

新生儿坏死性小肠结肠炎预后相关因素分析

侯龙龙¹ 李仲荣² 黄 璜¹ 王永飏¹ 刘森清¹ 朱利斌¹

【摘要】 目的 探讨影响新生儿坏死性小肠结肠炎(NEC)患儿预后的相关因素。**方法** 对本院 2008 年 12 月至 2012 年 12 月收治的 124 例 NEC 患儿进行回顾性分析。根据患儿的预后分为死亡组与存活组,比较两组临床资料,分析影响其预后的主要因素。**结果** 两组在出生体重、肠鸣音减弱或消失、WBC $\geq 20 \times 10^9/L$ 或 $< 4 \times 10^9/L$ 、代谢性酸中毒、弥漫性腹膜炎、新生儿呼吸窘迫综合征(NRDS)等因素上比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 极低出生体重、肠鸣音减弱或消失、WBC $\geq 20 \times 10^9/L$ 或 $< 4 \times 10^9/L$ 、代谢性酸中毒、弥漫性腹膜炎、NRDS 等是影响 NEC 患儿预后的主要因素,应及早发现并采取综合治疗,以提高 NEC 患儿存活率。

【关键词】 小肠结肠炎,坏死性;预后;婴儿,新生

The prognostic factors of Neonatal necrotizing enterocolitis. HOU Long-long, LI Zhong-rong, HUANG Huang, et al. The Second Hospital Affiliated to Wenzhou Medical College. Wenzhou 325000, China

【Abstract】 Objective To explore the prognostic factors related to the prognosis of neonatal necrotizing enterocolitis (NEC). **Methods** A retrospective study was given to the 124 cases with NEC diagnosed and treated in our hospital from Dec 2008 to Dec 2012. According to the prognosis, all the cases were divided into 2 groups: survival group and death group. Compared the two groups of clinical data, the main factors influencing the NEC patients' prognosis were studied. **Results** The risk factors included birth weight, absence of bowel sounds, the WBC $\geq 20 \times 10^9/L$ or the WBC $< 4 \times 10^9/L$, metabolic acidosis, diffuse peritonitis, neonatal respiratory distress syndrome (NRDS), and other factors. The differences between the two groups had statistical significance ($P < 0.05$). **Conclusion** Very low birth weight, absence of bowel sounds, the WBC $\geq 20 \times 10^9/L$ or the WBC $< 4 \times 10^9/L$, metabolic acidosis, diffuse peritonitis, NRDS, etc are the main factors influencing the NEC patients prognosis, and should be found as early as possible so that comprehensive treatment could be provided and survival rate of infants with NEC child could be increased.

【Key words】 Enterocolitis, Necrotizing; Prognosis; Infant, Newborn

尽管近年来围生医学和新生儿医学取得了飞速发展,NEC 的病死率有所下降,但 NEC 仍是一种严重影响新生儿存活和生存质量的胃肠道急症,主要发生在早产儿,占新生儿重症监护室(NICU)入院患儿的 5%,病死率达 20%~50%^[1,2]。其发病率为 3%~28%,在出生体重不足 1 500 g 的新生儿中达 6%~10%^[3,4]。早期诊断和合理治疗可以改善患儿生存状况,减少并发症及降低病死率。本院 NICU 自 2008 年 12 月至 2012 年 12 月共收治 NEC 患儿 124 例,现回顾性分析其临床特点及治疗方法,为 NEC 的预防及诊治提供参考。

材料与方法

一、临床资料

2008 年 12 月至 2012 年 12 月,本院共收治 NEC 患儿 124 例,其中男 83 例,女 41 例,男女之比约 2:1。出生体重(BW) $< 1\,000\text{ g}$ 者 9 例,1 000~1 500 g 者 37 例,1 500~2 500 g 者 37 例,2 500 g 以下者 40 例。胎龄(GA) < 28 周 8 例,28~37 周 74 例,37 周以下 41 例,胎龄不详 1 例。1 min 的 APGAR 评分: ≤ 5 分 15 例,5~7 分 16 例, > 7 分 54 例,评分不详 39 例。手术治疗 58 例,保守治疗 66 例。开奶时间 1 h 至 16 d 不等,其中母乳喂养 7 例,奶粉喂养 106 例,混合喂养 5 例,不详 6 例。

