

carcinoma; multiphase multidetector CT imaging features help predict genetic karyotypes[J]. *Radiology*, 2011, 261(3):854-862.

[14] Yamada T, Endo M, Tsuboi M, et al. Differentiation of pathologic subtypes of papillary renal cell carcinoma on CT[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2008, 191(5):1559-1563.

[15] Jinzaki M, Kuribayashi S. Dynamic contrast-enhanced CT of renal cell carcinoma for evaluation of tumor vascularity: analysis of single-phase or multiphase scanning[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2007, 188(6):569-570.

[16] Türkvtan A, Akdur PO, Altinel M, et al. Preoperative staging of renal cell carcinoma with multidetector CT[J]. *Diagn Interv Radiol*, 2009, 15(1):22-30.

[17] Russo, P. Renal cell carcinoma: presentation, staging, and surgical treatment[J]. *Semin Oncol*, 2000, 27(2):160-176.

[18] Goldman SM. Dual-phase helical CT of the kidney: value of the corticomedullary and nephrographic phase for eval-

uation of renal lesions and preoperative staging of renal cell carcinoma[J]. *J Urol*, 1998, 160(4):1586-1587.

[19] Takayama T, Sugiyama T, Kai F, et al. Should ipsilateral solitary adrenal involvement in renal cell carcinoma be staged as M1[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2011, 41(6):792-796.

[20] Antonelli A, Cozzoli A, Simeone C, et al. Surgical treatment of adrenal metastasis from renal cell carcinoma: a single-centre experience of 45 patients[J]. *BJU Int*, 2006, 97(3):505-508.

[21] Staehler G, Brkovic D. The role of radical surgery for renal cell carcinoma with extension into the vena cava[J]. *J Urol*, 2000, 163(6):1671-1675.

[22] Mechó S, Quiroga S, Cuéllar H, et al. Pancreatic metastasis of renal cell carcinoma: multidetector CT findings[J]. *Abdom Imaging*, 2009, 34(3):385-389.

(收稿日期:2012-01-03 修回日期:2012-02-28)

· 综 述 ·

新生儿坏死性小肠结肠炎诊断进展

秦嘉丽 综述, 韦 红[△] 审校

(重庆医科大学附属儿童医院新生儿科 400014)

关键词: 小肠结肠炎, 坏死性; 婴儿, 新生; 诊断; 实验室指标; 影像学检查

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.19.041

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2012)19-1991-03

新生儿坏死性小肠结肠炎(necrotizing enterocolitis, NEC)是一种严重的新生儿肠道炎性疾病。其多见于早产儿和低出生体重儿,病死率高。在美国活产儿 NEC 的发病率为 0.1%~0.3%,其病死率为 10.0%~50.0%^[1]。有研究显示国内本病占新生儿住院病例 4%,Ⅲ期预后不良率达 86.7%^[2],可能对患儿造成短肠综合征、神经发育损害等严重后遗症。NEC 病因复杂,发病机制尚不完全明确,研究表明 NEC 的发生是新生儿尚不成熟的胃肠道对多种危险因素所产生的炎症级联反应^[3-6]。

NEC 临床表现多样,症状不特异。轻者可有腹胀、呕吐、肠鸣音减弱等表现,重者可有腹胀加重、腹壁红肿、腹腔积液、气腹表现,也可有嗜睡、反应差、体温不稳、休克、弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)等全身非特异性表现。仅凭其临床表现不能作出 NEC 的诊断。

NEC 诊断困难,目前临床上诊断 NEC 多采用改良的贝尔 NEC 分级标准^[7]。该标准主要根据临床表与腹部平片相结合来判断,存在一定局限性,如标准中 NEC I 期的临床表现及影像学表现缺乏特异性;Ⅱ期诊断标准中具有特异性的 X 线片表现,如肠壁积气、门静脉积气改变出现率低^[8]。有些严重 NEC 需要外科治疗的患儿影像学仍没有肠壁积气或门静脉气体的表现^[9]。Ⅲ期标准是脏器穿孔的表现,而这可能与肠坏死无关,反而与自发性肠穿孔等其他疾病相关^[10]。近年来人们提出一些新的影像学方法及生化指标来协助诊断 NEC,现就

