基础研究 DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.003780

N-乙酰半胱氨酸缓解顺铂肝损伤的作用机制研究

杨必乾[1]，何慧明[1]，殷亭湄[2]，付晓艳[2]，高广森[2]，杨玲玲[2]，李　洁[2]，连小龙[3]，邓　毅[2]
（1.广元市中医医院药剂科，广元　628000；2.甘肃中医药大学药学院，兰州　730000；3.青海大学药学院，西宁　810016）

【摘　要】目的：研究N-乙酰半胱氨酸（N-acetylcysteine，NAC）对顺铂肝损伤大鼠的肝保护作用以及肠道菌群、白细胞介素6（interleukin-6，IL-6）、肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）以及核因子κB（nuclear factor-κB，NF-κB）表达的影响。**方法：**雄性SD大鼠随机分为对照组（NC组）、顺铂组（CP组）和N-乙酰半胱氨酸组（NAC组）。NAC组用NAC 15 mg/kg连续灌胃8 d。第5天灌胃30 min后，除NC组外均腹腔注射8 mg/kg顺铂诱导大鼠急性肝损伤。以全自动生化分析仪检测天冬氨酸转氨酶（aspartate transaminase，AST）、丙氨酸转氨酶（alanine transaminase，ALT）、碱性磷酸酶（alkaline phosphatase，ALP）和总胆红素（total bilirubin，TBIL）的含量。计算大鼠的肝指数。用Western blot测定和分析各组大鼠肝组织中NF-κB、IL-6、TNF-α的相对表达量。利用16S rDNA技术对各样本V3-V4区扩增信息进行测定与分析。**结果：**相较于NC组，CP组的AST、ALT、ALP和TBIL的含量均明显上升，而NAC的介入逆转了顺铂致大鼠肝功能异常；相较于NC组，CP组大鼠的肝指数明显升高（P=0.000），而NAC组大鼠肝指数相较于CP组明显下降（P=0.007）；相对于NC组，CP组IL-6、TNF-α和NF-κB表达都明显上升，而NAC组降低了这些基因的表达，IL-6和TNF-α表达差异有统计学意义（P=0.006，P=0.000）。相对于NC组，CP组肠道菌群的α多样性指数均明显升高，而相较于CP组，NAC组肠道菌群的α多样性指数均有下降趋势。在门水平，与CP组比较，NAC组放线菌门丰度增加而厚壁菌门的丰度减少。在属水平，与CP组比较，NAC组瘤胃球菌属的丰度下降，双歧杆菌属和异杆菌属丰度升高。**结论：**NAC能够缓解顺铂急性肝损伤，其机制可能与下调IL-6、TNF-α和NF-κB的表达以及调节肠道菌群丰度及多样性有关。

【关键词】药源性肝损伤；N-乙酰半胱氨酸；肝指数；肝功能；肠道菌群
【中图分类号】R575.1　　**【文献标志码】**A　　**【收稿日期】**2023-08-07

Study on the mechanism of N- acetylcysteine in alleviating cisplatin-induced liver injury

Yang Biqian[1]，*He Huiming*[1]，*Yin Tingmei*[2]，*Fu Xiaoyan*[2]，*Gao Guangmiao*[2]，*Yang Lingling*[2]，*Li Jie*[2]，*Lian Xiaolong*[3]，*Deng Yi*[2]
（*1. Department of Pharmacy，Guangyuan Hospital of Traditional Chinese Medicine；2. College of Pharmacy，Gansu University of Chinese Medicine；3. College of Pharmacy，Qinghai University*）

