



新生儿感染性疾病

南方医科大学南方医院新生儿科

杨 明





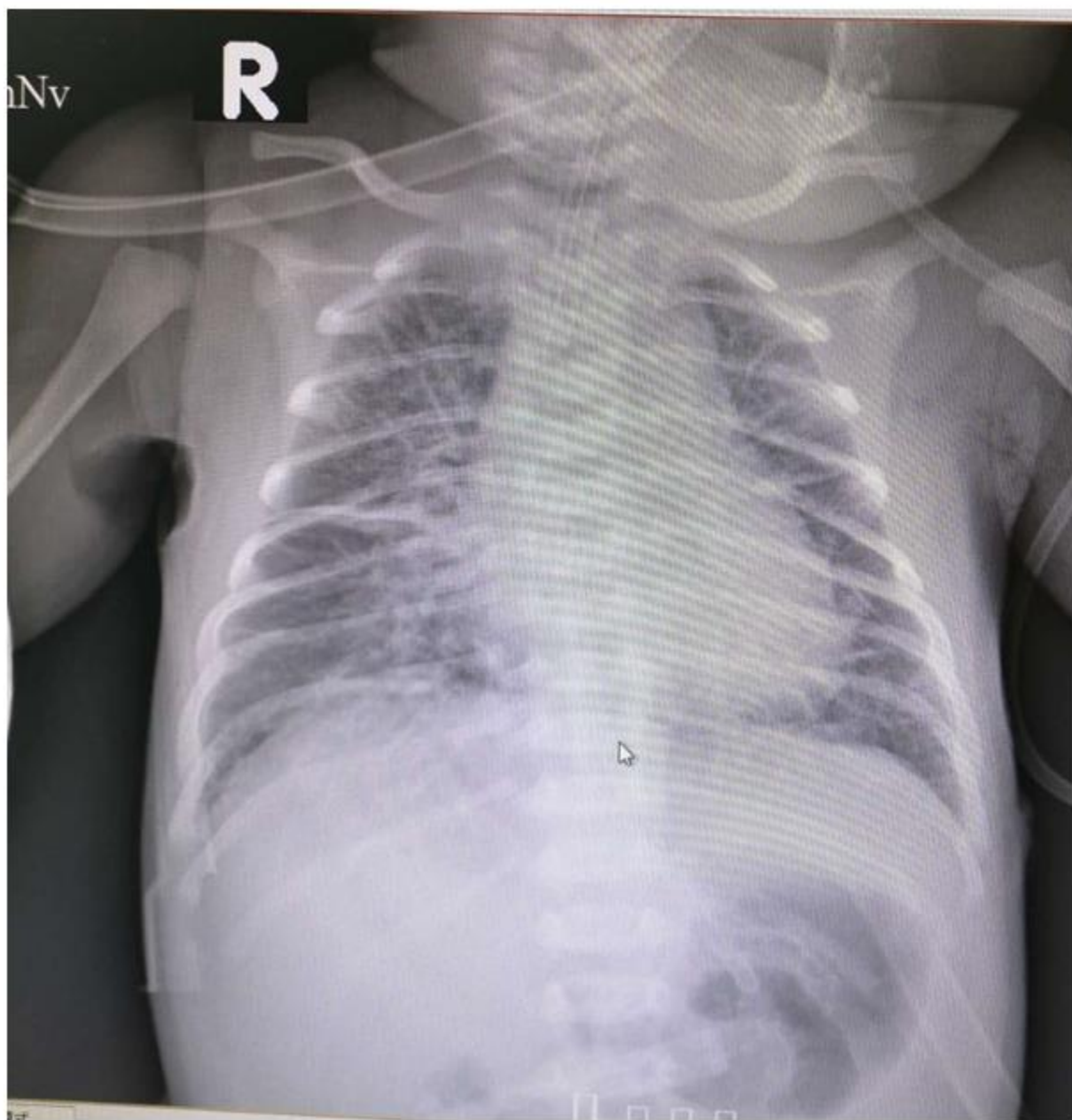
内容

- **新生儿感染概述**
- **新生儿败血症**
- **新生儿巨细胞病毒感染**
- **新生儿坏死性小肠结肠炎**



Case A

- **陈之女，第三胎第二产，胎龄34周，上午10时顺产娩出，有胎膜早破23小时，出生体重2.1公斤，羊水Ⅱ污染，阿氏评分1分钟7分，5分钟和10分钟均10分。出生后母乳喂养，每3-4小时吃奶约10ml。晚上23时患儿出现呻吟，进行性加重，呼吸60-80次/分，吸气三凹征明显，拒奶，哭声弱，口周青紫。**





化验结果：

- 血常规：WBC 31 G/L, N 0.88, HGB 121g/L, PLT 78G/L, Ret 8.7%
 - 动脉血气分析：PH7.11, PO₂ 58mmHg, PCO₂ 61mmHg, BE -12mmol/L, Lac 8.1mmol/L
 - 血生化：ALT 65U/L, AST 91U/L, CK 456U/L, CK-MB 76U/L, TBIL 172 umol/L, IBIL 160umol/L, ALB 30g/L, CRP 35mg/L, PCT 5.6 ng/ml
- **考虑诊断？还需要进一步检查吗？如何治疗？**



内容

- **新生儿感染概述**
- 新生儿败血症
- 新生儿巨细胞病毒感染
- 新生儿坏死性小肠结肠炎



前言

感染性疾病是引起新生儿死亡的主要原因之一。近年来随着对感染性疾病认识加深，预防措施的改善，虽然发病有逐年减少的趋势，但目前在我国感染性疾病的发生及病死率仍占新生儿疾病首位。

细菌和病毒是新生儿感染最常见的病原。近年来由于分子生物学技术的快速发展，病原检测技术的成熟，新生儿感染的发病机制已有较深入了解，诊断、预防和治疗亦有长足进步。

邵肖梅、叶鸿瑁、丘小汕《实用新生儿学》



定义

新生儿感染是指由致病性或有致病潜能的微生物侵入新生儿正常无菌组织、体液或体腔所产生的病理学过程。

Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference[J]. Crit Care Med, 2003. 31(12): 1250-1256.

2005年国际儿科脓毒症会议将感染定义为存在任何病原体引起的可疑或已证实（阳性培养、组织染色或聚合酶链式反应）的感染或与感染高度相关的临床综合征。

Goldstein B, Giroir B, Randolph A, et al. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics[J]. Pediatr Crit Care Med, 2005, 6(1): 2-8.



