论著·“肠道疾病新视界”重点号

新生儿坏死性小肠结肠炎显著增加败血症风险并恶化临床结局:一项1∶1匹配的病例-对照研究

刘媛媛,冯 伟,侯金平,姜一诺,王 佚 重庆医科大学附属儿童医院普外新生儿外科,儿童少年健康与疾病国家临床医学研究中心,儿童发育疾病研究教育部重点实验室,结构性出生缺陷与器官修复重建重庆市重点实验室,重庆

[**摘要**] **目的** 新生儿坏死性小肠结肠炎(neonatal necrotizing enterocolitis,NEC)是新生儿尤其是早产儿的主要死亡原因,败血症是NEC发病后常见且严重的并发症。本研究旨在评估NEC患者中败血症的发病特点,并探讨败血症与NEC临床结局之间的联系。**方法** 本研究为病例-对照研究,共纳入178例2022年4月至2023年12月在重庆医科大学附属儿童医院普外新生儿外科诊断为NEC的患者,并按出生体质量、胎龄及性别1∶1匹配178例非NEC对照患者,根据是否出现败血症进行分组,采用单因素分析和逐步较正的多因素Logistic回归分析研究影响败血症发病的危险因素,并进一步分析败血症对NEC患者临床结局的影响。**结果** NEC组较对照组母亲妊娠年龄较大(P<0.001),且合并先天性心脏病概率更高(P=0.002)。在356名患者中,共有120名败血症患者,单因素分析结果显示,胎龄较低、出生体质量较轻、5分钟Apgar评分≤7分以及NEC与败血症的发病潜在相关(P均<0.05)。单因素Logistic回归分析提示,NEC为败血症的危险因素(OR=2.042,95%CI:1.307~3.213,P=0.002)。逐步较正的多因素Logistic回归分析显示,在调整胎龄、出生体质量和5分钟Apgar评分后,NEC仍显著增加败血症出现的风险(OR=2.141,95%CI:1.345~3.436,P=0.001)。在NEC患者中,合并败血症的患者手术率显著高于未合并败血症者(52.70% *vs* 14.42%,P<0.001),死亡率亦显著升高(22.97% *vs* 6.73%,P=0.002)。**结论** NEC显著增加败血症的发病风险并使患者面临更严峻的临床结局,提示NEC患者可能需要加强败血症的早期识别与监测,以改善其临床结局。

[**关键词**] 新生儿坏死性小肠结肠炎;新生儿败血症;病例-对照研究;临床结局
[**中图法分类号**] R181.32;R631.3;R725.746 [**文献标志码**] A

Neonatal necrotizing enterocolitis significantly increases sepsis risk and worsens clinical outcomes: a 1∶1 matched case-control study

LIU Yuanyuan, FENG Wei, HOU Jinping, JIANG Yinuo, WANG Yi Department of General & Neonatal Surgery, National Clinical Research Center for Children and Adolescents' Health and Diseases, Key Laboratory of Child Development and Disorders of Ministry of Education, Chongqing Key Laboratory of Structural Birth Defects and Reconstruction, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, China

[**Abstract**] **Objective** Neonatal necrotizing enterocolitis(NEC) is a leading cause of death in neonates, especially in preterm infants. Sepsis is a common and severe complication after NEC onset. This study aims to evaluate the characteristics of sepsis development in NEC patients and to explore the association between sepsis and clinical outcomes of NEC. **Methods** This case-control study enrolled 178 neonates diagnosed with NEC admitted in our hospital from April 2022 to December 2023, who were matched 1∶1 with

[**基金项目**] 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心临床医学研究一般项目(NCRCCHD-2022-GP-03)
[**通信作者**] 王 佚,E-mail:wy757311@Hotmail.com

2097-0927/Copyright © 2026, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)
引用格式:刘媛媛,冯伟,侯金平,等. 新生儿坏死性小肠结肠炎显著增加败血症风险并恶化临床结局:一项1∶1匹配的病例-对照研究[J]. 陆军军医大学学报,2026,48(13):1818-1826. DOI:10.16016/j.2097-0927.202601025.

Citation:LIU Y Y, FENG W, HOU J P, *et al*. Neonatal necrotizing enterocolitis significantly increases sepsis risk and worsens clinical outcomes: a 1∶1 matched case-control study[J]. J Army Med Univ, 2026, 48(13):1818-1826. DOI:10.16016/j.2097-0927.202601025.

