doi:10.11659/jjssx.11E022170

·临床研究·

外周血NLR、hs-CRP/ALB、HMGB1与小儿腹腔镜下肠套叠复位术后医院感染的相关性研究

高 磊,刘伟栋,祁艳卫,王 萍 (河北省儿童医院普外科,河北 石家庄 050031)

[摘 要] **目的** 探讨外周血中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、超敏C反应蛋白/白蛋白(hs-CRP/ALB)、高迁移率族蛋白B1(HMGB1)对小儿腹腔镜下肠套叠复位术后医院感染的预测价值。**方法** 收集我院接受小儿腹腔镜下肠套叠复位术的104例患儿的临床资料,根据术后是否发生医院感染将其分为未感染组和感染组,再根据感染程度将感染组患儿分为轻度组和中重度组。采用全自动血细胞分析仪检测中性粒细胞及淋巴细胞,计算NLR。采用ELISA法检测hs-CRP、ALB、HMGB1水平,并计算hs-CRP/ALB。采用受试者工作特征(*ROC*)曲线分析外周血NLR、hs-CRP/ALB、HMGB1水平对小儿腹腔镜下肠套叠复位术后医院感染的预测价值;多因素*Logistic*回归分析小儿腹腔镜下肠套叠复位术后医院感染的影响因素。**结果** 与未感染组相比,感染组外周血NLR、hs-CRP/ALB、HMGB1水平及手术时间≥2 h患儿比例较高($P<0.05$)。NLR、hs-CRP/ALB、HMGB1及三者联合预测小儿腹腔镜下肠套叠复位术后医院感染的曲线下面积(*AUC*)分别为0.812、0.785、0.724、0.922,特异性分别为88.6%、85.7%、57.1%、78.6%,敏感度分别为61.8%、61.8%、79.4%、91.2%。NLR、hs-CRP/ALB、HMGB1升高均为小儿腹腔镜下肠套叠复位术后医院感染的独立危险因素($P<0.05$)。与轻度组相比,中重度组肠套叠患儿外周血NLR、hs-CRP/ALB、HMGB1水平较高($P<0.05$)。**结论** 外周血NLR、hs-CRP/ALB、HMGB1水平异常升高与小儿腹腔镜下肠套叠复位术后医院感染密切相关,可作为预测术后感染、评估感染程度的重要指标。

[关键词] 儿童;腹腔镜下肠套叠复位术;医院感染;中性粒细胞与淋巴细胞比值;超敏C反应蛋白/白蛋白;高迁移率族蛋白B1
[中图分类号] R619+.3 [文献标识码] A [收稿日期] 2022-11-29

Correlation study between peripheral blood NLR, hs-CRP/ALB, HMGB1 and nosocomial infection after pediatric laparoscopic intussusception reduction

GAO Lei, LIU Wei-dong, QI Yan-wei, WANG Ping (Department of General Surgery, Hebei Children's Hospital, Shijiazhuang Hebei 050031, China)

Abstract: Objective To investigate the predictive value of peripheral blood neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), high sensitivity C-reactive protein/albumin (hs-CRP/ALB), and high mobility group protein B1 (HMGB1) on nosocomial infection after pediatric laparoscopic intussusception reduction. **Methods** The clinical data of 104 children who received pediatric laparoscopic intussusception reduction in our hospital were collected, the patients were divided into the uninfected group and infection group according to the occurrence of nosocomial infection after operation, and the children in the infection group were divided into the mild group and moderate-severe group according to their infection degree. The neutrophils and lymphocytes were detected by the automatic blood cell analyzer, and NLR was calculated. The levels of hs-CRP, ALB, and HMGB1 were detected by ELISA, and hs-CRP/ALB was calculated. The *receiver operating characteristic* (*ROC*) curve was used to analyze the predictive value of peripheral blood NLR, hs-CRP/ALB and HMGB1 levels for nosocomial infection after pediatric laparoscopic intussusception reduction. The influencing factors of nosocomial infection after pediatric laparoscopic intussusception reduction were analyzed by multivariate *Logistic* regression. **Results** Compared with the uninfected group, the peripheral blood NLR, hs-CRP/ALB, HMGB1 levels and the proportion of children with operation time ⩾ 2 hours in the infected group were higher ($P<0.05$). The *area under the curve* (*AUC*) of NLR, hs-CRP/ALB, HMGB1 and their combination in predicting nosocomial infection after pediatric laparoscopic intussusception reduction were 0.812, 0.785, 0.724, and 0.922, respectively, with specificities of 88.6%, 85.7%, 57.1%, and 78.6%, respectively, and the sensitivities of 61.8%, 61.8%, 79.4%, and 91.2%, respectively. The increases of NLR, hs-CRP/ALB and HMGB1 were all the independent risk factors for nosocomial infection after pediatric laparoscopic intussusception reduction ($P<0.05$). Compared with the mild group, the peripheral blood NLR, hs-CRP/ALB and HMGB1 levels of the children with intussusception in the moderate-severe group were higher ($P<0.05$). **Conclusion** The abnormal increases of NLR, hs-CRP/ALB and HMGB1 levels in peripheral blood are closely related to nosocomial infection after pediatric laparoscopic intussusception reduction, which can be used as the important indicators for predicting postoperative infection and evaluating the infection degree.