其做一综述。

1 影像学方法

目前用 NEC 诊断的影像学方法主要有腹部 X 线片及超声,其中腹部 X 线片最为重要,超声检查对于腹部平片改变不明显的患儿有一定价值,但一般不单独用于 NEC 诊断。

1.1 腹部 X 线片 腹部 X 线片是诊断 NEC 最重要的影像学方法。其典型改变有肠壁间隔增宽、肠壁积气、门静脉积气、气腹等,但早期腹部 X 线片改变常不典型。此外当怀疑 NEC 时,对是否存在肠壁积气等改变放射科医师往往存在争议。于是有人就提出了用 DAAS 10 分量表来规范可疑 NEC 患儿腹部 X 线片的报道,可以提高其读片结果一致性,并且其分值越高 NEC 可能性越大病情越重^[8,11]。

1.2 超声 近年研究表明超声检查可以协助 NEC 的诊断。超声检查对门静脉积气的敏感度较 X 线片高,此外可描述肠壁的厚度、腹腔积液、肠壁血流灌注等情况。当超声检查示肠壁变薄血流减少时常提示肠道的坏死,国外学者的研究表明彩超预测肠道坏死比临床表现、腹部 X 线片检查更准确^[12-13]。但腹胀患儿超声检查可能受到胃肠胀气干扰,对超声科医师技术及经验要求较高。

1.3 其他影像学方法 Rencken 等^[14]提出肠道应用碘海醇等水溶性碘离子对比剂后,测定标本中碘海醇密度值(CT 值),是诊断 NEC 的一种新的方法。其机制为 NEC 时,存在肠黏膜损伤,碘海醇可透过肠壁吸收入血,然后被肾脏分泌入尿

中。CT 值与尿中碘海醇的浓度呈高度线性相关。而在正常儿,因肠壁完整是不吸收的。但其检查较复杂,临床应用仍存在较多问题,需进一步研究。

2 实验室检查

NEC 的分期与预后密切相关,早期诊断 NEC,准确判断病情和手术时机是提高治愈率减少病死率的关键所在。近年学者们发现在临床怀疑 NEC 可能时,除了依靠临床表现及影像学检查外,结合一些敏感、特异的反应炎症、肠道损伤的实验室指标有助于 NEC 早期诊断及病情监测。

2.1 血常规 NEC 患儿血常规早期可有白细胞计数增高、血小板计数减少等改变,但特异性较差。动态观察白细胞、血小板水平进行性降低提示病情恶化^[10]。文献报道血小板减少(血小板计数 $<100 \times 10^9/L$)预测肠坏死在剖腹手术发现有 89% 的准确性^[15]。有研究显示 NEC 并发血小板减少发生率为 69.23%,其中 II 期及以上 NEC 组血小板水平 $[(58.36 \pm 18.47) \times 10^9/L]$ 明显低于 I 期 NEC 组 $[(132.67 \pm 26.73) \times 10^9/L]$ ^[16]。Srinivasiois 等^[17]和 Parikh 等^[18]研究也显示血小板显著降低常提示病情进展。

2.2 C-反应蛋白(C-reactive protein,CRP) CRP 有助于与麻痹性肠梗阻或肠道良性积气相鉴别。Pourcyrous 等^[19]研究显示 NEC II~III 期患儿血浆 CRP 水平明显升高。对于已开始接受治疗的 NEC 患儿 CRP 水平仍持续升高提示疾病的发展或有并发症的出现,常常需要外科治疗^[17-18]。但 CRP 特异性不高,如严重脓毒症血症时也可升高,不能准确反映肠道病变。

