REVIEW ARTICLE

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

Parisa Torkamanzadeh Asadabadi[1],
Mohamad mehdi Suri[1],
Seyed Davar Siadat[2],
MohammadReza Aghasadeghi[3],
Pooneh Rahimi[4],
Sara Ahmadi Badi[5],
Mohamad Zaheri Birgani[1],
Atiyyeh Motahhary[6],
Golnaz Bahramali[7]

[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)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-30]

مجلـــه دانشـــگاه عـــلـــوم پـــزشـــکـــی مـــازنـــدران
دوره سی ام شماره ۱۹۳ بهمن سال ۱۳۹۹ (۱۱۲-۱۰۳)

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

پریسا ترکمن زاده اسدابادی[۱]
محمدمهدی سوری[۱]
سید داور سیادت[۲]
محمدرضا آقا صادقی[۳]
پونه رحیمی[۴]
سارا احمدی بادی[۵]
محمد ظاهری بیرگانی[۱]
عطیه مطهری[۶]
گلناز بهرامعلی[۷]

چکیده

ویروس‌های هپاتیت B و C از جمله مهم‌ترین مشکلات بهداشت عمومی هستند. این ویروس‌ها به صورت مزمن می‌توانند منجر به بیماری‌های کبدی مانند فیبروز، سیروز و هپاتوسلولارکارسینوما شوند و اغلب باعث افزایش مرگ و میر در این بیماران می‌گردند. بر طبق مطالعات انجام شده،کبد تا حدود زیادی تحت تأثیر تغییرات میکروبیوتای دستگاه گوارش و آسیب‌های سیستم ایمنی ناشی از وقوع التهاب به علت هپاتیت‌های ویروسی می‌باشد. اخیرا پیشرفت‌های چشمگیری در شناسایی میکروبیوتای دستگاه گوارش در بیماران دارای سیروز مربوط به هپاتیت‌های ویروسی و استفاده از آن در پیش‌بینی و درمان آن ها حاصل شده است. پروفایل‌های باکتریایی منحصر به فردی در بیماران سیروتیک وابسته به هپاتیت‌های ویروسی دیده شده است که شامل افزایش Streptococcus، Prevotella، Staphylococcacea و Enterococcus و همچنین کاهش Ruminococcus و Clostridium می‌باشد. 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

عفونت‌های مزمن ویروس هپاتیت B (CHB) و ویروس هپاتیت C (CHC) از معضلات تهدیدکننده سلامت جوامع بشری هستند. راه انتقال این ویروس‌ها از طریق خون وبرخی مایعات بدن شامل ترشحات سرویکس، منی و شیر مادر می‌باشد. طبق گزارش سازمان بهداشت جهانی (WHO) در سال ۲۰۱۶ حدود ۷۱ میلیون نفر به عفونت مزمن ویروس هپاتیت C مبتلا می‌باشند و سالانه ۷۰۰۰۰۰ نفر از آنان براثر عوارض کبدی ناشی از این عفونت می‌میرند(۲،۱). همچنین دو میلیارد نفردر جهان تاکنون به عفونت ویروس هپاتیت B آلوده شده‌اند که

مولف مسئول: گلناز بهرامعلی– تهران، خیابان پاستور، انستیتو پاستور ایران، گروه هپاتیت و ایدز و بیماری های منتقله از خون E-mail: bahramali@gmail.com
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 :۱۳۹۹/۹/۲ تاریخ تصویب : ۱۳۹۹/۱۰/۱۷

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-30]

در حدود ۲۵۷ میلیون نفر از آنان بـه فـرم مـزمن بیمـاری مبتلا می‌باشند و سالانه ۸۸۰۰۰۰ نفر نیزبه دلیل مشکلات منتج از عفونت فوق دچار مـرگ مـی‌شـوند(۳). لازم بـه ذکر است که شیوع عفونت مزمن HBV و HCV براساس مناطق جغرافیایی متفاوت است. با وجـود واکسـن بـرای ویـروس هپاتیـت B و داروهـای ضـد ویروسـی کـه بـرای بیمـاران هپاتیـت B و C مـورد اسـتفاده قـرار مـی‌گیـرد، همچنان این ویروس‌ها عـلاوه بـر تحمیـل بـار اقتصـادی سنگین مشکلات عدیده‌ای نیز برای افـراد درگیـر ایجـاد می‌کنند(۵،۴).

