

脓毒症患者血清肠型脂肪酸结合蛋白、二胺氧化酶水平检测对早期肠组织损伤及预后的评估价值

肖武强, 徐敏丹, 吴先正 (同济大学附属同济医院急诊医学科, 上海 200065)

摘要:目的 探讨血清肠型脂肪酸结合蛋白(I-FABP), 二胺氧化酶(DAO)对脓毒症患者早期肠组织损伤及预后的评估价值。方法 选择2019年4~12月于同济大学附属同济医院急诊科收治的80例脓毒症患者及40例同期健康体检者(对照组)。脓毒症患者又根据急性胃肠损伤分级(AGI)分为非AGI组($n=35$), AGI组($n=45$)。根据入院28天内死亡情况, 将患者分为存活组($n=51$)与死亡组($n=29$)。比较各组患者血清I-FABP, DAO及其他临床特征, 采用logistic回归分析脓毒症患者28天内预后的危险因素。结果 与对照组比较, 非AGI组和AGI组患者I-FABP($20.28 \pm 3.37, 26.15 \pm 4.67 \mu\text{g/L}$ vs $17.16 \pm 2.44 \mu\text{g/L}$), DAO($2.49 \pm 0.63, 3.28 \pm 0.87 \text{mmol/L}$ vs $1.31 \pm 0.34 \text{mmol/L}$)水平升高($F=65.92, 94.24, P<0.05$); 与非AGI组比较, AGI组I-FABP, DAO水平亦显著升高($P<0.05$)。I-FABP, DAO与CRP, D-乳酸呈显著正相关($r=0.415, 0.477, 0.426$ 和 0.465 , 均 $P<0.05$), 而与TNF- α , IL-6无明显相关性($P>0.05$)。与存活组比较, 死亡组年龄较大, MV时间明显延长, CRP, PCT, APACHE II评分, SOFA评分, AGI评分, I-FABP, DAO显著升高($t=2.27\sim 11.21$, 均 $P<0.05$)。多因素logistic回归分析显示, APACHE II评分(OR=3.13, 95%CI: 1.67~4.48), AGI分级(OR=2.36, 95%CI: 1.38~3.49), I-FABP(OR=1.73, 95%CI: 1.24~2.51), DAO(OR=1.42, 95%CI: 1.13~1.84)均是28天内死亡的独立危险因素($\chi^2=9.37\sim 20.67$, 均 $P<0.05$)。结论 脓毒症患者血清I-FABP和DAO明显升高, 与CRP和D-乳酸间有良好相关性, 可反映早期肠组织损伤, 有效预测脓毒症患者预后。

关键词: 脓毒症; 肠组织损伤; 肠型脂肪酸结合蛋白; 二胺氧化酶

中图分类号: R631; R446.112 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414(2021)01-010-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2021.01.003

Evaluation Value of Serum Intestinal Fatty Acid Binding Protein and Diamine Oxidase in the Early Stage of Intestinal Tissue Injury and Prognosis in Patients with Sepsis

XIAO Wu-qiang, XU Min-dan, WU Xian-zheng

(Department of Emergency Medicine, Tongji Hospital Affiliated to Tongji University, Shanghai 200065, China)

