

极低出生体重儿贫血、输血治疗与坏死性小肠结肠炎的关联：一项临床观察研究

刘婉璐^{1,2}, 孙金², 李海燕², 刘燕¹, 姜红^{1*}

¹青岛大学附属医院新生儿科, 山东 青岛

²单县中心医院(济宁医学院附属湖西医院)新生儿科, 山东 菏泽

收稿日期: 2025年5月19日; 录用日期: 2025年6月13日; 发布日期: 2025年6月19日

摘要

目的: 探讨极低出生体重儿(VLBW)贫血、红细胞输血与坏死性小肠结肠炎(NEC)发生的关联, 评估贫血程度和输血治疗对NEC发生风险的影响。方法: 回顾性分析2017年1月至2024年9月青岛大学附属医院新生儿重症监护病房收治的200例VLBW患儿临床资料。根据是否发生NEC分为NEC组($n = 68$)和对照组($n = 132$)。收集患儿一般资料、血红蛋白水平、贫血分级、红细胞输血相关情况。采用单因素分析和多因素Logistic回归模型分析贫血与输血相关因素对NEC发生的影响。结果: 两组在出生体重、胎龄、性别、Apgar评分等一般资料方面差异无统计学意义($P > 0.05$)。NEC组红细胞输血率(73.5% vs 46.2%)、输血总次数(2.3 ± 1.1 vs 1.5 ± 0.9)、输血总量(35.1 ± 10.5 ml/kg vs 26.8 ± 8.7 ml/kg)及输血后48小时内NEC发生率(26.5% vs 3.8%)均显著高于对照组(均 $P < 0.05$)。NEC组重度贫血发生率显著升高(25.0% vs 8.3%, $P = 0.001$), 血红蛋白正常者比例更低($P < 0.05$)。多因素Logistic回归分析显示, 红细胞输血($OR = 2.85$)、重度贫血($OR = 1.42$)、首次输血日龄提前($OR = 0.92$)及出生体重较低($OR = 0.97$)均为NEC发生的独立危险因素($P < 0.05$)。结论: 极低出生体重儿的重度贫血与红细胞输血均显著增加NEC的发生风险。应加强重度贫血早期识别与分级干预, 合理把握输血时机, 以降低NEC发生率并改善患儿预后。

关键词

极低出生体重儿, 新生儿贫血, 红细胞输血, 坏死性小肠结肠炎, 临床研究

Association between Anemia, Blood Transfusion and Necrotizing Enterocolitis in Very Low Birth Weight Infants: A Clinical Observational Study

Wanlu Liu^{1,2}, Jin Sun², Haiyan Li², Yan Liu¹, Hong Jiang^{1*}

*通讯作者。

文章引用: 刘婉璐, 孙金, 李海燕, 刘燕, 姜红. 极低出生体重儿贫血、输血治疗与坏死性小肠结肠炎的关联: 一项临床观察研究[J]. 临床医学进展, 2025, 15(6): 1197-1205. DOI: 10.12677/acm.2025.1561841

¹Department of Neonatology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong²Department of Neonatology, Shanxian Central Hospital (Huxi Hospital Affiliated to Jining Medical University), Heze ShandongReceived: May 19th, 2025; accepted: Jun. 13th, 2025; published: Jun. 19th, 2025

Abstract

Objective: To investigate the association between anemia, red blood cell (RBC) transfusion, and necrotizing enterocolitis (NEC) in very low birth weight (VLBW) infants, and to evaluate the impact of anemia severity and transfusion timing on NEC risk. **Methods:** A retrospective case-control study was conducted on 200 VLBW infants admitted to the NICU of the Affiliated Hospital of Qingdao University from January 2017 to September 2024. Patients were divided into the NEC group (n = 68) and the control group (n = 132) based on the occurrence of NEC. Clinical data including hemoglobin levels, anemia classification, and RBC transfusion history were collected. Univariate analysis and multivariate logistic regression were used to assess independent risk factors for NEC. **Results:** There were no significant differences in general characteristics such as gestational age, birth weight, sex, or Apgar scores between the two groups ($P > 0.05$). Compared with the control group, the NEC group had significantly higher RBC transfusion rates (73.5% vs 46.2%), transfusion frequency (2.3 ± 1.1 vs 1.5 ± 0.9), cumulative transfusion volume (35.1 ± 10.5 ml/kg vs 26.8 ± 8.7 ml/kg), and NEC onset within 48 hours post-transfusion (26.5% vs 3.8%) (all $P < 0.05$). The NEC group also had a higher incidence of severe anemia (25.0% vs 8.3%, $P = 0.001$) and a lower proportion of normal hemoglobin levels. Multivariate analysis identified RBC transfusion (OR = 2.85), severe anemia (OR = 1.42), earlier age at first transfusion (OR = 0.92), and lower birth weight (OR = 0.97) as independent risk factors for NEC ($P < 0.05$). **Conclusion:** Both anemia and RBC transfusion significantly increase the risk of NEC in VLBW infants. Early identification and appropriate management of severe anemia, as well as rational timing of transfusions, are essential to reduce NEC incidence and improve outcomes.

