

• 论 著 •

NSE、LEP、β-OHB 联合检测对儿童糖尿病酮症酸中毒的诊断价值

王世光

(山东省青岛市黄岛区妇幼保健院检验科, 山东青岛 266400)

摘要:目的 探讨血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)、瘦素(LEP)、β-羟基丁酸(β-OHB)联合检测对儿童糖尿病酮症酸中毒的诊断价值。方法 选择 2010 年 5 月至 2018 年 5 月该院收治的糖尿病酮症酸中毒患儿 70 例为酮症酸中毒组;选择糖尿病患者 70 例为糖尿病组;选择健康体检儿童 70 例为对照组。检测 3 组研究对象血清 NSE、LEP、β-OHB 水平。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 NSE、LEP、β-OHB 检测在儿童糖尿病酮症酸中毒中的诊断价值。结果 糖尿病酮症酸中毒患儿血清 NSE、β-OHB 水平高于糖尿病患者和健康体检儿童($P<0.05$), LEP 水平低于糖尿病患者和健康体检儿童($P<0.05$)。3 项指标联合检测诊断儿童糖尿病酮症酸中毒的灵敏度为 92.85%, 特异度为 93.57%。结论 血清 NSE、LEP、β-OHB 联合检测可为儿童糖尿病酮症酸中毒的诊断提供重要依据。

关键词:神经元特异性烯醇化酶; 瘦素; β-羟基丁酸; 糖尿病酮症酸中毒; 儿童

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.14.021 **中图法分类号:**R446.11

文章编号:1673-4130(2020)14-1744-04 **文献标识码:**A

Diagnostic value of NSE, LEP and β-OHB combined detection in child diabetic ketoacidosis

WANG Shiguang

(Department of Clinical Laboratory, Huangdao District Maternal and Child Health Care Hospital, Qingdao, Shandong 266400, China)

Abstract: **Objective** To investigate the diagnostic value of the combined detection of serum neuron specific enolase (NSE), leptin (LEP) and beta-hydroxybutyric acid (β-OHB) in child diabetic ketoacidosis. **Methods** Seventy children patients with diabetic ketoacidosis admitted to this hospital from May 2010 to May 2018 were selected as the ketoacidosis group; seventy children with diabetes served as the diabetes group; seventy healthy children undergoing physical examination served as the control group. The levels of serum NSE, LEP and β-OHB were detected in the three groups. The receiver operating characteristic (ROC) curve was adopted to analyze the diagnostic values of NSE, LEP, and β-OHB in child diabetic ketoacidosis. **Results** The levels of serum NSE and β-OHB in the ketoacidosis children patients were higher than those in the diabetes children patients and healthy physicals examination children ($P<0.05$). The serum LEP level in the ketoacidosis children patients was lower than that in the diabetes children patients and healthy physical examination children ($P<0.05$). The sensitivity of combined detection of serum NSE, LEP and β-OHB in diagnosing child diabetic ketoacidosis was 92.85%, and the specificity was 93.57%. **Conclusion** The combined detection of serum NSE, LEP and β-OHB can provide the important basis for diagnosing child diabetic ketoacidosis.

Key words: neuron specific enolase; leptin; beta-hydroxybutyric acid; diabetic ketoacidosis; children

糖尿病酮症酸中毒是 1 型糖尿病最常见的急性代谢性并发症,常发生在 15 岁以下儿童^[1],是 1 型糖尿病患儿死亡的主要原因^[2]。β-羟基丁酸(β-OHB)是在肝脏中产生的酮体,主要来自脂肪酸的氧化,其被输出到外周组织作为能量来源^[3]。DANNE 等^[4]发现,糖尿病酮症酸中毒患儿血清 β-OHB 的水平急剧升高。瘦素(LEP)参与免疫调节和炎症反应,并在造

血、血管生成、骨形成和伤口愈合过程中发挥作用^[5]。LI 等^[6]发现,糖尿病酮症酸中毒患者血清 LEP 水平较低,且血清 LEP 水平在治疗后显著升高,推测 LEP 水平与氧化应激有关。神经元特异性烯醇化酶(NSE)在神经元细胞表面作为纤溶酶原的受体和激活剂,也可以在血管内和细胞周围的纤维蛋白溶解系统中发挥作用^[7]。HAMED 等^[8]发现,血清 NSE 水

作者简介:王世光,男,副主任技师,主要从事生化免疫研究。
本文引用格式:王世光. NSE、LEP、β-OHB 联合检测对儿童糖尿病酮症酸中毒的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(14): 1744-1747.

