

• 综述 •

肠-肝轴紊乱与脓毒症关系的研究进展

师浩兵^{1,2} 侯千嵩^{1,2} 廖丽君¹¹ 同济大学附属东方医院麻醉与重症医学科, 上海 200120; ² 大连医科大学上海东方临床学院, 上海 200120

通信作者: 廖丽君, Email: liao@pan-support.com

【摘要】 脓毒症是宿主对感染反应失控引起的危及生命的器官功能障碍, 其发生机制十分复杂, 病死率也一直居高不下。持续开展研究是突破脓毒症临床诊断和治疗“瓶颈”的重要方法。近年越来越多的研究表明, 肠-肝轴紊乱, 尤其是肠道菌群紊乱、肠道屏障功能障碍、肝脏免疫功能异常, 以及胆汁酸代谢障碍等导致的肠-肝轴紊乱, 在脓毒症的发生发展中发挥了重要作用。本文就肠-肝轴紊乱在脓毒症发病机制中作用的研究进展进行综述, 以期临床治疗提供新的思路。

【关键词】 脓毒症; 肠-肝轴; 肠道菌群; 肠道屏障

基金项目: 国家自然科学基金(81971814); 上海市浦江人才计划项目(2020PJD050); 上海市浦东新区卫生和计划生育委员会学科带头人培养项目(PWRd2020-06)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210913-01364

Research progress on the relationship between gut-liver axis disorder and sepsis

Shi Haobing^{1,2}, Hou Qianhao^{1,2}, Liao Lijun¹¹Department of Anesthesia and Intensive Care Medicine, East Hospital Affiliated to Tongji University, Shanghai 200120, Shanghai, China; ²Shanghai East Hospital, Dalian Medical University, Shanghai 200120, Shanghai, China

Corresponding author: Liao Lijun, Email: liao@pan-support.com

【Abstract】 Sepsis is a life-threatening organ dysfunction caused by an uncontrolled host response to infection. The mechanism of sepsis is extremely complicated and the mortality is still high. Persistent researches provide an important way to break through the "bottleneck" of clinical diagnosis and treatment of sepsis. In recent years, more and more studies have shown that gut-liver axis disorders, especially those caused by intestinal dysbiosis, intestinal barrier dysfunction, abnormal liver immune function, and bile acid metabolism disorders, play an important role in the occurrence and development of sepsis. This review describes the research progress of gut-liver axis disorders in the pathogenesis of sepsis for providing new ideas for clinical treatment.

【Key words】 Sepsis; Gut-liver axis; Gut microbiota; Intestinal barrier

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81971814); Shanghai Pudong Talent Program (2020PJD050); Shanghai Pudong New Area Health System Discipline Leader Training Program (PWRd2020-06)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210913-01364

脓毒症是危重病医学的常见病, 其发病率和病死率一直居高不下, 但其确切机制仍未明确^[1]。肠道与肝脏在解剖和生理功能上均存在广泛的联系, 两者之间复杂的双向作用称为肠-肝轴。脓毒症时肠道屏障功能障碍, 导致肠道微生物及其产物、内毒素、炎症介质等侵入门脉系统和淋巴系统, 进一步促进肝脏炎症反应异常激活, 诱发体内大量炎症因子释放, 从而造成肝脏及全身炎症反应失控; 而肝脏又可通过胆道系统分泌异常胆汁及其他生物活性介质, 导致肠道功能进一步恶化。此外, 肝脏损伤也可通过一系列的机制导致机体凝血功能障碍、内分泌失调、代谢障碍等, 最终发生多器官功能衰竭(multiple organ failure, MOF)^[2]。近年来, 肠-肝轴紊乱在脓毒症的发生发展中所起的作用越来越受关注, 现就肠-肝轴功能紊乱在脓毒症发病机制中的病理作用进行综述, 为脓毒症的诊治提供新的思路。

