

本文引文格式:梁锦慧,尹毅霞,覃月秋,等.双歧杆菌四联活菌对重症急性胰腺炎肠屏障功能的影响和相关作用机制研究[J].右江民族医学院学报,2023,45(6):940-943,953.

【医学综述】

双歧杆菌四联活菌对重症急性胰腺炎肠屏障功能的影响和相关作用机制研究

梁锦慧^{1,2},尹毅霞³,覃月秋³,梁秋利^{1,2},陆俞安¹

1. 右江民族医学院研究生学院,广西 百色 533000;
2. 广西分子病理学(肝胆疾病)重点实验室,广西 百色 533000;
3. 右江民族医学院临床医学院,广西 百色 533000]

摘要:重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis,SAP)常伴肠功能衰竭,会诱发机体出现多器官障碍综合征,因此肠功能衰竭被认为是SAP死亡的起始环节。大量研究发现SAP肠功能衰竭与肠屏障功能障碍密切相关,机制可能与肠道缺血及再灌注损伤、胃肠动力障碍和肠道菌群紊乱等相关。目前研究发现应用益生菌治疗SAP伴肠屏障功能障碍者有显著疗效。双歧杆菌四联活菌为目前应用广泛的复合益生菌制剂,通过调节胃肠道的微生态环境,对肠道的机械、化学、免疫及生物屏障均有保护作用,对改善肠功能衰竭有显著效果。本文通过回顾性分析双歧杆菌四联活菌治疗SAP的相关文献,对双歧杆菌四联活菌影响SAP肠屏障功能相关机制、疗效进行综述。

关键词:双歧杆菌四联活菌;重症急性胰腺炎;肠屏障功能;发病机制

中图分类号:R576 **文献标识码:**A **文章编号:**1001-5817(2023)06-0940-05
doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2023.06.019

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis,SAP)是一种以胰蛋白酶原激活、炎性细胞浸润、腺泡细胞破坏为特征的炎症性疾病,胰腺局部炎症导致促炎细胞因子聚集释放,这将诱发全身炎症和多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome,MODS),导致高发病率和死亡率^[1-3]。SAP约占急性胰腺炎(acute pancreatitis,AP)患者的20%~30%,通常是由胆道疾病、酗酒、暴饮暴食等原因引起,具有持续性(>48h)器官衰竭,病死率高,医院死亡率约为13%~35%^[4-5]。胃肠道作为人体内最大的储菌库和内毒素库,被认为是全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome,SIRS)的触发器和始动器,是脓毒症和MODS的中心器官^[6-7]。SAP起病之初,肠道内缺血、缺氧引起肠上皮细胞凋亡增加,肠道通透性增加,引起肠黏膜屏障功能障碍^[8],此时机体防御功能受损,易导致肠道菌群失调,胃肠道微生物(大肠杆菌、变形杆菌、肺炎克雷伯菌等)和毒素的移位^[9],

引起肠源性感染及胰腺继发感染的发生,加重炎症反应,对SAP患者造成二次打击。中国微生态调节剂专家共识推荐对胃肠功能障碍者启动微生态治疗^[6]。益生菌是指含有充足的特定活菌、能维持宿主微生态平衡的微生物制剂,当给予适当剂量时,对人体健康有积极影响^[10]。益生菌因其可纠正肠道内菌群失调、维持肠道免疫稳态、保护肠黏膜屏障和降低体内炎症反应等方面作用,成为治疗SAP的研究热点。本文通过回顾性分析双歧杆菌四联活菌治疗SAP的相关文献,对双歧杆菌四联活菌影响SAP肠屏障功能相关机制、疗效进行综述。

1 双歧杆菌四联活菌概述

研究发现,SAP动物及患者肠道内双歧杆菌、乳酸杆菌等有益菌丰度明显减少,而以大肠埃希菌为主的致病菌比例增高,肠道菌群中厌氧菌与需氧菌比值严重倒置,且炎症因子水平及细菌易位程度升高^[11-13],而经使用益生菌治疗后SAP动物及患者肠道内双歧

基金项目:国家自然科学基金项目(82260134);广西肝胆疾病临床医学研究中心研究项目(桂科AD17129025-49);广西肝胆疾病分子病理学重点实验室研究项目(GXZDSYS-004)

