

极/超低出生体重早产儿早发型坏死性小肠结肠炎临床特征和危险因素分析

余增渊 许淑静 孙慧清 李明超 邢珊 程萍 张宏博 王颖颖 杨子久

(郑州大学附属儿童医院早产儿重症监护室, 河南郑州 450018)

[摘要] **目的** 探讨极/超低出生体重早产儿早发型坏死性小肠结肠炎(necrotizing enterocolitis, NEC)的临床特征及危险因素。**方法** 回顾性分析2014年1月—2021年12月郑州大学附属儿童医院收治的194例极/超低出生体重早产儿NEC病例的临床资料。按照NEC发病时间不同分为早发型(<14日龄发病, $n=62$)及晚发型两组(≥ 14 日龄发病, $n=132$), 比较两组围生期情况、临床特征、实验室检查结果、临床结局等。选择与这些NEC早产儿同期住院的, 且胎龄和出生体重与之相近的非NEC患儿62例为对照组。采用多因素logistic回归分析探讨早发型NEC发生的危险因素。**结果** 早发型组1 min Apgar评分 ≤ 3 分、Ⅲ期NEC、手术干预治疗和脑室内出血 ≥ 3 级的患儿比例高于晚发型组($P<0.05$)。早发型组呼吸暂停、发热或体温不升的患儿比例高于晚发型组($P<0.05$)。多因素logistic回归分析显示, 喂养不耐受、血培养阳性的早发型败血症、重度贫血和有血流动力学意义的动脉导管未闭是极/超低出生体重早产儿早发型NEC发生的独立危险因素($P<0.05$)。**结论** 极/超低出生体重早产儿早发型NEC病情较晚发型NEC更严重; 患有喂养不耐受、血培养阳性的早发型败血症、重度贫血或有血流动力学意义的动脉导管未闭患儿发生早发型NEC的风险较高。 [中国当代儿科杂志, 2023, 25 (2): 147-152]

[关键词] 坏死性小肠结肠炎; 危险因素; 极低出生体重儿; 超低出生体重儿

Clinical characteristics and risk factors for early-onset necrotizing enterocolitis in preterm infants with very/extremely low birth weight

YU Zeng-Yuan, XU Shu-Jing, SUN Hui-Qing, LI Ming-Chao, XING Shan, CHENG Ping, ZHANG Hong-Bo, WANG Ying-Ying, YANG Zi-Jiu. Preterm Neonatal Intensive Care Unit, Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou 450018, China (Xu S-J, Email: xushujing1@163.com)

Abstract: Objective To investigate the clinical characteristics and risk factors for early-onset necrotizing enterocolitis (NEC) in preterm infants with very/extremely low birth weight (VLBW/ELBW). **Methods** A retrospective analysis was performed on the medical data of 194 VLBW/ELBW preterm infants with NEC who were admitted to Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University from January 2014 to December 2021. These infants were divided into early-onset group (onset in the first two weeks of life; $n=62$) and late-onset group (onset two weeks after birth; $n=132$) based on their onset time. The two groups were compared in terms of perinatal conditions, clinical characteristics, laboratory examination results, and clinical outcomes. Sixty-two non-NEC infants with similar gestational age and birth weight who were hospitalized at the same period as these NEC preterm infants were selected as the control group. The risk factors for the development of early-onset NEC were identified using multivariate logistic regression analysis. **Results** Compared with the late-onset group, the early-onset group had significantly higher proportions of infants with 1-minute Apgar score ≤ 3 , stage III NEC, surgical intervention, grade ≥ 3 intraventricular hemorrhage, apnea, and fever or hypothermia ($P<0.05$). The multivariate logistic regression analysis showed that feeding intolerance, blood culture-positive early-onset sepsis, severe anemia, and hemodynamically significant patent ductus arteriosus were independent risk factors for the development of early-onset NEC in VLBW/ELBW preterm infants

