

血清 GLP-2、ITF3 水平与新生儿坏死性小肠结肠炎病情严重程度的关系

王金虎, 胡博, 杨福江, 赵绪稳, 杜晓斌, 戴春娟

天津市儿童医院新生儿外科, 天津 300074

摘要: **目的** 观察新生儿坏死性小肠结肠炎(NEC)血清胰高血糖素样肽 2(GLP-2)、三叶因子 3(ITF3)水平变化, 并分析其对 NEC 疾病严重程度的早期诊断价值。**方法** 选择 NEC 新生儿 140 例(NEC 组), 非 NEC 新生儿 40 例(对照组), NEC 组根据修正 Bell-NEC 诊断标准分为轻度 NEC 108 例(I 期)、重度 NEC 32 例(II+III 期)。采用 ELISA 法检测两组血清 GLP-2、ITF3 水平, 多因素 Logistic 回归分析影响 NEC 病情严重程度的危险因素, 绘制血清 GLP-2、ITF3 诊断重度 NEC 的受试者工作特征曲线(ROC 曲线), 并分析其诊断效能。**结果** NEC 组、对照组新生儿血清 GLP-2 水平分别为 (1.51 ± 0.34) 、 (1.93 ± 0.45) ng/mL, 血清 ITF3 水平分别为 (7.42 ± 1.73) 、 (10.79 ± 1.40) ng/mL, NEC 组新生儿血清 GLP-2、ITF3 水平均低于对照组(P 均 < 0.01)。轻度、重度 NEC 患儿血清 GLP-2 水平分别为 (1.82 ± 0.39) 、 (0.67 ± 0.21) ng/mL, 血清 ITF3 水平分别为 (13.11 ± 3.35) 、 (8.28 ± 2.67) ng/mL, 重度 NEC 患儿血清 GLP-2、ITF3 水平均低于轻度 NEC 患儿(P 均 < 0.01)。血清 GLP-2、ITF3 水平降低是影响 NEC 患儿病情严重程度的独立危险因素(P 均 < 0.05)。血清 GLP-2、ITF3 单独诊断重度 NEC 的 AUC 分别为 0.779(95% CI: 0.629~0.929)、0.866(95% CI: 0.779~0.952), 血清 GLP-2、ITF3 联合诊断重度 NEC 的 AUC、灵敏度及特异度分别为 0.919(95% CI: 0.831~0.994)、90.8%、92.3%。**结论** NEC 新生儿血清 GLP-2、ITF3 水平均降低, 两者是影响 NEC 病情严重程度的独立因素, 其联合检测有利于重度 NEC 的早期诊断。

关键词: 新生儿坏死性小肠结肠炎; GLP-2; ITF3; 病情; 诊断价值

doi: 10.3969/j.issn.1002-266X.2021.35.013

中图分类号: R722.19

文献标志码: A

文章编号: 1002-266X(2021)35-0050-04



开放科学(资源服务)
标识码(OSID)

坏死性小肠结肠炎(NEC)是常见于新生儿的严重胃肠道感染性疾病, 表现为小肠结肠的缺血坏死性改变, 是新生儿死亡的主要原因之一^[1]。NEC 的诊断以临床表现(如腹胀、便血等)及影像学改变(如肠壁积气、门静脉积气等)为主, 但其诊断的灵敏度及特异度不高, 有时与其他原因诱发的肠梗阻难以区分鉴别^[2-3]。NEC 的发生与早产、感染、喂养不当及缺氧等关系密切, 各种因素损伤肠道屏障导致细菌移位, 炎症因子如肿瘤坏死因子 α (TNF- α)及白介素等大量释放, 从而加重肠壁损伤^[4-5]。血清胰高血糖素样肽 2(GLP-2)属于胰高血糖素家族, 由远端小肠和结肠的 L 细胞分泌, 可调节消化吸收和食物摄取, 并将信息反馈到大脑进而调节胃肠道功能^[6]。研究表明, GLP-2 能促进回肠黏膜细胞分裂并抑制其凋亡, 在肠道损伤修复过程中发挥重要作用^[7]。三叶因子 3(ITF3)属于三叶肽家族成员, 主要表达于大肠及小肠绒毛杯状细胞, 能减轻多种炎性因子

