

肠道微生物群在非甾体类抗炎药肠病中的作用

杨映映, 连玉娥, 陈嘉屿

中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院消化内科, 甘肃 兰州 730050

摘要: 非甾体类抗炎药(NSAIDs)可诱导小肠损伤,即 NSAIDs 肠病。NSAIDs 肠病的发病机制目前尚未完全阐明,但有研究证实肠道微生物群是 NSAIDs 肠病发生、进展的关键因素。肠道微生物群及其代谢产物与 NSAIDs 相互作用,破坏肠黏膜屏障的完整性,进而导致 NSAIDs 肠病。本文就肠道微生物群在 NSAIDs 肠病中的作用、NSAIDs 肠病治疗策略的研究进展作一综述。

关键词: 肠病;非甾体类抗炎药;肠道微生物群

引文格式:

杨映映,连玉娥,陈嘉屿. 肠道微生物群在非甾体类抗炎药肠病中的作用[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2025,39(7):668-672.

YANG Y Y, LIAN Y E, CHEN J Y. Role of gut microbiota in nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy [J]. J Chin Pract Diagn Ther, 2025, 39(7): 668-672.

Role of gut microbiota in nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy

YANG Yingying, LIAN Yu'e, CHEN Jiayu

Department of Gastroenterology, the 940th Hospital of the Joint Logistics Support Force of the People's Liberation Army, Lanzhou, Gansu 730050, China

Corresponding author: CHEN Jiayu, E-mail: chenjiayu65@163.com

Abstract: Nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) can induce small intestinal injury, known as NSAID-induced enteropathy. The pathogenesis of NSAID-induced enteropathy remains incompletely understood; however, studies have demonstrated that the gut microbiota plays a crucial role in the development and progression of NSAID-induced enteropathy. The interaction of gut microbiota and its metabolites with NSAIDs disrupts the integrity of the intestinal mucosal barrier, leading to NSAID-induced enteropathy. This paper reviews the research progress of the role of gut microbiota in NSAID-induced enteropathy and the therapeutic strategies.

Keywords: enteropathy; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; gut microbiota

非甾体类抗炎药(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)通过抑制环氧合酶的活性、减少前列腺素的合成发挥解热、镇痛、抗炎作用,已广泛用于治疗骨关节炎、类风湿关节炎、痛风性关节炎等慢性疾病引起的疼痛、炎症以及各种原因引起的发热,其主要的不良反应是胃肠道损害^[1],以其诱导的小肠损伤即 NSAIDs 肠病备受关注。有文献^[2]报道,长期应用 NSAIDs 的患者肠黏膜损伤发生率高达 50%,且多数患者无明显临床症状,仅在内镜下见肠黏膜红点、糜烂等病理改变。NSAIDs 肠病的机制: NSAIDs 抑制环氧合酶活性、破坏肠道屏障的完整性,损伤线粒体、减弱肠黏膜的自我修复能力,使肠道微生物群移位进入黏膜组织,其释放的脂多糖与肠黏膜表面的 Toll 样受体(Toll like receptor, TLR)4 特异性结合,激活下游髓样分化因子 88 依赖的信号通路,触发炎症级联反应,使一氧化氮和促炎细胞因子大量释放,最终引起肠黏膜损伤^[3]。本文就肠道微生物群在 NSAIDs 肠病中的作用机制及治疗策略的研究进展综述如下。

1 肠道微生物群

肠道微生物群主要由细菌构成,还包括病毒、真菌、古细菌和寄生虫,对宿主的健康起重要作用^[4]。Sender 等^[5]报道,体质量 70 kg 的健康成人肠道细菌总数约为 3.8×10^{13} 个,以结肠的细菌数最多,主要包括拟杆菌门、厚壁菌门、变形菌门、疣菌门、放线菌门和梭杆菌门。研究^[6]发现,肠道细菌 90% 为拟杆菌门和厚壁菌门,大部分厚壁菌门为革兰阳性菌(主要包括梭状芽孢杆菌、乳酸杆菌、芽孢杆菌、肠球菌及瘤胃球菌),拟杆菌门则以革兰阴性菌为主(主要为拟杆菌属及普雷沃氏菌属),双歧杆菌属主要为放线菌门。肠道微生物群的组成受多重因素的影响,其在不同解剖部位的分布存在差异(如肠杆菌科主要分布于小肠,而拟杆菌科、普雷沃氏菌科等则常见于结肠),还与饮食结构、年龄、药物应用、运动习惯及个体差异等密切相关。一般情况下,肠道微生物群的多样性随年龄增长而增加,但在 70 岁后呈下降趋势,表现为双歧杆菌数量减少,梭状芽孢杆菌和变形菌数量增加^[7-8]。肠道微生物群通过与宿主建立动态交互维持机体稳态,当微生物群-宿主平衡失调引发肠黏膜屏障完整性受损时,炎症

