

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.17.010

网络首发 http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20190510.1533.004.html(2019-05-13)

NEC 新生儿发病危险因素分析及血清 I-FABP、CRP、IL-8 水平变化*

周川¹, 宋红¹, 李晶晶¹, 冯晓霞¹, 冯百岁^{2△}

(郑州大学第二附属医院:1. NICU; 2. 消化内科 450014)

[摘要] **目的** 探讨新生儿坏死性小肠结肠炎(NEC)发病的危险因素,并观察患儿血清肠脂肪酸结合蛋白(I-FABP)、C反应蛋白(CRP)和白细胞介素-8(IL-8)水平变化及临床意义。**方法** 选取2014年5月至2016年5月该院收治的87例NEC新生儿(观察组)和120例患有黄疸的非NEC新生儿(对照组)为研究对象,对两组新生儿NEC发病危险因素进行统计分析,检测两组新生儿血清I-FABP、CRP及IL-8水平,并采用受试者工作特征(ROC)曲线判断各指标在NEC诊断中的价值。**结果** 两组新生儿产时窒息、母乳喂养、新生儿呼吸窘迫综合征、肠道畸形及服用微生物制剂比例比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。观察组新生儿血清I-FABP、CRP及IL-8水平均明显高于对照组($P < 0.05$),且观察组中随着病变分期的增加,患儿血清I-FABP、CRP及IL-8水平也明显升高($P < 0.05$)。ROC曲线分析显示,I-FABP、CRP、IL-8诊断NEC的最佳临界值为I-FABP $> 1.27 \mu\text{g/L}$ 、CRP $> 9.23 \text{ mg/L}$ 、IL-8 $> 16.84 \text{ ng/L}$,三者诊断灵敏度分别为75.90%、86.20%、65.50%,特异度分别为90.00%、65.00%、70.00%。**结论** 产时窒息及合并症是NEC发病的危险因素;血清I-FABP、CRP及IL-8水平检测对NEC的诊断和病变分期判断具有一定参考价值。

[关键词] 坏死性小肠结肠炎;新生儿;肠脂肪酸结合蛋白;C反应蛋白;白细胞介素8**[中图分类号]** R722.19**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2019)17-2923-03**Risk factors of neonatal necrotizing enterocolitis and changes of serum I-FABP, CRP, IL-8***ZHOU Chuan¹, SONG Hong¹, LI Jingjing¹, FENG Xiaoxia¹, FENG Baisui^{2△}

(1. NICU; 2. Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450014, China)

[Abstract] **Objective** To explore the risk factors of neonatal necrotizing enterocolitis (NEC), and observe the serum fatty acid binding protein (I-FABP), C reactive protein (CRP) and Interleukin-8 (IL-8) levels and their clinical significance. **Methods** A total of 87 neonates with NEC (the observation group) and 120 neonates without NEC (the control group) in this hospital from May 2014 to May 2016 were enrolled in this study. The risk factors of NEC were analyzed. Levels of I-FABP, CRP and IL-8 were detected in the two groups and the diagnosis values were analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** There were significant differences in rates of intrapartum asphyxia, breast feeding, respiratory distress syndrome, intestinal deformity and probiotics usage between the two groups ($P < 0.05$). The levels of serum I-FABP, CRP and IL-8 in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). And the levels of I-FABP, CRP and IL-8 significantly increased with the increase of pathological stage in the observation group ($P < 0.05$). ROC curve showed the best cutoff value of I-FABP, CRP, IL-8 as predicting factors for diagnosing NEC were I-FABP $> 1.27 \mu\text{g/L}$, CRP $> 9.23 \text{ mg/L}$, IL-8 $> 16.84 \text{ ng/L}$ with sensitivity 75.90%, 86.20%, 65.50% and specificity 90.00%, 65.00%, 70.00%, respectively. **Conclusion** Asphyxia and its comorbidities are risk factors for NEC. The detection of serum I-FABP, CRP and IL-8 levels has certain reference value for the diagnosis of NEC and the judgment of lesion stage.

