

慢性阻塞性肺疾病急性加重合并急性心力衰竭患者肠黏膜屏障功能变化的临床研究

宋晓洁 王厚清 许 铁

摘 要 **目的** 探讨慢性阻塞性肺疾病急性加重(acute exacerbation chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD)合并急性心力衰竭患者肠黏膜屏障功能的变化,从而评估肠黏膜屏障损害程度与感染程度及病情严重程度的相关性。**方法** 选取 AECOPD 患者 105 例,根据是否合并心力衰竭分为单纯 AECOPD 组(对照组)和 AECOPD 合并心力衰竭组(心力衰竭组)。入组后,检测入院第 1 天和第 4 天的血常规、PCT、hs-CRP、NT-proBNP、血清 D-乳酸、DAO 水平,分析两组肠黏膜屏障功能变化与血清炎症因子水平及疾病严重程度关系。**结果** 血清 D-乳酸、DAO、hs-CRP、NLR 水平在心力衰竭组高于对照组,相关分析显示患者血清 D-乳酸、DAO 与 hs-CRP 和 NLR 均呈正相关。**结论** AECOPD 合并急性心力衰竭患者存在严重肠黏膜损害,与感染程度和病情严重程度相关。

关键词 慢性阻塞性肺疾病 急性加重期 急性心力衰竭 肠黏膜屏障 中性粒细胞淋巴细胞比值

中图分类号 R5 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.12.030

Clinical Study of Intestinal Mucosal Barrier Function in Patients of Aecopd with Acute Heart Failure. Song Xiaojie, Wang Houqing, Xu Tie. Xuzhou Medical University, Jiangsu 221000, China

Abstract Objective To investigate the changes of intestinal mucosal barrier function in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) complicated with acute heart failure, and to evaluate the correlation between intestinal mucosal barrier damage and severity of disease. **Methods** Totally 105 patients with AECOPD were enrolled. According to whether they had heart failure, they were divided into AECOPD group (control group) and AECOPD complicated with acute heart failure group (heart failure group). After the enrollment, all patients was performed to detect the blood routine, PCT, hs-CRP, BNP, serum D-lactic acid and DAO levels on the first and fourth days after admission. The relationship between intestinal mucosal barrier function and disease severity of two group was analyzed. **Results** The levels of serum D-lactic acid, DAO, hs-CRP and NLR in the heart failure group were higher than those in the control group. Correlation analysis showed that the serum D-lactic acid and DAO were positively correlated with hs-CRP and NLR. **Conclusion** There was severe intestinal mucosal damage in patients with AECOPD with acute heart failure, and the severity of the disease was related to the degree of infection.

Key words Chronic obstructive pulmonary disease; Acute exacerbation; Acute heart failure; Intestinal mucosal barrier; Neutrophil lymphocyte ratio

慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种常见的可以预防和治疗的疾病,是以持续的气流受限为特征,伴有呼吸道症状,以气道、肺实质和肺血管的慢性炎症为特征^[1]。据世界卫生组织估计,目前现有 6500 万人患有中度至重度的 COPD,每年有超过 300 万人死于 COPD,相当于全球死亡人数的 5%,是目前全球第 4 大死亡原因,到 2020 年 COPD 将成为第 3 大死因,且具有高疾病

负担和高社会成本特点^[2]。AECOPD 是发达国家门急诊就诊及住院治疗的主要原因之一,容易并发其他系统的疾病,使住院时间延长、病情加重、病死率增加。COPD 是一种全身性疾病,以缺氧和慢性炎症为特点,这些会继发性引起一系列肺外并发症,如呼吸衰竭、肺源性心脏病、胃溃疡、睡眠呼吸障碍等,其中,急性心力衰竭和肠黏膜屏障损害也是其并发症之一。研究显示,约 30% 稳定期 COPD 患者有不同程度的心力衰竭,30% 急性心力衰竭患者合并 COPD^[3,4]。70% 的 COPD 患者存在系统炎症,其中 16% 的患者存在持续炎症,而持续性炎症使 COPD 患者病情出现恶化,从而增加并发症发生率及病死率^[5]。相关研

