DOI: 10.14188/j.1671-8852.2025.1212
文章编号 1671-8852(2026)10-1325-05

肠道屏障功能在肝硬化肝性脑病诊断中的价值：一项回顾性研究

宋 莹[1] 杨 梅[2] 蔡 沐[1] 刘 静[1]
[1]武汉大学中南医院消化内科/肠病湖北省重点实验室 湖北 武汉 430071；
[2]鄂州市中心医院消化内科 湖北 鄂州 436000

摘要 目的：探讨二胺氧化酶、*D*-乳酸及细菌内毒素等肠道屏障指标对肝性脑病的诊断价值。方法：该研究为单中心回顾性观察，研究对象为2023年1月至2024年12月期间接受肠道屏障检测的肝硬化合并肝性脑病患者。研究从二胺氧化酶、*D*-乳酸、细菌内毒素、血氨、Child-Pugh分级等指标中筛选肝性脑病的危险因素，并据此构建肝性脑病的诊断模型。结果：共纳入230例患者，其中男性为主(61.7%)，平均年龄60.17岁。肝硬化主要病因为乙型肝炎(43.9%)。按8∶2比例将患者分为训练集与测试集，训练集*AUC*达0.94，测试集*AUC*为0.883，表明该模型具有良好泛化能力。结论：细菌内毒素是肝性脑病的重要危险因素。基于细菌内毒素等指标构建的诊断模型对肝性脑病可能具有良好的诊断价值，但尚需外部数据进一步验证。

关键词 肠道屏障；肝性脑病；诊断模型；二胺氧化酶；细菌内毒素
中图分类号 R575.3 **文献标志码** A

Value of intestinal barrier function in the diagnosis of cirrhosis hepatic encephalopathy: A retrospective study

SONG Ying[1], YANG Mei[2], CAI Mu[1], LIU Jing[1]
[1]Department of Gastroenterology, Zhongnan Hospital of Wuhan University & Hubei Key Laboratory of Enteropathy, Wuhan 430071, Hubei, China;
[2]Department of Gastroenterology, Ezhou Central Hospital, Ezhou 436000, Hubei, China

Abstract

Objective: To explore the diagnostic value of intestinal barrier indicators, including diamine oxidase, *D*-lactate, and bacterial endotoxin, in hepatic encephalopathy. **Methods:** A retrospective, monocentric study was conducted in the patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy undergoing intestinal barrier testing between January 2023 and December 2024. The risk factors of hepatic encephalopathy were screened from diamine oxidase, *D*-lactate, bacterial endotoxin, blood ammonia, Child-Pugh grade, etc., and the diagnostic model of hepatic encephalopathy was constructed accordingly. **Results:** In total, 230 patients were included. The patients were predominantly male (61.7%), with an average age of 60.17 years. The main etiology of cirrhosis was hepatitis B (43.9%). The patients were divided into the training set and the test set according to the ratio of 8∶2,

课题来源：国家自然科学基金资助项目(编号：82072753)；武汉大学“临床医学＋X”青年拔尖项目(编号：413000621)；武汉大学中南医院临床研发项目(编号：2025LCYJZX-MS003)。
作者简介：宋莹，女，2000—，医学硕士生，主要从事肝病及消化内镜研究，E-mail: 744662539@qq.com；杨梅，女，1983—，副主任医师，主要从事肠道疾病研究，E-mail: 928783138@qq.com。宋莹和杨梅为本文共同第一作者。
通信作者：刘静，E-mail: liujing_GI@whu.edu.cn。

and the *AUC* of the training set was 0.94 and the *AUC* of the test set was 0.883, indicating that the model had good generalization ability. **Conclusion:** Bacterial endotoxin constitutes a significant risk factor for hepatic encephalopathy. The diagnostic model constructed based on the indices including bacterial endotoxin may have good diagnostic value for hepatic encephalopathy. Further external data are needed for verification.

