脓毒症肠损伤的发病机制及治疗研究进展

张祖光[1,5] 许天祥[2] 何亚轩[3] 黄智佳[3] 王晓霞[1,4]
[1]内蒙古医科大学内蒙古临床医学院,内蒙古呼和浩特 010110;[2] 内蒙古自治区人民医院腹部肿瘤外科,内蒙古呼和浩特 010017;[3] 内蒙古科技大学包头医学院研究生院,内蒙古包头 014040;[4] 内蒙古自治区人民医院重症医学科,内蒙古呼和浩特 010017;[5] 晋中职业技术学院,山西晋中 030600

摘要 脓毒症是由严重感染引起的综合征,可导致器官功能障碍甚至患者死亡。脓毒症引发肠损伤导致细菌和内毒素移位,进一步加重全身炎症反应而促进脓毒症恶化,最终形成恶性循环。目前,脓毒症肠损伤发病机制错综复杂,涉及肠道屏障破坏、微循环障碍、免疫炎症失衡及肠内菌群失调等。本文对脓毒症肠损伤的发病机制及治疗研究进展进行综述,以期为脓毒症肠损伤寻找新的临床治疗方案。

关键词 脓毒症;炎症反应;肠损伤;机制;治疗靶点
中图分类号 R631;R574.4 **文献标识码** A DOI 10.11768/nkjwzzzz.202509221342

Research progress on the pathogenesis and treatment of sepsis-induced intestinal injury *ZHANG Zu-guang[1,5], XU Tian-xiang[2], HE Ya-xuan[3], HUANG Zhi-jia[3], WANG Xiao-xia[1,4]. [1]Affiliated Inner Mongolia Clinical Medicine College of Inner Mongolia Medical University, Inner Mongolia Hohhot 010110, China; [2]Abdominal Tumor Surgery, Inner Mongolia People's Hospital, Inner Mongolia Hohhot 010017, China; [3]Graduate School of Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science & Technology, Inner Mongolia Baotou 014040, China; [4]Critical Care Medicine, Inner Mongolia People's Hospital, Inner Mongolia Hohhot 010017, China; [5]Jinzhong Vocational and Technical College, Shanxi Jinzhong 030600, China*

Corresponding author: WANG Xiao-xia, E-mail: xiaoxiawang_2012@163.com

Abstract Sepsis is a syndrome caused by severe infection, which can lead to organ dysfunction and even patient death. Sepsis causes intestinal damage, leading to the translocation of bacteria and endotoxins, further exacerbating systemic inflammatory response and promoting the deterioration of sepsis, ultimately forming a vicious cycle. At present, the pathogenesis of sepsis-induced intestinal injury is complex, involving disruption of intestinal barrier, microcirculatory disorders, immune inflammation imbalance, and dysbiosis of intestinal microbiota. This article reviews the pathogenesis and treatment research progress of sepsis-induced intestinal injury, in order to find new clinical treatment options for sepsis-induced intestinal injury.

Key words Sepsis; Inflammatory response; Intestinal Injury; Mechanism; Therapeutic target

脓毒症是因感染引发宿主免疫调节机制紊乱,进而诱发致命性多器官功能衰竭的临床综合征[1]。全球每年有超过 4 890 万人受到脓毒症的影响,其中约有 1 100 万人因其死亡[2]。胃肠道是脓毒症最早受累的靶器官,肠道屏障的破坏可诱发细菌、内毒素移位,放大全身的炎症反应,引发菌血症甚至多脏器功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome,MODS)[3]。本文围绕脓毒症肠损伤发病机制与靶向治疗的最新研究进展展开综述,为临床诊疗优化提供理论参考。

一、脓毒症肠损伤的发病机制

1. 肠道屏障破坏:肠道内拥有大量的细菌及内毒素,但其有独特生理环境,能有效防治炎症反应的发生。当肠黏膜受到严重感染的刺激后会引起肠黏膜完整性的破坏,导致保护功能减弱,进一步出现肠内细菌移位进入人体循环系统。随着炎症介质释放及级联反应的激活导致炎症、免疫反应失调,最终发生 MODS[4]。有研究报道,小鼠经内毒素灌胃后诱发肠道菌群失衡、移位以及黏膜屏障受损[5],进而加快脓毒症进展甚至影响患者的预后[6]。在人体

