

doi:10.16252/j.cnki.issn1004-0501-2024.02.021

肠道菌群与药物性肝损伤关系的研究进展

聂文秀¹, 李小安^{2△}

(1. 成都医学院研究生院, 四川 成都 610500; 2. 绵阳市中心医院消化科, 四川 绵阳 621000)

【关键词】 肠道菌群; 药物性肝损伤; 肠肝轴; 肠道屏障

【中图分类号】 R 575.1

【文献标志码】 B

【文章编号】 1004-0501(2024)02-0211-06

药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)是由药物本身和(或)其代谢物,或在使用过程中对药物过敏或耐受性降低引起的肝脏损伤。近年来,随着药物的广泛使用和新药研究的加速,DILI的发病率、死亡率逐年上升,由世界卫生组织的数据可知,与药物有关的肝脏损害已成为全球第五大死亡原因,在肝移植患者中,约50%是由药物引发的肝功能衰竭^[1]。DILI中多数药物是以不可预测的方式引起肝脏损伤,其临床表现多为不同程度的肝功能不全甚至急性肝功能衰竭,不具特异性、缺乏特定的生物标志物^[2]。肠道菌群是人类的“第二基因组”,其分布和组成与人体的内外环境息息相关,与人体健康相关的因素中,肠道微生物的动态平衡十分重要。门静脉在肠道及其微生物群和肝脏之间提供了一个双向连接,由此引出肠-肝轴的概念,门静脉能够将肠道产物直接运输到肝脏,也能将肝脏分泌的物质反馈到肠道,如胆汁、抗体等^[3]。目前已经证实了肠道菌群与各种肝脏疾病之间的联系,同时也发现肠道菌群对多种疾病存在治疗作用。因此,本文基于肠-肝轴概念,阐述肠道菌群与DILI的相互关系,为解决相关临床问题提供参考。

1 肠道菌群

肠道菌群与人体相互依存,其数量及种类繁多,被称为人类“第二基因组”。肠道菌群被分为:①共生菌,主要是双歧杆菌、乳酸杆菌等,可以协助消化食物,促进肠道蠕动,也能抑制致病菌群,分解有毒有害物质。②条件致病菌,如大肠杆菌、肠球菌等。③致病菌,如艰难梭菌、金黄色葡萄球菌等,当其数量明显增加时,

【基金项目】 四川省科技计划资助(编号:2023YFS0470)

△ 通信作者, E-mail:lixiaoan@sc-mch.cn

可能会产生有害物质,引发多种疾病。正常情况下肠道菌群是相互依存、动态平衡的,但当机体内外环境发生变化时,会导致有益菌的抑制和致病菌的过度生长,从而导致肠道菌群的失衡。肠道屏障包括:①机械屏障:由肠道上皮细胞之间的紧密连接形成,可以阻挡有毒有害物质进入人体,如细菌、病毒及内毒素,保持内环境的相对稳定。②化学屏障:胆汁酸是关键的部分,具有抑制肠道细菌过度生长和移位、维持内环境稳定的作用^[4]。③免疫屏障:主要由肠道相关淋巴组织(gut-associated lymphoid tissue, GALT)和免疫细胞组成,肠道黏膜中有大量淋巴组织和细胞,抗原刺激肠道黏膜产生免疫反应,可以抵御病原微生物入侵、抗过敏反应、抑制免疫应答等。④生物屏障:主要依靠于肠道菌群的作用。正常情况下,肠道屏障可以防止有毒有害物质通过肠道进入血液,但当肠道屏障受损时,肠道通透性增加,某些微生物和分子进入体内,会损伤全身多个器官,造成慢性炎症状态。因此,有研究认为肠道黏膜屏障的破坏是肝脏内产生炎症的最重要的条件^[5]。

2 肠道菌群与肝脏的关系

在解剖及生理概念上,肝脏与肠道密切相关,肝脏中 70% 的血液都由门静脉供应,门静脉的存在使肝脏直接暴露于肠道微生物及其产物,并将肠道微生物代谢物、衍生物直接运输到肝脏,调节肝功能,形成肝脏的免疫动态平衡,也能将肝脏分泌的胆汁酸和多种生物活性物质释放到肠道,调节肠道微生物的组成、结构等,因此肝脏的病理生理受到肠道微生物的密切影响^[6-7]。肠道微生物区系与肝脏之间的相互作用涉及代谢、免疫和神经内分泌信号等多个组成部分,构成了一个复杂的相互作用网络^[7]。

