

· 论 著 ·

脑电双频指数和振幅整合脑电图在昏迷儿童 近期预后中的评价

叶蕾, 宋磊, 杨秀

南通市第一人民医院儿科, 江苏 南通 226001

摘要: **目的** 研究脑电双频指数(BIS)和振幅整合脑电图(aEEG)在昏迷儿童近期预后评价中的应用价值。**方法** 选择2016年6月至2018年3月儿科重症监护病房(PICU)收治的昏迷儿童60例,均伴不同程度的脑损伤,入院后接受BIS监测与床旁aEEG记录。3个月后分别采用时间分辨免疫荧光法、放射免疫法测定血清 β 内啡肽(β -EP)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平及记录儿童脑功能等级评分(PCPC)评估近期预后情况。**结果** 随着BIS平均值的降低,aEEG异常程度加重,患儿血清 β -EP、NSE水平逐渐升高($P < 0.01$);Pearson相关性分析显示BIS平均值与血清 β -EP、NSE水平负相关,aEEG异常程度与血清 β -EP、NSE水平正相关($P < 0.05$)。随着BIS平均值的降低,aEEG异常程度更严重,患儿PCPC评分分级逐渐升高($P < 0.05$);Pearson相关性分析显示BIS平均值与PCPC评分分级负相关,aEEG异常程度与PCPC评分分级正相关($P < 0.05$)。BIS、aEEG对昏迷儿童近期预后均有预测能力,受试者工作特征曲线(ROC)下面积分别为0.909、0.860;以BIS平均值取45、aEEG轻度异常为临界值,BIS、aEEG预测昏迷儿童近期预后不良的敏感度分别为72.73%、81.82%,特异度分别为85.71%、91.84%。**结论** BIS平均值、aEEG异常程度与昏迷儿童近期预后密切相关,BIS、aEEG均可用于预测患儿早期预后,aEEG的预测能力优于BIS。

关键词: 脑电双频指数; 振幅整合脑电图; 昏迷儿童; 预后; β 内啡肽; 神经元特异性烯醇酶; 儿童脑功能等级评分

中图分类号: R 448 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2019)06-0735-05

Short-term prognosis evaluation of bispectral index and amplitude integrated electroencephalogram in children with coma

YE Lei, SONG Lei, YANG Xiu

Department of Pediatrics, Nantong First People's Hospital, Nantong, Jiangsu 226001, China

Corresponding author: SONG Lei, E-mail: slntrmyy@126.com

Abstract: Objective To study the application value of bispectral index (BIS) and amplitude integrated electroencephalogram (aEEG) in the evaluation of short-term prognosis of children with coma. **Methods** Sixty coma children admitted to the Pediatric Intensive Care Unit (PICU) from June 2016 to March 2018 were enrolled. All patients were accompanied by different degrees of brain injury. All of them had different degrees of brain injury. BIS monitoring was performed and bedside aEEG was recorded after admission. Three months later, pediatric cerebral performance category (PCPC) score was recorded, serum levels of beta-endorphin (β -EP) and neuron-specific enolase (NSE) were measured by time-resolved immunofluorescence and radioimmunoassay respectively to evaluate the short-term prognosis. **Results** With the decrease of the mean value of BIS, aEEG abnormality aggravated, and serum β -EP and NSE levels increased gradually ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that the mean value of BIS was negatively correlated with serum β -EP and NSE levels. The degree of aEEG abnormality was positively correlated with serum β -EP and NSE levels ($P < 0.05$). With the decrease of the mean value of BIS, aEEG abnormality aggravated and the PCPC score was gradually increased ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that the mean value of BIS was negatively correlated with the PCPC score, and aEEG abnormality was positively correlated with the PCPC score ($P < 0.05$). Both BIS and aEEG could be used to predictive the short-term prognosis of children with coma. The areas under the receiver operating characteristic

(ROC) curve were 0.909 and 0.860 respectively. With the mean value of BIS of 45 and mild aEEG abnormality as the critical values, the sensitivities of BIS and aEEG in predicting poor prognosis of children with coma were 72.73% and 81.82%, respectively, and the specificities were 85.71% and 91.84%, respectively. **Conclusion** The mean value of BIS and aEEG abnormality are closely related to the short-term prognosis of children with coma. Both BIS and aEEG can be used to predict early prognosis, and the predictive ability of aEEG is better than BIS.

