

• 综述 •

重症急性胰腺炎肠黏膜屏障功能障碍的研究进展

王惠雨¹ 聂宁¹ 周荣^{2Δ}

[摘要] 重症急性胰腺炎(SAP)是临床上最常见的急腹症之一,病死率高,可伴有多脏器损伤,肠道是最晚修复的损伤器官。肠道不仅可以吸收营养物质,也可以抵御外来有害物质,肠黏膜屏障可阻断肠腔和人体内部组织,有效防止肠道外来有害物质进入血液循环,维持正常的肠道功能,降低肠源性感染的可能性。SAP可引起肠道缺血和缺氧,机体炎症反应也可破坏肠黏膜屏障,引起肠道细菌移位并损伤肠道功能,加速SAP的进展。本文检索大量SAP相关文献进行分析归纳,总结了SAP肠黏膜屏障功能损伤的机制,以期为SAP肠道损伤患者的临床诊疗提供参考和指导。

[关键词] 重症急性胰腺炎;肠黏膜屏障;肠道细菌移位

DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2022.10.010

[中图分类号] R657.51 **[文献标志码]** A

Research progress of intestinal mucosal barrier dysfunction in severe acute pancreatitis

WANG Huiyu¹ NIE Ning¹ ZHOU Rong²

(¹The First Clinical School of Medicine, Lanzhou University, Lanzhou, 730000, China;²Department of Emergency, Lanzhou University First Hospital)

Corresponding author: ZHOU Rong, E-mail: zhourong0204@163.com

Summary Severe acute pancreatitis(SAP) is one of the most common acute abdomen diseases in clinic, and it has a high mortality and can be accompanied by organ damage. The intestinal damage is the slowest to repair. The intestinal mucosal barrier(IB) blocks the intestinal cavity and the internal tissues of the body. The intestinal tract can not only absorb nutrients but also resist foreign harmful substances, effectively prevent foreign harmful substances in the intestinal tract from entering blood circulation, maintain normal intestinal function, and reduce the possibility of enterogenous infection. SAP can cause intestinal ischemia and hypoxia. The inflammatory response of the body can also directly damage the intestinal mucosal barrier, causing intestinal bacterial translocation. It can damage the intestinal function and accelerate the progress of SAP. In this paper, a large number of relevant literature were retrieved for analysis and summary, in order to help know the mechanism of intestinal mucosal barrier dysfunction of SAP and the part of intestinal mucosal barrier in the progression of SAP, and to guide the treatment of complications of SAP.

Key words severe acute pancreatitis; intestinal barrier; intestinal bacterial translocation

近年来,肠道损伤已成为临床研究热点,因其通常作为多种疾病的合并症出现,且在疾病治疗期间肠道功能恢复较慢,其恢复情况也决定了疾病的预后。重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis,SAP)所致的肠黏膜屏障损伤引起肠道功能障碍,导致肠道细菌移位造成胰腺的“二次打击”(图1),可加速全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome,SIRS)和多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome,MODS)进程,增加临床

病死率。SAP是指胰腺急性炎症和组织学上腺泡细胞破坏引起胰酶释放导致胰腺自身消化性损伤,最终可发展为SIRS和MODS^[1]。

胃肠道是人体最大的功能器官,在许多疾病的发生、发展及疾病恢复中发挥重要作用,胃肠道也是众多细菌的定驻地^[2]。随着疾病进展,机体炎症反应可直接损伤肠黏膜屏障,半数以上SAP患者均合并肠道功能损伤,严重者可致肠道衰竭,造成不可逆损伤;而由于肠黏膜屏障破坏,肠道菌群移位所致胰腺及胰腺周围组织感染引起脓毒症甚至脓毒性休克是SAP患者第二个死亡高峰的重要原因^[3]。因此,有效保护和维持肠黏膜屏障功能对SAP患者治疗及预后意义重大。本文对SAP肠道损伤的可能

¹兰州大学第一临床医学院(兰州,730000)

