

临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002644

极低出生体质量儿坏死性小肠结肠炎危险因素分析

曾森焱, 邓 春

(重庆医科大学附属儿童医院新生儿科、儿童发育疾病研究教育部重点实验室、国家儿童健康与疾病临床医学研究中心、
儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地、儿科学重庆市重点实验室, 重庆 400014)

【摘要】目的:探讨极低出生体质量儿(very low birth weight infants, VLBWI)发生坏死性小肠结肠炎(necrotizing enterocolitis, NEC)的危险因素。**方法:**回顾性分析 2011 年 1 月至 2019 年 10 月在重庆医科大学附属儿童医院收治的 VLBWI 临床病例资料, 分为 NEC 组(Bell II 期及以上)和非 NEC 组, 采用 t 检验、Kruskal-Wallis 检验、卡方检验或 Fisher 精确概率法进行组间比较, 多因素 logistic 回归分析 NEC 独立危险因素。**结果:**共 497 名 VLBWI 纳入研究, 其中 NEC 组 30 人, 非 NEC 组 467 人, 2 组患儿在性别、胎龄、出生体质量、入院年龄上无显著性差异, NEC 组患儿试管婴儿比例($P=0.025$)、合并宫内生长迟缓($P=0.015$)、房间隔缺损($P=0.014$)、心功能损伤($P=0.041$)、肾功能损伤($P=0.012$)、肝功能损伤($P=0.003$)、低蛋白血症($P=0.002$)、电解质紊乱($P=0.041$)、败血症($P=0.000$)比例均高于非 NEC 组患儿。多因素 logistic 回归分析显示, 败血症($OR=13.24, 95\%CI=4.04\sim43.36, P=0.000$)、低白蛋白血症($OR=4.22, 95\%CI=1.14\sim15.58, P=0.031$)、宫内生长迟缓($OR=3.46, 95\%CI=1.18\sim10.14, P=0.024$)、试管婴儿($OR=4.85, 95\%CI=1.50\sim15.68, P=0.008$)是 VLBWI 发生 NEC 的危险因素。**结论:**败血症、宫内生长迟缓、低白蛋白血症、试管婴儿是极低出生体质量儿发生 NEC 的危险因素。

【关键词】极低出生体质量儿; 新生儿坏死性小肠结肠炎; 危险因素**【中图分类号】**R722.1**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2019-09-23Analysis of risk factors of very low birth weight infants with
necrotizing enterocolitis

Zeng Senyan, Deng Chun

(Department of Neonatology; Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders; National
Clinical Research Center for Child Health and Disorders; China International Science and Technology
Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders; Children's Hospital of Chongqing Medical
University, Chongqing, P.R. China; Chongqing Key Laboratory of Pediatrics)

【Abstract】Objective: To investigate the risk factors of necrotizing enterocolitis (NEC) in very low birth weight infants (VLBWI). **Methods:** A retrospective study of VLBWI admitted to the Children's Hospital of Chongqing Medical University from January 2011 to October 2019 was conducted. Infants were assigned into two groups: NEC group (Bell stage $\geq$ II) and non-NEC group. The data were measured with the Student's t -test, Kruskal-Wallis test, chi-square or the Fisher's exact test. Logistic regression analysis was used to identify independent risk factors associated with NEC. **Results:** Of 497 VLBWI enrolled, 30 infants developed NEC. There were no significant differences in gender, gestational age, birth weight, and admitted age between the two groups. Higher incidences of *in vitro* fertilization and embryo transfer (IVF-ET) ($P=0.025$), intrauterine growth retardation (IUGR) ($P=0.015$), atrial septal defect ($P=0.014$), cardiac dysfunction ($P=0.041$), renal dysfunction ($P=0.012$), liver dysfunction ($P=0.003$), hypoalbuminemia ($P=0.002$), electrolyte disorder ($P=0.041$), and sepsis ($P=0.000$) were found in infants with NEC compared with those without NEC. Logistic regression analysis revealed sepsis ($OR=13.24, 95\%CI=4.04\sim43.36, P=0.000$), hypoalbuminemia ($OR=4.22, 95\%CI=1.14\sim15.58, P=0.031$), IUGR ($OR=3.46, 95\%CI=1.18\sim10.14, P=0.024$) and IVF-ET ($OR=4.85, 95\%CI=1.50\sim15.68, P=0.008$) were the risk factors of VLBWI with NEC. **Conclusion:** We should keep an eye on sepsis, hypoalbuminemia, IUGR and in IVF-ET among VLBWI, which

are the risk factors of NEC.

