

- adrenaline administration in out-of-hospital cardiac arrest: A retrospective cohort study[J]. Resuscitation, 2020, 149: 209-216. DOI:10.1016/j.resuscitation.2020.01.009.
- [21] Jabre P, Penaloza A, Pinero D, et al. Effect of bag-mask ventilation vs endotracheal intubation during cardiopulmonary resuscitation on neurological outcome after out-of-hospital cardiorespiratory arrest: a randomized clinical trial[J]. JAMA, 2018, 319(8): 779-787. DOI:10.1001/jama.2018.0156.
- [22] Emberson J, Lees K R, Lyden P, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials[J]. Lancet, 2014, 384(9958): 1929-35. DOI:10.1016/s0140-6736(14)60584-5.
- [23] 杜庆霞, 李杰宾, 张敬, 等. 急性缺血性脑卒中合并脑心综合征的临床特点和危险因素分析[J]. 中华急诊医学杂志, 2022, 31(11): 4. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2022.11.012.
- [24] 中国老年医学学会急诊医学分会, 中华医学会急诊医学分会卒中学组, 中国卒中学会急救医学分会. 急性缺血性脑卒中急诊急救中国专家共识(2018版)[J]. 中华急诊医学杂志, 2018, 27(07): 721-728. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2018.07.004.
- [25] Crowe R P, Myers J B, Fernandez A R, et al. The Cincinnati prehospital stroke scale compared to stroke severity tools for large vessel occlusion stroke prediction[J]. Prehosp Emerg Care, 2021, 25(1): 67-75. DOI:10.1080/10903127.2020.1725198.
- [26] Grotta J C, Yamal J M, Parker S A, et al. Prospective, multicenter, controlled trial of mobile stroke units[J]. N Engl J Med, 2021, 385(11): 971-981. DOI:10.1056/NEJMoa2103879.
- [27] “移动卒中单元”中国专家共识2019[J]. 中华神经创伤外科电子杂志, 2019, 5(01): 5-10. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-9141.2019.01.002
- [28] 郑波. 基于 5G 网络技术的智慧医疗在移动卒中急救系统领域的架构设计研究[J]. 中国卒中杂志, 2021, 16(1): 6-14. DOI:10.3969/j.issn.1673-5765.2021.01.002.

(收稿日期: 2023-03-09)

(本文编辑: 何小军)

· 综述 ·

肠道在脓毒症发生发展中的作用与治疗进展

安源 马丽 毛恩强

上海交通大学医学院附属瑞金医院急诊科, 上海 200025

通信作者: 马丽, Email: malipostgraduate2@163.com; 毛恩强, Email: maocq@yeah.net

基金项目: 上海市 2022 年度“科技创新行动计划”医学创新研究专项(22Y11900300)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2023.10.024

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^[1]。脓毒症是由感染引起的动态的、多个器官及系统相互作用的复杂疾病,是临床常见的急危重症^[2]。2020年Fleischmann等^[3]的一项meta分析显示,全球脓毒症的院内发病率为189/10万人年,病死率约为26.7%。

脓毒症是危重病患者的首要死因。在过去数年里,脓毒症的临床诊治取得了明显进展,住院病死率逐年降低^[4];但由于发患者数增加,年死亡人数仍不断增加。肠道被认为是多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)的“启动器官”和急危重病应激的“中心器官”,肠上皮具有特殊的“屏障功能”,其损坏可能会诱导SIRS(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)-MODS的发生。越来越多证据显示肠道在脓毒症发生发展

中起重要作用。

1 肠道屏障功能及损伤机制

1.1 机械屏障

肠上皮细胞通过“紧密连接”(tight junction, TJs)在外侧细胞膜的最顶端相互连接,限制离子、分子和细胞从细胞旁空间通过^[5]。除了TJs外,肠上皮的完整性和连续性还取决于上皮细胞凋亡和增殖之间的动态平衡^[6]。在脓毒症的状态下,肠上皮细胞的增殖分化水平下降,凋亡增加,导致肠道机械屏障损伤^[5]。在盲肠结扎穿孔(cecum ligation and puncture, CLP)模型中,mtDNA-STING信号通路可促进IECs(intestinal epithelial cells)凋亡^[7]; Lnc RNA H19可通过抑制自噬和降低Paneth和Goblet细胞的功能而损害肠屏障^[8];抗凋亡蛋白(Bcl-2)不仅可以抑制IECs

