

血清生物学指标诊断急性肠系膜缺血系统评价



陈廷雨¹, 赵轶凡¹, 张超¹, 田国祥²

1. 湖北医药学院附属十堰市太和医院循证医学中心 (湖北十堰 442000)

2. 解放军总医院第七医学中心老年医学科 (北京 100700)

【摘要】目的 评估经典标志物、新型血清学生物标志物及其他标志物对急性肠系膜缺血 (acute mesenteric ischemia, AMI) 的诊断效果。**方法** 计算机检索 PubMed 及 Embase, 搜集评估 AMI 血清学标志物的研究, 检索时间为自建库至 2020 年 8 月 15 日, 对纳入的研究进行定性归纳。**结果** 共纳入 28 篇研究, 包括 5 篇 Meta 分析、7 篇前瞻性研究、8 篇回顾性研究、4 篇横断面研究和 4 篇动物实验。经典标志物 (L-乳酸、D-乳酸和乳酸脱氢酶) 的特异度和敏感度均较低, 新型血清学生物标志物 (D-二聚体、血小板指数、中性粒细胞-淋巴细胞比率、缺血修饰白蛋白、I-脂肪酸结合蛋白、 α -谷胱甘肽 s-转移酶、瓜氨酸) 与其他标志物在一定程度上可提高 AMI 的诊断准确性, 但诊断价值较为有限。**结论** AMI 血清学生物标志物诊断价值较为有限, 尚难以对不同类型和阶段的 AMI 进行诊断, 仍需开展高质量、大样本的研究予以证实。

【关键词】 急性肠系膜缺血; 血清生物标志物; 临床诊断; 系统评价

Serologic biomarkers for acute mesenteric ischemic: a systematic review

Ting-Yu CHEN¹, Yi-Fan ZHAO¹, Chao ZHANG¹, Guo-Xiang TIAN²

1. Center for Evidence-Based Medicine, Taihe Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, Hubei Province, China

2. Department of Geriatric Medicine, Seventh Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100700, China

Corresponding author: Guo-Xiang TIAN, E-mail: tian-gx@126.com

【Abstract】Objective To evaluate the effects of classical markers, novel serological biomarkers and other markers on the diagnosis of acute mesenteric ischemia (AMI). **Methods** PubMed and Embase were searched by computer to collect and evaluate the studies on serum markers of AMI from the establishment of the database to August 15, 2020. Qualitative induction was conducted for the included studies. **Results** A total of 28 studies, including 5 meta-analysis, 7 prospective studies, 8 retrospective studies, 4 cross-sectional studies and 4 animal studies, were included. The speciality and sensitivity of classic markers (L-lactic acid, D-lactic acid and LDH) were low. The new serological biomarkers (D-dimer, platelet index, neutrophil-lymphocyte ratio, ischemia modifies albumin, I-fatty acid binding protein, a-glutathione s-transferase, citruline) and other markers of AMI can be improved to some

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202010004

通信作者: 田国祥, 博士, 副主任医师, E-mail: tian-gx@126.com

extent, but the diagnostic value is still relatively limited. **Conclusion** The diagnostic value of serum biomarkers of AMI is limited, and it is still difficult for those markers to be used to diagnose AMI in different types and stages. High-quality and large-sample studies are still needed to confirm it.

【Keywords】 Acute mesenteric ischemic; Serological biomarkers; Clinical diagnosis; Systematic review

急性肠系膜缺血 (acute mesenteric ischemia, AMI) 是一种罕见的血管和胃肠道外科急症, 死亡率较高^[1], 其病因包括动脉栓塞、动脉血栓形成、静脉血栓形成和非闭塞性肠系膜缺血 (non-occlusive mesenteric ischemia, NOMI), 其中动脉栓塞引起的 AMI 最为常见^[2-4]。AMI 患者年龄多为 60~70 岁, 常有心肌梗死等心脏病史, AMI 发作时大多以腹痛为主诉^[6], 因此所有急性发作性腹痛伴严重白细胞增多且有心肌梗死病史的患者都应 AMI 纳入鉴别诊断。从组织学上来看, 缺血损伤始于黏膜并向浆膜延伸, 肠黏膜缺血损伤往往是可逆的, 一旦发展到跨壁损伤, 将导致炎症、肠道坏死、脓毒症和多器官衰竭等并发症, 严重威胁患者的生命^[7]。AMI 的临床诊断症状并不明确, 剖腹手术可以作为诊断 AMI 的金标准, 但此时患者病情往往趋于晚期, 错过了治疗最佳时间, 一般预后较差。由于 AMI 诊断技术和治疗的滞后, 其病死率高达 60%~80%, 因此探索能够早期精准诊断 AMI 的血清学指标, 降低 AMI 病死率显得尤为重要。本研究旨在对 AMI 的经典、新型及其他血清学生物标志物进行系统全面的证据汇总, 以期提高 AMI 的早期诊断与及时干预, 以改善患者预后。

1 资料和方法

1.1 纳入与排除标准

研究对象为 AMI 的人群或动物, 研究类型仅限于 Meta 分析与原始研究, 不限人体或动物实验, 研究内容至少包括下列 AMI 诊断标志物中的一项: ①经典血清学生物标志物, 如 L- 乳酸、D- 乳酸及乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH); ②新型血清学生物标志物, 如 D- 二聚体、血小板指数 (platelet index, PI)、中性粒细胞-淋巴细胞比率 (neutrophil-lymphocyte ratio, NLR)、缺血修饰白蛋白 (ischaemia-modified

albumin, IMA)、I- 脂肪酸结合蛋白 (intestinal fatty acid binding protein, I-FABP)、 α -谷胱甘肽 S- 转移酶 (α -glutathione-S-transferase, α -GST)、瓜氨酸; ③其他标志物。

