

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2202085

论著·临床研究

早产儿坏死性小肠结肠炎危险因素的Meta分析

鲁春云¹ 刘克锋¹ 乔高星¹ 罗源² 程慧清³ 杜书章¹

(1. 郑州大学第一附属医院药学部, 河南郑州 450052; 2. 郑州大学第一附属医院新生儿科,
河南郑州 450052; 3. 郑州大学第三附属医院新生儿科, 河南郑州 450052)

[摘要] 目的 系统评价早产儿发生坏死性小肠结肠炎(necrotizing enterocolitis, NEC)的危险因素。

方法 计算机检索PubMed、Embase、Cochrane Library、中国知网和万方数据库, 检索时限均为建库起至2021年12月。收集关于早产儿发生NEC的危险因素的病例对照研究和队列研究, 采用RevMan 5.3软件进行Meta分析。

结果 共纳入38项研究, 其中病例对照研究28项, 队列研究10项。Meta分析结果显示: 母妊娠糖尿病($OR=2.96, P<0.001$)、孕期肝内胆汁淤积症($OR=2.53, P<0.001$)、子痫前期($OR=1.73, P=0.020$), 以及新生儿窒息史($OR=2.13, P<0.001$)、低胎龄($OR=1.23, P=0.010$)、败血症($OR=5.32, P<0.001$)、动脉导管未闭($OR=1.57, P=0.001$)、先天性心脏病($OR=3.78, P<0.001$)、机械通气($OR=2.23, P=0.020$)、抗生素应用史($OR=1.07, P<0.001$)、使用血管加压药($OR=2.34, P=0.040$)、禁食($OR=1.08, P<0.001$)是早产儿发生NEC的危险因素; 而剖宫产出生($OR=0.73, P=0.004$)、使用肺表面活性剂($OR=0.43, P=0.008$)、母乳喂养($OR=0.24, P=0.020$)是早产儿发生NEC的保护因素。**结论** 母妊娠糖尿病、孕期肝内胆汁淤积症、子痫前期、低胎龄、禁食、败血症、动脉导管未闭、先天性心脏病、窒息史、机械通气史、抗生素应用史、血管加压药应用史可增加早产儿发生NEC的风险; 而剖宫产出生、使用肺表面活性剂、母乳喂养可降低早产儿发生NEC的风险。

[中国当代儿科杂志, 2022, 24(8): 908-916]

[关键词] 坏死性小肠结肠炎; 危险因素; Meta分析; 早产儿

Risk factors for necrotizing enterocolitis in preterm infants: a Meta analysis

LU Chun-Yun, LIU Ke-Feng, QIAO Gao-Xing, LUO Yuan, CHENG Hui-Qing, DU Shu-Zhang. Department of Pharmacy, First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China (Du S-Z, Email: dushuzhang911@163.com)

Abstract: Objective To systematically evaluate the risk factors for necrotizing enterocolitis (NEC) in preterm infants.

Methods PubMed, Embase, Cochrane Library, China National Knowledge Infrastructure, and Wanfang Data were searched for case-control studies and cohort studies on the risk factors for NEC in preterm infants published up to December 2021. RevMan 5.3 software was used to perform the Meta analysis. **Results** A total of 38 studies were included (28 case-control studies and 10 cohort studies). The Meta analysis showed that maternal gestational diabetes ($OR=2.96, P<0.001$), intrahepatic cholestasis during pregnancy ($OR=2.53, P<0.001$), preeclampsia ($OR=1.73, P=0.020$), history of neonatal asphyxia ($OR=2.13, P<0.001$), low gestational age ($OR=1.23, P=0.010$), sepsis ($OR=5.32, P<0.001$), patent ductus arteriosus ($OR=1.57, P=0.001$), congenital heart disease ($OR=3.78, P<0.001$), mechanical ventilation ($OR=2.23, P=0.020$), history of antibiotic use ($OR=1.07, P<0.001$), use of vasopressors ($OR=2.34, P=0.040$), and fasting ($OR=1.08, P<0.001$) were risk factors for NEC in preterm infants, while cesarean section ($OR=0.73, P=0.004$), use of pulmonary surfactant ($OR=0.43, P=0.008$), and breastfeeding ($OR=0.24, P=0.020$) were protective factors against NEC. **Conclusions** Maternal gestational diabetes, intrahepatic cholestasis during pregnancy, preeclampsia, low gestational age, fasting, sepsis, patent ductus arteriosus, congenital heart disease, and histories of asphyxia, mechanical ventilation, antibiotic use, and use of vasopressors may increase the risk of NEC in preterm infants, while cesarean section, use of pulmonary surfactant, and breastfeeding may decrease the risk of NEC in preterm infants.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2022, 24(8): 908-916]

Key words: Necrotizing enterocolitis; Risk factor; Meta analysis; Preterm infant

[收稿日期] 2022-02-21; [接受日期] 2022-05-30

[作者简介] 鲁春云, 女, 硕士, 主管药师。

[通信作者] 杜书章, 男, 主任药师。Email: dushuzhang911@163.com。

坏死性小肠结肠炎(necrotizing enterocolitis, NEC)是一种发生于新生儿尤其是早产儿的肠道危重症，在极低出生体重儿中发病率可达5%~10%^[1]。其临床表现不典型，病情进展快，短期内可导致全消化道壁坏死、穿孔，甚至危及生命，已经成为早产儿，特别是极低出生体重儿死亡的主要原因^[2]。近年来，随着新生儿重症监护技术的发展，早产儿存活率显著提高，但NEC的发生率呈上升趋势^[3]。因此，尽早明确早产儿NEC发生的危险因素，对可控制的因素加以预防及干预，对于降低该病的发生率，改善预后至关重要。虽然目前关于新生儿NEC危险因素的Meta分析研究已有发表，但研究结果存在差异^[4-5]，且足月儿、早产儿发生NEC的临床危险因素各有侧重^[6]，尚缺乏针对早产儿NEC危险因素的Meta分析研究。本研究同时纳入了多个相关因素，较全面、系统地分析了早产儿NEC的危险因素，为实施早产儿NEC早期预防提供依据。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略

