

DOI: 10.12037/YXQY.2024.12-07

肠道菌群在脓毒症相关性脑病发病与治疗作用中的研究进展

李艺豪, 李玉静, 陈帅, 王红宇 (河南中医药大学第五临床医学院 郑州人民医院 重症医学科, 河南 郑州 450000)

【摘要】 脓毒症相关性脑病 (sepsis associated encephalopathy, SAE) 是继发于脓毒症的一种严重疾病, 可增加脓毒症患者的死亡率, 且可导致长期的神经功能损害, 临床上尚缺乏有效的治疗方法。肠道菌群是指在宿主肠道中定植的大量的、多样的微生物菌群, 它们与宿主形成复杂的共生关系。近年来众多研究发现肠道菌群失调与中枢神经系统关系密切, 可通过微生物-肠-脑轴 (microbiota-gut-brain axis, MBGA) 对神经功能产生影响。且临床研究发现脓症患者肠道菌群也会发生改变, 因此, 脓毒症期间肠道菌群及其在 SAE 发病和治疗中的作用备受关注。本文综述了近年来国内外相关研究进展, 旨在为 SAE 的发病和治疗提供新的研究视角。

【关键词】 脓毒症相关性脑病; 肠道菌群; 神经炎症; 粪菌移植; 短链脂肪酸; 益生菌

Research progress on the role of gut microbiota in the pathogenesis and treatment of sepsis associated encephalopathy

Li Yihao, Li Yujing, Chen Shuai, Wang Hongyu (Intensive Care Medicine Department, The Fifth Clinical Medical College of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou People's Hospital, Zhengzhou 450000, Henan, China)

Corresponding author: Wang Hongyu, E-mail: hongyu260@163.com

【Abstract】 Sepsis correlation encephalopathy (SAE) is a severe disease secondary to sepsis, which can increase the mortality of sepsis patients, and can lead to long-term neurological damage, and there is still a lack of effective clinical treatment methods. Gut microbiota refers to the large number of engraftment in the host intestine and diversity of microbial flora, and they form a complex symbiotic relationship with the host. In recent years, many studies have found that intestinal flora imbalance is closely related to the central nervous system, which can affect nervous function through the microbiota-gut-brain axis (MBGA). Moreover, clinical studies have found that the gut microbiota of patients with sepsis also changed. Therefore, the gut microbiota during sepsis and its role in the pathogenesis and treatment of SAE have attracted much attention. This paper reviews the related research progress at home and abroad in recent years, willing to provide a new perspective for the pathogenesis and treatment of SAE perspective.

【Keywords】 Sepsis associated encephalopathy; Gut microbiota; Neuroinflammation; Fecal microbiota transplantation; Short-chain fatty acids; Probiotics

Fund Programs: Henan Province Higher Education Institutions Key Scientific Research Project Plan (23A320025); Zhengzhou Health Care Field Science and Technology Innovation Guidance Plan (2024YLZDJH291)

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, 是全球危重症领域的一个重要问题。而以神经功能损害为特征的脓毒症相关性脑病 (sepsis associated encephalopathy, SAE) 是由脓毒症所导致的最常见的器官功能障碍类型之一。临床研究表明, 在重度脓毒症幸存者中, 中重度认知功能障碍的发生率高达 70%^[1]。值得注意的是

SAE 可无明显的中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 感染, 却与较高的死亡率、低生活质量和长期神经系统后遗症相关。此外, SAE 的发生可加速多器官功能障碍的发展, 导致机械通气时间、重症监护室 (intensive care unit, ICU) 和总住院时间延长, 以及死亡率上升^[2]。SAE 的发病是多个病理生理机制相互交织的结果, 主要包括神经炎症、

基金项目: 河南省高等学校重点科研项目计划 (23A320025); 郑州市医疗卫生领域科技创新指导计划项目 (2024YLZDJH291)

通信作者: 王红宇 E-mail: hongyu260@163.com

氧化应激、神经递质失衡、小胶质细胞的活化和血脑屏障（blood brain barrier, BBB）的破坏等，具体机制尚未完全明确^[3]。

近些年来，随着 16SrRNA、宏基因组测序技术和其他多组学的发展，肠道菌群通过微生物-肠-脑轴（microbiota-gut-brain axis, MBGA）影响 CNS 疾病的研究日益增多，肠道菌群与 CNS 的密切联系被逐步揭示^[4]。Lapichino 等^[5]对 ICU 中约 400 例成人患者进行了肠道菌群分析，结果显示，随着脓毒症的持续进展，患者肠道微生物多样性减少，主要表现为肠球菌属在肠道菌群中占主导地位，并与进展的多器官衰竭相关。亦有相关研究表明，肠道微生物组可间接促进 SAE 的发展，如双歧杆菌和乳杆菌产生的 γ -氨基丁酸（ γ -aminobutyric acid, GABA）能通过发挥抑制性神经递质的作用病理性地改变神经信号，进而导致脓毒症患者精神状态的改变，并对中枢神经功能产生实质性影响^[6]。鉴于肠道菌群与 CNS 功能存在密切关联，且可能参与 SAE 的发生发展，现综述肠道菌群与 SAE 之间的相互作用以及潜在的治疗方法，旨在探索潜在的 SAE 发病机制及治疗靶点。

1 肠道菌群对中枢神经系统疾病的影响

肠道也被称为“第二大脑”，不断有新的证据支持肠道菌群在肠道与大脑间的双向交流中发挥着关键作用。随着微生物学与神经科学领域之间的联系日益紧密，国内外学者提出并完善了“MBGA”的概念。简单来说，MBGA 是指肠道菌群通过多种途径与 CNS 相互影响^[7]。虽然肠道和大脑在解剖学上是分开的，但已有相关研究揭示了肠道微生物群与 CNS 交流的几种途径，主要包括通过产生神经活性物质、代谢物和激素来调节免疫系统、迷走神经、肠神经系统、神经内分泌系统等^[8-9]。这些交流途径对于肠道微生物在影响神经发育、调节神经信号传递和介导功能行为等方面起着至关重要的作用。目前已有众多基础和临床研究发现了肠道微生物群在神经系统炎症、神经功能、精神行为中扮演重要角色^[7]。