1.2 文献检索策略

计算机检索 PubMed、Embase 数据库, 搜集所有评估 AMI 血清学标志物的文献, 检索时间为自建库至 2020 年 8 月 15 日, 采用主题词与自由词结合的检索方式, 检索策略见框 1。同时手工检索纳入研究的参考文献与引用的相关研究。

1.3 文献筛选、资料提取与证据合成

所有文献筛选均由两位研究人员通过独立“背靠背”形式完成; 若有异议, 则由第三位研究人员进行判定。资料提取的内容包括纳入研究的作者、地区、研究类型、研究结果等。对纳入的研究进行定性分析。

框1 PubMed检索策略

Box 1. Search strategy in PubMed

```
#1 mesenteric ischemia
#2 mesenteric vascular insufficiency
#3 acute mesenteric arterial thrombosis
#4 nonocclusive mesenteric ischemia
#5 occlusive mesenteric arterial ischemia
#6 acute mesenteric arterial embolus
#7 mesenteric venous thrombosis
#8 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
#9 biomarkers
#10 biological marker
#11 serum markers
#12 immunologic marker
#13 surrogate endpoints
#14 clinical markers
#15 laboratory markers
#16 surrogate marker
#17 #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16
#18 #8 AND #17
```

2 结果

2.1 文献筛选流程与结果

初检获得相关文献 937 篇, 经逐层筛选, 最终纳入 28 篇文献进行定性分析, 包括 5 篇 Meta 分析^[8-12]、7 篇前瞻性研究^[13-19]、8 篇回顾性研究^[20-27]、4 篇横断面研究^[28-31]和 4 篇动物实验^[32-35], 文献筛选流程与结果见图 1, 纳入文献基本特征见表 1。

2.2 经典标志物

7 篇文献报告了经典标志物, 包括 2 篇 Meta 分析^[8-9]、2 篇前瞻性研究^[13-14]、1 篇回顾性研究^[20]和 2 篇横断面研究^[28-29]。乳酸在自然界中以两种不同的异构体存在, 即 L- 乳酸和 D- 乳酸。L- 乳酸主要是糖无氧酵解过程中由丙酮酸在 LDH 的催化下生成的; D- 乳酸是由肠道细菌代谢产生。1 项纳入 1 970 例患者的 Meta 分析研究显示, L- 乳酸诊断 AMI 的综合敏感度为 0.86[95%CI (0.73, 0.94)], 综合特异度为 0.44[95%CI (0.32, 0.55)]^[8]。1 项调查了 75 例疑似 AMI 患者的回顾性研究显示, 血清乳酸水平与肠缺血程度的线性关系尚不明确, 而高乳酸水平与死亡风险显著相关, 进一步研究表明多种因素可导致血清乳酸水平升高^[20], L- 乳酸仅是组织灌注不足的非特异性标志物, 无法反映早期特异性 AMI。多项横断面研究表明, 细菌感染、短肠综合征等均会导致 D-

乳酸水平升高, 因此该标志物无法较好地对 AMI 与其他急腹症进行鉴别^[28-29]。1 项纳入了 3 篇 D- 乳酸相关文献的 Meta 分析显示, D- 乳酸诊断 AMI 的综合敏感度和特异度分别为 0.72[95%CI (0.59, 0.83)] 和 0.74[95%CI (0.69, 0.79)]^[9]。1 项前瞻性研究发现 D- 乳酸诊断 AMI 的曲线下面积 (area under curve, AUC) 为 0.51[95%CI (0.23, 0.78)], 敏感度为 0.39^[13]。Block 等研究发现 LDH 诊断 AMI 的敏感度为 0.70 [95%CI (0.42, 0.98)], 特异度为 0.42 [95%CI (0.29, 0.55)]^[14]。综上, 目前证据表明传统经典标志物的特异度较低, 其作为 AMI 的诊断标志物仍有待进一步研究。

2.3 新型标志物

2.3.1 D- 二聚体

4 篇文献报告了 D- 二聚体, 其中 Meta 分析^[10]、前瞻性研究^[15]、回顾性研究^[21]和动物实验^[32]各 1 篇。1 项纳入 1 300 例疑似 AMI 患者的 Meta 分析显示, D- 二聚体诊断 AMI 的综合敏感度与特异度分别为 0.94[95%CI (0.87, 0.97)]、0.50[95%CI (0.40, 0.61)], AUC 为 0.81[95%CI (0.78, 0.84)]^[10]。Kulu 等研究表明 D- 二聚体诊断 AMI 的敏感度为 0.78, 特异度为 0.80, AUC 为 0.85[95%CI (0.72, 0.94)]^[15]。Wistar 大鼠相关实验研究发现 D- 二聚体血浆水平的诊断意义有限^[32], 而 Yang 等研究表明 D- 二聚体与腹膜刺激征一起, 对排除肠坏死具有一定帮助^[21]。