【Abstract】*Objective*：To investigate the hepatoprotective effect of N-acetylcysteine（NAC）on rats with liver injury induced by cisplatin and its effect on intestinal flora and the expression of interleukin-6（IL-6），tumor necrosis factor-α（TNF-α），and nuclear factor-kappa B（NF-κB）. ***Methods*：**Male Sprague-Dawley rats were randomly divided into control group（CG），cisplatin group（CP），and NAC group. The rats in the NAC group were given NAC 15 mg/kg by gavage for 8 consecutive days. At half an hour after intragastric administration on the fifth day，all rats except those in the NC group were given intraperitoneal injection of 8 mg/kg cisplatin to induce acute liver injury. An automatic biochemical analyzer was used to measure the content of aspartate aminotransferase（AST），alanine aminotransferase（ALT），alkaline phosphatase（ALP），and total bilirubin（TBIL）；liver index was calculated for the rats；Western blot was used to measure the relative expression levels of NF-κB，IL-6，and TNF-α in liver tissue；the 16S rDNA technique was used to measure and analyze the amplification information of the V3-V4 regions of each sample. ***Results*：**Compared with the NC group，the CP group had significant increases in the content of AST，ALT，ALP，and TBIL，while NAC reversed the abnormal liver function caused by cisplatin. Compared with the NC group，the CP group had a significant increase in liver index（P=0.000），while the NAC group had a significant reduction in liver index compared with the CP group（P=0.007）. Compared with the NC group，the CP group had significant increases in the expression levels of IL-6，TNF-α，and NF-

作者介绍：杨必乾，Email：e_young1990@126.com，研究方向：中药及复方应用研究。
通信作者：邓　毅，Email：dengyi@gszy.edu.cn。
基金项目：国家自然科学基金资助项目（编号：81960723）；甘肃省科技计划资助项目（编号：21JR11RA145）。
优先出版：https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20250225.1752.011（2025-02-26）

κB, while the NAC group showed reductions in the expression of these genes, with significant differences in the expression of IL-6 and TNF-α (*P*=0.006 and 0.000). Compared with the NC group, the CP group had a significant increase in the α-diversity index of intestinal flora, while compared with the CP group, the NAC group tended to have a reduction in the α-diversity index of intestinal flora. Compared with the CP group at the phylum level, the NAC group had an increase in the abundance of Actinobacteria and a reduction in the abundance of Firmicutes. Compared with the CP group at the genus level, the NAC group had a reduction in the abundance of Ruminococcaceae and increases in the abundance of Bifidobacterium and Allobaculum. ***Conclusion***: NAC can alleviate acute liver injury caused by cisplatin, possibly by downregulating the expression of IL-6, TNF-α, and NF-κB and regulating the abundance and diversity of intestinal flora.

【Key words】drug-induced liver injury; N-acetylcysteine; liver index; liver function; intestinal flora

药源性肝损伤即药物、中草药及膳食补充剂所致的肝脏损伤，目前缺乏特异性生物标志物且其极易发展为急性肝功能衰竭[1]。顺铂是临床常用的抗肿瘤药物，因其严重的肝损伤给治疗和患者带来巨大的影响。在国外，N-乙酰半胱氨酸（N-acetylcysteine，NAC）被认为是治疗药物性肝损伤的重要药物[2]。近年来，学者们发现NAC可以缓解氯氮平[3]、抗结核药物[4]以及环磷酰胺[5]等诱导的肝损伤。在治疗药源性肝损伤的临床中具有广泛的应用前景。前期研究发现NAC对因潜在恶性疾病而接受化疗药物治疗的儿童的肝毒性具有治疗作用[6]，但其具体机制并不明确。

肠道菌群是定植于人体消化道的微小生物体，其能够激活体内免疫系统，导致促炎症基因的表达，进而促进慢性肝脏疾病的发生[7]。前期研究表明顺铂肝损伤伴随着肠道菌群的丰度和多样性变化[8]，但NAC的治疗能否对肠道菌群产生治疗作用还未有报道。因此，本研究旨在探究NAC对顺铂肝损伤的保护作用、相关蛋白表达以及肠道菌群的影响。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 动物 SPF级SD雄性大鼠，8周龄，共15只，动物生产许可证号：SCXK（京）2019-0010，由斯贝福（北京）生物技术有限公司提供。实验过程均在甘肃中医药大学实验动物中心SPF级屏障环境内进行。动物实验内容经甘肃中医药大学实验动物伦理委员会批准（伦理批准号：2023-501）。

1.1.2 试剂与仪器 NAC，批号：S30O11P129148，购于兰州普兰特生物科技有限公司。顺铂，批号：2H0265B03，购于齐鲁制药有限公司。白细胞介素6（interleukin-6，IL-6）抗体、肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor-α，TNF）抗体、核因子κB（nuclear factor-κB，NF-κB）抗体（武汉赛维尔生物科技有限公司，批号分别为GB11117、GB11188、GB11997）；β-actin抗体、HRP标记的兔抗山羊IgG（武汉赛维尔生物科技有限公司，货号分别为GB12001和GB23204）；苏木素、DAB显色试剂、BCA蛋白定量试剂盒（武汉赛维尔生物科技有限公司，货号G1004、G1212、G2026）。显微镜（尼康仪器有限公司E100）；蛋白垂直电泳仪；化学发光仪（CLINX）；分析软件采用AIWBwellTM（武汉赛维尔生物科技有限公司）。