[收稿日期] 2022-08-17; [接受日期] 2022-12-14

[基金项目] 河南省医学科技攻关项目(2018020655)。

[作者简介] 余增渊, 男, 硕士, 副主任医师。

[通信作者] 许淑静, 女, 副主任医师。Email: xushujing1@163.com。

($P<0.05$). **Conclusions** VLBW/ELBW preterm infants with early-onset NEC have more severe conditions compared with those with late-onset NEC. Neonates with feeding intolerance, blood culture-positive early-onset sepsis, severe anemia, or hemodynamically significant patent ductus arteriosus have a higher risk of early-onset NEC.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2023, 25(2): 147-152]

Key words: Necrotizing enterocolitis; Risk factor; Very low birth weight infant; Extremely low birth weight infant

新生儿坏死性小肠结肠炎 (necrotizing enterocolitis, NEC) 是新生儿期常见的严重胃肠道急症, 严重者可有全消化道壁坏死或穿孔, 在新生儿中发生率为2%~5%, 病死率为10%~50%, 在极/超低出生体重 (very/extremely low birth weight, VLBW/ELBW) 早产儿中发生率为5%~10%, 病死率高达32%, 约25%的存活者有远期后遗症^[1-3]。Sharma等^[4]报道, 85% NEC发生于胎龄 ≤ 32 周或VLBW/ELBW早产儿中, 且早产儿NEC发病时间较足月儿晚。张素娥等^[5]发现胎龄 < 28 周早产儿NEC平均发病日龄为37 d, 甘馨等^[6]发现, 胎龄 ≤ 32 周、低出生体重早产儿NEC发病时间为生后17~24 d。或许是由于VLBW/ELBW早产儿NEC在生后2周内发病者较少的缘故, 目前对于生后2周内发病的VLBW/ELBW早产儿NEC的研究极为有限。本研究通过对比分析VLBW/ELBW早产儿早发型和晚发型NEC相关临床和实验室检查特征, 并对早发型NEC的危险因素进行分析, 为临床早期诊断和针对性防治NEC提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性选取2014年1月—2021年12月在郑州大学附属儿童医院诊治的VLBW/ELBW早产儿NEC病例作为研究对象。纳入标准: (1) 出生体重 $< 1\,500$ g; (2) 入院日龄0~28 d; (3) NEC依据Bell分期在Ⅱ期及以上^[7]。排除标准: (1) 合并先天性疾病 (如消化道畸形、严重先天性心脏病、染色体异常、遗传代谢病等); (2) 围生期及住院治疗资料不完整; (3) 放弃治疗自动出院。参考Yee等^[8]的标准, 发病日龄 < 14 d者定义为早发型NEC, ≥ 14 d者定义为晚发型NEC。采用1:1配对原则, 选择郑州大学附属儿童医院同期收治的非NEC患儿62例为早发型NEC的对照组。入选标准: 与早发型NEC组出生体重和胎龄相近的早产儿, 排除合并先天性疾病 (如消化道畸形、严重先天性心脏病、染色体异常、遗传代谢病等) 患儿。本研究已通过郑州大学附属儿童医院伦理委员会

审查 (伦20211126)。

1.2 资料收集

收集研究对象的临床资料, 包括: (1) 出生情况: 出生体重、胎龄、出生时有无窒息、出生方式、性别、是否为小于胎龄儿、是否多胎等; (2) 孕母围生期情况: 是否有妊娠高血压、妊娠糖尿病、胎膜早破, 是否产前使用糖皮质激素等; (3) NEC发病前患病情况及治疗情况: 是否患新生儿呼吸窘迫综合征、有血流动力学意义的动脉导管未闭 (hemodynamically significant patent ductus arteriosus, hs-PDA)、早发型败血症、重度贫血, 是否给予气管插管、抗生素使用、红细胞输注、血管活性药物输注、手术干预、有创机械通气等; (4) NEC发病前喂养情况: 是否有喂养不耐受、开奶时间、奶源、加奶速度; (5) NEC并发症及预后: 支气管肺发育不良 (bronchopulmonary dysplasia, BPD)、脑室旁白质软化 (periventricular leukomalacia, PVL)、Ⅲ期及以上早产儿视网膜病 (retinopathy of prematurity, ROP)、脑室内出血 (intraventricular hemorrhage, IVH) 发生情况及病死率。收集的早发型NEC的对照组的基本资料为与之匹配的NEC患儿发病日龄之前的资料。

