

## • 综 述 •

## 脓毒症患者肠道微生态的研究进展

陈道刚<sup>1</sup>综述, 芦灵军<sup>2△</sup>审校

(1. 成都中医药大学医学与生命科学学院, 四川 成都 610075; 2. 宜宾市

第一人民医院普外科, 四川 宜宾 644000)

**[摘要]** 脓毒症是一种严重的感染性疾病, 近年来其发病率和病死率呈上升趋势, 严重威胁患者的生命安全, 加重了社会经济负担。有研究表明, 肠道微生态在脓毒症的发生和发展中起到关键作用, 包括引起肠道菌群及有益菌群的比例失调、肠道免疫反应和破坏肠道黏膜屏障功能等。

**[关键词]** 肠道微生态; 脓毒症; 短期生存率; 炎症反应; 肠道菌群丰度; 预后; 综述

**DOI:** 10.3969/j.issn.1009-5519.2024.03.024

**中图法分类号:** R344.5

**文章编号:** 1009-5519(2024)03-0477-05

**文献标识码:** A

## Research progress of intestinal microecology in patients with sepsis

CHEN Daogang<sup>1</sup>, LU Lingjun<sup>2△</sup>

(1. School of Medicine and Life Sciences, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu, Sichuan 610075, China; 2. General Surgery Department of Yibin First People's Hospital, Yibin, Sichuan 644000, China)

**[Abstract]** Sepsis is a serious infectious disease, and its morbidity and mortality are on the rise in recent years, which seriously threatens the life safety of patients and increases the social and economic burden. Previous studies have shown that intestinal microecology plays a key role in the occurrence and development of sepsis, including the imbalance of intestinal flora and beneficial flora, intestinal mucosal barrier function and intestinal immune response.

**[Key words]** Intestinal microecology; Sepsis; Short-term survival rate; Inflammatory response; Intestinal flora abundance; Prognosis; Review

最新指南(Sepsis 3.0)将脓毒症定义为宿主对感染的异常反应所引起的危及生命的器官功能障碍, 强调脓毒症与器官功能障碍的关系<sup>[1]</sup>。脓毒症的主要病理生理过程涉及炎症介质的释放、免疫功能紊乱和内环境紊乱等, 造成全身多器官受损, 严重影响患者预后<sup>[2]</sup>。尽管在过去的几十年里, 临床和实验研究对脓毒症的病理生理机制进行了广泛的探索, 但该疾病的发病机理仍然不完全清楚。近年来, 随着肠道微生物组研究的深入, 越来越多的证据显示, 肠道微生物与脓毒症的发生和发展密切相关<sup>[3]</sup>。近年来, 由于高通量和低成本测序方法等与培养无关方法的出现, 分析肠道微生物的能力大大提高<sup>[4]</sup>。在肠道微生物组成中, 其中 76% 属于新的和未知的粪便微生物物种可由 16s rRNA 技术测序获得。全基因组宏基因组学(mNGS)可以提供更可靠的微生物群组成和多样性的分析<sup>[4]</sup>。地球已知大概有 13 门古生菌和 55 门细菌, 但是由于进化和选择的作用, 人类的肠道仅仅寄生 12 门细菌, 其中以拟杆菌门(Bacteroidetes)和厚壁菌门(Firmicutes)为主, 古生菌门(Archaea), 变形杆

菌门、放线菌门、梭杆菌门等比例较少<sup>[5]</sup>。本文将系统地探讨脓毒症肠道微环境变化的研究进展, 重点分析肠道微生态与脓毒症的关系, 以及肠道微生态变化对脓毒症患者全身炎症反应和短期生存率的影响。本文旨在对脓毒症肠道微环境研究的未来进行展望, 以为脓毒症的预防和治疗提供理论依据。

## 1 肠道微生态失衡与脓毒症

**1.1 肠道微生物群(GM)的构成和功能** GM 是指寄生于肠道微生物的总和, 其数量级可达 100 万亿, 包括细菌、真菌、病毒等多种生物, 各种成分的构成相对稳定<sup>[6]</sup>。肠道微生物具有多种功能: (1) 参与消化与吸收。肠道微生物参与食物的分解、吸收和代谢, 帮助人体获得营养物质, 从而可以很大程度地减少罹患肠病的风险<sup>[7-8]</sup>。(2) 摄取营养。肠道微生物能够分解膳食纤维, 释放出营养素, 如短链脂肪酸(SC-FAs), 主要包括乙酸、丙酸和丁酸, 具有为宿主提供能量、调节肠道内环境和影响信号转导等作用<sup>[9-10]</sup>。(3) 免疫调节。肠道免疫包括先天性免疫, 或者是暴露于致病因子或免疫原后的获得性免疫/适应性免疫, 肠