3 药物性肝损伤概述

3.1 DILI 诊疗现状:DILI 分为两种类型,一种为固有性 DILI,与药物毒性有关,通过直接损伤肝细胞或干扰胆汁分泌而导致肝损伤,其潜伏期短,具有明显的剂量依赖性、可预测性及可重复性^[2]。另一种为特异质 DILI,与药物受体的特异性有关,具有非剂量依赖性、不可预测性,仅在某些人或群体中发生^[1]。DILI 的特异质肝损伤可分为肝细胞损伤型、胆汁淤积型和混合

型,主要依据血液检查中的 R 值确定,即血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)/正常上限(ULN)除以血清碱性磷酸酶(ALK-P)/ULN, $R > 5$ 为肝细胞损伤型 DILI, $R < 2$ 为胆汁淤积型 DILI, $2 < R < 5$ 为混合型 DILI^[8]。

DILI 临床多表现为恶心、呕吐、纳差、乏力、不同程度黄疸、肝酶升高,大多数患者停药后 6 个月内症状逐渐消失,但部分患者可能发展为快速进行性急性肝功能衰竭(acute liver failure, ALF)或演变为慢性肝损伤。DILI 的危险因素包括年龄、性别、基础疾病、遗传多态性等^[9]。

目前针对 DILI 的诊断是基于患者的用药史、临床表现、体格检查、实验室检查、影像学检查,甚至需要进行肝组织学检查以排查肝损伤的病因、识别与可疑药物相关的组织学特征来综合分析、判断^[10-11]。现常用的肝损伤实验室指标包括天冬氨酸氨基转移酶(AST)、ALT、谷氨酰转肽酶(GGT)、碱性磷酸酶(ALP)、总胆红素(TBIL)等,其中 ALT、AST 被认为是初步诊断和监测的“金标准”,但上述指标在多种肝损伤、肝病中均有改变,对于 DILI 而言不是敏感、特异的指标,不能早期发现 DILI,也无法可靠地预测临床预后^[12]。由于部分 DILI 患者会发展为 ALF,其病情进展迅速、治疗难度大、预后极差,因此早期识别 DILI 并进行干预、治疗尤其重要,早期识别的前提则是寻找更特异、敏感的标志物。在一项对乙酰氨基酚(acetaminophen, APAP)过量患者的临床研究中,谷氨酸脱氢酶(glutamate dehydrogenase, GLDH)和 microRNA-122 被认为是比 ALT 更敏感和更特异的生物标志物^[13];microRNA-122 由肝细胞产生,占肝脏 miRNA 总量的 70%,是肝脏特异的、高丰度表达的、具有较高的生物稳定性的核糖核酸^[14];《AASLD 关于药物、草药和膳食补充剂所致肝损伤的实践指南》也指出,GLDH 和 microRNA-122 可能成为更加敏感、特异的肝损伤生物标志物^[11]。Fan 等^[15]建立脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)诱导何首乌导致肝损伤的大鼠模型,与对照组相比,micro-RNA 在 LPS + 何首乌组、LPS + APAP 组中明显升高,其改变的程度与肝脏损害成正比,故认为在何首乌导致的药物性肝损伤中,micro-RNA 可能是潜在的生物标志物。

治疗方面,一旦怀疑药物性肝损伤应立即停用可疑的药物,常规治疗手段包括促进药物代谢和排泄、保

肝、改善胆汁淤积等,重症者可用血浆置换、肝移植提高治愈率,但急性肝衰竭死亡率仍然非常高。N-乙酰半胱氨酸(N-acetylcysteine, NAC)可用于 APAP 所致肝损伤的解毒治疗,除此以外,多数 DILI 并无特效解毒剂^[16]。因此,为了提高治愈率、降低死亡率,目前需要探索更加有效的治疗手段。近年来,研究发现糖皮质激素、异甘草酸镁、熊去氧胆酸等对 DILI 存在一定的疗效,但尚缺乏大量的临床试验数据支持。另外,越来越多的研究发现肠道菌群、益生菌可能对 DILI 存在治疗作用^[17-19]。