1.3 相关名词定义说明

早产儿重度贫血的诊断根据Hb浓度、出生后日龄和呼吸支持情况^[9]。生后7 d以内的患儿, 有呼吸支持者Hb < 115 g/L, 无呼吸支持者Hb < 110 g/L, 判断为重度贫血; 生后7~ < 14 d的患儿, 有呼吸支持者Hb < 100 g/L, 无呼吸支持者Hb < 85 g/L, 判断为重度贫血。BPD、ROP、PVL、IVH、hs-PDA、败血症等新生儿疾病的诊断标准均参考第5版《实用新生儿学》^[10]。

1.4 统计学分析

采用SPSS 19.0统计软件进行数据分析。对符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用两样本 t 检验; 对不符合正态分布的计量资料以中位数 (四分位数间距) [$M (P_{25}, P_{75})$] 表示, 组间比较采用Wilcoxon秩和检验。计数资料以例数和百分率 (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验或校正 χ^2 检验。采用多因素logistic

回归模型分析早发型 NEC 发生的危险因素。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 基本资料

最终纳入符合研究的 VLBW/ELBW 早产儿 NEC 194 例，其中早发型组 62 例 (32.0%)，晚发型组 132 例 (68.0%)。男婴 110 例，女婴 84 例；出生体重 ($1\,160 \pm 137$) g；胎龄 (28.4 ± 1.4) 周；发病中位日龄 20 (8, 26) d。小于胎龄儿 35 例 (18.0%)。出生后 1 min Apgar 评分 ≤ 3 分 18 例 (9.3%)。阴道分娩 92 例 (47.4%)，胎膜早破 ≥ 18 h 42 例 (21.6%)，妊娠高血压 35 例 (18.0%)，妊娠糖尿病 22 例 (11.3%)，产前使用糖皮质激素 82 例 (42.3%)。NEC II 期 114 例 (58.8%)，NEC III 期 80 例 (41.2%)。手术治疗 63 例 (32.5%)。并发症：ROP $\geq$ III 期 58 例 (29.9%)，BPD 92 例 (47.4%)，PVL 50 例 (25.8%)，IVH ≥ 3 级 79 例 (40.7%)。中位住院时间为 63 (58, 70) d。住院期间病死 46 例 (23.7%)。

2.2 早发型组与晚发型组基本特征的比较

早发型组出生后 1 min Apgar 评分 ≤ 3 分的患儿比例高于晚发型组，早发型组发病日龄低于晚发型组，差异均有统计学意义 (均 $P<0.05$)。两组患儿其余基本特征的比较差异无统计学意义 (均 $P>0.05$)。见表 1。

2.3 早发型组与晚发型组临床特征与实验室检查结果的比较

早发型组 III 期 NEC 的发生比例和手术干预治疗的比例均高于晚发型组，差异有统计学意义 (均 $P<0.05$)。呼吸暂停、发热或体温不升在早发型组中更多见 ($P<0.05$)，腹胀和呕吐在晚发型组中更多见 ($P<0.05$)。早发型组有 25 例于 NEC 后发生败血症，血培养阳性 6 例，腹水培养阳性 4 例，共培养出病原菌菌株 12 例。晚发型组有 58 例于 NEC 后发生败血症，血培养阳性 12 例，腹水培养阳性 8 例，共培养出病原菌菌株 23 例。两组培养菌株中最常见的均为肺炎克雷伯菌，其次为肠球菌属。见表 2。

2.4 早发型组与晚发型组临床结局的比较

早发型组 IVH ≥ 3 级的患儿比例高于晚发型组

($P<0.05$)；两组 ROP $\geq$ III 期、BPD、PVL 患儿比例及住院期间病死率的比较差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$)。见表 3。

2.5 早发型 NEC 危险因素的单因素分析

早发型组出生后 1 min Apgar 评分 ≤ 3 分、hs-PDA、早发型败血症 (血培养阳性)、喂养不耐受、血管活性药物输注、红细胞输注、重度贫血的比例均高于对照组，差异有统计学意义 (均 $P<0.05$)，见表 4。

