论著·临床研究

小剂量多巴胺辅助治疗对坏死性小肠结肠炎 早产儿炎症因子及预后的影响

谈娅娟 谭从容 唐敏 刘杨 余永江

(恩施土家族苗族自治州民族医院儿科, 湖北 恩施 445000)

【摘要】 **目的** 探讨小剂量多巴胺辅助治疗对坏死性小肠结肠炎(NEC)早产儿炎症因子及预后的影响。**方法** 将2017年6月至2019年6月住院治疗的NEC早产儿100例,依据随机数字表法分为多巴胺治疗组(多巴胺组)和常规治疗组(常规组),每组50例。常规组给予常规对症治疗,多巴胺组在常规治疗基础上给予小剂量多巴胺辅助治疗。ELISA法检测两组C反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-8(IL-8)水平;观察并记录两组患儿临床症状缓解时间、禁食时间、治疗疗效、预后及不良反应。**结果** 多巴胺组和常规组治疗后CRP、TNF- α 、IL-8水平均明显低于治疗前,多巴胺组治疗后CRP、TNF- α 、IL-8水平均明显低于常规组($P<0.05$);多巴胺组大便改善时间、腹胀及腹泻缓解时间、禁食时间均明显短于常规组($P<0.05$);多巴胺组治疗有效率明显高于常规组,手术率明显低于常规组($P<0.05$);两组病死率、不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 小剂量多巴胺辅助治疗可有效改善NEC早产儿炎症因子水平及临床症状,有利于提高患儿治疗疗效,且安全性好,值得临床推广。[中国当代儿科杂志, 2020, 22(2): 136-140]

【关键词】 坏死性小肠结肠炎;多巴胺;炎症因子;预后;早产儿

Effect of low-dose dopamine adjuvant therapy on inflammatory factors and prognosis in preterm infants with necrotizing enterocolitis

TAN Ya-Juan, TAN Cong-Rong, TANG Min, LIU Yang, YU Yong-Jiang. Department of Pediatrics, Enshi National Hospital of Tujia and Miao Autonomous Prefecture, Enshi, Hubei 445000, China (Tan C-R, Email: 1223836194@qq.com)

Abstract: Objective To study the effect of low-dose dopamine adjuvant therapy on inflammatory factors and prognosis in preterm infants with necrotizing enterocolitis (NEC). **Methods** A total of 100 preterm infants with NEC from June 2017 to June 2019 were enrolled and divided into a dopamine treatment group and a conventional treatment group using a random number table, with 50 infants in each group. The infants in the conventional treatment group were given symptomatic treatment, and those in the dopamine treatment group were given low-dose dopamine adjuvant therapy in addition to the conventional treatment. ELISA was used to measure the levels of C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor- α (TNF- α), and interleukin-8 (IL-8). The two groups were compared in terms of time to relief of clinical symptoms, fasting time, treatment outcome, prognosis, and adverse reactions. **Results** Both groups had significant reductions in the levels of CRP, TNF- α , and IL-8 after treatment, and the dopamine treatment group had significantly lower levels of these markers than the conventional treatment group after treatment ($P<0.05$). Compared with the conventional treatment group, the dopamine treatment group had significantly shorter time to defecation improvement, time to relief of abdominal distension and diarrhea, and fasting time ($P<0.05$), a significantly higher response rate ($P<0.05$), and a significantly lower surgery rate ($P<0.05$). There were no significant differences in the mortality rate and incidence of adverse events between the two groups ($P>0.05$). **Conclusions** Low-dose dopamine adjuvant therapy can effectively improve the levels of inflammatory factors and clinical symptoms in preterm infants with NEC and has good safety, and therefore, it holds promise for clinical application.

