

• 临床研究 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.24.020

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20241016.1127.006\(2024-10-16\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20241016.1127.006(2024-10-16))

肠道屏障功能血清检测指标异常与代谢性疾病的相关性研究

黄莉,鲁涛,张亚兰,陈宗涛[△]

(陆军军医大学第一附属医院健康管理科,重庆 400038)

[摘要] **目的** 探讨肠道屏障功能血清检测指标异常与代谢性疾病的相关性。**方法** 选取 2020 年 1 月至 2023 年 8 月于该院体检中心接受肠道屏障功能血清检测的 26 838 例体检者为研究对象。根据 D-乳酸(DLC)、细菌内毒素(BT)及二胺氧化酶(DAO)是否异常进行分组。收集 DLC、BT、DAO 异常体检者的临床资料,包括体重、血压[收缩压(SBP)与舒张压(DBP)]、空腹血糖(GLU)、脉率、总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、间接胆红素(IBIL)、总蛋白(TP)、ALT、AST、人血浆蛋白磷脂酶(Lp-PLA2)等指标;统计 DLC、BT、DAO 异常体检者脂肪肝的发生率,分析 DLC、BT、DAO 水平与脂肪肝发生的相关性。**结果** 26 838 例体检者中 DLC 异常 544 例(2.03%),BT 异常 927 例(3.45%),DAO 异常 649 例(2.42%)。DLC、BT、DAO 异常人群中,男性检出率明显高于女性,且多伴随肥胖、血压增高和血糖升高。68.08%的 BT 异常者 SBP 偏高,51.02%的 DBP 偏高,40.72%的 GLU 偏高。99.58%的 DLC 异常者 IBIL 异常。血清检测指标 DLC、BT、DAO 异常人群中脂肪肝发生率较高,分别为 43.57%、44.77%、38.83%。Spearman 秩相关性分析显示,DLC、BT、DAO 水平与脂肪肝的发生相关($P < 0.05$)。**结论** DLC、BT、DAO 水平可能早期预警代谢紊乱引起的高血压、糖尿病、肝功能损伤,并可预示脂肪肝的发生风险。

[关键词] D-乳酸;细菌内毒素;二胺氧化酶;代谢性疾病;脂肪肝

[中图分类号] R574.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)24-3789-04

Correlation between abnormal serum detection indicators of intestinal barrier function with metabolic diseases*

HUANG Li, LU Tao, ZHANG Yalan, CHEN Zongtao[△]

(Department of Health Management, First Affiliated Hospital of Army Military Medical University, Chongqing 400038, China)

[Abstract] **Objective** To explore the correlation between serum detection indicators abnormality of intestinal barrier function with metabolic diseases. **Methods** A total of 26 838 individuals undergoing serum detection of intestinal barrier function in the physical examination center of this hospital from January 2020 to August 2023 were selected as the study subjects and grouped based on whether D-lactic acid (DLC), bacterial endotoxin (BT) and diamine oxidase (DAO) were abnormal. Their clinical data of the patients with abnormal DLC, BT and DAO were collected, including the body weight, blood pressure [systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP)], fasting blood glucose (GLU), pulse rate, total bilirubin (TBIL), direct bilirubin (DBIL), indirect bilirubin (IBIL), total protein (TP), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), and human plasma protein phospholipase (Lp-PLA2), etc.; the incidence rate of fatty liver in the subjects with abnormal DLC, BT and DAO was statistically analyzed, and the correlation between abnormal DLC, BT and DAO with the fatty liver occurrence was analyzed. **Results** Among the 26 838 individuals undergoing physical examination, there were 544 cases (2.03%) of abnormal DLC, 927 cases (3.45%) of abnormal BT and 649 cases (2.42%) of abnormal DAO. In the populations with abnormal DLC, BT and DAO, the detection rate in the male patients was significantly higher than that in the females, moreover which were often accompanied by obesity, increased blood pressure and elevated blood sugar. 68.08% of the patients with abnormal BT had high SBP, 51.02% of the patients had high DBP, and 40.72% of the patients had high GLU. 99.58% of patients with abnormal DLC had abnormal IBIL. The population with abnormal serum DLC, BT and DAO had the high incidence rate of fatty liver, which were 43.57%, 44.77% and

[△] 通信作者, E-mail: chenzongtao@126.com.