2.6 早发型 NEC 危险因素的多因素 logistic 回归分析

以是否发生早发型 NEC 为因变量，将以上单因素分析具有统计学意义的指标作为自变量，进行多因素 logistic 回归分析，结果显示喂养不耐受、早发型败血症 (血培养阳性)、重度贫血和 hs-PDA 是极/超低出生体重早产儿早发型 NEC 发生的独立危险因素 (均 $P<0.05$)，见表 5。

表 1 早发型组与晚发型组基本特征的比较

变量	晚发型组 (n=132)	早发型组 (n=62)	$t/Z/\chi^2$ 值	P 值
一般特征				
胎龄 ($\bar{x} \pm s$, 周)	28.5 ± 1.5	28.3 ± 1.6	0.571	0.569
出生体重 ($\bar{x} \pm s$, g)	$1\,176 \pm 184$	$1\,132 \pm 180$	1.573	0.117
男婴 [n(%)]	72(54.5)	38(61.3)	0.782	0.377
小于胎龄儿 [n(%)]	25(18.9)	10(16.1)	0.225	0.635
出生后 1 min Apgar 评分 ≤ 3 分 [n(%)]	8(6.1)	10(16.1)	5.080	0.024
发病日龄 [$M(P_{25}, P_{75})$, d]	25(21, 31)	8(7, 10)	34.879	<0.001
喂养方式 [n(%)]				
未开奶	14(10.6)	8(12.9)	0.221	0.638
母乳喂养	49(37.1)	25(40.3)	0.183	0.669
配方奶或混合喂养	69(52.3)	29(46.8)	0.510	0.475
围生期因素 [n(%)]				
阴道分娩	60(45.5)	32(51.6)	0.642	0.423
产前使用糖皮质激素	57(43.2)	25(40.3)	0.141	0.707
妊娠高血压	25(18.9)	10(16.1)	0.225	0.635
妊娠糖尿病	14(10.6)	8(12.9)	0.221	0.638
胎膜早破 ≥ 18 h	26(19.7)	16(25.8)	0.928	0.335

表 2 早发型组与晚发型组临床特征与
实验室检查结果的比较

变量	晚发型组 (n=132)	早发型组 (n=62)	Z/ χ^2 值	P 值
Ⅲ期 NEC [n(%)]	45(34.1)	35(56.5)	8.704	0.003
手术治疗 [n(%)]	35(26.5)	28(45.2)	6.689	0.010
住院时间 [$M(P_{25}, P_{75})$, d]	63(65, 70)	64(52, 71)	1.454	0.146
需有创通气支持 [n(%)]	65(49.2)	40(64.5)	2.119	0.146
NEC 起病症状 [n(%)]				
腹胀	125(94.7)	52(83.9)	6.184	0.013
呕吐	55(41.7)	12(19.4)	9.289	0.002
血便	50(37.9)	18(29.0)	1.450	0.228
呼吸暂停	43(32.6)	30(48.4)	4.494	0.034
发热或体温不升	36(27.3)	28(45.2)	6.107	0.013
并发败血症 [n(%)]	58(43.9)	25(40.3)	0.225	0.635
并发败血症患儿病原菌 分布 [n(%)]				
肺炎克雷伯菌	11(8.3)	6(9.7)	0.095	0.758
肠球菌属	6(4.5)	3(4.8)	0.008	0.928
大肠埃希菌	3(2.3)	2(3.2)	0.153	0.696
凝固酶阴性葡萄球菌	3(2.3)	1(1.6)	0.091	0.763
NEC 确诊时实验室检查 [n(%)]				
动脉血气分析 pH<7.2	41(31.1)	16(25.8)	0.561	0.454
动脉血气分析 HCO_3^- <20 mmol/L	58(43.9)	24(38.7)	0.473	0.492
白细胞计数 $>30 \times 10^9/\text{L}$	35(26.5)	14(22.6)	0.346	0.556
白细胞计数 $<3 \times 10^9/\text{L}$	43(32.6)	18(29.0)	0.246	0.620
血小板计数 $<100 \times 10^9/\text{L}$	78(59.1)	40(64.5)	0.521	0.470