导致的肠黏膜损伤, 促进肠黏膜细胞增殖, 在胃肠道黏膜的细胞保护、损伤后修复中发挥重要作用^[8]。本研究观察了新生儿 NEC 血清 GLP-2、ITF3 水平变化, 并分析两者与 NEC 疾病严重程度的关系, 探讨其对重度 NEC 的诊断价值。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2018 年 1 月—2020 年 1 月我院收治的新生儿 180 例, 根据出院是否诊断为 NEC 分为 NEC 组 140 例(NEC 患儿)、对照组 40 例(非 NEC 患儿), NEC 组根据修正 Bell-NEC 诊断标准^[9]分为轻度 NEC 108 例(I 期)、重度 NEC 32 例(II+III 期)。纳入标准: ① NEC 新生儿 II 期诊断需同时具有腹胀、呕吐及血便等临床表现, 腹部 X 线片或 B 超提示门脉或肠壁积气。② NEC 新生儿 III 期诊断除具有 II 期表现外, 还伴有气腹、肠穿孔及大量腹腔积液。③ 母亲孕期时无明显缺氧病史。排除标准: ① 合并消化道畸形等严重的先天性缺陷。② 伴有重症感染、自身免疫性疾病。③ 合并苯丙酮尿症等遗传代谢性疾病。④ 临床资料不完整。NEC 组男 67 例、女 73 例, 出生胎龄 (31.08 ± 4.57) 周, 出生体质量

基金项目: 天津市卫生健康科技项目(RC20020); 天津市儿童医院发展基金计划项目(Y2020006)。

通信作者: 胡博(E-mail: surgeonhubo@163.com)

(1.84 ± 0.41)kg, 日龄(13.92 ± 3.47)d; 对照组男 19 例、女 21 例, 出生胎龄(32.46 ± 3.75)周, 出生体质量(1.79 ± 0.42)kg, 日龄(14.79 ± 4.62)d; 两组上述资料均具有可比性(P 均>0.05)。本研究通过医院伦理委员会审核, 受试者监护人均签署知情同意书。

1.2 血清 GLP-2、ITF3 水平检测 采用 ELISA 法。NEC 组于入院当天采集治疗前的静脉血 2 mL, 对照组在入组当天采集静脉血 2 mL。4 ℃条件下 3 000 r/min 离心 10 min, 离心半径为 10 cm, 留取上清液, -20 ℃保存待测。采用 ELISA 法检测血清 GLP-2、ITF3 水平, 试剂盒购自南京卡米洛生物工程有限公司。

1.3 血清 GLP-2、ITF3 水平与 NEC 病情严重程度关系的分析方法 收集 NEC 患儿的性别、出生体质量、出生胎龄、白细胞计数(WBC)、C 反应蛋白(CRP)等临床和实验室检查资料, 记录患儿有无早产、窒息、宫内窘迫、产前感染、凝血异常、代谢性酸中毒、气腹征、呼吸障碍综合征(RDS)、多器官功能障碍综合征(MODS)、败血症等 NEC 合并症或并发症。采用 SPSS20.0 统计软件进行数据分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 数据比较采用 t 检验; 计数资料以例

表 1 轻度与重度 NEC 患儿的计数资料比较[例(%)]

