

· 论著 ·

(文章编号) 1007-0893(2022)09-0001-04

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2022.09.001

影响早产儿 NEC 生存结局围生期高危因素分析

王席娟 张美慧 张家洁*

(河南省人民医院 郑州大学人民医院, 河南 郑州 450003)

〔摘要〕 **目的:** 探讨影响极低出生体质量 (VLBW) 早产儿坏死性小肠结肠炎 (NEC) 生存结局的围生期相关高危因素。**方法:** 回顾性分析 2017 年 1 月至 2021 年 9 月河南省人民医院收治的确诊 NEC (Bell II 期以上) VLBW 早产儿 58 例的临床资料, 按照患儿结局分为死亡组和存活组。对两组患儿临床一般资料、围生期因素各项指标进行单因素分析与多因素 logistic 回归分析, 筛选影响 VLBW 早产儿 NEC 存活的围生期高危因素。**结果:** 58 例 NEC VLBW 早产儿中存活 37 例 (63.8%), 死亡 21 例 (36.2%); 死亡组 VLBW 早产儿的胎龄小于存活组, 出生体质量低于存活组, 阴道分娩占比高于存活组, Apgar 评分 (1 min) < 7 分占比高于存活组, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$); 多因素 logistic 回归分析结果显示, 出生体质量大 ($OR = 0.996, P = 0.000$) 是影响 VLBW 早产儿 NEC 存活率的保护因素, 阴道分娩 ($OR = 12.435, P = 0.031$) 是其危险因素。**结论:** VLBW 早产儿 NEC 生存结局与围生期多种因素相关, 小胎龄、低出生体质量、出生时窒息及母亲阴道分娩可能影响其存活, 阴道分娩是影响 VLBW 早产儿 NEC 存活的高危因素, 关注孕产妇围生期健康, 降低早产风险, 减少新生儿出生时窒息, 选择合适的分娩方式有助于提高 NEC 早产儿生存率。

〔关键词〕 坏死性小肠结肠炎; 极低出生体质量; 早产儿

〔中图分类号〕 R 725.7; R 722 **〔文献标识码〕** B

Analysis of Perinatal High-risk Factors Affecting the Survival Outcome of NEC in Premature Infants

WANG Xi-juan, ZHANG Mei-hui, ZHANG Jia-jie*

(Henan Provincial People's Hospital, People's Hospital of Zhengzhou University, Henan Zhengzhou 450003)

〔Abstract〕 **Objective** To investigate the perinatal-related high-risk factors affecting the survival outcome of necrotizing enterocolitis (NEC) in very low birth weight (VLBW) premature infants. **Methods** The clinical data of 58 cases of NEC (Bell II and above) VLBW premature infants admitted to Henan Provincial People's Hospital from January 2017 to September 2021 were retrospectively analyzed, and the children were divided into death group and survival group according to the outcome. Univariate analysis and multivariate logistic regression analysis were performed on the general clinical data and perinatal factors of the two groups, and the perinatal risk factors affecting the survival of VLBW premature NEC were screened. **Results** Among 58 NEC VLBW premature infants, 37 cases (63.8%) survived and 21 cases (36.2%) died. The gestational age and birth weight of VLBW premature infants in the death group were lower than those in the survival group, the proportion of vaginal delivery was higher than that in the survival group, and the proportion of Apgar score (1 min) < 7 was higher than that in the survival group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that high birth weight ($OR = 0.996, P = 0.000$) was a protective factor for NEC survival of VLBW premature infants, and vaginal delivery ($OR = 12.435, P = 0.031$) was a risk factor. **Conclusion** The survival outcome of NEC in VLBW premature infants is related to various factors in the perinatal period. Small gestational age, low birth weight, asphyxia at birth, and vaginal delivery of the mother may affect their survival. Vaginal delivery is a high-risk factors affecting the survival of NEC in VLBW premature infants. Maternal perinatal health, reducing the risk of preterm birth, reducing neonatal asphyxia at birth, and choosing an appropriate delivery method can help improve the survival rate of NEC preterm infants.