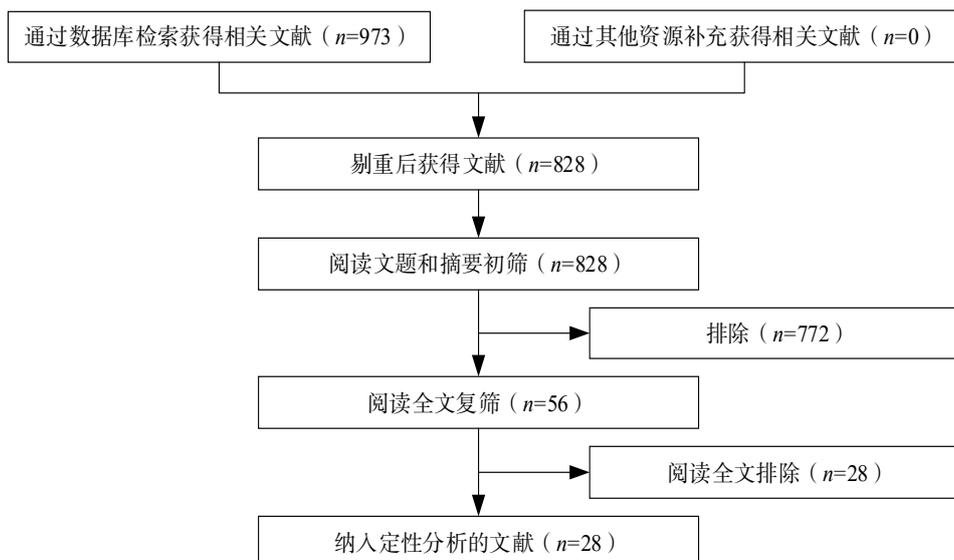


图1 文献筛选流程图

Figure 1. Flow chart of literature screening

表1 纳入研究的基本特征
Table 1. Basic characteristics of included studies

纳入研究	国家	研究类型	研究主题	研究结果
Cudnik 2013 ^[8]	美国	Meta分析	AMI疾病诊断的系统评价与Meta分析	体征、症状和实验室检查不足以诊断AMI, 只有CT血管造影能够准确诊断AMI
Treskes 2017 ^[9]	意大利	Meta分析	新型血清学标志物诊断AMI的准确性	新型血清学标志物如I-FABP、 α -GST、IMA和瓜氨酸可能提高AMI的诊断
Sun 2017 ^[10]	美国	Meta分析	D-二聚体诊断AMI准确性	D-二聚体可能是鉴别AMI患者的有效手段
Beyan 2017 ^[11]	英国	Meta分析	PI的测量对AMI诊断准确性的影响	在已发表的关于PI的研究中, 暂无证据可证实可提高AMI诊断的准确性
Khan 2019 ^[12]	英国	Meta分析	血液学参数诊断AMI的准确性	与经典标志物相比, RDW、NLR和PI对AMI诊断具有较高特异性
Hong 2017 ^[13]	美国	前瞻性观察性研究	潜在生物标志物诊断心脏手术后非闭塞性肠系膜梗死的准确性	暂无生物标志物可提供可靠的肠梗死诊断
Block 2008 ^[14]	英国	前瞻性观察性研究	血浆生物标志物诊断肠缺血准确性	D-二聚体可作为肠缺血的排除依据, 但缺乏特异性
Kulu 2017 ^[15]	澳大利亚	前瞻性观察性研究	血浆瓜氨酸在AMI诊断中的价值	血浆瓜氨酸水平可能有助于AMI的诊断
Uzun 2016 ^[16]	印度	前瞻性描述性研究	I-FABP作为腹部病理诊断标志物的价值	与健康人群相比, 急诊时肠系膜缺血和腹腔内包块的患者I-FABP水平更高
Güzel 2014 ^[17]	日本	前瞻性描述性研究	I-FABP对AMI的诊断价值	与白细胞增多和D-二聚体升高相比, I-FABP是诊断AMI更为可靠的参数
Sekino 2017 ^[18]	美国	前瞻性观察性研究	I-FABP水平对脓毒性休克患者28天死亡率和肠缺血的预测价值	入院时I-FABP水平与急性非闭塞性肠系膜缺血的发病率相关
Gearhart 2003 ^[19]	美国	前瞻性观察性研究	α -GST对肠缺血的预测价值	α -GST监测是诊断肠缺血的有效手段
Ambe 2017 ^[20]	美国	回顾性研究	术前血清乳酸水平对急诊科AMI患者肠缺血严重程度的预测	暂无法确定血清乳酸水平与AMI程度的线性关系
Yang 2015 ^[21]	美国	回顾性研究	D-二聚体与腹膜刺激征的结合是排除肠坏死诊断的潜在指标	D-二聚体结合腹膜刺激征可产生可靠的阴性预测值, 有助于排除肠坏死的诊断

