

缺血性脑卒中患者卒中相关性肺炎的发生与卒中后肠黏膜屏障功能损伤的关系

陆晓兰^{1,2}, 王厚清^{1,3}, 燕宪亮^{1,3,4}, 彭易根^{1,5}, 许铁^{1,3,4,5*}, 翟丽梅^{1,3}

- (1. 徐州医科大学附属第一医院急救中心, 江苏 徐州 221002; 2. 徐州医科大学研究生学院, 江苏 徐州 221004;
- 3. 徐州医科大学急救与救援医学系; 4. 江苏省卫生应急研究所, 江苏 南京 210000;
- 5. 南京市江宁医院急诊科, 江苏 南京 211100)

摘要:目的 探讨缺血性脑卒中患者发生卒中相关性肺炎(SAP)与卒中后肠黏膜屏障功能损伤之间的关系, 以及血清二胺氧化酶(DAO)活性与D-乳酸(D-Lac)水平对SAP的预测价值。**方法** 选取2018年6月—10月首次出现急性缺血性脑卒中并在徐州医科大学附属医院住院治疗的患者作为研究对象,共80例。根据缺血性脑卒中发病后48 h至7 d内是否发生SAP,将患者分为2组:SAP组($n=37$)和非SAP组($n=43$)。于发病后第1天、第2天、第7天采集患者外周静脉血,测定血清DAO活性、D-Lac水平。比较2组患者的一般资料、血清DAO活性和D-Lac水平;评估血清DAO和D-Lac对SAP的预测价值。**结果** 与非SAP组相比,SAP组患者的年龄、糖尿病史、脑卒中面积、意识障碍、吞咽障碍、机械通气、鼻饲营养、GCS评分、NIHSS评分差异有统计学意义($P<0.05$)。SAP组血清DAO活性在缺血性脑卒中后第1天、第2天高于非SAP组,而血清D-Lac水平在缺血性脑卒中后各时间点均高于非SAP组,差异有统计学意义($P<0.05$)。同一组别不同时间点测量的DAO活性和D-Lac水平比较,差异有统计学意义($P<0.001$),且血清DAO活性随时间逐渐降低,血清D-Lac水平逐渐升高。ROC曲线显示,脑卒中发病后第1天和第2天血清DAO曲线下面积(AUC)为0.711和0.687,特异度为82.9%和86.9%,灵敏度为61.9%和42.9%;D-Lac的AUC为0.845和0.736,特异度为82.9%和72.2%,灵敏度为83.3%和66.7%。**结论** 缺血性脑卒中患者发生SAP与肠黏膜屏障受损有关;血清DAO活性、D-Lac水平对SAP具有预测价值,其中发病后第1天D-Lac水平的预测效能最优。

关键词:缺血性脑卒中;卒中相关性肺炎;肠黏膜屏障;D-乳酸;二胺氧化酶

中图分类号:R735.3 **文献标志码:**A **文章编号:**2096-3882(2021)08-0586-05

DOI:10.3969/j.issn.2096-3882.2021.08.008

Relationship between ischemic stroke associated pneumonia and intestinal mucosal barrier dysfunction after stroke

LU Xiaolan^{1,2}, WANG Houqing^{1,3}, YAN Xianliang^{1,3,4}, PENG Yigen^{1,5}, XU Tie^{1,3,4,5*}, ZHAI Limei^{1,3}

- (1. Emergency Center, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221002, China;
- 2. Graduate School, Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221004;
- 3. Department of Emergency and Rescue Medicine, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University;
- 4. Jiangsu Health Emergency Research Institute, Nanjing, Jiangsu 210000;
- 5. Department of Emergency, Nanjing Jiangning Hospital, Nanjing, Jiangsu 211100)

Abstract: Objective To investigate the relationship between ischemic stroke associated pneumonia (SAP) and intestinal mucosal barrier dysfunction after stroke, and evaluate the predictive value of serum diamine oxidase (DAO) and d-lactate (D-Lac) levels for SAP. **Methods** A total of 80 patients who originally presented acute ischemic stroke from June 2018 to October 2018 and admitted in the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University were selected as subjects. According to the presence of SAP within 48 h to 7 d after onset of ischemic stroke, the patients were divided into two groups: a SAP group ($n=37$) and a non-SAP group ($n=43$). Peripheral ve-

