DOI:10.7499/j.issn.1008-8830.2013.12.010

新生儿疾病专题

82例新生儿坏死性小肠结肠炎预后危险因素分析

于论 孙斌 缪珀 冯星

(苏州大学附属儿童医院新生儿科, 江苏 苏州 215000)

【摘要】 目的 探讨影响新生儿坏死性小肠结肠炎(NEC)预后的相关危险因素。方法 回顾性分析2008年1月至2012年10月确诊为NEC的82例患儿的临床资料,对可能影响NEC患儿预后的相关因素进行多因素logistic回归分析。结果 82例NEC患儿的治愈率随患儿病情加重而逐渐降低(均 $P<0.05$);早产儿于生后3周及以上发生NEC的比率高于足月儿($P=0.004$)。单因素分析显示NEC患儿的预后与败血症、先天性心脏病、硬肿症、腹膜炎、代谢性酸中毒、低钠血症、白细胞异常、血小板减少、C反应蛋白升高及腹部X片严重异常等因素有关(均 $P<0.05$);进一步logistic回归分析显示先天性心脏病、硬肿症及代谢性酸中毒是影响NEC临床结局的主要危险因素(均 $P<0.05$)。结论 NEC的发病时间与新生儿胎龄有关;多种因素会影响到NEC患儿的预后,对同时合并先天性心脏病、硬肿症及代谢性酸中毒的患儿需特别注意,及早干预以减少死亡。

[中国当代儿科杂志, 2013, 15(12): 1082-1085]

【关键词】 坏死性小肠结肠炎;胎龄;危险因素;新生儿

Risk factors for prognosis of neonatal necrotizing enterocolitis: an analysis of 82 cases

YU Lun, SUN Bin, MIAO Po, FENG Xing. Department of Neonatology, Children's Hospital Affiliated to Soochow University, Suzhou, Jiangsu 215000, China (Sun B, Email: sunyu628@126.com)

Abstract: Objective To study the risk factors for prognosis of neonatal necrotizing enterocolitis (NEC). **Methods** A retrospective analysis was performed on the clinical data of 82 neonates with NEC confirmed between January 2008 and October 2012. The possible prognostic factors in NEC were investigated by logistic regression analysis. **Results** In the 82 cases of NEC, the cure rate decreased with the aggravation of condition ($P<0.05$). The preterm infants had a significantly higher incidence of NEC than the full-term infants at three or more weeks after birth ($P=0.004$). The univariate analysis showed that the prognosis of NEC was related to the factors such as sepsis, congenital heart disease, scleredema, peritonitis, metabolic acidosis, hyponatremia, leukocyte disorder, thrombocytopenia, elevated C-reactive protein, and severe abdominal X-ray abnormalities ($P<0.05$), and the further logistic regression analysis revealed that congenital heart disease, scleredema, and metabolic acidosis were main risk factors for the clinical outcome of NEC ($P<0.05$). **Conclusions** The onset time of NEC is correlated with gestational age in neonates. There are multiple prognostic factors in NEC; special attention should be paid to the patients with congenital heart disease, scleredema, and metabolic acidosis so that early intervention is performed to reduce mortality.

[Chin J Contemp Pediatr, 2013, 15(12): 1082-1085]

Key words: Necrotizing enterocolitis; Gestational age; Risk factor; Neonate

新生儿坏死性小肠结肠炎(neonatal necrotizing enterocolitis, NEC)是新生儿特别是早产儿常见急症之一。随着近年新生儿重症监护室的建立、发展及普及完善,早产儿存活率逐年增加,NEC的发病率也随之逐年升高,目前NEC已成为新生儿特别是早产儿死亡的重要原因之一。所以提高

NEC患儿的生存率在整个社会妇幼保健中有着极其重要的意义。以往的文献较多地单一分析NEC的临床表现及治疗,而对影响预后的相关因素分析较少。本文通过对本院2008年1月至2012年10月间收治的82例诊断为NEC的新生儿进行回顾性分析,寻找影响预后的危险因素,以便提高