1.2 方法

1.2.1 造模、分组与给药 SPF雄性大鼠适应性喂养1周后，随机分成3组：①对照组（NC组）；②顺铂组（CP组）；③N-乙酰半胱氨酸组（NAC组）。每组5只，使用13.5 mg/kg NAC溶液灌胃。连续预防给药8 d，在第5天灌胃30 min后，除对照组外其他2组腹腔注射8 mg/kg的顺铂溶液造成大鼠肝损伤[9]，末次给药禁食不禁水，24 h后戊巴比妥钠麻醉，腹主动脉取血，收集新鲜粪便，并剖取完整肝脏保存于-80 ℃冰箱。

1.2.2 肝脏指数 末次称重后，剖取全部肝脏，使用PBS清洗肝脏血渍并称取对应肝脏重量。以肝指数=肝脏重量/大鼠体质量×100%计算肝脏指数[10]。

1.2.3 肝功能检测 取大鼠新鲜血液离心，吸出上清并采用Cobas c 311全自动生化分析仪（德国罗氏）对血清中天冬氨酸转氨酶（aspartate transaminase，AST）、丙氨酸转氨酶（alanine transaminase，ALT）、碱性磷酸酶（alkaline phosphatase，ALP）以及总胆红素（total bilirubin，TBIL）进行定量检测。

1.2.4 Western blot 取适量的肝脏组织，加入蛋白裂解液，充分低温研磨离心后取上清液采用BCA蛋白定量测定法进行检测其浓度，按比例加入5×还原型蛋白缓冲液，沸水浴15 min后-20 ℃保存。经10%十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳分离、转至聚偏二氟乙烯膜后，5%脱脂奶粉封闭30 min，加入一抗，在4 ℃下孵育过夜（摇床慢摇），然后Tris缓冲盐吐温溶液洗膜3次，加入二抗（1∶5 000），在室温下孵育30 min，Tris缓冲盐吐温溶液快速刷洗3次后，膜上滴加ECL曝光液，在凝胶成像系统中曝光。将胶片进行扫描存档，使用PhotoShop整理去色并用Alpha软件处理系统分析目标带的光密度值。用Image J软件分析蛋白条带得到积分光密度值，以β-actin作为内参。目的蛋白相对表达值=目的

蛋白条带灰度值/β—actin蛋白条带灰度值[11]。

1.2.5 生物信息学分析 用QIIME2软件的DADA2方法对原始测序数据在95%相似度下进行操作分类单元（operational taxonomic units，OTU）聚类分析。基于OUT在不同样本中的分布，进行α多样性和β多样性评估。α多样性包括Chao1多样性指数（Chao1）、观察到的物种指数（Observed_species）、辛普森指数（Simpson）和香农指数（Shannon），反映样本中群落的丰富度和多样性。β多样性包含NMDS分析和样品聚类分析，结果反映了样本不同分组之间肠道菌落的结构差异。应用QIIME2软件对OUT的代表序列进行分类学分析以获得门和属水平的物种注释信息。

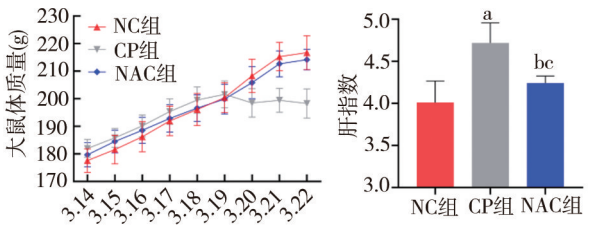
1.3 统计学方法

利用Graphpad Prism 9.3软件对数据进行统计和处理，计量资料以均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，多组间比较采用单因素方差分析，组间两两比较采用独立样本t检验，检验水准α=0.05。

