

# 肠内营养在急性胰腺炎中的研究进展

张岁利<sup>1</sup>, 冯 燕<sup>2</sup>, 常双双<sup>1</sup>, 丁良玉<sup>1</sup>, 申梦昕<sup>3</sup>, 刘贵生<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>西安医学院研究生院, 陕西 西安

<sup>2</sup>陕西省人民医院消化内科, 陕西 西安

<sup>3</sup>天津科技大学, 天津

收稿日期: 2021年10月19日; 录用日期: 2021年11月16日; 发布日期: 2021年11月23日

## 摘 要

2019年中国急性胰腺炎诊治指南指出急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)总体病死率高达5%, 重症病死率仍较高, 成为危及我国人民生命健康的重大疾病之一。在AP的治疗方面, 传统认为禁饮食联合肠外营养(total parenteral nutrition, TPN), 可使胰腺得以休息, 同时又能补充足够生理需求。但近年来越来越多的研究认为肠内营养(enteral nutrition, EN)可通过改善肠黏膜屏障功能, 降低炎症反应综合征等并发症的发生率, 进而控制AP病情进展, 提出EN优于TPN。然而, EN的作用机制、疗效、时机、营养管置入方式及营养成份选择等方面, 国内外研究仍有较大争议。本文就AP在EN方面国内外最新进展综述如下。

## 关键词

急性胰腺炎, 肠内营养, 营养时机

# Research Progress of Enteral Nutrition in Acute Pancreatitis

Suili Zhang<sup>1</sup>, Yan Feng<sup>2</sup>, Shuangshuang Chang<sup>1</sup>, Liangyu Ding<sup>1</sup>, Mengxin Shen<sup>3</sup>, Guisheng Liu<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

<sup>2</sup>Department of Gastroenterology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an Shaanxi

<sup>3</sup>Tianjin University of Science and Technology, Tianjin

Received: Oct. 19<sup>th</sup>, 2021; accepted: Nov. 16<sup>th</sup>, 2021; published: Nov. 23<sup>rd</sup>, 2021

## Abstract

According to the 2019 acute pancreatitis guidelines, the overall case fatality rate of acute pancrea-

\*通讯作者。

文章引用: 张岁利, 冯燕, 常双双, 丁良玉, 申梦昕, 刘贵生. 肠内营养在急性胰腺炎中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2021, 11(11): 5288-5294. DOI: [10.12677/acm.2021.1111781](https://doi.org/10.12677/acm.2021.1111781)

titis is as high as 5%, while the severe case fatality rate is still high, and it has become one of the major diseases endangering the life and health of the Chinese people. In the treatment of AP, it is traditionally believed that diet deprivation combined with parenteral nutrition can rest the pancreas while providing adequate physiological needs. However, in recent years, more and more studies have shown that enteral nutrition can improve the intestinal barrier function, reduce the incidence of complications, such as inflammatory and so on, further control the progress of AP, it is suggested that enteral nutrition is better than parenteral nutrition. However, there are still many controversies on the mechanism, curative effect, timing, the way of nutrition tube insertion and the choice of nutrition components. This article reviews the latest development of acute pancreatitis in nutrition at home and abroad.

## Keywords

Acute Pancreatitis, Enteral Nutrition, Nutrition Timing

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

AP 是一种由各种原因引起胰酶激活, 消化自身细胞组织, 导致腺体以及远端器官和系统功能障碍的疾病[1]。据统计全球 AP 发病率为每年 34 例/10 万普通人群, 随着年龄增长发病率呈上升趋势, 主要影响中、老年人, 尽管 AP 的病死率总体呈下降趋势, 但总体人口死亡率变化不大, 这意味着社会经济负担加大[2]。越来越多研究显示 EN 可改善 AP 患者预后, 缩短其病程, 同时减轻经济负担, 具有良好的社会经济效益[3] [4] [5]。本文就 EN 在 AP 治疗中的国内外最新进展综述如下。

## 2. 肠内营养在 AP 发生发展中的作用

正常生理条件下, 肠道依靠其黏膜屏障作用, 可有效防止肠内细菌及内毒素易位, 但在炎症、长期饥饿、严重感染等情况下, 机体全身处于严重应激状态, 同时合并有低血容量改变, 导致肠道缺血、缺氧。研究显示, 在 AP 早期, 肠道黏膜通透性发生改变, 已证实与血浆内毒素、血清肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6 (IL-6)、C-反应蛋白(CRP)等相关, 其中 TNF- $\alpha$  除增加肠道黏膜通透性之外, 还能促进细菌从上皮移位, 影响肠道相关淋巴组织功能, 诱导的炎症介质通过腹腔淋巴循环侵入体循环, 引发全身炎症反应综合症, 进而导致多器官功能衰竭[6]。

