

肠道菌群通过胞葬影响脓毒症相关性脑病的研究进展

廖宏森 李浩甲 斯妍娜 鲍红光

南京医科大学附属南京医院(南京市第一医院)麻醉科,江苏南京 210006

通信作者:鲍红光, Email: hongguang_bao@163.com

【摘要】 脓毒症相关性脑病(SAE)是继发于脓毒症的一种严重疾病,可增加脓毒症患者病死率,幸存者可能存在长期认知缺陷。近年来众多研究表明,肠道菌群与中枢神经系统关系密切,可通过微生物-肠-脑轴对脑功能产生影响,因此,在SAE的发生发展中,肠道菌群可通过胆碱能抗炎通路等机制改善认知功能。胞葬作用(efferocytosis)作为体内清除凋亡细胞的过程,可减轻炎症反应,在脓毒症中具有器官保护作用,同时,肠道菌群可以通过某些代谢产物增强胞葬作用。因此,胞葬作用是肠道菌群影响SAE的又一潜在机制。本文就肠道菌群、胞葬以及SAE之间的相互作用进行综述,旨在探索潜在的SAE发病机制及治疗靶点。

【关键词】 脓毒症相关性脑病; 神经炎症; 肠道菌群; 胞葬作用

基金项目: 国家自然科学基金(81971872)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210525-00779

Research progress of sepsis associated encephalopathy influenced by gut microbiota via efferocytosis

Liao Hongsen, Li Haojia, Si Yanna, Bao Hongguang

Department of Anesthesiology, Nanjing First Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210006, Jiangsu, China

Corresponding author: Bao Hongguang, Email: hongguang_bao@163.com

【Abstract】 Sepsis associated encephalopathy (SAE) is a severe disease secondary to sepsis, which is associated with increased mortality and causes long-term cognitive deficits in survivors. Recently, an increasing body of evidence has shown that gut microbiota is closely related to the central nervous system, and could influence brain function via microbiota-gut-brain axis. Therefore, in the occurrence and development of SAE, cholinergic anti-inflammatory pathway is one of the mechanisms by which gut microbiota could improve cognitive function. Efferocytosis, a process of eliminating apoptotic cells in the body, has anti-inflammatory effects and provides organ protection in sepsis. On the other hand, it could be enhanced by some metabolites of gut microbiota, making it another potential mechanism for gut microbiota regulating SAE. This review summarizes the mutual regulation of gut microbiota, efferocytosis and SAE, to explore potential mechanisms and therapeutic targets of SAE.

【Key words】 Sepsis associated encephalopathy; Neuroinflammation; Gut microbiota; Efferocytosis

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81971872)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210525-00779

脓毒症是一种危及生命的常见危重症,发病率较高,世界范围内每年约有3100万患者被诊断为脓毒症,脓毒症相关性脑病(sepsis associated encephalopathy, SAE)是脓毒症常见的并发症之一,在合并肾、肝或多器官功能衰竭的患者中更容易出现,不仅会在急性期使患者出现谵妄及意识状态改变,使病死率由26%增加至49%,还可能使超过一半的幸存者产生长期认知缺陷,影响生活质量,加重社会医疗负担^[1]。赵赫等^[2]研究表明,脓毒症模型小鼠存在肠道菌群紊乱、菌群多样性的下降以及优势菌的改变,并且随着疾病的进程动态变化。随着近年来肠道菌群通过微生物-肠-脑轴(microbiota-gut-brain axis)影响中枢神经系统疾病的研究越来越多,肠道菌群与中枢神经系统的密切关联被逐步揭示^[3]。因此,我们有理由思考肠道菌群能否影响SAE,以及通过什么途径影响SAE。目前关于这方面的研究主要集中在胆碱能抗炎通路及肠道菌群代谢产物^[4-5]。胞葬作用(efferocytosis)作为体内清除凋亡细胞的过程,不仅在脓毒症中可以减轻炎症反应,在多种中枢神经系统疾病中对于神经炎症也具有抗炎作用^[6-7]。鉴于神经炎症是SAE的可能发

