

DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20240912.002

网络出版地址: <https://link.cnki.net/urlid/46.1049.R.20240912.1715.004>

血清 iFABP 和 DAO 对脓毒症及脓毒症肠道损伤的诊断及预后评判价值

李志华¹, 于湘友¹, 王毅¹, 银乐乐²✉

(1. 新疆医科大学第一附属医院重症医学中心, 新疆 乌鲁木齐 830054; 2. 新疆医科大学第五附属医院, 新疆 乌鲁木齐 830054)

[摘要] **目的:** 探讨脓症患者外周血清肠道脂肪酸结合蛋白(iFABP)以及二胺氧化酶(DAO)水平与肠道屏障功能障碍的关系。**方法:** 本研究选择脓症患者($n=129$)和同期健康体检者($n=129$)作为研究对象, 采用ELISA方法检测外周血清DAO和iFABP表达水平。根据AGI评分将脓症患者分为脓毒症AGI组和脓毒症非AGI组, 比较两组DAO、iFABP表达水平。采用Logistic回归分析外周血清DAO和iFABP表达水平与肠道功能障碍发生的关系。根据患者28 d的生存状况, 将其分为存活组($n=93$)和死亡组($n=36$), 运用Cox风险回归分析影响脓症患者预后的危险因素, 并进一步绘制受试者工作特征曲线, 评估外周血清DAO和iFABP表达水平对脓毒症患者的预后评估价值。**结果:** 脓症患者外周血清DAO和iFABP表达水平明显高于健康对照组, 且AGI组脓症患者外周血清DAO和iFABP表达水平高于非AGI组; Logistic回归分析显示iFABP与肠道功能障碍的OR值为1.075, DAO与肠道功能障碍的OR值为1.196; ROC曲线分析显示, iFABP截断值为410.178时, AUC为0.877 (95% CI: 0.812~0.942), 敏感度为84.90%, 特异度为82.90%; DAO截断值为3.473时, AUC为0.606 (95% CI: 0.500~0.712), 敏感度为64.20%, 特异度为68.40%。Cox多因素分析结果提示外周血清DAO和iFABP水平、APACHE II评分是影响脓症患者预后的独立危险因素; DAO评估患者预后的ROC曲线下面积为0.985, 此时其截断值为3.99, 敏感度为97.2%, 特异度为92.5%; iFABP评估患者预后的ROC曲线下面积为0.654, 此时其截断值为418.36, 敏感度为61.1%, 特异度为84.9%。**结论:** 脓症患者外周血DAO和iFABP表达水平显著升高, 与脓毒症引起的肠道损伤密切相关, 同时外周血DAO和iFABP表达水平与脓毒症患者的预后密切相关。

[关键词] 脓毒症; 肠道损伤; 肠道脂肪酸结合蛋白(iFABP); 二胺氧化酶(DAO)

[中图分类号] R459.7 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2097-5953(2025)04-0270-07

Diagnostic and prognostic value of serum iFABP and DAO on sepsis and intestinal barrier dysfunction with sepsis

LI Zhihua¹, YU Xiangyou¹, WANG Yi¹, YIN Lele²✉

(1. Critical Medicine Center, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China; 2. The Fifth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China)

[Foundation Project]: This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (82160360)

[Author]: LI Zhihua, Attending Physician, E-mail: lizhihua19870907@163.com.

[Correspondence to]: YIN Lele, Attending Physician, E-mail: yinlele2833048@126.com.

Received: 2024-05-11 **Revised:** 2024-08-29

JHMU, 2025;31(4):270-276

View from specialist: It is creative, and of certain scientific and educational value.

[Abstract] **Objective:** To investigate the relationship between intestinal barrier dysfunction and the levels of enteric fatty acid binding protein (iFABP) and diamine oxidase (DAO) in peripheral blood of patients with sepsis. **Methods:** Sepsis patients ($n=129$) and healthy subjects ($n=129$) were selected as subjects, and the expression levels of DAO and iFABP in peripheral blood were detected by ELISA. According to AGI score, sepsis patients were divided into a sepsis AGI group and a sepsis non-AGI

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(82160360)

