

脓毒症肠道微生物群紊乱与中医药防治

陈曼玉^{1,2} 宋烨闻² 黄烨²

¹北京中医药大学,北京 100029; ²中国中医科学院西苑医院急诊科,北京 100091

通信作者:黄烨, Email: yellow_926@163.com

【摘要】 脓毒症是由于宿主对多种因素导致的感染反应失调引起的危及生命的器官功能障碍,胃肠道是脓毒症发生发展的始动环节。随着研究的不断深入,发现肠道微生物群紊乱在脓毒症胃肠功能障碍中扮演着重要作用。中医学重视脾胃在危重症防治中的作用。本文从脓毒症肠道微生物群紊乱的发生机制、脓毒症微生物群靶向治疗以及中医药干预等方面进行阐述,为中医药防治脓毒症胃肠功能障碍提供新视角,更为早期有效干预脓毒症,改善预后提供新的思路与方法。

【关键词】 脓毒症; 肠道微生物群紊乱; 中医药防治

基金项目: 中国中医科学院科技创新工程重大攻关项目(CI2021A02905)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2022.06.025

Intestinal microbiota disorder in sepsis and prevention and treatment with integrated traditional Chinese and western medicine

Chen Manyu^{1,2}, Song Yewen², Huang Ye²

¹Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; ²Department of Emergency, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China

Corresponding author: Huang Ye, Email: yellow_926@163.com

【Abstract】 Sepsis is a life-threatening organ dysfunction caused by a dysfunctional host response to infection due to multiple factors, the gastrointestinal tract is the initial stage of sepsis. With the deepening of research, it is found that intestinal microbiota disorder plays an important role in gastrointestinal dysfunction in sepsis. Traditional Chinese medicine attaches importance to the role of the spleen and stomach in the prevention and treatment of critical diseases. This article elaborates on the pathogenesis of sepsis intestinal microbiota disorders, targeted therapy of sepsis microbiota, and intervention in traditional Chinese medicine, which provides a new perspective for the prevention and treatment of gastrointestinal dysfunction in sepsis, and provides new ideas and methods for early and effective intervention in sepsis and improvement of prognosis.

【Key words】 Sepsis; Intestinal microbiota disorder; Prevention and treatment with integrated traditional Chinese and western medicine

Fund program: Major Research Project of Science and Technology Innovation Project of China Academy of Chinese Medical Sciences (CI2021A02905)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2022.06.025

脓毒症的定义为宿主对多种因素导致的感染反应失调引起的危及生命的器官功能障碍,2017年病例报告脓毒症相关死亡人数占全球所有死亡人数的19.7%,严重影响人们生命健康^[1]。胃肠道作为人体的中心器官,具有独特的地位与结构特点,在器官功能障碍中最先受累;同时,胃肠功能障碍肠黏膜屏障受损又容易导致胃肠道中细菌内毒素等进入机体循环系统,从而加重脓毒症患者全身炎症反应,进而发展为多器官衰竭,甚至危及生命。因此,研究脓毒症胃肠功能障碍的临床防治至关重要。自 Metchnikoff 等提出肠道微生物群改变与人体健康状况有关的论述以来^[2],肠道微生物相关研究一直备受关注。研究表明,除疾病外,抗菌药物^[3]和饮食环境^[4]等因素均会影响肠道微生物群的多样性和丰富性。近年来,益生菌、粪便微生物移植等微生物靶向治疗有望成为脓毒症介导的肠道微生物群紊乱的干预手段。然而,因个体差异和缺乏安全性保障等问题大大限制了微生物靶向治疗的临床应用。近年来,不少学者针对中西医结合防治脓毒症胃肠功能障碍展开了一系列研究,以期

为探求新的治疗手段,减少脓毒症转为重症的概率进而降低病死率提供依据。本文通过对脓毒症肠道微生物群紊乱的发生机制及中西医治疗手段进行综述,从而为探寻有效的脓毒症中西医结合防治方案提供理论基础。

1 脓毒症与肠道微生物群

1.1 脓毒症可导致肠道微生物群紊乱: 脓毒症患者肠黏膜屏障破坏、通透性增加、肠道细菌移位等均会导致微生物群紊乱。肠道灌注不足和再灌注损伤易改变肠道环境及肠黏膜的血液供应,引起肠黏膜炎症,导致肠黏膜屏障破坏,通透性增加^[5];而肠道微生物群的变化又会影响炎症反应,增加肠道屏障的通透性,使肠道菌群移位到体循环中而影响其他器官,如移位到肺可引起急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)^[6]。同时,脓毒症可改变肠道微生物群的丰度、分布和结构,使兼性厌氧菌及致病菌的丰度急剧增加甚至成为优势菌。Shimizu 等^[7]的研究发现,与健康志愿者相比,脓毒症患者的总厌氧菌(包括双歧杆菌和乳酸杆菌)减少,葡萄球菌则增加;且总专性厌氧菌的数