Key Words Intestinal Barrier; Hepatic Encephalopathy; Diagnostic Model; Bacterial Endotoxin

肝硬化所致肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)是终末期肝病的常见并发症,年发病率高达40%[1]。其临床表现具有异质性,可呈现不同程度的精神神经异常。由于临床症状是HE的主要诊断依据,因此开拓更多HE诊断方法具有重要意义。虽然高氨血症可提示HE发生,但目前尚未形成通过肠道屏障诊断HE的方案。

肠道屏障由生物、机械及免疫屏障构成,能保护机体免受潜在毒性代谢产物、细菌及其抗原的侵袭,因此肠道屏障受损是肠-肝轴发生改变的先决条件[2]。在肝硬化失代偿期,肠道菌群改变及其代谢产物分泌通过复杂的肠-肝-脑轴促进HE发生[3]。研究表明,整合肠-肝-脑轴的综合治疗策略可用于管理肝性脑病的认知与行为障碍[4]。

本研究旨在探讨包括二胺氧化酶(diamine oxidase,DAO)、*D*-乳酸和细菌内毒素在内的肠道屏障指标、是否经颈静脉肝内门体分流术后(transjugular intrahepatic portosystemic shunt,TIPS)、血氨等对肝性脑病的诊断价值,以指导肝硬化失代偿期肝性脑病的临床治疗,最终改善患者预后。

1 材料与方法

1.1 研究对象 通过东华HIS住院系统,纳入2023年1月至2024年12月期间在武汉大学中南医院住院的肝硬化失代偿期患者。纳入标准为发生肝性脑病并接受肠道屏障功能检测的患者。肝硬化失代偿期的诊断参考《EASL失代偿期肝硬化患者管理临床实践指南》[5]。本研究方案经机构审查委员会(武汉大学中南医院医学伦理委员会)批准,批准号:2025161K。

1.2 数据收集 回顾性收集患者年龄、身体质量指数(BMI)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、血清胆红素、血清白蛋白、总胆固醇、中性粒细胞、凝血酶原活动度、凝血酶原时间、血氨、性别、乙肝病史、2型糖尿病、高血压、既往HE病史、TIPS术后状态、腹水、Child-Pugh分级,以及肠道屏障功能指标(包括二胺氧化酶、*D*-乳酸和细菌内毒素)。

1.3 失代偿期肝硬化管理与肝性脑病诊断 研究期间对失代偿期肝硬化患者实施标准化管理。肝性脑病诊断参考《EASL肝性脑病管理临床实践指南》[6]。

1.4 结局指标 通过绘制受试者工作特征(ROC)曲线并计算相应的曲线下面积评估诊断效能。通过比较训练集和测试集的曲线下面积(*AUC*)值来评估模型的泛化能力。

1.5 统计学方法 定量变量以均值±标准差($\bar{x}\pm s$)或中位数(四分位间距)[$M(P_{25},P_{75})$]表示,定性变量以百分比表示。定量变量比较采用独立样本*t*检验或Mann-Whitney *U*检验,分类变量比较采用Fisher精确检验或卡方检验。采用逻辑回归进行肝性脑病诊断相关因素的单因素分析,关联强度以优势比及其95%置信区间(*CI*)表示。

2 结果

2.1 患者基本情况 研究期间,排除患有精神疾病、合并严重心肝肾功能不全或肝癌晚期等情况的患者,共230名肝硬化患者住院并接受肠道屏障功能检测。其中男性142人(61.7%),平均年龄60.17岁(表1)。

2.2 单因素逻辑回归分析 通过单因素逻辑回归分析,共纳入11项风险因素,包括年龄、二胺氧化酶、*D*-乳酸、细菌内毒素、血清胆红素、凝血酶原活动度及时间、血氨、既往肝性脑病史、TIPS术后状态及Child-Pugh分级(表2)。

2.3 诊断模型构建 采用LASSO回归,在十折交叉验证下设置*n*lambda参数为100,对11项风险因素进行了再次筛选。分析结果显示,最佳*AUC*对应的lambda(λ)值为0.928(图1),最终模型包含的变量为年龄、细菌内毒素、血氨、既往HE病史、TIPS术后状态和Child-Pugh分级。其中血氨重要性最高,既往HE病史和Child-Pugh分级次之,年

表 1　230 名肝硬化且完成肠道屏障功能检测住院患者基线特征　[例（%）；$\bar{x}\pm s$；$M(P_{25},P_{75})$]

