

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.21.028

不同病情严重程度急性脑梗死患者肠道屏障功能指标、 炎性指标的变化及临床意义*

徐维慧^{1,2} 张彬^{3Δ} 马玲⁴ 邹晖² 杨欢欢² 孙坚⁵

(1 南通大学医学院 江苏 南通 226001; 2 南通大学附属南京江北医院重症医学科 江苏 南京 210048;

3 南通大学附属医院重症医学科 江苏 南通 226001; 4 巴音郭楞蒙古自治州人民医院全科医学科 新疆 库尔勒 841000;

5 南通大学附属南京江北医院急诊科 江苏 南京 210048)

摘要 目的:探讨不同病情严重程度急性脑梗死(ACI)患者肠道屏障功能指标、炎性指标的变化及临床意义。**方法:**选择2020年7月至2021年8月我院收治的ACI患者80例为病例组,根据病情严重程度分为轻症组(62例)和重症组(18例),另选择同期在我院健康体检者60例为对照组。检测所有受试者的肠道屏障功能指标[内毒素(ET)、D-乳酸(D-LA)、二胺氧化酶(DAO)]和炎性指标[白细胞计数(WBC)、中性粒细胞百分比(NEU%)、C反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)]水平,对比病例组与对照组、轻症组与重症组上述指标水平差异,并分析上述指标水平与病情严重程度的相关性。**结果:**病例组的ET、D-LA、DAO及WBC、NEU%、CRP、PCT水平均高于对照组($P<0.05$);重症组的ET、D-LA、DAO及WBC、NEU%、CRP、PCT水平均高于轻症组($P<0.05$);ACI患者的ET、D-LA、DAO及WBC、NEU%、CRP、PCT水平与病情严重程度呈正相关($P<0.05$)。**结论:**ACI患者肠道屏障功能指标、炎性指标水平异常增高,增高程度与患者病情严重程度呈正相关,早期检测肠道屏障功能指标、炎性指标有助于ACI病情判断,可为临床治疗提供一定参考依据。

关键词:急性脑梗死;肠道屏障功能;炎性指标;病情严重程度;相关性

中图分类号:R743 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2022)21-4153-04

Changes and Clinical Significance of Intestinal Barrier Function Indexes and Inflammatory Indexes in Patients with Acute Cerebral Infarction with Different Severity of Disease*

XU Wei-hui^{1,2}, ZHANG Bin^{3Δ}, MA Ling⁴, ZOU Hui², YANG Huan-huan², SUN Jian⁵

(1 Medical College of Nantong University, Nantong, Jiangsu, 226001, China; 2 Department of Intensive Care Medicine, Nanjing Jiangbei

Hospital Affiliated to Nantong University, Nanjing, Jiangsu, 210048, China; 3 Department of Intensive Care Medicine, Affiliated

Hospital of Nantong University, Nantong, Jiangsu, 226001, China; 4 Department of General Practice, Bayingolin Mongolian

Autonomous Prefecture People's Hospital, Korla, Xinjiang, 841000, China;

5 Department of Emergency, Nanjing Jiangbei Hospital Affiliated to Nantong University, Nanjing, Jiangsu, 210048, China)

ABSTRACT Objective: To explore the changes and clinical significance of intestinal barrier function indexes and inflammatory indexes in patients with acute cerebral infarction (ACI) with different severity of disease. **Methods:** 80 patients with ACI who were treated in our hospital from July 2020 to August 2021 were selected as the case group, they were divided into mild group (62 cases) and severe group (18 cases) according to the severity of disease, and 60 healthy persons who underwent physical examination in our hospital in the same period were selected as the control group. The levels of intestinal barrier function indexes [endotoxin (ET), D-lactic acid (D-LA), diamine oxidase (DAO)] and inflammatory indexes [white blood cell count (WBC), percentage of neutrophils (NEU%), C-reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT)] were measured in all subjects. The differences of the above indexes between case group and control group, mild group and severe group were compared, and the correlation between the above indexes and the severity of disease was analyzed. **Results:** The levels of ET, D-LA, DAO, WBC, NEU%, CRP and PCT in the case group were higher than those in the control group ($P<0.05$). The levels of ET, D-LA, DAO, WBC, NEU%, CRP and PCT in severe group were higher than those in mild group ($P<0.05$). The levels of ET, D-LA, DAO, WBC, NEU%, CRP and PCT in patients with ACI were positively correlated with the severity of disease ($P<0.05$). **Conclusion:** The levels of intestinal barrier function indexes and inflammatory indexes in patients with ACI are abnormally increased, and the degree of increase is positively correlated with the patient's severity of disease. Early detection of intestinal barrier

