DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2022.09.012

研究论著

老年中重度 AECOPD 患者肠道黏膜功能的临床研究

孙腾飞　范克新　韩俊岭

【摘要】 **目的** 探讨老年中重度 COPD 急性加重（AECOPD）患者肠道黏膜功能，以及肠道黏膜功能与其临床指标的相关性。**方法** 选择 200 例老年中重度 AECOPD 住院患者为研究组、同期门诊随访的 150 例老年中重度 COPD 稳定期患者为对照组，对研究组进行肺部感染评分（CPIS），评估 2 组患者的营养状态。采集 2 组患者血液标本，检测并比较 2 组肠型脂肪酸结合蛋白（I-FBAP）、D- 乳酸、脑钠肽（BNP）水平以及血气分析指标，并分析 I-FBAP、D- 乳酸与 CPIS、BNP 及血气分析指标间的相关性。**结果** 研究组 I-FBAP、D- 乳酸、BNP 水平和 $PaCO_2$ 均高于对照组（P 均 < 0.05），其营养不良检出率也高于对照组（$P < 0.001$），而 pH、PaO_2 均低于对照组（P 均 < 0.05）。研究组 I-FABP 及 D- 乳酸均与 PaO_2 呈负相关（P 均 < 0.05），与营养不良、CPIS 及 BNP 呈正相关（P 均 < 0.001）；D- 乳酸、I-FBAP 与 $PaCO_2$ 及 pH 均无关（P 均 > 0.05）。**结论** 老年中重度 AECOPD 患者合并肠道黏膜损害，且肠道黏膜损害指标 D- 乳酸及 I-FBAP 均与病情严重程度密切相关，临床上可考虑作为判断病情严重程度的指标。

【关键词】 肠道黏膜；慢性阻塞性肺疾病急性加重；肺部感染；D- 乳酸；肠型脂肪酸结合蛋白

Clinical study of intestinal mucosal function in elderly patients with moderate-to-severe AECOPD

Sun Tengfei[△], *Fan Kexin*, *Han Junling*. [△]*Department of Gastroenterology*, *the First Hospital of Qinhuangdao*, *Qinhuangdao 066000*, *China*
Corresponding author, *Han Junling*, *E-mail: xzzfan2021@163.com*

【**Abstract**】 **Objective** To investigate the intestinal mucosal function and the correlation between intestinal mucosal function and clinical indexes in elderly patients with acute exacerbation of moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). **Methods** A total of 200 elderly patients with AECOPD were recruited in the study group, and 150 age- and sex-matched elderly patients with stable moderate and severe COPD were assigned into the control group. The clinical pulmonary infection score (CPIS) was assessed in the study group. The nutritional status was evaluated between two groups. Blood samples of all patients were collected for testing. The intestinal fatty acid binding protein (I-FBAP), D-lactic acid, brain natriuretic peptide (BNP) and blood gas indexes were detected and compared between two groups. The correlation between I-FBAP, D-lactic acid, CPIS, BNP and blood gas indexes was analyzed. **Results** In the study group, the contents of I-FBAP, plasma D-lactic acid, BNP and $PaCO_2$, and the incidence rate of malnutrition were significantly higher (all $P < 0.05$), whereas pH and PaO_2 were significantly lower (both $P < 0.001$) than those in the control group. In the study group, I-FBAP and D-lactic acid were negatively correlated with PaO_2 (both $P < 0.05$), whereas positively associated with malnutrition, CPIS and BNP (all $P < 0.001$). D-lactic acid and I-FBAP were not correlated with pH and $PaCO_2$ (all $P > 0.05$). **Conclusion** Elderly patients with moderate-to-severe AECOPD are complicated with intestinal mucosal damage. The indexes of intestinal mucosal damage including D-lactic acid and I-FBAP are intimately associated with the severity of AECOPD, which can be used to evaluate the severity of AECOPD in clinical practice.

