

蛋白丢失性肠病——心血管病诊治中被忽视的一隅*

胡崧¹ 谭江山¹ 朱永建¹ 华潞¹

[摘要] 蛋白丢失性肠病(PLE)是由多种原发性疾病导致大量蛋白质从肠道丢失的临床综合征,最常继发于胃肠道疾病和心血管疾病。PLE的发生发展与心血管原发疾病密切相关,PLE目前在心血管领域整体认识度较低,未能及时诊断PLE,导致持续或难以纠正的低蛋白血症,原发疾病也可能随PLE的发展而逐渐复杂化,从而严重影响患者的生存质量和预后。本文详述了心血管疾病相关PLE的发病特点和机制,以及诊断和治疗,以期提高PLE的知晓率、诊断率和治疗率,改善患者的生活质量和预后。

[关键词] 蛋白丢失性肠病;心血管疾病;诊断;治疗

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2020.11.020

[中图分类号] R541 **[文献标志码]** A

Protein losing enteropathy-neglected in the diagnosis and treatment of cardiovascular diseases

HU Song TAN Jiangshan ZHU Yongjian HUA Lu

(Thrombotic Disease Diagnosis and Treatment Center, National Center for Cardiovascular Diseases and Fuwai Hospital, CAMS and PUMC, Beijing, 100037, China)

Corresponding author: HUA Lu, E-mail: ethannan@126.com

Summary Protein losing enteropathy(PLE) is a clinical syndrome in which a large amount of proteins is lost from the intestine due to a variety of primary diseases, most often secondary to gastrointestinal and cardiovascular disease. The occurrence and development of PLE are closely related to the primary cardiovascular diseases. The overall awareness of PLE in cardiovascular field is low currently. The failure to diagnose of PLE in time leads to persistent or uncorrectable hypoproteinemia. The primary disease may also be complicated by the progress of PLE, which seriously affects the life quality and prognosis of patients. This article details the characteristics and pathogenesis of cardiovascular disease-related PLE, as well as diagnosis and treatment, in order to raise the awareness, diagnosis rate and treatment rate of PLE, and improve the life quality and prognosis of patients.

Key words protein losing enteropathy; cardiovascular disease; diagnosis; treatment

越来越多的证据表明,低蛋白血症是心血管疾病,包括冠状动脉(冠脉)疾病、心力衰竭和先天性心脏病等的一个有效的独立预后指标^[1]。轻度低蛋白血症(2.5~3.5 mg/dl)和重度低蛋白血症(<2.5 mg/dl)患者的住院病死率分别为12%和34%,6年病死率分别为67%和83%,及时纠正白蛋白水平可降低死亡风险^[2]。营养不良和炎症被认为是发生低蛋白血症的主要原因,而在心血管疾病中,还应该考虑体液潴留、血管通透性增加、肝肾疾病和肠内损失等其他因素。其中,以肠道蛋白丢失为特征的蛋白丢失性肠病(PLE),就是一个常被忽视的病因。

PLE是一种因大量血清蛋白进入胃肠道导致低蛋白血症的临床综合征,最常继发于心血管疾病和胃肠道疾病。心血管疾病中,PLE的整体发病率和患病率尚不清楚,它可以影响任何年龄、种族或性别的人,而没有特定的倾向性。包括缩窄性心包

炎、先天性心脏病、肺动脉高压和瓣膜病在内的心血管疾病都可能并发PLE。患者初期可无症状,逐渐表现为低蛋白血症、外周性或全身性水肿、营养不良、伴或不伴腹泻^[3]。因淋巴细胞、球蛋白、铁、钙和其他血清成分(脂类、脂溶性维生素)的丢失,免疫防御也可能被破坏,使患者易患感染性疾病^[4]。当心血管疾病患者出现疑似症状并伴有低蛋白血症,尤其是持续或难以纠正的严重低蛋白血症时,在排除营养不良、肾脏疾病、肝脏蛋白合成障碍等其他原因后,应考虑PLE的诊断,但仍要注意PLE合并肝肾疾病的可能性。