作者单位:221000 徐州医科大学(宋晓洁);221000 徐州医科大学附属医院急救中心、江苏省卫生应急研究所(王厚清、许铁)

通讯作者:王厚清,主任医师,副教授,硕士生导师,电子信箱:408476309@qq.com

究表明, COPD 的大鼠肠组织存在显著炎症, 说明 COPD 大鼠可能存在肠黏膜屏障损伤^[6]。COPD 患者在休息时肠道通透性会发生改变, 对于 AECOPD 患者, 除了肠道通透性增加外, 还会导致肠上皮细胞损伤, 因此, 肠黏膜屏障损伤被视为 AECOPD 肺外系统的新的组成部分^[6,7]。

近年来, 肠道在心力衰竭(heart failure, HF)病理生理学中的作用开始引起人们越来越多的关注。一方面, HF 患者急性失代偿期间血浆内毒素水平升高, 但 HF 治疗后血浆内毒素水平正常化^[8,9]。另一方面, 在急性失代偿期间, 肝静脉血中的内毒素水平也显著高于左心室, 这表明内毒素确实可以从肠道进入体循环。心力衰竭患者可能存在肠黏膜屏障损害。但目前关于 AECOPD 合并急性心力衰竭患者肠黏膜屏障功能变化的相关研究尚少。

对象与方法

1. 研究对象: 本研究经徐州医科大学附属医院伦理学委员会通过(伦理学号: XYFY2018 - KL071 - 01), 按 AECOPD 诊断标准, 选择 2018 年 2 ~ 12 月在笔者医院呼吸科住院的 AECOPD 患者 105 例, 根据是否存在急性心力衰竭, 分为心力衰竭组(52 例)和对照组(非心力衰竭组, 53 例)。纳入标准: 年龄 > 40 岁; 符合 GOLD 2017 年 AECOPD 诊治指南中的诊断标准及中国急性心力衰竭诊治指南^[2,10]。排除标准: ①同时患有其他器官感染、严重脑血管疾病、肾脏疾病、肠道疾病、血液系统疾病、自身免疫性疾病、恶性肿瘤、精神障碍患者; ②肺栓塞、气胸、胸膜炎或主要潜在的呼吸道疾病; ③有潜在的其他需治疗呼吸系统疾病如哮喘、硅沉着病、肺癌、肺结核等; ④住院时间不足 3 天; ⑤妊娠或哺乳期女性。

2. 方法: 对照组所有的患者均予以氧疗、抗感染、解痉平喘、补液等对症治疗, 心力衰竭组予上述治疗外, 加用强心利尿等治疗。两组患者入院后第 1 天和第 4 天分别抽取空腹血, 检测血清 D - 乳酸、二胺氧化酶(DAO)、中性粒细胞/淋巴细胞(NLR)、高敏 C 反应蛋白(hs - CRP)、降钙素原(PCT)、氨基末端脑钠肽前体(NT - proBNP)变化, 评价肠黏膜屏障功能与患者感染程度关系, 对病情严重程度进行评估。

3. 血样收集及标本检测: 受试者均在入组后 24h 内空腹采静脉血 5ml, 抗凝, 室温下静置 30min, 4000r/min 离心 5min, 取上层血清 - 80℃ 冰箱保存, 采用分光光度法(美国罗氏全自动生化分析仪, Cobas - c - 701)检测血清 DAO 含量, 采用分光光度法(深圳

雷杜酶标分析仪: RaytoRT - 6100)检测血清 D - 乳酸含量; 试剂盒分别由南京建成生物公司和江莱生物公司提供; 检测严格由专人操作并指控, 标本处理、测定及含量计算均严格按照试剂盒说明书进行。血常规、hs - CRP、PCT、NT - proBNP 送至笔者医院检验科检测。