的凋亡,也可抑制肠细胞旁屏障相关蛋白的下调,两种作用共同改善肠通透性及病死率^[9]。在内毒素血症模型中, Polo-like kinase1 (PLK1) 过表达可抑制 LPS 诱导的 IECs 的凋亡^[10]。此外,三十八阴性激酶 1 (TNK1) 可通过促进 STAT3 的磷酸化及 p65 核转位来诱导隐窝特异性 IECs 凋亡,进而导致肠源性多器官功能衰竭^[11]。在淋巴细胞缺失的盲肠结扎穿孔小鼠中,其肠道细胞凋亡量较正常脓毒症小鼠增加 5 倍以上, CD4⁺ 淋巴细胞的减少和脓毒症介导的肠上皮细胞凋亡相关。控制凋亡的通路复杂,脓毒症状态下肠上皮细胞凋亡可能与线粒体凋亡通路和受体介导的死亡通路相关^[12]。

1.2 免疫屏障

胃肠道是机体最大的免疫器官,肠黏膜免疫系统在宿主免疫中发挥重要作用,包括抗原识别、呈递、放大抗原特异性反应、产生细胞因子和趋化因子等。肠道的免疫屏障由肠道相关淋巴组织 (gut-associated lymphoid tissue, GALT)、效应 T 细胞和调节性 T 细胞、产生 IgA 的 B 淋巴细胞、3 型天然淋巴细胞以及固有层中的巨噬细胞和树突状细胞组成。肠道先天性和适应性免疫系统与肠道微生物群持续相互作用,促进形成对共生细菌的耐受性,同时形成对潜在微生物入侵者的有效免疫反应^[13]。B 淋巴细胞在微生物群的刺激下转换为 IgA 类,同时微生物群诱导调节性 T 淋巴细胞分化为 Th17^[14]。正常情况下, sIgA 进入肠道能选择性包裹革兰阴性菌,形成抗原抗体复合物,阻碍细菌与上皮细胞受体相结合,同时刺激肠道黏液分泌并加速黏液层的流动,阻止细菌的黏附。在脓毒症/休克状态下肠黏膜血流减少,固有层浆细胞数量和功能下降, sIgA 分泌减少,增加了细菌黏附至上皮细胞的机会和细菌/内毒素移位的风险^[15]。低灌注情况下肠黏膜中巨噬细胞抗原递呈能力下降,而脓毒症时肠黏膜中淋巴细胞数量减少,均导致肠内细菌及其产物移位至肠系膜淋巴结及远隔脏器风险增加。

1.3 生物屏障

肠道的生物屏障由正常的肠道微生物群组成。微生物群发挥重要的代谢、免疫及肠道保护作用。在代谢上,微生物群发酵碳水化合物和未消化的低聚糖,并合成短链脂肪酸 (SCFA), 如丁酸、丙酸和乙酸,为肠上皮细胞提供丰富能量来源^[16]。同时,肠道微生物群可以合成维生素 B 和 K 协同完成胆汁酸的肠肝循环。肠道微生物群还通过病原体相关模式分子 (PAMPs) 产生并促进肠道免疫调节,与先天免疫系统和适应性免疫系统相互作用,使 PAMPs 被肠道免疫细胞的特定受体识别^[14]。此外,肠道微生物群也可以通过发挥营养拮抗作用和施加定殖阻力来阻止潜在致

病菌的生长^[17]。目前有相当多研究表明,脓毒症会严重影响肠道菌群的构成^[18],进而影响菌群代谢物 SCFAs 的产生,而菌群及 SCFAs 异常在脓毒症肠屏障功能障碍的形成中具有重要作用。在 TNF 诱导的肠黏膜损伤中,罗伊乳杆菌 (*Lactobacillus reuteri*) 可通过 R-Spondins 的过表达激活 Wnt/ β -catenin 信号通路,进而刺激 IECs 的增殖保护肠屏障^[19];核苷酸结合寡聚化结构域 2 (NOD2) 是肠道屏障的关键感受器分子,假结核耶尔森菌 (*Yersinia pseudotuberculosis*) 的效应因子 YopJ 可通过抑制 NOD2/RICK/TAK1 及 caspase-1 信号通路诱导肠屏障功能障碍^[20]。因此,菌群及菌群代谢产物对脓毒症肠屏障功能障碍的发生具有明确的作用。