Key words: Bispectral index; Amplitude-integrated electroencephalograph; Children with coma; Prognosis; Beta-endorphin; Neuron-specific enolase; Pediatric cerebral performance category score

Fund program: Science and Technology Project of Nantong Health and Family Planning Commission (WQ2015022, MS12017010-4)

不同程度的昏睡、昏迷是儿科重症监护病房 (PICU) 常见症状之一, 通常表现为意识障碍, 常由颅内感染、缺氧缺血性脑病、创伤性颅脑损伤、炎性白质脑病、癫痫持续状态及脓毒症等引起, 此类疾病多具有危重、进展快、伴可逆状态的脑功能损伤、预后复杂多变的特点, 早期诊断、脑功能评估和治疗是 PICU 工作的重点, 与患儿近远期预后息息相关^[1]。一直以来, 脑电双频指数 (BIS) 作为一种数字化脑电图, 主要应用于判断麻醉深度、机械通气镇静方面, 而近年来其在颅脑损伤患者转归及心肺复苏后神经学预后评估中的应用逐渐引起广泛关注^[2]。同时, 振幅整合脑电图 (aEEG) 通过安置相应电极可快速获取脑电信号, 由于可准确评估脑背景电活动而被当做脑死亡判定技术规范之一^[3]。但二者在 PICU 中尤其是对于评估昏迷儿童预后的应用报道仍较缺乏, 为此, 本研究将近 2 年本院 PICU 接诊的 60 例患儿的分析结果报告如下。

1 资料与方法

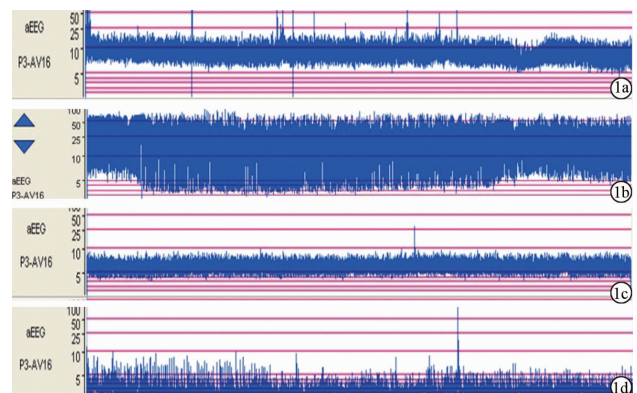
1.1 临床资料 全部病例来源于 2016 年 6 月至 2018 年 3 月本院 PICU 收治的昏睡、昏迷儿童, 共计 60 例, 其中男 28 例, 女 32 例; 年龄 7 个月 ~ 13 岁, 平均 (4.79 ± 1.20) 岁; 均伴有不同程度的脑损伤, 病因包括重症病毒性脑炎、化脓性脑膜炎、缺氧缺血性脑病、低血糖脑病、代谢性脑病、急性高胆红素性脑病, 符合《诸福棠实用儿科学》相关诊断标准^[4]; 年龄 ≤ 14 岁; 入院后均接受 BIS 监测与床旁 aEEG 记录; 明确病因后给予积极对症治疗; 临床各项资料完善。均已排除入院后 12 h 内死亡, 外科术后颅骨包扎导致无法安放 BIS、aEEG 相关电极, 院内非中枢神经系统原因死亡的患儿。

1.2 方法

1.2.1 BIS 监测 患儿入 PICU 3 d 内进行 BIS 监测, 必要时可应用镇静剂; 采用德国 PHILIP M8003A 监护仪进行监测, 使用 BISx 设备 BIS 模块, BIS 传感器来源于美国 Aspect Medial Systems 公司。将 BIS 传

感器的 4 个电极按操作规范贴于患儿前额, 并固定电极。连续监测 12 h, 每 30 min 记录 BIS 值 1 次, 同时获取信号质量指数 (SQI)、肌电活动 (EMG) 监测数据, 选取 SQI 在 80% ~ 100%, 且 EMG ≤ 45 dB 时的 BIS 值, 最终计算出 BIS 平均值。