Keywords

Very Low Birth Weight Infant, Neonatal Anemia, Red Blood Cell Transfusion, Necrotizing Enterocolitis, Clinical Study

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Open Access

1. 引言

极低出生体重儿(VLBW)是指出生体重大于或等于 500 g 且小于 1500 g 的新生儿[1]。这类婴儿的生理发育和免疫系统发育相对滞后,使其更容易出现各种并发症[2]。随着出生体重的下降,VLBW 新生儿的器官功能更加脆弱,尤其是在免疫系统、呼吸系统和消化系统等方面的功能不成熟,使得他们更容易发生严重的疾病[3]。坏死性小肠结肠炎(NEC)是 VLBW 新生儿常见且致命的消化系统疾病之一,尤其在早产和低出生体重新生儿中更为普遍[4]。NEC 的发病机制复杂,其发生涉及肠道缺血、感染、免疫反应异常、肠道屏障功能损伤等多方面因素[5]。NEC 的高发病率与新生儿的免疫系统未完全成熟、肠道血流供应不足、肠道微生物群不平衡等密切相关,这使得极低出生体重儿尤其容易受到该疾病的

威胁。

贫血是 VLBW 新生儿中常见的临床问题,通常由胎儿血红蛋白(HbF)过早转化为成人血红蛋白、出血、营养不良、母体缺铁等因素引起[6]。贫血可能导致新生儿的血液携氧能力不足,进而影响到器官的正常功能,尤其是对氧需求较高的肠道系统[7]。在 VLBW 新生儿中,贫血常常伴随氧供不足,从而影响肠道的血流量和氧合状态[8]。肠道组织在低氧环境下容易发生细胞损伤和缺血,从而加剧 NEC 的发生风险[9]。贫血导致肠道氧合不足,进一步损害肠道屏障功能,增加肠道对有害微生物的通透性,为 NEC 的发生提供了有利条件[10]。

红细胞输血是治疗新生儿贫血的重要手段,特别是对于那些贫血严重、无法通过其他方法纠正的 VLBW 新生儿[11]。红细胞输血能够快速提高血红蛋白水平,从而改善血液的携氧能力,解决贫血引起的氧供不足问题[12]。然而,红细胞输血也可能带来免疫反应等不良影响,特别是在新生儿的免疫系统尚未完全发育的情况下。研究表明,红细胞输血不仅仅是补充红细胞,它还可能通过引发免疫反应、改变血管内皮功能等机制影响肠道血流供应,并进一步加剧 NEC 的发生[3][13]。红细胞输血后,新生儿体内的免疫细胞被激活,细胞因子水平升高,这些变化可能通过破坏肠道屏障、改变肠道微环境等途径,促进 NEC 的发生[13]。

近年来的研究表明,贫血和红细胞输血与 NEC 的发生存在一定的相关性,但目前关于这两者之间具体相关因素的国内外研究仍较为有限。本研究旨在探讨贫血、红细胞输血与 NEC 之间的关系,尤其是其对 VLBW 新生儿的具体影响。通过对青岛大学附属医院新生儿重症监护病房(NICU)收治的 VLBW 新生儿病例进行回顾性分析,本文评估了贫血和红细胞输血对 NEC 发生风险的影响,并进一步探讨其潜在机制。该研究旨在为临床实践提供更为明确的干预策略和治疗依据,从而降低 VLBW 新生儿 NEC 的发生率,改善其临床预后。

2. 研究对象与方法

2.1. 研究对象

本研究为一项回顾性病例对照研究,选取 2017 年 1 月~2024 年 9 月期间在青岛大学附属医院新生儿重症监护病房(NICU)收治的极低出生体重儿(VLBW, 出生体重 < 1500 g)作为研究对象。按照是否发生坏死性小肠结肠炎(NEC)分为 NEC 组 and 对照组,其中 NEC 组为在住院期间发生 NEC 且 Bell 分期达到 IIA 级及以上的患儿,对照组为同期住院且未发生 NEC 的 VLBW 患儿。纳入标准:出生体重 < 1500 g,临床资料完整。排除具有严重先天性畸形、遗传代谢性疾病等影响预后的患儿。最终共纳入患儿 200 例,其中 NEC 组 68 例,对照组 132 例。NEC 的诊断依据 Bell 分期标准[14],只有符合 IIA 期及以上的病例才被确认为 NEC 并纳入研究。本研究已获得青岛大学附属医院伦理委员会批准(审批号: QYFYWZLL-30100),所有资料采集与分析均符合伦理要求。