肠道菌群及其代谢物在一些神经系统退行性疾病的发生发展中发挥着重要作用。已知的肠道菌群代谢物主要包括短链脂肪酸（short-chain fat-

ty acids, SCFAs）、胆汁酸、氨基酸等。SCFAs 是由肠道中的细菌发酵未消化的碳水化合物（特别是抗性淀粉和膳食纤维）生成，是机体中最重要的代谢物之一，主要包括乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐^[10]。肠道菌群及其代谢物对神经系统的影响逐渐被揭示。阿尔茨海默病（Alzheimer's disease, AD）是全球范围内最为常见的神经退行性疾病之一，其以进行性认知功能障碍和行为损害为特征。肠道菌群的失调与 AD 的发病和进展存在密切关联，二者之间互相影响。研究显示，进行 16S rRNA 测序发现 AD 患者的肠道微生物群与健康人群存在差异，主要表现为 AD 患者肠道微生物数量、丰度、结构组成均发生了显著改变，其中厚壁菌门、双歧杆菌占比减少，而拟杆菌门占比增加，并且 AD 患者的肠道菌群特征与认知功能评分之间存在显著的相关性^[11-12]。此外，肠道菌群代谢物 SCFAs 也参与 AD 的发病与转归。大脑中 β 淀粉样蛋白（amyloid β -protein, A β ）斑块形成是 AD 的重要发病机制之一，目前的研究认为肠道可能是大脑中 A β 的重要来源，研究者将 AD 小鼠的粪便移植给健康小鼠，健康小鼠结肠和大脑中 A β 的水平显著升高，这将有助于缓解 AD 小鼠的记忆功能减退，该研究表明肠道微生物群可以通过上调肠道 A β 的产生而参与 AD 的发病过程^[13]。Fujii 等^[14]报道，与接受健康对照组粪便的无菌小鼠相比，接受 AD 粪便的无菌小鼠的认知功能显著恶化，且肠道 SCFAs 含量显著降低。还有研究者在帕金森病患者的粪便中发现，具有抗炎作用的菌属如黏液真杆菌属、瘤胃球菌属和罗氏菌属的丰度显著减少，而具有促炎作用菌属雷氏变形杆菌属明显升高，菌群失调导致肠道通透性增加，大量细菌内毒素进入机体，使脑内 α 突触核蛋白合成和表达增加，促进帕金森病的发展；而将健康受试者粪便移植给帕金森病患者，后者肠道微生物菌群多样性显著提升，腿部震颤等帕金森病症状得到改善^[15-16]。

此外，有学者研究发现肠道菌群及其代谢物可调节神经递质及其前体的产生，并影响多种神经肽和脑激素的分泌，进而引起大脑的生理变化并影响情绪和行为。因此，肠道菌群在调节精神和心理状态也发挥重要作用。例如，最近的报道

称,与健康对照组相比,抑郁症患者的肠道微生物显著失调,双歧杆菌、乳杆菌等有益细菌减少;将应激所诱导的抑郁症动物的肠道微生物组转移至健康对照组,观察到后者也出现类似抑郁的表型,如绝望行为和海马区神经元减少^[17-18]。焦虑症是一种精神障碍,患者因过度的焦虑和紧张而影响日常生活。无菌小鼠和经抗生素处理的小鼠通常表现出在旷场试验期间中心区活动时间和在高架十字迷宫试验期间开放臂活动时间均显著延长,表明小鼠的焦虑情绪和行为得到缓解^[19]。临床研究表明,使用益生菌可以改善健康人和慢性疲劳综合征患者的焦虑症状^[20]。但菌群与心理状态之间的关系尚未完全阐明,未来还需进一步的研究来揭示详细的机制。

综上所述,肠道菌群可通过产生代谢物、调节神经递质平衡、影响 CNS 炎症水平等途径参与 CNS 疾病发展过程。SAE 的发病机制也涉及神经炎症和神经递质,因此,我们将继续探讨肠道菌群是否也会通过多种途径对 SAE 的发生发展产生影响。

2 肠道菌群对脓毒症相关性脑病的影响

大脑是脓症患者最早被影响的器官之一。以脑功能受损为特征的 SAE 是脓毒症相关死亡的独立危险因素,临床研究发现伴有 SAE 的脓症患者长期和短期死亡率均明显高于非 SAE 的脓症患者^[21]。近几年随着对 MBGA 理论的逐渐完善,其与 SAE 的关系相继被揭露。当机体发生脓毒症时,由于抗生素使用、全身炎症和肠漏等因素,患者肠道微生物群发生变化,肠道菌群比例失调。最近一项关于 ICU 脓毒症患者的前瞻性研究观察到脓毒症和非脓毒症重症患者的肠道菌群模式高度异质性,与非脓症患者相比,近半数脓毒症患者的细菌多样性显著下降,在宿主代谢中发挥重要作用的细菌属占比下降^[22]。Iapichino 等^[5]对 ICU 中约 400 例成人脓症患者进行了分层分析,结果显示,随着脓毒症持续时间的延长,肠道微生物多样性减少,肠球菌属占肠道菌群的主导地位,该特征与随后的 SAE 和多器官衰竭相关。以上研究结果支持了肠道菌群失调通过 MBGA 参与 SAE 发生发展的理论。现有的研究表明,

