

# 尿肠型脂肪酸结合蛋白和粪钙卫蛋白在新生儿坏死性小肠结肠炎中的诊断价值

李海静 朱敏丽 黄玉梅 姜 娜 林振浪

**摘 要** **目的** 探讨尿肠型脂肪酸结合蛋白(IFABP)和粪钙卫蛋白(FC)在新生儿坏死性小肠结肠炎(NEC)中的变化以及与喂养不耐受患儿的鉴别诊断价值。**方法** 以2015年1月~2016年12月收住笔者科室的胎龄(GA)≤34周且出生体重(BW)≤2500g的适于胎龄早产儿90例为观察对象,共分为3组,即期间发生NEC的患儿作为NEC组,在同期入院的患儿中按照喂养耐受情况,分别作为喂养不耐受组和喂养耐受组(对照组)。所有入组患儿均在临床诊断的第1天、第5天分别收集尿液、粪便标本各1份,采用定量酶联免疫吸附方法(ELISA)检测尿液IFABP和FC浓度。**结果** 每组共纳入30例早产儿,NEC组平均胎龄 $29.8 \pm 2.1$ 周,喂养不耐受组平均胎龄 $30.2 \pm 2.4$ 周,对照组平均胎龄 $30.8 \pm 2.5$ 周,3组患儿的胎龄差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。IFABP浓度NEC组在第1天即明显升高,平均为 $8.821 \pm 1.551$  ng/ml,第5天时达到 $11.103 \pm 1.718$  ng/ml,显著高于喂养不耐受组( $3.150 \pm 1.484$  ng/ml vs  $3.148 \pm 1.489$  ng/ml,  $P$  均  $< 0.01$ )和对照组( $3.005 \pm 1.430$  ng/ml vs  $3.047 \pm 1.216$  ng/ml,  $P$  均  $< 0.01$ );但第1天和第5天喂养不耐受组与对照组IFABP浓度比较,差异均无统计学意义( $P = 0.708, 0.794$ )。FC浓度NEC组在第1天即明显升高,平均为 $303.34 \pm 59.72$  μg/g,第5天时达到 $458.05 \pm 121.08$  μg/g,显著高于喂养不耐受组( $176.53 \pm 51.31$  μg/g vs  $181.29 \pm 41.15$  μg/g,  $P$  均  $< 0.01$ )和对照组( $183.54 \pm 40.67$  μg/g vs  $181.90 \pm 38.80$  μg/g,  $P$  均  $< 0.01$ );但第1天和第5天喂养不耐受组与对照组FC浓度比较,差异均无统计学意义( $P = 0.597, 0.796$ )。**结论** 尿液IFABP和FC在NEC发生时即有升高,而喂养不耐受患儿无明显升高,尿IFABP联合FC检测可能成为NEC早期诊断和鉴别喂养不耐受患儿的一个敏感而特异的指标。

**关键词** 早产儿 肠型脂肪酸结合蛋白 粪钙卫蛋白 喂养不耐受 坏死性小肠结肠炎

中图分类号 R72

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.11.027

**Diagnostic Value of Urine Intestinal Fatty Acid Binding Protein(IFABP) and Fecal Calprotectin(FC) in Neonatal Necrotizing Enterocolitis.**

Li Haijing, Zhu Minli, Huang Yumei, et al. Department of Neonatology, The Second Affiliated Hospital and Yuying Children's Hospital of Wenzhou Medical University, Zhejiang 325027, China

