

• 论 著 •

## 粪便 HMGB1、AI-2 和 HBD2 在新生儿坏死性小肠结肠炎中的临床意义及与肠道菌群的关系\*

冉亚林<sup>1</sup>, 蒋秋容<sup>2△</sup>

1. 重庆市大渡口区人民医院儿科, 重庆 400084; 2. 陆军军医大学第一附属医院输血科, 重庆 400038

**摘要:**目的 探讨粪便高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)、自诱导分子-2(AI-2)和人  $\beta$ -防御素 2(HBD2)在新生儿坏死性小肠结肠炎(NEC)中的临床意义及其与肠道菌群的关系。方法 选取 2017 年 9 月至 2019 年 9 月重庆市大渡口区人民医院收治的 105 例 NEC 患儿作为 NEC 组,以及同期出生的 50 例健康新生儿作为对照组。依据改良 Bell-NEC 分期标准将 NEC 患儿分为轻度 NEC 组及重度 NEC 组,根据病程分为急性期和恢复期,根据肠道菌群紊乱程度分为 I 度失调组、II 度失调组及 III 度失调组。检测受试新生儿粪便 HMGB1、AI-2 和 HBD2 水平,比较对照组和不同严重程度、不同 NEC 时期、不同肠道菌群紊乱程度的 NEC 患儿 HMGB1、AI-2 和 HBD2 水平。采用 Spearman 相关分析 HMGB1、AI-2、HBD2 水平与急性期 NEC 病情严重程度、肠道菌群紊乱程度的相关性。结果 轻度 NEC 组和重度 NEC 组粪便 HMGB1 水平均高于对照组,且重度 NEC 组高于轻度 NEC 组( $P<0.05$ );轻度 NEC 组和重度 NEC 组粪便 AI-2 和 HBD2 水平均低于对照组,且重度 NEC 组低于轻 NEC 度组( $P<0.05$ )。粪便 HMGB1 水平与 NEC 病情严重程度呈正相关( $r=0.412, P<0.05$ ),AI-2 和 HBD2 水平均与 NEC 病情严重程度均呈负相关( $r=-0.405, -0.381, P<0.05$ )。NEC 急性期和恢复期粪便 HMGB1 水平均高于对照组,且急性期高于恢复期( $P<0.05$ );急性期粪便 AI-2 水平低于对照组和恢复期,且恢复期高于对照组( $P<0.05$ );急性期和恢复期粪便 HBD2 水平均低于对照组,且恢复期高于急性期( $P<0.05$ )。对照组粪便 HMGB1 水平< I 度失调组< II 度失调组< III 度失调组( $P<0.05$ ),而对照组粪便 AI-2 和 HBD2 水平> I 度失调组> II 度失调组> III 度失调组( $P<0.05$ );粪便 HMGB1 水平与肠道菌群紊乱程度呈正相关( $r=0.368, P<0.05$ ),AI-2 和 HBD2 水平与肠道菌群紊乱程度均呈负相关( $r=-0.432, -0.406, P<0.05$ )。结论 粪便中 HMGB1、HBD2 和 AI-2 水平与 NEC 的病情严重程度有关,并可以反映肠道菌群紊乱情况,而 HMGB1 水平降低、HBD2 和 AI-2 水平升高则预示着病情好转。

**关键词:**坏死性小肠结肠炎; 粪便; 高迁移率蛋白 B1; 自诱导分子-2; 人  $\beta$ -防御素 2

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2022.01.016 **中图分类号:**R722.1

**文章编号:**1673-4130(2022)01-0078-06 **文献标志码:**A

### Clinical significance of fecal HMGB1, AI-2 and HBD2 in neonatal necrotizing enterocolitis and their relationship with intestinal flora\*

RAN Yalin<sup>1</sup>, JIANG Qiurong<sup>2△</sup>

1. Department of Pediatrics, Chongqing Dadukou People's Hospital, Chongqing 400084, China;

2. Department of Blood Transfusion, First Affiliated Hospital of Army

Medical University, Chongqing 400038, China

**Abstract: Objective** To investigate the clinical significance of fecal high mobility group protein B1 (HMGB1), autoinducible-2 (AI-2) and human beta-defensin 2 (HBD2) in neonatal necrotizing enterocolitis (NEC) and their relationship with the intestinal flora. **Methods** A total of 105 children with NEC admitted to Chongqing Dadukou People's Hospital from September 2017 to September 2019 were selected as the NEC group, and 50 healthy newborns born during the same period were selected as the control group. According to the modified Bell-NEC staging standard, children with NEC were divided into mild NEC group and severe NEC group. According to the course of disease, they were divided into acute stage and recovery stage. According to the degree of intestinal flora disorder, they were divided into degree I disorder group and degree II dis-

