

• 论著 •

尿乳果糖/甘露醇比值与肠脂肪酸结合蛋白检测对脓毒症患者肠壁损伤的临床意义

冯喆 张淑文

【摘要】 目的 评价尿中乳果糖/甘露醇比值(LMR)和肠脂肪酸结合蛋白(IFABP)检测对脓毒症患者肠屏障功能损伤的诊断价值以及对患者病情严重程度和预后的评估作用。方法 选择首都医科大学附属北京友谊医院中心重症监护病房(ICU)2007年6月—2008年2月收治的38例脓毒症患者,确诊72h内留取尿样,应用高压液相色谱仪-脉冲电化学检测器测定尿 LMR 值,用酶联免疫吸附法(ELISA)测定尿 IFABP 浓度,分别按急性生理学及慢性健康状况评分系统 I (APACHE I)评分不同分值、是否合并多器官功能障碍综合征(MODS)及 28 d 转归分组,比较两种检测指标的差异,并对两者及胃肠功能评分进行相关性分析。结果 38 例脓毒症患者尿 LMR、IFABP 均明显增高。APACHE I 评分 > 20 分组尿 LMR 高于 ≤ 20 分组 ($P = 0.056$);合并 MODS 组及死亡组尿 LMR 分别高于未合并 MODS 组与存活组 (P 均 < 0.05)。APACHE I 评分 > 20 分组、合并 MODS 组、死亡组尿 IFABP 浓度分别与 APACHE I 评分 ≤ 20 分组、未合并 MODS 组、存活组比较差异无统计学意义。存在应激性溃疡组尿 IFABP 浓度较无应激性溃疡组明显增高 ($P < 0.05$)。LMR、IFABP、胃肠功能评分间均无显著相关性。结论 脓毒症患者存在肠上皮细胞损伤和肠黏膜通透性增高;尿 LMR 增高对判断患者病情及预后有一定指导作用;尿 IFABP 浓度与患者病情严重程度及预后无明显相关性;肠黏膜上皮损伤重者尿 IFABP 浓度也高;LMR、IFABP、胃肠功能评分三者无明显相关关系。

【关键词】 乳果糖/甘露醇比值; 肠脂肪酸结合蛋白; 脓毒症; 胃肠道

A study of urine lactulose/mannitol ratio and intestinal fatty acid binding protein as the indexes of intestinal damage in sepsis FENG Zhe, ZHANG Shu-wen. Beijing Friendship Hospital Affiliated to Capital University of Medical Sciences, Beijing 100050, China
Corresponding author: ZHANG Shu-wen

【Abstract】 **Objective** To assess urine lactulose/mannitol ratio (LMR), and intestinal fatty acid binding protein (IFABP) concentration as the indexes of intestinal damage in septic patients, and to evaluate the clinical severity and mortality of septic patients by use of these indexes. **Methods** Thirty-eight patients with sepsis were consecutively selected in Beijing Friendship Hospital intensive care unit (ICU) from June 2007 to February 2008, according to the inclusions and exclusions criteria. Urine samples were taken in 72 hours after ICU admission. Urine LMR was determined by high performance liquid chromatography by use of pulsed electrochemical detection (HPLC-PED), and urine IFABP concentration was determined by enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA). The results of LMR and IFABP were analyzed with acute physiology and chronic health evaluation I (APACHE I) score, with multiple organ dysfunction syndrome (MODS) or not and outcome on day 28. The relationship between the two indexes and the patients' gastrointestinal function score was analyzed. **Results** Thirty-eight patients included had significantly higher urine level of IFABP concentration and LMR. Urine LMR were higher in patients with APACHE I score > 20 than in patients with APACHE I score ≤ 20 ($P = 0.056$), and the values were significantly higher in patients who with MODS and in nonsurvivors than those in patients who without MODS and in survivors (both $P < 0.05$). Urine IFABP concentration was not found significantly difference in patients with APACHE I score > 20, those with MODS and nonsurvivors, compared with patients with APACHE I score ≤ 20, those without MODS and survivors. Patients with stress ulcer had higher urine IFABP concentration than patients without stress ulcer ($P < 0.05$). There was no correlation among LMR, IFABP and gastrointestinal function score. **Conclusion** This study reveals that patients with sepsis have intestinal mucosal damage and increased intestinal permeability. Increased LMR in urine is associated with clinical severity and prognosis; urine IFABP concentration is not associated with clinical severity and prognosis. Patients with stress ulcer have higher urine IFABP concentration. There is no correlation among IFABP, LMR and gastrointestinal function score.