临床参数	轻度 NEC ($n=108$)	重度 NEC ($n=32$)	χ^2	P
性别			0.461	0.497
男	50(46.30)	17(53.13)		
女	58(53.70)	15(46.87)		
早产	17(15.74)	7(21.88)	0.654	0.419
窒息	13(12.04)	6(18.75)	0.948	0.330
宫内窘迫	12(11.11)	6(18.75)	1.286	0.257
产前感染	8(7.40)	4(12.50)	0.817	0.366
凝血异常	24(22.22)	10(31.25)	1.094	0.296
代谢性酸中毒	54(50.00)	21(65.63)	2.423	0.120
气腹征	2(1.85)	10(31.25)	27.224	<0.01
RDS	3(2.78)	2(6.25)	0.864	0.353
MODS	1(0.93)	16(50.00)	55.725	<0.01
败血症	27(25.00)	10(31.25)	0.496	0.481

表 4 血清 GLP-2、ITF3 单独及联合诊断重度 NEC 的 ROC 曲线分析结果

指标	约登指数	Cut-off	P	灵敏度(%)	特异度(%)	AUC	95% CI
ITF3	1.539	8.24	0.009	69.3	84.6	0.779	0.629 ~ 0.929
GLP-2	1.611	0.71	0.008	91.8	69.2	0.866	0.779 ~ 0.952
两项联合	1.832	-	0.005	90.8	92.3	0.919	0.831 ~ 0.994

3 讨论

NEC 具有发病急、疾病进展快的特点, 病变可累及全部肠道, 造成肠壁全层坏死穿孔, 严重时可发

或率表示, 数据比较采用 χ^2 检验。采用多因素 Logistic 回归分析影响 NEC 病情严重程度的危险因素。绘制血清 GLP-2、ITF3 诊断重度 NEC 的受试者工作特征曲线(ROC 曲线), 并分析其诊断重度 NEC 的效能; ROC 曲线下面积(AUC)越接近于 1 说明诊断效果越好, AUC 为 0.7 ~ 0.9 时提示有良好的准确性, AUC>0.9 时提示有较高准确性。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组新生儿血清 GLP-2、ITF3 水平比较 NEC 组、对照组新生儿血清 GLP-2 水平分别为(1.51 ± 0.34)、(1.93 ± 0.45)ng/mL, 血清 ITF3 水平分别为(7.42 ± 1.73)、(10.79 ± 1.40)ng/mL, NEC 组新生儿血清 GLP-2、ITF3 水平均低于对照组(P 均<0.01)。

2.2 血清 GLP-2、ITF3 水平对 NEC 病情严重程度的影响 轻度与重度 NEC 患儿的临床资料比较见表 1、2。多因素 Logistic 回归分析结果显示, MODS 及血清 GLP-2、ITF3 水平降低是影响 NEC 患儿病情严重程度的独立危险因素(P 均<0.05)。见表 3。

2.3 血清 GLP-2、ITF3 单独及联合诊断重度 NEC 的 ROC 曲线分析结果 见表 4、OSID 码图 1。

表 2 轻度与重度 NEC 患儿的计量资料比较($\bar{x} \pm s$)

临床参数	轻度 NEC ($n=108$)	重度 NEC ($n=32$)	t	P
出生体质量(kg)	1.79 ± 0.62	1.64 ± 0.59	1.215	0.226
出生胎龄(周)	31.96 ± 3.75	31.54 ± 2.64	0.591	0.556
WBC ($\times 10^9/L$)	12.11 ± 5.97	13.25 ± 3.64	1.024	0.308
CRP(mg/L)	15.02 ± 3.01	15.65 ± 3.89	0.969	0.334
GLP-2(ng/mL)	1.82 ± 0.39	0.67 ± 0.21	15.980	<0.01
ITF3(ng/mL)	13.11 ± 3.35	8.28 ± 2.67	7.476	<0.01

表 3 影响 NEC 病情严重程度的多因素 Logistic 回归分析

变量	β	SE	Wald χ^2	OR	95% CI	P
气腹征	1.498	0.681	3.655	1.429	0.376 ~ 2.473	0.229
MODS	3.451	1.304	6.817	31.625	2.334 ~ 121.154	0.008
GLP-2	2.581	1.275	4.110	13.127	1.076 ~ 115.073	0.040
ITF3	2.570	1.121	5.289	12.944	1.459 ~ 123.790	0.023

