

DOI: 10.12037/YXQY.2025.06-04

肠道菌群与药物性肝损伤

李艳, 师安怡, 邢卉春 (首都医科大学附属北京地坛医院 肝病中心, 北京 100015)

【摘要】 肠道微生物群是机体不可或缺的新的“功能器官”, 而肠道菌群是其重要的组成部分。研究显示多种慢性肝病均存在肠道菌群的失衡, 而调整肠道菌群有利于肝病的康复。药物性肝损伤 (drug-induced liver injury, DILI) 是一种常见的肝病, 研究显示肠道菌群的变化参与了多种 DILI 的发生过程。本文就药物对肠道菌群的影响、DILI 中肠道菌群变化、肠道菌群变化对 DILI 的影响及靶向于肠道菌群的 DILI 的诊断及治疗策略进行阐述, 以期合理有效地治疗或预防 DILI 提供参考。

【关键词】 肠道菌群; 药物性肝损伤; 诊断; 治疗

Intestinal microbiota and drug-induced liver injury

Li Yan, Shi Anyi, Xing Huichun (Center of Liver Diseases, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China)

Corresponding author: Xing Huichun, E-mail: Huichunxing@126.com

【Abstract】 Intestinal microbiota is an indispensable new “functional organ” of the body, and intestinal microbiota is an important part of it. Researches have indicated that intestinal microbiota imbalance exists in several chronic liver diseases, and the modulation of intestinal microbiota is conducive to the rehabilitation of liver conditions. Drug-induced liver injury (DILI) is a common liver disease. Studies have demonstrated that alterations in intestinal microbiota are implicated in the occurrence and development of DILI. In this article, the effects of drugs on intestinal microbiota, the influence of the intestinal microbiota in DILI, and the diagnosis and treatment strategies of DILI targeting intestinal microbiota are reviewed, which will provide references for the treatment or prevention of DILI.

【Key words】 Intestinal microbiota; Drug-induced liver injury; Diagnosis; Treatment

Fund Programs: National Key Research and Development Program of China (2022YFC2304500); Beijing Municipal Science and Technology Plan (Z221100007422002); National Key Research and Development Program of China (2021YFC2301800); Capital's Funds for Health Research and Development (2024-1-2181); Gan Dan Xiang Zhao Public Welfare Fund (iGandanF-1082023-GSH011)

越来越多研究显示, 肠道微生物群是机体不可或缺的重要组成部分。正常情况下, 人体肠道寄居着大量微生物, 其中肠道菌群是近年来备受关注的微生物群, 研究显示肠道菌群及其代谢产物在慢性乙型肝炎病毒感染^[1]、酒精性肝病^[2]、自身免疫性肝病^[3]、肝癌等多种慢性肝病发生发展中均发挥着重要的作用。药物性肝损伤 (drug induced liver injury, DILI) 是药物、食物添加剂或保健品等在使用过程中, 因本身及其代谢产物对肝脏造成的损伤, 或由于机体的特异质, 发生了特异质反应而引起肝损伤。DILI 的发病机制非常

复杂。近年来研究显示肠道菌群的变化参与了多种 DILI 的发生发展过程。药物本身及其代谢产物可以直接或间接地影响到肠道菌群的稳态, 而这种肠道菌群的变化反过来又会影响到肝病的发生发展。因此靶向肠道菌群的 DILI 诊断及治疗策略成为具有潜力的研究方向。本文就相关内容进行阐述, 以期合理有效地治疗或预防 DILI 提供参考。

1 药物对肠道菌群的影响

肠道菌群是肠道微生物群的重要组成部分, 正常情况下肠道中包含的细菌数量可达 10^{14} CFU/ml^[4],

基金项目: 国家重点研发计划 (2022YFC2304500); 北京市科技计划 (Z221100007422002); 国家重点研发计划 (2021YFC2301800); 首都卫生发展科研专项 (首发 2024-1-2181); 肝胆相照公益基金 (iGandanF-1082023-GSH011)