178 non-NEC controls by birth weight, gestational age, and sex. All neonates were grouped according to the presence or absence of sepsis. Univariate analysis and stepwise-adjusted multivariate logistic regression were used to analyze risk factors for sepsis. The impact of sepsis on clinical outcomes in NEC patients was analyzed. **Results** The NEC group exhibited significantly older maternal gestational age(P<0.001) and a higher prevalence of congenital heart disease(P<0.02) compared with the control group. Among the 356 neonates, 120 developed sepsis. Univariate analysis indicated that younger gestational age, lower birth weight, 5-minute Apgar score≤7, and NEC were potentially associated with sepsis(all P<0.05). Univariate logistic regression analysis showed that NEC was a risk factor for sepsis(OR=2.042, 95%CI: 1.307 to 3.213, P=0.002). Stepwise-adjusted multivariate logistic regression analysis showed that after adjusting for gestational age, birth weight, and 5-min Apgar score, NEC remained a significant risk factor for sepsis(OR=2.141, 95%CI: 1.345 to 3.436, P=0.001). Among the NEC neonates, those with sepsis had a significantly higher surgical rate(52.70% *vs* 14.42%, P<0.001) and an increased mortality rate(22.97% *vs* 6.73%, P=0.002) than those without sepsis. **Conclusion** NEC significantly increases the risk of sepsis and leads to more adverse clinical outcomes. These findings suggest that NEC patients may require enhanced early identification and monitoring of sepsis to improve their clinical outcomes.

[**Key words**] neonatal necrotizing enterocolitis; neonatal sepsis; case-control study; clinical outcomes

Supported by the General Project of National Clinical Research Center for Children Health and Diseases(NCRCCHD-2022-GP-03). Corresponding author: WANG Yi, E-mail: wy757311@Hotmail.com

新生儿坏死性小肠结肠炎(neonatal necrotizing enterocolitis,NEC)是早产儿最重要的致病与致死因素之一,其主要临床表现为腹胀、便血等,由于其常缺乏特异性临床表现使得其早期诊断困难[1]。NEC的致病因素尚未完全明确,现在普遍观点认为其发生是早产儿肠道发育未成熟、肠道菌群失衡、肠道缺血、黏膜屏障破坏、机体异常免疫激活和喂养不当共同作用的结果[2-3]。随着NEC的进展,患者常常面临肠道功能障碍、坏死、穿孔和严重感染,最终导致全身多器官功能衰竭[4]。尽管对于NEC的治疗方式已经逐渐个体化及精准化,但NEC仍然是儿童医疗保健系统中一个棘手的问题。

败血症是严重威胁新生儿的危急重症,病死率高,随着研究的深入,其不良影响也逐渐显现,包括导致患者出现坏死性小肠结肠炎、真菌感染、支气管肺发育不良以及死亡[5]。与此同时,败血症是NEC患者中最常见且最具破坏性的严重感染性并发症,现有研究指出,严重的NEC患者(Bell Ⅲ期)几乎会面临败血症[6-7]。NEC患者在肠道黏膜损伤的情况下,肠道内菌群异位进入血液从而导致产生NEC相关的败血症。败血症的产生亦会导致机体的炎症反应从而加重病变肠道的损伤,最终增加NEC不良结局出现的风险。NEC与败血症之间的病理生理相互作用产生协同效应推动病情恶化,给患者及其家庭带来沉重的打击。

本研究为病例-对照研究,旨在评估本中心NEC患者中败血症的发病率及其相关影响因素,并进一步分析NEC患者合并败血症后的临床结局。该研究有助于理解NEC与败血症之间的关联,从而更好地为这一高危人群进行临床干预并优化诊疗策略。

1 对象与方法

1.1 研究对象

本研究为1∶1匹配的病例-对照研究,纳入2022年4月至2023年12月在重庆医科大学附属儿童医院普外新生儿外科诊断为NEC的患者。本研究经重庆医科大学附属儿童医院伦理委员会批准[(2023)年伦审(研)第(1)号]。

NEC组纳入标准:①根据临床表现及影像学检查确诊为NEC;②具备完整的随访数据。排除标准:①存在继发NEC风险的先天性消化道畸形,如先天性巨结肠、先天性肠闭锁等;②排除NEC诊断前已发生败血症者;③先天性免疫功能缺陷者;④临床资料不完整者。

对照组纳入标准:同时间段内同病区且具备完整的随访数据。排除标准:①入院前已发生败血症者;②确诊或高度怀疑NEC者;③临床资料不完整者。

1.2 研究指标

收集符合纳入标准患者的临床资料。①基线资料:性别、胎龄、出生体质量、5分钟Apgar评分、是否为小于胎龄儿;②母亲妊娠与分娩情况:母亲妊娠年龄、是否为试管婴儿、是否为多胎妊娠、分娩方式、有无胎膜早破、胎儿窘迫、羊水胎粪污染、妊娠期肝内胆汁淤积、妊娠期高血压、妊娠期糖尿病以及产前是否使用

糖皮质激素;③合并畸形:先天性心脏病。

1.3 诊断标准

NEC的诊断标准符合2020年版《新生儿坏死性小肠结肠炎临床诊疗指南》中的相关标准[8],以下情况至少满足1个临床表现和1个影像学检查结果。①临床表现:胆汁性胃内容物或呕吐物、腹胀、隐血或鲜血便(无肛裂)。②影像学表现:肠壁积气、门静脉积气或腹腔积气。