【Key words】very low birth weight infants; neonatal necrotizing enterocolitis; risk factors作者介绍: 曾森焱, Email: 843438959@qq.com,
研究方向: 新生儿疾病研究及治疗。

通信作者: 邓 春, Email: dengcegb@163.com。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20200927.0932.006.html>

(2020-09-28)

新生儿坏死性小肠结肠炎(necrotizing enterocolitis, NEC)是发生于新生儿特别是早产儿中的胃肠道危重症^[1],可导致全消化道壁坏死、穿孔,甚至危及生命。其病因尚不明确,起病隐匿,疾病前期缺乏特异性表现,不易早期识别,且病情进展迅速,死亡率高,后遗症严重,临床诊疗工作较为棘手。

约 85% 的 NEC 发生于早产儿,体质量越小,发生 NEC 的风险越大,小于 34 周胎龄早产儿的 NEC 发病率为 2%~3%,极低出生体质量儿(very low birth weight infants, VLBWI)发病率为 6%~7%^[2]。NEC 患儿可合并短肠综合征、胆汁淤积性肝病、肠狭窄、肠痿等多种并发症,还会影响神经发育,25% 的 NEC 患儿会发生小头畸形或严重的神经发育迟缓^[3]。NEC 还是早产儿住院期间死亡的主要原因,有文献报道早产儿 NEC 病死率高达 20%~30%^[4]。

NEC 的发病机制尚未完全明确,可能与早产、肠道发育不成熟、喂养不当、微生物失调、缺氧缺血性损伤、肠道黏膜屏障受损、异常免疫反应、遗传因素等有关^[5-9]。已有研究表明,与 NEC 有关的常见危险因素包括胎龄小、出生体质量低^[10],新生儿窒息^[11]、败血症^[12-13]、配方奶喂养^[14],使用 H₂-阻滞剂治疗胃食管反流^[15]、使用吲哚美辛关闭 PDA^[16]、使用抗生素^[17-18]等。虽然已有大量研究探讨 NEC 的发病机制、预防和治疗,但 NEC 的发病率仅略有下降^[1]。因此,继续探索 NEC 发病相关危险因素十分重要,识别这些风险因素有助于设计和实施防止 NEC 的战略。

随着我国医疗条件和技术水平提高,二孩政策开放,早产儿的数量不断增加,存活时间延长,早产儿 NEC 的发病率随之呈上升趋势^[19]。NEC 是早产儿特别是 VLBWI 死亡的主要原因^[20]。存活患儿容易出现短肠综合征、神经发育问题等影响生存质量的后遗症,给社会及家庭带来沉重经济负担。因此,对极低出生体质量儿进行临床研究,分析其发生 NEC 的危险因素,有助于降低极低出生体质量儿的 NEC 发生率,从而提高极低出生体质量儿预后及生活质量。

1 资料与方法

1.1 临床资料

采用回顾性病例对照研究,搜集 2011 年 1 月至 2019 年 10 月重庆医科大学附属儿童医院新生儿诊疗中心及新生儿

外科收治的 VLBWIA (出生体质量<1 500 g)相关临床资料,根据是否发生 NEC 分为观察组(NEC 组)与对照组(非 NEC 组)。排除标准:①合并消化道畸形者;②合并先天遗传代谢性疾病、染色体病者;③住院时间大于 7 d;④BELL STAGE<Ⅱ级;⑤弃婴等临床资料不完整者。

NEC 诊断根据修正 Bell-NEC 分级标准^[21]:Ⅰ期(疑似期):全身症状有体温波动、呼吸暂停、心动过缓和嗜睡,胃肠道症状有胃潴留、轻度腹胀、直肠内鲜血或大便潜血阳性,X 线表现正常、肠管扩张或轻度肠梗阻表现。Ⅱ期:除Ⅰ期表现外,轻度代谢性酸中毒、轻度血小板减少,腹部触痛、腹壁蜂窝织炎或右下腹部包块、肠鸣音消失,X 线表现肠管扩张、梗阻、肠壁积气征,门静脉积气和(或)腹水。Ⅲ期:有低血压、心动过缓、严重呼吸暂停、混合性酸中毒、弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)、中性粒细胞减少、无尿甚至病情突然恶化,弥漫性腹膜炎、腹胀、腹壁红肿、触痛明显或腹胀突然加重,有腹水、腹腔积气。

