

论著·临床研究

新生儿坏死性小肠结肠炎的临床特点与结局分析

甘馨 毛健 李娟

(中国医科大学附属盛京医院儿科, 辽宁 沈阳 110004)

[摘要] **目的** 分析新生儿坏死性小肠结肠炎(NEC)临床特点及结局的危险因素。**方法** 回顾性分析诊断为 NEC 的 121 例早产儿的临床资料, 根据治疗方式分为非手术组($n=66$)与手术组($n=55$), 根据结局分为存活组($n=76$)与死亡组($n=45$), 比较各组新生儿的临床特征并分析结局相关危险因素。**结果** 手术组发生 NEC 时纠正胎龄、血小板最低值、血便发生率低于非手术组($P<0.05$), 发生 NEC 时 C-反应蛋白最高值、病死率高于非手术组($P<0.05$)。死亡组出生胎龄、出生体重、小于胎龄儿比例及发生 NEC 时纠正胎龄、体重、血小板最低值低于存活组($P<0.05$); 死亡组动脉导管未闭发生率、布洛芬使用率、发生 NEC 时 C-反应蛋白最高值及手术治疗率高于存活组($P<0.05$)。多因素 logistic 回归分析显示, 使用布洛芬是 NEC 死亡的危险因素($OR=9.149, P<0.05$)。**结论** 使用布洛芬是早产儿 NEC 死亡的危险因素。

[中国当代儿科杂志, 2019, 21(10): 1028-1032]

[关键词] 坏死性小肠结肠炎; 结局; 危险因素; 早产儿

Clinical features and outcomes of neonatal necrotizing enterocolitis

GAN Xin, MAO Jian, LI Juan. Department of Pediatrics, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China (Li J, Email: lijuan@sj-hospital.org)

Abstract: Objective To study the clinical features of neonatal necrotizing enterocolitis (NEC) and risk factors for poor outcomes. **Methods** A retrospective analysis was performed for the clinical data of 121 preterm infants diagnosed with NEC. According to the treatment method, they were divided into a non-surgical group ($n=66$) and a surgical group ($n=55$). According to the outcome, they were divided into a survival group ($n=76$) and a death group ($n=45$). Clinical features were compared between these groups. Risk factors for poor outcomes were analyzed by multivariate logistic regression analysis. **Results** Compared with the non-surgical group, the surgical group had significantly lower corrected gestational age, minimum platelet count, and incidence rate of bloody stool at the onset of NEC ($P<0.05$). The maximum C-reactive protein (CRP) and mortality rate in the surgical group were significantly higher than those in the non-surgical group ($P<0.05$). Compared with the survival group, the death group had significantly lower gestational age at birth, birth weight, proportion of small-for-gestational-age infants, and corrected gestational age, body weight and minimum platelet count at the onset of NEC ($P<0.05$). The incidence of patent ductus arteriosus, rate of use of ibuprofen, maximum CRP and rate of surgical treatment in the death group were significantly higher than those in the survival group ($P<0.05$). The multivariate logistic regression analysis showed that ibuprofen treatment was a risk factor for death in infants with NEC ($OR=9.149, P<0.05$). **Conclusions** Ibuprofen treatment increases the risk for death in preterm infants with NEC. [Chin J Contemp Pediatr, 2019, 21(10): 1028-1032]

Key words: Necrotizing enterocolitis; Outcome; Risk factor; Preterm infant

坏死性小肠结肠炎(necrotizing enterocolitis, NEC)是新生儿期特有的,尤其是早产儿,是由多因素导致的肠道炎症、损伤甚至坏死,并危及生命的复杂性、灾难性的疾病^[1]。早产儿 NEC 主要

与早产、低出生体重、发育不成熟及非母乳喂养有关,足月儿 NEC 发病率低,约占全部 NEC 病例的 5%~25%,其发生机制与早产儿不同,主要与出生窒息、先天性心脏病、低血糖、脓毒血症等