新生儿败血症的诊断参考2024年版《新生儿败血症诊断与治疗专家共识》中的相关标准[9]。临床败血症诊断为有异常临床表现,并且同时满足下列条件中的任何一项:①血液非特异性检查≥2项阳性;②脑脊液检查为化脓性脑膜炎改变;③血液中检出致病菌DNA。确诊标准为有临床表现且血培养或脑脊液(或其他无菌腔液)培养为阳性。

1.4 统计学分析

在双侧检验水准α=0.05下,针对主要影响因素进行事后统计把握度计算,其检验效能1-β均>0.80,符合统计学要求。

所有资料采用R 4.5.1进行分析处理。对于正态分布的计量资料以$\bar{x}\pm s$表示,组间比较采用独立样本t检验,计数资料以频数(%)表示,采用χ^2检验或Fisher's检验。考虑到胎龄与出生体质量存在明显的临床分层意义,为提高结果的临床可解释性,本研究在风险因素分析中将胎龄和出生体质量按临床分层后纳入比较及回归模型[10]。采用多因素Logistic回归分析评估NEC与败血症发病风险的独立关联。首先建立仅包含NEC的单变量模型,随后将单因素分析统计结果中可能影响患者败血症发病的指标(P<0.05)逐步纳入多变量模型,得到NEC与败血症发病风险校正后的OR和95%CI。P<0.05表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 NEC组患者母亲年龄更高且合并先天性心脏病概率更大

本研究共纳入178例NEC患者,并按出生体质量、胎龄及性别1∶1匹配178例同时间段内同病区的非NEC且诊断前未出现败血症的患者,形成总计356例患者的研究队列。基线资料显示(表1),NEC组较对照组合并先天性心脏病的比例更高(46.63% *vs* 30.34%,P=0.002),且NEC组患者母亲妊娠年龄高于非NEC组[(34.75±4.87)岁 *vs* (32.91±3.72)岁,P<0.001]。其余变量差异均不具有统计学意义。

2.2 患者的围产期状况较差与败血症的发病潜在相关

新生儿败血症发病风险的单因素分析结果显示(表2),队列中共有120名患者出现败血症,占全队列的33.71%。与未发生败血症组的患者相比,败血症组患者的胎龄分布更偏向低胎龄组(P=0.005),出生体质量分布更偏向低体质量组(P<0.001),5分钟Apgar评分≤7分的占比更高(38.66% *vs* 26.27%,P=0.015),小于胎龄儿的比例更高(68.33% *vs* 54.24%,P=0.012)。尤为重要的是,本研究的核心暴露因素NEC在败血症组中的比例显著更高(61.67% *vs* 44.07%,P=0.002)。其余变量在2组间差异不具有统计学意义。

2.3 NEC是新生儿败血症发病的独立危险因素

对回归模型中的自变量进行了多重共线性检验,自变量的方差膨胀因子范围为1.005~2.315,均低于经验临界值10,且容差均>0.441。因此,自变量之间不存在显著的多重共线性问题,模型设定较为合理。

单因素Logistic回归分析结果提示,未进行调整时NEC可显著增加败血症的发病风险(β=0.714,SE=0.229 01,OR=2.042,95%CI:1.307~3.213,Z=3.117,P=0.002)。在对回归模型仅进行胎龄调整后发现,NEC与败血症之间的关联仍然具有统计学意义(OR=2.236,95%CI:1.414~3.566,P=0.001),且胎龄≥37周与败血症风险显著呈负相关(OR=0.119,95%CI:0.023~0.481,P=0.005)。进一步将患者出生体质量作为协变量纳入回归分析后,结果显示NEC仍为败血症的独立危险因素(OR=2.139,95%CI:1.346~3.427,P=0.001),出生体质量≥2 500 g与败血症风险降低相关(OR=0.200,95%CI:0.045~0.810,P=0.027),胎龄在模型中不再显著。将出生后5分钟Apgar评分作为协变量纳入时,NEC与败血症的关联依然显著(OR=2.141,95%CI:1.345~3.436,P=0.001),出生体质量在模型中不再显著。该研究结果提示,NEC为败血症的独立危险因素,而出生体质量、胎龄及5分钟Apgar评分在校正后不再具有统计学意义(表3)。

2.4 NEC合并败血症患者的临床结局更为严峻

在NEC患者亚组中,对NEC患者是否合并败血症的临床结局进行分析发现(表4),在178例NEC患者中,败血症组的手术率显著高于非败血症组(52.70% *vs* 14.42%,P<0.001),此外,败血症组的死亡率亦明显高于非败血症组(22.97% *vs* 6.73%,P=0.002)。这一结果表明,败血症不仅在NEC患者中发病率较高,且与更差的临床结局密切相关。

表1 纳入研究患者的基线特征[例(%),$\bar{x}\pm s$]

Table 1 Baseline characteristics of the included neonates [n(%), $\bar{x}\pm s$]

