

肠道微生物群落：急性胰腺炎治疗的新视角与临床应用前景

郎群 曾钰杰 姚华 戴妮喃 傅小云 付豹

遵义医科大学附属医院重症医学科, 遵义 563000

通信作者: 付豹, Email: fubao0607@126.com

【摘要】 急性胰腺炎 (AP) 是一种严重的炎症性疾病, 其特征是胰腺组织的自身消化和炎症反应。近年来的研究揭示了肠道菌群与 AP 之间的密切联系。肠道微生物群落是由数以万亿计微生物组成的复杂生态系统, 与宿主的多种生理活动密切相关, 包括代谢过程、免疫系统调节及肠道结构维持。然而, 肠道菌群的失衡被认为在 AP 的发生发展中扮演了关键角色, 这种失衡不仅影响肠道屏障的完整性, 还可能通过多种机制加剧炎症反应, 从而影响疾病的严重程度和患者的临床预后。本文综述了肠道菌群在 AP 中的作用机制, 探讨了肠道菌群失衡如何影响疾病的进程, 并评估了当前临床治疗中调节肠道菌群的方法, 包括益生菌补充、粪便微生物移植、抗菌药物治疗和早期肠内营养等。此外, 本文还讨论了上述治疗方法的有效性和安全性, 并展望了未来研究的方向, 旨在为 AP 的诊断、治疗及预后评估提供新的视角和策略。通过深入理解肠道菌群与 AP 的相互作用, 有望开发出更为精准和个性化的治疗方案, 改善患者的生活质量和临床结局。

【关键词】 急性胰腺炎; 肠道菌群; 治疗

基金项目: 国家自然科学基金 (82360138); 贵州省卫生健康高质量发展医学科研联合基金项目 (2024GZYXKYJJXM0010)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20240903-00744

Gut microbiota: new perspective on the treatment of acute pancreatitis and clinical application prospects

Lang Qun, Zeng Yujie, Yao Hua, Dai Ninan, Fu Xiaoyun, Fu Bao

Department of Critical Care Medicine, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563000, China

Corresponding author: Fu Bao, Email: fubao0607@126.com

【Abstract】 Acute pancreatitis (AP) is a severe inflammatory disease characterized by self-digestion of pancreatic tissue and inflammatory responses. Recent studies have revealed a close connection between gut microbiota and AP. The gut microbiota community, a complex ecosystem composed of trillions of microorganisms, is closely associated with various physiological activities of the host, including metabolic processes, immune system regulation, and intestinal structure maintenance. However, in patients with AP, dysbiosis of the gut microbiota are believed to play a key role in the occurrence and progression of the disease. This dysbiosis not only impairs the integrity of the intestinal barrier, but may also exacerbate inflammatory responses through multiple mechanisms, thereby affecting the severity of the disease and patient's clinical prognosis. This article reviews the mechanisms of action of gut microbiota in AP, explores how gut microbiota dysbiosis affects disease progression, and evaluates current clinical treatment methods to regulate intestinal flora, including probiotic supplementation, fecal microbiota transplantation, antibiotic therapy, and early enteral nutrition. In addition, this article discusses the efficacy and safety of the aforementioned therapeutic approaches, and outlines future research directions, aiming to provide novel perspectives and strategies for the diagnosis, treatment and prognostic evaluation of AP. Through in-depth understanding the interaction between gut microbiota and AP, it is expected that more precise and personalized therapeutic regimens will be developed to improve patients' quality of life and clinical outcomes.

【Key words】 Acute pancreatitis; Intestinal flora; Treatment

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82360138); Medical Research Union Found for High-quality Health Development of Guizhou Province (2024GZYXKYJJXM0010)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20240903-00744

健康的肠道微生物群落对维持人体肠道功能的稳定至关重要, 其与宿主之间建立了共生关系, 共同维护着肠道微生态平衡并参与宿主的多种生理活动, 构成了一个复杂而多样化的生态系统。微生物群落涵盖细菌、病毒、真菌以及原生生物等多种类群, 与宿主之间有着极为紧密的互动关系, 在维持宿主健康状态方面扮演着举足轻重的角色^[1]。其中

