

## 基于肠-肾轴的脓毒症相关性急性肾损伤的研究进展

张丽<sup>1,2</sup> 王毅<sup>3</sup> 于湘友<sup>3</sup>

<sup>1</sup>新疆医科大学护理学院, 乌鲁木齐 830001; <sup>2</sup>新疆维吾尔自治区人民医院中心手术室, 乌鲁木齐 830001; <sup>3</sup>新疆医科大学第一附属医院重症医学中心, 乌鲁木齐 830001

通信作者: 于湘友, Email: yu2796@163.com

**【摘要】** 脓毒症相关性急性肾损伤(SA-AKI)作为脓毒症常见的肾脏功能障碍,其发病率和病死率日益增加,已成为威胁人类健康的主要疾病之一。基于“肠-肾轴”理论,肠道和肾脏在脓毒症中具有双向协同的关系,肠道菌群失调、内源性代谢物失调和内皮屏障完整性受损等参与了肾脏损伤的过程,肾脏炎症介质水平的升高又干扰了肠道微生物的构成。因此,了解SA-AKI中肠-肾串扰的机制,有助于为制定新的SA-AKI治疗策略提供潜在依据。

**【关键词】** 脓毒症; 脓毒症相关性急性肾损伤; 肠道微生物; 肠-肾轴

**基金项目:** 国家自然科学基金(82160360)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20230131-00051

### Research progress of sepsis-associated acute kidney injury based on Gut-Kidney axis

Zhang Li<sup>1,2</sup>, Wang Yi<sup>3</sup>, Yu Xiangyou<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Nursing, Xinjiang Medical University, Uygur 830001, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China;

<sup>2</sup>Central Operating Room, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Uygur 830001, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China; <sup>3</sup>Intensive Care Medical Center, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830001, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Corresponding author: Yu Xiangyou, Email: yu2796@163.com

**【Abstract】** Sepsis-associated acute kidney injury (SA-AKI), as a common renal dysfunction in sepsis, has become one of the major diseases threatening human health with increasing morbidity and mortality. Based on the theory of "gut-kidney axis", the intestine and kidney have a two-way synergistic relationship in sepsis. Intestinal flora imbalance, endogenous metabolite imbalance, and impaired endothelial barrier integrity are involved in renal injury, and the increase of renal inflammatory mediators interferes with the composition of intestinal microorganisms. Therefore, understanding the intestinal-renal crosstalk mechanism of SA-AKI will help to provide a potential basis for new treatment strategies for SA-AKI.

**【Key words】** Sepsis; Sepsis-associated acute kidney injury; Gut microbiota; Gut-kidney axis

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (82160360)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20230131-00051

脓毒症(sepsis)被定义为宿主对感染反应失调导致的危及生命的器官功能障碍<sup>[1-2]</sup>,最常见的是多器官功能障碍,特别是肾脏功能障碍,即脓毒症相关性急性肾损伤(sepsis associated acute kidney injury, SA-AKI)<sup>[3]</sup>。SA-AKI常见于重症脓毒症患者,重症监护病房(intensive care unit, ICU)患者SA-AKI发病率达40%~50%<sup>[4]</sup>,病死率高达70%<sup>[5]</sup>。大多数患者在开始药物治疗前就已发展到急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)阶段<sup>[6]</sup>,但其具体病理生理机制尚不清楚<sup>[3]</sup>。在脓毒症发生前,肠道微生物群通过多种机制发生改变,使宿主更易发生脓毒症,其中包括使致病性肠道细菌扩增,启动免疫系统,产生强烈的炎症反应,减少有益微生物产物(如短链脂肪酸(short-chain fatty acid, SCFA))的产生<sup>[7-8]</sup>。在脓毒症发生后,正常肠道微生物群结构的变化与脓毒症的不良预后也显著相关<sup>[9]</sup>。肠道和肾脏构成了具有双向协同关系的“肠-肾轴”,“肠-肾轴”的存在促进了肠道微生物群与肾功能之间的双向交流,参与脓毒症的发展,在SA-AKI中发挥关键作用,并参与各种病理损伤机制,具有积极和消

极的影响<sup>[10-12]</sup>。因此,本文总结脓毒症患者肠道菌群、肠道屏障与肾脏功能的变化,探讨肠道菌群构成的改变、肠道屏障障碍及肾脏损伤之间的相互作用,对指导SA-AKI患者的治疗和逆转胃肠功能障碍具有重要意义。

### 1 “肠-肾轴”理论

2011年,Meijers和Evenepoel<sup>[13]</sup>首次提出了“肠-肾轴”(gut-kidney axis)理论,其核心是慢性肾衰竭导致结肠菌群紊乱,致病菌产生代谢性毒素(主要是硫酸吡啶酚和P-甲酚)进入循环系统导致炎症反应和氧化应激损伤,从而加重肾脏损伤。“肠-肾轴”是指胃肠道与肾脏之间的相互作用,胃肠道对肾脏功能具有调节作用,包括神经内分泌多种激素的参与,如胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)、鸟苷、尿鸟苷素、胰泌素、血管活性肠肽、多肽、胃泌素、胆囊收缩素等可调节肾功能的肠源性因素<sup>[14-15]</sup>。“肠-肾轴”理论核心观点认为,慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)患者在疾病发展过程中一方面会出现肠道微生态系统(内环境)紊乱,造成肠道菌群失调,包括益生菌减少、能产生尿

