

危重症患者急性胃肠损伤血清学评估的研究进展^{*}

复旦大学附属中山医院青浦分院 雍陟 章美元 范志文 孙维兰 汤彦^{*}, 上海 201700

关键词 急性胃肠损伤; 肠功能障碍; 标志物; 重症监护病房

中图分类号 R573 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20200105

胃肠道功能是多器官功能障碍综合征重要的组成部分,肠黏膜屏障功能的破坏加速其发展更被认为是重要的触发因素。研究显示,重症病房里胃肠道功能不全的发病率多达 59%^[1],急性胃肠损伤诊断的标准和检测的指标至今仍无理想的公认方案。本文介绍急性胃肠损伤的概念及其相关血清学标志物新进展。

急性胃肠损伤的定义及分级

定义 自上世纪 50 年代“肠衰竭”首次在文献中出现,到“肠功能障碍”代替“肠衰竭”。目前在重症监护领域更多使用“急性胃肠损伤”(acute gastrointestinal injury, AGI)。2012 年,欧洲危重症医学会在指南中明确定义 AGI 为急性疾病本身导致的危重症患者胃肠道功能障碍,可分为原发性和继发性 2 种。原发性 AGI 指消化系统的原发病变或直接损伤所致胃肠道损伤,继发性 AGI 则是指重症患者本身的宿主反应而非肠道原发疾病所致的胃肠道损伤^[2]。

分级 根据患者的严重程度,欧洲危重症医学会在指南中将 AGI 分为 4 级^[2]:①AGI I 级:存在胃肠功能不全或衰竭的风险;②AGI II 级:胃肠功能障碍,需要给予一定的干预措施才能满足机体对营养和液体的需要;③AGI III 级:胃肠功能衰竭,虽然给予干预措施,胃肠功能仍不能恢复,全身整体状况没有改善;④AGI IV 级:胃肠功能衰竭且伴有远隔器官功能障碍,发展成为直接危及生命的因素。

急性胃肠损伤的检测

鉴于胃肠功能的复杂性和临床无法取到病理标本研究的特殊性,目前尚未有统一的诊断标准,临床

表现对胃肠功能障碍的诊断非常重要。本文血液学检测因其方便、快捷、准确的特点,而被临床常用。急性胃肠损伤实验室血液学检测指标如下。

传统生物标志物 目前临床上常用的传统生物标志物^[3]大致可以分为:①反应炎症状态的指标^[4],如 C-反应蛋白,降钙素原;②反映组织缺血程度的标志物,如碱剩余、乳酸;③非特异性小肠酶,如乳酸脱氢酶、天门冬氨酸转氨酶(AST)、肌酸激酶;④凝血活性标记物^[5],如 D-二聚体;⑤其它:白细胞介素 1,肿瘤坏死因子 α 等。

作为组织损伤或炎症的非特异性指标,它们可以反映胃肠道或机体组织伤害的严重程度,如 D-二聚体和降钙素原在诊断或排除急性肠缺血和坏死具有极高的价值,但由于特异性和敏感度的缺乏,传统生物标志物的实际应用价值有限。

特异性血清标志物

肠型脂肪酸结合蛋白 肠型脂肪酸结合蛋白(intestinal fatty acid-binding protein, I-FABP)是一种小分子水溶性的胞质蛋白,分子量约为 14-15 kDa,在人体中主要分布在十二指肠至回肠的绒毛上皮细胞的顶端(约占到成熟肠道细胞的胞质蛋白含量的 2%~3%)。生理条件下,血液中 I-FABP 含量极低,一旦肠道受到缺血、缺氧、再灌注损伤等刺激时,会迅速释放进入血液循环中^[3,6],使血中 I-FABP 含量升高。与肝型脂肪酸结合蛋白^[7]作为一种新型肾小管损伤标志物类似,I-FABP 作为小肠特有的生物标志物,其在肠道功能障碍的检测方面的应用潜力巨大。

值得注意的是,由于半衰期较短(11 min),I-FABP 进入循环血液后会被快速清除,通过肾脏进入尿液,因此有学者认为对于非休克状态下的患者,尿液 I-FABP 水平更适用于临床需要,后者的使用更为方便、廉价并且无创^[8]。尽管还存在着不一样的声音^[6],实际的临床使用更会受到诸如急性小肠结肠炎、克罗恩病、溃疡性结肠炎等其他类型的小肠疾