基金项目:内蒙古医学科学院公立医院科研联合基金科技项目(2023GLLH0012);内蒙古自治区人民医院博士科研启动基金(2024BS07);内蒙古自治区卫生健康科技计划项目(2025WSJK013;2025WSJK010);内蒙古自治区自然科学基金项目(2023MS08019;2018LH08002)
通信作者:王晓霞,E-mail:xiaoxiawang_2012@163.com,内蒙古自治区呼和浩特市昭乌达路 20 号

内肠道构建了强大的黏膜屏障,这些黏膜构成了三大基本防护层,包括物理屏障、生物化学屏障和免疫屏障。其中,紧密连接(tight junction,TJ)在肠黏膜屏障中发挥着至关重要的作用,而闭锁蛋白(Occludin)则是 TJ 的核心成分[7]。在脓毒症状态下,炎症介质和内毒素相关的降钙素原(procalcitonin,PCT)水平升高,会上调肌球蛋白轻链激酶(myosin light chain kinase,MLCK)的表达,引起细胞骨架收缩,从而破坏紧密连接蛋白的结构和功能,同时随着肠黏膜细胞凋亡增加,共同作用下会引起肠黏膜连续性的中断,而发生肠漏[8]。紧密连接的调控涉及多个信号通路的"交叉对话",目前对这个复杂网络中的各通路如何协同、熟主熟次的了解仍不全面。

2. 微循环障碍:由于小肠血液循环依赖于局部调节,同时小肠绒毛微血管随着血压波动易发生变化,因此休克极易促使肠黏膜发生缺血缺氧性损害[9]。脓毒症休克所致器官损伤,其核心作用部位就是肠道,休克引起的微循环障碍会影响肠黏膜的保护机制,引发其出血、溃疡甚至坏死[10]。当机体发生缺血再灌注后,血流量减少的同时导致血流剪刀力减小,低剪刀力作用于肠内皮细胞并对其造成损伤[11]。肠绒毛顶部的上皮细胞也会因肠道缺血引发的低灌注后第一时间发生病理性坏死甚至脱落,使其通透性增加,细菌更容易从肠腔内进入循环系统[12]。同时,儿茶酚胺产生的氧自由基引起肠道的脂质过氧化应激损伤,再次减弱肠屏障的保护作用[13]。脓毒症中,内皮细胞从静息状态转化为活化的炎症表型,但驱动此转化的遗传调控、代谢重编码等深层次机制尚不明确。

3. 炎症失衡与免疫抑制:脓毒症引发的全身炎症反应引起肠屏障受损,肠道内炎症介质和细菌通过受损的黏膜间隙进入循环系统中,播散至全身各个器官,机体会释放大量炎性有害物质,形成级联放大的"瀑布链式炎症反应"。而在此发展过程,炎症因子起到主导的作用,尤其是肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α,TNF-α)、白细胞介素(interleukin,IL)-1β 及 IL-10[14]。这些炎症因子打破平衡的同时也会影响肠道的通透性,最终造成肠道损伤。

炎性反应的不断刺激会引发免疫反应的过度表达,同时对免疫系统也造成不同程度的损害,免疫处于长期抑制状态会引发脓毒症,其治疗需要直面并解决免疫抑制问题[15]。脓毒症病程中的免疫紊乱可划分为全身循环免疫紊乱与肠道局部黏膜免疫微环境失衡两大独立分区,全身免疫抑制以循环及次级淋巴器官的免疫细胞麻痹为特征,而肠道局部免疫微环境失衡则聚焦于肠上皮屏障、肠道相关淋巴组织、菌群与免疫互作的特异性紊乱[16]。T 细胞功能耗竭是脓毒症全身免疫抑制的核心机制,程序死亡蛋白 1(programmed cell death protein-1,PD-1)作为重要的免疫抑制受体之一,其在 T 细胞衰竭过程中起到举足轻重的作用[17]。而脓毒症患者免疫细胞中 PD-1 的高表达会损害其免疫功能[18]。近期关于脓毒症的研究中发现,髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells,MDSCs)通过抑制 T 细胞的增殖并迁移到淋巴结达到抑制免疫功能的作用[19]。与全身免疫不同,肠道局部免疫微环境失衡呈现明显的组织特异性与屏障依赖性[20]。脓毒症状态下,肠上皮细胞凋亡增加、紧密连接蛋白(如 occludin、claudin-1)表达下调,而紧密连接孔隙蛋白(claudin-2)显著上调,导致肠屏障通透性增高、细菌及内毒素易位,形成"渗漏肠"[21]。肠道相关淋巴组织随之发生结构与功能紊乱:上皮内淋巴细胞(intraepithelial lymphocytes,IELs)、固有层淋巴细胞(lamina propria lymphocytes,LPLs)及派尔集合淋巴结(Peyers patches,PPs)中 T 细胞局部耗竭、γδT 细胞减少、分泌型 IgA(sIgA)与 β-防御素等抗菌分子分泌下降,削弱肠道对共生菌及入侵病原体的局部防御[22]。MDSCs 与 PD-1 通路在肠道局部同样发挥关键作用,但具有明显的部位特异性[23]。

