

晚期原发性肝细胞癌免疫治疗现状及研究进展

张海容¹, 马金华²

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院肿瘤内科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年5月16日; 录用日期: 2023年6月9日; 发布日期: 2023年6月19日

摘要

原发性肝细胞性肝癌(HCC)的治疗是以手术为主, 辅以介入、放化疗及局部治疗的综合疗法, 但因其早期诊断率较低, 恶性度较高, 病情进展迅速, 并且化疗及分子靶向药物疗效欠佳, 导致我国肝癌总体仍处于高发病、低生存的状态。免疫疗法是目前肝癌治疗领域的一个研究热点, 其中以免疫检查点抑制剂为主要的免疫治疗为中、晚期肝癌患者带来了新的生存获益。另有研究发现, 肠道菌群失调可能会导致肝癌的发生发展, 同时通过调节肠道菌群的组成也可以发挥免疫抗肿瘤作用。本文就免疫检查点抑制剂及肠道菌群在肝细胞癌免疫治疗中的现状及研究进展作一综述。

关键词

原发性肝细胞癌, 免疫治疗, 免疫检查点抑制剂, 肠道菌群

Current Status and Research Progress of Immunotherapy for Advanced Primary Hepatocellular Carcinoma

Hairong Zhang¹, Jinhua Ma²

¹Department of Postgraduate, Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Oncology, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: May 16th, 2023; accepted: Jun. 9th, 2023; published: Jun. 19th, 2023

Abstract

The treatment of primary hepatocellular carcinoma (HCC) is mainly surgery, supplemented by comprehensive therapies such as intervention, radiotherapy and chemotherapy, and local treat-

ment. However, due to its low early diagnosis rate, high malignancy, rapid progression of the disease, and poor efficacy of chemotherapy and molecular targeted drugs, overall liver cancer in China is still in a state of high incidence and low survival. Immunotherapy is currently a research hotspot in the field of liver cancer treatment, with immune checkpoint inhibitors as the main immunotherapy providing new survival benefits for patients with mid to late stage liver cancer. Other studies have found that dysregulation of gut microbiota may lead to the occurrence and development of liver cancer, and regulating the composition of gut microbiota can also exert immune anti-tumor effects. This article reviews the current status and research progress of immune checkpoint inhibitors and gut microbiota in immunotherapy for hepatocellular carcinoma.

Keywords

Primary Hepatocellular Carcinoma, Immunotherapy, Immune Checkpoint Inhibitor, Intestinal Flora

Copyright © 2023 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

肝癌是消化系统最常见的恶性肿瘤之一,其类型可分为原发性和继发性两种。原发性肝癌(PHC)是一种源自于肝细胞或肝内胆管细胞的恶性肿瘤,肝细胞癌(HCC)是其主要的病理类型,约占85%~90% [1]。根据WHO GLOBOCAN2020数据库的数据[2]:肝癌在全球恶性肿瘤中的发病率排名第六,而死亡率则高居第三,其死亡人数接近于新发病人数。目前肝癌主要采取手术切除及放疗等综合手段进行治疗,但由于其早期诊断率低,复发率高,且缺乏特异性疗效,因此仍是临床上最常见和最难控制的肿瘤之一。在我国,肝癌的发病率排名第五,死亡率排名第二[3],而其5年生存率仅为15%~19% [4],因此,寻求积极有效的治疗方法变得尤为迫切。近年来,免疫治疗已成为备受关注的热点领域,以免疫检查点抑制剂为主的免疫治疗以及其他免疫治疗新疗法,比如过继细胞疗法和肿瘤疫苗等,为晚期肝癌患者带来了新的希望。大量研究[5]发现肠道菌群失调与肝癌的发生发展密切相关,肠道菌群免疫治疗可能会成为肝癌免疫治疗新的研究领域。

2. ICIs 治疗

在人体的免疫系统中,免疫检查点扮演着至关重要的角色,它能够有效地抑制T细胞的过度激活,从而保护机体组织免受损伤。当免疫系统处于异常状态时,可导致多种恶性肿瘤的发生和发展,如白血病、淋巴瘤等。肿瘤细胞的免疫检查点受体通常呈现上调表达,因而容易规避免疫系统的监控。因此,当肿瘤发生时可导致免疫抑制状态,使其难以被正常的淋巴细胞所识别和杀伤。免疫检查点抑制剂(ICIs)是通过抑制肿瘤诱导的免疫抑制状态,重新激活T细胞对肿瘤细胞的免疫活性,从而发挥抗肿瘤作用的一种免疫检查点抑制技术。目前,ICIs的作用靶点主要包括细胞毒性T淋巴细胞抗原-4 (CTLA-4)、程序性死亡受体-1及其配体(PD-1, PD-L1)等。

