

肠道微生物代谢物在脓毒症发生发展机制中的作用

梁嘉雯, 张帆*

重庆医科大学附属璧山医院(重庆市璧山区人民医院)麻醉科, 重庆

收稿日期: 2026年5月29日; 录用日期: 2026年6月23日; 发布日期: 2026年6月30日

摘要

脓毒症是由宿主对感染反应失调引发的危及生命的器官功能障碍, 有预后差、病死率高等特点, 明确脓毒症及其并发症的发生机制一直是亟待解决的问题。随着“微生物-肠-脑轴”双向调节机制进入人们视野, 大量研究证明脓毒症及其并发症与该机制具有高度相关性, 其中肠道微生物衍生的大量代谢物扮演了关键角色。本文聚焦于肠道微生物代谢物在脓毒症发生发展中的作用机制, 系统综述这些代谢物如何通过调节肠道屏障功能、全身炎症反应、免疫细胞极化及远隔器官损伤等途径参与脓毒症的病理过程。旨在为该领域的深入研究提供理论依据, 并探索基于代谢物的潜在治疗靶点。

关键词

脓毒症, 肠道微生物组, 微生物-肠-脑轴, 短链脂肪酸, 胆汁酸

The Role of the Intestinal Microbial Metabolites in the Pathogenesis of Sepsis

Jiawen Liang, Fan Zhang*

Department of Anesthesiology, Bishan Hospital of Chongqing Medical University (Bishan Hospital of Chongqing), Chongqing

Received: May 29, 2026; accepted: June 23, 2026; published: June 30, 2026

Abstract

Sepsis is defined as a life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to

*通讯作者。

文章引用: 梁嘉雯, 张帆. 肠道微生物代谢物在脓毒症发生发展机制中的作用[J]. 临床医学进展, 2026, 16(7): 27-34.
DOI: 10.12677/acm.2026.1672494

infection, characterized by poor prognosis and high mortality. Clarifying the mechanisms underlying sepsis and its complications have always been an urgent issue to be addressed. With the emergence of the bidirectional regulatory “microbiota - gut - brain axis” concept, a growing body of evidence has demonstrated a strong correlation between sepsis and its complications and this axis, in which gut microbiota-derived metabolites play a critical role. This review focuses on the mechanisms by which gut microbial metabolites contribute to the onset and progression of sepsis, systematically summarizing how these metabolites participate in the pathological processes of sepsis by modulating intestinal barrier function, systemic inflammatory responses, immune cell polarization, and remote organ injury. The aim is to provide a theoretical foundation for further research in this field and to explore metabolite-based potential therapeutic targets.

Keywords

Sepsis, Gut Microbiome, Microbiota - Gut - Brain Axis, Short-Chain Fatty Acid, Bile Acid

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

脓毒症是一种由感染诱发的机体炎症反应及免疫系统功能异常的症候群,可诱发危及患者生命健康的多器官功能障碍,后期可进一步发展为脓毒性休克,具有高病死率的特点,是威胁全球人类健康的难治性疾病[1]。临床研究显示,脓毒症患者可并发多种合并症,如脓毒症相关性脑病。值得注意的是,在脓毒症病理生理的演化过程中,中枢神经系统炎症所致大脑功能紊乱可加剧脓毒症预后不良。有鉴于此,既往的学者对脓毒症的发生机制进行了大量的研究,如关于脓毒症发病机制的宿主免疫反应失衡、凝血功能障碍等学说[2]。这些学说对于脓毒症的治疗提供了良好的理论指导,有助于患者的快速康复。尽管如此,基于上述学说的脓毒症的治疗往往存在不足之处,提示脓毒症发生发展的机制尚需进一步明确。

新近的研究发现,肠道微生物可以通过调节肠道运动、免疫反应等来直接影响肠道内稳态,进而释放各种生物学信号直接或间接影响中枢神经系统[3]。不仅如此,大量的研究也显示,中枢神经系统也有调节肠道运动、分泌、血流及免疫功能等的作用[4] [5]。基于此类研究结果,Cryan等[3]于2012年提出了“微生物-肠-脑轴”假说,即:大脑、肠道及肠道微生物群可通过神经、内分泌、免疫等途径相连,进而发挥生物学效应。由此可见,“脑-肠-微生物”轴在维持肠道内稳态和调节肠道功能中起着重要的作用,而肠道免疫失调可能是脓毒症病因及其病程发展的重要驱动因素,因此,本文聚焦于肠道微生物衍生的重要代谢物,系统阐述它们通过调节肠道屏障功能、全身炎症反应、免疫细胞功能及远隔器官损伤等途径参与脓毒症发生发展的具体机制。