级联反应激活,诱发代谢-免疫网络紊乱。研究^[9]显示,无菌大鼠对吲哚美辛诱导的小肠损伤具有抵抗力,而大肠埃希菌定植的大鼠则出现严重小肠黏膜病理损伤。研究^[10]发现,氨基苄西林通过其广谱抗菌效应(同时抑制革兰阳性菌和阴性菌增殖)可有效缓解吲哚美辛诱导的小肠损伤。上述研究提示,肠道微生物群在 NSAIDs 肠病中发挥重要作用。

2 NSAIDs 肠病的肠道微生物机制

长期应用 NSAIDs 可改变肠道微生态平衡,表现为关键共生菌群落结构紊乱,致病菌过度增殖,微生物多样性减少,进而通过破坏肠道生物屏障完整性,损伤宿主免疫调节功能导致肠黏膜屏障障碍。

2.1 肠道微生物群失调 有研究^[11]对吲哚美辛诱导的 NSAIDs 肠病大鼠粪便行 16S rRNA 基因测序,发现随时间延长大鼠肠道厚壁菌门的丰度逐渐下降,而拟杆菌门和梭杆菌门细菌占比明显增加,且小肠黏膜损伤的严重程度与革兰阴性菌丰度呈正相关,与革兰阳性菌的丰度呈负相关。有研究^[12]发现,低剂量阿司匹林诱导的肠损伤模型大鼠小肠黏膜散在点状糜烂,肠道厚壁菌门减少和拟杆菌门丰度增加。研究^[13]指出,NSAIDs 可引起肠道微生物群的显著改变,表现为革兰阳性菌占比下降、革兰阴性菌相对增多,这种改变可加重 NSAIDs 肠病,其机制是 NSAIDs 引发的黏膜损伤可通过局部炎性环境促进革兰阴性菌增殖,还可直接选择性抑制革兰阳性菌,而缺乏抗菌活性的罗非昔布则不会引起肠道微生物群失衡,也不会引起小肠损伤。有研究^[14]对大鼠应用酮咯酸(不对肠道微生物群产生影响的 NSAIDs)连续干预 4 周,未发现小肠黏膜损害及炎症,但肠道微生物群的变化与 NSAIDs 肠病相似,提示黏膜炎症、直接抗菌作用外的其他机制也参与 NSAIDs 诱导的肠道微生物群调控,肠道微生物群失调可能不是 NSAIDs 肠病黏膜损伤的结果。目前 NSAIDs 对人体肠道微生物群影响的研究较少。有研究^[15]发现,服用阿司匹林的志愿者肠杆菌科、拟杆菌属的丰度明显增加,与结直肠癌的发病风险降低相关,但该研究未探讨其是否引起小肠损伤。有研究^[16]发现,吲哚美辛干预可使健康女性小肠通透性增加,粪便微生物多样性减少,其中普雷沃氏菌属占比增加。因此,NSAIDs 可引起肠道微生物群的特征改变,NSAIDs 药物种类、药物剂量、服药时间以及宿主因素(性别、年龄、同时服用其他药物)均可影响肠道微生物群的改变模式。

2.2 肠道微生物群对 NSAIDs 代谢的影响 药物可改变肠道微生物的组成和生态,肠道微生物群也可通过酶促反应、代谢物调控等改变药物结构,二者相互作用最终影响药物的生物利用度、活性,进而影响疗效和安全性^[17]。肠道微生物群可通过产生 β -葡萄糖醛酸酶、偶氮还原酶、去甲基化酶、脱硫酸酶等直接降解药物^[18]。NSAIDs 口服后经胃肠吸收,由门静脉进入肝脏,发生葡萄糖醛酸化并与胆汁酸结合,通过胆肠循环排

