

综 述

烧伤后肠道菌群变化的研究进展

刘胜利, 彭晓菁综述, 郑健生审校

【摘要】 烧伤是人体外伤最常见的原因之一,因体液失衡,疼痛重,易感染,病程长等原因,治疗过程中会出现多系统的并发症。烧伤后强烈的应急反应对消化系统影响较大。Curling 溃疡在临床工作中经常被提及。除此以外,消化道的病症又影响着烧伤的整个治疗过程,如肠内营养支持,内源性感染等。除人体消化道器官病生变化外,消化道内的菌群也发挥了至关重要的作用。甚至将包括肠道菌群在内的消化系统被认为是人体的“第二神经中枢”。烧伤后肠道内有益菌的减少,有害菌的增加已被广泛认知,很早临床医师便指出可针对性应用益生菌,且取得了很好的效果,使患者受益。随着目前广泛而深入的研究,肠道菌群的秘密被逐步揭开。文章主要综述烧伤后肠道菌群变化的研究进展,从不同角度分析引发烧伤后肠道菌群失调的关键影响因素以及烧伤后肠道菌群失调对全身多系统,多器官可能带来的损伤,搜集整理了烧伤后肠道菌群失调的防治方法。提出烧伤后通过早期肠道营养,补充益生菌,消化道去污等综合性预防与治疗,可改善严重烧伤患者预后。肠道菌群的研究可能成为逆转烧伤多器官功能障碍的新靶向。

【关键词】 烧伤;肠道菌群;全身多器官功能障碍;治疗

【中图分类号】 R644

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-271X(2022)02-0176-05

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2022.02.014

Research progress on changes of intestinal flora after burn

LIU Sheng-li, PENG Xiao-jing reviewing, ZHENG Jian-sheng checking

(Department of Burns and Plastic Surgery, the Affiliated Dongnan Hospital of Xiamen University, School of Medicine, Xiamen University, Zhangzhou 363000, Fujian, China)

【Abstract】 Burning is one of the most common causes of human trauma. Due to fluid imbalance, heavy pain, easy infection and long course of disease, there will be multi system complications in the treatment process. The strong emergency response after burning has a great impact on the digestive system. Curling ulcer is often mentioned in clinical work. In addition, gastrointestinal diseases affect the entire treatment process of burns, such as enteral nutrition support, endogenous infection and so on. In addition to the pathological changes of human digestive tract organs, the flora in the digestive tract also plays a vital role. Even the digestive system, including intestinal flora, is regarded as the "second nerve center" of the human body. The decrease of beneficial bacteria and the increase of harmful bacteria in the intestinal tract after burn have been broadly recognized. Clinicians pointed out that probiotics can be applied targeted for a long time, and achieved good results, benefiting patients. With the extensive and in-depth research, the secret of intestinal flora has been gradually revealed. Therefore, we searched the current relevant literature, reviewed the research progress of intestinal flora changes after burn, analyzed the key influencing factors of intestinal flora imbalance after burn from different angles, and the possible damage of intestinal flora imbalance after burn to multiple systems and organs of the whole body, and collected and sorted out the prevention and treatment methods of intestinal flora imbalance after burn. In addition, it is proposed that the prognosis of severe burn patients can be improved through comprehensive prevention and treatment such as primary intestinal nutrition, probiotics supplementation and gastrointestinal decontamination. We believe that the study of intestinal flora may become a new target to reverse burn multiple organ dysfunction.