1.2.2 床旁 aEEG 记录及结果判读 应用日本光电工业株式会社 QP-160AK 脑电图仪, 置于无屏蔽设施环境下, 设置为 aEEG 模式; 背景脑电图采集时参数设定为: 走纸速度 6 cm/h、灵敏度 10 μV/mm、高通/低通 15 Hz/2 Hz。aEEG 波谱带由原始脑电信号经压缩、整合后形成, 以双顶骨电极 (P3/P4) 波谱带分析 aEEG 结果。aEEG 结果判读: 由本院 PICU 具有 2 年以上诊断经验的医师进行 aEEG 分析, 参考 Hellström-Westas^[5] 于 2006 年提出的分类法, 将结果分为三种。(1) 正常 aEEG: 振幅正常, 即波谱带上界、下界分别 > 10 μV 和 > 5 μV; (2) 轻度异常 aEEG: 振幅轻度异常, 即波谱带上界、下界分别 > 10 μV 和 < 5 μV, 或上界、下界分别 < 10 μV 和 > 5 μV, 或振幅正常但伴有癫痫样电活动; (3) 重度异常 aEEG: 振幅重度异常, 即波谱带上界、下界分别 < 10 μV 和 < 5 μV, 伴或不伴有癫痫样电活动, 或振幅轻度异常但伴有癫痫样电活动。不同 aEEG 结果示例见图 1。



注: 1a: 正常; 1b ~ 1c: 轻度异常; 1d: 重度异常。

图 1 aEEG 示例

1.3 近期预后评价

1.3.1 血清指标检测 确诊 3 个月后分别采集所有患儿的清晨空腹静脉血标本, 2 000 rpm 离心处理(离心半径 15 cm) 15 min 后取上清液, 分别采用时间分辨免疫荧光法、放射免疫法测定血清 β 内啡肽 (β -EP)、神经元特异性烯醇化酶(NSE) 水平。

1.3.2 量表评估 确诊 3 个月对所有患儿进行随访, 并完成儿童脑功能等级评分(PCPC)^[6] 评估, 以评价患儿生活恢复及近期预后情况。PCPC 评分分为 6 个等级: 1 级, 正常, 脑功能恢复至与年龄相匹配的水平; 2 级, 轻度脑功能异常, 意识清晰, 能发生与年龄匹配的活动, 但存在轻度神经系统功能缺陷; 3 级, 中度脑功能异常或残疾, 能独立, 但存在中度神经系统功能缺陷, 如学习障碍等; 4 级, 重度脑功能异常或残疾, 有意识但无法独立和学习; 5 级, 昏迷或植物状态; 6 级, 死亡。1~3 级为预后良好, 4~6 级为预后不良。

1.4 统计学方法 选用统计学软件 SPSS 19.0 分析和处理数据。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间血清 β -EP、NSE 水平对比进行方差分析及两两比较的 LSD-*t* 检验; 等级资料比较进行秩和检验; 采用 Pearson 相关法分析 BIS、aEEG 结果与预后指标的关系; 采用受试者工作特征曲线(ROC) 分析 BIS、aEEG 结果对预后的预测能力。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 BIS 监测、aEEG 记录结果 60 例患儿中, BIS 平均值 >60 、41~60、0~40 者分别为 18 例、31 例、11 例; 正常 aEEG、轻度异常 aEEG、重度异常 aEEG 者分别为 13 例、28 例、19 例。

2.2 BIS 监测、aEEG 记录结果与血清 β -EP、NSE 水平的关系 随着 BIS 值的降低, aEEG 异常程度加重, 患儿血清 β -EP、NSE 水平逐渐升高 ($P < 0.01$), 不同 BIS 值、aEEG 异常程度患儿血清 β -EP、NSE 水平比较均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1~2。Pearson 相关性分析显示, BIS 与血清 β -EP、NSE 水平负相关 ($r = -0.422, -0.380, P < 0.05$), aEEG 异常程度与血清 β -EP、NSE 水平正相关 ($r = 0.577, 0.619, P < 0.05$)。

