

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2011145

标准·方案·指南

新生儿坏死性小肠结肠炎临床诊疗指南（2020）

中国医师协会新生儿科医师分会循证专业委员会

[摘要] 坏死性小肠结肠炎（NEC）是新生儿尤其是早产儿的严重胃肠道疾病，其发病率和病死率高。存活的患儿可能遗留消化系统和神经系统后遗症。因此，防治 NEC 对提高新生儿存活率及生存质量具有重大意义。该指南基于目前国内外相关研究，采用证据推荐分级评估、制定与评价方法（GRADE），制定 NEC 临床诊疗循证指南，旨在为 NEC 的诊断和防治提供证据和参考。 [中国当代儿科杂志, 2021, 23(1): 1-11]

[关键词] 坏死性小肠结肠炎；指南；新生儿

Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of neonatal necrotizing enterocolitis (2020)

Evidence-Based Medicine Group, Neonatologist Society, Chinese Medical Doctor Association (Email: Tang J, Email: tj1234753@sina.com)

Abstract: Necrotizing enterocolitis (NEC) is a devastating gastrointestinal disease of neonates, especially of preterm infants, with high morbidity and mortality. The surviving infants may have digestive tract and neurological sequelae. Therefore, the prevention and treatment of NEC are of great significance in improving survival rate and survival quality of neonates. To provide evidence-based recommendations for management of NEC, the guidelines were developed based on the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and the current domestic and overseas studies. [Chin J Contemp Pediatr, 2021, 23(1): 1-11]

Key words: Necrotizing enterocolitis; Guideline; Neonate

坏死性小肠结肠炎（necrotizing enterocolitis, NEC）是新生儿期一种严重的胃肠道疾病，也是新生儿重要的死亡原因之一，存活患儿可能遗留短肠综合征、肠狭窄及神经系统发育异常等后遗症。据报道，在新生儿重症监护室，NEC 的发病率为 2%~5%，其中极低出生体重（very low birth weight, VLBW）儿发病率为 4.5%~8.7%，病死率为 20%~30%，超低出生体重（extremely low birth weight, ELBW）儿病死率则高达 30%~50.9%^[1-3]。早期识别 NEC 临床表现、及时诊断和治疗，对降低 NEC 病死率极为重要。本指南基于目前可获取的证据制定 NEC 临床诊疗方案，为 NEC 的诊断和防治提供证据和参考。

本指南系统检索了从各数据库建库至 2020

年 8 月 1 日的相关文献，其中英文数据库包括 PubMed、EMBASE、Web of Science、The Cochrane Library；中文数据库包括中国知网、万方数据库。本指南的文献证据水平和推荐等级采用推荐分级评估、制定与评价方法（Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, GRADE），将证据质量分为“高、中、低和极低”4 个等级（表 1），推荐强度分为“强推荐”和“弱推荐”2 个等级^[4]。“强推荐”指当干预措施明确显示利大于弊或弊大于利时所作推荐；“弱推荐”指当利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当时所作推荐。

本指南（国际实践指南注册号：IPGRP-2020CN004）的目标使用者为新生儿内外科医生、

[收稿日期] 2020-11-28；[接受日期] 2020-12-09

[基金项目] 国家临床重点专科（儿科新生儿专业）建设项目（1311200003303）。

[通信作者] 唐军，女，教授，四川大学华西第二医院儿科 / 出生缺陷与相关妇科疾病教育部重点实验室，Email: tj1234753@sina.com；封志纯，男，教授，解放军总医院第七医学中心附属八一儿童医院 NICU，Email: zhjfengzc@126.com；母得志，男，教授，四川大学华西第二医院儿科 / 出生缺陷与相关妇科疾病教育部重点实验室，Email: mudz@scu.edu.cn。

护理人员等,适用人群为新生儿。

NEC定义和分期^[5]: NEC是新生儿期严重的胃肠道疾病,临床上主要表现为腹胀、呕吐、腹泻、便血,可出现休克或多器官功能衰竭,腹部

X线检查以肠壁积气为特征。NEC分期依据修正Bell-NEC分级法,分为Ⅲ期(I a、I b、II a、II b、III a、III b)。

表1 GRADE证据等级^[4]

证据等级	定义
高(A)	非常确信真实效应值接近效应估计值
中(B)	对效应估计值有中等程度的信心:真实效应值有可能接近效应估计值,但仍存在两者大不相同的可能性
低(C)	对效应估计值的确信程度有限:真实效应值可能与效应估计值大不相同
极低(D)	对效应估计值几乎没有信心:真实效应值很可能与效应估计值大不相同

1 NEC的预防

推荐意见1:推荐有早产风险的母亲产前应用糖皮质激素(A级证据,强推荐)。

推荐意见2:推荐早产儿延迟结扎脐带(B级证据,强推荐)。

推荐意见3:推荐使用布洛芬关闭早产儿合并血流动力学改变的动脉导管未闭(hemodynamically significant patent ductus arteriosus, hsPDA)(B级证据,强推荐)。

推荐意见4:推荐避免ELBW儿持续较低的血氧饱和度(B级证据,强推荐)。

推荐意见5:不推荐母亲哺乳期补充益生菌预防早产儿NEC(C级证据,弱推荐)。

推荐意见6:不推荐常规添加益生菌预防NEC(B级证据,弱推荐)。

推荐意见7:不推荐常规添加乳铁蛋白预防NEC(C级证据,弱推荐)。

推荐意见8:不推荐使用免疫球蛋白预防NEC(C级证据,强推荐)。

产前使用糖皮质激素可促进胎肺成熟,减少新生儿呼吸窘迫综合征(respiratory distress syndrome, RDS)的发生。2019年欧洲早产儿RDS防治指南推荐,对于所有孕周<34周有可能发生早产风险的孕妇,产前给予1个疗程糖皮质激素^[6]。一项Cochrane系统评价显示,具有早产风险的产妇产前使用糖皮质激素可减少早产儿RDS的发生,同时还降低了NEC的发生风险^[7]。

