

鞘氨醇激酶 1 和 D-乳酸及肠型脂肪酸结合蛋白对脓毒症胃肠损伤的临床预测价值

宁东辉 戈雨 杨帆 耿立霞

内蒙古科技大学包头医学院第一附属医院重症医学科, 包头 014000

通信作者: 耿立霞, Email: genglixia8252@sina.com

【摘要】 目的 探讨鞘氨醇激酶 1 (sphk1)、D-乳酸和肠型脂肪酸结合蛋白 (I-FABP) 对脓毒症患者胃肠损伤的预测价值。**方法** 采用前瞻性观察性研究方法, 选择 2024 年 5 月至 2025 年 3 月内蒙古科技大学包头医学院第一附属医院重症医学科收治的 68 例脓毒症且出现胃肠功能损伤的患者 (脓毒症组), 并根据 2012 年欧洲危重病医学会提出的急性胃肠损伤 (AGI) 定义及分级标准将患者分为 AGI I ~ IV 组; 另外选择同期入住重症医学科 20 例无 AGI 的非脓毒症患者作为对照 (非脓毒症组)。于患者入组 30 min 内采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 测定血浆 sphk1、D-乳酸、I-FABP 水平; 并记录患者性别、年龄等一般资料, 测定降钙素原 (PCT)、超敏 C-反应蛋白 (hs-CRP)、血乳酸 (Lac) 等水平以及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)。Spearman 法分析血浆 sphk1、I-FABP、D-乳酸及其他指标间的相关性。受试者工作特征曲线 (ROC 曲线) 评估 sphk1、D-乳酸、I-FABP、APACHE II 评分、SOFA 评分对脓毒症患者胃肠损伤的预测价值。**结果** 68 例脓毒症患者中, AGI I 级 13 例, AGI II 级 16 例, AGI III 级 23 例, AGI IV 级 16 例。各组性别、年龄、腹腔感染比例差异均无统计学意义。脓毒症组 SOFA 评分、APACHE II 评分明显高于非脓毒症组; 且 AGI IV 组 APACHE II 评分显著高于 AGI I 组和 AGI II 组。脓毒症组 sphk1、D-乳酸、I-FABP、PCT、Lac 和 hs-CRP 水平均明显高于非脓毒症组, 且随 AGI 等级增高, 各指标逐渐升高。相关性分析显示, 脓毒症胃肠损伤患者血浆 sphk1、D-乳酸、I-FABP 均与 PCT、Lac、APACHE II 评分及 AGI 分级呈正相关 (均 $P < 0.05$), sphk1 与 I-FABP、D-乳酸均呈正相关 (r 值分别为 0.773、0.782, 均 $P < 0.05$)。ROC 曲线分析显示, sphk1、D-乳酸、I-FABP、APACHE II 评分、SOFA 评分预测脓毒症患者胃肠损伤的价值较高, 其曲线下面积 (AUC) 分别为 0.996、0.987、0.976、0.901、0.934 (均 $P < 0.05$)。sphk1 最佳截断值为 60.46 ng/L 时, 敏感度、特异度分别为 95.6%、100%; D-乳酸最佳截断值为 1 454.3 $\mu\text{g/L}$ 时, 敏感度、特异度分别为 95.6%、100%; I-FABP 最佳截断值为 0.91 ng/L 时, 敏感度、特异度分别为 95.6%、100%; APACHE II 评分最佳截断值为 14.5 分时, 敏感度、特异度分别为 80.9%、85.0%; SOFA 评分最佳截断值为 3.5 分时, 敏感度、特异度分别为 85.3%、95.0%。**结论** 血浆 sphk1、I-FABP、D-乳酸水平在脓毒症合并胃肠损伤患者中显著升高, 可作为早期预测肠道黏膜损伤敏感且较特异的血清学指标。

【关键词】 脓毒症; 鞘氨醇激酶 1; D-乳酸; 肠型脂肪酸结合蛋白; 胃肠损伤; 预测价值

基金项目: 内蒙古自治区卫生健康委公立医院科研联合基金科技项目 (2024GLH0538)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20250304-00214

Clinical predictive value of sphinor kinase 1, D-lactic acid and intestinal fatty acid binding protein for septic gastrointestinal injury

Ning Donghui, Ge Yu, Yang Fan, Geng Lixia

Department of Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Baotou Medical College Inner Mongolia University of Science and Technology, Baotou 014000, China

