提高局部脑灌注,进一步促进脑白质纤维束的修复或再生,而起到代偿受损纤维发挥作用。这与通过3.0T MRI－ASL的研究结果相符[2]。

由于本研究的样本量较少,缺少对照研究,并且脑瘫患儿脑白质、脑功能变化是一个长期、连续的过程,因此其远期恢复情况还需要较长时间的随访和研究。

综上所述,颈总动脉交感神经网剥脱术对改善脑瘫患儿的肢体痉挛、语言障碍、流涎、斜视、吞咽进食困难等有一定的疗效,可降低脑电图异常波形数量,增加局部脑灌注,促进脑白质修复或再生。

参考文献

1 Health Quality Ontari. Lumbosacral dorsal rhizotomy for spastic cerebral palsy: a health technology assessment[J]. Ont Health Technol Assess Ser, 2017, 17(10): 1－186

2 禹洋, 王禄伟, 王云玲, 等. 3.0T MRI－ASL在脑瘫患儿颈总动脉交感神经网剥脱术前后脑血流量测量的应用[J]. 中国临床医学影像杂志, 2018, 29(4): 246－249

3 Shaunak M, Kelly VB. Cerebral palsy in under 25 s: assessment and management (NICE Guideline NG62)[J]. Arch Dis Child Educ Pract Ed, 2018, 103(4): 189－193

4 赵家鹏, 王家勤, 常崇旺, 等. 颈总动脉周围交感神经网剥脱切除术治疗脑性瘫痪患儿的效果及对其认知功能的影响[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 30(19): 1509－1511

5 艾克拜尔·哈里克, 逯霞, 木塔力甫·努热合买提, 等. 颈动脉交感神经网剥脱术治疗痉挛型单侧脑瘫患儿的疗效及对运动功能的影响[J]. 重庆医学, 2018, 47(2): 167－169

6 李彬, 闫宝锋, 木依提·阿不里米提, 等. 颈动脉交感神经网切除术对脑性瘫痪患儿吞咽障碍及流涎的改善作用[J]. 山东医药, 2016, 56(45): 70－72

7 Jeon H, Jung JH, Yoon JA, *et al*. Strabismus is correlated with gross motor function in children with spastic cerebral palsy[J]. Curr Eye Res, 2019, 44(11): 1258－1263

8 Benfer KA, Weir KA, Bell KL, *et al*. Oropharyngeal dysphagia and cerebral palsy[J]. Pediatrics, 2017, 140(6): 154－156

9 Koy A, Pauls KA, Flossdorf P, *et al*. Young adults with dyskinetic cerebral palsy improve subjectively on pallidal stimulation, but not in formal dystonia, gait, speech and swallowing testing[J]. Eur Neurol, 2014, 72(5－6): 340－348

10 买尔阿芭, 哈尼帕, 栾新平, 等. 混合型脑瘫患儿颈总动脉交感神经网剥脱术前后脑电图改变[J]. 新疆医学, 2016, 46(2): 178－179, 183

11 逯霞, 艾克拜尔·哈里克, 许健, 等. 视频脑电图监测对脑瘫合并癫痫发作性患儿的早期诊断及预后价值[J]. 立体定向和功能性神经外科杂志, 2017, 30(2): 68－71

12 Likun C, Jie C, Ting D, *et al*. Diffusion kurtosis imaging (DKI) of hepatocellular carcinoma: correlation with microvascular invasion and histologic grade[J]. Quant Imaging Med Surg, 2019, 9(4): 590－602

13 Sotirios B, Haocheng S, Steffi T, *et al*. Texture analysis－ and support vector machine－assisted diffusional kurtosis imaging may allow in vivo gliomas grading and IDH－mutation status prediction: a preliminary study[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 6108

14 Gona NJ, Chan CC, Leung LM, *et al*. Differential microstructural and morphological abnormalities in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: evidence from cortical and deep gray matter[J]. Human Brain Mapp, 2017, 38(5): 2495－2508