细菌占主导地位, 拟杆菌门和厚壁菌门是肠道生态系统的主要菌门, 超过 90% 的微生物属于这两大门类。肠道菌群的组成因人而异, 饮食习惯、锻炼频率等多种因素都会对其产生影响^[2]。尽管个体之间存在差异, 但在健康人群中, 肠道菌群的代谢途径具有高度的稳定性^[3]。这些微生物群落参与了宿主的多种生理功能, 包括代谢过程、免疫调节以及

肠道正常结构的维持等^[4]。随着高通量测序技术的应用,人们对肠道菌群与宿主的相互作用及其机制有了更深入的了解^[5]。研究表明,肠道菌群失衡与多种胃肠和代谢性疾病有关,如炎症性肠病^[6]、结直肠癌^[7]、肥胖^[8]和糖尿病^[9]等。胰腺通过将消化酶和抗菌肽分泌到肠腔中影响肠道微生物的组成,从而调节肠功能和局部稳态^[10]。在胰腺疾病的背景下,肠道菌群的作用尤其受到关注,其发生与肠道菌群的失衡密切相关。

1 胰腺炎肠道菌群的变化

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)作为临床常见的消化系统急症,其病理本质在于胰酶系统的病理活性激活引发胰腺自体消化。该病变过程通常由多种致病因素介导,在胰酶过度活化的驱动下,腺体实质经历从炎性水肿、微循环障碍到出血性坏死的动态演变,这种局部炎症应答可能进一步引发继发性器官功能障碍。值得注意的是,此类以胰腺自噬为特征的炎性损伤已被纳入全球胃肠疾病谱系中的高发种范畴^[11]。有关数据统计指出,在过去 56 年,全球 AP 总发病率每年增加 3.07%^[12],使卫生保健系统的负担加重。AP 患者的病情错综复杂,极易并发感染性休克,且常伴发炎症反应以及器官功能衰竭,致使该病病死率居高不下。据临床观察,约有 20% 的 AP 病例会进一步恶化为重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)。SAP 不仅涉及胰腺及胰腺外组织的坏死,还常继发感染及多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS),其病死率高达 13%~35%,对患者生命构成严重威胁,一直是临床研究与治疗的重点和难点^[13]。

研究表明,肠道菌群失调可能通过破坏肠道屏障引发局部或全身性炎症反应、促进细菌易位以及调节肠道微生物代谢产物等多种机制影响疾病严重程度^[14-15]。现有研究表明,在 AP 患者群体中,双歧杆菌、乳酸杆菌等有益菌群的丰度呈下降趋势,而大肠杆菌、肠球菌等机会性致病菌的丰度则表现出显著上升态势^[16]。在 AP 进程中,肠道微生物组的主要菌群会随着病情严重程度呈现不同的变化,这暗示着在 AP 发展的不同阶段,特定菌株可能会发挥不同的功能^[17]。将 AP 患者与健康受试者进行对比,可发现 AP 患者在不同分类水平上的肠道菌群构成存在显著差异。从门水平的菌群分析来看,AP 患者肠道内拟杆菌门、变形菌门和肠球菌门的相对丰度表现出升高趋势,而厚壁菌门和放线菌门的相对丰