Corresponding author: Geng Lixia, Email: genglixia8252@sina.com

【Abstract】 Objective To investigate the predictive value of sphinor kinase 1 (sphk1), D-lactic acid, and intestinal fatty acid binding protein (I-FABP) for gastrointestinal injury in patients with sepsis. **Methods** A prospective observational study was conducted. Sixty-eight patients with sepsis and gastrointestinal dysfunction admitted to the department of critical care medicine of the First Affiliated Hospital of Baotou Medical College Inner Mongolia University of Science and Technology from May 2024 to March 2025 were enrolled (sepsis group), and they were divided into acute gastrointestinal injury (AGI) I–IV groups according to the definition and grading criteria of AGI proposed by the European Society of Intensive Care Medicine in 2012. Twenty non-sepsis patients without AGI admitted to the intensive care unit during the same period were enrolled as the control group (non-sepsis group). Within 30 minutes of patient enrollment, plasma sphk1, D-lactic acid, and I-FABP levels were determined by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). General data such as gender, age were recorded, and levels of procalcitonin (PCT), high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), lactic acid (Lac), and acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II), sequential organ failure assessment (SOFA) were measured. Spearman method was used to analyze the correlation between sphk1, I-FABP, D-lactic acid and other indicators. The receiver operator characteristic curve (ROC curve) was used to evaluate the predictive value of sphk1, D-lactic acid, I-FABP, APACHE II score, and SOFA score

for gastrointestinal injury in patients with sepsis. **Results** Among the 68 sepsis patients, 13 were classified as AGI grade I, 16 as AGI grade II, 23 as AGI grade III, and 16 had AGI grade IV. There were no statistically significant differences in gender, age, and abdominal infection rate among the groups. The SOFA score and APACHE II score of the sepsis group were significantly higher than those of the non-sepsis group; and the APACHE II score of the AGI IV group was significantly higher than that of the AGI I and AGI II groups. The levels of sphk1, D-lactic acid, I-FABP, PCT, Lac and hs-CRP in the sepsis group were significantly higher than those in the non-sepsis group, and each indicator gradually increased with the increase of AGI grade. Correlation analysis showed that plasma sphk1, D-lactic acid, and I-FABP in patients with sepsis-induced gastrointestinal injury were positively correlated with PCT, Lac, APACHE II score, and AGI grade (all $P < 0.05$), and sphk1 was positively correlated with I-FABP and D-lactic acid (r values were 0.773 and 0.782, respectively, both $P < 0.05$). ROC curve analysis showed that sphk1, D-lactic acid, I-FABP, APACHE II score, and SOFA score had high predictive value for gastrointestinal injury in patients with sepsis, with area under the curve (AUC) of 0.996, 0.987, 0.976, 0.901, and 0.934 (all $P < 0.05$). When the optimal cut-off value of sphk1 was 60.46 ng/L, the sensitivity and specificity were 95.6% and 100%, respectively; when the optimal cut-off value of D-lactic acid was 1 454.3 $\mu\text{g/L}$, the sensitivity and specificity were 95.6% and 100%, respectively; when the optimal cut-off value of I-FABP was 0.91 ng/L, the sensitivity and specificity were 95.6% and 100%, respectively; when the optimal cut-off value of APACHE II score was 14.5, the sensitivity and specificity were 80.9% and 85.0%, respectively; when the optimal cut-off value of SOFA score was 3.5, the sensitivity and specificity were 85.3% and 95.0%, respectively. **Conclusions** The levels of plasma sphk1, I-FABP, and D-lactic acid were significantly elevated in patients with sepsis and gastrointestinal injury. These indicators can serve as sensitive and relatively specific serological markers for early prediction of intestinal mucosal damage.

【Key words】 Sepsis; Sphingosine kinase 1; D-lactic acid; Intestinal fatty acid binding protein; Diagnostic value

Fund program: Science and Technology Project of the Public Hospital Research Joint Fund of the Health Commission of Inner Mongolia Autonomous Region (2024GLLH0538)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20250304-00214

脓毒症是指因感染引发宿主严重失调,进而导致致命性器官功能障碍的临床综合征^[1],常累及脑、肺、肾、肝、肠等器官,具体发病机制复杂,涉及多种细胞途径^[2]。研究显示,肠道在危重症引发的多器官功能紊乱中起关键作用^[3]。针对脓毒症的研究发现,肠黏膜屏障受损是该病症的典型表现^[4]。肠道功能损害可作为全身性炎症反应及多器官衰竭的早期预警指标^[5]。脓毒症会破坏肠道微生态平衡,引起宿主与肠道菌群关系失调,继而加重肠黏膜屏障功能障碍并削弱肠道免疫防御能力^[6]。当组织缺氧时,糖酵解途径增强会导致乳酸生成增多,脓毒症患者因微循环障碍更易出现乳酸蓄积。此外,肠黏膜屏障功能受损、局部免疫异常及菌群紊乱可能诱发肠道细菌移位和继发感染。临床研究显示,脓毒症合并胃肠功能障碍患者的预后较差^[7];危重症患者肠通透性改变的程度与临床结局有关^[4]。

