

足月儿坏死性小肠结肠炎危险因素分析

程舒鹏,陈名武,潘家华

摘要 目的 分析影响足月新生儿坏死性小肠结肠炎(NEC)发生的危险因素。方法 采用回顾性病例对照研究方法,共纳入43例Bell分期 $\geq$ Ⅱ期的NEC足月儿,以同期住院的非NEC足月儿为对照组,两组个体1:2匹配。选取晚发性羊水过少、肝内胆汁淤积症(ICP)、新生儿胎粪吸入综合征(MAS)、先天性心脏病(CHD)、新生儿窒息、新生儿败血症、新生儿休克、胎膜早破、宫内窘迫和妊娠期高血压疾病、妊娠期糖尿病行单因素和多因素Logistic回归分析。结果 NEC组纳入43例(Ⅱ期34例,Ⅲ期9例),非NEC组86例。两组患儿性别、胎龄、出生体质量等一般资料间差异无统计学意义($P>0.05$)。43例NEC足月儿发病在生后2~17 d,平均为6.3 d。单因素分析显示:两组在晚发性羊水过少、MAS、CHD、新生儿败血症、新生儿窒息、妊娠期糖尿病、新生儿休克、胎膜早破、宫内窘迫和妊娠期高血压疾病的差异有统计学意义($P<0.05$)。Logistic分析显示CHD($OR=4.27, P=0.029$)、新生儿败血症($OR=2.77, P=0.007$)、晚发性羊水过少($OR=2.42, P=0.010$)、胎膜早破($OR=2.11, P=0.013$)、新生儿窒息($OR=2.06, P=0.031$)、MAS($OR=1.89, P=0.017$)、妊娠期高血压疾病($OR=1.86, P=0.015$)、妊娠期糖尿病($OR=1.75, P=0.032$)、新生儿休克($OR=1.65, P=0.024$)和宫内窘迫($OR=1.35, P=0.021$)可增加NEC的发病风险。结论 CHD、新生儿败血症、晚发性羊水过少、胎膜早破、新生儿窒息、MAS、妊娠期高血压疾病、妊娠期糖尿病、新生儿休克和宫内窘迫可能增加足月儿NEC的发病风险。

关键词 坏死性小肠结肠炎;胎龄;足月儿;危险因素

中图分类号 R 722.19

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2022)09-1486-04

doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2022.09.027

新生儿坏死性小肠结肠炎(neonatal necrotizing enterocolitis, NEC)是一种新生儿期常见的严重的胃

肠道疾病。在欧美国家,NEC的发病率为0.07%~0.10%,其中约90.0%为早产儿,足月儿约10.0%,可引起一系列严重并发症,且重度NEC有较高的致残率^[1]。目前对早产儿NEC的研究较多,对足月儿NEC的研究相对较少,流行病学研究^[2]表明,孕期口服药物、新生儿窒息、新生儿败血症、先天性心脏病(congenital heart disease, CHD)、胎膜早破(premature rupture of membrane, PROM)、宫内窘迫和母亲妊娠期高血压疾病等与足月儿NEC的发生高度相关。近来研究^[3]表明,孕晚期羊水过少、妊娠期肝内胆汁淤积症(intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP)、新生儿胎粪吸入综合征(meconium aspiration syndrome, MAS)、新生儿休克和妊娠期糖尿病等也可能与足月儿NEC的发生相关。鉴于目前对足月儿中这些危险因素研究较少,且部分相关性不确定,该研究收集了中国科学技术大学附属第一医院新生儿科近5年来收治的NEC足月儿临床资料,以期对于这些危险因素的研究提供最新的数据支持,并希望发现新的危险因素,为临床医师对足月NEC高危儿的防治提供新线索。

1 材料与方法

1.1 病例资料 选取2016年4月—2021年4月中国科学技术大学附属第一医院新生儿科住院的足月新生儿,胎龄 ≥ 37 周,采用《实用新生儿学》第4版修正Bell分期诊断标准^[4],Bell分期 $\geq$ Ⅱ期。排除标准:合并遗传代谢病、先天性免疫缺陷病、消化道畸形、临床资料不全者。选取同期新生儿科的非NEC足月儿中,以个体1:2匹配选择出生日期间隔 < 2 月,胎龄差 < 1 周,出生体质量差 < 100 g的足月儿为对照组。

