

严重腹腔感染患者炎症因子的变化及尿 L/M 比值与病情严重程度的相关性

新疆维吾尔自治区人民医院 刘琪 石晓卉 肖东*, 乌鲁木齐 830001

摘要 目的:探讨严重腹腔感染患者尿乳果糖/甘露醇(L/M)比值、内毒素(ET)、肿瘤坏死因子(TNF- α)、白细胞介素-10(IL-10)水平的变化及与病情严重程度的相关性。方法:83例严重腹腔感染患者,根据入院时急性生理与慢性健康状况评分Ⅱ(APACHEⅡ)将其分为重型组(27例)、中型组(32例)和轻型组(24例),检测3组患者尿L/M比值、血浆ET、TNF- α 、IL-10水平,采用spearman相关性分析上述指标与病情严重程度的关系。结果:重型组术前血浆ET、TNF- α 、IL-10水平和术后第1天尿L/M比值均明显高于轻型组和中型组($P < 0.05$);术后1周,3组患者的上述指标水平均较之前均明显降低($P < 0.05$),但重型组仍明显高于轻型组和中型组($P < 0.05$);尿L/M比值、血浆ET、TNF- α 、IL-10水平分别与患者病情呈正相关($r = 0.410, 0.322, 0.301, 0.314, P < 0.05$)。结论:严重腹腔感染患者尿L/M比值、血浆ET、TNF- α 、IL-10水平与患者病情严重程度有一定的联系,可以作为临床上辅助评估患者病情的依据。

关键词 严重腹腔感染; 内毒素; 肿瘤坏死因子- α ; 白细胞介素-10; 尿乳果糖/甘露醇比值

中图分类号 R631 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20180405

Relationship between inflammatory factor changes and urine L/M ratio with illness severity of severe abdominal infection LIU Qi, SHI Xiao-hui, XIAO Dong*. People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830001, China

Abstract Objective: To investigate the correlation between urine lactulose/mannitol (L/M) ratio, endotoxin (ET), tumor necrosis factor (TNF- α) and interleukin-10 (IL-10) with illness severity of severe abdominal infection. Methods: Eighty-three patients with severe abdominal infection were selected, and divided into severe group (27 cases), moderate group (32 cases) and mild group (24 cases) according to the APACHEⅡ score on admission. The urine L/M ratio, and plasma levels of ET, TNF- α and IL-10 in the three groups were examined, and the correlation between the above indexes and the severity was analyzed by Spearman correlation analysis. Results: The plasma levels of ET, TNF- α and IL-10, and the urine L/M ratio at 1st day after treatment in the severe group were significantly higher than those in the mild group and the middle group ($P < 0.05$). One week after treatment, above indicators were lower than before treatment ($P < 0.05$), and those in the severe group were still significantly higher than in the mild group and moderate group ($P < 0.05$). The urine L/M ratio, and plasma levels of ET, TNF- α and IL-10 were positively correlated with patient's illness ($r = 0.410, 0.322, 0.301$ and $0.314, P < 0.05$). Conclusion: The urine L/M ratio, and plasma levels of ET, TNF- α and IL-10 in patients with severe abdominal infection are correlated with the illness severity, which can be used as basis for clinical adjuvant assessment of the patient's condition.

Key words Severe abdominal infection; Endotoxin; Tumor necrosis factor-alpha; Interleukin-10; Lactulose/mannitol ratio

严重腹腔感染的发生发展,可以导致感染性休克或者败血症、多器官功能衰竭,临床预后不佳^[1,2]。对严重腹腔感染发病机制的研究发现,炎症反应或者由于内毒素释放导致的腹膜损伤,是促进病情进展的核心因素^[3,4]。内毒素(endotoxin, ET)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF- α)、白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)等因子在腹腔感染的患者中异常表达^[5,6];尿乳果糖/甘露醇(lactulose/manitol, L/M)比值的波动能导致肠道上

