

基于肠-肝轴探讨肠道菌群在药物性肝损伤中的作用

Exploration the role of intestinal flora in drug-induced liver injury based on the gut-liver axis

周伟^{1a}, 何岳珍^{1b}, 刘燕玲^{1a}(1. 兰州大学第一医院, a. 医学检验中心;
b. 中医科, 甘肃 兰州 730000)ZHOU Wei^{1a}, HE Yue-zhen^{1b},
LIU Yan-ling^{1a}(1. a. Department of Medical Laboratory
Center; b. Department of Traditional
Chinese Medicine, The First Hospital of
Lanzhou University, Lanzhou 730000,
Gansu Province, China)基金项目: 甘肃省自然科学基金资助项目
(23JRRA0926)作者简介: 周伟(1984-), 男, 副主任检验师, 主
要从事肝病实验室诊断及研究

通信作者: 周伟

MP: 13659493028

E-mail: 381369690@qq.com

摘要: 药物性肝损伤(DILI)是临床常见的药物不良反应, 病理生理过程复杂, 发病机制尚不明确, 且缺乏客观特异的诊断方法和治疗手段, 因此, 预防和治疗DILI引起了学者广泛关注。近年来, 肠道菌群成为DILI领域研究热点, 肠道菌群通过损伤肠黏膜屏障、影响肠道菌群代谢物及介导免疫反应引起或加重DILI, 肠-肝轴是肠道菌群参与DILI发病的重要途径, 通过调节肠道菌群治疗DILI切实可行。本文综述DILI患者肠道菌群特征, 探讨肠道菌群通过肠-肝轴参与DILI发病的可能机制, 总结干预肠道菌群治疗DILI的最新进展, 从肠道菌群视角为DILI诊断靶点筛选和防治提供参考。

关键词: 肠道菌群; 药物性肝损伤; 肠-肝轴**DOI:** 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.01.024**中图分类号:** R97 **文献标志码:** A**文章编号:** 1001-6821(2025)01-0116-05

Abstract: Drug-induced liver injury (DILI) is a common adverse drug reactions in clinical practice, with complex pathophysiological process, the pathogenesis has not been fully elucidated, and lack of objective and specific diagnostic methods and treatment, so the prevention and treatment of DILI has attracted extensive attention from scholars. In recent years, the intestinal flora has become a research hotspot in the field of DILI, and the intestinal flora causes or exacerbates DILI by damaging the intestinal mucosal barrier, affecting the metabolites of the intestinal flora and mediating the immune response, and the gut-liver axis is an important pathway for the intestinal flora to participate in the occurrence of DILI, regulating intestinal flora is practicable in the treatment of DILI. This article reviews the characteristics of intestinal flora in DILI patients, and to explore the possible mechanisms of intestinal flora participating in the pathogenesis of DILI through the gut-liver axis, summarizes the latest progress of intervention in the treatment of DILI by intestinal flora, in order to provide references for the screening of the diagnostic targets of DILI and its prevention and treatment from the perspective of intestinal flora.

Key words: intestinal flora; drug-induced liver injury; gut-liver axis

药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)是指由化学药品、生物制品、中成药、中药材、天然药、保健品、膳食补充剂及其代谢产物等导致的肝损伤, 主要表现为转氨酶升高伴或不伴非特异性症状, 部分出现黄疸, 严重者可出现肝功能衰竭甚至死亡^[1]。流行病学

调查显示,我国 DILI 发病率约为 23.8/10 万,呈逐年上升趋势^[2]。研究表明,肠道菌群通过肠-肝轴影响药物代谢、功效和毒性参与 DILI 发生,靶向肠道菌群调控可有效减轻 DILI^[3]。本文基于肠-肝轴阐述肠道菌群参与 DILI 发病的可能机制,为通过调节肠道菌群治疗 DILI 提供理论基础。

