the number of bacteria with significant variation was less.

**【Key words】** Hepatitis B; Decompensated cirrhosis; Gut microbiome

乙型肝炎肝硬化是乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 持续感染, 且长期反复作用所致的以肝脏弥漫性纤维化伴假小叶形成为主的肝脏病理性改变。乙型肝炎肝硬化失代偿期患者会出现明显的临床症状, 常见腹水、胃底食管静脉曲张及肝性脑病等, 位居全球致死病因第14位<sup>[1-3]</sup>。肠道菌群与肝脏因肠-肝轴相互联系, 其菌群种类、比例与肠道炎症息息相关, 亦在肝硬化进展中发挥重要作用<sup>[4-5]</sup>。本研究拟通过细菌16S rRNA高通量测序, 初步探索乙型肝炎肝硬化失代偿期且未合并其他感染者的肠道菌群特征, 现报道如下。

## 资料与方法

### 一、研究对象

本研究为单中心横断面研究, 选取首都医科大学附属北京地坛医院2017年11月至2018年8月收治的41例乙型肝炎失代偿期肝硬化患者及同期本院体检中心招募的41例健康人群为研究对象。

乙型肝炎失代偿期肝硬化组患者年龄为18~65岁, 诊断标准参考中华医学会肝病学分会、中华医学会感染病学分会制定的《慢性乙型肝炎防治指南》(2015年版)<sup>[1]</sup>。

入选标准: ①既往有乙型肝炎病史或HBsAg阳性6个月以上; ②6个月内肝组织活检Ishak评分 $\geq$  F5或影像学(彩色多普勒超声、CT或MRI)提示有肝硬化(如超声见肝脏缩小、表面不平、实质回声不均、呈结节状, 门静脉或脾静脉内经增宽或胃镜提示食道胃底静脉曲张等)或肝脏硬度检查值 $> 12$  kPa (1 mmHg = 0.133 kPa); ③Child-Pugh评分 $\geq$  7分(B或C级)。

排除标准: ①合并其他感染或发生肝性脑病及自发性细菌性腹膜炎; ②入院前2个月内曾系统使用抗菌药物、微生态制剂及质子泵抑制剂; ③合并其他病毒感染的急慢性肝炎、自身免疫性肝炎、原发性胆汁性肝硬化、酒精性肝硬化及脂肪肝等其他肝病; ④有其他肠道及系统性疾病; ⑤孕期及哺

乳期妇女。

健康对照组由41例18~65岁、于本院体检的健康志愿者组成, 入选标准: ①符合世界卫生组织对健康的定义(即在身体、精神和社会等方面均处于良好状态), 其体格检查、血尿常规、肝肾功能、HBV表面标志物、丙型肝炎病毒抗体、自身免疫性肝炎指标及腹部超声检查结果均在正常范围。

排除标准: ①高血压、糖尿病、肥胖、代谢综合征、各种胃肠道疾病及肝病; ②体检前2个月内曾系统使用过抗菌药物、微生态制剂及质子泵抑制剂; ③孕期及哺乳期妇女。

本研究经首都医科大学附属北京地坛医院医学伦理委员会审批通过, 研究对象均签署知情同意书。

### 二、肠道菌群检测

健康对照组与乙型肝炎失代偿期肝硬化患者均留取粪便标本, 取样时间为入院3 d内早晨6~11点, 粪便标本排出于无菌留便盒中, 1 h内转入 $-80^{\circ}\text{C}$ 冰箱冻存。选用QIAamp DNA Stool Mini kit (德国Qiagen公司), 根据实验手册提取粪便样本细菌DNA并检测其浓度及纯度; 样本DNA冷链运送至北京诺禾致源科技股份有限公司, 进行16S rRNA基因V3~V4区高通量测序。