度则呈现降低趋势;在科水平上,AP 患者拟杆菌科、肠球菌科、叠肠梭菌科和普氏菌科的数量有所增加,瘤胃球菌科的数量则减少;在属水平上,AP 患者大肠杆菌-志贺菌、拟杆菌和肠球菌的相对丰度较高,而健康受试者双歧杆菌和乳酸杆菌的相对丰度相对较多^[16,18]。同时,有研究显示,胰腺炎肠道菌群结构的变化与疾病的严重程度密切相关,轻度、中重度和重度 AP 的优势菌株分别是拟杆菌属、志贺菌属、肠球菌属^[19]。研究者在对肠道菌群的深入探索中发现,AP 患者体内特定菌群的相对丰度变化与炎症标志物水平存在关联性。比如,有益菌数量的减少及潜在致病菌数量的增多,与疾病的严重程度和并发症风险之间存在关联^[20]。目前全球已经发现了约 12 万种真菌,包括霉菌、酵母、蕈菌及人们熟悉的食用菌等^[21]。近年来,随着基因组学技术的不断进步,对肠道真菌的研究取得了显著的突破。有研究通过对 135 名健康志愿者的粪便样本进行真菌培养和全基因组测序,构建了一个包含 760 个基因组的培养肠道真菌目录,该研究不仅极大地丰富了肠道真菌的遗传信息库,还通过功能注释发现了大量新型碳水化合物活性酶、蛋白酶及脂酶编码基因^[22]。这些功能基因的鉴定为阐明肠道真菌在宿主代谢调控中的作用机制提供了新视角,特别是在多糖降解、蛋白质代谢等关键生理过程中的潜在功能,为深入理解肠道真菌-宿主互作网络奠定了重要基础。另一项多中心的队列研究对 3 363 个粪便样本进行内部转录间隔区(internal transcribed spacer sequencing, ITS)测序数据进行聚类分析,识别并描述了肠道真菌生态类型,这些生态类型在不同人群和地理区域中表现出稳定性,并与细菌生态类型显著相关;通过聚类分析,以酵母菌属、念珠菌属、曲霉菌属为主,这些生态类型在不同人群和地理区域中表现出稳定性,与宿主的年龄、性别和体质量指数(body mass index, BMI)等基本特征及细菌生态类型密切相关,特别是以念珠菌属为主的生态类型在老年人群中更为常见,还与多种疾病相关,如 2 型糖尿病、艰难梭菌感染、酒精性肝炎和阿尔茨海默病等^[23]。这些发现揭示了肠道真菌群落结构与宿主健康状态之间的密切联系。念珠菌感染在 SAP 患者中最为常见,且与胰腺坏死组织的感染有关。尽管预防性抗真菌治疗在减少真菌感染方面有一定效果,但其对 SAP 患者生存率的改善尚无定论。具体而言,有研究者通过对 136 例 SAP 患者的胰腺坏死

组织进行培养和分子检测发现, 39.7% 的患者存在念珠菌感染; 进一步分析表明, 念珠菌感染与胰腺假性囊肿形成密切相关^[24]。该研究还提出了真菌感染可能通过增强 β 葡聚糖受体抗体 Dectin-1 介导的炎症反应, 促进 SAP 的发展^[24]。这些研究表明, 肠道微生物群在 AP 的发展中发挥着重要作用, 并从多个角度揭示了肠道微生物群与不同程度 AP 之间的关系。有望发现 AP 患者不同严重程度时具体的微生物靶点和相关代谢物, 从而在临床工作中拟定更具特异性和针对性的治疗方案。

2 胰腺炎肠道屏障功能的改变

肠道屏障功能障碍在 AP 患者中普遍存在, 约 60% 的患者会受到影响, 并且与患者的预后紧密相关^[25]。肠道菌群失调会加剧肠道屏障的损伤, 表现为抗菌肽分泌减少、黏液屏障破坏、上皮细胞损伤、细胞间紧密连接受损以及肠道通透性增加, 这些变化增加了肠道细菌的易位, 可能导致胰腺组织感染和炎症反应加剧^[26-27]。此外, 肠道菌群产生的代谢产物, 如短链脂肪酸 (short-chain fatty acid, SCFA), 能够为肠道上皮细胞提供能量, 保护肠道屏障, 调节肠道免疫反应, 并影响肠道菌群的平衡^[28], 在维持肠道功能稳态中发挥重要作用。在 AP 患者中, 某些产生丁酸盐的菌群减少, 可能会加剧急性坏死性胰腺炎的严重程度, 并影响肠道代谢^[29]。此外, 肠道菌群与宿主免疫系统之间的相互作用在 AP 的病理进程中同样发挥着重要作用。肠道菌群激活的模式识别受体能够识别病原体相关分子模式, 从而激活与炎症过程相关的 Toll 样受体^[30]。这种激活可以促进中性粒细胞和巨噬细胞的大量激活及释放, 进一步放大机体炎症反应^[31]。综上, 目前 AP 肠道微生物失调机制的主流学说包括: ① 氧化应激反应: 在 AP 过程中发现严重的氧化应激和激活的天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 3 (caspase-3) 途径^[32], 肠道菌群及其衍生物 (如 SCFA、胆汁盐) 可以有效地结合到宿主的模式识别受体上, 激活 Toll 样受体, 参与炎症过程^[33], 这种激活可能导致炎症反应过度放大, 氧化状态可能导致变形菌门和放线菌门耐氧细菌过度生长^[34], 而氧化应激的减轻有助于改善肠道微生物群的失调状态, 同时也能减少炎症因子的产生^[35]。② 肠道运动功能障碍: 大鼠的相关研究表明, 急性坏死性胰腺炎肠蠕动功能障碍的发生与 Cajal 间质细胞和 myenteric 神经元功能障碍有关^[36]; 另一项研究也表明, 迁移运动复合体持续时间延长

