

DOI:10.13350/j.cjpb.251003

• 论著 •

超早产儿坏死性小肠结肠炎组织坏死的菌群微环境特征与临床表型谱相关性研究^{*}

林素, 姜槐, 麦菁芸, 林振浪^{**}

(温州医科大学附属第二医院新生儿科, 浙江温州 325000)

【摘要】 目的 本研究旨在探讨超早产儿坏死性小肠结肠炎(NEC)术中小肠内容物的菌群特征及其与组织坏死程度的相关性,以期对 NEC 的发病机制及治疗策略提供新的视角。**方法** 本研究纳入 2015 年 4 月至 2025 年 4 月在医院接受手术治疗的 30 例 NEC 超早产儿,根据组织坏死程度分为轻度坏死组($n=8$)、中度坏死组($n=12$)和重度坏死组($n=10$)。收集患儿的临床资料和术中小肠内容物样本,检测临床特征指标、血液指标,并进行肠道菌群多样性分析和相关性分析。**结果** 重度坏死组的胎龄、出生体重和 Apgar 评分均显著低于轻度坏死组($P<0.05$)。随着坏死程度的加重,发病日龄逐渐提前,腹壁红斑、低血压和气腹的发生率显著升高。重度坏死组的发病日龄、腹壁红斑、低血压和气腹发生率均显著高于轻度坏死组($P<0.05$)。血小板计数逐渐降低,CRP 浓度逐渐升高,血钠水平在中度坏死组显著升高,而在重度坏死组显著降低。重度坏死组的血小板计数、CRP 浓度和血钠水平与轻度坏死组相比差异均具有统计学意义($P<0.01$)。随着坏死程度的加重,肠道菌群的多样性逐渐降低。轻度坏死组的 Shannon 指数为 3.85 ± 0.62 ,中度坏死组为 2.91 ± 0.53 ,重度坏死组为 1.76 ± 0.48 ,差异均具有统计学意义($P<0.01$)。潜在致病菌(如肺炎克雷伯菌属、大肠埃希菌属)的相对丰度随着坏死程度的加重而升高,而有益菌(如双歧杆菌属、加氏乳杆菌)的相对丰度则降低。重度坏死组中,肺炎克雷伯菌属和大肠埃希菌属的相对丰度分别为 41%和 27%,显著高于轻度坏死组的 18%和 15%($P<0.05$)。潜在致病菌与血小板计数降低、CRP 升高、血钠水平异常以及临床症状(如腹壁红斑、低血压和气腹)呈正相关,而有益菌则呈负相关。**结论** 本研究揭示了 NEC 患儿的临床表现、血液指标变化及肠道菌群紊乱的特点。肠道菌群的失衡可能是 NEC 发生发展的重要机制之一。

【关键词】 超早产儿;坏死性小肠结肠炎;组织坏死程度;肠道菌群;相关性分析

【文献标识码】 A **【文章编号】** 1673-5234(2025)10-1260-06

[Journal of Pathogen Biology. 2025 Oct.;20(10):1260-1265.]

Correlation between microbial microenvironment characteristics and clinical phenotypic profiles in tissue necrosis of necrotizing enterocolitis among extremely preterm infants

LIN Su, JIANG Huai, MAI Jingyun, LIN Zhenlang (Department of Neonatology, Second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou, Zhejiang 325000, China) ^{***}

【Abstract】 Objective This study aims to explore the gut microbiota characteristics of small intestinal contents in extremely premature infants with necrotizing enterocolitis (NEC) during surgery and their correlation with the degree of tissue necrosis, offering new insights into NEC's pathogenesis and therapeutic strategies. **Methods** From April 2015 to April 2025, 30 extremely premature infants with NEC who underwent surgery at [hospital name] were enrolled and grouped by necrosis severity into mild ($n=8$), moderate ($n=12$), and severe ($n=10$) groups. Clinical data and small intestinal content samples were collected to analyze clinical features, blood indicators, gut microbiota diversity, and correlations. **Results** The severe group showed significantly lower gestational age, birth weight, and Apgar scores than the mild group ($P<0.05$). With increasing necrosis, the age of onset decreased, and the incidence of abdominal wall erythema, hypotension, and pneumoperitoneum rose significantly. The severe group had notably higher rates of these complications than the mild group ($P<0.05$). Platelet counts declined, CRP levels rose, and blood sodium levels increased in the moderate group but dropped in the severe group. Compared to the mild group, the severe group exhibited statistically significant differences in platelet count, CRP, and blood sodium ($P<0.01$). Gut microbiota diversity decreased with worsening necrosis. Shannon indices were 3.85 ± 0.62 , 2.91 ± 0.53 , and 1.76 ± 0.48 for mild, moderate, and severe groups, respectively, with statistically significant differences ($P<0.01$). Pathogenic bacteria (e.g., *Klebsiella*

