

二胺氧化酶与肠道黏膜损伤

吴雁

作者单位:300457 天津市,天津泰达医院检验科

二胺氧化酶(diamine oxidase, DAO)是人类和所有哺乳动物肠黏膜上层绒毛细胞中具有高度活性的细胞内酶,以空肠、回肠活性最高。血浆 DAO 增高提示有肠屏障破坏,严重创伤感染或休克时,炎症介质大量产生并相互作用,形成网络,且不断的循环促进,形成“瀑布样”反应^[1]。

肠屏障功能障碍在危重病发展转归中的表现已受到广泛重视。在创伤、手术、放疗、化疗、严重感染、饥饿、重症胰腺炎等应激状态下或长期进行肠外营养情况下,肠道黏膜的结构和功能可能受到严重损害,导致肠屏障功能障碍,进而引起肠道细菌易位,甚至诱发多脏器功能衰竭而危及生命^[1]。各种原因导致的肠黏膜损伤,尤其是肠缺血引起的肠黏膜和血中 DAO 改变,其显著变化可先于肠缺血造成的肠道不可逆性损伤。因此,DAO 检测为肠损伤的早期诊断提供了一种具有较高敏感性和特异性的检测方法。

严重应激反应和其它损伤后肠道缺血的及时诊断和治疗是临床上亟待解决的问题,目前尚无准确、可靠的方法。如能找到一项早期可逆性肠缺血的诊断方法,如血清酶标记物检测,对于临床将大为有益。有研究指出肠缺血可引起 DAO 活性改变,本文就此做一简要综述。

1 DAO 的分布、代谢和测定

1929 年 Best^[2]在肺组织中观察到可分解组胺的物质,将其命名为组胺酶。Zeller^[3]在研究肾酶中发现可分解腐胺和尸胺的酶并命名为 DAO,现在组胺酶和 DAO 已同义使用。

DAO 是人类和所有哺乳动物肠黏膜上层绒毛细胞胞浆中具有高度活性的细胞内酶,在组胺和多种胺代谢中起作用^[4-6]。已证实,DAO 活性与肠黏膜细胞核酸和蛋白质合成密切相关^[7],因其主要分布于肠道(占 95%),又以空肠和回肠活性最高,其它脏器远低于小肠^[8],在外周血中活性稳定,是反映肠黏膜上皮细胞成熟度和完整性的相对稳定的血浆标记物,能通过测定其在外周血中变化,反映肠黏膜状态,而无创伤性^[9]。

常用的 DAO 检测方法是 Okuyama 和 Kobayashi 的¹⁴C-腐胺(或 3H-腐胺)测定方法及改良方法。采用光谱分析法需用¹⁴C-腐胺测定法校正。DAO 活性可被高浓度底物(组胺>0.1 mmol/L,腐胺>1 mmol/L)、钠钾磷酸缓冲液(人和犬的最

佳浓度分别是 0.2 mmol/L 和 0.1 mmol/L)所抑制,氨基胍是最强的特异性酶抑制剂^[7,8],而小剂量肝素即可使血浆 DAO 活性升高^[6]。

2 肠黏膜萎缩与 DAO 活性改变

绝大多数禁食、接受全胃肠道外营养(total parenteral nutrition, TPN)的患者其胃肠道处于无负荷状态。已证实长期接受 TPN 使胃肠道黏膜核酸和蛋白质含量减少、绒毛缩短、黏膜萎缩。Thompson^[10]的实验考查了鼠在两种途径营养后肠结构和 DAO 活性改变及其相互关系。与普通鼠食对照组比较,TPN 组和静脉营养+口服静脉营养液组经 12 d 营养支持后肠黏膜 DAO 活性明显降低,并与肠长度、重量、黏膜重量显著相关($P < 0.05$)。Hosoda 等^[11]研究表明,与经肠道营养组比较,在接受 TPN 2 w 后的鼠,其末端回肠黏膜高度降低,上皮增殖缓慢,黏膜 DAO 活性显著降低,并且血浆 DAO 活性与黏膜 DAO 活性显著相关。实验结果表明,胃肠道长期无负荷状态(无功能肠段)导致的肠黏膜萎缩可引起肠和血浆 DAO 活性降低^[6,7]。