量主导了脓毒症病死率和并发症发生率。赵赫等^[8]研究发现,通过盲肠结扎穿孔(cecal ligation and puncture, CLP)术复制的脓毒症小鼠模型会出现肠道微生物群紊乱,且微生物群的多样性随着时间延长而逐渐减少。

临床上寻找病原体并使用相应的抗菌药物是脓毒症的基本治疗方案之一,抗菌药物的过度应用会影响肠道微生物群,增加脓毒症的发病风险。一项包含了重症监护病房(intensive care unit, ICU)24例脓毒症患者的多组学因子分析显示,抗菌药物的应用可显著降低肠道细菌 α 的多样性及其丰富度^[9]。Niu等^[10]的研究发现,广谱抗菌药物的暴露使新生小鼠易感肺炎克雷伯菌诱导的脓毒症。一项前瞻性临床研究显示,抗菌药物及饮食等均可不同程度影响肠道微生物群的生活环境,从而影响菌群结构^[11]。

1.2 肠道微生物群紊乱影响脓毒症:脓毒症与肠道微生物群紊乱相互影响,互为因果。人体肠道微生物群约有200种优势物种和1000种非优势物种,它们在个体之间有所不同。其中,个体微生物群中的多样性被称为 α 多样性,而个体之间的不同组成称为 β 多样性^[12]。肠道微生物群主要由厚壁菌门、放线菌门、拟杆菌门和变形杆菌门组成。一项包含了12例ICU患者的单中心研究表明,在几乎所有预后不良的患者中均能观察到拟杆菌及厚壁菌的“极端变化”,提示肠道微生物群紊乱与脓毒症的预后有关^[13]。Panpetch等^[14]的研究发现,提前1周给予念珠菌灌胃可增加CLP诱导的脓毒症小鼠全身炎症反应和死亡率,提示肠道念珠菌可引起肠道微生态失调。肠道微生物种群丰富,肠道共生微生物群产生的代谢物在机体防御方面可起重要作用。如McDonald等^[15]发现,肠道共生菌产生的代谢物——D-乳酸盐通过门静脉移位到肝脏,参与了由常驻肝脏的巨噬细胞库普弗细胞捕获和杀死循环病原体的过程。肠道厌氧菌发酵的代谢物短链脂肪酸丁酸盐可介导巨噬细胞代谢并诱导抗菌肽产生,从而增强体内外的抗菌活性^[16]。另外,某些肠道微生物群可作为脓毒症的生物标志物。一项多中心研究显示,在纳入的155例ICU脓症患者肠道微生物群中,双歧杆菌、副杆菌和梭杆菌等与炎症密切相关的微生物丰度增加;此外,肠球菌属等致病菌的丰度与脓毒症患者的死亡具有相关性,其中某种肠球菌的丰度每增加1个对数单位,脓毒症患者的死亡风险增加3.14倍^[17]。因此,对于肠道微生物群的密切关注以及这些潜在微生物标志物的研究可能在防治脓毒症方面发挥重要作用。

2 脓毒症的微生物群靶向治疗

《脓毒症和脓毒性休克的管理国际指南》^[18]推荐,脓毒症的治疗原则主要包括给予抗菌药物、早期液体复苏、血管活性药物的使用、肠内营养以及糖皮质激素的应用等。而脓毒症肠道微生物群紊乱主要以微生物群靶向治疗为主,如益生菌治疗以及粪便微生物移植等。

2.1 益生菌治疗:目前多项研究显示,益生菌治疗能改善脓毒症肠道微生物群紊乱。一项随机双盲安慰剂对照试验表明,益生菌干预能调节微生物组,增加粪便中的益生菌菌株,

改善肠道功能的多样性^[19]。Liu等^[20]的研究表明,益生菌丁酸梭状芽胞杆菌可调节脓毒症相关脑病小鼠肠道微生物群生态失调。Chen等^[21-22]的研究发现,提前4周预防性使用益生菌如鼠李糖乳杆菌(*Lactobacillus rhamnosus* GG, LGG)可减轻CLP诱导的脓毒症小鼠肠黏膜损伤,改善肠屏障功能,减少肠道变形杆菌和脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)生产者肠杆菌科等条件致病菌的数量,增加与能量收获相关细菌的丰度如厚壁菌等,逆转脓毒症引起的肠道菌群失调,进而明显降低脓毒症小鼠的死亡率;此外,LGG还能阻止包括与胆汁酸及其代谢途径、溶血磷脂酰胆碱代谢和二十碳五烯酸代谢相关粪便代谢产物的变化。

然而,在一项包括218例成年ICU患者的早期和持续肠内植物乳杆菌给药试验中,并未发现植物乳杆菌对患者存活和住院时间或院内感染有影响^[23]。另一项多中心随机对照研究评估了益生菌在早产儿中的作用,结果显示,益生菌组(短双歧杆菌BBG-001)与安慰剂组脓毒症的患病率及病死率差异有统计学意义,提示益生菌对于肠道微生物群恢复的潜在效果在人群和环境并不均匀^[24]。

