

· 临床研究 ·

儿童嵌顿疝中肠管损伤与DAO、I-FABP关系的研究

杨振华, 易 军, 汤永辉*

南京医科大学附属儿童医院普外科, 江苏 南京 210008

[摘要] 目的:研究嵌顿疝患儿血浆中二胺氧化酶(diamine oxidase, DAO)及肠脂肪酸结合蛋白(intestinal fatty acid binding protein, I-FABP)在不同嵌顿时间段的变化情况及对预测嵌顿肠管血运情况的价值。方法:收集临床资料,分为嵌顿疝组和对照组,嵌顿疝组收集32例嵌顿疝患儿术前30 min血标本,其中非肠切组22例与肠切组10例,肠切组标本送病理诊断,另外对照组收集腹股沟斜疝患儿血标本10例。离心提取上层血清,采用酶联免疫吸附法测定样品血清中DAO和I-FABP的浓度。结果:嵌顿疝组与对照组相比,DAO、I-FABP水平明显提高($P < 0.05$)。DAO、I-FABP水平随着嵌顿的进展有明显增高,呈正相关($P < 0.05$)。肠切组患儿的DAO、I-FABP水平与非肠切除组相比,均有明显提高($P < 0.05$)。DAO >27.10 U/mL时,诊断考虑肠管处于濒临坏死或坏死状况的灵敏度为70.0%,特异度为95.5%;I-FABP $>1 654.50$ ng/L时,诊断考虑肠管处于濒临坏死或坏死状况的灵敏度为90.0%,特异度为86.4%。结论:小儿嵌顿疝中,血浆中的DAO与I-FABP水平有着明显的时间依赖性,且能相对较敏感地反映实际肠管血运情况,特别对于早期了解嵌顿疝患儿肠管缺血情况有较大帮助,能为临床医师的治疗措施提供证据。

[关键词] 二胺氧化酶;肠脂肪酸结合蛋白;儿童;嵌顿疝;肠缺血

[中图分类号] R574.3

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2020)02-279-04

doi: 10.7655/NYDXBNS20200228

小儿腹股沟嵌顿疝在小儿外科急诊中发生率较高,其导致肠管发生坏死的情况也较多。目前,小儿嵌顿疝的治疗方式分为手法复位及手术切开复位,其评判标准主要依赖于家长提供的病史时间,教科书中以12 h为界限,但实际临床中有部分病例因事先无法了解嵌顿肠管的血运情况而导致过度医疗或者病例死亡的情况。据相关研究证实,某些血清学指标可在预测肠管血运情况方面有一定的作用,其中二胺氧化酶(diamine oxidase, DAO)及肠脂肪酸结合蛋白(intestinal fatty acid binding protein, I-FABP)是仅存在于胃肠道黏膜的胞液蛋白,当肠黏膜发生损伤时,肠上皮细胞膜通透性增加,DAO及I-FABP释出,使外周血中DAO及I-FABP含量增加。目前已有相关文献报道关于肠管损伤评价的研究,但关于儿童肠管损伤评价的研究较少,且尚未发现对于小儿嵌顿疝肠管损伤评价的相关研究,故此次笔者就此病种做相关的研究分析,以提高临床中嵌顿疝的诊治率。

1 材料和方法

1.1 材料

DAO试剂盒(E-10939)、I-FABP试剂盒(E-10867)(上海江莱生物科技有限公司),37℃恒温箱(FYL-YS-430L,北京福意电器有限公司),标准规格酶标仪(HT2, Anthos公司,英国),离心机(G16,北京白洋公司),其他包括精密移液器及一次性吸头、蒸馏水、一次性试管以及吸水纸等。本研究经院伦理委员会批准,并知情同意。