4. 统计学方法: 采用 SPSS 21.0 统计学软件对数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 两组间比较采用两独立样本 t 检验, 组内治疗前后比较采用配对样本 t 检验。不符合正态分布的计量资料采用中位数(四分位数)表示, 两组间比较采用 Mann - Whitney U 检验, 组内治疗前后比较采用 Wilcoxon 符号秩检验。分类计数资料采用例数(百分比)表示, 两组间比较采用 χ^2 检验。采用 Spearman 相关分析对各指标间的相关性进行分析, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者基线资料比较: 两组患者性别、年龄、病程、肺活量(forced vital capacity, FVC)实测值/预计值、第 1 秒用力呼气量(forced expiratory volume 1 second, FEV₁)/肺活量、第 1 秒用力呼气量实测值/预计值(FEV₁ 实/预)、残气量(residual volume, RV)/肺总量(total lung capacity, TLC)、一口气呼吸法测量肺一氧化碳弥散量(carbon monoxide diffusion capacity, DL-COSB)实/预比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$), 两组患者基线资料具有可比性。对照组左心室射血分数(left ventricular ejection fractions, LVEF)明显高于心力衰竭组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 详见表 1。

2. 两组患者治疗前后临床指标比较: 心力衰竭组治疗前 NLR、DAO、D - 乳酸、hs - CRP、PCT、NT - proBNP 均高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。心力衰竭组治疗后 NLR、DAO、D - 乳酸、hs - CRP、PCT、NT - proBNP 较治疗前显著下降, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。对照组治疗后 NLR、DAO、D - 乳酸、hs - CRP、PCT、NT - proBNP 较治疗前明显下降, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。心力衰竭组 Δ NLR、 Δ DAO、 Δ D - 乳酸、 Δ hs - CRP、 Δ PCT、 Δ NT - proBNP 均高于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 详见表 2。

3. 相关分析: DAO 与 hs - CRP、NLR 之间均存在显著正相关($r_s > 0$, $P < 0.05$), D - 乳酸与 hs - CRP、NLR 之间均呈显著正相关($r_s > 0$, $P < 0.05$)。BNP 与 PCT、NLR 之间呈显著正相关。相关分析结果详见表 3、表 4。

表 1 两组患者基线资料比较[$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

指标	对照组($n=53$)	心力衰竭组($n=52$)	总体($n=105$)	t/χ^2	P
男性	45(84.9)	43(82.7)	88(83.8)	0.095	0.758
女性	8(15.1)	9(17.3)	17(16.2)		
年龄(岁)	71.91 $\pm$ 8.80	72.38 $\pm$ 9.54	72.14 $\pm$ 9.13	0.268	0.790
病程(年)	17.92 $\pm$ 5.19	18.58 $\pm$ 6.19	18.25 $\pm$ 5.69	0.586	0.559
FVC 实/预(%)	62.64 $\pm$ 20.37	66.35 $\pm$ 21.54	64.48 $\pm$ 20.94	0.907	0.366
FEV ₁ /FVC(%)	46.56 $\pm$ 9.69	49.25 $\pm$ 13.33	47.89 $\pm$ 11.66	1.188	0.238
FEV ₁ 实/预(%)	45.36 $\pm$ 12.05	45.42 $\pm$ 18.61	45.39 $\pm$ 15.57	0.020	0.984
RV/TLC(%)	57.39 $\pm$ 15.13	56.82 $\pm$ 21.39	57.11 $\pm$ 18.41	0.158	0.875
DLCOSB 实/预[mmol/(min·kPa)]	44.12 $\pm$ 19.24	47.54 $\pm$ 32.39	45.81 $\pm$ 26.51	0.656	0.514
LVEF(%)	59.83 $\pm$ 5.59	53.50 $\pm$ 8.98	56.69 $\pm$ 8.08	4.345	0.000

表 2 两组患者治疗前后临床指标比较[$\bar{x} \pm s, M(P_{25}, P_{75})$]