1.2 资料选取

1.2.1 一般情况 回顾性分析两组患儿的一般资料,包括胎龄、性别、出生日期、出生体质量、生产方式、发病日龄、出生地点和最终结局。

1.2.2 危险因素定义 通过阅读文献选取以下NEC危险因素分析:①晚发性羊水过少^[5]:孕晚期(28周以后),B超提示羊水指数(amniotic fluid

2022-01-17 接收

基金项目:安徽省自然科学基金(编号:1608085MH196)

作者单位:中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)儿科,合肥 230001

作者简介:程舒鹏,男,硕士研究生;

陈名武,男,教授,主任医师,硕士生导师,责任作者, E-mail: chenmingwu01@163.com;

潘家华,男,教授,主任医师,博士生导师,责任作者, E-mail: panjiahua1960@163.com

index, AFI) ≤ 5 cm 者;② ICP^[5]:无诱因的皮肤瘙痒及血清胆汁酸 $\geq 11 \mu\text{mol/L}$,并排除其他能引起皮肤瘙痒及肝功能异常的疾病;③ MAS^[4]:有明确的吸入胎粪污染的羊水病史(气管插管时声门处或气管内吸引物可见胎粪),生后不久出现呼吸窘迫,结合胸部X线改变;④ CHD^[6]:依据心脏彩超结果诊断,且均有血流动力学改变者;⑤ 新生儿窒息^[4]:1 或者 5 min Apgar 评分 ≤ 7 分,仍未建立有效自主呼吸,并排除其他引起低 Apgar 评分的病因;⑥ 新生儿败血症^[4]:NEC 发病前患儿有临床表现,血培养或脑脊液(或其他无菌腔液)培养阳性或临床诊断败血症成立;⑦ 妊娠期糖尿病^[5]:孕期糖耐量检查异常,于正规医院确诊者;⑧ 新生儿休克^[4]:新生儿休克的诊断及分度参考《实用新生儿学》,轻度为 5 分,中度为 6~8 分,重度为 9~10 分;⑨ 胎膜早破^[5]:依据阴道窥器检查和阴道液 pH 值测定;⑩ 宫内窘迫^[5]:依据胎心监护评分、羊水粪染、胎儿头皮血气分析 pH <7.2 ;⑪ 妊娠期高血压疾病^[5]:包括妊娠期高血压、子痫前期、子痫、慢性高血压并发子痫前期及妊娠合并慢性高血压。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 20.0 版软件进行统计学分析,计数资料以率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;对单因素分析后有意义的变量进一步行 Logistic 回归分析,效应量以 OR 及其 95% CI 表示。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 共纳入 NEC 组 43 例,其中Ⅱ期 34 例,Ⅲ期 9 例,病例的纳入和排除流程见图 1。对照组纳入 86 例,两组中纳入的 CHD 类型均包括房间隔缺损(atrial septal defect, ASD)和室间隔缺损(ventricular septal defect, VSD)。两组患儿胎龄、出生体质量、产妇年龄、性别、生产方式和出生地点等资料的差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

2.2 NEC 组发病日龄分布 43 例 NEC 足月儿发病在生后 2~17 d,平均为 6.3 d。

2.3 NEC 治疗方案与结局 NEC 组患儿均行保守治疗(禁食、胃肠减压、应用抗生素等),其中 9 例肠穿孔并发腹膜炎,穿孔病变部位位于结肠 7 例、小肠 2 例,小儿外科行病变肠管切除+修补术。5 例死亡,38 例治疗好转后出院。

2.4 NEC 发病危险因素的单因素分析 晚发性羊水过少、MAS、CHD、新生儿窒息、新生儿败血症、新

生儿休克、妊娠期糖尿病、胎膜早破、宫内窘迫和妊娠期高血压疾病发生率在 NEC 组和非 NEC 组间的差异有统计学意义($P < 0.05$),ICP 发生率两组差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