²兰州大学第一医院急诊科

^Δ审校者

通信作者:周荣,E-mail:zhourong0204@163.com

发病机制及现有的临床治疗方法进行了归纳总结和分析,为临床治疗 SAP 合并肠道功能障碍的患者提供参考。

1 肠黏膜屏障的构成

肠道是人体主要吸收营养物质及排出体内废物的器官,也是人体内储存细菌等微生物最多的地方,大约有 100 万亿的细菌在肠黏膜表面生存,现已经在人类肠道中发现超 300 万个微生物基因、1000 多个细菌种类^[4]。肠道同时也是人体内最大的免疫器官^[5],当外来的病原微生物侵袭肠道时,会产生内毒素等物质刺激,并引发炎症反应,病菌及其产物可通过肠道淋巴组织及血液循环系统侵略其他组织和器官,最终导致全身炎症反应综合征,甚至发生脓毒症或脓毒性休克。在上述过程中,肠黏膜屏障发挥重要的防护作用。

肠道黏膜层是抵御外来病原微生物入侵机体的一道重要防线,总面积为 300~400 m²,由机械、生物、免疫和化学屏障 4 个部分组成^[6]。机械屏障作为重要的保护屏障,是由完整的肠黏膜上皮细胞、细

胞之间的紧密连接以及表面的黏液组成。肠上皮之间有多种连接方式,包括紧密连接、缝隙连接、黏附连接及桥粒等,其中紧密连接是细胞间最主要的连接方式^[7]。Suzuki^[8]的研究表明,当肠上皮细胞紧密连接蛋白被破坏时,可导致肠黏膜屏障结构破坏及功能障碍。生物屏障是指肠道共生菌群,包括肠道黏膜菌群(双歧杆菌、乳酸菌等)和肠腔菌群(大肠杆菌、肠球菌等),这些菌群黏附在肠道黏膜层表面,共同组成了肠道的生物屏障,而当出现肠道炎症反应致使肠道正常菌群种类、活性及数量变化时,可破坏肠道生物屏障^[9]。免疫屏障是由肠道相关淋巴组织及免疫细胞组成,其中肠黏膜浆细胞分泌的分泌型免疫球蛋白 SIgA 是最核心的肠道局部黏膜免疫介质^[10]。化学屏障由肠道共生细菌分泌的抑菌物质及消化道分泌的消化液(胃酸、胆汁、黏多糖、溶菌酶和蛋白水解酶等)构成^[11]。无论上述何种结构遭到破坏均会导致肠黏膜屏障功能障碍,从而影响原发疾病进展,甚至引发 MODS。