【**Key words**】 Intestinal mucosa; Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; Pulmonary infection; D-lactic acid; Intestinal fatty acid binding protein

COPD 是一种异质性、复杂性和多系统疾病。我国 COPD 患者全年急性加重发生率为 65%，急性加重发生次数为人均 1.79 次，COPD 急性加重（AECOPD）给患者和社会带来了沉重的医疗负担[1]。肠道黏膜支持系统包括肠道细菌平衡、合适的营养摄入、健全的免疫系统，其完整性受损可使细菌及其组分和代谢物进入循环系统，与肺部通过黏膜免疫系统相互作用[2]。温燕等[3]研究显示，肠道黏膜屏障对老年重症 COPD 患者的评估有重要意义，但目前笔者尚未见老年中重度 AECOPD 患者的相关研究。为此，本研究观察老年中重度 AECOPD 患者肠道黏膜屏障的受损情况，并分析

作者单位：066000　秦皇岛，秦皇岛市第一医院消化内科（孙腾飞，韩俊岭），呼吸与危重症医学科（范克新）
通信作者，韩俊岭，E-mail: xzzfan2021@163.com

肠道黏膜指标与其临床指标的相关性。

对象与方法

一、研究对象

从 2019 年 1 月至 2021 年 1 月在本院进行治疗的 350 例老年中重度 AECOPD 患者中，筛选出 200 例为研究组。纳入标准：年龄≥60 岁，经肺功能检查确诊为中重度 COPD 并进行规范化治疗的患者，本次住院原因仅为 AECOPD，病例随访资料完整[4]。排除标准：合并其他呼吸系统疾病如间质性肺炎、哮喘、毁损肺、肺癌、慢性肺曲霉病、肺结核、侵袭性肺真菌病及气胸者，合并其他胃肠道疾病如炎症性肠病、消化道出血或近期接受胃肠道手术或胃肠道外伤者，需要有创机械通气治疗以及转入 ICU 者，近 1 个月使用抗菌药物者。另选择同期于本院门诊随访的 150 例老年中重度稳定期 COPD 患者为对照组。本研究方案经医院伦理委员会批准（批件号：2021Q026），所有入组患者均已签署知情同意书。

二、诊断标准

AECOPD 诊断标准：符合 COPD 全球创议（GOLD）发布的 COPD 诊断、治疗与预防全球策略指南中 AECOPD 的诊断标准[5]。中重度 COPD 诊断标准：吸入支气管扩张剂后测定肺功能，符合分级标准Ⅱ级（50%≤FEV_1 占预计值百分比 < 80%）和Ⅲ级（30%≤FEV_1 占预计值百分比 < 50%）[4]。营养不良诊断标准：理想体质量 / 实际体质量 < 90% 且住院期间至少 1 次前白蛋白 < 200 g/L。

三、观察内容

包括：①肺部感染评分（CPIS），根据入院第 1 日的指标对研究组患者进行 CPIS，评分内容分为体温、白细胞计数、气管分泌物、氧合情况、X 线胸片、肺部浸润影的进展情况和气管吸取物培养，最高分值为 12 分，分数越高代表病情越严重[6]。②肠道黏膜指标，受试者均在入院后 24 h 内采集空腹静脉血 5 mL，采用 ELISA 法检测肠型脂肪酸结合蛋白（I-FABP，试剂盒购于荷兰 Hycult Biotechnology 公司）和 D- 乳酸（试剂盒购于美国 BioVision 公司），标本的处理、测定及含量计算均严格按照试剂盒说明书操作。③动脉血气检测，于患者入组后次日清晨采集动脉血使用雷杜米特医疗设备（上海）有限公司体外诊断用血气分析仪进行血气分析。④脑钠肽（BNP），所有患者均于入院后 24 h 内采集外周静脉血 5 mL，采用化学发光免疫分析法检测血浆 BNP 水平，检测试剂盒购于雷杜米特医疗设备（上海）有限公司。

四、统计学处理

使用 SPSS 23.0 处理数据。计量资料均符合正态分布，以 $\bar{x} \pm s$ 表示，方差齐者组间比较采用 t 检验，方差不齐者组间比较采用校正 t 检验。计数资料用例（%）表示，组间比较采用 χ^2 检验。营养不良与肠道黏膜功能指标的相关性分析采用 Spearman 相关性分析，肠道黏膜功能指标与肺感染指标、BNP 及血气指标的相关性分析采用 Pearson 相关性分析。$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结　　果

