

新生儿坏死性小肠结肠炎的病因与诊治研究进展

吕志宝 盛庆丰

【摘要】 新生儿坏死性小肠结肠炎是导致早产儿和低出生体重儿死亡的重要原因之一,该病的早期识别及严重程度的判断较为困难。随着分子医学研究的进展,采用组学数据分析技术等新的研究手段可以更全面、精准地研究 NEC 的发病机制,寻找更为理想的生物标志物。单独应用某个指标常常很难在疾病早期准确预测肠坏死,而多种指标联合应用有助于更准确地把握手术时机。另外,采取母乳喂养等多种预防措施可有效降低 NEC 的发病率。本文旨在针对新生儿坏死性小肠结肠炎的前期预防策略及分子医学研究进展进行浅谈。

【关键词】 小肠结肠炎,坏死性/病因学;小肠结肠炎,坏死性/预防和控制;小肠结肠炎,坏死性/治疗;基因组学;婴儿,新生

【中图分类号】 R722.1 R393

Advances in the etiology, diagnosis and treatment of neonatal necrotizing enterocolitis. Lv Zhibao, Sheng Qingfeng. Department of General Surgery, Shanghai Children's Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200062, China. Corresponding author: Lv Zhibao, Email: lvzhibao@sohu.com

【Abstract】 Necrotizing enterocolitis (NEC) is a leading cause of death from gastrointestinal disease in premature and low-birth-weight infants. Early detection of severely ischemic or necrotic bowel before perforation is rather difficult. New techniques including multi-omics contribute to better understanding its underlying mechanisms and discovering different categories of biomarkers. Combination of clinical metrics such as seven components of metabolic derangement (CMD) may provide accurate assessment of its severity. Implementation of quality improvement initiatives including breast milk feeding actually lowers its incidence.

【Key words】 Enterocolitis, Necrotizing/ET; Enterocolitis, Necrotizing/PC; Enterocolitis, Necrotizing/TH; Genomics; Infant, Newborn

新生儿坏死性小肠结肠炎(necrotizing enterocolitis, NEC)是新生儿期特有的一种累及肠道的炎症坏死性疾病。我国一项基于多中心研究的流行病学资料表明,NEC 发病率呈不断增加趋势,在低出生体重儿中约为 2.50%,在极低出生体重儿中约为 4.53%^[1],病死率高达 15%~30%,发生肠道广泛坏死的患儿病死率几乎达到 100%,是导致新生儿(尤其是早产儿和低出生体重儿)死亡的重要病因^[2]。NEC 的发生与早产、肠道菌群失调、免疫应答异常、缺血缺氧等多种因素的综合作用相关。在上述各种致病因素的独立或协同作用下,NEC 可引起肠道黏膜屏障功能障碍、细菌移位、炎症级联放大反应,

继而造成肠缺血坏死、穿孔等病理改变,甚至导致败血症、感染性休克等严重并发症^[2,3]。研究 NEC 的发病机制对于寻找诊断相关的生物标志物、探索新的干预策略及改善患儿的预后均具有重要的临床意义。

一、早期识别并判断 NEC 严重程度

由于 NEC 在发病早期仅表现为胃潴留增加、腹胀等喂养不耐受症状,临床表现缺乏特异性,因此早期识别较为困难,需要结合病史、临床症状、体征、实验室检查和影像学检查结果进行综合判断。寻找 NEC 诊断相关的生物标志物一直是 NEC 早期诊断的研究热点之一。与 NEC 诊断相关的标志物主要分为三类。①非特异性标志物^[4,5]:包括急性期蛋白(如 C 反应蛋白、血小板活化因子、血清淀粉样蛋白 A、inter-alpha inhibitor protein 等)、细胞因子和趋化因子(如白细胞介素 6、白细胞介素 8、肿瘤坏死因子- α 、RANTES 等)以及细胞表面抗原(如中性

DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2019.05.003

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:81871194,81601322)

作者单位:上海市儿童医院,上海交通大学附属儿童医院(上海市,200062)