Abstract: Objective To explore the value of serum intestinal fatty acid binding protein(I-FABP) and diamine oxidase(DAO) in the early stage of intestinal tissue injury and prognosis in patients with sepsis. **Methods** 80 sepsis patients and 40 healthy physical examination subjects (control group) admitted to the emergency department of Tongji Hospital Affiliated to Tongji University from April 2019 to December 2019 were selected. According to AGI classification, patients was divided into non-AGI group ($n=35$) and AGI group ($n=45$), and divided into survival group ($n=51$) and death group ($n=29$) according to the deaths within 28 days after admission. The serum I-FABP, DAO and other clinical characteristics of patients in each group were compared, and the prognostic risk factors of patients with sepsis within 28d were analyzed by logistic regression. **Results** Compared with the control group, the levels of I-FABP ($20.28 \pm 3.37, 26.15 \pm 4.67 \mu\text{g/L}$ vs $17.16 \pm 2.44 \mu\text{g/L}$) and DAO ($2.49 \pm 0.63, 3.28 \pm 0.87 \text{mmol/L}$ vs $1.31 \pm 0.34 \text{mmol/L}$) in non-AGI group and AGI group were increased ($F=65.92$ and 94.24 , all $P<0.05$). Compared with non-AGI group, I-FABP and DAO levels in AGI group were also significantly increased ($P<0.05$). I-FABP and DAO were positively correlated with CRP and D-lactic acid($r=0.415, 0.477, 0.426$ and 0.465 , all $P<0.05$), but no correlation with TNF- α and IL-6 ($P>0.05$). Compared with the survival group, the death group was older, the MV time was significantly prolonged, and CRP, PCT, APACHE II, SOFA, AGI, I-FABP and DAO were significantly increased ($t=2.27\sim 11.21$, all $P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that APACHE II score (OR=3.13, 95%CI: 1.67~4.48), AGI rating (OR=2.36, 95%CI: 1.38~3.49), I-FABP (OR=1.73, 95%CI: 1.24~2.51) and DAO (OR=1.42, 95%CI: 1.13~1.84) were all independent risk factors for death within 28d ($\chi^2=9.37\sim 20.67$, all $P<0.05$). **Conclusion** Serum I-FABP and

基金项目: 上海市卫生计生系统重要薄弱学科建设计划项目(编号: 2016ZB0204)。

作者简介: 肖武强(1983-), 男, 本科, 主治医师, 研究方向: 肠源性脓毒症的诊治, E-mail: wuhanqiang2020@163.com。

通讯作者: 吴先正(1962-), 男, 博士, 主任医师, 研究方向: 脓毒症患者的内分泌系统调节, E-mail: wuxianzheng1962@163.com。

DAO were significantly increased in patients with sepsis, and correlated with CRP and D-lactic acid, which could reflect early intestinal tissue damage and effectively predict the prognosis of patients with sepsis.

Keywords: sepsis; intestinal tissue injury; intestinal fatty acid binding protein; diamine oxidase

脓毒症是由于严重感染诱发的机体反应失调而导致多器官功能障碍,一直是ICU的主要死亡原因之一,发病率以1.5%~5%的速度增长,且死亡率高达40%^[1]。近年来,随着对脓毒症发病机制认识的加深,胃肠道组织损伤在病情进展中的作用逐渐成为研究的热点,脓毒症可导致黏膜屏障功能障碍,诱发大量肠道细菌与毒素移位入血,引发多器官功能障碍(multiple organ dysfunction, MODS)甚至死亡^[2]。目前,临床上对于肠道组织损伤仍缺乏统一、客观的可量化评价指标,从而影响其早期诊断和干预。有研究表明,血清肠型脂肪酸结合蛋白(intestinal fatty acid binding protein, I-FABP)、二胺氧化酶(diamine oxidase, DAO)与肠黏膜损伤及通透性改变密切相关,有助于评估胃肠功能^[3-4],但多局限于动物实验阶段,对于临床试验仍较为少见。本研究拟通过前瞻性检测脓毒症患者I-FABP、DAO水平,探讨其对脓毒症患者早期肠组织损伤及预后的评估价值。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选择2019年4~12月我院急诊科收治的80例脓毒症患者(脓毒症组)。入选标准:①均符合《国际严重脓毒症和脓毒症休克指南(2016年)》^[5]的诊断标准,存在明确感染灶;②年龄 ≥ 18 岁;③排除恶性肿瘤晚期、MODS,家属放弃或并发严重心肝肾功能障碍者。其中男性43例,女性37例;年龄41~74岁,平均年龄 52.7 ± 5.8 岁;脓毒症55例,脓毒性休克25例;感染部位:腹腔感染34例,肺部感染26例,尿路感染17例,其他感染3例;急性生理与慢性健康评分(acute physiology and chronic health score II, APACHE II)16.8~26.3分,平均 23.7 ± 2.5 分。同时选择我院同期健康体检者40例作为对照组。男性20例,女性20例,年龄40~70岁,平均年龄 51.6 ± 6.2 岁。两组研究对象在性别、年龄等方面比较,差异均无统计学意义($t/\chi^2=0.15, 0.96, P>0.05$)。患者亲属知情同意并全程配合,本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关伦理学要求。

