

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2018.12.002

论著·临床研究

新生儿坏死性小肠结肠炎患儿的远期预后

林慧佳 施丽萍 杜立中

(浙江大学医学院附属儿童医院新生儿重症监护病房, 浙江 杭州 310053)

[摘要] **目的** 了解新生儿坏死性小肠结肠炎(NEC)患儿的远期预后。**方法** 将2014年12月至2016年9月存活出院的83例NEC早产儿分为手术组($n=57$)和非手术组($n=26$)。手术组Ⅰ期、Ⅱ期、Ⅲ期NEC患儿分别有0、33、24例,非手术组分别有7、19、0例。对患儿出院后体格发育、神经系统发育等情况进行随访分析。**结果** 83例患儿随访结束时平均纠正年龄为 21 ± 6 个月。31例(37%)体重落后,其中手术组体重落后率高于非手术组($P<0.05$);22例(27%)身长落后;14例(17%)头围落后。运动发育落后/发育障碍患儿共18例(22%),其中手术组发生率高于非手术组(28% vs 8%, $P<0.05$)。共有5例(6%)患儿诊断为脑瘫,其中手术组4例,非手术组1例。**结论** NEC会影响患儿的远期体格发育及神经系统发育等,尤其对病情严重需接受手术治疗的患儿影响更大,应对NEC患儿进行长期随访。

[中国当代儿科杂志, 2018, 20(12): 985-989]

[关键词] 坏死性小肠结肠炎;随访;预后;早产儿

Long-term prognosis of neonates with necrotizing enterocolitis

LIN Hui-Jia, SHI Li-Ping, DU Li-Zhong. Department of Neonatal Intensive Care Unit, Children's Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310053, China (Du L-Z, Email: dulizhong@zju.edu.cn)

Abstract: Objective To investigate the long-term prognosis of neonates with necrotizing enterocolitis (NEC). **Methods** A total of 83 preterm infants with NEC who survived and were discharged between December 2014 and September 2016 were enrolled and divided into surgery group ($n=57$) and non-surgery group ($n=26$). There were 0, 33 and 24 cases of stage I, II and III NEC respectively in the surgery group and 7, 19 and 0 cases respectively in the non-surgery group. The physical development and neurodevelopmental outcomes of the infants were followed up after discharge. **Results** Of the 83 infants, the mean corrected age at the end of follow-up was 21 ± 6 months. Of the 83 infants, 31 (37%) had subnormal body weight, and the surgery group had a higher rate of subnormal body weight than the non-surgery group ($P<0.05$). Twenty-two infants (27%) had subnormal body length and 14 children (17%) had subnormal head circumference among the 83 infants. Eighteen infants (22%) had motor developmental delay/developmental disorders, and the surgery group had a higher incidence rate of the disorders than the non-surgery group (28% vs 8%; $P<0.05$). Five infants (6%) were diagnosed with cerebral palsy, among whom 4 were in the surgery group and 1 was in the non-surgery group. **Conclusions** Long-term physical development and neurodevelopmental outcomes may be adversely affected in neonates with NEC, in particular in those with severe conditions who need surgical treatment, suggesting that long-term follow-up should be performed for neonates with NEC. [Chin J Contemp Pediatr, 2018, 20(12): 985-989]

Key words: Necrotizing enterocolitis; Follow-up; Prognosis; Preterm infant

坏死性小肠结肠炎(necrotizing enterocolitis, NEC)是新生儿最常见的消化系统急症,90%以上的NEC发生于早产儿,以腹胀、呕吐、血便或休克为主要临床表现,是新生儿重症监护病房

(NICU)早产儿的主要死亡原因之一^[1]。NEC的治疗主要包括药物治疗和手术治疗。有研究显示,20%~60%的患儿需要接受手术治疗^[2]。国外研究报告,NEC存活出院的患儿,常伴有术后并发症

[收稿日期] 2018-07-12; [接受日期] 2018-09-22

[接受日期] 2017年浙江省医药卫生科技计划项目(2017KY432)。

[作者简介] 林慧佳,女,硕士,副主任医师。

[通信作者] 杜立中,男,主任医师,教授。

以及中枢神经系统发育异常等后遗症^[3],但目前国内缺乏对 NEC 患儿长期随访的资料。本研究通过调查 NEC 患儿在出院后的生长发育、神经系统发育及严重合并症等发生情况,对 NEC 患儿的远期预后进行评估,并对随访结果进行分析。