△ 通信作者, E-mail: 173243421@qq.com。

道微生物在肠道免疫系统的发育和形成过程中发挥着关键作用<sup>[11-12]</sup>。(4)防御作用。肠道屏障包括物理屏障和化学屏障,肠道微生物可以通过竞争性抑制,以及通过抗菌物质的产生抑制有害菌群的生长,维护肠道的健康状态<sup>[13]</sup>。

**1.2 肠道微生态失衡与脓毒症的关系** (1)肠道菌群的丰富度与多样性:肠道菌群的正常平衡对维持肠道正常功能和免疫稳态非常重要。当肠道微生态失衡时,有害菌的增长及益生菌的减少会导致菌群的丰富度和多样性下降,还可能导致肠道屏障功能的受损,增加病原菌侵袭的风险<sup>[14-15]</sup>。(2)肠道免疫调节的改变:肠道是身体最大的免疫器官,大约 70% 的免疫细胞都位于肠道内。肠道微生物可以通过与宿主免疫系统相互作用,调节免疫平衡。微生物的失衡可能导致免疫调节受损,使免疫反应不足或过度激活,从而增加感染发生的风险<sup>[16]</sup>。(3)脓毒症诱导病原体的侵袭:肠道是许多病原体的主要存储和传播途径,如肠道内的大肠杆菌、肺炎克雷伯杆菌等。当肠道微生态失衡时,有害菌的增加可能会促使这些病原体向血液中扩散,从而引起感染并导致脓毒症的发生<sup>[17]</sup>。(4)炎症因子的释放<sup>[18]</sup>:肠道微生态失衡会导致肠道黏膜的破坏和炎症反应的增加。破坏的黏膜会导致细菌和毒素的渗透,在血液中引发免疫反应,释放大量炎症因子,如肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-1(IL-1)和 IL-6。这些炎症因子的过度释放可导致全身炎症反应和损伤器官,进而促进脓毒症的发生发展。(5)肠道与远隔器官的交互作用:肠道微生态失衡可能通过多种途径直接或间接地影响远隔器官的功能,如肝脏、肺脏、心脏等。肠道与远隔器官之间的交互作用可能通过炎症介质、肠-肝轴和肠-肾轴等途径实现,进一步影响全身炎症反应和脓毒症的发生<sup>[19]</sup>。

**1.3 肠道微生态失衡对脓毒症患者生存率的影响**

**1.3.1 肠道菌群重建** 通过改变 GM 的组成和功能,如使用益生菌<sup>[20]</sup>或粪-菌移植(FMT)<sup>[21-22]</sup>等方法,可以帮助恢复肠道微生态平衡,从而缩短脓毒症患者的住院时间、提高患者生存率。

**1.3.2 肠道菌群特征** 有研究发现,脓毒症患者肠道微生物的特征与生存率相关。谭细兰<sup>[23]</sup>研究发现,脓毒症患者中检测到门和属的数量均远低于健康人,其运用随机森林模型表面脓毒症不仅与单一微生物感染相关,而且与整个肠道微生态密切相关。有研究发现,Ⅱ度失调组和Ⅲ度失调组患者 28d 累积生存率均明显低于不存在菌群失调的对照组<sup>[24-26]</sup>。

**1.3.3 肠道菌群代谢产物** 肠道微生物代谢产物对脓毒症患者的生存率也有影响。例如,脂多糖增加了血清和回肠中炎症因子(IL-1 $\alpha$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ )、

caspase-3 和 caspase-8 的水平,破坏了上皮细胞之间的紧密连接,从而使脓毒症患者的生存率降低<sup>[27]</sup>。SCFAs 是碳分子不超过 6 个的饱和脂肪酸,主要由肠道菌群通过发酵从抗性淀粉和膳食纤维(如纤维素、木质素和果胶)中产生,包括乙酸、丙烯酸、丁酸、戊酸和己酸<sup>[28]</sup>。一般来说,结肠内 SCFAs 的形成在很大程度上取决于微生物的类型和数量、底物可利用性和肠道运输作用<sup>[29]</sup>。SCFAs 是肠道内最丰富的微生物代谢物之一,是人体重要的能量物质。另一方面,SCFAs 又可导致大便干结,影响肠道 PH 进而影响结肠蠕动,最终引发功能性便秘<sup>[30]</sup>。但目前研究显示 SCFAs 对脓毒症的预后尚不明确。