欧洲围产医学会^[6]和美国妇产科医师学会^[8]均推荐对不需要窒息复苏的新生儿延迟至少30~

60s结扎脐带。研究发现,延迟结扎脐带可增加新生儿血容量,增加肠黏膜血供,减少肠黏膜缺血缺氧性损伤,从而降低早产儿NEC的发生率^[9-10]。

在VLBW儿中,动脉导管未闭(patent ductus arteriosus, PDA)发病率为30%,仅30%PDA在生后10d内自行关闭,而合并hsPDA则难以自行关闭^[11]。因hsPDA可能存在大量左向右分流,可引起肺水肿及肠道供血不足,从而导致早产儿NEC、支气管肺发育不良等严重合并症。2020年中国《早产儿支气管肺发育不良临床管理专家共识》推荐,对于合并hsPDA患儿采用环氧化酶抑制剂进行药物关闭^[12]。吲哚美辛是最早用于关闭PDA的环氧化酶抑制剂,但吲哚美辛可能导致流向多个器官的血流减少,引起肾功能损伤、胃肠出血或穿孔、血小板功能改变和脑血流障碍等^[13]。布洛芬是另一种环氧化酶抑制剂,其胃肠道及脑血流动力学副作用较吲哚美辛发生率低。一项Cochrane系统评价比较了吲哚美辛和布洛芬治疗早产儿PDA的作用,发现口服布洛芬不仅可有效关闭PDA,还可降低早产儿发生NEC的风险^[14]。对乙酰氨基酚也是常用的环氧化酶抑制剂。系统评价显示,对乙酰氨基酚45~60mg/(kg·d),持续2~7d可有效关闭PDA,且肠道出血及肾脏损伤发生率比布洛芬更低^[15],但该剂量远高于新生儿镇痛和发热的推荐剂量。有研究认为,大剂量使用对乙酰氨基酚超过2d可能导致患儿肝衰竭^[16]。而且,分层分析发现,早期使用对乙酰氨基酚对超早产儿关闭PDA的初始成功率(27%)明显低于布洛芬(48%)^[17]。因此,目前临床上仍多使用布洛芬关闭早产儿hsPDA。

关于ELBW儿的适宜血氧饱和度尚有争议。研究发现,低血氧饱和度(85%~89%)与较高的血氧饱和度(91%~95%)相比,可减少需要治疗的早产儿视网膜病(retinopathy of prematurity, ROP);但两者在患儿脑瘫、失明发生率及纠正胎龄18~24月龄时的病死率方面无明显差异;相比血氧饱和度91%~95%组,低血氧饱和度组患儿在新生儿期的病死率及严重NEC的发生风险更高^[18]。因此,推荐避免ELBW儿持续较低的血氧饱和度。

有研究发现,母亲口服益生菌可通过乳汁分泌改变早产儿肠道微生物群,还可增加乳汁中的转化生长因子和IgA的含量,增强早产儿肠道免疫功能^[19]。但Cochrane系统评价显示,母亲哺乳期给予益生菌并未降低NEC发生率及严重程度^[20]。因此不推荐母亲补充益生菌预防早产儿NEC。

肠道微生态失调,益生菌的破坏和潜在致病菌的过度生长是早产儿NEC发生的重要原因^[21-22]。研究发现,母乳喂养婴儿的肠道微生物群中富含双歧杆菌和乳酸菌^[23],而配方奶喂养婴儿肠道内更容易定植大肠杆菌、艰难梭菌等非益生菌^[24]。多个研究及系统评价发现,益生菌可降低早产儿NEC、败血症发生率及新生儿病死率^[25-28]。2020年欧洲儿科胃肠肝病和营养学会推荐在安全的情况下,给予早产儿双歧杆菌等益生菌可降低早产儿发生NEC的风险^[29]。但一项多中心随机对照研究(randomized controlled trial, RCT; $n=1\ 315$)发现,早期给予双歧杆菌(BBG-001)并未降低早产儿NEC和败血症的发生风险^[30]。迄今益生菌应用于NEC预防的最佳菌株、剂量和给药时间尚无一致意见。有研究发现益生菌菌株也可引起败血症^[31-34]。因此益生菌用于早产儿NEC预防的作用还需进一步研究。

乳铁蛋白是一种铁结合糖蛋白,它不仅参与铁转运,还具有抗菌、抗氧化、抗炎、免疫调节等功能,被认为是一种很好的营养物质^[35]。多中心随机对照研究及Cochrane系统评价发现,肠内喂养添加乳铁蛋白可降低晚发型败血症发生率,但住院时间、NEC发生率、病死率并无差异^[36-37]。因此,乳铁蛋白对NEC有无预防作用还需要更多高质量研究的证据。

口服免疫球蛋白对胃肠道黏膜有保护作用,抑制促炎因子的释放可对抗胃肠道感染,可能会

预防NEC的发生。但关于口服免疫球蛋白对NEC预防的研究报道不一致。有研究发现,口服IgA或IgG可降低早产儿NEC的发生率^[38]。但多中心双盲RCT及Cochrane系统评价显示,口服免疫球蛋白并不能降低NEC发生率及严重程度^[39-40]。也有研究认为静脉补充免疫球蛋白可增加早产儿免疫力,可能会降低NEC发生风险^[41]。但2020年一项Cochrane系统评价结果显示,静脉预防性使用免疫球蛋白并不能减少早产儿NEC的发生率^[42]。故不推荐使用免疫球蛋白用于预防早产儿NEC。

2 预防NEC的喂养策略

2.1 乳类选择

推荐意见1:推荐首选亲母母乳喂养,当其不足或缺乏时,使用捐赠人乳替代(B级证据,强推荐)。

推荐意见2:在亲母母乳或捐赠人乳不足或缺乏情况下,推荐使用标准配方奶,不推荐常规使用水解蛋白配方奶(C级,弱推荐)。

母乳含有多种糖蛋白、免疫球蛋白、溶菌酶等抗微生物活性物质,有助于新生儿抵抗微生物感染。世界卫生组织(World Health Organization, WHO)及新生儿喂养指南中均推荐首选亲母母乳喂养^[43]。一项前瞻性研究发现,相比早产儿配方奶喂养,亲母母乳喂养可降低早产儿NEC发生风险($OR=0.62$, $95\%CI: 0.51\sim0.77$)^[44]。早产儿母亲可能出现泌乳激活延迟,导致产后14d内泌乳量不足^[45]。当亲母母乳不足时,推荐使用捐赠人乳。一项Cochrane系统评价显示,配方奶喂养的早产儿发生NEC风险为捐赠人乳喂养婴儿的1.87倍^[46]。因此,推荐首选亲母母乳喂养,当其不足或缺乏时,使用捐赠人乳替代。

在缺乏亲母母乳或捐赠人乳时,有研究者认为水解蛋白配方奶分子量小,能较好促进胃排空、肠转运及小肠酶活性,可减少早产儿肠道并发症的发生^[47]。但新近一项Cochrane系统评价显示,相比标准配方奶喂养,水解蛋白配方奶喂养并不减少早产儿发生NEC的风险,且水解蛋白喂养组的体重增长速度较慢^[48]。

2.2 母乳强化剂的使用

推荐意见1:推荐按个体化原则添加母乳强化

剂(human milk fortifier, HMF)(B级证据,强推荐)。

推荐意见2:推荐根据可获得性,选择人乳或牛乳来源的HMF(B级证据,强推荐)。

HMF包含了多种营养素,在母乳中添加HMF可满足早产儿的生长发育需求,减少宫外发育迟缓。《早产儿母乳强化剂使用专家共识》建议,出生体重<1800g的早产儿,母乳喂养量达50~80 mL/(kg·d)时开始在母乳中添加HMF^[49]。《早产儿喂养不耐受临床诊疗指南(2020)》指出,添加HMF不会增加早产儿喂养不耐受(feeding intolerance, FI)的风险,推荐按个体化原则添加HMF^[50]。Cochrane系统评价显示,HMF可增加体重、身长、头围的增长速度,且不会增加NEC的风险^[51]。故推荐按照个体化原则添加HMF。