**Abstract Objective** To examine the dynamic changes of urine intestinal fatty acid binding protein (IFABP) and fecal calprotectin (FC) in neonatal necrotizing enterocolitis (NEC) and to explore their roles in differential diagnosis of neonatal necrotizing enterocolitis (NEC) and feeding intolerance in preterm infants. **Methods** Anonymized data for preterm infants of gestational age (GA) ≤ 34 weeks, birth weight (BW) ≤ 2500g between January 2015 and December 2016 were obtained from Neonatal Intensive Care Unit of our Hospital. To establish the NEC group, we randomly selected 30 cases of NEC. According to the feeding tolerance, we established feeding intolerance group and feeding tolerance (control group) in the same period, respectively. As long as infants were clinically diagnosed, their urine and stool were collected at the first day and the fifth day. IFABP and FC were measured by ELISA. **Results** Thirty preterm infants were included in each group. The average gestational age of NEC group was  $29.8 \pm 2.1$  weeks. The average gestational age of feeding intolerance group was  $30.2 \pm 2.4$  weeks, and the average gestational age of the control group was  $30.8 \pm 2.5$  weeks. There was no difference in GA in the three groups ( $P > 0.05$ ). The concentration of IFABP in NEC group increased significantly at the first day, the average concentration of IFABP was  $8.821 \pm 1.551$  ng/ml. At the fifth day, the concentration of IFABP was up to  $11.103 \pm 1.718$  ng/ml. The concentration of IFABP was obviously higher in NEC group than the feeding intolerance groups ( $3.150 \pm 1.484$  ng/ml vs  $3.148 \pm 1.489$  ng/ml,  $P < 0.01$ ), and the control group ( $3.005 \pm 1.430$  ng/ml vs  $3.047 \pm 1.216$  ng/ml,  $P < 0.01$ ). However, for the concentration of IFABP, we found no difference between the feeding intolerance group and the control group at the first day and the fifth day ( $P = 0.708, 0.794$ ). Similar to IFABP, the concentration of FC in NEC group increased at the first day, and the average concentration of FC was  $303.34 \pm$

基金项目:浙江省温州市科技局项目(Y20110056)

作者单位:325027 温州医科大学附属第二医院、育英儿童医院新生儿科

通讯作者:林振浪,电子邮箱:linzhenlang@hotmail.com

59.72  $\mu\text{g/g}$ . At the fifth day, the concentration of FC was up to  $458.05 \pm 121.08 \mu\text{g/g}$ . We found that the concentration of FC were significantly higher in the infants in NEC group than the feeding intolerance group ( $176.53 \pm 51.31 \mu\text{g/g}$  vs  $181.29 \pm 41.15 \mu\text{g/g}$ ,  $P < 0.01$ ) and the control group ( $183.54 \pm 40.67 \mu\text{g/g}$  vs  $181.90 \pm 38.80 \mu\text{g/g}$ ,  $P < 0.01$ ) at the first day and fifth day. And there was no difference ( $P = 0.597, 0.796$ ) between feeding intolerance group and control group at the first day and fifth day. **Conclusion** These results showed that the concentration of Urine IFABP and FC were increased when NEC occurs. But there was no significant increase from the patients who had feeding intolerance. Our study suggests that the concentration of urine IFABP combined with FC may represent as sensitive and specific indicators of early diagnosis of NEC and identification of the patients with feeding intolerance.

**Key words** Preterm infant; Intestinal fatty acid binding protein; Fecal calprotectin; Feeding intolerance; Neonatal necrotizing enterocolitis

随着早产儿极低出生体重儿和超低出生体重儿的存活率逐渐上升,早产儿的喂养和营养需求问题日益凸显,由于早产儿的各器官发育尚未成熟,生活能力较差,所以容易发生喂养不耐受。喂养不耐受绝大多数是良性过程,但也可能是坏死性小肠结肠炎(neonatal necrotizing enterocolitis, NEC)的早期表现。NEC 是一种最严重的和不可预知的早产儿并发症,严重威胁早产儿生命及生存质量。若不及时治疗将引发多器官坏死,其病死率高达 20% ~ 50%<sup>[1]</sup>。因此,研究 NEC 早期预测敏感指标,与喂养不耐受相鉴别,对 NEC 早期诊断、降低早产儿尤其是极低和超低出生体重儿的病死率有着非常重要的临床意义<sup>[2]</sup>。

