DOI:10.13210/j.cnki.jhmu.20181127.001
网络出版地址:http://kns.cnki.net/kcms/detail/46.1049.R.20181127.1533.002.html

肠内营养中添加膳食纤维对重症急性胰腺炎患者炎症反应、免疫应答及肠黏膜屏障的影响

袁计红[1],袁玲红[2],王 谊[3],王 滢[4],陈亚梅[5] ✉
(1.同济大学医学院,上海 201318;2.江南造船厂职工医院门诊部,上海 200040;3.同济大学附属第十人民医院消化科,上海 200072;4.浙江省宁波市第一医院胃肠外科,浙江 宁波 315700;5.同济大学附属第十人民医院护理部,上海 200072)

[摘要] **目的**:研究肠内营养中添加膳食纤维对重症急性胰腺炎患者炎症反应、免疫应答及肠黏膜屏障的影响。**方法**:选择我院收治的重症急性胰腺炎患者并随机分为两组,观察组接受基础治疗联合添加膳食纤维的肠内营养、对照组接受基础治疗联合常规肠内营养。治疗前及治疗后7天,分别测定血清中炎症细胞因子及肠黏膜屏障标志物的含量、外周血中免疫细胞的数目、粪便中肠道菌群的数目。**结果**:两组治疗后的血清细胞介素-8(IL-8)、单核细胞趋化蛋白(MCP-1)、可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1)、可溶性髓样细胞触发受体-1(sTREM1)、内毒素、D-乳酸、二胺氧化酶(DAO)含量、外周血 $CD8^+$ T 细胞数目、粪便肠球菌及肠杆菌数目数目均明显降低,外周血 $CD3^+$ T 细胞、$CD4^+$ T 细胞、$CD19^+$ B 细胞、$CD16^+CD56^+$ NK 细胞数目及粪便中双歧杆菌、乳酸杆菌数目均明显升高且观察组治疗后的血清 IL-8、MCP-1、sICAM-1、sTREM1、内毒素、D-乳酸、二胺氧化酶(DAO)含量、外周血 $CD8^+$ T 细胞数目、粪便肠球菌及肠杆菌数目数目均明显低于对照组,外周血 $CD3^+$ T 细胞、$CD4^+$ T 细胞、$CD19^+$ B 细胞、$CD16^+CD56^+$ NK 细胞数目及粪便中双歧杆菌、乳酸杆菌数目均明显高于对照组。**结论**:肠内营养中添加膳食纤维用于重症急性胰腺炎患者能够减轻炎症反应、改善免疫应答、纠正肠黏膜屏障功能紊乱。

[关键词] 重症急性胰腺炎;肠内营养;膳食纤维;炎症反应;免疫应答
[中图分类号] R576 [文献标识码] A [文章编号] 1007-1237(2019)01-0024-04

Effects of dietary fiber in enteral nutrition on inflammatory reaction, immune response and intestinal mucosal barrier in patients with severe acute pancreatitis

YUAN Ji-hong[1], YUAN Ling-hong[2], WANG Yi[3], WANG Ying[4], CHEN Ya-mei[5] ✉
(1. *Tongji University School of Medicine, Shanghai*, 201318; 2. *Outpatient Department, Jiangnan Shipyard Staff and Workers Hospital, Shanghai*, 200040; 3. *Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Shanghai*, 200072; 4. *Department of Gastrointestinal Surgery, Ningbo First Hospital in Zhejiang Province, Ningbo, Zhejiang Province*, 315700; 5. *Department of Nursing, Tenth People's Hospital Affiliated to Tongji University, Shanghai*, 200072)

[*Foundation Project*]: *This study was supported by Shanghai Science and Technology Committee, No*: 201840080.

[*Author*]: *YUAN Ji-hong* (1990-), *Female, Han, Jiangxi Province, Nurse, Tongji University School of Medicine, Shanghai, Tel*:15121008318, *E-mail*:156761187@qq.com.
[*Correspondence to*]:*CHEN Ya-mei, Department of Nursing, Tenth People's Hospital Affiliated to Tongji University, Shanghai, Tel*: 18917684993, *E-mail*:*yezi*807@163.*com*.

