

肠道菌群在脓毒症发生发展中的作用及其治疗潜力



李增亮, 要旗, 张开元, 张利鹏

内蒙古医科大学附属医院重症医学科 (呼和浩特 010000)

【摘要】 脓毒症可导致患者免疫失调和多器官功能衰竭, 全球范围内每年导致约 1 100 万人死亡, 是重症监护病房最常见的死亡原因之一。肠道菌群 (gut microbiome, GM) 是人体重要的微生物组成部分, 有助于维持全身免疫稳态, 而 GM 失调可导致免疫防御功能缺陷, 影响肠道屏障完整性, 在脓毒症的发生发展中起着重要作用。GM 具有丰富的遗传和代谢多样性, 近年来在精准医疗和个体化治疗领域展现出广阔的应用前景。本文主要综述了 GM 在脓毒症发生发展中的作用, 并介绍了具有潜力的治疗方法, 为通过调控 GM 以降低脓毒症发生风险、减少死亡率和改善预后提供了新的视角。

【关键词】 肠道菌群; 脓毒症; 菌群失调; 治疗

【中图分类号】 R 631; R 574 **【文献标识码】** A

The roles of the gut microbiome in the development and progression of sepsis and its therapeutic potential

LI Zengliang, YAO Qi, ZHANG Kaiyuan, ZHANG Lipeng

Department of Critical Care Medicine, The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010000, China

Corresponding author: ZHANG Lipeng, Email: zlp_boy2008@163.com

【Abstract】 Sepsis, which can lead to immune dysregulation and multiple organ dysfunction, causes approximately 11 million lives worldwide annually and is one of the most common causes of death in intensive care units. The gut microbiome, specifically referring to gut bacteria, is a crucial component of the human microbiota that contributes to systemic immune homeostasis. Dysbiosis, or an imbalance of the gut microbiota, can lead to impaired immune defense, compromised intestinal barrier integrity, and plays a pivotal role in the pathogenesis of sepsis. Given the gut microbiome's immense genetic and metabolic diversity, it has shown promising potential in precision medicine and personalized treatment. This review primarily summarized the impacts of the gut microbiome on the development of sepsis. It described potential therapeutic approaches, providing a new perspective for future research aimed at reducing the risk of sepsis, decreasing mortality rates, and improving patient outcomes by modulating the gut microbiome.

【Keywords】 Gut microbiome; Sepsis; Dysbiosis; Therapeutics

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202408062

基金项目: 内蒙古医科大学附属医院博士启动金计划 (NYFYBS202105)

通信作者: 张利鹏, 博士, 主任医师, 硕士研究生导师, Email: zlp_boy2008@163.com

近年来,随着对人体微生物组研究的深入,肠道菌群(gut microbiome, GM)与全身疾病的关系逐渐受到广泛关注,特别是在重症监护病房(intensive care unit, ICU)中,GM与脓毒症的关系已成为研究热点。脓毒症作为一种严重威胁生命的全身性炎症反应,其病理机制复杂且与多种因素相关。GM在脓毒症中的作用具有双重性,一方面,GM中一些特定的菌群在脓毒症的发展中具有保护作用,如放线菌、双歧杆菌和泰泽氏菌等^[1],GM还通过释放L-缬氨酸来影响宿主的免疫状态,以维持肠道屏障功能^[2];另一方面,GM是脓毒症发病机制中的关键潜在危险因素,在脓毒症的病理生理过程中发挥着至关重要的作用。

肠道是脓毒症最先受累的器官,脓毒症的肠道低灌注、黏膜完整性受损等病理生理变化可显著影响正常肠道微环境的组成、平衡和多样性,导致或加剧菌群失调,使GM多样性降低,同时增加有害细菌的丰度并降低益生菌的丰度,同时GM代谢物水平改变,从而加剧肠道炎症^[2]。另外,菌群失调又可反过来促进脓毒症的发展,并作为中间枢纽,增强对终末器官功能障碍的易感性,加速脓毒症的进展,形成恶性循环^[3-4]。因此,GM与脓毒症之间的作用是相互的。本文通过综述GM在脓毒症发生发展中的作用,介绍粪便微生物移植(fecal microbiota transplantation, FMT)微生物组导向疗法和噬菌体疗法在治疗脓毒症中的进展,以期对相关研究和治疗提供参考。

