

# 肠屏障功能与危重症患者早期肠内营养的必要性

米玉红

首都医科大学附属北京安贞医院 EICU, 100029

Email: myhicu@163.com

北京急诊肠内营养规范化诊疗提升项目

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2020.04.002

肠道作为人与自然的先天性屏障,既需要保持一定的通透性以确保营养物质最大限度地被摄取利用,又要保持良好的紧密性以成为抵御病原微生物穿越肠道进入体内的第一道防线(即所谓的肠道屏障功能)。肠黏膜屏障不仅是机械性防御屏障,还是天然的免疫屏障。危重症患者尽早的肠内营养(enteral nutrition, EN)可以明确改善患者的整体预后<sup>[1]</sup>。于是,危重症领域开始在使用1种或2种血管活性药物维持血流动力学时,即开始尝试积极EN<sup>[2-3]</sup>。一旦脓毒症患者肠黏膜完整性受到破坏、屏障功能受损、通透性改变甚至合并肠道免疫功能受损,均可以导致肠腔内的细菌或毒素易位至肠壁进而入血,导致脓毒症患者的肠道功能由初期的受损器官,转化为脓毒症进一步加重的启动器官<sup>[4-5]</sup>。尽管危重症患者EN与肠屏障功能保护的关系得到广泛关注,但是我国临床医师对EN的执行率调查结果并不乐观<sup>[6]</sup>。为了更好地理解2019年欧洲肠外肠内营养协会(European Society Of Parenteral Enteral nutrition, ESPEN)<sup>[7]</sup>关于EN推荐的实质,本文重点总结危重症患者肠屏障功能的病理生理变化、EN或肠外营养(parenteral nutrition, PN)对机体及肠道黏膜屏障的影响,希望能够推动危重症患者早期规范使用EN。

## 1 肠道黏膜屏障、小肠绒毛的结构及其病理生理特点

肠黏膜屏障包括四个部分:微生物屏障、黏液屏障、上皮屏障和免疫屏障。

### 1.1 微生物屏障(细菌屏障)

如果人体平均细胞数为40万亿~60万亿的话,肠腔内的细菌是人体细胞的10~100倍<sup>[8]</sup>。

肠道微生物的代谢活性可以将宿主来源的和膳食成分中的脂类、碳水化合物、蛋白质等转化为对宿主有益或有害的代谢产物。被视为抗菌因子的代谢产物,如乳酸、短链脂肪酸、胆盐和细菌素,在预防致病菌的感染中起着关键的作用<sup>[9-12]</sup>。相反,微生物消化蛋白质产生的一系列代谢产物,如酚类和含硫化合物,对肠上皮细胞具有潜在的毒性<sup>[8]</sup>。“好栅栏好邻居”形象地描述了肠道共生菌与宿主之间,形成的具有“和平共处”、“互利互惠”、“相互制约”等特点的动态稳定的微生态系统<sup>[13]</sup>。肠道菌群在危重症患者中表现是多方面的:微生物屏障的破坏、定植耐药性的丧失和各种的代谢紊乱等<sup>[14-16]</sup>。微生物屏障主要防御机制体现在益生菌通过竞争性黏附等机制抑制病原菌的定植和繁殖。危重病患者的微生物群变化可能导致代谢紊乱和毒性代谢产物的过度产生,进而导致肠道上皮屏障破坏和肠道菌群易位(bacteria Translocation, BT)<sup>[17-18]</sup>。肠道细菌同样也会因宿主状态不同或药物因素影响而不同,如ICU患者中真菌过度生长可能与抗生素应用后肠道菌群丢失或免疫抑制有关<sup>[19]</sup>,甚至会通过受损的肠屏障易位入血导致真菌血症<sup>[20]</sup>。存在于肠道的有益于机体代谢的寄生虫<sup>[21]</sup>和病毒<sup>[22]</sup>,在肠道屏障功能受损时同样可以致病。肺-肠轴的认识加深了肠道菌群可以通过免疫调节来影响呼吸道疾病的认识<sup>[23-25]</sup>。正常情况下,肠道内真菌、病毒或其他微生物虽然数量不多,但在维持宿主健康、抵御肠道疾病等方面同样起着至关重要的作用<sup>[26]</sup>:如肠道中的酵母菌除了可以分解产生营养物质,如蛋白、脂肪和胡萝卜素等。还可以通过调节致病菌的繁殖、中和或破坏其毒素,达到增加益生菌的效应<sup>[27]</sup>。

## 1.2 上皮屏障 (机械屏障)

机械屏障是由封闭的肠上皮细胞和黏膜下层的毛细血管内皮细胞组成。肠上皮细胞间的连接包括紧密连接、黏附连接、桥粒等,其中最重要的是紧密连接。紧密连接的特殊结构与侧细胞膜最顶端的细胞接触,从而形成“吻合点”,确保细胞相互连接,限制离子、分子和细胞通过细胞旁间隙<sup>[28]</sup>。细胞间的紧密连接结构具有高度的动态稳定性,其通透性决定着整个肠上皮细胞的屏障功能,既受胞内外信号的调节,也会受到饮食、疾病、应激等的影响。细胞之间的通透性受到主动和被动通道的双重调控。正常情况下,水、电解质、小分子等物质可以通过调节来完成细胞间的运动,而细菌代谢产物、微生物及食物抗原被限制在肠腔中。黏膜下血管内皮细胞也存在类似的细胞间连接,进一步限制细菌代谢产物进入血液循环。除了紧密连接在调节细胞旁通透性方面的关键作用外,肠上皮内膜的完整性和连续性还依赖于上皮细胞凋亡和增殖之间的稳定性<sup>[28]</sup>。

## 1.3 黏液屏障 (化学屏障)

由大量的糖基化蛋白、水、电解质及宿主防御细胞(如淋巴细胞分泌的分泌型 IgA、隐窝潘氏细胞分泌的防御素)构成的黏液屏障,通过改变肠道微生物的位点,防止其与宿主肠道组织细胞的直接接触。此外,肠道中产生的一些物质如胆汁酸盐、黏多糖、溶菌酶和糖蛋白等也可起到一定的化学屏障作用。肠道相关淋巴组织含有大量淋巴细胞、抗原提呈细胞及肠黏膜基底干细胞分化而来的杯状细胞,其中杯状细胞内含有大量以黏蛋白为主要成分的黏液颗粒<sup>[29]</sup>。

