

菌群移植治疗脑出血患者继发急性肠假性梗阻

1 例并文献复习

严艺苓¹ 彭晓洁^{2,3} 陈烨^{1,3}

¹南方医科大学南方医院消化内科, 广东广州 510515; ²南方医科大学南方医院重症医学科, 广东广州 510515; ³南方医科大学深圳医院整合微生态诊疗中心, 广东深圳 518000

通信作者: 陈烨, Email: 2483154146@qq.com

【摘要】 目的 分析菌群移植(FMT)治疗脑出血继发急性肠假性梗阻(AIPO)患者的临床效果。方法 分析南方医科大学南方医院收治的 1 例脑干出血继发 AIPO 患者的临床资料, 比较粪菌制剂供者与患者主要菌群组成, 以及患者 FMT 治疗前和治疗后第 25 天菌群的变化情况。结果 该患者主要表现为严重腹胀、肠管扩张及腹腔高压, 常规保守治疗 1 周仍无法缓解, 并逐渐加重至影响呼吸功能, 粪便菌群分析提示肠道菌群失调, 遂尝试 FMT 挽救性治疗。经 FMT 治疗, 患者消化道症状缓解明显; FMT 后 25 d 随访, 该患者未再次出现消化道症状; 复查粪便菌群分析提示定植于肠道的菌群以益生菌阿克曼菌、双歧杆菌为主, 潜在的促炎及产气菌明显减少, 菌群多样性增加。患者在 FMT 治疗后的 25 d 部分菌群组成趋向于与供者一致; 在门水平上, 拟杆菌门、疣微菌门、厚壁菌门和放线菌门细菌大幅增加, 变形菌门比例大幅下降; 在纲水平上, 疣微菌纲、拟杆菌纲、放线菌纲、红螺菌纲和梭状芽孢杆菌纲均明显增加, 丙型变形菌纲明显减少; 在目水平上, 拟杆菌目、疣微菌目、梭菌目、红螺菌目增加, β -变形菌目和肠杆菌目减少; 在科水平上, 双歧杆菌科、阿克曼菌科、瘤胃菌科增加, 肠杆菌科减少; 在属水平上, 阿克曼菌、双歧杆菌增加, 埃希-志贺菌和克雷伯菌水平减少。1 年后随访, 该患者已生活自理, 格拉斯哥预后评分(GOS)5 分。结论 FMT 治疗对脑出血继发 AIPO 患者可能有较好疗效, 其可能是通过调节患者的肠道菌群, 重建适宜的肠道屏障, 从而维持肠道微生态的稳定。

【关键词】 菌群移植; 肠假性梗阻; 脑出血; 肠道菌群; 肠道微生态

基金项目: 国家重点研发计划项目(2021YFA0717001)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220225-00179

Fecal microbiota transplantation in the treatment of acute intestinal pseudo obstruction secondary to intracerebral hemorrhage: a case report and literature review

Yan Yiling¹, Peng Xiaojie^{2,3}, Chen Ye^{1,3}

¹Department of Gastroenterology, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, Guangdong, China;

²Department of Intensive Care, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, Guangdong, China;

³Integrative Microecology Center, Shenzhen Hospital, Southern Medical University, Shenzhen 518000, Guangdong, China

