

新生儿坏死性小肠结肠炎手术时机评估的研究进展

杨欣茹¹ 李瑞学¹ 何海英^{2*}

1 包头医学院研究生学院, 内蒙古自治区包头市, 014040;

2 包钢集团第三职工医院, 内蒙古自治区包头市, 014010;

摘要: 坏死性小肠结肠炎(necrotizing enterocolitis, NEC)是新生儿重症监护室(NICU)中最常见的胃肠道急症,存在长期的不良预后,临床上决策手术时机常依据气腹的影像学表现和内科保守治疗失败,不同手术指征与 NEC 手术时机和结局相关。整体上,小儿外科手术死亡率较低,但最大比例的围手术期死亡继发于 NEC,优化手术管理可避免不良结局。因此,本文对 NEC 患儿手术时机评估相关研究进行综述,为提高患儿存活率,改善不良预后提供理论基础。

关键词: 坏死性小肠结肠炎; 手术时机

DOI: 10. 69979/3029-2808. 25. 09. 043

坏死性小肠结肠炎(necrotizing enterocolitis, NEC)是新生儿重症监护室(neonatal intensive care unit, NICU)中最常见的胃肠道急症^[1],其在 NICU 的发病率约为 3-15%^[2]。有文献报道,确诊 NEC 的患儿总死亡率大约为 23.5%,NEC 手术患儿总死亡率约为 34.5%,NEC 手术的超低出生体重儿(extremely low birth weight, ELBW)死亡率高达 50.9%^[3]。NEC 患儿往往存在长期的不良预后,包括神经系统的脑损伤、发育障碍,还包括消化系统的胆汁淤积、短肠综合征(short bowel syndrome, SBS)、肠狭窄、肠衰竭(intestinal failure, IF)、肠衰竭相关性肝病(parenteral nutrition-associated liver disease, IFALD),以及泌尿系统的严重急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)。

尽管目前 NEC 患儿经内科治疗后存活率有所提高,但高达 50%的 NEC 患儿仍需要手术干预,NEC 手术的唯一绝对指征是腹部 X 线所呈现的肠穿孔,术后并发症有败血症、伤口感染、肠狭窄、吻合口狭窄及溃疡、粘连性肠梗阻等。手术原则是切除坏死肠管,控制感染,预防 SBS,减少脓毒症和多器官衰竭的发生风险。对于无明确肠穿孔证据的 NEC 患儿,目前尚无明确的手术治疗指南。因此,本文通过总结既往有关探索 NEC 患儿手术时机的最新研究成果,从不同角度阐述行手术治疗的依据,分析如何改善预后、避免不良结局,为提高患儿远期生活质量提供理论基础。

1 临床相关危险因素

NEC 患儿可能在产前、围生期、产后因其自身或者

母亲受到不同因素的影响,出现胎儿、胎盘、肠道的缺氧缺血,存在各种合并症。内科保守治疗 NEC(mNEC)与外科治疗 NEC(sNEC)患儿的围产期临床特征及实验室检查指标中,胎龄(gestational age, GA)小、孕母产前未使用皮质类固醇、NEC 确诊时间早、血清碳酸氢盐低、以及经布洛芬治疗的血流动力学显著的动脉导管未闭(hsPDA)被确定为 GA<30 周的早产儿需行手术治疗的独立危险因素。肠缺血和循环不稳定可使 NEC 病情加重,hsPDA 和低 Apgar 评分(5 分钟)被认为是肠穿孔的主要原因。18%的 NEC 患儿以闭塞性肠梗阻为主要病程,如果梗阻症状在内科保守治疗开始后 3 天内持续存在,则需要手术治疗,早期手术干预可缩短 NEC 后肠梗阻的住院时间,尽早恢复肠道功能,减少后期并发症。因此,警惕 NEC 患儿的临床合并症至关重要,尤其对于低 GA、低体重的早产儿,应密切关注胃肠道及全身性症状,特别是呼吸与血流动力学改变。