از طرف دیگر آلودگی با ویروس‌های فوق الـذکر در ۱۵ تا ۴۰ درصد افراد، می‌تواند منجر به بیماری‌های پیشـرفته کبدی ازجمله فیبـروز، سـیروز و هپاتوسلولارکارسـینوما (HCC) گردد. به‌طوری‌که مطالعات حـاکی ازآن اسـت که عفونت مزمن ویروس هپاتیت C معمـولا بـا تغییـرات التهابی مزمن در کبد همراه بـوده و منجـر بـه تولیـد غیـر طبیعی پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی و ایجـاد فیبـروز و در نهایت سیروز می‌شود(۷،۶). نتایج نشان می‌دهد کـه حدود ۲ تا ۲۰ درصد افـرادی کـه دچـار بیمـاری مـزمن کبدی می‌شوند به سیروز کبدی و ۲۵ درصد از آن ها به هپاتوسلولار کارسینوما مبتلا می‌شوند(۸). همچنین به نظر می‌رسد که پاسخ سیستم ایمنی نسبت به این عفونـت‌هـا، تعیین‌کننده بروز هر یـک از ایـن حـالات و پیشـرفت بـه بیمـاری‌هـایی چـون سـیروز و هپاتوسـلولار کارسـینوما می‌باشد(۹). مطالعات در سال‌های اخیر نشان می‌دهد کـه میکروبیوتای دستگاه‌گوارش، سیستم اکولوژیک پیچیده‌ای راتشکیل می‌دهد که نقش قابل تـوجهی در سیسـتم ایمنـی، تغذیه و فرایندهای آسیب‌شناختی بازی مـی‌کنـد(۱۱،۱۰). همچنین نتایج تحقیقات اخیر مبنی بر این است که تغییـرات میکروبیوتـای روده در ایجـاد و پیشـرفت بیمـاری‌هـای مزمن کبدی ناشی از هپاتیت B و C مزمن موثر می‌باشـند و ترکیب غیر نرمال میکـروب‌هـای موجـود در دسـتگاه گـوارش بـر روی پاسـخ ایمنـی میزبـان بـه هپاتیـت‌هـای ویروسی و تبدیل بـه فـرم مـزمن و مانـدگار آن غیرقابـل انکار است(۱۳،۱۲). با توجه به این اوصاف همچنان برای استفاده از این میکروب‌ها در روند تشـخیص و درمـان‌هـای مربوطه راه طولانی باقی است. ما در این مطالعه مـروری به مقایسه پروفایل میکروبیوتای دستگاه گوارش بیمـاران مبتلا به سیروز وابسته به هپاتیت‌های مزمن B و C با افراد سالم و نقش ایـن تغییـرات در پیشـرفت بیمـاری کبـدی خواهیم پرداخت.

محور میکروبیوتای دستگاه گوارش-کبد(Gut-Liver Axis):

میکروب‌هـای مختلفـی در تمـام قسـمت‌هـای بـدن انسان مانند پوست، دستگاه گـوارش، مغـز و بافـت‌هـای چربی زندگی می‌کننـد. میکروبیوتـای دسـتگاه گـوارش (دهـان تـا مقعـد) انسـان شـامل هـزاران میکروارگانیسـم (باکتری‌هـا، ویـروس‌هـا و قـارچ‌هـا) مـی‌باشـد کـه ایـن میکـروب‌هـا در ایمنـی‌زایـی و جلـوگیری از حملـه پاتوژن‌های بیماریزا نقش بسزایی دارند(۱۵،۱۴). مطالعات انجام شده دردهه اخیر حاکی از این حقیقـت اسـت کـه عدم تعادل میکروبـی (دیـس بیـوزیز) و فراوانـی برخـی از سـویه‌هـای باکتریـایی در ایـن دسـتگاه مـی‌توانـد در پیشـرفت بیمـاری‌هـای مختلفـی ماننـد دیابـت، سـرطان، بیماری‌های پیشرفته کبدی با عامل عفونی و غیر عفونی، قلبـی عروقـی، التهـابی روده (IBD)، سـندرم روده تحریـک‌پـذیر(IBS)، مالتیپـل اسـکلروزیس (MS)، اوتیسم، بیماری آلزایمر، پارکینسون و عفونت هپاتیت B و C مزمن تأثیرگذار باشد(۱۶). دستگاه گوارش با برخـی از اندام‌های خارج این دستگاه نیز مانند مغز، کلیه، قلـب و عروق و سیستم استخوانی می‌توانـد محـور ایجـاد کنـد کـه در ایـن میـان محـور دسـتگاه گـوارش- کبـد توجـه بیش‌تری را به خود جلب کرده است. مـی‌تـوان یکـی از دلایـل اهمیـت ایـن مسـیر را نزدیکـی آنـاتومی ایـن دو ارگان که ناشـی از منشـاء یکسـان سـلول‌هـای جنینـی و ارتباطاتشان است، دانست. از طرف دیگر این دو از نظـر عملکردی نیز باهم در ارتبـاط مـی‌باشـند، بـه‌طـوری‌کـه میکروبیوتـای دسـتگاه گـوارش در متابولیسـم کبـد،