注：[NEC] 坏死性小肠结肠炎。

表 3 早发型组与晚发型组临床结局的比较 [n (%)]

变量	晚发型组 (n=132)	早发型组 (n=62)	χ^2 值	P 值
ROP≥Ⅲ期	36(27.3)	22(35.5)	1.357	0.244
BPD	65(49.2)	27(43.5)	0.549	0.459
PVL	32(24.2)	18(29.0)	0.506	0.477
IVH≥3 级	45(34.1)	34(54.8)	7.523	0.006
住院期间死亡	30(22.7)	16(25.8)	0.221	0.638

注：[ROP] 早产儿视网膜膜病；[BPD] 支气管肺发育不良；
[PVL] 脑室旁白质软化；[IVH] 脑室内出血。

表 4 早发型 NEC 危险因素的单因素分析

变量	对照组 (n=62)	早发型组 (n=62)	t/χ^2 值	P 值
胎龄 ($\bar{x} \pm s$, 周)	28.1 $\pm$ 1.3	28.3 $\pm$ 1.6	1.350	0.179
出生体重 ($\bar{x} \pm s$, g)	1 194 $\pm$ 168	1 132 $\pm$ 180	1.752	0.082
男婴 [n(%)]	42(68)	38(61)	0.564	0.453
双胞胎或多胎 [n(%)]	3(5)	4(6)	0.151	0.697
小于胎龄儿 [n(%)]	13(21)	10(16)	0.480	0.488
1 min Apgar 评分 $\leq$ 3 分 [n(%)]	3(5)	10(16)	4.211	0.040
5 min Apgar 评分 $\leq$ 3 分 [n(%)]	1(2)	4(6)	1.876	0.171
hs-PDA [n(%)]	11(18)	24(39)	6.727	0.009
阴道分娩 [n(%)]	28(45)	32(52)	0.517	0.472
产前使用糖皮质激素 [n(%)]	30(48)	25(40)	0.817	0.366
母亲绒毛膜羊膜炎 [n(%)]	11(18)	8(13)	0.559	0.455
胎膜早破 $\geq$ 18 h [n(%)]	12(19)	16(26)	0.738	0.390
早发型败血症 (血培养 阳性)* [n(%)]	2(3)	11(18)	6.960	0.008
生后呼吸窘迫综合征 [n(%)]	60(97)	56(90)	2.138	0.144
出生时气管插管 [n(%)]	37(60)	32(52)	0.817	0.366
有创机械通气比例 [n(%)]	39(63)	40(65)	1.747	0.189
有创机械通气时间 [$M(P_{25}, P_{75})$, d]	6(5, 7)	7(5, 8)	0.504	0.480
发病前抗生素使用 [n(%)]	55(89)	60(97)	2.955	0.084
抗生素使用时间 [$M(P_{25}, P_{75})$, d]	5(3, 6)	6(4, 8)	3.081	0.082
喂养方式 [n(%)]				
母乳喂养	35(56)	25(40)	3.229	0.072
配方奶喂养	12(19)	11(18)	0.053	0.817
混合喂养	14(23)	18(29)	0.674	0.412
开奶时间 [$M(P_{25}, P_{75})$, h]	24(19, 28)	25(22, 43)	1.557	0.119
平均加奶速度 [$\bar{x} \pm s$, mL/(kg·d)]	10.0 $\pm$ 3.3	9.6 $\pm$ 2.9	1.747	0.189
喂养不耐受 [n(%)]	40(65)	52(84)	6.065	0.014
血管活性药物输注 [n(%)]	7(11)	18(29)	6.062	0.014
红细胞输注 [n(%)]	14(23)	26(42)	5.314	0.021
重度贫血 [n(%)]	8(13)	23(37)	9.677	0.002

注：[hs-PDA] 有血流动力学意义的动脉导管未闭；[NEC] 坏死性小肠结肠炎。*对照组血培养检出大肠埃希菌阳性和中间葡萄球菌阳性各 1 例，早发型组检出大肠埃希菌阳性 7 例，无乳链球菌阳性 3 例，李斯特菌阳性 1 例。