38.83%, respectively. The Spearman's rank correlation analysis showed that the DLC, BT and DAO levels were correlated with the occurrence of fatty liver ($P < 0.05$). **Conclusion** The DLC, BT and DAO levels could early warn hypertension, diabetes and liver function damage caused by metabolic disorders, and predict the risk of fatty liver occurrence.

[Key words] D-lactic acid; bacterial endotoxin; diamine oxidase; metabolic disease; fatty liver

代谢性疾病已经逐渐成为全球疾病负担中不可忽视的部分,目前中国的代谢性疾病患者最多^[1],仅糖尿病患者已达 1.2 亿^[2]。人体各个代谢器官相互作用,多种代谢途径相互交织,共同构成了人体的代谢网络。消化道作为人体的能量入口在代谢性疾病中具有重要的意义,尤其是下消化道^[3]。有研究报道,肠道菌群失调及炎症介质的变化可以反映人体糖代谢、脂代谢的水平^[4]。部分学者也发现了肠道屏障功能血清检测指标:D-乳酸(DLC)、细菌内毒素(BT)及二胺氧化酶(DAO)在糖代谢、脂代谢紊乱中的变化^[5-6]。DLC 是一种特殊的乳酸异构体,病理条件下会在肠道、肝脏、血清中积累^[7]。BT 是一类由细菌产生的毒性分子,可影响机体的免疫系统和代谢过程^[8]。DAO 是人类和哺乳动物小肠黏膜上层绒毛中具有高度活性的细胞内酶,可以调节细胞内的离子平衡、影响传导通路、促进细胞修复,对肠黏膜具有保护作用。DAO 的活性与黏膜细胞的核酸和蛋白合成密切相关,能够反映肠道机械屏障的完整性和受损伤程度^[9]。研究发现,肠道屏障功能损伤会引发一系列代谢紊乱,进而诱导代谢性疾病的发生^[10]。代谢紊乱是肥胖症、痛风、高脂血症、高尿酸血症、糖尿病等疾病的高危风险因素,目前的治疗方式有限,临床上更强调早期发现,并及时调整饮食结构和生活习惯,有效阻止疾病进展。本研究回顾性分析肠道屏障功能血清检测指标异常与代谢性疾病的相关性,以期为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 1 月至 2023 年 8 月于本院体检中心

接受肠道屏障功能血清检测的 26 838 例体检者为研究对象。根据血清指标 DLC、BT 及 DAO 的检测数值分为异常组和正常组。本研究经医院伦理委员会批准(审批号:KY2024008)。

1.2 方法

收集肠道屏障功能血清检测指标 DLC、BT、DAO 异常体检者的临床资料,包括体重、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、空腹血糖(GLU)、脉率、总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、间接胆红素(IBIL)、总蛋白(TP)、ALT、AST、人血浆蛋白磷脂酶(Lp-PLA2)等指标;统计 DLC、BT、DAO 异常体检者脂肪肝的发生率,分析 DLC、BT、DAO 水平与发生脂肪肝的相关性。

1.3 统计学处理

采用 SPSS22.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布的计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示;计数资料以例数或百分比表示。相关性分析采用 Spearman 秩相关性分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肠道屏障功能血清检测指标异常者的临床病理特征

26 838 例体检者中 DLC 异常(>15 mg/L)544 例(2.03%),BT 异常(>20 U/L)927 例(3.45%),DAO 异常(>10 U/L)649 例(2.42%)。DLC、BT、DAO 异常人群中,男性检出率明显高于女性,且多伴随肥胖、血压增高和血糖升高。68.08%的 BT 异常者 SBP 偏高,51.02%的 DBP 偏高,40.72%的 GLU 偏高。99.58%的 DLC 异常者 IBIL 异常,见表 1。