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-30]

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 آسیب های کبدی، عدم تعادل میکروبی (دیس بیوزیز) دستگاه گوارش می‌باشد. به‌طوری که مرحله و میزان این آسیب کاملا 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. به‌طوری‌که مرحله و میزان این آسیب کاملا مرتبط با شدت تغییرات میکروبیوتای دستگاه گوارش است.

تحقیقات برروی بیماران دارای سیروزکبدی نشان می‌دهدکه 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 لیپوپلی ساکارید (LPS) و اسید داکسی کولیک (*Acid* Deoxycholic) همراه باشد که باعث التهاب مزمن کبدی، فیبروز و سیروز می گردند.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 وC از طریق این محور نیز موثر است(۱۹).

میکروبیوتای دستگاه گوارش در بیماران سیروز وابسته به هپاتیت های 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 ازترکیب کاملا متفاوت باکتری‌های گوارشی در بیماری‌های مختلف کبدی مانند (alcoholic liver disease) ALD، (nonalcoholic liver disease)NAFLD و هپاتیت‌های مزمن ویروسی در برابر افراد سالم را دارد(۲۱،۲۰).

به‌طورکلی، ترکیب میکروبیوتای دستگاه‌گوارش در بیماران حامل HBV با کاهش سطح Bifidobacteria، Lactobacillus، Bacteroides، Pediococcu، Weissella و Prevotella و با افزایش Enterococcus و Enterobacteriaceae همراه است(۲۳،۲۲). 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، Clostridium sensu stricto، Lachnospiraceae غیرطبقه‌بندی 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 (لیپوپلی ساکارید) و کاهش باکتری‌های تولیدکننده بوتیرات در عفونت HBV مشاهده می‌شود. به‌طوری‌که نسبت زیاد LPS موجود در قسمت بیرونی غشای باکتری‌های گرم منفی در فعال سازی پاسخ ایمنی ذاتی با شناسایی TLRs

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-30]

(Toll like Receptors) بـه خصـوص (TLR2وTLR4) نقش دارد و در مدیریت بیماری هپاتیت B باکتری مفید Lachnospiracea با کاهش LPS و جابجایی باکتریـایی می‌تواند بسیار موثرباشد(۲۴). همچنین در بیمـاران دارای هپاتیـت B مـزمن، سـیروز کبـدی (LC) و هپاتوسـلولار کارسینوما (HCC)، خانواده‌های باکتریایی تولیـد کننـده بـوتیرات (ماننـد Clostridiaceae) کـه نـوعی اسـیدهای چرب با زنجیره کوتاه (SCFA) را تولید می‌نمایند، کـاهش می‌یابد. بوتیرات منبع اصلی انرژی مخاطی روده، تقویت سیستم ایمنی، تقویت عملکرد سد اپی‌تلیال، کـاهش سـطح التهاب و ارتقای تولید سلول‌های محیطی مـی‌باشـد(۲۶،۲۵). کاهش این باکتری‌ها مـی‌توانـد وضـعیت مخـاطی روده بیماران فوق‌الذکر را را وخیم‌تـر و از ایـن طریـق باعـث پیشرفت التهاب گردد(۲۸،۲۷).

