

经腹超声与X线平片预测新生儿坏死性小肠结肠炎临床转归的对比研究

伍卫如 陈炯垣

摘要 **目的** 比较经腹超声与X线平片在协助诊断新生儿坏死性小肠结肠炎(NEC)和预测临床转归中的应用价值。**方法** 选取我院儿科收治的80例NEC患儿,根据修正Bell-NEC分级诊断标准将患儿分为修正Bell-NEC分级I A、I B级39例(A组)和修正Bell-NEC分级II A级以上41例(B组);另根据临床转归分为转归良好组50例(内科保守治疗)和转归不良组30例(手术治疗或死亡)。各组均行经腹超声和X线平片检查,比较两种影像学检查结果。应用Logistic回归分析筛选影响NEC患儿临床转归不良的X线平片和经腹超声表现;绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估X线平片和经腹超声对NEC患儿转归不良的预测价值。**结果** B组经腹超声对肠管扩张和门静脉积气的检出率分别为58.54%(24/41)和36.59%(15/41),高于X线平片的36.59%(15/41)、17.07%(7/41),差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。转归不良组X线平片对腹腔游离气体、肠壁积气、门静脉积气、肠管扩张的检出率分别为13.33%(4/30)、16.67%(5/30)、20.00%(6/30)、50.00%(15/30),高于转归良好组的2.00%(1/50)、2.00%(1/50)、2.00%(1/50)、24.00%(12/50),差异均有统计学意义(均 $P<0.05$);转归不良组经腹超声对腹腔游离气体、腹腔积液、肠壁增厚、肠管扩张检出率分别为16.67%(5/30)、50.00%(15/30)、53.33%(16/30)、50.00%(15/30),高于转归良好组的2.00%(1/50)、24.00%(12/50)、24.00%(12/50)、32.00%(16/50),差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。Logistic回归分析显示,经腹超声检出腹腔游离气体、腹腔积液、肠壁增厚,X线平片检出肠管扩张、腹腔游离气体均是NEC患儿临床转归不良的危险因素(均 $P<0.05$)。ROC曲线分析显示,经腹超声和X线平片预测NEC患儿转归不良的曲线下面积分别为0.829(95%可信区间:0.730~0.927)和0.702(95%可信区间:0.581~0.823),差异有统计学意义($Z=2.036, P<0.05$)。**结论** 与X线平片比较,经腹超声对NEC患儿肠管扩张、门静脉积气的检出率更高,可观察NEC患儿肠道的细微变化,在早期NEC诊断和临床转归预测方面更具优势。

关键词 超声检查,经腹;X线平片;坏死性小肠结肠炎,新生儿;临床转归

[中图分类号]R445.1;R722.1

[文献标识码]A

Comparative study of transabdominal ultrasonography and X-ray in predicting the clinical outcome of neonatal necrotizing enterocolitis

WU Weiru, CHEN Jiongyuan

Ultrasound Diagnosis and Treatment Center, Foshan First People's Hospital, Guangdong 528000, China

ABSTRACT Objective To compare the application value of transabdominal ultrasonography and X-ray in assisting diagnosis and predicting clinical outcome of neonatal necrotizing enterocolitis (NEC). **Methods** Eighty NEC children were admitted to our hospital were selected. According to the revised Bell-NEC classification standard, they were divided into grade I A, I B 39 cases (group A) and higher than grade II A 41 cases (group B). Otherwise, according to the clinical outcome, the 80 children were divided into good outcome group (improved after conservative treatment in internal medicine, 50 cases) and poor outcome group (operation or death, 30 cases). All the children were examined by transabdominal ultrasonography and X-ray, and the results of the two methods were compared. The manifestations of X-ray and transabdominal ultrasonography that affected the clinical outcome of NEC children were analyzed by Logistic regression. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to evaluate the predictive value of the X-ray and transabdominal ultrasonography for the poor outcome of NEC children. **Results** The detection rate of abdominal ultrasonography for intestinal dilatation and portal venous gas in the group B were