[收稿日期] 2019-05-21; [接受日期] 2019-08-21

[作者简介] 甘馨,女,硕士研究生,住院医师。

[通信作者] 李娟,女,主任医师。Email: lijuan@sj-hospital.org。

有关^[1-2]。文献报道新生儿重症监护室(NICU)中 NEC 发生率为 2%~5%^[1-2]。近年来,由于采取多种管理措施,疾病程度有所减轻,但随着早产儿尤其超低出生体重儿(extremely low birth weight infants, ELBWIs)存活率提高,其发病率并无明显降低,也是早产儿主要死亡原因^[3-8]。Sharma 等^[5]报道,85% NEC 发生于胎龄 \leq 32 周或出生体重 $<$ 1500 g 的早产儿,晚期早产儿(胎龄 35~36 周)及足月儿仅占全部病例的 7%~15%。Niño 等^[6]报道极低出生体重儿(very low birth weight infants, VLBWIs)及 ELBWIs NEC 发生率约 10%,出生体重 400~750 g 者 NEC 发生率约 14%。该病起病急,进展快,少数患儿经内科治疗可缓解,部分病人可迅速发生肠坏死及感染性休克死于循环衰竭,需要外科治疗者,其结局取决于肠切除范围。文献报道需外科治疗的 ELBWIs NEC 死亡率达 50%,存活者多有神经发育落后及长期胃肠道并发症^[9-12]。中华医学会儿科学组回顾性调查全国 80 所医院 2005 年整年住院新生儿共 43 289 例,NEC 发病率为 4%,病死率在 16%~50% 之间^[7]。苏州大学附属儿童医院报道 82 例胎龄 26~42 周 NEC 的病死率为 32%^[8]。国内这些病例多为胎龄较大的早产儿及足月儿,不能全面反映早产儿 NEC 的临床特点^[1-5],故国内尚缺乏专门针对早产儿 NEC 的系统报道。既往关于 NEC 发病的危险因素研究较多^[7-8],但关于 NEC 结局危险因素的研究较少。因此,本研究回顾性分析不同胎龄早产儿 NEC 的临床资料,分析影响结局的危险因素,为早期诊断、改善预后提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集 2011 年 1 月至 2018 年 6 月于中国医科大学附属盛京医院第二新生儿科住院并诊断为 NEC 的 121 例早产儿为研究对象。NEC 诊断参照 Bell 诊断标准^[10]。排除标准:(1)诊断 NEC 后家属放弃治疗;(2)先天畸形(发育畸形、遗传代谢病、染色体病)及自发性肠穿孔者。根据治疗方式分为非手术组和手术组,根据结局分为存活组和死亡组(因 NEC 或其并发症导致的死亡)。

外科手术指征:(1)气腹症;(2)内科保守治疗 24~48 h 无缓解,伴少尿、低血压、难以纠

正的代谢性酸中毒及腹部 X 线或超声检查显示肠袢僵直固定、肠壁或门静脉积气;(3)腹腔穿刺为血性混浊液体^[3]。

1.2 资料收集

回顾性收集患儿的临床资料,包括孕母妊娠期情况:胎膜早破、高血压、糖尿病等;患儿一般资料:胎龄、出生体重、发病时间、性别等;出生情况:有无窒息、Apgar 评分等;发病前伴发疾病情况:呼吸窘迫综合征(respiratory distress syndrome, RDS)、动脉导管未闭(patent ductus arteriosus, PDA)、肺出血等;喂养情况:喂养方式、开奶时间等;发病情况:临床表现、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)最高值、血小板最低值等;治疗情况:是否手术、手术时间等;NEC 的并发症及结局。

1.3 统计学分析

应用 SPSS 21.0 统计软件进行数据处理。非正态分布的计量资料以中位数(四分位间距)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以百分比(%)表示,组间比较采用 χ^2 、校正 χ^2 或 Fisher 精确概率法检验。多因素分析采用多因素 logistic 回归分析(逐步向后回归法)。 $P < 0.05$ 示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

同期住院早产儿 7497 例,NEC 共 132 例(1.76%),其中 11 例诊断 NEC 后家属放弃治疗,余 121 例中男 78 例(64.5%),女 43 例(35.5%);平均胎龄 30(29, 32)周,平均出生体重 1409.0(1121.5, 1720.0)g。发生 NEC 时日龄 17(11, 24)d,纠正胎龄 33(31, 34)周,高峰纠正胎龄 31~34 周。

121 例患儿中,Ⅱ期 80 例(66.1%)、Ⅲ期 41 例(33.9%);非手术组 66 例(54.5%),死亡 14 例,手术组 55 例(45.4%),死亡 31 例。