[Key words] necrotizing enterocolitis; neonate; intestinal fatty acid binding protein; c reactive protein; interleukin-8

新生儿坏死性小肠结肠炎(necrotizing enterocolitis, NEC)是新生儿早期常见的危重急症,多发于早

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81070288, 81270452);河南省医学科技攻关计划项目(201502015);河南省自然科学基金项目(162300410268);河南省卫生计生科技创新型人才特聘学科带头人项目(豫卫科[2016]32号);河南省医学科技攻关计划项目(182102310599)。

作者简介:周川(1985-),主治医师,硕士,主要从事新生儿重症医学研究。△ 通信作者, E-mail: fengbaisui123@163.com。

产儿和低体质量儿,病死率为 20%~30%^[1-2]。NEC 的主要特征为胃肠道缺血坏死,其早期症状不典型,病情发展较快,严重影响患儿的生命健康。目前对 NEC 的发病原因尚未完全明了,早期预防和及时诊治是降低发病率,提高预后的关键^[3]。本研究对 87 例 NEC 新生儿及 120 例患有黄疸的非 NEC 新生儿临床资料进行统计,分析 NEC 发生的危险因素,并检测比较两组受试新生儿血清肠脂肪酸结合蛋白(intestinal fatty acid binding protein, I-FABP)、C 反应蛋白(C reactive protein, CRP)和白细胞介素 8(interleukin-8, IL-8)水平,探讨各因子在 NEC 诊断中的价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2014 年 5 月至 2016 年 5 月本院收治的 87 例 NEC 新生儿为观察组,入选患者均符合第 4 版《实用新生儿》中的诊断标准,临床表现为体温不稳、喂养困难、呕吐、腹泻腹胀、便血等^[4],其中男 48 例,女 39 例;日龄 2~24 d,平均(12.8±7.2)d; NEC I 期 42 例,II 期 33 例,III 期 12 例。另选取同期住院的 120 例患有黄疸非 NEC 新生儿为对照组,其中男 63 例,女 57 例;日龄 3~31 d,平均(13.1±7.3)d。两组新生儿均排除患有严重先天性缺陷、全身炎症综合征、休克及遗传代谢疾病。两组新生儿性别、日龄等资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会审核通过,受试患儿家属均对本研究知情同意。排除标准:患有胃肠道畸形、肠道受损、感染性腹泻、中毒性肠麻痹等胃肠道疾病的患儿;患有败血症或严重贫血;患有严重感染;患者心脏、脑、肾或呼吸道等先天性畸形的患儿。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 采用调查表方式收集两组受试新生儿临床资料,(1)围生期资料:分娩方式、产时窒息史、喂养方式;(2)NEC 发病前合并症:新生儿呼吸窘迫综合征(NRDS),肠道畸形;(3)发病前有无服用微生物制剂等。

1.2.2 标本收集与检测 两组新生儿均于入院次日清晨采集静脉血 5 mL,室温放置 30 min,4℃下 3 000 r/min 离心 10 min,分离上层血清。采用酶联免疫吸附测定(ELISA)法检测血清 I-FABP、IL-8 水平,其中 I-FABP 试剂盒购自上海远慕生物科技有限公司,IL-8 检测试剂盒购自上海希美生物公司;采用免疫比浊法检测血清 CRP 水平,检测试剂盒购自武汉华美生物有限公司。本研究所有操作均有专人按照说明书进行。

1.3 统计学处理 应用 SPSS19.0 软件包进行统计分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。绘制受试者工作特征(ROC)曲线,根据 Youden 值判断 I-FABP、CRP 和 IL-8 的最

佳诊断值,分析各指标对 NEC 的诊断价值。

2 结果

2.1 两组新生儿危险因素分析 观察组新生儿产时窒息、NRDS、肠道畸形发生率明显高于对照组,母乳喂养、服用微生物制剂所占比例明显低于对照组,两组比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组剖宫产率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 两组新生儿危险因素发生率比较[n(%)]

影响因素	观察组(n=87)	对照组(n=120)	χ^2	P
剖宫产	25(28.74)	38(31.67)	0.212	0.759
产时窒息	16(18.39)	7(5.83)	6.818	0.015
母乳喂养	17(19.54)	50(41.67)	11.314	0.001
NRDS	11(12.64)	4(3.33)	6.793	0.016
肠道畸形	30(34.48)	6(5.00)	26.788	0.000
微生物制剂	37(42.53)	85(70.83)	15.993	0.000

2.2 两组新生儿血清 I-FABP、CRP 及 IL-8 水平比较 观察组新生儿血清 I-FABP、CRP 及 IL-8 水平明显高于对照组,两组比较差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组新生儿血清相关指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	I-FABP($\mu\text{g/L}$)	CRP(mg/L)	IL-8(ng/L)
观察组	87	1.51±0.29	36.72±27.54	19.39±6.75
对照组	120	1.07±0.22	7.42±4.85	14.71±4.68
t		12.451	8.942	6.723
P		0.000	0.000	0.000

