

# D-乳酸和 I-FABP 对 ICU 患者病情严重程度及预后的评估价值

## —— 一项前瞻性、多中心临床研究的二次分析

邱春芳 王陆豪 陈传希 管向东 欧阳彬

中山大学附属第一医院重症医学科, 广东广州 510080

通信作者: 欧阳彬, Email: ouyb@mail.sysu.edu.cn

**【摘要】** **目的** 分析血清 D-乳酸和肠脂肪酸结合蛋白(I-FABP)与重症监护病房(ICU)患者病情严重程度及预后的关系。**方法** 采用回顾性研究方法,对本课题组前期发表的一项评估经脂肪改良的肠内营养(EN)混悬液对 ICU 患者肠道屏障影响的前瞻性、单盲、多中心随机临床研究结果中的数据进行二次分析。此项研究在华南地区 7 家三级甲等医院 ICU 共招募 141 例患者;另纳入 15 例健康志愿者作为健康对照组。收集该研究中患者的临床资料,包括性别、年龄、急性生理学与慢性健康状况评分 II (APACHE II)、序贯器官衰竭评分(SOFA)、C-反应蛋白(CRP)和初次入住 ICU 诊断等疾病严重程度相关指标和 ICU 住院时间、总住院时间以及患者 28 d 预后等相关指标。比较 ICU 患者在入院第 0 天(EN 混悬液使用达到 500 mL 前 1 d)和第 5 天(EN 混悬液每日使用 $\geq 2092$  kJ,持续 5 d)血清 D-乳酸、I-FABP 含量与健康对照组的差异。将患者按血流动力学和(或)机械通气等指标在第 5 天(与第 0 天相比)的状况,分为病情改善组(101 例)和病情未改善组(40 例),观察病情是否改善两组患者 D-乳酸和 I-FABP 的变化。采用 Spearman 相关分析法分析血清 D-乳酸、I-FABP 与病情严重程度的相关性,以及 D-乳酸、I-FABP 的动态变化对 ICU 患者 28 d 预后的预测价值。**结果** 与健康对照组相比,ICU 患者第 0 天血清 D-乳酸和 I-FABP 水平均明显升高[D-乳酸(mg/L):10.82(3.31, 25.48)比 6.63(1.54, 17.70),I-FABP(ng/L):519.60(159.06, 1362.14)比 84.40(30.78, 108.57),均  $P < 0.01$ ],第 5 天 D-乳酸和 I-FABP 均较第 0 天明显降低,但仍高于健康对照组。第 0 天病情改善组 I-FABP 较病情未改善组明显降低,两组 D-乳酸水平比较差异无统计学意义;第 5 天时两组 D-乳酸和 I-FABP 均较第 0 天时明显降低,且第 5 天病情改善组 D-乳酸和 I-FABP 均明显低于病情未改善组[D-乳酸(mg/L):7.61(1.71, 27.22)比 9.38(2.09, 20.56),I-FABP(ng/L):378.65(152.56, 864.62)比 521.21(205.93, 1413.11),均  $P < 0.05$ ]。相关性分析显示:第 0 天时 D-乳酸与 APACHE II 评分和 SOFA 评分均呈显著正相关( $R_1^2=0.367, P < 0.001; R_2^2=0.240, P=0.012$ );第 0 天 I-FABP 与 APACHE II 评分呈显著正相关( $R^2=0.264, P=0.004$ );第 5 天 D-乳酸和第 0 天及第 5 天 I-FABP 均与患者 28 d 预后呈显著负相关( $R_1^2=-0.203, P=0.022; R_2^2=-0.208, P=0.023; R_3^2=-0.211, P=0.021$ )。采用受试者工作特征曲线下面积(AUC)分析显示:第 5 天 D-乳酸和第 0 天及第 5 天 I-FABP 对患者 28 d 预后均有独立的预测价值,AUC 分别为 0.634、0.638、0.652,  $P$  值分别为 0.023、0.024、0.017,95% 可信区间(95%CI)分别为 0.533~0.734、0.523~0.754、0.525~0.778,当临界值为 7.71 mg/L、593.55 ng/L、468.10 ng/L 时,敏感度分别为 51.5%、68.5%、75.3%,特异度分别为 91.0%、60.0%、60.0%。**结论** ICU 患者血清 D-乳酸和 I-FABP 较健康人群显著升高,随着病情的改善而降低,且这两个分子标志物对预测 ICU 患者预后有一定价值。