58.54% (24/41) and 36.59% (15/41), which were higher than those in the group A with 36.59% (15/41) and 17.07% (7/41), there were significant differences (both $P < 0.05$). The detection rate of abdominal free gas, intestinal wall pneumatosis, portal venous gas and intestinal dilatation by X-ray in the poor outcome group were 13.33% (4/30), 16.67% (5/30), 20.00% (6/30) and 50.00% (15/30), which were higher than those in the good outcome group with 2.00% (1/50), 2.00% (1/50), 2.00% (1/50), 24.00% (12/50), there were significant differences (all $P < 0.05$). The detection rate of abdominal free gas, peritoneal effusion, intestinal wall thickening, intestinal dilatation by abdominal ultrasonography were 16.67% (5/30), 50.00% (15/30), 53.33% (16/30), 50.00% (15/30), which were higher than those in the good outcome group with 2.00% (1/50), 24.00% (12/50), 24.00% (12/50), 32.00% (16/50), there were significant differences (all $P < 0.05$). The results of Logistic regression analysis showed that abdominal free gas, peritoneal effusion and intestinal wall thickening detected by abdominal ultrasonography, and intestinal dilatation and abdominal free gas detected by X-ray were the risk factors of poor clinical outcome of NEC children (all $P < 0.05$). ROC curve showed that the area under the curve of transabdominal ultrasonography and X-ray plain film in predicting the poor outcome of NEC were 0.829 (95%CI: 0.730~0.927) and 0.702 (95%CI: 0.581~0.823), respectively, and the difference was statistically significant ($Z=2.036, P < 0.05$). **Conclusion** Compared with X-ray, transabdominal ultrasonography has higher detection rate for intestinal dilatation and portal venous gas in NEC children. It can detect the subtle changes in the intestinal tract of children with NEC, which has higher application value in early diagnosis and clinical prognosis prediction of NEC.

KEY WORDS Ultrasonography, transabdominal; X-ray; Necrotizing enterocolitis, neonatal; Clinical outcome

坏死性小肠结肠炎(necrotizing enterocolitis, NEC)是导致新生儿死亡的主要病因之一,好发于早产儿和低出生体质量新生儿^[1],轻症者预后良好,严重者可出现肠穿孔,死亡率高,其中低出生体质量 NEC 患儿病死率高达 15%~30%^[2]。NEC 患儿临床转归与该病严重程度、诊治时间密切相关, NEC 体征和症状多样, X 线平片显示肠壁积气和门静脉积气是诊断 NEC 的主要依据,但早期表现不典型,导致 X 线平片对 NEC 的诊断特异性低^[3]。近年随着超声检查技术不断发展,经腹超声对肠壁结构、活动、血管灌注及腹水的显示更敏感,可提供较 X 线平片更详细的图像信息,在 NEC 早期诊断方面表现出较大优势^[4]。本研究旨在比较经腹超声与 X 线平片在协助诊断 NEC 和预测临床转归中的应用价值。

资料与方法

一、研究对象

选取 2014 年 2 月至 2019 年 2 月我院儿科收治的 80 例 NEC 患儿,男 49 例,女 31 例,日龄 6~25 d,平均(13.05±3.14)d,体质量 2400~3500 g,平均(3012.75±234.05)g;出生时 Apgar 评分 7~8 分,平均(7.53±0.24)分。根据修正 Bell-NEC 分级诊断标准^[5]将患儿分为修正 Bell-NEC 分级 I A、I B 级 39 例(A 组)和修正 Bell-NEC 分级 II A 级以上 41 例(B 组)。纳入标准:①均有典型腹胀、胃残余量增加(>肠内喂养量的 20%)或肉眼便血/粪便潜血阳性等临床表现,符合《实用新生儿学》(第 4 版)诊断标准和修正 Bell-NEC 分级标准;②发病日龄不超过出生后 30 d;③均行 X 线

平片和经腹超声检查,检查间隔时间<24 h。排除标准:①先天性巨结肠、肠闭锁、肠旋转不良等疾病;②败血症、脓毒症休克;③复杂性先天性心脏病、新生儿畸形。另根据临床转归分为转归良好组 50 例(内科保守治疗)和转归不良组 30 例(手术治疗或死亡)。本研究经我院医学伦理委员会批准,所有患儿家属均签署知情同意书。

二、仪器与方法

1. X 线平片检查:使用岛津 MUX-100 型移动 X 线检查仪,拍摄腹部标准正侧位片。管电流自动跟随曝光,管电压 60 kV,曝光条件根据体型适量调整,记录肠壁积气、门静脉积气情况,检查结果由放射科医师判读。

2. 超声检查:于 X 线平片检查 2~4 h 后行经腹超声检查。使用百胜 MyLab Alpha 和西门子 Sonoline Premier 彩色多普勒超声诊断仪,线阵探头,频率 7~12 MHz。约束带固定患儿四肢或给予安抚奶嘴使其平静,平躺于检查床,多切面扫查其腹腔,观察腹腔内积液、肠壁厚度、肠管形态、肠腔扩张情况,以及门静脉和肠壁是否有积气。上述检查均由同一超声医师操作完成。