2.3 不同病变分期 NEC 新生儿血清 I-FABP、CRP 及 IL-8 水平比较 不同病变分期 NEC 新生儿血清 I-FABP、CRP 及 IL-8 水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);随着 NEC 病变分期的增加,患儿血清 I-FABP、CRP 及 IL-8 水平也明显升高,见表 3。

表 3 NEC 不同分期新生儿血清相关指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	I-FABP($\mu\text{g/L}$)	CRP(mg/L)	IL-8(ng/L)
I 期	42	1.14±0.21	12.32±4.49	16.38±4.19
II 期	33	1.58±0.26	44.31±23.64	20.92±4.82
III 期	12	1.77±0.29	101.24±30.42	25.73±4.95
F		15.711	111.742	23.314
P		0.000	0.000	0.000

2.4 I-FABP、CRP 及 IL-8 对 NEC 的诊断价值 血清 I-FABP 诊断 NEC 的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.893,其最佳临界值为 I-FABP>1.27 $\mu\text{g/L}$,诊断灵敏度为 75.90%,特异度为 90.00%;CRP 诊断的 AUC 为 0.843,其最佳临界值为 CRP>9.23 mg/L,灵敏度为 86.20%,特异度为 65.00%;IL-8 诊断的 AUC 为 0.727,最佳诊断临界值为 IL-8>16.84 ng/L,灵敏度为 65.50%,特异度为 70.00%,见表 4、图 1。

表 4 I-FABP、CRP 及 IL-8 对 NEC 的诊断价值

项目	最佳临界值	灵敏度(%)	特异度(%)	Youden 指数	AUC	95%CI
I-FABP($\mu\text{g/L}$)	>1.20	75.90	90.00	0.659	0.893	0.849~0.936
CRP(mg/L)	>9.23	86.20	65.00	0.512	0.843	0.792~0.893
IL-8(ng/L)	>16.84	65.50	70.00	0.355	0.727	0.659~0.796

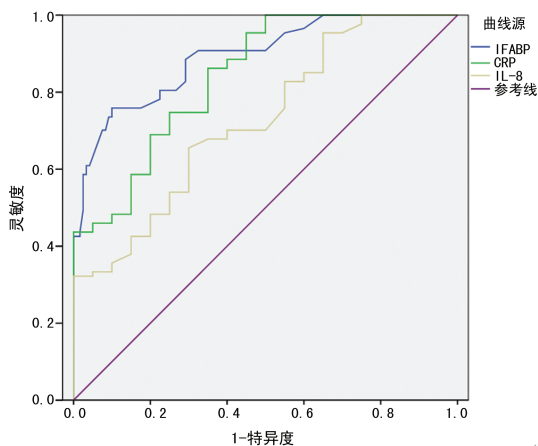


图 1 I-FABP、CRP 及 IL-8 的 ROC 曲线

3 讨 论

NEC 是新生儿消化系统的严重疾病,其发病凶险,病死率高,是导致新生儿死亡的重要原因^[5]。目前研究认为,NEC 是新生儿胃肠道对多种危险因素产生的最终反应,受多种因素的影响^[3,6]。本研究结果显示,观察组新生儿产时窒息、NRDS、肠道畸形发生率明显高于对照组($P < 0.05$),提示产时窒息及新生儿合并症是导致 NEC 的重要危险因素。其原因可能是由于新生儿胃肠道发育尚不成熟,产时窒息及合并症会导致机体血液防御性分布,肠黏膜血流减少至正常的 35%~50%,胃肠蠕动减慢,细菌在肠黏膜定植,引发严重炎症^[7];另外,窒息和合并症新生儿经积极抢救治疗后,肠组织血流灌注恢复,大量自由基和坏死物进入血液循环,可导致更为严重的炎症反应和代谢障碍,从而诱发 NEC^[8-9]。本研究中观察组新生儿母乳喂养、服用微生物制剂所占比例明显低于对照组($P < 0.05$),提示母乳喂养和微生物制剂是 NEC 的保护因素。母乳是新生儿最理想的食物,含有多种肠道黏膜代谢的必需氨基酸,对维持肠黏膜结构完整性具有一定作用;新生儿出生时肠道内无细菌定植,微生物制剂则能够为新生儿提供乳杆菌、双歧杆菌等有益菌,改善肠黏膜屏障功能,从而可预防新生儿 NEC 的发生^[10]。