\* 基金项目:重庆市大渡口区科委科技计划项目(dstc2014fw-A006)。

作者简介:冉亚林,女,副主任医师,主要从事新生儿疾病方面的研究。<sup>△</sup> 通信作者, E-mail:532491910@qq.com。

本文引用格式:冉亚林,蒋秋容. 粪便 HMGB1、AI-2 和 HBD2 在新生儿坏死性小肠结肠炎中的临床意义及与肠道菌群的关系[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(1): 78-82.

order group and degree III disorder group. The levels of HMGB1, AI-2 and HBD2 in feces of newborns were detected, and the control group and the HMGB1, AI-2 and HBD2 levels of NEC children with different severities, different NEC stages and different intestinal flora disorders were compared. Spearman correlation was used to analyze the correlation between the levels of HMGB1, AI-2 and HBD2 and the severity of NEC and the disorder of intestinal flora in acute stage. **Results** The level of fecal HMGB1 in the mild NEC group and the severe NEC group was higher than that in the control group, and the level in the severe NEC group was higher than that in the mild NEC group ( $P < 0.05$ ). The levels of fecal AI-2 and HBD2 in the mild NEC group and the severe NEC group were lower than the levels in the control group, and the levels in the severe NEC group were lower than those in the mild NEC group ( $P < 0.05$ ). The level of fecal HMGB1 was positively correlated with the severity of NEC ( $r = 0.412, P < 0.05$ ), and the levels of AI-2 and HBD2 were negatively correlated with the severity of NEC ( $r = -0.405, -0.381, P < 0.05$ ). The level of fecal HMGB1 in the acute stage and the recovery stage of NEC was higher than that in the control group, and the level in the acute stage was higher than that in the recovery stage ( $P < 0.05$ ); The level of fecal AI-2 in the acute stage was lower than that in the control and the recovery stage, and the level in the recovery stage was higher than that in the control group ( $P < 0.05$ ); The level of fecal HBD2 in the acute stage and the recovery stage was lower than that in control group, and the level in the recovery stage was higher than that in the acute stage ( $P < 0.05$ ). The level of fecal HMGB1 in the control group was  $<$  degree I disorder group  $<$  degree II disorder group  $<$  degree III disorder group ( $P < 0.05$ ), while the levels of fecal AI-2 and HBD2 in the control group were  $>$  degree I disorder group  $>$  degree II disorder group  $>$  degree III disorder group ( $P < 0.05$ ). The level of fecal HMGB1 was positively correlated with the degree of intestinal flora disorder ( $r = 0.368, P < 0.05$ ), and the levels of AI-2 and HBD2 were negatively correlated with the degree of intestinal flora disorder ( $r = -0.432, -0.406, P < 0.05$ ). **Conclusion** The levels of HMGB1, HBD2 and AI-2 in feces are related to the severity of NEC and can reflect the disorder condition of intestinal flora. The decrease of HMGB1 level and the increase of HBD2 and AI-2 levels indicate the improvement of the condition.

**Key words:** necrotizing enterocolitis; feces; high mobility group box-1; autoinducer-2; human beta-defensin

新生儿坏死性小肠结肠炎(NEC)可较为迅速地进展为肠坏死、肠穿孔和多器官衰竭,甚至导致新生儿死亡<sup>[1]</sup>。现阶段临床诊断 NEC 的方法主要包括影像学 and 血液学指标,但因病情进展迅速,当影像学显示肠壁异常、门静脉积气、肠祥固定、气腹和腹腔积液时,NEC 往往已经处于危重期。新生儿反复的静脉穿刺操作难度较大<sup>[2-3]</sup>,而粪便检测指标具有便捷、快速、对新生儿影响小和可多次检测的特点,寻找可以在疾病早期诊断 NEC 和判断病情的粪便指标,具有重要的临床意义。

高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)可被肠道中的炎性细胞和坏死的上皮细胞表达并分泌,从而在粪便中被检测到,最新研究发现, HMGB1 水平在 NEC 患儿粪便中升高<sup>[4]</sup>。自诱导分子-2(AI-2)具有在细菌之间传递信息的作用,并参与肠组织的炎症反应<sup>[5]</sup>。人  $\beta$ -防御素 2(HBD2)主要由与外界接触的黏膜细胞表达,包括肠黏膜细胞,其具有杀伤细菌和免疫趋化的作用,研究已经发现,其在 NEC 患儿体内异常表达<sup>[6]</sup>,但是其在 NEC 中的临床意义尚不清楚。因此,本研究主要分析粪便 HMGB1、AI-2 和 HBD2 在 NEC 中的临床意义,以及它们与肠道菌群间的关系,为临床更好地诊断 NEC 提供理论依据。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2017 年 9 月至 2019 年 9 月重庆市大渡口区人民医院收治的 105 例 NEC 患儿作为 NEC 组,以及同期出生的 50 例健康新生儿作为对照组。2 组患儿的一般情况比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性,见表 1。本研究符合赫尔辛基宣言,获得重庆市大渡口区人民医院医学伦理委员会批准,受试新生儿家长知情同意并签署知情同意书。

