

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20244829

· 综述 ·

成人脓毒症肠道菌群失调及干预措施研究进展

安 华

(南京医科大学附属淮安第一医院急诊科, 江苏 淮安 223300)

[摘要] 脓毒症在全球范围内发病率及病死率均很高,其治疗目前仍是一个世界性难题。越来越多的研究认为肠道菌群对脓毒症的发生、发展和演变均有影响。一方面脓毒症导致肠道菌群失调,诱发或加重终末器官功能障碍;另一方面肠道菌群的激活和有益微生物及其产物的减少可增加宿主对脓毒症的易感性。本文参考最新的文献和研究进展,旨在探讨成人脓毒症与肠道菌群的相互关系及发生肠道菌群失调的干预措施,以期为脓毒症的治疗开拓新的思路。

[关键词] 脓毒症; 肠道菌群失调; 干预措施

[中图分类号] R459.7

Research progress on disorder of intestinal microbiota and intervention measures in adult sepsis

AN Hua (Department of Emergency, The Affiliated Huai'an No. 1 People's Hospital of Nanjing Medical University, Huai'an 223300, China)

[Abstract] With high morbidity and mortality, the treatment of sepsis still remains a worldwide problem. More and more studies believe that intestinal microbiota has an impact on the occurrence, development and evolution of sepsis. On one hand, sepsis leads to disorder of intestinal microbiota, inducing and aggravating terminal organ dysfunction; on the other hand, the activation of intestinal microbiota as well as the reduction of beneficial microorganisms and their products can increase the host's susceptibility to sepsis. Referring to the latest literatures and research progress, this article aims to explore the relationship between adult sepsis and intestinal microbiota, as well as intervention measures for the disorder of intestinal microbiota, so as to develop new ideas for the treatment of sepsis.

[Key words] sepsis; disorder of intestinal microbiota; intervention measure

正常成人肠道中微生物数量超过 100 万亿个,微生物组编码超过 300 万个基因,产生数千种代谢物。肠道菌群由细菌、真菌、酵母菌、病毒等组成,主要分为 4 个门类,包括厚壁菌门、拟杆菌门、变形菌门和放线菌门,其中厚壁菌门和拟杆菌门占 80%~90%。厚壁菌门包括 200 多个不同的属,如乳杆菌属、芽孢杆菌属、梭状芽孢杆菌属、肠球菌属等,其中梭状芽孢杆菌属占厚壁菌门的 95%。拟杆菌门由优势菌属组成,如拟杆菌、普氏菌等。放线菌门所占比例较小,以双歧杆菌为代表^[1]。随着年龄的增长,肠道表面积扩张,肠道菌群的丰度和多样性随之增

加。亿万年来,人体和微生物共同进化确保了互惠关系,宿主为微生物提供营养和栖息地,微生物群参与宿主的多种生理功能。

脓毒症(sepsis)是一种全球性的疾病,发病率及病死率高,且有逐年上升的趋势。从 1991 年提出的 sepsis 1.0 到 2016 年 sepsis 3.0,人们对于脓毒症的认识逐渐加深。目前认为脓毒症是指因感染引起的宿主反应失调导致的危及生命的器官功能障碍,公认的治疗主要包括液体复苏、感染控制、脏器支持等方面。尽管早期诊断水平逐渐提高,医护技术及医疗设备也有改善,脓毒症的发病率和病死率却没有

[收稿日期] 2023-08-10

[作者简介] 安华(1987-),女(汉族),江苏省淮安市人,主治医生,主要从事脓毒症相关研究。

[通信作者] 安华 E-mail: acjgdxm01@163.com

明显降低。因此,脓毒症的发病机制,影响其发生、发展的因素及有效治疗方法等还需进一步研究。众多研究^[2-26]表明,脓毒症与肠道菌群之间存在着不可分割的联系,肠道菌群通过肠道本身、肠肾轴、肠肝轴、肠脑轴、肠肺轴及免疫系统等多个方面影响脓毒症的发生、发展和预后,同时脓毒症通过多种途径影响肠道菌群,引起肠道菌群失调,进一步加重脓毒症。治疗肠道菌群失调可能对脓毒症产生积极影响。本文参考最新的文献和研究进展,旨在探讨成人脓毒症与肠道菌群的相互关系及发生肠道菌群失调的干预措施,以期对脓毒症的治疗开拓新的思路。