指标	对照组($n=53$)	心力衰竭组($n=52$)
NLR(%)		
治疗前	7.28 $\pm$ 5.68	10.28 $\pm$ 7.17 [*]
治疗后	5.32 $\pm$ 3.48 [#]	5.83 $\pm$ 2.42 [#]
ΔNLR	1.96 $\pm$ 5.42	4.44 $\pm$ 6.13 [*]
DAO(U/L)		
治疗前	6.40 $\pm$ 3.66	8.50 $\pm$ 3.98 [*]
治疗后	5.12 $\pm$ 2.75 [#]	5.51 $\pm$ 2.34 [#]
ΔDAO	1.28 $\pm$ 3.57	2.99 $\pm$ 2.60 [*]
D-乳酸(μmol/L)		
治疗前	29.18 $\pm$ 8.48	35.82 $\pm$ 8.07 [*]
治疗后	26.29 $\pm$ 9.56 [#]	27.34 $\pm$ 6.94 [#]
ΔD-乳酸	2.89 $\pm$ 7.45	8.48 $\pm$ 6.18 [*]
hs-CRP(mg/L)		
治疗前	19.70(12.00,35.25)	34.80(12.85,109.80) [*]
治疗后	5.28(0.90,15.88) [#]	5.25(1.20,10.88) [#]
Δhs-CRP	11.80(-0.58,19.65)	22.53(8.38,103.48) [*]
PCT(ng/ml)		
治疗前	0.08(0.05,0.23)	0.76(0.06,2.87) [*]
治疗后	0.06(0.03,0.09) [#]	0.23(0.05,0.60) [#]
ΔPCT	0.04(-0.01,0.17)	0.18(-0.01,2.53) [*]
NT-proBNP(pg/ml)		
治疗前	229.00(94.50,669.00)	2481.50(1233.50,8545.00) [*]
治疗后	166.70(76.32,345.22) [#]	2042.21(570.50,5666.50) [#]
ΔNT-proBNP	56.71(-101.00,417.53)	887.00(-1292.40,4318.00) [*]

与对照组比较, * $P<0.05$; 与同组治疗前比较, [#] $P<0.05$

表 3 DAO、D-乳酸与 hs-CRP、NLR 的相关性分析

项目	DAO		D-乳酸	
	r_s	P	r_s	P
hs-CRP	0.250	0.010	0.227	0.020
NLR	0.431	0.000	0.488	0.000

表 4 NT-proBNP 与 PCT、NLR 的相关性分析

项目	r_s	P
PCT	0.323	0.001
NLR	0.300	0.002

讨 论

在 AECOPD 的患者中,经常合并其他疾病,心力衰竭和呼吸衰竭最为常见,严重时危及生命,影响患

者预后。因此,及时辨别患者病情严重程度极其重要。

降钙素原(procalcitonin,PCT)和高敏 C 反应蛋白(high-sensitivity c-reactive protein,hs-CRP)作为炎症反应因子,在 AECOPD 和急性心力衰竭的患者血清中也有明显升高^[11~13]。本研究结果显示,与单纯 AECOPD 患者比较,AECOPD 合并急性心力衰竭组的 PCT 与 hs-CRP 升高更为明显,考虑 AECOPD 合并急性心力衰竭组感染可能更加严重,反映病情更重。近年来,相关研究表明炎症机制可能在慢性 HF 的发展和进展中起重要作用。白细胞计数及其分类是心血管疾病的传统炎性标志物,1983 年 Bass

等^[14]首次提出中性粒细胞/淋巴细胞(neutrophil lymphocyte ratio, NLR)可以作为炎性标志物, Horne 等^[15]提出, 与单独的白细胞、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数比较, NLR 对心血管疾病有更高的预测价值。NLR 综合了中性粒细胞及淋巴细胞两种不同的免疫途径, 是更强有力的复合型炎性标志物。本研究发现, 与单纯 AECOPD 组比较, AECOPD 合并急性心力衰竭组在白细胞、中性粒细胞方面, 差异无统计学意义, 但两组 NLR 比较差异有统计学意义, 心力衰竭组 NLR 明显高于对照组, 考虑心力衰竭组炎症更重, 病情更重。综上表明, 炎性因子参与 AECOPD 和急性心力衰竭疾病发展, 并且起到重要作用。

