

综 述

# 肠道菌群失调在乙型肝炎病毒相关肝病中的研究进展

陈悦 韩梅芳

华中科技大学同济医学院附属同济医院感染科,湖北武汉 430030

**摘要** 慢性乙型肝炎(CHB)长期迁延活动,易进展为重型肝炎、肝硬化、原发性肝癌等终末期肝病,严重影响人类生命健康。肠道菌群是人体庞大而复杂的微生物群落,不仅参与人体多种生理过程,也参与许多疾病的发生发展。随着"肠-肝轴"理论研究的深入及高通量测序技术的发展,肠道微生物在乙型肝炎病毒(HBV)感染中的作用越来越受到关注。本文系统回顾肠道菌群的组成、功能及其致病机制,重点阐述肠道菌群失调与 HBV 感染及宿主免疫应答的相互作用,探讨肠道菌群在 HBV 感染相关疾病发生发展中的作用与机制,以期对 HBV 相关肝病的诊治提供新思路。

**关键词** 肠道菌群;乙型肝炎病毒;HBV 相关肝病;生物标志物

**中图分类号** R575.1 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20260117

**Research advances on gut microbiota dysbiosis in HBV-associated liver diseases** CHEN Yue, HAN Mei-fang. Department of Infectious Diseases, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Hubei Wuhan 430030, China

Corresponding author: HAN Mei-fang, E-mail: mfhan@foxmail.com

**Abstract** Chronic Hepatitis B (CHB) is a chronic liver disease that often progresses to severe hepatitis, cirrhosis, primary liver cancer, and other end-stage liver diseases, posing a significant threat to human health. The gut microbiota is a large and complex microbial community in the human body, which is not only involved in many physiological processes but also in the development of many diseases. With the advancing research into the "gut-liver axis" theory and the development of high-throughput sequencing technology, the role of gut microbiota in hepatitis B virus (HBV) infection has garnered increasing attention. In this paper, we systematically review the composition and functions of the gut microbiota and its pathogenic mechanisms, with a focus on the interplay between gut microbiota (including its dysbiosis) and HBV infection as well as the host immune response. We discuss the role and underlying mechanisms of the gut microbiota in the development of HBV infection-related diseases, aiming to provide new insights for the diagnosis and treatment of HBV-associated liver diseases.

**Key words** Gut microbiota; Hepatitis B virus; HBV-related liver diseases; Biomarker

全世界约 3 亿人口感染乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV)<sup>[1]</sup>,2020 年中国人乙肝病毒表面抗原 (HBsAg) 阳性率为 5.86%,慢性 HBV 感染者约 7500 万<sup>[2]</sup>。慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 长期迁延活动,易进展为肝衰竭 (liver failure, LF)、肝硬化和肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 等终末期肝病。全世界每年有超过 80 万人死于肝硬化等 HBV 相关终末期肝病<sup>[1]</sup>。肠道菌群是人体庞大而复杂的微生物群落,参与人体多种生理过程,也与许多疾病的发生发展密切相关<sup>[3,4]</sup>。肠道菌群调控已成为多种疾病辅助治疗的新策略。

HBV 致病机制复杂,涉及宿主免疫应答异常等多重因素。而肝脏与肠道通过门静脉、胆道系统形成独特的“肠-肝轴”解剖功能单元,使得肠道菌群在肝脏疾病中的作用成为研究热点。本文系统梳理肠道微生物组学特征及其通过“肠-肝轴”的致病机制,探讨肠道菌群与 HBV 相关肝病之间的相互作用,旨在为深入理解 HBV 感染慢性化及进展恶化机制提供新的理论视角。

## 一、肠道菌群及肝损伤机制

### (一) 肠道菌群的组成及功能

肠道微生物数量庞大、种类繁多,含有细菌、真

菌、病毒等 100 多万亿个微生物,被称为“人体的第二基因组”。在健康个体中,肠道菌群以拟杆菌门和厚壁菌门为优势菌群,其次是变形菌门和放线菌门,合计占总微生物群的 97% 以上<sup>[5]</sup>。肠道菌群的组成受内源性和外源性因素的共同调控<sup>[6]</sup>,由于氧气含量、PH 值不同,肠道不同部位微生物的组成及数量呈现出空间异质性。此外,肠道微生物还受到药物、饮食、宿主健康状态等因素的影响。健康个体的肠道菌群处于动态平衡,与宿主形成互利共生的关系。

