

• 新生儿科专题

新生儿坏死性小肠结肠炎的诊治现状及血必净联合乌司他丁的作用机制研究

莫力¹, 唐珮瑜¹, 田松²

(1. 广东省妇幼保健院麻醉科; 2. 广东省妇幼保健院新生儿科, 广东 广州 510010)

【摘要】新生儿坏死性小肠结肠炎 (NEC) 是一种常见的胃肠道疾病, 其特征为肠黏膜坏死甚至为肠深层的坏死, 可直接威胁新生儿的生命安全。根据不完全统计发现, NEC 的患病率在 20%~30%, 超过 50% 的幸存者存在远期并发症等问题, 如果能够尽早确诊及治疗等, 则对于新生儿预后质量、临床结局等具有一定的积极意义。鉴于此, 现就新生儿 NEC 的病因、发病机制、临床症状、辅助检查、临床治疗, 以及血必净联合乌司他丁治疗新生儿 NEC 的现状 & 效果等方面进行综述, 为临床诊治新生儿 NEC 提供参考。

【关键词】新生儿坏死性小肠结肠炎; 血必净; 乌司他丁; 作用机制

【中图分类号】R725.7

【文献标识码】A

【文章编号】2096-3718.2023.15.0021.04

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3718.2023.15.007

新生儿坏死性小肠结肠炎 (necrotizing enterocolitis, NEC) 为一种获得性疾病, 是多种原因引起的肠道黏膜损害, 使肠道缺血、缺氧, 导致小肠、结肠发生弥漫性或局部坏死的一种疾病。NEC 主要在早产儿或患病的新生儿中发生, 以腹胀、便血为主要症状, 其特征为肠道黏膜坏死甚至是肠深层坏死, 一经确诊需立即禁食, 并进行抗感染及各项支持治疗, 必要时需进行手术治疗。目前关于新生儿 NEC 的治疗措施尚有争论, 且如何针对患儿进行个体化评估一直是个难题, 主要是由于新生儿 NEC 发病机制尚不明确, 临床通常通过患儿相关病史、高危因素及辅助检查指标、实验室化验及影像学分析并结合主观临床经验判断, 缺乏直观的综合指标^[1]。鉴于此, 现就新生儿 NEC 的病因、发病机制、临床症状、辅助检查、临床治疗, 以及血必净联合乌司他丁治疗新生儿 NEC 的现状 & 效果等方面进行综述, 为临床诊治新生儿 NEC 提供参考。

1 NEC 的病因及发病机制探讨

1.1 早产 早产是一个诱发 NEC 的关键因素, 由于早产儿的胃肠道系统发育不健全, 特别是胃酸分泌量偏少, 蛋白酶缺乏活性, 消化吸收功能低下, 加上局部免疫失调, 极易出现局部肠道感染问题。另外, 多数早产儿的肠蠕动功能不足, 食物停滞比较久, 为细菌繁殖创造了良好的条件; 同时一些早产儿在娩出时极易出现窒息, 导致肠壁缺氧受损, 给细菌入侵创造了机会, 这也是诱发 NEC 的一

个重要因素。

1.2 肠道黏膜缺氧、缺血 新生儿出现窒息、呼吸疾病、休克等症状时, 都会致使心搏出量减少, 导致机体内血液优先供给心、脑等重要器官, 进而使肠道、皮肤、肾脏等器官组织供血受到限制, 肠道出现缺氧、缺血情况, 使肠道黏膜发生坏死, 而随着机体供氧恢复, 肠壁的血管扩张充血, 扩张时所引起的再灌注会增加组织的损伤, 进而引起 NEC 的出现。