2.3 BIS 监测、aEEG 记录结果与 PCPC 评分分级的关系 60 例患儿中, PCPC 评分 1 级、2 级、3 级、4 级、5 级、6 级分别为 26 例、18 例、5 例、6 例、3 例、2 例, 即预后良好 49 例, 预后不良 11 例。随着 BIS 值的降低, aEEG 异常程度加重, 患儿 PCPC 评分分级逐渐升高, 不同 BIS 值、aEEG 异常程度患儿 PCPC 评分分布比较均有统计学意义 ($Z = 18.311, 20.793, P <$

0.01)。见表 3~4。Pearson 相关性分析显示 BIS 值与 PCPC 评分分级负相关 ($r = -0.429, P < 0.05$), aEEG 异常程度与 PCPC 评分分级正相关 ($r = 0.495, P < 0.05$)。

2.4 ROC 曲线分析 BIS、aEEG 结果对预后的预测价值 BIS、aEEG 结果对昏迷儿童近期预后均有预测能力, BIS、aEEG ROC 曲线下面积分别为 0.909 (95% CI: 0.722~0.996)、0.860 (95% CI: 0.694~0.981)。以 BIS 平均值取 45、aEEG 轻度异常为临界值, BIS、

表 1 不同 BIS 值患者血清 β -EP、NSE 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

BIS 平均值	例数	β -EP (ng/L)	NSE (μ g/L)
>60	18	32.15 \pm 6.23	24.17 \pm 5.25
41~60	31	40.69 \pm 8.36 ^a	30.52 \pm 6.17 ^a
0~40	11	48.62 \pm 7.33 ^{ab}	36.23 \pm 6.38 ^{ab}
F 值		16.707	14.694
P 值		0.000	0.000

注: 与 >60 比较, ^a $P < 0.05$; 与 41~60 比较, ^b $P < 0.05$ 。

表 2 不同 aEEG 患者血清 β -EP、NSE 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

aEEG 记录结果	例数	β -EP (ng/L)	NSE (μ g/L)
正常	13	23.54 \pm 5.29	19.03 \pm 3.19
轻度异常	28	37.59 \pm 8.77 ^a	26.55 \pm 5.21 ^a
重度异常	19	49.34 \pm 10.28 ^{ab}	36.04 \pm 6.20 ^{ab}
F 值		34.097	42.977
P 值		0.000	0.000

注: 与正常比较, ^a $P < 0.05$; 与轻度异常比较, ^b $P < 0.05$ 。

表 3 不同 BIS 值患者 PCPC 评分分级 (例)

BIS 平均值	例数	PCPC 评分分级					
		1	2	3	4	5	6
>60	18	10	7	1	0	0	0
41~60	31	15	10	3	3	0	0
0~40	11	1	1	1	3	3	2
Z 值		18.311					
P 值		0.000					

表 4 不同 aEEG 记录结果患者 PCPC 评分分级 (例)

aEEG 记录结果	例数	PCPC 评分分级					
		1	2	3	4	5	6
正常	13	10	3	0	0	0	0
轻度异常	28	13	12	1	2	0	0
重度异常	19	3	3	4	4	3	2
Z 值		20.793					
P 值		0.000					

