

## 肠内营养对神经危重症患者肠道微生态影响的研究进展

田小霖<sup>1</sup> 宋玮<sup>1</sup> 夏耿红<sup>2</sup> 谭楚红<sup>3</sup> 尹超<sup>1</sup>

<sup>1</sup>南方医科大学南方医院神经内科,广东广州 510515;<sup>2</sup>南方医科大学南方医院增城分院神经内科,广东广州 510760;<sup>3</sup>南方医科大学南方医院重症医学科,广东广州 510515

通信作者:尹超,Email:yinj@smu.edu.cn

**【摘要】** 肠道微生态系统是由肠道菌群及其所寄居的肠道环境所组成。神经危重症患者的肠道微生态系统存在严重紊乱,表现为菌群多样性下降、有害菌属及肠屏障破坏增加。适宜的肠内营养可维持肠屏障稳定,调节肠道免疫功能,抑制肠道炎症,还可调节特定肠道菌群及肠道功能,对维持肠道微生态平衡、减少患者临床并发症有着重要的意义,也是神经危重症患者治疗的新靶点。本文概述了神经危重症患者的肠道微生态变化及目前肠内营养指南推荐的治疗方案,将肠内营养及不同添加剂对肠道菌群、肠道功能影响的研究进展进行总结,为后续研究提供参考。

**【关键词】** 神经危重症; 肠内营养; 肠道微生态

**基金项目:** 国家自然科学基金(81870936)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210424-00607

### Research progress of the effect of enteral nutrition on intestinal microecology in neurocritical ill patients

Tian Xiaolin<sup>1</sup>, Song Wei<sup>1</sup>, Xia Genghong<sup>2</sup>, Tan Chuhong<sup>3</sup>, Yin Jia<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, Guangdong, China;

<sup>2</sup>Department of Neurology, Zengcheng Branch, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510760, Guangdong, China;

<sup>3</sup>Department of Critical Care Medicine, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, Guangdong, China

Corresponding author: Yin Jia, Email: yinj@smu.edu.cn

**【Abstract】** The intestinal flora and the intestinal environment in which it resides together constitute the intestinal microecosystem, it is significantly disturbed in neurocritical ill patients, as manifested by the decrease of bacterial diversity, an increase of pathogen, and the destruction of the intestinal barrier. Appropriate enteral nutrition is effective in maintaining intestinal barrier stability, regulating intestinal immune function, inhibiting intestinal inflammation, and regulating specific intestinal microbiota and intestinal function. It is important for sustaining intestinal microecological balance, reducing clinical complications in patients, and is a new target for the treatment of neurocritical ill patients. This review elaborates the alteration of intestinal microecology and treatment options recommended by current clinical guidelines in neurocritical ill patients and summarizes the research progress of the effects of enteral nutrition and several nutritional additives on intestinal flora and intestinal functions, to provide a reference for the follow-up research.

**【Key words】** Neurocritical illness; Enteral nutrition; Intestinal microecology

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81870936)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210424-00607

人体肠道中定殖着数以亿计多种多样的微生物,这些微生物被统称为肠道菌群,它们共存于肠道内并保持动态平衡,与宿主进行营养物质、代谢物和蛋白质的交换,与肠道环境共同组成肠道微生态系统。肠道菌群的组成存在明显的个体差异,在人体中参与抵御病原体入侵、调节肠蠕动及肠道免疫等过程,是维持人体代谢和免疫稳态的关键因素<sup>[1]</sup>。肠道微生态包括肠道屏障、肠道免疫系统和微生物群,这些成分都会随着危重疾病的发生而改变,进而加速机体病理生理反应的发展,甚至导致多器官功能障碍综合征。研究表明,神经危重症患者中广泛存在肠道上皮细胞屏障功能和免疫功能下降以及肠道微生物移位入血等<sup>[2]</sup>,这种肠道微生态紊乱被认为是其预后及相关感染并发症发生的主要驱动因素。有研究者发现,肠内营养相关治疗可调节肠道屏障及免疫炎症状态,纠正肠道菌群紊乱<sup>[3]</sup>。在神经危重症患

者中,早期肠内营养可改善预后,但关于如何选择肠内营养剂型或特定微量营养素添加剂调节肠道微生态以改善患者预后的研究仍然有限。现对神经危重症患者的肠道微生态变化及目前肠内营养指南推荐治疗方案进行概述,重点总结肠内营养及不同添加剂对肠道菌群、肠屏障及肠道炎症免疫方面的影响,为后续研究提供参考。