〔Keywords〕 Necrotizing enterocolitis; Very low birth weight; Premature infants

坏死性小肠结肠炎 (necrotic enterocolitis, NEC) 的消化道重症, 多见于早产儿。2018 年中国新生儿重症监护室协作性质量改进研究协作组发布的一项横断

〔收稿日期〕 2022 - 03 - 15

〔基金项目〕 国家自然科学基金项目 (U1804177)

〔作者简介〕 王席娟, 女, 主治医师, 主要研究方向是新生儿疾病的诊治。

〔※ 通信作者〕 张家洁 (E-mail: jjzhang1962@163.com)

面调查研究结果显示,我国极低出生体质量(very low birth weight, VLBW)早产儿 NEC 发病率高达 5.6%^[1]。NEC 患儿病死率高(15%~30%),需要手术治疗的可高达 50%,NEC 引起的死亡占到新生儿重症监护病房(neonatal intensive care unit, NICU)死亡病因的 10%^[2]。如何降低早产儿 NEC 的发生率,提高 NEC 患儿生存率一直为临床上重点关注的问题。本研究通过回顾性分析河南省人民医院近年 VLBW 早产儿 NEC 患儿及其母亲的病历资料,探讨影响其生存结局的围生期高危因素,为改善患儿存活率提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

纳入 2017 年 1 月至 2021 年 9 月河南省人民医院 NICU 确诊 NEC (Bell II 期以上)的 VLBW 早产儿 58 例作为研究对象。本研究经河南省人民医院伦理委员会批准(20210560)通过。

1.1.1 纳入标准 (1) VLBW (出生体质量 < 1500 g) 早产儿; (2) 符合《实用新生儿学》NEC 诊断标准^[3]; (3) 依据 NEC 修正 Bell 分期标准,为 II 期以上 NEC^[4]。

1.1.2 排除标准 (1) 患儿合并先天性消化道畸形; (2) 母亲临床资料不完整者。

1.1.3 结局判断 (1) 治愈:达到出院标准,纠正胎龄 ≥ 35 周或体质量 ≥ 2000 g,生命体征平稳,基础疾病已治愈,经口喂养量可满足生理需要^[5]; (2) 好转:虽未达上述出院标准但临床评估已无生命危险出院者,或因病情需要(如先天性心脏病、外科疾病)转院或转科治疗并随访存活者; (3) 放弃治疗:患儿监护人因患儿生命体征极不稳定、需机械通气、无法撤机、病情濒危或处于临终期放弃治疗,放弃治疗时经临床评估可能存在生命危险; (4) 院内死亡:院内救治无效死亡。治愈和好转定义为存活;放弃治疗和院内死亡定义为死亡。存活率 = 存活例数 / (存活例数 + 死亡例数) × 100%; 死亡率 = 死亡例数 / (存活例数 + 死亡例数) × 100%。

1.2 观察指标

回顾性分析患儿及其母亲的电子病历,收集两组 NEC 患儿及母亲的围生期相关临床资料。一般资料:患儿性别、胎龄、出生体质量、小于胎龄儿,母亲年龄、文化程度、产检情况、异常妊娠史和基础疾病情况(自身免疫病、心脏疾病、贫血和低蛋白血症等);母亲围生期高危因素:妊娠期并发症(妊娠期高血压疾病、子痫前期、妊娠期糖尿病、妊娠期胆汁淤积症和甲状腺疾病);胎盘、脐带、羊水(胎膜早破、脐带异常、羊水异常、绒毛膜羊膜炎和胎盘异常);母亲产前用药(糖皮质激素用量及使用时间、抗菌药物暴露和硫酸镁使用

情况);胎儿及新生儿出生情况(多胎、辅助生殖技术妊娠、胎儿宫内窘迫、胎儿脐血流异常、Apgar 评分(1 min、5 min)和分娩方式)。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 26.0 统计学软件进行数据分析,满足正态分布且方差齐的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用独立样本 *t* 检验比较组间差异;计数资料以例数和百分数表示,采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法;采用 logistic 回归模型分析影响 VLBW 早产儿患 NEC 后存活率的围生期高危因素;*P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 VLBW 早产儿 NEC 生存结局情况

58 例 NEC VLBW 早产儿中存活 37 例(其中治愈 35 例,好转 2 例),存活率 63.8%;死亡 21 例(其中放弃治疗 17 例,院内死亡 4 例),死亡率 36.2%。

2.2 VLBW 早产儿 NEC 生存结局的围生期高危因素的单因素分析

死亡组 VLBW 早产儿的胎龄小于存活组,出生体质量低于存活组,阴道分娩占比高于存活组,Apgar 评分(1 min) < 7 分占比高于存活组,差异均具有统计学意义(*P* < 0.05);两组在母亲年龄、孕期合并症、产前用药,新生儿性别、是否小于胎龄儿等方面比较,差异均无统计学意义(*P* > 0.05),见表 1、表 2。

