

· 论 著 ·

急性重症胰腺炎患者血清二胺氧化酶的变化及与患者 CTSI 评分、胃肠道功能变化的关系

明亮¹, 刘瑞涵^{1△}, 王欣¹, 黄晓宇²

(武汉科技大学附属孝感市中心医院: 1. 检验科; 2. 消化内科, 湖北孝感 432000)

摘要:目的 探讨血清二胺氧化酶(DAO)水平在急性重症胰腺炎(SAP)患者中的变化及其与患者 CT 严重程度指数(CTSI)评分、胃肠道功能障碍的关系。方法 将 60 例 SAP 患者纳入 SAP 组, 另将 40 例健康体检者纳入对照组, 对比 SAP 组和对照组血清 DAO、D 乳酸、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、肠三叶因子(ITF)、乳脂表皮生长因子 8(MFG-E8)水平并分析其临床意义。结果 SAP 组患者起病 72 h 内血清 DAO、D 乳酸和 TNF- α 分别为 (3.09 ± 1.33) U/mL、 (928.50 ± 69.37) ng/mL 和 (269.41 ± 31.85) pg/mL, 明显高于对照组的 (1.20 ± 0.58) U/mL、 (311.64 ± 38.25) ng/mL 和 (38.24 ± 3.03) pg/mL, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。SAP 组患者的 ITF、MFG-E8 分别为 (3.60 ± 0.35) ng/mL、 (81.49 ± 27.32) pg/mL, 明显低于对照组 (4.39 ± 0.26) ng/mL、 (234.17 ± 49.08) pg/mL, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。SAP 组的血清 DAO 与 D 乳酸、TNF- α 水平 CTSI、APACHE II、胃肠道功能障碍评分均呈显著的正相关 ($P < 0.05$); SAP 组血清 DAO 与血清 ITF、MFG-E8 水平呈显著的负相关 ($P < 0.05$)。结论 血清 DAO 水平在急性重症胰腺炎患者中明显升高, 并且与患者病情严重程度、胃肠道功能障碍关系密切。

关键词:二胺氧化酶; 急性重症胰腺炎; 胃肠道功能障碍

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.14.017

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)14-1918-03

Analysis on the changes of serum diamine oxidase and correlation with CTSI scoring, gastrointestinal function in severe acute pancreatitis patients

MING Liang¹, LIU Ruihan^{1△}, WANG Xin¹, HUANG Xiaoyu²

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Digestive Medicine, Xiaogan Central Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology, Xiaogan, Hubei 432000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the changes of serum diamine oxidase(DAO) levels in patients with severe acute pancreatitis(SAP) and their relationship with computed tomography severity index(CTSI) score and gastrointestinal dysfunction. **Methods** A total of 60 SAP patients were recruited into group SAP, the other 40 healthy people were recruited into control group, DAO, lactic acid, tumor necrosis factor- α (TNF- α), intestinal trilobites factor(ITF), cream ball epidermal growth factor 8(MFG-E8) were compared in the two groups. **Results** DAO, lactic acid, TNF- α in SAP group with onset within 72 hours were (3.09 ± 1.33) U/mL, (928.50 ± 69.37) ng/mL and (269.41 ± 31.85) pg/mL, which were significantly higher than (1.20 ± 0.58) U/mL, (311.64 ± 38.25) ng/mL and (38.24 ± 3.03) pg/mL in the control group, the differences were statistical significant ($P < 0.05$). The serum levels of ITF, MFG-E8 in SAP group were (3.60 ± 0.35) ng/mL, (81.49 ± 27.32) pg/mL, which were significant lower than (4.39 ± 0.26) ng/mL, (234.17 ± 49.08) pg/mL in the control group, the differences were statistical significant ($P < 0.05$). In the SAP group, the serum levels of DAO showed significant positive correlations with D-lactate, TNF- α levels, CTSI score, APACHE II score, gastrointestinal dysfunction score ($P < 0.05$), but had significant negative correlation with ITF, MFG-E8 ($P < 0.05$). **Conclusion** Serum DAO level evaluated significantly in patients with SAP, and closely related to the severity of the disease and the dysfunction of the gastrointestinal tract.