Keywords: children; laparoscopic intussusception reduction; nosocomial infection; neutrophil to lymphocyte ratio; high sensitivity C-reactive protein/albumin; high mobility group protein B1

[基金项目] 河北省医学科学研究课题计划(20190852)

肠套叠是儿童腹痛的常见原因之一，也是3个月至5岁儿童肠梗阻的常见诱因[1-2]。随着微创手术的发展，腹腔镜手术在肠套叠的治疗中应用越来越多，腹腔镜下肠套叠复位术治疗效果良好、创伤小，但由于患儿术后机体免疫力低下且易出现肠道菌群失调，使得术后医院感染风险较高[3-4]。医院感染严重影响患儿术后转归，加重其痛苦。由于儿童是一类特殊群体，腹腔镜下肠套叠复位术后感染将显著降低其治疗依从性，且会增加治疗难度，影响其生活质量，同时给患儿家庭和社会带来巨大的精神和经济负担。既往研究多集中于小儿腹腔镜下肠套叠复位术后医院感染的病原学分析及影响因素研究，而未对患儿感染进行早期预测，因此目前仍缺乏其生物学预测指标[4-5]。张春霞等[6]通过肿瘤坏死因子-α、正五聚蛋白3、降钙素原诊断小儿肠套叠术后医院感染，但其联合敏感度较低，易导致漏诊。寻找早期预测小儿腹腔镜下肠套叠复位术后医院感染风险的高敏感度生物学指标仍是临床目前关注的问题。许多生物标志物被应用于感染性疾病的临床预测和诊断，其中外周血中性粒细胞与淋巴细胞比值（neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR）、超敏C反应蛋白/白蛋白（high sensitivity C-reactive protein/albumin, hs-CRP/ALB）、高迁移率族蛋白B1（high mobility group protein B1, HMGB1）与多种感染性疾病的发生发展密切相关，可影响疾病进展及患者预后，然而其与小儿腹腔镜下肠套叠复位术后医院感染的相关性研究较少[7-9]。基于此，本研究将104例行腹腔镜下肠套叠复位术的患儿作为研究对象，探究其术后医院感染与外周血NLR、hs-CRP/ALB、HMGB1水平的相关性，以期为术后医院感染的早期预测和有效防控提供理论基础。

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾性分析我院2019年3月至2022年1月因肠套叠接受小儿腹腔镜下肠套叠复位术的104例患儿的临床资料，年龄1~6岁。根据术后是否发生医院感染，将患儿分为未感染组（70例）和感染组（34例）。根据感染程度将感染组患儿分为轻度组（12例）和中重度组（22例）。收集患儿年龄、性别、病程、体质量、手术时间、住院时间、疾病类型、预防性抗菌用药情况。

纳入标准：①肠套叠诊断符合《小儿腹部外科学》[10]标准，通过临床症状、空气灌肠、腹部超声检查确诊；术后医院感染及感染程度符合《医院感染诊断标准与监测技术》[11]，经病原学确诊。②符合小儿腹腔镜下肠套叠复位术手术指征，病程<48 h，手术由同一医师团队完成。③术前1个月内未出现感染性疾病。排除标准：①伴有严重脱水、便血或营养不良。②对手术使用的麻醉药物过敏。③伴有心、脑、肾、肝等功能障碍。④伴有恶性肿瘤、免疫系统疾病、血液系统疾病。本研究经我院医学伦理委员会批准（20220125-11）。

1.2 外周血NLR、hs-CRP/ALB、HMGB1水平测定

术后24 h内采集患儿空腹静脉血10 mL，分离血清，以3 000 r/min离心15 min（离心半径14 cm），然后置于−80 ℃保存。采用XE-2100型全自动血细胞分析仪及配套试剂盒检测中性粒细胞及淋巴细胞，计算NLR。采用ELISA法于25-315S酶标仪下检测hs-CRP、ALB、HMGB1水平，计算hs-CRP/ALB。