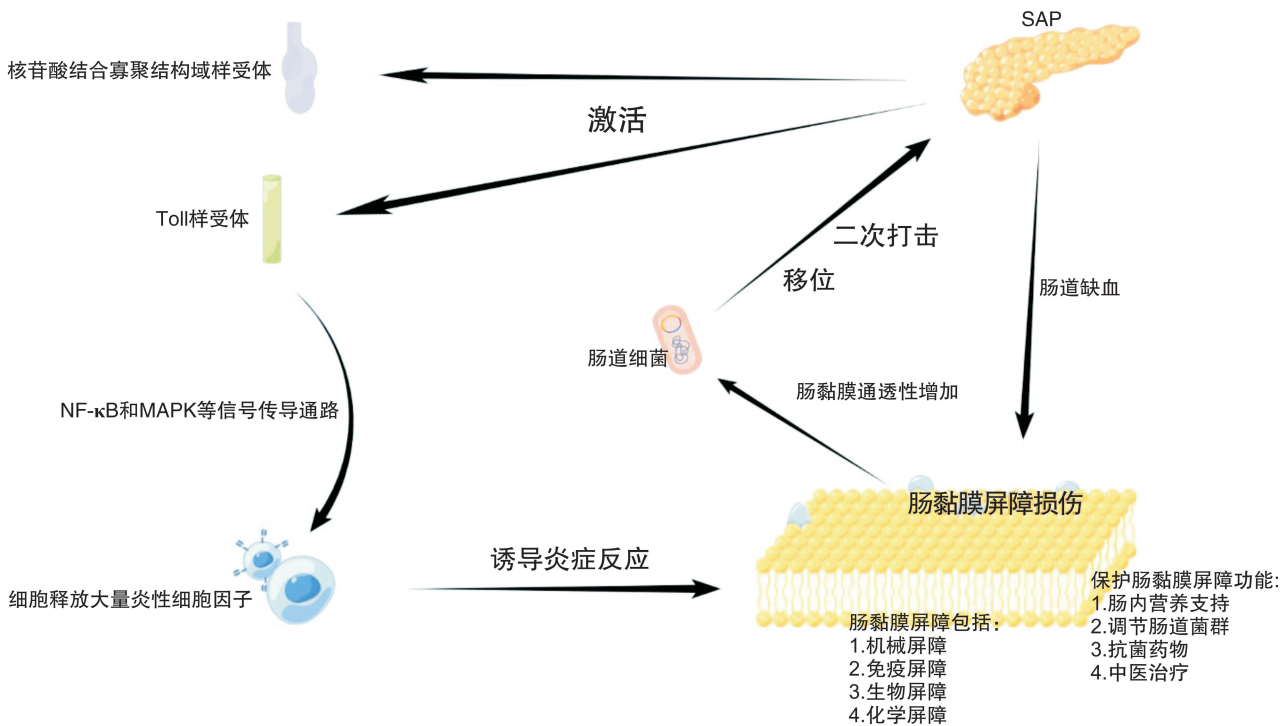


图 1 SAP 肠黏膜屏障损伤机制

2 SAP 患者肠黏膜屏障损伤机制

现有研究提示,SAP 可通过促使淋巴细胞、中性粒细胞及巨噬细胞大量释放炎症细胞因子,最终导致 SIRS 发生,造成肠道功能障碍^[12]。因此,SAP 合并肠道功能障碍的核心是促进炎症反应的发生。Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR)和核苷酸结合寡聚结构域(nucleotide-binding oligomerization domain, NOD)样受体(NOD-like receptor, NLR)作为先

天免疫过程中的模式识别受体,参与了机体的炎症、免疫和病原体识别过程^[13]。TLR 和 NLR 可能通过改变 SAP 中炎症细胞因子的释放来调节炎症反应。

TLR 可以通过诱导机体产生一系列炎症细胞因子、抗炎细胞因子以及趋化因子来调节肠道炎症反应,在肠黏膜免疫屏障中扮演重要角色^[14]。其中,TLR9 现已被证实与 SAP 肠道损伤有密切联系,当 TLR9 被激活后,可通过 Toll 白细胞介素受体结构

域转导信号,从而激活 NF- κ B,诱导 TNF- α 和 IL-1 β 等炎性因子释放,促进炎症反应发生。Yan 等^[15]通过构建大鼠 SAP 模型,随机分组为 TLR9 受体抑制组和对照组,发现对照组大鼠体内 TLR9 受体及 NF- κ B mRNA 的表达均增加,而抑制组大鼠体内因 TLR9 受体表达下调,血清中炎症因子如 TNF- α 和 IL-1 β 等含量均较对照组减少,这就提示 SAP 大鼠体内由于 TLR9 受体过度表达,血清中炎症细胞因子释放增多,从而激活机体炎症反应,致使肠黏膜通透性增加,肠黏膜屏障功能障碍。