通信作者: 邢卉春 E-mail: Huichunxing@126.com

是维持机体正常生理功能必不可少的“器官”^[5]。肠道菌群和宿主的肠黏膜上皮细胞、黏膜内免疫细胞、细胞因子及肠道菌群所产生的抗菌肽等共同构成肠黏膜屏障功能,在保护机体免受细菌、病毒等病原微生物侵入,阻止毒物吸收等方面发挥重要作用;肠道菌群还通过分解膳食纤维而产生的代谢产物——短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFAs),包括乙酸、丁酸、戊酸等,进一步激活G蛋白偶联受体或抑制组蛋白脱乙酰酶(histone deacetylase, HDAC)的活性,影响宿主细胞的信号转导,进而影响宿主细胞的代谢及免疫功能^[6];此外,肠道菌群还可以通过代谢色氨酸、胆汁酸、胆碱、维生素、蛋白质等物质产生5-羟色胺、吲哚及其代谢物、次级胆汁酸、硫化氢等,参与宿主的免疫、代谢及神经精神功能的调节^[6-7]。因此,稳定健康的肠道菌群及其代谢产物在维持机体组织器官的正常生理代谢、免疫功能等方面发挥着非常重要的作用。

然而,肠道菌群也极易受多种因素的影响而发生紊乱,进而影响疾病的发生发展。研究显示多种DILI均存在着肠道菌群失衡。李美洁等^[8]发现DILI患者拟杆菌属的相对丰度下降,梭菌门及梭杆菌属的相对丰度增加,粪肠球菌和反刍球菌属的丰度减少。Sun等^[9]发现DILI患者粪便中*Eubacterium rectale*、*Romboutsia*、*Dorea*菌丰度增加,而*Faecalibacterium*、*Clostridium sensu stricto* 1、拟杆菌属等丰度减少。不过,这些研究并没有明确展示致肝损伤的药物种类。不同致肝损伤的药物本身也可以引起肠道菌群紊乱。

对乙酰氨基酚(acetaminophen N-Acetyl-p-aminophenol, APAP)是欧美地区DILI的常见病因。Schneider等^[10]对菌群紊乱小鼠模型进行DILI研究,发现APAP所致的肝损伤与肠道生态失调、屏障损伤和细菌易位密切相关。Zeng等^[11]发现在APAP致肝损伤时,*Lactobacillus vaginalis*显著减少。Xia等^[12]发现APAP处理的小鼠,其条件致病菌如*Oscillibacter*、*Colidextribacter*和*Mucispirillum*增加,而潜在的益生菌属如*Dubosiel-la*、乳酸杆菌、双歧杆菌和*Candidatus Sacchari-monas*,以及代谢产物SCFAs明显减少。

三氯生(triclosan [5-chloro-2-(2,4-dichlorophenoxy)] phenol, TCS)是一种抗菌成分,广泛应用于肥皂、漱口水、化妆品、家具、布料等消费品中。Zhang等^[13]在小鼠中的研究显示,TCS致肝损伤时常伴有肠道菌群失调,表现为 α 多样性减低,且变形菌门(*Proteobacteria*)及肠杆菌科(*Enterobacteriaceae*)明显增加;厚壁菌门(如*Ruminococcaceae*和*Eubacteriaceae*)和拟杆菌门(如*Muribaculaceae*)的丰度降低,而这些菌是参与SCFAs形成的重要菌群;此外,TCS还显著降低参与胆汁酸生物转化的菌如拟杆菌属,布劳特氏菌属(*Blautia*),真杆菌(*Eubacterium*),梭菌属(*Clostridium*)及*Roseburia*的丰度;次级胆汁酸,如脱氧胆酸(deoxycholic acid, DCA)和石胆酸(lithocholic acid, LCA)明显减少,而脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)过量生产,同时该研究还发现TCS所致肝损伤时伴随着肠道屏障功能的损害。

抗结核药也是经常造成肝损伤的药物,由于其本身的抗菌特性,在应用抗结核治疗中常常会对肠道菌群选择性杀伤,在很大程度上也会影响肠道菌群的正常结构及功能^[14-16]。Hu等^[17]发现,在肺结核患者加用抗结核药物(异烟肼、利福平、乙胺丁醇和吡嗪酰胺)后,肠道菌群迅速发生显著变化,表现为厚壁菌门梭菌属的相对丰度显著降低;而许多拟杆菌属的成员如脆弱拟杆菌(*Bacteroides fragilis*)等多个菌种(如*Bacteroides plebeius*、*Bacteroides caccae*、*Bacteroides coprophilus*和*Parabacteroides distasonis*)及韦荣球菌属(*Veillonella*)^[18]显著增加。厚壁菌门丹毒科和肠球菌科菌丰度显著增加,同时伴随着双歧杆菌丰度的显著降低。抗结核治疗出现肝损伤者,潜在致病菌如*Erysipelatoclostridium*和寡养单胞菌(*Stenotrophomonas*)属相对丰度较高,而潜在有益菌阿克曼菌(*Akkermansia*)、*Lachnoclostridium*等相对丰度较低^[18]。对于利福平耐药的结核患者进行二线抗结核治疗,强化治疗组普雷沃氏菌相对丰度降低,而大肠埃希菌、肠炎沙门氏菌等11种条件性致病菌的相对丰度显著升高^[19]。综上所述,抗结核治疗中伴随着肠道菌群的变化,