1 脓毒症与肠道屏障功能障碍

研究表明, 完整的人体肠道屏障可分为机械、化学、免疫及生物屏障^[3]。正常情况下, 由于肠道完善的黏膜屏障、

成熟的免疫功能、平衡的微生态系统, 肠道菌群及毒性物质被有效地控制在肠腔内; 但是在严重感染状态下, 肠道保护功能受到了严重破坏, 这在全身炎症反应失控中发挥了极为重要的作用。肠道上皮细胞种类繁多, 并且各细胞之间联系密切, 其中紧密连接对于维持物理屏障的完整性至关重要。Obermüller等^[4]研究发现, 盲肠结扎穿孔术(cecal ligation and puncture, CLP)致脓毒症小鼠回肠上皮紧密连接蛋白-1(tight junction protein-1, TJ-1)、闭合蛋白-1(occludin-1)和连接蛋白-4(claudin-4)的表达显著降低, 促进肠道屏障功能障碍, 导致肠道细菌及毒素透过肠道屏障引起肠源性感染, 进而导致 MOF。肠道的化学屏障由黏液层、消化液及共生菌产生的抑菌物质构成。肠黏液层的主要成分包括黏蛋白(mucin, MUC)、免疫球蛋白 A(immunoglobulin A, IgA)、细胞碎片和细菌等^[5]。MUC 由杯状细胞分泌, 不仅可以润滑肠道, 还能够促进肠道益生菌定植, 抑制病原菌的繁殖, 维持肠道内环境的动态平衡^[6]; 肠道黏液层的厚度与 MUC2 蛋白的表达密切相关, CLP 致脓毒症小鼠肠道 MUC2 蛋白表达显著降低,

肠黏液层也明显薄于健康小鼠,导致肠道通透性增加、肠道免疫炎症加重和肠道菌群紊乱,促进肠道内环境恶化,并进一步加剧了肠道炎症^[7]。肠道黏膜免疫屏障主要由肠道相关淋巴细胞组织(gut-associated lymphocyte tissue, GALT)和弥散免疫细胞组成。GALT包括上皮内淋巴细胞、固有层淋巴细胞和肠道淋巴结,主要分布于肠道黏膜上皮细胞间、固有层及黏膜下层。脓毒症期间宿主反应的特点是过度的炎症反应继发免疫抑制。在脓毒症早期,非特异性炎症反应失控,免疫细胞分泌大量促炎因子和趋化因子;随着脓毒症的发展,抗炎介质分泌增加,促炎介质分泌减少;到了脓毒症晚期,主要表现为T淋巴细胞和B淋巴细胞凋亡增加,但是程序性细胞死亡受体-1(programmed death-1, PD-1)、程序性细胞死亡受体配体-1(programmed cell death-ligand 1, PD-L1)和调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)的表达均上调,其中PD-1通常在T淋巴细胞表面表达并与PD-L1结合,从而诱导T淋巴细胞凋亡、减少T淋巴细胞增殖^[8-10]。

肠道菌群是肠道屏障的重要防线,健康人体内菌群结构较稳定,且厚壁菌门和拟杆菌门占绝对优势(两者占比均大于90%),而放线菌门、变形菌门、梭杆菌门和疣微菌门等占比较少^[11]。在严重感染状态下,肠道微生态平衡会被打破,肠道菌群的数量、种属、结构均会发生明显变化。Yang等^[12]的研究表明,与健康对照组相比,脓毒症患者肠道菌群 α -多样性降低,菌群丰度改变明显,且以厚壁菌门为主,拟杆菌、普雷沃菌属、毛螺菌属等细菌的丰度明显降低,而肠球菌的丰度却显著增加。赵赫等^[13]也通过对CLP小鼠进行粪菌16S rRNA测序发现,随着脓毒症感染时间的延长,小鼠肠道菌群的多样性和丰富度均下降,大肠杆菌-志贺菌和拟杆菌属的丰度逐渐增加,而乳酸杆菌的丰度则呈现先升高后下降的趋势。

2 脓毒症与肝功能障碍

肝脏在人体稳态中发挥着重要作用,是脓毒症病程中最容易损伤的器官之一。由于独特的解剖特征,肝脏可以吞噬入侵的病原微生物及其代谢产物来参与免疫炎症反应,以帮助机体调节免疫防御,而肝脏受损又加剧脓毒症的病情^[14]。因此,肝功能障碍往往提示病情危重、预后较差,是脓毒症预后的强有力的独立预测因子,尽早防治肝损伤有助于有效改善脓毒症患者的预后。目前研究者认为,脓毒症肝损伤主要表现为缺血引起的缺氧性肝炎、胆汁代谢障碍导致的胆汁淤积性肝损伤和过度炎症免疫反应引起的肝损伤等^[14]。