计算机检索Cochrane Library、PubMed、Embase、中国知网数据库和万方数据库。中文检索词为：早产儿、低出生体重儿、坏死性小肠结肠炎、危险因素、相关因素；英文检索词为：“infant, premature” “premature infant” “preterm infant” “infant, low birth weight” “low birth weight infant” “low-birth-weight infant” “enterocolitis, necrotizing” “necrotizing enterocolitis” “risk factor” “relevant factor” “correlative factor” “pathogenic factor”，将上述检索词采用主题词和自由词相结合的方式进行检索。

1.2 文献纳入标准

纳入标准包括：(1) 研究类型为病例对照研究或队列研究。病例对照研究的病例组为确诊NEC的早产儿，对照组为非NEC早产儿；队列研究的暴露组为暴露于NEC相关危险因素的早产儿，对照组为未暴露于这些危险因素的早产儿。(2) NEC诊断明确(Bell分期≥Ⅱ期)。

1.3 文献排除标准

排除标准包括：(1) 重复发表的研究；(2) 非中英文文献；(3) 摘要、综述、会议论文、

病例报道；(4) 无法获取全文或者不能提取OR值及95%CI的研究。

1.4 文献筛选与资料提取

文献筛选和资料提取由2位研究者分别按照纳入与排除标准共同完成，并交叉核对；如有意见分歧则通过与第3位研究者协商、讨论后裁定。提取的资料包括第一作者姓名、发表年份、研究类型、样本数、性别、胎龄、出生体重、影响因素等。

1.5 纳入文献质量评价

使用纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa Scale, NOS)对文献的质量进行评价。分别从研究人群的选择、可比性及结果/暴露这3个模块进行评分，5~6分为中等质量文献，≥7分为高质量文献^[7]。

1.6 统计学分析

采用RevMan 5.3软件进行Meta分析。计量资料采用加权均数差(weighted mean difference, WMD)及其95%CI表示，计数资料选取OR及其95%CI表示。研究结果的异质性采用 χ^2 检验，检验水准为 $\alpha=0.1$ 。若各研究间异质性显著($P<0.1$, $I^2 \geq 50\%$)，则采用随机效应模型进行分析；反之，则采用固定效应模型进行分析。临床异质性明显的研究采用亚组分析或敏感性分析；采用Stata 14.0软件进行Begg's检验和Egger's检验，以评价发表偏倚。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

初检共获得相关文献2 407篇，经EndNote软件剔重后剩余1 932篇，通过阅读标题、摘要后排除文献1 714篇，剩下218篇文献作进一步评估。通过阅读全文，排除内容不符文献97篇，不能提取所需数据的文献45篇，评论、会议论文17篇，无法获取全文文献21篇，最终纳入38篇文献^[1, 8-44]。

2.2 纳入文献的基本特征

纳入的38篇文献中，英文文献28篇，中文文献10篇；病例对照研究28篇，其中对照组38 680例，病例组2 635例；队列研究10篇，其中对照组8 152例，暴露组2 712例。纳入文献的基本特征见表1。

2.3 纳入研究质量评价结果

35篇文献^[1, 8-20, 22-30, 32-39, 41-44]质量评分≥7分, 3篇文献^[21, 31, 40]质量评分为5~6分, 见表1。

2.4 Meta分析结果

Meta分析结果显示: 母妊娠糖尿病、孕期肝内胆汁淤积症、子痫前期, 以及新生儿窒息史、低胎龄、败血症、动脉导管未闭、先天性心脏病、

机械通气、抗生素应用史、使用血管加压药、禁食是早产儿发生NEC的危险因素($P<0.05$), 而剖宫产出生、使用肺表面活性剂、母乳喂养是早产儿发生NEC的保护因素($P<0.05$)。见表2。因纳入的危险因素较多, 本文以败血症为例绘制Meta分析森林图, 见图1。