### 1 神经危重症患者肠道微生态变化

广义地说,神经危重症是所有需要在神经重症监护病房(neurology intensive care unit, NICU)治疗的疾病状态,如重症脑血管病、脑炎、重型颅脑损伤、代谢性脑病、脑肿瘤等。NICU患者常合并意识障碍、吞咽困难、急性应激反应、代谢障碍等,可导致营养不良和免疫功能下降,继而使患者感染、器官功能障碍、死亡风险增加<sup>[4]</sup>。肠道微生态紊乱一直被看作是危重疾病的“引擎”。肠道微生物组通过调节“肠-

脑轴”影响许多神经疾病的发展,其潜在影响包括但不限于下丘脑-垂体-肾上腺轴改变、迷走神经刺激、短链脂肪酸浓度变化、血脑屏障通透性改变、神经内分泌激素[如  $\gamma$ -氨基丁酸( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA)]的产生/调节。

**1.1 肠屏障功能改变:**神经危重症患者的机械性、缺血性炎症损伤可引起肠道内皮细胞紧密连接破坏。肠上皮细胞通过紧密连接蛋白构建黏膜屏障、分泌各种免疫介质、传递细菌特异性信息,在维持肠道微生物与宿主的共生关系中发挥重要作用。有研究者观察到,重症监护病房(intensive care unit, ICU)患者肠上皮紧密连接蛋白下调,血清中紧密连接蛋白闭锁小带蛋白 1(zonula occludens 1, ZO-1)、封闭蛋白(Occludin)、人连蛋白(Zonulin)升高,肠道黏膜屏障功能减弱,血清中肠屏障指标 D-乳酸和肠脂肪酸结合蛋白水平显著升高,并与不良预后相关<sup>[5]</sup>。

**1.2 肠道菌群变化:**肠道菌群在神经危重症状态下发生显著变化。迄今为止,越来越多的研究者强调了微生物群对重症医学的重要性。在 ICU 中多种因素都会导致肠道菌群多样性减少。抗菌药物、阿片类药物、质子泵抑制剂、镇静剂和肠内营养等医源性干预措施、ICU 整体病理环境、危重症患者肠上皮炎症及免疫反应都会对微生物群造成严重的损害,加重肠道菌群紊乱,并使之转化为病理性生物群落,从而使患者更容易发生院内感染、脓毒症和多器官功能衰竭,形成恶性循环。近期对 ICU 患者的研究显示,危重症患者的肠道菌群呈现  $\alpha$  多样性较低(组内)、 $\beta$  多样性增高(组间)的特征,并且在 ICU 住院期间菌群失调程度逐渐加重<sup>[6]</sup>。值得注意的是,即使是短期的 ICU 住院患者在入院后不久微生物组成也会发生显著变化,尤其是突发外伤的 ICU 患者,入院后 6 h 内就能检测到肠道微生物组的变化以及粪便短链脂肪酸浓度的降低<sup>[5]</sup>。神经危重症患者肠道菌群组成亦有显著变化,表现为肠杆菌、紫单胞菌、肠球菌等富集,并且在 NICU 住院期间,这种失调的程度有所增加<sup>[7]</sup>。Nicholson 等<sup>[8]</sup>在创伤性脑损伤小鼠模型中发现,伤后 2 h 内就出现了肠道菌群组成的显著变化及菌群多样性下降,其测量值与疾病严重程度显著相关。

## 2 神经危重症患者的肠内营养支持指南

营养不良是神经危重症患者的常见并发症,可能与吞咽困难、意识状态、转院导致的进食延迟或营养供应中断、疾病严重程度加重、代谢需求增加等原因有关。越来越多的证据表明,为神经危重症患者提供营养治疗的方式(即肠内或肠外营养)非常重要,但是关于营养干预对患者预后改善效果的研究仍然较少。经过多个随机对照试验证实,与肠外营养相比,肠内营养的早期应用可缩短患者 NICU 住院时间,减少重症监护患者的感染并发症<sup>[9-10]</sup>。

欧洲肠外肠内营养学会(European Society for Parenteral and Enteral Nutrition, ESPEN)指南认为,入住 ICU 超过 48 h 的患者均存在营养风险<sup>[11]</sup>;2016 年中国神经外科重症患者消化与营养管理专家共识建议,应对所有入住 NICU 的患者进行营养状态筛查,并且对于吞咽功能障碍的患者,提倡早

