

# 腹腔内高压对肠黏膜屏障的影响\*

刘爽爽 综述 冷玉鑫 么改琦\*\* 审校

(北京大学第三医院重症医学科, 北京 100191)

文献标识:A

文章编号:1009-6604(2020)02-0168-04

doi:10.3969/j.issn.1009-6604.2020.02.020

近年来,随着腹腔镜技术的开展,腹部操作过度充气及大量液体复苏导致的腹腔内高压(intra-abdominal hypertension, IAH)及其严重后果——腹腔间隔室综合征(abdominal compartment syndrome, ACS)越来越常见,这种在众多内外科重症疾病过程中常见的征象,常因不被认识和重视,直接或间接引起各系统脏器功能障碍甚至衰竭<sup>[1,2]</sup>。研究显示在ICU患者中IAH发生率为28%~75%<sup>[3-7]</sup>,严重影响患者的预后。胃肠道是IAH的第一靶向器官,由IAH相关缺血和随后的氧化损伤引起的胃肠道屏障功能损伤被认为是IAH导致多器官功能衰竭的病理生理基础<sup>[8]</sup>。因此,了解IAH对肠黏膜屏障的损伤及机制对早期识别IAH和改善预后、降低脓毒症的发生率具有重要意义。目前对于IAH已经有很多研究,尤其是ACS,而关于IAH与肠黏膜屏障功能的研究甚少,本文主要针对IAH对肠黏膜机械屏障、生物屏障、免疫屏障的影响进行综述。

## 1 ACS的病因

ACS的病因及发病机制至今尚未阐明。研究显示,凡能引起腹腔内容物体积、数量增加,或非正常物质如气体或液体积聚,都可导致IAH,进而发生ACS。腹腔内压力(intra-abdominal pressure, IAP)缓慢升高时,腹壁逐渐被牵张,此时不易造成严重的生理紊乱;而急性IAP升高则可能迅速进展为ACS,其中以严重腹部创伤最为常见,腹主动脉瘤破裂和腹部手术次之,烧伤患者也应注意ACS,ICU发生ACS的主要危险因素是机械通气、急性呼吸窘迫综合征和液体复苏<sup>[9,10]</sup>。ICU患者中IAH的发展与临床预后关系紧密。重症急性胰腺炎患者IAH发生率为40%~50%,常见于早期和积极的液体复苏后<sup>[11]</sup>。除了严重的烧伤和败血症(这是继发性IAH/ACS的原因)外,腹部创伤和腹部手术是原发性

IAH/ACS发展的易感因素,进一步导致术后各脏器的损害。

## 2 IAH对胃肠道病理生理的影响

胃肠道是对IAP升高最敏感、受IAH/ACS影响最早的器官。胃肠道黏膜血流灌注随着IAP的上升而明显降低,Friedlander等<sup>[12]</sup>的研究显示,IAP达10 mm Hg时可减少肠系膜血流,当IAP达到40 mm Hg时,胃组织血流减少45%,小肠黏膜血流减少67%,肠系膜上动脉血流减少69%。肠灌注减少导致肠缺血,最终导致肠水肿和肠梗阻。肠黏膜灌注受损,pH值降低,乳酸酸中毒,最终破坏肠黏膜屏障。失去黏膜屏障会导致细菌在腔内移位,从而导致败血症或感染性休克,预后恶化。

### 2.1 对肠道机械屏障的影响

肠道机械屏障包括肠上皮细胞和紧密连接。肠上皮细胞(intestinal epithelial cell, IEC)是一群覆盖在肠道的单层细胞,不仅能吸收存在于肠腔中的营养物质,同时建立了一道屏障将肠壁外的脏器与肠腔中的潜在有害细菌隔离开来<sup>[13]</sup>。IAH可以通过增加上皮细胞凋亡以及减少上皮细胞增殖和黏液完整性来改变肠道完整性。组织学证据<sup>[14-16]</sup>证明在长时间暴露于IAP $\geq 12$  mm Hg后,显微镜下可见肠黏膜淤血,黏膜上皮水肿,线粒体肿胀和部分肠黏膜绒毛顶端上皮细胞变性、坏死、自绒毛脱落,上皮内壁被破坏并与黏膜分离,引起固有层的暴露和消化。研究<sup>[17,18]</sup>显示,当IAP升高时,微生物定植抗性的急性丧失导致大肠杆菌、革兰阳性菌、真菌自由生长,其中大肠杆菌产生的三型分泌系统效应蛋白NleB直接以死亡受体信号复合物为作用目标,其结合到包括肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)受体、脂肪酸合成酶(fatty acid synthetase, FAS)、受体相互作用蛋白激酶1(receptor-interacting