**【关键词】** 肠屏障损伤; D-乳酸; 肠脂肪酸结合蛋白; 重症患者

临床试验注册:中国临床试验注册中心,ChiCTR-TRC-12002334

DOI:10.3760/cma.j.cn121430-20200929-00613

### Clinical study of D-lactate and intestinal fatty acid binding protein in evaluating disease severity and prognosis of ICU patients: secondary analysis of a prospective, multicenter clinical study

Qiu Chunfang, Wang Luhao, Chen Chuanxi, Guan Xiangdong, Ouyang Bin

Department of Intensive Care Unit, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, Guangdong, China

Corresponding author: Ouyang Bin, Email: ouyb@mail.sysu.edu.cn

**【Abstract】 Objective** To analyze the relationship between D-lactate, intestinal fatty acid binding protein (I-FABP) and the severity as well as the prognosis of patients in intensive care unit (ICU). **Methods** Using a retrospective approach, the data derived from a prospective, randomized, single-blind, multicenter clinical study published earlier by our group were further analyzed to evaluate the effect of fat-modified enteral nutrition (EN) suspension on the intestinal barrier in ICU patients. In this study, a total of 141 patients were recruited from 7 ICUs in South China, and 15 healthy volunteers were included as healthy control group. Clinical data of patients were collected, including gender, age, disease severity related indicators such as acute physiology and chronic health evaluation II

(APACHE II), sequential organ failure assessment (SOFA), C-reactive protein (CRP) and initial ICU diagnosis, as well as prognostic indicators such as length of stay in ICU, length of stay in hospital and prognosis of patients at 28 days. To compare the difference of serum D-lactate and I-FABP between ICU patients and healthy control group on day 0 (the day before EN reached 500 mL) and day 5 (EN  $\geq 2\ 092$  kJ/d for 5 days). According to the hemodynamic and/or mechanical ventilation status on day 5 (compared with day 0), 141 patients were divided into the improvement group (101 cases) and the non-improvement group (40 cases), and the changes of D-lactate and I-FABP in the two groups were observed. Spearman correlation analysis was used to analyze the correlation between serum D-lactate, I-FABP and the severity of the disease, as well as the predictive value of dynamic changes of D-lactate and I-FABP on the prognosis of 28 days. **Results** Compared with the healthy volunteers, the serum D-lactate and I-FABP levels of ICU patients on day 0 were significantly increased [D-lactate (mg/L): 10.82 (3.31, 25.48) vs. 6.63 (1.54, 17.70), I-FABP (ng/L): 519.60 (159.06, 1 362.14) vs. 84.40 (30.78, 108.57), both  $P < 0.01$ ], and D-lactate and I-FABP on day 5 were both decreased compared with the levels on day 0, but still higher than the healthy volunteers. I-FABP in the improvement group was significantly lower than that in the non-improvement group on day 0, and there was no significant difference in D-lactate levels between the two groups, D-lactate and I-FABP in both groups were significantly lower on day 5 than those on day 0, and D-lactate and I-FABP in the improvement group on day 5 were significantly lower than those in the non-improvement group [D-lactate (mg/L): 7.61 (1.71, 27.22) vs. 9.38 (2.09, 20.56), I-FABP (ng/L): 378.65 (152.56, 864.62) vs. 521.21 (205.93, 1 413.11), all  $P < 0.05$ ]. Correlation analysis showed that D-lactate was significantly positively correlated with APACHE II score and SOFA score on day 0 and day 5 ( $R_1^2 = 0.367, P < 0.001$ ;  $R_2^2 = 0.240, P = 0.012$ ); I-FABP was significantly positively correlated with APACHE II score on day 0 ( $R^2 = 0.264, P = 0.004$ ); D-lactate on day 5 and I-FABP on day 0 and day 5 were significantly negatively correlated with prognosis on day 28 ( $R_1^2 = -0.203, P = 0.022$ ;  $R_2^2 = -0.208, P = 0.023$ ;  $R_3^2 = -0.211, P = 0.021$ ). The area under curve (AUC) analysis showed that D-lactate on day 5 and I-FABP on day 0 and day 5 had independent predictive value for 28-day prognosis, with AUC of 0.634, 0.638 and 0.652,  $P$  values of 0.023, 0.024 and 0.017, 95% confidence intervals (95%CI) of 0.533–0.734, 0.523–0.754 and 0.525–0.778, respectively. When the cut-off values were 7.71 mg/L, 593.55 ng/L and 468.10 ng/L, the sensitivity were 51.5%, 68.5% and 75.3%, and the specificity were 91.0%, 60.0% and 60.0%, respectively. **Conclusion** Serum D-lactate and I-FABP were increased significantly and decreased with the improvement of the condition, and these two molecular biomarkers have certain value in predicting the prognosis of ICU patients.

