

## · 综述 ·

## 新生儿坏死性小肠结肠炎预防研究的进展

赵 萍 综述 刘 翔 左 伟 审校

坏死性小肠结肠炎 (neonatal necrotizing enterocolitis, NEC) 是新生儿常见的胃肠道急症, 约 90% 以上见于早产儿, 在活婴中发病率约 0.72 ~ 1.8/1 000, 早产儿和低体重儿发病率约 3% ~ 7%, 死亡率达 12% ~ 30%<sup>[1]</sup>。随着医疗技术的进步, 各种科学的治疗措施已应用于 NEC 的处理, 但该病死亡率居高不下, 寻求对高危儿合理的预防措施成为研究的重点之一。早在 20 世纪 80 年代有学者针对 NEC 发病的可能原因进行预防性治疗。近年来, 国内外学者就 NEC 的预防也作了大量实验和临床研究, 现就近年来 NEC 的预防研究进展综述如下。

## 一、母乳喂养

母乳中含有多种生物活性物质及抗炎介质, 可激活新生儿免疫系统, 增强其防御机制, 具有抗炎、刺激胃肠黏膜成熟、减少肠道菌群移位, 从而降低 NEC 发病率等作用。1990 年 Lucas 等<sup>[2]</sup>进行的多中心大样本、前瞻性对照研究显示, 配方奶喂养组 NEC 的发病率是母乳喂养组的 6 倍, 是母乳加奶粉混合喂养组的 3 倍。这提示母乳喂养可减少 NEC 的发生。随后有多项临床试验表明, 母乳喂养对 NEC 有预防作用。近年来 Sullivan 等<sup>[3]</sup>通过对 207 名极低体重儿的研究表明, 与母乳加奶粉混合喂养组相比, 单纯母乳喂养组 NEC 的发病率及需手术率显著降低。

传统观点认为对于极低出生体重儿应延迟喂养, 因为早期进食, 其肠道可能不耐受及增加 NEC 的发病风险。近年来有学者提出, 早期喂养不仅安全, 而且可降低早产儿的患病率<sup>[4]</sup>。早产儿出生后 1 周内早期微量喂养可促进肠道发育成熟、增强喂养耐受能力及减少从肠外营养过渡至全肠内营养的时间。其主要目的并非在于增加体重, 而在于降低长期禁食带来的不良反应。Bombell 等<sup>[5]</sup>对 754 名极低出生体重儿进行随机对照试验发现, 出生后

96 h 开奶, 逐渐增加奶量至出生后 1 周的方法与同期禁食组相比, NEC 的发病率无显著差异。虽然缓慢增加喂养量会延长过渡至全肠内营养的时间及可能出现继发于长时间肠外营养的代谢和感染并发症, 但早期观点认为, 缓慢增加喂养量这种保守的喂养方式能降低 NEC 的发病风险, 而近年来 Morgan 等<sup>[6]</sup>对 496 名新生儿进行随机对照试验, 其中缓慢增加喂养量组每日增加 15 ~ 20 mL/kg, 快速增加喂养量组每日增加 30 ~ 35 mL/kg, 两组 NEC 的发病率无统计学差别。此外, 标准化的喂养制度可降低 NEC 的发病率。Patole 等<sup>[7]</sup>研究发现标准化喂养可使低体重儿 NEC 的发病率下降 87%, 但对极低体重儿的预防效果欠佳。