1 GM在脓毒症发生发展中的作用

GM失调是指肠道中的微生物群落结构和代谢途径架构从正常生理状态转变为异常病理状态,表现为有益菌群的丧失、致病菌群的增加或菌群多样性的减少^[5]。越来越多的证据表明,脓毒症患者的GM与健康个体存在显著差异,自入住ICU起,其GM即表现出菌群失调的现象,如微生物多样性降低、有益共生菌显著减少、肠球菌占主导地位,以及肠杆菌科等致病菌扩张^[6]。Agudelo-Ochoa等^[7]鉴定出24个在脓毒症患者与非脓毒症患者中表达差异显著的菌群,其中嗜胆菌属(*Bilophila*)、梭杆菌属(*Fusobacterium*)和副拟杆菌属(*Parabacteroides*) 在脓毒症患者中显著扩增,这些菌群均与其他疾病状态下的促

炎病理过程有关。健康的GM能够抵御病原体入侵和定植,并在全身炎症和免疫反应中发挥关键作用,而菌群失调则可能加剧脓毒症的进展。

1.1 GM失调增加脓毒症易感性和死亡率

GM失调会在脓毒症发病前通过刺激肠道致病菌扩增、启动免疫系统强烈的促炎反应、抑制有益微生物产物的产生等多种机制增加脓毒症的易感性^[1,8]。艰难梭菌感染(*Clostridioides difficile* infection, CDI)作为菌群失调的一种极端表现形式,导致的GM破坏显著增加了脓毒症的发生风险。有研究显示,与其他感染原因相比,患者因CDI住院后发生严重脓毒症的风险增长70%^[9]。当菌群失调时,有益微生物群落减少,有害微生物群落增加,这种不平衡导致有害微生物增殖,破坏肠道屏障的完整性。因此,病原体和毒素可以穿过受损的肠道屏障进入循环系统,引发免疫炎症反应,这种免疫炎症反应可能是脓毒症发生和进展的关键因素^[10]。此外,GM中某些有害菌,如肠球菌(*Enterococcus*)和大肠杆菌(*Escherichia coli*),可能与脓毒症的发生和加重密切相关^[11]。

GM向病理状态的转变被认为是脓毒症患者死亡的驱动因素。微生物群耗竭和多样性丧失对脓毒症死亡率影响已在动物模型中被证实^[12],包括甲型流感和肺炎球菌性肺炎模型^[13]。有小鼠实验证明,GM可以改变免疫表型,独立介导脓毒症死亡率^[14]。在临床研究中,脓毒症引起的GM变化可使患者死亡率增加^[15]。其他研究也发现,脓毒症期间肠道微生物组成中专性厌氧菌数目减少和肠球菌相对丰度增加与死亡率有关,患有神经系统危急疾病的患者与健康人的肠道微生物组成明显不同,这也增加了患者的死亡率^[16]。

1.2 GM失调参与脓毒症终末器官损伤

GM失调会导致肠道屏障功能丧失,并引发一系列的系统性紊乱,推动了脓毒症的进展及多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)的发生。使用多组学技术分析证实了各个器官中均发现与脓毒症功能障碍相关的GM组成的变化^[17]。

肠-脑轴方面,菌群失调不仅与谵妄和脓毒性脑病有关,还与轻度认知障碍、痴呆以及抑郁、精神分裂症和成瘾行为表现相关^[18-19]。在一项脓毒症诱发的谵妄动物模型中,脓毒症小鼠的微生物多样性显著降低,导致了严重的神经认知损伤,