Received: 2018-10-17 *Revised*: 2018-10-28 *JHMC*, 2019;25(1):0024-0028

View from specialist: It is creative, and of certain scientific and educational value.

[ABSTRACT] Objective: To study the effects of dietary fiber in enteral nutrition on inflammatory reaction, immune re-

[基金项目] 上海市科委(201840080)
[作者简介] 袁计红(1990-),女,硕士在读,电话:15121008318,电子邮箱:156761187@qq.com。
[通讯作者] 陈亚梅,电话:18917684993,电子邮箱:yezi807@163.com。
[收稿日期] 2018-10-17 [修回日期] 2018-10-28 网络出版时间:2018-11-28 15:07:23

sponse and intestinal mucosal barrier in patients with severe acute pancreatitis. **Methods**: The patients with severe acute pancreatitis treated in our hospital between February 2015 and February 2018 were selected and randomly divided into two groups. The observation group received basic treatment combined with enteral nutrition containing dietary fiber, and the control group received basic treatment combined with conventional enteral nutrition. The contents of inflammatory cytokines and intestinal mucosal barrier markers in serum, the number of immune cells in peripheral blood as well as the number of intestinal flora in feces were measured respectively before treatment and 7 days after treatment. **Results**: Interleukin-8 (IL-8), monocyte chemoattractant protein (MCP-1), soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1), soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM1), endotoxin, D-lactic acid and diamine oxidase (DAO) contents in serum, the number of $CD8^+$ T cells in peripheral blood as well as the number of enterococcus and enterobacterium in feces of both groups were significantly lower while the number of $CD3^+$ T cells, $CD4^+$ T cells, $CD19^+$ B cells and $CD16^+CD56^+$ NK cells in peripheral blood as well as the number of bifidobacteria and lactobacillus in feces were significantly higher after treatment, and IL-8, MCP-1, sICAM-1, sTREM1, endotoxin, D-lactic acid and DAO contents in serum, the number of $CD8^+$ T cells in peripheral blood as well as the number of enterococcus and enterobacterium in feces of observation group after treatment were significantly lower than those of control group while the number of $CD3^+$ T cells, $CD4^+$ T cells, $CD19^+$ B cells and $CD16^+CD56^+$ NK cells in peripheral blood as well as the number of bifidobacteria and lactobacillus in feces were significantly higher than those of control group. **Conclusion**: Dietary fiber in enteral nutrition can alleviate inflammatory reaction, improve immune response and correct intestinal mucosal barrier dysfunction in patients with severe acute pancreatitis.

[KEY WORDS] Severe acute pancreatitis; Enteral nutrition; Dietary fiber; Inflammatory reaction; Immune response

