

血清 HMGB1 及 PCT 水平检测对新生儿坏死性小肠结肠炎诊断和病情评估的价值

付彬彬, 王文芳, 叶婷婷, 韩燕媚, 邱小翠 (海口市妇幼保健院检验科, 海口 570100)

摘要: **目的** 探讨血清高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group box protein 1, HMGB1) 及降钙素原 (procalcitonin, PCT) 水平对新生儿坏死性小肠结肠炎 (necrotizing enterocolitis, NEC) 诊断和病情评估的价值。 **方法** 选取 2017 年 1 月~2020 年 3 月海口市妇幼保健院收治的 75 例新生儿 NEC 作为病例组和 60 例健康新生儿作为对照组。75 例 NEC 新生儿根据修正 Bell 分期分为 I 期 ($n=28$), II 期 ($n=37$) 和 III 期 ($n=10$), 根据 75 例患儿 30 天的预后情况, 将其分为存活组 ($n=58$) 和死亡组 ($n=17$)。对照组于出生 3 天后、病例组于治疗前检测血清 HMGB1 及 PCT 水平变化。应用 ROC 曲线分析血清 HMGB1 及 PCT 水平对新生儿 NEC 诊断及病情评估的价值。 **结果** 病例组血清 HMGB1 ($15.60 \pm 4.85 \mu\text{g/L}$ vs $3.18 \pm 1.14 \mu\text{g/L}$) 及 PCT ($1.74 \pm 0.92\text{ng/ml}$ vs $0.03 \pm 0.01 \text{ng/ml}$) 水平明显高于对照组 ($t=13.628, 10.427, P<0.05$)。死亡组血清 HMGB1 ($24.50 \pm 7.13 \mu\text{g/L}$ vs $9.24 \pm 3.18 \mu\text{g/L}$) 及 PCT ($3.02 \pm 1.35\text{ng/ml}$ vs $0.85 \pm 0.38 \text{ng/ml}$) 水平明显高于存活组 ($t=16.217, 12.308, P<0.05$), 差异均有统计学意义。II~III 期血清 HMGB1 ($20.16 \pm 6.37 \mu\text{g/L}$ vs $10.54 \pm 3.20 \mu\text{g/L}$) 及 PCT ($2.85 \pm 1.30\text{ng/ml}$ vs $0.94 \pm 0.42 \text{ng/ml}$) 水平均明显高于 I 期, 差异均有统计学意义 ($t=8.263, 7.624$, 均 $P<0.05$)。ROC 曲线分析显示, HMGB1 及 PCT 两项联合诊断新生儿 NEC 的曲线下面积 (0.872, 95%CI: 0.814~0.930) 最大, 其敏感度和特异度较高, 分别为 87.4% 和 83.5%。HMGB1 及 PCT 两项联合预测新生儿 NEC 死亡的曲线下面积 (0.893, 95%CI: 0.836~0.952) 最大, 其敏感度和特异度较高, 分别为 89.0% 和 86.4%。 **结论** 血清 HMGB1 及 PCT 水平在新生儿 NEC 中明显升高, 且与患儿病情严重程度相关, 两项联合检测对新生儿 NEC 诊断及病情评估具有一定价值。

关键词: 新生儿; 坏死性小肠结肠炎; 高迁移率族蛋白 B1; 降钙素原

中图分类号: R725.7; R446.112 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2021) 06-087-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2021.06.018

Value of Serum HMGB1 and PCT Levels in Diagnosis and Evaluation of Neonatal Necrotizing Enterocolitis

FU Bin-bin, WANG Wen-fang, YE Ting-ting, HAN Yan-mei, QIU Xiao-cui

(Department of Clinical Laboratory, Haikou Maternal and Child Health Hospital, Haikou 570100, China)

