

降钙素原、白介素6、瓜氨酸和肠三叶因子水平对严重多发伤伴发急性胃肠损伤有预测价值

黄承 田仁富 朱顺 杨先芹

恩施土家族苗族自治州中心医院重症医学科,湖北恩施 445000

摘要 目的:探讨降钙素原(PCT)、白介素(IL)-6、瓜氨酸、肠三叶因子(ITF)对多发伤患者并发急性胃肠损伤(AGI)的预测价值。方法:分析130例严重多发伤患者临床资料,按照入院72h内是否出现AGI,分为AGI组(71例)和无AGI组(59例)。比较2组血清PCT、IL-6、瓜氨酸和ITF水平变化。采用多因素Logistic回归分析影响严重多发伤患者并发AGI的危险因素。结果:2组患者伤后第1、3、5天的PCT、IL-6、瓜氨酸及ITF水平比较,差异均有统计学差异(P 均 <0.05)。多因素Logistics回归分析显示,血清IL-6、瓜氨酸是影响严重多发伤患者并发AGI的独立危险因素(P 均 <0.05)。结论:严重多发伤并发AGI患者的血降钙素原、IL-6和ITF水平明显升高,瓜氨酸水平逐渐降低再升高,这些指标是影响AGI发生的危险因素。

关键词 严重多发伤;急性胃肠损伤;相关性分析

中图分类号 R573 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzz20240116

Predictive value of procalcitonin, interleukin-6, citrulline, and intestinal trefoil factor in severe multiple injuries accompanied by acute gastrointestinal injury HUANG Cheng, TIAN Ren-fu, ZHU Shun, YANG Xian-qin. Intensive Care

Department of Enshi Tujia and Miao Autonomous Prefecture Central Hospital, Hubei Enshi 445000, China

Corresponding author: HUANG Cheng, E-mail: hangc210@163.com

Abstract Objective: To explore the predictive value of procalcitonin (PCT), interleukin-6 (IL-6), citrulline, and intestinal trefoil factor (ITF) in patients with multiple injuries complicated with acute gastrointestinal injury (AGI). Method: The clinical data of 130 patients with severe multiple injuries were analyzed and divided into AGI group (71 cases) and non-AGI group (59 cases) based on whether AGI occurred within 72 h of admission. The changes in serum PCT, IL-6, citrulline, and ITF levels were compared between two groups. The multiple logistic regression analysis was used to identify the risk factors for AGI in patients with severe multiple injuries. Result: There were statistically significant differences ($P < 0.05$) in the levels of PCT, IL-6, citrulline, and ITF between the two groups on the first, third, and fifth day after injury. Multivariate logistic regression analysis showed that serum IL6 and citrulline were independent risk factors for AGI in patients with severe multiple injuries (all $P < 0.05$). Conclusion: The levels of procalcitonin, L6, and TF in patients with severe multiple injuries complicated by AGI significantly increase, while the levels of citrulline gradually decrease and then increase. These indicators are risk factors affecting the occurrence of AGI.

Key words Severe multiple injuries; Acute gastrointestinal injury; Correlation analysis

胃肠道对缺氧缺血敏感,严重创伤后易发生急性胃肠损伤(acute gastrointestinal injury, AGI)^[1,2]。降钙素原(PCT)是一种内源性肽类激素,在多发性创伤后血清降钙素原水平升高。白介素6(IL-6)是一种细胞因子,参与调节机体免疫系统和炎症反应。瓜氨酸和肠三叶因子(intestinal trefoil factor, ITF)与肠道屏障功能紊乱有关,多发伤后二者血浆水平升高与肠道损伤程度密切相关。本研究检测多发伤患者上述指标的水平变化并分析其与AGI发生之间的关系。