1 成人脓毒症肠道菌群的变化及对脓毒症发生发展的影响

1.1 成人脓毒症肠道菌群的变化 脓毒症期间,肠道细胞经历了肠道灌注不足、肠细胞凋亡、全身细胞因子风暴和肠道生物紊乱等,这些因素引起肠道通透性过高,促使微生物分子从肠道转移到全身循环,这通常被称为“肠漏”。对疾病严重程度较高的登革热的研究^[2]发现,外周血中可以检测到内毒素和葡聚糖,提示脓毒症期间可能发生肠漏。一项应用葡聚糖硫酸钠(DSS)诱导小鼠肠漏试验中,给予含有细菌 DNA 的细菌裂解物会增加血液中循环游离 DNA 水平也证实了此点^[3]。由于肠道微生物群在维持肠道完整性中的重要性,肠道菌群失调(与健康结果相关的肠道微生物群失衡)可能是脓毒症的后果^[4]。提示脓毒症可引起肠道屏障的损伤,降低肠道的完整性,诱发肠道菌群失调。

一项动物试验^[5]对小鼠盲肠结扎穿刺(CLP)当天及 CLP 后第 3 天和第 7 天收集的粪便标本进行微生物群落分析和非靶向代谢组学分析,结果显示 CLP 后粪便标本中的细菌多样性明显降低;而在属水平上,CLP 后第 3 天和第 7 天获得的粪便标本中,拟杆菌、螺杆菌等相对丰度明显升高,有益细菌如异普雷沃菌、普雷沃菌等相对丰度明显降低。另一项动物试验^[6]对小鼠进行尾静脉注射治疗 3 d,给药后检测小鼠肠道蠕动并收集小鼠粪便进行 16S rRNA 和非靶向代谢组学检测,结果表明脂多糖(LPS)会影响肠道微生物群的种类和多样性,当脓毒症小鼠接受抗菌药物(LAD3)治疗时,炎症细菌脱硫弧菌成为优势细菌。短链脂肪酸(SCFA)是肠道菌群,特别是厚壁菌门和拟杆菌门的主要代谢产物之一,对保护肠黏膜屏障、降低肠道炎症反应、维

持肠道内环境稳定发挥着重要作用。研究^[7]表明,脓毒症或其他重症患者的粪便 SCFA 浓度明显低于对照组,侧面反映了脓症患者肠道菌群组成发生了改变,优势菌群可能不再优势,低丰度致病菌可能成为优势菌。由此可见,脓毒症本身及其治疗均可影响肠道菌群的组成及多样性,改变肠道菌群的构成比。

1.2 肠道菌群对脓毒症的影响

1.2.1 肠道菌群失调是脓毒症发生的危险因素 一项回顾性队列研究^[8]通过多变量 logistic 回归模型分析患者住院期间使用某些抗菌药物与出院后脓毒症风险之间的关联,在 516 所医院随机选择符合条件的住院患者,其中,0.17% 的患者在出院后 90 d 内出现脓毒症或脓毒性休克,与未接触抗菌药物的患者相比,暴露于抗菌药物的患者发生脓毒症的风险增加 65%。接触抗菌药物,特别是具有抗厌氧菌活性的抗菌药物,极大地改变了微生物生态,导致低丰度的致病菌大量繁殖,使之从劣势菌变为优势菌,出现菌群失调。该研究也证实了肠道菌群失调可能是脓毒症的易感因素。

1.2.2 肠道菌群通过对靶器官发挥作用影响脓毒症的发生和发展 急性呼吸窘迫综合征(ARDS)是脓毒症肺损伤的严重表现。一项研究^[10]通过建立脓毒症继发肺损伤的小鼠模型,对其肺、肠道菌群进行基因测序,结果表明脓毒症小鼠肺菌群丰度较非脓毒症组明显升高,且占群落总数近 40% 的菌群属于拟杆菌目,其他包括肠球菌、螺旋球菌等,与肠道优势菌群一致。提示在脓毒症 ARDS 中,肺部微生物组富含肠道相关细菌,其机制可能与全身炎症反应时肺泡及肠道上皮细胞通透性增加及肠道菌群移位有关^[9-10]。

