

· 综述 ·

肠道菌群标志物在病毒感染性肝病诊治中的价值

于建秀¹ 宣世海¹ 吴李培¹ 李红红¹ 吴健²¹南通大学附属东台医院检验科, 东台 224200; ²南京医科大学附属苏州医院检验科, 苏州 215008

通信作者: 吴健, Email: wujianlinxing@163.com

【摘要】 病毒性肝炎及相关肝病是全球最重要的医疗保健问题之一。病毒性肝炎不仅直接影响肝脏功能, 还通过肠肝轴与肠道菌群产生相互作用。肠道菌群失衡可能与病毒性肝炎及相关肝病的发生、发展和预后有关。对肠道菌群的检测和分析有助于更全面地了解病毒性肝炎及相关肝病患者的健康状况, 为疾病的早期诊断提供依据。肠道菌群紊乱的恢复可能有助于减轻肝脏炎症、改善肝功能, 通过粪便微生物群移植、益生菌及益生元等手段调节肠道菌群可能是治疗病毒性肝炎及相关肝病的新策略。本文通过分析肠道菌群在病毒性肝炎及相关肝病中的最新研究进展, 为病毒性肝炎及相关肝病的诊断和治疗提供新手段。

【关键词】 病毒性肝炎; 肝硬化; 肝细胞癌; 肝衰竭; 肠道菌群

The value of gut microbiota biomarkers in the diagnosis and treatment of viral infectious liver diseases

Yu Jianxiu¹, Xuan Shihai¹, Wu Lipei¹, Li Honghong¹, Wu Jian²¹Department of Laboratory Medicine, Affiliated Dongtai Hospital of Nantong University, Dongtai 224200, China; ²Department of Laboratory Medicine, Affiliated Suzhou Hospital of Nanjing Medical University, Suzhou 215008, China

Corresponding author: Wu Jian, Email: wujianlinxing@163.com

【Abstract】 Viral hepatitis and related liver diseases are among the most significant global healthcare issues. Viral hepatitis not only directly affects liver function but also interacts with the gut microbiota through the gut-liver axis. Imbalance in the gut microbiota may be associated with the occurrence, development and prognosis of viral hepatitis and related liver diseases. Detection and analysis of the gut microbiota can help to comprehensively understand the health status of patients with viral hepatitis and related liver diseases, providing a basis for early diagnosis. Recovery of gut microbiota dysbiosis may help to alleviate liver inflammation and to improve liver function. Regulating the gut microbiota through gut microbiota transplantation, probiotics and prebiotics may be new strategies for treating viral hepatitis and related liver diseases. By analyzing the latest research progress of gut microbiota in viral hepatitis and related liver diseases, this article provides new methods for the diagnosis and treatment of viral hepatitis and related liver diseases.

【Key words】 Viral hepatitis; Liver cirrhosis; Hepatocellular carcinoma; Liver failure; Gut microbiota

病毒性肝炎由甲型肝炎病毒(hepatitis A virus, HAV)、乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)、丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)、丁型肝炎病毒(hepatitis D virus,

HDV)和戊型肝炎病毒(hepatitis E virus, HEV)引起, 是全球重大医疗负担^[1]。尽管近年来诊疗有所进步, 但在诊断技术、标准和治疗靶点上仍有不足。肠道菌群通过肠-肝轴与

DOI: 10.3760/cma.j.cn114452-20241218-00692

收稿日期 2024-12-18 本文编辑 武昱

引用本文: 于建秀, 宣世海, 吴李培, 等. 肠道菌群标志物在病毒感染性肝病诊治中的价值[J]. 中华检验医学杂志, 2025, 48(4): 532-537. DOI: 10.3760/cma.j.cn114452-20241218-00692.



肝脏疾病密切相关。肠道中的营养物质、细菌代谢产物及有害物质可通过门静脉进入肝脏,而肝脏则将胆汁酸等物质输送至肠腔,调节肠道菌群。近年来,研究方法如 16S RNA 测序、宏基因组学、代谢组学等研究的发展,为深入理解肠道菌群与病毒性肝炎的关系提供了新视角。研究表明,肠道菌群失调与病毒性肝炎、肝硬化和肝细胞癌的发生发展密切相关^[2]。病毒性肝炎及相关肝病可破坏肠道屏障功能,导致菌群失衡,进而影响肠-肝轴功能,加剧炎症和纤维化,加重肝脏损伤。除传统抗病毒和免疫调节治疗外,通过粪便微生物群移植(fecal microbiota transplantation, FMT)、益生菌和特定饮食调节肠道菌群,已成为辅助治疗病毒性肝炎及相关肝病的新策略。本综述总结了肠道菌群在病毒性肝炎及相关肝病发生、发展、诊断和发病机制中的作用,并探讨了恢复肠道菌群的治疗手段对疾病进展的影响,为病毒性肝炎的诊治提供新思路。