1 资料与方法

1.1 研究对象

研究对象为 2014 年 12 月至 2016 年 9 月期间,在我院治愈存活出院的 NEC 早产儿患者。

NEC 诊断标准及分期按照《诸福棠实用儿科学》^[1]以及 Bell 等^[4]分期标准,排除资料不完整及先天性消化道畸形患儿。按照住院期间是否行手术治疗,分为手术组和非手术组。

1.2 住院情况的收集

收集两组患儿住院期间的基本情况,包括出生体重、胎龄、性别、住院时间、NEC 分期等。

1.3 随访方法及远期预后资料收集

NEC 患儿出院后在我院或当地医院早产儿随访门诊、康复门诊或营养门诊等进行长期随访。随访的常规时间点为纠正年龄 44 周、3 月龄、6 月龄、9 月龄、12 月龄、18 月龄。门诊随访的内容主要包括生长发育和神经系统发育状况。纠正年龄 8 月龄以下者采用 Alberta 婴儿运动量表进行神经发育评估,而 8 月龄以上者采用 Bayley 婴幼儿发育量表进行神经发育评估。生长发育指标由新生儿科医师监测,神经系统发育评估则由康复科医师完成。

本研究随访的时间截止点为 2017 年 10 月 31 日。设计随访表格,对所有患儿进行电话随访,内容包括生长发育指标、运动和康复训练情况,以及纠正年龄 1 岁内再住院所患疾病及次数、术后并发症及其他并发症、排便情况等。

1.4 诊断标准

患儿门诊随访期间生长标准采用 2006 年 WHO 生长标准与生长曲线^[5],以体重、身长、头围数值低于均值的两个标准差诊断为体格发育落后。

出院后并发症主要包括支气管肺发育不良(BPD)、胃肠外营养相关性胆汁淤积(PNAC)、视网膜病变(ROP)、动脉导管开放(PDA)、佝偻病^[6]。排便情况异常定义为大便性状及次数改

变,呈稀便、水样便、黏液便或脓血便,次数较平常增多。短肠综合征定义为:由于小肠大部分切除、旷置或先天性短肠等,导致小肠吸收能力受限,无法满足正常生长发育需求需要肠外营养支持 42 d 以上^[7]。

神经发育预后评定分为运动发育落后、发育障碍和脑性瘫痪。运动发育落后及发育障碍的诊断标准参照文献^[8-9]。脑性瘫痪(简称“脑瘫”)的确认由康复科医生按照 2015 年发布的中国脑性瘫痪康复指南诊断标准进行诊断^[10]。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 16.0 统计软件进行数据处理与分析。正态分布的计量资料采用均值 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用成组 *t* 检验;计数资料采用频数及百分率(%)表示,两组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率检验。非正态分布的资料采用中位数及范围表示,两组间比较采用非参数 Kruskal-Wallis 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

2014 年 12 月至 2016 年 9 月期间,我院诊断为 NEC 的早产儿共 110 例,其中 18 例死亡,存活出院的患儿共有 92 例,院内存活率为 83.6%。出院后 8 例因联系方式及住址变更等原因失访,共随访到 84 例。其中 1 例出院后死亡,因此对存活的 83 例进行了电话随访。8 例患儿在当地医院进行随访评估,其余患儿在我院门诊进行定期评估。

出院后死亡的该例患儿在住院期间接受了手术治疗,出院后 4 月龄时因“腹腔间隙综合征、休克、多脏器功能衰竭”而死亡。

出院后存活的 83 例患儿中,57 例住院期间接受了手术治疗(手术组);26 例未接受手术治疗(非手术组)。患儿平均出生胎龄为 31.2 ± 2.4 周;平均出生体重为 1647 ± 455 g;男孩 52 例,女孩 31 例。患儿随访结束时平均纠正年龄为 21 ± 6 个月(范围:12~32 个月)。两组间出生胎龄、体重、性别比及随访纠正年龄差异均无统计学意义,但手术组住院时间更长,且 NEC III 期患儿占 42%,非手术组无 NEC III 期患儿,两组间 NEC II 期患儿比例差异无统计学意义(表 1)。