包括癫痫发作增多, 而 FMT 减轻了这种有害的神经系统影响^[20]。

肠-肝轴方面, 库普弗细胞是肝脏中的巨噬细胞, 依赖于 GM 并在维持血管内免疫屏障上发挥作用, 主要负责清除血液中的病原体 and 代谢废物, 防止其扩散并引发全身性感染和脓毒症, GM 通过门静脉将产生的 D-乳酸运输至肝脏, 增强库普弗细胞在体内捕捉和消灭循环病原体的能力^[21]。特定的肠道微生物组成结构可减少肝损伤^[22], 而抗生素导致的微生物群耗竭会导致病原体清除失败和广泛的感染。向无菌小鼠给予纯化的 D-乳酸, 可以恢复由库普弗细胞介导的病原体清除功能。

肠-肺轴方面, 两者的关系可能是双向的, 呼吸道的感染和慢性炎症也能影响肠道微生物的组成和代谢活性, 进而对呼吸健康产生长期影响。对急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 和脓毒症患者的微生物组成的评估揭示了在肺和肠中存在 86 种重叠的物种, 特别是大量的尿肠球菌被认为是通过肠道细菌易位造成的^[23]。从 ARDS 患者的支气管肺泡灌洗液样本中发现了明显的肠道特异性细菌, 这些细菌通过传统培养方法无法检测, 但与全身炎症反应相关^[24]。此外, 在脓毒症小鼠模型中, GM 衍生的短链脂肪酸 (short-chain fatty acids, SCFAs) 可防止发生急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI)^[23], 这可能为未来防治脓毒症患者的 MODS 提供了新的方向。

1.3 GM失调增加脓毒症院内感染风险

ICU 患者住院期间的感染风险明显高于普通病房患者, 且死亡率高达 25%, 占 ICU 所有费用的 40%^[25]。GM 失调增加脓毒症院内感染风险, 还与持续数月或更长时间的复发性脓毒症有关^[9, 26]。尽管 ICU 危重患者 GM 显著变化与院内感染的高风险和不良预后有关, 但其机制尚未完全明确。一项针对危重患者的前瞻性纵向队列发现, 在急性危重病期间, GM 和免疫动态高度相关, GM 和全身免疫作为一个综合元系统共同发挥作用, 该系统的失调可能削弱患者的防御能力, 增加院内感染风险, 并与不良预后密切相关。其机制可能包括以下几个方面: 首先, GM 对维持免疫系统稳态和宿主防御能力至关重要, 危重患者的菌群失调引发系统性免疫紊乱, 显著削弱

宿主的防御能力, 使其更易遭受感染; 其次, 菌群失调会导致特定病原体, 尤其是肠杆菌科 (*Enterobacteriaceae*) 的过度增殖和定植, 增加其进入血流的风险, 从而引发系统性感染; 第三, 菌群失调还会导致中性粒细胞等关键免疫细胞功能受损, 引发病理性免疫反应, 促进炎症和感染的发生, 这种病理反应与宿主免疫系统的相互作用进一步削弱了宿主的免疫防御能力^[27]。综上, GM 失调通过免疫系统稳态的破坏、特定病原体的过度生长以及关键免疫细胞功能受损等多种机制显著增加了危重患者的院内感染风险, 提示可通过调节 GM 治疗包括脓毒症在内的危重患者的感染风险并改善预后。