经过排除标准筛选后,共 497 名 VLBWI 纳入研究,其中 NEC 组 30 人,非 NEC 组 467 人,比较 2 组患儿一般情况、围产期因素、合并症方面的差别。

1.2 统计学处理

采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。计量资料如数据呈正态分布用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示;组间比较采用 *t* 检验,如数据非正态分布,则用 $M_d(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Kruskal-Wallis 检验。计数资料采用例数和率表示,组间两两比较采用卡方检验或 Fisher 精确概率法。多因素分析采用 logistic 回归分析影响 NEC 发生的危险因素。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 一般资料分析

观察组及对照组在性别、胎龄、出生体质量、入院年龄、入院体质量、生产方式、是否多胎等方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。观察组 VLBWI 试管婴儿(*in vitro* fertilization and embryo transfer, IVF-ET)比例高于对照组,2 组差异有统计学意义($P=0.025$) (表 1)。

2.2 围产期因素分析

观察组及对照组在母孕期贫血、孕期胆汁淤积症、妊娠糖尿病、妊娠高血压、羊水粪染Ⅲ度、胎膜早破超过 18 h、产前使用激素等方面,差异无统计学意义($P>0.05$) (表 2)。

2.3 合并症分析

观察组及对照组在双胎输血综合征、新生儿窒息、呼吸暂停、新生儿呼吸窘迫综合征(neonatal respiratory distress syndrome, NRDS)、支气管肺发育不良(broncho-pulmonary dys-

表 1 2 组极低出生体质量儿一般资料比较[$n; \bar{x} \pm s; M_d (P_{25}, P_{75})$]

指标	NEC组 ($n=30$)	NEC组 ($n=30$)	$\chi^2/t/z$ 值	P 值
性别(男:女)	229:238	18:12	1.355	0.244
胎龄/周	30.98 $\pm$ 2.50	30.41 $\pm$ 2.06	1.202	0.230
入院年龄/d	1.0 (1.0, 4.0)	1.0 (1.0, 14.3)	-1.441	0.150
出生体质量/g	1 300 (1 150, 1 400)	1 215 (1 092.5, 1 396.25)	-1.510	0.131
入院体质量/g	1 330 (1 190, 1 450)	1 285 (1 157.5, 1 400)	-1.379	0.168
单胎	274 (58.7)	16 (53.3)	3.801	0.154
双胎	179 (38.3)	11 (36.7)		
三胎	14 (3.0)	3 (10.0)		
剖宫产	238 (51.0)	19 (63.3)	1.724	0.189
IVF-ET	54 (11.6)	8 (27.6)	5.028	0.025

表 2 2 组极低出生体质量儿围产期因素比较 ($n, \%$)

指标	非 NEC 组	NEC组	χ^2 值	P 值
母孕期贫血	71 (15.4)	3 (10.0)	0.285	0.285
孕期胆汁淤积	21 (4.5)	3 (10.0)	0.828	0.828
妊娠糖尿病	45 (9.7)	4 (13.3)	0.106	0.106
妊娠高血压	74 (16.1)	7 (23.3)	0.620	0.620
羊水粪染Ⅲ度	13 (4.0)	0 (0.0)	0.089	0.089
胎膜早破 >18 h	99 (22.0)	8 (27.6)	0.481	0.481
产前使用激素	109 (24.7)	10 (40.0)	2.932	2.932

plasia, BPD)、肺动脉高压、动脉导管未闭(patent ductus arteriosus, PDA)、室间隔缺损(ventricular septal defect, VSD)、高胆红素血症、胆汁淤积症、脏器出血、凝血功能异常等方面,差异无统计学意义($P>0.05$)。观察组合并宫内生长迟缓(intrauterine growth retardation, IUGR) ($P=0.015$)、房间隔缺损(atrial septal defect, ASD) ($P=0.014$)、心功能损伤($P=0.041$)、肾功能损伤($P=0.012$)、肝功能损伤($P=0.003$)、低蛋白血症($P=0.002$)、电解质紊乱($P=0.041$)、败血症($P=0.000$)高于对照组,2组差异有统计学意义(表3)。