一、研究组与对照组老年中重度 COPD 患者的一般资料比较

研究组中，男 125 例、女 75 例，年龄（68.30 ± 5.79）岁。对照组中，男 94 例、女 56 例，年龄（65.60 ± 5.01）岁。2 组患者的性别构成和年龄比较差异均无统计学意义（P 均 > 0.05）。

二、研究组和对照组老年中重度 COPD 患者的临床指标比较

研究组的 CPIS 为（6.19 ± 4.49）分，对照组未行 CPIS。研究组老年中重度 AECOPD 患者的血 I-FABP、D- 乳酸、BNP 水平和 $PaCO_2$ 均高于对照组（P 均 < 0.05），而 pH 和 PaO_2 均低于对照组（P 均 < 0.05），见表 1。研究组营养不良 70 例（35%），对照组营养不良 30 例（20%），组间比较差异有统计学意义（$\chi^2 = 9.45$，$P < 0.001$）。

三、研究组老年中重度 AECOPD 患者的肠道黏膜指标与肺感染及血气指标的相关性分析

Spearman 相关性分析表明，研究组 I-FABP（$r_s = 0.662$）及 D- 乳酸（$r_s = 0.525$）均与营养不良呈正相关（P 均 < 0.001）。Pearson 相关分析表明，研究组 I-FABP 及 D- 乳酸均与 PaO_2 呈负相关，与 CPIS 及 BNP 呈正相关，P 均 < 0.001；I-FBAP、D- 乳酸与 pH 及 $PaCO_2$ 均无关（P 均 > 0.05），见表 2。

表 1　研究组和对照组 COPD 患者的临床指标比较（$\bar{x} \pm s$）

组　别	I-FABP/（ng/L）	D- 乳酸 /（mg/L）	BNP/（ng/L）	pH	PaO_2/mmHg	$PaCO_2$/mmHg
研究组	13 386.79 ± 59.71	3.72 ± 0.39	534.13 ± 59.01	7.33 ± 0.05	58.01 ± 6.12	66.10 ± 10.34
对照组	536.30 ± 71.06	1.57 ± 0.30	83.12 ± 6.84	7.38 ± 0.05	81.96 ± 2.08	41.24 ± 5.08
t 值	2885.65[a]	86.69[a]	2351.70[a]	−22.17[b]	−397.99[a]	221.86[a]
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注：[a] 方差不齐，采用校正样本 t 检验；[b] 方差齐，采用独立样本 t 检验；1 mmHg = 0.133 kPa。

表 2　研究组中 I-FBAP 及 D- 乳酸与 CPIS、pH、PaO_2、$PaCO_2$ 及 BNP 的相关系数（r 值）

指　标	CPIS	pH	PaO_2	$PaCO_2$	BNP
I-FBAP	0.921[a]	−0.254[b]	−0.589[a]	0.256[b]	0.837[a]
D- 乳酸	0.371[a]	−0.251[b]	−0.995[a]	0.287[b]	0.223[a]

注：[a]$P < 0.001$；[b]$P > 0.05$。

讨　论

胃肠道和呼吸道具有相同的胚胎起源，具有结构上的相似性。此外，两者的局部黏膜具有类似的特异性免疫功能[7]。COPD 患者的肠道黏膜存在功能和结构改变，且肠道渗透性通常增加，而肠缺血损伤保护机制可能不充分，因此日常活动中的缺氧即可增强肠通透性，导致肠上皮细胞损伤。同时，因低氧性呼吸衰竭而住院的 AECOPD 患者的肠道完整性下降[8]。另外，肠道和肺部之间存在“肺 - 肠轴”，可进行两个部位微生物以及免疫功能的双向调节[2]。国内有研究显示，COPD 患者存在肠道菌群失调，且肠道菌群失调与患者肺功能及炎性指标的恶化有关[9]。老年人多合并有肠道菌群失调，其肠道菌群的多样性及丰度降低、有益菌数量减少，促炎性细菌数量增多[10]。肠道菌群构成肠道中的生物屏障，也是肠道黏膜屏障的重要部分，可拮抗有害菌定植，防御外源性感染。