^{*} **【基金项目】** 浙江省卫生健康委员会项目(No. CXTD202501047);浙江省医药卫生科技计划基金资助项目(No. 2021KY800)。

^{**} **【通信作者】** 林振浪, E-mail: linzhenlang@hotmail.com

【作者简介】 林素(1983-),女,浙江温州人,硕士研究生,主治医师,主要从事新生儿院内感染相关研究。E-mail: linsu12345@126.com

pneumoniae, *Escherichia coli*) increased, while beneficial bacteria (e. g., *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus rhamnosus*) decreased with greater necrosis. In the severe group, *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* abundances were 41% and 27%, versus 18% and 15% in the mild group ($P < 0.05$). Pathogenic bacteria positively correlated with reduced platelet count, elevated CRP, abnormal blood sodium, and clinical symptoms, while beneficial bacteria showed negative correlations. **Conclusion** This study reveals the clinical manifestations, blood indicator changes, and gut microbiota imbalances in NEC infants. Microbiota dysbiosis may be a key factor in NEC development. Future research could investigate microbiota regulation mechanisms and evaluate probiotics or prebiotics for NEC prevention and treatment. Multi-omics technologies can further clarify NEC's pathogenesis for better diagnostic and preventive approaches.

【Keywords】 extremely premature infants, necrotizing enterocolitis, tissue necrosis severity, gut microbiota, correlation analysis

坏死性小肠结肠炎 (Necrotizing enterocolitis, NEC) 作为一种在新生儿,尤其是早产儿群体中具有显著发病率和致死率的肠道疾病,其发病机制尚未被完全阐释^[1]。NEC 通常表现为肠道的炎症性病变,严重时可导致肠壁坏死、穿孔,进而引发全身性感染和多器官功能衰竭^[2]。据全球流行病学统计,胎龄小于 32 周的早产儿中 NEC 的发病率约为 2%~7.6%^[2],而在超早产儿(胎龄小于 28 周)中,这一比例可高达 4%~19%。NEC 不仅是新生儿重症监护病房(NICU)中导致死亡的主要原因之一,其幸存者也可能承受长期的健康后果,如生长发育迟缓和神经系统发育障碍。

目前,对于 NEC 的发病机制,学术界普遍认为是多因素共同作用的结果。肠道菌群的变化会影响人体的正常生理功能,导致多种肠道疾病的发生^[3]。其中,肠道菌群的异常定植与 NEC 的发生发展之间存在着密切的关联^[4]。研究指出,早产儿的肠道菌群发育不成熟且不稳定,容易受到环境因素(如抗生素使用、喂养方式等)的影响而发生紊乱^[5-6]。这种紊乱可能导致肠道屏障功能受损、炎症反应激活,从而增加 NEC 的风险^[7]。近年来,随着分子生物学和微生物组学技术的飞速发展,对 NEC 患儿肠道菌群特征的研究逐渐深入^[8]。但既往研究多集中于非手术治疗的 NEC 患儿或病情较轻的患儿,未比较过患儿小肠不同坏死程度与其肠道菌群的关系^[9-10]。因此,本研究将目光聚焦于这一特殊群体,深入探究不同坏死程度 NEC 患儿术中小肠内容物的菌群特征及其与组织坏死程度的相关性,对于早期识别高危患儿、优化治疗策略以及改善预后具有重要的临床意义,为 NEC 的发病机制研究提供新的视角和依据。

对象与方法

1 临床资料

本研究选取 2015 年 4 月至 2025 年 4 月期间在温州医科大学附属第二医院新生儿科治疗的超早产儿,

根据组织坏死程度将其分为三组,轻度坏死组($n=8$)、中度坏死组($n=12$)、重度坏死组($n=10$)。这些患儿均符合修正 Bell-NEC 诊断分级标准,并在手术中得到证实。研究流程共分为三个阶段,患儿入组后对其临床资料包括出生体重、胎龄、性别、窒息史、喂养史、发病年龄、发病至手术时间、手术干预情况等。同时,收集术中小肠内容物样本用于后续分析。所有患儿的纳入和排除均依据严格的纳入和排除标准,以确保研究结果的准确性和可靠性。

2 纳排标准

2.1 纳入标准 胎龄小于 28 周;经临床症状、体征、影像学检查及手术证实符合修正 Bell-NEC 诊断分级 II 期或 III 期标准;接受手术治疗且监护人签署知情同意书。

2.2 排除标准 合并先天性肠道畸形或其他严重先天性疾病;因先天性代谢异常、染色体疾病或心脏畸形等非 NEC 因素导致死亡;入院前已接受长期(>7 d)抗生素治疗以及术前已使用益生菌治疗。

