

## · 专题 · 先天性巨结肠 ·

## 多胞胎对早产儿坏死性小肠结肠炎的影响



全文二维码

种庆奇<sup>1</sup> 王志茹<sup>1</sup> 吕志宝<sup>1</sup> 徐伟珏<sup>1</sup> 刘江斌<sup>1</sup> 张洪斌<sup>2</sup> 盛庆丰<sup>1,2</sup><sup>1</sup>上海交通大学医学院附属儿童医院 上海市儿童医院普外科,上海 200062; <sup>2</sup>昆明医科大学第一附属医院儿外科,昆明 650032

通信作者:盛庆丰,Email:shengqingfeng@126.com

**【摘要】 目的** 分析多胞胎早产儿坏死性小肠结肠炎(necrotizing enterocolitis, NEC)的临床特征,探讨多胞胎对 NEC 患儿临床表现和预后的影响。 **方法** 本研究为回顾性研究,纳入 2014 年 7 月至 2021 年 6 月上海市儿童医院收治的早产儿 NEC 患者 234 例作为研究对象,其中 79 例为多胞胎早产儿 NEC 病例,155 例为单胎早产儿 NEC 病例。按出生胎儿数量,分为单胎组(A 组,  $n=155$ )、多胞胎组(B 组,  $n=79$ )。按顺产的双胞胎出生先后顺序,分为双胎之大组(C 组,  $n=9$ )与双胎之小组(D 组,  $n=4$ )。按双胞胎出生体质量,出生体质量大的为双胎之重组(E 组,  $n=20$ ),出生体质量小的为双胎之轻组(F 组,  $n=45$ )。按双胞胎发育一致性,分为发育一致组(concordant twin, CT, G 组,  $n=42$ )和发育不一致组(discordant twin, DT, H 组,  $n=26$ ),在发育不一致组中 NEC 患儿与同胞比较,出生体质量大的为 DT 之重组(I 组,  $n=5$ ),出生体质量小的为 DT 之轻组(J 组,  $n=21$ )。分别比较各组患儿的基本情况(出生体质量、胎龄、生产方式等)、临床资料(NEC 发生时间、出现症状前实验室检查、Bell 分期等)、治疗情况(手术比例、有无肠穿孔、病变范围)、术后并发症和住院期间死亡率。 **结果** 纳入本研究的多胞胎 NEC 早产儿共 79 例,其中双胞胎 75 例,三胞胎 4 例。75 例双胞胎 NEC 早产儿平均胎龄 31.60 周,出生体质量 1476.51g, Bell 分期 I、II、III 期分别为 35 例、21 例和 19 例,需要手术治疗 18 例(18/79, 24%)。与 A 组相比, B 组出生体质量较低[(1 618.77 ± 481.30)g 比 (1 479.34 ± 376.88)g,  $P=0.016$ ], 剖宫产率[84/155(54.2%) 比 65/79(82.3%),  $P<0.001$ ]和采用辅助生殖技术比例[11/155(7.1%) 比 21/79(26.6%),  $P<0.001$ ]较高,但两组患儿在基本情况、临床表现、实验室检查、治疗和预后等方面,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。C 组与 D 组 NEC 患儿的基本情况、临床表现、实验室检查、疾病严重程度、手术治疗、术后并发症和住院期间死亡率差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。与 E 组相比, F 组出生体质量较低[(1 677.65 ± 458.23)g 比 (1 382.89 ± 300.81)g,  $P=0.019$ ], 出现症状前 48 h 内外周血白细胞计数较低[(12.31 ± 4.22) × 10<sup>9</sup>/L 比 (9.13 ± 4.01) × 10<sup>9</sup>/L,  $P=0.023$ ], 全肠道型所占比例较高[5/11(45.4%) 比 0/7(0.0%),  $P=0.002$ ], 术后并发症也明显增多[11/11(100%) 比 3/7(42.9%),  $P=0.011$ ]。但两组患儿在基本情况、临床表现、其他实验室检查、手术治疗和住院期间死亡率等方面,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。与 G 组相比, J 组患儿胎龄较大[(30.95 ± 2.44)周 比 (32.71 ± 2.30)周,  $P=0.027$ ], 剖宫产比例较高[30/42(71.4%) 比 20/21(95.2%),  $P=0.045$ ]。 **结论** 多胞胎 NEC 患儿出生体质量较低,但手术比例、病变累及范围、术后并发症和住院期间死亡率均未明显增加, Bell 分期无明显改变。低出生体质量双胞胎 NEC 患儿的肠管病变程度加重,术后并发症增加。出生顺序和发育不一致对双胞胎 NEC 患儿疾病严重程度、手术比例、术后并发症和住院期间死亡率无明显影响。

**【关键词】** 坏死性小肠结肠炎; 多胞胎; 双胞胎; 外科手术; 儿童**基金项目:**上海市儿童医院临床研究专项(2023YLY07)

DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202204050-002

**Effects of multiple births upon the severity and outcomes of preterm infants with necrotizing enterocolitis**Chong Qingqi<sup>1</sup>, Wang Zhiru<sup>1</sup>, Lyu Zhibao<sup>1</sup>, Xu Weijue<sup>1</sup>, Liu Jiangbin<sup>1</sup>, Zhang Hongbin<sup>2</sup>, Sheng Qingfeng<sup>1,2</sup><sup>1</sup> Department of General Surgery, Shanghai Children's Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200062, China; <sup>2</sup> Department of Pediatric Surgery, First Affiliated Hospital, Kunming Medical University, Kunming 650032, China