通信作者:吕志宝, Email: lvzhibao@sohu.com

粒细胞 CD64、NK 细胞 CD69 等)。此类标志物可以较好地地区分 NEC 和非败血症相关疾病,但难以区分 NEC 和败血症。②肠道特异性标志物:当肠道黏膜屏障出现功能障碍(尤其是肠上皮细胞损伤)时,肠道特异性标志物释放入血液、尿液和粪便中,如肠型脂肪酸结合蛋白(intestinal-fatty acid binding protein, i-FABP)、肠三叶因子、claudin-3 以及与肠道菌群代谢相关的挥发性有机化合物等^[6]。此类标志物特异性较好,但对标本采集过程的要求较高,检测方法较为复杂,能否在临床上广泛用于早期识别和诊断仍需要进一步研究。③采用新研究方法(如 miRNA 芯片分析)得到的生物标志物。如香港中文大学 Ng 等^[7]发现 miR-1290 对 NEC 的诊断具有较好的敏感性(0.83)和特异性(0.98)。但此类标志物检测费用昂贵、数据分析过程复杂,因此目前仅限于研究工作中使用。

在影像学检查方面,大多数医院仍采用腹部 X 线检查结果判断 NEC 严重程度(如 Duke 评分)。近年来文献报道床旁多普勒超声可以更为敏感地发现腹腔游离气体、肠壁厚度、肠壁血供、肠蠕动、肠壁积气、腹腔积液等征象,有助于早期识别 NEC 并判断手术时机,但对超声操作者的要求较高^[8]。最近美国 Johns Hopkins 大学 Hackam 小组采用近红外光谱(near-infrared spectroscopy, NIRS)技术检测正常小鼠和 NEC 模型小鼠局部组织的血红蛋白氧饱和度,并以此评估肠道氧供和灌注情况^[9]。虽然 NIRS 具有无创、无辐射、使用简便、价格低廉等优点,但目前仅应用于动物实验。

目前临床上关于 NEC 手术时机的选择可以参考 2016 年中华医学会小儿外科学分会新生儿外科学组制定的专家共识,但如何早期准确判断肠坏死仍然面临一系列困难。临床上,单独应用某个指标常常很难在早期准确预测患儿是否需要手术干预,因此多项指标的联合监测可能具有更大的临床参考价值。美国 Tepas 等^[10]曾提出联合 7 项病理生理指标(血培养阳性、酸中毒、未成熟中性粒细胞比例增加、血小板减少、低钠血症、中性粒细胞减少、低血压),当患儿符合其中 3 项及以上特征时提示需要手术探查。另外,美国 Gephart 等^[11]认为 Gut-Check NEC 评分系统可以较好地区分 NEC 严重程度(用该评分系统对需要外科干预的 NEC 进行筛查, $AUC = 0.84, 95\% CI: 0.82 \sim 0.84$)。其他评分系统包括判断广泛病变型 NEC 的 Totalis 评分以及有助于提高护士对 NEC 危险因素识别能力的 eNEC 评

分。但是 Arni 等^[12]发现基于不同评分研究结果之间的一致性较差,因此各项评分结果的选择过程需要进一步优化,以更好地辅助临床判断手术时机。随着 NEC 的不断进展,大量有害的炎症因子和氧化应激产物可进入血液循环,甚至透过血脑屏障,对肺、脑等脏器造成损害,遗留较多的远期后遗症,因此是否应重新评估合适的手术时机值得进一步研究。

二、组学在 NEC 研究中的应用

为了更全面、精准地研究 NEC 的发病机制并探索理想的生物标志物,各种组学数据分析技术在 NEC 中的应用日渐增多。Ng 等^[13]通过全基因组关联分析发现与 NEC 相关的基因表达异常主要涉及炎症、氧化应激、细胞粘附、精氨酸代谢、细胞外基质重塑等方面。而韩国的 Jung 等^[14]通过对 NEC 病变段和正常段肠壁组织进行 RNA 转录水平测序,发现共有 65 个基因在 mRNA 水平出现表达异常,与肠神经系统发育相关的基因(如 *DPF3*)表达显著下调。功能性蛋白是基因功能的执行体,Chatziioannou 等^[15]利用 LC-MS/MS 质谱技术对 NEC 和败血症患儿的组学数据进行对比后筛选出一组蛋白(APOA4、APOC1 和 LCAT),可以较好地地区分上述两种疾病($AUC = 0.999, 95\% CI: 0.987 \sim 1.000$)。

