

• 综 述 •

基于肠-肝轴探索抗结核药物性肝损伤机制及潜在干预策略*

陈春燕, 汪 尚, 张 维[△]

(南京医科大学康达学院基础医学部人体解剖学系, 江苏 连云港 222000)

[摘要] 临床上抗结核病一线用药的主要不良反应是药物性肝损伤。肠-肝轴是指肠道和肝脏之间的双向连接, 抗结核药物可通过破坏肠道微生物群平衡、损伤肠道屏障和影响胆汁酸代谢导致肝损伤, 以上述机制为出发点, 文章探讨了益生菌干预、粪菌移植、天然药物治疗、补充后生元以及调节胆汁酸代谢等治疗策略, 为抗结核药物性肝损伤的治疗提供新思路。

[关键词] 肠-肝轴; 抗结核药; 肝损伤; 肠道微生物群; 肠道屏障

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2025.11.032

中图法分类号: R575; R52; R333.4

文章编号: 1009-5519(2025)11-2673-05

文献标识码: A

**Mechanism and potential intervention strategies of anti-tuberculosis
drug-induced liver injury based on gut-liver axis***

CHEN Chunyan, WANG Shang, ZHANG Wei[△]

(Department of Human Anatomy, School of Basic Medical Sciences, Kangda College
of Nanjing Medical University, Lianyungang, Jiangsu 222000, China)

[Abstract] The main adverse reaction of first-line anti-tuberculosis drugs in clinical practice is drug-induced liver injury. The gut-liver axis refers to the two-way connection between the intestine and the liver. Anti-tuberculosis drugs can cause liver damage by destroying the balance of intestinal microflora, damaging the intestinal barrier and affecting bile acid metabolism. Based on the above mechanism, this paper discusses the treatment strategies such as probiotic intervention, fecal bacteria transplantation, natural drug treatment, supplementation of postbiotics and regulation of bile acid metabolism, and provides new ideas for the treatment of anti-tuberculosis drug-induced liver injury.

[Key words] Gut-liver axis; Anti-tuberculosis drugs; Liver injury; Intestinal microbiota; Intestinal barrier

结核病是全球主要的公共卫生问题之一, 根据世界卫生组织目前推荐的治疗方法(4~6 个月的抗结核药物疗程), 约 85% 的结核病患者可以被治愈^[1]。常见的临床一线抗结核药物, 包括异烟肼、利福平、吡嗪酰胺和乙胺丁醇在肺结核的治疗中展示了良好的效果, 但会导致严重的不良反应-抗结核药物性肝损伤(anti-tuberculosis drug-induced liver injury, ATDLI)。药物性肝损伤的典型临床表现包括无症状的转氨酶[天冬氨酸氨基转移酶(AST)和丙氨酸氨基转移酶(ALT)]升高、恶心、呕吐、乏力、黄疸、肝脏区域的不适或疼痛等^[2]。抗结核药物所致肝损伤的机制比较复杂, 普遍认为可能通过以下几种机制引起肝损伤, 包括直接的肝细胞毒性、代谢产物的毒性、氧化应激、免疫介导的特异质反应等^[3-4]。近年来, 越来越多的研究发现肠-肝轴这一结构在抗结核药物所致肝损伤的发病机制中发挥

着重要作用。

在解剖学上, 肠-肝轴是指肠道与肝脏之间相互作用的通路, 其基本元素包括肠道微生物群、肠道屏障以及胆汁酸等, 它们的改变在肝损伤的进展中起着关键作用。健康条件下膳食成分、肠道来源的生物活性物质, 如脂多糖、肽聚糖、短链脂肪酸、胆汁酸和内毒素等通过肝门静脉被输送至肝脏进行代谢或解毒; 在病理情况下致病物质或有毒化合物被输送到肝脏, 可能激活肝脏中的中性粒细胞、肝细胞、窦状内皮细胞和星状细胞, 促进炎症介质的释放, 导致肝损伤^[5-6]。另一方面, 肝脏能够分泌胆汁、产生抗体等物质, 这些物质通过肝外胆道进入肠道, 影响肠道环境和微生物群的组成^[7-8]。肝脏是重要的免疫器官, 能够识别和清除通过肝门静脉进入的有害物质和病原体。同时, 肝脏也是药物和其他化学物质的主要代谢场所, 肠道

