

DOI:10.13350/j.cjpb.251107

• 论著 •

基于液体管理策略的重症脓毒症患者肠道微生态变化及其与临床结局的相关性研究

杜鹏飞, 王寅*

(江南大学附属医院重症医学科, 江苏无锡 214000)

【摘要】 目的 探讨限制性液体管理策略对重症脓毒症患者肠道微生态及临床结局的影响, 并分析菌群变化与预后的相关性。方法 前瞻性纳入 2024 年 4 月-2025 年 4 月入住本院 ICU 的 80 例重症脓毒症患者, 分为限制性液体管理组 (n=40) 与常规液体管理组 (n=40)。收集液体出入量、血流动力学指标及粪便样本行 16S rRNA 测序, 比较多样性与菌群丰度, 并记录住院病死率、机械通气时间、住院时间及并发症发生率, 用 Pearson 相关分析菌群与结局关联。结果 限制性组第 1、2 d 液体入量显著低于常规组 (2501.63±156.43 mL vs 3017.68±199.75 mL, $t=19.24, P<0.01$)、(1997.50±156.33 mL vs 2506.10±198.35 mL, $t=17.85, P<0.01$); 累积平衡亦显著减少, 第 1 d (696.85±107.82 mL vs (1103.05±135.34 mL ($t=23.89, P<0.01$))。限制性组 α 多样性显著升高, Shannon 指数 3.48±0.31 vs 2.81±0.27 ($t=10.37, P<0.01$); Simpson 指数 0.85±0.03 vs 0.75±0.04 ($t=11.96, P<0.01$); *Bifidobacterium*、*Lactobacillus* 相对丰度分别升至 15.2%、12.3%, 而 *Escherichia* 及 *Proteobacteria* 显著下降。临床结局方面, 限制性组机械通气时间缩短 2.76 d (7.45±1.31) d vs (10.21±1.49) d ($t=8.823, P<0.01$), 住院时间缩短 3.47 d (15.37±1.84) d vs (18.84±2.00) d ($t=8.068, P<0.01$); 住院病死率、急性肾损伤、ARDS、MODS 发生率均呈下降趋势 (均 $P>0.05$)。相关性分析结果可见, *Lactobacillus* 与机械通气时间呈负相关 ($R=-0.478$), *Bacteroides* 与并发症发生率呈正相关 ($R=0.392$)。结论 限制性液体管理可显著减少液体正平衡, 改善肠道微生态多样性及有益菌丰度, 进而缩短机械通气时间和住院时间。肠道菌群变化可能是限制性液体策略改善脓毒症预后的重要生物中介, 为精准液体治疗提供了新的微生态靶点。

【关键词】 脓毒症; 液体管理; 肠道微生态; 临床结局**【文献标识码】** A**【文章编号】** 1673-5234(2025)11-1420-06

[Journal of Pathogen Biology. 2025 Nov.; 20(11):1420-1425.]

Gut microbiota alterations and their association with clinical outcomes in critically ill septic patients under a fluid management strategy

DU Pengfei, WANG Yin (Intensive Care Unit, Jiangnan University Affiliated Hospital, Wuxi, Jiangsu 214000, China)*

【Abstract】 **Objective** To investigate the impact of a restrictive fluid management strategy on the gut microbiota and clinical outcomes in patients with severe sepsis, and to analyze the correlation between changes in the microbiota and prognosis. **Methods** A prospective study was conducted on 80 patients with severe sepsis admitted to the ICU of our hospital from April 2024 to April 2025. The patients were divided into a restrictive fluid management group (n=40) and a conventional fluid management group (n=40). Fluid input and output, hemodynamic parameters, and fecal samples were collected for 16S rRNA sequencing. The diversity and abundance of the microbiota were compared, and the in-hospital mortality rate, mechanical ventilation duration, length of hospital stay, and complication incidence were recorded. Pearson correlation analysis was used to assess the relationship between the microbiota and clinical outcomes. **Results** The fluid input in the restrictive group was significantly lower than that in the conventional group on days 1 and 2 (2501.63±156.43 mL vs. 3017.68±199.75 mL, $t=19.24, P<0.01$; 1997.50±156.33 mL vs. 2506.10±198.35 mL, $t=17.85, P<0.01$), with a significant reduction in cumulative balance on day 1 (696.85±107.82 mL vs. 1103.05±135.34 mL, $t=23.89, P<0.01$). The α -diversity in the restrictive group was significantly higher, with a Shannon index of 3.48±0.31 vs. 2.81±0.27 ($t=10.37, P<0.01$) and a Simpson index of 0.85±0.03 vs. 0.75±0.04 ($t=11.96, P<0.01$). The relative abundance of *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* increased to 15.2% and 12.3%, respectively,