2.1. ICIs 单药治疗

纳武利尤单抗与帕博利珠单抗是FDA批准的二线抗PD-1免疫治疗药物,可用于治疗索拉非尼治疗失败后无法切除HCC的情况[6] [7]。卡瑞利珠单抗是我国首个获得HCC适应证的国产PD-1抑制剂,在

临床上具有类似于 Nivolumab 和 Pembrolizumab 的安全性[8]。目前, 阿维鲁单抗、度伐利尤单抗和阿替利珠单抗是被广泛应用的 PD-L1 抑制剂。伊匹木单抗(Ipilimumab)是在 2010 年被批准的首个针对 CTLA-4 的 ICIs, 与其它 ICIs 联用对多种肿瘤有明显的改善作用[9]。曲美木单抗对索拉非尼(Sorafenib)进展的肝癌患者具有一定的抗癌作用, 并且具有较好的安全性[10]。除了 PD-1、PD-L1 和 CTLA-4 以外, 其他免疫检查点分子, 例如 LAG3, 和 TIM-3, 也可作为治疗的靶点, 并与 PD-1/PD-L1 或 CTLA-4 联合使用。这些新发现的免疫调节机制为肿瘤患者提供了更多选择机会。目前, LAG-3 联合 PD-1 以及 TIM3 联合 PD-L1 正在进行治疗 HCC 的实验研究, 以期获得更好的疗效。

2.2. ICIs 联合治疗

对于中、晚期肝癌的治疗, 单一的 ICIs 疗法并未达到理想的效果。PD-1 抗体单药治疗晚期肝癌的总体生存时间(OS)与索拉非尼在多项临床试验中未呈现出显著的差异。近几年来, ICIs 在晚期肝癌的治疗中, 主要应用于联合治疗的领域, 包括 ICIs 联合靶向、ICIs 联合、ICIs 联合化疗等。

III 期研究(IMbrave-150)发现[11], 晚期肝癌患者在接受 PD-L1 抑制剂—阿替利珠单抗与 VEGF 抑制剂—贝伐珠单抗联合治疗后, 其疗效与生活质量等方面得到了明显的提高, 相较于索拉非尼治疗, 其效果更为显著。同时, 在降低复发率方面也获得了较好效果。为此, 2020 年, FDA 批准了该联合疗法作为晚期肝癌一线治疗的方案。2021 年 6 月, 国家药监局正式批准 PD-1 抑制剂信迪利单抗联合贝伐珠单抗用于既往未接受过系统治疗的不可切除或转移性肝细胞癌患者的一线治疗。这是全球首个获批的用于肝癌患者一线治疗的 PD-1 免疫联合疗法, 也是肝癌一线首个国产 PD-1 联合治疗方案[12]。最新研究表明[13], ICIs 结合抗血管新生疗法能明显改善肝癌局部的免疫抑制性微环境, 将其还原为正常的血管, 并进一步提高药物的靶向性。由于免疫细胞与肿瘤微环境存在交互作用, 因此, 实现靶向免疫正常化是肝癌治疗的关键。目前, 针对晚期肝癌的免疫联合抗血管生成治疗的临床研究正在大量开展中, 期望未来有更多方案应用于临床, 使患者获益。在 KEYNOTE-524 的研究中, 对于 Ib 期不能手术切除的 HCC, 仑伐替尼(Lenvatinib)和帕博利珠单抗的联用显示出了较好的治疗效果[14]。卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼(Apatinib)治疗晚期肝细胞癌(HCC) II 期临床试验(RESCUE)发现, 一线治疗组 mOS、mPFS 和 ORR 分别为 20.3 个月、5.7 个月和 34.3%。虽然前期研究数据显示出较好的临床效果, 但是从安全角度来看, 3 级及以上的 ADR 高达 78.6%。其次, 在入组的患者当中, 患有慢性 HBV 感染的比例高达 88.6%, 这表明联合使用卡瑞利珠单抗和阿帕替尼可能会为合并慢性 HBV 感染的 HCC 患者带来额外的益处, 这一点需要在 III 期的临床研究中进一步评估[15]。CheckMate040 研究结果显示[16], 与索拉非尼相比, PD-1 抑制剂纳武利尤单抗和 CTLA-4 抑制剂伊匹木单抗联用在晚期肝癌患者中的客观应答率高达 32%, 其中 30% 以上的患者可以维持 24 个月以上的疗效。为此于 2020 年, 美国 FDA 批准了该双免联合方案用于晚期肝癌患者的二线治疗, 为晚期 HCC 患者提供了新的联合用药方案。同年, 另一项双免疫联合方案(度伐利尤单抗 + 替西木单抗)研究结果显示: 全部治疗组都观察到临床获益, 以 T300 mg 加 D1500 mg 组的优势最大, mOS 和 ORR 分别为 18.73 个月、24% (RECIST v1.1), TRAEs 3~4 级发生率为 35.1% [17]。