分类

一、根据病原体分类

细菌

国内：葡萄球菌、大肠埃希菌、肺炎克雷伯杆菌多见
国外：B组链球菌、沙门氏菌、厌氧菌多见

病毒

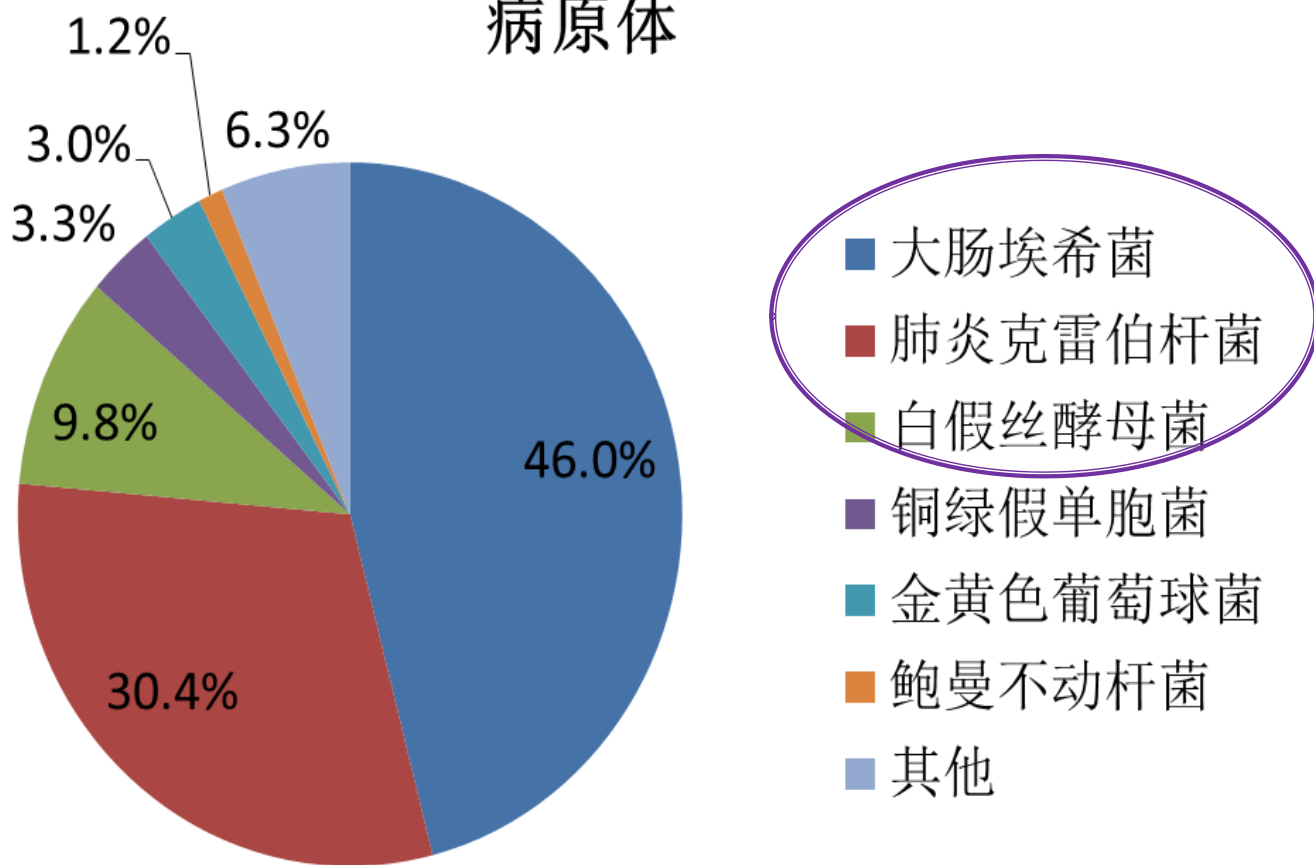
TORCH病毒、乙肝病毒、柯萨奇病毒、肠道病毒、轮状病毒

其他

真菌
衣原体、支原体
原虫
螺旋体等



病原体



2016 CHINET, 血标本



分类

一、根据感染途径分类

宫内

上行性感染
临近感染灶迁延
羊膜腔内感染

分娩

吸入
产伤
心肺复苏

生后

感染病灶病原体血行扩散
血管内装置
输注血或血制品或营养液



其他分类：

根据感染的地点可分为： 医院感染 和 社区感染

根据病原体侵袭的部分可分为： 新生儿感染、败

血症、化脓性脑膜炎、呼吸机相关性肺炎、肠炎 等



分类

不同感染途径病原体特点

宫内感染

分子量小
脂溶性
病毒为主
TORCH感染为代表
生殖道常驻菌
性传播性病原体

分娩过程感染

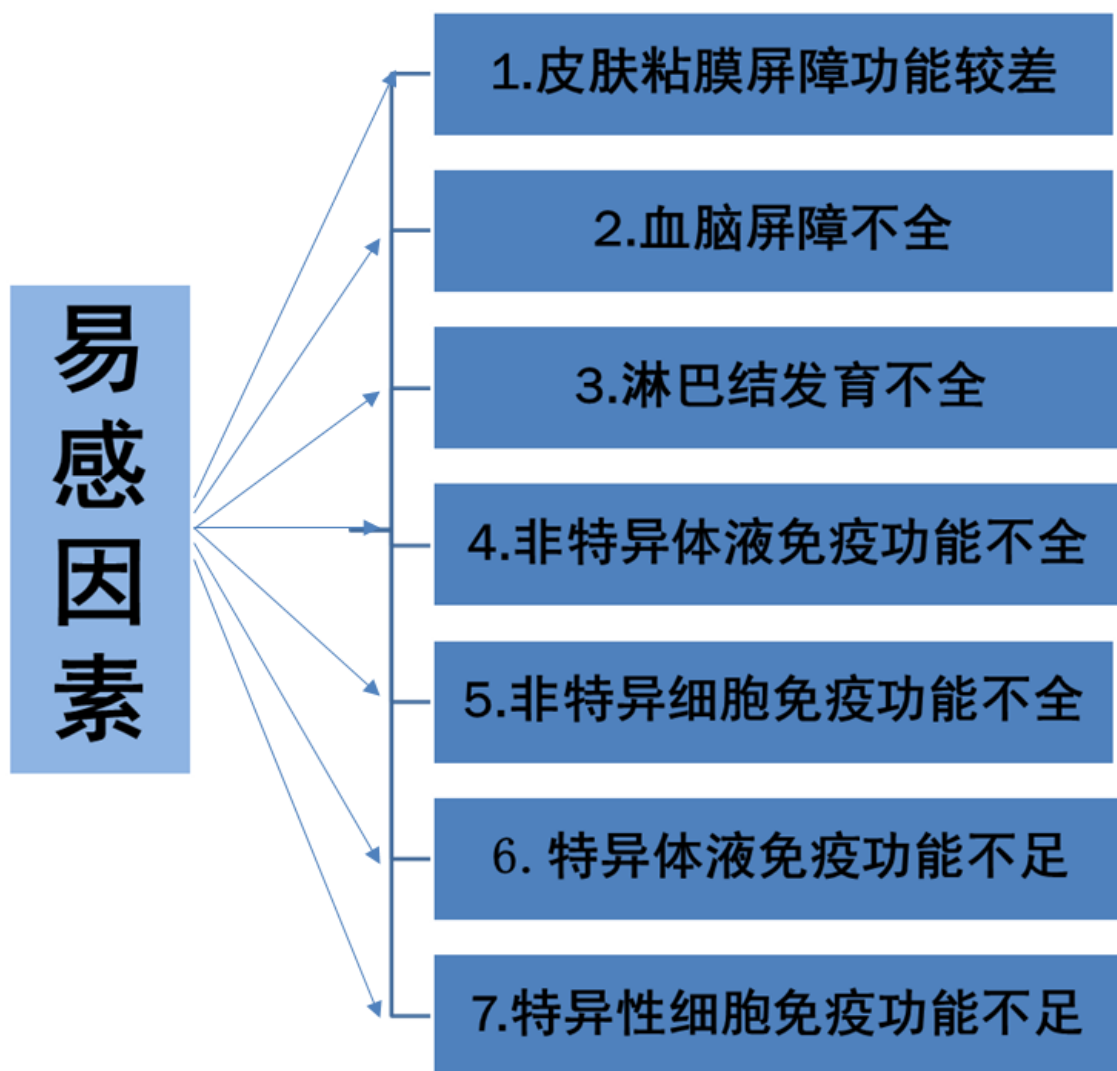
主要为生殖道常驻菌
及感染病灶微生物；
B组溶血性链球菌、
葡萄球菌、肠杆菌、
厌氧菌
真菌、衣原体、支原
体、淋球菌
HIV、HBV、HCV
等

出生后感染

可通过乳汁分泌的病
原体：HIV、HBV、
CMV、HPV等；
皮肤寄生菌及污染菌；
呼吸道感染或鼻咽部
携带病原微生物；
G⁻杆菌、葡萄球菌、
真菌



发病机制





发病机制

致病因素

产科因素	病原菌的结构毒力因子	宿主防御机能减退
早产	荚膜多糖	特异性体液抗体
胎膜早破	表面蛋白	补体
体内监测装置	细胞壁成分	纤维连接素
双胎妊娠	粘连素	中性粒细胞总数
孕妇泌尿道感染	粘质物	调理吞噬反应
孕妇发热	蛋白酶	趋化反应
孕妇菌血症	神经氨酸酶	
绒毛膜羊膜炎	内毒素	
	外毒素	

Grace J.Chan, Anne CC Lee, and et al.Risk of Early-Onset Neonatal Infection with Maternal Infection or Colonization: A Global Systematic Review and Meta-Analysis.
PLOS Medicine: August 2013 | Volume 10 | Issue 8 | e1001502



临床特点

新生儿感染的特点：

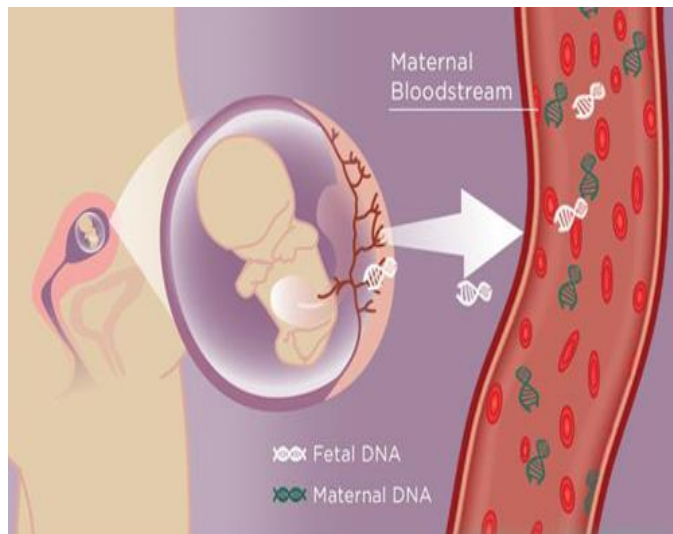
1. 隐匿性：

(1) 母体感染依据难寻

(2) 胎儿感染产前诊断困难

(3) 新生儿感染临床表现不典型

(4) Apgar正常评分的“欺骗性”





临床特点

新生儿感染临床表现**不典型**:

- a. 一般表现 (**五不**) : 反应低下: 不吃、不哭、不动, 体温不升, 体重不增
- b. 合并病理性黄疸
- c. 皮肤感染: 蜂窝组织炎、脓肿、瘀点、红斑等
- d. 胃肠道感染: 厌食、呕吐、腹泻、腹胀
- e. 呼吸道感染: 咳嗽、气促、吐奶、喂养困难、青紫、呼吸暂停等
- f. 颅内感染: 嗜睡、呕吐、前囟膨隆、惊厥等
- g. 感染性休克及DIC: 肢端冷、血压低、瘀斑, 胃肠道、颅内及肺部出血



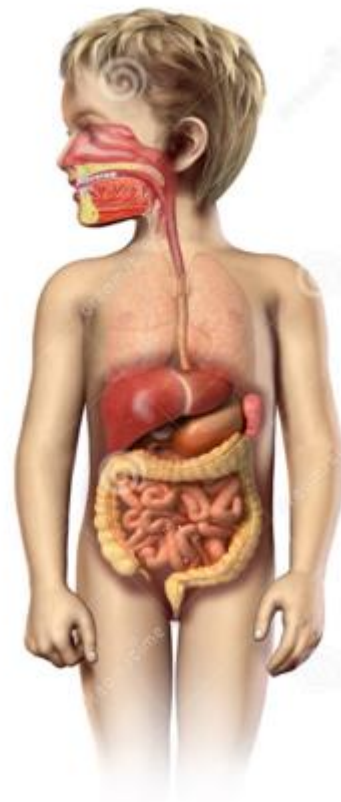
临床特点

2、生长发育与消化系统影响大

(1) 宫内发育迟缓;

(2) 肝脏增大;

(3) 喂养不耐受。





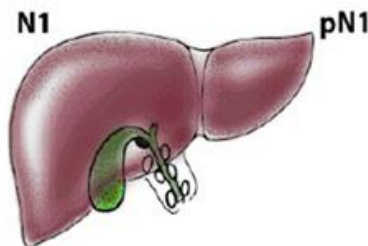
临床特点

3、多系统多器官受累: MODS

(1)脑损伤



(2)肝炎综合症



(3)肺部慢性疾病



(4)心血管损害



(5)免疫功能低下



临床特点

4、医源性因素影响大

(1) 消毒不严

(2) 有创操作多

(3) 滥用抗生素

(4) 过多干预





诊断

- (1) 病史：是否早产、低体重、胎膜早破、母亲分娩期发热**
- (2) 临床表现：发热、“五不”、腹胀、黄疸等**
- (3) 实验室检查：白细胞、CRP、PCT、血培养、脑脊液等**
- (4) 影像学检查：X线、超声等**



诊断



研究最多的是实验室检查：

- **新生儿感染至今尚无理想的诊断、分层、预后工具**
- **新生儿感染早期的病生改变是功能性的、可逆的**
- **因此，早期准确地诊断新生儿感染并及时治疗是改善预后的决定性因素之一**