[收稿日期] 2013-06-21; [修回日期] 2013-08-11

[作者简介] 于论,女,硕士研究生。

[通信作者] 孙斌,男,副主任医师,副教授。

对该病的认识,减少 NEC 的死亡。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取我院 2008 年 1 月至 2012 年 10 月收治的 NEC 患儿 82 例为研究对象,其中男 53 例,女 29 例。所有患儿参考文献^[1],并结合临床表现、腹部 X 片和相关实验室检查进行诊断及 Bell 分级。

1.2 方法

收集并整理 NEC 患儿的相关临床资料,其中包括患儿的一般情况(性别、胎龄、出生体重、分娩方式、发病日龄)、围产因素(包括窒息史、胎膜早破、脐带或胎盘异常、羊水污染)、临床表现、合并症或并发症、实验室指标、治疗方式、临床结果等资料。

1.3 统计学分析

应用 SPSS 20.0 统计软件对数据进行统计学分析,计数资料以百分率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验,当理论频数在 1~5 时采用校正的 χ^2 检验,当理论频数 <1 时采用 Fisher 确切概率法;对可能影响 NEC 患儿临床结局的因素行单因素分析,将筛选出的危险因素行多因素 logistic 回归分析。当 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

82 例 NEC 患儿中,胎龄 <32 周 18 例(22%),32 周~39 例(48%), ≥ 37 周 25 例(30%);出生体重 <1500 g 13 例(16%),1500 g~44 例(54%), ≥ 2500 g 25 例(30%);Bell 分级 I 级 31 例(38%);II 级 34 例(41%);III 级 17 例(21%)。

2.2 围产因素及合并症

82 例患儿中,自然分娩 49 例(60%),剖宫产 33 例(40%)。出生时脐带或胎盘异常 13 例(16%),羊水污染 20 例(24%),胎膜早破 15 例(18%),窒息(Apgar 评分 ≤ 7 分)12 例(15%)。出生后并发肺炎 48 例(59%);病理性黄疸 32 例(39%);新生儿贫血 23 例(28%);先天性心脏病 21 例(26%),其中包括房间隔缺损 12 例,室间隔缺损 5 例,动脉导管未闭 3 例,房缺合并室缺 1 例;败血症 18 例(22%);腹膜炎 17 例(21%);新生儿呼吸窘迫综合征 12 例(15%);新生儿硬肿症 8 例(10%);休克 7 例(9%),缺氧缺血性脑病 6 例(7%);频繁呼吸暂停 6 例(7%);

呼吸衰竭 5 例(6%);肾功能不全 5 例(6%);多器官功能障碍 4 例(5%);弥散性血管内凝血 4 例(5%);出血性疾病(肺出血、颅内出血)12 例(15%);化脓性脑膜炎、脐炎各 2 例(2%)。

2.3 实验室指标

82 例患儿均在发病前后 24 h 内进行实验室检查,其中白细胞异常($<5.0 \times 10^9$ 或 $>20.0 \times 10^9$)29 例(35%);C 反应蛋白升高(>8 mg/L)47 例(57%);血小板减少($<100 \times 10^9$)18 例(22%);严重代谢性酸中毒($\text{pH} < 7.20$)15 例(18%);低钠血症(血钠 <130 mmol/L)9 例(11%);血培养阳性 15 例(18%),其中感染大肠埃希菌 12 例,肺炎克雷伯杆菌 3 例;腹部 X 片严重异常 27 例(33%),包括门静脉积气 2 例,腹水 3 例,穿孔 4 例(穿孔部位:十二指肠 2 例、末端回肠 1 例、横结肠脾曲 1 例),肠壁积气 5 例,肠壁增厚 13 例。

2.4 治疗及转归

2.4.1 内科治疗 82 例诊断为 NEC 的患儿立即予以禁食,必要时行胃肠减压,升级抗生素或联合使用甲硝唑及三代头孢菌素,部分根据药敏调整用药,同时静脉营养支持,积极控制原发病,维持内环境稳态,必要时予免疫(静脉输注新鲜血浆、红细胞及丙种球蛋白)、循环及呼吸等支持治疗。待腹胀症状完全消失,腹部平片正常,3 次粪常规示隐血转阴后,由稀释奶开始喂养,逐步增加奶量。