表1 两组患儿一般情况的比较

组别	例数	胎龄 ($\bar{x} \pm s$, 周)	出生体重 ($\bar{x} \pm s$, g)	男孩 [例(%)]	住院时间 ($\bar{x} \pm s$, d)	纠正年龄 ($\bar{x} \pm s$, 月)	NEC分期[例(%)]		
							I期	II期	III期
手术组	57	31.2 ± 2.4	1655 ± 451	34(60)	47 ± 22	21 ± 6	0(0)	33(58)	24(42)
非手术组	26	31.0 ± 2.4	1632 ± 474	18(69)	35 ± 22	19 ± 5	7(27)	19(73)	0(0)
t/χ^2 值		0.436	0.213	0.701	2.343	1.761	—	1.759	—
P 值		0.664	0.832	0.403	0.022	0.082	—	0.185	—

2.2 体格发育情况

83例患儿中, 31例(37%)体重落后, 22例(27%)身长落后, 14例(17%)头围落后。手术组和非手术组患儿比较显示, 手术组体重落后率高于非手术组(表2)。但手术组和非手术组中NEC II期患儿比较, 体重落后率[36%(12/33) vs 26%(5/19)]差异无统计学意义($\chi^2=0.553$, $P=0.457$)。

表2 两组患儿体格发育落后率的比较 [例(%)]

组别	例数	体重落后	头围落后	身长落后
手术组	57	26(46)	11(19)	17(30)
非手术组	26	5(19)	3(12)	5(19)
χ^2 值		5.312	0.767	1.029
P 值		0.021	0.381	0.310

2.3 神经系统发育情况

83例患儿中, 运动发育落后及发育障碍患儿共18例(22%), 其中手术组发生率高于非手术组(表3)。共有5例(6%)患儿诊断为脑瘫, 其中手术组4例, 非手术组1例, 两组脑瘫发生率的比较差异无统计学意义(表3)。随访过程中, 未发现视觉及听觉障碍的患儿。

表3 两组患儿神经系统发育随访结果的比较 [例(%)]

组别	例数	运动落后/发育障碍	脑性瘫痪*
手术组	57	16(28)	4(7)
非手术组	26	2(8)	1(4)
χ^2 值		4.366	—
P 值		0.037	1.000

注: *采用Fisher精确概率法进行检验。

2.4 出院后并发症等情况

手术组和非手术组两组患儿出院后BPD、ROP、PDA及佝偻病的发生率差异均无统计学意义(表4)。但手术组有5例发生了PNAC, 3例发生了短肠综合征, 而非手术组无此类患者。5例PNAC患儿在随访截止点肝功能均恢复正常。3例短肠综合征患儿第1次造瘘术后近端肠管长度分别为50、60、60cm; 造瘘回纳术时间点分别为第1次术后6周、14周、10个月, 回纳肠管后保留长度分别为50、120、120cm。3例短肠综合征患儿均存在营养不良, 体格发育落后; 应用静脉营养时间分别为10、3、10个月; 至随访截止点均已脱离静脉营养支持。

83例患儿中, 46例(55%)在纠正年龄1岁内再次住院治疗, 其中手术组29例, 非手术组有17例。再次住院主要原因为肺炎、肠炎, 或因斜疝等行手术治疗。83例患儿中位住院次数为1次(范围0~4次), 其中手术组和非手术组两组间住院次数的比较差异无统计学意义(表4)。

患儿纠正年龄1岁内, 部分患儿出现排便异常, 以大便稀、次数多为主。共17例(20%)患儿出现排便异常, 且手术组发生率高于非手术组(表4)。

表4 两组患儿并发症等随访结果的比较

组别	例数	短肠综合征 [例(%)]	BPD [例(%)]	PNAC [例(%)]	ROP* [例(%)]	PDA* [例(%)]	佝偻病* [例(%)]	1岁内再住院次数 [中位数(范围)]	1岁内排便异常 [例(%)]
手术组	57	3(5)	3(5)	5(9)	3(5)	1(2)	1(2)	1(0~4)	16(28)
非手术组	26	0(0)	4(15)	0(0)	1(4)	1(4)	1(4)	1(0~3)	1(4)
χ^2 值		—	0.009	—	—	—	—	0.664	6.433
P值		—	0.923	—	1.000	0.531	0.531	0.507	0.011

注: [BPD] 支气管肺发育不良; [PNAC] 胃肠外营养相关性胆汁淤积; [ROP] 早产儿视网膜病变; [PDA] 动脉导管未闭。* 采用 Fisher 精确概率法进行检验。