* 基金项目: 南京医科大学康达学院第三期科研人才培养计划项目(KD2023KYRC001); 南京医科大学康达学院科研发展基金课题(KD2022KYJJZD053); 南京医科大学康达学院人才工程聚贤计划项目(KD2024JXJH007); 2024 年江苏高校“青蓝工程”培养对象项目(KD2024QLJS003)。

[△] 通信作者, E-mail: zhangweigirl88@163.com。

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20251009.1207.010\(2025-10-09\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20251009.1207.010(2025-10-09))

内容物可以影响这些物质的代谢途径和速率,进而影响其毒性和生物利用度。如在抗结核药物治疗过程中,肠道屏障可能受损,导致肠道微生物群失衡和有害物质的移位,这些因素可能通过肠-肝轴加剧肝脏损伤。因此,肠道和肝脏之间的双向连接对于维持机体的健康和功能至关重要,并且是许多肝脏疾病,包括 ATDILI 发病机制中的关键环节。近年来,越来越多的研究表明,ATDILI 的发生也常伴有肠-肝轴生理功能障碍,而肠-肝轴功能受损也会影响 ATDILI 的进展,探索肠道与肝脏之间的双向关系对研究 ATDILI 的发生机制和治疗策略具有重要意义。本文将基于肠-肝轴的基本元素,阐述其在 ATDILI 发病机制中的作用以及潜在的治疗策略。

1 基于肠-肝轴的 ATDILI 发病机制

1.1 肠道微生物群与 ATDILI 人的肠道中含有 100 万亿个微生物,其数量是体细胞的 10 倍。肠道微生物群主要由拟杆菌门、厚壁菌门、放线菌门、变形菌门和疣菌门组成,其中厚壁菌门和拟杆菌门占肠道微生物群的 90%^[9],此外还包括病毒和真菌。这些微生物通过从食物中获取营养物质、代谢药物、调节免疫反应,以维持宿主健康。肠道微生物群分为有益菌和有害菌,二者共生达到动态平衡,共同维持肠道微生物生态的多样性。在正常情况下,肠道有害菌所占的比例较小,其与有益菌之间相互制衡,有益菌能够通过竞争营养物质和肠道黏膜表面的黏附位点,抑制有害菌的生长和定植。但某些条件下,如过量使用抗生素等,会导致肠道微生物群的动态平衡被打破,有害菌大量繁殖,从而破坏肠道黏膜屏障,增加肠道通透性,使有害物质进入血液循环,最终导致肝损伤。

多项研究表明,肠道微生物群在 ATDILI 的发病机制中扮演着重要角色,使用抗结核药物进行治疗会导致肠道微生物群的显著变化。有文献指出,抗结核药物治疗显著降低了结核病患者肠道细菌和真菌的多样性,改变了其组成,并且有益菌紫丁香菌的丰度下降,大肠埃希菌和肠道沙门菌等有害菌的相对丰度显著增加^[10-11]。对接受 1 个月抗结核治疗的儿童肺结核患者的纵向分析显示,肠道微生物群的丰富度显著降低^[12]。另一项研究分析了小鼠抗结核治疗后肠道微生物群的变化,包括生物多样性的减少和持续至少 3 个月的肠道菌落结构的改变等^[13];异烟肼-利福平-吡嗪酰胺联用治疗导致小鼠肠道梭状芽孢杆菌目减少,卟啉单胞菌科显著增加,并且通过比较单药治疗和不同联合疗法的实验发现,利福平是产生这种改变的主要驱动因素^[14]。由异烟肼、利福平、吡嗪酰胺和盐酸乙胺丁醇 4 种抗结核药诱导的实验中,小鼠肠道微生物群紊乱,血清 AST、ALT 平均有所升高,显示小鼠出现肝损伤^[15]。抗结核药物破坏了小鼠肠道微生物群的稳态,降低了厚壁菌门与拟杆菌门的比例,并且在属水平上,显著减少了许多与血清肝功能水平呈负相关的有益菌,增加了一些与血清 AST、ALT 水平呈正相关的致病微生物或潜在致病菌,从