脓毒症期间的肠道菌群失调主要通过影响小胶质细胞成熟和活化、BBB 功能、神经递质平衡来引起神经功能障碍。

2.1 小胶质细胞

小胶质细胞是 CNS 中主要的免疫细胞类型,是 CNS 抵御病原体入侵的第一道防线。在正常的健康状况下,小胶质细胞处于休息状态;当脑组织发生炎症、感染、创伤或其他神经系统疾病时,小胶质细胞迅速激活并介导神经炎症。脑组织内被激活的小胶质细胞可分为 M1 型和 M2 型两种表型^[23]。M1 型小胶质细胞可通过释放大量的促炎因子,如白细胞介素 (interleukins, IL)-1 β 和 IL-6、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α),导致神经损伤和相应的功能损害。而在 M2 状态下的小胶质细胞可以释放抗炎介质,吞噬神经细胞碎片,促进组织修复和神经元再生^[24]。Michels 等^[25]发现小胶质细胞活化引起的氧化应激和过度释放的 IL-6 可导致神经兴奋性突触损伤,导致盲肠结扎与穿孔 (cecal ligation and puncture, CLP) 所诱导的脓毒症动物出现认知功能障碍和神经损伤。由此可见,小胶质细胞的激活及其介导的神经炎症是 SAE 发生发展的重要病理生理机制。

肠道菌群可影响小胶质细胞的成熟和功能。相关研究发现,无菌 (germ free, GF) 小鼠与无特定病原体 (specific pathogen free, SPF) 小鼠相比,其小胶质细胞具有分枝型形态,分枝更多且突起更长,这种形态的小胶质细胞对脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 或病毒感染的刺激显示出不正常的免疫应答^[26]。而通过移植 SPF 小鼠的微生物群,GF 小鼠显示未成熟表型的小胶质细胞基本上可以恢复至正常状态^[27]。Shi 等^[28]研究发现,小鼠长期缺乏膳食纤维导致肠上皮屏障完整性破坏和肠道微生物群紊乱,主要表现为类杆菌减少和变形菌增加。这种菌群的改变可促进小胶质细胞活化向 M1 型分化,从而增加促炎因子 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 的产生,结果还显示小胶质细胞介导的突触吞噬作用被激活,最终引起小鼠的认知功能障碍。以上研究表明,小胶质细胞的成熟状态及功能与肠道微生物群之间存在密切联系。

Fang 等^[29]报道在脓毒症抵抗型 (SAE-resist-

ant, SER) 小鼠的粪便中一种肠道微生物的代谢产物吲哚-3-丙酸(indole-3-propionic acid, IPA) 比在 SAE 敏感型(SAE-susceptible, SES) 小鼠的粪便中更富集, 并且 IPA 可减轻 CLP 所诱导的脓毒症小鼠的焦虑症状和空间记忆障碍。他们进一步研究发现, IPA 可能是通过抑制 LPS 诱导的小胶质细胞内核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP 3) 炎性小体激活和 IL-1 β 分泌来发挥神经保护作用的。因此, 脓毒症期间菌群失调可通过影响小胶质细胞的功能来参与 SAE 的发生发展。

2.2 血脑屏障

SAE 发病的关键环节是 BBB 的损伤。BBB 是由脑毛细血管和神经胶质细胞形成的, 以及由脉络丛形成的血浆-脑脊液屏障。BBB 的组成包括星形胶质细胞、血管内皮细胞、周细胞、细胞外基质和紧密连接(tight junctions, TJ), TJ 主要由闭合蛋白(occludin) 和连接蛋白(claudin) 构成。BBB 通过控制外周循环和脑中的水、分子和离子的稳态以防止病原体、毒素和有害细胞侵入。因此, BBB 完整性对于维持 CNS 的稳态是必不可少的。目前已有研究证实, BBB 功能受损和神经炎症反应是 SAE 发生发展所涉及的关键特征^[30]。Braniste 等^[31]等研究发现, 与 SPF 小鼠相比, GF 小鼠的大脑多个区域(包括额叶皮质、海马和纹状体) 均显示出 BBB 通透性增加, 且 BBB 通透性增加与 TJ 中的 occludin 和 claudin-5 表达降低相关。从 PF 小鼠的粪移植或向 GF 小鼠使用细菌产生的 SCFAs 后观察到, TJ 中的 occludin 和 claudin-5 的表达增加, 并且 BBB 的完整性恢复。这提示肠道微生物及其代谢物可能通过调节 occludin 和 claudin-5 的表达来影响 BBB 的通透性。另一项动物实验发现肠道菌群组遭到破坏的小鼠较健康对照组小鼠的 BBB 通透性明显增加, 前者脑组织病理损伤更为严重, 且脑组织中 TJ 蛋白和 occludin 的表达明显降低^[32]。

LPS 是革兰氏阴性菌细胞壁的主要成分, 在细菌死亡后裂解并脱落。肠道微生物群紊乱可导致 LPS 释放增加, 增加肠道通透性, 影响肠道和

全身健康。Kacimi 等^[33]在体外实验中研究了有小胶质细胞存在下的内皮细胞死亡模型, 当小胶质细胞与内皮细胞共培养时, 予以 LPS 刺激增加内皮细胞的死亡; 抑制小胶质细胞活化可以减轻对内皮细胞的损伤。因此, 有研究者提出 LPS 通过激活小胶质细胞破坏血管内皮细胞来破坏 BBB。肠道细菌的产物 SCFAs 是可以通过 BBB 的生物活性分子, SCFAs 通过与 G 蛋白偶联受体结合可作为信号分子^[34]。相关研究表明, SCFAs 可刺激肠上皮细胞和脑血管内皮细胞上的游离脂肪酸受体 2(free fatty acid receptor 2, FFAR2) 或 FFAR3, 进而保护 BBB 免受氧化应激的损害^[34-35]。以上研究表明了肠道微生物群在维持 BBB 完整性和正常生理功能中的重要性, 但其具体机制仍需通过完善临床前研究以进一步明确。