Key words: diamine oxidase; severe acute pancreatitis; gastrointestinal dysfunction

急性重症胰腺炎(SAP)是临床常见的危急重症,患者在多种因素的刺激下胰酶被异常激活,引起胰腺发生自身消化,进而出现水肿、出血、坏死等炎性反应,病情凶险、进展迅速,患者预后差、病死率高,其中胰腺及其周围组织坏死、全身炎症反应综合征、多器官功能障碍综合征等是引起 SAP 患者死亡的主要原因^[1]。近年来,有研究发现,肠黏膜屏障功能障碍可引起肠道细菌移位,进而导致胰腺感染性坏死,对患者的预后产生不利影响。早期迅速、准确地诊断肠黏膜屏障功能障碍对挽救患者生命,改善预后具有重要意义。但目前临床对于肠黏膜屏障功能障碍尚无简便、易行的诊断指标。二胺氧化酶(DAO)是一种位于肠黏膜上皮绒毛中的细胞内酶,其水平高低可反映肠黏膜屏障的完整性^[2]。本研究探讨了 DAO 水平在 SAP 患

者中的变化及与患者胃肠道功能障碍的关系,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院胃肠外科收治的 60 例 SAP 患者纳入 SAP 组,另选择同期健康体检者 40 例纳入对照组。SAP 组中男 38 例,女 22 例;年龄 28~66 岁,平均 (43.9 ± 9.8) 岁;起病至入院时间为 (12.8 ± 3.1) h。对照组中 26 例,女 14 例;年龄 30~65 岁,平均 (45.1 ± 10.2) 岁。2 组受试者的年龄、性别比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。纳入标准:(1)SAP 患者的诊断标准参考人民卫生出版社《内科学(第 7 版)》中的诊断标准;(2)局部并发症包括:胰腺坏死、假性囊肿、胰腺脓肿、器官衰竭,Ranson 评分大于或等于 3 分,急性生

理与慢性健康(APACHE II)评分大于或等于 8 分;(3)患者起病后 72 h 内入院;(4)本研究获得患者家属的知情同意。排除标准:(1)入院时间超过发病时间 72 h;(2)合并严重的肝肾功能障碍、凝血功能障碍和免疫系统疾病者;(3)院外已经接受治疗者;(4)既往具有胃肠道手术病史者。

1.2 标本采集 抽取患者空腹静脉血 2 mL,置于肝素抗凝管,1 000 r/min 离心后分离血清,置于-80 °C 冰箱保存待测 DAO。无热源采血针抽取静脉血 5 mL,置于无热源试管,3 000 r/min 离心后分离血清,平均分装于 4 个 EP 管中,置于-80 °C 冰箱保存待测。

1.3 检测方法 2 组受试者入院 24 h 内采用双抗体夹心酶联免疫吸附法检测 DAO、D 乳酸、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、肠三叶因子(ITF)、乳脂球表皮生长因子 8(MFG-E8),操作严格按照试剂盒说明书进行。仪器采用芬兰雷勃酶标仪,检测波长 450 nm。DAO 试剂盒购自武汉尔生科技股份有限公司,D 乳酸试剂盒购自武汉新启迪生物科技有限公司,TNF- α 试剂盒购自博士德生物科技有限公司,ITF 试剂盒购自武汉新启迪生物科技有限公司,MFG-E8 试剂盒购自武汉新启迪生物科技有

限公司。

1.4 评分标准 采用 CT 严重程度指数(CTSI)评分,入院时患者均进行 CT 增强扫描,以及 Balthazar 分级,其中 D、E 级分别为 1、2 分;患者胰腺未出现坏死情况评为 0 分、胰腺坏死范围小于 33% 评为 0 分、33%~50% 评为 4 分、>50% 评为 6 分。2 种评分相加即为 CTSI 评分。评估 SAP 组患者起病 72 h 内的 APACHE II 评分。胃肠道功能障碍评分标准:禁食 1 分,反流 2 分,腹胀 2 分,胃潴留 2 分,胃肠减压 1 分,便秘 1 分,腹痛 2 分,腹泻 2 分,肠鸣音减弱 1 分,肠鸣音消失 2 分。