1.3 统计学分析

数据采用SPSS 25.0软件进行统计学分析，计量资料以均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，组间比较采用独立样本t检验；计数资料以率（%）表示，组间比较采用χ^2检验。采用受试者工作特征（*receiver operating characteristic*, *ROC*）曲线分析外周血NLR、hs-CRP/ALB、HMGB1水平对小儿腹腔镜下肠套叠复位术后医院感染的预测价值，曲线下面积（*area under the curve*, *AUC*）进行Z检验。采用多因素*Logistic*回归模型分析小儿腹腔镜下肠套叠复位术后医院感染的影响因素。P<0.05表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 小儿腹腔镜下肠套叠复位术后医院感染的单因素分析

感染组与未感染组肠套叠患儿年龄、性别、病程、体质量、住院时间、疾病类型、预防性抗菌用药情况比较，差异均无统计学意义（P>0.05），感染组手术时间≥2 h患儿比例显著高于未感染组（P<0.05），见表1。

2.2 感染组与未感染组患儿外周血NLR、hs-CRP/ALB、HMGB1水平比较

与未感染组相比，感染组肠套叠患儿外周血NLR、hs-CRP/ALB、HMGB1水平显著升高（P<0.05），见表2。

表1 小儿腹腔镜下肠套叠复位术后医院感染的单因素分析

项目		未感染组（n=70）	感染组（n=34）	t/χ^2	P
年龄(岁)		3.25±1.16	3.31±1.62	0.216	0.829
性别[例(%)]	男	38(54.29)	18(52.94)	0.017	0.897
	女	32(45.71)	16(47.06)		
病程(h)		16.19±3.62	16.71±3.59	0.689	0.492
体质量(kg)		19.84±2.61	20.07±2.48	0.428	0.669
手术时间	<2 h	60(85.71)	5(14.71)	49.232	0.000
[例(%)]	≥2 h	10(14.29)	29(85.29)		
住院时间	<10 d	45(64.29)	23(67.65)	0.114	0.735
[例(%)]	≥10 d	25(35.71)	11(32.35)		
疾病类型	回盲-直肠	30(42.86)	16(47.06)	0.226	0.893
[例(%)]	回盲-结肠	28(40.00)	12(35.29)		
	结肠-直肠	12(17.14)	6(17.65)		
预防性抗菌	无	18(25.71)	8(23.53)	0.058	0.809
用药[例(%)]	有	52(74.29)	26(76.47)		

表2 感染组与未感染组患儿外周血NLR、hs-CRP/ALB、HMGB1水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	NLR	hs-CRP/ALB	HMGB1(pg/mL)
未感染组	70	5.16±1.34	2.45±0.43	20.16±6.04
感染组	34	7.85±1.98	3.32±0.72	32.75±8.92
t		8.166	7.691	8.482
P		0.000	0.000	0.000

2.3 外周血NLR、hs-CRP/ALB、HMGB1水平对术后医院感染的预测价值

以外周血NLR、hs-CRP/ALB、HMGB1单独检测及三者联合预测概率为检验变量，以是否发生术后医院感染为状态变量绘制*ROC*曲线，结果显示，NLR、hs-CRP/ALB、HMGB1预测小儿腹腔镜下肠套叠复位术后医院感染的*AUC*分别为0.812(95%*CI*:0.718~0.906)、0.785(95%*CI*:0.693~0.877)、0.724(95%*CI*:0.622~0.826)，预测临界值分别为6.58、2.91、26.14 pg/mL，特异性分别为88.6%、85.7%、57.1%，敏感度分别为61.8%、61.8%、79.4%。三者联合预测的*AUC*为0.922(95%*CI*:0.871~0.974)，显著高于单独预测的*AUC*(Z=2.015、2.551、3.406，P<0.05)，联合预测特异性为78.6%，敏感度为91.2%，见图1。

2.4 多因素*Logistic*回归分析小儿腹腔镜下肠套叠复位术后医院感染的影响因素

以手术时间(<2 h=0，≥2 h=1)、NLR(<6.58=0，≥6.58=1)、hs-CRP/ALB(<2.91=0，≥2.91=1)、HMGB1(<26.14 pg/mL=0，≥26.14 pg/mL=1)为自变量，以小儿腹腔镜下肠套叠复位术后发生医院感染(否=0，是=1)为因变量进行多因素*Logistic*回归分析，结果显示，NLR≥6.58、hs-CRP/ALB≥2.91、HMGB1≥26.14 pg/mL均为小儿腹腔镜下肠套叠复位术后医院感染的独立危险因素(P<0.05)，见表3。

