

论著·临床研究

早产儿坏死性小肠结肠炎围产 高危因素的病例对照研究

王瑞娟 孔祥永 蔡娜 陈颖 封志纯

(北京军区总医院附属八一儿童医院极早产 NICU, 北京 100700)

[摘要] **目的** 分析胎龄小于33周早产儿坏死性小肠结肠炎(NEC)发病时间及围产高危因素。**方法** 回顾性分析2010年10月至2012年12月收治的49例胎龄小于33周早产儿 NEC 的发病时间,通过 logistic 回归分析 NEC 的围产高危因素。以确诊 NEC 的49例患儿为 NEC 组,121例非 NEC 早产儿为对照组,进行病例对照研究。**结果** 49例 NEC 患儿发病日龄中位数为17.5 d (范围3~106 d)。性别、小于胎龄儿、出生方式、产前应用激素等对 NEC 发病无影响,而小胎龄、低出生体重和新生儿窒息可增加 NEC 发病风险,其中小胎龄是 NEC 发病的独立高危因素。**结论** 胎龄小于33周早产儿 NEC 发病主要与胎龄小有关;发病日龄中位数为17.5 d。

[中国当代儿科杂志, 2014, 16(4): 414-417]

[关键词] 坏死性小肠结肠炎;危险因素;胎龄;早产儿

Perinatal high-risk factors for necrotizing enterocolitis in preterm infants: a case-control study

WANG Rui-Juan, KONG Xiang-Yong, CAI Na, CHEN Ying, FENG Zhi-Chun. Neonatal Intensive Care Unit For Very Preterm Infants, Bayi Children's Hospital Affiliated to the Beijing Military Region General Hospital, Beijing 100700, China (Email: wangrjok@163.com)

Abstract: Objective To study the timing of presentation and perinatal high-risk factors for necrotizing enterocolitis (NEC) in preterm infants with a gestational age of <33 weeks. **Methods** A case-control study was conducted in 49 preterm infants with NEC (gestational age <33 weeks) who were admitted to the Neonatal Intensive Care Unit of Beijing Bayi Children's Hospital between October 1, 2010 and December 30, 2012, as well as preterm infants without NEC during the same period. The timing of presentation of NEC was retrospectively analyzed, and the perinatal high-risk factors for NEC were determined by multivariate logistic regression analysis. **Results** The median age of onset was 17.5 days (range: 3-106 d) in preterm infants with NEC. Sex, being small for gestational age, delivery mode and antenatal corticosteroid therapy were not associated with the development of NEC; low gestational age, low birth weight and neonatal asphyxia increased the risk of NEC, and low gestational age was identified as an independent high-risk factor for the development of NEC. **Conclusions** Low gestational age is an important risk factor for the development NEC in preterm infants under 33 weeks' gestation, and the median age of onset is 17.5 days.

[Chin J Contemp Pediatr, 2014, 16(4): 414-417]

Key words: Necrotizing enterocolitis; Risk factor; Gestational age; Preterm infant

新生儿坏死性小肠结肠炎(necrotizing enterocolitis of newborn, NEC)为新生儿尤其是早产儿严重的胃肠道疾病,在极低出生体重儿(very low birth weight infant, VLBW)中发病率可达5%~10%^[1]。近年来,随着新生儿重症监护技术的

进步,早产儿存活率显著提高,但 NEC 的发病率明显增加,在美国 NEC 病死率高达10%~50%^[2], NEC 短期内可引起一些严重并发症如肠穿孔、肠狭窄、腹膜炎、脓毒败血症和肠痿等^[3]。此外, NEC 还是早产和 VLBW 新生儿远期神经发育障碍

[收稿日期] 2013-08-19; [接受日期] 2013-12-30

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(81170603, 30700197)。

[作者简介] 王瑞娟,女,博士,主治医师。

的高危风险因素^[4]。目前,尚无特异性手段防治 NEC,为此,本研究收集我院近2年早产儿重症监护室(NICU)中 NEC 患儿的围产期资料,对胎龄小于33周早产 NEC 患儿的发病时间及围产高危因素等进行分析,以期为临床医生对 NEC 高危儿的防治提供线索。