【Key words】 burn; intestinal flora; systemic multiple organ dysfunction; treatment

基金项目:福建省自然科学基金(2019J01143);厦门大学附属东南医院 2018 年青年苗圃基金(18Y023)

作者单位:363000 漳州,联勤保障部队第九〇九医院(厦门大学附属东南医院)烧伤整形科(刘胜利、彭晓菁、郑健生)

通信作者:郑健生, E-mail: asheng176@163.com

0 引言

烧伤无论平时或是战时均较为常见,以男性居多,男女比例约为 3:1,平时烧伤中,以青年和儿童多见,夏季每年 6、7、8 月发生率最高^[1],大面积烧伤患者的处理与治疗相对难度性较高,并发症严重且复杂,尤其是肠道的并发症,临床表现复杂,治疗效果难以保证。严重烧伤患者最主要原因已由休克转移到脓毒症及多器官功能衰竭,多器官功能衰竭的发生,往往伴随胃肠道功能障碍,肠内营养得不到解决,内源性菌群易位,外源性细菌入侵,肠外营养导致机体代谢紊乱,肝肾功能损伤等,胃肠道一旦瘫痪使其他器官功能的恢复变得机会渺茫,最终死亡。此外近年来,学术界针对烧伤后肠道菌群变化的研究也在不断丰富,本文主要就烧伤后肠道菌群变化的研究进展作一综述。

1 烧伤后肠道菌群的变化特征

人体肠道内有 1000~1150 种约 100 万亿细菌,是人体细胞数量的 10 倍,胃肠道中约 500 到 1000 细菌种类主要来自拟杆菌门和硬杆菌门。肠道定植细菌,包括变形杆菌门,特别是大肠杆菌属、沙门氏菌属、弧菌属和直升杆菌属的细菌。在正常生理条件下,人类与这些细菌共生^[2]。

当人体受到严重烧伤时,肠道缺血以及复苏后再灌注损伤,肠道黏膜屏障受损,肠道菌群易位,使患者面临肠源性感染的威胁^[3-4]。人体烧伤后肠道微生物呈现多样性变化,肠道菌群中会出现酵母菌、肠杆菌,并且厌氧菌比例失调^[5]。Earley 等^[6]研究发现烧伤会导致人和小鼠肠道微生物群的显著失调,并导致革兰氏阴性需氧菌过度生长。Shimizu 等^[7]对 5 例大面积烧伤患者的粪便标本进行肠道微生物群定量评价,结果在 4 例大面积烧伤的幸存者中,有益细菌的数量,特别是专性厌氧菌和双歧杆菌的数量开始减少,而且随着幸存者病情的改善而增加。相比之下,随着肠道衰竭和脓毒症的进展,非幸存者的有益菌数量严重减少。生还者中的病原菌(如假单胞菌和念珠菌)数量没有继续增加,而非生还者中的病原菌数量增加迅速。Nadine 等^[8]通过对烧伤后小鼠肠道内 DNA 高通量测序研究,明确指出烧伤后肠道菌群失调可导致革兰氏阴性菌血症。

2 烧伤后肠道菌群变化对多系统的影响

危重疾病中肠道功能障碍的理解在过去 30 年

中发生了很大变化,逐步地认识到肠道菌群“驱动”了危重疾病的发展。大量研究表明,肠道菌群失调在重症患者中很常见,死亡率很高,其严重程度与死亡率有关^[9]。胃肠道微环境包括单细胞层上皮、局部免疫系统和微生物群。这三个部分在健康期间,共同作用对维持体内平衡起着至关重要的作用。然而,当发生脓毒症时,可导致局部和远处损伤的病理变化^[10]。Abt 等^[11]研究表明肠道微生物的变化可以影响肠道和外周组织中免疫细胞功能。此外细菌感知到宿主环境的改变,而细菌又改变了其毒力因子而变成致病性的。如将铜绿假单胞菌注射到经受假手术的小鼠的盲肠中,然后收获并植入未受损伤的小鼠的腹膜中,其不会导致任何死亡。然而,当将相同的微生物注射到经过 30% 肝切除术的小鼠的盲肠中然后收获并植入未受损伤的小鼠的腹膜中时,所有受体小鼠都死亡^[12]。

