

Gut Microbiota and Chronic Hepatitis B and C Viruses-Induced Cirrhosis

Parisa Torkamanzadeh Asadabadi¹,

Mohamad mehdi Suri¹,

Seyed Davar Siadat²,

MohammadReza Aghasadeghi³,

Pooneh Rahimi⁴,

Sara Ahmadi Badi⁵,

Mohamad Zaheri Birgani¹,

Atiyyeh Motahhary⁶,

Golnaz Bahramali⁷

¹ MSc Student in Biotechnology, Faculty of Biological Sciences, Islamic Azad University, Tehran North Branch, Tehran, Iran

² Professor, Department of Mycobacteriology and Pulmonary Research, Microbiology Research Center, Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran

³ Professor, Department of Hepatitis and AIDS, Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran

⁴ Associate Professor, Department of Hepatitis and AIDS, Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran

⁵ PhD in Microbiology, Department of Mycobacteriology and Pulmonary Research, Microbiology Research Center, Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran

⁶ MSc in Biotechnology, Faculty of Biological Sciences, Islamic Azad University Urmia, Urmia, Iran

⁷ Assistant Professor, Department of Hepatitis and AIDS, Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran

(Received November 20, 2020 ; Accepted January 6, 2020)

Abstract

Hepatitis B and C viruses are major public health problems. These viruses can chronically lead to liver disease such as fibrosis, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma, which often increase mortality in these patients. According to previous studies, the liver is highly affected by changes in the microbiota of gastrointestinal tract and immune system damage caused by inflammation due to viral hepatitis. Significant advances have been made in identifying gastrointestinal microbiota in cirrhotic patients associated with viral hepatitis and its use in their prognosis and treatment in recent years. Unique bacterial profiles are observed in cirrhotic patients associated with viral hepatitis, including increased numbers of *Streptococcus*, *Prevotella*, *Staphylococcus*, and *Enterococcus*, as well as decreased numbers of *Clostridium* and *Ruminococcus*. The purpose of this review was to summarize and discuss the gastrointestinal microbiota profile in patients with chronic hepatitis B and C and its role in the progression of cirrhosis.

Keywords: hepatitis B, hepatitis C, guts microbiota, cirrhosis, dysbiosis

J Mazandaran Univ Med Sci 2021; 30 (193): 103-112 (Persian).

* **Corresponding Author: Golnaz Bahramali** - Department of Hepatitis and AIDS, Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran
(E-mail: gbahramali@gmail.com)

میکروبیوتای دستگاه گوارش و سیروز وابسته به ویروس های هپاتیت B و C مزمن

پریسا ترکمن زاده اسدابادی^۱

محمد مهدی سوری^۱

سید داور سیادت^۲

محمد رضا آقا صادقی^۳

پونه رحیمی^۴

سارا احمدی بادی^۵

محمد ظاهری بیرگانی^۱

عطیه مطهری^۶

گلناز بهرامعلی^۷

چکیده

ویروس های هپاتیت B و C از جمله مهم ترین مشکلات بهداشت عمومی هستند. این ویروس ها به صورت مزمن می توانند منجر به بیماری های کبدی مانند فیروز، سیروز و هپاتوسلولار کارسینوما شوند و اغلب باعث افزایش مرگ و میر در این بیماران می گردند. بر طبق مطالعات انجام شده، کبد تا حدود زیادی تحت تأثیر تغییرات میکروبیوتای دستگاه گوارش و آسیب های سیستم ایمنی ناشی از وقوع التهاب به علت هپاتیت های ویروسی می باشد. اخیراً پیشرفت های چشمگیری در شناسایی میکروبیوتای دستگاه گوارش در بیماران دارای سیروز مربوط به هپاتیت های ویروسی و استفاده از آن در پیش بینی و درمان آن ها حاصل شده است. پروفایل های باکتریایی منحصر به فردی در بیماران سیروتیک وابسته به هپاتیت های ویروسی دیده شده است که شامل افزایش *Staphylococcaceae*، *Prevotella*، *Streptococcus* و *Enterococcus* و همچنین کاهش *Ruminococcus* و *Clostridium* می باشد. هدف از این مطالعه مروری، بررسی و بحث در مورد پروفایل میکروبیوتای دستگاه گوارش در بیماران مبتلا به عفونت مزمن هپاتیت B، C و نقش آنان در پیشرفت سیروز است.

واژه های کلیدی: هپاتیت B، هپاتیت C، میکروبیوتا دستگاه گوارش، سیروز، دیس بیوزیز

مقدمه

جهانی (WHO) در سال ۲۰۱۶ حدود ۷۱ میلیون نفر به عفونت مزمن ویروس هپاتیت C مبتلا می باشند و سالانه ۷۰۰۰۰ نفر از آنان بر اثر عوارض کبدی ناشی از این عفونت می میرند (۱، ۲). همچنین دو میلیارد نفر در جهان تاکنون به عفونت ویروس هپاتیت B آلوده شده اند که

عفونت های مزمن ویروس هپاتیت B (CHB) و ویروس هپاتیت C (CHC) از معضلات تهدید کننده سلامت جوامع بشری هستند. راه انتقال این ویروس ها از طریق خون و برخی مایعات بدن شامل ترشحات سرویکس، منی و شیر مادر می باشد. طبق گزارش سازمان بهداشت

