

# 瓜氨酸和肠型脂肪酸结合蛋白对重症患者 急诊胃肠损伤的诊断价值： 一项 530 例患者的前瞻性研究

王静 于丽梅 夏永宏 高艳玲 于文波 孙海宏 孙艺铸

264000 山东烟台,烟台毓璜顶医院重症医学科(王静、夏永宏、高艳玲、于文波、孙海宏、孙艺铸),  
检验科(于丽梅)

通讯作者:孙艺铸, Email: sunyizhu@126.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.11.008

**【摘要】** 目的 观察重症医学科(ICU)患者急性胃肠损伤(AGI)的发生情况,探讨血清瓜氨酸、肠型脂肪酸结合蛋白(IFABP)对重症患者 AGI 的诊断价值。方法 采用前瞻性研究方法,选择 2016 年 2 月至 2017 年 2 月烟台毓璜顶医院 ICU 收治的 576 例重症患者,根据 2012 年欧洲危重病医学会(ESICM)提出的 AGI 诊断标准,观察患者 AGI 的发生情况并进行 AGI 分级,记录不同 AGI 分级患者的一般资料、病情严重程度及预后。按随机数字表法选择肾功能正常的 AGI I ~ IV 级患者各 20 例,采集患者入 ICU 12 h 内股动脉血,采用高效液相色谱法(HPLC)检测血清瓜氨酸水平,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定血清 IFABP 水平;以 20 例健康体检者作为健康对照组。绘制受试者工作特征曲线(ROC),评价瓜氨酸和 IFABP 对 AGI 的诊断价值。结果 ① 576 例重症患者均纳入最终分析,其中 AGI 患者 530 例(占 92.0%);530 例 AGI 患者中 I 级 289 例(占 54.5%),II 级 154 例(占 29.1%),III 级 64 例(占 12.1%),IV 级 23 例(占 4.3%)。随 AGI 分级升高,患者急性生理学与慢性健康状况评分系统 II(APACHE II)评分、序贯器官衰竭评分(SOFA)、ICU 住院时间及 28 d 病死率均逐渐升高。② 与健康对照组比较,不同 AGI 分级各组患者血清瓜氨酸水平均明显降低,IFABP 水平均明显升高;随着 AGI 分级升高,瓜氨酸水平逐渐降低,IFABP 水平逐渐升高[AGI I、II、III、IV 级组瓜氨酸( $\mu\text{mol/L}$ )分别为  $14.1 \pm 3.6$ 、 $12.7 \pm 3.1$ 、 $8.3 \pm 2.7$ 、 $5.6 \pm 3.4$ ,  $F=3.287$ ,  $P=0.027$ , IFABP( $\text{ng/L}$ )分别为  $526.7 \pm 204.9$ 、 $698.4 \pm 273.8$ 、 $894.7 \pm 455.9$ 、 $1062.8 \pm 532.2$ ,  $F=2.903$ ,  $P=0.043$ ]。ROC 曲线分析显示,瓜氨酸对 AGI 的诊断价值较高,ROC 曲线下面积(AUC)为 0.927,当最佳截断值为  $9.7 \mu\text{mol/L}$  时,敏感度为 87.5%,特异度为 87.5%;而 IFABP 的 AUC 较低,为 0.043,提示对 AGI 不具有诊断价值。结论 ICU 重症患者 AGI 发生率较高,且 AGI 分级越高,病情越严重,预后越差。瓜氨酸对危重症患者 AGI 有较高的诊断价值;而 IFABP 对 AGI 不具有诊断价值。

**【关键词】** 胃肠损伤,急性; 瓜氨酸; 肠型脂肪酸结合蛋白

基金项目:山东省烟台市科技发展计划项目(2014WS022)

**Diagnostic value of citrulline and intestinal fatty acid binding protein on acute gastrointestinal injury in critical patients: a prospective study of 530 patients** Wang Jing, Yu Limei, Xia Yonghong, Gao Yanling, Yu Wenbo, Sun Haihong, Sun Yizhu