**1.2 纳入与排除标准** 纳入标准:(1)日龄 2~10 d;(2)经组织学、影像学等检查,符合 NEC 的诊断标准<sup>[7]</sup>;(3)患儿临床资料齐全。排除标准:(1)合并获得性免疫缺陷综合征、血液性疾病、免疫疾病等患儿;(2)合并恶性肿瘤等患儿。

## 1.3 方法

**1.3.1 粪便标本的采集及检测** 采集健康新生儿出生 2~10 d 的粪便标本,以及 NEC 患儿确诊入院时(急性期)和病情好转且母乳喂养 3 d 后(恢复期)的粪便标本。采用酶联免疫吸附试验(试剂盒由上海研谨生物科技有限公司提供)检测粪便中 HMGB1 和 HBD2 水平,根据试剂盒说明书的方法,分别加入抗体的显色剂,终止显色后使用酶标仪(美国 Thermo

公司)检测 450 nm 波长处的吸光度值,根据标准曲线计算 HMGB1 和 HBD2 水平(每克粪便的含量)。采用化学发光法检测粪便标本的 AI-2 水平,将 40 mg 粪便标本与 1.5 mL 的 AI-2 专业培养基哈维弧菌 BB 170(ATCC® 14126,美国 ATCC 公司)混合,在 4 °C

下以 5 000 r/min 离心 10 min,收集上清液,然后接种到培养基中孵育过夜。然后使用酶标仪检测粪便标本的生物发光值,以 1  $\mu$ mol/L 的 AI-2 溶液(美国 Sigma 公司)作为对照,标本检测值的百分比数值即为 AI-2 水平。

表 1 2 组新生儿一般资料比较

| 组别         | n   | 性别(男/女,n/n) | 胎龄( $\bar{x} \pm s$ ,周) | 日龄( $\bar{x} \pm s$ ,d) | 生产方式(自然分娩/<br>剖宫产,n/n) | 喂养方式(母乳/<br>配方奶/混合,n/n/n) |
|------------|-----|-------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|---------------------------|
| NEC 组      | 105 | 54/51       | 33.43 $\pm$ 2.81        | 8.02 $\pm$ 2.24         | 48/57                  | 38/31/36                  |
| 对照组        | 50  | 26/24       | 34.85 $\pm$ 3.05        | 8.56 $\pm$ 2.15         | 23/27                  | 17/15/18                  |
| $\chi^2/t$ |     | 0.004       | 0.085                   | 0.001                   | 0.001                  | 0.770                     |
| P          |     | >0.05       | >0.05                   | >0.05                   | >0.05                  | >0.05                     |

**1.3.2 NEC 患儿病情及肠道菌群紊乱程度评估** 使用改良 Bell-NEC 分期标准<sup>[8]</sup>,根据患儿全身症状、胃肠道症状、影像学检查结果及治疗情况,对患儿的病情和预后进行分级评估,I 级和 II a 为轻度 NEC,II b 和 III 级为重度 NEC。所有患儿在确诊当日采集粪便标本,并立即进行检测,根据《肠道菌群粪便涂片检查图谱》<sup>[9]</sup>将肠道菌群紊乱程度分为 4 个等级:(1)基本正常,粪便标本细菌总数处于正常值范围,革兰阳性菌数大于革兰阴性菌数,革兰阳性或阴性球菌少见;(2)I 度失调,粪便标本细菌总数略低于正常值,革兰阳性菌数小于革兰阴性菌数,革兰阴性杆菌和革兰阳性球菌增多;(3)II 度失调,粪便标本细菌总数明显低于正常值,革兰阴性杆菌总数增多,革兰阳性球菌数目较多,有少量酵母样菌;(4)III 度失调,粪便标本细菌总数极少,未见或很少见革兰阳性或阴性杆菌,酵母样菌比例较多。分级越高,肠道菌群紊乱程度越严重。