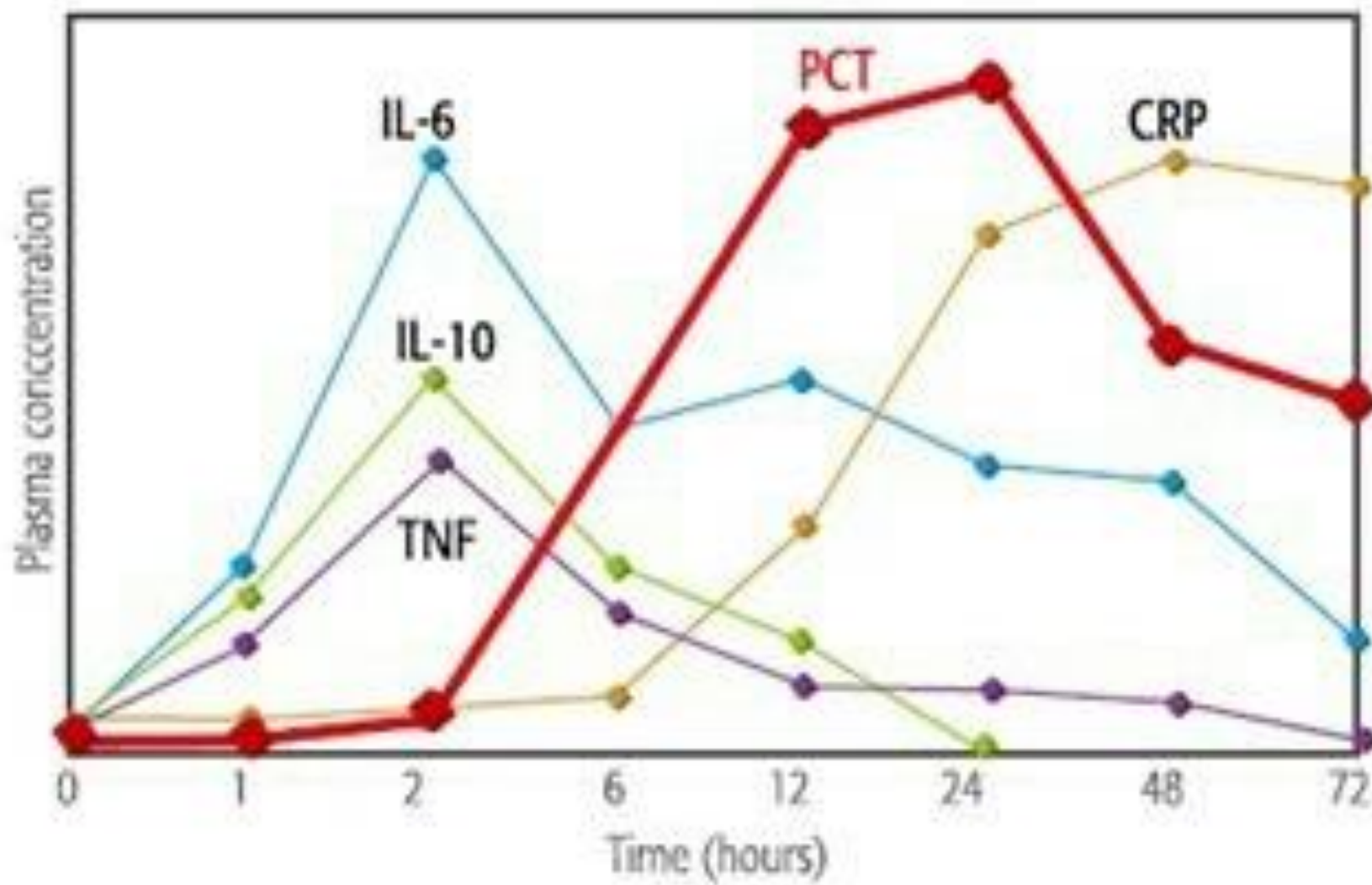
诊断

- ◆ **C反应蛋白（CRP）**：一种急性期时相反应蛋白，已广泛应用于临床
- ◆ **血清淀粉样蛋白（SAA）**：是组织淀粉样蛋白A的前体物质，与CRP一样，属于急性时相反应蛋白
- ◆ **降钙素原（PCT）**：是一种无激素活性的降钙素前体，正常生理状态下血浆内含量很少
- ◆ **其他**：IL-6、IL-10、TNF





诊断



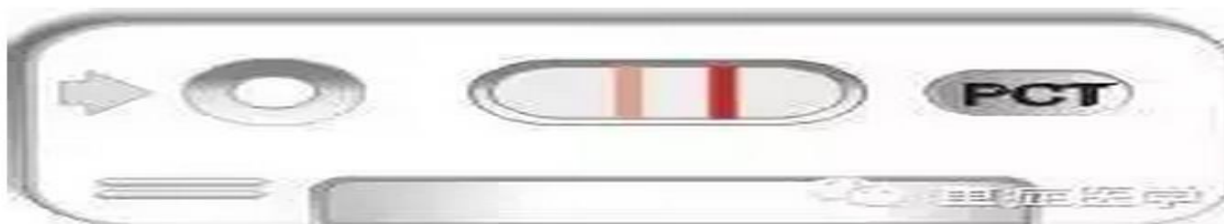


诊断

👉 PCT可作为细菌、非细菌感染的鉴别指标。对重症感染其诊断价值更高

👉 PCT > 0.5ng/mL时，敏感度最佳（达 90%）

👉 PCT > 2ng/mL 时，特异度最佳（可达90.7%）





新生儿出生第3天后，其PCT 正常参考值才同儿童一致

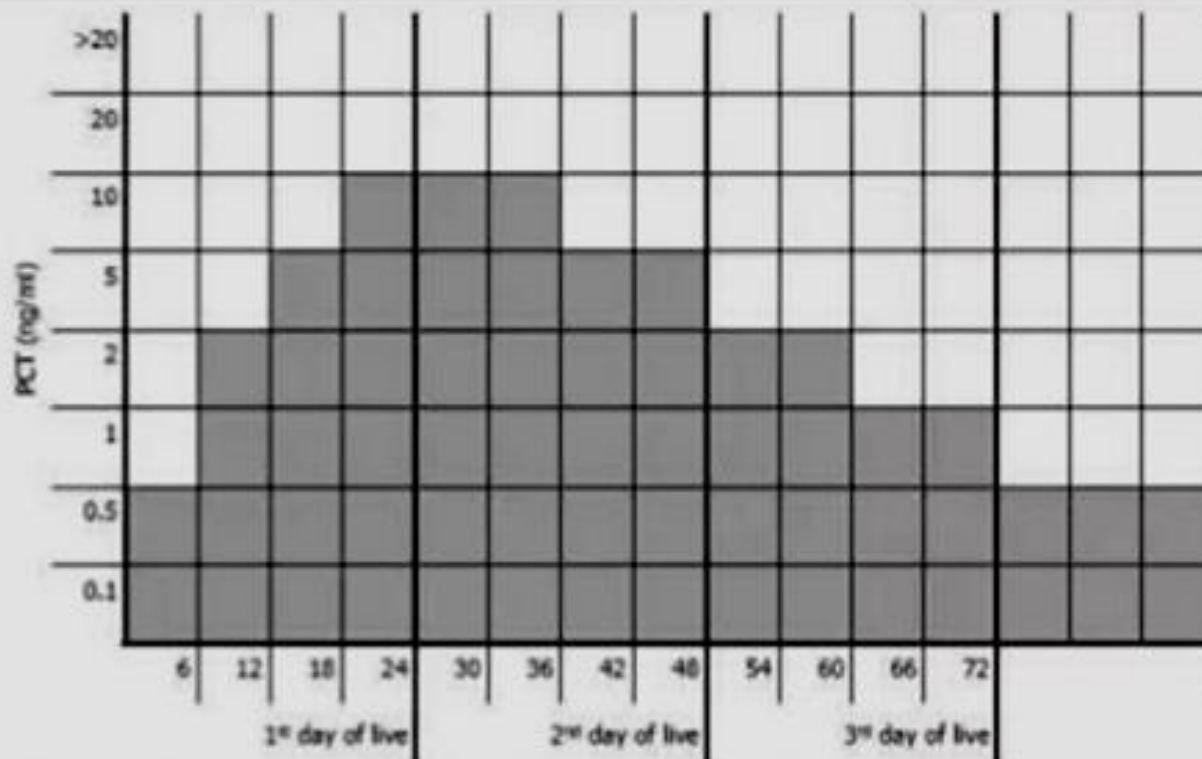


Figure 1 Normal age-adapted PCT ranges. Grey boxes = age-adapted normal range [47].

Stocker et al. BMC Pediatrics 2010 10:89



感染指标	SAA	CRP	PCT
临床功能	炎性标志物	炎性标志物	细菌真菌性感染的特异性标志物
适用证	早期感染（细菌、病毒）、预后监测	细菌、真菌	全身感染、脓毒血症（晚期病人）
细菌感染	显著升高	升高	局部感染可不升高
病毒感染	显著升高	一般不升高	无证据支持
影响因素	受IL-1、IL-6调控	受IL-6调控	感染器官的大小和类型、细菌种类
半衰期	50min	18h	25~30h
升高幅度	正常值100~1000倍	正常值50~100倍	正常值50~100倍

阴性预期70%
阳性预期82%



治疗

治疗要点：

- 1、胎膜早破管理
- 2、抗生素应用
- 3、清除感染灶
- 4、抗休克及DIC治疗
- 5、静脉补液、纠正水电解质/酸碱失衡
- 6、保暖，纠正缺氧，辅助通气
- 7、免疫疗法： 换血、血浆、IVIG





治疗

早期发现新生儿感染，及时使用抗生素，对改善预后极其重要！

抗生素使用的矛盾



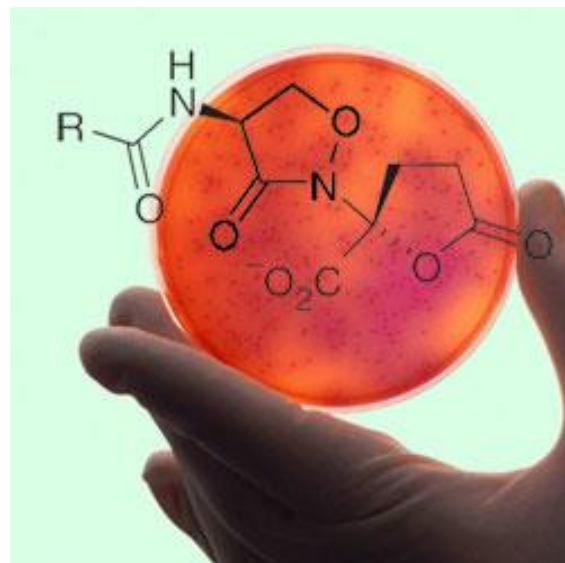
- ◆ 新生儿感染诊断困难，抗生素使用不及时，延误治疗
- ◆ 滥用抗生素，细菌耐药，而且存在各种副作用



治疗

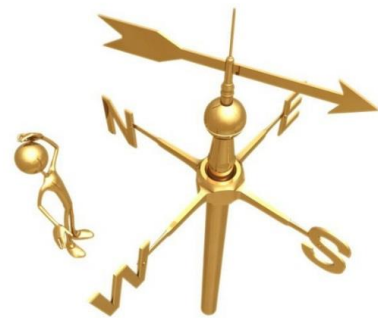
抗生素选择的影响因素：

- 1、早发型或晚发型感染
- 2、社区感染或院内感染
- 3、是否伴有脑膜炎或骨髓炎
- 4、细菌培养和药物敏感实验
- 5、药物PD/PK
- 6、患儿的肝、肾功能





治疗



抗生素治疗原则：

- 1、**尽早开始治疗，不必等待培养结果**
- 2、**治疗感染，而非定植**
- 3、**尽量应用窄谱抗生素**
- 4、**一旦培养结果为阴性，应及时调整**
- 5、**注意药物毒副作用**



抗生素治疗原则：



- 6、注意足够疗程，采用序贯方法
- 7、预防和治疗均应具备明确的指征
- 8、能用一种抗生素时尽量只用一种
- 9、病原菌未明的严重感染或混合感染可联合两种抗生素使用，尽可能根据培养和药物敏感试验选择抗生素
- 10、根据药代学资料确定使用方法



经验性使用抗生素：

- 1、病原不明：新型青霉素+氨苄青霉素，
疗程7-10天
- 2、生后3天内可疑G-菌：氨苄青霉素+三代头孢
- 3、生后3天内可疑G+菌：耐酶半合成青霉素或
万古霉素、林可霉素
- 4、绿脓杆菌：头孢他啶
- 5、厌氧菌：甲硝唑
- 6、院内感染应考虑耐药菌可能



后续根据药敏调整方案：

- 1、根据培养结果，选择或更换为敏感抗生素，同时注意监测药物毒副反应，可查血药浓度**
- 2、治疗后24~48小时复查培养以确定是否清除细菌，持续菌血症需要进一步明确感染灶，必要时清除异物以免细菌继续播散**