病机制之一,胞葬作用可能作为肠道菌群影响SAE的一个靶点^[8],现针对肠道菌群、胞葬以及SAE之间的相互作用进行综述,旨在探索潜在的SAE发病机制及治疗靶点。

1 肠道菌群对中枢神经系统疾病的影响

越来越多的研究表明,肠道菌群与人体的健康密切相关^[9]。除了在炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)等肠内疾病中发挥作用外,肠道菌群还与肠外的代谢性疾病、冠状动脉粥样硬化、骨骼健康、肿瘤,以及中枢神经系统有着密切关系^[10-13]。其中,肠-脑轴,或微生物-肠-脑轴是胃肠道或肠道菌群与中枢神经系统之间的信号转导通路^[3]。在整个生命过程中,肠道菌群通过多种直接或间接途径参与神经系统的发育及功能的形成和维持,包括神经元及胶质细胞的成熟、髓鞘形成、血脑屏障正常功能的维持,并且在多种中枢神经系统疾病的发生发展过程中起作用^[12]。肠道菌群与中枢神经系统的联系是双向的,肠道菌群可以通过产生一系列神经活性分子,如 γ -氨基丁酸、乙酰胆碱等,或通过直接刺激迷走神经来影响中枢神经系统功能;同样,在慢性或急性应激状态下,中枢神经系统会激活下丘脑-垂体-肾

上腺轴,导致肠道菌群和肠上皮细胞发生变化^[14]。

一些中枢神经系统退行性疾病与肠道菌群有关^[15]。帕金森病患者肠道中产丁酸细菌、普雷沃菌科减少,从而导致肠道通透性增加,机体暴露于大量细菌内毒素,使脑内 α -突触核蛋白(α -synuclein)合成和表达增加,促进帕金森病的发展^[16]。在阿尔茨海默病中,肠道菌群可能通过代谢产物产生神经炎症和血管退行性病变,紊乱的菌群也会抑制脑内自噬介导的淀粉样蛋白质清除过程,并且通过迷走神经传入纤维改变脑内神经递质的水平;而益生菌的使用有助于改善患者的认知功能^[17-18]。

在创伤性脑损伤(trumatic brain injury, TBI)中,肠道中的丁酸梭菌可以通过产生短链脂肪酸(short-chain fatty acid, SCFA)作用于肠道中的L-细胞,增加胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)的分泌,进而作用于脑内GLP-1受体(GLP-1 receptor, GLP-1R),产生神经营养和神经保护作用,从而改善TBI中神经功能障碍、脑水肿、神经变性和血脑屏障损伤^[19]。

肠道菌群对于精神状态也有影响^[15]。将核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3)基因敲除小鼠的肠道菌群移植至抑郁小鼠中,菌群可以通过环状RNA同源域相互作用蛋白激酶2(circular RNA homeodomain interacting protein kinase 2, Circ RNA HIPK2)缓解星形胶质细胞的功能障碍,从而改善抑郁样行为^[20]。将伴有焦虑症状的IBD患者粪便移植至无菌小鼠,1周后小鼠不仅出现了肠道症状,还表现出焦虑的异常行为和脑部炎症^[21]。在自闭症谱系障碍(autism spectrum disorder, ASD)患者中也观察到了肠道菌群紊乱,且使用双歧杆菌、链球菌和乳杆菌可以缓解其症状^[22]。

综上所述,肠道菌群可以通过产生代谢产物、作用于迷走神经等方式,改变中枢神经系统炎症水平、神经递质水平,进而影响多种中枢神经系统疾病。SAE与以上几种疾病在发病机制中,均存在神经炎症,因此,值得进一步探究肠道菌群是否会通过相关的途径对SAE产生影响^[1, 15, 19]。

2 肠道菌群对SAE的影响

SAE是脓毒症患者发生的弥漫性脑功能障碍,且需排除其他可明显改变脑功能的疾病,如药物中毒、脑血管事件、脑炎、脑膜炎等^[23]。神经炎症是SAE的重要发病机制,SAE伴随脑内促炎因子[如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)]的增加,过多的促炎因子使脑内血管内皮细胞产生的活性氧(reactive oxygen species, ROS)增多,进一步导致血脑屏障通透性增加等病理生理改变,加重SAE^[1]。目前研究显示,肠道菌群可以通过胆碱能抗炎系统和肠道菌群代谢产物两种途径减轻中枢神经系统炎症,进而减轻SAE。

