

# 新生儿坏死性小肠结肠炎的危险因素

樊艳玲, 姜泓\*

延安大学附属医院新生儿科, 陕西 延安

收稿日期: 2022年7月17日; 录用日期: 2022年8月15日; 发布日期: 2022年8月22日

## 摘要

坏死性小肠结肠炎(NEC)主要见于早产儿, 是一种严重危害新生儿生命的疾病, 也是NICU最常见的肠道急症。在某些方面, NEC是新生儿学研究成功经验的副产品, 其中30~40年前无法存活的低胎龄婴儿现在却可以存活。除了发病率和死亡率极高之外, NEC的长期并发症还包括肠狭窄和粘连、胆汁淤积、短肠综合征、生长迟缓和神经发育迟缓。不幸的是, 目前在治疗或预防方面仍没有取得太大进展。在检查文献时, 人们可能会认为NEC是一个单一的、同质的疾病, 但越来越明确的是, NEC是几种不同表现的疾病或表型。并且, 目前对于这种疾病的危险因素及病理生理学仍然知之甚少。NEC的危险因素是多样的, 不同危险因素有不同的肠坏死途径。自发性肠穿孔、继发于心脏异常的缺血性肠病以及其他与早产儿最常见的NEC形式。许多观察性研究报告了与NEC相关的临床和非临床风险因素, 但在延安地区这些危险因素尚不清楚。为了确定NEC这一复杂疾病的独立风险因素, 考虑用多变量分析(最好是前瞻性的)队列设计(包括多个协变量)是比较合适的。本综述描述了一些不同危险的NEC, 并对其危险因素进行了一些评估, 其中遗传因素、肠不成熟、血流动力学不稳定、炎症和生态失调为本综述主要讨论的NEC的危险因素。

## 关键词

坏死性小肠结肠炎, 危险因素

# Risk Factors for Neonatal Necrotizing Enterocolitis

Yanling Fan, Hong Jiang\*

Department of Neonatology, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Jul. 17<sup>th</sup>, 2022; accepted: Aug. 15<sup>th</sup>, 2022; published: Aug. 22<sup>nd</sup>, 2022

## Abstract

**Necrotizing enterocolitis (NEC) is the most common intestinal emergency in the NICU. In some**

\*通讯作者。

ways, NEC is a byproduct of the success of neonatology, in which low-gestational age babies that would not have survived 30 or 40 years ago are now viable. In addition to high morbidity and mortality, long-term complications of NEC include: intestinal stricture and adhesions, cholestasis, short bowel syndrome, growth retardation, and neurodevelopmental delay. Unfortunately, there is still not much progress in treatment or prevention. In examining the literature, one might think that NEC is a single, homogenous disease, but it is increasingly clear that NEC is a disease or phenotype with several different manifestations. In addition, the risk factors and pathophysiology of this disease are still poorly understood. Risk factors for NEC are varied, and different risk factors have different pathways of intestinal necrosis. Spontaneous intestinal perforation, ischemic bowel disease secondary to cardiac abnormalities, and other forms of NEC are most commonly associated with premature infants. Many observational studies have reported clinical and non-clinical risk factors associated with NEC, but these written risk factors remain unclear in Yan'an. To determine independent risk factors for this complex disease, it is appropriate to consider a multivariable analysis (preferably prospective) cohort design that includes multiple covariables. This review describes a number of different risk factors for NEC and provides an assessment of their risk factors, among which genetic factors, intestinal immaturity, hemodynamic instability, inflammation and ecological disorders are discussed.

## Keywords

Necrotizing Enterocolitis, Risk Factors

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 研究背景介绍

坏死性小肠结肠炎(NEC)是早产儿常见的疾病,对新生儿特别是早产儿的影响极大。NEC的体征和症状多种多样,可能与脓毒症的体征和症状相混淆。通常进行腹部X线检查以进行诊断,提示NEC的发现包括肺炎和门静脉积气。NEC的治疗包括禁食、胃减压、广谱静脉注射抗生素和营养支持。气腹的发现意味着肠穿孔,这需要手术干预。NEC的长期后遗症包括短肠综合征、肠狭窄。肠狭窄的表现可能令人费解。它表现为肠梗阻,反之亦然,表现为粪便排出量增加或腹泻。故对于NEC的诊断在临床工作中尤为重要,对于NEC早期预测可大大减少NEC的病死率,故本综述将讨论NEC的危险因素,以更好的预测NEC的发生发展。

## 2. 方法

### 2.1. 研究选择

搜索PubMed、Embase、Medline、科学网,知网、万方、维普。2022年5月进行了初步搜索,2022年6月进行了更改,使用了与坏死性小肠结肠炎、肠穿孔、新生儿、早产儿、出生体重、妊娠、喂养策略、预后、孕产妇和产前检查、胎儿缺血与成长,治疗,等流行病学和危险因素相关的术语。对纳入研究的参考文献进行检查,以获得其他合格研究。

