

# 新生儿坏死性小肠结肠炎手术治疗进展

陈明祥 综述 金先庆 审校

新生儿坏死性小肠结肠炎(neonatal necrotizing enterocolitis, NEC)是常见的外科急重症,属严重的获得性肠道炎症疾病,多见于早产儿和低体重儿。NEC可引起严重多器官、多系统炎症反应,病死率高达20%~50%,且绝大多数在发病7 d内死亡<sup>[1]</sup>。幸存者常伴有肠狭窄(15%~30%)、短肠综合征及胆汁淤积性肝病(50%~60%)等<sup>[2]</sup>。手术治疗仍是目前主要治疗手段之一。现从 NEC 手术时机及手术方式的选择两方面进行综述。

## 一、手术时机的选择

NEC常并发腹膜炎、败血症、肠穿孔、肠坏死等严重并发症,部分患儿可并发短肠综合征、肠狭窄、胆汁淤积性肝病等,这些都是导致患儿预后不良的主要并发症。选择正确的手术时机,及时手术干预,才能有效避免这一系列并发症,从而改善其预后。

1975年,O' Neill等提出肠穿孔是绝对的手术指征,且对于内科治疗不能控制病情的患儿也需手术治疗<sup>[3]</sup>。肠穿孔作为手术指征得到广泛认同。气腹是肠穿孔的主要表现,Kosloske等提出:腹腔穿刺液中含胆汁、粪汁或有细菌存在依据,也是肠穿孔的直接证据<sup>[4]</sup>。随着腹腔镜技术的发展,腹腔镜检查可以更及时、直观地发现肠穿孔,是对肠穿孔诊断又一重要补充<sup>[5,6]</sup>。

从理论上说,手术探查的最佳时机是全层肠壁缺血坏死之后,尚未并发肠穿孔之前。Kosloske等在一项对147例NEC患儿的研究中,将12项反应肠坏死的指标分为4个等级:1级包括气腹、腹腔穿刺阳性、门静脉积气(portal venous gas on radiograph, PVG),是能极好反应肠坏死的指标;2级包括固定肠袢、腹壁红斑、腹部包块,是能较好反应肠坏死的指标;3、4级包括临床恶化、血小板计数低于10万个/mm<sup>3</sup>、严重消化道出血、腹部压痛、肠鸣音消失,它们也是能够反应肠坏死的指标<sup>[7]</sup>。

目前有学者提议将PVG作为手术指征,但这一

提议尚未得到广泛认同<sup>[8]</sup>。PVG不仅与NEC的严重程度有关,同时会导致NEC病死率增加。为了探明PVG在NEC患儿中评估预后的重要性,Molik等对40例存在PVG的NEC患儿进行研究,手术组存活率46%(14/31),非手术组存活率为33%(3/9),40例中有10例(25%)在术中发现存在严重广泛的腹部病变。PVG患儿应该进行手术干预<sup>[9]</sup>。Rowe等也证实:93%的PVG患儿存在全层肠坏死,需要手术治疗,所以PVG应是急诊手术的指征。在极低出生体重儿中,PVG预示着更严重的广泛肠坏死,所以更应及时手术<sup>[10]</sup>。Kosloske的研究也表明,PVG在肠坏死中其特异性、阳性预测值均为100%,PVG可以作为手术指征<sup>[7]</sup>。但也有人认为,PVG不能作为NEC的绝对手术指征,因为部分患儿无需手术治疗可以治愈<sup>[11,12]</sup>。

通过寻找肠坏死、肠穿孔的证据来确定手术时机是目前常用的方法,但随着外科治疗技术的进展,有研究提出根据NEC的临床表现严重程度、代谢紊乱程度等来确定手术时机,因其是客观的易于被监测的指标,为NEC手术时机的选择提供了新的思路,具有广泛的前景<sup>[14-16]</sup>。

继Sharma<sup>[13]</sup>等提出根据临床表现严重程度确定手术时机之后,Parikh<sup>[14]</sup>等通过27例NEC的研究发现,酸中毒、严重碱不足均会增加NEC的手术机会,而合并休克的患儿生存率更低,提出对持续性酸中毒、严重碱不足以及休克不能纠正的患儿,均需进行手术治疗。Tepas<sup>[15,16]</sup>等也提出,以“血培养阳性、酸中毒、杆状核粒细胞增多症、低钠血症、血小板减少症、低血压、中性粒细胞减少症”这7种代谢紊乱(Seven clinical metrics of metabolic derangement, MD7)的频数来确定手术时机,可以在肠穿孔确诊前及时手术干预,从而改善NEC的预后。