2.1 胆碱能抗炎系统:迷走神经作为肠道菌群影响脑功能的方式之一,可以作用于小胶质细胞、巨噬细胞的 α 7-烟碱乙酰胆碱受体(α 7-nicotinic acetylcholine receptor, α 7-nAChR),产生抗炎作用,即胆碱能抗炎通路^[24]。有研究表明,在SAE

大鼠模型中,移植正常大鼠粪便可以减轻大脑皮质小胶质细胞的激活,减少海马区促炎因子的释放,进而缓解SAE的表现,而切断迷走神经可在一定程度上减弱这种缓解作用^[4, 25-26]。表明肠道菌群可以通过胆碱能抗炎通路减轻SAE。

2.2 肠道菌群代谢产物:肠道菌群代谢产物是影响脑功能的另一方式^[12]。SCFA是肠道菌群代谢产物之一,具有维持肠道屏障功能完整性,减轻全身炎症、内毒素血症的作用^[27]。丁酸梭菌产生的丁酸盐,作为SCFA的一种,可以减轻阿尔茨海默病中小胶质细胞介导的神经炎症^[28]。丁酸盐的抗炎作用机制可能是通过恢复被病原菌阻断的干扰素调节因子3(interferon regulatory factor 3, IRF3)信号转导途径,从而使宿主重新产生保护性免疫反应的能力^[29]。在SAE小鼠模型中,丁酸梭菌也被证实可以降低脑内IL-1 β 、TNF- α 及IL-6水平,增加脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)水平,减轻神经炎症,改善SAE小鼠的认知功能障碍^[30]。短链脂肪酸还对小鼠的SAE有一定的预防作用,Liu等^[5]的研究显示,在SAE小鼠造模前7d连续进行短链脂肪酸(乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐混合物)灌胃处理,可以改善SAE的行为障碍及神经元变性,减轻血脑屏障的损害,减少中枢神经系统促炎因子的表达。

由此可见,在SAE中,肠道菌群同样可以通过多种途径对疾病的发生发展产生重要影响。因此,探索肠道菌群影响SAE的更多机制有助于我们加深对二者关系的理解,进而为SAE的临床诊断及治疗提供理论依据。

3 肠道菌群、胞葬与SAE的相互作用

3.1 肠道菌群可增强胞葬作用:胞葬作用是指专职或非专职的吞噬细胞通过一系列信号分子及受体,寻找、结合并内化、降解凋亡细胞的过程,因此,胞葬作用具有清除凋亡细胞、减轻炎症反应、维持机体内环境稳定的功能,相应地,胞葬作用缺陷会影响包括中枢神经系统在内的多个系统的功能^[6-7]。膜联蛋白A1(Annexin A1, AnxA1)是一种由吞噬细胞分泌的蛋白质,可以通过促进吞噬细胞的胞葬作用,在炎症消退中发挥重要作用。研究显示,AnxA1可能通过促进信号转导和转录激活因子6(signal transducer and activator of transcription 6, STAT6)磷酸化,而上调过氧化物酶体增殖激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ)/CD36的表达,使巨噬细胞、小胶质细胞由促炎的M1型转变为抗炎的M2型,并增强其胞葬作用^[31]。肠道菌群对胞葬的影响机制之一可能与AnxA1有关,冠心病相关研究显示,肠道中的产丁酸细菌产生的丁酸盐可通过抑制组蛋白脱乙酰酶(histone deacetylase, HDAC)/转录因子SP1-微小RNA-27a(microRNA-27a, miR-27a)通路从而促进三磷酸腺苷结合盒载体A1(ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1)的表达,增加AnxA1的分泌,进而增强巨噬细胞的胞葬作用,减少动脉粥样硬化斑块的形成^[32]。另外,在痛风模型小鼠中发现,高膳食纤维饮食可促进肠道菌群产生醋酸盐(SCFA的一种),从而抑制炎症细胞中核转录因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)的活性,增加AnxA1、IL-10和转