NT - proBNP 是急性心力衰竭的生物学标志物, 对急性心力衰竭的诊断有较高的敏感度和特异性, 但与其与炎症相关性研究甚少。本研究发现, AECOPD 合并急性心力衰竭组 BNP 明显高于对照组, 说明 NT - proBNP 是急性心力衰竭强有力的标志物, 且和 PCT、NLR 呈正相关, 表明 NT - proBNP 可能与炎症相关, 但需要进一步研究证实。

近年来, 肠黏膜屏障功能已成为判断危重患者预后的一个重要标志。肠黏膜屏障主要由上皮细胞和细胞内连接组成, 其中紧密连接起着最重要的作用。紧密连接由紧密连接蛋白组成, 包括跨膜蛋白和细胞内支架蛋白^[16]。相关研究表明, 促炎细胞因子(NLR)可以降低紧密连接蛋白的表达, 诱导上皮细胞的凋亡, 并因此导致肠黏膜屏障的通透性增加^[17]。已有相关实验证实血清 D - 乳酸和 DAO 可作为急性肠黏膜损害诊断的标志物, 两者增高提示存在肠黏膜屏障的破坏^[18]。临床研究证实, 老年重症 COPD 患者存在严重肠黏膜屏障功能损伤, 且肠黏膜屏障功能损害程度与患者的病情严重性及预后密切相关^[19]。Kamo 等^[20]通过 16S 核糖体 RNA 基因测序对来自 HF 患者的粪便样品进行检测, 发现心力衰竭患者粪便中存在大量的致病菌, 包括沙门菌、弯曲杆菌、志贺菌等。考虑心力衰竭与肠道微生物菌群失调有关, 肠道菌群失调引起肠黏膜屏障功能损伤。肠道微生物衍生代谢物的这种不平衡以及肠道上皮功能障碍可能导致心力衰竭患者的心脏功能障碍、炎症、营养不良和其他疾病^[21]。本研究发现, 与单纯 AECOPD 组比较, AECOPD 合并急性心力衰竭组 D - 乳酸和 DAO 明显升高, 表明肠黏膜屏障损害更重, 并且心力衰竭组感染指标更高, NLR 与 D - 乳酸和 DAO 呈显著正相关, hs - CRP 与 D - 乳酸和 DAO 呈显著正相

关, 证实了炎症是在肠黏膜损害的重要机制之一, 并且肠黏膜屏障和病情严重程度密切相关。

究其原因, AECOPD 患者可出现严重的缺氧、呼吸性酸中毒, 导致胃肠道淤血水肿, 使肠黏膜通透性增加, 容易发生细菌及内毒素移位, 造成体内持续的异常炎性反应, 加重肠黏膜屏障功能损害。急性心力衰竭患者心脏收缩力减弱, 心排出量减少, 组织缺氧, 胃肠黏膜充血水肿, 肠黏膜通透性增加, 导致细菌来源的内毒素跨肠道上皮屏障转运, 从而导致肠黏膜屏障损害^[22]。综上所述, 与单纯 AECOPD 患者比较, AECOPD 合并急性心力衰竭患者, 肠黏膜屏障存在严重损害, 且和感染密切相关, 经过积极抗感染治疗后, 感染指标较前明显下降, 肠黏膜屏障得到相应的恢复, 提示肠黏膜屏障损害程度和感染密切相关。因此, 积极控制炎性反应, 可能会减轻肠黏膜屏障损伤程度, 从而减少全身炎性反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)、多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)的发生。当患者病情严重时, 特别是感染严重时, 肠黏膜屏障常存在一定损害, 肠黏膜屏障是反映患者疾病严重程度的指标之一。因此, 积极抗感染治疗不仅控制了患者炎性反应, 还能改善患者的肠黏膜屏障功能, 改善患者的全身状况, 对疾病的转归有重大意义。观察肠黏膜功能可以观察患者对治疗的反应, 从而评估疗效, 对临床治疗方案制定和调整有很大的指导意义。