2.2 非手术组与手术组临床资料比较

手术组发生 NEC 时纠正胎龄、血便发生率及血小板最低值低于非手术组($P < 0.05$),发生 NEC 时 CRP 最高值及病死率高于非手术组($P < 0.05$),见表 1。

表 1 非手术组与手术组临床资料比较

项目	非手术组 (n=66)	手术组 (n=55)	χ^2/Z 值	P 值
母孕期情况				
妊娠期糖尿病 [n(%)]	12(18)	11(20)	0.064	0.800
妊娠期高血压 [n(%)]	15(23)	15(27)	0.332	0.564
胎膜早破 [n(%)]	18(27)	19(35)	0.747	0.387
新生儿情况				
剖宫产 [n(%)]	47(71)	44(80)	1.243	0.265
男 [n(%)]	41(62)	37(67)	0.348	0.556
出生胎龄 [M(P ₂₅ , P ₇₅), 周]	30 (29, 33)	30 (28, 31)	-1.689	0.091
出生体重 [M(P ₂₅ , P ₇₅), g]	1520 (1172, 1800)	1340 (1060, 1690)	5.542	0.137
RDS [n(%)]	18(27)	19(35)	0.747	0.387
肺出血 [n(%)]	2(3)	2(4)	0.034	1.000
PDA[n(%)]	9(14)	12(22)	1.400	0.237
布洛芬 [n(%)]	6(9)	10(18)	2.161	0.142
咖啡因 [n(%)]	19(29)	22(40)	1.683	0.194
输血 [n(%)]	34(52)	28(51)	1.217	0.544
母乳喂养 [n(%)]	7(11)	9(16)	0.867	0.352
MV (有创 + 无创) 时间 [M(P ₂₅ , P ₇₅), h]	49 (0, 216)	72 (8, 316)	-1.133	0.257
发生 NEC 时				
纠正胎龄 [M(P ₂₅ , P ₇₅), 周]	33(32, 35)	32(31, 34)	-2.712	0.007
日龄 [M(P ₂₅ , P ₇₅), d]	18(10, 26)	17(13, 22)	-0.016	0.988
体重 [M(P ₂₅ , P ₇₅), g]	1655 (1283, 2075)	1500 (1289, 1800)	-1.569	0.117
血便	37(56)	20(36)	4.671	0.031
CRP 最高值 [M(P ₂₅ , P ₇₅), mg/L]	80 (43, 105)	115 (58, 146)	-2.523	0.012
血小板最低值 [M(P ₂₅ , P ₇₅), × 10 ⁹ /L]	80 (42, 151)	45 (21, 119)	-2.163	0.031
死亡 [n(%)]	14(21)	31(56)	15.869	<0.001

注: [RDS]呼吸窘迫综合征; [PDA] 动脉导管未闭; [MV] 机械通气; [CRP] C-反应蛋白。

2.3 存活组与死亡组临床资料比较

死亡组出生胎龄、出生体重、小于胎龄儿 (small for gestational age, SGA) 比例及发生 NEC 时纠正胎龄、体重、血小板最低值低于存活组 ($P<0.05$), PDA 发生率、布洛芬使用率、发生 NEC 时 CRP 最高值、手术治疗率高于存活组 ($P<0.05$), 见表 2。