2. 脓毒症对肠道微生物及消化道的的影响

人体肠道内存在多达 10^{14} 个细菌,可分为 500 多个不同的种类,形成了一个丰富的微生物生态系统[6]。现已明确,健康人体肠道主要有四大菌门,其中厚壁菌门和拟杆菌门占绝对优势,两者可占肠道微生物含量的 90%以上,变形菌门在肠道中的比例常小于 10% [7]。厚壁菌的代谢产物丁酸盐为肠道上皮细胞的主要能量来源,而变形菌通常为致病菌,其外膜的脂多糖(Lipopolysaccharides, LPS)为主要的致病因素。

健康的人类肠道处于缺氧环境,而脓毒症患者发生肠道炎症会增加肠道上皮细胞的氧合作用,破坏

肠道的缺氧环境, 导致专性厌氧的厚壁菌及其代谢产物减少, 进而诱发肠道上皮细胞的凋亡, 最终造成肠道黏膜屏障功能的破坏。与此同时, 肠道缺氧环境的破坏也会引起兼性厌氧的变形菌增多, 导致内毒素入血, 加重脓毒症的症状, 形成恶性循环。有意思的是, 临床研究显示重症监护室中脓毒症与非脓症患者均发生了肠道菌群紊乱, 表现为菌群多样性下降及结构改变、专性厌氧菌减少而兼性厌氧菌增多[8]。动物研究结果则发现, 内毒素血症模型小鼠肠道菌群在门水平上呈现厚壁菌门数量先减少后恢复, 变形菌门先增多后减少的现象, 提示脓毒症及其相关疾病对肠道菌群的影响仍需进一步的明确[9]。

不仅如此, 脓毒症还会导致肠道微生物的功能改变。正常情况下, 肠道微生物在肠道上皮表面会形成一层生物膜, 有防御、营养和传递信号的功能。肠道微生物的产物短链脂肪酸(short-chain fatty acid, SCFA)在这些功能中起着重要的作用。SCFAs 主要由厚壁菌与拟杆菌群产生, 包括乙酸、丙酸、丁酸。其作为肠道上皮细胞的主要能量来源, 影响细胞的增殖和分化, 通过调节免疫细胞的功能发挥抗炎作用, 可刺激肠道内分泌细胞分泌激素来调节食物摄入、胰岛素分泌和肠道功能。除此以外, SCFAs 还能够通过增强紧密连接蛋白的表达和调节抗菌肽的分泌来维护肠道屏障功能[10] [11]。但脓毒症患者的粪便中的 SCFAs 的含量与同年龄段的正常人相比显著减少, 这可能导致脓症患者肠道内的微生物对其肠道上皮细胞的保护功能减弱[12]。值得关注的是, 抗生素可能是脓症患者肠道微生物组发生改变的重要驱动因素之一。有研究发现, 接受抗生素治疗导致大肠杆菌在同种异体造血细胞移植患者的结肠内大量增殖, 通过粪便移植增加产生 SCFAs 的微生物群后, 可以改善此类患者肠道清除致病菌的能力, 提示我们应该加强对于接受抗生素治疗的脓症患者肠道功能变化的关注[13]。

与此同时, 肠道微生物组的改变也会增加脓毒症的易感性。研究发现, 接受同种异体造血干细胞移植的患者在移植术前至移植术后 35 天内肠道菌群结构发生了显著改变, 当肠球菌占支配地位时, 患者发生万古霉素耐药肠球菌血症的风险增加 9 倍, 而当变形菌占支配地位时, 患者发生革兰氏阴性杆菌血症的风险增加 5 倍, 提示肠道微生物组变化与脓毒症的发生密切相关[14]。不仅如此, 新近的研究显示肠道微生物组的变化可能是介导器官功能损伤及脓毒症变化的重要靶点。外周血中检测到肠道菌群 DNA 的急性胰腺炎患者往往合并有菌血症, 且菌血症的存在与急性胰腺炎的严重程度呈正相关, 提示肠道微生物组易位在急性胰腺炎并发的脓毒症中发挥了重要作用[15]。动物实验则提示, 由脓毒症引起的肝损伤可通过粪便移植得到改善, 显示出肠道微生物组在脓毒症及器官损伤发展过程中的独特作用。因此, 纠正肠道微生物的易位及变化可能是阻断脓毒症进程、保护器官功能的重要手段。上述肠道微生物及其代谢物(尤其是 SCFAs)的变化, 不仅是肠道局部事件, 更可通过血液循环系统影响全身免疫应答及远隔器官功能, 成为连接肠道菌群失调与脓毒症全身性损伤的关键介质。