脓毒症的相关研究显示,肠屏障通透性增高可以在发病后的 1 h 出现,并持续存在至少 48 h。其发生机制为缺血-再灌注导致黏液层疏水性的丧失、黏液减少、绒毛长度缩短、上皮细胞凋亡及渗透性增强等现象<sup>[30]</sup>。值得注意的是, H<sub>2</sub> 阻断剂减少肠黏液产生,可能会参与屏障功能障碍的发生<sup>[31]</sup>。

## 1.4 免疫屏障

肠道拥有了机体最大的淋巴系统,即肠道相关淋巴组织(GALT)、效应细胞和调节性 T 细胞、产 sIgA 的 B 细胞、固有层淋巴细胞、巨噬细胞和树突状细胞组成<sup>[32]</sup>。肠道固有免疫和适应性免疫系统与肠道菌群处于持续的“联络”状态,驱动肠道菌群对共生菌的耐受性及对潜在微生物有效的免疫应答<sup>[33]</sup>。

肠道菌群和黏膜免疫系统之间存在动态和复杂

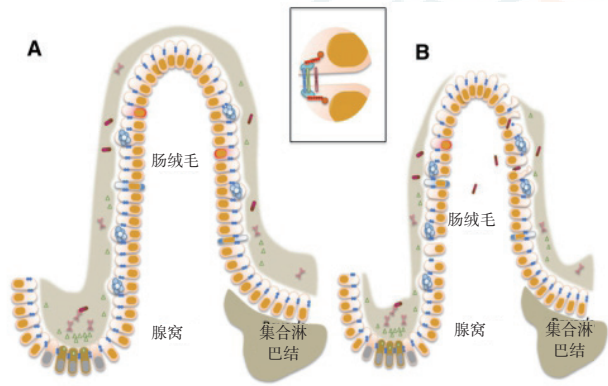
的相互作用<sup>[34]</sup>。肠道黏膜的固有免疫细胞(巨噬细胞、dendritic cells)具有识别致病菌和确保机体健康状态的作用<sup>[35]</sup>。危重症和相关的医疗干预可导致肠道菌群组成和黏膜免疫反应,甚至会发生快速和极端的变化<sup>[36]</sup>。基于危重症患者系统免疫缺陷或者免疫抑制,肠道固有免疫也会因为存在功能失调甚至不能有效根除致病菌,极容易发展为系统的 BT<sup>[37-39]</sup>。在这种病理状态下激活的中性粒细胞再次影响到肠上皮细胞,进而加重了固有免疫功能的失调及绒毛的损伤,活化的中性粒细胞被过度的募集到肠内,进一步促进了先天免疫功能的失调,造成黏膜损伤<sup>[40]</sup>。肠道微环境的改变,伴有医疗原因导致致病菌过度生长<sup>[41-44]</sup>。菌群失调反过来加重了黏膜免疫功能紊乱,恶化了肠道 BT 过程,最后导致了肠原性感染、脓毒症及多脏器功能衰竭<sup>[45-46]</sup>。急性坏死性胰腺炎的大鼠潘氏细胞的受损,提示系统炎症反应明显增加了小肠黏膜损伤<sup>[47]</sup>。失血性休克复苏后 12 h 的小鼠,肠黏膜潘氏细胞分泌溶菌酶和杯状细胞分泌黏蛋白的能力下降<sup>[48]</sup>,提示失血性休克小鼠即便复苏后肠黏膜固有免疫仍会发生明显的变化。

肠黏膜适应性免疫系统由上皮内淋巴细胞和固有层淋巴细胞组成。当适应性免疫系统被破坏时,肠原性 BT 会引起全身炎症反应和脓毒症<sup>[49]</sup>。γ<sup>δ</sup> 细胞是一个独特的 T 淋巴细胞亚群,具有独特 T 细胞受体。作为关键的控制器,肠上皮内的 γ<sup>δ</sup>-T 淋巴细胞在黏膜损伤时,可以通过分泌细胞因子和抗菌分子来阻止细菌的播散<sup>[50]</sup>。在上皮细胞之间缺乏 γ<sup>δ</sup>-T 细胞的情况下,宿主对入侵性细菌的控制力下降,侵入性细菌的数量增加。此外,肠道黏膜的 γ<sup>δ</sup>-T 细胞的减少可诱发非侵袭性肠道细菌向侵袭性转变,导致 BT 和病理性感染<sup>[51]</sup>。脓毒症患者中,外周血中的 γ<sup>δ</sup>-T 细胞显著减少,并发现与感染性并发症导致的高病死率密切相关<sup>[52-53]</sup>。

## 1.5 小肠绒毛的特殊结构

小肠绒毛的结构特点决定了既具有强大的吸收功能,又具有对缺血或缺血再灌注极其脆弱的双重特性。小肠绒毛及微绒毛的独特结构,使得小肠上皮细胞功能面积增加 500 倍(约为 250 m<sup>2</sup>)。小动脉与小静脉之间逆流循环的特点决定了肠道对缺血极其敏感(氧分压从绒毛的基底到顶端迅速下降)。血流动力学不稳定的情况下,覆盖在绒毛表面的肠上皮细胞表现为明显的缺血。尽管肠鸣音

消失不再是 EN 的禁忌证<sup>[7]</sup>，但是正常肠鸣音的存在，对以营养物质的吸收和转运起着至关重要的作用。中央乳糜管作为小肠绒毛的轴心的重要结构，起于绒毛顶，另一端穿过黏膜肌层，汇入黏膜下层的淋巴管。中央乳糜管的周围含有丰富的毛细血管网及纵行排列的平滑肌纤维。当平滑肌收缩，绒毛缩短，中央乳糜管和毛细血管受压挤，就会促使淋巴与血液自绒毛流出，进入黏膜下层的淋巴管和血管；当平滑肌松弛时，绒毛向肠腔伸展，使绒毛与肠腔中食糜充分接触，有利于吸收，绒毛如此不断伸缩以推动淋巴与血液运行。病理状态下，小肠绒毛及肠屏障功能在疾病的不同阶段，扮演着不同的角色。正常情况下及病理状态下肠道屏障功能的变化见图 1。