早产儿肠道微生物组学的研究有助于分析 NEC 的病因和发病机制,并且对发现 NEC 的临床干预措施(如益生菌使用)也有很大的指导意义,但是绝大多数研究尚未在菌株水平发现特异的致病菌。本课题组初步研究结果显示菌群失调早于 NEC 的发生,NEC 患儿肠道变形菌门细菌数量增多,而厚壁菌门和拟杆菌门细菌数量减少。另外,也有研究通过对各种代谢路径的小分子代谢产物进行定性和定量分析,找出与诊断和预后相关的生物标志物。美国 Stanford 大学 Sylvester 等^[16]曾采用质谱技术检测 NEC 患儿和对照组早产儿血液标本,发现酰基肉碱含量和比值出现异常。其他组学技术(如表观基因组学、系统生物学)在 NEC 中的研究目前尚未见报道。

三、NEC 的预防策略和成功范例

母乳喂养对 NEC 可起到有效的预防作用,已经被广泛认可和提倡。美国的一项多中心研究结果提示:母乳喂养可显著降低超低出生体重儿 NEC 的发病率(非母乳喂养组和母乳喂养组分别为 16.7% 和 6.9%, $P < 0.00001$)和死亡率(非母乳喂养组和母乳喂养组分别为 17.2% 和 13.6%, $P = 0.04$)^[17]。

当临床上无法获得母乳(包括捐赠母乳)时,标准化喂养策略可有效降低 NEC 发病率,但在是否早期开奶、早期微量喂养、喂养量增加速度、添加强化剂等方面仍存在争议。

适当的肠道微生物定植过程有助于肠道结构和功能发育,并促进免疫系统的成熟。肠道菌群的平衡包括拮抗病原菌、营养成分的吸收、肠道黏膜屏障的修复和重建等。大量研究(包括荟萃分析的结果)均推荐使用益生菌作为 NEC 的预防措施,但也有部分研究认为早产儿补充益生菌并不能降低 NEC 发病率^[18,19]。因此下一步的研究工作应重点解决如何合理选择益生菌种类、何时开始使用、总共使用多久等问题,并全面评估其安全性和远期效果等。其他可能有效的预防措施包括:早产儿抗生素的合理使用、避免使用 H2 受体拮抗剂、及时纠正贫血、补充生长因子(如 EGF)等。

综合上述预防措施,一项基于美国 Ohio 州的多中心临床干预研究为我们提供了值得借鉴的范例^[20]。该研究针对极低出生体重儿采取的干预措施包括:标准化的早期母乳喂养方案、在输血或药物治疗 PDA 期间采取保守的喂养方案、限制 H2 受体拮抗剂的使用等。研究发现,NEC 的发病率从 2010 年的 8% 降至 2012 年的 3.1% ($P = 0.001$), NEC 相关疾病的死亡率亦从 2010 年的 2.7% 降至 2012 年的 0.9% ($P < 0.05$)。因此,治未病(即多项预防措施的综合使用)的理念可以切实降低 NEC 的发病率,从根本上减轻 NEC 患儿家庭和整个社会的负担。

四、展望

随着围产医学技术的不断进步,新生儿中早产儿和低出生体重儿的比例逐渐增加,NEC 的发病率也呈现不断增加的趋势。采用组学数据分析技术等新的研究手段可以更全面、精准地研究 NEC 的发病机制,寻找更为理想的生物标志物,有助于早期准确判断肠坏死并把握手术时机^[21,22]。采取包括母乳喂养在内的多项预防措施可有效降低 NEC 的发病率。当然,制定相对简单易行的诊断标准及选择更为合理的手术时机仍有赖于多中心、大样本临床研究结果。