4. 菌群失调和移位:在健康人体的消化道中多种微生物共存,它们共同维持着肠道的生态平衡,也是机体抵御病原体入侵的首道关键性的防线[24]。一项实验研究发现,在小鼠脓毒症造模成功后分别取第 1、3、7 天的粪便标本并进行微生物群落和非靶向代谢组学分析,结果发现脓毒症后第 1 天细菌的种类和数量明显减少,而在第 3、7 天分别发现致病菌种类和数量较第 1 天明显增多,而益生菌种类和数量则明显降低[25]。由此可见,脓毒症引起的肠道菌群紊乱主要原因是益生菌的明显减少与致病菌的不断增多。进一步研究发现脓毒症患者由于共生菌丢失、致病菌不断增加而造成的肠道菌群失调,从而引起肠黏膜屏障在结构和功能的改变,影响肠细胞、绒毛细胞及隐窝细胞的正常更新过程。在肠道通透性改变和肠道黏膜免疫功能降低的共同作用下,致病微生物更容易发生易位,增加机体感染的风险性[26]。目前,肠道微生物代谢产物在脓毒症中的作

用机制尚不清楚。在未来的实验中，可以在小鼠盲肠结扎穿孔术（cecal ligation and puncture，CLP）前补充保护性代谢物，以验证这些代谢物的作用和机制。如果可行，可用于改善脓毒症患者预后，为脓毒症的预防提供新思路。

脓毒症肠损伤的发病机制见图 1。

二、治疗研究进展

脓毒症肠损伤传统的治疗方法以早期使用抗生素、稳定血流动力学以及肠内营养支持为主。尽管治疗手段能够暂时缓解脓毒症的症状，但却带来了严重的不良后果，如抗生素的滥用造成肠道菌群失调而加剧肠黏膜损伤，过度的肠内营养可能加重肠道缺血。结合之前的研究成果，脓毒症肠损伤在其发生发展的全过程中，受到炎症、免疫因子等多种因素的共同影响，其相关的分子机制、病理变化及生理学过程极为复杂，这为药物治疗的研发提供了丰富的靶点选择。

1. 阻止肠道屏障破坏：肠道通透性（intestinal permeability，IP）是指肠道黏膜允许物质（如水、电解质、营养物质、微生物及其代谢产物）通过上皮细胞层进入血液循环的一种特性。而肠道屏障功能的维持依赖于多系统、多层次的复杂调控机制。在众多调控机制中，肠黏膜上皮系统是肠道屏障功能的核心组成部分[27]。目前治疗脓毒症肠道屏障损伤的研究药物有：根赤壳菌素（radicicol，RAD）、藤黄酸（gambogic acid，GA）、牛磺鹅去氧胆酸（taurochenodeoxycholicacid，TCDCA）、等。RAD 作为一种 Hsp90 抑制剂，在动物模型中，其抑制作用不仅使骨髓过氧化物酶活性降低了 24%，还可以引起 CXC 趋化因子在 CLP 中的生成量明显减少，同时其有效降低了脓毒症引发的肠道泄漏达 43%，有效缓解 CLP 导致的肠道组织损害[28]。GA 通过阻断 RIP1/RIP3/MLKL 通路，促进 ZO-1 和 Occludin 在大鼠小肠组织中的蛋白表达，对肠组织紧密连接和屏障功能方面具有一定的保护作用[29]。TCDCA 可使黏蛋白分泌增多，协同杯状细胞数量增加，在一定程度上增强肠道屏障的完整性，减轻肠道损伤，从而改善肠道通透性[30]。近年转化研究中新型靶点药物鸟嘌呤核苷酸交换因子 H1（guanine nucleotide exchange factor H1，GEF-H1）抑制剂进入小动物向大动物的过渡阶段，一项近期研究证实，GEF-H1 抑制剂可上调肠上皮紧密连接蛋白的表达，降低脓毒症小鼠肠道通透性，目前正在筹备猪的脓毒症模型转化试验，尚未开展人体实验[31]。临床层面暂无特异性靶向紧密连接修复的化学药物获批上市，仅部分中药复方完成小样本临床探索研究。宣肺通腑中药方剂在 90 例老年脓毒症急性胃肠道损伤患者的随机对照研究显示，其可提升血清 ZO-1 水平，降低肠损伤标志物 D-乳酸，属于早期探索证据[32]。目前，缺乏直接靶向屏障修复的特异性药物，以紧密连接蛋白为直接靶点的治疗药物仍处在临床研究或早期临床试验阶段，尚未成为标准疗法。