Department of Critical Care Medicine, Yantai Yuhuangding Hospital, Yantai 264000, Shandong, China (Wang J, Xia YH, Gao YL, Yu WB, Sun HH, Sun YZ); Department of Clinical Laboratory, Yantai Yuhuangding Hospital, Yantai 264000, Shandong, China (Yu LM)

Corresponding author: Sun Yizhu, Email: sunyizhu@126.com

**【Abstract】 Objective** To observe the incidence of acute gastrointestinal injury (AGI) in intensive care unit (ICU) patients, and to approach the value of serum citrulline and intestinal fatty acid binding protein (IFABP) on diagnosis of AGI in critical patients. **Methods** A prospective study was conducted. 576 critical patients admitted to ICU of Yantai Yuhuangding Hospital from February 2016 to February 2017 were enrolled. According to the AGI classification proposed by European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) in 2012, the AGI and severity of the patients were observed. The general data, severity and prognosis of patients with different AGI grades were recorded. According to the random number table, 20 patients with normal kidney function from AGI I to IV were selected. The femoral artery blood was collected within 12 hours of ICU admission, and serum citrulline level was detected by high performance liquid chromatography (HPLC). Serum IFABP level was determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Twenty healthy subjects were selected as controls. The receiver operating characteristic curve (ROC) was drawn, and the predictive values of citrulline and IFABP for AGI diagnosis were evaluated. **Results** ① 576 patients were enrolled in the analysis. Of which 530 patients (92.0%) had AGI, and 289 patients with grade I (54.5%), 154 with grade II (29.1%),

64 with grade III (12.1%), and 23 with grade IV (4.3%). With the increase in AGI classification, acute physiology and chronic health evaluation system II (APACHE II) score, sequential organ failure score (SOFA), the length of ICU stay and 28-day mortality were gradually increased. ② Compared with health control group, the levels of serum citrulline in patients with different AGI grades were significantly decreased, and IFABP was significantly increased. With the increase in AGI classification, the citrulline level was gradually decreased, and IFABP level was gradually increased [citrulline levels ( $\mu\text{mol/L}$ ) in AGI I, II, III, IV groups were  $14.1 \pm 3.6$ ,  $12.7 \pm 3.1$ ,  $8.3 \pm 2.7$ , and  $5.6 \pm 3.4$ ,  $F = 3.287$ ,  $P = 0.027$ , and IFABP levels ( $\text{ng/L}$ ) were  $526.7 \pm 204.9$ ,  $698.4 \pm 273.8$ ,  $894.7 \pm 455.9$ , and  $1\ 062.8 \pm 532.2$ ,  $F = 2.903$ ,  $P = 0.043$ ]. ROC curve analysis showed that citrulline had a higher predictive value for AGI diagnosis. The area under the ROC curve (AUC) was 0.927. When the cut-off value of citrulline was  $9.7 \mu\text{mol/L}$ , the sensitivity and specificity were 87.5% and 87.5%, respectively. The AUC of IFABP was 0.043, which has no predictive value for the diagnosis of AGI.

**Conclusions** The AGI is extremely common in ICU. The higher the AGI grade is, the worse the prognosis is. Citrulline has high diagnostic value for AGI in critical patients, but IFABP has no predictive value on the diagnosis of AGI.

**【Key words】** Acute gastrointestinal injury; Citrulline; Intestinal fatty acid binding protein

**Fund program:** Science Development Planning Program of Shandong Province (2014WS022)

近年来,重症患者的急性胃肠功能障碍受到广泛关注。研究证实,高达62%的重症医学科(ICU)患者发生胃肠道症状<sup>[1]</sup>。越来越多的证据表明,重症患者胃肠道疾病进展与不良预后密切相关。2012年欧洲危重病医学会(ESICM)腹部疾病工作组建议对重症患者的胃肠道功能进行定义和分级<sup>[2]</sup>,同时建议对重症患者应用“急性胃肠损伤”(AGI)这一概念,提出AGI是重症患者急性疾病本身导致的胃肠道功能障碍,患者往往无胃肠道原发病史。工作组对AGI严重程度进行了分级,并给出举例说明及处理意见,指出目前尚缺乏针对胃肠道功能障碍的客观检测指标,对AGI的分级系统无特定的指标作为基础,也未经过验证。

