

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.25.017

文章编号: 1005-8982 (2018) 25-0080-04

## 住院脓毒症患者肠屏障状况及其影响因素研究

郑燕玲, 杨远征, 胡志华

(海南医学院第一附属医院 重症医学科, 海南 海口 570102)

**摘要:** **目的** 探索住院脓毒症患者肠屏障状况及影响因素。**方法** 选择 2012 年 1 月-2017 年 1 月海南医学院第一附属医院 ICU 收治的脓毒症患者 108 例, 根据患者是否发生休克将患者分为脓毒症组 (63 例)、脓毒性休克组 (45 例), 另选取普通手术后未发生脓毒症的患者 74 例为对照组。患者入院后检测血清 D-乳酸、内毒素、肠型脂肪酸结合蛋白 (IFABP), 以及急性生理学与慢性健康状况 (APACHE II) 评分和超敏 C 反应蛋白 (hsCRP)。**结果** 3 组患者之间比较血清 D-乳酸和内毒素含量, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 脓毒症组和脓毒性休克组高于对照组, 脓毒性休克组高于脓毒症组; 腹腔感染患者与非腹腔感染患者指标差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 腹腔感染患者高于非腹腔感染患者; 死亡患者与未死亡患者的指标差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 死亡患者高于未死亡患者; 脓毒症患者血清 D-乳酸、内毒素与 APACHE II 评分、IFABP、机械通气时间呈正相关 ( $P < 0.05$ ), 而与 hsCRP 无相关 ( $P > 0.05$ )。**结论** 脓毒症患者肠道屏障功能与患者疾病的严重程度和肠道缺血密切相关, 且屏障功能受损越严重, 患者预后越差。

**关键词:** 脓毒症; 肠道屏障功能; 影响因素

**中图分类号:** R 459.7

**文献标识码:** A

## Study on influencing factors of intestinal barrier in hospitalized patients with sepsis

Yan-ling Zheng, Yuan-zheng Yang, Zhi-hua Hu

(Department of Intensive Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou, Hainan 570102, China)

**Abstract: Objective** To explore the intestinal barrier status and its influencing factors in hospitalized patients with sepsis. **Methods** From January 2012 to January 2017, 108 patients with sepsis treated in the ICU of our hospital were selected and divided into a sepsis group ( $n = 63$ ) and a septic shock group ( $n = 45$ ) according to whether the patients had shock or not. And 74 patients who did not have sepsis after general surgery were selected as the control group. The serum D-lactate, endotoxin, intestinal fatty acid binding protein (IFABP), Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) score and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) were detected after the patients were admitted to our hospital. **Results** The serum D-lactic acid and endotoxin in the sepsis group and the septic shock group were significantly higher than those in the control group, the serum D-lactic acid and endotoxin in the septic shock group were significantly higher than those in the sepsis group, the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). The levels of D-lactic acid and endotoxin in the patients with abdominal infection were significantly higher than those in the non-abdominal infection patients ( $P < 0.05$ ). The serum levels of D-lactic acid and endotoxin were significantly higher in the dead patients than in the alive patients ( $P < 0.05$ ). The serum D-lactic acid and endotoxin levels of the patients were positively correlated with APACHEII score, IFABP and mechanical ventilation time ( $P < 0.05$ ), but were not correlated with hs-CRP ( $P > 0.05$ ). **Conclusions** The intestinal barrier

function of the patients with sepsis is closely related to the severity of the disease and intestinal ischemia, and the more severe the impairment of the barrier function is, the worse the prognosis is.