2.2. 研究方法

2.2.1. 资料收集

通过回顾病案资料收集患儿的一般临床信息和相关变量。一般资料包括:胎龄、出生体重、性别、1 分钟和 5 分钟 Apgar 评分、母亲年龄及妊娠合并症情况、分娩方式(剖宫产或阴道试产)、产前糖皮质激素使用情况等。NEC 相关资料包括:NEC 发生日龄(从出生起算的发病时间)及 Bell 分期分级。血液学和输血相关资料包括:各患儿住院期间不同时间点的血红蛋白(Hb)水平及贫血程度、是否接受过红细胞输血、首次输血日龄、输血总次数以及累计输血量(ml/kg)。其中,新生儿贫血程度参照《儿科学》第 9 版的标准进行分级[15]:Hb 120~144 g/L 定义为轻度贫血,90~119 g/L 为中度贫血,60~89 g/L 为重度贫血。上

述资料由两名新生儿科资深医师独立收集并核对，确保数据准确可靠。

2.2.2. 输血指征及方法

本研究中红细胞输血的指征参照《实用新生儿学》第 5 版的推荐标准执行[16]。对于 VLBW 早产儿，是否实施输血综合考虑 Hb 数值以及临床状况，尤其是呼吸支持情况和贫血临床症状。一般来说，当患儿出现重度贫血或中度贫血合并明显临床症状(如皮肤苍白、呼吸暂停增多、心动过速、喂养不耐受等)时，即符合输血指征。在生命早期或需要呼吸支持的情况下，输血阈值相对较高(例如出生后第一周有呼吸支持时 Hb < 115 g/L 或无呼吸支持时 Hb < 110 g/L 即考虑输血)；随着日龄增加且呼吸情况稳定，输血阈值相应降低(如出生后 ≥ 3 周且无需呼吸支持时 Hb 低于 75~85 g/L 可考虑输血)。输血方式为经静脉输注浓缩红细胞悬液。每次输血量约为 10~15 ml/kg，输注时间约 3~4 小时。为降低输血相关并发症风险，输血过程中暂停肠内喂养。输血所用红细胞均来自医院血库储存的去白悬浮红细胞，在 4℃ 冰箱中保存不超过 35 天。整个输血过程中严密监测患儿生命体征变化，注意有无输血不良反应发生。研究过程中详细记录每例患儿是否接受过输血、首次输血的日龄、总输血次数以及累计输血量(ml/kg)，作为分析贫血和输血因素的重要依据。

2.2.3. 统计学分析

所有数据采用 SPSS 21.0 统计软件进行分析。计量资料先进行正态分布检验。符合正态分布的连续型变量以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示，组间比较采用独立样本 t 检验；若不符合正态分布则以中位数和四分位数间距表示，组间比较采用 Mann-Whitney 秩和检验。计数资料以例数(百分率)表示，组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验(当任一预期频数 < 5 时)。为分析极低出生体重儿贫血及输血与 NEC 发生的独立关联因素，本研究以是否发生 NEC 为因变量(0 = 未发生，1 = 发生)，选择单因素分析中有统计学意义的变量以及临床上具有重要意义的相关变量进入多因素 Logistic 回归模型进行分析。采用逐步回归法筛选进入模型的变量，以调整混杂因素的影响，最终筛选出与 NEC 发生显著相关的独立风险因素。回归结果以 Odds 比值(OR)及其 95% 置信区间表示。检验水准 $\alpha = 0.05$ ，双侧 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

3. 结果

本研究共纳入极低出生体重儿 200 例，其中 NEC 组 68 例，对照组 132 例。两组一般临床特征比较差异均无统计学意义。具体来说，NEC 组与对照组在胎龄(分别为 30.3 ± 2.4 周 vs 30.4 ± 2.5 周)、出生体重(1126.1 ± 109.4 g vs 1143.8 ± 157.9 g)、男性所占比例(52.9% vs 51.5%)、产前激素使用率、1 分钟及 5 分钟 Apgar 评分、母亲年龄及剖宫产比例等方面差异均无显著性(均 $P > 0.05$)，提示两组基线特征具有可比性(详见表 1)。