二、病例分组和分期

所有患儿均符合《实用新生儿学》NEC 诊断标准^[5]。统计资料根据预后结果分为两组,存活组 90 例,死亡组 34 例。①存活组:感染症状明显减轻或消失,无腹胀、腹泻、呕吐,肠鸣音恢复正常,腹部 X 线检查结果基本正常;②死亡组:包括死于院内、转外科手术治疗后死亡及家长放弃救治自动出院后死亡病例。

依据相应症状、体征和相关辅助检查及 Bell 分级标准对患儿进行诊断:Ⅰ期(可疑 NEC 期)6 例,Ⅱ期(确诊 NEC)51 例,Ⅲ期(进行性 NEC)67 例。

三、统计学处理

采用 SPSS 16.0 软件对两组数据进行统计学分析,计量资料采用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料用百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。两个变量之间的相关性分析采用 Spearman 等级相关系数检测。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、一般资料分析

124 例中,早产儿 82 例,足月儿 41 例,早产患儿存活率为 71.6%,足月儿存活率为 75.6%,差异无统计学意义($P > 0.05$)。结合患儿不同胎龄的存活率,并不能否认是否早产与患儿存活率无关,早产儿存活率要低于成熟儿的存活率(图 1)。出生体重 $\geq 1\,500\text{ g}$ 的患儿存活率为 60.9%,高于出生体重 $< 1\,500\text{ g}$ 的患儿(79.2%),两组差异有统计学意义($\chi^2 = 4.843, P < 0.05$),提示胎儿出生体重与 NEC 预后有相关性。患儿出生 1 min 的 APGAR 评分, <

7 分组与 ≥ 7 分组间比较,存活率差异无统计学意义($P > 0.05$),说明患儿出生时 Apgar 评分与患儿预后关系不大(表 1)。

表 1 NEC 的预后与胎龄、出生体重及 1 minAPGAR 的关系分析

Table 1 Relationship analysis of gestational age (GA), birth weight and 1 min APGAR and prognosis of nec

影响因素	n	存活组	死亡组	存活率 (%)	χ^2	P 值
胎龄 (GA)	123					
<37 周		58	24	71.6		
≥ 37 周		31	10	75.6	0.325	>0.05
出生体重 (BW)	123					
<1 500 g		28	18	60.9		
$\geq 1\,500\text{ g}$		61	16	79.2	4.843	<0.05
1 min APGAR	85					
<7 分		24	7	77.4		
≥ 7 分		40	14	74.1	0.118	>0.05

二、发病时间分析

124 例中,开奶时间为生后 1 ~ 28 d 不等,平均开奶时间为 $(2.13 \pm 3.16)\text{ d}$,患儿确诊 NEC 的时间为生后 1 ~ 42 d,平均时间为 $(9.41 \pm 9.10)\text{ d}$,两者之间相关性分析 (Spearman) 显示,相关系数为 0.341, $P < 0.00$,为显著性相关,且为正相关(表 2)。

表 2 开奶时间与确诊 NEC 时间相关性分析

Table 2 The correlation analysis between between milking time and time of final diagnosis

		开奶时间	确诊时间
Searmans rho. 开奶时间	相关系数	1.000	0.341 **
	Sig.	-	0.000
	n	124	124
诊断时间	相关系数	0.341 **	1.000
	Sig.	0.000	-
	n	124	124