表 1 患儿生存结局的围生期高危因素分析(母亲方面)(*n*(%))

项目	存活组 (<i>n</i> = 37)	死亡组 (<i>n</i> = 21)	χ^2/t	<i>P</i>
分娩年龄 ≥ 35 岁	31(83.8)	18(85.7)	0.038	0.845
文化程度专科以下	20(54.1)	11(52.4)	0.015	0.902
规律产检	32(86.5)	16(76.2)	0.995	0.318
异常妊娠史	15(40.5)	6(28.6)	0.831	0.362
基础疾病	21(56.8)	16(76.2)	2.190	0.139
子痫前期	20(54.1)	8(38.1)	1.366	0.242
妊娠期糖尿病	6(16.2)	2(9.5)	0.505	0.477
妊娠期胆汁淤积症	3(8.1)	1(4.8)	0.234	0.629
甲状腺疾病	5(13.5)	3(14.3)	0.007	0.935
胎膜早破 > 18 h	6(16.2)	4(19.0)	0.075	0.784
羊水 III 度粪染	5(13.5)	1(4.8)	1.106	0.293
绒毛膜羊膜炎	2(5.4)	3(14.3)	1.341	0.341
脐带异常	12(32.4)	3(14.3)	2.301	0.129
胎盘异常	11(29.7)	4(19.0)	0.797	0.372
产前抗菌药物暴露	7(18.9)	4(19.0)	0.000	0.990
产前使用硫酸镁	35(94.6)	19(90.5)	0.354	0.552
产前糖皮质激素用量			0.774	0.737
无	3(8.1)	1(4.8)		
不足量	10(27.0)	4(19.0)		
足量	24(64.9)	16(76.2)		
产前糖皮质激素时间			1.101	0.665
24 h ~ 7 d	8(21.6)	7(33.3)		
< 24 h 或 > 7 d	26(70.3)	13(61.9)		
无	3(8.1)	1(4.8)		

表2 患儿生存结局的围生期高危因素分析(胎儿与新生儿方面)

项 目	存活组 (n = 37)	死亡组 (n = 21)	χ^2/t	P
胎龄 $\bar{x} \pm s$, 周	29.73 \pm 1.81	28.14 \pm 2.16	2.995	0.004
出生体质量 $\bar{x} \pm s$, g	1074.59 \pm 241.08	843.81 \pm 244.75	3.485	0.001
男性 /n (%)	24(64.9)	13(61.9)	0.051	0.822
小于胎龄儿 /n (%)	19(51.4)	12(57.1)	0.181	0.671
辅助生殖技术妊娠 /n (%)	5(13.5)	5(23.8)	0.995	0.318
胎儿宫内窘迫 /n (%)	5(13.5)	5(23.8)	0.995	0.318
胎儿脐血流异常 /n (%)	7(18.9)	6(28.6)	0.718	0.397
阴道分娩 /n (%)	1(2.7)	6(28.6)	8.448	0.004
Apgar 评分 (1 min) < 7 分 /n (%)	13(35.1)	13(61.9)	3.882	0.049
Apgar 评分 (5 min) < 7 分 /n (%)	6(16.2)	4(19.0)	0.075	0.784

2.3 VLBW 早产儿 NEC 生存结局高危因素的 logistic 回归分析

选择 2.2 中影响 VLBW 早产儿 NEC 存活率的因素进行多因素 logistic 回归分析, 对计数资料进行赋值, 赋值情况: 死亡组 = 1, 存活组 = 0; 母亲基础疾病 = 1, 母亲无基础疾病 = 0; 阴道分娩 = 1, 剖宫产 = 0; Apgar 评分 (1 min) < 7 = 1, Apgar 评分 (1 min) \geq 7 = 0, 筛选标准 $\alpha = 0.15$ 。结果显示: 出生体质量大 (OR = 0.996, P = 0.000) 是影响 VLBW 早产儿 NEC 存活率的保护因素, 阴道分娩 (OR = 12.435, P = 0.031) 是其危险因素, 见表 3。

表3 VLBW 早产儿 NEC 生存结局高危因素的 logistic 回归分析

项 目	β	S.E.	Wald	OR	P	95% CI
出生体质量	-0.004	0.001	8.821	0.996	0.006	(0.994, 0.999)
阴道分娩	2.520	1.170	4.640	12.435	0.031	(1.255,123.209)