2 结 果

2.1 大鼠体质量以及肝指数

各组大鼠体质量前期均明显增长，腹腔注射顺铂后CP组体质量呈缓慢下降趋势，NAC组大鼠体质量相对接近NC组大鼠体质量趋势（图1A）。方差分析3组大鼠肝指数差异有统计学意义（F=14.880，P=0.001）；与NC组比较，CP组的肝指数明显升高（P=0.000）；与CP组比较，NAC组的肝指数呈明显下降趋势（P=0.007），NAC组与NC组肝指数差异无统计学意义（P=0.177），见图1B。



A. 大鼠体质量变化　　B. 各组大鼠的肝指数

注：a，与NC组比较，P<0.01；b，与CP组比较，P<0.01；c，与NC组比较，P>0.05；n=5

图1 大鼠体质量变化以及肝指数

2.2 大鼠肝功能变化

方差分析3组大鼠肝功能各指标差异有统计学意义，统计分析结果分别是AST（F=20.420，P<0.001）、ALT（F=18.010，P<0.001）、ALP（F=8.922，P<0.001）以及TBIL（F=4.425，P=0.005）。与NC组组比较，CP组血清中AST、ALT、ALP、TBIL的含量均升高，差异均有统计学意义（P=0.001、P<0.001、P<0.001、P=0.002）；NAC组与CP组比较，以上上述4个指标均下降（P<0.001、P<0.001、P=0.004、P=0.009），见表1。

2.3 大鼠肝脏蛋白的表达变化

如图2所示，CP组大鼠肝脏中IL-6、TNF-α和NF-κB 3种蛋白均明显表达。与CP组相比，NAC组大鼠肝脏IL-6、TNF-α和NF-κB的表达均有下降。通过对灰度值的计算，方差分析3组大鼠IL-6、TNF、NF-κB的表达差异有统计学意义，统计结果分别是IL-6（F=11.710，P<0.001）、TNF-α（F=137.700，P<0.001）和NF-κB（F=13.510，P<0.001）。如表2所示，相较于NC组，CP组大鼠的肝脏IL-6、TNF-α以及NF-κB的表达上升（均P<0.001），而相较于CP组，NAC组IL-6和TNF-α的表达下降（P=0.006和P<0.001）；NF-κB的表达差异无统计学意义（P=0.070）。表明NAC可以降低顺铂肝损伤大鼠肝脏中炎症因子IL-6、TNF-α以及NF-κB的表达。

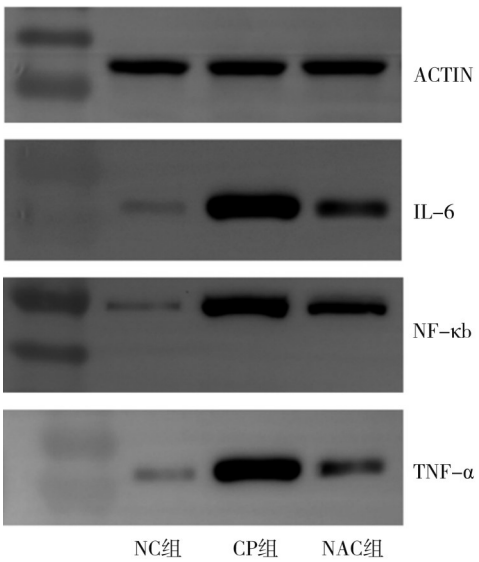


图2 大鼠IL-6、NF-κB和TNF-α蛋白表达

表1 各组大鼠肝功能比较（$\bar{x}\pm s$；n=5）

组别	AST（U/L）	ALT（U/L）	ALP（U/L）	TBIL（μmolU/L）
NC组	120.10±9.84	42.06±10.26	190.30±26.69	13.90±3.56
CP组	206.10±17.99[a]	104.80±14.08[a]	254.30±23.34[a]	21.56±0.73[a]
NAC组	152.80±21.84[b]	62.98±13.92[b]	206.40±17.58[b]	14.71±4.04[b]
F值	20.420	18.010	8.922	4.425
P值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注：a，与NC组比较，P<0.01；b，与CP组比较，P<0.01

表2　大鼠IL-6、NF-κB和TNF-α相对表达量（$\bar{x}\pm s$；n=5）

组别	IL-6	TNF-α	NF-κB
NC组	0.30 ± 0.12	0.20 ± 0.06	0.39 ± 0.27
CP组	1.15 ± 0.16[a]	1.80 ± 0.59[a]	0.94 ± 0.37[a]
NAC组	0.70 ± 0.15[b]	0.62 ± 0.15[b]	0.78 ± 0.41[c]
F值	11.710	137.700	13.510
P值	<0.001	<0.001	<0.001