肠道菌群失调造成内源性感染。临床大量研究认为,烧伤后肠道黏膜缺血受损,黏膜屏障受损,革兰氏阴性杆菌大量繁殖,并产生的内毒素进一步损伤肠道微环境平衡^[13-15]。除此以外部分患者肠道出现真菌和艰难梭菌等机会性致病菌。一旦菌群失调,肠道菌群入血,可引严重脓毒血症,而脓毒症影响血流动力学的改变,进一步损伤肠道黏膜屏障,形成恶性循环,此类患者往往带来不可控的血流细菌感染,最终死亡。

此外肠道菌群参与能量稳态和代谢过程,调节炎症信号传导途径,干扰免疫系统,以及干扰肾素-血管紧张素系统。肠道菌群紊乱可引起代谢综合征^[16-18],包括中央肥胖与内脏脂肪蓄积,血脂异常,胰岛素抵抗,血糖代谢障碍和影响血压水平。据估计,全球约 20%~25% 的成年人患有代谢综合征。Mazidi 等^[19]回顾了肠道微生物群与代谢综合征相关的现有数据,动物和人类研究的现有证据支持肠道微生物群与代谢综合征密切相关。通过调节肠道菌群,可产生类似代谢调节药物的作用,如调节肠道菌群可控制高血压^[20]。

肠道菌群调节免疫稳态,胃肠道被认为是人体内最大的免疫器官,而肠道内菌群其组分和代谢产物,对宿主免疫系统的调节和发育具有重要作用^[21]。肠黏膜是营养物质消化和吸收的场所,也是各种高度互惠互利的微生物的定居地。哺乳动物的免疫系统在与本土微生物群落共同进化,肠道免疫力是由共生微生物群形成的^[22-23],而不同地域人群肠道内菌群的提供的免疫调节因子不同^[24]。

目前的研究显示微生物群-免疫相互作用在炎症和自身免疫,重点是屏障功能和 T 细胞调节^[25]。

再有肠道菌群可通过脑-肠-轴影响中枢神经系统,肠道微生物组通过肠-脑轴影响中枢神经系统,影响焦虑,抑郁,认知和内脏疼痛^[26]。而且有研究表明,通过改善肠道菌群可有效控制帕金森病和多发性硬化症等^[27-28]。其调节途径主要为,微生物对色氨酸代谢的调控,以及对血清素合成的调控和对 Kynurenine 代谢途径的控制^[29]。同时肠道菌群的改变影响着衰老进程,同时也与老年性痴呆相关^[30-31]。通过研究肠道菌群对大脑的调控机制,可以提高我们对肠道微生物群如何塑造大脑和行为的理解,也提供了治疗脑神经系统疾病的临床新途径。

另外研究表明肠道菌群失调会引起肺功能损伤,部分学者研究通过改善肠道菌群来治疗急性呼吸窘迫综合征,选择性的消化道去污可有效控制吸入性肺炎的发生率^[32],此外也有报道证实肠道菌群失调引起肾功能损伤^[33]。目前大量研究已经表明,肠道微生物组代表了旨在逆转多器官功能障碍的新靶点^[34]。如何预防和改善肠道菌群失调对于成功救治严重烧伤患者起到关键性作用。

3 肠道菌群变化的临床表现与应对措施

3.1 烧伤后常见肠道菌群失调的临床表现 在烧伤患者中菌群失调的临床表现包括腹胀,肠鸣音丧失,腹泻,呕吐,出血和腹腔高压等。腹胀、便秘的原因考虑与长期卧位肠道蠕动减缓,流质饮食纤维素摄入不足,阿片类药物使用,悬浮床使用水分丢失大便干结等有关,腹泻多与烧伤休克肠道缺血受损及抗生素的使用相关。

3.2 肠道菌群变化的应对措施

3.2.1 早期液体复苏 严重烧伤后体液大量丢失,消化道缺血,当人体血容量丢失 10%,消化道血量下降 40%,黏膜缺血坏死,肠壁黏膜通透性增加,严重影响肠道内微环境稳态,早期有效液体复苏,可预防消化道菌群紊乱,防止胃肠道功能障碍,此外也需注意预防再灌注损伤。即使在目前休克理论已较深入研究的今天,液体复苏作为烧伤抢救的第一关,仍需做重要强调,其对肠源性感染的预防作用更是需要得到重视。

