

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.09.011

网络首发 [http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200115.1119.004.html\(2020-01-15\)](http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200115.1119.004.html(2020-01-15))

急性胰腺炎患者早期血清 D-乳酸、内毒素、
DAO 水平及临床意义*

谢齐贵,陈湛蕾,朱世峰,夏 亮

(浙江省立同德医院消化科,浙江杭州 230032)

[摘要] **目的** 探讨急性胰腺炎(AP)患者早期血清 D-乳酸、内毒素、二胺氧化酶(DAO)水平及临床意义。**方法** 选取 2016 年 3 月至 2018 年 12 月该院收治的 AP 患者 109 例为 AP 组,依据患者病情严重程度分为轻度 AP 组($n=54$)和重度 AP 组($n=55$);另选取同期在该院进行健康体检者 50 例为对照组,比较 AP 组与对照组、AP 患者不同病情严重程度及各时间点血清 D-乳酸、内毒素、DAO 水平,采用 Spearman 相关性分析病情严重程度与 D-乳酸、内毒素、DAO 水平的相关性。采用受试者工作特征曲线(ROC)评价 D-乳酸、内毒素、DAO 对不同病情严重程度的 AP 患者的诊断价值。**结果** AP 组患者入院当天血清 D-乳酸、内毒素、DAO 水平明显高于对照组($P<0.05$)。入院当天及入院 3、5、7 d 后重度 AP 组患者血清 D-乳酸、内毒素、DAO 水平均高于轻度 AP 组($P<0.05$),轻度 AP 组各指标随入院时间的增长持续降低,而重度 AP 组患者各指标在入院 3 d 后达到峰值,此后依次降低($P<0.05$)。经 Spearman 相关性分析显示,AP 患者血清 D-乳酸、内毒素、DAO 水平与不同病情严重程度呈正相关($P<0.05$)。ROC 曲线结果显示,诊断阈值经模拟平滑运算,血清 D-乳酸、内毒素、DAO 水平分别为 38.45 mg/L、28.14 U/L、40.12 U/L;在此阈值处,AUC 分别为 0.722、0.790、0.669,灵敏度和特异度均在 70%左右。**结论** AP 患者血清 D-乳酸、内毒素、DAO 水平偏高,与病情严重程度密切相关,可为该病诊断、病情判断、疗效评估提供依据。

[关键词] 急性胰腺炎;D-乳酸;内毒素类;二胺氧化酶;临床意义

[中图法分类号] R576 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2020)09-1421-04

Levels and clinical significance of serum D-lactic acid, endotoxin and
DAO at early stage in patients with acute pancreatitis*

XIE Qigui, CHEN Zhanlei, ZHU Shifeng, XIA Liang

(Department of Digestion, Zhejiang Provincial Tongde Hospital, Hangzhou, Zhejiang 230032, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the levels and clinical significance of serum D-lactic acid, endotoxin and diamine oxidase (DAO) at early stage in the patients with acute pancreatitis (AP). **Methods** A total of 109 patients with AP treated in this hospital from March 2016 to December 2018 were selected as the AP group. All cases were divided into the mild AP group ($n=54$) and severe AP group ($n=55$) according to the severity of the disease. Contemporaneous other 50 subjects undergoing the healthy physical examination in this hospital were selected as the control group. The levels of serum D-lactic acid, endotoxin and DAO were compared between the AP group and control group, and among different severity degrees and different time points. The Spearman correlation analysis was adopted to analyze the correlation between the disease severity and the levels of D-lactic acid, endotoxin and DAO. The receiver operating characteristic (ROC) curve was adopted to evaluate the diagnostic value of D-lactic acid, endotoxin and DAO in AP patients with different severity degrees. **Results** The levels of serum D-lactic acid, endotoxin and DAO on the admission day in the AP group were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$). Serum D-lactic acid, endotoxin and DAO levels on the admission day, 3, 5, 7 d after admission in severe AP group were higher than those in the mild AP group ($P<0.05$). The various indicators in the mild AP group continued to decrease with the increase of hospitalization time, while those in the severe AP group reached the peak value on 3 d after admission, and then decreased in turn ($P<0.05$). The Spearman correlation analysis showed that serum D-lactic acid,

* 基金项目:浙江省中医药科技计划项目(2016ZB001)。 作者信息:谢齐贵(1982—),主治医师,硕士,主要从事消化道肿瘤的临床及基础研究。

endotoxin and DAO levels were positively correlated with the different severity degrees of AP ($P < 0.05$). The ROC curve results showed that the diagnostic thresholds of serum D-lactic acid, endotoxin and DAO by simulation smoothing calculation were 38.45 mg/L, 28.14 U/L and 40.12 U/L respectively. At these threshold points, AUC were 0.722, 0.790 and 0.669 respectively, and the sensitivity and specificity were about 70%.