表1 纳入研究的基本信息

研究	研究类型	例数		男性/女性(例)		胎龄(周)		出生体重(g)		影响因素	NOS评分
		对照组	病例组/ 暴露组	对照组	病例组/ 暴露组	对照组	病例组/ 暴露组	对照组	病例组/ 暴露组		
王瑞娟 2014 ^[1]	病例对照	121	49	72/49	32/17	31.0±1.7	29.6±2.0	1 658±468	1 389±395	2、13	7
杨玲蓉 2018 ^[8]	病例对照	407	22	225/182	13/9	33.4±1.8	30.7±1.7	1 900±400	1 600±400	1、5、25	7
朱梅英 2012 ^[9]	病例对照	303	20	-	-	31.0±2.4	31.0±2.1	1 275±152	1 270±148	11、12	7
曾森焱 2021 ^[10]	病例对照	467	30	229/238	18/12	31.0±2.5	30.4±2.1	-	-	12	7
程舒鹏 2016 ^[11]	病例对照	132	66	75/57	38/28	30.7±1.5	29.8±1.6	1 680±262	1 595±368	8、12、13、18、30	7
邓香 2017 ^[12]	病例对照	108	54	63/45	33/21	30.7±1.2	30.5±1.4	1 550±202	1 486±216	12、13、14、18、25、26	7
董会敏 2021 ^[13]	病例对照	113	113	50/63	71/42	-	-	-	-	1、5、12、13	7
李新华 2019 ^[14]	病例对照	175	25	114/61	16/9	34.5±2.1	34.3±2.2	2 635±137	2 011±106	3、5、8、13、14、27	7
卢浩 2018 ^[15]	病例对照	50	50	25/25	24/26	25.0~33.0 [#]	31.3±1.3	3 144±391	3 021±487	2、5、8、11、12、13	7
马小江 2021 ^[16]	病例对照	106	54	58/48	29/25	32.2±1.2	33.0±1.0	1 800±186	1 863±192	27、30	8
Raba 2019 ^[17]	病例对照	32	22	19/13	15/7	25.9±1.7	25.2±1.9	728±162	778±163	20	7
Alexander 2011 ^[18]	病例对照	248	124	-	-	28.1±3.4	28.2±3.4	1 169±584	1 162±573	5、7、10、12、14、20	7
Cotten 2009 ^[19]	队列研究	1 892	2 147	856/ 1 036	1 098/ 1 049	26.3±2.0	25.6±1.9	790±139	752±144	20	8
Bashiri 2003 ^[20]	病例对照	194	17	106/88	10/7	27.8±2.0	28.9±2.6	1 123±257	968±232	27、32	7
Bertino 2009 ^[21]	病例对照	17	17	7/10	10/7	28.5±1.9	28.5±1.9	929±166	924±166	1、14、15、29、31、32	6
Cetinkaya 2012 ^[22]	队列研究	327	174	163/164	91/83	31.8±3.6	31.2±3.1	1 584±601	1 464±486	2、3、6、10、26	8
Dollberg 2005 ^[23]	病例对照	5 803	343	2 938/ 2 864	165/178	29.5±2.5	28.0±2.4	1 144±255	1 002±256	1、10、14、15、17、23、25、28、31、32	8
Elabiad 2013 ^[24]	队列研究	2 886	174	1 394/ 1 492	97/77	-	-	-	-	1、10、18	8
Gagliardi 2008 ^[25]	队列研究	1 973	62	-	-	-	-	-	-	12、15、17、24	7
Ghidini 2001 ^[26]	病例对照	46	23	-	-	28.7±3.8	28.4±3.9	1 302±693	1 174±609	12、14、16、23、24	7
Josephson 2010 ^[27]	病例对照	91	93	53/38	57/36	-	-	-	-	18	7
Kirtsman 2015 ^[28]	病例对照	467	234	293/174	147/87	25.7±1.5	25.7±1.5	878±238	883±244	4、9、15、20、21	8
Lee 2017 ^[29]	队列研究	328	26	178/150	9/17	29.1±2.0	27.8±1.9	-	-	2、12、14、18、23、28	8

表1(续)

研究	研究类型	例数		男性/女性(例)		胎龄(周)		出生体重(g)		影响因素	NOS评分
		对照组	病例组/ 暴露组	对照组	病例组/ 暴露组	对照组	病例组/ 暴露组	对照组	病例组/ 暴露组		
Wan-Huen 2013 ^[30]	病例对照	97	49	46/51	26/23	26.0±2.4	26.0±2.4	840±219	821±217	18	7
Battersby 2017 ^[31]	病例对照	14 216	462	-	-	-	-	-	-	25	6
Cox 2015 ^[32]	队列研究	128	61	-	-	-	-	-	-	2、15、22	9
Baños-Peláez 2021 ^[33]	病例对照	100	92	51/49	45/47	23.2~34.1 [#]	25.0~34.4 [#]	580~2 420 [*]	560~2 125 [*]	5、25	7
Patel 2014 ^[34]	队列研究	78	14	34/44	7/7	29.0±1.9	26.8±1.8	1 124±275	792±180	2、3、9、17、22、23	9
Patel 2016 ^[35]	队列研究	-	-	-	-	-	-	-	-	4、5、18、19、20	8
Guthrie 2003 ^[36]	病例对照	14 682	390	7 780/ 6 902	212/178	31.0±3.0	28.0±3.0	1 700±600	1 200±500	17、25、31	7
Bak 2013 ^[37]	病例对照	162	18	77/85	7/11	29.0±3.0	27.6±2.2	1 134±271	1 028±344	14、15、16、18	7
Chen 2020 ^[38]	队列研究	150	30	74/76	17/13	30.8±1.6	30.8±1.6	1 315±127	1 315±126	12	8
Zvizdic 2021 ^[39]	病例对照	71	51	39/32	30/21	30.9±2.7	30.2±3.7	1 610±459	1 503±782	17、18、21	7
AlFaleh 2014 ^[40]	病例对照	112	40	65/47	18/22	-	-	-	-	18	5
Wallenstein 2014 ^[41]	队列研究	390	24	203/187	13/11	-	-	-	-	18	8
Sharma 2014 ^[42]	病例对照	42	42	16/26	24/18	27.0±2.0	27.0±2.0	981±321	983±333	6、7、18	7
Singh 2011 ^[43]	病例对照	222	111	112/110	67/44	27.3±2.3	26.9±2.5	1 023±338	970±309	18、19	8
Parilla 2000 ^[44]	病例对照	96	24	52/44	18/6	32.7±6.0	29.7±3.9	1 820±678	1 453±777	1、12、14、23、29、31	7