并参与致肝损伤的过程。

广泛用于抗肿瘤及免疫抑制治疗的甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)也是经常造成肝损伤的药物。Zhou等^[20]研究发现, MTX可以使肠道菌群的多样性下降, 如 *Bacteroid uniform* 及脆弱拟杆菌含量显著降低。脆弱拟杆菌在调节机体免疫中发挥重要作用^[21], 此外, MTX还可以引起小鼠结肠黏膜损伤及黏膜炎症反应, 伴随炎症细胞因子如白细胞介素-1 β 、肿瘤坏死因子- α 、 γ 干扰素上调及M1型巨噬细胞极化^[21], 且肠道损伤常常先于肝脏损伤。

舒尼替尼是一种能够选择性地靶向多种受体酪氨酸激酶的新型抗肿瘤药物。Zhao等^[22]发现舒尼替尼致肝损伤时伴随着肠道中拟杆菌门丰度减少, 厚壁菌门丰度增加。体外实验还显示舒尼替尼可以抑制 *Parabacteroides distasonis* 及两歧双歧杆菌(*Bifidobacterium bifidum*)的生长。

DILI发生时, 一方面疾病本身会影响肠道菌群的丰度, 导致其功能的异常; 另一方面致肝损伤的药物也会对肠道菌群的平衡造成很大的影响^[23]。肠道菌群失衡既是DILI的表现, 也会影响肝损伤的发生发展。因此应该高度重视DILI中肠道菌群的变化。

2 肠道菌群紊乱对药物性肝损伤发生发展的影响及可能的机制

2.1 “肠漏”学说

肠道菌群失衡, 有害菌的过度生长, 进一步损害肠黏膜屏障功能而发生“肠漏”^[13], 使肠源性LPS及有害菌更容易通过门静脉系统进入体内, 诱发或加重肝损伤。Zhang等^[13]研究发现TCS通过减少黏液排泄和紧密连接蛋白(ZO-1、Occludin和claudin 4)的表达, 显著增加肠道通透性, 促进LPS易位, 显著增加肝脏中炎症细胞因子表达。这些都是促进肝损伤的重要因素。

2.2 肠道菌群参与药物在体内的生物转化

肠道菌群可将药物转化为有毒的代谢物而引起肝损伤。如抗病毒药物溴夫定(brivudine)可在体内代谢为肝毒性的5-溴尿嘧啶, 当用无菌小鼠进行实验时, 发现这种肝毒性物质显著减少^[22]。肠道菌群产生的 β -葡萄糖苷酶可以水解苦杏仁苷产