第一作者简介:梁锦慧(1996-),女,在读硕士研究生,住院医师,研究方向:胆胰疾病的基础与临床研究,E-mail:ljhui312@163.com

通讯作者简介:尹毅霞(1975-),女,博士,主任医师,研究方向:胆胰疾病的基础与临床研究,E-mail:yyixia@163.com

杆菌、乳酸杆菌等有益菌株丰度增加,炎症水平下降,细菌易位减少^[12]。SAP 患者肠屏障功能受损、肠道菌群失调是增加患者感染率、死亡率的重要因素,微生态营养理念认为通过添加益生菌制剂能有效调节肠道菌群,保护肠屏障功能。目前用于人体的益生菌主要为乳酸杆菌属、双歧杆菌属、肠球菌属、链球菌属、芽孢杆菌属、梭菌属和酵母菌属^[6],临床上应用的益生菌制剂有单一的益生菌及复合益生菌制剂,种类繁多,每种制剂包含的活菌种类不一,其中复合益生菌制剂包括不同活菌,补充有益菌种类更多,相互也能发挥协调作用,相比于单一的益生菌制剂效果更优。其中双歧杆菌四联活菌是一种由婴儿双歧杆菌、嗜乳酸杆菌、粪肠球菌、蜡样芽孢杆菌联合的微生态制剂,作为微生态制剂的代表之一,起到调节肠道内菌稳态平衡的作用。双歧杆菌及嗜酸乳杆菌与调节胃肠动力、免疫功能、参与物质代谢及生物拮抗等生理功能密切相关^[14-15]。粪肠球菌定植于肠道并形成一层生物薄膜,保护肠屏障免收外界细菌侵袭^[16]。蜡样芽孢杆菌作为一类兼性厌氧菌,可以充分消耗氧气,使得肠道环境中氧的浓度下降,并利于双歧杆菌、乳杆菌在肠道内生长繁殖,充分发挥它们的作用^[17]。SAP 肠道内缺乏双歧杆菌、乳酸杆菌等有益菌株,双歧杆菌四联活菌可直接补充 4 种不同种属的益生菌,4 种活菌在肠道内可联合起到补充益生菌数量、充分消耗肠道内氧气、定植形成生物薄膜、抑制致病菌繁殖的作用,对改善胃肠功能障碍效果显著。

2 双歧杆菌四联活菌影响 SAP 肠屏障功能的相关机制

2.1 机械屏障

正常生理情况下肠道上皮细胞在肠腔、固有层和黏膜相关淋巴组织之间形成物理屏障,肠上皮细胞通过紧密连接与邻近的上皮细胞连接,组成防止大分子物质、毒素等发生扩散转移的机械屏障^[18]。肠机械屏障是肠道抵抗有害物质入侵的第一道防线,是构成肠屏障的最基本框架,其结构基础是肠黏膜上皮细胞及细胞与细胞之间完整的紧密连接,它由跨膜蛋白 Claudin、Occludin 以及闭合小环蛋白(Zonula occludens, ZOs)组成,对维持肠机械屏障功能的完整及细胞之间稳固排列发挥重要功能,一旦紧密连接发生破坏则会导致肠黏膜屏障功能受损^[19]。一些研究表示,应用双歧杆菌四联活菌对 SAP 患者肠机械屏障功能有着保护及改善肠屏障功能障碍的作用,其中嗜酸乳杆菌可以通过增强紧密连接蛋白磷酸化来增强上皮屏障的完整性,双歧杆菌可以修复肠上皮紧密连接,降低肠黏膜通透性,减少肠道内致病菌及内毒素移位到其他器官^[20],粪肠球菌则通过自身的附着能力定植在动物肠道黏膜上,形成肠道外层生物屏障,防

止肠道致病菌侵入。肠道菌群的代谢产物也参与了肠道内的代谢及肠屏障功能的维护,主要包括短链脂肪酸、吲哚衍生物、多胺、有机酸和维生素,其中短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)是肠道菌群最常见的代谢物。SCFAs 是肠上皮细胞的主要能量来源,SCFAs 可以促进肠上皮细胞的增殖分化,减少细胞凋亡,在维持肠黏膜的机械屏障中发挥重要作用,同时,SCFAs 还可以刺激中枢神经系统产生神经信号,传递到肠道刺激肠上皮细胞分泌激素和生长因子,促进肠道发育^[21]。研究还表明,SCFAs 可促进肠上皮紧密连接蛋白的合成,增加 ZO-1 和 Occludin 蛋白的表达,抑制肠道通透性,增强肠黏膜机械屏障功能^[22]。SCFAs 主要由肠道菌群发酵产生,双歧杆菌、嗜乳酸杆菌属是肠道内厌氧菌,可发酵食物中不易消化的碳水化合物、肽和氨基酸产生 SCFAs,增强肠机械屏障功能,降低 SAP 肠道通透性,显著改善患者的肠黏膜屏障功能,有利于 SAP 患者肠屏障的康复^[23]。

