

肠道菌群在脓毒症相关性肝损伤发病与治疗中的作用研究进展

陈文胜, 刘文明*

213000 江苏省常州市, 南京医科大学附属常州第二人民医院重症医学科

*通信作者: 刘文明, 教授; E-mail: lwmicu@163.com



扫描二维码
查看原文

【摘要】 脓毒症的特点是对感染的免疫反应失调, 导致威胁生命的器官功能障碍。脓毒症相关性肝损伤 (SALI) 被认为是重症监护室 (ICU) 中预测患者死亡的独立危险因素。随着近年来对肠-肝轴的研究越来越多, 肠道菌群与肝脏疾病的密切联系逐步被揭开。肠道菌群失调被证明可以通过丝裂原活化蛋白激酶/核转录因子 κ B (MAPK/NF- κ B) 信号通路和损害肠道屏障诱发 SALI。同时, 粪便微生物移植 (FMT) 和益生菌的使用在 SALI 的治疗中具有很大的潜力。本文综述了近年来国内外相关研究进展, 以期 SALI 的发病和治疗提供新的见解。

【关键词】 胃肠道微生物组; 肠道菌群; 脓毒症; 肝损伤; 粪便微生物移植; 益生菌; 综述

【中图分类号】 R 378.2 R 631 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0069

Research Progress on the Role of Gut Microbiota in the Pathogenesis and Treatment of Sepsis-associated Liver Injury

CHEN Wensheng, LIU Wenming*

Department of Critical Care Medicine, the Affiliated Changzhou No.2 People's Hospital of Nanjing Medical University, Changzhou 213000, China

*Corresponding author: LIU Wenming, Professor; E-mail: lwmicu@163.com

【Abstract】 Sepsis is characterized by a dysregulation of immune response to infection, leading to life-threatening organ dysfunction. Sepsis-associated liver injury (SALI) is considered an independent risk factor for predicting death in the intensive care unit (ICU). With the increasing number of studies on the gut-liver axis in recent years, the close linkage of gut microbiota and liver diseases has been gradually revealed. Dysbiosis of gut microbiota has been shown to induce SALI through the mitogen-activated protein kinase/nuclear transcription factor κ B (MAPK/NF- κ B) signaling pathway and damage to the intestinal barrier. Meanwhile, fecal microbiota transplantation (FMT) and the application of probiotics have great potential in the treatment of SALI. This paper reviews the relevant research progress in recent years both at home and abroad, in order to provide new insights into the pathogenesis and treatment of SALI.

【Key words】 Gastrointestinal microbiome; Gut microbiota; Sepsis; Liver injury; FMT; Probiotics; Review

脓毒症是一种由病原微生物及其产物引起的复杂的炎症紊乱综合征, 是一个重要的全球健康问题。作为重症监护室 (ICU) 患者死亡的最常见原因, 目前脓毒症每年有 3 000 万例发病和 600 万例死亡^[1]。肝脏是调节宿主防御活动的关键器官, 在脓毒症中起着至关重要的作用, 包括消除抗原和微生物的分解产物, 产生招募

免疫细胞的信号, 以及适应炎症的代谢。有研究显示, 脓毒症并发肝损伤的发病率约为 30%^[2]。肝功能障碍或衰竭的脓毒症患者死亡率高达 54%~68%^[3]。肠道菌群是近几十年医学与生命科学研究的热点领域。YEH 等^[4]基于 16S rRNA 测序发现, 脓毒症患者的肠道菌群通常显示出丰富性和多样性丧失, 单一分类微生物群 (通

基金项目: 吴阶平医学基金会临床科研专项资助基金 (320.6750.2022-02-20)

引用本文: 陈文胜, 刘文明. 肠道菌群在脓毒症相关性肝损伤发病与治疗中的作用研究进展 [J]. 中国全科医学, 2024, 27 (21): 2665-2671. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0069. [www.chinagp.net]

CHEN W S, LIU W M. Research progress on the role of gut microbiota in the pathogenesis and treatment of sepsis-associated liver injury [J]. Chinese General Practice, 2024, 27 (21): 2665-2671.

© Editorial Office of Chinese General Practice. This is an open access article under the CC BY-NC-ND 4.0 license.

常是潜在的病原体)的优势,以及在多个部位分离出同一生物体的部位特异性的丧失。肠道菌群失调还可作为脓毒症的潜在风险因素^[5]以及不良临床结果的预测因素^[6]。此外,肠道菌群失调可导致肠道屏障通透性增加,随后细菌及毒素从胃肠道经门静脉循环和淋巴系统进入肝脏,导致炎症、氧化应激和肝损伤^[7]。基于这些发现,本课题组进一步思考:肠道菌群能否影响脓毒症相关性肝损伤(sepsis-associated liver injury, SALI)?通过什么途径影响SALI?有何措施可以纠正肠道菌群失调?本文就近年来国内外相关研究进展综述如下。

本文文献检索策略:计算机检索PubMed、Web of Science、中国知网(CNKI)等数据库,检索时间设定为建库至2023年1月,中文检索词包括“肠道菌群”“脓毒症”“肝损伤”“粪便微生物移植”“益生菌”,英文检索词包括“gut microbiota”“sepsis”“liver injury”“fecal microbiota transplant”“probiotics”。采用主题词与自由词结合的方式进行检索。同时追溯纳入文献的参考文献。纳入标准:肠道菌群对肝脏疾病和SALI影响的文献;通过纠正肠道菌群失调从而缓解脓毒症和SALI的文献。排除标准:与本文主题无关联、质量差、无法获得全文的文献。