2.4 多因素 logistic 回归分析

将上述有显著性差异的参数纳入 logistic 回归分析,结果显示 IVF-ET($OR=4.85$, 95%CI=1.5~15.68, $P=0.008$)、IUGR ($OR=3.46$, 95%CI=1.18~10.14, $P=0.024$)、败血症($OR=13.24$, 95%CI=4.04~43.36, $P<0.001$)、低蛋白血症($OR=4.22$, 95%CI=1.14~15.58, $P=0.031$)是极低出生体质量儿发生坏死性小肠结肠炎的危险因素(表4)。

3 讨论

NEC 的发病机制尚未完全明确, VLBWI 之所以容易发生 NEC, 一方面是胃肠道功能发育不成熟, 肠道细菌容易定植; 另一方面是 VLBWI 合并症发生率高, 如窒息缺氧、喂养不耐受、感染等应激导

致血流重新分配、肠道黏膜缺血缺氧后再灌注损伤、炎症介质作用等^[21]。目前关于 NEC 的影响因素国内外有不少报道。已有研究表明, 新生儿窒息、肺炎、败血症、贫血、脐静脉置管、配方奶喂养、使用 H_2 -阻滞剂治疗胃食管反流、使用吡啶美辛关闭 PDA、使用抗生素等为 VLBWI 发生 NEC 的危险因素。本研究结果表明, 败血症、低蛋白血症、宫内生长迟缓、试管婴儿是 VLBWI 发生 NEC 的危险因素。

3.1 败血症

Gagliardi L 等^[23]进行的多中心前瞻性研究显示, 晚期败血症是 VLBWI 发生 NEC 的危险因素($OR=5.38$, 95%CI=2.86~10.14)。本研究结果也表明败血症为 VLBWI 发生 NEC 的危险性因素。败血症导致 NEC 的机制考虑与细菌代谢产物诱发免疫反应、炎症介质作用, 致使屏障功能障碍、肠道内菌群失调, 从而导致肠管损伤和坏死有关^[24]。

预防性使用抗生素或延长抗生素使用时间并不能使患儿受益。Coten CM^[17]、Kuppala VS^[18]、Alexander VN^[25]等均发现, 对 VLBWI 经验性使用抗生素时间大于 5 d 显著增加 NEC 风险。使用美罗培南等广谱抗生素也可能减少双歧杆菌和乳酸菌等有益菌群, 导致 NEC 发生风险增加^[1, 26]。因此, 临床工作者

表 3 2 组极低出生体质量儿合并症比较 ($n, \%$)

指标	非 NEC 组	NEC 组	χ^2 值	P 值
胎胎输血综合征	37 (7.9)	3 (10.0)	0.004	0.953
IUGR	161 (36.4)	17 (56.7)	5.946	0.015
新生儿窒息	177 (47.4)	10 (37.0)	1.151	0.283
呼吸暂停	67 (14.3)	7 (23.3)	1.157	0.282
NRDS	128 (28.5)	11 (39.3)	1.483	0.223
BPD	59 (13.9)	5 (20.0)	0.310	0.578
肺动脉高压	107 (23.4)	6 (20.0)	0.179	0.672
PDA	195 (42.6)	13 (43.3)	0.007	0.935
ASD	315 (68.8)	27 (90.0)	6.048	0.014
VSD	10 (2.2)	0 (0.0)	0.023	0.879
高胆红素血症	290 (62.1)	16 (53.3)	0.915	0.339
胆汁淤积症	113 (24.2)	5 (16.7)	0.883	0.347
低蛋白血症	239 (51.2)	24 (80.0)	9.399	0.002
肝功能损害	39 (8.4)	8 (26.7)	9.008	0.003
肾功能损害	120 (25.7)	14 (46.7)	6.295	0.012
心功能损害	352 (80.7)	14 (60.9)	4.177	0.041
凝血功能障碍	374 (80.4)	20 (66.7)	3.287	0.070
肺出血	47 (10.1)	4 (13.3)	0.068	0.794
胃肠道出血	148 (31.7)	6 (20.0)	1.802	0.179
颅内出血	234 (62.1)	13 (59.1)	0.078	0.780
贫血	339 (72.6)	23 (76.7)	0.237	0.627
电解质紊乱	269 (57.7)	23 (76.7)	4.176	0.041
败血症	111 (26.1)	22 (75.9)	32.559	0.000