毒素的条件致病菌增多,结果加剧肠源性尿毒素在血液中蓄积而不能被受损的肾脏及时清除,肾功能进一步减退,最终形成肠、肾之间的恶性循环;另一方面,失调的肠道菌群还会破坏肠道上皮屏障功能,使肠源性尿毒素和条件致病菌移位,进入血液循环,激活肠道黏膜免疫系统,从而诱导全身性微炎症反应,加重肾脏的损伤<sup>[13-14, 16]</sup>。这种双向交流之间的任何干扰都会引发各种严重并发症,如CKD、终末期肾病(end stage renal disease, ESRD)和SA-AKI。

## 2 SA-AKI

**2.1 SA-AKI 定义:**SA-AKI是脓毒症最常见的并发症,许多患者同时符合脓毒症和AKI的公认标准,被认为患有SA-AKI或脓毒症AKI<sup>[17]</sup>。与其他类型的AKI不同,临床和基础科学证据表明,SA-AKI的发生是一个复杂的病理过程,SA-AKI与无脓毒症的AKI不同,SA-AKI的肾脏血流灌注不减少反而增加。SA-AKI的罪魁祸首是过度的炎症反应,由许多特有的病理生理机制驱动,具有独特的时间特征(发病、持续时间)<sup>[18-19]</sup>。SA-AKI的主要病理表现为肾小管细胞凋亡<sup>[20]</sup>,此外坏死、焦亡和自噬依赖性细胞死亡也起着重要作用<sup>[21]</sup>,而其中坏死和铁死亡是最近发现的程序性细胞死亡模式<sup>[6]</sup>。

**2.2 SA-AKI的病理生理机制:**SA-AKI的特征是少尿和肾溶质清除的降低,导致电解质和酸碱平衡紊乱,液体超载,代谢产物和依赖肾脏消除药物的毒性积累<sup>[22]</sup>。SA-AKI的发病机制尚不完全清楚,但已经确定的是炎症级联、大血管和微血管功能障碍、细胞反应3个异常是SA-AKI的潜在病理生理机制<sup>[20, 23-24]</sup>。

**2.2.1 炎症级联:**广泛性、失调性炎症是脓毒症病理生理学的决定性特征之一,也是导致许多下游并发症发生的主要原因,包括多种机制导致的肾损伤<sup>[22]</sup>。在脓毒症状态下,缓慢的管周血流也可能导致炎症信号放大,因为激活的白细胞长时间运输可能转化为邻近内皮和上皮细胞更长时间地暴露于损伤相关分子模式(damage associated molecular pattern, DAMP)和病原体相关分子模式(pathogen associated molecular pattern, PAMP)<sup>[25]</sup>。炎症介导分子如DAMP和PAMP被释放到血管内空间,并与免疫细胞表面的Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)等受体结合<sup>[23]</sup>。该反应随后启动一系列信号级联反应,受体激活触发局部释放额外的炎症介质并募集管周炎症浸润细胞<sup>[23, 26]</sup>。SA-AKI患者炎症细胞因子和氧化应激增加,髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)活性升高,过氧化氢(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)和丙二醛(malondialdehyde, MDA)水平升高<sup>[20]</sup>。此外,SA-AKI引起肾小管损伤的多种机制已被提出,包括循环微生物毒素的超滤,引发肾小管细胞应激和损伤的炎症介质的释放<sup>[18]</sup>,肾小管上皮细胞(renal tubular epithelial cell, TEC)表达TLR,尤其是TLR2和TLR4。因此,一旦PAMP或DAMP被肾小球滤过,类似的通路将被激活,导致氧化应激增加,活性氧(reactive oxygen species, ROS)产生和线粒体损伤<sup>[25, 27]</sup>。在动物实验中,脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)通过TLR4信号通路诱导炎症细胞因子[特别是肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ ,

TNF- $\alpha$ )和白细胞介素-1 $\beta$  (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )]的释放,并参与氧化应激,氧化应激可激活TEC,导致细胞功能损伤,进而引起肾脏微循环障碍和低灌注,最终导致SA-AKI。