注: ** 提示在置信度双侧为 001 时,相关性是显著的

三、临床特征分析

124 例确诊 NEC 患儿中,死亡 34 例,存活 90 例。患儿均有不同程度胃潴留、腹胀等,辅助检查均有异常表现,多数患儿合并或并发 1 种或多种疾病。124 例中,表现为腹胀 120 例,呕吐 26 例,发热 18 例,肠鸣音减弱或消失 31 例,血便(包括潜血试验阳性和肉眼血便)50 例。死亡组与存活组的临床特征及辅助检查统计分析见表 3,结果显示影响 NEC 预后的因素主要有:肠鸣音减弱或消失, $\text{WBC} \geq 20 \times 10^9/\text{L}$ 或 $< 4 \times 10^9/\text{L}$,是否合并以下合并症,如代

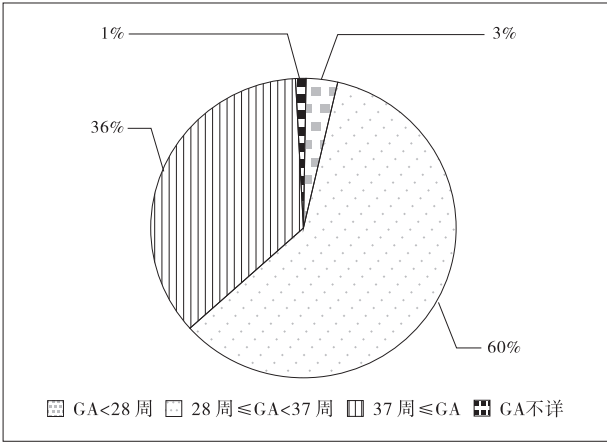


图 1 不同胎龄患儿存活率

Fig. 1 The survival rate of neonatal with different gestational age

表 3 影响 NEC 患儿预后的临床因素分析(例)

Table 3 The relationship between clinical factor and prognosis in NEC(Example)

临床因素	n	治愈组(90 例)	死亡组(34 例)	统计量值	P 值
血便	50	39	11	1.237	>0.05
肠鸣音减弱或消失	31	17	14	6.538	<0.05
影像指标					
气腹	31	20	11	1.351	>0.05
肠管积气或扩张	60	43	17	0.049	>0.05
肠壁积气*	6	5	1	—	>0.05
肠梗阻	29	19	10	0.949	>0.05
腹穿阳性	28	19	9	0.405	>0.05
实验室检查					
CRP>10 mg/L	23	13	10	3.659	>0.05
WBC 计数					
≥20×10 ⁹ /L	29	17	12	3.938	<0.05
<4×10 ⁹ /L*	11	10	1	—	<0.05
RLT 计数					
<100×10 ⁹ /L	21	12	9	3.028	>0.05
>300×10 ⁹ /L	33	24	9	0.000	>0.05
代谢性酸中毒	18	9	9	5.395	<0.05
弥漫性腹膜炎	29	17	12	3.938	<0.05
NRDS	40	24	16	4.696	<0.05
表面活性物质*	36	22	14	3.353	>0.05
先天性心脏病	13	7	6	2.561	>0.05
败血症	32	18	14	5.780	<0.05
休克	2	0	2	—	—
DIC	2	0	2	—	—
MODS	4	0	4	—	—

谢性酸中毒、弥漫性腹膜炎、呼吸窘迫综合征(NRDS)、败血症、休克、弥漫性血管内凝血(DIC)、感染性休克及多器官功能障碍(MODS)。

四、临床分期与预后

124 例中,NEC I 期 6 例,Ⅱ期 51 例,Ⅲ期 67 例;I 期患儿均治愈;Ⅱ期治愈 44 例,死亡 7 例,治愈率为 86.3%;Ⅲ期治愈 40 例,死亡 27 例,治愈率 59.7%。上述三组经 Pearson χ^2 检验, $P<0.05$,差异有统计学意义。

表 4 临床分期与预后的关系(例)

Table 4 Clinical stage and prognosis(Example)