#### 2.1.1. 纳入标准

如果满足以下所有标准,则纳入研究进行分析:1)完整的书面出版物;2)前瞻性或回顾性队列研究

或病例对照设计; 3) 确定 NEC (主要或次要结局)的(新生儿或非新生儿)预后因素; 4) 使用包括 2 个以上协变量的多变量数据分析; 5) 在新生儿、早产儿、极低出生体重(VLBW)或极低出生体重(ELBW)婴儿的研究人群中。无需明确使用“预后”一词。

### 2.1.2. 排除标准

1) 仅报告一个或两个变量与 NEC 的关联模型(如果进行了潜在混杂因素调整); 2) 仅关注 NEC 以外的其他腹部问题的风险因素, 如自发性局灶性肠穿孔、病毒性肠炎和过敏性结肠炎。

## 2.2. 数据提取和报告

使用标准化表格系统地指导和记录数据提取。提取以下数据: 1) 研究特征(发表特征、研究设计、分析方法、受试者数量、预后因素的类型和数量、感兴趣的结果); 2) 患者特征(胎龄、出生体重、性别); 3) 关联强度(相对风险(RR)和优势比(OR))。为了将数据限制在最具临床意义的数据范围内, 我们只提供了至少两项研究中报告的具有统计学意义的预后因素( $p < 0.05$ )的详细信息。

## 3. 孕产妇和产前检查

### 3.1. 产前危险因素

产前因素在 NEC 中起重要作用, 研究确定与 NEC 发生相关的产前危险因素、胎盘改变的作用, 以及易患严重 NEC 的产前体征也是必要的。与易患 NEC 的产后因素不同, 关于产前危险因素以及与可能的胎盘改变的相关性的研究相对较少。并且, 关于 NEC 的产前因素和胎盘因素, 目前的文献尚没有定论。产前危险因素的识别可能有助于提高对高危新生儿的警惕, 以便及时诊断和治疗 NEC。这可能会在未来成为证明疗效以及制定预防措施的重要依据。

### 3.2. 研究孕产妇及产前检查的目的

1) 确定与 NEC 发生相关的产前危险因素; 2) 了解与 NEC 相关的任何胎盘改变的作用; 3) 明确存在易患严重 NEC 的产前胎儿体征。

### 3.3. 胎儿因素和胎盘改变

胎儿易感因素和胎盘改变在 NEC 发生中的作用的研究仍不十分清楚, 现有文献[1]仍有争议。有研究发现, 胎儿期的胎盘疾病可能先于导致 NEC 的一系列事件的早期阶段。特别是, 有些研究数据显示[2], NEC 妊娠与对照组相比, 在 AAUF 儿童组中更为多见。故胎盘阻力增加, 导致胎儿缺氧, 可能与 NEC 的发病机制有关。在多普勒扫描中, 这种改变可以认为是通过脐动脉的舒张末期血流减少或消失有关。有文献的多变量分析证实 AAUF 可被视为 NEC 的独立预测因子, 它显著增加 NEC 的风险。脐带血流量、临床绒毛膜羊膜炎和组织学绒毛膜羊膜炎都是 NEC 的危险因素。有其他研究[3]也指出, 产前脐动脉多普勒异常也是 NEC 发生的一个独立危险因素。相比之下, 在一项基于疑似 IUGR 患者的前瞻性研究中, 即使考虑到动脉和静脉多普勒变量, 出生体重仍然是 NEC 的主要危险因素。在对胎儿生长曲线的初步统计分析时, 还有研究指出, 生长受限是 NEC 的主要危险因素。在相关研究人群中, 60%的胎儿为 IUGR, 并在出生后出现 NEC 的母亲出现 AAUF, 而在 IUGR 对照组中, 这一比例为 37%。这一结果与 IUGR 胎儿必须将血流重新分配到重要器官(大脑、心肌和肾上腺)的假设一致, 而胃肠道则缺乏足够的血流。由于肠道缺血, IUGR 被认为在出生后肠道功能受损, 这可能是 NEC 的主要原因之一。另一方面, AAUF 评估异常的胎盘阻力, 导致胎儿缺氧, 应该与 NEC 的发展有关, 然而, 这一假设并没有被证实, 目前关于 AAUF 与 NEC 发展之间关系的文献仍然缺乏。