Conclusion Serum D-lactic acid, endotoxin and DAO levels in AP patients are relatively high, which are closely correlated to the severity degree of the disease, and can provide the basis for the diagnosis, disease condition judgment and evaluation of the curative effect.

[Key words] acute pancreatitis; D-lactic acid; endotoxin; diamine oxidase; clinical significance

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是由多种病因导致的胰酶被激活,引发胰腺组织自身消化、水肿或出血甚至坏死的一系列炎症反应^[1-2]。临床上多表现为恶心、腹痛、呕吐及发热等,具有发病急、病情进展快、预后差等特点。目前临床有关 AP 的发病机制尚不十分明确,一般认为炎症反应是 AP 发生和进展的核心,其中因炎症反应所致的全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)及多脏器功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)是导致 AP 患者预后差的关键^[3-4]。有研究表明,肠道是 SIRS 及 MODS 的受累器官,也是其始动因素^[5]。D-乳酸由胃肠道固有细菌产生,当肠道发生损伤时导致肠黏膜绒毛顶端上皮脱落,肠道中细菌产生的 D-乳酸通过受损黏膜进入血液,可反映肠黏膜通透性变化。二胺氧化酶(diamine oxidase, DAO)是肠道固有菌群发酵后的代谢终末产物,常用于反映小肠结构和功能状况。内毒素是革兰阴性细菌细胞壁中的结构组分,在细菌细胞破裂后释放出的毒性脂多糖,可加重肠黏膜屏障功能损伤^[6]。但上述指标水平变化与 AP 关系的相关报道不多,本研究通过探讨 AP 患者早期血清 D-乳酸、内毒素、DAO 水平变化及临床意义,以期临床防治提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 3 月至 2018 年 12 月本院收治的 AP 患者 109 例为 AP 组,纳入标准:(1)均符合中国 AP 诊治指南中有关 AP 的相关诊断标准^[7];(2)临床表现为急性腹痛,超声检查显示胰腺回声增强、体积增大等,血清淀粉酶活性升高;(3)发病后 48 h 内入院;(4)患者及其家属对本研究知情同意并签署了同意书。排除标准:(1)合并恶性肿瘤、肝肾功能不全者;(2)合并其他部位慢性或急性感染;(3)合并自身免疫性疾病者;(4)合并原发肠道疾病,如克罗恩病、溃疡性结肠炎等;(5)既往有饥饿、营养不良、长期静脉胃肠营养者。根据中国 AP 诊治指南^[7]将 109 例患者依据病情严重程度分为轻度 AP 组($n=54$)和重度 AP 组($n=55$)。轻度 AP 组:男 28 例,女 26 例;年龄 25~69 岁,平均(45.23 ± 4.29)岁;病程 7~48 h,平均(22.38 ± 3.84)h。重度 AP 组:男 29 例,女 26 例;年龄 26~70 岁,平均(44.92 ± 4.26)岁;病程 8~47 h,

平均(21.47 ± 4.25)h。另选取同期在本院进行健康体检者 50 例为对照组,其中男 26 例,女 24 例;年龄 25~70 岁,平均(44.96 ± 5.18)岁。3 组研究对象性别、年龄比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 标本收集及 AP 患者治疗方法

(1)AP 患者治疗方法:AP 患者在入院后给予禁食、胃肠减压,使用乌司他丁、生长抑素、抗生素等药物常规治疗,同时给予营养支持治疗。(2)标本收集:收集对照组体检当天和 AP 患者入院当天及入院 3、5、7 d 后的空腹静脉血,分别抽取 4 mL,2 900 r/min 离心 12 min,离心半径 6 cm,留取上清液,标本置于 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 中保存待测。采用分光光度法检测 DAO 水平,基质显色微量定量法检测内毒素水平,酶学分光光度法检测 D-乳酸水平,试剂盒购自武汉博士德生物科技有限公司,严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.2.2 观察指标

(1)比较 AP 组、对照组血清 D-乳酸、内毒素、DAO 水平变化;(2)比较 AP 患者不同病情严重程度不同时间点血清 D-乳酸、内毒素、DAO 水平变化;(3)分析 AP 患者病情严重程度与 D-乳酸、内毒素、DAO 水平的相关性;(4)分析 D-乳酸、内毒素、DAO 水平对不同病情严重程度的 AP 患者的诊断价值。