2.2 化学屏障

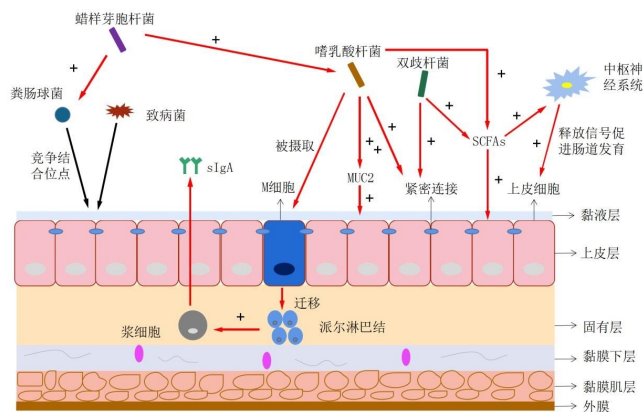
胃肠道内的黏液、消化液、溶菌酶及肠道菌群产生的有机酸等化学物质被称之为化学屏障。双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、粪肠球菌为乳酸菌,当其在肠道内生长、繁殖时,能产生有机酸,降低肠腔内 pH 值,不利于致病菌在肠腔内生长,从而起到防御致病菌、保护胃肠道黏膜的作用^[24]。其中,双歧杆菌是糖类分解菌,可将进入结肠的碳水化合物发酵分解成有机酸如 SCFAs、乳酸,降低肠腔内 pH 值,抑制致病菌繁殖,起到降低肠道感染风险、纠正肠道菌群失调的作用,并通过竞争肠道上皮上的受体和胆汁酸来抑制病原体的生长^[14]。而蜡样芽孢杆菌在肠道中能将高分子碳水化合物分解为单糖,再由其他菌种将单糖转化为乳酸,降低肠腔内 pH 值,同时,分解产生的乳酸还可以通过破坏细菌细胞壁的外膜来增强宿主溶菌酶的抗菌活性,能起到抑制致病微生物在肠道内定植的作用^[25]。肠黏液主要由杯状细胞合成的黏蛋白(muco-protein, MUC)骨架和复杂的 O-连接低聚糖修饰而成,MUC2 是由小肠和结肠的杯状细胞合成和分泌的主要黏蛋白,肠黏液覆盖胃肠道,形成一层保护性的黏液凝胶层,在空间上将细菌分隔到管腔,防止细菌侵袭上皮细胞^[24],同时起到润滑作用,防止粪便磨损和撕裂肠道上皮细胞。FISHMAN J E 等^[26]通过胰胆管结扎法制作胰腺炎大鼠模型,可观察到与对照组相比,胰腺炎大鼠肠道通透性增加,在镜下可观察到肠黏液层丢失,失去黏液层覆盖的肠道绒毛数量显著增加。张美曦等^[27]通过对雏鸡喂养双歧杆菌,可见使用双歧杆菌后雏鸡肠道杯状细胞数量、肠道 MUC2 mRNA 表达、肠液 MUC2 含量明显增高。双歧杆菌、乳酸杆菌可以增加 MUC2 基因的表达,促进 MUC2 的合成,引

起结肠黏液层的积累和更新^[24,28]。因此,对 SAP 应用双歧杆菌四联活菌可以通过促进肠黏液的分泌、增加溶菌酶的抗菌活性以及降低肠腔内 pH 值起到保护肠化学屏障作用。