肠道菌群在维持宿主健康中发挥多重作用。首先,其维持肠道屏障完整性;其次,参与机体的营养代谢和免疫调节等<sup>[6]</sup>,比如,肠道菌群参与维生素、短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)等营养物质的合成。肠道菌群可维持肝脏正常功能。动物实验证实,与具有肠道菌群的小鼠相比,无菌鼠的肝脏对毒物的耐受性更差,更易发生肝损伤<sup>[7]</sup>。研究发现肠道菌群可能会降低药物的生物利用度或介导酶促反应把某些药物或外源性物质转变为致癌物质<sup>[8]</sup>。因而,体现出“双刃剑”的特性。

研究表明,多种疾病状态常伴随特征性的肠道菌群紊乱,并且与疾病的发生、发展、预后及转归密切相关。因此,维持肠道微生态的稳态无疑是预防疾病发生、阻止疾病进展的重要举措。

## (二)“肠-肝轴”肝损伤机制

门静脉及胆道系统是肠道与肝脏进行信息与物质交换的重要通道。当肝脏出现炎症、纤维化甚至进展为肝硬化时,升高的门静脉压力逆传导至肠道毛细血管,使其静水压增高;同时肝功能受损导致白蛋白合成减少,血浆胶体渗透压下降,两者共同作用导致体液渗入组织间隙,引发肠壁水肿。水肿进一步影响肠道血供及蠕动,最终引发炎症并破坏肠道黏膜屏障。同时,胆汁等肝脏代谢产物异常分泌会扰乱肠道微生态,肠道菌群及其代谢物经受损的肠黏膜屏障通过门静脉入肝,进一步加速肝脏损伤,形成恶性循环<sup>[9]</sup>。

研究表明,HBV 感染者的肠道菌群在组成和数量层面,均与健康人群存在显著差异<sup>[10]</sup>。当肠道屏障被破坏时,来自肠道的病原相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs),诸如脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)、细菌 DNA/RNA、磷壁酸、肽聚糖和非甲基化 CpG DNA、鞭毛蛋白和代谢副产物等更容易易位至肝脏,结合免疫细胞上的模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs)并

激活下游通路,改变肝脏微环境,见图 1。

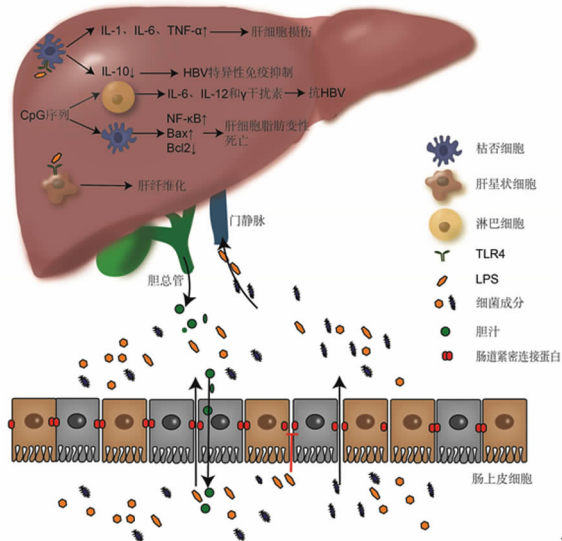


图 1 “肠-肝轴”致病机制

LPS 是革兰氏阴性菌具有免疫原性的细胞壁成分,可激活免疫系统并引发炎症反应。在生理情况下,肝脏微量的 LPS 会被枯否细胞(Kupffer cells, KCs)吞噬,避免诱发过度炎症造成的肝细胞破坏。但慢性 HBV 感染时,肠杆菌科细菌过度增殖导致大量 LPS 进入肝脏结合 LPS 结合蛋白(LPS-binding protein, LBP),然后被免疫细胞表面的 TOLL 样受体(Toll-like receptors, TLRs)识别,引发多重免疫反应:①存在于 CD14 + KCs 的 TLR4 结合 LPS-LBP 复合物后激活核因子(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)通路,释放 IL-1、IL-6、TNF- $\alpha$  等细胞因子导致急性肝细胞损伤<sup>[11]</sup>;②诱导 KCs 释放 IL-10 等免疫抑制介质,营造抑制性肝脏免疫微环境,造成促炎细胞因子的释放和 HBV 特异性免疫反应受限,进而延迟细菌和 HBV 的高效清除<sup>[11]</sup>;③LPS-LBP 复合物结合到肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSCs)上的 TLR4 会诱导细胞外基质蛋白的释放,参与肝纤维化的形成<sup>[12]</sup>。这些免疫反应及信号通路相互影响,构成复杂的交互网络,共同推动疾病进展。此外, LPS 还会抑制肠道紧密连接蛋白的表达,加剧肠道黏膜屏障的破坏,形成正反馈循环,加剧肝脏局部病理变化<sup>[13]</sup>。