血清PCT指导抗菌药物治疗

PCT值 (ug/L)	PCT较前下降幅 度	方案
<0.25		可不使用或停止使用抗 菌药物
0.25~0.5	>80%	采用降阶梯治疗 或停止使用抗菌药物
>0.5	<80%	可沿用原方案
>0.5	较前增加	更换抗菌药物

但新生儿生后24hPCT出现生理性高峰，72h后逐渐将至正常！！

其应用有一定局限性！！



治疗

抗生素的停用时机：

- 1、建议疗程：脓毒症 7-14天，脑膜炎3周，
骨髓炎6周
- 2、无发热、临床症状消失
- 3、2次 CRP恢复正常
- 4、 $PCT < 0.25\text{ng/mL}$





治疗

新生儿期禁止使用的抗生素

- 1、磺胺类、四环素类、多粘菌素类
- 2、第1、2代喹诺酮类
- 3、耳毒性较大的氨基糖甙类
- 4、其它：新生霉素、杆菌肽、乙胺丁醇类
- 5、缺乏新生儿药代学资料、新上市的抗生素





小结与思考:

- 新生儿感染的“五不”，从何而来？
- 诊断新生儿感染时，CRP与PCT的价值有何差异？
- 如何选择治疗新生儿感染的抗生素？



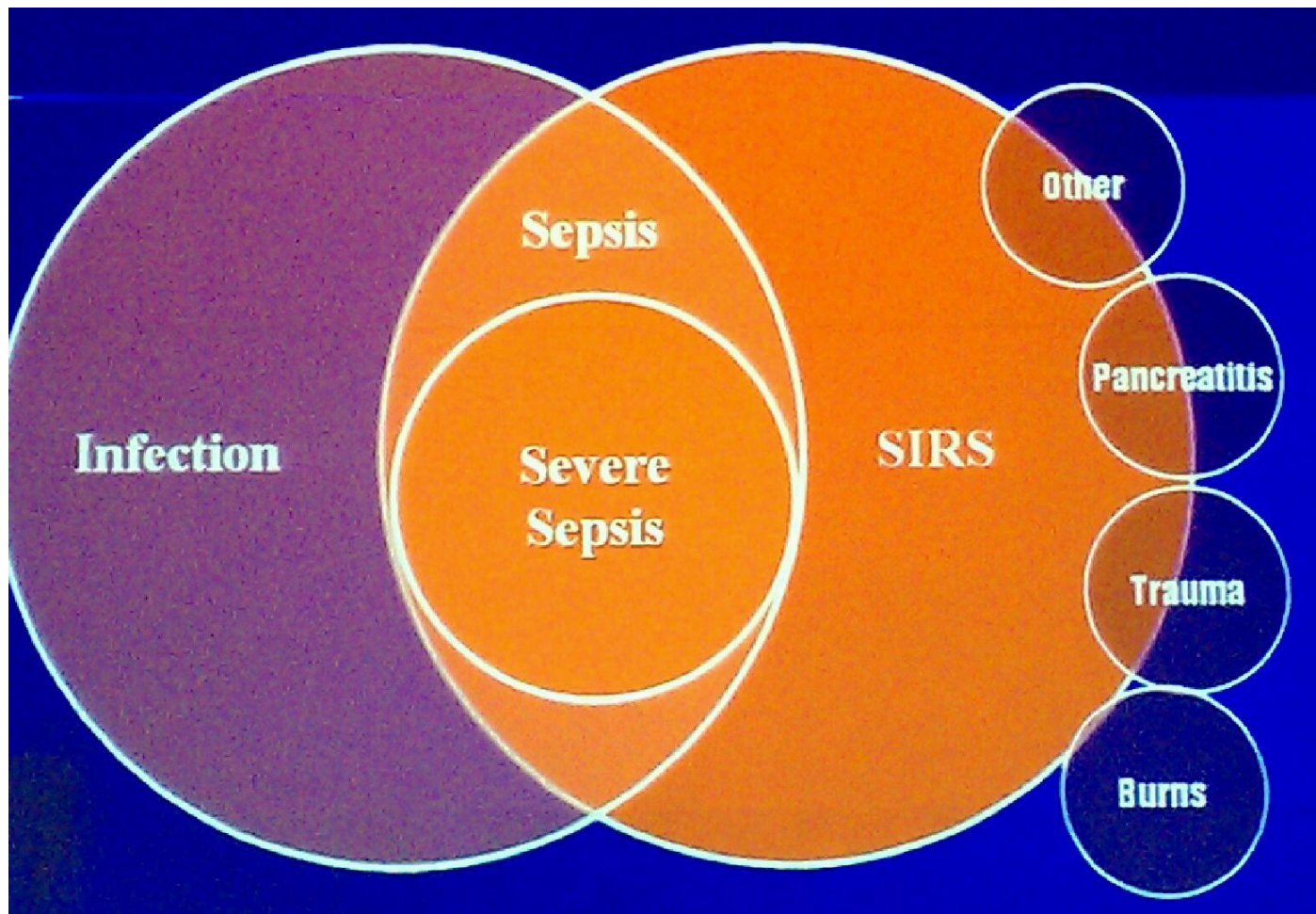
新生儿败血症

Neonatal Septicemia



定义：

- **病原体侵入新生儿血液循环，并在其中生长、繁殖、产生毒素而引起的全身炎症反应综合征**
- **常见为细菌，其他有真菌、病毒**



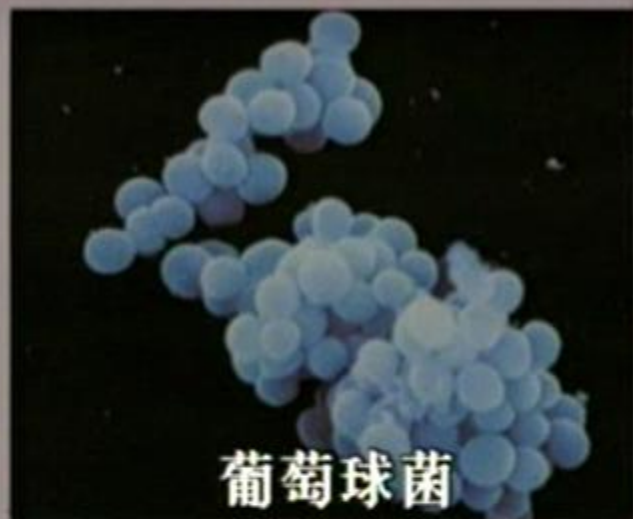


病原菌

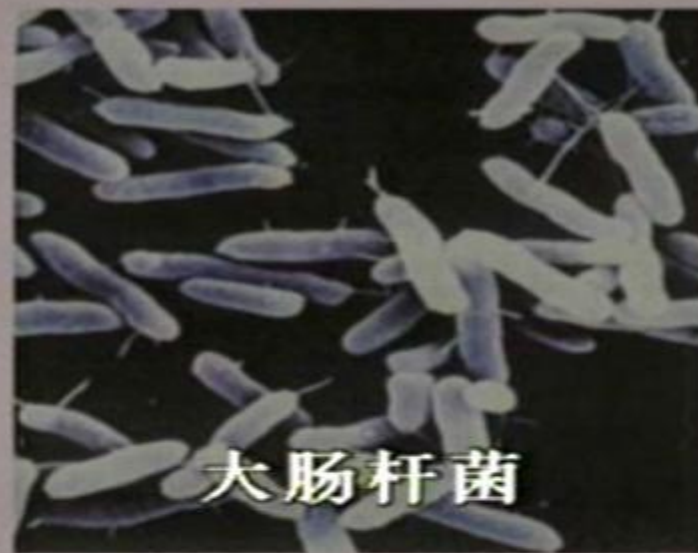
我国：葡萄球菌、大肠杆菌

机会致病菌：表皮葡萄球菌、绿脓杆菌、克雷伯杆菌、肠杆菌、产气荚膜梭菌、空肠弯曲菌、幽门螺杆菌

欧美：**B组溶血性链球菌（GBS）**、李斯特菌



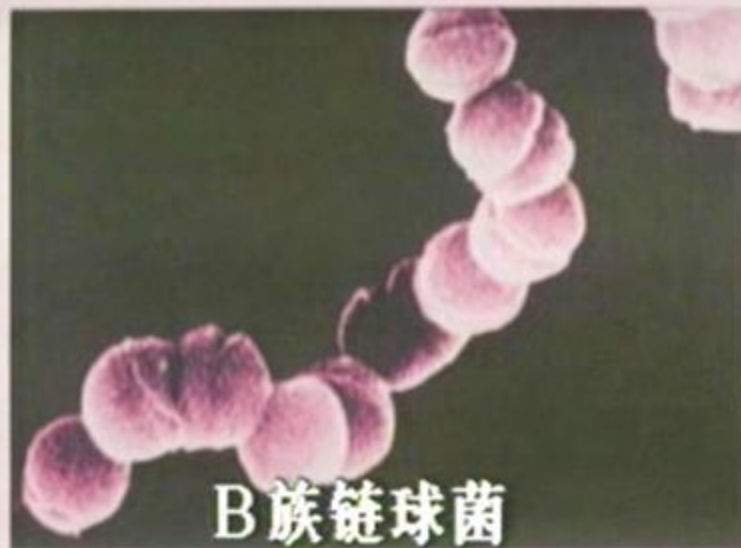
葡萄球菌



大肠杆菌



克雷伯菌-肠杆菌属



B族链球菌



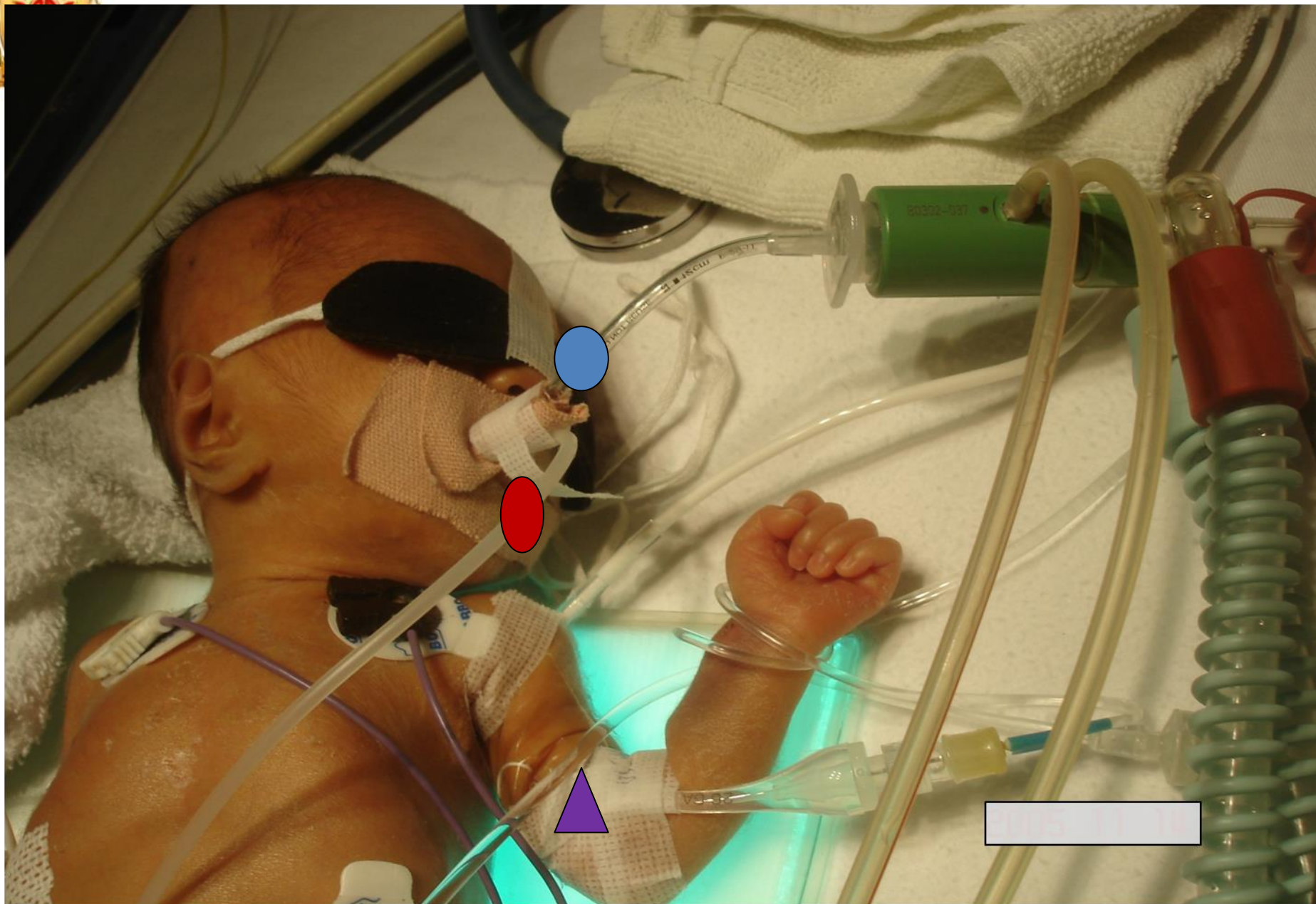
非特异性免疫功能

- ❖ 屏障功能差
- ❖ 淋巴结发育不全
- ❖ 补体： C_3 、 C_5 、调理素等含量低
- ❖ 中性粒细胞产生及储备均少，
功能低下
- ❖ 细胞因子能力低下



特异性免疫功能

- ❖ **Ig G : 来自母体，胎龄越小，IgG含量越低，易感染**
- ❖ **IgM、IgA：不能通过胎盘，新生儿体内含量低，易感G-杆菌**
- ❖ **T细胞：处于初始状态，产生细胞因子低下**
- ❖ **巨噬细胞、自然杀伤细胞活性低**





败血症临床表现:

早发型

1. 生后7天内起病
2. 感染发生在出生前或出生后
3. G - 杆菌
4. 常呈暴发性、多器官受累

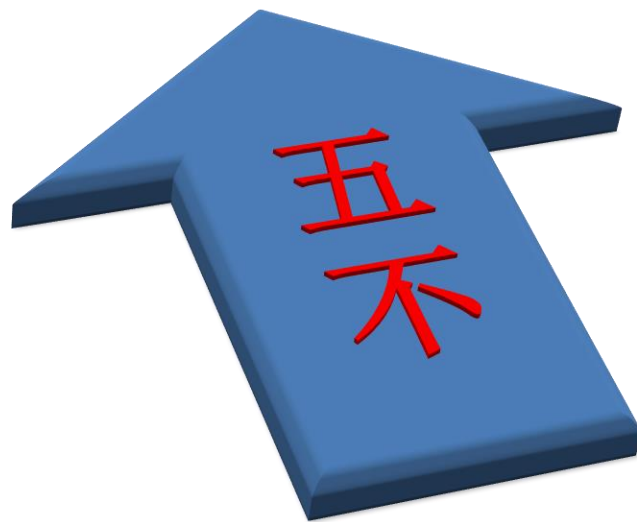
晚发型

1. 出生后7天后起病
2. 常有脐炎、肺炎或脑膜炎等局灶性感染
3. 葡萄球菌、机会菌
4. 病情较轻



一般表现

- ❖ 不动：反应差、嗜睡
- ❖ 发热或体温不升
- ❖ 不吃
- ❖ 不哭
- ❖ 体重不增





出现下列症状时高度怀疑败血症

- ❖ 黄疸
- ❖ 肝脾肿大
- ❖ 出血倾向
- ❖ 休克
- ❖ 其他：呕吐、腹胀、中毒性肠麻痹、呼吸窘迫或暂停、青紫
- ❖ 合并症：肺炎、脑膜炎、坏死性小肠结肠炎、化脓性关节炎、骨髓炎



实验室检查:

- ✓ 白细胞总数少 $< 5 \times 10^9/L$,
或者增多: 日龄 ≤ 3 天 $WBC > 25 \times 10^9/L$
日龄 > 3 天 $WBC > 20 \times 10^9/L$
- ✓ 杆状核细胞/中性粒细胞 (I/T) ≥ 0.16
- ✓ 血小板计数 $< 100 \times 10^9/L$



实验室检查:

❖ 病原学检查

1. 细菌培养 血培养

脑脊液培养

尿培养

其他

2. 病原菌抗原检测

3. 基因诊断方法: 质粒、PCR、核酸杂交

❖ 急相蛋白: CRP、PCT增高



诊断:

- 确诊为危险因素