1 肠道菌群对肝脏疾病的影响

肠道菌群和肝脏之间的双向互动是通过门静脉和胆管建立的,前者将肠道的代谢产物带到肝脏,后者将胆汁从肝脏输送到肠道。肠道菌群已被证明在胆汁酸的生物转化中通过解聚、脱羟和再聚过程发挥了关键作用^[8]。肠道革兰阳性菌介导的初级胆汁酸向二级胆汁酸的转化可增强肝脏CXCR6+自然杀伤性T淋巴细胞的积累,并抑制肝脏肿瘤的生长^[9]。对于胆总管结扎诱发的急性胆汁淤积性肝损伤,肠道菌群可通过增强肝脏中的胆管反应、细胞增殖、胶原沉积和自噬发挥保护作用^[10]。与此同时,胆汁酸可破坏细菌膜,使其蛋白质变性,对DNA造成氧化损伤,从而控制宿主的肠道菌群种类^[11]。

肠道菌群及其代谢产物在肝脏疾病的发展中发挥着重要作用。短链脂肪酸(short-chain fatty acid, SCFA)是肠道共生菌的主要代谢产物,可为上皮细胞提供能量,并能通过门静脉输送到肝脏,调节能量代谢,从而缓解肝脏疾病发展^[12]。WANG等^[13]研究发现,接触全氟辛酸(PFOA)可诱发小鼠肝脏炎症,破坏抗氧化平衡,最终引发肝损伤;进行16S rRNA测序发现,PFOA暴露导致乳杆菌、双歧杆菌、拟杆菌属和低嗜盐细菌属等有益细菌减少,SCFA(主要是丁酸)的水平降低。丁酸是维持肠道屏障功能的关键因素,有助于调节免疫功能和发挥抗炎作用,并能通过增强抗氧化酶的活性提高抗氧化能力。MA等^[14]给予小鼠天麻

素治疗,通过逆转上述肠道菌群结构和代谢物的变化,明显减轻了PFOA引起的肝损伤。在酒精性肝损伤患者中,补充高剂量的益生菌可使患者体内乳杆菌和双歧杆菌的数量明显增加,随后通过改善肠道屏障功能、降低炎症因子[肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素(interleukins, IL)-1 β 、IL-6]水平改善脂质代谢,缓解肝损伤^[15]。

肠道菌群对药物性肝损伤也有影响。XU等^[16]研究显示,构树多糖通过增加肠道中普雷沃菌科的丰度从而保护对乙酰氨基酚(APAP)诱导的肝损伤,减轻肝细胞凋亡,提高抗氧化能力,并增强肝脏对APAP的解毒能力。普雷沃菌科可产生SCFA,包括乙酸和丁酸,从而对免疫细胞产生抗炎作用,并抑制潜在入侵病原体的生长。同样,口服嗜黏蛋白阿克曼菌通过重塑肠道菌群和促进SCFA的产生,随后改善氧化应激和炎症以保护APAP诱导的肝损伤^[17]。除此之外,SUN等^[18]揭示了莫西沙星可减少肠道中毛螺菌科丰度,随后减少了包括丁酸在内的SCFA的产生,导致肠道黏膜机械屏障和免疫屏障功能受损,这可能是莫西沙星诱导肝损伤的部分原因。

综上所述,肠道菌群失调可导致SCFA的产生减少,随后通过诱发炎症、氧化应激和破坏肠道屏障等方式引起肝功能障碍。脓毒症作为一种炎症紊乱综合征,在发生发展过程中也存在肠道屏障功能受损。因此,值得进一步探索失调的肠道菌群是否也会通过相关途径诱发SALI。

2 肠道菌群对SALI的影响

肝脏是脓毒症发展过程中炎症反应剧烈的脏器之一,肝脏损伤是脓症患者多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)和高死亡率的独立危险因素^[19]。几十年来,肠道已被认为是脓毒症和MODS的发动机,肠道菌群与SALI的神秘关系也被逐步揭开。动物研究发现,SALI大鼠肠道中克雷伯杆菌和志贺菌的比例明显增高,并与肝脏中的炎症因子水平呈正相关^[20]。扭转脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)小鼠肠道中厚壁菌门与拟杆菌门丰度比例的变化并降低变形杆菌和肠杆菌的丰度,可明显降低肝脏组织中促炎症因子和氧化指标的水平,缓解肝损伤^[21]。此外,在脓症患者中,肠道菌群丰度以及代谢产物的改变均与血清总胆红素水平密切相关^[22]。这些观察结果进一步证明,肠道菌群失调促进了SALI的发展。目前研究发现,脓毒症时肠道菌群失调主要通过丝裂原活化蛋白激酶/核转录因子 κ B(MAPK/NF- κ B)信号通路和损害肠道屏障引起肝功能障碍。

2.1 MAPK/NF- κ B信号通路

MAPK 是普遍存在于真核生物中的一类保守的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 可通过调节和转发细胞外压力信号来介导炎症过程, 并协调重要的细胞反应, 包括细胞因子分泌、细胞迁移和细胞凋亡。NF- κ B 在启动先天性免疫反应和促炎症介质的产生中起着核心作用。在静止的细胞中, NF- κ B 与 I κ B 家族的抑制性蛋白结合而保持无活性, 当信号通路被激活时, I κ B 蛋白被降解, 随后 NF- κ B 进入细胞核, 调控与炎症有关的基因表达^[23]。抑制 MAPK/NF- κ B 信号通路已被证明可通过减轻炎症反应缓解 SALI^[24-26]。

