

血清二胺氧化酶及内毒素水平对脓毒性休克患者预后预测价值

刘文悦 卢清龙 王丽晖 戚桂艳 张琪

沧州市人民医院重症医学科,河北沧州 061000

摘要 目的:分析血清二胺氧化酶(DAO)及内毒素(ETX)在脓毒性休克患者肠道功能及预后中的评估价值。方法:选取80例脓毒性休克患者的临床资料,根据住院期间是否并发肠道功能障碍分为肠道功能障碍组(42例)和非肠道功能障碍组(38例),再根据入院28 d内患者死亡情况分为死亡组(20例)和生存组(60例)。采用酶联免疫吸附(ELISA)法检测血清C反应蛋白(CRP)水平,采用电化学发光免疫分析仪检测降钙素原(PCT)、血清DAO水平,采用血细胞分析仪检测外周血白细胞计数(WBC),采用微生物快速动态检测系统检测ETX水平;血清DAO及ETX与实验室指标的相关性用Pearson法分析;血清DAO及ETX水平对脓毒性休克患者死亡的预测价值用受试者工作特征(ROC)曲线分析。结果:肠道功能障碍组CRP、PCT、WBC、DAO及ETX高于非肠道功能障碍组(P 均 < 0.001)。死亡组CRP、PCT、WBC、DAO、ETX及肠道功能障碍发生率高于生存组($P < 0.001$ 或 $P < 0.05$)。肠道功能障碍及死亡的脓毒性休克患者血清DAO及ETX与CRP、PCT及WBC呈正相关(P 均 < 0.001)。DAO、ETX及二者联合预测脓毒性休克患者死亡的AUC分别为0.844(95% CI: 0.756~0.933)、0.855(95% CI: 0.766~0.944)、0.952(95% CI: 0.908~0.995)。结论:肠道功能障碍及死亡的脓毒性休克患者血清DAO及ETX明显较高,对预测脓毒性休克患者死亡可能有重要价值。

关键词 脓毒性休克;二胺氧化酶;内毒素;肠道功能障碍;死亡

中图分类号 R446.1

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20240314

脓毒症是重度创伤、感染、重大手术后较为常见的严重并发症^[1]。脓毒症进展过程中,可造成肠道屏障功能损伤,发生机体代谢异常及细菌移位,最终影响疾病转归^[2,3]。血清二胺氧化酶(diamine oxidase, DAO)及内毒素(endotoxin, ETX)水平异常变化是反映肠道屏障功能损伤状态及肠道通透性变化的重要标志^[4,5]。本研究探讨血清DAO及ETX对脓毒性休克患者肠道功能及预后的评估价值。

资料与方法

1. 一般资料:收集2019年12月-2021年12月沧州市人民医院重症医学科收治的80例脓毒性休克患者为研究对象,其中男40例、女40例,年龄38~86岁,平均(60.3±10.6)岁。根据患者住院期间是否并发肠道功能障碍将其分为肠道功能障碍组42例和非肠道功能障碍组38例,再根据入院28 d内患者死亡情况分为死亡组20例和生存组60例。

纳入标准:患者符合《中国脓毒症/脓毒症休克急诊治疗指南(2018)》中的诊断标准^[6],肠道功能障碍符合诊断标准^[7](具备肠鸣音消失或减弱;麻

痹性肠梗阻;腹部胀气、应激性溃疡出血其中1项即可判定为肠道功能障碍)。排除标准:①年龄 < 18 岁;②既往有急慢性肠道疾病;③非脓毒症引起的肠道功能障碍;④妊娠期或哺乳期妇女。本研究经医院伦理委员会批准(批号:AF/SC-08/02.0),患者或家属均知情并签署同意书。

2. 资料收集及检测指标:所有脓毒性休克患者均入住重症监测治疗室(ICU),收集年龄、性别、体重指数(body mass index, BMI)、呼吸、心率、感染部位、入院急性生理与慢性健康状态评估(acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)评分、入院序贯器官衰竭(sequential organ failure assessment, SOFA)评分等一般资料。收集患者入组时外周静脉血样,部分用于白细胞计数(WBC)检测,部分静置60 min后,以3 000转/min离心15 min,收集血清,均于 -80°C 冰箱保存。采用酶联免疫吸附(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)法检测血清C反应蛋白(CRP)(试剂盒购自北京博沃尔斯生物科技有限公司)水平,采用Dxl 800电化学发光免疫分析仪(美国贝克曼库尔特公司)检测降钙素原