Table 1. Comparison of general clinical characteristics between the two groups

表 1. 两组一般临床特征比较分析

组别	胎龄(周, $\bar{x} \pm s$)	出生体重 (克, $\bar{x} \pm s$)	男婴(n, %)	产前激素使用 (n, %)	1 分钟 Apgar 评分(分)	5 分钟 Apgar 评分(分)	母亲年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	剖宫产 (n, %)
NEC 组 (n = 68)	30.3 ± 2.4	1126.1 ± 109.4	36 (52.9)	20 (76.9)	7.9 ± 1.3	8.9 ± 1.2	29.9 ± 5.2	53 (77.9)
对照组 (n = 132)	30.4 ± 2.5	1143.8 ± 157.9	68 (51.5)	56 (74.7)	7.8 ± 1.2	8.8 ± 1.2	30.8 ± 5.0	105 (79.5)
t/Z/ χ^2 值	0.241	0.826	0.020	0.037	0.432	0.391	1.324	0.070
P 值	0.829	0.4099	0.985	0.848	0.666	0.697	0.187	0.792

NEC 组患儿的输血发生率及输血量显著高于对照组。NEC 组中有 50 例(73.5%)接受过红细胞输血,明显高于对照组的 61 例(46.2%),差异有统计学意义($P < 0.001$)。与对照组相比,NEC 组首次输血的日龄更早(15.2 ± 3.4 天 vs 17.6 ± 4.1 天, $P < 0.001$),住院期间累计输血次数更多(2.3 ± 1.1 次 vs 1.5 ± 0.9 次, $P < 0.001$),累计输血量也更大(35.1 ± 10.5 ml/kg vs 26.8 ± 8.7 ml/kg, $P < 0.001$)。值得注意的是,在 NEC 组患儿中有 18 例(26.5%)的 NEC 发生在最近一次输血后 48 小时内,而对照组仅有 5 例患儿在输血后 48 小时内出现 NEC 的临床表现(3.8%),两组比较差异显著($P < 0.001$)。上述结果提示红细胞输血与 NEC 的发生密切相关,尤其是输血后短期内发生 NEC 的比例在 NEC 组中明显升高(详见表 2)。

Table 2. Analysis of the relationship between transfusion related characteristics and NEC occurrence

表 2. 输血相关特征与 NEC 发生关系分析

组别	接受输血婴儿 (例, %)	首次输血日龄	输血总次数	输血总量 (ml/kg)	输血后 48 h 内 NEC 发生 例数(%)
NEC 组 (n = 68)	50 (73.5)	15.2 ± 3.4	2.3 ± 1.1	35.1 ± 10.5	18 (26.5)
对照组 (n = 132)	61 (46.2)	17.6 ± 4.1	1.5 ± 0.9	26.8 ± 8.7	5 (3.8)
$t/Z/\chi^2$ 值	13.561	4.147	5.512	5.948	109.49
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

两组患儿贫血发生情况存在显著差异。NEC 组患儿入院后均出现不同程度的贫血,其中重度贫血发生率为 25.0%,显著高于对照组的 8.3% ($P = 0.001$)。相反,NEC 组 Hb 保持在正常水平(6 例),而对照组有 35 例患儿 Hb 维持正常($P = 0.003$)。两组轻度贫血和中度贫血的发生率差异无统计学意义(P 值均 > 0.05)。总体来看,NEC 组贫血程度明显重于对照组,提示重度贫血可能是 NEC 发生的危险因素之一(详见表 3)。

Table 3. Comparison analysis of anemia degree and NEC

表 3. 贫血程度与 NEC 的比较分析

贫血程度	NEC 组(n = 68)	对照组(n = 132)	$t/Z/\chi^2$ 值	P 值
正常 Hb ≥ 145 g/L	6 (8.8%)	35 (26.5%)	8.619	0.003
轻度 Hb 122~144 g/L	17 (25.0%)	47 (35.6%)	2.642	0.104
中度 Hb 90~119 g/L	28 (41.2%)	39 (29.5%)	2.725	0.099
重度 Hb 60~89 g/L	17 (25.0%)	11 (8.3%)	10.354	0.001

最后,本研究将输血相关变量和贫血程度等纳入 Logistic 回归模型进行多因素分析。结果显示,红细胞输血经历(有无输血)是 NEC 发生的独立危险因素,接受过输血的患儿发生 NEC 的风险显著增加($OR = 2.85$, 95% CI: 1.65~4.90, $P < 0.001$)。首次输血日龄与 NEC 发生风险呈负相关($OR = 0.92$, 95% CI: 0.86~0.98, $P = 0.014$),说明早期输血可能促进 NEC 的发生。贫血程度等级越高(贫血越重),NEC 发生的风险也越高($OR = 1.42$, 95% CI: 1.15~1.76, $P < 0.001$)。此外,出生体重也是影响 NEC 的独立因素,出生体重越低则发生 NEC 的风险越大($OR = 0.97$, 95% CI: 0.95~0.99, $P = 0.030$)。胎龄在模型中呈下降 NEC 风险的趋势但未达到统计学显著性($OR = 0.88$, 95% CI: 0.77~1.01, $P = 0.070$)。综上,多因素分析表明重度贫血和输血相关因素(包括是否输血及输血时机)对极低出生体重儿 NEC 的发生有显著影响(详见表 4 和图 1)。