表 4 2 组极低出生体质量儿多因素 logistic 回归分析

危险因素	β	SE	Wald χ^2	OR (95%CI)	P
IVF-ET	1.579	0.599	6.956	4.85 (1.5~15.68)	0.008
IUGR	1.240	0.549	5.099	3.46 (1.18~10.14)	0.024
败血症	2.583	0.605	18.224	13.24 (4.04~43.36)	0.000
低白蛋白血症	1.439	0.667	4.657	4.22 (1.14~15.58)	0.031

应时刻警惕 VLBWI 有无败血症征象,及时尽早完善血培养及药敏试验,尽可能根据病原学结果精准使用抗生素,并尽可能缩短抗生素使用时间。

此外,中国新生儿重症监护 (neonatal intensive care unit, NICU) 的医院感染发生率为 11.6%, 高于美国、加拿大等发达国家^[27], 而 VLBWI 正是医院感染的高危人群。朱梅英等^[28]发现医院感染败血症是极低出生体质量儿 NEC 发病的高危因素。黄艳等^[29]发现败血症影响 NEC 患儿预后,并发休克是 NEC 患儿预后不良的独立危险因素。因此,严控 NICU 医院感染有利于降低 NEC 发生率及死亡率。

3.2 低白蛋白血症

早产儿容易合并低白蛋白血症,感染、NRDS、颅

内出血、胎儿水肿等情况均可导致低白蛋白血症^[30]。在急性感染期,由于肿瘤坏死因子等炎症蛋白明显增加,肝细胞白蛋白的表达受到细菌内毒素显著抑制,白蛋白生成减少且分解增加^[31-32]。因此,在感染时机体血清白蛋白显著下降,血清白蛋白的水平可以反映感染的严重程度^[32-33]。白蛋白还可以激活一氧化氮合酶,修复肠系膜动脉脂多糖受损造成的内皮扩张,调节肠道血流^[34]。Atkinson SD 等^[35]认为,低白蛋白水平致使血浆总抗氧化能力下降,从而导致 NEC 发生。因此,VLBWI 合并低白蛋白血症容易发生 NEC 可能与急性感染及白蛋白的调节功能有关。

值得注意的是,目前并没有证据表明对合并低白蛋白血症的早产儿进行白蛋白输注可以显著降

低其病死率或并发症发病率^[32,36]。因此,治疗低蛋白血症应以预防低蛋白血症发生、纠正持续炎症反应等基础疾病为主,而不仅是单纯地输注补充白蛋白。

3.3 宫内生长迟缓

本研究发现 IUGR 为极低出生体质量儿发生 NEC 的危险因素。早产儿合并 IUGR,则胃肠道功能更加不成熟,肠道蠕动功能差,黏膜屏障功能不完善,消化酶分泌少,血液循环不稳定,免疫功能不完善,有利于致病菌定植,激发炎症级联反应,导致 NEC 发生。此外,IUGR 容易合并围产期窒息、胎粪吸入性肺炎等缺氧应激,导致促红细胞生成素增加,生成过量红细胞,致使血液黏稠度增加,从而影响重要组织器官灌流,并发 NEC^[37]。

在极低出生体质量儿中,宫内生长迟缓发病率高达 50%~70%,宫内生长迟缓也是极低出生体质量儿 NEC 死亡的重要危险因素^[27]。因此,为降低极低出生体质量儿的 NEC 发病率,需加强母胎管理及产前管理,密切监测胎儿发育情况,条件允许的情况下尽可能使胎儿成熟后分娩。

3.4 试管婴儿

随着医疗技术进步,辅助生殖技术日益成熟,试管婴儿数量不断增加。一些影响男性生育异常的染色体或突变基因有可能通过试管婴儿将遗传缺陷传给下一代。国内外均有研究表明,试管婴儿新生儿出生缺陷高于自然受孕新生儿,试管婴儿早产、多胎、心脏畸形发生率高于自然妊娠新生儿^[38-39]。这些出生缺陷可能会增加极低出生体质量儿罹患 NEC 的风险。试管婴儿多胎妊娠率较高,而多胎妊娠又会增加妊娠高血压、早期先兆流产、死胎、早产及与早产有关的代谢紊乱、肺出血等合并症的发生概率^[40]。因此,需提高家长优生优育意识,重视孕前检查咨询,尽可能自然受孕,必须试管婴儿时避免多胎妊娠,有遗传学风险时优先选择第三代试管婴儿,进行人类胚胎植入前进行遗传学诊断,提高生育质量。