Corresponding author: Sheng Qingfeng, Email: shengqingfeng@126.com

**[Abstract] Objective** To explore the clinical characteristics of multiple-birth preterm infants with necrotizing enterocolitis (NEC) and examine the effects of multiple births on clinical manifestations and outcomes of NEC infants. **Methods** In this retrospective study, 234 premature infants with NEC admitted to Shanghai Children's Hospital from July 2014 to June 2021 were included as research objects, among which 79 were multiple premature infants with NEC and 155 were single premature infants with NEC. According to the presence of single/multiple birth, they were divided into two groups of singleton (group A,  $n = 155$ ) and multiple-birth (group B,  $n = 79$ ). Twin group of vaginal delivery was divided into primary birth (group C,  $n = 9$ ) and secondary birth (group D,  $n = 4$ ) based upon birth order. Twin group was also assigned into two groups of higher birth weight (group E,  $n = 20$ ) and lower birth weight (group F,  $n = 45$ ). And twin group was divided into two groups of concordant twins (CT, group G,  $n = 42$ ) and discordant twins (DT, group H,  $n = 26$ ). The latter group was further divided into DT with higher birth weight (group I,  $n = 5$ ) and DT with lower birth weight (group J,  $n = 21$ ). Demographic profiles (birth weight, gestational age & birth mode), clinical data (time of NEC onset, laboratory results & Bell stage), treatment (medical or surgical, intestinal perforation & extent of disease) and outcomes (postoperative complications & in-hospital mortality) were recorded. **Results** Seventy-nine cases of multiple preterm NEC infants were recruited, including 75 twins and 4 triplets. Seventy-five preterm NEC twins had a mean gestational age of 31.60 weeks and a mean birth weight of 1 476.51 gram. Bell stage was I ( $n = 35$ ), II ( $n = 21$ ) and III ( $n = 19$ ). Eighteen cases (24%) underwent operation. As compared with group A, NEC infants in group B had a lower birth weight [ $1\ 618.77 \pm 481.30$ ] g, [ $1\ 479.34 \pm 376.88$ ] g,  $P = 0.016$ ], higher rates of cesarean delivery [ $84(54.2\%)$  vs.  $65(82.3\%)$ ,  $P < 0.001$ ] and assisted reproductive technology [ $11(7.1\%)$  vs.  $21(26.6\%)$ ,  $P < 0.001$ ]. However, no differences existed in demographic profiles, clinical manifestations, laboratory results, Bell stage, surgery or outcomes ( $P > 0.05$ ). There was no significant effect of birth order on demographic profiles, clinical manifestations, laboratory results, Bell stage, surgery or outcomes ( $P > 0.05$ ). As compared with group E, group F had a lower birth weight [ $1\ 677.65 \pm 458.23$ ] g vs. [ $1\ 382.89 \pm 300.81$ ] g,  $P = 0.019$ ], lower WBC count [ $(12.31 \pm 4.22)$  vs.  $(9.13 \pm 4.01) \times 10^9/L$ ,  $P = 0.023$ ], greater intestinal lesion [ $5(45.4\%)$  vs.  $0(0.0\%)$ ,  $P = 0.002$ ] and more postoperative complications [ $11(100\%)$  vs.  $3(42.9\%)$ ,  $P = 0.011$ ]. No difference existed in demographic profiles, clinical manifestations, other laboratory results, Bell stage, surgery or in-hospital mortality ( $P > 0.05$ ). As compared with group G, group J had a greater gestational age [ $(30.95 \pm 2.44)$  vs.  $(32.71 \pm 2.30)$  week,  $P = 0.027$ ] and a higher rate of cesarean delivery [ $30(71.4\%)$  vs.  $20(95.2\%)$ ,  $P = 0.045$ ]. However, no differences existed in demographic profiles, clinical manifestations, laboratory results, Bell stage, surgery or outcomes ( $P > 0.05$ ). **Conclusions** Multiple-birth NEC infants have no greater severity of Bell stage, more surgery, greater extent of intestinal lesion, more postoperative complications or higher in-hospital mortality. Twins with lower birth weight are prone to greater extent of intestinal lesion and more postoperative complications. However, birth order and discordance of twins have no significant effect on disease severity, surgery or in-hospital mortality.

**[Key words]** Necrotizing Enterocolitis; Multiple Birth; Twin; Surgical Procedures, Operative; Child

**Fund program:** Special Grant for Clinical Researches of Shanghai Children's Hospital (2023YLY07)

DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202204050-002

新生儿坏死性小肠结肠炎(necrotizing enterocolitis, NEC)是一种累及肠道的炎症坏死性疾病,以腹胀、血便、胃潴留为主要症状,主要发生于早产儿和低出生体重儿,经手术治疗 NEC 患儿病死率仍高达 15%~30%<sup>[1-2]</sup>。一项基于全球 NEC 发病率的系统回顾分析发现,随着新生儿重症医学的迅速发展,早产儿和低出生体重儿的存活率不断增加,NEC 发病率也呈现不断增加的趋势<sup>[3]</sup>。随着生育

年龄的推迟和辅助生殖技术的发展,多胎妊娠和早产儿的比例逐渐增加<sup>[4]</sup>。调查显示美国双胞胎出生率从 1980 年的 1.89% 上升到 2009 年的 3.33%,双胞胎的出生率增加约 76%<sup>[5]</sup>。多胎妊娠的产妇易发生早产,显著增加了新生儿不良结局的发生率<sup>[6]</sup>。本研究通过分析多胞胎早产儿 NEC 患儿的临床资料,探讨多胞胎 NEC 患儿的临床表现和治疗结果。

## 资料与方法

### 一、临床资料

本研究为回顾性研究,选取 2014 年 7 月至 2021 年 6 月上海市儿童医院收治的 319 例 NEC 患儿为研究对象,排除足月儿 13 例、手术或影像学证实为肠狭窄 34 例、拒绝手术或放弃治疗 11 例、外院手术或临床资料不完整 27 例,共纳入早产儿 NEC 234 例。NEC 的诊断标准参照修正 Bell-NEC 分级标准:Ⅰ期(ⅠA、ⅠB 期)为疑似期;Ⅱ期(ⅡA、ⅡB 期)为确诊期;Ⅲ期(ⅢA、ⅢB 期)为进展期<sup>[7]</sup>。纳入的 NEC 相关并发症包括:败血症、化脓性脑膜炎、多器官功能衰竭、短肠综合征、静脉营养相关性肝病、切口感染或裂开、造瘘肠管脱垂等。本研究通过上海市儿童医院医学伦理委员会批准(2020R089-F01),患儿家属均知情同意。