1 肠-肝轴概述

1998 年 MARSHALL^[4] 首次提出“肠-肝轴”概念,肠道和肝之间双向信息交流通路构成了肠-肝轴。相同的胚胎起源和肠肝循环决定了肠道与肝在结构和功能上存在密切联系,当肠道受损时,肝直接暴露于肠源性内毒素,而肝生理功能异常时常伴随出现肠道功能障碍,肠-肝轴是维持肠道稳态和肝正常代谢的关键。肠道菌群是寄居在人体肠道内的微生物群落,数量庞大、种类繁多,作为机体一个重要“隐藏器官”,通过肠-肝轴在肝生理和病理方面发挥重要作用,影响多种肝疾病的发生和发展,与此同时多种肝疾病伴随着肠道菌群失调^[5-6]。研究表明,肠道菌群广泛参与药物代谢,肠道菌群稳态与 DILI 发病密切相关,肠-肝轴是肠道菌群导致或加重 DILI 的重要途径^[7]。

2 DILI 患者肠道菌群特征

研究证实,DILI 患者肠道菌群组成、丰度和分布发生了显著变化,菌群多样性降低,致病菌相对丰度增加,益生菌相对丰度降低^[3]。HE 等^[8] 研究发现,DILI 患者与健康对照相比,肠道菌群结构和丰度发生了明显变化,在门水平上,拟杆菌门、厚壁菌门、梭杆菌门和酸杆菌门丰度均显著增加(均 $P < 0.05$),变形菌门、疣菌门和脱硫杆菌门丰度均显著降低(均 $P < 0.05$);在属水平上,肠球菌属、韦荣球菌属丰度均显著增加(均 $P < 0.05$),布劳特菌属、青枯菌属、小类杆菌属丰度均显著降低(均 $P < 0.05$)。娜丽等^[9] 检测 83 例 DILI 患者肠道菌群组成和丰度,与健康对照相比,DILI 患者肠道肠球菌属[(2.61 ± 0.49)% vs (1.95 ± 0.43)%]、链球菌属[(18.42 ± 3.16)% vs (16.21 ± 3.74)%]、普雷沃菌属[(5.12 ± 0.21)% vs (4.03 ± 0.12)%]丰度均显著增加(均 $P < 0.01$)。姚琳等^[10] 研究显示,抗结核药物性肝损伤患者肠道菌群组成及丰度发生了改变,乳杆菌、变形杆菌、普雷沃菌属、肠杆菌及考拉杆菌属与血清谷草转氨酶、谷丙转氨酶升高存在相关性(均 $P < 0.05$)。以上研究结果表明,DILI 患者肠道菌群失调,肠道菌群与 DILI 发病密切相关。

3 肠道菌群参与 DILI 发病的可能机制

DILI 发病机制主要与基因多态性、药物代谢酶表

达异常、炎症反应、氧化应激损伤及肠道菌群紊乱等有关。肠道菌群已被证明能通过损伤肠黏膜屏障、影响肠道菌群代谢物及介导免疫反应影响药物代谢参与 DILI 发病。

3.1 损伤肠黏膜屏障

肠黏膜屏障由肠上皮细胞、细胞间紧密连接、黏液层、免疫细胞及肠道共生菌群组成,主要作用包括化学屏障、机械屏障、免疫屏障和微生物屏障^[11],保护机体免受抗原、毒素和致病菌侵袭。肠道菌群是肠黏膜屏障的重要组成部分,肠道菌群在肠腔内形成微生物屏障,促进黏液分泌影响化学屏障,调节紧密连接和肠道上皮通透性影响机械屏障,激发肠道黏膜免疫功能影响免疫屏障,具有多重维护肠黏膜屏障的效应^[12]。肠道菌群失调时,肠黏膜屏障被破坏,肠道通透性增加,出现“肠漏”,细菌及其代谢物通过肠-肝轴向肝易位继而引发肝损伤^[13]。LU 等^[14] 通过腹腔注射对乙酰氨基酚(paracetamol, APAP)复制 DILI 小鼠模型,DILI 小鼠与正常小鼠相比,肠道通透性增加,结肠组织中细胞间紧密连接闭锁小带蛋白-1(zonula occludens 1, ZO-1)和闭合蛋白(Occludin)含量均显著降低约 50% ($P < 0.05$)。李玉红^[15] 用 4 种抗结核药物(异烟肼、利福平、吡嗪酰胺及乙胺丁醇)联合给药建立 DILI 大鼠模型,肝损伤模型组与对照组相比,大鼠肠道通透性升高,结肠组织细胞间紧密连接 Occludin 和 ZO-1 的 mRNA 和蛋白表达水平均显著降低(均 $P < 0.05$)。XIA 等^[16] 研究发现,肠黏膜屏障破坏导致的细菌易位是甲氨蝶呤导致肝损伤的关键原因,调节肠道菌群紊乱,重塑肠黏膜屏障并抑制细菌易位能显著减轻甲氨蝶呤诱导的肝损伤。以上研究结果表明,肠黏膜屏障损伤是肠道菌群参与 DILI 发病的重要途径。