期(24~48 h 内)肠内营养,争取 48~72 h 内达到能量与蛋白靶值的 80%<sup>[4]</sup>。但由于患者之间的差异性较大,神经危重症患者的营养一直是一个复杂且有挑战性的话题,部分关于最佳营养路径和时机的数据及建议相互矛盾,尚需大规模临床试验佐证<sup>[11]</sup>。

## 3 肠内营养对肠道微生态的影响

肠内营养的生理刺激对维持肠道菌群、胃肠功能至关重要。在肠内营养缺乏的情况下,肠道黏膜结构发生明显改变,导致胃肠道屏障功能受损。这种损伤加速了肠道菌群从肠腔向黏膜下组织的迁移,可引发肠道上皮炎症并导致屏障渗漏,使细菌和内毒素发生移位<sup>[12]</sup>。目前研究者普遍观察到在神经危重症患者中有致病微生物的改变,部分研究表明其可能与患者的营养管理相关。

**3.1 肠道菌群:**饥饿和肠外营养与细菌多样性的减少有关,其可影响微生物与宿主免疫系统的相互作用以及潜在致病菌(大肠埃希菌、沙门菌、霍乱弧菌等)的生长能力,可能导致继发感染以及肠黏膜促炎细胞因子表达的增加和屏障功能的丧失<sup>[13]</sup>。据报道,与肠内营养相比,接受肠外营养的患者肠道菌群组成变化明显,拟杆菌门的比例增加;而添加肠内营养后,这些变化有所改善<sup>[14]</sup>。在一项系统评价中研究者总结了 367 例患者的肠道微生态特征,认为肠内营养的缺乏与变形杆菌数量增加和微生物多样性降低有关<sup>[15]</sup>。

**3.2 肠道免疫:**研究表明,肠外营养患者的感染发生率高于肠内营养患者,这突出显示了在肠内营养缺乏的情况下免疫防御的本质变化<sup>[16]</sup>。Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR)在肠道免疫防御中起重要作用,可调节各种防御素的表达,保持对共生细菌的耐受性。当细菌穿过肠道上皮层时,TLR 识别病原体并诱导抗菌蛋白表达、促进炎症因子释放以抵抗全身感染。Ikeda 等<sup>[17]</sup>在肠外营养中观察到 TLR 表达升高,可能与缺乏肠内营养时细菌移位引起的感染性休克风险增加有关。Peyer 斑沿小肠分布,由免疫细胞区组成,是肠道中产生免疫球蛋白 A(immunoglobulin A, IgA)的主要部位。缺乏肠内营养时,Peyer 斑中的淋巴细胞数量大幅减少(主要为 CD4 淋巴细胞的丧失),导致淋巴细胞增殖能力降低。即使是少量的肠内营养也可对胃肠道免疫产生有益影响,并能恢复小鼠体内 IgA 浓度和淋巴细胞数量<sup>[18]</sup>。

**3.3 炎症因子:**Lubbers 等<sup>[19]</sup>使用人内毒素血症模型研究表明,肠内营养可发挥抗炎作用,可降低血清促炎细胞因子肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )和白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)的水平,升高抗炎细胞因子 IL-10 水平。体外及小鼠体内实验研究表明,肠外营养时受损的蛋白表达依赖于上调的 TNF- $\alpha$ ,并且 TNF- $\alpha$  和 TNF 受体(tumor necrosis factor receptors, TNFR1、TNFR2)之间的相互作用可诱导肠道黏膜紧密连接蛋白 Occludin、ZO-1、Claudin、钙黏蛋白等减少<sup>[20]</sup>。IL-10 是上皮屏障的另一重要调节因子,也是促炎细胞因子(如 TNF- $\alpha$ )的有效抑制剂。小鼠全肠外营养模型显示,IL-10 表达显著降低与紧密连接蛋白表达减少和上皮抵抗性降低有关,而体外补充 IL-10 可

以部分缓解这些变化<sup>[21]</sup>。

**3.4 肠屏障:** 胃肠黏膜作为一种对抗来自胃肠道内病原体的防御屏障,具有巨大的表面积,其完整的屏障功能对抵御肠腔细菌移位具有重要的意义。胃肠道黏膜细胞在 3~6 d 内就会被完全替换。营养供应不足会导致这一具有高度有丝分裂活性组织的细胞增殖与凋亡之间的平衡受损,新生的细胞质量下降,无法形成完整的黏膜屏障,从而导致胃肠黏膜功能紊乱。