续表 1

纳入研究	国家	研究类型	研究主题	研究结果
Aktimur 2016 ^[22]	德国	回顾性研究	NLR作为AMI诊断指标的价值	高NLR (>9.9)可能是AMI诊断指标,特别是在缺乏先进的成像方式和专家影像学解释的情况下, NLR、RDW和其他临床评估的联合使用,可以帮助诊断AMI
Degerli 2016 ^[23]	美国	回顾性研究	MPV对AMI的诊断价值	MPV仅在患者无伴随疾病时才可作为AMI的诊断指标,伴随疾病的存在给高水平MPV的诊断准确性带来了疑问
Gunduz 2008 ^[24]	美国	回顾性研究	IMA对AMI的诊断价值	IMA可能有助于AMI的诊断
Kanda 1996 ^[25]	美国	回顾性研究	I-FABP对人肠系膜缺血值的诊断价值	I-FABP可准确诊断肠系膜缺血
Crenn 2008 ^[26]	英国	回顾性研究	瓜氨酸作为肠细胞减少引起的肠衰竭的生物标志物的有效性	血浆瓜氨酸浓度可作为评估残留小肠质量和功能的生物标志物
Rosero 2014 ^[27]	匈牙利	回顾性研究	生物标志物对AMI的诊断价值	实验室标志物对AMI的诊断价值有限
Smith 1989 ^[28]	美国	横断面研究	D-乳酸测定在细菌感染诊断中的应用及对AMI诊断的准确性	D-乳酸无法较好地鉴别AMI与细菌感染进行鉴别
Oh 1979 ^[29]	美国	横断面研究	患有短肠综合征的男性患者出现乳酸酸性中毒及其对AMI诊断的意义	D-乳酸无法较好地鉴别AMI
Czuczejko 2019 ^[30]	埃及	横断面研究	α -GST诊断AMI的特异性	α -GST与其他常规标志物联合可作为肝细胞损伤的验证性检测,对AMI诊断的特异性尚需进一步验证
Kim 2020 ^[31]	美国	横断面研究	基质细胞衍生因子-1作为诊断慢性心血管疾病患者结肠缺血的血清学生物标志物的价值	基质细胞衍生因子-1可能是诊断慢性心血管疾病患者结肠缺血的早期生物标志物
Lapsekili 2016 ^[32]	土耳其	动物实验	碱性磷酸酶肠异构酶、LDH、D-二聚体对AMI诊断价值	高水平LDH可能是AMI的早期诊断标志物,碱性磷酸酶肠异构酶和D-二聚体诊断价值有限
Acar 2016 ^[33]	土耳其	动物实验	脂质相关磷脂酶A2对早期AMI的诊断价值	血清脂质相关磷脂酶A2和C反应蛋白可早期诊断AMI,但仍需进一步研究
Schellekens 2018 ^[34]	美国	动物实验	平滑肌蛋白 22 kDa对人肠透壁缺血的诊断价值	平滑肌蛋白 22 kDa水平对检测肠透壁损伤有潜在帮助
Lebrun 2019 ^[35]	法国	动物实验	膜高血糖素样肽-1对早期肠缺血值的诊断价值	膜高血糖素样肽-1作为肠缺血的生物标志物,并有助于降低相关的高死亡率

2.3.2 血小板指数

报告 PI 的文献共 4 篇, 包括 2 篇回顾性研究^[22-23]和 2 篇 Meta 分析^[11-12]。在 PI 中受到关注的主要是血小板体积 (mean platelet volume, MPV) 和红细胞分布宽度 (red blood cell distribution width, RDW)。Degerli 等研究显示 MPV 仅在无伴发疾病的情况下可作为 AMI 的指标, 当 AUC 为 0.69 时敏感度为 0.70、特异度为 0.53^[23]。Aktimur 等回顾性分析 70 例患者的临床资料, 结果显示当 MPV 截断值为 10.5 时, 敏感度为 0.600, 特异度为 0.715, AUC 为 0.715[95%CI (0.642, 0.788)]; 当 RDW 截断值为 13.0 时, 敏感度为 0.671, 特异度为 0.821, AUC 为 0.851[95%CI (0.797, 0.904)]^[22]。此外, 有研究发现对 MPV 的测量尚未充分标准化^[11], 因此其作为 AMI 的诊断标志物仍有不足^[12]。

2.3.3 中性粒细胞-淋巴细胞比率

1 篇回顾性研究报告了 NLR^[22]。Aktimur 等探讨了 NLR 在 AMI 中的诊断价值, 研究发现当截断值为 9.9 时, NLR 敏感度为 0.743, 特异度为 0.829, AUC 为 0.823[95%CI (0.760, 0.885)], 显示高 NLR 可能存在诊断价值, 此外, NLR 和 RDW 对推荐截断值的联合敏感度为 0.694, 特异度为 0.712^[22]。因此, 可联合使用 NLR、RDW 和其他临床评估以辅助诊断 AMI。

2.3.4 缺血修饰白蛋白

1 篇 Meta 分析^[9]和 1 篇回顾性研究^[24]对 IMA 进行了报告。在急性缺血的情况下, 白蛋白的金属结合能力降低, 导致出现一种代谢变异, 称为 IMA。它是心肌缺血、肺栓塞和脑卒中的敏感而非特异性标志物, 对肠缺血诊断也有一定价值。Gunduz 等研究对比了健康人群与肠系膜上动脉 (superior mesenteric artery, SMA) 血栓栓塞患者的 IMA 水平, 结果显示 SMA 组的 IMA 水平明显上升^[24]。Meta 分析结果显示, IMA 诊断 AMI 的综合敏感度和特异度分别为 0.947[95%CI (0.740, 0.999)] 和 0.864[95%CI (0.651, 0.971)]^[9]。

2.3.5 I-脂肪结合蛋白

报告 I-FABP 的文献共有 5 篇, 分别是 1 篇 Meta 分析^[9]、1 篇回顾性研究^[25]和 3 篇前瞻性研究^[16-18]。I-FABP 在肠缺血时由位于肠粘膜绒毛尖端的成熟肠上皮细胞释放, 被认为是绒毛损伤的生物标志物^[25]。由于血浆 I-FABP 的衰减周期