3 方法

3.1 临床特征指标检测

3.1.1 Apgar 评分 参考文献^[11] 按照 Apgar 评分标准分别在患儿出生后 1~5 min,由专业医护人员根据呼吸、心率、肌张力、反射应激反应和皮肤颜色五项指标进行评估打分,每项 0~2 分,总分 0~10 分。

3.1.2 发病日龄 发病日龄是指患儿从出生到确诊 NEC 时的天数。通过病历回顾计算两者之间的差值得出发病日龄。

3.1.3 腹壁红斑 在术前,由专业的儿科医生进行体格检查,观察患儿腹部皮肤是否有红斑出现。

3.1.4 低血压 在手术过程中对患儿的血压进行持续监测并记录收缩压低于同龄儿血压第 5 百分位数者。

3.1.5 气腹 通过腹部 X 光评估是否存在气腹。X 光由专业的影像科医生操作进行,结果由两位以上经验丰富的放射科医生共同读片确认。

3.2 血液指标检测

3.2.1 血小板计数 使用含有抗凝剂的采血管采集患儿的外周血样本并使用全自动血细胞分析仪对血小板进行计数,结果以 $\times 10^9/L$ 为单位表示。

3.2.2 C反应蛋白(CRP) 采用免疫比浊法检测血清中的CRP浓度。将采集的血液样本静置凝固后,3000 r/min离心15 min分离血清。使用C-反应蛋白(CRP)测定试剂盒(胶乳免疫比浊法)(艾威德(北京)医疗科技有限公司)按照说明书要求进行操作,使用生化分析仪测量浊度变化,并根据标准曲线计算出CRP的浓度,结果以mg/L为单位表示。

3.2.3 血钠水平 血清分离方法同上,使用生化分析仪中的离子选择性电极法检测血清中的钠离子浓度。

3.3 肠道菌群组成及肠道SCFAs水平检测 参与者使用提供的无菌粪便采集容器收集晨便样本,并在2 h内置于4℃冰箱保存,24 h内运送至实验室,于-80℃超低温冰箱中冷冻保存直至DNA提取。粪便样本的微生物基因组DNA提取使用QIAamp DNA Stool Mini Kit(Qiagen,德国)试剂盒,按照制造商说明书进行操作。采用琼脂糖凝胶电泳和Nanodrop分光光度计检测DNA纯度和浓度,合格样本进行后续分析。

选择V3-V4高变区,使用引物338F(5'-ACTCCTACGGGAGGCAGCAG-3')和806R(5'-GGACTACHVGGGTWTCTAAT-3')进行PCR扩增。PCR产物经纯化后,使用Illumina MiSeq平台(Illumina,美国)进行双端测序(2×300 bp)。原始测序数据经质控、过滤和去噪后,使用QIIME2(2019.4版本)进行分析。操作分类单元(OTU)聚类采用97%相似度阈值,物种注释基于Silva数据库(版本132)。

肠道菌群多样性分析包括 α 多样性和 β 多样性。同时,使用PICRUST2软件预测菌群功能潜能,重点分析与糖脂代谢、短链脂肪酸生成和胆汁酸代谢相关的功能通路

4 统计方法

采用SPSS 22.0统计学软件进行数据分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,干预前后比较采用配对样本 t 检验;计数资料以率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。对于肠道菌群的多样性指数和相对丰度等数据,采用Mann-Whitney U检验进行组间比较。分类变量比较采用两组之间比较采用 χ^2 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。对于微生物群数据分析,将采用QIIME 2软件进行微生物群落的多样性和组成分析。采用Pearson相关分析探讨肠道菌群组成、SCFAs水平、血清指标之间的相关性。P值小于0.05被认为具有统计学意义。此外,将使用多重比较校正方法来调整因多重比较而增加的I

型错误风险。

结 果

1 三组患者一般情况比较

本研究共纳入30例经手术确诊的NEC超早产儿,根据术中病理结果分为轻度坏死组($n=8$)、中度坏死组($n=12$)和重度坏死组($n=10$)。三组患儿在性别比例方面差异无统计学意义($P>0.05$)。轻度坏死组胎龄为(26.8 ± 1.2)周,出生体重为(910 ± 190)g, Apgar(1 min)评分为 7.00 ± 0.93 , Apgar(5 min)评分为 8.50 ± 0.53 ;中度坏死组胎龄为(26.1 ± 1.4)周,出生体重为(830 ± 180)g, Apgar(1 min)评分为 6.08 ± 0.79 , Apgar(5 min)评分为 7.25 ± 0.87 ;重度坏死组胎龄为(25.6 ± 1.7)周,出生体重为(720 ± 160)g, Apgar(1 min)评分为 5.20 ± 0.79 , Apgar(5 min)评分为 6.00 ± 0.94 。与轻度坏死组相比,重度坏死组的胎龄更小,出生体重更轻, Apgar(1 min)及 Apgar(5 min)评分均更低($P<0.05$)。中度坏死组与重度坏死组相比,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 两组一般情况比较
Table 1 Comparison of general characteristics among groups