بررسی مشخصات میکروبی روده در بیماران کبدی پیشرفته مبتلا به هپاتیت B مزمن نیز افزایش آشکاری در باکتری‌هـای Enterobacteriaceae، Enterococcus faecalis و Faecalibacterium نشـان دادنـد. همچنـین تحقیقـات حاکی از تعداد کـم‌تـر گونـه‌هـای اسـید لاکتیـک روده ماننـــد Lactobacillus، Pediococcus، Weissella و Leuconostoc در این بیماران دارد(۳۰،۲۹،۲۲،۱۴).

علاوه بر این، تنوع میکروبیوتـای دسـتگاه گـوارش در بیماران سیروز مرتبط با HBV بـا افـزایش ۱۰ برابـری Proteobacteria وکاهش۱۳ برابری درسـطح Bacteroidetes در مقایسه با افراد سالم می‌باشد(۳۲،۳۱). در مطالعـه wu و همکـارانش در سـال ۲۰۱۲، Clostridium spp XI، Clostridium spp XIVa، Bacteroides، Prevotella، Lactobacillus spp، L. rhamnosus و L. fermentus در نمونه‌های مدفوع بیماران سیروتیک مـرتبط بـا HBV روندی به صورت کاهشی نشان داد(۳۲). همچنـین نتـایج مطالعه دیگری در سطح خانواده باکتری‌ها نشان داد کـه افـزایش بـاکتری‌هـای خـانواده Enterobacteriaceae، Veillonellaceae و Streptococcaceae همـــراه بـــا کـــاهش Bacteroidaceae و Lachnospiraceae در بیمـاران فـوق‌الـذکر مشـاهده مـی‌شـود. همچنـین در تحقیقات بالینی این مهم تایید شد که Escherichia coli و Streptococcus از عوامل اصلی عفونت باکتریـایی بـا سیروز هستند(۳۳).

شایان ذکر است کـه بیمـاران سـیروتیک مبـتلا بـه عفونـت HBV، کـاهش قابـل تـوجهی را در نسـبت Bifidobacteriaceae/Enterobacteriaceae(B/E) دارا می‌باشند که این امر به علـت کـاهش Bifidobacteria و Lactobacillus و افـــــــــزایش Enterococcus و Enterobacteriacea است و این نتایج پیشنهاد مـی‌دهـد کـه انـدازه‌گیـری ایـن شـاخص در رونـد پیشـرفت بیماری‌های کبدی می‌تواند مفید باشد(۲۲،۱۴).

در سال ۲۰۱۷گزارش شده است که تغییر نفوذپـذیری روده هنگامی که به همراه دیس بیوزیز و وجود اندوتوکسـین درعروق سیاهرگی باشـد، مـی‌توانـد منجـر بـه افـزایش فعالیـت TLS(Toll-like receptor)/NLR(Nod-like receptor) به همراه تولید سیتوکین در کبـد شـود و بـروز ضـایعات کبـدی ماننـد پیشـرفت فیبـروز، سـیروز و هپاتوسـلولار کارسینوما را باعث گردد(۳۴،۲۳).

در ایـن میـان وجـود بـاکتری‌هـای پپتیـدوگلیکان و یافته‌های متابولیـک نیـز مـی‌تواننـد ویژگـی‌هـای بـالینی بیماری‌های مزمن کبدی را تشدید کنند(۳۵). به‌طور کلی تنوع میکروبی مـدفوع بیمـاران دارای سـیروز وابسـته بـه هپاتیت B نسبت به افراد سالم تغییر میابد(۳۶،۲۴).

مطالعات انجـام شـده‌ای کـه میکروبیوتـای دسـتگاه گوارش بیماران مبتلا به سیروز وابسته به هپاتیتB مزمن را در گروهی مجـزا مـورد مقایسـه قـرار داده بودنـد، در جدول شماره ۱ به صورت خلاصه آورده شده است.