化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 的分泌,使巨噬细胞转变为M2型,增强其胞葬作用,促进炎症消散^[33]。总之,肠道菌群可以通过产生丁酸盐或醋酸盐促进AnxA1分泌,进而增强巨噬细胞胞葬,发挥抗炎作用。而这一作用与SAE的发病机制是否存在关联,还有待于更深入的研究。

3.2 胞葬对中枢神经系统炎症及脓毒症的保护作用:胞葬在中枢神经系统中具有重要作用,其不仅参与神经回路的重塑和损伤后的修复,还与多种神经退行性疾病相关,包括多发性硬化症、阿尔茨海默病、帕金森病和亨廷顿病等^[7,34]。有研究表明,在缺血性脑卒中后,小胶质细胞和血源性巨噬细胞通过PPAR γ 和STAT6的上游调控,胞葬相关基因大量表达,在脑缺血后亚急性期可有效清除梗死灶中凋亡的神经细胞,促进神经炎症消退、脑修复和神经功能恢复;而敲除STAT6的脑卒中小鼠模型中,可观察到梗死灶体积扩大、死亡神经元的清除减少,以及小胶质细胞炎症相关基因表达的增加,最终导致脑组织不可逆的损伤以及长期的功能缺陷^[35-36]。

胞葬在脓毒症中对器官有保护作用,给急性酒精中毒伴脓毒症模型小鼠使用乳脂肪球表皮生长因子VIII (milk fat globule epidermal growth factor VIII, MFG-E8,一种胞葬过程中重要的桥接分子),可以增强病灶内胞葬作用和凋亡细胞的清除,血清中促炎因子TNF- α 、IL-6水平下降,对肝、肺产生保护作用^[37]。脓毒症中,细胞外冷诱导RNA结合蛋白(extracellular cold-inducible RNA-binding protein, eCIRP)可以诱导中性粒细胞产生中性粒细胞外陷阱(neutrophil extracellular trap, NET),其中含有的中性粒细胞弹性蛋白酶会破坏巨噬细胞表面的MFG-E8受体,即整合素 $\alpha v \beta 3$ 和 $\alpha v \beta 5$,从而损害胞葬作用^[38];另一项研究表明,给脓毒症小鼠使用酒精也会抑制巨噬细胞的胞葬作用,进而减少对形成NET后的中性粒细胞的清除,对肝脏造成损伤^[39]。

胞葬作用的减弱可能是SAE发生发展的机制之一,在SAE小鼠的海马组织中可观察到胞葬桥接分子MFG-E8表达水平下降,而对SAE小鼠进行侧脑室注射鼠重组MFG-E8后,其行为学表现得到改善,海马组织中促炎因子表达水平下降、细胞凋亡率降低^[40]。

可见,胞葬在减轻中枢神经系统炎症和脓毒症中均扮演了重要角色,并且对SAE的发病也有一定的影响。鉴于肠道菌群能促进胞葬,进一步研究肠道菌群、胞葬以及SAE三者间的相互作用可能会加深对SAE发病机制的理解。

4 SAE的肠道菌群及胞葬治疗靶点

对于SAE的治疗,由于其具体的发病机制尚不明确,加上临床表现多变,早期诊断较为困难,因此临床中尚无针对性的治疗方式,目前主要采取抗感染及对症支持等治疗。而重症监护病房(intensive care unit, ICU)中许多常用药物,如抗胆碱能药物及部分精神药物甚至可能加重SAE患者的谵妄,这也为SAE的治疗增加了难度^[1]。 $\alpha 2$ 肾上腺素能受体激动剂右美托咪定可减少SAE患者的谵妄天数及呼吸机

使用时间,可能对SAE有所改善;除此之外,非药物治疗,如早期活动、时间空间定向能力训练、充足的睡眠等也可减少SAE患者早期的谵妄发生^[8]。鉴于肠道菌群及胞葬均和SAE关系密切,针对这两个靶点也有潜在的治疗方式。