^{*}基金项目:上海市医学重点专科项目(No:ZK2015A35);
上海市青浦区卫生系统领先学科项目(No:WL2015-04);
国家自然科学基金资助项目(No:81471840)

^{*}通信作者:汤彦, E-mail:15821363280@163.com

病的影响,I-FABP 依然是目前最有希望和潜力的特异性血清标记物。

α -谷胱甘肽 S-转移酶 谷胱甘肽 S-转移酶 (glutathione s-transferase, GSTs) 广泛存在于机体细胞中。按照结构特征的不同, GSTs 被分为 α 、 μ 、 π 、 θ 等不同的亚型。其中 α -GST 在肠道中主要分布于绒毛上皮细胞,这也是各种应激刺激造成肠道损伤发生时的常见部位^[9]。

早在 1999 年, Delaney 等^[10]便从急腹症病人身上发现血清 α -GST 水平可以准确预测急性肠系膜缺血 (acute mesenteric ischemia, AMI) 发生。一项针对 AMI 的前瞻性评估也表明, α -GST 相比常规检查对 AMI 的预测更加准确,与血液乳酸水平联合后的综合评价指标能够将检测肠缺血的灵敏度提高到 97%^[11]。杨建军等^[12]近期关于肠梗阻的研究结果也表明 α -GST 与肠梗阻患者肠黏膜的损伤存在紧密联系,使我们更加确定其在危重症患者肠道功能障碍诊断中的应用价值。

D-乳酸 乳酸存在 2 种共轭形式: L-异构体和 D-异构体。其中, L-乳酸是组织缺血常用的标志物,其血浆浓度水平在一定程度上可以协助早期肠缺血的诊断,但是作为机体组织缺血期间糖酵解的主要产物, L-乳酸不能作为肠缺血特有的标记物。相比之下,主要来源于肠道菌群的 D-乳酸更具特异性^[13]。正常情况下,人体血浆中 D-乳酸的水平极低,一旦肠道发生缺血,伴随着肠黏膜以及毛细血管通透性的增加, D-乳酸可以迅速通过门静脉系统进入血液循环从而引起血浆 D-乳酸水平的上升^[14]。丹麦学者 Nielsen 等^[15]在肠缺血长白猪模型上的研究明确了 D-乳酸在肠缺血诊断中的价值: D-乳酸可以作为腹腔间隔室综合征所引起急性肠缺血的潜在标志物。此外, Shi H 等^[6]研究也表明监测血浆 D-乳酸水平能够很好地反映重症患者胃肠道的损伤和恢复情况。

瓜氨酸 血液中的瓜氨酸由肠细胞产生,具有保护肠道、减轻外源刺激所致肠黏膜损伤的功能^[16]。瓜氨酸还可以作为反映小肠上皮细胞功能和数量的指标,这个发现首先来自于 Crenn 等^[17]对短肠综合征患者的研究,再后来对瓜氨酸的研究扩展到病毒性肠炎、肠移植、克罗恩病等,血浆瓜氨酸水平在肠道损伤方面表现出了较高的诊断价值^[18]。Piton G 等^[19]在对重症监护室里 67 例重症患者进行研究时发现,患者第一天血浆瓜氨酸的平均降低幅度不仅与低谷氨酰胺和精氨酸浓度值有关,还和血

浆中 CRP 浓度、院内感染率和患者死亡率存在紧密的联系,进一步的多变量分析也证明了这点。在重症患者中, 24h 血浆瓜氨酸浓度的降低是独立的死亡因素,可以作为急性肠衰竭的标志物之一。由于该实验在开始时排除了小肠原发疾病和慢性肾衰竭患者,瓜氨酸是否可以作为重症患者急性肠道损伤的标志物尚需进一步研究。

二胺氧化酶 二胺氧化酶 (diamine oxidase, DAO) 是一种广泛存在于哺乳动物小肠黏膜或纤毛上皮中的具有高度活性的胞内降解酶,可以分解代谢包括组胺、二胺在内的多种生物活性物质,并且通过调节细胞内离子平衡、影响传导通路等方式对肠道黏膜屏障起到保护作用。正常机体血浆中 DAO 的活性很低,当肠黏膜受到炎症、创伤或局部缺血等刺激时,会导致 DAO 的释放,肠道中 DAO 活性降低而血液中 DAO 活性增高。因此,血浆 DAO 活性被认为是早期诊断急性肠黏膜受损的重要指标^[20, 21]。