**Keywords:** sepsis; intestinal barrier function; influencing factor

脓毒症是严重感染导致的全身性炎症疾病, 是创伤、休克等临床急重症的常见并发症, 常引起机体多脏器功能衰竭<sup>[1]</sup>。脓毒症的发病主要和炎症反应失调、免疫功能紊乱、血液循环障碍等有关, 且与机体多脏器的病理生理有着密切的关系<sup>[2]</sup>。有研究报道<sup>[3]</sup>, 脓毒症患者的死亡率与急性心肌梗死相近, 脓毒症患者的病死率为 30%, 而发展为脓毒性休克患者的病死率则为 60%。肠道在脓毒症的发展中发生剧烈的变化, 有研究发现<sup>[4]</sup>, 肠道不仅可以启动脓毒症, 脓毒症的发展也会导致肠道损害更加严重, 形成恶性循环。脓毒症时血液循环系统不稳定, 肠道缺血导致肠道屏障功能受损, 肠道内的细菌毒素发生转移, 进一步加重脓毒症的病情<sup>[5]</sup>。现在对影响脓症患者肠道屏障功能的研究仍较少, 本研究通过对 108 例脓毒症患者的研究, 旨在探讨脓症患者肠屏障功能的影响因素。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2012 年 1 月-2017 年 1 月海南医学院第一附属医院 ICU 收治的脓症患者 108 例。根据患者是否出现休克将所有患者分为脓毒症组 (63 例) 和脓毒性休克组 (45 例), 并选择同期健康体检者 74 例为对照组。入选标准: ①年龄  $\geq 18$  周岁; ②体温  $> 38^{\circ}\text{C}$  或者体温  $< 36^{\circ}\text{C}$ ; ③心率  $> 90$  次/min; ④患者呼吸频率  $> 20$  次/min; ⑤ WBC  $> 12 \times 10^9$  个/L 或者 WBC  $< 4 \times 10^9$  个/L 或未成熟粒细胞  $< 10\%$ 。⑥患者或家属被告知相关注意事项, 同意并签署知情同意书。排除标准: ①伴有胃肠道恶性肿瘤; ②糖尿病患者且血糖控制不佳者; ③免疫系统疾病患者; ④入院 48 h 内死亡或者出院患者; ⑤治疗过程中主动放弃治疗的患者。

### 1.2 研究方法

**1.2.1 测定患者血清 D-乳酸和内毒素** 患者入院后 24 h 内抽取患者静脉血, 采用 JY-DLT 肠道屏障功能生化指标分析仪 (北京中生金域诊断技术股份有限公司) 进行检测。具体步骤: ①开机预热 30 min 后吸取 90  $\mu\text{l}$  静脉血; ②在每个试剂反应孔内加入 30  $\mu\text{l}$  静脉血, 3 min 后去除血浆分离器, 放入检测孔进行检测, 待红灯灭后取出; ③在 D-乳酸孔内加入 4  $\mu\text{l}$  稀

释液, 内毒素孔中加入 4  $\mu\text{l}$  显色液; ④加热仓加热 15 min 后再放入监测口中进行检测。所有的操作均按照分析仪说明书进行操作。

**1.2.2 检测患者血清超敏 C 反应蛋白** 使用全自动蛋白分析仪 (德国西门子子公司), 采用免疫散射比浊法测定血清超敏 C 反应蛋白 (hsCRP)。

**1.2.3 检测患者血清 IFABP** 使用人血清肠脂肪酸结合蛋白 ELISA 试剂盒 (荷兰 Hycult Biotech 公司) 检测患者血清 IFABP, 操作步骤严格按照试剂盒说明书进行操作。

**1.2.4 APACHE II 评分** 在患者入院时对患者进行急性生理学与慢性健康状况 (APACHE II) 评分, 并记录患者机械通气时间。

## 1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 17.0 统计软件, 计量资料采用均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 多组间比较采用方差分析, 两两比较采用 *t* 检验, 计数资料以率 (%) 表示, 采用  $\chi^2$  检验, 相关分析用 Pearson 分析,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 3 组患者一般情况及常规资料的比较

3 组患者性别、年龄比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 脓毒症组及脓毒性休克组患者 APACHE II 评分和 hsCRP 高于对照组患者, 脓毒性休克组 APACHE II 评分、hsCRP 与脓毒症组比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 脓毒性休克组高于脓毒症组患者。见表 1。

### 2.2 3 组患者血清 D-乳酸、内毒素的比较

3 组患者之间比较 D-乳酸及内毒素含量, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 其中, 脓毒症组及脓毒性休克组高于对照组, 脓毒性休克组高于脓毒症组。见表 2。

### 2.3 腹腔感染患者与非腹部感染患者血清 D-乳酸和内毒素的比较

所有脓毒性感染患者中非腹腔感染患者 55 例, 腹腔感染患者 53 例。结果显示, 腹腔感染组 D-乳酸和内毒素与非腹腔感染组比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 腹腔感染组高于非腹腔感染组患者。见表 3。

表 1 3 组患者一般情况的比较

组别	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$ )	APACHE II 评分/(分, $\bar{x} \pm s$ )	hsCRP/(mg/L, $\bar{x} \pm s$ )
脓毒症组 ( $n=63$ )	34/29	52.59 $\pm$ 11.84	16.74 $\pm$ 3.16	25.72 $\pm$ 8.38
脓毒性休克组 ( $n=45$ )	24/21	53.37 $\pm$ 10.42	25.52 $\pm$ 4.73 <sup>†</sup>	27.27 $\pm$ 11.48 <sup>†</sup>
对照组 ( $n=74$ )	41/33	52.88 $\pm$ 10.93	11.52 $\pm$ 2.26	7.58 $\pm$ 1.38
$\chi^2/F$ 值	0.446	0.549	3.064	5.271
$P$ 值	0.381	0.253	0.007	0.001