泄进入肠道,被肠道中的肠球菌等产 β -葡萄糖醛酸的酶细菌裂解释放苷元,再次被吸收进入肠肝循环,延长了药物与肠黏膜接触的时间,导致其毒性蓄积。吲哚美辛可诱导肠球菌过度增殖,促进吲哚美辛的肠肝循环,增加药物暴露,加重肠道黏膜损伤^[19]。研究^[20]发现,肠道微生物群代谢物可与药物竞争宿主代谢酶,比如肠道细菌产生的芳香族氨基酸代谢物对甲酚,可与对乙酰氨基酚竞争磺基转移酶,从而改变对乙酰氨基酚的代谢活性。肠道微生物群还可影响肠道屏障的完整性,影响药物吸收和肠道-宿主相互作用,比如其可通过调节肠道中紧密连接蛋白的表达增强肠道屏障完整性,影响药物吸收的过程^[21]。此外,肠道微生物群可通过促进或抑制宿主自身药物代谢酶基因的表达,影响药物代谢酶的产生或代谢通路的激活,比如肠道微生物群代谢产物胆汁酸、吲哚等可通过激活核受体 PXR 改变药物代谢酶及转运蛋白活性^[22]。抗生素也可改变肠道微生物群组成,通过影响细胞色素 P450 的活性改变药物代谢过程^[23-24]。研究^[25]发现,大鼠经阿莫西林处理后粪便样本中普雷沃氏菌的丰度减少,导致阿司匹林分解速度减慢,其代谢产物水杨酸的生成速率也相应降低。Sun 等^[26]发现,高原缺氧环境下大鼠粪便中拟杆菌的丰度显著增加,棒状杆菌、普雷沃氏菌和粪肠球菌的丰度减少;与平原组相比,高原组大鼠粪便悬浮液可明显抑制阿司匹林的代谢活性,提示高原缺氧环境通过减弱肠道微生物群的代谢活性来增加阿司匹林的生物利用度。肠道微生物群代谢药物的主要机制为生物转化。但有研究^[27]表明,细菌无需通过化学修饰(生物转化过程)即可将药物分子储存于细胞内,这种生物蓄积作用是微生物的普遍生存策略,其与生物降解并不相互排斥,二者可在微生物系统中共存,提示蓄积药物的细菌可能成为优势菌群,通过改变肠道微生物群组成、影响药物代谢相关酶的活性,改变药物动力学等机制,影响药物治疗的效果。探讨肠道微生物群对药物动力学和药效学的影响,有助于开发微生物群靶向治疗方法,提高药物疗效并减少不良反应,实现精准治疗^[28]。肠道微生物群是一个具有动态平衡特征的复杂生态系统,其组成结构持续受到饮食模式、生活方式、宿主遗传特征及环境暴露等因素的调节,临床实践中较难区分药物干预引发的微生物群改变与其他因素引发的自然波动,为解析药物与肠道菌群的互作关系带来了挑战。

2.3 肠道微生物群及其代谢产物与免疫

2.3.1 肠道微生物群与免疫 TLR 家族是跨膜模式识别受体家族的核心成员,通过识别病原体相关分子模式、损伤相关分子模式调控先天免疫应答,以及适应性免疫反应激活^[29]。应用 NSAIDs 处理的大鼠小肠组织中 TLR-4 表达上调,其上调可能与肠道菌群-宿主相互作用失衡有关^[30]。正常情况下 TLRs 呈低表达,宿主与细菌的相互作用减少,以避免过度免疫激活,肠道微生物群失衡时 TLRs 表达上调。有文献^[31]报道,革兰阴性菌参与 NSAIDs 肠病的机制与 TLR-4