TLRs 通路在 HBV 感染中具有双重作用。尽管动物实验表明阻断某些 TLRs 可以促进 HBV 的清除和抗体的产生<sup>[14]</sup>,但其正常功能对抑制 HBV 同样重要<sup>[15]</sup>。研究表明,HBsAg 会抑制 TLRs 激活介导的下游抗 HBV 反应。具体机制为 HBsAg 通过上调肿瘤坏死因子  $\alpha$  诱导蛋白 3 而破坏 TLR 4 信号传

导,从而抑制单核细胞效应功能<sup>[16]</sup>。这也可能是低 HBsAg 水平 CHB 患者更容易实现临床治愈的原因之一<sup>[17]</sup>。因此,维持 TLRs 通路适当的活性对于 HBV 的清除至关重要。

细菌 DNA 中的 CpG 序列可以激活淋巴细胞表面的 TLR 9,诱导其分泌多种免疫因子,继而发挥抗感染作用<sup>[18]</sup>。但 TLR 9 过度激活会促进 IL-1 $\beta$  的产生,诱导 NF- $\kappa$ B 通路激活,增加促凋亡蛋白 Bax 和降低抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达,促进肝脂肪变性和死亡<sup>[19]</sup>。其他细菌成分如磷壁酸、肽聚糖、细菌 DNA 或 RNA 等也可以被肝脏免疫细胞识别并触发下游信号通路。如磷壁酸和鞭毛易位至肝脏后可以激活 KCs 和 HSCs 上的相应 TLRs (TLR 2 和 TLR 5) 介导的信号传导,导致肝损伤、纤维化和肝癌的发生<sup>[19]</sup>。由于不同细菌的成分占比存在差异,当肠道菌群失调时,细菌成分引起的免疫激活差异可能影响肝脏疾病的发展方向,即是向炎症快速暴发,还是趋向慢性迁延,或是病情的缓解康复。

除 TLRs 外,肝脏中还存在其余类型的 PRRs 调节肝脏免疫微环境。当肠道菌群失调时,肠道来源的双链 DNA 可能激活肝脏非实质细胞胞质中的环磷酸鸟苷-磷酸腺苷合成酶 (cyclic GMP-AMP synthase, cGAS),cGAS 合成的第二信使激活内质网上的干扰素基因刺激因子 (stimulator of interferon genes, STING),从而启动 cGAS-STING 信号通路,加剧代谢性肝病中的脂肪变性和炎症反应<sup>[20]</sup>。在酒精性肝病中,肠道真菌过度增殖,其细胞壁成分  $\beta$ -葡聚糖易位至肝脏后,可被 C 型凝集素受体 (如 Dectin-1、Dectin-2 等) 识别,从而诱导 IL-1 $\beta$  和多种趋化因子的产生,促进肝损伤进程<sup>[21]</sup>。从理论上讲,多种来自肠道的 PAMPs 可进入肝脏,并被相应的 PRRs 识别后激活下游免疫应答,推动肝病发生发展。

HBV 感染者除肠道微生物组成发生变化外,肠道菌群代谢物的构成也出现显著变化。这些代谢物被广泛认为是介导宿主-微生物相互作用的关键中间分子,对维持肠道屏障的完整性和免疫稳态至关重要。SCFAs 可通过激活 G 蛋白偶联受体或抑制组蛋白脱乙酰酶的活性,参与调节肝脏免疫稳态和脂质代谢<sup>[22]</sup>。其中,丁酸不仅可调节肠道屏障和肠道免疫应答,还通过多种机制影响肝脏疾病的进展。与 SCFAs 的保护性作用不同,胆汁酸 (bile acids, BAs) 水平升高往往与肝功能恶化以及病毒清除障碍有关<sup>[23]</sup>。此外,其他营养物质 (如胆碱、氨基酸)

也在肠道微生物的作用下转化为生物活性物质,进一步参与肝脏疾病的发展进程<sup>[23]</sup>。

## 二、肠道菌群与 HBV 感染相关疾病的关系

“肠-肝轴”在肠道菌群诱导和促进 HBV 感染相关肝病的作用已得到广泛认可。近年来,多项研究及最新发布的《肠道菌群移植治疗慢性肝病的临床应用专家共识 (2025 版)》表明,肠道菌群移植对于多种慢性肝病具有改善作用并可以降低 HBsAg 水平<sup>[24, 25]</sup>。