注: †与脓毒症组比较,  $P < 0.05$

表 2 3 组患者血清 D-乳酸、内毒素的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	D-乳酸/(mg/L)	内毒素/(u/L)
脓毒症组 ( $n=63$ )	20.74 $\pm$ 6.41	14.52 $\pm$ 4.86
脓毒性休克组 ( $n=45$ )	34.48 $\pm$ 9.46	19.47 $\pm$ 7.93
对照组 ( $n=74$ )	10.49 $\pm$ 2.47	8.84 $\pm$ 2.50
$F$ 值	5.517	4.396
$P$ 值	0.001	0.003

表 3 腹腔感染患者与非腹部感染患者血清 D-乳酸和内毒素的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	D-乳酸/(mg/L)	内毒素/(u/L)
非腹腔感染 ( $n=55$ )	24.62 $\pm$ 6.92	12.43 $\pm$ 4.38
腹腔感染 ( $n=53$ )	31.57 $\pm$ 8.44	17.84 $\pm$ 5.72
$t$ 值	4.729	4.037
$P$ 值	0.002	0.004

## 2.4 死亡患者与未死亡患者血清 D-乳酸和内毒素的比较

所有脓毒性患者中死亡 27 例, 死亡组的 D-乳酸和内毒素与未死亡患者比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 死亡组高于未死亡患者。见表 4。

## 2.5 脓症患者血清 D-乳酸、内毒素浓度与各指标的相关性分析

脓毒感染患者 D-乳酸、内毒素与 APACHE II

表 4 死亡患者与未死亡患者血清 D-乳酸和内毒素的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	D-乳酸/(mg/L)	内毒素/(u/L)
死亡组 ( $n=27$ )	37.37 $\pm$ 10.62	22.68 $\pm$ 7.49
未死亡患者 ( $n=81$ )	19.84 $\pm$ 6.38	14.26 $\pm$ 4.07
$t$ 值	4.672	4.385
$P$ 值	0.002	0.003

评分、IFABP、机械通气时间呈正相关 ( $P < 0.05$ ), 而与 hsCRP 无相关 ( $P > 0.05$ )。见表 5。

表 5 脓症患者血清 D-乳酸、内毒素浓度与各指标的相关性分析

变量	D-乳酸		内毒素	
	$r$ 值	$P$ 值	$r$ 值	$P$ 值
APACHE II 评分	0.572	0.000	0.475	0.001
hsCRP	0.224	0.063	0.276	0.054
IFABP	0.794	0.000	0.725	0.000
机械通气时间	0.364	0.003	0.325	0.004

## 3 讨论

脓毒症是创伤、感染、手术等引起的全身炎症反应综合征, 脓毒症可以诱发脓毒性休克、多器官功能障碍综合征 (MODS), 且其具有发病率高、死亡率高、治疗费用高的特点, 不仅严重威胁患者的生命, 而且给家庭造成了巨大的负担<sup>[6]</sup>。肠道在脓毒症的发病中具有重要的作用, 也是脓症患者最易受损的器官, 肠道缺血缺氧导致灌注损伤, 炎症介质释放导致血管的通透性增加, 导致肠道屏障作用受损, 肠道内的细菌和毒素发生转移, 释放入血, 使脓毒症更加严重, 这样形成恶性循环<sup>[7-8]</sup>。所以肠道屏障功能是评价脓症患者预后的一个重要指标。

人体内血清 D-乳酸主要来自于肠道内细菌的分泌, 其他组织和器官很少能够分泌, 所以外周血中的 D-乳酸基本都是来自于肠道, 也是反应患者肠道屏障功能的一个重要的指标<sup>[9]</sup>。内毒素是肠道内革兰阴性菌的产物, 肠道屏障功能受损导致肠道通透性增加时, 肠道内细菌进入血液繁殖或者肠道内的内毒素直接进入外周血液能够使外周血液中的内毒素升高<sup>[10]</sup>。有研究报道<sup>[11]</sup>, 血清内毒素的增高也可以使肠道屏障功能受损, 形成恶性循环。所以上述两种实验室指标是评

价患者肠道屏障功能的良好指标。本研究中脓毒症组患者和脓毒性休克患者 D-乳酸和内毒素水平明显高于对照组患者, 且脓毒性休克患者 D-乳酸和内毒素明显高于脓毒症患者, 提示脓毒症可以损害患者肠道屏障功能, 且发生休克的患者肠道屏障功能受损更严重。非腹腔感染组和腹腔感染组患者 D-乳酸和内毒素水平均高于对照组, 提示腹腔外感染同样能够引起患者肠道屏障功能的损害。27 例死亡患者的 D-乳酸和内毒素水平均高于幸存者, 提示脓毒症患者肠道屏障功能决定脓毒症患者的预后。