HMF多来源于巴氏消毒的人乳及牛乳。关于人乳来源或牛乳来源的HMF对早产儿NEC发生率是否有影响,尚无统一结论。有研究发现,使用牛乳来源的HMF早产儿发生NEC的风险较高^[52]。但一项Cochrane系统评价显示,牛乳来源和人乳来源的HMF对于新生儿NEC及严重程度发生的风险、体重增长及病死率无明显差异^[53]。故推荐根据可获得性,选择人乳或牛乳来源的HMF。

2.3 喂养方式

推荐意见1:推荐早期微量喂养(C级证据,强推荐)。

推荐意见2:推荐根据患儿耐受度,按个体化原则进行积极喂养加量(B级证据,强推荐)。

推荐意见3:推荐间断性喂养(B级证据,强推荐)。

推荐意见4:不推荐常规监测早产儿胃残余量(B级证据,弱推荐)。

《中国新生儿营养支持临床应用指南》^[54]及加拿大的《极低出生体重儿喂养指南》^[43]均推荐早期微量喂养促进肠道成熟。研究发现,给予VLBW儿10~20 mL/(kg·d)的初始微量喂养,持续3~7d,可降低NEC的发生率^[55]。但两项RCT发现,初始积极喂养[≥30 mL/(kg·d)]可缩短VLBW儿达到全胃肠内喂养时间而不增加NEC的发生率^[56-57]。目前对于早期微量喂养还是积极喂养尚有争议,需更大样本的高质量研究提供证据。

关于奶量增加速度尚无统一结论。《美国极低出生体质量儿坏死性小肠结肠炎管理指南》推荐

VLBW儿奶量增加速度为15~35 mL/(kg·d)^[58]。2019年一项大样本RCT($n=2804$)研究发现,相比加奶速度为18 mL/(kg·d),加奶速度为30 mL/(kg·d)的VLBW儿NEC的发生率并未增加^[59]。一项Cochrane系统评价显示,相比奶量缓慢增加[15~20 mL/(kg·d)],奶量快速增加[30~40 mL/(kg·d)]并不增加VLBW儿NEC的发生率,且还能提前1~5d达到全肠道喂养,而缓慢增加喂养量还可能增加侵袭性感染的风险^[60]。故推荐根据患儿耐受度、喂养速度采用个体化原则积极进行喂养加量。

间断性喂养是指间隔2~3h喂养15~30min,而持续喂养是指连续20~24h持续泵奶喂养。系统评价研究发现,两种喂养方式喂养的新生儿NEC发生风险无明显差异^[61-62]。但持续喂养方式达到全肠道喂养的时间较间断性喂养更长,还可能导致婴儿胃肠道激素紊乱和生长抑制^[63]。故仅在早产儿不能耐受间断喂养时考虑采用持续泵奶喂养。

NEC早期可表现为胃残余量增多。通过发现胃残余量或残余液颜色的改变有助于NEC的早期诊断,因此一些NICU把监测早产儿胃残余量作为常规^[64]。新近一项RCT研究发现,没有进行常规监测胃残余量组患儿的喂养增加速度明显增快、腹胀次数减少、住院时间缩短,且不增加NEC的发生率^[65]。Cochrane系统评价也显示,常规监测胃残余量并不降低早产儿NEC发生率,且增加了喂养中断的风险^[66]。故不推荐常规监测早产儿胃残余量。

3 NEC的诊断

推荐意见1:推荐临床疑似NEC患儿行腹部X线检查(C级证据,强推荐)。

推荐意见2:推荐超声检查用于动态观察腹部体征改变(C级证据,强推荐)。

推荐意见3:推荐监测血常规、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、降钙素原(procalcitonin, PCT)、白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)及血气分析(C级证据,强推荐)。

推荐意见4:推荐疑似肠穿孔伴腹水患儿行诊断性腹腔穿刺(C级证据,强推荐)。

推荐意见5:推荐近红外光谱(near-infrared spectroscopy, NIRS)监测肠道氧合(C级证据,弱

推荐)。

推荐意见6: 不推荐常规检测粪钙卫蛋白(C级证据, 弱推荐)。

腹部X线片作为NEC的诊断标准之一, 具有较高的特异度, 但灵敏度较低。NEC患儿腹部X线片可出现肠腔扩张、肠袢固定、肠壁积气、门静脉积气、腹腔积液、气腹等征象。检测结果受胎龄及体重影响。一项观察性研究发现, NEC II期及以上足月患儿的腹部X线片均可检测出肠壁积气, 但在胎龄 ≤ 26 周者检出率仅29%。同样, 门脉积气在足月儿中的检出率也明显高于胎龄 ≤ 26 周的患儿(47% vs 10%)^[67]。因此, 对X线检测阴性的早产儿必须密切结合临床并辅以其他检测手段。

床旁腹部超声检查(abdominal ultrasonography, AUS)因其无创、无辐射、可床旁动态监测等特点, 已在临床逐渐开展应用。2017年国际新生儿联盟会议提出将AUS作为NEC诊断的重要影像学诊断标准之一^[68]。AUS可很好显示肠壁回声、肠蠕动、肠壁血流灌注、肠壁积气、腹腔积液、游离气体等征象, 灵敏度、特异度分别达70%及80%^[69]。研究显示AUS在判断肠坏死(76.9% vs 38.5%)、肠穿孔(61.5% vs 15.4%)的灵敏度均高于X线检查^[70]。

CRP、PCT、IL-6是非特异性炎症指标, 在NEC III期患儿均明显高于II期及I期患儿^[71-72]。CRP持续增高是NEC患儿需要手术治疗的高危因素^[73]。中性粒细胞减少($<2 \times 10^9/L$)、杆状核增多(比例 >0.2)、血小板减少($<50 \times 10^9/L$)、血气分析提示酸中毒($pH < 7.25$)多见于病情进展的NEC患儿, 与NEC患儿预后不良有关^[74-75]。因此, 当疑似NEC时应动态监测血常规、CRP、PCT、IL-6、血气分析, 有利于病情变化的评估。

诊断性腹腔穿刺是明确NEC肠道坏死及穿孔的重要手段之一。研究发现腹腔穿刺液细菌培养阳性, 提示肠道坏死的可能^[76]。外观混浊、白细胞增多的腹膜液多提示肠穿孔的可能^[76]。2016年中国《新生儿坏死性小肠结肠炎外科手术治疗专家共识》指出, 腹腔穿刺发现胆汁、粪汁或血性腹水是手术探查的指征^[77]。因此, 推荐疑似肠穿孔伴腹水患儿行诊断性腹腔穿刺。

NIRS是一种无创检测技术, 可监测局部组织氧合及血流动力学情况。一项前瞻性队列研究发

现, NEC早产儿肠道氧饱和度明显降低, 并显示腹部NIRS监测可作为早产儿NEC早期诊断和指导治疗的有效工具^[78]。在ELBW儿中, 肠道氧饱和度 $<30\%$ 的患儿发生NEC的风险明显增高^[79]。但现有研究纳入样本量较少, 还需要多中心RCT来证实NIRS在NEC诊断中的作用。