重症急性胰腺炎(Severe Acute Pancreatitis, SAP)是临床上常见的危重症,约占所有胰腺炎的20%,病情发展迅速、死亡率较高。全身炎症反应的级联放大激活是SAP病程中的重要特征,体内多种炎症细胞因子的大量释放能够进一步造成引起全身多个脏器的功能发生损害并影响预后[1,2]。肠道是体内微生物聚集的场所,SAP病程中炎症反应的激活能够影响肠黏膜的屏障功能并造成肠道菌群发生移位,移位进入血液循环的肠道菌群能够加重全身炎症反应的程度并促进SAP病情的发展[3]。近年来,肠内营养因其对肠黏膜屏障的保护作用及肠道菌群的调节作用而被越来越多的用于SAP的治疗,多项研究均证实肠内营养能够减轻SAP的病情、缩短SAP的病程[4]。目前临床上常用的肠内营养液不含膳食纤维,在进行肠内营养干预时容易造成胃肠功能紊乱,引起腹泻、腹胀、便秘等不良反应,严重者不得不中断肠内营养。有动物研究证实,使用添加膳食纤维的肠内营养能够改善脓毒症模型大鼠的肠黏膜屏障功能。为了明确膳食纤维在重症急性胰腺炎患者肠内营养干预中的应用价值,本研究具体分析了肠内营养中添加膳食纤维对重症急性胰腺炎患者炎症反应、免疫应答及肠黏膜屏障的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2015年2月~2018年2月期间我院收治的重症急性胰腺炎患者作为研究对象,纳入标准:(1)符合重症急性胰腺炎的诊断标准[5];(2)均接受肠内营养干预;(3)治疗前及治疗后7 d时均留取粪便、外周血标本。排除标准:(1)存在肠内营养禁忌症的患者;(2)合并自身免疫性疾病、正在服用免疫调节药物的患者;(3)合并肠道其他原发性疾病的患者。共纳入72例患者,经随机数字表分入观察组和对照组,每组各36例。观察组中男性22例,女性14例,年龄35~62岁,入院时急性生理与慢性健康状况评分系统Ⅱ(APACHEⅡ)评分(12.84±1.62)分,起病时间(9.29±1.15) h;对照组中男性20例,女性16例,年龄34~64岁,APACHEⅡ评分(12.69±1.55)分,起病时间(9.41±1.24) h。两组间一般资料的比较无显著性差异($P>0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法

两组患者均针对重症胰腺炎进行基础治疗,包括禁食水、胃肠减压、补液、纠正水电解质紊乱、抗炎、抑酶、保护脏器功能等。在生命体征平稳、肠鸣音恢复后开始进行肠内营养,对照组给予短肽型营养配方制剂(商品名:百普力),起始剂量为250~500 mL/d、速度为30 mL/h,根据患者耐受情况逐步将速度增加至80~100 mL/h,未满足热量需求的部分由肠外营养补充、热氮比为120~150∶1。观察组给予短肽型营养配方制剂(商品名:百普力)联合膳食纤维,营养配方制剂的给予方式与对照组相同,并加入聚葡萄糖和菊粉等膳食纤维成分。

1.3 观察指标

治疗前及治疗后7 d时,分别采集肘静脉血并采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定白细胞介素-8(IL-8)、单核细胞趋化蛋白(MCP-1)、可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1)、可溶性髓样细胞触发受体-1(sTREM1)、内毒素、D-乳酸、二胺氧化酶(DAO)的含量,采用流式细胞术测定$CD3^+$ T细胞、$CD4^+$ T细胞、$CD8^+$ T细胞、$CD19^+$ B细胞、$CD16^+CD56^+$ NK细胞的数目;另取新鲜粪便组织适量,在选择性细菌培养板上进行双歧杆菌、乳酸杆菌、肠球菌、肠杆菌的培养,需

氧菌培养 48 h、厌氧菌培养 72 h 后进行菌落计数。

1.4　统计学处理

采用 SPSS22.0 软件录入数据并对两组间的计量资料进行 t 检验，$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　血清炎症指标的比较

与治疗前比较，两组治疗后的血清 IL-8、MCP-1、sICAM-1、sTREM1 含量均明显降低（$P<0.05$）；与对照组比较，观察组治疗前的血清 IL-8、MCP-1、sICAM-1、sTREM1 含量无明显变化（$P>0.05$），观察组治疗后的血清 IL-8、MCP-1、sICAM-1、sTREM1 含量明显降低（$P<0.05$）。见表 1。

表 1　两组间 IL-8、MCP-1、sICAM-1、sTREM1 的比较（$n=36$，$\bar{x}\pm s$）

Table 1　Comparison of IL-8, MCP-1, sICAM-1 and sTREM1 between groups（$n=36$，$\bar{x}\pm s$）