### 3.4. 绒毛膜羊膜炎与 NEC

产前炎症在 NEC 发病机制中的作用, 如临床和组织学绒毛膜羊膜炎, 目前尚不十分清楚。关于临床绒毛膜羊膜炎与 NEC 之间的关系, 有研究表明临床绒毛膜羊膜炎是 NEC 的独立预测因子。同时证实了一个假设, 即 NEC 可能是与胎儿暴露于产前炎症过程有关。故在未来的研究中, 完整的组织病理学检查将是有作用的。有些研究表明[4], 组织学绒毛膜羊膜炎与 NEC 的发生有关, 这支持了胎盘中胎儿组织(绒毛膜和羊膜)的炎症可能导致 NEC 发病的这一假设。此外, 有研究发现, 与接受药物治疗的患者相比, 需要手术治疗的 NEC 患者发生严重绒毛膜羊膜炎的频率明显更高。

### 3.5. 先兆子痫与 NEC

还有研究表明[5], 出生体重较低的 NEC 患者母亲的先兆子痫患病率增加, 这些研究发现, 子痫前期可被视为胎儿生长受限的危险因素, 但不是 NEC 的独立危险因素。还有报道称[6], 母体高血压疾病会对胎儿 NEC 发生产生不良影响, 有报道称, 在早产儿亚组中, PE 与 NEC 呈正相关。此外, 子痫前期可以被认为是 NEC 严重程度的预测因子。

### 3.6. 进一步研究

我们可以得出, 产前因素可能在 NEC 等多因素疾病的发病机制中发挥重要作用。特别是, 宫内生活过程中的 AAUF 和 IUGR 应被视为 NEC 的潜在风险因素。故需要进一步的研究来评估预防 NEC 发展的潜在干预措施。

## 4. 围产期和分娩特点

### 4.1. 围产期

#### 新生儿肠道微循环调节异常

新生儿肠道微循环不仅受自主神经系统和心血管反射的影响, 还由局部介质如血管收缩剂内皮素-1 (ET-1)和血管扩张剂一氧化氮(NO)的动态平衡调节。有研究发现[7], 在小鼠 NEC 模型中回肠 ET-1 mRNA 表达增加, 回肠的血液灌注降低, 消化道黏膜局部应用 ET-1 可加重血液低灌注。有研究[8]发现 NEC 患者肠道内 ET-1 表达明显增加, 此与消化道损伤程度呈正相关。NO 合成酶(NOS)与精氨酸和氧气反应生成瓜氨酸和 NO, iNOS (inducible NOS)是 NOS 的主要成分。研究[9]发现 NEC 患儿中 iNOS mRNA 表达增高。NO 是一种自由基, 有助于维持消化道黏膜血流正常, 抑制血小板聚集和白细胞黏附; 但高水平的 NO 可通过促进消化道细胞凋亡、降低消化道细胞的增殖和分化从而加重消化道的损伤。

### 4.2. 分娩

在子宫中, 人类胎儿肠道在结构和功能上正在经历许多发育变化。它的长度在怀孕的最后三个月翻了一番, 由于上皮层的绒毛和小绒毛结构, 总表面积增加得更大。成人的这个上皮层延伸到一个大的表面积, 可以说介于半羽毛球的大小到网球场(32 米)之间。而我们的皮肤只有大约 2 平方米。除上皮层外, 在胎儿生命、婴儿期和儿童早期, 具有无数免疫细胞、肌肉和肠细胞的复杂黏膜下层也参与发育中的连续体。虽然关于人类胎儿肠道解剖发育的信息是可用的, 但对功能发育知之甚少。然而, 很明显, 胎儿肠道在妊娠晚期没有处于休眠状态。相反, 它面临着平均吸收约 150 毫升/kg/天的羊水的作用。羊水由水和各种其他物质组成, 包括来自胎儿皮肤和母体来源的脱落细胞物质。当婴儿早产时, 早产水平在肠道的整体功能能力方面起着重要作用。妊娠 23 周出生的婴儿与妊娠 35 周出生的婴儿非常不同, 但两者都被认为是早产儿。妊娠 35 周出生的婴儿不太可能需要呼吸支持, 很可能能够直接用母乳喂养或奶瓶喂养

协调吸吮和吞咽,不需要大量的新生儿重症监护支持。妊娠 23 周出生的婴儿可能至少需要一些肠外营养,由于吸吮、吞咽和呼吸协调不成熟,需要管饲喂养,并且需要一些呼吸支持以及其他新生儿重症监护支持至少 2 个月。同样,这些婴儿的肠道不同,功能水平的正常发育过程仍在评估过程中。除了运动的不成熟外,还有许多与消化过程和粘膜免疫相关的不成熟,需要时间来进一步了解。