3.2 DILI 机制:肝脏是药物的主要清除器官,药物在肝内的代谢过程包括 I 相代谢及 II 相代谢。第一阶段的代谢反应主要涉及氧化、还原和水解反应,参与的酶主要是细胞色素 P450 (CYP450),此后药物的极性,即在水中的溶解度会增加,易于被排出。第二阶段的代谢反应主要是结合反应,之后药物可能与葡萄糖醛酸、甲基、硫和甘氨酸等基团结合,形成极性更强的物质,由胆汁或尿液排出。

DILI 的病理生理过程复杂,其机制尚不十分明确。目前的研究主要集中于细胞死亡、反应性代谢物形成、免疫反应和线粒体功能障碍。药物在内质网中经肝酶作用后代谢激活形成反应性代谢物 N-乙酰-p-苯醌亚胺(N-Acetyl-p-benzoquinone imine, NAPQI),反应性代谢物(reactive metabolites, RM)可激活一系列信号通路,诱导细胞凋亡。在治疗剂量下, NAPQI 与体内的谷胱甘肽(glutathione, GSH)反应,形成一种具有解毒作用的相关衍生物。在药物过量的情况下, GSH 耗竭,此时反应性代谢物 NAPQI 与肝脏蛋白共价结合,通过激活细胞毒性 T 细胞诱发免疫反应,导致药物引起肝损伤^[9,20-21]。同时, GSH 的耗尽也加速了坏死肝细胞中活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生,进而上调体内的钙平衡和相关信号通路,改变线粒体的通透性,导致细胞膜上的钠泵和钾泵被破坏,线粒体腺苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)合成障碍,从而导致肝细胞肿胀、凋亡和破裂^[20,22]。

线粒体是细胞中能量储存和供应的场所,参与细胞代谢,能够调节细胞生长和细胞周期。临床上使用的许多药物对线粒体具有毒性,干扰线粒体的各种功能,如脂肪酸氧化、线粒体通透性转换孔的形成(mitochondrial permeability transition pore, MPTP)、氧化磷酸

化和线粒体 DNA 复制,最终导致细胞坏死和死亡^[9,23]。另一方面,由于胆盐输出泵(bile salt export pump, BSEP)和多药耐药相关蛋白 2(multidrug resistance-associated protein2, MPR2)都是 ATP 依赖性运输蛋白,如果线粒体功能受损,它们会引起胆汁酸平衡失调,导致胆汁淤积,从而引起肝脏损伤。因此有研究认为胆汁酸平衡失调是药物性肝损伤的早期危险因素。

4 肠道菌群与药物的关系

肠道中存在大量微生物,口服药物进入肠道时必然会与丰富的菌群相接触,使得两者之间发生相互作用。肠道微生物可以产生与药物吸收、激活和失活相关的酶,调节宿主细胞色素酶的表达,改变药物的结构、生物利用度、活性或毒性等,其组成也受到药物的影响,这与药物的代谢、毒副反应等密切相关^[24-27]。目前,已有数十种临床药物被证明是由宿主和肠道微生物共同代谢的,并且越来越多的证据表明,个体间存在的药效差异与肠道微生物区系的差异有关^[25]。除抗生素外,影响肠道微生物的主要药物包括质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)、他汀类药物、 β -受体阻滞剂和血管紧张素转换酶抑制剂、泻药、二甲双胍等^[28]。然而,鉴于肠道微生物区系的内在复杂性及其与宿主代谢的关联,目前对肠道微生物的具体作用及调节药物代谢的机制仍不十分明确。

4.1 药物影响肠道菌群:药物以不同的方式影响肠道微生物,一是通过将微生物群从身体其他部位转移到肠道,二是通过改变肠道微生物群并直接影响细菌生长,后者可能是主要的作用方式^[28]。

有研究^[29]发现,阿卡波糖治疗能改变肠道微生物群中乳酸杆菌、双歧杆菌、拟杆菌的数量,从而改变参与胆汁酸代谢的微生物基因的相对丰度,阿卡波糖治疗后肠道菌群中拟杆菌较多的患者,其血脂水平、体质量降低以及胰岛素抵抗改善的程度更明显。也有临床、动物研究^[30]发现,服用抗甲状腺药物会导致内毒素的产生,改变肠道微生物群结构,破坏肠道屏障,从而产生药物副作用,因此肠道微生物也与药物副作用有关。PPI 是临床最常用的药物之一,但其长期使用有增加肠道感染的风险, PPI 的使用可以引起胃内酸度降低,导致口腔细菌在肠道中定植,从而改变微生态平衡。Imhann 等^[31]应用队列研究,通过 16S rRNA 基因