选用带Barcode的特异性引物341F/806R及Phusion High-Fidelity PCR Master Mix (美国Thermo Fisher公司) 体系进行PCR扩增, 引物序列为: 341F-5'-CCTAYGGGRBGCASCAG-3', 806R-5'-GGACTACHVGGGTWTCTAAT-3'。PCR产物用2%琼脂糖凝胶电泳, Gene JET胶回收试剂盒 (美国Thermo Fisher公司) 回收目的条带。最后用Ion Plus Fragment Library Kit 48 rxns (美国Thermo Fisher公司) 建库试剂盒进行文库构建, 经Qubit定量和文库检测合格后, 使用Ion S5TMXL (美国Thermo Fisher公司) 上机测序。

### 三、肠道菌群数据生物学分析

Reads序列通过UCHIME Algorithm比对, 得

到有效数据Clean Reads; 利用Uparse软件对所有Clean Reads聚类, 以97%的一致性将序列聚类成OTUs, 用Mothur方法(阈值为0.8~1)分析微生物群落总丰度及多样性; 用Qiime软件计算Chao1、Shannon及Simpson指数。Chao1指数反映样本群落物种总数, 不考虑群落中每个物种的丰度。Simpson指数反映样品群落物种多样性, 即随机抽取两个个体属于不同种的概率, Simpson指数越大, 说明群落多样性越高。Shannon指数反映样品群落物种多样性, 受物种丰富度及均匀度影响, Shannon值越大, 说明群落多样性越高。

使用R软件绘制稀释曲线、PCA和PCoA图, LEfSe软件进行LEfSe分析。LEfSe是综合分析OTUs、基因、代谢、功能及分型等条件基础上, 发现高维生物标志和揭示基因组特征的软件, 其中LDA值 $> 4$ 即认为组间具有显著差异的生物学指标<sup>[6]</sup>。

#### 四、临床生化指标

健康对照组及乙型肝炎失代偿期肝硬化患者在入组时检测血常规、肝肾功能、凝血功能、HBV表面标志物、抗-HCV、自身免疫性肝病指标、腹部超声、终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分。询问并记录入组前1个月饮食习惯, 混合饮食为素食和肉食均食用。

#### 五、统计学处理

采用SPSS 22.0软件进行统计分析。患者年龄、身体质量指数(body mass index, BMI)、MELD评分为计量资料且呈正态分布, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用两独立样本 $t$ 检验; AST、ALT、ALB、总胆红素、国际标准化比值(international normalized ratio, INR)为计量资料且不符合正态分布, 以中位数(P25, P75)表示, 组间比较采用非参数Mann-Whitney  $U$ 检验; 两组研究对象性别为计数资料采用卡方检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结 果

#### 一、82例研究对象的一般资料

共收集首都医科大学附属北京地坛医院的82例研究对象的粪便样本, 包括41例健康对照和41例乙型肝炎失代偿期肝硬化患者的样本。研究对象的一般资料见表1。与健康对照组相比, 乙型肝炎失代偿期肝硬化组丙氨酸氨基转移酶(alanine

aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)和总胆红素水平显著升高, 白蛋白(albumin, ALB)显著降低。

#### 二、Alpha多样性分析

送检的82例样本共聚类为1 296 OTUs, 其中健康对照组1 150 OTUs, 乙型肝炎失代偿期肝硬化组970 OTUs。两组有824 OTUs相同, 乙型肝炎失代偿期肝硬化组患者特有146 OTUs。所有样本稀释曲线均趋向平坦, 测序数据量渐进合理, 测序深度达到预期。健康对照组和乙型肝炎失代偿期肝硬化组的参数分别为: Chao1指数(356.9 vs. 302.9,  $Z = -2.69$ ,  $P = 0.0015$ )、Shannon指数(5.12 vs. 4.72,  $Z = -2.27$ ,  $P = 0.019$ )及Simpson指数(0.92 vs. 0.90,  $Z = -2.23$ ,  $P = 0.021$ ), 乙型肝炎失代偿期肝硬化组较健康对照组均显著降低, 差异有统计学意义(图1), 提示乙型肝炎失代偿期肝硬化组患者粪便微生物群落物种数量及多样性均降低。