2.3 免疫屏障 免疫屏障主要是协助消化道的抗原识别并起杀菌或抑菌作用的黏膜免疫系统。肠道免疫系统主要由肠黏膜上皮的免疫相关组织、免疫细胞和分子构成,它们共同构成肠道免疫屏障,可以及时识别外来抗原以及自身异常抗原,诱导局部及全身免疫应答反应,维持肠道动态平衡^[29]。分泌性 IgA (secretory IgA, sIgA) 是由肠黏膜固有层浆细胞分泌的免疫球蛋白,它是黏膜分泌物中含量最丰富的免疫球蛋白,在肠道免疫屏障中起到核心作用^[30]。肠黏膜表面的 sIgA 对肠道菌群尤其是 G⁻ 杆菌具有特殊亲和力并包裹细菌,封闭细菌与肠上皮细胞结合的特异部位,保护肠道上皮免受肠道毒素和病原微生物侵袭,具有减弱细菌吸附、穿透肠黏膜上皮的能力,而且 sIgA 能结合抗原分子形成免疫复合物介导吞噬细胞清除病原微生物,减少肠道细菌移位数量^[31]。研究表明 SAP 大鼠因肠道血供障碍可导致肠黏膜绒毛缩短,杯状细胞脱落和功能下降,浆细胞数量减少,肠腔内 sIgA 分泌量减少,肠屏障功能受损^[32]。嗜乳酸杆菌自身及代谢产物可作为抗原物质被 M 细胞摄取,随之迁移至派尔集合淋巴结的 T 淋巴细胞区或系膜淋巴结,将抗原提呈给初始 T 淋巴细胞,激活 Th2 细胞,产生大量 IL-5,活化派尔集合淋巴结生发中心的 B 淋巴细胞,使其转化为浆细胞分泌 IgA,提高 sIgA 的含量水平^[33]。使用双歧杆菌四联活菌能保护 SAP 肠免疫屏障功能,机制可能与促进肠黏膜内浆细胞分泌 sIgA,提高肠腔内 sIgA 水平相关,有助于降低致病菌吸附在肠黏膜表面的能力,纠正失衡的肠道菌群,保护肠道屏障功能^[14]。

2.4 生物屏障 肠道内相对稳定的共生菌构成机体生物屏障,这类共生菌定居动物内环境中,对维持肠道微生态平衡,对免疫功能的提高起到重要的作用。肠道内的益生菌可以竞争有限的营养和与上皮细胞的黏附位置,防止潜在致病性微生物的过度生长和入侵。SAP 患者胃肠激素分泌紊乱,肠平滑肌能量代谢障碍,动力减退,可导致胃肠动力的功能障碍或麻痹性肠梗阻,使肠道无法通过蠕动将有害物质及时排出体外,从而使细菌在小肠近端过度生长,引发菌群失调^[34-35]。相关研究表明 SAP 患者出现肠道菌群失衡,具体表现为双歧杆菌、乳酸杆菌等益生菌减少,而以大肠埃希菌为主的致病菌比例增高^[36]。当出现肠道菌群失调时正常菌群不能通过竞争结合位点和营养物质去抑制致病菌的生长,导致致病菌大量繁殖,对肠道上皮细胞和肠道黏膜屏障造成损伤,细菌会通过肠腔转移到其他

组织和器官中,激活释放各种炎症介质,造成炎症因子风暴,从而对机体构成“二次打击”^[37-38]。谭超超等^[39]通过逆行胰胆管注射牛胆磺酸钠构建急性胰腺炎动物模型,予益生菌组大鼠双歧杆菌及乳酸杆菌制成的微生态制剂,发现急性胰腺炎模型组大鼠肠道内双歧杆菌属细菌、乳杆菌属细菌明显减少,致病菌肠杆菌、肠球菌等均明显升高,而益生菌灌胃组肠道内双歧杆菌属细菌、乳杆菌属细菌显著升高,易位感染发生率较模型组降低 62.5%,同时评价肠黏膜通透性的指标二胺氧化酶、D-乳酸水平降低。刘金凤^[12]研究结果显示经使用双歧杆菌四联活菌片的 SAP 患者炎症指标、细胞因子水平较前治疗明显下降,肠道内双歧杆菌、乳酸杆菌比例均高于治疗前,大肠杆菌、葡萄球菌比例均低于治疗前。目前各实验表明双歧杆菌四联活菌对肠道生物屏障的保护作用,补充双歧杆菌四联活菌可增加了肠道内有益菌的数量,抑制了致病菌的繁殖,对维持机体生物屏障起到有力作用。其中,双歧杆菌、嗜乳酸杆菌、粪肠球菌可定植于肠道上皮表面,与致病菌竞争结合位点和营养物质,抑制致病菌在肠道内的定植和繁殖,另外,嗜酸乳杆菌、粪肠球菌能通过产生细菌素抑制肠道常见病原菌的生长繁殖^[40-41],而蜡样芽孢杆菌为厌氧菌,可以充分消耗氧气,使得肠道环境中氧的浓度下降,有利于双歧杆菌、乳杆菌等厌氧菌在肠道内生长繁殖,从而抑制需氧菌的繁殖^[42]。



