

脓毒症患儿肠道菌群特征及其与病情严重程度的相关性研究

曹利静,徐梅先,张会芬,吕昭怡,白新风

(河北省儿童医院重症医学一科,河北 石家庄 050031)

[摘要] 目的 探讨脓毒症患儿肠道菌群多样性变化特征及其与病情程度的相关性。方法 选取本院重症医学一科收治的符合脓毒症诊断的患儿15例为研究对象,选择同期入住儿童重症监护病房(pediatric intensive care unit, PICU)的感染但非脓毒症患儿28例为对照组。收集患儿入院第1天的粪便,提取大便中菌群DNA,通过16S rDNA基因进行扩增,经Illumina平台测序,对测序结果进行物种注释、多样性及物种差异分析。记录患儿死亡风险评分(pediatric risk of mortality score III, PRISM III)和危重症评分(pediatric critical illness score, PCIS)。将2组肠道菌群构成进行对比,并与病情评分进行相关性分析。结果 脓毒症组PCIS评分[78(8)分]低于非脓毒症组[90(12)分],PRISM III评分[16(16)分]高于非脓毒症组[12(9)分]($P < 0.05$)。2组大便样本测序共测得1 489 022条有效序列。脓毒症组患儿肠道菌群丰度指数[Ace指数(99.458 ± 38.948)、Chao指数(99.400 ± 38.943)]、肠道菌群多样性指数[Shannon指数(3.647 ± 1.411)]均低于非脓毒症组[Ace指数(107.879 ± 25.242)、Chao指数(107.893 ± 25.238)、Shannon指数(4.125 ± 1.160)]。主成分分析显示脓毒症组和非脓毒症组2组菌群分布呈现组内相对集中,组间相对分离,2组大便样本菌群结构差异有统计学意义($P < 0.05$)。2组肠道优势菌群结构在门、纲、属水平相比差异均有统计学意义($P < 0.05$)。在门、纲水平上,酸杆菌,嗜盐杆菌与PRISM III评分呈正相关,与PCIS评分呈负相关($P < 0.05$)。结论 脓毒症患儿肠道菌群多样性和丰度均较非脓毒症患儿降低。脓毒症组肠球菌比例明显高于非脓毒症组,致病菌比例明显增加。肠道菌群失衡与病情严重程度具有相关性。

[关键词] 脓毒症;儿童;胃肠道微生物组 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2025.03.014

[中图分类号] R631 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-3205(2025)03-0329-07

Study on the characteristics of intestinal flora in children with sepsis and its correlation with the severity of the disease

CAO Li-jing, XU Mei-xian, ZHANG Hui-fen, LYU Zhao-yi, BAI Xin-feng

(The First Department of Intensive Care Medicine, Hebei Children's Hospital, Shijiazhuang 050031, China)

[Abstract] **Objective** To explore the characteristics of changes in gut microbiota diversity in children with sepsis and its correlation with the severity of the disease. **Methods** Fifteen children who met the diagnosis of sepsis and were admitted to the Department of Intensive Care Medicine in our hospital were selected as the research subjects, and 28 infected but non-sepsis children admitted to the pediatric intensive care unit (PICU) during the same period were selected as the control group. The feces of the patients on the first day of admission was collected, to extract the microbial DNA from the feces, and the 16S rDNA gene was amplified. Through Illumina sequencing platform, species annotation, diversity, and species difference analysis were performed on the sequencing results. The pediatric risk of mortality score III (PRISM III) and pediatric critical illness score (PCIS) for pediatric patients were recorded. The composition of gut

[收稿日期]2024-06-06

[基金项目]河北省医学科学研究课题计划(20231143)