3 肠-肝轴紊乱在脓毒症中的病理作用

3.1 肠-肝轴紊乱与免疫功能异常:肠-肝轴紊乱在脓毒症炎症反应失控中发挥着重要的作用。在脓毒症初期即出现肠道屏障功能受损,促进肠道细菌及其代谢产物移位至肝脏,肝脏即成为消除入侵细菌及其代谢产物的又一道屏障,随之脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)等病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular pattern, PAMP)进入体循环和淋巴系统,激活库普弗细胞(Kupffer cell, KC)等免疫细胞,被激活后的KC可以通过表达模式识别受体(pattern recognition

receptor, PRR),如Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)、甘露糖受体及核苷酸结合寡聚化结构域样受体(nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor, NLR)等,与PAMP相互作用,导致肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素(interleukins, IL-1 β 、IL-6)及 γ -干扰素(interferon- γ , IFN- γ)等炎症因子大量生成和释放;而在肝损伤过程中,网状内皮系统受损,中性粒细胞吞噬和消灭细菌的能力下降、补体的产生减少及抗原呈递能力下降等均加剧了脓毒症肝损伤^[8, 15-16]。

3.2 肠道菌群紊乱及其代谢产物异常:在脓毒症状态下,人体肠道微生态平衡被打破,导致肠道菌群在多样性和丰度上均发生明显变化,致病菌属丰度升高,共生菌属丰度下降,并且临床上抗菌药物等的使用也会加剧这些变化^[17]。常见的共生菌能够分泌多种抗菌物质,如短链脂肪酸(short chain fatty acid, SCFA)、胆汁酸和抗菌肽等。SCFA是结肠厌氧菌发酵未吸收的碳水化合物后产生的主要代谢产物,产生它的细菌主要包括厌氧类杆菌、双歧杆菌、链球菌和乳酸杆菌。SCFA可调节肠道菌群和免疫细胞的活动,并且能够影响肠道屏障功能,反过来不同的细菌可以产生不同的SCFA^[18]。Lu等^[19]的研究表明,高脂饮食喂养的小鼠肠道菌群物种丰富度和多样性均显著低于正常对照组小鼠,但在饮食中添加醋酸盐、丙酸盐、丁酸盐后,菌群丰富度与多样性发生部分逆转。Fu等^[20]研究表明,丁酸可通过修复脓毒症肠道上皮claudin-1和闭锁小带-1(znula occluden-1, ZO-1)来缓解肠道屏障破坏;Yang等^[21]的研究也表明,SCFA可以通过上调芳香烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AHR)及缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)的产生来促进CD4⁺T淋巴细胞和固有淋巴细胞(innate lymphoid cell, ILC)分泌IL-22, IL-22通过诱导肠道上皮细胞产生抗菌肽和MUC等增强肠道屏障功能,提高肠道内环境稳态。

胆汁酸的主要合成原料为肝脏中的胆固醇,肠道菌群可以通过法尼醇X受体(farnesoid X receptor, FXR)和成纤维细胞生长因子-19(fibroblast growth factor-19, FGF-19)来调节胆汁酸的合成,也可通过作用于FXR及G蛋白耦联受体5(takeda G-protein-coupled receptor 5, TGR5)来调节血糖、血脂和能量代谢^[22-23]。健康人体内胆汁酸与肠道菌群存在紧密联系并相互影响,胆汁酸可通过作用于肠道上皮细胞产生抗菌肽等抑菌物质起到直接或者间接的抑制致病菌生长的作用,肠道菌群也可以通过生成多种消化酶来调节胆汁酸,进而影响FXR信号通路^[24]。Song等^[25]的研究表明,肠道菌群代谢产物胆汁酸盐水解酶(bacterial bile salt hydrolase, BSH)可将结合胆汁酸解耦联为游离胆汁酸,保护肠道共生菌免受胆汁酸毒性损伤,且在拟杆菌属、双歧杆菌属、梭菌属、乳杆菌属和李斯特菌属等肠道菌群中均发现了这种酶;反过来,胆汁酸盐可通过破坏细菌胞膜、使蛋白质变性、螯合铁和钙、对细菌DNA造成损伤等机制来改变肠道菌群^[26]。然而,胆汁酸代谢异常在脓毒症肠-肝轴紊乱中的病理作用仍然有许多未解之谜,尚有待进一步研究。

