

# 新生儿坏死性小肠结肠炎风险因素及风险评估的研究进展

李丽, 韦红

重庆医科大学附属儿童医院新生儿科, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 儿科学重庆市重点实验室, 重庆

收稿日期: 2023年3月1日; 录用日期: 2023年3月28日; 发布日期: 2023年4月6日

## 摘要

坏死性小肠结肠炎(NEC)是一种严重威胁新生儿尤其是早产儿的胃肠道急症。低出生胎龄、低出生体重是NEC最显著的危险因素之一。母乳喂养、采取标准化喂养方案、使用益生菌有利于降低NEC发生风险。目前已有不少关于NEC风险评估相关工具, 大多利用回顾性研究数据且采用建模的方法, 其有效性仍需要多中心前瞻性试验来验证。近些年机器学习整合多组学数据集的方法取得了重大进展。使用机器学习工具和算法, 可以将多组学数据与临床信息相结合以开发预测模型。机器学习工具整合多组学和临床数据将为精准医学铺平道路。

## 关键词

坏死性小肠结肠炎, 风险因素, 风险评估, 预测, 机器学习

## A Review of Risk Factors and Risk Assessment for Neonatal Necrotizing Enterocolitis

Li Li, Hong Wei

Department of Neonatology, Children's Hospital of Chongqing Medical University, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing

Received: Mar. 1<sup>st</sup>, 2023; accepted: Mar. 28<sup>th</sup>, 2023; published: Apr. 6<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Necrotizing enterocolitis (NEC) is a serious gastrointestinal disease especially in premature infants.

文章引用: 李丽, 韦红. 新生儿坏死性小肠结肠炎风险因素及风险评估的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(4): 5108-5116. DOI: 10.12677/acm.2023.134724

Low gestational age and birth weight are the highest risk factors for NEC. Feeding of breast milk, use of standardized feeding guidelines and probiotics reduce NEC risk. At present, there are many tools for necrotizing enterocolitis risk assessment of which use retrospective study data modeling. However, their effectiveness needs to be validated by multicenter prospective study. Significant advances have been achieved in the integration methods of these multiomics data sets by machine learning. Using machine learning tools and algorithms, it is possible to integrate multiomics data with clinical information to develop predictive models. Leveraging machine learning tools for integration of multiomics and clinical data will pave the way for precision medicine.

## Keywords

Necrotizing Enterocolitis, Risk Factor, Risk Assessment, Prediction, Machine Learning

Copyright © 2023 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

坏死性小肠结肠炎(necrotizing enterocolitis, NEC)是一种严重威胁新生儿尤其是早产儿的胃肠道急症,存活患儿往往遗留短肠综合征、肠狭窄及神经系统发育异常等后遗症,给家庭及社会带来沉重负担。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]。因而明确 NEC 发生相关的危险因素,及早识别可能发生 NEC 的高危新生儿,给予及时的预防及治疗措施,对降低 NEC 病死率极为重要。有研究建议在临床上应用相关风险评估工具,这有助于增强临床工作人员对疾病的认识,改善患儿的预后[2]。本文就该病的风险因素及风险评估的研究进展进行综述。

## 2. 风险因素

NEC 是一种严重的多因素疾病,目前对其发病机制的认识仍不足。研究显示[3] [4] [5] NEC 发生的影响因素来源于多方面,如孕母及产前因素(种族、产前类固醇使用、妊娠期高血压、妊娠期糖尿病、绒毛膜羊膜炎、胎膜早破、产前抗生素使用等)、围产期及产时因素(胎盘早剥、宫内生长受限、小于胎龄儿、剖宫产等)、婴儿相关因素(出生体重、胎龄、性别等)、产后因素(新生儿窒息史、动脉导管未闭、贫血、败血症、呼吸窘迫综合征、肺表面活性物质应用、抗生素使用、益生菌使用、血管活性药物使用、机械通气、脐动/静脉置管、输血、喂养(母乳或配方奶)等)。国内外临床医生和专家对不同风险因素重要性的看法存在分歧。

### 2.1. 危险因素

早产的特点是低出生体重及出生胎龄。研究显示低出生胎龄、低出生体重是 NEC 最显著的危险因素之一[6] [7]。超过 85%的 NEC 病例发生在极低出生体重儿或极早产儿中,只有 7%~15%的 NEC 病例发生在足月儿或晚期早产儿中[8]。国内外几项多中心前瞻性研究显示胎龄越小的新生儿患 NEC 的风险越高,死亡率也越高[7] [9]。综上所述, NEC 在极早产儿中发生率及病死率高,减少早产率,尽早识别高危儿,