参考文献

- 1 Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. J Allergy Clin Immunol, 2016, 138(1): 16 - 27
- 2 Muneswarao J, Verma AK, Hassali MaA. Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) 2018 report: highlighting an incorrect information[J]. Pulm Pharmacol Ther, 2018, 49: 10
- 3 Rutten FH, Cramer MJ, Grobbee DE, *et al.* Unrecognized heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease[J]. Eur Heart J, 2005, 26(18): 1887 - 1894
- 4 Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, *et al.* Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology [J]. Eur J Heart Fail, 2009, 11(2): 130 - 139
- 5 Barnes PJ. Cellular and molecular mechanisms of asthma and COPD [J]. Clin Sci: Lond, 2017, 131(13): 1541 - 1558
- 6 Xin X, Dai W, Wu J, *et al.* Mechanism of intestinal mucosal barrier dysfunction in a rat model of chronic obstructive pulmonary disease: an observational study[J]. Exp Ther Med, 2016, 12(3): 1331 - 1336
- 7 Rutten EPA, Lenaerts K, Buurman WA, *et al.* Disturbed intestinal integrity in patients with COPD: effects of activities of daily living

- [J]. Chest, 2014, 145(2): 245 – 252
 - 8 Peschel T, Schonauer M, Thiele H, *et al.* Invasive assessment of bacterial endotoxin and inflammatory cytokines in patients with acute heart failure[J]. Eur J Heart Fail, 2003, 5(5): 609 – 614
 - 9 Niebauer J, Volk HD, Kemp M, *et al.* Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: a prospective cohort study[J]. Lancet, 1999, 353(9167): 1838 – 1842
 - 10 中国医师协会急诊医师分会, 中国心胸血管麻醉学会急救与复苏分会. 中国急性心力衰竭急诊临床实践指南(2017)[J]. 中国急救医学, 2017, 37(12): 1063 – 1074
 - 11 Titova E, Christensen A, Henriksen AH, *et al.* Comparison of procalcitonin, C – reactive protein, white blood cell count and clinical status in diagnosing pneumonia in patients hospitalized with acute exacerbations of COPD: a prospective observational study[J]. Chron Respir Dis, 2019, 16: 1479972318769762
 - 12 Banach J, Wolowiec L, Rogowicz D, *et al.* Procalcitonin (PCT) predicts worse outcome in patients with chronic heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF)[J]. Dis Markers, 2018, 2018: 9542784
 - 13 Yao C, Liu X, Tang Z. Prognostic role of neutrophil – lymphocyte ratio and platelet – lymphocyte ratio for hospital mortality in patients with AECOPD[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2017, 12: 2285 – 2290
 - 14 Bass DA, Parce JW, Dechatelet LR, *et al.* Flow cytometric studies of oxidative product formation by neutrophils: a graded response to membrane stimulation[J]. J Immunol, 1983, 130(4): 1910 – 1917
 - 15 Horne BD, Anderson JL, John JM, *et al.* Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? [J]. J Am Coll Cardiol, 2005, 45(10): 1638 – 1643
 - 16 Zhong Y, Teixeira C, Marungruang N, *et al.* Barley malt increases hindgut and portal butyric acid, modulates gene expression of gut tight junction proteins and Toll – like receptors in rats fed high – fat diets, but high advanced glycation end – products partially attenuate the effects[J]. Food Funct, 2015, 6(9): 3165 – 3176