1.3 统计学处理

数据采用 SPSS19.0 统计软件进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组独立资料采用方差分析,两两比较采用 t 检验;计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Spearman 相关性分析分析病情严重程度与 D-乳酸、内毒素、DAO 水平的相关性;采用受试者工作特征曲线(ROC)评价 D-乳酸、内毒素、DAO 对不同病情严重程度 AP 的诊断价值,将轻度 AP 组(样本-)和重度 AP 组(样本+)资料合并做 ROC 分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 AP 组与对照组血清 D-乳酸、内毒素、DAO 水平比较

AP 组患者入院当天血清 D-乳酸、内毒素、DAO 水平明显高于对照组($P < 0.05$),见表 1。

2.2 轻度、重度 AP 组患者治疗前后血清 D-乳酸、内毒素、DAO 水平比较

入院当天及入院 3、5、7 d 后重度 AP 组患者血清 D-乳酸、内毒素、DAO 水平均高于轻度 AP 组 ($P < 0.05$),轻度 AP 组各指标随入院时间的增长持续降低,而重度 AP 组患者各指标在入院 3 d 后达到峰值,此后逐渐降低($P < 0.05$),见表 2。

2.3 AP 患者病情严重程度与血清 D-乳酸、内毒素、DAO 水平相关性分析

经 Spearman 相关性分析显示,AP 患者血清 D-乳酸、内毒素、DAO 水平与病情严重程度呈正相关($r = 0.743, 0.586, 0.621, P = 0.000, 0.002, 0.001$)。

2.4 D-乳酸、内毒素、DAO 水平对 AP 患者的诊断

价值
诊断阈值经模拟平滑运算,血清 D-乳酸、内毒素、DAO 水平分别为 38.45 mg/L、28.14 U/L、40.12U/L;在此阈值处,ROC 曲线下面积(AUC)均在 0.7 附近,灵敏度和特异度均在 70%左右,见表 3、图 1。

表 1 AP 组与对照组血清 D-乳酸、内毒素、DAO 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	D-乳酸(mg/L)	内毒素(U /L)	DAO(U /L)
对照组	50	26.22±9.96	5.12±1.22	9.63±1.78
AP 组	109	45.62±13.04	25.85±10.31	36.19±11.94
<i>t</i>		9.338	14.148	15.624
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000

表 2 轻度、重度 AP 患者治疗前后血清 D-乳酸、内毒素、DAO 水平比较($\bar{x} \pm s$)

时间	D-乳酸(mg/L)		内毒素(U/L)		DAO(U /L)	
	轻度 AP 组(<i>n</i> =54)	重度 AP 组(<i>n</i> =55)	轻度 AP 组(<i>n</i> =54)	重度 AP 组(<i>n</i> =55)	轻度 AP 组(<i>n</i> =54)	重度 AP 组(<i>n</i> =55)
入院当天	38.48±11.26 ^a	52.63±14.78	22.19±8.96 ^a	29.45±11.63	23.91±8.23 ^a	48.25±15.58
入院 3 d 后	34.56±8.34 ^{ab}	57.89±10.72 ^b	17.05±7.18 ^{ab}	34.82±6.78 ^b	18.82±6.89 ^{ab}	54.88±8.36 ^b
入院 5 d 后	31.02±7.98 ^{abc}	46.36±9.36 ^{bc}	12.82±6.89 ^{abc}	24.88±5.36 ^{bc}	14.78±5.65 ^{abc}	42.96±7.82 ^{bc}
入院 7 d 后	27.02±6.92 ^{abcd}	37.29±8.37 ^{bcd}	7.36±2.38 ^{abcd}	17.26±3.49 ^{bcd}	10.17±2.47 ^{abcd}	34.27±6.38 ^{bcd}

^a: $P < 0.05$,与重度 AP 组比较;^b: $P < 0.05$,与入院当天比较;^c: $P < 0.05$,与入院 3 d 后比较;^d: $P < 0.05$,与入院 5 d 后比较。

表 3 D-乳酸、内毒素、DAO 水平对 AP 患者的诊断价值

指标	截止值	AUC	95%CI	<i>P</i>	灵敏度(%)	特异度(%)
D-乳酸(mg/L)	38.45	0.722	0.625~0.818	0.000	77.78	72.73
内毒素(U/L)	28.14	0.790	0.702~0.877	0.000	79.63	74.55
DAO(U/L)	40.12	0.669	0.550~0.763	0.005	75.93	69.09