## 5. 基线检查

### 5.1. 遗传危险因素

一些遗传关联研究评估了遗传危险因素与 NEC 发展之间的关系。影响 TLR 信号传导的遗传变异研究表明,早产儿容易出现炎症性异常。如果炎症途径没有得到适当的调节,那么炎症可能会肆虐。在这种调控中被认为重要的一个基因是单 Ig 和 TIR 结构域含有(SIGIRR)。SIGIRR 的功能丧失突变导致 TLR 信号传导不受调节,从而使婴儿易患 NEC 中出现的剧烈炎症反应。还有关于控制炎症介质合成的转录因子的研究。一项研究发现[7],在极低出生体重儿的血液样本中,某些核因子 kappa B (NFkB)变异与 NEC 易感性增加有关。虽然没有很好地描述,NEC 的遗传易感性是一种合理的研究途径,但需要大规模的研究来更好地阐明这些关系。

### 5.2. 诊断有效性

早产儿所有器官系统都发育的不成熟,其中之一是胃肠道。当婴儿出生时,未成熟的胃肠道暴露于牛奶中,同时被高密度细菌定植。牛奶,微生物群和未成熟肠道的结合使婴儿容易患上可怕的肠道紧急坏死性小肠结肠炎(NEC)。NEC 通常非常具有侵略性,并且没有治愈方法,这意味着预防对于研究人员,医生,父母和婴儿来说是一个重要的话题。尽管在过去几十年中存在大量研究,但没有特定的测试来确定婴儿是否患有 NEC。大多数新生儿病房使用贝尔分期标准,该标准基于临床和影像学检查结果,作为诊断工具。然而,根据贝尔分期给出的诊断尚未得到验证。在一项研究中[10],研究人员旨在确定出院时给予的 NEC 诊断的有效性。由一名新生儿科医生、一名儿外科医生和一名儿科放射科医生组成的专家小组是黄金标准。我们发现,出院时给出的诊断有效性较差。NEC 诊断的有效性比已经调查的大多数其他儿科诊断的有效性更差。

### 5.3. 唾液 EGF

在患有 NEC 的早产儿中,血清和唾液中的 EGF 水平降低,因此出生后最初 2 周的唾液 EGF 水平可能预测早产新生儿的 NEC。在 NEC 的动物模型中,EGF 给药增加肠道屏障强度并降低疾病严重程度。

### 5.4. 免疫球蛋白 A (IgA)

存在于粘液分泌物中的免疫球蛋白 A (IgA)可针对致病微生物提供保护。早产新生儿 IgA 生成不足可能促进细菌在肠粘膜上的易位。用母乳喂养的婴儿中 NEC 发病率降低的一种解释是,在人乳喂养中,IgA 的产生增加。故 IgA 水平可用来评估 NEC 的发病率。

### 5.5. 肠道因素

早产儿通常有相对乳糖酶功能不全。摄入的乳糖可以被发酵成短链脂肪酸并被吸收。短链脂肪酸在结肠近端或回肠远端的过度产生或积累可能在 NEC 的发病机制中发挥作用。因此,营养消化受损,尤其是乳糖、麦芽糖糊精和牛奶蛋白,加上运输时间和肠内配方奶粉喂养延迟,会使未成熟的肠道暴露于 NEC。



## 5.6. 炎症因子

许多促炎和抗炎介质参与 NEC 的发病机制。NEC 婴儿上调的促炎介质和细胞因子包括血小板激活因子(PAF)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、NO、白细胞介素-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )、IL-6、IL-8、IL-12 和 IL-18、血栓素、内皮素-1 和游离氧自由基。几种抗炎化合物, 如前列环素, 生长因子(如 EGF, 肝素结合表皮生长因子, 胰岛素样生长因子), 促红细胞生成素(EPO), IL-4, IL-10, 谷氨酰胺和精氨酸可以下调肠道炎症。从不成熟和受损的胃肠道细胞释放有效的生物活性介质, 以及炎症细胞, 放大炎症反应, 导致组织损伤和 NEC。很难描述这些介质中的每一个的具体作用, 但有证据表明[11], 促炎和抗炎调节剂之间失去平衡以支持早产儿的促炎反应是导致 NEC 最终共同途径的关键因素。诱导肠道损伤的最重要促炎介质 PAF 存在于上皮细胞、炎性细胞和细菌合成和分泌后的肠粘膜环境中。动物模型的研究表明[12], 配方奶喂养和窒息应激的新生动物表达的 PAF 受体浓度高于母亲喂养的对照组。在 PAF 受体激活后, 上皮细胞加速了细胞凋亡, 增加了粘膜通透性并降低了紧密连接的完整性, 并且增加了信号转导, 这可能促进细菌产物(如脂多糖(LPS))从肠腔进入组织, 引发炎症级联反应。PAF 和 LPS 都可以激活 NF- $\kappa$ B 转录因子, 触发许多促炎细胞因子的基因表达。促炎细胞因子引起多形核活化和组织炎症。中性粒细胞释放炎症介质并引起进一步的肠道炎症和坏死, 导致恶性循环。未成熟肠细胞对致病刺激的夸大炎症反应可能是模式识别受体信号传导异常或不成熟的结果。Toll 样受体(TLR)是细胞表面 LPS 的受体, 在引发炎症和免疫防御反应中起重要作用。TLR4 mRNA 表达在胎儿人肠道中已记录显著增加。在配方喂养和缺氧应激的大鼠中也注意到 TLR4 表达增加。当 LPS 与 TLR4 结合时, 会发生异常 TLR 激活(可能通过 PAF 的影响)一系列伴侣和信号转导分子被激活, 导致 NF- $\kappa$ B 从细胞质易位到细胞核, 其中这种重要的转录因子激活了多种促炎细胞因子的基因表达。因此, 宿主识别病原体并启动根除其存在的步骤。TLR4 通常在成人的肠上皮上微量表达。然而, 在应激的新生动物(可能在人类中)中, 肠道上的上皮 TLR4 表达增加, 同时下游促炎细胞因子的激活。肠细胞 TLR4 的活化通过对促进肠道损伤和降低粘膜修复能力的深远和有害作用导致 NEC 的发展。最近的研究表明, TLR4 基因突变的小鼠对 NEC 具有抗性。