3. 代谢物介导的远隔器官损伤——以中枢神经系统为例

脓毒症诱导的肠道菌群失调及代谢物改变, 不仅影响肠道局部, 还可通过“微生物-肠-脑轴”波及中枢神经系统。脓症患者发生全身炎症反应, 累及中枢神经系统时可发生脓毒症相关脑病(sepsis associated encephalopathy, SAE), 主要表现为谵妄、昏迷等意识状态改变, 往往提示患者预后不良, 给患者家庭及社会造成极大负担。部分学者提出神经炎症反应、血脑屏障受损、中枢神经系统解剖学改变等可能是 SAE 发生的重要机制[16]。针对啮齿类动物的研究发现, 脓毒症大鼠体内 LPS 进入脑组织后可刺激机体产生并释放大量炎症因子, 直接导致少突胶质细胞死亡及引发神经脱髓鞘反应, 提示脱髓鞘反应为 SAE 产生的可能机制之一。此外, 与正常小鼠相比, 脓毒症小鼠建模 8 小时后, 脑内小胶质细胞数目增多及胞体增大, 细胞表现为明显的活化状态, 提示 LPS 诱发的神经炎症反应与小胶质细胞的激活相关[17]。值得注意的是, 丁酸盐等短链脂肪酸已被证实可穿过血脑屏障, 抑制小胶质细胞过度活化及促炎因子释放; 脓毒症时丁酸盐减少可能解除这种抑制, 从而加剧神经炎症。进一步的研究则发现, 线粒体功能障

碍与 SAE 的发生密切相关,且线粒体功能障碍的发生先于小胶质细胞的激活,因此研究少突胶质细胞及小胶质细胞病理改变的诱因可能是探索 SAE 发病机制的重要手段[18]。脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)是神经营养因子家族的重要成员,可支持多种神经元生存、发育、分化及修复,参与神经元结构和形态可塑性的调节,也参与突触连接和神经递质的传递。新进研究证实,药物可以通过逆转神经炎症、上调神经营养因子的表达和保持血脑屏障完整性来减轻脓毒症后的认知损伤[19]。有趣的是,Grandi 等[20]的研究发现,谵妄患者入院时的血清 BDNF 水平显著高于非谵妄对照组,提示入院时患者血清 BDNF 水平升高可能与 ICU 患者谵妄的发生有关。对于非重症患者的研究也发现,SAE 患者的 BDNF 水平高于单纯脓毒症患者及谵妄(无脓毒症/感染)患者[21]。值得提醒的是,BDNF 基因在表达过程中会先转录翻译为 BDNF 前体蛋白(the precursor of brain-derived neurotrophic factor, proBDNF),进而通过蛋白酶水解产生 BDNF 成熟体。然而既往的研究发现,proBDNF 的作用与 BDNF 相反,其与下游受体的结合能够促进神经元死亡及抑制其突触可塑性。考虑到上述报道中 BDNF 作用中的“阴阳现象”,其在 SAE 发生发展中所扮演的角色可以是今后研究的要点。

现已明确,脓毒症不仅能够影响中枢神经,也会作用于外周神经系统。神经肌肉接头(neuromuscular junction, NMJ)的完整性对于维持运动神经与肌肉纤维的稳定性具有重要作用。NMJ 的本质为运动神经末梢与肌纤维形成的突触,因此突触前膜、突触间隙、突触后膜任一部位的病变均可造成 NMJ 电-化学传递障碍,进而导致骨骼肌运动障碍,病程长时可出现肌肉萎缩。脓毒症肌肉萎缩是脓毒症严重并发症之一,严重影响运动和呼吸系统功能。目前普遍认为脓毒症期间糖、脂肪的利用障碍诱发骨骼肌蛋白过度降解导致的负氮平衡是造成该现象的主导因素[22]。然而, Liu 等[23]通过研究脓毒症大鼠与去神经大鼠的 NMJ 变化发现,慢性脓毒症对 NMJ 有类似去神经支配的效果,表现为异质性烟碱型乙酰胆碱受体(nicotinic acetylcholine receptors, nAChRs)的上调、终板面积的增加以及运动神经元轴突的脱髓鞘,提示脓毒症对外周神经的影响可能也是引起患者肌肉无力的重要原因。