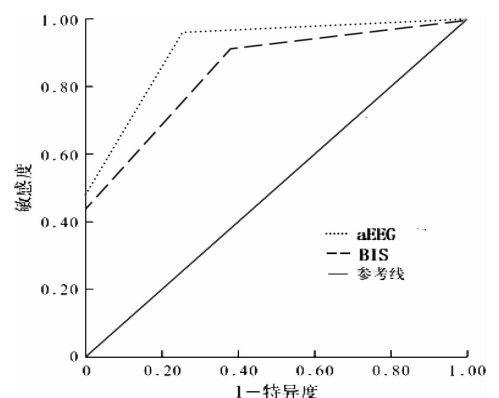


图 2 BIS、aEEG 结果预测患儿预后的 ROC 曲线

aEEG 预测昏迷儿童近期预后不良的敏感度分别为 72.73%、81.82%，特异度分别为 85.71%、91.84%。见图 2。

3 讨论

本研究结果显示,随着 BIS 平均值的降低,aEEG 异常程度加重,患儿血清 β -EP、NSE 水平逐渐升高,Pearson 相关性分析显示,BIS 平均值与血清 β -EP、NSE 水平负相关,aEEG 异常程度与血清 β -EP、NSE 水平正相关;随着 BIS 平均值的降低,aEEG 异常程度更严重,患儿 PCPC 评分分级逐渐升高,Pearson 相关性分析显示,BIS 平均值与 PCPC 评分分级负相关,aEEG 异常程度与 PCPC 评分分级正相关。其中 β -EP 正常情况下存在于血浆中,腺垂体在机体受到感染或缺氧时可大量释放 β -EP,血液中 β -EP 升高后可通过结合脑干内对应阿片受体降低脑干神经细胞对 CO_2 的敏感性,继而导致患者缺氧和呼吸抑制; β -EP 还能够通过与心血管调节中枢内神经核团阿片受体结合,继而抑制交感神经兴奋,最终发挥降血压、减缓心率及减少脑组织血流量等作用,进一步加重脑部缺血与脑组织损伤^[7]。作为一种存在于神经组织及其内分泌组织内的烯醇化酶,NSE 可参与糖酵解途径,一旦神经元产生变性、水肿、坏死等病理变化时,NSE 可迅速透过血脑屏障及受损神经细胞膜进入血液^[8]。故近期报道证实,血清 β -EP、NSE 水平升高与重症病毒性脑炎引起的神经功能损伤密切相关^[9]。PCPC 评分是反映儿童脑功能及脑损伤后神经功能恢复情况的重要工具。本研究得出 BIS 平均值、aEEG 异常程度与昏迷儿童近期预后密切相关的结果,提示二者均可用于评估患儿的预后情况。

BIS 始终被广泛应用于临床,尤其是麻醉程度及机械通气镇静治疗的监测,作为一种数字化脑电图,其主要应用脑电信号分析方法将脑电图的功率、频率等参数经双频分析得出的混合信息拟合成一个数字,即 BIS 监测结果以 0~100 分由小到大可反映镇静深度与大脑清醒程度^[10-11]。由于 BIS 可无创、动态监测,其结果可克服主观评分的人为误差,且 BIS 值能够连续、准确反映患者大脑皮质功能状况与皮质下的活动强度,继而可精准体现患者的意识状态、镇静程度。因此,近年来 BIS 逐渐被应用于神经外科重症病房患者神志状态以及脑损伤患者预后的评估,BIS 值已成为判断患者意识及皮质供血情况的重要客观指标^[12]。Selig 等^[13]的研究结果显示,以 BIS 值 <40 为阈值,其预测脑复苏后不良神经预后的特异性、敏感性均超过 85%,且 BIS 值 ≥ 60 往往提示预后良好。

董伦等^[14]的报道显示重型颅脑外伤患者术后 BIS 值与昏迷程度呈正相关,与颅内压值呈负相关,即患者入院时病情越重,术后颅内压越高,BIS 值越低,其预后越差。但 BIS 在医院 PICU 中的应用报道尚较为缺乏。而 aEEG 在 PICU 已有应用,原理及主要优势体现在^[15-17]:aEEG 受患儿眼球及头面部肌肉(大脑中、后动脉灌注流的边缘带)活动伪差最小,故对脑组织缺血变化十分敏感;aEEG 可降低运动、肌肉活动、出汗以及其他仪器等的伪迹干扰,故信号稳定;aEEG 经过对原始脑电信号压缩整合,结果以 6 cm/h 输出,走纸速度较慢,并形成宽窄不一的波谱带,结果可快速判读,从而明确整个脑电背景活动等;aEEG 所用电极数量少,较全导联持续脑电监测压疮发生率降低,并能自动检测阻抗,且结果易于判读。许邦礼等^[18]的报道显示重度 aEEG 异常预测新生儿脑损伤患儿预后不良的敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值依次为 68.75%、78.68%、77.19% 和 70.58%,且 aEEG 波形异常程度与近期预后存在相关性。邓松清等^[19]的报道显示脑损伤儿童确诊 3 个月后的 PCPC 评分与 aEEG 顶区上边界、下边界异常程度存在相关性, r 值分别为 0.222、0.219,由此认为 aEEG 有助于脑损伤早期诊断及近期预后评估。