* **【通信作者】** 王寅, E-mail: 326816036@qq.com**【作者简介】** 杜鹏飞 (1986-), 男, 江苏张家港人, 硕士研究生, 副主任医师, 主要从事脓毒症免疫治疗相关工作。
E-mail: dupengfei1712@163.com

while *Escherichia* and *Proteobacteria* decreased significantly. In terms of clinical outcomes, the restrictive group had a shorter duration of mechanical ventilation by 2.76 days (7.45 ± 1.31 days vs. 10.21 ± 1.49 days, $t = 8.823, P < 0.01$) and a shorter length of hospital stay by 3.47 days (15.37 ± 1.84 days vs. 18.84 ± 2.00 days, $t = 8.068, P < 0.01$). The in-hospital mortality rate, incidence of acute kidney injury, ARDS, and MODS all showed a downward trend (all $P > 0.05$). Correlation analysis revealed that *Lactobacillus* was negatively correlated with mechanical ventilation duration ($R = -0.478$), while *Bacteroides* was positively correlated with the incidence of complications ($R = 0.392$). **Conclusion** Restrictive fluid management can significantly reduce positive fluid balance, improve gut microbiota diversity and beneficial bacterial abundance, thereby shortening the duration of mechanical ventilation and length of hospital stay. Changes in the gut microbiota may be an important biological intermediary for the improved prognosis of sepsis with restrictive fluid strategies, providing a new ecological target for precision fluid therapy.

【Keywords】 sepsis; fluid management; gut microbiota; clinical outcomes

脓毒症(Sepsis)是感染诱发的危及生命的器官功能障碍综合征^[1],全球每年发病约4900万例,死亡1100万例,病死率长期居高不下^[2]。脓毒症治疗重点是控制感染和恢复灌注,有研究表明实施复苏集束化方案能够提高生存率,但是这种液体管理治疗策略在临床上仍然存在争议^[3-4]。既往研究多聚焦于不同晶体液类型(平衡盐溶液 vs. 生理盐水)对肾脏及短期预后的影响,却未神对复苏策略对肠道微生态的潜在作用。

肠道微生态被誉为“最大的免疫器官”,其稳态通过代谢产物(如短链脂肪酸、次级胆汁酸)及肠-淋巴血液轴调控远隔器官功能^[5-6]。新近证据表明,脓毒症早期即可出现 α 多样性下降、共生厌氧菌耗竭及潜在致病菌过度生长,并与继发感染和远期病死率独立相关^[7]。然而,这些研究主要将微生态失衡归因于抗生素、质子泵抑制剂或营养干预等行为的下游作用,缺少对ICU早期治疗本身——尤其液体管理策略这一上游行为的影响进行深入探讨。近期一项针对脓毒症患儿的前瞻性研究显示,采用乳酸林格液复苏组在肠道菌群多样性及炎症指标改善程度均优于生理盐水组,提示液体类型可直接影响微生态与预后^[8]。但该研究样本量小、未纳入成人重症人群,且未能阐明液体累积平衡与微生态-结局因果链条。因此,本研究旨在探讨液体管理策略对重症脓症患者肠道微生态的影响及其与临床结局的相关性,为优化脓毒症患者的液体管理策略提供依据。

对象与方法

1 对象

本研究为前瞻性观察性研究,纳入2024年4月-2025年4月在江南大学附属医院重症医学科收治的80例重症脓症患者。根据液体管理策略将患者分为限制性液体管理组和常规液体管理组,每组40例。限制性液体管理组患者在达到组织灌注目标后,限制液体摄入量,维持轻度负平衡;常规液体管理组患者则

按照传统方法进行液体管理,不特别限制液体摄入量。研究方案经江南大学附属医院伦理委员会审批同意,所有操作符合《赫尔辛基宣言》。患者或法定代理人签署书面知情同意书。

纳入标准:①符合Sepsis-3诊断标准,SOFA评分急性改变 ≥ 2 分^[9-10];②年龄 ≥ 18 岁;③入ICU 24 h内启动液体复苏;④预计ICU住院时间 ≥ 72 h;⑤可收集合格粪便标本。