目前,主流的研究主要集中于脓毒症对高级中枢及外周神经系统的影响,脊髓是许多躯体运动反射的初级中枢,其反射活动受高位中枢的控制,然而目前对脓毒症发病机制的探索仍缺乏对初级中枢的研究。部分学者在动物研究中发现脓毒症可诱发急性神经炎症,包括脊髓内小胶质细胞激活和促炎细胞因子上调,导致脊髓神经元剧烈缺血和白质水肿[24]。尽管如此,讨论脓毒症对低位中枢影响的文章仍有待补充。

4. 下丘脑-垂体-肾上腺(Hypothalamic-Pituitary-Adrenal, HPA)轴是连接脓毒症与微生物-肠-脑轴的重要途径

HPA 轴在微生物、肠道及大脑的交互作用中起着重要的作用。皮质醇受体在肠道的各类细胞上均有表达,以调节肠道功能,影响肠道微生物的组成。皮质醇水平的升高与肠道微生物成分的改变和肠道通透性的增加有关,可能导致炎症、大脑功能障碍和各种中枢神经系统疾病的发生。

现已明确,脓毒症会通过影响 HPA 轴的反应以加重感染,其可导致 HPA 轴功能受损,表现为促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)合成下降、类固醇生成减少和皮质醇向组织传递减少、血浆清除增加以及组织对皮质醇的敏感性降低[25]。脓毒症可通过细胞因子特别是白细胞介素-1 (Interleukin-1, IL-1)刺激下丘脑/垂体,诱导双相反应,最终导致垂体前叶 ACTH 浓度逐渐下降。表观遗传学是研究基因的核苷酸序列不发生改变的情况下,基因表达的可遗传的变化的一门遗传学分支学科,其机制主要包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰、RNA 编辑等。新进研究发现,炎症能够刺激免疫细胞产生 IL-1 β ,上调 DNA 甲基转移酶 1 (DNMT1)的表达,促进琥珀酸脱氢酶(Succinate dehydrogenase, SDH) B 启动子区域的甲基化,降低 SDHB 的表达以扰乱三羧酸循环,最终破坏 SDH 的功能,导致类固醇生成减少。该研究

的发现为炎症相关的类固醇生成受损提供了合理的假说,进一步印证了炎症与 HPA 轴的相关性,也为相关的治疗提供了新的探索方向[26]。皮质醇是参与应激反应的重要物质,机体发生遭受感染刺激时,腺垂体立即释放大量的 ACTH,并使糖皮质激素快速大量分泌。Nguyen 等[27]的研究发现,皮质醇为脓毒症患者发生脑功能障碍的危险因素。动物研究发现,LPS 诱导大鼠海马体发生神经炎症过程中注射地塞米松会抑制特定促炎基因的表达,但能维持小胶质细胞的激活[28]。由此可见,脓毒症患者血浆皮质醇升高可能是其发生 SAE 的原因之一,但其具体作用机制仍需进一步探索。

胆汁酸(bile acid, BA)是胆固醇代谢的产物,主要在肝脏中作为初级 BAs 产生,并在肠道微生物作用下生成次级 BAs。张莉鹏等[29]的研究显示,1 月~12 岁的脓毒症患者早期 BAs 代谢紊乱,且特定 BAs 可单独作为儿童脓毒症诊断的潜在预测指标。现已明确,次级 BAs 经肠道重吸收后可进入体循环最终到达大脑,且 BAs 可通过激活下丘脑中表达的法尼醇 X 受体(Farnesoid X Receptor, FXR)来抑制促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin releasing hormone, CRH)的释放从而调节 HPA 轴的活性[5]。此外,敲除小鼠脑内 FXR 发现,FXR 信号的缺失扰乱了海马和小脑中 γ -氨基丁酸到谷氨酸的平衡,并使认知功能和运动协调能力受损[30]。因此脓毒症发生发展过程中肠道产生的 BAs,通过 FXR 可发挥何种肠-脑轴效应是值得深入探索的方向。不仅如此,BAs 还可以与下丘脑室旁核中表达的 TGR5 相互作用,通过增加 CRH 来刺激 HPA 轴激活碘化甲腺氨酸脱碘酶,从而将非活化 T3 转化为活化的 T4,参与细胞代谢[31]。胆汁的淤积也可加重与 NLRP3 炎症小体激活相关的脓毒症的病理发展,最终造成多器官功能严重损伤[32]。针对啮齿类动物的研究则发现,牛黄熊去氧胆酸作为次级 BA 可激活 TGR5 受体介导的小胶质细胞内 cAMP 水平的增加,从而抑制小胶质细胞分泌干扰素 γ (interferon γ , INF γ)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)等促炎性因子,最终发挥抗炎作用[33]。BAs 还可以通过血脑屏障,通过激活膜和核受体或影响神经递质受体的激活来调节大脑功能。由此可见,BAs 不仅影响脓毒症的发展,还能影响 HPA 轴活性及大脑功能,胆汁酸可能作为活化 HPA 轴及治疗脓毒症的新靶点。

