

早产儿发生新生儿坏死性小肠结肠炎的危险因素分析

苏赢琳 陈桃英 (通讯作者)

江南大学附属儿童医院 江苏 无锡 214000

【摘要】：目的：分析探讨早产儿发生新生儿坏死性小肠结肠炎（Neonatal necrotizing enterocolitis, NEC）的高危因素，寻找有效预测指标，为 NEC 的预防提供新的循证医学证据。方法：选取本院 2016 年 12 月~2024 年 8 月的 71 例<37 周的早产儿，根据是否发展为 NEC，分为对照组及 NEC 组。对比 2 组早产儿一般资料、孕母临床资料、发生 NEC 前的基础疾病及治疗措施，入院 24 小时内血常规、生化结果，应用多因素 Logistic 回归分析早产儿发生 NEC 的独立危险因素。结果：SNAPPE-II 评分越高、白细胞计数越高、血钠水平减低、无创呼吸机使用天数 $\geq 7d$ 是早产儿发生 NEC 的独立危险因素， $P<0.05$ 。结论：我们在早产儿诊治过程中，应重视 SNAPPE-II 评分的应用，动态监测白细胞计数及血钠水平，评估呼吸支持的必要性，尽可能预防 NEC 的发生，早发现、早治疗，改善早产儿救治的整体预后。

【关键词】：早产儿；新生儿坏死性小肠结肠炎；SNAPPE-II 评分；血钠；白细胞计数

DOI:10.12417/2811-051X.26.12.044

新生儿坏死性小肠结肠炎（Neonatal necrotizing enterocolitis, NEC）是新生儿期常见疾病之一，其发病率和死亡率均较高，仍是早产儿因胃肠道疾病导致死亡的首要原因^[1]。

临床中，约半数患儿经禁食、抗感染及综合支持治疗后病情逐步缓解；其余患儿病情持续恶化，需接受外科手术救治，手术病例病死率可达 $1/3^{[2,3]}$ 。疾病存活患儿易出现一系列远期不良结局，包括肠外营养相关性胆汁淤积症、神经系统发育障碍、营养不良、生长迟缓和短肠综合征^[4,5]，超低出生体重儿发生重度生长发育障碍的风险更高^[6]。

在肠坏死、肠穿孔形成前实施有效干预是改善 NEC 预后的核心环节。开展 NEC 预防、早期识别、动态监测与个体化治疗方案的相关研究仍是临床亟待攻克的难题。由此可见，明确 NEC 高危因素，实现疾病早期干预具备重要的实践价值。

本研究尝试通过本单位 NEC 发生情况，探索早产儿发生 NEC 的高危因素，寻找有效预测指标，并期望能够为 NEC 的预防提供新的循证医学证据。现就 71 例早产儿发生 NEC 的情况展开如下分析：

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取本院 2016 年 12 月~2024 年 8 月的 71 例<37 周的早产儿，根据是否发展为 NEC，分为对照组（39 例）及 NEC 组（32 例）。

1.2 纳排标准

入组标准：所有 NEC 病例，均为 Bell II 期以上。排除标准：足月儿、免疫缺陷、遗传代谢性疾病、先天性肠道发育畸

形、资料不全的病例。

1.3 研究方法

收集入组患儿一般资料、孕母临床资料、发生 NEC 前的基础疾病及治疗措施，入院 24 小时内血常规、生化结果。

1.4 诊断标准

（1）SNAPPE-II 评分^[7]：评分包括 9 项生理指标，评分范围 0~162 分，分值越高，病情越重。

（2）喂养不耐受^[8]：表现为喂养后出现胃潴留、腹胀、呕吐等表现。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 26.0 软件对数据进行分析。计数、计量资料分别以%、 $(\bar{x} \pm s)$ 表示，行 χ^2 、t 检验，将有统计学意义的单因素进行多因素 Logistic 回归分析，得出早产儿发生 NEC 的独立危险因素， $P<0.05$ 为差异显著。