项目	是否合并肝性脑病			P
	不合并	合并	总共	
人数	192(83.5)	38(16.5)	230(100.0)	
年龄/岁	59.52±10.68	63.47±9.70	60.17±10.60	0.035
BMI/kg•m^{-2}	22.18(20.31,24.80)	22.86(20.81,24.95)	22.27(20.44,24.80)	0.369
二胺氧化酶/U•L^{-1}	10.74(5.94,24.95)	14.36(9.62,24.95)	11.36(5.95,19.97)	0.009
D-乳酸/mg•L^{-1}	24.52(19.17,29.37)	27.02(22.83,33.04)	24.81(19.39,30.34)	0.031
细菌内毒素/U•L^{-1}	18.25(14.79,23.88)	22.54(17.00,32.90)	18.96(14.98,25.04)	0.006
ALT/U•L^{-1}	20.50(15.00,33.00)	21.50(18.00,28.00)	21.00(16.00,32.25)	0.647
AST/U•L^{-1}	33.00(24.00,51.67)	37.00(26.00,55.75)	34.00(24.00,52.25)	0.254
血清胆红素/μmol•L^{-1}	21.95(15.43,39.38)	35.85(26.58,57.48)	24.20(16.73,41.33)	0.001
血清白蛋白/g•L^{-1}	31.94±5.87	30.27±4.50	31.67±5.69	0.097
总胆固醇/mmol•L^{-1}	3.15(2.46,3.95)	2.97(2.06, 3.87)	3.10(2.40,3.94)	0.182
中性粒细胞百分比/%	61.75(49.98,71.03)	58.20(49.00,73.00)	60.95(49.70,71.20)	0.539
凝血酶原活动度/%	65.95±14.93	56.34±17.33	64.36±15.73	0.001
凝血酶原时间/s	14.20(12.90,15.90)	15.95(14.58,19.98)	14.40(12.90,16.40)	<0.001
血氨/μmol•L^{-1}	55.01(39.73,76.45)	94.46(71.03,117.82)	61.20(41.90,84.50)	<0.001
性别				0.574
男	117(82.4)	25(17.6)	142(61.7)	
女	75(85.2)	13(14.8)	88(38.3)	
乙型肝炎				0.408
是	82(81.2)	19(18.8)	101(43.9)	
否	110(85.3)	19(14.7)	129(56.1)	
合并 2 型糖尿病				0.154
是	36(76.6)	11(23.4)	47(20.4)	
否	156(85.2)	27(14.8)	183(79.6)	
合并高血压				0.792
是	32(82.1)	7(17.9)	39(17.0)	
否	160(83.8)	31(16.2)	191(83.0)	
既往肝性脑病史				<0.001
有	3(20.0)	12(80.0)	15(6.5)	
无	189(87.9)	26(12.1)	215(93.5)	
TIPS 术后				<0.001
是	38(63.3)	22(36.7)	60(26.1)	
否	154(90.6)	16(9.4)	170(73.9)	
合并腹水				0.075
是	111(87.4)	16(12.6)	127(55.2)	
否	81(78.6)	22(21.4)	103(44.8)	
Child-Pugh 分级				<0.001
A	66(97.1)	2(2.9)	68(29.6)	
B	100(83.3)	20(16.7)	120(52.2)	
C	26(61.9)	16(38.1)	42(18.3)	

龄、细菌内毒素和 TIPS 术后状态为一般重要变量（表 3）。

2.4　ROC 曲线绘制　按 8∶2 比例将患者分为训练集与测试集，训练集 *AUC* 为 0.94，测试集 *AUC* 为 0.883，表明模型具有良好的泛化能力（图 2）。

2.5　安全性　研究期间未观察到严重不良事件。

3　讨论

肝性脑病的诊断主要依据临床表现，但其管理尚缺乏标准化方案。肝性脑病的发病机制尚未完

表 2 肝性脑病相关因素的单因素分析

变量	β	标准误	Wald χ^2	P	OR (95%CI)
年龄	0.037	0.018	4.362	0.037	1.038 (1.002～1.075)
二胺氧化酶	0.024	0.012	3.987	0.046	1.024 (1.000～1.049)
D-乳酸	0.041	0.021	3.868	0.049	1.042 (1.000～1.086)
细菌内毒素	0.040	0.015	7.245	0.007	1.041 (1.011～1.072)
血清胆红素	0.009	0.004	5.430	0.020	1.009 (1.001～1.016)
凝血酶原活动度	－0.041	0.012	11.192	0.001	0.960 (0.937～0.983)
凝血酶原时间	0.160	0.050	10.217	0.001	1.173 (1.064～1.294)
血氨	0.034	0.006	28.773	＜0.001	1.035 (1.022～1.048)
既往肝性脑病史					
是	3.370	0.679	24.666	＜0.001	29.077 (7.691～109.932)
否*					
TIPS术后					
是	1.718	0.375	20.964	＜0.001	5.572 (2.671～11.625)
否*					
ChildPugh分级					
C	3.011	0.785	14.715	＜0.001	20.308 (4.360～94.579)
B	1.887	0.758	6.191	0.013	6.600 (1.493～29.180)
A*					