据 LIU 等^[22]报道, 接受脓毒症患者粪便的无菌小鼠(已用广谱抗生素清除肠道菌群)在盲肠结扎与穿刺(cecal ligation and puncture, CLP)后肝脏组织中 JNK MAPK 和 p38 MAPK 的磷酸化明显被激活, 随后通过炎症通路诱发肝损伤, 这可能与肠道中增加的丹毒丝菌科及其下游物种霍尔德曼菌所介导。GONG 等^[27]研究发现, 相比于 Res 小鼠(抗脓毒症小鼠, CLP 后存活到 7 d), Sen 小鼠(对脓毒症敏感的小鼠, CLP 前或 CLP 后约 24 h 后死亡)粪便的受体小鼠在 CLP 后显示出更严重的肝损伤; 进一步分析发现, 尽管两组小鼠肠道中的细菌总量和 α 多样性均无明显差异, 但菌群代谢功能却明显不同, Res 小鼠的肠道菌群能产生更多的格雷司琼, 格雷司琼通过抑制巨噬细胞中 p38 MAPK 的积累和 NF- κ B 的转导减少炎症细胞因子(TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β)的表达, 从而保护小鼠免受 CLP 引起的死亡和肝损伤。CHEN 等^[28]研究也表明, 益生菌植物乳杆菌 Lp2 可缓解 LPS 小鼠的肝功能障碍, 其主要是通过抑制 MAPK/NF- κ B 信号通路减弱了肝脏的炎症反应。此外, 病原体可通过激活 NF- κ B 诱导缺氧诱导因子 1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α) 表达^[29], HIF-1 α 已被证明参与脓毒症的发病^[30], 抑制 HIF-1 α 可以减轻酒精性脂肪肝大鼠的肝损伤^[31], 提示 HIF-1 α 可能在 NF- κ B 与 SALI 之间起着桥梁作用。在此基础上, DING 等^[32]建立脓毒症小鼠模型, 发现益生菌通过抑制 NF- κ B 降低了小鼠肝脏中 HIF-1 α 及其靶基因[血管内皮细胞生长因子(VEGF)和单核细胞趋化蛋白(MCP1)]的表达量, 随后降低肝细胞中炎症因子水平, 对肝损伤和缺氧性肝炎起到保护作用。因此, 脓毒症期间肠道菌群失调可通过激活 MAPK/NF- κ B 信号通路诱发肝损伤。

2.2 肠道屏障损伤

通常情况下, 肠道屏障可防止有害物质(如细菌和内毒素)穿透肠壁并进入机体组织、器官和微循环。危重病会诱发肠道屏障的高通透性, 这种高通透性最早在脓毒症发生后 1 h 开始, 至少持续 48 h^[33]。肠道屏障损伤后, 细菌及毒素从胃肠道经门静脉循环和淋巴系统

进入肝脏, 引起肝损伤。紧密连接维持着肠道屏障的功能, 该连接含有大量的闭合蛋白(occludin)、连接蛋白(claudin)异构体和闭锁小带 1(zonula occluden-1, ZO-1)。肠道屏障的保护与 SCFA 的作用密切相关。研究发现, 给予 CLP 小鼠二甲双胍治疗可增加肠道中双歧杆菌、拟杆菌门、狄氏副拟杆菌和拟普雷沃菌属的丰度, 这些细菌可产生 SCFA, 随后增加结肠中 claudin-3 水平, 维持肠道屏障功能, 保护肝脏免受炎症的损害^[20]。此外, GUO 等^[34]基于 LPS 小鼠研究发现, 生姜和 6-姜酚通过逆转回肠的炎症和减轻细胞凋亡增加 ZO-1 和 claudin-1 的表达来恢复肠道屏障, 缓解肝损伤。而丁酸作为一种常见的 SCFA, 也可增加肠道上皮 ZO-1 和 claudin-1 的表达来维持 CLP 大鼠的肠道屏障功能, 这主要与抑制 NF- κ B 的核转位有关^[35]。由此推测丁酸可通过修复肠道屏障功能来减轻 SALI, 但需要相关研究加以证实。调节肠道屏障功能的另一个重要的连接蛋白是肌球蛋白轻链激酶(myosin light chain kinase, MLCK)。脓毒症时体内高水平的炎症因子可激活 MLCK, 随后 MLCK 诱导肌球蛋白调节轻链磷酸化, 导致肌动蛋白-肌球蛋白环收缩, 最终增加肠道紧密连接的通透性。敲除脓毒症小鼠的 MLCK 基因可通过增加 ZO-1 和 claudin-15 的表达改善肠道屏障功能并明显提高小鼠的存活率^[36]。肠道菌群能否通过调节 MLCK 而影响 SALI 的发病有待进一步探索。

3 纠正肠道菌群失调的措施

自 1928 年发现青霉素以来, 抗生素拯救了无数人的生命。然而, 抗生素在医学和农业中的滥用不仅导致了细菌的耐药性, 甚至滋生了多重耐药病原体, 这已成为全球重要的公共卫生危机。抗生素是脓症患者基本的治疗措施之一, 而且是拯救生命的常用手段, 但同时也可能导致微生物群崩溃, 并造成后续的伤害。已有学者认为, 抗生素是肠道菌群失调最常见的原因^[37]。因此, 急需更加科学合理的方法来纠正肠道菌群紊乱或保护肠道菌群免受破坏, 尤其是在脆弱的 ICU 人群中。粪便微生物移植(fecal microbiota transplant, FMT)与益生菌的使用让临床医生看到希望。

