



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.09.003

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.09.003>

· 综述与讲座 ·

# 脓毒症患者肠道的病理生理学改变

章韵 郑霞

**【摘要】** 脓毒症是 ICU 的常见疾病,以休克、全身炎症反应、多器官功能障碍为特征。肠道在这一过程中有其独特的病理生理变化并参与脓毒症的进程。脓毒症中肠道运动障碍是其中突出问题,也是患者喂养不耐受、营养状态恶化的主要原因。肠道消化吸收功能在疾病过程受损使得此类患者的营养状态进一步恶化。另外肠道屏障功能损伤、细菌移位等直接加剧了疾病进展,肠腔环境的改变破坏了肠道菌群平衡,而这种紊乱会反作用于脓毒症的发生发展。本文围绕肠道的运动、消化吸收、屏障及肠道菌群 4 个方面对脓毒症的病理生理过程加以阐述。

**【关键词】** 脓毒症; 肠道运动; 吸收; 屏障; 菌群

**【中图分类号】** R631 **【文献标识码】** A

脓毒症是 ICU 的常见疾病,以休克、全身炎症反应多器官功能障碍为特征。在脓毒症中肠道血供极易受影响,在许多脓毒症模型中可观察到肠道微小血管收缩及低灌注现象,静息状态下消化系统占心输出量的 25%,进食状态时对血供的需求量对血供的需求量增加数倍,因此,发生脓毒症时的低灌注会造成肠道一系列的病理生理改变<sup>[1]</sup>。另一方面,肠腔内聚集大量的细菌,在正常生理状态下形成其特有的平衡状态,脓毒症时肠道内环境发生紊乱,菌群间的平衡被打破,而菌群失调又将反作用于疾病进展。本文主要围绕肠道运动、消化吸收、屏障作用及肠道菌群 4 个方面阐述脓毒症过程中肠道的病理生理改变。

## 一、肠道运动功能的改变

肠道运动一方面影响食物的消化吸收,另一方面,肠道为空腔脏器,占了腹腔容积的很大比例,运动失衡引起的肠麻痹、肠积气、肠积液等将影响腹内压,进而影响呼吸、循环等其他系统。

### 1. 胃肠道的运动形式

胃肠道运动频繁且存在多种运动形式,人体进食及静息时肠道均处于运动状态,在离体胃肠道中,可观察到胃肠道的电活动由基础慢波及峰波组成。首先食物通过食道输送至胃肠道,食道下括约肌是其中重要一环,其收缩形成持续压力,阻止食物经胃食管反流。

胃排空包括胃运动及近端小肠整合运动,胃运动有近端胃的容受性舒张及胃蠕动,食物进入后反射性引起胃底肌肉松弛以容纳食物<sup>[2]</sup>。远端胃蠕动主要为间歇性、独立的压力波混合并分解食物,持续协调的蠕动波及胃窦收缩将食物推向十二指肠,胃排空运动受食物颗粒及热量影响,最大速率为 200 kcal/h。食物进入十二指肠后激起神经激素反馈回路,减少胃窦活动较少,幽门张力增加,十二指肠逆行蠕动将食糜推回胃窦<sup>[3-4]</sup>。小肠运动分为消化期及消化间期,消化期小肠主要存在紧张性收缩、分节运动及蠕动 3 种运动形式,分节运动的目的在于使食物与肠道充分接触,有利于消化吸收,蠕动则将食物推向下节段,小肠蠕动较弱,进行一小段距离后即消失,食糜从幽门到回盲瓣大约需 3~5 小时。消化间期小肠的运动又不同,呈周期性变化,称为移行性复合运动(MMC),一般认为分为 3 个阶段,第 1 阶段为静止期,第 2 阶段为不规则收缩期,第 3 阶段为规律性推进收缩,大约 90~120 分钟重复一次。目前大多数研究认为消化间期胃肠道的运动是为了清除肠腔细菌、食糜残渣等<sup>[5-7]</sup>。