* 基金项目:江苏省自然科学基金项目(BK20170385);南通市科技局科技项目(HS2020001)

作者简介:徐维慧(1986-),女,本科,主治医师,从事重症神经、肠道屏障、感染等方向的研究,E-mail: xwh15062022@163.com

Δ 通讯作者:张彬(1969-),男,硕士,主任医师,从事重症神经、重症感染、脏器支持等方向的研究,E-mail: binzane@163.com

(收稿日期:2022-04-23 接受日期:2022-05-18)

function indexes and inflammatory indexes is helpful to judge the condition of ACI, and which can provide a certain reference basis for clinical treatment.

Key words: Acute cerebral infarction; Intestinal barrier function; Inflammatory indicators; Severity of disease; Correlation

Chinese Library Classification(CLC): R743 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)21-4153-04

前言

急性脑梗死(Acute cerebral infarction, ACI)是指由于供应脑部血液的动脉出现粥样硬化和血栓形成导致脑血供突然中断后导致的脑组织坏死,是一种常见的脑血管疾病^[1,2]。有研究发现^[3],高血压、冠心病、高脂血症、吸烟、饮酒及肥胖者是 ACI 的易发群体,随着我国人口老龄化趋势加剧,ACI 的发病率、死亡率、复发率呈明显增高的趋势,不仅影响着患者的生活质量,还对患者的生命安全造成巨大的威胁。已有研究^[4,5]显示 ACI 患者血清炎症因子水平异常改变,炎症因子与 ACI 的发病密切相关。另有研究^[6]表明创伤性脑损伤及出血性脑卒中可导致肠黏膜屏障功能损伤。肠道作为机体应激的中心器官,常被称为诱发危重患者多器官功能障碍的发动机。本文探讨不同病情严重程度 ACI 患者肠道屏障功能指标和炎症指标的变化情况及其临床意义,以期 ACI 的临床治疗提供参考依据。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选择 2020 年 7 月至 2021 年 8 月我院收治的 ACI 患者 80 例为病例组。纳入标准:(1)符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》^[7];(2)年龄大于 18 岁;(3)发病至入院时间 ≤ 24 h;(4)病历资料完整,患者或家属签署知情同意书。排除标准:(1)入院前 1 个月内使用过抗生素或免疫抑制类药物或益生菌者;(2)有肝硬化、肾功能衰竭、肠道疾病、恶性肿瘤、代谢性疾病等病史者;(3)一年内有缺血性/出血性脑卒中、心肌梗死病、脑外伤病史者;(4)有胃肠道手术史者;(5)合并其他中枢神经系统疾病或其他系统明显感染者。病例组 80 例患者中,男性 48 例,女性 32 例;年龄 41~83 岁,平均(68.68 $\pm$ 11.98)岁。根据美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health Stroke Scale,NIHSS)评分标准^[8]和格拉斯哥昏迷评分(Glasgow Coma Scale,GCS)评分标准^[9],将其中 NIHSS 评分 <23 分、GCS 评分 >8 分的 62 例分为轻症组,男性 37 例,女性 25 例;41~80 岁,平均(68.32 $\pm$ 10.72)岁。将另外 18 例 NIHSS 评分 ≥ 23 分、