排除标准:①入组前4周内使用抗生素、益生菌或接受肠内/外营养 ≥ 7 d;②存在活动性消化道出血、肠造口或短肠综合征或其他合并严重慢性疾病(如慢性心力衰竭、慢性肾功能不全等);③妊娠或哺乳期;④恶性肿瘤终末期或预计24 h内死亡;⑤无法获得知情同意。

2 液体管理指标收集

在给予液体管理后的第1 d与第2 d,每日06:00记录24 h入量(包含晶体液、胶体液、血制品、营养液、药物液体)、出量(包含尿量、引流液、显性失血、CRRT超滤量),计算每日液体平衡量。同时记录MAP、CVP、尿量。

3 肠道微生态分析

收集患者液体管理后的第三天在空腹状态下晨便,使用无菌粪便采集管收集。待收集到样本后立即置于 -80°C 超低温冰箱保存。采用Illumina NovaSeq 6000测序平台进行16S rRNA基因V3-V4区(引物序列:341F 5'-CCTACGGGNGGCWGCAG-3',806R 5'-GGACTACHVGGGTATCTAAT-3')的高通量测序。PCR扩增条件为:95 $^{\circ}\text{C}$ 预变性3 min,随后35个循环(95 $^{\circ}\text{C}$ 变性30 s,55 $^{\circ}\text{C}$ 退火30 s,72 $^{\circ}\text{C}$ 延伸45 s),最后72 $^{\circ}\text{C}$ 延伸10 min。PCR产物经2%琼脂糖凝胶电泳检测合格后,使用Qubit 3.0荧光定量仪进行定量。测序文库构建采用TruSeq DNA PCR-Free Library Preparation Kit,测序模式为PE250双端测序。原始数据经Cutadapt(v1.18)去除引物序列后,使用QIIME2(v2020.6)进行质量控制,包括去除低质量序

列(Q值 <20)、嵌合体和短于200 bp的序列。使用DADA2算法进行序列去噪和OTU聚类,相似度阈值为97%。物种注释基于Silva数据库(v138),置信度阈值设为0.7。 α 多样性分析计算Shannon指数,Simpson指数。

4 临床结局统计

统计住院期间患者的病死率、机械通气时间、住院时间、以及急性肾损伤、急性呼吸窘迫综合征、多器官功能障碍综合征并发症发生率。

5 统计分析

采用Graphpad Prism 5.0软件。正态分布的连续变量以均值 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组之间比较采用t检验;非正态分布的连续变量以中位数(四分位数)表示,两组之间比较采用非参数检验。计数资料以百分率(%)表示,两组之间比较采用 χ^2 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。采用Pearson相关性分析肠道菌群特征与患者结局的相关性。检验水准 $\alpha=0.05$ 。测序数据结果计算及绘图采用R Studio进行。

结 果

1 基线资料比较

研究期间共有80例患者纳入分析,限制性液体管理组与常规液体管理组各40例。两组患者在人口学特征、基础疾病及入ICU病情严重程度方面均有可比性:年龄分别为(62.55 \pm 7.34)岁和(62.82 \pm 7.16)岁($t=0.2008, P=0.8414$);男性比例分别为65.0%(26/40)与67.5%(27/40)($\chi^2=0.0559, P=0.8131$)。慢性心力衰竭、慢性肾功能不全等基础疾病的分布差异无统计学意义($\chi^2=0.207, P>0.05$)。入ICU时的APACHE II评分(22.6 \pm 4.8 vs 23.1 \pm 5.0)和SOFA评分(8.7 \pm 2.3 vs 9.0 \pm 2.5)两组相当($t=0.456, 0.558$,均 $P>0.05$),提示两组基线病情严重程度均衡,为后续比较液体管理策略对肠道微生态及临床结局的影响奠定了可比基础。

2 两组患者液体管理相关指标情况比较

入ICU第1天,限制性液体管理组液体入量显著低于常规组[(2501.63 \pm 156.43)mL vs (3017.68 \pm 199.75)mL, $t=19.24, P<0.01$],第2天差异持续存在[(1997.50 \pm 156.33)mL vs (2506.10 \pm 198.35)mL, $t=17.85, P<0.01$]。液体出量方面,限制性组第1天为(1791.85 \pm 153.51)mL,低于常规组的(1903.68 \pm 164.98)mL($t=4.168, P=0.0192$);第2天分别为(1990.35 \pm 185.59)mL与(2107.03 \pm 178.04)mL,差异显著($t=4.094, P=0.0223$)。第1天限制性组液体平衡量为(696.85 \pm 107.82)mL,显著低于常规组的(1103.05 \pm 135.34)mL($t=23.89, P<$