**2 炎症反应与脓毒症肠道微环境**

**2.1 炎症反应在脓毒症中的重要性** 脓毒症是一种严重的感染性疾病,其主要特征之一就是炎症因子瀑布样级联反应。炎症反应是机体对感染和损伤的一种防御和修复反应,但当炎症反应过度激活或失控时,就会引起严重的组织损伤和器官功能障碍,最终发展成多器官功能障碍综合征<sup>[31]</sup>。

**2.2 肠道炎症反应与脓毒症的关系** 肠道是人体最大的免疫器官,肠道黏膜屏障主要由肠黏膜上皮细胞、上皮细胞间连接和其分泌的黏液物质组成,是细菌和机体之间的一个重要界面。当机体遭受感染或损伤时,肠道黏膜的屏障功能遭到破坏,导致细菌和免疫活性物质进入循环系统,引起全身炎症反应<sup>[32-33]</sup>。

**2.2.1 肠道黏膜屏障功能破坏** 肠黏膜细胞的分泌物、消化道中的消化液,以及肠道菌群分泌的生物活性物质构成肠道的化学屏障。其中,消化液中的胃酸成分可以有效杀灭从口腔进入的大部分病原菌;其主要由胆囊分泌的胆汁可以起到抑制有害菌群生长的作用<sup>[34]</sup>。肠道黏膜免疫系统,由淋巴结、固有层和上皮细胞组成免疫屏障,构成了保护肠道完整性的屏障<sup>[33]</sup>。当人体肠黏膜屏障在各种外因及内因(如烧伤、创伤、感染、休克、免疫功能低下等)的影响下被破坏后,肠道黏膜通透性增加,肠道内的细菌及内毒素突破肠黏膜屏障侵犯到肠外组织,可引起肠源性感染<sup>[35-36]</sup>。同理,全身感染加重反过来使自身免疫功能低下进一步加重全身感染<sup>[37]</sup>。

**2.2.2 炎症介质释放** 肠道受到感染或损伤后,炎症介质如白介素(IL-6、IL-8、IL-10)<sup>[38]</sup>、TNF- $\alpha$ 、降钙素原(PCT)、C 反应蛋白(CRP)<sup>[37]</sup>等会大量释放到血液中,引发全身性炎症反应,继而散播到多个器官,导致器官功能障碍。

**2.2.3 免疫细胞的激活** 肠道受到感染刺激后,免疫细胞如中性粒细胞、单核细胞、巨噬细胞、T 细胞等会被激活,释放 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> 等进入血液。日

本学者研究发现,增加 CD8<sup>+</sup>T 细胞的水平,可以增强其介导的抗肿瘤免疫反应<sup>[39]</sup>。但目前对 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>的研究仍然较少,其与肠道菌群的关系仍不明确。

**2.3 肠道菌群代谢产物及炎症反应对脓毒症患者病情和预后的影响** 有研究表明,IL-6、IL-10 及 APACHE II 评分是脓毒症患者 28d 内死亡的独立危险因素,且血清 IL-6、IL-10 水平对脓毒症患者 28d 内死亡有较高的预测价值<sup>[40]</sup>。但如 SCFAs、有机酸浓度、CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CRP 及 PCT 等与脓毒症患者的预后是否有关,能否成为判断预后的标志物现无明确研究说明;其炎症反应程度与肠道菌群的改变值得进一步探讨。

### 3 脓毒症肠道微环境的治疗策略

脓毒症是一种严重的感染性疾病,其发展过程涉及多个器官和系统的相互作用。肠道不仅是人体的消化器官,还是最重要的免疫器官;其微环境在脓毒症的发病和进展中起着重要作用<sup>[41]</sup>。调整肠道微生态平衡成为治疗脓毒症肠道微环境的重要策略。调整肠道微生态平衡的治疗方法如下。

#### 3.1 调整肠道微生态平衡的治疗方法

**3.1.1 使用益生菌和益生元<sup>[42]</sup>** 益生菌能够改善肠道菌群组成,增加有益菌的数量,抑制病原菌的生长。常用的益生菌包括乳酸菌、双歧杆菌等。益生元是细菌不能消化吸收的食物成分,能够维持有益菌的生长繁殖。通过使用益生菌和益生元,可以恢复肠道微生态平衡,减少有害菌的增殖和毒素的产生。