目前研究较多的反映胃肠道功能的标志物主要有瓜氨酸和肠型脂肪酸结合蛋白(IFABP)<sup>[3-6]</sup>,两者均具有较好的肠道特异性,在胃肠外组织器官极少存在,但在胃肠功能障碍的临床诊断和治疗方面的作用仍需进一步证实。本研究采用反映AGI严重程度的AGI分级观察重症患者AGI的发生情况及严重程度,并分析瓜氨酸和IFABP对危重症患者AGI的诊断价值。

## 1 资料和方法

**1.1 研究对象:**采用前瞻性研究方法,选择2016年2月至2017年2月烟台毓璜顶医院ICU收治的576例重症患者。

**1.1.1 纳入标准:**年龄 $>18$ 岁;ICU住院时间 $>24$ h。

**1.1.2 排除标准:**ICU住院时间 $<24$ h,病例资料不完整。

**1.1.3 剔除标准:**未完成指标评估或中途退出研究。

**1.2 伦理学:**本研究符合医学伦理学标准,经医院伦理委员会批准(审批号:2015-120),并获得受试者或家属的知情同意。

**1.3 AGI诊断及分组:**根据2012年ESICM对AGI的定义,凡出现呕吐、胃潴留、腹泻、消化道出血、下消化道麻痹、异常肠鸣音、肠扩张等胃肠道症状的患者均诊断为AGI,并根据胃肠损伤严重程度分为AGI I~IV级组;未出现AGI者纳入非AGI组。

## 1.4 观察指标及方法

**1.4.1 临床数据收集:**收集患者入ICU时的基本资料,包括性别、年龄、基础疾病等,并进行急性生理学及慢性健康状况评分系统II(APACHE II)评分和序贯器官衰竭评分(SOFA),记录ICU住院时间及28d病死率。

**1.4.2 标本采集:**随机选择AGI I、II、III、IV级患者各20例,排除肾脏功能障碍(瓜氨酸经肾脏代谢,肾脏功能障碍可影响瓜氨酸水平)、有胃肠道慢性疾病或既往有肠段切除病史者;并以20例健康体检者作为对照。采集各组受试者入ICU 12h内股动脉血5mL,室温静置10min,高速离心5min,吸取上层血清 $-80^\circ\text{C}$ 保存。

**1.4.3 瓜氨酸的检测:**采用高效液相色谱法(HPLC)测定血清瓜氨酸水平<sup>[7]</sup>,操作严格按照试剂盒(日本和光纯药工业株式会社)说明书步骤进行。

**1.4.4 IFABP的检测:**采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清IFABP水平,操作严格按照试剂盒(美国R&D公司)说明书步骤进行。

**1.5 统计学分析:**应用SPSS 18.0软件进行数据分析。采用Kolmogorov-Smirnov法对计量资料进行正态性检验,正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,多组间、组内比较采用单因素方差分析,两两比较方差齐时采用LSD检验,方差不齐时采用非参数秩和检验。绘制受试者工作特征曲线(ROC),评价瓜氨酸和IFABP对AGI的诊断价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 一般资料(表1):**576例重症患者均纳入分析,其中男性295例,女性281例;年龄29~83岁,平均(68.77±15.40)岁;基础疾病包括内科疾病、撤机困难、创伤、腹腔感染、外科术后等。576例患者中发生AGI者530例(占92.0%),其中AGI I级289例(占54.5%),AGI II级154例(占29.1%),AGI III级64例(占12.1%),AGI IV级23例(占4.3%)。各组患者性别、年龄、基础疾病比较差异无统计学意义(均 $P>0.05$ ),说明各组一般资料均衡,具有可比性。

**2.2 不同AGI分级患者病情评分比较(表1):**AGI分级越高,患者APACHE II、SOFA评分越高( $P$ 值分别为0.004、0.008);两两比较显示,除AGI I级与II级组间比较差异无统计学意义外(均 $P>0.05$ ),其他AGI分级组间患者APACHE II、SOFA评分差异均有统计学意义(均 $P<0.05$ )。