\* 基金项目:国家自然科学基金(81701882);北京市科委“首都临床诊疗技术研究及示范应用”专项课题(Z191100006619004)

\*\* 通讯作者, E-mail: yaogaiqi@sina.com

proteinkinase 1, RIPK1)、肿瘤坏死因子受体 1 相关死亡域蛋白 (TNFRSF1A-associated via death domain, TRADD) 和脂肪酸合成酶相关死亡域蛋白 (FAS-associated via death domain, FADD) 在内的多种含“死亡域”(death domain, DD) 的蛋白上, 最终使肠上皮细胞停滞于 G1/2 细胞周期, 延迟细胞增殖。研究<sup>[19,20]</sup>明确阐述了低流态对小肠黏膜的影响, 会导致绒毛剥落, 肠上皮内壁破坏, 上皮细胞水肿、坏死及细胞连接断裂。此外, 短链脂肪酸在保护肠黏膜屏障中发挥重要作用。丁酸是肠上皮细胞重要的能量来源之一, Krezalek 等<sup>[6]</sup>的研究显示 IAH 模型建立不到 6 h, 短链脂肪酸 (short-chain fatty acid, SCFA) 减少 90% 以上。紧密连接 (tight junction, TJ) 是肠道机械屏障的另一个重要组成部分。紧密连接是肠道细胞之间最重要的连接方式, 位于上皮细胞的顶端, 将相邻上皮细胞紧密连接在一起, 阻止毒性大分子及微生物通过, 保护肠黏膜屏障<sup>[21]</sup>。紧密连接分为结构蛋白和功能蛋白。结构蛋白主要有跨膜蛋白 (occludin、claudin) 和紧密连接黏附分子 (junctional adhesion molecule, JAM) 等, 功能蛋白主要有紧密连接蛋白 (ZO-1、ZO-2、ZO-3), 扣带蛋白 (cingulin) 和连蛋白 (zonulin) 等<sup>[13]</sup>。IAH 可通过影响肠道菌群、紧密蛋白转录、肠道血流、细菌代谢产物、肌球蛋白轻链激酶等进一步损伤肠黏膜屏障。研究<sup>[15,16]</sup>显示, 紧密连接蛋白的表达水平会随着每组动物 IAP 的增加而降低, 与对照组 (IAP 为 0 mm Hg) 相比, IAP 为 12 mm Hg 显著降低 claudin 5 和 occludin 的表达。同时, 肠道菌群改变可进一步造成紧密连接破坏, 肠道细菌可通过其分泌系统或直接分泌的方式释放毒性蛋白, 破坏肠上皮的紧密连接, 如 IAH 会导致肠黏膜和黏膜下标本显示出更多的易位细菌, 革兰阴性细菌在 IAP 30 mm Hg 组的检出率大约是 IAP 15 mm Hg 组的 7 倍, 大肠杆菌可通过 3 型分泌系统 (type III secretion system, T3SS) 将 NleA 蛋白转运至细胞内, 导致紧密连接蛋白的破坏<sup>[22]</sup>。IAH 还可以通过影响紧密连接蛋白的转录进一步影响其表达。动物研究<sup>[15,16]</sup>证明, IAH 会导致 occludin mRNA 表达减少大约 0.5% 及 claudin 5 分布异常, 使 claudin 5 在结肠隐窝细胞中的特异性染色明显下降。Cheng 等<sup>[14]</sup>的研究证实, 肠道微循环血流减少与紧密连接超微结构破坏有关, 会导致相邻上皮细胞之间的距离明显增宽, 同时, Leng 等<sup>[16]</sup>的研究显示, 在大鼠内脏动脉完全缺血 30 min 后, 肠道对异硫氰酸荧光素葡聚糖 (FITC-dextran) 的通透性相对于对照组明显增加  $[(178.2 \pm 26.0) \mu\text{g/ml vs. } (5.3 \pm 1.8) \mu\text{g/ml}]$ 。此外, 上文已经提到, 细菌代谢产物 SCFA 会对紧密连接蛋白产生影响, 研究<sup>[19,22]</sup>表明丁酸可通过活化腺苷酸蛋白激酶 (adenosine monophosphate activated protein

kinase, AMPK) 通路上调 ZO-1、occludin 的表达, 保护肠道屏障的完整性。目前有证据<sup>[21,23]</sup>证明, 暴饮酒精和烧伤会增加小鼠 IAP, 进一步抑制小鼠的肌球蛋白轻链激酶 (myosin light chain kinase, MLCK), 使细胞骨架收缩, 影响紧密连接的位置及表达, 导致顶端紧密连接收缩或打开, 注射 MLCK 抑制剂 ML-9 可以使 claudin 1、ZO-1 和 occludin 的表达正常化, 减弱由 IAH 引起的肠道超通透性。因此, IAH 还可以通过抑制肌球蛋白轻链激酶, 影响紧密连接, 从而影响肠黏膜屏障。