### 2. 胃肠道运动的调控

胃肠道运动除直接由进食及食物成分形状决定外,还受神经体液因素调控。而这些复杂的神经体液因素在脓毒症疾病中参与了肠道的生理病理改变。消化道由两套神经系统调控:中枢神经系统及肠内神经系统<sup>[8]</sup>。肠内神经系统有上亿个神经元,构成肠道特有的反馈系统,使得胃肠道各部分运动得以相互配合。食道、胃、胆囊、胰腺受到更多中枢神经系统的控制,肠道则主要受肠内神经调控。肠道有着丰富的感受器及

基金项目:浙江省卫生健康重大科技计划项目(WKJ-ZJ-2110);浙江省医学会临床科研基金资助项目(2015ZYC-A17)

作者单位:310003 杭州,浙江大学医学院附属第一医院重症医学科

通讯作者:郑霞, E-mail: zxicu@zju.edu.cn

大量的肌间神经节交错成丛,形成大量反馈回路<sup>[9]</sup>。消化道的神经支配参与确定其运动模式,控制胃酸分泌,调节肠腔和体液的交换,改变局部血流,释放肠道激素,改变营养处理并与肠道免疫系统相互作用。脑干通过迷走神经、胸腰脊髓通过交感及骨盆神经调控肠道运动及分泌功能<sup>[10-12]</sup>。来自食道、胃肠的机械感受器和化学感受信息经迷走神经传回脑干,如黏膜感受器接收食物颗粒大小信息并通过神经调节通路以调控其向十二指肠流转过程<sup>[13]</sup>,疼痛信号则经胸腰骶脊髓传回,这决定了胃肠道疼痛定位不准确的特点。食道下括约肌、胃、胆囊受中枢神经支配更多,迷走神经控制食物在食道的推进,放松食道下括约肌及胃底,促进胃窦收缩、放松幽门,增加胃酸分泌、收缩胆囊并促进胰腺外分泌<sup>[8]</sup>;交感神经节后纤维控制胃肠道括约肌以控制胃内容物流转。胃内确实被发现存在发育完整的肌间神经节,且其活动主要受迷走神经支配<sup>[8]</sup>。此外肠腔与体液间的交换也受交感神经及黏膜下神经节调控,肠壁内血管收缩经壁内神经调控,腰骶骨盆传出神经控制排便<sup>[14]</sup>。小肠肌间神经节和黏膜下神经节的迷走神经分布稀少,这与轻微的迷走神经影响一致,小肠神经回路的结构和功能研究表明,肠道神经元的局部连接占主导地位<sup>[15]</sup>。小肠丰富的神经丛决定小肠各肠段间的运动可快速反馈调节。小肠上部腔内的酸性或高渗溶液能通过神经反射抑制胃的运动,并通过肠-肠反射将内容物返回十二指肠,远端肠中的脂肪能导致近端小肠转运减慢,这种肠-肠反射被称为回肠制动<sup>[14,16]</sup>。此外,大部分营养物质在小肠吸收,营养物质经肠腔内吸收,激活分泌神经元将部分水和电解质分泌回肠腔,分泌神经元的分泌活动受到交感神经血管收缩通路及抑制神经元分泌通路调控,而这种调控不是独立的,受全身体液量及血管张力的影响<sup>[17-18]</sup>。

### 3. 胃肠道运动失调及其机制

近期一项研究提示,几乎所有危重患者均存在食管动力异常情况<sup>[19]</sup>,而有文献报道胃肠道动力障碍的发生率在危重患者中高达 80% ~ 90%<sup>[20]</sup>,这些均造成了 ICU 患者的营养不良,ICU 入院 10 天的患者肌层厚度下降至原来 1/5<sup>[21]</sup>。胃肠动力障碍在临床上表现为胃残余物增多、便秘、腹泻、腹胀、呕吐或反流及小肠细菌过度生长。脓毒症时机体将出现炎症风暴、休克、血管收缩及麻痹、交感神经兴奋及麻痹变化。缺氧、黏膜损伤、炎症因子肠道浸润、局部炎症因子释放抑制性神经递质如一氧化氮、血管活性肠多肽、P 物质等因素则造成肠道运动功能损伤,低钾、低镁等电解质紊乱可直接影响消化道肌层收缩。胃蠕动强度与迷走神经有密切联系,迷走神经冲动减弱直接减弱胃排空。而许