1 PLE与心血管疾病

在健康个体中,每天通过肠道上皮细胞丢失的血清蛋白占总血清蛋白的1%~2%,白蛋白的损失不到总白蛋白的10%,但在PLE患者中,肠内白蛋白丢失可高达60%^[3,5]。目前,PLE确切的病理生理机制尚不完全清楚,过量蛋白质的丢失可能是由于肠黏膜损伤,致使黏膜通透性增加,或由于淋巴通路阻塞而导致富含蛋白质的淋巴液直接渗漏^[3]。近年来,一些罕见的导致先天性PLE的遗传变异也被发现。例如,与肠道脂质吸收相关的二

*基金项目:中国医学科学院医学与健康科技创新工程经费资助(No:2017-I2M-3-003)

¹中国医学科学院 北京协和医学院 国家心血管病中心 阜外医院血栓性疾病诊治中心(北京,100037)

通信作者:华潞, E-mail: ethannan@126.com

脂酰甘油酰基转移酶 1 (diacylglycerol acyl transferase 1, DGTA1) 双等位基因突变的患者可表现为先天性腹泻和 PLE^[6]; 对肠道内皮屏障功能具有重要作用的质膜小泡相关蛋白 (plasmalemmal vesicle-associated protein, PLVAP) 双等位基因纯合突变被发现于家族性 PLE 患者^[7]; 先天性 CD55 (保护细胞免受补体诱导的损伤) 缺乏或纯合隐性突变, 在部分患者可表现为 PLE 表型^[8]。

19 世纪上叶, 已有心血管疾病患者出现低蛋白血症的报道, 但 PLE 与心脏病的关系最早由 Davison 等^[9]在 1961 年描述。在心血管疾病中, 任何原因导致的心排量减少、静脉充血、肠系膜血管阻力增加和肠道炎症都可能有助于 PLE 的发展^[10]。心血管病相关 PLE 的发病机制主要包括 3 个方面: ①中心静脉压升高导致肠道淋巴管压力升高; 如慢性心力衰竭、缩窄性心包炎和瓣膜性疾病等; ②淋巴管压力升高伴肠道黏膜损伤; Fontan 手术等; ③肠道黏膜损伤; 如肠系膜动脉栓塞、动脉夹层等导致的缺血性肠病。其中, 中心静脉压升高被认为是心脏病患者继发 PLE 的主要潜在原因, 由于静脉充血和淋巴管高压, 导致胃肠道淋巴管明显扩张而发生 PLE。

Fontan 手术是 PLE 最常见的心源性病因, 发生于术后 5%~12% 的患者^[11]。合并 PLE 的患者 5 年病死率曾高达 50%, 由于早期诊断和治疗, 近年来, 确诊后 5 年的存活率提高到 88%, 10 年的存活率提高到 72%^[12]。Fontan 手术将腔静脉与肺动脉连接而创造一个新的血流循环, 常用于功能性单心室的先天性心脏病患者。虽然手术的转流消除了紫绀, 减少了功能性单心室的负荷量, 但是由于没有心室泵推动血液进入肺动脉循环, 相比于双心室循环, 中心静脉压升高^[13]。此外, 肠道慢性充血或蛋白从淋巴系统渗漏引起的炎症反应也可能参与了发病过程^[14]。Fontan 术后患者的心输出量长期受限, 慢性低心排量也可导致一种促炎的状态, 可能改变肠上皮细胞膜的通透性, 使患者易于发生 PLE^[11]。与 PLE 发生相关的危险因素包括功能性单心室的右心室解剖学、术前心室舒张末期压力升高、心肺转流时间较长、术后左房压力升高、较长的住院时间和术后肾功能衰竭等, 其中术后发生肾功能衰竭的患者发生 PLE 的风险最高^[15]。此外, 术后早期中心静脉压升高、晚期心室整体收缩功能的降低也与 PLE 风险增加有关^[16-17]。但是, 并不是所有的 Fontan 术后患者都会发生 PLE, 其他不明因素可能决定了患者的易感性^[18]。

缩窄性心包炎伴 PLE 的报道不多, 但缩窄性心包炎也是 PLE 的常见心源性病因。因为即使患者的静脉压升高, 多数患者并未出现 PLE, 所以, 应该存在其他尚未确定的致病机制^[19]。限制性心肌