生扁桃腈, 扁桃腈进一步转化为有毒的氰化物, 可能引发严重毒性反应^[24]。因此, 肠道菌群可能参与促进肝毒性物质的产生。

2.3 肠道菌群自身及其代谢产物影响宿主

肠道菌群通过其本身或其代谢产物影响宿主的免疫功能、神经功能而发挥更广泛的效应^[25]。APAP造成肝损伤的研究^[23]发现, APAP引起的肝损伤呈现为昼夜不同的节律, 即夜间服用APAP比早晨服用同样量的APAP肝损伤更严重; 但小鼠经抗生素治疗后, 这种差异即消失; 舒尼替尼造成的肝损伤亦存在同样的效应^[26], 提示肠道菌群是调节这种昼夜节律的重要因素。肝损伤小鼠盲肠内容物移植研究显示, 与早晨给药小鼠相比, 将夜间给药导致肝损伤小鼠的盲肠内容物移植给实验鼠, 实验鼠发生的肝损伤更严重。进一步研究发现夜间给药小鼠肠道菌群代谢产物1-苯基-1, 2-丙二酮(1-phenyl-1, 2-propanedione, PPD)水平显著高于早晨给药小鼠。PPD通过消耗肝脏谷胱甘肽, 参与了APAP诱导的肝损伤, 而酿酒酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)能够降低肠道中PPD的水平, 减轻APAP所致肝损伤。另有研究显示嗜黏蛋白阿克曼氏菌(*Akkermansia muciniphila*)可以激活PI3K/Akt通路, 改善肝脏中还原性谷胱甘肽/氧化性谷胱甘肽平衡, 增强超氧化物歧化酶活性, 减轻APAP所致的肝损伤^[12]。长双歧杆菌R0175通过激活Nrf2通路介导的抗氧化作用而减轻APAP所致肝损伤^[27]。Cho等^[28]发现携带不同肠道菌群的小鼠, 用等量的APAP导致肝损伤, 其严重程度有显著差异, 进一步研究发现这种差异主要源于肠道菌群产生的苯丙酸(phenylpropionic acid, PPA)水平不同——PPA水平高的小鼠肝损伤程度更轻, 且外源性给予PPA也可以减轻APAP的肝毒性。Zhang等^[29]发现肠道菌群代谢产物SCFAs可通过Sigma-1受体依赖的方式减轻甲基苯丙胺诱导的肝损伤。Pan等^[30]发现富含膳食纤维的饮食可以使肠道中嗜酸乳杆菌(*Lactobacillus acidophilus*)增加, 嗜酸乳杆菌的代谢产物吲哚-3-乳酸可以激活AhR/Nrf2信号通路, 增强肝细胞抗氧化防御能力和解毒能力, 从而对DILI产生保护效应。

Yip 等^[31]通过药代动力学、毒理学、基因组学和代谢组学等技术发现,某些大鼠对他克林反应更强、转氨酶显著升高的现象与肠道菌群参与药物代谢有关,而非个体基因表达差异所致。宏基因组分析发现这些大鼠的 β 葡萄糖醛酸糖苷酶的活性更强,使大鼠暴露于更多的葡萄糖醛酸化他克林导致肝损伤加重。肝损伤时,抑制葡萄糖醛酸酶活性的乳酸杆菌显著减少,这种变化是进一步促进肝损伤的重要因素。Schneider 等^[10]分析了基于 UKBioBank 50 万例受试者的队列研究,数据显示,质子泵抑制剂的使用或长期摄入抗生素与肠道菌群失衡和急性肝衰竭风险增加相关。可见肠道菌群不仅通过其本身,还通过其代谢产物影响到肝损伤的发生发展。

3 靶向肠道菌群的药物性肝损伤诊疗策略

DILI 患者常常伴随着肠道菌群紊乱,而肠道菌群失衡又可以通过菌群本身或其代谢产物影响到肝病的发生发展。因此靶向于肠道菌群的研究将对 DILI 的诊断及治疗有重要的帮助。

王艺璇等^[32]就乙型肝炎肝硬化患者肠道菌群特征进行分析并建立了乙型肝炎肝硬化肠道菌群失衡度比值,该指标对预测肝硬化风险有一定的临床价值。对于 DILI,也可以借助肠道菌群的特征性变化对肝损伤风险作出预判。有研究发现 APAP 导致肝损伤时肠道嗜黏阿克曼菌增加而 *Lactobacillus vaginalis* 显著减少^[10-11],但某一类肠道菌群的丰度变化是否可以准确预测并诊断肝损伤,尚需进一步研究证据支持。

调整肠道菌群是 DILI 的潜在治疗策略。常见的包括补充益生菌、益生元、后生元及菌群移植等技术。Hu 等^[33]发现为小鼠补充 LGG[®]鼠李糖乳杆菌可通过调节胆汁酸-FXR 轴改善雷公藤甲素引起的肝损伤。给小鼠补充鼠李糖乳杆菌可显著逆转 APAP 和氨基青霉素诱导的严重急性肝衰竭^[34]。补充长双歧杆菌 R0175 可以改善 APAP-肝损伤小鼠的肠道菌群,减少氧化应激,缓解肝脏炎症,抑制肝细胞死亡,通过激活 Nrf2 通路发挥减轻肝损伤的效应^[28]。高纤维饮食(益生元)可以刺激肠道嗜酸乳杆菌的生长,促进吲哚-3-乳酸(indole-3-lactic acid, ILA)的产生,进一步激活