组别	时间	IL-8 (pg/mL)	MCP-1 (pg/mL)	sICAM-1 (pg/mL)	sTREM1 (ng/mL)
观察组	治疗前	41.85±6.83	68.47±9.28	139.58±22.38	0.38±0.06
	治疗后	26.52±4.19#*	30.39±5.41#*	60.39±8.83#*	0.17±0.02#*
对照组	治疗前	42.11±6.75	69.26±9.84	141.15±19.39	0.41±0.05
	治疗后	34.61±5.41#	41.37±6.48#	89.49±11.38#	0.25±0.04#

注：与对照组比较，* $P<0.05$；与组内治疗前比较，# $P<0.05$。

2.2　外周血免疫细胞的比较

与治疗前比较，两组治疗后的外周血 $CD3^+$ T 细胞、$CD4^+$ T 细胞、$CD19^+$ B 细胞、$CD16^+CD56^+$ NK 细胞数目均明显升高，$CD8^+$ T 细胞数目明显降低（$P<0.05$）；与对照组比较，观察组治疗前的外周血 $CD3^+$ T 细胞、$CD4^+$ T 细胞、$CD8^+$ T 细胞、$CD19^+$ B 细胞、$CD16^+CD56^+$ NK 细胞数目无明显变化（$P>0.05$），观察组治疗后的外周血 $CD3^+$ T 细胞、$CD4^+$ T 细胞、$CD19^+$ B 细胞、$CD16^+CD56^+$ NK 细胞数目明显升高，$CD8^+$ T 细胞数目明显降低（$P<0.05$）。见表 2。

表 2　两组间外周血免疫细胞的比较（$n=36$，$\bar{x}\pm s$）

Table 2　Comparison of peripheral blood immune cells between groups（$n=36$，$\bar{x}\pm s$）

组别	时间	$CD3^+$ T 细胞	$CD4^+$ T 细胞	$CD8^+$ T 细胞	$CD19^+$ B 细胞	$CD16^+CD56^+$ NK 细胞
观察组	治疗前	60.38±7.93	34.12±5.48	29.35±4.21	11.93±1.62	12.41±1.89
	治疗后	68.69±9.23#*	41.39±6.42#*	22.31±3.25#*	14.28±1.68#*	15.03±2.31#*
对照组	治疗前	60.11±7.23	34.02±4.81	29.44±4.52	11.65±1.48	12.28±2.12
	治疗后	63.94±8.38#	37.95±7.59#	25.03±4.18#	12.77±1.78#	13.89±2.14#

注：与对照组比较，* $P<0.05$；与组内治疗前比较，# $P<0.05$。

2.3　血清中肠黏膜屏障指标的比较

与治疗前比较，两组治疗后的血清内毒素（EU/mL）、D-乳酸（mg/L）、DAO（ng/L）含量均明显降低（$P<0.05$）；与对照组比较，观察组治疗前的血清内毒素、D-乳酸、DAO 含量无明显变化（$P>0.05$），观察组治疗后的血清内毒素、D-乳酸、DAO 含量明显降低（$P<0.05$）。见表 3。

表 3　两组间血清中内毒素、D-乳酸、DAO 的比较（$n=36$，$\bar{x}\pm s$）

Table 3　Comparison of endotoxin, D-lactic acid and DAO between groups（$n=36$，$\bar{x}\pm s$）

组别	时间	内毒素	D-乳酸	DAO
观察组	治疗前	8.51±1.14	18.66±2.31	5.68±0.78
	治疗后	3.42±0.52#*	10.34±1.42#*	2.44±0.38#*
对照组	治疗前	8.74±1.09	18.92±2.52	5.75±0.93
	治疗后	4.88±0.62#	13.73±1.96#	3.51±0.55#

注：与对照组比较，* $P<0.05$；与组内治疗前比较，# $P<0.05$。

2.4　粪便中肠道菌群的比较

与治疗前比较，两组治疗后的粪便中双歧杆菌、乳酸杆菌数目均明显升高，肠球菌、肠杆菌数目明显降低（$P<0.05$）；与对照组比较，观察组治疗前的粪便中双歧杆菌、乳酸杆菌、肠球菌、肠杆菌数目无明显变化（$P>0.05$），观察组治疗后的粪便中双歧杆菌、乳酸杆菌数目明显升高，肠球菌、肠杆菌数目明显降低（$P<0.05$）。见表 4。