Zhao 等^[22]使用新西兰白兔构建出血性休克模型,并通过控制失血量以及持续时间从而模拟不同程度的肠缺血再灌注损伤,实验结果表明血清 DAO 水平与 Chiu 氏评分正相关,与肠紧密连接蛋白表达量负相关,血清 DAO 水平可以反映失血性休克时肠道损伤的严重程度。李军等^[23]发现多发伤患者血浆 DAO 水平与急性胃肠损伤程度明显正相关,血浆 DAO 水平可被临床用于多发伤患者急性胃肠损伤分级的监测评估。

三叶因子家族 三叶因子家族由 3 种小分子调节蛋白组成,在具有粘液分泌功能的肠道杯状细胞中高水平表达,具有抗酸、耐碱以及抗蛋白酶消化等特性。肠三叶因子具有保护并修复受损胃肠上皮的功能,有助于胃肠道溃疡的修复^[24, 25]。临床研究结果表明血清三叶因子水平与胃肠道损伤严重程度呈正相关,当肠黏膜发生缺血缺氧损伤后,肠三叶因子水平随之上升,三叶因子有助于患者的早期诊断和治疗^[26, 27]。

细菌易位及血浆内毒素含量检测

创伤应激引起的肠道缺血缺氧、再灌注损伤以及细菌自身的过度繁殖导致肠黏膜屏障发生损害时,存在于肠腔内的细菌和内毒素便会穿过肠黏膜屏障进入肠系膜淋巴结、门静脉系统,继而进入血液循环。

细菌易位检测 在外周血中如果发现大肠杆菌、变形杆菌、肺炎克雷伯杆菌等肠源性细菌,可以

间接推断肠黏膜屏障的破坏。目前,除了血培养、平板接种等传统的检测方法外,快速评估细菌 16S rRNA 基因存在的 PCR 方法在诊断血流感染中表现出较高的敏感性,由于大大缩短了检测时间,更加符合重症患者的需要,值得临床推广应用^[28]。

血浆内毒素含量检测 内毒素是革兰氏阴性菌细胞壁的主要成分,包括特异性多糖、非特异性多糖和类脂 A 三部分。目前用于内毒素测定的常用方法为鲎试剂法^[29],从凝胶法的半定量发展到比色法的微量测定。微量测定的灵敏度和精确度更高,更加适合血液中微量内毒素的测定。

其它 研究报道的血清生物学标志物还有很多,如海藻糖酶、平滑肌肌动蛋白、应激活化蛋白激酶等,但是研究方法均尚不成熟。

总结与展望

目前,欧洲危重症医学会已经对急性胃肠损伤提出了明确的定义以及分级指南,对于识别患者胃肠功能紊乱的严重程度和判断预后起到了一定的作用。但尚缺乏诊断相关的血清学标志物指标,随着认识和研究的深入,现行血清学标志物的联合应用诊断以及多中心大样本的临床研究数据的出现,将会推动急性胃肠损伤的早期诊断水平。