较短, 因此可实时跟踪缺血肠细胞损伤。在健康个体的血浆中, I-FABP 含量较少, 当 AMI 和炎症发作后, I-FABP 水平迅速上升。Güzel 等研究显示, I-FABP 诊断性能较白细胞和 D-二聚体高^[17]。Treskes 等纳入 13 项 I-FABP 诊断 AMI 准确性研究的 Meta 分析显示, 其中 7 项使用了人类 ELISA 试剂盒研究合并的敏感度和特异度分别为 0.790[95%CI (0.665, 0.885)] 和 0.913[95%CI (0.870, 0.946)], 剩余 6 项研究的合并敏感度和特异度分别为 0.750[95%CI (0.679, 0.812)] 和 0.792[95%CI (0.762, 0.820)]^[9]。Uzun 等纳入了 171 例患者的研究显示, 当 I-FABP 的 AUC 为 0.755 时, 其对 AMI 的敏感度为 0.714, 特异度为 0.946^[16]。有研究指出, I-FABP 水平降低并不一定意味着恢复或肠上皮细胞完整, 因为部分 NOMI 患者也可能表现出较低的 I-FABP 水平, 可能与缺血或坏死肠道内肠上皮细胞减少有关^[18]。若结合其他生物标志物和严重程度指标, I-FABP 的预测价值可能会增加。

2.3.6 α -谷胱甘肽s-转移酶

3 篇文献报告了 α -GST, 分别是 1 篇 Meta 分析^[9]、1 篇前瞻性研究^[19]和 1 篇横断面研究^[30]。 α -GST 是一种解毒酶, 参与多种内、外生物的解毒作用, 并将其与谷胱甘肽结合, 目前被用于肝细胞溶解的诊断^[30]。Treskes 等回顾性分析了 α -GST 对 AMI 的诊断价值, 结果显示 α -GST 综合敏感度和特异度分别为 0.678[95%CI (0.542, 0.795)] 和 0.842[95%CI (0.753, 0.909)]^[9]。Gearhart 等对比了 58 例 AMI 患者的 α -GST 水平与常规生化指标 (乳酸、PH、淀粉酶、碱过量和白细胞计数), 研究显示与常规生化指标 (准确率为 47%~69%) 相比, α -GST (准确率为 74%) 可以更准确地预测肠缺血^[19]。然而, 非特异性低血压合并多器官功能衰竭患者的 α -GST 也会升高, 因此该标志物的特异度尚需进一步的临床验证。

2.3.7 瓜氨酸

报告瓜氨酸的文献为 1 篇前瞻性研究^[15]、2 篇回顾性研究^[26-27]。瓜氨酸是小肠细胞由谷氨酰胺合成的非蛋白原性氨基酸, 其为氮氧化物的前体, 参与氨转化为尿素, 并参与精氨酸的合成。研究发现血浆瓜氨酸浓度取决于肠道的合成和肾的消除情况, 在急性或慢性肾功能衰竭和肠上皮细胞减少时, 瓜氨酸浓度会下降, 因此, 血浆中瓜氨酸的浓度可用于推断急性情况下功能正

常的肠上皮细胞的数量^[26-27]。1项评估了48名患者瓜氨酸水平的前瞻性研究发现,当AUC为0.72[95%CI(0.57, 0.84)]时,瓜氨酸诊断AMI的敏感度为0.39,特异度为1.00^[15]。

2.4 其他标志物

4篇文献对其他标志物进行了报告,包括1篇横断面研究^[31]和3篇动物实验^[33-35]。1项基于新西兰兔的动物实验表明,缺血组在缺血第6小时时,脂蛋白相关磷脂酶A2的AUC为1.00,截断值为63.91 ng/mL,敏感度为0.88,特异度为1.00^[33]。Kim等研究显示在患有慢性心血管疾病的肠缺血患者中,血清基质细胞衍生因子-1截断值为0.5 pg/mL时,敏感度为0.91,特异度为0.95, AUC为0.95^[31]。Schellekens等研究显示平滑肌蛋白22 kDa可作为患者肠壁缺血的潜在标志^[34]。Lebrun等研究表明在肠系膜损伤模型中,小鼠和人血浆中胰高血糖素样肽-1(GLP-1)水平平均会迅速上升,与其他的生物标志物(I-FABP、D-乳酸或原降钙素)相比, GLP-1水平增加出现较早,因此该标志物可对疾病的早期诊断提供一定参考^[35]。

3 讨论

尽管传统血清标志物如乳酸、LDH等在AMI诊断时特异度和敏感度较低,但其目前仍运用于临床实践中,可能是导致AMI较高死亡率的原因之一,因此寻求有效的早期诊断标志物对降低AMI高死亡率具有重要意义。

D-乳酸、I-FABP和IMA等标志物,灵敏度较高且可通过快速诊断的测定方法进行测量^[36]。D-二聚体对AMI诊断准确性和特异度的报道并不一致^[10,14,21,32],且D-二聚体也可因其他急腹症造成,反映该标志物特异度不足。且检测方法的差异、不同试剂盒的有效性、检测设备和操作程序的差异,都会影响D-二聚体的检测结果。一项雄性家兔AMI模型显示,D-二聚体和新蝶呤的联合运用可能有助于早期急性肠系膜上动脉闭塞所致AMI的诊断,该研究指出D-二聚体水平可能是判断急性肠系膜上静脉血栓临床进展及预后的有效、早期、特异度血清标志物^[38]。

相较于D-二聚体,I-FABP的优点在于具有较好的组织特异度,是诊断AMI较为可靠的参数^[17]。对于高度疑似AMI的患者,I-FABP具有良好的诊断准确性,但其敏感度较低^[9,16]。也