NLR 分为两大家族:“nodsome”家族和“inflammaome”家族,其中“nodsome”家族包括 NOD1、NOD2 和 NLRP3,可参与 SAP 的肠道损伤^[16]。NOD1 和 NOD2 可激活 NF- κ B 和 MAPK 通路诱导促炎细胞因子释放,也可通过半胱天冬酶激活、募集结构域直接与半胱天冬酶-1 结合,从而促进 IL-1 β 释放。NLRP3 可通过 caspase-1 途径调节 IL-18 及 IL-1 β 的分泌^[17]。IL-18 可诱导分泌 IL-1 β 和 TNF- α ,在早期 SAP 患者的血清中即可产生,因此可作为诊断 SAP 的标志物。Xu 等^[18]的研究结果表明,SAP 大鼠模型中 NOD1、NOD2 和 NLRP3 mRNA 表达均增加,其血清中炎症因子 IL-18、IL-1 β 及 TNF- α 水平亦升高,在 SAP 肠黏膜屏障损伤过程中起到重要作用。

此外,SAP 肠黏膜屏障损伤早期可表现为肠道缺血,这是由于胰腺炎症导致微血管渗漏,使大量液体积聚在组织间隙内,引起肠道血管收缩所致^[19]。肠黏膜缺血引起肠上皮细胞缺氧,致使肠上皮细胞产生大量酸性代谢产物及凋亡增加,肠黏膜通透性增加,肠道机械屏障破坏,肠内正常菌群移位,严重可导致肠源性脓毒症。

3 肠黏膜屏障损伤导致肠道细菌移位促进 SAP 进展

肠黏膜屏障损伤导致黏膜通透性增加是细菌移位的重要条件。肠黏膜上皮细胞紧密连接构成肠黏膜的机械屏障,可选择性地阻止病原微生物黏附于肠上皮。当机体发生重大创伤,如烧伤、多器官功能衰竭时,肠黏膜上皮细胞损伤或凋亡增加,破坏肠道机械屏障并使肠黏膜通透性增加。肠黏膜固有层浆细胞分泌大量 sIgA 免疫球蛋白附着在肠黏膜表面,通过包裹细菌防止细菌侵入肠上皮细胞,构成了肠黏膜的免疫屏障^[20]。机体处于病理状态时,sIgA 分泌会减少,其功能受到抑制,可损伤肠黏膜免疫屏障致使肠黏膜通透性增加。此外,机体遭受病原菌侵袭后可激活免疫反应,细胞内炎性因子大量分泌,如 IL-4、TNF- α 、血小板活化因子(platelet activating factor,PAF)和氧自由基等,而这些炎性因子可使肠上皮细胞的形态和功能发生改变从而增加肠黏膜通透性^[21]。SAP 肠黏膜屏障损伤时,肠道正常菌群种类

会发生改变,其中革兰阴性菌(如大肠杆菌、志贺氏菌等)数量增加并黏附于上皮细胞释放大量内毒素,导致黏膜水肿、肠绒毛坏死及肠通透性增加^[20]。肠道菌群变化还可导致正常菌群代谢产物短链脂肪酸(short-chain fatty acids,SCFAs)减少^[22]。SCFAs 是肠上皮细胞的重要能量来源,亦可减弱肠道上皮细胞抵抗力使肠黏膜化学屏障受损,最终也可导致肠黏膜通透性增加。无论何种原因导致肠黏膜屏障受损,均可增加肠黏膜通透性,为肠道细菌移位提供机会。

肠道细菌是 SAP 胰腺感染主要的细菌来源。当肠黏膜屏障损伤导致通透性增加时,肠道共生菌群释放的内毒素可通过肠腔进入血液循环转移到胰腺组织,并激活机体的炎症级联反应,释放大量炎性细胞因子,从而加重胰腺的损伤。Watanabe 等^[23]的研究表明,肠道细菌转移到胰腺组织并激活腺泡细胞中的 NOD1 受体,进一步激活机体炎症反应,诱导释放大量炎症介质,致使 SAP 进一步进展并加重。Li 等^[24]通过构建小鼠模型,证实了肠道共生菌群可激活 SAP 中 NLRP3 炎症体调节肠黏膜屏障的完整性,加重肠道损伤,促进细菌侵入胰腺组织,最终导致 SAP 进展。