2 结果

2.1 对照组和 NEC 组早产儿一般情况比较

71 例入组早产儿中，对照组 39 例，其中男性 25 例（64.10%），女性 14 例（35.90%），平均出生胎龄（ 31.31 ± 2.28 ）周，平均出生体重（ 1553.33 ± 396.52 ）g；NEC 组，男性 24 例（75.00%），女性 8 例（25.00%），平均出生胎龄（ 31.80 ± 3.24 ）周，平均出生体重（ 1752.34 ± 689.64 ）g。两组 SNAPPE-II 评分有显著差异（ $P<0.05$ ），两组在胎龄、出生体重、性别、是否试管婴儿、小于胎龄、1 分钟 Apgar 评分 <7 分、5 分钟 Apgar 评分 <7 分差异无统计学意义（ $P>0.05$ ），详见表 1。

表 1 两组一般资料比较

因素	对照组(n=39)	NEC 组(n=32)	效应值	P
出生体重[g,($\bar{x}\pm s$)]	1553.33±396.52	1752.34±689.64	-1.448c	0.154
胎龄[w,($\bar{x}\pm s$)]	31.31±2.28	31.80±3.24	-0.726c	0.471
男婴[例(%)]	25(64.10)	24(75.00)	0.976b	0.323
试管婴儿[例(%)]	2(5.13)	4(12.50)	0.466b	0.495
小于胎龄[例(%)]	4(10.26)	6(18.75)	0.464b	0.496
SNAPPE- II 评分[分,M(P25,P75)]	0(0,5)	5(0,9.75)	-2.162a	0.031
1 分钟 Apgar<7 分[例(%)]	8(20.51)	2(6.25)	2.017b	0.156
5 分钟 Apgar<7 分[例(%)]	4(10.26)	1(3.13)	0.536b	0.464

注：a 为 Mann-Whitney U 检验；b 为卡方检验；c 为 t 检验。

2.2 对照组和 NEC 组早产儿孕母及患儿临床资料的比较

2.2.1 两组孕母产前一般情况的比较

两组母亲在年龄、是否剖宫产、产前使用地塞米松、胎膜

早破≥18h、妊娠期高血压、妊娠期糖尿病、肝内胆汁淤积、妊娠期贫血、绒毛膜羊膜炎、妊娠期间使用抗生素、胎盘早剥/异常方面无显著差异（P>0.05），详见表 2。

表 2 两组孕母产前一般情况的比较

因素	对照组(n=39)	NEC 组(n=32)	效应值	P
孕母年龄[岁,($\bar{x}\pm s$)]	31.05±4.26	30.31±4.48	0.711c	0.480
剖宫产[例(%)]	26(66.67)	19(59.38)	0.403b	0.526
产前使用地塞米松[例(%)]	33(84.62)	24(75.00)	1.027b	0.311
胎膜早破≥18h[例(%)]	8(20.51)	2(6.25)	1.894b	0.169
妊娠期高血压[例(%)]	14(35.90)	6(18.75)	2.554b	0.110
妊娠期糖尿病[例(%)]	12(30.77)	10(31.25)	0.002b	0.965
肝内胆汁淤积[例(%)]	0(0)	2(6.25)	—	0.200
妊娠期贫血[例(%)]	10(25.64)	6(18.75)	0.478b	0.489
绒毛膜羊膜炎[例(%)]	0(0)	1(3.13)	—	0.451
妊娠期间使用抗生素[例(%)]	8(20.51)	5(15.63)	0.281b	0.596
胎盘早剥/异常[例(%)]	6(15.38)	4(12.50)	0.000b	0.996