**1.4 统计学处理** 利用 SPSS19.0 统计软件进行数

据分析。计数资料以频数、率表示,组间比较使用  $\chi^2$  检验。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,多组间比较采用方差分析,多组间两两比较采用 SNK-*q* 检验,2 组间比较采用 *t* 检验;非正态分布的计量资料采用  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,比较采用非参数秩和检验。采用 Spearman 相关分析等级变量与连续变量之间的相关性。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 对照组及急性期不同病情严重程度 NEC 患儿粪便 HMGB1、AI-2 和 HBD2 水平比较** 根据 Bell-NEC 分期,NEC 患儿分为轻度 NEC 组 54 例,重度 NEC 组患儿 51 例。对照组、轻度 NEC 组、重度 NEC 组 HMGB1、AI-2 和 HBD2 水平比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );与对照组比较,NEC 组粪便 HMGB1 水平升高,AI-2 和 HBD2 水平降低,且重度 NEC 组 HMGB1 水平高于轻度 NEC 组,AI-2 和 HBD2 水平低于轻度 NEC 组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 2。

表 2 对照组和不同病情严重程度急性期 NEC 患儿粪便 HMGB1、AI-2 和 HBD2 水平比较

| 组别       | n  | HMGB1( $\bar{x} \pm s$ , $\mu$ g/g) | AI-2[ $M(P_{25}, P_{75})$ , %]   | HBD2( $\bar{x} \pm s$ , $\mu$ g/g) |
|----------|----|-------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|
| 对照组      | 50 | 5.18 $\pm$ 1.01                     | 71.82(53.49,110.57)              | 167.48 $\pm$ 20.64                 |
| 轻度 NEC 组 | 54 | 17.58 $\pm$ 3.74 <sup>a</sup>       | 58.75(47.18,95.41) <sup>a</sup>  | 142.52 $\pm$ 21.48 <sup>a</sup>    |
| 重度 NEC 组 | 51 | 34.29 $\pm$ 8.52 <sup>ab</sup>      | 39.16(33.81,80.32) <sup>ab</sup> | 118.13 $\pm$ 19.57 <sup>ab</sup>   |
| F        |    | 3.567                               | 31.844                           | 45.946                             |
| P        |    | <0.001                              | <0.001                           | <0.001                             |

注:与对照组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与轻度 NEC 组,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

**2.2 急性期 NEC 患儿粪便 HMGB1、AI-2 和 HBD2 水平与 NEC 病情严重程度的相关性** Spearman 相关分析结果显示,粪便 HMGB1 水平与 NEC 病情严重程度呈正相关( $r = 0.412, P < 0.05$ ),AI-2 和 HBD2 水平与 NEC 病情严重程度均呈负相关( $r = -0.405, -0.381, P < 0.05$ )。

**2.3 对照组及不同 NEC 时期患儿粪便 HMGB1、AI-2 和 HBD2 水平比较** 对照组、急性期、恢复期 HMGB1、AI-2 和 HBD2 水平比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。与对照组相比,急性期和恢复期 HMGB1 水平升高,且恢复期低于急性期( $P < 0.05$ );急性期 AI-2 水平低于对照组及恢复期,且恢复期高

于对照组( $P<0.05$ );急性期和恢复期 HBD2 水平低于对照组,且恢复期高于急性期( $P<0.05$ ),见表 3。

**2.4 对照组及不同肠道菌群紊乱程度急性期 NEC 患儿粪便 HMGB1、AI-2 和 HBD2 水平比较** 对照组及不同肠道菌群紊乱程度的 NEC 患儿急性期粪便

HMGB1、AI-2 和 HBD2 水平比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。对照组粪便 HMGB1 水平<Ⅰ度失调组<Ⅱ度失调组<Ⅲ度失调组( $P<0.05$ ),而对照组 AI-2 和 HBD2 水平>Ⅰ度失调组>Ⅱ度失调组>Ⅲ度失调组( $P<0.05$ ),见表 4。

表 3 对照组及不同 NEC 分期患儿粪便 HMGB1、AI-2 和 HBD2 水平比较

| 组别       | <i>n</i> | HMGB1( $\bar{x}\pm s, \mu\text{g/g}$ ) | AI-2[ $M(P_{25}, P_{75}), \%$ ]    | HBD2( $\bar{x}\pm s, \mu\text{g/g}$ ) |
|----------|----------|----------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|
| 对照组      | 50       | 5.18±1.01                              | 71.82(53.49, 110.57)               | 167.48±20.64                          |
| NEC 组    |          |                                        |                                    |                                       |
| 急性期      | 105      | 25.70±4.86 <sup>a</sup>                | 49.23(42.84, 88.72) <sup>a</sup>   | 130.67±21.07 <sup>a</sup>             |
| 恢复期      | 105      | 12.03±3.02 <sup>ab</sup>               | 82.72(60.91, 121.84) <sup>ab</sup> | 158.24±24.36 <sup>ab</sup>            |
| <i>F</i> |          | 7.709                                  | 36.609                             | 46.933                                |
| <i>P</i> |          | <0.001                                 | <0.001                             | <0.001                                |