### 对象与方法

1. 入选标准:2015 年 1 月 ~ 2016 年 12 月收住笔者医院新生儿科的  $\text{GA} \leq 34$  周且  $\text{BW} \leq 2500\text{g}$  的早产儿为研究对象,分为 3 组,即发生 NEC 患儿作为 NEC 组,同期临床发生喂养不耐受,最终排除 NEC 的患儿作为喂养不耐受组,以及喂养良好的患儿作为对照组。NEC 诊断标准为临床出现呕吐、腹胀、腹泻、黏液血便等疑似症状,结合腹部平片、穿刺或手术结果,其诊断及分期标准参照第 4 版《实用新生儿学》改良 Bell 分期标准<sup>[3]</sup>。喂养不耐受参考美国儿科学会 2003 年喂养不耐受临床指南的诊断标准:胃残余量增加(大于前次喂养量的 50%,或不止一次的前次喂养量大于 30%,或大于每日喂养总量的 10%),或存在腹胀,或血便(必须除外血培养阳性的败血症及被 X 线片证实为 NEC)。3 组患儿性别、胎龄、出生体重相匹配。

2. 研究方法:(1)标本收集:发生 NEC 和喂养不耐受组在临床诊断 24h 内、第 5 天收集尿液、粪便标本各 1 份。对照组按同期入院、胎龄、出生体重相近的原则,在相同时间点收集尿液、粪便标本各 1 份。(2)标本贮存:尿液标本至少留取 6ml,置于标有容积刻度的塑料管内密封,留取标本后 24h 内将其冻存至

-80℃ 冰箱内备用。粪便标本约 2 ~ 3g,置于送检粪常规的塑料瓶内密封,留取标本后 24h 内冻存至 -20℃ 冰箱备用。(3)标本检测:采用定量酶联免疫吸附方法(ELISA)检测尿液肠型脂肪酸结合蛋白(intestinal fatty acid binding protein, IFABP)和粪钙卫蛋白(fecal calprotectin, FC)浓度。

3. 统计学方法:采用 SPSS 22.0 统计学软件对数据进行统计分析。计量资料采用均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示。3 组之间比较采用方差分析,组间均数比较采用独立样本  $t$  检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 结 果

1. 一般情况:本研究最终符合标准的患儿每组纳入 30 例早产儿,NEC 组平均胎龄  $29.8 \pm 2.1$  周,出生体重  $1382.7 \pm 458.8\text{g}$ ,其中,男性 21 例,女性 9 例;喂养不耐受组平均胎龄  $30.2 \pm 2.4$  周,出生体重  $1618.6 \pm 503.6\text{g}$ ,其中,男性 19 例,女性 11 例;对照组平均胎龄  $30.8 \pm 2.5$  周,出生体重  $1628.2 \pm 525.2\text{g}$ ,其中,男性 20 例,女性 10 例。3 组患儿在胎龄、出生体重、性别比例方面差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。喂养不耐受组仅表现为腹胀、奶滞留,后期经缓慢喂养均预后良好。NEC 组中早期以喂养不耐受为主要表现者有 10 例,占 33.3%,最终确诊为 NEC。根据 Bell 分期,Ⅰ期 3 例,临床表现为腹胀,肉眼血便或少许黏液血便,粪便常规隐血阳性,经抗感染、保守治疗有效;Ⅱ期 8 例表现为合并轻度酸中毒,腹部触痛,肠梗阻,经抗感染、内科治疗好转;Ⅲ期 19 例,其中发生肠穿孔 11 例,10 例外科行腹穿血性液或内科保守治疗无效需要手术干预,共经手术治疗 19 例,最终治愈 28 例,家属因病情重放弃治疗死亡 2 例。对照组为同期住院的早产儿,奶喂养良好、加奶顺利。

2. NEC 组、喂养不耐受组和对照组 IFABP 浓度变化情况:3 组 IFABP 浓度检测结果显示,NEC 组在第 1 天即明显升高,平均为  $8.821 \pm 1.551\text{ng/ml}$ ,第 5 天时达到  $11.103 \pm 1.718\text{ng/ml}$ ,显著高于喂养不耐