Table 4. Multivariate Logistic regression analysis
表 4. 多因素 Logistic 回归分析

变量	OR 值(95% CI)	P 值
输血	2.85 (1.65~4.90)	<0.001
首次输血日龄	0.92 (0.86~0.98)	0.014
轻度贫血	1.15 (0.78~1.69)	0.467
中度贫血	1.36 (0.98~1.86)	0.052
重度贫血	1.42 (1.15~1.76)	<0.001
胎龄	0.88 (0.77~1.01)	0.070
出生体重	0.97 (0.95~0.99)	0.030

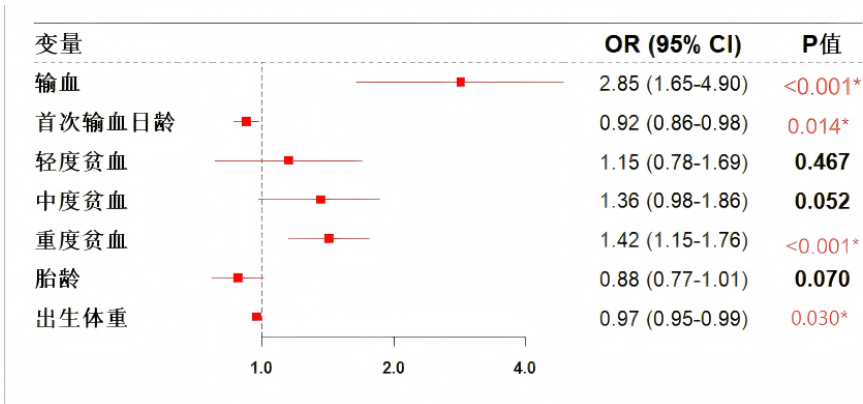


Figure 1. Multivariate Logistic regression analysis (*P < 0.05)
图 1. 多因素 Logistic 回归分析(*P < 0.05)

4. 讨论

本研究结果显示,在极低出生体重儿中, NEC 的发生与贫血及红细胞输血密切相关。NEC 组患儿贫血发生率更高,且重度贫血比例显著增加;红细胞输血比例也远高于对照组,且约四分之一的 NEC 病例在输血后 48 小时内发病。这提示贫血状态本身及其治疗过程中的输血行为,均可能在 NEC 的发生中发挥重要作用。多因素 Logistic 回归分析进一步证实,重度贫血、红细胞输血、首次输血日龄提前及出生体重较低,均为 NEC 的独立危险因素。值得注意的是,本研究中 NEC 组患儿血红蛋白处于正常水平的比例显著低于对照组,提示贫血几乎是 NEC 患儿的共同特征,维持正常 Hb 水平可能对 VLBW 儿具有一定的保护作用。这一发现与既往研究结果一致:有报道指出,约 25%~40% 的 NEC 患儿在发病前 48 小时内接受过红细胞输血[17],贫血也早已被证实是 NEC 的独立危险因素[18]。Odom 等的回顾性研究发现,出生后超过 14 天发生 NEC 的早产儿中,所有病例在发病前均接受过输血,输血使 NEC 风险提高近 6 倍[19]。而 Patel 等前瞻性队列研究通过纵向分析发现,虽然 NEC 患儿输血率较高,但在校正贫血程度等混杂因素后,输血本身与 NEC 并无显著相关性,反而是严重贫血显著增加了 NEC 的风险[20]。这一差异现象表明,临床实践中与其一味限制输血,可能更应聚焦于早期识别和纠正贫血。

从机制角度分析,贫血可导致全身及肠道组织供氧不足,为维持生命中枢灌注,机体血流重新分布,使肠道灌注减少,长期处于慢性缺氧状态[21]。贫血已被证实会损害内脏灌注,并通过代偿机制增加氧提取率[22]。同时,贫血可干扰新生儿出生后内脏血管阻力的正常调节,使发育中的肠道更易发生低氧-缺血性损伤,肠黏膜屏障功能受损,从而为 NEC 的发生埋下隐患[23]。当贫血患儿突然接受红细胞输血后,