注:sIgA 为分泌性 IgA;MUC2 为黏蛋白;SCFAs 为短链脂肪酸。

图 1 双歧杆菌四联活菌作用于肠屏障机制图

3 小结和展望

综上所述,肠屏障功能障碍是 SAP 的重要并发症,随着对 SAP 研究的不断深入,应用微生物制剂治疗肠屏障功能障碍是目前的研究热点,双歧杆菌四联活菌在对肠道的机械屏障、化学屏障、免疫屏障、生物屏障均有有益作用。但目前临床上对应用双歧杆菌四联活菌的安全性及有效性仍有争议,仍有待更多的

临床样本数量、更具体深入的研究以便指导临床患者治疗,进一步改善患者的预后。

参考文献:

- [1] 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 中国急性胰腺炎诊治指南(2021)[J]. 浙江实用医学, 2021, 26(6): 511-519, 535.
- [2] IYER S, BAWA E P, TARIQUE M, et al. Know thy enemy-understanding the role of inflammation in severe acute pancreatitis[J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(1): 46-48.
- [3] 徐晨阳, 覃月秋, 宋嗣恩, 等. PERK 在重症急性胰腺炎大鼠淋巴细胞中的表达及其与细胞凋亡的相关性[J]. 右江民族医学院学报, 2019, 41(1): 6-10.
- [4] LEPPÄNIEMI A, TOLONEN M, TARASCONI A, et al. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis[J]. *World J Emerg Surg*, 2019, 14: 27.
- [5] 宋嗣恩, 覃月秋, 黄赞松, 等. IRE1 对重症急性胰腺炎大鼠淋巴细胞凋亡的作用研究[J]. 右江民族医学院学报, 2021, 43(2): 164-168.
- [6] 中华预防医学会微生态学分会. 中国微生态调节剂临床应用专家共识(2020 版)[J]. 中国微生态学杂志, 2020, 32(8): 953-965.
- [7] XU Z, LI D Q, QU W, et al. Card9 protects sepsis by regulating Ripk2-mediated activation of NLRP3 inflammasome in macrophages[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(5): 502.
- [8] MARSTRAND-JOERGENSEN M R, BERTILSSON S, KALAITZAKIS E. Extrapneumatic infections are common in acute pancreatitis and they are related to organ failure: a population-based study[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2020, 32(10): 1293-1300.
- [9] 高三明. 超早期肠内营养与微生态制剂联合治疗重症急性胰腺炎患者的效果观察[J]. 山西医药杂志, 2020, 49(7): 786-788.
- [10] CHAHWAN B, KWAN S, ISIK A, et al. Gut feelings: a randomised, triple-blind, placebo-controlled trial of probiotics for depressive symptoms[J]. *J Affect Disord*, 2019, 253: 317-326.
- [11] 李燕, 吴浩, 邓一芸, 等. 重症急性胰腺炎大鼠肠黏膜屏障及肠道菌群的变化[J]. 生物医学工程学杂志, 2015, 32(2): 412-417.
- [12] 刘金凤. 双歧杆菌四联活菌片联合早期肠内营养对 SAP 患者炎症因子水平及肠道菌群的影响[J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14(8): 19-21.
- [13] VAN MINNEN L P, TIMMEMAN H M, LYTGEN-DORFF F, et al. Modification of intestinal flora with multispecies probiotics reduces bacterial translocation and improves clinical course in a rat model of acute pancreatitis[J]. *Surgery*, 2007, 141(4): 470-480.