病和缩窄性心包炎具有相似的病理生理学和临床特征, 限制性心肌病也可并发 PLE, 而肠系膜静脉压的升高是这两种疾病患者 PLE 发生的共同潜在机制^[20]。

相比 Fontana 术后和缩窄性心包炎, 继发于瓣膜性心脏疾病的 PLE 则更少见, 目前仅有数例三尖瓣关闭不全相关的 PLE 病例报告^[21]。三尖瓣关闭不全患者, 右心房压力升高导致胃肠道血管和黏膜充血, 从而导致淋巴引流功能受损, 继而造成胃肠道蛋白质丢失^[21]。

双心室心力衰竭出现 PLE 非常罕见, 在晚期心力衰竭患者中, 由于存在血液稀释、恶病质、营养不良、肝功能受损和吸收不良, 常见低蛋白血症。比较罕见的情况是, 肠道淋巴系统的完整性被破坏, 造成大量蛋白质丢失, 导致严重的持续或难以纠正的低蛋白血症。心力衰竭相关 PLE 的发生机制尚不完全了解, 但有两种可能的解释: 易感患者的中心静脉压力升高而引起的淋巴管过度膨胀可能导致肠淋巴管破裂; 或存在肝-十二指肠淋巴管发育异常, 暴露在压力升高的环境中容易破裂, 导致局部淋巴渗漏到十二指肠腔^[22]。肺高血压可以引起右心衰, 逐渐升高的右心压力可以传递到内脏循环和小肠, 但是继发于肺高血压的 PLE 却罕有报道。首次报道继发于原发性肺动脉高压的 PLE 病例, 在肺移植后肺动脉高压和 PLE 均治愈^[23]。

2 PLE 的诊断和治疗

2.1 诊断

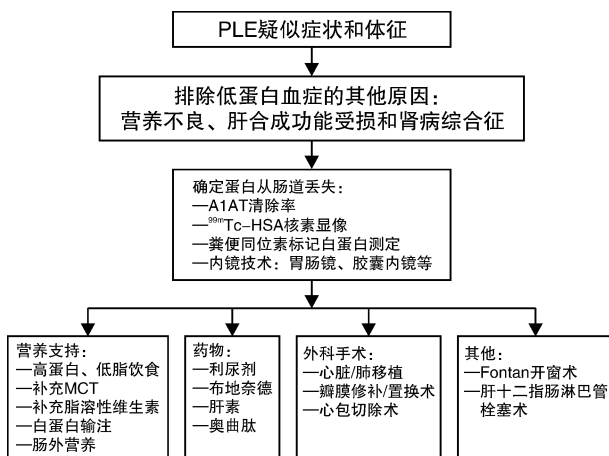
当心血管病患者出现 PLE 的疑似症状, 并伴有持续或难以纠正的低蛋白血症, 在排除营养不良、肝肾疾病等其他原因后应考虑 PLE 的诊断, 并进一步检查证实蛋白从肠道丢失。收集 24 h 粪便样本计算 α_1 -抗胰蛋白酶 (α_1 -antitrypsin, A1AT) 清除率是诊断 PLE 的金标准; 静脉注射^{99m} 锝 (^{99m}Tc) 标记的人血清白蛋白, 获得腹部连续核素扫描图像, 肠道中有明显的示踪剂渗出则表明 PLE 阳性; 此外, 静脉注射放射性同位素 (¹Cr, ¹²⁵I, ¹³¹I 等) 标记的白蛋白, 检测粪便和血清同位素标记的白蛋白的放射性, 计算白蛋白排泄率, 以及消化道内窥镜 (如胃肠镜、胶囊内镜等) 也是常用诊断手段。

2.2 治疗

心血管病相关 PLE 的治疗包括支持治疗、利尿治疗、减少蛋白丢失和促进蛋白合成的药物治疗和治疗原发疾病 (图 1)。主要治疗目标为改善症状, 提高生活质量, 降低病死率和住院率。

2.2.1 支持治疗 由于蛋白质和脂肪从肠道大量丢失, 营养支持是 PLE 治疗的基石, 包括肠内营养和肠外营养。肠内营养指高蛋白、低脂饮食 (脂肪卡路里 $\leq 25\%$) 和补充 MCT。可以通过高蛋白饮