受组和对照组,与喂养不耐受组和对照组的第1天和第5天比较,差异均有统计学意义( $t = 14.751$ 、 $15.126$ ,  $P$  均  $= 0.000$ ;  $t = 20.702$ 、 $20.963$ ,  $P$  均  $= 0.000$ );但第1天和第5天喂养不耐受组与对照组

IFABP 浓度比较,差异均无统计学意义( $P = 0.708$ ,  $0.794$ );将 NEC 组第1天和第5天 IFABP 浓度进行独立样本  $t$  检验,提示 NEC 组第1天和第5天比较差异有统计学意义( $t = -5.186$ ,  $P = 0.000$ , 表1)。

表1 3组患儿 IFABP 浓度的变化 (ng/ml)

| 组别       | <i>n</i> | 第1天                 | 第5天                 | <i>t</i> | <i>P</i> |
|----------|----------|---------------------|---------------------|----------|----------|
| NEC 组    | 30       | $8.821 \pm 1.551$   | $11.103 \pm 1.718$  | $-5.186$ | $0.000$  |
| 喂养不耐受组   | 30       | $3.150 \pm 1.484^*$ | $3.148 \pm 1.489^*$ | $-0.123$ | $0.903$  |
| 对照组      | 30       | $3.005 \pm 1.430^*$ | $3.047 \pm 1.216^*$ | $0.005$  | $0.996$  |
| <i>F</i> |          | $148.843$           | $289.371$           |          |          |
| <i>P</i> |          | $0.000$             | $0.000$             |          |          |

与 NEC 组比较, \*  $P < 0.01$

3. NEC 组、喂养不耐受组和对照组 FC 浓度变化情况:3 组 FC 浓度检测结果显示,NEC 组在第1天即明显升高,平均为  $303.34 \pm 59.72 \mu\text{g/g}$ ,第5天时达到  $458.05 \pm 121.08 \mu\text{g/g}$ ,显著高于喂养不耐受组和对照组,与喂养不耐受组、对照组第1天和第5天比较,差异均有统计学意义( $t = 9.599$ 、 $9.068$ ,  $P$  均  $=$

$0.000$ ;  $t = 13.384$ 、 $13.815$ ,  $P$  均  $= 0.000$ );但第1天和第5天喂养不耐受组与对照组 FC 浓度比较,差异均无统计学意义( $P = 0.597$ ,  $0.796$ );将 NEC 组第1天和第5天 FC 浓度进行独立样本  $t$  检验,提示 NEC 组第1天和第5天比较差异有统计学意义( $t = -6.256$ ,  $P = 0.000$ , 表2)。

表2 3组患儿 FC 浓度的变化 ( $\mu\text{g/g}$ )

| 组别       | <i>n</i> | 第1天                  | 第5天                  | <i>t</i> | <i>P</i> |
|----------|----------|----------------------|----------------------|----------|----------|
| NEC 组    | 30       | $303.34 \pm 59.72$   | $458.05 \pm 121.08$  | $-6.256$ | $0.000$  |
| 喂养不耐受组   | 30       | $176.53 \pm 51.31^*$ | $181.29 \pm 41.15^*$ | $0.160$  | $0.873$  |
| 对照组      | 30       | $183.54 \pm 40.67^*$ | $181.90 \pm 38.80^*$ | $-0.397$ | $0.693$  |
| <i>F</i> |          | $58.222$             | $127.512$            |          |          |
| <i>P</i> |          | $0.000$              | $0.000$              |          |          |