三、统计学处理

应用 SPSS 25.0 统计软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行独立样本 t 检验;计数资料以率表示,行 χ^2 检验。应用 Logistic 回归分析筛选影响 NEC 患儿临床转归不良的 X 线平片和经腹超声表现,赋值说明见表 1。绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估 X 线平片、经腹超声对 NEC 患儿转归不良的预测价值,计算曲线下面积(AUC),AUC 比较行 Z 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表1 影像学表现及其赋值说明

影像学表现	X线平片	经腹超声
腹腔游离气体	是=1, 否=0	是=1, 否=0
肠壁积气	是=1, 否=0	是=1, 否=0
门静脉积气	是=1, 否=0	是=1, 否=0
肠管充气减少	是=1, 否=0	是=1, 否=0
肠管扩张	是=1, 否=0	是=1, 否=0
肠管僵直固定	是=1, 否=0	-
肠壁增厚	是=1, 否=0	是=1, 否=0
肠道蠕动减慢或消失	-	是=1, 否=0
腹腔积液	-	是=1, 否=0

结 果

一、A、B组经腹超声和X线平片检查结果

1.A组:经腹超声与X线平片对腹腔游离气体、肠壁积气、门静脉积气、肠管充气减少、肠管扩张及肠壁增厚的检出率比较差异均无统计学意义。见表2和图1。

2.B组:经腹超声与X线平片对腹腔游离气体、肠壁积气、肠管充气减少及肠壁增厚的检出率比较差异均无统计学意义;经腹超声对门静脉积气和肠管扩张的检出率均高于X线平片(均 $P<0.05$)。见表3和图2。

二、临床转归情况

转归良好组50例患儿均采用保守治疗后好转;转归不良组中29例保守治疗24~48h后无效或病情加重转手术治疗,余1例患儿进展为肠穿孔、腹膜炎、休克和多脏器衰竭,家属要求出院,后期随访患儿于出院后24h死亡。29例手术患儿术中均取病变组织行病理检查确诊为NEC,经手术治愈22例,后期随访均无复发,预后良好;7例手术患儿死亡,5例死于严重腹膜炎,2例死于肠坏死。

三、转归良好组与转归不良组经腹超声和X线平片检查结果

转归不良组X线平片对腹腔游离气体、肠壁积气、门静脉积气及肠管扩张的检出率均高于转归良好组(均 $P<0.05$),肠管充气减少、肠壁增厚及肠管僵直固定的检出率与转归良好组比较差异均无统计学意义。转归不良组经腹超声对腹腔游离气体、肠管扩张、肠壁增厚、腹腔积液的检出率均高于转归良好组(均 $P<0.05$),肠壁积气、门静脉积气、肠管充气减少、肠蠕动减慢或消失的检出率与转归良好组比较差异均无统计学意义。见表4、5和图3、4。

表2 A组X线平片和经腹超声检出情况比较

检查方法	腹腔游离气体	肠壁积气	门静脉积气	肠管充气减少	肠管扩张	肠管僵直固定	肠壁增厚	肠道蠕动减慢或消失	腹腔积液
X线平片	0	0	0	12	12	1	11	-	-
经腹超声	0	0	2	10	7	-	16	19	0
χ^2 值	0.000	0.000	2.053	0.253	1.740	/	1.046	/	/
P值	1.000	1.000	0.152	0.615	0.187	/	0.306	/	/

“-”为未行此项检测;“/”为未计算统计量

表3 B组X线平片和经腹超声检出情况比较

检查方法	腹腔游离气体	肠壁积气	门静脉积气	肠管充气减少	肠管扩张	肠管僵直固定	肠壁增厚	肠道蠕动减慢或消失	腹腔积液
X线平片	5	6	7	14	15	7	16	-	-
经腹超声	6	9	15	16	24	-	12	25	27
χ^2 值	0.105	0.734	4.897	0.210	3.961	/	0.868	/	/
P值	0.746	0.391	0.027	0.647	0.047	/	0.352	/	/