### (一) 慢性乙型肝炎

研究表明,肠道微生态的变化通过多重机制影响 CHB 的疾病进程:一方面,CHB 患者出现的肠道屏障功能受损和肠道菌群失调会促使细菌及其代谢物易位至肝脏,激活免疫系统并释放促炎细胞因子<sup>[13]</sup>,加速疾病发展;另一方面,CHB 患者肠道中高表达 CpG DNA 的细菌,如乳酸杆菌和双歧杆菌显著减少,导致 CpG DNA-TLR9 通路抑制,干扰素等抗病毒细胞因子产生不足,机体对 HBV 的免疫作用减弱<sup>[26]</sup>。这些发现提示,调控肠道菌群可能成为促进 CHB 患者实现临床治愈的有效靶点。

在 CHB 中,肠道菌群的组成不仅与是否感染 HBV 有关,还和 HBV DNA 载量有关。低病毒载量 (HBV DNA < 2 000 IU/mL) 患者的肠道微生物与健康对照组和高病毒载量组相比更具多样性,并且以参与脂肪酸和脂质代谢的细菌占据主导地位<sup>[27]</sup>。随着研究深入,肠道菌群与 CHB 疾病进展及抗病毒疗效的关系日益明确。动物实验发现肠道益生菌 (包括长双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、粪肠球菌) 能通过产生亚精胺促进肝 CD4 + T 细胞释放 IFN- $\gamma$  和 IL-21,从而促进 HBV 清除。该研究发现,经管饲益生菌或移植含该菌群的粪便后,小鼠血清 HBsAg 和 HBV DNA 定量以及肝脏 HBV 前基因组 RNA 水平明显降低<sup>[29]</sup>。Zhang 等<sup>[28]</sup>证实,在核苷酸类似物 (nucleos (t) ide analogues, NAs) 经治 CHB 患者中,肠道菌群以 c-拟杆菌簇为主导的患者其 HBV DNA 转阴比例显著高于其他肠道菌群背景患者 ( $P = 0.01$ )。

不同疾病阶段的患者呈现特征性菌群谱:CHB 免疫耐受期患者肠道中富含鲁米诺球菌,可能通过增强胆固醇-胆汁酸代谢参与免疫耐受状态的维持。与此相反,免疫激活期患者肠道中阿克曼西亚·黏液菌的增多,可阻碍胆固醇-胆汁酸代谢通路,并且该菌的代谢物可以促进 CD4 + T 细胞分泌 IFN- $\gamma$  和 IL-21,从而促进 HBV 清除<sup>[30]</sup>。研究发现,自发性临

床治愈的 CHB 患者肠道中富含产生 SCFAs 的细菌,并且体外细胞实验证明,在几种 SCFAs 中,丁酸盐对 HBsAg 的抑制效果最为显著<sup>[31]</sup>。这可能与丁酸盐抑制组蛋白脱乙酰酶,从而通过表观遗传调控基因表达,进而促进未成熟的 T 细胞向调节性 T 细胞分化来抑制肠道炎症有关<sup>[32, 33]</sup>。

对 CHB 进行肠道菌群的干预治疗已经进入临床探索阶段。对长期 NAs 抗病毒治疗 HBeAg 仍阳性患者进行粪菌移植发现,移植健康供体的肠道菌群后可提高此类患者 HBeAg 阴转率<sup>[34]</sup>。研究发现,双歧杆菌联合熊去氧胆酸治疗可以一定程度逆转 CHB 患者 CD8<sup>+</sup>T 以及 NK 细胞耗竭状态,并显著降低患者病毒学指标(包括 HBV DNA, 前基因组 RNA, HBsAg 定量),改善肝功能<sup>[35]</sup>。

## (二)CHB 合并非酒精性脂肪性肝病

随着乙肝疫苗接种的普及、CHB 抗病毒谱的扩大以及人类生活水平的提高,非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)已经替代 CHB 成为全球最常见的肝病。研究发现 NAFLD 与肥胖、胰岛素抵抗和血脂异常等代谢异常密切相关<sup>[36]</sup>。