表 4　两组间粪便中肠道菌群的比较（$n=36$，Ln/g，$\bar{x}\pm s$）

Table 4　Comparison of intestinal flora in feces between groups（$n=36$，Ln/g，$\bar{x}\pm s$）

组别	时间	双歧杆菌	乳酸杆菌	肠球菌	肠杆菌
观察组	治疗前	3.44±0.51	4.95±0.62	6.76±0.89	10.39±1.32
	治疗后	6.26±0.82#*	7.61±0.93#*	3.44±0.52#*	4.51±0.79#*
对照组	治疗前	3.40±0.58	4.88±0.59	6.84±0.92	10.25±1.29
	治疗后	4.76±0.61#	6.12±0.82#	4.64±0.62#	6.67±0.93#

注：与对照组比较，* $P<0.05$；与组内治疗前比较，# $P<0.05$。

3 讨论

SAP是临床常见的危重症,全身炎症反应在病程中呈级联放大激活的趋势并且能够增加全身多个脏器发生损害的风险。在SAP的病程中,肠黏膜屏障损害后肠道菌群移位进入血液循环是造成SAP患者全身炎症反应激活、多种炎症细胞因子大量释放的重要原因,因此保护肠黏膜屏障功能被认为是改善SAP病情的有效靶点。肠内营养在SAP治疗中的价值已经受到了越来越多的认可,能够使胃肠道功能早期得到恢复并改善肠黏膜屏障功能、减少肠道菌群移位[6]。但是,常规的肠内营养液不含膳食纤维且渗透压略高,在使用过程中会出现腹胀及腹泻等不良反应、部分患者因不能耐受而终止使用,这也在一定程度上限制了肠内营养干预在SAP治疗中的应用。膳食纤维本身具有调节胃肠蠕动的功能,相关的动物研究结果表明:在肠内营养的基础上加用膳食纤维能够改善胰腺炎模型大鼠的肠黏膜屏障功能[7]。

本研究在常规肠内营养的基础上添加膳食纤维,旨在发挥膳食纤维对肠黏膜屏障功能的改善作用。因肠黏膜屏障功能损害后能够使肠道菌群发生移位并进一步引起炎症细胞因子的释放增多,笔者首先对炎症细胞因子进行了分析并发现:两组治疗后的血清IL-8、MCP-1、sICAM-1、sTREM1含量均明显降低且观察组治疗后的血清IL-8、MCP-1、sICAM-1、sTREM1含量均明显低于对照组。IL-8、MCP-1是具有趋化活性的细胞因子,促进炎症细胞向病灶内定向移动[8];sICAM-1是具有黏附活性的细胞因子,促进炎症细胞向病灶的黏附[9];sTREM1是启动炎症的信号分子,能够介导炎症信号由细胞外向细胞内的传导[10]。结合本研究的分析结果表明,常规肠内营养干预对SAP患者体内炎症反应的激活具有抑制作用,在常规肠内营养中加入膳食纤维能够更为明显的减少炎症细胞因子的释放并抑制SAP病程炎症反应的级联激活。

近年来关于SAP患者内环境特征的研究发现,患者体内炎症反应的级联激活不仅直接影响多个实质脏器的功能、增加器官功能障碍的发生风险,还会破坏免疫应答的平衡,影响T细胞、B细胞、NK细胞等的分化成熟过程。CD3是成熟T细胞的表面标志分子,能够反应体内T细胞的总数;CD4和CD8是T细胞经历阳性选择和阴性选择后获得的不同表面分子,两者的整体功能存在差异,前者主要增强免疫应答、后者主要抑制免疫应答[11];CD19是B细胞的表面标志物,CD16、CD56是NK细胞的表面标志物[12]。已有研究报道,SAP患者体内$CD3^+$ T细胞、$CD4^+$ T细胞及B细胞、NK细胞的数目均减少,而$CD8^+$ T细胞的数目均增多[13,14]。本研究对治疗前后上述免疫细胞的分析发现:两组治疗后的外周血$CD3^+$ T细胞、$CD4^+$ T细胞、B细胞、NK细胞数目均明显升高,$CD8^+$ T细胞数目明显降低且观察组治疗后的外周血$CD3^+$ T细胞、$CD4^+$ T细胞、B细胞、NK细胞数目均明显高于对照组,$CD8^+$ T细胞数目明显低于对照组。这一结果表明肠内营养中添加膳食纤维能够更为有效的纠正SAP患者体内免疫应答的紊乱。