注:与对照组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与急性期比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

表 4 对照组及不同肠道菌群紊乱程度 NEC 患儿粪便 HMGB1、AI-2 和 HBD2 水平比较

| 组别       | <i>n</i> | HMGB1( $\bar{x}\pm s, \mu\text{g/g}$ ) | AI-2[ $M(P_{25}, P_{75}), \%$ ]    | HBD2( $\bar{x}\pm s, \mu\text{g/g}$ ) |
|----------|----------|----------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|
| 对照组      | 50       | 5.18±1.01                              | 71.82(53.49, 110.57)               | 167.48±20.64                          |
| Ⅰ度失调组    | 31       | 16.24±3.02 <sup>a</sup>                | 63.28(52.48, 101.34) <sup>a</sup>  | 143.61±20.45 <sup>a</sup>             |
| Ⅱ度失调组    | 32       | 25.99±4.36 <sup>ab</sup>               | 50.95(43.81, 89.37) <sup>ab</sup>  | 131.06±21.82 <sup>ab</sup>            |
| Ⅲ度失调组    | 42       | 32.45±8.17 <sup>abc</sup>              | 37.56(31.86, 77.64) <sup>abc</sup> | 120.83±19.76 <sup>abc</sup>           |
| <i>F</i> |          | 9.041                                  | 41.929                             | 60.439                                |
| <i>P</i> |          | <0.001                                 | <0.001                             | <0.001                                |

注:与对照组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与Ⅰ度失调组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ ;与Ⅱ度失调组比较,<sup>c</sup> $P<0.05$ 。

**2.5 急性期 NEC 患儿粪便 HMGB1、AI-2 和 HBD2 水平与肠道菌群紊乱程度的相关性** Spearman 相关分析结果显示, HMGB1 水平与肠道菌群紊乱程度呈正相关( $r=0.368, P<0.05$ ), AI-2 和 HBD2 水平与肠道菌群紊乱程度均呈负相关( $r=-0.432, -0.406, P<0.05$ )。

### 3 讨 论

NEC 的临床表现主要为腹胀、呕吐和便血,但目前尚不清楚其确切病因,且发病率和病死率始终较高。据报道,在新生儿重症监护室, NEC 的发病率为 2%~5%,其中极低出生体质量儿发病率为 4.5%~8.7%,病死率为 20%~30%,超低出生体质量儿病死率则高达 30.0%~50.9%<sup>[10-12]</sup>。临床研究发现, NEC 的危险因素包括早产和低出生体质量状态、肠和免疫系统的发育不成熟,以及配方奶喂养等<sup>[13]</sup>。此外,最新研究结果显示,肠道菌群失调也与 NEC 密切相关<sup>[14]</sup>,益生菌的破坏和潜在致病菌的过度生长是早产儿 NEC 发生的重要原因<sup>[15-16]</sup>。但肠道菌群培养需要的时间较长,无法对患儿的早期治疗提供指导作用,而二代测序技术又较为昂贵,应用有限。为此,本研究旨在寻找可有效反映 NEC 病情和判断肠道菌群失调情况的简便、经济、快捷的临床检测指标。

HMGB1 是一种从受损细胞中释放的 DNA 结合

蛋白,具有类似炎症细胞因子的特性,并且可以由巨噬细胞分泌,也可以由受损的肠黏膜上皮细胞分泌<sup>[17]</sup>。HMGB1 不但可反映炎症的严重程度,还可通过激活 Toll 样受体 4 相关通路削弱肠道上皮细胞的迁移和黏附,阻碍组织修复<sup>[18]</sup>,而这会进一步引起肠黏膜屏障受损,导致肠道菌群入侵和异常繁殖<sup>[19]</sup>。本研究结果显示, NEC 患儿粪便中 HMGB1 水平明显升高( $P>0.05$ ),且与病情严重程度呈正相关( $r=0.412, P<0.05$ ),而随着疾病的控制, HMGB1 水平则逐渐降低( $P>0.05$ )。本研究结果还显示, HMGB1 与肠道菌群紊乱程度有关( $r=0.368, P<0.05$ )。罗若谷等<sup>[20]</sup>的研究显示,粪便中 HMGB1 水平升高,且可作为早期诊断 NEC 的指标,但该研究未分析其与 NEC 病情的关系。在成人溃疡性结肠炎中,粪便中 HMGB1 水平升高预示着病情加重<sup>[21]</sup>,这提示在 NEC 患儿中,粪便中 HMGB1 水平升高可能反映肠道上皮组织出现严重的炎性反应,肠黏膜组织受损且组织修复能力受阻,并且可反映肠道菌群紊乱程度,而随着病情的改善,肠道细胞损伤降低,且炎性反应得到缓解,从而使 HMGB1 水平降低。因此, HMGB1 水平可作为早期判断 NEC 患儿病情和肠道菌群紊乱程度的指标,并且其水平降低可能提示病情好转。