nous blood samples were collected on Days 1, 2, and 7 after onset, and the activity of serum DAO and D-Lac concentration were determined. The general information, serum DAO and D-Lac levels were compared between the two groups. The predictive value of DAO and D-Lac to SAP were evaluated. **Results** Compared with the non-SAP group, the SAP group showed remarkable differences in age, diabetes history, stroke area, disturbance of consciousness, dysphagia, mechanical ventilation, nasogastric nutrition, GCS score and NIHSS score ($P < 0.05$). Significant increases were found in the SAP group as to the activity of serum DAO on Days 1 and 2 after ischemic stroke, and the level of serum D-Lac at each time point after ischemic stroke ($P < 0.05$). The activity of DAO and level of D-Lac were statistically different in the same group at different time points ($P < 0.001$). Moreover, the activity of serum DAO decreased but the level of serum D-Lac increased, along with the time. The ROC curve showed that the area under the curve (AUC) of serum DAO on Days 1 and 2 after stroke was 0.711 and 0.687, respectively, with a specificity of 82.9% and 86.9%, and a sensitivity of 61.9% and 42.9%. The AUC of D-Lac was 0.845 and 0.736, respectively, with a specificity of 82.9% and 72.2%, and a sensitivity of 83.3% and 66.7%. **Conclusions** The occurrence of SAP in patients with ischemic stroke is related to the damage of intestinal mucosal barrier. Serum DAO activity and D-Lac level are of predictive value for SAP, where D-Lac level is the most effective on Day 1 after stroke.

Key words: ischemic stroke; stroke associated pneumonia; intestinal mucosal barrier; D-lactic acid; diamine oxidase

脑卒中目前位居全球人类死亡原因第2位^[1],在我国居首位,其中缺血性脑卒中的患病率和发病率占全部脑卒中的77.8%和69.6%^[2]。卒中相关性肺炎(stroke associated pneumonia, SAP)是缺血性脑卒中最常见的并发症之一,也是脑卒中患者死亡的主要原因之一。脑卒中患者常合并肠黏膜屏障损伤,肠道菌群易位,引起肠源性感染^[3]。动物实验证实,SAP小鼠肺内的细菌源于小肠^[4]。本研究以能够反映肠黏膜屏障功能的二胺氧化酶(diamine oxidase, DAO)、D-乳酸(D-lactic acid, D-Lac)为指标,探讨缺血性脑卒中患者发生SAP与脑卒中后肠黏膜屏障受损之间的关系,以及肠黏膜屏障功能对SAP的预测价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2018年6月—10月于徐州医科大学附属医院住院治疗的80例急性缺血性脑卒中患者作为研究对象。入选标准:①符合2018年中华医学会神经病学分会制订的《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》中急性缺血性脑卒中诊断标准^[5];②入院当天美国国立卫生研究院卒中量表(NIH Stroke Scale, NIHSS)评分 >4 分;③年龄 ≥ 18 岁;④急性缺血性脑卒中为首次发病;⑤发病24 h内就诊。排除标准:①既往有缺血或出血性脑血管病史并遗留后遗症者;②合并严重肠道疾病者;③合并自身免疫性疾病或有服用免疫抑制剂、细胞毒药物病史者;④既往有严重的急慢性感染性疾病者;⑤严重心肝肾等脏器功能衰竭患者;⑥正在接

受放化疗的肿瘤患者;⑦接受急诊溶栓治疗者;⑧发病48 h内发生肺炎者;⑨住院7 d内死亡或出院的患者。本研究方案获得徐州医科大学附属医院伦理委员会审核批准(批文号:XYFY2018-KL074-01)

SAP诊断标准:符合2010年卒中相关性肺炎诊治中国专家共识^[6]的临床诊断标准和(或者)病原学诊断标准,同时排除某些与肺炎临床表现相近的疾病如肺结核、肺部肿瘤、非感染性肺间质病、肺水肿、肺不张、肺栓塞等。根据患者在缺血性脑卒中发病后48 h至7 d内是否发生SAP将研究对象分为SAP组($n=37$)和非SAP组($n=43$)。

1.2 观察指标 记录患者性别、年龄、相关病史、发病后有无意识障碍、吞咽障碍,住院后有无机械通气、鼻饲营养等临床资料。

1.3 检测方法 监测患者在入院后7 d内体温,以及血常规、C-反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)等指标的变化情况。收集痰标本并培养。行头颅CT、头颅MRI和/或胸部CT检查。

在缺血性脑卒中发病后第1天、第2天、第7天收集血清,保存于 -80°C 冰箱。采用ELISA试剂盒(购自上海江莱生物科技有限公司)测定血清DAO活性、D-Lac含量。