2. 改善肠道微循环：脓毒症与肠黏膜微循环障碍之间形成了“肠源性的脓毒症恶性循环”，即脓毒

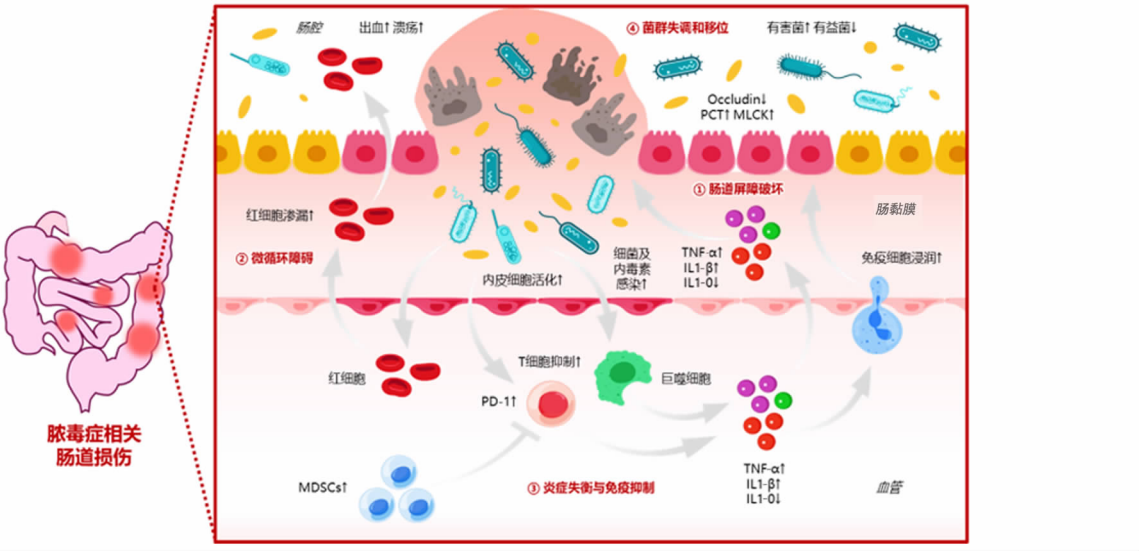


图 1　脓毒症肠损伤的发病机制（脓毒症通过引发肠屏障破坏、肠黏膜微循环障碍、全身及肠道局部炎症免疫失衡、肠道菌群失调协同介导肠损伤，肠源性毒素移位加重全身炎症反应，最终诱发 MODS 的发生）

症的发生会引发肠黏膜微循环障碍,而肠黏膜微循环障碍又可加重脓毒症的发展。未分级肝素(unfractionated heparin,UFH)是一种酸性糖胺聚糖,主要由肥大细胞和嗜碱性粒细胞生成,它作为一种抗凝剂,除了拥有抗凝和抗炎的功能外,还可修复血管内皮细胞的形态与功能,防止糖被脱落,进而提升器官灌注,通过增强灌注血管密度(perfused vessel density,PVD)和微血管血流(microvascular blood flow,MBF)来改善肠道微循环[33]。胰高血糖素样肽2(glucagon-like peptide,GLP-2)是一种由肠道 L 细胞分泌的肠上皮特异性的生长因子。在特定人群,如健康志愿者和短肠综合征患者中分别观察餐后和 GLP-2 用药后引起的肠系膜血流的情况,结果提示 GLP-2 增加受试者肠系膜血流量,从而改善肠道血液循环[34]。氢溴酸山莨菪碱(654-1)是一种抗胆碱能药物,其有效成分山莨菪碱是从茄科植物中提取获得,可通过解除血管痉挛达到扩张微血管的作用,进而促进血液循环的重新分布,最终达到改善微循环的目的。除此之外,山莨菪碱通过减少血乳酸的生成,从而抑制其引发异常的外周灌注,最终改善脓毒症休克患者的微循环[35]。近期一项纳入 404 例脓毒症休克国际多中心随机对照研究证实,山莨菪碱可改善全身及肠道微循环、纠正脓毒症、下调 D-二聚体,从而降低患者 28 d 病死率[36]。目前,绝大多数的药物广泛作用于全身,无法精准靶向肠道微血管,未来需要开发出更具有靶向性的药物同时兼顾抗凝、抗炎、保护内皮和改善细胞代谢的作用。