测序分析肠道微生物,发现使用 PPI 后肠道微生物的香农多样性显著下降、细菌分类群发生变化,并且粪便微生物群中肠球菌属、链球菌、葡萄球菌和潜在致病物种大肠杆菌呈现增多的趋势。

4.2 肠道菌群影响药物:肠道菌群的存在会使药物的疗效、活性成分、毒副反应、生物利用度等发生变化,其中对药物有效成分进行生物转化发挥主要作用的菌群包括杆菌、球菌、梭菌、酵母菌等^[32]。一方面,肠道菌群的存在使药物增效减毒,如乌头碱的药理活性和毒性均较强,在肠道菌群作用下,乌头碱脱去酰基、甲基和羟基,并被酯化为酯类生物碱,后者药理活性存在但毒性明显降低^[33]。另一方面,肠道菌群也能增加药物的毒性。口服抗病毒药物布立夫定会被宿主和肠道微生物群代谢为具有肝毒性的溴乙烯尿嘧啶,Zimmermann 等^[34]比较了两者在正常小鼠和无菌小鼠血浆和肝脏中的浓度,发现布立夫定的 70% 的毒性是由肠道菌群引起的,尤其是多形拟杆菌和卵形拟杆菌。

5 肠道菌群与药物性肝损伤关系

众多研究表明,肠道微生物对肝脏损伤具有双重作用,有学者认为肝脏毒性可能是由肠道微生物区系失衡、肠黏膜屏障破坏、免疫激活、微生物相关分子模式和细菌代谢物引起的,肠道微生物可以通过影响细菌代谢产物、化学毒素而改变肝细胞的解毒能力^[7]。同时,许多研究表明,肠道微生态制剂可以改善、治疗 DILI,其作用可能与加强肠道屏障相关^[21,35-36]。

5.1 肠道菌群在 DILI 中的作用:肠道菌群介导 DILI 的主要机制包括:①改变肠道通透性导致肠道 LPS 外漏,影响胆汁酸、脂质代谢等,直接影响药物代谢、促进炎症或氧化应激等^[37]。②肠道微生物失调、化学毒物可以直接引起肠道黏膜屏障受损,如黏液屏障减弱、肠上皮细胞坏死、细胞紧密连接破坏等,增加细菌移位的风险,进一步介导肝损伤。③肠道微生物和病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)通过受损的肠道黏膜屏障激活免疫细胞,并在肝脏中释放大量的趋化因子和促炎细胞因子,进而引发肝脏炎症^[7]。

为探究肠道菌群失调与 ALF 的关系,以雄性 NLRP6^{-/-}小鼠(一种肠道生物失调模型)为模型,注射亚致死剂量的 APAP 诱导 ALF,研究^[38]发现 APAP 中毒

会引起肠道屏障受损,促进细菌移位,并导致肝组织微生物变化;同时,与野生型小鼠相比,NLRP6^{-/-}小鼠肝损伤程度加重,这也表明肠道微生态失调可以加重 APAP 诱导的肝损伤。Gong 等^[39]用四联抗生素清除小鼠肠道菌群,以 APAP 诱导肝损伤,再通过移植不同时间点肠道菌群给同样的受体小鼠,发现源于晚上的肠道菌群能够加重 APAP 的肝毒性,认为肠道菌群的昼夜变化可能介导 APAP 节律性肝损伤,而肠道微生物区系可能是减少 APAP 所致急性肝损伤的潜在靶点。

5.2 DILI 肠道菌群的变化:娜丽等^[40]为了研究肠道菌群与肝脏损伤之间的关系,以非药物所致肝损伤患者为对照,纳入 83 例 DILI 患者,分析肠道菌群结构和多样性,计算肠道失衡指数(GDI),研究发现,DILI 患者的肠道菌群多样性减少,GDI 值明显高于对照组,且重度病例的 GDI 指数高于轻、中度病例,故 GDI 与患者肝脏生化指标及肝损伤严重程度呈显著相关性,同时说明肠道菌群变化可能参与 DILI 发病。也有研究^[41]探索何首乌引起的肝损伤和肠道菌群之间的关系,发现何首乌肝损伤的大鼠,肠道微生物的多样性增加,肠球菌科和毛螺旋菌科增加,乳杆菌属减少,肠道微生物出现了轻度的菌群失调。