而加重了肝损伤的进展^[16]。另外,肠道微生物及其代谢物也能直接参与机体免疫功能的发育,形成微生物组-免疫轴,从而发挥免疫调节作用^[17]。研究发现,抗结核药物会引起肠道微生物群中有益菌的变化。异烟肼治疗导致一些具有显著有益免疫调节特征的小鼠肠道菌群减少,包括拟杆菌属和乳酸杆菌属等^[18],而有害菌的快速生长繁殖,将破坏肠道屏障,增加肠道通透性,使有害物质通过肝门静脉进入肝脏,激活免疫细胞(如 Kupffer 细胞、中性粒细胞等)引起肝脏炎症反应,最终导致肝损伤。另有文献指出,有益菌的丰度增加将发挥免疫调节作用,例如调节 CD4T 细胞的 2 种亚群,Th17 和 Treg 的比例平衡,以恢复正常的免疫环境,从而减轻异烟肼所致肝损伤^[19]。因此,肠道微生物群可能会改变免疫细胞的群体或功能,从而影响 ATDILI 的进展。以上这些研究结果表明,抗结核病治疗对肠道微生物群的稳态产生影响,这种生态失调可能通过影响肠-肝轴参与 ATDILI 的发生与加重过程。

1.2 肠道屏障与 ATDILI 肠道屏障包括黏液、微生物、上皮和免疫成分,能够保护肠道免受有害物质的侵害,并且维持肠道微生物群的稳定,肠道共生微生物通过防止病原体定植并产生有用的代谢物(如短链脂肪酸)来增强肠道屏障的完整性^[20-21]。短链脂肪酸是肠道内微生物衍生的代谢物,其能通过诱导白细胞介素-18 和抗菌肽的分泌以及紧密连接的表达来调节肠道屏障的完整性^[22]。紧密连接是由阻塞蛋白(ZO-1)、跨膜蛋白(occludin 和 claudin-1)等蛋白质连接的复杂结构,紧密连接受损将导致肠道通透性增加^[20,23]。当肠道屏障受损时,肠道细菌及其代谢物和微生物毒素可以进入肝门静脉循环并进入肝脏,加重肝损伤。

有研究指出,抗结核药物破坏肠黏膜,破坏紧密连接,最终导致肠道屏障功能障碍。在小鼠实验中,抗结核药物损伤肠道紧密连接结构,表现为显著降低了 ZO-1 等紧密连接蛋白的表达,并增加了肠道通透性,此外抗结核药物还导致血清脂多糖水平显著升高^[16]。肠道屏障完整性的丧失将导致肠道通透性增加,促进细菌易位和大量有害物质进入肝脏,从而加剧抗结核药物诱导的肝毒性。肠道屏障和肠道微生物群连接成一个复杂的相互作用网络,并通过肠-肝轴与肝脏关联。在健康条件下,这种相互作用是平衡的,从而有助于维持机体稳态和健康。但在病理情况下,肠道屏障功能障碍和微生物群生态失调可共同促进肝脏疾病的发展。因此,维持肠道屏障完整性将是一种减轻抗结核药物诱导的肝损伤的治疗策略。

1.3 胆汁酸与 ATDILI 胆汁酸由胆固醇经肝脏作用合成,在肠道中又被重新吸收,这个过程称为胆汁酸的肠-肝循环。胆汁酸可激活肝脏和胃肠道细胞中的法尼醇 X 受体(FXR)和细胞信号通路来调节脂质、能量和葡萄糖代谢^[24]。FXR 也能调节胆汁酸稳态,包括胆汁酸的合成、排泄和运输。胆汁酸水平异常可