注：影响因素中，1：性别（男）；2：低胎龄；3：低出生体重；4：新生儿急性生理学评分-Ⅱ评分高；5：母乳喂养；6：配方奶喂养；7：母乳加配方奶混合喂养；8：喂服益生菌；9：禁食；10：小于胎龄儿；11：先天性心脏病；12：败血症；13：新生儿窒息史；14：新生儿呼吸窘迫综合征；15：动脉导管未闭；16：脑室内出血；17：机械通气；18：输血；19：贫血；20：抗生素应用史；21：使用强心药；22：使用血管加压药；23：使用吲哚美辛；24：使用肺表面活性剂；25：产前使用糖皮质激素；26：子痫前期；27：妊娠糖尿病；28：多胎；29：胎膜早破；30：孕期肝内胆汁淤积症；31：剖宫产出生；32：孕产妇高血压。[#]用范围表示胎龄，其余研究用均数±标准差表示；^{*}用范围表示出生体重，其余研究用均数±标准差表示。-表示原文未提供该数据。[NOS] 纽卡斯尔-渥太华量表。

表2 早产儿NEC危险因素的Meta分析结果

影响因素	纳入文献序号	异质性		效应模型	Meta分析		
		I ² (%)	P值		OR值	95%CI	P值
妊娠糖尿病	[14,16,20]	0	0.760	固定	2.96	1.73~5.04	<0.001
孕期肝内胆汁淤积症	[11,16]	20	0.260	固定	2.53	1.88~3.40	<0.001
子痫前期	[12,22]	0	0.990	固定	1.73	1.08~2.78	0.020
多胎	[23,29]	89	0.003	随机	1.48	0.34~6.50	0.600
孕产妇高血压	[20-21,23]	81	0.005	随机	1.41	0.55~3.62	0.480
产前使用糖皮质激素	[8,12,23,31,33,36]	86	<0.001	随机	0.78	0.50~1.21	0.270
剖宫产出生	[21,23,36,44]	52	0.100	随机	0.73	0.59~0.90	0.004
新生儿窒息史	[1,11-15]	37	0.160	固定	2.13	1.75~2.59	<0.001
胎膜早破	[21,44]	24	0.250	固定	1.07	0.42~2.76	0.880
性别(男)	[8,13,21,23-24,44]	55	0.050	随机	1.24	0.92~1.67	0.150
低胎龄	[1,15,22,29,32,34]	17	0.300	固定	1.23	1.04~1.46	0.010
低出生体重	[14,22,34]	51	0.130	随机	1.92	0.99~3.73	0.060
小于胎龄儿	[18,22-24]	38	0.190	固定	0.89	0.75~1.07	0.220
新生儿急性生理学评分-Ⅱ评分高	[28,35]	0	0.790	固定	1.01	1.00~1.02	0.050

表2(续)

影响因素	纳入文献序号	异质性		效应模型	Meta分析		
		$I^2(\%)$	P值		OR值	95%CI	P值
败血症	[9-13,15,18,25-26,29,38,44]	25	0.190	固定	5.32	4.09~6.94	<0.001
动脉导管未闭	[21,23,25,28,32,37]	30	0.210	固定	1.57	1.25~1.97	0.001
先天性心脏病	[9,15]	0	0.710	固定	3.78	2.02~7.07	<0.001
新生儿呼吸窘迫综合征	[12,14,18,21,23,26,29,37,44]	69	0.001	随机	1.61	0.96~2.70	0.070
脑室内出血	[26,37]	73	0.060	随机	2.29	0.45~11.54	0.320
贫血	[35,43]	82	0.020	随机	2.66	0.65~10.88	0.170
机械通气	[23,25,34,36,39]	93	<0.001	随机	2.23	1.14~4.34	0.020
输血	[11-12,24,27,29-30,35,37,39-43]	82	<0.001	随机	1.27	0.85~1.89	0.240
抗生素应用史	[17-19,28,35]	27	0.240	固定	1.07	1.04~1.10	<0.001
使用肺表面活性剂	[25-26]	0	0.810	固定	0.43	0.23~0.80	0.008
使用血管加压药	[32,34]	0	0.680	固定	2.34	1.05~5.22	0.040
使用吲哚美辛	[23,26,29,34,44]	0	0.570	固定	1.10	0.65~1.85	0.720
使用强心药	[28,39]	0	1.000	固定	0.96	0.72~1.27	0.780
母乳喂养	[8,13-15,18,33,35]	95	<0.001	随机	0.24	0.07~0.76	0.020
母乳加配方奶混合喂养	[18,42]	76	0.040	随机	1.36	0.35~5.29	0.660
配方奶喂养	[22,42]	0	0.730	固定	1.05	0.62~1.77	0.860
禁食	[28,34]	0	0.650	固定	1.08	1.04~1.12	<0.001
喂服益生菌	[11,14-15]	86	0.001	随机	0.32	0.08~1.28	0.110