的激活有关。脂多糖是革兰阴性菌外膜的主要成分,其作为典型的病原体相关分子模式可被特异性 TLR-4 识别;高迁移率族蛋白 B1 是受损的肠上皮细胞中释放出来的内源性损伤相关分子模式,也可被 TLR-4 识别;二者与 TLR-4 结合后激活下游髓样分化因子 88/核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)信号通路和 NOD 样受体热蛋白结构域蛋白 3 炎症小体,导致促炎细胞因子(肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素- 1β)和趋化因子的释放,驱动中性粒细胞和巨噬细胞活化、中性粒细胞募集,然后诱导中性粒细胞浸润到肠黏膜和黏膜下层,释放活性氧、弹性蛋白酶等细胞毒性物质,破坏肠黏膜屏障。肠黏膜免疫系统的稳态维持依赖于由黏液层构成的物理屏障、上皮细胞间紧密连接形成的化学屏障、常驻于肠道组织的固有免疫细胞(如肠上皮细胞、巨噬细胞、树突状细胞、中性粒细胞)和适应性免疫细胞(如 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞)构成的免疫网络。研究^[32]发现,除固有免疫细胞和适应性免疫细胞外,先天淋巴细胞和非常规 T 细胞(如黏膜相关恒定 T 细胞、 $\gamma\delta$ T 细胞)等非常规免疫细胞可对细菌信号产生快速应答,在黏膜屏障功能维护中发挥连接固有免疫和适应性免疫的枢纽作用,其异常可能加重 NSAIDs 肠病。

2.3.2 肠道微生物群代谢产物与免疫 肠道微生物群的代谢产物包括胆汁酸、短链脂肪酸、色氨酸等,通过调节肠道黏膜免疫稳态来维持肠道屏障功能的完整性。短链脂肪酸主要包括乙酸、丙酸和丁酸,与肠上皮细胞及免疫细胞表面的 G 蛋白偶联受体结合后,可抑制 NF- κ B 信号通路活化,减少促炎细胞因子的释放,还可促进调节性 T 细胞分化,维持肠道免疫耐受。肠道细菌通过 7 α -脱羟基化反应将初级胆汁酸(如胆酸、鹅去氧胆酸)转化为次级胆汁酸(如脱氧胆酸、石胆酸),次级胆汁酸是法尼醇 X 受体(farnesoid X receptor, FXR)的内源性配体,激活 FXR 后通过上调肠道紧密连接蛋白(claudin-1 和闭合蛋白)表达降低肠道通透性,可通过诱导 M1 型巨噬细胞向 M2 型巨噬细胞分化减轻炎症反应,还可通过抑制内皮素-1 信号通路减轻黏膜缺血损伤^[33]。研究^[34]发现,FXR 激动剂鹅去氧胆酸和奥贝胆酸可通过激活 FXR 减轻阿司匹林诱导的小鼠肠道损伤,抑制内皮素-1 的活性也可减轻阿司匹林诱导的小鼠肠道损伤,提示 FXR 和内皮素-1 有望成为预防和治疗阿司匹林诱导的肠道损伤的潜在靶点。

部分肠道细菌(如产气肠杆菌和大肠杆菌)将色氨酸代谢为吲哚及其衍生物(如吲哚丙酸)后与位于肠黏膜的芳烃受体结合,通过增强肠上皮细胞间连接复合物稳定性,激活芳烃受体信号,促进巨噬细胞向 M2 型分化,调节免疫应答^[35]。有研究^[36]发现,阿司匹林可抑制肠道古氏副拟杆菌生长,引发肠损伤,补充古氏副拟杆菌及其代谢产物 7-酮石胆酸可减轻肠损伤,其机制与 7-酮石胆酸调控 FXR 信号通路相关。上述研究提示,肠道微生物群的代谢产物通过与相应受体结合,