1.2 方法

收集本院临床病例,分为两组。嵌顿疝组为因嵌顿疝入院拟行手术治疗的男性患儿32例,年龄段6~24个月,记录其嵌顿时间,术前30 min内收集全血标本,术中记录肠管的颜色、光泽、蠕动、边缘动脉搏动和有无出血(传统鉴别肠管是否坏死标准),如有肠坏死,切下组织送病理确诊;对照组收集10例腹股沟斜疝患儿,年龄6~24个月,术前30 min收集其全血标本。血清分离管收集全血标本2 mL,4℃过夜,1 000 g离心20 min,取上层血清于EP管置于-20℃密封保存。均采用酶联免疫吸附实验的方法,

[基金项目] 江苏省科技厅项目(H201237)

*通信作者(Corresponding author),E-mail:515230554@qq.com

严格按照说明书执行,检测DAO及I-FABP的水平。

1.3 统计学分析

采用SPSS19.0统计软件,实验数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用方差分析、*t*检验、直线回归及ROC曲线分析, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

本研究中对照组10例,嵌顿组32例。嵌顿组中平均嵌顿时间(35.81 ± 5.49)h,其中10例出现肠管缺血坏死,行肠切除肠吻合,判断标准为临床观察(术中肠管颜色暗紫色或苍白色,温生理盐水热敷后或者0.25%普鲁卡因肠系膜封闭,30 min后再查看肠管未见好转,同时未见可疑肠段动脉搏动,无肠蠕动)和病理确诊。

2.1 DAO的相关关系

排除患儿年龄间差异,嵌顿组与对照组相比,血浆中DAO水平明显升高,有显著性差异($P < 0.05$,表1);且其与嵌顿时间有着线性正相关关系($r=0.88, P < 0.05$,图1A);肠切组患儿的DAO水平与非肠切除组相比有明显升高,差异具有统计学意义($P < 0.05$,表1)。经过ROC曲线计算,DAO>27.10 U/mL诊断考虑肠管处于濒临坏死或者坏死状况的灵敏度为70.0%,特异度为95.5%(图2)。

2.2 I-FABP的相关关系

排除患儿年龄间差异,嵌顿组与对照组相比,血浆中I-FABP水平明显增高,有显著性差异($P < 0.05$,表1);其水平与嵌顿时间有明显的线性正相关关系($r=0.86, P < 0.05$,图1B);肠切组患儿的I-FABP水平与非肠切除组相比,有明显升高,差异具有统计学意义($P < 0.05$,表1)。经过ROC曲线计算,I-FABP高于1 654.50 ng/L诊断考虑肠管处于濒临坏死或者坏死状况的灵敏度为90.0%,特异度为86.4%(图2)。

表1 各组别DAO及I-FABP血浆中含量($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	DAO(U/mL)	I-FABP(ng/L)
对照组	10	18.70 ± 2.67	1 024.00 ± 126.25
嵌顿组	32	24.45 ± 3.85*	1 732.50 ± 171.43*
非肠切组	22	22.60 ± 4.53	1 495.00 ± 164.52
肠切组	10	28.50 ± 5.94#	2 255.00 ± 181.45#