1.3 感染 在败血症或者肠道感染发生时, 细菌和毒素可以直接损伤肠道的黏膜, 或者可以通过激活免疫细胞, 产生血小板活化因子、白细胞介素及肿瘤坏死因子等多种细胞因子, 从而介导肠道黏膜的损伤, 导致 NEC 的发生^[2]。此外, 由于肠道内细菌的过度繁殖, 而造成的肠管胀气, 也可以导致肠道黏膜损伤, 较常见的细菌有大肠杆菌、梭状芽孢杆菌、铜绿假单胞菌、沙门菌、克雷伯杆菌及产气荚膜杆菌等。肠道中的产气荚膜杆菌可通过已受损的肠道黏膜渗透到肠壁中, 并不断地增殖, 产生氢气、甲烷等物质, 从而引起肠壁出现囊样肠积气。此外, 细菌感染过度繁殖或者脐动脉插管, 也会损害到肠道黏膜, 使其出现缺氧、缺血的现象, 最后逐渐发展并造成局部结肠组织坏死^[3]。

1.4 喂养不科学 NEC 患儿多数为肠道喂养的早产儿, 尤其是过量快速喂养的新生儿, 而母乳喂养的新生儿较少发生。分析其原因, 采用人工喂养的新生儿, 一方面, 配

基金项目: 广东省中医药局科研项目 (编号: 20221049)

作者简介: 莫力, 硕士研究生, 副主任医师, 研究方向: 麻醉医学。

方奶缺乏母乳中所含的免疫球蛋白、免疫活性细胞等多种保护性因素；另一方面，当配方奶渗透压过高或者人工增加奶量速度过快时，可能导致新生儿的肠道黏膜受损，加上细菌发酵产生大量气体使肠壁压力增高、肠道黏膜缺血引起肠壁组织损伤^[4]。另外，如果有摄入高渗性药物的情况，如维生素E、吡哆美辛等，也会加快NEC的形成与发展。因此，在新生儿重症监护室特别是早产儿中，应选用低渗或等渗的配方奶进行喂养，并严格掌控加奶速度，避免损伤肠道黏膜。

2 NEC的临床症状

2.1 全身症状 NEC患儿一般会有明显的反应迟钝、精神萎靡、抗拒哺乳等行为，体温正常或者偏低，若病情加重则会导致患儿面色苍白或泛青、肢体打颤、身体骤冷、酸中毒、黄疸加重等。而且部分早产儿还会出现反复性的呼吸暂停、心率下降，甚至会导致呼吸衰竭、休克等，对患儿的生命安全带来威胁。

2.2 腹胀与肠鸣音减弱 部分NEC患儿的早期症状并无明显的独特性，通常最先表现出喂养不耐受情况，或者出现胃排空延迟、腹胀、肠鸣音减弱，甚至完全消失不见。若病情继续加重，则会导致腹部出现能够触及的团块，引起腹膜炎、腹水等，而且腹壁外观还会泛红、发亮、水肿，病情进展还会发生发紫、触痛等。由于多数NEC患儿的腹胀并不典型，再加上腹胀、肠鸣音减弱等是最先表现出的临床症状，对于高危患儿来说，必须要动态性地监测其腹胀、肠鸣音等变化状态，预防病情突然加重问题的出现。

2.3 呕吐 对于足月NEC患儿来说，其临床表现之一是呕吐，其呕吐物一般呈现黄褐色，且兼有胆汁。对于早产儿NEC患儿来说，通常不会呕吐，或者很少呕吐，不过其胃内会蓄积一些咖啡渣样物或胆汁等。

2.4 血便及腹泻 NEC患儿在发病早期通常会出现水样便，5~6次/d，甚至会超过10次/d，一般1~2d后会转变成血样便，或者是鲜血、黑便等。对于足月NEC患儿来说，一般也会出现血便，但是对于早产儿NEC患儿来说，通常不会出现腹泻或者肉眼血便等，仅有个别患儿的大便会出现隐血呈阳性等问题。

3 NEC辅助检查

3.1 X线检查 通过对NEC患儿进行腹部X线片检查，能够获得一些有价值的临床信息，在检查期间，需要协助患儿选择前后位或左侧卧位等，在多次随访及动态观察等情况下，可最大化地提高病情的诊断效果。而且随着患儿病情的不断变化，也会出现其他表现：①肠道内异常积气。

