

低出生体重儿坏死性小肠结肠炎的影响因素及手术疗效分析

虞梅^a,徐华^a,陆玉洁^a,朱致辉^a,石碧珍^b

(贵州省妇幼保健院、贵阳市儿童医院,a 儿外科,b 新生儿科,贵州 贵阳 550002)

摘要:目的 探讨低出生体重儿坏死性小肠结肠炎(NEC)的影响因素、手术疗效与预后。方法 以2006年1月至2015年12月收治的146例低出生体重儿 NEC 患儿为病例组,另采用随机数字表法选取同期在新生儿重症监护室(NICU)住院治疗的146例非 NEC 低出生体重儿为对照组。分析两组患儿的临床资料,采用单因素和多因素分析探讨 NEC 的影响因素,并分析 NEC 患儿中手术组与保守治疗组疗效的差异。结果 多因素 logistic 回归分析显示,母乳喂养与喂服益生菌为 NEC 的保护性因素,先天性心脏病、败血症与输血是 NEC 的危险因素。手术组的好转率(95.45%)明显高于保守治疗组(85.00%)($P < 0.05$)。结论 低出生体重儿 NEC 的发病受多种因素影响,应针对其影响因素进行综合干预。适合的手术疗法能提高疗效,改善患儿的预后。

关键词:小肠结肠炎,坏死性;影响因素分析;肠造口术;引流术;吻合术,外科;婴儿,出生时低体重;治疗结果

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.10.027

Determinants and surgery effects of low birth weight neonates with necrotizing enterocolitis

YU Mei^a, XU Hua^a, LU Yujie^a, ZHU Zhihui^a, SHI Bizhen^b

(a. Department of Pediatrics surgery, b. Department of Newborn Pediatrics, Maternal and Child Health Hospital of Guizhou Province, Guiyang Children's hospital, Guiyang, Guizhou 550002, China)

Abstract: Objective To probe the determinants, surgery effects and prognosis of low birth weight neonates with necrotizing enterocolitis (NEC). **Methods** A total of 146 low birth weight neonates with necrotizing enterocolitis from January 2006 to December 2015 were chosen as case group, and 146 low birth weight neonates without necrotizing enterocolitis from neonatal intensive care unit (NICU) in the same period were selected according to the random number table method as control group. The clinical data of the two groups were retrospectively collected and the determinants were probed by single-factor and multi-factor analysis. The differences between surgery NEC group and conservative treatment NEC group was analyzed. **Results** Multivariate logistic regression analysis showed that breastfeeding and feeding probiotics were the protective factors of NEC, congenital heart disease, sepsis and blood transfusion were risk factors for NEC. The improvement rate of the operation group (95.45%) was significantly higher than that of the conservative treatment group (85.00%) ($P < 0.05$). **Conclusions** The incidence of NEC in low birth weight neonates was influenced by many factors, and comprehensive intervention should be carried out for its influencing factors. Appropriate surgery treatment can improve curative effects

[5] 陈子翔,费黎明,武沛佩. 降钙素原在胸腔积液诊断及治疗中的应用[J]. 安徽医药,2014,18(3):562-564.

[6] SYLVIA S, XUE H, ZHOU C, et al. Tuberculosis detection and the challenges of integrated care in rural China: a cross-sectional standardized patient study [J]. *PLoS Med*, 2017, 14(10): e1002405. DOI:10.1371/journal.pmed.1002405.

[7] 柳岩,江莉莎,姚义勇,等. 噬菌体 TM4、Guo1 和 D29 对静止期结核菌裂解作用初步研究[J]. 中国人兽共患病学报,2016,32(1):28-32.

[8] 张根友,王吉祥,邹铮,等. 2005-2012 年安徽省结核病流行特征分析[J]. 中华疾病控制杂志,2014,18(6):504-507.