多脓毒症危重患者采取持续空肠内喂养方式,这种方式使小肠上端处于持续高营养状态,反射性抑制胃窦收缩进一步影响胃排空。此外,为应对这种高营养状态,远端小肠分泌更高水平的胆囊收缩素(CCK)及肽 YY 等胃肠道激素,从而增加了幽门张力、降低了胃窦动力、延长了胃排空时间<sup>[20]</sup>。小肠消化间期的特征性运动模式为 MMC,负责消化间期排空小肠,MMC 运动减弱导致肠腔食物残渣及细菌清除减少、肠腔细菌过度繁殖<sup>[22]</sup>。进食会启动小肠从消化间期转向消化期,脓毒症危重患者中存在运动模式转换失败,消化间期的延续会影响食物流转,这是造成危重患者腹泻的原因之一<sup>[22]</sup>。脓毒症时肠黏膜伤还能刺激黏膜机械感受器及损伤感受器,从而介导神经反射抑制运动神经元引起肠麻痹、肠梗阻等并发症。胃肠道运动失调导致患者喂养不耐受,从而无法达到预期的营养目标,且这部分患者往往分解代谢大于合成,持续的负氮平衡将持续消化肌肉,加剧患者肌力差、脱机困难等情况<sup>[23]</sup>。此外,胃肠腔酸碱内环境紊乱对于患者口服药物的药代动力学也会产生影响。因此脓毒症与肠运动之间的联系是相互的。

### 4. ICU 常用药物对胃肠运动的影响

危重症患者通常存在循环氧合不稳定,往往需要机械通气、血管活性药物使用等支持治疗,镇痛、镇静药物的使用频率也很高,以上均对于肠道功能影响较大。血管活性药物儿茶酚胺类药物作用于  $\beta$ -肾上腺素能神经,可引起胃排空下降及肠道推进运动,这些在动物实验中得到了确实证据<sup>[24-26]</sup>;多巴胺能抑制神经元释放乙酰胆碱,从而减轻胃窦收缩、延迟胃排空<sup>[27]</sup>;阿片类药物会抑制神经递质释放并改变神经元兴奋性,导致胃肠运动能力下降,这与阿片类药物抑制胃肠平滑肌运动神经元有关<sup>[24]</sup>;丙泊酚会抑制胃和结肠平滑肌的自发收缩活动及乙酰胆碱介导的收缩活动,其中机制尚不清楚,可能与其阻断钙介导的胃肠道平滑肌收缩舒张有关<sup>[28]</sup>。此外,日渐凸显其短效镇静价值的右美托咪定也被发现存在胃肠道功能抑制,可能与其可抑制肠内神经系统中神经胶质细胞钙反应性相关,但这只在动物实验中观察验证,尚缺乏人体证据<sup>[29]</sup>。

## 二、肠道消化吸收功能的改变

机体对于营养物质的消化吸收有赖于胃肠运动的机械消化和消化液的化学消化,食物经消化道流转的过程中伴随着肠道运动及与肠腔内消化酶的接触混合,完成了从大分子物质到小分子物质的分解,因此机体对于营养的摄取很大程度上依赖胃肠运动功能。小肠表面布满丰富绒毛,有大量分解酶和协同转运蛋白,