可能导致十二指肠革兰阴性菌群和厌氧菌群过度生长^[37]。③ 缺血/再灌注损伤: 在 AP 中, 肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 等促炎细胞因子的释放可导致肠黏膜的缺血/再灌注损伤, 引起肠道微循环障碍^[38]。在动物研究中, 肠道缺血/再灌注损伤发生后, 结肠微生物组的大肠杆菌和口腔普雷沃菌大量繁殖^[39]。目前大量研究仍停留在动物实验阶段, 实际临床应用极少, 未来需要进一步研究来确定肠道微生物失调与 AP 之间的确切关系及肠道屏障相关机制的作用, 从而为临床救治 AP 提供更精准的新的治疗策略。

3 肠道微生物在胰腺炎诊疗中的应用

肠道菌群在 AP 治疗中的应用是多方面的, 但其最终目的是通过调节肠道微生物的组成和功能来改善 AP 患者的临床预后。目前较为常见的应用方式包括益生菌及微生物代谢物补充、粪便微生物移植、抗菌药物治疗、早期肠内营养等。首先, 益生菌已在动物模型中显示出相应的正向潜力, 益生菌可以调节肠道菌群的含量, 维持肠道屏障的完整性, 防止细菌易位以及改善肠道相关免疫系统对局部炎症反应的调节^[40]。但是, 临床对 AP 患者使用益生菌治疗尚存在争议。一些研究表明益生菌可以减少并发症和缩短住院时间; 但也有研究显示益生菌组合治疗并未降低严重 AP 患者感染及并发症的发生率, 甚至可能增加患者的死亡风险^[41], 故目前益生菌在胰腺炎的治疗中未能大范围被应用。另有研究指出, 微生态制剂可通过调节肠道菌群结构、增强肠屏障功能, 对机体免疫产生积极影响, 而这些有益影响与益生元诱导的微生物变化密切相关, 并且会受到个体微生物肠道型的一定修饰^[42]。这些发现为个体化补充益生元用于免疫调节提供了直接证据。一项对 13 项随机对照临床试验 (共 962 例患者) 的荟萃分析结果显示, 虽然微生态制剂 (包括益生菌、益生元和合生元) 组在术后肺部感染、尿路感染和切口感染方面与对照组之间无显著差异, 但微生态制剂组术后脓毒症的总体发生率显著降低。此外, 与益生菌相比, 益生元在降低术后感染的发生率以及缩短术后抗菌药物使用时间方面的作用更有显著优势^[43]。一些研究还表明, 益生元可以改善术后患者的肠道功能, 降低肠梗阻的发生率^[44]。另外一种新型手段为粪菌移植, 现已成为备受关注的热点话题。粪菌移植是一种将健康供体的肠道菌群移植到患者肠道内的治疗手段, 在治疗一些肠道疾病 (如艰