3.1 FMT

FMT 是指将健康供体粪便中的功能性细菌移植到患者的消化道, 以恢复肠道微生态平衡。在危重病的早期阶段, 可能 90% 以上的共生菌已经丢失, 因此很难在没有干预的情况下, 由单一或几个益生菌物种来完全补充肠道菌群的多样性。而转移含有数千种微生物的健康供体粪便, 有利于补充减少的共生细菌, 并可能引导患者的微生物群走向健康状态^[38]。

近年来, 在危重病患者中使用 FMT 备受临床医生

关注。不同的病例报告、回顾性和前瞻性研究对 FMT 的使用进行了评估, 强调这种方法是可行的、安全和有效的^[39]。研究显示, FMT 可以恢复宿主免疫力, 加强病原体清除, 从而逆转脓毒症的病理过程^[40]。GAI 等^[41]研究发现, FMT 不仅可以恢复脓毒症小鼠肠道菌群的丰度和多样性, 还可以通过减少上皮细胞凋亡、改善黏液层的组成、上调紧密连接蛋白的表达和降低炎症反应来改善肠道屏障功能, 随后降低脓毒症的发病率和死亡率。事实上, 引入高负荷的共生菌除了可以扭转耐药病原体的优势外, 还减少了微生物群中存在的抗生素耐药基因^[42]。最近大量研究表明, 脓毒症期间实施 FMT 可减轻器官功能障碍, 尤其是肝损伤^[20, 22, 27, 43-44] (表 1)。

表 1 FMT 技术在脓毒症小鼠中的应用
Table 1 Application of FMT technique in septic mice

供体	受体	结果	参考文献
Sen 小鼠与 Res 小鼠	无菌小鼠	Res 小鼠粪便的受体小鼠在 CLP 后表现的肝损伤更轻 ($P<0.05$)	GONG 等 ^[27]
脓症患者与健康人	无菌小鼠	健康人粪便的受体小鼠在 CLP 后表现的肝损伤更轻 ($P<0.05$), 而其他器官损伤在两组之间无显著差异	LIU 等 ^[22]
SALI 小鼠与 MET+SALI 小鼠	无菌小鼠	MET+SALI 小鼠粪便的受体小鼠在 CLP 后表现的肝损伤更轻 ($P<0.05$)	LIANG 等 ^[20]
CLP 小鼠与 MET+CLP 小鼠	无菌小鼠	MET+CLP 小鼠粪便的受体小鼠在 CLP 后表现出更轻的神经炎症 ($P>0.05$) 和神经损伤 ($P<0.05$)	ZHAO 等 ^[43]
SSAE 小鼠与 LSAE 小鼠	无菌小鼠	LSAE 小鼠粪便的受体小鼠在 CLP 后表现出更轻的神经损伤 ($P<0.05$)	ZHANG 等 ^[44]

注: MET+SALI 小鼠 = 口服二甲双胍的 SALI 小鼠, MET+CLP 小鼠 = 口服二甲双胍的 CLP 小鼠, SSAE = 重度脓毒症相关性脑病, LSAE = 轻度脓毒症相关性脑病。

然而, 关于 FMT 还有很多未解之谜, 如给药途径、给药剂量、病原体的传播以及长期安全性等。目前常见的 FMT 给药途径有结肠镜、鼻胃管和胶囊。一项临床随机研究发现, 使用鼻胃管的 FMT 总体效果要比结肠镜差^[45]。专家意见也倾向于结肠镜, 因为其能显示整个结肠, 并能在受影响的病理肠段附近输送较多的粪便^[46]。但也有研究发现, 对于复发性艰难梭菌感染的成年患者, 使用胶囊的效果并不逊于结肠镜^[47]。考虑移植成本和使用的方便性, 口服胶囊不失为一种有前途的给药途径。此外, 对危重病患者实施 FMT 可能带来菌血症传播的风险仍然不容忽视。DEFILIPP 等^[48]报道了 2 例患者在两个独立的临床试验中接受了 FMT 后, 发生了产广谱 β -内酰胺酶 (ESBL) 的大肠埃希菌血症, 通过基因组测序, 2 例患者均与同一个粪便供体有关, 其中 1 例患者死亡; 事后分析发现, 来自该供体

粪便材料的冷冻胶囊在 ESBL 筛查中均为阳性, 而在捐赠前没有对该捐赠者进行筛查。

FMT 在脓症患者中的使用还有一些担忧。首先, 目前不清楚哪些患者是最合适的候选人群, 因为不同的患者其肠道菌群的结构与功能受损程度不一致, 导致对 FMT 的需求不同; 其次, 也不清楚 FMT 的正确给药时间与抗生索的使用有何关系, 因为抗生索可能干扰菌群移植的效果, 甚至使移植失败。除了难以将有限的动物研究数据推断到一般的脓症患者外, 目前远未获得确凿的临床证据, 证明通过 FMT 纠正肠道菌群失调对治疗 SALI 有益。