基于以上分析,本研究进一步通过 ROC 曲线分析 BIS、aEEG 对昏迷儿童近期预后的预测能力,结果显示 ROC 曲线下面积分别为 0.909、0.860,结合 ROC 曲线与实际情况,笔者以 BIS 平均值取 45、aEEG 轻度异常为临界值,BIS、aEEG 预测昏迷儿童近期预后不良的敏感度分别为 72.73%、81.82%,特异度分别为 85.71%、91.84%,证实 BIS、aEEG 均可用于预测患儿早期预后情况,但 aEEG 的预测能力优于 BIS。因此,建议临床根据昏迷患儿实际情况选择 BIS 或 aEEG 监测,并根据结果及时采取急救措施以阻止脑损伤进展,改善预后。

参考文献

- [1] 辛静,徐曼. 儿童化脓性脑膜炎近期不良预后危险因素分析[J]. 中南医学科学杂志,2016,44(6):657-660.
- [2] 李海玲,缪文丽,任红贤,等. 不同致病因素急性脑损伤昏迷患者脑电双频指数监测值的研究[J]. 中华危重病急救医学,2013,25(3):174-176.
- [3] 储微,温晓红. 振幅整合脑电图对窒息新生儿脑损伤及与近期神经系统预后的相关性研究[J]. 中国妇幼保健,2014,29(10):1561-1563.
- [4] 胡亚美,江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 7 版. 北京:人民卫生出版社,2002:100-121.
- [5] Hellström-Westas L, Rosén I. Continuous brain-function monitoring: state of the art in clinical practice[J]. Semin Fetal Neonatal Med,

- 2006, 11(6):503-511.
- [6] Tian G, Qin K, Wu YM, et al. Outcome prediction by amplitude-integrated EEG in adults with hypoxic ischemic encephalopathy [J]. Clin Neurol Neurosurg, 2012, 114(6):585-589.
- [7] 常冰, 魏义胜, 胡振杰, 等. 亚低温联合咪达唑仑对重症病毒性脑炎患儿血清 β -EP、NSE 水平的影响 [J]. 中国现代药物应用, 2016, 10(23):115-116.
- [8] 陈锋, 张芙蓉, 孙继民, 等. 亚低温对重症病毒性脑炎患儿血清及脑脊液 NSE、S100B 蛋白表达的影响 [J]. 华中科技大学学报 (医学版), 2017, 46(3):291-294.
- [9] 何双龙, 许健健. 亚低温联合咪达唑仑对重症病毒性脑炎患儿血清 β -EP、NSE 水平的影响 [J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(5):1065-1068.
- [10] 王翠, 王迪芬. 脑电双频指数对判断急性脑损伤昏迷患者预后的价值 [J]. 贵阳医学院学报, 2015, 40(7):727-729.
- [11] 肖兴鹏, 贾一帆, 陈蕾. 无痛胃镜检查中脑电双频指数指导下地佐辛最适剂量的选择 [J]. 中国临床研究, 2017, 30(5):661-663.
- [12] 陈建军, 司林杰, 姚洁, 等. 脑电双频指数评估弥散性轴索损伤患者脑损伤及预后的临床研究 [J]. 中国急救医学, 2017, 37(5):458-461.
- [13] Selig C, Riegger C, Dirks B, et al. Bispectral index (BIS) and suppression ratio (SR) as an early predictor of unfavourable neurological outcome after cardiac arrest [J]. Resuscitation, 2014, 85(2):221-226.
- [14] 董伦, 汤灿, 张恒柱, 等. 颅内压及脑电双频指数联合监测在重型颅脑外伤患者术后临床应用中的研究 [J]. 国际外科学杂志, 2017, 44(7):464-467, 封 4.
- [15] 董鑫, 邵换璋, 杨亚南, 等. 心肺脑复苏后患者振幅整合脑电图对脑功能预后的早期评价 [J]. 中华危重病急救医学, 2017, 29(10):887-892.
- [16] 朱玲, 胡兰, 汤磊. 振幅整合脑电图评估 PICU 意识障碍患儿预后的价值 [J]. 重庆医科大学学报, 2016, 41(12):1284-1287.
- [17] 程可萍, 朱品俐, 王艳维. 振幅整合脑电图在新生儿缺氧缺血性脑病中的诊断价值探讨 [J]. 中华全科医学, 2016, 14(4):612-614.
- [18] 许邦礼, 康文清, 鄢文海. 振幅整合脑电图在足月新生儿脑损伤监测中的应用价值 [J]. 中国小儿急救医学, 2016, 23(4):231-235.
- [19] 邓松清, 喻韬, 毛萌, 等. 多导定量分析振幅整合脑电图在脑损伤儿童的临床应用 [J]. 中山大学学报: 医学科学版, 2017, 38(6):894-899.