**【Key words】** Gut barrier damage; D-lactate; Intestinal fatty acid binding protein; Critically ill patient

**Trial Registration:** Chinese Clinical Trial Registry, ChiCTR-TRC-12002334

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200929-00613

肠道是在患者出现休克、创伤和严重脓毒症等危重情况下首先受到影响的器官<sup>[1]</sup>。据文献报告,约50%的重症监护病房(ICU)患者存在肠道屏障损伤,主要表现为肠细胞损伤和肠上皮通透性增加<sup>[2]</sup>。大量研究表明,肠道屏障损伤程度可反映ICU患者的病情严重程度和预后<sup>[1, 3-4]</sup>。因此,寻找能快速、准确反映肠道屏障损伤的标志物具有十分重要的意义。目前ICU患者肠屏障损伤的评估仍很困难。一些临床生物标志物,如C-反应蛋白(CRP)、碱缺乏、乳酸脱氢酶(LDH)、天冬氨酸转氨酶(AST)、肌酐磷酸激酶、碱性磷酸酶、磷酸盐、淀粉酶和血小板体积等均可用于评估肠屏障损伤程度<sup>[5]</sup>,但由于其非特异性和预测能力差而不能被有效地使用。D-乳酸是肠道细菌发酵的副产物<sup>[6]</sup>,肠屏障受损可使血液中D-乳酸水平升高<sup>[7]</sup>。肠脂肪酸结合蛋白(I-FABP)是一种相对分子质量为15 000的蛋白质,位于小肠绒毛成熟肠细胞的细胞质中,肠绒毛缺血损伤可使I-FABP释放到血液循环中<sup>[8]</sup>。近年来有研究显示,D-乳酸和I-FABP可作为肠道屏障损伤的分子标志物,并且在评估病情严重程度和预测某些疾病的临床预后方面显示出了良好的前景<sup>[9-15]</sup>。然而,鲜有研

究探讨ICU患者D-乳酸、I-FABP与疾病严重程度和预后的关系。本研究对本课题组前期发表的一项评估经脂肪改良的肠内营养(EN)混悬液对ICU患者肠道屏障保护影响的多中心随机临床研究<sup>[16]</sup>中的数据进行二次分析,旨在探讨应用D-乳酸和I-FABP评估ICU患者病情严重程度和预后的可能性。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象:**本研究为回顾性研究,病例数据来自本课题组前期发表的一项关于评估EN混悬液改良配方对ICU患者喂养不耐受和肠道屏障保护影响的前瞻性、单盲、多中心随机临床研究<sup>[16]</sup>。在这项研究中,共纳入141例危重患者。

**1.1.1 纳入标准:**①年龄18~85岁;②急性生理学与慢性健康状况评分II(APACHE II)  $\geq 12$ 分;③预计需要EN 5 d以上。

**1.1.2 排除标准:**①血流动力学不稳定;②对EN配方奶粉的任何成分过敏;③有EN禁忌证(胃肠道活动性出血、麻痹性肠梗阻、早期腹腔间隔室综合征、炎症性肠病急性加重、重症急性胰腺炎)。

**1.1.3 伦理学:**本研究符合医学伦理学标准,并经中山大学附属第一医院伦理委员会批准(审批号:

2011188)。对于清醒受试者,由受试者本人签署知情同意书;对于昏迷或无法沟通的受试者,由受试者已授权亲属签署书面知情同意书。该试验在中国临床试验注册中心注册(编号:ChiCTR-TRC-12002334)。