参考文献

- 1 Qian T, Zhang R, Zhu L, et al. Chinese Collaborative Study Group for Neonatal Necrotizing Enterocolitis. Necrotizing enterocolitis in low birth weight infants in China: Mortality risk factors expressed by birth weight categories [J]. *Pediatr Neonatol*, 2017, 58(6): 509-515. DOI: 10.1016/j.pedneo.2016.10.004.
- 2 Sheng Q, Lv Z, Xu W, et al. Short-term surgical outcomes of preterm infants with necrotizing enterocolitis: A single-center experience [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(30): e4379. DOI: 10.1097/MD.0000000000004379.
- 3 王敏,沈淳. 婴幼儿肠内营养物质吸收机制的研究进展 [J]. *临床小儿外科杂志*, 2018, 17(4): 301-306. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2018.04.014.
- 4 Wang M, Shen C. Recent advance of enteral nutrition absorption mechanism for infants [J]. *J Clin Ped Surg*, 2018, 17(4): 301-306. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2018.04.014.
- 5 Ng PC. An update on biomarkers of necrotizing enterocolitis [J]. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2018, 23(6): 380-386. DOI: 10.1016/j.siny.2018.07.006.
- 6 Shah BA, Migliori A, Kurihara I, et al. Blood level of inter-alpha inhibitor proteins distinguishes necrotizing enterocolitis from spontaneous intestinal perforation [J]. *J Pediatr*, 2017, 180(2): 135-140. e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.09.016.
- 7 Ng EW, Poon TC, Lam HS, et al. Gut-associated biomarkers L-FABP, I-FABP, and TFF3 and LIT score for diagnosis of surgical necrotizing enterocolitis in preterm infants [J]. *Ann Surg*, 2013, 258(6): 1111-1118. DOI: 10.1097/SLA.0b013e318288ea96.
- 8 Ng PC, Chan KYY, Yuen TP, et al. Plasma miR-1290 is a novel and specific biomarker for early diagnosis of necrotizing enterocolitis-biomarker discovery with prospective cohort evaluation [J]. *J Pediatr*, 2019, 205(1): 83-90. e10. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.09.031.
- 9 Chen S, Hu Y, Liu Q, et al. Comparison of abdominal radiographs and sonography in prognostic prediction of infants with necrotizing enterocolitis [J]. *Pediatr Surg Int*, 2018, 34(5): 535-541. DOI: 10.1007/s00383-018-4256-y.
- 10 Goldstein SD, Beaulieu RJ, Niño DF, et al. Early detection of necrotizing enterocolitis using broadband optical spectroscopy [J]. *J Pediatr Surg*, 2018, 53(6): 1192-1196. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2018.02.083.
- 11 Tepas JJ 3rd, Sharma R, Leaphart CL, et al. Timing of surgical intervention in necrotizing enterocolitis can be determined by trajectory of metabolic derangement [J]. *J Pediatr Surg*, 2010, 45(2): 310-313; discussion 313-314. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2009.10.069.
- 11 Gephart SM, Spitzer AR, Effken JA, et al. Discrimination of GutCheck (NEC): a clinical risk index for necrotizing en-

1 Qian T, Zhang R, Zhu L, et al. Chinese Collaborative Study Group for Neonatal Necrotizing Enterocolitis. Necrotizing en-