缺血的肠道组织面临“再灌注”，氧输送的急剧提升可诱发氧自由基大量产生，造成组织氧化应激和再灌注损伤。这一机制在动物实验中得到印证：贫血的新生鼠肠道巨噬细胞浸润增加，随后输入含有自由血红蛋白的红细胞会激活核因子- κ B 介导的炎症级联反应，导致类似 NEC 的肠黏膜损伤[24]。其次，输血过程中输入的大量异体红细胞及其储存过程中产生的生物活性物质(如游离铁、细胞因子等)可能触发免疫反应和炎症反应。一些研究观察到，输血后新生儿可出现促炎性细胞因子水平上升和肠道损伤的迹象[8][25]。也有学者报道 NEC 患儿在发病前输血次数和总量显著高于对照组，新生儿输血后外周嗜酸性粒细胞计数逐渐升高，可能与暴露于供血红细胞的异体抗原或输血相关添加物有关[26]。这些发现从免疫学角度支持了输血在 NEC 发生中诱发全身炎症反应的假说。因此，贫血导致的肠道缺氧损伤和输血引起的再灌注 - 免疫炎症反应可能共同作用，成为诱发 NEC 的“危险组合”[26]。对于极低出生体重儿来说，长期贫血使肠道处于脆弱状态，一旦输血纠正贫血反而可能诱发炎症风暴，加速 NEC 的发生[25]。

在国内外研究中，TANEC (Transfusion-Associated NEC)这一概念受到广泛关注。多项回顾性研究指出，NEC 与输血存在时间上的相关性[27][28]，有研究将 NEC 发生于输血后 48 小时内定义为 TANEC，并观察到此期间 NEC 风险显著升高[29]。系统评价和 Meta 分析同样支持这一观点，输血相关 NEC 的合并风险比(OR)在多个研究中达 3~4 倍[30]。此外，大样本回顾性队列研究同样发现输过血的早产儿 NEC 发病率高于未输血者，且相当比例的 NEC 是在输血后发生[31]。另一方面，也有研究对输血是否直接致病提出不同观点[17]。因此，贫血与输血对 NEC 的影响可能并非单一因素所致，而是复杂交互作用的结果。

本研究发现 NEC 组 VLBW 患儿中血红蛋白正常者明显较少，提示贫血几乎是 NEC 的“必要条件”，进一步强调了贫血在 NEC 发病机制中的核心地位。与其强调“避免输血”，临床上更应重视“避免贫血”这一前提条件。该结果进一步支持贫血在 NEC 发生中的关键作用，也与前述观点一致，即预防 NEC 可能更应关注纠正贫血而非单纯减少输血[32]。此外，首次输血日龄提前亦是 NEC 发生的独立危险因素。也就是说，出生后较早进行首次输血的 VLBW 儿更易发生 NEC。一方面，病情危重或贫血程度较重的新生儿往往需要更早输血，本身即属于 NEC 的高危人群；另一方面，VLBW 儿早期正是肠道菌群建立和屏障功能发育的关键阶段[3]，此时进行输血可能对肠道稳定性产生更大影响。特别是在开始经肠喂养并经历贫血—输血过程的时段，肠道同时面临营养负荷和血流动力学变化的双重应激[33]。在此背景下，贫血 VLBW 儿接受输血可能进一步增加肠道代谢负担，导致相对灌注不足，从而加剧肠道缺氧状态。既往研究也显示，这一机制可能与输血相关 NEC 的发生密切相关[34]。

总之，合理选择输血的时机和方式是降低 NEC 风险的一个重要着力点：既要避免不必要的过早输血，又要在确有指征时及时输血尽量减少不利因素。本研究也存在一定的局限性。首先，本研究为单中心的回顾性分析，样本量相对有限，可能存在选择偏倚。本研究中仅分析了是否输血对 NEC 的影响，未进一步探讨输血量、输血速度、红细胞储存时间以及是否使用洗涤红细胞等可能显著影响 NEC 发生的关键因素。未来研究可将上述变量纳入分析模型中，以进一步明确其对 NEC 发病机制的独立贡献。其次，研究结果显示重度贫血和输血均与 NEC 发生呈正相关，但由于研究为回顾性设计，且存在潜在混杂变量，因此尚不能明确贫血和输血与 NEC 之间的因果关系。例如，贫血严重的患儿更可能接受输血，而输血又可能加重贫血相关并发症，这使得二者关系难以明确界定。贫血严重的 VLBW 儿往往更可能接受输血，两者效应交织，可能互为中介变量。本研究虽提示二者都是独立风险因素，但仍需更深入的机制研究和前瞻性试验来验证因果联系。未来的研究可在更大范围内纳入多中心队列，收集更详细的临床过程数据，以弥补本研究的不足。因此，我们主张避免不必要输血的同时，更要避免严重贫血的发生，寻找两者之间的平衡点。

5. 结论

综上所述, 本研究表明, 极低出生体重儿的贫血和红细胞输血治疗均与 NEC 的发生密切相关。贫血程度越重, NEC 的发生风险越高; 红细胞输血虽可改善组织氧供, 但在一定条件下亦可能诱发 NEC, 尤其是输血后短期内更需警惕。本研究还发现, 首次输血日龄越早, NEC 发生风险越大。临床应重视极低出生体重儿贫血的早期识别与干预, 合理掌握输血指征与时机, 以降低 NEC 发生率, 改善患儿预后。