**2.3 不同AGI分级患者预后比较(表1)**

**2.3.1 ICU住院时间:**AGI患者ICU住院时间均明显长于非AGI组(均 $P<0.05$ );且AGI分级越高,患者ICU住院时间越长( $P<0.05$ ),不同AGI分级组间两两比较差异均有统计学意义(均 $P<0.05$ )。

**2.3.2 28 d病死率:**AGI患者28 d死亡92例,病死率为17.4%,其中AGI IV级患者病死率高达95.7%。AGI分级越高,患者28 d病死率越高( $P<0.05$ );两两比较结果显示,除AGI I、II级比较差异无统计学意义外( $P>0.05$ ),其他AGI分级患者组间28 d病死率比较差异均有统计学意义(均 $P<0.05$ )。

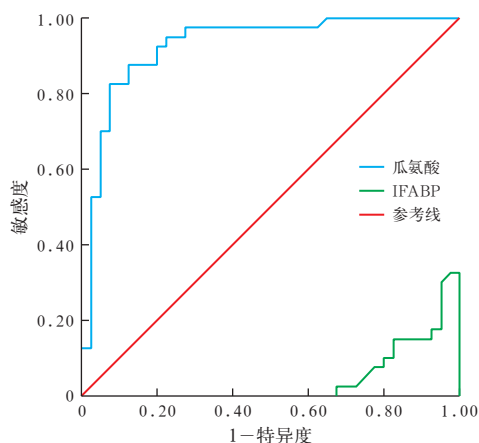
**2.4 不同AGI分级患者瓜氨酸和IFABP水平比较(表2):**与健康对照组比较,不同AGI分级各组患者瓜氨酸水平明显降低,IFABP水平明显升高(均 $P<0.05$ )。随着AGI分级升高,瓜氨酸水平逐渐降低,IFABP水平逐渐升高( $F$ 值分别为3.287、2.903, $P$ 值分别为0.027、0.043),且两两比较差异均有统计学意义(均 $P<0.01$ )。

表2 不同AGI分级重症患者血清瓜氨酸和IFABP水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数(例)	瓜氨酸( $\mu\text{mol/L}$ )	IFABP( $\text{ng/L}$ )
健康对照组	20	15.8±4.2	494.8±163.7
AGI I级组	20	14.1±3.6 <sup>a</sup>	526.7±204.9 <sup>a</sup>
AGI II级组	20	12.7±3.1 <sup>b</sup>	698.4±273.8 <sup>b</sup>
AGI III级组	20	8.3±2.7 <sup>bcd</sup>	894.7±455.9 <sup>bcd</sup>
AGI IV级组	20	5.6±3.4 <sup>bcd<sup>e</sup></sup>	1062.8±532.2 <sup>bcd<sup>e</sup></sup>

注:AGI为急性胃肠损伤,IFABP为肠型脂肪酸结合蛋白;与健康对照组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ,<sup>b</sup> $P<0.01$ ;与AGI I级组比较,<sup>c</sup> $P<0.01$ ;与AGI II级组比较,<sup>d</sup> $P<0.01$ ;与AGI III级组比较,<sup>e</sup> $P<0.01$

**2.5 瓜氨酸和IFABP对AGI的诊断价值(图1):**瓜氨酸诊断AGI的ROC曲线下面积(AUC)较高,为0.927,预测准确度为高度,95%可信区间(95%CI)为0.879~0.936;当最佳截断值为9.7  $\mu\text{mol/L}$ 时,敏感度为87.5%,特异度为87.5%;而IFABP的AUC较低,为0.043,对AGI不具有诊断价值。



注:IFABP为肠型脂肪酸结合蛋白,AGI为急性胃肠损伤,ROC曲线为受试者工作特征曲线

图1 血清瓜氨酸和IFABP诊断重症患者AGI的ROC曲线

## 3 讨论

**3.1 ICU危重患者AGI的现状:**胃肠道功能障碍在危重症的发生发展中扮演着重要角色,并受到越来越多的重视<sup>[7-8]</sup>。但目前危重症的器官功能评价中尚没有公认的评价胃肠道功能的评分或分级,成为多器官功能障碍综合征(MODS)研究中的薄弱环节