综上所述,SAP 引起的全身炎症反应致使肠黏膜通透性增加,造成肠道细菌移位,而肠道共生菌群移位可通过调节肠黏膜屏障完整性及机体炎症反应加重胰腺损伤。

4 早期保护肠黏膜屏障功能可阻止 SAP 病情进展

肠道功能衰竭是 SAP 最常见的并发症之一,肠源性细菌感染会加剧 SAP 患者全身炎症反应综合征和多器官功能障碍综合征的进程,这也被称为 SAP 的“二次打击”^[25]。肠黏膜屏障功能障碍导致肠黏膜通透性增加,肠道细菌移位可加重 SAP 进展,也就是说,肠黏膜屏障损伤不仅作为 SAP 的并发症,也可作为 SAP 进展的诱因。因此,早期保护肠黏膜屏障功能和调节肠道菌群可有效阻止 SAP 的进展,也可促进 SAP 患者恢复。

早期肠内营养支持已被证实可以较好地保护肠黏膜屏障功能,改善肠道细菌移位的情况。SAP 患者由于长期禁食水和静脉营养导致肠黏膜屏障损伤,肠黏膜通透性增加及肠道共生菌群移位并侵袭胰腺组织。长期禁食亦可导致肠蠕动减少,有利于肠道机会致病菌群附着在肠上皮细胞表面,分泌内毒素释放入血,激活炎症反应,加重 SAP 进展。早期肠内营养支持可大幅度减少炎性细胞因子释放,不仅可以改善肠道共生菌群移位,还可促进肠道蠕动及肠黏膜上皮细胞功能恢复。空肠营养的营养管可直接到达空肠,避免食物刺激胰腺分泌胰液,可有效保护肠黏膜屏障功能^[26]。早期肠内营养治疗亦可缩短患者住院治疗时间,但肠内营养最佳时间点并

没有统一标准,Reintam 等^[27]的临床研究结果推荐肠内营养应在 SAP 患者入院后 2 d 内进行。

肠道共生细菌移位是 SAP 进展的因素之一,因此,早期调节肠道菌群可影响 SAP 的预后和转归。Kumar 等^[28]的动物模型研究结果表示,改善肠道菌群或补充其代谢产物,如 SCFAs 等,可维持肠道内环境稳定并改善胰腺损伤。双歧杆菌是革兰氏阳性厌氧菌,已被用于食品、饲料及医药方面。Din 等^[29]的研究表明,双歧杆菌的抗氧化作用能够降低炎症因子 TNF- α 的表达,减轻肠道的炎症反应。Ewaschuk 等^[30]的研究提示双歧杆菌可通过 MAP 激酶依赖途径阻止 TNF- α 诱导的肠黏膜屏障破坏,也可上调肠上皮细胞紧密连接蛋白的表达,使肠黏膜的通透性降低,维护肠道菌群的稳定性。因此,SAP 患者早期使用益生菌制剂调节肠道菌群可达到保护肠黏膜屏障及改善 SAP 预后的效果。

抗菌药物在 SAP 患者肠道损伤的临床应用效果不明。抗生素在一定程度上对 SAP 有保护作用,可控制 SAP 患者的感染情况^[31]。但随着广谱抗生素广泛使用,造成肠道内菌群紊乱,可能会促进细菌向肠道外转移,导致 SAP 加重^[32]。Langdon 等^[33]的研究提示,高浓度抗生素会使大多数细菌代谢产物减少或消除,如 SCFAs、胆汁酸等,破坏肠黏膜屏障,为肠道菌群移位提供便利。同时,抗生素可降低机体的免疫功能,使患者感染其他病原微生物的可能性提高,导致多种细菌感染甚至真菌感染的风险均大大增加。因此,临床上不推荐常规使用抗生素治疗 SAP 患者肠道功能障碍。

