

肠道微生物在急性砷暴露导致的肠道屏障损伤中的治疗研究进展

李庚*

重庆医科大学公共卫生学院, 重庆

收稿日期: 2024年4月30日; 录用日期: 2024年5月20日; 发布日期: 2024年5月28日

摘要

众所周知, 砷是一种有毒的类金属。砷的污染尤其是砷水污染在今天依然存在, 全球有2亿人暴露于含砷的饮用水中, 进而导致一系列身体损害。砷暴露导致的砷吸收主要来自小肠, 稳定的肠道屏障有一定的自我防御机制, 可以抵抗砷暴露带来的损害。肠道微生物在维护肠道屏障中发挥着至关重要的作用。例如, 补充某些益生菌, 或含有特定砷代谢功能的肠道微生物可以加速砷的代谢和螯合。更重要的是, 某些肠道微生物可以增加肠道屏障, 保护肠道屏障, 进而缓解砷对肠道屏障造成的损伤。因此本研究通过查阅国内外文献, 综述了肠道微生物及肠道微生物在砷暴露中的作用研究, 为今后深入探讨其他未发现的肠道微生物在砷暴露中的作用提供研究方向。

关键词

肠道微生物, 急性砷暴露, 肠道屏障, 改善

Research Progress on the Treatment of Gut Microbes in Intestinal Barrier Damage Caused by Acute Arsenic Exposure

Geng Li*

College of Public Health, Chongqing Medical University, Chongqing

收稿日期: 2024年4月30日; 录用日期: 2024年5月20日; 发布日期: 2024年5月28日

Abstract

Arsenic is a toxic, metal-like substance. Arsenic pollution, especially arsenic water pollution, still
*通讯作者。

exists today, and 200 million people worldwide are exposed to arsenic-containing drinking water, leading to a range of physical damage. The absorption of arsenic caused by arsenic exposure mainly originates from the small intestine, and the stable intestinal barrier has a self-defense mechanism to resist the damage caused by arsenic exposure. Gut microbes play a vital role in maintaining the gut barrier. For example, supplementation with certain probiotics or gut microbes with specific arsenic metabolic functions can accelerate arsenic metabolism and chelation. More importantly, certain gut microbes can increase and protect the gut barrier, which in turn can alleviate the damage caused by arsenic to the intestinal barrier. Therefore, by referring to domestic and foreign literature, this study reviewed gut microbes and their role of gut microbes in arsenic exposure, providing a research direction for further exploration of the role of other undiscovered gut microbes in arsenic exposure.

Keywords

Gut Microbes, Acute Arsenic Exposure, Intestinal Barrier, Improvement

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

砷广泛分布于自然界的岩石、土壤和水环境中。自然含砷矿物的风化氧化和侵蚀溶解以及现代工业采矿冶金、含砷化工和农药生产等人为活动导致地下水受到砷的污染[1]。尽管近年来饮用水中砷的治理取得了一定的进展,但目前仍有许多地理区域的砷水平高于世界卫生组织设置的接触限值[2]。据估计,全世界估计有 2 亿人暴露于含砷的饮用水,高于世卫组织建议的 10 $\mu\text{g/L}$ 的接触限值。包括美国在内的 100 多个国家已经报道了砷的地下水污染[3]。在阿根廷北方的不同采样点,饮用水中砷的测量浓度甚至高达约 2000 $\mu\text{g/L}$ [4]。砷的毒性研究发现,无机砷毒性大于有机砷,三价砷毒性大于五价砷。以 As_2O_3 计,成人经口服中毒剂量约为 5~50 mg,致死量为 0.06 g~0.3 g [4] [5]。砷经消化道摄入后,约 80% 的砷会被胃肠道所吸收[6]。在临床急性砷中毒的表现中,常见的肠道损伤反应包括恶心、呕吐、严重的腹绞痛、水样腹泻等[7]。肠道生物屏障(肠道微生物)、机械屏障和免疫屏障共同构成了肠道屏障。研究发现消化道砷暴露会导致肠道屏障受到损伤,而肠道微生物可以减轻或改善砷暴露导致的肠道屏障损伤[6]。

2. 肠道屏障

2.1. 肠道生物屏障(肠道微生物)

肠道是人体最大的微生物聚集地。成年人的肠道中有惊人的 100 万亿个微生物,其微生物组包含的基因数目至少是人类基因组的 100 倍[8]。通过宏基因组测序发现,肠道微生物编码的基因是人宿主细胞编码基因的 150 倍,参与了宿主的代谢与健康[9]。研究报道,人体肠道内的主要优势菌群包含拟杆菌门、厚壁菌门、变形杆菌门、梭杆菌门、肠杆菌门、放线菌门,这些微生物占人类微生物总数的 90% [10] [11]。宿主的遗传、饮食、年龄、出生方式和抗生素等外界因素也可以改变肠道微生物的组成和功能。肠道微生物在人体内发挥着非常重要的作用,维持健康的人体生理机能。例如,代谢作用[9] [12]; 营养作用[13] [14] [15]; 保护作用[13] [16]; 免疫发育[17] [18]等。

研究发现,肠道微生物的稳态与肠道整体屏障密切相关,与肠道屏障之间相互依赖[19]。稳定健康的

肠道微生物群可以调节肠道机械、化学和免疫屏障，同时，肠道屏障也提供良好的生活环境，促进肠道微生物的定植，并保持不同肠道微生物的稳定平衡。此外，一些肠道微生物产生的代谢物也在肠道屏障中发挥着重要作用，可以作为信号激活肠粘膜的先天免疫和诱导快速炎症反应[20]。

2.2. 肠道机械屏障

肠道机械屏障是肠粘膜的物理和解剖屏障，由粘膜层、肠上皮细胞、紧密连接(TJ)和粘膜下固有层组成。肠道机械屏障不仅是抵抗致病菌和有害物质侵入的结构基础，也是维持肠上皮通透性和屏障功能的关键[21]。肠道粘膜层由肠上皮中杯状细胞分泌的粘蛋白颗粒形成，包含外粘膜层和内粘膜层[16]。外层结构松散，肠道微生物群主要聚集在其中。而内层紧贴肠上皮，覆盖着粘蛋白，可以抵抗外来细菌的入侵。一方面，粘液层是疏水的，可以阻止致病菌和毒素进入肠道。另一方面，粘蛋白动力学可以清除食物残渣，防止细菌滞留，减轻肠道屏障损伤。作为肠粘膜中的第一道防线，粘液层对于限制上皮细胞暴露于微生物组也是必不可少的[22]。