0.01);第2天分别为(0.53 \pm 77.79)mL与(399.60 \pm 101.32)mL,差异持续显著($t=23.47, P<0.01$)。血流动力学方面,两组患者第1天的中心静脉压(CVP)结果可见,限制性组(8.54 \pm 0.74)cmH₂O显著低于常规组(10.52 \pm 0.83)cmH₂O($t=17.53, P<0.01$);第2天差异持续[(8.02 \pm 0.58)cmH₂O vs (10.04 \pm 0.69)cmH₂O, $t=17.88, P<0.01$]。而第1天限制性组患者的平均动脉压(MAP)(74.94 \pm 3.08)mmHg低于常规组(78.04 \pm 3.36)mmHg($t=6.498, P<0.01$);第2天分别为(74.08 \pm 2.71)mmHg与(76.99 \pm 2.90)mmHg,差异显著($t=6.085, P=0.00024$)。第1天限制性组尿量(1495.13 \pm 181.95)mL与常规组(1397.33 \pm 179.39)mL比较差异无统计学意义($t=3.247, P=0.1034$);第2天分别为(1602.70 \pm 207.10)mL与(1501.83 \pm 192.35)mL,差异亦无统计学意义($t=3.349, P=0.0876$)。

3 两组患者肠道微生物群落结构比较

通过16S rRNA测序分析比较了两组患者肠道微生物群落的群落结构比较以及相对丰度的比较。结果显示限制性液体管理组的香农指数(3.48 \pm 0.31)显著高于常规液体管理组(2.81 \pm 0.27)($t=10.37, P<0.01$)。辛普森指数在两组间的差异同样显著,限制性液体管理组(0.85 \pm 0.03)高于常规液体管理组(0.75 \pm 0.04)($t=11.96, P<0.01$)。

两组患者肠道微生物群落的相对丰度见图1。结果显示,限制性液体管理组在多个菌门和菌属的相对丰度上与常规液体管理组存在显著差异。其中*Bifidobacterium*含量结果可见限制性液体管理组的相对丰度(15.2%)显著高于常规液体管理组(6%);*Lactobacillus*含量结果可见限制性液体管理组(12.3%)显著高于常规液体管理组(5.5%)。*Escherichia*含量结果可见常规液体管理组(15.3%)显著高于限制性液体管理组(6.5%)。此外,限制性液体管理组中*Bacillus*、*Akkermansia*、*Enterococcus*、*Streptococcus*和*Proteobacteria*的相对丰度均低于常规液体管理组,而*Klebsiella*的相对丰度在两组间无显著差异。

4 两组患者临床结局比较

对两组患者的临床结局比较结果可见,限制性液体管理组的住院病死率显著低于常规液体管理组,分别为25%(10/40)和40%(16/40)($\chi^2=2.051, P=0.1521$)。限制性液体管理组患者的机械通气时间显著短于常规液体管理组,分别为(7.45 \pm 1.31)天和(10.21 \pm 1.49)天($t=8.823, P<0.01$)。这表明限制性液体管理可能有助于缩短机械通气时间,改善患者的呼吸功能。限制性液体管理组的住院时间亦显著短

于常规液体管理组,分别为(15.37±1.84)天和(18.84±2.00)天($t=8.068, P<0.01$)。这进一步支持了限制性液体管理在改善患者临床结局方面的潜在益处。

在并发症方面,限制性液体管理组的急性肾损伤发生率显著低于常规液体管理组,分别为30%(12/40)和45%(18/40)($\chi^2=1.920, P=0.1659$)。限制性液体管理组的急性呼吸窘迫综合征(ARDS)发生率亦低于常规液体管理组,分别为20%(8/40)和35%(14/40)($\chi^2=2.257, P=0.1330$)。多器官功能障碍综合征(MODS)的发生率在两组间无显著差异,分别为15%(6/40)和25%(10/40)($\chi^2=1.250, P=0.2636$)。