注：a，与NC组比较，P<0.01；b，与CP组比较，P<0.01，c，与CP组比较，P>0.05

2.4　α多样性分析

方差分析提示3组大鼠α多样性指数差异有统计学意义，统计结果分别是Chao1多样性指数（F=9.486，P=0.003）、物种指数（F=11.780，P=0.002）、辛普森指数（F=7.598，P=0.007）和香农指数（F=13.020，P=0.001）。相较于NC组，CP组大鼠的多样性指数、物种指数、辛普森指数以及香农指数均升高，差异有统计学意义（P=0.002、P=0.001、P=0.005和P=0.001），与CP组相比，NAC组物种指数和香农指数降低（P=0.008和P=0.027），多样性指数和辛普森指数相对降低（P=0.188和P=0.460）。提示NAC介入改善了顺铂肝损伤大鼠的肠道菌群的异常菌群丰度的增高以及多样性改变，见表3。

2.5　β多样性分析

NMDS分析显示，CP组与NC组的轮廓分离较为明显，NAC组与CP组轮廓分离较为明显（图3A）。Bray-Curtis Anosim分析（图3B）提示样本的组间差异大于组内差异（R>0）。聚类分析（图3C）显示，各组样本聚类较好，NAC2与CP3形成聚类，而其他（NAC1、NAC3、NAC4和NAC5）聚类较好且与CP组相距较远，表明NAC能够影响肝损伤大鼠肠道菌群的群落结构。

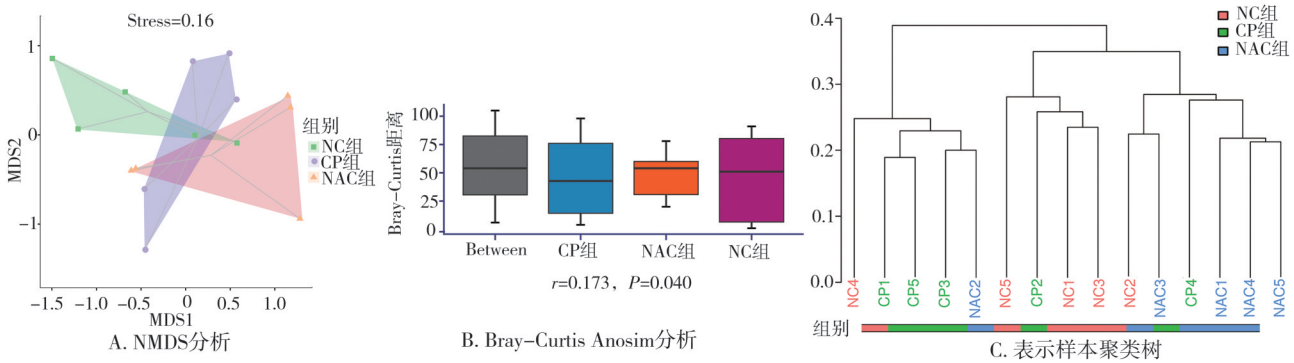
2.6　肠道菌群物种分析

在属水平上，如图4A所示，S24-7、普雷沃菌属、异杆菌属等是各组大鼠主要的菌属群。方差分析提示3组大鼠肠道菌群的瘤胃球菌属（F=3.408，P=0.0473）、双歧杆菌（F=4.426，P=0.031）和异杆菌属（F=4.066，P=0.045）的丰度具有统计学意义。与NC组相比，CP组大鼠肠道菌群中瘤胃球菌属的丰度升高（P=0.050）而双歧杆菌和异杆菌属的丰度降低（P=0.033、P=0.040）；与CP组相比，NAC组的瘤胃球菌属的丰度下降（P=0.143），双歧杆菌和异杆菌属的丰度上升（P=0.980、P=0.907），但差异无统计学意义。如图4B所示，方差分析提示F/B值具有统计学意义（F=4.802，P=0.042）。相较于NC组，CP的F/B值升高（P=0.035），而相对于CP组，NAC组F/B值下降（P=0.299）。如表4所示，在门水平上，方差分析提示3组大鼠肠道菌群的放线菌门（F=3.963，P=0.042）和厚壁菌门（F=6.036，P=0.022）的丰度变化差异有统计学意义。与NC组相比，CP组大鼠肠道放线菌门的丰度降低（P=0.038），厚壁菌门的丰度升高（P=0.013）；相对于CP组，NAC组放线菌门的丰度升高（P=0.933），厚壁菌门的丰度降低（P=0.310）。如图4C所示，在门水平上，大鼠肠道菌群中厚壁菌门和拟杆菌门为丰度最高的2种菌门，相对丰度分别为44.3%和53.7%。厚壁菌门/拟杆菌门比值的升高被认为肠道菌群生态系统的紊乱[12]以及慢性应激的产生[13]。综上，NAC可在一定程度上恢复由顺铂肝损伤大鼠的肠道菌群失调的情况，改善失调的菌群结构。