4 脓毒症与内分泌失调

脓毒症时机体不仅存在免疫系统紊乱,同时也存在内分泌系统功能受损,其中血糖代谢紊乱是脓毒症患者的典型特征,不仅反映了体内激素分泌异常,而且还与患者预后密切相关,血糖过高或过低都会加重器官功能损害^[27-29]。越来越多的研究表明,肠-肝轴与血糖紊乱的发生发展密切相关。Foley 等^[30]的研究表明,高脂饮食喂养无菌小鼠 6 周诱导的肥胖模型的肠道菌群改变了宿主的胰岛素清除率,其中肠球菌科、梭菌科、消化链球菌科起到了重要作用,并且胰岛素清除受损是胰岛素抵抗的一个原因,而不是其结果^[31]。Balakumar 等^[32]通过研究发现, LPS 可以导致胰岛素清除受损,尽管胰高糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 呈葡萄糖依赖性促胰岛素释放,但持续高血糖也会导致 GLP-1 分泌能力受损,而通过益生菌改变肠道菌群可以升高 GLP-1 水平、降低 LPS 水平。肝脏对于血糖的调节也至关重要,它不仅可以通过糖异生和糖原分解来升高血糖,而且也可以通过合成糖原和脂肪来降低血糖,胆汁酸-FXR 信号转导通路可通过抑制肝糖异生相关酶,包括磷酸烯醇丙酮酸羧激酶 (phosphoenolpyruvate carboxykinase, PEPCK) 和葡萄糖 6-磷酸酶 (glucose-6-phosphatase, G-6-P) 来调节血糖,亦可通过激活 TGR5 促进肠道 L 细胞分泌 GLP-1 来调节胰岛素分泌^[33]。总之,脓毒症时机体剧烈的应激和炎症反应会导致血糖代谢紊乱,这些变化最终会影响患者的预后。

5 脓毒症与凝血功能障碍

脓毒症与凝血功能障碍之间存在广泛的相互影响。弥散性血管内凝血 (disseminated intravascular coagulation, DIC) 被认为是重度脓毒症中危及生命的并发症,重症脓毒症时炎症因子爆发导致组织因子依赖性凝血途径激活,抗凝机制下调和纤溶系统抑制导致微血管血栓形成、纤维蛋白附着及微循环功能障碍等^[34]。脓毒症时循环中大量的炎症介质可通过刺激血管内皮细胞上的组织因子 (tissue factor, TF) 表达增加,从而触发凝血级联反应,被激活的除单核/巨噬细胞外,还包括中性粒细胞、血小板、血管内皮细胞和补体系统,它们之间的相互作用对于脓毒症期间免疫血栓的形成至关重要^[35]。此外,在重症脓毒症中,抗凝途径也会受到明显抑制,组织因子通路抑制剂 (tissue factor pathway inhibitor, TFPI) 被严重消耗,活化蛋白 C (activated protein C, APC) 明显减少,抗凝血酶 III (antithrombin III, AT III) 合成减少,消耗增加^[36]。此外,肝功能障碍会导致蛋白质合成减少,进而引起凝血因子合成减少,同时与凝血功能息息相关的维生素 K 主要由肠道内细菌合成,菌群紊乱会导致维生素 K 含量降低,最终发生凝血功能障碍^[37]。

6 结 语

肠-肝轴紊乱在脓毒症的发生发展中起到了重要作用。脓毒症时,肠道屏障功能障碍引起肠道细菌、病毒和毒素等移位至肝脏及其他远隔器官,导致全身炎症反应加重和多器官功能障碍综合征 (multiple organ dysfunction syndrome, MODS); 同时肝功能障碍又能通过蛋白质合成降低、胆汁酸