Abstract: Objective To explore the value of serum high mobility group box protein B1 (HMGB1) and procalcitonin (PCT) levels in the diagnosis and disease assessment of neonatal necrotizing enterocolitis (NEC). **Methods** The 75 cases of neonatal NEC admitted to Haikou Maternal and Child Health Hospital from January 2017 to March 2020 were selected as case group and 60 healthy neonates as control group. 75 NEC neonates were divided into I stage ($n=28$), II stage ($n=37$) and III stage ($n=10$) according to modified bell stage. According to the prognosis of 75 neonates at 30 days, they were divided into survival group ($n=58$) and death group ($n=17$). The changes of serum HMGB1 and PCT levels were detected before treatment in the case group and three days after birth in the control group. The value of serum HMGB1 and PCT levels in diagnosis and disease assessment of neonatal NEC was analyzed by ROC curve. **Results** The serum levels of HMGB1 ($15.60 \pm 4.85 \mu\text{g/L}$ vs $3.18 \pm 1.14 \mu\text{g/L}$) and PCT ($1.74 \pm 0.92\text{ng/ml}$ vs $0.03 \pm 0.01\text{ng/ml}$) in the case group were significantly higher than those in the control group ($t=13.628, 10.427, P<0.05$). The serum levels of HMGB1 ($24.50 \pm 7.13 \mu\text{g/L}$ vs $9.24 \pm 3.18 \mu\text{g/L}$) and PCT ($3.02 \pm 1.35\text{ng/ml}$ vs $0.85 \pm 0.38 \text{ng/ml}$) in the death group were significantly higher than those in the survival group ($t=16.217, 12.308, P<0.05$), the differences were statistically significant, respectively. The serum levels of HMGB1 ($20.16 \pm 6.37 \mu\text{g/L}$ vs $10.54 \pm 3.20 \mu\text{g/L}$) and PCT ($2.85 \pm 1.30\text{ng/ml}$ vs $0.94 \pm 0.42\text{ng/ml}$) in II-III stage were significantly higher than those in I stage, the difference was statistically significant ($t=8.263, 7.624$, all $P<0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve (0.872, 95% CI: 0.814~0.930) of the combined diagnosis of HMGB1 and PCT for neonatal NEC was the largest, with a higher sensitivity and specificity of 87.4% and 83.5%. The area under the curve (0.893, 95% CI: 0.836~0.952) of HMGB1

作者简介: 付彬彬 (1981-), 女, 本科, 主管检验师, 主要从事临床检验诊断研究, E-mail: qq30234650@163.com。

and PCT combined to predict neonatal NEC death was the largest, with a higher sensitivity and specificity of 89.0% and 86.4%.

Conclusion Serum levels of HMGB1 and PCT were significantly increased in neonatal NEC, and were related to the severity of the disease. The combined detection of HMGB1 and PCT was valuable for the diagnosis and disease assessment of neonatal NEC.

Keywords: neonatal; necrotizing enterocolitis; high mobility group box protein B1; procalcitonin

坏死性小肠结肠炎 (necrotizing enterocolitis, NEC) 是常见的新生儿严重疾病, 其病情进展迅速、预后较差、病死率较高^[1-2]。寻找一种早期诊断、准确评估新生儿 NEC 预后的生物学指标对患儿的救治具有重大帮助。高迁移率族蛋白 B1 (high mobility protein B1, HMGB1) 是一种重要的炎症递质和致炎细胞因子, 在炎症性肠病患者中明显升高, 能够反映肠道黏膜上皮损伤情况^[3]。降钙素原 (procalcitonin, PCT) 是降钙素的前体蛋白, 对消化道穿孔及感染性疾病具有较好的诊断价值和预警作用, 在 NEC 的变化有重要临床意义^[4]。本研究检测血清 HMGB1 及 PCT 水平在 NEC 患儿中的情况, 分析 HMGB1, PCT 对新生儿 NEC 诊断及预后的价值。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取海口市妇幼保健院在 2017~2020 年收治的新生儿 NEC 75 例, 其中男性 47 例, 女性 28 例, 胎龄 33~40 (36.30 ± 1.40) 周。纳入标准: 新生儿 NEC 的诊断符合《实用新生儿学》(4 版) 标准^[5]; 排除标准: 并发其他消化系统疾病。另选取 60 例健康足月新生儿作为对照组, 其中男性 36 例, 女性 24 例, 胎龄 37~41 (38.20 ± 1.70) 周。

表 1 三组血清 HMGB1 及 PCT 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组 (n=60)	病例组 (n=75)	存活组 (n=58)	死亡组 (n=17)	F	P
HMGB1 ($\mu\text{g/L}$)	3.18 ± 1.14	15.60 ± 4.85	9.24 ± 3.18	24.50 ± 7.13	11.720	<0.001
PCT (ng/ml)	0.03 ± 0.01	1.74 ± 0.92	0.85 ± 0.38	3.02 ± 1.35	9.852	<0.001

2.2 各期 NEC 患儿血清 HMGB1 及 PCT 水平比较 与 I 期比较, II ~ III 期血清 HMGB1 (10.54 ± 3.20 $\mu\text{g/L}$ vs 20.16 ± 6.37 $\mu\text{g/L}$) 及 PCT (0.94 ± 0.42 ng/ml vs 2.85 ± 1.30 ng/ml) 水平明显升高, 差异有统计学意义 ($t=8.263, 7.624$, 均 $P < 0.05$)。