## 2.2 对肠道生物屏障的影响

人体肠道内存在大量细菌, 约有上千种。在正常情况下, 肠道细菌与宿主和平共生, 细菌不会进入人体内导致病理变化, 这主要是因为肠道内壁存在肠黏膜屏障, 阻隔细菌的穿越<sup>[24,25]</sup>。研究<sup>[26,27]</sup>显示, IAH 会引起肠道细菌移位 (bacterial translocation, BT), 进一步破坏肠道的生物屏障。细菌移位定义为细菌和细菌的产物在肠黏膜上的迁移, 被认为是在出血性休克、烧伤、长期损伤、内毒素血症和肠梗阻期间发生多器官功能衰竭 (multiple organ failure, MOF) 的重要因素。Strier 等<sup>[28]</sup>观察到, 在 IAH 组小鼠 (IAP 15 mm Hg) 中, 大量细菌 (如大肠杆菌、粪肠球菌、葡萄球菌和链球菌) 转移到肠系膜淋巴结、门静脉血液和肝脏。Leng 等<sup>[29]</sup>也证实, IAP > 20 mm Hg 会导致厚壁菌门物种 (特别是乳酸菌) 相对丰度下降, 变形杆菌相对丰度增加, 拟杆菌门从结肠向空肠迁移, 肠道原菌属、成熟的益生菌 (如乳酸杆菌属) 明显减少, 可能引起腹腔内感染的菌属相对增加, 如瘤胃球菌、幽门螺杆菌、假单胞菌、拟杆菌等。这说明 IAP 升高会导致肠道细菌移位。IAH 使微生物定植抗性急性丧失及肠上皮细胞损伤, 导致革兰阴性菌 (如大肠杆菌、肺炎克雷伯菌), 革兰阳性细菌 (如肠球菌、金黄色葡萄球菌) 和真菌自由生长的机会更大, 进一步造成微生物失调。Leng 等<sup>[16]</sup>的研究通过对免疫组化分析紧密连接蛋白、黏蛋白、趋化因子和 Toll 样受体 4 (TLR4) 的表达, 以及 16S-rRNA 测序分析微生物群落, 证实 IAP 长期低水平升高也会造成黏膜屏障的非特异性损伤以及细菌移位, 具体机制尚不清楚。内毒素是革兰阴性菌细胞壁外膜上的脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 和微量蛋白质的复合物。已经有研究证明, 在 IAP 为 25 mm Hg 的环境下暴露 6 小时后, LPS 水平是对照组的 13 倍以上<sup>[14]</sup>, 引起肠黏膜屏障损伤, 也可进一步引起肠源性内毒素移位, 大量内毒素进入血液循环, 可激活巨噬细胞、中性粒细胞、血管内皮细胞及补体系统, 先后诱导 TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-2、IL-6、IL-8、IL-12 等细胞因子、黏附分子及一氧化氮等炎症介质和溶菌酶释放, 以及活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 生成, 严重者导致中毒性休克、弥散性

血管内凝血 (disseminated intravascular coagulation, DIC)、多器官功能障碍综合征 (multi-organs dysfunction syndrome, MODS) 等,甚至引起死亡。

### 2.3 对肠道免疫屏障的影响

肠道是机体免疫防御的重要防线,肠道免疫系统在病原体入侵后发挥重大作用。其主要组成部分是肠有关淋巴样组织,包括 Peyer 集合淋巴结、肠系膜淋巴结等次级淋巴组织,肠固有层和肠黏膜上皮内的淋巴细胞<sup>[29]</sup>。以往研究显示,IAH 可以从肠上皮细胞、肠道菌群、Toll 样受体等方面进一步影响免疫屏障。

肠上皮细胞是免疫屏障的重要组成部分,不仅参与微生物的直接防御,还通过产生细胞因子和趋化因子向黏膜免疫系统发送信号。上文已经提到,IAH 会造成肠上皮细胞损伤、变性、坏死,使具有特殊功能的 IEC 大量减少,导致肠道免疫屏障功能下降。