临床分期	n (n=124)	治愈组 (n=91)	死亡组 (n=34)	统计值	P 值
I 期	6	6	0		
Ⅱ期	51	44	7		
Ⅲ期	67	40	27	11.629	<0.05

注: * 提示应用 Fisher 确切概率法计算统计量

讨 论

尽管近年来对于 NEC 患儿的护理及其发病的病理生理研究取得了很大进步,但 NEC 对儿科医生依然是一个巨大的挑战,其发病率和死亡率并没有降低^[6]。如何及早诊断 NEC、并改善其预后成为儿科医生面临的主要问题。NEC 患儿的主要临床表现为不同程度腹胀、喂养不耐受、呕吐、便血、腹泻以及酸中毒等,严重 NEC 可能发生肠穿孔、弥漫性血管内凝血(DIC)、休克,甚至造成患儿死亡^[7]。临床上常采用 Bell 分级标准将病例分为三期,以指导 NEC 的诊断和治疗^[8]。NEC 的不同分期与患儿预后密切相关。本研究中,Ⅱ期患儿病死率 13.7%,Ⅲ期患儿病死率 40.29%,此结果与国内外文献报道 Bell Ⅱ期和Ⅲ期患儿病死率相似^[9,10]。因此患儿生存率提高的关键是早期发现和有效治疗,避免从 I 期、Ⅱ期发展到Ⅲ期。

NEC 的发病原因和发病机制尚不完全清楚,目前认为肠黏膜缺血、感染及肠道喂养是发生 NEC 的基本条件,早产、缺血缺氧性损伤、致病菌过度生长、高渗配方奶喂养、胃肠道免疫屏障功能低下等是重要的危险因素。本研究通过查阅相关文献,挑选一些相关因素,如胎龄、出生体重、1 min 的 Apgar 评分、开奶时间及一些临床特征、相关辅助检查及治疗等进行统计学分析。发现性别、喂养方式及 1 分钟 Apgar 评分并非影响 NEC 预后的因素,而出生体重 $< 1\,500\text{ g}$ (极低出生体重儿和超低出生体重儿) 的患儿存活率小于出生体重 $\geq 1\,500\text{ g}$ 的患儿 ($P < 0.05$),提示出生体重是影响患儿预后的因素。有研究发现,低出生体重儿,特别是极低出生体重儿和超低出生体重儿,胃肠道并发症、短肠综合征、营养失调及神经生长发育迟缓的发生率要比正常体重患儿高^[11,12]。早产儿尤其是极低出生体重儿和超低出生体重儿各个器官系统发育不完善,机体机能比足月儿差,对感染性疾病的抵抗力低,进而影响预后。本研究发现,脑室周围-脑室内出血及脑室周围白质化 4 例,新生儿硬肿症 3 例,均为极低出生体重儿。且早产儿体重恢复速度较足月儿慢,特别是合并 NEC 的低出生体重儿恢复更慢,甚至影响患儿预后。

本研究结果显示,患儿的开奶时间与患儿确诊时间有显著相关性,且呈正相关(相关系数 0.341),提示患儿喂养时间过早,可能诱发 NEC,开奶时间越早,NEC 患儿出现症状越早。原因可能是由于早产儿消化道发育不成熟,免疫屏障功能不完善,对细菌、病毒的耐受力低下,因此过早开奶,会加重消化道负荷,导致奶汁淤留,引起肠道细菌滋生,从而诱发肠道感染,进而导致 NEC 的发生。在早产儿组晚期发病因素中,配方奶快速超量喂养与 NEC 的发病率增加有关。快速超量喂养可导致乳糖及蛋白质吸收不良,细菌发酵产生大量气体,导致肠腔膨胀、压力增高,肠黏膜缺血,最终导致组织损伤^[13,14]。

