

·专题·新生儿坏死性小肠结肠炎

降钙素原、白细胞介素6、C反应蛋白在新生儿坏死性小肠结肠炎手术时机选择中的应用研究

郑泽兵 刘远梅 张帆 金祝 毛羽晨 高明娟 汤成艳 王绘楠

【摘要】 目的 探讨降钙素原(procalcitonin, PCT)、白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)及C反应蛋白(C reactive protein, CRP)指导新生儿坏死性小肠结肠炎手术时机选择的临床应用价值。**方法** 选取遵义医学院附属医院131例患儿为研究对象,其中非手术组33例,手术组47例,对照组36例。采用电化学发光法和速率散射比浊法检测三组患儿起病后1 h、6 h、12 h血清PCT、IL-6、CRP浓度,对可能影响治疗方式选择的因素进行Logistic回归分析。通过ROC曲线评价PCT、IL-6、CRP三者对手术时机选择的作用。**结果** 三组患儿胎龄差异有统计学意义($P < 0.05$),其中手术组胎龄最低,其后依次为非手术组、对照组;手术组出生体重显著低于非手术组和对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),但非手术组与对照组出生体重差异没有统计学意义($P > 0.05$);三组间性别比例、发病时间差异无统计学意义($P > 0.05$)。合并症主要为低血糖、新生儿肺炎、低体重及窒息,三组间新生儿肺炎发生率及死亡率差异有统计学意义($P < 0.05$)。三组确诊时血清PCT、IL-6、CRP水平,手术组均显著高于非手术组和对照组($P < 0.05$)。同一监测时点组内,Bell分期从I到III期血清PCT、IL-6、CRP水平呈现出逐渐升高的趋势($P < 0.05$);同一Bell分期组内,发病后1 h、6 h、12 h血清PCT、IL-6、CRP水平呈现出逐渐升高的趋势($P < 0.05$);Bell分期与检测时间不存在交互效应($P > 0.05$),其中PCT、IL-6、CRP最高值均出现在发病后12 h组内 Bell 分期为III期的亚组中,最低值均出现在发病后1 h组内 Bell 分期为I期的亚组中。发病后6 h血清PCT($OR = 2.612, 95\% CI: 1.725 \sim 4.781$)、发病后6 h血清IL-6($OR = 1.896, 95\% CI: 1.439 \sim 3.234$)及发病后12 h血清CRP($OR = 1.330, 95\% CI: 1.004 \sim 2.314$)水平是NEC患儿是否选择手术治疗的主要影响因素。PCT 6 h、IL-6 6 h、CRP 12 h三个指标的ROC曲线下面积分别为0.86(95% CI: 0.768 ~ 0.934)、0.89(95% CI: 0.803 ~ 0.967)、0.73(95% CI: 0.652 ~ 0.806)。考虑到手术指征的严谨性,每项检查结果需结合95%医学参考值范围,因此最佳临界点分别为0.62(0.38 ~ 0.86) ng/mL、145.85(137.70 ~ 154.01) pg/mL、8.35(7.27 ~ 9.43) mg/L。**结论** PCT、IL-6、CRP水平对NEC手术时机的判断具有一定意义,但NEC患儿是否需要外科手术干预还应结合上述指标的医学参考值范围、临床表现和其他辅助检查结果。

【关键词】 小肠结肠炎,坏死性/外科学;小肠结肠炎,坏死性/病因学;降钙素原;白介素6;C反应蛋白;婴儿,新生

【中图分类号】 R722.1 R392.7

Applicable value of operative opportunity for procalcitonin, interleukin-6 and C-reactive protein in neonatal necrotizing enterocolitis. Zheng Zebing, Liu Yuanmei, Zhang Fan, Jin Zhu, MaoYuchen, Gao Mingjuan, Tang Chengyan, Wang Huilan. Department of General Pediatric Surgery & Thoracourological Surgery, Affiliated Hospital, Zunyi Medical College, Zunyi 563000, China. Corresponding author: Liu Yuanmei, Email: yuanmei16@aiyun.com

【Abstract】 Objective To explore the applicable values of operative opportunity for procalcitonin (PCT), interleukin-6 (IL-6) and C-reactive protein (CRP) in neonatal necrotizing enterocolitis (NEC). **Methods** A total of 31 hospitalized NEC children were divided into non-operative group ($n = 33$), operative

DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2019.05.005

基金项目:贵州省科技厅联合基金资助项目(编号:黔科合LH字[2017]7100号)

作者单位:遵义医学院附属医院小儿普胸泌外科(贵州省遵义市, 563000)

通信作者:刘远梅, Email: yuanmei16@aiyun.com

group ($n=47$) and control group ($n=36$) according to treatment options. The samples of PCT, IL-6 and CRP were collected at 1 h, 6 h and 12 h and analyzed by an automatic electrochemiluminescence (ECL) analyzer according to the Bell stage. Multivariable Logistic regression analysis was performed for the influencing factors of selecting treatment options. The diagnostic powers of three biomarkers were constructed by the curves of receiver operating characteristics (ROC). The effects of three biomarkers were evaluated for selecting surgical options.