胃肠道黏膜营养供应的方式为肠道上皮细胞直接从胃肠道吸收营养物质。仅通过肠外营养,缺少肠内刺激时,即使营养充分,也会显著降低黏膜上皮细胞的增殖率,增加全肠外营养模型小鼠肠上皮细胞凋亡<sup>[22]</sup>,肠道物理屏障出现渗漏,造成细菌向黏膜下组织迁移。胃肠道黏膜降解作用的主要机制之一是紧密连接蛋白排列松散和黏附分子数量减少。来自小鼠模型的数据表明,在肠外营养中,肠屏障编码紧密连接蛋白和黏附分子(如 ZO-1、ZO-2、Occludin、E-cadherin、Claudins)的 mRNA 表达显著下降<sup>[23]</sup>。Ralls 等<sup>[24]</sup>研究也发现,禁食后的肠道紧密连接蛋白 ZO-1、Occludin、E-cadherin、Claudin-4 等密度明显下降,紧密连接结构缺失。肠道碱性磷酸酶的表达减少是缺乏肠内营养时黏膜屏障阻力丧失的另一个原因。肠道碱性磷酸酶在解毒脂多糖中起关键作用,可作为化学屏障功能的标志。有研究表明,与肠内营养相比,肠外营养会导致溶菌酶、黏蛋白 2 和肠道碱性磷酸酶的损失,显著损害肠道屏障功能及先天免疫;而同时补充 20% 的肠内营养就可以逆转这些变化<sup>[14]</sup>。

#### 4 肠内营养成分及添加剂

在神经危重症患者中,调节肠道菌群可以改善患者预后;而且恢复抗菌药物引起的菌群失调也有可能降低感染的风险。基于益生菌、膳食纤维、短链脂肪酸的治疗可以在一定程度上有助于肠道微生态的健康和稳定。

**4.1 肠内营养配方:** 肠内营养对维持肠道正常菌群构成具有重要意义。饮食对肠道菌群的组成有很大的影响,即使是短期接触富含某种特定类型宏量营养素的饮食,也会促进特定细菌的选择,从而代谢营养成分,并在特定环境中生存下来<sup>[25]</sup>。对于危重症患者来说,高蛋白的肠内营养方案可以更好地维持肌肉含量,对早期康复有积极作用<sup>[26]</sup>。在 NICU,低热量肠内营养与胃肠不耐受发生率降低、呼吸机依赖时间和住院时间的缩短有关<sup>[27]</sup>。此外,有研究显示,肠道菌群中拟杆菌门和放线菌门与脂肪丰富的营养方案呈正相关,与动物蛋白丰富的营养方案呈负相关;而厚壁菌门和变形杆菌门则相反<sup>[28]</sup>。但鲜有研究深入探讨神经危重症患者不同肠内营养方案相关菌群的特征。

**4.2 短链脂肪酸与膳食纤维:** 肠道菌群除了直接与宿主肠道和免疫细胞相互作用外,还能通过细菌发酵产物短链脂肪酸影响宿主肠道的稳态。有研究者发现,低纤维、高脂肪、高蛋白质和高糖的促炎饮食会减少短链脂肪酸的产生,使肠道菌群向促炎微生物组结构转变<sup>[29]</sup>。丁酸是一种具有代表性的短链脂肪酸。Jirsova 等<sup>[30]</sup>发现,外源性丁酸盐能部分

缓解缺乏肠内营养诱导的肠屏障损伤,虽然没有逆转大多数菌群单元的表达改变,但确实影响了一些潜在有益或致病菌属的丰度,这可能有助于其肠道整体的有益效果。

膳食纤维是人体所需食物中必要的成分,是细菌发酵产生短链脂肪酸所需的底物,可帮助维持肠道微生物群的内稳态。在危重症患者中,膳食纤维可能降低腹泻和感染的发生率,缩短住院时间<sup>[31]</sup>。纤维丰富的饮食对肠道屏障的完整性存在有益的影响。研究者在脓毒症发生前 2 周以高纤维食物喂养的小鼠肠道中发现了大量的阿克曼菌属和毛螺菌科,并在盲肠结扎穿孔术后提高了存活率;而加用抗菌药物后,阿克曼菌属的富集和脓毒症的生存益处均未出现<sup>[32]</sup>。在接受广谱抗菌药物治疗的危重症患者中,添加膳食纤维者的肠道菌群中产短链脂肪酸肠菌的相对丰度、粪便中短链脂肪酸水平都有增加趋势<sup>[33]</sup>。