各营养物质主要在此吸收,且各段小肠的酶及转运蛋白分布不同,决定了不同肠道的吸收差异。十二指肠及近端空肠对钠的通透性高,对高营养密度及浓度食糜的耐受性高,大部分营养物质在此吸收,葡萄糖在葡萄糖/钠离子协同转运蛋白作用下转运进入绒毛上皮细胞内,胞内的钠离子则主动分泌至肠腔,钠-钾泵维持了胞内的这种钠离子梯度。回肠则吸收小负荷物质,而结肠对钠离子的通透性较差,主要负责重吸收肠腔内钠离子<sup>[30]</sup>。脓毒症中多种细菌毒素会导致钠离子分泌调控异常,造成肠腔高钠环境,导致患者腹泻<sup>[30]</sup>。此外,脓毒症患者禁食时肠绒毛分解酶及协同转运蛋白反馈性下调,但研究提示重新给予肠内营养后其数量会逐渐恢复,因此尽早开始肠内营养对于肠吸收有促进作用<sup>[31]</sup>。

### 三、肠道屏障的改变

#### 1. 肠道屏障的基本组成

肠腔每日流转着大量的消化液、微生物及各种食物成分,肠道通过物理屏障及免疫屏障将其隔离,以保护肠道自身组织及机体其他部分免于损伤。肠道的物理屏障主要由肠黏膜上皮细胞、上皮细胞间连接及黏液物质组成。肠上皮细胞为单层高柱状上皮细胞,这些上皮细胞通过细胞旁紧密连接及细胞间钙粘蛋白形成的粘附连接及连接蛋白构成的间隙连接组成相对紧密的物理屏障,阻止亲水分子的流动。此外,肠黏膜中还有分泌细胞、潘氏细胞等各种细胞成分,这些细胞成分共同组成肠黏膜褶皱、绒毛(0.2~1.0 mm)、隐窝、微绒毛等结构,隐窝中含有肠道干细胞,可不断再生上皮细胞,潘氏细胞可分泌溶菌酶,分泌细胞可分泌黏液<sup>[31-35]</sup>。分泌细胞不断分泌的黏液构成了肠道的黏液层,黏液层起着保护肠道免受化学、物理、生物攻击的作用,维持着肠内环境的稳定,黏液层主要成分为粘蛋白,其是可溶性糖蛋白,结构为核心蛋白连接多个多糖部份。肠道中存在两种粘蛋白,跨膜粘蛋白及形成凝胶的粘蛋白。跨膜粘蛋白主要行使信号传导作用,参与机体与微生物间的相互作用,凝胶黏蛋白(MUC2)则形成巨大的聚合物网,是肠上皮的保护层<sup>[36]</sup>。黏液层在肠道不同部位的组成不尽相同,结肠含有更多的杯状细胞,可分泌更多的黏液。研究结果提示大肠的黏液分为两层,内层较稀薄且相对不动,小鼠模型中观察到其不易被穿透,而外层则存在许多共生微生物<sup>[37]</sup>。另外在黏膜层及黏膜上皮中存在着分泌型 IgA 抗体、抗原呈递树突状细胞、肠道巨噬细胞、适应性免疫细胞、病原微生物模式识别受体等成分行使肠道免疫功能,识别并消除毒素及病原微生物的伤

害,是肠道的免疫屏障<sup>[38-39]</sup>。

#### 2. 肠道屏障的破坏

组织缺血缺氧是脓毒症的一个重要变化,此过程中肠道也发生了缺血、缺氧,进而使黏膜破坏,动物实验中观察到败血症大鼠肠黏膜中毛细血管减少<sup>[32]</sup>。而后黏膜中损伤相关分子模式、病原微生物、脂多糖等募集炎症细胞局部聚集,并产生大量炎症因子<sup>[40]</sup>,使肠道通透性增加,增加细菌移位风险。有研究结果提示脓毒症相关急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者肺部存在来自大肠的细菌,这或许与肠道通透性增加相关。此外在动物模型中还可观察到上皮细胞超微结构破坏、细胞骨架收缩、细胞连接中断,肠道机械屏障受损<sup>[41]</sup>。