Variables	Total(n=356)	Non-NEC(n=178)	NEC(n=178)	χ^2/t	P
Gestational age/weeks				3.602	0.465
<28	22(6.18)	12(6.74)	10(5.62)		
28 to <32	95(26.68)	45(25.28)	50(28.09)		
32 to <34	62(17.42)	33(18.54)	29(16.29)		
34 to <37	144(40.45)	76(42.70)	68(38.20)		
≥37	33(9.27)	12(6.74)	21(11.80)		
Gender				0.105	0.829
Female	145(40.73)	74(41.57)	71(39.89)		
Male	211(59.27)	104(58.43)	107(60.11)		
Test tube baby				0.636	0.524
No	311(87.36)	158(88.76)	153(85.96)		
Yes	45(12.64)	20(11.24)	25(14.04)		
5-min Apgar score				0.119	0.818
>7	247(69.58)	125(70.22)	122(68.93)		
≤7	108(30.42)	53(29.78)	55(31.07)		
Vaginal delivery				2.457	0.150
No	74(20.79)	43(24.16)	31(17.42)		
Yes	282(79.21)	135(75.84)	147(82.58)		
PROM				0.629	0.497
No	241(67.70)	124(69.66)	117(65.73)		
Yes	115(32.30)	54(30.34)	61(34.27)		
Multiple pregnancies				2.119	0.190
No	300(84.27)	155(87.08)	145(81.46)		
Yes	56(15.73)	23(12.92)	33(18.54)		
Fetal distress				0.130	0.857
No	322(90.45)	160(89.89)	162(91.01)		
Yes	34(9.55)	18(10.11)	16(8.99)		
Maternal age/years	33.83±4.42	32.91±3.72	34.75±4.87	4.018	<0.001
MSAF				0.715	0.527
No	332(93.26)	168(94.38)	164(92.13)		
Yes	24(6.74)	10(5.62)	14(7.87)		
ICP				0.285	0.722
No	321(90.17)	162(91.01)	159(89.33)		
Yes	35(9.83)	16(8.99)	19(10.67)		
SGA				3.762	0.067
No	146(41.01)	82(46.07)	64(35.96)		
Yes	210(58.99)	96(53.93)	114(64.04)		
Antenatal steroid exposure				0.071	0.894
No	70(19.66)	36(20.22)	34(19.10)		
Yes	286(80.34)	142(79.78)	144(80.90)		
GH				0.028	1.000
No	315(88.48)	158(88.76)	157(88.20)		
Yes	41(11.52)	20(11.24)	21(11.80)		
Birth weight/g				1.427	0.706
<1 000	29(8.15)	12(6.74)	17(9.55)		
1 000 to <1 500	69(19.38)	37(20.79)	32(17.98)		
1 500 to <2 500	201(56.46)	99(55.62)	102(57.30)		
≥2 500	57(16.01)	30(16.85)	27(15.17)		
GDM				2.111	0.183
No	264(74.16)	138(77.53)	126(70.79)		
Yes	92(25.84)	40(22.47)	52(29.21)		
CHD				9.979	0.002
No	219(61.52)	124(69.66)	95(53.37)		
Yes	137(38.48)	54(30.34)	83(46.63)		

NEC: neonatal necrotizing enterocolitis; PROM: premature rupture of membranes; MSAF: meconium-stained amniotic fluid; ICP: intrahepatic cholestasis of pregnancy; SGA: small for gestational age; GH: gestational hypertension; GDM: gestational diabetes mellitus; CHD: congenital heart disease

表2 败血症发病风险的单因素分析[例(%),$\bar{x}\pm s$]

Table 2 Univariate analysis of risk factors for the development of sepsis [n(%), $\bar{x}\pm s$]