[Chin J Contemp Pediatr, 2020, 22(2): 136-140]

Key words: Necrotizing enterocolitis; Dopamine; Inflammatory factor; Prognosis; Preterm infant

[收稿日期] 2019-09-29; [接受日期] 2020-01-14

[作者简介] 谈娅娟,女,本科,主治医师。

[通信作者] 谭从容,女,副主任医师。Email: 1223836194@qq.com。

坏死性小肠结肠炎 (necrotizing enterocolitis, NEC) 是新生儿科的常见病之一, 好发于早产儿, 具有病情发展急促、迅速且严重的特点, 可导致腹胀、腹泻、便血等, 严重者可导致肠管穿孔、坏死、甚至死亡^[1]。目前, NEC 主要采取对症治疗, 可有效缓解患儿临床症状, 但由于 NEC 的肠道炎症反应剧烈, 加之患儿发育尚未成熟, 部分患儿疗效欠佳, 故如何有效改善患儿炎症对提高其疗效及预后水平具有积极的意义^[2]。多巴胺是一种儿茶酚胺类神经递质, 具有抗休克、改善血液微循环、缓解水肿等作用, 近年来已逐渐被应用于 NEC 治疗中, 且具有良好的疗效, 但关于其对 NEC 早产儿炎症因子及预后的影响报道较少^[3]。此外, C 反应蛋白 (CRP) 是一种急性时相反应蛋白, 肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 是机体常见的炎症介质, 白细胞介素-8 (IL-8) 是白细胞介素家族的成员, CRP、TNF- α 、IL-8 在 NEC 肠道炎症反应中具有重要的作用, 三者水平与 NEC 早产儿的病情有关^[4-5]。对此, 本研究通过给予 NEC 早产儿小剂量多巴胺辅助治疗, 探讨其对 NEC 早产儿炎症因子及预后的影响,

以期是多巴胺辅助治疗 NEC 提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 6 月至 2019 年 6 月于本院住院治疗的 NEC 早产儿 100 例为研究对象。纳入标准: (1) 经临床症状、病史及实验室、X 线或 CT 等检查确诊为 NEC^[6]; (2) 胎龄 28~36⁺⁶ 周, 出生体重 <2 500 g; (3) 母亲无精神病史, 年龄 20~40 岁。排除标准: (1) 合并呼吸窘迫、消化道畸形、全身性炎症等疾病; (2) 有心、肝、肾等脏器疾病; (3) 有自身免疫、血液、神经等系统疾病; (4) 有本研究所涉及治疗药物禁忌证。本研究经医院伦理委员会审批通过, 并获得患儿母亲签署的知情同意书。采用随机数字表法将 100 例 NEC 患儿随机分为多巴胺治疗组 (多巴胺组) 和常规治疗组 (常规组), 每组 50 例, 两组一般资料比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性, 见表 1。

表 1 两组一般资料比较

组别	<i>n</i>	男/女 (例)	NEC 分级 ^[2] (I / II / III, 例)	Apgar 评分 ($\bar{x} \pm s$)	出生体重 ($\bar{x} \pm s, g$)	胎龄 ($\bar{x} \pm s, 周$)
常规组	50	26/24	6/34/10	6.7 $\pm$ 1.1	1 525 $\pm$ 153	30.9 $\pm$ 2.7
多巴胺组	50	30/20	8/30/12	6.8 $\pm$ 1.1	1 505 $\pm$ 149	30.5 $\pm$ 2.7
χ^2/t 值		0.649	0.718	0.548	0.663	0.680
<i>P</i> 值		0.420	0.397	0.585	0.509	0.498

1.2 治疗方案

常规组给予常规对症治疗, 主要包括禁食、营养支持、胃肠道减压、水电解质平衡、抗感染等治疗^[4]; 多巴胺组在常规治疗基础上给予小剂量多巴胺辅助治疗, 即在确诊 NEC 后给予 5 μ g/(kg·min) 注射用盐酸多巴胺 (国药集团国瑞药业有限公司, 国药准字 H20041357, 20 mg) 持续静脉滴注 24 h, 共 1 次。

1.3 观察指标

(1) 炎症因子: 于治疗前、治疗 7 d 后采集患儿外周静脉血 3 mL, 3 000 r/min $\times$ 12 min 分离血清后, 采用酶联免疫吸附法检测 CRP、TNF- α 、IL-8 水平, 试剂盒购自深圳市科润达生物工程有限公司。(2) 临床情况: 包括大便改善时间, 腹