1.2 仪器与试剂 贝克曼LH750型血细胞分析仪,日立7600型全自动生化分析仪,日本东曹AIA900全自动免疫仪,试剂盒由北京中生金域诊断技术股份有限公司提供。

1.3 方法

1.3.1 治疗方法: 所有患者均给予常规对症治疗,

包括抗感染、清除感染灶、营养支持、脏器功能支持等,必要时行机械通气。

1.3.2 资料采集: 所有脓毒症患者入住ICU,收集其相关临床资料,包括性别、年龄、机械通气(mechanical ventilation, MV)时间等一般临床资料,同时进行APACHE II,序贯器官衰竭(sequential organ failure assessment, SOFA)评分。所有患者入院后(对照组体检时)均于空腹状态抽取肘静脉血4ml,3 500 r/min离心5 min,取上清液保存备检。进行血细胞分析,采用免疫比浊法测定C反应蛋白(C reaction protein, CRP),双抗体夹心法测定降钙素(procalcitonin, PCT),比色法检测D-乳酸,采用免疫化学发光法检测DAO水平,采用酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α),白介素-6(interleukin-6, IL-6)和I-FABP。

1.3.3 急性胃肠损伤分级(acute gastrointestinal injury, AGI): 参照ESICM提出的AGI诊断标准^[6]对肠道功能损伤进行分级和量化评分。0级(0分):肠道功能正常;I级(1分):肠道功能部分受损,存在肠道功能障碍与衰竭风险;II级(2分):肠道功能无法满足机体需求,但尚未影响全身,存在肠道功能障碍;III级(3分):治疗后肠道功能也无法恢复且全身情况无改善,存在肠道功能衰竭;IV级(4分):肠道功能衰竭伴有远隔器官功能障碍。

1.3.4 分组: 根据AGI分级进行分组,0级纳入非AGI组($n=35$),I~IV级纳入AGI组($n=45$)。根据入院28天内死亡情况,将患者分为存活组($n=51$)与死亡组($n=29$)。

1.4 统计学分析 采用SPSS17.0版软件进行数据统计分析。计数资料用频数(%)表示,比较采用 χ^2 检验;计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较采用单因素方差分析或 t 检验;相关性分析采用Pearson线性相关;采用logistic回归分析脓毒症预后的危险因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组I-FABP, DAO水平比较 见表1。与对照组比较,脓毒症患者I-FABP, DAO水平升高,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。与非AGI组比较,AGI组I-FABP, DAO水平亦显著升高,差异均有

统计学意义 (均 $P < 0.05$)。

表1 脓毒症患者非 AGI 组、AGI 组及对照组 I-FABP, DAO 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	对照组 ($n=40$)	非 AGI 组 ($n=35$)	AGI 组 ($n=45$)	F	P
I-FABP ($\mu\text{g/L}$)	17.16 ± 2.44	20.28 ± 3.37	26.15 ± 4.67	65.92	<0.05
DAO (mmol/L)	1.31 ± 0.34	2.49 ± 0.63	3.28 ± 0.87	94.24	<0.05

2.2 I-FABP, DAO 与各炎性指标的相关性 见表

2。I-FABP, DAO 与 CRP, D-乳酸呈显著正相关, 而与 $\text{TNF-}\alpha$, IL-6 无明显相关性 ($P < 0.05$)。

2.3 存活组和死亡组患者相关指标比较 见表 3。与存活组比较, 死亡组年龄较大, MV 时间明显延长, CRP, PCT, APACHE II 评分, SOFA 评分, AGI 评分, I-FABP, DAO 显著升高, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。

表2 I-FABP, DAO 与各炎性指标的相关性

指标	I-FABP		DAO	
	r	P	r	P
CRP	0.415	0.035	0.426	0.031
$\text{TNF-}\alpha$	0.328	0.087	0.315	0.098
IL-6	0.257	0.117	0.288	0.105
D-乳酸	0.477	0.021	0.465	0.023