3.2.2 早期肠内营养 烧伤后早期肠内营养可维持正常的胃肠道功能,防止黏膜萎缩,防止肠道菌群失调。Wang 等^[35]研究表明早期肠道营养与补充

肠外营养的患者相比,严重烧伤后肠道微生物群迅速重塑。目前营养物质谷氨酰胺在成为烧伤治疗的研究热点,Wang 等^[36]研究显示谷氨酰胺可改善肠道组织灌注,减轻烧伤后肠黏液屏障的损害。ES-PEN 重症监护病房临床营养指南中更是强调了营养支持中谷氨酰胺的重要性^[37]。

3.2.3 应用肠道益生菌 益生菌有助于成功消化肠道内的食物成分。在促进人类肠道中“好”细菌的生长方面发挥着重要作用^[38]。一项关于益生菌在烧伤患者使用的安全性分析中显示^[39],肠道益生菌在急性烧伤后可安全地提供益生菌。使用益生菌可减少抗生素相关性腹泻和促进伤口愈合,提高免疫力^[40]。此外也有研究表明如何使用肠道益生菌的问题仍需进一步探讨明确^[41]。

3.2.4 补充维生素 重度烧伤后建议高热量、高蛋白饮食以满足创面修复的需求,同时也强调了高维生素的重要性,维生素不仅可促进皮肤的愈合,目前大量研究也强调了维生素在肠道屏障及粘膜修复中的关键作用^[42-43],甚至补充维生素 D 可抑制结肠癌的发病^[44]。Zhao 等^[45]通过对结肠炎小鼠模型的研究,指出活化的维生素 D 通过维持黏膜连接复合物的完整性和结肠上皮的愈合能力,在黏膜屏障稳态中起保护作用。维生素 D 的水平还影响了肠道的通透性^[46],由此可见,维生素对于肠道的重要性。此外,维生素 A 也可改善肠道功能,Xiao 等^[47]研究显示维生素 A 可通过调节 TJ 蛋白的表达而减轻腹泻和改善肠道损伤。

3.2.5 选择合适抗生素 严重烧伤面临着细菌入侵的严重威胁,广谱抗生素的使用在所难免,但抗生素种类,联合使用方式,使用周期等可根据患者实际情况来制定方案,在防止外源性感染的同时,应注意避免长期应用抗生素引起肠道菌群失调。甚至在病情允许的情况下停用抗生素。Wen 等^[48]研究表明广谱抗生素可促进烧伤大鼠体内的菌群移位,但可预防败血症大鼠体内的菌群移位,特别是防止菌群移位进入肝、肺等远处器官。此外,抗药性高、致病性强的肠球菌在抗生素治疗后移位发生率高。

3.2.6 粪菌移植 粪菌移植用健康捐献者粪便灌输给患者的胃肠道腔内的一种方法,可重建受损的肠道微生物群落,抑制致病微生物的定植和感染。目前研究显示粪菌移植可有效治疗肠道艰难梭菌感染,粪菌移植的治愈率高于万古霉素^[49]。Kuethe 等^[50]研究表明,粪便微生物移植可恢复小鼠烧伤

模型的黏膜完整性。美国 CDI 指南更是指出,对于超过 3 次的复发性和难治性 CDI,可谨慎考虑应用粪便秘植代替抗菌药物治疗^[51]。

3.2.7 选择性消化道去污及粪便管理 通过清除患者体内易引起继发感染的潜在病原体,主要包括革兰阴性杆菌、甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌以及酵母菌属等,达到预防肠道致病菌引起的感染。此外会阴及肛周处的烧伤,粪便管理可改善创面周围卫生状况,必要时可行结肠造瘘术。Yao 等^[52]通过对大鼠烧伤后选择性去污的研究,证实消化道去污可有效预防肠源性内毒素血症和细菌移位,并提高严重热损伤后大鼠的存活率。