### 二、研究方法

收集并分析单胎和多胞胎 NEC 患儿的一般资料、临床资料、手术情况和并发症,包括性别、出生体质量、胎龄、Apgar 评分、母亲年龄、生产方式、采用辅助生殖技术比例、母亲孕期并发症、合并症(如动脉导管未闭)、出现 NEC 症状时间、出现症状前实验室检查结果(外周血白细胞、血红蛋白量、血小板、C 反应蛋白)、血气分析 pH 值、严重酸中毒(pH 值 < 7.25)情况、Bell 分期、手术方式、肠穿孔、病变范围(局灶型、多灶型、全肠道型)、术后并发症及住院期间死亡率。双胎发育不一致以双胎出生时体质量差  $\geq 20\%$  为诊断标准,体质量差 = (高体质量 - 低体质量) / 高体质量  $\times 100\%$ <sup>[8]</sup>。本研究分组情况如下:①按出生胎儿数量,分为单胎组(A 组,  $n = 155$ )、多胞胎组(B 组,  $n = 79$ )。②按顺产的双胞胎出生先后顺序,分为双胎之大组(C 组,  $n = 9$ )与双胎之小组(D 组,  $n = 4$ )。③按双胞胎出生体质量,出生体质量大的为双胎之重组(E 组,  $n = 20$ ),出生体质量小的为双胎之轻组(F 组,  $n = 45$ )。④按双胞胎发育一致性,分为发育一致组(concordant twin, CT, G 组,  $n = 42$ )和发育不一致组(discordant twin, DT, H 组,  $n = 26$ ),在发育不一致组中 NEC 患儿与同胞比较,出生体质量大的为 DT 之重组(I 组,  $n = 5$ ),出生体质量小的为 DT 之轻组(J 组,  $n = 21$ )。

### 三、统计学处理

应用 SPSS 26.0 对本研究数据进行统计学分析。服从正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间比较采用两独立样本  $t$  检验,三组间比较采用单因

素方差分析;非正态分布的计量资料以  $M(Q_1, Q_3)$  表示,两组间比较采用 Mann-Whitney  $U$  检验,三组间比较采用 Kruskal-Wallis  $H$  检验。计数资料以例(%)表示,采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 精确概率法。两两比较采用 Bonferroni 矫正。 $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 结 果

### 一、多胞胎 NEC 患儿的一般资料

纳入早产儿 NEC 共 234 例,包括单胎 155 例,多胞胎 79 例(其中双胞胎 75 例,三胞胎 4 例)。75 例双胞胎 NEC 患儿平均胎龄 31.60 周,出生体重 1 476.51 g,男 49 例、女 26 例,Bell 分期Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ期分别为 35 例、21 例和 19 例,需要手术治疗 18 例。有 3 对双胞胎同时患有 NEC,Ⅰ期 4 例、Ⅱ期 2 例,均采用保守治疗。

### 二、单胎/多胞胎 NEC 患儿临床资料比较

与单胎 NEC 患儿相比,多胞胎 NEC 患儿出生体质量较低,剖宫产率较高,采用辅助生殖技术比例较高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。而在胎龄,男女性别比例、1 min Apgar 评分、5 min Apgar 评分、母亲年龄、母亲妊娠期并发症、合并症、出现 NEC 症状时间,出现症状前 48 h 内血白细胞计数、中性粒细胞计数、血红蛋白、血小板计数、C 反应蛋白、血气分析 pH 值、严重酸中毒、Bell 分期、手术比例、手术患儿肠穿孔发生率、术中所见病变范围(局灶型、多灶型、全肠道型)、术后并发症发生比例、住院期间死亡率等方面,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。详见表 1、表 2。

### 三、出生顺序对双胞胎 NEC 患儿的影响

双胎之大/双胎之小两组 NEC 患儿在性别比例、出生体质量、胎龄、1 min Apgar 评分和 5 min Apgar 评分、采用辅助生殖技术、母亲年龄、患儿合并症、出现 NEC 症状时间、出现症状前 48 h 内外周血白细胞计数、中性粒细胞计数、血红蛋白量、血小板计数、血气分析 pH 值、Bell 分期、手术/保守治疗、并发症发生率及住院期间死亡率方面比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。C 组和 D 组 NEC 患儿母亲妊娠期均无并发症。C 组患儿中手术 4 例,术中证实为多灶型 2 例、全肠道型 2 例。详见表 3。

### 四、出生体质量对双胞胎 NEC 患儿的影响

双胞胎 NEC 患儿共 75 例,出生体质量大的为双胎之重(E 组)20 例,出生体质量小的为双胎之轻

表 1 单胎/多胞胎 NEC 患儿基本情况和实验室检查结果的比较

Table 1 Comparing demographic profiles and laboratory results between single birth and multiple birth groups						
组别	出生体质量 ( $\bar{x} \pm s$ , g)	性别 (男/女,例)	胎龄 ( $\bar{x} \pm s$ ,周)	剖宫产 [例(%)]	母亲妊娠期并发症 [例(%)]	合并症 [例(%)]
A 组( $n=155$ )	1 618.77 $\pm$ 481.30	99/56	31.29 $\pm$ 2.64	84(54.2)	48(31.0)	72(47.7)
B 组( $n=79$ )	14 79.34 $\pm$ 376.88	53/26	31.55 $\pm$ 2.49	65(82.3)	22(27.8)	39(49.4)
$t/\chi^2/Z$ 值	$t=2.430$	$\chi^2=0.238$	$t=-0.743$	$\chi^2=17.845$	$\chi^2=0.243$	$\chi^2=0.059$
$P$ 值	0.016	0.626	0.458	<0.001	0.654	0.808
出现症状前 48 h 内实验室检查结果						
组别	白细胞 [ $M(Q_1, Q_3)$ , $\times 10^9/L$ ]	中性粒细胞 [ $M(Q_1, Q_3)$ , $\times 10^9/L$ ]	血红蛋白 ( $\bar{x} \pm s$ , g/L)	血小板 ( $\bar{x} \pm s$ , $\times 10^9/L$ )	CRP [ $M(Q_1, Q_3)$ , mg/L]	pH ( $\bar{x} \pm s$ )
A 组( $n=155$ )	11.70(8.18,14.88)	4.58(3.05,7.26)	148.54 $\pm$ 35.70	290.65 $\pm$ 116.99	5.00(2.00,6.50)	7.37 $\pm$ 0.09
B 组( $n=79$ )	9.47(6.96,13.61)	3.56(2.32,5.81)	139.91 $\pm$ 37.45	301.27 $\pm$ 138.38	5.00(2.00,7.00)	7.36 $\pm$ 0.09
$t/\chi^2/Z$ 值	$Z=-2.150$	$Z=-2.212$	$t=1.447$	$t=-0.520$	$Z=-0.043$	$t=0.679$
$P$ 值	0.032	0.027	0.150	0.604	0.966	0.499