5. 基于“微生物-肠-脑轴”的脓毒症干预策略

前文已详述,“微生物-肠-脑轴”的双向调节紊乱,尤其是肠道菌群失调、肠屏障受损、HPA 轴功能异常及神经炎症,在脓毒症的发生与发展中扮演着关键角色。这为开发新的脓毒症治疗策略提供了极具潜力的靶点。目前,旨在修复该轴功能的多种干预手段,如益生菌、合生元、粪菌移植及靶向胆汁酸代谢的药物,已成为研究热点。

多项临床前及临床研究已证实,益生菌通过调节肠道菌群稳态、增强肠道屏障功能及调控全身免疫反应,在脓毒症的治疗中展现出重要的辅助潜力。基于“微生物-肠-脑轴”理论,益生菌可能通过恢复脓毒症诱导的肠道微生态失衡(如增加有益菌丰度、减少致病性变形菌),进而减轻系统性炎症与器官损伤。Maulida 等[34]针对早产新生儿的系统评价与 Meta 分析显示,益生菌补充剂可显著降低晚发性败血症的发生风险(RR 0.83, 95%CI 0.72~0.95),其中多菌株制剂(RR 0.76)及低剂量方案(RR 0.72)效果更为突出,并可缩短住院时间。Piccioni 等[35]在系统综述中指出,益生菌、合生元及后生元通过产生短链脂肪酸、竞争性排斥病原体及增强肠上皮紧密连接,有助于修复脓毒症中的肠道屏障功能障碍,但临床证据仍存在异质性,且重症患者使用益生菌需警惕菌血症风险。Wang 等[36]进一步综述了益生菌在脓毒症中的免疫调节机制,包括减少促炎细胞因子(TNF- α 、IL-6)、增强巨噬细胞吞噬活性以及保护肠黏膜完整性;动物实验中鼠李糖乳杆菌 GG 及大肠杆菌 Nissle 1917 可显著提高脓毒症小鼠的生存率。综合当前证据,益生菌作为脓毒症辅助治疗策略具有良好前景,但其菌株特异性、给药时机、患者异质性及潜在安全性问题仍需通过大规模、高质量随机对照试验加以明确。

除益生菌外,粪菌移植(Fecal microbiota transplantation, FMT)作为重建肠道微生态的强有力手段,在

脓毒症治疗中展现出独特价值。FMT 通过将健康供体的完整菌群移植至患者肠道, 可系统性逆转抗生素诱导的菌群失调及代谢紊乱, 进而修复肠道屏障、减轻远隔器官损伤。Mo 等[37]在抗生素预处理后的 CLP 小鼠模型中发现, 抗生素暴露可致肠道菌群严重紊乱, 同时伴随肠道紧密连接蛋白表达下降及杯状细胞耗竭; 而 FMT 干预能有效恢复菌群结构与代谢物谱, 显著提高脓毒症小鼠 7 天生存率, 并改善肠道通透性, 其机制可能与调控 Hippo 信号通路相关。Wang 等[38]进一步揭示了 FMT 对脓毒症急性肺损伤的保护作用: FMT 可减轻肺组织病理损伤、降低炎症因子水平, 并显著改善肺上皮屏障功能。机制层面, FMT 能够恢复肺组织线粒体氧化磷酸化能力, 增加 ATP 生成, 减少线粒体活性氧积累及 mtDNA 释放, 同时重建线粒体动力学平衡, 提示 FMT 通过保护线粒体功能来减轻脓毒症器官损伤。此外, Han 等[39]在幼年小鼠脓毒症模型中也证实, FMT 可逆转抗生素诱导的菌群多样性下降, 重建以拟杆菌门为主的健康菌群结构, 降低血清促炎细胞因子水平, 并将 CLP 术后生存率从 20%提高至 85.7%。综合上述临床前证据, FMT 通过恢复肠道微生态稳态、修复肠屏障及线粒体功能、减轻全身炎症反应, 在脓毒症及其并发症(如急性肺损伤)的治疗中具有巨大潜力。然而, 目前 FMT 在脓毒症中的应用仍局限于动物实验, 其临床转化面临供体筛选、标准化方案、安全性(如病原体传播风险)及重症患者耐受性等挑战, 亟需高质量临床试验加以验证。此外, 直接补充或抑制特定的肠道微生物代谢物(如外源性丁酸盐、熊去氧胆酸等)已成为新兴的治疗方向, 可绕过活菌风险, 更具可控性和安全性。