2.2 粪便微生物移植:粪便微生物移植也是干预脓毒症微生物群紊乱的靶向治疗方式之一。李素彦等^[25]研究发现,正常大鼠粪便稀释后灌胃可提高LPS诱导的脓毒症大鼠肠道菌群 α 多样性指数,逆转肠道菌群结构失衡。Gai等^[26]发现,在粪便微生物移植后,螺旋体科能通过增强L-赖氨酸发酵途径对肠道发挥保护作用,改善CLP诱导的脓毒症小鼠肠道结构和功能,恢复其肠道微生物群的丰富度和多样性,降低发病率及死亡率。另有研究表明,粪便微生物移植可改善肠道屏障功能,减轻机体炎症反应,提高CLP诱导的脓毒症大鼠的生存率^[27]。同时,有病例报告描述了使用粪便微生物移植成功治疗脓毒症患者的案例。如Li等^[28]报告了1例迷走神经切断术后继发脓毒症患者经1个月的抗菌药物、益生菌和对症支持治疗无效后,成功使用粪便微生物移植修复了肠道微生物屏障。Wei等^[29]报告了2例继发脓毒症患者经鼻胃管粪便微生物移植后肠道微生物生态失调得到明显改善。而通过比较不同给药方式发现,使用内镜给药如结肠镜比鼻胃管给药的粪便微生物移植更有效,并且结肠镜能可视化整个结肠并在受累肠道病理段附近直接输送大量粪便^[30]。

然而,DeFilipp等^[31]的研究报告了2例独立临床试验中使用粪便微生物移植后导致由耐药性大肠杆菌引起的菌血症。也有研究表明,粪便微生物移植治疗引入了新的细菌群可导致过度免疫反应,促进炎症性肠病的发生^[32]。目前,粪便微生物移植在脓毒症肠道微生物群紊乱中的应用并不广泛,其安全性以及操作可行性也远不如益生菌治疗。

3 脓毒症肠道微生物群紊乱的中医药治疗

在祖国医学中,并没有脓毒症相对应的中医病名,依据其临床表现,属于中医学“温病”“热病”等范畴。2014年中华医学会重症医学分会制定的《中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南》^[33]首次纳入中医药治疗脓毒症的内容,其中明

确界定脓毒症属于“外感热病”范畴,并采取王今达教授的“三证三法”辨证体系。此外,刘清泉教授认为,脓毒症的病机为气阴两虚、阴竭阳脱,进而造成毒邪内蕴、内陷营血、络脉瘀滞^[34]。王宜艳等^[35]认为,脓毒症的致病因素为外感毒邪,发病之本为正气亏虚。有学者认为,脓毒症的主要病机应是外感六淫或疠气,导致正气暴衰,使热毒、瘀血、痰浊等病理产物内阻,进而损伤各个器官^[36]。《黄帝内经》云:“邪之所凑,其气必虚,”在脓毒症的发病过程中,其病因病机往往虚实夹杂,热、毒、虚、痰、瘀等致病因素互为因果,而正气亏虚往往存在于脓毒症发病的全过程,并决定着脓毒症的预后,发病期间变证迭起,内伤脏腑,损伤难复。

正常肠道是微生物群始终处于动态平衡的状态,这种动态平衡是肠道微生态平衡的基础和前提。这种动态平衡状态被打破就会引起肠道微生物群紊乱,这与中医学倡导的整体观念和阴阳平衡的思想不谋而合。近年来,不少学者在中医药干预脓毒症肠道微生物群紊乱方面展开深入研究并发现具有一定疗效。

3.1 单药

3.1.1 大黄:《神农本草经》记载:“大黄可荡涤胃肠,攻下泻火,清热解毒,推陈致新,安和五脏”。现代药理学研究表明,中药大黄的有效成分大黄素能减轻 CLP 复制的脓毒症小鼠氧化应激和炎症反应^[37]。李玮等^[38]研究发现,大黄可调节 LPS 诱导的脓毒症小鼠肠道菌群紊乱。黄光伟等^[39]研究发现,大黄可纠正脓毒症大鼠肠道微生物群紊乱,促进优势菌繁殖,同时抑制致病菌过度生长。大黄粉可通过升高肠道紧密连接蛋白表达,改善肠黏膜屏障功能,并减少肠道细菌移位,从而治疗 CLP 诱导的脓毒症^[40]。崔璐等^[41]研究发现,大黄可通过降低 LPS 诱导的脓毒症大鼠肠道水通道蛋白表达,减少细菌移位来治疗脓毒症,同时中剂量大黄还可平衡肠道菌群。