E-mail: bahramali@gmail.com

مؤلف مسئول: گلناز بهرامعلی - تهران، خیابان پاستور، انستیتو پاستور ایران، گروه هپاتیت و ایدز و بیماری های منتقله از خون

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد بیوتکنولوژی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه آزاد تهران شمال، تهران، ایران

۲. استاد، گروه سل و تحقیقات ریوی، مرکز تحقیقات میکروبیولوژی، انستیتو پاستور ایران، تهران، ایران

۳. استاد، گروه هپاتیت و ایدز، انستیتو پاستور ایران، تهران، ایران

۴. دانشیار، گروه هپاتیت و ایدز، انستیتو پاستور ایران، تهران، ایران

۵. دکترای میکروبیولوژی، گروه سل و تحقیقات ریوی، مرکز تحقیقات میکروبیولوژی، انستیتو پاستور ایران، تهران، ایران

۶. کارشناسی ارشد بیوتکنولوژی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه آزاد واحد ارومیه، ارومیه، ایران

۷. استادیار، گروه هپاتیت و ایدز، انستیتو پاستور ایران، تهران، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۸/۳۰ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۹/۹/۲۰ تاریخ تصویب: ۱۳۹۹/۱۰/۱۷

در حدود ۲۵۷ میلیون نفر از آنان به فرم مزمن بیماری مبتلا می‌باشند و سالانه ۸۸۰۰۰۰ نفر نیز به دلیل مشکلات منتج از عفونت فوق دچار مرگ می‌شوند (۳). لازم به ذکر است که شیوع عفونت مزمن HBV و HCV براساس مناطق جغرافیایی متفاوت است. با وجود واکسن برای ویروس هپاتیت B و داروهای ضد ویروسی که برای بیماران هپاتیت B و C مورد استفاده قرار می‌گیرد، همچنان این ویروس‌ها علاوه بر تحمیل بار اقتصادی سنگین مشکلات عدیده‌ای نیز برای افراد درگیر ایجاد می‌کنند (۴،۵).

از طرف دیگر آلودگی با ویروس‌های فوق الذکر در ۱۵ تا ۴۰ درصد افراد، می‌تواند منجر به بیماری‌های پیشرفته کبدی از جمله فیروز، سیروز و هپاتوسلولار کارسینوما (HCC) گردد. به‌طوری‌که مطالعات حاکی از آن است که عفونت مزمن ویروس هپاتیت C معمولاً با تغییرات التهابی مزمن در کبد همراه بوده و منجر به تولید غیر طبیعی پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی و ایجاد فیروز و در نهایت سیروز می‌شود (۶،۷). نتایج نشان می‌دهد که حدود ۲ تا ۲۰ درصد افرادی که دچار بیماری مزمن کبدی می‌شوند به سیروز کبدی و ۲۵ درصد از آن‌ها به هپاتوسلولار کارسینوما مبتلا می‌شوند (۸). همچنین به نظر می‌رسد که پاسخ سیستم ایمنی نسبت به این عفونت‌ها، تعیین‌کننده بروز هر یک از این حالات و پیشرفت به بیماری‌هایی چون سیروز و هپاتوسلولار کارسینوما می‌باشد (۹). مطالعات در سال‌های اخیر نشان می‌دهد که میکروبیوتای دستگاه گوارش، سیستم اکولوژیک پیچیده‌ای را تشکیل می‌دهد که نقش قابل توجهی در سیستم ایمنی، تغذیه و فرایندهای آسیب‌شناختی بازی می‌کند (۱۰،۱۱). همچنین نتایج تحقیقات اخیر مبنی بر این است که تغییرات میکروبیوتای روده در ایجاد و پیشرفت بیماری‌های مزمن کبدی ناشی از هپاتیت B و C مزمن موثر می‌باشند و ترکیب غیر نرمال میکروب‌های موجود در دستگاه گوارش بر روی پاسخ ایمنی میزبان به هپاتیت‌های ویروسی و تبدیل به فرم مزمن و ماندگار آن غیرقابل

انکار است (۱۲،۱۳). با توجه به این اوصاف همچنان برای استفاده از این میکروب‌ها در روند تشخیص و درمان‌های مربوطه راه طولانی باقی است. ما در این مطالعه مروری به مقایسه پروفایل میکروبیوتای دستگاه گوارش بیماران مبتلا به سیروز وابسته به هپاتیت‌های مزمن B و C با افراد سالم و نقش این تغییرات در پیشرفت بیماری کبدی خواهیم پرداخت.