2.3 神经递质

神经递质的变化与 SAE 患者认知功能障碍和谵妄密切相关^[36]。谷氨酸是 CNS 的主要神经递质, 在学习和记忆相关的神经功能中起着重要作用, 过量的谷氨酸可使 N-甲基-D-天冬氨酸受体过度活化进而对大脑造成神经毒性, 导致意识和患者行为的改变^[37]。在菌群正常的肠道中, 谷氨酸在肠道菌群的参与下被分解代谢为乙酸盐和丁酸盐, 若菌群被破坏就会使血液和肠道中谷氨酸堆积过多, 进入大脑中的谷氨酸水平就会相应增加^[38]。如前文所述, 脓毒症患者的肠道微生物丰度发生改变, 厌氧菌的丰度显著减少, 从而增加脓毒症期间脑部微环境中的谷氨酸水平, 造成 SAE 的神经功能损害^[24]。

此外, 重要的氨基酸神经递质 GABA 对中枢神经元具有抑制作用, GABA 水平降低可导致兴奋性增加。GABA 是由大脑中的谷氨酸在谷氨酸脱羧酶的作用下产生的, 该反应需要磷酸吡哆醛作为辅酶^[39]。吡哆醛是维生素 B₆ 的天然形式, 宿主双歧杆菌提供合成维生素 B₆, 因此双歧杆菌对神经元兴奋性具有抑制作用。基于上述发现, 脓毒症发生后双歧杆菌显著减少, 将导致 GABA 产生减少和 CNS 兴奋性毒性增加^[24]。5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT) 是 CNS 抑制性神经递质, 是肠-脑轴的关键成分, 也是 CNS 和肠神经

系统的重要神经递质。色氨酸（tryptophan, Trp）是合成 5-HT 的主要前体，肠道菌群中的大肠埃希菌和肠球菌可直接将 Trp 转化为 5-HT。有研究观察到脓毒症期间肠球菌和大肠埃希菌的代谢增加，导致 5-HT 合成增加，并且进入脑的芳香族氨基酸与支链氨基酸的比例失调，导致脓毒症期间出现脑功能障碍^[40]。

脑源性神经营养因子（brain-derived neurotrophic factor, BDNF）广泛存在于 CNS 中，其主要在 CNS 发育过程中对神经元的存活、分化和生长起重要作用。在认知障碍的小鼠模型中，海马组织中的 BDNF 表达减少，并且 BDNF 水平降低的程度与小鼠的认知障碍显著相关^[41]。然而，BDNF 的表达受到肠道微生物群的影响。Mohammed 等^[42]报道，外源性补充益生菌 LP EMCC-1039 可恢复微生物群平衡，肠道菌群通过作用于 TLR4/BDNF 信号通路来调节 BDNF 的表达，起到缓解认知功能障碍的作用。以上研究结果表明肠道菌群可以通过影响神经递质的平衡来参与 SAE 的发生发展。

3 基于肠道微生物群的新型治疗手段

目前，在临床诊治过程中对于 SAE 的治疗尚缺少行之有效的方法，主要依赖抗感染及支持治疗等。即使经过积极治疗能够存活的部分患者，也常常继发心理和认知功能障碍，对患者个人生活和社会带来沉重负担。鉴于上述肠道微生物群在 SAE 发生发展过程中的重要作用，且当前临床上对于 SAE 的治疗缺乏特异手段，因此需要探索新的方法来改善肠道菌群失调或保护肠道菌群免受破坏。近年来，基于肠道微生物群的研究所提出粪菌移植（fecal microbiota transplantation, FMT）、SCFAs 及益生菌的使用已成为近几年研究的热点，它们在动物研究中所展现出的良好治疗效果让临床医生看到希望。

3.1 粪菌移植

FMT 是指先获得健康供体的粪便并进行特殊处理以取得功能性细菌，再以一定的方式移植到受体或患者消化道内，通过调节患者肠道菌群平衡以治疗原发疾病。FMT 已被证明在预防或治疗肝性脑病、癫痫、帕金森病和抑郁症、自闭症谱

系障碍和焦虑症等神经精神疾病方面具有潜在的神经保护作用。FMT 已被纳入美国临床指南作为治疗复发性艰难梭菌感染的新型治疗手段，其在复发性艰难梭菌感染中的作用已得到了广泛认可并且已成功运用于临床^[43]。Li 等^[44]在关于 SAE 的动物研究中发现，使用 4 种不同方法（益生元、益生菌、FMT 和合生元）来调节脓毒症大鼠肠道微生物群，结果显示 FMT 在恢复肠道微生物多样性方面最有效，并在 SAE 中显示出良好的神经保护作用。FMT 通过增加大鼠肠道内双歧杆菌、乳杆菌和粪便杆菌等共生有益细菌物种的数量，可显著缓解 LPS 诱导的脓毒症大鼠脑电信号异常，并能降低大脑皮质内炎症因子 IL-6、TNF- α 和 IL-1 β 表达。总之，FMT 治疗 SAE 的作用仍处于初步阶段，但已有的临床前研究结果均显示了 FMT 在 SAE 中对于缓解神经功能障碍、减轻神经元损伤具有重要作用^[31,44-47]（表 1）。

在 2015 年，我国学者报道了首例将 FMT 成功用于治疗术后脓毒症和严重腹泻的病例，这标志着 FMT 首次在临床上应用于脓毒症的治疗，治疗结果显示，FMT 不仅成功改善了脓毒症患者的肠道菌群紊乱，降低了体内 IL-6、IL-10 和干扰素- γ （interferon-gamma, IFN- γ ）等炎症因子水平，还观察到 FMT 可通过调节 Th 免疫细胞的亚群分化来影响机体的免疫反应^[48]。随后 Wei 等^[49]也报道了 FMT 在 2 例危重脓症患者中的应用，这 2 例患者住院期间均出现了多器官功能障碍综合征（multiple organ dysfunction syndrome, MODS）、严重脓毒症和腹泻，在接受了来自健康捐赠者的经无菌过滤、无病原体的粪便的单次鼻胃输注治疗后，患者的 MODS 和严重腹泻均得到缓解，同时还观察到厚壁菌门增多和变形菌门减少的菌群现象，这与患者粪便排出量和血浆炎症标志物水平减少相关。以上这些临床应用 FMT 所显示的疗效，为脓毒症的治疗带来了振奋人心的消息。然而，在临床 SAE 危重患者中使用 FMT 的证据仍有限，尚缺少大型的多样本、多中心、前瞻性临床研究。