表3　各组大鼠肠道菌群α多样性比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	Chao1多样性指数	观察到的物种指数	辛普森指数	香农指数	覆盖范围
NC组	2 019.82 ± 82.74	1 839.93 ± 178.88	0.967 ± 0.012	7.39 ± 0.25	>98%
CP组	2 395.81 ± 115.80[a]	2 146.92 ± 142.08[a]	0.987 ± 0.004[a]	8.26 ± 0.20[a]	>98%
NAC组	2 245.79 ± 158.30[b]	1 887.98 ± 129.39[c]	0.980 ± 0.004[b]	7.72 ± 0.26[d]	>98%
F值	9.486	11.780	7.598	13.020	/
P值	0.003	0.002	0.007	0.001	/

注：a，与NC组比较，P<0.01；b，与CP组比较，P>0.05；c，与CP组比较，P<0.01；d，与CP组比较，P<0.05



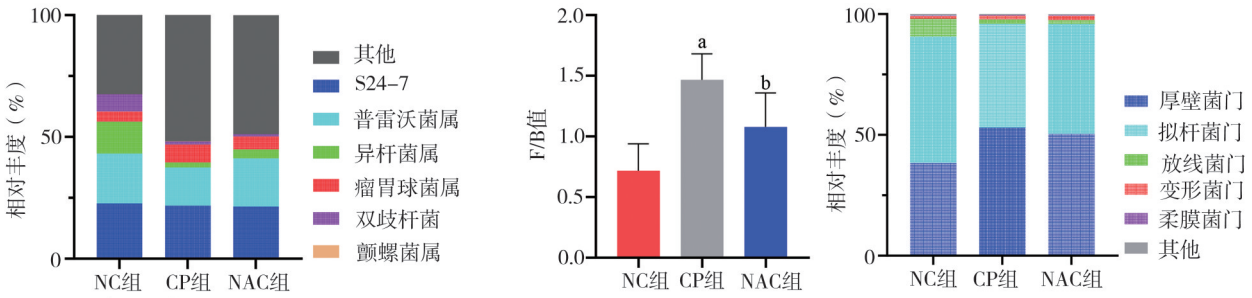
A. NMDS分析　　B. Bray-Curtis Anosim分析　　C. 表示样本聚类树

图3　大鼠肠道菌群β多样性分析

表4　各组大鼠肠道菌群门、属水平比较（$\bar{x} \pm s$）

组别	门水平		属水平		
	放线菌门	厚壁菌门	瘤胃球菌属	双歧杆菌属	异杆菌属
NC组	6.79 ± 5.60	35.29 ± 9.22	3.96 ± 0.84	6.35 ± 5.43	13.03 ± 10.96
CP组	1.53 ± 1.52[a]	55.82 ± 7.32[a]	7.88 ± 2.43[b]	1.08 ± 1.40[a]	2.11 ± 1.83[a]
NAC组	2.16 ± 1.95[c]	47.39 ± 8.55[c]	4.91 ± 3.45[c]	1.41 ± 1.48[c]	3.64 ± 2.35[c]
*F*值	3.963	6.036	3.408	4.426	4.066
*P*值	0.042	0.022	0.0473	0.031	0.045