表3 存活组和死亡组患者相关指标比较

组别	n	存活组 ($n=51$)	死亡组 ($n=29$)	t/χ^2	P
年龄 (岁)		51.42 ± 4.67	53.20 ± 5.07	1.59	0.116
性别					
男		26	17	0.43*	0.510
女		25	12		
感染部位					
腹腔感染	34	21	13	2.50	0.475
肺部感染	26	16	10		
尿路感染	17	13	4		
其他感染	3	1	2		
APACHE II (分)		23.06 ± 8.12	27.62 ± 9.46	2.27	0.026
SOFA (分)		9.32 ± 1.61	12.41 ± 2.65	6.50	<0.001
AGI 评分 (分)		2.19 ± 0.57	2.81 ± 0.62	4.53	<0.001
MV 时间 (天)		4.29 ± 0.84	6.15 ± 1.58	6.89	0.011
CRP (mg/L)		81.26 ± 10.46	98.12 ± 17.16	5.47	<0.001
PCT (mg/ml)		1.46 ± 0.55	2.33 ± 0.62	6.49	<0.001
I-FABP ($\mu\text{g/L}$)		18.36 ± 3.08	28.18 ± 4.75	11.21	<0.001
DAO (mmol/L)		2.36 ± 0.54	3.78 ± 0.68	10.28	<0.001

注: * 为 χ^2 检验。

2.4 脓毒症患者预后多因素 logistic 回归分析 见表 4。以 28 天内死亡与否作为因变量 (赋值: 死亡 = 1, 存活 = 0), 将上述单因素分析差异有统计学意义的指标作为自变量进行多因素逐步 logistic 回

归分析, 结果显示 APACHE II 评分, AGI 分级, I-FABP, DAO 均是 28 天内死亡的独立危险因素 (均 $P < 0.05$)。

表4 脓毒症患者预后多因素 logistic 回归分析

变量	估计值	标准误	Wald χ^2	OR	OR(95%CI)	P
APACHE II 评分	1.268	0.028	20.67	3.13	1.67~4.48	<0.001
AGI 分级	0.772	0.047	16.25	2.36	1.38~3.49	<0.001
I-FABP	0.617	0.107	10.36	1.73	1.24~2.51	0.002
DAO	0.517	0.176	9.37	1.42	1.13~1.84	0.006

3 讨论

有研究认为,脓毒症患者 MODS 的始动因素是肠黏膜屏障受损及功能障碍引发的菌群失调与移位,肠道通透性上升,进而导致大量炎性因子、内毒素等进入血液循环,加重脓毒症病情,增加病死率^[7-8]。近年来,随着欧洲危重病学会(ESICM)关于 AGI 概念及分级标准的提出,胃肠功能障碍严重性评估愈发起临床重视^[9]。陈莹等^[10]研究指出,脓毒症患者 AGI 的发生率约为 50%~60%,并发急性肺损伤或呼吸综合征且接受 MV 治疗者则更高,突出表现为胃肠音减弱和消失、腹内压升高。AGI 评分对于早期肠道组织损伤及预后评估具有一定预测价值,但其机制复杂,主观性强,特异度不高,因此,探寻肠组织损伤的简易且敏感指标,及时识别并有效保护胃肠功能,对于缓解脓毒症、降低死亡率具有重要意义。

I-FABP 是一组低分子质量的蛋白质,高度特异性地分布于成熟的小肠黏膜上皮细胞中,正常情况下,血清 I-FABP 含量极少,但在早期肠缺血及其上皮细胞受损、通透性增加(≤ 2 h)时,I-FABP 可通过细胞膜面释放入血,且稳定性高,因此适合作为肠黏膜细胞早期损伤的标志物^[11]。DAO 作为绒毛上皮细胞胞质的氧化酶,具有高度活性,其活性与黏膜细胞的核酸及蛋白质合成密切相关,可反映肠上皮细胞完整性与修复能力,对肠黏膜早期损伤的评估较为敏感^[12]。本研究结果显示,脓毒症患者 I-FABP、DAO 水平升高,且并发 AGI 患者 I-FABP、DAO 水平更高($P<0.05$),与张小彬等^[13]的研究结果一致,进一步证实了 I-FABP、DAO 有助于反映脓毒症患者早期肠道损伤程度,且与 D-乳酸、内毒素密切相关。骆宁等^[14]研究显示,IFABP 诊断 AGI 的敏感度、特异度分别为 87.5% 和 50.0%,可作为 AGI 早期诊断的良好指标。