- [14] GROMOVA L V, ERMOLENKO E I, SEPP A L, et al. Gut digestive function and microbiome after correction of experimental dysbiosis in rats by indigenous bifidobacteria[J]. *Microorganisms*, 2021, 9(3): 522.
- [15] 陈强锋, 杨均秀, 黎子武. 嗜酸乳杆菌对坏死性小肠结肠炎患儿免疫功能与肠道菌群的影响[J]. 中国医学创新, 2021, 18(33): 119-122.
- [16] 中华消化杂志编辑委员会. 双歧杆菌三联活菌散/胶囊应用于消化系统疾病的中国专家共识(2021 版)[J]. 中华消化杂志, 2021, 2022(4): 224-239.
- [17] 杨芬, 肖鸣, 梅齐建. 益生菌对重症急性胰腺炎患者感染发生率的影响[J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(7): 36.
- [18] 黄则华, 梅启亭, 黄春兰, 等. L-精氨酸诱导小鼠急性坏死性胰腺炎肠屏障损伤的实验研究[J]. 胃肠病学, 2020, 25(5): 283-287.
- [19] 马军宏, 李东华, 刘晋津, 等. 大承气汤对肠梗阻解除后大鼠肠机械屏障损伤的保护作用[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2020, 26(4): 605-610.
- [20] WANG R, KUERMAN M, CUI Q Y, et al. Protective effects of *Bifidobacterium bifidum* FL-228. 1 on dextran sulfate sodium-induced intestinal damage in mice[J]. *Eur J Nutr*, 2023, 62(3): 1267-1280.
- [21] ZHANG Y N, CHEN H Z, ZHU W Y, et al. Cecal infusion of sodium propionate promotes intestinal development and jejunal barrier function in growing pigs[J]. *Animals*, 2019, 9(6): 284.
- [22] LI X Y, HE C, ZHU Y, et al. Role of gut microbiota on intestinal barrier function in acute pancreatitis[J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(18): 2187-2193.
- [23] HUGENHOLTZ F, DAVIDS M, SCHWARZ J, et al. Metatranscriptome analysis of the microbial fermentation of dietary milk proteins in the murine gut[J]. *PLoS One*, 2018, 13(4): e0194066.
- [24] ENGEVIL M A, LUK B, CHANG-GRAHAM A L, et al. *Bifidobacterium dentium* fortifies the intestinal mucus layer via autophagy and calcium signaling pathways[J]. *mBio*, 2019, 10(3): e01087-e01019.
- [25] KOSUWON P, LAO-ARAYA M, UTHAISANGSOOK-K S, et al. A synbiotic mixture of scGOS/lcFOS and *Bifidobacterium breve* M-16V increases faecal *Bifidobacterium* in healthy young children[J]. *Benef Microbes*, 2018, 9(4): 541-552.
- [26] FISHMAN J E, LEVY G, ALLI V, et al. The intestinal mucus layer is a critical component of the gut barrier that is damaged during acute pancreatitis[J]. *Shock*, 2014, 42(3): 264-270.
- [27] 张美曦, 隋欣, 刘超男, 等. 双歧杆菌对雏鸡肠道杯状细胞数量及黏蛋白 2 含量的影响[J]. 中国兽医杂志, 2016, 52(12): 24-27, 50.