一、病毒性肝炎与肠道菌群

1. HBV 感染与肠道菌群:HBV 感染可引发一系列肝脏疾病,从慢性肝炎逐渐发展为肝纤维化、肝硬化和肝细胞癌。目前,HBV 抗病毒治疗的理想目标是实现功能性治愈,即持续抑制 HBV DNA 和清除血清乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigens, HBsAg),但这一目标仍难以实现^[3]。肠道菌群在 HBV 感染过程中可能对病毒清除和疾病进展起重要作用。研究表明,HBV 感染患者的肠道菌群多样性和结构发生显著变化,且与疾病进展相关。16S RNA 分析显示,慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者肠道中厚壁菌门(*Firmicutes*, F)丰度增加,拟杆菌门(*Bacteroidetes*, B)丰度减少,F/B 比率高于健康对照组^[4],但也有研究显示 F/B 比率低于健康对照组^[5],可能与地域和饮食差异有关。瘤胃球菌和嗜黏蛋白阿克曼菌是区分 CHB 免疫耐受组与活性组的关键菌种^[6]。受试者工作特征曲线分析提示 *Butyrivibrio* 等可作为预测病毒性肝炎发展风险的微生物标志物[曲线下面积(area under curve, AUC) > 0.700]^[1]。HBV 相关肝病患者的肠道菌群与天冬氨酸转氨酶、总胆红素等指标相关,抗病毒治疗可纠正菌群失调^[7]。研究还发现,经黏液真杆菌属等丰度与 HBV-慢加急性肝衰竭的凝血障碍和黄疸呈负相关,表明细菌丰度与肝衰竭严重程度负相关^[8]。HBV 相关肝病患者肠道菌群有益菌减少、致病菌增加,地域饮食影响显著,需多中心长期研究。

脂多糖处理的 HBV 小鼠模型中,肠道菌群失调引发内毒素血症,诱导 Kupffer 细胞产生白介素-10,增强 T 细胞抑制,促进 HBV 持久性^[9]。CHB 组分离出的波尔特肠道梭状菌可产生乙醇,有助于肝病进展^[10]。瘤胃球菌通过胆盐水解酶解离胆汁酸促进免疫耐受,而嗜黏蛋白阿克曼菌可抵消此作用,二者对 CHB 进展影响相反^[6]。肠道菌群耗竭损害抗 HBV 体液和细胞免疫,延迟 HBV 抗原清除^[11]。肠道菌群通过调节细菌易位、BA 代谢、肠道屏障及免疫反应参与 HBV 感染发病机制。

目前靶向肠道菌群已成为病毒性肝炎及并发症的新型

疗法。FMT 治疗 20 例 CHB 患者后,肠道菌群多样性改善,氨基酸代谢恢复^[12]。FMT 诱导 18 例 HBeAg 阳性患者长期抗病毒治疗后 HBeAg 清除^[13]。印度的研究证实 FMT 对 HBeAg 清除和病毒抑制安全有效^[14]。广谱抗菌药物耗竭 BALB/c 小鼠肠道菌群延长 HBV 感染,FMT 无法逆转长期感染^[15]。益生菌增强肠道稳态和肝内 CD4⁺T 免疫反应,促进 HBsAg 下降并抑制 HBV 复制^[3]。目前关于肠道菌群与乙型肝炎相关肝病的研究存在一些局限性。未来仍需大规模多中心随机对照试验,探索肠道菌群在 HBV 感染中的作用。

2. HCV 感染与肠道菌群:HCV 是一种嗜肝 RNA 病毒,可引起急/慢性肝炎、肝硬化及肝细胞癌^[16]。WHO 计划 2030 年将 HCV 新发感染率降至 35 万例,死亡率降至 14 万例。86 例 HCV 感染者中普雷沃菌属等 10 个分类群的丰度显著高于 HC 组,而 *Dorea* 等 11 个属减少^[1]。抗病毒治疗 12 周后,HCV 感染者红螺菌科等增加,摩根菌科等减少^[17]。HCV 感染会导致肠道菌群的多样性和组成发生变化,这种变化与肠-肝轴的失调有关。