## 二、益生菌

乳酸杆菌、双歧杆菌等益生菌对维持肠道微生物生态系统的平衡起重要作用, 能促进肠道正常菌群的生长, 阻止可能致病菌的过度生长。这些细菌可通过促进肠黏膜 IgA 的分泌、改变肠道通透性、增加抗炎细胞因子的释放等作用来保护肠道功能。国内李联桥等<sup>[8]</sup>的病例对照研究显示, 预防性应用生态制剂培菲康可降低 NEC 的发生率; 吴斌等<sup>[9]</sup>通过新生大鼠 NEC 模型的研究显示, 与对照组相比, 添加双歧杆菌组肠损伤明显减轻, NEC 的发病率降低; 国外 Lin 等<sup>[10]</sup>对 434 名极低出生体重儿进行了一项多中心前瞻性随机双盲对照实验, 治疗组在母乳喂养或混合喂养时加入双歧杆菌和乳酸杆菌, 每天 2 次, 共 6 周, 对照组仅给予母乳喂养或混合喂养; 统计指标为死亡和 NEC Bell 分期 II 期以上者, 结果发现治疗组死亡或 NEC Bell 分期 II 期以上者明显少于对照组。Khailova 等<sup>[11]</sup>发现双歧杆菌可降低小鼠 NEC 的发病率。Alfaleh 等<sup>[12]</sup>对 1 425 例早产儿的研究发现, 补充肠道益生菌可显著降低重症 NEC 的发病率及死亡率。需注意的是, 益生菌是有活力的细菌, 存在潜在致病性, 寻求合理的治疗剂量、途径、疗程是研究的方向。

三、表皮生长因子 (EGF) 和肝素结合表皮生长因子 (HB-EGF)

doi:10.3969/j.issn.1671-6353.2012.02.022

作者单位: 安徽省立儿童医院新生儿外科 (安徽省合肥市, 230051), E-mail: zp822002@163.com, 通讯作者: 刘翔, E-mail: liuxiang-407@163.com

EGF 和 HB-EGF 可存在于羊水和乳汁中,对肠道上皮细胞的增殖、分化及对损伤上皮的保护、损伤后黏膜的修复起重要作用<sup>[13]</sup>。Feng 等<sup>[14]</sup>对大鼠 NEC 模型的研究发现,与对照组相比,肠内应用 HB-EGF 组者 NEC 的发病率及病情严重程度明显降低,指出其主要通过降低肠黏膜通透性及维持肠黏膜屏障完整而发挥作用。Radulescu 等<sup>[15]</sup>在小鼠 NEC 模型上发现 EGF 和 HB-EGF 可降低 NEC 的发病率。Shin 等<sup>[16]</sup>研究显示,NEC 组患儿血清和唾液中 EGF 水平明显低于对照组。Sullivan 等<sup>[17]</sup>对 NEC 患儿分别给予连续 6 d 静脉输注 EGF 和安慰剂,通过直肠黏膜活检来观察肠壁形态学改变,发现 EGF 组对损伤肠道的修复作用明显优于对照组。但关于 EGF 和 HB-EGF 预防 NEC 目前仍处于研究阶段,临床使用前需进行更大规模的试验研究。

#### 四、糖皮质激素

肠道发育未成熟曾被认为是 NEC 发生的主要原因之一,因此,人们试图通过促进肠道发育来降低 NEC 的发病率,1984 年 Bauer 等首次报道产前应用糖皮质激素可促进肠道发育,降低 NEC 的发病率,6 年后 Crowley 等<sup>[18]</sup>研究证实产前应用激素使 NEC 的发生风险降低,且未发现明显副作用。2007 年 Elimian 等<sup>[19]</sup>对 299 名有早产风险的高危产妇进行双盲、随机对照研究,发现产前应用倍他米松与地塞米松对预防 NEC 的效果无差异。对于产后应用糖皮质激素是否可预防 NEC 的发生尚存在不同观点。Halac 等<sup>[20]</sup>对于产前和产后应用糖皮质激素预防 NEC 的效果进行了研究,结果显示产前应用组 NEC 的发病率为 3.4%,明显低于产后应用组的 6.9% 和对照组的 14.4%;近年来 Halliday 等<sup>[21]</sup>研究发现,早产儿出生后早期使用糖皮质激素主要是地塞米松,对 NEC 的发病率没有影响,且有导致胃肠道出血、肠穿孔、高血糖、高血压、肥厚性心肌病及生长迟缓的风险,长期随访还发现增加了神经系统后遗症和脑性瘫痪的风险。

#### 五、精氨酸和谷氨酰胺

精氨酸和谷氨酰胺在维持胃肠道黏膜功能方面发挥着重要作用。精氨酸是合成 NO 的底物,NO 对肠道有多种有益调节作用,如调节黏膜血流、炎症信号表达、黏膜屏障作用及损伤修复等。谷氨酰胺是肠道黏膜细胞代谢所需的营养物质,对维持肠道黏膜上皮结构的完整性起着十分重要的作用。口服和静脉使用精氨酸在 NEC 动物模型中都已证明具有保护作用。Kul 等<sup>[22]</sup>通过动物实验发现,对早产小