营养物质可以刺激胃肠道血流产生和释放各种内源性物质, 维持胃肠道黏膜完整性和正常生理功能。于洪婕等[4]近期一项随机对照研究证实 EN 可明显降低患者体内 IL-6、CRP、内毒素及白细胞水平, 同时降低平均住院时间和治疗总费用。Pagliari 等[5]也发现 EN 在 AP 中的应用具有显著的临床和经济效益。多项研究及荟萃分析显示 EN 可以促进血清内毒素的清除, 降低肠道通透性, 维持肠道黏膜屏障完整性, 可改善重症患者营养状况, 保护肠屏障功能, 减少肠道细菌移位, 调节炎症反应, 提高重症急性胰腺炎 (severe acute pancreatitis, SAP) 的存活率[3] [4] [5]。

## 3. 肠内营养对 AP 作用机制研究

EN 如何在急性胰腺炎发生发展中发挥作用, 其确切机制目前尚不十分清楚, 但众多研究均提示 EN 可能通过改善肠道屏障功能发挥作用[4] [6]。一项以 TPN 为对照, 观察 EN 对 SAP 大鼠肠道免疫屏障功

能影响的研究发现, 经 EN 治疗后, SAP 大鼠髂骨远端 Peyer's 淋巴结表达黏附分子-1 明显增加, 同时淋巴细胞 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>亦呈高表达, 提示 EN 可减轻 SAP 肠道病理损伤, 改善 SAP 大鼠肠道免疫屏障功能[7]。既往有研究发现网膜蛋白浓度与体重指数、腰围和胰岛素抵抗呈负相关[8], 而瘦素可以减轻胰腺免疫反应的严重程度, 减轻组织学损伤[9]。McKenzie 等[10]的研究发现 EN 对脂联素、抵抗素或内脂素浓度没有显著影响, 却可以导致更高的网膜蛋白和瘦素浓度, 据此他认为 EN 治疗 AP 的可能机制是通过脂肪因子 - 脂肪组织衍生的细胞因子起作用。虽然 EN 作用机制尚不明确, 但通过 EN 对 AP 作用机制的研究, 有望发现新的 AP 治疗方法。

## 4. 肠内营养时机

对 AP 患者何时实施 EN, 一直存在争议, 目前国内外研究或指南并未达成统一共识。对于早期这一时间概念也没有明确定义。Petrov 等[2]则将发病 72 h 内接受 EN 支持定义为早期。Hui [3]等研究者以 SAP 发病后 2~4 d 实施 EN, 定义为早期。我国 2019《中国急性胰腺炎诊治指南》及《美国胃肠病学临床实践最新指南》均将早期实施 EN 时间限定为 24~72 h 内[1]。但具体实施时间, 还应考虑 AP 的严重程度分级等。

### 4.1. 轻症急性胰腺炎(mild acute pancreatitis, MAP)

MAP 患者一般临床症状较轻, 2019 年《中国急性胰腺炎诊治指南》提出在可耐受经口进食的情况下, 可尽早开放饮食[1]。Eckerwall 等[11]研究发现早期经口进食不会加重临床症状, 反而能缩短住院时间。一项关于儿童 MAP 营养治疗的研究也证实了早期口服营养是安全的[12]。Horibe [13]的研究也支持这一观点, 同时发现 MAP 患者在诊断后立即给予低脂固体饮食, 比短期饥饿后逐渐增加膳食脂肪的患者恢复更快, 治疗费用也明显降低。

### 4.2. 中度重症胰腺炎(moderately severe acute pancreatitis, MSAP)

相关 MSAP 的 EN 开启时机研究较少, 但大多数研究均提倡早期经口进食或 EN。一项 Meta 分析显示 EN 比禁饮食更有益处, 虽然在主要研究终点(如死亡率、多器官衰竭等)方面没有显著差异, 但与非手术治疗相比, 却有显著优势。同时发现 MSAP 患者无论采用何种营养方式(如口服营养、鼻空肠营养、鼻饲营养法等), 均显示出早期营养的优势, 这表明重要的不是营养方式, 而是 EN 本身。另一项对包含 948 例患者进行系统性评价, 结果发现对轻、中度 AP 患者早期营养可减轻胃肠道症状、缩短住院时间, 而与不良事件发生关系不大[13]。但对于 MSAP 进食种类, 目前未发现相关研究报道。