注：b 为卡方检验，c 为 t 检验，—为不能计算。

2.2.2 两组患儿基础疾病、合并症的比较 大小、发生率无差异（P>0.05），详见表3。

两组贫血、新生儿窒息、肺炎、PVH-IVH、脓毒症、PDA

表3 两组患儿基础疾病、合并症的比较

因素	对照组(n=39)	NEC 组(n=32)	效应值	P
贫血[例(%)]	21(53.85)	11(34.38)	2.692b	0.101
新生儿窒息[例(%)]	12(30.77)	9(28.13)	0.059b	0.808
肺炎[例(%)]	21(53.85)	17(53.13)	0.007b	0.934
PVH-IVH[例(%)]	7(17.95)	4(12.50)	0.091b	0.763
脓毒症[例(%)]	2(5.13)	2(6.250)	0.000b	1.000
PDA 大小[mm,M(P25,P75)]	0(0,1.60)	0(0,2.65)	-1.695a	0.09

注：a 为 Mann-Whitney U 检验；b 为卡方检验。

2.2.3 两组诊断 NEC 前治疗措施比较 生率、预防性使用抗生素、抗生素使用天数、预防性使用咖啡因、开奶日龄、喂养速度、是否喂养不耐受方面无明显差异（P>0.05），详见表4。

NEC 组无创呼吸机使用天数、无创呼吸机使用天数≥7d 发生率大于对照组，两组在 PICC 置管天数、输血次数≥3 次的发

表4 两组患儿诊断 NEC 前治疗措施的比较

因素	对照组(n=39)	NEC 组(n=32)	效应值	P
无创呼吸机使用天数[d,M(P25,P75)]	5.50(2,17.25)	2(0,6.50)	-2.655a	0.008
无创呼吸机使用天数≥7d[例(%)]	8(20.51)	15(46.88)	5.058b	0.025
PICC 置管天数[d,M(P25,P75)]	7(0,13)	4.7241(0,9.50)	-1.586a	0.113
输血次数≥3[例(%)]	3(7.69)	3(9.38)	0.064b	0.800
预防性使用抗生素[例(%)]	12(30.77)	8(25.00)	0.038b	0.846
抗生素使用天数[d,(x±s)]	7.92±4.53	6.56±6.19	1.027c	0.308
预防性使用咖啡因[例(%)]	14(35.90)	10(31.25)	0.049b	0.825
开奶日龄[d,M(P25,P75)]	1(1,2)	1(1,2)	-0.029a	0.977
喂养速度[ml/(kg·d),M(P25,P75)]	15.79(13.71,18.82)	15.5(12.75,19.30)	-0.124a	0.901
喂养不耐受[例(%)]	6(15.38)	10(31.25)	3.067b	0.080

注：a 为 Mann-Whitney U 检验；b 为卡方检验；c 为 t 检验。

2.2.4 两组患儿入院 24 小时内血常规、生化结果的比较 血钠水平低于对照组，两组血小板计数、中性粒细胞计数、CRP、白蛋白、CAR 值、血钠、乳酸水平无显著差异（P>0.05）。详见表5。

NEC 组白细胞计数高于对照组，NEC 组血红蛋白含量、

表5 两组患儿入院24小时内血常规、生化结果的比较

因素	对照组(n=39)	NEC组(n=32)	效应值	P
白细胞计数[×10 ⁹ /L,M(P25,P75)]	8(5.31,10.69)	10.80(7.65,14.53)	-2.194a	0.028
血红蛋白含量[g/L,($\bar{x}\pm s$)]	176.77±16.338	161.79±19.19	3.306c	0.002
血小板计数[×10 ⁹ /L,($\bar{x}\pm s$)]	221.79±68.04	234.17±74.27	-0.677c	0.501
中性粒细胞计数[×10 ⁹ /L,($\bar{x}\pm s$)]	4.73±3.06	6.29±4.20	-1.731c	0.088
CRP[mg/L,M(P25,P75)]	0.50(0.30,0.80)	1.30(0.60,3.10)	-1.874a	0.061
白蛋白[g/L,($\bar{x}\pm s$)]	30.54±3.72	32.00±3.06	-1.73c	0.088
血钠[mmol/L,($\bar{x}\pm s$)]	137.43±3.1762	135.19±4.12	2.271c	0.029
乳酸[mmol/L,M(P25,P75)]	1.60(1.20,2.30)	2.05(0.90,2.98)	-0.469a	0.639