GCS 评分 ≤ 8 分的患者分为重症组,男性 11 例,女性 7 例;43~83 岁,平均(69.92 $\pm$ 12.13)岁。另选择同期在我院健康体检者 60 例为对照组,男性 37 例,女性 23 例;年龄 37~78 岁,平均(68.59 $\pm$ 11.78)岁。对照组,轻症组与重症组性别、年龄比较无差异($P>0.05$),均衡可比。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 病例组患者入院即刻,对照组于体检当日,采集静脉血 5 mL,血标本在 3000 r/min 下离心 10 min,有效离心半径 8 cm,常规分离血清血浆待测。

1.2.2 肠道屏障功能指标检测 采用酶联免疫分析法检测肠道屏障功能指标,肠道屏障功能指标包括:内毒素(Endotoxin, ET)、D-乳酸(D-lactic acid, D-LA)和二胺氧化酶(Diamine oxidase, DAO),ET、D-LA 和 DAO 试剂盒均购于北京中生金域诊断技术有限公司,检测过程中严格按照试剂盒说明进行操作。

1.2.3 炎症指标检测 炎症指标包括白细胞计数(White blood cell count, WBC)、中性粒细胞百分比(Neutrophil granulocyte rate, NEU%)、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)及降钙素原(Procalcitonin, PCT),采用 DxH800 血细胞分析仪测定 WBC、NEU%,采用日立 7600 全自动生化分析仪检测 CRP 水平,采用化学发光免疫分析仪测定 PCT 水平。

1.3 统计学方法

试验数据采用 SPSS20.0 统计软件进行统计学处理,ET、D-LA、DAO 等计量资料经正态性检验,符合正态分布用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)描述,组间比较采用 t 检验;计数资料采用例数(%)描述,比较采用 χ^2 检验;采用 Spearman 相关性分析法分析 ET、D-LA、DAO、WBC、NEU%、CRP 及 PCT 水平与 ACI 患者病情严重程度的相关性。以 $P<0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病例组与对照组肠道屏障功能指标、炎症指标比较

病例组的 ET、D-LA、DAO 及 WBC、NEU%、CRP、PCT 水平平均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。详见表 1、表 2。

表 1 病例组与对照组肠道屏障功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of intestinal barrier function indexes between case group and control group($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	ET(U/L)	D-LA(μ mol/L)	DAO(ng/mL)
Case group	80	20.13 $\pm$ 5.16	25.87 $\pm$ 6.95	14.44 $\pm$ 3.84
Control group	60	4.83 $\pm$ 1.17	9.36 $\pm$ 2.48	5.18 $\pm$ 1.32
t	-	22.519	17.568	17.889
P	-	0.000	0.000	0.000

2.2 轻症组与重症组肠道屏障功能指标、炎症指标比较

重症组的 ET、D-LA、DAO 及 WBC、NEU%、CRP、PCT 水

平均高于轻症组,差异有统计学意义($P<0.05$)。详见表 3、表 4。

表 2 病例组与对照组炎症指标比较($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of inflammatory indexes between case group and control group($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	WBC($\times 10^9/L$)	NEU%(%)	CRP(mg/L)	PCT($\mu g/L$)
Case group	80	8.94 $\pm$ 2.23	69.01 $\pm$ 10.38	18.47 $\pm$ 3.74	0.49 $\pm$ 0.08
Control group	60	5.12 $\pm$ 1.38	45.78 $\pm$ 8.64	4.53 $\pm$ 1.16	0.16 $\pm$ 0.04
t	-	11.690	14.060	27.862	29.305
P	-	0.000	0.000	0.000	0.000

表 3 轻症组与重症组肠道屏障功能指标比较($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of intestinal barrier function indexes between mild group and severe group($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	ET(U/L)	D-LA($\mu mol/L$)	DAO(ng/mL)
Severe group	18	23.44 $\pm$ 3.9	32.32 $\pm$ 6.92	17.76 $\pm$ 4.17
Mild group	62	19.17 $\pm$ 3.38	24.00 $\pm$ 5.81	13.48 $\pm$ 3.01
t	-	4.557	5.120	4.847
P	-	0.000	0.000	0.000