**4.3 益生元、益生菌:** 益生元是促进健康微生物群生长的有机物质。益生菌是外源供应的活性微生物。现阶段认为,在肠道中植入被认为对肠道有益或在关键状态下被耗尽的微生物群落(即益生菌),有助于患者病情的维持或至少改善一定病情。益生菌已被证明可降低危重症患者呼吸机相关性肺炎及感染并发症的发生率,但总体预后并无改善<sup>[34]</sup>。Seifi 等<sup>[35]</sup>发现,ICU 患者可通过在肠内营养中添加益生元来调节肠道菌群,降低肌肉蛋白分解代谢,减少感染并发症、呼吸机依赖和 ICU 住院时间。在严重创伤性脑损伤、重症脑卒中患者中,同时观察到益生菌可有效调节肠道菌群及肠屏障功能,降低炎症因子〔C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、TNF- $\alpha$ 、IL-10〕水平,提高免疫功能指标(IgA 等)<sup>[36-37]</sup>。

#### 5 展望

总之,在神经危重症患者中,营养管理、肠道微生物组、免疫炎症机制三者间相互影响并可能存在协同作用。应用肠内营养调节肠道微生态将是改善神经危重症患者预后的一个关键因素。尽管目前的研究揭示了特定营养管理的潜在疗效,但由于营养成分与微生物组之间复杂的相互作用,其机制尚未确切诠释。探索肠内营养对肠道微生态的具体调节机制,可以进一步提示我们如何通过干预肠内营养的剂量和成分,靶向调节神经危重症患者特定肠道菌群及肠道功能,这将是下一步研究的热点方向。虽对此仍需要大规模临床试验及循证医学研究佐证,但我们可以预见在未来的研究中,通过肠内营养治疗靶向调节肠道微生态具有巨大的潜在临床应用价值,为神经危重症患者的治疗提供新的思路

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Heintz-Buschart A, Wilmes P. Human gut microbiome: function matters [J]. Trends Microbiol, 2018, 26 (7): 563-574. DOI: 10.1016/j.tim.2017.11.002.
  - [2] Klingensmith NJ, Coopersmith CM. The gut as the motor of multiple organ dysfunction in critical illness [J]. Crit Care Clin, 2016, 32 (2): 203-212. DOI: 10.1016/j.ccc.2015.11.004.
  - [3] 刘杰锋,何苗,曾心雨,等.老年结肠癌患者术后早期微生态肠内营养对肠道菌群及免疫功能的影响[J].中华老年医学杂志, 2020, 39 (4): 435-438. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2020.04.015.
- Liu JF, He M, Zeng XY, et al. Effects of early postoperative enteral

