·基础研究·

粪菌移植通过调节肠道菌群与屏障功能减轻热射病大鼠全身炎症反应

谢江波[1] 薛正彪[1] 王捷[1] 丁舒畅[2] 温佩珊[2] 温燕华[3]
[1]赣南医科大学第一附属医院综合ICU，赣州 341000；[2]赣南医科大学第一临床医学院，赣州 341000；[3]赣南医科大学第一附属医院输血科，赣州 341000
通信作者：温燕华，Email:1210697387@qq.com

【摘要】目的 探讨粪菌移植（fecal microbiota transplantation,FMT）对热射病（heat stroke,HS）大鼠全身炎症反应的影响及机制，明确其对肠道菌群和肠道屏障功能的调控作用。**方法** 将大鼠随机（随机数字法）分为对照（Control,Con）组、HS组及HS+FMT组。HS组与HS+FMT组每日39℃环境暴露2 h，连续造模7 d；HS+FMT组造模后灌胃1 mL粪菌滤液，Con组与HS组给予等量生理盐水。监测核心体温、体重及生存率；采用酶联免疫吸附试验检测血清炎症因子，血液标志物评估肠道屏障功能；透射电镜、苏木精-伊红染色观察肠道病理；16S核糖体RNA基因（16S rRNA）测序分析菌群结构，气相色谱-质谱联用技术检测粪便短链脂肪酸（short chain fatty acids,SCFAs）含量。**结果** FMT干预可显著降低HS大鼠核心体温[(42.11±0.42) *vs.* (43.11±0.31)，$P<0.05$]、提升生存比例（88.9% *vs.* 69.4%，$P=0.039$）；同时显著抑制IL-1β、IL-6、TNF-α等促炎因子释放（$P=0.002$、<0.001、<0.001），减少D-乳酸、肠型脂肪酸结合蛋白、内毒素等肠道屏障损伤标志物蓄积（均$P<0.001$），并富集别样杆菌属、鼠乳杆菌等肠道有益菌。SCFAs结果表明，HS大鼠肠道乙酸、戊酸、丁酸水平较Con组显著降低（$P=0.002$、0.038、<0.001），FMT可有效逆转HS诱导的丁酸含量下降（$P<0.001$）。**结论** FMT可减轻HS大鼠全身炎症反应，机制可能与调节肠道菌群、改善SCFAs代谢及维持肠道屏障完整性密切相关。

【关键词】 粪菌移植；热射病；全身炎症反应；肠道屏障；肠道菌群；短链脂肪酸；炎症因子；大鼠模型

基金项目：江西省教育厅科学技术研究项目（GJJ2201458）；江西省卫健委科技计划项目（202410346）；赣州市指导性科技计划项目（GZ2023ZSF132）

DOI:10.3760/cma.j.cn114656-20260212-00150

Fecal microbiota transplantation alleviates systemic inflammatory response in rats with heatstroke by regulating intestinal flora and barrier function

Xie Jiangbo[1], Xue Zhengbiao[1], Wang Jie[1], Ding Shuchang[2], Wen Peishan[2], Wen Yanhua[3]
[1]Department of Intensive Medicine, The First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, Ganzhou 341000, China; [2]The First Clinical Medical College of Gannan Medical University, Ganzhou 341000, China; [3]Department of Blood Transfusion, The First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, Ganzhou 341000, China
Corresponding author: Wen Yanhua, Email:1210697387@qq.com

【Abstract】Objective To investigate the effects of fecal microbiota transplantation (FMT) on systemic inflammatory response in rats with heat stroke (HS) and its underlying mechanisms, with a focus on its regulatory roles in gut microbiota and intestinal barrier function. **Methods** Rats were randomly(random number) divided into control (Con), HS, and HS+FMT groups. Rats in the HS and HS+FMT groups were exposed to 39 °C for 2 hours daily for 7 consecutive days to establish the HS model. After model establishment, the HS+FMT group received 1 mL of fecal bacterial filtrate by gavage, while the Con and HS groups received an equal volume of normal saline. Core body temperature, body weight, and survival rate were monitored. Serum inflammatory cytokines were measured by

enzymelinked immunosorbent assay (ELISA), and blood biomarkers were assessed to evaluate intestinal barrier function. Intestinal pathological changes were observed using transmission electron microscopy and hematoxylineosin staining. 16S rRNA gene sequencing was performed to analyze gut microbial composition, and gas chromatography–mass spectrometry (GCMS) was used to determine fecal shortchain fatty acid (SCFA) levels. **Results**　FMT intervention significantly reduced core body temperature in HS rats [(42.11±0.42) *vs*. (43.11±0.31), *P*< 0.001] and improved survival rate (88.9% *vs*.69.4%, *P*= 0.039). Moreover, FMT markedly suppressed the release of proinflammatory cytokines, including IL1β, IL6, and TNFα (*P*= 0.002, <0.001, <0.001, respectively), reduced the levels of intestinal barrier injury markers such as Dlactic acid, intestinal fatty acidbinding protein, and endotoxin (all *P*< 0.001), and enriched beneficial gut bacteria, including Alistipes and Lactobacillus murinus. SCFA analysis revealed that the intestinal levels of acetic acid, valeric acid, and butyric acid were significantly lower in HS rats than in the Con group (*P*= 0.002, 0.038, <0.001, respectively), and FMT effectively reversed the HSinduced reduction in butyric acid (*P*< 0.001). **Conclusions**　FMT alleviates systemic inflammatory response in HS rats, and its mechanism may be closely associated with modulation of gut microbiota, improvement of SCFA metabolism, and preservation of intestinal barrier integrity.

【**Keywords**】 Fecal Microbiota Transplantation; Heat Stroke; Systemic Inflammatory Response; Intestinal Barrier; Intestinal Flora; Short-Chain Fatty Acids; Inflammatory Factors; Rat Model

Fund programs: Science and Technology Research Project of the Department of Education of Jiangxi Province (GJJ2201458), Science and Technology Plan Project of the Health Commission of Jiangxi Province (202410346), Guiding Science and Technology Plan Project of Ganzhou City (GZ2023ZSF132).

