

肠道微生态与脓毒症的研究进展

刘芷亦^{1,2} 修光辉^{1,2}

¹ 云南大学附属医院(云南省第二人民医院)重症医学科,昆明 650021; ² 大理大学临床医学院,云南大理 671000

通信作者:修光辉, Email: ray-xiu@163.com

【摘要】 脓毒症是宿主对感染的反应失调而导致的危及生命的器官功能障碍,随着脓毒性休克和器官功能衰竭的发展,病死率不断上升。在脓毒症引起的器官功能障碍和死亡中,血管内皮功能紊乱、微循环障碍、凝血功能障碍和免疫抑制、线粒体损伤、细胞焦亡、铁死亡、内质网应激与自噬等机制的异常发挥着重要作用。同时,肠道微生态失衡对脓毒症发展也扮演着不可忽视的角色,最近的研究表明肠道微生物群与脓毒症之间存在紧密的联系。因此,如何通过重建肠道微生态来改善脓毒症患者的预后成为重症医生们关注的焦点。本文就肠道微生态与脓毒症的相关性研究进展进行综述,为临床医生提供更多治疗脓毒症的思路,以改善患者预后。

【关键词】 肠道微生态; 脓毒症; 感染; 宿主-微生物相互作用; 菌群失调

基金项目: 国家自然科学基金青年项目(81901950); 云南省科技厅-昆明医科大学应用基础研究联合专项资金项目[202001AY070001-166, 2019FE001(-009)]; 云南省基础研究计划面上项目(2019FB099); 云南省高层次卫生计生技术人才培养计划项目(H-2017060); 云南省科技厅科技人才与平台计划项目(202405AC350044)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20231117-00988

Research progress on the correlation between intestinal microecology and sepsis

Liu Zhiyi^{1,2}, Xiu Guanghui^{1,2}

¹Department of Intensive Care Unit, Affiliated Hospital of Yunnan University (the Second People's Hospital of Yunnan Province), Kunming 650021, Yunnan, China; ²Clinical Medical College of Dali University, Dali 671000, Yunnan, China
Corresponding author: Xiu Guanghui, Email: ray-xiu@163.com

【Abstract】 Sepsis is a life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection, with increasing mortality as septic shock and organ failure progress. Mechanisms such as vascular endothelial dysfunction, microcirculatory disorders, coagulation abnormalities, immune suppression, mitochondrial damage, cell pyroptosis, ferroptosis, endoplasmic reticulum stress, and autophagy play crucial roles in organ dysfunction and death caused by sepsis. Concurrently, the imbalance of the gut microbiota also plays an undeniable role in the development of sepsis, with recent studies demonstrating a close connection between the gut microbiome and sepsis. Thus, how to improve the prognosis of patients with sepsis by reconstructing gut microbiota has become a focus of interest for critical care physicians. This article reviews the research progress on the correlation between gut microbiota and sepsis, providing clinical physicians with more therapeutic strategies to improve patient prognosis.

【Key words】 Gut microbiome; Sepsis; Infection; Host-microbiota interaction; Dysbiosis

Fund program: National Natural Science Foundation of China Youth Project (81901950); Yunnan Provincial Department of Science and Technology-Kunming Medical University Joint Special Fund [202001AY070001-166, 2019FE001(-009)]; Yunnan Provincial Basic Research Program General Project (2019FB099); Yunnan Health Training Project of High Level Talents (H-2017060); Technology Talents and Platform Program of Yunnan Province (202405AC350044)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20231117-00988

脓毒症是宿主对感染的反应失调导致广泛炎症和器官功能损伤,因其高发病率和病死率成为全球医疗的重要挑战^[1]。肠道微生态,一个复杂的宿主-微生物共生系统,与机体健康及多种疾病状态相关。近年来,随着对脓毒症病理机制的深入研究,越来越多人关注到肠道微生态在脓毒症免疫调控过程中的关键作用^[2]。肠道微生态失衡与脓毒症的进展密切相关,并互为调控靶点。利用高通量基因测序等技术,对肠道微生物多样性及其功能性变异进行深入探究,可以阐明肠道微生态与脓毒症之间的复杂互动。现就肠道微生态与脓毒症的相关研究进展,包括肠道微生物群的功能、

肠道微生态与脓毒症相互作用的关系、以及基于调控肠道微生态的脓毒症治疗策略等进行综述,以展现微生物组研究在未来临床应用中的巨大潜力,以期改善脓毒症患者的预后提供新思路。