参考文献

- Reintam A, Parm P, Kitus R, et al. Gastrointestinal symptoms in intensive care patients[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2009, 53(3): 318-324.
- Reintam BA, Malbrain ML, Starkopf 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 Med*, 2012, 38(3): 384-394.
- Matsumoto S, Sekine K, Funaoka H, et al. Diagnostic performance of plasma biomarkers in patients with acute intestinal ischaemia[J]. *Br J Surg*, 2014, 101(3): 232-238.
- 魏锋, 宫小慧, 董海涛, 等. 血清降钙素原水平对严重脓毒症患者病情及预后价值分析[J]. *内科急危重症杂志*, 2019, 25(1): 69-88.
- 魏娟, 汪芳裕. 急性重度溃疡性结肠炎的病情判断和内科救治[J]. *内科急危重症杂志*, 2019, 25(1): 10-14.
- Shi H, Wu B, Wan J, et al. The role of serum intestinal fatty acid binding protein levels and D-lactate levels in the diagnosis of acute intestinal ischemia[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2015, 39(3): 373-378.
- 庞静, 韩林, 黄敏燕, 等. 乌司他丁对脓毒症急性肾损伤患者尿 NGAL、KIM-1、L-FABP 水平的影响[J]. *内科急危重症杂志*, 2017, 23(2): 133-135.
- Salim SY, Young PY, Churchill TA, et al. Urine intestinal fatty acid-binding protein predicts acute mesenteric ischemia in patients[J]. *J Surg Res*, 2017, 209: 258-265.
- Khurana S, Corbally MT, Manning F, et al. Glutathione S-transferase: a potential new marker of intestinal ischemia[J]. *J Pediatr Surg*, 2002, 37(11): 1543-1548.
- Delaney CP, O'Neill S, Manning F, et al. Plasma concentrations of glutathione S-transferase isoenzyme are raised in patients with intestinal ischaemia[J]. *Br J Surg*, 1999, 86(10): 1349-1353.
- Gearhart SL, Delaney CP, Senagore AJ, et al. Prospective assessment of the predictive value of alpha-glutathione S-transferase for intestinal ischemia[J]. *Am Surg*, 2003, 69(4): 324-329.
- 杨建军, 秦环龙. 组氨酸脱羧酶、D-乳酸盐及 α -谷胱甘肽 S-转移酶在肠梗阻患者肠黏膜损伤诊断中的价值[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2011(12): 1248-1253.
- Nielsen C, Mortensen FV, Erlandsen EJ, et al. L- and D-lactate as biomarkers of arterial-induced intestinal ischemia: an experimental study in pigs[J]. *Int J Surg*, 2012, 10(6): 296-300.
- Shi H, Wu B, Wan J, et al. The role of serum intestinal fatty acid binding protein levels and D-lactate levels in the diagnosis of acute intestinal ischemia[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2015, 39(3): 373-378.
- Nielsen C, Kirkegaard J, Erlandsen EJ, et al. D-lactate is a valid biomarker of intestinal ischemia induced by abdominal compartment syndrome[J]. *J Surg Res*, 2015, 194(2): 400-404.
- Lai CH, Lee CH, Hung CY, et al. Oral citrulline mitigates inflammation and jejunal damage via the inactivation of neuronal nitric oxide synthase and nuclear factor-kappaB in intestinal ischemia and reperfusion[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2017, 41(3): 422-435.
- Crenn P, Coudray-Lucas C, Thuillier F, et al. Postabsorptive plasma citrulline concentration is a marker of absorptive enterocyte mass and intestinal failure in humans[J]. *Gastroenterology*, 2000, 119(6): 1496-1505.
- Shen LJ, Guan YY, Wu XP, et al. Serum citrulline as a diagnostic marker of sepsis-induced intestinal dysfunction[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2015, 39(2): 230-236.
- Piton G, Manzon C, Monnet E, et al. Plasma citrulline kinetics and prognostic value in critically ill patients[J]. *Intensive Care Med*, 2010, 36(4): 702-706.
- 侯玥, 宫平, 杨羽, 等. 血清二胺氧化酶测定的临床应用进展[J]. *中国实验诊断学*, 2015(11): 1985-1987.
- Karabulut KU, Narci H, Gul M, et al. Diamine oxidase in diagnosis of acute mesenteric ischemia[J]. *Am J Emerg Med*, 2013, 31(2): 309-312.
- Zhao L, Luo L, Jia W, et al. Serum diamine oxidase as a hemorrhagic shock biomarker in a rabbit model[J]. *PLoS One*, 2014, 9(8): e102285.
- 李军, 欧阳军, 夏晶晶. 多发伤患者血浆二胺氧化酶与急性胃肠损伤分级的相关性研究[J]. *中华灾害救援医学*, 2016(1): 22-24.
- Kjellev S. The trefoil factor family-small peptides with multiple functionalities[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2009, 66(8): 1350-1369.
- Lin J, Sun Z, Wei Z, et al. Protective effects of intestinal trefoil factor (ITF) on gastric mucosal epithelium through activation of extracellular signal-regulated kinase 1/2 (ERK1/2)[J]. *Mol Cell Biochem*, 2015, 404(1): 263-270.
- 张妮, 朱炜, 朱家睿, 等. 瓜氨酸、肠型脂肪酸结合蛋白、肠三叶因子在儿童危重症急性胃肠损伤诊断中的作用[J]. *临床儿科杂志*, 2015(07): 650-654.