皮黏膜的免疫屏障或者炎症损伤^[7]。因此本研究探讨严重腹腔感染患者尿L/M比值、血浆ET、TNF- α 、IL-10水平的变化及与病情进展的关系。

资料与方法

一般资料 选取2013年3月~2016年10月在新疆维吾尔自治区人民医院治疗的严重腹腔感染患者83例(男45,女38),年龄41~70岁,平均(60.21 $\pm$ 9.84)岁;原发病:胃穿孔28例,十二指肠穿孔9例,急性化脓性胆囊炎24例,急性化脓性胆管炎22例。纳入标准:①严重腹腔感染诊断符合美国胸科

* 通信作者:肖东, E-mail:inspiron1986@163.com

医师学会制定的标准^[8];②急性生理学与慢性健康状况评分Ⅱ(acute physiology and chronic health evaluation, APACHE Ⅱ) ≥ 8 分。排除合并外伤、免疫缺陷性疾病、恶性肿瘤、终末期肝肾疾病等,近3个月内服用过激素或免疫抑制剂者。本研究经医院伦理委员会批准,患者及家属知情并签署知情同意书。

根据患者入院时 APACHE Ⅱ评分分组,8~10分为轻型组,11~15分为中型组, ≥ 16 分为重型组。总分0~71分,分值越高,表明患者病死率越高。3组患者性别、年龄比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

表1 3组患者一般资料比较

组别	例	性别(例)		年龄(岁)
		男	女	
轻型组	24	13	11	60.4 $\pm$ 8.4
中型组	32	17	15	61.3 $\pm$ 9.1
重型组	27	15	12	60.4 $\pm$ 10.0

治疗方法 入组患者均给予吸氧、心电监护、半卧位等常规治疗,在药物敏感实验结果出来前72 h,采用经验性治疗措施,细菌学培养结果回报后,根据药物敏感性结果选择抗生素。对于胃、十二指肠穿孔、急性化脓性胆囊炎、急性化脓性胆管炎患者均采用急诊手术,术中放置鼻空肠营养管及术区放置引流管,引流物常规送培养,术后给予抗生素抗感染治疗。

检测方法 术前和术后1周,常规采集患者肘静脉血3 mL,1 000 r/min离心(离心半径10 cm)5 min,采用生物酶联免疫吸附法检测血浆ET、TNF- α 和IL-10水平,试剂盒购自罗氏生物检测应用公司,配套试剂及仪器购自南京伯斯金生物科技有限公司。

尿L/M比值的测定 术后第1天和第1周,经

鼻空肠营养管注入25 mL甘露醇和20 mL乳果糖,收集患者注入液体后6h内的全部尿液,用高效液相色谱仪(赛默飞世尔科技有限公司)和示差折光检测器(德国Schambeck)按标准操作;用HS色谱工作站(赛默飞世尔科技有限公司)对色谱图形进行积分处理,根据测得的峰面积建立L和M的标准曲线计算公式,并计算尿L/M比值。

统计学处理 采用SPSS 19.0统计软件,计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较使用方差分析,两两比较采用LSD检验。计数资料比较使用 χ^2 检验,相关性采用Pearson相关或Spearman秩相关分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

尿L/M比值比较 术后第1天,重型组尿L/M比值明显高于轻型组和中型组($P < 0.05$);各组术后第1周尿L/M比值均较术后第1天明显降低(均 $P < 0.05$);重型组术后第1周尿L/M比值仍明显高于轻型组和中型组($P < 0.05$),见表2。

表2 各组患者尿L/M比值比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例	术后第1天	术后第1周
轻型组	24	2.31 $\pm$ 0.57 ^{*#}	0.17 $\pm$ 0.04 ^{*△}
中型组	32	4.50 $\pm$ 0.74 [*]	1.01 $\pm$ 0.05 ^{*△}
重型组	27	5.61 $\pm$ 0.82	4.75 $\pm$ 0.92 [△]

注:与重型组比较,^{*} $P < 0.05$;与中型组比较,[#] $P < 0.05$;与本组术后第1天比较,[△] $P < 0.05$

血浆ET、TNF- α 和IL-10水平比较 术前,重型组血浆ET、TNF- α 和IL-10水平明显高于轻型组和中型组($P < 0.05$);术后1周3组上述指标水平均较术前明显降低($P < 0.05$);重型组术后1周上述指标水平仍明显高于轻型组和中型组($P < 0.05$),见表3。