食或蛋白补充剂来提高患者的蛋白质摄入量,为了克服大量的蛋白质流失,摄入量有时需增加至2~3 g/kg 体重^[24]。大多数膳食脂肪以长链脂肪酸的形式存在,被肠道上皮细胞吸收后形成乳糜微粒通过乳糜管进入淋巴。而水溶性的 MCT 可以被动扩散穿过肠上皮细胞进入门静脉血液,在肝脏进行代谢,绕过了淋巴管吸收途径,避免了肠淋巴管乳糜充盈。但 MCT 补充疗法是治疗淋巴管扩张患者的主要方法,在其他患者中的应用有效性有待进一步验证,加之其气味强烈,易燃,价格相对昂贵,其应用仍有局限性^[24-25]。由于 PLE 患者多伴有腹胀、腹水等,食欲、进食差,通过肠内营养难以达到治疗目的,往往需要肠外营养支持。白蛋白输注可改善血白蛋白水平,提高血浆渗透压,与利尿剂共同使用有助于纠正容量负荷,改善浮肿、腹水,但效果是暂时性的,大多数患者需要持续的利尿剂维持,有些患者需要长期的白蛋白替代治疗^[11,26]。一般来说,PLE 患者的蛋白质合成功能正常,可考虑静脉输注氨基酸、脂肪乳和葡萄糖,不仅有利于蛋白质合成,提升体内蛋白质水平,还能提供人体所需的热量。此外,脂溶性维生素的吸收在这些患者中也受损,适当补充也有益于改善部分心力衰竭患者的心功能^[27-28]。



MCT: 中链甘油三酯。

图1 PLE在心血管疾病患者的诊治流程

Figure 1 The diagnosis and treatment flowchart of PLE

2.2.2 利尿治疗 利尿治疗能减轻或消除体循环瘀血或水肿,降低前负荷,改善心功能。急性加重期静脉应用利尿剂,缓解期口服利尿剂。利尿剂包括袢利尿剂(呋塞米、托拉塞米、布美他尼)、氢氯噻嗪、螺内酯^[29-30]。低钠血症患者可以应用托伐普坦。螺内酯除了减轻液体负荷、改善心功能,减少利尿导致的钾流失,还具有抗炎作用,通常被纳入 PLE 的维持治疗方案^[11]。

2.2.3 减少蛋白丢失和促进蛋白合成 Fontan

术后患者的药物治疗研究较多,布地奈德、肝素类药物和奥曲肽在这些患者的治疗中疗效显著^[12],而这些药物在其他心血管病合并 PLE 患者中的应用缺少循证依据,可酌情试用。布地奈德促进患者蛋白质合成,具有较高的肠内抗炎活性,可能是治疗 PLE 的理想糖皮质激素类药物^[31-32]。需注意激素使用的不良反应,停用布地奈德可能会导致低白蛋白血症复发,建议持续低剂量治疗^[31,33]。普通肝素治疗可能通过补充肠壁基底膜的组成成分——硫酸肝素来保护肠黏膜的完整性,减少肠道内蛋白的丢失,也可预防肠系膜动脉潜在的微血栓形成,其剂量是抗凝治疗的亚治疗剂量(5000 U/d,皮下注射)^[26,34]。可以考虑使用普通肝素进行尝试治疗,但如果在数周至数月的时间内没有改善,应停止使用^[11]。奥曲肽是一种长效生长抑素类似物,可以降低内脏血流量,抑制胃肠运动、胆囊收缩、多数胃肠激素的分泌和甘油三酯的吸收,减少蛋白的丢失^[35-36]。但尚未确定其最佳剂量,需要注意的不良反应有高血糖和低血糖、甲状腺功能减退、胰腺炎、神经症状如头晕和头痛、胃肠道症状如腹痛、便秘和腹泻等^[36-37]。