鞘氨醇激酶 1 (sphingosine kinase 1, sphk1) 是一种催化鞘氨醇-1-磷酸 (sphingosine-1-phosphate, S1P) 形成的酶,负责下游核转录因子- κB (nuclear factor- κB , NF- κB) 介导的促炎细胞因子的产生,而抑制 sphk1 可控制炎症及其相关的组织损伤,用葡聚糖硫酸钠处理的 sphk1^{-/-} 小鼠表现出较少的结肠损伤,促炎细胞因子产生减少^[8]。内皮细胞暴露于活化的中性粒细胞后,内皮细胞通透性增加,而使用

sphk1 抑制剂 N,N-二甲基鞘氨醇对 sphk1 进行药理学阻断可显著减轻其通透性^[9]。Ugwu 和 Ho^[10]报道,在脓毒症小鼠模型中,抑制 sphk1 可减少促炎细胞因子的产生,减轻脓毒症肠上皮的损伤。目前关于 sphk1 的研究主要集中在脓毒症动物模型领域,而其在临床脓毒症患者肠屏障功能评估中的应用研究相对匮乏,且 sphk1 在脓毒症患者中的作用还需要进一步阐述。D-乳酸是肠道菌群特有的代谢产物,在人体其他组织中既无法合成也难以代谢,因此可作为评估肠黏膜通透性的特异性指标^[11]。肠型脂肪酸结合蛋白 (intestinal fatty acid binding protein, I-FABP) 是一种特异性表达于小肠和部分结肠上皮细胞的低分子量胞质蛋白^[12]。当肠黏膜受损时,这种蛋白可快速从成熟肠上皮释放入血,使其成为评估肠上皮损伤的理想生物标志物^[13]。本研究旨在探讨 sphk1、D-乳酸和 I-FABP 对脓毒症胃肠损伤的预测价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象: 采用前瞻性观察性研究方法,选取 2024 年 5 月至 2025 年 3 月本院重症医学科收治的 68 例合并胃肠功能障碍的脓毒症患者作为研究对象(脓毒症组),同时参照 2012 年欧洲危重病医学会发布的急性胃肠损伤 (acute gastrointestinal injury, AGI) 诊断与分级标准^[14],将患者按照病情严

重程度分为 AGI I ~ IV 级。另外,选取同期入住重症医学科的 20 例无 AGI 的非脓毒症重症患者作为对照组。

1.1.1 纳入标准:① 年龄≥18 周岁;② 符合脓毒症 3.0 诊断标准^[1];③ 预计重症监护病房(intensive care unit, ICU)住院时间≥24 h。

1.1.2 排除标准:① 合并慢性胃肠疾病或慢性肾功能不全者;② 妊娠期女性;③ 神经系统疾病患者;④ 心肺复苏术后患者。

1.2 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,经医院科研伦理委员会批准(审批号:2024-K096-01),并获得患者或患者直系亲属的知情同意。

1.3 指标检测:于患者入组 30 min 内采集静脉血标本,通过酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测血浆 sphk1、D-乳酸和 I-FABP 水平;同时进行动脉血气分析,测定血乳酸(lactic acid, Lac)、急性期蛋白、降钙素原(procalcitonin, PCT)、超敏 C-反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)等水平,并计算急性生理学与慢性健康状况评分 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)、序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA),评估病情严重程度。

1.4 统计学方法:采用 SPSS 26.0 统计软件进行数据分析, GraphPad Prism 8.0.2 软件用于图形可视化。对于连续变量进行正态性检验和方差齐性分析,符合正态分布的数据以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间差异比较使用单因素方差分析和独立样本 *t* 检验;若非正态分布数据则以中位数(四分位数)[*M*(*Q*₁, *Q*₃)]表示,采用 Mann-Whitney *U* 检验或 Kruskal-Wallis 检验。分类变量以例数或百分比表示,采用 χ^2 检验进行组间比较。采用 Spearman 秩

相关分析血浆 I-FABP、D-乳酸和 sphk1 水平与脓症患者其他临床参数的相关性。检验水准 α 值取双侧 0.05。

2 结果

2.1 各组间基线资料比较(表 1):68 例脓症患者中, AGI I 级 13 例, AGI II 级 16 例, AGI III 级 23 例, AGI IV 级 16 例。非脓毒症组与不同 AGI 分级脓毒症组患者间性别、年龄差异均无统计学意义(均 *P*>0.05)。不同 AGI 分级脓毒症组组内腹腔感染比例差异有统计学意义(*P*<0.05)。脓毒症组患者 SOFA 评分、APACHE II 评分明显高于非脓毒症组(均 *P*<0.05),其中 AGI IV 组 APACHE II 评分明显高于 AGI I 组和 AGI II 组(均 *P*<0.05)。

2.2 各组间实验室指标比较(表 2):脓毒症组患者 sphk1、D-乳酸、I-FABP、PCT、Lac 及 hs-CRP 水平均明显高于非脓毒症组(均 *P*<0.05);其中脓毒症胃肠损伤患者 AGI 分级越高,各指标水平越高,与 AGI I 组比较, AGI II 组 I-FABP 水平升高差异有统计学意义(*P*<0.05), AGI III 组 I-FABP、PCT 水平升高差异均有统计学意义(均 *P*<0.05), AGI IV 组 sphk1、D-乳酸、I-FABP、PCT、Lac 水平升高差异均有统计学意义(均 *P*<0.05);与 AGI II 组比较, AGI III 组 I-FABP 水平升高差异有统计学意义(*P*<0.05), AGI IV 组 sphk1、I-FABP、PCT、Lac 水平升高差异均有统计学意义(均 *P*<0.05);与 AGI III 组比较, AGI IV 组 I-FABP、Lac 水平升高差异均有统计学意义(均 *P*<0.05)。

