

围产医学

DOI: 10.11699/cyxb20131024

新生儿坏死性小肠结肠炎并发败血症临床分析

钟 颖, 余加林

(重庆医科大学附属儿童医院新生儿科, 重庆 400014)

【摘要】目的:了解新生儿坏死性小肠结肠炎(neonatal necrotizing enterocolitis, NEC)并发败血症的发病率、相关高危因素及病原菌。**方法:**对 2000 年 7 月至 2013 年 2 月在我院确诊的 277 例新生儿 NEC 患儿的临床资料进行回顾性统计,对并发败血症群体和其血/腹腔液培养结果进行分析总结。**结果:**我院新生儿 NEC 并发败血症的发病率为 28.5%(79/277)。79 例患儿中,平均胎龄(36.62 ± 3.26)周,早产儿 32 例(40.5%),早产儿的发生率更高($P=0.049$);平均出生体质量($2\,551.06 \pm 737.90$) g;平均发病日龄(10.30 ± 12.18) d,早产儿平均发病日龄(12.90 ± 16.23) d,胎龄越小,发病时间越晚;母亲围产期因素以感染性疾病史、胎膜早破及羊水异常居多;临床表现以腹胀、呕吐、少吃少哭少动和高胆红素血症为主;其他主要合并或并发症为肺炎、肠穿孔和腹膜炎;血液分析符合临床诊断标准 72 例(91.1%);治愈 19 例(24.1%),好转 28 例(35.4%),放弃 23 例(29.1%),死亡 9 例(11.4%)。临床分期以Ⅲ期为主(49 例,62.2%)。培养结果:72 份标本共分离病原菌 13 种 38 株,血培养阳性率 46.9%,腹腔液培养阳性率 66.7%,主要有肺炎克雷伯菌(29.1%)和大肠埃希菌(29.1%)。**结论:**Ⅱ期以上 NEC 易并发败血症,病原菌以肠杆菌科为主。确诊 NEC 时,应常规做血培养,重视厌氧菌培养,并定期监测实验室指标,注意监控疾病发展,以便能切断或减少肠源性败血症发生的机会。

【关键词】新生儿;坏死性小肠结肠炎;败血症;病原菌

【中国图书分类法分类号】R722.1

【文献标志码】A

【收稿日期】2013-04-15

Clinical analysis of neonatal necrotizing enterocolitis complicated septicemia

ZHONG Ying, YU Jialin

(Department of Neonatology, the Children's Hospital, Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To study the incidence, risk factors and pathogens of neonatal necrotizing enterocolitis (NEC) complicated septicemia. **Methods:** Clinical features were analyzed retrospectively in 277 newborns suffering from NEC. Pathogens results of blood and peritoneal fluid culture samples were analyzed in infants with NEC complicated septicemia, who were medically treated in the Children's Hospital of Chongqing Medical University from July 2000 to February 2013. **Results:** Incidence of NEC complicated septicemia was 28.5% (79/277), higher in preterm group ($P=0.049$). Among 79 neonates, there were 32 preterm infants (40.5%). Average gestational age and birth weight were (36.62 ± 3.26) weeks and ($2\,551.06 \pm 737.90$) grams, respectively. Average day of onset was (10.30 ± 12.18) d, of which the preterm group was (12.90 ± 16.23) d; the smaller the gestational age, the later the onset time. Main prenatal factors were infectious diseases, premature rupture of membranes and amniotic fluid abnormalities. Chief clinical manifestations were abdominal distension, vomiting, apathetic and hyperbilirubinemia. The other accompaniments or complications were pneumonia, intestinal perforation and peritonitis. Seventy two cases (91.1%) met the clinical diagnostic criteria in blood analysis. Finally, 19 infants (24.1%) were cured, 28 infants (35.4%) were improved, while 9 infants (11.4%) given up and 23 infants (29.1%) died. Most infants belonged to stage Ⅲ (49 cases, 62.2%). Out of 72 blood and peritoneal samples; 13 kinds, 38 stains were detected. Positive rates of blood and peritoneal culture were 46.9% and 66.7%, respectively. *Escherichia coli* (29.1%) and *Klebsiella pneumoniae* (29.1%) were the most common pathogens. **Conclusions:** Infants with NEC (stage Ⅱ or Ⅲ) are prone to complicate with septicemia. Once definite diagnosis of NEC has been made, blood cultures should be routinely done. Anaerobic cultures should be emphasized on and laboratory index should be monitored regularly so as to reduce the possibility of occurrence of gut-derived septicemia.