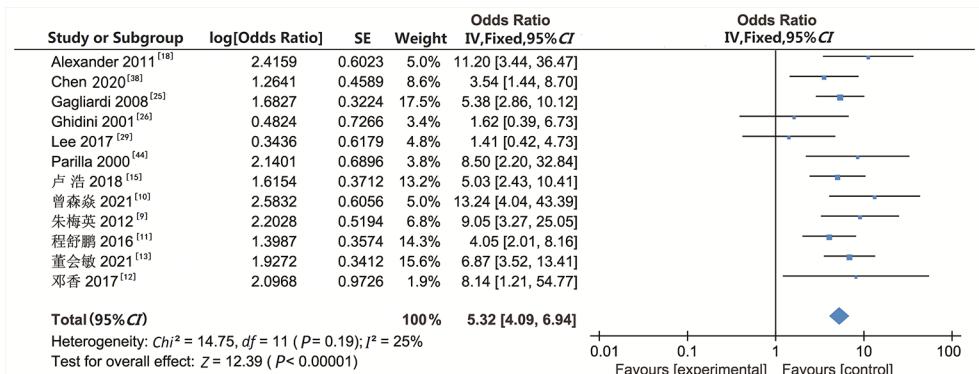


图1 败血症作为危险因素分析的森林图

2.5 敏感性分析

采用逐一剔除单个研究的方法对有明显异质性的影响因素进行敏感性分析显示：在对性别（男）、低出生体重、新生儿呼吸窘迫综合征和喂服益生菌的分析中，分别排除 Dollberg 2005^[23]、Cetinkaya 2012^[22] 及 Alexander 2011^[18]、邓香 2017^[12]、程舒鹏 2016^[11] 等研究后，异质性减小，OR (95%CI) 分别为 1.39 (1.11~1.75)、3.00 (1.52~5.92)、1.52 (1.22~1.89) 和 0.15 (0.07~0.32)，与排除前有明显差异，提示其结果稳定性较差。在对机械通气、剖宫产出生和孕产妇高血压的分析中，分别排除 Zvizdic 2021^[39]、Guthrie 2003^[36] 及 Bashiri 2003^[20] 等研究后，异质性减小，OR (95%CI) 分别为 3.40

(2.75~4.20)、0.83 (0.69~0.99) 和 0.79 (0.60~1.03)，与排除前无明显差异，说明此结果稳定可靠。在对母乳喂养、输血、产前使用糖皮质激素的分析中，排除任何一篇文献后合并结果和研究间异质性都无明显改变，说明此结果稳定可靠。

2.6 发表偏倚

输血及败血症作为影响因素分析涉及的文献均为 10 篇以上，采用 Stata 14.0 软件对其进行发表偏倚分析。Begg's 检验显示输血和败血症这 2 个指标均不存在发表偏倚（分别 $P=0.93$ 、 0.73 ）；Egger's 检验亦显示这 2 个指标均不存在发表偏倚（分别 $P=0.95$ 、 0.84 ）；且这 2 个指标漏斗图两侧分布对称，提示可能不存在发表偏倚。见图 2。

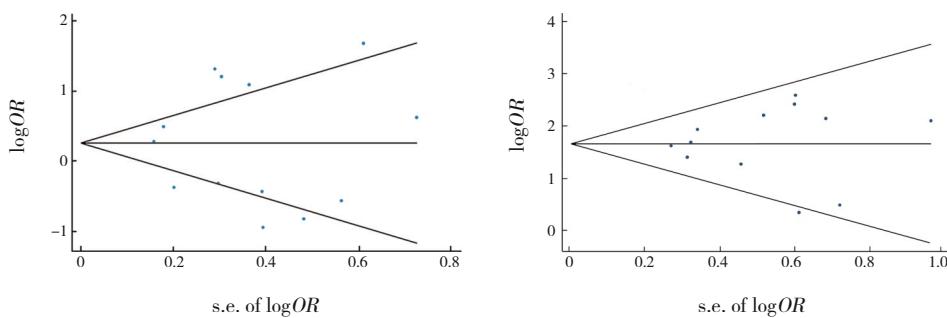


图2 发表偏倚分析漏斗图 左图为输血作为影响因素，右图为败血症作为影响因素。

3 讨论

NEC是一种主要发生于早产儿/低出生体重儿的疾病，该病起病迅速，病情进展快，病死率高，已成为导致早产儿死亡的重要因素之一^[45]。虽然临床尚未阐明该病发病机制，但已知NEC是多因素综合作用的结果。本研究结果显示：母妊娠糖尿病、孕期肝内胆汁淤积症、子痫前期是早产儿发生NEC的危险因素。研究表明，妊娠糖尿病时母体长期处于高血糖状态，可影响胎儿肠道血流状态，进而导致肠黏膜缺血性损伤，从而诱发NEC^[14]。有研究指出，孕期肝内胆汁淤积可增加新生儿NEC发生的风险^[46]，本研究结果与之一致，显示孕期肝内胆汁淤积发生早产儿NEC的OR值是2.53。这可能与暴露于羊水中的胎盘绒毛静脉收缩，血供下降，造成肠管坏死，刺激肠黏膜分泌大量自由基，介导再灌注损伤有关。本研究结果还显示，母亲子痫前期导致早产儿发生NEC的OR值是1.73。有研究报道子痫前期与滋养细胞和蜕膜病变、血管内皮损伤和氧化应激、过度炎症反应、胎盘功能受损等原因有关^[47]，而类似的免疫紊乱是NEC发生的基础，母体子痫前期通过母体与胎儿共同的病理生理机制与胎儿NEC相关联^[22]。因此，产前母体应尽早规避上述风险因素，有效预防早产儿NEC的发生。

本研究显示，新生儿窒息史是早产儿发生NEC的危险因素（OR=2.13）。发生严重窒息的新生儿通常需要行机械通气，而本研究亦显示机械通气是发生NEC的独立危险因素。因此，避免新生儿窒息对预防NEC的发生至关重要。临床中要做好围生期保健，及时处理高危妊娠，避免难产，加强胎儿监护。对必须行机械通气的新生儿，可制定集束化护理方案，包括早期功能锻炼、每日唤醒等，尽可能缩短机械通气时间。