15 Farida G, Ivan IM, Ezequiel F, *et al*. Diffusion kurtosis metrics as biomarkers of microstructural development: a comparative study of a group of children and a group of adults[J]. Neuroimage, 2017, 144(1): 12－22

16 Scheck SM, Fripp J, Reid L, *et al*. Extent of altered white matter in unilateral and bilateral periventricular white matter lesions in children with unilateral cerebral palsy[J]. Res Dev Disabil, 2016, 55: 368－376

17 An KX, Zhe G, Yu ZH, *et al*. Comprehensive therapeutics targeting the corticospinal tract following spinal cord injury[J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2019, 20(3): 205－218

(收稿日期: 2020－04－08)
(修回日期: 2020－05－08)

血浆及肠源性脂多糖浓度与藏族人群冠心病的关系

刘凤云　李　媛　马　焱　侯海文　李愈娴　谈月琴

摘　要　目的　探讨藏族冠状动脉粥样硬化性心脏病(coronary heart disease, CHD,以下简称冠心病)与粪便及血浆脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)的关系。**方法**　选取青海省心脑血管病专科医院冠心病科可疑CHD患者60例,根据冠状动脉造影及心脏CT结果将冠脉狭窄≥50%患者分为CHD组31例(CHD组),其余患者为患者对照组29例(NCHD组),另外27例体检健康

基金项目:青海省基础研究项目(2017－ZJ－720)
作者单位:810012　西宁,国家卫生健康委员会高原病研究重点实验室、青海省心脑血管病专科医院
通讯作者:刘凤云,研究员,电子信箱:1476912062@qq.com

的藏族志愿者为健康对照组(HT 组)。采用双抗体一步夹心 ELISA 试剂盒检测粪便和血浆样品中 LPS 浓度。采用血生化分析仪检测血脂、C 反应蛋白(CRP)等。分析 3 组血浆及粪便 LPS 浓度与血脂、炎性因子及 CHD 的相关性。**结果**　藏族 CHD 组粪便及血浆 LPS 浓度较 NCHD 组和 HT 组显著升高,NCHD 组也显著高于 HT 组,差异有统计学意义(粪便:CHD 组 38.48 ± 5.16pg/ng vs NCHD 组 22.50 ± 6.39pg/ng vs HT 组 10.68 ± 4.62pg/ng,P 均 < 0.01;血浆:5.70 ± 0.69pg/ml vs 3.87 ± 0.71pg/ml vs 2.65 ± 0.68pg/ml,P 均 < 0.01)。CHD 组 CRP、白细胞计数(WBC)较 NCHD 组及 HT 组均显著升高(P < 0.05)。藏族粪便 LPS 水平与血液 LPS、CRP、WBC 水平显著相关(r = 0.806,P = 0.000;r = 0.412, P = 0.002;r = 0.419, P = 0.002)。多元 *Logistic* 回归分析粪便 LPS 浓度与 CHD 有关联(OR = 1.614,P < 0.05),与 NCHD 也有关联(OR = 1.273,P < 0.05)。**结论**　藏族 HCD 患者存在内毒素血症和低炎性反应,血液 LPS 来源于肠源性 LPS 易位,粪便 LPS 浓度升高,藏族 CHD 的危险性增加。

关键词　藏族　冠状动脉粥样硬化性心脏病　脂多糖　粪便

中图分类号　R541.4　　**文献标识码**　A　　**DOI**　10.11969/j.issn.1673-548X.2020.10.017

Associations of Plasma and Fecal Lipopolysaccharide Concentration with Coronary Heart Disease in Tibetan Patients.