【Key words】 neonate; necrotizing enterocolitis; septicemia; pathogens

新生儿坏死性小肠结肠炎(neonatal necrotizing enterocolitis, NEC)是新生儿期最常见的胃肠道急诊。

作者介绍:钟 颖, Email: 021130@163.com,

研究方向:新生儿疾病。

通信作者:余加林, Email: yujialin486@sohu.com。

其起病急、进展快,严重威胁新生儿,尤其是早产儿的健康。NEC 发病率和病死率分别为 2%~13%^[1]和 15%~30%^[2-3]。并发败血症也是新生儿重症监护室高死亡率(15%~35%)^[4]的主要原因之一。

血培养作为诊断败血症的“金标准”,对指导临

床诊治有重要的参考价值。但其耗时长且有无法摆脱的检验误差^[4],存在局限性。因此了解 NEC 并发败血症患儿的临床特点和常见病原菌很有必要。本文通过对 2000 年 7 月至 2013 年 2 月在我院确诊的 277 例 NEC 患儿的临床资料进行回顾性统计,对其中并发败血症的 79 例资料作进一步分析研究。

1 资料和方法

1.1 研究资料

收集的 2000 年 7 月至 2013 年 2 月在重庆医科大学附属儿童医院收治的出院主要诊断为 NEC 住院病例 277 例,均符合《实用新生儿学》(第 4 版)修正的 Bell 临床诊断标准^[5]或根据手术及病理学检查所证实。

1.2 研究方法

回顾性统计 277 例 NEC 患儿的临床资料,对其中符合败血症诊断标准^[6]患儿的临床特点及血/腹腔液培养结果作归纳分析。

1.3 数据统计

所有数据输入 SPSS 17.0 统计软件进行统计学分析。计量资料采用均值 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料采用例数及构成比表示,组间比较应用 χ^2 检验计算。 $P \leq 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本资料

在 277 例 NEC 患儿中,诊断败血症 79 例,发病率为 28.5%。其中,早产儿组与足月儿组的发生率比较有统计学差异($\chi^2=3.556, P=0.049$)。79 例患儿中,早产儿 32 例(40.5%),其中 28~32 周 12 例(15.1%),33~37 周 20 例(25.3%);平均发病日龄(10.30 ± 12.18) d,早产儿平均发病日龄(12.90 ± 16.23) d。发病日龄在不同胎龄中呈近似下降趋势,提示胎龄越小,发病时间越晚。临床分期:ⅡA 期 15 例(18.9%),ⅡB 期 15 例(18.9%),ⅢA 期 18 例(22.8%),ⅢB 期 31 例(39.4%)。平均住院天数(18.45 ± 17.74) d。见表 1、表 2 和图 1~3。

2.2 临床表现

首发症状以腹胀、呕吐、少吃少哭少动为主。见图 4。

2.3 其他合并或并发症

主要合并症或并发症为肺炎、肠穿孔、腹膜炎。其中早产儿组和足月儿组比较有统计学意义的合并症或并发症因素有肺炎、肠穿孔及感染性休克。见图 5 和表 3。

2.4 实验室检查

2.4.1 血液分析 共 72 例(91.1%)符合临床诊断标准^[6](另 7 例未达到临床诊断标准,但符合确诊标准),其中 64 例(88.8%)行血液分析 ≥ 2 次。平均随访(6.51 ± 5.61)次,平均符合诊断标准(2.36 ± 2.32)次。