反映肝脏合成、分泌和代谢失衡,也是肝损伤的指标之一。

有文献指出,抗结核药物扰乱了胆汁酸代谢途径。利福平诱导的肝损伤、脂肪变性和胆汁淤积与 FXR 功能障碍和胆汁酸代谢改变有关^[4]。一项对血浆进行纵向代谢学的研究表明,胆汁酸代谢均随着 ATDILI 进展而上调,并进一步验证了胆汁酸在疾病早期具有预测能力,并且在肝损伤发生时具有较好的诊断能力,这些发现的证据表明,胆汁酸代谢在 ATDILI 进展过程中起着至关重要的作用,胆汁酸的积累与疾病进展有关^[25]。在临床治疗中,抗结核药物导致的胆汁淤积也会加重肝脏的损伤。FXR 敲除小鼠在利福平给药后出现肝内胆汁淤滞,导致更严重的肝损伤^[26]。胆汁酸的关键转运蛋白(BSEP)在胆汁酸从肝脏输出到胆管中起重要作用,当转运体功能受损时,胆汁酸的排泄减少,可能导致胆汁淤积,进而引发肝细胞的炎症和损伤。抗结核药吡嗪酰胺通过抑制 FXR 诱导胆汁淤积性肝损伤,导致胆汁酸合成和转运功能障碍^[4]。体外研究已经证明,异烟肼/利福平联用会降低肝脏中 BSEP 的表达,导致胆汁淤积性肝损伤,而盐肤子提取物能够显著上调 BSEP 的表达,调节胆汁酸的转运,减少异烟肼/利福平诱导的肝损伤^[27]。综上,胆汁酸可作为抗结核药物引起的肝毒性的生物标志物,而降低胆汁酸水平能够减轻抗结核药物诱导肝损伤的程度,因此干预胆汁酸可能是预防 ATDILI 的方法之一。

2 基于肠-肝轴的 ATDILI 潜在治疗策略

2.1 益生菌干预 益生菌可以减轻抗结核药物引起的肝损伤。干酪乳杆菌治疗降低了碱性磷酸酶、超氧化物歧化酶、谷胱甘肽、丙二醛和肿瘤坏死因子(TNF)- α 水平,减少脂多糖的释放,减少肝脏氧化应激和炎症反应,以减少肝细胞坏死,最终减轻抗结核药物诱导的肝损伤;此外干酪乳杆菌也具有调节肠道微生物群的作用,能增加变形菌门和铁杆菌属的丰度,并降低嗜双胞杆菌的丰度,从而减轻小鼠的肠道和肝脏损伤^[28]。在由异烟肼、利福平、吡嗪酰胺和盐酸乙胺丁醇联合用药诱导的小鼠肝损伤中,益生菌可显著减轻抗结核药联用导致的小鼠 AST、ALT、总胆固醇、总胆红素水平的升高,增加小鼠肠道乳杆菌属和拟杆菌属相对丰度,显著降低葡萄球菌属相对丰度,并且随着治疗时间延长,小鼠肠道微生物群多样性也显著增加,表明益生菌具有改善抗结核药联用致小鼠肝损伤的作用^[15]。其他文献指出,干酪乳杆菌可能通过调节肠道微生物群和短链脂肪酸代谢来保护抗结核药物诱导的肠道损伤^[29]。清酒乳杆菌干预显著降低了肝组织中 ALT 和细胞死亡的水平,表明清酒乳杆菌有可能通过减少抗结核药物治疗期间的肝损伤而成为一种辅助疗法^[30]。这些研究直接表明益生菌干预可以有效减轻抗结核药物引起的肝损伤,这是一种值得继续探索的治疗策略。