肠道菌群紊乱与机体的免疫炎症反应有关,近年来的研究结果显示其参与了 NEC 的发病进程,拟杆菌门/属细菌水平的失调是诱发 NEC 的高危因素,并且肠道菌群紊乱程度也与 NEC 病情具有相关性<sup>[15]</sup>。HBD2 由肠道细胞分泌,不但可以调控免疫反应,还具有抑制细菌过度繁殖和调控菌群平衡作用<sup>[22]</sup>。AI-2 是革兰阴性或者阳性菌群之间交流的信号,当 AI-2 水平降低时,细菌过度繁殖,有研究结果显示粪便 AI-2 作为肠道菌群标志物的应用,但其在 NEC 中的临床意义仍不清楚<sup>[23]</sup>。本研究结果显示,急性期 NEC 患儿粪便中 HBD2 和 AI-2 水平明显降低( $P < 0.05$ ),且与病情严重程度呈负相关( $r = -0.405$ 、 $-0.381$ ,  $P < 0.05$ ),而随着疾病的控制,HBD2 和 AI-2 水平逐渐升高,其中 AI-2 水平高于健康新生儿( $P < 0.05$ )。此外,本研究结果还显示,HBD2 和 AI-2 水平降低与 NEC 患儿肠道菌群失衡严重程度有关( $r = -0.432$ 、 $-0.406$ ,  $P < 0.05$ )。实验证实,结肠炎模型小鼠结肠黏膜中的 HBD2 水平降低,而病情得到缓解后肠黏膜中表达的 HBD2 水平明显升高<sup>[24]</sup>。王雨等<sup>[25]</sup>的研究结果显示,当肠黏膜细胞受损后,HBD2 水平降低,会引起肠道菌群异常。最新研究结果也显示,在 NEC 患儿恢复期,粪便中 AI-2 水平会明显升高,这期间虽然肠道菌群可能仍旧异常,但病情正在好转<sup>[26]</sup>。这提示肠黏膜损伤导致的 HBD2 和 AI-2 表达水平降低,会促进肠黏膜细菌的过度繁殖,进而参与 NEC 的进展,而菌群过度繁殖也会进一步损伤肠黏膜。在 NEC 恢复过程中,肠黏膜修复促进 HBD2 的表达,AI-2 水平升高也会进一步调控菌群平衡。因此,粪便中 HBD2 和 AI-2 水平可作为反映 NEC 病情和肠道菌群紊乱的指标,并且其水平升高提示肠黏膜的修复和肠道菌群平衡趋于正常,预示着 NEC 病情的好转。通过及时检测粪便 HMGB1、HBD2 和 AI-2 水平,不但有助于在早期评估 NEC 病情,还可判断疾病的改善情况,具有便捷、经济的优点。然而,关于 HMGB1、HBD2 和 AI-2 在 NEC 病情和预后中的诊断与临床价值,仍需要扩大样本量进行研究,其参与 NEC 的机制仍需要深入探究。

综上所述,粪便 HMGB1、HBD2 和 AI-2 水平与 NEC 的病情严重程度有关,且可以反映肠道菌群紊乱情况,而 HMGB1 水平的降低,及 HBD2、AI-2 水平的升高预示着肠黏膜组织的修复和菌群过度繁殖状况得到抑制。

## 参考文献

- [1] 管考平,刘树立,叶茂,等. 经脐单切口腹腔镜手术治疗新生儿坏死性小肠结肠炎后结肠狭窄[J]. 中华实用儿科临床杂志,2019,34(8):629-630.
- [2] 刘娜,李鹏,王惠萍,等. 床旁超声与移动 DR 在新生儿重症监护室的应用比较[J]. 中国临床医学影像杂志,2019,