抗病毒治疗的目标是清除 HCV,减轻 HCV 相关肝损伤,进而获得治愈。直接抗病毒药物(direct-acting antiviral agents, DAA)治疗 72 周后,50 例 HCV 患者肠道菌群多样性恢复,短链脂肪酸产生菌富集,脂多糖结合蛋白水平下降^[18]。42 例 HCV 患者 DAA 治疗 12 周后菌群数量不同,但整体组成无显著变化,提示 CHC 与菌群失调的复杂关联^[17]。德国的一项研究发现 65 例 CHC 患者根除 HCV 后,无肝硬化者菌群多样性增加^[19]。而研究显示 60 例 CHC 患者治疗后,肝硬化与非肝硬化者菌群多样性无差异^[20]。结果差异可能与种族、饮食等因素有关。HCV 感染者服用热处理的粪肠球菌菌株 FK-23 9 个月后,患者血清中 AST 水平降低且无不良副作用^[21]。此外,特定噬菌体也可纠正 HCV 感染者肠道菌群失调^[22]。这些研究表明 DAA、益生菌或噬菌体可能是治疗 HCV 感染及相关并发症的新策略。

3. HEV 感染与肠道菌群:急性戊型肝炎(acute hepatitis E, AHE)由 HEV 感染引起,是全球急性散发性病毒性肝炎的重要病因之一。33 例 AHE 患者肠道中变形菌门、 γ -变形菌门和肠杆菌科的丰度明显高于 HC 组^[23]。该团队研究发现 HEV 感染者肠道乳酸菌科与国际标准化比值、肝性脑病负相关; γ -变形菌门与国际标准化比值、肝性脑病正相关^[24]。HEV 是急性肝衰竭最常见的诱因之一^[25]。与 AHE 组相比,HEV 急性肝衰竭组的 γ -变形菌门等丰度升高,厚壁菌门等丰度降低^[24]。 γ -变形菌门的丰度与血清丙氨酸氨基转移酶和总胆红素水平呈正相关,并可用于区分 AHE 与健康对照组(AUC=0.850)以及预测 AHE 严重程度(AUC=0.890)^[23]。肠道菌群紊乱与 HEV 感染严重程度相关,或为治疗提供新方向。

4. 其他病毒性肝炎与肠道菌群:HAV 是一种急性自限性疾病,肠道菌群在 HAV 感染中的研究较少。16S rRNA 分析显示,HIV 感染者感染 HAV 后变形菌门减少,双歧杆菌和拟杆菌属富集,这种失调在临床症状恢复后仍持续很长时

间^[26]。目前仍缺乏 HDV 感染与肠道菌群的相关研究,主要由于 HDV 依赖 HBV 复制,导致数据获取困难^[1]。

HAV 和 HEV 主要通过粪-口途径传播,污染水源和食物是关键;HBV 和 HDV 主要通过血液、母婴和性传播;HCV 主要通过血液和性接触传播。HAV 和 HEV 为急性肝炎,通常不慢性化。HBV 和 HCV 易慢性化,可进展为肝硬化和肝细胞癌。肠道菌群失调与肝硬化和肝细胞癌的发生发展密切相关。在病毒性肝炎相关肝硬化或肝细胞癌中,肠道菌群的具体组成和变化可能存在差异。

二、病毒性肝炎相关肝硬化与肠道菌群

我国 85% 的肝硬化由 HBV 感染引起,表现为肝细胞变性、纤维化和结节再生,发病率和死亡率较高^[27]。研究发现,肝硬化患者肠道菌群物种丰度降低,变形菌门等特定菌群富集,而厚壁菌门等减少^[28]。分析中国 4 个粪便数据集发现,高比例的 B/F 和高丰度的变形菌门可促进炎症发展,加速 HBV 相关肝病进展^[29]。肝硬化患者有害肠道菌群丰度与内毒素、促炎细胞因子水平直接相关^[30]。HCV-肝硬化患者拟杆菌属,经黏液真杆菌属和链球菌属丰度升高,与丙氨酸氨基转移酶、白蛋白和白细胞相关^[31]。肝硬化患者肠道菌群紊乱,有益菌减少,有害菌增多,与炎症及器官衰竭相关,需深入研究其诊断价值(表 1)。