2.3 血小板活化因子(platelet activating factor,PAF) PAF 是血小板、内皮细胞、炎症细胞等产生的内源性磷脂质,是炎症反应启动与放大过程的重要递质。Ewer 等^[20]将 PAF 用于新生猪仔,产生了肠系膜上动脉血流减少、肠道缺血坏死等类似于 NEC 晚期病变的动物模型。而对于用低氧和内毒素制作的 NEC 模型,预防性的使用 PAF 拮抗剂可以减轻肠道损伤。这些实验说明 PAF 在 NEC 发病中有着重要作用。新生儿特别是早产儿由于富含 PAF 乙酰基转移酶,能大量合成 PAF。研究表明,PAF 可以通过活化肠道上皮细胞使磷脂酶 A、内皮素-1 合成增加,并可以上调 bax 的表达而诱导细胞凋亡,从而损伤肠上皮细胞、破坏细胞间连接而引起细菌移位^[3]。此外,血小板活化因子可以诱导上皮细胞产生 TLR4,激活 NF- κ B 而促发级联炎症反应^[21-22]。Soliman 等^[23]通过对 NEC 高危患儿 PAF 水平检测发现,尚未出现临床表现及影像学改变前已经有 PAF 水平的升高,且病情越重水平越高。国内学者发现早产儿 NEC 时 PAF 浓度显著高于早产儿血中 PAF 浓度^[24]。但 PAF 同样存在特异性较差的问题,在其他疾病如在新生儿重症感染、缺氧、缺血性脑病等时也会出现 PAF 水平的升高^[25]。其临床应用仍需要进一步研究。

3 肠道损伤指标

3.1 肠型脂肪酸结合蛋白 相关研究提示 NEC 发生、发展与肠道缺氧、缺血^[2]、肠道发育不成熟^[3]、微生物在肠道内异常繁殖^[4]、肠黏膜的高免疫反应等相关^[5],肠道受伤为其共同的病理改变,因此能反映肠道受损指标对于 NEC 的诊断更为特异。肠脂肪酸结合蛋白(I-FABP)是一种分子量较小的可溶性蛋白,存在于胃肠道黏膜细胞中,主要分布在小肠黏膜绒毛顶端细胞中。I-FABP 在小肠缺血早期,仅有黏膜受累时,即可因细胞通透性增加而早期释放入血,最终从尿液排出体外。血或尿中 I-FABP 水平测定有助于判断肠道缺血及黏膜损伤^[26]。Thuijls 等^[27]研究发现重症 NEC 婴儿在早期血 I-FABP 升高

明显,当临床出现轻度腹胀、大便隐血阳性等症状怀疑 NEC 时,血、尿 I-FABP 水平在发展成为重症 NEC 的患儿会明显高于诊断为其他疾病和病情稳定在 NEC I 期或 II 期的患儿。为了进一步排除尿液收集及检测过程对尿 I-FABP 结果的干扰,用尿 Cr 值进行校正,测得肠道广泛受损的 NEC 患儿尿 I-FABP:Cr 值明显高于局部受损者。推测尿 I-FABP:Cr 值和肠道病变范围与病变部位有关,值越高,提示受损范围越大,病情越重^[28]。研究发现同属脂肪酸结合蛋白家族的 L-FABP,在肠道黏膜损伤中敏感性较 I-FABP 的高^[29]。Young 等^[30]和 Evennett 等^[31]研究表明 L-FABP 在 NEC 的诊断、病情判断及预测中有较大潜在价值,但其用于临床仍需要大样本的进一步研究建立诊断值等。

3.2 粪钙卫蛋白 粪钙卫蛋白是一种急性炎症标物,来源于中性粒细胞、巨噬细胞,从粪便中测定其含量能反映肠道炎症活动情况,是一种良好的监测指标。胃肠道存在炎症或损伤时粪钙卫蛋白较其他系统炎症时高,NEC 早产儿粪钙卫蛋白较其他早产儿高 $[(288.4 \pm 49.1) \text{mg/L} \text{ vs } (98.0 \pm 60.6) \text{mg/L}, P = 0.0006]$ ^[32-33]。Thuils 等^[27]通过对 35 例临床怀疑为 NEC 的患儿粪便中钙卫蛋白的检测(其中 14 例确诊前未排便故未能检测),发现最终确诊为 NEC 的患儿其水平显著高于其他疾病的患儿。可见粪钙卫蛋白可能成为早期预测及评估 NEC 的标志,但仍需要大量研究证据^[31]。

3.3 β -葡萄糖苷(cytosolic β -glucosidase,CBG) CBG 主要分布于肠上皮细胞。NEC 动物实验发现,在肠道缺血早期,血清 CBG 浓度明显升高^[34]。国内学者通过病例对照研究发现,血清 CBG 在 NEC 早期即出现增高,且与 NEC 程度有较好相关性,提出 CBG 可能成为 NEC 早期诊断的一个敏感指标^[35]。