### 四、肠道菌群紊乱

人体是一个极大的细菌库,一个普通男性的身体大约有  $3.8 \times 10^{13}$  个微生物定植,其中大部分在结肠中,稍多于人体细胞数,而对于女性而言,其数量则是人体细胞数量的两倍。长久以来,如此大量微生物被认为与人体为高度共生关系,但事实上,哺乳动物血液中 10% 的代谢物来自肠道微生物群,微生物与人体的关系可能更为复杂。越来越多的研究提示这些微生物参与了慢性疾病的发展,并与人体免疫有密切关联<sup>[42]</sup>。而随着对于脓毒症疾病研究的深入,这些微生物在危重疾病中的作用也逐渐被揭示。人体肠腔中约有 150~170 种优势菌,优势菌适应肠道温暖且营养丰富环境,并参与代谢、协同肠道功能、保护肠道结构<sup>[42]</sup>,而脓毒症患者肠腔内环境改变,菌群生态也会发生改变,致病菌可能取代优势菌在肠腔繁殖。此外,大量广谱抗生素的使用也促进了耐药菌的筛选。肠道菌群稳态改变不仅仅影响局部肠道,有研究提示其参与了脓毒症的进展,且影响脓毒症的发生<sup>[1]</sup>。在疾病进展至脓毒症前,有实验研究显示肠道微生物群已发生改变,而这样的改变增加了机体对于疾病的易感性,这其中的机制可能与致病菌过度繁殖、启动肠内免疫反应释放大炎症性介质、有益代谢产物如短链脂肪酸生成减少相关<sup>[44]</sup>。其次,脓毒症时肠道通透性增加,肠内细菌移位可能造成菌血症,加重疾病进展。此外,肠道菌群被认为与远隔器官损伤相关,关于肠-肝循环、肠-淋巴轴、脑-肠轴等的研究结果提示,肝、肺、脑等器官的损伤与肠道微生物存在相关性<sup>[45-47]</sup>。因此,肠道微生物与脓毒症则有密切关系,可能参与了疾病的各个环节。

综上所述,脓毒症患者的肠道存在着肠道运动、消化吸收功能、屏障及肠道菌群 4 个方面的病理生理改变,过程复杂且相互影响,一旦出现肠道功能衰竭,治疗难度较大。我们需要在脓毒症发作之前、期间和之

后进行积极的全方位肠道评价,以尽早确定可能导致肠道功能衰竭的诱发的主要因素(感染、血管活性药物、镇静镇痛药物等),了解可能的病理生理变化,针对原发疾病的治疗,并给予相应的促进肠道运动、改善消化功能、优化屏障保护,调节菌群失调等肠道支持治疗方案。