表 5 早发型 NEC 危险因素的多因素 logistic 回归分析

变量	<i>B</i>	<i>SE</i>	Wald χ^2	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
常数项	-2.068	0.518	15.956	<0.001	0.126	
喂养不耐受	1.416	0.519	7.457	0.006	4.121	1.491~11.387
早发型败血症（血培养阳性）	2.223	0.929	5.720	0.017	9.232	1.494~57.058
重度贫血	2.288	0.925	6.120	0.013	9.850	1.608~60.322
hs-PDA	1.088	0.488	4.976	0.026	2.968	1.141~7.721

注：[hs-PDA] 有血流动力学意义的动脉导管未闭；[NEC] 坏死性小肠结肠炎。各变量均为二分类变量。

3 讨论

本研究显示，VLBW/ELBW 早产儿早发型 NEC 占 32.0%，中位发病日龄为 8 d，晚发型 NEC 中位发病日龄为 25 d。Yee 等^[8]统计了加拿大 25 个新生儿重症监护中心 16 669 例胎龄<33 周早产儿，发现早发型 NEC 平均发病日龄为 7 d，晚发型 NEC 平均发病日龄为 32 d，早发型 NEC 占 40%，本研究结果与之基本一致。VLBW/ELBW 早产儿 NEC 在生后 2 周内发病者较少，考虑原因为此类患儿胎龄小，胃肠道发育不成熟，早期大多微量喂养，加奶速度慢，生后 2 周内胃肠道负担较低。另外，由于抗生素应用时间和住院时间短，发生肠道耐药菌定植概率小^[11]。

本研究中，早发型 NEC 组Ⅲ期 NEC 和手术治疗比例均高于晚发型组，提示早发型 NEC 病情更严重，进展更迅速。早发型 NEC 发病时日龄小，纠正胎龄低，可能同时存在血流动力学和呼吸不稳定，肠坏死和感染性休克进展迅速，需临床高度关注，及时手术治疗是控制病情恶化的关键措施。有研究表明，NEC 发生时纠正胎龄低是需手术治疗的危险因素^[6]。本研究中，两组患儿的起病症状存在差异。呼吸暂停在早发型组中更多见，可能与早发型 NEC 患儿发病时纠正胎龄低，呼吸中枢发育不完善，多存在呼吸抑制有关。

本研究显示早发型组 IVH≥3 级的患儿比例高于晚发型组。IVH 是早产儿的主要并发症之一，病理生理学机制主要是血流动力学不稳定。IVH 一般发生在早产儿生后 10 d 内，故导致 IVH 的血流动力学不稳定也可能在早发型 NEC 的发展中起作用。本研究显示早发型 NEC 患儿病死率与晚发型患儿比较差异无统计学意义，与 Yee 等^[8]研究结果基本一致。虽然早发型 NEC 患儿病情更严重，但及时的手术治疗可降低病死率。

有研究证实败血症是极早产儿 NEC 的独立危险因素^[12]。本研究多因素分析显示血培养阳性早发型败血症是早发型 NEC 的危险因素（*OR*=9.232，*P*=