AhR/Nrf2 信号通路,增强肝细胞抗氧化防御和解毒能力,减轻肝损伤^[30]。对糖尿病前期患者的临床研究证实,持续 6 个月的食用富含谷物、燕麦、苦荞的高纤维饮食可使患者肠道中嗜酸乳杆菌丰度显著提升,伴随着血清 ILA 水平升高,ALT 及 AST 水平明显下降,提示高纤维饮食对改善肝功能有一定作用^[30]。小鼠实验结果显示,高纤维饮食还可增加 ZO-1 和黏液蛋白-2 的表达,改善肠黏膜屏障功能,减轻内毒素血症,从而抑制 TLR4/NF- κ B 通路,改善肝脏炎症,改善肝功能^[30]。Li 等^[35]证明口服镁可以通过调节双歧杆菌代谢,增加 ILA 的生成,抑制肝 CYP2E1 活性,减轻肝细胞中的氧化损伤,从而预防 APAP 引起的急性肝损伤。

粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)是指将通过特定处理(如过滤、离心)健康供体的粪便微生物群落移植到患者肠道内,以重建其肠道菌群平衡的疗法,是近年来用于调整肠道菌群的重要手段。目前 FMT 已被多个指南确认为治疗复发性艰难梭菌感染的重要治疗措施^[35-37]。近年来也有研究将 FMT 用于治疗复发性肝性脑病、代谢综合征、炎性肠病、自闭症和代谢综合征等。Liu 等^[38]使用 D-半乳糖胺诱导小鼠发生肝损伤,将健康鼠作为供体进行 FMT,肝损伤小鼠发生紊乱的肠道菌群如毛螺科(*Lachnospiraceae*)、普雷沃氏菌(*Prevotella*)及拟杆菌目 *Odoribacter* 和 *Rikenellaceae* 的丰度向健康状态恢复,肝功能恢复,且伴随着炎症细胞因子下调,保护因子表达上调,用鲍氏酵母(*Saccharomyces boulardii*)饲养鼠的粪菌作为供体进行 FMT 时,这种效应更明显。Yang 等^[39]发现短期经口灌胃粪菌(原菌或巴氏灭活处理菌)可以减轻 APAP 诱导的小鼠急性肝损伤。这些研究均提示 FMT 可能是 DILI 的有效治疗方法,但还需要进一步通过临床试验来验证 FMT 治疗 DILI 的可能性。

4 结论

许多药物可引起肝损伤,同时导致肠道菌群失调。这种双重效应一方面源于药物及其代谢产物的直接毒性作用;另一方面,肝损伤本身又会加剧肠道菌群紊乱,破坏肠黏膜屏障功能。这种

恶性循环可引发肠源性内毒素血症,促进炎症细胞因子大量释放,从而进一步加重肝损伤(图1)。因此,以肠道菌群为靶点进行干预,不仅有助于药物性肝损伤的诊断,更有望成为治疗药物性肝损伤的新策略。

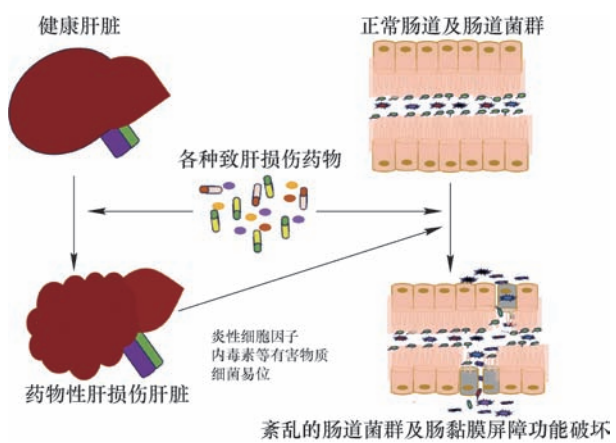


图1 药物性肝损伤肠道菌群紊乱与
药物性肝损伤之间的相互影响

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

人工智能使用声明 本文未使用任何人工智能相关工具对文字及图片进行处理

参考文献

[1] WANG Y, PAN CQ, XING H. Advances in gut microbiota of viral hepatitis cirrhosis [J]. Biomed Res Int, 2019, 2019: 9726786.

[2] CHI X, SUN X, CHENG D, et al. Intestinal microbiome-targeted therapies improve liver function in alcohol-related liver disease by restoring bifidobacteria: A systematic review and meta-analysis [J]. Front Pharmacol, 2024, 14: 1274261.

[3] WANG R, TANG R, LI B, et al. Gut microbiome, liver immunology, and liver diseases [J]. Cell Mol Immunol, 2021, 18 (1): 4-17.