### 4.3. 重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)

SAP 患者目前多以管饲 EN 为主, 多项研究显示 24~72 h 为 EN 最佳时间段, 但具体开启时间点, 尚无统一意见。我国一项前瞻性研究利用受试者特征曲线, 计算出最佳 EN 起始时间为入院后第 3 天[14]。而荷兰学者 Bakker [15]的一项多中心随机对照研究发现 EN 仅限于症状出现 72 h 后因摄入量不足、预测可能发生 SAP 的患者。该研究中早期组在随机后 8 小时开始鼻肠管营养, 按需组在随机化后 64 h、72 h 后开始经口进食, 结果发现早期组 30% 患者出现严重感染或死亡的主要研究终点, 而按需组为 27%, 且大部分死亡与持续性多器官衰竭有关。此研究结果显示在 SAP 发病 8 h 后早期开始 EN, 并不优于发病 72 h 后开始按需经口进食, 或因不耐受经口进食而选择 EN 者。Stimac 等[16]的研究也发现 EN 对 AP 持续性器官衰竭发生率和死亡率未见明显降低。2019 版《中国急性胰腺炎诊治指南》中指出, MSAP 和 SAP 患者 EN 的时机视病情的严重程度和胃肠道功能的恢复情况来定, 只要患者胃肠动力能够耐受, 建议入院后 24~72 h 尽早实行 EN [1]。相比我国, 《美国胃肠病学临床实践最新指南》则建议若患者无恶心、

呕吐或肠梗阻迹象,可试验性给予口服营养,对不能耐受口服进食的患者,建议在24~72 h内给予早期营养支持[17]。2020年《急、慢性胰腺炎 ESPEN 临床营养指南》中同样建议对 SAP 入院后24~72 h内给予 EN,同时该指南指出第三天是 EN 的最佳截止时间[18]。

综上所述,目前国内、外指南均指出,AP 患者可试验性给予口服进食,如不能耐受,则给予 EN。而其具体开启时间,仍需要更大的临床研究数据作指导,尤其是能否通过筛选出系统性量化评分系统来评价何时开启 EN,值得进一步研究。

## 5. 肠内营养方式

目前临床常用的 EN 方式有鼻胃管、内镜辅助下空肠营养管置入、超声引导下床旁放置空肠营养管、电磁引导下放置鼻空肠营养管、床旁盲插鼻空肠管等。

每种营养方式都有其优缺点,但在所有营养方式中,床旁盲插鼻空肠管,方法更简单易行,且设备要求和费用较低,可及时给予 SAP 营养支持。有研究显示内镜辅助下插管与床旁盲插法插管比较,两组的置管成功率,以及腹痛、上消化道穿孔等并发症发生率无显著差异,在呼吸困难、误吸、恶心呕吐和出血等并发症发生率方面,床旁盲插置管更有优势一些[19]。董燊燊[20]近期研究也证实床旁盲插与内镜下辅助置管在成功率方面差异不大,并发症的发生率也较低,进一步支持床旁盲插鼻空肠管的值得临床应用。

EN 通常用于抵消高分解代谢,然而,不同途径的 EN 对高分解代谢的影响是否有差异尚不清楚。一项研究发现经胃管鼻饲营养可明显提高血清和下丘脑生长激素释放多肽水平,降低血清胰高血糖素样肽-1 水平,从而激活下丘脑腺苷 5'-单磷酸活化蛋白激酶(adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase, AMPK)自噬,抑制(proopiomelanocortin, POMC)表达,从而改善高分解代谢,提示鼻胃管营养可能是内毒素血症大鼠首选的 EN 途径[21]。但不同途径 EN 对 AP 患者高分解代谢的影响如何,尚未见相关研究。

## 6. EN 制剂的选择

在 EN 配方中,元素配方被认为具有理论上的优势,因为它对胰腺的外分泌刺激程度较低,而且是无脂的。日本一项对国家数据库进行的回顾性队列研究结果显示,EN 基本配方与半元素配方和聚合配方,在住院死亡率、脓毒血症发生率、平均住院天数、平均总花费等方面无明显优势[22]。有研究发现短肽为基础的 EN 可明显减轻 SAP 所致的肠机械屏障损伤,减轻肠黏膜炎症,改善 SAP 继发的肠黏膜微循环,纠正全身免疫抑制,对防止 SAP 后共生细菌移位具有保护作用[23]。短肽分子渗透浓度低,利于氨基酸吸收和利用,故目前常推荐短肽营养制剂作为 AP 患者 EN 治疗的首选。