[9] 李阳,周昌明,郑亦慧,等. 在结核病患儿/青少年密切接触者中开展结核病预防性治疗的可行性定性研究[J]. 上海预防医学,2018,30(3):170-175.

[10] 叶静. 青少年肺结核 457 例临床特点[J]. 临床肺科杂志,2013,18(7):1275-1276.

[11] 华裕忠,程绍云,姜国红,等. 结核菌感染 T 细胞干扰素释放检测在脊柱结核快速诊断中的应用[J]. 中华医学杂志,2016,96(27):2179-2181.

[12] BATRA S, RAJAWAT GS, TAKHAR RP, et al. Pattern and predictors of paradoxical response in patients with peripheral lymph node tuberculosis [J]. *Tuberk Toraks*, 2017, 65(3):180-185.

[13] 王玉红,邢海燕,田野,等. 郑州市部分大中专院校 2005-2012 年新生结核菌普查分析[J]. 中国卫生统计,2014,31(4):674-675.

[14] 魏丽玲,许夏,姚棉璇. 结核性脑膜炎和病毒性脑膜炎的鉴别诊断评分模型[J]. 中国校医,2015,29(4):279-282.

(收稿日期:2017-05-10,修回日期:2018-07-11)

and prognosis of child.

Key words: Enterocolitis, necrotizing; Root cause analysis; Enterostomy; Drainage; Anastomosis, surgical; Infant, low birth weight; Treatment outcome

坏死性小肠结肠炎 (necrotizing enterocolitis, NEC) 是严重威胁新生儿生命的常见的疾病之一, 其发病率约为 7.2% ~ 21.0%, 病死率达 16% ~ 20%^[1], 特别是在低出生体质量儿或胎龄小于 35 ~ 36 周的早产儿中发病率和病死率更高^[2-4]。近年来, 围产医生的快速发展与新生儿重症监护治疗技术的不断提高, 使低出生体质量儿或早产儿的生存率显著提高, NEC 的发病率也随之出现上升趋势。虽然大部分患儿通过禁食、肠外营养、液体复苏、广谱抗生素应用与维持酸碱平衡等保守治疗能控制并改善症状, 但仍有相当部分的 NEC 患儿需要通过外科手术进行治疗^[5-6]。为进一步探讨低出生体质量儿 NEC 发病的临床特征及影响因素, 以及手术治疗对 NEC 的疗效, 笔者对 146 例低出生体质量 NEC 患儿开展影响因素及手术疗效分析, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

经 (贵州省妇幼保健院) 贵阳市儿童医院伦理委员会批准, 选择 2006 年 1 月至 2015 年 12 月在 (贵州省妇幼保健院) 贵阳市儿童医院 NICU 住院的低出生体质量 NEC 患儿 146 例为病例组, 另按照 1:1 的比例随机选取同期在 NICU 住院治疗的、围产资料完整的 146 例非 NEC 低出生体质量儿为对照组。病例组男性 82 例, 女性 64 例, 入院日龄范围为 2 ~ 28 d, 入院日龄 (15.36 ± 3.46) d; 胎龄范围 26 ~ 36 周, 胎龄 (30.48 ± 2.66) 周, 出生体质量范围 760 ~ 2 480 g, 出生体质量 ($1\ 365.82 \pm 165.47$) g; 剖宫产 34 例。对照组男性 87 例, 女性 59 例, 入院日龄范围为 2 ~ 26 d, 入院日龄 (15.72 ± 3.28) d; 胎龄范围 25 ~ 35 周, 胎龄 (30.83 ± 2.25) 周, 出生体质量范围 725 ~ 2 360 g, 出生体质量 ($1\ 321.24 \pm 179.32$) g; 剖宫产 36 例。两组患儿性别 ($\chi^2 = 0.351, P = 0.553$)、日龄 ($t = 0.912, P = 0.362$)、胎龄 ($t = 1.214, P = 0.226$)、出生体质量 ($t = 2.207, P = 0.028$)、分娩方式 ($\chi^2 = 0.075, P = 0.891$) 等资料比较, 均差异无统计学意义, 具有可比性。纳入标准: 所有研究对象的出生体质量均小于 2 500 g; NEC 患儿参照修正 Bell 标准进行 NEC 确诊; 监护人均签署知情同意书。排除标准: 资料不完整; 诊断为先天性肠闭锁、巨结肠、肠旋转不良、肛门闭锁、新生儿溶血病的患儿。