[作者简介]曹利静(1981-),女,河北定州人,河北省儿童医院
主任医师,医学硕士,从事儿童重症疾病诊治研究。

microbiota in the two groups was compared and their correlation with the disease score were analyzed. **Results** The PCIS score of the sepsis group [78(8)] was lower than that of the non-sepsis group [90(12)], and the PRISM III score [16(16)] was higher than that of the non-sepsis group [12(9)] ($P < 0.05$). Stool samples of the two groups were sequenced and a total of 1 489 022 valid sequences were detected. The gut microbiota abundance index [Ace index (99.458 ± 38.948), Chao index (99.400 ± 38.943)], and gut microbiota diversity index [Shannon index ($3.647 \pm .411$)] in the sepsis group were lower than those in the non-sepsis group [Ace index (107.879 ± 25.242), Chao index (107.893 ± 25.238), and Shannon index (4.125 ± 1.160)]. Principal Coordinated Analysis (PCoA) analysis showed that the distribution of microbiota in the sepsis group and non-sepsis group showed relative concentration within the group and relative separation between the groups, and the difference in microbiota structure between the two groups of stool samples was significant ($P < 0.05$). There were significant differences in the structure of the dominant gut microbiota between the two groups at the phylum, class, and genus levels ($P < 0.05$). At the phylum and class levels, Acidobacterium and Halophilic Bacteroides were positively correlated with PRISM III scores and negatively correlated with PCIS scores ($P < 0.05$). **Conclusion** The diversity and abundance of gut microbiota in children with sepsis are lower than those in non-sepsis children. The proportion of enterococci in the sepsis group is significantly higher than that in the non-sepsis group, and the proportion of pathogenic bacteria increases significantly. The imbalance of gut microbiota is correlated with the severity of the disease.

[Key words] sepsis; child; gastrointestinal microbiome

脓毒症病情凶险,病死率高,其定义为宿主对感染的反应失调而导致的危及生命的器官功能障碍^[1]。脓毒症在儿童群体起病隐匿,病情进展迅猛,相较于成人更容易进展至脓毒性休克和多脏器功能衰竭,是目前严重威胁儿童健康的主要疾病之一^[2-4]。尽管国内外对于脓毒症的发生及发展机制、病理生理研究颇多,但很多环节尚未完全明确。有研究^[5]认为,肠道微生态变化可能在脓毒症的发生发展中发挥着重要作用。肠道菌群是人体微生态的重要组成部分,人体肠道内有 $10^{12} \sim 10^{14}$ 个细菌,这个庞大的菌群被视为人体“隐藏的器官”,参与着人体的生理及免疫,肠道菌群是维护肠道屏障功能的重要部分^[6-7]。有学者提出肠道菌群紊乱可能是启动脓毒症的主要因素,而脓毒症引起肠道菌群紊乱可能促进炎症反应的暴发^[8]。因此探讨脓毒症患儿肠道菌群特征及其与病情的相关性十分必要。目前关于脓毒症患儿肠道菌群相关研究尚属少见。本研究拟利用16S rDNA基因测序技术对儿童重症监护病房(pediatric intensive care unit, PICU)内脓毒症患儿进行粪便菌群检测并分析,旨在探讨脓毒症患儿肠道菌群多样性特征及其与病情严重程度的相关性,为脓毒症肠道微生态干预治疗研究奠定基础。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2022年1月—2023年12月河北省儿童医院收治的脓毒症患儿15例为脓毒症组,且纳入同期收治的感染但非脓毒症患儿28例为非脓毒症组。脓毒症诊断标准参照《2021版严重脓毒症及脓毒性休克管理国际指南》《儿童脓毒性休克(感染性休克)诊治专家共识(2015年版)》^[9-10]。纳入标准:①年龄1个月~18周岁;②脓毒症组符合本研究采用的脓毒症诊断标准;③患儿家属对本研究知情同意且自愿签署知情同意书。排除标准:①存在急性或慢性腹泻或其他消化系统疾病或近半年内接受过胃肠道手术;②存在基础疾病或营养不良;③长期应用免疫抑制剂,激素类药物或抗生素;④院外应用抗生素超过3d的患儿,入院前至少1d内应用过碳青霉烯类药物;⑤近7d内应用过益生菌药物;⑥入院前在其他PICU治疗超过24h。

本研究经医院伦理委员会批准通过(伦理号:202206-22)。

1.2 方法

1.2.1 临床观察指标 记录脓毒症组和非脓毒症组的性别、年龄、体重,入院后24h内依据病情及实验室检查结果进行儿童死亡风险评分(pediatric

risk of mortality score III, PRISM III) 和小儿危重症评分(pediatric critical illness score, PCIS)。所有患儿依据病情给予抗感染和相应的对症支持治疗。