收稿日期:2018-09-18 修回日期:2018-10-25 编辑:周永彬

(上接第 734 页)

- [2] 陆定波, 张赤志, 肖琳, 等. 乳黄制剂对肝硬化大鼠肠源性内毒素血症的影响 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2008, 16(4):235-237.
- [3] 周正宇, 薛智谋, 邵义祥. 实验动物与比较医学基础教程 [M]. 苏州: 苏州大学出版社, 2012:236.
- [4] 李永桂, 杨正根, 曾萍, 等. 内毒素血症的发病机制及治疗研究进展 [J]. 广东化工, 2016, 43(325):143-144.
- [5] 顾林, 燕善军, 王启之, 等. 肝硬化患者肠黏膜屏障功能的变化 [J]. 中华全科医学, 2014, 12(11):1733-1735.
- [6] 钟转华, 陈渝萍. 内毒素与肝硬化并发症的关系及其治疗进展 [J]. 临床荟萃, 2010, 25(4):366-368.
- [7] Chen Z, Wang Y, Zeng A, et al. The clinical diagnostic significance of cerebrospinal fluid D-lactate for bacterial meningitis [J]. Clin Chim Acta, 2012, 413(19/20):1512-1515.
- [8] 刘玉兰. 整合肝肠病学 - 肝肠对话 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014:108-110.
- [9] Nielsen C, Lindholt JS, Erlandsen EJ, et al. D-lactate as a marker of venous-induced intestinal ischemia: An experimental study in pigs [J]. Int J Surg, 2011, 9(5):428-432.
- [10] 宋梦莹, 张丙宏. 肠型脂肪酸结合蛋白的研究进展 [J]. 职业与健康, 2017, 33(6):839-841.
- [11] 赵雪, 张辉, 刘禹, 等. 分泌型 IgA 对肠道黏膜免疫的研究进展 [J]. 中国畜牧兽医, 2013, 40(6):96-99.
- [12] Grootjans J, Thuijls G, Verdam F, et al. Non-invasive assessment of barrier integrity and function of the human gut [J]. World J Gastrointest Surg, 2010, 2(3):61-69.
- [13] 张宇飞, 稽武, 黎介寿. Occludin 蛋白调控机制及临床意义的研究进展 [J]. 肠外与肠内营养, 2010, 17(3):175-178.
- [14] 吴善斌, 王学清, 郭鸿飞, 等. Occludin 蛋白在重症急性胰腺炎小鼠肠上皮细胞的表达 [J]. 中国医科大学学报, 2011, 40(3):217-219, 223.
- [15] 潘璠, 刘成霞. 谷氨酰胺对体外肠上皮细胞缺血再灌注损伤后 occludin 蛋白表达的影响 [J]. 中华临床医师杂志 (电子版), 2012, 6(10):2624-2627.
- [16] 门九章. 联合方组治疗慢性病疑难病的经验 [J]. 中国民间疗法, 2001, 9(7):4-5.
- [17] 寇永锋, 门九章. 门九章教授运用联合方组治疗慢性肝病经验 [J]. 世界中西医结合杂志, 2017, 12(1):8-10.
- [18] 龙富立, 毛德文, 王秀峰, 等. 中医药治疗肝病内毒素血症的研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2011, 29(5):1028-1030.

收稿日期:2018-10-08 编辑:王娜娜