Results Significant differences existed in gestational age among three groups ($P<0.05$). The gestational age of operative group was the lowest, followed by non-operative and control groups. The birth weight of operative group was significantly lower than that of non-operative and control groups ($P<0.05$). However, no significant difference existed in birth weight between non-operative group and control groups. No significant difference existed in gender ratio and onset time among three groups ($P>0.05$). The major complications were hypoglycemia, neonatal pneumonia, low body weight and asphyxia. The incidences of neonatal pneumonia and mortality were statistically significant in three groups ($P<0.05$). When three groups were diagnosed, the serum levels of PCT, IL-6 and CRP in operative group were significantly higher than those in non-operative and control groups ($P<0.05$). In the same monitoring time group, the serum levels of PCT, IL-6 and CRP in Bell stages I - III showed a gradual increase ($P<0.05$); within the same Bell staging group, at 1 h after onset, the serum levels of PCT, IL-6 and CRP showed a rising trend at 6/12 h ($P<0.05$). No interaction existed between different Bell stages and different detection timepoints ($P>0.05$). The highest value of CRP occurred in subgroup of Bell stage III in 12h group after onset and the lowest value appeared in subgroup of Bell stage I in 1 h group after onset. Serum PCT ($OR=2.612$, 95% $CI:1.725-4.781$) at 6 h after onset, serum IL-6 ($OR=1.896$, 95% $CI:1.439-3.234$) at 6 h after onset and serum CRP at 12 h after onset ($OR=1.330$). A significant increase in the level of 95% $CI:1.004-2.314$ was a major factor affecting operative choice. The areas under the ROC curve (AUC) of PCT 6 h, IL-6 6 h and CRP 12 h were 0.86 (95% $CI:0.768-0.934$), 0.89 (95% $CI:0.803-0.967$) and 0.73 (95% $CI:0.652-0.806$) respectively. Considering the rigor of operative indications, each test result needs to be combined with 95% medical reference range so that optimal critical point was 0.62 (0.38-0.86) ng/mL, 145.85 (137.70-154.01) pg/mL and 8.35 (7.27-9.43) mg/L.

Conclusion PCT, IL-6 and CRP levels have certain significance for operative timing of NEC. However, whether or not NEC children requires surgery should be considered in junctions with medical reference range, clinical manifestations and other auxiliary examination results.

【Key words】 Enterocolitis, Necrotizing/SU; Enterocolitis, Necrotizing/ET; Procalcitonin; Interleukin-6; C reactive protein; Infant, Newborn

新生儿坏死性小肠结肠炎(necrotizing enterocolitis, NEC)是新生儿期常见的消化道感染性疾病之一,早产、极低出生体重儿的发病率约为12%,极低出生体重儿NEC病死率达20%~30%^[1,2]。目前有关NEC的发病机制尚不清楚,其中早产被认为是最重要的危险因素,其他危险因素包括窒息、配方奶粉喂养、脓毒症、肠道缺血再灌注损伤、宫内生长发育迟缓等^[3,4]。NEC常见的临床表现包括腹胀、腹壁固定肠袢、腹壁颜色改变(呈红色或青紫色)、大便潜血、呼吸暂停、温度不稳定等,严重者可出现低血压、呼吸衰竭,甚至死亡。然而NEC早期临床表现没有很高的特异性,难以与新生儿其他胃肠道疾病鉴别。因此,在腹腔感染及严重肠坏死发生之前,如何通过简便、重复性高的诊断方法指导最佳治疗方式的选择是当前新生儿外科医师重点关注的问题。传统炎症指标C反应蛋白(C reactive pro-

tein, CRP)、血清淀粉样蛋白A(serum amyloid A, SAA)虽然敏感性高,但存在特异性低、发病后达到浓度峰值时间长等不足,因此难以对NEC进行早期诊断^[5,6]。降钙素原(procalcitonin, PCT)为监测细菌感染的一种特性指标,据报道降钙素原在早期辅助诊断NEC时兼具较好的灵敏度和特异性^[7]。白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)是参与脓毒症及脓毒血症发生过程的一种炎性介质,在机体发生炎症2~3 h后达到血浓度高峰,可作为机体感染后的一种监测指标。有研究曾分别报道血清PCT、IL-6、CRP在NEC诊断过程中的参考意义^[8],但未见将PCT、IL-6、CRP作为NEC手术治疗最佳时机决策依据的相关报道,因此本研究选择新生儿NEC为研究对象,探讨PCT、IL-6、CRP在指导NEC手术时机选择中的应用价值。