[作者简介] 李志华, 主治医师, E-mail: lizhihua19870907@163.com。

[通讯作者] 银乐乐, 主治医师, E-mail: yinlele2833048@126.com。

[收稿日期] 2024-05-11 **[修回日期]** 2024-08-29 **网络出版时间:** 2024-09-13 08:39:56

group, and DAO and iFABP expression levels were compared between the two groups. Logistic regression was used to analyze the relationship between DAO and iFABP expression levels in peripheral blood and intestinal dysfunction. Patients were divided into a survival group ($n=93$) and a death group ($n=36$) according to their survival status at 28 d. Cox risk regression analysis was used to analyze the risk factors affecting the prognosis of patients with sepsis, and the working characteristic curve of subjects was further drawn to evaluate the expression levels of peripheral blood DAO and iFABP in patients with sepsis. **Results:** The expression levels of peripheral blood DAO and iFABP of patients with sepsis were higher than those of the healthy control group, and the expression levels of peripheral blood DAO and iFABP of patients with sepsis in the AGI group were higher than those in the non-AGI group. Logistic regression analysis showed that the *OR* value between iFABP and intestinal dysfunction was 1.075, and that between DAO and intestinal dysfunction was 1.196. ROC curve analysis showed that when iFABP cut-off value was 410.178, AUC was 0.877 (95% *CI*: 0.812-0.942), sensitivity was 84.90%, and specificity was 82.90%. When DAO truncation value was 3.473, AUC was 0.606 (95% *CI*: 0.500-0.712), sensitivity was 64.20%, and specificity was 68.40%. Cox multivariate analysis indicated that DAO and iFABP levels in peripheral blood and APACHE II score were independent risk factors affecting the prognosis of sepsis patients. The area under ROC curve for the prognosis of patients assessed by DAO was 0.985, and its truncation value was 3.99, sensitivity was 97.2%, and specificity was 92.5%. The area under ROC curve for iFABP to evaluate the prognosis of patients was 0.654, and its cut-off value was 418.36, sensitivity was 61.1%, and specificity was 84.9%. **Conclusions:** The expression levels of peripheral blood DAO and iFABP of patients with sepsis are significantly increased, which is closely related to intestinal damage caused by sepsis. Meanwhile, the expression levels of peripheral blood DAO and iFABP are closely related to the prognosis of sepsis patients.

[**Key words**] Sepsis; Intestinal injury; Intestinal fatty acid binding protein (iFABP); Diamine oxidase (DAO)

脓毒症是一种严重的、危及生命的器官功能障碍综合征,其发生源于宿主对感染的反应失调^[1],伴有较高的发病率和死亡率,是医学领域亟待解决的重要临床问题^[2,3]。其中肠道是人体最大的免疫屏障器官,可以保护机体免受肠道微生物和毒素的侵害^[4,5]。早期的研究表明,肠道是危重疾病中多器官功能障碍的驱动力^[6]。对脓毒症的深入研究表明,肠道损伤是脓毒症的常见并发症^[7]。肠道损伤是全身炎症反应综合征和多器官衰竭(MOF)发展的早期标志物^[8]。既往的研究表明,脓毒症与胃肠道损伤引起的较高死亡率有关^[9]。因此,寻找简单且敏感的指标来检测脓症患者肠道损伤,实现胃肠功能的早期监测与有效保护,对于减轻脓毒症患者的病情进展、降低患者死亡率具有重要的学术价值和实践意义。肠道脂肪酸结合蛋白(iFABP)是一种内源性胞质肠上皮细胞蛋白,是肠上皮细胞完整性的标志^[10,11],并已被证明可以作为早期识别肠道缺血和损伤的良好标志物^[12,13]。二胺氧化酶(DAO)是一种存在于肠黏膜上绒毛细胞细胞质中的细胞内酶^[14]。研究发现血清DAO水平可能间接反映肠黏膜的通透性和屏障功能以及粘膜表面肠上皮细胞的完整性^[15-17]。然而它们在脓毒症及脓毒症肠道损伤中的作用目前尚未完全阐明。因此,本研究旨在明确脓症患者血清DAO、iFABP水平与肠道损伤的关系,为脓毒症的早期诊断和预后评估提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象的选择

本研究为前瞻性病例对照研究,选取2021年11

月~2023年4月期间,新疆医科大学第一附属医院重症医学中心收治的129例脓毒症患者,以及同期在该院接受健康体检的129例健康个体。脓毒症患者的纳入标准严格按照国际公认的诊断指南制定,具体的纳入标准包括:(1)诊断符合脓毒症3.0的诊断标准^[18];(2)年龄>18岁;(3)在出现症状后24 h内收住ICU。排除标准为:(1)接受免疫抑制治疗或肿瘤相关化疗;(2)人类免疫缺陷病毒(HIV)相关感染者;(3)合并血液系统恶性肿瘤或其他肿瘤疾病;(4)妊娠和哺乳期妇女。健康体检者的纳入标准为:(1)年龄和性别与所招募的脓毒症患者相匹配;(2)无脓毒症或其他严重感染史。其排除标准为:与脓毒症患者相同。

根据急性胃肠损伤评分标准进一步将脓毒症患者分为脓毒症AGI组($n=56$)和脓毒症非AGI组($n=73$)。实验组所有研究对象随访28 d,根据临床结果分为存活组($n=93$)和死亡组($n=36$)。所有纳入该研究的受试者及其亲属在入组前均获得知情同意,此外,本研究已获得新疆医科大学第一附属医院伦理审查委员会批准(20525-01)。