国内已批准 FOLFOX4 化疗方案(氟尿嘧啶 + 亚叶酸钙 + 奥沙利铂)用于 HCC 的姑息化疗[18][19]。因奥沙利铂具有诱导肿瘤细胞免疫原性死亡的作用, 可能会增强 PD-1 单抗的治疗效果, 为此, 有关学者开展了联合应用卡瑞利珠单抗和 FOLFOX4/GEMOX 一线治疗晚期 HCC 或胆道癌的疗效和安全性的临床研究, 结果显示有良好的治疗效果和耐受性, 但其确切疗效还需要扩大样本量进一步深入研究来加以验证[20]。目前, 消融联合系统治疗的临床研究正在积极推进中。根据一项队列研究(NCT01853618)的结果, 曲美木单抗与消融联合治疗晚期肝癌的效果显著, 安全性良好; CD8+T 细胞数量在 HCC 患者中呈现明显的增加趋势; PFS 率在 6 个月和 12 个月时分别达到了 57.1%和 33.1%, 而肿瘤进展的中位时间则为 7.4

个月, 同时 mOS 的发生率也达到了 12.3 个月[10]。因此, 将消融和免疫治疗相结合, 有望成为治疗晚期 HCC 的一种具有潜在前景的新疗法。

3. “肠道菌群”与肝癌免疫治疗

近年来, 肝癌的免疫治疗一直是研究热点, 以免疫检查点抑制剂为主要的免疫治疗方法为肝癌发挥了重要作用, 但与其他癌肿相比, 肝癌免疫治疗效果相对较低。大量研究发现, 肠道菌群失调与肝癌的发生发展联系密切, 通过调节肠道菌群的组成可能会提高肝癌免疫治疗的疗效。

3.1. 肠道菌群失调与肝癌的发生

人体内的肠道菌群是一个庞杂的生态系统, 在许多生命活动, 如消化, 免疫等方面起着非常重要的作用。肝癌属于炎症性癌症, 经常发生在肝脏慢性炎症的情况下, 比如病毒性肝炎、非酒精性脂肪性肝炎和肝硬化等[5]。肝脏和肠道之间在解剖学、生理学上存在着独特的联系, 并且这种联系是不可忽视的。由于二者通过门静脉紧密相连, 一方面使肝脏能够接收到来自肠道丰富的营养物质, 另一方面, 也使其暴露于肠道菌群的代谢产物之中[21]。滥用抗生素, 酗酒, 高脂饮食等会破坏肠道微生物平衡, 导致肠道菌群失调, 致病菌的丰度增加, 有益菌群的多样性减少或丢失, 通过“肠-肝轴”来诱发肝脏病理过程。近年来一些学者发现, 在慢性肝病、肝癌患者中, 肠道微生物群落存在着明显的结构与数量的变化, 表明肠道菌群的改变可能与慢性肝病、肝癌的发生进展密切相关。Zhu, Chen 等[22] [23]的研究发现, 非酒精性脂肪性肝炎和肝硬化患者的肠道菌群组成与正常人群存在显著差异。辛海荣等[24]发现, 与健康成年人比较, 原发性肝癌病人的肠道菌群中, 双歧杆菌和乳酸杆菌等的数量显著降低, 而大肠埃希菌和肠球菌等菌群的数量却显著升高。研究表明, 肝癌病人的肠道菌群发生了变化, 大肠杆菌、大肠球菌、双歧杆菌、乳酸杆菌等菌种的变化与肝癌的发生和发展有一定的关系。在肠道菌群失调导致肝癌发生发展的机制方面, 研究人员表示, 在正常状态下, 肠道菌群通过与宿主微生物群之间的相互作用, 调节代谢物水平。然而, 当肠道菌群失调时, 宿主微生物群可通过激活 TLR4 信号通路来调控代谢物水平, 并最终生成内毒素, 导致细菌移位, 进一步破坏肠道菌群结构和功能。此外, 由于肠道菌群过度增殖, 可能会干扰肝脏的正常代谢功能, 影响肝癌的进展[25]。

