

常见药物毒性相关的肠道菌群研究进展

杜伟, 陈慧, 黄思行, 黄崇刚, 张莉* (重庆市中药研究院/重庆市药物安全评价中心, 重庆 400065)

摘要: 肠道菌群在物质信息传递、代谢等方面发挥重要作用, 随着生物技术的进步, 人们对肠道菌群与宿主健康的关系有了进一步的认识。近年来的研究发现, 肠道菌群与某些药物毒性存在相关性。本文总结了药物肝毒性、肾毒性、神经毒性和生殖及幼龄毒性相关的肠道菌群研究成果, 以期药物毒理研究提供参考。

关键词: 肠道菌群; 药物; 毒性

中图分类号: R969

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2022)24-3322-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.24.022

引用本文: 杜伟, 陈慧, 黄思行, 等. 常见药物毒性相关的肠道菌群研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(24): 3322-3325.

Research Progress of Gut Microflora Related to Common Drug Toxicity

DU Wei, CHEN Hui, HUANG Sixing, HUANG Chonggang, ZHANG Li* (Chongqing Academy of Chinese Materia Medica / Chongqing Drug Safety Evaluation Center, Chongqing 400065, China)

ABSTRACT: Gut microflora plays an important role in material information transmission and metabolism. With the progress of biotechnology, researchers have a further understanding of the relationship between gut microflora and host health. Recent studies have found that there is a correlation between gut microflora and the toxicity of some drug. This paper reviews the research on gut microflora related to drug hepatotoxicity, nephrotoxicity, neurotoxicity, reproductive and juvenile toxicity, in order to provide reference for drug toxicology research.

KEYWORDS: gut microflora; drug; toxicity

肠道菌群与宿主健康的关联在古代已有简单认识, 近年来成为崛起的一个研究方向。早在 2000 年前, 被誉为现代医学之父的希波克拉底认为“*All disease begins in the gut*”^[1]; 1700 年前, 葛洪采用粪便菌群移植的方式来治疗腹泻^[2]。前者是关于肠道菌群与疾病发生的认识, 后者则是关于肠道菌群与疾病治疗的应用。得益于当下生物技术的进步, 科技工作者发现肠道菌群数量庞大, 因而具备了极高研究价值。同时, 也被证实一部分菌群对宿主有益, 一部分对宿主有害, 还有一部分菌群既不会产生有益作用也不会产生有害作用。药物的使用, 可能会改变肠道菌群的组成、改变肠道菌群代谢, 从而治疗疾病或导致毒性反应^[3]。药物安全是药物研发阶段和上市后监测的重要组成部分, 本文就肝毒性、肾毒性、神经毒性和生殖及幼龄毒性相关的肠道菌群研究进行综述, 以期药物毒性机制研究提供参考。

1 肝毒性

由于肝脏与肠道菌群密切联系, 肠道微生物

可促进药源性肝损伤, β -葡萄糖苷酶是肝毒性关键细菌酶。

肝脏是与肠道菌群联系密切的器官: ①肝细胞产生的初级胆汁酸进入肠道, 调节细菌组成, 或细菌将这些化合物代谢成次级胆汁酸, 再被肝脏吸收, 与肝细胞发生反应, 影响肝功能^[4]。②肠道菌群代谢产物可穿透循环系统, 通过门静脉到达肝脏, 调节肝脏的病理生理功能。因此, 肠道菌群与肝脏有深层的沟通, 可直接影响肝脏损伤的发展, 包括急性和慢性损伤^[5]。药源性肝损伤亦可分为固有型和特异质型两类。

对乙酰氨基酚是引起固有型肝损伤的代表药物, 呈剂量依赖性, 毒性症状包括轻度肝炎、胆汁淤积和无症状的转氨酶升高^[6]。公认地, 大剂量对乙酰氨基酚肝毒性由代谢产物 *N*-乙酰基对苯醌亚氨过量消耗还原型谷胱甘肽(*glutathione*, GSH)引起^[7]。Lee 等^[8]采用抗菌药物预处理大鼠, 再口服对乙酰氨基酚, 检测到 GSH 水平升高, 推测对乙酰氨基酚肝毒性可能还与肠道菌群介导的代谢