肠道健康 (A) 及病理状态 (B) 表现 生理状态下 (A)，肠干细胞在隐窝中增殖 (灰色和橙色)，分裂成子细胞，并以单细胞层向上迁移到绒毛顶部。上皮细胞以肠上皮细胞为主 (白色和橙色)，还有杯状细胞、肠内分泌细胞和簇状细胞。上皮细胞被连续的黏液层 (灰色) 包围。腔内微生物 (红色和绿色) 可以被 sIgA (淡红色) 识别。上皮细胞之间的复杂机制作为选择性屏障，允许溶质和水通过，阻止较大分子的移动。病理状态下 (B)，细胞增殖减少，细胞凋亡增多，绒毛长度缩短。黏液层受损，分布不再均匀。随着紧密连接的改变导致高通透性，肠道屏障功能受损，出现 BT (代表细菌的红色棒状物存在于固有层)

图 1 健康机体及危重症状态下的肠屏障功能的改变

## 2 肠屏障功能衰竭的病理生理特点

主要包括菌群易位 (肠道细胞紧密连接功能的丢失、肠道细胞间通透性的增加、肠道表面覆盖层的衰弱、黏膜免疫功能的下降) 及肠道淋巴结假说。

### 2.1 菌群易位 (BT)

1979 年 Berg 和 Garlington 首次描述肠道细菌通过肠黏膜上皮细胞进入固有层，进而到达肠系膜淋巴结甚至其他无菌器官<sup>[54]</sup>。后来被广泛定义为定植菌 (non-viable bacteria) 或其代谢产物 (主要是指内毒素) 的易位，或称为损伤相关的分子模式

(damage-associated molecular patterns, DAMPs)。但是，BT 并非都是病理性，可以发生在健康个体上，也可能是一种正常的生理事件，只是没有产生有害的结果而已<sup>[24,43-46]</sup>。人类基线研究结果显示 BT 的发生率为 5% ~ 10%<sup>[55]</sup>。这种低水平 BT 的病理生理作用被推测为肠道免疫系统的抗原暴露，有利于大量的病原体入侵后及时的免疫应答；另一方面，有利于对共生菌群中多种微生物抗原产生免疫耐受<sup>[56-57]</sup>。然而，过量的 BT 即为病理状态，常见于诸如肠梗阻、肝硬化、梗阻性黄疸、急性胰腺炎、腹主动脉修复手术、炎症性肠病、肠移植、出血休克、烧伤和接受全肠外营养支持的患者等<sup>[24,58]</sup>。

肠道菌群还可以通过多种机制增强黏膜免疫反应以消灭入侵的致病菌<sup>[59-61]</sup>，即肠道菌群的定植抗力。肠道内庞大的微生物群可通过与上皮细胞竞争营养和黏附位点，来避免微生物的过度生长及 BT 的发生<sup>[62]</sup>。当广谱抗生素使用引起肠道定植菌丢失时，肠道菌群的定植抗力降低，有利于耐万古霉素肠球菌、G-杆菌、难辨梭状芽孢杆菌的生长，进而导致严重的肠道感染和血液感染<sup>[63-65]</sup>。

Amacki 等<sup>[66]</sup>研究发现 38- 负激酶 -1 (TNK1) 参与了肠道细胞凋亡和肠道功能衰竭甚至诱发 BT、败血症和 MODS 发生，所以 TNK1 很可能成为预防脓毒症和 MODS 治疗的新靶点。1998-2006 年，6 项相关研究涉及 2 125 例外科患者<sup>[55,67-71]</sup>，证实 BT 发生率为 5% ~ 21%，但是绝大多数与术后并发症增加有关。研究发现没有感染并发症患者 BT 的发生率 (19%) 明显低于存在感染并发症的患者 (45%)。接近一半的 BT 患者中，术后感染灶中的病原体还可以从肠系膜淋巴结分离出。由于 BT 的直接测量存在困难，上述研究的证据并不直接适用于所有危重症或脓症患者。

### 2.2 肠道淋巴结假说

早在 1991 年，丹佛的一个外科团队在 20 名严重创伤患者中 (60% 的患者表现为休克)<sup>[72]</sup>，发现将门静脉导管插入创伤患者中进行持续采血，并进行连续的血液培养和内毒素测量。30% 发展为 MODS 的患者中，只有 2% 的门脉静脉血培养阳性。这项研究的发现对脓毒症“肠道假说”的准确性提出了合理的质疑。由于严重创伤患者肠系膜淋巴结或门静脉取血受限，导致类似研究难以重复。只有在各种原因需要外科手术时，患者的肠系膜淋巴结才会相对比较容易获取。肠道淋巴结假说可以通过结扎肠系膜淋巴管，降低危重病啮齿动物模型的

肺损伤和中性粒细胞活化发生率、提高存活率<sup>[73-74]</sup>及外伤出血后注入肠系膜淋巴会导致肺渗透性过高和肺损伤<sup>[75]</sup>等证据证实。也再一次证实了危重病时胃肠-肺轴机制<sup>[23]</sup>。研究<sup>[76-78]</sup>同样验证肠道源性脓毒症和远处器官损伤是由肠道淋巴系统而不是门静脉携带的肠道源性因子介导的这一假说,并已经通过创伤/出血休克实验动物模型得以证实。模拟临床情况的严重创伤 ICU 危重患者,记录了早期肺损伤和 MODS 可以通过结扎大肠淋巴管,防止肠道淋巴进入体循环。将休克大鼠的肠系膜淋巴注射给健康大鼠或猫也会导致系统性的脓毒症和休克,而这种损伤无论是在体内还是体外都不能从休克大鼠的门脉系统检测到,甚至也无法从休克大鼠的肠系膜淋巴检测检测到内毒素和细菌 DNA<sup>[79]</sup>,同样的结果也出现在 ICU 患者的临床研究,更加证实了肠源性 MODS 机制依旧非常复杂<sup>[80-81]</sup>。

脓毒症患者的肠屏障功能损伤可以总结为三次打击模型:第一次为内脏低灌注或缺血;第二次为复苏过程中内脏血流恢复后的缺血-再灌注;第三次为肠屏障功能丧失导致肠腔内细菌、毒素或同时通过肠道黏膜屏障入血<sup>[82-83]</sup>。BT 首先激活局部肠道炎症反应,或者易位的细菌以病原体相关分子模式(PAMPs)暂时存在肠壁或肠道淋巴管内并未进入体循环,或者产生有毒和炎性物质(DAMPs)通过肠系膜淋巴管进入全身循环。上述的有害生物分子如巨噬细胞、白细胞、树突状细胞以及血管细胞、成纤维细胞和上皮细胞被内的天然免疫系统的 PRR-载体细胞识别,从而促进促炎和促纤维化途径。如果系统释放的 DAMPs 足够大,就会加速多种器官的损伤及 MODS 的进展,进而形成恶性循环,反过来又加重肠道屏障损伤。总的来讲,随着对脓毒症和 MODS 的“肠道-淋巴”理论的认识,逐渐超越了“系统性 BT”的经典观点。细菌和(或)其代谢产物向体循环和其他无菌肠外部位的扩散,解释了微生物相关的促进全身炎症反应的一种新的病理生理学机制。