## 6. 新生儿自身特点

### 6.1. 极低出生体重儿

据报道, VLBW 婴儿的 NEC 发病率约为 11%。在研究[15]中, NEC 的发病率在十年内为 6.2%, 年变化范围为 2.3%至 11.9% (数据取自 VLBW 婴儿数据库)。有研究显示: NEC 的时间(发病时的平均实际年龄为 14 天, 范围为 3~49 天)也与 NEC 在出生后 9~38 天(范围为 2~56 天)时的峰值相似, 因此, 最大限度地减少了自发性肠穿孔的可能性, 这通常发生在生命第 7 日之前。

### 6.2. 与早产有关的常见并发症

在早产儿中, 一些研究评估了 NEC 发病前粪便中的纵向微生物模式。这些研究包括从尿布或直接从肛门拭子中采集样本, 然后冷冻和储存样本。使用 16S 和宏基因组技术, 将发生 NEC 的婴儿样本与紧密匹配的储存样本对照进行比较。其中几项研究得出了 NEC 患者与对照组的微生物变化模式。其中一些研究中发现的一种常见模式是厚壁菌减少, 变形菌门增加。结合这些研究中的几个序列数据进行的分析支持了这种转变。此外, 对照组婴儿表现出类杆菌, 而在发生 NEC 的婴儿中, 该门相对较低。这与这些婴儿 NEC 的发病机制有何关系? 变形杆菌主要是革兰氏阴性的微生物, 其细胞壁中含有大量脂多糖。LPS 是肠上皮细胞、巨噬细胞和其他免疫细胞谱系上发现的 Toll 样受体 4 (TLR4)的有效配体。已知天然免疫的这一成分通过核因子- $\kappa$ B 启动子机制启动促炎反应。很容易推测, 如果不能通过耐受机制平衡这种反

应,可能会导致未经检查的炎症。另一方面,厚壁菌主要是革兰氏阳性微生物,其中一些属于乳杆菌属,有时被认为是“益生菌”虽然它们确实有能力通过细胞壁中大量的脂磷壁酸来刺激炎症,但这可能被它们产生短链脂肪酸的能力所抵消,短链脂肪酸对结肠上皮完整性(丁酸盐)、通过产生 IL10 的 FoxP3 途径刺激耐受反应以及转化生长因子  $\beta$  (TRGFB)的能力所抵消。NEC 发病前的第三个不同微生物成分是,随后发生 NEC 的婴儿体内相对缺乏细菌毒素。脆弱双歧杆菌的免疫调节分子多糖 A(PSA)是该门下的一个物种,介导 CD4+T 细胞转化为 FoxP3+Treg 细胞,在共生定植期间产生 IL-10。PSA 不仅可以预防,而且可以治疗动物实验性结肠炎。在这个关头,这些与早产儿 NEC 发病相关的微生物模式很有趣,但不能提供确切的发病机制证据。还需要更多的研究来证明因果关系。