1 脓毒症

脓毒症是一种因宿主对感染的反应失调而导致的严重器官功能障碍,是重症监护病房(intensive care unit, ICU)住院患者的主要死亡原因之一,其病死率高达26.7%~41.9%^[3],也是我国重症患者沉重的经济负担之一。脓毒症被描述为宿主对感染反应失调导致的结果,大多数研究都集

中在了解宿主免疫系统反应机制。虽然以免疫为中心的方法已经帮助科研人员更好地理解宿主对感染反应的认识,但人们对微生物组在脓毒症病理生物学中的作用和激发感染源的机制仍缺乏了解。近十年来,微生物组研究已经开始推进我们对肺、皮肤、肠道等多个定植位点微生物组如何影响脓毒症期间发生免疫失调的认识。研究表明,在免疫系统发展及调节中微生物群发挥着关键作用,影响宿主的易感性和对感染的反应。因此,更深入的微生物组研究有望为脓毒症患者的治疗带来更多的好处。

2 肠道微生物

肠道微生态是由肠道管腔、上皮细胞、肠上皮细胞分泌物、肠道中营养物质以及微生物组成的一个整体,它是宿主及其肠道微生物相互作用的产物。肠道菌群在人体肠道中得到营养和生长繁殖,同时通过降低肠道通透性、增强上皮防御机制、形成黏膜屏障、协助碳水化合物发酵、合成维生素等多种方式维持人体肠道的正常功能。另外,肠道黏膜免疫系统是人体最大的免疫组成部分之一,与肠道微生物群密切相关。平衡的肠道黏膜免疫系统对宿主体内的免疫平衡和防御机制都具有关键作用。

2.1 研究肠道微生物群的方法: 微生物学是一个新兴的研究领域,旨在识别微生物群的组成部分,分析微生物基因组、表征微生物组与宿主之间的相互作用,并确定其对疾病病理生物学的影响。为研究来自肠道的微生物群,需要收集个体粪便样本,并提取其中的 DNA。使用传统的培养技术分离并鉴定、计数绝大多数来自胃肠道的微生物是一项繁杂的任务。早些时候,使用基于培养的技术,科学家们只能分离出 10%~25% 的微生物群,这是因为大多数肠道微生物是厌氧微生物。随着后来厌氧培养技术的不断改进,相继发现了拟杆菌属、梭状芽胞杆菌属、双歧杆菌属等优势属,但这些技术难以同时鉴定不同菌种且耗时^[4-5]。

随着高通量基因测序技术的引入,肠道微生物群的研究目前可以分为两个主要方向:一是基于 16S rRNA 的细菌基因测序^[6]和生物信息学分析,二是进行代谢组学等组学研究。代谢组学是一个快速发展的肠道微生物群研究领域,致力于鉴定宿主-细菌代谢相互关系相关的小分子及其对健康和疾病的影响。综合细菌基因测序、生物信息分析和代谢组学等多组学数据,当前提供了充分的证据表明,肠道微

生物群与健康或疾病状态密切相关。

在细菌基因测序方面,主要涉及编码 16S rRNA 的宏基因组分析。16S rRNA 中,16S 区域较小(1.5 kb),高度保守,并包含 9 个超可变位点,不同的超可变区在其能够识别的细菌种类上存在差异,从而足以区分不同的细菌种类。随着生物医学技术的发展,细菌基因测序已经从 Sanger 测序迅速发展为包含多种变体的二代测序(next-generation sequencing, NGS)技术。尽管 NGS 技术可以提供大量的数据,并具有相当高的准确性,但它们也有缺点。研究表明,测序可能由于文库制备方法和引物的选择出现错误;此外,基于 16S rRNA 测序的另一个问题是不同测序中心的结果可变性,无论是优势菌群还是次要菌群,这种差异也可能是用于生成扩增子库的引物不同导致的^[7]。目前可用的 NGS 技术的准确性及优缺点见表 1。

从测序中获得的数据往往是大量、碎片化的,带有噪声和污染,存在重叠部分。因此,生物信息学分析必不可少,其能够减少数据干扰并鉴定细菌分类群,这种方法也广泛应用于获取与代谢功能相关的信息。另外,对序列数据进行统计分析可以帮助识别一体内的物种多样性、不同个体之间的物种多样性、以及相对丰度等与生物体相关的参数。