**2.2.2 循环障碍:**脓毒症的特征是全身性血管舒张、区域血流分布不均匀和功能毛细血管密度大幅下降<sup>[18]</sup>。早期认为肾灌注不足和缺血是引发SA-AKI的主要原因,但动物实验并不完全支持这一传统观点<sup>[27-28]</sup>。SA-AKI仅有一部分是由肾灌注不足造成的<sup>[27]</sup>。其他体外研究已证实,从SA-AKI诱导的TEC功能障碍患者中获得的血浆对缺血/再灌注损伤没有任何贡献<sup>[27, 29]</sup>。脓毒症引起的血管功能和张力的改变可导致肾血流量(renal blood flow, RBF)减少,氧气和代谢底物的输送不足,以及细胞副产物(如乳酸)的清除不足。然而,全身血压、RBF和肾脏氧合之间的关系是复杂的。虽然微观和宏观循环缺陷有可能诱发SA-AKI,但将所有病理生理特征都归因于这一机制是不准确的<sup>[22]</sup>。肾脏血管收缩是对炎症损伤的反应,而不是肾脏损伤的起始事件<sup>[18]</sup>。

在临床脓毒症中,这些早期的血流动力学改变伴随着心排量增加和血管扩张,同时很可能伴随着内皮细胞和肾小管细胞的炎症损伤<sup>[18, 23]</sup>,以及特征性的微循环紊乱,包括内皮功能障碍、红细胞变形能力受损、糖萼层损伤和脱落及白细胞活化、黏附和募集增加、血小板黏附和纤维蛋白沉积激活凝血级联反应<sup>[25]</sup>。微循环血流紊乱被明确认为是预测脓症患者预后的独立标志物<sup>[25]</sup>。临床前研究表明,微循环血流紊乱似乎在SA-AKI的病理生理学中起着重要作用<sup>[18, 30]</sup>,并在有、无脓毒症并发AKI的患者中显示出外周低灌注的差异,但这可能是使用血管活性药物所致。使用毛细血管再灌注指数(perfusion index, PI)评估外周灌注异常是预测SA-AKI患者的重要预后标志物<sup>[30]</sup>。脓毒症可促进近端小管周围毛细血管中周细胞的脱离及周细胞向肌成纤维细胞的转分化,这可能进一步诱导了免疫细胞浸润到间质间隙以及白质淤积和缺氧的发生。而这种情况在感染早期就已出现,可能是微循环异常和肾脏损伤的主要原因<sup>[24, 31]</sup>。

循环炎症介质改变血管内皮,导致内皮功能障碍。在SA-AKI的动物模型中,肾小球血流量的减少归因于小动脉和肾小球中内皮型一氧化氮合酶激活的抑制,而皮层管周毛细血管灌注的减少与上皮氧化还原应激有关<sup>[31]</sup>。炎症细胞因子刺激内皮细胞产生一氧化氮,导致血管扩张和自动调节功能的丧失。全身血管内皮生长因子水平升高,循环鞘氨醇1-磷酸水平降低,肾小球内皮细胞糖萼成分丢失,紧密的细胞连接松动,导致微血管通透性增加,血管内液体进入组织,引发血管内相对低容量血症。此外,激活的内皮有助于形成血栓前状态,可导致微血管血栓形成<sup>[22]</sup>。

有研究显示,肾皮质小动脉、肾小球、肾小管周围毛细血管和毛细血管后小静脉中的微血管内皮细胞具有内在的分子和表型异质性,并以节段特异性的方式对SA-AKI作出反应。虽然凝血失衡发生在所有的微血管节段,但涉及的分子在不同节段之间是不同的。黏附分子表达和白细胞募集的诱导也以异质方式发生。在脓毒症患者的肾脏和血液样本

中发现了类似的内皮细胞反应的证据。SA-AKI 患者微血管段特异性改变与肾功能丧失之间的关系有待全面研究<sup>[31]</sup>。

**2.2.3 免疫机制/细胞反应:**过度活跃失调的先天免疫反应导致炎症分子级联激活补体系统,细胞先天免疫有助于 SA-AKI<sup>[24]</sup>。细胞色素 C (cytochrome C, Cyt C) 的泄漏和线粒体损伤是 SA-AKI 中较早发生的事件之一。有研究显示,在 AKI 中 Cyt C 在细胞外空间的释放增加,并与线粒体形态和细胞存活呈负相关<sup>[30]</sup>;脓毒症时肾脏组织会发生线粒体功能和结构的变化<sup>[22]</sup>。作为能量生产的关键角色,线粒体在 SA-AKI 的病理生理学中起着重要作用<sup>[24]</sup>。有研究表明,脓毒症患者线粒体能量的产生及其伴随的耗氧量下降与肾脏供氧下降相适应,这可能是脓毒症患者的一种适应性现象。电子传递链的功能障碍可导致过多 ROS 的产生,对细胞施加氧化应激,随后线粒体膜通透性的改变可导致产生三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 所需的电化学梯度耗散和可能导致细胞凋亡的线粒体肿胀<sup>[22]</sup>。线粒体是炎症损伤的常见靶点,炎症损伤会导致功能障碍,ROS 的产生增加,从而对宿主细胞造成伤害<sup>[25]</sup>。线粒体自噬提供了以下优势,即清除功能失调的线粒体,从而减少 ROS 或活性氮物种的产生,维持和更新线粒体池的能量守恒,限制氧化应激损伤,重要的是可以在线粒体水平上拦截阻止凋亡触发的促凋亡信号<sup>[32-35]</sup>。检测线粒体生物合成、裂变和融合相关基因的表达,反映线粒体总量的线粒体外膜转位酶 20 (translocase of outer mitochondrial membrane 20, TOM20) 在盲肠结扎穿孔术 (cecal ligation and puncture, CLP) 后 12~24 h 的表达量也有所下降,提示 CLP 后肾脏线粒体生物合成受到抑制,且发现 SA-AKI 早期细胞自噬性升高<sup>[36]</sup>。