此外，本研究还显示，早产儿NEC的高危因

素包括低胎龄、禁食、败血症、动脉导管未闭、先天性心脏病。有文献报道胎龄过小易存在肠道发育不成熟、肠道蠕动功能差、消化吸收能力低等情况；而禁食亦影响早产儿肠道发育，使黏膜萎缩、肠道屏障受损、致病菌增殖和炎症反应增加，进而诱发NEC^[1]。因此，早产儿要接受合理喂养，促进肠道成熟，进而有效预防NEC。此外，有研究表明，当早产儿合并败血症、动脉导管未闭、先天性心脏病时可引起肠道血流量不足，诱发免疫反应、炎症介质作用，进而造成肠黏膜损伤及坏死^[11, 48]，引发NEC。因此，对于合并败血症、动脉导管未闭或先天性心脏病的早产儿，要对症治疗，密切观察，注意肠道血供的保护。

本研究还显示，使用抗生素和血管加压药是早产儿发生NEC的高危因素。抗生素暴露会对肠道菌群造成影响，潜在致病微生物的增加和正常肠道菌群的减少及肠上皮屏障的损害可能使早产儿易患NEC^[18]，需要合理规范地使用抗生素。血管加压药肾上腺素和多巴胺会影响新生儿的肠道血流，从而增加NEC发生的风险。有研究发现，与未暴露于血管加压药的患儿相比，暴露于血管加压药的患儿发生NEC的风险增加2.45倍^[32]，使用此类药物时，需进行严密监测。

本研究还显示，母乳喂养是早产儿发生NEC的保护因素（OR=0.24），可能与母乳中含有长链多不饱和脂肪酸、可消化蛋白质和多种免疫因子，具有抗感染、抑制血小板活化因子、调节免疫、保护消化道黏膜、促进胃肠道发育成熟的作用有关^[14]。本研究结果亦显示使用肺表面活性剂可减少早产儿NEC的发生风险（OR=0.43）。有文献报道肺表面活性剂可以通过改善肺功能和气体交换及逆转缺氧、酸中毒和肠道缺血的恶性循环来降低NEC的发生率^[25]。此外，本研究显示剖宫产是早产儿NEC的保护因素（OR=0.73）。有研究显示胎儿出现缺氧窘迫时，应激状态下体内血液会重

新分布，肠黏膜等血管强烈收缩，使更多血液供应心、脑等重要器官，进而导致胃肠道血供急剧下降，肠黏膜缺血损伤，容易诱发NEC^[11]，而及时行剖宫产可以有效避免或减轻胎儿出生时的缺氧情况，减少NEC的发生。

本研究存在以下局限性：各研究样本量大小、病例的选择、暴露因素的定义等存在差异，可能导致研究间存在异质性，对研究结果产生一定影响。在研究中还发现试管婴儿、宫内生长迟缓、前置胎盘、新生儿感染性疾病、孕前吸烟史、孕期服用维生素D、孕期呼吸道感染、咖啡因、脐动脉导管置管、H2受体阻滞剂、院内感染、缺血性肠病、弥散性血管内凝血等对早产儿发生NEC可能有一定的影响，但因纳入文献数量不足或数据类型不同无法合并分析。本研究已分析的部分指标，如母乳加配方奶混合喂养、配方奶喂养、多胎、羊膜早破、脑室内出血、使用强心药等，纳入的研究只有2篇，后期可开展多中心、大样本的前瞻性研究来更全面、科学地评估早产儿NEC发生的危险因素。

综上所述，本Meta分析结果显示：母妊娠糖尿病、孕期肝内胆汁淤积症、子痫前期，以及新生儿窒息史、低胎龄、机械通气、败血症、动脉导管未闭、先天性心脏病、抗生素应用史、使用血管加压药、禁食是早产儿发生NEC的危险因素，而剖宫产出生、使用肺表面活性剂、母乳喂养是早产儿发生NEC的保护因素。本研究结果有利于临床医护人员早期识别早产儿NEC发生的危险因素和保护因素，对NEC危险因素中的可纠正因素制定针对性的干预措施，从而降低NEC的发生率。