肾可能是肠道菌群及其代谢产物(特别是 SCFA)的目标,其可以通过直接作用或调节免疫反应影响肾组织。一项研究^[11]分析急性缺血性肾损伤大鼠的血清肌酐、尿素和肠道菌群代谢产物(酰基肉碱和氨基酸)之间的联系,以及大鼠粪便中各种细菌类别的丰度,结果显示肾缺血/再灌注后血清中 32 种酰基肉碱水平增加,并与肌酐和尿素相关,而三种氨基酸(酪氨酸、色氨酸和脯氨酸)水平下降,肠道细菌中罗斯氏菌和葡萄球菌丰度与肌酐和尿素水平正相关。该研究提示肠道特定菌群对肾损伤有积极影响;反之,部分菌群可能有消极影响。动物研究^[12]表明,以肠道菌群为导向的疗法,如粪便菌群移植(FMT)或 SCFA 给药可预防急性肾功能不全,但在

人体上的作用尚不确切。

多项研究表明,肠道菌群通过微生物-肠-脑轴与中枢神经系统相互作用。在脓毒症动物模型及因脓毒症死亡的患者大脑中可以检测到肠道来源的多种微生物,微生物群及其代谢产物可以改变小胶质细胞的功能,从而在脓毒性脑病中发挥作用^[13-14]。另外,肠道菌群可以通过胆碱的抗炎作用及其某些代谢产物增强胞葬作用来减轻脓毒症中枢神经系统炎症^[15]。

肝脏是平衡宿主稳态和调节宿主防御作用的重要器官,肠-肝轴成为脓毒症肠道菌群的关键“靶”器官。一项研究^[16]表明,二甲双胍可能通过调节肠道微生物群和减轻脓毒症大鼠的结肠屏障功能障碍来改善肝损伤;另有研究^[17]表明,肠道微生物群可以介导小鼠对格拉司琼产生的脓毒症诱导的肝损伤易感性。因此,肠道微生物群在脓毒症引起的肝损伤敏感性中起着关键作用。

脓毒症引起的心肌功能障碍(SIMD)严重影响脓毒症患者的病情进展和预后。SIMD患者可能具有特定的肠道微生物群特征,克罗诺杆菌和克罗诺杆菌噬菌体具有良好的识别和诊断SIMD的能力,并且肠道微生物群可能是评估发生SIMD风险的潜在诊断标志物^[18-19]。

脓毒症幸存者会经历持续性肌病,其特征是骨骼肌无力、萎缩,以及肌纤维无法修复/再生受损或功能失调。脓毒症和卧床将导致骨骼肌功能障碍,其特征是蛋白质合成减少和分解代谢增加^[20]。脓毒症和卧床休息还会促进肠道菌群失调,进而可能通过循环SCFA、细胞外囊泡(EV)和细菌代谢产物加剧肌肉功能障碍^[20]。

肠道菌群支持肠道免疫屏障的发育和功能,微生物群-肠道上皮细胞-肠道免疫系统之间的相互作用关系着机体的健康状态。胃肠道拥有体内最多数量的免疫细胞,肠道菌群影响免疫细胞亚群的调节,包括T辅助细胞(Th)、T调节细胞(Treg)、自然杀伤细胞(NK)、单核吞噬细胞和先天淋巴样细胞。肠道菌群是肠内与肠外器官免疫活动的主要调节者,并参与脓毒症的进展。肠道微生物定植会引发炎症或致耐受性T细胞反应,研究^[21]表明,ILC3借此选择抗原特异性ROR γ t+Treg细胞,并对抗T辅助17细胞,以建立对微生物群和肠道健康的免疫耐受性。同时肠道菌群的代谢产物是宿主-微生物作用的关键介质,一些代谢产物如SCFA、次级胆汁酸、色氨酸分解代谢物等,可以增强或减弱上皮屏障

功能,调节免疫和炎症反应^[22]。巨噬细胞是机体的免疫细胞。巨噬细胞耗竭可以改变肠道菌群,加重脓毒症^[23]。因此,在免疫受损的宿主中,肠道菌群失调及肠道通透性改变可导致肠道菌群移位,引发全身炎症反应,诱发或加重脓毒症。

1.2.3 肠道菌群失调影响脓毒症预后 肠道菌群失调与脓毒症的预后相关,可以增加其病死率^[24-26],但是对于在脓毒症发生前调节肠道菌群是否能减少其发生的概率,以及脓毒症发生后及时进行肠道保护能否改善其预后需要更多的研究来证实。