与对照组比较,* $P < 0.05$;与非肠切除组比较,# $P < 0.05$ 。

3 讨论

小儿腹股沟斜疝嵌顿是小儿腹股沟斜疝的严重并发症,在小儿外科急诊的发生率较高,约为

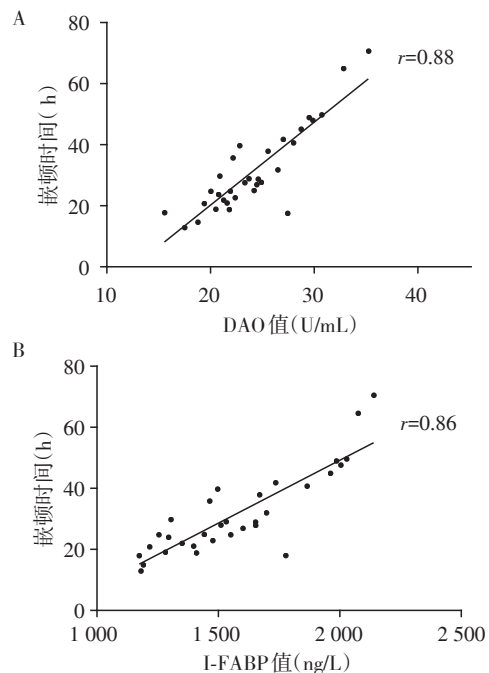


图1 DAO值(A)、I-FABP(B)值与嵌顿时间的相关关系

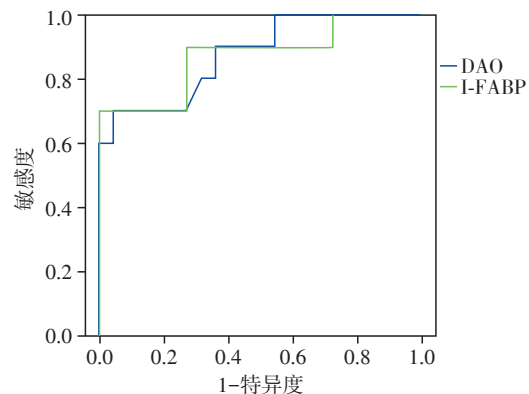


图2 DAO、I-FABP诊断肠管坏死ROC曲线

35%,治疗方式主要为手法复位和手术切开复位。教科书中规定小儿嵌顿疝手法复位的时间为12 h以内,超过12 h一般均行手术治疗。临床应用中小儿腹股沟斜疝嵌顿所导致的肠坏死占了一部分比例,据本科统计约5%,一般行肠切肠吻合手术,其对小儿的创伤较大,原因有二,一是家长发现的时间较晚,二是基层医院医生的医疗技术水平无法判断肠管损伤情况而拖延了时间;此外,因术前无法准确判断肠管损伤的程度,更多的临床医生只能选择急诊手术治疗,规避医疗风险,却给患儿带来手术相关创伤。现阶段对于小儿腹股沟嵌顿疝中判定肠管损伤情况主观性比较大,临床中发现超过12 h的小儿腹股沟嵌顿疝经过手术并未发现大量肠管坏死的情况,其间接导致过度医疗的发生;另一方面,在嵌顿后12 h内手法复位后出现肠穿孔、肠坏死,有资料

显示在统计的10例肠穿孔病例中有8例是发生的12 h以内^[1]。

目前对于肠黏膜屏障损害检测主要集中在肠黏膜病理改变,肠黏膜通透性和细菌移位等方面,有研究提示DAO及I-FABP对肠缺血早期诊断及对肠管血液供应状态的判断具有一定意义^[2]。已证明外周血中DAO活性能反映小肠黏膜的完整性及其修复程度,其活性与黏膜细胞的核酸和蛋白质合成密切相关,能反映肠黏膜的完整性和损伤程度^[3]。在受损情况下,肠黏膜上皮细胞和屏障功能受损,DAO释放增加,进入淋巴管和血液中,从而增加血浆中的DAO含量,由于DAO活性稳定,其血液中的浓度可反映肠道损伤^[4-5]。本研究中嵌顿疝组患儿中,DAO与嵌顿时间存在一定的正相关关系($P < 0.05$),考虑随着嵌顿时间的进展,肠管缺血加重,肠黏膜通透性逐渐增加,越来越多的DAO释放入血液中,但时间并不能作为一个精确的对肠管血运情况的定量估计,分析认为:①家长提供的患儿肠管嵌顿时间不精确,误差较大;②对于肠管嵌顿松紧的问题,时间只能作为一个参考,主要仍要依靠患儿当时的临床表现以及救治医师的经验,如此往往可能导致差别较大的治疗方案的选择,但是时间在一定程度上能给临床医师提供一个相对的依据,是目前临床操作中必需的一个指标。嵌顿疝组与对照组比较,DAO水平有显著的提高($P < 0.05$),肠切组与非肠切组比较,DAO水平也有显著升高($P < 0.05$),分析结果认为对于非肠切组可能较轻微即早期的肠管缺血,DAO无法明确提示肠管血运情况,而对于较严重的肠管缺血能较好提示肠管缺血程度;另外此次收集的肠切组的标本未见大片范围较广的肠管坏死,故对于临床中如嵌顿时间很长(>72 h)的病例需结合临床的表现来判断病情进展。肠切组中DAO>27.10 U/mL诊断考虑肠管处于濒临坏死或者坏死状况的灵敏度为70.0%,特异度为95.5%,其中1例手法复位后X线片提示肠穿孔,术中在距回盲部10 cm处有一个0.5 cm×1.0 cm的穿孔,行肠切除,其DAO值为15.7 U/mL,考虑肠管坏死较局限,围绕穿孔的周围,余肠管未见颜色明显变暗,血运良好。笔者据此认为DAO诊断早中期嵌顿疝所致肠管缺血坏死敏感度较低,特异度尚可。