2.2 粪菌移植 粪菌移植是将粪便微生物从健康供

体转移到受体患者,起到改善微生物活性的作用。粪菌移植的优势在于可以直接为受体提供不能人工培养的细菌。抗结核药物治疗导致的肠道微生物群失调可以改变小鼠对结核分枝杆菌的免疫反应,在接受粪菌移植后,小鼠的免疫功能得到一定程度的恢复^[31]。文献指出,小鼠的粪便微生物群移植改善了异烟肼诱导的肝损伤,双歧杆菌的丰度与转氨酶水平显著相关,表明双歧杆菌等益生菌可能在异烟肼所致的肝损伤中发挥重要作用^[19]。在另一项动物研究中证实,来自健康动物模型的粪菌移植能够通过调节肠道微生物群,显著减轻半乳糖胺引起的肝损伤^[32]。这些研究为阐明通过粪菌移植以调节肠道微生物群来干预 ATDILI 的潜在方法提供了新的证据,但是相应的临床研究还较少,还需要进一步的研究验证。

2.3 天然药物治疗 天然药物在保护胃肠道和缓解药物性肝损伤方面有着良好的应用前景。研究表明,在甲硝唑诱导的大鼠肝损伤模型中,肠道屏障被破坏,厚壁菌门/拟杆菌门比率增加,姜黄素可重新平衡和恢复细菌比例和丰度来维持肠道微生物群落,从而修复肠道黏膜屏障并抑制细菌易位,进而防止肠道屏障破坏,减轻甲硝唑导致的肝损伤^[33]。有文献指出,岩藻多糖有助于修复酒精性肝病导致的肠道屏障损伤,并调节肠道微生物群的失衡,表明岩藻多糖通过调节肠-肝轴稳态来缓解酒精性肝损伤^[34]。异甘草酸镁可通过保护肠道屏障,重塑肠道微生物群组成并抑制细菌易位到肝脏,从而减轻氨甲蝶呤诱导的肝损伤^[35]。中药甘双颗粒可通过再平衡肠道微生物群失调,表现为改善肠道微生物群的多样性,降低厚壁菌门与拟杆菌门的比例,调节各种细菌的相对丰度,最终减轻四氯化碳诱导的肝纤维化^[36]。以上研究表明,天然药物中的某些成分可通过改善肠道微生物群稳态、恢复肠道屏障来减轻肝损伤,这将为阐明通过天然药物来干预 ATDILI 的潜在方法提供间接的证据,但需要进一步的研究验证。

2.4 补充后生元 益生菌通过代谢活动产生的副产物和代谢产物,包括蛋白质、脂质、短链脂肪酸、维生素、细菌素等化合物,即后生元。后生元可通过调节肠道微生物稳态,增强肠道屏障完整性和减少病原体诱导的炎症等方式促进健康。在实验性结肠炎小鼠模型中,后生元和益生菌在改善疾病表型方面具有相似的能力,但与益生菌相比,后生元的安全性问题较小,并且对宿主肠道微生物群的调节作用更强^[37]。后生元中的代谢产物如短链脂肪酸等可以促进肝脏能量代谢,增强肠道屏障功能,减少肝脏中的毒素,减轻肝脏的损伤^[38]。复合后生元可以恢复肠道屏障完整性,增加有益的肠道微生物,如厚壁菌门和拟杆菌门,同时减少致病性变形菌门,从而增强胆汁酸代谢并激活 FXR,导致促炎细胞因子减少,减少肝脏炎症,最终小鼠酒精性肝损伤整体缓解^[39]。植物乳杆菌衍生的后生元显著增加了肠道微生物群的丰度,以发挥对急性酒精性肝损伤的保护作用^[40]。后生元的这些调节