1.2.2 粪便基因组 16S rDNA 测定和分析 脓毒症组和非脓毒症组在入院后第 1 天内采集粪便样本,采集方式为自然排便时留取或开塞露灌肠留取。用一次性采样勺采集新鲜粪便 10~20 g 于无菌冻存管内。大便样本收集完毕立即置入 -80 °C 冰箱冻存。将粪便标本送至中核逸骊医学检验室有限公司,进行高通量 16S rDNA 基因测序分析。16S rDNA 基因序列分析技术方法:①收集患儿新鲜粪便置于粪便标本盒内, -80 °C 保存;②粪便样品总 DNA 的提取,粪便均质—离心收集菌体—洗涤—细胞裂解—提取 DNA 并进行纯化;③PCR 扩增,对优势细菌的 16SrDNA 基因 V3、V4 可变区进行 PCR 扩增,扩增产物进行纯化;④文库制备与库检,采用 AmpliSeq 技术对微生物菌群样品的 DNA 进行文库构建;⑤测序及分析,不同样本的产物按相同比例进行混合,使用 Illumina Miseq 平台进行测序。

1.2.3 菌群多样性分析 使用 QIIME2 软件采用 α 多样性分析肠道菌群的丰度和多样性。 α 多样性分析是通过分析单个样本内的菌群数量和分布状态,通过数字化指数来反映菌群丰度和多样性。 α 多样性分析用 Ace 指数、Chao 指数、Shannon 指数、

表 1 2 组一般资料的比较

Table 1 Comparison of general data between the two groups

组别	例数	性别(例数)		年龄 [M(QR), 岁]	体重 [M(QR), kg]	PCIS 评分 [M(QR), 分]	PRISM III 评分 [M(QR), 分]
		男性	女性				
脓毒症组	15	10	5	2.00(4.21)	11.50(13.50)	78(8)	16(16)
非脓毒症组	28	16	12	2.50(6.29)	13.00(19.60)	90(12)	12(9)
χ^2/Z 值		0.597		0.396	0.229	3.444	2.077
P 值		0.554		0.692	0.819	0.001	0.038

2.2 肠道菌群组成的比较 2 组 43 份大便样本共检测到 1 489 022 条有效序列,其中单个样本最小菌群数量为 13 657 条,最大菌群数量为 47 825 条。其中脓毒症患儿每份大便样本测到(35 809 ± 7 501) 条序列,OTU 中位数为 88 个。非脓毒症组平均每个样本测到(33 996 ± 5 906) 条序列,OTU 中位数为 109 个。脓毒症组平均细菌序列数高于非脓毒症组,OTU 数低于非脓毒症组,表明脓毒症组的细菌序列数虽高但多样性低于非脓毒症组。但 2 组比较细菌序列数和 OTU 数目差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

Simpson 指数表示。Ace 指数和 Chao 指数反映样本微生物丰度,两者数值越大表示菌群丰度越高。Shannon 指数、Simpson 指数反应样本微生物多样性,Shannon 指数值越大说明菌群多样性越高,Simpson 指数值越大说明菌群多样性越低。采用 β 多样性分析比较 2 组微生物群落的差异,其中主成分分析(principal coordinated analysis, PCoA)是基于距离矩阵寻找主坐标样本间距离反应差异,距离越近说明样本之间的微生物组成结构越相似,群落结构相似度高的样本倾向于聚集在一起,群落差异较大的样本则远离或分开。

1.3 统计学方法 应用 SPSS 25.0 统计软件分析数据。符合正态分布的计量资料比较采用独立样本 t 检验;非正态分布计量资料比较采用 Wilcoxon 秩和检验;计数资料比较采用 χ^2 检验。通过软件 R 完成 PCoA、heatmap 分析,菌群与病情程度采用 Pearson 相关性分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组一般资料比较 2 组性别、年龄、体重比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。脓毒症组 PCIS 评分低于非脓毒症组,PRISM III 评分均高于非脓毒症组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 2 2 组菌群序列数量和 OTU 数量比较

Table 2 Comparison of the number of bacterial sequences and OTU between the two groups