NEC 的早期症状不典型,临床上主要依据病理表现和影像学特征进行诊断,缺乏可靠的生物诊断标志物^[11]。I-FABP 是肠黏膜上皮细胞中的一种小分子可溶性蛋白,可作为早期肠缺血损伤的理想生物学指标,具有较好的特异性^[12]。小肠缺血损伤早期,由于细胞通透性增加,I-FABP 进入血液循环,导致其水平

迅速升高,因此血清 I-FABP 水平有助于判断肠黏膜损伤程度^[13]。CRP 是临床上广泛应用的炎症标志物,当机体感染或组织损伤引发炎症时,血清中 CRP 水平迅速升高^[14]。IL-8 是一种多功能细胞因子,参与机体各类炎症反应的调节过程^[15]。本研究结果显示,观察组新生儿血清 I-FABP、CRP 及 IL-8 水平均明显高于对照组($P < 0.05$),且随着病变分期的增加,NEC 新生儿血清各指标因子水平也明显提高;说明 I-FABP、CRP 及 IL-8 在疾病的发生过程中具有重要作用,同时参与 NEC 的进展过程。另外,本研究还应用 ROC 曲线分析各指标对 NEC 的诊断价值,结果发现,I-FABP、CRP 及 IL-8 对 NEC 均具有较高的诊断价值,其中以血清 I-FABP 的效能最佳,其诊断灵敏度为 75.90%,特异度为 90.00%,最佳诊断临界值为 I-FABP > 1.27 $\mu\text{g/L}$;其次为 CRP,诊断灵敏度为 86.20%,特异度为 65.00%,其最佳诊断临界值为 CRP > 9.23 mg/L;IL-8 的诊断效能较差,其诊断灵敏度为 65.50%,特异度为 70.00%,最佳诊断临界值为 IL-8 > 16.84 ng/L。血清 I-FABP 的特异度与灵敏度较高,有助于 NEC 的早期诊断与病情评估。

综上所述,围生期窒息和新生儿合并症是导致 NEC 发生的高危因素,母乳喂养和早期服用微生物制剂有助于降低 NEC 的发生。NEC 新生儿血清中 I-FABP、CRP 及 IL-8 呈高表达状态,三者变化水平对 NEC 进展可能具有预示作用,血清 I-FABP、CRP 和 IL-8 检测有助于临床上 NEC 的诊断,且以 I-FABP 检测对 NEC 的诊断价值更高。

参考文献

- [1] MARKEL T A, ENGELSTAD H, POINDEXTER B B. Predicting disease severity of necrotizing enterocolitis: how to identify infants for future novel therapies[J]. J Clin Neonatol, 2014, 3(1): 1-9.
- [2] HULL M A, FISHER J G, GUTIERREZ I M, et al. Mortality and management of surgical necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates: a prospective cohort study[J]. J Am Coll Surg, 2014, 218(6): 1148-1155.
- [3] GEPHART S M, MCGRATH J M, EFFKEN J A, et al. Necrotizing enterocolitis risk: state of the science[J]. Adv Neonatal Care, 2012, 12(2): 77-89.
- [4] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学[M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 477-483.
- [5] LU P, SODHI C P, HACKAM D J. Toll-like receptor regulation of intestinal development and(下转第 2930 页)