2.3 脓毒症胃肠损伤患者各指标间的相关性(表 3;图 1):脓毒症胃肠损伤患者血浆 sphk1、D-乳酸、I-FABP 水平均与 PCT、Lac、APACHE II 评分及 AGI 分级呈正相关(均 *P*<0.05)。血浆 sphk1 与 I-FABP、D-乳酸均呈正相关(均 *P*<0.05)。

表 1 各组患者人口统计学和临床特征比较						
组别	例数 (例)	性别 (例,男/女)	年龄〔岁, <i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃)〕	腹腔感染 〔例(%)]〕	SOFA 评分 〔分, <i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃)〕	APACHE II 评分 〔分, <i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃)〕
非脓毒症组	20	10/10	61.0(50.0, 70.8)	0(0)	1.0(0.0, 2.0)	10.0(8.0, 13.0)
脓毒症组	68	39/29	59.0(69.0, 78.0)	30(44.1)	4.0(7.0, 9.0)	16.0(12.0, 25.0)
AGI I 组	13	8/5	70.0(61.0, 82.0)	5(38.5)	6.0(0.0, 9.0) ^a	14.0(10.0, 25.5)
AGI II 组	16	10/6	69.0(53.2, 75.8)	6(37.5)	6.5(5.2, 9.0) ^a	20.5(12.0, 25.0) ^a
AGI III 组	23	11/12	69.0(63.0, 78.0)	7(30.4)	8.0(4.0, 10.0) ^a	24.0(16.0, 28.0) ^a
AGI IV 组	16	10/6	67.5(54.8, 78.0)	12(75.0) ^{bcd}	5.0(5.0, 12.5) ^a	29.0(25.0, 30.8) ^{abc}
χ^2/H 值		0.941	4.804	8.389	36.650	45.350
<i>P</i> 值		0.282	0.308	0.039	<0.001	<0.001

注: AGI 为急性胃肠损伤, SOFA 为序贯器官衰竭评分, APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分 II; 与非脓毒症组比较, ^a*P*<0.05; 与脓毒症 AGI I 组比较, ^b*P*<0.05; 与脓毒症 AGI II 组比较, ^c*P*<0.05; 与脓毒症 AGI III 组比较, ^d*P*<0.05

表 2 各组患者 sphk1、D-乳酸、I-FABP、PCT、Lac 及 hs-CRP 水平比较

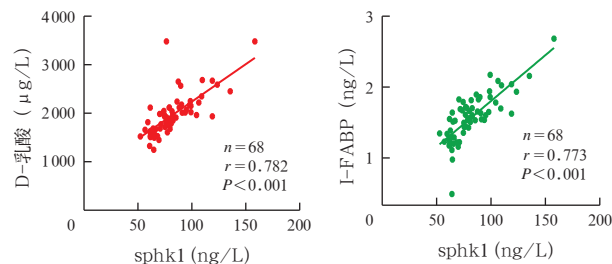
组别	例数 (例)	sphk1 [ng/L, $M(Q_1, Q_3)$]	D-乳酸 [$\mu\text{g/L}$, $M(Q_1, Q_3)$]	I-FABP (ng/L, $\bar{x} \pm s$)	PCT [ng/L, $M(Q_1, Q_3)$]	Lac [mmol/L, $M(Q_1, Q_3)$]	hs-CRP [mg/L, $M(Q_1, Q_3)$]
非脓毒症组	20	39.40 (33.48, 50.25)	1 162 (1 071, 1 318)	0.67 ± 0.04	0.05 (0.05, 0.15)	0.90 (0.43, 1.48)	8.00 (8.00, 22.56)
脓毒症组	68	77.04 (65.55, 90.26)	1 901 (1 617, 2 099) ^a	1.37 ± 0.37^a	25.53 (5.34, 70.68)	1.60 (0.93, 3.35)	158.21 (96.43, 244.48)
AGI I 组	13	64.43 (61.88, 71.21) ^a	1 633 (1 491, 1 770) ^a	0.98 ± 0.09^a	3.07 (1.31, 4.55)	1.20 (0.85, 2.00)	124.47 (66.12, 214.76) ^a
AGI II 组	16	74.00 (62.57, 78.36) ^a	1 771 (1 544, 1 932) ^a	1.22 ± 0.04^{ab}	8.87 (5.23, 21.49) ^a	1.50 (0.93, 2.10)	156.17 (96.43, 272.52) ^a
AGI III 组	23	79.27 (74.32, 90.46) ^a	2 023 (1 649, 2 559) ^a	1.48 ± 0.05^{abc}	30.29 (23.80, 71.96) ^{ab}	1.20 (0.90, 2.50)	175.15 (81.14, 247.49) ^a
AGI IV 组	16	96.45 (85.64, 102.99) ^{abc}	2 078 (1 950, 2 234) ^{ab}	1.68 ± 0.08^{abcd}	101.00 (52.59, 106.25) ^{abc}	3.45 (2.80, 4.50) ^{abcd}	154.78 (107.65, 218.81) ^a
H/F 值		62.963	57.917	46.293	69.910	23.847	44.260
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注: AGI 为急性胃肠损伤, sphk1 为鞘氨醇激酶 1, I-FABP 为肠型脂肪酸结合蛋白, PCT 为降钙素原, Lac 为血乳酸, hs-CRP 为超敏 C-反应蛋白; 与非脓毒症组比较, ^a $P < 0.05$; 与脓毒症 AGI I 组比较, ^b $P < 0.05$; 与脓毒症 AGI II 组比较, ^c $P < 0.05$; 与脓毒症 AGI III 组比较, ^d $P < 0.05$