- 30(4):59-63.
- [3] 周川,宋红,李晶晶,等. NEC 新生儿发病危险因素分析及血清 I-FABP、CRP、IL-8 水平变化[J]. 重庆医学,2019,48(17):2923-2925.
- [4] 李禄全,罗丽娟,李鑫,等. 粪便高迁移率蛋白 B1 在早期诊断和评估新生儿坏死性小肠结肠炎病情中的价值[J]. 临床儿科杂志,2016,34(7):515-518.
- [5] 林才云,姚琳,李凤铃,等. LuxS/AI-2 群体感应系统及其对细菌致病性和耐药性的调控[J]. 食品安全质量检测学报,2019,10(18):5983-5991.
- [6] 卢维城,郑旭,刘金富,等. 双歧杆菌对坏死性小肠结肠炎新生大鼠肠道  $\beta$ -防御素-2 表达的影响[J]. 中国当代儿科杂志,2018,20(3):224-229.
- [7] 周波,唐军. 新生儿坏死性小肠结肠炎相关研究现状[J/CD]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版),2018,14(2):7-14.
- [8] WANG L, LI Y H, LIU J. Diagnostic value and disease evaluation significance of abdominal ultrasound inspection for neonatal necrotizing enterocolitis[J]. Pak J Med Sci, 2016,32(5):1251-1256.
- [9] 张秀荣,周峻元. 肠道菌粪便涂片检查图谱[M]. 北京:人民军医出版社,2000:63-65.
- [10] JIANG S Y, YAN W L, LI S J, et al. Mortality and morbidity in infants < 34 weeks' gestation in 25 NICUs in China: a prospective cohort study [J]. Front Pediatr, 2020,8:33.
- [11] EATON S, REES C M, HALL N J. Current research on the epidemiology, pathogenesis, and management of necrotizing enterocolitis [J]. Neonatology, 2017, 111 (4): 423-430.
- [12] JONES I H, HALL N J. Contemporary outcomes for infants with necrotizing enterocolitis: a systematic review [J]. J Pediatr, 2020, 220: 86-92.
- [13] SAMUELS N, VAN DE GRAAF R A, DE JONGE R C J, et al. Risk factors for necrotizing enterocolitis in neonates: a systematic review of prognostic studies [J]. BMC Pediatr, 2017, 17(1): 105-107.
- [14] 马源培,童笑梅. 微生物-肠-脑轴机制及其与儿童疾病相互作用的研究进展[J]. 中华儿科杂志,2018,56(12):957-960.
- [15] WARNER B B, DEYCH E, ZHOU Y J, et al. Gut bacteria dysbiosis and necrotizing enterocolitis in very low birthweight infants: a prospective case-control study [J]. Lancet, 2016, 387(10031): 1928-1936.
- [16] PAMMI M, COPE J, TARR P I, et al. Intestinal dysbiosis in preterm infants preceding necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis [J]. Microbiome, 2017, 5(1): 31.
- [17] 韩亚龙,杨晖,刘文军,等. 重度烧伤大鼠肠道组织 HMGB1 和 TLR4 表达增强且肠道免疫功能紊乱[J]. 细胞与分子免疫学杂志,2018,34(4):296-301.
- [18] 马涛. 溃疡性结肠炎患者肠道菌群紊乱与 TLR/NK-kB、炎症介质表达的关系[J]. 海南医学院学报,2017,23(14):1903-1906.