Corresponding author: Chen Ye, Email: 2483154146@qq.com

【Abstract】 Objective To analyze the clinical effects of fecal microbiota transplantation (FMT) on the treatment of acute intestinal pseudo obstruction (AIPO) secondary to intracerebral hemorrhage. **Methods** The clinical data of a patient with AIPO secondary to intracerebral hemorrhage who was admitted to Nanfang Hospital of Southern Medical University was analyzed. The flora composition between donor and patient was compared, finding the changes of intestinal flora before and after FMT (day 0 and day 25). **Results** The main clinical findings in the patient were serious bloating, expansion of the intestinal canal and intra-abdominal hypertension. A week of conventional therapy was not effective, and the symptoms became progressively worse, affecting respiratory function. The result of fecal flora suggested the intestinal microbiota dybiosis, so FMT was attempted. After FMT, the patient's gastrointestinal symptoms were significantly relieved, and there were no further episodes within 25 days. The new result of fecal flora showed that the flora colonizing the intestine was dominated by *Akkermansia* and *Bifidobacterium*, with a significant decrease in potential pro-inflammatory and gas-producing bacteria and an increased gut microbiota diversity. The results tended to be partly consistent with the donor at 25 days after FMT: at the phylum level, the relative abundance of *Bacteroidetes*, *Verrucomicrobia*, *Firmicutes* and *Actinobacteria* were increased while *Proteobacteria* was decreased; at the class level, the relative abundance of *Verrucomicrobiae*, *Bacterioidia*, *Actinobacteria*, *Coriobacteriia* and *Clostridia* were increased and *Gammaproteobacteria* was decreased; at the order level, the relative abundance of *Bacterioidales*, *Verrucomicrobiales*, *Clostridiales*, *Coriobacteriales* were increased and *Betaproteobacteriales*, *Enterobacteriales* were decreased; at the family level, the relative abundance of *Bifidobacteriaceae*, *Akkermansiaceae*, *Ruminococcaceae* were increased and *Enterobacteriaceae* was decreased; at the genus level, the relative abundance of *Akkermansia*, *Bifidobacterium* were increased and *Escherichia-Shigella*, *Klebsiella* were decreased. At 1-year follow-up, the patient lived with self-care and scored 5 points in Glasgow outcome scale (GOS). **Conclusions** FMT may provide clinical benefit in treated patients with AIPO secondary to intracerebral hemorrhage, probably by regulating the intestinal microflora, and re-establishing proper intestinal barrier, to maintain intestinal homeostasis.

【Key words】 Fecal microbiota transplantation; Intestinal pseudo-obstruction; Intracerebral hemorrhage;

Intestinal microbiota; Intestinal microecology

Fund program: National Key Research and Development Program of China (2021YFA0717001)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220225-00179

肠假性梗阻(intestinal pseudo-obstruction, IPO)是指排除机械性肠梗阻,以小肠或大肠功能推进受损为主要表现的一种临床综合征^[1],常表现为肠道收缩功能障碍^[2],约95%发生于有潜在疾病的中老年患者^[3]。急性肠假性梗阻(acute intestinal pseudo-obstruction, AIPO)通常出现在脑出血、心肌梗死等重症患者中^[4],或继发于大手术后^[5-8],其最典型的临床表现为腹内压升高^[9],15%~16%的患者可能合并肠缺血坏死或肠穿孔^[10],保守治疗失败的患者病死率可高达21%~32%^[11]。临床发现继发于脑出血的IPO患者多伴有胃肠道症状,如腹胀、喂养不耐受等,送检其粪便标本提示存在肠道菌群失衡。菌群移植(faecal microbiota transplantation, FMT)是将健康人粪便中的肠道共生菌群分离出来,移植到患者胃肠道中,以重建肠道菌群的平衡,恢复肠道生物屏障,构建肠黏膜内免疫稳态的治疗方法^[12-14]。因此,FMT或许可在重症患者发生IPO的治疗中发挥作用。

1 临床资料

患者男性,41岁。因“突发昏迷12h”于当地医院诊断为“脑干出血伴昏迷”,头颅CT证实存在桥脑出血,遂于2020年8月25日转至南方医科大学南方医院神经外科重症监护病房。

入院后给予气管切开、镇静镇痛、呼吸机辅助呼吸,查体示腹软、肠鸣音3~4次/min。入院48h内启动肠内营养支持治疗,辅以营养神经及支持治疗,考虑颅内感染,给予亚胺培南西司他丁钠联合万古霉素抗感染。入院第8天,患者撤离呼吸机,抗感染方案降级为头孢哌酮舒巴坦。入院第12天,患者意识模糊,查体示腹部膨隆,肠鸣音0~1次/min,腹部压痛不明显,无自主排便,呼吸急促(约20次/min);腹部X线提示小肠直径5.670cm,腹内压12mmHg(1mmHg≈0.133kPa),膈肌抬高,无气腹,肺部未见明显感染迹象。查感染指标无明显升高,粪便球杆菌比为2:8,粪便艰难梭菌毒素A/B阴性,艰难梭菌培养阴性。遂考虑IPO,停用肠内营养,予低流量给氧、胃肠减压、停用促胃肠动力药、灌肠、补充益生菌等治疗,效果均不佳,腹胀症状无法缓解,并呈加重趋势,患者出现呼吸急促(约30次/min),腹腔压力进行性升高至20mmHg,腹腔高压影响呼吸功能,考虑病情进一步进展将导致呼吸衰竭。送检患者粪便标本行菌群检测,提示肠道菌群重度紊乱。经本院微生态诊疗中心会诊,决定行FMT挽救性治疗,获得患者家属同意。