2.2.4 原发疾病的治疗 对于心脏结构性病变或处于心血管疾病终末期,有手术适应证的患者,可以考虑外科手术治疗原发病,PLE 有被治愈的可能。有报道称心脏移植可成功地应用于 Fontan 术后继发 PLE 的患者,但也有术后 PLE 仍持续存在的病例^[38],因此,移植治疗的效果仍需进一步评估。此外,经皮 Fontan 开窗术用于治疗 Fontan 术后的 PLE 患者。开窗在短期内有助于降低全身静脉压力和增加心输出量,而代价是右到左分流导致全身动脉血氧饱和度降低、术后窗口阻塞和需要再次介入的比例较高^[39]。肝脏产生了人体近一半的淋巴,而充血性心力衰竭和 Fontan 术后患者肝淋巴的产生增加,导致肝十二指肠淋巴管和十二指肠乳糜管扩张。用 n-正丁基氰基丙烯酸酯(n-BCA)胶栓塞肝十二指肠淋巴管连接至少可以暂时使血清白蛋白水平正常化,并显著改善症状,但长期效果尚不清楚^[40-41]。心包切除术可用于治疗缩窄性心包炎相关的 PLE,患者术后症状改善甚至完全消失,经肠道的蛋白质丢失可显著降低,肠道组织活检发现扩张的淋巴管减少,肠绒毛形态恢复正常,血清蛋白逐渐恢复到正常水平^[19,42-44]。孤立性三尖瓣反流合并 PLE 患者,三尖瓣手术后血清总蛋白和白蛋白均恢复正常^[21,45-46]。对伴有严重三尖瓣反流且内科治疗无效的患者,建议早期手术治疗。继发于肺动脉高压的 PLE 患者,肺移植后肺动脉高压和 PLE 均可治愈^[23],但为单个病例报道,移植治疗对 PLE 的疗效需进一步确证。