注: VLBW 一极低出生体质量; NEC 一坏死性小肠结肠炎。

3 讨 论

近年来随着新生儿重症救治技术的迅速发展, 早产儿救治存活率明显提高, 但包括 NEC 在内的相关并发症发生率并未下降。NEC 仍然是威胁早产儿生存的重要因素之一。NEC 临床表现多样, 早期症状多隐匿或不典型, 通常在数天甚至数小时内快速进展出现典型的肠道功能障碍相关症状及影像学征象, 早期识别及诊断极为困难^[6]。

NEC 目前的治疗手段主要为内科保守治疗 (包括禁食、胃肠减压和抗感染等) 以及必要时的手术治疗^[7]。患儿即使存活也可能存在短肠综合征和神经发育异常等不良远期预后^[8]。探讨影响 NEC 患儿发病及预后的高危因素可为临床早期预防及有效治疗提供有力的理论依据。早产儿出生后 NEC 防治策略已有大量的研究, 如母乳喂养、合适的肠内喂养策略和益生菌的应用等均有诸多报道。近年来胎儿期及母亲相关高危因素对早产儿 NEC

发病的作用亦受到越来越多的关注。研究表明母亲宫内感染、先兆子痫和胎儿宫内生长受限等均可增加早产儿 NEC 发病风险; 产前糖皮质激素、抗菌药物和硫酸镁等药物的应用与 NEC 发病亦密切相关。本研究主要探讨围生期母亲、胎儿及新生儿高危因素对 VLBW 早产儿 NEC 生存结局的影响。

本研究结果显示: (1) 河南省人民医院在 2017-2021 年期间 VLBW 早产儿 NEC 存活率为 63.8%, 死亡率为 36.2%, 与既往研究结果^[1-2]基本一致。本研究结果显示: 死亡组的胎龄和出生体质量均小于存活组, 这与既往报道^[5]一致, 早产儿 NEC 风险与出生体质量和胎龄成负相关, 出生体质量越低, 胎龄越小, 发病率越高, 预后亦越差。NEC 是在早产、低出生体质量基础上, 缺氧缺血、感染及其炎症反应、喂养不当、肠道菌群失调和贫血等多种因素综合作用的结果。(2) 死亡组患儿的 1 min Apgar 评分 < 7 分的比率高于存活组, 提示出生时窒息可能为 NEC 预后不良的高危因素。新生儿窒息后发生的潜水反射, 循环血流选择性供应心、脑、肾, 而放弃肠道等“非重要”脏器, 这是引起新生儿肠道缺血坏死损伤的主要机制之一。两组患儿 5 min Apgar 评分 < 7 分无统计学差异, 可能与出生后及时有效的复苏有关, 并且 1 min Apgar 评分低可能是患儿宫内缺氧窒息的延续。(3) 死亡组阴道分娩率比率高于存活组, 进一步的 logistic 回归分析结果说明阴道分娩是影响 VLBW 早产儿 NEC 生存结局的独立危险因素。对于无危险因素的足月儿而言, 阴道分娩无疑是最佳选择。但对于早产儿特别是多胎早产儿或极早产儿, 分娩方式的选择仍存在争议。近年来越来越多的证据^[9-10]显示, 阴道分娩可能增加早产儿生后不良结局的发生, 如颅内出血或 NEC。一项 Meta 分析结果表明^[11], 与阴道分娩相比, 剖宫产出生的胎龄小于 28 周早产儿死亡率下降 41%, 严重脑室内出血发生率下降 49%。发生机制可能与减轻阴道分娩过程中的应激有关。但亦有研究表明^[12], 剖宫产并不能增加极早产儿的存活并改善其不良神经系统结局。本研究样本量较小, 结果可能存在偏倚, 仍需进一步的研究证实。但本研究结果仍可为临床医师在针对早产风险孕妇生产方式的选择上提供一定的参考。

综上所述, NEC 是危害 VLBW 早产儿生命健康的重要疾病, 多种因素影响患 NEC 的 VLBW 早产儿的存活结局, 关注孕产妇孕期健康, 降低早产风险, 减少出生时窒息的发生, 选择合适的分娩方式, 以最大程度改善 NEC 患儿预后, 提高存活率。

[参考文献]