注 NEC:坏死性小肠结肠炎; CRP:C 反应蛋白; A 组:单胎组; B 组:多胎组

表 2 单胎/多胞胎 NEC 患儿临床资料、治疗和结果的比较

Table 2 Comparing clinical data, treatments and outcomes between single birth and multiple birth groups					
组别	出现 NEC 症状时间 [ $M(Q_1, Q_3)$ , d ]	Bell 分期 ( I 期/Ⅱ + Ⅲ 期,例)	手术治疗 [ 例( % ) ]	肠穿孔 [ 例( % ) ]	
A 组( $n=155$ )	13( 9, 24 )	77/78	34( 21. 9 )	24( 70. 6 )	
B 组( $n=79$ )	18( 11, 26 )	35/55	19( 24. 1 )	14( 77. 8 )	
$\chi^2/Z$ 值	$Z= -1. 819$	$\chi^2=0. 606$	$\chi^2=0. 134$	$\chi^2=0. 052$	
$P$ 值	0. 069	0. 436	0. 715	0. 820	
组别	病变范围[ 例( % ) ]			术后并发症 [ 例( % ) ]	死亡 [ 例( % ) ]
	局灶型	多灶型	全肠道型		
A 组( $n=155$ )	8( 23. 5 )	20( 58. 8 )	6( 17. 6 )	28( 82. 4 )	15( 9. 7 )
B 组( $n=79$ )	4( 22. 2 )	9( 50. 0 )	5( 27. 8 )	15( 78. 9 )	7( 8. 9 )
$\chi^2/Z$ 值	$\chi^2=0. 744$			$\chi^2=0. 000$	$\chi^2=0. 041$
$P$ 值	0. 689			1. 000	0. 840

注 NEC:坏死性小肠结肠炎; A 组:单胎组; B 组:多胎组

表 3 顺产双胎之大/小组 NEC 患儿临床资料比较

Table 3 Comparing clinical data between primary birth and secondary birth of vaginal delivery twins								
组别	出生体质量 [ $M(Q_1, Q_3)$ , g]	性别 (男/女,例)	胎龄 ( $\bar{x} \pm s$ ,周)	合并症 [例(%)]	出现症状前 48 h 内实验室检查结果			
					白细胞 [ $M(Q_1, Q_3)$ , $\times 10^9/L$ ]	中性粒细胞 [ $M(Q_1, Q_3)$ , $\times 10^9/L$ ]	血红蛋白 ( $\bar{x} \pm s$ , g/L)	
C 组( $n=9$ )	1 360.00 (1 190.00,1 445.00)	6/3	28.76 $\pm$ 1.51	8(88.9)	12.87 (5.78,16.89)	5.57 (1.48,7.09)	125.88 $\pm$ 28.69	
D 组( $n=4$ )	980.00 (896.25,1307.50)	3/1	28.36 $\pm$ 2.07	4 (100.0)	11.35 (7.07,26.38)	3.45 (1.97,15.67)	136.75 $\pm$ 32.15	
$t/\chi^2/Z$ 值	$Z=-1.556$	/	$t=0.402$	/	$Z=-0.341$	$Z=-0.171$	$t=-0.597$	
$P$ 值	0.148	1.000	0.696	1.000	0.808	0.933	0.564	
组别	出现症状前 48 h 内实验室检查结果			出现 NEC 症状时间 ( $\bar{x} \pm s$ , d)	Bell 分期 (I 期/II 期+III 期, 例)	手术治疗 [例(%)]	并发症 [例(%)]	死亡 [例(%)]
	血小板 ( $\bar{x} \pm s$ , $\times 10^9/L$ )	CRP [ $M(Q_1, Q_3)$ , mg/L]	pH ( $\bar{x} \pm s$ )					
C 组( $n=9$ )	359.13 $\pm$ 132.16	1.50 (1.00,2.75)	7.29 $\pm$ 0.08	19.44 $\pm$ 6.93	1/8	4(44.4)	8(88.9)	4(44.4)
D 组( $n=4$ )	201.25 $\pm$ 65.31	5.00 (5.00,11.75)	7.40 $\pm$ 0.07	16.50 $\pm$ 1.29	1/3	0	2(50)	0
$t/\chi^2/Z$ 值	$t=2.218$	$Z=-2.094$	$t=-2.118$	$t=1.228$	/	/	/	/
$P$ 值	0.051	0.048	0.072	0.250	1.000	0.228	0.203	0.228

注 NEC:坏死性小肠结肠炎; CRP:C 反应蛋白; C 组:双胎之大组; D 组:双胎之小组; “/”代表采用 Fisher 精确概率法



(F 组)45 例, 双胎体质量相同 3 例, 同胞另一胎出生体质量不详的 NEC 患儿 7 例。E 和 F 两组 NEC 患儿在出生体质量、出现症状前 48 h 内外周血白细胞计数、术中所见病变范围、术后并发症等方面差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。与 E 组相比, F 组 NEC 患儿中全肠道型占比较高, 术后并发症明显增多, 但患儿死亡率并未增加。

两组 NEC 患儿在性别比例、胎龄、1 min Apgar 评分和 5 min Apgar 评分、剖宫产率, 采用辅助生殖技术、母亲年龄、出现 NEC 症状时间、出现症状前 48 h 内中性粒细胞数、血小板数、血红蛋白量、C 反应蛋白、血气分析 pH 值、严重酸中毒、Bell 分期、手术比例、肠穿孔和住院期间死亡率等方面比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。详见表 4 和表 5。