3.2 影响肠道菌群代谢产物

肠道菌群通过代谢或转化产生次级胆汁酸(bile acids, BAs)和短链脂肪酸(short-chain fatty acids SCFAs)等一系列代谢产物^[17],这些代谢产物进入肝激活或抑制内源性信号通路,影响肝细胞炎症反应和氧化应激等过程,调控 DILI 发生。BAs 在肝中合成,经过肠道菌群代谢转化为次级 BAs,其代谢紊乱可导致过多的 BAs 蓄积产生细胞毒性,引发细胞凋亡坏死。肠道菌群能调控 BAs 的合成、肠肝循环及生物转化。一项前瞻性研究发现,DILI 患者与健康对照比较,血清甘胆酸、糖去氧胆酸(glycochenodeoxycholic acid, GCDCA)、牛磺鹅去氧胆酸(taurochenodeoxycholic acid, TCDCA)、牛磺胆酸水平均显著升高(均

$P < 0.0001$), 其中参与 BAs 转化的肠道细菌(双歧杆菌、梭状芽孢杆菌)均显著减少(均 $P < 0.05$), 提示 BAs 可能是 DILI 严重程度的有效标志物^[18]。XIE 等^[19]用靶向代谢组学技术测定 161 例 DILI 患者 BAs 水平, DILI 患者与健康对照比较, 血清 GCDCA $[(44.8 \pm 12.5) \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1} \text{ vs } (0.9 \pm 0.9) \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}]$ 、TCDCA $[(35.1 \pm 14.6) \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1} \text{ vs } (0.038 \pm 0.066) \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}]$ 、牛磺胆酸 $[(16.4 \pm 12.7) \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1} \text{ vs } (0.02 \pm 0.03) \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}]$ 、甘胆酸 $[(20.63 \pm 11.15) \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1} \text{ vs } (0.16 \pm 0.16) \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}]$ 、诺胆酸 $[(25.3 \pm 17.3) \text{nmol} \cdot \text{L}^{-1} \text{ vs } (6.6 \pm 3.8) \text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}]$ 水平均显著升高(均 $P < 0.01$), 其中 GCDCA、TCDCA、诺胆酸与 DILI 严重程度相关。

SCFAs 由肠道菌群发酵膳食纤维产生, 主要由乙酸、丙酸和丁酸等组成, SCFAs 通过肠-肝轴对机体产生多种生理作用^[20]。WANG 等^[21]通过顺铂诱导建立肝损伤小鼠模型, 模型组小鼠肠道菌群紊乱, 尤其是产生 SCFAs 细菌(*g_Alloprevotella*、*g_Intestinimoas* 和 *g_Flavonifractor*)均显著减少。中草药肝损伤是我国 DILI 的主要类型之一, 中药栀子花诱导的肝损伤模型大鼠肠道菌群失调, 结肠内容物中丁酸含量比对照组显著减少($P < 0.001$)^[22]。HUANG 等^[23]研究发现, 雷公藤内酯诱导肝损伤模型小鼠盲肠内容物中乙酸、丙酸、丁酸含量与对照组比较均显著降低(均 $P < 0.05$), 给予 SCFAs 干预后肝损伤减轻, 其中丙酸是发挥保肝作用的主要原因。以上研究结果表明, 肠道菌群代谢产物改变是肠道菌群影响 DILI 的可能途径。