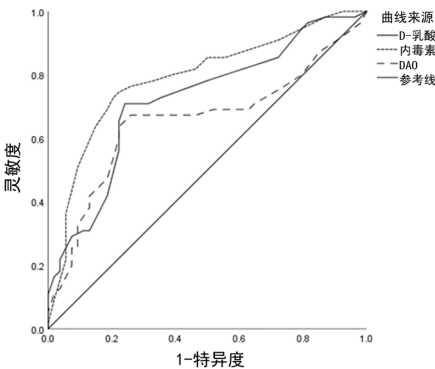


图 1 3 个指标诊断 AP 的 ROC 分析

3 讨 论

AP 为消化科的常见病及多发病,根据病情严重程度可分为轻度 AP、重度 AP,其中轻度 AP 多数预后良好,而重度 AP 常并发多种并发症,且病情凶险,病死率极高^[8-9]。因此,早期识别并判断 AP 的病情严重程度,尽早进行合理的干预对于改善 AP 患者预后具有积极的临床意义。近年来大量研究认为,AP 无论病因如何,患者的结局均取决于机体是否产生失控性炎症反应,造成大量的炎症因子过度释放,形成炎症瀑布效应,导致 SIRS^[10-11]。可见 AP 的炎症反应不仅仅局限于胰腺组织,而是全身机体炎症机制被启动,促进 AP 病情发展。通常情况下,肠道依靠其屏障功能,可有效防止肠内细菌及内毒素易位,但当机

体遭受创伤、刺激时,机体全身均处于应激状态下,同时目前公认在机体重要脏器中,肠黏膜最为敏感和脆弱,肠道的缺氧、缺血最先被累及,故以往有将肠道称为“外科应激的中心器官”之说^[12]。故而作者推测并非在 AP 发病后一段时间引起的肠道屏障功能障碍,而是在 AP 发病早期即已存在不同程度的肠道功能损害,致使肠道细菌易位,内毒素大量释放。
本研究中 AP 组患者入院当天血清 D-乳酸、内毒素、DAO 水平均明显高于对照组,且重度 AP 组患者上述指标水平明显高于轻度 AP 组,表明 AP 患者存在 D-乳酸、内毒素、DAO 水平升高现象,且其水平随着病情严重程度的加重而升高。D-乳酸是肠道细菌发酵的代谢产物,在哺乳动物中并不产生及代谢,即使在这些组织中被发现其代谢速度亦很慢,其在人体内水平较低。但当人体肠道衰竭时,肠道通透性增加,进而导致细菌及代谢产物进入血液^[13]。王美芬等^[14]研究表明,不同肠道病毒感染患儿 D-乳酸水平较高,存在肠屏障通透性增加。可见 D-乳酸是肠道通透性及肠衰竭的早期预测指标。DAO 是一种高活性的细胞内酶,主要存在于肠黏膜、胎盘及肾脏中,在人体血清水平较低,具有催化和代谢组胺、尸胺、腐胺等效果^[15]。另 DAO 的活性与肠黏膜细胞的绒毛高度、蛋白合成及核酸密切相关,当肠黏膜屏障受损时,肠黏膜细胞脱落,致使 DAO 活性下降,易进入淋巴管间

隙及血流中,致使血清 DAO 水平明显升高。内毒素来源于肠道内内毒素细菌,肠道内菌群失调后,造成肠内毒素细菌大量生长,引发机体内毒素血症^[16]。本研究结果显示,轻度 AP 组患者 D-乳酸、内毒素、DAO 随入院时间的增长持续降低,而重度 AP 组患者各指标在入院 3 d 后达到峰值,此后逐渐降低,可见 AP 患者经治疗后,上述指标水平均能得到有效改善,提示其可能在 AP 的病情发生、发展中参与重要作用,AP 患者体内炎症因子和趋化因子释放增多,致使机体免疫损伤。有较多临床^[17]及动物实验证实^[18],AP 存在肠机械性损害,主要表现为血液循环障碍、黏膜细胞凋亡、大量炎性介质激活介导的黏性损伤。经 Spearman 相关性分析显示,AP 患者血清 D-乳酸、内毒素、DAO 水平与病情严重程度呈正相关。当机体发生 AP 时,由于机体严重的炎症应激致使体液大量丢失,各脏器血管收缩,引起肠道缺血、缺氧现象,引起黏膜上皮直接损伤,因缺血再灌注带来的氧自由基引起继发性黏膜损伤,可引起肠道屏障通透性不同程度的增加^[19]。