1.2 资料收集

采用自行设计的调查表收集两组

患儿的临床资料, 包括: 新生儿的性别、出生体质量、胎龄、分娩方式、有无窒息、NEC 发病日龄、吸氧与辅助通气等一般情况; 母亲有无感染性疾病、妊高症、胎膜早破、胎盘早剥、羊水污染、先天性心脏病、新生儿呼吸窘迫综合征 (NRDS)、感染性休克、败血症、发病前输血、母乳喂养、喂服益生菌等。

1.3 手术治疗

对出现气腹、腹腔穿刺阳性 (血性或黄色粪汁样穿刺液)、或出现进行性加重的 NEC 症状及体征 (腹膜炎体征、持续血便, 腹部 X 线片提示大量腹水、固定肠襻或门静脉积气、血小板持续降低或白细胞持续升高等) 的 NEC 患儿进行手术治疗。手术方式为一期肠切除肠吻合术、肠造瘘术或腹腔引流术。其他 NEC 患儿行内科保守治疗。

1.4 评价指标

比较病例组与对照组 NEC 相关危险指标, 并比较手术组与保守治疗组的预后。

1.5 统计学方法

应用 SPSS 20.0 统计软件进行数据分析, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间数据比较用 t 检验。计数资料以构成比 (%) 表示, 对于 NEC 患儿临床影响因素的分析, 先对病例组与对照组进行单因素 χ^2 检验, 然后将单因素分析差异有统计学意义的因素纳入多因素 logistic 回归分析。手术疗效的分析采用 χ^2 检验。检验水准 α 取值为 0.05, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

双胞胎 4 例, 无双胎同时发病。参照修正 Bell 评分标准对 NEC 进行诊断, Bell 分期 I 期 49 例、II 期 68 例、III 期 29 例。血培养情况: 共 46 例阳性 (31.51%), 其中肺炎克雷伯菌 14 例、大肠埃希菌与金黄色葡萄球菌各 9 例、表皮葡萄球菌 6 例、产气荚膜梭菌与屎肠球菌各 4 例。粪便培养情况: 金黄色葡萄球菌 20 例, 产气荚膜梭菌 14 例。

2.2 NEC 患儿影响因素的单因素分析

表 1 显示, 病例组中母亲有无感染性疾病、妊高症、胎膜早破、胎盘早剥、羊水污染、胎儿窒息、辅助通气、感染性休克等因素的构成比与对照组均差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。病例组母乳喂养与喂服益生菌 (双歧杆菌和嗜热链球菌, 出厂时不少于 1×10^6 cfu \cdot g⁻¹) 的构成比低于对照组 ($P < 0.05$)。病例组先天性心脏病、新生儿呼吸窘迫综合征 (NRDS)、败血症与发病前输血的构成比高于对照组, 均差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表1 两组临床危险因素的单因素分析/例(%)