2.4.2 外科治疗 若患儿出现肠穿孔或腹膜炎,是外科手术的绝对指征;III 期 NEC 患儿应积极手术探查,目的在于及时切除坏死肠壁,避免发生肠穿孔、脓毒血症、感染性休克等严重并发症。82 例患儿中,9 例行紧急外科手术治疗,其中 4 例死亡,5 例好转。

2.4.3 治疗结果 82 例患儿中,因存在严重合并症及经济原因,放弃治疗 8 例(10%),随访结果均死亡,其中早产儿 5 例,包括双胞胎 1 对(生后即有呼吸衰竭、呼吸窘迫综合征)及严重室缺和(或)房缺 3 例;足月儿 3 例,包括先天性肠旋转不良 1 例、重度窒息致严重脑白质病变 1 例、21-三体综合征 1 例。余 74 例患儿经治疗后,治愈 56 例(68%),死亡 18 例(22%)。结果分析中将治疗后死亡病例及放弃治疗后死亡病例合并分析。依据 Bell 分级,I 期患儿治愈率为 94%,II 期患儿治愈率为 68%,III 期患儿治愈率为 24%,NEC 患儿的治愈率随患儿病情加重而逐渐降低(均 $P < 0.05$),见表 1。

表 1 82 例 NEC 患儿 Bell 分级与治疗结局的关系 [例 (%)]

Bell 分期	例数	治愈	死亡
I 期	31	29(94)	2(6)
II 期	34	23(68)	11(32)
III 期	17	4(24)	13(76)
χ^2 值		24.869	
P 值		<0.05	

2.5 NEC 发病时间

本组病例中, 早产儿 NEC 发病时间相对较迟, 于生后 3 周及以上时间发病的患儿数量较多, 而足月儿主要集中在生后第 1~2 周发病, 统计分析显示早产儿与足月儿 NEC 在发病时间上差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 不同胎龄新生儿 NEC 的发病时间 [例 (%)]

胎龄	例数	第 1 周	第 2 周	第 3 周及以上
早产儿	57	18(32)	13(23)	26(46)
足月儿	25	12(48)	11(44)	2(8)
χ^2 值			11.148	
P 值			0.004	

2.6 影响 NEC 患儿预后的单因素分析

2.6.1 一般情况及围产因素 本次共计纳入早产史、出生体重、发病时间、剖腹产、窒息史、胎膜早破、脐带胎盘异常及羊水污染等和 NEC 临床结局可能相关的一般及围产因素 15 项, 结果显示所有因素对 NEC 临床结局均无显著影响 (均 $P > 0.05$)。

2.6.2 临床疾病、实验室检查及治疗因素 本次共计纳入合并症、并发症、实验室检查及治疗方式等和 NEC 临床结局可能相关的因素 33 项, 结果显示对 NEC 临床结局有影响的因素共 10 项 (均 $P < 0.05$)，见表 3。

表 3 影响 NEC 患儿临床结局的单因素分析

相关因素	治愈 (n=56)	死亡 (n=26)	χ^2 值	P 值
败血症	8(14)	10(38)	6.057	0.014
先天性心脏病	9(16)	12(46)	8.434	0.004
硬肿症	2(4)	6(23)	5.618 ^a	0.018
腹膜炎	7(12)	10(38)	7.282 ^a	0.007
代谢性酸中毒	5(9)	10(38)	8.480 ^a	0.004
低钠血症	3(5)	6(23)	4.037 ^a	0.045
白细胞异常	15(27)	14(54)	5.688	0.017
血小板减少	7(12)	11(42)	9.208	0.002
C 反应蛋白升高	28(50)	19(73)	3.865	0.049
严重腹部 X 片改变	14(25)	13(50)	5.025	0.025

注: a 表示为校正的卡方值。

2.7 多因素 logistic 回归分析

对于上述单因素分析时筛选出的共计 10 项危险因素采用 logistic 回归法进一步分析, 以明确影响 NEC 临床结果的主要危险因素, 结果显示先天性心脏病、硬肿症、代谢性酸中毒是影响 NEC 患儿临床结局的主要危险因素 (均 $P < 0.05$)。见表 4。