**1.2 研究分组:**该研究以在华南地区7家三级甲等医院ICU招募的141例危重症患者为ICU组;以同期15例健康志愿者为健康对照组。将患者按血流动力学和(或)机械通气等指标在第5天(与第0天相比)的状况分为病情改善组(101例)和病情未改善组(40例)。

### 1.3 指标收集

**1.3.1 血清D-乳酸和I-FABP:**检测患者入院第0天(EN混悬液使用达到500 mL前1 d)和第5天(EN混悬液每日使用 $\geq 2092$  kJ,持续5 d)及15例健康志愿者血清D-乳酸、I-FABP水平〔检测方法:根据产品说明书,用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定研究对象血清D-乳酸(试剂盒购自美国Bio Vision公司)和I-FABP(试剂盒购自荷兰Hycult Biotechnology公司)〕。

**1.3.2 临床数据收集:**临床资料收集包括两个部分,第1部分的数据与疾病严重程度相关,包括性别、年龄、APACHE II评分、序贯器官衰竭评分(SOFA)、初治ICU入院诊断、CRP;第2部分数据与患者预后相关,包括入住ICU时间、总住院时间和患者28 d预后。

**1.4 统计学分析:**使用SPSS 20.0统计软件对数据进行分析,符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,采用 $t$ 检验;非正态分布的计量资料以中位数(四分位数)[ $M(Q_L, Q_U)$ ]表示,采用Mann-Whitney  $U$ 检验或Wilcoxon检验;计数资料以绝对值或百分比表示,采用 $\chi^2$ 检验。使用Spearman相关分析法分析ICU患者血清D-乳酸、I-FABP与病情严重程度和预后的相关性。采用受试者工作特征曲线(ROC)下面积(AUC)分析D-乳酸和I-FABP对患者28 d预后的预测价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 一般资料:**本研究是对本课题组前期发表的一项前瞻性多中心随机临床试验研究的数据进行二次分析,研究病例为2012年6月至2013年9月中国华南地区7家三级甲等医院ICU收治的141例危重患者,其中男性110例,女性31例;中位年龄70.00(18.00, 91.00)岁。入院第0天APACHE II评分为(19.49 $\pm$ 5.11)分,SOFA评分为(6.93 $\pm$ 2.90)分。主要诊断包括急性呼吸衰竭、严重脑外伤或神经外

科术后并发症、脓毒症、心血管功能障碍、多发性创伤、急性胃肠道损伤和妇产科术后并发症。

**2.2 ICU组和健康对照组血清D-乳酸与I-FABP含量变化比较(表1):**与健康对照组相比,ICU组入院第0天D-乳酸、I-FABP均显著升高,而第5天D-乳酸和I-FABP均较第0天明显下降(均 $P<0.01$ )。

表1 ICU组和健康对照组不同时间点血清D-乳酸与I-FABP含量的变化比较[ $M(Q_L, Q_U)$ ]

组别	时间	例数(例)	D-乳酸(mg/L)	I-FABP(ng/L)
健康对照组		15	6.63(1.54, 17.70)	84.40(30.78, 108.57)
ICU组	第0天	141	10.82(3.31, 25.48) <sup>a</sup>	519.60(159.06, 1362.14) <sup>a</sup>
	第5天	141	8.74(1.74, 26.18) <sup>b</sup>	414.32(164.85, 900.34) <sup>b</sup>

注:ICU为重症监护病房,I-FABP为肠脂肪酸结合蛋白;第0天为肠内营养(EN)达到500 mL前1 d,第5天为EN混悬液每日使用 $\geq 2092$  kJ持续5 d;与健康对照组比较,<sup>a</sup> $P<0.01$ ;与本组第0天比较,<sup>b</sup> $P<0.01$ ;空白代表无此项

**2.3 不同病情变化组血清D-乳酸和I-FABP含量的变化比较(表2):**入院第0天时两组D-乳酸水平比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),病情改善组I-FABP水平明显低于病情未改善组( $P<0.01$ );入院第5天时,两组D-乳酸和I-FABP水平均较第0天明显降低( $P<0.05$ ),且病情改善组D-乳酸、I-FABP水平均明显低于病情未改善组(均 $P<0.05$ )。