2 GM在脓毒症中的治疗进展

2.1 粪便微生物移植

FMT 是一种将健康供体粪便中的活性微生物移植至患者体内的治疗方法, 其作用机制包括抑制肠道中致病菌群的生长、促进局部肠道微生物对病原菌的竞争性排斥, 从而抑制炎症反应的激活、增加共生菌的数量、防止病原体定植并恢复肠道生物多样性^[28]。此外, FMT 还能提供产生 SCFAs 的特定细菌菌群, 以帮助恢复免疫稳态^[29]。在动物模型中, FMT 可以诱导肠道紧密连接蛋白表达并提高脓毒症大鼠的存活率^[30]。对于脓症患者, FMT 可通过恢复宿主免疫功能并逆转脓毒症进程, 增强病原体清除能力, 进而提高患者的生存率^[29]。虽然 FMT 在脓毒症中的临床应用潜力巨大, 但供体的粪便复杂且多样, 目前尚无有效的方法能够在供体样本中筛查潜在的致病菌, 因此难以有效降低与 FMT 相关的风险。

2.2 微生物组导向疗法

2.2.1 益生菌、益生元、合生元

益生菌、益生元和合生元在保护肠道屏障、调节免疫反应, 以及改善危重患者临床预后方面展现了显著的作用, 它们通过多种机制协同作用, 有效维持肠道稳态, 防止感染并改善了患者健康结局。首先, 益生菌能保护肠道屏障, 抑制病原体的过度生长, 减少细菌易位; 同时, 益生菌还能降低血清促炎细胞因子浓度, 增加抗炎细胞因子浓度, 并通过调节宿主免疫系统防止感染^[31]。其次, 益生元作为能被宿主微生物选择性利用的底物, 在危重患者中使用能有效增强肠道屏障功

能,减少全身性炎症反应,增加产生 SCFAs 的细菌的丰度,降低潜在致病菌水平,从而调节 GM;此外,益生元还可以改善患者的临床预后,缩短住院时间,降低发病率和死亡率^[32]。最后,合生元是益生菌与益生元的混合物,益生元通过促进益生菌的生长与繁殖,调节肠道代谢活动并维持微生物结构^[33];此外,合生元不仅可以降低有害代谢物的浓度,显著提高 SCFAs 的水平^[34],还可以通过降低血清内毒素和炎症标志物,减少脓毒症并发症的发生率^[31],调节脓毒症相关性脑炎的 GM^[35]。虽然这三种疗法临床应用潜力巨大,但尚需大量的临床研究解决脓毒症患者治疗中潜在的安全问题。

2.2.2 微生物组衍生的蛋白质 L-缬氨酸

脓毒症引起的炎症反应可导致肠道严重损伤和随后的细菌易位,从而引起全身感染并导致死亡。有研究发现,GM 释放的 L-缬氨酸可影响宿主的免疫状态,减轻炎症和预防脓毒症引起的肠道损伤,有效维持和保护肠道屏障的功能和完整性^[2]。该研究还发现脓毒症患者的 GM 明显失调,将失调的 GM 移植给健康小鼠后引起了小鼠的肠道损伤,表明脓症患者处于失调状态的 GM 确实可能导致肠道屏障受损。另外,该实验通过代谢组学分析发现脓症患者体内 L-缬氨酸水平显著下降,并通过 Spearman 相关性分析表明 L-缬氨酸丰度下降与脓症患者 APACHE-II、SOFA 评分呈负相关,提示肠道微生物代谢特征的变化影响脓毒症的严重程度。最后通过给脓毒症造模小鼠注射 L-缬氨酸发现,L-缬氨酸可减轻脓毒症引起的肠道损伤。该研究提示,外源性补充 L-缬氨酸有可能减轻脓毒症引起的肠道损伤,为脓毒症引起的肠道损伤的治疗提供了新的方法。

2.2.3 微生物衍生的代谢物

SCFAs 是肠道微生物的代谢物,可以增强肠道免疫屏障功能和病原体清除能力^[36]。在脓毒症相关脑炎小鼠模型中,丁酸可能通过 GPR109A/Nrf2/HO-1 信号通路在脓毒症过程中发挥神经保护作用^[37]。另外,丁酸能增强肠黏膜免疫屏障,通过恢复 IRF3 信号通路维持免疫稳态^[29]。高水平的乙酸水平可通过抑制内毒素和增加紧密连接蛋白来阻止肠上皮细胞易位,从而降低脓毒症的发生率^[38]。但目前除了小鼠模型外,对 SCFAs