因素	病例组	对照组	χ^2 值	<i>P</i> 值
母亲有无感染性疾病	8(5.48)	11(7.53)	0.51	0.48
母亲有无妊高症	16(10.96)	11(7.53)	1.02	0.31
胎膜早破	18(12.33)	13(8.90)	0.90	0.34
胎盘早剥	15(10.27)	18(12.33)	0.31	0.58
羊水污染	28(19.18)	35(23.97)	0.99	0.32
胎儿窒息	17(11.64)	12(8.22)	0.96	0.33
先天性心脏病	16(10.96)	5(3.47)	6.05	0.01
NRDS	21(14.58)	5(3.47)	10.82	<0.01
辅助通气	38(26.03)	24(16.67)	3.77	0.06
感染性休克	14(9.59)	7(4.79)	2.51	0.11
败血症	42(28.77)	14(9.59)	17.32	<0.01
母乳喂养	39(26.71)	83(57.85)	27.26	<0.01
发病前输血	11(7.53)	2(1.37)	6.52	0.01
喂服益生菌	25(17.12)	53(36.30)	13.72	<0.01

2.3 NEC 146 例影响因素的多因素 logistic 回归分析 多因素分析显示,母乳喂养与喂服益生菌为 NEC 的保护性因素,先天性心脏病、败血症与输血是 NEC 的危险因素,见表 2。

表2 NEC 146 例临床危险因素的多因素 logistic 回归分析

因素	β 值	Wald χ^2 值	<i>P</i> 值	OR 值	95% CI 值
母乳喂养	-1.532	17.624	<0.001	0.235	0.067 ~ 0.826
喂服益生菌	-1.287	12.932	<0.001	0.387	0.085 ~ 0.924
先天性心脏病	1.037	9.868	<0.001	7.624	2.845 ~ 14.453
败血症	0.583	5.323	0.007	3.583	1.671 ~ 8.974
输血	0.782	8.551	0.005	5.366	2.021 ~ 10.204

2.4 手术治疗情况 先天性心脏病、败血症与输血是 NEC 的危险因素。66 例(45.21%) 患儿接受手术治疗,剖腹探查患者例数中 44 例(66.67%) 行肠造瘘术,17 例(25.76%) 行一期肠切除肠吻合术,5 例(7.58%) 行腹腔引流术。手术组的好转率(92.42%) 明显高于保守治疗组(85.00%) ($P < 0.05$)。

2.5 不同治疗方式的预后比较 手术组有 3 例因术后多器官功能衰竭(2 例)、严重败血症(1 例) 而死亡;保守治疗组死亡 12 例,其中 6 例因经济原因家属放弃治疗而死亡,2 例因多器官功能衰竭死亡。手术组的疗效优于保守治疗组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 3。

表3 NEC 患儿 146 例不同治疗方式的预后比较/例(%)

组别	例数	好转	死亡
手术组	66	63(95.45)	3(4.55)
保守治疗组	80	68(85.00)	12(15.00)
χ^2 值		4.29	
<i>P</i> 值		0.04	

3 讨论

胎龄与出生体质量常呈正比例关系,因此低出生体质量儿及早产儿为 NEC 的高发对象^[7-9]。近年来新生儿重症监护与治疗技术虽有了较大的提升,但 NEC 的病死率并没有得到明显的下降,仍然是引起低出生体质量儿及早产儿死亡的主要原因^[10],严重影响新生儿的存活。目前对于 NEC 的治疗主要为内科综合治疗及外科手术治疗,虽然约 60%~70% 的 NEC 患儿可通过积极的内科治疗使病情得到有效控制乃至痊愈,但仍有约 30%~40% 的患儿由于病情进行性恶化而需要进行手术干预^[11-12]。

本研究中低出生体质量 NEC 患儿的出生体质量平均为 1 365 g,发病日龄平均为 15 d,与相关研究较为一致^[13]。一般情况下,感染与早产会协同导致新生儿 NEC,早产的主要原因之一是宫内感染,早产儿的机体免疫功能欠缺,并且容易发生感染,胎儿可能因吸入污染的羊水而引起全身性感染;阴道内细菌在胎膜早破的情况下也可上行感染,导致早产及新生儿败血症,细菌产生的毒素可直接损害肠道黏膜屏障,或者通过激活免疫细胞而产生炎症介质,如白细胞介素(IL-1、IL-6)或肿瘤坏死因子(TNF- α)启动炎症级联反应,损伤肠壁,并引起肠道坏死^[11]。本研究多因素 logistic 回归分析显示,先天性心脏病、败血症、输血、母乳喂养与喂服益生菌是 NEC 的独立影响因素。