3.1.2 金汁:又名金水或粪清,其主治同“人中黄”,《雷公炮制药性解》中记载“金汁……主天行狂热,阴虚燥热,解一切毒,疗一切疮”,根据记载可知金汁并非简单的粪便,金汁是用粪便滤出的汁,并需埋入土中至少 1 年,至“闻无秽气”方可使用。田良等^[42]研究发现,金汁能通过减少 LPS 诱导的脓毒症小鼠肠道中致病菌的丰富度,增加肠道微生物群的多样性,恢复脓毒症小鼠肠道微生态以治疗脓毒症。Xu 等^[43]研究发现,金汁能显著降低脓毒症小鼠模型血清 LPS 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 水平,修复肠黏膜上皮细胞之间的紧密连接,改善肠道微生物群的多样性,调节肠道微生物群紊乱。目前,采用的粪便微生物移植与中药金汁如出一辙,但由于制作方法的差异,二者的微生物组成不尽相同,其主要适应证以及疗效也各不相同,粪便微生物移植主要用于难治性肠病,金汁则更广泛地用于脓毒症及传染病等急危重症^[44],目前二者的疗效及机制尚需临床及基础研究进一步证实。

3.1.3 姜黄:姜黄的有效成分姜黄素具有抗肿瘤、抗炎、抗氧化等多种药理学作用^[45]。何丹等^[46]研究发现,姜黄素能

抑制 CLP 诱导的脓毒症大鼠肠道上皮细胞凋亡,发挥肠黏膜保护作用。康杰等^[47]发现,姜黄素能抑制炎症因子的过度产生,减轻脓毒症大鼠炎症反应。张永虎等^[48]研究显示,姜黄素可通过阻断 Toll 样受体 4/核转录因子- κ B (Toll-like receptor 4/nuclear factor- κ B, TLR4/NF- κ B) 信号转导通路,抑制脓毒症大鼠炎症反应,防止肠道菌群移位,从而减轻肠组织损伤。

3.1.4 黄芩:黄芩的主要活性成分包括黄芩苷、汉黄芩苷、黄芩素等黄酮类化合物,具有抗炎、抗氧化等生物活性^[49]。宋亚娟^[50]及吴琼等^[51]的研究表明,黄芩苷可通过减轻氧自由基清除系统对肠道上皮组织的损伤,改善肠黏膜结构和功能,降低采用 LPS 复制的脓毒症小鼠模型死亡率。

3.2 复方

3.2.1 清热法:脓症患者易发生胃肠功能障碍,肠道黏膜功能损伤,肠道微生物群移位,进而使得大量内毒素进入循环系统,引起全身炎症反应,导致机体出现多器官功能障碍综合征。大承气冲剂能改善肠道黏膜功能,抑制肠道细菌移位,减少内毒素吸收入血^[52]。桃仁承气汤可增加脓毒症大鼠肠道双歧杆菌及乳酸杆菌含量,降低肠道大肠埃希菌含量,恢复脓毒症大鼠肠道微生态平衡,发挥肠道功能保护作用^[53]。调胃承气汤能调节辅助性 T 细胞 1/2 (helper T cells 1/2, Th1/2) 比例平衡,调控抗炎因子和促炎因子释放,减少肠道细菌移位,改善肠源性脓毒症^[54]。清瘟败毒饮合凉隔散能抑制细菌和内毒素移位,减少炎症因子释放,改善机体凝血功能,减轻脓症患者病情严重程度,进而改善预后^[55]。宣白承气汤能明显提高脓毒症大鼠的存活率,改变肠道微生物群,显著降低拟杆菌属和梭状芽胞杆菌 XI 的相对丰度,增加厚壁菌、放线菌、乳酸杆菌、丁酸杆菌和双歧杆菌的相对丰度;此外,还能通过恢复受损的紧密连接蛋白闭塞素水平来改善肠道屏障功能障碍,减轻脓毒症肺损伤和炎症反应,调节肠道微生物群,恢复肠上皮屏障功能,对脓毒症具有保护作用^[56]。炎调方(由生大黄 9 g、芒硝 10 g、桃仁 10 g、玄参 15 g、赤芍 15 g、当归 15 g、金银花 15 g、连翘 15 g、麦冬 10 g 组成)可调控脓毒症大鼠血清白细胞介素 (interleukin, IL) 和 TNF- α 水平,抑制炎症反应,提高脓毒症大鼠肠道微生物群的丰富度和多样性^[57]。

3.2.2 益气活血法:脓毒症的病机常表现为邪毒炽盛、络脉瘀滞,同时伴有机体正气亏虚,机体正气与脓毒症的预后密切相关。参附汤可通过降低肠黏膜中 D-乳酸和分泌型免疫球蛋白 A (secretory immunoglobulin A, sIgA) 水平,升高变形杆菌、降低拟杆菌属水平,改善肠道微生物群紊乱,进而降低 CLP 诱导的脓毒症大鼠死亡率^[58]。此外,参附注射液可通过升高 CLP 诱导的脓毒症大鼠血清 TNF- α 和 IL-6 水平,降低肠黏膜中 sIgA、CD3⁺ 和 γ δ T 淋巴细胞细胞含量,保护肠黏膜,提高生存率,且呈剂量依赖性^[59]。