(PCT)、血清 DAO 水平,采用 COULTER LH 780 血细胞分析仪(美国贝克曼库尔特公司)检测外周血 WBC,采用 MB-80 微生物快速动态检测系统(购自北京金山川公司)及配套试剂盒检测 ETX 水平。

3. 统计学分析:采用 SPSS 25.0 统计学软件,符合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用独立样本 t 检验;计数资料以百分数(%)表示,采用 χ^2 检验;血清 DAO 及 ETX 与实验室指标的相关性用 Pearson 法分析;血清 DAO 及 ETX 水平对脓毒性休克患者死亡的预测价值用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析,曲线下面积(area under curve, AUC)比较采用 Z 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1. 非肠道功能障碍组与肠道功能障碍组患者临床资料、实验室指标及血清 DAO、ETX 水平:肠道功能障碍组 CRP、PCT、WBC、DAO 及 ETX 高于非肠道功能障碍组(P 均 < 0.001),见表 1。

2. 生存组与死亡组临床资料、实验室指标及血清 DAO、ETX 水平:死亡组 CRP、PCT、WBC、DAO、ETX 水平及肠道功能障碍发生率高于生存组(P 均 < 0.001 或 $P < 0.05$),见表 2。

3. 血清 DAO、ETX 与实验室指标的相关性: Pearson 法分析结果显示,肠道功能障碍及死亡的脓

毒性休克患者血清 DAO 及 ETX 与 CRP、PCT 及 WBC 呈正相关(P 均 < 0.001),见表 3、4。

4. 血清 DAO 及 ETX 水平对脓毒性休克患者死亡的预测价值:以脓毒性休克患者是否死亡为状态变量,以血清 DAO、ETX 及二者联合预测概率为检验变量绘制 ROC 曲线。结果显示,血清 DAO、ETX 及二者联合预测脓毒性休克患者死亡的 AUC 分别为 0.844(95% CI: 0.756 ~ 0.933)、0.855(95% CI: 0.766 ~ 0.944)、0.952(95% CI: 0.908 ~ 0.995),其中 DAO、ETX 单独预测 AUC 值低于二者联合预测 AUC 值($Z = 2.156, 1.902, P$ 均 < 0.05),特异性分别为 78.3%、78.3%、85.0%,敏感度分别为 80.0%、90.0%、95.0%,DAO、ETX 预测截断值分别为 3.06 mmol/L、18.77 ng/L,见图 1。

讨论

DAO 是一种活性较高的细胞内酶,主要分布在小肠黏膜上皮绒毛中,当肠黏膜细胞出现损伤后,DAO 释放入血,使 DAO 血液含量增加^[8]。ETX 是革兰氏阴性菌细胞壁的脂多糖成分,其表达会随着革兰氏阴性菌的生长繁殖而增多,一定程度反映感染的严重程度^[9, 10]。彭婷婷等^[11]报道,革兰氏阴性菌感染导致的脓毒症患者血清 ETX 水平升高显著,ETX 与患者病情程度关系密切。本研究中肠道功能障碍的脓毒性休克患者血清 DAO 及 ETX 高于非