6. 小结

肠道微生物组与中枢神经系统之间存在复杂的相互作用, 这种双向调节机制对脓毒症的发展具有重要影响。短链脂肪酸、胆汁酸、吲哚衍生物等肠道微生物代谢物, 通过调节肠道屏障功能、全身炎症反应及远隔器官损伤, 成为连接肠道菌群失调与脓毒症发生发展的核心桥梁。脓毒症可影响中枢神经系统, 改变患者的意识状态, 与其不良预后相关; 也可影响外周神经系统, 导致肌肉无力和萎缩。HPA 轴在脓毒症与代谢物介导的脑肠交互中扮演了关键角色, 其中胆汁酸作为典型代谢物, 通过 FXR 和 TGR5 受体调控 HPA 轴活性。基于上述机制, 针对肠道微生物代谢物的干预策略(如补充外源性丁酸盐、熊去氧胆酸, 或通过益生菌、粪菌移植间接调节代谢物水平)在脓毒症治疗中展现出潜力。综上所述, 脓毒症患者“微生物-肠-脑轴”的各个环节均发生变化, 目前的研究尽管已取得一系列进展, 但代谢物介导的具体分子机制仍需进一步明确, 以促进更有效的治疗策略的发展。

参考文献

- [1] 叶慧, 翟茜, 方向明. 神经-内分泌-免疫网络和脓毒症[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2019, 40(5): 490-493
- [2] Luan, Y., Zhu, X. and Yao, Y. (2021) Pathogenesis, Diagnosis, and Management for Sepsis: Update Progress and Scientific Problems. *Chinese Critical Care Medicine*, **33**, 513-516.
- [3] Cryan, J.F. and Dinan, T.G. (2012) Mind-Altering Microorganisms: The Impact of the Gut Microbiota on Brain and Behaviour. *Nature Reviews Neuroscience*, **13**, 701-712. <https://doi.org/10.1038/nrn3346>
- [4] Wei, M., Huang, Q., Liu, Z., Luo, Y. and Xia, J. (2021) Intestinal Barrier Dysfunction Participates in the Pathophysiology of Ischemic Stroke. *CNS & Neurological Disorders—Drug Targets*, **20**, 401-416. <https://doi.org/10.2174/1871527320666210322115808>
- [5] Rusch, J.A., Layden, B.T. and Dugas, L.R. (2023) Signalling Cognition: The Gut Microbiota and Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. *Frontiers in Endocrinology*, **14**, Article 1130689. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1130689>
- [6] Stecher, B. (2015) The Roles of Inflammation, Nutrient Availability and the Commensal Microbiota in Enteric Pathogen Infection. In: *Metabolism and Bacterial Pathogenesis*, ASM Press, 297-320. <https://doi.org/10.1128/9781555818883.ch14>
- [7] Tap, J., Mondot, S., Levenez, F., Pelletier, E., Caron, C., Furet, J., et al. (2009) Towards the Human Intestinal Microbiota Phylogenetic Core. *Environmental Microbiology*, **11**, 2574-2584. <https://doi.org/10.1111/j.1462-2920.2009.01982.x>