TEC 对损伤的反应可能是通过限制促凋亡触发器过程来完成的,即通过代谢重编程来下调能量消耗,维持能量内稳态,以保护细胞免受能量失衡的影响;而且代谢重编程确定了炎症减轻后的反应特征和修复表型<sup>[25]</sup>。Yang 等<sup>[37]</sup>在 CLP 诱导的脓毒症啮齿动物模型中发现,G1-S 细胞周期阻滞与肾损伤相关,且 CLP 后 48 h 肾功能恢复与细胞周期进展平行。细胞周期阻滞可以在代谢下调的情况下,通过限制复制成本和复制受损 DNA 的结果而在早期阶段提供保护作用,但细胞周期进展和细胞复制可能需要后期的充分修复,故持续阻滞可能是有害的。因此,阐明细胞周期停止或进展的时间对细胞损伤和修复的影响,对于理解细胞保护的关键机制至关重要,也是将这一机制转化为靶向治疗干预的基础<sup>[25]</sup>。

### 3 脓毒症、SA-AKI 与肠道系统

**3.1 脓毒症、SA-AKI 与肠道微生物群:**人体内蕴藏着数万亿个微生物细胞,微生物细胞的协同作用对人类生命至关重要。这些微生物细胞群在肠道中达到最高密度,共同形成一个复杂的微生物群落,被称为肠道微生物群<sup>[38]</sup>。该微生物群在宿主婴儿期发展,最终在成年期完善,形成了一个影响人类健康复杂而独特的生态系统<sup>[39]</sup>。肠道细菌在种水平上约有 1 000~1 200 种,但其中 75%~82% 都是不能培养的。

肠道微生物可以水解复杂的植物多糖从而提高宿主的代谢能力,并产生 SCFA<sup>[39-40]</sup>,SCFA 可以改善结肠细胞的能量代谢,促进肠上皮细胞的生长和分化,改善肝脏对脂肪及碳水化合物的代谢,有些 SCFA 甚至有抗炎的作用<sup>[41-42]</sup>。肠道微生物还能合成必需氨基酸和维生素,促进上皮细胞的发育,其定植在肠上皮细胞上,从而能够阻止病原菌的侵袭,为维持机体的健康发挥着重要作用<sup>[43]</sup>。

胃肠道中未消化物质的代谢是肠道微生物群与宿主相互作用的关键机制。宿主有机体摄入或分泌到肠腔的物质为微生物提供必要的营养,成为肠道微生物群的组成部分,然后微生物酶的产物可以在肠道上皮局部吸收后与宿主组织相互作用。为了充分利用进入胃肠道的大量物质,健康的肠道微生物群表现出丰富的酶谱,从而产生能够影响宿主生理的广泛代谢物和化合物,维持稳定的群落和肠道生态系统<sup>[44-46]</sup>。

在脓毒症发生之前,肠道微生物群的改变可通过多种机制使宿主更易发生脓毒症,其中包括致病性肠道细菌的扩增;启动免疫系统,产生强烈的炎症反应;减少有益微生物产物(如 SCFA)的产生<sup>[7]</sup>。肠道微生态调节脓毒症的几种反应是脓毒症的潜在治疗靶点。正常肠道微生态结构和功能的丧失与多种疾病有关,包括艰难梭菌感染 (*Clostridioides difficile* infection, CDI)、炎症性肠病和肥胖。尽管脓毒症的发病机制因素较多且尚未完全明确,但越来越多的证据表明,肠道微生态破坏易导致脓毒症并对其结局产生负面影响<sup>[9]</sup>。肠道微生态破坏与脓毒症的发生存在很强的相关性。尽管如此,这些研究并未评估微生态变化对脓毒症发生风险的影响以及该风险的潜在混杂因素,因此需要进一步证实。另外,一旦发生脓毒症,肠道微生物群的破坏会随之加剧,增加发生器官功能衰竭的可能。在存在保护性共生细菌的情况下,健康宿主肠腔中具有致病潜力的细菌(“病菌”)可能无法繁殖而引起疾病。保护性细菌的丢失可导致病原体增殖,而正常肠道微生态结构的改变会导致预后恶化<sup>[47-48]</sup>。

先天免疫(巨噬细胞和中性粒细胞)和适应性免疫(辅助性 T 细胞-17)是 AKI 发生肠道生态失调的关键因素<sup>[49]</sup>。肠杆菌增多、乳酸杆菌减少和瘤胃球菌减少是缺血/再灌注损伤诱导生态失调的标志,肠道生态失调减少了 SCFA,引起了肠道炎症和肠漏等并发症,增加了肠道源性尿毒症毒素(如硫酸吡啶酚和硫酸对甲酯)的生成,从而改变了免疫稳态,使得 AKI 进一步恶化<sup>[49-51]</sup>。