表1 不同AGI分级重症患者临床资料比较

组别	例数(例)	性别(例)		年龄(岁, $\bar{x}\pm s$ )	基础疾病(例)		APACHE II评分(分, $\bar{x}\pm s$ )	SOFA评分(分, $\bar{x}\pm s$ )	ICU住院时间(d, $\bar{x}\pm s$ )	28 d病死率[% (例)]
		男性	女性		内科	外科				
非AGI组	46	28	18	58.73±12.16	32	14	10.6±3.8	2.6±1.8	3.6±2.6	0 (0)
AGI I级组	289	127	162	64.94±14.73	129	160	11.8±3.0 <sup>a</sup>	3.6±2.6 <sup>a</sup>	4.2±2.3 <sup>a</sup>	10.0(29) <sup>a</sup>
AGI II级组	154	84	70	65.85±16.83	59	95	12.5±4.8 <sup>b</sup>	4.7±2.8 <sup>b</sup>	5.7±3.0 <sup>bd</sup>	13.0(20) <sup>a</sup>
AGI III级组	64	39	25	69.16±14.59	18	46	15.7±5.2 <sup>bce</sup>	6.8±3.2 <sup>bce</sup>	8.9±3.8 <sup>bce</sup>	32.8(21) <sup>bce</sup>
AGI IV级组	23	17	6	72.53±17.62	4	19	21.8±4.7 <sup>befg</sup>	8.9±3.7 <sup>befg</sup>	12.8±3.6 <sup>befg</sup>	95.7(22) <sup>befg</sup>

注:AGI为急性胃肠损伤,APACHE II为急性生理学与慢性健康状况评分系统II,SOFA为序贯器官衰竭评分,ICU为重症医学科;与非AGI组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ,<sup>b</sup> $P<0.01$ ;与AGI I级组比较,<sup>c</sup> $P<0.01$ ,<sup>d</sup> $P<0.05$ ;与AGI II级组比较,<sup>e</sup> $P<0.05$ ,<sup>f</sup> $P<0.01$ ;与AGI III级组比较,<sup>g</sup> $P<0.01$



节<sup>[9-10]</sup>。目前,胃肠道功能障碍的治疗策略并非根据临床客观证据,而是依据临床经验<sup>[11]</sup>。另外,胃肠道功能相关监测指标的缺乏也限制了对其功能的评估。有研究表明,胃肠道功能可反映危重症患者的病情严重程度及预后<sup>[12]</sup>。胃肠功能障碍评分系统(GIF)<sup>[13]</sup>于2008年被首次报道用于危重症患者胃肠功能障碍评估,包含5个等级,主要围绕是否肠内营养及腹腔内压2个指标,没有反映细菌毒素移位及由此引发的炎症反应的指标。

基于以上原因,2012年ESICM对危重患者胃肠功能推荐意见中定义了与其他器官功能障碍类似的AGI,并在循证基础上结合专家意见,将AGI分为4级,AGI I级代表存在胃肠功能障碍和衰竭的风险,AGI II级及以上代表已经出现胃肠功能障碍或衰竭。此标准提出后在国际上得到广泛应用,国内临床也得到一定应用<sup>[14]</sup>,但是未见大样本报道。本研究历时1年,对本院ICU 576例危重患者的胃肠功能进行了前瞻性研究,对了解危重患者胃肠功能障碍并指导治疗具有重要意义。本研究中危重患者发生AGI者占92.0%,其中I级占54.5%,II级及以上占45.5%(II级占29.1%、III级占12.1%、IV级占4.3%),提示胃肠功能障碍在危重患者中普遍存在,应引起重视。

**3.2 AGI分级与疾病严重程度和预后的关系:**ICU危重患者的病情呈动态变化,当发展到MODS,其病情急转直下,病死率很高。寻找危重症患者发展为MODS和死亡的预警指标十分重要,如能在疾病的早期预知患者可能的不良结局,并实施针对性预防措施,可以有效降低危重症患者病死率<sup>[15-16]</sup>。