3 讨论

近年来,随着围产及新生儿监护技术的提高,越来越多的早产儿得以救治,这也使 NEC 潜在的发病人群增加。美国研究报道,出生体重 <1500 g 的早产儿 NEC 发生率为 5%~15%,病死率为 20%~30%^[11]。我国 2011 年多中心调查结果显示,极低出生体重儿 NEC 发生率为 5.8%^[12]。本研究结果显示,我院 NEC 院内存活率为 83.6%,比我院 2001~2010 年的 NEC 短期存活率提高^[13]。

NEC 不仅影响早产儿短期预后,对远期体格发育及神经系统发育等均有影响。本研究对 NEC 患儿远期预后进行了随访,包括出院后并发症发生情况及体格发育、神经系统发育状况等。本研究结果显示,出院后 BPD、PDA、ROP 的发生率及再次住院率等手术组和非手术组之间的比较无明显差异,但手术组患儿出院后部分患儿出现了 PNAC 及短肠综合征等并发症。PNAC 的发生考虑与早产、感染、手术、禁食、静脉营养液的毒性损伤等因素相关,但预后良好^[14],本组并发 PNAC 的随访患儿的肝功能均恢复了正常。3 例短肠综合征的患儿第 1 次术后肠管长度为 50~60 cm,其中 1 例在造瘘回纳术后肠管并无明显延长,并且均存在营养不良,造成了生长发育受限,1 例最终诊断为脑瘫。NEC 是新生儿期短肠综合征的主要原因^[15]。国外研究表明,早期的营养状况可影响远期的智力发育,可能原因是营养不良影响了脑容量的增长^[16]。因此,对于肠管大部分切除及短肠综合征的患儿,应该予以重点关注。

20 世纪末,国外学者已开始对 NEC 的远期预后进行研究。在体格发育方面, Walsh 等^[17]发现,患有 NEC 的极低出生体重儿在纠正年龄 20 个月时存在生长发育落后,并且与 NEC 的严重程度相

关; NEC III 期患儿比 NEC II 期患儿存在更高的体重落后率和头围落后率。Salhab 等^[18]发现,38% 的 NEC 患儿在纠正年龄 18.4 个月时存在身材矮小。还有研究表明,纠正年龄 18~22 个月时, NEC 手术患儿比药物治疗患儿发生体重、身长、头围落后的比例高^[19]。本研究结果也表明,部分 NEC 患儿生长发育落后,且手术患儿体重落后率高于非手术组,这与国外的研究相符^[19],但本研究并未发现两组身长和头围的差异。而在神经系统发育方面,德国的 Sonntag 等^[20]研究表明,随访 1992~1996 年间的 NEC 患儿,在纠正年龄 12 及 20 个月时, NEC 患儿较非 NEC 患儿神经系统发育明显落后。Dilli 等^[21]将 2007~2009 年间诊断为 NEC 的 20 名极低出生体重儿与 40 名同期出生同胎龄的无 NEC 者进行了配对研究,在纠正年龄 18~24 个月时,两组间的体重、身长、头围无显著性差异,但 NEC 组的智力发展指数及精神运动发展指数均低于对照组。Rees 等^[22]的报道表明,45% 的 NEC 患儿发生神经系统发育落后,且比非 NEC 的同胎龄同日龄的患儿脑瘫、视觉、认知、心理障碍的风险程度更高。同时其研究也认为,接受手术治疗的 NEC 患儿较药物治疗的患儿神经系统预后更差。本组病例中,22% 的患儿随访中发现有运动发育落后/发育障碍,6% 的患儿诊断为脑瘫,其中手术组运动发育落后/发育障碍的发生率高于非手术组。这提示 NEC 可造成患儿神经系统发育落后,且与患儿病情严重程度有关。目前为止, NEC 造成神经系统发育落后的原因并不十分明确,可能与以下因素相关^[23-24]: (1) NEC 发生时的低灌注影响脑灌注; (2) 休克、酸中毒以及发绀引起缺氧缺血性脑病; (3) 肠坏死或穿孔引起的炎症反应及脓毒性休克,导致细胞因子的释放,是引起脑室周围白质软化症的原因之一; (4) 营养不

良导致代谢分解和阻碍早期的脑发育及神经分化;

(5) 持续的黏膜损伤以致基本营养物质的吸收不良, 比如微量元素等。

综上, NEC 会影响患儿的远期体格发育及神经系统发育等, 对于存活出院的 NEC 早产儿, 尤其是接受手术治疗的患儿, 应对其进行长期随访, 包括体格发育及神经发育等方面, 以便及时发现问题, 尽早干预治疗。

[参 考 文 献]