1.2 一般资料的收集

纳入该研究的所有研究对象,在收住入ICU的第一天,记录患者一般信息,包括年龄、性别、既往史、感染部位等。记录患者入住ICU后24 h内的相关实验室检查结果。另外,在患者入院的24 h内,使用一些临床评分系统来统计患者的急性生理功能和慢性健康状况,其中包括急性生理功能和慢性健康状况评分(APACHE II评分)、序贯器官衰竭评分(SOFA)、急性胃肠损伤分级(AGI)等临床评分。

1.3 血清指标检测

患者血样本收集于不含抗凝剂的采血管内,室温静置2 h,经高速低温离心机(4 000 r/min,4 ℃)离心15 min,收集上层血清,采用酶链免疫吸附法检测外周血清iFABP和DAO的浓度,具体的操作方法参照厂家说明书(上海将来生物有限公司)。

1.4 统计学处理

采用SPSS 27.0和Prism 9.0软件对数据进行统计分析。所有计量资料首先进行正态性检验,符合正态分布的数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示;两组间数据的比较采用 t 检验,多组间数据的比较采用单因素方差分析。对于不符合正态分布的计量资料,使用中位数(四分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示。对于计数资料以例数和率表示,并通过Fisher精确检验和 χ^2 检验对各组数据进行分析。建立Logistics回归分析模型评估各临床指标与肠道功能障碍之间的关系。建立Cox比例风险回归模型分析影响脓毒症患者预后的独立影响因素。绘制ROC曲线并计算曲线下面积以评估iFABP和DAO对疾病诊断以及预后评估价值。以 $P < 0.05$ 认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 受试者基本情况

本研究共纳入129例脓毒症患者为实验组以及129例健康体检者为对照组。其中脓毒症组男性86例,占比66.7%;女性43例,占比33.3%,平均年龄为(61.58±15.80)岁。对照组男性71例,占比52.2%,女性58例,占比47.8%,平均年龄为(59.70±4.28)岁。经 t 检验以及 χ^2 检验得出两组研究对象在性别和年龄之间没有明显差异($P > 0.05$),见表1。

表1 脓毒症组和对照组的基本特征
Tab 1 Basic characteristics of sepsis group and control group

指标	脓毒症组 (<i>n</i> =129)	对照组 (<i>n</i> =129)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
年龄($\bar{x} \pm s$)	61.58±15.80	59.70±4.28	1.307	0.192
性别 [<i>n</i> (%)]				
男	86 (66.7%)	71 (52.2%)	1.920	0.056
女	43 (33.3%)	58 (47.8%)		

2.2 脓毒症组和对照组外周血清DAO和iFABP浓度的比较

通过ELISA方法检测各组患者血清二胺氧化酶(DAO)和肠型脂肪酸结合蛋白(iFABP)浓度的结果表明,与对照组相比,脓毒症组患者血清DAO浓度和iFABP浓度升高明显($P < 0.05$)。进一步分

析脓毒症组AGI患者和非AGI患者外周血清DAO和iFABP浓度的结果表明,脓毒症AGI患者血清DAO浓度和iFABP浓度较脓毒症非AGI组患者明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表2、3。

表2 脓毒症组和对照组ELISA指标的比较
Tab 2 Comparison of ELISA indexes between sepsis group and control group

指标	脓毒症组 (<i>n</i> =129)	对照组 (<i>n</i> =129)	<i>t</i> / χ^2/z	<i>P</i>
DAO (ng/mL)	3.14 (1.36, 5.12)	2.22 (1.44, 3.16)	3.520	<0.001
iFABP (pg/mL)	409.09 (404.60, 413.11)	126.81 (105.51, 146.81)	44.606	<0.001

注:DAO:二胺氧化酶;iFABP:肠型脂肪酸结合蛋白。

表3 脓毒症组AGI患者和非AGI患者ELISA指标的比较
Tab 3 Comparison of ELISA indexes between AGI patients and non-AGI patients in sepsis

指标	AGI组 (<i>n</i> =56)	非AGI组 (<i>n</i> =73)	<i>t</i> / χ^2/z	<i>P</i>
DAO (ng/mL)	3.97 (1.38, 6.47)	2.07 (1.20, 3.14)	2.681	0.009
iFABP (pg/mL)	443.60 (411.62, 493.46)	404.83 (401.96, 407.48)	6.437	<0.001

注:DAO:二胺氧化酶;iFABP:肠型脂肪酸结合蛋白。

2.3 DAO和iFABP水平与肠道功能障碍的关系

本研究参照欧洲危重病学会(ESICM)提出的急性胃肠损伤分级(AGI)诊断标准,对肠道功能损伤进行分级和量化评分。在此基础上,根据AGI的分级标准进行分组,其中将0级纳入非AGI组,而将I~IV级患者纳入AGI组。Logistic回归分析iFABP与肠道功能障碍发生的关系,OR值为1.075(95% CI: 1.024~1.128, $P = 0.004$);DAO与肠道功能障碍发生的关系,OR值为1.196(95% CI: 1.050~1.362, $P = 0.007$),见表4。