针对肠道菌群紊乱导致的疾病,主要有抗菌药物治疗、肠道菌群移植(fecal microbiota transplant, FMT)及摄入益生菌3种疗法^[15]。这些治疗方法目前在阿尔茨海默病、帕金森病等中枢神经系统疾病中已有一定的研究^[41-43],并且在SAE中也被证实有一定的改善作用。大剂量抗菌药物在脓毒症及其神经并发症的治疗中必不可少^[8]。有研究者发现,在盲肠结扎穿孔术(cecal ligation and puncture, CLP)致SAE小鼠模型中,腹腔注射米诺环素可改善海马的长时程增强(long-term potentiation, LTP),产生神经保护作用^[44]。将健康小鼠的粪便移植至SAE模型小鼠中,可以改变SAE小鼠的肠道菌群构成,减少海马组织中炎症因子的释放,进而改善其神经功能^[4]。给SAE小鼠灌胃益生菌,如丁酸梭菌可逆转其肠道菌群紊乱,抑制小胶质细胞的激活,减少脑内炎症因子,同时增加BDNF,减轻神经炎症,改善认知功能^[30]。除此之外,直接使用肠道菌群代谢产物短链脂肪酸也可能对SAE具有预防及改善作用^[5]。

针对胞葬这一环节,MFG-E8可通过促进胞葬,减轻炎症反应,改善脓毒症及SAE^[37,40]。总之,目前对于SAE尚无明确的治疗方式,在肠道菌群和胞葬这一潜在的通路中,可能还存在值得进一步研究的治疗靶点。

5 小结

SAE与肠道菌群、胞葬作用关系密切。肠道菌群在中枢神经系统的发生、成熟中起着重要作用,并且可以通过激活胆碱能抗炎通路、产生代谢产物,如短链脂肪酸等方式减轻中枢神经系统炎症,改善SAE;肠道菌群代谢产物短链脂肪酸可以通过促进胞葬相关蛋白,如AnxA1的分泌,增强胞葬作用;而胞葬作用可以通过清除凋亡细胞减轻中枢神经系统炎症,并且在脓毒症及SAE中也具有保护作用。因此,胞葬作用可能是肠道菌群影响SAE的机制之一,这有望成为研究及治疗SAE的潜在新靶点。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Chung HY, Wickel J, Brunkhorst FM, et al. Sepsis-associated encephalopathy: from delirium to dementia? [J]. J Clin Med, 2020, 9 (3): 703. DOI: 10.3390/jcm9030703.
- [2] 赵赫,匡重伸,李芳,等.脓毒症模型小鼠的肠道菌群组成与变化[J].中华危重病急救医学,2021,33(1):10-16. DOI:10.3760/cma.j.cn121430-20200814-00579.
- [3] Ghaisas S, Maher J, Kanthasamy A. Gut microbiome in health and disease: linking the microbiome-gut-brain axis and environmental factors in the pathogenesis of systemic and neurodegenerative diseases [J]. Pharmacol Ther, 2016, 158: 52-62. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2015.11.012.
- [4] Li SY, Lv J, Li JG, 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.
- [5] Liu JM, Jin YJ, Ye YL, et al. The neuroprotective effect of short chain fatty acids against sepsis-associated encephalopathy in mice [J]. Front Immunol, 2021, 12: 626894. DOI: 10.3389/