基金项目

山东省医药卫生科技发展计划项目(2014WS0459)。

参考文献

- [1] Chen, Y.T., Lei, S., Tang, C., Lin, H., Weng, Y., Yeh, C., *et al.* (2025) Motor Skills as Early Indicators for Cognitive Development in Preterm Infants with Very Low Birth Weight. *Pediatrics & Neonatology*. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2025.01.010>
- [2] Belachew, A. and Tewabe, T. (2020) Neonatal Sepsis and Its Association with Birth Weight and Gestational Age among Admitted Neonates in Ethiopia: Systematic Review and Meta-Analysis. *BMC Pediatrics*, **20**, Article No. 55. <https://doi.org/10.1186/s12887-020-1949-x>
- [3] Salas, A.A., Gunn, E., *et al.* (2024) Timing of Red Blood Cell Transfusions and Occurrence of Necrotizing Enterocolitis: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Network Open*, **7**, e249643.
- [4] Duchon, J., Barbican, M.E. and Denning, P.W. (2021) Necrotizing Enterocolitis. *Clinics in Perinatology*, **48**, 229-250. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2021.03.002>
- [5] Li, T., Lin, S., Zhu, Y., Ye, D., Rong, X. and Wang, L. (2025) Basic Biology and Roles of CEBPD in Cardiovascular Disease. *Cell Death Discovery*, **11**, Article No. 102. <https://doi.org/10.1038/s41420-025-02357-4>
- [6] Kaufman, D.P., Khattar, J. and Lappin, S.L. (2025) Physiology, Fetal Hemoglobin. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500011/>
- [7] Gavulic, A.E., Dougherty, D., Li, S., Carver, A.R., Bermick, J.R., Mychaliska, G.B., *et al.* (2021) Fetal Hemoglobin Levels in Premature Newborns. Should We Reconsider Transfusion of Adult Donor Blood? *Journal of Pediatric Surgery*, **56**, 1944-1948. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2021.04.018>
- [8] Maheshwari, A., Patel, R.M. and Christensen, R.D. (2018) Anemia, Red Blood Cell Transfusions, and Necrotizing Enterocolitis. *Seminars in Pediatric Surgery*, **27**, 47-51. <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2017.11.009>
- [9] Zhao, S., Jiang, H., Miao, Y., Liu, W., Li, Y., Liu, H., *et al.* (2024) Factors Influencing Necrotizing Enterocolitis in Premature Infants in China: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMC Pediatrics*, **24**, Article No. 148. <https://doi.org/10.1186/s12887-024-04607-3>
- [10] Salem, A. and Patel, R.M. (2023) Red Blood Cell Transfusion, Anemia, Feeding, and the Risk of Necrotizing Enterocolitis. *Clinics in Perinatology*, **50**, 669-681. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2023.04.014>
- [11] Song, J., Dong, H., Xu, F., Wang, Y., Li, W., Jue, Z., *et al.* (2021) The Association of Severe Anemia, Red Blood Cell Transfusion and Necrotizing Enterocolitis in Neonates. *PLOS ONE*, **16**, e0254810. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0254810>
- [12] Saroha, V., Josephson, C.D. and Patel, R.M. (2019) Epidemiology of Necrotizing Enterocolitis. *Clinics in Perinatology*, **46**, 101-117. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2018.09.006>
- [13] Iskander, I.F., Salama, K.M., Gamaleldin, R.M. and Seghatchian, J. (2018) Neonatal RBC Transfusions: Do Benefits Outweigh Risks? *Transfusion and Apheresis Science*, **57**, 431-436. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2018.05.007>
- [14] Rich, B.S. and Dolgin, S.E. (2017) Necrotizing Enterocolitis. *Pediatrics in Review*, **38**, 552-559. <https://doi.org/10.1542/pir.2017-0002>
- [15] 王卫平, 孙锟, 常立文. 儿科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 323-324.
- [16] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 邱小汕. 实用新生儿学[M]. 第5版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 633-634.
- [17] Maheshwari, A. (2025) Severe Anemia Predisposes Very Premature Infants to Transfusion-Associated Necrotizing Enterocolitis. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, **30**, Article ID: 101615. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2025.101615>
- [18] Kling, P.J. and Hutter, J.J. (2003) Hematologic Abnormalities in Severe Neonatal Necrotizing Enterocolitis: 25 Years Later. *Journal of Perinatology*, **23**, 523-530. <https://doi.org/10.1038/sj.jp.7210983>