#### 三、微生物分类特征及Beta多样性分析

本研究82例样本的1 296 OTUs分属于细菌界22个门。两组丰度前4门依次为厚壁菌门(Firmicutes)、拟杆菌门(Bacteroidetes)、变形菌门(Proteobacteria)、放线菌门(Actinobacteria), 占全部序列的95%以上。两组丰度最高的门为厚壁菌门(健康对照组为54.32%, 乙型肝炎失代偿期肝硬化组为47.76%), 其次是拟杆菌门(健康对照组为40.59%, 乙型肝炎失代偿期肝硬化组为43.76%)。其中乙型肝炎失代偿期肝硬化组厚壁菌门丰度显著降低( $Z = -2.57$ ,  $P = 0.045$ )。从属水平来看, 共鉴定出253个细菌属, 丰度前10位依次为拟杆菌属(Bacteroides)、柔嫩梭菌属(Faecalibacterium)、Blautia、毛螺菌属(Lachnospira)、Agathobacter、双歧杆菌属(Bifidobacterium)、Alistipes、链球菌属(Streptococcus)、瘤胃球菌属(ruminococcus)和普雷沃菌属(Prevotella), 相对丰度均 $> 0.01$ 。其中乙型肝炎失代偿期肝硬化组链球菌属、梭杆菌属(Clostridium)、韦荣球菌属(Veillonella)和嗜血杆菌属(Haemophilus)丰度显著增加, 毛螺菌属、Dorea、Dialister及Subdoligranulum丰度显著降低(图2)。

主坐标分析(Principal Co-ordinates analysis,



PCoA), 是通过一系列特征值和特征向量排序从多维数据中提取出最主要的元素和结构, 样品距离越接近, 表示物种组成结构越相似; 本研究对所有样本进行基于Weighted Unifrac距离的主坐标分析, 每个点代表一例样本, 可看出两组群落结构有所不同, 结果如图3A所示。同时, 两组研究对象基于Weighted Unifrac的Beta多样性分析差异有统计学意义 ( $P = 0.004$ ) (图3B), 表明健康

对照组与乙型肝炎失代偿期肝硬化组患者肠道菌群整体构成确实存在差异, 如上述门属水平的变化。为鉴定与乙型肝炎失代偿期肝硬化相关的特定细菌群落, 本研究使用LEfSe软件进行LEfSe分析, 发现LDA值  $> 4$  即组间具有显著差异的菌群生物指标有厚壁菌门杆菌纲 (Bacilli) 乳杆菌目 (Lactobacillales)、梭菌目 (Clostridiales) 毛螺菌科及瘤胃菌科 (Ruminococcaceae) (图3C)。