(下转第 953 页)

以考虑增加专业课教学中实践课的课时,安排学生到教学基地见习,以达到及时巩固知识、“学研用”结合以及弥补专业实习不足的目的。

预防医学在我国设置并发展的一百多年来,为我国的卫生事业做出了显著的贡献。但是现代交通快捷和经济全球化,同样给公共卫生事业带来了巨大的挑战。疫情一旦暴发,需要公共卫生系统做出更迅速及准确的反应。因此,广西地区在疫情后的预防医学专业本科在人才能力培养方面,应该加强对应急能力、实践能力的培养。在本次调查结果,在得分超过 4.0 分的 15 门课程中还包括消毒灭菌和抗菌技术、突发公共卫生事件应对处理这样一些实践性较突出的课程,这表明广西地区的学生认为自身需要对实践课程进行更深入地学习。所以,广西预防医学专业课程设置上既要夯实学生专业知识基础,增强知识的连续性,提高学习效率。更重要的是要紧密联系实际,建议任课教师结合学生的专业背景,在教学中注意选取与学生专业背景关系更为密切的案例、文献等材料进行辅助教学^[9]。于此同时着重培养学生的实践能力与解决问题的能力,提高其岗位胜任力。

参考文献:

- [1] 文瑶. 菲律宾光启学校汉语课程设置调查研究[D]. 上海: 上海师范大学, 2020.
 - [2] 郭宇. 高等院校音乐剧人才培养(本科)课程设置与实施研究[D]. 长沙: 湖南师范大学, 2014.
 - [3] 陈净, 钟凤, 李春雁, 等. 新形势下公共卫生人才专业认同感教育策略探索[J]. 卫生职业教育, 2021, 39(2): 64-66.
 - [4] 贺生, 范瑾, 赵钰, 等. 新时代我国公共卫生人员与预防医学教育现状及发展对策分析[J]. 预防医学情报杂志, 2022, 38(11): 1486-1490.
 - [5] 张玉霞, 温世浩, 陈新民, 等. 军事热带医学专业课程设置需求调查[J]. 解放军医院管理杂志, 2015, 22(9): 868-870.
 - [6] 何林洪, 许崇杨, 焦扬, 等. 临床药学专业人文课程设置需求调研[J]. 药学教育, 2019, 35(2): 71-74.
 - [7] 杨芳芳, 王桂秋, 蒋昀靓, 等. 广西高校医学生生物安全认知情况分析[J]. 应用预防医学, 2019, 25(3): 195-198.
 - [8] 段志光, 王彤, 李晓松, 等. 大健康背景下我国公共卫生人才培养的政策研究[J]. 中国工程科学, 2019, 21(2): 61-68.
 - [9] 辛军国, 曾子倩, 陈卫中, 等. 非预防医学专业《流行病学》课程设置及教学策略思考[J]. 中国公共卫生管理, 2022, 38(5): 625-627.
- 收稿日期: 2023-02-14; 修回日期: 2023-05-12
-
- (上接第 943 页)
- [28] LU Y M, HAN S Y, ZHANG S B, et al. The role of probiotic exopolysaccharides in adhesion to mucin in different gastrointestinal conditions[J]. Curr Res Food Sci, 2022, 5: 581-589.
 - [29] 白春宏, 张文丽, 户士忠. 骶神经电刺激对急性脊髓损伤大鼠肠黏膜免疫屏障功能的影响[J]. 中国应用生理学杂志, 2020, 36(6): 539-543.
 - [30] 代书景, 石学魁, 佟雷, 等. 红花多糖对肠道微生态失调小鼠肠黏膜 sIgA、血浆内毒素和肠道菌群的影响[J]. 中国微生态学杂志, 2022, 34(1): 12-17.
 - [31] SONG B, ZHENG C, ZHA C, et al. Dietary leucine supplementation improves intestinal health of mice through intestinal SIgA secretion[J]. J Appl Microbiol, 2020, 128(2): 574-583.
 - [32] YAO P, CUI M, LI Y, et al. Effects of rhubarb on intestinal flora and toll-like receptors of intestinal mucosa in rats with severe acute pancreatitis[J]. Pancreas, 2015, 44(5): 799-804.
 - [33] 白培钿, 裴婷, 孔佳美, 等. 复合微生态制剂对小鼠肠道免疫功能的影响[J]. 中国实验动物学报, 2022, 30(2): 245-252.
 - [34] ZHU Y, HE C, LI X Y, et al. Gut microbiota dysbiosis worsens the severity of acute pancreatitis in patients and mice[J]. J Gastroenterol, 2019, 54(4): 347-358.
 - [35] 郭易楠, 刘瑞霞, 阴赫宏. 肠道菌群在急性胰腺炎发生发展中的作用[J]. 中国医刊, 2019, 54(6): 592-594.
 - [36] 张海洋, 宋展, 王鑫, 等. 益生菌、合生元对重症急性胰腺炎小鼠肠道菌群的影响[J]. 中华实验外科杂志, 2020, 37(3): 473-476.
 - [37] MA X, HUANG L B, HUANG Z Y, et al. The impacts of acid suppression on duodenal microbiota during the early phase of severe acute pancreatitis[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 20063.
 - [38] WANG Y H. Current progress of research on intestinal bacterial translocation[J]. Microb Pathog, 2021, 152: 104652.
 - [39] 谭超超, 王衡新. 益生菌对大鼠急性胰腺炎肠道细菌易位感染的调控作用及机制[J]. 新疆医科大学学报, 2021, 44(8): 897-901.
 - [40] DELPECH G, HEBERT E M, SPARO M, et al. Draft genome sequence of enterococcus faecalis strain CECT7121, a corn silage isolate with antibacterial activity against gram-positive pathogens[J]. Microbiol Resour Announc, 2019, 8(20): e0025-e0029.
 - [41] 谢玫瑰, 王文艳, 罗灿, 等. 粪肠球菌 MG 2108 对小鼠结肠炎症的缓解作用及机制研究[J]. 微生物学报, 2022, 62(12): 5056-5076.
 - [42] 田音, 刘韵. 双歧杆菌四联活菌片和双歧杆菌三联活菌片对中度活动期溃疡性结肠炎患者肠道生物屏障的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2020, 28(5): 323-327.
- 收稿日期: 2023-03-13; 修回日期: 2023-06-27