محور میکروبیوتای دستگاه گوارش - کبد (Gut-Liver Axis): میکروب‌های مختلفی در تمام قسمت‌های بدن انسان مانند پوست، دستگاه گوارش، مغز و بافت‌های چربی زندگی می‌کنند. میکروبیوتای دستگاه گوارش (دهان تا مقعد) انسان شامل هزاران میکروارگانیسم (باکتری‌ها، ویروس‌ها و قارچ‌ها) می‌باشد که این میکروب‌ها در ایمنی‌زایی و جلوگیری از حمله پاتوژن‌های بیماری‌زا نقش بسزایی دارند (۱۴،۱۵). مطالعات انجام شده در دهه اخیر حاکی از این حقیقت است که عدم تعادل میکروبی (دیس بیوزیس) و فراوانی برخی از سویه‌های باکتریایی در این دستگاه می‌تواند در پیشرفت بیماری‌های مختلفی مانند دیابت، سرطان، بیماری‌های پیشرفته کبدی با عامل عفونی و غیر عفونی، قلبی عروقی، التهابی روده (IBD)، سندرم روده تحریک‌پذیر (IBS)، مالتیپل اسکلروزیس (MS)، اوتیسم، بیماری آلزایمر، پارکینسون و عفونت هپاتیت B و C مزمن تأثیرگذار باشد (۱۶). دستگاه گوارش با برخی از اندام‌های خارج این دستگاه نیز مانند مغز، کلیه، قلب و عروق و سیستم استخوانی می‌تواند محور ایجاد کند که در این میان محور دستگاه گوارش - کبد توجه بیش‌تری را به خود جلب کرده است. می‌توان یکی از دلایل اهمیت این مسیر را نزدیکی آناتومی این دو ارگان که ناشی از منشأ یکسان سلول‌های جنینی و ارتباطاتشان است، دانست. از طرف دیگر این دو از نظر عملکردی نیز باهم در ارتباط می‌باشند، به‌طوری‌که میکروبیوتای دستگاه گوارش در متابولیسم کبد،

اکسیداسیون سیتوکین‌های پیش التهابی، لیپوژنز کبدی و تولید اسیدهای صفراوی دخالت می‌نماید. بررسی‌ها همچنین نشان از آن دارد که باکتری‌های روده و متابولیت‌هایشان می‌توانند وارد کبد شده و سیستم ایمنی میزبان را تنظیم کنند. همچنین یکی از علل بیماری و آسیب‌های کبدی، عدم تعادل میکروبی (دیس بیوزیز) دستگاه گوارش می‌باشد. به‌طوری که مرحله و میزان این آسیب کاملاً مرتبط با شدت تغییرات میکروبیوتای دستگاه گوارش است (۱۷).

از طرفی دیده شده است که یکی از علل بیماری و آسیب‌های کبدی، عدم تعادل میکروبی (دیس بیوزیز) دستگاه گوارش می‌باشد. به‌طوری که مرحله و میزان این آسیب کاملاً مرتبط با شدت تغییرات میکروبیوتای دستگاه گوارش است.

تحقیقات بر روی بیماران دارای سیروز کبدی نشان می‌دهد که این بیماری باعث کاهش میزان اسید معده، ترشح اسید صفراوی و حرکات روده شده که این موارد باعث افزایش بی‌رویه باکتری‌های دستگاه گوارش و عدم تعادل میکروبی این ناحیه می‌گردد. همچنین زمانی که نفوذپذیری مخاط روده دچار اختلال شود، باکتری‌های روده و متابولیت‌هایشان از طریق سیستم وریدی وارد کبد شده و فاکتورهای التهابی تولید شده توسط کبد را افزایش و باعث آسیب‌ها و پیشرفت بیماری‌های کبدی می‌شوند (۱۸). در طی پیشرفت بیماری‌های کبد عدم تعادل میکروبی دستگاه گوارش ممکن است با تولید متابولیت‌های میکروبی مانند لیپولی ساکارید (LPS) و اسید داکسی کولیک (*Acid Deoxycholic*) همراه باشد که باعث التهاب مزمن کبدی، فیروز و سیروز می‌گردند. بنابراین میکروبیوتای دستگاه گوارش نقش مهمی را در تنظیم سیستم ایمنی بدن در پیشرفت یا بهبود بیماری‌ها بازی می‌کند. علاوه بر این محققان اظهار داشته‌اند که تغییرات میکروبیوتا در شروع و مزمن شدن عفونت هپاتیت B و C از طریق این محور نیز موثر است (۱۹).

میکروبیوتای دستگاه گوارش در بیماران سیروز وابسته به هپاتیت‌های ویروسی:

میکروبیوتای دستگاه گوارش در بیماران سیروز وابسته به هپاتیت B مزمن:

تحقیقات انجام شده نشان می‌دهد تنوع و ترکیب میکروبیوتای دستگاه گوارش با بیماری‌های مزمن کبدی ناشی از هپاتیت B (HBV) مرتبط است. همچنین داده‌های بالینی نشان از ترکیب کاملاً متفاوت باکتری‌های گوارشی در بیماری‌های مختلف کبدی مانند ALD (alcoholic liver disease)، NAFLD (nonalcoholic liver disease) و هپاتیت‌های مزمن ویروسی در برابر افراد سالم را دارد (۲۰، ۲۱).

به‌طور کلی، ترکیب میکروبیوتای دستگاه گوارش در بیماران حامل HBV با کاهش سطح *Bifidobacteria*، *Weissella*، *Pediococcus*، *Bacteroides*، *Lactobacillus* و *Prevotella* و با افزایش *Enterococcus* و *Enterobacteriaceae* همراه است (۲۲، ۲۳). در بررسی انجام شده توسط Wang و همکاران بر روی فلور روده بیماران مبتلا به فرم مزمن ویروس هپاتیت B و افراد سالم، داده‌ها نشان داد که سطح *Bacteroides* در این بیماران در مقایسه با افراد سالم بر اساس توالی منطقه V3-V4 ژن 16S rRNA کاهش یافته است. همچنین در این مطالعه پیشرفت بیماری با افزایش معنی‌دار *Actinomyces sensu stricto*، *Clostridium*، *Lachnospiraceae* غیر طبقه‌بندی شده و *Megamonas* مطابقت داشت. از طرفی این بررسی نشان داد که ساختار میکروفلور روده این بیماران نسبت به قبل از آسیب شدید کبدی تغییر کرده است که دال بر نقش تفاوت ساختاری فلور روده در بیماری‌زایی دارد (۲۳).