DOI:10.3760/cma.j.cn114656-20260212-00150

气候变暖日益对人类生存造成挑战[1-2]。全球平均气温在近百年来已经上升约 1.1℃，并且世界范围内极端高温事件频发[3]。2019 年全球与高温相关的死亡人数达 31 万[4]。热射病（heat stroke，HS）作为重症急性中暑的最严重类型，病死率高达 20%~60%，其以核心温度大于 40℃、中枢神经功能障碍为典型特征，常继发全身炎症反应综合征及多器官衰竭，目前临床尚缺乏特效防治手段[5]。

肠道作为人体最大的免疫器官和微生态系统，在 HS 的病理进程中发挥核心调控作用[6-7]。高温应激可破坏肠道黏膜完整性，下调紧密连接蛋白表达、增加肠道屏障通透性，同时引发肠道菌群失衡，导致内毒素入血。内毒素通过“肠 - 器官轴”形成恶性循环，进一步放大全身炎症反应，加剧多器官损伤[8]。动物研究表明，HS 可损害肠道消化吸收功能、破坏肠道组织形态，并诱发全身性炎症反应[9]。

研究证实，益生菌地衣芽孢杆菌预给药可通过维持肠道屏障功能、调节肠道菌群，减轻 HS 大鼠的全身炎症反应及脏器损伤[10]。证据表明，FM 对复发性艰难梭菌感染的疗效确切，其可通过富集有益菌、抑制致病菌增殖、增强肠道屏障功能及减轻局部炎症发挥作用[11-12]。然而，FMT 对 HS 肠道菌群及屏障功能疗效尚不清楚。本研究以 HS 大鼠为模型，探讨 FMT 对全身炎症的影响，聚焦其对肠道菌群及屏障功能的调控作用，揭示 FMT 干预机制，为临床防治提供实验依据。

1　材料与方法

1.1　实验动物

成年雄性 SD 大鼠，7~8 周龄，体重 250~280 g，购自江苏华创信诺医疗科技有限公司，饲养于赣南医科大学 SPF 级动物实验中心，环境温度为 22℃，12 h 昼夜循环，大鼠自由摄食饮水。本研究所有动物处理均符合赣南医科大学实验动物伦理委员会规范（伦理审批号：LLSC-2023 第 432 号）及国家相关法规。

1.2　材料与仪器

研究使用材料包括无水乙醇、二甲苯、4% 多聚甲醛、2.5% 戊二醛（国药集团化学试剂有限公司，中国）；HE 染色试剂盒（上海碧云天生物技术有限公司，中国）；IL-6、IL-1β、TNF-α 试剂盒（武汉基因科学生物技术有限公司，中国）；D- 乳酸检测试剂盒（BioVision 公司，美国）；I-FABP 检测试剂盒（广西燕晶生物技术有限公司，中国）；内毒素鲎试剂（厦门鲎试剂实验厂有限公司，中国）；FITC-dextran、SCFAs 标准品（Sigma-Aldrich 公司，

美国）；粪便基因组 DNA 提取试剂盒（QIAGEN N.V. 公司，德国）；16S rRNA V3-V4 区扩增引物（武汉塞维尔生物科技有限公司，中国）。

研究使用仪器包括 THB-80PF 恒温恒湿试验箱（广东浩天科技有限公司，中国）；ALC-ET06 数字体温计（奥朗科技有限公司，中国）；JB-P5 包埋机、RM2016 病理切片机（武汉俊杰电子有限公司，中国）；DW86L626 超低温冰箱（海尔集团，中国）；BX53 光学显微镜（奥林巴斯株式会社，日本）；JEM-1400 Plus 透射电镜（日本电子株式会社，日本）；GC-MS 气相色谱质谱联用仪。

1.3 粪菌液制备

取 5 只大鼠新鲜粪便共 10 g，加入 37 ℃无菌生理盐水 50 mL 充分混匀，双层无菌纱布过滤；滤液 4 ℃、3 000 r/min 离心 3 min，弃上清液后生理盐水重悬沉淀，重复离心洗涤 3 次，0.9% NaCl 重悬沉淀制得粪菌液，分装冻存管于 - 80 ℃保存。该制剂为包含多种肠道微生物及代谢产物的复合菌群悬液，未进行单菌分离纯化或活菌浓度定量。

1.4 研究设计

采用随机数字表法将大鼠分为 Con 组（n=20）、HS 组（n=36）及 HS+FMT 组（n=36），每日记录体重。HS、HS+FMT 组每日于 39 ℃环境暴露 2 h 建立 HS 模型，连续 7 d[13]，造模期间禁食禁水；Con 组置于 22 ℃常温环境。非造模时段所有大鼠常规饲养、自由进食饮水。每日造模结束后，HS+FMT 组灌胃 1 mL 新鲜粪菌液，Con、HS 组给予等量生理盐水，干预周期 7 d。造模过程中每 10 min 采用数字体温计检测大鼠直肠 2 cm 处肛温，观察大鼠生存状态。

1.5 样本采集

造模结束后，大鼠置于 22 ℃环境恢复 3 h，采用颈椎脱臼法处死。心脏穿刺采集血液，3 000 r/min 离心 15 min，分离血清置于 - 80 ℃保存备用；快速分离空肠、回肠及结肠组织，4% 多聚甲醛固定用于病理学检测；截取部分结肠组织以 2.5% 戊二醛 4 ℃固定，用于透射电镜超微结构观察；收集盲肠远端 5 cm 左右的粪便，液氮速冻后于 -80 ℃保存。

1.6 炎症因子和肠道屏障功能检测

采用 ELISA 法检测血清 IL-6、IL-1β、TNF-α 炎症因子水平；通过比色法检测血清 D-乳酸、肠型脂肪酸结合蛋白（Intestinal Fatty Acid Binding Protein,I-FABP）及内毒素含量，分别于 450 nm、545 nm 波长测定吸光度并计算浓度。采用荧光法检测 4 KDa 异硫氰酸荧光素标记葡聚糖苷（4 kD fluorescein isothiocyanate,FITC-dextran,FD4）含量，于 485 nm 激发、528 nm 发射波长下测定荧光强度，评估肠道屏障通透性。

1.7 组织病理学检查

肠道组织经多聚甲醛固定、脱水透明、石蜡包埋后制备 3~5 μm 切片，行苏木精 - 伊红染色封片；显微镜与切片扫描仪观察，CaseViewer 软件分析并采集图像。

1.8 透射电镜检查

结肠组织经戊二醛、锇酸双重固定，脱水树脂包埋后制备 50~70 nm 超薄切片；醋酸铀 - 柠檬酸铅双染，透射电镜下观察，配套 CCD 相机采集超微结构图像。

1.9 粪便菌群分析

提取粪便微生物 DNA 并检测纯度，采用 338F/806R 引物扩增 16S rRNA V3-V4 区，同一样本 3 份 PCR 产物合并纯化后上机 MiSeq 测序。原始序列质控聚类 OTU，依托 SILVA 数据库完成物种注释；QIIME2 分析群落多样性，LEfSe 筛选 LDA ≥ 4.0 的差异菌群。