平在糖尿病酮症酸中毒患者中升高,并与血糖水平、酮症酸中毒的严重程度相关。基于此,本研究探讨了血清 NSE、LEP、 β -OHB 联合检测对儿童糖尿病酮症酸中毒的诊断价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2010 年 5 月至 2018 年 5 月本院收治的糖尿病酮症酸中毒患儿 70 例为酮症酸中毒组,其中男 32 例,女 38 例;年龄 5~13 岁,平均(9.1±4.2)岁。纳入糖尿病患儿(均排除酮症酸中毒)70 例为糖尿病组,其中男 34 例,女 36 例;年龄 6~14 岁,平均(9.7±3.9)岁。糖尿病酮症酸中毒根据高血糖、酸中毒和酮症进行诊断:(1)血糖大于 11 mmol/L(200 mg/dL);(2)静脉血 pH 值小于 7.3 或碳酸氢盐小于 15 mmol/L;(3)血钾超过 31 mg/dL(>0.3 mmol/L)或血丙酮超过 80 mg/dL。排除标准:(1)严重心、肝、肾功能损害者;(2)长期使用类固醇激素及免疫抑制剂者;(3)患有精神疾病者。纳入同期本院健康体检儿童 70 例为对照组,其中男 35 例,女 35 例;年龄 5~14 岁,平均(9.3±3.5)岁。各组一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。所有研究对象的家属均签署知情同意书。

1.2 方法 采集 3 组研究对象的肘前静脉血 6 mL 进行酶联免疫吸附试验(ELISA)。NSE ELISA 试剂盒购自上海晶抗生物工程有限公司[货号:JK-(a)-1746]。LEP ELISA 试剂盒购自上海群己生物科技有限公司(货号:KA3080)。 β -OHB ELISA 试剂盒购自上海机纯实业有限公司(货号:JC-A5851)。根据相应操作说明检测 3 组研究对象血清 NSE、LEP、 β -OHB 水平。

1.3 统计学处理 采用 SPSS23.0 统计软件对数据进行处理和分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 F 检验;应用受试者工作特征(ROC)曲线分析 NSE、LEP、 β -OHB 对儿童糖尿病酮症酸中毒的诊断价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组研究对象血清 NSE、LEP、 β -OHB 水平比较 糖尿病酮症酸中毒患儿血清 NSE、 β -OHB 水平高于糖尿病患儿和健康体检儿童($P<0.05$),血清 LEP 水平低于糖尿病患儿和健康体检儿童($P<0.05$)。糖尿病患儿血清 NSE、 β -OHB 水平高于健康体检儿童($P<0.05$),血清 LEP 水平低于健康体检儿童($P<0.05$)。见表 1。

2.2 3 项指标在糖尿病酮症酸中毒患儿和糖尿病患儿中的诊断效能 为了评估血清 NSE、LEP、 β -OHB 在糖尿病酮症酸中毒患儿和糖尿病患儿中的诊断价值,本研究绘制了 ROC 曲线。见图 1 和表 2。

2.3 3 项指标在糖尿病酮症酸中毒患儿和健康体检儿童中的诊断效能 见图 2 和表 3。

表 1 3 组研究对象血清 NSE、LEP、 β -OHB 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	NSE(μ g/L)	LEP(μ g/L)	β -OHB(mmol/L)
酮症酸中毒组	70	19.25±5.94 ^{*#}	3.57±0.49 ^{*#}	9.49±1.25 ^{*#}
糖尿病组	70	14.69±3.96 [#]	7.11±2.58 [#]	1.46±0.36 [#]
对照组	70	5.13±0.32	9.23±2.49	0.15±0.02