肠道菌群在肝硬化发病机制中扮演关键角色。肝硬化患者肠道菌群平衡破坏,细菌过度生长和肠壁通透性增加,导致病理性细菌易位和内毒素摄取增多。Meta 分析显示,产内毒素的细菌在肝硬化患者中增加,与肠黏膜屏障功能受损有关^[32]。研究发现肝硬化患者乳酸杆菌等菌群丰度升高,促进二胺氧化酶释放,导致血液二胺氧化酶水平上升^[28]。肠道菌群紊乱不仅影响肝脏炎症和纤维化,还通过肠-肝轴影响全身代谢和免疫反应。持续病毒学反应后 HCV 感染者升结肠中 6 个短链脂肪酸产生菌属减少,与肝纤维化程度及血清标志物负相关^[33]。肠道菌群紊乱通过

肠-肝轴影响肝硬化进展,调节菌群或可改善预后,为治疗提供新方向。

针对肝硬化患者的肠道菌群紊乱问题,多种治疗方法已展现出良好效果。160 例乙型病毒性肝炎肝硬化患者补充副干酪乳杆菌 N1115 后,肠道菌群改善,肝功能及炎症指标好转^[34]。嗜黏蛋白阿克曼菌可缓解肝纤维化和认知障碍,恢复相关功能,具治疗潜力^[35]。FMT 胶囊增加肝硬化患者短链脂肪酸产生菌,改善认知功能,与肝性脑病评分正相关^[36]。然而,在失代偿性肝硬化患者中,FMT 的治疗效果可能因免疫状态缺陷而降低^[37]。Yaq-001 工程碳珠降低肠道通透性,改善微生物代谢,减轻肝损伤和纤维化,临床试验安全^[38]。益生菌、FMT 和工程碳珠通过不同的机制改善肠道菌群紊乱,为肝硬化患者的治疗提供了新思路。

三、病毒性肝炎相关肝细胞癌与肠道菌群

肝细胞癌是全球癌症死亡的第 4 大原因,主要由 HBV 和 HCV 等引起,其中 HBV 感染是主要病因^[39]。研究表明,与健康对照组相比,乙肝相关性肝细胞癌患者的肠道微生物多样性显著降低,组成和丰度也发生变化^[40-41]。肝细胞癌患者肠道中蓝细菌、变形菌门等丰度较高,而厚壁菌门等丰度较低^[40]。病毒性肝炎相关肝细胞癌中,普拉梭菌等丰度显著升高;非病毒性肝炎相关肝细胞癌中,拟杆菌属等丰度显著升高^[41]。变形菌门在肝细胞癌患者肠道中的丰度增加,有益菌如乳酸杆菌、双歧杆菌丰度降低,而致病菌如埃希菌-志贺菌丰度增加^[42]。术后早期复发组戴阿利斯特杆菌等丰度高于无复发组^[43],拟杆菌属是复发组和非复发组间差异最明显的属之一^[44]。机器学习对病毒性肝炎和非病毒性肝炎相关肝细胞癌的分类具有高诊断准确性,AUC 达 0.940^[41]。这些发现为探索肠道菌群与肝细胞癌发生发展的关系提供了新线索,有助于为肝细胞癌患者提供更精准的治疗方案(表 1)。

近年来,肠道菌群失调在肝细胞癌发病机制中起关键

表 1 肠道菌群在 HBV 感染疾病过程中的表现

文献	研究对象	肠道菌群多样性	研究方法
[1]	慢性乙型肝炎 (546 例)	升高:普雷沃菌、丁酸单胞菌属、艰难梭菌 降低:拟杆菌属、副拟杆菌属、萨特菌	16S rDNA
[4]	慢性乙型肝炎 (109 例)	升高:厚壁菌门、放线菌门;鞘脂单胞菌属、埃希菌-志贺菌属 降低:梭杆菌门、变形菌门;活泼瘤胃球菌_group、Fusicatenibacter	16S RNA
[5]	肝硬化 (25 例)	升高:拟杆菌门;拟杆菌属、嗜黏蛋白阿克曼菌、奇异菌属、普雷沃菌、副拟杆菌属 降低:厚壁菌门	16S RNA
[29]	肝硬化 (25 例)、 肝细胞癌 (21 例)	升高:拟杆菌门、变形菌门;嗜黏蛋白阿克曼菌、Barnesiella、拟杆菌属、Fluviicola、韦荣球菌属、 Cryomorphaceae_uncultured、黄杆菌科 降低:厚壁菌门;经黏液真杆菌属、Fusicatenibacter、Howardella、Marvinbryantia、Butyricoccus、CAG-352、戴阿利斯特杆菌属、爱格菌属	16S RNA
[40]	肝细胞癌 (64 例)	升高:变形菌门、蓝细菌; Acidifaciens、Citroniae 降低:厚壁菌门、Tenericutes; Catus	16S RNA
[41]	肝细胞癌 (33 例)	升高:拟杆菌属、链球菌属、活泼瘤胃球菌、韦荣球菌属、Erysipelatoclostridium 降低:罗氏菌属、Lachnospiraceae NK4A-136、Eubacterium hallii group、Lachnospiraceae ND-3007 group、 Erysipelotrichaceae UCG-003、嗜胆菌属	16S RNA
[43]	肝细胞癌 (86 例)	升高:厚壁菌门;链球菌属、戴阿利斯特杆菌属、韦荣球菌属、肺炎链球菌、双歧杆菌属 降低:拟杆菌属	16S RNA