与 NEC 组比较, \*  $P < 0.01$

## 讨 论

新生儿坏死性小肠结肠炎是新生儿期常见的危重胃肠道疾病之一,其发生率及病死率均较高,严重威胁新生儿的生命,已成为新生儿疾病中最为棘手的问题之一<sup>[4,5]</sup>。本组患儿中发生 NEC 的 30 例患儿病情进展快,需要手术干预 19 例,最终因肠坏死严重,死亡 2 例,病死率高。该疾病一旦发病将严重影响患儿正常生理功能,若得不到及时治疗将导致患儿死亡,因此对 NEC 患儿早发现、早治疗具有重要意义<sup>[6]</sup>。同时早产儿由于各器官发育尚未成熟,生活能力较差,易容易发生喂养不耐受。有国外流行病学调查发现,在出生体重  $\leq 1500\text{g}$  的发生 NEC 的早产儿中,早期以喂养不耐受为主要表现者占 81%<sup>[7]</sup>。喂养不耐受可对早产儿的发育造成诸多不良影响,如喂养不耐受后期常可发生坏死性小肠结肠炎等<sup>[8]</sup>。本研究中早期以喂养不耐受为主要表现者有 10 例,最

终确诊为 NEC 占 33.3%,低于国外报道。因此,寻找能早期诊断 NEC 并与喂养不耐受鉴别的检测指标有重要的临床意义。

有研究者发现,当考虑患儿为 NEC 时,在参照影像学检查和其临床表现的同时,结合实验室指标如肠道损伤、特异反应等,对 NEC 早期诊断很有帮助<sup>[9]</sup>。IFABP 主要分布于小肠黏膜绒毛顶端细胞,器官特异性好<sup>[10]</sup>。在健康机体血液中的 IFABP 浓度较低;但当小肠黏膜受累时,细胞通透性增加,大量释放入血,其血中浓度迅速增加,最终由肾脏清除排出体外<sup>[11]</sup>。肠道损伤是 NEC 发生、发展的共同病理改变<sup>[12]</sup>。IFABP 在肠缺血 15min 后外周血中即可检出,并持续升高,肠缺血 60min 后尿液中 IFABP 含量升高<sup>[13]</sup>。留取尿标本可避免由于反复抽血造成的医源性贫血和感染,易于检测,故在新生儿科的临床实践中,尿 IFABP 是反应肠缺血的良好指标。秦嘉丽等<sup>[14]</sup>研究认

为血清 IFABP  $\geq 2.165 \text{ ng/ml}$  可作为 NEC 的诊断标准,其诊断敏感度为 73.1%,特异性为 88.5%。Aydemir 等<sup>[15]</sup>通过动态监测血清 IFABP 水平发现,重症 NEC 患儿发病早期血清 IFABP 即明显升高,认为 IFABP 对疾病严重程度有预测作用。本研究发现 NEC 患儿的尿 IFABP 水平在发病后明显高于无 NEC 患儿,与国内外研究结果一致,而喂养不耐受的患儿尿 IFABP 水平无明显升高,两者间比较差异有统计学意义。

FC 为感染发生时的保护蛋白,有研究指出,FC 在粪便中的浓度最高,比血液中浓度约高 5 倍<sup>[16]</sup>。FC 含量升高常提示肠道感染<sup>[17]</sup>。与其他系统比较,胃肠道损伤及产生的炎症会使 FC 水平更高,而其他早产儿比较,NEC 早产儿具有较高的 FC 水平<sup>[18]</sup>。2012 年荷兰学者 Reisinger 等<sup>[19]</sup>研究了 62 例疑似 NEC 的患儿(29 例最终确诊为 NEC),发现两种无创方法测定 FC 和尿液 IFABP 可以提高诊断 NEC 的敏感度和特异性,降低阴性似然比,有望成为早期诊断 NEC 的新方法。本研究发现,NEC 组患儿的 FC 和尿液 IFABP 水平均显著高于喂养不耐受组和喂养耐受组。NEC 组患儿的 FC 和尿液 IFABP 水平在发病第 1 天和第 5 天较无 NEC 组明显上升,而喂养不耐受组患儿在住院期间 FC 和尿液 IFABP 水平无明显变化。喂养不耐受是胃肠道动力缺乏所致,也可由感染等因素引起,可以是 NEC 的早期表现之一;而 NEC 是肠道炎性疾病,早产儿的肠道通透性升高,导致 FC 和尿液 IFABP 水平升高。从本研究结果可以看到,喂养不耐受组不管是 FC 水平还是尿液 IFABP 水平,均无显著升高趋势。