افزایش باکتری‌های دارای LPS (لیپولی ساکارید) و کاهش باکتری‌های تولیدکننده بوتیرات در عفونت HBV مشاهده می‌شود. به‌طوری که نسبت زیاد LPS موجود در قسمت بیرونی غشای باکتری‌های گرم منفی در فعال سازی پاسخ ایمنی ذاتی با شناسایی TLRs

بیماران فوق‌الذکر مشاهده می‌شود. همچنین در تحقیقات بالینی این مهم تایید شد که *Escherichia coli* و *Streptococcus* از عوامل اصلی عفونت باکتریایی با سیروز هستند (۳۳).

شایان ذکر است که بیماران سیروتیک مبتلا به عفونت HBV، کاهش قابل توجهی را در نسبت *Bifidobacteriaceae/Enterobacteriaceae* (B/E) می‌باشند که این امر به علت کاهش *Bifidobacteria* و *Lactobacillus* و افزایش *Enterococcus* و *Enterobacteriaceae* است و این نتایج پیشنهاد می‌دهد که اندازه‌گیری این شاخص در روند پیشرفت بیماری‌های کبدی می‌تواند مفید باشد (۲۲، ۱۴).

در سال ۲۰۱۷ گزارش شده است که تغییر نفوذپذیری روده هنگامی که به همراه دیس بیوزیز و وجود اندوتوکسین در عروق سیاهرگی باشد، می‌تواند منجر به افزایش فعالیت *TLS* (Toll-like receptor)/*NLR* (Nod-like receptor) به همراه تولید سیتوکین در کبد شود و بروز ضایعات کبدی مانند پیشرفت فیروز، سیروز و هپاتوسلولار کارسینوما را باعث گردد (۳۴، ۲۳).

در این میان وجود باکتری‌های پتیدوگلیکان و یافته‌های متابولیک نیز می‌توانند ویژگی‌های بالینی بیماری‌های مزمن کبدی را تشدید کنند (۳۵). به طور کلی تنوع میکروبی مدفوع بیماران دارای سیروز وابسته به هپاتیت B نسبت به افراد سالم تغییر میابد (۳۶، ۲۴).

مطالعات انجام شده‌ای که میکروبیوتای دستگاه گوارش بیماران مبتلا به سیروز وابسته به هپاتیت B مزمن را در گروهی مجزا مورد مقایسه قرار داده بودند، در جدول شماره ۱ به صورت خلاصه آورده شده است.

میکروبیوتای دستگاه گوارش در بیماران سیروز وابسته به هپاتیت C مزمن:

تحقیقات همچنین حاکی از آن است که ترکیب متفاوتی از میکروبیوتای دستگاه گوارش در بیماران دارای هپاتیت C مزمن نسبت به افراد سالم وجود دارد و

(Toll like Receptors) به خصوص (TLR2 و TLR4) نقش دارد و در مدیریت بیماری هپاتیت B باکتری مفید *Lachnospiraceae* با کاهش LPS و جابجایی باکتریایی می‌تواند بسیار موثر باشد (۲۴). همچنین در بیماران دارای هپاتیت B مزمن، سیروز کبدی (LC) و هپاتوسلولار کارسینوما (HCC)، خانواده‌های باکتریایی تولیدکننده بوتیرات (مانند *Clostridiaceae*) که نوعی اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه (SCFA) را تولید می‌نمایند، کاهش می‌یابد. بوتیرات منبع اصلی انرژی مخاطی روده، تقویت سیستم ایمنی، تقویت عملکرد سد اپی‌تلیال، کاهش سطح التهاب و ارتقای تولید سلول‌های محیطی می‌باشد (۲۶، ۲۵). کاهش این باکتری‌ها می‌تواند وضعیت مخاطی روده بیماران فوق‌الذکر را را وخیم‌تر و از این طریق باعث پیشرفت التهاب گردد (۲۸، ۲۷).

بررسی مشخصات میکروبی روده در بیماران کبدی پیشرفته مبتلا به هپاتیت B مزمن نیز افزایش آشکاری در باکتری‌های *Enterobacteriaceae*، *Enterococcus faecalis* و *Faecalibacterium* نشان دادند. همچنین تحقیقات حاکی از تعداد کم‌تر گونه‌های اسید لاکتیک روده مانند *Weissella*، *Pediococcus*، *Lactobacillus* و *Leuconostoc* در این بیماران دارد (۳۰، ۲۹، ۲۲، ۱۴).