1.10 SCFAs 检测

粪便样本冰浴匀浆、离心过滤后低温保存；配制梯度 SCFAs 标准品绘制标准曲线（R^2 ≥ 0.99），采用 DB-FFAP 色谱柱上机检测，依据曲线计算样本含量，每组设置 3 个平行，相对标准偏差 RSD ≤ 5% 为有效数据。

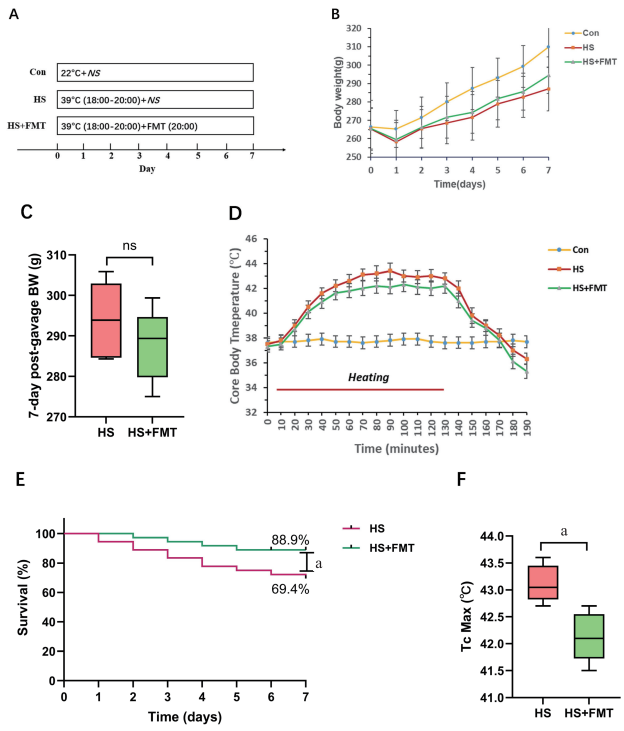
1.11 统计学方法

采用 GraphPad Prism 10.0 软件进行数据统计分析，计量资料以均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示。多组计量资料组间比较先行单因素方差分析；方差齐性满足时采用 Tukey 检验进行事后两两比较；方差不齐时采用 Kruskal-Wallis H 检验进行整体比较，事后两两比较采用 Dunn t 检验。生存率采用 Log-rank 检验，并绘制 Kaplan-Meier 生存曲线。16S rRNA 测序 α 多样性采用 Kruskal-Wallis 检验，以 Dunn's t test 进行组间两两比较；β 多样性基于 Bray-Curtis 距离开展主坐标分析（PCoA），并采用 PERMANOVA 检验组间群落差异。以 P < 0.05 为差异有统计学意义，箱线图由 GraphPad Prism 10.0 软件绘制。

2　结果

2.1　FMT 对 HS 大鼠的干预效应

Con 组大鼠体重呈平稳增长趋势，而 HS 组与 HS+FMT 组大鼠体重均低于 Con 组（图 1B）；进一步组间对比显示，HS 组与 HS+FMT 组大鼠的体重差异无统计学意义 [(287.1 ± 11.9)g *vs.* (294.5 ± 9.9)g，$P > 0.05$，图 1C]。核心体温监测结果表明，经 39 ℃热暴露处理后，HS+FMT 组大鼠核心体温的上升幅度显著小于 HS 组，且停止热暴露后，其体温回落速度更快（图 1D）；同时，HS+FMT 组大鼠的最高核心体温显著低于 HS 组 [(42.11 ± 0.45)℃ *vs.* (43.13 ± 0.33)℃，$P < 0.05$，图 1F]。生存分析结果显示，HS+FMT 组大鼠的生存率显著高于 HS 组（88.9% *vs.* 69.4%，P=0.039，图 1E）。



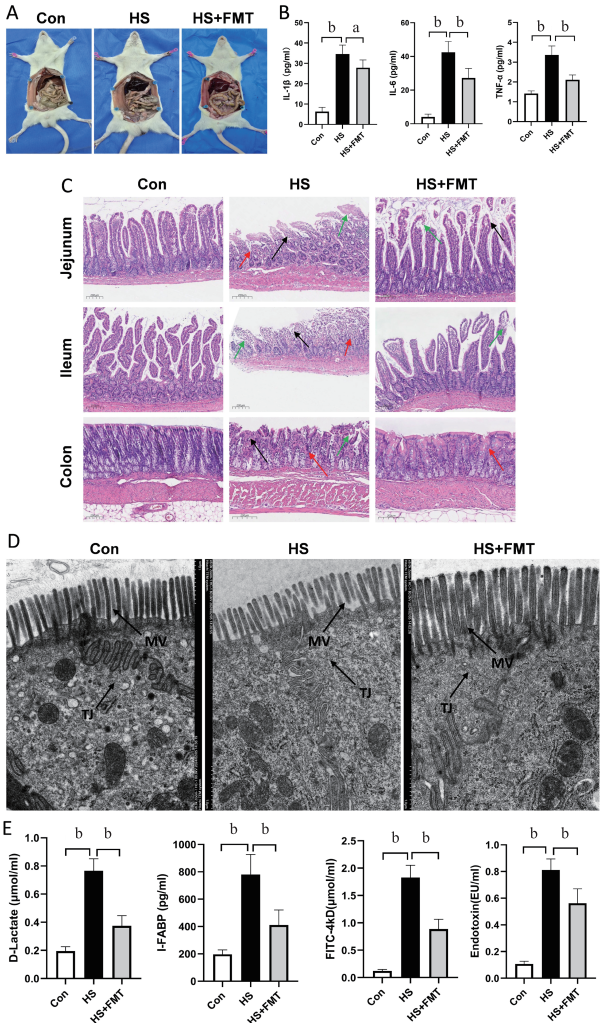
注：A 为实验分组与流程图；B 为各组大鼠体重随时间的动态变化（n=12）；C 为热暴露 7 d 后，HS 组与 HS+FMT 组大鼠的体重对比；D 为各组大鼠核心体温随时间的变化曲线（n=8）；E 为 HS 组与 HS+FMT 组大鼠 7 d 生存率的 Kaplan-Meier 曲线比较（n=36）；F 为 HS 组与 HS+FMT 组大鼠最高核心体温的比较。与 HS 组比较，$^{ns}P > 0.05$，$^{a}P < 0.05$