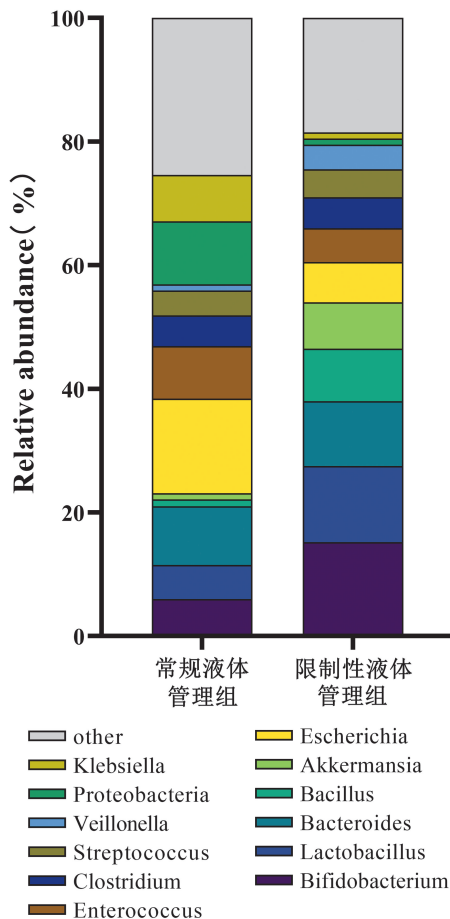


图1 患者肠道菌群丰度分布
Fig. 1 Abundance distribution of gut microbiota in patients

5 两组患者肠道菌群与临床结局的相关性分析

在对两组患者肠道菌群与临床结局相关性分析中,我们发现不同肠道菌群与住院病死率(HR)、机械通气时间(MVT)、住院时间(LoHS)及并发症发生率(CR)之间存在相关性。其中 *Bifidobacterium* 与住院病死率(HR)的相关系数为0.166,与机械通气时间(MVT)的相关系数为-0.389,与住院时间(LoHS)的相关系数为-0.243,与并发症发生率(CR)的相关系数

为0.206。*Lactobacillus* 与HR的相关系数为0.300,与MVT的相关系数为-0.478,与LoHS的相关系数为-0.360,与CR的相关系数为0.207。*Bacteroides* 与HR的相关系数为0.077,与MVT的相关系数为-0.365,与LoHS的相关系数为-0.361,与CR的相关系数为0.392。*Bacillus* 与HR的相关系数为-0.390,与MVT的相关系数为0.134,与LoHS的相关系数为0.010,与CR的相关系数为-0.247。*Akkermansia* 与HR的相关系数为0.136,与MVT的相关系数为-0.219,与LoHS的相关系数为-0.164,与CR的相关系数为0.246。*Escherichia* 与HR的相关系数为-0.221,与MVT的相关系数为0.282,与LoHS的相关系数为0.013,与CR的相关系数为-0.277。*Enterococcus* 与HR的相关系数为0.138,与MVT的相关系数为-0.463,与LoHS的相关系数为-0.169,与CR的相关系数为0.337。*Clostridium* 与HR的相关系数为0.117,与MVT的相关系数为-0.013,与LoHS的相关系数为-0.278,与CR的相关系数为0.126。*Streptococcus* 与HR的相关系数为0.100,与MVT的相关系数为0.380,与LoHS的相关系数为-0.260,与CR的相关系数为0.107。*Veillonella* 与HR的相关系数为0.062,与MVT的相关系数为-0.110,与LoHS的相关系数为0.065,与CR的相关系数为0.155。*Proteobacteria* 与HR的相关系数为-0.478,与MVT的相关系数为0.181,与LoHS的相关系数为0.169,与CR的相关系数为-0.369。*Klebsiella* 与HR的相关系数为-0.148,与MVT的相关系数为0.158,与LoHS的相关系数为0.103,与CR的相关系数为-0.190。见图2。

讨论

本研究通过前瞻性队列设计,在重症脓毒症患者中系统比较了限制性液体管理与常规液体管理对肠道微生物生态及临床结局的影响,并探讨了菌群变化与预后指标之间的相关性。本研究发现,限制性液体管理不会牺牲患者的平均动脉压及尿量,并能够显著改善肠道 α 多样性,提高 *Bifidobacterium*、*Lactobacillus*、*Akkermansia* 等有益菌丰度,抑制 *Escherichia*、*Proteobacteria* 等潜在致病菌,从而缩短患者机械通气时间与住院时间。而通过分析菌群与患者的临床结局相关性也提示,*Lactobacillus* 与机械通气时间呈强负相关($R=-0.478$),*Bacteroides* 与并发症发生率呈正相关($R=0.392$),说明菌群变化可能部分介导了限制性液体管理的临床获益。