停用万古霉素2d后,于入院第22、24、26天分别行3次FMT治疗,经鼻肠管注入菌液,每次100mL,隔日1次。FMT开始后第1天,患者自行解黄色水样便1次,肠鸣音6次/min,腹腔压力降至10mmHg;粪便送检示粪便球杆菌比为3:7,呼吸频率降至约15次/min,开始恢复启动小剂量肠内营养支持治疗;淀粉酶水平较前轻度上升,但患者无腹部压痛症状;胰腺超声未见胰腺渗出征象。FMT第3天,患者意

识由模糊转为清醒,可遵嘱点头、摇头,四肢肌力2级+,腹胀症状未再反复,每日自行解黄色软便1~2次,肠内营养可逐渐增量,腹内压降至正常,呼吸正常;淀粉酶水平已恢复正常。FMT第7天,患者意识清楚,可遵嘱活动,四肢肌力3级,腹胀、肠扩张症状完全消失,大便成形,每日自行排便1~2次,无腹痛、腹泻、消化道出血等胃肠道症状;粪便送检示粪便球杆菌比1:9,肠内营养已成功开展至接近目标热量。继续随访至FMT后第25天,期间未再次出现消化道症状,患者意识清楚,可简单对答,四肢肌力、感觉较前改善,经搀扶可站立,留取粪便标本进行粪便菌群分析。1年后随访,该患者已生活自理,格拉斯哥预后评分(Glasgow outcome scale, GOS)5分。

2 FMT方法

2.1 粪菌制剂来源:移植的粪便捐赠者来自1名25岁健康女性。粪便捐赠者排出新鲜粪便后,称量出新鲜粪便重量,按照生理盐水:粪便重量5:1的比例准备好无菌生理盐水,使用GenFMTer系统(南京法迈特公司)进行粪菌的富集和纯化,粪菌全程在无菌密闭的环境中制备,得到均质菌液,分装好的菌液按700×g离心,弃上清,加入生理盐水重悬。在菌泥中按1:2的比例加入生理盐水制成新鲜菌液,并使用浊度仪测定菌落数,进行菌液留样。加入保护液(如甘油)至浓度为10%,保存于实验室-80℃冰箱中备用。

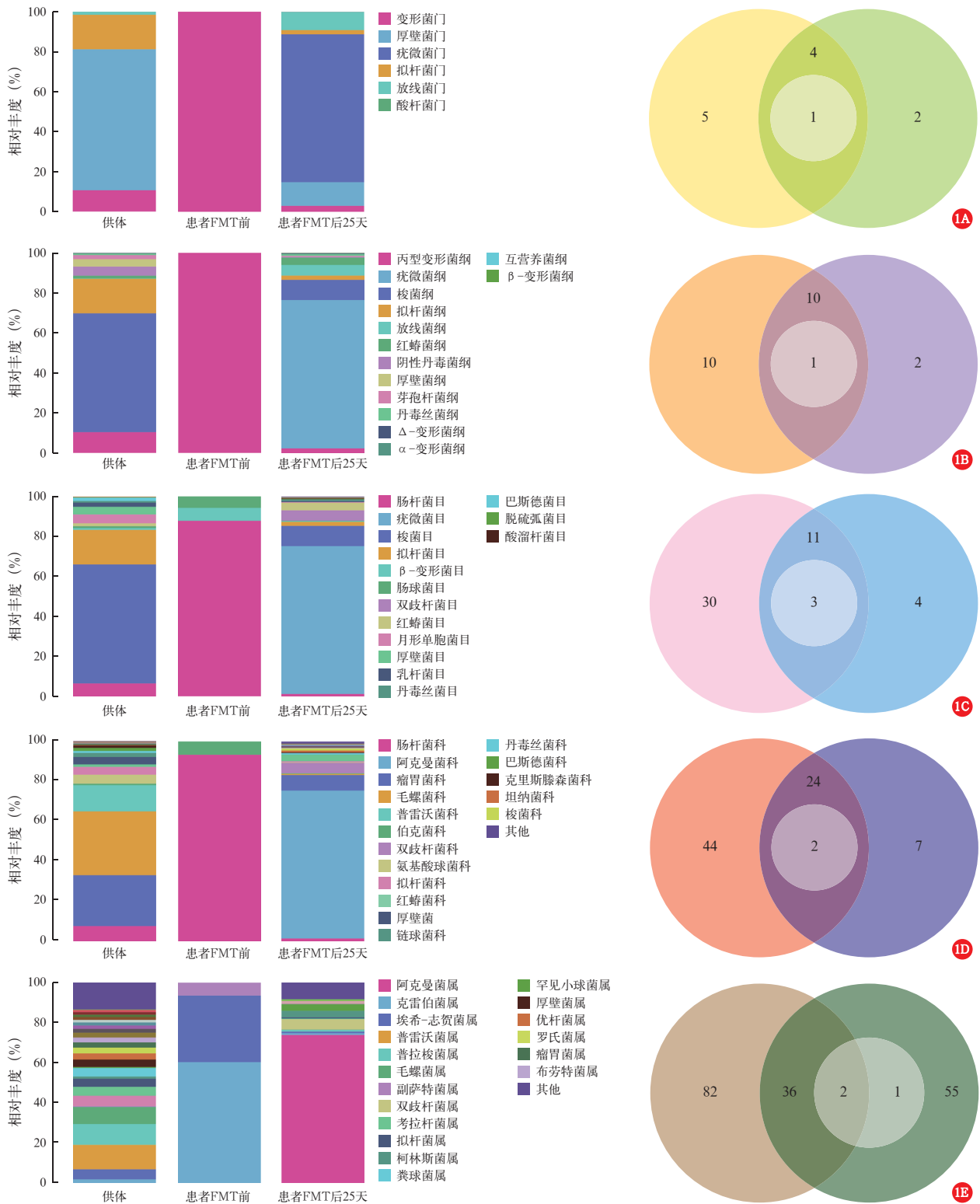
2.2 患者粪便菌群分析及移植方式:于患者排便后0.5h内采集粪便标本,置于密闭的粪便储存盒,迅速储存于-80℃低温冰箱中。送测序公司检测粪便菌群,进行基于16S rRNA技术的分析。粪便菌群分析表明,患者行FMT前存在肠道菌群III度失调,变形菌占据绝大部分。因此,本团队尝试使用FMT调节其肠道菌群紊乱。在停止口服万古霉素2d后进行FMT,经鼻空肠营养管给予100mL菌液(菌液浓度约10¹³⁻¹⁵CFU/L),隔日1次,共3次(第1、3、5天)。