- fimmu.2021.626894.
- [6] Doran AC, Yurdagül A Jr, Tabas I. Efferocytosis in health and disease [J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20 (4): 254–267. DOI: 10.1038/s41577-019-0240-6.
- [7] Boada-Romero E, Martínez J, Heckmann BL, et al. The clearance of dead cells by efferocytosis [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21 (7): 398–414. DOI: 10.1038/s41580-020-0232-1.
- [8] Tauber SC, Djukic M, Gossner J, et al. Sepsis-associated encephalopathy and septic encephalitis: an update [J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2021, 19 (2): 215–231. DOI: 10.1080/14787210.2020.1812384.
- [9] Zmora N, Suez J, Elinav E. You are what you eat: diet, health and the gut microbiota [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16 (1): 35–56. DOI: 10.1038/s41575-018-0061-2.
- [10] De Musis C, Granata L, Dallio M, et al. Inflammatory bowel diseases: the role of gut microbiota [J]. *Curr Pharm Des*, 2020, 26 (25): 2951–2961. DOI: 10.2174/1381612826666200420144128.
- [11] Lynch SV, Pedersen O. The human intestinal microbiome in health and disease [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375 (24): 2369–2379. DOI: 10.1056/NEJMr1600266.
- [12] Sharon G, Sampson TR, Geschwind DH, et al. The central nervous system and the gut microbiome [J]. *Cell*, 2016, 167 (4): 915–932. DOI: 10.1016/j.cell.2016.10.027.
- [13] 王茹, 柳杨, 江枫, 等. 老年男性冠心病患者肠道菌群结构特点的研究 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2021, 23 (1): 25–30. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2021.01.007.
- [14] Petra AI, Panagiotidou S, Hatzigelaki E, et al. Gut-microbiota-brain axis and its effect on neuropsychiatric disorders with suspected immune dysregulation [J]. *Clin Ther*, 2015, 37 (5): 984–995. DOI: 10.1016/j.clinthera.2015.04.002.
- [15] Sasmita AO. Modification of the gut microbiome to combat neurodegeneration [J]. *Rev Neurosci*, 2019, 30 (8): 795–805. DOI: 10.1515/revneuro-2019-0005.
- [16] Shen L. Gut, oral and nasal microbiota and Parkinson's disease [J]. *Microb Cell Fact*, 2020, 19 (1): 50. DOI: 10.1186/s12934-020-01313-4.
- [17] Bostancıklıoğlu M. The role of gut microbiota in pathogenesis of Alzheimer's disease [J]. *J Appl Microbiol*, 2019, 127 (4): 954–967. DOI: 10.1111/jam.14264.
- [18] 马莉, 赵敏强, 范思海, 等. 肠道益生菌联合加兰他敏片对阿尔茨海默病患者认知功能及治疗安全性的影响研究 [J]. *中国药物与临床*, 2021, 21 (14): 2427–2429. DOI: 10.11655/zgywylc2021.14.002.
- [19] Li H, Sun J, Du J, et al. *Clostridium butyricum* exerts a neuroprotective effect in a mouse model of traumatic brain injury via the gut-brain axis [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2018, 30 (5): e13260. DOI: 10.1111/nmo.13260.
- [20] Zhang Y, Huang RR, Cheng MJ, et al. Gut microbiota from NLRP3-deficient mice ameliorates depressive-like behaviors by regulating astrocyte dysfunction via circHIPK2 [J]. *Microbiome*, 2019, 7 (1): 116. DOI: 10.1186/s40168-019-0733-3.
- [21] Lee HJ, Choi JK, Ryu HS, et al. Therapeutic modulation of gut microbiota in functional bowel disorders [J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2017, 23 (1): 9–19. DOI: 10.5056/jnm16124.
- [22] Fattorusso A, Di Genova L, Dell'Isola GB, et al. Autism spectrum disorders and the gut microbiota [J]. *Nutrients*, 2019, 11 (3): 521. DOI: 10.3390/nu11030521.
- [23] Robba C, Crippa IA, Taccone FS. Septic encephalopathy [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2018, 18 (12): 82. DOI: 10.1007/s11910-018-0895-6.
- [24] Hoskin JL, Al-Hasan Y, Sabbagh MN. Nicotinic acetylcholine receptor agonists for the treatment of Alzheimer's dementia: an update [J]. *Nicotine Tob Res*, 2019, 21 (3): 370–376. DOI: 10.1093/ntr/nty116.
- [25] 李素彦, 许宁, 花然亮, 等. 粪菌移植通过肠道菌群调节脓毒症大鼠脑皮质胆碱能抗炎通路 [J]. *中华危重病急救医学*, 2019, 31 (9): 1102–1107. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.09.009.
- [26] 李素彦, 张立涛, 徐鑫, 等. 粪菌移植对大鼠脓毒症相关性脑病的影响及机制 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2019, 26 (3): 279–284. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.03.007.