在脓症患者中的治疗机制尚不明确,因此这可能是未来研究的方向之一。此外,黄酮类化合物以代谢物的形式被人体吸收,能促进 SCFAs 的产生^[39],GM 即参与这种代谢^[40]。外源性补充 SCFAs 和黄酮类化合物可能是潜在的疗法,但仍需大规模随机临床试验来确定给药方式、剂型、药物残留和不良反应等。

2.3 噬菌体疗法

人类 GM 中除了细菌外,还存在大量噬菌体,它们可以直接影响宿主的细菌丰度,调控细菌的代谢和活力,在很大程度上调控肠道细菌群落的组成、功能、稳定性和进化^[41]。随着 GM 与疾病之间的关系逐渐清晰,噬菌体已被确定为一种通过选择性消除致病菌来精确编辑微生物群的新方法。脓毒症患者的 GM 中,有益共生菌丰度减少,致病菌丰度显著增加,因此使用噬菌体疗法选择性保留共生菌、消除致病菌来恢复肠道的生态平衡是有潜力的治疗方法^[42]。抗生素会加剧脓毒症患者的菌群失调并导致耐药性的产生,噬菌体则避免了这个问题。然而,脓症患者肠道样本的噬菌体丰度变化与疾病进展之间的关系尚未得到充分研究,因此未来有待进一步探索。

3 结语

目前,关于 GM 在脓毒症发生发展中作用的研究仍存在一些局限性。首先,不同微生物群与脓毒症之间的潜在机制仍不完全明晰。其次,缺乏大规模、多中心的临床研究数据,导致对不同患者群体中 GM 与脓毒症的关系理解不够全面且存在一定偏差。此外,研究方法的局限性使得 GM 与脓毒症之间的因果关系,以及其在脓毒症防治中的潜在应用尚未得到深入研究。而且近年来的研究多集中于肠道微生物中的细菌,对病毒、古菌、噬菌体、蠕虫、原生动物和真菌在 GM 中的角色,以及它们与脓毒症及其预后之间的关系有待探索。未来研究应针对这些限制,深入探讨 GM 在脓毒症中的作用机制,从而为脓毒症的个性化治疗提供新的思路和策略。另外,尽管上述疗法是防治脓毒症患者的潜在工具,然而并未在临床试验中得到广泛验证,仍有一些问题需要在人类和动物模型的进一步研究中加以验证。还需要研究新的有用的材料、技术和方法,如乳调节素、共生微生物联合体和工程共生菌等,这也