- (NT-pro-BNP and BNP) predict short-term mortality in end-stage heart failure patients treated with nesiritide [J]. *Am J Cardiol*, 2005, 96(6): 837-841.
- [15] ELKAYAM U, AKHTER M W, LIU M, et al. Assessment of renal hemodynamic effects of nesiritide in patients with heart failure using intravascular doppler and quantitative angiography[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2008, 1(6): 765-771.
- [16] LIU J M, XIE Y N, GAO Z H, et al. Brain natriuretic peptide for prevention of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention or coronary angiography[J]. *Canad J Cardiol*, 2014, 30(12): 1607-1612.
- [17] SACKNER-BERNSTEIN J D, SKOPICKI H A, AARONSON K D. Risk of worsening renal function with nesiritide in patients with acutely decompensated heart failure[J]. *Circulation*, 2005, 111(12): 1487-1491.
- [18] MEHRA M R, MCCLUSKEY T, BARR M, et al. Rationale, design, and methods for the Transplant-Eligible Management of Congestive Heart Failure (TMAC) trial; a multicenter clinical outcomes trial using nesiritide for TMAC[J]. *Am Heart J*, 2007, 153(6): 932-940.
- [19] D'SOUZA S P, YELLON D M, MARTIN C, et al. B-type natriuretic peptide limits infarct size in rat isolated hearts via k(ATP) channel opening[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2003, 284(5): 1592-1600.
- [20] INVESTIGATORS P C F. Intravenous nesiritide vs nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure; a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2002, 287(11): 1489-1498.
- [21] MAEDA K, TAKAYOSHI T, WADA A, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction[J]. *Am Heart J*, 1998, 135(5): 825-832.
- [22] 沈璐华, 赵树梅. 老年人肾功能不全与心力衰竭[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2007, 6(6): 379-381.
- [23] LI J J, FANG C H. C-reactive protein is not only an inflammatory marker but also a direct cause of cardiovascular diseases[J]. *Med Hypotheses*, 2004, 62(4): 499-506.
- [24] JENSEN K T, CARSTENS J, PEDERSEN E B. Effect of BNP on renal hemodynamics, tubular function and vasoactive hormones in humans[J]. *Am J Physiol*, 1998, 274(2): 63-72.
- [25] NISHIZAKI F, TOMITA H, YOKOYAMA H, et al. Re-evaluation of T-wave from day 2 to day 4 after successful percutaneous coronary intervention predicts chronic cardiac systolic dysfunction in patients with first anterior acute myocardial infarction[J]. *Heart Vessels*, 2013, 28(6): 704-713.
- [26] MEHRAN R, NIKOLSKY E. Contrast-induced nephropathy: Definition, epidemiology, and patients at risk[J]. *Kidney Int Suppl*, 2006, 69(100): 11-15.

(收稿日期: 2019-01-02 修回日期: 2019-04-08)

(上接第 2925 页)

- inflammation in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis[J]. *Pathophysiology*, 2014, 21(1): 81-93.
- [6] AL TAWIL K, SUMAILY H, AHMED I A, et al. Risk factors, characteristics and outcomes of necrotizing enterocolitis in late preterm and term infants[J]. *J Neonatal Perinatal Med*, 2013, 6(2): 125-130.
- [7] ALFALEH K M, BASSLER D. Cochrane review: probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants[J]. *Evid Based Child Health*, 2019, 5(1): 339-368.
- [8] REISINGER K W, ZEE D C, BREUWERS H A, et al. Noninvasive measurement of fecal calprotectin and serum amyloid A combined with intestinal fatty acid-binding protein in necrotizing enterocolitis[J]. *J Pediatr Surg*, 2012, 47(9): 1640-1645.
- [9] CILIEBORG M S, BOYE M, SANGILD P T. Bacterial colonization and gut development in preterm neonates[J]. *Early Hum Dev*, 2012, 88(Suppl 1): S41-49.
- [10] 陆妹, 朱小瑜, 刘登礼, 等. 新生儿坏死性小肠结肠炎危险因素临床分析[J]. *中国新生儿科杂志*, 2012, 27(6): 382-385.
- [11] MUCHANTEF K, EPELMAN M, DARGE K, et al. Sonographic and radiographic imaging features of the neonate with necrotizing enterocolitis: correlating findings with outcomes[J]. *Pediatr Radiol*, 2013, 43(11): 1444-1452.
- [12] BHATIA A M, STOLL B J, CISMOWSKI M J, et al. Cytokine levels in the preterm infant with neonatal intestinal injury[J]. *Am J Perinatol*, 2014, 31(6): 489-496.
- [13] SCHURINK M, KOOI E M, HULZEBOS C V, et al. Intestinal fatty acid-binding protein as a diagnostic marker for complicated and uncomplicated necrotizing enterocolitis: a prospective cohort study[J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0121336.
- [14] POURCYROUS M, KORONES S B, YANG W, et al. C-reactive protein in the diagnosis, management, and prognosis of necrotizing enterocolitis[J]. *Pediatrics*, 2005, 116(5): 1064-1069.
- [15] 田佳怡, 朱彤, 王健, 等. CD14 和 IL-8 基因多态性与新生儿坏死性小肠结肠炎易感性的关联性分析[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2016, 42(5): 958-962.

(收稿日期: 2018-11-22 修回日期: 2019-04-12)