难梭菌感染)方面已经被证实有效。不过,在胰腺炎的治疗应用中,粪菌移植的潜在价值还在探索阶段。我国 1 例中度 SAP 且合并严重艰难梭菌感染患者的病例报告显示,通过结肠途径经内镜肠道管实施洗涤菌群移植治疗,5 d 后肠道功能障碍症状消失,40 d 后复查发现肠道完全恢复正常^[45]。然而,在另外一项治疗严重 AP 的随机对照试验中,粪便微生物移植组(30 例)通过鼻空肠管给予粪便微生物,对照组(30 例)通过鼻空肠管给予生理盐水,两组并未观察到腹内压及肠道功能障碍的改善;而且,与对照组相比,粪便微生物移植组的白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)水平显著升高^[46]。另外一项病例报告显示,2 例 SAP 患者在接受洗涤微生物菌群移植(washed microbiota transplantation, WMT)治疗后,临床症状和急性生理学与慢性健康状况评分 II(acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)均有显著改善,其中 1 例患者在 WMT 后 10 d 内成功脱离呼吸机,并从多器官功能衰竭的状态中逐渐恢复;另 1 例患者在 WMT 后 1 d 内意识迅速好转,肠鸣音恢复正常,血压稳定,无需血管活性药物维持,2 例患者都分别完成了 7 个月和 22 个月的随访,均未出现新发糖尿病^[47]。WMT 是一种改进的粪便微生物移植方法,通过自动洗涤过程减少了微生物群和炎症负担,与常规的粪便微生物移植相比,WMT 显示出更好的安全性和疗效^[48]。上述研究结果为日后探索使用粪便微生物治疗 AP 的新方法(如不同的给药方式、剂量、频率和移植时间)提供了重要启示。粪便微生物在胰腺炎治疗中的实际效果和安全性仍需进一步研究。抗菌药物被认为是调节肠道微生物组的有效策略,早期临床试验表明,预防性抗菌药物治疗可显著降低感染性胰腺坏死的发生率^[49]。但后期发表的随机对照试验显示,预防性抗感染并未显著降低病死率和胰腺感染的风险^[50-51]。反而早期预防性使用抗菌药物可能增加 SAP 患者的医院获得性感染风险及病死率^[52-53]。早期应用肠内营养对预防 AP 患者肠道屏障损伤、降低细菌易位率具有积极作用,并可降低感染并发症发生率,缩短住院时间^[54-55]。此外,有研究显示,早期肠内营养中补充适量的益生菌可减少细菌易位,减轻炎症,从而缩短 SAP 患者的住院时间^[56]。综上所述,未来的研究需要进一步探索肠道菌群与胰腺炎之间的相互作用,找到精准调节肠道菌群的方法,以便更好地指导胰腺炎的治疗,缩短

住院时间,改善患者预后。

4 总 结

本领域研究聚焦于肠道微生态系统与 AP 的相互作用机制及在临床中的应用,通过多组学整合分析筛选具有临床转化潜力的肠道菌群标志物,为胰腺炎患者的早期预警、病情分级及预后评估提供理论支撑。目前研究已初步探索基于特定菌属的靶向干预策略、个体化粪菌移植方案及关键代谢物补充疗法等微环境重塑手段,这些创新疗法有望为 SAP 治疗开辟新维度。临床实践中,通过建立肠道微生物动态监测体系(包括 16S rRNA 基因测序与代谢组学联合分析),可构建包含菌群特征、代谢组学及临床参数的多维度评估体系,实现病程演进的精准追踪。这些研究进展不仅有望革新 AP 的全程管理模式,其揭示的菌群-宿主互作机制更可能为代谢综合征、自身免疫疾病等复杂疾病的防治提供新范式,特别是在代谢综合征中涉及的胰岛素抵抗机制、自身免疫疾病中的肠道屏障功能异常等关键环节。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Qin JJ, Li RQ, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing [J]. *Nature*, 2010, 464 (7285): 59-65. DOI: 10.1038/nature08821.
- [2] Hall AB, Tolonen AC, Xavier RJ. Human genetic variation and the gut microbiome in disease [J]. *Nat Rev Genet*, 2017, 18 (11): 690-699. DOI: 10.1038/nrg.2017.63.
- [3] Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome [J]. *Nature*, 2012, 486 (7402): 207-214. DOI: 10.1038/nature11234.
- [4] Pushalkar S, Hundeyin M, Daley D, et al. The pancreatic cancer microbiome promotes oncogenesis by induction of innate and adaptive immune suppression [J]. *Cancer Discov*, 2018, 8 (4): 403-416. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-17-1134. Erratum in: *Cancer Discov*, 2020, 10 (12): 1988. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-1573.
- [5] Gao B, Chi L, Zhu YX, et al. An introduction to next generation sequencing bioinformatic analysis in gut microbiome studies [J]. *Biomolecules*, 2021, 11 (4): 530. DOI: 10.3390/biom11040530.
- [6] Fischer M. Recent research on fecal microbiota transplantation in inflammatory bowel disease patients [J]. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*, 2019, 15 (1): 44-47.
- [7] Kwong TNY, Wang X, Nakatsu G, et al. Association between bacteremia from specific microbes and subsequent diagnosis of colorectal cancer [J]. *Gastroenterology*, 2018, 155 (2): 383-390. e8. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.04.028.
- [8] Liu ZQ, Wang NN, Ma YN, et al. Hydroxytyrosol improves obesity and insulin resistance by modulating gut microbiota in high-fat diet-induced obese mice [J]. *Front Microbiol*, 2019, 10: 390. DOI: 10.3389/fmicb.2019.00390.
- [9] Zhang BX, Yue RS, Chen Y, et al. Gut microbiota, a potential new target for Chinese herbal medicines in treating diabetes mellitus [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019, 2019: 2634898. DOI: 10.1155/2019/2634898.
- [10] Sun J, Furio L, Mecheri R, et al. Pancreatic β -cells limit autoimmune diabetes via an immunoregulatory antimicrobial peptide expressed under the influence of the gut microbiota [J]. *Immunity*, 2015, 43 (2): 304-317. DOI: 10.1016/j.immuni.2015.07.013.
- [11] Yadav D, Lowenfels AB. Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis: a systematic review [J]. *Pancreas*, 2006, 33 (4): 323-330. DOI: 10.1097/01.mpa.0000236733.31617.52.
- [12] Iannuzzi JP, King JA, Leong JH, et al. Global incidence of acute pancreatitis is increasing over time: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Gastroenterology*, 2022, 162 (1): 122-134. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.09.043.
- [13] Mederos MA, Reber HA, Girgis MD. Acute pancreatitis: a review [J].