3.3 介导免疫反应

肠道菌群通过调节不同类型的免疫细胞活性介导肠道免疫反应, 炎症因子通过门静脉易位至肝可引起肝损伤。异烟肼(isonicotinic acid hydrazide, INH)诱导的肝损伤是一种典型的免疫介导特异质 DILI, LIU 等^[24]建立 INH-DILI 小鼠模型, 16S rRNA 技术检测肠道菌群发现 *Muribaculaceae* 和 *Bifidobacterium* 丰度均显著增加; 流式细胞术检测肝中免疫细胞水平发现辅助性 T 细胞 17(T helper cells 17, Th17)和调节性 T 细胞(regulatory T cells, Tregs)比例相比, 对照组均显著增加(均 $P < 0.05$); 髓源性抑制细胞比例相比, 对照组显著降低($P < 0.01$); 酶联免疫吸附试验法检测血清细胞因子水平发现白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)水平相比, 对照组显著降低($P < 0.01$); IL-17、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)水平相比对照组均显著升高(均

$P < 0.01$); IL-6 水平相比对照组显著升高($P < 0.05$), 表明肠道菌群对 INH-DILI 的影响与免疫有关。CHEN 等^[25]研究发现, 肠道致病菌通过增加肠树突状细胞介导的自然杀伤 T 细胞活化促进了刀豆蛋白 A 诱导的肝损伤, 抗菌药物治疗抑制了自然杀伤 T 细胞活化可减轻肝损伤。此外, 肠道菌群失调引起代谢产物变化也会对免疫细胞活化产生影响, 次级 BAs(石胆酸、脱氧胆酸)可以调节肠树突状细胞、巨噬细胞、Th1 细胞、Th17 细胞和 Tregs 等免疫细胞^[26], SCFAs 能够影响 Th17/Tregs 平衡^[27], 其活性与免疫反应直接相关。以上研究结果表明, 肝损伤发生和严重程度与肠道菌群及代谢产物介导免疫反应存在潜在联系。

4 靶向肠道菌群治疗 DILI 现状

DILI 目前主要治疗措施是在及时停止可疑药物基础上使用保肝药物对症治疗^[28]。随着肠道菌群与 DILI 相关研究的深入, 补充特定益生菌或进行粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)已成为防治 DILI 新思路^[29]。XIA 等^[30]研究表明, APAP 模型与对照组相比, 小鼠肠道菌群失调, *Occludin* 和黏蛋白 2 的 mRNA 表达分别下调了 45.8% 和 50.3%, SCFAs 产生减少, *Akkermansia muciniphila* 干预后重塑肠道菌群, 恢复肠黏膜屏障, *Occludin*、黏蛋白 2 的 mRNA 表达及 SCFAs 分泌增加至正常水平。ZENG 等^[31]发现 APAP 肝损伤模型小鼠 *L. vaginalis* 显著减少, 而 *L. vaginalis* 可以通过其 β -半乳糖苷酶从饮食中释放大豆素, 大豆素能减少肝细胞铁死亡, 减轻 APAP 引发肝毒性。XU 等^[32]报道布氏乳杆菌 TCP016 通过其胞外多糖(EPS016)改善肠道菌群失调和肠黏膜屏障损伤, 减少细菌易位, 下调过度活跃的免疫反应, 从而缓解脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)和 D-半乳糖胺(D-galactosamine, D-GalN)诱导的肝损伤。YANG 等^[33]证明经口 FMT 可富集 *Lachnospiraceae* 和丁酸, 能够缓解 APAP 诱导小鼠急性肝损伤, 丁酸可促进线粒体自噬恢复线粒体活性抑制 APAP 诱导的铁死亡。LIU 等^[34]用 D-GalN 诱导小鼠肝损伤模型, 移植布拉氏酵母菌供体小鼠的粪便, FMT 组与肝损伤模型组小鼠相比, 小鼠肠道菌群紊乱得到恢复, 血清 IL-17、TNF- α 和 TNF- β 水平分别由 $(30.58 \pm 6.09) \text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、 $(770.26 \pm 98.67) \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、 $(229.79 \pm 45.03) \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 降低至 $(15.13 \pm 2.75) \text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、 $(495.92 \pm 40.71) \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、 $(108.12 \pm 7.87) \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ (均 $P < 0.05$), 血清 IL-10 水平由 $(9.59 \pm 3.15) \text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 升高至