2 生化指标

2.1 非特异性生化指标

目前,临床上常用的实验室生化指标均是非特异性的,但可以动态监测 NEC 的病情进展。C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)是可出现在 NEC 的急性感染中,多项研究表明 CRP 升高是 NEC 手术的独立预测因子。降钙素原(procalcitonin, PCT)是临床评估肠道感染严重程度的重要生化指标,LIBBE 等^[4]的研究表明 PCT≥1.4 ng/mL 与 sNEC 和 mNEC 均相关(87.5% vs. 39.4%;P=0.001 5)。MOHD 等^[5]发现血清白蛋白(serum albumin, SA)

可影响病情变化,确诊 NEC 第 2 天的 CRP/SA 比值为 ≥ 3 可指导外科手术。血清 L-乳酸(L-lactate, L-LAC)是肠道组织缺氧的敏感指标,可在急性肠梗阻中识别肠缺血,以 L-LAC 高达 19.1 mg/dL 对坏死性肠病预测的敏感度为 89.5%,特异度为 72.9%^[6]。血清淀粉样蛋白 A (serum amyloid A, SAA) 是一种急性期蛋白, $SAA \geq 204.89$ mg/L 对预测 NEC 手术时机具有较高的敏感度 (84.50%) 和特异度 (80.55%)^[7]。此外,大量研究发现在全血细胞计数 (complete blood count, CBC) 中,如单核细胞减少、淋巴细胞减少、血小板减少、中性粒细胞减少与 NEC 病情的严重程度及手术干预相关。白细胞介素 (interleukin, IL) 可反应肠道炎症反应,在接受 NEC 手术治疗的极低出生体重儿 (very low birth weight infants, VL BWIs) 中 IL-8 水平显著升高。此外,凝血功能障碍可导致肠损伤的进行性加重,包括肠系膜血栓形成、肠缺血和穿孔,活化部分凝血活酶时间 (activated partial thromboplastin time, APTT) ≥ 41.3 s 的患儿手术几率大,具有较好的预测能力 (敏感度为 67.39%,特异度为 86.76%),包含 PLT、APTT 和凝血酶原时间国际标准化比率 (prothrombin time international normalized ratio, PT-INR) 在内的三个凝血障碍指标联合预测 sNEC 的敏感度为 82.61%,特异度为 91.18%^[8]。这些研究结果均可反应 NEC 病情进展程度,但是血液标本的采集时间有所不同,实验室指标的最佳预测值尚没有统一标准,只是作为参考。

2.2 特异性生化指标

肠脂肪酸结合蛋白 (intestinal fatty acid-binding protein, I-FABP) 在肠道损伤时被释放到血液中,并由肾脏排泄,是目前研究最广泛的 NEC 潜在生物标志物之一。据研究报道,血清 I-FABP (≥ 5.28 ng/mL) 对预测 NEC 手术时机具有较高敏感度 (82.80%) 和特异度 (80.40%)^[7]。血清 β 葡萄糖苷酶 (CBG) 单独预测 NEC 患儿行手术治疗的受试者工作特征曲线下面积 (area under the receiver operating characteristic curve, AUC) 为 0.861,血清 I-FABP 联合 CBG 预测的 AUC 为 0.941,其灵敏度和特异度分别为 85.0% 和 94.0%^[9]。粪便人 β -防御素-2 (human β -defensin-2, HBD-2) 和紧密连接蛋白-3 (Claudin-3) 也是预测 NEC 病情恶化的潜在生物标志物, $HBD-2 \geq 1649.02$ ng/g 和 $Claudin-3 \geq 2488.71$ pg/g 可预示 NEC 病情由 II 期进展到 III 期 ($P <$

0.05)^[10]。另有研究报道,当尿 I-FABP: 尿肌酐 (urine creatinine, UCr) 水平为 3.6 pg/mmol 时,诊断 2/3 期 NEC 的敏感度为 96%,特异度为 99.5%^[11]。尿三叶因子-3 (trefoil factor, TFF-3) 水平与严重的肠损伤相关,手术患儿的 TFF-3 水平高于非手术患儿。此外,半乳糖凝集素-4 (Galectin-4, Gal-4) 也可作为新生儿肠道损伤的新生物标志物,在肠穿孔的 NEC 患儿中, Gal-4 水平显著升高。相比非特异性实验室检查指标,这些特异性生物标志物具有更好地预测价值,评估病情恶化的程度及手术时机更有意义。