Variables	Total(n=356)	Non-sepsis(n=236)	Sepsis(n=120)	χ^2/t	P
Gestational age/weeks				14.585	0.005
<28	22(6.18)	13(5.51)	9(7.50)		
28 to <32	95(26.68)	56(23.73)	39(32.50)		
32 to <34	62(17.42)	36(15.25)	26(21.67)		
34 to <37	144(40.45)	101(42.80)	43(35.83)		
≥37	33(9.27)	30(12.71)	3(2.50)		
Gender				1.798	0.210
Female	145(40.73)	102(43.22)	43(35.83)		
Male	211(59.27)	134(56.78)	77(64.17)		
Test tube baby				0.913	0.399
No	311(87.36)	209(88.56)	102(85.00)		
Yes	45(12.64)	27(11.44)	18(15.00)		
5-min Apgar score				6.227	0.015
>7	247(69.58)	174(73.73)	73(61.34)		
≤7	108(30.42)	62(26.27)	46(38.66)		
Vaginal delivery				0.323	0.583
No	74(20.79)	47(19.92)	27(22.50)		
Yes	282(79.21)	189(80.08)	93(77.50)		
PROM				2.235	0.151
No	241(67.70)	166(70.34)	75(62.50)		
Yes	115(32.30)	70(29.66)	45(37.50)		
Multiple pregnancies				2.489	0.125
No	300(84.27)	204(86.44)	96(80.00)		
Yes	56(15.73)	32(13.56)	24(20.00)		
Fetal distress				0.881	0.446
No	322(90.45)	211(89.41)	111(92.50)		
Yes	34(9.55)	25(10.59)	9(7.50)		
Maternal age/years	33.83±4.42	34.01±4.39	33.47±4.52	1.097	0.274
MSAF				0.873	0.383
No	332(93.26)	218(92.37)	114(95.00)		
Yes	24(6.74)	18(7.63)	6(5.00)		
ICP				2.045	0.189
No	321(90.17)	209(88.56)	112(93.33)		
Yes	35(9.83)	27(11.44)	8(6.67)		
SGA				6.534	0.012
No	146(41.01)	108(45.76)	38(31.67)		
Yes	210(58.99)	128(54.24)	82(68.33)		
Antenatal steroid exposure				0.460	0.573
No	70(19.66)	44(18.64)	26(21.67)		
Yes	286(80.34)	192(81.36)	94(78.33)		
GH				0.409	0.600
No	315(88.48)	207(87.71)	108(90.00)		
Yes	41(11.52)	29(12.29)	12(10.00)		
Birth weight/g				18.322	<0.001
<1 000	29(8.15)	15(6.36)	14(11.67)		
1 000 to <1 500	69(19.38)	41(17.37)	28(23.33)		
1 500 to <2 500	201(56.46)	129(54.66)	72(60.00)		
≥2 500	57(16.01)	51(21.61)	6(5.00)		
GDM				1.055	0.310
No	264(74.16)	171(72.46)	93(77.50)		
Yes	92(25.84)	65(27.54)	27(22.50)		
CHD				0.036	0.908
No	219(61.52)	146(61.90)	73(60.80)		
Yes	137(38.48)	90(38.10)	47(39.20)		
NEC				9.855	0.002
No	178(50.00)	132(55.93)	46(38.33)		
Yes	178(50.00)	104(44.07)	74(61.67)		

PROM: premature rupture of membranes; MSAF: meconium-stained amniotic fluid; ICP: intrahepatic cholestasis of pregnancy; SGA: small for gestational age; GH: gestational hypertension; GDM: gestational diabetes mellitus; NEC: neonatal necrotizing enterocolitis

表3 败血症发病风险的逐步校正多因素Logistic回归分析

Table 3 Stepwise-adjusted multivariate logistic regression analysis of risk factors for sepsis development

	Variables	β	*SE*	*OR*	95%*CI*	*Z*	*P*
Model 1	NEC	0.805	0.235 54	2.236	1.414—3.566	3.417	0.001
	Gestational age/weeks						
	<28						
	28 to <32	−0.053	0.490 94	0.948	0.364—2.546	−0.108	0.914
	32 to <34	0.033	0.514 19	1.034	0.379—2.897	0.064	0.949
	34 to <37	−0.519	0.479 61	0.595	0.233—1.565	−1.082	0.279
	≥37	−2.125	0.755 01	0.119	0.023—0.481	−2.815	0.005
Model 2	NEC	0.760	0.238 05	2.139	1.346—3.427	3.194	0.001
	Gestational age/weeks						
	<28						
	28 to <32	0.166	0.548 95	1.181	0.405—3.569	0.302	0.762
	32 to <34	0.397	0.633 97	1.487	0.432—5.276	0.626	0.532
	34 to <37	0.041	0.637 98	1.041	0.300—3.724	0.063	0.949
	≥37	−1.015	0.910 68	0.362	0.054—2.047	−1.115	0.265
	Birth weight/g						
	<1 000						
	1 000 to <1 500	−0.319	0.496 91	0.727	0.269—1.923	−0.642	0.521
	1 500 to <2 500	−0.492	0.538 72	0.611	0.208—1.753	−0.913	0.361
	≥2 500	−1.610	0.730 20	0.200	0.045—0.810	−2.206	0.027
Model 3	NEC	0.761	0.238 79	2.141	1.345—3.436	3.189	0.001
	Gestational age/weeks						
	<28						
	28 to <32	0.128	0.551 10	1.137	0.388—3.440	0.232	0.816
	32 to <34	0.379	0.636 12	1.461	0.422—5.201	0.596	0.551
	34 to <37	0.054	0.640 08	1.055	0.303—3.791	0.084	0.933
	≥37	−0.994	0.913 80	0.370	0.055—2.105	−1.088	0.277
	Birth weight/g						
	<1 000						
	1 000 to <1 500	−0.228	0.503 57	0.796	0.292—2.137	−0.452	0.651
	1 500 to <2 500	−0.353	0.551 25	0.703	0.234—2.066	−0.640	0.522
	≥2 500	−1.444	0.743 27	0.236	0.055—1.013	−1.943	0.052
	5-min Apgar score ≤7	0.307	0.260 33	1.359	0.812—2.259	1.179	0.238

表4 NEC合并败血症患者的临床结局分析[例(%)]

Table 4 Clinical outcomes of NEC patients complicated with sepsis [*n*(%)]