3 小结

对心血管疾病合并低蛋白血症的患者,尤其是持续、难以纠正的严重低蛋白血症,应考虑 PLE 可能。就目前的研究资料来看,除 Fontan 术后,在右心衰竭、肺动脉高压、心包缩窄、三尖瓣关闭不全、全心衰患者中,PLE 并不是一种常见疾病,原因之一是 PLE 的发生率确实较低,但也有可能是大量的患者未明确诊断。明确 PLE 的临床诊断并不困难,但是大部分临床医生对该病缺乏足够的认识和意识,导致临床诊断率较低,从而贻误治疗。治愈 PLE 的希望在于纠正原发性疾病,但部分患者在纠正原发疾病后仍持续存在 PLE,表明可能有不可逆转的病理性损伤。PLE 相关药物研究虽然在 Fontan 术后患者中进行了较为广泛的探索,但 PLE 的治疗仍局限在基于病例报道或经验性用药,对于特定疾病患者,缺乏严谨的循证治疗和完善的治疗体系,更没有发表相关指南或者共识规范诊疗。未来在提高临床医生对该病的认识的同时,心血管疾病专家应联合流行病学、病理生理学及分子生物学领域科研人员,对 PLE 流行病学和发病机制、诊断和治疗进行深入研究,制定 PLE 的共识或指南,对该病的定义、诊断、治疗和管理等方面提供临床研究和决策的支持,改善患者的预后。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Arques S. Human serum albumin in cardiovascular diseases[J]. *Eur J Intern Med*, 2018, 52: 8—12.
- [2] Akirov A, Masri-Iraqi H, Atamna A, et al. Low albumin levels are associated with mortality risk in hospitalized patients[J]. *Am J Med*, 2017, 130(12): 1465. e11—1465. e19.
- [3] Umar SB, DiBaise JK. Protein-losing enteropathy: case illustrations and clinical review[J]. *Am J Gastroenterol*, 2010, 105(1): 43—49.
- [4] Kreisel W, Ruf G, Salm R, et al. Protein-losing pseudomembranous colitis with cap polyposis-like features[J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(16): 3003—3010.
- [5] Braamskamp MJ, Dolman KM, Tabbers MM. Clinical practice. Protein-losing enteropathy in children[J]. *Eur J Pediatr*, 2010, 169(10): 1179—1185.
- [6] Stephen J, Vilboux T, Haberman Y, et al. Congenital protein losing enteropathy: an inborn error of lipid metabolism due to DGAT1 mutations[J]. *Eur J Hum Genet*, 2016, 24(9): 1268—1273.
- [7] Kurolap A, Eshach-Adiv O, Gonzaga-Jauregui C, et al. Establishing the role of PLVAP in protein-losing enteropathy: a homozygous missense variant leads to an attenuated phenotype[J]. *J Med Genet*, 2018, 55(11): 779—784.
- [8] Ozen A, Comrie WA, Ardy RC, et al. CD55 deficiency, early-onset protein-losing enteropathy, and thrombosis[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(1): 52—61.
- [9] Davidson JD, Waldmann TA, Goodman DS, et al. Protein-losing gastroenteropathy in congestive heart-failure[J]. *Lancet*, 1961, 1(7183): 899—902.
- [10] Schleiger A, Ovrutski S, Peters B, et al. Treatment strategies for protein-losing enteropathy in Fontan-palliated patients[J]. *Cardiol Young*, 2020, 30(5): 698—709.
- [11] Rychik J, Atz AM, Celermajer DS, et al. Evaluation and management of the child and adult with fontan circulation: a scientific statement from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2019: CIR0000000000000696.
- [12] Al Balushi A, Mackie AS. Protein-losing enteropathy following fontan palliation[J]. *Can J Cardiol*, 2019, 35(12): 1857—1860.
- [13] Johnson JN, Driscoll DJ, O'Leary PW. Protein-losing enteropathy and the Fontan operation[J]. *Nutr Clin Pract*, 2012, 27(3): 375—384.
- [14] Mertens L, Hagler DJ, Sauer U, et al. Protein-losing enteropathy after the Fontan operation; an international multicenter study. PLE study group[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1998, 115(5): 1063—1073.
- [15] Feldt RH, Driscoll DJ, Offord KP, et al. Protein-losing enteropathy after the Fontan operation[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1996, 112(3): 672—680.
- [16] Silvillairat S, Cabalka AK, Cetta F, et al. Protein-losing enteropathy after the Fontan operation; associations and predictors of clinical outcome[J]. *Congenit Heart Dis*, 2008, 3(4): 262—268.
- [17] Ohuchi H, Yasuda K, Miyazaki A, et al. Haemodynamic characteristics before and after the onset of protein losing enteropathy in patients after the Fontan operation[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2013, 43(3): e49—57.
- [18] Breatnach CR, Cleary A, Prendiville T, et al. Prevalence of subclinical enteric alpha-1-antitrypsin loss in children with univentricular circulation following total cavopulmonary connection[J]. *Pediatr Cardiol*, 2018, 39(1): 33—37.
- [19] Meijers BK, Schalla S, Eerens F, et al. Protein-losing enteropathy in association with constrictive pericarditis[J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2006, 22(3—4): 389—392.
- [20] Gursu HA, Varan B, Erdogan I. Use of oral budesonide in the management of protein-losing enteropathy due to restrictive cardiomyopathy[J]. *Cardiol Young*, 2014, 24(4): 764—746.
- [21] Lee LC, Wong R, Raju GC, et al. Protein-losing enteropathy post-valvular surgery with severe tricuspid regurgitation in Subutex-related endocarditis[J]. *Singapore Med J*, 2009, 50(4): e124—126.
- [22] Melenovsky V, Kubanek M, Kacer P. Protein-losing enteropathy in an adult with non-ischaemic cardiomy-