作用,主要通过肠漏和细菌易位影响。病毒性肝炎引起的肝细胞癌患者肠道中,产生短链脂肪酸的细菌显著增加^[41]。肝细胞癌小鼠中产乙酸盐的罗伊乳杆菌下调,补充乙酸盐可抑制白介素 17A 产生^[45]。肝细胞癌小鼠肠道产丙酸、丁酸的微生物群减少,增加肠黏膜通透性,升高脂多糖水平,激活 Toll 样受体 4/核因子 κ B 通路,促进白介素 6、基质金属蛋白酶 2 等因子表达,导致肝脏炎症和氧化损伤^[46]。肠道微生物衍生的乙酸可能为肿瘤生长提供能量,促进肝细胞癌复发^[43]。多形拟杆菌衍生的乙酸对肝癌细胞有抑制作用,可增强 T 细胞介导的肿瘤细胞杀伤^[44]。这些研究表明肠道菌群、肠道渗漏、代谢产物、信号通路和免疫反应共同推动肝细胞癌发展。

乳酸杆菌、双歧杆菌等益生菌可稳定肠道菌群,增强屏障功能,减轻致癌毒性,影响肝癌发生发展^[47]。研究表明,特定乳酸菌如短促生乳杆菌 SR52-2 和德氏乳杆菌 Q80 具有抗病毒特性,有助于改善肝癌患者胃肠道健康^[42]。饮食如间歇性禁食可改善非酒精性脂肪性肝炎和纤维化,减弱肝细胞癌发展^[48]。此外,携带肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体基因的噬菌体颗粒能选择性递送基因至肝细胞癌细胞,诱导凋亡,成为肝细胞癌靶向基因治疗的候选者^[49]。尽管研究取得进展,但仍需更多临床试验验证长期安全性和有效性。

四、结论与展望

肠道菌群检测方法包括传统培养法和分子生物学技术(如聚合酶链反应、16S rDNA 测序),后者能更全面分析菌群组成。技术进步使肠道菌群检测更普及,助力疾病早期诊断和个性化治疗。病毒性肝炎与肠道菌群密切相关,菌群失衡可影响肝脏功能,加重病情。研究发现,病毒性肝炎患者肠道菌群多样性降低,有益菌减少,有害菌增多,且这些变化随肝炎阶段而异,提示肠道菌群可作为潜在生物标志物。益生菌、FMT 和饮食干预等菌群调节措施在改善肝炎症状和肝功能方面展现出潜力,未来有望为治疗提供新选择。

未来需深入探究肠道菌群在病毒性肝炎发病机制中的分子靶点,明确不同病毒类型肝炎与菌群相互作用的特异性。基于菌群特征的精准诊断工具和个性化治疗方案有望被开发。同时,需优化益生菌、益生元等使用策略,探索新型菌群移植方法,为病毒性肝炎的综合防治提供更有效途径,改善患者预后和生活质量。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] Yang X, Mai H, Zhou J, et al. Alterations of the gut microbiota associated with the occurrence and progression of viral hepatitis[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 13: 1119875. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1119875.
- [2] Ali RO, Quinn GM, Umarova R, et al. Longitudinal