发生双胎输血综合征 (twin-to-twin transfusion

syndrome, TTTS) 的双胎 NEC 早产儿 5 例, 其中属于双胎之轻组 2 例、同胞另一胎出生体质量不详组 3 例。5 例临床资料如下: 胎龄分别为  $35^{+4}$  周、 $31^{+4}$  周、32 周、 $30^{+6}$  周和  $33^{+3}$  周; 出生体质量分别为 1 800 g、1 405 g、1 530 g、1 180 g 和 1 435 g; Bell 分期分别为 III B、I B、I A、II B 和 I A 期。1 例因腹部 X 线平片提示气腹接受手术治疗, 术中发现远端回肠坏死穿孔, 切除坏死肠管后行回肠双腔造瘘, 术后出现短肠综合征; 4 例接受保守治疗。5 例均存活。

五、发育不一致对双胞胎 NEC 患儿的影响

双胞胎 NEC 患儿中发育一致组 (concordant twin, CT, G 组) 42 例, 发育不一致组 (discordant twin, DT, H 组) 26 例, 同胞另一胎出生体质量不详的 NEC 患儿 7 例。发育不一致组中出生体质量大的为 DT 之重 (I 组) 5 例, 出生体质量小的为 DT 之轻 (J 组) 21 例。与 G 组相比, J 组的 NEC 患儿胎龄

表 4 双胎之重/双胎之轻 NEC 患儿基本情况和实验室检查结果比较

Table 4 Comparing demographic profiles and laboratory results between higher birth weight and lower birth weight of twins

组别	出生体质量 ( $\bar{x} \pm s$ , g)	性别 (男/女, 例)	胎龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 周)	剖宫产 [例(%)]	母亲妊娠期并发症 [例(%)]	合并症 [例(%)]
E 组 ( $n=20$ )	1 677.65 $\pm$ 458.23	13/7	31.40 $\pm$ 3.04	17(85.0)	8(40.0)	10(50.0)
F 组 ( $n=45$ )	1 382.89 $\pm$ 300.81	29/16	31.68 $\pm$ 2.30	37(82.2)	12 (26.7)	28(62.2)
$t/\chi^2/Z$ 值	$t=2.635$	$\chi^2=0.002$	$t=-0.413$	$\chi^2=0.000$	$\chi^2=1.156$	$\chi^2=0.852$
$P$ 值	0.019	0.966	0.681	1.000	0.282	0.356

  

出现症状前 48 h 内实验室检查结果						
组别	白细胞 ( $\bar{x} \pm s$ , $\times 10^9/L$ )	中性粒细胞 [ $M(Q_1, Q_3)$ , $\times 10^9/L$ ]	血红蛋白 ( $\bar{x} \pm s$ , g/L)	血小板 ( $\bar{x} \pm s$ , $\times 10^9/L$ )	CRP [ $M(Q_1, Q_3)$ , mg/L]	pH ( $\bar{x} \pm s$ )
E 组 ( $n=20$ )	12.31 $\pm$ 4.22	4.58 (2.34, 7.39)	142.00 $\pm$ 34.33	309.42 $\pm$ 141.97	4.50 (1.25, 14.75)	7.39 $\pm$ 0.09
F 组 ( $n=45$ )	9.13 $\pm$ 4.01	3.50 (2.28, 5.34)	139.42 $\pm$ 40.37	298.67 $\pm$ 142.16	5.00 (2.00, 6.75)	7.35 $\pm$ 0.07
$t/\chi^2/Z$ 值	$t=2.351$	$Z=-0.964$	$t=0.199$	$t=0.227$	$Z=-0.462$	$t=1.134$
$P$ 值	0.023	0.335	0.843	0.821	0.644	0.266

注 NEC: 坏死性小肠结肠炎; CRP: C 反应蛋白; E 组: 双胎之重组; F 组: 双胎之轻组

表 5 双胎之重/双胎之轻组 NEC 患儿临床资料、治疗和结果比较

Table 5 Comparing clinical data, treatments and outcomes between higher birth weight and lower birth weight of twins

组别	出现 NEC 症状时间 ( $\bar{x} \pm s$ , d)	Bell 分期 (I 期/II + III 期, 例)	手术治疗 [例(%)]	肠穿孔 [例(%)]
E 组 ( $n=20$ )	19.60 $\pm$ 10.71	8/12	7(35.0)	4(57.1)
F 组 ( $n=45$ )	17.96 $\pm$ 11.35	21/24	11(24.4)	9(90.0)
$t/\chi^2$ 值	$t=0.548$	$\chi^2=0.249$	$\chi^2=0.770$	/
$P$ 值	0.585	0.618	0.380	0.250

  

组别	病变范围 [例(%)]			术后并发症 [例(%)]	死亡 [例(%)]
	局灶型	多灶型	全肠道型		
E 组 ( $n=20$ )	0	7(100.0)	0	3(42.9)	0
F 组 ( $n=45$ )	4(40.0)	2(20.0)	4(40.0)	11(100.0)	7(15.6)
$t/\chi^2$ 值	$\chi^2=9.607$			/	/
$P$ 值	0.002			0.011	0.090

注 NEC: 坏死性小肠结肠炎; E 组: 双胎之重组; F 组: 双胎之轻组; “/”: 采用 Fisher 精确概率法

较大,剖宫产比例较高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。但是各组 NEC 患儿在出生体质量、性别分布、母亲妊娠期并发症、合并症、出现 NEC 症状时间、出现症状前 48 h 内血白细胞计数、中性粒细胞

计数、血红蛋白量、血小板计数、C 反应蛋白和血气分析 pH 值、Bell 分期、手术比例、肠穿孔、术后并发症和住院期间死亡率等方面比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。详见表 6、表 7。

表 6 双胎发育一致和发育不一致 NEC 患儿基本情况和实验室检查结果比较  
Table 6 Comparing demographic profiles and laboratory results between CT and DT groups