Liu Fengyun, Li Yuan, Ma Yan, et al. Qinghai Key Laboratory of High Altitude Medicine, Qinghai Cardio - cerebrovascular Disease Special Hospital, Qinghai 810012, China

Abstract　**Objective**　To study the associations of plasma and fecal lipopolysaccharide (LPS) concentration with Tibetan coronary heart disease (CHD). **Methods**　Totally 60 Tibetan patients with suspected CHD were enrolled in CHD department of Qinghai Cardio - cerebrovascular Disease Special Hospital, and divided into CHD group (CHD, 31 cases) and patient control groups (NCHD, 29 cases) according to angiography or CT results. In addition, 27 Tibetan volunteers served as the healthy control group (HT group). Plasma and fecal LPS of all patients were measured by A double - antibody one - step sandwich ELISA kit. Blood lipid and c - reactive protein (CRP) were detected by blood biochemical analyzer. And the differences of plasma and fecal LPS between patients and control were analyzed by statistical methods. **Results**　The concentrations of feces and plasma LPS in Tibetan CHD group were significantly higher than those in NCHD group and HT group, and NCHD group was also significantly higher than HT group (fecal: CHD 38.48 ± 5.16pg/ng vs NCHD 22.50 ± 6.39pg/ng vs HT 10.68 ± 4.62pg/ng, P < 0.01; plasma: CHD 5.70 ± 0.69pg/ml vs NCHD 3.87 ± 0.71pg/ml vs HT 2.65 ± 0.68pg/ml, P < 0.01). CRP levels and WBC counts were significantly increased in the CHD group comprised than in NCHD and HT group (P < 0.05). The level of Tibetan fecal LPS was significantly correlated with the levels of blood LPS, CRP and WBC (r = 0.806, P = 0.000; r = 0.412, P = 0.002; r = 0.419, P = 0.002). Multivariate *Logistic* regression analysis showed that there was a correlation between fecal LPS concentration and CHD (OR = 1.614, P < 0.05). It's also associated with NCHD (OR = 1.273, P < 0.05). **Conclusion**　Tibetan HCD patients have a endotoxemia and a low inflammatory response, blood LPS is derived from enterogenous LPS translocation. As the concentration of fecal LPS increases, the risk of Tibetan CHD increases.

Key words　Tibetan; Coronary heart disease; Lipopolysaccharide; Fecal

冠心病(coronary heart disease,CHD)仍是人类健康的主要威胁[1]。2 型糖尿病、高脂血症、高血压等代谢性疾病是其危险因素,以亚临床炎症状态为特征[2,3]。虽然慢性炎性标志物如 C 反应蛋白可以预测动脉粥样硬化的发展,但负责慢性炎症启动和维护的因素仍有待阐明[4]。近年来研究表明,代谢疾病存在肠道菌群改变及肠源性脂多糖(即内毒素,lipopolysaccharide, LPS)的吸收,LPS 是革兰阴性菌细胞壁的成分,可以从肠道菌群易位出现在血液循环[5]。这种代谢性内毒素血症,与外源性细菌感染或败血症引起的其他类型内毒素血症不同,长期的高脂肪饮食可能导致内毒素血症和低级别炎症,与冠心病的发生密切相关[2,3,6]。藏族居住地高寒缺氧,饮食多以高蛋白高脂肪为主,作为高原适应民族,具有独特的适应环境和饮食的肠道菌群[7,8]。冠心病人群与正常人群比较是否存在 LPS 从肠道菌群易位出现在血液中而产生内毒素血症和低炎性反应,与 CHD 的相关性如何少有报道。本研究以藏族 CHD 人群为研究对象,分析血液与肠源性 LPS 的关系,判别 LPS 与 CHD 人群血脂紊乱与低炎性反应的相关性,为藏族 CHD 患者个性化医疗提供支持。

对象与方法

1. 研究对象:研究采用横断面研究(cross - sectional study)方法,经青海省心脑血管病专科医院医学伦理学委员会审查同意,作为藏族冠心病患者肠道菌群组成及与血生化指标相关性研究项目(2017 - ZJ - 720)的一部分开展研究。选择 2017 年 8 月 ~ 2018 年 2 月就诊于该院冠心病科的可疑 CHD 并接受心脏 CT 和冠脉造影检查的患者 60 例为研究对象,其中,男性 50 例,女性 10 例,患者年龄 31 ~ 80