“-”为未行此项检测;“/”为未计算统计量



图1 A组患儿,女,日龄6d,经腹超声示部分小肠壁增厚(箭头示);A:X线平片示肠壁内见散在多发条状透亮影提示肠壁积气(长箭头),肝门区见线状透亮影提示门静脉积气(短箭头);B:经腹超声示肠壁内见点状、线状强回声积气(箭头示);C:经腹超声示肝内门静脉分支内可见点状强回声积气(箭头示)

图2 B组同一患儿(女,日龄7d)X线平片和经腹超声图像

表4 转归良好组与转归不良组X线平片检查结果比较

组别	腹腔游离气体	肠壁积气	门静脉积气	肠管充气减少	肠管扩张	肠管僵直固定	肠壁增厚
转归良好组(50)	1	1	1	16	12	6	14
转归不良组(30)	4	5	6	10	15	2	13
χ^2 值	4.110	5.814	7.609	0.015	5.690	0.593	1.972
P值	0.043	0.016	0.006	0.902	0.017	0.669	0.160

表5 转归良好组与转归不良组经腹超声检查结果比较

组别	腹腔游离气体	肠壁积气	门静脉积气	肠管充气减少	肠管扩张	肠壁增厚	肠道蠕动减慢或消失	腹腔积液
转归良好组(50)	1	7	10	15	16	12	26	12
转归不良组(30)	5	2	7	11	15	16	18	15
χ^2 值	5.814	1.010	0.124	0.183	4.301	7.092	0.485	5.669
P值	0.016	0.315	0.724	0.669	0.038	0.008	0.486	0.017

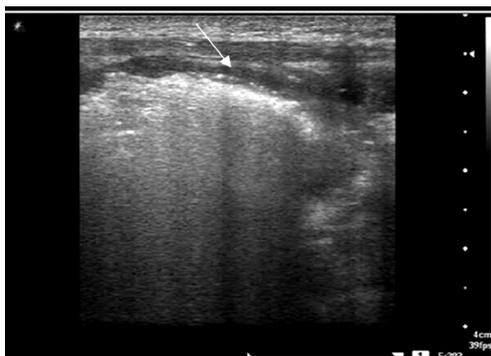


图3 转归良好组患儿,男,日龄11 d,经腹超声示局部肠壁内散点状强回声积气(箭头示)

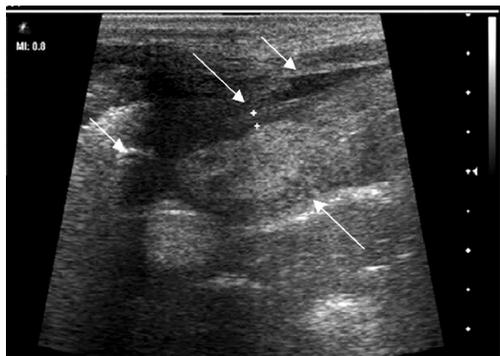


图4 转归不良组患儿,女,日龄7 d,经腹超声示肠壁增厚(长箭头示),腹腔内见游离积液(短箭头示)

四、Logistic 回归分析

以 NEC 患儿临床转归为因变量(1=手术或死亡, 0=内科保守治疗),以 X 线平片和经腹超声检出腹腔游离气体、腹腔积液、肠壁积气、门静脉积气、肠管扩张等为自变量,构建 Logistic 回归分析模型,最终经腹超声检出腹腔游离气体、腹腔积液、肠壁增厚, X 线平片检出肠管扩张、腹腔游离气体均为 NEC 患儿临床转归不良的危险因素(均 $P < 0.05$)。见表 6。

五、ROC 曲线分析

ROC 曲线分析显示,经腹超声和 X 线平片预测

表6 X线平片和经腹超声与 NEC 患儿临床转归不良的 Logistic 回归分析

变量	β 值	SE	Wald χ^2 值	OR(95%可信区间)	P值
常数项	4.135	1.167	12.555	-	0.000
经腹超声检出腹腔游离气体	1.829	0.275	14.235	4.228(3.805 ~ 5.628)	0.000
经腹超声检出腹腔积液	1.232	0.205	11.117	3.428(3.006 ~ 4.274)	0.000
经腹超声检出肠壁增厚	0.859	0.196	9.208	2.361(1.995 ~ 2.642)	0.002
X线平片检出肠管扩张	0.725	0.172	7.767	2.065(1.026 ~ 9.658)	0.009
X线平片检出腹腔游离气体	0.612	0.167	6.437	1.844(1.506 ~ 2.495)	0.013