表 1 非肠道功能障碍组和肠道功能障碍组临床资料、实验室指标及血清 DAO、ETX 水平比较

项目	非肠道功能障碍组 ($n = 38$)	肠道功能障碍组 ($n = 42$)	t 值	P 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	60.3 ± 10.1	60.4 ± 10.9	0.085	0.933
男性[例(%)]	18(47.37)	22(52.38)	0.201	0.654
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	22.94 ± 2.61	22.85 ± 2.74	0.150	0.881
呼吸(次/min, $\bar{x} \pm s$)	25.19 ± 6.32	25.62 ± 6.46	0.300	0.765
心率(次/min, $\bar{x} \pm s$)	104.03 ± 26.78	106.91 ± 27.20	0.476	0.635
感染部位[例(%)]			1.304	0.728
肺部	18(47.37)	24(57.14)		
泌尿系统	9(23.68)	10(23.81)		
腹腔	6(15.79)	5(11.90)		
其他	5(13.16)	3(7.15)		
入院 APACHE II 评分(分, $\bar{x} \pm s$)	21.46 ± 3.15	22.38 ± 3.27	1.279	0.205
入院 SOFA 评分(分, $\bar{x} \pm s$)	14.78 ± 1.45	14.82 ± 1.53	0.120	0.905
CRP(mg/L, $\bar{x} \pm s$)	179.64 ± 53.12	248.97 ± 55.49	5.696	<0.001
PCT(μ g/L, $\bar{x} \pm s$)	30.36 ± 7.21	38.75 ± 6.94	5.301	<0.001
WBC($\times 10^9$ /L, $\bar{x} \pm s$)	10.63 ± 3.15	15.98 ± 3.26	7.448	<0.001
DAO(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	2.46 ± 0.78	3.30 ± 0.81	4.714	<0.001
ETX(ng/L, $\bar{x} \pm s$)	11.42 ± 3.18	20.45 ± 6.76	7.513	<0.001

表2 生存组和死亡组临床资料、实验室指标及血清 DAO、ETX 水平比较

项目	生存组(n=60)	死亡组(n=20)	t/ 值	P 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	60.0 \pm 10.3	61.2 \pm 10.7	0.212	0.832
男性[例(%)]	29(48.33)	11(55.00)	0.267	0.606
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	22.79 \pm 2.80	23.19 \pm 2.79	0.554	0.581
呼吸(次/min, $\bar{x} \pm s$)	25.42 \pm 6.63	25.40 \pm 6.41	0.012	0.991
心率(次/min, $\bar{x} \pm s$)	105.42 \pm 26.84	106.03 \pm 27.25	0.088	0.930
感染部位[例(%)]				
肺部	32(53.33)	10(50.00)	0.887	0.829
泌尿系统	15(25.00)	4(20.00)		
腹腔	8(13.33)	3(15.00)		
其他	5(8.34)	3(15.00)		
入院 APACHE II 评分(分, $\bar{x} \pm s$)	21.62 \pm 3.30	22.90 \pm 3.42	1.489	0.141
入院 SOFA 评分(分, $\bar{x} \pm s$)	14.72 \pm 1.50	15.04 \pm 1.49	0.828	0.410
CRP(mg/L, $\bar{x} \pm s$)	182.59 \pm 50.98	316.38 \pm 56.74	9.881	<0.001
PCT(μ g/L, $\bar{x} \pm s$)	30.86 \pm 7.05	46.48 \pm 7.21	8.533	<0.001
WBC($\times 10^9$ /L, $\bar{x} \pm s$)	10.88 \pm 3.30	21.10 \pm 3.68	11.654	<0.001
DAO(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	2.62 \pm 0.82	3.74 \pm 0.90	5.163	<0.001
ETX(ng/L, $\bar{x} \pm s$)	13.34 \pm 4.20	24.60 \pm 7.31	8.494	<0.001
肠道功能障碍[例(%)]	27(45.00)	15(75.00)	5.414	0.020

表3 脓毒性休克肠道功能障碍患者血清 DAO、ETX 与实验室指标的相关性

指标	CRP	PCT	WBC
DAO			
r 值	0.504	0.481	0.479
P 值	<0.001	<0.001	<0.001
ETX			
r 值	0.517	0.484	0.476
P 值	<0.001	<0.001	<0.001

表4 脓毒性休克死亡患者血清 DAO、ETX 与实验室指标的相关性

指标	CRP	PCT	WBC
DAO			
r 值	0.494	0.481	0.490
P 值	<0.001	<0.001	<0.001
ETX			
r 值	0.497	0.492	0.506
P 值	<0.001	<0.001	<0.001