2.3. 肠道免疫屏障

肠道免疫屏障主要由免疫细胞、免疫因子和肠道相关淋巴组织等组成。免疫细胞主要包括抗原呈递细胞、T 细胞、B 细胞、浆细胞和巨噬细胞等，可以启动免疫应答并形成肠粘膜免疫系统，以保护肠道免受外部刺激[23]。肠道氧化应激指标(HO-1)和炎症因子指标可以评估肠道的免疫屏障。损伤会导致促炎细胞因子如 $IL-1\beta$ 、 $IL-6$ 和 $Tnf-\alpha$ 的表达增加[24]。这些氧化应激和炎症标志物水平的增加会破坏肠道免疫屏障的稳定性。

3. 砷暴露导致肠道屏障损伤

研究表明，砷暴露会导致肠道微生物的物种丰富度和多样性降低，破坏肠道微生物的稳态，会严重地改变一些肠道微生物的正常功能途径或肠道微生物代谢物的代谢途径等[25] [26]。例如，砷暴露可能会干扰肠道微生物的代谢，显著增加代谢途径，例如碳水化合物、脂质和氨基酸等，进而导致一系列肠道屏障损伤。

已有研究表明，砷暴露会对婴儿肠道微生物群与宿主的相互作用产生功能性干扰[27] [28] [29]。更新的研究表明，婴儿接触砷会影响婴儿肠道微生物群的发育，进而导致一系列疾病[30]。这些紊乱主要原因是胆汁酸代谢、SCFA 和有机酸代谢、氨基酸代谢和嘌呤代谢受到影响。

小鼠饮用水长期接触 As(V)会对肠道环境产生不利影响，破坏肠道屏障，改变肠道微生物群组成和导致炎症升高[31]。Adrián Domene 等人通过评估小鼠饮用水长期接触 As(V) (15~60 mg/L)对肠道屏障不同成分的影响发现，长期接触 As(V)会在肠道组织中产生氧化应激(脂质过氧化和活性物质增加)和炎症(几种促炎细胞因子和中性粒细胞浸润的含量增加)。细胞间连接(Cldn1、Cldn3 和 Oc1n)和粘液层(Muc2)的组成蛋白表达发生了改变，肠道微生物群的组成和短链脂肪酸的代谢也发生了变化。所有这些毒性作用最终可能导致肠道屏障破坏，从而显示细胞通透性增加。此外，在 As(V)处理的动物血清中观察到内毒素血症的迹象(脂多糖结合蛋白 LBP 和促炎细胞因子 $IL-1\beta$ 增加)。

Dong Li 等人通过 C57BL/6J 小鼠暴露于亚砷酸钠(As) (50 ppm) 6 个月发现，砷暴露破坏了小鼠肠道微生物组和代谢组，这可能是人体砷暴露导致疾病的原因[32]。长期暴露于高浓度砷会改变肠道组织的结构和肠道微生物中砷抗性相关基因的表达。16S rRNA 基因测序显示，As 暴露显著影响了肠道菌群的 β 多样性。As 暴露导致肠道微生物群组成从门到物种水平的改变。非靶向代谢组学分析显示，As 暴露显著改变了代谢物的组成，尤其是与苯丙氨酸代谢相关的代谢物。此外，相关性分析表明，As 暴露下微生物群落和代谢物的变化高度相关。

长期暴露于砷甜菜碱(AsB)的小鼠可导致小鼠肠道微生物紊乱以及 AsB 和 As(V)在组织中的积累[33]。AsB 在吸收前被降解为 As(V)，然后转移到其他组织进入血液循环。砷的吸收和生物转化过程受小鼠肠道组织中存在的肠道微生物、*aqp7*、*sam* 和 *As3mt* 等调控基因的影响，以及去甲基化和甲基化过程的影响。通过对肠道微生物和代谢物的分析发现，砷暴露后葡萄球菌的丰度和 *Blautia* (门，厚壁菌门)上调，而胆碱和鞘氨醇等代谢物下调，导致 AsB 在肠道内降解为 As(V)的速度加快。一项短期三价砷暴露的研究发现，砷暴露造成的不良影响与肠道微生物生态系统密切相关[34]。As(III)暴露会减少有益的乳杆菌、双歧杆菌、阿克曼氏菌、毛螺菌科、粪杆菌、真杆菌和球状梭菌群的含量，同时增加产生脂多糖的肠杆菌科丰度。此外，砷还损害了回肠和结肠中关键紧密连接和粘蛋白产生基因(*Cld-2*、*Cld-4*、*ZO-1*、*ZO-2*、*MUC-2* 和 *MUC-2*)的结构特征和表达。这些暴露还会降低这些组织中的内源性抗氧化剂水平，并促进促炎细胞因子基因表达(如 *TLR*、*IL-6*、*MCP-1*)。

Zhiwen Deng 等人的研究发现，砷暴露会导致肠道微生物群组成发生改变，*Christensenellaceae*、*Desulfovibrionaceae* 和 *Akkermansiaceae* 的丰度增加，但 *Rikenellaceae* 的数量减少，进而导致宿主代谢发生改变[35]。另外，Yifei Yang 等人通过慢性砷暴露研究发现，砷暴露通过破坏小鼠的正常肠道微生物群稳态而改变小鼠胆汁酸稳态，进而扰乱了小鼠血清胆汁酸的变化[36]。胆汁酸是重要的功能代谢物和信号分子，因此，诱导胆汁酸功能障碍可能是砷对宿主毒性作用的潜在机制之一。

研究发现，环境相关剂量的发育砷暴露导致肠道形态和炎症的变化，以及肠道微生物群多样性和丰富度的大幅下降[37]。发育性砷暴露改变了断奶时幼鼠的肠道形态，增加了肠道通透性和炎症反应。这些改变与肠道微生物群的变化显著相关。暴露于砷的发育过程中的幼崽肠道中，*Muribaculaceae* 的相对丰度显著降低，而 *Akkermansia* 和 *Bacteroides* 的相对丰度在属水平上显著增加。代谢组和通路富集分析显示，氨基酸和嘌呤代谢被促进，而甘油磷脂代谢被抑制。有趣的是，*Muribaculaceae* 和 *Akkermansia* 的相对丰度与大多数因发育砷暴露而显著改变的血浆代谢物呈很强的相关性。这些数据表明，肠道微生物群失调可能是发育性砷暴露与代谢紊乱之间的关键联系，并揭示了发育性砷暴露导致疾病易感性增加的机制。