**3.2 脓毒症、SA-AKI 与肠道屏障功能:**胃肠道是一个特殊的器官,除了消化食物外,宿主细胞与复杂环境之间还会发生动态的相互作用。肠上皮细胞 (intestinal epithelial cell, IEC) 重要的作用之一是消化摄入的食物,吸收营养和膳食因子<sup>[52]</sup>。同时,IEC 作为物理屏障,促进各细胞之间的紧密连接 (tight junction, TJ),许多紧密连接蛋白组成了部分密封细胞旁通路。TJ 在肠屏障功能中起着重要作用,在根尖处强力封闭相邻的肠黏膜细胞。TJ 结构包括跨膜蛋白(如紧密连接体 claudin、occludin 和连接黏附分子-A (junctional

adhesion molecule-A, JAM-A)]及细胞内斑块蛋白[如闭锁小带蛋白(zonula occludens, ZO)和 cingulin],能调节相邻细胞中水、离子和大分子的胞旁通透性。TJ结构的重要作用之一是为腔内炎症分子提供物理屏障,TJ屏障完整性和结构的受损导致免疫细胞过度激活及不同组织的慢性炎症<sup>[52-53]</sup>。黏膜层是一种化学屏障,对限制微生物群与上皮细胞之间的接触至关重要<sup>[54-55]</sup>。IEC和黏膜层与细胞免疫系统一起将肠管与宿主的内部环境隔开,作为抵御外界因素的第一道物理屏障发挥着关键作用,并与共生细菌保持着共生关系<sup>[54,56]</sup>。

脓毒症患者肠道完整性受损导致细胞凋亡增加,从而使屏障通透性改变<sup>[56]</sup>。肠道屏障功能障碍促使脓毒症的发生和发展,引发不可控的全身炎症反应,并导致危及生命的临床情况<sup>[53]</sup>。当脓毒症发生时,过度的炎症反应会导致IEC凋亡<sup>[57]</sup>。IEC之间的TJ被破坏,细胞旁间隙变宽,导致肠黏膜完整性受损<sup>[58]</sup>。此外,肠黏膜损伤加剧了细菌移位,毒力因子进一步激活宿主免疫炎症防御机制,最终导致多器官衰竭和危及生命的临床症状<sup>[59]</sup>。

AKI可引起尿素堆积,从而使流入肠道的尿素增加,尿素转化为氨,破坏肠道上皮的TJ<sup>[49,60]</sup>。同时,中性粒细胞、促炎巨噬细胞和辅助性T细胞17积聚在肠道内,会损害屏障的完整性,增强细菌移位<sup>[60-61]</sup>。

#### 4 SA-AKI中肠-肾的交互作用

越来越多的证据表明,在各种肾脏疾病中,宿主与肠道微生物群之间存在着双向关系<sup>[15]</sup>。肠道微生物源性代谢产物是微生物-宿主轴的关键分子介质,肾脏的排泄能力是人体肠道微生物共生的重要组成部分。有研究表明,CKD是一种肠道微生物代谢产物在血液中积累并对宿主生理功能产生不利影响的代谢性疾病<sup>[10,14,62]</sup>。肠道和肾脏构成了具有双向协同关系的“肠-肾轴”,内皮屏障完整性丧失和肠道微生物群失调是脓毒症的主要病理生理学改变,在SA-AKI中发挥关键作用,以应对各种病理损伤,具有积极和消极影响<sup>[10]</sup>。

肠道的屏障功能依赖于“IEC的腔面膜与邻近细胞间的TJ”和“JAM”的存在,阻止肠腔内容物外逸局部肠腔以外的环境中<sup>[52,54,63]</sup>。炎症是SA-AKI发生的重要因素之一,SA-AKI期间,增多的炎症因子可以损伤肠道的屏障功能并作用于TJ复合物以调节肠道的通透性<sup>[62]</sup>。当脓毒症改变紧密连接蛋白ZO-1、紧密连接体 claudin 蛋白某一种或几种亚型及 occludin 蛋白的表达时,可能导致肠道通透性的过度增加。这种高通透性的原因也可能是JAM的组分发生了改变。细胞因子激活肌球蛋白轻链激酶(myosin light chain kinase, MLCK)也能使肠道通透性增加,MLCK使肌球蛋白轻链磷酸化,导致TJ的开放。MLCK活化与IL-6、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 过表达有关,最终结果是导致肠道通透性增加,使全身炎症反应扩大,进一步加重肾脏损伤<sup>[63]</sup>。