肠道功能障碍患者。采用ROC曲线评价血清 DAO 及 ETX 在脓毒性休克患者死亡中的预测价值,发现血清 DAO 及 ETX 联合的预测价值明显高于二者单独检测,且在预测脓毒性休克患者死亡时联合预测的特异性更高,提示早期监测血清 DAO 及 ETX 水平可能有利于预测脓毒性休克患者预后情况,对临床防治脓毒性休克患者早期肠道功能障碍及预后改善有积极作用。当血清 DAO 及 ETX 检测水平分别高于3.06 mmol/L、18.77 ng/L,患者死亡风险较高。

参考文献

- 李俊玉,王雅慧,王娜. 抗凝治疗可以改善高凝脓毒症患者的脏器功能[J]. 内科急危重症杂志,2023,29(3):213-217.
- Cao YY, Wang ZH, Xu QC, et al. Sepsis induces variation of intestinal barrier function in different phase through nuclear factor kappa B signaling[J]. Korean J Physiol Pharmacol,2021,25(4):375-383.
- 徐丽,孙鹏. 脓毒症相关急性肾损伤的诊治进展[J]. 内科急危重症杂志,2023,29(6):503-505,519.
- Schnedl WJ, Enko D. Histamine intolerance originates in the gut[J]. Nutrients,2021,13(4):1262-1279.
- Assimakopoulos SF, Mastronikolis S, DE Lastic AL, et al. Intestinal barrier biomarker ZO1 and endotoxin are increased in blood of patients with COVID-19-associated pneumonia[J]. In Vivo,2021,35(4):2483-2488.
- 中国医师协会急诊医师分会,中国研究型医院学会休克与脓毒症专业委员会. 中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)[J]. 感染,炎症,修复,2019,20(1):3-22.
- Yang J, Zhang S, Wu J, et al. Imipenem and normal saline with cyclophosphamide have positive effects, on the intestinal barrier in rats with sepsis[J]. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub,2018,162(2):90-98.

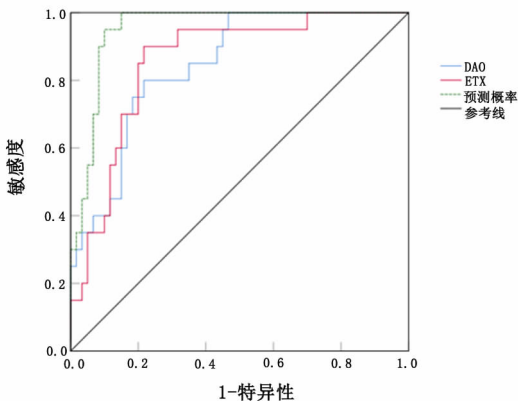


图1 血清 DAO 及 ETX 水平预测脓毒性休克患者死亡的 ROC 曲线

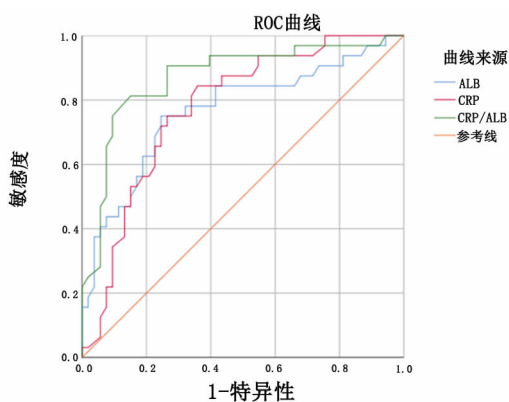


图1 各指标对预测重症AKI患者经CRRT治疗预后不良价值的ROC曲线图

讨论

有研究指出,在大多数AKI患者发病过程和疾病发展中都伴随着炎症反应的加重现象^[5]。CRP作用机制主要通过促进受损肾组织纤维化、加重炎症程度及破坏受损肾小管上皮细胞增殖^[6]。而ALB作为重要的多肽,在体内主要是维持机能营养条件和免疫反应,还在改善微循环、减缓炎症过程中起到关键的作用^[7]。Pegues等^[8]报告CRP促进了肾缺血再灌注损伤引起的AKI。