生多器官功能衰竭、败血症及感染性休克等, 危及患儿生命^[10]。目前 NEC 的治疗包括内科保守治疗及外科手术治疗等, 但对于重度 NEC 患儿, 即使经积

极治疗后仍会出现如短肠综合征、败血性休克等并发症,导致患儿病死率升高^[11]。因此,深入研究 NEC 发生发展的规律,有利于其早期预防及手术干预,从而提高患儿生存率、改善患儿预后。血清学指标具有无创、快速及容易监测等优点,寻找能够反映 NEC 严重程度的血清学指标对于 NEC 的早期诊断及治疗意义重大^[12]。

NEC 的组织学特征是胃肠道黏膜坏死,以回肠及结肠病变最为明显。肠黏膜本身存在自身修复的过程,而修复过程主要包括相邻的肠上皮细胞迁移到损伤部位、肠上皮细胞增殖两个过程^[13]。新的肠上皮细胞在增殖过程中是由隐窝中的干细胞产生的,肠上皮细胞增殖是 NEC 发病过程中上皮修复和肠道功能恢复的必要条件。胰高血糖素是一种胰腺激素,通过刺激糖原分解和糖异生来抵消胰岛素的降糖作用。GLP-2 来源于小肠和结肠的 L 细胞,能响应近端肠神经元信号和管腔营养物质的刺激,刺激胰岛素分泌并降低血糖水平,抑制肠壁促炎症细胞因子的分泌和释放^[14]。研究表明,GLP-2 能通过抑制动物模型中的肿瘤坏死因子(TNF)及白细胞介素 2 等炎症介质释放,进而减轻坏死性小肠结肠炎的肠壁损伤^[15]。本研究结果显示,NEC 组新生儿血清 GLP-2 水平明显低于对照组,并且重度 NEC 患儿血清 GLP-2 水平明显低于轻度 NEC 患儿;提示 GLP-2 可能具有抑制 NEC 发生发展的作用。我们进一步分析影响 NEC 疾病严重程度的危险因素,结果证实血清 GLP-2 水平降低是影响 NEC 患儿严重程度的独立危险因素。分析其机制:①GLP-2 作为小肠黏膜功能的营养调节剂,能够通过增加隐窝细胞增殖率,从而增加绒毛高度、隐窝深度以及小肠的长度和重量,促进肠黏膜上皮细胞的损伤修复;②GLP-2 可通过降低炎症介质 TNF- α 等细胞因子的表达来减少炎症性黏膜病变。血清 GLP-2 水平降低在抑制肠黏膜自身修复的同时,可加重炎症损伤,因此,血清 GLP-2 有助于判断 NEC 的疾病严重程度。ROC 曲线分析结果进一步表明,血清 GLP-2 对重度 NEC 具有较高的诊断价值,是一种新的诊断重度 NEC 的血清标志物。

三叶因子家族成员包括 3 个黏蛋白相关肽(ITF1、ITF2 和 ITF3),其在胃肠道中广泛表达,具有较高的组织特异性,该家族成员主要参与黏膜表面保护和损伤后修复。ITF3 主要由小肠和结肠的杯状细胞分泌,与黏蛋白一起保护胃肠黏膜免受各种有害因素的损伤。研究表明,在炎症性肠病等胃