因此, 未来需要对 FMT 的风险和收益进行更深入的评估, 也需要加强对供体与受体的筛选, 以降低不良感染事件的发生率, 最大限度地改善患者预后。

3.2 益生菌

益生菌是一种对宿主有益的活性微生物, 其在人体内定植并改变微生物群的组成, 具有维护肠道黏膜完整性、减少细菌易位和预防感染的作用^[49]。与抗生索相比, 益生菌能够避免细菌耐药, 且能轻易杀死抗药性细菌。在过去的十多年, 益生菌已被证明在感染性胃肠炎、抗生索相关性腹泻、溃疡性结肠炎、克罗恩病、肠易激综合征和肝脏脂肪变性的治疗中发挥有益作用。近年来, 针对脓毒症动物模型和 ICU 患者, 益生菌已经得到了广泛的研究和评估。

鼠李糖乳杆菌 (*Lactobacillus rhamnosus* GG, LGG) 是一种存在于肠道的革兰阳性、厌氧、耐酸的益生菌, 是人类目前研究较广泛的益生菌之一。LGG 可改善肠道屏障的完整性, 提高脓毒症小鼠的肠道黏膜免疫力, 并重新平衡肠道微生态系统^[50]。相关研究表明, 预防性使用不同的益生菌, 特别是干酪乳杆菌和 LGG, 可以降低脓毒症动物肠道中的炎症参数和氧化损伤水平^[51]。此外, LGG 作为膳食补充剂降低了脓毒症小鼠肠道中厚壁菌门与拟杆菌门的比例; 厚壁菌门与能量的采集和储存有关, 其数量的减少可导致脓毒症的高炎症阶段进入“炎症炉”的燃料减少, 随后减轻炎症反应, 提高小鼠的存活率, 预示着 LGG 在脓毒症的治疗中具有广阔的前景^[52]。

益生菌还能够缓解脓毒症相关的器官功能障碍。研究表明, 来自海洋的益生菌屎肠球菌 EA9 通过抗炎、抗氧化明显减弱了 CLP 小鼠的肺损伤和肺水肿^[53]。临床随机试验结果发现, 对于长期接受机械通气的患者, 预防性地使用益生菌混合剂明显降低了呼吸机相关肺炎和脓毒症的发生率, 并缩短了 ICU 住院及总住院时间^[54]。肠道菌群的异常变化也被证明与许多脑部疾病密切相关, 特别是认知功能障碍^[55], 而益生菌丁酸梭菌可通过逆转肠道菌群异常对脓毒症诱发的认知功能障碍和神

经病理变化发挥保护作用^[56]。此外, DING 等^[32]研究发现, 预先给大鼠服用 LGG, 能够减轻随后 CLP 相关的肝脏损伤和缺氧性肝炎。同样, 暴露于 LPS 之前给小鼠口服植物乳杆菌 Lp2, 明显降低了 LPS 小鼠肝脏和血清中天冬氨酸氨基转移酶 (AST)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、TNF- α 和 IL-6 的水平, 缓解肝损伤^[28]。由此可见, 益生菌在治疗 SALI 中可能具有很大的潜力。

然而, 益生菌在临床试验中的结果并不总是令人满意的, 特别是对免疫力低下的婴儿, 使用益生菌可能并不会带来很大益处, 有时甚至是有害的。最近一项针对极度早产儿的前瞻性研究发现, 与对照组相比, 接受嗜酸乳杆菌和双歧杆菌的新生儿晚期脓毒症发生率降低, 但坏死性小肠结肠炎的发生率、住院时间和最终院内死亡率与对照组相当^[57]。值得一提的是, 由于该研究中早产儿是否接受益生菌取决于主治医师和家属, 非随机的研究设计将不可避免地导致一些混杂因素的出现。同时期在英国开展的一项回顾性研究表明, 常规引入益生菌并没有降低新生儿坏死性小肠结肠炎和晚期脓毒症的发生率^[58]。另一项报告显示, 患有主动脉夹层的足月婴儿使用益生菌后, 出现了 LGG 相关的脓毒症, 虽然用氨苄西林治疗成功, 但该婴儿在出生后第 90 天不幸死于急性心搏骤停^[59]。除此之外, GÜN 等^[60]也建议, 对麻醉后恢复室 (PICU) 的患者不应该使用益生菌治疗, 因为会增加脓毒症的风险。不过, 由于这些单中心研究的规模普遍比较小, 导致研究结论缺乏说服力。目前, 本课题组正在关注一项 III 期、多中心、双盲的大型随机安慰剂对照研究, 该研究正在印度的 6 个地点进行, 共有 6 144 例符合标准的健康低出生体重婴儿将在出生后第 1 周被纳入研究, 该研究旨在确定益生菌在预防新生儿脓毒症方面的安全性和有效性^[61]。

总之, 就目前已发表的研究来看, 对脓毒症患者使用益生菌的好处是显而易见的。但同时也应该注意到, 益生菌在脓毒症中具有双重作用, 临床医生使用益生菌治疗脓毒症时应该谨慎考虑, 特别是对新生儿。今后需要更多的研究以进一步评估使用益生菌治疗脓毒症的相关风险和益处。

4 小结与展望

肠道菌群及其代谢产物与肝脏疾病关系密切。肠道菌群失调可以通过 MAPK/NF- κ B 信号通路增强肝脏的炎症反应直接诱发 SALI, 也可以通过损害肠道屏障导致细菌及毒素从胃肠道易位至肝脏间接诱发 SALI。同时, 新的治疗方式在实践中获得了很大的成功, 动物研究已经证明, 实施 FMT 和添加益生菌能够纠正肠道菌群失调从而缓解 SALI。未来应该基于 SALI 患者开展大规模的人类队列研究, 以评估 FMT 和益生菌对 SALI 患