在肠内营养中加入膳食纤维能够直接作用于肠道,动物实验已经证实膳食纤维能够改善胰腺炎大鼠的肠黏膜屏障功能,一方面减少肠黏膜上皮细胞破坏后DAO的释放,另一方面也减少细菌异位后代谢产物内毒素及D-乳酸的产生[15,16]。本研究对治疗前后肠黏膜屏障指标变化的分析发现:两组治疗后的血清内毒素、D-乳酸、DAO含量明显降低且观察组治疗后的血清内毒素、D-乳酸、DAO含量明显低于对照组。这一结果表明肠内营养中添加膳食纤维能够减少肠黏膜上皮细胞破坏产物及细菌异位后代谢产物的释放,有利于减轻SAP病程中肠黏膜屏障的损伤。肠黏膜屏障由物理屏障、生物屏障等组成,其中肠道内的双歧杆菌、乳酸杆菌等益生菌参与了肠黏膜生物屏障的组成,而肠球菌、肠杆菌等条件致病菌在处于被抑制的状态[17,18]。本研究进一步通过分析肠道菌群的数目来反应肠黏膜屏障功能,两组治疗后的粪便中双歧杆菌、乳酸杆菌数目明显升高,肠球菌、肠杆菌数目明显降低且观察组治疗后的粪便中双歧杆菌、乳酸杆菌数目明显高于对照组,肠球菌、肠杆菌数目明显低于对照组。这一结果表明肠内营养中添加膳食纤维能够更为有效的调节肠道菌群,进而发挥对肠黏膜屏障的保护作用。

综上所述,在重症急性胰腺炎的治疗中使用添加膳食纤维的肠内营养能够较常规肠内营养更为显著地减轻炎症反应、改善免疫应答,同时也能纠正肠黏膜屏障功能紊乱。

参考文献

1 Grover AS, Kadiyala V, Banks PA, et al. The utility of the systemic inflammatory respsonse syndrome score on admission in children with acute pancreatitis [J]. Pancreas, 2017, 46(1):106-109.

2 Portelli M, Jones CD. Severe acute pancreatitis: pathogenesis, diagnosis and surgical management [J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2017, 16(2):155-159.

3 何丛，祝荫，吕农华. 肠道菌群失衡对急性胰腺炎发生发展的影响及意义[J]. 中华胰腺病杂志，2018，18(1)：5-7.

4 刘一丹，杜梅，王跃生，等. 重症急性胰腺炎早期肠内营养与肠外营养联合的临床疗效分析[J].微量元素与健康研究，2018，35(2)：21-22.

5 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组，中华胰腺病杂志编辑委员会 中华消化杂志编辑委员会.中国急性胰腺炎诊治指南(2013 年)[J]. 中华消化杂志，2013，33(4)：217-222.

6 陈晓，王鹏，张静，等. 肠内营养支持治疗对重症急性胰腺炎合并肠源性感染患者免疫功能和炎症指标的影响研究[J]. 中华医院感染学杂志，2018，28(5)：722-725.

7 张利东，武华. 复合膳食纤维对大鼠急性胰腺炎时肠粘膜屏障的保护研究[J]. 中国卫生产业，2014，9：22-23,26.