组别	例数	菌群序列数	OTU 数
		($\bar{x} \pm s$)	[M(QR)]
脓毒症组	15	35 809 ± 7 501	88(51)
非脓毒症组	28	33 996 ± 5 906	109(68)
t/Z 值		2.444	1.683
P 值		0.388	0.092

OTU 是操作分类亚单位,为菌群分类标志,OTU 数目越大表示菌群多样性越高

2.3 多样性分析

2.3.1 α 多样性分析 经 α 多样性分析分别得出 2 组 Ace 指数、Chao 指数、Shannon 指数、Simpson 指数。脓毒症组患儿肠道菌群丰度指数(Ace 指数、Chao 指数)、肠道菌群多样性指数(Simpson 指数和

Shannon 指数)均低于非脓毒症组,表明脓毒症组肠道菌群的丰度、多样性均低于非脓毒症组。但 2 组

比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 3 2 组菌群 α 多样性比较

Table 3 Comparison of bacterial flora α diversity between the two groups

($\bar{x} \pm s$)

组别	Ace 指数	Chao 指数	Shannon 指数	Simpson 指数
脓毒症组	99.458±38.948	99.400±38.943	3.647±1.411	0.759±0.213
非脓毒症组	107.879±25.242	107.893±25.238	4.125±1.160	0.834±0.156
<i>t</i> 值	2.140	2.162	1.551	3.106
<i>P</i> 值	0.151	0.149	0.220	0.085

2.3.2 β 多样性分析 β 多样性分析是利用不同样本的丰度变化计算样本间距离,PCoA 是 β 分析中的一种非约束性数据降维分析方法,主要用来分析样本菌群组成的像似性。PCoA 分析结果显示脓毒症组和非脓毒症组 2 组菌群分布呈现组内相对集中,组间相对分离,采用未加权的方式通过 PERMANOVA 分析,显示 2 组菌群结构比较差异有统计学意义($R^2=0.047, P=0.003$),见图 1。

杆菌志贺菌属(12.25%)、双歧杆菌属(11.40%);非脓毒症组在属水平上相对丰度位列前 4 位的菌属为拟杆菌属(21.81%)、双歧杆菌属(16.70%)、大肠杆菌志贺菌属(16.14%),肠球菌属(4.83%)。2 组细菌构成在门、纲、属水平上前三位菌群占比比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。见图 3,4。

2.3.3 物种组成差异分析比较 在门水平上,脓毒症组大便菌群排前 4 位的依次为厚壁菌门(51.56%)、拟杆菌门(18.92%)、变形杆菌门(15.32%)、放线菌门(13.25%);非脓毒症组排前 4 位的依次为变形杆菌门(35.63%)、厚壁菌门(32.85%)、拟杆菌门(23.68%)、放线菌门(5.80%),见图 2。在纲水平上,脓毒症组排前 4 位的依次为芽孢杆菌纲(30.68%)、拟杆菌纲(18.92%)、梭菌纲(18.04%)、 γ -变形菌纲(14.09%);非脓毒症组排前 4 位依次为拟杆菌纲(27.74%)、梭菌纲(27.43%)、 γ -变形菌纲(24.83%)、放线菌纲(6.72%)。在属水平上脓毒症组样本中相对丰度位列前 4 位的菌属依次为肠球菌属(23.57%)、拟杆菌属(15.77%)、大肠