### 3 EN 或 PN 对肠道屏障功能的影响

#### 3.1 EN 的优势

肠道细胞需要以特定的营养方式——EN 来维持其正常的结构和功能,EN 可以增强肠道的紧密连接功能及微生态平衡<sup>[84]</sup>。动物实验和临床研究表明,机体肠道完全剥夺食物营养素及其相关的胃和胰胆的分泌物,会导致肠黏膜萎缩和肠道屏障完

整性受损,从而有增加 BT 的风险<sup>[85]</sup>。与 PN 相比,EN 绝对可以降低急性重症胰腺炎患者的感染并发症、SIRS、MODS 及死亡的发生率<sup>[86]</sup>。一项来自 18 个 RCT 研究纳入 3 347 例危重症患者的荟萃分析显示,EN 虽然没有降低病死率,但是在感染并发症发生率和 ICU 住院时间明显优于 PN<sup>[87]</sup>。

#### 3.2 PN 的劣势

动物实验研究证实,全肠外营养(TPN)导致肠道菌群发生改变(以变形杆菌为优势菌群)及肠壁通透性增加(肠杆菌科主要利用营养物质向小肠管腔的渗透增加)<sup>[88]</sup>。面临着 PN 相关的肝病危险,包括肠非特异性炎症、肠道通透性受损致 BT 增加、原发性和继发性胆管炎、肝胆循环障碍、EN 缺乏,部分营养素(如蛋白质、必需脂肪酸、胆碱、甘氨酸、牛磺酸、肉碱)等的缺乏<sup>[89-90]</sup>。肠外营养会导致的血丁酸盐明显下降,动物实验研究发现静脉补充丁酸盐可以正向调节肠道防御机制、对抗 PN 诱导的菌群失调、调节肠系膜淋巴结的 T 细胞亚群及增加 PN 诱导肠组织 Reg III  $\gamma$  的表达量<sup>[91]</sup>。

#### 3.3 目标剂量 40% 的 EN 为逆转 PN 诱导的肠黏膜损伤的理想剂量

危重症患者即便 EN 不能达到目标剂量,也不能随意放弃 EN。积极 EN 不仅仅是避免 PN 相关的肝脏疾病<sup>[92]</sup>,更重要是 PN72 h 后黏膜地址素细胞黏附分子-1(MAdCAM-1)和淋巴细胞水平明显下降,在恢复 EN 后上述免疫指标均有不同程度上升,并在 48 h 后恢复初始水平<sup>[93]</sup>。剥夺膳食纤维饮食后降低大鼠的免疫功能,表现在增加了大鼠对隐球菌敏感性的增加<sup>[94]</sup>。动物实验证实,与 PN 相比,EN 可以通过提高抗菌肽如分泌磷脂酶 A2 提高肠道固有免疫,保留 GALT 功能<sup>[95]</sup>。禁食 48 h 可以明显降低代表机体固有免疫能力的潘氏细胞水平,并发现隐窝内容菌酶含量明显降低<sup>[96]</sup>。有意思的是,PN 导致的肠黏膜溶菌酶水平下降、肠黏膜黏蛋白水平下降,均可以通过目标剂量的 40% EN 来纠正;同时,目标剂量的 20% EN 可以恢复 PN 所致的肠黏膜碱性磷酸酶下降。基于此,目前认为目标剂量的 40% EN 为逆转 PN 诱导的肠黏膜损伤的理想剂量<sup>[97]</sup>,考虑与提高 sIgA 水平和激活 JAK1-STAT6 途径有关<sup>[98]</sup>。改良 EN 成为逆转急性胰腺炎病情恶化的相关因素<sup>[99]</sup>,早期 EN 可以防止肥胖患者胰腺炎恶化、预防肥胖相关患者胰腺坏死的进展,考虑与抑制炎症反应、调节炎症反应失衡和缓解黏膜缺血等因素有关<sup>[100]</sup>。

#### 4 肠道损伤相关标记物

肠道损伤标记物主要为血浆瓜氨酸、血或尿中的肠脂肪酸结合蛋白、丁酸盐和 D-乳酸。

##### 4.1 血浆瓜氨酸(citrulline),也称为“肠道 V 因子”<sup>[101]</sup>

一种非蛋白质氨基酸,具有肽键形成能力,但不参与蛋白质的合成,瓜氨酸主要来源于人体成熟的肠道上皮细胞。当血浆中瓜氨酸的浓度小于 20 mmol/L 时代表肠道细胞分泌功能下降。如短肠综合征和小肠绒毛慢性萎缩在危重症患者的急性胃肠损伤,瓜氨酸成为危重症医生监测患者胃肠损伤的重要标记物之一。

##### 4.2 血浆或尿液肠脂肪酸结合蛋白(intestinal fatty acid-binding protein, I-FABP),也称为“肠道的 TNI”<sup>[102]</sup>。

肠脂肪酸结合蛋白(I-FABP,即 FABP2)作为脂肪酸结合蛋白中超家族的重要成员,主要参与机体对脂肪酸的吸收、转运、以及在细胞器内的再分布及利用。研究表明,FABP2 与代谢性疾病、炎症性疾病、肠组织缺血损伤等密切相关,不仅是评价肠组织损伤、炎症进展程度的敏感性标志,也很可能成为相关代谢性疾病的药物治疗靶点。

##### 4.3 丁酸盐

丁酸盐作为结肠上皮最佳的氧化底物,直接为肠上皮提供能量。虽然不是直接来源于肠上皮细胞,但是通过监测血丁酸盐的浓度可以反映肠道黏膜在 PN 状态下的改变<sup>[91]</sup>。

必须强调的是,上述标记物因存在诸多局限,如:测量时耗时、不能实时获得数据、尚未确定决定预后的阈值、缺乏准确的动力学相关数据(半衰期、代谢和清除)等原因<sup>[103]</sup>,未被临床医生广泛应用。ICU 患者肠道细胞受损及肠屏障功能衰竭的标记物及其界值如图 2 所示。