3 腹部超声

腹部超声 (abdominal ultrasound, AUS) 具有无辐射、操作简单、适用范围广等优点,当 NEC 临床表现和腹部 X 线征象是非特异性时,一些 AUS 征象可高度提示即将发生的肠穿孔,显示出比腹部 X 线更高的阳性率,更好地区分简单腹水与复杂腹水,评估局灶性液体聚集程度、肠管厚度、肠管扩张程度、肠管动力、血流灌注差或缺乏、肠壁积气以及门静脉积气。LAZOW^[12] 等的研究发现,腹壁红斑、门静脉积气、无回声腹腔积液和肠壁增厚是 sNEC 的 4 个独立预测因素。包含肠壁积气、门静脉积气、肠壁厚度、肠管扩张和肠蠕动减弱五个超声征象的 PUS 预测模型被证明可有效识别手术 NEC,该预测模型的 AUC 为 0.958,当 PUS 的临界值为 5.44 时,其灵敏度为 92%,特异度为 90%^[13]。有研究发现,以肠管蠕动消失与肠壁分层消失联合预测 NEC 手术时机,可获得较高的敏感度 (93.3%) 和特异度 (93.3%)^[14]。因此,放射学与超声征象均可动态监测 NEC 患儿肠道变化,可有效识别肠壁积气和门静脉积气,但是 AUS 提供了更多的肠道内可视化,针对那些无气腹并不能满足手术绝对指征的患儿来说,结合 AUS 与腹部 X 线评估更可靠。

4 预测模型及评分系统

由于临床上评估 NEC 病情严重程度的因素并非单一决定,近年来研究者们致力于建立预测模型和评分系统进一步探索手术时机。基于血便、 $APTT \geq 50$ s、 $PLT < 100 \times 10^9/L$ 和 $SA < 30$ g/L 建立的预测模型可较好地识别 NEC 患儿肠穿孔风险^[15]。基于体温过低、肠鸣音消失、白细胞计数 (white blood cell, WBC) $> 20 \times 10^9/L$ 或 $< 5 \times 10^9/L$ 、 $CRP > 50$ mg/L、肠壁积气和腹腔积液建立的手术干预风险列线图具有中等预测价值

(AUC > 0.8)^[16]。另有研究发现,以超声标志物累积严重程度(CSUM)、呼吸和血流动力学不稳定、腹壁蜂窝织炎和CRP达16 mg/L建立的综合预测模型AUC为0.89^[17]。KHALAK等^[18]评价了标准化体格检查评分(PE-NEC)对预测NEC手术时机的价值,其由7个部分组成:肠鸣音消失、毛细血管再充盈时间延长、腹壁红斑、腹围增加、腹部颜色改变、腹部硬结和腹部压痛,≥3分的敏感度为88%,特异度为81%。Duke腹部X线评分量表(Duke Abdominal Assessment Scale, DAAS)≥7和七项代谢紊乱评分(seven clinical metrics of metabolic derangement, MD7)≥3时诊断坏死性肠穿孔具有较高预测价值。新生儿序贯器官衰竭评分(neonatal sequential organ failure assessment, nSOFA)评分可有效识别存在最高死亡风险的NEC患儿。以上这些研究成果已被证实与疾病的严重程度相关,可被认为是相对手术指征,可协助临床医生在肠穿孔之前决策手术时机。

5 总结与展望

NEC患儿肠穿孔后未必会出现气腹的影像学表现,这类患儿内科保守治疗往往效果不理想,病情易复发,应尽早手术,手术时机与结局息息相关。本文从临床相关危险因素、生化指标、影像学指标、预测模型及评分系统方面归纳总结了评估NEC手术时机的最新研究成果,早期手术是改善预后的潜在机会,把握最佳手术时机仍旧是探索的难题,今后应从更多角度探索NEC的相对手术时机,完善围手术期管理,改善患儿不良预后,提高患儿存活率。