综上所述,尿液 IFABP 和 FC 在 NEC 发生时即有升高,而喂养不耐受患儿无明显升高,尿 IFABP 联合 FC 检测可能成为 NEC 早期诊断和鉴别喂养不耐受患儿的一个敏感而特异的指标。尿 IFABP 联合 FC 检测在早期诊断 NEC 方面较传统的检查方法有更高的敏感度和特异性,可以作为早期诊断 NEC 的指标。但本研究病例数量有限,为全面评价 IFABP 和 FC 在临床早期发现 NEC 的价值,还需要扩大样本量和多中心临床研究进一步证实。

#### 参考文献

- 1 晏儒鸾. 新生儿坏死性小肠结肠炎发病原因及预后研究进展[J]. 国际儿科学杂志,2016,43(6):470-473
- 2 Bohnhorst BEA. Procalcitonin and valuable clinical symptoms in the

- early detection of neonatal late-onset bacterial infection[J]. Acta Paediatr, 2012, 101(1): 19-25
- 3 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
- 4 丁国芳. 新生儿感染与新生儿坏死性小肠结肠炎[J]. 中国小儿急救医学,2017,24(5):330-333
- 5 Neu J, Walker WA. Necrotizing enterocolitis[J]. N Engl J Med, 2011, 364(3):255-264
- 6 唐维兵,刘翔,耿其明,等. 新生儿坏死性小肠结肠炎的手术指征探讨[J]. 中华小儿外科杂志,2015,36(2):100-104
- 7 Rj M, Aa F, Mc W. Fanaroff and Martin's neonatal-perinatal medicine: disease of the fetus and infant[M]. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Mosby, 2006: 1407
- 8 杨坤,张玉霞. 早产儿喂养不耐受的影响因素分析[J]. 中国实用医药,2015,10(4):239-241
- 9 Frost BL, Modi BP, Jaksic T, et al. New medical and surgical insights into neonatal necrotizing enterocolitis: a review[J]. JAMA Pediatr, 2017, 171(1):83-88
- 10 王家胜,杨强. 肠型脂肪酸结合蛋白研究进展[J]. 世界科技研究与发展,2012,34(4):611-612
- 11 Schurink M, Scholten IG, Kooi EM, et al. Intestinal fatty acid binding protein in neonates with imminent necrotizing enterocolitis[J]. Neonatology, 2014, 106(1):49-54
- 12 Eaton S. Necrotizing enterocolitis symposium: epidemiology and early diagnosis[J]. Pediatr Surg, 2017, 52(2):223-225
- 13 刘颖,王俊平,余冬玲,等. 尿肠型脂肪酸结合蛋白诊断新生儿坏死性小肠结肠炎的临床价值[J]. 广东医学,2018,39(4):548-551
- 14 秦嘉丽,韦红,李禄全,等. 血清肠型脂肪酸结合蛋白在诊断新生儿坏死性小肠结肠炎中的意义[J]. 中华小儿外科杂志,2013,34(8):590-594
- 15 Aydemir C, Dilli D, Oguz SS, et al. Serum intestinal fatty acid binding protein level for early diagnosis and prediction of severity of necrotizing enterocolitis[J]. Early Hum Dev, 2011, 87:659-661
- 16 Gaudin A, Farnoux C, Bonnard A, et al. Necrotizing enterocolitis (NEC) and the risk of intestinal stricture: the value of C-reactive protein[J]. PLoS One, 2013, 8(10):776-858
- 17 肖琳,王孟春. 快速粪便钙卫蛋白检测卡在溃疡性结肠炎患者病情评估中的作用[J]. 胃肠病学和肝病学杂志,2017,26(1):56-58
- 18 张梅. 新生儿坏死性小肠结肠炎诊断进展[J]. 中国处方药,2017,15(7):12-13
- 19 Reisinger KW, Van der Zee DC, Brouwers HA, 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

(收稿日期:2018-11-14)

(修回日期:2019-03-05)