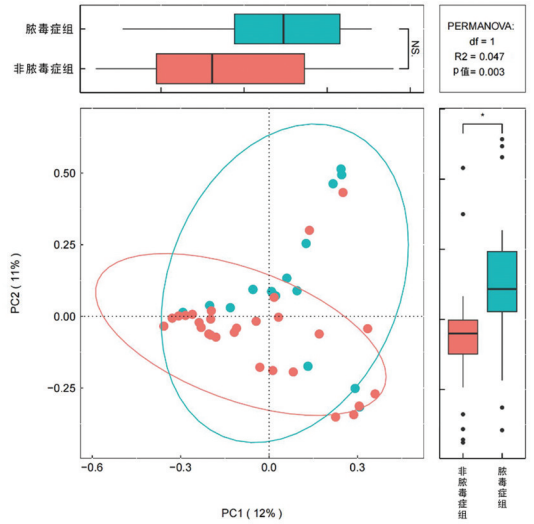


图 1 PCoA 分析图

Figure 1 PCoA analysis diagram

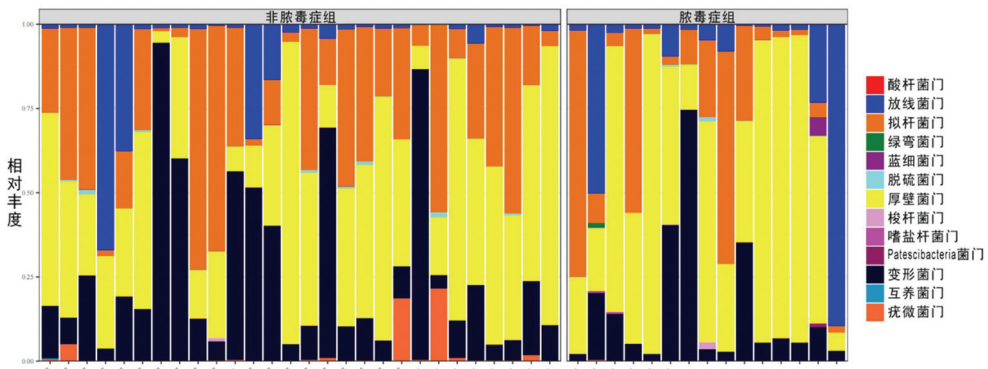


图 2 脓毒症组和非脓毒症组肠道菌群门水平分布堆叠图

Figure 2 Stack diagram of horizontal distribution of intestinal flora in sepsis and non-sepsis groups

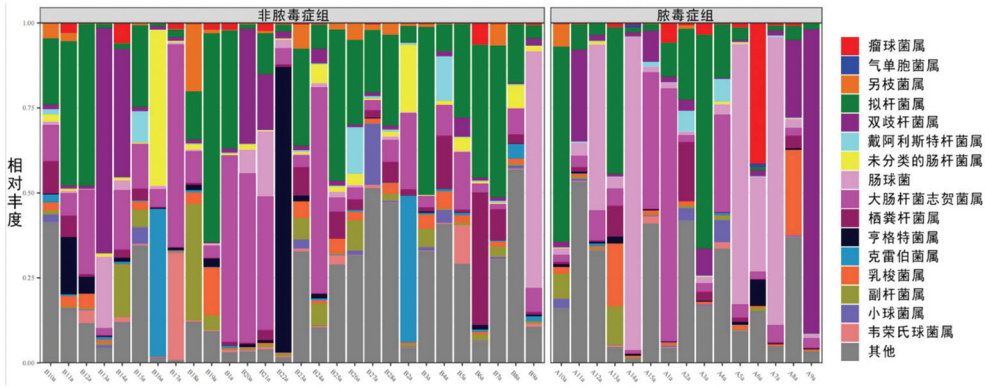


图3 脓毒症组和非脓毒症组肠道菌群属水平相对丰度分布图

Figure 3 Relative abundance distribution of intestinal flora in sepsis and non-sepsis groups

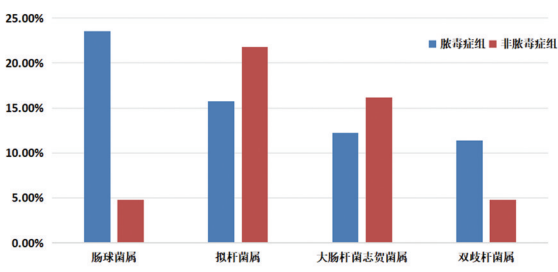


图4 脓毒症组和非脓毒症组肠道菌群在属水平占比分布图

Figure 4 Distribution map of gut microbiota at genus level in sepsis and non-sepsis groups

2.4 菌群构成与感染性疾病患儿病情程度的相关性 脓毒症组与非脓毒症组患儿大便样本所检测到的细菌在门和纲水平上酸杆菌门、纲,嗜盐杆菌门、纲与死亡风险评分呈正相关,与PCIS评分呈负相关。表明大便标本中酸杆菌、嗜盐杆菌比例越高病情越重。酸杆菌比嗜盐杆菌与病情严重程度的相关性更强。2组大便标本中所检测到的细菌在门、纲级分类水平上与年龄、体重的相关性差异无统计学意义($P>0.05$)。见图5,6。