先天性心脏病会影响肠道的血流,由于血循环的低灌注易出现休克,舒张期出现腹主动脉血液逆流,致肠道血流不足,使肠系膜处于缺氧缺血状态。先天性心脏病患儿体内 TNF- α 与 IL-6 水平较高,也是引起肠壁损伤的一个因素^[14]。本研究中败血症为低出生体质量儿患 NEC 的危险因素,与程舒鹏等^[15]研究一致,31.51% 的血培养阳性与 23.29% 的粪便培养阳性也印证了该结论。本研究发现输血是引起低出生体质量儿 NEC 的危险因素之一,新生儿生长速度快,肠道血管生长因子受刺激而表达增强,当输入浓缩红细胞后,可引起体内血液重新分布,并改变肠系膜的血供,且输入的组织相容性抗原引起免疫应答,损伤肠道黏膜屏障,大量氧自

由基也会引起再灌注损伤^[16]。本研究发现发病前母乳喂养是 NEC 的保护性因素,与 Meier 等^[17]的报道一致。母乳含有较高的分泌型 IgA、乳铁蛋白、过氧化酶和抗炎因子,能增强新生儿的免疫力,并能促使肠道双歧杆菌增殖。本研究还显示母乳喂养与喂服益生菌为 NEC 的保护性因素,与程舒鹏等^[15]研究一致。益生菌可调节肠道菌群平衡,中和肠毒素,并促使有害细菌酶活性下降,激活巨噬细胞、嗜中性粒细胞和自然杀伤细胞的免疫功能,促进肠黏膜上皮细胞的修复,增强肠道黏膜屏障功能,从而预防新生儿出现 NEC。

抗炎、解痉等内科治疗对于出现黏膜全层病理改变及肠壁变硬的 NEC 患儿难以取得满意的效果,此时患儿肠道炎症可进一步累及正常的邻近组织,应及时进行手术治疗。手术治疗的原则是尽可能在患儿肠管出现缺血坏死但尚未穿孔前进行及时的手术干预^[18]。本研究中 NEC 患儿的手术治疗率为 45.21%, NEC 的手术时机临床诊疗中较难把握。目前认为绝对的手术指征是腹部 X 线平片提示产生“气腹”,X 线提示门静脉积气及血小板减少、严重酸中毒及休克等进行性加重的临床症状体征也是相对手术指征^[10]。本研究有 72.73% 的 NEC 手术患儿的手术指征为气腹。因此患儿腹部平片中发现游离气腹,且一般情况恶化、血流动力学不稳定、腹胀加重,应及时手术^[19]。此外,本研究脐区症状体征进行性加重者占手术指征的 16.67%,因此对于出现上述指征的 NEC 患儿都应进行积极的手术治疗。目前应用较广的手术方法包括一期肠切除肠吻合术、肠造瘘术与腹腔引流术,鉴于肠造瘘术是低出生体质量 NEC 患儿的首选手术方式,本研究 72.13% 的患儿行肠造瘘术治疗。从预后来看,手术组的好转率明显高于保守治疗组,差异有统计学意义,说明手术治疗能显著改善低出生体质量 NEC 患儿的预后。

综上所述,应针对先天性心脏病、败血症等重度感染与输血等为 NEC 的危险因素积极进行干预,同时倡导母乳喂养,给患儿喂服益生菌,以调整肠道菌群的平衡,更好地预防 NEC。对于低出生体质量 NEC 患儿,应按照 NEC 病情选择适当的手术疗法,尽可能提高手术疗效,改善患儿的预后。

参考文献

[1] HOLMAN RC, STOLL BJ, CUNTS AT, et al. Necrotising enterocolitis hospitalizations among neonates in the United States[J]. *Ped-*