Tepas<sup>[15,16]</sup>等证实:MD7的频数多少与预后不良有关,他们在对35例NEC患儿进行了53次外科评估,确定32例临床观察病例中,MD7频数的中位数为1;而确定手术治疗19例中,MD7频数的中位数为3。两者预后相同,生存率分别是75%、63%。

因此,他们首次提出将 MD7 的频数  $\geq 3$  作为手术指征,可以改善 NEC 的预后<sup>[15]</sup>。Tepas 等对 NEC 对比研究中,一组以 MD7 的频数  $\geq 3$  作为手术指征,另一组以气腹作为手术指征,两组预后差(包括死亡以及需长期胃肠外营养等)的发生率分别为 24%、66%,具有统计学意义,认为前组预后好。并且发现,以气腹作为手术指征的患儿中,MD7 的频数中位数、众数均为 3。因此,他们得出结论,MD7 频数  $\geq 3$  可以作为 NEC 的手术指征,且 MD7 的频数越大,应更早进行手术干预,不应等到肠穿孔明确诊断后<sup>[16]</sup>。以 MD7 的频数  $\geq 3$  作为手术指征,是 NEC 外科治疗的一大进展,由于该项研究缺乏随机对照、样本量相对较小,需要更多的病例研究和随机分组实验以进一步证实 MD7 在手术时机选择中的作用。

## 二、手术方式的选择

### (一) 单纯腹腔引流与剖腹探查手术

目前,NEC 的外科干预方式主要有单纯腹腔引流(peritoneal drainages, PD)和剖腹探查手术(Laparotomy, LAP)。随着腹腔镜技术的进展,有研究将腹腔镜应用于 NEC 肠穿孔的治疗<sup>[6]</sup>。20 多年来,不同医疗机构对于两种方式的选择存在争议。

在 Moss 等的研究中,只有 9% 的单纯 PD 患儿需行 LAP,因此提出对肠穿孔的 NEC 首选 PD,不主张早期行 LAP<sup>[17]</sup>。而 Ress 等研究发现,有 74% 的 PD 患儿需行 LAP。并认为 PD 不能作为肠穿孔的 NEC 的首选方案,在 PD 治疗期间,应积极做好 LAP 准备<sup>[18]</sup>。Ress 等在随后的研究中发现,PD 并不能较快改善 NEC 患儿的临床症状和生理指标<sup>[19]</sup>。虽然 Moss 和 Ress 等的研究在 PD 是否能作为首选治疗方案上存在差异,但两者都得出了同样的结论:两者在肠穿孔的 NEC 治疗效果中无差别<sup>[17,18]</sup>。也就是说,两者对肠穿孔的 NEC 治疗预后没有差别。Vasudevan 等在对 35 例极低出生体重儿的研究中也得到了类似结论,研究证实,PD 与 LAP 相比,对该类患儿的治疗作用是相同的,两者生存率比较无差异<sup>[20]</sup>。

近年来,许多研究通过 Meta 分析证实两种手术方式在治疗 NEC 中的差异。其中,Sola 等人对 5 个前瞻性研究试验进行 Meta 分析,其中对 2 个 I 类实验分析证实,PD 与 LAP 相比,增加了 NEC 55% 的死亡率,但两者死亡率没有统计学意义;而对 3 个 II 类实验分析证明,PD 增加了 89% 的死亡率,同样两者的死亡率没有统计学意义。因此,PD 患儿的死亡率

较 LAP 多 55%<sup>[21]</sup>。Choo 等在全球范围内对 4 657 例 NEC 肠穿孔患儿进行 Meta 分析也证实了这一点,他们发现,除早产、出生体重的影响外,PD 死亡率是 LAP 的 5.7 倍<sup>[22]</sup>。因此,在 NEC 手术治疗中,PD 有增加 NEC 死亡率的风险,PD 不能取代 LAP,对 PD 患儿做好 LAP 准备是必要的。

Ibáñez 等对 25 例 NEC 进行单纯 PD 的研究发现,对 Bell II、Bell III 期的 NEC 患儿,单纯 PD 治疗治愈率达 41.7%。因此,他们提出 PD 可以用于 NEC 的治疗,并能使部分 NEC 避免行 LAP<sup>[23]</sup>。这一结论得到了其它不同研究的证实,单纯 PD 治疗的 NEC 中,高达 26%~91% 的患儿获痊愈,同时避免了 LAP<sup>[17,18]</sup>。Vasudevan 等还提出:早产、低出生体重、不能耐受 LAP 治疗的 NEC 应首选 PD<sup>[20]</sup>。Choo 等在全球范围内对 4 657 例 NEC 肠穿孔患儿进行 Meta 分析证实,单纯 PD 后行 LAP 治疗与直接 LAP 治疗在死亡率上无显著性差异<sup>[22]</sup>。