0.017）。本研究中的早发型败血症细菌培养主要为大肠埃希菌和无乳链球菌。研究表明，新生儿早发型大肠埃希菌败血症患儿并发症的发生率较晚发型患儿更高，更易发生凝血功能障碍、颅内出血和弥散性血管内凝血，加重血流动力学不稳定和贫血严重程度^[13]。血流动力学不稳定是 VLBW/ELBW 早产儿早发型 NEC 的重要发病机制^[14]。败血症合并贫血是并发 NEC 的独立危险因素^[15]。本研究中，早发型 NEC 患儿贫血严重程度和需输注红细胞的患儿比例均高于对照组。另外，Stafford 等^[16]研究发现，早发型无乳链球菌感染与 NEC 的发病明显相关，认为是无乳链球菌对免疫易感早产儿的宫内影响可能在 NEC 的发病机制中发挥作用。在 VLBW 早产儿中，动脉导管未闭（patent ductus arteriosus，PDA）发生率为 30%，仅 30% PDA 在生后 10 d 内自行关闭，而 hs-PDA 则难以自行关闭。本研究显示，hs-PDA 是早发型 NEC 的危险因素（*OR*=2.968，*P*=0.026）。hs-PDA 主要引起血流动力学不稳定，因其存在大量左向右分流，可引起肺水肿及肠道供血不足，从而导致早产儿 NEC、BPD 等严重合并症的发生。另外，hs-PDA 可引起体循环血量明显降低，消化道血流灌注减少，炎症介质如白细胞介素-6、肿瘤坏死因子等含量增加，这些因素与毒素进入血液促进炎症反应并形成恶性循环。Kordasz 等^[17]研究发现，PDA 是早产儿 NEC Ⅲ期的独立危险因素。本研究中，早发型 NEC 组 NEC Ⅲ期患儿比例高达 56.5%。早产儿喂养不耐受是 NEC 早期常见临床表现。本研究显示，早发型 NEC 组喂养不耐受比例显著高于对照组，为 NEC 发病的独立危险因素（*OR*=4.121，*P*=0.006）。VLBW/ELBW 早产儿肠黏膜通透性高，滞留奶汁产生的毒素易于通过，可引起肠道损伤，而且喂养不耐受致肠内营养进展缓慢，肠内营养相对缺乏可削弱肠黏膜结构完整性^[18]，而使早产儿易患 NEC。本研究发现，重度贫血对早发型 NEC 发病的作用影响最大（*OR*=9.850，*P*=0.013）。一项前瞻性队列研究表明，贫血与肠道损伤相关^[19]。贫血

通过改变巨噬细胞功能,降低紧密连接蛋白ZO-1的表达,增加肠道屏障通透性,导致肠道炎症和损伤,从而增加NEC风险^[20-21]。

综上所述,VLBW/ELBW早产儿早发型NEC病情较晚发型NEC更严重。血培养阳性早发型败血症、hs-PDA、喂养不耐受和重度贫血是VLBW/ELBW早产儿早发型NEC发生的独立危险因素。因此,临床需要早期预防和治疗贫血,及时发现喂养不耐受、hs-PDA,并早期有效干预,重视早发感染,维持血流动力学稳定,以减少或避免早发型NEC的发生。本研究的局限性包括:(1)本研究为单中心、回顾性病例对照研究,样本量少,可能会出现一定程度的选择偏倚;(2)由于本研究样本来源时间跨度较长,早年的诊疗水平和对疾病认识有限,部分潜在的可能影响NEC发生的危险因素数据未能完整保存,如生后血浆白蛋白水平、低血压发生情况等,因此需要多中心、前瞻性试验进一步研究。

[参 考 文 献]