肠道菌群不仅构成生物屏障,还促进免疫系统的发育和调节<sup>[30~34]</sup>。Lindner 等<sup>[35]</sup>的研究显示,共生菌群可以通过诱导黏膜免疫系统产生免疫球蛋白 A (IgA) 来进一步保护宿主,IgA 大量释放在肠腔中,限制局部细菌定植,从而防止细菌穿透上皮。肠道菌群作为肠道内重要的抗原之一,能维护肠道正常的免疫耐受,刺激肠道内 B 细胞成熟,参与肠道免疫防御构建,对维持肠道稳态有重要作用。肠道菌群也是影响 T 细胞分化的主要因素,Leng 等<sup>[29]</sup>的研究证实,乳酸杆菌作为公认的益生菌,可以通过诱导调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg) 分化,导致抗炎细胞因子表达,通过干扰素介导的 TLR 基因调节促进巨噬细胞对病原菌的鉴别,以及通过与特定受体的相互作用来减轻肠黏膜屏障异常。此外,肠道菌群还可以通过代谢产物,如短链脂肪酸,参与诱导肠道 T 细胞分化。Narushima 等<sup>[36]</sup>分析诱导 T 细胞增殖的肠道细菌基因组,预测到多个参与短链脂肪酸合成的基因。短链脂肪酸通过抑制组蛋白脱乙酰酶表达,抑制树突细胞中的促炎细胞因子释放。IAH 通过引起肠道菌群及菌群定植环境的变化进一步破坏免疫屏障,如 IAH 会使肠上皮细胞产生抗菌肽和蛋白质,杀死或抑制靠近上皮细胞的细菌生长<sup>[31,32,37]</sup>。同时,IAP 增加会导致肠道 LPS 增多,激活血管内皮细胞、单核巨噬细胞、淋巴细胞等,导致一连串细胞因子和其他促炎或炎症物质释放,进一步促进全身炎症反应综合征的发生和发展。炎症介质,如 TNF,可促使中性粒细胞聚集,并被激活释放大量的 ROS、弹性蛋白酶、杀菌性通透性增加蛋白酶、防御素等,对血管内皮细胞和肠黏膜上皮细胞造成损伤。此外,应激状态下,血浆中的补体系统可通过经典途径、替代途径和凝集途径被激活,补体的活化产物可刺激巨噬细胞和中性粒细胞,通过释放细胞

因子或其他活化产物引起肠黏膜屏障损伤。

### 3 现状及展望

IAH 在危重病人中十分常见,被认为是独立死亡预测因子,必须加强对 IAP 的监测和管理,进一步对 IAH 进行治疗,降低 IAH 的发生率和病死率<sup>[37]</sup>。世界腹腔间隔室综合征协会 (World Society of Abdominal Compartment Syndrome, WSACS)<sup>[38]</sup>提出了一种基于专家意见为主的管理方法:①疏散腔内容物;②疏散腹腔内占位性病变;③改善腹壁顺应性;④优化液体给药;⑤优化系统/区域灌注。这些医疗干预的主要目标是:①实性脏器和中空脏器容积;②占位性病变,如腹水、血液、液体或肿瘤;③限制腹壁扩张的情况。

大量的临床资料已经证实,手术减压能去除 IAP 升高的相关因素,扩大腹腔容积,迅速缓解 ACS,大多数患者的各器官功能障碍可以在手术减压后有效逆转。主要方法是剖腹探查和腹腔镜减压术。需要根据病情变化以及治疗效果决定手术时机,以免各器官功能障碍进一步损伤。腹腔开放是治疗危重病或创伤患者最重要的治疗进展。腹腔开放成功的管理依赖于 IAH 的控制,降低全身性影响,减少腹腔并发症,如瘘和腹壁疝。

IAH 并非都需要手术治疗,对 ACS 患者过早进行手术治疗不仅不能有效缓解症状,反而会使腹腔感染几率增加,并使腹腔内脏器长时间暴露、水肿,IAP 进一步增加。对于早期 ACS,可采取以下措施:维持血容量,减轻组织水肿,降低腹内压;通过胃管、肛管等排气、引流;给予正压通气改善氧合,避免容量控制通气带来的气压伤和胸腔压力过高带来的不利影响。近年来,越来越多的证据表明中药在控制 IAP 升高和抑制 ACS 发展方面也是有效的<sup>[39]</sup>。