1.4 统计学处理 采用SPSS 22.0统计软件。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2组间比较采用非配对 t 检验;非正态分布的计量资料以四分位表示,2组间比较采用Mann-Whitney U 检验;计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验。采用ROC曲线评价缺血性卒中后第1天、第2天血清DAO、D-Lac对SAP

的预测价值。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较 本研究共纳入 80 例急性缺血性脑卒中患者,其中男 47 例(58.7%),女 33 例(41.3%);年龄 40~90 岁,平均年龄(68.09±12.19)岁。

2 组间比较显示,SAP 组患者的年龄,糖尿病史、机械通气、鼻饲营养、意识障碍和吞咽障碍的发生率都显著高于非 SAP 组,差异有统计学意义(P<0.05);2 组患者的脑卒中面积、GCS 评分和 NIHSS 评分等指标比较,差异有统计学意义(P<0.001)。见表 1。

表 1 2 组患者一般资料比较

项目	SAP 组 (n=37)	非 SAP 组 (n=43)	P
年龄(岁)	72.11±9.73	64.63±13.12	0.005
性别〔例(%)〕			0.740
男性	21(56.8)	26(60.5)	
女性	16(43.2)	17(39.5)	
病史〔例(%)〕			
高血压病	10(27.0)	9(20.9)	0.523
糖尿病	24(64.9)	18(41.9)	0.040
冠心病	9(24.3)	7(16.3)	0.370
房颤	11(29.7)	11(25.6)	0.679
烟酒史	13(35.1)	17(39.5)	0.685
疾病特点〔例(%)〕			
机械通气	15(40.5)	1(2.3)	<0.001
鼻饲营养	33(89.2)	13(30.2)	<0.001
意识障碍	33(89.2)	12(27.9)	<0.001
吞咽障碍	21(56.8)	10(23.3)	0.002
卒中部位〔例(%)〕			0.932
大脑皮质	33(89.2)	37(86.0)	
脑干/小脑	4(10.8)	6(14.0)	
脑卒中面积(cm ²) ^a			<0.001
大	26(70.3)	11(25.6)	
中	9(24.3)	14(32.6)	
小	2(5.4)	18(41.8)	
GCS 评分	10(7~12)	15(13~15)	<0.001
NIHSS 评分	20(17~33)	6(4~15)	<0.001

^a 脑卒中面积:大面积>5.0 cm²,中等面积 3.1~5.0 cm²,小面积 3.0 cm²

2.2 2 组患者血清 DAO 活性和 D-Lac 水平比较 SAP 组 DAO 活性在缺血性脑卒中后第 1 天、第 2 天高于非 SAP 组,而 D-Lac 水平在缺血性脑卒中后

各时间点均高于非 SAP 组,差异有统计学意义(P<0.05)。同一组别不同时间点测量 DAO 活性、D-Lac 水平,差异有统计学意义(P<0.05),且血清

DAO 活性随时间逐渐降低,血清 D-Lac 水平随时间 逐渐升高。见表 2。

表 2 SAP 组与非 SAP 组患者发病后不同时间 DAO 活性、D-Lac 含量比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	DAO($\mu\text{g/L}$)			D-Lac($\mu\text{mol/L}$)		
		第 1 天	第 2 天	第 7 天	第 1 天	第 2 天	第 7 天
SAP 组	37	10.41 \pm 0.55*	8.89 \pm 0.91*	6.76 \pm 0.85	12.71 \pm 1.67*	15.82 \pm 1.69*	19.34 \pm 1.42*
非 SAP 组	43	9.87 \pm 0.73	8.29 \pm 0.86	6.51 \pm 0.83	10.83 \pm 1.30	14.27 \pm 1.67	18.47 \pm 1.40

与非 SAP 组的比较: * $P < 0.05$

2.3 ROC 曲线分析 发病后第 1 天和第 2 天血清 DAO 活性和 D-Lac 水平均能预测 SAP。组间比较显示,第 1 天血清 DAO 预测 SAP 的灵敏度与 D-Lac 相同,但特异度远低于 D-Lac;第 2 天血清 DAO

和 D-Lac 预测 SAP 的灵敏度,前者有所提高、后者下降,但是 2 个指标预测的特异度均明显降低。简言之,发病后第 1 天 D-Lac 水平的预测效能最优,见表 3、图 1。