- [8] 杨明月. 不同营养方式对脓毒症患者肠道菌群多样性影响的临床研究[D]: [硕士学位论文]. 银川: 宁夏医科大学, 2023.
- [9] 温珍亮. 内毒素血症小鼠肠道菌群和固有免疫变化特征及相关性的实验研究[D]: [硕士学位论文]. 重庆: 中国人民解放军海军军医大学, 2021.
- [10] Martin-Gallausiaux, C., Marinelli, L., Blottière, H.M., Larraufie, P. and Lapaque, N. (2021) SCFA: Mechanisms and Functional Importance in the Gut. *Proceedings of the Nutrition Society*, **80**, 37-49. <https://doi.org/10.1017/s0029665120006916>
- [11] Adelman, M.W., Woodworth, M.H., Langelier, C., Busch, L.M., Kempker, J.A., Kraft, C.S., *et al.* (2020) The Gut Microbiome's Role in the Development, Maintenance, and Outcomes of Sepsis. *Critical Care*, **24**, Article No. 278. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02989-1>
- [12] 范彬, 张立, 汪逸, 等. 脓毒症患者肠道短链脂肪酸的变化及临床意义分析[J]. 中国现代医生, 2023, 61(27): 19-22.
- [13] Sorbara, M.T., Dubin, K., Littmann, E.R., Moody, T.U., Fontana, E., Seok, R., *et al.* (2019) Inhibiting Antibiotic-Resistant Enterobacteriaceae by Microbiota-Mediated Intracellular Acidification. *Journal of Experimental Medicine*, **216**, 84-98. <https://doi.org/10.1084/jem.20181639>
- [14] Taur, Y., Xavier, J.B., Lipuma, L., Ubeda, C., Goldberg, J., Gbourne, A., *et al.* (2012) Intestinal Domination and the Risk of Bacteremia in Patients Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clinical Infectious Diseases*, **55**, 905-914. <https://doi.org/10.1093/cid/cis580>
- [15] Zhu, Y., He, C., Li, X., Cai, Y., Hu, J., Liao, Y., *et al.* (2019) Gut Microbiota Dysbiosis Worsens the Severity of Acute Pancreatitis in Patients and Mice. *Journal of Gastroenterology*, **54**, 347-358. <https://doi.org/10.1007/s00535-018-1529-0>
- [16] 李文玉, 杨洪娜, 方巍, 等. 脓毒症相关性脑病的研究进展[J]. 山东第一医科大学(山东省医学科学院)学报, 2023, 44(9): 707-711
- [17] 郑洪涛. 小鼠脓毒性脑病中小胶质细胞形态学改变及其机制的研究[D]: [硕士学位论文]. 长春: 吉林大学, 2016.
- [18] 苑心茹, 李欣, 殷一博, 等. 小胶质细胞线粒体功能障碍在脓毒症脑病中的研究进展[J]. 中南药学, 2023, 21(12): 3103-3108.
- [19] Hu, W., Zou, L., Yu, N., Wu, Z., Yang, W., Wu, T., *et al.* (2024) Catalpol Rescues LPS-Induced Cognitive Impairment via Inhibition of NF- κ B-Regulated Neuroinflammation and Up-Regulation of TRKB-Mediated BDNF Secretion in Mice. *Journal of Ethnopharmacology*, **319**, Article 117345. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2023.117345>
- [20] Grandi, C., Tomasi, C.D., Fernandes, K., Stertz, L., Kapczinski, F., Quevedo, J., *et al.* (2011) Brain-Derived Neurotrophic Factor and Neuron-Specific Enolase, but Not S100 β , Levels Are Associated to the Occurrence of Delirium in Intensive Care Unit Patients. *Journal of Critical Care*, **26**, 133-137. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2010.10.006>
- [21] Tomasi, C.D., Vuolo, F., Generoso, J., Soares, M., Barichello, T., Quevedo, J., *et al.* (2017) Biomarkers of Delirium in a Low-Risk Community-Acquired Pneumonia-Induced Sepsis. *Molecular Neurobiology*, **54**, 722-726. <https://doi.org/10.1007/s12035-016-9708-6>
- [22] 林大卫, 吴进, 蒋鹏. 自噬在脓毒症肌肉萎缩中的研究进展[J]. 中国医药导报, 2022, 19(31): 57-60+77.
- [23] Liu, L., Xie, F., Wei, K., Hao, X., Li, P., Cao, J., *et al.* (2016) Sepsis Induced Denervation-Like Changes at the Neuromuscular Junction. *Journal of Surgical Research*, **200**, 523-532. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2015.09.012>
- [24] 王文康. Ampk-pgc1 α -sirt3 信号通路参与脓毒症相关获得性肌无力的机制研究[D]: [硕士学位论文]. 遵义: 遵义医科大学, 2022.
- [25] Annane, D. (2016) The Role of ACTH and Corticosteroids for Sepsis and Septic Shock: An Update. *Frontiers in Endocrinology*, **7**, Article 70. <https://doi.org/10.3389/fendo.2016.00070>
- [26] Mateska, I., Witt, A., Hagag, E., Sinha, A., Yilmaz, C., Thanou, E., *et al.* (2023) Succinate Mediates Inflammation-Induced Adrenocortical Dysfunction. *eLife*, **12**, e83064. <https://doi.org/10.7554/elife.83064>
- [27] Nguyen, D.N., Huyghens, L., Zhang, H., Schiettecatte, J., Smits, J. and Vincent, J. (2014) Cortisol Is an Associated-Risk Factor of Brain Dysfunction in Patients with Severe Sepsis and Septic Shock. *BioMed Research International*, **2014**, 1-7. <https://doi.org/10.1155/2014/712742>
- [28] Tret'yakova, L.V., Kvichansky, A.A., Barkovskaya, E.S., Manolova, A.O., Bolshakov, A.P. and Gulyaeva, N.V. (2023) Ambiguous Contribution of Glucocorticosteroids to Acute Neuroinflammation in the Hippocampus of Rat. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 11147. <https://doi.org/10.3390/ijms241311147>
- [29] 张莉鹏. 脓毒症患儿胆汁酸代谢组学研究[D]: [硕士学位论文]. 北京: 北京协和医学院, 2023.
- [30] Xing, C., Huang, X., Wang, D., Yu, D., Hou, S., Cui, H., *et al.* (2023) Roles of Bile Acids Signaling in Neuromodulation