注：*代表对照组。

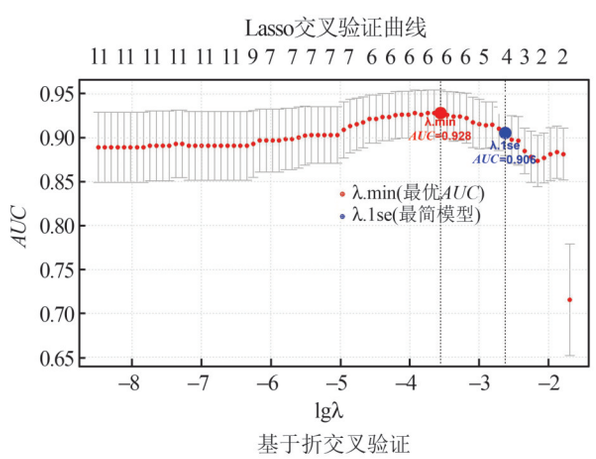


图 1 Lasso 交叉验证曲线

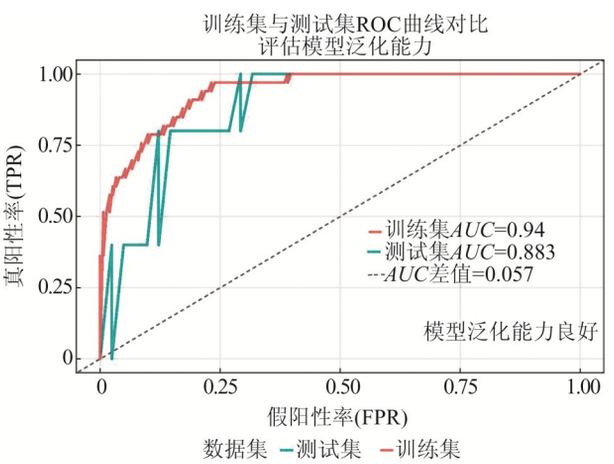


图 2 训练集与测试集 ROC 曲线对比

表 3 Lasso 回归系数表

变量	回归系数	优势比	重要性
截距	－2.115 5	0.120 6	NA
年龄	0.304 2	1.355 5	*
细菌内毒素	0.083 8	1.087 4	*
血氨	0.908 4	2.480 5	***
既往HE	0.533 2	1.704 3	**
是否TIPS术后	0.395 7	1.485 5	*
Child-Pugh分级	0.495 1	1.640 6	**

注：***最重要；**中等；*一般；NA.不适用。

全阐明，氨毒性在其中起关键作用。然而在肝硬化患者中，血氨浓度与HE严重程度的相关性较弱[7]。

肠道屏障包含物理、免疫及微生物组分。当肠道屏障受损时，细菌及其病原相关分子模式可进入门脉循环并抵达肝脏。肝脏内含大量免疫细胞，会针对这些刺激物诱发炎症反应[8]。随着肠道缺血的发展，肠细胞会向血液中大量释放二胺氧化酶，从而升高其血液水平。但在无慢加急性肝衰竭征象的情况下，二胺氧化酶可作为小肠上皮功能的生物标志物，其水平降低提示正常成熟肠细胞总量减少[9]。当肠道通透性增加时，肠道细菌及其代谢产物更易进入肠外器官，从而诱发HE[10]。目前多采用间接方法检测肠壁通透性，血浆二胺氧化酶是预测肠道屏障功能最敏感的指标。研究[11]发现自发性腹膜炎、胃肠道出血和HE患者血浆二胺氧化酶