3. 干预炎症反应和免疫抑制:脓毒症肠损伤的发病核心是过度的炎性反应和长期的免疫抑制状态。其治疗的关键在于早期“刹车”过度的炎症风暴,后期“加油”逆转免疫麻痹。他汀类药物通过抑制 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶(HMG-CoA 还原酶)发挥降脂作用,而其多效性在脓毒症治疗中具有潜在靶点,其抗炎作用是通过抑制 NF-κB 通路,减少促炎因子释放;其内皮保护作用是增加一氧化氮生物利用度以及降低粘附分子-1 的表达;其免疫调节作用是调节巨噬细胞和中性粒细胞的功能,减轻过度炎症反应;其抗氧化应激的作用是减少活性氧的产生,缓解氧化损伤[37]。2025 年一项纳入 12 140 例重症脓毒症倾向性匹配队列研究证实,入院前长期服用他汀可降低脓毒症患者肠损伤的发生率和 28d 病死率,但在脓毒症急性期用药证据不足[38]。维生素 C(亦称抗坏血酸)属于水溶性维生素,也是常用的抗氧化剂,其可以有效抑制高迁移率组蛋白 B1(HMBG1)的释放和活性来减轻脓毒症的炎性反应,同时可以减少氧化应激对糖皮质激素受体的损害,增强激素的敏感性,提高抗炎效率;其对细胞毒性 T 淋巴细胞有双向调节作用,既可以增强抗肿瘤和抗病毒的功能,又可以抑制过度活化导致的免疫病理损伤[39]。近期一项纳入 24 项随机对照研究的荟萃分析提示:仅合并重度氧化应激、肠衰竭亚组患者可从大剂量维生素 C 中获益,而对重症休克患者大剂量维生素 C 反而升高器官衰竭的风险,因此指南仅推荐个体化小剂量补充[40]。

4. 调节肠道菌群,减少细菌移位:肠道微生物群是引起脓毒症的主要病原体来源,保持健康的肠道微生物群可以建立对肠道病原体定植的抵抗力。早期肠内营养包括使用关键的肠道保护免疫营养素,如谷氨酰胺、omega-3 脂肪酸和微量元素硒等,已被证明可以减少脓毒症并发症的发生率,改善肠道屏障功能,缩短住院时间,提高生存率[41]。地中海饮食,以富含植物性食物、橄榄油、鱼类等为特点,其促进有益菌生长同时抑制致病菌繁殖,有助于减轻炎症反应、促进肠功能恢复以及提高肠道对营养物质的吸收率[42]。生态制剂可有效平衡微生态环境,调整肠道菌群紊乱,保障肠道屏障功能的完整性。益生菌主要是特定的乳酸菌菌株,益生元是特定的植物纤维,而合生元是益生菌和益生元通过黄金比例配伍而成,产生的总效应超过各自单独作用之和,起到增效的作用,为胃肠功能提供全方位的保护[43]。近期有研究发现,菊花糖益生元Ⅱ期临床试验中仅轻症脓毒症亚组获益,但重症患者无效,仍需Ⅲ期临床验证[44]。虽然强调早期肠内营养,但对于血流动力学极不稳定的患者如何平衡营养支持与肠缺血的风险仍是挑战。生态制剂使用可能会导致不良后果,尤其胃肠道受损的患者在服用后可能会引起肠道通透性增加,肠道氧输送减少。因此,在考虑使用生态制剂时,给药的时机至关重要。