2 脓毒症时肠道病理生理变化

2.1 循环障碍

肠道拥有丰富的血供和微循环,在基础状态下心排血量的 25% 供给肠道,食物进入消化道以后,肠道的血液占比将增加到心排血量的 35%。肠道血流通过局部介质和 NO 调控,交感神经及血管活性物质 P 也可调节肠道血流。在脓毒症状态下,肠道血管的微循环发生障碍:脓毒症引起微血管床功能失调,对微血管血流和组织氧合造成不利影响。其中包括小动脉直径的变化^[21]、直捷通路开放与血液瘀滞,毛细血管数量及灌流毛细血管空间分布的改变^[22]和毛细血管灌注时间的异质性增加^[23]。对脓毒症大鼠的研究已经表明,这些变化可能在出现大循环功能障碍之前就发生^[22,24]。而肠道低灌注可导致内皮损伤和屏障功能丧失,进一步加重全身免疫炎症反应。

2.2 凝血功能异常

脓毒症时全身炎症反应激活凝血系统,导致内皮功能障碍和血管内皮损伤、凝血途径和血小板聚集的有效启动、抗凝活性降低、纤溶活性下降、补体系统激活、炎症反应上调,可形成具有免疫作用的微血栓^[25],对肠道及其他器官系统造成损害,使患者预后不良。

2.3 肠道上皮紧密连接损伤及细胞凋亡

泄漏 (leak) 和孔隙途径 (pore) 是通过 TJ 的细胞通路的两种不同途径^[26],由不同的 TJ 和 TJ 相关蛋白调节 (occludin、MLCK、ZO-1 和 claudin 家族)。这些相关蛋白由不同的细胞因子激活。CLP 诱导空肠 claudin2 和 JAM-A (Junctional Adhesion Molecule A) 增多,并降低 claudin5 和 occludin 的表达水平^[27]。同时,CLP 使结肠 claudin1、3、4、5 和 8 的亚细胞定位发生改变, claudin2 表达增加^[27]。表皮生长因子过表达可以抑制脓毒症诱导的 claudin 2 表达下降改善肠屏障功能。表皮生长因子还与 claudin 5 和 JAM-A 的

表达增加相关,可降低脓毒症小鼠的肠通透性^[28]。

在健康状况下,细胞凋亡和脱落与细胞增殖相平衡,肠上皮细胞凋亡并不会过多影响到肠屏障的稳定性。但在脓毒症状态下这种平衡被打破,脓毒症在患者和动物中均可增加肠上皮细胞凋亡、增强肠壁通透性。而有研究表明,抗凋亡蛋白 Bcl-2 过表达可防止脓毒症诱导的肠上皮细胞凋亡,明显改善盲肠结扎穿孔(CLP)和铜绿假单胞菌肺炎引起脓毒症小鼠的预后^[29]。

2.4 肠道菌群紊乱

肠道是一个复杂且动态平衡的整体,存在细菌、病毒、真菌、噬菌体等共生微生物。健康肠道微生物具有抵抗病原体定植的能力,并影响免疫系统的功能,包括定植部位局部屏障功能、造血、T 细胞分化和活化、细胞因子产生、抗体产生和吞噬作用等^[30-33]。健康肠道中最丰富的拟杆菌门和厚壁菌门,可调节调节性 T 细胞中的基因表达,并改变巨噬细胞的杀微生物能力^[34]。而脓毒症患者中,拟杆菌门和厚壁菌门的数量大量减少,而通常含量较低的类群如变形杆菌(包括大肠杆菌和肺炎杆菌)将“大量繁殖”^[35]。