- 临床涂癰状/体征 + 下面阳性结果之一
- ✓ ❖ WBC象改变, CRP, PCT, IL-6增高 IL-6, 两种以上异常
- ✓ 血标本病原菌抗原或DNA检测阳性



治疗

一、抗生素治疗

1. 早用药：早1小时减少20%死亡率
2. 合理用药、联合给药
3. 静脉用药
4. 疗程足
5. 注意药物毒副作用



二、处理严重并发症

1. 抗休克
2. 清除感染灶
3. 纠正酸中毒和低氧血症
4. MODS的处理：脑膜炎、肺炎、
NEC、化脓性关节炎



三、支持疗法

保暖、供给足够热卡和液体、
维持血糖和电解质正常

四、免疫疗法

- 免疫球蛋白
- 换血 / 输血
- 血小板减少者输血小板



预防

- 作好产前保健，及时治疗孕妇感染
- 产时的无菌操作
- 对怀疑宫内感染的新生儿可用抗生素治疗
- 与新生儿接触的人均应先洗手（！！）
- 作好皮肤、粘膜护理，发生感染即隔离
- 避免医源性感染
- 提倡母乳喂养



- Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe sepsis and Septic Shock: 2012;
Crit Care Med 2013; 41:580–637
- Severe Sepsis and Septic
N Engl J Med 2013; 369:840-851
- The third International consensus definitions for Severe sepsis and Septic Shock(sepsis 3);
JAMA ,2016,315:810-10
- 2016国际脓毒症和脓毒性休克管理指南解读;
中国小儿急救医学, 2017第3期
- 儿童脓毒性休克（感染性休克）诊治专家共识（2015版）
中国小儿急救医学, 2015第11期
- *nicu.yahoo.com*
- *www.jpeds.com*



小结与思考:

- 新生儿败血症与成人比较，有什么特殊之处？
- 怎么样提高新生儿败血症的抗生素治疗的疗效？
- 新生儿败血症，要做腰椎穿刺吗？



新生儿巨细胞病毒感染

HCMV Infection





疱疹类病毒感染

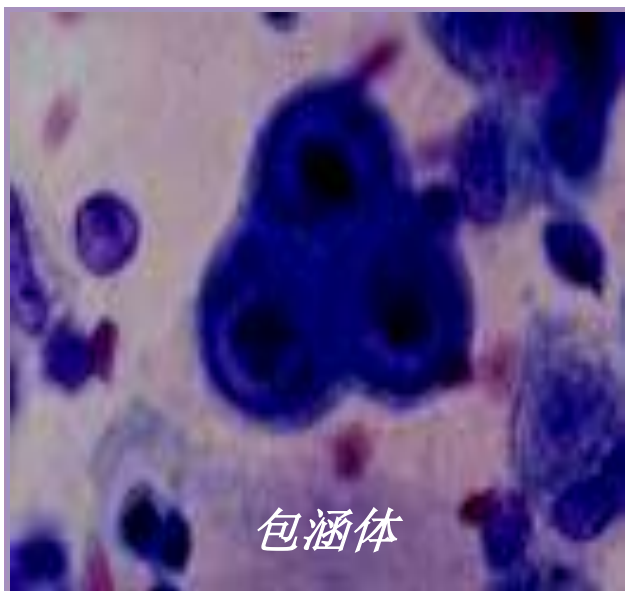
- 常见疱疹类病毒包括：**CMV**、**HSV**和水痘-带状疱疹病毒（**VZV**）
- **HCMV** → 双链DNA病毒
- 多引起母婴垂直感染，占病毒感染的80%



最常见的先天性病毒感染：**TORCH**

- 母亲原发或复发感染HCMV后，经孕期**胎盘**、**产时产道**或生后通过**母乳喂养**、**输血制品**等途径感染，导致肺炎、肝炎、胃肠炎和败血症综合征等
- 研究发现早产儿由于提前出生，通过胎盘传播病毒的机会降低，先天性HCMV感染患病率比足月儿低(0.39% vs 1.0%)

Pediatr Hematol Oncol,2014,36(5)



包涵体



先天性脑积水



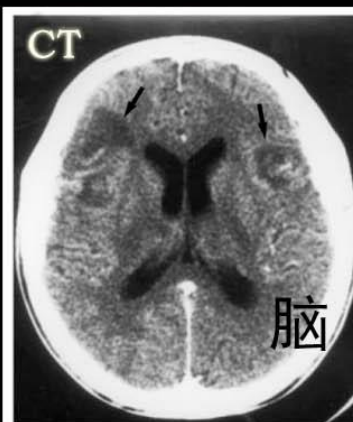
先天性无脑儿



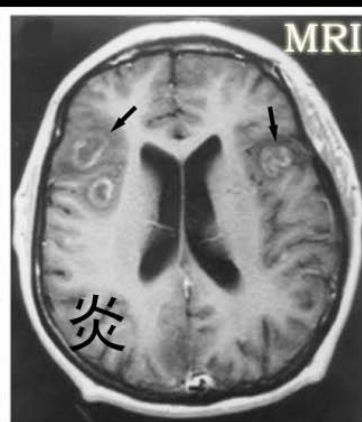
先天性斜视



包囊



CT



MRI



- HCMV血清学阴性妇女所生的早产儿，由于缺乏保护性抗体，接受HCMV感染者血制品后可发生严重感染，常在输血后**3~6**周出现典型症状，如呼吸困难/黄疸/贫血/肝脾大/溶血/血小板减少和异型淋巴细胞增多
- 极低出生体重儿：HCMV感染后病死率可达**20%**，存活者常遗留听力损害和神经损伤

Arch Dis Child Fetal Neonatal, 2012,97(4)

Pediatrics, 2014,133(3)



HCMV的组织嗜性与宿主年龄和免疫状况有关

- ▶在胎儿和新生儿，神经细胞、唾液腺和肾上皮细胞对HCMV最为敏感，网状内皮系统也常受累**
- ▶在年长儿和成人，免疫正常时病毒多限于唾液腺和肾脏，显性原发感染者易累及淋巴细胞；免疫抑制个体最常侵及肺部，并易发生播散性感染**