多项研究已经证明肠道菌群参与 NAFLD 的发生、发展<sup>[37~39]</sup>。CHB 与 NAFLD,促进了肝病的恶化进展<sup>[40]</sup>。在 2 型糖尿病合并 NAFLD 的人群中,HBV 感染者较未感染者表现出更显著的肠道菌群失调(如粪杆菌属、杰米氏菌属丰度降低)及脂代谢紊乱(血清甘油三酯及棕榈酰肉毒碱水平升高)<sup>[41]</sup>,提示 HBV 感染可能通过肠道菌群途径加剧 NAFLD 进展。

## (三)HBV 相关终末期肝病

1. 乙型肝炎肝硬化:肝硬化是各种慢性肝病的终末阶段,其中最主要的病因仍然是病毒性肝炎<sup>[42]</sup>。在中国,慢乙肝是肝硬化的主要原因。

Lu 等<sup>[43]</sup>对健康人群、HBV 携带者、CHB 患者和乙肝肝硬化患者的肠道菌群特征进行对比发现,肝硬化患者肠道中粪肠球菌和肠杆菌科等条件致病菌的丰度显著增加,而双歧杆菌、普氏粪杆菌和乳酸菌等肠道共生菌的数量显著减少,并且细菌的丰度在代偿期和失代偿期肝硬化中具有显著差异<sup>[44]</sup>。双歧杆菌、乳酸菌减少导致胆汁酸解离和脱羟基障碍,胆汁酸代谢显著受损,肠黏膜的屏障功能及肠道微生物群的稳定性遭到破坏,最终加速肝脏病变的进展<sup>[45]</sup>。此外,肠道生态失调还与自发性细菌性腹膜炎、肝性脑病等并发症的发生密切相关<sup>[46, 47]</sup>。肠

道菌群失调在乙肝肝硬化的发生发展过程中扮演了重要角色,菌群干预有可能延缓疾病进展。一项随机对照试验发现,益生菌治疗可显著降低乙肝肝硬化所致轻微肝性脑病患者血清内毒素和氨水平,并能一定程度改善认知障碍<sup>[48]</sup>。辅助益生菌治疗可以降低经 NAs 治的乙肝肝硬化患者发生肝细胞癌的风险<sup>[49]</sup>。

2. HBV 相关肝衰竭:在中国 HBV 感染是肝衰竭最常见的病因,HBV 相关慢加急性肝衰竭(hepatitis B virus related acute-on-chronic liver failure, HBV-ACLF)是最常见的肝衰竭类型。

HBV-ACLF 患者在疾病进展过程中,肠道微生物组的多样性下降,丰度发生显著变化<sup>[50]</sup>。高丰度的肠球菌与疾病的进展相关,而粪杆菌则与疾病的缓解相关<sup>[51]</sup>。人工肝支持系统是目前挽救肝衰竭的有效治疗措施之一,研究发现,人工肝系统对 HBV-ACLF 患者的肠道微生态失衡有改善作用<sup>[52]</sup>。人工肝支持治疗可以通过弥散、对流、吸附和置换等方式清除血液中的毒素和炎症介质,还可以通过重塑肠道菌群减少毒素的产生。这种肠道菌群组成的优化,可能通过减少肠道微生物及其代谢产物易位,降低肝脏及全身炎症反应,进而改善患者的临床预后。

3. HBV 相关肝癌:HCC 占原发性肝癌的 3/4 以上,在中国 HBV 感染是 HCC 的主要病因。研究发现 HBV 相关 HCC(HBV-HCC)患者肠道菌群发生改变。

HBV-HCC 患者肠道双歧杆菌以及瘤胃球菌、粪杆菌、和梭菌在内的丁酸产生菌都显著减少,这可能加重了炎症并促进 HCC 的进展<sup>[53]</sup>。多项研究表明,HBV-HCC 患者的肠道微生物群落在丰度与组成上与肝硬化组存在显著差异,HCC 组菌群丰度较肝硬化组更高<sup>[54]</sup>。研究发现,拟杆菌和分类位置未定的毛螺菌细菌与 HBV-HCC 患者肿瘤负荷有关<sup>[55]</sup>。笔者使用随机森林模型构建基于 16 个操作分类单位的分类模型,能够较为准确区分 HCC,其曲线下面积达到 0.94。该模型在验证组中也保持了良好的判别效能。肠道菌群不仅对 HBV-HCC 的诊断有参考价值,对于治疗同样有指导意义。短乳杆菌 SR52-2 和德氏乳杆菌 Q80 通过抑制 HBeAg 和 HBsAg 表达而表现出抗 HBV 特性<sup>[56]</sup>。研究发现,存在微血管浸润的 HBV-HCC 患者肠道菌群与无浸润者显著不同,可用于预测是否发生微血管浸润,指导临床治疗决策<sup>[57]</sup>。对于不能手术切除的肝癌患者,