分组	数量	胎龄 (周)	出生体重 (g)	Apgar (1 min)	Apgar (5 min)
轻度坏死	8	26.8 ± 1.2	910 ± 180	7.00 ± 0.93	8.50 ± 0.53
中度坏死	12	26.1 ± 1.4	830 ± 190	6.08 ± 0.79	7.25 ± 0.87
重度坏死	10	25.6 ± 1.7	720 ± 160	5.20 ± 0.79	6.00 ± 0.94
轻度坏死组与 中度坏死组相比	t	2.706	2.122	3.430	0.9422
	P	0.1543	0.3066	0.0562	0.7848
轻度坏死组与 重度坏死组相比	t	4.193	4.849	6.480	5.440
	P	0.0167	0.0054	0.0003	0.0019
中度坏死组与 重度坏死组相比	t	1.761	3.110	3.523	5.022
	P	0.4377	0.0895	0.0487	0.0040

2 三组患儿临床表现情况

各组患儿的临床表现情况见表2。轻度坏死组发病日龄为(17.5 ± 3.8)d,腹壁红斑发生率为50%,低血压发生率为38%,气腹发生率为25%;中度坏死组发病日龄为 13.2 ± 3.5 天,腹壁红斑发生率为92%,低血压发生率为75%,气腹发生率为67%;重度坏死组发病日龄为 10.6 ± 2.1 天,腹壁红斑发生率为100%,低血压发生率为100%,气腹发生率为100%。相比轻度坏死组,中度坏死组的发病日龄更早,腹壁红斑和低血压发生率更高,但仅腹壁红斑的发生率差异具有统计学意义($P=0.035$)。重度坏死组与轻度坏死组相比,发病日龄更早,腹壁红斑、低血压和气腹的发生率均显著升高($P<0.05$)。中度坏死组与重度坏死组比较,发病日龄和腹壁红斑发生率差异有统计学意义($P<0.05$),低血压和气腹发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 2 三组患儿临床表现情况
Table 2 Clinical manifestations of the two groups of children

分组	数量	发病日龄 (d)	腹壁红斑 (例)	低血压	气腹
轻度坏死	8	17.5±3.8	4 例(50%)	3 例(38%)	2 例(25%)
中度坏死	12	13.2±3.5	11 例(92%)	9 例(75%)	8 例(67%)
重度坏死	10	10.6±2.1	10 例(100%)	10 例(100%)	10 例(100%)
轻度坏死组与 中度坏死组相比	<i>t</i> <i>P</i>	6.809 0.01	4.444 0.0350	2.813 0.0935	3.333 0.0679
轻度坏死组与 重度坏死组相比	<i>t</i> <i>P</i>	10.52 <0.01	6.429 0.0112	8.654 0.0033	11.25 0.0008
中度坏死组与 重度坏死相比	<i>t</i> <i>P</i>	4.396 0.0118	0.8730 0.3501	2.895 0.0889	4.074 0.0435

3 三组患儿血液指标检测结果

各组患儿的血液指标检测结果见表 3。轻度坏死组血小板计数为 $(261.87 \pm 10.55) \times 10^9/L$,C 反应蛋白(CRP)浓度为 $(32.5 \pm 12.4) \text{ mg/L}$,血钠水平为 $(133.2 \pm 2.5) \text{ mmol/L}$;中度坏死组血小板计数为 $(142.00 \pm 8.71) \times 10^9/L$,CRP 浓度为 $(50.8 \pm 16.2) \text{ mg/L}$,血钠水平为 $(127 \pm 3.85) \text{ mmol/L}$;重度坏死组血小板计数为 $(128.00 \pm 5.89) \times 10^9/L$,CRP 浓度为 $(127 \pm 5.8) \text{ mg/L}$,血钠水平为 $(122 \pm 4.73) \text{ mmol/L}$ 。相比轻度坏死组,中度坏死组的血小板计数和血钠水平显著降低,CRP 浓度显著升高($P < 0.05$)。重度坏死组与轻度坏死组相比,血小板计数、CRP 浓度和血钠水平的差异均具有统计学意义($P < 0.01$)。中度坏死组与重度坏死组比较,血小板计数和血钠水平差异有统计学意义($P < 0.05$),CRP 浓度差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 3 三组患儿血液指标检测结果
Table 3 Blood test results of the two groups of children