正常微生物群的破坏会增加危及生命的感染和脓毒症的风险。几种最常见的脓毒症相关器官功能障碍,包括肺损伤、急性肾功能不全和脑病,都与正常微生物群被破坏有关。急性呼吸窘迫综合征患者肺内的微生物与肠道内的微生物有着极高的相似性^[36-37]。在脓毒症动物和患者中都已检测到肠道来源的微生物向大脑传播,与脓毒症脑病的相关^[38]。这些研究表明,脓毒症状态下,肠道菌群与多器官功能障碍相关。

3 肠源性脓毒症发病机制

3.1 细菌移位学说

在 20 世纪 80 年代,学者们提出了细菌移位学说和肠道是脓毒症发生 MODS 的“发动机”的理论:在脓毒症状态下,肠道屏障功能被破坏,通透性增加,原本在肠道的细菌吸收入血进入循环系统中,引起多脏器损伤^[39]。有多种动物实验证明,细菌移位的程度和肠黏膜屏障损伤的程度相关,同时细菌移位的程度与动物病死率直接相关。

虽然肠道细菌移位在动物实验中可以观察到,但在临床研究中却产生了和动物实验矛盾的结果。Moore 等^[40]于 20 世纪 90 年代进行了研究,在外科手术患者的门静脉放置导管,并分别于手术后的不同时间点采血进行血培养及内毒素检查,结果显示,在 424 份血液标本中,仅 2% (9/424) 血培养阳性,并且在最初的 48 h 内没有血标本能检测到内毒素,但有 30% 的患者出现了多脏器衰竭。所以,细菌移位导致脓毒症患者发生 MODS 的学说需进一步探讨。

3.2 肠道 - 淋巴学说

Moore 等^[40]在外科手术中收集患者小肠淋巴液,其中 25% (4/12) 的样本出现了细菌培养阳性的结果,这些血培养阳性患者中最终有 3/4 出现休克等症状。近来的研究发现,肠道淋巴液可能是促进脓毒症患者发生 MODS 的重要介质,促进了脓毒症休克的发生^[41]。

在解剖学上,肠淋巴液通过肠系膜淋巴管进入肺循环,而肠系膜静脉回流则通过门静脉经肝脏进入全身循环。肠道 - 淋巴学说解释了在脓毒症状态下肺脏为首先受累器官,而非肝脏这一现象^[42]。有项研究表明结扎大鼠肠系膜淋巴管可轻大鼠肺中性粒细胞活化、减轻肺损伤,提高大鼠存活率^[41]。将失血性休克小鼠的肠系膜淋巴液注射入正常小鼠循环,可导致与失血性休克小鼠类似的肺损伤,提示肠淋巴液是危重症引起肺损伤的重要因素^[43],验证了“肠 - 肺轴”理论及呼吸道微生物群和“肠 - 肺轴”在呼吸道感染病中的作用^[44]。脓毒症小鼠肺部菌落以肠道相关细菌为主,提示肺细菌的来自于肠道,而 ICU 急性呼吸窘迫综合征患者的肺部菌群也与肠道特异性菌群丰度一致,更加进一步证实了“肠 - 肺轴”的存在^[36]。

3.3 “肠道对话”理论

肠道由上皮细胞、黏膜免疫系统、大量共生细菌和神经系统组成,它们相互作用,在宿主体内平衡中起着关键作用。在危重症中,肠道的所有元件都受到明显干扰,串扰的变化会产生有益的和病理的反应。通过不同的理论,解释其中二者之间的关系,同时三者之间会交互影响,从而与肠道外多器官沟通,影响机体整体的功能与健康^[45]。

4 肠源性脓毒症的防治措施

4.1 早期控制性液体复苏

肠道是缺血缺氧时最先受到损害的器官,有研究显示在脓毒症动物中,予以液体复苏改善肠道灌注后,肠黏膜绒毛仍存在功能障碍^[46]。早期有效的液体复苏是脓毒症的重要治疗措施,而脓毒症休克的后期,微循环功能障碍表现出明显的异质性,对液体复苏的反应性降低^[47]。Ergin 等^[48]观察到,予以早期液体复苏可以改善脓毒症大鼠的临床指标,而较晚的液体复苏获益不佳。