2.2 肠道微生物: 肠道微生态最重要的组成是肠道微生物,健康者肠道微生物种类繁多,可能包括 1000 种以上的菌群。在健康个体的肠道微生态中厚壁菌门和拟杆菌门是占主导地位的菌群,其次是放线菌门和梭菌门。绝大多数肠道微生物是厌氧菌,其中拟杆菌是正常人体肠道中最为丰富的微生物,约占总量的 25%^[13]。在临床微生物学中,拟杆菌属被认为是非常重要的革兰阴性无芽胞厌氧菌,该属菌种与人类健康关联密切,已知相关的种类包括但不限于粪拟杆菌(*Bacteroides caccae*)、吉氏拟杆菌(*Bacteroides distasonis*)、脆弱拟杆菌(*Bacteroides fragilis*)、屎拟杆菌(*Bacteroides merdae*)、艾格拟杆菌(*Bacteroides eggerthii*)、卵圆拟杆菌(*Bacteroides ovatus*)及多形拟杆菌(*Bacteroides thetaiotaomicron*)等。其中,脆弱拟杆菌是拟杆菌属具有代表性的菌种。拟杆菌可以进行多种多糖的转运和分解,辅助营养物质的消化、吸收^[14]。厚壁菌门是指细胞壁中含有较高比例肽聚糖的细菌,其含量约为 50%~80%,细胞壁厚度在 10~50 nm,革兰染色反应呈阳性;菌体形态各异,可以是球状、杆状、不规则杆状、丝

表 1 目前可用的二代测序(NGS)技术的准确性和优缺点

| NGS 技术 | 准确性(%) | 优点 | 缺点 |
|----------------------------------|-----------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| 454 焦磷酸测序 ^[7] | 99.00% | 样本量少,读取长度长(约 700 bp), 样本数量容易读取 | 容易在同聚物区域产生插入和删除错误 |
| 鸟枪法测序 ^[8] | 依赖于使用的测序平台 | 高覆盖率、高分辨率 | 装配过程的计算费用很高 |
| Illumina 测序 ^[9] | >99.50% | 准确、快速、可靠、便宜 | 在 AT 和 GC 丰富区域存在低覆盖率; 可能出现替换错误 |
| Pacific Bio 测序 ^[10] | 多次测序下可达 99.999% | 快速和提供较长的读取长度(超过 50 kb) | 仪器昂贵;需要高覆盖率来减小误差 |
| Ion Torrent 测序 ^[7,11] | 98.00% | 测序速度快、成本较低 | 在同聚物区域容易产生错误; 读取长度较短(约 400 bp) |
| 连接法测序 ^[12] | 99.99% | 与其他方法相比,价格更便宜, 准确性更高 | 测序周期长,操作复杂; 读取长度较短(28~100 bp) |

状或分枝丝状等。厚壁菌门被划分为3个纲,即厌氧的梭菌纲、兼性或专性好氧的芽孢杆菌纲、以及没有细胞壁的柔膜菌纲^[15]。

2.3 肠道微生态失调与多种疾病的关系:人体与肠道微生物之间存在复杂的共生关系,当肠道微生物被破坏时,往往会进一步导致肠道微生态失调。这种失衡状态会对宿主产生不利影响,并且被认为与多种疾病的发生发展有关。肠易激综合征是一种功能性疾病,其临床表现包括腹痛、胀气和排便习惯改变等。许多证据表明,肠道微生态的失调参与了肠易激综合征的进展。例如:Bennet等^[16]发现,与健康人群相比,肠易激综合征患者的肠道微生物种类和数量发生了改变。Shukla等^[17]进一步研究证实,与健康人群相比,肠易激综合征患者的梭状芽孢杆菌、瘤胃球菌和多尔氏菌等艰难菌门显著增加,而脆弱拟杆菌、普通拟杆菌和伶俐瘤胃球菌等菌属数量逐渐减少。此外,在克罗恩病患者中,变形菌纲(如大肠杆菌)、腐败奈瑟菌纲、细小微杆菌纲的数量均有所增加,巴氏杆菌科数量减少^[18]。乳糜泻患者酵母和真菌类群,如白色念珠菌、酿酒酵母等数量也有所增加^[19]。近来越来越多的证据表明,肠道微生态失调与脓毒症之间的关系密切。

3 肠道微生态与脓毒症

3.1 肠道微生态失调增加脓毒症易感性:一项对200例早产儿进行的前瞻性队列研究显示,增加新生儿肠道微生物群的细菌多样性和厌氧菌定植有助于降低脓毒症发病率^[20]。值得注意的是,在缺乏厌氧菌存在的情况下,那些容易移位并导致脓毒症的细菌,如葡萄球菌和大肠杆菌等,会很快成为优势菌种。而关于成人易发生脓毒症与肠道微生物群变化之间的关系,我们知之甚少,但有研究表明,肠道微生物群定植和移位在术后脓毒症的致病过程中起到关键作用^[21]。此外,前瞻性跟踪脓毒症发作前肠道微生物群变化的研究仍然稀少。初步研究表明,肠道微生物群多样性低、以及致病性革兰阴性菌和肠球菌相对丰度较高的患者更容易发生脓毒症^[22]。