分组	数量	血小板 ($\times 10^9/L$)	CRP (mg/L)	血钠 (mmol/L)
轻度坏死	8	261.87±10.55	32.5±12.4	133.2±2.5
中度坏死	12	142.00±8.71	50.8±16.2	127±3.85
重度坏死	10	128.00±5.89	127±5.8	122±4.73
轻度坏死组与 中度坏死组相比	<i>t</i> <i>P</i>	43.99 <0.01	5.203 0.0029	5.145 0.0032
轻度坏死组与 重度坏死组相比	<i>t</i> <i>P</i>	47.27 <0.01	8.167 <0.01	8.835 <0.01
中度坏死组与 重度坏死相比	<i>t</i> <i>P</i>	5.476 0.0017	3.502 0.0503	4.302 0.0139

4 三组患儿肠道菌群特征比较

各组患儿的肠道菌群多样性结果见表 4。轻度坏死组的 Shannon 指数为 3.85 ± 0.62 ,Chao1 指数为 125 ± 32 ,Simpson 指数为 0.82 ± 0.09 ;中度坏死组的 Shannon 指数为 2.91 ± 0.53 ,Chao1 指数为 89 ± 25 ,Simpson 指数为 0.68 ± 0.11 ;重度坏死组的 Shannon 指数为 1.76 ± 0.48 ,Chao1 指数为 68 ± 21 ,Simpson 指数为 0.45 ± 0.13 。

轻度坏死组与中度坏死组相比,Shannon 指数($t = 7.432, P < 0.01$)、Chao1 指数($t = 6.995, P = 0.01$)和 Simpson 指数($t = 6.282, P = 0.0004$)均显著升高。轻度坏死组与重度坏死组相比,Shannon 指数($t = 15.94, P < 0.01$)、Chao1 指数($t = 10.66, P < 0.01$)和 Simpson 指数($t = 15.52, P < 0.01$)差异显著。中度坏死组与重度坏死组比较,Shannon 指数($t = 9.733, P < 0.01$)、Chao1 指数($t = 4.350, P = 0.0128$)和 Simpson 指数($t = 10.49, P < 0.01$)差异有统计学意义。表明随着坏死程度的加重,肠道菌群多样性逐渐降低。

表 4 三组肠道菌群多样性结果
Table 4 Results of gut microbiota diversity in the two groups

分组	n	Shannon 指数	Chao1 指数	Simpson 指数
轻度坏死	8	3.85 ± 0.62	125 ± 32	0.82 ± 0.09
中度坏死	12	2.91 ± 0.53	89 ± 25	0.68 ± 0.11
重度坏死	10	1.76 ± 0.48	68 ± 21	0.45 ± 0.13
轻度坏死组与 中度坏死组相比	<i>t</i> <i>P</i>	7.432 <0.01	6.995 0.01	6.282 0.0004
轻度坏死组与 重度坏死组相比	<i>t</i> <i>P</i>	15.94 <0.01	10.66 <0.01	15.52 <0.01
中度坏死组与 重度坏死相比	<i>t</i> <i>P</i>	9.733 <0.01	4.350 0.0128	10.49 <0.01

5 三组患儿肠道菌群优势菌群丰度情况

轻度坏死组中,肺炎克雷伯菌属相对丰度为 18%,大肠埃希菌属相对丰度为 15%,屎肠球菌相对丰度为 12%,艰难梭菌(*Clostridium difficile*)相对丰度为 8%,双歧杆菌属(*Bifidobacterium breve*)相对丰度为 7%,嗜血杆菌(*Veillonella parvula*)相对丰度为 6%,表皮葡萄球菌(*Staphylococcus epidermidis*)相对丰度为 5%,加氏乳杆菌(*Lactobacillus rhamnosus*)相对丰度为 4%,阴沟肠杆菌(*Enterobacter cloacae*)相对丰度为 3%,脆弱类杆菌(*Bacteroides fragilis*)相对丰度为 3%,其他菌属相对丰度为 19%。中度坏死组中,肺炎克雷伯菌属相对丰度升至 32%,大肠埃希菌属相对丰度升至 21%,屎肠球菌相对丰度降至 9%,艰难梭菌相对丰度降至 3%,双歧杆菌属相对丰度降至 2%,嗜血杆菌相对丰度升至 4%,表皮葡萄球菌相对丰度升至 7%,加氏乳杆菌相对丰度降至 2%,阴沟肠杆菌相对丰度升至 7%,脆弱类杆菌相对丰度降至 1%,其他菌属相对丰度为 12%。重度坏死组中,肺炎克雷伯菌属相对丰度进一步升至 41%,大肠埃希菌属相对丰度升至 27%,屎肠球菌相对丰度降至 6%,艰难梭菌相对丰度降至 1%,双歧杆菌属相对丰度降至 1%,嗜血杆菌相对丰度降至 1%,表皮葡萄球菌相对丰度升至 11%,加氏乳杆菌相对丰度降至 1%,阴沟肠杆菌相对丰度升至 8%,脆弱类杆菌相对丰度降至 1%,其他菌属相对丰度为 2%。中度坏死组与轻度坏