2 脓症患者肠道菌群失调的干预措施

2.1 饮食干预 现有研究^[27-29]表明,采用植物性饮食如地中海饮食(由鱼油、橄榄油、鱼粉、黄油、鸡蛋、黑豆粉和鹰嘴豆粉、小麦粉、V-8果汁、果泥和蔗糖组成,以植物为主,纤维和omega-3脂肪酸含量高,动物蛋白和饱和脂肪含量低)作为一种治疗性饮食干预措施,对宿主的微生物组具有有益影响,促使微生物组环境转向有益细菌普雷沃氏菌和拟杆菌,同时远离厚壁菌门,有助于减轻炎症、提高胰岛素敏感性并促进最佳能量平衡。对于脓症患者,在肠道功能存在的情况下,早期肠内营养及补充性肠外营养是有益的,而补充药物营养素如谷氨酰胺、精氨酸、Omega-3脂肪酸,没有证据证明对脓毒症的预后有益^[30]。

2.2 药物调节

2.2.1 益生菌及其衍生物 益生菌及其衍生物主要通过定植,产生多种抑制物质抑制其他病原体,减少或阻断肠上皮表面的黏附位点与病原体相互作用,竞争性抑制肠上皮表面,竞争营养素,调节肠道菌群代谢产物等多个机制发挥其稳定肠道环境的作用^[31-32]。主要包括益生菌、益生元、合生元、后生元四类。

益生菌是活的微生物,当给予宿主足够的量时,可以给宿主带来健康益处。国家发布的《可用于食品的菌种名单》中,用于食品益生菌的微生物大约有数十种,包括双歧杆菌属、乳杆菌属、链球菌属、乳球菌属、丙酸杆菌属、片球菌属、明串球菌属和葡萄球菌属。常用的益生菌剂型包括粉剂、颗粒剂、微胶囊、片剂及油滴剂,不同剂型的益生菌使用方法及效能有所差别。2021年11月,中国食品工业协会发布的《益生菌食品》团体标准规定,即食型益生菌食品在保质期内的活菌数量不得少于 10^7 CFU/g。而

对于临床用药,常规选用的益生菌菌量基本维持在每人每天摄入 $\geq 10^9$ CFU 的水平,才可能展现出益生菌的良好生物学功能。

益生元是宿主微生物选择性利用的底物,为宿主带来健康益处。益生元天然存在于甜菜、芦笋、洋葱、菊苣、大麦、小麦和牛奶等食物中,常见的益生元包括果聚糖、半乳聚糖、多酚类化合物等。

合生元是活微生物和底物的混合物,可以被宿主原生和非原生微生物选择性地利用。

后生元是“无生命微生物和/或其成分的制剂,可为宿主带来健康益处”^[33]。SCFA 作为肠上皮细胞的主要能量来源,有助于稳定肠道屏障功能、对抗炎症及调节免疫^[34]。吡啶-3-丙酸(IPA)是一种肠道微生物群衍生的代谢物,具有免疫调节和器官保护作用。IPA 激活芳基羟受体能够促进巨噬细胞吞噬作用并减轻脓毒症损伤,并且能够减少脓毒症小鼠肠道内肠杆菌目细菌数量,调节肠道微生物群以降低脓毒症引起的病死率,并降低促炎细胞因子的血清水平^[35-36]。

2.2.2 脓毒症靶器官损伤的药物治疗 研究表明,辛伐他汀可以通过调节肠道微环境改善内毒素诱导的凝血病^[37];二甲双胍可以通过调节肠道微生物群和减轻脓毒症大鼠的结肠屏障功能障碍改善肝损伤^[16],还可以通过调节肠道菌群减轻脓毒症神经损伤^[38];SCFA 可能通过与游离脂肪酸受体结合或作为组蛋白脱乙酰酶抑制剂发挥抗炎和免疫调节作用,改善脓毒症脑病预后^[39],同时可能起到免疫调节作用^[40];合生元可能对脓症患者肠炎和呼吸机相关肺炎(VAP)的发生具有预防作用^[41];目前关于通过肠道菌群对脓毒症靶器官的治疗研究还有待进一步开展。