近年来,疾病的中医疗法已成为研究的热点。艾灸作为中医传统的治疗方法,对肠黏膜屏障具有一定保护作用。姚雪含等^[34]的研究报道,艾灸可通过刺激特定的穴位使促炎因子的表达减少,从而抑制肠黏膜的炎症反应,起到促进肠黏膜修复的作用。艾灸也能改变肠道菌群的构成,上调 Occludin、ZO-1 蛋白的表达,促进肠上皮细胞之间紧密连接,保护肠黏膜屏障功能,影响 SAP 患者预后。此外,许多中药也被发现可能有保护肠黏膜屏障功能的作用,如大黄、党参、黄芪、丹参^[35]等。但这些中药治疗 SAP 肠黏膜屏障功能障碍的效果仍不明确,需要更多的临床研究去证实。

5 总结与展望

SAP 作为临床上最常见的急腹症,所合并的肠道功能损伤是近年来临床研究的热点。肠黏膜屏障功能障碍导致肠道菌群移位是 SAP 进程中重要一环,且肠道是 SAP 整个病程中最后恢复的器官,因此,了解 SAP 肠道损伤的机制及治疗方法有助于提高 SAP 患者生存率及改善预后。人们基于目前所了解的 SAP 合并肠道功能损伤的发病机制,提出了各种临床治疗方法,然而仍缺乏大数据的多中心的

临床随机试验研究,这有望成为我们未来研究的重点方向。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Portelli M, Jones CD. Severe acute pancreatitis: pathogenesis, diagnosis and surgical management[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2017, 16(2): 155-159.
- [2] Bushyhead D, Quigley EM. Small Intestinal Bacterial Overgrowth[J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2021, 50(2): 463-474.
- [3] Fukui H. Increased Intestinal Permeability and Decreased Barrier Function; Does It Really Influence the Risk of Inflammation? [J]. *Inflamm Intest Dis*, 2016, 1(3): 135-145.
- [4] Brockmann JG, Hüsing-Kabar A, Bohlen K, et al. [Chronic intestinal failure][J]. *Chirurg*, 2022, 93(2): 205-214.
- [5] Usuda H, Okamoto T, Wada K. Leaky Gut; Effect of Dietary Fiber and Fats on Microbiome and Intestinal Barrier [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(14): 7613.
- [6] Camilleri M, Madsen K, Spiller R, et al. Intestinal barrier function in health and gastrointestinal disease[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2012, 24(6): 503-512.
- [7] Cardoso-Silva D, Delbue D, Itzlinger A, et al. Intestinal Barrier Function in Gluten-Related Disorders[J]. *Nutrients*, 2019, 11(10): 2325.
- [8] Suzuki T. Regulation of the intestinal barrier by nutrients: The role of tight junctions[J]. *Anim Sci J*, 2020, 91(1): e13357.
- [9] Mehandru S, Colombel JF. The intestinal barrier, an arbitrator turned provocateur in IBD[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18(2): 83-84.
- [10] Nagalingam NA, Lynch SV. Role of the microbiota in inflammatory bowel diseases[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2012, 18(5): 968-984.
- [11] Hobby GP, Karaduta O, Dusio GF, et al. Chronic kidney disease and the gut microbiome[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2019, 316(6): F1211-F1217.
- [12] Gooshe M, Abdolghaffari AH, Nikfar S, et al. Antioxidant therapy in acute, chronic and post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: An updated systematic review and meta-analysis[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(30): 9189-9208.
- [13] Sahoo BR. Structure of fish Toll-like receptors (TLR) and NOD-like receptors (NLR) [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 161: 1602-1617.
- [14] Tilstra JS, John S, Gordon RA, et al. B cell-intrinsic TLR9 expression is protective in murine lupus[J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(6): 3172-3187.
- [15] Yan Y, Lu B, Li P, et al. NOD receptor and TLR9 modulation in severe acute pancreatitis-induced intestinal injury [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(6): 8471-8476.
- [16] Root-Bernstein R. Synergistic Activation of Toll-Like and NOD Receptors by Complementary Antigens as Facilitators of Autoimmune Disease: Review, Model and Novel