因此,PD 能有效减少手术创伤和对腹腔内组织的牵拉刺激,对于肠穿孔的 NEC 应首选 PD,同时做好 LAP 准备。

### (二) 肠造瘘与 I 期肠吻合

NEC 剖腹探查手术的目的是既尽量完整去除已完全坏死的肠道组织,减轻腹腔炎症,减少吻合口瘘、败血症等并发症;又尽量多的保留肠道组织,避免短肠综合征。目前,主要采取的手术方式有肠切除-I 期吻合术与肠切除-肠造瘘术。此外,“clip and drop”技术对爆发性、广泛肠道损伤的 NEC 治疗也是有效的<sup>[24]</sup>。

传统观点认为,肠切除-肠造瘘术是治疗 NEC 的经典方法。因为它不仅去除了坏死肠道组织,减少了肠道细菌异位感染的机会;还可以为治疗腹膜炎、败血症以及不能进行 I 期吻合的 NEC 争取时间;并且可以对手术中无法明确的肠坏死作进一步判断。肠切除-I 期吻合术,理论上可以切除未完全坏死、可能恢复正常的肠管,也可能导致坏死肠道切除不完全;加之 I 期吻合时断端炎症水肿重,增加了吻合口瘘、败血症、肠狭窄的发生。然而,随着手术技术的进展,越来越多的报道指出, I 期肠吻合可以取得和肠造瘘相同的治疗效果,还能有效减少二次手术,同时减少住院费用。

自 1979 年 Kiesewetter<sup>[25]</sup> 等报道了对 9 例局灶 NEC 患儿行肠切除-I 期吻合术取得了 89% (8/9) 的生存率以来,肠切除-I 期吻合术逐渐得到认可,并应用于严重多发病灶的 NEC 中。Harberg 等将其

应用于 27 例早产、低出生体重的 NEC 患儿中,获得了 89% (24/27) 的生存率,且无术后肠狭窄的发生。这项小样本的研究证实: I 期肠吻合不仅适用于局灶 NEC,同时适用于多发病灶及严重 NEC 的治疗<sup>[26]</sup>。Hall 等在对 51 例极低体重 NEC 患儿的研究中,也证实其在 NEC 治疗中有效。他们对 12 例体重 $\leq 1\ 000\text{ g}$  的 NEC 行肠切除-I 期肠吻合(平均体重 0.83 kg,范围 0.6~0.96 kg),除 1 例复发 NEC 再次手术外,术后无吻合口瘘、肠狭窄的发生,且 12 例在急性期均幸存。所以,肠切除-I 期肠吻合可以应用于严重多发病灶的 NEC 治疗<sup>[27]</sup>。作为传统的 NEC 手术方式,肠造瘘术对 NEC 的治疗作用是不可否定的。Thyoka 等报道了 17 例严重 NEC 采取空肠造瘘术,生存率达 65%,同时有 41% 的肠造瘘患儿避免了受损肠道的进一步切除<sup>[28]</sup>。

Ade-Ajayi 等研究 26 例 NEC 患儿,18 例行 I 期肠吻合,存活率 89% (16/18),其中 4 例复发 NEC,3 例并发肠狭窄;8 例肠造瘘术患儿存活率 37.5% (3/8)。两者平均孕周分别是 31 周、28 周,平均体重分别是 1 494 g、879 g,且后者 8 例中有 5 例并发其它致死性疾病<sup>[29]</sup>。因此,不能仅依靠生存率证明两者治疗效果的差异。Fasoli 等在一项除外孕周、体重影响的研究中,44 例行 I 期肠吻合术、27 例行肠造瘘术,局灶 NEC 的存活率分别为 89% (16/18)、86% (6/7),多发病灶 NEC 的存活率为 85% (22/26)、50% (10/20)<sup>[30]</sup>。这在 Eltayeb 等的研究中也得到了证实,他们将 12 例 I 期肠吻合与 11 例肠造瘘的 NEC 进行对比发现,两者术后并发症的发生率和死亡率没有显著性差异<sup>[31]</sup>。因此认为两者对 NEC 的治疗作用相同,都可以作为 NEC 的主要手术方式。Ta 等在研究两种手术方式对生存患儿远期预后的影响中发现,生存的 NEC 患儿在 6~13 岁时,肠造瘘与 I 期肠吻合的患儿相比存在神经发育障碍,表现为智力评分低、活动能力差<sup>[32]</sup>。这还需要进一步的研究证实。