肠道微生物群在脓毒症中也起着重要作用,肠道细菌数量和分布以及微生物群落结构可能随着脓毒症的进展而变化,导致肠道黏膜损伤,进而引发肠道屏障功能衰竭,启

动免疫系统,产生强烈的炎症反应,减少有益代谢产物(如SCFA)的产生<sup>[7]</sup>,从而影响脓毒症发病和进展过程中肠道微生物群与肾功能之间的相互作用。肠-肾串扰的机制可能为脓毒症新治疗策略的开发提供潜在的依据。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Poston JT, Koyner JL. Sepsis associated acute kidney injury [J]. BMJ, 2019, 364: k4891. DOI: 10.1136/bmj.k4891.
- [2] 栾樱译,祝筱梅,姚咏明.关于脓毒症的发生机制与识别和干预[J].中华危重病急救医学,2021,33(5):513-516. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210326-00441.
- [3] Zhong Y, Wu S, Yang Y, et al. LIGHT aggravates sepsis-associated acute kidney injury via TLR4-MyD88-NF- $\kappa$ B pathway [J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(20): 11936-11948. DOI: 10.1111/jcmm.15815.
- [4] McCullough K, Bolisetty S. Iron homeostasis and ferritin in sepsis-associated kidney injury [J]. Nephron, 2020, 144(12): 616-620. DOI: 10.1159/000508857.
- [5] Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study [J]. Intensive Care Med, 2015, 41(8): 1411-1423. DOI: 10.1007/s00134-015-3934-7.
- [6] Wu ZT, Deng JH, Zhou HW, et al. Programmed cell death in sepsis associated acute kidney injury [J]. Front Med (Lausanne), 2022, 9: 883028. DOI: 10.3389/fmed.2022.883028.
- [7] Victoria M, Elena VB, Amparo GN, et al. Gut microbiota alterations in critically ill older patients: a multicenter study [J]. BMC Geriatr, 2022, 22(1): 373. DOI: 10.1186/s12877-022-02981-0.
- [8] 上海市中西医结合学会急救专业委员会,上海市中西医结合学会重症医学专业委员会,上海市医师协会急诊科医师分会,等.脓毒症急性胃肠功能障碍中西医结合临床专家共识[J].中华危重病急救医学,2022,34(2):113-120. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20211216-01880.
- [9] Adelman MW, Woodworth MH, Langelier C, et al. The gut microbiome's role in the development, maintenance, and outcomes of sepsis [J]. Crit Care, 2020, 24(1): 278. DOI: 10.1186/s13054-020-02989-1.
- [10] Giordano L, Mihaila SM, Eslami Amirabadi H, et al. Microphysiological systems to recapitulate the gut-kidney axis [J]. Trends Biotechnol, 2021, 39(8): 811-823. DOI: 10.1016/j.tibtech.2020.12.001.
- [11] Xu YY, Kong XM, Zhu YN, et al. Contribution of gut microbiota toward renal function in sepsis [J]. Front Microbiol, 2022, 13: 985283. DOI: 10.3389/fmicb.2022.985283.
- [12] Yuan JJ, Chang XN, Li M, et al. Clinical utility of characterizing intestinal flora in septic kidney injury [J]. Chin Med J (Engl), 2020, 133(7): 842-846. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000724.
- [13] Meijers BK, Evenepoel P. The gut-kidney axis: indoxyl sulfate, p-cresyl sulfate and CKD progression [J]. Nephrol Dial Transplant, 2011, 26(3): 759-761. DOI: 10.1093/ndt/gfq818.
- [14] Evenepoel P, Poesen R, Meijers B. The gut-kidney axis [J]. Pediatr Nephrol, 2017, 32(11): 2005-2014. DOI: 10.1007/s00467-016-3527-x.
- [15] Li YL, Zhu B, Yang C, et al. Commentary: focus on the gut-kidney axis in health and disease [J]. Front Med (Lausanne), 2021, 8: 669561. DOI: 10.3389/fmed.2021.669561.
- [16] Lehto M, Groop PH. The gut-kidney axis: putative interconnections between gastrointestinal and renal disorders [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2018, 9: 553. DOI: 10.3389/fendo.2018.00553.
- [17] Tomar A, Kumar V, Saha A. Peritoneal dialysis in children with sepsis-associated AKI (SA-AKI): an experience in a low- to middle-income country [J]. Paediatr Int Child Health, 2021, 41(2): 137-144. DOI: 10.1080/20469047.2021.1874201.
- [18] Kellum JA, Prowle JR. Paradigms of acute kidney injury in the intensive care setting [J]. Nat Rev Nephrol, 2018, 14(4): 217-230. DOI: 10.1038/nrneph.2017.184.
- [19] Alobaidi R, Basu RK, Goldstein SL, et al. Sepsis-associated acute kidney injury [J]. Semin Nephrol, 2015, 35(1): 2-11. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2015.01.002.
- [20] Chen YH, Jin S, Teng X, et al. Hydrogen sulfide attenuates LPS-induced acute kidney injury by inhibiting inflammation and oxidative stress [J]. Oxid Med Cell Longev, 2018, 2018: 6717212. DOI: 10.1155/2018/6717212.