有研究发现I-FABP可能只在AMI早期才有较高的诊断价值^[39]。I-FABP对AMI亚型NOMI的诊断价值目前也受到广泛关注,高水平I-FABP与NOMI发生率相关^[18]。有研究表明I-FABP相较于其他生物标志物(白细胞计数、C反应蛋白、乳酸、肌酸激酶和D-二聚体)对NOMI的诊断价值可能更高(AUC=0.805)^[40]。值得注意的是,虽然高水平I-FABP患者的NOMI发病率较高,但部分NOMI患者可能是由于缺血或坏死肠道内肠上皮细胞减少而表现出较低的I-FABP水平^[18]。一项基于42只雌性Sprague-Dawley大鼠的随机对照实验证实了I-FABP与血管粘附蛋白-1(vascular adhesion protein 1, VAP-1)水平均可用于诊断AMI,但VAP-1诊断价值可能更高^[41]。

PI(包括MPV和RDW)也被研究证实对AMI具有一定的早期诊断价值,但该指标的特异度仍有待进一步观察^[22-23]。此外,有研究指出MPV的测量尚未充分标准化,MPV能否作为AMI的诊断标志物有待进一步研究^[11]。Kulu等研究显示MPV特异度较高,但其敏感度较低^[15]。Satahattin等对44例AMI手术患者进行评估,研究发现术前L-乳酸、D-二聚体、白细胞和NLR的单独使用对所有AMI亚型(动脉栓塞、动脉血栓、静脉血栓和NOMI)的诊断均无预测价值^[42]。可见这些生物标志物对AMI的诊断价值均较为有限,尚无理想的生物标志物能够反映AMI的不同类型和阶段。

本研究存在一定局限性。首先,各研究AMI的诊断标准尚不统一,包括病理检查、术中检查、放射学检查、实验室检查和临床评估等多种方式;其次,各研究采用的检测方法与截断值不同;最后,部分研究样本量过小且质量较低,这些均可能影响AMI诊断评估的准确性,未来仍需进一步开展高质量的大样本研究。

综上所述,AMI经典标志物的特异度和敏感度均较低,而新的血清学生物标志物,如D-二聚体、I-FABP、PI、IMA及瓜氨酸等,在一定程度上可提高AMI的诊断准确性,但诊断价值仍较为有限,尚需高质量、大样本的研究来予以证实。

参考文献

- 1 Bala M, Kashuk J, Moore EE, et al. Acute mesenteric ischemia: guidelines of the world society of emergency