**3.1.2 膳食调整<sup>[43-44]</sup>** 合理调整膳食结构,增加膳食纤维的摄入。膳食纤维可以促进肠道蠕动和增加粪便体积,有利于排出废物和有害物质。此外,适当增加高抗氧化食物的摄入,如水果、蔬菜等,可以增强机体的抗氧化能力,减少氧自由基的产生,维持肠道微环境的稳定。

**3.1.3 避免过度使用抗生素<sup>[45-46]</sup>** 长期和过度使用抗生素会破坏肠道菌群平衡,抑制有益菌的生长,导致肠道微生态失调。因此,在治疗脓毒症时应避免过度使用抗生素,合理选用、避免滥用。

**3.1.4 FMT** FMT 是新兴出现的一种特殊“器官移植”,指将健康捐献者粪便中的菌群,通过一定的方式移植到患者的肠道内,调节肠道菌群失调,重建具有正常功能的肠道微生态系统,为治疗肠道内外疾病提供帮助。目前,FMT 在许多疾病中具有明确或潜在的治疗价值,如 CDI 等感染性疾病、炎症性肠病、能量代谢相关疾病、自身免疫性疾病等<sup>[47]</sup>。

**3.2 抑制炎症反应的治疗策略** (1)使用抗炎药物:抗炎药物如非甾体抗炎药、糖皮质激素等可抑制炎症介质的释放,减轻炎症反应。然而,应注意患者的肝

肾功能、胃肠道耐受性等,以避免药物不良反应的发生<sup>[48]</sup>。(2)采用靶向治疗:炎症反应中一些靶蛋白的抑制剂有望成为脓毒症治疗的新途径。例如,通过抑制 TNF- $\alpha$ 、IL-1 等炎症介质的靶蛋白,可以减轻炎症反应,改善预后。(3)使用细胞外液复苏:在脓毒症患者中,往往伴有液体丧失和循环血容量不足。补液是脓毒症治疗的重要环节之一,可以通过静脉输液给予细胞外液,维持血容量和血流灌注。适当的补液既可以改善器官灌注,又可以减轻炎症反应。

**3.3 调节肠道免疫失调的治疗方法** (1)采用免疫调节剂:免疫调节剂如胸腺肽<sup>[49]</sup>、丹参多酚<sup>[50]</sup>等可以调节免疫系统的功能,在脓毒症中发挥抗炎、抗氧化和免疫调节作用,减少炎症反应。(2)细胞治疗:有研究表明,通过注射具有调节免疫功能的干细胞,如间充质干细胞和脐带血干细胞,可以改善脓毒症患者的免疫功能,减轻炎症反应<sup>[51]</sup>。(3)使用免疫抑制剂:在严重的脓毒症患者中,免疫系统反应过度激活,导致免疫损伤。适当使用免疫抑制剂如环孢素 A<sup>[52]</sup>等,可以调节免疫反应,减轻炎症和组织损伤。

### 4 小 结

肠道微生态变化在脓毒症的发展过程中起着关键作用。通过了解和研究这些变化,可以深入理解脓毒症的发病机制,并为脓毒症的治疗与预防提供新的思路和方法。传统对脓毒症的治疗主要集中在改善肠道菌群丰度、抑制炎症反应、调节肠道免疫失调等方面,而预测脓毒症的发生及预后则以血清炎症介质为主,而肠道微生物对脓毒症患者的预后研究仍比较少。相关研究仍然处于探索阶段,需要进一步加强基础和临床研究,从而为脓毒症的预防和治疗提供更有效的手段。

### 参考文献

- [1] KUMAR V. Targeting macrophage immunometabolism: Dawn in the darkness of sepsis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 58: 173-185.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] THURSBY E, JUGE N. Introduction to the human gut microbiota[J]. *Biochem J*, 2017, 474: 1823-1836.
- [5] HENAO-MEJIA J, ELINAV E, JIN C, et al. Inflammasome-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity[J]. *Nature*,