研究表明,肠切除-I 期肠吻合术与肠切除-肠造瘘术相比,并未增加术后吻合口瘘、败血症、肠狭窄等并发症的危险,对于 NEC 治疗效果相同;因其能有效减少二次手术、减少住院时间和住院费用,在临床中得到广泛的应用。

综上所述,气腹、腹腔穿刺阳性以及腹腔镜检查证实肠穿孔是 NEC 的绝对手术指征,PVG 可以作为手术指征的重要参考,以临床表现严重程度、代谢紊乱程度及 MD7 频数 $\geq 3$  作为手术指征的选择,有利

于早期及时进行手术治疗。在手术方式的选择中,肠穿孔的 NEC 手术选择为 PD,同时做好 LAP 的准备。当 LAP 不能避免时,肠切除-I 期吻合术和肠切除-肠造瘘都是合理的手术方式,有关两者手术方式的差异有待进一步研究。

## 参考文献

- 1 Diehl-Jones WL, Askin DF. Nutritional modulation of neonatal outcome[J]. AACN Clinical Issues, 2004, 15(1): 83-96.
- 2 Neu J, Chen M, Beierle E. Intestinal innate immunity: how does it relate to the pathogenesis of necrotizing enterocolitis [J]. Semin Pediatr Surg, 2005, 14(3): 137-144.
- 3 O'Neill JA Jr, Stahlman MT, Meng HC. Necrotizing enterocolitis in the newborn: operative indications [J]. Ann Surg 1975; 182(3): 274-279.
- 4 Kosloske AM, Goldthorn JF. Paracentesis as an aid to the diagnosis of intestinal gangrene: experience in 50 infants and children[J]. Arch Surg 1982, 117(5): 571-575.
- 5 Numanoglu A, Millar AJ. Necrotizing enterocolitis: early conventional and fluorescein laparoscopic assessment [J]. J Pediatr Surg, 2011, 46(2): 348-351.
- 6 Nah SA, Tan HL, Tamba RP, et al. Laparoscopic localization and microlaparotomy for focal isolated perforation in necrotizing enterocolitis: an alternative approach to a challenging problem[J]. J Pediatr Surg, 2011, 46(2): 424-427.
- 7 Kosloske AM. Indications for operation in necrotizing enterocolitis revisited[J]. J Pediatr Surg, 1994, 29(5): 663-666.
- 8 Cikrit D, Mastandrea J, West KW, et al. Necrotizing enterocolitis: factors affecting mortality in 101 surgical cases [J]. Surgery, 1984, 96(4): 648-655.
- 9 Molik KA, West KW, Rescorla FJ, et al. Portal venous air: the poor prognosis persists [J]. J Pediatr Surg, 2001, 36(8): 1143-1145.
- 10 Rowe MI, Reblock KK, Kurkchubasche AG, et al. Necrotizing enterocolitis in the extremely low birth weight infant [J]. J Pediatr Surg, 1994, 29(8): 987-990.
- 11 Renu Sharma, Joseph J. Tepas, Portal venous gas and surgical outcome of neonatal necrotizing enterocolitis [J]. J Pediatr Surg, 2005, 40(2): 371-376.
- 12 Tam AL, Camberos A, Applebaum H. Surgical decision making in necrotizing enterocolitis and focal intestinal perforation: predictive value of radiologic findings [J]. J Pediatr Surg, 2002, 37(12): 1688-1691.
- 13 Sharma R, Tepas JJ 3rd, Hudak ML, et al. Portal venous gas and surgical outcome of neonatal necrotizing enterocolitis [J]. Journal of Pediatric Surgery, 2005, 40(2): 371-