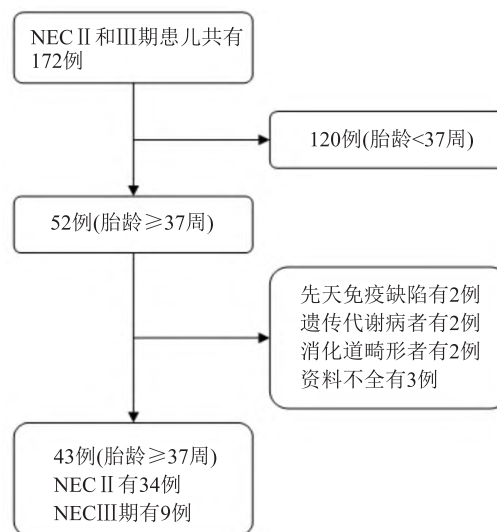


图 1 NEC 组患儿筛选流程图

表 1 NEC 组和非 NEC 组的一般资料比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

项目	NEC 组 (n=43)	非 NEC 组 (n=86)	χ^2/t 值	P 值
胎龄(周)	38.5 $\pm$ 1.5	38.6 $\pm$ 1.3	0.98	0.171
出生体质量(g)	3 572 $\pm$ 223	3 601 $\pm$ 291	0.80	0.945
产妇年龄(岁)	28.7 $\pm$ 1.1	27.6 $\pm$ 1.6	0.31	0.676
性别				
男	23(53.5)	41(47.7)	0.93	0.476
女	20(46.5)	47(52.3)	0.65	0.887
生产方式				
顺产	18(41.9)	34(39.5)	0.73	0.638
剖宫产	25(58.1)	52(60.5)	0.81	0.459
出生地点				
城市	24(55.8)	45(52.3)	1.42	0.213
农村	16(37.2)	34(39.5)	1.76	0.192
未知	3(7.0)	7(8.2)	0.66	0.365

表 2 NEC 发病危险因素的单因素分析[n(%)]

危险因素	NEC 组 (n=43)	非 NEC 组 (n=86)	χ^2/t 值	P 值
晚发性羊水过少	8(18.6)	9(10.5)	4.61	0.015
ICP	4(9.3)	7(8.2)	0.96	0.917
MAS	7(16.3)	10(11.6)	1.54	0.026
CHD(ASD 或 VSD)	11(25.6)	15(17.4)	4.23	0.017
新生儿窒息	9(20.9)	12(14.0)	5.78	0.011
新生儿败血症	11(25.6)	14(16.3)	2.03	0.029
妊娠期糖尿病	10(23.2)	9(10.5)	1.72	0.036
新生儿休克	3(6.9)	2(2.3)	1.48	0.028
胎膜早破	9(20.9)	11(12.8)	3.21	0.041
宫内窘迫	7(16.3)	8(9.3)	1.98	0.033
妊娠期高血压疾病	8(18.6)	10(11.6)	2.32	0.018

2.5 NEC 发病危险因素的多因素分析 将单因素分析有统计学意义的变量,纳入多因素 Logistic 回归模型,结果显示晚发性羊水过少、MAS、CHD、新生儿窒息、新生儿败血症、新生儿休克、妊娠期糖尿病、胎膜早破、宫内窘迫和妊娠期高血压疾病是 NEC 发生的危险因素。见表 3。

表 3 NEC 危险因素的 Logistic 回归分析

危险因素	β	SE 值	χ^2 值	df	P 值	OR 值	95% CI
晚发性羊水过少	0.884	0.112	6.231	1	0.010	2.42	1.48~4.97
MAS	0.637	0.081	2.015	1	0.017	1.89	1.31~4.78
CHD(ASD 或 VSD)	1.452	0.171	0.846	1	0.029	4.27	2.13~5.59
新生儿窒息	0.723	0.066	0.398	1	0.031	2.06	1.41~3.69
新生儿败血症	1.019	0.043	0.138	1	0.007	2.77	1.12~5.77
妊娠期糖尿病	0.560	0.795	1.351	1	0.032	1.75	1.23~3.86
新生儿休克	0.501	0.315	3.324	1	0.024	1.65	1.34~3.55
胎膜早破	0.747	0.158	1.705	1	0.013	2.11	1.55~2.99
宫内窘迫	0.300	0.232	0.784	1	0.021	1.35	1.16~3.17
妊娠期高血压疾病	0.621	0.074	1.497	1	0.015	1.86	1.55~4.08

3 讨论

本研究采用病例对照研究设计,分析了 11 项与足月儿 NEC 发生可能相关的危险因素,发现晚发性羊水过少、MAS、CHD、新生儿休克、妊娠期糖尿病、胎膜早破、新生儿败血症、新生儿窒息、宫内窘迫和妊娠期高血压疾病可显著增加足月儿 NEC 的发生风险。