液体超负荷可加剧肠黏膜水肿、降低肠系膜灌注,诱发肠上皮缺血-再灌注损伤,破坏机械屏障^[11-12]。本

研究中,限制性液体管理组累积平衡较常规组减少约 400 mL, CVP 下降 2 cmH₂O, 但未出现 MAP 或尿量降低, 提示限制性策略可在维持有效灌注的同时减少肠道水肿。这与 Chiu 等的低流量肠道损伤模型结果一致^[13-14]; 液体超负荷显著降低肠道绒毛高度、增加肠道通透性, 并伴随 α 多样性下降^[15]。

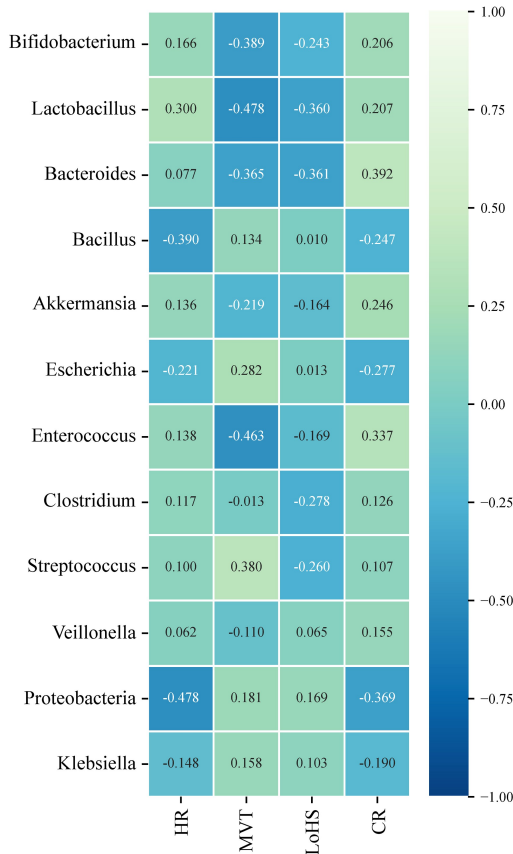


图 2 患者肠道菌群与临床结局相关性分析
Fig. 2 Correlation analysis between intestinal flora and clinical outcomes in patients

本研究观察到限制性液体管理组 α 多样性显著提高, Shannon 指数提升 0.67, Simpson 指数提升 0.10, 提示菌群稳定性增强。具体而言, *Bifidobacterium* 与 *Lactobacillus* 相对丰度分别由 6% 与 5.5% 升至 15.2% 与 12.3%, 二者均为产丁酸菌。有研究表明能 *Bifidobacterium* 通过丁酸-FFAR3/2 轴抑制 NF-κB 通路, 降低 IL-6、TNF-α 水平^[16-17]。相反, 常规液体管理组 *Escherichia* (15.3% vs 6.5%) 及 *Proteobacteria* 丰度增高, 与 HR 呈负相关 (R=-0.478), 提示革兰阴性菌比例升高与不良预后相关, 可能与其 LPS 诱导的系统性炎症有关^[18-19]。亦有学者研究表明, 通过粪便微生物群移植手段重建脓毒症患者的肠道微生物群, 可改善部分患者肠道症状^[20]。相关性分析显示, *Lactobacillus* 与 MVT 呈强负相关 (R=-0.478), 与 LoHS 呈中度负相关 (R=-0.360); *Bacteroides* 与 CR

呈正相关 (R=0.392)。结合限制性组机械通气时间缩短 2.76 d、住院时间缩短 3.47 d 的临床数据, 推测菌群改善可能部分解释了限制性液体管理的获益^[21-23]。并且既往有研究表明, 使用含 *Lactobacillus casei* 的益生菌可在治疗 ICU 的其他问题如呼吸机相关性肺炎 (VAP) 中通过减少致病菌定植、增强免疫反应和维持肠道屏障完整性发挥积极作用^[24-25]。因此, 菌群改善或成为限制性液体策略与器官功能恢复之间的中介变量。