4 结 语

NEC 炎是新生儿时期严重威胁生命的消化系统急症,是新生儿尤其是早产儿死亡的重要原因。本病起病隐匿,症状不特异,早期诊断困难。目前仍无一项确定的技术可以早期准确判断肠管缺血程度、炎症活动情况及存活状态,但可以通过动态观察患者症状体征和特异的辅助检查,及早综合诊断和处理,预防严重后果的发生。尤其是近年研究的一些生化指标具有快速、敏感、特异等优势,有很大价值,能否通过对这些综合检测数值来达到早期诊断预测,是进一步研究方向。

参考文献:

- [1] Christensen RD, Gordon PV, Besner GE. Can we cut the incidence of necrotizing enterocolitis in half—today[J]. Fetal Pediatr Pathol, 2010, 29(4): 185-198.
- [2] 中华医学会儿科学分会新生儿学组. 中国住院新生儿流行病学调查[J]. 中国当代儿科杂志, 2009, 11(1): 15-20.
- [3] Claud EC. Neonatal necrotizing enterocolitis -Inflammation and intestinal immaturity[J]. Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem, 2009, 8(3): 248-259.
- [4] Sharma R, Tepas JJ 3rd. Microecology, intestinal epithelial barrier and necrotizing enterocolitis[J]. Pediatr Surg Int, 2010, 26(1): 11-21.
- [5] Nanthakumar N, Meng D, Goldstein AM, et al. The mechanism of excessive intestinal inflammation in necrotizing enterocolitis: an immature innate immune response[J]. PLoS One, 2011, 6(3): e17776.
- [6] Marion CH, Moss RL. Necrotizing enterocolitis[J]. Annu