材料与方法

一、研究对象

选择遵义医学院附属医院2010年1月至2017年10月收治的NEC患儿作为研究对象, NEC的诊断标准: ①胃残奶增多、腹胀或呕吐咖啡样物、血便或大便潜血阳性、肠鸣音消失、腹部压痛阳性; ②体温不升或发热、呼吸暂停、代谢性酸中毒或血小板减少; ③肠充气或功能性肠梗阻、肠壁积气、气腹; ④肠壁增厚、肠蠕动消失、肠壁积液。根据修正的Bell标准对入选患儿进行分期^[9]。

纳入标准: ①确诊为NEC者; ②在了解研究目的后自愿参与本研究。排除标准: ①诊断不明确或疑似NEC者; ②合并其他消化道疾病(如腹泻、巨结肠、小肠结肠炎)者; ③其他感染性疾病者。按照病例对照设计原则,另选取同期诊断为一般感染导致脓毒血症(非NEC)的新生儿36例作为对照组。所有患儿血液标本的留取均征得患儿家属知情同意。

二、研究方法

分别于发病后1 h、6 h、12 h取患儿静脉血2 mL,室温放置2 h后置于离心管中,2 000 r/min离心10 min,吸取上层血清置于EP管并保存在-80℃低温环境中待测。按照仪器及试剂使用说明书进行操作,其中PCT、IL-6试剂购自瑞士罗氏诊断试剂公司,检测仪器为罗氏E170,检测方法为电化学发光定量法;CRP试剂购自美国贝克曼试剂公司,检测仪器为贝克曼IAMMGE,检测方法为速率散射比浊法。

NEC患儿按治疗方式分为手术组、非手术组。收集患儿临床表现及腹部X线检查结果,根据改良

Bell分期标准分为Bell I期、Bell II a期、Bell II b期及Bell III期。分别计算手术组、非手术组及对照组三组患儿PCT、IL-6、CRP诊断NEC的灵敏度、特异度、Youden指数。

三、统计方法

采用SPSS 19.0进行统计学分析。由于本研究中计量资料大多服从或近似服从正态分布,因此采用 $(\bar{x} \pm s)$ 进行描述,组间比较采用单因素方差分析,两两间的比较采用SNK法并对显著性水准进行校正;计数资料用率、构成比进行描述,组间比较采用 χ^2 检验,两两间率的比较采用卡方分割法并对显著性水准进行校正。通过重复测量方差分析对比不同Bell分期下PCT、IL-6、CRP在不同时间点的变化情况。治疗方案的影响因素分析采用非条件Logistic回归,对进入回归方程的影响因素采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)分析其最佳临界值,以评估NEC最佳手术时机对应的指标截点。采用 $(\bar{x} \pm 1.96s)$ 描述95%医学参考值范围。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、临床资料

三组患儿胎龄差异有统计学意义($P < 0.05$),其中手术组胎龄最低,其后依次为非手术组、对照组;手术组出生体重显著低于非手术组和对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),但非手术组与对照组出生体重差异没有统计学意义;三组间性别比例、发病时间差异无统计学意义($P > 0.05$)。合并症主要为低血糖、新生儿肺炎、低体重及窒息,三组间新生儿肺炎发生率及死亡率差异有统计学意义($P < 0.05$)。详见表1。

表1 三组患儿临床资料比较

Table 1 Clinical and demographic characteristics of three groups

分组	例数	胎龄 ($\bar{x} \pm s, W$)	出生体重 ($\bar{x} \pm s, g$)	男/女 (例)	发病时间 ($\bar{x} \pm s, d$)	低血糖 (n, %)	新生儿肺炎 (n, %)	低体重 (n, %)	窒息 (n, %)	死亡 (n, %)
非手术组	33	36.5 \pm 3.0 ^B	2 856.7 \pm 833.6 ^B	21/12	11.4 \pm 3.5	9, 29.0	4, 12.1 ^B	8, 24.2 ^B	2, 6.1	3, 9.1 ^B
手术组	47	34.9 \pm 3.6 ^A	2 349.7 \pm 807.5 ^A	32/15	10.0 \pm 3.4	7, 14.9	21, 44.7 ^A	19, 40.4 ^A	6, 12.8	9, 19.1 ^A
对照组	36	38.3 \pm 1.2 ^{AB}	2 632.5 \pm 262.7 ^B	26/10	11.5 \pm 3.8	4, 11.1	2, 5.6 ^{AB}	5, 13.9 ^B	0, 0	0, 0 ^B
F/χ^2 值		14.535	7.018	0.596	0.534	4.068	20.688	7.444	5.224	8.138
P 值		0.000	0.001	0.742	0.782	0.130	0.000	0.024	0.073	0.017