肠道疾病中,黏膜损伤部位 ITF3 表达明显上调,并参与肠道黏膜上皮的损伤修复过程。然而,ITF3 在 NEC 中的表达变化及作用机制尚未阐明。本研究结果显示,NEC 新生儿血清 ITF3 水平显著降低,提示 NEC 患儿肠道黏膜损伤修复能力降低,其机制可能与 NEC 过程中调控 ITF3 表达异常有关。GUO 等^[16]研究发现,肠黏膜中 ITF3 表达受上游 miR-7-5p 的转录后调控,NEC 发生后 miR-7-5p 表达显著激活,可抑制 ITF3 表达,进而抑制肠黏膜修复,加重肠道损伤。迄今为止,评估 NEC 疾病严重程度主要依靠临床表现、X 线和 B 超等影像学检查综合评估,但其诊断 NEC 的灵敏度较低,并且在临床实践中很难对黏膜病变进行可靠评估。因此,寻找能准确诊断和监测 NEC 疾病活动的血清生物标志物意义较大。本研究结果显示,血清 ITF3 水平降低是影响新生儿 NEC 病情严重程度的独立危险因素;提示 ITF3 水平降低可能会加重肠黏膜损伤,ITF3 可能是一种理想的生物标志物,有助于判断 NEC 的疾病严重程度。本研究结果表明,GLP-2、ITF3 作为肠道屏障生物标志物均具有相对较高的灵敏度和特异性,可用于识别重度 NEC 新生儿;GLP-2、ITF3 联合诊断的 AUC 更高,且灵敏度和特异性分别为 90.8%、92.3%。因此,联合检测 GLP-2、ITF3 对于重度 NEC 的预测具有较大价值,二者是早期诊断重度 NEC 的重要指标。

综上所述,NEC 新生儿血清 GLP-2、ITF3 水平平均降低,两者是影响 NEC 病情严重程度的独立因素,其联合检测有利于重度 NEC 的早期诊断。本研究样本量有限,仍需多中心、大样本的临床研究深入探讨两者的临床价值。

参考文献:

- [1] BELLODAS SANCHEZ J, KADROFSKE M. Necrotizing enterocolitis[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2019,31(3):e13569.
- [2] 王晶,曾朝强,张福洲,等. 新生儿坏死性小肠结肠炎的 X 线诊断分析[J]. *实用医学影像杂志*, 2020,21(5):456-458.
- [3] AGAKIDOU E, AGAKIDIS C, GIKI H, et al. Emerging biomarkers for prediction and early diagnosis of necrotizing enterocolitis in the era of metabolomics and proteomics[J]. *Front Pediatr*, 2020,8:602255.
- [4] 赵朋娜,胡浩,朱双燕,等. 新生儿坏死性小肠结肠炎 291 例危险因素与预后分析[J]. *中国基层医药*, 2021,28(1):60-65.
- [5] BARANOWSKI J R, CLAUD E C. Necrotizing enterocolitis and the preterm infant microbiome[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1125:25-36.
- [6] BESA E C, CHANDWE K, BANDA R, et al. Glucagon-like Peptide 2 concentrations vary in zambian children during diarrhoea, in malnutrition and seasonally[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2020,70(4):513-520.

儿童结肠血管周围上皮样细胞瘤 1 例 并文献复习

石璐璐,王东,陈海波,梅荣,王合锋

山东大学附属山东省妇幼保健院儿外科,济南 250014

摘要:目的 探讨 1 例儿童结肠血管周围上皮样细胞瘤(PEComa)的临床特点及诊治方法。方法 回顾性分析 1 例结肠 PEComa 患儿的临床资料,并复习相关文献。结果 患儿女,12 岁,因反复腹痛 1 个月入院。术前诊断为横结肠巨大占位性病变,肠镜活检怀疑结肠 PEComa。考虑肿物较大,遂全麻下行结肠肿物切除+肠吻合术。术后组织病理学及免疫组化结果显示,瘤细胞对 HMB45 呈弥漫性强阳性反应,对 Melan-A、SMA、S-100、Desmin、CD31 和 CD34 均呈阴性,Ki-67 染色显示增殖指数<5%。患者术后给予对症支持治疗,未接受任何手术外的其他特殊辅助治疗,术后无并发症发生。患儿恢复顺利,术后 7 d 出院。目前已随访 6 个月,无复发、转移迹象。结论 PEComa 是一种间充质性肿瘤,由组织学和免疫组织化学上具有独特特征的血管周围上皮样细胞组成,在儿童中非常罕见;由于其临床特征和生物学行为尚不明确,术前误诊率高,主要依靠组织学及免疫组织化学检查确诊,主要治疗措施是手术切除,同时需注意长期密切随访。