表 4 影响 NEC 患儿临床结局的多因素 logistic 回归分析

危险因素	β 值	χ^2 值	OR 值	95%CI	P 值
先天性心脏病	2.577	10.864	13.151	2.842~60.863	0.001
硬肿症	2.728	5.005	15.298	1.402~166.934	0.025
代谢性酸中毒	2.833	8.540	16.997	2.542~113.650	0.003

3 讨论

NEC 是 NICU 中严重影响新生儿存活及远期预后的高发疾病, 本研究中 NEC 患儿病死率为 32%, 与国内外大多文献一致^[2]。Elizabeth 等^[3]认为 NEC 主要发生在早产儿, 由于早产儿本身的胃肠道消化吸收、黏膜屏障、局部免疫应答及胃肠动力等发育不成熟, 和足月儿相比 NEC 的发病有着许多不同之处。但是足月儿也并不少见, 国外 Badowicz 等^[4]报道 125 例新生儿 NEC 中足月儿占 31.2%, 国内姜毅^[5]报道一组 63 例 NEC 患儿中足月儿占 41.3%。本文中涉及的 82 例 NEC 患儿中, 足月儿为 25 例 (30%), 感染因素所致较多见。同时统计发现两组患儿在 NEC 发病时间上存在显著差异, 早产儿发病时间相对晚一些, 主要集中在第 3 周及以后, 而足月儿主要集中在生后第 1~2 周内发病, 和大多数文献报道一致^[6]。

NEC 患儿严重程度不同, 其合并症、并发症及实验室检查结果亦不尽相同, 何种因素会最终决定患儿的临床转归, 目前研究仍不多。本研究统计了本院近几年 NEC 患儿的临床数据, 以期发现和临床最终结局相关的高危因素。本组病例中共纳入了包括患儿一般情况、围产因素、临床并发症或合并症以及治疗方式等在内的共计 40 项可能的危险因素, 发现 NEC 的预后和先天性心脏病、败血症、硬肿症、腹膜炎、代谢性酸中毒、低钠血症、白细胞异常、血小板减少、C 反应蛋白升高及严重腹部 X 片异常等因素有关, 并且通过 logistic 回归分析进一步得到先天性心脏病、硬肿症及代谢性酸中毒是 NEC 患儿死亡的主要危险因素。

Polin 在上世纪 70 年代就发现先天性心脏病和 NEC 之间存在某些联系。先天性心脏病患儿 NEC 的发生率是普通新生儿发病率的 10~100 倍, 存在

先天性心脏病的 NEC 患儿病死率可达 57%。本组病例中先天性心脏病 21 例, 12 例死亡, 远较治愈患儿比例高, 与文献报道基本一致^[7-8]。先天性心脏病患儿由于其全身循环的低灌注、易出现休克、腹主动脉舒张期血流逆流等原因, 造成肠道血流灌注不足, 肠系膜处于缺血缺氧状态, 且先天性心脏病患儿体内促炎因子如 TNF- α 、IL-6 等含量较高, 这些都可能是先天性心脏病患儿 NEC 发生的内在原因, 而一旦发生 NEC 后各种毒素由肠道吸收入血液, 对患儿的循环必将造成更大的影响, 从而形成恶性循环^[5]。

感染是诱发 NEC 的重要危险因素, 本研究的死亡病例中有 9 例诊断为败血症, 提示严重感染, 尤其是败血症也是引起 NEC 患儿死亡的重要因素。Kenton 等^[9]对 NEC 诊断 3 d 内血小板严重降低 ($<100 \times 10^6$) 的早产儿进行回顾性分析, 结果发现与血小板正常的 NEC 患儿相比, 血小板降低者死亡率高; Cetinkaya 等^[10]的研究发现 NEC II、III 期患儿的血清 CRP 水平远远高于 I 期患儿; Pourcyrous 等^[11]也证明 CRP 结合胸腹立位片在 NEC 的诊断及判断预后中是有价值的指标。本研究中发现死亡组患儿中血常规白细胞异常、CRP 高、血小板减少以及腹部 X 片严重异常是死亡的危险因素之一, 和上述研究相符。