علاوه بر این، تنوع میکروبیوتای دستگاه گوارش در بیماران سیروز مرتبط با HBV با افزایش ۱۰ برابری *Bacteroidetes* و کاهش ۱۳ برابری در سطح *Proteobacteria* در مقایسه با افراد سالم می‌باشد (۳۲، ۳۱). در مطالعه wu همکارانش در سال ۲۰۱۲، *Clostridium* spp XI و *Prevotella*، *Bacteroides*، *Clostridium* spp XIVa، *L. fermentus* و *L. rhamnosus*، *Lactobacillus* spp در نمونه‌های مدفوع بیماران سیروتیک مرتبط با HBV روندی به صورت کاهشی نشان داد (۳۲). همچنین نتایج مطالعه دیگری در سطح خانواده باکتری‌ها نشان داد که افزایش باکتری‌های خانواده *Enterobacteriaceae*، *Veillonellaceae* و *Streptococcaceae* همراه با کاهش *Bacteroidaceae* و *Lachnospiraceae* در

جدول شماره ۱: تغییرات میکروبیوتای دستگاه گوارش در بیماران مبتلا به سیروز وابسته به هپاتیت B مزمن

تغییرات میکروبیوتا	اندازه / مشخصات نمونه	نوع نمونه	نویسنده / سال / رفرنس
کاهش Lactobacillus Pediococcus Leuconostoc Weissella Bifidobacterium	افزایش Faecalibacterium prausnitzii Enterococcus faecalis Enterobacteriaceae	مدفوع ۳۲ فرد سالم، ۳۰ بیمار ناقل بدون علامت مبتلا به هپاتیت B، ۳۱ بیمار مبتلا به هپاتیت B مزمن و ۳۱ بیمار مبتلا به سیروز جبران نشده وابسته به هپاتیت B.	Haifeng Lu, et al (۲۲) / ۲۰۱۱
Bifidobacterium catenulatum Bifidobacterium Infantis Bifidobacterium bifidum	Bifidobacterium dentium	مدفوع ۱۵ فرد سالم، ۱۶ بیمار مبتلا به هپاتیت B مزمن و ۱۶ بیمار مبتلا به سیروز وابسته به هپاتیت B	Xu M, et al (۳۷) / ۲۰۱۲
Lactobacillus rhamnosus Lactobacillus fermentus	-	مدفوع ۳۸ فرد سالم و ۶۱ سیروز جبران نشده وابسته به هپاتیت B.	Wu ZW, et al (۳۲) / ۲۰۱۲
Bacteroidetes	Proteobacteria Enterobacteriaceae Streptococcaceae Veillonellaceae	مدفوع ۱۲۰ فرد سالم و ۱۲۰ سیروز وابسته به هپاتیت B	Wei X, et al (۳۱) / ۲۰۱۳
Bacteroidetes Bacteroides Eubacterium Alistipes	Proteobacteria Fusobacteria Veillonella Streptococcus Clostridium Prevotella	مدفوع ۸۳ فرد سالم و ۹۸ سیروز وابسته به هپاتیت B	Qin N, et al (۲۷) / ۲۰۱۴
Proteobacteria Neisseria Haemophilus SR1 genera incertae sedis	Atopobium Prevotella Megasphaera Dialister Veillonella Firmicutes	مدفوع ۲۸ فرد سالم و ۲۴ سیروز وابسته به هپاتیت B	Chen Y, et al (۳۸) / ۲۰۱۶
Actinobacteria Clostridiaceae	Enterobacteriaceae Firmicutes	مدفوع ۱۵ فرد سالم، ۲۱ بیمار مبتلا به هپاتیت مزمن، ۲۵ بیمار سیروز وابسته به هپاتیت B و ۲۱ بیمار مبتلا به هپاتوسلولار کارسینوما	Zeng Y, et al (۳۹) / ۲۰۱۹

شواهدی نیز مبنی بر تفاوت قابل توجهی در تنوع و ترکیب میکروبیوتای دستگاه گوارش در بیماران سیروز وابسته به هپاتیت C مزمن وجود دارد (۴۰). طبق مطالعات مقایسه‌ای در چندین تحقیق در افراد بیمار دارای هپاتیت C، در چهار خانواده Enterobacteriaceae، Clostridiales، Ruminococcaceae و Lachnospiraceae، بیشترین تغییرات مشاهده شده است (۴۱).

در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۶ در مصر در بین بیماران دارای هپاتیت C و گروه کنترل سالم انجام شد نیزافزایش فراوانی فیلوم Bacteroidetes در بیماران هپاتیت C نسبت به افراد سالم و در مقابل کاهش فراوانی Firmicutes، Actinobacteria و Proteobacteria را نشان می‌داد. همچنین در سطح جنس نیز فراوانی Prevotella، Faecalibacterium، Phascolarctobacterium، Veillonella و Acinetobacter روند افزایشی، اما Ruminococcus، Clostridium و Bifidobacterium روند کاهشی داشتند (۴۲).

این نکته قابل ذکر است که عفونت HCV باعث افزایش قابل توجه لیپوپلی ساکارید (LPS) شده که منجر به دیس بیوزیز و التهاب در حین پیشرفت

بیماری می‌گردد (۴۳). به‌طور مثال نسبت بالاتر Bacteroidetes/Firmicutes (B/F) در بیماران فوق حاکی از قرار گرفتن در معرض LPS بیش‌تر است که به علت افزایش باکتری گرم منفی Bacteroides می‌باشد. شواهد نشان می‌دهد که در این بیماران غالباً اندوتوکسمی متابولیک با افزایش غلظت LPS سرم همراه بوده و LPS می‌تواند ترشح سیتوکین‌های ضد التهابی مانند فاکتور نکروز تومور آلفا (TNF- α) TLR4 را موجب شود که این مهم منجر به پاتوزن در انواع بیماری‌های حاد و مزمن کبدی می‌شود (۴۴، ۴۵).