作用可能有助于缓解 ATDILI,但需要进一步的验证。

2.5 调节胆汁酸代谢 胆汁酸是新生小鼠肠道微生物群成熟的有效驱动因素^[41],胆汁酸是决定微生物群丰度、多样性和代谢活性的重要决定因素^[42]。胆汁酸在肝脏中产生,肠道微生物群将其转化为次级胆汁酸,肠道中约 95%的胆汁酸可以被重新吸收到肝脏,并与新合成的胆汁酸一起进入新的肠-肝循环,当微生物群稳态失衡时,可导致胆汁酸代谢发生显著变化^[43]。文献指出,肠道微生物群失调可能伴有胆汁酸稳态改变,这表明肠道微生物群和胆汁酸之间具有双向效应^[44]。另一方面,肠道微生物群可以介导初级胆汁酸向次级胆汁酸的代谢,次级胆汁酸通过肠-肝循环再循环回肝脏^[45],并且厚壁菌门具有产生次级胆汁酸的能力^[46],也就是说肠道微生物群可以通过调节胆汁酸的产生来影响肝脏疾病过程。这是肠道微生物群和胆汁酸之间相互作用的结果。抗结核治疗可改变肠道微生物多样性和继发性胆汁酸表达,这需要进一步探索肠道微生物群与胆汁酸之间的关系以及相互作用,以阐明通过调节胆汁酸来干预 ATDILI 的过程。

3 小 结

基于肠-肝轴的生理特点,通过分析肠道微生物群、肠道屏障和胆汁酸与抗结核药物所致肝损伤之间的相关性,包括抗结核药物改变了肠道微生物群的动态平衡、破坏肠道屏障和影响胆汁酸分泌等,以期为 ATDILI 的发生机制提供新的理论依据。并且基于以上机制,文章总结了可通过益生菌干预、粪菌移植、天然药物治疗、补充后生元以及调节胆汁酸代谢等治疗手段来减轻抗结核药物所致肝损伤,为临床结核病患者在抗结核治疗期间的肝损伤提供干预措施。综上所述,肠-肝轴在 ATDILI 中起着至关重要的作用,靶向肠-肝轴可能为抗结核药物所致肝损伤的治疗提供一种新视角。

参考文献

[1] 舒薇,刘宇红. 世界卫生组织《2023 年全球结核病报告》解读[J]. 结核与肺部疾病杂志,2024,5(1):15-19.

[2] OH A L,MAKMOR B M,ISLAHUDIN F,et al. Adverse drug reactions of first-line antitubercular drugs: a retrospective study on characteristics, management, factors, and impacts[J]. Asian Pac J Trop Med, 2024,17(10): 456-464.

[3] ZADE D. Hepatotoxicity associated with anti-Tuberculosis medications: analyzing mechanisms, risk factors, and strategies for prevention and management[J]. J Drug Delivery Biotherap,2024,1(3):1-12.

[4] EZHILARASAN D. Antitubercular drugs induced liver injury: an updated insight into molecular mechanisms[J]. Drug Metab Rev,2023,55(3):239-253.

[5] MILOSEVIC I,VUJOVIC A,BARAC A,et al. Gut-Liver axis, gut microbiota, and its modulation in the management of liver diseases: a review of the literature[J]. Int J

Mol Sci,2019,20(2):395.

[6] ZHANG X M,GENG Q,LIN L,et al. Insights gained into the injury mechanism of drug and herb induced liver injury in the hepatic microenvironment[J]. Toxicology,2024, 507:153900.

[7] WAHLSTRÖM A,SAYIN S I,MARSCHALL H U,et al. Intestinal crosstalk between bile acids and microbiota and its impact on host metabolism[J]. Cell Metab,2016, 24(1):41-50.

[8] RODRIGUES S G,VAN DER MERWE S,KRAG A,et al. Gut-liver axis: pathophysiological concepts and medical perspective in chronic liver diseases[J]. Semin Immunol, 2024,71:101859.

[9] SASSO J M,AMMAR R M,TENCHOV R,et al. Gut microbiome-brain alliance: a landscape view into mental and gastrointestinal health and disorders[J]. ACS Chem Neurosci,2023,14(10):1717-1763.