者的实际疗效, 这有望为 SALI 提供新的治疗策略。然而, 尽管目前人类对肠-肝轴的研究已经取得了令人印象深刻的成就, 但也要考虑到一些局限性: (1) 细菌功能可能受到其他独立因素的影响, 如宿主肠道的生理状况、食物摄入和生活方式; (2) 基于肠道菌群的相关性分析所预测的功能与细菌在体内的真实生物功能之间可能存在很大差距; (3) 将动物实验的数据推断到人体应用时需要谨慎, 因为这涉及更多无法控制的因素, 包括疾病并发症、药物干扰和基因组变异。在脓毒症的背景下, 人类针对肠道菌群开展基础研究和临床随机试验具有挑战性, 但也是扩大临床对肠-肝轴的认识并为 SALI 提供新疗法的根本。

作者贡献: 陈文胜负责文章构思与设计、文献归纳与分析、论文撰写; 刘文明负责表格编辑、论文修订、文章的整体质量控制及审校。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] MINASYAN H. Sepsis: mechanisms of bacterial injury to the patient [J]. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, 2019, 27 (1): 19. DOI: 10.1186/s13049-019-0596-4.
- [2] SCHULER A, WULF D A, LU Y, et al. The impact of acute organ dysfunction on long-term survival in Sepsis [J]. *Crit Care Med*, 2018, 46 (6): 843-849. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003023.
- [3] SUN J, ZHANG J X, WANG X F, et al. Gut-liver crosstalk in sepsis-induced liver injury [J]. *Crit Care*, 2020, 24 (1): 614. DOI: 10.1186/s13054-020-03327-1.
- [4] YEH A, ROGERS M B, FIREK B, et al. Dysbiosis across multiple body sites in critically ill adult surgical patients [J]. *Shock*, 2016, 46 (6): 649-654. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000691.
- [5] HYOJU S K, ZABORIN A, KESKEY R, et al. Mice fed an obesogenic western diet, administered antibiotics, and subjected to a sterile surgical procedure develop lethal septicemia with multidrug-resistant pathobionts [J]. *mBio*, 2019, 10 (4): e00903-00919. DOI: 10.1128/mBio.00903-19.
- [6] FAY K T, KLINGENSMITH N J, CHEN C W, et al. The gut microbiome alters immunophenotype and survival from sepsis [J]. *FASEB J*, 2019, 33 (10): 11258-11269. DOI: 10.1096/fj.201802188R.
- [7] MENG X, LI S, LI Y, et al. Gut microbiota's relationship with liver disease and role in hepatoprotection by dietary natural products and probiotics [J]. *Nutrients*, 2018, 10 (10): 1457. DOI: 10.3390/nu10101457.
- [8] STALEY C, WEINGARDEN A R, KHORUTS A, et al. Interaction of gut microbiota with bile acid metabolism and its influence on disease states [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2017, 101 (1): 47-64. DOI: 10.1007/s00253-016-8006-6.
- [9] MA C, HAN M J, HEINRICH B, et al. Gut microbiome-mediated bile acid metabolism regulates liver cancer via NKT cells [J]. *Science*, 2018, 360 (6391): eaan5931. DOI: 10.1126/science.