3.2.3 健脾温里法:脓毒症早期机体正气未虚,尚能与邪抗争,此时可用攻邪之法如汗、吐、下、清、消等,发展到中后期机体正气渐虚或素体亏虚,此时万不可一味攻邪,理应扶正

祛邪。Wang 等^[60]研究发现,四逆汤(由炙甘草、干姜、附子组成)有助于恢复 CLP 诱导的脓毒症小鼠肠道微生物丰富度,调节肠道微生态,改善肠道功能,减轻肠组织损伤和炎症反应。刘福生等^[61]使用大黄附子汤干预 CLP 诱导的脓毒症大鼠,发现大黄附子汤可调节脓毒症引起的肠道拟杆菌属的降低和变形杆菌的升高,恢复肠道微生态平衡,改善肠道屏障功能,从而降低脓毒症大鼠的死亡率。

3.2.4 升降气机法:孔立等^[62]认为,脓毒症的总病机为气机逆乱,中焦气机失调,升清降浊功能障碍,并从半夏泻心汤化裁提出治疗经验方,即升降调中汤(由半夏、干姜、人参、生大黄、熟大黄、黄芩、黄连、炙甘草、大枣组成)。刘阳^[63]研究发现,升降调中汤能纠正 CLP 脓毒症大鼠肠道菌群紊乱。

3.3 中医外治法:《金匱要略》云“四肢才觉重滞,即导引、吐纳、针灸、膏摩,勿令九窍闭塞。”除口服汤药外,中医外治历史悠久,疗效独特,作用迅速。Xu 等^[64]发现,针灸能通过调节肠道菌群,有效改善脓症患者胃肠功能紊乱。针刺足三里穴可抑制脓症患者炎症因子释放,减轻炎症反应,并改善脓症患者预后^[65]。此外,电针也可通过调节肠道微生物群发挥肠道保护作用。林浩嘉等^[66]研究发现,电针联合脐部隔药灸能抑制脓毒症胃肠功能障碍患者炎症反应,改善胃肠功能。电针“肠三针”(足三里穴、天枢穴、上巨虚穴)可减轻脓毒症模型大鼠肠道损伤,其机制可能与减少大鼠肠道菌群移位和内毒素生成,降低炎症因子表达,保护肠道黏膜和绒毛有关^[67]。除针刺外,艾灸可抑制肠道炎症因子释放,修复肠道黏膜组织损伤,调节肠道微生物群,改善肠黏膜免疫功能,从而发挥肠道保护作用^[68]。

4 结论与展望

脓毒症发病率和致死率高,是急危重症领域亟待解决的关键问题。肠道既是最易受损的器官之一,又是脓毒症发生发展的关键器官。中医学自古重视脾胃,在危重病治疗方面强调“固护脾胃”的重要性。其中,中医药在维持肠道微生态平衡,进而防治脓毒症方面具有一定优势。然而,中医药干预脓毒症肠道微生物群紊乱的疗效尚需高质量多中心临床试验加以验证,并进一步明确其干预物质基础,为中医药防治脓毒症胃肠功能障碍提供新的视角。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study [J]. *Lancet*, 2020, 395 (10219): 200–211. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7.
- [2] Aziz RK. A hundred-year-old insight into the gut microbiome! [J]. *Gut Pathog*, 2009, 1 (1): 21. DOI: 10.1186/1757-4749-1-21.
- [3] Han C, Guo N, Bu Y, et al. Intestinal microbiota and antibiotic-associated acute gastrointestinal injury in sepsis mice [J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13 (7): 10099–10111. DOI: 10.18632/aging.202768.
- [4] Fuke N, Nagata N, Suganuma H, et al. Regulation of gut microbiota and metabolic endotoxemia with dietary factors [J]. *Nutrients*, 2019, 11 (10): 2277. DOI: 10.3390/nu11102277.
- [5] Haussner F, Chakraborty S, Halbgebauer R, et al. Challenge to the intestinal mucosa during sepsis [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 891. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00891.
- [6] Dickson RP, Singer BH, Newstead MW, et al. Enrichment of the lung