例如：小液平、肠道扩张、肠壁或肠间隙扩大等，这些都属于NEC在发病早期的临床典型表现；②肠壁囊样积气。属于NEC的典型临床表现，早期特征是肠壁周围有囊泡状或串珠样变化，慢慢地表现出特殊性的车轨样透亮区域，具有半弧状、环状等变化^[5]；③门静脉积气。属于NEC患儿存在的一个细微的、暂时的临床表现，肠腔内气体由肠壁上升至门静脉，引起局部积气，由此从肝内顺着门静脉走行呈现为条形或树形样透亮影，通常能够在5h内完全吸收，并消失不见；④腹腔游离气体。属于肠穿孔的一个典型征象，意味着患儿的病情加重，必须要尽快实施全身麻醉与外科手术治疗。指导患儿选择左侧卧位进行摄片，则能够发现在前腹壁和肠曲间等一般会形成小三角形透亮区等；⑤腹水。NEC患儿机体内炎症会刺激腹膜，使炎症渗出液过多，从而导致腹水。

3.2 腹部B超检查 与X线检查结果相对比，针对门静脉积气、腹水等临床典型表现的诊断一般通过B超检查技术的优势更加明显与突出。

3.3 实验室检查 ①全血细胞计数。白细胞增加，核左移，或者白细胞、中性粒细胞等数量减少；血小板计数下降。②血培养。个别NEC患儿通过实验室检查发现致病菌，按照药敏实验结果确定相应的治疗药物。③粪便检查。外观颜色加深、隐血呈(+)性，通过显微镜检查发现局部出现数量不一的白细胞或者红细胞。通过大便细菌培养则能够发现：铜绿假单胞杆菌、大肠埃希菌等。④血气分析及电解质检查。一般适用于代谢性或混合型酸中毒、高钾血症、低钠血症等。⑤其他。一般血清C-反应蛋白与其他炎症因子等都会出现异常攀升等变化。

4 NEC的临床治疗

4.1 禁食 疑似NEC患儿一般需要禁食3d，而已经确诊患儿需要禁食7~10d，重症患儿需要禁食超过2周。多数患儿还需要同时实施胃肠减压术。在禁食过程中需要给予全静脉营养输液。如果患儿的腹胀、呕吐等症状完全不见，且肠鸣音逐步恢复正常，大便潜血呈(-)性等，则可以对患儿逐步恢复喂奶，最佳选择是新鲜母乳。一开始少量喂养，待其胃功能恢复之后，可以逐渐增量，若胃中出现积乳，则无需加量，且需要减少至前一次用量。如果增量之后发现临床症状有复发迹象，还需要再一次禁食^[6]。

4.2 抗感染 对患儿进行细菌培养、药敏实验分析，按照最终的结果确定最合适的抗菌药物，在报告结果没有出现之前，可以选择第三代头孢菌素、氨苄青霉素等进行暂时性治疗。如果患儿疑似出现肠穿孔、腹膜炎等，则需要联合抗厌氧菌药物，如甲硝唑、替硝唑等进行治疗；如果

患儿疑似 NEC 则需要使用抗生素治疗约 3 d, 对于确诊患儿, 其使用抗生素的治疗时间在 7~10 d 之间, 若患儿的病情加重, 一般用药时间超过 2 周。

4.3 对症辅助治疗 对患儿的各项生命体征进行监测, 并且还需要动态性地监测其脏器功能变化, 及时进行呼吸辅助, 解决水与电解质、酸碱平衡等紊乱问题; 促进循环功能, 注射多巴胺 3~5 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$, 对于一些休克患儿, 则需要扩容处理; 针对存在凝血机制障碍的患儿, 还需要输新鲜冰冻血浆^[7]。

4.4 外科治疗 适用于全身麻醉、外科手术治疗方案的患儿需要具备以下指征, 即: ①气腹; ②腹膜炎体征突出; ③通过 X 线检查发现肠管扩张固定; ④通过内科治疗发现患儿临床表现加重者。针对高度疑似 NEC 患儿, 必须要和儿科、外科医师第一时间进行会诊, 一起观察患儿的病情变化, 确保在有需要的情况下第一时间实施全身麻醉与手术治疗。值得注意的是, 患儿术后可能会出现回肠、结肠等吻合位置的狭窄, 或者引起短肠综合征, 所以术后必须要加强随访与观察等。