- HCMV是一个**弱致病因子**，对免疫正常的健康个体病毒不具备明显毒力，故绝大多数感染为**无症状或亚临床型**
- 病毒能产生逃逸宿主免疫攻击和免疫监视的机制，使其侵入机体后得以长期存在，因此**有HCMV复制并不总是代表疾病过程**，只有在免疫抑制（生理性或病理性）个体才易引起HCMV所致疾病



几个概念:

- **原发感染** (primary infection) :

初次感染外源性HCMV

- **再发感染** (recurrent infection) :

复燃 (reactivation) -内源性潜伏病毒

重新激活

再次感染 (reinfection) -外源性不同

病毒株



根据原发感染时间不同

- **先天性**感染（congenital infection）：生后14天内证实有HCMV感染
- **围生期**感染（perinatal infection）：生后14天内无HCMV感染，生后第3-12周证实有HCMV感染
- **获得性**感染（acquired infection）：出生12周后感染HCMV



经胎盘传播的HCMV感染胎儿



直接感染证据：从血标本（全血、单个核细胞、血清、血浆）、体液（尿、灌洗液、CSF、胸腹水）、病变组织获取病毒学证据

- 病毒培养
- 显微镜找巨细胞包涵体
- 检测病毒抗原（IEA、EA、pp65）
- 病毒特异性基因转录产物
- 病毒特异性DNA载量（与活动感染呈正相关）



间接感染证据：病毒特异性抗体

- 原发感染证据

- 1、动态观察到抗CMV-IgG阳转
- 2、抗CMV-IgM阳性，而抗CMV-IgG阴性

- 近期活动性感染证据

- 1、双份血清抗CMV-IgG滴度增高 ≥ 4 倍
- 2、抗CMV-IgM和抗CMV-IgG均阳性



- 唾液腺和肾脏是无症状HCMV感染者常见排毒部位，单从这些组织中分离出病毒或检出病毒复制标志物，需谨慎解释
- 当病情严重程度不能完全用HCMV感染解释时，应注意寻找基础疾病或伴随疾病

中华儿科杂志, 2012, 50 (4)



*HCMV*感染的治疗

- 合并CNS受累的先天性HCMV感染、活动期的HCMV感染及免疫抑制的患儿一般应及早治疗，而症状不明显的足月儿可先不予治疗，但需密切观察
- 目前常规应用**更昔洛韦**治疗HCMV感染
- **CNS**的HCMV感染、**疗程**、**耐药性**等问题



***HCMV*感染的治疗**

- **更昔洛韦治疗先天性HCMV感染不能改善已经发生神经性病变，但可明显减少晚发性听力障碍发生率和减轻进行性听力损害的程度**
- **一般认为对于先天性HCMV感染，无论有无症状都应监测听觉脑干诱发电位，如发现异常，即使其它症状表现轻微，也应该积极使用GCV治疗**
- **联合应用 GCV 和 IVIG 治疗免疫抑制患儿的重症感染，可取得良好效果**



- 97% HCMV感染妇女母乳中可检测到病毒，排毒率随日龄增加而增加，至生后3-5周达高峰
- 随着国内NICU推广母乳喂养策略的实施，早产儿通过母乳喂养感染HCMV, 成为关注的热点问题
- 据美国一项荟萃研究报道, 极低出生体重儿发生母乳喂养获得性HCMV感染率并不常见(6.5%)
- 当母亲存在明显的HCMV感染证据时,需将母乳进行特殊处理, 巴氏消毒(62.5°C、30min)比冰冻处理(-20 °C)可明显降低母乳中的病毒滴度

Pediatrics, 2013, 131(6)



· 标准 · 方案 · 指南 ·

儿童巨细胞病毒性疾病诊断和防治的建议

中华医学会儿科学分会感染学组

全国儿科临床病毒感染协作组

《中华儿科杂志》编辑委员会



小结与思考:

1. 新生儿CMV感染，都需要治疗吗？
为什么？
2. 新生儿感染的CMV，从何而来？
感染在哪里？

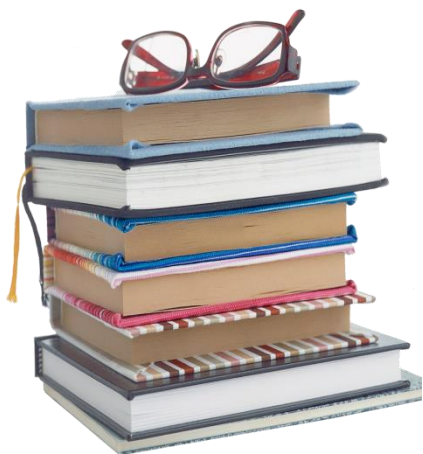


内容

- 新生儿感染概述
- 新生儿败血症
- 新生儿巨细胞病毒感染
- **新生儿坏死性小肠结肠炎
(NEC)**



C 目录 ontents



- 1 概述
- 2 病因
- 3 诊断
- 4 治疗及进展
- 5 预防策略

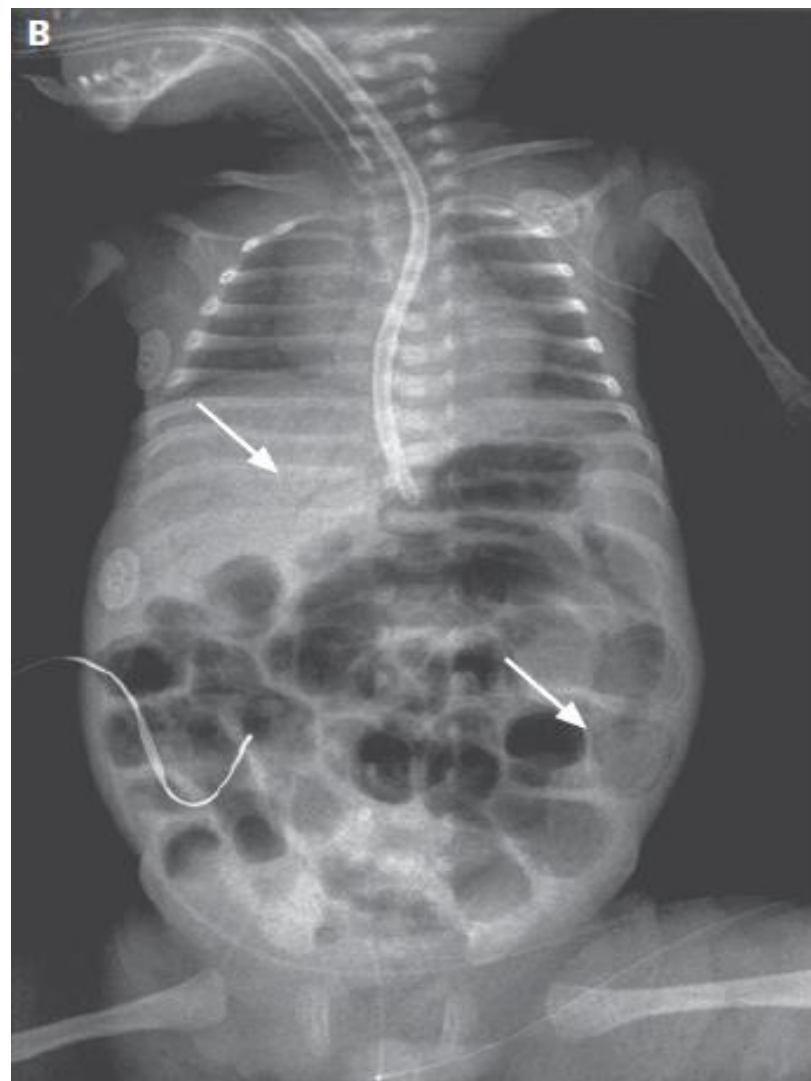
NEC

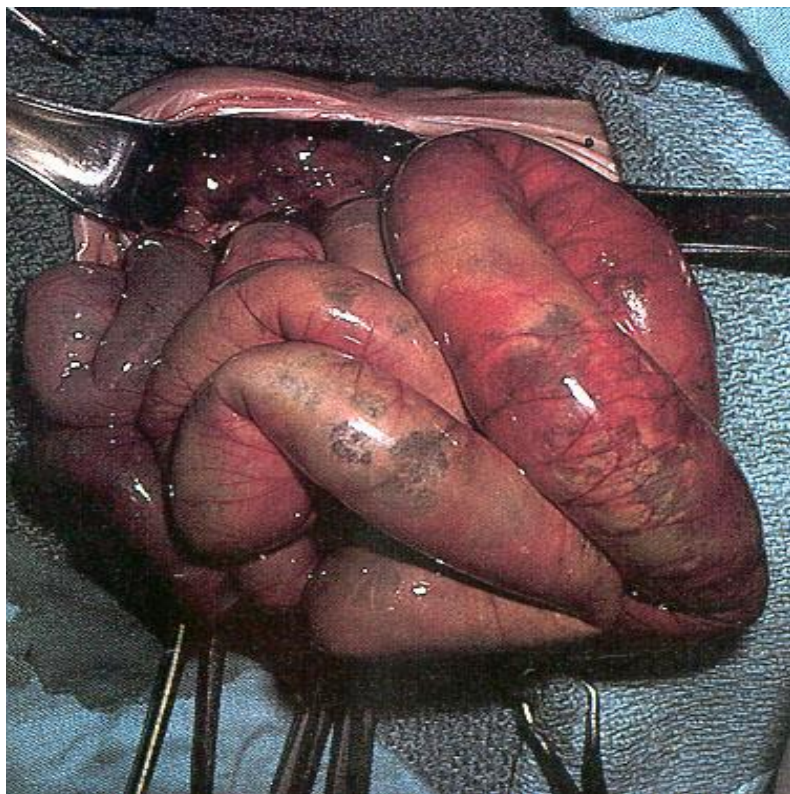


一、概述：

- 新生儿坏死性小肠结肠炎（NEC）是新生儿，尤其是早产儿常见急症之一，三联症（**腹胀、呕吐、血便**）。随着NICU的建立、发展和普及，早产儿存活率逐年增加，NEC的发病率也逐年升高，NEC也成为早产儿不良预后、死亡的重要原因之一
- 新生儿最常见的需急诊手术的肠道疾病
- 死亡率 **20-30%**
- 后遗症**25%**：短肠综合征，营养不良，神经发育延迟

Neu J et al. NEJM, 2011, 364:255







新生儿NEC按发病机制和临床表现，分为：

- ◆ **原发型：经典的早产儿NEC，占85%-90%，**
多发生在开始肠内喂养的出生一周后的早产儿，
目前认为是早产儿炎症性肠病
- ◆ **继发型：早产/足月，喂养/未喂养，占10%-15%，**
常有原发疾病，如先心、HIE、感染、输血等

Neu J et al. NEJM, 2011, 364:255

Clark DA et al. Pathophysiology, 2014, 21:29



- ✓ 1999–2001 美国 11072 例 VLBW 发病率 7%
- ✓ 2005–2006 英国 71808 例 VLBW 发病率 7%
- ✓ 2003–2008 加拿大 16669 例 < 33W 发病率 5.1%