目前，关于 FMT 的临床应用的规范化仍有待完善，包括不良反应、给药剂量、禁忌证等。安

全性一直是 FMT 实施过程中的关键问题。其短期不良反应包括腹泻、腹痛、发热等，一般症状轻微且大多数可自愈，FMT 还有传播和感染病原体的潜在风险。既往就曾报道了在临床中使用 FMT 治疗方法后，患者因操作过程中发生误吸或菌群移位导致的脓毒症加重甚至死亡的案例^[50]。此外，不得不考虑的一个临床问题是临床中脓毒症患者大多数都存在原发感染性疾病，这类患者已经常

规使用了抗生素，再对其进行 FMT 治疗，并不清楚抗生素是否会干扰菌群移植的效果，甚至还可能发生无法预料的不良事件，这个问题仍缺乏确切的临床证据。因此，未来仍需对 FMT 的疗效和风险进行更综合、更深度的评估，并需完善对受体和供体适应证、禁忌证的筛查，以期将不良反应尽可能降低，最大限度地达到治疗脓毒症和 SAE 的效果。

表 1 粪菌移植技术在脓毒症动物模型中的应用

研究者	供体	受体	主要结果
Li 等 ^[44]	健康大鼠	SPF 大鼠	LPS 处理的 SPF 大鼠在接受健康大鼠的粪便后，菌群多样性恢复，脑电图异常被缓解，脑组织炎症因子水平降低
李素彦等 ^[45]	健康大鼠	SPF 大鼠	LPS 处理的 SPF 大鼠在接受健康大鼠的粪便后，菌群多样性恢复，胆碱能抗炎通路得到改善，大脑皮质炎症减轻
Zhao 等 ^[46]	MET+CLP 小鼠	GF 小鼠	CLP 处理的 GF 小鼠在接受 MET+CLP 小鼠的粪便后，菌群多样性恢复，神经元损伤和脑组织炎症减轻
Zhang 等 ^[47]	SSAE 和 LSAE 小鼠	GF 小鼠	CLP 处理的 GF 小鼠在接受 LSAE 小鼠的粪便后，短期生存率得到提高，认知行为功能得到改善，神经元氧化应激水平降低
Braniste 等 ^[31]	SPF 小鼠	GF 小鼠	CLP 处理的 GF 小鼠在接受 PF 大鼠的粪便后，BBB 损害减轻，神经损害减轻

注：SPF，无特定病原体；MET+CLP，二甲双胍处理后进行盲肠结扎穿孔；GF，无菌；SSAE，重度脓毒症相关性脑病；LSAE，轻度脓毒症相关性脑病。

3.2 肠道菌群代谢物

有证据表明，SCFAs 可以从肠道进入大脑，参与多种脑部疾病的发生发展，包括影响大脑发育和神经行为，并且还可作为调节剂用于治疗多种神经相关疾病^[51]。相关研究显示，SCFAs 可通过激活 G 蛋白偶联受体 FFAR2 和 FFAR3 发挥生理作用。相关报道称，SCFAs 通过激活 FFAR2 在减轻 SAE 患者的神经炎症和改善认知功能障碍方面发挥至关重要的作用^[52]。此外，相关研究显示肠道菌群及其代谢物丁酸盐在介导宿主 SAE 易感性中起着重要作用，与丁酸盐的受体 GPR109A 作用相关的抗氧化应激和神经保护作用有助于改善 SAE 的长期认知损害^[47]。SCFAs 潜在的作用机制不仅与这些受体有关，其还可作为组蛋白脱乙酰酶（multiple organ dysfunction syndrome, HDAC）抑制剂，通过介导组蛋白修饰和基因表达调控来影响疾病的转归。丁酸钠作为 HDAC 抑制剂，通过脑室微量注射可以降低 CLP 术后大鼠体内 HDAC 的活性来逆转负性记忆并缓解前额叶和海马的神经损害，并最终减轻 SAE 大鼠长期的认知功能障碍^[53]。据 Fang 等^[54]报道，IPA 是一种

微生物群产生的 Trp 代谢物，可通过调节肠道微生物群来改善脓毒症的死亡率并降低血清促炎细胞因子的水平。神经细胞发生线粒体功能障碍是 SAE 的重要发病机制，相关研究表明小胶质细胞线粒体功能障碍可以被乙酸减轻，这能使小胶质细胞能量代谢得到改善，从而调节小胶质细胞介导的神经系统先天免疫反应^[55]。上述研究支持了 SCFAs 通过多种途径在改善神经炎症和认知功能障碍中的重要作用。

色氨酸是人体必需氨基酸中的一种，仅通过饮食获得，可为多种生物活性化合物合成前体，影响神经元代谢和功能、炎症反应、免疫应答以及肠道稳态等多种生理过程^[56]。Trp 代谢通路主要包括 3 种代谢途径，分别是犬尿酸、5-HT 和吲哚途径。其中，犬尿酸途径是主要的 Trp 代谢通路，Trp 在肝脏中被分解为犬尿酸，其主要与炎症、免疫应答和兴奋性神经传递相关^[57]。有学者在脓毒症小鼠的研究中发现，犬尿酸及其类似物在脓毒症小鼠中显示出保护神经的作用，可能的机制包括减少炎症因子生成、调节 BBB 通透性和改善 CNS 线粒体功能障碍^[58]。如前文所述，脓毒