- [19] Odom, T.L., Eubanks, J., Redpath, N., Davenport, E., Tumin, D. and Akpan, U.S. (2022) Development of Necrotizing Enterocolitis after Blood Transfusion in Very Premature Neonates. *World Journal of Pediatrics*, **19**, 68-75. <https://doi.org/10.1007/s12519-022-00627-0>
- [20] Kalteren, W.S., Bos, A.F., van Oeveren, W., Hulscher, J.B.F. and Kooi, E.M.W. (2021) Neonatal Anemia Relates to Intestinal Injury in Preterm Infants. *Pediatric Research*, **91**, 1452-1458. <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01903-x>
- [21] 刘欣, 刘利军, 蒋海燕, 等. 预测极早产儿坏死性小肠结肠炎发生风险列线图模型的建立[J]. 中国当代儿科杂志, 2022, 24(7): 778-785.
- [22] Singh, R., Visintainer, P.F., Frantz, I.D., Shah, B.L., Meyer, K.M., Favila, S.A., *et al.* (2011) Association of Necrotizing Enterocolitis with Anemia and Packed Red Blood Cell Transfusions in Preterm Infants. *Journal of Perinatology*, **31**, 176-182. <https://doi.org/10.1038/jp.2010.145>
- [23] Reber, K.M., Nankervis, C.A. and Nowicki, P.T. (2002) Newborn Intestinal Circulation: Physiology and Pathophysiology. *Clinics in Perinatology*, **29**, 23-39. [https://doi.org/10.1016/s0095-5108\(03\)00063-0](https://doi.org/10.1016/s0095-5108(03)00063-0)
- [24] Rose, A.T., Saroha, V. and Patel, R.M. (2020) Transfusion-Related Gut Injury and Necrotizing Enterocolitis. *Clinics in Perinatology*, **47**, 399-412. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2020.02.002>
- [25] Patel, R.M., Knezevic, A., Shenvi, N., Hinkes, M., Keene, S., Roback, J.D., *et al.* (2016) Association of Red Blood Cell Transfusion, Anemia, and Necrotizing Enterocolitis in Very Low-Birth-Weight Infants. *JAMA*, **315**, 889-897. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.1204>
- [26] Kirpalani, H. and Zupancic, J.A.F. (2012) Do Transfusions Cause Necrotizing Enterocolitis? The Complementary Role of Randomized Trials and Observational Studies. *Seminars in Perinatology*, **36**, 269-276. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2012.04.007>
- [27] 曾慧仪, 郭娟娟, 刘丹丹, 等. 新生儿输血相关性坏死性小肠结肠炎的影响因素分析[J]. 新医学, 2024, 55(7): 565-570.
- [28] Paul, D.A., Mackley, A., Novitsky, A., Zhao, Y., Brooks, A. and Locke, R.G. (2011) Increased Odds of Necrotizing Enterocolitis after Transfusion of Red Blood Cells in Premature Infants. *Pediatrics*, **127**, 635-641. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-3178>
- [29] Christensen, R.D., Lambert, D.K., Henry, E., Wiedmeier, S.E., Snow, G.L., Baer, V.L., *et al.* (2010) Is “Transfusion-associated Necrotizing Enterocolitis” an Authentic Pathogenic Entity? *Transfusion*, **50**, 1106-1112. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2009.02542.x>
- [30] Mohamed, A. and Shah, P.S. (2012) Transfusion Associated Necrotizing Enterocolitis: A Meta-Analysis of Observational Data. *Pediatrics*, **129**, 529-540. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-2872>
- [31] Parviziyan, M.K., Barty, R., Hedde, N.M., Li, N., McDougall, T., Mukerji, A., *et al.* (2021) Necrotizing Enterocolitis and Mortality after Transfusion of abo Non-Identical Blood. *Transfusion*, **61**, 3094-3103. <https://doi.org/10.1111/trf.16638>
- [32] Valieva, O.A., Strandjord, T.P., Mayock, D.E. and Juul, S.E. (2009) Effects of Transfusions in Extremely Low Birth Weight Infants: A Retrospective Study. *The Journal of Pediatrics*, **155**, 331-337.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.02.026>
- [33] DeRienzo, C., Smith, P.B., Tanaka, D., Bandarenko, N., Campbell, M.L., Herman, A., *et al.* (2014) Feeding Practices and Other Risk Factors for Developing Transfusion-Associated Necrotizing Enterocolitis. *Early Human Development*, **90**, 237-240. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2014.02.003>
- [34] Mally, P., Golombek, S., Mishra, R., Nigam, S., Mohandas, K., Depalhama, H., *et al.* (2006) Association of Necrotizing Enterocolitis with Elective Packed Red Blood Cell Transfusions in Stable, Growing, Premature Neonates. *American Journal of Perinatology*, **23**, 451-458. <https://doi.org/10.1055/s-2006-951300>