3 结果

3.1 患者肠道菌群的变化:患者在接受FMT前粪便微生物群受到严重干扰,与供者相比,患者主要表现为厚壁菌门、拟杆菌门减少以及变形菌门增加。经FMT治疗后,定植于肠道的菌群以益生菌阿克曼菌、双歧杆菌为主,潜在的促炎及产气菌明显减少,患者粪便菌群多样性增加(表1)。供者及患者(FMT治疗前和治疗后第25天)在门水平、纲水平、目水平、科水平、属水平的主要菌群组成及其韦恩图见图1。

表1 供者及患者接受菌群移植(FMT)治疗前和治疗后第25天的粪便菌群alpha多样性比较

粪便菌群	observed_ otus 指数	shannon 指数	simpson 指数	chao1 指数	goods_ coverage 指数
供者菌群	235	6.53	0.98	240.00	1.00
患者菌群 FMT前	7	2.32	0.76	7.00	1.00
FMT第25天	188	2.26	0.45	202.00	1.00



注：与菌群移植(FMT)前相比,患者行FMT后25d内,在门水平上,粪便菌群多样性出现一过性明显增多后又趋于移植前水平,拟杆菌门、疣微菌门、厚壁菌门和放线菌门细菌大幅增加,变形菌门比例大幅下降并趋向于与供者一致(A);在纲水平上,粪便菌群种类明显增加,疣微菌纲、拟杆菌纲、放线菌纲、红螺菌纲和梭菌纲均明显增加,丙型变形菌纲明显减少,其中丙型变形菌纲和红螺菌纲的比例趋向于与供者一致(B);在目水平上,拟杆菌目、疣微菌目、梭菌目、红螺菌目增加,β-变形菌目和肠杆菌目减少,其中红螺菌目和肠杆菌目水平与供者相当(C);在科水平上,双歧杆菌科、阿克曼菌科、瘤胃菌科增加,肠杆菌科减少,其中瘤胃菌科和肠杆菌科趋向与供者水平一致(D);在属水平上,阿克曼菌、双歧杆菌增加,埃希-志贺菌和克雷伯菌减少,稳定在与供者基本相当的水平(E);韦恩图中左侧圆圈代表患者行FMT后25天粪便菌群;右侧圆圈代表供者粪便菌群;中间的圆圈代表患者行FMT治疗前粪便菌群,重合部分表示多个组中共有的物种数量,未重合部分表示该组特有的物种数量