烧伤一旦发生菌群失调,引起脓毒血症及全身多器官功能障碍,死亡率高,临床上需引起高度重视,单一的应对措施往往不能逆转病情,多需要综合治疗,除上述措施外,临床上还经常结合中医推拿针灸,中药大黄及番泻叶导泻等方法。

4 结 语

烧伤改变了肠道的稳态环境,引起肠道菌群失调,同时烧伤后肠道菌群变化影响着烧伤病情的走向。有害菌的增加加剧了细菌感染的风险并使患者易患败血症,并可驱动发生全身多器官功能障碍。应根据烧伤后肠道菌群变化的特点,有针对性的采取相适宜的治疗措施,从而促进患者身体机能恢复,避免由肠道菌群变化引起的严重并发症。可通过早期肠道营养,补充益生菌,消化道去污等综合性预防与治疗,可改善严重烧伤患者预后。再有肠道菌群的研究可能成为逆转烧伤多器官功能障碍的新靶向。

【参考文献】

- [1] Su C, Liu Y, Zhang H, *et al.* Investigation of the Effects of Antibiotic Application on the Intestinal Flora in Elderly Hypertension Patients with Infectious Diseases[J]. *Iran J Public Health*, 2018, 47(3):335.
- [2] Gnauck A, Lentle RG, Kruger MC. The characteristics and function of bacterial lipopolysaccharides and their endotoxic potential in humans[J]. *Int Rev Immunol*, 2015;189-218.
- [3] Guangtao H, Kedai S, Supeng Y, *et al.* Burn Injury Leads to Increase in Relative Abundance of Opportunistic Pathogens in the Rat Gastrointestinal Microbiome[J]. *Front Microbiol*, 2017, 8:1237.
- [4] Hidalgo F, Mas D, Rubio M, *et al.* Infections in critically ill burn patients[J]. *Med Intensiva*, 2016, 40(3):179-185.
- [5] 肖光夏. 肠源性感染的研究[J]. *中华烧伤杂志*, 2008, 24(5):4.
- [6] Earley ZM, Suhail A, Green SJ, *et al.* Burn Injury Alters the Intestinal Microbiome and Increases Gut Permeability and Bacterial Translocation[J]. *PLoS One*, 2015, 10(7):e0129996.
- [7] Shimizu K, Ogura H, Asahara T, *et al.* Gut microbiota and environment in patients with major burns-A preliminary report[J]. *Burns*, 2015, 41(3):e28-e33.
- [8] Beckmann N, Pugh AM, Caldwell CC, *et al.* Burn injury alters the intestinal microbiome's taxonomic composition and functional gene expression[J]. *PLoS One*, 2018, 13(10):e0205307.
- [9] Zhang D, Li YT, Ding LL, *et al.* Prevalence and outcome of acute gastrointestinal injury in critically ill patients: A systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(43):e12970.
- [10] Fay KT, Ford ML, Coopersmith CM. The intestinal microenvironment in sepsis[J]. *BBA-Mol Basis Dis*, 2017, 1863(10 Pt B):2574-2583.
- [11] Abt MC, Artis D. The intestinal microbiota in health and disease; the influence of microbial products on immune cell homeostasis[J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2009, 25(6):496-502.
- [12] Babrowski T, Romanowski K, Fink D, *et al.* The intestinal environment of surgical injury transforms *Pseudomonas aeruginosa* into a discrete hypervirulent morphotype capable of causing lethal peritonitis[J]. *Surgery*, 2013, 153(1):36-43.
- [13] 王 颖, 奚海燕, 李玲慧, 等. 肠道细菌移位与血流感染[J]. *东南国防医药*, 2014, 16(5):514-516.
- [14] 张发明. 菌群重建治疗菌群失调相关性疾病的再认识[J]. *医学研究生学报*, 2019, 32(12):1233-1236.
- [15] 张哲瑞, 陈凤容. 粪菌移植在临床应用中的研究进展[J]. *医学研究生学报*, 2020, 33(4):428-432.
- [16] Dabke K, Hendrick G, Devkota S. The gut microbiome and metabolic syndrome[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(10):4050-4057.
- [17] Tanase DM, Gosav EM, Neculae E, *et al.* Role of Gut Microbiota on Onset and Progression of Microvascular Complications of Type 2 Diabetes (T2DM) [J]. *Nutrients*, 2020, 12(12):3719.
- [18] Kim MH, Yun KE, Kim J, *et al.* Gut microbiota and metabolic health among overweight and obese individuals[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):19417.
- [19] Mazidi M, Rezaie P, Kengne AP, *et al.* Gut microbiome and metabolic syndrome. [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2016; S150-S157.
- [20] Xiong Y, Xiong Y, Zhu P, *et al.* The Role of Gut Microbiota in Hypertension Pathogenesis and the Efficacy of Antihypertensive Drugs[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2021, 23(8):1-14.
- [21] Rooks MG, Garrett WS. Gut microbiota, metabolites and host immunity[J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16(6):341.
- [22] Ohno H. The impact of metabolites derived from the gut microbiota on immune regulation and diseases[J]. *Int Immunol*, 2020, 32(10):629-636.
- [23] Ganai-Vonarburg SC, Duerr CU. The interaction of intestinal microbiota and innate lymphoid cells in health and disease