本研究结果也显示,肠鸣音减弱或消失、WBC $\geq 20 \times 10^9/\text{L}$ 或 $< 4 \times 10^9/\text{L}$ 、代谢性酸中毒、弥漫性腹膜炎、NRDS、败血症及休克等是影响预后的主要危险因素。肠鸣音减弱或消失,往往提示肠管活性下降,肠道出现缺血缺氧等损失性变化。肠鸣音减弱或消失患儿的存活率明显低于无肠鸣音改变的患儿。死亡组中白细胞异常和血小板减低的发生率高于存活组,当 NEC 患儿出现血白细胞异常和血小板减少时,特别是 WBC $\geq 20 \times 10^9/\text{L}$ 或 $< 4 \times 10^9/\text{L}$

时,应高度重视,积极治疗,以改善预后。目前国内文献均报道白细胞异常及血小板减少($< 100 \times 10^9/\text{L}$)与新生儿 NEC 的预后有关,常是病情较重的标志^[9,15]。

NEC 时发生代谢性酸中毒、弥漫性腹膜炎、败血症、休克等,可导致肠道严重缺血及肠壁坏死,与出生窒息或休克时发生的 NEC 病理变化相似^[15]。新生儿在缺氧、窒息、休克、酸中毒等应激情况下,为保证心、脑等重要器官的血液供应,体内血液重新分配,肠系膜血管强烈收缩,使更多血液供应心、脑等重要器官,肠黏膜缺血,胃肠蠕动减慢,黏膜下血小板聚集,引起黏膜糜烂,黏膜缺血后容易导致肠道细菌异位的发生。肠黏膜损伤和局部微环境改变会加速 NEC 的进展。上述情况在新生儿期得到积极抢救后,肠管等重新获得血流灌注,导致缺血再灌注损伤,使大量坏死物和氧自由基进入血液循环,激活全身单核巨噬细胞和中性粒细胞,导致更加严重的系统性炎症反应和能量代谢障碍,最终可能导致 NEC 的发生。

通过本研究我们还发现,新生儿呼吸窘迫综合征(NRDS)是 NEC 的危险因素。围产期窒息发生在 3% 的新生儿中,在危重患儿中其发病率和死亡率明显增加。在这些窒息的患儿中,胃肠道并发症是常见的,且几乎所有窒息患儿表现出与 NEC 相似的胃肠道病变^[17]。动物实验发现,缺氧是导致肠道损伤及其进展的主要原因^[18,19]。持续性缺氧的发生,及后续缺氧治疗过程中,导致机体缺血缺氧损伤及再灌注损伤,进一步加重患儿病情,影响预后。另外,我们还发现,NRDS 患儿在接受肺泡表面活性物质治疗后,缺氧情况改善,却不会减缓或者阻止 NEC 患儿病情的进展。

NEC 的治疗分为保守治疗和手术治疗。患儿明确诊断后应积极采取有效治疗,包括禁食、胃肠减压、使用抗生素、维持水电解质及酸碱平衡,并予对症治疗和积极手术治疗。在早期诊断和治疗过程中,应特别警惕患儿有无肠鸣音减弱或消失、WBC $\geq 20 \times 10^9/\text{L}$ 或 $< 4 \times 10^9/\text{L}$ 、代谢性酸中毒、弥漫性腹膜炎、NRDS、败血症、休克等,尽早发现预后不良的相关因素,采取积极的综合治疗策略,提高患儿生存率。