在一项动物实验中发现,尽管小鼠基因相同,但从不同供应商处购买的小鼠,其肠道微生物群的多样性和丰度存在差异;在进行盲肠结扎穿孔术(cecal ligation and puncture, CLP)致脓毒症模型时发现,微生物群多样性和丰度较高的小鼠7d存活率比多样性和丰度较低的小鼠更高(47%比10%)^[23]。共同的培养条件有助于平衡两组小鼠之间数量多样性和微生物群多样性的差异,从而降低小鼠在脓毒症模型下的死亡率。此外,将脓毒症存活小鼠的肠道微生物群通过粪便移植给易感小鼠定植时,脓毒症存活小鼠的肠道微生物群对易感的小鼠具有保护作用^[24]。微生物组的消耗和多样性的丧失对死亡率的类似影响在脓毒症的很多实验模型(如肺炎模型)中均得到验证^[25-26]。

艰难梭菌感染与肠道微生物群的破坏密切相关,感染艰难梭菌的患者肠道微生物群比健康人群有更显著地破坏。一项大规模流行病学研究为这一观点提供了支持。该项研

究纳入了1万多例患者,相比因其他感染原因住院的患者,因艰难梭菌感染住院的患者发生严重脓毒症的可能性增高了70%^[27]。表明肠道微生物群的破坏是导致脓毒症的一个危险因素。虽然这项研究没有明确阐述所纳入患者的肠道微生物组的特征,但其已经探究了艰难梭菌感染对脓毒症进展的影响。

在保护性共生细菌存在的情况下,潜在致病菌在健康宿主的肠道内可能无法增殖并引发疾病,在免疫系统发挥积极作用,而这些保护性细菌群的丧失可能会导致病原菌的增殖。肠道微生物群的共生成员产生短链脂肪酸(short chain fatty acid, SCFA), SCFA能调节肠道微环境的多项功能。例如,梭状芽孢杆菌和粪杆菌产生短链脂肪酸丁酸,通过上调调节性T细胞的关键转录因子Foxp3来影响调节性T细胞的分化,同时抑制组蛋白去乙酰化减少核转录因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)调节的促炎症细胞因子肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)^[28]。除了免疫作用外,SCFA对上皮细胞的功能也至关重要。例如,由肠道共生的双歧杆菌产生的醋酸盐,能够通过影响上皮细胞功能,保护小鼠不受肠道大肠杆菌移位的影响^[29]。转录因子低氧诱导因子1(hypoxia-inducible factor 1, HIF-1)可调节一些对维护屏障功能重要的基因,而丁酸盐在上皮细胞的代谢过程中可降低组织中的氧浓度,从而有助于HIF-1的稳定^[30]。初步数据显示,产生丁酸盐的细菌丰度较低可能增加脓毒症死亡风险。如上所述,肠道微生物群的变化可以通过允许病原体的增殖、扰乱免疫反应以及减少有益的SCFA的产生而诱发脓毒症。

3.2 脓毒症加重肠道微生态失调:肠道微生态失调可能会导致脓毒症的发生与进展,而脓毒症本身也可能会进一步加重肠道微生态失调。肠道微生态失调背后的因果机制尚未被完全了解,但可能与疾病本身产生的破坏效应以及临床治疗期间实施的各种干预措施有关。在这些干预措施中,抗菌药物的使用可能是最具破坏性的^[31]。对全球1265个ICU进行感染调查的EPIC II研究(the extended prevalence of infection in intensive care II study)结果显示,每天都有71%的患者正在接受抗菌药物治疗,并且脓症患者通常需要使用2种或以上的抗菌药物进行治疗,损伤更重^[32]。此外,诸如缺氧损伤、炎症、肠道蠕动障碍、上皮损伤、腔内pH值变化、使用血管活性药物和质子泵抑制剂、阿片类药物^[33-34],以及实施肠外营养等因素,都被认为是破坏脓症患者肠道微生物群的潜在因素。