最近有研究称CRP/ALB比值较单一指标CRP或ALB更能反映全身炎症状况^[9]。杨文芳等^[10]报告,CRP/ALB比值在高血压脑出血并发肺炎的预测方面具有较高效能,对于评估预后和制定治疗方案方面均具有积极作用。冉燕等^[11]认为,CRP/ALB比值为预测AKI患者不良预后的独立危险因素。CRP/ALB比值越高,AKI患者的预后状况越差,与本研究结果一致。提示CRP/ALB比值极有可能是评估患者预后的一项重要指标。CRP/ALB比值预测重症AKI患者经CRRT治疗预后不良的AUC明

显高于CRP或ALB单指标预测,提示将CRP/ALB比值用于评估经CRRT治疗的重症AKI患者预后具有实际应用价值。

综上所述,AKI患者经CRRT治疗90d死亡与CRP/ALB比值增大有关。

参考文献

- 谷巍,耿建林,张雪坤,等.血清超敏CRP、PCT动态变化可预测糖尿病酮症酸中毒合并感染[J].内科急危重症杂志,2023,29(3):232-235.
- Godala M, Gaszyńska E, Walczak K, et al. Evaluation of albumin transferrin and transthyretin in inflammatory bowel disease patients as disease activity and nutritional status biomarkers[J]. Nutrients, 2023, 15(15):3479.
- 尤针针,王丽姝,霍帅,等.主动脉夹层术后急性肾损伤并行连续性肾脏替代治疗患者的预后及危险因素分析[J].中国临床医生杂志,2022,50(12):1436-1440.
- 王顺,杨磊,刘健,等.血清Klotho蛋白监测对急性肾损伤早期诊断及预后评估的价值[J].中华肾脏病杂志,2018,34(2):94-98.
- 徐丽,孙鹏.脓毒症相关急性肾损伤的诊治进展[J].内科急危重症杂志,2023,29(6):503-505,519.
- Mohamed W, Asimakopoulos G. Preoperative C-reactive protein as a predictor of postoperative acute kidney injury in patients undergoing coronary artery bypass grafting[J]. Perfusion, 2021, 36(4):330-337.
- Wang Y, Sun WJ, Ji ZS, et al. Serum albumin and the risk of contrast-induced acute kidney injury after percutaneous coronary intervention [J]. Rev Cardiovasc Med, 2020, 21(1):139-145.
- Pegues MA, McCrory MA, Zarjou A, et al. C-reactive protein exacerbates renal ischemia-reperfusion injury[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2013, 304(11):F1358-65.
- 荀凯,何盛,丁涛,等.血清ALB下降率和CRP/ALB比值在脓毒性休克患者预后评估中的价值研究[J].中华医院感染学杂志, 2018, 28(17):2576-2578,2582.
- 杨文芳. CRP/ALB比值对高血压脑出血并发肺炎患者的预测价值分析[J]. 心血管病防治知识, 2020, 10(35):22-24.
- 冉燕,达静静,胡英,等. C反应蛋白与白蛋白比值可预测急性肾损伤患者的不良预后[J]. 实用医学杂志, 2015, 31(23):3895-3897.

(2021-10-21 收稿 2024-03-27 修回)

(上接第260页)

- Gludovacz E, Schuetzenberger K, Resch M, et al. Human diamine oxidase cellular binding and internalization in vitro and rapid clearance in vivo are not mediated by N-glycans but by heparan sulfate proteoglycan interactions[J]. Glycobiology, 2021, 31(4):444-458.
- Htwe P, Aung H, Kywe B, et al. Endotoxin acts synergistically with clostridioides difficile toxin b to increase interleukin 1β production; a potential role for the intestinal biome in modifying the severity of C.

- difficile colitis[J]. J Infect Dis, 2021, 224(9):1556-1565.
- Chen WLK, Suter E, Miyazaki H, et al. Synergistic action of diclofenac with endotoxin-mediated inflammation exacerbates intestinal injury in vitro[J]. ACS Infect Dis, 2021, 7(4):838-848.
- 彭婷婷,刘云红,轩凯.脓毒症患者炎症因子与内毒素变化和细菌类型及病情的关系研究[J].中华医院感染学杂志,2020,30(4):487-491.

(2022-06-02 收稿 2024-02-22 修回)