关键词:血管周围上皮样细胞瘤;儿童;诊断;手术治疗;预后

doi:10.3969/j.issn.1002-266X.2021.35.014

中图分类号:R726.8 文献标志码:A 文章编号:1002-266X(2021)35-0053-03

血管周围上皮样细胞瘤(PEComa)是一种多发生于成人的罕见间充质瘤。早在 1992 年,BONETTI 等^[1]首次报道了该类肿瘤。1996 年,ZAMBONI 首次将其定义为 PEComa^[2]。PEComa 可发生于任何年龄及不同的组织器官,在成人患者中女性更多见^[3-4],但在儿童中相当罕见。由于既往儿童 PEComa 的研

究多为病例报道,且例数有限,目前在儿童中没有发现显著的男女比例差异^[5-6]。大多数 PEComa 患儿通常无特殊临床表现,早期不易被发现,从而延误最佳治疗时机。虽然大多数报道的 PEComa 临床表现为良性,但也有少数表现出局部复发和远处转移的恶性潜能^[7]。因此,需要临床医生对 PEComa 患儿采取更积极的诊疗手段,并配合更密切的随访。本研究对 1 例结肠 PEComa 患儿的病例资料进行回顾性分析,同时复习相关文献,对本病的诊断方法、临床治

基金项目:山东省医药卫生科技发展计划(202006021519)。

通信作者:王合锋(E-mail:whf-139@163.com)

- [7] SUN D, LIU L, MAO S, et al. Aspartame supplementation in starter accelerates small intestinal epithelial cell cycle and stimulates secretion of glucagon-like peptide-2 in pre-weaned lambs [J]. J Anim Physiol Anim Nutr (Berl), 2019, 103 (5): 1338-1350.
- [8] BELLE N M, JI Y, HERBINE K, et al. TFF3 interacts with LINGO2 to regulate EGFR activation for protection against colitis and gastrointestinal helminths [J]. Nat Commun, 2019, 10(1):4408.
- [9] WALSH M C, KLEGMAN R M. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria [J]. Pediatr Clin North Am, 1986, 33(1):179-201.
- [10] 冉云,文剑波. 新生儿坏死性小肠结肠炎的发病机制及防治进展 [J]. 赣南医学院学报, 2020, 40(6):611-615.
- [11] BAZACLIU C, NEU J. Necrotizing enterocolitis: long term complications [J]. Curr Pediatr Rev, 2019, 15(2):115-124.
- [12] 刘欣,王群,陶旭炜,等. 血清 SAA、CRP、SIRT1 水平与新生儿

坏死性小肠结肠炎疾病进展的关系及其诊断价值分析 [J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(10):1849-1853.

- [13] ZIEGLER A L, PRIDGEN T A, MILLS J K, et al. Epithelial restitution defect in neonatal jejunum is rescued by juvenile mucosal homogenate in a pig model of intestinal ischemic injury and repair [J]. PLoS One, 2018, 13(8):e0200674.
- [14] BRUBAKER P L. Glucagon-like Peptide-2 and the regulation of intestinal growth and function [J]. Compr Physiol, 2018, 8(3): 1185-1210.
- [15] NAKAME K, KAJI T, MUKAI M, et al. The protective and anti-inflammatory effects of glucagon-like peptide-2 in an experimental rat model of necrotizing enterocolitis [J]. Peptides, 2016, 75:1-7.
- [16] GUO J, SUN M, TENG X, et al. MicroRNA75p regulates the expression of TFF3 in inflammatory bowel disease [J]. Mol Med Rep, 2017, 16(2):1200-1206.

(收稿日期:2021-07-24)