Williams等^[35]已经证明,在宿主与微生物群之间存在一种持续的双向分子作用,脓毒症会导致宿主微生物群表型和微生物基因表达改变。在脓毒症发病后,通常在健康个体中占主导地位的专性厌氧菌,如拟杆菌门(如拟普雷沃菌属)和厚壁菌门,以及低丰度的菌类,如变形杆菌门(包括大肠杆菌和肺炎克雷伯菌)的数量常会减少,条件致病菌,如螺旋体门等的丰度会显著升高^[36]。尽管这种反应的机制尚待阐释,但生理应激、组织压力(如组织损伤、炎症)及其相应的治疗

(如抗菌药物、人工营养)似乎都驱动了这种破坏。抗菌药物对肠道微生物群的影响因其种类而异,某些后果可能超出了预期的治疗效果。例如,在接受与脓毒症风险相关的造血干细胞移植患者中发现,具有选择性革兰阳性菌活性的万古霉素,可以显著减少革兰阴性拟杆菌门的数量^[37]。使用万古霉素使肠球菌感染的风险增加了3.5倍^[38];而氟喹诺酮类可能增加变形菌门(如大肠杆菌、铜绿假单胞菌)感染的风险^[39]。抗菌药物引起的微生物群组成改变可能会触发一系列重要的功能变化,包括SCFA浓度的下降、抗菌药物耐药性的产生以及潜在毒性因子的表达;正如在健康志愿者中的观察,微生物群在抗菌药物暴露后通常需要数周至数月才能恢复,有时甚至可能需要长达1年的时间^[40]。抗菌药物作为感染患者治疗的核心,其对肠道微生物群有深远而持久的影响。除此之外,为脓毒症患者提供人工营养也是一种常见的辅助治疗手段,但它可能也会影响肠道微生物群^[41]。因为饮食结构是最有影响力的因素之一,它可以改变肠道微生物群的组成、代谢以及功能。例如,摄入以动物蛋白为基础的高脂肪、低纤维饮食的志愿者在1d内肠道微生物群组成就可能发生显著变化。与喂食植物性高纤维饮食的个体相比,高脂肪、低纤维饮食的志愿者具有较低浓度的SCFA和较高浓度的次生胆汁酸,这可以抑制对健康有促进作用的厚壁菌门的增殖,并增加拟杆菌数量^[42]。另一个常被忽视的方面是,危重症患者在严重损伤应激后几分钟或几小时内,肠道微生物群的组成可能发生显著变化,这种反应可能会是肠道微生物群试图通过“冬眠”来抑制对宿主抗原的依赖,以此作为一种保护方式^[43]。

3.3 基于肠道微生态对脓毒症的治疗:肠道微生物在脓毒症的发生和发展中起着核心作用——使宿主更易于感染,改变免疫反应,并推动脓毒症的进展。一旦脓毒症发病,生理应激状态、持续的抗菌药物使用^[31]、人工营养等因素的联合作用会导致肠道微生态渐进破坏的病理循环。抗菌药物在脓毒症的治疗中是必要的,及时使用抗菌药物带来的低病死率益处可能会增加其使用及维持治疗的时间,从而加剧抗菌药物对肠道微生态失调的影响。现有数据显示,相比广泛使用抗菌药物,保守使用抗菌药物对微生物群的危害较小^[44]。然而,关于抗菌药物的最佳使用时机等相关问题仍在探讨之中。其中一些细微的区别包括确定特定的药物如何影响微生物群的结构和功能,以及确定抗菌药物使用的剂量和持续时间如何影响肠道微生物。另一种减轻抗菌药物对肠道微生物群影响的方法是开发能够吸附抗菌药物的口服化合制剂,从而限制结肠内微生物群的破坏。目前,研究人员正在开发多种抗菌药物吸附剂,初步研究结果显示,这些吸附剂能够降低结肠中抗菌药物的浓度,从而在维持治疗性的同时尽量减少抗菌药物对肠道微生物群的破坏^[45]。

益生菌,是具有潜在益处的细菌,常被作为预防及改善脓毒症预后的主要干预措施^[46]。2017年,一项对印度农村4500多名健康新生儿进行的随机对照试验显示,在使用共生元(即益生菌和益生菌代谢所需的不可消化化合物)的情

况下,可以降低脓毒症引起的新生儿病死率,例如使用植物乳杆菌和低聚果糖^[47]。然而,这些结果是否适用于营养状况良好或新生儿疾病风险较高的地区尚有待研究。此外,还需要研究不同益生菌种类所产生的影响,以及如何有效确保益生菌在人体内的定植。一项随机对照试验将益生菌作为预防措施,对1000多例脓毒症高风险的早产儿进行研究,结果显示,与使用安慰剂相比,益生菌并没有降低脓毒症发病率;使用16S rRNA测序的亚分析结果显示,益生菌的使用与微生物组成或数量多样性无关;此外,只有70%接受益生菌的新生儿被短双歧杆菌定植,这表明仅服用益生菌不足以确保其在体内定植并产生后续的有益效果,此外,益生菌的作用效果可能受到其配方的影响,配方的差异可能会对益生菌的整体效果产生影响^[48]。