本研究多因素分析显示,败血症、低蛋白血症、宫内生长迟缓、试管婴儿是 VLBWI 发生 NEC 的危险因素。应实行优生优育,做好孕前咨询、孕期管理,监测胎儿宫内生长发育情况,积极采取措施防

控医院感染,尽量缩短经验性使用抗生素时间,随访白蛋白水平,从而降低极低出生体质量儿 NEC 发生率。

综上所述,NEC 是由多因素共同作用导致的疾病。极低出生体质量儿发生 NEC 的危险性因素研究结论尚未完全统一,仍需进一步探讨研究。目前,极低出生体质量儿 NEC 的诊治重点在于预防,新生儿科需与妇产科密切配合,尽量减少或避免危险因素,早发现,早干预,早诊治,从而提高极低出生体质量儿的预后及生活质量。

参 考 文 献

- [1] Raba AA, O'Sullivan A, Semberova J, et al. Are antibiotics a risk factor for the development of necrotizing enterocolitis—case—control retrospective study[J]. *Eur J Pediatr*, 2019, 178(6): 923–928.
- [2] El-Dib M, Narang S, Lee E, et al. Red blood cell transfusion, feeding and necrotizing enterocolitis in preterm infants[J]. *J Perinatol*, 2011, 31(3): 183–187.
- [3] Bradshaw WT. Necrotizing enterocolitis: etiology, presentation, management, and outcomes[J]. *J Perinat Neonatal Nurs*, 2009, 23(1): 87–94.
- [4] Neu J, Walker WA. Necrotizing enterocolitis[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(3): 255–264.
- [5] Arthur CM, Nalbant D, Feldman HA, et al. Anemia induces gut inflammation and injury in an animal model of preterm infants[J]. *Transfusion*, 2019, 59(4): 1233–1245.
- [6] Siggers RH, Siggers J, Thymann T, et al. Nutritional modulation of the gut microbiota and immune system in preterm neonates susceptible to necrotizing enterocolitis[J]. *J Nutr Biochem*, 2011, 22(6): 511–521.
- [7] Neu J. Necrotizing enterocolitis[J]. *World Rev Nutr Diet*, 2014, 110: 253–263.
- [8] Sherman MP. New concepts of microbial translocation in the neonatal intestine: mechanisms and prevention[J]. *Clin Perinatol*, 2010, 37(3): 565–579.
- [9] 甘馨. 新生儿坏死性小肠结肠炎研究进展[J]. *中国当代儿科杂志*, 2018, 20(2): 164–169.
- [10] Boo NY, Cheah IG. Risk factors associated with necrotising enterocolitis in very low birth weight infants in Malaysian neonatal intensive care units[J]. *Singapore Med J*, 2012, 53(12): 826–831.
- [11] Seeman SM, Mehal JM, Haberling DL, et al. Infant and maternal risk factors related to necrotising enterocolitis—associated infant death in the United States[J]. *Acta paediatr*, 2016, 105(6): e240–e246.
- [12] 范燕舟, 肖政祥, 刘玲, 等. 新生儿坏死性小肠结肠炎影响因素的临床分析[J]. *中国现代医生*, 2015, 25(10): 36–39.