表4 临床变量与肠道功能障碍的关系
Tab 4 Relationship between clinical variables and intestinal dysfunction

指标	β	Wald	OR (95% CI)	<i>P</i>
DAO	0.179	7.286	1.196 (1.050~1.362)	0.007
iFABP	0.072	8.446	1.075 (1.024~1.128)	0.004
IL-1 β	0.006	7.026	1.006 (1.002~1.011)	0.008
IL-18	0.001	4.067	1.001 (1.000~1.002)	0.044

注:DAO:二胺氧化酶;IL-1 β :白细胞介素1 β ;IL-18:白细胞介素18。

2.4 DAO和iFABP水平对脓毒症AGI患者的诊断价值

通过进一步评价了外周血DAO和iFABP水平在脓毒症AGI患者和非AGI患者之间的诊断价值

发现,在 iFABP 截断值为 410.178 时,AUC 为 0.877 (95% CI:0.812~0.942),敏感度为 84.90%,特异度为 82.90%;在 DAO 截断值为 3.473 时,AUC 为 0.606 (95% CI:0.500~0.712),敏感度为 64.20%,特异度为 68.40%,见表 5 及图 1。

表 5 DAO 和 iFABP 水平对脓毒症 AGI 患者的诊断价值
Tab 5 The diagnostic value of DAO and iFABP levels in AGI patients with sepsis

指标	AUC	约登指数	截断值	敏感度	特异度	P	95% CI
iFABP	0.877	0.678	410.178	84.90%	82.90%	0.001	0.812~0.942
DAO	0.606	0.326	3.473	64.20%	68.40%	0.04	0.500~0.712

2.5 脓毒症患者生存组和死亡组临床特征的比较

实验组研究对象根据 28 d 随访结果分为存活组和死亡组,其中存活者 93 例(72%),死亡者 36 例(28%)。与存活组患者相比,死亡组患者年龄更大 [(59.81±16.07) 岁 vs. (66.17±14.30) 岁, $t=2.077$,

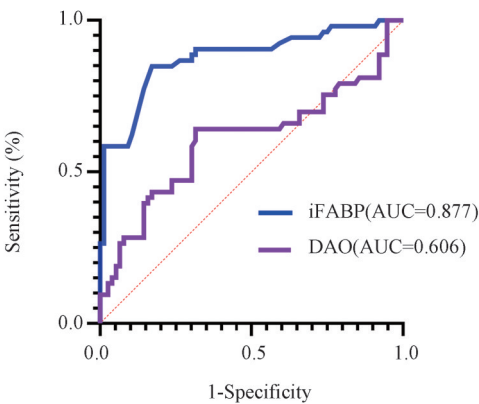


图 1 外周血 iFABP 及 DAO 对脓毒症 AGI 患者诊断的 ROC 曲线比较

Fig 1 Comparison of ROC curves of peripheral blood iFABP and DAO in the diagnosis of AGI patients with sepsis

$P=0.04$],见表 6。

表 6 脓毒症患者生存组和死亡组一般基线特征的比较

Tab 6 Comparison of general baseline characteristics between survival and death groups in sepsis patients

指标	存活组 (n=93)	死亡组 (n=36)	$t/\chi^2/z$	P
性别 [n (%)]				
男	63 (67.7)	23 (63.9)	0.413	0.68
女	30 (32.3)	13 (36.1)		
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	59.81±16.07	66.17±14.30	2.077	0.04
慢性基础疾病 [n (%)]				
高血压病	34 (36.6)	11 (34.4)	0.068	0.946
2 型糖尿病	20 (21.5)	13 (36.1)	1.076	0.284
心功能不全	30 (32.6)	8 (22.2)	0.675	0.501
CKD	26 (28.2)	12 (33.3)	0.48	0.632
感染部位 [n (%)]				
呼吸道	32 (34.4)	14 (38.9)	1.451	0.167
泌尿系	13 (14)	7 (19.4)		
盆腹腔	30 (32.3)	10 (27.8)		
其他	18 (19.4)	5 (13.9)		
实验室检查 [$M(P_{25}, P_{75})$]				
WBC ($\times 10^9/L$)	12.26 (8.28, 16.20)	13.35 (9.70, 17.72)	0.997	0.321
白蛋白 (g/L)	34.63 (29.30, 38.92)	32.05 (28.75, 32.06)	0.970	0.339
ALT (U/L)	31 (21.18, 46)	33.5 (20.9, 104)	0.880	0.380
AST (U/L)	36.73 (26.73, 36.73)	42.82 (27.02, 86.19)	0.598	0.551
Scr (mmol/L)	81.29 (57.49, 116.42)	93.86 (65.50, 155.63)	0.480	0.632
PCT (ng/mL)	3.09 (0.37, 11.88)	12.25 (1.31, 27.30)	0.697	0.487
CRP (mg/L)	63.70 (28.55, 90)	67.25 (26.90, 90.00)	0.889	0.375
DAO (ng/mL)	2.95 (2.36, 3.60)	7.49 (5.23, 12.13)	7.837	<0.001
iFABP (pg/mL)	404.83 (401.84, 410.35)	459.68 (403.22, 487.79)	2.304	0.023
IL-18 (pg/mL)	220.44 (107.51, 437.27)	437.27 (116.09, 1360.75)	2.293	0.027
IL-1 β (pg/mL)	123.99 (66.68, 244.47)	205.16 (150.60, 361.76)	3.454	<0.001
临床评分 [$M(P_{25}, P_{75})$]				
APACHE II 评分	12 (9, 17)	15 (12, 22.5)	3.109	0.002
AGI 评分	2 (2, 3)	3 (2, 3.5)	6.456	<0.001
SOFA 评分	4 (3, 6)	6.5 (6, 8)	6.961	<0.001