症时肠球菌和大肠埃希菌的数量增加,继而5-HT合成增加导致神经功能障碍,该研究结果提示可以在SAE时施加对肠球菌和大肠埃希菌的干预或直接抑制5-HT的合成可能是治疗SAE的潜在靶点^[40]。在一项回顾性临床研究中,研究者检测分析了160例脓毒症或全身炎症反应综合征患者的血清氨基酸水平,结果显示,脓毒症患者的血清中包括Trp在内的多种氨基酸水平与健康对照者均具有统计学差异,其中Trp水平在脓症患者血清中显著低于健康对照者($P<0.05$)^[59],该结果提示Trp等氨基酸或许有望作为脓毒症患者的血清生物标志物,但其科学性和临床应用价值仍需进一步探索。

综上所述,肠道菌群代谢物对机体脑功能的影响已在多项研究中得到证实,并为SAE的临床干预提供了一个潜在的治疗靶点。尽管SCFAs与脓毒症炎症反应期间促炎和抗炎细胞因子的变化密切相关,但SCFAs对神经系统细胞因子表达的影响仍需进一步研究。此外,包括Trp在内的多种氨基酸与SAE患者脑中能量代谢之间确切的关系尚缺少证据,以及是否涉及过量和毒性的问题,有待进一步研究。解决上述问题并阐明其确切的机制可能对SAE患者的临床治疗有显著的帮助。

3.3 益生菌

益生菌是一种有益宿主健康的活性微生物制剂,世界卫生组织将其定义为“适量使用时,对宿主健康有益的活性微生物”。益生菌可通过调节肠道pH值、降低肠道通透性、改善黏膜完整性和减少细菌移位来维持肠道微环境的平衡。鼠李糖乳杆菌GG和双歧杆菌的作用已在人类和动物模型中得到验证,它们具有缓解心理压力和焦虑情绪,改善大脑的认知和记忆功能,抑制促炎细胞因子表达的作用^[60]。Li等^[61]在SAE小鼠模型中评估了益生菌的神经保护作用,予以SAE小鼠含有酪酸梭菌的益生菌灌胃治疗,小鼠的认知功能得到显著改善,神经炎症显著减少,BDNF含量增加。此外,使用含有丁酸梭菌的益生菌制剂可改善SAE小鼠的肠道菌群失调,显著减轻了小胶质细胞的过度活化,且BDNF水平得到升高,最终小鼠的认知障碍和神经元损害得到了明显缓解^[62]。

以上研究表明,益生菌在SAE小鼠中发挥抗炎作用并改善了认知障碍,其神经保护机制可能是通过调节肠道菌群来介导的。

尽管益生菌在一些临床前研究中被证明对神经功能具有保护作用,但其对危重脓毒症患者或SAE的影响尚缺少随机对照试验的证据。一项评估了2972例危重患者的Meta分析发现,益生菌虽然降低了20%的院内感染率,但对死亡率和ICU住院时间并没有影响^[6]。此外,最近的随机对照试验显示,一些免疫功能低下的患者使用了含鼠李糖乳杆菌GG的制剂后出现了乳杆菌菌血症;在接受含有布氏酵母菌的益生菌制剂治疗的危重患者中报告了一些真菌血症的病例,甚至出现了患者死亡^[63-64]。因此,在临床上对于SAE患者应用益生菌制剂的剂量、给药频率、有效性及安全性仍有待充分阐明。

4 总结与展望

肠道菌群也被称为“被遗忘的器官”,肠道菌群及其代谢产物与脓毒症期间脑功能损害之间关系密切,已成为SAE及其他神经系统疾病研究的新兴领域。肠道菌群失调可以通过影响小胶质细胞成熟和活化、破坏BBB通透性、调节神经递质等途径来介导SAE的发生发展;同时,合理利用好肠道菌群的代谢物如SCFAs、氨基酸等物质可以在脓毒症和SAE中发挥保护作用,并有望成为临床治疗策略。但将动物实验的结果延伸到临床应用时需要谨慎,因为这涉及众多无法预料的因素,包括治疗所涉及的并发症、药物的使用时机、剂量和安全性等。基于上述肠道菌群在SAE发病和治疗中的研究进展,未来针对肠道菌群开展基础研究和临床试验仍是重要的研究方向。

参考文献

- [1] PRESCOTT HC, ANGUS DC. Enhancing recovery from sepsis: A review [J]. JAMA, 2018, 319 (1): 62-75.
- [2] GOFTON TE, YOUNG GB. Sepsis-associated encephalopathy [J]. Nat Rev Neurol, 2012, 8 (10): 557-566.
- [3] CATARINA AV, BRANCHINI G, BETTONI L, et al. Sepsis-associated encephalopathy: From pathophysiology to progress in experimental studies [J]. Mol Neurobiol, 2021, 58 (6): 2770-2779.
- [4] GHASISAS S, MAHER J, KANTHASAMY A. Gut microbiome in health and disease: Linking the microbiome-