注 F 检验结果有统计学意义的基础上进行两两组间比较, A 表示与非手术组存在统计学差异, B 表示与手术组存在统计学差异, 后同。

二、三组患儿血清 PCT、IL-6、CRP 水平比较

三组患儿确诊时, 手术组血清 PCT、IL-6、CRP

水平均显著高于非手术组和对照组($P < 0.05$), 详见表2。同一监测时点组内, Bell 分期从 I 到 III 期

血清 PCT、IL-6、CRP 水平均呈现出逐渐升高的趋势 ($P < 0.05$); 同一 Bell 分期组内, 发病后 1 h、6 h、12 h 血清 PCT、IL-6、CRP 水平均呈现出逐渐升高的趋势 ($P < 0.05$); Bell 分期与检测时间不存在交互效应 ($P > 0.05$), 其中 PCT、IL-6、CRP 最高值均出现在发病后 12 h 组内 Bell 分期为Ⅲ期的亚组中, 最低值均出现在发病后 1 h 组内 Bell 分期为Ⅰ期的亚组中, 详见表 3。

表 3 PCT、IL-6、CRP 在不同 Bell 分期及不同时间点的均值比较

Table 3 Mean comparisons of PCT, IL-6 and CRP at different timepoints and Bell stages

项目	Bell Ⅰ期 (n=15)	Bell Ⅱa期 (n=15)	Bell Ⅱb期 (n=22)	Bell Ⅲ期 n=25	时间效应		Bell 分期效应		交互效应	
					F 值	P 值	F 值	P 值	F 值	P 值
PCT	1 h	0.08 ± 0.05	0.26 ± 0.31	0.76 ± 2.41	0.46 ± 0.41 ^{①②③}					
	6 h	0.15 ± 0.11	0.81 ± 1.10 ^A	9.07 ± 11.71 ^A	7.85 ± 12.08 ^{A①②③}	14.093	<0.001	45.344	<0.001	2.536 0.267
	12 h	0.21 ± 0.14 ^{AB}	1.61 ± 2.18 ^{AB}	24.56 ± 32.72 ^{AB}	21.12 ± 32.28 ^{AB①②③}					
IL-6	1 h	14.80 ± 10.25	20.45 ± 10.63	68.88 ± 38.15	87.88 ± 54.63					
	6 h	38.77 ± 40.37 ^A	70.47 ± 63.97 ^A	506.86 ± 467.16 ^A	546.15 ± 449.58 ^{A①②③}	65.361	<0.001	23.690	<0.001	2.737 0.231
	12 h	85.46 ± 124.56 ^{AB}	173.69 ± 195.40 ^{AB}	2189.37 ± 1981.36 ^{AB}	2376.57 ± 1897.82 ^{AB①②③}					
CRP	1 h	2.25 ± 3.15	3.48 ± 2.96	7.45 ± 5.31	5.86 ± 4.53 ^{①②③}					
	6 h	4.00 ± 5.70 ^A	7.33 ± 7.71 ^A	21.40 ± 20.25 ^A	14.15 ± 11.33 ^{A①②③}	43.887	<0.001	21.486	<0.001	1.626 0.423
	12 h	7.28 ± 15.77 ^{AB}	13.65 ± 16.26 ^{AB}	40.76 ± 43.15 ^{AB}	24.34 ± 22.63 ^{AB①②③}					

注 A、B 分别表示按时间分组 F 检验结果有统计学意义的基础上进行两两比较时与发病后 1 h、6 h 时刻结果存在差异, ①、②、③分别表示按 Bell 分期分组 F 检验结果有统计学意义的基础上进行两两比较时与 Bell Ⅰ、Bell Ⅱa、Bell Ⅱb 时刻结果存在差异。