注:CKD:慢性肾功能衰竭;WBC:白细胞计数;ALT:谷丙转氨酶;AST:谷草转氨酶;Scr:血肌酐;PCT:降钙素原;CRP:C 反应蛋白;DAO:二胺氧化酶;iFABP:肠型脂肪酸结合蛋白;IL-1 β :白细胞介素 1 β ;IL-8:白细胞介素 18;APACHE II 评分:急性生理和慢性健康状况评分 II;SOFA 评分:序贯器官衰竭评分;AGI 评分:急性胃肠损伤分级评分。

2.6 生存组和死亡组患者外周血清 DAO 和 iFABP 以及 AGI 评分的比较

本研究进一步比较和分析两组患者 AGI 评分以及外周血清 DAO 和 iFABP 浓度。结果表明,死

亡组患者 AGI 评分高于存活组,且该组患者血清 DAO 浓度和 iFABP 浓度明显升高,两组之间的差异具有显著统计学意义($P<0.001$),见表 7。

表 7 存活组和死亡组肠道损伤相关指标的比较
Tab 7 Comparison of intestinal injury related indexes between survival group and death group

指标	存活组 (n=93)	死亡组 (n=36)	$t/\chi^2/z$	P
DAO (ng/mL)	2.95 (2.36,3.60)	7.49 (5.23,12.13)	7.837	<0.001
iFABP (pg/mL)	404.83 (401.84,410.35)	459.68 (403.22,487.79)	2.304	0.023
AGI评分	2 (2,3)	3 (2,3.5)	6.456	<0.001

注:DAO:二胺氧化酶;iFABP:肠型脂肪酸结合蛋白;AGI:急性胃肠损伤分级评分。

2.7 影响脓毒症患者预后的多因素分析

在完成影响脓毒症患者预后的一般特征、临床实验室检查指标、DAO、iFABP、IL-1 β 、IL-18、APACHE II 评分、SOFA 评分、AGI 评分等单因素分析后,对具有差异的指标建立 Cox 比例风险回归模型进行进一步分析。结果显示,外周血 DAO、iFABP 浓度以及 APACHE II 评分可显著影响脓毒症患者 28 d 的预后情况,见表 8。

2.8 以上独立危险因素对脓毒症患者预后的 ROC 曲线分析

为了深入评估外周血 DAO、iFABP 以及 APACHE II 评分作为脓毒症患者预后独立危险因素的预测效能,本研究绘制了相应的受试者工作特征曲线,并计算了曲线下面积(AUC)。结果显示,脓毒症患者入院时 DAO 水平在预测脓毒症患者 28 d 预后方面展现出良好的预测效能,其 AUC 达到 0.985,敏感度为 97.20%,特异度为 92.50%,约登指

表 8 脓毒症患者预后因素的多变量 Cox 回归分析
Tab 8 Multivariate Cox regression analysis of prognostic factors in sepsis

指标	β	Wald	HR (95% CI)	P
APACHE II 评分	-0.072	4.740	0.931 (0.873~0.993)	0.029
AGI 评分	0.098	0.119	1.103 (0.631~1.927)	0.730
SOFA 评分	0.048	0.126	1.049 (0.804~1.371)	0.723
IL-1 β	0.001	0.054	1.001 (0.998~1.004)	0.816
DAO	0.185	21.712	1.203 (1.113~1.301)	<0.001
iFABP	0.007	4.417	1.007 (1.000~1.014)	0.036