基金项目: 重庆市科技局技术创新与应用发展项目(cstc2020jscx-lyggX0004); 重庆市中药研究院基本科研项目(jbky20200014)

作者简介: 杜伟, 男, 硕士, 工程师 E-mail: 361521169@qq.com

*通信作者: 张莉, 女, 研究员 E-mail: zhangli77931@126.com

相关。Zheng 等^[9]采用万古霉素预处理小鼠,再口服给予对乙酰氨基酚,不仅观察到 GSH 水平上调,还观察到肝毒性减轻,肠道菌群的组成改变,盲肠和血清 2-羟基丁酸升高,对乙酰氨基酚生物利用度降低。此外,腹腔注射对乙酰氨基酚与口服相比,肝毒性较低。这些证据表明肠道菌群参与了对乙酰氨基酚肝毒性的过程。对乙酰氨基酚肝毒性还有一个特征是呈昼夜节律性,晚上重于早上^[10]。Gong 等^[11]基于肠道菌群对这一现象进行了解释:肠道菌群代谢产物 1-苯基-1,2-丙二酮过量消耗肝脏 GSH 加重了晚上的肝损伤。

他克林因肝损伤,风险大于收益而被 FDA 退市,是引起特异质型肝损伤的代表性药物。Yip 等^[12]的 1 项研究揭示了他克林诱导的肝损伤中肠道微生物群的作用:药动学研究表明,去糖醛酸他克林的肠肝循环增强;代谢组学研究表明,肠道菌群代谢在他克林诱导的转氨酶升高中起着关键作用;宏基因组学研究表明, β -葡萄糖苷酸酶的产生菌(拟杆菌属和肠杆菌科)富集,抑制 β -葡萄糖苷酶的细菌(乳酸杆菌)减弱,表达 β -葡萄糖苷酶的基因增加;在验证研究中, β -葡萄糖苷酶预处理增加了他克林诱导的大鼠肝毒性,而抗菌药物预处理降低了他克林肝毒性的敏感性。需要指出的是, β -葡萄糖苷酶并不能够作为特异质型肝损伤的特异性标志物,因京尼平诱导的是固有型肝损伤,亦观察到 β -葡萄糖苷酶的上调^[13]。 β -葡萄糖苷酶可看作是肠道菌群介导肝毒性的关键细菌酶。

2 肾毒性

梭状芽孢杆菌调控的色氨酸代谢紊乱是药物肾毒性的重要机制。

有观点认为,色氨酸代谢与肾毒性或肾纤维化相关^[14-15]。色氨酸是一种人体必需的芳香族氨基酸,人体不能合成,由摄食进入体内,经 3 条代谢途径以及一系列酶的催化,代谢产生犬尿氨酸、5-羟色胺、吲哚等中间代谢产物^[16]。肠道菌群直接或间接调控色氨酸代谢途径^[17]:一方面,微生物可通过影响 5-羟色胺途径和犬尿氨酸途径调节色氨酸的代谢;另一方面,有些共生微生物也可直接利用腔内色氨酸合成血清素。色氨酸中间代谢产物既可激活信号通路产生毒性,也可通过下游代谢产物产生毒性,如吲哚,既可作为芳香烃受体的配体,激活芳香烃受体信号通路^[18],也可代谢为硫酸吲哚酚,损伤肾脏^[19]。梭状芽孢杆

菌是肠道菌群中色氨酸代谢的常见菌。在 1 项甲基唑啉离子液体的毒性研究中,研究人员观察到肾毒性,并发现肠道中梭状芽孢杆菌过度生长,代谢产物于氨基酸代谢相关的 KEGG 通路富集^[20]。该研究为药物诱导的肠道菌群失调致肾毒性提供了一定的实验依据。