D- 乳酸是肠道菌群的代谢产物，肠道黏膜受损时肠道通透性增高，大量的 D- 乳酸进入血液循环[11]。I-FABP 是一组低分子量的蛋白质，特异性地分布于肠道黏膜上皮绒毛中，在肠道黏膜受损时其可经毛细血管和淋巴管进入血液循环，并且与肠道黏膜损伤程度呈正比。本研究显示，研究组老年中重度 AECOPD 患者的肠道黏膜指标 I-FABP 以及 D- 乳酸均高于对照组老年中重度 COPD 稳定期患者。本研究结果还显示，研究组 I-FABP 和 D- 乳酸与 PaO_2 呈负相关，这可能与 AECOPD 时低氧引起肠道黏膜缺血有关。肠道黏膜含有丰富的毛细血管网，应激状态下肠道黏膜对缺血缺氧极为敏感。肠道黏膜屏障受损可能与低氧诱导因子（HIF）有关。HIF-1α 在慢性缺氧状态下可能诱导了肠道黏膜上皮细胞的凋亡，且 HIF-1α 水平升高还会引起紧密连接蛋白含量减少和通透性增高，造成小肠机械屏障损伤[12]。

COPD 合并肠道黏膜损伤会影响患者对蛋白质、脂肪等营养物质的吸收。营养不良可对 COPD 患者的运动能力和生活质量造成不良影响，加重原有疾病严重程度，并使患者容易罹患呼吸道感染[13]。反之，COPD 患者长期营养不良也会导致肠道黏膜萎缩，肠道细菌易位感染，通过门脉入血导致内毒素血症，也可通过肠道黏膜到固有层，到达肠系膜淋巴结甚至更远，释放炎性递质、生物活性因子，从而导致 AECOPD[14]。本研究中，研究组 I-FABP 和 D- 乳酸与营养不良呈正相关。

宋晓洁等[15]研究显示，AECOPD 合并有急性心力衰竭患者相比于非急性心力衰竭患者存在更严重的肠道黏膜损害，且肠道黏膜损害程度与感染也密切相关，随着炎症指标水平的明显下降，肠道黏膜屏障也得到相应的恢复。心力衰竭患者的心脏收缩力减弱、心排出量减少、组织缺氧、胃肠道黏膜充血水肿、肠道黏膜通透性增加，导致细菌来源的内毒素跨肠道上皮屏障转运，从而导致肠道黏膜屏障受损[16]。本研究显示，研究组中 I-FABP 和 D- 乳酸与 BNP 呈正相关，与既往报道一致。

本研究表明，I-FABP 及 D- 乳酸与动脉血气 pH 无关，可能与 COPD 患者长期耐受高 $PaCO_2$ 状态，代偿性地升高了 pH 有关，因此 pH 并不能很好地反映中重度患者的病情严重程度，故与肠道黏膜损伤指标无关。另外，虽然研究组 $PaCO_2$ 较对照组升高，但与肠道黏膜损伤指标无关，可能

与患者的 $PaCO_2$ 变化较快有关，因为患者在采集动脉血时可能已应用支气管扩张药物，这也是本研究的不足之处。

肠道黏膜功能与肺部感染之间的关系也许能够通过肠道菌群来解释。肺部感染时可能诱发了肠道菌群失调，损害肠道黏膜的正常功能，反之，肠道菌群失调也会影响肠道黏膜的免疫系统，使宿主更容易发生肺部感染[17]。本研究中研究组患者的 I-FABP 和 D- 乳酸与 CPIS 呈正相关，进一步验证了上述观点。鉴于肠道菌群对于维持肠道黏膜屏障的重要作用，益生菌已经在重症患者的肠内营养治疗中得到了广泛的应用。朱剑等[18]研究表明，益生菌联合早期肠内营养能明显改善 AECOPD 合并Ⅱ型呼吸衰竭患者的肠道黏膜屏障功能、局部免疫功能及营养状况，预防肠内营养相关性腹泻的发生，同时能抑制全身炎性反应，加速患者的康复进程。此外，粪便微生物移植作为一种特殊的无器官排斥反应的器官移植，已被证实可在一定程度上重建溃疡性结肠炎患者的肠道微生态平衡，迅速纠正肠道菌群失调，恢复肠道功能，改善、缓解甚至治愈溃疡性结肠炎[19]。结合本研究结论，益生菌以及粪便微生物菌群移植也有望成为老年中重度 AECOPD 患者肠道黏膜功能损害的治疗手段。