激活免疫,促进病原体清除,增强肠道黏膜屏障,促进肠损伤的修复。

3 基于肠道微生物群的 NSAIDs 肠病治疗

调节肠道微生物群组成,可通过影响 NSAIDs 的代谢、增强肠黏膜屏障的完整性、调节肠道免疫功能等预防或治疗 NSAIDs 肠病。

3.1 益生菌和益生元 益生菌为活性、非致病性微生物,临床常见的益生菌产品含有一种或多种微生物菌株,如乳酸杆菌属、双歧杆菌属、肠球菌属或芽孢杆菌属等。益生元大多是膳食纤维,包括菊粉和低聚果糖、低聚半乳糖、乳果糖等。益生元和益生菌均可调节宿主免疫,增强肠道屏障功能,与病原体竞争营养物质和产生抗菌肽,抑制病原体定植^[37]。有研究^[38]表明,吲哚美辛诱导的肠病模型小鼠补充益生菌干酪乳杆菌 CRL431 和副干酪乳杆菌 CNCM I-1518 后,肠道中肠球菌数量减少,厌氧菌、乳酸菌及与肠道抗菌活性相关的潘氏细胞数量增加,促炎因子及活性氧减少,小鼠体质量减少、贫血及小肠长度缩短等症状明显改善。有研究^[39]发现,益生菌芽孢杆菌孢子制剂单独或与免疫球蛋白和氨基酸联合使用可有效预防 NSAIDs 肠病,其机制与调节肠道微生物群、增强肠道屏障功能及减少炎症反应有关。有文献^[40-41]报道,布拉氏酵母菌 CNCM I-745 通过抗炎和抗氧化活性预防双氯芬酸诱导的肠病,其机制与肠黏膜对丁酸盐的吸收增加有关,且该益生菌在吲哚美辛诱导的肠病动物模型中同样具有保护作用。目前关于益生菌、益生元在 NSAIDs 肠病患者中应用的研究较少。一项前瞻性、随机对照试验^[42]发现,阿司匹林致小肠损伤患者应用复合乳酸菌胶囊后小肠黏膜损伤程度减轻,小肠溃疡改善率达 75%。有研究^[43]表明,益生元乳铁蛋白可预防双氯芬酸诱导的肠道损伤。益生菌、益生元安全性良好,可进一步开展大样本量的临床试验评估其对 NSAIDs 肠病的干预效果。

3.2 黏膜保护剂 质子泵抑制剂可抑制胃酸分泌,已被广泛用于治疗 NSAIDs 相关的上消化道损伤,但其在 NSAIDs 肠病中的作用尚存争议。有研究^[44]发现,质子泵抑制剂可减少小鼠小肠中约翰逊乳杆菌的数量,加重吲哚美辛诱导的肠病。有研究^[45]进一步证实,奥美拉唑可诱导肠道微生态失调,表现为促进阿克曼氏菌生长、抑制双歧杆菌生长,同时通过减少小肠杯状细胞导致黏液层变薄,最终加重阿司匹林诱导的小肠损伤。研究^[46]发现,同时服用 NSAIDs 和质子泵抑制剂可增加经内镜检查证实的小肠损伤发病率。部分黏膜保护剂在 NSAIDs 肠病中有积极作用。文献^[47]报道,黏膜保护剂瑞巴派特可降低肠道乳杆菌丰度,上调抗菌肽 α -防御素 5 表达,减轻 NSAIDs 肠病,移植经瑞巴派特治疗的小鼠肠道微生物群可减轻吲哚美辛诱导的小肠损伤及奥美拉唑诱导的小肠损伤恶化。拉呋替丁是一种新型组胺 H₂ 受体拮抗剂,可减轻吲哚美辛诱导的肠病大鼠的肠道损伤程度,其机制可能是减

少中性粒细胞浸润、降低肠组织中白细胞介素-1 β 和肿瘤坏死因子- α 表达,增加嗜酸乳杆菌的丰度,改善小肠微生物生态失调^[48]。因此,黏膜保护剂具有潜在的保护作用,可能是长期应用 NSAIDs 的患者的候选干预药物。

3.3 粪便微生物移植 粪便微生物移植是将健康个体的肠道微生物群移植到患者体内以恢复肠道微生物的多样性及丰度,对多种疾病具有治疗效果。Tanigawa 等^[47]报道,吡哆美辛和奥美拉唑诱导的小肠损伤小鼠移植经瑞巴派特处理小鼠的小肠微生物群后肠损伤明显改善,表明粪便微生物移植对 NSAIDs 肠病可能具有潜在作用。肠道微生物群的异常变化可影响机体对 NSAIDs 诱导的肠道损伤的易感性,而移植有益的微生物群可纠正肠道微生物群的异常、恢复肠道微生态平衡,降低损伤易感性。但粪便微生物移植治疗 NSAIDs 肠病的疗效和安全性需进一步研究证实。