- spectroscopy of blood and blood components[J]. Appl Spectrosc, 2017, 71(5): 767-793.
- [2] GEORGE-GAY B, PARKER K. Understanding the complete blood count with differential[J]. J Perianesth Nurs, 2003, 18(2): 96-117.
  - [3] 王宏, 叶琴, 陆琳, 等. WS/T 405—2012 血细胞分析参考区间[J]. 中华检验医学杂志, 2015, 38(1): 62-63.
  - [4] 叶应妩, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 南京: 东南大学出版社, 2006: 121-143.
  - [5] ZHANG M, ZHANG L, LIU H S. A new comprehensive index for evaluating the quality of infant formula under the framework of Chinese food standards[J]. Curr Bioinform, 2019, 14(8): 698-708.
  - [6] 张明, 刘君. 综合指数与粗糙集联用法评价豆制品质量安全[J]. 食品安全质量检测学报, 2021, 12(2): 780-785.
  - [7] PAWLAK Z. Rough sets[J]. Int J Computer Inf Sci, 1982, 11(5): 341-356.
  - [8] VINTERBO S, ØHRN A. Minimal approximate hitting sets and rule templates[J]. Int J Approx Reason, 2000, 25(2): 123-143.
  - [9] 陈政弘, 孙冬玲, 何俐, 等. 我国三城市老年前期人群亚健康状态及影响因素研究[J]. 中国全科医学, 2016, 19(4): 408-413.
  - [10] 陈结瑜, 余克强, 孙晓敏, 等. 亚健康人群需重视不良生活方式的影响[N]. 中国人口报, 2018-04-02(3).
  - [11] LI F, YAN G, LU Y, et al. Mean corpuscular hemoglobin concentration and incident hypertension in prehypertensive population: a Chinese cohort study[J]. J Hypertens, 2021, 39: e163.
  - [12] LI Y M, CHEN Y C, CHEN J H, et al. Association between mean corpuscular volume and cognitive impairment in an 8-year cohort study in the community-dwelling elderly[J]. Alzheimers Dementia, 2020, 16 (Suppl 10): e039280.
  - [13] LEE J M, NADIMPALLI S B, YOON J H, et al. Association between mean corpuscular hemoglobin concentration and future depressive symptoms in women[J]. Tohoku J Exp Med, 2017, 241(3): 209-217.
  - [14] TANAKA M, OKADA H, HASHIMOTO Y, et al. Combined effect of hemoglobin and mean corpuscular volume levels on incident metabolic syndrome: a population-based cohort study[J]. Clin Nutr ESPEN, 2020, 40(12): 314-319.
  - [15] MIRI-MOGHADDAM E, MIRZAEI R, ARAB M R, et al. The effects of water pipe smoking on hematological parameters in rats[J]. Int J Hematol Oncol Stem Cell Res, 2014, 8(3): 37-43.
  - [16] MALENICA M, PRNJAVORAC, BEGO T, et al. Effect of cigarette smoking on haematological parameters in healthy population[J]. Med Arch, 2017, 71(2): 132-136.
  - [17] PITSAVOS C, PANAGIOTAKOS D B, PAPAGEORGIOU C, et al. Anxiety in relation to inflammation and coagulation markers, among healthy adults: the ATTICA study[J]. Atherosclerosis, 2006, 185(2): 320-326.
  - [18] MOJTABA S, MARYAM T, SEYED M H, et al. Depression and anxiety symptoms are associated with white blood cell count and red cell distribution width: a sex-stratified analysis in a population-based study[J]. Psychoneuroendocrinology, 2017, 84(10): 101-108.
  - [19] MAES M, VYVERE J, VANDOOLAEGHE E, et al. Alterations in iron metabolism and the erythron in major depression: further evidence for a chronic inflammatory process[J]. J Affect Disord, 1996, 40(1/2): 23-33.
  - [20] 江虹, 陈思, 蔡力力, 等. 中国老年健康人群血常规检测结果多中心调查[J]. 中华检验医学杂志, 2021, 44(1): 25-31.
  - [21] 陈国新, 陈月梅, 洗洁霞, 等. MCHC 对异常血常规标本监控的应用[J]. 国际医药卫生导报, 2013, 19(19): 3011-3013.
  - [22] 杨志钊, 黄福达, 温冬梅, 等. 2000 例无贫血体检成人静脉血的红细胞平均体积结果分析[J]. 临床血液学杂志(输血与检验版), 2009, 22(10): 536-538.
  - [23] 张园满, 游琴秀, 张淳俊, 龙岩地区健康成人血小板参数的调查分析[J]. 临床合理用药杂志, 2017, 10(20): 110-111.

(收稿日期: 2021-03-13 修回日期: 2021-11-10)

(上接第 82 页)

- [19] 柏超, 陈霞, 李昌平. HMGB1 在重症急性胰腺炎肠黏膜屏障损伤中作用的研究进展[J]. 山东医药, 2016, 56(34): 103-105.
- [20] 罗若谷, 赵静儒, 徐泉, 等. 高迁移率族蛋白 B1 联合肠型脂肪酸结合蛋白对新生儿坏死性小肠结肠炎的诊断价值[J]. 中华普通外科学文献, 2020, 14(2): 111-114.
- [21] 王玲利, 晏维, 谢成, 等. 粪便高迁移率组蛋白 B1 鉴别炎症性肠病与肠易激综合征的价值及其与炎症性肠病的相关性[J]. 中华炎症肠病杂志, 2018, 2(4): 300-304.
- [22] 毕小朵, 杨轶男. 白色念珠菌对小鼠阴道内  $\beta$ -防御素-2 表达的影响[J]. 中国生物制品学杂志, 2018, 31(12): 45-48.
- [23] 付春燕, 李禄全, 肖洒, 等. 粪便 AI-2 测定对应用广谱抗生素后新生儿肠道菌群变化的预测价值[J]. 解放军医学杂志, 2020, 45(6): 618-622.
- [24] 李玉莉, 赵文睫, 刘媛媛, 等. 不同浓度维生素 D 干预急性溃疡性结肠炎  $\beta$ -防御素-2 表达及意义[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2019, 28(5): 538-541.
- [25] 王雨, 林志健, 边猛, 等. 维药菊苣提取物对高尿酸血症状态下肠道屏障的影响[J]. 2018, 33(5): 1718-1723.
- [26] 付春燕, 王政力, 肖洒, 等. 粪便自诱导分子-2 在新生儿坏死性小肠结肠炎临床病情监测中的价值[J]. 临床儿科杂志, 2019, 37(8): 570-574.

(收稿日期: 2021-06-03 修回日期: 2021-10-31)