3.2. 肠道菌群发挥免疫抗肿瘤作用

尽管肠道菌群失调在肝癌的发生和发展过程中具有一定的催化作用, 但大量的研究表明, 通过调节肠道菌群, 包括益生菌、合理使用抗生素以及粪菌移植(FMT)等方式, 能明显增强机体抗肿瘤免疫应答。

益生菌属于一类微生物制剂, 其作用在于维持肠道菌群的平衡状态, 比如常见的双歧杆菌和乳酸菌等。通过调整肠道菌群的组成, 特别是将有益于免疫治疗的菌群聚集在肠道中, 可能会提高肝癌免疫治疗的疗效。嗜黏蛋白阿克曼菌被寄予厚望, 有望成为下一代益生菌中具备抗肿瘤活性的佼佼者。Zheng 等[26]对接受 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗的肝癌患者的粪便进行分析后发现, ICIs 应答患者和无效者的粪便存在显著差异。应答患者的粪便细菌类群丰富度明显高于非应答患者, 主要包括嗜黏蛋白阿克曼菌和瘤胃菌科细菌等, 而非应答患者则以变形杆菌为主。

粪菌移植(FMT)是指从健康人体内提取功能性细菌, 然后将其植入到患者的胃肠道内, 以重塑新的有益菌群, 调节肠道微生物组, 减少某些细胞毒性代谢物或炎症介质的产生, 并逆转肠道菌群的失调, 从而抑制 HCC 的发展的方法。Routy 等人[27]的研究表明, 将 ICIs 治疗有效的病人的粪菌移植到无菌小鼠体内, 可以提高小鼠 PD-1/PD-L1 抗体的抗肿瘤作用。而对 ICIs 无效的病人, 其粪便中的细菌则不会出现上述情况。另外, FMT 还能通过提高抗肿瘤免疫应答, 有效延缓 NASH 的进展, 防止肝癌的形成[28]。虽然粪便移植法给人们带来了提升肝癌治疗效果的希望, 但是由于大部分患者对其接受程度较低, 再加

上移植后难以预测的术后感染等局限性, 因此相关研究较少, 它的安全性和实用性还有待于更多的临床证据来验证[29]。

在应用 ICI 治疗的其他恶性肿瘤患者中, 抗生素的应用一般会减弱 ICI 对于肿瘤的疗效或者增加 ICI 治疗的毒副作用[30]。然而, 有文献报道[31], 对 HCC 患者, 在免疫治疗早期应用抗生素可以显著提高病人的无进展生存率。另有研究发现[32], 合理应用抗生素对肝癌细胞过继免疫治疗具有一定的增效作用。在肝癌动物模型中, 给予特定的抗生素可以提高产生 3-吲哚丙酸的肠道细菌的数量, 从而提高 $\gamma\delta T$ 细胞免疫疗法的疗效, 达到抑制肝脏肿瘤的进展的作用。综上所述, 通过对肿瘤患者的肠道菌群进行人工干预, 能否改善目前肝癌的诊疗方式, 使更多的患者获益, 这是一个值得深入探索的问题, 需要大量的临床研究加以证实。

4. 小结与展望

肝癌患者早诊率低, 确诊时大多已达中晚期, 近年来, 以免疫检查点抑制剂为主要的免疫治疗方法, 为晚期 HCC 患者带来了新的获益, 但单药 ICI 治疗效果并不十分理想, 联合治疗将是肝癌免疫疗法未来的发展趋势。肝癌患者对免疫检查点抑制剂治疗的反应可能受到肠道细菌的调控, 但其具体机制尚未完全阐明, 且缺乏可靠的临床数据, 因此, 未来仍需要进行更多大样本的临床对照研究加以探索和验证。随着分子生物学技术在肿瘤领域中应用日趋广泛, 其与肝脏疾病之间关系的探索也取得了一定进展, 深入探究肠道微生物群落, 或许能够为肝癌的预防、诊断和治疗提供全新的视角。