岁，平均年龄 58.3 ±11.92 岁。根据检查结果将患者分为 CHD 组 31 例（至少 1 根主要冠状动脉血管或其分支狭窄超过 50%）和患者对照组 29 例（NCHD 组，无冠脉狭窄或冠脉狭窄小于 50% 者）。纳入标准：年龄 25 ~80 岁，3000 米及以上的世居藏族，近期有心绞痛或类似心绞痛发作，接受冠状动脉造影或冠脉 CT 检查及静脉血检测标本采集。排除标准：出血性脑卒中者，严重的肝、肾功能异常者，严重的心力衰竭者，恶性肿瘤者，感染或活动期免疫疾病以及完善相关检查后考虑以上疾病者。另外选取身体健康，排除冠心病、高血压、糖尿病等心血管病史，严重或没有控制的慢性病的 3000 米及以上世居藏族为健康对照组，其中男性 11 例，女性 16 例，平均年龄 42.30 ± 9.58 岁。本研究所有入选患者均签署书面知情同意书。

2. 实验室检测：患者入院后分别用普通生化管和 EDTA 抗凝管采集空腹静脉血液，在 4℃、3000r/min 条件下离心 10min，留取血清及血浆，另收集清晨早餐前的新鲜粪便样本并分装于冻存管中，分别将血液和粪便样品置于 -80℃冰箱中保存。应用全自动血液生化分析仪（Olympus Au2700）对血脂、C 反应蛋白（CRP）等指标进行检测，白细胞计数采用血细胞分析仪（日本 Sysmex 公司，型号 Sysmex XT -1800i）。采用双抗体一步夹心 ELISA 试剂盒检测粪便和血浆样品中 LPS 浓度。粪便样本处理按照 10mg 样本加 100μl 磷酸盐缓冲液（PBS）的比例稀释。用酶标仪（Rayto RT -6100）在 450nm 的微板上测量吸光度（*A* 值），绘制标准曲线，计算样品 LPS 浓度。

3. 统计学方法：采用 SPSS 17.0 统计学软件对数据进行统计分析。计量资料以均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，组间差异比较采用协方差分析；计数资料组间比较采用 χ^2 检验。LPS 与相关生理参数之间的相关性采用 *Pearson* 相关分析。多因素分析采用多元 *Logistic* 回归模型，以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结　　果

1. 一般情况：同健康对照组比较，藏族 CHD 患者组和患者对照组年龄、性别与健康对照组比较，差异有统计学意义（$P<0.01$），因此将年龄和性别作为校正因素进行了协方差分析。结果发现，CHD 组 CRP、WBC 水平显著高于 NCHD 和 HT 组，CHD 组 HDL -C 水平显著低于对照组，差异均有统计学意义（$P<0.05$），详见表 1。

表 1　参与者一般情况表（$\bar{x} \pm s$）

项目	组别			P^*		
	CHD	NCHD	HT	CHD vs HT	NCHD vs HT	CHD vs NCHD
n	31	29	27			
年龄（岁）	58.52 ±10.16	58.62 ±12.98	42.30 ±9.58	0.000	0.000	1.000
性别（女性/男性）	2/29	7/22	16/11	0.000	0.008	0.055
体重指数（kg/m^2）	26.12 ±5.18	26.99 ±3.32	25.28 ±3.55	0.853	0.194	0.833
居住海拔（>3000m/≤3000m）	15/16	12/17	12/15	0.764	0.817	0.586
高血压（是/否）	14/17	12/17	-	-	-	0.768
高脂血症（是/否）	5/26	3/26	-	-	-	0.510
糖尿病（是/否）	4/27	1/28	-	-	-	0.185
TC（mmol/L）	4.26 ±1.01	4.45 ±0.65	4.58 ±0.80	0.147	0.558	0.376
TG（mmol/L）	1.51 ±0.73	1.73 ±0.1.06	1.36 ±0.60	0.479	0.098	0.311
HDL -C（mmol/L）	1.05 ±0.27	1.07 ±0.17	1.17 ±0.19	0.049	0.093	0.783
LDL -C（mmol/L）	3.10 ±1.03	3.35 ±0.75	3.37 ±0.93	0.264	0.951	0.277
CRP（mg/L）	29.30 ±44.93	6.73 ±5.85	4.85 ±2.67	0.015	0.330	0.027
WBC（×10^9/L）	9.20 ±4.68	6.54 ±1.83	5.95 ±1.47	0.002	0.465	0.016