危重症患者的肠黏膜屏障功能越来越多的得到关注,由于篇幅和个人认识的局限,本文旨在通过

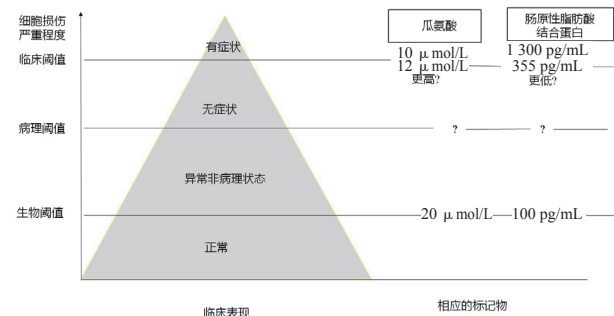


图 2 危重症患者肠道细胞受损及屏障功能衰竭标记物的变化及阈值

回顾危重症患者的肠道病生理改变,提高临床医师对“危重症患者应尽早 EN”的意识。总之,积极处理原发病,尽早 EN 可以最大限度稳定肠屏障功能、减少肠源性脓毒症和多器官功能不全的发生。但是,危重症患者肠屏障功能非常复杂,仍需要深入研究。

#### 参 考 文 献

- [1] Havens JM, Columbus AB, Seshadri AJ, et al. Malnutrition at intensive care unit admission predicts mortality in emergency general surgery patients[J]. J Parenter Enteral Nutr, 2018,42(1): 156-163. DOI:10.1177/0148607116676592.
- [2] Reignier J, Boisramé-Helms J, Brisard L, et al. Enteral versus parenteral early nutrition in ventilated adults with shock: a randomised, controlled, multicentre, open-label, parallel-group study (NUTRIREA-2)[J]. Lancet, 2018,391(10116):133-143. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32146-3.
- [3] Fizez T, Kerklaan D, Mesotten D, et al. Early versus Late Parenteral Nutrition in Critically Ill Children[J]. N Engl J Med, 2016,Mar 24;374(12):1111-1122. DOI: 10.1056/NEJMoa1514762.
- [4] Mittal R, Coopersmith CM. Redefining the gut as the motor of critical illness[J]. Trends Mol Med, 2014,20(4):214-223. DOI: 10.1016/j.molmed.2013.08.004.
- [5] 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. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000386
- [6] 周华,杜斌,柴文昭,等.我国危重症患者营养支持现状调查分析[J].肠外与肠内营养, 2009,16(5):259-263. DOI:10.3969/j.issn.1007-810X.2009.05.002.
- [7] Singer P, Blaser AR, Berger MM, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit[J]. Clin Nutr, 2019,38(1):48-79. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.08.037.
- [8] Hamer HM, De Preter V, Windey K, et al. Functional analysis of colonic bacterial metabolism: relevant to health?[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2012,302(1): G1-9. DOI: 10.1152/ajpgi.00048.2011.
- [9] Tremaroli V, Bäckhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism[J]. Nature, 2012,489(7415):242-249. DOI:10.1038/nature11552.
- [10] Hooper LV, Macpherson AJ. Immune adaptations that maintain homeostasis with the intestinal microbiota[J]. Nat Rev Immunol,

- 2010,10(3):159-169. DOI:10.1038/nri2710.
- [11] Kamada N, Chen GY, Inohara N, et al. Control of pathogens and pathobionts by the gut microbiota. *Nat Immunol*, 2013,14(7):685-690. DOI:10.1038/ni.2608.
- [12] Kamada N, Kim YG, Sham HP, et al. Regulated virulence controls the ability of a pathogen to compete with the gut microbiota[J]. *Science*, 2012,336(6086):1325-1329. DOI: 10.1126/science.1222195.
- [13] Moens E, Veldhoen M. Epithelial barrier biology: good fences make good neighbours[J]. *Immunology*, 2012,135(1):1-8. DOI:10.1111/j.1365-2567.2011.03506.x.
- [14] Wong SH, Zhao L, Zhang X, et al. Gavage of fecal samples from patients with colorectal cancer promotes intestinal carcinogenesis in germ-free and conventional mice[J]. *Gastroenterology*, 2017,153(6):1621-1633. DOI:10.1053/j.gastro.2017.08.022.
- [15] Andersen K, Kesper MS, Marschner JA, et al. Intestinal dysbiosis, barrier dysfunction, and bacterial translocation account for CKD-related systemic inflammation[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017,28(1):76-83. DOI:10.1681/ASN.2015111285.
- [16] Alverdy JC, Krezalek MA. Collapse of the microbiome, emergence of the pathobiome, and the immunopathology of sepsis[J]. *Crit Care Med*, 2017,45(2):337-347. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002172.
- [17] Cox LM, Yamanishi S, Sohn J, et al. Altering the intestinal microbiota during a critical developmental window has lasting metabolic consequences[J]. *Cell*, 2014,158(4):705-721. DOI: 10.1016/j.cell.2014.05.052.
- [18] Lyons JD, Coopersmith CM. Pathophysiology of the gut and the microbiome in the host response[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2017,18(3\_3 suppl Suppl 1):S46-49. DOI:10.1097/PCC.0000000000001046.
- [19] Santamaria R, Rizzetto L, Bromley M, et al. Systems biology of infectious diseases: a focus on fungal infections[J]. *Immunobiology*, 2011, 216(11):1212-1227. DOI: 10.1016/j.imbio.2011.08.004.
- [20] Mason KL, Erb Downward JR, Mason KD, et al. *Candida albicans* and bacterial microbiota interactions in the cecum during recolonization following broad-spectrum antibiotic therapy[J]. *Infect Immun*, 2012,80(10):3371-3380. DOI:10.1128/IAI.00449-12.
- [21] Stensvold CR, van der Giezen M. Associations between gut microbiota and common luminal intestinal parasites[J]. *Trends Parasitol*, 2018,34(5):369-377. DOI:10.1016/j.pt.2018.02.004.
- [22] Virgin HW. The virome in mammalian physiology and disease[J]. *Cell*, 2014,157(1):142-150. DOI: 10.1016/j.cell.2014.02.032.
- [23] Dumas A, Bernard L, Poquet Y, et al. The role of the lung microbiota and the gut-lung axis in respiratory infectious diseases[J]. *Cellular microbiology*. 2018;20e12966
- [24] Dickson RP, Singer BH, Newstead MW, et al. Enrichment of the lung microbiome with gut bacteria in sepsis and the acute respiratory distress syndrome[J]. *Nat Microbiol*, 2016,1(10):161113. DOI:10.1038/nmicrobiol.2016.113.
- [25] Dickson RP, Martinez FJ, Huffnagle GB. The role of the microbiome in exacerbations of chronic lung diseases[J]. *Lancet*, 2014, 384(9944):691-702. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61136-3
- [26] Ianiro G, Bruno G, Lopetuso L, et al. Role of yeasts in healthy and impaired gut microbiota: the gut mycome[J]. *Curr Pharm Des*, 2014,20(28):4565-4569. DOI: 10.2174/13816128113196660723.
- [27] Hof H. *Rhodotorula* spp. in the gut - foe or friend?[J]. *GMS Infect Dis*, 2019,7:Doc02. DOI: 10.3205/id0000042.
- [28] Assimakopoulos SF, Papageorgiou I, Charonis A. Enterocytes' tight junctions: from molecules to diseases[J]. *World J Gastrointest Pathophysiol*, 2011;2(6):123-137. DOI: 10.4291/wjgp.v2.i6.123.
- [29] Kim YS, Ho SB. Intestinal Goblet Cells and Mucins in Health and Disease: Recent Insights and Progress[J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2010,12(5):319-330. DOI:10.1007/s11894-010-0131-2.
- [30] Qin X, Caputo FJ, Xu DZ, et al. Hydrophobicity of mucosal surface and its relationship to gut barrier function[J]. *Shock*, 2008,29(3):372-376. DOI: 10.1097/shk.0b013e3181453f4e
- [31] Diebel LN, Liberati DM, Hall-Zimmerman L. H2 blockers decrease gut mucus production and lead to barrier dysfunction in vitro[J]. *Surgery*, 2011,150(4):736-743. DOI:10.1016/j.surg.2011.07.067.
- [32] Moshe Biton, Adam L. Haber, Noga Rogel, et al. T Helper Cell Cytokines Modulate Intestinal Stem Cell Renewal and Differentiation[J]. *Cell*, 2018,175(5):1307-1320. DOI:10.1016/j.cell.2018.10.008.
- [33] Nutsch KM, Hsieh CS. T cell tolerance and immunity to commensal bacteria[J]. *Curr Opin Immunol*, 2012,24(4):385-391. DOI: 10.1016/j.coi.2012.04.009.
- [34] Maynard CL, Elson CO, Hatton RD, et al. Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system[J]. *Nature*, 2012,489(7415): 231-241. DOI:10.1038/nature11551.
- [35] Levy M, Kolodziejczyk AA, Thaiss CA, et al. Dysbiosis and the immune system[J]. *Nat Rev Immunol*, 2017,17(4):219-232. DOI: 10.1038/nri.2017.7.
- [36] Schuijt TJ, van der Poll T, de Vos WM, et al. The intestinal microbiota and host immune interactions in the critically ill[J]. *Trends Microbiol*,