表 4 轻症组与重症组炎症指标比较($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison of inflammatory indexes between mild group and severe group($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	WBC($\times 10^9/L$)	NEU%(%)	CRP(mg/L)	PCT($\mu g/L$)
Severe group	18	12.52 $\pm$ 2.13	81.54 $\pm$ 11.71	28.80 $\pm$ 4.47	1.07 $\pm$ 0.22
Mild group	62	7.90 $\pm$ 1.72	65.37 $\pm$ 10.24	15.47 $\pm$ 3.03	0.35 $\pm$ 0.06
t	-	9.495	5.710	14.659	23.262
P	-	0.000	0.000	0.000	0.000

2.3 相关性分析

水平与病情严重程度呈正相关关系($P < 0.05$)。详见表 5。

ACI 患者的 ET、D-LA、DAO 及 WBC、NEU%、CRP、PCT

表 5 ET、D-LA、DAO、WBC、NEU%、CRP、PCT 与 ACI 患者病情严重程度的相关性

Table 5 Correlation between ET, D-LA, DAO, WBC, NEU%, CRP, PCT and severity of disease of patients with ACI

Projects	ET	D-LA	DAO	WBC	NEU%	CRP	PCT
r_s	0.624	0.638	0.694	0.537	0.605	0.714	0.732
P	0.002	0.001	0.000	0.005	0.000	0.000	0.000

3 讨论

ACI 具有发病突然、病情进展快、病死率高的特点,即使患者被成功抢救,也会伴有一定程度的语言、肢体后遗症,其致残率较高,给患者家庭和社会带来沉重负担,给患者个人身心健康造成巨大伤害^[10]。近年来随着人们生活水平的提高及生活方式的改变,国内糖尿病、高血压、高脂血症、肥胖等人群患病人数日益增多,ACI 发病率也明显升高^[11]。已有研究证实^[12,13]ACI 病理基础为动脉粥样硬化,而动脉粥样硬化为慢性炎症性病变,诸多炎症因子参与动脉粥样硬化的过程。

本研究中将 WBC、NEU%、CRP、PCT 作为炎症指标进行研究。WBC 是指计数单位体积血液中所含的白细胞数目,是机体防御系统的重要组成部分,其水平异常升高提示存在炎症^[14,15]。NEU 来源于骨髓造血干细胞,其释放出的花生四烯酸可在酶

的作用下能调节血管口径和通透性和引发炎症反应^[16,17]。CRP 是在机体受到感染或组织损伤时血浆中一些急剧上升的蛋白质,是一种非特异性炎症标志物,直接参与炎症与动脉粥样硬化等心血管疾病进展过程^[18,19]。PCT 是降钙素的前肽,是近年来新发现的生物标志物,其水平可反映了全身炎症反应的活跃程度^[20]。肠道粘膜屏障包括机械屏障、免疫屏障、化学屏障、生物屏障,任何一种屏障功能发生改变,都将增加细菌易位风险。本研究中将 ET、D-LA、DAO 作为肠道屏障功能指标进行研究。DAO 活性可反映小肠黏膜的结构功能状态^[21],血清中 DAO 检测其变化可作为细菌感染和肠黏膜通透性增加的可靠指标;D-LA 是肠道细菌发酵的代谢产物,较少吸收,其在血液中的含量可在一定程度上反应肠道黏膜的受损情况^[22];ET 是革兰阴性菌细胞壁的脂多糖成分,正常情况下机体肠腔内含有大量细菌和内毒素,所以监测外周血中的内毒素水平有利于判断肠道