代谢异常、内分泌失调等一系列事件可促进肠道菌群紊乱、肠道免疫炎症反应异常、肠道屏障功能障碍等进一步恶化,从而加重脓毒症病情。然而,肠-肝轴紊乱在脓毒症的病理进展中所起的具体作用机制仍然有许多未解之谜,尚有待于进一步探索和研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 193 (3): 259-272. DOI: 10.1164/rccm.201504-0781OC.
- [2] Sun J, Zhang JX, Wang XF, et al. Gut-liver crosstalk in sepsis-induced liver injury [J]. *Crit Care*, 2020, 24 (1): 614. DOI: 10.1186/s13054-020-03327-1.
- [3] Cui YZ, Wang QJ, Chang RX, et al. Intestinal barrier function-non-alcoholic fatty liver disease interactions and possible role of gut microbiota [J]. *J Agric Food Chem*, 2019, 67 (10): 2754-2762. DOI: 10.1021/acs.jafc.9b00080.
- [4] Obermüller B, Frisina N, Meischel M, et al. Examination of intestinal ultrastructure, bowel wall apoptosis and tight junctions in the early phase of sepsis [J]. *Sci Rep*, 2020, 10 (1): 11507. DOI: 10.1038/s41598-020-68109-9.
- [5] Martínez-Augustín O, Rivero-Gutiérrez B, Mascaraque C, et al. Food derived bioactive peptides and intestinal barrier function [J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15 (12): 22857-22873. DOI: 10.3390/ijms151222857.
- [6] Johansson ME, Hansson GC. Immunological aspects of intestinal mucus and mucins [J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16 (10): 639-649. DOI: 10.1038/nri.2016.88.
- [7] Wang HW, He C, Liu YT, et al. Soluble dietary fiber protects intestinal mucosal barrier by improving intestinal flora in a murine model of sepsis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 129: 110343. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110343.
- [8] van der Poll T, van de Veerdonk FL, Scicluna BP, et al. The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets [J]. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17 (7): 407-420. DOI: 10.1038/nri.2017.36.
- [9] 王宗培, 谢智慧, 赵玉洁, 等. 共刺激分子程序性细胞死亡受体-1/程序性细胞死亡受体配体-1 调控树突状细胞对脓毒症患者免疫功能的影响 [J]. *中华危重病急救医学*, 2021, 33 (9): 1032-1039. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210419-00572.
- [10] 黄佳敏, 孙燃, 戚欣欣, 等. 自噬对脓毒症小鼠中性粒细胞程序性死亡配体-1 表达的影响 [J]. *中华危重病急救医学*, 2019, 31 (9): 1091-1096. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.09.007.
- [11] Rinninella E, Cintoni M, Raoul P, et al. Food components and dietary habits: keys for a healthy gut microbiota composition [J]. *Nutrients*, 2019, 11 (10): 2393. DOI: 10.3390/nu11102393.
- [12] Yang XJ, Liu D, Ren HY, et al. Effects of sepsis and its treatment measures on intestinal flora structure in critical care patients [J]. *World J Gastroenterol*, 2021, 27 (19): 2376-2393. DOI: 10.3748/wjg.v27.i19.2376.
- [13] 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.
- [14] Strnad P, Tacke F, Koch A, et al. Liver: guardian, modifier and target of sepsis [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14 (1): 55-66. DOI: 10.1038/nrgastro.2016.168.
- [15] Arab JP, Martin-Mateos RM, Shah VH. Gut-liver axis, cirrhosis and portal hypertension: the chicken and the egg [J]. *Hepatol Int*, 2018, 12 (Suppl 1): 24-33. DOI: 10.1007/s12072-017-9798-x.
- [16] Iacob S, Iacob DG. Infectious threats, the intestinal barrier, and its trojan horse: dysbiosis [J]. *Front Microbiol*, 2019, 10: 1676. DOI: 10.3389/fmicb.2019.01676.
- [17] Haak BW, Levi M, Wiersinga WJ. Microbiota-targeted therapies on the intensive care unit [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2017, 23 (2): 167-174. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000389.
- [18] Liu WX, Luo XL, Tang J, et al. A bridge for short-chain fatty acids to affect inflammatory bowel disease, type 1 diabetes, and non-alcoholic fatty liver disease positively: by changing gut barrier [J]. *Eur J Nutr*, 2021, 60 (5): 2317-2330. DOI: 10.1007/s00394-020-02431-w.
- [19] Lu YY, Fan CN, Li P, et al. Short chain fatty acids prevent high-fat-diet-induced obesity in mice by regulating G protein-coupled receptors and gut microbiota [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 37589. DOI: 10.1038/srep37589.