4 总结

肠道微生物群的破坏是导致脓毒症发生发展的一个危险因素之一。肠道微生物群通过多种机制影响宿主对脓毒症的易感性和反应,其中包括有益菌群减少允许病原体定植、改变宿主的免疫反应和SCFA的产生等。针对这些影响因素,在脓毒症发生前或其发展过程中,一些改变肠道微生物群的策略,如控制抗菌药物使用、益生菌使用、粪便移植等,可能会对微生物群结构和功能产生显著改变。然而,在脓毒症抗菌药物使用的种类和时机、益生菌使用的具体种类等方面仍需要进一步研究,对于如何更加有效地利用肠道微生物群来加强脓毒症的预防和管理,需要新的见解。这些新见解,将有助于开发新的微生物靶向技术,从而改善脓毒症的管理。肠道菌群在脓毒症中的作用无疑将继续引起研究人员的浓厚兴趣,并应被纳入未来脓毒症评估的重要方面。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Dugar S, Choudhary C, Duggal A. Sepsis and septic shock: guideline-based management [J]. *Cleve Clin J Med*, 2020, 87 (1): 53-64. DOI: 10.3949/ccjm.87a.18143.
- [2] 张笑婷, 纪文焘, 薄禄龙, 等. 脓毒症基础研究的进展及未来方向 [J]. *中华危重病急救医学*, 2021, 33 (8): 919-921. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210126-00132.
- [3] Fleischmann-Struzek C, Mellhammar L, Rose N, et al. Incidence and mortality of hospital- and ICU-treated sepsis: results from an updated and expanded systematic review and meta-analysis [J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46 (8): 1552-1562. DOI: 10.1007/s00134-020-06151-x.
- [4] Lagier JC, Hugon P, Khelaifia S, et al. The rebirth of culture in microbiology through the example of culturomics to study human gut microbiota [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2015, 28 (1): 237-264. DOI: 10.1128/CMR.00014-14.
- [5] Rajilić-Stojanović M, de Vos WM. The first 1000 cultured species of the human gastrointestinal microbiota [J]. *FEMS Microbiol Rev*, 2014, 38 (5): 996-1047. DOI: 10.1111/1574-6976.12075.
- [6] 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.
- [7] Forgetta V, Leveque G, Dias J, et al. Sequencing of the Dutch elm disease fungus genome using the Roche/454 GS-FLX Titanium System in a comparison of multiple genomics core facilities [J]. *J Biomol Tech*, 2013, 24 (1): 39-49. DOI: 10.7171/jbt.12-2401-005.
- [8] Venter JC, Adams MD, Myers EW, et al. The sequence of the