注：a 为 Mann-Whitney U 检验；b 为卡方检验；c 为 t 检验。

2.3 NEC 手术治疗的独立危险因素

对上述临床资料进行单因素分析中有统计学意义的因素作为自变量，以早产患儿是否发生 NEC 作为因变量，进行 Logistic 多因素回归分析显示：SNAPPE-II 评分（OR=1.07，

95%CI：1.003~1.142）、白细胞计数（OR=1.204，95%CI：1.034~1.403）、血钠（OR=0.758，95%CI：0.621~0.924）、无创呼吸机使用天数≥7d（OR=4.352，95%CI：1.042~18.171）是早产儿发生 NEC 的独立危险因素，详见表 6。

表6 早产儿发生 NEC 危险因素的多因素回归分析

变量	β	SE	Wald	P	OR	95%CI
SNAPPE-II 评分	0.068	0.033	4.165	0.041	1.07	1.003~1.142
白细胞计数	0.186	0.078	5.696	0.017	1.204	1.034~1.403
血钠	-0.277	0.101	7.495	0.006	0.758	0.621~0.924
无创呼吸机使用天数≥7d	1.471	0.729	4.067	0.044	4.352	1.042~18.171

3 讨论

NEC 是一种破坏性肠道疾病，其特征为肠道炎症及坏死^[1]。该病是新生儿中最常见的胃肠道急症之一，主要累及那些在新生儿早期存活的早产儿^[1]。NEC 病情可进展至穿孔甚至死亡。据估计，患有 NEC 的婴儿死亡率介于 20%-30% 之间^[3]。NEC 的诊断仍较为困难，其涵盖的疾病范围广泛，从轻微的肠道炎症到伴有全肠道坏死、无法存活的暴发性 NEC^[9]。

本研究纳入近年来早产儿 NEC 病例发现，SNAPPE-II 评分越高、白细胞计数越高、血钠水平减低、无创呼吸机使用天数≥7d 是早产儿发生 NEC 的独立危险因素。

既往研究表明，低钠血症可反映儿科胃肠道疾病中炎症的严重程度^[10]。低钠血症可反映儿科胃肠道疾病中炎症的严重程

度，Elena 等人发现 NEC 发病时出现低钠血症和/或血浆钠浓度骤降的情况，与肠道手术或 2 周内死亡存在相关性^[10]。近期，一项回顾性分析发现白细胞计数（WBC）、钠水平是 NEC 患儿接受手术治疗的独立预测因子，在 NEC 确诊时，手术治疗组中有 83.8% 的患儿出现低钠血症，而药物治疗组中这一比例仅为 21.0%（P<0.001）。手术治疗组中低钠血症的曲线下面积为 0.875，其敏感性为 84%，特异性为 80%，阳性预测值为 77%，阴性预测值为 86%，其中预测手术治疗的特异性（0.80）高于白细胞计数（0.67）^[11]。这一结论，与本研究结果一致，说明白细胞计数及血钠可作为 NEC 诊断及手术干预的预测标志物，用于指导家属对外科干预的知情咨询。

SNAPPE-II 新生儿疾病严重程度及死亡风险评分系统已在

所有出生体重的新生儿中经过验证,其被应用于意大利的一组较小的 VLBW 新生儿群体,证实了该评分系统在此年龄组中的优异区分效果。Bonnard 等人^[12]回顾性地应用了 SNAPPE-II 评分模块,研究对象为 VLBW 患者中发生穿孔性坏死性小肠结肠炎的情况,研究团队发现该评分系统能够有效预测腹膜引流置入后的死亡率。此外,在诊断为 NEC 时及手术评估时获得的 SNAPPE-II 评分均能预测 NEC 患儿需手术治疗的可能性^[13,14]。