图1 1例25岁健康女性粪菌制剂供者及1例41岁男性脑出血继发性肠假性梗阻(AIPO)患者(FMT治疗前和治疗后第25天)在门水平(A)、纲水平(B)、目水平(C)、科水平(D)、属水平(E)的主要粪便菌群组成(左)及其韦恩图(右)

3.2 临床转归:患者移植前存在肠道菌群紊乱, AIPO 常规治疗效果不佳,病情逐渐加重并影响呼吸功能,本团队应用 FMT 治疗脑出血后继发 IPO 以恢复患者胃肠道正常功能。经 FMT 治疗后,患者的腹腔高压、呼吸功能情况得到明显改善,胃肠功能恢复良好,同时伴随意识及神经功能明显恢复(表 2), FMT 治疗后也未见明显不良反应。随访 1 年,患者 GOS 评分达 5 分,已恢复正常生活状态。该病例报告为 FMT 治疗脑出血后继发 AIPO 的有效作用提供了证据。

表 2 1 例 41 岁男性脑出血继发 AIPO 患者行 FMT 治疗前后 AGI 分级、GCS 评分、SOFA 评分和粪便性状

时间	AGI 分级	GCS 评分 (分)	SOFA 评分 (分)	粪便性状
FMT 治疗前	Ⅲ级	8T	6	腹胀,予通便灌肠治疗无好转
FMT 后第 1 天	Ⅲ级	8T	6	黄色水样便,每日 1 次
FMT 后第 3 天	Ⅱ级	8T	6	黄色软便,每日 1 次
FMT 后第 7 天	I 级	8T	6	成形黄色便,每日 1~2 次
FMT 后第 14 天	0 级	15	0	成形黄色便,每日 1~2 次

注: AIPO 为急性肠假性梗阻, FMT 为菌群移植, AGI 为急性胃肠损伤, GCS 为格拉斯哥昏迷评分, SOFA 为序贯器官衰竭评分

4 讨论

脑卒中包括缺血性脑卒中、脑出血和蛛网膜下腔出血,约占全世界死亡人数的 10%,已跃升为我国首位死亡原因^[15-18]。脑卒中后,其病理变化不仅仅发生在脑组织局部,近年来越来越多的研究显示,脑-肠轴在脑卒中的病理生理过程中扮演着重要的角色^[12, 19-21]。肠道在脑卒中后会出现肠道内环境紊乱,包括肠道渗透性改变、局部炎症反应以及肠道菌群的改变^[22-23]。当肠道内环境发生改变后,肠道内的内毒素、丙氨酸及其他有害物质可透过肠壁入血,并透过受损的血脑屏障加剧损伤,触发氧化应激反应,发生神经细胞坏死和凋亡,抑制轴突再生,进而加重脑卒中后的继发性损伤,形成恶性循环^[24]。脑-肠轴已成为探索脑卒中治疗策略的新靶点^[25-26],改善肠道内环境状态可能可以促进神经功能恢复。

AIPO 常继发于重症脑卒中患者^[4],其主要特征是肠道非梗阻性扩张。现有的证据表明,许多神经递质、炎症反应均与 AIPO 相关,但具体的机制尚未完全了解^[27]。Singh 等^[28]发现,在脑卒中动物模型中,肠道菌群及其代谢产物有着明显的特异性,小鼠出现脑梗死后 3 d,肠道多样性显著降低,厚壁菌门、拟杆菌门、放线菌门的比例发生变化,拟杆菌门过度增长。脑卒中与肠道菌群及其代谢产物密切相关,脑卒中可影响肠道菌群及其代谢产物的分布,而肠道菌群及其代谢产物也可以反过来影响脑卒中的发生发展。本例患者在脑干出血后 12 d 出现 AIPO 的症状,此时患者颅内情况已基本趋于稳定,全身感染也得到控制,但是 AIPO 症状经治疗后无法得到缓解导致患者腹内压增高,继而影响患者的呼吸功能及意识恢复。经肠道菌群分析,推测该患者的肠道菌群屏障遭到了破坏,肠屏障可防止毒素和病原微生物进入血

流,肠道通透性增加,使肠道微生物及其代谢产物透过肠屏障进入血流,从而影响其他器官的功能^[29]。若 AIPO 患者的症状未得到及时控制,可能会导致其他器官功能衰竭。