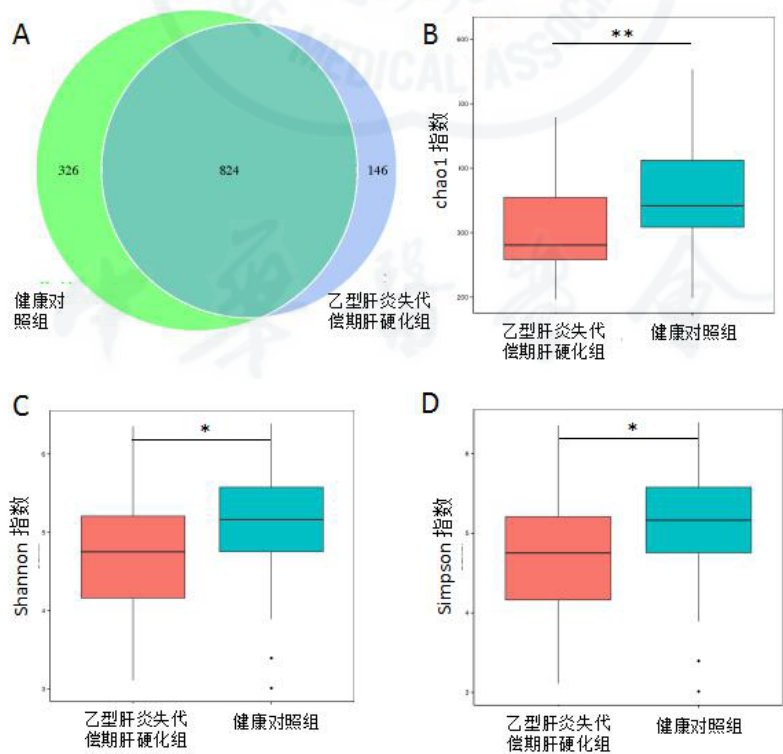
表 1 健康对照组与乙型肝炎失代偿期肝硬化组患者的一般资料

组别	例数	年龄	性别	BMI	ALT	AST (U/L)
		( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	(男/女, 例)	( $\bar{x} \pm s$ )	[M (P25, P75), U/L]	[M (P25, P75), U/L]
健康对照组	41	32 $\pm$ 6	15/26	21.5 $\pm$ 1.6	12 (10.8, 26.5)	19 (16.2, 21.3)
乙型肝炎失代偿期肝硬化组	41	42 $\pm$ 9	23/18	22.2 $\pm$ 1.1	23 (18.7, 36.7)	33 (22.1, 49.2)
统计量		$t = 8.49$	$\chi^2 = 3.13$	$t = 1.06$	$Z = 3.29$	$Z = 5.43$
P值		0.038	0.080	0.060	0.001	< 0.001

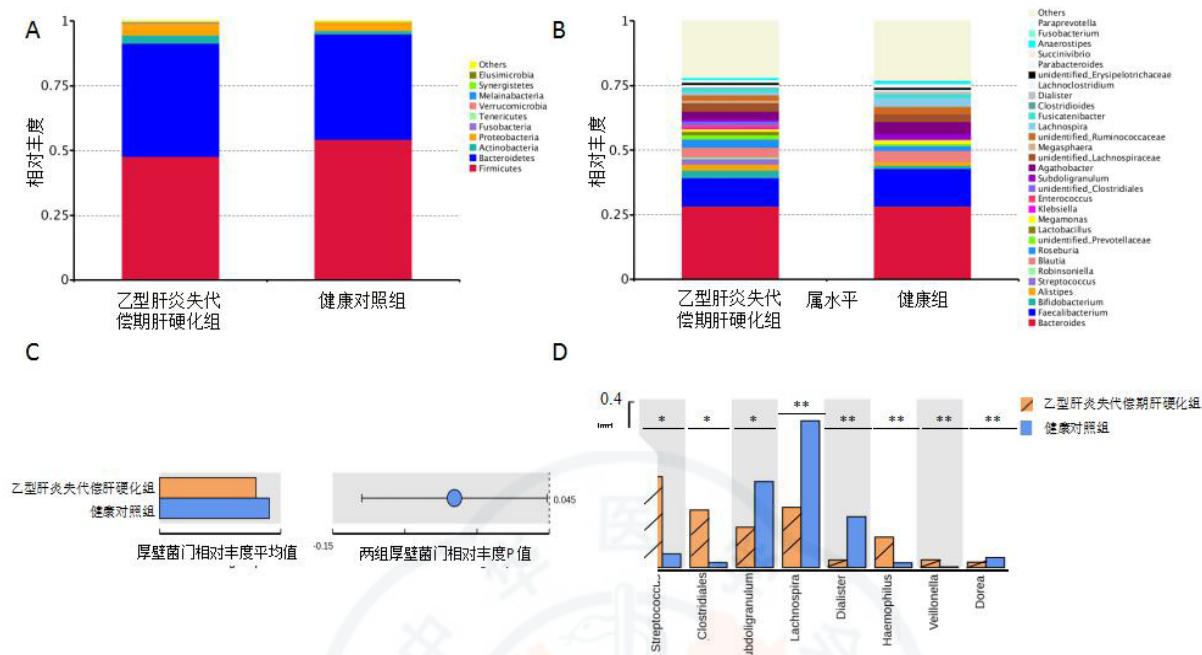
组别	例数	ALB	总胆红素	INR	MELD评分
		[M (P25, P75), g/L]	[M (P25, P75), $\mu\text{mol/L}$ ]	[M (P25, P75)]	[M (P25, P75), 分]
健康对照组	41	47 (45.4, 49.6)	12 (8.8, 15.8)	—	—
乙型肝炎失代偿期肝硬化组	41	36 (31.2, 40.7)	22 (13.5, 31.6)	1.2 (1.1, 1.4)	7.8 $\pm$ 4.9
统计量		$Z = -6.80$	$Z = 4.26$	—	—
P值		< 0.001	< 0.001	—	—