此外,有文献指出,辅助通气也与 NEC 的风险增加相关^[15],

与本研究结果一致。辅助通气时间长,往往代表患儿病情较为危重,常有严重的心肺系统基础疾病,可能增加了 NEC 的风险,但仍需更多的研究证实。

综上所述,我们在早产儿诊治过程中,重视 SNAPPE-II 评分,动态监测白细胞计数及血钠水平,动态评估呼吸支持的必要性,尽可能预防 NEC 的发生,早发现、早治疗,改善早产儿救治的整体预后。但本研究为单中心研究,样本量较少,仍需进一步研究。

参考文献:

- [1] Hu X,Liang H,Li F,et al.Necrotizing enterocolitis:current understanding of the prevention and management.Pediatr Surg Int.2024 Jan 10;40(1):32.
- [2] Mohan Pammi,De Plaen Isabelle-G,Maheshwari Akhil.Recent Advances in Necrotizing Enterocolitis Research[J].Clinics in Perinatology, 2020,47(2):383-397.
- [3] G D'Angelo,Impellizzeri P,Marseglia L,et al.Current status of laboratory and imaging diagnosis of neonatal necrotizing enterocolitis[J]. Ital J Pediatr,2018,44(1):84.
- [4] Kathryn Burge,Bergner Erynn,Gunasekaran Aarthi,et al.The Role of Glycosaminoglycans in Protection from Neonatal Necrotizing Enterocolitis:A Narrative Review[J].Nutrients,2020,12(2):546.
- [5] 陈仁慧.新生儿坏死性小肠结肠炎早期诊断生物标记物的研究进展[J].中国小儿急救医学,2018,25(4):301-305.
- [6] C-R Hong,Fullerton B-S,Mercier C-E,et al.Growth morbidity in extremely low birth weight survivors of necrotizing enterocolitis at discharge and two-year follow-up[J].J Pediatr Surg,2018,53(6):1197-1202.
- [7] Douglas-K Richardson,Corcoran John-D,Escobar Gabriel-J,et al.SNAP-II and SNAPPE-II:Simplified newborn illness severity and mortality risk scores[J].The Journal of Pediatrics,2001,138(1):92-100.
- [8] 张亚芥,代传林,李丹,等.深度水解蛋白配方奶在极/超低出生体重儿肠内营养中的临床观察[J].中华新生儿科杂志(中英文), 2017,32(6):431-434.
- [9] Cai X,Liebe HL,Golubkova A,et al.A Review of the Diagnosis and Treatment of Necrotizing Enterocolitis.Curr Pediatr Rev. 2023;19(3):285-295.
- [10] Palleri E,Frimmel V,Fläring U,et al.Hyponatremia at the onset of necrotizing enterocolitis is associated with intestinal surgery and higher mortality.Eur J Pediatr.2022 Apr;181(4):1557-1565.
- [11] Zhang G,Wang X,Zhu S,et al.Hyponatremia as a Marker for Predicting Surgical Intervention in Necrotizing Enterocolitis:A Retrospective Cohort Study.J Surg Res.2024 Mar;295:364-369.
- [12] Bonnard A,Zamakhshary M,Ein S,et al.The use of the score for neonatal acute physiology-perinatal extension(SNAPPE II)in perforated necrotizing enterocolitis:could it guide therapy in newborns less than 1500 g?J Pediatr Surg.2008;43(6):1170-1174.
- [13] Ibanez V,Couselo M,Marijuan V,et al.Could clinical scores guide the surgical treatment of necrotizing enterocolitis?Pediatr Surg Int.2012;28(3):271-276.
- [14] Fijas M,Vega M,Xie X,et al.SNAPPE-II and MDAS scores as predictors for surgical intervention in very low birth weight neonates with necrotizing enterocolitis.J Matern Fetal Neonatal Med.2023 Dec;36(1):2148096.
- [15] N Samuels,van de Graaf R-A,de Jonge RCJ,et al.Risk factors for necrotizing enterocolitis in neonates:a systematic review of prognostic studies[J].BMC Pediatr,2017,17(1):105.