三、现状与展望

脓毒症肠损伤核心机制主要涉及肠道屏障破坏、微循环障碍、免疫炎症失衡及肠内菌群失调等多方面。脓毒症肠损伤的传统治疗主要以液体复苏、抗感染和支持治疗为主,目前对其治疗策略更倾向于靶向干预,但仍存在一些不足:①一些潜在的生物标志物尚未成为常规的临床检测指标,同时其敏感度、特异性以及结果解读易受外界干扰,限制其广泛应用;②微生态调节仍存在争议和风险,如菌株选择无共识、使用的时机和安全性不确定;③当前大多数

的靶向策略集中在抗损伤,对促修复的靶点挖掘不足,无法从根本上逆转肠功能障碍。未来研究需要更深入的探索新靶点,随着人工智能在医疗领域的不断突破和广泛应用,通过数据挖掘、模型预测和精准医疗手段准确识别病变特征,做到对疾病的精准治疗,今后有望成为攻克脓毒症肠损伤的重要引擎。

参 考 文 献

1 Schlapbach LJ, Watson RS, Sorce LR, et al. International consensus criteria for pediatric sepsis and septic shock[J]. JAMA, 2024, 331(8): 665-674.

2 Sun Z, Song Y, Li J, et al. Potential biomarker for diagnosis and therapy of sepsis: Lactylation[J]. Immun Inflamm Dis, 2023, 11(10): e1042.

3 Xu X, Huang X, Xiao L, et al. Mechanism of electro-acupuncture in alleviating intestinal injury in septic mice via polyamine-related M2-macrophage polarization[J]. Front Immunol, 2024, 15: 1373876.

4 Ning W, Gao G, Zhou Y, et al. Calcitonin gene-related peptide ameliorates sepsis-induced intestinal injury by suppressing NLRP3 inflammasome activation[J]. Int Immunopharmacol, 2023, 116: 109747.

5 Wang Y, Deng H, Xiao L, et al. Escherichia coli Nissle 1917 Protects against Sepsis-Induced Intestinal Damage by Regulating the SCFA/GPRs Signaling Pathway[J]. Microorganisms, 2024, 12(8): 1622.

6 Yang H, Zhang ZC. Sepsis-induced myocardial dysfunction: the role of mitochondrial dysfunction [J]. Inflamm Res, 2021, 70(4): 379-387.

7 Duan YT, Huang JJ, Sun MJ, et al. Poria cocos Polysaccharide im-Proves intestinal barrier function and maintains intestinal homeostasis in mice[J]. Int J Biol Macromol, 2023, 249: 125953.

8 Liu HH, Wang JS, Lin JZ, et al. Procalcitonin impairs intestinal muco-sal barrier by decreasing occludin expression via activation of P-PKCα in septic rats[J]. J Trauma Emerg Electron Version, 2023, 11(1): 1-9.

9 Archontakis-Barakakis P, Mavridis T, Chlorogiannis DD, et al. Intestinal oxygen utilisation and cellular adaptation during intestinal ischaemia-reperfusion injury[J]. Clin Transl Med, 2025, 15(1): e70136.

10 Shi Z, Jiao Y, Lai Z, et al. Evaluation of the protective role of resveratrol on LPS-induced septic intestinal barrier function via TLR4/MyD88/NF-κB signaling pathways[J]. Sci Rep, 2025, 15(1): 828.

11 Marton J, Ciocan RA, Baldea I, et al. Molecular mechanisms dynamic lesions and therapeutic targets in intestinal ischemia-reperfusion injury: A systematic review[J]. Int J Mol Sci, 2026, 27(4): 1763.

12 Deng F, Sun QS, Xie S, et al. Intestinal ischemia/reperfusion injury: mechanisms diagnosis and therapeutic advances[J]. Int J Biol Sci, 2026, 22(8): 4059-4073.

13 Caetano-Silva E, Hilt M, Valishev I, et al. Social stress worsens colitis through β-adrenergic-driven oxidative stress in intestinal mucosal compartments[J]. Brain Behav Immun, 2026, 132: 106222.

14 Reddy H, Javvaji CK, Malali S, et al. Navigating the cytokine storm: A comprehensive review of chemokines and cytokines in sepsis[J]. Cureus, 2024, 16(2): e54275.

15 Gao X, Cai S, Li X, et al. Sepsis-induced immunosuppression: mechanisms, biomarkers and immunotherapy[J]. Front Immunol, 2025, 16: 1577105.

16 Oami T, Abtahi S, Shimazui T, et al. Claudin-2 upregulation enhances intestinal permeability immune activation dysbiosis and mortality in sepsis[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2024, 121(10): e2217877121.