Clinical outcomes	Total(*n*=178)	Non-sepsis(*n*=104)	Sepsis(*n*=74)	χ^2	*P*
Surgery				29.978	<0.001
No	124(69.66)	89(85.58)	35(47.30)		
Yes	54(30.34)	15(14.42)	39(52.70)		
Mortality				9.778	0.002
No	154(86.52)	97(93.27)	57(77.03)		
Yes	24(13.48)	7(6.73)	17(22.97)		

3 讨论

3.1 NEC是新生儿败血症发病的独立危险因素

本研究为1∶1病例-对照研究,在研究设计中,通过匹配胎龄、出生体质量及性别以控制主要围产期混杂因素,并使用多因素Logistic回归逐步校正胎龄分层、出生体质量分层及5分钟Apgar评分等潜在影响因素来研究NEC与败血症之间的联系。本研究结果表明,无论在单变量分析还是逐步校正了胎龄、低出生体质量、5分钟Apgar评分等因素的多变量回归分析中,NEC的暴露均与败血症发病风险增加强相关,提示NEC是败血症发病的重要独立危险因素。

在本研究的356例患者中,败血症的总体发病率为33.71%,其中NEC患者中败血症的发病率为41.57%,明显高于非NEC患者。尽管既往文献亦普遍认为NEC患者更易发生败血症,但具体发病率在不同研究间差异较大,并受研究对象构成、败血症定义及NEC分期等因素影响,因此仍需更多原始队列研究加以验证[11]。值得关注的是,在NEC患者中,合并败血症的患者手术率和死亡率均显著高于未发生败血症者,提示败血症可能加重NEC的疾病严重程度并影响临床结局。

3.2 NEC相关败血症的易感性与早产儿免疫功能不成熟密切相关

NEC相关败血症的病因及致病因素复杂,既与NEC本身的病理变化有关,也与早产儿独特的免疫生理状态密切相关。NEC的病理生理学机制尚不明确,普遍认为与肠道发育不成熟、肠道菌群失衡、缺氧缺血、喂养模式以及药物暴露等多种因素共同作用有关[12]。NEC相关性败血症的出现很可能是NEC相关致病因素共同作用的结果。既往研究提示,NEC患者杯状细胞和潘氏细胞数量少、黏液层较薄、IgG与补体水平相对不足以及中性粒细胞与单核细胞数量偏低均可导致患者的抵抗力下降,使其更容易出现感染的情况[13-14]。此外,本研究队列中NEC患者以早产儿为主,而早产儿普遍存在免疫功能低下的情况。HACKAM等[15]研究发现,早产儿中多种与IFN-γ负向调控、T细胞增殖抑制及IL-10调节相关的基因表达异常,导致机体更易呈现炎症易感状态,从而增加了其发生感染和败血症的风险。与此同时,YOST等[16]研究发现从早产儿中分离的嗜中性粒细胞不能形成胞外诱捕网,从而削弱了其对病原体的清除能力,使得早产儿对病原体的抵抗力更低。这可能进一步解释了NEC患者对败血症高度易感的原因。

3.3 肠黏膜屏障破坏和细菌易位是NEC并发败血症的关键环节

胃肠道上皮细胞是机体抵御肠腔内细菌及其毒力因子的第一道物理屏障,以阻止细菌、细菌抗原、消化酶以及消化产物跨越黏膜屏障发生移位[17]。NEC的核心病理变化之一即为肠黏膜的严重损伤和屏障破坏,为异常菌群在受损黏膜上的定植与扩张提供了条件,尤其是革兰阴性菌及其分泌的脂多糖。脂多糖等可通过TLR4介导的信号通路激活黏膜免疫反应[18]。TLR4过度激活进一步诱导紧密连接蛋白结构破坏,使肠道屏障通透性增加,从而促进细菌易位和全身炎症反应的发生[19-20]。细菌易位不仅是NEC的典型病理特征之一,也是NEC相关败血症发病的关键中间环节。多项研究显示,肠黏膜屏障破坏后,肠道菌群可进入血流并成为新生儿菌血症的重要来源[21-22]。当病原体或其产物进入循环系统后,可迅速触发全身炎症反应综合征,并可能进展为败血症甚至脓毒性休克[23]。

3.4 严密监测感染并尽早干预对改善NEC患者预后至关重要

败血症的本质是机体在感染驱动下出现的过度免疫反应和免疫失衡状态,伴随微循环障碍、组织灌注不足和多器官功能损害[24]。当病原体及其毒力因子进入血流或组织后,机体免疫系统产生过度激活的炎症级联反应,导致内皮损伤、微循环紊乱、组织灌注不足及细胞代谢失调[25]。对于本身已存在肠黏膜损伤和严重全身炎症负担的NEC患者而言,败血症的发病则可能进一步加重肠道缺血再灌注损伤和屏障破坏,形成病理性恶性循环,从而解释了本研究中合并败血症的NEC患者手术率和死亡率显著升高的现象。临床实践中应充分认识到NEC患者免疫系统发育不成熟和肠黏膜屏障脆弱易损的特点,在明确NEC诊断后应给予更加严密的感染监测和早期抗感染干预,以期降低败血症发病风险并改善患者整体预后。