参考文献

- [1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2019年版) [J]. 中华消化病与影像杂志(电子版), 2020, 10(1): 22-48.
- [2] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., et al. (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [3] ARC (2021) Latest Global Cancer Data: Cancer Burden Rises to 19.3 Million New Cases and 10.0 Million Cancer Deaths in 2020. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/160-china-fact-sheets>
- [4] Allemani, C., Weir, H.K., Carreira, H., et al. (2015) Global Surveillance of Cancer Survival 1995-2009: Analysis of Individual Data for 25676887 Patients from 279 Population-Based Registries in 67 Countries (CONCORD-2). *The Lancet*, **385**, 977-1010. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62038-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62038-9)
- [5] Gerbes, A., Zoulim, F., Tilg, H., et al. (2018) Gut Roundtable Meeting Paper: Selected Recent Advances in Hepatocellular Carcinoma. *Gut*, **67**, 380-388. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-315068>
- [6] Eso, Y. and Marusawa, H. (2018) Novel Approaches for Molecular Targeted Therapy against Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology Research*, **48**, 597-607. <https://doi.org/10.1111/hepr.13181>
- [7] Prasad, V., Kaestner, V. and Mailankody, S. (2018) Cancer Drugs Approved Based on Biomarkers and Not Tumor Type-FDA Approval of Pembrolizumab for Mismatch Repair-Deficient Solid Cancers. *JAMA Oncology*, **4**, 157-158. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.4182>
- [8] Qin, S., Ren, Z., Meng, Z., et al. (2020) Camrelizumab in Patients with Previously Treated Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Multicentre, Open-Label, Parallel-Group, Randomised, Phase 2 Trial. *The Lancet Oncology*, **21**, 571-580. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30011-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30011-5)
- [9] Xing, P., Zhang, F., Wang, G., et al. (2019) Incidence Rates of Immune-Related Adverse Events and Their Correlation with Response in Advanced Solid Tumours Treated with NIVO or NIVO+IPI: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **7**, Article No. 341. <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0779-6>
- [10] Duffy, A.G., Ulahannan, S.V., Makorova-Rusher, O., et al. (2017) Tremelimumab in Combination with Ablation in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Hepatology*, **66**, 545-551. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.10.029>
- [11] Finn, R.S., Qin, S., Ikeda, M., et al. (2020) Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *The New England Journal of Medicine*, **382**, 1894-1905. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915745>