图 1　FMT 对 HS 大鼠模型的干预效果

Fig 1　Intervention effect of FMT on HS rat models

2.2　大鼠肠道病理变化与炎症指标分析

与 Con 组相比，HS 组大鼠腹腔明显充血水肿，且血清促炎因子 IL-1β、IL-6、TNF-α 水平均显著升高（$P < 0.001$）；经 FMT 干预后，HS+FMT 组腹腔充血水肿明显减轻，上述炎症因子水平较 HS 组显著降低（IL-1β：$P < 0.01$；IL-6、TNF-α：$P < 0.001$）（图 2A、B）。肠道病理切片结果显示，HS 组大鼠空肠、回肠及结肠黏膜结构破坏、绒毛萎缩，肠上皮细胞微绒毛排列紊乱、线粒体肿胀；而 FMT 干预后，HS+FMT 组的肠道黏膜结构及上皮细胞超微结构均得到明显修复（图 2C、D）。同时，HS 组大鼠血清肠道屏障损伤标志物（D- 乳酸、I-FABP、FITC-4kD 及内毒素）水平均显著升高（$P < 0.001$）；FMT 干预后，上述标志物水平较 HS 组显著降低（$P < 0.001$）（图 2E）。



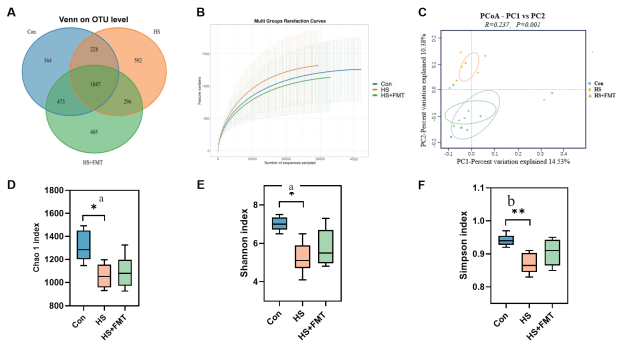
注：A 为各组大鼠肠道组织形态；B 为各组大鼠血清炎症因子水平；C 为空肠、回肠和结肠组织的 HE 染色结果（×200 倍）。红色、绿色、黑色箭头分别指示炎症浸润、组织坏死及充血 / 出血等典型病理改变（n=6）；D 为结肠上皮细胞的透射电镜图像（×6000 倍），显示细胞核、微绒毛（MV）及紧密连接（TJ）结构（n=3）；E 为各组大鼠肠道屏障损伤标志物水平。注：数据以 ($\bar{x} \pm s$) 表示。与 HS 组相比较，$^{a}P < 0.01$，$^{b}P < 0.001$

图 2　FMT 改善 HS 大鼠肠道损伤、降低全身炎症与肠道通透性

Fig 2　FMT alleviates intestinal injury and reduces systemic inflammation and intestinal permeability in HS rats

2.3 大鼠肠道菌群结构特征

OUT 水平的维恩图（图 3A）显示：3 组共享 1 847 个 OTU，其中 Con、HS、HS+FMT 组的独有 OUT 数量分别为 364、592 和 405 个。Shannon 指数稀释曲线（图 3B）趋于平缓，提示本研究的测序数据量已满足菌群多样性分析的需求。α 多样性分析结果显示：HS 组的 Chao 1 指数、Shannon 指数及 Simpson 指数均显著低于 Con 组（P ＜ 0.05，图 3D-F），表明 HS 可降低大鼠肠道菌群的丰富度与多样性。β 多样性的 PCoA 分析结果显示：HS 组的菌群结构与 Con 组、HS+FMT 组明显分离（R=0.237，P=0.001，图 3C），而 FMT 干预后的菌群结构向 Con 组靠拢，提示外源性菌群干预逆转了 HS 所致的菌群失调，供体来源的功能菌群可能在受体肠道内发挥了生态位占位与竞争性排斥效应。

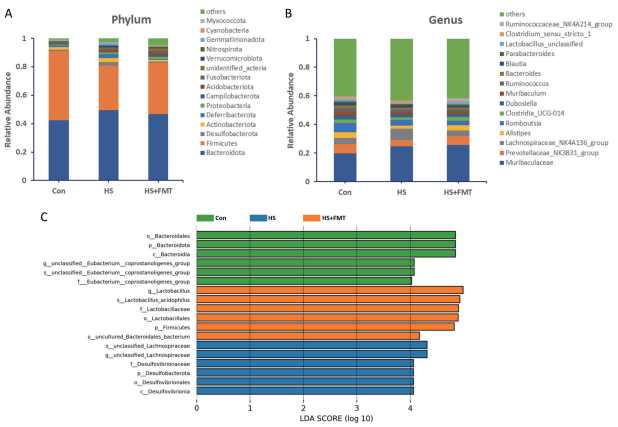


注：A 为维恩图；B 为稀释曲线；C 为 β 多样性分析；D~F 为 α 多样性分析（n=6）。数据以（$\bar{x} \pm s$）表示，与 HS 组相比较，^{a}P ＜ 0.05，^{b}P ＜ 0.01

图 3 FMT 对 HS 大鼠肠道菌群组成及群落多样性的影响

Fig 3 Effects of FMT on intestinal microbiota composition and community diversity in HS rats

本研究选取门、属水平相对丰度排名前 15 的物种绘制柱状图：门水平的优势菌主要包括拟杆菌门（*Bacteroidota*）、厚壁菌门（*Firmicutes*）、脱硫杆菌门（*Desulfobacterota*）及放线菌门（*Actinobacteriota*）等；属水平的优势菌则以毛螺菌科（*Muribaculaceae*）、普雷沃菌科 _NK3B31_ group、毛螺菌科 _NK4A136_group、别样杆菌属（*Allistipes*）及罗姆布茨菌属（*Romboutsia*）等为主（图 4A、B）。物种互作分析显示：*Allistipes*、鼠乳杆菌（*Lactobacillus murinus*）与克里斯滕森菌科（*Christensenellaceae*）呈现正相互作用，提示 HS 模型中，FMT 干预可特异度提升这些菌的相对丰度；反之，大肠杆菌（*Escherichia coli*）、狭义梭菌属 1（*Clostridium sensu stricto*_1）与奇异变形杆菌（*Proteus mirabilis*）呈现负相互作用，表明 FMT 可降低 HS 状态下这些菌的丰度。线性判别分析（LEfSe）结果（LDA score ≥ 4，图 4C）与物种组成分析趋势一致，进一步验证了 FMT 对 HS 大鼠肠道差异菌群的调控作用。