Guillet R, Pediatrics. 2006

Fitzgibbons SC, J Pediatr Surg. 2009

Stoll BJ, Pediatrics. 2010



✓复旦大学儿科医院陈超 牵头的多中心调查结果

✓ 2011年，全国15个省（市/自治区），95家医院

	患儿总数	NEC例数	%
出院病例总数	229883	1915	0.83%
NICU病例数	80321	1915	2.38%
早产儿病例数	66760	1197	1.79%
LBW病例数	46686	1167	2.50%
VLBW病例数	8727	395	4.53%
ELBW病例数	1059	49	4.63%



NEC病死率: 21.3%

BW	病死率 (%)
<750	50.00
750~999	53.70
1000~1249	46.90
1250~1499	26.10
1500~1749	22.90
1750~1999	21.40
2000~2499	17.90
≥2500	14.40

陈超等, 多中心调查结果



二、*NEC* 病因研究

- 遗传易感
- 早产
- 肠道菌群
- 感染：微生物、毒素、肠胀气
- 喂养：渗透压
- 肠粘膜缺氧缺血
- 治疗相关：药物、输血、IVIG等



遗传易感

- **TLR途径变异**

固有免疫的主要模式-识别受体

- 270例极低儿, NF-kB1基因变异 – NEC 100%, 非NEC 65%

(*Sampath V etal. J Surg Res 2011; 169:51*)

- **FUT2(岩藻糖转移酶)基因多态性**

催化生成H抗原(与糖蛋白或糖脂构成细胞表面粘附微生物的受体,其表达差异改变宿主对病原微生物的反应)

- 410例早产, 低H表型, NEC 风险增加3倍,手术率增加4倍, 死亡率增加10倍

(*Morrow ALetal. J Pediatr 2011,158:745*)



- **甲酰磷酸合成酶1(CPS1)基因单核苷酸多态性**
 - CPS1是NO前体精氨酸产生过程中的限速酶，NO多或少均可导致小肠粘膜损伤，参与NEC发病过程

Bradshaw WT etal. J Perinat 2013; 364



MD-2基因多态性与新生儿坏死性小肠结肠炎的关系

袁伟明 周 伟 黄龙光 王 萍 荣 箫 陶 莉

广州市妇女儿童医疗中心新生儿科

答及信号传导是NEC发病的重要因素 目的 探讨MD-2基因多态性与新生儿坏死性小肠结肠炎（NEC）的关系。方法用基因测序方法对42例确诊为NEC的新生儿（NEC组）MD-2基因外显子和启动子功能性多态性区域进行重测序，并将功能性多态位点与同期的83例非NEC新生儿（对照组）进行比较分析。结果 42例NEC患者MD-2基因外显子区域均未检测到多态性位点，NEC组和对照组启动子区均检测到C-1625G多态位点[rs11465996(C>G)]，存在C/C、C/G两种基因型；两组C/G基因型频率的差异无统计学意义（38.1% VS 30.1%， $P=0.370$ ）；NEC手术组C/G基因型频率显著增高，与对照组比较差异有统计学意义（55.0% VS 30.1%， $P=0.036$ ）；在NEC病例中，手术病例与非手术病例相比以及足月儿病例与早产儿病例相比，前者C/G基因型频率均较高，但差异无统计学意义。结论 MD-2基因外显子区域的多态性与NEC的发病无关，启动子区域C-1625G多态性（G等位基因）可能与NEC的严重程度相关。



NEC与感染

国外报道的**NEC**合并败血症的比例为**40-60%**

Bizzarro等报道：**38.5%**血流感染，**2/3**是**G-菌**感染

NEC起病**72**小时以内合并血流感染患儿需要手术和死亡概率更高（**OR: 3.51和2.88 95%CI: 2.82,8.96和1.39,5.97**）

建议：对于临床考虑**NEC**患儿应常规进行血培养，同时针对性检验一些病毒：如轮状病毒、诺瓦克病毒、**CMV**、肠道病毒等。尤其是考虑院内爆发性**NEC**和感染

Sharma R, Clin Perinatol.2013
Bizzarro MJ. J Pediatr.2014



经验性抗菌药物可致NEC

- 回顾性RCT, 248名普通患儿与124名NEC患儿对比
 ≥ 10 天抗菌药物有多于3倍的NEC发生

Alexander VN. Journal of pediatrics, 2011. 159(3): 392-397.

- 365名早产儿生后抗菌药物 ≥ 5 天, NEC并发败血症
发病率和死亡率平均高2倍

Kuppala VS, et al. J Pediatr, 2011, 159(5):720



治疗相关:

- 输血相关性NEC

**Paul 等回顾性队列研究(n=2311), 输注浓缩RBC
会增加VLBW的NEC风险**

J Pediatr, 2011; 127:635

- ◆ 927例NEC与2781例对照组比较, 起病2天前输血率
NEC组明显高于对照组: 15.5% VS 7.7% (OR 2.44, 95%CI: 1.87 - 3.18)

Stritzke AL, et al Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2013; 98:F10-F14.

对策: 临床上对于新生儿输血后考虑减少喂养量或禁食2天



Figueras-Aloy等发现，近足月儿和足月儿的血型不合溶血病使用**IVIG**增加**NEC**的发生

(**OR: 31.66, 95% CI: 3.25,308.57**)

新生儿期使用**IVIG**主要针对血型不合溶血、血小板减少、重症感染和**EPI**患儿的预防感染

Wariki 在（日本、马来西亚、新加坡）调查发现**IVIG**是引起**NEC**的独立危险因素

对策：临床上对于**IVIG**在新生儿的使用应该严格把握指征

Figueras-Aloy, Pediatrics.2010
Wariki WMV,J Paediatr Child Health.2013



DOI:10.3969/j.issn.1673-5501.2016.02.008

胎龄小于 34 周早产儿坏死性小肠结肠炎危险因素 病例对照研究

程舒鹏 芦 起 周 敏 余加林

摘要 **目的** 探讨胎龄 <34 周的早产儿发生坏死性小肠结肠炎(NEC)的危险因素。**方法** 纳入 2010 年 3 月至 2015 年 3 月重庆医科大学附属儿童医院 NICU 住院的、胎龄 <34 周的 Bell 分期 $\geq$ II 期的 NEC 早产儿,以同期 NICU 住院的非 NEC 早产儿为对照组,样本量对照组与 NEC 组 2:1。截取母孕期肝内胆汁淤积症(ICP)、生后窒息、家族过敏史、母乳喂养、胎粪吸入综合征、先天性心脏病、败血症、输血和口服益生菌等因素行单因素分析和多因素 logistic 回归分析,考察发生 NEC 的危险因素。**结果** NEC 组纳入 66 例(II 期 50 例,III 期 16 例),非 NEC 组 132 例早产儿进入本文分析。两组早产儿性别、胎龄、出生体重、分娩方式和出生地点等基线资料差异均无统计学意义($P > 0.05$)。NEC 病例在 1 月份发病最多(9 例),8 月份最少(2 例)。66 例 NEC 患儿发病在生后 2~27 d,平均为 15.5 d。单因素和多因素 Logistic 回归分析均显示母孕期 ICP($OR = 2.38, 95\% CI: 1.74 \sim 5.49$)、输血($OR = 3.33, 95\% CI: 1.76 \sim 5.78$)、新生儿窒息($OR = 2.49, 95\% CI: 1.69 \sim 4.95$)和败血症($OR = 4.05, 95\% CI: 2.01 \sim 6.87$)可增加 NEC 的发病风险,口服益生菌为 NEC 发生的保护因素($OR = 0.91, 95\% CI: 0.48 \sim 0.94$)。**结论** 母孕期 ICP、新生儿窒息、败血症和输血可增加胎龄 <34 周早产儿 NEC 的患病风险,口服益生菌为 NEC 的保护因素。



NEC

遗传易感

早产--肠道发育不成熟

(结构, 功能)

消化, 吸收

免疫, 屏障

运动

血管调节

肠道菌群

感染

喂养

缺氧缺血

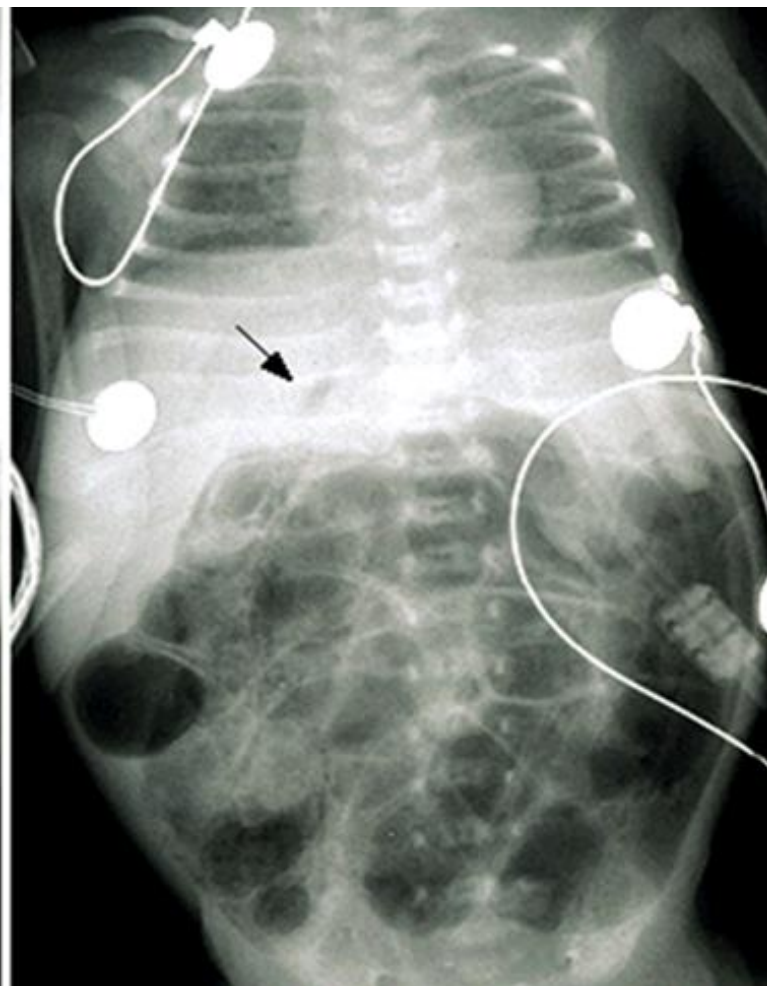
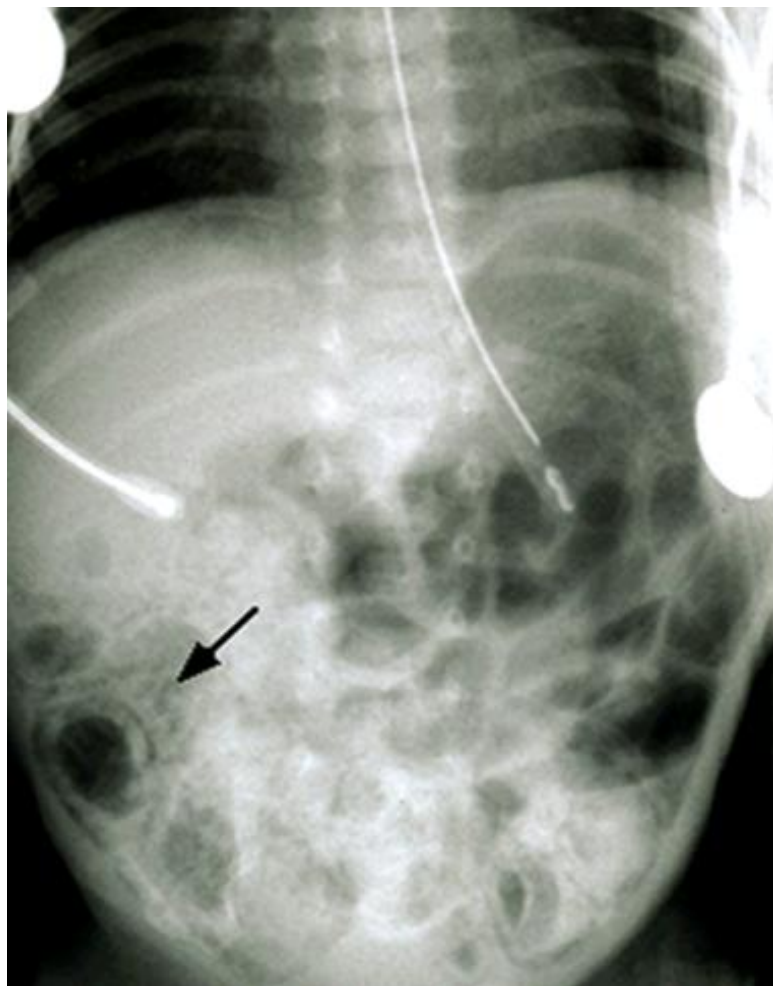
医源