NEC 患儿转归不良的敏感性、特异性、准确率、阳性预测值、阴性预测值分别为 83.33%、78.00%、80.00%、69.44%、88.64% 和 63.33%、72.00%、67.50%、57.58%、76.60%, AUC 分别为 0.829 (95% 可信区间: 0.730~0.927) 和 0.702 (95% 可信区间: 0.581~0.823)。见图 5。经腹超声预测 NEC 患儿转归不良的 AUC 大于 X 线平片, 差异有统计学意义 ($Z=2.036, P < 0.05$)。

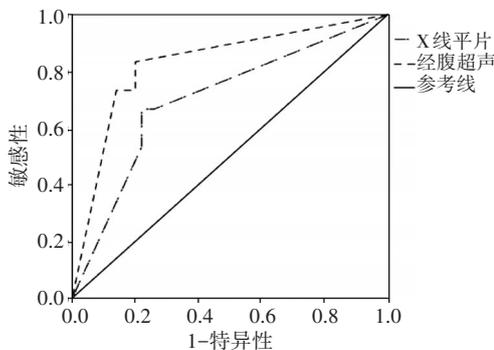


图5 X线平片与经腹超声预测 NEC 患儿转归不良的 ROC 曲线图

讨 论

NEC 是威胁新生儿健康和生命安全的严重胃肠道疾病,其病因尚未完全明确,早产、感染、肠缺血、配方奶喂养、肠道菌群失衡均是引发 NEC 的主要原因^[6]。NEC 病情进展快,病死率高,早诊断、早治疗是提高患

儿生存率的关键。目前 NEC 的诊断多依赖 X 线平片和临床 Bell-NEC 分级,但 X 线平片分辨率低,对轻度、细微、隐匿病变的显示不够敏感,其显示肠壁扩张等征象均为动力性肠梗阻,缺乏特异性;而 Bell-NEC 分级主要依赖 X 线平片和临床症状,具有一定滞后性。经腹超声可以清晰显示肠壁结构、厚度、蠕动、局部积液及门静脉积气等,大大提高 NEC 的诊断敏感性和特异性,并可以识别肠穿孔前的肠坏死,为预测病情进展和临床转归提供可靠依据^[7]。

本研究结果显示, A 组经腹超声检出 2 例门静脉积气, X 线平片未检出, 差异无统计学意义; 而 B 组经腹超声对门静脉积气的检出率明显高于 X 线平片, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。门静脉积气是由腹腔游离气体进入门静脉形成, 其发生机制为 NEC 患儿肠黏膜水肿坏死、黏膜屏障破坏, 加之肠管扩张肠内压增加, 肠腔气体经肠壁静脉-肠系膜静脉回流至门静脉。另外, 肠道、腹腔产气菌感染均可导致门静脉内积气^[8]。X 线平片虽可检出部分肠壁积气, 但与肠梗阻难以鉴别, 且其显示门静脉积气的特异性低, 易误诊; 超声对气体的显示具有较高的特异性和敏感性, 检出率更高。门静脉积气对 NEC 的诊断具有一定价值, 但发生肠梗阻、非坏死性胃肠黏膜损伤、肠管扩张、腹腔脓肿等疾病时也可能检出门静脉积气, 因此, 门静脉积气对 NEC 的诊断缺乏特异性, 与研究^[8]结论一致。

肠管扩张可能与肠穿孔发生有关, 是 NEC 患儿手术或死亡的危险因素。本研究结果显示 B 组经腹超声对肠管扩张的检出率高于 X 线平片, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 表明超声诊断 NEC 更具敏感性。NEC 早期可出现肠壁水肿、肠蠕动减慢、腹腔少量积液等症状, X 线平片检查无法探查早期肠道的细微改变, 而经腹超声可较清晰地显示上述改变。本研究中 B 组经腹超声对肠道蠕动减慢或消失、腹腔积液的检出率均明显高于 A 组 (均 $P < 0.05$), 提示经腹超声较 X 线平片对 NEC 的诊断有更大优势, 与陈仁慧等^[4]研究结果一致。