【Key words】 lactulose/mannitol ratio; intestinal fatty acid binding protein; sepsis; gastrointestinal tract

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2009.08.008

基金项目:北京市科技重大项目(H020920050530)

作者单位:100050 首都医科大学附属北京友谊医院感染内科

通信作者:张淑文

脓毒症(sepsis)是由感染引起的全身炎症反应综合征(SIRS),病死率较高,肠道可能是原因不明感染的“策源地”,与严重创伤、休克、外科大手术等应激后发生的脓毒症、多器官功能障碍综合征(MODS)密切相关^[1]。本课题组前期进行的多中心临床研究已显示,MODS患者胃肠功能障碍发生率约为40%,病死率为67%^[2-3]。肠屏障功能损伤、肠黏膜通透性增高、肠道内细菌移位、肠源性内毒素血症以及由此触发的炎症反应,成为导致SIRS、MODS的重要原因之一。对危重患者如能进行肠黏膜通透性监测,对预测疾病转归有重要意义。甘露醇、乳果糖在肠黏膜处吸收,但在体内无法代谢,很快从尿中排出,已作为传统检测肠通透性的方法之一。大量研究证实,肠脂肪酸结合蛋白(IFABP)主要经肾脏排泄,故当遭受肠缺血/再灌注等损伤时,其尿中的浓度高于血中,提示IFABP是早期肠黏膜缺血损伤的敏感指标,不仅在肠缺血性疾病,而且在SIRS/MODS患者中也检测到其含量明显升高^[4-9]。本研究中通过检测脓症患者尿中IFABP含量并与尿乳果糖/甘露醇比值(LMR)进行比较,探讨其对于胃肠功能障碍诊断及病情评估的作用。

1 资料与方法

1.1 病例:选择2007年6月—2008年2月首都医科大学附属北京友谊医院中心重症监护病房(ICU)收治的脓症患者38例,男18例,女20例;年龄19~80岁,平均(61.95±15.65)岁。脓毒症诊断符合文献^[10]标准。排除孕妇或哺乳期妇女、3个月内行胃肠切除手术者、原发消化系统疾病者、少尿型肾功能衰竭(肾衰,24h尿量<400ml)或行持续床旁血液滤过者及恶性肿瘤晚期患者。

1.2 临床资料观察:记录患者的一般情况,如主要诊断、感染部位、入ICU 24h内急性生理学与慢性健康状况评分系统Ⅰ(APACHEⅠ)评分、MODS发生率、胃肠功能评分^[11]及28d转归。

1.3 尿 LMR 和 IFABP 检测及方法:确诊 72 h 内进行测定,测定前禁食 10 h,排空尿后给予 40 ml 乳果糖、甘露醇混合液(内含乳果糖 10 g,甘露醇 5 g)

口服,然后收集 6 h 尿液,混匀后留取 10 ml 尿样,于 -20 ℃ 保存待测。

1.3.1 尿 LMR 测定:应用美国 Dionex 公司高压液相色谱仪-脉冲电化学检测器测定尿中乳果糖、甘露醇的浓度,计算各自的排出率,以两者排出率的比值记为 LMR。

1.3.2 尿 IFABP 测定:应用美国 Rapidbio 公司的人尿样 IFABP 检测试剂盒,采用双抗体夹心酶联免疫吸附法(ELISA)测定 IFABP 在波长 450 nm 处的吸光度(A)值。

1.4 统计学方法:采用 SPSS 11.5 统计软件进行分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,用 *t* 检验;计数资料以百分比表示,用 χ^2 检验;用 Bivariate Correlations 计算 IFABP 与 LMR、胃肠功能评分间的相关系数;*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料(表 1):38 例符合入选、排除标准的脓症患者 APACHEⅠ 评分 10~39 分,MODS 发生率 47.4%,病死率 21.1%;胃肠功能障碍发生率 76.3%,胃肠功能评分以 1 分和 3 分为主。病因:肺部感染 22 例,泌尿系统合并肺部感染 1 例,四肢感染 3 例,胆道感染 3 例,胰腺炎 9 例。其中 4 例有病源学证据(血培养),分别为耐甲氧苯青霉素金黄色葡萄球菌、溶血葡萄球菌、肺炎克雷伯杆菌、热带念珠菌。按 28 d 预后分为死亡组与存活组,除死亡组 APACHEⅠ 评分明显高于存活组(*P*<0.01)外,两组其他指标比较差异均无统计学意义。

2.2 尿 LMR、IFABP 水平:38 例脓症患者尿 LMR 均值较同一实验室检测正常人的 LMR 均值(0.026±0.006^[12])增高约 10 倍,其中超出正常参考值上限者 36 例,占 94.7%;尿 IFABP 浓度超出正常参考值(1.0~83.6 ng/L^[13])上限者 34 例,占 89.5%。提示绝大多数脓症患者存在肠上皮细胞损伤及肠黏膜通透性增高。