注：a，与NC组比较，$P<0.05$；b，与NC组比较，$P=0.05$；c，与CP组比较，$P>0.05$



A. 属水平上菌群相对的丰度　B. 厚壁菌门与拟杆菌门的相对丰度的比值　C. 门水平上菌群的相对丰度

注：a，与NC组相比，$P<0.05$；b，与NC组相比，$P>0.05$

图4　大鼠肠道菌群的相对丰度

3　讨　论

药源性肝损伤主要表现为肝脏炎症反应，如转氨酶升高、肝细胞凋亡以及免疫紊乱[14]。NF-κB上调，则会驱使炎症因子的过表达[15]，如本文中的IL-6和TNF-α。NAC是一种良好的抗氧化药物，可以清除自由基以及抗细胞凋亡[16]。本次实验表明，NAC降低了NF-κB和炎症IL-6以及TNF-α的表达，降低了肝脏AST、ALT、ALP以及BILT的表达，对于抗肿瘤药物顺铂所致肝损伤的缓解具有积极的作用。

肠道菌群近年来被证明与急性[17]或者慢性[18]肝脏损伤有极强的关联性。肠道菌群的丰富度和多样性被认为是肠道紊乱与否的标志[19]。本次研究表明，顺铂干预后的大鼠肠道菌群α多样性增高，提示有害菌群丰度升高，与Gong SH[8]的研究结果一致，表明本次实验造模的成功。而NAC干预后肠道菌群的α多样性降低，接近于NC组。表明NAC可以降低顺铂所致异常的肠菌丰度增高以及多样性改变。β多样性分析也表明NAC干预能够影响顺铂肝损伤大鼠肠道菌群群落结构。

李莉莉等[20]发现肝硬化肝损伤患者肠道菌群中瘤胃球菌属丰度明显升高，这与研究中顺铂肝损伤后肠道菌群瘤胃球菌属丰度明显升高一致。异杆菌属在生理上能利用碳水化合物生成丁酸，缓解脂多糖LPS诱导的肠道通透性增加[21]。双歧杆菌属是放线菌门严格厌氧的革兰阳性多形性杆状细菌，其有抗菌和病毒、抗炎、降低血脂水平、提高免疫力以及抗氧化活性等功效[22]。因此异杆菌属和双歧杆菌属被认为是肠道菌群中有益菌群。进一步分析获知，NAC治疗后大鼠的肠道菌群中瘤胃球菌属的丰度下降，双歧杆菌和异杆菌属的丰度上升。表明NAC可以通过提高有益菌丰度，降低有害菌丰度从而优化紊乱的肠道菌群结构。

综上可知，NAC可以通过升高有益菌群双歧杆菌和异杆菌属的丰度，降低有害菌群瘤胃球菌属的丰度、抑制肝脏中IL-6和TNF-α以及NF-κB的表达从而缓解顺铂致药源性肝损伤。

参　考　文　献

[1]　European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: drug-induced liver injury[J]. J Hepatol, 2019, 70(6): 1222-1261.

[2] Chalasani NP, Maddur H, Russo MW, et al. ACG clinical guideline: diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury[J]. Am J Gastroenterol, 2021, 116(5): 878-898.

[3] DuYF, Liu JR, Ye FX. Efficacy of N-acetylcysteine combined with bicyclic alcohol in the treatment of patients with drug-induced liver injury caused by anti-tuberculosis drugs[J]. Journal of Practical Hepatology, 2021, 24(6): 847-850.

[4] Moosa Muhammed S, Gary M, Hannah G, et al. A randomized controlled trial of intravenous N-acetylcysteine in the management of anti-tuberculosis drug-induced liver injury[J]. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am, 2020, 73(9): 3377-3383.

[5] Kang KS, Shin S, Lee SI. N-acetylcysteine modulates cyclophosphamide-induced immunosuppression, liver injury, and oxidative stress in miniature pigs[J]. J Anim Sci Technol, 2020, 62(3): 348-355.

[6] Eroglu N, Erduran E, Reis GP, et al. Therapeutic effect of N-acetylcysteine on chemotherapy-induced liver injury[J]. Ir J Med Sci, 2020, 189(4): 1189-1194.

[7] 吴夏飞，连娜琦，陆春风，等. 肠道菌群对慢性肝脏疾病影响的研究进展[J]. 中国药理学通报，2013，29(12)：1644-1647.

Wu XF, Lian NQ, Lu CF, et al. Research progress on effect of intestinal flora on chronic liver diseases[J]. Chin Pharmacol Bull, 2013, 29(12): 1644-1647.