(1) 中国新生儿重症监护室协作性质量改进研究协作组. 我国

- 25家Ⅲ级新生儿重症监护病房极低出生体重儿出院结局的横断面调查(J). 中华围产医学杂志, 2018, 21(6): 394-400.
- (2) Nino DF, Sodhi CP, Hackam DJ. Necrotizing enterocolitis: new insights into pathogenesis and mechanisms (J). Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2016, 13(10): 590-600.
- (3) 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学(M). 4版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 477-482.
- (4) Kim JH, Sampath V, Canvasser J. Challenges in diagnosing necrotizing enterocolitis (J). Pediatr Res, 2020, 88(Suppl 1): 16-20.
- (5) 茹喜芳, 冯琪, 王颖, 等. 早产儿体重增长的动态评估及其意义(J). 中华儿科杂志, 2010, 48(9): 661-667.
- (6) Patel RM, Ferguson J, McElroy SJ, et al. Defining necrotizing enterocolitis: current difficulties and future opportunities (J). Pediatr Res, 2020, 88(Suppl 1): 10-15.
- (7) Frost BL, Modi BP, Jaksic T, et al. New medical and surgical insights into neonatal necrotizing enterocolitis (J). JAMA Pediatr, 2017, 171(1): 83.
- (8) Han SM, Knell J, Henry O, et al. Long-term outcomes of severe surgical necrotizing enterocolitis (J). J Pediatr Surg, 2020, 55(5): 848-851.
- (9) Riskin A, Riskin-Mashiah S, Itzhaki O, et al. Mode of delivery and necrotizing enterocolitis in very preterm very-low-birth-weight infants (J). J Matern Fetal Neonatal Med, 2021, 34(23): 3933-3939.
- (10) Samuels N, van de Graaf RA, 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.
- (11) Grabovac M, Karim JN, Isayama T, et al. What is the safest mode of birth for extremely preterm breech singleton infants who are actively resuscitated? A systematic review and meta-analyses (J). BJOG, 2018, 125(6): 652-663.
- (12) Lodha A, Ediger K, Creighton D, et al. Caesarean section and neonatal survival and neurodevelopmental impairments in preterm singleton neonates (J). Paediatr Child Health, 2020, 25(2): 93-101.

〔文章编号〕 1007-0893(2022)09-0004-04

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2022.09.002

百令胶囊联合化疗对晚期肺癌患者免疫功能的影响

马亚丽 陈贡斌

(商丘市第一人民医院 徐州医科大学商丘临床学院, 河南 商丘 476100)

〔摘要〕 **目的:** 观察百令胶囊联合化疗对晚期肺癌患者免疫功能的影响。**方法:** 选择商丘市第一人民医院2020年1月至2021年8月收治的Ⅲ~Ⅳ期非小细胞肺癌患者80例, 采用随机数字表法分为观察组和对照组, 每组40例。对照组患者给予单纯化疗, 观察组患者在对照组的基础上加用中成药百令胶囊, 两组患者均治疗4个周期。采用流式细胞仪检测两组患者外周血CD3⁺CD4⁺T、CD3⁺CD8⁺T、CD56⁺CD16⁺(NK)、CD8⁺CD28⁺T、CD8⁺CD28⁻T及CD4⁺CD25⁺CD127^{low}T细胞的百分比及CD4/CD8比值。**结果:** 治疗前两组患者外周血的CD3⁺CD4⁺T、CD3⁺CD8⁺T、NK、CD8⁺CD28⁺T、CD8⁺CD28⁻T、CD4⁺CD25⁺CD127^{low}T细胞百分比及CD4/CD8比值比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗后两组患者的CD3⁺CD4⁺T、NK和CD8⁺CD28⁺T细胞水平均较治疗前显著升高, 且治疗后观察组的CD3⁺CD4⁺T、NK和CD8⁺CD28⁺T细胞水平高于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者治疗后CD3⁺CD8⁺T和CD8⁺CD28⁻T细胞水平均有下降趋势, 但差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者治疗后CD4/CD8比值有上升趋势, 但差异无统计学意义($P > 0.05$)。观察组患者治疗后CD4⁺CD25⁺CD127^{low}T细胞水平较治疗前明显下降, 差异具有统计学意义($P < 0.05$), 对照组患者治疗前后CD4⁺CD25⁺CD127^{low}T细胞水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。观察组患者不良反应发生率低于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论:** 百令胶囊联合化疗通过提高晚期肺癌患者的免疫功能, 起到增效减毒的作用。

〔关键词〕 肺癌; 百令胶囊; 化疗; 免疫功能

〔中图分类号〕 R 734.2 〔文献标识码〕 B

〔收稿日期〕 2022-03-05

〔基金项目〕 河南省医学科技攻关计划(联合共建)项目(LHGJ20191480)

〔作者简介〕 马亚丽, 女, 主治医师, 主要研究方向是中西医结合抗肿瘤。