## 参 考 文 献

- [1] Adelman MW, Woodworth MH, Langelier C, et al. The gut microbiome's role in the development, maintenance, and outcomes of sepsis [J]. Crit Care, 2020, 24(1): 278.
- [2] Deane AM, Fraser RJ, Chapman MJ. Prokinetic drugs for feed intolerance in critical illness: current and potential therapies [J]. Crit Care Resusc, 2009, 11(2): 132-143.
- [3] Nguyen NQ, Fraser RJ, Bryant LK, et al. Functional association between proximal and distal gastric motility during fasting and duodenal nutrient stimulation in humans [J]. Neurogastroenterol Motil, 2007, 19(8): 638-645.
- [4] Vozzo R, Su YC, Fraser RJ, et al. Antropyloroduodenal, cholecystokinin and feeding responses to pulsatile and non-pulsatile intraduodenal lipid infusion [J]. Neurogastroenterol Motil, 2002, 14(1): 25-33.
- [5] Huizinga JD, Robinson TL, Thomsen L. The search for the origin of rhythmicity in intestinal contraction; from tissue to single cells [J]. Neurogastroenterol Motil, 2000, 12(1): 3-9.
- [6] Romański KW. Importance of the enteric nervous system in the control of the migrating motility complex [J]. Physiol Int, 2017, 104(2): 97-129.
- [7] Stupak DP, Abdelsayed GG, Soloway GN. Motility disorders of the upper gastrointestinal tract in the intensive care unit: pathophysiology and contemporary management [J]. J Clin Gastroenterol, 2012, 46(6): 449-456.
- [8] Furness JB, Callaghan BP, Rivera LR, et al. The enteric nervous system and gastrointestinal innervation: integrated local and central control [J]. Adv Exp Med Biol, 2014, 817: 39-71.
- [9] Furness JB. The enteric nervous system and neurogastroenterology [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2012, 9(5): 286-294.
- [10] Raybould HE. Gut chemosensing: interactions between gut endocrine cells and visceral afferents [J]. Auton Neurosci, 2010, 153(1-2): 41-46.
- [11] Furness JB. Integrated Neural and Endocrine Control of Gastrointestinal Function [J]. Adv Exp Med Biol, 2016, 891: 159-173.
- [12] Furness JB, Jones C, Nurgali K, et al. Intrinsic primary afferent neurons and nerve circuits within the intestine [J]. Prog Neurobiol, 2004, 72(2): 143-164.
- [13] Page AJ, Slattery JA, Milte C, et al. Ghrelin selectively reduces mechanosensitivity of upper gastrointestinal vagal afferents [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2007, 292(5): G1376-G1384.
- [14] Timmermans JP, Hens J, Adriaensen D. Outer submucosal plexus: an intrinsic nerve network involved in both secretory and motility processes in the intestine of large mammals and humans [J]. Anat Rec, 2001, 262(1): 71-78.
- [15] Browning KN, Travagli RA. Central control of gastrointestinal motility [J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2019, 26(1): 11-16.
- [16] Chapman M, Fraser R, Vozzo R, et al. Antro-pyloro-duodenal motor responses to gastric and duodenal nutrient in critically ill patients [J]. Gut, 2005, 54(10): 1384-1390.
- [17] Vanner S, Macnaughton WK. Submucosal secretomotor and vasodilator reflexes [J]. Neurogastroenterol Motil, 2004, 16 Suppl 1: 39-43.
- [18] Cooke HJ, Shonnard K, Wood JD. Effects of neuronal stimulation on mucosal transport in guinea pig ileum [J]. Am J Physiol, 1983, 245(2): G290-G296.
- [19] Baliyar K, Kotyza J, Zdrhova L, et al. Characterization of esophageal motor activity, gastroesophageal reflux, and evaluation of prokinetic effectiveness in mechanically ventilated critically ill patients: a high-resolution impedance manometry study [J]. Crit Care, 2021, 25(1): 54.
- [20] Govil D, Pal D. Gastrointestinal Motility Disorders in Critically Ill [J]. Indian J Crit Care Med, 2020, 24(Suppl 4): S179-S182.
- [21] Puthucherry ZA, Rawal J, McPhail M, et al. Acute skeletal muscle wasting in critical illness [J]. JAMA, 2013, 310(15): 1591-1600.
- [22] Ukleja A. Altered GI motility in critically ill patients: current understanding of pathophysiology, clinical impact, and diagnostic approach [J]. Nutr Clin Pract, 2010, 25(1): 16-25.
- [23] Derde S, Vanhorebeek I, Ververs EJ, et al. Increasing intravenous glucose load in the presence of normoglycemia: effect on outcome and metabolism in critically ill rabbits [J]. Crit Care Med, 2010, 38(2): 602-611.