Gaolong Zhong 等人通过鸭 As_2O_3 暴露研究发现， As_2O_3 暴露可引起肠道屏障损伤[38]。 As_2O_3 暴露后，肠道微生物群群落 α 多样性显著降低，肠道微生物群稳态被破坏。肠道屏障紧密连接相关蛋白(*ZO-1* 和 *Ocln*)表达降低，肠道通透性增加，肠道机械屏障受损。此外，刺激肠道免疫反应，促炎细胞因子(*IFN- γ* 、*TNF- α* 、*IL-1 β*)等表达上升，还会通过直接的一些反应产生活性氧或间接消耗重要的抗氧化剂如谷胱甘肽引起氧化应激，导致肠道免疫屏障受损[39] [40]。

砷暴露后，微生物学分析显示，肠道微生物多样性与食物砷暴露显著相关。砷暴露显著改变了 δ 变形菌、多核菌、酵母菌、假丝酵母、鹅膏菌科和镰刀菌等微生物类群，这些类群可能与砷代谢和砷暴露介导的疾病直接相关[41]。砷暴露导致肠道微生物群的破坏后，砷的生物转化受到显著干扰。砷暴露改变了 *p53* 信号通路基因的表达，并且与肝细胞癌(HCC)相关的多个基因的表达也仅在砷处理的肠道微生物被破坏的小鼠中改变。

砷暴露显著扰乱了蚯蚓肠道中的细菌群落结构[42]。砷暴露后，蚯蚓体组织中砷的浓度明显低于单独暴露砷的浓度。此外，与蚯蚓肠道相比，土壤中的细菌群落明显不同，蚯蚓肠道在门水平上以变形菌门、放线菌门和厚壁菌门为主。此外，在蚯蚓肠道中检测到 16 个 ABGs 参与砷还原和转运过程的主要基因。这项研究为砷对土壤动物肠道微生物群和砷的生物转化的影响提供了新的前景。

同样，As(V)暴露显著改变了鱼肠道微生物群落。特别是肠道微生物群中的抗砷细菌，参与了鱼类的砷生物转化途径[43]。通过对鱼类肠道共生微生物群对砷生物转化和积累影响的评估研究发现，肠道微生物群在鱼类砷积累中起到了重要的贡献作用，并促进了砷的转化过程。研究人员对罗非鱼进行 19 天的抗

生素处理以去除肠道微生物群,然后在 16 天的时间内通过膳食暴露于砷酸盐(As(V))。结果发现对照组的肠道内容物(微生物群、消化液和饮食残渣的混合物)能够将 As(V)代谢为亚砷酸盐(As(III))和有机砷,而抗生素处理的鱼的肠道内容物则失去了这种能力。

砷暴露对肠道微生物群的改变会损害正常的生理和代谢功能,从而导致各种代谢疾病的发生[44]。不同的生命阶段的砷暴露都可能会导致肠道微生物生态失调,并导致免疫功能障碍、神经行为损伤、脂质代谢改变和基因表达等。由于肠道微生物组毒理学领域相对较新,因此,大多数研究都评估了成分的改变,而对于砷暴露导致肠道微生物群失去正常功能的机制尚不清楚。此外,在物种和菌株水平上识别肠道微生物群的变化,新的研究方向应包括宏基因组学测序以及研究微生物改变,这将提供对肠道微生物组功能改变的理解。

4. 肠道微生物改善砷暴露导致的肠道屏障损伤研究

前面的总结已经提到,砷暴露会导致肠道微生物的组成发生改变,破坏肠道微生物群的稳态。这些改变涉及具体的微生物丰度的降低或代谢产物的改变,与砷的代谢降解密切相关。砷暴露的风险特征证明了肠道微生物群对砷代谢的重要性。肠道微生物可以通过砷螯合、生物转化或代谢吸收等方式影响砷的代谢。改变肠道菌群的组成也会导致肠道相关的免疫反应。因此,根据这些研究,也产生了很多干预肠道微生物的方法,可以缓解或一定程度上治疗砷带来的机体损害。特别是一些可以去除潜在有毒元素砷等的益生菌[45]。

Yifei Yang 等人总结了肠道微生物可以通过增加砷的摄取、甲基化、去甲基化、氧化、还原和硫酸化等方式代谢砷,从而降低砷带来的损害[45]。因此,有理由认为通过粪菌移植、益生菌补充或代谢物的改变可以影响砷的代谢,进而缓解砷暴露对肠道屏障的损伤乃至机体其他砷暴露导致的疾病。从这个意义上说,肠道微生物具有相当大的砷代谢潜力[46] [47]。

Xiaoyan Du 等人通过对 30 天恢复期后砷诱导的雄性大鼠肠道微生物组和代谢组变化研究发现,砷暴露导致实验小鼠肠道微生物群和代谢组紊乱,但实验小鼠经过 30 天恢复后,在一定程度上逆转了这种紊乱[48]。这也证明通过干预肠道微生物可以在一定程度上修复砷对肠道和肠道微生物造成的损伤。

研究发现,肠道菌群失调与砷(As)诱导的神经毒性过程有关,而粪菌移植(FMT)可以改善这种砷带来的不利影响。Zhao Qian 等人通过使用来自对照健康大鼠粪便进行 FMT 实验,重塑了砷暴露妊娠大鼠的肠道微生物群,发现减轻了产前砷诱导的整体炎症状态和肠道屏障损害,产前暴露于砷的后代的神经元丢失和神经行为缺陷也得到了显著缓解[49]。母体 FMT 治疗后的产前 As 暴露后代中,组织(结肠、血清和网状体)中炎性细胞因子的表达明显受到抑制,同时肠道屏障和血脑屏障中紧密连接相关分子的 mRNA 和蛋白表达发生逆转;此外,结肠和网状体组织中血清脂多糖(LPS)、toll 样受体 4 (TLR4)、骨髓分化因子 88 (Myd88)和核转录因子- κ B (NF- κ B)的表达受到抑制。特别是,确定了紧密相关和丰富的微生物组,例如高表达的 *g_Prevotella*、*g_UCG_005* 和低表达的 *p_Desulfobacterota*、*g_Eubacterium_xylanophilum_group*。