表 3 脓毒症胃肠损伤患者血浆 sphk1、D-乳酸、I-FABP 水平与其他指标的相关性

指标	sphk1		D-乳酸		I-FABP	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
PCT	0.660	<0.001	0.700	<0.001	0.773	<0.001
hs-CRP	0.203	0.097	0.185	0.135	0.203	0.098
Lac	0.485	<0.001	0.461	<0.001	0.534	<0.001
SOFA	0.195	0.111	0.082	0.507	0.148	0.225
APACHE II	0.422	<0.001	0.353	0.003	0.546	<0.001
AGI 分级	0.662	<0.001	0.593	<0.001	0.714	<0.001

注: sphk1 为鞘氨醇激酶 1, I-FABP 为肠型脂肪酸结合蛋白, PCT 为降钙素原, hs-CRP 为超敏 C-反应蛋白, Lac 为血乳酸, SOFA 为序贯器官衰竭评分, APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分 II, AGI 为急性胃肠损伤



注: sphk1 为鞘氨醇激酶 1, I-FABP 为肠型脂肪酸结合蛋白

图 1 脓毒症胃肠损伤患者血浆 sphk1 与 D-乳酸、I-FABP 水平的相关性

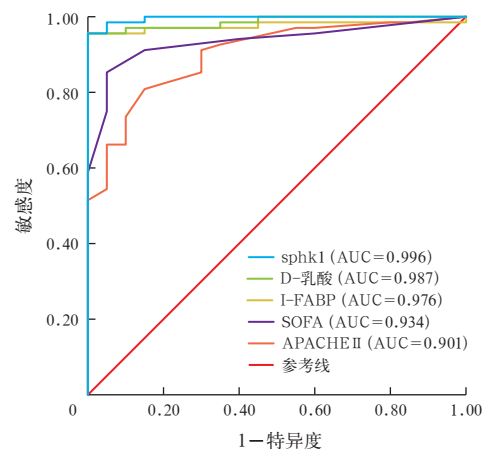
2.4 sphk1、D-乳酸、I-FABP、SOFA 评分 APACHE II 评分对脓毒症胃肠损伤的预测价值(表 4; 图 2): ROC 曲线分析结果显示, sphk1、D-乳酸、I-FABP、SOFA 评分、APACHE II 评分预测脓毒症患者胃肠损伤的价值较高, 其曲线下面积 (area under the curve, AUC) 均 > 0.9 (均 $P < 0.05$)。sphk1 最佳截断值为 60.46 ng/L 时, 敏感度、特异度分别为 95.6%、100%; D-乳酸最佳截断值为 1 454.3 $\mu\text{g/L}$ 时, 敏感度、特异度分别为 95.6%、100%; I-FABP 最佳截断值为 0.91 ng/L 时, 敏感度、特异度分别为 95.6%、100%; SOFA 评分最佳截断值为 3.5 分时, 敏感度、特异度分别为 85.3%、95.0%; APACHE II 评分最佳

截断值为 14.5 分时, 敏感度、特异度分别为 80.9%、85.0%。

表 4 各指标对脓毒症患者胃肠损伤的预测价值

指标	AUC (95%CI)	约登指数	最佳截断值	P 值	敏感度 (%)	特异度 (%)
sphk1	0.996 (0.989 ~ 1.000)	0.955 9	60.46 ng/L	<0.001	95.6	100.0
D-乳酸	0.987 (0.968 ~ 1.000)	0.955 9	1 454.3 $\mu\text{g/L}$	<0.001	95.6	100.0
I-FABP	0.976 (0.944 ~ 1.000)	0.955 9	0.91 ng/L	<0.001	95.6	100.0
SOFA	0.934 (0.881 ~ 0.987)	0.802 9	3.5 分	<0.001	85.3	95.0
APACHE II	0.901 (0.832 ~ 0.969)	0.658 9	14.5 分	<0.001	80.9	85.0