1 资料与方法

1.1 研究对象及分组

收集2010年10月至2012年12月在我院早产 NICU 收住的49例胎龄<33周、Bell分期Ⅱ期以上的 NEC 患儿的临床资料。同时期入院的非 NEC 患儿共2597例,从这些患儿中随机抽取121例生后24 h转入我院住院治疗,且治愈出院的患儿作为非 NEC 组,排除严重的先天畸形,胎龄25~33周。

1.2 NEC 的诊断标准

采用修正 BELL-NEC 分级标准进行诊断及分期^[5]。

1.3 观察指标

收集两组患儿临床资料,共有10个因素列入统计:性别、胎龄、出生体重、小于胎龄儿(SGA)、分娩方式、新生儿窒息、发病日龄(根据修正 BELL-NEC 分级标准明确诊断的最早时间)、产前是否应用激素、NICU 住院日、转归。

1.4 统计学分析

应用 SPSS 13.0 统计软件,计量资料用均值 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验或方差分析;计数资料以率(%)表示,组间比较采用卡方检验;对发生 NEC 的高危因素进行 logistic 回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿 NICU 平均住院日比较

非 NEC 的患儿平均 NICU 住院日为40 d, NEC 患儿平均 NICU 住院日为58 d, NEC 患儿 NICU 平均住院日明显长于非 NEC 组($P < 0.01$),见表1。

2.2 早产 NEC 患儿发病日龄

49例 NEC 患儿发病日龄最早在生后3 d 发病,最晚为生后106 d,中位数为17.5 d。胎龄小于30周的 NEC 发病日龄的中位数为19 d,30~32⁺⁶周早产儿 NEC 平均发病日龄的中位数为17 d,胎龄大的相对发病时间较早,胎龄小的发病时间相对滞后,但两组比较差异无统计学意义。

2.3 两组围产期情况比较

NEC 组胎龄、出生体重均显著低于非 NEC 组($P < 0.01$),合并新生儿窒息的比例显著高于非 NEC 组($P < 0.01$),而两组间患儿性别、出生方式、SGA 比例、双/多胎妊娠比例及产前糖皮质激素应用比例等差异无统计学意义($P > 0.05$),见表2。

2.4 NEC 高危因素的多因素回归分析

对胎龄、出生体重及新生儿窒息3个因素进行 logistic 回归分析,显示胎龄小是 NEC 发病的独立高危因素,见表3。

表1 两组患儿 NICU 平均住院日的比较 ($\bar{x} \pm s, d$)

组别	<i>n</i>	住院日
非 NEC 组	121	40 $\pm$ 13
NEC 组	49	58 $\pm$ 16
<i>t</i> 值		3.001
<i>P</i> 值		0.004

表2 两组围产期情况比较

围产因素	非 NEC 组 (<i>n</i> =121)	NEC 组 (<i>n</i> =49)	<i>F</i> (χ^2) 值	<i>P</i> 值
胎龄($\bar{x} \pm s$, 周)	31.0 $\pm$ 1.7	29.6 $\pm$ 2.0	21.257	<0.001
出生体重($\bar{x} \pm s$, g)	1 658 $\pm$ 468	1 389 $\pm$ 395	12.646	0.001
男婴[例(%)]	72(59.5)	32(65.3)	(0.494)	0.482
双/多胎妊娠[例(%)]	20(16.5)	10(20.4)	(0.361)	0.548
剖宫产[例(%)]	60(49.6)	22(44.9)	(0.307)	0.579
SGA[例(%)]	12(10.8)	9(18.4)	(1.702)	0.192
新生儿窒息[例(%)]	28(23.1)	22(44.9)	(7.952)	0.005
产前激素[例(%)]	27(22.3)	13(26.5)	(0.345)	0.557