食物砷暴露会显著影响消化道不同部位的微生物结构和基因表达水平。肠道微生物群可能有助于进入消化系统的砷的积累、排泄和解毒[50]。益生菌如双歧杆菌和乳酸杆菌能转化砷,对于开发缓解砷暴露损伤的治疗方法具有很高的潜力。微生物组多样性和转录组水平的变化可能与宿主健康状况的变化相关。这些发现表明肠道微生物组在减轻宿主砷中毒中起着重要作用。Yaqi Fu 等人的研究也表明了肠道微生物群也可以通过影响砷的代谢进而影响人体消化海产品食物中 As 的过程[51]。

Xin Liu 等人通过研究小鼠肠道砷、微生物组和转录组谱变化的原位分析发现,肠道微生物组可能与调节消化道中砷的积累、排泄和解毒砷有关,且转录组测序发现一些基因的变化与特定肠道微生物存在显著相关[50]。暴露砷暴露后肠道微生物群落的多样性和丰度显著失调,且在通过转录组测序肠道中检测

到不同表达的基因。微生物组和转录组分析显示 *Faecalibaculum* 的丰度与 *Pib1*、*Hspa1b*、*Areg* 和 *Duoxa2* 基因的表达之间存在显著相关性。这意味着它们可能参与砷的生物转化。使用生物歧杆菌和乳杆菌的体外实验表明, 益生菌具有砷转化能力。

Shiv Bolan 等人在通过肠道通透性测量砷的生物利用度研究发现, 肠道微生物和螯合剂都可以降低肠道黏液层(MLs)的肠通透性, 从而减轻其省的毒性[52]。当存在肠道微生物时, MLs 的表观渗透系数值(Papp)显著降低(As-7.5%)。肠道微生物可能通过直接保护肠道黏液层或通过吸附在细菌表面来间接隔离肠道黏液层, 从而降低其通透性。

肠道微生物群及其代谢物可能在砷引起的肠肝损伤中发挥重要作用[53]。Junli Shao 等人通过喂养 C57BL/6J 小鼠砷污染的食物(30 mg/kg) 60 天发现, 肠道微生物中与肝脏疾病相关的病原菌富集, 而有益菌株却被减少。此外, 粪便中的初级胆汁酸、次级胆汁酸、短链脂肪酸和支链氨基酸也升高。重要的是, 分析揭示了肠道微生物群、粪便代谢物和肝脏代谢改变之间的显著相关性, 表明粪便代谢物可能介导了肠道微生物群和肝脏代谢紊乱之间的影响。

在肠道微生物可能有助于消化道粪便中的砷的解毒, 体外研究结果显示, 肠道微生物(如双歧杆菌和乳酸杆菌)可以吸附和积累 $iAs\ III$, 并且被认为是一种保护宿主免受砷暴露影响的预防策略[54]。砷的氧化还原价态(三价或五价)决定其毒性和迁移性, 在各种环境中受微生物活动的显著影响。微生物催化的砷转化可以概括为氧化、还原和/或(去)甲基化。从微生物的角度来看, 所有这些反应都是由自身利益“激发”的, 例如毒物的解毒, 或者在某些情况下是细胞能量的产生。这些研究也证实了肠道微生物可以影响砷的代谢[54]。

微生物的代谢产物可通过减少砷导致的肠道氧化应激和增强肠道屏障功能, 因此可以潜在地用于预防砷导致的损害[55]。环境化学物质如无机砷(iAs)通过增强氧化应激而导致人体内的氧化还原毒性。不平衡的氧化应激会迅速干扰肠道稳态, 并影响多种细胞过程, 例如增殖、凋亡和肠道屏障完整性的维持。研究人员利用结肠上皮细胞和人肠道 3D 类器官模型系统研究了在存在或不存在肠道微生物代谢物尿石素 A (UroA, 与人体中的微生物代谢活动有关)的情况下, iAs^{3+} 所诱导的细胞毒性、氧化应激和肠道屏障功能障碍。研究发现, UroA 处理可以减轻 iAs^{3+} 引起的结肠上皮细胞的细胞毒性、细胞凋亡和氧化应激。此外, UroA 显著降低了结肠上皮细胞和人肠道 3D 类器官模型系统中 iAs^{3+} 引起的肠道屏障通透性和炎症标志物的产生。该研究结果证实了肠道微生物代谢物 UroA 通过阻断氧化应激和炎症标志物来防止 iAs^{3+} 诱导的肠上皮细胞紧密连接蛋白的破坏。

道微生物群通过调节代谢物(尤其是氨基酸)的丰度来影响砷的溶解, 并影响生物可利用的无机砷和生物可利用性较低的有机砷之间的形态转化, 从而在土壤生物可利用性(As-RBA)中发挥重要作用[56]。研究人员利用小鼠模型来检测回肠微生物群和代谢特征的变化如何改变土壤 As-RBA。这些结果有助于更好地了解肠道微生物在影响砷代谢中的作用, 以及砷污染土壤对人体健康的风险。尽管这项研究首次提供了关于肠道微生物群对土壤 As-RBA 影响的体内证据, 但由于人类和小鼠在生理水平上存差异, 将小鼠的结果外推到人类仍然面临挑战。因此, 需要使用微生物移植实验等其他方法进行进一步研究, 以阐明肠道微生物在砷转化和吸收中的功能。

在一项抗生素处理的肠道微生物群对雄黄砷积累的影响研究中发现, 抗生素处理破坏了小鼠肠道微生物群的稳态。使用 ICP-MS 测定小鼠全血中的砷浓度作为潜在的健康风险指标, 研究发现抗生素处理后的小鼠体内雄黄砷积累高于对照组[57]。这项研究为了解雄黄的毒性作用及治疗提供了新的视角。

Naiyi Yin 等人通过评估人体肠道微生物群对 As(V)吸附针铁矿和黄钾铁矾的代谢能力发现, As 的释放、固液转化等存在差异。研究表明, 人体胃肠道中的砷生物可及性与针铁矿中砷(V)的微生物还原有关[58]。Michael Coryell 等人的研究表明, 肠道微生物群可以减轻和加剧砷的毒性。其研究结果表明, 在小