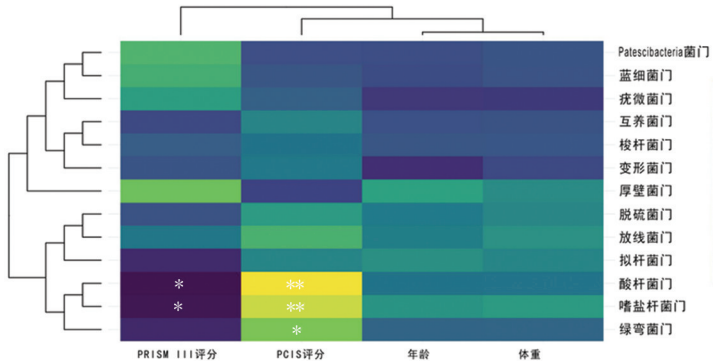


图5 肠道菌群门水平分类与病情、年龄、体重的相关性

* P 值 <0.05 , ** P 值 <0.01 ;黄色表示正相关,蓝色表示负相关

Figure 5 Correlation of class classification of intestinal flora with disease severity, age and body weight

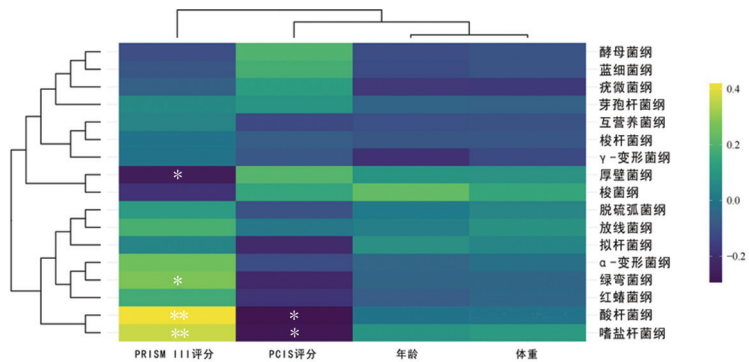


图6 肠道菌群纲水平分类与病情、年龄、体重的相关性

* P 值 <0.05 , ** P 值 <0.01 ;黄色表示正相关,蓝色表示负相关

Figure 6 Correlation of classification of intestinal flora with disease at phylum level severity, age and body weight

3 讨 论

脓毒症的发生机制目前尚未完全明确,但有研究^[11]认为肠道是脓毒症导致多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)的始动器官和重要的参与器官。肠道往往是最先受累却最迟恢复的脏器,而肠道菌群失调又可加快脓毒症 MODS 进程^[12]。因此,肠道微生态在脓毒症的发生、发展与转归中发挥了重要作用^[13-15]。脓毒症患儿因其肠道微环境被破坏,肠道菌群比例和数量会发生显著变化,主要表现为肠内有益菌减少,而鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯菌、变形杆菌等条件致病菌取代肠内原有优势菌群而大量增殖^[16-18]。国内学者对脓毒症患儿肠道菌群进行测序分析显示,脓毒症患儿的肠道菌群多样性明显降低,其中肠球菌胆固醇水平明显升高,并与血液感染指数呈正相关;而双歧杆菌的胆固醇水平则明显降低,与血液感染指数呈负相关^[19]。本研究中2组均为感染的重症患儿,菌群结构的综合分析显示:拟杆菌属、肠球菌属、大肠杆菌志贺菌属的丰度超过了双歧杆菌属的相对丰度,这进一步证实了感染状态下儿童肠道菌群组成发生了明显的改变,呈紊乱状态。PCoA 分析显示脓毒症组和非脓毒症组、肠道菌群种类分布呈现各自组内相对集中,组间相对分离,表明2组肠道菌群构成具有明显差异。从门、纲、属水平上2组菌群构成都呈现出了不同的构成。脓毒症患儿肠道菌群的多样性和丰度均低于非脓毒症患儿,这与其成人脓毒症患者的肠道菌群研究结论一致^[17]。菌群构成的变化以及菌群丰度、多样性降低是脓毒症患儿存在明显的肠道菌群失衡的具体表现,其机制可能与重症感染导致脓毒症患儿肠道环境改变,肠黏膜受损肠道菌群生长环境变化有关。而菌群的变化将影响患儿病情。本研究中菌群物种分析显示脓毒症患儿的肠道菌群构成的突出特点表现为肠球菌属相对丰度较其他菌属高,双歧杆菌属丰度降低。这与文献报道结论基本一致^[7,20]。分析其原因可能为脓毒症患儿机体氧耗增加,氧供减少,炎症因子风暴致使的血流异常,肠道黏膜血供变化、肠道黏膜损伤等多种因素导致了肠道微环境的改变。乳酸杆菌、双歧杆菌等有益共生菌数量减少,致病菌如肠球菌属、大肠埃希菌等数量增多。这种改变可加重脓毒症病情。因为双歧杆菌可产生乳酸、醋酸,有助于增强机体对于钙铁磷的利用率,发挥保护肝脏,正常胃肠功能,防治心血管疾病的重要作用^[21]。乳酸杆菌具有维持正常的消化功能、增强免疫力,抑制病原