注：A、B 分别为门、属水平相对物种丰富度；C 为 LEfSe 分析（LDA score ＞ 4.0）

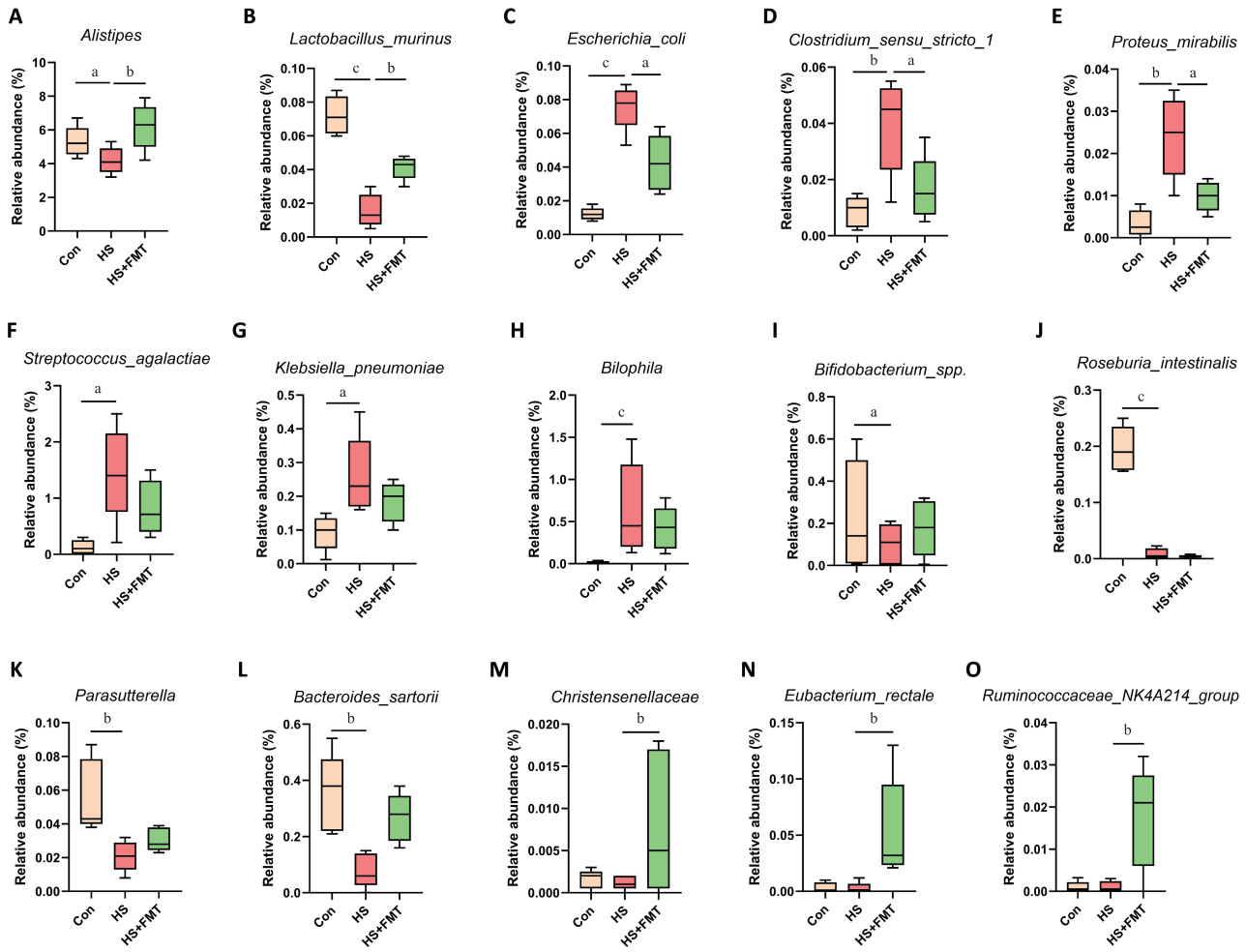
图 4 大鼠肠道菌群的物种组成及差异分析

Fig 4 Species composition and differential analysis of intestinal microbiota in rats

组间配对比较结果显示：HS 可显著降低别样杆菌属（*Allistipes*）与鼠乳杆菌（*Lactobacillus murinus*）的相对丰度，同时显著升高大肠杆菌（*Escherichia coli*）、狭义梭菌属 1（*Clostridium sensu stricto*_1）及奇异变形杆菌（*Proteus mirabilis*）的丰度（P ＜ 0.05）；而 FMT 干预可大幅逆转上述菌群的丰度变化（P ＜ 0.05，图 5A-E）。此外，HS 还可显著增加无乳链球菌（*Streptococcus agalactiae*）、肺炎克雷伯菌（*Klebsiella pneumoniae*）及嗜胆菌属（*Bilophila*）的丰度，同时显著降低双歧杆菌属（*Bifidobacterium spp.*）、肠道罗斯拜瑞氏菌（*Roseburia intestinalis*）、副萨特氏菌属（*Parasutterella*）及萨氏拟杆菌（*Bacteroides sartorii*）的丰度（P ＜ 0.05，图 5F-L）。值得注意的是，FMT 干预可显著提升克里斯滕森菌科（*Christensenellaceae*）、直肠真杆菌（*Eubacterium rectale*）及瘤胃菌科 _NK4A214_group 的相对丰度（P ＜ 0.05，图 5M~O）。

2.4 FMT 对粪便 SCFAs 代谢的影响

与 Con 组相比，HS 组大鼠粪便中总 SCFAs 含量显著降低，而 HS+FMT 干预可部分逆转这一趋势。进一步分析各 SCFAs 组分发现，HS 组乙酸



注：A~O 为 15 个具有代表性的关键菌属在各组中的相对丰度，包括 Alistipes、Lactobacillus murinus、Escherichia coli、Clostridium sensu stricto 1、Proteus mirabilis、Streptococcus agalactiae、Klebsiella pneumoniae、Bilophila、Bifidobacterium spp、Roseburia intestinalis、Parasutterella、Bacteroides sartorii、Christensenellaceae、Eubacterium rectale 和 Ruminococcaceae NK4A214 group，n=6。数据以 ($\bar{x} \pm s$) 表示，与 HS 组相比较，$^{a}P < 0.05$，$^{b}P < 0.01$，$^{c}P < 0.001$