在脓毒症患者中,由于毛细血管泄漏,间质溶胀压增加,导致任何输注液体的血浆扩张效力降低^[49],并加重组织水肿、加剧肠道功能障碍。控制性液体复苏能在快速纠正有效循环血容量不足的同时,及时调整液体分布,减少肠道组织水肿^[50]。抗坏血酸具有明显的渗透利尿作用,可减少液体需求,减少低血容量和炎症反应的发展^[51]。这一点在一项前瞻性随机研究中得到了证实,在该研究中,使用高

剂量抗坏血酸可显著减少复苏所需的液体量^[52]。

4.2 肠内营养支持

临床研究表明, 缺乏肠内营养会导致胃肠道功能减弱, 增加肠道菌群移位可能, 食糜进入肠道后, 刺激胃肠道蠕动及肠黏膜细胞增殖和产生活性, 有利于肠功能恢复^[53]。与全肠外营养相比, 肠内喂养与重症急性胰腺炎危重患者的感染并发症、SIRS、MODS 和病死率降低相关^[54]。

4.3 选择性消化道去污 (selective digestive decontamination, SDD)、益生菌、粪移植 (fecal microbiota transplantation, FMT)

由于肠道内微生物是脓毒症发生发展的重要原因之一, 如何干预及治疗肠道内微生物的研究也日益增多。选择性消化道去污 (SDD)^[55] 针对肠道致病性革兰氏阴性需氧菌, 采用口服非吸收性抗生素加上短疗程的全身性抗生素, 抑制致病性肠道细菌过度生长。一项荟萃分析表明, SDD 可能会降低呼吸道感染, 但不会降低病死率^[56]。其次是益生菌 (活微生物)、益生元 (影响肠道细菌的非消化性食品成分) 或合生元 (益生菌和益生元的组合) 的使用。目前脓毒症患者益生菌的作用存在一定的争议。有研究表明, 使用益生菌可以降低择期腹部大手术患者术后感染率^[57]。然而, 有多项研究表明用益生菌治疗重症急性胰腺炎患者, 可增加感染并发症的发生率和病死率, 并伴有早期肠道屏障功能障碍^[58]。粪移植 (FMT) 与上述益生菌疗法相比, 具有一定的优势。在一项研究中, 用人的粪移植给脓毒症小鼠, 可减轻脓毒症小鼠的全身炎症反应并提高肠源性脓毒症小鼠的存活率^[59]。在脓毒症患者中, 也有通过粪移植改善了患者的病情及腹泻情况的例子^[60]。尽管粪移植有着成功的治疗案例, 但是不同脓毒症患者的异质性及健康人群粪便的异质性较大, 能否较为广泛的实施需进一步的研究。

总之, 脓毒症可导致器官功能障碍, 具有高发病率和病死率。肠道既是脓毒症受累的重要器官之一, 又是加重脓毒症反应的器官。肠道的机械、免疫及生物屏障功能维持肠道的正常功能, 在脓毒症状态下, 肠道的机械、免疫及生物功能遭到打击, 肠道屏障功能破坏, 通过“细菌移位”、“肠-淋巴系统”及“肠道对话”引起严重的 SIRS-MODS 反应。目前的治疗从保护肠道上皮细胞, 维持肠道菌群稳定入手, 减轻脓毒症对于肠道的打击及破坏, 维持肠道屏障功能, 从而治疗肠源性脓毒症的发展。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

本文思维导图请登录中华急诊网 (www.cem.orf.cn) 浏览 (Html 格式全文)