2.4 影响 NEC 结局的多因素 logistic 分析

将单因素筛选 $P<0.05$ 的变量纳入多因素 logistic 逐步回归分析, 各因素的赋值说明见表 3。

表 2 存活组与死亡组临床资料比较

项目	存活组 (n=76)	死亡组 (n=45)	χ^2/Z 值	P 值
母孕期情况				
妊娠期高血压 [n(%)]	18(24)	12(27)	0.135	0.713
妊娠期糖尿病 [n(%)]	13(17)	10(22)	0.481	0.488
胎膜早破 [n(%)]	21(28)	16(36)	0.836	0.361
新生儿				
剖宫产 [n(%)]	59(78)	32(71)	0.644	0.422
男 [n(%)]	47(62)	31(69)	0.613	0.434
出生胎龄 [M(P ₂₅ , P ₇₅), 周]	31(29, 33)	30(28, 31)	-2.813	0.005
出生体重 [M(P ₂₅ , P ₇₅), g]	1520 (1200, 1797)	1260 (1015, 1595)	-2.346	0.019
SGA [n(%)]	10(13)	0(0)	6.454	0.011
RDS[n(%)]	21(27)	16(36)	0.836	0.361
肺出血 [n(%)]	1(1)	3(7)	2.532	0.112
PDA[n(%)]	8(11)	13(29)	6.644	0.010
布洛芬 [n(%)]	4(5)	12(27)	11.284	0.001
咖啡因 [n(%)]	24(32)	17(38)	0.485	0.486
母乳喂养 [n(%)]	10(13)	7(16)	0.546	0.460
发生 NEC 时				
纠正胎龄 [M(P ₂₅ , P ₇₅), 周]	33(32, 35)	32(31, 33)	-2.872	0.004
日龄 [M(P ₂₅ , P ₇₅), d]	17(10, 24)	17(14, 24)	-0.939	0.348
体重 [M(P ₂₅ , P ₇₅), g]	1670 (1430, 2062)	1470 (1226, 1732)	-2.987	0.003
CRP 最高值 [M(P ₂₅ , P ₇₅), mg/L]	84 (42, 116)	114 (63, 145)	-2.408	0.016
血小板最低值 [M(P ₂₅ , P ₇₅), × 10 ⁹ /L]	100 (43, 173)	40 (22, 103)	-3.182	0.001
手术 [n(%)]	24(32)	31(69)	15.869	<0.001

注: [SGA] 小于胎龄儿; [RDS] 呼吸窘迫综合征; [PDA] 动脉导管未闭; [CRP] C-反应蛋白。

表 3 NEC 死亡可能的危险因素与赋值说明

因素	变量名	赋值说明
出生体重 (g)	X_1	$\leq 1000=0, 1001\sim=1, 1501\sim=2, >2500=3$
出生胎龄 (周)	X_2	$\leq 28=0, 28\sim=1, 35\sim=2, >37=3$
SGA	X_3	否=0, 是=1
使用布洛芬	X_4	否=0, 是=1
PDA	X_5	否=0, 是=1
发生 NEC 时 纠正胎龄 (周)	X_6	$\leq 28=0, 29\sim=1, 35\sim=2, >37=3$
发生 NEC 时体重 (g)	X_7	$\leq 1000=0, 1001\sim=1, 1501\sim=2, >2500=3$
发生 NEC 时 CRP 值 (mg/L)	X_8	$\leq 50=0, 51\sim=1, >100=2$
发生 NEC 时血小板值 (× 10 ⁹ /L)	X_9	$\leq 30=0, 31\sim=1, >100=2$

注: [SGA] 小于胎龄儿; [PDA] 动脉导管未闭; [CRP] C-反应蛋白。

多因素 logistic 逐步回归分析结果显示, 使用布洛芬是 NEC 死亡的独立危险因素 ($\beta=2.214$, $SE=0.715$, Wald $\chi^2=9.590$, $P=0.002$, $OR=9.149$, $95\%CI=2.25\sim 37.14$)。

3 讨论

随着新生儿医学的发展, 尤其表面活性物质、无创辅助通气及肠外营养的应用, NEC 更多见于胎龄较小的早产儿^[5]。由于 NEC 表现形式多样性, Bell 分期用于诊断及决定外科手术治疗时机面临挑战, 非特异性肠道疾病如喂养不耐受、败血症、原发性肠道缺血及自发性肠穿孔等常与 Bell- I 期混淆, 这些因素导致 NEC 缺乏标准化诊断。目前多以 Bell 分期 \geq II 作为诊断标准^[2,13-15], 本研究中患儿均为 Bell- II 期及以上的 NEC。

本研究中早产儿 NEC 男女比例为 1.8:1, 出生胎龄 29~31 周者占 47.1%, 高峰纠正胎龄 31~34 周, 出生体重 1001~2500 g 者占 76.9%。性别对 NEC 的影响尚未见报道。有研究发现高收入国家 NEC 早产儿占 90%, 85% 高发于胎龄 <32 周或出生体重 <1500 g 者^[16-17]。Kliegman 等^[18]报道 48 例早产儿发生 NEC 的高峰纠正胎龄为 33~35 周。而 Neu 等^[19]报道 61 例胎龄 24~36 周 NEC, 高峰纠正胎龄为 29~31 周, 这种变化可能与超早产儿出生率增加、管理策略变化及早期胃肠喂养有关^[14,20-21]。发生 NEC 的高峰纠正胎龄与早产儿视网膜病 (retinopathy of prematurity, ROP) 相似, 提示 NEC 和 ROP 是一类发育成熟相关性疾病, 随胎龄及出生体重降低发病率明显增加^[22]。Nair 等^[21]报道 NEC 高发于中期早产儿 (28~34 周)。因中期早产儿是 NICU 主要住院人群, 且中期早产儿母亲高血压疾病 (29%) 和 SGA (15%) 比极早期早产儿 (\leq 28 周) 更常见 (11.6% vs 4.6%)。