- throughout life[J]. *Immunology*, 2020, 159(1):39-51.
- [24] Stražar M, Temba GS, Vlamakis H, *et al.* Author Correction: Gut microbiome-mediated metabolism effects on immunity in rural and urban African populations [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1):5818.
- [25] Brown EM, Kenny DJ, Xavier RJ. Gut Microbiota Regulation of T Cells During Inflammation and Autoimmunity[J]. *Annu Rev Immunol*, 2019, 37(1):599-624.
- [26] Meng M, Klingensmith NJ, Coopersmith CM. New insights into the gut as the driver of critical illness and organ failure[J]. *Curr Opin Crit Care*, 2017, 23(2):143-148.
- [27] Tran SM, Mohajeri MH. The Role of Gut Bacterial Metabolites in Brain Development, Aging and Disease[J]. *Nutrients*, 2021, 13(3):732.
- [28] Fang X. Microbial treatment: the potential application for Parkinson's disease[J]. *Neurol Sci*, 2019, 40(1):51-58.
- [29] Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, *et al.* Kynurenine pathway metabolism and the microbiota-gut-brain axis[J]. *Neuropharmacology*, 2017, 112(Pt B):399-412.
- [30] 刘荣强, 张天娥, 王艳秋, 等. 肠道菌群与阿尔茨海默病的研究进展[J]. *中国微生态学杂志*, 2019(1):112-115.
- [31] Zhang Y, Geng R, Tu Q. Gut microbial involvement in Alzheimer's disease pathogenesis[J]. *Albany Ny*, 2021, 13(9):13359-13371.
- [32] Cevasco M, Hastie J, Takayama H, *et al.* Expanding our arsenal against an old foe[J]. *J Thorac Cardiovasc Sur*, 2018, 156(2):694-695.
- [33] Vaziri ND, Zhao YY, Pahl MV. Altered intestinal microbial flora and impaired epithelial barrier structure and function in CKD: the nature, mechanisms, consequences and potential treatment[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2016, 31(5):737-746.
- [34] Huang X, Fan X, Ying J, *et al.* Emerging trends and research foci in gastrointestinal microbiome[J]. *J Transl Med*, 2019, 17(1):67.
- [35] Wang X, Yang J, Tian F, *et al.* Gut microbiota trajectory in patients with severe burn: A time series study[J]. *J Crit Care*, 2017, 42:310-316.
- [36] Wang ZE, Dan W, Zheng LW, *et al.* Effects of glutamine on intestinal mucus barrier after burn injury[J]. *Am J Transl Res*, 2018, 10(11):3833-3846.
- [37] Ps A, Arbb C, Mmb D, *et al.* ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit[J]. *Clin Nutr*, 2019, 38(1):48-79.
- [38] Salinas E, Reyes-Pavón D, Cortes-Perez NG, *et al.* Bioactive Compounds in Food as a Current Therapeutic Approach to Maintain a Healthy Intestinal Epithelium[J]. *Microorganisms*, 2021, 9(8):1634.
- [39] Singh R, Sharma PK, Malviya R. Prebiotics: future trends in health care[J]. *Mediterr J Nutr Meta*, 2011, 5(2):81-90.