- aan5931.
- [10] JUANOLA O, HASSAN M, KUMAR P, et al. Intestinal microbiota drives cholestasis-induced specific hepatic gene expression patterns [J]. *Gut Microbes*, 2021, 13 (1): 1–20. DOI: 10.1080/19490976.2021.1911534.
- [11] URDANETA V, CASADESÚS J. Interactions between bacteria and bile salts in the gastrointestinal and hepatobiliary tracts [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2017, 4: 163. DOI: 10.3389/fmed.2017.00163.
- [12] YUAN Y Q, LIU Q B, ZHAO F Q, et al. Holothuria leucospilota polysaccharides ameliorate hyperlipidemia in high-fat diet-induced rats via short-chain fatty acids production and lipid metabolism regulation [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20 (19): 4738.
- [13] WANG G, PAN R L, LIANG X, et al. Perfluorooctanoic acid-induced liver injury is potentially associated with gut microbiota dysbiosis [J]. *Chemosphere*, 2021, 266: 129004. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2020.129004.
- [14] MA S M, SUN Y Y, ZHENG X T, et al. Gastrodin attenuates perfluorooctanoic acid-induced liver injury by regulating gut microbiota composition in mice [J]. *Bioengineered*, 2021, 12 (2): 11546–11556. DOI: 10.1080/21655979.2021.2009966.
- [15] LI X L, LIU Y, GUO X F, et al. Effect of *Lactobacillus casei* on lipid metabolism and intestinal microflora in patients with alcoholic liver injury [J]. *Eur J Clin Nutr*, 2021, 75 (8): 1227–1236. DOI: 10.1038/s41430-020-00852-8.
- [16] XU B C, HAO K Y, CHEN X G, et al. *Broussonetia papyrifera* polysaccharide alleviated acetaminophen-induced liver injury by regulating the intestinal flora [J]. *Nutrients*, 2022, 14 (13): 2636. DOI: 10.3390/nu14132636.
- [17] XIA J F, LV L X, LIU B Q, et al. *Akkermansia muciniphila* ameliorates acetaminophen-induced liver injury by regulating gut microbial composition and metabolism [J]. *Microbiol Spectr*, 2022, 10 (1): e0159621. DOI: 10.1128/spectrum.01596-21.
- [18] SUN Y, CONG L, YANG S, et al. Moxifloxacin induced liver injury by causing Lachnospiraceae deficiency and interfering with butyric acid production through gut-liver axis [J]. *Dis Markers*, 2022, 2022: 9302733. DOI: 10.1155/2022/9302733.
- [19] 周杰, 刘文明, 许峥嵘, 等. 脓毒症相关胆汁淤积性肝功能障碍的回顾性研究 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2018, 25 (4): 346–350. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2018.04.003.
- [20] LIANG H Y, SONG H, ZHANG X J, et al. Metformin attenuated sepsis-related liver injury by modulating gut microbiota [J]. *Emerg Microbes Infect*, 2022, 11 (1): 815–828. DOI: 10.1080/22221751.2022.2045876.
- [21] MA Y, LIU G, TANG M Y, et al. Epigallocatechin gallate can protect mice from acute stress induced by LPS while stabilizing gut microbes and serum metabolites levels [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 640305. DOI: 10.3389/fimmu.2021.640305.
- [22] LIU Z G, LI N, FANG H, et al. Enteric dysbiosis is associated with sepsis in patients [J]. *FASEB J*, 2019, 33 (11): 12299–12310. DOI: 10.1096/fj.201900398RR.
- [23] WULLAERT A, BONNET M C, PASPARAKIS M. NF- κ B in the regulation of epithelial homeostasis and inflammation [J]. *Cell Res*, 2011, 21 (1): 146–158. DOI: 10.1038/cr.2010.175.
- [24] XU D Q, LIAO S T, LV Y, et al. NMR-based metabolomics approach reveals effects of antioxidant nutrients in sepsis-induced changes in rat liver injury [J]. *J Nutr Biochem*, 2020, 85: 108440. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2020.108440.
- [25] DKHIL M A, AL-QURAI SHY S, MONEIM A E A. *Ziziphus spina-christi* leaf extract pretreatment inhibits liver and spleen injury in a mouse model of sepsis via anti-oxidant and anti-inflammatory effects [J]. *Inflammopharmacology*, 2018, 26 (3): 779–791. DOI: 10.1007/s10787-017-0439-8.
- [26] LI X L, LI M F, LIU L Y, et al. Protective effects of glucocorticoid on liver injury in a rat sepsis model [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 18 (4): 3153–3160. DOI: 10.3892/etm.2019.7899.
- [27] GONG S H, YAN Z Z, LIU Z G, et al. Intestinal microbiota mediates the susceptibility to polymicrobial Sepsis-induced liver injury by granisetron generation in mice [J]. *Hepatology*, 2019, 69 (4): 1751–1767. DOI: 10.1002/hep.30361.
- [28] CHEN Y Y, GUAN W Y, ZHANG N, et al. *Lactobacillus plantarum* Lp2 improved LPS-induced liver injury through the TLR-4/MAPK/NF κ B and Nrf2-HO-1/CYP2E1 pathways in mice [J]. *Food Nutr Res*, 2022: 66. DOI: 10.29219/fnr.v66.5459.
- [29] LAU T Y, XIAO J, LIONG E C, et al. Hepatic response to chronic hypoxia in experimental rat model through HIF-1 α , activator protein-1 and NF-kappa B [J]. *Histol Histopathol*, 2013, 28 (4): 463–471.
- [30] ZHAN C Y, CHEN D, LUO J L, et al. Protective role of down-regulated microRNA-31 on intestinal barrier dysfunction through inhibition of NF- κ B/HIF-1 α pathway by binding to HMOX1 in rats with sepsis [J]. *Mol Med*, 2018, 24 (1): 55. DOI: 10.1186/s10020-018-0053-2.
- [31] MA Z H, ZHANG Y M, LI Q C, et al. Resveratrol improves alcoholic fatty liver disease by downregulating HIF-1 α expression and mitochondrial ROS production [J]. *PLoS One*, 2017, 12 (8): e0183426. DOI: 10.1371/journal.pone.0183426.
- [32] DING L, GONG Y H, YANG Z F, et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG ameliorates liver injury and hypoxic hepatitis in rat model of CLP-induced Sepsis [J]. *Dig Dis Sci*, 2019, 64 (10): 2867–2877. DOI: 10.1007/s10620-019-05628-0.
- [33] OTANI S, COOPERSMITH C M. Gut integrity in critical illness [J]. *J Intensive Care*, 2019, 7: 17. DOI: 10.1186/s40560-019-0372-6.
- [34] GUO X X, ZHANG Y D, WANG T C, et al. Ginger and 6-gingerol prevent lipopolysaccharide-induced intestinal barrier damage and liver injury in mice [J]. *J Sci Food Agric*, 2022, 102 (3): 1066–1075. DOI: 10.1002/jsfa.11442.
- [35] FU J H, LI G F, WU X M, et al. Sodium butyrate ameliorates intestinal injury and improves survival in a rat model of cecal ligation and puncture-induced Sepsis [J]. *Inflammation*, 2019, 42 (4): 1276–1286. DOI: 10.1007/s10753-019-00987-2.
- [36] LORENTZ C A, LIANG Z, MENG M, et al. Myosin light chain kinase knockout improves gut barrier function and confers a survival advantage in polymicrobial sepsis [J]. *Mol Med*, 2017, 23: 155–165. DOI: 10.2119/molmed.2016.00256.
- [37] BUFFIE C G, PAMER E G. Microbiota-mediated colonization