2.3 尿 LMR、IFABP 与病情严重程度及预后的关系(表 2):入院 24 h APACHEⅠ 评分>20 分组与≤20 分组 LMR、IFABP 比较差异均无统计学意义。合

表 1 38 例患者临床资料

组别	例数	性别		年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	APACHEⅠ 评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)	MODS 发生率 [% (例)]	胃肠功能障碍 发生率[% (例)]	胃肠功能评分(例)			
		男	女					0分	1分	2分	3分
总体组	38	18	20	61.95±15.65	20.32±7.42	47.4(18)	76.3(29)	9	12	6	11
死亡组	8	4	4	61.13±17.37	26.75±8.21	87.5(7)	100.0(8)	0	2	2	4
存活组	30	14	16	61.90±15.48	18.60±6.28*	36.7(11)	70.0(21)	9	10	4	7

注:与死亡组比较,**P*<0.01

并 MODS 组的 LMR 高于未合并组 ($P < 0.05$), 而两组 IFABP 比较差异无统计学意义。28 d 死亡组 LMR 高于存活组 ($P < 0.05$), 而两组 IFABP 比较差异无统计学意义。尿 LMR 增高提示病情严重、预后差; 尿 IFABP 增高对病情严重程度及预后的判断无统计学意义。

表 2 38 例患者尿 LMR、IFABP 与病情及预后的关系 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	LMR	IFABP(ng/L)
脓毒症患者	38	0.250 ± 0.199	4 123.63 ± 3 142.16
APACHE I 评分 > 20 分	16	0.327 ± 0.235	4 222.02 ± 3 341.54
APACHE I 评分 ≤ 20 分	22	0.193 ± 0.151	4 052.09 ± 3 067.12
合并 MODS	18	0.334 ± 0.234	4 149.18 ± 3 210.05
未合并 MODS	20	0.174 ± 0.126*	4 100.65 ± 3 163.19
28 d 死亡	8	0.418 ± 0.238	3 786.09 ± 3 366.45
28 d 存活	30	0.205 ± 0.165*	4 213.65 ± 3 133.92

注: 与同一指标相应组比较, * $P < 0.05$

2.4 尿 LMR、IFABP 与胃肠功能的关系(表 3): 胃肠功能评分 0 分组与 1~3 分组 LMR、IFABP 比较差异无统计学意义。有应激性溃疡组 IFABP 显著高于无应激性溃疡组 ($P < 0.05$), LMR 比较差异无统计学意义。提示应激性溃疡患者肠黏膜上皮损伤更严重, 支持尿 IFABP 增高反映肠上皮损伤的学说。

表 3 38 例患者尿 LMR、IFABP 与胃肠功能障碍及应激性溃疡的关系 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	LMR	IFABP(ng/L)
胃肠功能评分 0 分	9	0.182 ± 0.118	2 525.49 ± 2 559.35
胃肠功能评分 1~3 分	29	0.270 ± 0.216	4 619.16 ± 3 177.96
有应激性溃疡	11	0.297 ± 0.244	5 701.03 ± 2 789.29
无应激性溃疡	27	0.230 ± 0.180	3 480.99 ± 3 094.57*

注: 与同一指标相应组比较, * $P < 0.05$

2.5 IFABP、LMR、胃肠功能评分相关性分析: IFABP 与 LMR 的相关系数 (r) = 0.176, $P = 0.291$; IFABP 与胃肠功能评分 $r = 0.295$, $P = 0.072$; LMR 与胃肠功能评分 $r = 0.294$, $P = 0.073$ 。三者间均无显著相关性。

3 讨论

近 10 余年来应用的肠黏膜通透性检测手段及方法主要包括测定血中二胺氧化酶、D-乳酸、细菌 DNA 片段、尿 LMR、同位素标记探针、聚乙二醇类、肠黏膜 pH 值等, 而且大多限于动物实验, 或对设备与技术要求高, 难于推广。IFABP 存在于小肠成熟上皮细胞的胞液中, 主要通过肾脏排泄, 在尿液中的含量稳定, 可用 ELISA 法直接检测, 是早期肠上皮