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

[11] WU C L,YI H Z,HU Y M,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.

[12] LI W R,ZHU Y,LIAO Q,et al. Characterization of gut microbiota in children with pulmonary tuberculosis[J]. BMC Pediatr,2019,19(1):445.

[13] KHAN N,MENDONCA L,DHARIWAL A,et al. Intestinal dysbiosis compromises alveolar macrophage immunity to mycobacterium tuberculosis[J]. Mucosal Immunol,2019,12(3):772-783.

[14] NAMASIVAYAM S,MAIGA M M O,YUAN W X,et al. Longitudinal profiling reveals a persistent intestinal dysbiosis triggered by conventional anti-tuberculosis therapy[J]. Microbiome,2017,5(1):71.

[15] 夏心怡,高良烽,宁茜茜,等. 益生菌联合药食同源材料改善常用抗结核药所致小鼠肝损伤和肠道菌群紊乱的作用[J]. 中国微生态学杂志,2022,34(7):745-750.

[16] GONG J Y,REN H,CHEN H Q,et al. Magnesium isoglycyrrhizinate attenuates anti-tuberculosis drug-induced liver injury by enhancing intestinal barrier function and inhibiting the LPS/TLRs/NF-κB signaling pathway in mice[J]. Pharmaceuticals(Basel),2022,15(9):1130.

[17] WIPPERMAN M F,FITZGERALD D W,JUSTE M A J,et al. Antibiotic treatment for Tuberculosis induces a profound dysbiosis of the microbiome that persists long after therapy is completed [J]. Sci Rep, 2017, 7 (1): 10767.

[18] NEGI S,PAHARI S S A,BASHIR H,et al. Intestinal microbiota disruption limits the isoniazid mediated clearance of Mycobacterium tuberculosis in mice[J]. Eur J Immunol,2020,50(12):1976-1987.

[19] LIU N,LIU J F,ZHENG B J,et al. Gut microbiota affects sensitivity to immune-mediated isoniazid-induced liver injury[J]. Biomed Pharmacother,2023,160:114400.

[20] ORNELAS A,DOWDELL A S,LEE J S,et al. Microbial metabolite regulation of epithelial cell-cell interactions and barrier function[J]. Cells,2022,11(6):944.

[21] MALAIRAJ S,VEERAPERUMAL S,YAO W Z,et al. Porphyrin from porphyra haitanensis enhances intestinal barrier function and regulates gut microbiota composition [J]. Mar Drugs,2023,21(5):265.

[22] RAGAVAN M L,HEMALATHA S. The functional roles of short chain fatty acids as postbiotics in human gut:future perspectives[J]. Food Sci Biotechnol, 2024, 33(2):275-285.

[23] ADAMS L,LI X,BURCHMORE R,et al. Microbiome-derived metabolite effects on intestinal barrier integrity and immune cell response to infection[J]. Microbiology (Reading),2024,170(10):001504.

[24] CAI J W,RIMAL B,JIANG C T,et al. Bile acid metabolism and signaling, the microbiota, and metabolic disease [J]. Pharmacol Ther,2022,237:108238.

[25] LI M J,ZHANG D,YANG Q X,et al. Longitudinal metabolomics of human plasma reveal metabolic dynamics and predictive markers of antituberculosis drug-induced liver injury[J]. Respir Res,2024,25(1):254.

[26] ZHOU Y,LI M J,CAO Y T,et al. Farnesoid X receptor: effective alleviation of rifampicin-induced liver injury[J]. Int Immunopharmacol,2024,139:112799.

[27] SUN Y L,ZHANG A A,MA N,et al. Rhus chinensis Mill. fruits alleviate liver injury induced by isoniazid and rifampicin through regulating oxidative stress,apoptosis, and bile acid transport[J]. J Ethnopharmacol,2023,310: 116387.