2.4.2 大便隐血试验 阳性 49 例(62%)。12 例因住院未滿 3 d 未做该项检查。

表 1 79 例 NEC 并发败血症患儿基本情况

Tab.1 Detailed characteristics of 79 infants with NEC

基本情况		$\bar{x} \pm s$	例数	构成比 (%)
complicated septicemia				
性别	男		51	64.5
	女	—	28	35.5
胎龄(周)		36.62 ± 3.26		
	早产儿	—	32	40.5
	足月儿		47	59.5
出生体质量(g)		$2\,551.06 \pm 737.90$		
	< 1 500		7	8.8
	$\geq 1\,500, < 2\,500$		23	26.6
	$\geq 2\,500, < 4\,000$	—	48	63.3
	$\geq 4\,000$		1	1.3
分娩方式	自然分娩	—	32	40.5
	剖宫产		47	59.5
胎型	单胎	—	63	79.7
	双胞胎及以上		16	20.3
出生窒息抢救史 ^a	有	—	13	16.4
	无		63	79.7
Apgar 评分 ^b	1 min ≤ 7 分	—	7	8.8
	5 min ≤ 7 分		5	6.3
母亲围产期疾病	有	—	44	55.7
	无		35	44.3
患儿异常过去史(挑马牙、擦洗口腔、艾灸)	有	—	4	5.0
	无		75	95.0
发病前喂养方式 ^c	未开奶	—	8	10.1
	母乳		13	16.4
	人工		53	67.0
生后开奶时间(h) ^d		7.59 ± 13.58		
	生后 24 h 内	—	27	34.1
	超过 24 h		2	2.5
发病日龄(d)		10.30 ± 12.18		
	< 7		37	46.8
	7~14	—	24	30.4
	> 14		18	22.8

注:a,窒息抢救史中,3 例不详;b,Apgar 评分中,48 例不详;c,发病前喂养方式中,5 例不详;d,生后开奶时间中,42 例不详

2.4.3 大便培养 7 例患儿做该项检查,阳性 2 例(2.5%),其中酵母样真菌 1 例,屎肠球菌 1 例。

2.4.4 血培养 66 份标本(83.5%)共有 31 例检出 13 种 34 株病原菌,阳性率为 46.9%(31/66)。检出的大肠埃希菌 9 例,肺炎克雷伯菌 10 例,洛菲不动杆菌 1 例,白色假丝酵母菌 3 例,

表 2 足月儿与早产儿 NEC 并发败血症发生率比较						
Tab.2 Comparison of incidence of NEC complicated septicemia between premature and full-term infants						
组别	发生 (n)	未发生 (n)	合计 (n)	发生率 (%)	χ^2 值	P 值
早产儿组	32	56	88	36.3	3.556	0.049
足月儿组	47	142	189	24.80		
合计	79	198	277			

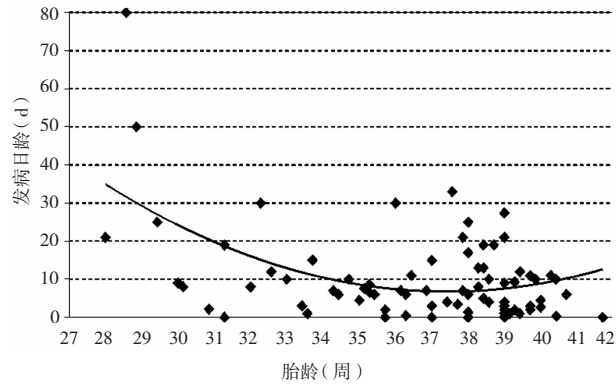


图 1 NEC 并发败血症患儿胎龄与发病日龄关系图
Fig.1 Relationship diagram between gestational age and day of onset of infants with NEC complicated septicemia

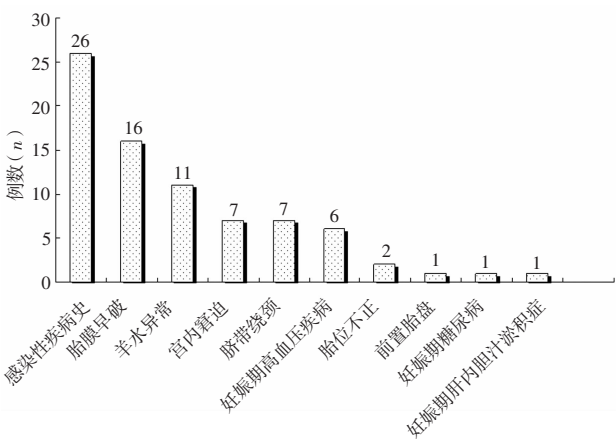


图 2 NEC 并发败血症患儿母亲围产期因素
Fig.2 Prenatal factors of infants with NEC complicated septicemia