APACHE II 评分是一种评定各类危重症患者尤其是 ICU 中患者病情程度的一种评分方法, 在国际上已经得到公认, 是目前运用最广泛且权威性很高的一种评分方法<sup>[12]</sup>。IFABP 只分布于成熟的肠上皮细胞的胞质中, 在正常生理情况下, 人体内的 IFABP 在血液和尿液中的含量很好, 只有在肠道缺血或者肠黏膜发生炎症时外周血中 IFABP 才会增高<sup>[13]</sup>。有报道<sup>[14]</sup>, 外周血中 IFABP 的浓度与肠道缺血程度密切相关, 所以 IFABP 是评价肠道缺血的一个重要的指标。脓毒症患者 D-乳酸和内毒素与 APACHE II 评分和 IFABP 呈正相关, 提示肠道屏障功能与患者病情的严重程度和肠道的缺血程度关系密切。虽然脓毒症患者 D-乳酸和内毒素与机械通气时间呈正相关, 但是相关性不是很强, 可能是由于机械通气时间的长短与很多因素有关, 不仅与患者感染有关, 而且与患者肺的状态和功能有着密切的关系<sup>[15]</sup>。脓毒症患者 D-乳酸和内毒素与 hsCRP 无相关, 可能是 hsCRP 只是评价患者是否存在感染的指标, 与患者肠道屏障功能关系不密切。

综上所述, 脓毒症患者肠道屏障功能与患者疾病的严重程度和肠道缺血密切相关, 且屏障功能受损越严重, 患者预后越差。

#### 参 考 文 献:

[1] 肖锋, 于露, 步涨, 等. 脓毒症[J]. 中华急诊医学杂志, 2015,

24(2): 229-232.

- [2] POWERS M E, WARDENBURG J B. Igniting the fire: Staphylococcus aureus virulence factors in the pathogenesis of sepsis[J]. PLoS Pathog, 2014, 10(2): e1003871.
- [3] WANG T, DERHOVANESSIAN A, DE CRUZ S, et al. Subsequent infections in survivors of sepsis: epidemiology and outcomes[J]. Journal of intensive care medicine, 2014, 29(2): 87-95.
- [4] 张俊亮, 曾其毅. 脓毒症与胃肠道功能损伤的关系及研究进展[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(17): 2925-2927.
- [5] LI H, CHEN Y, HUO F, et al. Association between acute gastrointestinal injury and biomarkers of intestinal barrier function in critically ill patients[J]. BMC gastroenterology, 2017, 17(1): 45.
- [6] MAZMANIAN S K, ROUND J L, SHEN Y. Sepsis treatment and related compositions methods and systems: U.S. Patent Application 15/179810[P]. 2016-6-10.
- [7] 李香琴, 马晓媛, 田李星, 等. 脓毒症诱导的肠损伤及其防治措施的研究进展[J]. 重庆医学, 2016, 45(11): 1571-1573.
- [8] 杨秀芬. 脓毒症致肠功能衰竭研究进展[J]. 河北医科大学学报, 2014, 35(11): 1357.
- [9] VARMAN A M, YU Y, YOU L, et al. Photoautotrophic production of D-lactic acid in an engineered cyanobacterium[J]. Microbial cell factories, 2013, 12(1): 117.
- [10] 陶亮, 龚环宇. 肝硬化与肠源性内毒素血症关系的研究进展[J]. 中国感染控制杂志, 2015, 14(2): 139-144.
- [11] BRON P A, KLEEREBEZEM M, BRUMMER R J, et al. Can probiotics modulate human disease by impacting intestinal barrier function[J]. British Journal of Nutrition, 2017, 117(1): 93-107.
- [12] 方卫刚. APACHE II 评分变化率与 ICU 危重病患者预后相关性研究[J]. 中国急救医学, 2013, 33(10): 919-921.
- [13] 朱承睿, 丁仁彧, 孙旖旎, 等. 肠脂肪酸结合蛋白与严重脓毒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.
- [14] LAU E, MARQUES C, PESTANA D, et al. The role of I-FABP as a biomarker of intestinal barrier dysfunction driven by gut microbiota changes in obesity[J]. Nutrition & metabolism, 2016, 13(1): 31.
- [15] 郑君刚. 右美托咪定镇静对机械通气脓毒症患者肠屏障功能的影响[J]. 中华急诊医学杂志, 2016, 25(9): 1176-1179.

(张西倩 编辑)