- surgery[J]. *World J Emerg Surg*, 2017, 12: 38. DOI: [10.1186/s13017-017-0150-5](https://doi.org/10.1186/s13017-017-0150-5).
- 2 Kärkkäinen JM, Lehtimäki TT, Manninen H, et al. Acute mesenteric ischemia is a more common cause than expected of acute abdomen in the elderly[J]. *J Gastrointest Surg*, 2015, 19(8): 1407–1414. DOI: [10.1007/s11605-015-2830-3](https://doi.org/10.1007/s11605-015-2830-3).
 - 3 Clair DG, Beach JM. Mesenteric ischemia[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(10): 959–968. DOI: [10.1056/NEJMra1503884](https://doi.org/10.1056/NEJMra1503884).
 - 4 Nuzzo A, Corcos O. Management of mesenteric ischemia in the era of intestinal stroke centers: the gut and lifesaving strategy[J]. *Rev Med Interne*, 2017, 38(9): 592–602. DOI: [10.1016/j.revmed.2017.01.018](https://doi.org/10.1016/j.revmed.2017.01.018).
 - 5 Lawson RM. Mesenteric ischemia[J]. *Crit Care Nurs Clin North Am*, 2018, 30(1): 29–39. DOI: [10.1016/j.cnc.2017.10.003](https://doi.org/10.1016/j.cnc.2017.10.003).
 - 6 Ehlert BA. Acute gut ischemia[J]. *Surg Clin North Am*, 2018, 98(5): 995–1004. DOI: [10.1016/j.suc.2018.06.002](https://doi.org/10.1016/j.suc.2018.06.002).
 - 7 Tilsed JV, Casamassima A, Kurihara H, et al. ESTES guidelines: acute mesenteric ischaemia[J]. *Eur J Trauma Emerg Surg*, 2016, 42(2): 253–270. DOI: [10.1007/s00068-016-0634-0](https://doi.org/10.1007/s00068-016-0634-0).
 - 8 Cudnik MT, Darbha S, Jones J, et al. The diagnosis of acute mesenteric ischemia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Acad Emerg Med*, 2013, 20(11): 1087–1100. DOI: [10.1111/acem.12254](https://doi.org/10.1111/acem.12254).
 - 9 Treskes N, Persoon AM, van Zanten ARH. Diagnostic accuracy of novel serological biomarkers to detect acute mesenteric ischemia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Intern Emerg Med*, 2017, 12(6): 821–836. DOI: [10.1007/s11739-017-1668-y](https://doi.org/10.1007/s11739-017-1668-y).
 - 10 Sun DL, Li SM, Cen YY, et al. Accuracy of using serum D-dimer for diagnosis of acute intestinal ischemia: a meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(13): e6380. DOI: [10.1097/MD.0000000000006380](https://doi.org/10.1097/MD.0000000000006380).
 - 11 Beyan C, Beyan E. Were the measurements standardized sufficiently in published studies about mean platelet volume?[J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2017, 28(3): 234–236. DOI: [10.1097/MBC.0000000000000586](https://doi.org/10.1097/MBC.0000000000000586).
 - 12 Khan SM, Emile SH, Wang Z, et al. Diagnostic accuracy of hematological parameters in acute mesenteric ischemia—a systematic review[J]. *Int J Surg*, 2019, 66: 18–27. DOI: [10.1016/j.ijisu.2019.04.005](https://doi.org/10.1016/j.ijisu.2019.04.005).
 - 13 Hong J, Gilder E, Blenkinsop C, et al. Nonocclusive mesenteric infarction after cardiac surgery: potential biomarkers[J]. *J Surg Res*, 2017, 211: 21–29. DOI: [10.1016/j.jss.2016.12.001](https://doi.org/10.1016/j.jss.2016.12.001).
 - 14 Block T, Nilsson TK, Björck M, et al. Diagnostic accuracy of plasma biomarkers for intestinal ischaemia[J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2008, 68(3): 242–248. DOI: [10.1080/00365510701646264](https://doi.org/10.1080/00365510701646264).
 - 15 Kulu R, Akyildiz H, Akcan A, et al. Plasma citrulline measurement in the diagnosis of acute mesenteric ischaemia[J]. *ANZ J Surg*, 2017, 87(9): E57–E60. DOI: [10.1111/ans.13524](https://doi.org/10.1111/ans.13524).
 - 16 Üzun O, Turkmen S, Eryigit U, et al. Can intestinal fatty acid binding protein (I-FABP) be a marker in the diagnosis of abdominal pathology?[J]. *Turk J Emerg Med*, 2016, 14(3): 99–103. DOI: [10.5505/1304.7361.2014.15679](https://doi.org/10.5505/1304.7361.2014.15679).
 - 17 Güzel M, Sözüer EM, Salt Ö, et al. Value of the serum I-FABP level for diagnosing acute mesenteric ischemia[J]. *Surg Today*, 2014, 44(11): 2072–2076. DOI: [10.1007/s00595-013-0810-3](https://doi.org/10.1007/s00595-013-0810-3).
 - 18 Sekino M, Funaoka H, Sato S, et al. Intestinal fatty acid-binding protein level as a predictor of 28-day mortality and bowel ischemia in patients with septic shock: a preliminary study[J]. *J Crit Care*, 2017, 42: 92–100. DOI: [10.1016/j.jcrc.2017.07.012](https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2017.07.012).
 - 19 Gearhart SL, Delaney CP, Senagore AJ, et al. Prospective assessment of the predictive value of alpha-glutathione S-transferase for intestinal ischemia[J]. *Am Surg*, 2003, 69(4): 324–329. DOI: [10.1034/j.1600-6143.2003.00066.x](https://doi.org/10.1034/j.1600-6143.2003.00066.x).
 - 20 Ambe PC, Kang K, Papadakis M, et al. Can the preoperative serum lactate level predict the extent of bowel ischemia in patients presenting to the emergency department with acute mesenteric ischemia?[J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 8038796. DOI: [10.1155/2017/8038796](https://doi.org/10.1155/2017/8038796).
 - 21 Yang K, Wang W, Zhang WH, et al. The combination of D-dimer and peritoneal irritation signs as a potential indicator to exclude the diagnosis of intestinal necrosis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(40): e1564. DOI: [10.1097/MD.0000000000001564](https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001564).
 - 22 Aktimur R, Cetinkunar S, Yildirim K, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a diagnostic biomarker for the diagnosis of acute mesenteric ischemia[J]. *Eur J Trauma Emerg Surg*, 2016, 42(3): 363–368. DOI: [10.1007/s00068-015-0546-4](https://doi.org/10.1007/s00068-015-0546-4).
 - 23 Degerli V, Ergin I, Duran FY, et al. Could mean platelet volume be a reliable indicator for acute mesenteric ischemia diagnosis? A case-control study[J]. *Biomed Res Int*, 2016, 2016: 9810280. DOI: [10.1155/2016/9810280](https://doi.org/10.1155/2016/9810280).
 - 24 Gunduz A, Turedi S, Mentese A, et al. Ischemia-modified