菌入侵和定植,抑制内毒素生产,减轻脓毒症诱导的器官损伤等作用^[22]。大肠埃希菌、肠球菌属数量增多,这些致病菌可通过损伤的肠道黏膜发生菌群移位,促进脓毒症病情进展,形成恶性循环,最终促进脓毒症病情加重,因此肠道菌群失衡对于脓毒症患儿的病情进展意义重大^[23-24]。本研究危重症评分和死亡风险评分对比显示肠道菌群构成与病情严重程度具有明显的相关性。在门、纲水平上,酸杆菌和嗜盐杆菌与病情危重症程度和死亡风险的正相关,目前关于肠道菌群中酸杆菌门和嗜盐杆菌生理作用的研究很少,其作用尚不明确,有待进一步研究。虽然目前这两种菌门的作用尚不清楚,但本研究结果提供了脓毒症患儿病情危重程度评估及死亡风险预警评估的新思路,对于筛选脓毒症患儿肠道菌群的死亡风险预警标志菌研究具有重要意义。脓毒症患儿肠道菌群紊乱状态与病情严重程度的相关性机制可能为:肠道微生态失调导致肠道防御保护机制受损,肠道内细菌、毒素等能移位进入淋巴液、血液,加重脓毒症期间的器官炎症和损伤,从而促进病情进展^[25]。本研究2组均为重症感染患儿,菌群在门、纲、属水平的分析,并未在种水平上进行分析,同时排除了近期消化系统原发疾病的患儿,消除了因年龄因素、饮食结构不同,原发胃肠道疾病等混杂因素的影响,一定程度上保证了研究结论的可靠性。

综上所述,脓毒症患儿肠道菌群呈明显紊乱状态,致病菌丰度升高,益生菌丰度降低,且菌群失调与病情危重程度以及死亡风险具有明显的相关性。关于肠道菌群在脓毒症发生发展中的作用研究有益于筛选儿童脓毒症死亡风险的预警标志菌群,为探寻儿童脓毒症治疗的新靶点奠定基础。本研究将继续深入探讨菌群失调对于脓毒症患儿代谢和机体免疫的影响,为肠道菌群紊乱在儿童脓毒症发生发展中的作用机制研究及儿童肠道菌群紊乱治疗研究奠定基础。

[参考文献]

- [1] 孙啸宇,陆宗庆,张金,等.《拯救脓毒症运动:脓毒症与脓毒性休克治疗国际指南(2021)》摘译与解读[J].中国中西医结合急救杂志,2021,28(6):645-652.
- [2] Kaukonen KM, Bailey M, Suzuki S, et al. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012[J]. JAMA, 2014, 311(13):1308-1316.
- [3] de Castro REV, Medeiros DNM, Prata-Barbosa A, et al. Surviving Sepsis Campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children[J]. Pediatr Crit Care Med, 2020, 21