[28] LI Y,ZHAO L J,SUN C Y,et al. Regulation of gut microflora by lactobacillus casei zhang attenuates liver injury in mice caused by Anti-Tuberculosis drugs[J]. Int J Mol Sci,2023,24(11):9444.

[29] LI Y,ZHAO L,HOU M,et al. Lactobacillus casei Improve anti-tuberculosis drugs-Induced intestinal adverse reactions in rat by modulating gut microbiota and short-chain fatty acids[J]. Nutrients,2022,14(8):1668.

[30] KIM H,SONG E J,CHOI E,et al. Adjunctive administration of parabiotic lactobacillus sakei CVL-001 ameliorates drug-induced toxicity and pulmonary inflammation during antibiotic treatment for tuberculosis[J]. Int Immunopharmacol,2024,132:111937.

[31] KHAN N,VIDYARTHI A,NADEEM S,et al. Alteration in the gut microbiota provokes susceptibility to tuberculosis[J]. Front Immunol,2016,7:529.

[32] LIU Y M,FAN L D,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.

[33] ALI A Q,SABIR D K,DAWOOD A F,et al. The potential liver injury induced by metronidazole-provoked disturbance of gut microbiota:modulatory effect of turmeric supplementation[J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol,2024,397(12):9845-9858.

[34] LI Y,HUAN Y C,QIN W T,et al. Fucoidan from apostichopus japonicus ameliorates alcoholic liver disease by regulating gut-liver axis homeostasis[J]. Int J Biol Macromol,2024,270(Pt 1):132093.

[35] XIA Y W,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]. Front Immunol, 2022,13:874878.

[36] ZHAO J,MIAO J,WEI X,et al. Traditional Chinese medicine ganshuang granules attenuate CCl4-Induced hepatic fibrosis by modulating gut microbiota [J]. Chem Biodivers,2021,18(11):e2100520.

[37] ZHANG T,ZHANG W Q,FENG C J,et al. Stronger gut microbiome modulatory effects by postbiotics than probiotics in a mouse colitis model[J]. NPJ Sci Food,2022,6 (1):53.

[38] ZHANG D,JIAN Y P,ZHANG Y N,et al. Short-chain fatty acids in diseases[J]. Cell Communication and Signaling,2023,21(1):212.

[39] PENG Q,YANG K M,HOU Q F,et al. Alleviation of alcoholic liver injury through composite postbiotics regulation of intestinal flora and promotion of bile acid metabolism[J]. Food Biosci,2024,62:105379.

[40] YE W,CHEN Z,HE Z,et al. Lactobacillus plantarum-derived postbiotics ameliorate acute alcohol-induced liver injury by protecting cells from oxidative damage,improving lipid metabolism,and regulating intestinal microbiota[J]. Nutrients,2023,15(4):845.

[41] VAN BEST N,ROLLE-KAMPCZYK U,SCHAAP F G, et al. Bile acids drive the newborn's gut microbiota maturation[J]. Nat Commun,2020,11(1):3692.

[42] COLLINS S L,STINE J G,BISANZ J E,et al. Bile acids and the gut microbiota: metabolic interactions and impacts on disease[J]. Nat Rev Microbiol,2023,21(4):236-247.

[43] LI G L,HOU Y F,ZHANG C J,et al. Interplay between Drug-Induced liver injury and gut microbiota: a comprehensive overview [J]. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 2024,18(3):101355.

[44] MOUZAKI M,WANG A Y,BANDSMA R,et al. Bile acids and dysbiosis in non-alcoholic fatty liver disease [J]. PLoS One,2016,11(5):e0151829.

[45] KEVRESAN S,KUHAJDA K,KANDRAC J,et al. Biosynthesis of bile acids in mammalian liver[J]. Eur J Drug Metab Pharmacokinet,2006,31(3):145-156.

[46] HUANG Y Q,ZHANG Y,WU K R,et al. Role of gut microecology in the pathogenesis of drug-induced liver injury and emerging therapeutic strategies[J]. Molecules, 2024,29(11):2663.