(下转第 37 页)

表 4 ARDS 预后的多因素 Logistic 分析

影响因素	β	SE	Wald	P	OR	95% CI
C 反应蛋白	0.250	0.306	0.668	0.083	1.284	0.812 ~ 2.031
降钙素原	0.367	0.417	0.776	0.098	1.444	0.951 ~ 2.192
ALT	0.585	0.319	3.359	0.037	1.794	1.311 ~ 2.456
AST	0.282	0.423	0.444	0.064	1.326	0.816 ~ 2.154
总胆红素	0.400	0.451	0.785	0.052	1.491	0.960 ~ 2.316
Ccl6 蛋白	0.569	0.343	2.751	0.010	1.766	1.223 ~ 2.551
miRNA -122	0.682	0.319	4.572	0.006	1.978	1.358 ~ 2.881

靶基因转录、促进其降解。研究报道 miRNA -122 是急性肝损伤的早期标志物^[11]。miRNA -122 在 ARDS 引起的微血管损伤、微血管血流、细胞氧合中也具有重要作用^[12]。Wang 等^[13]研究表明 miRNA -122 可作为 ARDS 的标志物且与患者 28 d 生存率相关。本研究中 ARDS 组 miRNA -122 蛋白水平显著高于对照组,死亡组显著高于存活组,表明 miRNA -122 参与疾病的进展。Kaplan-Meier 分析结果显示 miRNA -122 表达与 ARDS 患者生存率显著相关,miRNA -122 低表达组生存率显著高于高表达组。Logistic 单因素、多因素分析显示 miRNA -122 是影响患者预后的危险因素。

参考文献

- 林锦乐,傅莹,曾世永,等.急性呼吸窘迫综合征患者血清 Clara 细胞蛋白 16 表达及与肺顺应性关系[J].中华实用诊断与治疗杂志,2018,32(3):265-268.
- 周巧.微 RNAs 调控 p38MAPK 信号通路疾病关系的研究进展[J].重庆医学,2018,47(16):104-106.
- 郝金香,许俊旭,梁勇,等. miR - 122 联合 APACHE II 评分对 ARDS 患者预后的评估价值[J].中华危重病急救医学,2019,31(6):694-698.
- 中华医学会重症医学分会.急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征诊断和治疗指南(2006)[J].中国实用外科杂志,2007,28(1):19-28.
- Murray JF, Matthay MA, Luce JM, et al. An expanded definition of the

adult respiratory distress syndrome[J]. Am Rev Respir Dis, 1988, 138(3):720-723.

- Lin J, Zhang W, Wang L, et al. Diagnostic and prognostic values of Club cell protein 16 (CC16) in critical care patients with acute respiratory distress syndrome[J]. J Clin Lab Anal, 2017, 32(2):32-40.
- 钟萍,范贤明,蒋雪莲,等. COPD 稳定期患者血清 IL-6、IL-18、CC16 水平与肺功能及 CAT 评分的关系[J].实用医学杂志,2016,32(21):3547-3551.
- 张学城,陈东.围急性呼吸窘迫综合征血清 CC16 蛋白水平的预警意义[J].罕少疾病杂志,2016,23(5):11-12.
- 侯昌权,陈文凯.连续性静脉-静脉血液滤过治疗急性呼吸窘迫综合征患者炎症因子水平及动脉血气的影响[J].内科急危重症杂志,2017,23(1):37-39.
- 秦衡,王导新.中青年和老年中、重度急性呼吸窘迫综合征患者的预后相关危险因素分析[J].现代医药卫生,2017,33(14):2087-2090.
- Rahmel T, Rump K, Adamzik M, et al. Increased circulating microRNA-122 is associated with mortality and acute liver injury in the acute respiratory distress syndrome [J]. BMC Anesthesiol, 2018, 18(1):75-87.
- 陈军,谭德敏,陈绵军.急性呼吸窘迫综合征患者氧合指数、血管外肺水指数的动态变化及其临床意义[J].内科急危重症杂志,2018,24(2):150-152.
- Wang C Y, Calfee C S, Paul D W, et al. One-year mortality and predictors of death among hospital survivors of acute respiratory distress syndrome[J]. Intensive Care Med, 2014, 40(3):388-396.

(2018-11-26 收稿 2019-07-03 修回)

(上接第 21 页)

- Kawai T, Takagi Y, Fukuzawa M, et al. The role of trefoil factor family in apparently healthy subjects administered gastroprotective agents for the primary prevention of gastrointestinal injuries from low-dose acetylsalicylic acid: a preliminary study [J]. J Clin Biochem Nutr, 2011, 49(2):136-140.
- Su G, Fu Z, Hu L, et al. 16S Ribosomal ribonucleic acid gene poly-

merase chain reaction in the diagnosis of bloodstream infections: a systematic review and meta-analysis [J]. PLoS One, 2015, 10(5):e127195.

- Su W, Ding X. Methods of endotoxin detection [J]. J Lab Autom, 2015, 20(4):354-364.

(2019-03-11 收稿 2020-01-17 修回)