参 考 文 献

- [1] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for Sepsis and septic shock (Sepsis-3)[J]. JAMA, 2016, 315(8): 801-810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
- [2] Salomão R, Ferreira BL, Salomão MC, et al. Sepsis: evolving concepts and challenges[J]. Braz J Med Biol Res, 2019, 52(4): e8595. DOI: 10.1590/1414-431X20198595.
- [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] Martin GS, Mannino DM, Eaton S, et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000[J]. N Engl J Med, 2003, 348(16): 1546-1554. DOI: 10.1056/NEJMoa022139.
- [5] Sedman PC, Macfle J, Sagar P, et al. The prevalence of gut translocation in humans[J]. Gastroenterology, 1994, 107(3): 643-649. DOI: 10.1016/0016-5085(94)90110-4.
- [6] Pavlidis ET, Pavlidis TE. Pathophysiological consequences of obstructive jaundice and perioperative management[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2018, 17(1): 17-21. DOI: 10.1016/j.hbpd.2018.01.008.
- [7] Hu QY, Ren HJ, Li GW, et al. STING-mediated intestinal barrier dysfunction contributes to lethal sepsis[J]. EBio Medicine, 2019, 41: 497-508. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.02.055.
- [8] Yu TX, Chung HK, Xiao L, et al. Long noncoding RNA H19 impairs the intestinal barrier by suppressing autophagy and lowering paneth and goblet cell function[J]. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 2020, 9(4): 611-625. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2019.12.002.
- [9] Otani S, Oami T, Yoseph BP, et al. Overexpression of BCL-2 in the intestinal epithelium prevents Sepsis-induced gut barrier dysfunction via altering tight junction protein expression[J]. Shock, 2020, 54(3): 330-336. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001463.
- [10] Cao YY, Chen Q, Wang Z, et al. PLK1 protects against sepsis-induced intestinal barrier dysfunction[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 1055. DOI: 10.1038/s41598-018-19573-x.
- [11] Armacki M, Trugenberg AK, Ellwanger AK, et al. Thirty-eight-negative kinase 1 mediates trauma-induced intestinal injury and multi-organ failure[J]. J Clin Invest, 2018, 128(11): 5056-5072. DOI: 10.1172/JCI97912.
- [12] Perrone EE, Jung E, Breed E, et al. Mechanisms of methicillin-resistant Staphylococcus aureus pneumonia-induced intestinal epithelial apoptosis[J]. Shock, 2012, 38(1): 68-75. DOI: 10.1097/SHK.0b013e318259abdb.