Sharma 等^[5]报道需要手术治疗的 NEC 约占全部病例的 30%~40%, 死亡率达 50%。本研究中外科手术者占 45.5%, 病死率明显高于非手术组。经积极治疗 CRP 持续增高提示肠坏死。血小板降低不仅是严重感染的表现, 也与肠道微循环障碍及弥散性血管内凝血 (disseminated intravascular coagulation, DIC) 有关, 血小板进行性降低提示疾病恶化, 需外科治疗或死亡风险高^[5,23-26]。Miner 等^[27]

报道 225 例 II 期及以上 NEC, III 期者 CRP 明显升高, 血小板明显降低。本研究结果显示, 手术组及死亡组诊断 NEC 后 CRP 最高值明显高于非手术组及存活组, 血小板最低值明显低于非手术组及存活组, 提示该 2 项指标异常变化可能有助于判断预后。

本研究结果显示, 死亡组出生时胎龄、出生体重、发生 NEC 时纠正胎龄及体重明显低于存活组, PDA 发生率及布洛芬治疗率明显高于存活组。由于肺循环偷盗现象, PDA 时体循环血量降低, 消化道血流灌注减少, 介质如肿瘤坏死因子 $-\alpha$ 、白介素 -6 等含量增加, 这些因素与毒素进入血液促进炎症反应并形成恶性循环^[15,28]。Hammers 等^[29]对包括 8454 例新生儿的 27 项研究进行 Meta 分析发现, 1731 例暴露于布洛芬者 NEC 风险增加 ($OR=1.36$, $95\%CI=1.08\sim 1.71$, $P<0.05$)。本研究结果显示, 布洛芬治疗 PDA 是 NEC 死亡的危险因素, 可能与其促进动脉导管闭合作用的同时收缩肠道血管导致肠道缺血性损伤有关。

综上所述, 早产儿 NEC 是威胁生命及影响生存质量的严重疾病。手术治疗、胎龄及出生体重低者病死率高; 用于治疗 PDA 的布洛芬是早产儿 NEC 不良结局的危险因素。

[参 考 文 献]

- [1] Moschopoulos C, Kratimenos P, Koutroulis I, et al. The neurodevelopmental perspective of surgical necrotizing enterocolitis: the role of the gut-brain axis[J]. *Mediators Inflamm*, 2018, 2018: 7456857.
- [2] Neu J, Pammi M. Pathogenesis of NEC: impact of an altered intestinal microbiome[J]. *Semin Perinatol*, 2017, 41(1): 29-35.
- [3] Neu J, Walker WA. Necrotizing enterocolitis[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(3): 255-264.
- [4] Overman RE Jr, Criss CN, Gadepalli SK. Necrotizing enterocolitis in term neonates: a different disease process?[J]. *J Pediatr Surg*, 2019, 54(6): 1143-1146.
- [5] Sharma R, Hudak ML. A clinical perspective of necrotizing enterocolitis: past, present, and future[J]. *Clin Perinatol*, 2013, 40(1): 27-51.
- [6] Niño DF, Sodhi CP, Hackam DJ. Necrotizing enterocolitis: new insights into pathogenesis and mechanisms[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2016, 13(10): 590-600.
- [7] 中华医学会儿科学分会新生儿学组. 中国住院新生儿流行病学调查 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2009, 11(1): 15-20.
- [8] 于论, 孙斌, 缪珀, 等. 82 例新生儿坏死性小肠结肠炎预后危险因素分析 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2013, 15(12): 1082-1085.
- [9] Hau EM, Meyer SC, Berger S, et al. Gastrointestinal sequelae