表2 病情改善组和病情未改善组ICU患者不同时间点血清D-乳酸和I-FABP含量比较[ $M(Q_L, Q_U)$ ]

组别	时间	例数(例)	D-乳酸(mg/L)	I-FABP(ng/L)
病情改善组	第0天	101	10.95(3.08, 35.98)	499.14(131.78, 1140.52)
	第5天	101	7.61(1.71, 27.22) <sup>a</sup>	378.65(152.56, 864.62) <sup>a</sup>
病情未改善组	第0天	40	10.68(5.66, 21.09)	620.92(239.75, 1921.43) <sup>b</sup>
	第5天	40	9.38(2.09, 20.56) <sup>ab</sup>	521.21(205.93, 1413.11) <sup>ab</sup>

注:ICU为重症监护病房,I-FABP为肠脂肪酸结合蛋白;第0天为肠内营养(EN)达到500 mL前1 d,第5天为EN混悬液每日使用 $\geq 2092$  kJ持续5 d;与本组第0天比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与病情改善组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$

**2.4 D-乳酸和I-FABP与ICU患者病情严重程度的相关性分析(表3):**在入院第0天时,ICU患者血清D-乳酸与APACHE II评分和SOFA评分均呈显著正相关(均 $P<0.05$ ),而第5天时,D-乳酸与APACHE II评分和SOFA评分均无相关性( $P>0.05$ )。在第0天时,I-FABP与APACHE II评分呈明显正相关( $P<0.05$ ),但与SOFA评分无明显相关性( $P>0.05$ ),在第5天时,I-FABP与APACHE II评分和SOFA评分均无相关性(均 $P>0.05$ )。在第0天和第5天时,D-乳酸和I-FABP与CRP均无相关性(均 $P>0.05$ )。

表3 D-乳酸和 I-FABP 与 ICU 患者病情严重程度的相关性分析

指标	第0天 D-乳酸		第5天 D-乳酸		第0天 I-FABP		第5天 I-FABP	
	R <sup>2</sup> 值	P 值	R <sup>2</sup> 值	P 值	R <sup>2</sup> 值	P 值	R <sup>2</sup> 值	P 值
APACHE II 评分	0.367	<0.001	0.141	0.116	0.264	0.004	0.144	0.119
SOFA 评分	0.240	0.012	0.129	0.168	0.152	0.115	0.039	0.685
CRP	-0.067	0.475	-0.002	0.980	-0.049	0.601	0.022	0.817

注: I-FABP 为肠脂肪酸结合蛋白, ICU 为重症监护病房, APACHE II 为急性生理学及慢性健康状况评分 II, SOFA 为序贯器官衰竭评分, CRP 为 C-反应蛋白; 第0天为肠内营养(EN)达到 500 mL 前 1 d, 第5天为 EN 混悬液每日使用 ≥ 2 092 kJ 持续 5 d

表4 D-乳酸和 I-FABP 与 ICU 患者预后的相关性分析

指标	第0天 D-乳酸		第5天 D-乳酸		第0天 I-FABP		第5天 I-FABP	
	R <sup>2</sup> 值	P 值	R <sup>2</sup> 值	P 值	R <sup>2</sup> 值	P 值	R <sup>2</sup> 值	P 值
ICU 住院时间	-0.126	0.172	-0.017	0.851	0.018	0.849	-0.193	0.035
总住院时间	-0.134	0.147	-0.078	0.384	0.002	0.985	-0.056	0.545
28 d 预后	0.018	0.846	-0.203	0.022	-0.208	0.023	-0.211	0.021

注: I-FABP 为肠脂肪酸结合蛋白, ICU 为重症监护病房; 第0天为肠内营养(EN)达到 500 mL 前 1 d, 第5天为 EN 混悬液每日使用 ≥ 2 092 kJ 持续 5 d

**2.5 D-乳酸和 I-FABP 与 ICU 患者预后的相关性分析(表4):** 除入院第5天时 I-FABP 与 ICU 住院时间呈明显负相关外( $P < 0.05$ ), 其他指标各时间点均与 ICU 住院时间无明显相关性(均  $P > 0.05$ )。在第0天和第5天时, D-乳酸和 I-FABP 与住院时间均无相关性(均  $P > 0.05$ )。第5天 D-乳酸及第0天和第5天 I-FABP 与患者 28 d 预后均呈明显负相关(均  $P < 0.05$ ), 而第0天 D-乳酸与患者预后无相关性( $P > 0.05$ )。