表 1 DLC、BT、DAO 异常者临床病理特征

项目	DLC 异常($n=544$)	BT 异常($n=927$)	DAO 异常($n=649$)
年龄 $[M(Q_1, Q_3), \text{岁}]$	47.5(12.0, 83.0)	50.5(17.0, 84.0)	53.0(21.0, 85.0)
性别 $[n/n(\%)]$			
男	331/544(60.85)	599/927(64.62)	420/649(64.71)
女	213/544(39.15)	328/927(35.38)	229/649(35.29)
BMI $[M(Q_1, Q_3), \text{kg/m}^2]$	28.35(16.50, 39.80)	30.35(16.90, 43.80)	27.45(15.90, 39.00)
SBP $[M(Q_1, Q_3), \text{mmHg}]$	146.0(91.0, 201.0)	152.0(88.0, 216.0)	141.5(82.0, 201.0)
SBP >120 mmHg $[n/n(\%)]$	410/544(75.37)	610/896(68.08)	427/649(65.79)
DBP $[M(Q_1, Q_3), \text{mmHg}]$	91.5(41.0, 142.0)	90.5(50.0, 131.0)	89.0(47.0, 131.0)
DBP >80 mmHg $[n/n(\%)]$	306/544(56.25)	473/927(51.02)	332/649(51.16)

续表 1 DLC、BT、DAO 异常者临床病理特征

项目	DLC 异常(n=544)	BT 异常(n=927)	DAO 异常(n=649)
脉率[M(Q ₁ ,Q ₃),次/min]	93.0(50.0,136.0)	95.0(50.0,140.0)	88.5(50.0,127.0)
GLU[M(Q ₁ ,Q ₃),mmol/L]	15.28(3.91,26.64)	26.01(3.91,48.10)	12.56(3.90,21.21)
GLU>6.1 mmol/L[n/n(%)]	158/537(29.42)	371/911(40.72)	159/632(25.16)
TBIL[M(Q ₁ ,Q ₃),μmol/L]	37.05(5.71,68.40)	36.90(5.40,68.40)	29.45(5.30,53.60)
TBIL 异常[n/n(%)]	52/476(10.92)	151/814(18.55)	86/563(15.28)
DBIL[M(Q ₁ ,Q ₃),μmol/L]	27.50(4.50,50.50)	14.65(0.60,28.70)	5.75(2.30,9.20)
DBIL 异常[n/n(%)]	6/476(1.26)	21/814(2.58)	9/563(1.60)
IBIL[M(Q ₁ ,Q ₃),μmol/L]	26.75(2.99,50.50)	41.90(3.60,80.20)	41.90(3.60,80.20)
IBIL 异常[n/n(%)]	474/476(99.58)	166/814(20.39)	113/563(20.07)
TP[M(Q ₁ ,Q ₃),g/L]	76.95(64.10,89.80)	76.30(61.90,90.70)	74.65(61.90,87.40)
TP 异常[n/n(%)]	23/530(4.34)	37/906(4.08)	19/632(3.01)
AST[M(Q ₁ ,Q ₃),IU/L]	376.85(11.80,741.90)	214.95(10.20,419.70)	106.85(12.90,200.80)
AST 异常[n/n(%)]	75/530(14.15)	127/906(14.02)	67/631(10.62)
ALT[M(Q ₁ ,Q ₃),IU/L]	158.3(3.9,312.7)	533.4(6.8,1 100.0)	146.1(6.1,286.1)
ALT 异常[n/n(%)]	129/530(24.34)	216/906(23.84)	131/631(20.76)
Lp-PLA2[M(Q ₁ ,Q ₃),U/L]	612.5(152.0,1 073.0)	684.5(109.0,1 260.0)	491.0(109.0,873.0)
Lp-PLA2 异常[n/n(%)]	72/217(33.18)	137/381(35.96)	98/284(34.51)

2.2 肠道屏障功能血清检测指标水平与脂肪肝发生的相关性分析

DLC、BT、DAO 异常组中脂肪肝发生率较高,分别为 43.57%、44.77%、38.83%。总人群 DLC、BT、DAO 水平分别为(9.29±3.36)mg/L、(16.01±2.80)U/L、(5.98±2.61)U/L, Spearman 秩相关性分析显示 DLC、BT、DAO 水平与脂肪肝发生呈正相关(P<0.05),见表 2。