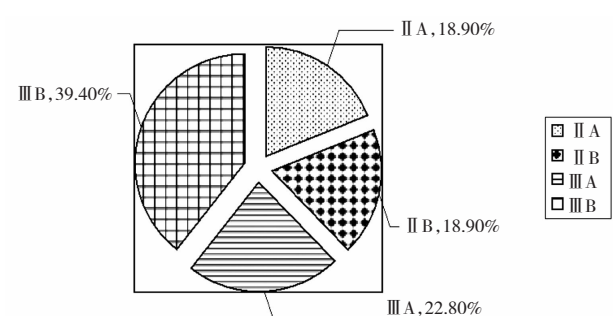


图 3 79 例并发败血症的 NEC 患儿临床分期构成比
Fig.3 Constituent ratio of clinical stage of 79 infants with NEC complicated septicemia

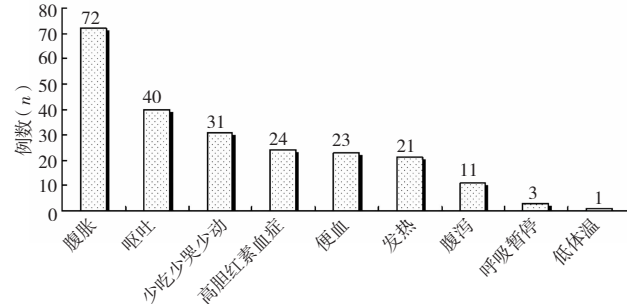


图 4 NEC 并发败血症患儿主要临床表现
Fig.4 Main clinical manifestations of NEC complicated septicemia

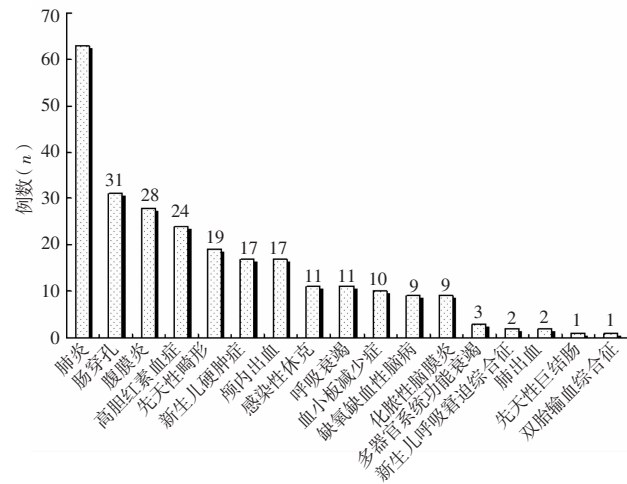


图 5 NEC 并发败血症患儿其他合并症或并发症
Fig.5 Other accompaniments or complications of infants with NEC complicated septicemia

表 3 影响 NEC 并发败血症患儿高危因素的单因素分析 (n, %)			
Tab.3 Univariate analysis of high-risk factors in infants with NEC complicated septicemia (n, %)			
组别	肺炎	肠穿孔	感染性休克
早产组	13 (40.6)	28 (87.5)	8 (25.0)
足月儿组	35 (74.4)	13 (27.6)	3 (6.3)
χ^2 值	9.146	27.308	4.062 ^a
P 值	0.002	0.000	0.044

注:a,校正 χ^2 值

无名假丝酵母菌 1 例,季也蒙假丝酵母菌 1 例,溶血葡萄球菌 2 例,阴沟肠杆菌 1 例,聚团肠杆菌 1 例,屎肠球菌 2 例,粪肠球菌 1 例,鲍曼不动杆菌 1 例,洋葱伯克霍尔德菌 1 例 (图 6 和表 4)。

2.4.5 腹腔液培养 共采样 18 份,其中 12 例并发肠穿孔,不符合无菌腔培养条件,不能作为败血症确诊依据,不再纳入病原菌分析。但 12 例患儿均符合败血症临床诊断标准,故