细胞损伤的检测指标之一。

关于 IFABP 定量分析方法, Lieberman 等^[5]研究显示, 外科 ICU (SICU) 收治的 100 例重症患者中, 合并感染、器官衰竭或 SIRS 的患者与无合并症者尿 IFABP 比较差异无统计学意义; 所有发展为 SIRS 的患者尿 IFABP 显著升高, 峰值平均出现在发生 SIRS 前 1.4 d。Rahman 等^[6]观察 61 例急性胰腺炎患者尿 IFABP 浓度增高, 其增高水平与病情严重程度相关。Derikx 等^[13]的研究显示, 与肺炎相关的脓毒症患者血浆 IFABP 与肠黏膜二氧化碳分压 ($PiCO_2$, 提示内脏低灌注的指标) 相关性较差, 与预后无关; 而腹部术后合并肠瘘和腹膜炎的脓毒症患者血浆 IFABP 与 $PiCO_2$ 及预后相关性好。田易军等^[14]报告腹部术后脓毒症患者 $PiCO_2$ 与 IFABP 呈显著相关性, 且死亡患者血中 IFABP 和肝脂肪酸结合蛋白 (LFABP) 水平明显高于存活者, 说明血中 IFABP 和 LFABP 水平升高预示患者病死率增加。

本研究中除原发病导致肠黏膜损伤的因素外, 主要分析了脓毒症发病机制中由 SIRS、MODS 引发肠壁损伤的关系。结果显示脓毒症患者尿 IFABP 浓度明显增高, 提示存在肠上皮细胞损伤, 但未显示出尿 IFABP 浓度与肠黏膜通透性、病情严重程度及预后相关。考虑可能与下列因素有关: ①脓毒症患者常合并不同程度的心、肾功能损害, 致使心排量下降, 肾脏滤过或浓缩、稀释功能障碍, 影响了尿中排泄物质浓度的检测。②肠屏障功能损伤、肠黏膜通透性增高还与肠道内正常菌群、肠道内分泌物、肠蠕动、肠道免疫系统密切相关, 多种因素综合影响患者的病情严重程度及转归。③IFABP 峰值出现在肠缺血损伤早期, 而本研究中入选的脓毒症患者从发病至转入 ICU、确诊、入选研究的时限均存在差异, 不同检测时间点影响检测结果的比较。

本试验存在两点遗憾, 即未同时留取患者血样以检测血清中 IFABP 浓度; 未设置健康对照组以评估所选用试剂盒对正常人 IFABP 的检测范围, 只参考了文献数据。

相对于 IFABP 的检测, 尿中乳果糖与甘露醇的浓度也受到心排量、肾功能等因素的影响, 两者的比值能更好地反映血液循环中的水平, 是评价肠黏膜通透性的良好指标。本研究结果显示尿 LMR 与病情严重程度及预后相关, 证实无基础胃肠疾病以及无明确手术损伤的脓毒症患者存在肠黏膜通透性增高, 且与 MODS 发生发展有关, 支持了关于胃肠功能障碍与 SIRS、MODS 之间相互作用的学说。

综上所述,本研究显示,脓毒症患者存在肠上皮细胞损伤、肠黏膜通透性增高;尿 LMR 增高对判断脓毒症患者病情严重程度及预后有一定指导作用;尿 IFABP 浓度与脓毒症患者病情严重程度及预后无相关性;肠黏膜上皮损伤重者尿 IFABP 浓度也高;LMR、IFABP、胃肠功能评分三者无相关性。