注: sphk1 为鞘氨醇激酶 1, I-FABP 为肠型脂肪酸结合蛋白, SOFA 为序贯器官衰竭评分, APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分 II, AUC 为曲线下面积, 95%CI 为 95% 置信区间



注: sphk1 为鞘氨醇激酶 1, I-FABP 为肠型脂肪酸结合蛋白, SOFA 为序贯器官衰竭评分, APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分 II, ROC 曲线为受试者工作特征曲线, AUC 为曲线下面积

图 2 各指标预测脓毒症患者胃肠损伤的 ROC 曲线

3 讨论

脓毒症是由感染引发的宿主严重失调, 可进展为脓毒性休克及多器官功能障碍综合征 (multiple organ dysfunction syndrome, MODS)^[15]。研究证实, 胃肠功能损伤与脓毒症存在双向关联: 一方面, 胃肠损伤促使脓毒症发展为脓毒性休克乃至 MODS;

另一方面,肠道往往是脓毒症引发器官功能损害的首要靶点^[16]。有证据表明,肠道可能是脓毒症诱发 MODS 的初始器官^[3], AGI 可被视为 MODS 的重要组成部分^[17]。临床数据显示,约 40.5% 的脓毒症患者会并发 AGI,且近年来脓毒症合并 AGI 的发病率呈持续上升趋势,危重患者中胃肠功能障碍发生率高达 62%^[18]。因此,对脓毒症患者实施肠屏障功能(包括上皮细胞功能和黏膜通透性指标)的早期动态监测,不仅有助于及时发现肠屏障功能障碍,更能为临床治疗决策提供客观依据,从而改善患者的预后和临床转归。

刘伟等^[19]研究表明,脓毒症及脓毒性休克早期即出现肠黏膜通透性增高,且其升高幅度与疾病严重程度显著相关,与本研究结果相符。本研究结果显示, D-乳酸、I-FABP 水平均与 PCT 存在正相关性,表明胃肠炎症反应越剧烈,黏膜损伤程度越严重。值得注意的是, D-乳酸和 APACHE II 评分均被证实是 AGI 严重程度的独立预测因素,其数值升高往往提示更高的 AGI 分级和更显著的肠道损伤^[20]。然而,有研究指出,脓毒症患者早期 D-乳酸和 I-FABP 水平与 CRP、PCT 等炎症指标未见明显关联^[21],这一差异提示需要更大样本的研究来明确其相关性。作为肠道损伤的标志物, D-乳酸与 AGI 分级的正相关性已在多项研究中得到验证^[22]。本研究结果也支持这一结论,证实其在临床评估中的实用价值。

虽然 I-FABP 已被证实对坏死性小肠结肠炎具有预测价值^[23],但其在脓毒症相关肠损伤中的应用研究仍较有限。Pelsers 等^[12]研究发现, I-FABP 和 D-乳酸对早期脓毒症胃肠损伤均具有良好预测效能,其中 I-FABP 的预测价值更优。Deitch 等^[24]研究进一步证实,血清 I-FABP 是反映肠黏膜早期损伤的高敏感性和特异性指标。多项研究结果支持 I-FABP 与脓毒症肠损伤的相关性。刘伟等^[19]研究表明,脓毒症和脓毒性休克患者普遍存在肠道屏障功能障碍,且损伤程度与病情严重程度呈正相关,这一发现与本研究结果一致。Cicarelli 等^[25]研究则证实, hs-CRP 与全身炎症反应及早期脓毒性休克无显著关联,本研究结果也支持肠道损伤标志物的变化可能独立于 hs-CRP 水平,但是仍需更大样本研究验证。值得注意的是,有学者提出 I-FABP 在危重症患者中的应用存在局限性,部分研究未发现其与 AGI 分级的相关性^[26],考虑到本研究样本量较小,

后续需要开展更大规模的多中心研究加以验证。

sphk1 作为调控 S1P 合成的关键酶,通过激活 NF- κ B 通路促进炎症因子释放。本研究结果显示,脓毒症 AGI 患者(I ~ IV 级) sphk1 水平显著高于非脓毒症患者。动物实验证实, sphk1 活性与脓毒症严重程度相关,其抑制剂可减轻肠上皮细胞凋亡并改善肠屏障功能^[14]。本研究数据表明, sphk1 与肠道损伤标志物 D-乳酸、I-FABP 呈显著正相关,提示 sphk1 水平可反映胃肠黏膜损伤程度。这与既往研究发现的 D-乳酸和 I-FABP 水平与肠道损伤严重程度呈正相关的结论一致^[27]。说明 sphk1 可能成为评估早期肠道损伤的新指标。虽然 sphk1 在肿瘤和炎症领域研究较多,但其在脓毒症胃肠损伤中的作用尚未明确。本研究结果表明, sphk1 对脓毒症胃肠损伤具有优异的预测价值(AUC=0.995),当其截断值为 60.46 ng/L 时,敏感度和特异度分别达 95.6% 和 100%,但这一结果仍需要更大样本研究验证。