随着年龄的增长,肠道中有益菌逐渐减少。益生菌可诱导 Treg 细胞差异激活,促进巨噬细胞对致病菌的识别及树突细胞上的特异性受体相互作用<sup>[29]</sup>;产生 SCFA,其在保护肠黏膜屏障中发挥重要的作用;诱导黏膜免疫系统产生 IgA 来进一步保护宿主。肠道菌群在肠黏膜屏障的保护及修复机制中发挥着重要的作用。近年来,肠道菌群越发成为 IAH 治疗方向的重要关注点。肠道菌群作为肠道内重要的抗原之一,能维护肠道正常的免疫耐受,刺激肠道内 B 细胞成熟及 T 细胞分化,参与肠道免疫防御构建,对维持肠道稳态起重要作用。也许使用益生菌 (如乳酸菌) 治疗发展为 IAH 的危重病人会产生较好的临床效果。但是,肠道菌群与宿主的相互作用受宿主遗传因素、致病微生物与肠道菌群的竞争关系及环境因素等多方面影响。因此,高龄病人能否预防性运用益生菌以抑制相关疾病的发生发展还有待讨论。

## 参考文献

- 1 Piton G, Capellier G. Biomarkers of gut barrier failure in the ICU. *Curr Opin Crit Care*, 2016, 22(2): 152 – 160.
- 2 Mazuski JE, Tessier JM, May AK, et al. The surgical infection society revised guidelines on the management of intra-abdominal infection. *Surg Infect (Larchmt)*, 2017, 18(1): 1 – 76.
- 3 Maluso P, Olson J, Sarani B. Abdominal compartment hypertension and abdominal compartment syndrome. *Crit Care Clin*, 2016, 32(2): 213 – 222.
- 4 Kirkpatrick AW, Roberts DJ, De Waele J, et al. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome. *Intensive Care Med*, 2013, 39(7): 1190 – 1206.
- 5 Klingensmith NJ, Coopersmith CM. The gut as the motor of multiple organ dysfunction in critical illness. *Crit Care Clin*, 2016, 32(2): 203 – 212.
- 6 Krezalek MA, DeFazio J, Zaborina O, et al. The shift of an Intestinal “Microbiome” to a “Pathobiome” governs the course and outcome of sepsis following surgical injury. *Shock*, 2016, 45(5): 475 – 482.
- 7 Milanese R, Caregnato RC. Intra-abdominal pressure: an integrative review. *Einstein (Sao Paulo)*, 2016, 14(3): 423 – 430.
- 8 Reintam Blaser A, Malbrain MLNG, Regli A. Abdominal pressure and gastrointestinal function: an inseparable couple? *Anaesthesiol Intensive Ther*, 2017, 49(2): 146 – 158.
- 9 Mohmand H, Goldfarb S. Renal dysfunction associated with intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome. *J Am Soc Nephrol*, 2011, 22(4): 615 – 621.
- 10 Hunt L, Frost SA, Hillman K, et al. Management of intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome: a review. *J Trauma Manag Outcomes*, 2014, 8(1): 2.
- 11 De Waele JJ, Hesse UJ. Life saving abdominal decompression in a patient with severe acute pancreatitis. *Acta Chir Belg*, 2005, 105(1): 96 – 98.
- 12 Friedlander MH, Simon RJ, Ivatury R, et al. Effect of hemorrhage on superior mesenteric artery flow during increased intra-abdominal pressures. *J Trauma*, 1998, 45(3): 433 – 489.
- 13 McClave SA, Lowen CC, Martindale RG. The 2016 ESPEN Arvid Wretling lecture: the gut in stress. *Clin Nutr*, 2018, 37(1): 19 – 36.
- 14 Cheng J, Wei Z, Liu X, et al. The role of intestinal mucosa injury induced by intra-abdominal hypertension in the development of abdominal compartment syndrome and multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care*, 2013, 17(6): R283.
- 15 Li Y, Ren J, Wu X, et al. Intra-abdominal infection combined with intra-abdominal hypertension aggravates the intestinal mucosal barrier dysfunction. *Biosci Rep*, 2018, 38(1). pii: BSR20170931.
- 16 Leng Y, Zhang K, Fan J, et al. Effect of acute, slightly increased intra-abdominal pressure on intestinal permeability and oxidative stress in a rat model. *PLoS One*, 2014, 9(10): e109350.
- 17 Li S, Zhang L, Yao Q, et al. Pathogen blocks host death receptor signalling by arginine GlcNAcylation of death domains. *Nature*, 2013, 501(7466): 242 – 246.
- 18 Morikawa H, Kim M, Mimuro H, et al. The bacterial effector Cif interferes with SCF ubiquitin ligase function by inhibiting deneddylation of Cullin 1. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 401(2): 268 – 274.