- [13] Nutsch KM, Hsieh CS. T cell tolerance and immunity to commensal bacteria[J]. *Curr Opin Immunol*, 2012, 24(4): 385-391. DOI: 10.1016/j.coi.2012.04.009.
- [14] Becattini S, Taur Y, Pamer EG. Antibiotic-induced changes in the intestinal microbiota and disease[J]. *Trends Mol Med*, 2016, 22(6): 458-478. DOI: 10.1016/j.molmed.2016.04.003.
- [15] Amin PB, Diebel LN, Liberati DM. Secretory immunoglobulin A blunts gut-mediated priming of neutrophils in vitro[J]. *J Trauma*, 2008, 64(6): 1437-1442. DOI: 10.1097/ta.0b013e31816e39c7.
- [16] Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, et al. Role of the normal gut microbiota[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(29): 8787-8803. DOI: 10.3748/wjg.v21.i29.8787.
- [17] Assimakopoulos SF, Triantos C, Thomopoulos K, et al. Gut-origin sepsis in the critically ill patient: pathophysiology and treatment[J]. *Infection*, 2018, 46(6): 751-760. DOI: 10.1007/s15010-018-1178-5.
- [18] 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.
- [19] Wu HQ, Xie S, Miao JF, et al. *Lactobacillus reuteri* maintains intestinal epithelial regeneration and repairs damaged intestinal mucosa[J]. *Gut Microbes*, 2020, 11(4): 997-1014. DOI: 10.1080/19490976.2020.1734423.
- [20] Meinzer U, Barreau F, Esmiol-Welterlin S, et al. *Yersinia pseudotuberculosis* effector YopJ subverts the Nod2/RICK/TAK1 pathway and activates caspase-1 to induce intestinal barrier dysfunction[J]. *Cell Host Microbe*, 2012, 11(4): 337-351. DOI: 10.1016/j.chom.2012.02.009.
- [21] Ospina-Tascon G, Neves AP, Occhipinti G, et al. Effects of fluids on microvascular perfusion in patients with severe sepsis[J]. *Intensive Care Med*, 2010, 36(6): 949-955. DOI: 10.1007/s00134-010-1843-3.
- [22] Hamlin SK, Strauss PZ, Chen HM, et al. Microvascular fluid resuscitation in circulatory shock[J]. *Nurs Clin N Am*, 2017, 52(2): 291-300. DOI: 10.1016/j.cnur.2017.01.006.
- [23] Dyson A, Cone S, Singer M, et al. Microvascular and macrovascular flow are uncoupled in early polymicrobial sepsis[J]. *Br J Anaesth*, 2012, 108(6): 973-978. DOI: 10.1093/bja/aes093.
- [24] Hua TF, Wu XB, Wang W, et al. Micro- and macrocirculatory changes during Sepsis and septic shock in a rat model[J]. *Shock*, 2018, 49(5): 591-595. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000954.
- [25] 赵会鑫, 宋振举, 邵勉. 脓毒症凝血病诊断标准的研究进展[J]. *中华急诊医学杂志*, 2022, 31(7): 991-996. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2022.07.032.
- [26] Odenwald MA, Turner JR. The intestinal epithelial barrier: a therapeutic target?[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14(1): 9-21. DOI: 10.1038/nrgastro.2016.169.
- [27] Yoseph BP, Klingensmith NJ, Liang Z, et al. Mechanisms of intestinal barrier dysfunction in Sepsis[J]. *Shock*, 2016, 46(1): 52-59. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000565.
- [28] Klingensmith NJ, Yoseph BP, Liang Z, et al. Epidermal growth factor improves intestinal integrity and survival in murine Sepsis following chronic alcohol ingestion[J]. *Shock*, 2017, 47(2): 184-192. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000709.
- [29] Coopersmith CM, Chang KC, Swanson PE, et al. Overexpression of Bcl-2 in the intestinal epithelium improves survival in septic mice[J]. *Crit Care Med*, 2002, 30(1): 195-201. DOI: 10.1097/00003246-200201000-00028.
- [30] Belkaid Y, Harrison OJ. Homeostatic immunity and the microbiota[J]. *Immunity*, 2017, 46(4): 562-576. DOI: 10.1016/j.immuni.2017.04.008.
- [31] Luo YB, Chen GL, Hannemann N, et al. Microbiota from obese mice regulate hematopoietic stem cell differentiation by altering the bone niche[J]. *Cell Metab*, 2015, 22(5): 886-894. DOI: 10.1016/j.cmet.2015.08.020.
- [32] Schirmer M, Smeekens SP, Vlamakis H, et al. Linking the human gut microbiome to inflammatory cytokine production capacity[J]. *Cell*, 2016, 167(7): 1897. DOI: 10.1016/j.cell.2016.11.046.
- [33] 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.
- [34] Arpaia N, Campbell C, Fan XY, et al. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation[J]. *Nature*, 2013, 504(7480): 451-455. DOI: 10.1038/nature12726.
- [35] 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.
- [36] 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.
- [37] Dickson RP, Schultz MJ, van der Poll T, et al. Lung microbiota predict clinical outcomes in critically ill patients[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020, 201(5): 555-563. DOI: 10.1164/rccm.201907-1487OC.
- [38] Singer BH, Dickson RP, Denstaedt SJ, et al. Bacterial dissemination