 - 17 Zhang JL, Chen YT, Chen GD, *et al.* Glucose – insulin – potassium alleviates intestinal mucosal barrier injuries involving decreased expression of uncoupling protein 2 and NLR family – pyrin domain – containing 3 inflammasome in polymicrobial sepsis[J]. Biomed Res Int, 2017, 2017: 4702067
 - 18 Tian R, Tan JT, Wang RL, *et al.* The role of intestinal mucosa oxidative stress in gut barrier dysfunction of severe acute pancreatitis[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2013, 17(3): 349 – 355
 - 19 温燕, 李家树, 李小明, 等. 肠黏膜屏障功能对老年重症慢性阻塞性肺疾病患者预后评估的临床意义[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(21): 5357 – 5358
 - 20 Kamo T, Akazawa H, Suda W, *et al.* Dysbiosis and compositional alterations with aging in the gut microbiota of patients with heart failure [J]. PLoS One, 2017, 12(3): e0174099
 - 21 Kamo T, Akazawa H, Suzuki JI, *et al.* Novel concept of a heart – gut axis in the pathophysiology of heart failure[J]. Korean Circ J, 2017, 47(5): 663 – 669
 - 22 Sundaram V, Fang JC. Gastrointestinal and liver issues in heart failure[J]. Circulation, 2016, 133(17): 1696 – 1703
- (收稿日期:2019 – 03 – 05)
- (修回日期:2019 – 04 – 20)
-
- (上接第 118 页)
- 2 李喆, 宋京海, 华彬, 等. 结构脂肪乳的肠外营养支持在高龄老年胆道感染患者急性期治疗中的影响[J]. 中华老年医学杂志, 2015, 34(2): 165 – 167
 - 3 施晓雷, 王帅, 吴亚夫, 等. 结构脂肪乳对原发性肝癌肝切除术后疗效的前瞻性研究[J]. 中华消化外科杂志, 2015, 14(5): 370 – 375
 - 4 Cienfuegos JA, Rotellar F, Baixauli J, *et al.* Liver regeneration – the best kept secret. A Model of Tissue Injury Response[J]. Revista Espanolade Enfermedades Digestivas, 2014, 106(3): 171 – 194
 - 5 Nakayama M, Sakai K, Yamashita A, *et al.* Met/HGF receptor activation is regulated by juxtamembrane Ser985 phosphorylation in hepatocytes[J]. Cytokine, 2013, 62: 446 – 452
 - 6 左婷婷, 郑荣寿, 曾红梅, 等. 中国肝癌发病状况与趋势分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2015, 37(9): 691 – 696
 - 7 张玥, 曲春枫, 任建松, 等. 中国肝癌发病与死亡数据集[J]. 中华肿瘤杂志, 2015, 37(9): 705 – 720
 - 8 Hari N, Omar H, Skye C, *et al.* Surgical therapy for early hepatocellular carcinoma in the modern Era: a 10 – year SEER – Medicare analysis[J]. Ann Surg, 2013, 258(6): 1022 – 1027
 - 9 Seguin P, Locher C, Boudjema K, *et al.* Effect of a perioperative nutritional supplementation with oral impact in patients undergoing hepatic surgery for liver cancer: a prospective, placebo – controlled, randomized, double – blind study[J]. Nutr Cancer, 2016, 68(3): 1 – 9
 - 10 吴晓明. 结构脂肪乳对老年急性胆道感染代谢及免疫功能的影响[J]. 现代医院, 2017, 17(2): 245 – 247
 - 11 邹桂珍, 魏凯. 结构脂肪乳对胃肠道肿瘤病人术后细胞免疫功能的影响[J]. 临床外科杂志, 2018, 26(5): 390 – 392
 - 12 温江华. 结构脂肪乳与中/长链脂肪乳对老年直肠癌患者术后蛋白质和脂质代谢及免疫功能的影响[J]. 癌症进展, 2015, 13(5): 550 – 553
 - 13 周斌, 魏尉, 文旭, 等. 结构脂肪乳和中长链脂肪乳对年龄 ≥ 70 岁胃癌患者全胃切除联合食管空肠 Roux – en – Y 吻合术后疗效的影响[J]. 中华消化外科杂志, 2017, 16(12): 1204 – 1209
 - 14 吕清泉, 孙坚, 叶亚林, 等. 结构脂肪乳对消化道肿瘤术后患者炎症细胞因子和免疫功能的影响[J]. 中国医师进修杂志, 2012, 35(27): 1 – 4
 - 15 曹亚琴, 冯文明. 结构脂肪乳在恶性梗阻性黄疸病人姑息治疗中的应用[J]. 肠外与肠内营养, 2014, 21(2): 87 – 90
 - 16 杨龙, 张雅敏, 崔子林, 等. 部分肝切除肝再生过程中肝细胞生长因子激活因子抑制因子 1, 2 的表达[J]. 中国组织工程研究, 2015, 19(24): 3844 – 3848
- (收稿日期:2019 – 03 – 01)
- (修回日期:2019 – 04 – 15)