- 19 Oltean M, Olausson M. The Chiu/Park scale for grading intestinal ischemia-reperfusion: if it ain't broke don't fix it! *Intensive Care Med*, 2010, 36(6): 1095.
- 20 Chiu CJ, McArdle AH, Brown R, et al. Intestinal mucosal lesion in low-flow states. I. A morphological, hemodynamic, and metabolic reappraisal. *Arch Surg*, 1970, 101(4): 478 – 483.
- 21 Holmberg FEO, Pedersen J, Jorgensen P, et al. Intestinal barrier integrity and inflammatory bowel disease: stem cell-based approaches to regenerate the barrier. *J Tissue Eng Regen Med*, 2018, 12(4): 923 – 935.
- 22 方晶, 薛博瑜, 方南元. 肠道细菌与肠黏膜机械屏障损伤关系的研究进展. *东南大学学报(医学版)*, 2018, 37(2): 330 – 334.
- 23 Chen C, Wang P, Su Q, et al. Myosin light chain kinase mediates intestinal barrier disruption following burn injury. *PLoS One*, 2012, 7(4): e34946.
- 24 Ericsson AC, Franklin CL. Manipulating the gut microbiota: methods and challenges. *ILAR J*, 2015, 56(2): 205 – 217.
- 25 Carasi P, Racedo SM, Jacquot C, et al. Impact of kefir derived lactobacillus kefir on the mucosal immune response and gut microbiota. *J Immunol Res*, 2015, 2015: 361604.
- 26 Mittal R, Coopersmith CM. Redefining the gut as the motor of critical illness. *Trends Mol Med*, 2014, 20(4): 214 – 223.
- 27 Kaussen T, Srinivasan PK, Afify M, et al. Influence of two different levels of intra-abdominal hypertension on bacterial translocation in a porcine model. *Ann Intensive Care*, 2012, 2(Suppl 1): S17.
- 28 Strier A, Kravarusic D, Coran AG, et al. The effect of elevated intra-abdominal pressure on TLR4 signaling in intestinal mucosa and on intestinal bacterial translocation in a rat. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*, 2017, 27(2): 211 – 216.
- 29 Leng Y, Yi M, Fan J, et al. Effects of acute intra-abdominal hypertension on multiple intestinal barrier functions in rats. *Sci Rep*, 2016, 6: 22814.
- 30 Shi N, Li N, Duan X, et al. Interaction between the gut microbiome and mucosal immune system. *Mil Med Res*, 2017, 4: 14.
- 31 Takiishi T, Fenero CIM, Camara NOS. Intestinal barrier and gut microbiota: Shaping our immune responses throughout life. *Tissue Barriers*, 2017, 5(4): e1373208.
- 32 丁文婷, 廖国阳. 肠道菌群对免疫系统影响的研究进展. *西部医学*, 2017, 29(11): 1617 – 1620, 1625.
- 33 Lin L, Zhang J. Role of intestinal microbiota and metabolites on gut homeostasis and human diseases. *BMC Immunol*, 2017, 18(1): 2.
- 34 韩悦, 冷玉鑫, 么改琦. 抗菌药物对肠道菌群和肠黏膜屏障功能的影响及机制. *中华危重病急救医学*, 2017, 29(11): 1047 – 1051.
- 35 Lindner C, Thomsen I, Wahl B, et al. Diversification of memory B cells drives the continuous adaptation of secretory antibodies to gut microbiota. *Nat Immunol*, 2015, 16(8): 880 – 888.
- 36 Narushima S, Sugiura Y, Oshima K, et al. Characterization of the 17 strains of regulatory T cell-inducing human-derived clostridia. *Gut Microbes*, 2014, 5(3): 333 – 339.
- 37 Wells JM, Brummer RJ, Derrien M, et al. Homeostasis of the gut barrier and potential biomarkers. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2017, 312(3): G171 – G193.
- 38 De Waele JJ, De Laet I, Kirkpatrick AW, et al. Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome. *Am J Kidney Dis*, 2011, 57(1): 159 – 169.
- 39 Leng Y, Li H, Bai Y, et al. Effect of traditional Chinese medicine on intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Crit Care*, 2016, 34: 24 – 29.

(收稿日期: 2019-06-09)

(修回日期: 2019-12-20)

(责任编辑: 王惠群)