表3 3组患者血浆ET、TNF- α 和IL-10水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例	ET(EU/mL)		TNF- α (ng/L)		IL-10(ng/L)	
		术前	术后1周	术前	术后1周	术前	术后1周
轻型组	24	0.14 $\pm$ 0.04 [*]	0.06 $\pm$ 0.02 ^{*△}	212.18 $\pm$ 43.92 [*]	89.46 $\pm$ 24.18 ^{*△}	60.02 $\pm$ 17.80 [*]	32.27 $\pm$ 23.35 ^{*△}
中型组	32	0.25 $\pm$ 0.03 [*]	0.12 $\pm$ 0.02 ^{*△}	322.40 $\pm$ 50.42 [*]	165.29 $\pm$ 41.32 ^{*△}	89.38 $\pm$ 20.15 [*]	54.39 $\pm$ 19.22 ^{*△}
重型组	27	0.47 $\pm$ 0.04	0.27 $\pm$ 0.04 [△]	413.27 $\pm$ 47.81	304.38 $\pm$ 50.42 [△]	114.28 $\pm$ 19.55	90.43 $\pm$ 15.62 [△]

注:与重型组比较,^{*} $P < 0.05$;与本组术前比较[△] $P < 0.05$

相关分析 Spearman秩相关分析显示:尿L/M比值、血浆ET、TNF- α 、IL-10水平分别与患者病情呈正相关($r = 0.410$ 、 0.322 、 0.301 和 0.314 , $P < 0.05$),而血浆ET、TNF- α 、IL-10水平分别与尿L/M比值无相关性($P > 0.05$),见表4。

表4 各指标与患者病情相关分析

指标	与患者病情 r_s	P
L/M	0.410	< 0.05
ET	0.322	< 0.05
TNF- α	0.301	< 0.05
IL-10	0.314	< 0.05

讨 论

严重腹腔感染的病因较多,急性胰腺炎、严重的肝肾功能损伤或者由于自身免疫性因素导致的免疫功能抑制,均可以促进严重腹腔感染的发生。临床上严重腹腔感染的病死率较高,远期肝肾功能衰竭或者心肺功能异常的发生率较高,致残率可达 5% 以上^[9]。越来越多的研究证实,细胞炎症因子或者肠道局部的免疫屏障打破等,对于严重腹腔感染的进展具有极为重要的作用,相关因子的异常表达能够在促进内毒素产生、损伤肠道或者腹膜上皮细胞的完整性等方面发挥作用^[10,11]。

尿 L/M 比值是反映腹膜通透性的重要指标。ET 可以促进毒性蛋白颗粒对于腹膜上皮细胞的凋亡作用,加剧腹膜细胞的炎症性损伤,诱导自然杀伤性 T 淋巴细胞对于腹膜的侵害^[12];TNF- α 和 IL-10 的高表达,可以影响到下游炎症信号通路 Rho 激酶 (ROCK) 的表达,TNF- α 和 IL-10 的激活在促进广泛性腹腔感染、败血症等发生方面均具有一定的临床意义^[13,14]。本研究显示,不同病情的腹腔感染患者其尿 L/M 比值均较高,提示在腹腔感染患者体内存在明显的腹膜通透性的改变,而重型组患者的尿 L/M 比值明显高于轻型组或者中型组 (均 $P < 0.05$),提示患者的病情越重,其腹膜的损伤越为严重,腹膜的通透性越高。傅强等^[15] 回顾性分析 57 例严重腹腔感染患者的临床资料后发现,在第 1、3、7d,死亡组患者的尿 L/M 比值逐渐升高,存活组患者的尿 L/M 比值逐渐下降。本研究显示,ET 的释放或者 TNF- α 及 IL-10 在重型组患者血浆中的表达较高,提示内毒素或者其他细胞炎症因子的激活在促进腹腔感染的病情进展过程中具有重要价值。患者术后的相关炎症因子指标虽然相对术前有所下降,但重型组患者的相关指标仍然高于中型组及轻型组,提示 ET、TNF- α 和 IL-10 等可以作为临床上辅助评估腹腔感染治疗效果的重要依据。在治疗转归中,腹膜局部炎症的消退可以负反馈调节机制抑制肥大细胞或者巨噬细胞分泌 TNF- α 和 IL-10,从而导致相关指标的下降。另外,ET 在治疗过程中的下降,主要考虑与细菌等病原体的繁殖抑制有关,同时也考虑与腹膜自身免疫屏障功能的恢复有关。本研究结果显示,尿 L/M 比值、血浆 ET、TNF- α 和 IL-10 水平分别与患者病情严重程度呈正相关,进一步提