- microbiome with gut bacteria in sepsis and the acute respiratory distress syndrome [J]. *Nat Microbiol*, 2016, 1 (10): 16113. DOI: 10.1038/nmicrobiol.2016.113..
- [7] Shimizu K, Ogura H, Hamasaki T, et al. Altered gut flora are associated with septic complications and death in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome [J]. *Dig Dis Sci*, 2011, 56 (4): 1171–1177. DOI: 10.1007/s10620-010-1418-8.
- [8] 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.
- [9] Haak BW, Argelaguet R, Kinsella CM, et al. Integrative transkingdom analysis of the gut microbiome in antibiotic perturbation and critical illness [J]. *mSystems*, 2021, 6 (2): e01148–20. DOI: 10.1128/mSystems.01148-20.
- [10] Niu X, Daniel S, Kumar D, et al. Transient neonatal antibiotic exposure increases susceptibility to late-onset sepsis driven by microbiota-dependent suppression of type 3 innate lymphoid cells [J]. *Sci Rep*, 2020, 10 (1): 12974. DOI: 10.1038/s41598-020-69797-z.
- [11] Morowitz MJ, Di Caro V, Pang D, et al. Dietary supplementation with nonfermentable fiber alters the gut microbiota and confers protection in murine models of sepsis [J]. *Crit Care Med*, 2017, 45 (5): e516–e523. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002291.
- [12] Rajilić-Stojanović M, de Vos WM. The first 1 000 cultured species of the human gastrointestinal microbiota [J]. *FEMS Microbiol Rev*, 2014, 38 (5): 996–1047. DOI: 10.1111/1574-6976.12075.
- [13] Ojima M, Motooka D, Shimizu K, et al. Metagenomic analysis reveals dynamic changes of whole gut microbiota in the acute phase of intensive care unit patients [J]. *Dig Dis Sci*, 2016, 61 (6): 1628–1634. DOI: 10.1007/s10620-015-4011-3.
- [14] Panpetch W, Sawaswong V, Chanchaem P, et al. Candida administration worsens cecal ligation and puncture-induced sepsis in obese mice through gut dysbiosis enhanced systemic inflammation, impact of pathogen-associated molecules from gut translocation and saturated fatty acid [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 561652. DOI: 10.3389/fimmu.2020.561652.
- [15] McDonald B, Zucoloto AZ, Yu IL, et al. Programming of an intravascular immune firewall by the gut microbiota protects against pathogen dissemination during infection [J]. *Cell Host Microbe*, 2020, 28 (5): 660–668.e4. DOI: 10.1016/j.chom.2020.07.014.
- [16] Schulthess J, Pandey S, Capitani M, et al. The short chain fatty acid butyrate imprints an antimicrobial program in macrophages [J]. *Immunity*, 2019, 50 (2): 432–445.e7. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.12.018..
- [17] Agudelo-Ochoa GM, Valdés-Duque BE, Giraldo-Giraldo NA, et al. Gut microbiota profiles in critically ill patients, potential biomarkers and risk variables for sepsis [J]. *Gut Microbes*, 2020, 12 (1): 1707610. DOI: 10.1080/19490976.2019.1707610.
- [18] Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021 [J]. *Crit Care Med*, 2021, 49 (11): e1063–e1143. DOI: 10.1097/CCM.0000000000005337.
- [19] Stadlbauer V, Horvath A, Komarova I, et al. Dysbiosis in early sepsis can be modulated by a multispecies probiotic: a randomised controlled pilot trial [J]. *Benef Microbes*, 2019, 10 (3): 265–278. DOI: 10.3920/BM2018.0067.
- [20] Liu J, Jin Y, Li H, et al. Probiotics exert protective effect against sepsis-induced cognitive impairment by reversing gut microbiota abnormalities [J]. *J Agric Food Chem*, 2020, 68 (50): 14874–14883. DOI: 10.1021/acs.jafc.0c06332.
- [21] Chen L, Xu K, Gui Q, et al. Probiotic pre-administration reduces mortality in a mouse model of cecal ligation and puncture-induced sepsis [J]. *Exp Ther Med*, 2016, 12 (3): 1836–1842. DOI: 10.3892/etm.2016.3534.
- [22] Chen L, Li H, Chen Y, et al. Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG reduces mortality of septic mice by modulating gut microbiota composition and metabolic profiles [J]. *Nutrition*, 2020, 78: 110863. DOI: 10.1016/j.nut.2020.110863.
- [23] Litton E, Anstey M, Broadhurst D, et al. Early and sustained *Lactobacillus plantarum* probiotic therapy in critical illness: the randomised, placebo-controlled, restoration of gut microflora in critical illness trial (ROCIT) [J]. *Intensive Care Med*, 2021, 47 (3): 307–315. DOI: 10.1007/s00134-020-06322-w.
- [24] Costeloe K, Hardy P, Juszczak E, et al. *Bifidobacterium breve* BBG-001 in very preterm infants: a randomised controlled phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2016, 387 (10019): 649–660. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01027-2.