بررسی‌ها بر روی بیماران سیروز وابسته به هپاتیت C مزمن انجام شده نشان دهنده کاهش قابل توجه Bacteroidetes، Lachnospiraceae، Firmicutes، Bifidobacteria و افزایش Veillonellaceae، Streptococcaceae و Enterobacteriaceae است (۴۶، ۴۳). خانواده‌های باکتریایی Lachnospiraceae و Ruminococcaceae در تخمیر کربوهیدرات به اسیدهای چرب کوتاه زنجیره (SCFA) در روده انسان شرکت داشته و در میان SCFAها، بوتیرات‌ها در تنظیم تمایز

سلول های T تنظیمی نقش دارند. با توجه به این نتایج به نظر می رسد کاهش این باکتری ها منتج به ناتوانی در تمایز سلول های تنظیمی می شود. از طرفی کاهش SCFA ها می تواند منجر به افزایش PH مدفوع، تولید آمونیاک و هایپر آمونمی نیز گردد (۴۷).

در یک رویکرد مقطعی در سال ۲۰۱۸ که بر روی میکروبیوتای دستگاه گوارش بیماران آلوده به HCV دارای سیروز، بدون سیروز و گروه کنترل بدون بیماری های کبدی انجام شد، تفاوت بسیار قابل توجهی در جوامع میکروبی این افراد مشاهده شد که از آن جمله می توان به افزایش فراوانی نسبی *Veillonella* spp، *Lactobacillus* spp، *Streptococcus* spp، *Alloprevotella* spp، *Bilophila* spp، *Clostridium* XIVb spp، *Clostridium* IV spp، *Akkermansia* spp، *Bifidobacterium* spp در افراد سالم و *Flavonifractor* spp، *Pseudoflavonifractor* spp، *Megasphaera* spp، *Acetivibrio* spp در بیماران سیروز وابسته به HCV اشاره نمود.

این مشاهدات بیانگر ارتباط مشترک سیروز کبدی و برخی از جنس های میکروبی است (۴۸). مطالعات انجام

شده ای که میکروبیوتای دستگاه گوارش بیماران مبتلا به سیروز وابسته به هپاتیت C مزمن را در گروهی مجزا مورد بررسی قرار داده بودند، در جدول شماره ۲ به صورت خلاصه آورده شده است.

در پایان می توان نتیجه گرفت که مطالعات صورت پذیرفته، تفاوت معنادار باکتری های روده در بیماران دارای سیروز وابسته به هپاتیت B و C مزمن را نسبت به بیماران دارای هپاتیت های ویروسی غیر سیروز نشان می دهد. از طرفی پیشرفت مطالعات میکروبیوتای دستگاه گوارش در بیماران مزمن هپاتیت B و C و مقایسه آن با بیماران دارای سیروز وابسته به هپاتیت های مزمن ویروسی می تواند بینش جدیدی از پاتوژن و استراتژی های درمانی جدید مانند استفاده از پریبیوتیک ها (Prebiotics) و پروبیوتیک ها (Probiotics) یا پیوند میکروبی مدفوع (Fecal Microbiota Transplantation) را در این بیماران فراهم آورد. بنابراین در رویکردهای آینده برای درمان و پیشگیری از بیماری های پیشرفته کبدی نقش محور میکروبیوتای دستگاه گوارش-کبد می تواند بسیار مهم باشد.

جدول شماره ۲: تغییرات میکروبیوتای دستگاه گوارش در بیماران مبتلا به سیروز وابسته به هپاتیت C مزمن

نویسنده/سال/رفرنس	نوع نمونه	اندازه / و مشخصات نمونه	تغییرات میکروبیوتا
		افزایش	کاهش
Chen Y, et al / (۴۶) / ۲۰۱۱	مدفوع	(۶۰) / ۲۴ فرد سالم و ۳۶ بیمار مبتلا به سیروز کبدی وابسته به هپاتیت C	Proteobacteria Fusobacteria Streptococcaceae Veillonellaceae Enterobacteriaceae
Bajaj JS, et al / ۲۰۱۴ (۵۰، ۴۹)	مدفوع	(۲۴۴) / ۵۴ فرد سالم و ۲۱۹ بیمار مبتلا به سیروز وابسته به هپاتیت	-
Heidrich B, et al / (۴۸) / ۲۰۱۸	مدفوع	(۱۴۵) / ۵۰ فرد سالم و ۹۵ بیمار مبتلا به HCV مزمن (۵۷ نفر بدون سیروز و ۳۸ نفر با سیروز)	Bilophila Streptococcus Lactobacillus Veillonella Shigella Haemophilus Micrococcus Weissella Butyrivibrio Citrobacter Pediococcus Alloprevotella Haemophilus
Inoue T, et al / (۴۷) / ۲۰۱۸	مدفوع	(۱۸۹) / ۲۳ فرد سالم، ۱۸ بیمار ناقل بدون علامت مبتلا به هپاتیت B، ۸۴ بیمار مبتلا به HCV مزمن، ۴۰ بیمار مبتلا به سیروز وابسته به هپاتیت C و ۲۴ بیمار مبتلا به هپاتوسلولار کارسینوما	Clostridiales Blautia Lachnospiraceae Anaerostipes Faecalibacterium Ruminococcaceae

سیاسگزاری

که ما را در انجام این تحقیق یاری نمودند، کمال تشکر را داریم.