钙卫蛋白主要来自中性粒细胞, 具有直接抗病原微生物的作用, 存在于各种体液和粪便中, 粪钙卫蛋白的浓度大约是血浆钙卫蛋白的6倍。粪钙卫蛋白对炎性肠病具有很高的阳性预测价值及灵敏度, 已被美国胃肠病学会推荐为炎性肠病的重要辅助诊断指标之一^[80]。一项系统评价显示, NEC患儿粪钙卫蛋白的水平明显升高^[81]。但另有研究发现正常早产儿生后第1周粪钙卫蛋白水平较高, 且生后5周内粪钙卫蛋白水平个体间差异大, 因此粪钙卫蛋白在NEC早期诊断中的价值有限^[82-83]。

4 NEC 内科常规治疗

推荐意见1: 推荐对疑似及确诊NEC患儿禁食(D级证据, 强推荐)。

推荐意见2: 推荐对疑似及确诊NEC患儿进行胃肠减压(D级证据, 强推荐)。

推荐意见3: 推荐对疑似及确诊NEC患儿可经验性使用广谱抗生素(C级证据, 强推荐)。

禁食是NEC治疗的关键措施之一, 停止喂养可减轻肠道内容物对肠道的压力。关于NEC患儿禁食时间尚有争议, 多推荐禁食时间为7~10 d^[5,84]。但有研究认为禁食 <7 d并不增加NEC复发、肠道狭窄及病死率^[84-86]。

胃肠减压可促进肠道休息, 多推荐NEC患儿早期胃肠减压^[5,58,87], 但对胃肠减压持续时间尚无明确界定。推荐肠麻痹缓解, 且腹部摄片不再显示肠壁积气后停止胃肠减压^[88]。目前对禁食及胃肠减压的证据来源等级较低, 禁食和胃肠减压的持续时间还需要更多高质量证据支持。

据报道, 30%~40%的NEC患儿可合并败血症^[89-90], 在NEC患儿的血液及腹膜液中可分离出大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、梭状芽孢杆菌、金黄色葡萄球菌、肠球菌等病原体^[91]。故推荐对疑似及确诊NEC患儿常规使用抗生素。抗生素的选择应覆盖新生儿败血症常见病原菌。国内报道NEC

抗生素选择以甲硝唑、碳青霉烯类、头孢类居多^[92]。

对 NEC 患儿血培养或腹水培养阳性病例的病原菌分析发现, G⁻ 杆菌以大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌等为主。G⁺ 球菌以凝固酶阴性葡萄球菌、屎肠球菌、粪肠球菌为主。药敏试验提示 G⁻ 杆菌对碳青霉烯类的敏感性为 80%, G⁺ 球菌对万古霉素的敏感性为 100%^[88-89]。关于抗生素疗程尚无统一意见, 多推荐 7~14 d^[91]。

既往报道, 加用甲硝唑抗厌氧菌治疗 NEC 具有更好的疗效^[93]。但一项多中心队列研究显示, 加用甲硝唑治疗组与对照组相比, 患儿病死率、肠道并发症发生率并无差异^[94]。我国单中心研究报道结果与之一致^[95]。因此, 是否加用甲硝唑抗厌氧菌治疗 NEC 尚无定论, 需进一步研究以明确。

5 NEC 外科手术治疗

推荐意见 1: 推荐外科手术绝对指征: 肠穿孔 (C 级证据, 强推荐)。

推荐意见 2: 推荐外科手术相对指征: 内科保守治疗无效或病情进展 (C 级证据, 弱推荐)。

推荐意见 3: 推荐具有手术指征且能耐受手术的 NEC 患儿, 首选剖腹探查术, 仅对无法耐受剖腹探查术的患儿考虑选用腹腔引流术 (C 级证据, 弱推荐)。

大约 30%~50% 的 NEC 患儿需要外科手术干预^[96]。新生儿科医生应及时识别外科手术指征, 为患儿争取最佳治疗时机以改善预后。虽然对 NEC 外科手术指征尚有争议, 但多个研究及我国《新生儿坏死性小肠结肠炎外科手术治疗专家共识》均认为肠穿孔是外科手术的绝对指征^[77,97-98]。当肠穿孔在 X 线检查气腹征象不明显时应结合 AUS 检查结果^[95], 必要时行诊断性腹腔穿刺检查。

当患儿出现腹胀、便血加重, 体格检查发现腹部包块、低血压, 实验室检查提示粒细胞减少、血小板减少、CRP 或 PCT 升高、酸碱平衡紊乱、电解质紊乱, 腹部影像学检查提示腹水、固定肠袢、肠蠕动减少或消失等时, 提示内科保守治疗无效或病情进展, 需要考虑手术治疗^[71,97]。

NEC 主要手术方式包括剖腹探查术及腹腔引流术。剖腹探查术主要是切除坏死肠管, 而腹腔引流术创伤更小。虽然有 RCT 研究或 Meta 分析

均显示两种手术方式在 NEC 病死率方面无明显差异^[99-101], 但有研究发现单纯采用腹腔引流可能导致更多 NEC 患儿遗留肠狭窄等并发症, 降低了存活率^[102-104]。因此对能耐受剖腹探查术患儿推荐选用剖腹探查术, 仅对无法耐受剖腹探查术的患儿考虑选用腹腔引流术。

6 NEC 患儿重启喂养策略

推荐意见 1: 推荐 NEC 患儿重启喂养首选人乳 (D 级证据, 强推荐)。

推荐意见 2: 推荐若人乳缺乏或不足, 采用标准配方奶, 不能耐受时, 可选用深度水解蛋白配方奶 (D 级证据, 弱推荐)。

目前关于 NEC 患儿重启肠内喂养的研究少。重启喂养时推荐首选人乳喂养, 初始喂养量 <20 mL/(kg·d), 根据患儿情况, 可按照 10~20 mL/(kg·d) 的速度增加喂养量^[105]。

因水解蛋白配方奶的分子小、渗透压低, 肠道吸收更好^[106], 较多临床医师在 NEC 患儿重启喂养时选择水解蛋白配方奶^[107]。但一项 RCT 发现, 含整蛋白的标准配方奶和水解蛋白配方奶在肠道吸收方面并无差异, 且整蛋白对于促进肠道代偿更有效^[108]。因此推荐, 若人乳缺乏或不足, 采用标准配方奶喂养。当患儿不能耐受标准配方奶时, 可选用深度水解蛋白配方奶^[105,109]。

7 小结

NEC 是新生儿严重疾病, 积极预防、早期识别及规范治疗是减少 NEC 发生、提高 NEC 患儿存活率及改善其预后的关键。本指南基于现有国内外文献报道, 根据 GRADE 方法进行证据分级, 并经同行专家认真讨论后形成, 为临床工作者提供参考。本指南的推荐意见汇总见表 2。