5 血必净联合乌司他丁治疗新生儿 NEC 的现状 & 效果研究

5.1 血必净、乌司他丁治疗新生儿 NEC 的作用机制

5.1.1 血必净治疗新生儿 NEC 的作用机制 血必净属于一类中成药, 其药物组成包括: 川芎、当归、赤芍、红花、丹参等, 丹参可活血止痛, 川芎可祛风行气, 当归可止痛润肠、益气补血, 红花可活血化瘀, 赤芍可清热凉血, 全方共奏活血化瘀、止痛行气之功效, 可消炎止痛, 调节免疫反应, 改善患儿的肠道黏膜功能^[8]; 丹参内原茶儿醛、红花中红花黄色素、当归中阿魏酸等中药有效成分具有抗菌、抗炎的作用, 可清除血液内的内毒素、细菌, 从而减少肿瘤坏死因子、白细胞介素等炎症因子的表达, 改善机体炎症反应^[9]。此外, 血必净注射液还能提高肠道黏膜的血流灌注, 改善肠系膜微循环障碍, 促进肠道功能的恢复。相关临床研究表明, 血必净能够有效拮抗内毒素, 并且还可以有效抑制肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 的失控性释放, 使体内的炎症介质得到有效清除, 在临床上具有很好的应用效果^[10]。血必净中的赤芍、红花等能够达到抗炎功能, 且随着其药物剂量的提升, 其抗炎功能在逐步提升^[11]。

5.1.2 乌司他丁治疗新生儿 NEC 的作用机制 大多 NEC 患儿一般是由于胃肠道功能发育不全、菌群紊乱、宿主过度炎症反应等引起的。由于乌司他丁是从新鲜尿液中提取出来的一类单链多肽糖蛋白, 其具有相对广泛的酶抑制功能, 可以有效地抑制胰蛋白酶、磷脂酶 A₂、弹性蛋白酶、纤溶酶等多种酶的活性, 并且还能够抑制溶酶体酶的释放、

减弱炎症介质的形成^[12]。通过一些学者开展的动物模型实验发现, 乌司他丁的应用可以最大化地避免小鼠肠道发生病理性损伤, 而且还能够抑制胃肠道细胞凋亡, 减少各类炎症因子的分泌水平^[13]。另外, 乌司他丁也能够逐步改善凝血功能状态, 具体表现为其能够通过若干个路径抑制弥漫性凝血功能障碍的形成, 而且还能够逐步增强凝血功能, 其作用机制与该药物对血管内皮细胞的保护功能等有着密切的相关性^[14-15]。另外, 一些学者通过实验研究发现, 乌司他丁存在一些临床不良反应, 例如: 白细胞减少、肝功能受损、皮疹等, 目前该药物在儿童疾病方面的应用也较为常见, 不过很少学者针对其安全性进行报道。通过整理相关资料文献发现, 在应用乌司他丁药物的过程中, 尤其是在其与血必净药物联合应用的情况下, 都未曾发现患儿出现白细胞减少、肝功能受损、注射部位皮疹等问题, 但针对这种情况还需要在扩大样本的情况下进行论证。

5.2 血必净、乌司他丁治疗新生儿 NEC 的现状

5.2.1 血必净治疗新生儿 NEC 的现状 目前临床上血必净治疗新生儿 NEC 的报道较少, 血必净作为一种中成药, 其成分是川芎、当归、赤芍、红花、丹参等, 具有化瘀解毒的效果, 可治疗温热类疾病和全身性炎症, 以及多器官功能失常综合征的脏器功能受损。韩宝义等^[16] 研究中, 选取行 NEC 剖腹探查新生儿 80 例, 将其分为 40 例生理盐水组 (5 mL/kg 体质量泵注生理盐水治疗)、40 例血必净组 (5 mL/kg 体质量泵注血必净), 结果显示, 从手术结束后到术后 24 h, 血必净组患儿外周血炎症介质水平明显下降, 其下降幅度明显高于生理盐水组, 心肌酶学指标均优于生理盐水组, 说明血必净治疗新生儿 NEC 可有效的抑制机体内炎症反应, 减少心肌损伤。目前血必净对于新生儿坏死性肠炎的报道国内仅 1 篇, 其具体的作用机制还有待进一步探索。