- [1] 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学 [M]. 第 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 475-477.
- [2] 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.
- [3] Neu J, Walker WA. Necrotizing enterocolitis[J]. N Engl J Med, 2011, 364(3): 255-264.
- [4] Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging[J]. Ann Surg, 1978, 187(1): 1-7.
- [5] WHO. WHO Child Growth Standards: methods and development[EB/OL]. [2018-06-10]. <http://www.who.int/childgrowth/standards>.
- [6] Cloherty JP, Eichenwald EC, Hansen AR, et al. Manual of Neonatal Care[M]. 7th ed. Philadelphia: Little, Brown and Company, 2012: 762-766.
- [7] 中国短肠综合征治疗协作组. 中国短肠综合征诊疗共识 (2016 年版) [J]. 中华医学杂志, 2017, 97(8): 569-576.
- [8] 刘振寰, 戴淑凤. 儿童运动发育迟缓康复训练图谱 [M]. 第 7 版. 北京: 北京大学医学出版社, 2007: 7-9.
- [9] 唐久来. 常见中枢性运动发育落后 / 障碍的规范化诊断 [J]. 中国儿童保健杂志, 2013, 21(7): 673-675.
- [10] 唐久来, 秦炯, 邹丽萍, 等. 中国脑性瘫痪康复指南 (2015): 第一部分 [J]. 中国康复医学杂志, 2015, 30(7): 747-754.
- [11] Fitzgibbons SC, Ching Y, Yu D, et al. Mortality of necrotizing enterocolitis expressed by birth weight categories[J]. J Pediatr Surg, 2009, 44(6): 1072-1075.
- [12] Lin HJ, Du LZ, Ma XL, et al. Mortality and morbidity of extremely low birth weight infants in the mainland of China: a multi-center study[J]. Chin Med J (Engl), 2015, 128(20): 2743-2750.
- [13] 林慧佳, 马晓路, 施丽萍, 等. 危重评分预测新生儿坏死性小肠结肠炎预后 62 例回顾分析 [J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(5): 326-330.
- [14] 王陈红, 施丽萍, 吴秀静, 等. 早产儿胃肠外营养相关性胆汁淤积症的临床特征 [J]. 中华儿科杂志, 2011, 49(3): 199-202.
- [15] Petty JK, Ziegler MM. Operative strategies for necrotizing enterocolitis: the prevention and treatment of short-bowel syndrome[J]. Semin Pediatr Surg, 2005, 14(3): 191-198.
- [16] Lawlor DA, Batty GD, Morton SM, et al. Early life predictors of childhood intelligence: evidence from the Aberdeen children of the 1950s study[J]. J Epidemiol Community Health, 2005, 59(8): 656-663.
- [17] Walsh MC, Kliegman RM, Hack M. Severity of necrotizing enterocolitis: influence on outcome at 2 years of age[J]. Pediatrics, 1989, 84(5): 808-814.
- [18] Salhab WA, Periman JM, Sliver L, et al. Necrotizing enterocolitis and neurodevelopmental outcome in extremely low birth weight infants <1 000 g[J]. J Perinatol, 2004, 24(9): 534-540.
- [19] Hintz SR, Kendrick DE, Stoll BJ, et al. Neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants after necrotizing enterocolitis[J]. Pediatrics, 2005, 115(3): 696-703.
- [20] Sonntag J, Grimmer I, Scholz T, et al. Growth and neurodevelopmental outcome of very low birthweight infants with necrotizing enterocolitis[J]. Acta Paediatr, 2000, 89(5): 528-532.
- [21] Dilli D, Eras Z, Özkan Ulu H, et al. Does necrotizing enterocolitis affect growth and neurodevelopmental outcome in very low birth weight infants?[J]. Pediatr Surg Int, 2012, 28(5): 471-476.
- [22] Rees CM, Pierro A, Eaton S. Neurodevelopmental outcomes of neonates with medically and surgically treated necrotizing enterocolitis[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2007, 92(3): F193-F198.
- [23] Arnold M, Moore SW, Sidler D, et al. Long-term outcome of surgically managed necrotizing enterocolitis in a developing country[J]. Pediatr Surg Int, 2010, 26(4): 355-360.
- [24] Schulzke SM, Deshpande GC, Patole SK. Neurodevelopmental outcomes of very low-birth-weight infants with necrotizing enterocolitis: a systematic review of observational studies[J]. Arch Pediatr Adolesc Med, 2007, 161(6): 583-590.

(本文编辑: 邓芳明)