- resistance against intestinal pathogens [J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13 (11): 790–801. DOI: 10.1038/nri3535.
- [38] WANG G, HUANG S, WANG Y M, et al. Bridging intestinal immunity and gut microbiota by metabolites [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76 (20): 3917–3937. DOI: 10.1007/s00018–019–03190–6.
- [39] GARGIULLO L, DEL CHERICO F, D'ARGENIO P, et al. Gut microbiota modulation for multidrug-resistant organism decolonization: present and future perspectives [J]. *Front Microbiol*, 2019, 10: 1704. DOI: 10.3389/fmicb.2019.01704.
- [40] KIM S M, DEFAZIO J R, HYOJU S K, 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.
- [41] GAI X W, WANG H W, LI Y Q, 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.
- [42] LI Q R, WANG C Y, 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.
- [43] ZHAO H Y, LYU Y J, ZHAI R Q, et al. Metformin mitigates Sepsis-related neuroinflammation via modulating gut microbiota and metabolites [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 797312. DOI: 10.3389/fimmu.2022.797312.
- [44] ZHANG H D, XU J, WU Q R, et al. Gut microbiota mediates the susceptibility of mice to Sepsis-associated encephalopathy by butyric acid [J]. *J Inflamm Res*, 2022, 15: 2103–2119. DOI: 10.2147/JIR.S350566.
- [45] GUNDAKER N D, TAMHANE A, WALKER J B, et al. Comparative effectiveness of faecal microbiota transplant by route of administration [J]. *J Hosp Infect*, 2017, 96 (4): 349–352.
- [46] 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.
- [47] KAO D N, ROACH B, SILVA M, et al. Effect of oral capsule- vs colonoscopy-delivered fecal microbiota transplantation on recurrent *Clostridium difficile* infection: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2017, 318 (20): 1985–1993. DOI: 10.1001/jama.2017.17077.
- [48] DEFILIPP Z, BLOOM P P, 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.
- [49] BARBOSA R S D, VIEIRA-COELHO M A. Probiotics and prebiotics: focus on psychiatric disorders – a systematic review [J]. *Nutr Rev*, 2020, 78 (6): 437–450. DOI: 10.1093/nutrit/nuz080.
- [50] YIN J T, SUN W, YU X Q, et al. *Lacticaseibacillus rhamnosus* TR08 alleviated intestinal injury and modulated microbiota dysbiosis in septic mice [J]. *BMC Microbiol*, 2021, 21 (1): 249. DOI: 10.1186/s12866–021–02317–9.
- [51] ÁVILA P R M, MICHELS M, VUOLO F, et al. Protective effects of fecal microbiota transplantation in sepsis are independent of the modulation of the intestinal flora [J]. *Nutrition*, 2020, 73: 110727. DOI: 10.1016/j.nut.2020.110727.
- [52] TSUI K C, YEN T L, HUANG C J, et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG as dietary supplement improved survival from lipopolysaccharides-induced sepsis in mice [J]. *Food Sci Nutr*, 2021, 9 (12): 6786–6793. DOI: 10.1002/fsn3.2630.
- [53] ABUHASHISH H M, ZAGHLOUL E H, EL SHARKAWY A S, et al. Pharmacological effects of marine-derived *Enterococcus faecium* EA9 against acute lung injury and inflammation in cecal ligated and punctured septic rats [J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 5801700. DOI: 10.1155/2021/5801700.
- [54] TSILIKA M, THOMA G, AIDONI Z, et al. A four-probiotic preparation for ventilator-associated pneumonia in multi-trauma patients: results of a randomized clinical trial [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2022, 59 (1): 106471. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2021.106471.
- [55] CHU C, MURDOCK M H, JING D Q, et al. The microbiota regulate neuronal function and fear extinction learning [J]. *Nature*, 2019, 574 (7779): 543–548. DOI: 10.1038/s41586–019–1644–y.
- [56] LIU J M, JIN Y J, LI H J, 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.
- [57] CHANG C M, TSAI M H, LIAO W C, et al. Effects of probiotics on gut microbiomes of extremely preterm infants in the neonatal intensive care unit: a prospective cohort study [J]. *Nutrients*, 2022, 14 (15): 3239. DOI: 10.3390/nu14153239.
- [58] GRANGER C, DERMYSHI E, ROBERTS E, et al. Necrotising enterocolitis, late-onset sepsis and mortality after routine probiotic introduction in the UK [J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2022, 107 (4): 352–358. DOI: 10.1136/archdischild–2021–322252.
- [59] AYDOĞAN S, DILLI D, ÖZYAZICI A, et al. *Lactobacillus rhamnosus* Sepsis associated with probiotic therapy in a term infant with congenital heart disease [J]. *Fetal Pediatr Pathol*, 2022, 41 (5): 823–827. DOI: 10.1080/15513815.2021.1966144.
- [60] GÜN E, ÖZDEMİR H, ÇELİK D B, et al. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia due to an unexpected source in the pediatric intensive care unit [J]. *Turk J Pediatr*, 2022, 64 (1): 138–141. DOI: 10.24953/turkjped.2020.1668.
- [61] SINHA A P, GUPTA S S, POLURU R, et al. Evaluating the efficacy of a multistrain probiotic supplementation for prevention of neonatal sepsis in 0–2-month-old low birth weight infants in India—the “ProSpONS” Study protocol for a phase III, multicentric, randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Trials*, 2021, 22 (1): 242. DOI: 10.1186/s13063–021–05193–w.

(收稿日期: 2023–01–11; 修回日期: 2023–02–19)

(本文编辑: 崔莎)