粪球菌或丁酸盐可以通过免疫调节或表观遗传调节增强索拉非尼等药物的抗肿瘤效果<sup>[58, 59]</sup>。

三、总结和展望

总的来说,肠道菌群以“肠-肝轴”为纽带,改变了炎症相关性损害和抗病毒免疫应答,影响 HBV 相关肝病的进程。维持肠道菌群的稳态有望成为提高 CHB 临床治愈、减缓终末期肝病进展的新策略。

参考文献

1 Jeng WJ, Papatheodoridis GV, Lok ASF. Hepatitis B [J]. Lancet. 2023,401(1038):1039-1052.

2 Hui Z, Yu W, Fuzhen W, et al. New progress in HBV control and the cascade of health care for people living with HBV in China: evidence from the fourth national serological survey, 2020 [J]. Lancet Reg Health West Pac, 2024,51:101193.

3 Shen Y, Fan N, Ma SX, et al. Gut microbiota dysbiosis: pathogenesis diseases prevention and therapy [J]. MedComm (2020). 2025,6(5):e70168.

4 乔隽,褚传莲. 重视肠道菌群失衡与重症急性胰腺炎的关系[J]. 内科急危重症杂志, 2023,29(1):51,52,83.

5 Milosevic I, Vujovic A, Barac A, et al. Gut-Liver axis gut microbiota and its modulation in the management of liver diseases: A review of the literature[J]. Int J Mol Sci, 2019,20(2):395

6 Hou K, Wu ZX, Chen XY, et al. Microbiota in health and diseases [J]. Signal Transduct Target Ther, 2022,7(1):135.

7 Mazagova M, Wang L, Anfora AT, et al. Commensal microbiota is hepatoprotective and prevents liver fibrosis in mice[J]. Faseb J, 2015,29(3):1043-1055.

8 Ilett KF, Tee LB, Reeves PT, et al. Metabolism of drugs and other xenobiotics in the gut lumen and wall [J]. Pharmacol Ther. 1990,46(1):67-93.

9 Chen B, Huang H, Pan CQ. The role of gut microbiota in hepatitis B disease progression and treatment [J]. J Viral Hepat, 2022,29(2):94-106.

10 Shen Y, Wu SD, Chen Y, et al. Alterations in gut microbiome and metabolomics in chronic hepatitis B infection-associated liver disease and their impact on peripheral immune response [J]. Gut Microbes. 2023,15(1):215018.

11 Zhou W, Luo J, Xie X, et al. Gut microbiota dysbiosis strengthens kupffer cell-mediated hepatitis B virus persistence through inducing endotoxemia in mice [J]. J Clin Transl Hepatol. 2022,10(1):17-25.

12 Hammerich L, Tacke F. Hepatic inflammatory responses in liver fibrosis [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2023,20(10):633-646.

13 Kassa Y, Million Y, Gedefie A, et al. Alteration of gut microbiota and its impact on immune response in patients with chronic HBV infection: A review [J]. Infect Drug Resist. 2021,14:2571-2578.

14 Chou HH, Chien WH, Wu LL, et al. Age-related immune clearance of hepatitis B virus infection requires the establishment of gut microbiota [J]. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015,112(7):2175-2180.

15 Du Y, Wu J, Liu J, et al. Toll-like receptor-mediated innate immunity

orchestrates adaptive immune responses in HBV infection [J]. Front Immunol, 2022,13:965018.

16 Wang C, Huang C, Li Y, et al. Hepatitis B surface antigen impairs TLR4 signaling by upregulating A20 expression in monocytes [J]. Microbiol Spectr. 2024,12(10):e0090924.

17 Li Y, Yang S, Li C, et al. Efficacy of short-term Peg-IFN  $\alpha$ -2b treatment in chronic hepatitis B patients with ultra-low HBsAg levels: a retrospective cohort study [J]. Virol J. 2024,21(1):231.

18 Kim TH, Kim D, Gautam A, et al. CpG-DNA exerts antibacterial effects by protecting immune cells and producing bacteria-reactive antibodies [J]. Sci Rep. 2018,8(1):16236.

19 Kanmani P, Suganya K, Kim H. The gut microbiota: how does it influence the development and progression of liver diseases [J]. Bio-medicines. 2020,8(11):501.