资料与方法

1. 一般资料:收集2018年1月-2020年1月入住恩施土家族苗族自治州中心医院重症医学科的严重多发伤患者130例的临床资料。纳入标准:①满足2012年欧洲危重病协会关于多发伤的诊断和分级^[3]中关于多发伤的相关指征且创伤严重程度评分 ≥ 16 (AIS-2005版);②受伤24h内入院;③伤后生存时间超过7d。排除标准:①有严重电解质紊乱;②合并慢性胃肠道疾病;③患严重恶性疾病。以入院72h内有无AGI发生将患者分为伴发AGI组

71例和无AGI组59例。AGI根据2012年欧洲危重病协会腹部疾病组关于AGI的诊断和分级标准进行^[3],凡出现呕吐、腹泻、消化道出血、肠鸣音减弱和肠扩张等临床症状任意一项的患者均可诊断AGI。本研究获医院伦理委员会批准(审批号:2019伦审第7号),患者或家属知情并签署同意书。

2. 实验室检测指标:在严重多发伤患者创伤后第1、3和5天取晨空腹外周静脉血5 mL,3 000转/min,离心15 min,取血清-80℃冰箱待检。采用免疫色谱检测法检测IL-6水平;将适量的甲醇滴入到0.5 mL的血清样本中,静置沉淀出其中蛋白质后,再另取一支干净的1.5 mL EP管装取10 g样本进行常规离心2 min,取干净的1.5 mL EP管装取上清并加入50 L衍生剂,再次常规离心2 min,完成离心后置于65℃的保温箱中,15 min后取10 μL样本使用高效液相色谱法测定瓜氨酸的水平^[4];采用双抗体夹心酶联免疫吸附法检测ITF含量,试剂盒来自武汉吉立德生物科技有限公司。

3. 记录所有患者临床资料:年龄、性别、受伤原因、受伤部位,受伤后入院1、3、5 d血清PCT、IL-6、瓜氨酸和ITF的检测结果。评估AGI组患者胃肠功能评分^[2]:麻痹性肠梗阻、应激性溃疡出血记3分;腹部严重胀气、肠鸣音减弱或消失记为2分;腹部胀气、肠鸣音略低记为1分。

4. 统计学分析:采用SPSS 22.0统计学软件。符合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组间多时点的检验采用重复测量方差分析,两两比较采用LSD- t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验;PCT、IL-6、瓜氨酸和ITF水平与AGI发生的相关性分析采用Spearman法;筛选影响严重多发伤并发AGI的危险因素采用多因素Logistic回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1. 一般资料:130例严重多发伤患者,AGI组71例(男43,女28),年龄22~54岁,平均(36.2 ± 14.2)岁;无AGI组59例(男35,女24),年龄20~58岁,平均(37.7 ± 13.9)岁。其中交通意外伤78例,坠落伤41例,挤压伤9例,爆炸伤2例;主要受伤部位:颅脑61例,胸部46例,盆骨、四肢30例,脊柱脊髓13例;其中2处脏器伤33例,3处脏器伤或以上12例。颅脑、胸部、盆骨四肢和脊髓脊柱的严重多发伤AGI发生率为54.1%、43.5%、56.7%和

38.5%(P 均 > 0.05),见表1。

表1 严重多发伤不同部位损伤患者AGI发生情况

	总数(例)	AGI[例(%)]
颅脑	61	33(54.1)
胸部	46	20(43.5)
盆骨、四肢	30	17(56.7)
脊髓、脊髓	13	5(38.5)

2. 血清PCT、IL-6、瓜氨酸及ITF水平:多发伤患者血清PCT、IL-6在1-5d呈逐渐降低趋势,无AGI组1~5d PCT、IL-6水平显著低于AGI组(P 均 < 0.05)。瓜氨酸呈现先降低后升高的趋势,且AGI组瓜氨酸水平显著低于无AGI组($P < 0.05$)。ITF水平呈逐渐升高趋势,且AGI组ITF水平显著低于无AGI组($P < 0.05$),见表2。

3. 影响严重多发伤伴发AGI的影响因素分析:以是否发生AGI为因变量,以血清PCT、IL-6、瓜氨酸和ITF水平为自变量进行多因素分析。多因素Logistics回归分析显示,IL-6和瓜氨酸水平升高是严重多发伤伴发AGI的独立危险因素(P 均 < 0.05),见表3。