- 376.
- 14 Parikh M, Samujh R, Kanojia RP, Decision-making in surgical neonatal necrotizing enterocolitis [J]. J Indian Assoc Pediatr Surg, 2009, 14(3): 102-107.
  - 15 Tepas JJ 3rd, Sharma R, Leaphart CL, et al. Timing of surgical intervention in necrotizing enterocolitis can be determined by trajectory of metabolic derangement [J]. J Pediatr Surg, 2010, 45(2): 310-314.
  - 16 Tepas JJ 3rd, Leaphart CL, Plumley D. et al. Trajectory of Metabolic Derangement in Infants with Necrotizing Enterocolitis Should Drive Timing and Technique of Surgical Intervention [J]. J Am Coll Surg, 2010, 210(5): 847-852.
  - 17 Moss RL, Dimmitt RA, Barnhart DC, et al. Laparotomy versus peritoneal drainage for necrotizing enterocolitis and perforation [J]. N Engl J Med 2006, 354(21): 2225-2234.
  - 18 Rees CM, Eaton S, Kiely EM, et al. Peritoneal drainage or laparotomy for neonatal bowel perforation A randomised controlled trial [J]. Ann Surg, 2008, 248(1): 44-51.
  - 19 Rees CM, Eaton S, Khoo AK, et al. Peritoneal drainage does not stabilize extremely low birth weight infants with perforated bowel: data from the NET Trial [J]. J Pediatr Surg, 2010, 45(2): 324-328.
  - 20 Vasudevan V, Zhuge Y, Neville H L, et al. Peritoneal Drain versus Laparotomy for Very Low Birth Weight Neonates with Bowel Perforation [J]. J Surg Res, 2010, 158(2): 277.
  - 21 Sola JE, Tepas JJ 3rd, Koniaris LG. Peritoneal Drainage versus Laparotomy for Necrotizing Enterocolitis and Intestinal Perforation: A Meta-Analysis [J]. Journal of Surgical Research, 2010, 161(1): 95-100.
  - 22 Choo S, Papandria D, Zhang Y, et al. Outcomes analysis after percutaneous abdominal drainage and exploratory laparotomy for necrotizing enterocolitis in 4,657 infants [J]. Pediatr Surg Int, 2011, 27(7): 747-753.
  - 23 Ibáñez V, Lucas J, Modesto V, et al. Clinical assessment of peritoneal drainages for necrotizing enterocolitis. A Bayesian approach [J]. Cir Pediatr, 2009, 22(2): 72-76.
  - 24 Ron O, Davenport M, Patel S, et al. Outcomes of the "clip and drop" technique for multifocal necrotizing enterocolitis [J]. J Pediatr Surg, 2009, 44(4): 749-754.
  - 25 Kieseewetter WB, Taghizadeh F, Bower RJ. Necrotizing enterocolitis: is there a place for resection and primary anastomosis? [J], J Pediatr Surg, 1979, 14(3): 360-363.
  - 26 Harberg FJ, McGill CW, Saleem MM, et al. Resection with primary anastomosis for necrotizing enterocolitis [J]. J Pediatr Surg, 1983, 18(6): 743-746.
  - 27 Hall NJ, Curry J, Drake DP, et al. Resection and primary anastomosis is a valid surgical option for infants with necrotizing enterocolitis who weigh less than 1000 g [J]. Arch Surg, 2005, 140(12): 1149-1151.
  - 28 Thyoka M, Eaton S, Kiely EM, et al. Outcomes of diverting jejunostomy for severe necrotizing enterocolitis [J]. Journal of Pediatric Surgery, 2011, 46(6): 1041-1044.
  - 29 Ade-Ajayi N, Kiely E, Drake D, et al. Resection and primary anastomosis in necrotizing enterocolitis [J]. J Royal Soc Med, 1996, 89(7): 385-388.
  - 30 Fasoli L, Turi RA, Spitz L, et al. Necrotizing enterocolitis: extent of disease and surgical treatment [J]. J Pediatr Surg, 1999, 34(7): 1096-1099.
  - 31 Eltayeb AA, Mostafa MM, Ibrahim NH, et al. The role of surgery in management of necrotizing enterocolitis [J]. Int J Surg, 2010, 8(6): 458-461.
  - 32 Ta BD, Roze E, van Braeckel KN, et al. Long-term neurodevelopmental impairment in neonates surgically treated for necrotizing enterocolitis: enterostomy associated with a worse outcome [J]. Eur J Pediatr Surg, 2011, 21(1): 58-64.

(上接第 288 页)

成形,对周围组织进行了充分利用。由于采用了尿生殖窦黏膜和阴蒂包皮联合皮瓣,降低了阴道狭窄的可能,会阴部外观也更接近正常。

### 参 考 文 献

- 1 Rink RC, Cain MP. Urogenital mobilization for urogenital sinus repair [J]. BJU Int, 2008, 102(9): 1182-1197.
- 2 黄澄如. 实用小儿泌尿外科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 397-399.
- 3 Farkas A, Chertin B, Hadas-Halpren I. 1-Stage feminizing genitoplasty: 8 years of experience with 49 cases [J]. J Urol, 2001, 165(6 Pt 2): 2341-2346.
- 5 吴晔明. 小儿外科学 [M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2009, 1968-1974.
- 6 Passerini-Glazel, G. A new 1-stage procedure for clitorovaginoplasty in severely masculinized female pseudohermaphrodites [J]. J Urol, 1989, 142(2 Pt 2): 565-568.
- 7 Peñã A. Total urogenital mobilization-an easier way to repair cloacas [J]. J Pediatr Surg, 1997, 32(2): 263-267.