能是基于肠道微生物组治疗脓毒症和其他重大疾病的一个方向。

参考文献

- 1 Bian Y, Xu J, Deng X, et al. A Mendelian randomization study: roles of gut microbiota in sepsis—who is the angle?[J]. *Pol J Microbiol*, 2024, 73(1): 49–57. DOI: [10.33073/pjm-2024-006](https://doi.org/10.33073/pjm-2024-006).
- 2 Chen Y, Sun K, Qi Y, et al. L-valine derived from the gut microbiota protects sepsis-induced intestinal injury and negatively correlates with the severity of sepsis[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1424332. DOI: [10.3389/fimmu.2024.1424332](https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1424332).
- 3 Hou J, Xiang J, Li D, et al. Gut microbial response to host metabolic phenotypes[J]. *Front Nutr*, 2022, 9: 1019430. DOI: [10.3389/fnut.2022.1019430](https://doi.org/10.3389/fnut.2022.1019430).
- 4 Miller WD, Keskey R, Alverdy JC. Sepsis and the microbiome: a vicious cycle[J]. *J Infect Dis*, 2021, 223(12 Suppl 2): S264–S269. DOI: [10.1093/infdis/jiaa682](https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa682).
- 5 Kim S, Covington A, Pamer EG. The intestinal microbiota: antibiotics, colonization resistance, and enteric pathogens[J]. *Immunol Rev*, 2017, 279(1): 90–105. DOI: [10.1111/immr.12563](https://doi.org/10.1111/immr.12563).
- 6 Chanderraj R, Baker JM, Kay SG, et al. In critically ill patients, anti-anaerobic antibiotics increase risk of adverse clinical outcomes[J]. *Eur Respir J*, 2023, 61(2): 2200910. DOI: [10.1183/13993003.00910-2022](https://doi.org/10.1183/13993003.00910-2022).
- 7 Agudelo-Ochoa GM, Valdés-Duque BE, Giraldo-Giraldo NA, et al. Gut microbiota profiles in critically ill patients, potential biomarkers and risk variables for sepsis[J]. *Gut Microbes*, 2020, 12(1): 1707610. DOI: [10.1080/19490976.2019.1707610](https://doi.org/10.1080/19490976.2019.1707610).
- 8 Chancharoenthana W, Kamolratanakul S, Schultz MJ, et al. The leaky gut and the gut microbiome in sepsis—targets in research and treatment[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2023, 137(8): 645–662. DOI: [10.1042/CS20220777](https://doi.org/10.1042/CS20220777).
- 9 Prescott HC, Dickson RP, Rogers MA, et al. Hospitalization type and subsequent severe sepsis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 192(5): 581–588. DOI: [10.1164/rccm.201503-0483OC](https://doi.org/10.1164/rccm.201503-0483OC).
- 10 Assimakopoulos SF, Triantos C, Thomopoulos K, et al. Gut-origin sepsis in the critically ill patient: pathophysiology and treatment[J]. *Infection*, 2018, 46(6): 751–760. DOI: [10.1007/s15010-018-1178-5](https://doi.org/10.1007/s15010-018-1178-5).
- 11 Huang XQ, Qiu JK, Wang CH, et al. Sepsis secondary to multifocal *Enterococcus faecium* infection: a case report[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(27): e19811. DOI: [10.1097/MD.00000000000019811](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019811).
- 12 Chen G, Huang B, Fu S, et al. G protein-coupled receptor 109A and host microbiota modulate intestinal epithelial integrity during sepsis[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2079. DOI: [10.3389/fimmu.2018.02079](https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02079).
- 13 Schuijt TJ, Lankelma JM, Scicluna BP, et al. The gut microbiota plays a protective role in the host defence against pneumococcal pneumonia[J]. *Gut*, 2016, 65(4): 575–583. DOI: [10.1136/gutjnl-2015-309728](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309728).
- 14 Fay KT, Klingensmith NJ, Chen CW, et al. The gut microbiome alters immunophenotype and survival from sepsis[J]. *FASEB J*, 2019, 33(10): 11258–11269. DOI: [10.1096/fj.201802188R](https://doi.org/10.1096/fj.201802188R).
- 15 Krezalek MA, DeFazio J, Zaborina O, et al. The shift of an intestinal "microbiome" to a "pathobiome" governs the course and outcome of sepsis following surgical injury[J]. *Shock*, 2016, 45: 475–482. DOI: [10.1097/SHK.0000000000000534](https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000534).
- 16 Xu R, Tan C, Zhu J, et al. Dysbiosis of the intestinal microbiota in neurocritically ill patients and the risk for death[J]. *Crit Care*, 2019, 23(1): 195. DOI: [10.1186/s13054-019-2488-4](https://doi.org/10.1186/s13054-019-2488-4).
- 17 Liu Z, Li N, Fang H, et al. Enteric dysbiosis is associated with sepsis in patients[J]. *FASEB J*, 2019, 33(11): 12299–12310. DOI: [10.1096/fj.201900398RR](https://doi.org/10.1096/fj.201900398RR).
- 18 Barlow B, Ponnaluri S, Barlow A, et al. Targeting the gut microbiome in the management of sepsis-associated encephalopathy[J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 999035. DOI: [10.3389/fneur.2022.999035](https://doi.org/10.3389/fneur.2022.999035).
- 19 Luca M, Chattipakorn SC, Sriwichaiin S, et al. Cognitive-behavioural correlates of dysbiosis: a review[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(14): 4834. DOI: [10.3390/ijms21144834](https://doi.org/10.3390/ijms21144834).
- 20 Li S, Lv J, Li J, et al. Intestinal microbiota impact sepsis associated encephalopathy via the vagus nerve[J]. *Neurosci Lett*, 2018, 662:98–104. DOI: [10.1016/j.neulet.2017.10.008](https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.10.008).
- 21 McDonald B, Zucoloto AZ, Yu IL, et al. Programing of an intravascular immune firewall by the gut microbiota protects against pathogen dissemination during infection[J].