- Predictions[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(13):4645.
- [17] Hsu LC, Ali SR, McGillivray S, et al. A NOD2-NALP1 complex mediates caspase-1-dependent IL-1 β secretion in response to *Bacillus anthracis* infection and muramyl dipeptide[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(22): 7803-7808.
- [18] Xu S, Wei S, Guo Y, et al. Involvement of Nucleotide-Binding and Oligomerization Domain-Like Receptors in the Intestinal Injury of Severe Acute Pancreatitis in Rats [J]. *Pancreas*, 2018, 47(2):245-251.
- [19] Wirtz TH, Puengel T, Buendgens L, et al. [Diagnosis and treatment of severe acute pancreatitis in critical care][J]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2020, 145(12):850-862.
- [20] Wang YH. Current progress of research on intestinal bacterial translocation [J]. *Microb Pathog*, 2021, 152: 104652.
- [21] Guo Y, Li H, Liu Z, et al. Impaired intestinal barrier function in a mouse model of hyperuricemia[J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(4):3292-3300.
- [22] Parada Venegas D, De la Fuente MK, Landskron G, et al. Corrigendum: Short Chain Fatty Acids(SCFAs)-Mediated Gut Epithelial and Immune Regulation and Its Relevance for Inflammatory Bowel Diseases [J]. *Front Immunol*, 2019, 10(5):1486.
- [23] Watanabe T, Asano N, Kudo M, et al. Nucleotide-binding oligomerization domain 1 and gastrointestinal disorders [J]. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*, 2017, 93(8):578-599.
- [24] Li X, He C, Li N, et al. The interplay between the gut microbiota and NLRP3 activation affects the severity of acute pancreatitis in mice[J]. *Gut Microbes*, 2020, 11(6): 1774-1789.
- [25] Zhong K. Curcumin Mediates a Protective Effect Via TLR-4/NF- κ B Signaling Pathway in Rat Model of Severe Acute Pancreatitis [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2015, 73(1):175-180.
- [26] James TW, Crockett SD. Management of acute pancreatitis in the first 72 hours[J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2018, 34(5):330-335.
- [27] Reintam Blaser A, Starkopf J, Alhazzani W, et al. Early enteral nutrition in critically ill patients: ESICM clinical practice guidelines[J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43(3): 380-398.
- [28] Kumar M, Kisson-Singh V, Coria AL, et al. Probiotic mixture VSL reduces colonic inflammation and improves intestinal barrier function in Muc2 mucin-deficient mice [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2017, 312(1):G34-G45.
- [29] Din AU, Hassan A, Zhu Y, et al. Inhibitory effect of *Bifidobacterium bifidum* ATCC 29521 on colitis and its mechanism[J]. *J Nutr Biochem*, 2020, 79:108353.
- [30] Ewaschuk JB, Diaz H, Meddings L, et al. Secreted bioactive factors from *Bifidobacterium infantis* enhance epithelial cell barrier function[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2008, 295(5):G1025-1034.
- [31] 王锐, 韩秋菊, 敬慧丹. 重症急性胰腺炎合并腹腔感染的病原菌特点与治疗分析[J]. *临床急诊杂志*, 2022, 23(1):51-54.
- [32] Keeney KM, Yurist-Doutsch S, Arrieta MC, et al. Effects of antibiotics on human microbiota and subsequent disease [J]. *Annu Rev Microbiol*, 2014, 68:217-235.
- [33] Langdon A, Crook N, Dantas G. The effects of antibiotics on the microbiome throughout development and alternative approaches for therapeutic modulation[J]. *Genome Med*, 2016, 8(1):39.
- [34] 姚雪含, 刘喜平, 朱中博. 艾灸对菌群失调幼鼠结肠黏膜屏障的影响[J]. *中国中医药信息杂志*, 2022, 29(8): 72-77.
- [35] 余琳, 武晓灵. 香丹注射液联合乌司他丁治疗重症急性胰腺炎的疗效及对血液流变学和血清 SOD、CRP、IL-6 水平的影响[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2021, 29(6):421-425.

(收稿日期:2022-07-11)