参 考 文 献

- [1] 王瑞娟,孔祥永,蔡娜,等.早产儿坏死性小肠结肠炎围产高危因素的病例对照研究[J].中国当代儿科杂志,2014,16(4): 414-417. PMID: 24750842.
DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2014.04.022.
- [2] 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): 1148-1155. PMID: 24468227.
DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2013.11.015.
- [3] 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. PMID: 30128701.
- [4] 陈丹,黄西林,李小萍.新生儿坏死性小肠结肠炎危险因素的Meta分析[J].中华临床医师杂志(电子版),2010,4(5): 563-567. DOI: 10.3969/cma.j.issn.1674-0785.2010.05.007.
- [5] 李文艳,刘曙光.新生儿坏死性小肠结肠炎危险因素的Meta分析[J].医药前沿,2020,10(13): 108-110.
- [6] 刘婧,余加林.足月儿与早产儿坏死性小肠结肠炎临床特征及危险因素分析[J].儿科药学杂志,2021,27(3): 14-17.
DOI: 10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2021.03.004.
- [7] Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses[J]. Eur J Epidemiol, 2010, 25(9): 603-605. PMID: 20652370. DOI: 10.1007/s10654-010-9491-z.
- [8] 杨玲蓉,李桦,张彤,等.维生素D缺乏与早产儿坏死性小肠结肠炎的相关性[J].中国当代儿科杂志,2018,20(3): 178-183. PMID: 29530115. PMCID: PMC7389789.
DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2018.03.003.
- [9] 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.
DOI: 10.3969/j.issn.1673-6710.2012.02.002.
- [10] 曾森焱,邓春.极低出生体质量儿坏死性小肠结肠炎危险因素分析[J].重庆医科大学学报,2021,46(3): 335-340.
DOI: 10.13406/j.cnki.cyxb.002644.
- [11] 程舒鹏,芦起,周敏,等.胎龄小于34周早产儿坏死性小肠结肠炎危险因素的病例对照研究[J].中国循证儿科杂志,2016,11(2): 122-125. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5501.2016.02.008.
- [12] 邓香.早产儿坏死性小肠结肠炎的危险因素分析[J].中国社区医师,2017,33(29): 35-36.
DOI: 10.3969/j.issn.1007-614x.2017.29.19.
- [13] 董会敏,宋娟,王永,等.极早早产儿坏死性小肠结肠炎的临床特征与危险因素分析[J].中国儿童保健杂志,2021,29(9): 1012-1016. DOI: 10.11852/zgetbjzz2021-0000.
- [14] 李新华.早产儿坏死性小肠结肠炎的临床特征及影响因素分析[J].中国妇幼保健,2019,34(24): 5673-5675.
DOI: 10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2019.24.37.
- [15] 卢浩,周海云,何裕滨.早产新生儿坏死性小肠结肠炎的危险因素分析[J].右江医学,2018,46(1): 79-82.
DOI: 10.3969/j.issn.1003-1383.2018.01.021.
- [16] 马小江,郑彤彤.孕前及孕早期母体风险因素与早产儿坏死性小肠结肠炎的相关性研究[J].世界华人消化杂志,2021,29(10): 557-562. DOI: 10.11569/wcjcd.v29.i10.557.
- [17] Raba AA, O'Sullivan A, Semerová 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. PMID: 30949889. DOI: 10.1007/s00431-019-03373-0.
- [18] Alexander 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. PMID: 21489560. PMCID: PMC3137655.
DOI: 10.1016/j.jpeds.2011.02.035.
- [19] 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. PMID: 19117861. PMCID: PMC2760222.
DOI: 10.1542/peds.2007-3423.
- [20] Bashiri A, Zmora E, Sheiner E, et al. Maternal hypertensive disorders are an independent risk factor for the development of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants[J]. Fetal Diagn Ther, 2003, 18(6): 404-407. PMID: 14564109.
DOI: 10.1159/000073132.
- [21] Bertino E, Giuliani F, Prandi G, et al. Necrotizing enterocolitis: risk factor analysis and role of gastric residuals in very low birth weight infants[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2009, 48(4): 437-442. PMID: 19330932. DOI: 10.1097/mpg.0b013e31817b6dbe.
- [22] Cetinkaya M, Ozkan H, Koksal N. Maternal preeclampsia is associated with increased risk of necrotizing enterocolitis in preterm infants[J]. Early Hum Dev, 2012, 88(11): 893-898. PMID: 22831636. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2012.07.004.
- [23] Dollberg S, Lusky A, Reichman B. Patent ductus arteriosus, indomethacin and necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: a population-based study[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2005, 40(2): 184-188. PMID: 15699694.
DOI: 10.1097/00005176-200502000-00019.
- [24] Elabiad MT, Harsono M, Talati AJ, et al. Effect of birth weight on the association between necrotising enterocolitis and red blood cell transfusions in <1 500 g infants[J]. BMJ Open, 2013, 3(11): e003823. PMID: 24285632. PMCID: PMC3845042.
DOI: 10.1136/bmjopen-2013-003823.
- [25] Gagliardi L, Bellù R, Cardilli V, et al. Necrotising 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. PMID: 18664876.
DOI: 10.1097/MPG.0b013e318174e855.
- [26] Ghidini A, Espada RA, Spong CY. Does exposure to magnesium sulfate in utero decrease the risk of necrotizing enterocolitis in premature infants? [J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2001, 80(2): 126-129. PMID: 11167206.
- [27] Josephson CD, Wesolowski A, Bao G, et al. Do red cell transfusions increase the risk of necrotizing enterocolitis in premature infants? [J]. J Pediatr, 2010, 157(6): 972-978. e1-e3.
PMID: 20650470. PMCID: PMC4425198.
DOI: 10.1016/j.jpeds.2010.05.054.
- [28] Kirtsman M, Yoon EW, Ojah C, et al. Nil-per-os days and necrotizing enterocolitis in extremely preterm infants[J]. Am J Perinatol, 2015, 32(8): 785-794. PMID: 25545445.
DOI: 10.1055/s-0034-1396687.
- [29] Lee JY, Park KH, Kim A, et al. Maternal and placental risk factors for developing necrotizing enterocolitis in very preterm infants[J]. Pediatr Neonatol, 2017, 58(1): 57-62. PMID: 27328638. DOI: 10.1016/j.pedneo.2016.01.005.
- [30] Wan-Huen P, Bateman D, Shapiro DM, et al. Packed red blood cell transfusion is an independent risk factor for necrotizing enterocolitis in premature infants[J]. J Perinatol, 2013, 33(10): 786-790. PMID: 23702619. DOI: 10.1038/jp.2013.60.
- [31] Battersby C, Longford N, Mandalia S, et al. Incidence and enteral feed antecedents of severe neonatal necrotising enterocolitis across neonatal networks in England, 2012-13: a whole-population surveillance study[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2017, 2(1): 43-51. PMID: 28404014.
DOI: 10.1016/S2468-1253(16)30117-0.
- [32] Cox C, Hashem NG, Tebbs J, et al. Evaluation of caffeine and the development of necrotizing enterocolitis[J]. J Neonatal Perinatal Med, 2015, 8(4): 339-347. PMID: 26757002.
DOI: 10.3233/NPM-15814059.
- [33] Baños-Peláez M, Avila-Sosa V, Fernández-Carrocera LA, et al. Estimating neonatal necrotizing enterocolitis based on feeding practices[J]. Children (Basel), 2021, 8(4): 253. PMID: 33804829. PMCID: PMC8063799.
DOI: 10.3390/children8040253.
- [34] Patel AK, Lazar DA, Burrin DG, et al. Abdominal near-infrared spectroscopy measurements are lower in preterm infants at risk for necrotizing enterocolitis[J]. Pediatr Crit Care Med, 2014, 15(8): 735-741. PMID: 25068253.
DOI: 10.1097/PCC.0000000000000211.
- [35] Patel RM, Knezevic A, Shenvi N, et al. Association of red blood cell transfusion, anemia, and necrotizing enterocolitis in very low-birth-weight infants[J]. JAMA, 2016, 315(9): 889-897. PMID: 26934258. PMCID: PMC4805423.
DOI: 10.1001/jama.2016.1204.
- [36] Guthrie SO, Gordon PV, Thomas V, et al. Necrotizing enterocolitis among neonates in the United States[J]. J Perinatol, 2003, 23(4): 278-285. PMID: 12774133.
DOI: 10.1038/sj.jp.7210892.
- [37] Bak SY, Lee S, Park JH, et al. Analysis of the association between necrotizing enterocolitis and transfusion of red blood cell in very low birth weight preterm infants[J]. Korean J Pediatr, 2013, 56(3): 112-115. PMID: 23559972. PMCID: PMC3611044.
DOI: 10.3345/kjp.2013.56.3.112.
- [38] Chen S, Wang XQ, Hu XY, et al. Meconium-stained amniotic fluid as a risk factor for necrotizing enterocolitis in very low-birth weight preterm infants: a retrospective cohort study[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2020, 33(24): 4102-4107. PMID: 30885024. DOI: 10.1080/14767058.2019.1597045.
- [39] Zvizdic Z, Milisic E, Jonuzi A, et al. The effects of ranitidine treatment on the risk of necrotizing enterocolitis in preterm infants: a case-control study[J]. Acta Medica (Hradec Kralove), 2021, 64(1): 8-14. PMID: 33855953.
DOI: 10.14712/18059694.2021.2.
- [40] AlFaleh K, Al-Jebreen A, Baqays A, et al. Association of packed red blood cell transfusion and necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants[J]. J Neonatal Perinatal Med, 2014, 7(3): 193-198. PMID: 25318632. DOI: 10.3233/NPM-14814048.
- [41] Wallenstein MB, Arain YH, Birnie KL, et al. Red blood cell transfusion is not associated with necrotizing enterocolitis: a review of consecutive transfusions in a tertiary neonatal intensive care unit[J]. J Pediatr, 2014, 165(4): 678-682. PMID: 25039042. PMCID: PMC4845907.
DOI: 10.1016/j.jpeds.2014.06.012.