三、治疗方案影响因素的 Logistic 回归分析

将不同的治疗方案设为因变量, 将性别、治疗方式、胎龄以及 PCT、IL-6、CRP 在发病 1 h、6 h、12 h 的浓度值设为自变量进行非条件 Logistic 回归分析, 入选标准 $\alpha_{\text{入}} = 0.10$, 剔除标准 $\alpha_{\text{出}} = 0.15$, 选择 backward 法对自变量进行筛选。结果显示发病后

表 2 三组患儿确诊时血清 PCT、IL-6、CRP 水平比较

Table 2 PCT, IL-6 and CRP serum levels of three groups at a definite diagnosis

组别	例数	PCT (ng/mL)	IL-6 (pg/mL)	CRP (mg/L)
非手术组	30	3.01 ± 7.9 ^B	418.7 ± 1014.6 ^B	11.6 ± 16.3 ^B
手术组	47	22.7 ± 32.7 ^A	2273.7 ± 1923.2 ^A	32.0 ± 34.5 ^A
对照组	36	2.26 ± 1.07 ^B	53.8 ± 12.4 ^B	8.7 ± 5.8 ^B
F 值		14.083	34.093	18.884
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

6 h 血清 PCT ($OR = 2.612$, 95% $CI: 1.725 \sim 4.781$)、发病后 6 h 血清 IL-6 ($OR = 1.896$, 95% $CI: 1.439 \sim 3.234$) 及发病后 12 h 血清 CRP ($OR = 1.330$, 95% $CI: 1.004 \sim 2.314$) 水平是 NEC 患儿是否选择手术治疗的主要影响因素, 详见表 4。

表 4 治疗方案影响因素的 Logistic 回归分析结果

Table 4 Logistic regression analysis of major influencing factors for selecting NEC treatments

危险因素	B	SE	OR 值	Wald χ^2 值	95% CI	P 值
PCT 6 h	0.564	0.467	2.612	9.270	1.725 ~ 4.781	0.013
IL-6 6 h	0.129	0.010	1.896	28.074	1.439 ~ 3.234	0.035
CRP 12 h	0.074	0.026	1.330	14.447	1.004 ~ 2.314	0.004

注 胎龄、IL-6 6 h、CRP 12 h 均为连续型变量; 治疗方式: 手术治疗 = 1, 非手术治疗 = 0。

四、PCT、IL-6、CRP 诊断效能比较

手术组 NEC 患儿以术后病理结果为金标准绘制 ROC 曲线, 对 Logistic 回归分析结果中纳入的 3 个影响因素进行诊断效能分析, 求得 PCT 6 h、IL-6 6 h、CRP 12 h 三个指标的 ROC 曲线下面积分别为 0.854 (95% $CI: 0.768 \sim 0.934$)、0.889 (95% $CI: 0.803 \sim 0.967$)、0.732 (95% $CI: 0.652 \sim 0.806$)。考虑到手术指征的严谨性, 每项检查结果需结合 95% 医学参考值范围, 因此最佳临界点分别为 0.62

(0.38 ~ 0.86) ng/mL、145.85 (137.70 ~ 154.01) pg/mL、8.35 (7.27 ~ 9.43) mg/L。对 ROC 曲线下面积进行两两间比较, 发现 PCT 6 h 与 IL-6 6 h 的 ROC 曲线下面积没有统计学差异 ($Z = 0.960$, $P = 0.470$), PCT 6 h 与 CRP 12 h 的 ROC 曲线下面积有统计学差异 ($Z = 2.215$, $P = 0.008$), IL-6 6 h 与 CRP 12 h 的 ROC 曲线下面积有统计学差异 ($Z = 2.852$, $P = 0.001$)。详见表 5 和图 1。

表5 PCT、IL-6、CRP对NEC手术时机选择诊断效能的比较

Table 5 Comparison of PCT, IL-6 and CRP for diagnostic efficiency of managing NEC by operative timing

诊断效能	PCT 6 h	IL-6 6 h	CRP 12 h
最佳判断点	0.62 ng/mL	145.85 pg/mL	8.35 mg/L
敏感度	64.39%	97.28%	59.68%
特异度	71.97%	73.09%	63.79%
Youden 指数	0.364	0.403	0.235
曲线下面积	0.86	0.89	0.73