注:与糖尿病组比较,^{*} $P<0.05$;与对照组比较,[#] $P<0.05$ 。

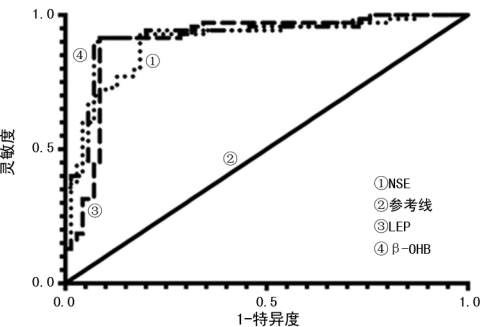


图 1 糖尿病酮症酸中毒患儿和糖尿病患儿血清 NSE、LEP、 β -OHB 的 ROC 曲线

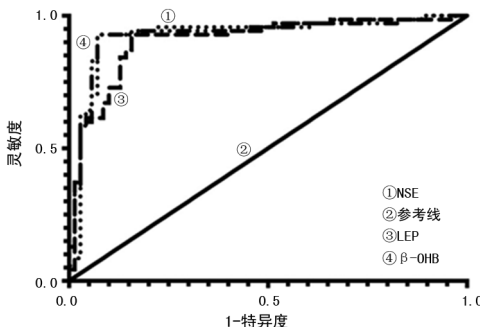


图 2 糖尿病酮症酸中毒患儿和健康体检儿童血清 NSE、LEP、 β -OHB 的 ROC 曲线

2.4 3 项指标联合检测诊断糖尿病酮症酸中毒的价值 将患有糖尿病酮症酸中毒列为真阳性,未患糖尿病酮症酸中毒列为真阴性。以 NSE 的临界值(14.000 μ g/L)、LEP 的临界值(4.264 μ g/L)、 β -OHB 的临界值(1.790 mmol/L)为诊断界值,全满足时诊断为阳性,进行联合诊断。血清 NSE、LEP 联合检测诊断儿童糖尿病酮症酸中毒的灵敏度为 92.34%,特异度为 92.18%。血清 LEP、 β -OHB 联合检测的灵敏度为 91.85%,特异度为 92.01%。血清 NSE、 β -OHB 联合检测的灵敏度为 91.29%,特异度为 89.42%。3 项指标联合检测的灵敏度为 92.85%,特异度为 93.57%。见图 3 及表 4。

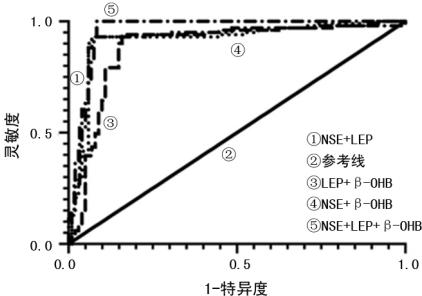


图 3 3 项指标联合检测的 ROC 曲线

表 2 3 项指标在糖尿病酮症酸中毒患儿和糖尿病患儿中的诊断效能

项目	临界值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	AUC	95%CI	P
NSE	14.000 μg/L	93.00	81.00	0.74	0.89	0.843 4~0.951 7	<0.001
LEP	4.264 μg/L	91.00	91.00	0.82	0.90	0.848 2~0.961 2	<0.001
β-OHB	1.790 mmol/L	90.00	93.00	0.83	0.92	0.875 6~0.971 8	<0.001

注:AUC 为曲线下面积。

表 3 3 项指标在糖尿病酮症酸中毒患儿和健康体检儿童中的诊断效能

项目	临界值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	AUC	95%CI	P
NSE	8.208 μg/L	93.00	93.00	0.86	0.93	0.879 0~0.978 9	<0.001
LEP	5.355 μg/L	93.00	84.00	0.77	0.90	0.854 1~0.959 4	<0.001
β-OHB	0.774 mmol /L	93.00	93.00	0.86	0.92	0.876 2~0.976 5	<0.001

注:AUC 为曲线下面积。

表 4 联合检测的诊断效能

项目	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	AUC	95%CI	P
NSE+β-OHB	91.29	89.42	0.81	0.91	0.879 3~0.970 3	<0.001
LEP+β-OHB	91.85	92.01	0.84	0.88	0.820 1~0.925 4	<0.001
NSE+LEP	92.34	92.18	0.84	0.92	0.899 7~0.987 9	<0.001
NSE+β-OHB+LEP	92.85	93.57	0.86	0.93	0.914 5~0.990 2	<0.001

注:AUC 为曲线下面积。

3 讨 论

糖尿病酮症酸中毒是在高血糖情况下发生的代谢失衡,其特征是存在代谢性酸中毒和血中酮体堆积^[9-10]。糖尿病酮症酸中毒也是一种威胁生命的疾病^[11]。因此,早诊断、早治疗尤为重要。本研究发现,血清 NSE、LEP、β-OHB 联合检测诊断儿童糖尿病酮症酸中毒的灵敏度为 92.85%,特异度为 93.57%,高于任意两项指标联合检测的灵敏度与特异度。