3 神经毒性

通过肠道菌群-肠-脑轴,药物与中枢神经系统实现互动,稳定、平衡的肠道菌群不易导致毒性结果,反之,失衡的肠道微生态易诱导药物神经毒性。

随着甘露特钠胶囊的上市,肠道菌群和中枢神经系统的互动越来越受到关注。中枢神经系统和肠道的互动是双向的,神经元、激素、免疫系统和其他神经活性肽构建了互动中的主要信号机制,被称作肠-脑轴^[21]。随着研究的深入,似乎肠道菌群在肠-脑轴中扮演着主要角色,从而衍生出了肠道菌群-肠-脑轴概念^[22]。肠道菌群介导神经毒素的生物转化,产生神经活性代谢物,通过调节肠道屏障的完整性和免疫功能产生毒性结果。因此,通过环境应激源改变肠道菌群组成可能对神经产生显著和持久的影响^[23]。

矿物药是中医、维医、藏医等传统医学的重要药物组成部分,其中不乏汞、砷、铅等重金属成分的存在。在医药界熟知的朱砂、轻粉汞含量高,铅丹、铅粉、黄丹、密陀僧铅含量高,雄黄、砒霜砷含量高,藏药七十味珍珠丸更是含汞、砷、铅都较高,汞、砷、铅已经被证实可在脑中蓄积,造成神经毒性:①基于肠道菌群的汞神经毒性研究。在汞的所有化学形式中,甲基汞引起了人们的极大关注,因为它可以到达中枢神经系统,并导致对动物和人类的神经毒性^[24]。甲基汞可通过生物过程形成,已知硫酸盐还原菌、铁还原菌、发酵厚壁菌门等能甲基化汞^[25]。甲基汞暴露也会导致肠道菌群的失衡,并且不同剂量可能导致肠道菌群不同的改变:如 Zhu 等^[26]采用低剂量($10 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)的甲基汞染毒,观察到气单胞菌的相对丰度降低;而 Bridges 等^[27]采用高剂量($5.5 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$)的甲基汞染毒,观察到气单胞菌的相对丰度增加。使甲基汞去甲基化是生物过程解毒的机制,可促进汞通过粪便排泄,变形菌可能是潜在的解毒效应肠道微生物^[28]。②基于肠道菌群的铅神经毒性研究。Sun 等^[29]以黑腹果蝇为实验动

物,对行为学和肠道菌群进行了研究,结果显示,在铅暴露的果蝇中发现乳酸杆菌和双歧杆菌 2 个属显著减少,并且与学习和记忆显著相关。③基于肠道菌群的神神经毒性研究。砒霜为剧毒物质,易溶于水,因此常以犯罪素材形式出现于我国古代文学作品中。目前的研究支持稳定的肠道菌群对小剂量砒中毒有保护作用。Coryell 等^[30]在抗菌药物处理后小鼠和无菌小鼠的研究中观察到砒脏器蓄积更多,初级砒解毒酶(As3mt)的缺乏也是重要的毒性因素,采用粪菌移植的方法可减少砒诱导的无菌 As3mt-KO 小鼠死亡。Zhang 等^[31]则发现,肠道菌群介导的自噬通路发挥了保护作用,减轻砒中毒的行为功能障碍,如焦虑、学习和记忆缺陷等。