- after surgery for necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2019, 104(3): F265-F273.
- [10] Zani A, Pierro A. Necrotizing enterocolitis: controversies and challenges[J]. *F1000Res*, 2015, 4. pii: F1000 Faculty Rev-1373.
- [11] Ferreira CH, Carmona F, Martinez FE. Prevalence, risk factors and outcomes associated with pulmonary hemorrhage in newborns[J]. *J Pediatr (Rio J)*, 2014, 90(3): 316-322.
- [12] Rubarth LB, Quinn J. Respiratory development and respiratory distress syndrome[J]. *Neonatal Netw*, 2015, 34(4): 231-238.
- [13] Hackam DJ, Sodhi CP, Good M. New insights into necrotizing enterocolitis: from laboratory observation to personalized prevention and treatment[J]. *J Pediatr Surg*, 2019, 54(3): 398-404.
- [14] Sharma R, Hudak ML, Tepas JJ 3rd, et al. Impact of gestational age on the clinical presentation and surgical outcome of necrotizing enterocolitis[J]. *J Perinatol*, 2006, 26(6): 342-347.
- [15] Gordon PV, Swanson JR. Necrotizing enterocolitis is one disease with many origins and potential means of prevention[J]. *Pathophysiology*, 2014, 21(1): 13-19.
- [16] Battersby C, Santhalingam T, Costeloe K, et al. Incidence of neonatal necrotizing enterocolitis in high-income countries: a systematic review[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2018, 103(2): F182-F189.
- [17] Shulhan J, Dicken B, Hartling L, et al. Current knowledge of necrotizing enterocolitis in preterm infants and the impact of different types of enteral nutrition products[J]. *Adv Nutr*, 2017, 8(1): 80-91.
- [18] Kliegman RM, Hack M, Jones P, et al. Epidemiologic study of necrotizing enterocolitis among low-birth-weight infants. Absence of identifiable risk factors[J]. *J Pediatr*, 1982, 100(3): 440-444.
- [19] Neu J, Pammi M. Necrotizing enterocolitis: the intestinal microbiome, metabolome and inflammatory mediators[J]. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2018, 23(6): 400-405.
- [20] Ahle M, Drott P, Elfvin A, et al. Maternal, fetal and perinatal factors associated with necrotizing enterocolitis in Sweden. A national case-control study[J]. *PLoS One*, 2018, 13(3): e0194352.
- [21] Nair J, Longendyke R, Lakshminrusimha S. Necrotizing enterocolitis in moderate preterm infants[J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 4126245.
- [22] Bak SY, Lee S, Park JH, et al. Analysis of the association between necrotizing enterocolitis and transfusion of red blood cell in very low birth weight preterm infants[J]. *Korean J Pediatr*, 2013, 56(3): 112-115.
- [23] Coggins SA, Wynn JL, Weitkamp JH. Infectious causes of necrotizing enterocolitis[J]. *Clin Perinatol*, 2015, 42(1): 133-154, ix.
- [24] Hurrell E, Kucerova E, Loughlin M, et al. Neonatal enteral feeding tubes as loci for colonisation by members of the Enterobacteriaceae[J]. *BMC Infect Dis*, 2009, 9: 146.
- [25] Gordon PV, Swanson JR, MacQueen BC, et al. A critical question for NEC researchers: can we create a consensus definition of NEC that facilitates research progress?[J]. *Semin Perinatol*, 2017, 41(1): 7-14.
- [26] Thuijls G, Derikx JP, van Wijck K, et al. Non-invasive markers for early diagnosis and determination of the severity of necrotizing enterocolitis[J]. *Ann Surg*, 2010, 251(6): 1174-1180.
- [27] Miner CA, Fullmer S, Eggett DL, et al. Factors affecting the severity of necrotizing enterocolitis[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2013, 26(17): 1715-1719.
- [28] Clyman RI, Couto J, Murphy GM. Patent ductus arteriosus: are current neonatal treatment options better or worse than no treatment at all?[J]. *Semin Perinatol*, 2012, 36(2): 123-129.
- [29] Hammers AL, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Antenatal exposure to indomethacin increases the risk of severe intraventricular hemorrhage, necrotizing enterocolitis, and periventricular leukomalacia: a systematic review with meta-analysis[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2015, 212(4): 505. e1-e13.

(本文编辑: 王颖)