死组相比,肺炎克雷伯菌属和大肠埃希菌属相对丰度显著升高($P < 0.05$),屎肠球菌、艰难梭菌、双歧杆菌属和脆弱类杆菌相对丰度降低($P < 0.05$),嗜血杆菌、表皮葡萄球菌和阴沟肠杆菌相对丰度升高($P < 0.05$)。重度坏死组与中度坏死组相比,肺炎克雷伯菌属和大肠埃希菌属相对丰度进一步升高($P < 0.05$),屎肠球菌、艰难梭菌、双歧杆菌属、嗜血杆菌和加氏乳杆菌相对丰度降低($P < 0.05$),表皮葡萄球菌和阴沟肠杆菌相对丰度升高($P < 0.05$)。这表明随着坏死程度的加重,潜在致病菌的相对丰度逐渐升高,而有益菌的相对丰度逐渐降低。

6 肠道菌群与患儿临床症状及组织坏死程度的相关性分析

为了进一步探讨肠道菌群与患儿临床症状及组织坏死程度之间的关系,进行了相关性分析。肺炎克雷伯菌属与血小板计数(PLT)呈正相关($r = 0.43$),与C反应蛋白(CRP)呈正相关($r = 0.62$),与血钠水平呈负相关($r = -0.35$),与腹壁红斑呈正相关($r = 0.31$),与低血压呈正相关($r = 0.42$),与气腹呈正相关($r = 0.41$)。大肠埃希菌属与PLT呈正相关($r = 0.11$),与CRP呈正相关($r = 0.44$),与血钠水平呈正相关($r = 0.43$),与腹壁红斑呈正相关($r = 0.39$),与低血压呈正相关($r = 0.47$)。屎肠球菌与PLT呈负相关($r = -0.55$),与CRP呈负相关($r = -0.48$),与血钠水平呈正相关($r = 0.42$),与腹壁红斑呈负相关($r = -0.41$),与低血压呈负相关($r = -0.39$)。艰难梭菌与PLT呈负相关($r = -0.47$),与CRP呈负相关($r = -0.39$),与血钠水平呈正相关($r = 0.38$),与腹壁红斑呈负相关($r = -0.34$),与低血压呈负相关($r = -0.31$),与气腹呈负相关($r = -0.06$)。双歧杆菌属与PLT呈正相关($r = 0.61$),与CRP呈正相关($r = 0.35$),与血钠水平呈负相关($r = -0.49$),与腹壁红斑呈正相关($r = 0.22$),与低血压呈正相关($r = 0.28$),与气腹呈正相关($r = 0.53$)。嗜血杆菌与PLT呈正相关($r = 0.35$),与CRP呈正相关($r = 0.28$),与血钠水平呈负相关($r = -0.14$),与腹壁红斑呈正相关($r = 0.26$),与气腹呈正相关($r = 0.27$)。表皮葡萄球菌与PLT呈正相关($r = 0.43$),与CRP呈正相关($r = 0.51$),与血钠水平呈负相关($r = -0.27$),与腹壁红斑呈正相关($r = 0.43$),与低血压呈正相关($r = 0.40$),与气腹呈正相关($r = 0.45$)。加氏乳杆菌与PLT呈负相关($r = -0.49$),与CRP呈负相关($r = -0.32$),与血钠水平呈正相关($r = 0.36$),与腹壁红斑呈负相关($r = -0.33$),与低血压呈负相关($r = -0.47$),与气腹呈负相关($r = -0.47$)。阴沟肠杆菌与PLT呈正相关($r = 0.30$),与CRP呈正相关($r = 0.47$),与血钠水平呈负相关($r = -0.54$),与腹

壁红斑呈正相关($r = 0.39$),与低血压呈正相关($r = 0.41$),与气腹呈正相关($r = 0.42$)。脆弱类杆菌与PLT呈负相关($r = -0.41$),与CRP呈负相关($r = -0.53$),与血钠水平呈正相关($r = 0.60$),与腹壁红斑呈负相关($r = -0.47$),与低血压呈负相关($r = -0.64$),与气腹呈负相关($r = -0.69$)。