鼠予肠内补充谷氨酰胺和精氨酸有助于预防 NEC 的发生。Shah 等<sup>[23]</sup>通过回顾性研究发现早产儿应用精氨酸后 NEC 的发生率明显低于对照组。Sevastiadou 等<sup>[24]</sup>给 101 例早产儿口服谷氨酰胺,结果显示其对维持肠黏膜完整性有益,且可降低 NEC 的发病率。

#### 六、口服抗生素

NEC 的发生与肠道感染密切相关,多种细菌如大肠杆菌、克雷伯菌、链球菌的异常增殖可诱发或加重 NEC 的病情,早期使用庆大霉素和万古霉素可预防其发生。Bury 等<sup>[25]</sup>发现预防性口服抗生素可降低极低出生体重儿 NEC 的发病率及与 NEC 相关的病死率。考虑到广谱抗生素的耐药性及其带来的不良反应而无法在临床上使用这一预防措施。Cotton<sup>[26]</sup>的一项对极低出生体重儿的大样本回顾性研究指出,出生后立即使用抗生素且疗程大于 5 d 将增加 NEC 的患病风险。

#### 七、免疫球蛋白

口服免疫球蛋白可保护肠黏膜,对抗肠道微生物的入侵,避免或减轻炎症级联反应,理论上被认为可以降低 NEC 的发病率。有学者提出在配方奶中加入 IgA、IgG 等物质预防 NEC 的发生。早在 1988 年 Eibl 等研究发现口服 IgA-IgG 制剂可以预防 NEC 的发生,但这一结果未被之后的临床试验所证实。Foster 等<sup>[27]</sup>发现口服免疫球蛋白对预防 NEC 无效;Ohlsson 等<sup>[28]</sup>发现静脉注射免疫球蛋白也不能降低 NEC 的发病率。因此,目前少有学者主张使用免疫球蛋白预防 NEC 的发生。

#### 八、促红细胞生成素(EPO)

促红细胞生成素是一种糖蛋白,除可促进红细胞生成外,因其受体在肠壁细胞也有表达,其与受体结合后可发挥促进肠道发育、细胞迁移、肠壁修复等作用。Ledbetter 等<sup>[29]</sup>在一项回顾性研究中发现,那些接受重组促红细胞生成素(rEPO)治疗的贫血早产儿 NEC 的发病率明显低于未接受 rEPO 组,这为 EPO 作为 NEC 的一项预防措施提供了理论基础,然而,近年来研究发现早产儿使用 rhEPO 对 NEC 的发病率并无显著性影响<sup>[30]</sup>。

#### 九、多不饱和脂肪酸(PUFA)

多不饱和脂肪酸是指含多个不饱和双键的长链脂肪酸,如二十二碳六烯酸 DHA、二十碳五烯酸 EPA、二十碳四烯酸 AA(又名花生四烯酸)等。曾有许多动物实验及临床试验表明,在早产儿配方奶中加入 PUFA 可降低 NEC 的发病率,但其作用机制

尚不十分明确。Lu 等<sup>[31]</sup>将新生鼠 NEC 模型随机分为添加 AA + DHA 组、EP 组、DHA 组及对照组,发现应用 PUFA 治疗的患儿 NEC 发病率较对照组低,其作用机制可能与 PUFA 能抑制肠道上皮细胞 Toll 样因子受体-4 及血小板活化因子受体基因的表达有关。但 Smithers 等<sup>[32]</sup>发现,添加长链 PUFA 的配方奶喂养并不能降低早产儿 NEC 的发病风险。

其它预防措施还包括粒细胞集落刺激因子、抗肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、肠三叶因子等。目前均是在 NEC 动物模型上发现其对肠壁有保护作用,是否对 NEC 有预防作用还需进一步的临床试验来证实。

总之,NEC 的预防措施是多方面的,有些如母乳喂养的预防作用已十分明确而应用于临床,有些仍需进一步研究来证实。对高危儿采取合理的预防措施将使 NEC 的发病率及死亡率明显下降,其临床意义深远。探求合理有效的预防措施,仍是今后 NEC 研究中应努力的方向。