注:APACHE II:急性生理与慢性健康状况评分;AGI:急性胃肠损伤分级评分;DAO:二胺氧化酶;AGI:急性胃肠损伤评分。

数为 0.925,截断值为 3.99;其次为 iFABP 和 APACHE II 评分,其 AUC 值分别为 0.654 和 0.673,此时其敏感度分别为 61.10% 和 77.8%,特异度为 84.90% 和 47.30%,约登指数为 0.46 和 0.251,截断值为 418.36 和 11.5,见图 2、表 9。

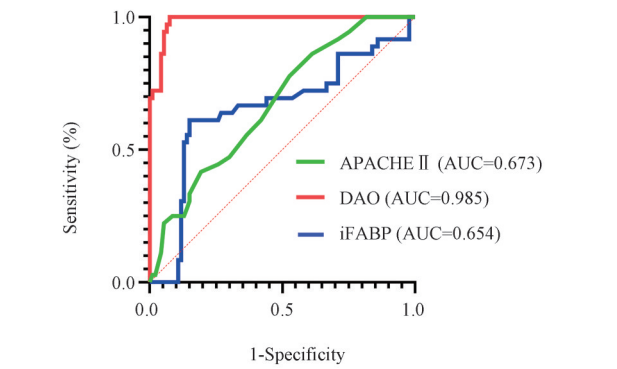


图 2 各个指标预测脓毒症患者预后的 ROC 曲线分析
Fig 2 ROC curve analysis of each indicator to predict the prognosis of patients with sepsis

表 9 各个指标预测脓毒症患者预后的 ROC 分析
Tab 9 ROC analysis of each indicator to predict the prognosis of sepsis patients

指标	AUC	约登指数	截断值	敏感度	特异度	P	95% CI
DAO	0.985	0.925	3.99	97.20%	92.50%	<0.001	0.971~0.996
iFABP	0.654	0.460	418.36	61.10%	84.90%	0.007	0.538~0.769
APACHE II	0.673	0.251	11.50	77.80%	47.30%	0.002	0.575~0.771

注:APACHE II:急性生理与慢性健康状况评分;AGI:急性胃肠损伤分级评分;DAO:二胺氧化酶;iFABP:肠型脂肪酸结合蛋白;AGI:急性胃肠损伤评分。

3 讨论

脓毒症是造成全球 ICU 患者死亡的常见因素之一,对人类健康构成严重威胁,并引发重大公共卫生问题^[19]。虽然研究表明,立即启动针对感染和全身支持的治疗措施能够显著提升脓毒症等危重症患者的生存率^[20],但其发病率和死亡率仍居高不下^[18]。研究发现,肠道功能损伤与多器官功能障碍的发生密切相关,尤其在脓毒症等危重病情下,常

被认为是多器官功能障碍的“发动机”^[21]。2012 年,欧洲重症监护医学学会(ESICM)腹部问题工作组对急性胃肠损伤(AGI)重新进行了定义,将其描述为危重患者因急性疾病引起的胃肠功能异常状态。此外,工作组还提出了针对 AGI 严重程度的四级分类,这一分类方法为临床评估和治疗 AGI 提供了重要的参考依据^[22]。然而,其预测机制涉及多重复杂因素,具有较强的主观性,并且在特异性方面尚存

在一定的局限性。因此,寻找简单且敏感的指标来检测脓毒症患者肠道损伤,实现胃肠功能的早期监测与有效保护,对于减轻脓毒症患者的病情进展、降低患者死亡率具有重要的学术价值和实践意义。