1.5 统计学处理 采用 SAS9.3 软件进行数据处理及统计学分析,正态分布、方差齐性的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验;相关性分析采用 Pearson 线性相关分析法,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组受检者的实验室指标比较 SAP 组患者起病 72 h 内的血清 DAO、D 乳酸、TNF- α 水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);SAP 组患者的血清 ITF、MFG-E8 水平明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 2 组受检者的实验室指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	DAO(U/mL)	D 乳酸(ng/mL)	TNF- α (pg/mL)	ITF(ng/mL)	MFG-E8(pg/mL)
SAP 组	60	3.09 \pm 1.33	928.50 \pm 69.37	269.41 \pm 31.85	3.60 \pm 0.35	81.49 \pm 27.32
对照组	40	1.20 \pm 0.58	311.64 \pm 38.25	38.24 \pm 3.03	4.39 \pm 0.26	234.17 \pm 49.08
<i>t</i>		8.456	51.232	45.69	12.199	21.308
<i>P</i>		0.001	0.000	0.001	0.001	0.001

2.2 SAP 组患者的各项病情程度评分情况 SAP 组患者起病 72 h 内的 CTSI 评分为(4.31 \pm 1.51)分,APACHE II 评分为(12.41 \pm 1.85)分,胃肠道功能障碍评分为(11.30 \pm 2.84)分。

2.3 SAP 组患者的 DAO 与各项胃肠道功能指标和评分指标的相关性 SAP 组患者的血清 DAO 测定值与 D 乳酸、TNF- α 水平,CTSI、APACHE II、胃肠道功能障碍评分均呈显著的正相关($P < 0.05$),SAP 组患者的血清 DAO 测定值与血清 ITF、MFG-E8 水平呈显著的负相关($P < 0.05$),见表 2。

表 2 SAP 组患者的 DAO 与各项胃肠道功能指标和评分指标的相关性

项目	<i>r</i>	<i>P</i>
D 乳酸	0.572	0.001
TNF- α	0.496	0.001
ITF	-0.551	0.001
MFG-E8	-0.384	0.001
CTSI 评分	0.617	0.001
APACHE II 评分	0.632	0.001
胃肠道功能障碍评分	0.581	0.001

3 讨 论

急性胰腺炎病因复杂,已有的临床研究认为其与胆道疾病、酗酒、暴饮暴食、手术损伤、感染、高钙血症、高脂血症等诸多因素均有关[3]。SAP 是急性胰腺炎的危重症类型,如处理不当,患者死亡风险较大。SAP 发病早期机体大量释放炎症

细胞因子,引起全身炎症反应综合征,使胰腺及其周围组织发生炎症损伤,进而导致多器官功能障碍[4]。

正常情况下肠黏膜屏障功能正常,肠道上皮细胞之间紧密连接,可有效阻止细菌、内毒素等大分子物质通过[5]。有研究发现,肠黏膜屏障功能障碍是胰腺炎患者向重症发展的始动因素。这可能与肠黏膜屏障损伤后导致肠道细菌、内毒素移位,进一步刺激炎症细胞因子的释放,并形成恶性循环有关[6]。因此早期识别肠黏膜屏障损伤,并实施相应的保护措施以修复损伤,在 SAP 的治疗过程中具有重要意义。

目前临床用于诊断肠黏膜屏障损伤的检测指标较少,尚未形成统一的标准。DAO 是存在于肠黏膜细胞的一种细胞内酶,与肠道黏膜上皮细胞的核酸和蛋白质合成关系密切,可反映肠上皮细胞的完整性和成熟度。当肠黏膜屏障受损后,坏死的细胞脱落进入肠腔,DAO 透过淋巴管和血管进入血液循环[7]。本研究中 SAP 患者起病 72 h 内血清 DAO 水平明显高于对照组,这一结果提示,可将血清 DAO 作为评估肠黏膜屏障功能的指标。