- 2013,21(5):221-229.DOI:10.1016/j.tim.2013.02.001.
- [37] van der Poll T, van de Veerdonk FL, Scicluna BP, et al. The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets[J]. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17(7):407-420. DOI: 10.1038/nri.2017.36.
- [38] Matthew J, Delano A, Ward P. Sepsis-induced immune dysfunction: can immune therapies reduce mortality? [J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(1):23-31. DOI: 10.1172/JCI82224.
- [39] Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy[J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13(12):862-874. DOI: 10.1038/nri3552.
- [40] Amulic B, Cazalet C, Hayes GL, et al. Neutrophil function: from mechanisms to disease[J]. *Annu Rev Immunol*, 2012, 30:459-489. DOI: 10.1146/annurev-immunol-020711-074942.
- [41] Zaborin A, Smith D, Garfield K, et al. Membership and behavior of ultra-low-diversity pathogen communities present in the gut of humans during prolonged critical illness[J]. *MBio*, 2014, 5(5):e01361-14. DOI: 10.1128/mBio.01361-14.
- [42] McDonald D, Ackermann G, Khailova L, et al. Extreme dysbiosis of the microbiome in critical illness[J]. *mSphere*, 2016, 1(4):pii:e00199-16. DOI: 10.1128/mSphere.00199-16.
- [43] Ojima M, Motooka D, Shimizu K, et al. Metagenomic analysis reveals dynamic changes of whole gut microbiota in the acute phase of intensive care unit patients[J]. *Dig Dis Sci*, 2016, 61(6):1628-1634. DOI: 10.1007/s10620-015-4011-3.
- [44] Lankelma JM, van Vught LA, Belzer C, et al. Critically ill patients demonstrate large interpersonal variation in intestinal microbiota dysregulation: a pilot study[J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43(1):59-68. DOI: 10.1007/s00134-016-4613-z.
- [45] McKenney PT, Pamer EG. From hype to hope: the gut microbiota in enteric infectious disease[J]. *Cell*, 2015, 163(6):1326-1332. DOI: 10.1016/j.cell.2015.11.032.
- [46] Jacobs MC, Haak BW, Hugenholtz F, et al. Gut microbiota and host defense in critical illness[J]. *Curr Opin Crit Care*, 2017, 23(4):257-263. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000424.
- [47] Liu L, Guo Y, Zheng J, et al. Paneth cell ablation increases the small intestinal injury during acute necrotizing pancreatitis in rats[J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(1):473-484. DOI: 10.3892/mmr.2019.10274.
- [48] Tian F, Gao X, Zhang L, et al. Effects of n-3 PUFAs on intestinal mucosa innate immunity and intestinal microbiota in mice after hemorrhagic shock resuscitation[J]. *Nutrients*, 2016, 8(10): pii: E609. DOI: 10.3390/nu8100609.
- [49] Ward PA. The immune system's role in sepsis progression, resolution, and long-term outcome[J]. *Immunol Rev*, 2016, 274(1):330-353. DOI: 10.1111/imr.12499.
- [50] Ismail AS, Severson KM, Vaishnav S, et al. Gammadelta intraepithelial lymphocytes are essential mediators of host-microbial homeostasis at the intestinal mucosal surface[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(21):87438748. DOI: 10.1073/pnas.1019574108.
- [51] Tomasello E, Bedoui S. Intestinal innate immune cells in gut homeostasis and immunosurveillance[J]. *Immunol Cell Biol*, 2013, 91(3):201-203. DOI: 10.1038/icb.2012.85.
- [52] Grimaldi D, Le Bourhis L, Sauneuf B, et al. Specific MAIT cell behaviour among innate-like T lymphocytes in critically ill patients with severe infections[J]. *Intensive Care Med*, 2014, 40(2):192-201. DOI: 10.1007/s00134-013-3163-x.
- [53] Andreu-Ballester JC, Tormo-Calandín C, Garcia-Ballesteros C, et al. Association of  $\gamma\delta$  T cells with disease severity and mortality in septic patients[J]. *Clin Vaccine Immunol*, 2013, 20(5):738-746. DOI: 10.1128/CVI.00752-12.
- [54] Berg RD, Garlington AW. Translocation of certain indigenous bacteria from the gastrointestinal tract to the mesenteric lymph nodes and other organs in a gnotobiotic mouse model[J]. *Infect Immun*, 1979, 23(2):403-411.
- [55] Sedman PC, Macfie J, Sagar P, et al. The prevalence of gut translocation in humans[J]. *Gastroenterology*, 1994, 107(3):643-649. DOI: 10.1016/0016-5085(94)90110-4.
- [56] Vaishnavi C. Translocation of gut flora and its role in sepsis[J]. *Indian J Med Microbiol*, 2013, 31(4):334-342. DOI: 10.4103/0255-0857.118870.
- [57] Wiest R, Lawson M, Geuking M. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis[J]. *J Hepatol*, 2014, 60(1):197-209. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.07.044.
- [58] Zhou Q, Verne GN. Intestinal hyperpermeability: a gateway to multi-organ failure? [J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(11):4764-4766. DOI: 10.1172/JCI124366.
- [59] Diehl GE, Longman RS, Zhang JX, et al. Microbiota restricts trafficking of bacteria to mesenteric lymph nodes by CX(3)CR1(hi) cells[J]. *Nature*, 2013, 494(435):116-120. DOI: 10.1038/nature11809.
- [60] Farache J, Koren I, Milo I, et al. Luminal bacteria recruit CD103+ dendritic cells into the intestinal epithelium to sample bacterial antigens for presentation[J]. *Immunity*, 2013, 38(3):581-595. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.01.009.