- gut-brain axis and environmental factors in the pathogenesis of systemic and neurodegenerative diseases [J]. *Pharmacol Ther*, 2016, 158: 52-62.
- [5] LAPICHINO G, CALLEGARI ML, MARZORATI S, et al. Impact of antibiotics on the gut microbiota of critically ill patients [J]. *J Med Microbiol*, 2008, 57 (8): 1007-1014.
 - [6] BARLOW B, PONNALURI S, BARLOW A, et al. Targeting the gut microbiome in the management of sepsis-associated encephalopathy [J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 999035.
 - [7] LOH JS, MAK WQ, TAN LKS, et al. Microbiota-gut-brain axis and its therapeutic applications in neurodegenerative diseases [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9 (1): 37.
 - [8] MORAIS LH, SCHREIBER HLT, MAZMANIAN SK. The gut microbiota-brain axis in behaviour and brain disorders [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2021, 19 (4): 241-255.
 - [9] LIU L, HUH JR, SHAH K. Microbiota and the gut-brain-axis: Implications for new therapeutic design in the CNS [J]. *EBioMedicine*, 2022, 77: 103908.
 - [10] ZHU S, JIANG Y, XU K, et al. The progress of gut microbiome research related to brain disorders [J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17 (1): 25.
 - [11] ZACHARIAS HU, KALETA C, COSSAIS F, et al. Microbiome and metabolome insights into the role of the gastrointestinal-brain axis in parkinson's and Alzheimer's disease: Unveiling potential therapeutic targets [J]. *Metabolites*, 2022, 12 (12): 1222.
 - [12] GRABRUCKER S, MARIZZONI M, SILAJDŽIĆ E, et al. Microbiota from Alzheimer's patients induce deficits in cognition and hippocampal neurogenesis [J]. *Brain*, 2023, 146 (12): 4916-4934.
 - [13] JIN J, XU Z, ZHANG L, et al. Gut-derived β -amyloid: Likely a centerpiece of the gut-brain axis contributing to Alzheimer's pathogenesis [J]. *Gut microbes*, 2023, 15 (1): 2167172.
 - [14] FUJII Y, NGUYEN TTT, FUJIMURA Y, et al. Fecal metabolite of a gnotobiotic mouse transplanted with gut microbiota from a patient with Alzheimer's disease [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2019, 83 (11): 2144-2152.
 - [15] SHEN L. Gut, oral and nasal microbiota and Parkinson's disease [J]. *Microb Cell Fact*, 2020, 19 (1): 50.
 - [16] HUANG H, XU H, LUO Q, et al. Fecal microbiota transplantation to treat Parkinson's disease with constipation: A case report [J]. *Medicine*, 2019, 98 (26): e16163.
 - [17] SIOPI E, CHEVALIER G, KATSIMPARDI L, et al. Changes in gut microbiota by chronic stress impair the efficacy of fluoxetine [J]. *Cell Rep*, 2020, 30 (11): 3682-3690.
 - [18] AIZAWA E, TSUJI H, ASAHARA T, et al. Possible association of bifidobacterium and lactobacillus in the gut microbiota of patients with major depressive disorder [J]. *J Affect Disord*, 2016, 202: 254-257.
 - [19] CHOI TY, CHOI YP, KOO JW. Mental disorders linked to crosstalk between the gut microbiome and the brain [J]. *Exp Neurobiol*, 2020, 29 (6): 403-416.
 - [20] CHONG HX, YUSOFF NAA, HOR YY, et al. Lactobacillus plantarum DR7 alleviates stress and anxiety in adults: A randomised, double-blind, placebo-controlled study [J]. *Benef Microbes*, 2019, 10 (4): 355-373.
 - [21] FENG Q, AI YH, GONG H, et al. Characterization of sepsis and sepsis-associated encephalopathy [J]. *J Intensive Care Med*, 2019, 34 (11-12): 938-945.
 - [22] LANKELMA JM, VAN VUGHT LA, BELZER C, et al. Critically ill patients demonstrate large interpersonal variation in intestinal microbiota dysregulation: A pilot study [J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43 (1): 59-68.
 - [23] TANG Y, LE W. Differential roles of M1 and M2 microglia in neurodegenerative diseases [J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53 (2): 1181-1194.
 - [24] ZHAO L, GAO Y, GUO S, et al. Sepsis-associated encephalopathy: Insight into injury and pathogenesis [J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2021, 20 (2): 112-124.
 - [25] MICHELS M, VIEIRA AS, VUOLO F, et al. The role of microglia activation in the development of sepsis-induced long-term cognitive impairment [J]. *Brain Behav Immun*, 2015, 43: 54-59.
 - [26] ERNY D, HRABĚ DE ANGELIS AL, JAITIN D, et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS [J]. *Nat Neurosci*, 2015, 18 (7): 965-977.
 - [27] LIU L, TONG F, LI H, et al. Maturation, morphology, and function: The decisive role of intestinal flora on microglia: A Review [J]. *J Integr Neurosci*, 2023, 22 (3): 70.
 - [28] SHI H, GE X, MA X, et al. A fiber-deprived diet causes cognitive impairment and hippocampal microglia-mediated synaptic loss through the gut microbiota and metabolites [J]. *Microbiome*, 2021, 9 (1): 223-223.
 - [29] FANG H, WANG Y, DENG J, et al. Sepsis-induced gut dysbiosis mediates the susceptibility to sepsis-associated encephalopathy in mice [J]. *mSystems*, 2022, 7 (3): e0139921.
 - [30] 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.
 - [31] BRANISTE V, AL-ASMAKH M, KOWAL C, et al. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice [J]. *Sci Transl Med*, 2014, 6 (263): 263ra158.
 - [32] LI Z, ZHANG F, SUN M, et al. The modulatory effects of gut microbes and metabolites on blood-brain barrier integrity and brain function in sepsis-associated encephalopathy [J]. *PeerJ*, 2023, 11: e15122.
 - [33] KACIMI R, GIFFARD RG, YENARI MA. Endotoxin-activated microglia injure brain derived endothelial cells via NF- κ B, JAK-STAT and JNK stress kinase pathways [J]. *J Inflamm (Lond)*, 2011, 8: 7.
 - [34] TANG W, ZHU H, FENG Y, et al. The impact of gut microbiota disorders on the blood-brain barrier [J]. *Infect Drug Resist*, 2020, 13: 3351-3363.
 - [35] HOYLES L, SNELLING T, UMLAI UK, et al. Microbiome-host systems interactions: Protective effects of propionate upon the blood-brain barrier [J]. *Microbiome*, 2018, 6 (1): 55.
 - [36] BARBOSA-SILVA MC, LIMA MN, BATTAGLINI D,