3.5 本研究的优势与局限性

本研究采用严格的、明确的纳入和排除标准来最小化选择偏倚。病例和对照的匹配是研究设计中的一个优势,在完成出生体质量与胎龄的匹配后,进一步按照性别进行匹配,以最大程度减少基线差异和混杂因素的影响。此外,本研究通过详细的统计分析,控制多种混杂因素来获得具有统计学意义的结果。本项研究为回顾性研究,无可避免地会有偏差。研究过程中尽可能地使用强有力地纳入排除标准和标准化的败血症与NEC诊断标准来解决这个问题。

综上所述,NEC与新生儿败血症发病风险增加具

有显著的相关性。单因素分析显示胎龄更低、出生体质量更轻、围产期情况不良的患者可能更容易发生败血症,提示早产与营养状态差及生长受限是败血症的重要基础风险。在调整胎龄、出生体质量、5分钟Apgar评分等关键混杂因素后,NEC仍能使败血症风险增加约2倍,进一步证实NEC是败血症发病的独立危险因素。在NEC患者中,合并败血症与显著升高的手术需求和死亡率密切相关,提示败血症是NEC患者重症化和预后恶化的重要决定因素。本研究强调NEC不仅是新生儿重要的胃肠道疾病,同样也是败血症发病的重要驱动因素。同时,败血症又进一步加重了NEC患者的肠道组织损伤与全身炎症反应,推动疾病进程并显著影响其预后。因此,在临床工作中管理NEC患者时应加强对感染及全身炎症反应的监测,尽早对潜在合并败血症的患者进行干预,以期降低败血症的发病率,改善NEC患者的整体预后。

利益冲突 本文所有作者声明不存在利益冲突

参考文献:

[1] OFEK SHLOMAI N, TAYEB M, ABU OMAR R, *et al*. Changes in the incidence and severity of NEC over the last decade: a single-center study[J]. J Clin Med, 2025, 14(10): 3551. DOI:10.3390/jcm14103551.

[2] KAPLINA A, KONONOVA S, ZAIKOVA E, *et al*. Necrotizing enterocolitis: the role of hypoxia, gut microbiome, and microbial metabolites[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(3): 2471. DOI:10.3390/ijms24032471.

[3] GORDON P V, SWANSON J R, MACQUEEN B C, *et al*. A critical question for NEC researchers: Can we create a consensus definition of NEC that facilitates research progress[J]. Semin Perinatol, 2017, 41(1): 7-14. DOI: 10.1053/j.semperi.2016.09.013.

[4] WILDES D, CLEARY B P, TERRY C, *et al*. Acute kidney injury in infants with necrotising enterocolitis: a case-control study[J]. Eur J Pediatr, 2025, 184(11): 687. DOI:10.1007/s00431-025-06530-w.

[5] CELIK I H, HANNA M, CANPOLAT F E, *et al*. Diagnosis of neonatal sepsis: the past, present and future[J]. Pediatr Res, 2022, 91(2): 337-350. DOI: 10.1038/s41390-021-01696-z.

[6] GARG P M, PASCHAL J L, ABU YUSUF ANSARI M, *et al*. Clinical impact of NEC-associated sepsis on outcomes in preterm infants[J]. Pediatr Res, 2022, 92(6): 1705-1715. DOI:10.1038/s41390-022-02034-7.

[7] BIZZARRO M J, EHRENKRANZ R A, GALLAGHER P G. Concurrent bloodstream infections in infants with necrotizing enterocolitis[J]. J Pediatr, 2014, 164(1): 61-66. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.09.020.

[8] 中国医师协会新生儿科医师分会循证专业委员会. 新生儿坏死性小肠结肠炎临床诊疗指南(2020)[J]. 中国当代儿科杂志, 2021, 23(1): 1-11. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2011145.
Evidence-Based Practice Committee of Neonatology Branch of the Chinese Medical Doctor Association. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of neonatal necrotizing enterocolitis(2020)[J]. Chin J Contemp Pediatr, 2021, 23(1): 1-11. DOI:10.7499/j.issn.1008-8830.2011145.

[9] 中华医学会儿科学分会新生儿学组, 中华儿科杂志编辑委员会. 新生儿败血症诊断与治疗专家共识(2024)[J]. 中华儿科杂志, 2024, 62(10): 931-940. DOI:10.3760/cma.j.cn112140-20240505-00307.
Subspecialty Group of Neonatology of Society of Pediatrics of Chinese Medical Association, Editorial Board of Chinese Journal of Pediatrics. Expert consensus on diagnosis and management of neonatal bacteria sepsis (2024)[J]. Chin J Pediatr, 2024, 62(10): 931-940. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20240505-00307.