检测血液和脑脊髓液中的 NSE 水平,可以评估脑损伤^[12]。NSE 存在于神经元和神经内分泌组织中,并且在这些细胞死亡后其水平在血液循环中升高^[13]。本研究中发现,糖尿病酮症酸中毒患儿血清 NSE 水平高于糖尿病患儿和健康体检儿童($P<0.05$)。一项研究表明,NSE 的过度表达反映了大脑存在创伤性损伤、缺氧缺血性损伤^[14]。脑水肿是 1 型糖尿病酮症酸中毒患儿最常见的并发症和死亡的主要原因。血清 NSE 水平升高可能是预测糖尿病酮症酸中毒并发脑水肿的潜在标志。血清 NSE 鉴别诊断儿童糖尿病酮症酸中毒和儿童糖尿病,以及儿童糖尿病酮症酸中毒和健康儿童的灵敏度分别为 93.00%、93.00%,特异度分别为 81.00%、93.00%。

本研究发现,糖尿病酮症酸中毒患儿血清 β-OHB 水平高于糖尿病患儿和健康体检儿童($P<0.05$)。糖尿病酮症酸中毒患儿的葡萄糖利用受损,导致肝脏和肾脏产生的葡萄糖增加,因局部胰岛素缺乏引起高血糖^[15]。胰高血糖素、儿茶酚胺、皮质醇和生长激素的增加导致脂肪和蛋白质的分解代谢加速^[16]。脂肪分

解作用导致酮体,尤其是 β-OHB 的产生增加^[17]。血清 β-OHB 鉴别诊断儿童糖尿病酮症酸中毒和儿童糖尿病,以及儿童糖尿病酮症酸中毒和健康儿童的灵敏度分别为 90.00%、93.00%,特异度分别为 93.00%、93.00%,显示了较好的诊断效能。

在糖尿病酮症酸中毒条件下,LEP 水平降低导致促肾上腺皮质激素释放因子/促肾上腺皮质激素和皮质酮水平增加,促进糖原、酮体生成,这也加重了糖尿病酮症酸中毒的代谢异常^[18]。本研究发现,糖尿病酮症酸中毒患儿血清中 LEP 水平低于糖尿病患儿和健康体检儿童($P<0.05$)。尽管目前对糖尿病酮症酸中毒患儿 LEP 的研究较少,但是胰岛素明显缺乏的老年糖尿病酮症酸中毒患者经过胰岛素治疗后,糖尿病酮症酸中毒症状缓解,血清 LEP 水平显著增加^[6]。这提示胰岛素可通过刺激基因的转录活性,增加基因表达来调节 LEP 水平。血清 LEP 鉴别诊断儿童糖尿病酮症酸中毒和儿童糖尿病,以及儿童糖尿病酮症酸中毒和健康儿童的灵敏度分别为 91.00%、93.00%,特异度分别为 91.00%、84.00%。

4 结 论

综上所述,血清 NSE、LEP、β-OHB 联合检测可用于儿童糖尿病酮症酸中毒的诊断。

参考文献

[1] 李晓娜,王旭东. 糖尿病酮症酸中毒合并急性上消化道出血[J]. 中国临床医生杂志,2017,45(1):4-7.
[2] 朱万红,杨妮,吴玉斌. 血浆置换治疗儿童糖尿病酮症酸