2.3 选择性消化去污(SDD)和 FMT SDD 一般是作为预防重症监护病房患者感染的措施,主要目的是通过根除和预防革兰阴性菌、金黄色葡萄球菌和酵母菌在消化道的定植。SDD 有助于降低 VAP、菌血症的风险^[42],其在脓毒症方面的研究不多,推测可能对脓毒症的发生同样起到预防作用,但需进一步研究证实。FMT 技术是将健康供体粪便中所含肠道微生物的完整、稳定的粪便微生物群落转移给肠道菌群异常患者,治疗特定疾病,最终目标是恢复正常微生态和治疗疾病。与只能将少数微生物物种转移到宿主肠道的益生菌相比,FMT 能够重建肠道微生物群,类似于器官移植,但又与其他器官移植不同,具有高度安全性,不会引发免疫反应或排

斥反应^[43-45]。对于脓毒症,FMT 还能稳定肠道黏膜屏障功能及免疫调节,对脓毒症的治疗起到积极的作用^[46-47],但相关研究还需进一步开展。

3 小结

脓毒症是感染后的全身性改变,累及全身多个系统、器官,如何有效治疗脓毒症目前仍是一个世界性难题。越来越多的研究认为肠道菌群与脓毒症之间存在着千丝万缕的联系,肠道菌群既可能是脓毒症发生的导火索,又可能是其发展的催化剂。而脓毒症又会反作用于肠道菌群,引起其失调,进一步加重脓毒症。反过来肠道菌群失调的治疗对于脓毒症本身及其引发的脏器损伤均有积极作用。综上所述,了解脓毒症与肠道菌群的关系,在脓毒症发生时积极预防和治疗肠道菌群失调非常必要。目前认为肠道菌群失调的脓毒症较肠道菌群正常者预后更差,但是在脓毒症发生前调节肠道菌群是否能降低其发生的概率,以及脓毒症发生后及时进行肠道保护能否改善其预后尚未定论,需更多的研究来证实。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, et al. What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases[J]. *Microorganisms*, 2019, 7(1): 14.
- [2] Chanchaoentana W, Leelahavanichkul A, Ariyanon W, et al. Leaky gut syndrome is associated with endotoxemia and serum (1 \rightarrow 3)- β -D-glucan in severe dengue infection[J]. *Microorganisms*, 2021, 9(11): 2390.
- [3] Kaewduangduen W, Visitchanakun P, Saisorn W, et al. Blood bacteria-free DNA in septic mice enhances LPS-induced inflammation in mice through macrophage response[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3): 1907.
- [4] Gieryńska M, Szulc-Dąbrowska L, Struzik J, et al. Integrity of the intestinal barrier: the involvement of epithelial cells and microbiota - a mutual relationship [J]. *Animals (Basel)*, 2022, 12(2): 145.
- [5] Ma XH, Jia XN, Peng YH, et al. Gut microbiota disruption during sepsis and the influence of innate metabolites on sepsis prognosis[J]. *Int Microbiol*, 2023, 26(4): 929 - 938.
- [6] Han C, Guo NN, Bu Y, et al. Intestinal microbiota and antibiotic-associated acute gastrointestinal injury in sepsis mice [J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(7): 10099 - 10111.