本研究足月儿的平均发病日龄为 6.3 d。Neu et al^[1]发现足月儿 NEC 常发生在生后 1 周内,以便血症状最为多见,病情进展迅速时,出现腹胀、肠鸣音减弱后,很快出现便血、呕吐等较严重症状。

此外,本研究发现晚发性羊水过少可增加 NEC 的发病风险。Underwood et al^[7]发现羊水是首先进入胎儿肠道内的液体,羊水含有氨基酸、蛋白质和干细胞等物质,这些营养物质可促进肠道细胞增殖分化,维持肠道免疫稳态并降低 NEC 的发病率。早发性羊水过少发生在妊娠 28 周之前,比较少见,最常见的原因是胎儿畸形。晚发性羊水过少发生于妊娠 28 周之后,常见原因有胎膜早破、胎盘功能低下、胎儿宫内生长受限等^[8]。结合本研究结果,提示晚发性羊水过少可能与 NEC 的发生有关。

MAS 常见于足月儿或过期产儿,研究^[9]表明,主要是由于胎粪机械性阻塞呼吸道所致,重者可出现呼吸衰竭,且中性粒细胞和促炎细胞因子的升高在该病的发病机制中发挥重要作用。在本研究中,

MAS 患儿肺组织产生的大量的细胞因子可能通过血液循环到达肠道,诱发肠道炎症反应并改变了肠道的保护屏障。此外,胎粪污染的羊水经消化道也可能直接诱发肠道免疫反应,从而增加 NEC 的风险。因此,该结果需开展前瞻性研究加以证实。

本研究再次支持,CHD 和新生儿休克可增加足月儿 NEC 风险。Baxi et al^[10]研究发现主要是此类患儿易出现体内血液分布异常,肠系膜血流供应减少,同时易产生大量的自由基,介导再灌注损伤。刘婧等^[11]研究发现,新生儿休克时,组织有效灌流量减少,在感染、缺氧等因素作用下,机体可能过多地释放多种炎症介质和细胞因子,诱发全身炎症反应综合征,使脏器组织产生损害,包括胃肠黏膜缺血、功能衰竭,甚至坏死等。另外,Stacey et al^[12]研究认为,若孕妇妊娠期血糖长期位于偏高水平,可能对胎儿肠道血流状态产生影响,肠道上皮细胞出现缺氧缺血性损伤,甚至变性、坏死,增加 NEC 的发病率,故妊娠期糖尿病可能与足月儿 NEC 的发生相关。

此外,本研究成果也支持新生儿窒息、宫内窘迫、妊娠期高血压疾病为足月儿 NEC 发生的危险因素^[13-14]。Neu et al^[13]研究表明,上述因素均可导致围生期缺氧缺血,改变了体内血流分布状态,肠系膜血供减少,肠道上皮细胞变性、坏死。此外,有研究^[14]表明,胎膜早破时间 > 18 h,新生儿败血症的发生率明显增加,此时细菌在机体内大量增殖并产生毒素,并随血液循环系统到达肠道,在肠道产生大量细胞因子,导致机体促炎和抗炎信号失衡,损伤肠道屏障功能。

本研究同时纳入了 ICP 因素,研究^[15]表明 ICP 可增加早产儿 NEC 发病风险,但未发现其对足月儿 NEC 发病产生影响,可能与样本量较小以及部分孕妇口服降胆汁酸药物有关。因此,后期有必要开展前瞻性研究加以验证。

本研究是单中心回顾性研究,仅纳入了 NEC ≥ II 期的足月儿,样本量较小,且信息来源于病案系统,存在一定的局限性,后续将扩大样本量多中心收集资料分析。

参考文献

- [1] Neu J, Walker W A. Necrotizing enterocolitis[J]. N Engl J Med, 2011, 364(3):255-64.
- [2] Chu A, Chiu H K. Necrotizing enterocolitis in the full-term infant[J]. Pediatr Ann, 2015, 44(10):e237-42.
- [3] Ahle M, Drott P, Elfvin A, et al. Maternal, fetal and perinatal fac-