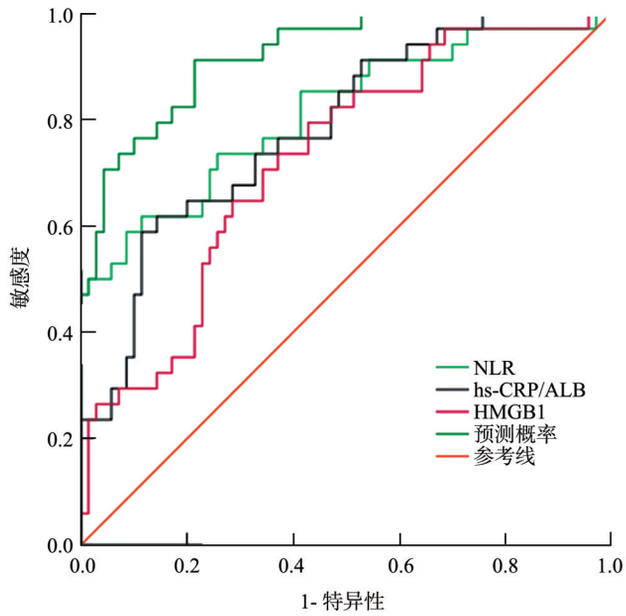


图1 外周血NLR、hs-CRP/ALB、HMGB1水平预测小儿腹腔镜下肠套叠复位术后医院感染的*ROC*曲线

表3 小儿腹腔镜下肠套叠复位术后医院感染的多因素*Logistic*回归分析

影响因素	B	SE	$Wald$	OR	95%CI	P
手术时间	0.099	0.218	0.206	1.104	0.720~1.693	0.650
NLR	1.000	0.329	9.230	2.717	1.426~5.178	0.002
hs-CRP/ALB	0.972	0.330	8.667	2.642	1.384~5.045	0.003
HMGB1	0.867	0.322	7.244	2.379	1.266~4.472	0.007

2.5 不同感染程度肠套叠患儿外周血NLR、hs-CRP/ALB、HMGB1水平比较

与轻度组相比，中重度组肠套叠患儿外周血NLR、hs-CRP/ALB、HMGB1水平显著升高(P<0.05)，见表4。

表4 不同感染程度肠套叠患儿外周血NLR、hs-CRP/ALB、HMGB1水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	NLR	hs-CRP/ALB	HMGB1(pg/mL)
轻度组	12	7.04±1.10	2.96±0.48	28.17±6.21
中重度组	22	8.29±1.84	3.52±0.79	35.25±8.76
t		2.145	2.232	2.474
P		0.040	0.033	0.019

3 讨论

目前，肠套叠的最佳治疗方法是静水压复位，对于复位不成功、腹膜炎和存在引导点的患者则需行手术治疗[12]。常规开放手术作为肠套叠的主要治疗方式，会引起术后疼痛、术后肠梗阻和粘连等；而腹腔镜手术微创，可有效减少常规开放手术相关的并发症，有利于患者术后恢复[13-14]。但小儿腹腔镜下肠套叠复

位术仍存在一定局限性,采用肠钳夹持患儿肠管时,肠管壁所受夹持力大,可能会使肠管撕裂或穿孔,从而导致患儿在术后易出现医院感染,增加死亡风险[6]。因此,寻找患儿医院感染的早期预测指标具有重要意义。

手术创伤属于外界刺激,机体受外界创伤刺激后可通过多种途径释放细胞因子,且腹膜受损造成炎症因子大量释放,炎症级联反应引发术后医院感染,而NLR是一个可同时反映宿主炎症和免疫状态的临床参数,与肠套叠患儿肠道炎症有关[15-16]。本研究发现,腹腔镜下肠套叠复位术后感染患儿外周血NLR显著升高,且中重度感染患儿高于轻度感染患儿,与Delgado-Miguel等[15]和Mori等[16]的研究结果一致。基于既往研究推测,腹腔镜下肠套叠复位术后医院感染患儿腹膜受损可能更严重,体内炎症水平更高,因此外周血NLR升高。

研究显示,发生炎症反应时机体将释放多种炎性介质,而hs-CRP作为炎症水平上升时急剧增加的一种炎性介质,可在发生细菌性感染、病毒感染、自身免疫疾病等时呈较高水平[17]。ALB是反映患者身体营养状态及抵抗疾病能力的生物标志物,可作为评估术后感染患者临床早期预后的客观指标[18]。本研究结果表明,外周血hs-CRP/ALB水平随感染程度增加而升高。基于既往研究推测,腹腔镜下肠套叠复位术后患儿机体免疫力低下,体内营养平衡失调,使得ALB水平较低,感染发生,而患儿体内局部炎症损伤造成炎症因子hs-CRP水平迅速增加。