3 放射性损伤与 DAO 活性改变

临床常用的全身放射治疗可导致人体血和尿中一些成分的改变,直接反应细胞和亚细胞损伤^[12],但均属放射性损伤后非特异性反应。目前尚无一指标能反映放射性损伤后肠黏膜损伤和修复情况。因为肠黏膜上皮和骨髓均对放射敏感,且肠道和造血系统与全身放射综合征密切相关,故对放射性治疗后患者肠道损伤程度的估计和监测非常重要^[13]。Hesterberg^[14]报道了大鼠接受全身放射(1.45 Mev)1-15 d 后肠和血清 DAO 改变。照射后第三天肠 DAO 活性降至最低,第四天开始恢复,血清 DAO 改变与其相平行。DAO 活性改变与放射剂量有关,接受 1 GY 时,回肠和血浆 DAO 活性并无下降;接收 2-8 GY 时,肠 DAO 活性降低的程度与放射剂量呈直线相关;接受 12 GY 的大鼠 3 d 内全部死亡。Sessa^[15]采用裂变中子和⁶⁰Co 照射小鼠,发现小肠 DAO 活性在照射后第四天显著降低,血浆 DAO 活性在第二天升高,其相对生物效应分别为 3.88 和 5.81。照射后第六天在 5 GY 以上照射剂量时小肠 DAO 活性持续降低,而 5 GY 以下照射剂量时则回升至正常,呈剂量依赖性。复合损伤(放射+烧伤)时,肠 DAO 活性改变

与单纯放射性损伤相似；而血浆 DAO 活性测定能反映出照射后肠黏膜上皮的损伤和修复情况。

4 肠急性缺血与 DAO 活性改变

肠急性缺血的及时诊断和治疗对患者的预后至关重要，目前临床上尚无准确的诊断方法。一些学者对急性肠缺血后 DAO 活性改变进行了研究。Sessa^[9]报告，家兔肠系膜上动脉（superior mesenteric artery, SMA）夹闭 90 min 时肠 DAO 活性降低 40%，复苏后 10 min 降低 60%，血浆中组胺浓度则成倍增加；使用 DAO 抑制剂氨基胍后，动物存活时间缩短，并与剂量呈直线相关；而提前给予 H₁、H₂ 受体阻断剂可完全消除这一作用。研究者认为，DAO 活性改变与肠缺血有关，肠缺血时该酶在代谢组胺和其它多胺等血管活性物质方面对机体有保护作用。经研究发现，大鼠 SMA 夹闭 60 min 后肠 DAO 活性降低 66%，而血浆 DAO 活性则显著增高；夹闭 90 min 后肠 DAO 活性降低 85%，血浆 DAO 活性则不再上升；并发现是表面肠上皮细胞落入肠腔导致黏膜 DAO 活性降低，而肠内容物 DAO 活性升高，同时部分 DAO 进入肠细胞间隙、淋巴管和血流，使血清 DAO 活性增高。认为 DAO 的释放在肠黏膜屏障破坏前即已发生。研究发现，肠缺血不但可引起肠 DAO 活性降低，而且不同的 SMA 阻断机理和时间产生不同水平的 DAO 活性改变，采用大鼠 SMA 夹闭模型，观察到 DAO 对小肠缺血再灌注损伤的抑制作用。实验结果表明静脉应用 DAO 几乎完全抑制再灌注引起的黏膜通透性增加，对肠黏膜结构具有保护作用。上述研究表明，急性肠缺血可引起肠黏膜和血中 DAO 活性的显著变化，而且这种变化可先于肠黏膜不可逆缺血性损伤，有可能成为早期诊断肠缺血的有用指标^[1]。目前对于肠急性缺血时 DAO 改变的实验研究仅限于 SMA 夹闭、结扎或离断，其它严重应激所引起的 DAO 活性改变尚未见报告。

5 临床应用

1984 年，Bounous^[10]首次报道了急性肠坏死患者的 DAO 活性改变。1 名 71 岁患高血压和心血管疾病的妇女，在上腹部疼痛、呕吐等症状发作后 24 h，血清 DAO 活性高达正常值的 7.4 倍。DAO 检测后 6 h 施行剖腹探查手术发现累及全小肠的肠壁青紫和片状透壁坏死，而死亡前 2 h 血清 DAO 活性仅轻度升高^[11-13]。作者认为 DAO 检测可作为肠急性缺血诊断的有用指标。Fink^[14]在对施行阑尾切除手术的 40 名女性和 38 名男性患者的研究发现，病理检查证实有炎症的阑尾与非炎症阑尾比较，其黏膜 DAO 活性显著下降（0.7 nmol/min·g 与 16 nmol/min·g）。酶活性改变无性别间差异。认为应用 DAO 活性检测有可能辅助急性阑尾炎的诊断，进而减少误诊和阴性阑尾切除及由此引起的并发症。Fink^[14]在对 20 名施行肠切除的克隆病患者的临床研究发现，与正常小肠黏膜 DAO 活性比较，全部患者病变小肠黏膜 DAO 活性显著降低。作者