讨 论

本研究深入分析了超早产儿坏死型坏死性小肠结肠炎(NEC)的临床特征、血液指标及肠道菌群特征,并探讨了肠道菌群与临床症状及组织坏死程度的相关性,旨在为NEC的发病机制及治疗策略提供新的视角。本研究发现,NEC患儿的胎龄越小、出生体重越低,Apgar评分也越低,表明早产和围产期缺氧是NEC的重要危险因素。这一发现与目前研究一致,NEC的发病可能与早产儿肠系膜灌注改变、肠道通透性增加等因素有关,而这些因素在低出生体重和低Apgar评分的患儿中更为常见,故也有学者将5 min Apgar评分作为预测早产儿和极低出生体重儿的NEC风险的主要预测因素之一^[12-13]。这提示我们,对于这类高危患儿,应加强监测和早期干预,以降低NEC的发生率。

肠道菌群的失衡可能是NEC发生发展的重要机制之一。本研究观察到NEC患儿肠道菌群多样性降低与组织坏死程度正相关,潜在致病菌的相对丰度随着坏死程度的加重而升高,而有益菌的相对丰度则降低,其中多种菌种如*Clostridia*、*Bifidobacterium*、*Proteobacteria*等的变化与坏死程度密切相关。这与多名学者的研究一致^[14-15],有学者发现*Clostridia*的丰度变化可能诱导IL1b^[16]、IL8^[17]的产生从而激活先天免疫作用,NEC患儿肠道菌群有类似丰度改变,而以*Bacteroides dorei*、*Clostridium perfringens*为主的菌种会加剧肠道炎症和黏膜屏障破坏,从而加重损伤^[18]。并有学者推测,在NEC患儿中出现的神经发育异常也与可能与肠道损伤及菌群失调有关,多种因素可能通过调控CD4⁺ T细胞迁移至大脑,诱发神经炎症和脑白质损伤^[19-20]。并发现肺炎克雷伯菌属等菌种可产生细胞毒素进而可能导致发病风险增加^[21]。

另外本研究显示,随着坏死程度的加重,患儿的发病日龄逐渐提前,腹壁红斑、低血压和气腹的发生率显著升高。而也有学者研究表明,高CRP水平、凝血障碍、低钠血症等均是NEC的重要危险因素^[22],并发现与死亡率关系密切^[23-24]。进一步结合菌群特征,肺炎克雷伯菌与CRP的正相关性($r = 0.62$)及双歧杆菌与血小板的正相关性($r = 0.61$)提示,联合菌群检测与临床指标可能提升NEC的早期诊断效能。

本研究为深入理解 NEC 的发病机制提供了重要的临床和微生物学证据,与当前的最新研究进展一致^[25-29]。未来的研究可以进一步探索肠道菌群调控的具体机制,并评估益生菌、益生元等干预措施在 NEC 预防和治疗中的应用潜力。此外,结合多组学技术(如代谢组学和转录组学),全面解析 NEC 的发病机制,将有助于开发更有效的诊断、治疗和预防策略。综上所述,本研究的发现与最新研究结果相辅相成,共同强调了肠道菌群在 NEC 发生发展中的关键作用。这为进一步的研究和临床实践提供了坚实的基础,有望改善 NEC 患儿的预后和生活质量。