3.4 靶向治疗 半乳糖凝集素-3(galectin-3, Gal-3)是一种具有 β -半乳糖苷结合活性的内源性凝集素,具有抗菌、促炎的双重作用,在小肠上皮细胞中持续表达,在巨噬细胞中受病原体相关分子模式或促炎细胞因子刺激后呈高表达,其水平可影响微生物群组成和巨噬细胞的活化状态。研究^[49]发现,与野生型小鼠比较,Gal-3 基因敲除小鼠应用吡哆美辛处理后小肠溃疡面积缩小,组织病理学评分降低,肠道菌群组成中产短链脂肪酸菌群相对丰度增加、潜在致病菌减少,肠道巨噬细胞中促炎细胞因子表达减少、抗炎细胞因子表达增加,认为 Gal-3 抑制剂可能通过恢复肠道菌群稳态、调节巨噬细胞功能治疗 NSAIDs 肠病。

4 结 语

肠道微生物群在 NSAIDs 肠病的发病中起关键作用。NSAIDs 可降低肠道微生物群丰度及多样性,肠道微生物群及其代谢产物可调节 NSAIDs 的代谢活性及肠道免疫,二者共同作用导致肠道炎症。因此,对肠道微生物群尤其是小肠微生物群进行干预是预防 NSAIDs 肠病的有效方法。但小肠样本获取难度大,多数研究以粪便菌群代替小肠菌群进行分析,仅有少数通过小肠液、小肠组织开展小肠微生物群的研究。未来的研究应进一步完善取样方法以减少干扰,可对小肠微生物群进行宏基因组分析,使用人类菌群相关小鼠进行基础研究,探讨小肠微生物群在 NSAIDs 肠病中的作用。同时,可开展大样本量的临床研究评估益生菌、益生元等方法治疗 NSAIDs 肠病的疗效和安全性。NSAIDs 肠病的发生率高,但出血、穿孔、膈膜样狭窄、低蛋白血症等严重并发症的发生率低,采用生物信息学方法分析相关的微生物亚群,也可为制订个体化治疗方案提供参考。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突。

参考文献

[1] TAI F W D, MCALINDON M E. Non-steroidal anti-

inflammatory drugs and the gastrointestinal tract[J]. Clin Med, 2021,21(2):131-134.

- [2] WATANABE T, FUJIWARA Y, CHAN F K L, et al. Current knowledge on non-steroidal anti-inflammatory drug-induced small-bowel damage: a comprehensive review [J]. J Gastroenterol, 2020,55(5):481-495.
- [3] WANG X L, TANG Q, HOU H Q, et al. Gut microbiota in NSAID enteropathy: new insights from inside[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2021,11:679396.
- [4] FAN Y, PEDERSEN O. Gut microbiota in human metabolic health and disease[J]. Nat Rev Microbiol, 2021,19(1):55-71.
- [5] SENDER R, FUCHS S, MILO R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body[J]. PLoS Biol, 2016,14(8):e1002533.
- [6] KARACIĆ A, RENKO I, KRZNARIĆ, et al. The association between the Firmicutes/Bacteroidetes ratio and body mass among European population with the highest proportion of adults with obesity: an observational follow-up study from Croatia[J]. Biomedicine, 2024,12(10):2263.
- [7] RINNINELLA E, CINTONI M, RAOUL P, et al. Food components and dietary habits: keys for a healthy gut microbiota composition[J]. Nutrients, 2019,11(10):2393.
- [8] RINNINELLA E, RAOUL P, CINTONI M, et al. What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases [J]. Microorganisms, 2019,7(1):14.
- [9] ROBERT A, ASANO T. Resistance of germfree rats to indomethacin-induced intestinal lesions [J]. Prostaglandins, 1977,14(2):333-341.
- [10] UEJIMA M, KINOUCHI T, KATAOKA K, et al. Role of intestinal bacteria in ileal ulcer formation in rats treated with a nonsteroidal anti-inflammatory drug[J]. Microbiol Immunol, 1996,40(8):553-560.
- [11] LÁZÁR B, LÁSZLÓ S B, HUTKA B, et al. A comprehensive time course and correlation analysis of indomethacin-induced inflammation, bile acid alterations and dysbiosis in the rat small intestine[J]. Biochem Pharmacol, 2021,190:114590.
- [12] CHI T Y, ZHAO Q C, WANG P L. Fecal 16S rRNA gene sequencing analysis of changes in the gut microbiota of rats with low-dose aspirin-related intestinal injury[J]. Biomed Res Int, 2021,2021:8848686.
- [13] LÁZÁR B, BRENNER G B, MAKOS A, et al. Lack of small intestinal dysbiosis following long-term selective inhibition of cyclooxygenase-2 by rofecoxib in the rat[J]. Cells, 2019,8(3):251.
- [14] HUTKA B, LÁZÁR B, TÓTH A S, et al. The nonsteroidal anti-inflammatory drug ketorolac alters the small intestinal microbiota and bile acids without inducing intestinal damage or delaying peristalsis in the rat[J]. Front Pharmacol, 2021,12:664177.
- [15] PRIZMENT A E, STALEY C, ONYEAGHALA G C, et al. Randomised clinical study: oral aspirin 325 mg daily vs placebo alters gut microbial composition and bacterial taxa associated with colorectal cancer risk[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2020,52(6):976-987.
- [16] JAMES D, POVEDA C, WALTON G E, et al. Do high-protein diets have the potential to reduce gut barrier function in a sex-dependent manner? [J]. Eur J Nutr, 2024, 63 (6): 2035-2054.
- [17] PANT A, MAITI T K, MAHAJAN D, et al. Human gut microbiota and drug metabolism[J]. Microb Ecol, 2023,86(1):97-111.