参考文献

- [1] Tokyay R, Zeigler ST, Hegggers JP, et al. Effects of anesthesia, surgery, fluid resuscitation, and endotoxin administration on postburn bacterial translocation. *J Trauma*, 1991, 31(10): 1376-1379.
- [2] 北京市科委重大项目“MODS 中西医结合诊治/降低病死率研究”课题组. 多器官功能障碍综合征诊断标准与病情严重程度评分系统的多中心临床研究. *中国危重病急救医学*, 2004, 16(6): 328-332.
- [3] 北京市科委重大项目 MODS 课题组. 1 087 例多器官功能障碍综合征临床流行病学调查. *中国危重病急救医学*, 2007, 19(1): 2-6.
- [4] Kanda T, Fujii H, Tani T, et al. Intestinal fatty acid-binding protein is a useful diagnostic marker for mesenteric infarction in humans. *Gastroenterology*, 1996, 110(2): 339-343.
- [5] Lieberman JM, Marks WH, Cohn S, et al. Organ failure, infection, and the systemic inflammatory response syndrome are associated with elevated levels of urinary intestinal fatty acid binding protein; study of 100 consecutive patients in a surgical intensive care unit. *J Trauma*, 1998, 45(5): 900-906.
- [6] Rahman SH, Ammori BJ, Holmfeld J, et al. Intestinal hypoperfusion contributes to gut barrier failure in severe acute pancreatitis. *J Gastrointest Surg*, 2003, 7(1): 26-35.
- [7] Cronk DR, Houseworth TP, Cuadrado DG, et al. Intestinal fatty acid binding protein (I-FABP) for the detection of strangulated mechanical small bowel obstruction. *Curr Surg*, 2006, 63(5): 322-325.
- [8] 赵海东, 田晓峰, 郭健, 等. 肠型脂肪酸结合蛋白对肠缺血早期诊断的意义. *中国普通外科杂志*, 2004, 13(7): 513-516.
- [9] 沈涤华, 施诚仁, 吴燕, 等. 肠脂肪酸结合蛋白变化在肠道疾病的临床意义. *实用医学杂志*, 2005, 21(22): 2535-2536.
- [10] Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*, 2003, 31(4): 1250-1256.
- [11] 王今达, 王宝恩. 多脏器功能失常综合征 (MODS) 病情分期诊断及严重程度评分标准. *中国危重病急救医学*, 1995, 7(6): 346-347.
- [12] 刘卫, 蒋朱明, 舒红. 正常人乳糖和甘露醇排出率比值的研究. *中国临床营养杂志*, 1999, 7(4): 154.
- [13] Derikx JP, Poeze M, van Bijnen AA, et al. Evidence for intestinal and liver epithelial cell injury in the early phase of sepsis. *Shock*, 2007, 28(5): 544-548.
- [14] 田易军, 胡森, 编译. 脓毒症早期低灌注引起肝脏和肠上皮细胞损伤. *中国危重病急救医学*, 2007, 19(8): 451.

(收稿日期: 2009-01-10 修回日期: 2009-07-06)

(本文编辑: 李银平)

• 科研新闻速递 •

硫氧还蛋白对脓毒性休克的治疗效果

以往的研究证实,硫氧还蛋白(TRX)具有较强的抗氧化能力,并能抑制中性粒细胞在炎症部位的浸润,因此很多专家认为它可以有效治疗急性炎症,但一直没有直接的证据。最近,德国海德堡大学的科研人员对此进行了研究。研究人员重点监测了脓毒症患者血中的 TRX,并比较其在存活患者和死亡患者之间的差异。另外,将实验室小鼠行盲肠结扎穿孔术(CLP)后建立多细菌脓毒症模型,再检测内源性 TRX 是否和重组 TRX 进行中和,以及重组 TRX 对脓毒症小鼠的治疗效果。结果发现:脓毒症患者血中 TRX 水平明显高于正常人;脓毒症小鼠模型显示,内源性 TRX 的中和作用降低了脓毒症小鼠存活率,但以重组 TRX 进行治疗却可明显提高存活率。因此研究人员认为,在脓毒症炎症反应过程中,TRX 起着十分重要的作用,重组 TRX 有可能成为今后治疗脓毒性休克的一种有效药物。

杨明星, 编译自《*Crit Care Med*》, 2009, 37(7): 2155-2159; 胡森, 审校

静脉注射地尔硫卓控制急性心房颤动患者心室率的效果优于静脉注射胺碘酮或地高辛

最近,中国香港大学的医学工作者对静脉注射(静注)地尔硫卓、地高辛和胺碘酮控制急性心房颤动(AF)患者心室率(VR)的临床效果进行了对比研究。研究者选取了 150 例患有 AF 伴快速室率(VR>120 次/min)的患者,所有患者因病情需要均接受住院治疗,按 1:1:1 随机分为 3 组,分别静注地尔硫卓、地高辛和胺碘酮。第 1 个 24 h 内观察 VR 控制情况(VR<90 次/min),第 2 个 24 h 内观察 AF 症状改善程度和住院时间。结果在第 1 个 24 h,有 119 例患者成功控制 VR(占 79.3%),地尔硫卓组控制 VR 的比例(90%)高于地高辛组(74%)和胺碘酮组(74%),且该组控制 VR 的时间较地高辛组($P<0.001$)和胺碘酮组($P=0.003$)明显缩短。与其他两组相比,地尔硫卓组给药 1 h 后可将 VR 控制在最低水平($P<0.05$),并可最大程度地降低发病频率分值和严重程度分值($P<0.0001$)。另外,地尔硫卓组的住院时间[(3.9±1.6)d]也明显短于地高辛组[(4.7±2.1)d, $P=0.023$]和胺碘酮组[(4.7±2.2)d, $P=0.038$]。研究人员认为,对于 AF 患者,静注地尔硫卓在控制 VR、改善症状和减少住院天数方面较应用地高辛和胺碘酮更加有效。

杨明星, 编译自《*Crit Care Med*》, 2009, 37(7): 2174-2179; 胡森, 审校