## 7. EN 联合新疗法

近几年 EN 联合治疗发展迅速,在与中药大黄、益生菌、谷氨酰胺等联合治疗的研究中均显示出独特优势,以下主要就大黄、益生菌近期研究进展简单阐述如下。

### 7.1. 中医中药——大黄

近期一项大黄联合 EN 治疗 SAP 的 Meta 分析显示,联合大黄治疗可降低患者 APACHE II 评分等疾病严重程度指标,缩短剧烈腹痛、腹胀及肠鸣音异常等持续时间,进而减少 ICU 住院时间、总体住院时间及住院花费等,提示 EN 与中医中药大黄联合应用可改善 SAP 患者的胃肠功能,抑制全身炎症反应,减轻病情严重程度,提高 EN 疗效,具有较好的治疗效果[24]。大黄的作用机制可能是大黄素能降低 AP 腺泡细胞中 CD69 表达水平,从而抑制腺泡细胞的氧化应激反应[25]。杨轶仑等[26]研究发现大黄附子汤

可能通过调节肠黏膜紧密连接蛋白 ZO-1, Claudin-1 和 Occludin 的表达, 从而减轻肠黏膜的破坏, 维护 SAP 肠机械屏障的结构功能稳定, 这一研究结果为大黄应用于临床提供了理论依据。

## 7.2. 益生菌

人体肠道有十万亿微生物, 与人体健康密切相关, 越来越多的研究表明, 肠道微生物体系改变与多种疾病有关[27]。多项研究也证实益生菌制剂联合早期肠内营养可以改善 SAP 急性期的营养状况, 有效保护肠屏障功能, 增强免疫能力[28] [29]。近期一项荟萃分析显示: 在 SAP 队列中, 补充使用益生菌、益生元和合生菌等能有效缩短住院时间, 但并未对临床结局有影响[30]。Oliveira 等[31]发现在 SAP 患者中, 空腹时给予益生菌, 多器官衰竭、肠道坏死和死亡风险加大, 这提示在临床实践中应联合肠内营养, 避免空腹加用益生菌制剂。近期一项双歧杆菌三联活菌胶囊联合早期肠内营养治疗 SAP 的研究显示, 二者联合治疗总有效率提升, 且缩短症状缓解时间, 优于单纯肠内营养[32]。一项纳入 9 项临床随机对照试验研究, 762 例 SAP 患者的荟萃分析结果证实了这一观点。显示 EEN 联合微生态制剂在外科干预的发生率方面无统计学意义, 但在缩短 SAP 患者住院时间, 降低并发症的发生率方面, 优于单纯早期肠内营养[33]。

因此, 目前众多研究显示, 在标准肠内营养的基础上加用益生菌, 可能是治疗 AP 的一种潜在选择。但益生菌制剂种类众多, 到底哪一种更具有优势, 目前并未有相关对照研究。

## 8. 小结及展望

目前一致认为 EN 可改善肠黏膜屏障功能, 减少炎症因子释放, 但具体机制仍不清楚。EN 可纠正营养不良, 改善病情, 但对器官衰竭发生、死亡率方面有无作用仍存在争议, 需更大样本 RCT 研究。目前国内、外研究及指南多提倡早期实施 EN, 无论轻度、中重度还是重度胰腺炎患者, 若能耐受经口进食, 提倡早期经口进食, 无法耐受者可给予 EN。而何时开启 EN, 目前并无统一意见, 大多数研究提倡 72 h 内, 但仍需结合患者病情及肠功能恢复情况后做出最优决策, 也需要更多的临床研究探索, 达到更精准化治疗。不同 EN 方式各有优缺点, 床旁盲插置管, 设备要求简单, 费用低廉, 值得推广。而 EN 的联合治疗可能为降低 AP 器官衰竭率及死亡率带来新的希望。