- [42] Sharma R, Kraemer DF, Torrazza RM, et al. Packed red blood cell transfusion is not associated with increased risk of necrotizing enterocolitis in premature infants[J]. *J Perinatol*, 2014, 34(11): 858-862. PMID: 25144159. PMCID: PMC4584142. DOI: 10.1038/jp.2014.59.
- [43] Singh R, Visintainer PF, Frantz ID, et al. Association of necrotizing enterocolitis with anemia and packed red blood cell transfusions in preterm infants[J]. *J Perinatol*, 2011, 31(3): 176-182. PMID: 21273983. PMCID: PMC3234132. DOI: 10.1038/jp.2010.145.
- [44] Parilla BV, Grobman WA, Holtzman RB, et al. Indomethacin tocolysis and risk of necrotizing enterocolitis[J]. *Obstet Gynecol*, 2000, 96(1): 120-123. PMID: 10862854. DOI: 10.1016/s0029-7844(00)00846-2.
- [45] 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. PMID: 28410573. PMCID: PMC5391569. DOI: 10.1186/s12887-017-0847-3.
- [46] 徐良银, 林振浪.早产儿坏死性小肠结肠炎危险因素分析及益生菌预防效果观察[J]. *中国妇幼保健*, 2018, 33(22): 5150-5153. DOI: 10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2018.22.33.
- [47] Yang CC, Tang PL, Liu PY, et al. Maternal pregnancy-induced hypertension increases subsequent neonatal necrotizing enterocolitis risk: a nationwide population-based retrospective cohort study in Taiwan[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(31): e11739. PMID: 30075587. PMCID: PMC6081060. DOI: 10.1097/MD.00000000000011739.
- [48] 甘馨, 毛健, 李娟.新生儿坏死性小肠结肠炎的临床特点与结局分析[J]. *中国当代儿科杂志*, 2019, 21(10): 1028-1032. PMID: 31642439. PMCID: PMC7389726. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2019.10.014.

(本文编辑: 邓芳明)