- JAMA, 2021, 325 (4): 382–390. DOI: 10.1001/jama.2020.20317. Erratum in: JAMA, 2021, 325 (23): 2405. DOI: 10.1001/jama.2021.5789.
- [14] Zhang C, Li GQ, Lu TQ, et al. The interaction of microbiome and pancreas in acute pancreatitis [J]. *Biomolecules*, 2023, 14 (1): 59. DOI: 10.3390/biom14010059.
- [15] Almeida A, Mitchell AL, Boland M, et al. A new genomic blueprint of the human gut microbiota [J]. *Nature*, 2019, 568 (7753): 499–504. DOI: 10.1038/s41586-019-0965-1.
- [16] Zhang XM, Zhang ZY, Zhang CH, et al. Intestinal microbial community differs between acute pancreatitis patients and healthy volunteers [J]. *Biomed Environ Sci*, 2018, 31 (1): 81–86. DOI: 10.3967/bes2018.010.
- [17] Yu SS, Xiong YY, Fu YY, et al. Shotgun metagenomics reveals significant gut microbiome features in different grades of acute pancreatitis [J]. *Microb Pathog*, 2021, 154: 104849. DOI: 10.1016/j.micpath.2021.104849.
- [18] van den Berg FF, van Dalen D, Hyoju SK, et al. Western-type diet influences mortality from necrotising pancreatitis and demonstrates a central role for butyrate [J]. *Gut*, 2021, 70 (5): 915–927. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-320430.
- [19] Yu SS, Xiong YY, Xu J, et al. Identification of dysfunctional gut microbiota through rectal swab in patients with different severity of acute pancreatitis [J]. *Dig Dis Sci*, 2020, 65 (11): 3223–3237. DOI: 10.1007/s10620-020-06061-4.
- [20] Tan CC, Ling ZX, Huang Y, et al. Dysbiosis of intestinal microbiota associated with inflammation involved in the progression of acute pancreatitis [J]. *Pancreas*, 2015, 44 (6): 868–875. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000355.
- [21] Köhler JR, Casadevall A, Perfect J. The spectrum of fungi that infects humans [J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2014, 5 (1): a019273. DOI: 10.1101/cshperspect.a019273.
- [22] Yan QL, Li SH, Yan QS, et al. A genomic compendium of cultivated human gut fungi characterizes the gut mycobiome and its relevance to common diseases [J]. *Cell*, 2024, 187 (12): 2969–2989. e24. DOI: 10.1016/j.cell.2024.04.043.
- [23] Lai SY, Yan Y, Pu YN, et al. Enterotypes of the human gut mycobiome [J]. *Microbiome*, 2023, 11 (1): 179. DOI: 10.1186/s40168-023-01586-y.
- [24] Otsuka Y, Kamata K, Minaga K, et al. Pancreatic colonization of fungi in the development of severe acute pancreatitis [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 940532. DOI: 10.3389/fcimb.2022.940532.
- [25] Wu LM, Sankaran SJ, Plank LD, et al. Meta-analysis of gut barrier dysfunction in patients with acute pancreatitis [J]. *Br J Surg*, 2014, 101 (13): 1644–1656. DOI: 10.1002/bjs.9665.
- [26] Thomas RM, Jobin C. Microbiota in pancreatic health and disease: the next frontier in microbiome research [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 17 (1): 53–64. DOI: 10.1038/s41575-019-0242-7.
- [27] Liu LW, Xie Y, Li GQ, et al. Gut microbiota-derived nicotinamide mononucleotide alleviates acute pancreatitis by activating pancreatic SIRT3 signalling [J]. *Br J Pharmacol*, 2023, 180 (5): 647–666. DOI: 10.1111/bph.15980.
- [28] Parada Venegas D, De la Fuente MK, Landskron G, et al. Short chain fatty acids (SCFAs)-mediated gut epithelial and immune regulation and its relevance for inflammatory bowel diseases [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 277. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00277. Erratum in: *Front Immunol*, 2019, 10: 1486. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01486.