- tors associated with necrotizing enterocolitis in Sweden: a national case-control study [J]. *PLoS One*, 2018, 13(3): e0194352.
- [4] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学 [M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 224, 342, 399, 479, 570.
- [5] 丰有吉, 沈 铿. 妇产科学 [M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 81, 92, 120, 127, 138, 141.
- [6] 郭 宁, 王 玲, 黄 猛, 等. 超声心动图诊断胎儿先天性心脏病的应用价值 [J]. *安徽医科大学学报*, 2012, 47(5): 551-4.
- [7] Underwood M A, Gilbert W M, Sherman M P. Amniotic fluid: not just fetal urine anymore [J]. *J Perinatol*, 2005, 25(5): 341-8.
- [8] Figueroa L, McClure E M, Swanson J, et al. Oligohydramnios: a prospective study of fetal, neonatal and maternal outcomes in low-middle income countries [J]. *Reprod Health*, 2020, 17(1): 19.
- [9] Haakonsen Lindenskov P H, Castellheim A, Saugstad O D, et al. Meconium aspiration syndrome: possible pathophysiological mechanisms and future potential therapies [J]. *Neonatology*, 2015, 107(3): 225-30.
- [10] Baxi A C, Josephson C D, Iannucci G J, et al. Necrotizing enterocolitis in infants with congenital heart disease: the role of red blood cell transfusions [J]. *Pediatr Cardiol*, 2014, 35(6): 1024-9.
- [11] 刘 婧, 余加林. 足月儿与早产儿坏死性小肠结肠炎临床特征及危险因素分析 [J]. *儿科药学杂志*, 2021, 27(3): 14-7.
- [12] Stacey T, Tennant P, Mccowan L, et al. Gestational diabetes and the risk of late stillbirth: a case-control study from England, UK [J]. *BJOG*, 2019, 126(8): 973-82.
- [13] Neu J. The myth of asphyxia and hypoxia-ischemia as primary causes of necrotizing enterocolitis [J]. *Biol Neonate*, 2005, 87(2): 97-8.
- [14] Al Tawil K, Sumaily H, Ahmed I A, et al. Risk factors, characteristics and outcomes of necrotizing enterocolitis in late preterm and term infants [J]. *J Neonatal Perinatal Med*, 2013, 6(2): 125-30.
- [15] Lu Q, Cheng S, Zhou M, et al. Risk factors for necrotizing enterocolitis in neonates: a retrospective case-control study [J]. *Pediatr Neonatol*, 2017, 58(2): 165-70.

Analysis on risk factors for necrotizing enterocolitis in term infant

Cheng Shupeng, Chen Mingwu, Pan Jiahua

[*Dept of Pediatrics, The First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China*
(*Anhui Provincial Hospital*), Hefei 230001]

Abstract Objective To evaluate risk factors for NEC in term infant. **Methods** Risk factors associated with NEC were investigated using a retrospective case-control design. 43 patients with Bell's stage NEC $\geq$ II were identified. Each case was paired with two GA- and weight-matched controls. Data were collected from medical records, including oligohydramnios, ICP, neonatal asphyxia, MAS, neonatal septicemia, CHD, neonatal shock, gestational diabetes, PROM, fetal distress, hypertensive disorders in pregnancy, and univariate/logistic regression analysis was employed. **Results** A total of 43 cases and 86 controls were enrolled. The demographic characteristics of the two groups were not statistically significant. The onset time of 43 cases was 2 ~ 17 d after birth and the average time was 6.3 d. The single factor analysis indicated that the two group had statistical significance in oligohydramnios, MAS, CHD, neonatal septicemia, neonatal asphyxia, gestational diabetes, neonatal shock, PROM, fetal distress and hypertensive disorders in pregnancy. Logistic regression analysis suggested that CHD ($OR = 4.27, P = 0.029$), neonatal septicemia ($OR = 2.77, P = 0.007$), Oligohydramnios ($OR = 2.42, P = 0.010$), PROM ($OR = 2.11, P = 0.013$), neonatal asphyxia ($OR = 2.06, P = 0.031$), MAS ($OR = 1.89, P = 0.017$), hypertensive disorders in pregnancy ($OR = 1.86, P = 0.015$), gestational diabetes ($OR = 1.75, P = 0.032$), neonatal shock ($OR = 1.65, P = 0.024$) and fetal distress ($OR = 1.35, P = 0.021$) were significantly associated with NEC. **Conclusion** Oligohydramnios, MAS, CHD, neonatal asphyxia, neonatal septicemia, neonatal shock, PROM, fetal distress, hypertensive disorders in pregnancy and gestational diabetes may be associated with an increased risk of NEC in term infant.

Key words necrotizing enterocolitis; gestational age; term infant; risk factors