- [61] Wingender G, Stepniak D, Krebs P, et al. Intestinal microbes affect phenotypes and functions of invariant natural killer T cells in mice[J]. *Gastroenterology*,2012,143(2):418-428. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.04.017.
- [62] Buffie CG, Pamer EG. Microbiota-mediated colonization resistance against intestinal pathogens[J]. *Nat Rev Immunol*,2013,13(11):790-801. DOI: 10.1038/nri3535.
- [63] Ubeda C, Taur Y, Jenq RR, et al. Vancomycin-resistant *Enterococcus* domination of intestinal microbiota is enabled by antibiotic treatment in mice and precedes bloodstream invasion in humans[J]. *J Clin Invest*, 2010,120(12):4332-4341. DOI:10.1172/JCI43918.
- [64] Buffie CG, Jarchum I, Equinda M, et al. Profound alterations of intestinal microbiota following a single dose of clindamycin results in sustained susceptibility to *Clostridium difficile*-induced colitis[J]. *Infect Immun*,2012,80(1):62-73. DOI:10.1128/IAI.05496-11.
- [65] Wang C, Li Q, Ren J. et al. Microbiota-Immune Interaction in the Pathogenesis of Gut-Derived Infection[J]. *Front Immunol*,2019, 10:1873. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01873.
- [66] Armacki M, Trugenberg AK, Ellwanger AK, et al. Thirty-eight-negative kinase 1 mediates trauma-induced intestinal injury and multi-organ failure[J]. *J Clin Invest*,2018, 128(11):5056-5072. DOI: 10.1172/JCI97912.
- [67] Woodcock NP, Sudheer V, El-Barghouti N, et al. Bacterial translocation in patients undergoing abdominal aortic aneurysm repair[J]. *Br J Surg*,2000,87(4):439-442. DOI:10.1046/j.1365-2168.2000.01417.x.
- [68] O' Boyle CJ, MacFie J, Mitchell CJ, et al. Microbiology of bacterial translocation in humans[J]. *Gut*,1998,42(1):29-35. DOI: 10.1136/gut.42.1.29.
- [69] MacFie J, O' Boyle C, Mitchell CJ, et al. Gut origin of sepsis: a prospective study investigating associations between bacterial translocation, gastric microflora, and septic morbidity[J]. *Gut*,1999,45(2):223-228. DOI:10.1136/gut.45.2.223.
- [70] Chin KF, Kallam R, O' Boyle C, MacFie J. Bacterial translocation may influence the long-term survival in colorectal cancer patients[J]. *Dis Colon Rectum*,2007,50(3):323-330. DOI: 10.1007/s10350-006-0827-4.
- [71] MacFie J, Reddy BS, Gatt M, et al. Bacterial translocation studied in 927 patients over 13 years[J]. *Br J Surg*,2006,93(1):87-93. DOI:10.1002/bjs.5184.
- [72] Moore FA, Moore EE, Poggetti R, et al. Gut bacterial translocation via the portal vein: a clinical perspective with major torso trauma[J]. *J Trauma*,1991,31(5):629-636. DOI: 10.1097/00005373-199105000-00006.
- [73] Badami CD, Senthil M, Caputo FJ, et al. Mesenteric lymph duct ligation improves survival in a lethal shock model[J]. *Shock*,2008,30(6):680-685. DOI:10.1097/SHK.0b013e318173edd1.
- [74] Deitch EA. Gut-origin sepsis: evolution of a concept[J]. *Surgeon*,2012,10(6): 350-356. DOI:10.1016/j.surge.2012.03.003.
- [75] Senthil M, Watkins A, Barlos D, et al. Intravenous injection of trauma-hemorrhagic shock mesenteric lymph causes lung injury that is dependent upon activation of the inducible nitric oxide synthase pathway[J]. *Ann Surg*,2007,246(5):822-830. DOI:10.1097/SLA.0b013e3180caa3af.
- [76] Magnotti LJ, Upperman JS, Xu DZ, et al. Gut-derived mesenteric lymph but not portal blood increases endothelial cell permeability and promotes lung injury after hemorrhagic shock[J]. *Ann Surg*,1998,228(4):518-527. DOI:10.1097/00000658-199810000-00008.
- [77] Upperman JS, Deitch EA, Guo W, et al. Post-hemorrhagic shock mesenteric lymph is cytotoxic to endothelial cells and activates neutrophils[J]. *Shock*,1998,10(6):407-414. DOI:10.1097/00024382-199812000-00005.
- [78] Deitch EA, Xu D, Kaise VL. Role of the gut in the development of injury- and shock induced SIRS and MODS: the gut-lymph hypothesis, a review[J]. *Front Biosci*,2006,11:520-528. DOI:10.2741/1816.
- [79] Adams CA Jr, Xu DZ, Lu Q, et al. Factors larger than 100 kd in post-hemorrhagic shock mesenteric lymph are toxic for endothelial cells[J]. *Surgery*,2001,129(3):351-363. DOI:10.1067/msy.2001.111698.
- [80] Lemaire LC, van Lanschoot JB, Stoutenbeek CP, et al. Thoracic duct in patients with multiple organ failure: no major route of bacterial translocation[J]. *Ann Surg*,1999,229(1):128-136. DOI:00000658-199901000-00017.
- [81] Banerjee S, Sindberg G, Wang F, et al. Opioid-induced gut microbial disruption and bile dysregulation leads to gut barrier compromise and sustained systemic inflammation[J]. *Mucosal Immunol*,2016,9(6):1418-1428. DOI:10.1038/mi.2016.9.
- [82] Deitch EA. Bacterial translocation or lymphatic drainage of toxic products from the gut: what is important in human beings?[J]. *Surgery*,2002,131(3):241-244. DOI:10.1067/msy.2002.116408.