HMGB1可由坏死的细胞被动释放或炎症细胞主动分泌,参与免疫、趋化、感染等过程[19]。本研究中术后感染患儿外周血HMGB1异常升高,可能原因是:手术创伤引起的创伤性刺激使得炎症细胞大量分泌HMGB1,进而参与术后感染的发生。此外,本研究通过*ROC*曲线及多因素分析发现,NLR、hs-CRP/ALB、HMGB1升高均是医院感染的独立危险因素,且NLR预测腹腔镜下肠套叠复位术后医院感染的*AUC*可达0.812,特异性为88.6%,而敏感度仅为61.8%,三种指标联合预测敏感度提高至91.2%,且*AUC*为0.922,进一步表明这三种指标与腹腔镜下肠套叠复位术后医院感染的发生密切相关,联合检测可提高预测效能,有助于患儿医院感染的早期防治。

综上,外周血NLR、hs-CRP/ALB、HMGB1水平在小儿腹腔镜下肠套叠复位术后医院感染中有较高的预测效能,三者水平越高则患儿术后感染风险越大,将三种标志物检测与临床工作相结合,有助于对患儿进行全面的围术期护理及干预。然而本研究未进一步对术后外周血NLR、hs-CRP/ALB、HMGB1水平进行动态监测,仍待今后进一步探讨和验证。

[参考文献]

[1] Zhao J, Sun J, Li D, et al. Laparoscopic versus open reduction of idiopathic intussusception in children: an updated institutional experience [J]. BMC Pediatr, 2022, 22(1): 44. doi: 10.1186/s12887-022-03112-9.

[2] Tagbo BN, Ezomike UO, Odetunde OA, et al. Intussusception in children under five years of age in Enugu, Nigeria[J]. Pan Afr Med J, 2021,39(1):9. doi:10.11604/pamj.supp.2021.39.1.20811.

[3] Kelley-Quon LI, Arthur LG, Williams RF, et al. Management of intussusception in children: a systematic review[J]. J Pediatr Surg, 2021, 56(3):587-596. doi:10.1016/j.jpedsurg.2020.09.055.

[4] 罗忠群,谢华浩,蹇慧玲,等. 小儿腹腔镜下肠套叠复位术后医院感染与高敏C反应蛋白、肿瘤坏死因子-α、降钙素原表达的关系分析[J]. 实用医院临床杂志, 2021, 18(6): 22-25. doi: 10.3969/j.issn.1672-6170.2021.06.007.

[5] 薛彦生,黄诗淇,杨智敏,等. 腹腔镜小儿肠套叠术后医院感染的病原学特点及炎性因子表达对其预后的影响分析[J]. 中华医院感染学杂志,2019,29(2):297-299. doi:10.11816/cn.ni.2019-180053.

[6] 张春霞,郝春霞,姚康康. 血清TNF-α,正五聚蛋白3和降钙素原对小儿肠套叠术后医院感染诊断及疗效评估的价值[J]. 广东医学, 2021,42(7):824-828. doi:10.13820/j.cnki.gdyx.20200372.

[7] Liu J, Liu Y, Xiang P, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage [J]. J Transl Med, 2020, 18(1): 206. doi: 10.1186/s12967-020-02374-0.

[8] Yu Y, Wu W, Dong Y, et al. C-reactive protein-to-albumin ratio predicts sepsis and prognosis in patients with severe burn injury[J]. Mediators Inflamm, 2021, 2021: 6621101. doi: 10.1155/2021/6621101.

[9] Ding X, Li S, Zhu L. Potential effects of HMGB1 on viral replication and virus infection-induced inflammatory responses: a promising therapeutic target for virus infection-induced inflammatory diseases [J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2021, 62: 54-61. doi: 10.1016/j.cytogfr.2021.08.003.

[10] 王 果,冯杰雄. 小儿腹部外科学[J]. 第2版. 北京:人民卫生出版社,2011:121.

[11] 丛 前. 医院感染诊断标准与监测技术[M]. 北京:人民卫生出版社,2002:157-172.

[12] Jamshidi M, Rahimi B, Gilani N. Laparoscopic and open surgery methods in managing surgical intussusceptions: a randomized clinical trial of postoperative complications[J]. Asian J Endosc Surg, 2022, 15(1):56-62. doi:10.1111/ases.12965.