表 3 不同时间血清 DAO 活性和 D-Lac 水平对 SAP 的预测价值分析

指标	AUC	95%CI	P 值	最佳阈值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
第 1 天 DAO	0.711	0.595~0.827	0.002	9.91 $\mu\text{g/L}$	82.9	61.9	0.448
第 2 天 DAO	0.687	0.569~0.805	0.005	8.04 $\mu\text{g/L}$	86.1	42.9	0.290
第 1 天 D-Lac	0.845	0.755~0.935	<0.001	11.51 $\mu\text{mol/L}$	82.9	83.3	0.662
第 2 天 D-Lac	0.736	0.626~0.846	<0.001	14.58 $\mu\text{mol/L}$	72.2	66.7	0.389

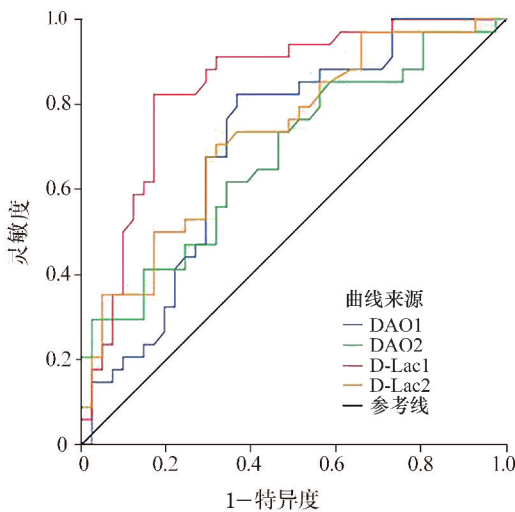


图 1 不同时间血清 DAO 和 D-Lac 对 SAP 预测价值的 ROC 曲线

3 讨论

缺血性脑卒中是最常见的脑卒中类型。SAP 首先于 2003 年由德国 Hilker 教授等提出^[7],定义为原无肺部感染的脑卒中患者罹患感染性肺实质

(含肺泡壁)炎症。本研究将诊断 SAP 的起始时间设在缺血性脑卒中发病 48 h 后,避免与社区获得性肺炎发生混淆;将时间限定在缺血性脑卒中发病后的 7 d 内,原因是 SAP 最常发生的时间段为发病后 7d 内^[8]。

研究表明,SAP 是在多种危险因素共同作用下发生的^[9]。本研究对 SAP 组与非 SAP 组患者的一般资料进行比较,结果显示 SAP 组患者的年龄更大,既往患糖尿病的人数更多;病程中 SAP 组发生意识障碍、吞咽障碍,进行机械通气、鼻饲营养的患者更多;缺血性脑卒中面积更大、GCS 评分更低、NIHSS 评分更高。这些临床资料再次证实,发生 SAP 患者的基础疾病较多,神经功能受损程度更重,与既往研究结果一致^[10]。

研究表明,在急性脑卒中、蛛网膜下腔出血、创伤性颅脑损伤等应激状态下^[11],患者常发生肠黏膜屏障功能损伤、肠道细菌易位,甚至诱发肠源性感染^[3]。此外,缺血性脑卒中越重,肠黏膜屏障功能损伤越重^[12]。Benakis 等^[13]通过改变小鼠的肠道菌群组成,发现脑卒中的严重程度发生了变化,从而提出突破性的“微生物-肠道-脑轴”的全新概念。因此,本研究旨在探讨缺血性脑卒中患者发生 SAP 是

否与肠黏膜屏障受损有关。

正常肠道具有完善的肠黏膜屏障功能,可将肠腔与机体内环境分隔开,防止细菌、毒素等有害物质侵入,使机体内环境维持相对稳定^[14]。本研究选用血清 D-Lac 和 DAO 作为检测肠黏膜屏障功能的指标。D-Lac 在人体内主要是由胃肠道细菌发酵产生,当肠黏膜屏障功能受损时,肠道中 D-Lac 进入血液,使外周血 D-Lac 水平升高,血 D-Lac 水平能够反映肠黏膜通透性的变化和损害程度,也被认为是肠道细菌易位的标志^[15]。DAO 是一种细胞内酶,约 95% 存在于小肠黏膜或绒毛上层,正常人血清 DAO 活性很低;当肠黏膜细胞受损、坏死后,该酶释放入血,导致血清 DAO 活性增高,血清 DAO 活性可反映肠黏膜的完整性和损伤程度^[16]。