- [83] Rubartelli A, Lotze MT. Inside, outside, upside down: damage-associated molecular-pattern molecules (DAMPs) and redox[J]. *Trends Immunol*, 2007, 28(10):429-436. DOI: 10.1016/j.it.2007.08.004.
- [84] Arabi YM, Casaer MP, Chapman M, et al. The intensive care medicine research agenda in nutrition and metabolism[J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43(9):1239-1256. DOI: 10.1007/s00134-017-4711-6.
- [85] MacFie J. Enteral versus parenteral nutrition: the significance of bacterial translocation and gut-barrier function[J]. *Nutrition*, 2000, 16(7-8):606-611. DOI: 10.1016/s0899-9007(00)00249-5.
- [86] Olah A, Romics L Jr. Enteral nutrition in acute pancreatitis: a review of the current evidence[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(43):16123-16131. DOI: 10.3748/wjg.v20.i43.16123.
- [87] Elke G, van Zanten AR, Lemieux M, et al. Enteral versus parenteral nutrition in critically ill patients: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Crit Care*, 2016, 20(1):117. DOI: 10.1186/s13054-016-1298-1.
- [88] Ralls MW, Demehri FR, Feng Y, et al. Bacterial nutrient foraging in a mouse model of enteral nutrient deprivation: insight into the gut origin of sepsis[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2016, 311(4):G734-G743. DOI: 10.1152/ajpgi.00088.2016.
- [89] Cahova M, Bratova M, Wohl P. Parenteral Nutrition-Associated Liver Disease: The Role of the Gut Microbiota[J]. *Nutrients*, 2017, 9(9):pii: E987. DOI: 10.3390/nu9090987.
- [90] Demehri FR, Barrett M, Teitelbaum DH, et al. Changes to the Intestinal Microbiome With Parenteral Nutrition: Review of a Murine Model and Potential Clinical Implications[J]. *Nutr Clin Pract*, 2015, 30(6):798-806. DOI: 10.1177/0884533615609904
- [91] Jirsova Z, Heczko M, Dankova H, et al. The Effect of Butyrate-Supplemented Parenteral Nutrition on Intestinal Defence Mechanisms and the Parenteral Nutrition-Induced Shift in the Gut Microbiota in the Rat Model[J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019:7084734. DOI: 10.1155/2019/7084734.
- [92] Jin S, Jiang R, Ma W. Actively implementing enteral nutrition to reduce parenteral nutrition-associated liver disease[J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2018, 7(5):409-411. DOI: 10.21037/hbsn.2018.06.03.
- [93] Hermsen JL, Sano Y, Kudsk KA. Food fight: PN EN and gut-derived mucosal immunity[J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2009, 394(1):17-30. DOI: 10.1007/s00423-008-0339-x.
- [94] Oliveira BCM, Bresciani KDS, Widmer G. Deprivation of dietary fiber enhances susceptibility of mice to cryptosporidiosis[J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2019, 13(9):e0007411. DOI: 10.1371/journal.pntd.0007411.
- [95] Perez-Lopez A, Behnsen J, Nuccio SP, et al. Mucosal immunity to pathogenic intestinal bacteria[J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16(3):135-48. DOI: 10.1038/nri.2015.17.
- [96] Hodin CM, Lenaerts K, Grootjans J, et al. Starvation compromises Paneth cells[J]. *Am J Pathol*, 2011, 179(6):2885-93. DOI: 10.1016/j.ajpath.2011.08.030.
- [97] Wan X, Bi J, Gao X, et al. Partial Enteral Nutrition Preserves Elements of Gut Barrier Function, Including Innate Immunity, Intestinal Alkaline Phosphatase (IAP) Level, and Intestinal Microbiota in Mice[J]. *Nutrients*, 2015, 7(8):6294-6312. DOI: 10.3390/nu7085288.
- [98] Sun H, Bi J, Lei Q, et al. Partial enteral nutrition increases intestinal sIgA levels in mice undergoing parenteral nutrition in a dose-dependent manner[J]. *Int J Surg*, 2018, 49:74-79. DOI: 10.1016/j.ijsu.2017.12.011.
- [99] McClave SA. Factors That Worsen Disease Severity in Acute Pancreatitis: Implications for More Innovative Nutrition Therapy[J]. *Nutr Clin Pract*, 2019, 34 Suppl 1:S43-S48. DOI: 10.1002/ncp.10371.
- [100] Jin Z, Wang Z, Wang J. Early Enteral Nutrition Prevent Acute Pancreatitis From Deteriorating in Obese Patients[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2018, Aug 13. DOI: 10.1097/MCG.0000000000001117.
- [101] Crenn P, Messing B, Cynober L. Citrulline as a biomarker of intestinal failure due to enterocyte mass reduction[J]. *Clin Nutr*, 2008, 27(3):328-339. DOI: 10.1016/j.clnu.2008.02.005.
- [102] Buttet M, Traynard V, Tran TTT, et al. From fatty-acid sensing to chylomicron synthesis: role of intestinal lipid-binding proteins[J]. *Biochimie*, 2014, 96:37-47. DOI: 10.1016/j.biochi.2013.08.011.
- [103] Piton G, Capellier G. Biomarkers of gut barrier failure in the ICU[J]. *Curr Opin Crit Care*, 2016, 22(2):152-160. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000283

(收稿日期: 2020-02-26)

(本文编辑: 何小军)