- Rev Med, 2009, 60: 111-124.
- [7] Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis; treatment based on staging criteria [J]. *Pediatr Clin North Am*, 1986, 33(1): 179-201.
- [8] Coursey CA, Hollingsworth CL, Gaca AM, et al. Radiologists' agreement when using a 10-point scale to report abdominal radiographic findings of necrotizing enterocolitis in neonates and infants [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2008, 191(1): 190-197.
- [9] Najaf TA, Vachharajani NA, Warner BW, et al. Interval between clinical presentation of necrotizing enterocolitis and bowel perforation in neonates [J]. *Pediatr Surg Int*, 2010, 26(6): 607-609.
- [10] Neu J, Walker WA. Necrotizing enterocolitis [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(3): 255-264.
- [11] Coursey CA, Hollingsworth CL, Wriston C, et al. Radiographic predictors of disease severity in neonates and infants with necrotizing enterocolitis [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2009, 193(5): 1408-1413.
- [12] Epelman M, Daneman A, Navarro OM, et al. Necrotizing enterocolitis: review of state-of-the-art imaging findings with pathologic correlation [J]. *Radiographics*, 2007, 27(2): 285-305.
- [13] Faingold R, Daneman A, Tomlinson G, et al. Necrotizing enterocolitis: assessment of bowel viability with color doppler US [J]. *Radiology*, 2005, 235(2): 587-594.
- [14] Rencken IO, Sola A, al-Ali F, et al. Necrotizing enterocolitis: diagnosis with CT examination of urine after enteral administration of iodinated water-soluble contrast material [J]. *Radiology*, 1997, 205(1): 87-90.
- [15] Ververidis M, Kiely EM, Spitz L, et al. The clinical significance of thrombocytopenia in neonates with necrotizing enterocolitis [J]. *J Pediatr Surg*, 2001, 36(5): 799-803.
- [16] 焦建成, 余加林. 血小板计数与新生儿败血症预后关系分析 [J]. *重庆医学*, 2010, 39(15): 1970-1972.
- [17] Srinivasiois R, Nathan E, Doherty D, et al. Prediction of progression of definite necrotising enterocolitis to need for surgery or death in preterm neonates [J]. *Matern Fetal Neonatal Med*, 2010, 23(7): 695-700.
- [18] Parikh M, Samujh R, Kanojia RP, et al. Decision-making in surgical neonatal necrotizing enterocolitis [J]. *J Indian Assoc Pediatr Surg*, 2009, 14(3): 102-107.
- [19] Poureyrous M, Korones SB, Yang W, et al. C-reactive protein in the diagnosis, management, and prognosis of neonatal necrotizing enterocolitis [J]. *Pediatrics*, 2005, 116(5): 1064-1069.
- [20] Ewer AK, Al-Salti W, Coney AM, et al. The role of platelet activating factor in a neonatal Piglet model of necrotizing enterocolitis [J]. *Gut*, 2004, 53(2): 207-213.
- [21] Liu Y, Zhu L, Fatheree NY, et al. Changes in intestinal Toll-like receptors and cytokines precede histological injury in a rat model of necrotizing enterocolitis [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2009, 297(3): G442-450.
- [22] Borthakur A, Bhattacharyya S, Alrefai WA, et al. Platelet-activating factor-induced NF-kappaB activation and IL-8 production in intestinal epithelial cells are Bcl10-dependent [J]. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem*, 2010, 16(4): 593-603.
- [23] Soliman A, Michelsen KS, Karahashi H, et al. Platelet-activating factor induces TLR4 expression in intestinal epithelial cells; implication for the pathogenesis of necrotizing enterocolitis [J]. *PLoS One*, 2010, 5(10): e15044.
- [24] 杨红, 肖志辉, 唐风英. 坏死性小肠结肠炎早产儿血小板活化因子水平的研究 [J]. *中国小儿急救医学*, 2008, 15(1): 68-69.
- [25] 蒋思远, 曹云, 杨毅, 等. 血小板活化因子及其乙酰水解酶在新生儿感染中的变化及临床意义 [J]. *中国循证儿科杂志*, 2010, 5(2): 130-134.
- [26] Kanda T, Tsukahara A, Ueki K, et al. Diagnosis of ischemic small bowel disease by measurement of serum intestinal fatty acid-binding protein in patients with acute abdomen; a multicenter, observer-blinded validation study [J]. *J Gastroenterol*, 2011, 46(4): 492-500.
- [27] Thuijls G, Derikx JP, van Wijck K, et al. Non-invasive markers for early diagnosis and determination of the severity of necrotizing enterocolitis [J]. *Ann Surg*, 2010, 251(6): 1174-1180.
- [28] Evennett NJ, Hall NJ, Pierro A, et al. Urinary intestinal fatty acid-binding protein concentration predicts extent of disease in necrotizing enterocolitis [J]. *J Pediatr Surg*, 2010, 45(4): 735-740.
- [29] Derikx JP, Vreugdenhil AC, Van den Neucker AM, et al. A pilot study on the noninvasive evaluation of intestinal damage in celiac disease using I-FABP and L-FABP [J]. *Clin Gastroenterol*, 2009, 43(8): 727-733.
- [30] Young C, Sharma R, Handfield M, et al. Biomarkers for infants at risk for necrotizing enterocolitis; clues to prevention [J]. *Pediatr Res*, 2009, 65(5/2): 91R-97R.
- [31] Evennett N, Alexander N, Petrov M, et al. A systematic review of serologic tests in the diagnosis of necrotizing enterocolitis [J]. *J Pediatr Surg*, 2009, 44(11): 2192-2201.
- [32] Carroll D, Corfield A, Spicer R, et al. Faecal calprotectin concentrations and diagnosis of necrotising enterocolitis [J]. *Lancet*, 2003, 361(9354): 310-311.
- [33] Yang Q, Smith PB, Goldberg RN, et al. Dynamic change of fecal calprotectin in very low birth weight infants during the first month of Life [J]. *Neonatology*, 2008, 94(4): 267-271.
- [34] Immitt RA, Glew R, Collby C, et al. Serum cytosolic β -Glucosidase activity in a rat model necrotizing enterocolitis [J]. *Pediatr Res*, 2003, 54: 462-465.
- [35] 陈冬梅, 雷国锋, 彭维林. 血清 β -葡萄糖苷酶在诊断新生儿坏死性小肠结肠炎中的应用价值 [J]. *中华儿科杂志*, 2011, 49(5): 367-370.