表 2 DLC、BT、DAO 水平与脂肪肝发生的相关性分析

项目	脂肪肝	
	r	P
DLC	0.145	<0.001
BT	0.099	<0.001
DAO	0.073	<0.001

3 讨 论

肠道包含消化、吸收的重要作用,也是阻止有害物质入血的屏障。目前用于肠道屏障功能的血清检测指标有 DLC、BT、DAO。研究发现,肠道的淋巴细胞能分泌炎症介质和细胞因子来调控肠道免疫环境^[11]。DLC 能透过受损伤的肠黏膜入血,参与调控机体各种代谢反应,是肠道抗感染的重要生物屏障^[12-13]。肠道菌群作为一种重要的环境因素,在各种肠癌的发生、发展过程中逐渐受到研究者的重视。BT 是肠道革兰氏阴性菌感染时的主要致病因子,与蛋白、磷酸等共同构成革兰氏阴性菌的外膜,在细菌死亡破溃后从细胞结构中释放入血,产生内毒素血症,

引起炎症反应^[14]。DAO 可氧化成氨基丁醛成为一种具有高度活性的细胞内酶,且其活性与肠黏膜细胞蛋白的合成、核酸代谢及绒毛运动功能的关系密切,能反映肠道急性缺血损伤及修复的情况^[15]。这 3 项指标检测简便,能常规应用于体检临床检查中,与肠道炎症反应、克罗恩病、坏死性小肠炎、肠易激综合征等疾病均相关^[12-13,16-17]。

近期研究发现肠道屏障功能会影响肠-肝代谢,当屏障功能被破坏时能诱发肥胖、2 型糖尿病、哮喘、自闭症、类风湿性关节炎^[18-22]等疾病。本研究通过进一步探讨肠道屏障功能血清检测指标与代谢性疾病的相关性,分析指标异常者的临床病理特征,发现 DLC、BT、DAO 异常与代谢缓慢、高血糖、高血压、肥胖之间可能存在一定联系。有研究认为,DLC 参与调节肠道菌群活性及稳态,其水平升高能诱导胰岛素抵抗,诱发 2 型糖尿病,还可以作为脓毒症肠损伤的信号通路中的一环参与免疫应答^[23]。本研究发现,99.58% 的 DLC 异常者 IBIL 异常,推测 DLC 异常可能破坏了肝内葡萄糖醛酸化反应,干扰了 IBIL 在肝内转化为 DBIL 的过程^[24],提示肝脏胆红素代谢紊乱,可能作为早期肝功能筛查的生物标记。通过相关性分析发现,DLC、BT、DAO 水平还能作为脂肪肝的早期诊断和风险评估的标志物。

综上所述,DLC、BT、DAO 水平除了能指导肠道屏障功能损伤以外,还能作为代谢紊乱的早期指标,是提示肝脏胆红素代谢失衡的重要线索。此外,这 3 项指标水平与脂肪肝的发生呈正相关,值得临床