FMT 是将健康人粪便中的肠道共生菌群分离出来移植到患者的肠道中,以重建患者肠道菌群的平衡,恢复肠道生物屏障的治疗方法^[30-31]。FMT 通过移植一个复杂的、更加稳定且更能定植下来的微生物群落,达到重建肠黏膜内免疫稳态的目的^[13, 32-33]。FMT 已被中国专家共识推荐^[34]用于治疗复发性或难治性艰难梭菌感染性腹泻,并逐渐推广用于慢性便秘、腹泻、肠易激综合征和炎症性肠病等肠道功能性和器质性疾病,以及神经系统、代谢系统和肿瘤免疫等各种疾病的治疗^[35]。对于传统治疗无效且与肠道菌群紊乱有密切关系的肠道内外疑难疾病, FMT 治疗是一项极具应用前景的临床新技术^[36-37]。

肠道菌群失调在 AIPO 发生发展中的作用目前未见报道。为了解 AIPO 患者肠道微生物群的情况,本团队评估了该患者 FMT 前的粪便微生物的结构和组成,结果表明,该患者的肠道微生物生态遭到严重破坏,菌群的多样性明显减少,大多数疾病引起的肠道微生物失调相似,失调的微生物以变形菌门为主,尤其是肠杆菌科,而厚壁菌门及拟杆菌门明显减少^[21, 38]。厚壁菌门主要定植在黏液层,黏液菌群中约 60% 为产丁酸菌,产丁酸菌很可能在肠黏膜修复中扮演重要角色^[39]。该患者厚壁菌门明显减少,很可能存在肠道炎症及肠道屏障的破坏;同时变形菌门中的埃希志贺菌、克雷伯菌明显增加,这两类菌均有潜在的促炎及产气特性,可能导致患者肠道内气体的产生增加以及肠道炎症感染肠道内脏神经信号的输入,参与 AIPO 的发生发展,这也解释了该患者出现肠胀气、腹腔高压的症状。上述发现有助于进一步了解肠道微生物在 AIPO 中的作用,指导我们通过微生物靶向治疗 AIPO 患者。应用 FMT 治疗 AIPO 既往文献未见报道,其可行性及影响机制目前尚不清楚。本例报告指出,脑干出血继发 AIPO 患者应用 FMT 治疗后肠扩张及腹腔高压的症状得到明显改善,更重要的是腹部症状缓解后,患者的意识及神经功能都得到了相应的恢复。为了更详细地了解 FMT 治疗 AIPO 的机制,本团队对该患者菌群移植前后的肠道菌群进行分析,评估了肠道优势菌与患者临床症状之间的关联性。经 FMT 治疗后,肠道菌群中的益生菌生长抑制了原先的变形菌生长,使机体更趋向于正常的共生模式。原来占优势的潜在促炎及产气菌埃希志贺菌和克雷伯菌逐渐被具有保护肠道屏障作用的阿克曼菌和双歧杆菌所取代。数据表明, FMT 会引起肠道菌群的显著改变,根据患者目前的状态,重新塑造适合患者目前病情的肠道微生态屏障,而这些特定菌群的选择性改变与患者的临床症状改善相关。产气菌减少后患者肠道积气减少,肠道防御能力增强后,肠道的蠕动及吸收功能相应增强,促使肠内营养顺利供给。虽然在 FMT 刚开始进行时,监测到淀粉酶、脂肪酶有一过性升高,但胰腺超声并未见到胰腺炎的征象,患者也没有腹痛表现,淀粉酶、脂肪酶的动态监测指标也在次日降至正常。本

病例数据表明, FMT 治疗 AIPO 主要是通过重塑患者紊乱的肠道微生态, 修复肠道的生物屏障, 安全性好, 且对患者的神经功能恢复可能存在帮助。

通过 FMT 重建正常的肠道微生态, 可以有效改善 IPO 患者的胃肠道症状, 可能成为未来改善 IPO 患者远期生存质量的有效治疗手段。未来, 关于 FMT 治疗 IPO 的相关作用及机制仍需大量研究, 有待开展进一步随机临床试验, 从而对 FMT 治疗 IPO 的有效性进行科学验证。