- 中毒并高甘油三酯血症急性肾功能衰竭一例[J]. 中国小儿急救医学, 2018, 25(5): 398.
- [3] MEIXNER K, KOVALCIK A, SYKACEK E, et al. Cyanobacteria biorefinery-production of poly (3-hydroxybutyrate) with synechocystis salina and utilisation of residual biomass[J]. J Biotechnol, 2018, 265(6): 46-53.
 - [4] DANNE T, GARG S, PETERS A L, et al. International consensus on risk management of diabetic ketoacidosis in patients with type 1 diabetes treated with Sodium-Glucose Cotransporter (SGLT) inhibitors [J]. Diabetes care, 2019, 42(5): 433-442.
 - [5] 杨林, 乔永霞, 李红艳, 等. 瘦素在类风湿关节炎发病机制中的研究进展[J]. 医学综述, 2017, 23(3): 421-427.
 - [6] LI J, SHEN X P. Leptin concentration and oxidative stress in diabetic ketoacidosis[J]. Eur J Clin Invest, 2018, 48(10): e13006.
 - [7] 周景芬, 吴婷玉. 急性缺血性脑卒中患者神经元特异性烯醇化酶、D-二聚体、同型半胱氨酸的变化规律[J]. 华南国防医学杂志, 2017, 36(10): 665-667.
 - [8] HAMED S, METWALLEY K A, FARGHALY H S. Serum levels of neuron-specific enolase in children with diabetic ketoacidosis[J]. J Child Neurol, 2017, 32(5): 475-481.
 - [9] 陈梦霞, 孟开开, 何莉颖, 等. 糖尿病酮症酸中毒患者血清淀粉酶增加的影响因素研究[J]. 全科医学临床与教育, 2018, 16(6): 94-96.
 - [10] 彭健, 张耀婷, 陈杰, 等. 转铁蛋白的结构功能和潜在临床应用价值[J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27(26): 56-60.
 - [11] 何瑞堂, 吴雪. 儿童糖尿病合并酮症酸中毒和高血糖高渗状态临床特征分析[J]. 糖尿病新世界, 2018, 21(4): 185-186.
 - [12] 张渝, 阳倩. 神经节苷脂在新生儿低血糖脑损伤中的应用效果及对血清神经元特异性烯醇化酶和 S100B 蛋白的影响[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(17): 4165-4168.
 - [13] 王丽萍, 张洪涛. 复方丹参注射液联合纳洛酮对新生儿低血糖脑损伤的临床效果与对血清 S100B 蛋白和 NSE 的影响[J]. 山西医药杂志, 2018, 47(10): 1142-1145.
 - [14] 孔庆飞, 高岭, 吕萌萌, 等. 颅脑损伤患者血清与脑脊液 IL-1 β 及 NSE 水平的变化及临床意义[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2017, 20(4): 63-65.
 - [15] 黄艳, 胡赛, 罗启占. 以糖尿病酮症酸中毒为首表现的长期饮用碳酸饮料的糖尿病患者 5 例报道[J/CD]. 中华卫生应急电子杂志, 2017, 3(4): 253-254.
 - [16] REWERS A. Current concepts and controversies in prevention and treatment of diabetic ketoacidosis in children [J]. Curr Diab Rep, 2012, 12(5): 524-532.
 - [17] SÁINZ N, BARRENETXE J, MORENO-ALIAGA M J, et al. Leptin resistance and diet-induced obesity: central and peripheral actions of leptin[J]. Metabolism, 2015, 64(1): 35-46.
 - [18] PERRY R J, PETERSEN K F, SHULMAN G I. Pleiotropic effects of leptin to reverse insulin resistance and diabetic ketoacidosis[J]. Diabetologia, 2016, 59(5): 933-937.

(收稿日期: 2019-10-12 修回日期: 2020-02-04)

(上接第 1743 页)

- [9] 黄四爽, 周显洪. 稀释式自体输血联合控制性低血压对骨科手术患者肝功能及凝血功能的影响[J]. 临床血液学杂志, 2012, 25(6): 368-369.
- [10] TESIC I, SEKULIC J, ARBUTINOV V, et al. Autologous blood transfusion in patients undergoing hip replacement surgery[J]. Med Pregl, 2014, 67(3/4): 101-107.
- [11] 徐旭, 李志伟, 郭雅琼, 等. 多种损伤因子与重型颅脑损伤凝血功能障碍的相关性研究[J]. 西南国防医药, 2014, 24(2): 154-156.
- [12] 吴春曦, 徐小敏, 张强, 等. 脊柱外科手术中影响输血的因素及输血疗效的回顾性分析[J]. 重庆医学, 2018, 47(11): 1531-1533.
- [13] 张龙, 张冯江, 胡双飞, 等. 同种异体输血及自体血回输在脊柱手术围术期的预测因素[J]. 中国老年学杂志, 2014, 27(6): 1476-1479.
- [14] 曹建伟, 姚忠军, 廖有乔, 等. 骨科围术期急性等容稀释性自体输血安全性研究[J]. 临床输血与检验, 2014, 16(3): 263-265.
- [15] 朱姝颖, 唐玉民, 张宏伟, 等. 血液回收自体输血用于肿瘤大手术的研究进展[J]. 中国输血杂志, 2015, 28(4): 466-469.
- [16] 郑英, 孔文兵, 孙玉华, 等. 储存式自体输血在择期手术患者中的应用与血液保护[J]. 中国输血杂志, 2013, 26(8): 690-691.
- [17] YAMAMOTO Y, YAMASHITA T, TSUNO N H, et al. Safety and efficacy of preoperative autologous blood donation for high-risk pregnant women: experience of a large university hospital in Japan[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2014, 40(5): 1308-1316.
- [18] 戴萍, 车辑, 张卫梅, 等. 优化贮存式自体输血采血方案在心脏外科择期手术中的应用[J]. 中国输血杂志, 2014, 27(2): 171-174.
- [19] SHRIVASTAVA M, NAVAI S, PEETHAMBARAKS-HAN A, et al. Detection of rare blood group, Bombay (Oh) phenotype patients and management by acute normovolemic hemodilution[J]. Asian J Transfus Sci, 2015, 9(1): 74-77.

(收稿日期: 2019-08-08 修回日期: 2020-03-26)