综上,本研究结果证实,脓毒症患者血浆 sphk1、I-FABP 和 D-乳酸水平均与 PCT、Lac、APACHE II 评分及 AGI 分级呈正相关,表明炎症反应和病情严重程度与胃肠损伤密切相关。这些标志物可用于早期评估脓毒症患者的肠道屏障功能损伤,为临床干预提供依据。深入理解肠道屏障功能障碍机制将有助于完善脓毒症病理生理学认识,实现早期诊断和预防。但本研究存在以下局限性:① 为单中心小样本设计,影响结果外推性;② 未阐明 sphk1 影响肠损伤的具体机制,未来仍需要开展多中心大样本研究,并深入探讨相关分子机制。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 宁东辉:实验设计、实验操作、数据分析、文章撰写;戈雨:实验操作、数据分析、文章撰写;杨帆:材料收集、病例资料整理;耿立霞:研究指导、论文审阅、经费支持

参考文献

- [1] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. JAMA, 2016, 315 (8): 801-810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
- [2] Cecconi M, Evans L, Levy M, et al. Sepsis and septic shock [J]. Lancet, 2018, 392 (10141): 75-87. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30696-2.
- [3] Mittal R, Coopersmith CM. Redefining the gut as the motor of critical illness [J]. Trends Mol Med, 2014, 20 (4): 214-223. DOI: 10.1016/j.molmed.2013.08.004.
- [4] Assimakopoulos SF, Triantos C, Thomopoulos K, et al. Gut-origin sepsis in the critically ill patient: pathophysiology and treatment [J]. Infection, 2018, 46 (6): 751-760. DOI: 10.1007/s15010-018-1178-5.
- [5] Hai PD, Tot NH, Thao LT, et al. Prognostic value of acute gastrointestinal injury combined with disease severity scores in critically ill patients [J]. Indian J Crit Care Med, 2024, 28 (6): 575-

580. DOI: 10.5005/jp-journals-10071-24733.
- [6] Adelman MW, Woodworth MH, Langelier C, et al. The gut microbiome's role in the development, maintenance, and outcomes of sepsis [J]. Crit Care, 2020, 24 (1): 278. DOI: 10.1186/s13054-020-02989-1.
- [7] Lelubre C, Vincent JL. Mechanisms and treatment of organ failure in sepsis [J]. Nat Rev Nephrol, 2018, 14 (7): 417-427. DOI: 10.1038/s41581-018-0005-7.
- [8] Dacunha A. Images in clinical medicine. Periungual fibromas [J]. N Engl J Med, 2008, 359 (13): 1381. DOI: 10.1056/NEJMim073405.
- [9] Itagaki K, Zhang Q, Hauser CJ. Sphingosine kinase inhibition alleviates endothelial permeability induced by thrombin and activated neutrophils [J]. Shock, 2010, 33 (4): 381-386. DOI: 10.1097/SHK.0b013e3181c6bb75.
- [10] Ugwu FN, Ho J. Preclinical evidence of sphingosine kinase 1 inhibition in alleviation of intestinal epithelial injury in polymicrobial sepsis [J]. Inflamm Res, 2019, 68 (9): 723-726. DOI: 10.1007/s00011-019-01255-7.
- [11] Assadian A, Assadian O, Senekowitsch C, et al. Plasma D-lactate as a potential early marker for colon ischaemia after open aortic reconstruction [J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2006, 31 (5): 470-474. DOI: 10.1016/j.ejvs.2005.10.031.
- [12] Pelsers MM, Namiot Z, Kisielewski W, et al. Intestinal-type and liver-type fatty acid-binding protein in the intestine. Tissue distribution and clinical utility [J]. Clin Biochem, 2003, 36 (7): 529-535. DOI: 10.1016/s0009-9120(03)00096-1.
- [13] Matsumoto S, Sekine K, Funaoka H, et al. Diagnostic performance of plasma biomarkers in patients with acute intestinal ischaemia [J]. Br J Surg, 2014, 101 (3): 232-238. DOI: 10.1002/bjs.9331.
- [14] Reintam Blaser A, 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.
- [15] Vincent JL, Taccone F, Schmit X. Classification, incidence, and outcomes of sepsis and multiple organ failure [J]. Contrib Nephrol, 2007, 156: 64-74. DOI: 10.1159/000102071.
- [16] Steffen EK, Berg RD, Deitch EA. Comparison of translocation rates of various indigenous bacteria from the gastrointestinal tract to the mesenteric lymph node [J]. J Infect Dis, 1988, 157 (5): 1032-1038. DOI: 10.1093/infdis/157.5.1032.
- [17] TRIBE-AKI Consortium. Kidney biomarkers and differential diagnosis of patients with cirrhosis and acute kidney injury [J]. Hepatology, 2014, 60 (2): 622-632. DOI: 10.1002/hep.26980.
- [18] Zhang D, Li N, Dong LH, et al. Evaluation of clinical application of ESICM acute gastrointestinal injury grading system: a single-center observational study [J]. Chin Med J (Engl), 2014, 127 (10): 1833-1836.
- [19] 刘伟, 王晓红, 杨晓军, 等. 脓毒症患者肠屏障功能损伤及其相关因素 [J]. 中华医学杂志, 2016, 96 (44): 3568-3572. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.44.007.
- [20] 潘朝勇, 曾汇霞, 吴家圣, 等. 急性胃肠损伤分级联合多因素评估对危重患者死亡的预测价值 [J]. 中国当代医药, 2020, 27 (26): 8-11, 封 3. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4721.2020.26.004.
- [21] 张小彬, 刘丹, 王妍柏, 等. 血清肠型脂肪酸结合蛋白和 D-乳酸水平在脓毒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.
- [22] 冯丹丹, 吴建浓, 王妍妍, 等. 早期血浆二胺氧化酶 D-乳酸与急性胃肠损伤的相关性分析 [J]. 浙江临床医学, 2020, 22 (11): 1561-1563.
- [23] Edelson MB, Sonnino RE, Bagwell CE, et al. Plasma intestinal fatty acid binding protein in neonates with necrotizing enterocolitis: a pilot study [J]. J Pediatr Surg, 1999, 34 (10): 1453-1457. DOI: 10.1016/s0022-3468(99)90102-1.
- [24] Deitch EA, Lu Q, Feketeova E, et al. Intestinal bacterial overgrowth induces the production of biologically active intestinal lymph [J]. J Trauma, 2004, 56 (1): 105-110. DOI: 10.1097/01.TA.0000054650.15837.1B.
- [25] Cicarelli DD, Vieira JE, Benseñor FE. C-reactive protein is not a useful indicator for infection in surgical intensive care units [J]. Sao Paulo Med J, 2009, 127 (6): 350-354. DOI: 10.1590/s1516-31802009000600006.
- [26] 王静, 于丽梅, 夏永宏, 等. 瓜氨酸和肠型脂肪酸结合蛋白对重症患者急慢性胃肠损伤的诊断价值: 一项 530 例患者的前瞻性研究 [J]. 中华危重病急救医学, 2017, 29 (11): 999-1003. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.11.008.
- [27] 杨火保, 刘进生, 郑彩霞. 脓毒症患者血清 I-FABP、D-Lac、hs-CRP 水平的变化及其临床意义 [J]. 海南医学, 2021, 32 (18): 2331-2333.