- [18] COLLINS S L, PATTERSON A D. The gut microbiome: an orchestrator of xenobiotic metabolism[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2020,10(1):19-32.
- [19] MAYO S A, SONG Y K, CRUZ M R, et al. Indomethacin injury to the rat small intestine is dependent upon biliary secretion and is associated with overgrowth of enterococci[J]. *Physiol Rep*, 2016,4(6):e12725.
- [20] SUN C N, CHEN L, SHEN Z. Mechanisms of gastrointestinal microflora on drug metabolism in clinical practice[J]. *Saudi Pharm J*, 2019,27(8):1146-1156.
- [21] PAONE P, CANI P D. Mucus barrier, mucins and gut microbiota: the expected slimy partners? [J]. *Gut*, 2020,69(12):2232-2243.
- [22] TSUNODA S M, GONZALES C, JARMUSCH A K, et al. Contribution of the gut microbiome to drug disposition, pharmacokinetic and pharmacodynamic variability [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2021,60(8):971-984.
- [23] MALFATTI M A, KUHN E A, MURUGESH D K, et al. Manipulation of the gut microbiome alters acetaminophen biodisposition in mice[J]. *Sci Rep*, 2020,10(1):4571.
- [24] JARMUSCH A K, VRBANAC A, MOMPER J D, et al. Enhanced characterization of drug metabolism and the influence of the intestinal microbiome: a pharmacokinetic, microbiome, and untargeted metabolomics study[J]. *Clin Transl Sci*, 2020,13(5):972-984.
- [25] ZHANG J H, SUN Y M, WANG R, et al. Gut microbiota-mediated drug-drug interaction between amoxicillin and aspirin [J]. *Sci Rep*, 2019,9(1):16194.
- [26] SUN Y M, ZHANG J H, ZHAO A P, et al. Effects of intestinal flora on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of aspirin in high-altitude hypoxia[J]. *PLoS One*, 2020,15(3):e0230197.
- [27] KLÜNEMANN M, ANDREJEV S, BLASCHE S, et al. Bioaccumulation of therapeutic drugs by human gut bacteria [J]. *Nature*, 2021,597(7877):533-538.
- [28] ZHAO Q, CHEN Y, HUANG W H, et al. Drug-microbiota interactions: an emerging priority for precision medicine[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023,8(1):386.
- [29] CHEN C Y, KAO C L, LIU C M. The cancer prevention, anti-inflammatory and anti-oxidation of bioactive phytochemicals targeting the TLR4 signaling pathway[J]. *Int J Mol Sci*, 2018,19(9):2729.
- [30] XU N, ZHANG C P, JING L L, et al. Protective effect and mechanism of rebamipide on NSAIDs associated small bowel injury[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021,90:107136.
- [31] MASEDA D, RICCIOTTI E. NSAID-gut microbiota interactions[J]. *Front Pharmacol*, 2020,11:1153.
- [32] WANG J, HE M, YANG M, et al. Gut microbiota as a key regulator of intestinal mucosal immunity[J]. *Life Sci*, 2024,345:122612.
- [33] GASALY N, DE VOS P, HERMOSO M A. Impact of bacterial metabolites on gut barrier function and host immunity: a focus on bacterial metabolism and its relevance for intestinal inflammation[J]. *Front Immunol*, 2021,12:65835.
- [34] LIN Q X, ZHANG B B, DAI M Y, et al. Aspirin caused intestinal damage through FXR and ET-1 signaling pathways [J]. *Int J Mol Sci*, 2024,25(6):3424.
- [35] FU Y F, LYU J, WANG S S. The role of intestinal microbes on intestinal barrier function and host immunity from a metabolite perspective[J]. *Front Immunol*, 2023,14:1277102.