综上所述，老年中重度 AECOPD 患者合并肠道黏膜损伤，且 I-FABP 和 D- 乳酸与患者的 PaO_2、营养不良、肺部感染严重程度及 BNP 均相关。故老年中重度 AECOPD 患者中的肠道黏膜损伤应当引起临床医师的足够重视，及时监测相关指标并予相应处理。未来，笔者团队将进一步研究 COPD 患者肠道黏膜损伤的分子机制，以提出有效、细化的治疗方案，改善患者的预后。

参 考 文 献

[1] 康健，文富强 . 从医保数据分析中国慢性阻塞性肺疾病管理的不足 . 中华结核和呼吸杂志，2017，40（12）：884-886.

[2] He Y，Wen Q，Yao F，et al. Gut-lung axis：the microbial contributions and clinical implications. Crit Rev Microbiol，2017，43（1）：81-95.

[3] 温燕，李家树，李小美，等 . 肠黏膜屏障功能对老年重症慢性阻塞性肺疾病患者预后评估的临床意义 . 中国老年学杂志，2017，37（21）：5357-5358.

[4] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组，中国医师协会呼吸医师分会慢性阻塞性肺疾病工作委员会，陈荣昌，等 . 慢性阻塞性肺疾病诊治指南（2021 年修订版）. 中华结核和呼吸杂志，2021，44（3）：170-205.

[5] Vogelmeier C F，Criner G J，Martinez F J，et al. Global strategy for the diagnosis，management，and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report：gold executive summary. Arch De Bronconeumología Engl Ed，2017，53（3）：128-149.

[6] Xin X，Dai W，Wu J，et al. Mechanism of intestinal mucosal barrier dysfunction in a rat model of chronic obstructive pulmonary disease：an observational study. Exp Ther Med，2016，12（3）：1331-1336.

[7] 江志超 . 基于“从肠治咳”再论“肺与大肠相表里”. 中医临床研究，2018，10（7）：1-5.

[8] Sprooten R T M，Lenaerts K，Braeken D C W，et al. Increased small intestinal permeability during severe acute exacerbations of COPD. Respiration，2018，95（5）：334-342.

[9] 张军营 . 慢性阻塞性肺疾病患者肠道菌群特点及其与炎症指标、肺功能状况的相关性 . 实用临床医药杂志，2019，23（24）：51-54.

[10] 赵玉爽，郑松柏 . 肠道菌群演替及其影响因素研究进展 . 实用老年医学，2018，32（5）：403-407.

[11] Peoc'h K，Nuzzo A，Guedj K，et al. Diagnosis biomarkers in acute intestinal ischemic injury：so close，yet so far. Clin Chem Lab Med，2018，56（3）：373-385.

[12] Brown E，Taylor C T. Hypoxia-sensitive pathways in intestinal inflammation. J Physiol，2018，596（15）：2985-2989.

[13] Keogh E，Mark Williams E. Managing malnutrition in COPD：a review. Respir Med，2021，176：106248.

[14] McAleer J P，Kolls J K. Contributions of the intestinal microbiome in lung immunity. Eur J Immunol，2018，48（1）：39-49.

[15] 宋晓洁，王厚清，许铁 . 慢性阻塞性肺疾病急性加重合并急性心力衰竭患者肠黏膜屏障功能变化的临床研究 . 医学研究杂志，2019，48（12）：119-123.

[16] Sundaram V，Fang J C. Gastrointestinal and liver issues in heart failure. Circulation，2016，133（17）：1696-1703.

[17] 范克新，孙腾飞，乔华 . 肠道菌群和呼吸道感染关系的研究进展 . 国际呼吸杂志，2020，40（24）：1894-1897.

[18] 朱剑，罗祖金，赵娜，等 . 益生菌联合早期肠内营养对 AECOPD 合并Ⅱ型呼吸衰竭患者的治疗效果 . 中国医学前沿杂志（电子版），2019，11（6）：73-78.

[19] 冯锦霞，夏忠胜 . 溃疡性结肠炎的非手术治疗进展 . 新医学，2019，50（1）：1-6.

（收稿日期：2021-11-15）

（本文编辑：林燕薇）