[10] OHUMA E O, MOLLER A B, BRADLEY E, *et al*. National, regional, and global estimates of preterm birth in 2020, with trends from 2010: a systematic analysis[J]. Lancet, 2023, 402(10409): 1261-1271. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)00878-4.

[11] DUESS J W, SAMPAH M E, LOPEZ C M, *et al*. Necrotizing enterocolitis, gut microbes, and sepsis[J]. Gut Microbes, 2023, 15(1): 2221470. DOI: 10.1080/19490976.2023.2221470.

[12] ISANI M A, DELAPLAIN P T, GRISHIN A, *et al*. Evolving understanding of neonatal necrotizing enterocolitis[J]. Curr Opin Pediatr, 2018, 30(3): 417-423. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000629.

[13] SALZMAN N H, UNDERWOOD M A, BEVINS C L. Paneth cells, defensins, and the commensal microbiota: a hypothesis on intimate interplay at the intestinal mucosa[J]. Semin Immunol, 2007, 19(2): 70-83. DOI: 10.1016/j.smim.2007.04.002.

[14] HACKAM D, CAPLAN M. Necrotizing enterocolitis: Pathophysiology from a historical context[J]. Semin Pediatr Surg, 2018, 27(1): 11-18. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2017.11.003.

[15] HACKAM D J, SODHI C P. Toll-like receptor-mediated intestinal inflammatory imbalance in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis[J]. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 2018, 6(2): 229-238. e1. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2018.04.001.

[16] YOST C C, CODY M J, HARRIS E S, *et al*. Impaired neutrophil extracellular trap (NET) formation: a novel innate immune deficiency of human neonates[J]. Blood, 2009, 113(25): 6419-6427. DOI: 10.1182/blood-2008-07-171629.

[17] ALLAIRE J M, CROWLEY S M, LAW H T, *et al*. The intestinal epithelium: central coordinator of mucosal immunity[J]. Trends Immunol, 2018, 39(9): 677-696. DOI: 10.1016/j.it.2018.04.002.

[18] 张金萍, 陈超, 杨毅. Toll样受体2和4在新生儿感染时的变化及其临床意义[J]. 中华儿科杂志, 2007, 45(2): 130-133. DOI: 10.3760/j.issn: 0578-1310.2007.02.011.
ZHANG J P, CHEN C, YANG Y. Changes and clinical significance of Toil-like receptor 2 and 4 expression in neonatal infections[J]. Chin J Pediatr, 2007, 45(2): 130-133. DOI: 10.3760/j.issn: 0578-1310.2007.02.011.

[19] BEIN A, EVENTOV-FRIEDMAN S, ARBELL D, *et al*. Intestinal tight junctions are severely altered in NEC preterm neonates[J]. Pediatr Neonatol, 2018, 59(5): 464-473. DOI: 10.1016/j.pedneo.2017.11.018.

[20] 郝静梅, 韦红, 张晓萍, 等. 产前使用地塞米松对坏死性小肠结肠炎新生鼠Toll样受体4表达的影响[J]. 第三军医大学学报, 2012, 34(2): 145-149. DOI: 10.16016/j.1000-5404.2012.02.030.
HAO J M, WEI H, ZHANG X P, *et al*. Antenatal dexamethasone downregulates toll-like receptor 4 in neonatal rats with necrotizing enterocolitis[J]. J Third Mil Med Univ, 2012, 34(2): 145-149. DOI: 10.16016/j.1000-5404.2012.02.030.

[21] CARL M A, NDAO I M, SPRINGMAN A C, *et al*. Sepsis from the gut: the enteric habitat of bacteria that cause late-onset neonatal bloodstream infections[J]. Clin Infect Dis, 2014, 58(9): 1211-1218. DOI: 10.1093/cid/ciu084.

[22] TAMBURINI F B, ANDERMANN T M, TKACHENKO E, *et al*. Precision identification of diverse bloodstream pathogens in the gut microbiome[J]. Nat Med, 2018, 24(12): 1809-1814. DOI: 10.1038/s41591-018-0202-8.

[23] SHERMAN M P. New concepts of microbial translocation in the neonatal intestine: mechanisms and prevention[J]. Clin Perinatol, 2010, 37(3): 565-579. DOI: 10.1016/j.clp.2010.05.006.

[24] SINGER M, DEUTSCHMAN C S, SEYMOUR C W, *et al*. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3)[J]. JAMA, 2016, 315(8): 801-810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.

[25] 董文辉, 代蓉华, 程晨, 等. 基层医疗卫生机构常见新生儿疾病诊疗专家共识: 新生儿败血症(2025年)[J]. 中国当代儿科杂志, 2025, 27(8): 897-907. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2412179.
DONG W H, DAI R H, CHENG C, *et al*. Expert consensus on the diagnosis and treatment of common neonatal diseases in primary healthcare institutions: neonatal sepsis (2025)[J]. Chin J Contemp Pediatr, 2025, 27(8): 897-907. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2412179.

(**收稿**:2026-01-09;**修回**:2026-03-24)
(编辑 邓强庭)