* 性别、居住地、合并疾病比较采用 χ^2 分析，其余指标均采用多因素协方差分析。LPS. 脂多糖；TC. 总胆固醇；TG. 总甘油三酯；HDLC. 高密度脂蛋白胆固醇；LDLC. 低密度脂蛋白胆固醇；CRP. C 反应蛋白；WBC. 白细胞计数

2. 参与者血液及肠源性 LPS 水平比较：与 HT 组比较，CHD 和 NCHD 组血浆和肠源性 LPS 水平均显著升高，差异有统计学意义（$P=0.000$），详见表 2。

3. 藏族 LPS 水平与前述差异性指标的相关性：以年龄和性别为控制变量，对藏族 LPS 水平与前述差异性指标相关性进行分析，发现血浆 LPS 水平与粪便 LPS 水平显著相关（$r^2=0.6496$，$P=0.000$），分别与 CRP、WBC 水平呈正相关（血浆 CRP：$r^2=0.1347$，$P=0.006$；WBC：$r^2=0.0864$，$P=0.031$；粪便 CRP：$r^2=0.1697$，$P=0.002$；WBC：$r^2=0.1756$，$P=0.002$），与 HDLC、TG 水平均不相关（表 3）。

表 2　血液及粪便 LPS、血脂及炎性因子比较($\bar{x} \pm s$)

项目	组别			P		
	CHD	NCHD	HT	CHD vs HT	NCHD vs HT	CHD vs NCHD
n	31	29	27			
血浆 LPS (pg/ml)	5.70 ±0.69	3.87 ±0.71	2.65 ±0.68	0.000	0.000	0.000
粪便 LPS(pg/g)	38.48 ±5.16	22.50 ±6.39	10.68 ±4.62	0.000	0.000	0.000

表 3　藏族人群 LPS 水平与血脂、CRP 等指标的相关性

项目		血浆 LPS	粪便 LPS	HDLC	CRP	WBC	TG
血浆 LPS	*r*	–	0.806	–0.174	0.367	0.294	0.124
	P	–	0.000	0.207	0.006	0.031	0.370
粪便 LPS	*r*	0.806	–	–0.246	0.412	0.419	0.065
	P	0.000	–	0.072	0.002	0.002	0.641

LPS. 脂多糖;HDLC. 高密度脂蛋白胆固醇; CRP. C 反应蛋白;WBC. 白细胞计数;TG. 甘油三酯

4. 多因素分析粪便 LPS 与藏族 CHD 的关系:以分组为因变量,健康对照 HT 组为参考类别,以 LPS、性别、年龄、CRP、WBC 计数等为协变量,进行多因素 *Logistic* 回归分析,结果详见表 4。在排除上述差异性因素的影响外,粪便 LPS 浓度依然与藏族 CHD 有关联(OR = 1.614, $P < 0.05$)。

表 4　多因素 *Logistic* 分析 LPS 与 CHD 的关系

组别*	变量	偏回归系数	P	OR	95% CI
CHD	性别(男)	–0.825	0.722	0.438	0.005 ~41.429
	血浆 LPS	1.326	0.374	3.764	0.202 ~70.048
	粪便 LPS	0.479	0.004	1.614	1.168 ~2.231
	C 反应蛋白	0.243	0.234	1.274	0.855 ~1.901
	白细胞计数	–0.473	0.227	0.623	0.289 ~1.343
	年龄	–0.287	0.036	0.751	0.574 ~0.982
NCHD	性别(男)	1.388	0.259	4.005	0.361 ~44.471
	血浆 LPS	–0.453	0.468	0.636	0.187 ~2.164
	粪便 LPS	0.241	0.011	1.273	1.056 ~1.534
	C 反应蛋白	0.146	0.425	1.157	0.809 ~1.655
	白细胞计数	–0.771	0.017	0.462	0.246 ~0.871
	年龄	0.018	0.679	1.018	0.935 ~1.109