图 5　各组大鼠肠道关键差异菌属相对丰度比较

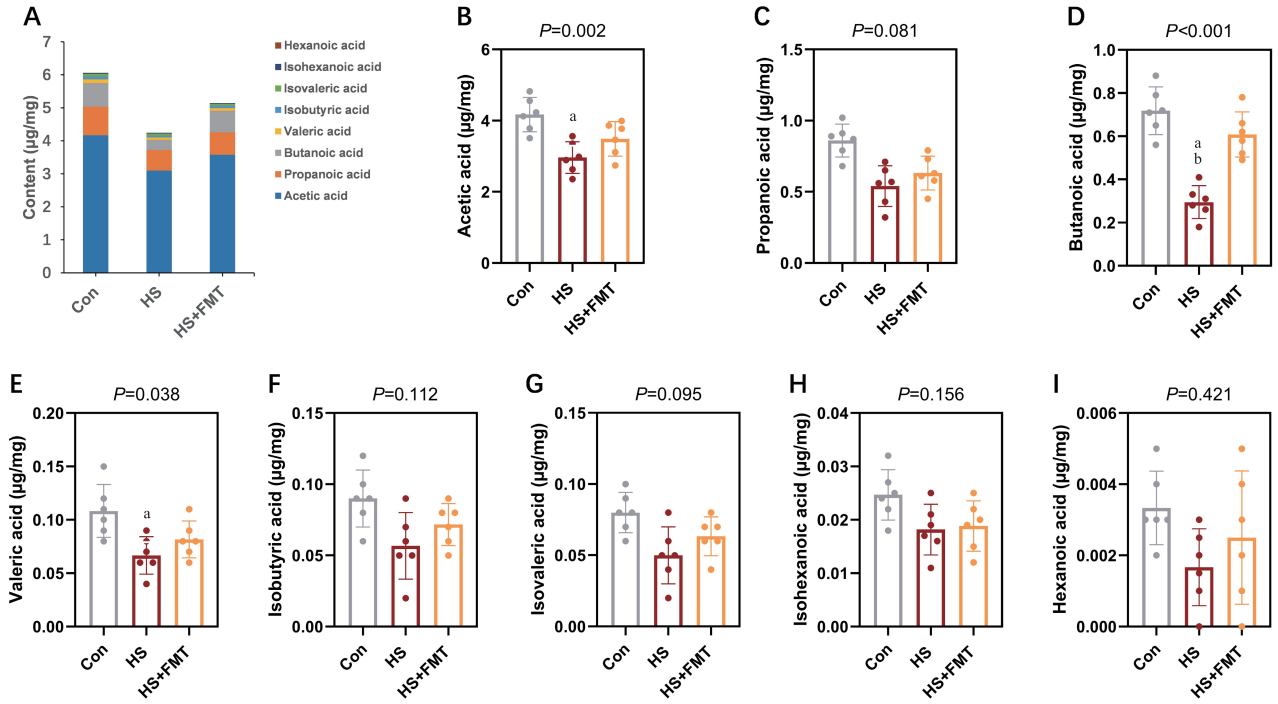
Fig 5　Comparison of relative abundance of key differential intestinal genera in rats of each group

（P=0.002）、丁酸（$P < 0.001$）和戊酸（P=0.038）含量均显著低于 Con 组，而 HS+FMT 干预可使上述 SCFAs 水平恢复至接近 Con 组，其中丁酸的恢复有统计学意义（$P < 0.001$）；丙酸、异丁酸、异戊酸、异己酸及己酸在各组间均差异无统计学意义（$P > 0.05$）。

3　讨论

HS 是极端高温暴露引发的严重急性重症，高病死率与全身炎症反应综合征及多器官损伤密切相关，肠道屏障功能障碍与肠道菌群失衡是其病理进程的核心环节[14]。本研究系统探讨 FMT 对 HS 大鼠的干预效果及机制，证实 FMT 可通过调节肠道菌群结构、SCFAs 代谢、保护肠道屏障完整性，显著减轻 HS 引发的全身炎症反应，降低核心体温并提高生存率，为 HS 临床防治提供了新的试验依据与干预思路。

既往研究证实 FMT 可重塑肠道菌群稳态、改善肠道健康[15]，在复发性艰难梭菌感染、代谢性疾病等中均展现出治疗潜力[16]。本研究中，HS 模型大鼠高温暴露后核心体温骤升至 43 ℃以上，生存率仅 69.4%，血清 IL-1β、IL-6、TNF-α 等促炎因子水平显著升高，与既往 HS 引发全身过度炎症反应的特征一致[17-18]；而 FMT 干预后，大鼠最高核心体温显著降低，生存率提升至 88.9%，促炎因子水平大幅下调，提示 FMT 可有效抑制 HS 所致的炎症瀑布效应，阻断炎症信号级联放大，减轻全身脏器损伤，改善大鼠预后。



注：A 为各组总 SCFAs 含量分布；B~I 分别为大鼠粪便中乙酸、丙酸、丁酸、戊酸、异丁酸、异戊酸、异己酸及己酸的含量。数据以 ($\bar{x} \pm s$) 表示，n=6。与 Con 组比较，$^{a}P<0.05$；与 HS+FMT 组比较，$^{b}P<0.001$

图 6　大鼠粪便中 SCFAs 含量

Fig 6　Contents of SCFAs in rat feces

本研究采用连续 7 d HS 造模后即刻行 FMT 干预的方案，既契合 HS 病理特性，又贴近临床实际救治场景：该方案摒弃传统“先 FMT 再造模”的预处理模式，选择 HS 损伤明确后干预，与临床 HS 患者热损伤发生后接受治疗的实际相符，更具临床参考价值；同时，连续 7 d 重复造模可模拟临床持续性高温暴露，充分诱导稳定的全身炎症与肠道损伤表型，避免单次造模损伤轻微、自限性强的局限，为客观评价 FMT 疗效提供可靠模型[19]；且肠道菌群定植、稳态重建及肠道屏障修复均需一定周期，连续 7 d FMT 干预可持续补充有益菌、抑制致病菌，确保菌群结构根本性重塑，为肠道黏膜修复提供稳定微环境，有效阻断“肠道损伤 - 菌群失衡 - 全身炎症”的恶性循环[20]，这也与“连续 FMT 可提升菌群定植效率与治疗效果”的结论一致[21]，为临床制定 HS 微生物干预疗程提供了试验参考。

肠道作为 HS 病理损伤的“始动器官”，其屏障功能完整性直接决定全身炎症反应的严重程度[21]。本研究通过血液标志物检测、病理形态观察及透射电镜分析发现，HS 大鼠肠道黏膜结构破坏、绒毛萎缩，肠上皮细胞微绒毛排列紊乱，血清 D- 乳酸、I-FABP、FITC-4kd 及内毒素水平显著升高，提示高温应激导致肠道屏障功能受损、通透性增加，内毒素及肠道内容物易位入血，成为触发全身炎症反应的重要诱因[22]；而 FMT 干预后，大鼠肠道病理损伤明显修复，肠道屏障损伤标志物水平显著降低，提示 FMT 可有效保护 HS 大鼠肠道屏障完整性，减少内毒素入血，切断“肠 - 器官轴”介导的炎症放大循环，这与 FMT 在其他炎症性疾病中通过增强肠道屏障发挥保护作用的机制相符[23]。