本研究比较了不同AGI分级患者病情严重程度及预后,结果显示,重度AGI患者(AGI III、IV级)病情严重程度高于轻度AGI患者(AGI I、II级),反映病情严重程度的APACHE II评分和SOFA评分差异有统计学意义,说明严重的胃肠功能损伤更易合并其他器官功能损伤。随AGI分级升高,患者28 d病死率逐渐增加,而AGI I级与II级患者28 d病死率差异无统计学意义,这与ESICM指南中AGI分级描述相符。同时,随AGI分级升高,患者ICU住院时间逐渐延长。可见,AGI分级反映胃肠损伤较敏感,临床应用AGI分级在一定程度上可提示疾病严重程度及预后。

**3.3 AGI标志物:**目前尚缺乏针对胃肠道功能障碍的客观检测指标<sup>[17]</sup>。腹腔内压监测已经广泛应用

于ICU,虽然其具有一定的临床价值,但影响因素较多,并不能特异地反映胃肠道功能<sup>[18]</sup>。理想的反映器官功能的标志物应该能反映其组成细胞的功能,具有准确、便捷、价廉、无创等特点。目前临床上缺乏直接反映胃肠功能的检测指标,多采用间接方法进行检测,如内毒素<sup>[19]</sup>、D-乳酸<sup>[20]</sup>、尿乳果糖/甘露醇比值<sup>[21]</sup>等,这些指标都间接反映了胃肠黏膜通透性的变化。目前研究较多的反映胃肠道功能的标志物主要有瓜氨酸和IFABP,两者均具有较好的肠道特异性,在胃肠外组织器官极少存在,但在胃肠功能障碍的临床诊断和治疗方面的作用仍需进一步证实。

本研究中随机选择AGI I、II、III、IV级且肾功能正常的患者,并以健康体检者作为健康对照,检测各组瓜氨酸、IFABP水平。结果显示,与健康对照组比较,AGI各组瓜氨酸水平均明显降低,IFABP水平均明显升高;且AGI分级越高,胃肠损伤越重,瓜氨酸水平越低,IFABP水平越高。原因可能在于瓜氨酸是一种非蛋白质氨基酸,是尿素-鸟氨酸循环的中间产物,由肠上皮细胞通过谷氨酸-鸟氨酸途径,从谷氨酰胺代谢中衍生而来,是体内谷氨酰胺的代谢产物,主要存在于小肠黏膜上皮细胞。有研究证实,血瓜氨酸水平能够反映短肠综合征、放射性肠炎、克隆恩病、脓毒症、肠移植术后的排斥反应等小肠疾病患者小肠黏膜上皮细胞的数量<sup>[22]</sup>。脓毒症时补充外源性瓜氨酸可能通过改善和提高内源性精氨酸及一氧化氮(NO)的合成,从而达到改善脓毒症的作用<sup>[23]</sup>。血清瓜氨酸水平仅受小肠黏膜表面积及肾脏功能的影响,因此,在肾脏功能障碍患者中限制了其使用。在本研究中也发现,危重症患者发生胃肠损伤后,经小肠黏膜合成并进入血液循环的瓜氨酸明显减少。IFABP特异性存在于机体肠黏膜纤毛中,参与长链脂肪酸的摄取和转运,以及代谢等过程。若肠黏膜受损,致使通透性增加时,则可能被释放进血液,导致IFABP水平升高<sup>[24]</sup>。本研究结果显示,血清瓜氨酸水平对AGI有一定诊断价值,AUC为0.927,诊断AGI的价值较高,而IFABP对AGI不具有诊断价值。瓜氨酸主要代表有功能的肠黏膜上皮细胞数量,肠黏膜损伤越严重,瓜氨酸水平降低越明显;IFABP仅存在于胃肠道黏膜,主要表达于绒毛细胞,对胃肠缺血非常敏感,一旦发生胃肠黏膜损伤,其水平迅速升高。因此,IFABP升高是反映早期胃肠缺血的指标。在早期胃肠黏膜发生缺