关注。

参考文献

- [1] GILLERON J, ZEIGERER A. Endosomal trafficking in metabolic homeostasis and diseases [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2023, 19(1): 28-45.
- [2] American Diabetes Association Professional Practice Committee. Diagnosis and classification of diabetes; standards of care in diabetes-2024 [J]. *Diabetes Care*, 2024, 47(1): 20-42.
- [3] 苟嘉琨, 鱼馨文, 刘涛, 等. 糖耐量正常人群糖负荷后血糖变化幅度大是代谢性疾病的危险因素并可预测糖尿病的发生 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2022, 14(4): 321-328.
- [4] 李光善, 汪姣, 徐积兄. 第 81 届美国糖尿病协会 (ADA) 年会会议纪要: 糖尿病及其他代谢性疾病学术进展 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2021, 37(12): 1127-1130.
- [5] ROY S, DHANESHWAR S. Role of prebiotics, probiotics, and synbiotics in management of inflammatory bowel disease: current perspectives [J]. *World J Gastroenterol*, 2023, 29(14): 2078-2100.
- [6] 丁春龙, 王玉海, 杨理坤, 等. 血清 D-乳酸、细菌内毒素及二胺氧化酶在创伤性颅脑损伤后肠道黏膜屏障功能评估中的作用 [J]. *中华神经外科杂志*, 2019, 35(12): 1258-1261.
- [7] JU Y, HU Y, YANG P, et al. Extracellular vesicle-loaded hydrogels for tissue repair and regeneration [J]. *Mater Today Bio*, 2022, 18: 100522.
- [8] 张玲玲, 郭英, 徐慧, 等. 血清 D-乳酸、二胺氧化酶和细菌内毒素对原发性肝癌放疗患者的意义 [J]. *河北医药*, 2023, 45(16): 2431-2434, 2439.
- [9] KETTNER L, SEITL I, FISCHER L. Recent advances in the application of microbial diamine oxidases and other histamine-oxidizing enzymes [J]. *World J Microbiol Biotechnol*, 2022, 38(12): 232.
- [10] ZENG Y, ZHENG Z, LIU F, et al. Circular RNAs in metabolism and metabolic disorders [J]. *Obes Rev*, 2021, 22(7): e13220.
- [11] WONG C K, YUSTA B, KOEHLER J A, et al. Divergent roles for the gut intraepithelial lymphocyte GLP-1R in control of metabolism, microbiota, and T cell-induced inflammation [J]. *Cell Metab*, 2022, 34(10): 1514-1531.
- [12] 陈建辉. 失代偿期肝硬化患者动脉血乳酸水平与肝肾综合征的关系 [J]. *中西医结合肝病杂志*, 2024, 34(2): 115-118.
- [13] 陆丽丽, 王见斌, 杨帆, 等. APACHE II 评分、血乳酸浓度、D-二聚体与重症感染患者预后的相关性分析 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2024, 16(1): 32-35, 40.
- [14] 吴焱, 樊丽兰, 董守权, 等. 不同亚型肠易激综合征患者肠黏膜屏障指标变化的比较 [J]. *武汉大学学报(医学版)*, 2024, 45(3): 344-348, 365.
- [15] WANG Y H, YAN Z Z, LUO S D, et al. Gut microbiota-derived succinate aggravates acute lung injury after intestinal ischaemia/reperfusion in mice [J]. *Eur Respir J*, 2023, 61(2): 2200840.
- [16] 仝建军, 薛建波, 刘红巧, 等. 二胺氧化酶对溃疡性结肠炎病情评估的价值研究 [J]. *中国现代医生*, 2023, 61(34): 34-36.
- [17] LV X, LV Y, DAI X. Lactate, histone lactylation and cancer hallmarks [J]. *Expert Rev Mol Med*, 2023, 25: e7.
- [18] 王山, 倪艳, 傅君芬. 肠道屏障在肥胖相关代谢性疾病发生发展中的作用 [J]. *重庆医科大学学报*, 2023, 48(2): 226-234.
- [19] ALEMAN R S, MONCADA M, ARYANA K J. Leaky gut and the ingredients that help treat it: a review [J]. *Molecules*, 2023, 28(2): 619.
- [20] NIEWIEM M, GRZYBOWSKA-CHLEBOWCZYK U. Intestinal barrier permeability in allergic diseases [J]. *Nutrients*, 2022, 14(9): 1893.
- [21] HOSIE S, ABO-SHABAN T, LEE C Y Q, et al. The emerging role of the gut-brain-microbiota axis in neurodevelopmental disorders [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2022, 1383: 141-156.
- [22] LI J, JIA N, CUI M, et al. The intestinal mucosal barrier—a key player in rheumatoid arthritis? [J]. *Clin Anat*, 2023, 36(7): 977-985.
- [23] WANG Y, PATTI G J. The Warburg effect: a signature of mitochondrial overload [J]. *Trends Cell Biol*, 2023, 33(12): 1014-1020.
- [24] OUYANG J, WANG H, HUANG J. The role of lactate in cardiovascular diseases [J]. *Cell Commun Signal*, 2023, 21(1): 317.

(收稿日期: 2024-03-22 修回日期: 2024-09-26)

(编辑: 唐 璞)