组别	出生体质量 ( $\bar{x} \pm s$ , g)	性别(男/女,例)	胎龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 周)	剖宫产 [例(%)]	母亲妊娠期并发症 [例(%)]	合并症 [例(%)]
G 组( $n=42$ )	1 509.12 $\pm$ 359.04	28/14	30.95 $\pm$ 2.44	30(71.4)	11(26.2)	26(61.9)
I 组( $n=5$ )	1 697.00 $\pm$ 647.97	2/3	30.97 $\pm$ 3.21	5(100.0)	3(60.0)	3(60.0)
J 组( $n=21$ )	1 315.95 $\pm$ 294.77	14/7	32.71 $\pm$ 2.30	20(95.2)	7(33.3)	12(57.1)
$F/H$ 值	$F=3.052$	/	$F=3.733$	/	/	/
$P$ 值	0.054	0.513	0.029	0.028	0.245	0.924
$P_1$ 值	0.845	0.336	1.000	0.309	0.148	1.000
$P_2$ 值	0.157	1.000	0.027	0.045	0.554	0.716
$P_3$ 值	0.121	0.340	0.479	1.000	0.340	1.000

  

组别	出现症状前 48 h 内实验室检查结果					
	白细胞 ( $\bar{x} \pm s$ , $\times 10^9/L$ )	中性粒细胞 ( $\bar{x} \pm s$ , $\times 10^9/L$ )	血红蛋白 ( $\bar{x} \pm s$ , g/L)	血小板 ( $\bar{x} \pm s$ , $\times 10^9/L$ )	CRP [ $M(Q_1, Q_3)$ , mg/L]	pH ( $\bar{x} \pm s$ )
G 组( $n=42$ )	10.82 $\pm$ 5.24	4.54 $\pm$ 3.43	131.33 $\pm$ 32.60	318.15 $\pm$ 139.56	5.00 (2.00, 5.50)	7.36 $\pm$ 0.93
I 组( $n=45$ )	16.21 $\pm$ 1.39	8.28 $\pm$ 1.72	168.33 $\pm$ 24.03	230.33 $\pm$ 50.65	5.00(2.00, 18.00)	-
J 组( $n=42$ )	7.68 $\pm$ 3.60	3.50 $\pm$ 2.59	157.50 $\pm$ 45.29	250.71 $\pm$ 154.29	5.00 (1.75, 20.25)	7.34 $\pm$ 0.71
$F/H$ 值	$F=0.186$	$F=2.854$	$F=2.115$	$F=1.444$	$H=0.768$	$F=0.537$
$P$ 值	0.723	0.068	0.076	0.246	0.681	0.470
$P_1$ 值	0.153	0.132	0.292	0.924	NA	NA
$P_2$ 值	0.105	0.560	0.085	0.423	0.681	0.470
$P_3$ 值	0.045	0.055	1.000	1.000	NA	NA

注 NEC:坏死性小肠结肠炎; CRP:C 反应蛋白; G 组:双胎发育一致组; I 组:双胎发育不一致之重组; J 组:双胎发育不一致之轻组;  $P_1$ :G 组比 I 组;  $P_2$ :G 组比 J 组;  $P_3$ :I 组比 J 组; NA:未进行统计;  $^a$ : 3 例 CRP 数值; -:无数据; “/”代表采用 Fisher 精确概率法

表 7 双胎发育一致和发育不一致 NEC 患儿临床资料、治疗和结果的比较  
Table 7 Comparing clinical data, treatments and outcomes between CT and DT groups

组别	出现 NEC 症状时间 ( $\bar{x} \pm s$ , d)	Bell 分期 (I 期/II 期+III 期, 例)	手术治疗 [例(%)]	肠穿孔 [例(%)]
G 组( $n=42$ )	19.00 $\pm$ 8.89	19/23	9(21.4)	6(66.7)
I 组( $n=5$ )	20.80 $\pm$ 11.19	2/3	2(40.0)	1(50.0)
J 组( $n=21$ )	16.48 $\pm$ 14.27	9/12	7(33.3)	7(100.0)
$F$ 值	0.505	/	/	/
$P$ 值	0.606	1.000	0.422	0.170
$P_1$	1.000	1.000	0.578	1.000
$P_2$	1.000	0.858	0.306	0.213
$P_3$	1.000	1.000	1.000	0.222

  

组别	病变范围[例(%)]			术后并发症 [例(%)]	死亡 [例(%)]
	局灶型	多灶型	全肠道型		
G 组( $n=42$ )	2(22.2)	5(55.6)	2(22.2)	6(66.7)	3(7.1)
I 组( $n=5$ )	0	2(100.0)	0	1(50.0)	0
J 组( $n=21$ )	2(28.6)	2(28.6)	3(42.9)	7(100.0)	4(19.0)
$F$ 值	/	/	/	/	/
$P$ 值		0.649		0.170	0.256
$P_1$		1.000		1.000	1.000
$P_2$		0.572		0.213	0.209
$P_3$		0.444		0.222	0.555

注 NEC:坏死性小肠结肠炎; G 组:双胎发育一致组; I 组:双胎发育不一致之重组; J 组:双胎发育不一致之轻组;  $P_1$ :G 组比 I 组;  $P_2$ :G 组比 J 组;  $P_3$ :I 组比 J 组; “/”代表采用 Fisher 精确概率法

## 六、三胞胎 NEC 患儿临床资料

三胞胎 NEC 患儿共 4 例,胎龄分别为 31<sup>+5</sup>周、31 周、33<sup>+3</sup>周、28<sup>+1</sup>周;出生体质量分别为 1 680 g、1 380 g、2 100 g 和 970 g;Bell 分期为 II B、II B、III A 和 III B 期。2 例发病前配方奶喂养,2 例发病前捐赠母乳喂养,其中采用捐赠母乳喂养的患儿出现 NEC 临床症状的时间较晚(22 d 和 52 d)。3 例接受保守治疗。1 例因临床症状持续恶化行手术探查,发现肠管病变范围广泛,留置腹腔引流管,术后发生败血症。4 例均存活。