表3 NEC 患儿发病高危因素的多元 logistic 回归分析

围产因素	<i>b</i>	<i>S_b</i>	<i>P</i>	Wald χ^2	OR	95%CI
胎龄	0.573	0.193	0.003	8.778	1.774	1.214~2.591
出生体重	-0.001	0.679	0.426	0.632	0.999	0.998~1.001
新生儿窒息	0.388	0.433	0.370	0.803	1.474	0.631~3.441

3 讨论

由于 NEC 对患儿短期和远期均可带来较大的影响, NEC 患儿平均住院日显著延长, 不良预后率高^[6]。本研究发现, NEC 患儿 NICU 平均住院日较非 NEC 患儿显著延长。NEC 给患儿增加疾病痛苦, 也增加了家庭和社会的经济负担。因此, 总结 NEC 的发病高危因素, 可为预防 NEC 提供线索, 具有重要的实践指导意义。

NEC 的病因和机制尚不完全明确。本研究发现, 在胎龄小于 33 周的 49 例 NEC 早产儿中, 平均胎龄 <30 周, 显著低于非 NEC 组; 且合并新生儿窒息的患儿比例显著高于非 NEC 组。围产因素中, 小胎龄为 NEC 的独立发病高危因素。胎龄 30 周以前的早产儿肠道发育极不成熟, 肠黏膜屏障结构及功能发育不完善, 加之胃肠道消化液分泌不足, 肠道蠕动功能差, 是构成 NEC 发病的基础。有关 NEC 的病因学研究认为, NEC 是一个多种因素参与引发肠道多种病变的一个过程, 早产、低出生体重、配方奶喂养、肠缺血、静脉营养和细菌定植等是 NEC 重要的危险因素, 不成熟的肠道暴露于这些危险因素后, 将启动并活化促炎因子反应, 导致机体抗炎和促炎信号途径的失衡, 引起肠上皮细胞凋亡或坏死, 最终损伤肠屏障功能, 有时甚至引起多器官功能障碍综合症导致死亡^[7-8]。

本研究发现出生时窒息可增加 NEC 的发病风险, 早产儿如合并窒息, 可导致肠道缺氧缺血, 增加 NEC 发病风险。任何影响肠道血流的因素都可能增加 NEC 的发生, 如出生时阿氏评分低、红细胞增多症、动脉导管未闭、输血、应用大剂量丙种球蛋白、脐静脉置管等^[9-10]。围生期缺氧可导致机体防御反射, 机体血流重新分布, 肠系膜血管强烈收缩, 导致肠道缺血, 甚至坏死。由于病例数量限制, 未能对其他危险因素如胎膜早破、动脉导管未闭、合并严重呼吸系统疾病等进行统计分析, 尚需开展多中心大样本量研究进一步探讨 NEC 的围生期高危因素。

Neu 等^[11]研究发现早产儿经典的 NEC 多发生在生后 13~23 d, 发病高峰在矫正胎龄 32 周时。Yee 等^[12]研究发现, 在胎龄相对大的早产儿中, NEC 呈现为早发型(发病日龄小于 7 d), 在小胎龄、

低出生体重的早产儿中 NEC 可延迟至生后 32 d 发病(晚发型)。国内尚未见有关 NEC 发病时间规律的研究。本研究主要关注胎龄小于 33 周早产儿, 结果有不同发现, NEC 平均发病日龄的中位数为 17.5 d, 胎龄小于 30 周发病日龄的中位数为 19 d, 大于 30 周患儿的中位数为 17 d, 发病日龄与胎龄并无很好的相关性。这可能与国内外研究人群不同有关, 尚需进一步开展多中心研究证实。