及时采取预防或治疗措施, 对提高早产儿生存率、改善预后具有重要意义。

## 2.2. 保护因素

母乳喂养可以降低 NEC 发生率[10]。有 meta 分析显示与捐赠母乳相比, 配方奶喂养可以提高住院期间婴儿的生长速度, 但同时也会增加 NEC 的风险(RR 1.87; 95% CI 1.23~2.85; 8 项试验, 1605 名婴儿)。同时标准化喂养方案(standardized feeding regimen, SFR)可以降低 NEC 发生的风险[6]。对观察性研究的系统回顾发现, SFR 与非标准化喂养方案相比, NEC 的相对风险降低了约 80% (RR: 0.22; 95% CI: 0.13~0.36; 15 项研究, 18,160 名婴儿) [11]。

研究发现益生菌可以降低早产儿 NEC、败血症的发生率及死亡率[12] [13]。多项 meta 分析指出联合使用多种益生菌较单种益生菌更有效[13] [14] [15] [16] [17]。目前在 NEC 的预防应用中, 益生菌的最佳菌株、剂量和给药时间等尚未达成一致意见, 需要更多的临床研究来验证。对早产儿粪便微生物组的一项系统评价发现[18], 在 NEC 发病之前, NEC 患儿粪便微生物组的变形杆菌相对丰度增加, 而厚壁杆菌和拟杆菌的相对丰度降低。随着对早产儿微生物组的深入研究和理解, 可能有助于益生菌的靶向治疗的发展。

综上所述, 首选母乳喂养, 并采取标准化喂养方案, 适当使用益生菌有利于降低 NEC 发生风险。

## 3. 风险评估

### 3.1. NEC 风险评分

Ostertag 等人于 1986 年首次提出 NEC 风险评分(NEC risk score, NRS), 该评分在生后 24 小时使用, 回顾性病例对照研究显示评分与 NEC 发生风险显著相关[19]。满足以下条件时各计 1 分, 包括出生体重 < 1500 g、胎龄 < 32 周、Apgar 评分(5 分钟) < 6 分、需氧浓度 > 21%、机械通气、低血压、脑室出血、动脉导管未闭、脐带置管, 其中若出生体重 < 1000 g, 则计 2 分。该评分最高分数为 10 分, 出生后 24 小时评分  $\geq 6$  分被评估为高风险。有研究提出改进后的三天累计评分, 生后前三天评分  $\geq 21$  被评估为高风险, 该评分可以将大约 80% 的出生体重小于 1500 g 的新生儿正确归类为高风险或低风险人群[20]。

1994 年一项回顾性病例对照研究显示[21], NRS 与 NEC 患儿死亡率相关, NRS 在预测 NEC 发生、区分 NEC 严重程度及是否需要手术上未显示出统计学差异。由于评分建立时肺表面活性物质未广泛使用, 而如今肺表面活性物质得到广泛使用, 呼吸系统疾病对于 NEC 发病风险的影响不再显著, 同时该评分未纳入喂养等影响因素, 因而有必要更新评分, 并评估其临床应用价值及预测效能。

### 3.2. eNEC 风险评估工具

eNEC 风险评估工具作为质量改进项目的一部分, 由新生儿护理团队发起[22] [23]。在多个数据库检索早产儿喂养不耐受及 NEC 相关内容, 由内部临床专家审查后最终确定了五大类相关因素, 包括出生胎龄、出生体重、喂养奶类、产后婴儿因素和围产期孕母因素。这五大类因素内部包含多个风险因素, 每个风险因素分配 0~3 分不等, 而分值大小依据证据水平分配。该评分工具总分为 1~44 分, 总分 1~5 分为低风险, 6~8 分为中风险,  $\geq 9$  分为高风险。具体评分标准见表 1。该评分工具对于出生后 1 个月内患儿每周评估 1 次, 每周评分记录可能增加婴儿患 NEC 风险的因素, 该评分为累积分数, 只增不减。

eNEC 已经过单中心临床测试, 不同评分者之间评分一致性很高, 同时促进医护人员对 NEC 风险因素的了解[2]。但仍需要进行风险因素选择及分值分配合理性的验证, 工具敏感性及特异性的评估, 同时该工具需要在更多的新生儿中心进行临床测试来验证可行性。