屏障功能^[23]。

本研究结果显示,ET、D-LA、DAO 及 WBC、NEU%、CRP、PCT 水平病例组高于对照组、重症组高于轻症组,且其与 ACI 患者的病情严重程度呈正相关关系。这表明 ACI 患者肠道屏障功能指标和炎性指标水平均异常升高,且升高程度与病情严重程度密切相关,提示早期检测肠道屏障功能指标、炎性指标有助于评估 ACI 患者的病情和为临床治疗提供可靠信息。ACI 与炎症反应的相关性已被临床所证实^[24,25],本研究中也显示 ACI 患者的 WBC、NEU%、CRP、PCT 等炎性指标异常升高,王文盛等^[26]研究表明 ACI 感染患者血清白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- α 、PCT 及 CRP 水平异常升高。另有研究^[27]表明脑梗死患者血清 PCT 与梗死体积密切相关。本研究发现炎症指标升高程度与 ACI 病程呈正相关,除了提示早期检测炎症指标可有效评估病情外,还提示对 ACI 患者应及时给予抗炎治疗。肠道屏障功能对危重疾病有重要影响,肠黏膜是外界环境与人体组织之间最大的界面,不断受到多种来源的蛋白水解酶的影响,正常情况下肠道屏障完整性存在,使机体处于免疫平衡状态,一旦肠道屏障破坏,这种平衡被打破,将诱导机体产生更强的免疫反应。本研究显示的 ACI 患者的肠道屏障功能指标 ET、D-LA、DAO 水平异常升高表明 ACI 患者存在肠道屏障功能受损情况,其原因可能是:首先,脑梗死降低了肠黏膜紧密连接蛋白的表达,损伤肠道屏障,增加肠道的通透性^[28];其次,ACI 患者 miR-21-5p 表达上调,miR-21-5p 通过上调鸟苷三磷酸腺苷二磷酸核糖基化因子,引起肠上皮通透性增加^[29];再次,脑梗死影响了肠道菌群的构成,菌群失调破坏了肠道屏障功能^[30];最后,脑梗死后机体为了保障心脑等重要脏器供血,条件性收缩内脏血管,进而引起肠道缺血,出现黏膜损伤,改变肠道通透性。

综上所述,ACI 患者肠道屏障功能指标和炎性指标水平异常升高,早期检查 ET、D-LA、DAO 及 WBC、NEU%、CRP、PCT 等指标有助于评估 ACI 患者的病情。在对 ACI 患者的治疗中,应及早干预炎症反应的发生,并注重患者的营养治疗以保护肠道屏障功能。

参考文献(References)

- [1] Edwards MD, Hughes TAT. Managing blood pressure in acute cerebral infarction[J]. J Neurol, 2021, 268(6): 2294-2296
- [2] Gabriele T, Alberto C, Lucia B, et al. Meta-Analysis of Placebo-Controlled Trials of Levosimendan in Acute Myocardial Infarction [J]. J Cardiovasc Dev Dis, 2021, 8(10): 129
- [3] 陈婉莹,樊嘉欣,姚庆龄,等.腔隙性脑梗死患者发生急性脑梗死和急性脑出血的危险因素比较 [J]. 卒中与神经疾病, 2020, 27(1): 96-99
- [4] Zhang WT, Niu JY, He C. Associations of OSAHS complicated by cerebral infarction with intestinal flora, inflammatory factors, homocysteine and adiponectin expression [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(24): 12993-12999
- [5] Hanna P, Alina W, Grzegorz G, et al. The Role of Selected Pro-Inflammatory Cytokines in Pathogenesis of Ischemic Stroke [J]. Clin Interv Aging, 2020, 23(15): 469-484
- [6] 陈亮,刘梅,陈洁,等.急性缺血性脑卒中患者血管内皮钙黏蛋白水平与神经功能缺损程度的相关性研究 [J]. 临床神经病学杂志, 2020, 33(4): 247-249