17 Zhong S, Yin Y. Regulatory role of the programmed cell death 1 signaling pathway in sepsis induced immunosuppression[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1183542.

18 Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2021, 22(2): 198-211.

19 Zhang W, Fang X, Gao C, et al. MDSCs in sepsis-induced immunosuppression and its potential therapeutic targets[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2023, 69: 90-103.

20 Hu J, Wang W, Wang M, et al. Immunological pathogenesis of inflammatory bowel disease: focus on tissue resident memory T cells[J]. Front Immunol, 2025, 16: 1591584.

21 Yan Z, Niu L, Wang S, et al. Intestinal Piezo1 aggravates intestinal barrier dysfunction during sepsis by mediating Ca^{2+} influx[J]. J Transl Med, 2024, 22(1): 332.

22 Li L, Jiang N, Jin Y, et al. The role of CD57^{+} γδ T cells in the immune pathogenesis of patients with sepsis[J]. J Leukoc Biol, 2025, 117(4): qiaf015.

23 Wang Y, Guo T, Xing X, et al. The accumulation of myeloid-derived suppressor cells participates in abdominal infection-induced tumor progression through the PD-L1/PD-1 axis[J]. Mol Oncol, 2025, 19(5): 1532-1545.

24 Chen Y, Xiao L, Zhou M, et al. The microbiota: a crucial mediator in gut homeostasis and colonization resistance[J]. Front Microbiol, 2024, 15: 1417864.

25 Ma X, Jia X, Peng Y, et al. Gut microbiota disruption during sepsis and the influence of innate metabolites on sepsis prognosis[J]. Int Microbiol, 2023, 26(4): 929-938.

26 Yu J, Liu X. Gut microbiota and sepsis: mechanisms, clinical correlations, and therapeutic prospects[J]. Front Med (Lausanne), 2026, 13: 1793041.

27 Schoultz I, Keita AV. The intestinal barrier and current techniques for the assessment of gut permeability[J]. Cells, 2020, 9(8): 1909.

28 Zhao Y. Huang ZJ, Rahman M. et al, Radicicol an Hsp90 inhibitor inhibits intestinal inflammation and leakage inabdominal sepsis[J]. J Surg Res, 2013, 182(2): 312-318.

29 曾静,杨舒雅,钱娴静,等. 藤黄酸对脓毒症大鼠肠道损伤的保护作用[J]. 南昌大学学报(医学版), 2024, 64(2): 23-27.

30 钱鑫娜,朱文卿,邱憬. 牛磺鹅去氧胆酸对兔实验性肠炎损伤的保护作用初探[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2024, 44(4): 475-482.

31 Lin Z, Jiang H, Ni C, et al. Mechanism of Gzma-mediated GEF-H1 activation in intestinal epithelial cells leading to intestinal barrier dysfunction in sepsis[J]. Clin Transl Med, 2026, 16(4): e70651.

(下转第 520 页)