میکروبیوتای دستگاه گوارش در بیماران سـیروز وابسـته به هپاتیت C مزمن :

تحقیقات همچنین حاکی از آن اسـت کـه ترکیـب متفـاوتی از میکروبیوتـای دسـتگاه گـوارش در بیمـاران دارای هپاتیت C مزمن نسبت به افراد سالم وجود دارد و

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-30]

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

نویسنده/سال/رفرنس	نوع نمونه	اندازه / و مشخصات نمونه	تغییرات میکروبیوتا	
			افزایش	کاهش
Haifeng Lu, et al / ۲۰۱۱/ (۲۲)	مدفوع	(۱۲۴) / 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.	Faecalibacterium prausnitzii Enterococcus faecalis Enterobacteriaceae	Lactobacillus Pediococcus Leuconostoc Weissella Bifidobacterium
Xu M, et al / ۲۰۱۲/ (۳۷)	مدفوع	(۴۷) / ۱۵ فرد سالم، ۱۶ بیمار مبتلا به هپاتیت B مزمن و ۱۶ بیمار مبتلا به سیروز وابسته به هپاتیت B	Bifidobacterium dentium	Bifidobacterium catenulatum Bifidobacterium Infantis Bifidobacterium bifidum
Wu ZW, et al / ۲۰۱۲/ (۳۲)	مدفوع	(۹۹) / ۳۸ فرد سالم و ۶۱ سیروز جبران نشده وابسته به هپاتیت B.	-	Lactobacillus rhamnosus Lactobacillus fermentus
Wei X, et al / ۲۰۱۳/ (۳۱)	مدفوع	(۲۴۰) / ۱۲۰ فرد سالم و ۱۲۰ سیروز وابسته به هپاتیت	Proteobacteria Enterobacteriaceae Streptococcaceae Veillonellaceae	Bacteroidetes
Qin N, et al / ۲۰۱۴/ (۲۷)	مدفوع	(۱۸۱) / ۸۳ فرد سالم و ۹۸ سیروز وابسته به هپاتیت B	Proteobacteria Fusobacteria Veillonella Streptococcus Clostridium Prevotella	Bacteroidetes Bacteroides Eubacterium Alistipes
Chen Y, et al / ۲۰۱۶/ (۳۸)	مدفوع	(۵۸) / ۲۸ فرد سالم و ۲۴ سیروز وابسته به هپاتیت B	Atopobium Prevotella Megasphaera Dialister Veillonella Firmicutes	Proteobacteria Neisseria Haemophilus SR1 genera incertae sedis
Zeng Y, et al / ۲۰۱۹/ (۳۹)	مدفوع	(۸۲) / ۱۵ فرد سالم، ۲۱ بیمار مبتلا به هپاتیت مزمن، ۲۵ بیمار سیروز وابسته به هپاتیت B و ۲۱ بیمار مبتلا به هپاتوسلولار کارسینوما	Enterobacteriaceae Firmicutes	Actinobacteria Clostridiaceae

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 XIV، Lachnospiraceae و Ruminococcaceae بیش ترین 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 می داد.همچنین در سطح جنس نیز فراوانی Prevotella، Veillonella، Phascolarctobacterium، Faecalibacterium 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 اندوتوکسیمی 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 پاتوژنز در انواع بیماری‌های حاد و مزمن کبدی می‌شود(۴۵،۴۴).

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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-30]

سلول‌های T تنظیمی نقش دارند. با توجه به این نتایج بـه نظر می‌رسد کاهش این بـاکتری‌هـا منـتج بـه نـاتوانی در تمایز سلول‌های تنظیمی می‌شود. ازطرفی کاهش SCFAهـا می‌تواند منجر به افزایش PH مدفوع، تولید آمونیـاک و هایپرآمونمی نیز گردد(۴۷).

در یک رویکرد مقطعی در سال ۲۰۱۸ که بـر روی میکروبیوتای دستگاه گوارش بیماران آلوده به HCV دارای سیروز، بدون سیروز و گروه کنتـرل بـدون بیمـاری‌هـای کبدی انجام شد، تفاوت بسیار قابـل تـوجهی در جوامـع میکروبی این افراد مشاهده شد که از آن جمله مـی‌تـوان به افزایش فراوانی نسـبی Veillonella، Lactobacillus spp، Streptococcus spp، Alloprevotella spp، Bilophila، Clostridium IV spp، Clostridium XlVb spp، Akkermansia، Bifidobacterium spp در افـــــراد سـالم و Pseudoflavonifractor، Flavonifractor spp، Megasphaera spp، Acetivibrio spp در بیمـاران سیروز وابسته به HCV اشاره نمود.