不适当的炎症反应



三、NEC临床表现：

- 胎龄越小，起病越晚
- 腹胀、呕吐、血便
- 其他系统受累症状
- 休克、DIC
- 感染证据：白细胞、CRP、PCT
- 腹部X线平片：肠壁积气、门静脉充气征





腹部超声在新生儿NEC诊断及病情评估中的价值

杨磊 徐巍 李永伟 严超英

(吉林大学白求恩第一医院新生儿科, 吉林 长春 130021)

【摘要】 目的 探讨腹部超声检查对新生儿坏死性小肠结肠炎 (NEC) 的诊断价值及其在 NEC 病情评估中的意义。**方法** 回顾性分析 2013 年 7 月至 2015 年 1 月 84 例 NEC 患儿的临床资料。根据修正 Bell-NEC 分级诊断标准分为 NEC 疑似组 ($n=44$)、确诊组 ($n=40$)；另根据临床转归分为内科治愈组 ($n=58$) 和手术 / 死亡组 ($n=26$)，比较腹部超声及腹部 X 线平片检查结果在各组中的改变。**结果** 在确诊组，腹部超声对门静脉积气、肠管扩张的检出率显著高于腹部平片 ($P<0.05$)。手术 / 死亡组腹部超声显示肠管扩张、肠壁增厚、腹腔积液及腹腔游离气体的检出率显著高于内科治愈组 ($P<0.05$)；腹部平片仅显示肠管扩张及腹腔游离气体多见于手术 / 死亡组 ($P<0.05$)。**结论** 腹部超声在 NEC 的诊断中有重要作用；超声表现对预测疾病的严重程度有预测作用。

[中国当代儿科杂志, 2016, 18 (2): 108-112]



三、NEC诊断:

- 典型症状
- 腹部 X 线片
- 腹部超声
- *Be11-NEC*分级标准



四、NEC治疗：

- 禁食、胃肠减压
- 抗感染
- 支持疗法：呼吸支持、静脉营养、稳定内环境、血制品、抗休克
- 外科手术：气腹、腹膜炎



五、NEC治疗进展

- NEC 外科干预的绝对指征是肠穿孔
- 相对指征包括内科治疗后病情恶化
- 理论上剖腹探查的最佳时机应该是严重的肠坏死，
但肠穿孔未发生时。如何确定？
- 肠造瘘术是早产儿 (LBW/VLBW) 的首选手术方式
- 腹腔引流术有争议？

Downard CD, et al. J Pediatr Surg, 2012, 47:2111

Raval MV, et al. Semin Pediatr Surg, 2013, 22(2):117

Raval MV, et al. Pathophysiology, 2014, 21(1):105



六、*NEC*预防策略

- 喂养方式（持续喂养与间隙喂养）、开始肠内喂养的时间、微量喂养、增加奶量速度（慢）
- 奶的品种 – 早期使用少量母乳肠内喂养，
可预防NEC

Morgan J et al. Cochrane Database Syst Rev, 2013; CD001241

Quigley M et al. Cochrane Database Syst Rev, 2014; CD002971



Top 5 Reasons Human Milk=Medical Intervention

- Protection from infection
- NEC
- Feed tolerance
- Brain development & developmental outcomes
- Protection from both short & long term health illnesses





益生菌预防NEC的依据-临床效果

1. Metal-analysis

*Alfaleh K et al. Cochrane Database Syst Rev 2011;
3RCT, 2842 preterm infants*

- 体重<1000g

(Hunter C et al. BMC Pediatr 2012;12:142)

- 体重<1500g

*Fernandez-Carrocer LA et al. Arch Dis Child Fet
al Neonatal Ed; 2013;98(1):F7*

NEC 的发生率降低30%，无全身感染，追踪3
年以上无副作用



双歧杆菌三联活菌散预防早产儿坏死性小肠结肠炎的初步探讨

史靖奕 吕志宝

临床小儿外科杂志 2016 年 2 月第 15 卷第 1 期

【摘要】 目的 评估双歧杆菌三联活菌散预防早产儿坏死性小肠结肠炎的临床效果。**方法** 选取 2012 年 1 月至 12 月收住上海市儿童医院新生儿科早产儿室患儿 224 例,依据相关入组标准(排除先天性消化道畸形、复杂先天性心脏病、遗传代谢病、染色体病、入院时日龄 >3 d、住院期间接受外科手术治疗,开始喂养前已出现呕吐、腹胀等严重消化道症状,入院时已诊断为坏死性小肠结肠炎;未使用促胃肠动力药物),最终入组 190 例,其中男婴 106 例,女婴 84 例;随机分为对照组及益生菌组,通过比较两组早产儿坏死性小肠结肠炎的发生率及其程度,来评价口服益生菌对 NEC 的预防效果;比较两组败血症发生率,了解并发症发生情况;通过比较达到全肠道营养的时间、恢复至出生体重时间、胎粪排尽时间、喂养不耐受的发生率,评估早产儿的喂养情况。**结果** 两组胎龄($F=1.552, P=0.2144$)、出生体重($F=1.415, P=0.2357$)、1 分钟 Apgar 评分($F=0.553, P=0.8143$)、5 分钟 Apgar 评分($F=0.047, P=0.828$)差异无统计学意义。在益生菌补充组中,坏死性小肠结肠炎($2.94\% \text{ vs } 13.6\%, \chi^2=7.4316, P=0.0064$)的发生率显著降低,且在发生 NEC 的患儿中,补充益生菌组的患儿疾病严重程度显著低下,虽补充益生菌组患儿败血症的发生率较对照组低下($2.9\% \text{ vs } 4.5\%, \chi^2=0.3426, P=0.56$),但差异无统计学意义。益生菌补充组患儿更快达到全肠道喂养时间($F=3.83, P=0.048$),恢复至出生体重($F=5.48, P=0.02$),并排尽胎粪($F=16.02, P<0.01$);而喂养不耐受($14.7\% \text{ vs } 30.09\%, \chi^2=26.784, P<0.01$)、出院时宫外生长发育迟缓($20.59\% \text{ vs } 42.05\%, \chi^2=10.256, P=0.0014$)的发生率低于对照组,差异有统计学意义。**结论** 通过早期口服双歧杆菌三联活菌散可以有效降低早产儿坏死性小肠结肠炎的发生率,减轻疾病严重程度,有利于促进早产儿喂养耐受性,且相对安全,对于早产儿的生长发育具有促进意义。



小结与思考:

- 1、怎么样预防早产儿发生NEC ？
- 2、临床上如何早期发现和诊断NEC ？
- 3、NEC如何分期，有什么意义？

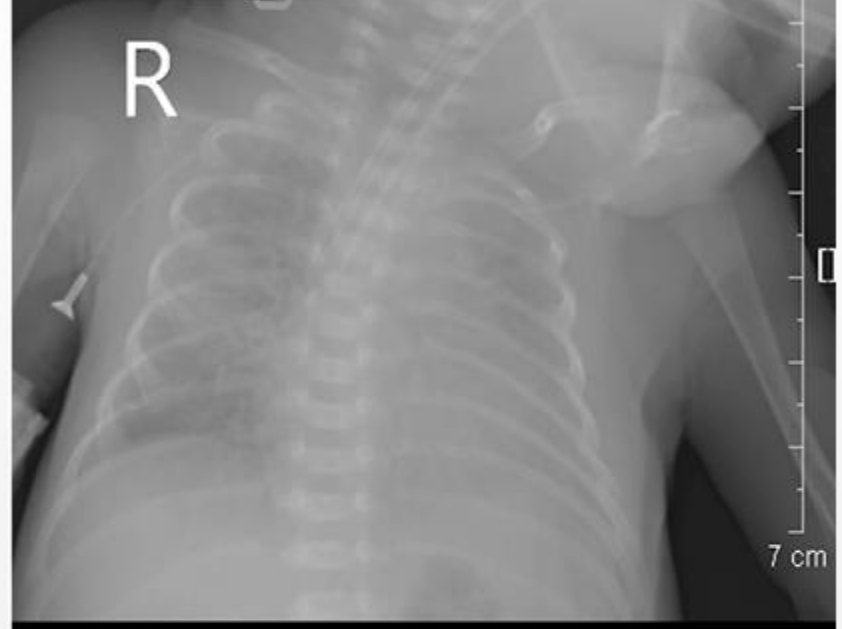


Case 01

- ◆ **李小宝，男，第二胎第一产，胎龄36周，2月11号上午顺产娩出，胎膜早破26小时，出生体重2.2公斤，羊水Ⅱ污染，阿氏评分1分钟8分，5分钟10分。出生后母乳喂养，每天解大便2-3次。2月14号晚上22时患儿出现腹胀、呕吐、呻吟，进行性加重，呼吸70-80次/分，吸气三凹征明显，拒奶，哭声弱，口周青紫。**



患者 ID: [REDACTED] 检查时间: 23:58:23
患者姓名: [REDACTED] Z





化验结果:

- ◆ **血常规:** WBC 28 G/L, N 0.86, HGB 126g/L, PLT 88G/L。
- ◆ **动脉血气分析:** PH7.16, PO₂ 56mmHg, PCO₂ 58mmHg, BE -14mmol/L, Lac 7.9mmol/L
- ◆ **生化:** ALT 85U/L, AST 98U/L, TBIL 192 umol/L, IBIL 181 umol/L, ALB 31g/L, CK 650 U/L, CK-MB 66U/L, Na 131 mmol/L, CRP 32 mg/L, PCT 6.6 ng/ml



- ✓ **诊断与鉴别？**
- ✓ **进一步检查？**
- ✓ **如何治疗？**
- ✓ **结局如何？**



感谢聆听！