* 参考类别是 HT 组;LPS. 脂多糖

讨　　论

紊乱的脂质代谢和慢性低炎性反应是冠心病主要发病机制[2,3]。长期的高脂饮食可能导致内毒素(lipopolysaccharide, LPS,即脂多糖)血症和低级别炎症,可增加胰岛素抵抗和动脉粥样硬化的风险[6]。藏族人群日常摄入脂肪蛋白质较多,但其又是高原适应民族,冠心病人群与正常人群比较是否也存在内毒素血症和低炎性反应?笔者的研究表明与正常藏族人群比较,藏族冠心病人群粪便 LPS 水平比正常人群显著升高 3.6 倍(38.48 ±5.16pg/g vs 10.68 ±4.62pg/g),是冠心病人群血浆 LPS 水平的 6.7 倍,是正常人群血浆 LPS 水平的 14 倍。白细胞计数显著升高[(9.20 ±4.68) $\times 10^9$/L vs (5.95 ±1.47) $\times 10^9$/L],C 反应蛋白也显著增加(29.30 ± 44.93mg/L vs 4.85 ±2.67mg/L),这些结果说明相对于正常人群来说,藏族冠心病患者机体确实也存在着内毒素血症和系统性低炎性反应。与天津地区 CHD 人群(默认汉族)比较,藏族正常人群和 CHD 人群血液中 LPS 水平处于非常低的水平(正常人群:汉族 39.43 ±7.13pg/ml vs 藏族 2.65 ±0.68pg/ml;CHD 人群:汉族 52.14 ±9.22pg/ml vs 藏族 5.70 ±0.69pg/ml),汉族肠源性 LPS 水平未见报道[6]。血液内毒素水平是评判机体肠道黏膜屏障功能的主要指标[9]。藏族正常和 CHD 人群血浆内毒素水平均远低于低海拔正常汉族,说明藏族肠道黏膜屏障功能可能要优于汉族,也说明藏族人群的肠道已经适应了高脂肪高蛋白的

饮食习惯,以汉族人群的 LPS 水平来评判藏族可能是不适宜的。另外,Faeh 等[10]报道瑞士高海拔地区冠心病和脑卒中病死率较低,李正等[11]也报道藏族冠心病病死率较低。藏族血浆和肠源性 LPS 较低也可能是一个证据。

进一步的研究发现,相关性分析表明血浆 LPS 水平与粪便 LPS 水平显著相关($r = 0.806$, $P = 0.000$),与 CRP、WBC 水平也显著相关,但是粪便 LPS 水平的改变对血液 LPS 水平改变的最大贡献率为 64.96%($r^2 = 0.6496$),对 CRP、WBC 水平改变的贡献率只有 16.97%($r^2 = 0.1697$)和 17.56%($r^2 = 0.1756$),说明血液 LPS 主要来源于肠道,藏族 CHD 患者肠道屏障的通透性可能发生了改变,革兰阴性菌外膜释放入肠道和血液的 LPS 显著增加,而不是外源性细菌感染或败血症引起的血液 LPS 增加。这种改变触发了机体免疫系统,进而引起 CRP、WBC 等炎性因子升高,是机体综合反应的结果。

通常正常人体内少量 LPS 可以在肝内与脂蛋白结合(尤其是高密度脂蛋白 HDL)脱毒后排出体外[12]。肠道有益菌和有害菌比例失衡,使得革兰阴性菌释放 LPS 增加,与脂蛋白结合进入肝脏解毒的 LPS 增加,运输胆固醇进入组织利用的 HDL 水平不足,从而导致胆固醇在血管壁的沉积增加[13,14]。本研究结果表明,藏族 CHD 患者 HDLC 水平是降低的,但 LPS 与 HDLC 水平不相关,说明藏族 CHD 患者血脂紊乱与粪便 LPS 并不直接相关。藏族人群日常摄入脂肪蛋白质较多,可能是 CHD 患者 HDL-C 改变的主要原因[7]。