纳入发病率统计。6 份标本(7.5%)共有 4 例检出 3 种 4 株病原菌,阳性率为 66.7%(4/6)。检出大肠埃希菌 2 例,肺炎克雷伯菌 1 例,阴沟肠杆菌 1 例(图 6 和表 4)。

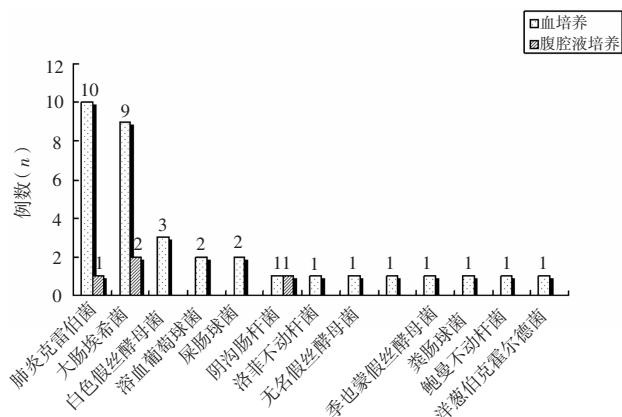


图 6 NEC 并发败血症患儿血培养和腹腔液培养检出菌菌种

Fig.6 Strains of blood and peritoneal fluid culture of infants with NEC complicated septicemia

表 4 NEC 并发败血症患儿血培养和腹腔液培养检出菌菌种构成比 (n=38)

Tab.4 Constituent ratio of strains of blood and peritoneal fluid cultures (n=38)

细菌类型	细菌名称	株数	构成比 (%)
革兰阳性细菌	溶血葡萄球菌	2	5.2
	屎肠球菌	2	5.2
	粪肠球菌	1	2.6
革兰阴性细菌	大肠埃希菌	11	29.1
	肺炎克雷伯菌	11	29.1
	洛非不动杆菌	1	2.6
	聚团肠杆菌	1	2.6
	鲍曼不动杆菌	1	2.6
	洋葱伯克霍尔德菌	1	2.6
	阴沟肠杆菌	2	5.2
真菌	白色假丝酵母菌	3	8.0
	无名假丝酵母菌	1	2.6
	季也蒙假丝酵母菌	1	2.6

2.5 影像学检查

腹部 X 线摄片:肠管充气扩张 51 例,肠间隙增宽 30 例,肠壁积气 19 例,门静脉积气 8 例,肠穿孔 18 例,肠梗阻 10 例,气腹 21 例,出现液平 40 例,腹腔积液 26 例(图 7)。

2.6 治疗与预后转归

疑诊 NEC 后,给予绝对禁食、胃肠道减压和静脉抗菌药物治疗,必要时增加免疫力等对症支持治疗。有气腹症或内科保守治疗无效(24~48 h),采用手术治疗。待病情好转,腹胀消失,大便隐血转阴后开奶,并逐渐加量。79 例 NEC 并发败血症患儿中,治愈 19 例(24.1%),好转 28 例(35.4%),放弃 23 例(29.1%),死亡 9 例(11.4%),包括 4 例因家长放弃,5 例因多器官系统功能衰竭、感染性休克、术后感染严重抢救无效死亡。除内科保守治疗外,外科手术治疗 31 例(39.2%),主要术式包括剖腹探查、坏死肠管切除、肠造瘘、肠修补及吻

合、肠粘连松解、肠腔解压及腹腔引流等,其中 1 例术后发生短肠综合征。早产儿组有 14 例(43.7%)治愈或好转,足月儿中有 33 例(70.2%),2 组差异有统计学意义($\chi^2=5.532, P=0.019$)。

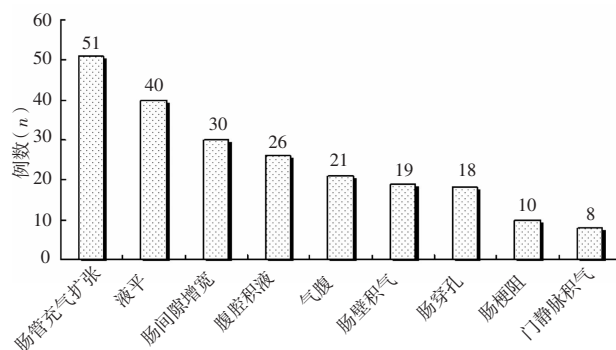


图 7 NEC 并发败血症患儿腹部 X 线摄片主要表现

Fig.7 Main performances of abdominal X-ray radiography of infants with NEC complicated septicemia