(15.95 ± 2.07) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ ($P < 0.05$), 肝 IL-17、TNF- α 和 TNF- β 的 mRNA 和蛋白水平表达均显著下调(均 $P < 0.05$), 肝 IL-10 和 IL-22 的 mRNA 和蛋白水平表达均显著上调(均 $P < 0.05$), 表明 FMT 通过调节 Th17/Tregs 细胞因子平衡缓解 D-GalN 诱导的肝损伤。

5 讨论

DILI 是临床常见的药源性肝疾病, 发病机制复杂多样, 缺乏特异性生物标志物和有效干预措施, 预防、早期发现、诊断和治疗面临严峻挑战, 迫切需要探索早期诊断生物标志物及开发新型 DILI 治疗药物。肠道菌群是决定个体整体功能和健康状态的重要因素, 肠道菌群通过肠-肝轴的调控机制在多种肝疾病中发挥关键作用, 日益引起学术界的重视。近年来, 国内外学者们以肠道菌群及肠-肝轴为切入点, 从描述性研究逐渐深入到 DILI 发病机制研究, 描述性研究证实 DILI 患者肠道菌群分布、多样性、丰度发生了显著变化, 机制研究显示肠道菌群通过损伤肠黏膜屏障、影响代谢产物和介导免疫反应影响药物代谢参与 DILI 的发生与发展。此外, 研究者们围绕靶向肠道菌群治疗 DILI 开展了积极探索, 补充益生菌及 FMT 等治疗手段能够调节 DILI 肠道菌群失调, 恢复肠道菌群多样性及丰度, 重建肠黏膜屏障, 抑制细菌及其代谢产物易位, 为 DILI 治疗带来新契机和新方向。未来研究中, 仍需要大量的基础和临床研究观察特定菌属与 DILI 的相关性, 筛选特征菌群作为诊断靶点, 联合转录组学、代谢组学等多组学开发个性化粪菌移植治疗手段, 验证靶向调控肠道菌群治疗 DILI 的安全性及稳定性, 为进一步探究 DILI 发病机制及制定防治策略提供科学依据。

参考文献:

- [1] MAO Y, MA S, LIU C, *et al.* Chinese guideline for the diagnosis and treatment of drug-induced liver injury: An update [J]. *Hepatol Int*, 2024, 18(2):384—419.
- [2] SHEN T, LIU Y, SHANG J, *et al.* Incidence and etiology of drug-induced liver injury in mainland China [J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(8):2230—2241.
- [3] CHU H K, AI Y, CHENG Z L, *et al.* Contribution of gut microbiota to drug-induced liver injury [J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2023, 22(5):458—465.
- [4] MARSHALL J C. The gut as a potential trigger of exercise-induced inflammatory responses [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 1998, 76(5):479—484.
- [5] DE VOS W M, TILG H, VAN HUL M, *et al.* Gut microbiome and health: Mechanistic insights [J]. *Gut*, 2022, 71(5):1020—1032.
- [6] SCHNEIDER K M, ELFERS C, GHALLAB A, *et al.* Intestinal dysbiosis amplifies acetaminophen-induced acute liver injury [J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2021, 11(4):909—933.
- [7] TAO W, FAN Q, WEI J. Gut-liver axis as a therapeutic target for drug-induced liver injury [J]. *Curr Issues Mol Biol*, 2024, 46(2):1219—1236.
- [8] HE K, LIU M, WANG Q, *et al.* Combined analysis of 16S rDNA sequencing and metabolomics to find biomarkers of drug-induced liver injury [J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1):15138.
- [9] 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.
- [10] 姚琳, 顾斌斌, 严瑾瑜, 等. 基于 16S rDNA 高通量测序研究肠道菌群与抗结核药物性肝损伤的相关性 [J]. *临床肺科杂志*, 2023, 28(12):1803—1809, 1818.
- [11] MARTEL J, CHANG S H, KO Y F, *et al.* Gut barrier disruption and chronic disease [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2022, 33(4):247—265.
- [12] MALAGO J J. Contribution of microbiota to the intestinal physicochemical barrier [J]. *Benef Microbes*, 2015, 6(3):295—311.
- [13] CHOPYK D M, GRAKOU A. Contribution of the intestinal microbiome and gut barrier to hepatic disorders [J]. *Gastroenterology*, 2020, 159(3):849—863.
- [14] LU J, GONG Y, GAO Y, *et al.* Wolfberry, yam, and chrysanthemum polysaccharides increased intestinal Akkermansia muciniphila abundance and hepatic YAP1 expression to alleviate DILI [J/OL]. *Faseb J*, 2023, 37(12):e23286. 2023-11-11 [2024-04-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37950623/>.
- [15] 李玉红. 肠道菌群特征与抗结核药物性肝损伤的关系研究 [D]. 河北唐山: 华北理工大学, 2020.
- [16] XIA Y, SHI H, QIAN C, *et al.* Modulation of gut microbiota by magnesium isoglycyrrhizinate mediates enhancement of intestinal barrier function and amelioration of methotrexate-induced liver injury [J/OL]. *Front Immunol*, 2022, 13:976502. 2022-07-04 [2024-04-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35634319/>.
- [17] NICOLAS G R, CHANG P V. Deciphering the chemical lexicon of host-gut microbiota interactions [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2019, 40(6):430—445.
- [18] ZHAO S, FU H, ZHOU T, *et al.* Alteration of bile acids and omega-6 PUFAs are correlated with the progression and prognosis of drug-induced liver injury [J/OL]. *Front Immunol*, 2022, 13:772368. 2022-04-12 [2024-04-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35493499/>.
- [19] XIE Z, ZHANG L, CHEN E, *et al.* Targeted metabolomics analysis of bile acids in patients with idiosyncratic drug-induced liver injury [J]. *Metabolites*, 2021, 11(12):852.
- [20] KRISHNAMURTHY H K, PEREIRA M, BOSCO J, *et al.* Gut commensals and their metabolites in health and disease [J/OL]. *Front Microbiol*, 2023, 14:1244293. 2023-11-08 [2024-04-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38029089/>.
- [21] WANG L, DONG X L, QIN X M, *et al.* Investigating the inter-individual variability of Astragali Radix against cisplatin-induced liver injury via 16S rRNA gene sequencing and LC/MS-based metabolomics [J/OL]. *Phytomedicine*, 2022, 101:154107. 2022-06-16 [2024-04-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35561503/>.