- [21] Swaminathan S, Rosner MH, Okusa MD. Emerging therapeutic targets of sepsis-associated acute kidney injury [J]. *Semin Nephrol*, 2015, 35 (1): 38–54. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2015.01.005.
- [22] Hasson D, Goldstein SL, Standage SW. The application of omic technologies to research in sepsis-associated acute kidney injury [J]. *Pediatr Nephrol*, 2021, 36 (5): 1075–1086. DOI: 10.1007/s00467-020-04557-9.
- [23] Favero C, Ortiz A, Sanchez-Niño MD. Probiotics for kidney disease [J]. *Clin Kidney J*, 2022, 15 (11): 1981–1986. DOI: 10.1093/ckj/sfac056.
- [24] Kuwabara S, Goggins E, Okusa MD. The pathophysiology of sepsis-associated AKI [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2022, 17 (7): 1050–1069. DOI: 10.2215/CJN.00850122.
- [25] Gómez H, Kellum JA. Sepsis-induced acute kidney injury [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2016, 22 (6): 546–553. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000356.
- [26] Peerapornratana S, Manrique-Caballero CL, Gómez H, et al. Acute kidney injury from sepsis: current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment [J]. *Kidney Int*, 2019, 96 (5): 1083–1099. DOI: 10.1016/j.kint.2019.05.026.
- [27] Dellepiane S, Marengo M, Cantaluppi V. Detrimental cross-talk between sepsis and acute kidney injury: new pathogenic mechanisms, early biomarkers and targeted therapies [J]. *Crit Care*, 2016, 20: 61. DOI: 10.1186/s13054-016-1219-3.
- [28] Chang YM, Chou YT, Kan WC, et al. Sepsis and acute kidney injury: a review focusing on the bidirectional interplay [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23 (16): 9159. DOI: 10.3390/ijms23169159.
- [29] Emler DR, Shaw AD, Kellum JA. Sepsis-associated AKI: epithelial cell dysfunction [J]. *Semin Nephrol*, 2015, 35 (1): 85–95. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2015.01.009.
- [30] de Miranda AC, de Menezes IAC, Junior HC, et al. Monitoring peripheral perfusion in sepsis associated acute kidney injury: analysis of mortality [J]. *PLoS One*, 2020, 15 (10): e0239770. DOI: 10.1371/journal.pone.0239770.
- [31] Molema G, Zijlstra JG, van Meurs M, et al. Renal microvascular endothelial cell responses in sepsis-induced acute kidney injury [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2022, 18 (2): 95–112. DOI: 10.1038/s41581-021-00489-1.
- [32] Green DR, Galluzzi L, Kroemer G. Mitochondria and the autophagy-inflammation-cell death axis in organismal aging [J]. *Science*, 2011, 333 (6046): 1109–1112. DOI: 10.1126/science.1201940.
- [33] Mizushima N, Levine B, Cuervo AM, et al. Autophagy fights disease through cellular self-digestion [J]. *Nature*, 2008, 451 (7182): 1069–1075. DOI: 10.1038/nature06639.
- [34] Levine B, Yuan J. Autophagy in cell death: an innocent convict? [J]. *J Clin Invest*, 2005, 115 (10): 2679–2688. DOI: 10.1172/JCI26390.
- [35] Carchman EH, Rao J, Loughran PA, et al. Heme oxygenase-1-mediated autophagy protects against hepatocyte cell death and hepatic injury from infection/sepsis in mice [J]. *Hepatology*, 2011, 53 (6): 2053–2062. DOI: 10.1002/hep.24324.
- [36] Liu JX, Yang C, Zhang WH, et al. Disturbance of mitochondrial dynamics and mitophagy in sepsis-induced acute kidney injury [J]. *Life Sci*, 2019, 235: 116828. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.116828.
- [37] Yang QH, Liu DW, Long Y, et al. Acute renal failure during sepsis: potential role of cell cycle regulation [J]. *J Infect*, 2009, 58 (6): 459–464. DOI: 10.1016/j.jinf.2009.04.003.
- [38] Milani C, Duranti S, Bottacini F, et al. The first microbial colonizers of the human gut: composition, activities, and health implications of the infant gut microbiota [J]. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2017, 81 (4): e00036–17. DOI: 10.1128/MMBR.00036-17.
- [39] Zhang T, Gao GQ, Sakandar HA, et al. Gut dysbiosis in pancreatic diseases: a causative factor and a novel therapeutic target [J]. *Front Nutr*, 2022, 9: 814269. DOI: 10.3389/fnut.2022.814269.
- [40] 谢秋雯, 邵容格, 谢永果, 等. 维生素D类似物通过激活VDR/GPX4通路改善小鼠呼吸机相关性肺损伤 [J]. *中华危重病急救医学*, 2022, 34 (4): 383–387. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210926-01401.
- [41] Lankelma JM, Cranendonk DR, Belzer C, et al. Antibiotic-induced gut microbiota disruption during human endotoxemia: a randomised controlled study [J]. *Gut*, 2017, 66 (9): 1623–1630. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312132.