3 讨论

目前 NEC 的发病机制尚不明确,但普遍认为 NEC 与胃肠道缺血缺氧损伤、细菌及毒素感染作用和高渗喂养等有关。由于无菌动物不能诱导 NEC 的发生,因此,感染和肠壁炎症在 NEC 中占重要作用。NEC 患儿 20%~30% 会并发败血症^[7]。本资料发现 28.5% 的 NEC 患儿合并有败血症,与报道的统计数据相符。发生机制被假设为细菌穿透胃肠上皮并进入血液循环^[8]。然后,病原菌在免疫系统尚不成熟的新生儿中,通过产生毒素(如脂多糖)和自身抗原介导的调理吞噬作用,导致败血症的发生^[9]。

临床对新生儿败血症的诊断较为困难,虽然血培养阳性仍是诊断的金标准,但其尚不能满足临床在短时间内获得结果的需求,其结果又易受各种因素影响且新生儿血容量低,临床上实验室检查项目多,在行血培养时采血量较少,导致阳性率低。我院对血培养操作的采血量、采血部位没有作相关记录。本资料中共 34 例血培养结果阴性,其中 10 例在采血前已使用不同类型的抗菌药物,故血培养阴性的患儿亦不能完全排除诊断败血症。

败血症患儿通常有多种基础疾病,导致免疫力低下,病原菌穿透细胞屏障进入血液循环,因而培养检出菌往往与原发灶感染菌种一致。本资料中检出的多为胃肠道内正常菌群,提示病原菌经胃肠道上皮进入血流的可能性大。此外,致病菌可通过肠壁穿孔溢入腹腔导致腹膜炎和继发性败血症的发生,尤其是 III B 期的患儿。本研究中共有 31 例(39.4%)患儿发生肠穿孔,大大增加了败血症的发生率。

肠道菌群在母体产道中普遍分布,在分娩前或分娩过程中,转移定植于婴儿胃肠道^[8]。有研究发现,在 NEC 发病前,肠道内菌群已发生了质和量的变化,包括菌种数目的减少和致病菌群的出现及增多^[9]。有研究者观察到发生 NEC 后,大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌数量显著增多。在本次研究中,培养结果主要为大肠埃希菌(29.1%)和肺炎克雷伯菌(29.1%),符合这一现象。其中,克雷伯菌属作为人类常见胃肠道致病菌,在新生儿中常引起血液、泌尿道等感染^[10-11]。本次研究结果也显示克雷伯菌属在感染中占首要位置。

尽管检出菌多源自胃肠道,但始发部位仍难以确定。呼吸机辅助通气、经外周静脉中心静脉置管、脐动静脉置管等侵入性操作可导致感染。溶血葡萄球菌和洋葱伯克霍尔德菌等构成人体口腔黏膜、皮肤等的正常菌群,在其他国家均有相关病原菌性败血症的报道^[8]。本资料中的相关患儿均有气管插管等治疗,不能除外系呼吸机相关或导管相关性感染致败血症。

本资料的 5 例血培养假丝酵母菌检出患儿,在血培养前均用二联以上抗菌药物治疗 7 d 以上,且以广谱抗菌力强的第 3 代头孢菌素为主。第 3 代头孢菌素类抗生素的频繁使用已被证实导致人体胃肠道内真菌的过度生长^[12]。此外,其中 3 例于住院期间有长时间呼吸机辅助通气或动静脉置管等侵入性治疗,为真菌生长提供了有利的生存环境。

多种致病菌种侵入血流能引起复菌性败血症。在本次研究中,共发现 3 例(1.1%)。1 例为 1 次培养同时检出(肺炎克雷伯菌+阴沟肠杆菌),2 菌种同属肠杆菌科,经肠道上皮进入血液可能性大;1 例为两次培养先后检出(粪肠球菌+白色假丝酵母菌),2 次培养采血时间相隔 14 d,考虑与感染严重,免疫力低下,抗菌药物使用时间长等因素有关;另 1 例为血培养检出肺炎克雷伯菌,后腹腔液培养检出大肠埃希菌,与菌种生长速度及侵袭途径有关。该 3 例患儿的临床表现与单菌性败血症无异,但病情更重。网状内皮系统对细菌的清除力不同、抗菌药物的使用及培养基中不同菌种间存在竞争,是近年来复菌性败血症报道率不高的主要原因,提示监测血培养在临床上的重要性。