- et al. Infectious disease-associated encephalopathies [J]. Crit Care, 2021, 25 (1): 236.
- [37] HAYASHI MK. Structure-Function Relationship of transporters in the glutamate-glutamine cycle of the central nervous system [J]. Int J Mol Sci, 2018, 19 (4): 1177.
- [38] ORG E, BLUM Y, KASELA S, et al. Relationships between gut microbiota, plasma metabolites, and metabolic syndrome traits in the METSIM cohort [J]. Genome Biol, 2017, 18 (1): 70.
- [39] QI J, ZHANG S, WANG HL, et al. VTA glutamatergic inputs to nucleus accumbens drive aversion by acting on GABAergic interneurons [J]. Nat Neurosci, 2016, 19 (5): 725-733.
- [40] BAILEY MT, CRYAN JF. The microbiome as a key regulator of brain, behavior and immunity: Commentary on the 2017 named series [J]. Brain Behav Immun, 2017, 66: 18-22.
- [41] ROSSHART SP, VASSALLO BG, ANGELETTI D, et al. Wild mouse gut microbiota promotes host fitness and improves disease resistance [J]. Cell, 2017, 171 (5): 1015-1028.
- [42] MOHAMMED SK, MAGDY YM, EL-WASEEF DA. Modulation of hippocampal TLR4/BDNF signal pathway using probiotics is a step closer towards treating cognitive impairment in NASH model [J]. Physiol Behav, 2020, 214: 112762.
- [43] KELLY CR, FISCHER M, ALLEGRETTI JR, et al. ACG clinical guidelines: Prevention, diagnosis, and treatment of clostridioides difficile Infections [J]. Am J Gastroenterol, 2021, 116 (6): 1124-1147.
- [44] LI S, GUO H, XU X, et al. Therapeutic methods for gut microbiota modification in lipopolysaccharide-associated encephalopathy [J]. Shock, 2021, 56 (5): 824-831.
- [45] 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 (9): 1102-1107.
- [46] ZHAO H, LYU Y, ZHAI R, et al. Metformin mitigates sepsis-related neuroinflammation via modulating gut microbiota and metabolites [J]. Front Immunol, 2022, 13: 797312.
- [47] ZHANG H, XU J, WU Q, et al. Gut microbiota mediates the susceptibility of mice to sepsis-associated encephalopathy by butyric acid [J]. J Inflamm Res, 2022, 15: 2103-2119.
- [48] LI Q, WANG C, 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.
- [49] WEI Y, YANG J, WANG J, et al. Successful treatment with fecal microbiota transplantation in patients with multiple organ dysfunction syndrome and diarrhea following severe sepsis [J]. Crit care, 2016, 20 (1): 332.
- [50] DEFILIPP Z, BLOOM PP, 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.
- [51] FROST G, SLEETH ML, SAHURI-ARISOYLU M, et al. The short-chain fatty acid acetate reduces appetite via a central homeostatic mechanism [J]. Nat Commun, 2014, 5: 3611.
- [52] LIAO H, LI H, BAO H, et al. Short chain fatty acids protect the cognitive function of sepsis associated encephalopathy mice via GPR43 [J]. Front Neurol, 2022, 13: 909436.
- [53] STECKERT AV, COMIM CM, IGNA DM, et al. Effects of sodium butyrate on aversive memory in rats submitted to sepsis [J]. Neurosci Lett, 2015, 595: 134-138.
- [54] FANG H, FANG M, WANG Y, et al. Indole-3-propionic acid as a potential therapeutic agent for sepsis-induced gut microbiota disturbance [J]. Microbiol Spectr, 2022, 10 (3): e0012522.
- [55] ERNY D, DOKALIS N, MEZŐ C, et al. Microbiota-derived acetate enables the metabolic fitness of the brain innate immune system during health and disease [J]. Cell Metab, 2021, 33 (11): 2260-2276.
- [56] XUE C, LI G, ZHENG Q, et al. Tryptophan metabolism in health and disease [J]. Cell Metab, 2023, 35 (8): 1304-1326.
- [57] THISTLE J, MARTINON D, WEERS PM. Helix 1 tryptophan variants in galleria mellonella apolipophorin III [J]. Chem Phys Lipids, 2015, 193: 18-23.
- [58] POLES MZ, NÁSZAI A, GULÁCS L, et al. Kynurenic acid and its synthetic derivatives protect against sepsis-associated neutrophil activation and brain mitochondrial dysfunction in rats [J]. Front Immunol, 2021, 12: 717157.
- [59] AHN S, LEE SH, CHUNG KS, et al. Development and validation of a novel sepsis biomarker based on amino acid profiling [J]. Clin Nutr, 2021, 40 (6): 3668-3676.
- [60] KIM CS, CHA L, SIM M, et al. Probiotic supplementation improves cognitive function and mood with changes in gut microbiota in community-dwelling older adults: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial [J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2021, 76 (1): 32-40.
- [61] LI H, SUN J, DU J, et al. Clostridium butyricum exerts a neuroprotective effect in a mouse model of traumatic brain injury via the gut-brain axis [J]. Neurogastroenterol Motil, 2018, 30 (5): e13260.
- [62] LIU J, JIN Y, LI H, 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.
- [63] SALMINEN MK, RAUTELIN H, TYNKKYNNEN S, et al. Lactobacillus bacteremia, clinical significance, and patient outcome, with special focus on probiotic *L. rhamnosus* GG [J]. Clin Infect Dis, 2004, 38 (1): 62-69.
- [64] DIDARI T, SOLKI S, MOZAFFARI S, et al. A systematic review of the safety of probiotics [J]. Expert Opin Drug Saf, 2014, 13 (2): 227-239.

收稿日期: 2024-06-25

修回日期: 2024-07-29

本文编辑: 周子一 邹晨双