**2.6 血清 D-乳酸和 I-FABP 对 ICU 患者 28 d 预后的预测价值(表5):** 入院第5天 D-乳酸及第0天和第5天 I-FABP 对患者 28 d 预后均有独立的预测价值(均  $P < 0.05$ ); 第0天 D-乳酸对患者 28 d 预后则无预测价值( $P > 0.05$ )。第5天当 D-乳酸的临界值为 7.71 mg/L 时, 其敏感度为 51.5%, 特异度为 91.0%; 第0天当 I-FABP 的临界值为 593.55 ng/L 时, 敏感度为 68.5%, 特异度为 60.0%; 第5天 I-FABP 的临界值为 468.10 ng/L 时, 敏感度为 75.3%, 特异度为 60.0%。用 Logistic 回归法结合这些指标进行分析, 结果显示, 没有任何组合可以提高预测精度。与第0天相比, 第5天 D-乳酸更能预测患者的预后情况; 第5天 I-FABP 预测患者预后的敏感度较第0天更高。

**3 讨论**

本研究是基于本课题组前期进行的一项前瞻性多中心研究的回顾性分析。通过对 ICU 患者血清 D-乳酸和 I-FABP 的动态观察, 结果显示: ① 在入院第0天或第5天时, ICU 患者血清 D-乳酸和 I-FABP 均较健康对照组明显升高, 并与病情严重程度和预后相关; ② ICU 患者血清 D-乳酸和 I-FABP 的动

表5 血清 D-乳酸和 I-FABP 对 ICU 患者 28 d 预后的预测价值

指标	时间	AUC	s <sub>e</sub>	P 值	95%CI	临界值	敏感度 (%)	特异度 (%)
D-乳酸	第0天	0.488	0.053	0.845	0.384~0.593	11.17	45.8	50.1
	第5天	0.634	0.051	0.023	0.533~0.734	7.71	51.5	91.0
I-FABP	第0天	0.638	0.059	0.024	0.523~0.754	593.55	68.5	60.0
	第5天	0.652	0.064	0.017	0.525~0.778	468.10	75.3	60.0

注: I-FABP 为肠脂肪酸结合蛋白, ICU 为重症监护病房, AUC 为受试者工作特征曲线下面积, 95%CI 为 95% 可信区间; 第0天为肠内营养(EN)达到 500 mL 前 1 d, 第5天为 EN 混悬液每日使用 ≥ 2 092 kJ 持续 5 d

态变化可能预示着疾病的进展; ③ ICU 患者血清 D-乳酸或 I-FABP 具有预测患者 28 d 预后的价值。

既往研究表明, 在脓毒症、严重烧伤和心脏术后患者中, 首次入住 ICU 检测其血清 D-乳酸或 I-FABP 含量均升高<sup>[17-20]</sup>, 这与本研究结果一致。由于是基于其他研究的设计, 血清检测是在入院后中位时间 3.60(1.00~7.00)d, EN 达到 500 mL 的前 1 d(第0天)进行, 结果显示, 患者血清 D-乳酸和 I-FABP 在第0天即升高。此外, 本研究还检测了持续治疗 5 d 后 D-乳酸和 I-FABP 水平, 结果显示, D-乳酸和 I-FABP 水平在第5日均较第0天下降。因此, 我们认为 D-乳酸和 I-FABP 可以作为反映病情进展的动态生物标志物。为了验证这一猜想, 本研究依据第5天患者血流动力学和(或)机械通气等指标将患者分为病情改善组和病情未改善组, 结果显示, 随着 ICU 治疗的进行, 病情改善组患者血清 D-乳酸和 I-FABP 含量显著低于病情未改善组。这些结果均提示 ICU 患者血清 D-乳酸和 I-FABP 不仅与病情严重程度有关, 其动态变化还可能预示病情的进展, 但这一结