20 Luo X, Li H, Ma L, et al. Expression of STING is increased in liver tissues from patients with NAFLD and promotes macrophage-mediated hepatic inflammation and fibrosis in mice [J]. Gastroenterology, 2018,155(6):1971-1984. e1974.

21 Yang AM, Inamine T, Hochrath K, et al. Intestinal fungi contribute to development of alcoholic liver disease [J]. J Clin Invest. 2017,127(7):2829-2841.

22 Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, et al. From dietary fiber to host physiology: short-chain fatty acids as key bacterial metabolites [J]. Cell. 2016,165(6):1332-1345.

23 Li SQ, Shen Y, Zhang J, et al. Immune modulation of gut microbiota and its metabolites in chronic hepatitis B [J]. Front Microbiol. 2023,14:1285556.

24 Deng L, Guo X, Chen J, et al. Effect of intestinal microbiota transplantation on chronic hepatitis B virus infection associated liver disease [J]. Front Microbiol. 2024,15:1458754.

25 中华医学会肝病学会肝病相关消化组. 肠道菌群移植治疗慢性肝病的临床应用专家共识(2025 版) [J]. 中华肝脏病杂志. 2025,33(8):738-746.

26 Yang R, Xu Y, Dai Z, Lin X, Wang H. The immunologic role of gut microbiota in patients with chronic HBV infection [J]. J Immunol Res. 2018,2018:2361963.

27 Joo EJ, Cheong HS, Kwon MJ, et al. Relationship between gut microbiome diversity and hepatitis B viral load in patients with chronic hepatitis B [J]. Gut Pathog. 2021,13(1):65.

28 Zhang S, Chau HT, Tun HM, et al. Virological response to nucleos(t)ide analogues treatment in chronic hepatitis B patients is associated with Bacteroides-dominant gut microbiome [J]. EBioMedicine. 2024,103:105101.

29 Wang T, Fan Y, Tan S, et al. Probiotics and their metabolite spermidine enhance IFN- $\gamma$ (+) CD4(+) T cell immunity to inhibit hepatitis B virus [J]. Cell Rep Med, 2024,5(11):101822.

30 Chua HH, Chen YH, Wu LL, et al. Antagonism between gut rumino-coccus gnnavus and akkermansia muciniphila modulates the progression of chronic hepatitis B [J]. Cell Mol Gastroenterol Hepatol. 2024,17(3):361-381.

31 Honda T, Ishigami M, Ishizu Y, et al. Gut microbes associated with functional cure of chronic hepatitis B [J]. Hepatol Int, 2025,19(3):