NEC 转归的预测一直是临床研究重点, 本研究发现转归不良组患儿 X 线平片对腹腔游离气体、肠壁积气、门静脉积气及肠管扩张的检出率均高于转归良好组 (均 $P < 0.05$), 且经腹超声对腹腔游离气体、腹腔积液、肠壁增厚、肠管扩张的检出率亦均高于转归良好组 (均 $P < 0.05$), 提示上述影像学表现均与 NEC 患儿临床转归不良有关。进一步行 Logistic 回归分析, 发现经腹超声检出腹腔游离气体、腹腔积液、肠壁增厚, X 线平片检出腹腔游离气体、肠管扩张均是 NEC 患儿转归

不良的危险因素。分析原因, 由于 NEC 患儿肠道感染破坏肠道功能, 肠蠕动差, 肠腔聚集大量气体, 导致肠管扩张, 肠壁变薄, 更易发生肠穿孔^[9], X 线平片发现肠管扩张患儿不良预后发生风险明显提高。腹腔游离气体是肠穿孔的影像学表现, 腹腔游离气体患儿多需行手术治疗。此外, NEC 患儿肠道致病菌移位导致腹膜感染可引起腹膜水肿, 浆液性和黏液性液体渗出, 肠道坏死穿孔, 肠内容物直接进入腹腔, 形成腹腔积液, 因此腹腔积液被认为是手术/死亡的危险因素^[10]。既往研究^[11]显示, NEC 患儿小肠绒毛坏死, 肠壁被大量炎性细胞浸润, 充血肿胀, 出现小肉芽肿, 造成肠壁破坏, 故肠壁增厚可作为 NEC 临床预后不良的评估指标。

为进一步了解经腹超声和 X 线平片对 NEC 患儿临床转归的预测价值, 本研究绘制 ROC 曲线评估 X 线平片和经腹超声对 NEC 患儿的预测价值, 结果显示经腹超声预测 NEC 临床转归不良的 AUC 为 0.829, 其敏感性、特异性及 AUC 均高于 X 线平片, 提示经腹超声可作为 NEC 临床转归评估的可靠手段, 但值得注意的是超声存在依靠操作者主观判断的伪像, 超声伪像的存在可影响 NEC 的阳性检出率^[12]。有学者^[13]发现 CDFI 可检出肠系膜动脉血流速度的增加和门静脉血流速度的降低, 能更客观地区分肠袢灌注增加或减少, 准确判断肠穿孔风险, 提示随着超声技术的不断进步, 经腹超声检查有望成为临床预测 NEC 转归的重要手段。

综上所述, 经腹超声对 NEC 患儿肠管扩张、门静脉积气的检出率更高, 可观察 NEC 患儿肠道的细微变化, 且具有操作便捷、快速、重复性好、无辐射的优点, 在早期诊断 NEC 和临床转归预测方面较 X 线平片具有更大优势, 或可作为临床诊断 NEC 及预测其转归的有效手段。

参考文献

- [1] Rich BS, Dolgin SE. Necrotizing enterocolitis [J]. *Pediatr Rev*, 2017, 38(12): 552-559.
- [2] 杨磊, 徐巍, 李永伟, 等. 经腹超声在新生儿坏死性小肠结肠炎诊断及病情评估中的价值 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2016, 18(2): 108-112.
- [3] Chen S, Hu Y, Liu Q, et al. Comparison of abdominal radiographs and sonography in prognostic prediction of infants with necrotizing enterocolitis [J]. *Pediatr Surg Int*, 2018, 34(5): 535-541.
- [4] 陈仁慧, 石永言, 富建华, 等. 经腹超声在新生儿坏死性小肠结肠炎诊断中的价值 [J]. *中华新生儿科杂志(中英文)*, 2019, 34(5): 367-371.
- [5] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 邱小汕. 实用新生儿学 [M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 477-483.

- [6] 李朋. 潘氏细胞与新生儿坏死性小肠结肠炎的研究进展[J]. 国际儿科学杂志, 2019, 46(5): 311-314.
- [7] Kim JH. Role of abdominal US in diagnosis of NEC[J]. Clin Perinatol, 2019, 46(1): 119-127.
- [8] Changsheng L, Heliu D, Zhicheng F, et al. Portal vein gas and pneumatosis intestinalis: a case of intestinal necrosis caused by acute organophosphorus pesticide poisoning?[J]. Toxicol Ind Health, 2019, 35(7): 482-485.
- [9] 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.
- [10] 甘馨. 新生儿坏死性小肠结肠炎研究进展[J]. 中国当代儿科杂志, 2018, 20(2): 164-169.
- [11] 邹全, 王玉平, 冯菲, 等. 经腹超声在新生儿坏死性小肠结肠炎诊断价值[J]. 中国超声医学杂志, 2017, 33(12): 1091-1093.
- [12] 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.
- [13] Deeg KH. Sonographic and Doppler sonographic diagnosis of necrotizing enterocolitis in preterm infants and newborns[J]. Ultraschall Med, 2019, 40(3): 292-318.