鼠模型中的功能性 As3mt 和特定的微生物组可预防急性砷暴露带来的损伤[16]。Liang Chi 等人以亚砷酸钠常规饲养的小鼠为模型探究肠道微生物群在砷生物转化和损伤作用,发现肠道微生物可以吸附或摄取砷,从而降低培养基中的游离砷水平[59]。Jordan E. Bisanz 等人使用益生菌和肠道微生物群对坦桑尼亚孕妇和学童有毒金属(其中包含砷)水平的影响研究发现,摄入益生菌在一定程度上可以保护他们免受有毒金属带来的损伤[60]。Guo-Wei Zhou 等人的研究表明,肠道微生物可以影响砷的转化,进而影响砷对秀丽隐杆线虫中的毒性作用[61]。这项研究为肠道微生物介导的砷生物转化与土壤中宿主繁殖力之间的相互作用提供了新的见解。研究发现,肠道微生物群能够影响人体胃肠道中通过口服摄入的土壤砷的转化、生物利用度和去向[62]。体内小鼠模型评估相对生物利用度发现,肠道细菌(*Rikenellaceae* 和 *Marinifilaceae* 科)与小鼠的 As 摄入和排泄量显著相关($P < 0.05$)。此外,益生元的补充可以刺激有益肠道微生物的生长[63]。研究表明,低聚半乳糖(GOS)补充剂可以调节肠道微生物群,通过刺激 *Akkermansia* 和 *Psychrobacter* 的生长以及增强胃肠道中的 As 甲基化来降低生命早期 As 暴露带来的损害。Zhong-Hao Ji 等人研究发现,巴西蘑菇多糖能够通过调节肠道微生物群和代谢物来减少炎症和氧化应激,并修复受损的肠道屏障[64]。

Isokpehi 等人对人类微生物组数据进行深入挖掘发现,胃肠道中存在着包含所有已知的砷敏感和调节蛋白基因的共生微生物。此外,砷也可以通过肠道微生物被吸收,从而减少宿主体内的总砷含量[65]。肠道微生物组的组成可以影响砷的排泄和形态转化[66]。

微生物介导的砷生物转化在砷的生物地球化学循环中发挥着重要作用[67]。研究通过检查砷的生物蓄积、肠道微生物群和砷生物转化基因(ABG)的变化,比较了砷污染对五种土壤动物群的影响。结果发现,砷暴露显著改变了 ABG 的整体模式。此外,土壤动物群的砷暴露导致独特的肠道相关细菌群落变化,但这些变化在不同土壤动物群的生态组中存在差异。研究还观察到肠道微生物群落与 ABG 谱之间存在良好的相关性,这表明肠道微生物群在砷的生物转化中发挥着重要作用。

越来越多的证据表明,人类肠道微生物群可以代谢砷(As) [68]。Pengfei Wang 等人通过人体肠道细菌在砷生物吸收和转化中的作用研究揭示了肠道细菌在砷的生物吸附和生物转化中发挥着重要作用,有助于更好地了解哪些菌株参与其中。这对基于肠道微生物调控砷导致的损伤具有重要意义。研究表明,人类肠道细菌,特别是埃希氏菌属和乳酸菌属,可以通过生物吸附肠道消化液中的砷来降低其生物可及性和导致的损伤。研究结果发现,7个菌株可以降低 As 的含量,而肠道微生物对 As(V)的降低主要受 *arsC* 基因调控。微生物 *ars* 操纵子编码细菌对环境毒物砷的主要防御反应。该操纵子的一个重要组成部分是 *arsR* 基因,它编码 ArsR, ArsR 是 DNA 结合转录抑制蛋白家族的成员[69]。然而,所测试的 21 种细菌中,没有发现具有 As 氧化或甲基化能力的菌株。值得注意的是,大肠杆菌具有最大的耐受和减少砷的能力。此外,这项研究还发现一些肠道细菌,如鼠李糖乳杆菌和短双歧杆菌,可以作为益生菌来减轻砷对人体的毒性,这可能是有效且具有成本效益的治疗策略。这些研究结果为肠道微生物的修复和治疗策略提供指导,有望减少砷引起的人体损伤。

综上所述,人类肠道微生物在砷代谢中起着非常重要的作用,肠道微生物群可能成为预防和治理砷暴露导致的肠道损伤或其他疾病的新靶点。

5. 肠道微生物在急性砷暴露导致的肠道屏障损伤中的应用探索

随着全球环境卫生的管理和治理,砷导致的水污染情况可能会有所改观。但人类目前仍然面临一定的砷暴露风险,特别是在一些地下水砷污染地区的人类通过饮用砷污染的水源而暴露与砷。砷暴露会破坏机体的肠道机械、免疫和生物屏障,给机体带来一系列的损害。

近年来,越来越多的研究证明,某些肠道微生物或其代谢物在砷暴露导致的肠道屏障损伤、代谢物功能改变等方面具有保护作用。例如,某些益生菌或具有特定砷代谢基因的肠道微生物可以通过上调肠

道紧密连接蛋白、下调肠道炎症因子和氧化应激水平等方式增强肠道屏障，缓解砷带来的损伤。且研究发现，肠道微生物的单独给药在安全剂量下尚未观察到对机体产生不良影响。此外，研究发现，某些肠道微生物的工程菌、微生物胶囊等也可以发挥其有益作用[70]。

因此，某些肠道微生物在预防和治疗砷暴露亦或是其他重金属暴露方面具有很大的潜力。未来对于砷暴露或其他重金属的治疗还需要进一步找到更多的更有效的肠道微生物，或者是多种肠道微生物联合治疗、工程菌加工等，以及潜在保护作用的具体分子机制等研究。为促进全人类的健康，对于治疗和改善砷等重金属暴露带来的肠道损伤或导致的其他疾病提供新视野。