另外,本研究对不同病情严重程度的 AP 患者进行了 ROC 曲线分析,表明 D-乳酸、内毒素、DAO 水平均可作为鉴别不同病情严重程度的 AP 患者的参考指标。但局限性也较为明显,灵敏度均在 0.7 左右。且本研究样本量较小,后续将收集更多的样本进行研究,进一步明确以上各指标在鉴别不同病情严重程度的 AP 患者中的具体参考值。

综上所述,AP 患者血清 D-乳酸、内毒素、DAO 水平偏高,与病情严重程度密切相关,可为该病诊断、病情判断、疗效评估提供依据。

参考文献

[1] 高盼盼,李静. 急性胰腺炎临床特点的研究进展[J]. 锦州医科大学学报,2018,39(6):97-101.

[2] NOVOVIC S,BORCH A,WERGE M,et al. Characterisation of the fibroinflammatory process involved in progression from acute to chronic pancreatitis:study protocol for a multicentre,prospective cohort study[J]. BMJ Open,2019,9(8):e028999.

[3] 赵丽梅,冯志杰. 重症急性胰腺炎合并多脏器功能障碍综合征的非手术治疗[J]. 世界华人消化杂志,2009,17(11):1061-1068.

[4] 陈方莹,柏小寅,吴东. 预测急性胰腺炎严重程度的评分系统及生物标志物[J]. 中华内科杂志,2019,58(8):615-619.

[5] 姚宁. 浅析重症急性胰腺炎早期并发症多脏器功能障碍综合征的危险因素[J]. 中国实用医药,2014,9(31):30-31.

[6] 龚玉婷,黄丹,陈志芬. 急性胰腺炎患者早期血清

D-乳酸、内毒素及二胺氧化酶在病情评估中的价值[J]. 武汉大学学报(医学版),2019,40(1):112-115.

[7] 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组. 中国急性胰腺炎诊治指南(2013 年,上海)[J]. 中华消化杂志,2013,29(9):656-660.

[8] 张晓飞,姚茜,李凤芹. 永城市急性胰腺炎流行病学病因分析[J]. 中国社区医师(医学专业),2012,14(9):386.

[9] GUO X J,GUO W B. A clinical study of qingyi decoction in the treatment of acute pancreatitis[J]. J Biol Regul Homeost Agents,2019,33(4):1197-1200.

[10] 周天昀,潘婷婷,刘嘉琳,等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值在亚特兰大新分类标准下预测急性胰腺炎严重程度的价值[J]. 上海交通大学学报(医学版),2016,36(7):1023-1028.

[11] 蒋超,马孟霞,琚坚. 重症急性胰腺炎相关心脏损害发病机制的研究进展[J]. 江苏大学学报(医学版),2018,28(3):271-274,276.

[12] 杨艳英,张建民. 重型急性胰腺炎患者血清 α -MSH、TNF- α 、内毒素水平变化及其与病情的关系[J]. 山东医药,2018,58(34):63-65.

[13] 宋月娟,冯强生,哈小琴. 血浆内毒素及(1-3)- β D 葡聚糖测定在急性胰腺炎感染中的应用价值[J]. 国际检验医学杂志,2017,38(9):1163-1164.

[14] 王美芬,陈韬,顾涛,等. 不同肠道病毒感染手足口病患儿的茶酚胺、S-100 蛋白及 D-乳酸水平变化及其临床意义[J]. 中国全科医学,2017,20(16):1968-1972.

[15] 明亮,刘瑞涵,王欣,等. 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[J]. 国际检验医学杂志,2017,38(14):1918-1920.

[16] 兰涛,崔乃强. 急性出血坏死性胰腺炎大鼠血清二胺氧化酶水平变化及意义[J]. 山东医药,2016,56(38):37-39.

[17] 崔艳丽,余杨. 重症急性胰腺炎患者二胺氧化酶检测的临床意义[J]. 中国临床研究,2012,25(1):20-21.

[18] 朱擎天,路国涛,童智慧,等. 急性胰腺炎动物模型研究新进展[J]. 医学研究生学报,2017,30(12):1322-1325.

[19] 崔勇鹤,王文俊. 重症急性胰腺炎肠道屏障障碍及治疗研究进展[J]. 临床急诊杂志,2019,20(1):77-81.