I-FABP是哺乳动物胃肠道黏膜组织细胞液中独有的一种低分子蛋白(15 kDa左右),占细胞蛋白总量的2%~3%。Sahin等^[6]经过42例大鼠的随机

对照研究显示I-FABP水平表现出与缺血性变化显著的相关性。I-FABP在健康人血液中的含量很低,其基础水平反映肠上皮细胞的生理周转率^[7],是反映早期肠细胞死亡水平的一个有用的血浆、尿标记物,急性肠缺血和炎症发生后迅速升高^[8-9]。据报告,关于人体内循环中的I-FABP水平与肠黏膜上皮组织在肠缺血再灌注损伤的实验研究^[10],一项多中心、双盲验证研究证实了测量血清中的I-FABP是一种非侵入性的方法,对于成人急腹症在小肠缺血方面有预测作用^[11-12],而且也已经证实血浆的I-FABP升高与儿童腹腔疾病有较大的关系,预测率可达98%^[13]。I-FABP与DAO的情况大致一样,I-FABP水平随着时间的进展,呈现较明显的正相关关系($P < 0.05$)。在本研究中,1例嵌顿疝患儿家长诉嵌顿时间达到50 h,术中见肠管无明显的缺血损伤情况,且复位较容易,其I-FABP值1 125 ng/L,考虑家长可能提供时间错误,病程中可能肠管自行回纳,后又嵌顿其中,或者可能肠管嵌顿入内环较松,因为家长误判时间致医师无法行手法复位。嵌顿疝组与对照组比较,I-FABP水平也有着较为明显的提高($P < 0.05$),肠切组与非肠切组比较,I-FABP水平也有显著升高($P < 0.05$),分析结果笔者认为I-FABP能较好显示早期的嵌顿肠管缺血,也可反映中期的嵌顿肠管缺血,且能定量提示肠管的缺血程度,但对于肠管损伤后期即大片坏死的情况,此次由于未收集相关病例无法提供相关信息,需进一步结合临床资料及医师的经验。研究资料显示,肠切组中I-FABP高于1 654.50 ng/L诊断考虑肠管处于濒临坏死或者坏死状况的灵敏度为90.0%,特异度为86.4%,其中1例手法复位后X片提示肠穿孔,术中在距回盲部10 cm处有一个0.5 cm×1.0 cm的穿孔,余周围未见明显大片坏死肠管,行部分肠切除,其I-FABP值为1 309 ng/L,分析认为此例肠穿孔可能手法复位致部分肠管穿孔,其并未出现大片肠管黏膜通透性改变,且时间较短,故其释放的I-FABP较少,对于此种病例需结合其他检查手段。

DAO及I-FABP是目前研究较多的用于预测肠管血运的指标,本研究提示DAO及I-FABP在预测小儿嵌顿疝肠管血运方面有着较高的敏感性,特别是I-FABP在嵌顿疝早期即能提供嵌顿肠管血运的相关信息,而DAO对于早期的嵌顿疝肠管情况敏感性较差,但二者对于肠管血运障碍处于中后期即肠管处于濒临坏死前或者刚坏死的情况能较敏感提示血运情况。目前在无法准确、非侵入性的情况下