致 谢

感谢本文涉及到的所有研究内容的作者，感谢重庆医科大学及PubMed网站文献查阅及下载的支持。

参考文献

- [1] Monteiro De Oliveira, E.C., Caixeta, E.S., Santos, V.S.V., *et al.* (2021) Arsenic Exposure from Groundwater: Environmental Contamination, Human Health Effects, and Sustainable Solutions. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B*, **24**, 119-135. <https://doi.org/10.1080/10937404.2021.1898504>
- [2] Calatayud, M. and Laparra Llopis, J.M. (2015) Arsenic through the Gastrointestinal Tract. In: Flora, S.J.S., Ed., *Handbook of Arsenic Toxicology*, Academic Press, Cambridge, MA, 281-299. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-418688-0.00010-1>
- [3] Ayotte, J.D., Medalie, L., Qi, S.L., Backer, L.C. and Nolan, B.T. (2017) Estimating the High-Arsenic Domestic-Well Population in the Conterminous United States. *Environmental Science & Technology*, **51**, 12443-12454. <https://doi.org/10.1021/acs.est.7b02881>
- [4] Concha, G., Nermell, B. and Vahter, M.V. (1998) Metabolism of Inorganic Arsenic in Children with Chronic High Arsenic Exposure in Northern Argentina. *Environmental Health Perspectives*, **106**, 355-359. <https://doi.org/10.2307/3434042>
- [5] 赵引玲. 砷中毒的机理及治疗[J]. 陕西中医学院学报, 2002, 25(4): 60.
- [6] Antfolk, M. and Jensen, K.B. (2020) A Bioengineering Perspective on Modelling the Intestinal Epithelial Physiology *in vitro*. *Nature Communications*, **11**, Article No. 6244. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-20052-z>
- [7] Ratnaik, R.N. (2003) Acute and Chronic Arsenic Toxicity. *Postgraduate Medical Journal*, **79**, 391-396. <https://doi.org/10.1136/pmj.79.933.391>
- [8] Backhed, F., Ley, R.E., Sonnenburg, J.L., *et al.* (2005) Host-Bacterial Mutualism in the Human Intestine. *Science*, **307**, 1915-1920. <https://doi.org/10.1126/science.1104816>
- [9] Qin, J., Li, R., Raes, J., *et al.* (2010) A Human Gut Microbial Gene Catalogue Established by Metagenomic Sequencing. *Nature*, **464**, 59-65. <https://doi.org/10.1038/nature08821>
- [10] Bjorklund, G., Skalny, A.V., Rahman, M.M., *et al.* (2018) Toxic Metal(Loid)-Based Pollutants and Their Possible Role in Autism Spectrum Disorder. *Environmental Research*, **166**, 234-250. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.05.020>
- [11] Bradberry, S. and Vale, A. (2009) A Comparison of Sodium Calcium Edetate (Edetate Calcium Disodium) and Succimer (DMSA) in the Treatment of Inorganic Lead Poisoning. *Clinical Toxicology*, **47**, 841-858. <https://doi.org/10.3109/15563650903321064>
- [12] Glenn, J.D. and Mowry, E.M. (2016) Emerging Concepts on the Gut Microbiome and Multiple Sclerosis. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, **36**, 347-357. <https://doi.org/10.1089/jir.2015.0177>
- [13] Sweeney, T.E. and Morton, J.M. (2013) The Human Gut Microbiome: A Review of the Effect of Obesity and Surgically Induced Weight Loss. *JAMA Surgery*, **148**, 563-569. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2013.5>
- [14] Vandeputte, D. (2020) Personalized Nutrition through the Gut Microbiota: Current Insights and Future Perspectives. *Nutrition Reviews*, **78**, 66-74. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuaa098>
- [15] O'Hara, A.M. and Shanahan, F. (2006) The Gut Flora as a Forgotten Organ. *EMBO Reports*, **7**, 688-693. <https://doi.org/10.1038/sj.embor.7400731>
- [16] Coryell, M., Mcalpine, M., Pinkham, N.V., *et al.* (2018) The Gut Microbiome Is Required for Full Protection against Acute Arsenic Toxicity in Mouse Models. *Nature Communications*, **9**, Article No. 5424. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-07803-9>

- [17] Falk, P.G., Hooper, L.V., Midtvedt, T. and Gordon, J.I. (1998) Creating and Maintaining the Gastrointestinal Ecosystem: What We Know and Need to Know from Gnotobiology. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, **62**, 1157-1170. <https://doi.org/10.1128/MMBR.62.4.1157-1170.1998>
- [18] Round, J.L. and Mazmanian, S.K. (2009) The Gut Microbiota Shapes Intestinal Immune Responses during Health and Disease. *Nature Reviews Immunology*, **9**, 313-323. <https://doi.org/10.1038/nri2515>
- [19] Wu, J., Zhao, Y., Wang, X., et al. (2022) Dietary Nutrients Shape Gut Microbes and Intestinal Mucosa via Epigenetic Modifications. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, **62**, 783-797. <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1828813>
- [20] Zhang, J., Zhu, S., Ma, N., et al. (2021) Metabolites of Microbiota Response to Tryptophan and Intestinal Mucosal Immunity: A Therapeutic Target to Control Intestinal Inflammation. *Medicinal Research Reviews*, **41**, 1061-1088. <https://doi.org/10.1002/med.21752>
- [21] Sanders, M.E., Merenstein, D.J., Reid, G., et al. (2019) Probiotics and Prebiotics in Intestinal Health and Disease: From Biology to the Clinic. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **16**, 605-616. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0173-3>
- [22] Yu, Y., Sitaraman, S. and Gewirtz, A.T. (2004) Intestinal Epithelial Cell Regulation of Mucosal Inflammation. *Immunologic Research*, **29**, 55-67. <https://doi.org/10.1385/IR:29:1-3:055>
- [23] Kuhn, K.A., Pedraza, I. and Demoruelle, M.K. (2014) Mucosal Immune Responses to Microbiota in the Development of Autoimmune Disease. *Rheumatic Disease Clinics*, **40**, 711-725. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2014.07.013>
- [24] Sassone-Corsi, M., Nuccio, S.-P., Liu, H., et al. (2016) Microcins Mediate Competition among Enterobacteriaceae in the Inflamed Gut. *Nature*, **540**, 280-283. <https://doi.org/10.1038/nature20557>
- [25] Chi, L., Bian, X., Gao, B., Tu, P., et al. (2017) The Effects of an Environmentally Relevant Level of Arsenic on the Gut Microbiome and Its Functional Metagenome. *Toxicological Sciences*, **160**, 193-204. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfx174>
- [26] Griggs, J.L., Chi, L., Hanley, N.M., et al. (2022) Bioaccessibility of Arsenic from Contaminated Soils and Alteration of the Gut Microbiome in an *in vitro* Gastrointestinal Model. *Environmental Pollution*, **309**, Article 119753. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2022.119753>
- [27] Hoen, A.G., Madan, J.C., Li, Z., et al. (2018) Sex-Specific Associations of Infants' Gut Microbiome with Arsenic Exposure in a US Population. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 12627. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-30581-9>
- [28] Madan, J.C., Farzan, S.F., Hibberd, P.L., et al. (2012) Normal Neonatal Microbiome Variation in Relation to Environmental Factors, Infection and Allergy. *Current Opinion in Pediatrics*, **24**, 753-759. <https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e32835a1ac8>
- [29] Laue, H.E., Moroishi, Y., Jackson, B.P., et al. (2020) Nutrient-Toxic Element Mixtures and the Early Postnatal Gut Microbiome in a United States Longitudinal Birth Cohort. *Environment International*, **138**, Article 105613. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.105613>
- [30] Karagas, M.R., McRitchie, S., Hoen, A.G., et al. (2023) Alterations in Microbial-Associated Fecal Metabolites in Relation to Arsenic Exposure among Infants. *Exposure and Health*, **14**, 941-949. <https://doi.org/10.1007/s12403-022-00468-2>
- [31] Domene, A., Orozco, H., Rodríguez-Viso, P., et al. (2023) Impact of Chronic Exposure to Arsenate through Drinking Water on the Intestinal Barrier. *Chemical Research in Toxicology*, **36**, 1731-1744.
- [32] Li, D., Yang, Y., Li, Y., et al. (2021) Changes Induced by Chronic Exposure to High Arsenic Concentrations in the Intestine and Its Microenvironment. *Toxicology*, **456**, Article 152767. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2021.152767>
- [33] Ye, Z., Huang, L., Zhang, J., et al. (2022) Biodegradation of Arsenobetaine to Inorganic Arsenic Regulated by Specific Microorganisms and Metabolites in Mice. *Toxicology*, **475**, Article 153238. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2022.153238>
- [34] Singh, D.P., Yadav, S.K., Patel, K., et al. (2022) Short-Term Trivalent Arsenic and Hexavalent Chromium Exposures Induce Gut Dysbiosis and Transcriptional Alteration in Adipose Tissue of Mice. *Molecular Biology Reports*, **50**, 1033-1044. <https://doi.org/10.1007/s11033-022-07992-z>
- [35] Deng, Z., Yin, X., Zhang, S., et al. (2023) Study on Arsenic Speciation, Bioaccessibility, and Gut Microbiota in Realgar-Containing Medicines by DGT Technique and Artificial Gastrointestinal Extraction (PBET) Combine with Simulated Human Intestinal Microbial Ecosystem (SHIME). *Journal of Hazardous Materials*, **463**, Article 132863. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2023.132863>
- [36] Yang, Y., Chi, L., Liu, C.-W., et al. (2023) Chronic Arsenic Exposure Perturbs Gut Microbiota and Bile Acid Homeostasis in Mice. *Chemical Research in Toxicology*, **36**, 1037-1043. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.2c00410>
- [37] Wu, H., Wu, R., Chen, X., Ceng, H., et al. (2022) Developmental Arsenic Exposure Induces Dysbiosis of Gut Micro-