肠道菌群失衡是 HS 引发肠道屏障功能障碍的重要病理基础[24]。本研究 16S rRNA 测序结果显示，HS 大鼠肠道菌群多样性显著降低，Chao 1、Shannon 及 Simpson 指数均低于健康对照组，菌群整体结构与 Con 组、HS+FMT 组差异有统计学意义；物种组成上，*alistipes*、*lactobacillus murinus* 等有益菌相对丰度显著降低，*escherichia coli*、*clostridium sensu stricto 1*、*proteus mirabilis* 等潜在致病菌丰度显著升高。其中，*alistipes* 可通过产生 SCFAs 调节肠道 pH、抑制致病菌生长并增强肠道屏障[25]，*lactobacillus murinus* 可调节肠道局部免疫、维持紧密连接蛋白表达，发挥屏障保护作用[26]；而 *escherichia coli*、*clostridium sensu stricto 1* 过度增殖

可通过产生内毒素、破坏菌群稳态加重肠道黏膜损伤[27]。FMT 干预后，受体大鼠肠道内 *alistipes*、*lactobacillus murinus* 等产 SCFA 有益菌的丰度显著回升，同时致病菌丰度下降，提示 FMT 通过引入外源性功能菌群，重塑了肠道微生态平衡，实现了“以菌制菌”的稳态重建，这与 FMT 在复发性艰难梭菌感染、炎症性肠病中的核心作用机制一致[26]。

肠道菌群代谢产物 SCFAs 的紊乱，是 HS 大鼠菌群失衡与肠道屏障损伤的重要关联环节。本研究 GC-MS 检测结果显示，与 Con 组相比，HS 组大鼠粪便总 SCFAs 含量显著降低，乙酸、丁酸、戊酸等主要组分含量均显著下降，而 FMT 干预可有效逆转该代谢紊乱，使上述 SCFA 组分水平恢复至接近健康对照组，且丁酸的恢复具有统计学意义。结合菌群测序结果来看，HS 组中产 SCFA 相关菌属（如 *alistipes*、*lactobacillus murinus*）丰度的下降与 SCFAs 水平的降低在变化趋势上具有一致性，而 FMT 后这些菌属丰度的回升恰与 SCFAs 水平的恢复相伴出现，提示 FMT 可能通过富集上述产 SCFA 菌群来恢复肠道 SCFAs 的合成代谢。SCFAs 作为肠道菌群核心代谢产物，可通过多种途径维护肠道屏障、调节炎症反应：既是肠上皮细胞主要能量来源，可促进上皮细胞增殖修复，上调紧密连接蛋白表达，降低肠道通透性；还可通过激活 GPR41、GPR43 等信号通路，抑制促炎因子释放、促进抗炎因子 IL-10 分泌，发挥全身抗炎作用[28]；其中丁酸生物活性最强，可直接抑制 NF-κB 信号通路激活，阻断炎症信号传导[29]。HS 大鼠有益菌丰度降低导致 SCFAs 合成减少，削弱了其肠道屏障保护及抗炎效应，形成“菌群失衡 -SCFAs 合成减少 - 肠道屏障损伤 - 全身炎症加重”的恶性循环；而 FMT 通过富集 Alistipes、鼠乳杆菌等产 SCFA 有益菌，恢复肠道 SCFAs 合成能力，可能是其改善 HS 大鼠肠道屏障功能、减轻全身炎症的重要机制。

本研究存在以下局限性：第一，未对移植粪菌液进行微生物组成测序与活菌计数，难以明确供体菌群的活性状态、活菌比例及菌种含量，亦无法评估剂量 - 效应关系；第二，未鉴定 FMT 中发挥核心作用的特定功能菌株或代谢产物，亦未验证 SCFAs 调控肠道屏障及炎症反应的具体信号通路；第三，菌群与 SCFAs 代谢的关联分析仅限于趋势描述，未进行菌属丰度与代谢物含量的统计学相关性分析。

综上所述，本研究证实 FMT 可通过调节肠道菌群结构、富集产 SCFA 有益菌、改善 SCFAs 代谢，维持肠道屏障功能完整性，减少内毒素入血，有效抑制 HS 大鼠全身炎症反应，降低核心体温并提高生存率。本研究设计的“连续 7 d HS 造模后即刻 FMT 干预”方案，与 HS 病理累积效应、肠道菌群定植规律及屏障修复周期契合，为临床制定 HS 微生物干预策略提供了实验参考，也为 HS 防治提供了新的思路与实验基础。

利益冲突　所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明　谢江波：设计实验、实施研究、论文撰写；丁舒畅、温佩珊：实验操作、采集数据；薛正彪、王捷：数据收集及整理；温燕华：论文修改、研究指导、提供研究经费

参　考　文　献

[1] Ebi KL, Capon A, Berry P, et al. Hot weather and heat extremes: health risks[J]. Lancet, 2021, 398(10301): 698-708. DOI:10.1016/s0140-6736(21)01208-3.

[2] Zhong L, Shuai FF, Wang CL, et al. Serum procalcitonin levels are associated with rhabdomyolysis following exertional heatstroke: an over 10-year intensive care survey[J]. World J Emerg Med, 2024, 15(1): 23. DOI:10.5847/wjem.j.1920-8642.2024.02.009.

[3] Ebi KL, Vanos J, Baldwin JW, et al. Extreme weather and climate change: population health and health system implications[J]. Annu Rev Public Health, 2021, 42: 293-315. DOI:10.1146/annurev-publhealth-012420-105026.

[4] Song J, Pan RB, Yi WZ, et al. Ambient high temperature exposure and global disease burden during 1990–2019: an analysis of the Global Burden of Disease Study 2019[J]. Sci Total Environ, 2021, 787: 147540. DOI:10.1016/j.scitotenv.2021.147540.

[5] Birkun AA. First aid for heat emergencies: gaps and inconsistencies in existing guidelines[J]. World J Emerg Med, 2026, 17(1): 76. DOI:10.5847/wjem.j.1920-8642.2026.020.

[6] Donnelly MC, Talley NJ. Effects of climate change on digestive health and preventative measures[J]. Gut, 2023, 72(12): 2199-2201. DOI:10.1136/gutjnl-2023-331187.