研究认为血液 LPS 是冠心病机制性生物学标志物,认为 LPS 可诱导泡沫细胞的形成并促进胆固醇酯在低密度脂蛋白累积,促进动脉粥样硬化,LPS 浓度越高,动脉内膜厚度越厚[15,16]。CRP 也与冠脉病变相关[4]。本研究表明,在排除性别、血液 LPS、CRP、WBC 等差异性指标的影响后,粪便 LPS 浓度依然是一个有意义的藏族 CHD 风险因子。但因藏族人群住院冠心病患者较少、样本量小、未考虑他汀类等药物应用的影响而使本研究具有一定的局限性。藏族肠源性 LPS 浓度与 CHD 之间的关系及机制仍有待于进一步研究。

参考文献

1 胡盛寿.《中国心血管病报告 2018》概要[J]. 中国循环杂志, 2019, 34(3): 209-220

2 孙宇飞, 郭大璘. 炎症因子与冠心病关系的研究进展[J]. 中国当代医药, 2017, 24(1): 12-15

3 Herrero-Fernandez B, Gomez-Bris R, Somovilla-Crespo B, *et al*. Immunobiology of atherosclerosis: a complex net of interactions[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20: 5293

4 陈国强, 巫剑雄, 陈宣龙, 等. 冠心病患者血浆同型半胱氨酸和超敏 C 反应蛋白水平与冠状动脉病变的相关性[J]. 广东医科大学学报, 2019, 37(4): 461-463

5 Laugerette F, Vors C, Peretti N, *et al*. Complex links between dietary lipids, endogenous endotoxins and metabolic inflammation[J]. Biochimie Elsevier, 2011, 93 (1): 39-45

6 郭世杰, 王林, 吴存瑾, 等. 血浆内毒素与冠心病及其危险因素的相关性分析[J]. 天津医科大学学报, 2013, 19(4): 313-319

7 刘志扬. 藏族饮食的文化传承与流变——一个藏族农村社区的人类学田野调查(英文)[J]. China Tibetology, 2012, 1: 92-109

8 刘凤云, 李媛, 谈月琴, 等. 藏族人群肠道菌群研究概况及展望[J]. 高原医学杂志, 2019, 29(3): 56-59

9 高鹏, 张旭光, 刘雪来. 肠道黏膜屏障功能评估的研究进展[J]. 发育医学电子杂志, 2019, 7(1): 70-74

10 Faeh D, Gutzwiller F, Bopp M, *et al*. Lower mortality from coronary heart disease and stroke at higher altitudes in Switzerland[J]. Circulation, 2009, 120 (6): 495-501

11 李正, 高继东. 高原地区冠心病及危险因素的特点[J]. 中国现代医药杂志, 2010, 12(2): 123-124

12 Levels JHM, Marquart JA, Abraham PR, *et al*. Lipopolysaccharide is transferred from high-density to low-density lipoproteins by lipopolysaccharide-binding protein and phospholipid transfer protein[J]. Infect Immun, 2005, 73(4): 2321-2326

13 Fuke N, Nagata N, Suganuma H, *et al*. Regulation of gut microbiota and metabolic endotoxemia with dietary factors[J]. Nutrients, 2019, 11(10): 2277

14 Levels JH, Abraham PR, van den Ende A, *et al*. Deventer, distribution and kinetics of lipoprotein-bound endotoxin[J]. Infect Immun, 2001, 69(5): 2821-2828

15 Wang ZN, Zhao YZ. Gut microbiota derived metabolites in cardiovascular health and disease[J]. Protein Cell, 2018, 9(5): 416-431

16 邢宇. 脂多糖 3 年变化与新诊断 2 型糖尿病患者动脉粥样硬化演变之间的相关性研究[D]. 大连: 大连医科大学, 2011

(收稿日期: 2020-04-15)
(修回日期: 2020-05-09)