- biota and Disruption of Plasma Metabolites in Mice. *Toxicology and Applied Pharmacology*, **450**, Article 116174. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2022.116174>
- [38] Zhong, G., Wan, F., Lan, J., *et al.* (2021) Arsenic Exposure Induces Intestinal Barrier Damage and Consequent Activation of Gut-Liver Axis Leading to Inflammation and Pyroptosis of Liver in Ducks. *Science of the Total Environment*, **788**, Article 147780. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.147780>
- [39] Tandon, N., Roy, M., Roy, S., *et al.* (2012) Protective Effect of Psidium Guajava in Arsenic-Induced Oxidative Stress and Cytological Damage in Rats. *Toxicology International*, **19**, 245-249. <https://doi.org/10.4103/0971-6580.103658>
- [40] Gupta, D.K., Inouhe, M., Rodriguez-Serrano, M., *et al.* (2013) Oxidative Stress and Arsenic Toxicity: Role of NADPH Oxidases. *Chemosphere*, **90**, 1987-1996. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2012.10.066>
- [41] Wang, J., Hu, W., Yang, H., *et al.* (2020) Arsenic Concentrations, Diversity and Co-Occurrence Patterns of Bacterial and Fungal Communities in the Feces of Mice under Sub-Chronic Arsenic Exposure through Food. *Environment International*, **138**, Article 105600. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.105600>
- [42] Wang, H.-T., Ma, L., Zhu, D., *et al.* (2021) Responses of Earthworm *Metaphire vulgaris* Gut Microbiota to Arsenic and Nanoplastics Contamination. *Science of the Total Environment*, **806**, Article 150279. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.150279>
- [43] Song, D., Chen, L., Zhu, S., *et al.* (2022) Gut Microbiota Promote Biotransformation and Bioaccumulation of Arsenic in Tilapia. *Environmental Pollution*, **305**, Article 119321. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2022.119321>
- [44] Kaur, R. and Rawal, R. (2023) Influence of Heavy Metal Exposure on Gut Microbiota: Recent Advances. *Journal of Biochemical and Molecular*, **37**, e23485. <https://doi.org/10.1002/jbt.23485>
- [45] Mirza Alizadeh, A., Hosseini, H., Mollakhalili Meybodi, N., *et al.* (2022) Mitigation of Potentially Toxic Elements in Food Products by Probiotic Bacteria: A Comprehensive Review. *Food Research International*, **152**, Article 110324. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2021.110324>
- [46] Van de Wiele, T., Gallawa, C.M., Kubachka, K.M., *et al.* (2010) Arsenic Metabolism by Human Gut Microbiota upon *in vitro* Digestion of Contaminated Soils. *Environmental Health Perspectives*, **118**, 1004-1009. <https://doi.org/10.1289/ehp.0901794>
- [47] Sun, G.-X., Van de Wiele, T., Alava, P., *et al.* (2012) Arsenic in Cooked Rice: Effect of Chemical, Enzymatic and Microbial Processes on Bioaccessibility and Speciation in the Human Gastrointestinal Tract. *Environmental Pollution*, **162**, 241-246. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2011.11.021>
- [48] Du, X., Zhang, J., Zhang, X., *et al.* (2021) Persistence and Reversibility of Arsenic-Induced Gut Microbiome and Metabolome Shifts in Male Rats after 30-Days Recovery Duration. *Science of the Total Environment*, **776**, Article 145972. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.145972>
- [49] Zhao, Q., Hao, Y., Yang, X., *et al.* (2023) Mitigation of Maternal Fecal Microbiota Transplantation on Neurobehavioral Deficits of Offspring Rats Prenatally Exposed to Arsenic: Role of Microbiota-Gut-Brain Axis. *Journal of Hazardous Materials*, **457**, Article 131816. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2023.131816>
- [50] Liu, X., Wang, J., Deng, H., *et al.* (2022) *In situ* Analysis of Variations of Arsenicals, Microbiome and Transcriptome Profiles along Murine Intestinal Tract. *Journal of Hazardous Materials*, **427**, Article 127899. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2021.127899>
- [51] Fu, Y., Yin, N., Cai, X., *et al.* (2021) Arsenic Speciation and Bioaccessibility in Raw and Cooked Seafood: Influence of Seafood Species and Gut Microbiota. *Environmental Pollution*, **280**, Article 116958. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2021.116958>
- [52] Bolan, S., Seshadri, B., Keely, S., *et al.* (2021) Bioavailability of Arsenic, Cadmium, Lead and Mercury as Measured by Intestinal Permeability. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 14675. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-94174-9>
- [53] Shao, J., Lai, C., Zheng, Q., *et al.* (2024) Effects of Dietary Arsenic Exposure on Liver Metabolism in Mice. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, **274**, Article 116147. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2024.116147>
- [54] McDermott, T.R., Stolz, J.F. and Oremland, R.S. (2019) Arsenic and the Gastrointestinal Tract Microbiome. *Environmental Microbiology Reports*, **12**, 136-159. <https://doi.org/10.1111/1758-2229.12814>
- [55] Ghosh, S., Banerjee, M., Haribabu, B. and Jala, V.R. (2022) Urolithin A Attenuates Arsenic-Induced Gut Barrier Dysfunction. *Archives of Toxicology*, **96**, 987-1007. <https://doi.org/10.1007/s00204-022-03232-2>
- [56] Li, M.-Y., Chen, X.-Q., Wang, J.-Y., *et al.* (2021) Antibiotic Exposure Decreases Soil Arsenic Oral Bioavailability in Mice by Disrupting Ileal Microbiota and Metabolic Profile. *Environment International*, **151**, Article 106444. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106444>
- [57] Xu, W., Zhang, S., Jiang, W., *et al.* (2020) Arsenic Accumulation of Realgar Altered by Disruption of Gut Microbiota in Mice. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2020**, Article ID: 8380473. <https://doi.org/10.1155/2020/8380473>