5.3 肠道菌群、益生菌对 DILI 的治疗作用:肠道微生物区系的变化,包括丰度、多样性、代谢物、肠道通透性和细菌易位等在药物诱导的肝毒性中发挥着重要作用,其中微生物群的分布、特定组成和代谢物的差异可能导致肝损伤程度的区别^[39,42]。因此从肠道微生物出发,越来越多的研究认为肠道菌群对肝损伤存在治疗作用。

D-半乳糖胺(D-galactosamine, D-GalN)是一种广泛使用的肝毒性药物,它能在体内迅速结合并消耗尿苷酸,影响肝细胞的蛋白质和酶的生成,对肝细胞和组织造成不可逆转的损害。现有的研究表明,D-GalN 不仅可导致肝细胞损伤,而且能允许 LPS 等 PAMPs 进入肝脏和外周血,破坏肠道微生物区系的动态平衡和肠道屏障结构。Li 等^[36]予以 SD 大鼠蜡状芽孢杆菌灌胃 2 周后再给予 D-GalN,发现蜡芽孢杆菌能调节细胞因子的分泌,显著减轻 D-GalN 所致的肝损伤,通过恢复肠道菌群的平衡和改善肠道屏障功能,减少肝脏损伤。

陆圣威^[43]建立 D-GalN 致急性肝衰竭模型,并对

其中部分小鼠进行粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)菌液灌胃处理,研究发现 FMT 可通过调节肠道菌群、激活 IL-10 通路减轻急性肝衰竭的程度。王恺岑^[44]也用长双歧杆菌 R0175 (*B. longum* R0175) 给 D-GalN 诱导急性肝衰竭大鼠灌胃,发现长双歧杆菌 R0175 可以抑制炎症反应,降低炎症因子如白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 等的水平,增加潜在有益菌、减少潜在有害菌,减少肠道菌群失调,改善肠道微生物的代谢功能,对急性肝衰竭大鼠产生保护作用。Hou 等^[35]建立肠道类器官与固有层淋巴细胞(lamina propria lymphocytes, LPLs)共培养体系,并进行小鼠实验,发现罗氏乳杆菌可以激活肠道淋巴细胞产生 IL-22,增加与肠道紧密连接相关的 ZO-1 基因的表达,维持肠道绒毛结构的完整性,改善肠屏障功能。因此认为,肠道益生菌可能是通过改变肠道黏膜的通透性来防止 LPS 通过门静脉进入血液,达到减轻急性肝损伤的目的。

因此,肠道菌群的保肝作用包括^[19,21,45]:①诱导细胞自噬,产生对肝脏的直接保护作用;②抑制体内炎症因子的表达或抑制信号通路,以减轻炎症反应,减少有害代谢物经门静脉入肝,从而保护肝脏;③直接或间接加强肠道屏障;④抑制致病菌,保护肠道屏障,稳定肠内渗透压。

6 总结与展望

近年来,由于大众对药物的认识不足、盲目服用、不遵医嘱服用等原因,DILI 的发病率、死亡率逐年攀升,已成为一个不容忽视的公共卫生问题。对于 DILI 的诊疗仍存在许多问题和困难,如:①DILI 发病机制复杂,个体间的差异较大;②临床表现没有特异性,常用的实验室指标不够敏感、特异,使得早期诊断困难,且部分患者病情进展迅速,预后差;③治疗手段相对局限,绝大多数导致肝损伤的药物均没有特效解毒剂。但随着对肠道菌群的研究深入,肠道菌群越来越多的作用被发现,肠道菌群及益生菌治疗多种疾病也已成为现实。目前肠道菌群对肝脏产生保护作用主要是基于改善炎症反应、调节肠道菌群组成、增强肠道屏障而发挥作用的。综上所述,着眼于肠道菌群,以肠道菌群为靶点研究针对 DILI 的治疗方式是确实可行的,具有广阔的研究及发展前景,但目前大多数研究局限于动

物实验,对人的治疗效果尚不明确,需要大量的临床研究、临床数据进一步证实。

参考文献:

- [1] Lu RJ, Zhang Y, Tang FL, *et al.* Clinical characteristics of drug-induced liver injury and related risk factors[J]. *Exp Ther Med*, 2016, 12(4):2606-2616.
- [2] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: drug-induced liver injury[J]. *J Hepatol*, 2019, 70(6):1222-1261.
- [3] Albillos A, de Gottardi A, Rescigno M. The gut-liver axis in liver disease: pathophysiological basis for therapy[J]. *Journal of Hepatology*, 2020, 72(3):558-577.
- [4] 王全楚, 步子恒, 李青上. 肠肝轴的现代概念及其在肝脏疾病中的作用[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2015, 24(9):1155-1158.
- [5] 黄倩, 张海博, 李京涛, 等. 肠道微生态在肝内胆汁淤积中的作用机制[J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35(10):2355-2359.
- [6] Niu M, Chen P. Gut microbiota and drug-induced liver injury: an update[J]. *Chinese Medical Journal*, 2020, 133(4):494-495.
- [7] Chen T, Li R, Chen P. Gut microbiota and chemical-induced acute liver injury[J]. *Frontiers in Physiology*, 2021, 12:688780.
- [8] Fontana RJ, Liou I, Reuben A, *et al.* AASLD practice guidance on drug, herbal, and dietary supplement-induced liver injury[J]. *Hepatology*, 2023, 77(3):1036-1065.
- [9] Shehu AI, Ma X, Venkataramanan R. Mechanisms of drug-induced hepatotoxicity[J]. *Clin Liver Dis*, 2017, 21(1):35-54.
- [10] Chalasani NP, Maddur H, Russo MW, *et al.* ACG clinical guideline: diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury[J]. *Am J Gastroenterol*, 2021, 116(5):878-898.
- [11] Hassan A, Fontana RJ. The diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury[J]. *Liver Int*, 2019, 39(1):31-41.
- [12] Li C, Tu C, Gao D, *et al.* Metabolomic study on idiosyncratic liver injury induced by different extracts of polygonum multiflorum in rats integrated with pattern recognition and enriched pathways analysis[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2016, 7:483.
- [13] Antoine DJ, Dear JW, Lewis PS, *et al.* Mechanistic biomarkers provide early and sensitive detection of acetaminophen-induced acute liver injury at first presentation to hospital[J]. *Hepatology*, 2013, 58(2):777-787.
- [14] 池肇春. 药物性肝损伤研究现状与进展[J]. *世界华人消化杂志*, 2021, 29(16):915-925.
- [15] Fan X, Wang J, Xie L, *et al.* A new animal model for polygonum multiflorum thunb-induced liver injury in rats and its potential mechanisms[J]. *Toxicology research(Cambridge)*, 2015, 4(4):185-197.
- [16] 陈帅, 杨长青. 药物性肝损伤治疗的进展与困惑[J]. *临床肝胆病*