本文共有 30 条推荐意见, 其中 A1 级 1 条 (3%), B1 级 8 条 (27%), B2 级 2 条 (7%), C1 级 8 条 (27%), C2 级 7 条 (23%), D1 级 3 条 (10%), D2 级 1 条 (3%)。高等级证据较少, 这可能与 NEC 是新生儿危重症, RCT 开展较困难有关。该指南呈现的是现有可获得的最佳证据, 拟 3 年更新一次。

表 2 NEC 诊疗指南建议

推荐项目	推荐意见	证据等级
NEC 的预防	· 推荐有早产风险的母亲产前应用糖皮质激素	A1
	· 推荐早产儿延迟结扎脐带	B1
	· 推荐使用布洛芬关闭早产儿合并血流动力学改变的动脉导管未闭	B1
	· 推荐避免超低出生体重儿持续较低的血氧饱和度	B1
	· 不推荐母亲哺乳期补充益生菌预防早产儿 NEC	C2
	· 不推荐常规添加益生菌预防 NEC	B2
	· 不推荐常规添加乳铁蛋白预防 NEC	C2
	· 不推荐使用免疫球蛋白预防 NEC	C1
预防 NEC 的喂养策略	· 推荐首选亲母乳母乳喂养, 当其不足或缺乏时, 使用捐赠人乳替代	B1
	· 在亲母乳或捐赠人乳不足或缺乏情况下, 推荐使用标准配方奶, 不推荐常规使用水解蛋白配方奶	C2
	· 推荐按个体化原则添加母乳强化剂	B1
	· 推荐根据可获得性, 选择人乳或牛乳来源的母乳强化剂	B1
	· 推荐早期微量喂养	C1
	· 推荐根据患儿耐受度, 按个体化原则积极进行喂养加量	B1
	· 推荐间断性喂养	B1
	· 不推荐常规监测早产儿胃残余量	B2
NEC 的诊断	· 推荐临床疑似 NEC 患儿行腹部 X 线检查	C1
	· 推荐超声检查用于动态观察腹部体征改变	C1
	· 推荐监测血常规、C 反应蛋白、降钙素原、白细胞介素 6、血气分析	C1
	· 推荐疑似肠穿孔伴腹水患儿行诊断性腹腔穿刺	C1
	· 推荐近红外光谱监测肠道氧合	C2
	· 不推荐常规检测粪钙卫蛋白	C2
NEC 内科常规治疗	· 推荐对疑似及确诊 NEC 患儿禁食	D1
	· 推荐对疑似及确诊 NEC 患儿进行胃肠减压	D1
	· 推荐对疑似及确诊 NEC 患儿可经验性使用广谱抗生素	C1
NEC 外科手术	· 推荐外科手术绝对指征: 肠穿孔	C1
	· 推荐外科手术相对指征: 内科保守治疗无效或病情进展	C2
	· 推荐具有手术指征且能耐受手术的 NEC 患儿, 首选剖腹探查术, 仅对无法耐受剖腹探查术的患儿考虑选用腹腔引流术	C2
NEC 患儿重启喂养策略	· 推荐 NEC 患儿重启喂养首选人乳	D1
	· 推荐若人乳缺乏或不足, 采用标准配方奶, 不能耐受时, 可选用深度水解蛋白配方奶	D2

注: “证据等级”中 A、B、C、D 分别表示高、中、低、极低质量证据, 1、2 分别表示强推荐和弱推荐。[NEC] 坏死性小肠结肠炎。

执笔人: 黄兰、熊涛、唐军、封志纯、母得志

本指南编写专家委员会(排名不分先后): 北京大学第三医院(童笑梅、邢燕)、北京市朝阳区妇幼保健院(刘敬)、北京儿童医院(黑明燕)、重庆医科大学附属儿童医院(王建辉)、成都市妇女儿童中心医院(巨容)、复旦大学附属儿科医院(陈超)、福建省厦门市妇幼保健院(林新祝)、福建省泉州市人民医院(张玲玲)、广东省妇幼保健院(杨洁)、广东省人民医院(何少茹)、广东省中山市人民医院(杨秀芳)、甘肃省妇幼

保健院(毛宝宏、易彬)、广西壮族自治区妇幼保健院(郭小芳)、广州市妇女儿童医疗中心(周伟)、贵州省妇幼保健院(刘玲)、哈尔滨医科大学第一医院(王竹颖)、河北省儿童医院(马莉)、黑龙江省医院(孙清梅)、华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院(刘汉楚、肖晗)、湖北省妇幼保健院(夏世文)、佳木斯大学附属第一医院(孟庆云)、江苏省徐州市儿童医院(卢国增)、昆明市儿童医院(李杨方)、南京医科大学附属儿童医院(周晓玉)、南京市妇幼保健院(韩树萍)、南京鼓楼医院集团宿迁市人民医

院(朱娟)、内蒙古医科大学附属医院(梅花)、首都儿科研究所附属儿童医院(李莉、胡晓明)、山西省儿童医院(刘克战)、山东大学齐鲁医院(卢宪梅)、山东省青岛市妇女儿童医院(刘秀香)、上海市儿童医院(裘刚)、上海交通大学医学院附属新华医院(何振娟)、深圳市妇幼保健院(杨传忠)、石家庄白求恩国际和平医院(刘芳)、四川大学华西第二医院(黄兰、熊涛、唐军、母得志)、四川大学华西医院(吴杨)、四川省自贡市妇幼保健院(邓刚)、天津医科大学附属医院(郑军)、西安交通大学第一附属医院(刘俐)、西北妇女儿童医院(李占魁)、西南医科大学附属医院(康兰)、浙江大学医学院附属儿童医院(俞惠民、陈正)、新疆医科大学第一附属医院(李明霞)、银川市第一人民医院(陈彦香)、郑州大学第一附属医院(程秀永)、中国人民解放军第三〇二医院(张雪峰)、中国人民解放军总医院第七医学中心八一儿童医院(封志纯)、中南大学湘雅医院(岳少杰)。