- [36] LI T, DING N, GUO H Q, et al. A gut microbiota-bile acid axis promotes intestinal homeostasis upon aspirin-mediated damage[J]. *Cell Host Microbe*, 2024,32(2):191-208.
- [37] RAU S, GREGG A, YACEZZKO S, et al. Prebiotics and probiotics for gastrointestinal disorders[J]. *Nutrients*, 2024,16(6):778.
- [38] MONTEROS M J M, GALDEANO C M, BALCELLS M F, et al. Probiotic lactobacilli as a promising strategy to ameliorate disorders associated with intestinal inflammation induced by a non-steroidal anti-inflammatory drug[J]. *Sci Rep*, 2021,11(1):571.
- [39] NEAG M A, MELINCOVICI C S, CATINEAN A, et al. The role of probiotic *Bacillus* spores and amino acids with immunoglobulins on a rat enteropathy model[J]. *Biomedicines*, 2022,10(10):2508.
- [40] D'ANTONGIOVANNI V, ANTONIOLI L, BENVENUTI L, et al. Use of *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 as therapeutic strategy for prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced intestinal injury [J]. *Br J Pharmacol*, 2023,180(24):3215-3233.
- [41] OBRIEN E S, ROBERT A, GAUTHIER D, et al. Protective effects of *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 in an experimental model of NSAID-induced enteropathy[J]. *Benef Microbes*, 2023,14(3):239-253.
- [42] CHEN X, GAO F, ZHANG J. *Lactobacillus* complex capsules ameliorate aspirin-related small intestinal mucosal injury: a prospective, randomized, controlled clinical trial[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2022,57(10):1195-1201.
- [43] FORNAI M, PELLEGRINI C, BENVENUTI L, et al. Protective effects of the combination *Bifidobacterium longum* plus lactoferrin against NSAID-induced enteropathy[J]. *Nutrition*, 2020,70:110583.
- [44] NADATANI Y, WATANABE T, SUDA W, et al. Gastric acid inhibitor aggravates indomethacin-induced small intestinal injury via reducing *Lactobacillus johnsonii* [J]. *Sci Rep*, 2019,9(1):17490.
- [45] YOSHIHARA T, OIKAWA Y, KATO T, et al. The protective effect of *Bifidobacterium bifidum* G9-1 against mucus degradation by *Akkermansia muciniphila* following small intestine injury caused by a proton pump inhibitor and aspirin [J]. *Gut Microbes*, 2020,11(5):1385-1404.
- [46] ZHANG X, XIAO X, CHEN P R, et al. Proton pump inhibitors increase the risk of nonsteroidal anti-inflammatory drug-related small-bowel injury: a systematic review with meta-analysis[J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2023,14(6):e00588.
- [47] TANIGAWA T, WATANABE T, HIGASHIMORI A, et al. Rebamipide ameliorates indomethacin-induced small intestinal damage and proton pump inhibitor-induced exacerbation of this damage by modulation of small intestinal microbiota[J]. *PLoS One*, 2021,16(1):e0245995.
- [48] ZHU L P, GUO J Y, LIU Q L F, et al. Lafutidine ameliorates indomethacin-induced small intestinal damage in rats by modifying the intestinal mucosal barrier, inflammation, and microbiota[J]. *Pharmacology*, 2023,108(3):286-300.
- [49] PARK A M, KHADKA S, SATO F, et al. Galectin-3 as a therapeutic target for NSAID-induced intestinal ulcers [J]. *Front Immunol*, 2020,11:550366.