2.3 HMGB1 及 PCT 对新生儿 NEC 的诊断价值 见

表 2 HMGB1 及 PCT 对新生儿 NEC 的诊断价值 (%)

项目	最佳截值	AUC (95%CI)	敏感度	特异度	阳性预测值	阴性预测值	阳性似然比	阴性似然比
HMGB1	8.92 $\mu\text{g/L}$	0.808 (0.751 ~ 0.870)	81.0	75.8	78.4	78.0	3.347	0.251
PCT	0.73 ng/ml	0.717 (0.655 ~ 0.774)	71.2	68.0	70.6	69.4	2.225	0.424
两项联合	-	0.872 (0.814 ~ 0.930)	87.4	83.5	86.0	85.0	5.297	0.151

2.4 HMGB1 及 PCT 预测新生儿 NEC 死亡的价值 见表 3 和图 2。HMGB1 及 PCT 两项联合预测新生儿 NEC 死亡的曲线下面积 (0.893, 95%CI: 0.836~0.952)

各组性别、胎龄比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。本研究与患儿家属签署知情同意书。

1.2 仪器与试剂 Getein1100 免疫荧光定量分析仪, PCT 试剂为基蛋生物科技股份有限公司, HMGB-1 水平试剂为美国 R&D 公司。

1.3 方法 根据修正 Bell 分期^[5], 将 75 例 NEC 患儿分为 I 期 28 例, II 期 37 例, III 期 10 例。根据 75 例患儿 30 天的预后情况, 分为存活组 58 例和死亡组 17 例。采用酶联免疫吸附法检测血清 HMGB-1 水平, 干式免疫荧光法检测血清 PCT 水平。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 20.0 统计, 计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组间比较采用方差分析, 组间比较采用 t 检验。计数资料采用 χ^2 检验。HMGB1 及 PCT 对新生儿 NEC 诊断及预后的价值应用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组血清 HMGB1 及 PCT 水平与对照组比较 见表 1。与对照组比较, 病例组血清 HMGB1 及 PCT 水平明显升高 ($t=13.628, 10.427, P < 0.05$)。死亡组血清 HMGB1 及 PCT 水平明显高于存活组 ($t=16.217, 12.308, P < 0.05$), 差异均有统计学意义。

表 2 和图 1。HMGB1 及 PCT 两项联合诊断新生儿 NEC 的曲线下面积 (0.872, 95%CI: 0.814~0.930) 明显高于单项 HMGB1 (0.808, 95%CI: 0.751~0.870) 及 PCT (0.717, 95%CI: 0.655~0.774), 其敏感度和特异度分别为 87.4% 和 83.5%。

明显高于单项 HMGB1 (0.816, 95%CI: 0.755~0.874) 及 PCT (0.735, 95%CI: 0.673~0.793), 其敏感度和特异度分别为 89.0% 和 86.4%。

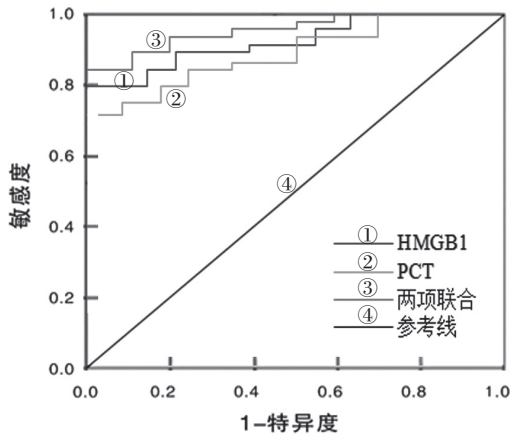


图1 HMGB1及PCT诊断新生儿NEC的ROC曲线

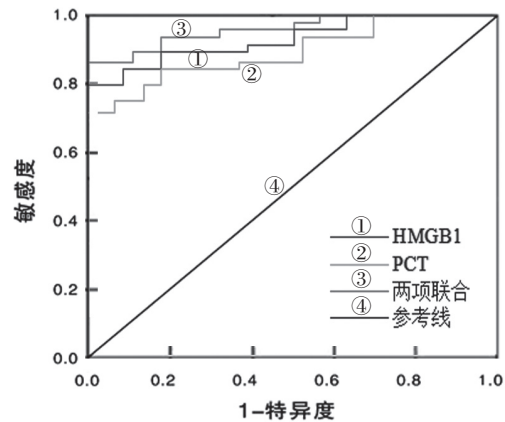


图2 HMGB1及PCT预测新生儿NEC死亡的ROC曲线

表4 HMGB1及PCT预测新生儿NEC死亡的价值(%)