特别志谢:衷心感谢四川大学华西医院中国循证医学中心李幼平教授在指南设计、证据分析及指南写作中给予的支持和帮助。

利益冲突声明:所有作者均声明不存在利益冲突;不存在商业利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] Jiang SY, Yan WL, Li SJ, et al. Mortality and morbidity in infants <34 weeks' gestation in 25 NICUs in China: a prospective cohort study[J]. *Front Pediatr*, 2020, 8: 33.
- [2] Eaton S, Rees CM, Hall NJ. Current research on the epidemiology, pathogenesis, and management of necrotizing enterocolitis[J]. *Neonatology*, 2017, 111(4): 423-430.
- [3] Jones IH, Hall NJ. Contemporary outcomes for infants with necrotizing enterocolitis - a systematic review[J]. *J Pediatr*, 2020, 220: 86-92.e3.
- [4] Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence[J]. *J Clin Epidemiol*, 2011, 64(4): 401-406.
- [5] 邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕.实用新生儿学[M].5版.北京:人民卫生出版社,2019:632-639.
- [6] Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, et al. European consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome - 2019 update[J]. *Neonatology*, 2019, 115(4): 432-450.
- [7] Roberts D, Brown J, Medley N, et al. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 3(3): CD004454.
- [8] Committee on Obstetric Practice. Committee opinion No. 684: delayed umbilical cord clamping after birth[J]. *Obstet Gynecol*, 2017, 129(1): e5-e10.
- [9] Garg BD, Kabra NS, Bansal A. Role of delayed cord clamping in prevention of necrotizing enterocolitis in preterm neonates: a systematic review[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2019, 32(1): 164-172.
- [10] Rabe H, Gyte GM, Díaz-Rossello JL, et al. Effect of timing of umbilical cord clamping and other strategies to influence placental transfusion at preterm birth on maternal and infant outcomes[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 9(9): CD003248.
- [11] Lemons JA, Bauer CR, Oh W, et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, January 1995 through December 1996. NICHD Neonatal Research Network[J]. *Pediatrics*, 2001, 107(1): E1.
- [12] 中华医学会儿科学分会新生儿学组.早产儿支气管肺发育不良临床管理专家共识[J].*中华儿科杂志*, 2020, 58(5): 358-365.
- [13] Edwards AD, Wyatt JS, Richardson C, et al. Effects of indomethacin on cerebral haemodynamics in very preterm infants[J]. *Lancet*, 1990, 335(8704): 1491-1495.
- [14] 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*, 2020, 2(2): CD003481.
- [15] Ohlsson A, Shah PS. Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight infants[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 1(1): CD010061.
- [16] Leonis MA, Alonso EM, Im K, et al. Chronic acetaminophen exposure in pediatric acute liver failure[J]. *Pediatrics*, 2013, 131(3): e740-e746.
- [17] Liebowitz M, Kaempf J, Erdevé O, et al. Comparative effectiveness of drugs used to constrict the patent ductus arteriosus: a secondary analysis of the PDA-TOLERATE trial (NCT01958320)[J]. *J Perinatol*, 2019, 39(5): 599-607.
- [18] Askie LM, Darlow BA, Finer N, et al. Association between oxygen saturation targeting and death or disability in extremely preterm infants in the neonatal oxygenation prospective meta-analysis collaboration[J]. *JAMA*, 2018, 319(21): 2190-2201.
- [19] Benor S, Marom R, Ben Tov A, et al. Probiotic supplementation in mothers of very low birth weight infants[J]. *Am J Perinatol*, 2014, 31(6): 497-504.
- [20] Grev J, Berg M, Soll R. Maternal probiotic supplementation for prevention of morbidity and mortality in preterm infants[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 12(12): CD012519.
- [21] Warner BB, Deych E, Zhou YJ, et al. Gut bacteria dysbiosis and necrotizing enterocolitis in very low birthweight infants: a prospective case-control study[J]. *Lancet*, 2016, 387(10031): 1928-1936.
- [22] Pammi M, Cope J, Tarr PI, et al. Intestinal dysbiosis in preterm infants preceding necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Microbiome*, 2017, 5(1): 31.

- [23] Savage JH, Lee-Sarwar KA, Sordillo JE, et al. Diet during pregnancy and infancy and the infant intestinal microbiome[J]. *J Pediatr*, 2018, 203: 47-54.e4.
- [24] Penders J, Thijs C, Vink C, et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy[J]. *Pediatrics*, 2006, 118(2): 511-521.
- [25] Gray KD, Messina JA, Cortina C, et al. Probiotic use and safety in the neonatal intensive care unit: a matched cohort study[J]. *J Pediatr*, 2020, 222: 59-64.e1.
- [26] Robertson C, Savva GM, Clapuci R, et al. Incidence of necrotizing enterocolitis before and after introducing routine prophylactic *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* probiotics[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2020, 105(4): 380-386.
- [27] Xiong T, Maheshwari A, Neu J, et al. An overview of systematic reviews of randomized-controlled trials for preventing necrotizing enterocolitis in preterm infants[J]. *Neonatology*, 2020, 117(1): 46-56.
- [28] Jiao X, Fu MD, Wang YY, et al. *Bifidobacterium* and *lactobacillus* for preventing necrotizing enterocolitis in very-low-birth-weight preterm infants: a systematic review and meta-analysis[J]. *World J Pediatr*, 2020, 16(2): 135-142.
- [29] van den Akker CHP, van Goudoever JB, Shamir R, et al. Probiotics and preterm infants: a position paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition and the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition Working Group for Probiotics and Prebiotics[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2020, 70(5): 664-680.
- [30] Costeloe K, Hardy P, Juszcak E, et al. *Bifidobacterium breve* BBG-001 in very preterm infants: a randomised controlled phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2016, 387(10019): 649-660.
- [31] Celis Castañeda LA, Morales Camacho WJ, Durán Ochoa NM. Sepsis due to *Lactobacillus reuteri* in an extreme preterm newborn: case report[J]. *Arch Argent Pediatr*, 2019, 117(5): e509-e513.
- [32] Dani C, Coviello CC, Corsini II, et al. *Lactobacillus* sepsis and probiotic therapy in newborns: two new cases and literature review[J]. *AJP Rep*, 2016, 6(1): e25-e29.
- [33] Roy U, Jessani LG, Rudramurthy SM, et al. Seven cases of *Saccharomyces* fungaemia related to use of probiotics[J]. *Mycoses*, 2017, 60(6): 375-380.
- [34] Esaiassen E, Cavanagh P, Hjerde E, et al. *Bifidobacterium longum* subspecies infantis bacteremia in 3 extremely preterm infants receiving probiotics[J]. *Emerg Infect Dis*, 2016, 22(9): 1664-1666.
- [35] Venkatesh M, Abrams S. Can lactoferrin prevent neonatal sepsis and necrotizing enterocolitis?[J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2009, 7(5): 515-525.
- [36] Tamow-Mordi WO, Abdel-Latif ME, Martin A, et al. The effect of lactoferrin supplementation on death or major morbidity in very low birthweight infants (LIFT): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial[J]. *Lancet Child Adolesc Health*, 2020, 4(6): 444-454.
- [37] Pammi M, Suresh G. Enteral lactoferrin supplementation for prevention of sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 3(3): CD007137.
- [38] Eibl MM, Wolf HM, Fűrnkranz H, et al. Prevention of necrotizing enterocolitis in low-birth-weight infants by IgA-IgG feeding[J]. *N Engl J Med*, 1988, 319(1): 1-7.
- [39] Lawrence G, Tudehope D, Baumann K, et al. Enteral human IgG for prevention of necrotising enterocolitis: a placebo-controlled, randomised trial[J]. *Lancet*, 2001, 357(9274): 2090-2094.
- [40] Foster JP, Seth R, Cole MJ. Oral immunoglobulin for preventing necrotizing enterocolitis in preterm and low birth weight neonates[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 4(4): CD001816.
- [41] Conway SP, Ng PC, Howel D, et al. Prophylactic intravenous immunoglobulin in pre-term infants: a controlled trial[J]. *Vox Sang*, 1990, 59(1): 6-11.
- [42] Ohlsson A, Lacy JB. Intravenous immunoglobulin for preventing infection in preterm and/or low birth weight infants[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 1(1): CD000361.
- [43] Dutta S, Singh B, Chessell L, et al. Guidelines for feeding very low birth weight infants[J]. *Nutrients*, 2015, 7(1): 423-442.
- [44] Sisk PM, Lovelady CA, Dillard RG, et al. Early human milk feeding is associated with a lower risk of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants[J]. *J Perinatol*, 2007, 27(7): 428-433.
- [45] Patel AL, Meier PP, Canvasser J. Strategies to increase the use of mother's own milk for infants at risk of necrotizing enterocolitis[J]. *Pediatr Res*, 2020, 88(Suppl 1): 21-24.
- [46] 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, 6(6): CD002971.
- [47] Mihatsch WA, Högel J, Pohlandt F. Hydrolysed protein accelerates the gastrointestinal transport of formula in preterm infants[J]. *Acta Paediatr*, 2001, 90(2): 196-198.
- [48] Ng DHC, Klassen JR, Embleton ND, et al. Protein hydrolysate versus standard formula for preterm infants[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 7(7): CD012412.
- [49] 早产儿母乳强化剂使用专家共识工作组, 中华新生儿科杂志编辑委员会. 早产儿母乳强化剂使用专家共识[J]. *中华新生儿科杂志*, 2019, 34(5): 321-328.
- [50] 中国医师协会新生儿科医师分会循证专业委员会. 早产儿喂养不耐受临床诊疗指南(2020)[J]. *中国当代儿科杂志*, 2020, 22(10): 1047-1055.
- [51] Brown JV, Embleton ND, Harding JE, et al. Multi-nutrient fortification of human milk for preterm infants[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016(5): CD000343.
- [52] Lucas A, Boscardin J, Abrams SA. Preterm infants fed cow's milk-derived fortifier had adverse outcomes despite a base diet of only mother's own milk[J]. *Breastfeed Med*, 2020, 15(5): 297-303.
- [53] Premkumar MH, Pammi M, Suresh G. Human milk-derived fortifier versus bovine milk-derived fortifier for prevention of mortality and morbidity in preterm neonates[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019(11): CD013145.
- [54] 中华医学会肠外肠内营养学分会儿科协作组, 中华医学会儿科学分会新生儿学组, 中华医学会儿科外科学分会新生儿学组. 中国新生儿营养支持临床应用指南[J]. *临床儿科杂志*, 2013, 31(12): 1177-1182.
- [55] Jasani B, Patole S. Standardized feeding regimen for reducing