参考文献

- after surgical management of necrotizing enterocolitis: sixty-three cases[J]. *J Pediatr Surg*, 1986, 21: 533-535.
- 2 Kliegman RM, Walker WA, Yolken RH. Necrotizing enterocolitis: research agenda for a disease of unknown etiology and pathogenesis[J]. *Pediatr Res*, 1993, 34: 701-708.
 - 3 Uauy RD, Fanaroff AA, Korones SB, et al. Necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: biodemographic and clinical correlates. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network[J]. *J Pediatr*, 1991, 119: 630-638.
 - 4 Sankaran K, Puckett B, Lee DS, et al. Variations in incidence of necrotizing enterocolitis in Canadian neonatal intensive care units[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2004, 39: 366-372.
 - 5 金汉珍, 黄德珉, 官希吉. 实用新生儿学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003, 508.
 - 6 Vicente Ibanez, Miguel Couselo, et al. Could clinical scores guide the surgical treatment of necrotizing enterocolitis? [J]. *J Pediatr Surg Int*, 2012, 28: 271-276.
 - 7 蒋燕. 新生儿坏死性小肠结肠炎的临床分析[J]. *中国医药指南*, 2013, 11: 410-411.
 - 8 Bell MJ, Temberg JL. Neonatal necrotizing enterocolitis: therapeutic decisions based upon clinical staging[J]. *Ann Surgery*, 1978, 187: 1.
 - 9 王维琼, 张晓敏, 杨冰岩, 等. 新生儿坏死性小肠结肠炎临床分期与相关因素分析[J]. *医学文选*, 2006, 25: 385-387.
 - 10 Kosloske AM. Indications for operation in necrotizing enterocolitis revisited[J]. *J Pediatr Surg* 1994; 29: 663-666.
 - 11 Simon NP. Follow-up for infants with necrotizing enterocolitis[J]. *Clin Perinatol*, 1994, 21: 411-425.
 - 12 Berman L, Moss RL. Necrotizing enterocolitis: an update [J]. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2011, 16: 145-150.
 - 13 梁玉美, 冯燕妮. 早产儿与足月儿坏死性小肠结肠炎临床特征及危险因素分析[J]. *中国妇幼保健* 2012, 27, 5941-5943.
 - 14 牟廷刚 金先庆. 早产儿肠道因素对新生儿坏死性小肠结肠炎发病机制的影响[J]. *临床小儿外科杂志*, 2011, (02): 142-144.
 - 15 Dvorak B, Halpern MD, Holubec H, et al. Maternal milk reduces severity of necrotizing enterocolitis and increases intestinal IL-10 in a neonatal rat model [J]. *J Pediatr Res*, 2003, 53: 426-433.
 - 16 Gleason CA, Devaskar SU. Avery's diseases of the newborn [M]. 9th ed. Philadelphia: Elsevier, 2011: 1022-1028.
 - 17 Obladen M. Necrotizing enterocolitis-150 years of fruitless search for the cause[J]. *Neonatology*, 2009, 96: 203-210.
 - 18 Richdeep S. Gill, Namdar Manouchchri, et al. Cyclosporine treatment improves mesenteric perfusion and attenuates necrotizing enterocolitis (NEC)-like intestinal injury in asphyxiated newborn piglets during reoxygenation[J]. *Intensive Care Med*, 2012, 38: 482-490.
 - 19 赵萍, 刘翔, 左伟. 新生儿坏死性小肠结肠炎预防研究的进展[J]. *临床小儿外科杂志*, 2012, (02): 139-141.

(上接第 395 页)

- anastomosis: early and late outcomes [J]. *Pediatr Surg Int*, 2012, 28(5): 515-521.
- 16 Rintala RJ. Transanal coloanal pull-through with a short muscular cuff for classic Hirschsprung's disease[J]. *Eur J Pediatr Surg*, 2003, 13(3): 181-186.
 - 17 李龙, 刘树立, 付京波, 等. 经肛门直肠黏膜及内括约肌切除术. 治疗先天性巨结肠的技术要点和疗效[J]. *中华小儿外科杂志*, 2008, 29(09): 515-518.
 - 18 Romero P, Kroiss ML. Outcome of transanal endorectal vs transabdominal pull-through in patients with Hirschsprung's disease[J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2011, 396(7): 1027-1033.
 - 19 Dahal GR, Wang JX, et al. Long-term outcome of children after single-stage transanal endorectal pull-through for Hirschsprung's disease[J]. *World J Pediatr*, 2011, 7(1): 65-69.
 - 20 Shono K, John M. Huston: the treatment and postoperative complications[J]. *J Pediatr Surg*, 1994, 9: 362-365.