血缺氧性损伤时,通透性增加,IFABP 释放增多,瓜氨酸合成减少;但随着损伤进一步加重,大量胃肠黏膜坏死脱落,IFABP 释放反而减少,瓜氨酸合成则进一步减少。因此,危重症患者发生 AGI 时,瓜氨酸水平较 IFABP 更能真实地反映胃肠损伤的程度,有望作为一个可靠的指标参与危重症患者多器官衰竭的评估。

综上所述,ICU 危重患者 AGI 极为常见,且与病情严重程度及不良预后密切相关。瓜氨酸是一种主要在肠道合成的氨基酸,各种导致肠道损伤的因素均可引起血瓜氨酸水平降低,血瓜氨酸水平可作为危重症患者 AGI 的临床诊断指标。

### 参考文献

- [1] 马晓春. 欧洲危重病学会 (2012) 急性胃肠损伤共识解读 [J]. 临床外科杂志, 2013, 21 (3): 159-161. DOI: 10.3969/j.issn.1005-6483.2013.03.003.
- [2] 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. DOI: 10.1007/s00134-011-2459-y.
- [3] Piton G, Manzon C, Cypriani B, et al. Acute intestinal failure in critically ill patients: is plasma citrulline the right marker [J]. Intensive Care Med, 2011, 37 (6): 911-917. DOI: 10.1007/s00134-011-2172-x.
- [4] Bahri S, Zerrouk N, Aussel C, et al. Citrulline: From metabolism to therapeutic use [J]. Nutrition, 2013, 29 (3): 479-484. DOI: 10.1016/j.nut.2012.07.002.
- [5] Suzuki K, Kanamori Y, Sugiyama M, et al. Plasma citrulline may be a good marker of intestinal functions in intestinal dysfunction [J]. Pediatr Int, 2012, 54 (6): 899-904. DOI: 10.1111/j.1442-200X.2012.03739.x.
- [6] Bingold TM, Franck K, Holzer K, et al. Intestinal Fatty Acid Binding Protein: A Sensitive Marker in Abdominal Surgery and Abdominal Infection [J]. Surg Infect (Larchmt), 2015, 16 (3): 247-253. DOI: 10.1089/sur.2014.073.
- [7] Reintam BA, Jakob SM, Starkopf J. Gastrointestinal failure in the ICU [J]. Curr Opin Crit Care, 2016, 22 (2): 128-141. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000286.
- [8] 李刚. 肠功能障碍的新概念: 急性肠损伤与急性肠伤害综合征 [J]. 肠外与肠内营养, 2010, 17 (5): 302-305. DOI: 10.3969/j.issn.1007-810X.2010.05.015.
- [9] Li G. Acute bowel injury and acute intestinal distress syndrome: new concept of intestinal dysfunction [J]. Parent Enter Nutr, 2010, 17 (5): 302-305. DOI: 10.3969/j.issn.1007-810X.2010.05.015.
- [10] Malbrain ML, De laet I. It's all in the gut: introducing the concept of acute bowel injury and acute intestinal distress syndrome [J]. Crit Care Med, 2009, 37 (1): 365-366. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181935001.
- [11] 韩磊, 任爱民. 脓毒症胃肠功能损伤机制及保护修复的研究进展 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2009, 16 (5): 314-317. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2009.05.025.
- [12] Han L, Ren AM. A research progress on mechanism of functional damage of gastro-intestine induced by sepsis and its protection and repair [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2009, 16 (5): 314-317. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2009.05.025.
- [13] 刘福生, 方晓磊, 刘陟, 等. 大黄类制剂治疗脓毒症急性胃肠功能损伤的疗效: 基于随机对照临床试验的 Meta 分析 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2016, 23 (5): 484-489. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.05.010.
- [14] Liu FS, Fang XL, Liu X, et al. The effect of Rhubarb associated preparations on sepsis patients with acute gastrointestinal dysfunction: a Meta-analysis of randomized controlled study [J]. 2016, 23 (5): 484-489. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.05.010.
- [15] 苗利辉, 宋青, 刘辉, 等. 热射病患者胃肠道功能障碍与病情严重程度及预后的关系 [J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27 (8): 635-638. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.08.003.
- [16] Miao LH, Song Q, Liu H, et al. Correlation between gastrointestinal dysfunction and both severity and prognosis in patients suffering from heatstroke [J]. Chin Crit Care Med, 2015, 27 (8): 635-638. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.08.003.