- [58] Yin, N., Cai, X., Zheng, L., *et al.* (2020) *In vitro* Assessment of Arsenic Release and Transformation from As(V)-Sorbed Goethite and Jarosite: The Influence of Human Gut Microbiota. *Environmental Science & Technology*, **54**, 4432-4442. <https://doi.org/10.1021/acs.est.9b07235>
- [59] Chi, L., Xue, J., Tu, P., *et al.* (2019) Gut Microbiome Disruption Altered the Biotransformation and Liver Toxicity of Arsenic in Mice. *Archives of Toxicology*, **93**, 25-35. <https://doi.org/10.1007/s00204-018-2332-7>
- [60] Bisanz, J.E., Enos, M.K., Mwanga, J.R., *et al.* (2014) Randomized Open-Label Pilot Study of the Influence of Probiotics and the Gut Microbiome on Toxic Metal Levels in Tanzanian Pregnant Women and School Children. *mBio*, **5**, e01580-14. <https://doi.org/10.1128/mBio.01580-14>
- [61] Zhou, G.-W., Yang, X.-R., Zheng, F., *et al.* (2020) Arsenic Transformation Mediated by Gut Microbiota Affects the Fecundity of *Caenorhabditis elegans*. *Environmental Pollution*, **260**, Article 113991. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.113991>
- [62] Yin, N., Cai, X., Wang, P., *et al.* (2021) Predictive Capabilities of *in vitro* Colon Bioaccessibility for Estimating *in vivo* Relative Bioavailability of Arsenic from Contaminated Soils: Arsenic Speciation and Gut Microbiota Considerations. *Science of the Total Environment*, **818**, Article 151804. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.151804>
- [63] Zhang, Y.-S., Juhasz, A.L., Xi, J.-F., *et al.* (2023) Dietary Galactooligosaccharides Supplementation as a Gut Microbiota-Regulating Approach to Lower Early Life Arsenic Exposure. *Environmental Science & Technology*, **57**, 19463-19472. <https://doi.org/10.1021/acs.est.3c07168>
- [64] Ji, Z.-H., He, S., Xie, W.-Y., *et al.* (2023) *Agaricus blazei* Polysaccharide Alleviates DSS-Induced Colitis in Mice by Modulating Intestinal Barrier and Remodeling Metabolism. *Nutrients*, **15**, Article 4877. <https://doi.org/10.3390/nu15234877>
- [65] Isokpehi, R.D., Udensi, U.K., Simmons, S.S., *et al.* (2014) Evaluative Profiling of Arsenic Sensing and Regulatory Systems in the Human Microbiome Project Genomes. *Microbiology Insights*, **7**, 25-34. <https://doi.org/10.4137/MBI.S18076>
- [66] Lu, K., Cable, P.H., Abo, R.P., *et al.* (2013) Gut Microbiome Perturbations Induced by Bacterial Infection Affect Arsenic Biotransformation. *Chemical Research in Toxicology*, **26**, 1893-1903. <https://doi.org/10.1021/tx4002868>
- [67] Wang, H.-T., Liang, Z.-Z., Ding, J., *et al.* (2021) Arsenic Bioaccumulation in the Soil Fauna Alters Its Gut Microbiome and Microbial Arsenic Biotransformation Capacity. *Journal of Hazardous Materials*, **417**, Article 126018. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2021.126018>
- [68] Wang, P., Du, H., Fu, Y., *et al.* (2022) Role of Human Gut Bacteria in Arsenic Biosorption and Biotransformation. *Environment International*, **165**, Article 107314. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2022.107314>
- [69] Rawle, R., Saley, T.C., Kang, Y.-S., *et al.* (2021) Introducing the ArsR-Regulated Arsenic Stimulon. *Frontiers in Microbiology*, **12**, Article 630562. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.630562>
- [70] Bajaj, J.S., Ng, S.C. and Schnabl, B. (2022) Promises of Microbiome-Based Therapies. *Journal of Hepatology*, **76**, 1379-1391. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.12.003>