- [7] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组.中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018 [J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9): 666-682
- [8] Elissavet E, Mitra HM, Michael A, et al. National Institutes of Health Stroke Scale Zero Strokes[J]. Stroke, 2018, 49(12): 3057-3059
- [9] Green SM, Haukoos JS, Schriger DL. How to Measure the Glasgow Coma Scale[J]. Ann Emerg Med, 2017, 70(2): 158-160
- [10] 徐梦怡,周俊山,王蒙,等.大动脉粥样硬化型急性脑梗死患者血清 Lp-PLA2、SAA 水平的变化及病情进展的影响因素分析 [J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(4): 728-732
- [11] 刘磊,冯浩,杨兴东,等.急性脑梗死发病危险因素分析[J]. 山东医药, 2020, 60(12): 85-87
- [12] Yuan L, Jinhua Z, Xuhui D, et al. Serum level of lipoprotein-associated phospholipase A2 is a potential biomarker of vertebrobasilar dolichoectasia and its progression to cerebral infarction [J]. Neurol Sci, 2021, 42(2): 599-605
- [13] 汤群英,于建刚,徐红.血清尿酸水平与老年脑梗死患者颅内动脉粥样硬化性狭窄的关系研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2020, 28(4): 34-37
- [14] 刘仲仲,逄青丽,曹欢,等.西安地区急性脑梗死合并心房颤动患者短期预后的影响因素研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2020, 28(2): 43-47
- [15] Luca A, Sara C, Domenico F, et al. Peak white blood cell count, infarct size and myocardial salvage in patients with reperfused ST-elevation myocardial infarction: a cardiac magnetic resonance study[J]. J Cardiovasc Med, 2021, 22(3): 228-230
- [16] 董亚青,马艳萍.外周血单核细胞/淋巴细胞比值在接受硼替佐米治疗的初诊多发性骨髓瘤患者预后中的价值[J]. 临床血液学杂志, 2019, 32(5): 375-380
- [17] Erika K, Nóra V, Blanka M, et al. Pathways of Neutrophil Granulocyte Activation in Hereditary Angioedema with C1 Inhibitor Deficiency[J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2021, 60(3): 383-395
- [18] 王平平,罗玉敏,高利,等.C-反应蛋白及其基因多态性与缺血性脑卒中的研究进展 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2020, 27(3): 382-384
- [19] Ekaterina AP, Evgeny NM. The prognostic role of high-sensitivity C-reactive protein in patients with acute myocardial infarction [J]. J Geriatr Cardiol, 2020, 17(7): 379-383
- [20] 李志宇,崔少华,耿立霞.生物标志物联合检测对脓毒性心肌损伤患者早期诊断及预后评估的价值 [J]. 中华危重病急救医学, 2021, 33(4): 443-448
- [21] Cruzat V, Macedo RM, Noel KK, et al. Glutamine: Metabolism and Immune Function, Supplementation and Clinical Translation [J]. Nutrients, 2018, 10(11): 1564
- [22] 徐玉龙,管建国,宗桂荣,等.急性胰腺炎患者血清二胺氧化酶及 D-乳酸水平与肠道功能的关系 [J]. 重庆医学, 2021, 50(15): 2583-2585, 2591
- [23] 李瑶,黄金莉,黄娟,等.肠道菌群与肠道屏障互作在炎症性肠病中的作用研究进展[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2021, 30(1): 10-15
- [24] Benping Z, Qian L, Shuwei J, et al. LincRNA-EPS in biomimetic vesicles targeting cerebral infarction promotes inflammatory resolution and neurogenesis[J]. J Transl Med, 2020, 18(1): 110