预测肠管血运情况是小儿普外科医师所面临的一个挑战,本研究的小儿嵌顿疝所导致的肠管缺血坏死在临床中占有一定比例,笔者希望通过研究能发现有助于临床术前预测肠管血运情况的相关指标,而研究结果也证实了DAO及I-FABP应用在小儿嵌顿疝早中期预测肠管血运的情况有一定的临床意义,但考虑到就目前而言,此2项指标的检测需花费较长时间,而小儿腹股沟嵌顿疝为急诊情况,故应用于临床可能需更长时间的等待,另外此次所收集病例数较少,且病例跨度时间较短,导致所收集的病例嵌顿时间覆盖范围较狭窄,故需要大样本量来进一步证实DAO及I-FABP在预测小儿嵌顿疝肠损伤应用中的价值。对临床医生而言,期望能有较明确的检验指标为临床医师的诊治提供一定的理论依据,特别对于临床急症而言,更需要精确的循证依据服务于临床。

[参考文献]

[1] 王爱和,陈肖鸣,张浩川,等. 婴幼儿嵌顿性腹股沟斜疝手法复位并发肠穿孔10例分析[J]. 中国实用儿科杂志, 2007, 22(3): 223

[2] 李海坤,王敏华,周小青,等. 血清I-FABP、D-Dimer诊断急性肠缺血的实验研究[J]. 中国全科医学, 2017, 20(S3): 38-40

[3] 鲁昌盛. 肠脂肪酸结合蛋白、组氨酸脱羧酶和二胺氧化酶在绞窄性肠梗阻诊断中的意义[J]. 东南大学学报(医学版), 2017, 36(6): 950-953

[4] 厉双安,赵金伟,吴杰等. 血浆I-FABP、DAO检测及其对AMVT患者肠黏膜缺血坏死的预警价值[J]. 中国实验诊断学, 2017, 21(10): 1781-1782

[5] ZHAO L, LUO L, JIA W, et al. Serum diamine oxidase as a hemorrhagic shock biomarker in a rabbit model [J].

PLoS One, 2014; 9

[6] SAHIN A, ALTAY D A, DEMIR S, et al. Comparison of the diagnostic values of vascular adhesion protein-1 and intestinal fatty acid-binding protein in the diagnosis of acute mesenteric ischemia[J]. Eur J Trauma Emerg Surg, 2019, 45(3): 545-553

[7] DERIKX J P, BLIJLEVENS N M, DONNELLY J P, et al. Loss of enterocyte mass is accompanied by diminished turnover of enterocytes after myeloablative therapy in haematopoietic stem-cell transplant recipients [J]. Ann Oncol, 2009, 20: 337-342

[8] MATSUMOTO S, SHIRAISHI A, KOJIMA M, et al. Comparison of diagnostic accuracy FOR nonocclusive mesenteric ischaemia in models with biomarkers including intestinal fatty acid-binding protein in addition to clinical findings[J]. J Trauma Acute Care Surg, 2018, 86(2): 1

[9] 邢竞晓,欧阳军. 肠脂肪酸结合蛋白对腹部闭合性损伤所致小肠破裂的诊断价值[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2016, 30: 361-362

[10] 戴佳文,尤建权,于情,等. 肠脂肪酸结合蛋白及降钙素原联合测定在外伤性肠破裂早期诊断中的应用[J]. 中华急诊医学杂志, 2016, 25(8): 1054-1057

[11] 金晖. 肠脂肪酸结合蛋白在缺血性肠病诊断中的初步探讨[J]. 中国免疫学杂志, 2014, 30: 531-532

[12] SUN D L, CEN Y Y, LI S M, et al. Accuracy of the serum intestinal fatty-acid-binding protein for diagnosis of acute intestinal ischemia: a meta-analysis [J]. Scientific Reports, 2016, 6: 34371

[13] VREUGDENHIL A C, WOLTERS V M, ADRIAANSE M P, et al. Additional value of serum I-FABP levels for evaluating celiac disease activity in children [J]. Scand J Gastroenterol, 2011, 46(12): 1435-1441

[收稿日期] 2019-03-07