## 基金项目

N-MDT 在急性胰腺炎患者肠内营养管理中的作用(2019HL-3)。

## 参考文献

- [1] 杜奕奇, 陈其奎, 李宏宇, 曾悦. 中国急性胰腺炎诊治指南(2019 年, 沈阳) [J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(12): 2706-2711.
- [2] Petrov, M.S. and Yadav, D. (2019) Global Epidemiology and Holistic Prevention of Pancreatitis. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **16**, 175-184. <https://doi.org/10.1038/s41575-018-0087-5>
- [3] Hui, L.L., Zang, K., Wang, M., et al. (2019) Comparison of the Preference of Nutritional Support for Patients with Severe Acute Pancreatitis. *Gastroenterology Nursing*, **42**, 411-416. <https://doi.org/10.1097/SGA.0000000000000331>
- [4] 于洪婕. EN 和延迟肠外营养对急性重症胰腺炎肠源性感染患者预后的影响[J]. 临床医学研究与实践, 2021, 6(1): 48-49, 58. <https://doi.org/10.19347/j.cnki.2096-1413.202101016>
- [5] Pagliari, D., Rinninella, E., Cianci, R., et al. (2020) Early Oral vs Parenteral Nutrition in Acute Pancreatitis: A Retrospective Analysis of Clinical Outcomes and Hospital Costs from a Tertiary Care Referral Center. *Internal and Emergency Medicine*, **15**, 613-619. <https://doi.org/10.1007/s11739-019-02210-4>
- [6] Fukui, H. (2016) Increased Intestinal Permeability and Decreased Barrier Function: Does It Really Influence the Risk of Inflammation? *Inflammatory Intestinal Diseases*, **1**, 135-145. <https://doi.org/10.1159/000447252>
- [7] Peng, L., Wu, L.-G., Li, B., et al. (2016) Early Enteral Nutrition Improves Intestinal Immune Barrier in a Rat Model of