本研究结果为精准液体治疗提供了新的生物学依据, 精准的液体管理不仅要关注宏观循环, 还能够兼顾肠道微生态稳态, 通过多方面改善患者的预后症状。但是本研究为观察性设计, 混杂因素可能未完全控制; 菌群分析仅至属水平, 功能基因及代谢产物尚未深入; 且样本量有限, 故导致病死率等差异未达统计学显著。未来需扩大样本并采用多组学手段以验证因果关系, 还可以通过随机对照试验进一步验证在限制性液体基础上, 联合益生菌/丁酸盐制剂能否进一步改善预后; 或者借助实验室手段, 通过基础研究探索菌群-代谢组-免疫组学联合模型, 以菌群特征预测液体反应。

综上所述, 限制性液体管理可通过减少液体正平衡、改善肠道微生态, 进而缩短机械通气时间和住院时间。菌群变化可能是液体策略影响脓毒症预后的重要中介机制, 为临床液体治疗的精准化提供了新的生物靶点。

【参考文献】

[1] Szric I, Neseck Adam V, Tunjic Pejak D. Sepsis definition: What's new in the treatment guidelines [J]. Acta Clin Croat, 2022, 61 (Suppl 1): 67-72.
 [2] Meyer NJ, Prescott HC. Sepsis and septic shock [J]. New Engl J Med, 2024, 391(22): 2133-2146.
 [3] Font MD, Thyagarajan B, Khanna AK. Sepsis and septic shock: basics of diagnosis, pathophysiology and clinical decision making [J]. Med Clin North Am, 2020, 104(4): 573-585.
 [4] Thompson K, Venkatesh B, Finfer S. Sepsis and septic shock: current approaches to management [J]. Intern Med J, 2019, 49 (2): 160-170.
 [5] 卢安全, 时彩艳, 林明利, 等. 二乙基亚硝胺诱导的大鼠肝癌前期病变肠道微生物组-短链脂肪酸代谢途径的动态变化及益生菌干预效应 [J]. 中国病原生物学杂志, 2024, 19(7): 761-767.
 [6] Fan L, Xia Y, Wang Y, et al. Gut microbiota bridges dietary nutrients and host immunity [J]. Sci China Life Sci, 2023, 66 (11): 2466-514.
 [7] Haak BW, Wiersinga WJ. The role of the gut microbiota in sepsis [J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2017, 2(2): 135-143.
 [8] 史海燕, 徐梅先, 耿文锦, 等. 不同液体复苏策略对脓毒症患儿肠道菌群及预后的影响 [J]. 蚌埠医科大学学报, 2024, 49(11): 1467-1471.
 [9] Cecconi M, Evans L, Levy M, et al. Sepsis and septic shock [J].

- Lancet, 2018, 392(10141):75-87.
- [10] 中国医疗保健国际交流促进会急诊医学分会, 中华医学会急诊医学分会, 中国医师协会急诊医师分会, 等. 中国脓毒症早期预防与阻断急诊专家共识 [J]. 中华急诊医学杂志, 2020, 29(7): 885-895.
- [11] Chu C, Wang X, Yang C, et al. Neutrophil extracellular traps drive intestinal microvascular endothelial ferroptosis by impairing Fundc1-dependent mitophagy [J]. Redox Biol, 2023, 67:102906.
- [12] 唐苏予. 早期液体复苏治疗对严重脓毒症大鼠肠道微生态的影响研究[D]. 石河子大学, 2018.
- [13] Wrobeln A, Jagers J, Quinting T, et al. Albumin-derived perfluorocarbon-based artificial oxygen carriers can avoid hypoxic tissue damage in massive hemodilution [J]. Sci Rep, 2020, 10(1):11950.
- [14] Chiu CJ, McArdle AH, Brown R, et al. Intestinal mucosal lesion in low-flow states. I. A morphological, hemodynamic, and metabolic reappraisal [J]. Arch Surg, 1970, 101(4):478-483.
- [15] Liu Z, Jiang J, Dai W, et al. MicroRNA-674-5p induced by HIF-1 α targets XBP-1 in intestinal epithelial cell injury during endotoxemia [J]. Cell Death Discov, 2020, 6:44.
- [16] Wu F, Wuri G, Fang B, et al. Alleviative mechanism and effect of *Bifidobacterium animalis*A6 on dextran sodium sulfate-induced ulcerative colitis in mice [J]. Food Sci Nutr, 2023, 11(2):892-902.
- [17] Gao K, Ren X, Chen C, et al. Oral administration of *Bifidobacterium longum* WHH2270 ameliorates type 2 diabetes in rats [J]. J Food Sci, 2023, 88(9):3967-3983.
- [18] Zhong W, Wu K, Long Z, et al. Gut dysbiosis promotes prostate cancer progression and docetaxel resistance via activating NF- κ B-IL6-STAT3 axis [J]. Microbiome, 2022, 10(1):94.
- [19] 戴昱婕, 胡婷婷, 孙捷睿, 等. 吡喹酮对脂多糖诱导脓毒症小鼠急性肝损伤的保护作用[J]. 中国病原生物学杂志, 2024, 19(10): 1123-1128.
- [20] Li Q, Wang C, 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.
- [21] 史海燕, 徐梅先, 耿文锦, 等. 不同液体复苏策略对脓毒症患儿肠道菌群及预后的影响[J]. 蚌埠医学院学报, 2024, 49(11):1467-1471.
- [22] Wang Z, Huang J, Zhao P. Unveiling the therapeutic potential of probiotics in sepsis: A review [J]. Food Sci Nutr, 2025, 13(6): e70364.
- [23] McIntyre MK, Winkler CJ, Gomez BI, et al. The Effect of burn resuscitation volumes on the gut microbiome in a swine model [J]. Shock, 2020, 54(3):368-376.
- [24] 程荣叶, 李树东, 秦达, 等. 干酪乳杆菌刺激小鼠肠道的转录组学分析[J]. 微生物学杂志, 2023, 43(4):61-73.
- [25] Chen TA, Chuang YT, Pai SC, et al. The potential of probiotics in reducing ventilator-associated pneumonia: A literature-based analysis [J]. Microorganisms, 2025, 13(4):856.