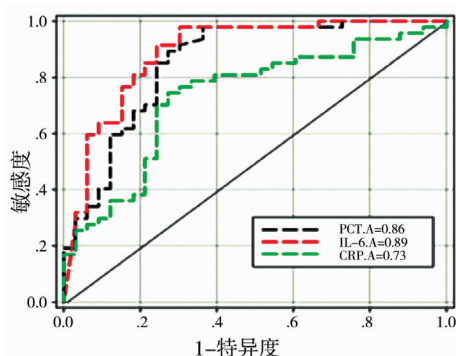


图1 PCT、IL-6、CRP的ROC曲线

Fig. 1 ROC curves of PCT, IL-6 and CRP

讨论

NEC为新生儿常见的感染性疾病之一,具有起病急、病情进展快、诊断困难、内科治疗效果有限、外科手术时机难以判断、死亡率高等特点。目前NEC的诊断方法主要包括临床表现、影像学检查、非特异性和特异性的炎症标志物测定、基因标志物测定及蛋白质组学分析等。国内外学者多选择Bell分级来作为NEC手术时机的判定依据,以临床表现和腹部X线检查结果作为NEC的诊断依据,这些指标的敏感性、特异性普遍不高,为临床外科手术干预方式的选择带来了一定的困惑^[10,11]。但从目前临床检验的学科发展上看,应用较多的还是非特异性的炎症标志物(如PCT、IL-6、CRP等),大量研究发现NEC患儿会出现相应炎症标志物的改变^[12,13]。因此本研究选取检测重复性较好、检测周期短、检测费用较低的PCT、IL-6、CRP作为检测指标,评价三者对手术时机判定的应用价值。

PCT是一种无活性的血清降钙素前体物质,为细菌感染所特有,可用于判断炎症的严重程度,与其他非特异性感染区分开来。机体侵入性感染(如应激、缺血、局部细菌感染等)后2~3h PCT可出现轻度升高。研究发现,NEC早期PCT处于较低水

平,当肠道细菌产物(如脂多糖,血小板活化因子)穿透受损的肠道黏膜层,引起未成熟的肠黏膜屏障发生异常的免疫反应后,PCT会出现急剧上升并维持6~24h^[14]。因此在NEC发病进入Bell II b期和Bell III期时,及时的PCT检测有助于NEC诊断,并为下一步治疗措施的选择提供参考依据^[15]。Cetinkaya等^[6]发现PCT诊断早产儿NEC的最佳判断点为0.24 ng/mL,灵敏度达92.5%,特异度达98.1%,明显优于CRP、IL-6和SAA。本研究中,手术组NEC患儿的PCT浓度明显高于非手术组,随着NEC患病时间的延长,其浓度逐渐升高。研究还发现部分患儿在早期干预(如抗生素的应用、禁食等)后PCT值逐渐下降,保守治疗成功。但部分患儿(特别是早产儿)诊断为NEC后,PCT浓度值逐渐上升,最终出现腹膜炎,需外科手术干预。本研究通过ROC曲线分析得出PCT非手术组与手术组之间的临界点为0.62 ng/mL,诊断效能总体优于CRP。

IL-6与肠道炎症及循环中促炎因子的大量释放有关。由于促炎细胞因子的释放可导致肠道缺血,因此在某些特殊情况下,即使肠道未发生细菌感染也可能导致败血症性休克。小鼠感染肠道耶尔森菌后,由于IL-6的中和作用,造成感染局部和循环中的抑炎因子IL-1ra水平显著降低。此外,IL-6可被TNF α 、IL-1等促炎因子激活,导致淋巴细胞活化并分化成细胞毒性T细胞,败血症新生儿的脐带血中,IL-6水平高出对照组近30倍。本研究发现,IL-6浓度较对照组明显增高,手术组显著高于非手术组,非手术组与手术组之间的临界点为145.85 pg/mL,高于此临界点推荐手术治疗。其诊断效能与PCT无显著差异,但优于CRP。有研究报道IL-6的主要作用是放大和催化炎症反应,也是临床上诊断急性炎症常用的炎症标志物,其含量越高代表感染越严重^[17]。因此,我们可根据IL-6的浓度范围评估NEC的炎症程度,降低NEC患儿术后并发症发生率。

CRP是一种急性时相反应蛋白,但机体出现感染或组织损伤引起炎症时,炎症细胞因子会刺激肝脏的上皮细胞分泌大量CRP。早期研究发现NEC中83%的患儿会出现CRP升高,一般新生儿CRP水平低于2 mg/L,高于此值即认为患儿可能出现细菌感染,但病毒感染、心血管疾病、肿瘤等因素也可导致CRP升高^[18]。Pourcyrus^[19]等发现,Bell II期时CRP多落在正常值范围内,但III期时可出现持续升高。本研究中发现,NEC患儿CRP水平显著高于

对照组,但由于部分 NEC 患儿病情进展较快,因此早期 CRP 处于正常水平。在诊断效能的评价中,其特异性及敏感性均低于 PCT 和 IL-6,这可能是因为 NEC 患儿如同时合并肺炎、肠道感染、局部细菌感染时也可能出现 CRP 的升高,故特异性较差,因此不建议 CRP 单独作为 NEC 早期诊断及手术时机判定的指标。