- Severe Acute Pancreatitis. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*, **23**, 681-687. <https://doi.org/10.1002/jhbp.358>
- [8] de Souza Batista, C.M., Yang, R.Z., Lee, M.J., *et al.* (2007) Omentin Plasma Levels and Gene Expression Are Decreased in Obesity. *Diabetes*, **56**, 1655-1661. <https://doi.org/10.2337/db06-1506>
- [9] Konturek, P.C., Jaworek, J., Maniatoglou, A., *et al.* (2002) Leptin Modulates the Inflammatory Response in Acute Pancreatitis. *Digestion*, **65**, 149-160. <https://doi.org/10.1159/000064935>
- [10] McKenzie, S.J.L., Premkumar, R., Askelund, K.J., *et al.* (2015) The Effect of Enteral Nutrition on Adipokines in Patients with Acute Pancreatitis. *Journal of Nutritional Science*, **4**, e33. <https://doi.org/10.1017/jns.2015.20>
- [11] Eckerwall, G.E., Tingstedt, B.B., Bergenzaun, P.E. and Andersson, R.G. (2007) Immediate Oral Feeding in Patients with Mild Acute Pancreatitis Is Safe and May Accelerate Recovery—A Randomized Clinical Study. *Clinical Nutrition*, **26**, 758-763. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2007.04.007>
- [12] Ellery, K.M., Kumar, S., Crandall, W., *et al.* (2017) The Benefits of Early Oral Nutrition in Mild Acute Pancreatitis. *The Journal of Pediatrics*, **191**, 164-169. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.08.032>
- [13] Horibe, M., Iwasaki, E., Nakagawa, A., *et al.* (2020) Efficacy and Safety of Immediate Oral Intake in Patients with Mild Acute Pancreatitis: A Randomized Controlled Trial. *Nutrition*, **74**, Article ID: 110724. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.110724>
- [14] Jin, M., Zhang, H.M., Lu, B., *et al.* (2017) The Optimal Timing of Enteral Nutrition and Its Effect on the Prognosis of Acute Pancreatitis: A Propensity Score Matched Cohort Study. *Pancreatology*, **17**, 651-657. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2017.08.011>
- [15] Bakker, O.J., van Brunschot, S., van Santvoort, H.C., *et al.* (2014) Early versus On-Demand Nasoenteric Tube Feeding in Acute Pancreatitis. *The New England Journal of Medicine*, **371**, 1983-1993.
- [16] Stimac, D., Poropat, G., Hauser, G., *et al.* (2016) Early Nasojejunal Tube Feeding versus Nil-by-Mouth in Acute Pancreatitis: A Randomized Clinical Trial. *Pancreatology*, **16**, 523-528. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2016.04.003>
- [17] Baron, T.H., DiMaio, C.J., Wang, A.Y., *et al.* (2020) American Gastroenterological Association Clinical Practice Update: Management of Pancreatic Necrosis. *Gastroenterology*, **158**, 67-75.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.07.064>
- [18] Arvanitakis, M., Ockenga, J., Bezmarevic, M., *et al.* (2020) ESPEN Guideline on Clinical Nutrition in Acute and Chronic Pancreatitis. *Clinical Nutrition*, **39**, 612-631. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.01.004>
- [19] 邹梅花, 罗伟文, 张永辉. 床旁盲插螺旋型鼻空肠管在重症急性胰腺炎患者营养支持治疗中的应用效果[J]. 中国当代医药, 2020, 27(7): 224-226.
- [20] 董燊燊. 床旁盲插螺旋型鼻空肠管在重症急性胰腺炎患者营养支持治疗中的临床应用[J]. 中国保健营养, 2020, 30(31): 117-118.
- [21] Cao, C., Li, X.H., Yang, X.D., *et al.* (2020) A Comparison of Gastric and Jejunal Feeding in Hypercatabolism Associated with Hypothalamic AMPK-Autophagy-POMC in Endotoxemic Rats. *JPEN Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, **44**, 481-490. <https://doi.org/10.1002/jpen.1613>
- [22] Endo, A., Shiraishi, A., Fushimi, K., *et al.* (2018) Comparative Effectiveness of Elemental Formula in the Early Enteral Nutrition Management of Acute Pancreatitis: A Retrospective Cohort Study. *Annals of Intensive Care*, **8**, 69. <https://doi.org/10.1186/s13613-018-0414-6>
- [23] Zhang, J., Yu, W.-Q., Wei, T., *et al.* (2020) Effects of Short-Peptide-Based Enteral Nutrition on the Intestinal Microcirculation and Mucosal Barrier in Mice with Severe Acute Pancreatitis. *Molecular Nutrition & Food Research*, **64**, e1901191. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201901191>
- [24] Chen, X.R., Yang, K., Jing, G.D., *et al.* (2020) Meta-Analysis of Efficacy of Rhubarb Combined with Early Enteral Nutrition for the Treatment of Severe Acute Pancreatitis. *JPEN Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, **44**, 1066-1078. <https://doi.org/10.1002/jpen.1789>
- [25] 蔡青云, 许丽君. 大黄素对急性胰腺炎胰腺腺泡细胞外泌体水平和氧化应激的调控作用[J]. 郑州大学学报(医学版), 2020, 55(3): 373-376.
- [26] 杨轶仑, 路晓光, 战丽彬, 等. 大黄附子汤对重症急性胰腺炎早期大鼠肠黏膜机械屏障的影响及其意义[J]. 中华实验外科杂志, 2021, 38(1): 47-52.
- [27] Sakkas, H., Bozidis, P., Touzios, C., *et al.* (2020) Nutritional Status and the Influence of the Vegan Diet on the Gut Microbiota and Human Health. *Medicina (Kaunas)*, **56**, 88. <https://doi.org/10.3390/medicina56020088>
- [28] Jin, Y., Xu, H., Chen, Y., *et al.* (2018) Therapeutic Effect of Bifidobacterium Combined with Early Enteral Nutrition in the Treatment of Severe Acute Pancreatitis: A Pilot Study. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **22**, 4018-4024.

- 
- [29] Qiu, Z.L., Cheng, F., Jiang, H., *et al.* (2020) Efficacy of Microecopharmaceutics Combined with Early Enteral Nutrition Support in the Treatment of Severe Acute Pancreatitis. *Journal of College of Physicians and Surgeons Pakistan*, **30**, 96-98. <https://doi.org/10.29271/jcpsp.2020.01.96>
- [30] Tian, X., Pi, Y.-P., Liu, X.-L., *et al.* (2018) Supplemented Use of Pre-, Pro-, and Synbiotics in Severe Acute Pancreatitis: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of 13 Randomized Controlled Trials. *Frontiers in Pharmacology*, **9**, 690. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00690>
- [31] Olveira, G. and González-Molero, I. (2016) An Update on Probiotics, Prebiotics and Symbiotics in Clinical Nutrition. *Endocrinología y Nutrición*, **63**, 482-494. <https://doi.org/10.1016/j.endoen.2016.10.011>
- [32] 曹昌萌. 双歧杆菌三联活菌胶囊联合早期肠内营养治疗重症急性胰腺炎患者的效果[J]. 中国民康医学, 2021, 33(1): 4-6.
- [33] 郑冰峰, 马刚, 王少渊, 刘建生. 早期肠内营养联合微生态制剂治疗重症急性胰腺炎疗效的荟萃分析[J]. 中华肝胆外科杂志, 2021, 27(2): 128-134.