4 生殖毒性及幼龄毒性

抗菌或抑菌药物对肠道菌群平衡的破坏,可能产生生殖毒性及幼龄毒性,丙酸代谢失调是幼龄动物神经毒性的重要机制。

出生是肠道菌群定植的关键时间窗口,早前的研究表明,剖腹产降低肠道菌群的多样性,导致拟杆菌的丰度降低^[32-33]。围产期的抗菌药物使用是否对胎儿产生影响,引起了部分研究者关注。Champagne-Jorgensen 等^[34]在小鼠怀孕的最后 1 周,以低剂量青霉素给药,诱导了雄性和雌性后代的长期性别特异性发育变化:雌性小鼠表现出焦虑样行为减少,而雄性小鼠表现出异常的社交行为,这些行为与脑中精氨酸血管加压素受体 1A(arginine vasopressin receptor 1A, AVPR1A)、精氨酸血管加压素受体 1B(arginine vasopressin receptor 1B, AVPR1B)和缩宫素受体(oxytocin receptor, OXTR)的表达改变以及脾脏叉头框蛋白 P3+(forkheadbox P3, FOXP3)调节性 T 细胞的平衡减少有关;产前青霉素暴露也导致了性别差异的不同肠道菌群聚类。临床上存在产前使用抗菌药物来预防新生儿败血症的情况^[35], Tapiainen 等^[36]在此基础上进行了观察,与未接触抗菌药物的对照组相比,抗菌药物预防组(母体接触了抗菌药物,新生儿未直接接触抗菌药物)和出生后抗菌药物组(新生儿接触了抗菌药物,母体未接触抗菌药物)新生儿肠道定植的日常动态有所不同;肠道微生物群的差异是长期的,并且不能通过出生后补充益生菌乳酸杆菌来改善。此外,围产期抗菌药物暴露导致婴儿肠道菌群中出现耐药基因。麻醉剂异氟烷,因具有一定的抑菌作用,新生大鼠接触异氟烷后表现出长期的肠道菌群失

衡,可能是异氟烷神经毒性的机制^[36]。表明抗菌或抑菌药物对肠道菌群平衡的破坏可能是生殖毒性或幼龄毒性的潜在风险。

丙酸作为一种肠道菌代谢产物,可穿过肠血和血脑屏障进入中枢神经系统,产生毒性反应。脂质过氧化物和过氧化氢酶活性以及谷胱甘肽和钾的水平可能作为丙酸对幼龄动物神经毒性的生物标志物^[37]。

5 小结

药物毒性损害人体器官功能,是药物开发过程中的一个严重问题,阻碍了许多市售药物的临床应用,其机制复杂^[38]。对于毒性明显、有替代药品的药物会被医务人员弃用或被监管机构退市处理。事实上,很多有不良反应的药品因无可替代而被大量使用,如抗风湿性关节炎药物、抗肿瘤药物,研究这些药物的毒性标志物或毒性机制显得极为必要。相较于采集血液等有创方式,采集粪便的方式使患者依从性更高,且口服药物极易接触肠道菌群,因此基于肠道菌群开展药物毒性研究具有了可行性。

人体所有的器官都可能被药物损伤,本文重点综述了肝、肾、神经、生殖和幼龄毒性,肠道、肺、心脏等毒性未进行阐述。现有一些研究也支持化合物通过肠道菌群产生心、肺毒性,但该化合物为环境污染来源,故未进行综述。胃肠道症状是药物的常见不良反应,呕吐和腹泻等肠道应激反应会加速药物脱离肠道,可能会扰乱肠道菌群平衡,这样的肠道菌群失衡视为胃肠道毒性尚值得商榷。不可否认的是,既往基于肠道菌群的药物毒性研究为未来的药物毒性研究奠定了基础。

REFERENCES

- [1] CRYAN J F, O'RIORDAN K J, COWAN C S M, et al. The microbiota-gut-brain axis[J]. *Physiol Rev*, 2019, 99(4): 1877-2013.
- [2] ZHANG F M, LUO W S, SHI Y, et al. Should we standardize the 1, 700-year-old fecal microbiota transplantation?[J]. *Am J Gastroenterol*, 2012, 107(11): 1755.
- [3] 张照楠, 陈瑞雪, 王跃飞, 等. 药物与肠道菌群的相互作用[J]. *中药材*, 2015, 38(6): 1319-1323.
- [4] MERRICK M V, EASTWOOD M A, ANDERSON J R, et al. Enterohepatic circulation in man of a gamma-emitting bile-acid conjugate, 23-selena-25-homotaurocholic acid (SeHCAT)[J]. *J Nucl Med*, 1982, 23(2): 126-130.
- [5] CHASSAING B, ETIENNE-MESMIN L, GEWIRTZ A T. Microbiota-liver axis in hepatic disease[J]. *Hepatology*, 2014, 59(1): 328-339.
- [6] CHO S, TRIPATHI A, CHLIPALA G, et al. Fructose diet alleviates acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice[J]. *PLoS One*, 2017, 12(8): e0182977.