- to the brain in Sepsis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 197(6): 747-756. DOI: 10.1164/rccm.201708-1559OC.
- [39] Carrico CJ. Multiple-organ-failure syndrome[J]. *Arch Surg*, 1986, 121(2): 196. DOI: 10.1001/archsurg.1986.01400020082010.
- [40] Moore FA, Moore EE, Poggetti R, et al. Gut bacterial translocation via the portal vein: a clinical perspective with major torso trauma[J]. *J Trauma*, 1991, 31(5): 629-638. DOI: 10.1097/00005373-199105000-00006.
- [41] Badami CD, Senthil M, Caputo FJ, et al. Mesenteric lymph duct ligation improves survival in a lethal shock model[J]. *Shock*, 2008, 30(6): 680-685. DOI: 10.1097/SHK.0b013e318173edd1.
- [42] Deitch EA. Gut lymph and lymphatics: a source of factors leading to organ injury and dysfunction[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2010, 1207(Suppl 1): E103-E111. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2010.05713.x.
- [43] Senthil M, Watkins A, Barlos D, et al. Intravenous injection of trauma-hemorrhagic shock mesenteric lymph causes lung injury that is dependent upon activation of the inducible nitric oxide synthase pathway[J]. *Ann Surg*, 2007, 246(5): 822-830. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3180caa3af.
- [44] Dumas A, Bernard L, Poquet Y, et al. The role of the lung microbiota and the gut-lung axis in respiratory infectious diseases[J]. *Cell Microbiol*, 2018, 20(12): e12966. DOI: 10.1111/cmi.12966.
- [45] Kelly CJ, Zheng L, Campbell EL, et al. Crosstalk between microbiota-derived short-chain fatty acids and intestinal epithelial HIF augments tissue barrier function[J]. *Cell Host Microbe*, 2015, 17(5): 662-671. DOI: 10.1016/j.chom.2015.03.005.
- [46] Edul VS, Ince C, Navarro N, et al. Dissociation between sublingual and gut microcirculation in the response to a fluid challenge in postoperative patients with abdominal sepsis[J]. *Ann Intensive Care*, 2014, 4: 39. DOI: 10.1186/s13613-014-0039-3.
- [47] Hernández G, Teboul JL. Is the macrocirculation really dissociated from the microcirculation in septic shock?[J]. *Intensive Care Med*, 2016, 42(10): 1621-1624. DOI: 10.1007/s00134-016-4416-2.
- [48] Ergin B, Zafrani L, Kandil A, et al. Fully balanced fluids do not improve microvascular oxygenation, acidosis and renal function in a rat model of endotoxemia[J]. *Shock*, 2016, 46(1): 83-91. DOI: 10.1097/shk.0000000000000573.
- [49] Shah SK, Uray KS, Stewart RH, et al. Resuscitation-induced intestinal edema and related dysfunction: state of the science[J]. *J Surg Res*, 2011, 166(1): 120-130. DOI: 10.1016/j.jss.2009.09.010.
- [50] 毛恩强. 重症急性胰腺炎急性反应期强化治疗的要点[J]. *肝胆外科杂志*, 2011, 19(4): 244-246. DOI: 10.3969/j.issn.1006-4761.2011.04.002.
- [51] Medeiros PMC, Schjalm C, Christiansen D, et al. Vitamin C, hydrocortisone, and the combination thereof significantly inhibited two of nine inflammatory markers induced by *Escherichia coli* but not by *Staphylococcus aureus* - when incubated in human whole blood[J]. *Shock*, 2022, 57(1): 72-80. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001834.
- [52] Tanaka H, Matsuda T, Miyagantani Y, et al. Reduction of resuscitation fluid volumes in severely burned patients using ascorbic acid administration: a randomized, prospective study[J]. *Arch Surg*, 2000, 135(3): 326-331. DOI: 10.1001/archsurg.135.3.326.
- [53] McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: society of critical care medicine (SCCM) and American society for parenteral and enteral nutrition (A.S.P.E.N.) [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2016, 40(2): 159-211. DOI: 10.1177/0148607115621863.
- [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] Wittekamp BHJ, Oostdijk EAN, Cuthbertson BH, et al. Selective decontamination of the digestive tract (SDD) in critically ill patients: a narrative review[J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46(2): 343-349. DOI: 10.1007/s00134-019-05883-9.
- [56] Minozzi S, Pifferi S, Brazzi L, et al. Topical antibiotic prophylaxis to reduce respiratory tract infections and mortality in adults receiving mechanical ventilation[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 1(1): CD000022. DOI: 10.1002/14651858.CD000022.pub4.
- [57] Pitsouni E, Alexiou V, Saridakis V, et al. Does the use of probiotics/synbiotics prevent postoperative infections in patients undergoing abdominal surgery? A meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2009, 65(6): 561-570. DOI: 10.1007/s00228-009-0642-7.
- [58] Besselink MG, van Santvoort HC, Buskens E, et al. 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.
- [59] Kim SM, DeFazio JR, Hyoju SK, et al. Fecal microbiota transplant rescues mice from human pathogen mediated sepsis by restoring systemic immunity[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 2354. DOI: 10.1038/s41467-020-15545-w.
- [60] Li QR, Wang CY, Tang C, et al. Therapeutic modulation and reestablishment of the intestinal microbiota with fecal microbiota transplantation resolves sepsis and diarrhea in a patient[J]. *Am J Gastroenterol*, 2014, 109(11): 1832-1834. DOI: 10.1038/ajg.2014.299.

(收稿日期: 2023-05-11)

(本文编辑: 何小军)