5 结论

本文报告了 1 例脑出血继发 AIPO 患者接受 FMT 治疗有效的案例, 并提供了治疗结果。发现 FMT 可能是治疗重症患者出现 AIPO 的有效手段, 通过 FMT 可以重新塑造患者的肠道微生物群, 从而维持患者肠道微生态的稳定, FMT 或许可以成为重症患者合并 AIPO 的理想治疗方案, 但个案报道仅为初步的研究探索, 需要进一步的随机临床试验探讨 FMT 治疗 AIPO 的安全性和有效性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Ahmed S, Sharman T. Intestinal pseudo-obstruction [M]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021
- [2] OGILVIE H. Large-intestine colic due to sympathetic deprivation; a new clinical syndrome [J]. Br Med J, 1948, 2 (4579): 671-673. DOI: 10.1136/bmj.2.4579.671.
- [3] Vanek VW, Al-Salti M. Acute pseudo-obstruction of the colon (Ogilvie's syndrome). An analysis of 400 cases [J]. Dis Colon Rectum, 1986, 29 (3): 203-210. DOI: 10.1007/BF02555027.
- [4] Socea B, Bobic S, Păduraru DN, et al. Acute colonic pseudoobstruction (ogilvie syndrome): a severe complication in the evolution of the hospitalized or institutionalized patients [J]. Chirurgia (Bucur), 2020, 115 (3): 357-364. DOI: 10.21614/chirurgia.115.3.357.
- [5] Nanni G, Garbini A, Luchetti P, et al. Ogilvie's syndrome (acute colonic pseudo-obstruction): review of the literature (October 1948 to March 1980) and report of four additional cases [J]. Dis Colon Rectum, 1982, 25 (2): 157-166. DOI: 10.1007/BF02553265.
- [6] Gilchrist AM, Mills JO, Russell CG. Acute large-bowel pseudo-obstruction [J]. Clin Radiol, 1985, 36 (4): 401-404. DOI: 10.1016/s0009-9260(85)80317-2.
- [7] Geller A, Petersen BT, Gostout CJ. Endoscopic decompression for acute colonic pseudo-obstruction [J]. Gastrointest Endosc, 1996, 44 (2): 144-150. DOI: 10.1016/s0016-5107(96)70131-1.
- [8] O'Malley KJ, Flechner SM, Kapoor A, et al. Acute colonic pseudo-obstruction (Ogilvie's syndrome) after renal transplantation [J]. Am J Surg, 1999, 177 (6): 492-496. DOI: 10.1016/s0002-9610(99)00093-8.
- [9] Underhill J, Munding E, Hayden D. Acute colonic pseudo-obstruction and volvulus: pathophysiology, evaluation, and treatment [J]. Clin Colon Rectal Surg, 2021, 34 (4): 242-250. DOI: 10.1055/s-0041-1727195.
- [10] Gerson ED, Storm FK, Shaw W, et al. Caecal rupture due to colonic ileus [J]. Br J Surg, 1975, 62 (5): 383-386. DOI: 10.1002/bjs.1800620514.
- [11] Norton L, Young D, Scribner R. Management of pseudo-obstruction of the colon [J]. Surg Gynecol Obstet, 1974, 138 (4): 595-598.
- [12] McKenney PT, Pamer EG. From hype to hope: the gut microbiota in enteric infectious disease [J]. Cell, 2015, 163 (6): 1326-1332. DOI: 10.1016/j.cell.2015.11.032.
- [13] Cui B, Xu FQ, Zhang FM. Methodology, not concept of fecal microbiota transplantation, affects clinical findings [J]. Gastroenterology, 2016, 150 (1): 285-286. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.05.065.
- [14] Kuethe JW, Armocida SM, Midura EF, et al. Fecal microbiota transplant restores mucosal integrity in a murine model of burn injury [J]. Shock, 2016, 45 (6): 647-652. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000551.
- [15] Li JX, Yuan MG, Liu YF, et al. Incidence of constipation in stroke patients: a systematic review and meta-analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96 (25): e7225. DOI: 10.1097/MD.0000000000007225.