- opathy; complete reversal by heart transplantation [J]. *ESC Heart Fail*, 2018, 5(5): 842–845.
- [23] Ohira H, Tsujino I, Sakaue S, et al. Recovery of protein-losing enteropathy after living-donor lobar lung transplantation in primary pulmonary hypertension [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2006, 25(4): 486–488.
- [24] Elli L, Topa M, Rimondi A. Protein-losing enteropathy [J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2020, 36(3): 238–244.
- [25] Desai AP, Guven BH, Carachi R. Evidence for medium chain triglycerides in the treatment of primary intestinal lymphangiectasia [J]. *Eur J Pediatr Surg*, 2009, 19(4): 241–245.
- [26] John AS, Johnson JA, Khan M, et al. Clinical outcomes and improved survival in patients with protein-losing enteropathy after the Fontan operation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(1): 54–62.
- [27] 贾静静, 赵劲东, 董平栓, 等. 补充维生素 D 对心力衰竭患者临床作用的 Meta 分析 [J]. *临床心血管病杂志*, 2018, 34(2): 136–141.
- [28] Bejiqi R, Retkoceri R, Zeka N, et al. Treatment of children with protein-losing enteropathy after fontan and other complex congenital heart disease procedures in condition with limited human and technical resources [J]. *Mater Sociomed*, 2014, 26(1): 39–42.
- [29] 赵跃华, 孟小敏, 李向欣, 等. 心力衰竭诊断与药物治疗的研究进展 [J]. *临床心血管病杂志*, 2020, 36(4): 382–386.
- [30] 廖玉华, 杨杰孚, 张健, 等. 舒张性心力衰竭诊断和治疗专家共识 [J]. *临床心血管病杂志*, 2020, 36(1): 1–10.
- [31] Thacker D, Patel A, Dodds K, et al. Use of oral budesonide in the management of protein-losing enteropathy after the Fontan operation [J]. *Ann Thorac Surg*, 2010, 89(3): 837–842.
- [32] Therrien J, Webb GD, Gatzoulis MA. Reversal of protein losing enteropathy with prednisone in adults with modified fontan operations; long term palliation or bridge to cardiac transplantation? [J]. *Heart*, 1999, 82(2): 241–243.
- [33] Schumacher KR, Cools M, Goldstein BH, et al. Oral budesonide treatment for protein-losing enteropathy in Fontan-palliated patients [J]. *Pediatr Cardiol*, 2011, 32(7): 966–971.
- [34] Donnelly JP, Rosenthal A, Castle VP, et al. Reversal of protein-losing enteropathy with heparin therapy in three patients with univentricular hearts and Fontan palliation [J]. *J Pediatr*, 1997, 130(3): 474–478.
- [35] Kuroiwa G, Takayama T, Sato Y, et al. Primary intestinal lymphangiectasia successfully treated with octreotide [J]. *J Gastroenterol*, 2001, 36(2): 129–132.
- [36] John AS, Phillips SD, Driscoll DJ, et al. The use of octreotide to successfully treat protein-losing enteropathy following the Fontan operation [J]. *Congenit Heart Dis*, 2011, 6(6): 653–656.
- [37] Hofmann AF. Increased deoxycholic acid absorption and gall stones in acromegalic patients treated with octreotide: more evidence for a connection between slow transit constipation and gall stones [J]. *Gut*, 2005, 54(5): 575–578.
- [38] Meadows J, Jenkins K. Protein-losing enteropathy: integrating a new disease paradigm into recommendations for prevention and treatment [J]. *Cardiol Young*, 2011, 21(4): 363–377.
- [39] Vyas H, Driscoll DJ, Cabalka AK, et al. Results of transcatheter Fontan fenestration to treat protein losing enteropathy [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2007, 69(4): 584–589.
- [40] Latson L. Once more unto the breach: a new treatment paradigm for protein-losing enteropathy [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(24): 2938–2940.
- [41] Itkin M, Piccoli DA, Nadolski G, et al. Protein-losing enteropathy in patients with congenital heart disease [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(24): 2929–2937.
- [42] Müller C, Globits S, Glogar D, et al. Constrictive pericarditis without typical haemodynamic changes as a cause of oedema formation due to protein-losing enteropathy [J]. *Eur Heart J*, 1991, 12(10): 1140–1143.
- [43] Moriyama H, Kohno T, Nishiyama T, et al. Constrictive pericarditis and protein-losing enteropathy: is extremely severe hypoalbuminemia reversible by pericardiectomy? [J]. *Circ Heart Fail*, 2016, 9(12): 110–122.
- [44] Wilkinson P, Pinto B, Senior JR. Reversible protein-losing enteropathy with intestinal lymphangiectasia secondary to chronic constrictive pericarditis [J]. *N Engl J Med*, 1965, 273(22): 1178–1181.
- [45] Hiew C, Collins N, Foy A, et al. Successful surgical treatment of protein-losing enteropathy complicating rheumatic tricuspid regurgitation [J]. *Heart Lung Circ*, 2008, 17(1): 73–75.
- [46] Yamanaka O, Ozaki H, Kanoh T, et al. A case of isolated tricuspid regurgitation associated with protein-losing gastroenteropathy [J]. *Kokyu To Junkan*, 1989, 37(3): 351–356.

(收稿日期: 2020-06-13)