- [27] Juanola O, Ferrusquía-Acosta J, García-Villalba R, et al. Circulating levels of butyrate are inversely related to portal hypertension, endotoxemia, and systemic inflammation in patients with cirrhosis [J]. *FASEB J*, 2019, 33 (10): 11595–11605. DOI: 10.1096/fj.201901327R.
- [28] Sun J, Xu JX, Yang B, et al. Effect of *Clostridium butyricum* against microglia-mediated neuroinflammation in Alzheimer's disease via regulating gut microbiota and metabolites butyrate [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2020, 64 (2): e1900636. DOI: 10.1002/mnfr.201900636.
- [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.
- [30] Liu JM, Jin YJ, Li HJ, et al. Probiotics exert protective effect against sepsis-induced cognitive impairment by reversing gut microbiota abnormalities [J]. *J Agric Food Chem*, 2020, 68 (50): 14874–14883. DOI: 10.1021/acs.jafc.0c06332.
- [31] da Rocha GHO, Loliola RA, Pantaleão LDN, et al. Control of expression and activity of peroxisome proliferated-activated receptor γ by Annexin A1 on microglia during efferocytosis [J]. *Cell Biochem Funct*, 2019, 37 (7): 560–568. DOI: 10.1002/cbf.3433.
- [32] 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. DOI: 10.1016/j.cca.2020.04.037.
- [33] Vieira AT, Galvão I, Macia LM, et al. Dietary fiber and the short-chain fatty acid acetate promote resolution of neutrophilic inflammation in a model of gout in mice [J]. *J Leukoc Biol*, 2017, 101 (1): 275–284. DOI: 10.1189/jlb.3A1015-453RRR.
- [34] Heckmann BL, Tummers B, Green DR. Crashing the computer: apoptosis vs. necroptosis in neuroinflammation [J]. *Cell Death Differ*, 2019, 26 (1): 41–52. DOI: 10.1038/s41418-018-0195-3.
- [35] Zhang WT, Zhao JY, Wang RR, et al. Macrophages reprogram after ischemic stroke and promote efferocytosis and inflammation resolution in the mouse brain [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2019, 25 (12): 1329–1342. DOI: 10.1111/ens.13256.
- [36] Cai W, Dai XJ, Chen J, et al. STAT6/Arg1 promotes microglia/macrophage efferocytosis and inflammation resolution in stroke mice [J]. *JCI Insight*, 2019, 4 (20): e131355. DOI: 10.1172/jci.insight.131355.
- [37] Chung WW, Brenner M, Yen HT, et al. Recombinant human milk fat globule-EGF factor VIII (rhMFG-E8) as a therapy for sepsis after acute exposure to alcohol [J]. *Mol Med*, 2019, 25 (1): 52. DOI: 10.1186/s10020-019-0118-x.
- [38] Chen KH, Murao A, Arif A, et al. Inhibition of efferocytosis by extracellular CIRP-induced neutrophil extracellular traps [J]. *J Immunol*, 2021, 206 (4): 797–806. DOI: 10.4049/jimmunol.2000091.
- [39] Bukong TN, Cho Y, Iracheta-Vellve A, et al. Abnormal neutrophil traps and impaired efferocytosis contribute to liver injury and sepsis severity after binge alcohol use [J]. *J Hepatol*, 2018, 69 (5): 1145–1154. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.07.005.
- [40] 杜佳月, 李浩甲, 廖宏森, 等. 乳脂肪球表皮生长因子Ⅷ介导的胞葬与小鼠脓毒症相关性脑病的关系 [J]. *中华麻醉学杂志*, 2021, 41 (5): 607–611. DOI: 10.3760/cma.j.cn131073.20210329.00523.
- [41] Angelucci F, Cechova K, Amlerova J, et al. Antibiotics, gut microbiota, and Alzheimer's disease [J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16 (1): 108. DOI: 10.1186/s12974-019-1494-4.
- [42] Dutta SK, Verma S, Jain V, et al. Parkinson's disease: the emerging role of gut dysbiosis, antibiotics, probiotics, and fecal microbiota transplantation [J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2019, 25 (3): 363–376. DOI: 10.5056/jnm19044.
- [43] Vendrik KEW, Ooijsvaar RE, de Jong PRC, et al. Fecal microbiota transplantation in neurological disorders [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020, 10: 98. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00098.
- [44] Hoshino K, Hayakawa M, Morimoto Y. Minocycline prevents the impairment of hippocampal long-term potentiation in the septic mouse [J]. *Shock*, 2017, 48 (2): 209–214. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000847.