بدین وسیله از روسا و همکاران محترم بخش های هپاتیت و ایدز و سل انستیتو پاستور ایران

References

1. Hézode C. Pan genotypic treatment regimens for hepatitis C virus: Advantages and disadvantages in high and low income regions. *J viral hepat* 2017; 24(2): 92-101.
2. World Health Organization (WHO). Global report on access to hepatitis C treatment. Focus on overcoming barriers. 2016, World Health Organization. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665>.
3. World Health Organization (WHO). Global hepatitis report, 2017. World Health Organization.
4. Beckebaum S, Malagó M, Dirsch O, Cicinnati VR, Trippler M, Lampertico P, et al. Efficacy of combined lamivudine and adefovir dipivoxil treatment for severe HBV graft reinfection after living donor liver transplantation. *Clin Transplant* 2003; 17(6): 554-559.
5. Castelnau C, Gal F, Ripault MP, Gordien E, Martinot-Peignoux M, Boyer N, et al. Efficacy of peginterferon alpha 2b in chronic hepatitis delta: relevance of quantitative RT PCR for follow up. *Hepatology* 2006; 44(3): 728-735.
6. Liang Y, Shilagard T, Xiao SY, Snyder N, Lau D, Cicalese L, et al. Visualizing hepatitis C virus infections in human liver by two-photon microscopy. *Gastroenterology* 2009; 137(4):1448-1458.
7. Hernandez-Gea V, Fridman S. Pathogenesis of liver fibrosis. *Ann Rev Pathol* 2011; 6: 425-456.
8. Bartolomé J, López-Alcorocho JM, Castillo I, Rodríguez-Iñigo E, Quiroga JA, Palacios R, et al. Ultracentrifugation of serum samples allows detection of hepatitis C virus RNA in patients with occult hepatitis C. *J Virol* 2007; 81(14): 7710-7715.
9. Shrivastav S, Ray R, Ray RB. MicroRNAs: role in hepatitis C virus pathogenesis. *Gen Dis* 2015; 2(1): 35-45.
10. Boullier S, Tanguy M, Kadaoui KH, Caubet C, Sansonetti P, Corthésy B, et al. Secretory IgA-mediated neutralization of *Shigella flexneri* prevents intestinal tissue destruction by down-regulating inflammatory circuits. *J Immunol* 2009; 183(9): 5879-5885.
11. Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. *Lancet* 2003; 361(9356): 512-519.
12. Hartmann P, Chen WC, Schnabl B. The intestinal microbiome and the leaky gut as therapeutic targets in alcoholic liver disease. *Frontiers Physiol* 2012; 3: 402.
13. Fouts DE, Torralba M, Nelson MK, Brenner DA, Schnabl B. Bacterial translocation and changes in the intestinal microbiome in mouse models of liver disease. *J Hepatol* 2012; 56(6):1283-1292.
14. Kang Y, Cai Y. Gut microbiota and hepatitis-B-virus-induced chronic liver disease: implications for faecal microbiota transplantation therapy. *J Hosp Infect* 2017; 96(4): 342-348.
15. Sehgal R, Bedi O, Trehanpati N. Role of microbiota in pathogenesis and management

- of viral hepatitis. *Front Cell Infect Microbiol* 2020; 10: 341.
16. Milosevic I, Vujovic A, Barac A, Djelic M, Korac M, Spurnic AR, et al. Gut-liver axis, gut microbiota, and its modulation in the management of liver diseases: a review of the literature. *Int J Mol Sci* 2019; 20(2): 395.
 17. Xu D, Huang Y, Wang J. Gut microbiota modulate the immune effect against hepatitis B virus infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015; 34(11): 2139-2147.
 18. Jiang, J.-W., et al., Gut microbial dysbiosis associates hepatocellular carcinoma via the gut-liver axis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2019; 18(1): 19-27.
 19. Poeta M, Pierri L, Vajro P. Gut-liver axis derangement in non-alcoholic fatty liver disease. *Children* 2017; 4(8): 66.
 20. Haque TR, Barritt IV AS. Intestinal microbiota in liver disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2016; 30(1): 133-142.
 21. Emidio S, Forlino M, Lupo Ma, Rasetti C, Fava G, Abenavoli L, De Santis A, et al. Gut microbiota and alcoholic liver disease. *Rev Recent Clin trials* 2016; 11(3): 213-219.
 22. Lu H, Wu Z, Xu W, Yang J, Chen J, Li L. Intestinal microbiota was assessed in cirrhotic patients with hepatitis B virus infection. *Microb Ecol* 2011; 61(3): 693-703.
 23. Wang J, Wang Y, Zhang X, Liu J, Zhang Q, Zhao Y, et al. Gut microbial dysbiosis is associated with altered hepatic functions and serum metabolites in chronic hepatitis B patients. *Frontiers in microbiology*, 2017; 8: 2222.
 24. Ren Z, Jiang LA. Gut microbiome analysis as a tool towards targeted non-invasive biomarkers for early hepatocellular carcinoma. *Gut* 2019; 68(6): 1014-1023.
 25. Wang Y, Gao X, Ghazlane A, Hu H, Li X, Xiao Y. Characteristics of faecal microbiota in paediatric Crohn's disease and their dynamic changes during infliximab therapy. *J Crohns Colitis* 2018; 12(3): 337-346.
 26. Huang Y, Li SC, Hu J, Ruan HB, Guo HM, Zhang H, et al. Gut microbiota profiling in Han Chinese with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2018; 141: 256-263.
 27. Qin N, Yang F, Li A, Prifti E, Chen Y, Shao L, et al. Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis. *Nature* 2014; 513(7516): 59-64.
 28. Zhu L, Baker SS, Gill C, Liu W, Alkhouri R, Baker RD, et al. Characterization of gut microbiomes in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients: a connection between endogenous alcohol and NASH. *Hepatology* 2013; 57(2): 601-609.
 29. Jun DW, Kim KT, Lee OU, Chae JD, Son BK, Kim SH, et al. Association between small intestinal bacterial overgrowth and peripheral bacterial DNA in cirrhotic patients. *Digest Dis Sci* 2010; 55(5): 1465-1471.
 30. Yang X-A, Lv F, Wang R, Chang Y, Zhao Y, Cui X, et al. Potential role of intestinal microflora in disease progression among patients with different stages of Hepatitis B. *Gut pathogens* 2020; 12(1): 1-15.
 31. Wei X, Yan X, Zou D, Yang Z, Wang X, Liu W, et al. Abnormal fecal microbiota community and functions in patients with hepatitis B liver cirrhosis as revealed by a metagenomic approach. *BMC Gastroenterol* 2013; 13(1): 1-8.
 32. Wu Z-W, Lu H-F, Wu J, Zuo J, Chen P, Shen JF, et al. Assessment of the fecal lactobacilli population in patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis and hepatitis B cirrhosis treated with liver transplant. *Microbial Ecol* 2012; 63(4): 929-937.
 33. Riordan SM, Williams R. The intestinal flora