讨论

在多发伤后的早期阶段,PCT、IL-6水平常常升高,会引起血管内皮细胞损伤和肠道屏障破坏,从而导致胃肠道功能异常,甚至引发严重的AGI^[5,6]。而ITF则是一种肠道黏膜特异性免疫调节因子,在肠道屏障的保护和修复中起着重要作用^[7]。因此,观察严重多发伤患者PCT、IL-6等生物标志物水平的变化,对于预测胃肠道功能异常,防治AGI等并发症具有非常重要的临床意义。

IL-6是一种细胞因子和重要的炎症介质,通常是免疫细胞对细菌、真菌、病毒等感染特异性的反应。在多发伤发生后,促炎细胞因子被激活,促使机体释放IL-6,IL-6作用于单核巨噬细胞和多形核粒细胞,进而产生更多的炎症因子^[8]。IL-6的升高提示创伤后炎症反应的程度和严重程度,本研究发现IL-6是严重多发伤患者发生AGI的独立危险因素。IL-6能够直接导致肠黏膜屏障的破坏、开放和细胞凋亡;同时,它也能够促进肠道松弛,导致细菌移行和感染。这些过程将导致迅速和剧烈的全身炎症反应,最终导致AGI^[9]。

瓜氨酸是一种主要以谷氨酰胺为前体的 α 氨基酸,主要由肠道上皮细胞中的精氨酸酰化酶合成,

表2 2组患者血清PCT、IL-6、瓜氨酸及ITF水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例	PCT (ng/L)			IL-6 (pg/mL)		
		伤后第1天	伤后第3天	伤后第5天	伤后第1天	伤后第3天	伤后第5天
无 AGI 组	59	1.51 ± 0.11	0.62 ± 0.47 ^a	0.26 ± 0.19 ^{ab}	130.82 ± 46.52	97.99 ± 50.03	83.95 ± 34.52 ^a
AGI 组	71	3.24 ± 0.27	2.91 ± 0.87 ^a	1.65 ± 0.97 ^{ab}	186.07 ± 82.10	161.31 ± 65.02 ^a	140.22 ± 57.15 ^{ab}
<i>t</i> 值		18.937	7.725	4.266	2.234	2.812	2.878
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	0.028	0.006	0.004

组别	例	瓜氨酸 (μmol/L)			ITF (ng/mL)		
		伤后第1天	伤后第3天	伤后第5天	伤后第1天	伤后第3天	伤后第5天
无 AGI 组	59	21.12 ± 4.34	17.40 ± 4.52	23.79 ± 3.17 ^a	3.02 ± 1.15	8.34 ± 1.57 ^a	10.01 ± 1.88 ^{ab}
AGI 组	71	18.07 ± 3.79	14.73 ± 3.67 ^a	20.94 ± 4.03 ^{ab}	3.91 ± 1.01	6.04 ± 1.22 ^a	6.74 ± 2.01 ^a
<i>t</i> 值		2.239	2.004	2.039	1.139	1.214	8.937
<i>P</i> 值		0.028	0.049	0.045	0.082	0.032	<0.001

注:与同组术后第1天比较,^a*P*<0.05;与无AGI损伤组术后第3天比较,^b*P*<0.05,*F*_{时间、交互、组别(PCT)}分别为80.564、1.155、107.801;*F*_{时间、交互、组别(IL-6)}分别为15.147、0.172、9;*F*_{时间、交互、组别(瓜氨酸)}分别为100.356、0.026、6.507;*F*_{时间、交互、组别(ITF)}分别为14.326、0.175、11.325