注: “—”: 无相关数据



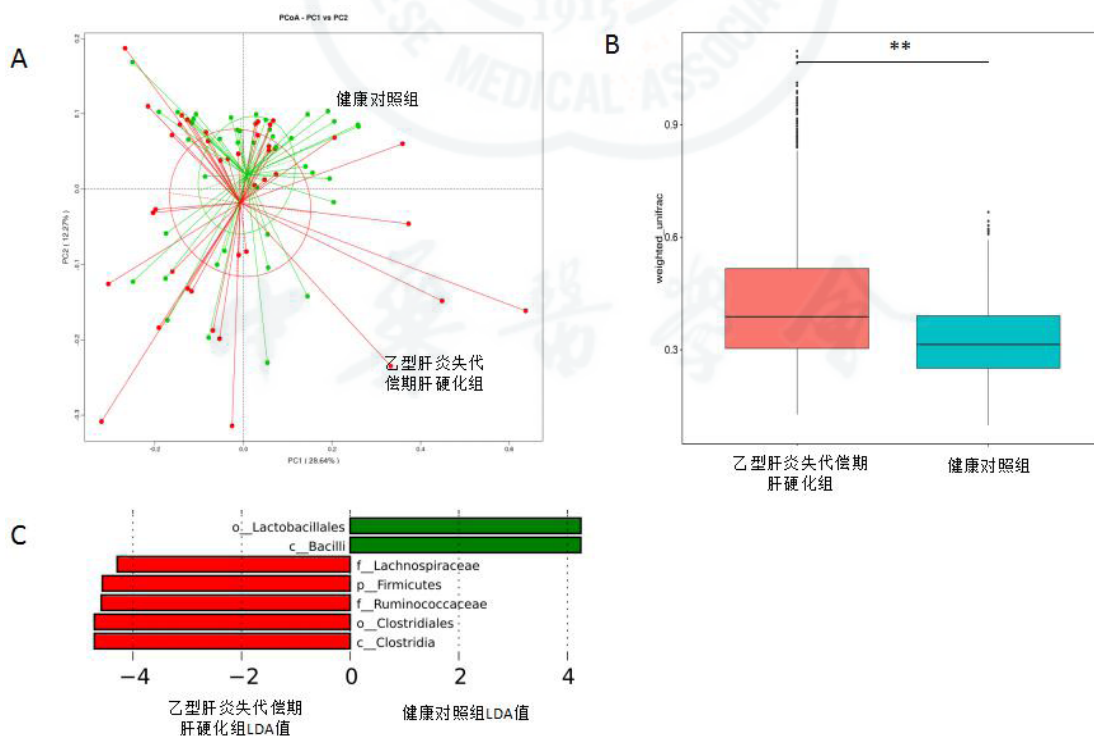
注: A: 维恩图显示两组共有 1 296 OTUs, 其中 824 OTUs 两组相同; 与健康对照相比, 乙型肝炎失代偿期肝硬化组患者Chao1指数 (B)、Shannon指数 (C), Simpson指数 (D) 显著降低 ( $P < 0.05$ ), 提示粪便微生物多样性显著降低

图1 健康对照组和乙型肝炎失代偿期肝硬化患者粪便微生物群多样性变化



注：属水平上，乙型肝炎失代偿期肝硬化组链球菌属（Streptococcus）、梭杆菌属（Clostridium）、韦荣球菌属（Veillonella）、嗜血杆菌属（Haemophilus）丰度显著增加（ $P=0.049$ 、 $0.01$ 、 $0.009$ 和 $0.009$ ），毛螺菌属（Lachnospira）、Dorea、Dialister、Subdoligranulum丰度显著降低（ $P=0.001$ 、 $0.011$ 、 $0.01$ 和 $0.017$ ）