## 7. 产后因素

离开子宫后,新生儿有很多机会接触到无数环境微生物。肠道微生物模式受母乳微生物群的影响。粪便微生物分类模式不仅因婴儿喂养的是配方奶粉还是母乳而有所不同,还因微生物代谢的不同而导致转录组学和代谢组学的重大改变。已知这些微生物产生的许多代谢产物对健康有益,而另一些含有毒素,可导致严重的发病率和死亡率。例如,如果以生理数量存在,短链脂肪酸醋酸盐、丙酸盐和丁酸盐起着重要作用。例如,丁酸盐是结肠细胞的重要燃料,参与调节肠上皮的增殖和分化,并调节上皮间连接的完整性。不同婴儿的肠腔微生物环境可能存在显著差异。由于并非所有微生物都是相同的,因此一些微生物可能会对肠粘膜免疫系统产生不同的影响。例如,已知 toll 样受体 4 在怀孕期间发生发育变化,在中期晚期和晚期早期出现明显峰值。如果有足够数量的革兰氏阴性微生物在其细胞壁中存在高浓度的脂多糖,则可以假设这是肠损伤的理想情况。

## 8. 喂养

### 8.1. 对有 NEC 风险的婴儿给予肠内营养的类型很重要

一些研究的重点是,与配方奶喂养相比,母乳的施用是否会导致 NEC 发病率的降低。研究发现,与早产儿配方奶粉(PF)相比,母乳排他性喂养可降低 NEC 的风险。作为 MM 的替代品,巴氏杀菌 DM 在 NEC 发病率方面未被发现对 PF 具有任何保护作用,但已有发现,与基于 MM 或 DM 和牛奶(BOV)的产品组合相比,使用 MM 和 DM 喂养可降低 NEC 的风险。母乳中有许多生物活性成分可以调节宿主免疫系统,抑制局部免疫力的激活,减少肠粘膜的损伤。此外,母乳中的表皮生长因子可以直接修复肠粘膜中的损伤。此外,母乳可以降低肠道中氢值的潜力,导致肠道中形成酸性环境,抑制有害细菌的生长。这将最终增强肠粘膜的天然屏障。

### 8.2. 喂养计量

关于 MM 补充的计量,一项前瞻性队列研究发现前 14 天内肠内营养  $\geq 50\%$  MM 与 NEC 风险降低 6 倍有关。另一项观察性研究发现在生命第 4 周喂养的每日 MM 对 NEC 的发病率没有影响。根据现有数据,专门喂养 MM 已被证明对预防 NEC 有益,因此建议超过配方奶喂养。目前尚不清楚 MM 的计量或喂养时间是否对 NEC 的发病率有影响,因此无法就 MM 的最佳计量提出建议。

### 8.3. 喂养时间及速度

早期微量喂养可刺激消化道成熟、胃肠激素分泌、胆囊收缩素释放,改善后期消化道喂养的耐受性,减少和减轻胆汁淤积性黄疸,防止 NEC 的发生。通常自生后 6~12 h 开始,经胃管持续或间断输注早产儿配方奶,每小时 0.5~1 mL/kg 或每天 10~20 mL/kg。但有研究分析发现,每日增加奶量 15~20 mL/kg 与

30~40 mL/kg 对降低 NEC 的风险及病死率无明显差异; 缓慢增加喂养量会延迟达到足量喂养约 1~5 d, 且会增加侵袭性感染的风险。已经有学者进行了几项随机对照试验(RCT), 以深入了解有 NEC 风险的婴儿的最佳开始时间和肠内营养的进展速度。在研究中得出的结论是, 两种随机对照试验评估了出生体重 < 1000 g 和 < 2000 g 婴儿出生后第一周内从中位年龄 2 天开始喂养的 MEF 与无 MEF 的影响, 发现 NEC 的发病率没有显著差异。对于这些研究[13], 与 MEF 相关的量为  $\leq 12$  mL/kg/d。三种随机对照试验评估了缓慢(15~20 mL/kg/d)与快速(30 mL/kg/d)肠内营养的效果, 发现平均体重 1000~2000 g 的婴儿对快速进展的耐受性良好, 而 NEC 的发病率增加。此外, 重要的是要注意, 血流动力学不稳定会影响喂养实践, 因此, 在这些情况下应谨慎行事。最后, 一个随机对照试验评估了在开始肠内营养后 10 天内稳定(20 mL/kg/d)与加速(20 mL/kg/d 至目标 140 mL/kg/d)喂养量的效果, 发现在进食量增加的婴儿中, NEC 的发生率显著提高。

## 9. 有创检查

### 9.1. 输血相关性急性消化道损伤

输注的浓缩红细胞其可变形性降低, 黏附和聚集增加, 因此输血可改变消化道的血流动力学、血管渗透压、血液黏度等, 使消化道血供不均匀, 而且输血后大量红细胞的相互作用可导致红细胞进一步变形、破坏使得供氧能力下降, 导致消化道缺氧而发生损伤[14]。此外, 存在于血液中的人类白细胞抗原(HLA)、生物活性物质、游离血红蛋白、红细胞膜碎片和炎性细胞因子, 机体会针对此外源性生物活性物质产生特异的免疫应答和相应的抗体, 此抗体可与消化道血管内皮细胞表达的相应抗原结合, 通过激活补体造成内皮损伤, 内皮细胞和平滑肌细胞的自我增生修复, 可使血管内膜逐渐增厚, 出现特征性的血管腔缩窄, 最终导致消化道缺血坏死。