**Table 1.** Feeding intolerance and necrotizing enterocolitis risk-scoring tool**表 1.** 喂养不耐受及坏死性小肠结肠炎风险评分工具

	0	1	2	3	分数
出生胎龄(单选)		32~37周	28~31 <sup>+6</sup> 周	<28周	
出生体重(单选)	≥2500 g	1500~2499 g	1000~1499 g	<1000 g	
喂养奶类(选择所有符合条件的)	母乳	① 捐献人乳 ② 牛乳来源的母乳强化剂		牛乳来源配方奶	
产后婴儿因(选择所有符合条件的)		① 红细胞输注 ② 先天性心脏病或动脉导管未闭	① 红细胞增多症(红细胞压积>60%) ② 呼吸窘迫(机械通气>24小时)	① 出生时缺氧/窒息 ② 脓毒症 ③ 抗生素使用≥5天 ④ 宫内生长受限或小于胎龄儿	
围产期孕母因(选择所有符合条件的)		孕期吸烟	① 胎盘早剥 ② 绒毛膜羊膜炎 ③ 孕期吸毒 ④ 早产胎膜早破 ⑤ 延迟破膜(>18小时)	① 产前糖皮质激素未使用或使用不足 ② 胎儿舒张末期血流缺失或反向	

风险等级: 1~5 分低风险, 6~8 分中风险, ≥9 分高风险。Naberhuis J, Wetzel C, Tappenden K A. A Novel Neonatal Feeding Intolerance and Necrotizing Enterocolitis Risk-Scoring Tool Is Easy to Use and Valued by Nursing Staff [J]. *Adv Neonatal Care*, 2016, 16(3): 239-244.

### 3.3. GutCheck<sup>NEC</sup> 风险指数

该风险指数的建立经历了三阶段。第一阶段为综合有关 NEC 风险的研究证据。第二阶段, 来自多个国家的 35 名新生儿专家参与了一项 e-Delphi 研究, 最后就 33 个不同的 NEC 风险因素的达成共识。第三阶段使用电子健康记录数据(284 个 NICU, n = 58,820)建立最具预测性的风险因素的统计模型, 并进行验证和校准, 最终的 10 个项目包括胎龄、人种、院外出生、所在病房 NEC 发生率、母乳喂养、益生菌、生后 > 3 天培养证实的感染数目、红细胞输注史、血管活性药物治疗的低血压以及代谢性中毒。该风险指数总分为 58 分, >32 分判定为风险患儿, 具体评分见表 2。GutCheck<sup>NEC</sup> 对 NEC 导致手术(AUC = 0.84, 95% CI 0.82~0.84)或死亡(AUC = 0.83, 95% CI 0.81~0.85)的预测较为可靠, 但预测保守治疗的 NEC 可靠性一般(AUC = 0.72, 95% CI 0.70~0.74) [22] [24]。

GutCheck<sup>NEC</sup> 风险指数的数据来源于多中心, 数据丰富, 具有一定代表性, 开发过程严格, 但建模数据来自于回顾性研究, 偏倚不可避免。该风险指数指出“所在病房 NEC 发生率”是权重最大的因素, 未来可以期待此方面更多的研究, 同时需要更多的前瞻性研究来验证 GutCheck<sup>NEC</sup> 预测效能。

**Table 2.** GutCheck<sup>NEC</sup>, a neonatal NEC risk index**表 2.** GutCheck<sup>NEC</sup> 新生儿风险指数

	出生体重 < 1500 g			分数
胎龄(最多 9 分)	<28 周 9 分	28~31 周 8 分	≥32 周 0 分	
人种(最多 2 分)	黑人 2 分	西班牙人 2 分	其余人种 0 分	

Continued

院外出生(最多 3 分)		是 3 分		否 0 分
所在病房 NEC 发生率 (最多 23 分)	>12% 23 分	8%~11.99% 19 分	5%~7.99% 16 分	2%~4.99% 9 分
生后 > 3 天经培养证实的 感染数目(最多 6 分)		2 项 6 分	1 项 4 分	无 0 分
红细胞输注史(最多 8 分)		是 8 分		否 0 分
血管活性药物治疗低血压 (最多 4 分)		是 4 分		否 0 分
代谢性酸中毒(最多 3 分)		是 3 分		否 0 分
第 7 天和第 14 天母乳喂养 (最多 0 分)		是 -3 分		否 0 分
益生菌(最多 0 分)		是 -5 分		否 0 分

总分最多 58 分, >32 分为风险人群。Gephart S M, Spitzer A R, Effken J A, *et al.* Discrimination of GutCheck (NEC): a clinical risk index for necrotizing enterocolitis [J]. *J Perinatol*, 2014, 34(6): 468-475.