- human genome [J]. *Science*, 2001, 291 (5507): 1304–1351. DOI: 10.1126/science.1058040.
- [9] Bentley DR, Balasubramanian S, Swerdlow HP, et al. Accurate whole human genome sequencing using reversible terminator chemistry [J]. *Nature*, 2008, 456 (7218): 53–59. DOI: 10.1038/nature07517.
- [10] Koren S, Schatz MC, Walenz BP, et al. Hybrid error correction and de novo assembly of single-molecule sequencing reads [J]. *Nat Biotechnol*, 2012, 30 (7): 693–700. DOI: 10.1038/nbt.2280.
- [11] Malapelle U, Vighiar E, Sgariglia R, et al. Ion Torrent next-generation sequencing for routine identification of clinically relevant mutations in colorectal cancer patients [J]. *J Clin Pathol*, 2015, 68 (1): 64–68. DOI: 10.1136/jclinpath-2014-202691.
- [12] Liu L, Li YH, Li SL, et al. Comparison of next-generation sequencing systems [J]. *J Biomed Biotechnol*, 2012, 2012: 251364. DOI: 10.1155/2012/251364.
- [13] 杨子浩, 张晨美. 肠道微生物与脓毒症 [J]. *中国小儿急救医学*, 2023, 30 (2): 85–89. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4912.2023.02.002.
- [14] Zafar H, Saier MH Jr. Gut *Bacteroides* species in health and disease [J]. *Gut Microbes*, 2021, 13 (1): 1–20. DOI: 10.1080/19490976.2020.1848158.
- [15] Chandransu P, Loi VV, Antelmann H, et al. The role of bacillithiol in Gram-positive firmicutes [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2018, 28 (6): 445–462. DOI: 10.1089/ars.2017.7057.
- [16] Bennet SM, Ohman L, Simren M. Gut microbiota as potential orchestrators of irritable bowel syndrome [J]. *Gut Liver*, 2015, 9 (3): 318–331. DOI: 10.5009/gnl14344.
- [17] Shukla R, Ghoshal U, Dhole TN, et al. Fecal microbiota in patients with irritable bowel syndrome compared with healthy controls using real-time polymerase chain reaction: an evidence of dysbiosis [J]. *Dig Dis Sci*, 2015, 60 (10): 2953–2962. DOI: 10.1007/s10620-015-3607-y.
- [18] Pinto S, Benincà E, Galazzo G, et al. Heterogeneous associations of gut microbiota with Crohn's disease activity [J]. *Gut Microbes*, 2024, 16 (1): 2292239. DOI: 10.1080/19490976.2023.2292239.
- [19] Chibbar R, Dieleman LA. The gut microbiota in celiac disease and probiotics [J]. *Nutrients*, 2019, 11 (10): 2375. DOI: 10.3390/nu11102375.
- [20] Graspentner S, Waschina S, Künzel S, et al. Gut dysbiosis with bacilli dominance and accumulation of fermentation products precedes late-onset sepsis in preterm infants [J]. *Clin Infect Dis*, 2019, 69 (2): 268–277. DOI: 10.1093/cid/ciy882.
- [21] Doudakmanis C, Bouliaris K, Kolla C, et al. Bacterial translocation in patients undergoing major gastrointestinal surgery and its role in postoperative sepsis [J]. *World J Gastrointest Pathophysiol*, 2021, 12 (6): 106–114. DOI: 10.4291/wjgp.v12.i6.106.
- [22] Wan YD, Zhu RX, Wu ZQ, et al. Gut microbiota disruption in septic shock patients: a pilot study [J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 8639–8646. DOI: 10.12659/MSM.911768.
- [23] Fay KT, Klingensmith NJ, Chen CW, et al. The gut microbiome alters immunophenotype and survival from sepsis [J]. *FASEB J*, 2019, 33 (10): 11258–11269. DOI: 10.1096/fj.201802188R.
- [24] Gai XW, Wang HW, Li YQ, et al. Fecal microbiota transplantation protects the intestinal mucosal barrier by reconstructing the gut microbiota in a murine model of sepsis [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 736204. DOI: 10.3389/fcimb.2021.736204.
- [25] Jacobs MC, Lankelma JM, Wolff NS, et al. Effect of antibiotic gut microbiota disruption on LPS-induced acute lung inflammation [J]. *PLoS One*, 2020, 15 (11): e0241748. DOI: 10.1371/journal.pone.0241748.
- [26] 陈颖颖, 李慧贤, 马帅, 等. “二次打击”脓毒症继发肺炎大鼠模型的构建与评价 [J]. *中华危重病急救医学*, 2015, 27 (10): 805–810. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.10.005.
- [27] Tricotel A, Antunes A, Wilk A, et al. Epidemiological and clinical burden of *Clostridioides difficile* infections and recurrences between 2015–2019: the RECUR Germany study [J]. *BMC Infect Dis*, 2024, 24 (1): 357. DOI: 10.1186/s12879-024-09218-y.
- [28] Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S, et al. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells [J]. *Nature*, 2013, 504 (7480): 446–450. DOI: 10.1038/nature12721.