项目	最佳截值	AUC (95%CI)	敏感度	特异度	阳性预测值	阴性预测值	阳性似然比	阴性似然比
HMGB1	19.30 $\mu\text{g/L}$	0.816 (0.755 ~ 0.874)	82.4	76.3	79.2	78.6	3.477	0.231
PCT	2.27ng/ml	0.735 (0.673 ~ 0.793)	74.8	69.7	72.5	71.8	2.469	0.362
两项联合	-	0.893 (0.836 ~ 0.952)	89.0	86.4	90.3	85.7	6.544	0.127

3 讨论

新生儿NEC是新生儿期常见的严重消化系统疾病,其发生与肠道菌群失调、免疫应答异常、缺血缺氧等多种因素的综合作用相关,是导致新生儿死亡的重要病因之一^[6-7]。当前,如何早期准确的诊断及评估新生儿NEC的预后是研究的重点问题。HMGB1作为一种促炎性细胞因子新型指标,与肠道受损的发生有关^[8]。PCT是降钙素的前肽物质,在机体受到细菌感染后显著升高,其升高程度与感染的严重程度密切相关,是临床上诊断炎症感染性疾病的常用指标^[9]。有研究指出,血清PCT水平可在新生儿出生后出现生理性升高,其升高持续时间较短,很快降低到正常水平,而NEC患儿血清PCT水平表现出长时间的升高,因此血清PCT水平检测对鉴别诊断NEC具有较好的帮助^[10]。

本研究中血清HMGB1及PCT水平病例组明显高于对照组,提示NEC患儿血清HMGB1及PCT水平较高,在NEC的发生发展中具有重要作用。本研究显示,血清HMGB1及PCT水平Ⅱ~Ⅲ期明显高于Ⅰ期,HMGB1及PCT水平死亡组较存活组明显升高,提示HMGB1及PCT水平高的NEC患儿,病情较重,死亡发生的可能性越大。黄玲等^[11]研究显示,NEC患儿血清PCT水平明显高于对照组,且随着病情进展,血清PCT水平上升越明显,PCT对NEC的早期诊断、病情演变、随访治疗效果有一定的价值。郑泽兵等^[12]研究发现,新生儿NEC发病后1、6和12h血清PCT水平呈现出逐渐升高的趋势,血清PCT水平对新生儿NEC手术时机的判断具有一定意义,但应结合临床表现和其

他辅助检查结果综合考虑。本研究ROC曲线显示, HMGB1及PCT联合诊断和预测NEC患儿死亡的效能最大,说明HMGB1及PCT是新生儿NEC诊断及病情评估的良好指标,两项联合检测对新生儿NEC诊断及病情评估具有较大的帮助。罗若谷等^[13]研究发现, HMGB1作为一种晚期重要炎症因子,随着NEC患儿病情恶化, HMGB1含量逐渐增高, HMGB1在NEC早期诊断及评估病情严重程度方面具有一定的临床价值。汪莉等^[14]研究显示,Ⅱ~Ⅲ期NEC患儿血清PCT水平高于对照组,血清PCT水平变化监测有助于Ⅱ~Ⅲ期NEC的早期诊断,可作为预测NEC病情严重程度的辅助指标。另有研究表明,血清PCT水平在NEC早期即升高,且与NEC患儿严重程度有关, PCT对NEC诊断及病情判断具有较好的指导价值^[15]。但本研究也存在不足,单中心研究且样本量较少,将在今后的研究中进行探讨。

总之, NEC患儿血清HMGB1及PCT水平明显升高,其高水平与患儿病情严重程度相关,两项联合诊断及预测对新生儿NEC病情具有很好的帮助,可能是新生儿NEC诊断及病情评估的生物学指标。

参考文献:

- [1] BELLODAS SANCHEZ J, KADROFSKE M. Necrotizing enterocolitis[J]. Neurogastroenterology and Motility, 2019, 31(3): e13569.
- [2] 李禄全, 郭露, 张忠珏, 等. 新生儿坏死性小肠结肠炎诊断及内科治疗进展[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2020, 35(11): 810-814.

(下转第171页)