(收稿日期: 2020-04-06)

· 病例报道 ·

Ultrasound guided NKG2D-CAR gene therapy for advanced rectal cancer : a case report

超声引导下对晚期直肠癌患者行 NKG2D-CAR 基因治疗 1 例

刘 韬 梁伟翔

[中图分类号] R445.1; R735.3

[文献标识码] B

患者男, 51 岁, 经标准治疗失败的转移性直肠癌患者, 因入组“修饰性免疫细胞(NRC-NK)个体化治疗 IV 期结直肠癌的临床研究”入院。影像学检查提示: 患者肝周腹膜下多发转移灶伴左腹局限性无回声区, 拟对患者行 NRC-NK 腹腔内回输, 评估 CAR-NK 细胞的抗肿瘤治疗效果。第一次 CAR-NK 细胞回输过程中采用直接腹腔内注射给药, 治疗效果欠佳。因此, 第二次 CAR-NK 细胞回输前, 超声介入组对患者情况进行评估后采用“人工液腔”模式进行 CAR-NK 细胞回输, 即在患者肝内最大的转移灶周边注射生理盐水, 制造人工液腔并泵入 CAR-NK 细胞, 最大程度地使 CAR-NK 细胞与肿瘤接触, 但患者反复咳嗽、咯痰, 且有消瘦、精神萎靡等恶病质表现, 配合度欠佳, 一定程度上影响回输效果。因此改行在超声实时引导下, 将每剂 CAR-NK 细胞的 1/2 经皮直接注射到患者肝脏 IV 段中具有高代谢活性的区域, 另 1/2 CAR-NK 细胞注入腹腔, 最大程度地减少患者呼吸运动等人为因素影响, 使 CAR-NK 细胞直接接触肿瘤细胞, 发挥杀伤作用。回输结束后, 患者出现可预见性发热, 经物理降温后体温恢复正常。在注射 2.5×10^8 CAR-NK 细胞后的第 4 天, 再次行超声检查, 肝内注入 CAR-NK 细胞的转移癌灶大小由 $66.0 \text{ mm} \times 28.5 \text{ mm}$ 缩小为 $46.9 \text{ mm} \times 24.0 \text{ mm}$ (图 1)。最后, 对患者肝内注入 CAR-NK 细胞的转移性癌灶及

未行注射的转移性癌灶分别行超声实时引导下穿刺活检, 结果显示注入 CAR-NK 细胞的转移性癌灶仅见少量有肠腺癌细胞的坏死组织, 而未注射 CAR-NK 细胞的转移性癌灶可见完整腺癌组织(图 2)。免疫组化分析显示注射 CAR-NK 细胞的转移性癌灶区域未见 NKG2DL MICA/B、Villin 及 CDX2 表达。

讨论: 结直肠癌是消化系统最常见的恶性肿瘤之一, 其发病隐匿, VI 期结直肠癌患者 5 年生存率仅 8.1%^[1], 如何更好地治疗晚期结直肠癌患者, 提高其生存质量, 亟需探索一种新的治疗方式。过继免疫作为一种肿瘤生物疗法, 通过将致敏淋巴细胞(具有特异免疫力)或其产物(如转移因子和免疫核糖核酸等)输送给细胞免疫功能低下者, 使其获得抗肿瘤免疫力。笔者^[2]曾探索过继免疫细胞输注治疗的新方向, 以期改善晚期结直肠癌患者的治疗现状。在进行本次临床试验验证 NKG2D-CAR 基因修饰的 NK 细胞过继治疗的安全性和可行性的过程中, 考虑患者基础情况较差, 配合度欠佳, 故引入超声实时引导的方式直接进行瘤内注射, 能有效避开血管、神经等重要组织, 在保障回输安全性的同时, 使 CAR-NK 细胞直接与肿瘤细胞接触, 最大程度地激发该患者体内抗肿瘤作用, 提高 CAR-NK 细胞的使用效率。此外, 部分肿瘤患者在接受免疫治疗后会出现“超进展”现象, 应用超声实时监测 CAR-NK 细胞的回输过程, 可以

(下转第 679 页)