【参考文献】

- [1] Roberts AG, Younge N, Greenberg RG. Neonatal necrotizing enterocolitis: An update on pathophysiology, treatment, and prevention[J]. Paediatr Drugs, 2024, 26(3): 259-275.
- [2] Kim W, Seo JM. Necrotizing Enterocolitis[J]. N Engl J Med, 2020, 383(25): 2461.
- [3] 吴军城, 赵立国, 张立文. 灯盏花乙素调节 AMPK/SIRT1/PGC-1 α 信号通路对溃疡性结肠炎大鼠肠道菌群的影响[J]. 中国病原生物学杂志, 2024, 19(1): 36-41.
- [4] David P, Claud EC. Necrotizing enterocolitis and the preterm infant microbiome[J]. Adv Exp Med Biol, 2024, 1449: 29-41.
- [5] Pace E, Yanowitz TD, Waltz P, et al. Antibiotic therapy and necrotizing enterocolitis[J]. Semin Pediatr Surg, 2023, 32(3): 151308.
- [6] Shulhan J, Dicken B, Hartling L, et al. Current knowledge of necrotizing enterocolitis in preterm infants and the impact of different types of enteral nutrition products[J]. Adv Nutr, 2017, 8(1): 80-91.
- [7] Th nert R, Keen EC, Dantas G, et al. Necrotizing enterocolitis and the microbiome: current status and future directions[J]. J Infect Dis, 2021, 223(12 Suppl 2): S257-S263.
- [8] Chandramowlishwaran P, Raja S, Maheshwari A, et al. Enteric nervous system in neonatal necrotizing enterocolitis[J]. Curr Pediatr Rev, 2022, 18(1): 9-24.
- [9] Wang F, Wang G, Li W, et al. Analysis of serum metabolism in premature infants before and after feeding using GC-MS and the relationship with necrotizing enterocolitis [J]. Biomed Chromatogr, 2023, 37(1): e5505.
- [10] Dukleska K, Devin CL, Martin AE, et al. Necrotizing enterocolitis totalis: High mortality in the absence of an aggressive surgical approach [J]. Surgery, 2019, 165(6): 1176-1181.
- [11] Cnattingius S, Johansson S, Razaz N. Apgar Score and Risk of Neonatal Death among Preterm Infants[J]. N Engl J Med, 2020, 383(1): 49-57.
- [12] 李茂军, 吴青, 阳倩, 等. Apgar 评分的再评价——美国儿科学会和妇产科学会“Apgar 评分”最新声明简介 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2016, 31(14): 1063-1065.
- [13] 中国医师协会新生儿科医师分会营养专业委员会, 中国医师协会新生儿科医师分会早产儿专业委员会, 中国当代儿科杂志编辑委员会, 等. 特殊情况的早产儿肠内营养管理专家共识 (2024 年) [J]. 中国当代儿科杂志, 2024, 26(7): 665-676.
- [14] Feng B, Zhang Z, Wei Q, et al. A prediction model for neonatal necrotizing enterocolitis in preterm and very low birth weight infants [J]. Front Pediatr, 2023, 11: 1242978.
- [15] Sch nherr-Hellec S, Aires J. Clostridia and necrotizing enterocolitis in preterm neonates [J]. Anaerobe, 2019, 58: 6-12.
- [16] Dong Y, Li Y, Zhang D, et al. Epidemiological and genetic characterization of Clostridium butyricum cultured from neonatal cases of necrotizing enterocolitis in China [J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2020, 41(8): 900-907.
- [17] Wang SS, Cai JY, Shi AW, et al. Effect of gut microbiota homeostasis on hematopoiesis in a neonatal rat model of necrotizing enterocolitis[J]. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi, 2023, 25(8): 855-863.
- [18] Ferraris L, Balvay A, Bellet D, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis: Clostridium butyricum and Clostridium neonatale fermentation metabolism and enteropathogenicity [J]. Gut Microbes, 2023, 15(1): 2172666.
- [19] Moschino L, Verlato G, Duci M, et al. The metabolome and the gut microbiota for the prediction of necrotizing enterocolitis and spontaneous intestinal perforation: A systematic review [J]. Nutrients, 2022, 14(18): 3859.
- [20] Ng NS, Razak A, Chandrasekharan P, et al. Early neurodevelopmental outcomes of preterm infants with intraventricular haemorrhage and periventricular leukomalacia [J]. J Paediatr Child Health, 2024, 60(11): 669-674.
- [21] Wang Y, Liu S, Lu M, et al. Neurodevelopmental outcomes of preterm with necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis [J]. Eur J Pediatr, 2024, 183(8): 3147-3158.
- [22] McCartney AL, Hoyle L. The role of Klebsiella populations in preterm infants [J]. Biochem Soc Trans, 2023, 51(2): 887-896.
- [23] Wang D, Zhang F, Pan J, et al. Influencing factors for surgical treatment in neonatal necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis [J]. BMC Pediatr, 2024, 24(1): 512.
- [24] Palleri E, Frimmel V, Fl ring U, et al. Hyponatremia at the onset of necrotizing enterocolitis is associated with intestinal surgery and higher mortality [J]. Eur J Pediatr, 2022, 181(4): 1557-1565.
- [25] 林琪. 早期抗生素使用对新生儿坏死性小肠结肠炎的影响及机制研究[D]. 南方医科大学, 2023.
- [26] Raba AA, O'Sullivan A, Miletin J. Pathogenesis of necrotising enterocolitis: The impact of the altered gut microbiota and antibiotic exposure in preterm infants [J]. Acta Paediatr, 2021, 110(2): 433-440.
- [27] Zhang X, Zhang Y, He Y, et al. β -glucan protects against necrotizing enterocolitis in mice by inhibiting intestinal inflammation, improving the gut barrier, and modulating gut microbiota[J]. J Transl Med, 2023, 21(1): 14.
- [28] Umar S, Yu W, Xuan H, Ahmed I, et al. Neonatal gut microbiota succession in mice mapped over time, site, injury and single immunoglobulin interleukin-1 related receptor genotype[J]. iScience, 2025, 28(4): 112243.
- [29] 田亚丽, 王芳, 田东惠, 等. 粪菌移植对坏死性小肠结肠炎新生小鼠肠道菌 Th1/Th2 细胞因子表达的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(2): 149-153.