- Cell Host Microbe, 2020, 28(5): 660–668. e4. DOI: [10.1016/j.chom.2020.07.014](https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.07.014).
- 22 Gong S, Yan Z, Liu Z, 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. DOI: [10.1002/hep.30361](https://doi.org/10.1002/hep.30361).
- 23 Liu B, Yu Y, Zhao M, et al. Correlation analysis of the microbiome and immune function in the lung–gut axis of critically ill patients in the ICU[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 808302. DOI: [10.3389/fmed.2022.808302](https://doi.org/10.3389/fmed.2022.808302).
- 24 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. DOI: [10.1038/nmicrobiol.2016.113](https://doi.org/10.1038/nmicrobiol.2016.113).
- 25 Vincent JL, Rello J, Marshall J, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units[J]. *JAMA*, 2009, 302(21): 2323–2329. DOI: [10.1001/jama.2009.1754](https://doi.org/10.1001/jama.2009.1754).
- 26 Taur Y, Jenq RR, Perales MA, et al. The effects of intestinal tract bacterial diversity on mortality following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Blood*, 2014, 124(7): 1174–1182. DOI: [10.1182/blood-2014-02-554725](https://doi.org/10.1182/blood-2014-02-554725).
- 27 Schlechte J, Zucoloto AZ, Yu IL, et al. Dysbiosis of a microbiota–immune metasytem in critical illness is associated with nosocomial infections[J]. *Nat Med*, 2023, 29(4): 1017–1027. DOI: [10.1038/s41591-023-02243-5](https://doi.org/10.1038/s41591-023-02243-5).
- 28 He S, Lin F, Hu X, et al. Gut microbiome–based therapeutics in critically ill adult patients—a narrative review[J]. *Nutrients*, 2023, 15(22): 4734. DOI: [10.3390/nu15224734](https://doi.org/10.3390/nu15224734).
- 29 Kim SM, DeFazio JR, Hyoju SK, et al. Fecal microbiota transplant rescues mice from human pathogen mediated sepsis by restoring systemic immunity[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 2354. DOI: [10.1038/s41467-020-15545-w](https://doi.org/10.1038/s41467-020-15545-w).
- 30 Assimakopoulos SF, Papadopoulou I, Bantouna D, et al. Fecal microbiota transplantation and hydrocortisone ameliorate intestinal barrier dysfunction and improve survival in a rat model of cecal ligation and puncture–induced sepsis[J]. *Shock*, 2021, 55(5): 666–675. DOI: [10.1097/SHK.0000000000001566](https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001566).
- 31 Seifi N, Sedaghat A, Nematy M, et al. Effects of synbiotic supplementation on the serum endotoxin level, inflammatory status, and clinical outcomes of adult patients with critical illness: a randomized controlled trial[J]. *Nutr Clin Pract*, 2022, 37(2): 451–458. DOI: [10.1002/ncp.10758](https://doi.org/10.1002/ncp.10758).
- 32 Fu Y, Moscoso DI, Porter J, et al. Relationship between dietary fiber intake and short–chain fatty acid–producing bacteria during critical illness: a prospective cohort study[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2020, 44(3): 463–471. DOI: [10.1002/jpen.1682](https://doi.org/10.1002/jpen.1682).
- 33 You S, Ma Y, Yan B, et al. The promotion mechanism of prebiotics for probiotics: a review[J]. *Front Nutr*, 2022, 9: 1000517. DOI: [10.3389/fnut.2022.1000517](https://doi.org/10.3389/fnut.2022.1000517).