国外临床研究表明, 产前应用糖皮质激素对肺成熟具有促进作用, 同时也能降低 NEC 的发生率^[13-14]。动物实验研究表明, 产前应用糖皮质激素对不成熟的肠道也具有一定保护作用, 能减轻 NEC 发病时肠道的病变程度, 改善临床表现^[15]。但本研究未发现产前糖皮质激素对 NEC 发病产生影响。分析原因: 国外研究中所纳入病例为接受正规产前宫内转运, 规范激素治疗率比较高的人群, 使得早产儿得到正规的产前保胎治疗。而本研究中, 多数病例产前激素治疗不规范, 导致结果存在差异。因此, 建议对孕周小于 34 周、有早产高危因素的孕妇, 产前应给予一疗程类固醇激素, 这在促肺成熟同时, 可降低 NEC 发病。

综上, 本研究结果提示, 在临床救治胎龄小于 30 周的极早产儿时, 如合并新生儿窒息等发病高危因素, 在启动喂养方案时, 应尽可能母乳喂养, 注意添加肠道益生菌制剂, 增加奶量应谨慎进行, 如果在生后 20 d 左右出现呼吸暂停伴有腹胀、胃潴留等腹部表现时, 要考虑 NEC 发病高危人群, 需密切关注病情进展, 必要时外科会诊, 掌握手术指征。当然, 除了胎龄小之外, 合并宫内感染、抗生素及静脉营养应用、是否母乳喂养、喂养方案是否合理、输血、大剂量丙球等应用等也对 NEC 发病具有一定的影响, 对这些因素的分析尚需进行大样本量的流行病学研究。

[参 考 文 献]

- [1] Piazza AJ, Stroll BJ. Digestive System Disorders[M]// Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, et al, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 18th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier, 2007.
- [2] Song R, Subbarao GC, Maheshwari A. Haematological abnormalities in neonatal necrotizing enterocolitis[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2012(Suppl 4): 22-25.
- [3] Christensen RD, Gordon PV, Besner GE. Can we cut the incidence of necrotizing enterocolitis in half--today?[J]. Fetal Pediatr Pathol, 2010, 29(4): 185-198.

- [4] Miller RJ, Sullivan MC, Hawes K, et al. The effects of perinatal morbidity and environmental factors on health status of preterm children at age 12 [J]. *J Pediatr Nurs*, 2009, 24(2): 101-114.
- [5] 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.
- [6] Torrazza RM1, Ukhanova M, Wang X, et al. Intestinal microbial ecology and environmental factors affecting necrotizing enterocolitis [J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e83304.
- [7] Thompson AM, Bizzarro MJ. Necrotizing enterocolitis in newborns: pathogenesis, prevention and management [J]. *Drugs*, 2008, 68(9): 1227-1238.
- [8] 李联侨, 吴斌, 高璇璇, 等. 微生态制剂防治新生儿坏死性小肠结肠炎病例对照研究 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2006, 8 (6): 464-466.
- [9] 郑继芳. 围产儿窒息并发坏死性小肠结肠炎 (NEC) 临床探讨 [J]. *中国社区医师*, 2002, 18(15): 26-27.
- [10] Marin T, Strickland OL. Transfusion-related necrotizing enterocolitis: a conceptual framework [J]. *Adv Neonatal Care*, 2013, 13(3): 166-174.
- [11] Neu J, Walker WA. Necrotizing enterocolitis [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(3): 255-264.
- [12] Yee WH, Soraisham AS, Shah VS, et al. Incidence and timing of presentation of necrotizing enterocolitis in preterm infants [J]. *Pediatrics*, 2012, 129(2): 298-304.
- [13] Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth [J]. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006, (3): CD004454.
- [14] Romejko-Wolniewicz E, Oleszczuk L, Zareba-Szczudlik J, et al. Dosage regimen of antenatal steroids prior to preterm delivery and effects on maternal and neonatal outcomes [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2013, 26(3): 237-241.
- [15] Bortolin L, Boer M, Christiansen S, et al. Effects of prenatal steroids in the development of necrotizing enterocolitis in Wistar rat neonates [J]. *Arch Argent Pediatr*, 2011, 109(1): 24-29.

(本文编辑: 王庆红)