- (10):924-925.
- [4] 袁远宏,肖政辉.儿童脓毒性休克早期识别与处理[J].实用休克杂志(中英文),2022,6(3):137-140,145.
- [5] 牛俊杰,姬文娟,于拽拽.肠道菌群、血清 ET、PCT 水平与脓毒症病情程度、预后的相关性[J].昆明医科大学学报,2024,45(4):140-145.
- [6] Sender R, Fuchs S, Milo R. Are we really vastly outnumbered? Revisiting the ratio of bacterial to host cells in humans[J]. *Cell*,2016,164(3):337-340.
- [7] 李沛颖,黄金狮,李久伟,等.脓毒症患儿肠道菌群紊乱与外周血 Th1/Th2 的关系[J].临床消化病杂志,2023,35(3):223-227.
- [8] 刘丹,王晓红,张小彬,等.脓毒症患儿肠道菌群紊乱的临床研究[J].中华急诊医学杂志,2019,28(6):736-742.
- [9] 齐文旗,张斌,郑忠骏,等.拯救脓毒症运动:2021 年国际脓毒症和脓毒性休克管理指南[J].中华急诊医学杂志,2021,30(11):1300-1304.
- [10] 中华医学会儿科学分会急救学组,中华医学会急诊医学分会儿科学组,中国医师协会儿童重症医师分会.儿童脓毒性休克(感染性休克)诊治专家共识(2015 版)[J].中国小儿急救医学,2015,22(11):739-743.
- [11] Klingensmith NJ,Coopersmith CM. The gut as the motor of multiple organ dysfunction in critical illness[J]. *Crit Care Clin*,2016,32(2):203-212.
- [12] Haak BW, Wiersinga WJ. The role of the gut microbiota in sepsis[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*,2017,2(2):135-143.
- [13] 杨子浩,张晨美.肠道微生态与脓毒症[J].中国小儿急救医学,2023,30(2):85-89.
- [14] Chen Y, Zhang F, Ye X, et al. Association between gut dysbiosis and sepsis-induced myocardial dysfunction in patients with sepsis or septic shock[J]. *Front Cell Infect Microbiol*,2022,12:857035.
- [15] 安华.成人脓毒症肠道菌群失调及干预措施研究进展[J].中国感染控制杂志,2024,23(6):776-781.
- [16] Lin X, Abdalla M, Yang J, et al. Relationship between gut microbiota dysbiosis and immune indicator in children with sepsis[J]. *BMC Pediatr*,2023,23(1):516.
- [17] 陈婕,张红梅,谭春艳.脓毒症患儿肠道菌群生态特征与血清 D-乳酸、sTREM1 和 MCP-1 表达水平的相关性研究[J].现代检验医学杂志,2023,38(4):139-142,179.
- [18] 萧鑑昊,姜春明.肠道菌群对脓毒症心肌损伤作用的研究进展[J].国际儿科学杂志,2021,48(8):543-546.
- [19] 张洪光,邱建清,郝佳慧,等.肠道菌群在脓毒症中的研究进展[J].中国医学创新,2023,20(7):178-182.
- [20] Li H, Xie JY, Guo XL, et al. Bifidobacterium spp. and their metabolite lactate protect against acute pancreatitis via inhibition of pancreatic and systemic inflammatory responses[J]. *Gut Microbes*,2022,14(1):2127456.
- [21] Han SC, Zheng HT, Han F, et al. Lactobacillus johnsonii 6084 alleviated sepsis-induced organ injury by modulating gut microbiota[J]. *Food Sci Nutr*,2022,10(11):3931-3941.
- [22] 关岚,周衡,王聪,等.脓毒症患儿肠道菌群多样性和结构变化分析[J].中华急诊医学杂志,2022,31(4):514-519.
- [23] 邵瑞飞,杨艳,郑志榕,等.肠道菌群和“肠-肺”轴在脓毒症中的作用[J].基础医学与临床,2020,40(8):1109-1112.
- [25] 刘文悦,王丽晖,卢清龙.动态监测脓毒症患儿肠道菌群变化与危险分层及预后的关系[J].中国急救复苏与灾害医学杂志,2023,18(8):1046-1050.

(本文编辑:何祯)