胀、腹泻缓解时间及禁食时间。(3) 治疗疗效^[7] (治疗 7 d 后评估): 患儿大便改善, 腹胀、腹泻等临床症状基本消失, 停止禁食, X 线或 CT 示肠道炎症病灶基本消退, 可耐受母乳为显效; 临床情况和肠道炎症病灶明显改善但尚不能耐受母乳为有效; 未达到上述标准为无效; 有效率 = (显效数 + 有效数) / 总数 $\times$ 100%。(4) 预后: 记录需手术及死亡的情况。(5) 不良反应: 包括血压下降、嗜睡、多汗等。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 22.0 统计软件对数据进行统计学比较分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用两样本 *t* 检验, 治疗前后比较采用配对 *t* 检验。计数资料以百分率 (%) 表示, 两组

间比较采用 χ^2 检验;若 $1 \leq$ 理论频数 <5 ,两组间比较采用连续校正卡方检验。等级资料采用百分率(%)表示,两组间比较采用Wilcoxon秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组CRP、TNF- α 及IL-8水平变化

多巴胺组和常规组治疗前CRP、TNF- α 、IL-8水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后两组CRP、TNF- α 、IL-8水平均明显低于治疗前($P < 0.05$)。多巴胺组治疗后CRP、TNF- α 、IL-8水平均明显低于常规组($P < 0.05$)。见表2。

2.2 两组临床情况

多巴胺组大便改善时间,腹胀、腹泻缓解时

间及禁食时间均明显短于常规组($P < 0.05$),见表3。

2.3 两组疗效

两组疗效比较差异有统计学意义($P < 0.05$),且多巴胺组治疗有效率明显高于常规组($P < 0.05$),见表4。

2.4 两组预后

多巴胺组手术率明显低于常规组,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组病死率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表5。

2.5 两组不良反应

多巴胺组和常规组血压下降、嗜睡、多汗等不良反应发生率比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),且总不良反应发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$),所有不良反应均为轻度且自行缓解,见表6。

表2 两组CRP、TNF- α 及IL-8水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CRP (mg/L)				TNF- α (ng/L)				IL-8 (ng/L)			
		治疗前	治疗后	t值	P值	治疗前	治疗后	t值	P值	治疗前	治疗后	t值	P值
常规组	50	28.3 $\pm$ 3.2	9.3 $\pm$ 1.7	36.657	<0.001	93 $\pm$ 10	65 $\pm$ 7	16.483	<0.001	86 $\pm$ 9	43 $\pm$ 5	29.040	<0.001
多巴胺组	50	27.6 $\pm$ 3.1	7.7 $\pm$ 1.0	42.581	<0.001	94 $\pm$ 10	55 $\pm$ 6	24.148	<0.001	87 $\pm$ 9	35 $\pm$ 4	36.072	<0.001
t值		1.001	5.538			0.480	8.129			0.608	9.303		
P值		0.319	<0.001			0.633	<0.001			0.545	<0.001		

表3 两组临床症状缓解时间及禁食时间比较 ($\bar{x} \pm s, d$)

组别	n	大便改善	腹胀	腹泻	禁食
常规组	50	5.1 $\pm$ 0.6	4.4 $\pm$ 0.6	4.9 $\pm$ 0.6	10.9 $\pm$ 1.6
多巴胺组	50	4.0 $\pm$ 0.6	3.2 $\pm$ 0.5	3.4 $\pm$ 0.5	8.9 $\pm$ 1.3
t值		9.564	12.161	13.106	6.695
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表5 两组预后比较 [例(%)]

组别	n	手术	死亡
常规组	50	10(20)	3(6)
多巴胺组	50	2(4)	1(2)
χ^2/χ_c^2 值		6.061	1.042
P值		0.014	0.307

表4 两组疗效比较 [例(%)]

组别	n	显效	有效	无效	有效率
常规组	50	18(36)	22(44)	10(20)	40(80)
多巴胺组	50	22(44)	26(52)	2(4)	48(96)
Z/ χ^2 值			6.067		6.061
P值			0.014		0.014

表6 两组不良反应比较 [例(%)]

组别	n	血压下降	嗜睡	多汗	发生率
常规组	50	4(8)	2(4)	2(4)	8(16)
多巴胺组	50	5(10)	3(6)	2(4)	10(20)
χ^2/χ_c^2 值		0.122	0.211	-	0.271
P值		1.000	1.000	-	0.603