[4] DE VOS WM, TILG H, VAN HM, et al. Gut microbiome and health: Mechanistic insights [J]. Gut, 2022, 71 (5): 1020-1032.

[5] LI X, LIU L, CAO Z, et al. Gut microbiota as an "invisible organ" that modulates the function of drugs [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 121: 109653.

[6] SUN X, PAN CQ, XING H. Effect of microbiota metabolites on the progression of chronic hepatitis B virus infection [J]. Hepatol Int, 2021, 15 (5): 1053-1067.

[7] ZHU L, WANG Y, PAN CQ, et al. Gut microbiota in alcohol-related liver disease: Pathophysiology and gut-brain cross talk [J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1258062.

[8] 李美洁, 郭帅. 肠道微生物在药物性肝损伤发生中的作用机制分析 [J]. 工业微生物, 2024, 54 (5): 191-193.

[9] SUN J, ZHAO F, LIN B, et al. Gut microbiota partici-

pates in antithyroid drug induced liver injury through the lipopolysaccharide related signaling pathway [J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 598170.

[10] 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.

[11] ZENG Y, WU R, WANG F, et al. Liberation of daidzein by gut microbial β -galactosidase suppresses acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice [J]. Cell Host Microbe, 2023, 31 (5): 766-780. e7.

[12] XIA J, LV L, LIU B, et al. Akkermansia muciniphila ameliorates acetaminophen-induced liver injury by regulating gut microbial composition and metabolism [J]. Microbiol Spectr, 2022, 10 (1): e0159621.

[13] ZHANG P, ZHENG L, DUAN Y, et al. Gut microbiota exaggerates triclosan-induced liver injury via gut-liver axis [J]. J Hazard Mater, 2022, 421: 126707.

[14] CAO D, LIU W, LYU N, et al. Gut mycobiota dysbiosis in pulmonary tuberculosis patients undergoing anti-tuberculosis treatment [J]. Microbiol Spectr, 2021, 9 (3): e0061521.

[15] MENG R, DONG W, GAO J, et al. Clostridium, bacteroides and prevotella associates with increased fecal metabolites trans-4-hydroxy-L-proline and genistein in active pulmonary tuberculosis patients during anti-tuberculosis chemotherapy with isoniazid-rifampin-pyrazinamide-ethambutol (HRZE) [J]. Indian J Microbiol, 2022, 62 (3): 374-383.

[16] PANT A, DAS B, ARIMBASSERI GA. Host microbiome in tuberculosis: Disease, treatment, and immunity perspectives [J]. Front Microbiol, 2023, 14: 1236348.

[17] HU Y, YANG Q, LIU B, et al. Gut microbiota associated with pulmonary tuberculosis and dysbiosis caused by anti-tuberculosis drugs [J]. J Infect, 2019, 78 (4): 317-322.

[18] HAO J, LI Y, YU Y, et al. Gut microbiota characteristics of Mongolian and Han populations in anti-tuberculosis drug-induced liver injury: A population-based case-control study [J]. BMC Microbiol, 2023, 23 (1): 74.

[19] WU C, YI H, HU Y, et al. Effects of second-line anti-tuberculosis drugs on the intestinal microbiota of patients with rifampicin-resistant tuberculosis [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2023, 13: 1127916.

[20] ZHOU B, XIA X, WANG P, et al. Induction and amelioration of methotrexate-induced gastrointestinal toxicity are related to immune response and gut microbiota [J]. EBioMedicine, 2018, 33: 122-133.

[21] ZHU R, GAO Y, DONG J, et al. The changes of gut microbiota and metabolites in different drug-induced liver injuries [J]. J Med Microbiol, 2023, 72 (11): 11.

[22] ZHAO Q, LU Y, DUAN J, et al. Gut microbiota depletion and FXR inhibition exacerbates zonal hepatotoxicity of sunitinib [J]. Theranostics, 2024, 14 (18): 7219-7240.

[23] WANG G, PAN R, LIANG X, et al. Perfluorooctanoic acid-induced liver injury is potentially associated with gut microbiota dysbiosis [J]. Chemosphere, 2021, 266: 129004.