本研究发现,SAP 组患者在缺血性脑卒中发病后第 1 天和第 2 天血清 DAO 活性,以及第 1 天、第 2 天、第 7 天血清 D-Lac 水平均显著高于非 SAP 组,提示缺血性脑卒中患者 SAP 的发生与肠黏膜屏障受损程度有关。进一步分析显示,2 组患者血清 DAO 活性随时间逐渐降低;而血清 D-Lac 水平随时间逐渐升高,这一结果符合肠黏膜损伤和黏膜屏障功能损害的演变规律。为了验证血清 DAO 和 D-Lac 对 SAP 的预测价值,我们绘制了 ROC 曲线,结果显示,D-Lac 的 AUC 高于 DAO,且发病后第 1 天上述指标的 AUC 均高于发病后第 2 天的对应值。根据 ROC 曲线确定最佳阈值,以最佳阈值评价预测 SAP 的真实性、可靠性及收益,提示发病后第 1 天、第 2 天的 D-Lac、DAO 均对 SAP 有预测价值,其中发病后第 1 天的预测效能更优,而 D-Lac 较 DAO 具有更高的预测价值。

综上,缺血性脑卒中患者发生 SAP 与肠黏膜屏障受损有关,DAO、D-Lac 对 SAP 的发生有预测价值,尤以发病后第 1 天 D-Lac 的预测效能最高。因此,对急性缺血性脑卒中患者,早期监测肠黏膜屏障功能,尽早给予保护肠黏膜功能的药物及肠内营养,降低肠黏膜通透性,维持肠道菌群平衡,有可能会减少 SAP 的发生,对改善缺血性脑卒中患者的预后具有重要价值。

参考文献:

[1] GBD 2017 Mortality Collaborators. Global, regional, and na-

tional age-sex-specific mortality and life expectancy, 1950-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. *Lancet*, 2018, 392(10159): 1684-1735.

[2] Wang W, Jiang B, Sun H, et al. Prevalence, incidence, and mortality of stroke in China: results from a nationwide population-based survey of 480 687 adults [J]. *Circulation*, 2017, 135(8): 759-771.

[3] 刘斌, 骆健明, 郭燕春. 急性颅脑损伤后肠黏膜屏障功能障碍的病理机制 [J]. *中华神经外科杂志*, 2014, 30(4): 427-430.

[4] Stanley D, Moore RJ, Wong CHY. An insight into intestinal mucosal microbiota disruption after stroke [J/OL]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 568.

[5] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018 [J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51(9): 666-682.

[6] 卒中相关性肺炎诊治中国专家共识组. 卒中相关性肺炎诊治中国专家共识 [J]. *中华内科杂志*, 2010, 49(12): 1075-1078.

[7] Hilker R, Poetter C, Findeisen N, et al. Nosocomial pneumonia after acute stroke: implications for neurological intensive care medicine [J]. *Stroke*, 2003, 34(4): 975-981.

[8] Westendorp WF, Nederkoorn PJ, Vermeij JD, et al. Post-stroke infection: a systematic review and meta-analysis [J/OL]. *BMC Neurol*, 2011, 11: 110.

[9] Hannawi Y, Hannawi B, Rao CP, et al. Stroke-associated pneumonia: major advances and obstacles [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2013, 35(5): 430-443.

[10] 刘瑞华, 王荔. 卒中相关性肺炎的危险因素分析及病原学特点 [J]. *临床神经病学杂志*, 2014, 27(1): 53-55.

[11] 雷莉芳. 急性脑卒中并发上消化道出血的护理 [J]. *中国急救复苏与灾害医学杂志*, 2014, 9(5): 477-478.

[12] 任燕华, 黎海滨, 梁景华, 等. 不同程度创伤性脑损伤后肠黏膜屏障功能的变化 [J]. *中国现代药物应用*, 2017, 11(13): 87-88.

[13] Benakis C, Brea D, Caballero S, et al. Commensal microbiota affects ischemic stroke outcome by regulating intestinal $\gamma\delta$ T cells [J]. *Nat Med*, 2016, 22(5): 516-523.

[14] 刘雷蕾. 中药治疗肠黏膜屏障损伤研究进展 [J]. *中国中医药科技*, 2015, 22(2): 230-231.

[15] Acosta S, Nilsson T. Current status on plasma biomarkers for acute mesenteric ischemia [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2012, 33(4): 355-361.

[16] 汤菲, 徐海涛, 贾克然. 二胺氧化酶的临床应用 [J]. *临床误诊误治*, 2014, 27(8): 112-115.

收稿日期: 2021-03-29 修回日期: 2021-06-06

本文编辑: 郭昊