- [12] Ren, Z., Xu, J., Bai, Y., *et al.* (2021) Sintilimab plus a Bevacizumab Biosimilar (IBI305) versus Sorafenib in Unresectable Hepatocellular Carcinoma (ORIENT-32): A Randomised, Open-Label, Phase 2-3 Study. *The Lancet Oncology*, **22**, 977-990. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00252-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00252-7)
- [13] Shigeta, K., Datta, M., Hato, T., *et al.* (2020) Dual Programmed Death Receptor-1 and Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2 Blockade Promotes Vascular Normalization and Enhances Antitumor Immune Responses in Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology*, **71**, 1247-1261. <https://doi.org/10.1002/hep.30889>
- [14] Finn, R.S., Ikeda, M., Zhu, A.X., *et al.* (2020) Phase Ib Study of Lenvatinib plus Pembrolizumab in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, **38**, 2960-2970. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00808>
- [15] Xu, J., Shen, J., Gu, S., *et al.* (2021) Camrelizumab in Combination with Apatinib in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma (RESCUE): A Nonrandomized, Open-Label, Phase II Trial. *Clinical Cancer Research*, **27**, 1003-1011. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-2571>
- [16] Kudo, M., Finn, R.S., Qin, S., *et al.* (2018) Lenvatinib versus Sorafenib in Firstline Treatment of Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Randomised Phase 3 Non-Inferiority Trial. *The Lancet*, **391**, 1163-1173. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30207-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30207-1)
- [17] Kelley, R.K., Sangro, B., Harris, W.P., *et al.* (2020) Efficacy, Tolerability, and Biologic Activity of a Novel Regimen of Tremelimumab (T) in Combination with Durvalumab (D) for Patients (pts) with Advanced Hepatocellular Carcinoma (aHCC). *Journal of Clinical Oncology*, **38**, 4508-4508. https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4508
- [18] Qin, S., Bai, Y., Lim, H.Y., *et al.* (2013) Randomized, Multicenter, Open-Label Study of Oxaliplatin plus Fluorouracil/Leucovorin versus Doxorubicin as Palliative Chemotherapy in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma from Asia. *Journal of Clinical Oncology*, **31**, 3501-3508. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.44.5643>
- [19] Qin, S., Cheng, Y., Liang, J., *et al.* (2014) Efficacy and Safety of the FOLFOX4 Regimen versus Doxorubicin in Chinese Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Subgroup Analysis of the EACH Study. *Oncologist*, **19**, 1169-1178. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2014-0190>
- [20] Qin, S., Chen, Z., Liu, Y., *et al.* (2019) A Phase II Study of Anti-PD-1 Antibody Camrelizumab plus FOLFOX4 or GEMOX Systemic Chemotherapy as First-Line Therapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma or Biliary Tract Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **37**, 4074. https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4074
- [21] Yu, L.X. and Schwabe, R.F. (2017) The Gut Microbiome and Liver Cancer: Mechanisms and Clinical Translation. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **14**, 527-539. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.72>
- [22] Zhu, L., Baker, S.S., Gill, C., Liu, W., Alkhoury, R., Baker, R.D. and Gill, S.R. (2013) Characterization of Gut Microbiomes in Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) Patients: A Connection between Endogenous Alcohol and NASH. *Hepatology*, **57**, 601-609. <https://doi.org/10.1002/hep.26093>
- [23] Chen, Y., Yang, F., Lu, H., Wang, B., Chen, Y., Lei, D., Wang, Y., Zhu, B. and Li, L. (2011) Characterization of Fecal Microbial Communities in Patients with Liver Cirrhosis. *Hepatology*, **54**, 562-572. <https://doi.org/10.1002/hep.24423>
- [24] 辛海荣, 李喜, 孙瑞芳, 等. 原发性肝癌患者内毒素与肠道菌群变化的相关性研究[J]. 中华普通外科杂志, 2019, 34(8): 686-688.
- [25] 高艳颖, 向慧玲, 梁静, 韩涛, 张旭. 肠道菌群失衡在肝癌发生发展中的影响机制及益生菌对肝癌的预防作用[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(3): 699-702.
- [26] Zheng, Y., Wang, T., Tu, X., *et al.* (2019) Gut Microbiome Affects the Response to Anti-PD-1 Immunotherapy in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *The Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **7**, Article No. 193. <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0650-9>
- [27] 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>
- [28] Delaune, V., Orci, L.A., Lacotte, S., *et al.* (2018) Fecal Microbiota Transplantation: A Promising Strategy in Preventing the Progression of Non-Alcoholic Steatohepatitis and Improving the Anti-Cancer Immune Response. *Expert Opinion on Biological Therapy*, **18**, 1061-1071. <https://doi.org/10.1080/14712598.2018.1518424>
- [29] Smits, L.P., Bouter, K.E.C., De Vos, W.M., *et al.* (2013) Therapeutic Potential of Fecal Microbiota Transplantation. *Gastroenterology*, **145**, 946-953. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.08.058>
- [30] Spakowicz, D., Hoyd, R., Muniak, M., Husain, M., Bassett, J.S., Wang, L., *et al.* (2020) Inferring the Role of the Microbiome on Survival in Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors: Causal Modeling, Timing, and Classes of Concomitant Medications. *BMC Cancer*, **20**, Article No. 383. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-06882-6>
- [31] Fessas, P., Naeem, M., Pinter, M., *et al.* (2021) Early Antibiotic Exposure Is Not Detrimental to Therapeutic Effect from Immunotherapy in Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer*, **10**, 583-592. <https://doi.org/10.1159/000519108>

- [32] Han, J.J., Zhang, S.Y., Xu, Y., *et al.* (2020) Beneficial Effect of Antibiotics and Microbial Metabolites on Expanded V δ 2V γ 9 T Cells in Hepatocellular Carcinoma Immunotherapy. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article No. 1380. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01380>