- and bacterial infection in cirrhosis. *J Hepatol* 2006; 45(5): 744-757.
34. Chassaing B, Etienne Mesmin L, Geirtz A. Microbiota liver axis in hepatic disease. *Hepatol* 2014; 59(1): 328-339.
 35. Woodhouse C, Patel VC, Singanayagam DL, Shawcross. The gut microbiome as a therapeutic target in the pathogenesis and treatment of chronic liver disease. *Alimentary Pharmacol Therap* 2018; 47(2): 192-202.
 36. Llorente C, Schnabl B. The gut microbiota and liver disease. *Cellular Molecul Gastroenterol Hepatol* 2015; 1(3): 275-284.
 37. Xu M, Wang B, Fu Y, Chen Y, Yang F, Lu H, et al. Changes of fecal Bifidobacterium species in adult patients with hepatitis B virus-induced chronic liver disease. *Microb Ecol* 2012; 63(2): 304-313.
 38. Chen Y, Ji F, Guo J, Shi D, Fang D, Li L. Dysbiosis of small intestinal microbiota in liver cirrhosis and its association with etiology. *Scientif Rep* 2016; 6(1): 1-9.
 39. Zeng Y, Chen S, Fu Y, Wu W, Chen T, Chen J, et al. Gut microbiota dysbiosis in patients with hepatitis B virus-induced chronic liver disease covering chronic hepatitis, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Viral Hepat* 2020; 27(2): 143-155.
 40. Fukui H. Gut microbiota and host reaction in liver diseases. *Microorganisms* 2015; 3(4): 759-791.
 41. Bajaj JS, Strling RK, Betrapally NS, Nixon DE, Daita K, Heuman DM, et al. HCV eradication does not impact gut dysbiosis or systemic inflammation in cirrhotic patients. *Aliment Pharmacol Therapeut* 2016; 44(6): 638-643.
 42. Mahmoud Aly AM, Adel AR, El-Gendy AO, Essam T, Aziz RK. Gut microbiome alterations in patients with stage 4 hepatitis C. *Gut pathogens* 2016; 8(1): 42.
 43. Preveden T, Scarpellini E, Milic N, Luzzza F, Abenavoli L. Gut microbiota changes and chronic hepatitis C virus infection. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 11(9): 813-819.
 44. Wan ML, El-Nezami H. Targeting gut microbiota in hepatocellular carcinoma: probiotics as a novel therapy. *Hepatobiliary Sur Nutr* 2018; 7(1): 11-20.
 45. Compare D, Cocchi P, Rocco A, Nardone OM, de Maria S, Carteni M, et al. Gut-liver axis: the impact of gut microbiota on non alcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012; 22(6): 471-476.
 46. Chen Y, Yang F, Lu H, Wang B, Chen Y, Li D, et al. Characterization of fecal microbial communities in patients with liver cirrhosis. *Hepatology* 2011; 54(2): 562-572.
 47. Inoue T, Nakayama J, Moriya K, Kawaratani H, Momoda R, Ito K, et al. Gut dysbiosis associated with hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis* 2018; 67(6): 869-877.
 48. Heidrich B, Vital M, Plumeier I, Doscher N, Kahi S, Kirschner J, et al. Intestinal microbiota in patients with chronic hepatitis C with and without cirrhosis compared with healthy controls. *Liver Int* 2018; 38(1): 50-58.
 49. Bajaj JS, Heuman DM, Hylemon PB, Sanyal AJ, White MB, Monteith P, et al. Altered profile of human gut microbiome is associated with cirrhosis and its complications. *J Hepatol* 2014; 60(5): 940-947.
 50. Bajaj JS, Ridion J, Hylemon PB, Heuman DM, Thacker LR, Smith S, et al. Linkage of gut microbiome with cognition in hepatic encephalopathy. *Am J Physiol Gastrointestinal Liver Physiol* 2012; 302(1): G168-G175.