认为，DAO 活性检测作为小肠病变程度的早期诊断指标，配合活检，有助于术前估计需要手术切除的病变范围。

临床常见有可能使血浆 DAO 活性增高的情况有妊娠、肝素输入、小细胞癌、髓样癌、乳腺癌等恶性肿瘤^[15]；使其降低的情况有肠道供血不足、克隆病、使用某些化疗药物后^[16,17]。

肠道损伤是一个复杂的病理过程，涉及到细胞通透性的改变，黏附因子的增加等因素，所以 DAO 与其他相应指标的联合检测逐渐成为判断肠道损伤更加准确而有效的新手段^[18]。D-乳酸由胃肠道固有细菌产生，哺乳动物体内无快速代谢酶系统，检测血中 D-乳酸水平可及时反映肠黏膜通透性变化^[11,19]。内皮细胞黏附分子-1 是一种具有多种生物功能的跨膜糖蛋白，能介导细胞黏附、趋化、淋巴细胞归巢等作用，参与炎症和免疫反应^[19]。联合检测 DAO、D-乳酸、内皮细胞黏附分子-1 有助于更加准确把握肠道损伤的时间和程度，不仅可以检测肠道损伤状态，而且可以做到早期诊断，为临床治疗提供巨大帮助^[18,21-23]。

6 小结

综上所述，肠道为对各种损伤较敏感的器官，各种原因导致的肠黏膜损伤，尤其是肠缺血均可引起肠黏膜和血中 DAO 活性改变，其显著变化可先于肠缺血造成的肠道不可逆性损伤。若将 DAO 检测应用于临床，这一无创生化检测方法可能为不同原因肠缺血损伤的诊断和治疗提供有价值的参考依据。

7 参考文献

- 1 秦龙, 刘大为. 早期肠黏膜屏障功能障碍对感染性休克的影响. 中华急诊医学杂志, 2007, 16: 522-526.
- 2 Best CH. The disappearance of histamine from autolysing lung tissue. J Physiol, 1929, 67: 256-263.
- 3 Zeller EA. Über den enzymatischen Abbau von Histamin und Diaminen. Helv Chim Acta, 1938, 21: 880-890.
- 4 Luk GD, Bayless TM, Baylin SB. Plasma postheparin diamine oxidase. Sensitive provocative test for quantitating length of acute intestinal mucosal injury in the rat. J Clin Invest, 1983, 71: 1308-1315.
- 5 Banchelli G, Buffoni F, Elliott J, et al. A study of the biochemical pharmacology of 3, 5-ethoxy-4-aminomethylpyridine (B24), a novel amine oxidase inhibitor with selectivity for tissue bound semicarbazide-sensitive amine oxidase enzymes. Neurochem Int, 1990, 7: 215-221.
- 6 Thompson JS, Vaughan WP, Forst CFP, et al. The effect of the route of nutrient delivery on gut structure and diamine oxidase levels. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 1987, 11: 28-32.
- 7 Hosoda N, Nishi M, Nakagawa M, et al. Structural and functional alterations in the gut of parenterally or enterally fed rats. J Surg Res, 1989, 47: 129-133.

8 Hesterberg R, Sattler J, Lorenz W, et al. Histamine content, diamino oxidase activity and histamine methyl-transferase activity in human tissues: facts or fictions. *Agents & Actions*, 1984, 14: 325-334.

9 Sessa A, Perin A. Diamine oxidase in relation to diamine and polyamine metabolism. *Agents Actions*, 1994, 43: 69-77.

10 Bounous G, Echave V, Vobecky SJ, et al. Acute necrosis of the intestinal mucosa with high serum levels of diamine oxidase. *Dig Dis Sci*, 1984, 29: 872-874.

11 饶品德, 陶强, 邹音, 等. 二胺氧化酶、D 乳酸测定在婴幼儿肠缺血坏死诊断中的意义. *临床小兒外科杂志*, 2005, 4: 190-192.