Bell 分期为评估 NEC 严重程度的一个常用临床分期标准,本研究将患儿按照 Bell 分期进行了分组,进一步比较不同 Bell 分期与对照组脓毒血症患儿 PCT、IL-6、CRP 水平。结果显示,NEC I 期与一般的脓毒血症无法通过 PCT、IL-6、CRP 水平进行鉴别,需借助患儿病史、体格检查、大便常规化验结果等作出判断;但对于 NEC II、III 期患儿,PCT、IL-6 水平会随着患病时间延长逐渐升高。有研究报道 NEC II 期患儿死亡率高达 15%,NEC III 期因多出现腹膜炎、肠坏死、肠穿孔,死亡率高达 60%^[20]。由此可见,在 NEC I 期提高对 NEC 的认识,做到早期禁食、胃肠减压并应用益生菌和抗生素可有效延缓 NEC 的进程;II 期若保守治疗无效,对血清 PCT、IL-6 浓度持续升高的患儿应进行早期外科干预,腹腔引流、剖腹探查、肠造瘘、坏死肠管切除均会在一定程度上降低 NEC 死亡率及术后短肠综合征、严重脓毒血症、多发肠狭窄的发生率。PCT、IL-6 及 CRP 虽然均为 NEC 的非特异性指标,但通过 Logistic 回归分析发现三者均为治疗方式选择的影响因素。总之,PCT、IL-6 和 CRP 三者均具有检测重复性好、周期短、费用低以及可实施该检测项目的医疗机构多等优点,对于 NEC 外科手术时机的选择具有一定的指导意义。

参考文献

- Lin PW, Stoll BJ. Necrotizing enterocolitis[J]. Lancet, 2006, 368(9543):1271-1283. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69525-1.
- Coombs RC. The prevention and management of necrotizing enterocolitis[J]. Curr Paediatr, 2003, 13(3):184-189. DOI: org/10.1016/S0957-5839(03)00025-3.
- 史婧奕,吕志宝. 双歧杆菌三联活菌散预防早产儿坏死性小肠结肠炎的临床初探[J]. 临床小儿外科杂志, 2016, 15(1):72-75. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2016.01.021.
- Shi JY, Lv ZB. The clinical study of preventing necrotizing enterocolitis in premature infants by bifido triple viable powder supplementation[J]. J Clin Ped Sur, 2016, 15(1):72-75. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2016.01.021.
- Bradshaw WT. Necrotizing enterocolitis: etiology, presentation, management, and outcomes[J]. J Perinat Neonatal Nurs, 2009, 23(1):87-94. DOI: 10.1097/JPN.0b013e318196febf.
- 陈明祥,金先庆. 新生儿坏死性小肠结肠炎手术治疗进展[J]. 临床小儿外科杂志, 2012, 11(4):298-301. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2012.04.020.
- Chen MX, Jin XQ. Advances in surgeries for neonatal necrotizing enterocolitis[J]. J Clin Ped Sur, 2012, 11(4):298-301. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2012.04.020.
- Cetinkaya M, Ozkan H, Köksal N, et al. Comparison of the efficacy of serum amyloid A, C-reactive protein, and procalcitonin in the diagnosis and follow-up of necrotizing enterocolitis in premature infants[J]. J Pediatr surg, 2011, 46(8):1482-1489. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2011.03.069.
- Turner D, Hammerman C, Rudensky B, et al. Low levels of procalcitonin during episodes of necrotizing enterocolitis[J]. Dig Dis Sci, 2007, 52(11):2972-2976. DOI: 10.1007/s10620-007-9763-y.
- Lodha A, Howlett A, Ahmed T, et al. The Role of Interleukin-6 and Interleukin-8 Circulating Cytokines in Differentiating between Feeding Intolerance and Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants[J]. Am J Perinatol, 2017, 34(13):1286-1292. DOI: 10.1055/s-0037-1603329.
- 许笑南,何少茹,郑曼利,等. 新生儿坏死性小肠结肠炎各期危险因素差异分析[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2013, 28(19):1483-1486. DOI: 10.3969/cma.j.issn.2095-428X.2013.19.013.
- Xu XN, He SR, Zheng ML, et al. Analysis of the difference of risk factors between each stage of necrotizing enterocolitis[J]. Chin J Appl Clin Pediatr, 2013, 28(19):1483-1486. DOI: 10.3969/cma.j.issn.2095-428X.2013.19.013.
- 牟廷刚,金先庆. 早产儿肠道因素对新生儿坏死性小肠结肠炎发病机制的影响[J]. 临床小儿外科杂志, 2011, 10(2):142-144. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2011.02.024.
- Geng TG, Jin XQ. Effect of intestinal factors in premature infants on the pathogenesis of neonatal necrotizing enterocolitis[J]. J Clin Ped Sur, 2011, 10(2):142-144. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2011.02.024.
- Terrin G, Stronati L, Cucchiara S, et al. Serum Markers of Necrotizing Enterocolitis: A Systematic Review[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2017, 65(6):120-132. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001588.
- Zhang H, Chen J, Wang Y, et al. Predictive factors and clinical practice profile for strictures post-necrotizing enterocolitis