人体组织不产生 D 乳酸,体内无快速代谢酶系统,因此 D 乳酸作为细菌代谢产物,几乎全部来源于肠道细菌。正常情况下肠黏膜屏障功能正常,D 乳酸是一种大分子物质,不会通过肠黏膜屏障进入血液。而 SAP 患者当肠道黏膜屏障损伤后通透性增加,D 乳酸透过肠黏膜屏障进入外周血,因此当在外周血中检测出 D 乳酸时,表明肠黏膜屏障功能损害[8]。本研究中 SAP 患者起病 72 h 内,患者的血清 D 乳酸水平明显高于对照组,提示 SAP 患者发病早期肠道黏膜屏障已发生损伤。

TNF- α 是由活化的单核巨噬细胞产生的一种蛋白质,有研究认为 TNF- α 是 SAP 发病的始动因子,在 SAP 病程进展中

可进一步激活炎性介质,加重炎性反应程度。TNF- α 可直接损伤肠道上皮细胞,使其之间的紧密连接破坏。同时还可加速谷氨酰胺消耗,降低局部 ATP 水平,进而加重肠黏膜机械屏障损伤^[9]。本研究中 SAP 患者起病 72 h 内,患者的血清 TNF- α 水平明显高于对照组,提示 SAP 患者发病早期肠道黏膜屏障已发生损伤。

ITF 是一种小分子多肽,主要表达于小肠、结肠的杯状细胞、胃窦黏膜等部位,可促进胃肠道黏膜可溶性黏液的分泌,起到保护胃黏膜的作用^[10]。动物实验已经证实,在黏膜损伤早期 ITF 明显下降,而伴随着肠道黏膜修复,ITF 有所增高^[11]。本研究中 SAP 患者起病 72 h 内,血清 ITF 水平明显低于对照组,提示存在肠黏膜损伤。

MFG-E8 是一种由巨噬细胞、树突状细胞等分泌的糖蛋白,有研究发现其可保护新生儿肠道黏膜免受轮状病毒的感染。作为一种肠道防御因子,MFG-E8 可阻止肠道黏膜免受病原体侵袭^[12]。本研究中 SAP 患者起病 72 h 内,血清 MFG-E8 水平明显低于对照组,提示肠道防御功能下降。

本研究还通过对 SAP 患者影像学检查结果和临床症状的评价,发现 SAP 患者 CTSI 评分、APACHE II 评分、胃肠道功能障碍评分均处于较高的水平,提示病情严重。相关性分析结果发现,SAP 组患者的血清 DAO 测定值与 D 乳酸、TNF- α 水平,CTSI、APACHE II、胃肠道功能障碍评分均呈显著的正相关,SAP 组患者的血清 DAO 测定值与血清 ITF、MFG-E8 水平呈显著的负相关,这一结果提示,血清 DAO 水平在 SAP 患者中明显升高,并且与患者胃肠道功能障碍关系密切,今后可将其作为评估 SAP 患者肠黏膜屏障功能的指标。

参考文献

[1] 钟科. 大黄在急性胰腺炎并发症防治及辅助治疗中的应用效果观察[J]. 海南医学, 2014, 24(16): 2425-2427.
 [2] 张彦, 郝英霞. 尿胰蛋白酶原激活肽测定对急性重症胰腺炎诊断价值[J]. 现代仪器与医疗, 2013, 19(6): 36-39.