- [29] Xiong YY, Ji L, Zhao Y, et al. Sodium butyrate attenuates taurocholate-induced acute pancreatitis by maintaining colonic barrier and regulating gut microorganisms in mice [J]. *Front Physiol*, 2022, 13: 813735. DOI: 10.3389/fphys.2022.813735.
- [30] Chu H, Mazmanian SK. Innate immune recognition of the microbiota promotes host-microbial symbiosis [J]. *Nat Immunol*, 2013, 14 (7): 668–675. DOI: 10.1038/ni.2635.
- [31] Brown RL, Clarke TB. The regulation of host defences to infection by the microbiota [J]. *Immunology*, 2017, 150 (1): 1–6. DOI: 10.1111/imm.12634.
- [32] Tian R, Tan JT, Wang RL, et al. The role of intestinal mucosa oxidative stress in gut barrier dysfunction of severe acute pancreatitis [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2013, 17 (3): 349–355.
- [33] Kawai T, Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors [J]. *Nat Immunol*, 2010, 11 (5): 373–384. DOI: 10.1038/ni.1863.
- [34] Albenberg L, Esipova TV, Judge CP, et al. Correlation between intraluminal oxygen gradient and radial partitioning of intestinal microbiota [J]. *Gastroenterology*, 2014, 147 (5): 1055–1063. e8. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.07.020.
- [35] Darnaud M, Dos Santos A, Gonzalez P, et al. Enteric delivery of regenerating family member 3 alpha alters the intestinal microbiota and controls inflammation in mice with colitis [J]. *Gastroenterology*, 2018, 154 (4): 1009–1023. e14. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.11.003.
- [36] Zhou H, Liu L, Bai Y, et al. Damage of the interstitial cells of Cajal and myenteric neurons causing ileus in acute necrotizing pancreatitis rats [J]. *Surgery*, 2011, 149 (2): 262–275. DOI: 10.1016/j.surg.2010.04.023.
- [37] Van Felius ID, Akkermans LM, Bosscha K, et al. Interdigestive small bowel motility and duodenal bacterial overgrowth in experimental acute pancreatitis [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2003, 15 (3): 267–276. DOI: 10.1046/j.1365-2982.2003.00410.x.
- [38] Zhang XP, Zhang J, Song QL, et al. Mechanism of acute pancreatitis complicated with injury of intestinal mucosa barrier [J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2007, 8 (12): 888–895. DOI: 10.1631/jzus.2007.B0888.
- [39] Wang F, Li QR, Wang CY, et al. Dynamic alteration of the colonic microbiota in intestinal ischemia-reperfusion injury [J]. *PLoS One*, 2012, 7 (7): e42027. DOI: 10.1371/journal.pone.0042027.
- [40] Kotzampassi K, Giamarellos-Bourboulis EJ. Probiotics for infectious diseases: more drugs, less dietary supplementation [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2012, 40 (4): 288–296. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2012.06.006.
- [41] Dutch Acute Pancreatitis Study Group. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2008, 371 (9613): 651–659. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60207-X. Erratum in: *Lancet*, 2008, 371 (9620): 1246.
- [42] Li XQ, Hu S, Yin JW, et al. Effect of synbiotic supplementation on immune parameters and gut microbiota in healthy adults: a double-blind randomized controlled trial [J]. *Gut Microbes*, 2023, 15 (2): 2247025. DOI: 10.1080/19490976.2023.2247025.
- [43] Chen Y, Qi A, Teng D, et al. Probiotics and synbiotics for preventing postoperative infectious complications in colorectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis [J]. *Tech Coloproctol*, 2022, 26 (6): 425–436. DOI: 10.1007/s10151-022-02585-1.