- [13] 陈倩. 极低出生体重儿坏死性小肠结肠炎的影响因素研究[D]. 上海: 上海交通大学, 2017.
- [14] Quigley M, Embleton ND, McGuire W. Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 20(6): CD002971.
- [15] Gantz M, Roy J, Guillet R. Analyzing retrospective data with time-varying exposure: a cautionary tale of H2 blockers in ELBW neonates[J]. *Am J Perinatol*, 2008, 25(2): 93–100.
- [16] Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight (or both) infants[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 28(9): CD003481.
- [17] Cotten CM, Taylor S, Stoll B, et al. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants[J]. *Pediatrics*, 2009, 123(1): 58–66.
- [18] Kuppala VS, Meinen-Derr J, Morrow AL, et al. Prolonged initial empirical antibiotic treatment is associated with adverse outcomes in premature infants[J]. *J Pediatr*, 2011, 159(5): 720–725.
- [19] Lin H, Mao S, Shi L, et al. Clinical characteristic comparison of low birth weight and very low birth weight preterm infants with neonatal necrotizing enterocolitis: a single tertiary center experience from eastern China[J]. *Pediatr Surg Int*, 2018, 34(11): 1201–1207.
- [20] Hull MA, Fisher JG, Gutierrez IM, et al. Mortality and management of surgical necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates: a prospective cohort study[J]. *J Am Coll Surg*, 2014, 218(6): 1148–1455.
- [21] Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging[J]. *Ann Surg*, 1978, 187(1): 1–7.
- [22] 王卫平. 儿科学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 137–139.
- [23] Gagliardi L, Bellu R, Cardilli V, et al. Necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants in Italy: incidence and non-nutritional risk factors[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2008, 47(2): 206–210.
- [24] 陆妹, 朱小瑜, 刘登礼, 等. 新生儿坏死性小肠结肠炎危险因素临床分析[J]. *中国新生儿科杂志*, 2012, 27(6): 382–385.
- [25] Alesander VN, Northrup V, Bizzarro MJ. Antibiotic exposure in the newborn intensive care unit and the risk of necrotizing enterocolitis[J]. *J Pediatr*, 2011, 159(3): 392–397.
- [26] 杨秀霞, 刘树艳. 低体重儿/极低出生体重儿实施强化母乳喂养的临床实践[J]. *中国妇幼保健*, 2015, 30(12): 1857–1858.
- [27] Qian T, Zhang R, Zhu L, et al. 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.
- [28] 朱梅英, 顾敏贞. 极低出生体重儿坏死性小肠结肠炎发生率和高危因素分析[J]. *中国新生儿科杂志*, 2012, 27(2): 78–81.
- [29] 黄艳, 梁小琴, 张敏, 等. 新生儿坏死性小肠结肠炎不良预后危险因素分析[J]. *中华新生儿科杂志*, 2018, 33(5): 368–371.
- [30] Jardine LA, Jenkins-Manning S, Davies MW. Albumin infusion for low serum albumin in preterm newborn infants[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004(3): CD004208.
- [31] Cerra FB, Mazuski JE, Bankey PE, et al. Role of monokines in altering hepatic metabolism in sepsis[J]. *Prog Clin Biol Res*, 1989, 286: 265–277.
- [32] Yang C, Liu Z, Tian M, et al. Relationship between serum albumin levels and infections in newborn late preterm infants[J]. *Med Sci Monit*, 2016, 22: 92–98.
- [33] Ruot B, Breuillé D, Rambourdin F, et al. Synthesis rate of plasma albumin is a good indicator of liver albumin synthesis in sepsis[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2000, 279(2): E244–E251.
- [34] Kremer H, Baron-Menguy C, Tesse A, et al. Human serum albumin improves endothelial dysfunction and survival during experimental endotoxemia: concentration-dependent properties[J]. *Crit Care Med*, 2011, 39(6): 1414–1422.
- [35] Atkinson SD, Tuggle DW, Tunell WP. Hypoalbuminemia may predispose infants to necrotizing enterocolitis[J]. *J Pediatr Surg*, 1989, 24(7): 674–676.
- [36] Soeters PB, Wolfe RR, Shenkin A. Hypoalbuminemia: pathogenesis and clinical significance[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2019, 43(2): 181–193.
- [37] 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: 87–92.
- [38] 苏迎春. 萍乡市 105 例试管婴儿并发症及出生缺陷调查[J]. *中国妇幼保健*, 2015, 30(33): 5852–5855.
- [39] Hansen M, Kurinczuk JJ, Milne E, et al. Assisted reproductive technology and birth defects: a systematic review and meta-analysis [J]. *Hum Reprod Update*, 2013, 19(4): 330–353.
- [40] 王雪梅, 常艳美, 赵晓艳, 等. 试管婴儿的出生缺陷及围产期情况研究[J]. *中华围产医学杂志*, 2005, 8(4): 246–250.

(责任编辑: 张学颖)