- under Physiological and Pathological Conditions. *Cell & Bioscience*, **13**, Article No. 106.
<https://doi.org/10.1186/s13578-023-01053-z>
- [31] Duboc, H., Taché, Y. and Hofmann, A.F. (2014) The Bile Acid TGR5 Membrane Receptor: From Basic Research to Clinical Application. *Digestive and Liver Disease*, **46**, 302-312. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2013.10.021>
- [32] Hao, H., Cao, L., Jiang, C., Che, Y., Zhang, S., Takahashi, S., *et al.* (2017) Farnesoid X Receptor Regulation of the NLRP3 Inflammasome Underlies Cholestasis-Associated Sepsis. *Cell Metabolism*, **25**, 856-867.e5.
<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.03.007>
- [33] 祁有朝, 李培锋. Tgr5 受体介导的信号转导通路的研究进展[J]. 中国药理学通报, 2020, 36(2): 153-157.
- [34] Maulida, R., Amandito, R., Rohsiswatmo, R. and Malik, A. (2025) Probiotics for Preventing Neonatal Sepsis in Preterm Neonates: A Systematic Review and Meta-Analysis for Clinical Practice. *Epidemiology and Health*, **47**, e2025051.
<https://doi.org/10.4178/epih.e2025051>
- [35] Piccioni, A., Spagnuolo, F., Candelli, M., Voza, A., Covino, M., Gasbarrini, A., *et al.* (2024) The Gut Microbiome in Sepsis: From Dysbiosis to Personalized Therapy. *Journal of Clinical Medicine*, **13**, Article 6082.
<https://doi.org/10.3390/jcm13206082>
- [36] Wang, Z.P., Huang, J.Q. and Zhao, P. (2025) Unveiling the Therapeutic Potential of Probiotics in Sepsis: A Review. *Food Science & Nutrition*, **13**, e70364. <https://doi.org/10.1002/fsn3.70364>
- [37] Mo, C.Y., Shao, R.F., Shi, Z.G., *et al.* (2026) Fecal Microbiota Transplantation Reduces Susceptibility to Post-Antibiotic CLP-Induced Sepsis by Modulating the Gut Microbiota and Its Metabolites. *BMC Microbiology*, **26**, Article No. 311.
<https://doi.org/10.1186/s12866-026-04858-3>
- [38] Wang, M.T., Wang, D., Qi, Y.P., *et al.* (2026) Fecal Microbiota Transplantation Alleviates Sepsis-Induced Acute Lung Injury by Improving Mitochondrial Function. *The Korean Journal of Physiology & Pharmacology*, **26**, 1-11.
<https://doi.org/10.4196/kjpp.25.304>
- [39] Han, Y.J., Kim, S., Shin, H., Kim, H.W. and Park, J.D. (2024) Protective Effect of Gut Microbiota Restored by Fecal Microbiota Transplantation in a Sepsis Model in Juvenile Mice. *Frontiers in Immunology*, **15**, Article 1451356.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1451356>