肠道在人体中发挥重要作用,不仅是最大的细菌和内毒素储存库,而且在脓毒症以及多器官功能障碍综合征的发生发展过程中也发挥重要的作用。同时,当全身性疾病发生时,肠道极易受损^[23]。本研究使用 ELISA 方法检测了 DAO 和 iFABP 在脓毒症患者血清中的浓度,以评估脓毒症患者肠黏膜完整性以及损伤情况。结果显示,脓毒症患者 24 h 内 DAO 和 iFABP 水平升高,说明脓毒症患者早期出现肠黏膜损伤。同时通过进一步分析脓毒症 AGI 患者和非 AGI 患者之间 DAO 以及 iFABP 水平的差异发现 AGI 组患者血清 DAO 和 iFABP 浓度较非 AGI 组升高更明显,提示脓毒症肠道损伤患者肠黏膜损伤程度较非 AGI 组更严重。经 Logistic 回归分析发现,DAO 和 iFABP 是影响脓毒症肠道损伤发生的危险因素。这表明 DAO 和 iFABP 参与了脓毒症以及脓毒症肠道损伤的发生和发展。其中 DAO 作为一种在小肠黏膜绒毛上皮中活性非常高的细胞内酶,在血液中的活性稳定,可以反映脓毒症患者肠道机械屏障的完整性和受损严重程度^[24]。当肠道遭受炎症、缺血或黏膜受损等病理状态时,血液中的 DAO 水平也会显著升高。DAO 作为一种敏感的生物标志物,能够有效检测肠黏膜通透性的增加和损伤情况,对于肠道损伤的早期诊断具有重要意义^[25]。iFABP 是一种存在于成熟肠上皮细胞中的细小溶质水溶性蛋白,其在长链脂肪酸的摄取、代谢和转运过程中发挥关键的作用,对于维持肠道脂质代谢的平衡具有不可忽视的作用^[26]。iFABP 在小肠的整个部分和部分结肠细胞中表达,尤其在空肠中,但未在其他组织中检测到^[27]。当肠黏膜受损时,它可以从肠上皮细胞中渗漏出去,并且可以在血液中测量,因此可以用来反映肠绒毛顶端上皮细胞受损的程度^[28]。以上结果说明,DAO 和 iFABP 可能与脓毒症引起的肠道损伤密切相关,并可能成为该病的生物标志物之一。此外,采用受试者工作特征曲线评价 DAO 和 iFABP 对脓毒症肠道损伤的诊断价值,研究结果表明,在 iFABP 截断值为 410.178 时,AUC 为 0.877 (95% CI: 0.812~0.942),敏感度为 84.90%,特异度为 82.90%;在 DAO 截断值为 3.473 时,AUC 为 0.606 (95% CI: 0.500~0.712),敏感度为 64.20%,特异度为 68.40%。以上结果表明外周血 DAO 和 iFABP 水平对早期诊断脓毒症 AGI 具有实际应用价值。同

时本研究对所纳入的 129 例脓毒症患者进行了 28 d 随访,并根据预后情况,将其分为存活组和死亡组。为了深入探究脓毒症患者的临床特征和预后因素,本研究对患者入院时的各项一般情况及实验室检查数据进行了记录和比较。结果发现,死亡组患者外周血 DAO 和 iFABP 水平显著高于生存组。Cox 比例风险回归分析表明,除了入院当天 APACHE II 评分外,血清 DAO 和 iFABP 水平也是影响脓毒症患者预后的独立危险因素。且 DAO 和 iFABP 对脓毒症患者预后的评估能力较优,通过绘制 ROC 曲线对上述独立影响因素进行了验证和进一步分析。以上结果表明,外周血 DAO 和 iFABP 表达水平升高可早期诊断脓毒症以及脓毒症肠道损伤的发生,并预示脓毒症患者预后不良。这对于提高脓毒症患者的诊疗效果和预后判断具有重要意义。

本研究虽取得了一定的进展,但亦存在一些局限性。首先,由于本研究采用的是单中心研究设计,所纳入的样本量相对较少,这在一定程度上限制了研究结果的广泛性和普适性。在未来的研究中,本课题组将考虑采用多中心、大样本的研究设计,以进一步提高研究的可靠性和推广价值。其次,本研究只收治入 ICU 后 24 h 内的外周血以及各项实验室相关检查,所以只能了解血清 DAO 和 iFABP 水平对脓毒症以及脓毒症肠道损伤早期的影响。在后续的研究中可以动态观察血清 DAO 和 iFABP 水平在整个脓毒症以及脓毒症肠道损伤过程中的影响,以更全面了解疾病的病理生理过程。

综上所述,本研究发现脓毒症患者外周血 DAO 和 iFABP 表达水平显著升高,并与脓毒症引起的肠道损伤密切相关。这一研究结果不仅有助于更准确地评估脓毒症患者病情严重程度,还为早期诊断脓毒症及脓毒症引起的肠道损伤提供了新的生物标志物。更为重要的是,本研究发现外周血 DAO 和 iFABP 表达水平与脓毒症患者的预后密切相关,这一发现对于临床实践和预后评估具有重要的指导意义。

作者贡献度说明:

李志华:研究设计、收集数据、统计学分析、论文撰写;王毅:研究设计、统计学分析;于湘友:研究设计,指导支持。银乐乐:研究设计,论文修改,指导支持。

所有作者声明无利益冲突。

参考文献

- Moreira A, Jain P. Genomics and pediatric sepsis [J]. *Pediatr Ann*, 2022, 51(10): e387-e389.
- Coggins SA, Glaser K. Updates in late-onset sepsis:

- Risk assessment, therapy, and outcomes [J]. *Neoreviews*, 2022, 23(11): 738-755.
- 3 Fleischmann-Struzek C, Mellhammar L, Rose N, et al. Incidence and mortality of hospital- and ICU-treated sepsis: Results from an updated and expanded systematic review and meta-analysis [J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46(8): 1552-1562.
 - 4 Di Vincenzo F, Del Gaudio A, Petito V, et al. Gut microbiota, intestinal permeability, and systemic inflammation: A narrative review [J]. *Intern Emerg Med*, 2024, 19(2): 275-293.
 - 5 Haak BW, Prescott HC, Wiersinga WJ. Therapeutic potential of the gut microbiota in the prevention and treatment of sepsis [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2042.
 - 6 Mittal R, Coopersmith CM. Redefining the gut as the motor of critical illness [J]. *Trends Mol Med*, 2014, 20(4): 214-223.
 - 7 Gu P, Liu R, Yang Q, et al. A metabolite from commensal *Candida albicans* enhances the bactericidal activity of macrophages and protects against sepsis [J]. *Cell Mol Immunol*, 2023, 20(10): 1156-1170.
 - 8 Subramanian S, Geng H, Tan X. Cell death of intestinal epithelial cells in intestinal diseases [J]. *Sheng Li Xue Bao*, 2020, 72(3): 308-324.
 - 9 Lelubre C, Vincent JL. Mechanisms and treatment of organ failure in sepsis [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2018, 14(7): 417-427.
 - 10 Gulersoy E, Ok M, Yildiz R, et al. Assessment of intestinal and cardiac-related biomarkers in dogs with parvoviral enteritis [J]. *Pol J Vet Sci*, 2020, 23(2): 211-219.
 - 11 Ok M, Yildiz R, Hatipoglu F, et al. Use of intestine-related biomarkers for detecting intestinal epithelial damage in neonatal calves with diarrhea [J]. *Am J Vet Res*, 2020, 81(2): 139-146.
 - 12 Goswami P, Sonika U, Moka P, et al. Intestinal fatty acid binding protein and citrulline as markers of gut injury and prognosis in patients with acute pancreatitis [J]. *Pancreas*, 2017, 46(10): 1275-1280.
 - 13 Zhang F, Chen X, Wang Y, et al. Microbiota-derived tryptophan metabolites indole-3-lactic acid is associated with intestinal ischemia/reperfusion injury *via* positive regulation of YAP and Nrf2 [J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 264.
 - 14 Du J, Fan X, Yang B, et al. Irisin pretreatment ameliorates intestinal ischemia/reperfusion injury in mice through activation of the Nrf2 pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 73: 225-235.
 - 15 Cai C, Li W, Chen J, et al. Diamine oxidase as a marker for diagnosis of superior mesenteric arterial occlusion [J]. *Hepatogastroenterology*, 2012, 59(113): 155-158.
 - 16 Cakmaz R, Büyükaşık O, Kahramansoy N, et al. A combination of plasma DAO and citrulline levels as a potential marker for acute mesenteric ischemia [J]. *Libyan J Med*, 2013, 8(1): 20596.
 - 17 Ono M, Ishii A, Aritsune M, et al. Changes in serum concentration and activity of diamine oxidase during the first month of life in calves [J]. *J Vet Med Sci*, 2023, 85(4): 417-419.
 - 18 Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: Analysis for the global burden of disease study [J]. *Lancet*, 2020, 395(10219): 200-211.
 - 19 Bauer M, Gerlach H, Vogelmann T, et al. Mortality in sepsis and septic shock in Europe, North America, and Australia between 2009 and 2019- Results from a systematic review and meta-analysis [J]. *Crit Care*, 2020, 24(1): 239.
 - 20 Davey PG, Marwick C. Appropriate *vs.* inappropriate antimicrobial therapy [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2008, 14 Suppl 3: 15-21.
 - 21 Swank GM, Deitch EA. Role of the gut in multiple organ failure: Bacterial translocation and permeability changes [J]. *World J Surg*, 1996, 20(4): 411-417.
 - 22 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.
 - 23 Zhang X, Liu H, Hashimoto K, et al. The gut-liver axis in sepsis: Interaction mechanisms and therapeutic potential [J]. *Crit Care*, 2022, 26(1): 213.
 - 24 Cai J, Chen H, Weng M, et al. Diagnostic and clinical significance of serum levels of D-Lactate and diamine oxidase in patients with Crohn's disease [J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2019, 2019: 8536952.
 - 25 Li F, Li Y, Fan Y, et al. Plasma concentration of diamine oxidase (DAO) predicts 1-month mortality of acute-on-chronic hepatitis B liver failure [J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 484: 164-170.
 - 26 Huang X, Zhou Y, Sun Y, et al. Intestinal fatty acid binding protein: A rising therapeutic target in lipid metabolism [J]. *Prog Lipid Res*, 2022, 87: 101178.
 - 27 Voth M, Duchene M, Auner B, et al. I-FABP is a novel marker for the detection of intestinal injury in severely injured trauma patients [J]. *World J Surg*, 2017, 41(12): 3120-3127.
 - 28 Nendl A, Raju SC, Broch K, et al. Intestinal fatty acid binding protein is associated with cardiac function and gut dysbiosis in chronic heart failure [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2023, 10: 1160030.

[本文编辑] 邹 洲 宋睿璞 陈思润