- [22] LUO Y, ZHANG X, ZHANG W, *et al.* Compatibility with semen sojae praeparatum attenuates hepatotoxicity of gardeniae fructus by regulating the microbiota, promoting butyrate production and activating antioxidant response [J/OL]. *Phytomedicine*, 2021, 90: 153656. 2021 - 08 - 26 [2024 - 04 - 25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34332844/>.
- [23] HUANG J F, ZHAO Q, DAI M Y, *et al.* Gut microbiota protects from triptolide - induced hepatotoxicity: Key role of propionate and its downstream signalling events [J/OL]. *Pharmacol Res*, 2020, 155:104752. 2020 - 05 - 08 [2024 - 04 - 25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32169656/>.
- [24] LIU N, LIU J, ZHENG B, *et al.* Gut microbiota affects sensitivity to immune - mediated isoniazid - induced liver injury [J/OL]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 160: 114400. 2023 - 05 - 28 [2024 - 04 - 25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36805186/>.
- [25] CHEN J, WEI Y, HE J, *et al.* Natural killer T cells play a necessary role in modulating of immune - mediated liver injury by gut microbiota [J/OL]. *Sci Rep*, 2014, 4: 7259. 2014 - 12 - 01 [2024 - 04 - 25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25435303/>.
- [26] KIRIYAMA Y, NOCHI H. The role of gut microbiota - derived lithocholic acid, deoxycholic acid and their derivatives on the function and differentiation of immune cells [J]. *Microorganisms*, 2023, 11(11):2730.
- [27] BARCUTAN L, MAIER S, BURAI - PATRASCU M, *et al.* The immunomodulatory potential of short - chain fatty acids in multiple sclerosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(6):3198.
- [28] ALLISON R, GURAKA A, SHAWA I T, *et al.* Drug induced liver injury - a 2023 update [J]. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*, 2023, 26(8):442-467.
- [29] JIANG L, HONG Y, XIAO P, *et al.* The role of fecal microbiota in liver toxicity induced by perfluorooctane sulfonate in male and female mice [J]. *Environ Health Perspect*, 2022, 130(6):67009.
- [30] XIA J, LV L, LIU B, *et al.* Akkermansia muciniphila ameliorates acetaminophen - induced liver injury by regulating gut microbial composition and metabolism [J/OL]. *Microbiol Spectr*, 2022, 10(1):e0159621. 2022 - 02 - 23 [2024 - 04 - 25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35107323/>.
- [31] 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.
- [32] 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]. *J Agric Food Chem*, 2019, 67(42):11627-11637.
- [33] YANG C J, CHANG H C, SUNG P C, *et al.* Oral fecal transplantation enriches Lachnospiraceae and butyrate to mitigate acute liver injury [J]. *Cell Rep*, 2024, 43(1):113591.
- [34] 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.

(收稿日期 2024 - 05 - 25; 本文编辑 孟海峰)

· 科学文摘 ·

左心耳封堵术联合导管消融术治疗心房颤动患者的临床研究

引自: SUTTON B S, *et al.* Left atrial appendage closure after ablation for atrial fibrillation [J/OL]. *N Engl J Med*, 2024. 2024 - 11 - 16 [2024 - 11 - 18]. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2408308>.

该研究为一项随机的多中心临床试验。研究对象为接受导管消融术且 CHA₂DS₂ - VASc 评分较高(男性为 ≥ 2 分, 女性为 ≥ 3 分)的心房颤动患者。将患者按照 1:1 的比例随机分为手术组(接受左心耳封堵术治疗)和药物组(接受口服抗凝治疗)。优效性测试的主要安全终点是非手术相关的大出血或临床相关的非大出血。主要疗效终点(非劣效性测试)是 36 个月时全因死亡、卒中或全身性栓塞的复合终点。非劣效性测试的次要终点是 36 个月内的大出血, 包括手术相关的出血。

该试验共入组 1 600 例患者, 其中手术组 803 例, 药物组 797 例。患者的平均年龄为 (69.6 $\pm$ 7.7) 岁, 34.1% 的患者为女性, 平均 CHA₂DS 系列 2 - VASc 评分为 (3.5 $\pm$ 1.3) 分。在 36 个月时, 手术组和药物组分别有 65 例 (8.5%) 和 137 例 (18.1%) 患者发生了主要安全终点事件[风险比(hazard ratio, HR), 0.44; 95% 置信区间(confidence interval, CI), 0.33 ~ 0.59, $P < 0.001$]; 手术组和药物组分别有 41 例 (5.3%) 和 44 例 (5.8%) 患者发生了主要疗效终点事件 (HR, 0.91; 95% CI, 0.59 ~ 1.39, $P < 0.001$); 手术组和药物组分别有 30 例 (3.9%) 和 38 例 (5.0%) 的患者发生了次要终点事件 (HR, 0.77; 95% CI, 0.48 ~ 1.24, $P < 0.001$)。

该研究提示: 在接受基于导管的心房颤动消融术的患者中, 左心耳封堵术与非手术相关严重或临床相关非严重出血的风险低于口服抗凝治疗相关, 并且在 36 个月时因任何原因导致的死亡、卒中或全身性栓塞的复合风险不劣于口服抗凝治疗。

(孟海峰 摘录)