- [44] Liu Z, Qin H, Yang Z, et al. Randomised clinical trial: the effects of perioperative probiotic treatment on barrier function and post-operative infectious complications in colorectal cancer surgery: a double-blind study [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011, 33 (1): 50–63. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04492.x.
- [45] Hu Y, Xiao HY, He C, et al. Fecal microbiota transplantation as an effective initial therapy for pancreatitis complicated with severe *Clostridium difficile* infection: a case report [J]. *World J Clin Cases*, 2019, 7 (17): 2597–2604. DOI: 10.12998/wjcc.v7.i17.2597.
- [46] Ding L, He C, Li XY, et al. Efficacy and safety of faecal microbiota transplantation for acute pancreatitis: a randomised, controlled study [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 8: 772454. DOI: 10.3389/fmed.2021.772454.
- [47] Huang CJ, Huang C, Tian RF, et al. Washed microbiota transplantation via colonic transendoscopic enteral tube rescues severe acute pancreatitis: a case series [J]. *Heliyon*, 2024, 10 (13): e33678. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e33678.
- [48] Zhang T, Lu GC, Zhao Z, et al. Washed microbiota transplantation vs. manual fecal microbiota transplantation: clinical findings, animal studies and in vitro screening [J]. *Protein Cell*, 2020, 11 (4): 251–266. DOI: 10.1007/s13238-019-00684-8.
- [49] Baudin F, Ozier Y. Early antibiotic treatment in acute necrotising pancreatitis [J]. *Lancet*, 1995, 346 (8986): 1374–1375. DOI: 10.1016/S0140-6736(95)92394-2.
- [50] García-Barrasa A, Borobia FG, Pallares R, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ciprofloxacin prophylaxis in patients with acute necrotizing pancreatitis [J]. *J Gastrointest Surg*, 2009, 13 (4): 768–774. DOI: 10.1007/s11605-008-0773-7.
- [51] German Antibiotics in Severe Acute Pancreatitis Study Group. Prophylactic antibiotic treatment in patients with predicted severe acute pancreatitis: a placebo-controlled, double-blind trial [J]. *Gastroenterology*, 2004, 126 (4): 997–1004. DOI: 10.1053/j.gastro.2003.12.050.
- [52] Nakaharai K, Morita K, Jo T, et al. Early prophylactic antibiotics for severe acute pancreatitis: a population-based cohort study using a nationwide database in Japan [J]. *J Infect Chemother*, 2018, 24 (9): 753–758. DOI: 10.1016/j.jiac.2018.05.009.
- [53] Soares FS, Amaral FC, Silva NLC, et al. Antibiotic-induced pathobiont dissemination accelerates mortality in severe experimental pancreatitis [J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 1890. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01890.
- [54] Oláh A, Romics L Jr. Enteral nutrition in acute pancreatitis: a review of the current evidence [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20 (43): 16123–16131. DOI: 10.3748/wjg.v20.i43.16123.
- [55] Sun JK, Mu XW, Li WQ, et al. Effects of early enteral nutrition on immune function of severe acute pancreatitis patients [J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19 (6): 917–922. DOI: 10.3748/wjg.v19.i6.917.
- [56] Jin Y, Xu H, Chen Y, et al. Therapeutic effect of Bifidobacterium combined with early enteral nutrition in the treatment of severe acute pancreatitis: a pilot study [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22 (12): 4018–4024. DOI: 10.26355/eurrev.201806.15288.

(收稿日期: 2024-09-03)

(本文编辑: 张耘菲)