- [25] 李素彦, 许宁, 花然亮, 等. 粪菌移植通过肠道菌群调节脓毒症大鼠脑皮层胆碱能抗炎通路[J]. 中华危重病急救医学, 2019, 31 (9): 1102-1107. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.09.009.
- [26] Gai X, Wang H, Li Y, 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.
- [27] 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.
- [28] Li Q, Wang C, Tang C, et al. Successful treatment of severe sepsis and diarrhea after vagotomy utilizing fecal microbiota transplantation: a case report [J]. Crit Care, 2015, 19 (1): 37. DOI: 10.1186/s13054-015-0738-7.
- [29] Wei Y, Yang J, Wang J, et al. Successful treatment with fecal microbiota transplantation in patients with multiple organ dysfunction syndrome and diarrhea following severe sepsis [J]. Crit Care, 2016, 20 (1): 332. DOI: 10.1186/s13054-016-1491-2.
- [30] Ramai D, Zakhia K, Ofosu A, et al. Fecal microbiota transplantation: donor relation, fresh or frozen, delivery methods, cost-effectiveness [J]. Ann Gastroenterol, 2019, 32 (1): 30-38. DOI: 10.20524/aog.2018.0328.
- [31] DeFilipp Z, Bloom PP, Torres Soto M, et al. Drug-resistant *E. coli* bacteremia transmitted by fecal microbiota transplant [J]. N Engl J Med, 2019, 381 (21): 2043-2050. DOI: 10.1056/NEJMoa1910437.
- [32] Chen T, Zhou Q, Zhang D, et al. Effect of faecal microbiota transplantation for treatment of clostridium difficile infection in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis of cohort studies [J]. J Crohns Colitis, 2018, 12 (6): 710-717. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjy031.
- [33] 王今达, 李志军, 李银平. 从“三证三法”辨证论治脓毒症[J]. 中国危重病急救医学, 2006, 18 (11): 643-644. DOI: 10.3760/j.issn.1003-0603.2006.11.002.
- [34] 赵红芳, 江其敏, 刘清泉教授应用中医药治疗脓毒症的临床经验[J]. 中国中医急症, 2017, 26 (9): 1563-1565. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2017.09.018.
- [35] 王宜艳, 陈伟. 从“毒”“瘀”“虚”谈脓毒症的中医治疗进展[J]. 中国中医急症, 2017, 26 (9): 1609-1612. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2017.09.032.
- [36] 奚小土, 曾瑞峰. 中西医结合新思维辨治脓毒症核心病机[J]. 中国中医急症, 2018, 27 (1): 105-106, 109. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2018.1.032.
- [37] 胡莉芸, 谭佳颖, 沈隽, 等. 大黄素对盲肠结扎穿孔脓毒症大鼠模型各器官氧化应激与炎症反应的保护作用[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39 (7): 1388-1395. DOI: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.07.002.
- [38] 李玮, 林名瑞, 郭小艳, 等. 大黄对脓毒症小鼠早期肠道菌群的影响[J]. 蛇志, 2021, 33 (2): 138-140, 149. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5639.2021.02.006.
- [39] 黄光伟, 任爱民, 张淑文, 等. 大黄对脓毒症大鼠肠道菌群紊乱影响的实验研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2012, 11 (11): 897-898. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2012.11.040.
- [40] 于彤彧, 高巧营. 大黄通过调控紧密连接蛋白治疗大鼠脓毒症[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22 (13): 146-149. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.2016130146.
- [41] 翟璐, 高巧营. 大黄调控肠道水通道蛋白对脓毒症大鼠肠道菌群的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22 (3): 127-131. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.2016030127.
- [42] 田良, 童昕, 许建峰, 等. 金汁对脂多糖诱导脓毒症小鼠肠道微生态的影响[J]. 中国微生态学杂志, 2022, 34 (5): 505-510, 517. DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.202205002.
- [43] Xu J, Song J, Zhang Y, et al. Jinzhi protects lipopolysaccharide-treated mice against mortality by repairing intestinal mucosal barrier damage and intestinal microecology [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 123: 109749. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109749.
- [44] 许建峰, 王英絮, 田彤, 等. 中药金汁与粪菌移植的异同[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32 (8): 3414-3416. DOI: CNKI:SUN:BXYY.0.2017-08-026.
- [45] 胡静, 李立. 姜黄素药理作用研究现状[J]. 检验医学与临床, 2007, 4 (12): 1186-1187. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2007.12.032.
- [46] 何丹, 邱敏珊, 王珊, 等. 姜黄素通过抑制脓毒症大鼠肠上皮细胞凋亡保护肠黏膜屏障功能[J]. 中华危重病急救医学, 2021, 33 (9): 1052-1056. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210105-00008.