- [7] Valdés-Duque BE, Giraldo-Giraldo NA, Jaillier-Ramírez AM, et al. Stool short-chain fatty acids in critically ill patients with sepsis[J]. *J Am Coll Nutr*, 2020, 39(8): 706–712.
- [8] Baggs J, Jernigan JA, Halpin AL, et al. Risk of subsequent sepsis within 90 days after a hospital stay by type of antibiotic exposure[J]. *Clin Infect Dis*, 2018, 66(7): 1004–1012.
- [9] Mukherjee S, Hanidziar D. More of the gut in the lung: how two microbiomes meet in ARDS[J]. *Yale J Biol Med*, 2018, 91(2): 143–149.
- [10] Dickson RP, Singer BH, Newstead MW, et al. Enrichment of the lung microbiome with gut bacteria in sepsis and the acute respiratory distress syndrome [J]. *Nat Microbiol*, 2016, 1(10): 16113.
- [11] Andrianova NV, Popkov VA, Klimenko NS, et al. Microbiome-metabolome signature of acute kidney injury[J]. *Metabolites*, 2020, 10(4): 142.
- [12] Andrade-Oliveira V, Amano MT, Correa-Costa M, et al. Gut bacteria products prevent AKI induced by ischemia-reperfusion [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2015, 26(8): 1877–1888.
- [13] Singer BH, Dickson RP, Denstaedt SJ, et al. Bacterial dissemination to the brain in sepsis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 197(6): 747–756.
- [14] Andonegui G, Zelinski EL, Schubert CL, et al. Targeting inflammatory monocytes in sepsis-associated encephalopathy and long-term cognitive impairment[J]. *JCI insight*, 2018, 3(9): e99364.
- [15] Chen WJ, Zhang S, Wu JF, et al. Butyrate-producing bacteria and the gut-heart axis in atherosclerosis[J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 507: 236–241.
- [16] Liang HY, Song H, Zhang XJ, et al. Metformin attenuated sepsis-related liver injury by modulating gut microbiota[J]. *Emerg Microbes Infect*, 2022, 11(1): 815–828.
- [17] Gong SH, Yan ZZ, Liu ZG, et al. Intestinal microbiota mediates the susceptibility to polymicrobial sepsis-induced liver injury by granisetron generation in mice[J]. *Hepatology*, 2019, 69(4): 1751–1767.
- [18] Chen Y, Zhang F, Ye X, et al. Association between gut dysbiosis and sepsis-induced myocardial dysfunction in patients with sepsis or septic shock[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 857035.
- [19] Deng F, Chen Y, Sun QS, et al. Gut microbiota dysbiosis is associated with sepsis-induced cardiomyopathy in patients; a case-control study[J]. *J Med Virol*, 2023, 95(1): e28267.
- [20] Liu YK, Xu LG, Yang ZH, et al. Gut-muscle axis and sepsis-induced myopathy: the potential role of gut microbiota[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 163: 114837.
- [21] Lyu MZ, Suzuki H, Kang L, et al. ILC3s select microbiota-specific regulatory T cells to establish tolerance in the gut[J]. *Nature*, 2022, 610(7933): 744–751.
- [22] Gasaly N, de Vos P, Hermoso MA. Impact of bacterial metabolites on gut barrier function and host immunity: a focus on bacterial metabolism and its relevance for intestinal inflammation[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 658354.
- [23] Hiengrach P, Panpetch W, Chindamporn A, et al. Macrophage depletion alters bacterial gut microbiota partly through fungal overgrowth in feces that worsens cecal ligation and puncture sepsis mice[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 9345.
- [24] 颜骏, 蔡燕, 张清艳, 等. 脓毒症早期肠道菌群失调相关危险因素及其对预后的影响[J]. *中华危重症医学杂志(电子版)*, 2020, 13(5): 328–333.
- Yan J, Cai Y, Zhang QY, et al. Risk factors for intestinal dysbacteriosis in early stage of sepsis and its effect on prognosis[J]. *Chinese Journal of Critical Care Medicine (Electronic Edition)*, 2020, 13(5): 328–333.
- [25] 方恒. 脓毒症患者肠道乳杆菌属和双歧杆菌属相对丰度与临床预后的相关性分析[D]. 广州: 南方医科大学, 2019.
- Fang H. Correlation analysis between the abundance of intestinal *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* of patients with sepsis and their clinical prognosis[D]. Guangzhou: Southern Medical University, 2019.
- [26] Du BL, Shen N, Tao Y, et al. Analysis of gut microbiota alteration and application as an auxiliary prognostic marker for sepsis in children: a pilot study[J]. *Transl Pediatr*, 2021, 10(6): 1647–1657.
- [27] Merra G, Noce A, Marrone G, et al. Influence of mediterranean diet on human gut microbiota[J]. *Nutrients*, 2020, 13(1): 7.
- [28] Magne F, Gotteland M, Gauthier L, et al. the firmicutes/bacteroidetes ratio: a relevant marker of gut dysbiosis in obese patients?[J]. *Nutrients*, 2020, 12(5): 1474.
- [29] Beam A, Clinger E, Hao L. Effect of diet and dietary components on the composition of the gut microbiota[J]. *Nutrients*, 2021, 13(8): 2795.
- [30] Reignier J, Boisramé-Helms J, Brisard L, et al. Enteral versus parenteral early nutrition in ventilated adults with shock: a randomised, controlled, multicentre, open-label, parallel-group study (NUTRIREA-2) [J]. *Lancet*, 2018, 391(10116): 133–143.
- [31] Yadav MK, Kumari I, Singh B, et al. Probiotics, prebiotics and synbiotics: safe options for next-generation therapeutics [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2022, 106(2): 505–521.
- [32] 李金星, 蒋丰岭, 周青青, 等. 合生元制剂对抗生素诱导肠道紊乱的改善作用[J]. *食品研究与开发*, 2022, 43(3): 28–33, 41.
- Li JX, Jiang FL, Zhou QQ, et al. The effect of synbiotic preparation against antibiotic-induced dysbiosis of intestinal microbiota[J]. *Food Research and Development*, 2022, 43(3): 28–33, 41.
- [33] Salminen S, Collado MC, Endo A, et al. The international scientific association of probiotics and prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18(9): 649–667.
- [34] Zhang L, Shi XH, Qiu HM, et al. Protein modification by short-chain fatty acid metabolites in sepsis: a comprehensive