[7] Wang YC, Jin XY, Lei Z, et al. Gastrointestinal manifestations of critical ill heatstroke patients and their associations with outcomes: a multicentre, retrospective, observational study[J]. World J Gastroenterol, 2024, 30(4): 346-366. DOI:10.3748/wjg.v30.i4.346.

[8] Li L, Tan HP, Zou ZM, et al. Preventing necroptosis by scavenging ROS

production alleviates heat stress-induced intestinal injury[J]. Int J Hyperth, 2020, 37(1): 517-530. DOI:10.1080/02656736.2020.1763483.

[9] Du LW, Xu BQ, Xun K, et al. Glutamine supplementation attenuates intestinal apoptosis by inducing heat shock protein 70 in heatstroke rats[J]. World J Emerg Med, 2023, 14(1): 37. DOI:10.5847/wjem.j.1920-8642.2023.011.

[10] Li L, Wang M, Chen JK, et al. Preventive effects of Bacillus licheniformis on heat stroke in rats by sustaining intestinal barrier function and modulating gut microbiota[J]. Front Microbiol, 2021, 12: 630841. DOI:10.3389/fmicb.2021.630841.

[11] Wu ZH, Huang SM, Li TT, et al. Gut microbiota from green tea polyphenol-dosed mice improves intestinal epithelial homeostasis and ameliorates experimental colitis[J]. Microbiome, 2021, 9(1): 184. DOI:10.1186/s40168-021-01115-9.

[12] Zhao Z, Ning JW, Bao XQ, et al. Fecal microbiota transplantation protects rotenone-induced Parkinson’s disease mice via suppressing inflammation mediated by the lipopolysaccharide-TLR4 signaling pathway through the microbiota-gut-brain axis[J]. Microbiome, 2021, 9(1): 226. DOI:10.1186/s40168-021-01107-9.

[13] Liu XY, Liu CC, et al. Fecal microbiota transplantation alleviated heat-induced colonic tissue damage, epithelial apoptosis, and oxidative stress[J]. Appl Environ Microbiol, 2025, 91(10): e00976-e00925. DOI:10.1128/aem.00976-25.

[14] 全军热射病防治专家组 , 中国老年保健协会急诊医学专业委员会 , 海南省医学会急诊医学分会 , 等 . 热射病救治体系建设标准专家共识（2025）[J]. 中华急诊医学杂志 , 2025,34(3):326-334.DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2025.03.008.

[15] Karimi M, Shirsalimi N, Hashempour Z, et al. Safety and efficacy of fecal microbiota transplantation (FMT) as a modern adjuvant therapy in various diseases and disorders: a comprehensive literature review[J]. Front Immunol, 2024, 15: 1439176. DOI:10.3389/fimmu.2024.1439176.

[16] Liu YL, Ding KN, Shen XL, et al. Chronic heat stress promotes liver inflammation in broilers via enhancing NF-κB and NLRP3 signaling pathway[J]. BMC Vet Res, 2022, 18(1): 289. DOI:10.1186/s12917-022-03388-0.

[17] Xia ZN, Zong Y, Zhang ZT, et al. Dexmedetomidine protects against multi-organ dysfunction induced by heatstroke via sustaining the intestinal integrity[J]. Shock, 2017, 48(2): 260-269. DOI:10.1097/shk.0000000000000826.

[18] 孙正中 , 江利亚 , 孟冉 , 等 . 激活 Pink1/Parkin 通路减轻劳力型热射病大鼠急性肺损伤 [J]. 中华急诊医学杂志 , 2024,33(7):983-990.DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2024.07.017.

[19] Ba FR, Wang W, Huang YL, et al. Improving fecal transplantation precision for enhanced maturation of intestinal function in germ-free mice through microencapsulation and probiotic intervention[J]. Microbiome, 2025, 13(1): 212. DOI:10.1186/s40168-025-02204-9.

[20] Peng G, Wang SS, Zhang HS, et al. Tremella aurantialba polysaccharides alleviate ulcerative colitis in mice by improving intestinal barrier via modulating gut microbiota and inhibiting ferroptosis[J]. Int J Biol Macromol, 2024, 281: 135835. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2024.135835.

[21] Lian PQ, Braber S, Garssen J, et al. Beyond heat stress: intestinal integrity disruption and mechanism-based intervention strategies[J]. Nutrients, 2020, 12(3): 734. DOI:10.3390/nu12030734.

[22] Qu YF, Li XY, Xu FY, et al. Kaempferol alleviates murine experimental colitis by restoring gut microbiota and inhibiting the LPS-TLR4-NF-κB axis[J]. Front Immunol, 2021, 12: 679897. DOI:10.3389/fimmu.2021.679897.

[23] Zhong S, Sun YQ, Huo JX, et al. The gut microbiota-aromatic hydrocarbon receptor (AhR) axis mediates the anticolitic effect of polyphenol-rich extracts from Sanghuangporus[J]. iMeta, 2024, 3(2): e180. DOI:10.1002/imt2.180.

[24] 江利亚 , 王娇 , 张玉想 . 肠道菌群和肠 - 肺轴在热射病中的作用 [J]. 中国病理生理杂志 , 2021,37(12):2293-2298.DOI:10.3969/j.issn.1000-4718.2021.12.024.

[25] Mukohda M, Yano T, Matsui T, et al. Treatment with Ligilactobacillus murinus lowers blood pressure and intestinal permeability in spontaneously hypertensive rats[J]. Sci Rep, 2023, 13: 15197. DOI:10.1038/s41598-023-42377-7.

[26] van Beurden YH, de Groot PF, van Nood E, et al. Complications, effectiveness, and long term follow-up of fecal microbiota transfer by nasoduodenal tube for treatment of recurrent Clostridium difficile infection[J]. UEG Journal, 2017, 5(6): 868-879. DOI:10.1177/2050640616678099.

[27] Seufferlein T, Kleger A, Nitschmann S. Rezidivierende Clostridium-difficile-infektion: therapie mit duodenaler infusion von spenderfäzes[J]. Internist, 2014, 55(4): 455-459. DOI:10.1007/s00108-014-3483-0.

[28] Mukohda M, Yano T, Matsui T, et al. Treatment with Ligilactobacillus murinus lowers blood pressure and intestinal permeability in spontaneously hypertensive rats[J]. Sci Rep, 2023, 13: 15197. DOI:10.1038/s41598-023-42377-7.

[29] Segain JP, de la Blétière DR, Bourreille A, et al. Butyrate inhibits inflammatory responses through NFκB inhibition: implications for Crohn's disease[J]. Gut, 2000, 47(3): 397-403. DOI:10.1136/gut.47.3.397.

（收稿日期：2026-02-12）

（本文编辑：何小军）