论仍需要进一步验证。

一些研究表明, D-乳酸或 I-FABP 可作为评估重症(如脓毒症、严重烧伤和心脏术后)患者病情严重程度或器官功能障碍的生物标志物<sup>[17-20]</sup>。Guo 等<sup>[17]</sup>对 38 例外科危重症患者和 15 例非危重症患者进行分析发现, 脓症患者血清 D-乳酸水平与 APACHE II 评分和 SOFA 评分呈正相关。Osuka 等<sup>[18]</sup>发现, 入院当日血清 I-FABP 与 APACHE II 评分相关, 入院时高 I-FABP 水平与严重烧伤患者发生多器官功能障碍综合征(MODS)的概率呈正相关。另外也有研究表明, I-FABP 与脓毒症和心脏术后患者的 APACHE II 评分及 SOFA 评分有相关性<sup>[19-20]</sup>。本研究结果同样显示, 第 0 天 D-乳酸和 I-FABP 与 APACHE II 评分和 SOFA 评分均呈正相关, 且随着 ICU 治疗的进行, 在第 5 天时 D-乳酸和 I-FABP 与 APACHE II 评分及 SOFA 评分均无相关性。提示 D-乳酸和 I-FABP 在进入 ICU 早期可以很好地反映患者的病情严重程度。

另外也有一些研究表明, D-乳酸或 I-FABP 可作为评估疾病预后(如病死率)的生物标志物<sup>[21-22]</sup>。Sapin 等<sup>[21]</sup>研究发现, 感染性休克患者中, 随着血浆 D-乳酸水平的迅速降低, 28 d 病死率亦降低。Piton 等<sup>[22]</sup>研究显示, 入住 ICU 时血浆 I-FABP 水平升高与休克患者病死率增加有关。本研究结果亦表明, 第 5 天血清 D-乳酸、第 0 天和第 5 天 I-FABP 与患者 28 d 预后呈负相关。另外, 通过 AUC 分析表明, 第 5 天血清 D-乳酸、第 0 天和第 5 天 I-FABP 可作为独立预测患者 28 d 预后的生物标志物。在对疾病预后的分析中发现, 第 5 天 I-FABP 与 ICU 住院时间呈负相关, 这可能是由于第 5 天时, I-FABP 水平较高患者死亡导致 ICU 住院时间缩短。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] Klingensmith NJ, Coopersmith CM. The gut as the motor of multiple organ dysfunction in critical illness [J]. *Crit Care Clin*, 2016, 32 (2): 203-212. DOI: 10.1016/j.ccc.2015.11.004.
- [2] Sipola S, Ala-Kokko TI, Laurila JJ, et al. Histological damage of colonic epithelium is associated with clinical severity and outcome in colectomized critically ill patients [J]. *World J Surg*, 2014, 38 (5): 1211-1216. DOI: 10.1007/s00268-013-2388-8.
- [3] Meng M, Klingensmith NJ. New insights into the gut as the driver of critical illness and organ failure [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2017, 23 (2): 143-148. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000386.
- [4] Otani S, Coopersmith CM. Gut integrity in critical illness [J]. *J Intensive Care*, 2019, 20, 7: 17. DOI: 10.1186/s40560-019-0372-6.
- [5] Degerli V, Ergin I, Duran FY, et al. Could mean platelet volume be a reliable indicator for acute mesenteric ischemia diagnosis? a case-control study [J]. *Biomed Res Int*, 2016, 2016: 9810280. DOI: 10.1155/2016/9810280.
- [6] Ewaschuk JB, Naylor JM, Zello GA. D-lactate in human and