این مشاهدات بیانگر ارتباط مشترک سیروز کبـدی و برخی از جنس‌های میکروبی است(۴۸). مطالعات انجام شده‌ای که میکروبیوتای دستگاه گوارش بیماران مبتلا به سیروز وابسته بـه هپاتیـت C مـزمن را در گروهـی مجـزا مورد بررسـی قـرار داده بودنـد، در جـدول شـماره ۲ بـه صورت خلاصه آورده شده است.

در پایان می‌توان نتیجه گرفت که مطالعات صورت پذیرفته، تفـاوت معنـادار بـاکتری‌هـای روده در بیمـاران دارای سیروز وابسته به هپاتیت B و C مزمن را نسـبت بـه بیماران دارای هپاتیت‌هـای ویروسـی غیـر سـیروز نشـان مـی‌دهـد. از طرفـی پیشـرفت مطالعـات میکروبیوتـای دسـتگاه گـوارش در بیمـاران مـزمن هپاتیـت B و C و مقایسه آن با بیماران دارای سیروز وابسته به هپاتیت‌هـای مـزمن ویروسـی مـی‌توانـد بینـش جدیـدی از پـاتوژنز و استراتژی‌های درمانی جدید مانند استفاده از پـره‌بیوتیـک‌هـا (Prebiotics) و پروبیوتیـک‌هـا (Probiotics) یـا پیونـد میکروبـی مـدفوع (Fecal Microbiota Transplantation) را در این بیماران فراهم آورد. بنـابراین در رویکردهـای آینـده بـرای درمـان و پیشگیـری از بیمـاری‌های پیشرفته کبدی نقش محور میکروبیوتای دسـتگاه گـوارش-کبـد می‌تواند بسیار مهم باشد.

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

نویسنده/سال/رفرنس	نوع نمونه	اندازه / و مشخصات نمونه	تغییرات میکروبیوتا	
			افزایش	کاهش
Chen Y, et al / ۲۰۱۱ / (۴۶)	مدفوع	(۶۰) / ۲۴ فرد سالم و۳۶ بیمار مبتلا به سیروز کبدی وابسته به هپاتیت C	Proteobacteria Fusobacteria Streptococcaceae Veillonellaceae Enterobacteriaceae	Bacteroidetes Fusobacteria Proteobacteria Lachnospiraceae
Bajaj JS, et al / ۲۰۱۴ (۵۰ ،۴۹)	مدفوع	(۲۴۴) / ۵۴ فرد سالم و ۲۱۹ بیمار مبتلا به سیروز وابسته به هپاتیت	-	Lachnospiraceae Bacteroidaceae Enterobacteriace Ruminococcaceae Clostridialies Incertae Sedis, XIV
Heidrich B, et al / ۲۰۱۸ / (۴۸)	مدفوع	(۱۴۵) / ۵۰ فرد سالم و ۹۵ بیمار مبتلا به HCV مزمن(۵۷ نفر بدون سیروز و ۳۸ نفر با سیروز)	Streptococcus Lactobacillus Veillonella Shigella Haemophilus Micrococcus Weissella Butyricimonas Citrobacter Pediococcus Alloprevotella Haemophilus	Bilophila Mitsuokella Vampirovibrio Akkermansia Bifidobacterium Victivallis Megasphaera Acetivibrio Flavonifractor Pseudoflavonifractor
Inoue T, et al / ۲۰۱۸ / (۴۷)	مدفوع	(۱۸۹) / ۲۳ فرد سالم، ۱۸بیمار ناقل بدون علامت مبتلا به هپاتیت B، ۸۴ بیمار مبتلا به HCV مزمن،۴۰ بیمار مبتلا به سیروز وابسته به هپاتیت C و۲۴ بیمار مبتلا به هپاتوسلولار کارسینوما	Streptococcus Lactobacillus Prevotella Bifidobacterium Enterobacteriaceae	Clostridialesl Blautia Lachnospiraceae Anaerostipes Faecalibacterium Ruminococcaceae

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-30]

سپاسگزاری

بـــدین‌وســـیله از روســـا و همکـــاران محتـــرم بخش‌های هپاتیـت و ایـدز و سـل انسـتیتو پاسـتور ایـران کـه مـا را در انجـام ایـن تحقیـق یـاری نمودنـد، کمـال تشکر را داریم.

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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-30]

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, Ghozlane 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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-30]

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. Scintif 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, Luzza 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, ccocli 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.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-30]