## 讨 论

NEC 的病因和发病机制十分复杂,多数研究者认为是多因素共同作用的结果,目前认为 NEC 的危险因素包括早产、低出生体质量、喂养不当、肠道未成熟、肠道菌群失调、过度自噬等<sup>[9-11]</sup>。由于辅助生殖技术的发展和生育年龄的推迟,高龄产妇、多胎妊娠的比例显著增加,随着母亲年龄增加,早产儿、低出生体质量儿比例增加,围产期胎儿死亡率增高<sup>[4,12]</sup>。多胎妊娠产妇采用辅助生殖技术比例较高,说明辅助生殖技术与多胎妊娠相关。早产会影响胎儿的体质量增长和生长发育,多胎妊娠引起早产的可能性是单胎妊娠的 6 倍,多胎妊娠 32 周前分娩的可能性是单胎妊娠的 13 倍。除此之外,多胎妊娠的胎儿易发生宫内生长受限<sup>[6]</sup>。我国的一项多中心研究显示,NEC 的总体发病率约为 3.3%,并随着胎龄和体重的增加而下降<sup>[13]</sup>。本研究中多胞胎 NEC 患儿的出生体质量明显小于单胎,单胎/多胞胎 NEC 患儿的平均胎龄均在 31 周左右,说明单位时间内多胞胎 NEC 患儿体重增长速度慢于单胎,发育较单胎差。单胎/多胞胎 NEC 患儿 Apgar 评分、手术比例、术中所见病变范围、术后并发症发生率、住院期间死亡率均无差异,可能是因为多胞胎患儿的母亲产前接受了较完整的孕期保健,胎儿出生前后选择医疗水平较高的医院,受到产科医师和新生儿科医师的高度重视和密切观察有关。

本研究根据顺产情况下的双胞胎出生顺序,将双胞胎分为双胎之大组和双胎之小组。两组之间各临床指标差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),但有研究发现双胞胎中先出生的新生儿更易患 NEC,推测可能是因为分娩时,母体释放能明显引起血管痉挛的催产素和肾上腺素,对胎儿肠壁的完整性产生影响,但在分析时并未区分双胞胎是否为顺产<sup>[14]</sup>。

而另一研究发现自然分娩时,双胎之小组的 NEC 发病率高于双胎之大组,而分娩方式为剖宫产时,出生顺序与 NEC 发生率并无关联。推测可能是因为自然分娩时,第一胎出生后胎盘部分早剥,其中血流减少,子宫收缩减弱,导致第二胎宫内缺氧<sup>[15]</sup>。而在本研究中,由于自然分娩例数较少,并不能说明出生顺序与 NEC 发病严重程度及预后有关。

现已研究证明,出生体质量与 NEC 发病率有关。一项有关外科 NEC 的研究表明,与正常出生体质量相比,低出生体质量儿( $< 2\,500\text{ g}$ )对呼吸支持的需求更高,但其疾病严重程度、肠道病变范围、手术操作和术后并发症发生率均无差异<sup>[16]</sup>。本研究探讨双胞胎出生体质量的大小是否与 NEC 临床表现的严重程度及预后相关,发现双胞胎中出生体质量小的患儿肠穿孔和全肠道型所占比例较高,术后并发症发生率也较高。可能是因为体质量较小的患儿出生后一般情况较差、机体免疫功能和肠道发育更不成熟、肠道屏障功能和肠道免疫调节功能更差,在应对外界刺激或者喂养不当时更容易发生异常的过度炎症反应,引起抗炎和促炎介质平衡失调,导致肠道屏障功能受损,组织水肿、缺血、缺氧。组织损伤又会触发炎症反应,导致恶性循环,进一步加重肠道损伤<sup>[10,17]</sup>。但是两组在出现 NEC 症状时间、疾病严重程度和住院期间死亡率等方面无明显差异。

双胎输血综合征(twin-to-twin transfusion syndrome, TTTS)是单绒毛膜双胎妊娠最严重的并发症之一,导致围产期胎儿死亡率和发病率增高,TTTS 双胞胎中供体的存活率(60%)低于受体(70%)<sup>[18]</sup>。本研究中发生 TTTS 的双胎 NEC 早产儿 5 例,病例 1 病情最重(Bell 分期为 III B),发生肠穿孔,肠管病变范围为局灶型,术后随访患儿发生短肠综合征,在一定程度上影响患儿的生活质量。所以对于有 TTTS 病史的 NEC 患儿需要密切观察,早期诊断,及早干预。

为了进一步探究 DT 出生体质量对 NEC 临床诊治的影响,将双胎 NEC 患儿以出生时体质量差 $\geq 20\%$ 为标准分为 CT 与 DT 组,其中 DT 组进一步分为 DT 之重组与 DT 之轻组。结果显示 NEC 主要发生在 DT 中出生体质量小的早产儿(约 80%),但 DT 之重组与 DT 之轻组的 1 min 和 5 min Apgar 评分、NEC 症状出现时间、出现症状前 48 h 内实验室检查结果无差异。因此对发育不一致的双胞胎(尤其是出生体质量小的早产儿)需要密切观察、早期识别 NEC 临床症状,同时需要选取合适的手术时机与手

术方式,尽力减少术后并发症的发生,比如通过对降钙素原、白介素 6、C 反应蛋白进行联合监测,对手术时机选择具有一定的指导意义。

本研究中三胞胎 NEC 患儿 4 例,并对其临床基本资料、发病前喂养方式、Bell 分期、是否手术与结局进行总结,因例数太少,尚无法进行统计学分析。研究证实,多胎妊娠与早产相关,三胞胎中早产占 40%~60%<sup>[19-20]</sup>。本研究中 4 例三胞胎 NEC 患儿均为早产儿,其中 2 例为极低体重出生儿,1 例进行了手术,4 例全部存活。有关三胞胎 NEC 的发病率是否与单胎、双胞胎不同,还需要收集更多病例进行分析。

综上所述,多胞胎 NEC 患儿手术比例、病变累及范围、术后并发症和住院期间死亡率均未明显上升,Bell 分期无明显改变。出生体质量对双胞胎 NEC 患儿的肠管病变范围和术后并发症有影响。出生顺序和发育不一致对双胞胎 NEC 患儿疾病严重程度和生存率无明显影响。