- [20] Fu JH, Li GF, Wu XM, et al. Sodium butyrate ameliorates intestinal injury and improves survival in a rat model of cecal ligation and puncture-induced sepsis [J]. *Inflammation*, 2019, 42 (4): 1276–1286. DOI: 10.1007/s10753-019-00987-2.
- [21] Yang WJ, Yu TM, Huang XS, et al. Intestinal microbiota-derived short-chain fatty acids regulation of immune cell IL-22 production and gut immunity [J]. *Nat Commun*, 2020, 11 (1): 4457. DOI: 10.1038/s41467-020-18262-6.
- [22] Ma HJ, Patti ME. Bile acids, obesity, and the metabolic syndrome [J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2014, 28 (4): 573–583. DOI: 10.1016/j.bpg.2014.07.004.
- [23] Schneider KM, Candels LS, Hov JR, et al. Gut microbiota depletion exacerbates cholestatic liver injury via loss of FXR signalling [J]. *Nat Metab*, 2021, 3 (9): 1228–1241. DOI: 10.1038/s42255-021-00452-1.
- [24] 李虎, 陈立, 张欣欣. 肠道菌群与胆汁酸相互作用对非酒精性脂肪性肝病发病的影响 [J]. *中华传染病杂志*, 2020, 38 (8): 533–536. DOI: 10.3760/cma.j.cn311365-20191029-00357.
- [25] Song ZW, Cai YY, Lao XZ, et al. Taxonomic profiling and populational patterns of bacterial bile salt hydrolase (BSH) genes based on worldwide human gut microbiome [J]. *Microbiome*, 2019, 7 (1): 9. DOI: 10.1186/s40168-019-0628-3.
- [26] Urdaneta V, Casadesús J. Interactions between bacteria and bile salts in the gastrointestinal and hepatobiliary tracts [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2017, 4: 163. DOI: 10.3389/fmed.2017.00163.
- [27] Magee F, Bailey M, Pilcher DV, et al. Early glycemia and mortality in critically ill septic patients: interaction with insulin-treated diabetes [J]. *J Crit Care*, 2018, 45: 170–177. DOI: 10.1016/j.jccr.2018.03.012.
- [28] Gunst J, Van den Berghe G. Blood glucose control in the ICU: don't throw out the baby with the bathwater! [J]. *Intensive Care Med*, 2016, 42 (9): 1478–1481. DOI: 10.1007/s00134-016-4350-3.
- [29] Krinsley JS, Schultz MJ, Spronk PE, et al. Mild hypoglycemia is independently associated with increased mortality in the critically ill [J]. *Crit Care*, 2011, 15 (4): R173. DOI: 10.1186/cc10322.
- [30] Foley KP, Zliti S, Duggan BM, et al. Gut microbiota impairs insulin clearance in obese mice [J]. *Mol Metab*, 2020, 42: 101067. DOI: 10.1016/j.molmet.2020.101067.
- [31] Watada H, Tamura Y. Impaired insulin clearance as a cause rather than a consequence of insulin resistance [J]. *J Diabetes Investig*, 2017, 8 (6): 723–725. DOI: 10.1111/jdi.12717.
- [32] Balakumar M, Prabhu D, Sathishkumar C, et al. Improvement in glucose tolerance and insulin sensitivity by probiotic strains of Indian gut origin in high-fat diet-fed C57BL/6J mice [J]. *Eur J Nutr*, 2018, 57 (1): 279–295. DOI: 10.1007/s00394-016-1317-7.
- [33] Rajani C, Jia W. Bile acids and their effects on diabetes [J]. *Front Med*, 2018, 12 (6): 608–623. DOI: 10.1007/s11684-018-0644-x.
- [34] Giustozzi M, Ehrlicher H, Bongiovanni D, et al. Coagulopathy and sepsis: pathophysiology, clinical manifestations and treatment [J]. *Blood Rev*, 2021, 50: 100864. DOI: 10.1016/j.blre.2021.100864.
- [35] Iba T, Umemura Y, Wada H, et al. Roles of coagulation abnormalities and microthrombosis in sepsis: pathophysiology, diagnosis, and treatment [J]. *Arch Med Res*, 2021, 52 (8): 788–797. DOI: 10.1016/j.arcmed.2021.07.003.
- [36] 惠奕. 脓毒症相关凝血功能障碍 [J]. *国际儿科学杂志*, 2020, 47 (7): 472–476. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4408.2020.07.008.
- [37] Ellis JL, Karl JP, Oliverio AM, et al. Dietary vitamin K is remodeled by gut microbiota and influences community composition [J]. *Gut Microbes*, 2021, 13 (1): 1–16. DOI: 10.1080/19490976.2021.1887721.