参考文献

[1] GINGLEN J G, BUTKI N. Necrotizing Enterocolitis[J]. StatPearls, 2025.
[2] ERGENEKON E, TAYMAN C, ÖZKAN H. Turkish Neonatal Society Necrotizing Enterocolitis Diagnosis, Treatment and Prevention Guidelines[J]. Turkish archives of pediatrics, 2021, 56(5): 513-524.
[3] JONES I H, HALL N J. Contemporary Outcomes for Infants with Necrotizing Enterocolitis-A Systematic Review[J]. The Journal of pediatrics, 2020, 220: 86-92. e83.
[4] LIEBE H, LEWIS S, LOERKE C, et al. A Retrospective Case Control Study Examining Procalcitonin

as a Biomarker for Necrotizing Enterocolitis[J]. Surgical infections, 2023, 24(5): 448-455.
[5] MOHD AMIN A T, ZAKI R A, FRIEDMACHER F, et al. C-reactive protein/albumin ratio is a prognostic indicator for predicting surgical intervention and mortality in neonates with necrotizing enterocolitis[J]. Pediatric surgery international, 2021, 37(7): 881-886.
[6] MONCY A A, KAVALAKAT A J, VIKRAMAN B. Utility of Serum L-lactate in Identifying Ischemia in Acute Intestinal Obstruction: A Prospective Observational Study[J]. Cureus, 2023, 15(5): e38443.
[7] WANG Q, JIN K, SU X, et al. Predictive value of serum markers in the operation evaluation of neonatal necrotizing enterocolitis[J]. Translational pediatrics, 2023, 12(5): 897-906.
[8] FENG W, HOU J, DIE X, et al. Application of coagulation parameters at the time of necrotizing enterocolitis diagnosis in surgical intervention and prognosis[J]. BMC pediatrics, 2022, 22(1): 259.
[9] 杨福江, 胡博, 戴春娟, 等. 血清 I-FABP 和 CBG 对新生儿坏死性小肠结肠炎需要选择手术治疗的预测价值[J]. 江苏医药, 2024, 50(06): 577-581.
[10] LIU X C, LI L Q, LING K R, et al. Fecal HBD-2 and Claudin-3 may be potential biomarkers to predict the deterioration of necrotizing enterocolitis: A prospective study[J]. Frontiers in pediatrics, 2022, 10: 1062798.
[11] SARAN A, DEVEGOWDA D, DORESWAMY S M. Urinary Intestinal Fatty Acid Binding Protein for Diagnosis of Necrotizing Enterocolitis[J]. Indian pediatrics, 2020, 57(9): 798-800.
[12] LAZOW S P, TRACY S A, STAFFA S J, et al. Abdominal ultrasound findings contribute to a multi-variable predictive risk score for surgical necrotizing enterocolitis: A pilot study[J]. American journal of surgery, 2021, 222(5): 1034-1039.
[13] GAO H X, YI B, MAO B H, et al. Efficacy of abdominal ultrasound inspection in the diagnosis and prognosis of neonatal necrotizing enterocolitis

litis[J].Clinics (Sao Paulo,Brazil),2021,76:e1816.

[14]马亚,王峥嵘,刘琴,等.超声检查对新生儿坏死性小肠结肠炎手术决策的意义探讨[J].临床小儿外科杂志,2022,21(04):325-330.

[15]HUANG P,LUO N,SHI X,et al.Risk factor analysis and nomogram prediction model construction for NEC complicated by intestinal perforation[J].BMC pediatrics,2024,24(1):143.

[16]SHI B,SHEN L,HUANG W,et al.A Nomogram for Predicting Surgical Timing in Neonates with Necrotizing Enterocolitis[J].J Clin Med,2023,12(9).

[17]ELSAIED Y,LOUIS D,HINTON M,et al.A Novel Integrated Clinical-Biochemical-Radiological and Sonographic Classification of Necrotizing Enterocolitis[J].American journal of perinatolog

y,2024,41(S 01):e3401-e3412.

[18]KHALAK R,D'ANGIO C,MATHEW B,et al.Physical examination score predicts need for surgery in neonates with necrotizing enterocolitis[J].Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association,2018,38(12):1644-1650.

作者简介:杨欣茹(2000.01-),女,汉族,内蒙古自治区赤峰市,专硕研究生在读,包头医学院研究生院,研究方向:儿科及新生儿疾病。

通信作者:何海英(1970.01-),女,汉族,内蒙古自治区包头市,主任医师,包钢集团第三职工医院,研究方向:儿科及新生儿疾病。

基金项目:内蒙古自治区公立医院科研联合基金项目(内蒙古自治区卫生健康委)(2023GLLH0251)