- nutrition in combination of micro-ecological feed preparations on intestinal flora and immune function in elderly colorectal cancer patients after surgery [J]. *Chin J Geriatr*, 2020, 39 (4): 435–438. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2020.04.015.
- [4] 中华医学会神经外科学分会, 中国神经外科重症管理协作组. 中国神经外科重症患者消化与营养管理专家共识(2016)[J]. *中华医学杂志*, 2016, 96 (21): 1643–1647. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.021.005.
- Neurosurgery Branch of Chinese Medical Association, Chinese Neurosurgical Critical Care Management Collaborative Group. Expert consensus on digestion and nutrition management of severe neurosurgery patients in China (2016) [J]. *Natl Med J China*, 2016, 96 (21): 1643–1647. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.021.005.
- [5] 邱春芳, 王陆豪, 陈传希, 等. D-乳酸和 I-FABP 对 ICU 患者病情严重程度及预后的评估价值 [J]. *中华危重病急救医学*, 2020, 32 (11): 1331–1335. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200929-00613.
- Qiu CF, Wang LH, Chen CX, et al. Clinical study of D-lactate and intestinal fatty acid binding protein in evaluating disease severity and prognosis of ICU patients: secondary analysis of a prospective, multicenter clinical study [J]. *Chin Crit Care Med*, 2020, 32 (11): 1331–1335. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200929-00613.
- [6] Oami T, Chihade DB, Coopersmith CM. The microbiome and nutrition in critical illness [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2019, 25 (2): 145–149. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000582.
- [7] Xu RT, Tan CH, Zhu JJ, 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.
- [8] Nicholson SE, Watts LT, Burmeister DM, et al. Moderate traumatic brain injury alters the gastrointestinal microbiome in a time-dependent manner [J]. *Shock*, 2019, 52 (2): 240–248. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001211.
- [9] Chourdakis M, Kraus MM, Tzellos T, et al. Effect of early compared with delayed enteral nutrition on endocrine function in patients with traumatic brain injury: an open-labeled randomized trial [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2012, 36 (1): 108–116. DOI: 10.1177/0148607110397878.
- [10] 欧阳斐, 许美霞, 杨涛, 等. 早期肠内营养对大面积脑梗死患者继发感染及预后的影响 [J]. *中华危重病急救医学*, 2016, 28 (10): 940–942. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.10.016.
- Ouyang F, Xu MX, Yang T, et al. Influence of early enteral nutrition on secondary infection and prognosis in patients with massive cerebral infarction [J]. *Chin Crit Care Med*, 2016, 28 (10): 940–942. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.10.016.
- [11] Singer P, Blaser AR, Berger MM, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit [J]. *Clin Nutr*, 2019, 38 (1): 48–79. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.08.037.
- [12] 王继伟, 王新颖. 营养支持对肠道菌群与肠黏膜免疫的影响 [J]. *肠外与肠内营养*, 2017, 24 (5): 310–313, 317. DOI: 10.16151/j.1007-810x.2017.05.013.
- Wang JW, Wang XY. Effect of nutritional support on gut microbiota and intestinal mucosa immunity [J]. *Parenter Enter Nutr*, 2017, 24 (5): 310–313, 317. DOI: 10.16151/j.1007-810x.2017.05.013.
- [13] Biesalski HK. Nutrition meets the microbiome: micronutrients and the microbiota [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2016, 1372 (1): 53–64. DOI: 10.1111/nyas.13145.
- [14] Wan X, Bi JC, Gao XJ, et al. Partial enteral nutrition preserves elements of gut barrier function, including innate immunity, intestinal alkaline phosphatase (IAP) level, and intestinal microbiota in mice [J]. *Nutrients*, 2015, 7 (8): 6294–6312. DOI: 10.3390/nu7085288.
- [15] Andersen S, Banks M, Bauer J. Nutrition support and the gastrointestinal microbiota: a systematic review [J]. *J Acad Nutr Diet*, 2020, 120 (9): 1498–1516. DOI: 10.1016/j.jand.2020.04.024.
- [16] Elke G, van Zanten AR, Lemieux M, et al. Enteral versus parenteral nutrition in critically ill patients: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Crit Care*, 2016, 20 (1): 117. DOI: 10.1186/s13054-016-1298-1.
- [17] Ikeda T, Hiromatsu K, Hotokezaka M, et al. Up-regulation of intestinal Toll-Like receptors and cytokines expressions change after TPN administration and a lack of enteral feeding [J]. *J Surg Res*, 2010, 160 (2): 244–252. DOI: 10.1016/j.jss.2009.01.022.
- [18] Ikezawa F, Fukatsu K, Moriya T, et al. Reversal of parenteral nutrition-induced gut mucosal immunity impairment with small amounts of a complex enteral diet [J]. *J Trauma*, 2008, 65 (2): 360–365; discussion 366. DOI: 10.1097/TA.0b013e31817c9711.
- [19] Lubbers T, Kox M, de Haan JJ, et al. Continuous administration of enteral lipid- and protein-rich nutrition limits inflammation in a human endotoxemia model [J]. *Crit Care Med*, 2013, 41 (5): 1258–1265. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31827c0a17.