5.2.2 乌司他丁治疗新生儿 NEC 的现状 关于新生儿 NEC 的临床治疗, 不少学者对乌司他丁药物的临床应用展开了广泛性的研究, 并由此获得了一些比较完善且丰富的临床结论。由于 NEC 在发生及发展等过程中, 在炎症递质等作用下会引起肠上皮细胞凋亡, 所以抑制炎症反应是治疗这一疾病的一个关键要素。乌司他丁属于一类蛋白质抑制酶, 它能够通过遏制胃蛋白酶分泌、合成等从而达到胃肠道黏膜保护等目的, 而且还能够进一步清除胃酸异常变化, 引起肠道菌群平衡; 而且还能够进一步清除氧自由基, 减弱机体炎症递质的分泌、释放等, 预防炎症因子对靶器官等带来的损害, 由此能够解决机体损伤所引起的免疫异常问题, 促使微循环得到逐步改善或好转^[17]。

5.3 血必净联合乌司他丁治疗新生儿 NEC 的效果 目前, 临床上关于血必净联合乌司他丁治疗新生儿 NEC 的

报道较少,但是两种药物联合治疗炎症、感染疾病的研究较多。徐瑞华等^[18]学者通过对 135 例感染性休克患者进行分组性实验对比,然后探讨血必净与血必净、乌司他丁联合治疗方案的实际应用价值,并对比 2 种治疗方案的临床应用效果及治疗前后患者的血流动力学、炎症因子及免疫功能等变化情况;经过 7 d 的临床治疗发现,乌司他丁与血必净联合应用可有效促使感染性休克患者血流动力学稳定,缓解全身炎症反应,提高机体免疫功能,说明两种药物联合的效果更佳。黄康等^[19]研究中,通过对 98 例感染性休克患者进行分组研究,对比血必净与血必净、乌司他丁联合治疗的效果,经过连续 7 d 的治疗发现,联合治疗组的炎症因子水平低于单一治疗组,血流动力学指标改善情况也优于单一治疗组,说明相比单一治疗,血必净联合乌司他丁治疗感染性休克的效果更佳,同时可维持患者血流动力学稳定,显著改善炎症因子水平。另外,血必净治疗新生儿疾病中也应用广泛,高树辉^[20]研究中,通过对比单纯西药治疗与血必净联合西药治疗在新生儿脓毒症中的效果,研究结果发现,在常规西药治疗的基础上加用血必净治疗新生儿脓毒症能取得显著的效果,能使新生儿病情迅速好转,大幅度提高患儿的生存率。由此来看,血必净联合乌司他丁治疗炎症性疾病的临床效果是优于单一治疗的效果,但目前临床中未有两种药物联合治疗新生儿 NEC 的报道,后续临床上可开展相关研究,以此证明血必净联合乌司他丁治疗新生儿 NEC 的效果。

6 小结与展望

综上,在 NEC 的临床治疗方面,必须要结合患儿的发病机制进行分析。部分学者通过对这一疾病的治疗方案进行研究,明确指出抗菌、抗炎是一个必要且重要的过程,而在相关药物选择方面,则需要结合实验室检验及血液分析等结果来确定。但是,无论选择哪一类药物,在抗菌、抗炎的过程中,都应该注意抑制炎症递质的形成,由此能够逐步改善胃肠道黏膜,促使肠道菌群平衡,才可达到疾病治疗等目的。乌司他丁与血必净单用均可对新生儿 NEC 的炎症情况进行控制,从而稳定病情发展,利于患儿恢复,但是血必净单用及与乌司他丁联合用药的报道极少,后续在临床上可将样本量扩大进行多中心研究。