### 参考文献

- Henry MC, Moss RL. Neonatal necrotizing enterocolitis[J]. Semin Pediatr Surg, 2008, 17(2):98-109.
- Lucas A, Cole TJ. Breast milk and neonatal necrotising enterocolitis[J]. Lancet, 1990, 336(8730):1519-1523.
- Sullivan S, Schanler RJ, Kim JH, et al. An exclusively human milk-based diet is associated with a lower rate of necrotizing enterocolitis than a diet of human milk and bovine milk-based products[J]. J Pediatr, 2010, 156(4):562-567.
- Schurr P, Perkins EM. The relationship between feeding and necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants[J]. Neonatal Netw, 2008, 27(6):397-407.
- Bombell S, McGuire W. Early trophic feeding for very low birth weight infants[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2009, 8(3):CD000504.
- Morgan J, Young L, McGuire W. Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants[J]. Cochrane Database Syst Rev. 2011, 16(3):CD001241.
- Patole SK, de Klerk N. Impact of standardised feeding regimens on incidence of neonatal necrotising enterocolitis: a systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2005, 90(2):F147-F151.
- 李联侨,吴斌,高璇璇,等.微生态制剂防治新生儿坏死性小肠结肠炎病例对照研究[J].中国当代儿科杂志,2006, 8(6):464-466.
- 吴斌,宋朝,敏王红,等.双歧杆菌对新生大鼠坏死性小肠结肠炎肠损伤及肠组织血小板活化因子、肿瘤坏死因子 $\alpha$ 的影响[J].中华儿科杂志,2007,45(7):548-549.
- Lin HC, Hsu CH, Chen HL, et al. Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight preterm infants: a multicenter, randomized, controlled trial[J]. Pediatrics, 2008, 122(4):693-700.
- Khailova L, Dvorak K, Arganbricht KM, et al. Bifidobacterium bifidum improves intestinal integrity in a rat model of necrotizing enterocolitis[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2009, 297(5):940-949.
- Alfaleh K, Anabrees J, Bassler D. Probiotics reduce the risk of necrotizing enterocolitis in preterm infants metaanalysis[J]. Neonatology, 2010, 97(2):93-99.
- Feng J, El-Assal ON, Besner GE. Heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor decreases the incidence of necrotizing enterocolitis in neonatal rats[J]. J Pediatr Surg, 2006, 41(1):144-149.
- Radulescu A, Zorko NA, Yu X, et al. Preclinical neonatal rat studies of heparin-binding EGF-like growth factor in protection of the intestines from necrotizing enterocolitis[J]. Pediatr Res, 2009, 65(4):437-442.
- Shin CE, Falcone RA Jr, Stuart L, et al. Diminished epidermal growth factor levels in infants with necrotizing enterocolitis[J]. J Pediatr Surg, 2000, 35(2):173-177.
- Sullivan PB, Lewindon PJ, Cheng C, et al. Intestinal mucosa remodeling by recombinant human epidermal growth factor (1-48) in neonates with severe necrotizing enterocolitis[J]. J Pediatr Surg, 2007, 42(3):462-469.
- Crowley P, Chalmers I, Keirse MJ. The effects of corticosteroid administration before preterm delivery: an overview of the evidence from controlled trials[J]. Br J Obstet Gynaecol, 1990, 97(1):11-25.
- Elimian A, Garry D, Figueroa R, et al. Antenatal betamethasone compared with dexamethasone (betacode trial): a randomized controlled trial[J]. Obstet Gynecol. 2007, 110(1):26-30.
- Halac E, Halac J, Bégué EF, et al. Prenatal and postnatal corticosteroid therapy to prevent neonatal necrotizing enterocolitis: a controlled trial[J]. J Pediatr, 1990, 117(1):132-138.
- Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Early (< 8 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants[J]. Cochrane Database Syst Rev. 2010, 20(1):CD001146.
- Kul M, Vurueu S, Demirkaya E, et al. Enteral glutamine and/or arginine supplementation have favorable effects on oxidative stress parameters in neonatal (下转第 149 页)