[3] 刘恋, 高青. 重症急性胰腺炎 50 例合并感染的菌谱及耐药性分析[J]. 中华消化杂志, 2015, 35(10): 678-681.
 [4] 王春亭, 曲鑫. 重症急性胰腺炎的诊治进展[J]. 中华急诊医学杂志, 2012, 21(10): 1080-1083.
 [5] 张宪华, 王滨, 方周宾. 早期肠内营养支持对重症急性胰腺炎患者机体免疫及营养状态的影响[J]. 海南医学, 2015, 26(8): 1132-1134.
 [6] Koyasu S, Isoda H, Tsuji Y, et al. Hepatic arterial perfusion increases in the early stage of severe acute pancreatitis patients: Evaluation by perfusion computed tomography[J]. Eur J Radiol, 2012, 81(1): 43-46.
 [7] 汪亨通, 项和平, 李贺, 等. 血清二胺氧化酶在重症急性胰腺炎胃肠道功能及病情评估中的作用[J]. 中华急诊医学杂志, 2014, 23(12): 1381-1384.
 [8] 朱锦龙, 方兴亮. 急性胰腺炎患者早期血浆 D-乳酸和内毒素水平与病情严重程度评估系统的相关性研究[J/CD]. 中华危重症医学杂志(电子版), 2013, 6(5): 41-43.
 [9] 王娜娜, 刘庆民. TNF- α 、IL-6、NF- κ B 及其抑制剂与急性胰腺炎研究进展[J/CD]. 中华消化病与影像杂志(电子版), 2015, 5(5): 253-255.
 [10] 金培声, 任宗海, 叶方鹏, 等. 血清多种细胞因子同时检测对急性胰腺炎的诊断价值[J]. 中国医师进修杂志, 2013, 36(25): 30-32.
 [11] Cho YS, Kim HK, Jang EC, et al. Usefulness of the bedside index for severity in acute pancreatitis in the early prediction of severity and mortality in acute pancreatitis [J]. Pancreas, 2013, 42(3): 483-487.
 [12] 陈丽. MFG-E8 对肠黏膜保护作用的研究进展[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2015, 24(5): 609-611.

(收稿日期: 2017-01-19 修回日期: 2017-03-25)

(上接第 1917 页)

[3] 马燕, 方平, 刘业海, 等. 安徽省合肥地区过敏性鼻炎、哮喘的过敏原分布及临床意义[J]. 安徽医科大学学报, 2013, 48(10): 1249-1251.
 [4] Sherkat R, Yazdani R, Ganjalikhani HM, et al. Innate lymphoid cells and cytokines of the novel subtypes of helper T cells in asthma[J]. Asia Pac Allergy, 2014, 4(4): 212-221.
 [5] Hofmann M, Kiecker F, Zuberbier T, et al. A systematic review of the role of interleukin-17 and the interleukin-20 family in inflammatory allergic skin diseases [J]. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2016, 16(5): 451-457.
 [6] Chang Y, Al-Alwan L, Risse PA, et al. Th17-associated cytokines promote human airway smooth muscle cell proliferation[J]. FASEB J, 2012, 26(12): 5152-5160.
 [7] Cavani A, Pennino D, Eyerich K. Th17 and Th22 in skin allergy[J]. Chem Immunol Allergy, 2012, 96(1): 39-44.
 [8] Jang M, Kim H, Kim Y, et al. The crucial role of IL-22 and its receptor in thymus and activation regulated che-

mokine production and T-cell migration by house dust mite extract[J]. Exp Dermatol, 2016, 25(8): 598-603.
 [9] Mashiko S, Bouguermouh S, Rubio M, et al. Human mast cells are major IL-22 producers in patients with psoriasis and atopickermatitis[J]. J Allergy Clin Immunol, 2015, 136(2): 351-359.
 [10] Czarnowicki T, Gonzalez J, Shemer A, et al. Severe atopic dermatitis is characterized by selective expansion of circulating TH2/TC2 and TH22/TC22, but not TH17/TC17, cells within the skin-homing T-cell population[J]. J Allergy Clin Immunol, 2015, 136(1): 104-115.
 [11] Paine A, Ritchlin C. Bone remodeling in psoriasis and psoriatic arthritis: an update[J]. Curr Opin Rheumatol, 2016, 28(1): 66-75.
 [12] Tang J, Xiao P, Luo X, et al. Increased IL-22 level in allergic rhinitis significantly correlates with clinical severity [J]. Am J Rhinol Allergy, 2014, 28(6): E197-E201.

(收稿日期: 2017-01-17 修回日期: 2017-03-23)