所有在肠道中生存的厌氧菌分娩前或分娩时在新生儿体内定植,是 NEC 的易感因素之一。目前普遍认为胃肠道感染为厌氧菌和需氧菌混合感染。新生儿中厌氧菌培养阳性率各文献报道差异较大(25%~60%)^[13-14],分析原因是临床工作中厌氧菌培养被忽略,导致厌氧菌的分离率明显下降^[15]。我院对

厌氧菌培养不够重视及受到培养条件的限制,导致临床得不到厌氧菌败血症的更多资料,也限制了临床抗菌药物使用的选择性。

综上所述,Ⅱ期以上 NEC 易并发败血症,病原菌以肠杆菌科为主。确诊 NEC 时,病情往往较重,应常规做血培养,重视厌氧菌培养,并定期监测实验室指标,注意监控疾病发展,以便能切断或减少肠源性败血症发生的机会。

参 考 文 献

- [1] Santulli T V, Schullinger J N, Heird W C, et al. Acute necrotizing enterocolitis in infancy: a review of 64 cases[J]. *Pediatrics*, 1975, 55(3): 376-387.
- [2] Berman L, Moss R L. Necrotizing enterocolitis: an update[J]. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2011, 16(3): 145-150.
- [3] Meinen-Derr J, Poindexter B, Wraga L, et al. Role of human milk in extremely low birth weight infants' risk of necrotizing enterocolitis or death[J]. *J Perinatol*, 2008, 29(1): 57-62.
- [4] 焦建成, 余加林. 新生儿败血症诊断研究进展[J]. *中华儿科杂志*, 2010(1): 32-35.
- [5] Jiao J C, Yu J L. Progress in the diagnosis of neonatal septicemia[J]. *Chinese Journal of Pediatrics*, 2010(1): 32-35.
- [6] 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: 479.
- [7] Shao X M, Ye H M, Qiu X S. Practice of neonatology[M]. 4th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2011: 479.
- [8] Kliegman R. Nelson textbook of pediatrics[M]. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007: 522.
- [9] Wu S F, Caplan M, Lin H C. Necrotizing enterocolitis: old problem with new hope[J]. *Pediatr Neonatol*, 2012, 53(3): 158-163.
- [10] Burns J L, Griffith A, Barry J J, et al. Transcytosis of gastrointestinal epithelial cells by *Escherichia coli* K1[J]. *Pediatr Res*, 2001, 49(1): 30-37.
- [11] Xie Y, Kim K J, Kim K S. Current concepts on *Escherichia coli* K1 translocation of the blood-brain barrier[J]. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 2004, 42(3): 271-279.
- [12] Sood S K, Mulvihill D, Daum R S. Intrarenal abscess caused by *Klebsiella pneumoniae* in a neonate: modern management and diagnosis[J]. *Am J Perinatol*, 1989, 6(3): 367-370.
- [13] Basu S, Mukherjee K K, Poddar B, et al. An unusual case of neonatal brain abscess following *Klebsiella pneumoniae* septicemia[J]. *Infection*, 2001, 29(5): 283-285.
- [14] Tang E, Tang G, Berne T V. Prognostic indicators in fungemia of the surgical patient[J]. *Archives of Surgery*, 1993, 128(7): 759-762.
- [15] Mathur M, Shah H, Dixit K, et al. Bacteriological profile of neonatal septicemia cases (for the year 1990-91)[J]. *J Postgrad Med*, 1994, 40(1): 18-20.
- [16] Mathur N B. Neonatal sepsis[J]. *Indian Pediatr*, 1996, 33(8): 663-674.
- [17] Goldstein E J. Anaerobic bacteremia[J]. *Clinical Infectious Diseases*, 1996, 23(s1): s97-s101.

(责任编辑: 冉明会)