(收稿日期: 2025-03-04)

(本文编辑: 保健媛 马英)

• 科研新闻速递 •

美国医院疑似脓毒症患者抗菌药物降阶梯治疗的流行病学与结局

脓毒症是导致死亡的主要原因,也是广谱抗菌药物使用的重要驱动因素。尽管指南建议对疑似脓毒症患者进行抗菌药物降阶梯治疗,但实际临床中的降阶梯模式、医院间差异及其对患者结局的影响尚不明确。近期美国学者进行了一项回顾性研究,旨在描述抗菌药物降阶梯治疗实施率和医院间的差异,识别降阶梯治疗的医院和临床变量,并评估其与临床结局之间的关联。该研究纳入了 2017 至 2021 年美国 236 家医院的疑似脓毒症成人患者(定义为入院第 1 天进行血培养、乳酸检测并静脉使用抗菌药物),这些患者初始接受 ≥ 2 d 的抗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)和抗假单胞菌治疗,且在入院前 4 d 未检出耐药病原体。降阶梯定义为第 4 天前停用上述抗菌药物或换用窄谱抗菌药物。研究通过 82 项医院和临床变量构建倾向性评分,匹配降阶梯与非降阶梯治疗患者,评估降阶梯治疗与临床结局的关联。结果显示:124 577 例纳入患者中有 29.5% (36 806 例)接受了降阶梯治疗,其中 27 177 例(21.8%)为窄谱抗菌药物替换,9 629 例(7.7%)为完全停用。医院间抗菌药物降阶梯治疗实施率差异显著[29.4% (21.3%, 38.0%)],其中教学医院、大型医院及美国东北部/中西部医院抗菌药物降阶梯治疗实施率较高。降阶梯治疗预测因素包括:第 3~4 天疾病严重程度较低、非耐药病原体培养阳性、MRSA 鼻拭子阴性。抗菌药物降阶梯治疗与急性肾损伤[优势比(OR)=0.80, 95% 置信区间(95%CI)为 0.76~0.84]、第 4 天后入住重症监护病房(ICU; OR=0.59, 95%CI 为 0.52~0.66)和院内病死率(OR=0.92, 95%CI 为 0.86~0.996)风险降低相关。研究人员据此得出结论:在疑似脓毒症患者中,抗菌药物降阶梯治疗实施率低且存在显著的医院间差异。抗菌药物降阶梯治疗与疾病严重程度和微生物学结果相关,并可能改善患者结局(如减少肾损伤和 ICU 入住)。研究支持在临床条件允许时积极考虑抗菌药物降阶梯治疗,但需进一步随机对照试验验证其安全性。