3 讨论

NEC是新生儿科常见的急腹症,新生儿易因受缺血、缺氧影响而导致结肠出现弥漫性炎症损伤,或因机体抵抗能力差而易出现肠黏膜损伤,尤其是早产儿发育更不完善,更易发生NEC,若未及时治疗,可出现肠管穿孔、坏死,严重者可导致死亡,病死率可达20%^[8-9]。

目前,Ⅰ~Ⅲ级的NEC一般采取禁食、营养支持、胃肠道减压、水电解质平衡、抗感染等对症治疗,可有效控制患儿病情并降低其死亡风险^[10-11]。但在临床治疗中,由于患儿发育尚未成熟,尤其是早产儿肠道黏膜屏障功能更差,NEC所致肠道炎症反应常易导致较为严重的损伤,使部分患儿的对症治疗疗效及预后欠佳^[12-13]。有研究显示^[14-15],多巴胺是临床常用的多巴胺受体激动剂,可通过直接激动 β_1 受体而增加心输出量,且通过刺激多巴胺受体可使肾及肠系膜血管扩张而改善其血液微循环,并可增加尿及钠排泄而缓解水肿,近年来已逐渐被应用于NEC治疗中,有利于提高疗效。此外,炎症因子在NEC所致肠道炎症反应中具有重要的作用,其中CRP是一种急性时相反应蛋白,当NEC引起肠道组织损伤及炎症反应时,可使CRP含量明显增加,故CRP可反映NEC肠道炎症反应及组织损伤程度;TNF- α 是机体常见的炎症介质,可直接参与NEC所致肠道炎症反应,并可引起肠道黏膜炎症性损坏,故TNF- α 可反映NEC肠道炎症状态;IL-8是白介素家族的成员,具有促进肠道炎症反应的作用,可促进NEC所致肠道炎症反应,故IL-8与NEC肠道炎症反应密切相关;因此,CRP、TNF- α 、IL-8可有效反映NEC早产儿的炎症反应^[14-15]。

本研究结果显示,多巴胺组和常规组治疗后CRP、TNF- α 、IL-8水平明显低于治疗前,多巴胺组治疗后CRP、TNF- α 、IL-8水平明显低于常规组,多巴胺组大便改善时间,腹胀、腹泻缓解时间及禁食时间明显低于常规组,表明小剂量多巴胺辅助治疗能够有效改善NEC早产儿炎症因子水平,缓解了患儿的临床症状。这可能是由于常规对症治疗中,禁食、营养支持、胃肠道减压、水电解质平衡、抗感染等能够在一定程度上改善NEC早产儿病情,尤其是能够抑制患儿CRP、TNF- α 、

IL-8等炎症因子释放而减轻NEC所致肠道炎症反应,有助于减轻患儿肠道炎症损伤而缓解其临床症状;但可能由于部分患儿病情较为严重,加之早产儿肠道功能较差,导致疗效欠佳。本研究结合小剂量多巴胺辅助治疗NEC,可能由于其能够直接激动 β_1 受体而增加心输出量,降低了外周血管阻力,并通过作用多巴胺受体而扩张了NEC早产儿肠系膜血管,增加了其尿及钠的排泄,有助于改善肠道血液微循环而促进肠道炎症及水肿的吸收,更好地改善了患儿肠道的炎症反应,表现为治疗后CRP、TNF- α 、IL-8水平降低,从而更有效地减轻患儿肠道炎症损伤,为患儿肠道修复提供了更好的条件,缩短了患儿大便改善时间,腹胀、腹泻缓解时间及禁食时间。本研究中,多巴胺组治疗有效率明显高于常规组,此结果与谢淑霞^[1]、Wang等^[2]研究相似,进一步说明小剂量多巴胺辅助治疗能够有效提高NEC早产儿的治疗疗效。同时,本研究中多巴胺组手术率明显低于常规组,表明小剂量多巴胺辅助治疗能够有效减少NEC早产儿需手术治疗的发生率。这可能是由于结合小剂量多巴胺辅助治疗能够更有效地降低NEC早产儿CRP、TNF- α 、IL-8等炎症因子水平,有助于更好地改善患儿肠壁炎症反应及水肿,缓解了患儿的临床症状,从而提高了患儿的治疗疗效,减少了因治疗无效需转手术补救治疗的发生,在一定程度上改善了患儿的预后。但本研究中,多巴胺组和常规组病死率均 $<10\%$ 且两组比较差异无统计学意义,提示小剂量多巴胺辅助治疗未能显著降低NEC早产儿的病死率,这可能是由于随着医疗技术的发展与成熟,常规对症治疗已能够有效挽救患儿的生命,加之患儿还经过手术治疗进行补救,能够进一步减少患儿死亡的发生;也可能与本研究纳入病例数少有关,因此今后还需作更深入、更大样本的研究。此外,多巴胺组和常规组不良反应发生率比较差异无统计学意义,表明在常规对症治疗中,结合小剂量多巴胺辅助治疗不会显著增加NEC早产儿血压下降、嗜睡、多汗等不良反应的发生,其安全性好。