[24] LIU C, LI X, YANG H, et al. Effect of natural β -glucosidase inhibitors in reducing toxicity of amygdalin in persicae

- semen [J]. *Phytother Res*, 2017, 31 (5): 771-777.
- [25] LI G, HOU Y, ZHANG C, et al. Interplay between drug-induced liver injury and gut microbiota: A comprehensive overview [J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2024, 18 (3): 101355.
- [26] GONG S, LAN T, ZENG L, et al. Gut microbiota mediates diurnal variation of acetaminophen induced acute liver injury in mice [J]. *J Hepatol*, 2018, 69 (1): 51-59.
- [27] LI S, ZHUGE A, XIA J, et al. *Bifidobacterium longum* R0175 protects mice against APAP-induced liver injury by modulating the Nrf2 pathway [J]. *Free Radic Biol Med*, 2023, 203: 11-23.
- [28] CHO S, YANG X, WON KJ, et al. Phenylpropionic acid produced by gut microbiota alleviates acetaminophen-induced hepatotoxicity [J]. *Gut Microbes*, 2023, 15 (1): 2231590.
- [29] ZHANG KK, YANG JZ, CHENG CH, et al. Short-chain fatty acids mitigate methamphetamine-induced hepatic injuries in a sigma-1 receptor-dependent manner [J]. *Eco-toxicol Environ Saf*, 2024, 280: 116538.
- [30] PAN H, SONG D, WANG Z, et al. Dietary modulation of gut microbiota affects susceptibility to drug-induced liver injury [J]. *Gut Microbes*, 2024, 16 (1): 2439534.
- [31] YIP LY, AW CC, LEE SH, et al. The liver-gut microbiota axis modulates hepatotoxicity of tacrine in the rat [J]. *Hepatology*, 2018, 67 (1): 282-295.
- [32] 王艺璇, 张珊, 程丹颖, 等. 乙型肝炎肝硬化患者肠道菌群失衡度与肝病严重程度的相关性 [J/CD]. *中国肝脏病杂志 (电子版)*, 2019, 11 (3): 8-13.
- [33] HU S, TANG B, LU C, et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG ameliorates triptolide-induced liver injury through modulation of the bile acid-FXR axis [J]. *Pharmacol Res*, 2024, 206: 107275.
- [34] LI ZM, KONG CY, MAO YQ, et al. Ampicillin exacerbates acetaminophen-induced acute liver injury by inducing intestinal microbiota imbalance and butyrate reduction [J]. *Liver Int*, 2023, 43 (4): 865-877.
- [35] LI D, CHEN Y, WAN M, et al. Oral magnesium prevents acetaminophen-induced acute liver injury by modulating microbial metabolism [J]. *Cell Host Microbe*, 2024, 32 (1): e48-e62, e9.
- [36] MULLISH BH, MERRICK B, QURAISHI MN, et al. The use of faecal microbiota transplant as treatment for recurrent or refractory clostridioides difficile infection and other potential indications: Second edition of joint British Society of Gastroenterology (BSG) and Healthcare Infection Society (HIS) guidelines [J]. *Gut*, 2024, 73 (7): 1052-1075.
- [37] KIM KO, GLUCK M. Fecal microbiota transplantation: An update on clinical practice [J]. *Clin Endosc*, 2019, 52 (2): 137-143.
- [38] LIU Y, FAN L, CHENG Z, et al. Fecal transplantation alleviates acute liver injury in mice through regulating Treg/Th17 cytokines balance [J]. *Sci Rep*, 2021, 11 (1): 1611.
- [39] YANG CJ, CHANG HC, SUNG PC, et al. Oral fecal transplantation enriches lachnospiraceae and butyrate to mitigate acute liver injury [J]. *Cell Rep*, 2024, 43 (1): 113591.

收稿日期: 2025-02-19

修回日期: 2025-03-18

本文编辑: 潘麒麟 周子一

北京医院期刊编辑部管理期刊集约化发展

北京医院期刊编辑部现管理中文期刊《中华老年医学杂志》《中国心血管杂志》《中国神经免疫学和神经病学杂志》《中国医学前沿杂志（电子版）》，英文期刊 *Aging Medicine* 以及国家级科普杂志《保健医苑》。

期刊编辑部响应国家宣传部门期刊集约化发展的相关要求，从2024年起，期刊融合发展。具体内容为：向北京医院期刊编辑部其中一本期刊投稿时，如该期刊因版面限制、文章领域不符或与期刊质量要求存在差距等原因无法录用，经期刊主任和主编审阅确认后，可调整在其他期刊发表，请您在投稿时注明是否愿意接受其他期刊发表，并写明同意发表的期刊名称。