- 治疗晚期胃癌的效果[J]. 中国医药导报, 2021, 18(8): 98-101
- [14] 李磊, 王韬, 王一飞, 等. 伊立替康联合阿帕替尼辅助治疗术后转移性胃癌临床观察[J]. 山东医药, 2021, 61(11): 49-51
- [15] Fornasier G, Francescon S, Baldo P. An Update of Efficacy and Safety of Cetuximab in Metastatic Colorectal Cancer: A Narrative Review [J]. Adv Ther, 2018, 35(10): 1497-1509
- [16] Petrelli F, Ardito R, Ghidini A, et al. Different Toxicity of Cetuximab and Panitumumab in Metastatic Colorectal Cancer Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. Oncology, 2018, 94 (4): 191-199
- [17] 谢海涛. 肿瘤标志物 CA724、CA199、CA242、CEA 联合检测在老年胃癌诊断中的应用[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(1): 127-129
- [18] 于榆林. 西妥昔单抗联合铂类药物灌注治疗胃癌致恶性腹水疗效观察[J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(13): 2300-2304
- [19] Kciuk M, Marciniak B, Kontek R. Irinotecan-Still an Important Player in Cancer Chemotherapy: A Comprehensive Overview [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(14): 4919
- [20] Bien H, Mackenzie GG, Choi M. Liposomal Irinotecan in the Treatment of Refractory Pancreatic Cancer[J]. Recent Pat Anticancer Drug Discov, 2016, 11(4): 376-383
- [21] 顾佳佳, 尹丽, 吴婧, 等. 西妥昔单抗体外协同增加顺铂对人鼻咽癌细胞株的抗肿瘤作用[J]. 中国肿瘤, 2016, 25(4): 303-308
- [22] 陈守华, 姚卫东, 季从飞, 等. SOX 与 XELOX 方案对晚期胃癌患者血清肿瘤标志物及免疫功能的影响 [J]. 肿瘤药学, 2021, 11(2): 215-218, 228
- [23] 于雷, 贾麟. 靶向治疗联合伊立替康对老年晚期胃癌患者 NF- κ B 和 NES1 及 CEA 表达及生活质量的影响 [J]. 中国肿瘤临床与康复, 2018, 25(5): 529-532
- [24] 林萍, 徐大钊, 单利. 西妥昔单抗联合伊立替康治疗晚期胃癌对患者核因子 κ B、正常上皮细胞特异性 1 蛋白表达及生存期的影响[J]. 癌症进展, 2020, 18(7): 708-710, 727
- [25] 周东辉, 吴璇, 钟赉振, 等. 晚期胃癌分子靶向治疗和免疫治疗的研究进展[J]. 浙江医学, 2020, 42(3): 203-208
- [26] 钟锐, 冯龙, 兰琼玉, 等. CD4⁺CD25⁺CD127low/- 调节性 T 细胞在晚期胃癌中的表达及意义[J]. 重庆医学, 2016, 45(15): 2065-2069
- [27] Bębnowska D, Grywalska E, Niedźwiedzka-Rystwej P, et al. CAR-T Cell Therapy-An Overview of Targets in Gastric Cancer [J]. J Clin Med, 2020, 9(6): 1894
- [28] 周蕾, 姜妮, 王小利, 等. 中晚期胃癌患者外周血 T 细胞亚群检测的临床意义[J]. 中国肿瘤临床, 2017, 44(5): 224-227
- [29] Long B, Qin L, Zhang B, et al. CAR T cell therapy for gastric cancer: Potential and perspective (Review) [J]. Int J Oncol, 2020, 56 (4): 889-899
- [30] Nasr R, Shamseddine A, Mukherji D, et al. The Crosstalk between Microbiome and Immune Response in Gastric Cancer [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(18): 6586
- [31] 刘明月, 侯桂琴, 高天慧, 等. 多西紫杉醇或伊立替康联合顺铂、5-氟尿嘧啶治疗进展期胃癌的疗效及安全性 [J]. 肿瘤研究与临床, 2012, 24(9): 634-636

(上接第 4156 页)

- [25] Mohan S, Ryan WW, Venkata MA. Inflammatory rheumatic disorders and readmission following acute myocardial infarction: analysis from the Nationwide Readmissions Database [J]. Coron Artery Dis, 2020, 31(8): 739-741
- [26] 王文盛, 吕荣祥, 张静静, 等. 急性脑梗死医院感染患者炎症因子和免疫功能变化[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(16): 2461-2465
- [27] Huijun W, Maikou L. Correlation analysis between serum procalcitonin and infarct volume in young patients with acute cerebral infarction[J]. Neurol Sci, 2021, 42(8): 3189-3196
- [28] 李轩, 张帅, 时明慧, 等. 高压氧对颅脑损伤后肠道黏膜屏障功能障碍影响的研究进展 [J]. 中华航海医学与高气压医学杂志, 2020, 27(6): 762-765
- [29] Neha P, Meghana R, Sunit KS, et al. Chandipura virus dysregulates the expression of hsa-miR-21-5p to activate NF- κ B in human microglial cells[J]. J Biomed Sci, 2021, 28(1): 52
- [30] 焦美芝, 马红岗, 丁永民. 脑梗死患者肠道菌群特征及其与血清代谢标志物水平的相关性 [J]. 中国微生态学杂志, 2019, 31(5): 550-555