**图2** 乙型肝炎失代偿期肝硬化患者与健康对照存在显著差异的菌属



注：A：基于Weighted Unifrac距离的主坐标分析。PC1贡献了28.64%，PC2贡献了12.27%，健康对照组聚类为面积较小的椭圆形，乙型肝炎失代偿期肝硬化组聚类为面积较大的椭圆形；B：基于Weighted Unifrac的Beta多样性分析，差异有统计学意义（ $P < 0.01$ ）；C：LEfSeLDA分布显示组间具有统计学差异的生物指标

图3 基于Weighted Unifrac的Beta多样性分析及LEfSe进化图

## 讨 论

既往研究显示肝硬化患者易发生肠道菌群失调,但其研究对象常合并酒精性肝硬化、丙型肝炎肝硬化、脂肪肝、肝性脑病、自发性细菌性腹膜炎或其他感染。因酒精摄入,高血脂状态影响人体代谢与菌群代谢,其与乙型肝炎肝硬化致菌群失衡的机理或有不同<sup>[7-9]</sup>;当患者发生肝性脑病或其他感染时,病情危重,且用药史常较为复杂,可能合并其他系统疾病,故需较大样本量以消除偏倚;而使用质子泵抑制剂或抗菌药物会对肠道菌群造成直接影响<sup>[10-11]</sup>,故本研究选择单纯乙型肝炎病毒感染的失代偿期肝硬化患者为研究对象。Bian等<sup>[12]</sup>对1 000余例3~100岁健康个体的肠道菌群进行横向比较,发现健康老年人的肠道菌群结构与年轻人类似,其中30~100岁的健康人群肠道菌群差异很小,但与20岁以下人群肠道菌群组成存在差异,因此,本研究中两组研究对象年龄差异虽有统计学意义,但不会对研究结果造成较大影响。

本研究显示,乙型肝炎失代偿期肝硬化患者厚壁菌门、毛螺菌属、Dorea和Dialister丰度显著降低;链球菌属、梭杆菌属、韦荣球菌属和嗜血菌属丰度显著增加,这与既往多病因所致肝硬化患者肠道菌群失衡一致<sup>[7, 13-17]</sup>。但多病因所致肝硬化患者往往还会出现拟杆菌门、变形菌门、普雷沃菌属、埃希菌属和变形杆菌属显著增加,拟杆菌属、双歧杆菌属、Alistipes、Parabacteroides和Gemmiger显著减少<sup>[7, 12-16]</sup>,可能与多病因所致肝硬化如酒精性肝硬化、脂肪肝及合并其他感染或肝性脑病相关。可见,不同病因所致肝硬化甚至合并不同并发症的肝硬化患者肠道菌群仍存在差异,乙型肝炎失代偿期肝硬化且未合并其他感染的菌群失衡者发生显著变化的菌群较少,且变化较为单纯,即厚壁菌门内小部分菌群发生显著变化,故研发微生态制剂或临床应用微生态治疗时应合理评估肠道微生态失衡程度,以期进行精准诊治。另外,本研究发现Subdoligranulum丰度显著下降,其属于厚壁菌门梭菌纲梭菌目梭菌科,目前尚未见报道。

本研究中发生显著变化的菌群有如下功能:丰度显著升高的厚壁菌门链球菌属、韦荣球菌属及变形菌门嗜血菌属为人体口腔3大定植菌属。其中嗜血菌属是引起感染的常见致病菌,链球菌属和韦荣球菌属有协同促进作用,相互促进生长,链球