参考文献

- [1] 陈小雨,石永言.肠道菌群参与新生儿坏死性小肠结肠炎发病机制的研究进展[J].国际儿科学杂志,2022,49(9): 597-601.
- [2] 贺雨.新生儿感染性疾病中 NEC 肠道菌群致病机制及 EOS 的感染标志物筛选研究[D].重庆:重庆医科大学,2017.
- [3] 胡令英,班存芳.粪钙卫蛋白联合肠道屏障功能在新生儿坏死

- 性小肠结肠炎分级诊断中的价值[J].中国妇幼保健,2023,38(7): 1242-1245.
- [4] 刘仕祺,黑明燕,王慧欣,等.不同喂养方式对足月新生儿坏死性小肠结肠炎临床特点及预后的影响[J].中国儿童保健杂志,2021,29(12): 1339-1342.
- [5] 易小莲,张丙宏,严彩霞,等.新生儿坏死性小肠结肠炎发病机制研究进展[J].中国新生儿科杂志,2011,26(2): 130-132.
- [6] 齐国强,李竞,赵永根,等.新生儿坏死性小肠结肠炎专病平台构建与研究[J].中国医疗设备,2023,38(3): 83-88.
- [7] 蒋国美,陈运彬.新生儿坏死性小肠结肠炎发病机制研究进展[J].中国新生儿科杂志,2010,25(4): 247-249.
- [8] 陈志新,颜彬邑,张发扬,等.血必净注射液对危重症患者肠道功能和炎性因子的影响[J].中国当代医药,2020,27(19): 46-49.
- [9] 程小彬,李刚,卿慧玲.不同剂量血必净注射液对脓毒症患者炎症指标和替代治疗及预后的影响[J].中国中西医结合急救杂志,2023,30(2): 132-135.
- [10] 周威,樊麦英,唐铁珣,等.血必净对尿源性脓毒症患者炎症反应及临床疗效的影响[J].国际泌尿系统杂志,2023,43(1): 97-100.
- [11] 王亿胜,李景周,刘慧,等.血必净联合 CRRT 对脓毒症患者炎症反应及血管内皮功能的影响[J].内蒙古医学杂志,2023,55(3): 292-294,298.
- [12] 方琴,李永乐,刘晶,等.术中应用乌司他丁对新生儿坏死性小肠结肠炎患儿疗效的影响[J].实用医学杂志,2020,36(2): 216-219.
- [13] 赖盼建,徐洁,李小兵,等.乌司他丁对坏死性小肠结肠炎新生大鼠小肠结肠的保护作用研究[J].浙江医学,2017,39(20): 1735-1737,1741.
- [14] 骆慧莎,张雅西,徐美玲,等.乌司他丁对危重症合并凝血功能障碍患者凝血功能及炎性因子的影响[J].临床合理用药杂志,2022,15(16): 97-99.
- [15] 李少宁,王义,唐小晶,等.乌司他丁治疗新生儿坏死性小肠结肠炎的疗效观察[J].中国妇幼保健研究,2022,33(2): 81-85.
- [16] 韩宝义,张悦,杨世辉,等.血必净治疗对新生儿坏死性小肠结肠炎炎症反应的影响[J].岭南现代临床外科,2021,21(3): 317-320,324.
- [17] 陈永满,徐渭贤,孙立宝,等.乌司他丁联合康复新液胃管注入治疗新生儿坏死性小肠结肠炎疗效观察[J].现代中西医结合杂志,2018,27(11): 1189-1191.
- [18] 徐瑞华,张婉婉.乌司他丁与血必净联合应用对感染性休克患者血流动力学、血清炎症因子及免疫功能的影响[J].成都医学院学报,2018,13(6): 705-709.
- [19] 黄康,吕爱莲,何峻,等.血必净联合乌司他丁治疗感染性休克临床效果观察[J].临床军医杂志,2019,47(9): 1003-1004.
- [20] 高树辉.血必净对新生儿脓毒症血症的疗效及对 C-反应蛋白和降钙素原的影响[J].广东医学,2015,36(16): 2579-2580,2581.