12 黎君友, 吕艺, 付小兵, 等. 二胺氧化酶在创伤后肠道损伤中变化及意义. *中国危重病急救医学*, 2000, 12: 482-484.

13 张英谦, 李兰风, 胡皓夫. D-乳酸和二胺氧化酶对呼吸衰竭患儿胃肠功能障碍的监测意义. *中国危重病急救医学*, 2006, 18: 630.

14 Fink MP, Delude RL. Epithelial barrier dysfunction: a unifying theme to explain the pathogenesis of multiple organ dysfunction at the cellular level. *Crit Care Clin*, 2005, 21: 177-196.

15 陈兴, 汤菲, 张文. 二胺氧化酶在乳腺肿瘤中表达的研究. *华北国防医药*, 2006, 18: 24-25.

16 陈卫中, 倪宗瓚, 潘晓平, 等. 用 ROC 曲线确定最佳临界点和可疑值范围. *现代预防医学*, 2005, 32: 729-731.

17 黄晓曦, 王兴鹏, 吴恺, 等. 肠屏障功能障碍临床评估指标建立的初步研究. *中华消化杂志*, 2006, 28: 519-522.

18 Song WB, Lv YH, Zhang ZS, et al. Soluble intercellular adhesion molecule-1, D-lactate and diamine oxidase in patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*, 2009, 15: 3916-3919.

19 孙晓庆, 付小兵, 张蓉, 等. 创伤后肠道通透性改变血浆标志物 D-乳酸的实验研究. *中国危重病急救医学*, 2000, 12: 476-478.

20 马锋振, 马洪升. 炎性肠病炎症过程中 ICAM-1 的表达及作用. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2005, 14: 419-421.

21 陈少华, 邱芸芸, 钟富珍, 等. 健康新生儿血二胺氧化酶、D-乳酸测定及意义. *新生儿科杂志*, 2005, 20: 74-76.

22 高金生, 杨书良. 肠黏膜屏障损伤的原因与机制研究进展. *世界华人消化杂志*, 2009, 17: 1540-1544.

23 赵军魁, 张小平. 肠道屏障功能评估方法的现状及研究进展. *河北医药杂志*, 2009, 31: 376-378.

(收稿日期: 2010-01-08)

(本文编辑: 陈淑莲)

消息

2010 健康体检管理规范与服务创新高级研修班

国家医学教育发展中心健康促进工作委员会定于 2010 年 5 月 26 日-28 日在西安举办“2010 健康体检管理规范与服务创新高级研修班暨西安知名健康体检中心观摩考察及经验交流”活动, 大会主题为“规范管理、服务创新”。

本届研修班邀请国内知名健康管理专家、学者和来自全国各地体检机构的同行进行交流, 探讨健康管理规范、体检技术、服务质量等相关问题, 并实地观摩西安医疗机构体检中心, 学习先进健康管理经验与服务模式, 提升国内广大业界机构的体检机构实用技能和服务质量。课程安排以实战经验为纲, 实地观摩与交流为辅。

1 会议内容

- ①健康管理服务模式创新与实践;
- ②健康风险评估与慢性非传染性疾病健康管理;
- ③健康体检危险因素检测、干预与医学跟踪;
- ④规范化健康学科与全方位健康管理实践;
- ⑤健康体检套餐项目内容规范与实施;
- ⑥健康体检延伸服务健康管理模式;
- ⑦创新医院体检服务模式实践;
- ⑧健康体检规范与质量管理实践。

2 参观单位

- (1)第四军医大学西京医院专家健康体检中心
- (2)西安普惠健康体检中心

3 联系方式

联系人: 谷老师 何老师
 电话: (010)85725258, 85725268
 手机: 13811949936
 传真: (010)51388258
 E-mail: hmccmed@163.com

4 参会对象 各级医疗卫生主管部门、医疗机构领导, 体检中心、保健科、门诊部及相关科室主任、护士长, 疾病预防控制中心、社区卫生服务中心负责人。

5 收费标准 会务费 1180 元; 住宿、考察统一安排, 费用自理。

6 投稿要求 来稿务求主题鲜明, 三千字左右, 文责自负, 优秀论文经专家委员会评审后可编辑并录入大会文集, 稿件形式要以电子文档形式发往: hmccmed@163.com, 恕不退稿。投稿截止日期为 5 月 10 日。