### 9.2. 脐静脉置管(Umbilical Venous Catheter, UVC)

研究显示, 出生体重和 UVC 异位为 NEC 的独立危险因素。UVC 可能通过以下方式增加门静脉压力: 1) 阻塞静脉导管; 2) 通过错位的 UVC 进入门静脉使静脉输液直接进入门静脉循环, 从而导致消化道缺血缺氧。

## 10. 风险因素的评估工具

新生儿的 NEC 通常发展迅速, 由于缺乏特异性生物标志物, 难以早期发现。此外, 诊断方式总是侵入性或放射性的。因此, 确定一种新的非侵入性、非放射性、简单和快速的 NEC 诊断和监测生物标志物是一项重要的工作。

### 10.1. AI-2 可以用作生物标志物来反映 NEC 的过程

NEC 不会发生在无菌动物中, 这证明了肠道细菌定植对 NEC 的重要性。NEC 和肠道细菌通常被认为是因果相关的。使用抗生素可导致肠道菌群疾病, 许多研究报告[15]表明, 由于抗生素的使用, NEC 的风险增加。几项针对早产儿的随机对照试验表明, 益生菌可以降低 NEC 的风险。越来越多的证据表明, 直接的微生物-微生物相互作用在这一过程中起着关键作用, 这涉及对自身转导子-2 (AI-2) 的密度依赖性识别。AI-2 是一种众所周知的细菌群体感应(QS)系统信号分子, 在细菌联系中起重要作用。AI-2 合酶由 LuxS 编码, 其已被证明能够调节细菌毒力, 生物膜形成以及许多物种中毒力因子的产生和释放。据报道, 许多不同的革兰氏阳性和革兰氏阴性物种能够检测到 LuxS 基因, 这种现象可能有助于栖息在哺乳动物肠道中的细菌之间的相互作用。人为地增加 AI-2 的水平可以部分抵消抗生素诱导的肠道生态失调。AI-2 不仅



对肠道定植和益生菌功能有重要影响,而且通常还与毒力和致病性有关。由于 AI-2 与肠道致病细菌和益生菌定植密切相关,我们推测 AI-2 可以用作生物标志物来反映 NEC 的过程。AI-2 检查是非侵入性的,快速,廉价和无辐射的,因此可能在疾病的诊断和监测中发挥重要作用。

## 10.2. 二代基因测序

虽然没有单一的病原体或致病微生物群落被一致地确定与 NEC 相关,但长期以来,异常肠道定植菌一直被认为会导致新生儿 NEC。与以前依靠培养或基于凝胶的技术进行微生物鉴定的研究相比,第二代测序技术的应用提高了我们评估这一假设的能力。16S 核糖体 RNA 亚基 DNA 的直接粪便扩增和测序或全基因组鸟枪(WGS)测序等方法有助于我们鉴定微生物群落成员和分布。然而,这些方法非常昂贵且耗时。

## 10.3. 常用检测方式

通常,我们通过 WBC (白细胞)计数, PCT (降钙素原)水平, C 反应蛋白水平,腹部成像等来监测 NEC 进展。在过去的几十年中,有许多研究 NEC 生物标志物的出版物,例如细胞因子(IL-8, TGF- $\beta$ , IL-1RA, IL-1 $\beta$ ), 钙卫蛋白, 非蛋白质氨基酸瓜氨酸, 尿肠脂肪酸结合蛋白(IFABP), 血清淀粉样蛋白 A(SAA), 粪便钙卫蛋白, EpCAM/MMp7 比率, 血清蛋白组合, 挥发性有机化合物, 酰基肉碱, 纤维蛋白原 g 二聚体等。

## 11. 总结

随着早产新生儿生存率的不断提高,需要研究 NEC 的可改变危险因素,并利用这些因素来制定适当的干预措施,以减少 NEC 的发病率和影响。在这种情况下,临床医生和研究人员试图确定与 NEC 风险和预后相关的因素。早在 20 世纪 80 年代,就有人报告说,喂养的快速进展与 NEC 的发作之间存在关联。随后的报告显示,早产、小出生体重和种族也是重要的危险因素。当代报告证实了这些初步报告,并扩大了列表以包括更多报告。最近的研究表明,早产、低出生体重、喂养、种族和民族的快速进展、糖皮质激素的使用、母亲感染、吡喹酮治疗、新生儿肺炎、胎粪吸入、窒息、输血和出生后第一周内低血压也是潜在的促成因素。这些危险因素对于坏死性小肠结肠炎的预防、诊断及治疗都尤为重要。故本综述主要讨论这些危险因素,以更好的用于临床。