- 杂志, 2021, 37(11): 2505-2509.
- [17] Yu L, Zhao X, Cheng M, *et al.* *Saccharomyces boulardii* administration changes gut microbiota and attenuates d-galactosamine-induced liver injury[J]. *Scientific Reports*, 2017, 7(14): 1359.
- [18] Chen QW, Li QR, Cao MW, *et al.* Hierarchy-assembled dual probiotics system ameliorates cholestatic drug-induced liver injury via gut-liver axis modulation[J]. *Advanced Science*, 2022, 9(17): 2200986.
- [19] Xu R, Aruhan, Xiu L, *et al.* Exopolysaccharides from *Lactobacillus buchneri* TCP016 Attenuate LPS- and d-GalN-induced liver injury by modulating the gut microbiota[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2019, 67(42): 11627-11637.
- [20] 于歆, 李晓冰, 何晓静, 等. 药物性肝损伤的机制[J]. *中国医院药学杂志*, 2017, 37(10): 895-899.
- [21] Chopyk DM, Grakoui A. Contribution of the intestinal microbiome and gut barrier to hepatic disorders [J]. *Gastroenterology*, 2020, 159(3): 849-863.
- [22] Moles A, Torres S, Baulies A, *et al.* Mitochondrial-lysosomal axis in acetaminophen hepatotoxicity[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 453.
- [23] Kuna L, Bozic I, Kizivat T, *et al.* Models of drug induced liver injury (DILI)-current issues and future perspectives[J]. *Curr Drug Metab*, 2018, 19(10): 830-838.
- [24] Li H, Jia W. Cometabolism of microbes and host: implications for drug metabolism and drug-induced toxicity[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2013, 94(5): 574-581.
- [25] Li H, He J, Jia W. The influence of gut microbiota on drug metabolism and toxicity[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2016, 12(1): 31-40.
- [26] Romano KA, Vivas EI, Amador-Noguez D, *et al.* Intestinal microbiota composition modulates choline bioavailability from diet and accumulation of the proatherogenic metabolite trimethylamine-N-oxide [J]. *mBio*, 2015, 6(2): e2481.
- [27] Aziz RK, Hegazy SM, Yasser R, *et al.* Drug pharmacomicrobiomics and toxicomicrobiomics: from scattered reports to systematic studies of drug-microbiome interactions [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2018, 14(10): 1043-1055.
- [28] Weersma RK, Zhernakova A, Fu J. Interaction between drugs and the gut microbiome[J]. *Gut*, 2020, 69(8): 1510-1519.
- [29] Gu Y, Wang X, Li J, *et al.* Analyses of gut microbiota and plasma bile acids enable stratification of patients for antidiabetic treatment[J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 1785.
- [30] Sun J, Zhao F, Lin B, *et al.* Gut microbiota participates in antithyroid drug induced liver injury through the lipopolysaccharide related signaling pathway[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2020, 11: 598170.
- [31] Imhann F, Bonder MJ, Vich VA, *et al.* Proton pump inhibitors affect the gut microbiome[J]. *Gut*, 2016, 65(5): 740-748.
- [32] 陈奇, 胡扬, 薛佳, 等. 肠内菌对中药有效成分生物转化的研究进展[C]. //2010 年中国药学会大会暨第十届中国药师周. 天津: 中国药学会, 2010: 4499-4501.
- [33] 祖先鹏, 林璋, 谢海胜, 等. 中药有效成分与肠道菌群相互作用的研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2016, 41(10): 1766-1772.
- [34] Zimmermann M, Zimmermann-Kogadeeva M, Wegmann R, *et al.* Separating host and microbiome contributions to drug pharmacokinetics and toxicity[J]. *Science*, 2019, 363(6427): eaat9931.
- [35] Hou Q, Ye L, Liu H, *et al.* *Lactobacillus* accelerates ISCs regeneration to protect the integrity of intestinal mucosa through activation of STAT3 signaling pathway induced by LPLs secretion of IL-22 [J]. *Cell Death Differ*, 2018, 25(9): 1657-1670.
- [36] Li YT, Ye JZ, Lv LX, *et al.* Pretreatment with *Bacillus cereus* preserves against D-galactosamine-induced liver injury in a rat model[J]. *Front Microbiol*, 2019, 10: 1751.
- [37] 曾鸿岸, 向丽萍, 龚卫静, 等. 肠道菌群介导药物性肝损伤的研究进展[J]. *中国医院药学杂志*, 2023, 43(1): 107-111.
- [38] Schneider KM, Elfers C, Ghallab A, *et al.* Intestinal dysbiosis amplifies acetaminophen-induced acute liver injury [J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2021, 11(4): 909-933.
- [39] Gong S, Lan T, Zeng L, *et al.* Gut microbiota mediates diurnal variation of acetaminophen induced acute liver injury in mice [J]. *Journal of Hepatology*, 2018, 69(1): 51-59.
- [40] 娜丽, 萨仁娜, 赵海珍. 肠道菌群失衡与药物性肝损伤的相关性研究[J]. *中西医结合肝病杂志*, 2022, 32(8): 747-749.
- [41] 邓红. 高通量测序和 qRT-PCR 研究何首乌肝损伤大鼠肠道菌群的变化[D]. 广州: 广东药科大学, 2017.
- [42] Dey P. The role of gut microbiome in chemical-induced metabolic and toxicological murine disease models[J]. *Life Sci*, 2020, 258: 118172.
- [43] 陆圣威. 基于肠道菌群探究粪菌移植对 D-氨基半乳糖诱导的急性肝衰竭小鼠的保护作用[D]. 苏州: 苏州大学, 2020.
- [44] 王恺岑. 长双歧杆菌 R0175 对 D-半乳糖胺诱导的大鼠急性肝衰竭的保护作用[D]. 杭州: 浙江大学, 2020.
- [45] Kolodziejczyk AA, Federici S, Zmora N, *et al.* Acute liver failure is regulated by MYC- and microbiome-dependent programs [J]. *Nat Med*, 2020, 26(12): 1899-1911.

(收稿时间: 2023-06-30)