本研究还发现 NEC 患儿存在硬肿症时其死亡率较高, 和国内姜毅^[5]的研究一致, 原因可能是因为硬肿症患儿大多存在全身循环不良、发生多脏器功能的损伤、弥散性血管内凝血等的概率较大。酸中毒在很多疾病中都能见到, 本研究发现 pH <7.2 以及低钠血症的 NEC 患儿其死亡率较高, 这提醒我们在临床治疗 NEC 时需密切监测患儿内环境情况, 保持内环境稳定, 从而为 NEC 患儿存活提供重要支持, 与 Badowicz^[12]的报道相符。

NEC 是严重危害新生儿生命健康的重要疾病, 提高其存活率关键是做到早期诊断、早期治疗。从本文分析可看到, NEC 的死亡病例多发生在先天性心脏病、败血症、硬肿症、腹膜炎等合并症者, 且实验室指标中 pH 值、钠离子水平、白细胞数值、

血小板数值、C 反应蛋白以及腹部 X 片异常者死亡率也较高。多因素参与 NEC 发生发展过程, 关注上述临床状况, 及早进行强有力的干预, 对降低 NEC 患儿病死率及远期并发症有一定帮助。

[参 考 文 献]

- [1] Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria[J]. *Pediatr Clin North Am*, 1986, 33(1): 179-201.
- [2] Gill D. Necrotizing enterocolitis in a 16-day-old, term neonate[J]. *Emerg Med Australas*, 2011, 23(4): 507-509.
- [3] Elizadeth H, Rosenberg AA. Necrotizing enterocolitis[M]//William W. Hay JR, Anthony R. *Current pediatrics*. Edibth: Mccc Graw-Hill Companies, 2002, 36-37.
- [4] Badowicz B, Latawiec-Mazurkiewicz I. Necrotising enterocolitis(NEC)—methods of treatment and outcome: a comparative analysis of Scottish(Glasgow) and Polish (Western Pomerania) cases[J]. *Eur Pediatr Surg*, 2000, 10(3): 177-181.
- [5] 姜毅. 新生儿坏死性小肠结肠炎诊治进展 [J]. *中国新生儿科杂志*, 2006, 21(5): 122-124.
- [6] Yee WH, Soraisam AS, Shah VS. Incidence and timing of presentation of necrotizing enterocolitis in preterm infants[J]. *Pediatrics*, 2012, 129(2): e298-e304.
- [7] Luce WA, Schwartz RM, Beauseau W. Necrotizing enterocolitis in neonates undergoing the hybrid approach to complex congenital heart disease[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2011, 12(1): 46-51.
- [8] Young CM, Kingma SD, Neu J. Ischemia-reperfusion and neonatal intestinal injury[J]. *J Pediatr*, 2011, 158(2): e25-e28.
- [9] Kenton AB, O'Donovan D, Case DL. Severe thrombocytopenia predicts outcome in neonates with necrotizing enterocolitis[J]. *J Perinatol*, 2005, 25(1): 14-20.
- [10] Cetinkaya M, Ozkan H, Koksall N. Comparison of the efficacy of serum amyloid A, C-reactive protein, and procalcitonin in the diagnosis and follow-up of necrotizing enterocolitis in premature infants[J]. *J Pediatr Surg*, 2001, 46(8): 1482-1489.
- [11] Pourcyrous M, Korones SB, Yang W, Boulden TF, Bada HS. C-reactive protein in the diagnosis, management, and prognosis of neonatal necrotizing enterocolitis[J]. *Pediatrics*, 2005, 116(5): 1064-1069.
- [12] Badowicz B. NEC—neonatal necrotizing enterocolitis—methods of treatment and outcome: a comparative analysis of Scottish (Glasgow) and Polish(Western Pomerania) case[J]. *Ann Acad Med Stetin*, 2000, 46: 137-149.

(本文编辑: 刘伟)