- ruminant metabolism [J]. *J Nutr*, 2005, 135 (7): 1619-1625. DOI: 10.1093/jn/135.7.1619.
- [7] Peoc'h K, Nuzzo A, Guedj K, et al. Diagnosis biomarkers in acute intestinal ischemic injury: so close, yet so far [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2018, 56 (3): 373-385. DOI: 10.1515/ceclm-2017-0291.
- [8] Besnard P, Niot I, Poirier H, et al. New insights into the fatty acid-binding protein (FABP) family in the small intestine [J]. *Mol Cell Biochem*, 2002, 239 (1-2): 139-147.
- [9] Piton G, Capellier G. Biomarkers of gut barrier failure in the ICU [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2016, 22 (2): 152-160. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000283.
- [10] 杨其霖, 张尹州, 孔田玉, 等. 1 h 血清乳酸水平与 ICU 重症患者 30 d 病死率的相关研究 [J]. *中华危重病急救医学*, 2020, 32 (6): 737-742. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200116-00136.
- [10] Yang QL, Zhang YZ, Kong TY, et al. Relationship between "1-hour serum lactate" level and 30-day mortality in critical care patients in intensive care unit [J]. *Chin Crit Care Med*, 2020, 32 (6): 737-742. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200116-00136.
- [11] Kano H, Takahashi H, Inoue T, et al. Transition of intestinal fatty acid-binding protein on hypothermic circulatory arrest with cardiopulmonary bypass [J]. *Perfusion*, 2017, 32 (3): 200-205. DOI: 10.1177/0267659116667807.
- [12] Matsumoto S, Sekine K, Funaoka H, et al. Diagnostic value of intestinal fatty acid-binding protein for pneumatosis intestinalis [J]. *Am J Surg*, 2016, 212 (5): 961-968. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2016.04.002.
- [13] Oldenburger IB, Wolters VM, Kardol-Hoefnagel T, et al. Serum intestinal fatty acid-binding protein in the noninvasive diagnosis of celiac disease [J]. *APMIS*, 2018, 126 (3): 186-190. DOI: 10.1111/apm.12800. Epub 2018 Jan 31.
- [14] 张小彬, 刘丹, 王妍柏, 等. 血清肠型脂肪酸结合蛋白和 D-乳酸水平在脓症患者早期肠道损伤中的临床意义 [J]. *中华危重病急救医学*, 2019, 31 (5): 545-550. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.05.005.
- [14] Zhang XB, Liu D, Wang YB, et al. Clinical significance on serum intestinal fatty acid binding protein and D-lactic acid levels in early intestinal injury of patients with sepsis [J]. *Chin Crit Care Med*, 2019, 31 (5): 545-550. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.05.005.
- [15] Camara-Lemarrroy CR, Escobedo-Zúñiga N, Guzmán-de la Garza FJ, et al. D-Lactate and intestinal fatty acid-binding protein are elevated in serum in patients with acute ischemic stroke [J]. *Acta Neurol Belg*, 2018. DOI: 10.1007/s13760-018-0940-x.
- [16] Qiu C, Chen C, Zhang W, et al. Fat-modified enteral formula improves feeding tolerance in critically ill patients: a multicenter, single-blind, randomized controlled trial [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2017, 41 (5): 785-795. DOI: 10.1177/0148607115601858.
- [17] Guo YY, Liu ML, He XD, et al. Functional changes of intestinal mucosal barrier in surgically critical patients [J]. *World J Emerg Med*, 2010, 1 (3): 205-208.
- [18] Osuka A, Kusuki H, Matsuura H, et al. Acute intestinal damage following severe burn correlates with the development of multiple organ dysfunction syndrome: a prospective cohort study [J]. *Burns*, 2017, 43 (4): 824-829. DOI: 10.1016/j.burns.2016.10.015.
- [19] Zou L, Song X, Hong L, et al. Intestinal fatty acid-binding protein as a predictor of prognosis in postoperative cardiac surgery patients [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97 (33): e11782. DOI: 10.1097/MD.00000000000011782.
- [20] 朱承睿, 丁仁彧, 孙旖旎, 等. 肠脂肪酸结合蛋白与严重脓症患者肠道损伤的相关性研究 [J]. *中华危重病急救医学*, 2014, 26 (6): 420-424. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.06.011.
- [20] Zhu CR, Ding RY, Sun YN, et al. Correlation of intestinal fatty acid binding protein and intestinal injury in severe sepsis [J]. *Chin Crit Care Med*, 2014, 26 (6): 420-424. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.06.011.
- [21] Sapin V, Nicolet L, Aublet-Cuvelier B, et al. Rapid decrease in plasma D-lactate as an early potential predictor of diminished 28-day mortality in critically ill septic shock patients [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2006, 44 (4): 492-496. DOI: 10.1515/CCLM.2006.086.
- [22] Piton G, Belon F, Cypriani B, et al. Enterocyte damage in critically ill patients is associated with shock condition and 28-day mortality [J]. *Crit Care Med*, 2013, 41 (9): 2169-2176. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31828c26b5.

(收稿日期: 2020-09-29)