- [7] YANG H, PENG F, LIU G, et al. Study on early toxicity of paracetamol to drug-induced liver injury in mice based on lipid metabolomics research[J]. China Pharm(中国药房), 2019, 30(15): 2031-2036.
- [8] LEE S H, AN J H, LEE H J, et al. Evaluation of pharmacokinetic differences of acetaminophen in pseudo germ-free rats[J]. Biopharm Drug Dispos, 2012, 33(6): 292-303.
- [9] ZHENG N N, GU Y, HONG Y, et al. Vancomycin pretreatment attenuates acetaminophen-induced liver injury through 2-hydroxybutyric acid[J]. J Pharm Anal, 2020, 10(6): 560-570.
- [10] KAKAN X, CHEN P, ZHANG J F. Clock gene mPer2 functions in diurnal variation of acetaminophen induced hepatotoxicity in mice[J]. Exp Toxicol Pathol, 2011, 63(6): 581-585.
- [11] GONG S H, LAN T, ZENG L Y, et al. Gut microbiota mediates diurnal variation of acetaminophen induced acute liver injury in mice[J]. J Hepatol, 2018, 69(1): 51-59.
- [12] YIP L Y, AW C C, LEE S H, et al. The liver-gut microbiota axis modulates hepatotoxicity of tacrine in the rat[J]. Hepatology, 2018, 67(1): 282-295.
- [13] LI Y, PAN H, LI X B, et al. Role of intestinal microbiota-mediated genipin dialdehyde intermediate formation in geniposide-induced hepatotoxicity in rats[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2019(377): 114624.
- [14] TAN B, CHEN J, QIN S Y, et al. Tryptophan pathway-targeted metabolomics study on the mechanism and intervention of cisplatin-induced acute kidney injury in rats[J]. Chem Res Toxicol, 2021, 34(7): 1759-1768.
- [15] PAN B B, ZHANG H, HONG Y L, et al. Indoleamine-2, 3-dioxygenase activates Wnt/ β -catenin inducing kidney fibrosis after acute kidney injury[J]. Gerontology, 2021, 67(5): 611-619.
- [16] WANG L Q, PANG R Z, HU X M, et al. Research progress on the effect of gut microbiota on tryptophan metabolism[J]. Chin J Comp Med(中国比较医学杂志), 2021, 31(4): 129-136.
- [17] YANG G, ZHANG Y L, LI S M, et al. Research progress on the regulatory effect of tryptophan on intestinal barrier immunity[J]. Chin J Animal Sci(中国畜牧杂志), 2021, 57(4): 6-10, 16.
- [18] LIU J R, MIAO H, DENG D Q, et al. Gut microbiota-derived tryptophan metabolism mediates renal fibrosis by aryl hydrocarbon receptor signaling activation[J]. Cell Mol Life Sci, 2021, 78(3): 909-922.
- [19] NAGATA D, YOSHIZAWA H. Pharmacological actions of indoxyl sulfate and AST-120 that should be recognized for the strategic treatment of patients with chronic kidney disease[J]. Int J Nephrol Renovascular Dis, 2020(13): 359-365.
- [20] YOUNG G R, ABDELGHANY T M, LEITCH A C, et al. Changes in the gut microbiota of mice orally exposed to methylimidazolium ionic liquids[J]. PLoS One, 2020, 15(3): e0229745.
- [21] ZHANG B, JUN H, WU J, et al. Olfactory perception of food abundance regulates dietary restriction-mediated longevity via a brain-to-gut signal[J]. Nat Aging, 2021, 1(3): 255-268.
- [22] LUCIDI L, PETTORRUSO M, VELLANTE F, et al. Gut microbiota and bipolar disorder: An overview on a novel biomarker for diagnosis and treatment[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(7): 3723.
- [23] DOORN J, LEIN P. Editorial: influence of the microbiome on neurotoxic outcomes[J]. Neurotoxicology, 2020(77): 29.