水平显著升高。且有研究[12]表明，在肝性脑病中，血清内毒素水平升高，并且与脑病的分级相关。

本研究表明，在肠道屏障功能指标中，细菌内毒素是肝性脑病发生的危险因素。根据我们的数据，通过单因素逻辑回归分析发现年龄、二胺氧化酶、*D*-乳酸、细菌内毒素、血清胆红素、凝血酶原时间、血氨、既往肝性脑病史、TIPS术后状态及Child-Pugh分级均为肝性脑病的危险因素。通过LASSO回归筛选获得6个与肝性脑病相关的因素：年龄、细菌内毒素、血氨、既往HE病史、TIPS术后状态和Child-Pugh分级。据此构建的诊断模型能较好预测肝性脑病的发生。按8∶2比例划分训练集与测试集后，训练集*AUC*达0.94，测试集*AUC*为0.883，显示良好的诊断效能。越来越多研究[13-14]证实肝硬化与HE患者的肠道菌群发生改变，可能导致氨、内毒素、吲哚、羟吲哚等产物形成或释放，进而引发认知功能障碍。在合并肠道屏障功能障碍的肝硬化患者中，HE的发病机制与肠道菌群及其代谢产物（包括氨）的改变相关，全身炎症反应在其中起关键作用[15]。

本研究存在若干局限性。首先，作为回顾性单中心研究，可能存在信息偏倚。其次，检测结果波动较大，我们虽选择首次入院检测结果，但采血时间点也可能影响结果。最后，这是项无对照组的回顾性非随机研究。但本研究首次探讨了肠道屏障功能检测对肝硬化肝性脑病的诊断价值。肠道屏障损伤参与肝性脑病的发病机制，这为治疗提供了新思路。

本研究基于230例患者数据构建了肝硬化肝性脑病诊断模型，以细菌内毒素等指标达到0.883的诊断准确度。未来需开展前瞻性随机研究验证该模型对肝硬化肝性脑病的诊断价值。

参考文献

[1] LOUISSAINT J, DEUTSCH-LINK S, TAPPER E B. Changing epidemiology of cirrhosis and hepatic encephalopathy[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2022, 20(8s): S1-S8.

[2] TILG H, ADOLPH T E, TRAUNER M. Gut-liver axis: Pathophysiological concepts and clinical implications[J]. Cell Metab, 2022, 34(11): 1700-1718.

[3] ZHU R, LIU L, ZHANG G, et al. The pathogenesis of gut microbiota in hepatic encephalopathy by the gut-liver - brain axis[J]. Biosci Rep, 2023, 43(6): BSR20222524.

[4] OLIPHANT K, ALLEN-VERCOE E. Macronutrient metabolism by the human gut microbiome: Major fermentation by-products and their impact on host health [J]. Microbiome, 2019, 7(1): 91.

[5] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis[J]. J Hepatol, 2018, 69(2): 406-460.

[6] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatic encephalopathy[J]. J Hepatol, 2022, 77(3): 807-824.

[7] SHAWCROSS D L, SHARIFI Y, CANAVAN J B, et al. Infection and systemic inflammation, not ammonia, are associated with Grade 3/4 hepatic encephalopathy, but not mortality in cirrhosis[J]. J Hepatol, 2011, 54(4): 640-649.

[8] CHOPYK D M, GRAKOUI A. Contribution of the intestinal microbiome and Gut barrier to hepatic disorders [J]. Gastroenterology, 2020, 159(3): 849-863.

[9] EFREMOVA I, MASLENNIKOV R, MEDVEDEV O, et al. Gut microbiota and biomarkers of intestinal barrier damage in cirrhosis[J]. Microorganisms, 2024, 12(3):463.

[10] RIORDAN S M, DUNCOMBE V M, THOMAS M C, et al. Small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, and non-alcoholic steatohepatitis[J]. Gut, 2002, 50(1): 136-138.

[11] LI F C, FAN Y C, LI Y K, et al. Plasma diamine oxidase level predicts 6-month readmission for patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis [J]. Virol J, 2019, 16(1): 115.

[12] JAIN L, SHARMA B C, SHARMA P, et al. Serum endotoxin and inflammatory mediators in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy[J]. Dig Liver Dis, 2012, 44(12): 1027-1031.

[13] BUTTERWORTH R F. Hepatic encephalopathy: A central neuroinflammatory disorder? [J]. Hepatology, 2011, 53(4): 1372-1376.

[14] SOLGA S F DIEHL A M. Gut flora-based therapy in liver disease? The liver cares about the gut[J]. Hepatology, 2004, 39(5): 1197-1200.

[15] DHIMAN R K. Gut microbiota and hepatic encephalopathy[J]. Metab Brain Dis, 2013, 28(2): 321-326.

（2025-10-19 收稿）
编辑　孙孝云