- iatr Perinat Epidemiol*, 2006, 20(6):498-506.
- [2] NEU J, WALKER WA. Necrotizing enterocolitis [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(3):255-264.
- [3] 朱梅英,顾敏贞. 极低出生体重儿坏死性小肠结肠炎发生率和高危因素分析[J]. *中国新生儿科杂志*, 2012, 27(2):78-81.
- [4] 冯杰雄. 新生儿坏死性小肠结肠炎手术时机选择[J]. *中华小儿外科杂志*, 2015, 36(2):81-82.
- [5] DOWNAR CD, RENAUD E, ST PETER SD, et al. Treatment of necrotizing enterocolitis: an American Pediatric Surgical Association Outcomes and Clinical Trials Committee systematic review [J]. *J Pediatr Surg*, 2012, 47(11):2111-2122.
- [6] WU SF, CAPLAN M, LIN HC. Necrotizing enterocolitis: old problem with new hope[J]. *Pediatr Neonatol*, 2012, 53(3):158-163.
- [7] HALL NJ, EATONE S, PIERROP. A Royal Australasia of Surgeons Guest Lecture. Necrotizing enterocolitis: prevention, treatment, and outcome[J]. *J Pediatr Surg*, 2013, 48(12):2359-2367.
- [8] LAUKAITYTE A. Neonatal necrotising enterocolitis-Fact sheet [J]. *J Neonatal Nursing*, 2013, 19(2):54-57.
- [9] 秦嘉丽,韦红. 新生儿坏死性小肠结肠炎诊断进展[J]. *重庆医学*, 2012, 41(19):1991-1993.
- [10] THYOKA M, DE COPPI P, EATON S, et al. Advanced necrotizing enterocolitis part 1: mortality [J]. *Eur J Pediatr Surg*, 2012, 22(1):8-12.
- [11] KASTENBERG ZJ, SYLVESTER KG. The surgical management of necrotizing enterocolitis [J]. *Clin Perinatol*, 2013, 40(1):135-148.
- [12] RAVAL MV, HALL NJ, PIEERO A, et al. Evidence-based prevention and surgical treatment of necrotizing enterocolitis-A review of randomized controlled trials [J]. *Semin Pediatr Surg*, 2013, 22(2):117-121.
- [13] BHATIA J. Strategies to prevent necrotising enterocolitis [J]. *Chin Med J(Engl)*, 2010, 123(20):2759-2765.
- [14] LUCE WA, SCHWARTZ RM, BEAUSEAU W. Necrotizing enterocolitis in neonates undergoing the hybrid approach to complex congenital heart disease [J]. *Pediatr Crit Care Med J(Engl)*, 2011, 12(1):46-51.
- [15] 程舒鹏, 芦起, 周敏, 等. 胎龄小于 34 周早产儿坏死性小肠结肠炎危险因素病例对照研究 [J]. *中国循证儿科杂志*, 2016, 11(2):122-125.
- [16] PAUL DA, MACKLEY A, NOVITSKY A, et al. Increased odds of necrotizing enterocolitis after transfusion of red blood cells in premature infants [J]. *Pediatrics*, 2011, 127(4):635-641.
- [17] MEIER PP, ENGDROM JL, PATEL AL, et al. Improving the use of human milk during and after the NICU stay [J]. *Clin Perinatol*, 2010, 37(1):217-245.
- [18] 胡博, 戴春娟, 赵旭稳, 等. 新生儿坏死性小肠结肠炎手术探查指征评价体系的临床研究 [J]. *中华小儿外科杂志*, 2015, 36(2):90-94.
- [19] 曹云, 郑珊. 如何早期识别和治疗早产儿坏死性小肠结肠炎 [J]. *中华小儿外科杂志*, 2015, 36(2):83-85.

(收稿日期:2017-05-10, 修回日期:2018-07-18)