- necrotizing enterocolitis in preterm infants: an updated systematic review[J]. *J Perinatol*, 2017, 37(7): 827-833.
- [56] Modi M, Ramji S, Jain A, et al. Early aggressive enteral feeding in neonates weighing 750-1250 grams: a randomized controlled trial[J]. *Indian Pediatr*, 2019, 56(4): 294-298.
- [57] Nangia S, Vadivel V, Thukral A, et al. Early total enteral feeding versus conventional enteral feeding in stable very-low-birth-weight infants: a randomised controlled trial[J]. *Neonatology*, 2019, 115(3): 256-262.
- [58] 陈小慧, 余章斌, 李亚琴, 等. 美国极低出生体质量儿坏死性小肠结肠炎管理指南[J]. *实用儿科临床杂志*, 2012, 27(14): 1134-1136.
- [59] Dorling J, Abbott J, Berrington J, et al. Controlled trial of two incremental milk-feeding rates in preterm infants[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(15): 1434-1443.
- [60] Oddie SJ, Young L, Mcguire W. Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 8(8): CD001241.
- [61] Premji SS, Chessell L. Continuous nasogastric milk feeding versus intermittent bolus milk feeding for premature infants less than 1500 grams[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011, 2011(11): CD001819.
- [62] Wang Y, Zhu W, Luo BR. Continuous feeding versus intermittent bolus feeding for premature infants with low birth weight: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2020, 74(5): 775-783.
- [63] Marik PE. Feeding critically ill patients the right 'whey': thinking outside of the box. A personal view[J]. *Ann Intensive Care*, 2015, 5(1): 51.
- [64] Gregory KE, Connolly TC. Enteral feeding practices in the NICU: results from a 2009 neonatal enteral feeding survey[J]. *Adv Neonatal Care*, 2012, 12(1): 46-55.
- [65] Parker LA, Weaver M, Murgas Torrazza RJ, et al. Effect of gastric residual evaluation on enteral intake in extremely preterm infants: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Pediatr*, 2019, 173(6): 534-543.
- [66] Abiramalatha T, Thanigainathan S, Ninan B. Routine monitoring of gastric residual for prevention of necrotising enterocolitis in preterm infants[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 7(7): CD012937.
- [67] Sharma R, Hudak ML, Tepas JJ 3rd, et al. Impact of gestational age on the clinical presentation and surgical outcome of necrotizing enterocolitis[J]. *J Perinatol*, 2006, 26(6): 342-347.
- [68] van Druten J, Khashu M, Chan SS, et al. Abdominal ultrasound should become part of standard care for early diagnosis and management of necrotising enterocolitis: a narrative review[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2019, 104(5): F551-F559.
- [69] Janssen Lok M, Miyake H, Hock A, et al. Value of abdominal ultrasound in management of necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Pediatr Surg Int*, 2018, 34(6): 589-612.
- [70] Tracy SA, Lazow SP, Castro-Aragon IM, et al. Is abdominal sonography a useful adjunct to abdominal radiography in evaluating neonates with suspected necrotizing enterocolitis?[J]. *J Am Coll Surg*, 2020, 230(6): 903-911.e2.
- [71] 汪莉, 倪申旺, 朱克然, 等. C-反应蛋白、降钙素原在新生儿坏死性小肠结肠炎患儿的水平变化及临床意义[J]. *中国当代儿科杂志*, 2018, 20(10): 825-830.
- [72] Wisgrill L, Weinhandl A, Unterasinger L, et al. Interleukin-6 serum levels predict surgical intervention in infants with necrotizing enterocolitis[J]. *J Pediatr Surg*, 2019, 54(3): 449-454.
- [73] Duci M, Fascetti-Leon F, Erculiani M, et al. Neonatal independent predictors of severe NEC[J]. *Pediatr Surg Int*, 2018, 34(6): 663-669.
- [74] Tepas JJ 3rd, Sharma R, Leaphart CL, et al. Timing of surgical intervention in necrotizing enterocolitis can be determined by trajectory of metabolic derangement[J]. *J Pediatr Surg*, 2010, 45(2): 310-313.
- [75] Christensen RD, Yoder BA, Baer VL, et al. Early-onset neutropenia in small-for-gestational-age infants[J]. *Pediatrics*, 2015, 136(5): e1259-e1267.
- [76] Kosloske AM, Goldthorn JF. Paracentesis as an aid to the diagnosis of intestinal gangrene: experience in 50 infants and children[J]. *Arch Surg*, 1982, 117(5): 571-575.
- [77] 中华医学会小儿外科分会新生儿外科学组. 新生儿坏死性小肠结肠炎外科手术治疗专家共识[J]. *中华小儿外科杂志*, 2016, 37(10): 724-728.
- [78] 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.
- [79] Palleri E, Wackernagel D, Wester T, et al. Low splanchnic oxygenation and risk for necrotizing enterocolitis in extremely preterm newborns[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2020, 71(3): 401-406.
- [80] Colombel JF, Shin A, Gibson PR. Aga clinical practice update on functional gastrointestinal symptoms in patients with inflammatory bowel disease: expert review[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2019, 17(3): 380-390.e1.
- [81] Pergialiotis V, Konstantopoulos P, Karampetsou N, et al. Calprotectin levels in necrotizing enterocolitis: a systematic review of the literature[J]. *Inflamm Res*, 2016, 65(11): 847-852.
- [82] van Zoonen AGJF, Hulzebos CV, Muller Kobold AC, et al. Serial fecal calprotectin in the prediction of necrotizing enterocolitis in preterm neonates[J]. *J Pediatr Surg*, 2019, 54(3): 455-459.
- [83] Shores DR, Fundora J, Go M, et al. Normative values for circulating intestinal fatty acid binding protein and calprotectin across gestational ages[J]. *BMC Pediatr*, 2020, 20(1): 250.
- [84] Neu J, Walker WA. Necrotizing enterocolitis[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(3): 255-264.
- [85] Arbra CA, Oprisan A, Wilson DA, et al. Time to reintroduction of feeding in infants with nonsurgical necrotizing enterocolitis[J]. *J Pediatr Surg*, 2018, 53(6): 1187-1191.
- [86] Patel EU, Wilson DA, Brennan EA, et al. Earlier re-initiation of enteral feeding after necrotizing enterocolitis decreases recurrence or stricture: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Perinatol*, 2020, 40(11): 1679-1687.
- [87] Hock AM, Chen Y, Miyake H, et al. Initiation of enteral feeding after necrotizing enterocolitis[J]. *Eur J Pediatr Surg*, 2018,