本研究显示,IFABP、DAO 与 CRP、D-乳酸等炎性因子之间存在良好相关性,肠道组织损伤程度与机体的炎性反应密切相关,脓毒症患者过度的炎性反应可能进一步影响了肠上皮细胞的完整性。朱承睿等^[15]研究表明,重度脓毒症患者血清 IFABP 浓度与 APACHE II 评分及 TNF- α 、IL-6 等炎性指标具有显著相关性。本研究分析了脓毒症患者预后的诸多影响因素,结果显示,APACHE II 评分、AGI 分级、I-FABP、DAO 均是 28 天内死亡的独立危险因素($P<0.05$),由此可见 I-FABP、DAO 均可用于预测脓毒症患者的预后评价,考虑与肠道屏障功能对病情的影响有关。笔者认为,由于肠功能障碍是多因素综合、交互作用的结果,AGI 分级联合肠组织损伤血清学标志物可能能够更

加全面评估脓毒症肠道屏障功能和病情进展,有待进一步深入研究。

综上所述,脓毒症患者血清 I-FABP、DAO 明显升高,与 CRP、D-乳酸间有良好相关性,可反映早期肠组织损伤,有效预测脓毒症患者预后。加强脓毒症患者血清 I-FABP、DAO 的早期监测,有助于尽早实施肠道屏障保护措施,改善脓毒症患者预后。

参考文献:

- [1] SINGER M, DEUTSCHMAN C S, SEYMOUR C W, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3)[J]. JAMA, 2016, 315(8): 801-810.
- [2] LI Hongxiang, CHEN Ying, HUO Feifei, et al. Association between acute gastrointestinal injury and biomarkers of intestinal barrier function in critically ill patients[J]. BMC Gastroenterology, 2017, 17(1): 45.
- [3] 程源. D-乳酸与 I-FABP 在肠屏障功能受损中作用的研究进展[J]. 中国临床新医学, 2018, 11(9): 949-953.
CHENG Yuan. Research progress of D-lactic acid and I-FABP in impaired intestinal barrier function[J]. Chinese Journal of New Clinical Medicine, 2018, 11(9): 949-953.
- [4] PITON C, CAPELLIER G. Biomarkers of gut barrier failure in the ICU[J]. Current Opinion in Critical Care, 2016, 22(2): 152-160.
- [5] RHODES A, EVANS L E, ALHAZZANI W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016[J]. Critical Care Medicine, 2017, 45(3): 486-552.
- [6] REINTAM BLASER A, MALBRAIN M L, STAR-KOPF J, et al. Gastrointestinal function in intensive care patients: terminology, definitions and management. Recommendations of the ESICM Working Group on Abdominal Problems[J]. Intensive Care Medicine, 2012, 38(3): 384-394.
- [7] 王艳, 王建荣, 唐晟, 等. 危重患者急性胃肠损伤现状及影响因素的调查研究[J]. 国际消化病杂志, 2017, 37(1): 54-58.
WANG Yan, WANG Jianrong, TANG Sheng, et al. A multiple-center observational study of acute gastrointestinal injury and its influential factors in critically ill patients[J]. International Journal of Digestive Diseases, 2017, 37(1): 54-58.
- [8] 刘振国, 王婷, 王顺达, 等. 重症肺炎并发脓毒症患者血清降钙素原、血乳酸及内毒素水平的相关研究[J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(2): 95-97, 164.
LIU Zhenguo, WANG Ting, WANG Shunda, et al. Crelational research of the level of plasma procalcitonin, blood lactic acid and endotoxin in patients of severe pneumonia complicated with (下转第 140 页)