## 基金项目

陕西省卫生健康科研项目(项目号)。

## 参考文献

- [1] Yu, J., Zhong, B., Zhao, L., Hou, Y., Wang, X. and Chen, X. (2021) Receptor-Interacting Serine/Threonine-Protein Kinase 1 (RIPK1) Inhibitors Necrostatin-1 (Nec-1) and 7-Cl-O-Nec-1 (Nec-1s) Are Potent Inhibitors of NAD(P)H: Quinone Oxidoreductase 1 (NQO1). *Free Radical Biology & Medicine*, **173**, 64-69. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.07.017>
- [2] Wang, K., Tao, G. and Sylvester, K.G. (2019) Recent Advances in Prevention and Therapies for Clinical or Experimental Necrotizing Enterocolitis. *Digestive Diseases and Sciences*, **64**, 3078-3085. <https://doi.org/10.1007/s10620-019-05618-2>
- [3] Valpacos, M., Arni, D., Keir, A., Aspirot, A., Wilde, J.C.H., Beasley, S., Karam, O., *et al.* (2018) Diagnosis and Management of Necrotizing Enterocolitis: An International Survey of Neonatologists and Pediatric Surgeons. *Neonatology*, **113**, 170-176. <https://doi.org/10.1159/000484197>
- [4] Samuels, N., van de Graaf, R.A., de Jonge, R.C.J., Reiss, I.K.M. and Vermeulen, M.J. (2017) Risk Factors for Necrotizing Enterocolitis in Neonates: A Systematic Review of Prognostic Studies. *BMC Pediatrics*, **17**, Article No. 105.

- 
- <https://doi.org/10.1186/s12887-017-0847-3>
- [5] van der Heide, M., Hulscher, J.B.F., Bos, A.F. and Kooi, E.M.W. (2021) Near-Infrared Spectroscopy as a Diagnostic Tool for Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants. *Pediatric Research*, **90**, 148-155. <https://doi.org/10.1038/s41390-020-01186-8>
- [6] Kim, J.H. (2019) Role of Abdominal US in Diagnosis of NEC. *Clinics in Perinatology*, **46**, 119-127. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2018.10.006>
- [7] Alsaied, A., Islam, N. and Thalib, L. (2020) Global Incidence of Necrotizing Enterocolitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMC Pediatrics*, **20**, Article No. 344. <https://doi.org/10.1186/s12887-020-02231-5>
- [8] Zhang, B., Xiu, W., Dai, Y. and Yang, C. (2020) Protective Effects of Different Doses of Human Milk on Neonatal Necrotizing Enterocolitis. *Medicine (Baltimore)*, **99**, e22166. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000022166>
- [9] Underwood, M.A. (2019) Probiotics and the Prevention of Necrotizing Enterocolitis. *Journal of Pediatric Surgery*, **54**, 405-412. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2018.08.055>
- [10] Thakkar, H.S. and Lakhoo, K. (2016) The Surgical Management of Necrotising Enterocolitis (NEC). *Early Human Development*, **97**, 25-28. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2016.03.002>
- [11] Terrin, G., Stronati, L., Cucchiara, S. and De Curtis, M. (2017) Serum Markers of Necrotizing Enterocolitis: A Systematic Review. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, **65**, e120-e132. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001588>
- [12] Terrin, G., Scipione, A. and De Curtis, M. (2014) Update in Pathogenesis and Prospective in Treatment of Necrotizing Enterocolitis. *BioMed Research International*, **2014**, Article ID: 543765. <https://doi.org/10.1155/2014/543765>
- [13] Teresa, C., Antonella, D. and de Ville de Goyet, J. (2019) New Nutritional and Therapeutical Strategies of NEC. *Current Pediatric Reviews*, **15**, 92-105. <https://doi.org/10.2174/1573396315666190313164753>
- [14] Teišerskas, J., Bartašienė, R. and Tamelienė, R. (2019) Associations between Red Blood Cell Transfusions and Necrotizing Enterocolitis in Very Low Birth Weight Infants: Ten-Year Data of a Tertiary Neonatal Unit. *Medicina (Kaunas)*, **55**, 16. <https://doi.org/10.3390/medicina55010016>
- [15] Tang, L.H., Basturk, O., Sue, J.J. and Klimstra, D.S. (2016) A Practical Approach to the Classification of WHO Grade 3 (G3) Well-Differentiated Neuroendocrine Tumor (WD-NET) and Poorly Differentiated Neuroendocrine Carcinoma (PD-NEC) of the Pancreas. *The American Journal of Surgical Pathology*, **40**, 1192-1202. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000662>