- 519-528.
- 32 Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S, et al. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells[J]. *Nature*. 2013, 504(7048):446-450.
- 33 Candido EP, Reeves R, Davie JR. Sodium butyrate inhibits histone deacetylation in cultured cells[J]. *Cell*. 1978, 14:105-113.
- 34 Ren YD, Ye ZS, Yang LZ, et al. Fecal microbiota transplantation induces hepatitis B virus e-antigen (HBeAg) clearance in patients with positive HBeAg after long-term antiviral therapy[J]. *Hepatology*. 2017, 65(5):1765-1768.
- 35 Xun Z, Yao X, Lin C, et al. A novel therapy targeting the gut-liver axis for chronic hepatitis B: Ursodeoxycholic acid plus bifidobacterium[J]. *JHEP Rep*, 2025, 7(8):101456.
- 36 Golabi P, Paik JM, Kumar A, et al. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and associated mortality in individuals with type 2 diabetes, pre-diabetes, metabolically unhealthy, and metabolically healthy individuals in the United States[J]. *Metabolism*. 2023, 146:155642.
- 37 Yang C, Wu J, Yang L, et al. Altered gut microbial profile accompanied by abnormal short chain fatty acid metabolism exacerbates nonalcoholic fatty liver disease progression[J]. *Sci Rep*. 2024, 14(1):22385.
- 38 Meijnikman AS, Davids M, Herrema H, et al. Microbiome-derived ethanol in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Nat Med*. 2022, 28(10):2100-2106.
- 39 Sun C, Xiong X, Liu M, et al. *Bacteroides ovatus* alleviates high-fat and high-cholesterol -induced nonalcoholic fatty liver disease via gut-liver axis[J]. *Biomed Pharmacother*. 2024, 178:117156.
- 40 Osmani Z, Brouwer WP, Grashof DGB, et al. Metabolic dysfunction-associated steatohepatitis reduces interferon and macrophage liver gene signatures in patients with chronic hepatitis B[J]. *J Hepatol*. 2025, 82(4):594-603.
- 41 Han W, Huang C, Ji Y, et al. Alterations in the Gut Microbiota and Hepatitis-B-Virus Infection in Southern Chinese Patients With Coexisting Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Type-2 Diabetes Mellitus[J]. *Front Med (Lausanne)*. 2021, 8:805029.
- 42 Wang Y, Wang M, Liu C, et al. Global burden of liver cirrhosis 1990-2019 and 20 years forecast: results from the global burden of disease study 2019[J]. *Ann Med*. 2024, 56(1):2328521.
- 43 Lu H, Wu Z, Xu W, et al. Intestinal microbiota was assessed in cirrhotic patients with hepatitis B virus infection. Intestinal microbiota of HBV cirrhotic patients[J]. *Microb Ecol*. 2011, 61(3):693-703.
- 44 Shu W, Shanjian C, Jinpiao L, Qishui O. Gut microbiota dysbiosis in patients with hepatitis B virus-related cirrhosis[J]. *Ann Hepatol*. 2022, 27(2):100676.
- 45 Liang L, Yi Y, Lv Y, et al. A Comprehensive Genome Survey Provides Novel Insights into Bile Salt Hydrolase (BSH) in Lactobacillaceae[J]. *Molecules*. 2018, 23(2):1157.
- 46 He X, Hu M, Xu Y, et al. The gut-brain axis underlying hepatic encephalopathy in liver cirrhosis[J]. *Nat Med*. 2025, 31(3):627-638.
- 47 Oikonomou T, Papatheodoridis GV, Samarkos M, Goulis I, Cholongitas E. Clinical impact of microbiome in patients with decompensated cirrhosis[J]. *World J Gastroenterol*. 2018, 24(34):3813-3820.
- 48 Xia X, Chen J, Xia J, et al. Role of probiotics in the treatment of minimal hepatic encephalopathy in patients with HBV-induced liver cirrhosis[J]. *J Int Med Res*, 2018, 46(9):3596-3604.
- 49 Shi K, Zhang Q, Zhang Y, et al. Association between probiotic therapy and the risk of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B-related cirrhosis[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12:1104399.
- 50 Yao X, Yu H, Fan G, et al. Impact of the Gut Microbiome on the Progression of Hepatitis B Virus Related Acute-on-Chronic Liver Failure[J]. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021, 11:573923.
- 51 Wang K, Zhang Z, Mo ZS, et al. Gut microbiota as prognosis markers for patients with HBV-related acute-on-chronic liver failure[J]. *Gut Microbes*, 2021, 13(1):1-15.
- 52 Guideline for diagnosis and treatment of liver failure. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*, 2019, 27(1):18-26.
- 53 Song Z, Xie Q, Zhou Y, et al. Effect of Artificial Liver Support Systems on Gut Microbiota in Patients with HBV-Related Acute-on-Chronic Liver Failure[J]. *Pathogens*, 2023, 12(9):1094.
- 54 Liu Q, Li F, Zhuang Y, et al. Alteration in gut microbiota associated with hepatitis B and non-hepatitis virus related hepatocellular carcinoma[J]. *Gut Pathog*, 2019, 11:1.
- 55 Tang Y, Zhou H, Xiang Y, Cui F. The diagnostic potential of gut microbiome for early hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2021, 33(1S Suppl 1):e167-e175.
- 56 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.
- 57 Yang J, Gao H, Zhang T, et al. In Vitro Lactic Acid Bacteria Anti-Hepatitis B Virus (HBV) Effect and Modulation of the Intestinal Microbiota in Fecal Cultures from HBV-Associated Hepatocellular Carcinoma Patients[J]. *Nutrients*, 2024, 16(5):600.
- 58 Peng YC, Xu JX, You XM, et al. Specific gut microbiome signature predicts hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma patients with microvascular invasion[J]. *Ann Med*, 2023, 55(2):2283160.
- 59 Yu H, Lin G, Jiang J, et al. Synergistic activity of *Enterococcus Faecium*-induced ferroptosis via expansion of IFN- $\gamma$ (+) CD8(+) T cell population in advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib[J]. *Gut Microbes*, 2024, 16(1):2410474.
- 60 Che Y, Chen G, Guo Q, et al. Gut microbial metabolite butyrate improves anticancer therapy by regulating intracellular calcium homeostasis[J]. *Hepatology*. 2023, 78(1):88-102.

(2025-08-22 收稿 2025-09-09 修回)