Iran J Kidney Dis,2012,6(6):467-469.
11 Aloui S,Bchir S,Ben Saleh M,et al. Hemophagocytic syndrome in a pregnant renal transplant recipient associated with cytomegalovirus infection[J]. Exp Clin Transplant,2021,19(7):739-743.
12 Lehmberg K,Nichols KE,Henter JI,et al. Consensus recommendations for the diagnosis and management of hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with malignancies[J]. Haematologica,2015,100(8):997-1004.
13 Nakanuma S,Gabata R,Okazaki M,et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis with elevated cytokines related to macrophage activation after liver transplantation for autoimmune hepatitis:A case report[J]. Transplant Proc,2023,55(1):123-127.
14 Saito M,Yano Y,Minami A,et al. Autoimmune-associated hemophagocytic syndrome originating from autoimmune hepatitis with a successful response to therapy[J]. Intern Med,2014,53:103-107.
15 Qiang Q,Zhengde X,Shuang Y,et al. Prevalence of Coinfection in children with Epstein-Barr virus-associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis[J]. J Pediatr Hematol Oncol,2012,34:e45-e48.
16 Kato M,Lee S,Morishita T,et al. Hemophagocytic syndrome due to Epstein-Barr virus and cytomegalovirus Coinfection in a patient on Adalimumab[J]. J Infect Chemother,2022,28:823-827.
17 Ferrari de Freitas L,de Melo Silva J,Nogueira Barbosa A,et al. Epidemiological and liver biomarkers profile of Epstein-Barr virus infection and its coinfection with cytomegalovirus in patients with hematological diseases[J]. Biomolecules,2021,11:1151.
18 La Rosée P,Horne A,Hines M,et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults[J]. Blood,2019,133(23):2465-2477.
19 Zhou J,Zhou J,Wu ZQ,et al. Ferritin index is a strong prognostic marker in adult hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Int J Clin Pract,2021,75(3):e13704.
20 Ellen CE,Yu X,Kozinetz CA,et al. Highly elevated ferritin levels and the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Pediatr Blood Cancer,2008,50(6):1227-1235.
21 Dong J,Xie F,Jia L,et al. Clinical characteristics of liver failure with hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Sci Rep,2019,9(1):8125.
22 Trottestam H,Horne A,Aricó M,et al. Chemoimmunotherapy for Hemophagocytic Lymphohistiocytosis:long-term results of the HLH-94 treatment protocol[J]. Blood,2011,118:4577-4584.
23 Wohlfarth P,Agis H,Gualdoni GA,et al. Interleukin 1 receptor antagonist Anakinra,intravenous immunoglobulin,and corticosteroids in the management of critically ill adult patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. J Intensive Care Med,2019,34:723-731.
24 Wohlfarth P,Agis H,Gualdoni GA,et al. Interleukin 1 receptor antagonist Anakinra,intravenous immunoglobulin,and corticosteroids in the management of critically ill adult patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. J Intensive Care Med,2019,34:723-731.
25 Ballow M. Mechanisms of immune regulation by IVIG[J]. Curr Opin Allergy Clin Immun,2014,14:509-515.

(2024-11-19 收稿 2026-08-12 修回)

(上接第 511 页)

32 王辉,蒋庆雨. 基于“肺-肠”轴理论运用宣肺通腑法保护肠屏障防治老年脓毒症急性胃肠损伤的临床研究[J]. 中国中西医结合消化杂志,2024,32(9):796-800.
33 Zhang H,Sun Y,An X,et al. Unfractionated Heparin Improves the Intestinal Microcirculation in a Canine Septic Shock Model[J]. Mediators Inflamm,2021,2021:9985397.
34 Hansen LB. GLP-2 and mesenteric blood flow[J]. Dan Med J,2013,60(5):B4634.
35 洪思白,尤德源,何玲玲,等. 氢溴酸山莨菪碱改善脓毒症休克患者微循环障碍的初步观察[J]. 微循环学杂志,2024,34(1):27-30.
36 Zhang F,Mei X,Zhou P,et al. Anisodamine hydrobromide in the treatment of critically ill patients with septic shock:a multicenter randomized controlled trial[J]. Ann Med,2023,55(2):2264318.
37 Tang Z,Ning Z,Li Z. The beneficial effects of Rosuvastatin in inhibiting inflammation in sepsis[J]. Aging (Albany NY),2024,16(12):10424-10434.
38 Philippou C,Tsioutis C,Tsiappari M,et al. The impact of statin use on sepsis mortality:A systematic review and Meta-Analysis[J]. Medicina (Kaunas),2025,61(9):1563.
39 Chen C,Zhang J Z,Wan X Y,et al. High-dose vitamin C in sepsis[J]. Chin J Intern Med,2019,58(3):233-236.
40 Wen C,Li Y,Hu Q,et al. IV Vitamin C in sepsis:A latest systematic review and Meta-Analysis[J]. Int J Clin Pract,2023,2023:6733465.
41 杨基,闫新明. 早期肠内营养有利于改善脓毒性休克的临床症状[J]. 内科急危重症杂志,2025,31(1):45-48.
42 Beam A. Clinger E,Hao L. Effect of diet and dietary components on the composition of the gut microbiota[J]. Nutrients,2021,13(8):2795.
43 Smolinska S,Popescu FD,Zemelka-Wiacek M. A Review of the Influence of Prebiotics,Probiotics,Synbiotics,and Postbiotics on the Human Gut Microbiome and Intestinal Integrity[J]. J Clin Med,2025,14(11):3673.
44 Park H,Lynch E,Tillman A,et al. A phase 2 randomized,placebo-controlled trial of inulin for the prevention of gut pathogen colonization and infection among patients admitted to the intensive care unit for sepsis[J]. Crit Care,2025,29(1):21.

(2025-09-22 收稿 2026-06-12 修回)