**利益冲突** 所有作者声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 文献检索为种庆奇、王志茹、张洪斌,论文调查设计为吕志宝、徐伟珏、刘江斌、盛庆丰,数据收集为种庆奇、王志茹,论文结果撰写为种庆奇、王志茹、张洪斌、盛庆丰,论文讨论和修改为种庆奇、张洪斌、盛庆丰

## 参 考 文 献

- [1] Neu J, Walker WA. Necrotizing enterocolitis[J]. N Engl J Med, 2011, 364(3): 255-264. DOI: 10.1056/NEJMr1005408.
- [2] Neu J. Necrotizing enterocolitis: the future[J]. Neonatology, 2020, 117(2): 240-244. DOI: 10.1159/000506866.
- [3] Alsaid A, Islam N, Thalib L. Global incidence of necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis[J]. BMC Pediatr, 2020, 20(1): 344. DOI: 10.1186/s12887-020-02231-5.
- [4] Wennberg AL, Opdahl S, Bergh C, et al. Effect of maternal age on maternal and neonatal outcomes after assisted reproductive technology[J]. Fertil Steril, 2016, 106(5): 1142-1149. e14. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.06.021.
- [5] Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJK. Three decades of twin births in the United States, 1980-2009[J]. NCHS Data Brief, 2012, 80: 1-8.
- [6] Multifetal gestations: twin, triplet, and higher-order multifetal pregnancies; ACOG practice bulletin, number 231[J]. Obstet Gynecol, 2021, 137(6): e145-e162. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004397.
- [7] Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria[J]. Pediatr Clin North Am, 1986, 33(1): 179-201. DOI: 10.1016/s0031-3955(16)34975-6.
- [8] Appleton C, Pinto L, Centeno M, et al. Near term twin pregnancy: clinical relevance of weight discordance at birth[J]. J Perinat Med, 2007, 35(1): 62-66. DOI: 10.1515/JPM.2007.009.
- [9] Berkhout DJC, Klaassen P, Niemarkt HJ, et al. Risk factors for necrotizing enterocolitis: a prospective multicenter case-control study[J]. Neonatology, 2018, 114(3): 277-284. DOI: 10.1159/000489677.
- [10] Chen LP, Lyu ZB, Gao ZM, et al. Human  $\beta$ -defensin-3 reduces excessive autophagy in intestinal epithelial cells and in experimental necrotizing enterocolitis[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 19890. DOI: 10.1038/s41598-019-56535-3.
- [11] 吕志宝, 盛庆丰. 新生儿坏死性小肠结肠炎的病因与诊治研究进展[J]. 临床小儿外科杂志, 2019, 18(5): 352-355. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2019.05.003.  
Lyu ZB, Sheng QF. Research advances in the etiologies, diagnoses and treatments of neonatal necrotizing enterocolitis[J]. J Clin Ped Sur, 2019, 18(5): 352-355. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2019.05.003.
- [12] Santana DS, Cecatti JG, Surita FG, et al. Maternal and perinatal outcomes and factors associated with twin pregnancies among preterm births: evidence from the Brazilian multicenter study on preterm birth (EMIP)[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2020, 149(2): 184-191. DOI: 10.1002/ijgo.13107.
- [13] Cao XC, Zhang L, Jiang SY, et al. Epidemiology of necrotizing enterocolitis in preterm infants in China: a multicenter cohort study from 2015 to 2018[J]. J Pediatr Surg, 2022, 57(3): 382-386. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2021.05.014.
- [14] Burjonrappa SC, Shea B, Goorah D. NEC in twin pregnancies: incidence and outcomes[J]. J Neonatal Surg, 2014, 3(4): 45.
- [15] 苏朋俊, 耿耿, 乔奇, 等. 双胞胎早产儿坏死性小肠结肠炎临床特点分析[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2021, 36(19): 1484-1487. DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20200318-00447.  
Su PJ, Ji GF, Qiao Q, et al. Clinical characteristics of necrotizing enterocolitis in premature twins[J]. Chin J Appl Clin Pediatr, 2021, 36(19): 1484-1487. DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20200318-00447.
- [16] Sheng QF, Lyu ZB, Xu WJ, et al. Short-term surgical outcomes of preterm infants with necrotizing enterocolitis: a single-center experience[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(30): e4379. DOI: 10.1097/MD.00000000000004379.
- [17] Duchon J, Barbian ME, Denning PW. Necrotizing enterocolitis[J]. Clin Perinatol, 2021, 48(2): 229-250. DOI: 10.1016/j.clp.2021.03.002.
- [18] Gheorghe CP, Boring N, Mann L, et al. Neonatal outcomes and maternal characteristics in monochorionic diamniotic twin pregnancies: uncomplicated versus twin-to-twin transfusion syndrome survivors after fetoscopic laser surgery[J]. Fetal Diagn Ther, 2020, 47(2): 165-170. DOI: 10.1159/000500858.
- [19] Committee on Practice Bulletins-Obstetrics, Society for Maternal-Fetal Medicine. Practice bulletin No. 169: multifetal gestations: twin, triplet, and higher-order multifetal pregnancies[J]. Obstet Gynecol, 2016, 128(4): e131-e146. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001709.
- [20] Heino A, Gissler M, Hindori-Mohangoo AD, et al. Variations in multiple birth rates and impact on perinatal outcomes in Europe[J]. PLoS One, 2016, 11(3): e0149252. DOI: 10.1371/journal.pone.0149252.

(收稿日期: 2022-04-14)

**本文引用格式:** 种庆奇, 王志茹, 吕志宝, 等. 多胞胎对早产儿坏死性小肠结肠炎的影响[J]. 临床小儿外科杂志, 2024, 23(5): 405-412. DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202204050-002.

**Citing this article as:** Chong QQ, Wang ZR, Lyu ZB, et al. Effects of multiple births upon the severity and outcomes of preterm infants with necrotizing enterocolitis[J]. J Clin Ped Sur, 2024, 23(5): 405-412. DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202204050-002.