[8] Gong SH, Feng YL, Zeng YN, et al. Gut microbiota accelerates cisplatin-induced acute liver injury associated with robust inflammation and oxidative stress in mice[J]. J Transl Med, 2021, 19(1): 147.

[9] Man Q, Deng Y, Li PJ, et al. Licorice ameliorates cisplatin-induced hepatotoxicity through antiapoptosis, antioxidative stress, anti-inflammation, and acceleration of metabolism[J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 563750.

[10] 岑梦佳，冯　春，韩　婕，等. 不同血糖控制水平对糖尿病大鼠肝功能及形态的影响[J]. 中国临床药理学杂志，2021，37(19)：2609-2613.

Cen MJ, Feng C, Han J, et al. Effects of different blood glucose levels on liver function and morphology in diabetic rats[J]. Chin J Clin Pharmacol, 2021, 37(19): 2609-2613.

[11] 郭　威，李三强，宋晓改，等. L-谷氨酰胺对急性酒精肝损伤小鼠的保护作用机制研究[J]. 中国临床药理学杂志，2020，36(13)：1812-1814.

Guo W, Li SQ, Song XG, et al. Protective effect and mechanism of L-glutamine on acute alcoholic liver injury in mice[J]. Chin J Clin Pharmacol, 2020, 36(13): 1812-1814.

[12] Grigor'eva IN. Gallstone disease, obesity and the firmicutes/bacteroidetes ratio as a possible biomarker of gut dysbiosis[J]. J Pers Med, 2020, 11(1): 13.

[13] Guangorena-Gómez JO, Lozano-Ochoa II, Rivera-Medina IL, et al. Relationship among *Blastocystis*, the firmicutes/bacteroidetes ratio and chronic stress in Mexican university students[J]. Curr Microbiol, 2022, 79(3): 72.

[14] Björnsson HK, Björnsson ES. Drug-induced liver injury: Pathogenesis, epidemiology, clinical features, and practical management[J]. Eur J Intern Med, 2022, 97: 26-31.

[15] Eissa LA, Kenawy HI, El-Karef A, et al. Antioxidant and anti-inflammatory activities of berberine attenuate hepatic fibrosis induced by thioacetamide injection in rats[J]. Chem Biol Interact, 2018, 294: 91-100.

[16] Erol G, Kartal H, Comu FM, et al. Effects of N-acetylcysteine and N-acetylcysteine amide on erythrocyte deformability and oxidative stress in a rat model of lower extremity ischemia-reperfusion injury[J]. Cardiol Res Pract, 2020, 2020: 6841835.

[17] Wu GY, Win S, Than TA, et al. Gut microbiota and liver injury(Ⅰ)-acute liver injury[J]. Adv Exp Med Biol, 2020, 1238: 23-37.

[18] Baker SS, Baker RD. Gut microbiota and liver injury(Ⅱ): chronic liver injury[J]. Adv Exp Med Biol, 2020, 1238: 39-54.

[19] Sun XW, Cui Q, Ni J, et al. Gut microbiota mediates the therapeutic effect of monoclonal anti-TLR4 antibody on acetaminophen-induced acute liver injury in mice[J]. Microbiol Spectr, 2022, 10(3): e0064722.

[20] 李莉莉，谢瑞祺，王　莉，等. 肝硬化患者肠道微生物与生化指标的关联性[J]. 生物学杂志，2021，38(6)：82-86.

Li LL, Xie RQ, Wang L, et al. Correlation analysis between gut microbiota and biochemical indicators of cirrhosis[J]. J Biol, 2021, 38(6): 82-86.

[21] Zhou WT, Yang TT, Xu WQ, et al. The polysaccharides from the fruits of *Lycium barbarum* L. confer anti-diabetic effect by regulating gut microbiota and intestinal barrier[J]. Carbohydr Polym, 2022, 291: 119626.

[22] Ma X, Pan Y, Zhao W, et al. *Bifidobacterium infantis* strain YLGB-1496 possesses excellent antioxidant and skin barrier-enhancing efficacy *in vitro*[J]. Exp Dermatol, 2022, 31(7): 1089-1094.

（责任编辑：周一青）

本文引用格式：

杨必乾，何慧明，殷亭湄，等. N-乙酰半胱氨酸缓解顺铂肝损伤的作用机制研究[J]. 重庆医科大学学报，2025，50(6)：815-820.