- [47] 康杰, 张碧丽. 姜黄素对内毒素诱导的脓毒症大鼠器官功能保护及血清 IL-18 水平的影响[J]. 临床儿科杂志, 2012, 30 (9): 869-873. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3606.2012.09.017.
- [48] 张永虎, 张丹霞, 曾良. 姜黄素通过 TLR-4/NF- κ B 信号通路减轻脓毒症相关的急性肠损伤[J]. 实用医学杂志, 2020, 36 (6): 735-740. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2020.06.006.
- [49] 王雅芳, 李婷, 唐正海, 等. 中药黄芩的化学成分及药理研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2015, 33 (1): 206-211. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2015.01.062.
- [50] 宋亚娟. 浅析黄芩苷对 LPS 诱导肠道损伤的保护作用研究[J]. 健康大视野, 2018 (9): 91. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0019.2018.09.111.
- [51] 吴琼, 叶华, 朱宇珍, 等. 黄芩苷对 LPS 诱导肠道损伤的保护作用研究[J]. 中国中药杂志, 2013, 38 (17): 2854-2858. DOI: 10.4268/cjcm.20131721.
- [52] 宋媛, 解基良, 张楠, 等. 大承气冲剂对腹腔感染致急性肺损伤患者巨噬细胞的作用[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2015 (6): 547-552. DOI: 10.3969/j.issn.1007-6948.2015.06.001.
- [53] 王丽辉, 孙治霞, 索红亮, 等. 基于 HMGB1/TLR4/NF- κ B 通路探讨桃仁承气汤调节肠源性脓毒症大鼠肠道肌电活动及微环境稳态的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26 (12): 78-84. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20201239.
- [54] 赵锋利, 王澍欣, 罗苑苑, 等. 调胃承气汤对肠源性脓毒症大鼠免疫功能的影响[J]. 中国医药导报, 2019, 16 (17): 18-22. DOI: CNKI:SUN:YYCY.0.2019-17-005.
- [55] 任钰鑫, 刘小军, 连永红, 等. 清瘟败毒饮合凉隔散加减辅助血必净注射液治疗脓毒症热毒炽盛证的多靶点效应[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23 (10): 189-194. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.2017100189.
- [56] Mu S, Zhang J, Du S, et al. Gut microbiota modulation and anti-inflammatory properties of Xuanbai Chengqi decoction in septic rats [J]. J Ethnopharmacol, 2021, 267: 113534. DOI: 10.1016/j.jep.2020.113534.
- [57] 王柳, 李淑芳. 炎调方对脓毒症大鼠肠道微生态环境的影响研究[J]. 中国中医急症, 2021, 30 (11): 1916-1919, 1939. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2021.11.008.
- [58] Liu J, Liu F, Liang T, et al. Efficacy of Shenfu decoction on sepsis in rats with condition induced by cecal ligation and puncture [J]. J Tradit Chin Med, 2020, 40 (4): 621-628. DOI: 10.19852/j.cnki.jtcm.2020.04.011.
- [59] Jin S, Jiang R, Lei S, et al. Shenfu injection prolongs survival and protects the intestinal mucosa in rats with sepsis by modulating immune response [J]. Turk J Gastroenterol, 2019, 30 (4): 364-371. DOI: 10.5152/tjg.2019.18418.
- [60] Wang W, Yang X, Chen Q, et al. Sinomenine attenuates septic-associated lung injury through the Nrf2-Keap1 and autophagy [J]. J Pharm Pharmacol, 2020, 72 (2): 259-270. DOI: 10.1111/jpph.13202.
- [61] 刘福生, 刘锦, 孙琛琛, 等. 温下健脾法联合抗菌药物治疗脓毒症的实验研究[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2019, 26 (5): 533-538. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.05.006.
- [62] 孔立, 卢笑晖, 江涛. 全身炎症反应综合征的根本病机是气机逆乱[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2005, 12 (2): 68-70. DOI: 10.3321/j.issn.1008-9691.2005.02.002.
- [63] 刘阳. 升降调中汤对脓毒症患者临床疗效及肠道通透性影响的研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2018.
- [64] Xu X, Feng X, He M, et al. The effect of acupuncture on tumor growth and gut microbiota in mice inoculated with osteosarcoma cells [J]. Chin Med, 2020, 15: 33. DOI: 10.1186/s13020-020-00315-z.
- [65] 王龙, 张军, 李旭成, 等. 针刺足三里对脓毒症患者炎症因子及预后的影响[J]. 中国中医急症, 2019, 28 (9): 1619-1621. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2019.09.030.
- [66] 林浩嘉, 林海龙. 电针联合隔药灸脐辅助脓毒症胃肠功能障碍的临床观察[J]. 中国中医急症, 2022, 31 (4): 666-669. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2022.04.028.
- [67] 孙芳园, 袁林, 张纬, 等. 电针“肠三针”治疗脓毒症模型大鼠肠道损伤的作用机制研究[J]. 山东中医杂志, 2020, 39 (6): 603-608. DOI: CNKI:SUN:SDZY.0.2020-06-015.
- [68] Qi Q, Liu YN, Jin XM, et al. Moxibustion treatment modulates the gut microbiota and immune function in a dextran sulphate sodium-induced colitis rat model [J]. World J Gastroenterol, 2018, 24 (28): 3130-3144. DOI: 10.3748/wjg.v24.i28.3130.