- [29] Fukuda S, Toh H, Hase K, et al. Bifidobacteria can protect from enteropathogenic infection through production of acetate [J]. *Nature*, 2011, 469 (7331): 543–547. DOI: 10.1038/nature09646.
- [30] Clarke TB, Davis KM, Lysenko ES, et al. Recognition of peptidoglycan from the microbiota by Nod1 enhances systemic innate immunity [J]. *Nat Med*, 2010, 16 (2): 228–231. DOI: 10.1038/nm.2087.
- [31] 郭宏伟, 张妮妮, 张伟, 等. 抗生素诱导的菌群紊乱对幼鼠结肠黏膜屏障及免疫反应的影响 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2019, 34 (7): 505–509. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2019.07.007.
- [32] EPIC II Group of Investigators. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units [J]. *JAMA*, 2009, 302 (21): 2323–2329. DOI: 10.1001/jama.2009.1754.
- [33] Imhann F, Bonder MJ, Vich Vila A, et al. Proton pump inhibitors affect the gut microbiome [J]. *Gut*, 2016, 65 (5): 740–748. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310376.
- [34] Kolli U, Jalodia R, Moidunny S, et al. Multi-omics analysis revealing the interplay between gut microbiome and the host following opioid use [J]. *Gut Microbes*, 2023, 15 (2): 2246184. DOI: 10.1080/19490976.2023.2246184.
- [35] Williams CL, Garcia-Reyero N, Martyniuk CJ, et al. Regulation of endocrine systems by the microbiome: perspectives from comparative animal models [J]. *Gen Comp Endocrinol*, 2020, 292: 113437. DOI: 10.1016/j.yjgen.2020.113437.
- [36] Bassetti M, Bandera A, Gori A. Therapeutic potential of the gut microbiota in the management of sepsis [J]. *Crit Care*, 2020, 24 (1): 105. DOI: 10.1186/s13054-020-2780-3. Erratum in: *Crit Care*, 2024, 28 (1): 94. DOI: 10.1186/s13054-024-04856-9.
- [37] Ubeda C, Taur Y, Jenq RR, et al. Vancomycin-resistant *Enterococcus* domination of intestinal microbiota is enabled by antibiotic treatment in mice and precedes bloodstream invasion in humans [J]. *J Clin Invest*, 2010, 120 (12): 4332–4341. DOI: 10.1172/JCI43918.
- [38] Meschiari M, Kaleci S, Monte MD, et al. Vancomycin resistant *Enterococcus* risk factors for hospital colonization in hematological patients: a matched case-control study [J]. *Antimicrob Resist Infect Control*, 2023, 12 (1): 126. DOI: 10.1186/s13756-023-01332-x.
- [39] Camins BC, Marschall J, DeVader SR, et al. The clinical impact of fluoroquinolone resistance in patients with *E coli* bacteremia [J]. *J Hosp Med*, 2011, 6 (6): 344–349. DOI: 10.1002/jhm.877.
- [40] Garcia-Gutierrez E, Mayer MJ, Cotter PD, et al. Gut microbiota as a source of novel antimicrobials [J]. *Gut Microbes*, 2019, 10 (1): 1–21. DOI: 10.1080/19490976.2018.1455790.
- [41] 柳纓, 金敏杰, 陈卫挺. 危重症患者肠内营养相关性腹泻与其肠道菌落的关系及其菌群移植的效果分析 [J]. *中国医师进修杂志*, 2023, 46 (8): 673–678. DOI: 10.3760/cma.j.cn115455-20220317-00194.
- [42] Wu GD, Chen J, Hoffmann C, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes [J]. *Science*, 2011, 334 (6052): 105–108. DOI: 10.1126/science.1208344.
- [43] Hayakawa M, Asahara T, Henzan N, et al. Dramatic changes of the gut flora immediately after severe and sudden insults [J]. *Dig Dis Sci*, 2011, 56 (8): 2361–2365. DOI: 10.1007/s10620-011-1649-3.
- [44] Willing BP, Russell SL, Finlay BB. Shifting the balance: antibiotic effects on host-microbiota mutualism [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2011, 9 (4): 233–243. DOI: 10.1038/nrmicro2536.
- [45] de Gunzburg J, Ducher A, Modest C, et al. Targeted adsorption of molecules in the colon with the novel adsorbent-based medicinal product, DAV132: a proof of concept study in healthy subjects [J]. *J Clin Pharmacol*, 2015, 55 (1): 10–16. DOI: 10.1002/jcph.359.
- [46] 王玉, 杨中文, 程艳波, 等. 脓毒症儿童的肠道菌群特征及益生菌的干预作用 [J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2021, 41 (6): 440–447. DOI: 10.3760/cma.j.cn112309-20201127-00533.
- [47] Panigrahi P, Chandel DS, Hansen NI, et al. Neonatal sepsis in rural India: timing, microbiology and antibiotic resistance in a population-based prospective study in the community setting [J]. *J Perinatol*, 2017, 37 (8): 911–921. DOI: 10.1038/jp.2017.67.
- [48] Costeloe K, Bowler U, Brocklehurst P, et al. A randomised controlled trial of the probiotic *Bifidobacterium breve* BBG-001 in preterm babies to prevent sepsis, necrotising enterocolitis and death: the Probiotics in Preterm infantS (PIPS) trial [J]. *Health Technol Assess*, 2016, 20 (66): 1–194. DOI: 10.3310/hta20660.

(收稿日期: 2023-11-17)

(责任编辑: 保健媛 李银平)