- [20] Feng YJ, Teitelbaum DH. Tumour necrosis factor: induced loss of intestinal barrier function requires TNFR1 and TNFR2 signalling in a mouse model of total parenteral nutrition [J]. *J Physiol*, 2013, 591 (15): 3709–3723. DOI: 10.1113/jphysiol.2013.253518.
- [21] Sun XY, Yang H, Nose K, et al. Decline in intestinal mucosal IL-10 expression and decreased intestinal barrier function in a mouse model of total parenteral nutrition [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2008, 294 (1): G139–147. DOI: 10.1152/ajpgi.00386.2007.
- [22] Demehri FR, Krug SM, Feng YJ, et al. Tight junction ultrastructure alterations in a mouse model of enteral nutrient deprivation [J]. *Dig Dis Sci*, 2016, 61 (6): 1524–1533. DOI: 10.1007/s10620-015-3991-3.
- [23] Yang H, Feng YJ, Sun XY, et al. Enteral versus parenteral nutrition: effect on intestinal barrier function [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2009, 1165: 338–346. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.04026.x.
- [24] Ralls MW, Demehri FR, Feng YJ, et al. Enteral nutrient deprivation in patients leads to a loss of intestinal epithelial barrier function [J]. *Surgery*, 2015, 157 (4): 732–742. DOI: 10.1016/j.surg.2014.12.004.
- [25] Moron R, Galvez J, Colmenero M, et al. The importance of the microbiome in critically ill patients: role of nutrition [J]. *Nutrients*, 2019, 11 (12): 3002. DOI: 10.3390/nu11123002.
- [26] Suzuki G, Ichibayashi R, Yamamoto S, et al. Effect of high-protein nutrition in critically ill patients: a retrospective cohort study [J]. *Clin Nutr ESPEN*, 2020, 38: 111–117. DOI: 10.1016/j.clnesp.2020.05.022.
- [27] Mousavian SZ, Pasdar Y, Ranjbar G, et al. Randomized controlled trial of comparative hypocaloric vs full-energy enteral feeding during the first week of hospitalization in neurosurgical patients at the intensive care unit [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2020, 44 (8): 1475–1483. DOI: 10.1002/jpen.1782.
- [28] David LA, Maurice CF, Carmody RN, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome [J]. *Nature*, 2014, 505 (7484): 559–563. DOI: 10.1038/nature12820.
- [29] Annalisa N, Alessio T, Claudette TD, et al. Gut microbiota population: an indicator really sensible to any change in age, diet, metabolic syndrome, and life-style [J]. *Mediators Inflamm*, 2014, 2014: 901308. DOI: 10.1155/2014/901308.
- [30] Jirsova Z, Heczkova M, Dankova H, et al. The effect of butyrate-supplemented parenteral nutrition on intestinal defence mechanisms and the parenteral nutrition-induced shift in the gut microbiota in the rat model [J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 7084734. DOI: 10.1155/2019/7084734.
- [31] Venegas-Borsellino C, Kwon M. Impact of soluble fiber in the microbiome and outcomes in critically ill patients [J]. *Curr Nutr Rep*, 2019, 8 (4): 347–355. DOI: 10.1007/s13668-019-00299-9.
- [32] Morowitz MJ, Di Caro V, Pang D, et al. Dietary supplementation with nonfermentable fiber alters the gut microbiota and confers protection in murine models of sepsis [J]. *Crit Care Med*, 2017, 45 (5): e516–e523. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002291.
- [33] Freedberg DE, Messina M, Lynch E, et al. Impact of fiber-based enteral nutrition on the gut microbiome of ICU patients receiving broad-spectrum antibiotics: a randomized pilot trial [J]. *Crit Care Explor*, 2020, 2 (6): e0135. DOI: 10.1097/CCE.0000000000000135.
- [34] 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. DOI: 10.1186/s13054-018-2167-x.
- [35] Seifi N, Safarian M, Nematy M, et al. Effects of synbiotic supplementation on energy and macronutrients homeostasis and muscle wasting of critical care patients: study protocol and a review of previous studies [J]. *Trials*, 2020, 21 (1): 221. DOI: 10.1186/s13063-020-4136-3.
- [36] Wan GH, Wang LL, Zhang GH, et al. Effects of probiotics combined with early enteral nutrition on endothelin-1 and C-reactive protein levels and prognosis in patients with severe traumatic brain injury [J]. *J Int Med Res*, 2020, 48 (3): 300060519888112. DOI: 10.1177/0300060519888112.
- [37] 陈金莹, 罗云英, 朱珍萍, 等. 早期肠内营养联合益生菌对重症缺血性卒中患者肠道菌群及免疫功能的影响 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2019, 26 (3): 329–333. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.03.019.
- Chen JY, Luo YY, Zhu ZP, et al. Effects of early enteral nutrition combined with probiotics on intestinal flora and immune function in patients with severe ischemic stroke [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2019, 26 (3): 329–333. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.03.019.