菌属可产生侵袭性酶、外毒素及溶血素等并诱发肠道炎症<sup>[18-19]</sup>。梭杆菌属能产生促炎微环境促进结肠肿瘤的发生,在ApcMin/+小鼠肠道肿瘤模型中,将梭杆菌引入该模型会加速小肠和结肠肿瘤发生,结肠肿瘤相关巨噬细胞增多,促进了肿瘤进展和转移<sup>[20]</sup>。丰度显著升高的菌属主要为潜在致病菌,部分存在协同促进作用,促进肠道炎症的发生,不利于维持肠道正常菌群。丰度显著下降的毛螺菌属可产生抗炎短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs),具有维持机体水电解质平衡、改善肠黏膜形态和功能、抑制肿瘤细胞增殖、诱导巨噬细胞凋亡、抑制组蛋白去乙酰化、促进调节性T细胞的迁移、诱导黏膜B细胞产生IgA产生抗炎等作用<sup>[21-24]</sup>。Dorea可能与食物敏感性有关,其相对丰度升高可能能够防止食物过敏<sup>[25]</sup>。Dialister可能具有增加碳水化合物的代谢能力,与体重相关<sup>[26]</sup>。可见,丰度显著下降的菌属大多为肠道有益菌,有增加肠道抗炎功能或维持肠道代谢平衡等作用。

菌群生物指标厚壁菌门杆菌纲乳杆菌目、梭菌目毛螺菌科及瘤胃菌科大多具有胆汁盐水解酶(bile salt hydrolase, BSH),与次级胆汁酸的生成有关。胆汁酸既能够直接破坏细菌膜,继而杀死细菌,也可经“胆汁酸-G蛋白偶联受体TGR5-法尼醇X受体(Farnesoid X Receptor, FXR)-cAMP”途径,生成一氧化氮和白细胞介素18(interleukin-18, IL-18)等间接由免疫系统作用于肠道菌群,在肠道菌群平衡中具有重要作用<sup>[27-28]</sup>。既往研究发现克罗恩病患者使用维生素D 1周后Subdoligranulum显著升高<sup>[29]</sup>,而其与人体肠道相互作用的机制尚待进一步研究。

综上,基于不合并感染的乙型肝炎失代偿期肝硬化患者的肠道菌群特征,其厚壁菌门内有显著变化的菌属是否与肝病进展相关,其具体的保护肝脏或加重肝病机制为何;是否存在高效能的微生态指标以预测失代偿期肝硬化进展;肠道失衡涉及的较少菌属能否为研发微生态制剂提供新思路,均可作为今后研究方向。

## 参 考 文 献

- [1] 中华医学会肝病学分会,中华医学会感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南(2015年最新版)[J]. 临床肝胆病杂志,2015,31(12):1941-1960.
- [2] Angeli P, Bernardi M, Villanueva C, et al. EASL Clinical Practice

- Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis[J]. *J Hepatol*,2018,69(2):406-460.
- [3] 宫嫚, 周超, 张宁, 等. 中西医结合治疗HBV相关慢加急性 肝衰竭合并肝性脑病的效果分析[J]. *临床肝胆病杂志*,2018,34(4):795-800.
- [4] Bouziat R, Jabri B. Breaching the gut-vascular barrier[J]. *Science*,2015,350(6262):742-753.
- [5] Brandl K, Kumar V, Eckmann L, et al. Gut-liver axis at the frontier of host-microbial interactions [J]. *Liver Physiol*,2017,312(1):413-419.
- [6] Segata N, Izard J, Waldron L, et al. Metagenomic biomarker discovery and explanation[J]. *Genome Biology*,2011,12(6):68-78.
- [7] Bajaj JS, Heuman DM, Hylemon PB, et al. Altered profile of human gut microbiome is associated with cirrhosis and its complications[J]. *J Hepatol*,2014,60(5):940-947.
- [8] Anne-marie C, Dragos C. Microbiota, a key player in alcoholic liver disease[J]. *Clin Mol Hepatol*,2018,24(2):100-107.
- [9] Szabo G, Petrasek J. Gut-liver axis and sterile signals in the development of alcoholic liver disease[J]. *Alcohol Alcoholism*, 2017,52(4):414-424.
- [10] Bajaj JS, Acharya C, Fagan A, et al. Proton pump inhibitor initiation and withdrawal affects gut microbiota and readmission risk in cirrhosis[J]. *AM J Gastroenterol*,2018,113(8):1177-1186.
- [11] Acharya C, Bajaj JS. Altered microbiome in patients with cirrhosis and complications[J]. *Clin Gastroenterol H*,2019,17(2):307-321.
- [12] Chen Y, Yang F, Lu H et al. Characterization of fecal microbial communities in patients with liver cirrhosis[J]. *Hepatology*,2011,54(1):562-572.
- [13] Bian G , Gloor GB , Gong A , et al. The gut microbiota of healthy aged chinese is similar to that of the healthy young[J]. *Msphere*,2017,2(5):327-339.
- [14] 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*,2018. [Published Online]
- [15] Qin N, Yang F, Li A, et al. Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis[J]. *Nature*,2014,513(7516):59-64.
- [16] Bajaj JS, Hylemon PB, Ridlon JM, et al. Colonic mucosal microbiome differs from stool microbiome in cirrhosis and hepatic encephalopathy and is linked to cognition and inflammation[J]. *AM J Physiol-Gastr L*,2012,303(6):675-685.
- [17] Wei X , Yan X , Zou D, et al. Abnormal fecal microbiota community and functions in patients with hepatitis B liver cirrhosis as revealed by a metagenomic approach[J]. *BMC Gastroenterol*,2013,13(1):175-182.
- [18] J Mashima I, Nakazawa F. The influence of oral *Veillonella* species on biofilms formed by *Streptococcus* species[J]. *Anaerobe*,2014,28(1):54-61.
- [19] Thomas DY, Jarraud S, Lemerrier B, et al. Staphylococcal enterotoxin-like toxins U2 and V, two new staphylococcal superantigens arising from recombination within the enterotoxin gene cluster[J]. *Infect Immun*,2006,74(8):4724-4734.
- [20] Kostic AD. *Fusobacterium nucleatum* potentiates intestinal tumorigenesis and modulates the tumor immune microenvironment[J]. *Cell Host Microbe*,2013,14(2):207-215.
- [21] Byndloss MX, Olsan EE, Rivera-Chavez F, et al. Microbiota-activated PPAR-gamma signaling inhibits dysbiotic *Enterobacteriaceae* expansion[J]. *Science*,2017,357(6351):570-575.
- [22] Kim CH. B cell-helping functions of gut microbial metabolites[J]. *Microb Cell*,2016,3(10):529-531.
- [23] Usami M, Miyoshi M, Yamashita H. Gut microbiota and host metabolism in liver cirrhosis[J]. *World J Gastroenterol*, 2015,21(1):11597-11608.
- [24] Louis P, Hold GL, Flint HJ. The gut microbiota, bacterial metabolites and colorectal cancer[J]. *Nat Rev Microbio*,2014,12(10):661-672.
- [25] Savage JH, Lee-Sarwar KA, Sordillo J, et al. A prospective microbiome-wide association study of food sensitization and food allergy in early childhood[J]. *Allergy*,2017,73(1):145-152.
- [26] Muniz, Pedrego DA, Jensen MD, et al. Gut microbial carbohydrate metabolism hinders weight loss in overweight adults undergoing lifestyle intervention with a volumetric diet[J]. *Mayo Clin Proc*,2018,93(8):1104-1110.
- [27] Wwhlstrom A, Sayin SI, Marschall HU, et al. Intestinal crosstalk between bile acids and microbiota and its Impact on host metabolism[J]. *Cell Metab*,2016,24(1):41-50.
- [28] Keitel V, Reinehr R, Gatsios P, et al. The G-protein coupled bile salt receptor TGR5 is expressed in liver sinusoidal endothelial cells[J]. *Hepatology*,2007,45(3):695-704.
- [29] Schaffler H, Herlemann DP, Klinitzke P, et al. Vitamin D administration leads to a shift of the intestinal bacterial composition in Crohn's disease patients, but not in healthy controls[J]. *J Digest Dis*,2018,19(4):225-234.

(收稿日期: 2018-11-16)

(本文编辑: 孙荣华)

王艺璇, 李炜, 程丹颖, 等. 乙型肝炎失代偿期肝硬化患者肠道菌群特征[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志 (电子版), 2019,13(2):110-116.