- [16] Rumalla K, Mittal MK. Gastrointestinal bleeding in acute ischemic stroke: a population-based analysis of hospitalizations in the United States [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2016, 25 (7): 1728-1735. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.03.044.
- [17] Camara-Lemarray CR, Ibarra-Yruegas BE, Gongora-Rivera F. Gastrointestinal complications after ischemic stroke [J]. J Neurol Sci, 2014, 346 (1-2): 20-25. DOI: 10.1016/j.jns.2014.08.027.
- [18] 杨玉芳. 凝血功能指标在脑出血患者预后评估中的应用 [J]. 实用检验医师杂志, 2021, 13 (3): 171-173. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2021.03.012.
- [19] Stanley D, Mason LJ, Mackin KE, et al. Translocation and dissemination of commensal bacteria in post-stroke infection [J]. Nat Med, 2016, 22 (11): 1277-1284. DOI: 10.1038/nm.4194.
- [20] Zeng MY, Inohara N, Nuñez G. Mechanisms of inflammation-driven bacterial dysbiosis in the gut [J]. Mucosal Immunol, 2017, 10 (1): 18-26. DOI: 10.1038/mi.2016.75.
- [21] 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. DOI: 10.3390/microorganisms7010014.
- [22] Khan U, Ding Y. Prevention of traumatic brain injury-related death using the brain-gut axis [J]. Brain Circ, 2019, 5 (1): 41-42. DOI: 10.4103/bc.bc_6_19.
- [23] 徐若霆, 谭楚红, 尹恕, 等. 危重症患者肠道菌群变化及干预措施的研究进展 [J]. 中华危重病急救医学, 2018, 30 (11): 1099-1102. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.11.018.
- [24] Kharratian D. Traumatic brain injury and the effect on the brain-gut axis [J]. Altern Ther Health Med, 2015, 21 Suppl 3: 28-32.
- [25] 李亚丹, 周子伟, 吴迪, 等. 脑创伤治疗的新靶点: 脑-肠轴 [J]. 天津医药, 2021, 49 (8): 887-891. DOI: 10.11958/20210403.
- [26] 刘博涵, 王舒, 郭扬, 等. 基于肠-脑轴刍议针刺治疗急性缺血性脑卒中的价值 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2021, 28 (4): 501-504. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2021.04.028.
- [27] Delgado-Aros S, Camilleri M. Pseudo-obstruction in the critically ill [J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2003, 17 (3): 427-444. DOI: 10.1016/s1521-6918(03)00023-4.
- [28] Singh V, Roth S, Llovera G, et al. Microbiota dysbiosis controls the neuroinflammatory response after stroke [J]. J Neurosci, 2016, 36 (28): 7428-7440. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1114-16.2016.
- [29] Kelly JR, Kennedy PJ, Cryan JF, et al. Breaking down the barriers: the gut microbiome, intestinal permeability and stress-related psychiatric disorders [J]. Front Cell Neurosci, 2015, 9: 392. DOI: 10.3389/fncel.2015.00392.
- [30] McKenney PT, Pamer EG. From hype to hope: the gut microbiota in enteric infectious disease [J]. Cell, 2015, 163 (6): 1326-1332. DOI: 10.1016/j.cell.2015.11.032.
- [31] Kuethe JW, Armocida SM, Midura EF, et al. Fecal microbiota transplant restores mucosal integrity in a murine model of burn injury [J]. Shock, 2016, 45 (6): 647-652. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000551.
- [32] Yang GH, Wang Y, Zeng YX, et al. Rapid health transition in China, 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010 [J]. Lancet, 2013, 381 (9882): 1987-2015. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61097-1.
- [33] Khoruts A, Sadowsky MJ. Understanding the mechanisms of faecal microbiota transplantation [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2016, 13 (9): 508-516. DOI: 10.1038/nrgastro.2016.98.
- [34] 中华医学会肠外肠内营养学分会, 中国国际医疗保健促进交流会加速康复外科分会, 中国微生态治疗创新联盟, 等. 菌群移植途径的选择与建立临床应用中国专家共识 [J]. 中华胃肠外科杂志, 2020, 23 (Z1): 14-20. DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20200420-00228.
- [35] 林玲, 宋红丽. 肠道环境与粪菌移植调控肠道菌群失调影响肝纤维化转归 [J/CD]. 实用器官移植电子杂志, 2020, 8 (5): 405-408. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2020.05.018.
- [36] 中华医学会肠外肠内营养学分会, 中国国际医疗保健促进交流会加速康复外科分会, 中国微生态治疗创新联盟, 等. 菌群移植标准化方法学的建立与临床应用中国专家共识 [J]. 中华胃肠外科杂志, 2020, 23 (Z1): 5-13. DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20200420-00231.
- [37] 张世鑫. 国内首个关于菌群移植标准化方法学及临床应用专家共识发布 [J]. 中华医学信息导报, 2020, 35 (16): 13. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-8039.2020.16.120.
- [38] Zeng MY, Inohara N, Nuñez G. Mechanisms of inflammation-driven bacterial dysbiosis in the gut [J]. Mucosal Immunol, 2017, 10 (1): 18-26. DOI: 10.1038/mi.2016.75.
- [39] Van den Abbeele P, Belzer C, Goossens M, et al. Butyrate-producing *Clostridium* cluster XIVa species specifically colonize mucins in an in vitro gut model [J]. ISME J, 2013, 7 (5): 949-961. DOI: 10.1038/ismej.2012.158.

(收稿日期: 2022-02-25)