示相关指标在评估腹腔感染病情中的价值。可以作为临床上辅助评估患者病情的重要依据。

参 考 文 献

- 1 Lee CC, Tu KH, Chen HH, et al. Risk factors for drainage-requiring ascites after refractory peritonitis in peritoneal dialysis patients [J]. *Int Urol Nephrol*, 2016, 48(10): 1721-1730.
- 2 姚志军, 陈兴旺, 周华锋, 等. 严重脓毒症早期性激素水平与器官损伤的相关性及对预后的影响 [J]. *内科急危重症杂志*, 2015, 21(6): 432-434.
- 3 Karagozian R, Rutherford AE, Christopher KB, et al. Spontaneous bacterial peritonitis is a risk factor for renal failure requiring dialysis in waitlisted liver transplant candidates [J]. *Clin Transplant*, 2016, 30(5): 502-507.
- 4 薛庆亮, 贾金虎, 刘杜姣. 脓毒症与炎症因子的研究进展 [J]. *临床肺科杂志*, 2015(2): 335-336.
- 5 张宗祥, 金骏, 方迪龙, 等. 外科腹腔感染患者 PCT 与 TNF- α 及 CRP 和 IL-6 水平与感染程度的研究 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2017(20): 4712-4715.
- 6 许震, 孙生安, 刘帅峰, 等. 左氧氟沙星不同用药方法对急性化脓性阑尾炎术后切口感染及血清 sICAM-1、IL-8、TNF- α 的影响研究 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2016, 26(22): 5169-5171.
- 7 李霞, 何攀文, 李志彬, 等. 肝硬化自发性腹膜炎患者血清及腹水内毒素、降钙素原的表达及临床检测意义 [J]. *中西医结合肝病杂志*, 2016, 26(5): 272-274.
- 8 Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine [J]. *Chest*, 1992, 101(6): 1644.
- 9 Launey Y, Duteurtre B, Larmet R, et al. Risk factors for mortality in postoperative peritonitis in critically ill patients [J]. *World J Crit Care Med*, 2017, 6(1): 48-55.
- 10 李璐, 王铁云, 赖学莉, 等. 222 例次腹膜透析相关性腹膜炎的转归与预后分析 [J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2015, 16(3): 244-246.
- 11 廖应英, 孙泽群, 陈俊, 等. 急性重症胰腺炎患者早期肠黏膜屏障功能与 T 细胞亚群的相关性分析 [J]. *临床消化病杂志*, 2017(5): 267-270.
- 12 Szeto CC, Lai KB, Chow KM, et al. Dialysate bacterial endotoxin as a prognostic indicator of peritoneal dialysis related peritonitis [J]. *Nephrology (Carlton)*, 2016, 21(12): 1069-1072.
- 13 郭大斌, 陈丽, 雷永珍, 等. 大青龙汤联合西药治疗败血症的临床研究 [J]. *中华中医药学刊*, 2014(5): 1216-1218.
- 14 杨帆, 赵允召, 陈钰, 等. 连续静脉-静脉血液滤过对严重腹腔感染血浆内毒素及细胞因子清除能力研究 [J]. *中国实用外科杂志*, 2014(5): 444-446.
- 15 傅强, 崔乃强, 杜超, 等. 严重腹内感染致肠屏障功能障碍与免疫失衡的相关性 [J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2011, 17(5): 461-464.

(2017-06-27 收稿 2018-06-30 修回)