- albumin in the diagnosis of acute mesenteric ischemia: a preliminary study[J]. *Am J Emerg Med*, 2008, 26(2): 202–205. DOI: [10.1016/j.ajem.2007.04.030](https://doi.org/10.1016/j.ajem.2007.04.030).
- 25 Kanda T, Fujii H, Tani T, et al. Intestinal fatty acid-binding protein is a useful diagnostic marker for mesenteric infarction in humans[J]. *Gastroenterology*, 1996, 110(2): 339–343. DOI: [10.1053/gast.1996.v110.pm8566578](https://doi.org/10.1053/gast.1996.v110.pm8566578).
- 26 Crenn P, Messing B, Cynober L. Citrulline as a biomarker of intestinal failure due to enterocyte mass reduction[J]. *Clin Nutr*, 2008, 27(3): 328–339. DOI: [10.1016/j.clnu.2008.02.005](https://doi.org/10.1016/j.clnu.2008.02.005).
- 27 Rosero O, Harsányi L, Szijártó A. Acute mesenteric ischemia: do biomarkers contribute to diagnosis?[J]. *Orv Hetil*, 2014, 155(41): 1615–1623. DOI: [10.1556/OH.2014.30013](https://doi.org/10.1556/OH.2014.30013).
- 28 Smith SM, Eng RH, Campos JM, et al. D-lactic acid measurements in the diagnosis of bacterial infections[J]. *J Clin Microbiol*, 1989, 27(3): 385–388. DOI: [10.1128/jcm.27.3.385-388.1989](https://doi.org/10.1128/jcm.27.3.385-388.1989).
- 29 Oh MS, Phelps KR, Traube M, et al. D-lactic acidosis in a man with the short-bowel syndrome[J]. *N Engl J Med*, 1979, 301(5): 249–252. DOI: [10.1056/NEJM197908023010505](https://doi.org/10.1056/NEJM197908023010505).
- 30 Czuczejko J, Mila-Kierzenkowska C, Szewczyk-Golec K. Plasma α -glutathione S-transferase evaluation in patients with acute and chronic liver injury[J]. *Can J Gastroenterol Hepatol*, 2019, 2019: 5850787. DOI: [10.1155/2019/5850787](https://doi.org/10.1155/2019/5850787).
- 31 Kim KY, Lee HK, Kim H, et al. Stromal cell-derived factor-1 as a serologic biomarker for the diagnosis of colon ischemia with chronic cardiovascular disease[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(23): e20539. DOI: [10.1097/MD.00000000000020539](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000020539).
- 32 Lapsekili E, Menteş Ö, Balkan M, et al. Role of alkaline phosphatase intestine-isomerase in acute mesenteric ischemia diagnosis[J]. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*, 2016, 22(2): 115–120. DOI: [10.5505/tjtes.2015.49475](https://doi.org/10.5505/tjtes.2015.49475).
- 33 Acar T, Koçak S, Cander B, et al. Lipoprotein-associated phospholipase-A2 can be a diagnostic marker in the early stage diagnosis of acute mesenteric ischemia[J]. *Turk J Med Sci*, 2016, 46(1): 120–125. DOI: [10.3906/sag-1412-29](https://doi.org/10.3906/sag-1412-29).
- 34 Schellekens DH, Reisinger KW, Lenaerts K, et al. SM22 a plasma biomarker for human transmural intestinal ischemia[J]. *Ann Surg*, 2018, 268(1): 120–126. DOI: [10.1097/SLA.0000000000002278](https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002278).
- 35 Lebrun LJ, Grober J. Could glucagon-like peptide-1 be a potential biomarker of early-stage intestinal ischemia?[J]. *Biochimie*, 2019, 159: 107–111. DOI: [10.1016/j.biochi.2018.11.009](https://doi.org/10.1016/j.biochi.2018.11.009).
- 36 Montagnana M, Danese E, Lippi G. Biochemical markers of acute intestinal ischemia: possibilities and limitations[J]. *Ann Transl Med*, 2018, 6(17): 341. DOI: [10.21037/atm.2018.07.22](https://doi.org/10.21037/atm.2018.07.22).
- 37 Yang S, Fan X, Ding W, et al. D-dimer as an early marker of severity in patients with acute superior mesenteric venous thrombosis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2014, 93(29): e270. DOI: [10.1097/MD.0000000000000270](https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000270).
- 38 Coskun AK, Halici Z, Oral A, et al. The value of combined elevation of D-dimer and neopterin as a predictive parameter for early stage acute mesenteric ischemia: an experimental study[J]. *Vascular*, 2017, 25(2): 163–169. DOI: [10.1177/1708538116652267](https://doi.org/10.1177/1708538116652267).
- 39 Ludewig S, Jarbough R, Ardel M, et al. Bowel ischemia in ICU patients: diagnostic value of I-FABP depends on the interval to the triggering event[J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2017, 2017: 2795176. DOI: [10.1155/2017/2795176](https://doi.org/10.1155/2017/2795176).
- 40 Matsumoto S, Shiraishi A, Kojima M, et al. Comparison of diagnostic accuracy for nonocclusive mesenteric ischemia in models with biomarkers including intestinal fatty acid-binding protein in addition to clinical findings[J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2019, 86(2): 220–225. DOI: [10.1097/TA.0000000000002100](https://doi.org/10.1097/TA.0000000000002100).
- 41 Sahin A, Altay DA, Demir S, et al. Comparison of the diagnostic values of vascular adhesion protein-1 and intestinal fatty acid-binding protein in the diagnosis of acute mesenteric ischemia[J]. *Eur J Trauma Emerg Surg*, 2019, 45(3): 545–553. DOI: [10.1007/s00068-018-0944-5](https://doi.org/10.1007/s00068-018-0944-5).
- 42 Destek S, Yabacı A, Abik YN, et al. Predictive and prognostic value of L-lactate, D-dimer, leukocyte, C-reactive protein and neutrophil/lymphocyte ratio in patients with acute mesenteric ischemia[J]. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*, 2020, 26(1): 86–94. DOI: [10.14744/tjtes.2019.61580](https://doi.org/10.14744/tjtes.2019.61580).

收稿日期: 2021 年 03 月 26 日 修回日期: 2021 年 05 月 15 日
 本文编辑: 桂裕亮 曹越

引用本文: 陈廷雨, 赵轶凡, 张超, 等. 血清生物学指标诊断急性肠系膜缺血系统评价 [J]. 医学新知, 2021, 31(5): 374–382. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202010004](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202010004)
 Chen TY, Zhao YF, Zhang C, et al. Serologic biomarkers for acute mesenteric ischemic: a systematic review[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2021, 31(5): 374–382. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202010004](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202010004)