- review[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1171834.
- [35] Fang H, Fang MX, Wang YR, et al. Indole-3-propionic acid as a potential therapeutic agent for sepsis-induced gut microbiota disturbance [J]. *Microbiol Spectr*, 2022, 10 (3): e0012522.
- [36] Huang ZB, Hu Z, Lu CX, et al. Gut microbiota-derived indole 3-propionic acid partially activates aryl hydrocarbon receptor to promote macrophage phagocytosis and attenuate septic injury [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 1015386.
- [37] Xu M, Luo LL, Du MY, et al. Simvastatin improves outcomes of endotoxin-induced coagulopathy by regulating intestinal microenvironment[J]. *Curr Med Sci*, 2022, 42(1): 26 – 38.
- [38] Zhao HY, Lyu YJ, Zhai RQ, et al. Metformin mitigates sepsis-related neuroinflammation via modulating gut microbiota and metabolites[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 797312.
- [39] Zhang QL, Lu C, Fan WX, et al. Application background and mechanism of short-chain fatty acids in sepsis-associated encephalopathy [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 13: 1137161.
- [40] Ney LM, Wipplinger M, Grossmann M, et al. Short chain fatty acids: key regulators of the local and systemic immune response in inflammatory diseases and infections [J]. *Open Biol*, 2023, 13(3): 230014.
- [41] Shimizu K, Yamada T, Ogura H, et al. Synbiotics modulate gut microbiota and reduce enteritis and ventilator-associated pneumonia in patients with sepsis: a randomized controlled trial[J]. *Crit Care*, 2018, 22(1): 239.
- [42] Hammond NE, Myburgh J, Seppelt I, et al. Association between selective decontamination of the digestive tract and in-hospital mortality in intensive care unit patients receiving mechanical ventilation: a systematic review and Meta-analysis [J]. *JAMA*, 2022, 328(19): 1922 – 1934.
- [43] Xu HM, Huang HL, Zhou YL, et al. Fecal microbiota transplantation: a new therapeutic attempt from the gut to the brain [J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2021, 2021: 6699268.
- [44] Biazzo M, Deidda G. Fecal microbiota transplantation as new therapeutic avenue for human diseases[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(14): 4119.
- [45] Gai XW, Wang HW, Li YQ, et al. Fecal microbiota transplantation protects the intestinal mucosal barrier by reconstructing the gut microbiota in a murine model of sepsis[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 736204.
- [46] Haifer C, Paramsothy S, Kaakoush NO, et al. Lyophilised oral faecal microbiota transplantation for ulcerative colitis (LOTUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2022, 7(2): 141 – 151.
- [47] Zhang T, Lu GC, Zhao Z, et al. Washed microbiota transplantation vs. manual fecal microbiota transplantation: clinical findings, animal studies and *in vitro* screening [J]. *Protein Cell*, 2020, 11(4): 251 – 266.

(本文编辑:文细毛)

本文引用格式:安华. 成人脓毒症肠道菌群失调及干预措施研究进展[J]. 中国感染控制杂志, 2024, 23(6): 776 – 781. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20244829.

Cite this article as: AN Hua. Research progress on disorder of intestinal microbiota and intervention measures in adult sepsis[J]. *Chin J Infect Control*, 2024, 23(6): 776 – 781. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20244829.