综上所述,小剂量多巴胺辅助治疗可有效改善NEC早产儿炎症因子水平及临床症状,有利于改善患儿治疗疗效及预后,且安全性好,值得临床推广。

[参 考 文 献]

- [1] 谢淑霞. 谷氨酰胺辅助治疗早产儿坏死性小肠结肠炎的疗效及对患儿肿瘤坏死因子- α 水平的影响[J]. 中国现代医生, 2019, 57(12): 50-52.
- [2] Wang ZL, Liu L, Hu XY, et al. Probiotics may not prevent the deterioration of necrotizing enterocolitis from stage I to II/III[J]. BMC Pediatr, 2019, 19(1): 185.
- [3] 王枫. 酚妥拉明联合小剂量多巴胺对新生儿坏死性小肠结肠炎患者手术率、疗效及临床不良反应的影响[J]. 中国生化药物杂志, 2017, 37(9): 148-149.
- [4] 陈永满, 徐渭贤, 孙立宝, 等. 乌司他丁联合康复新液胃管注入治疗新生儿坏死性小肠结肠炎疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(11): 1189-1191.
- [5] Yuan Y, Ding D, Zhang N, et al. TNF- α induces autophagy through ERK1/2 pathway to regulate apoptosis in neonatal necrotizing enterocolitis model cells IEC-6[J]. Cell Cycle, 2018, 17(11): 1390-1402.
- [6] 邵肖梅, 叶鸿瑤, 丘小汕. 实用新生儿学[M]. 第4版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 805-810.
- [7] Jin YT, Duan Y, Deng XK, et al. Prevention of necrotizing enterocolitis in premature infants - an updated review[J]. World J Clin Pediatr, 2019, 8(2): 23-32.
- [8] 周燕. 奥曲肽注射液治疗新生儿坏死性小肠结肠炎的临床研究[J]. 中国急救医学, 2017, 37(z1): 233-234.
- [9] De Bernardo G. Necrotizing enterocolitis: from diagnosis to therapy[J]. Curr Pediatr Rev, 2019, 15(2): 67.
- [10] 程波, 万诚, 张茜. 奥曲肽注射液治疗坏死性小肠结肠炎新生儿的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(1): 77-79.
- [11] Shin SH, Kim EK, Lee KY, et al. TNF- α antagonist attenuates systemic lipopolysaccharide-induced brain white matter injury in neonatal rats[J]. BMC Neurosci, 2019, 20(1): 45.
- [12] 赵启晖, 李刚, 李梅, 等. 益生菌干预对患坏死性小肠结肠炎早产儿胃肠激素、炎症介质及Toll样受体4表达水平的影响分析[J]. 标记免疫分析与临床, 2017, 24(10): 1154-1158.
- [13] Martynov I, Raedecke J, Klima-Frysch J, et al. The outcome of Bishop-Koop procedure compared to divided stoma in neonates with meconium ileus, congenital intestinal atresia and necrotizing enterocolitis[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(27): e16304.
- [14] 刘春义, 范丽莉. 酚妥拉明联合多巴胺治疗新生儿坏死性小肠结肠炎的回溯性研究[J]. 河北医药, 2016, 38(17): 2672-2674.
- [15] Connelly J, Benani DJ, Newman M, et al. Systemic effects of low-dose dopamine during administration of cytarabine[J]. J Oncol Pharm Pract, 2017, 23(6): 436-442.

(本文编辑: 万静)