- [42] Li YY, Zhang YM, Wei KX, et al. Review: effect of gut microbiota and its metabolite SCFAs on radiation-induced intestinal injury [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 577236. DOI: 10.3389/fcimb.2021.577236.
- [43] Mohr AE, Jäger R, Carpenter KC, et al. The athletic gut microbiota [J]. *J Int Soc Sports Nutr*, 2020, 17 (1): 24. DOI: 10.1186/s12970-020-00353-w.
- [44] Yang Q, Liang Q, Balakrishnan B, et al. Role of dietary nutrients in the modulation of gut microbiota: a narrative review [J]. *Nutrients*, 2020, 12 (2): 381. DOI: 10.3390/nu12020381.
- [45] 李弘毅, 翟瑞卿, 梁火燕, 等. 基于16S rDNA测序分析脓毒症大鼠早期肠道微生态的变化 [J]. *中华危重病急救医学*, 2022, 34 (1): 28–34. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20201215-00754.
- [46] 廖宏森, 李浩甲, 斯妍娜, 等. 肠道菌群通过胞葬影响脓毒症相关性脑病的研究进展 [J]. *中华危重病急救医学*, 2022, 34 (2): 194–197. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210525-00779.
- [47] Hughes RL, Holscher HD. Fueling gut microbes: a review of the interaction between diet, exercise, and the gut microbiota in athletes [J]. *Adv Nutr*, 2021, 12 (6): 2190–2215. DOI: 10.1093/advances/nmab077.
- [48] Caraballo C, Jaimes F. Organ dysfunction in sepsis: an ominous trajectory from infection to death [J]. *Yale J Biol Med*, 2019, 92 (4): 629–640.
- [49] Chou YT, Kan WC, Shiao CC. Acute kidney injury and gut dysbiosis: a narrative review focus on pathophysiology and treatment [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23 (7): 3658. DOI: 10.3390/ijms23073658.
- [50] Yang J, Kim CJ, Go YS, et al. Intestinal microbiota control acute kidney injury severity by immune modulation [J]. *Kidney Int*, 2020, 98 (4): 932–946. DOI: 10.1016/j.kint.2020.04.048.
- [51] Gharraie S, Noel S, Rabb H. Gut microbiome and AKI: roles of the immune system and short-chain fatty acids [J]. *Nephron*, 2020, 144 (12): 662–664. DOI: 10.1159/000508984.
- [52] Suzuki T. Regulation of the intestinal barrier by nutrients: the role of tight junctions [J]. *Anim Sci J*, 2020, 91 (1): e13357. DOI: 10.1111/asj.13357.
- [53] Xu J, Liu ZH, Zhan W, et al. Recombinant TsP53 modulates intestinal epithelial barrier integrity via upregulation of ZO-1 in LPS-induced septic mice [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17 (1): 1212–1218. DOI: 10.3892/mmr.2017.7946.
- [54] Chelakkot C, Ghim J, Ryu SH. Mechanisms regulating intestinal barrier integrity and its pathological implications [J]. *Exp Mol Med*, 2018, 50 (8): 1–9. DOI: 10.1038/s12276-018-0126-x.
- [55] 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.
- [56] Hu QY, Ren HJ, Li GW, et al. STING-mediated intestinal barrier dysfunction contributes to lethal sepsis [J]. *EBioMedicine*, 2019, 41: 497–508. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.02.055.
- [57] Zhang XY, Chen J, Yi K, et al. Phlorizin ameliorates obesity-associated endotoxemia and insulin resistance in high-fat diet-fed mice by targeting the gut microbiota and intestinal barrier integrity [J]. *Gut Microbes*, 2020, 12 (1): 1–18. DOI: 10.1080/19490976.2020.1842990.
- [58] Gu LL, Li N, Gong JF, et al. Berberine ameliorates intestinal epithelial tight-junction damage and down-regulates myosin light chain kinase pathways in a mouse model of endotoxemia [J]. *J Infect Dis*, 2011, 203 (11): 1602–1612. DOI: 10.1093/infdis/jir147.
- [59] Wang L, Cui YL, Zhang Z, et al. Rhubarb monomers protect intestinal mucosal barrier in sepsis via junction proteins [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2017, 130 (10): 1218–1225. DOI: 10.4103/0366-6999.205855.
- [60] Jo SK. Kidney-gut crosstalk in AKI [J]. *Kidney360*, 2021, 2 (5): 886–889. DOI: 10.34067/KID.0007722020.
- [61] Gong J, Noel S, Pluznick JL, et al. Gut microbiota-kidney cross-talk in acute kidney injury [J]. *Semin Nephrol*, 2019, 39 (1): 107–116. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2018.10.009.
- [62] Chen YY, Chen DQ, Chen L, et al. Microbiome-metabolome reveals the contribution of gut-kidney axis on kidney disease [J]. *J Transl Med*, 2019, 17 (1): 5. DOI: 10.1186/s12967-018-1756-4.
- [63] Lei-Leston AC, Murphy AG, Maloy KJ. Epithelial cell inflammasomes in intestinal immunity and inflammation [J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 1168. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01168.