- [17] Reintam A, Parm P, Kitus R, et al. Gastrointestinal failure score in critically ill patients: a prospective observational study [J]. Crit Care, 2008, 12 (4): R90. DOI: 10.1186/cc6958.
- [18] 朱承睿, 栾正刚, 尹晓晗, 等. 急性胃肠损伤分级对疾病严重程度及预后评估价值研究 (附 296 例报告) [J]. 中国实用外科杂志, 2015, 35 (5): 531-533. DOI: 10.7504/CJPS.ISSN1005-2208.2015.05.22.
- [19] Zhu CR, Luan ZG, Yin XH, et al. Evaluation of the severity and prognosis of the AGI grading system and its clinical significance [J]. Chin J Pract Surg, 2015, 35 (5): 531-533. DOI: 10.7504/CJPS.ISSN1005-2208.2015.05.22.
- [20] Raith EP, Udy AA, Bailey M, et al. Prognostic Accuracy of the SOFA Score, SIRS Criteria, and qSOFA Score for In-Hospital Mortality Among Adults With Suspected Infection Admitted to the Intensive Care Unit [J]. JAMA, 2017, 317 (3): 290-300. DOI: 10.1001/jama.2016.20328.
- [21] Chang CH, Fan PC, Chang MY, et al. Acute kidney injury enhances outcome prediction ability of sequential organ failure assessment score in critically ill patients [J]. PLoS One, 2014, 9 (10): e109649. DOI: 10.1371/journal.pone.0109649.
- [22] John-Baptiste A, Huang W, Kindt E, et al. Evaluation of potential gastrointestinal biomarkers in a PAK4 inhibitor-treated preclinical toxicity model to address unmonitorable gastrointestinal toxicity [J]. Toxicol Pathol, 2012, 40 (3): 482-490. DOI: 10.1177/1092623311432289.
- [23] Reintam BA, Starkopf J, Malbrain ML. Abdominal signs and symptoms in intensive care patients [J]. Anaesthesiol Intensive Ther, 2015, 47 (4): 379-387. DOI: 10.5603/AIT.a2015.0022.
- [24] Yao GX, Xue XB, Jiang ZM, et al. Effects of perioperative parenteral glutamine-dipeptide supplementation on plasma endotoxin level, plasma endotoxin inactivation capacity and clinical outcome [J]. Clin Nutr, 2005, 24 (4): 510-515. DOI: 10.1016/j.clnu.2005.04.002.
- [25] Leelahavanichkul A, Worsilchai N, Wannalardsakun S, et al. Gastrointestinal Leakage Detected by Serum (1 → 3)-β-D-Glucan in Mouse Models and a Pilot Study in Patients with Sepsis [J]. Shock, 2016, 46 (5): 506-518. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000645.
- [26] Schietroma M, Pessia B, Carlei F, et al. Intestinal permeability and systemic endotoxemia in patients with acute pancreatitis [J]. Ann Ital Chir, 2016, 87: 138-144.
- [27] 刘放南, 谭力, 罗楠, 等. 血清瓜氨酸测定方法的建立及在小肠移植中的应用 [J]. 中华器官移植杂志, 2005, 26 (7): 430-432. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2005.07.014.
- [28] Liu FN, Tan L, Luo N, et al. Establishment of the method for determination of serum citrulline and its application in intestinal transplantation [J]. Chin J Organ Transplant, 2005, 26 (7): 430-432. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2005.07.014.
- [29] 肖飞, 郭振辉, 严启滔, 等. 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.06.024.
- [30] Xiao F, Guo ZH, Yan QT, et al. Metabolic changes and applications of citrulline in sepsis [J]. Chin Crit Care Med, 2015, 27 (6): 534-537. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.06.024.
- [31] Bottasso ANM, García M, Bondar C, et al. Expression Pattern of Fatty Acid Binding Proteins in Celiac Disease Enteropathy [J]. Mediators Inflamm, 2015, 2015: 738563. DOI: 10.1155/2015/738563.

(收稿日期: 2017-06-16)