8 Han X，Wang Y，Chen H，et al. Enhancement of ICAM-1 via the JAK2/STAT3 signaling pathway in a rat model of severe acute pancreatitis-associated lung injury [J]. Exp Ther Med，2016，11(3):788-796.

9 Yang YZ，Xiang Y，Chen M，et al. Clinical significance of dynamic detection for serum levels of MCP-1，TNF-α and IL-8 in patients with acute pancreatitis [J]. Asian Pac J Trop Med，2016，9(11):1111-1114.

10 张国平，汪东树，张从雨，等. 血清 TREM-1 和 CA-125 对早期急性胰腺炎严重程度的评估价值[J]. 安徽医学，2017，38(8)：990-993.

11 黄玺，吕德超，叶宁，等. T 淋巴细胞亚群和 C 反应蛋白对急性胰腺炎严重程度与预后的早期预测价值[J]. 中国临床保健杂志，2016，19(6)：605-607.

12 桂海波，杜晓刚，陈雪梅. 淋巴细胞亚群在急性胰腺炎患者中的变化及意义[J]. 中国急救医学，2016，36(8)：686-691.

13 Liu Y，Wang L，Cai Z，et al. The decrease of peripheral blood $CD4^+$ T cells indicates abdominal compartment syndrome in severe acute pancreatitis [J]. PLoS One，2015，10(8):e0135768.

14 刘吟，沈佳庆. CD3-$CD16^+CD56^+$NK 细胞水平变化在急性胰腺炎严重程度预测中的作用[J]. 胃肠病学和肝病学杂志，2017，26(1)：93-95.

15 黄志寅，唐承薇. 肠道微生态与急性胰腺炎[J]. 临床内科杂志，2016，33(10)：659-661.

16 廖应英，孙泽群，陈俊，等. 急性重症胰腺炎患者早期肠黏膜屏障功能与 T 细胞亚群的相关性分析[J]. 临床消化病杂志，2017，29(5)：267-270.

17 Hamada S，Masamune A，Nabeshima T，et al. Differences in gut microbiota profiles between autoimmune pancreatitis and chronic pancreatitis [J]. Tohoku J Exp Med，2018，244(2):113-117.

18 Memba R，Duggan SN，Ni Chonchubhair HM，et al. The potential role of gut microbiota in pancreatic disease：A systematic review [J]. Pancreatology，2017，17(6):867-874.

(上接第 23 页)

13 Georgiadis G，Zisis IE，Mpelantis C，et al. V07-Our experience in retrograde intra renal surgery with a single-use digital flexible ureteroscope in a tertiary academic endourological center [J]. Eur Urol Suppl，2018，17(4):e2125.

14 Talso M，Proietti S，Emiliani E，et al. Comparison of flexible ureterorenoscope quality of vision：an *in vitro* study [J]. J Endourol，2018，17(2):e1800.

15 Ding J，Xu D，Cao Q，et al. Comparing the efficacy of a multimodular flexible ureteroscope with its conventional counterpart in the management of renal stones [J]. Urology，2015，86(2):224-229.

16 Lachmann G，Von HC，Kurth J，et al. Innate immunity recovers earlier than acquired immunity during severe postoperative immunosuppression [J]. Int J Med SCI，2018，15(1):1-9.

17 Folyovich A，Biró E，Orbán C，et al. Relevance of novel inflammatory markers in stroke-induced immunosuppression [J]. Bmc Neurology，2014，14(1):41-41.

18 Assari N，Angaji SA，Morovvati S. Association of polymorphism at 3′-UTR of urokinase gene with risk of calcium kidney stones [J]. Int J Environ An Ch，2016，48(3):201-207.

19 张联华. 甲状旁腺瘤伴甲状旁腺功能亢进 10 例诊治分析[J]. 宁夏医科大学学报，2016，38(5):567-568.

20 季武，杨秀书，李荣富，等.肾结石患者经皮肾镜取石术后重症感染病原菌与对肾功能影响机制研究[J].中华医院感染学杂志，2015，25(20):4621-4623.