- [24] Fruhwald S, Holzer P, Metzler H. Intestinal motility disturbances in intensive care patients: pathogenesis and clinical impact [J]. Intensive Care Med, 2007, 33(1): 36-44.
- [25] Song J, Wang T, Zhang X, et al. Upregulation of gastric norepinephrine with beta-adrenoceptors and gastric dysmotility in a rat model of functional dyspepsia [J]. Physiol Res, 2020, 69(1): 135-143.
- [26] Hanman A, Chen JH, Parsons SP, et al. Noradrenergic inhibits neurogenic propulsive motor patterns but not neurogenic segmenting haustral progression in the rabbit colon [J]. Neurogastroenterol Motil, 2019, 31(5): e13567.
- [27] Dive A, Foret F, Jamart J, et al. Effect of dopamine on gastrointestinal motility during critical illness [J]. Intensive Care Med, 2000, 26(7): 901-907.
- [28] Hammam B, Thörn SE, Wattwil M. Propofol and gastric effects of morphine [J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2001, 45(8): 1023-1027.
- [29] Li Y, Wang Y, Chang H, et al. Inhibitory Effects of Dexmedetomidine and Propofol on Gastrointestinal Tract Motility Involving Impaired Enteric Glia  $Ca^{2+}$  Response in Mice [J]. Neurochem Res, 2021, 46(6): 1410-1422.
- [30] Spiller RC. Intestinal absorptive function [J]. Gut, 1994, 35(1 Suppl): S5-S9.
- [31] Farré R, Fiorani M, Abdu Rahiman S, et al. Intestinal Permeability, Inflammation and the Role of Nutrients [J]. Nutrients, 2020, 12(4): 1185.
- [32] Haussner F, Chakraborty S, Halbgebauer R, et al. Challenge to the Intestinal Mucosa During Sepsis [J]. Front Immunol, 2019, 10: 891.
- [33] Clevers HC, Bevins CL. Paneth cells: maestros of the small intestinal crypts [J]. Annu Rev Physiol, 2013, 75: 289-311.
- [34] Elphick DA, Mahida YR. Paneth cells: their role in innate immunity and inflammatory disease [J]. Gut, 2005, 54(12): 1802-1809.
- [35] Radeva MY, Waschke J. Mind the gap: mechanisms regulating the endothelial barrier [J]. Acta Physiol (Oxf), 2018, 222(1). Epub 2017 Mar 22.
- [36] Kim YS, Ho SB. Intestinal goblet cells and mucins in health and disease: recent insights and progress [J]. Curr Gastroenterol Rep, 2010, 12(5): 319-330.
- [37] Johansson ME, Larsson JM, Hansson GC. The two mucus layers of colon are organized by the MUC2 mucin, whereas the outer layer is a legislator of host-microbial interactions [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011, 108(Suppl 1): 4659-4665.
- [38] Rescigno M, Urbano M, Valzasina B, et al. Dendritic cells express tight junction proteins and penetrate gut epithelial monolayers to sample bacteria [J]. Nat Immunol, 2001, 2(4): 361-367.
- [39] Allaire JM, Crowley SM, Law HT, et al. The Intestinal Epithelium: Central Coordinator of Mucosal Immunity [J]. Trends Immunol, 2018, 39(9): 677-696.
- [40] Schnoor M, García Ponce A, Vadillo E, et al. Actin dynamics in the regulation of endothelial barrier functions and neutrophil recruitment during endotoxemia and sepsis [J]. Cell Mol Life Sci, 2017, 74(11): 1985-1997.
- [41] Moriez R, Salvador-Cartier C, Theodorou V, et al. Myosin light chain kinase is involved in lipopolysaccharide-induced disruption of colonic epithelial barrier and bacterial translocation in rats [J]. Am J Pathol, 2005, 167(4): 1071-1079.
- [42] Postler TS, Ghosh S. Understanding the Holobiont: How Microbial Metabolites Affect Human Health and Shape the Immune System [J]. Cell Metab, 2017, 26(1): 110-130.
- [43] Adak A, Khan MR. An insight into gut microbiota and its functionalities [J]. Cell Mol Life Sci, 2019, 76(3): 473-493.
- [44] Manzanares W, Lermieux M, Langlois M, et al. Probiotic and symbiotic therapy in critical illness: a systematic review and meta-analysis [J]. Crit Care, 2016, 19: 262.
- [45] Gong S, Yan Z, Liu Z, 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.
- [46] Dickson RP, Singer BH, Newstead MW, et al. Enrichment of the lung microbiome with gut bacteria in sepsis and the acute respiratory distress syndrome [J]. Nat Microbiol, 2016, 1(10): 16113.
- [47] Li S, Lv J, Li J, et al. Intestinal microbiota impact sepsis associated encephalopathy via the vagus nerve [J]. Neurosci Lett, 2018, 662: 98-104.

(收稿日期: 2021-08-03)

(本文编辑: 余晓曼)