表3 严重多发伤患者伴发AGI的影响因素logisti回归分析

变量	回归系数	标准误	Wald ²	<i>P</i> 值	OR(95% CI)
PCT	0.144	0.007	4.121	0.044	1.772(0.651~1.247)
IL-6	0.711	0.214	12.477	0.005	2.107(1.388~2.411)
瓜氨酸	0.877	0.322	7.451	0.004	2.357(1.114~3.577)
ITF	-0.988	0.244	16.322	0.001	0.877(0.688~6.302)

可通过肾脏代谢合成精氨酸^[10]。目前认为,瓜氨酸合成减少是谷氨酰胺底物缺乏导致的,或与其代谢通路异常相关。瓜氨酸在诊断肠道屏障功能紊乱方面有潜在的临床应用。瓜氨酸水平与肠黏膜屏障功能有关,而肠黏膜屏障损伤是AGI的典型特征之一。研究表明,瓜氨酸水平可以评估肠道功能和损伤的严重程度。本研究中,严重多发伤患者的血清瓜氨酸浓度在入院时水平较低,可能是因为早期消化道黏膜发生缺血缺氧损伤时瓜氨酸表达增加,但伴随损伤进展,消化道黏膜坏死,ITF释放减少,消化道上皮细胞自我更新后瓜氨酸重新表达。这种U型动力学曲线与Grimaldi等^[11]研究结果一致。ITF作为三叶肽家族之一,通过与粘液糖蛋白结合稳定的凝胶覆盖肠黏膜表面实现对肠黏膜的保护作用^[12]。本研究发现,发生AGI的严重多发伤患者的血清ITF水平随时间逐渐增高,且低于非伴发AGI组,提示血清ITF可能参与了严重多发伤患者早期胃肠功能障碍,但是目前有研究发现ITF的曲线也是先升高后降低,考虑可能是因为随着损伤的进展,胃肠道黏膜坏死脱落,ITF释放减少。今后的研究中,需进一步探讨这些生物标志物的作用机制和相互关系,并开展更大规模的临床研究,以完善对严重多发伤和AGI的诊断和治疗策略。

参考文献

- 张聪,邓海,李镇文,等.严重多发伤后免疫紊乱与急性胃肠功能损伤间的关系[J].中华急诊医学杂志,2021,30(5):537-541.
- 张聪,邓海,李镇文,等.多发伤后急性胃肠功能损伤的影响因素研究[J].中华急诊医学杂志,2020,29(5):661-664.
- Reintam Blaser A, 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.
- 李娜,田芳,曲梁,等.柱前衍生-超高效液相色谱法测定母乳中16种氨基酸的含量[J].理化检验:化学分册,2022,58(11):1328-1334.
- 王浩,张胜利.严重多发伤失血性休克患者采用限制性液体复苏的临床疗效观察[J].内科急危重症杂志,2015,21(4):293-294.
- 阿米娜·阿不列孜,阿合买提江·帕哈丁,黄扬眉,等.生物标志物联合创伤评分对创伤后脓毒症的诊断价值[J].创伤外科杂志,2021,23(5):384-390.
- 马成民,汪刘华,王伟,等.胃肠道手术后肠道菌群易位致全身感染2例报道[J].中华普外科手术学杂志:电子版,2019,13(5):1.
- 赵贺红,梁利芳,孙丹.急诊多发伤患者PCT、CRP、IL-6水平变化及临床意义[J].中国医学工程,2020,28(2):1-3.
- 赵雪峰,魏秀华.脓毒症血症患者血清IL-6以及IL-10的表达及对免疫功能的影响[J].中国实验诊断学,2022,2(2):279-281.
- 肖飞,郭振辉,严启滔.瓜氨酸在脓毒症中的代谢变化及应用[J].中华危重病急救医学,2015,27(6):534-537.
- Grimaldi D, Guivarch E, Neveux N, et al. Markers of intestinal injury are associated with endotoxemia in successfully resuscitated patients[J]. Resuscitation, 2013,84(1):60-65.
- 孙勇,王良喜.三叶因子家族研究进展[J].肠外与肠内营养,2015,22(1):49-52.

(2021-07-01 收稿 2023-11-15 修回)