- [24] MOSTAFA G A. The possible association between elevated levels of blood mercury and the increased frequency of serum anti-myelin basic protein auto-antibodies in autistic children[J]. J Clin Cell Immunol, 2015, 6(2). Doi: 10.4172/2155-9899.1000310.
- [25] HSU-KIM H, KUCHARZYK K H, ZHANG T, et al. Mechanisms regulating mercury bioavailability for methylating microorganisms in the aquatic environment: A critical review[J]. Environ Sci Technol, 2013, 47(6): 2441-2456.
- [26] ZHU J, TANG L, QIAO S L, et al. Low-dose methylmercury exposure impairs the locomotor activity of zebrafish: Role of intestinal inositol metabolism[J]. Environ Res, 2020(190): 110020.
- [27] BRIDGES K N, ZHANG Y, CURRAN T E, et al. Alterations to the intestinal microbiome and metabolome of *Pimephales promelas* and mus *Musculus* following exposure to dietary methylmercury[J]. Environ Sci Technol, 2018, 52(15): 8774-8784.
- [28] LIN X Y, ZHAO J T, ZHANG W, et al. Acute oral methylmercury exposure perturbs the gut microbiome and alters gut-brain axis related metabolites in rats[J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2020(190): 110130.
- [29] SUN Y, TANG Y, XU X W, et al. Lead exposure results in defective behavior as well as alteration of gut microbiota composition in flies and their offsprings[J]. Int J Dev Neurosci, 2020, 80(8): 699-708.
- [30] CORYELL M, MCALPINE M, PINKHAM N V, et al. The gut microbiome is required for full protection against acute arsenic toxicity in mouse models[J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 5424.
- [31] ZHANG Y J, JIANG X J, ZHANG J, et al. Heterozygous disruption of beclin 1 mitigates arsenite-induced neurobehavioral deficits via reshaping gut microbiota-brain axis[J]. J Hazard Mater, 2020(398): 122748.
- [32] JAKOBSSON H E, ABRAHAMSSON T R, JENMALM M C, et al. Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by Caesarean section[J]. Gut, 2014, 63(4): 559-566.
- [33] PENDERS J, THIJS C, VINK C, et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy[J]. Pediatrics, 2006, 118(2): 511-521.
- [34] CHAMPAGNE-JORGENSEN K, MIAN M F, KAY S, et al. Prenatal low-dose penicillin results in long-term sex-specific changes to murine behaviour, immune regulation, and gut microbiota[J]. Brain Behav Immun, 2020(84): 154-163.
- [35] MOORE M R, SCHRAG S J, SCHUCHAT A. Effects of intrapartum antimicrobial prophylaxis for prevention of group-B-streptococcal disease on the incidence and ecology of early-onset neonatal *Sepsis*[J]. Lancet Infect Dis, 2003, 3(4): 201-213.
- [36] TAPIAINEN T, KOIVUSAARI P, BRINKAC L, et al. Impact of intrapartum and postnatal antibiotics on the gut microbiome and emergence of antimicrobial resistance in infants[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 10635.
- [37] EL-ANSARY A, BHAT R S, AL-DAIHAN S, et al. The neurotoxic effects of ampicillin-associated gut bacterial imbalances compared to those of orally administered propionic acid in the etiology of persistent autistic features in rat pups: Effects of various dietary regimens[J]. Gut Pathog, 2015(7): 7.
- [38] WEI S S, MA W J, ZHANG B K, et al. NLRP3 inflammasome: A promising therapeutic target for drug-induced toxicity[J]. Front Cell Dev Biol, 2021(9): 634607.

收稿日期: 2022-02-09
(本文责编: 沈倩)