- [1] Jiang S, Yan W, Li S, et al. Mortality and morbidity in infants <34 weeks' gestation in 25 NICUs in China: a prospective cohort study[J]. *Front Pediatr*, 2020, 8: 33. PMID: 32117838. PMCID: PMC7031923. DOI: 10.3389/fped.2020.00033.
- [2] Ree IMC, van 't Oever RM, Jansen L, et al. School performance and behavioral functioning in children after intrauterine transfusions for hemolytic disease of the fetus and newborn[J]. *Early Hum Dev*, 2021, 157: 105381. PMID: 33962361. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2021.105381.
- [3] Jones IH, Hall NJ. Contemporary outcomes for infants with necrotizing enterocolitis—a systematic review[J]. *J Pediatr*, 2020, 220: 86-92.e3. PMID: 31982088. DOI: 10.1016/j.jpeds.2019.11.011.
- [4] Sharma R, Hudak ML. A clinical perspective of necrotizing enterocolitis: past, present, and future[J]. *Clin Perinatol*, 2013, 40(1): 27-51. PMID: 23415262. PMCID: PMC3575605. DOI: 10.1016/j.clp.2012.12.012.
- [5] 张素娥,陈春,杨传忠.超早产儿坏死性小肠结肠炎的临床特点分析[J]. *中国妇幼保健*, 2022, 37(3): 438-443. DOI: 10.19829/j.zgfybj.issn.1001-4411.2022.03.016.
- [6] 甘馨,毛健,李娟.新生儿坏死性小肠结肠炎的临床特点与结局分析[J]. *中国当代儿科杂志*, 2019, 21(10): 1028-1032. PMID: 31642439. PMCID: PMC7389726. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2019.10.014.
- [7] 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. PMID: 413500. PMCID: PMC1396409. DOI: 10.1097/0000658-197801000-00001.
- [8] Yee WH, Soraisham AS, Shah VS, et al. Incidence and timing of presentation of necrotizing enterocolitis in preterm infants[J]. *Pediatrics*, 2012, 129(2): e298-e304. PMID: 22271701. DOI: 10.1542/peds.2011-2022.
- [9] Song J, Dong H, Xu F, et al. The association of severe anemia, red blood cell transfusion and necrotizing enterocolitis in neonates[J]. *PLoS One*, 2021, 16(7): e0254810. PMID: 34283868. PMCID: PMC8291682. DOI: 10.1371/journal.pone.0254810.
- [10] 邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕,等.实用新生儿学[M].5版.北京:人民卫生出版社,2019.
- [11] Niño DF, Sodhi CP, Hackam DJ. Necrotizing enterocolitis: new insights into pathogenesis and mechanisms[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2016, 13(10): 590-600. PMID: 27534694. PMCID: PMC5124124. DOI: 10.1038/nrgastro.2016.119.
- [12] 刘欣,刘利军,蒋海燕,等.预测极早产儿坏死性小肠结肠炎发生风险列线图模型的建立[J]. *中国当代儿科杂志*, 2022, 24(7): 778-785. PMID: 35894193. PMCID: PMC9336614. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2202093.
- [13] 谭冬琼,李禄全.早发型与晚发型大肠埃希菌败血症临床对比分析[J]. *临床儿科杂志*, 2018, 36(7): 510-513. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3606.2018.07.008.
- [14] Yoffe Deri S, Melamed R, Marks K, et al. Early versus late-onset necrotizing enterocolitis in very low birth infants in the neonatal intensive care unit[J]. *Pediatr Surg Int*, 2022, 38(2): 235-240. PMID: 34741644. DOI: 10.1007/s00383-021-05029-3.
- [15] Wang ZL, An Y, He Y, et al. Risk factors of necrotizing enterocolitis in neonates with sepsis: a retrospective case-control study[J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2020, 34: 2058738420963818. PMID: 33016797. PMCID: PMC7543139. DOI: 10.1177/2058738420963818.
- [16] Stafford IA, Rodrigue E, Berra A, et al. The strong correlation between neonatal early-onset Group B Streptococcal disease and necrotizing enterocolitis[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2018, 223: 93-97. PMID: 29501938. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2018.02.024.
- [17] Kordasz M, Racine M, Szavay P, et al. Risk factors for mortality in preterm infants with necrotizing enterocolitis: a retrospective multicenter analysis[J]. *Eur J Pediatr*, 2022, 181(3): 933-939. PMID: 34636956. PMCID: PMC8897343. DOI: 10.1007/s00431-021-04266-x.
- [18] 杨海峰,丁颖,曹传顶,等.双胎配对照早产儿坏死性小肠结肠炎发生危险因素分析[J]. *临床儿科杂志*, 2019, 37(8): 561-565. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3606.2019.08.001.
- [19] Ozcan B, Aydemir O, Isik DU, et al. Severe anemia is associated with intestinal injury in preterm neonates[J]. *Am J Perinatol*, 2020, 37(6): 603-606. PMID: 30947347. DOI: 10.1055/s-0039-1683982.
- [20] Arthur CM, Nalbant D, Feldman HA, et al. Anemia induces gut inflammation and injury in an animal model of preterm infants[J]. *Transfusion*, 2019, 59(4): 1233-1245. PMID: 30897226. PMCID: PMC6525338. DOI: 10.1111/trf.15254.
- [21] MohanKumar K, Namachivayam K, Song T, et al. A murine neonatal model of necrotizing enterocolitis caused by anemia and red blood cell transfusions[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 3494. PMID: 31375667. PMCID: PMC6677753. DOI: 10.1038/s41467-019-11199-5.

(本文编辑: 邓芳明)