- terocolitis[J]. J Perinatol, 2014, 34(6): 468-475. DOI: 10.1038/jp.2014.37.
- 12 Arni D, Karam O, Vidal I, et al. Are Scores Reliable in Predicting the Need for Surgery and Mortality in Necrotizing Enterocolitis[J]? Eur J Pediatr Surg, 2017, 27(4): 330-335. DOI: 10.1055/s-0036-1593382.
- 13 Chan KY, Leung KT, Tam YH, et al. Genome-wide expression profiles of necrotizing enterocolitis versus spontaneous intestinal perforation in human intestinal tissues: dysregulation of functional pathways [J]. Ann Surg, 2014, 260(6): 1128-1137. DOI: 10.1097/SLA.0000000000000374.
- 14 Jung K, Koh I, Kim JH, et al. RNA-Seq for gene expression profiling of human necrotizing enterocolitis: a pilot study [J]. J Korean Med Sci, 2017, 32(5): 817-824. DOI: 10.3346/jkms.2017.32.5.817.
- 15 Chatziioannou AC, Wolters JC, Sarafidis K, et al. Targeted LC-MS/MS for the evaluation of proteomics biomarkers in the blood of neonates with necrotizing enterocolitis and late-onset sepsis[J]. Anal Bioanal Chem, 2018, 410(27): 7163-7175. DOI: 10.1007/s00216-018-1320-3.
- 16 Sylvester KG, Kastenber ZJ, Moss RL, et al. Acylcarnitine profiles reflect metabolic vulnerability for necrotizing enterocolitis in newborns born premature[J]. J Pediatr, 2017, 181(1): 80-85. e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.10.019.
- 17 Hair AB, Peluso AM, Hawthorne KM, et al. Beyond necrotizing enterocolitis prevention: improving outcomes with an exclusive human milk-based diet [J]. Breastfeed Med, 2016, 11(2): 70-74. DOI: 10.1089/bfm.2015.0134.
- 18 Costeloe K, Hardy P, Juszczak E, et al. Bifidobacterium breve BBG-001 in very preterm infants: a randomised controlled phase 3 trial [J]. Lancet, 2016, 387(10019): 649-660. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01027-2.
- 19 史婧奕, 吕志宝. 双歧杆菌三联活菌散预防早产儿坏死性小肠结肠炎的初步探讨[J]. 临床小儿外科杂志, 2016, (1): 72-75, 87. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2016.01.021.
- Shi JY, Lv ZB. Clinical study of preventing necrotizing enterocolitis in premature infants by bifido triple viable powder supplementation [J]. J Clin Ped Surg, 2016, 15(1): 72-75, 87. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2016.01.021.
- 20 Talavera MM, Bixler G, Cozzi C, et al. Quality improvement initiative to reduce the necrotizing enterocolitis rate in premature infants [J]. Pediatrics, 2016, 137(5): e20151119. DOI: 10.1542/peds.2015-1119.
- 21 Sheng Q, Lv Z, Cai W, et al. Human β -defensin-3 promotes intestinal epithelial cell migration and reduces the development of necrotizing enterocolitis in a neonatal rat model [J]. Pediatr Res, 2014, 76(3): 269-279. DOI: 10.1038/pr.2014.93.
- 22 Sheng Q, Lv Z, Cai W, et al. Protective effects of hydrogen-rich saline on necrotizing enterocolitis in neonatal rats [J]. J Pediatr Surg, 2013, 48(8): 1697-1706. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2012.11.038.

(收稿日期: 2019-02-23)

本文引用格式: 吕志宝, 盛庆丰. 新生儿坏死性小肠结肠炎的病因与诊治研究进展 [J]. 临床小儿外科杂志, 2019, 18(5): 352-355. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2019.05.003.

Citing this article as: Lv ZB, Sheng QF. Advances in the etiology, diagnosis and treatment of neonatal necrotizing enterocolitis [J]. J Clin Ped Surg, 2019, 18(5): 352-355. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2019.05.003.

本刊对表格版式的要求

本刊对表格的版式要求如下:

(1) 在文中的位置: 表格需紧接相关一段文字, 不串文, 不腰截文字, 不宜出现在讨论段中。

(2) 表序和表题: 需有中英文表题, 表题在表格上方居中排, 不用标点, 停顿处转行, 转行的文字左右居中。表题不得与表分排在两页上。

(3) 表头: 纵标目在每栏上方居中排。标目词若需转行, 同一表内各栏直转或横转必须一致。

(4) 表格转行: ①直表转栏排: 凡表内谓语项目较少、主语项目较多而致全表横短竖长时, 为了节省版面和美观, 可将表转成左右两栏来排。两栏之间用双正线隔开(双线之间距为 1 mm), 转栏后重复排表头。

②横表分段排: 凡表内主语项目较少、谓语项目较多而致全表横长竖短时, 可将表转成上下两段来排。两段之间用双正线隔开, 下方的一段重复排主语纵、横标目。