- [40] Mayes T, Gottschlich MM, James LE, *et al.* Clinical Safety and Efficacy of Probiotic Administration Following Burn Injury[J]. *J Burn Care Res*, 2015, 36(1):92-99.
- [41] Wilkins T, Sequoia J. Probiotics for Gastrointestinal Conditions: A Summary of the Evidence[J]. *Am Fam Physician*, 2017, 96(3):170-178.
- [42] Venu L, Misharin AV, Liu NQ, *et al.* Vitamin D Deficiency in Mice Impairs Colonic Antibacterial Activity and Predisposes to Colitis[J]. *Endocrinology*, 2010, 151(6):2423-2432.
- [43] Heitmann BL. Prenatal and Early Life Exposure to the Danish Mandatory Vitamin D Fortification Policy Might Prevent Inflammatory Bowel Disease Later in Life: A Societal Experiment[J]. *Nutrients*, 2021, 13(4):1367.
- [44] Zhou X, Chen C, Zhong YN, *et al.* Effect and mechanism of vitamin D on the development of colorectal cancer based on intestinal flora disorder[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2020, 35(6):1023-1031.
- [45] Zhao H, Hong Z, Hui W, *et al.* Protective role of 1,25(OH)₂vitamin D₃ in the mucosal injury and epithelial barrier disruption in DSS-induced acute colitis in mice[J]. *Bmc Gastroenterol*, 2012, 12(1):57.
- [46] Eslamian G, Ardehali SH, Hajimohammadebrahim-Ketabforoush M, *et al.* Association of intestinal permeability with admission vitamin D deficiency in patients who are critically ill[J]. *J Invest Med*, 2019, 68(2):jim-2019-001132.
- [47] Xiao L, Cui T, Liu S, *et al.* Vitamin A supplementation improves the intestinal mucosal barrier and facilitates the expression of tight junction proteins in rats with diarrhea[J]. *Nutrition*, 2018, 57:97-108.
- [48] Wen ZL, Zhang LD, Liu SZ, *et al.* Effect of broad-spectrum antibiotics on bacterial translocation in burned or septic rats[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2019, 132(10):1179-1187.
- [49] Nood EV, Vrieze A, Nieuwdorp M, *et al.* Duodenal Infusion of Donor Feces for Recurrent *Clostridium difficile*[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(5):407-415.
- [50] Kuethe JW, Armocida SM, Midura EF, *et al.* Fecal Microbiota Transplant Restores Mucosal Integrity in a Murine Model of Burn Injury[J]. *Shock*, 2016, 45(6):647-652.
- [51] Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, *et al.* Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections[J]. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108(4):478-498.
- [52] Yao YM, Yu Y, Sheng ZY, *et al.* Role of gut-derived endotoxaemia and bacterial translocation in rats after thermal injury: effects of selective decontamination of the digestive tract[J]. *Burns*, 1995, 21(8):580-585.

(收稿日期:2021-06-02; 修回日期:2021-09-08)

(责任编辑:刘玉巧; 英文编辑:吕铿烽)