(收稿日期: 2021-09-13)

• 科研新闻速递 •

经鼻高流量氧疗可显著提高新生儿气管插管成功率

——一项随机临床试验

新生儿气管插管难度大,经常需要多次尝试才能成功,因此插管过程中经常出现氧饱和度降低的情况。已有研究证实,接受全身麻醉的儿童和成人在选择性插管期间使用经鼻高流量氧疗可提高插管成功率,但目前尚不清楚该方法是否可提高新生儿的首次插管成功率。为此,有学者进行了一项随机对照试验,受试对象为接受经口气管插管的新生儿,分别使用经鼻高流量氧疗或标准治疗。主要评价指标是首次插管成功率(未出现婴儿生理不稳定,即未出现外周血氧饱和度较插管前基线水平绝对下降>20%,或心率<100次/min的心动过缓)。主要意向治疗分析包括202例婴儿251次插管的结果;其中124次插管被分配到经鼻高流量氧疗组,127次被分配到标准治疗组。这些婴儿平均胎龄为27.9周,插管时平均体质量为920g。经鼻高流量氧疗组124次插管中有62次(50.0%)成功插管,标准治疗组127次插管中有40次(31.5%)成功插管[95%可信区间(95% confidence interval, 95%CI)为6.0~29.2]。无论生理稳定性如何,经鼻高流量氧疗组的插管成功率为68.5%,标准治疗组为54.3%(校正后的风险差值为15.8%,95%CI为4.3%~27.3%)。研究人员据此得出结论:经鼻高流量氧疗可提高新生儿的首次气管插管成功率,且婴儿不容易出现生理学不稳定的状况。

罗红敏,编译自《N Engl J Med》,2022,386:1627–1637

儿童不明原因急性肝炎的临床特点

自2022年1月以来,儿童不明原因急性肝炎病例的报告有所增加。目前各大洲均有病例报告,其中大多数在英国。为此,英国学者进行了一项回顾性研究,研究对象为2022年1月1日至4月11日转诊到英国一家儿科肝移植中心的儿童。这些儿童年龄在10岁或以下,并且患有符合英国卫生部病例定义的肝炎,同时符合以下条件:血清转氨酶水平大于500U/L,非甲型至戊型肝炎,且没有代谢、遗传、先天或机械原因等引起的急性肝炎。研究人员审查了医疗记录和相关的统计学特征、临床特征、肝脏生化、血清学、嗜肝病毒及其他病毒的分子检测结果,以及影像学 and 临床结局。临床结局分为病情好转、肝移植或死亡。结果显示:共有44例儿童确诊为肝炎,并且大多数患儿既往体健。患儿的中位年龄为4(1~7)岁。常见临床表现包括黄疸(93%)、呕吐(54%)和腹泻(32%)。在接受人类腺病毒分子检测的30例患儿中,27例(90.0%)呈阳性。6例患儿(13.6%)出现暴发性肝衰竭,并接受了肝移植。包括6例接受肝移植患儿在内的所有患儿均已出院,无死亡病例。研究人员据此得出结论:在这个涉及44例不明原因急性肝炎患儿的系列研究中,大多数患儿都分离到了人类腺病毒,但其在该疾病发病机制中的作用尚未确定。

罗红敏,编译自《N Engl J Med》,2022,387:611–619