【收稿日期】 2025-04-28 【修回日期】 2025-07-12

(上接 1419 页)

- [17] Soon MY, Allen PJ, Dawkins RCH. Cytokine expression in staphylococcal and streptococcal endophthalmitis [J]. Biomed Hub, 2022, 7(2):88-98.
- [18] O'Connor MJ, Bartler AV, Ho KC, et al. Understanding *Staphylococcus aureus* in hyperglycaemia: A review of virulence factor and metabolic adaptations [J]. Wound Repair Regen, 2024, 32(5):661-670.
- [19] Keogh RA, Haerberle AL, Langouet-Astrie CJ, et al. Group B *Streptococcus* adaptation promotes survival in a hyperinflammatory diabetic wound environment [J]. Sci Adv, 2022, 8(45):eadd3221.
- [20] Tegegne BA, Kebede B. Probiotics, their prophylactic and therapeutic applications in human health development: A review of the literature [J]. Heliyon, 2022, 8(6):e09725.
- [21] Mazziotta C, Tognon M, Martini F, et al. Probiotics mechanism of action on immune cells and beneficial effects on human health [J]. Cells, 2023, 12(1):184.
- [22] 李青博, 邵彦. 代谢组学在糖尿病视网膜病变中的研究进展[J]. 中华眼底病杂志, 2023, 39(6):510-514.
- [23] Zhao J, Yao Y, Li D, et al. Metagenome and metabolome insights into the energy compensation and exogenous toxin degradation of gut microbiota in high-altitude rhesus macaques (*Macaca mulatta*) [J]. NPJ Biofilms Microbi, 2023, 9(1):20.
- [24] Gong H, Zeng R, Li Q, et al. The profile of gut microbiota and central carbon-related metabolites in primary angle-closure glaucoma patients [J]. Int Ophthalmol, 2022, 42(6):1927-1938.
- [25] Zhu H, Bai M, Xie X, et al. Impaired amino acid metabolism and its correlation with diabetic kidney disease progression in type 2 diabetes mellitus [J]. Nutrients, 2022, 14(16):3345.
- [26] Zhang L, Zhang Y, Liu J, et al. Association of lipopolysaccharide-toll-like receptor 4 signaling and microalbuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2022, 15(1):3143-3152.
- [27] Wang X, Liu M, Yu C, et al. Biofilm formation: mechanistic insights and therapeutic targets [J]. Mol Biomed, 2023, 4(1):49.
- [28] Peng ML, Fu Y, Wu CW, et al. Signaling pathways related to oxidative stress in diabetic cardiomyopathy [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13(1):907757.

【收稿日期】 2025-06-03 【修回日期】 2025-08-25