- 2012;482:179-185.
- [6] SOMMER F, BACKHED F. The gut microbiota: Masters of host development and physiology [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2013, 11(4):227-238.
- [7] 韩娟, 荣培晶, 王宏才, 等. 基于脑肠互动学说探讨针刺治疗功能性消化不良 [J]. *中医杂志*, 2021, 62(10):845-849.
- [8] 覃思敏, 邢博文, 展立芬, 等. 基于心胃相关理论探讨神经肽 Y 对功能性消化不良的影响 [J]. *山西中医药大学学报*, 2021, 22(5):382-385.
- [9] 林萍, 舒青龙. 基于“产丁酸菌: 中药多糖”的中药药理研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(12):219-226.
- [10] 欧则民, 吉燕华, 孙青云, 等. 超高效合相色谱法检测短链脂肪酸的研究展望 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(10):205-213.
- [11] MALAGO J J. Contribution of microbiota to the intestinal physicochemical barrier [J]. *Benef Microbes*, 2015, 6(3):295-311.
- [12] MORELLA N M, KOSKELLA B. The value of a comparative approach to understand the complex interplay between microbiota and host immunity [J]. *Front Immunol*, 2017, 14:1114.
- [13] BOEGH M, NIELSEN H M. Mucus as a barrier to drug delivery—understanding and mimicking the barrier properties [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2015, 116:179-186.
- [14] JANDHYALA S M, TALUKDAR R, SUBRAMANYAM C, et al. Role of the normal gut microbiota [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(29):8787-8803.
- [15] SINGER M, DEUTSCHMAN C S, EYMOUR W, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. *JAMA*, 2023, 315(8):801-810.
- [16] 王艳婷, 金延春, 任科雨, 等. 肠道微生物-免疫轴与疾病 [J]. *中国免疫学杂志*, 2023, 39(5):1112-1115.
- [17] PULEO F, ARVANITAKIS M, GOSSUM A V, et al. Gut failure in the ICU [J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2021, 32(5):626-638.
- [18] 徐业好, 代元强, 李黛, 等. 脓毒症患者血清白细胞介素水平及临床意义 [J]. *创伤与急危重病医学*, 2023, 11(2):121-124.
- [19] REINTAM A, PARM P, KITUS R, et al. Gastrointestinal failure score in critically ill patients: A prospective observational study [J]. *Crit Care*, 2022, 12(4):90-93.
- [20] 素彦, 徐鑫, 杨运强, 等. 不同时期应用益生菌对脓毒症患者肠道菌群及短链脂肪酸的影响 [J]. *河北医药*, 2015, 37(23):3567-3571.
- [21] HAN S, SHANNAHAN S, PELLISH R. Fecal microbiota transplant: Treatment option for clostridium difficile infection in the intensive care unit [J]. *J Intensive Care Med*, 2016, 31(9):577-586.
- [22] VAN NOOD E, VRIEZE A, NIEUWDORP M, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent clostridium difficile [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(5):407-415.
- [23] 谭细兰. 脓毒症患者鼻腔与肠道微生态特征及其临床事件关联研究 [D]. 广州: 南方医科大学, 2018.
- [24] 颜骏, 蔡燕, 张清艳, 等. 脓毒症早期肠道菌群失调相关危险因素及其对预后的影响 [J/CD]. *中华危重症医学杂志(电子版)*, 2020, 13(5):328-333.
- [25] LANKELMA J M, CRANENDONK D R, BELZER C, et al. Antibiotic-induced gut microbiota disruption during human endotoxemia: A randomized controlled study [J]. *Gut*, 2017, 66(9):1623-1630.
- [26] 张秀荣, 周殿元, 徐智民, 等. 肠道菌群粪便涂片检查图谱 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2000: 38-60.
- [27] 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.
- [28] TAN J, MCKENZIE C, POTAMITIS M, et al. The role of short-chain fatty acids in health and disease [J]. *Adv Immunol*, 2014, 121:91-119.
- [29] MACFARLANE S, MACFARLANE G T. Regulation of short-chain fatty acid production [J]. *Proc Nutr Soc*, 2003, 62(1):67-72.
- [30] RUIZ L, MOLES L, GUEIMONDE M, et al. Perinatal microbiomes' influence on preterm birth and preterms' health: Influencing factors and modulation strategies [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2016, 63(6):e193-e203.
- [31] 邱春芳, 欧阳彬. 重视重症患者肠道微生态失调 [J/CD]. *中华重症医学电子杂志(网络版)*, 2018, 4(1):22-25.

[32] ALLAM-NDIOL B,CASTONGUAY-PARA-DIS S, VEILLEUX A. Gut microbiota and intestinal trans-epithelial permeability[J]. Int J Mol Sci,2020,21(17):6402.

[33] SHI N, LI N, DUAN X, et al. Interaction between the gut microbiome and mucosal immune system[J]. Mil Med Res, 2017, 4: 284-65831.

[34] CHATTERJEE A, CHAUDHURI S, SAHA G, et al. Effect of bile on the cell surface permeability barrier and efflux system of vibrio cholerae[J]. J Bacteriol 2004,186:6809-6814.