- 28(1): 44-50.
- [88] Kim JH. Necrotizing enterocolitis:treatment[EB/OL]. [2020-11-20]. https://www.uptodate.com/contents/neonatal-necrotizing-enterocolitis-management?search=necrotizing%20enterocolitis&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3.
- [89] Bizzarro MJ, Ehrenkranz RA, Gallagher PG. Concurrent bloodstream infections in infants with necrotizing enterocolitis[J]. *J Pediatr*, 2014, 164(1): 61-66.
- [90] 章虎, 尚鲲, 陈尚勤. 新生儿坏死性小肠结肠炎细菌学分析[J]. *中国新生儿科杂志*, 2015, 30(5): 355-357.
- [91] Brook I. Microbiology and management of neonatal necrotizing enterocolitis[J]. *Am J Perinatol*, 2008, 25(2): 111-118.
- [92] 唐书庆, 朱丽, 张蓉, 等. 新生儿坏死性小肠结肠炎 623 例临床特点分析[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2019, 34(15): 1171-1175.
- [93] Vermeylen D, De Laet MH, Pardou A, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis: from reduction of mortality to reduction of morbidity[J]. *Acta Anaesthesiol Belg*, 1985, 36(3): 153-159.
- [94] Autmizguine J, Hornik CP, Benjamin DK, et al. Anaerobic antimicrobial therapy after necrotizing enterocolitis in VLBW infants[J]. *Pediatrics*, 2015, 135(1): e117-e125.
- [95] Luo LJ, Li X, Yang KD, et al. Broad-spectrum antibiotic plus metronidazole may not prevent the deterioration of necrotizing enterocolitis from stage II to III in full-term and near-term infants: a propensity score-matched cohort study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(42): e1862.
- [96] Carr BD, Gadepalli SK. Does surgical management alter outcome in necrotizing enterocolitis?[J]. *Clin Perinatol*, 2019, 46(1): 89-100.
- [97] Munaco AJ, Veenstra MA, Brownie E, et al. Timing of optimal surgical intervention for neonates with necrotizing enterocolitis[J]. *Am Surg*, 2015, 81(5): 438-443.
- [98] De Bernardo G, Sordino D, De Chiara C, et al. Management of NEC: surgical treatment and role of traditional X-ray versus ultrasound imaging, experience of a single centre[J]. *Curr Pediatr Rev*, 2019, 15(2): 125-130.
- [99] van Heesewijk AE, Rush ML, Schmidt B, et al. Agreement between study designs: a systematic review comparing observational studies and randomized trials of surgical treatments for necrotizing enterocolitis[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2020, 33(12): 1965-1973.
- [100] Rao SC, Basani L, Simmer K, et al. Peritoneal drainage versus laparotomy as initial surgical treatment for perforated necrotizing enterocolitis or spontaneous intestinal perforation in preterm low birth weight infants[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011(6): CD006182.
- [101] Rees CM, Eaton S, Kiely EM, et al. Peritoneal drainage or laparotomy for neonatal bowel perforation? A randomized controlled trial[J]. *Ann Surg*, 2008, 248(1): 44-51.
- [102] Federici S, DE Biagi L, Straziuso S, et al. Multicenter retrospective study on management and outcome of newborns affected by surgical necrotizing enterocolitis[J]. *Minerva Chir*, 2017, 72(3): 183-187.
- [103] 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.
- [104] Rakshashbuvankar A, Rao S, Minutillo C, et al. Peritoneal drainage versus laparotomy for perforated necrotizing enterocolitis or spontaneous intestinal perforation: a retrospective cohort study[J]. *J Paediatr Child Health*, 2012, 48(3): 228-234.
- [105] Christian VJ, Polzin E, Welak S. Nutrition management of necrotizing enterocolitis[J]. *Nutr Clin Pract*, 2018, 33(4): 476-482.
- [106] Embleton ND, Zalewski SP. How to feed a baby recovering from necrotizing enterocolitis when maternal milk is not available[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2017, 102(6): F543-F546.
- [107] Lapillonne A, Matar M, Adleff A, et al. Use of extensively hydrolysed formula for refeeding neonates postnecrotizing enterocolitis: a nationwide survey-based, cross-sectional study[J]. *BMJ Open*, 2016, 6(7): e008613.
- [108] Vanderhoof JA, Young RJ. Hydrolyzed versus nonhydrolyzed protein diet in short bowel syndrome in children[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2004, 38(1): 107.
- [109] 中华医学会小儿外科学分会新生儿学组. 新生儿坏死性小肠结肠炎小肠造瘘术后临床治疗专家共识[J]. *中华小儿外科杂志*, 2016, 37(8): 563-567.

(本文编辑: 邓芳明)