- tis[J]. Medicine, 2017, 96(10): 6273-6281. DOI: 10.1097/MD.0000000000006273.
- 13 Reisinger KW, Kramer BW, Van der Zee DC, et al. Non-invasive serum amyloid A (SAA) measurement and plasma platelets for accurate prediction of surgical intervention in severe necrotizing enterocolitis (NEC) [J]. PLoS One, 2014, 9(6): 90834-90840. DOI: 10.1371/journal.pone.0090834.
- 14 Liu Y, Qingjuan S, Gao Z, et al. Circulating fibrocytes are involved in inflammation and leukocyte trafficking in neonates with necrotizing enterocolitis [J]. Medicine, 2017, 96(26): 7400-7408. DOI: 10.1097/MD.00000000000007400.
- 15 Köksal N, Harmanci R, Cetinkaya M, et al. Role of procalcitonin and CRP in diagnosis and follow-up of neonatal sepsis [J]. Turk J Pediatr, 2007, 49(1): 21-29.
- 16 Benkoe T, Baumann S, Weninger M, et al. Comprehensive evaluation of 11 cytokines in premature infants with surgical necrotizing enterocolitis [J]. PLoS One, 2013, 8(3): e58720. DOI: 10.1371/journal.pone.0058720.
- 17 Hackam DJ, Afrazi A, Good M, et al. Innate immune signaling in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis [J]. Clin Dev Immunol, 2013, 54(32): 215-225. DOI: 10.1155/2013/475415.
- 18 Isaacs D, North J, Lindsell D, et al. Serum acute phase reactants innecrotizing enterocolitis [J]. Acta Paediatr Scand, 1987, 76(6): 923-927.
- 19 Zangari A, Noviello C, Nobile S, et al. Surgical management of Necrotizing Enterocolitis in an Incredibly Low Birth Weight infant and review of the Literature [J]. Clin Ter, 2017, 168(5): 297-299. DOI: 10.7417/T.2017.2024.
- 20 Pourcyrus M, Korones SB, Yang W, et al. C-reactive protein in the diagnosis, management and prognosis of neonatal necrotizing enterocolitis [J]. Pediatrics, 2005, 116(5): 1064-1069. DOI: 10.1542/peds.2004-1806.
- (收稿日期: 2018-10-13)

本文引用格式: 郑泽兵, 刘远梅, 张帆, 等. 降钙素原、白细胞介素 6、C 反应蛋白在新生儿坏死性小肠结肠炎手术时机选择中的应用研究 [J]. 临床小儿外科杂志, 2019, 18(5): 361-367. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2019.05.005.

Citing this article as: Zheng ZB, Liu YM, Zhang F, et al. Applicable value of operative opportunity for procalcitonin, interleukin-6 and C-reactive protein in neonatal necrotizing enterocolitis [J]. J Clin Ped Sur, 2019, 18(5): 361-367. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2019.05.005.

疑难重症和罕见病的临床研究

疑难重症和少见病是大型综合性、专科医院临床工作的主要任务之一。因病例相对集中,通常疑难重症和罕见病也是这类医院临床研究的重点。但同时,正是因为病例数量少,一家医院的病例数量很难满足研究需要,而常规多中心研究因成本高、组织难度大等原因很难组织实施。为此,学术界提出临床注册研究的解决方案,其主要特点是在网络上搭建多中心临床研究平台,采用病例注册上传的形式,按事先设计的方案,上传注册病例的临床信息,建立多中心临床研究数据库,形成研究平台。这项工作需要花费许多人力物力,平台建成后应形成能够支持多种类型临床研究的技术平台,形成内部良性循环运行机制,支持临床研究长期稳定持续地开展。同时,注册上传的病例资料将在各种临床研究中反复使用,事先设计的临床方案必须适应今后开展各类临床研究的需要。