- 34 Olas B. Probiotics, prebiotics and synbiotics—a promising strategy in prevention and treatment of cardiovascular diseases?[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(24): 9737. DOI: [10.3390/ijms21249737](https://doi.org/10.3390/ijms21249737).
- 35 Rohith G, Sureshkumar S, Anandhi A, et al. Effect of synbiotics in reducing the systemic inflammatory response and septic complications in moderately severe and severe acute pancreatitis: a prospective parallel–arm double–blind randomized trial[J]. *Dig Dis Sci*, 2023, 68(3): 969–977. DOI: [10.1007/s10620-022-07618-1](https://doi.org/10.1007/s10620-022-07618-1).
- 36 Kim CH. Control of lymphocyte functions by gut microbiota–derived short–chain fatty acids[J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(5): 1161–1171. DOI: [10.1038/s41423-020-00625-0](https://doi.org/10.1038/s41423-020-00625-0).
- 37 Zhang H, Xu J, Wu Q, et al. Gut microbiota mediates the susceptibility of mice to sepsis–associated encephalopathy by butyric acid[J]. *J Inflamm Res*, 2022, 15: 2103–2119. DOI: [10.2147/JIR.S350566](https://doi.org/10.2147/JIR.S350566).
- 38 Ji JJ, Sun QM, Nie DY, et al. Probiotics protect against RSV infection by modulating the microbiota–alveolar–macrophage axis[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2021, 42(10): 1630–1641. DOI: [10.1038/s41401-020-00573-5](https://doi.org/10.1038/s41401-020-00573-5).
- 39 Yu Q, Yu F, Li Q, et al. Anthocyanin–rich butterfly pea flower extract ameliorating low–grade inflammation in a high–fat–diet and lipopolysaccharide–induced mouse model[J]. *J Agric Food Chem*, 2023, 71(31): 11941–11956. DOI: [10.1021/acs.jafc.3c02696](https://doi.org/10.1021/acs.jafc.3c02696).
- 40 Chen T, Yang CS. Biological fates of tea polyphenols and their interactions with microbiota in the gastrointestinal tract: implications on health effects[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2020, 60: 2691–2709. DOI: [10.1080/10408398.2019.1654430](https://doi.org/10.1080/10408398.2019.1654430).

41 Cao Z, Sugimura N, Burgermeister E, et al. The gut virome: a new microbiome component in health and disease[J]. EBioMedicine, 2022, 81: 104113. DOI: [10.1016/j.ebiom.2022.104113](https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.104113).

42 Fujiki J, Schnabl B. Phage therapy: targeting intestinal

bacterial microbiota for the treatment of liver diseases[J]. JHEP Rep, 2023, 5(12): 100909. DOI: [10.1016/j.jhepr.2023.100909](https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2023.100909).

收稿日期: 2024 年 08 月 21 日 修回日期: 2024 年 10 月 14 日
本文编辑: 李绪辉 曹 越

引用本文: 李增亮, 要旗, 张开元, 等. 肠道菌群在脓毒症发生发展中的作用及其治疗潜力[J]. 医学新知, 2024, 34(12): 1417-1423. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202408062](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202408062).

Li ZL, Yao Q, Zhang KY, et al. The roles of the gut microbiome in the development and progression of sepsis and its therapeutic potential[J]. Yixue Xinzhi Zazhi, 2024, 34(12): 1417-1423. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202408062](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202408062).