[35] 曹双. 脓毒症和脓毒性休克患者容量监测指标的研究进展[J]. 内科,2023(20):1211-1215.

[36] 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质胆碱能抗炎通路[J]. 中华危重病急救医学,2019,31:1102-1107.

[37] 周鑫,徐炎松,孙远松,等. HMGB1, suPAR, WBC,PCT 在创伤脓毒症中的早期诊断及预后评估价值[J]. 中华急诊医学杂志,2021,30(8):1015-1018.

[38] 李梅,武晓灵. miR-223 与脓毒症炎症反应的相关性[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2020,34(4):370-373.

[39] TANOUE T, MORITA S, PLICHTA DR, et al. A defined commensal consortium elicits CD8 T cells and anti-cancer immunity[J]. Nature,2019,565(7741):600-605.

[40] 汪俊,张德龙,张盛,等. 脓症患者血清  $\gamma$ -干扰素、白细胞介素 4 表达水平及  $\gamma$ -干扰素/白细胞介素 4 对预后影响[J]. 创伤与急危重病医学, 2021,20(1):21-25.

[41] 王艳婷,金延春,任科雨,等. 肠道微生物-免疫轴与疾病[J]. 中国免疫学杂志,2023,39(5):1112-1115.

[42] PARKES GC. An overview of probiotics and prebiotics[J]. Nurs Stand,2007 21(20):43-47.

[43] 赵文婧,陈立英,刘霞,等. 膳食纤维经肠道微生物生态途径抑制结肠癌的研究进展[J]. 太原师范学院学报(自然科学版),2021,20(4):76-83.

[44] 杨海燕,葛声. 膳食纤维对肥胖相关的肠道微生物生态的影响[J]. 中国食物与营养,2020,26(9):12-16.

[45] 迟湘胤,林媛,蒋建东. 抗生素引起肠道微生物紊乱及其治疗的研究进展[D]. 北京:药学学报, 2020.

[46] 刘绍泽,陈德昌,马丽琼. 广谱抗生素对脓毒症大鼠肠道革兰阴性杆菌的选择作用[J]. 解放军医学杂志,2007,20(11):1122-1125.

[47] 杜白露,莫茜,陶悦,等. 粪菌移植治疗感染性疾病的研究进展[J]. 上海医学,2017,40(5):317-320

[48] 李涛,刘兴锋,何伟康. 早期肠内营养联合益生菌治疗脓毒症休克患者的疗效观察[J]. 内科, 2022,14(2):168-170.

[49] 刘秀珍,刘建军,李俊峰. 胸腺肽类药物在脓症患者中的应用研究进展[J]. 中国药业,2022, 31(7):124-127.

[50] 原景,杜韩,万梅绪,等. 丹参有效成分及丹参类制剂抗炎药理作用的研究进展[J]. 药物评价研究,2021,44(11):2322-2332.

[51] 曹钰,柴艳芬,邓颖,等. 中国医师协会中国脓毒症/脓毒症休克急诊治疗指南(2018)[J]. 临床急诊杂志,2022,19(9):567-588.

[52] 吴跃,朱娱,张杰,等. 环孢素 A 对脓毒症大鼠血管通透性的保护作用[J]. 药学学报,2020, 55(8):1823-1829.

(收稿日期:2023-08-08 修回日期:2023-09-13)

(上接第 476 页)

[38] 陈静. 膜联蛋白 A11 在非小细胞肺癌中的表达及意义[D]. 沈阳:中国医科大学,2021.

[39] UMMANNI R,DUSCHARLA D,BARETT C, et al. Prostate cancer-associated autoantibodies in serum against tumor-associated antigens as potential new biomarkers [J]. J Proteomics, 2015,119:218-229.

[40] DOBRUCH J, OSZCZUDLOWSKI M. Bladder cancer:Current challenges and future directions [J]. Medicina(Kaunas),2021,57(8):749.

[41] YAO X, QI X, WANG Y, et al. Identification and validation of an annexin-related prognostic signature and therapeutic targets for bladder cancer: Integrative analysis [J]. Biology (Basel),2022,11(2):259-263.

[42] HERTA T, KERSTEN R, CHANG J C, et al. Role of the IgG4-related cholangitis autoantigen annexin A11 in cholangiocyte protection [J]. J Hepatol,2022,76(2):319-331.

(收稿日期:2023-08-11 修回日期:2023-10-21)