- multi-omics analyses of the gut-liver axis reveals metabolic dysregulation in hepatitis C infection and cirrhosis[J]. *Nat Microbiol*, 2023, 8(1): 12-27. DOI: 10.1038/s41564-022-01273-y.
- [3] Wang T, Fan Y, Tan S, et al. Probiotics and their metabolite spermidine enhance IFN- γ (+)CD4(+) T cell immunity to inhibit hepatitis B virus[J]. *Cell Rep Med*, 2024, 5(11): 101822. DOI: 10.1016/j.xcrm.2024.101822.
- [4] Long J, Saw M, Zhang P, et al. Role of tenofovir dipivoxil in gut microbiota recovery from HBV-infection induced dysbiosis[J]. *BMC Microbiol*, 2024, 24(1): 359. DOI: 10.1186/s12866-024-03457-4.
- [5] Zeng Y, Chen S, Fu Y, et al. Gut microbiota dysbiosis in patients with hepatitis B virus-induced chronic liver disease covering chronic hepatitis, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma[J]. *J Viral Hepat*, 2020, 27(2): 143-155. DOI: 10.1111/jvh.13216.
- [6] Chua HH, Chen YH, Wu LL, et al. Antagonism between gut ruminococcus gnavus and akkermansia muciniphila modulates the progression of chronic hepatitis B[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2024, 17(3): 361-381. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2023.12.003.
- [7] 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): 2155018. DOI: 10.1080/19490976.2022.2155018.
- [8] 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. DOI: 10.3390/pathogens12091094.
- [9] 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. DOI: 10.14218/JCTH.2020.00161.
- [10] Magdy Wasfy R, Mbaye B, Borentain P, et al. Ethanol-producing enterocloster bolteae is enriched in chronic hepatitis B-associated gut dysbiosis: a case-control culturomics study[J]. *Microorganisms*, 2023, 11(10): 2437. DOI: 10.3390/microorganisms11102437.
- [11] Li Y, Zhong S, Jin Z, et al. Peyer's patch-involved gut microbiota facilitates anti-HBV immunity in mice[J]. *Virus Res*, 2023, 331: 199129. DOI: 10.1016/j.virusres.2023.199129.
- [12] 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. DOI: 10.3389/fmicb.2024.1458754.
- [13] 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. DOI: 10.1002/hep.29008.
- [14] Chauhan A, Kumar R, Sharma S, et al. Fecal microbiota transplantation in hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B patients: a pilot study[J]. *Dig Dis Sci*, 2021, 66(3): 873-880. DOI: 10.1007/s10620-020-06246-x.
- [15] Wang J, Zhou X, Li X, et al. Fecal microbiota transplantation alters the outcome of hepatitis B virus infection in mice[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12:

844132. DOI: 10.3389/fcimb.2022.844132.
- [16] Martinello M, Solomon SS, Terrault NA, et al. Hepatitis C [J]. *Lancet*, 2023, 402(10407):1085-1096. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01320-X.
 - [17] Hsu YC, Chen CC, Lee WH, et al. Compositions of gut microbiota before and shortly after hepatitis C viral eradication by direct antiviral agents[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1):5481. DOI: 10.1038/s41598-022-09534-w.
 - [18] Chuaypen N, Jinato T, Avihingsanon A, et al. Long-term benefit of DAAs on gut dysbiosis and microbial translocation in HCV-infected patients with and without HIV coinfection[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 14413. DOI: 10.1038/s41598-023-41664-7.
 - [19] Wellhöner F, Döscher N, Woelfl F, et al. Eradication of chronic HCV infection: improvement of dysbiosis only in patients without liver cirrhosis[J]. *Hepatology*, 2021, 74(1):72-82. DOI: 10.1002/hep.31700.
 - [20] Huang PY, Chen CH, Tsai MJ, et al. Effects of direct anti-viral agents on the gut microbiota in patients with chronic hepatitis C[J]. *J Formos Med Assoc*, 2023, 122(2): 157-163. DOI: 10.1016/j.jfma.2022.08.022.
 - [21] Oo KM, Lwin AA, Kyaw YY, et al. Safety and long-term effect of the probiotic FK-23 in patients with hepatitis C virus infection[J]. *Biosci Microbiota Food Health*, 2016, 35(3): 123-128. DOI: 10.12938/bmfh.2015-024.
 - [22] Stern J, Miller G, Li X, et al. Virome and bacteriome: two sides of the same coin[J]. *Curr Opin Virol*, 2019, 37:37-43. DOI: 10.1016/j.coviro.2019.05.007.
 - [23] Wu J, Bortolanza M, Zhai G, et al. Gut microbiota dysbiosis associated with plasma levels of interferon- γ and viral load in patients with acute hepatitis E infection[J]. *J Med Virol*, 2022, 94(2):692-702. DOI: 10.1002/jmv.27356.
 - [24] Wu J, Huang F, Ling Z, et al. Altered faecal microbiota on the expression of Th cells responses in the exacerbation of patients with hepatitis E infection[J]. *J Viral Hepat*, 2020, 27(11):1243-1252. DOI: 10.1111/jvh.13344.
 - [25] 徐亚洲, 陈文君, 胡波. 戊型肝炎病毒感染慢性肝病人群重症化早期临床预测模型的构建与应用[J]. *中华检验医学杂志*, 2024, 47(3): 252-258. DOI: 10.3760/cma.j.cn114452-20231204-00324.
 - [26] Ishizaka A, Koga M, Mizutani T, et al. Prolonged gut dysbiosis and fecal excretion of hepatitis A virus in patients infected with human immunodeficiency virus[J]. *Viruses*, 2021, 13(10):2101. DOI: 10.3390/v13102101.
 - [27] Trebicka J, Hernaez R, Shawcross DL, et al. Recent advances in the prevention and treatment of decompensated cirrhosis and acute-on-chronic liver failure (ACLF) and the role of biomarkers[J]. *Gut*, 2024, 73(6):1015-1024. DOI: 10.1136/gutjnl-2023-330584.
 - [28] Efremova I, Maslennikov R, Medvedev O, et al. Gut microbiota and biomarkers of intestinal barrier damage in cirrhosis[J]. *Microorganisms*, 2024, 12(3): 463. DOI: 10.3390/microorganisms12030463.
 - [29] Zhang H, Wu J, Liu Y, et al. Identification reproducible microbiota biomarkers for the diagnosis of cirrhosis and hepatocellular carcinoma[J]. *AMB Express*, 2023, 13(1): 35. DOI: 10.1186/s13568-023-01539-6.
 - [30] Efremova I, Maslennikov R, Kudryavtseva A, et al. Gut microbiota and cytokine profile in cirrhosis[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2024, 12(8): 689-700. DOI: 10.14218/JCTH.2024.00090.
 - [31] Ullah N, Kakakhel MA, Khan I, et al. Structural and compositional segregation of the gut microbiota in HCV and liver cirrhotic patients: a clinical pilot study[J]. *Microb Pathog*, 2022, 171: 105739. DOI: 10.1016/j.micpath.2022.105739.
 - [32] Huang L, Yu Q, Peng H, et al. Alterations of gut microbiome and effects of probiotic therapy in patients with liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101(51): e32335. DOI: 10.1097/MD.00000000000032335.
 - [33] Midori Y, Nosaka T, Hiramatsu K, et al. Isolation of mucosa-associated microbiota dysbiosis in the ascending colon in hepatitis C virus post-sustained virologic response cirrhotic patients[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2024, 14:1371429. DOI: 10.3389/fcimb.2024.1371429.
 - [34] Hu YC, Ding XC, Liu HJ, et al. Effects of *Lactobacillus paracasei* N1115 on gut microbial imbalance and liver function in patients with hepatitis B-related cirrhosis[J]. *World J Gastroenterol*, 2024, 30(11): 1556-1571. DOI: 10.3748/wjg.v30.i11.1556.
 - [35] Kang EJ, Cha MG, Kwon GH, et al. Akkermansia muciniphila improve cognitive dysfunction by regulating BDNF and serotonin pathway in gut-liver-brain axis[J]. *Microbiome*, 2024, 12(1): 181. DOI: 10.1186/s40168-024-01924-8.
 - [36] Bloom PP, Donlan J, Torres Soto M, et al. Fecal microbiota transplant improves cognition in hepatic encephalopathy and its effect varies by donor and recipient[J]. *Hepatology*, 2022, 6(8): 2079-2089. DOI: 10.1002/hep4.1950.
 - [37] Hong AS, Tun KM, Hong JM, et al. Fecal microbiota transplantation in decompensated cirrhosis: a systematic review on safety and efficacy[J]. *Antibiotics (Basel)*, 2022, 11(7):838-843. DOI: 10.3390/antibiotics11070838.
 - [38] Liu J, MacNaughtan J, Kerbert A, et al. Clinical, experimental and pathophysiological effects of Yaq-001: a non-absorbable, gut-restricted adsorbent in models and patients with cirrhosis[J]. *Gut*, 2024, 73(7): 1183-1198. DOI: 10.1136/gutjnl-2023-330699.
 - [39] Yue B, Gao Y, Hu Y, et al. Harnessing CD8(+) T cell dynamics in hepatitis B virus-associated liver diseases: Insights, therapies and future directions[J]. *Clin Transl Med*, 2024, 14(7):e1731. DOI: 10.1002/ctm2.1731.
 - [40] Xu W, Jiang Y, Tao J, et al. Correlation analysis for alterations of intestinal flora in hepatocellular carcinoma patients: combinatorial detection of *Coriobacterium*, *Atopobium*, *Coprococcus* and *Veillonella dispar* may be a new method for HCC diagnosis[J]. *J Med Microbiol*, 2023, 72(6). DOI: 10.1099/jmm.0.001713.
 - [41] Jinato T, Anuntakarun S, Sathhawiwat N, et al. Distinct alterations of gut microbiota between viral-and non-viral-related hepatocellular carcinoma[J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2024, 108(1): 34. DOI: 10.1007/s00253-023-12845-1.
 - [42] 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. DOI: 10.3390/nu16050600.
 - [43] Zheng C, Lu F, Chen B, et al. Gut microbiome as a biomarker for predicting early recurrence of HBV-related

- hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Sci, 2023, 114(12): 4717-4731. DOI: 10.1111/cas.15983.
- [44] Ma H, Yang L, Liang Y, et al. B. thetaiotaomicron-derived acetic acid modulate immune microenvironment and tumor growth in hepatocellular carcinoma[J]. Gut Microbes, 2024, 16(1): 2297846. DOI: 10.1080/19490976.2023.2297846.
- [45] Hu C, Xu B, Wang X, et al. Gut microbiota-derived short-chain fatty acids regulate group 3 innate lymphoid cells in HCC[J]. Hepatology, 2023, 77(1): 48-64. DOI: 10.1002/hep.32449.
- [46] Jing G, Xu W, Ma W, et al. Echinacea purpurea polysaccharide intervene in hepatocellular carcinoma via modulation of gut microbiota to inhibit TLR4/NF- κ B pathway[J]. Int J Biol Macromol, 2024, 261(Pt 2): 129917. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2024.129917.
- [47] Guo M, Liu H, Yu Y, et al. Lactobacillus rhamnosus GG ameliorates osteoporosis in ovariectomized rats by regulating the Th17/Treg balance and gut microbiota structure[J]. Gut Microbes, 2023, 15(1): 2190304. DOI: 10.1080/19490976.2023.2190304.
- [48] Gallage S, Ali A, Barragan Avila JE, et al. A 5 : 2 intermittent fasting regimen ameliorates NASH and fibrosis and blunts HCC development via hepatic PPAR α and PCK1[J]. Cell Metab, 2024, 36(6): 1371-1393.e7. DOI: 10.1016/j.cmet.2024.04.015.
- [49] Sittiju P, Wudtiwai B, Chongchai A, et al. Bacteriophage-based particles carrying the TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) gene for targeted delivery in hepatocellular carcinoma[J]. Nanoscale, 2024, 16(13): 6603-6617. DOI: 10.1039/d3nr05660k.

·读者·作者·编者·

关于“优秀科研成果优先出版平台”投稿的要求

为了保证优秀科研成果能够尽快得到展示,缩短文献发表时滞,吸引更多优质稿件回流,中华医学会杂志社搭建了“优秀科研成果优先出版平台”。作者向《中华检验医学杂志》投稿时可选择优先出版流程,需具备以下条件。

一、对优先出版论文的要求

论文必须具有创新性、重要性和科学性,该论文的早日发表将对临床和科研工作产生较大或重大影响。

二、投稿方式

登录中华医学会杂志社远程稿件管理系统(<https://medpress.yiigle.com>)投稿,稿件类型选择“优先出版通道稿件”。

三、论文投稿要求

1. 选择优先出版流程的论文作者除提交常规材料外,须同时提供:(1)选择“优先出版”的书面申请材料;(2)省市级及以上图书馆或医学信息研究所等出具的“查新报告”;(3)两位具有高级职称的同行专家(至少1位为非本单位专家)的书面推荐意见;(4)交纳稿件处理费500元/篇。

2. 达到优先出版要求的论文,作者需承担优先发表费用,标准为常规发表费的2倍。

四、出版时限

进入优先出版流程的稿件,编辑部将在第一时间安排专家审稿,确保在10个工作日内左右告知作者审稿结果。达到优先出版审稿标准,被编辑部接收且按照审稿要求完成修改的稿件,将安排在最近一期纸质期刊上刊出。

五、论文推介

作者可制作1~2 min 论文重点推介的辅助内容,可以是本研究的背景资料、研究的关键步骤、重要结论以及其他有利于论文宣传的音视频文件,与论文同步配发,以提升论文的显示度。