### 3.4. NEC 早期预警评分

Fox 等[25]利用 297 例新生儿的症状和体征(其中 33 例被诊断为 II 期及 III 期 NEC)制定了 NEC 早期预警评分(Neonatal Necrotizing Enterocolitis Early Detection Score, NeoNEEDS)和腹部 X 光片应用策略。该评分包括五大方面内容: 行为、心血管、呼吸、腹部查体、喂养耐受性, 具体评分见表 3。NeoNEEDS 在前瞻性队列(72 名体重小于 1500 g 新生儿)中进行了测试, 研究发现[25] I 期 NEC 肠道功能障碍的最早症状和体征是心肺等基础生命体征改变, 而腹胀和/或喂养不耐受是与 II 期或 III 期 NEC 相关的晚期表现, 评分  $\geq 5$  分可以预测 II 期及 III 期 NEC 发生(敏感性 95%, 特异性 82%, 阳性预测值 76%, 阴性预测值 95%)并考虑完善腹部 X 光片检查。

改工具被设计为质量改进项目的一部分, 新生儿护士或医师每天在查房期间完成评分, 高危评分会促使临床医生考虑进行腹部 X 光检查。该工具在单中心研究期间降低了该单位 NEC 的严重程度[25]。

### 3.5. 胎龄特异性评分

胎龄特异性评分(Gestational Age-Specific Case Definition)的建立基于英国一项为期 34 个月的前瞻性研究, 涉及英国 163 个新生儿单位[26]。该评分经过较严格的建模和验证, 并按胎龄进行分组, 其中第 1 组胎龄 < 26 周、第 2 组胎龄  $\geq 26$  周且 < 30 周、第 3 组胎龄  $\geq 30$  周且 < 37 周、第 4 组胎龄  $\geq 37$  周。基于临床体征、影像学表现进行评分, 包括腹壁变色(1 分)、腹部压痛(1 分)、胆汁性呕吐及腹胀(1 分)、气腹/固定肠环/门静脉积气至少出现 1 项(1 分)、血便(2 分)、肠壁积气(3 分), 总分为 1~9 分。不同胎龄 NEC 发生风险截断值不同: 胎龄 < 30 周, 评分  $\geq 2$  分具有高风险;  $\geq 30$  周且 < 37 周, 评分  $\geq 3$  分具有高风险;  $\geq 37$  周, 评分  $\geq 4$  分具有高风险。该评分可以较可靠地预测 NEC 的发生(AUC = 87%, 95% CI 0.86~0.89)。

该评分项目简单, 在临床上便于使用。主要目的是应用于临床研究、监测和质量改进, 但在预测 NEC 的发生上也显示出一定的作用。今后期待更多的研究来验证其可靠性。

**Table 3.** Neonatal necrotizing enterocolitis early detection score (NeoNEEDS)**表 3.** NEC 早期预警评分

	0	1	2	分数
<b>行为</b>	警觉/活动	昏睡, 对刺激有适当反应	嗜睡, 对刺激反应小	
<b>心血管</b>	毛细血管重充盈时间 < 2 秒, HR 及 MAP 稳定	毛细血管充盈时间 2~5 秒 或 MAP 下降 > 10%	毛细血管充盈时间 > 5 秒 或 HR > 160 超过 1 小时 或	
<b>呼吸</b>	当前设置或 RR 无变化	RR > 60 超过 1 小时 或 使用辅助呼吸肌 或 FiO <sub>2</sub> 水平上升 10%	RR 超过正常呼吸 20 次以上 或 需要增加呼吸支持水平	
<b>腹部查体</b>	腹软、不胀、肠鸣音正常	轻微腹胀, 腹围较基线 > 1 cm 或 肠鸣音减弱	腹胀, 腹围较基线 > 3 cm 或腹部压痛 或肠鸣音消失(2 min) 或腹壁皮肤变色 或血便	
<b>喂养耐受性</b>	喂养耐受, 无呕吐/残余胃 内容物	呕吐/残余胃内容物 > 10%, 部 分消化	呕吐/残余胃内容物 > 10% 或 变色(胆汁性)的残余胃内容物/ 呕吐物	

对于以下危险因素需额外各加 1 分: a) BW < 1000 g 或 GA < 28 周, b) 配方奶喂养。Fox J R, Thacker LR, Hendricks-MuñozKD. Early Detection Tool of Intestinal Dysfunction: Impact on Necrotizing Enterocolitis Severity [J]. Am J Perinatol, 2015, 32(10): 927-932.

### 3.6. 列线图模型

如何以量化的指标实现对新生儿 NEC 的个体化预测, 仍为医学难题。目前可用的预测工具中, 风险评估列线图将影响因素的贡献度进行可视化呈现, 可以提供个性化的、高度准确的风险评估, 使预测结果更直观、连续, 临床实用性更强。这有助于医护人员对患者进行分层护理, 尽早识别高危婴儿, 及时进行干预和治疗, 减少 NEC 发生的严重性。近期国内多项回顾性研究表明[27] [28] [29] [30]列线图模型对于 NEC 发生概率有良好的预测作用。研究涉及病例 415~1173 例不等, 其中三项研究数据来源于单中心, 仅一项研究数据来源于多中心。各个研究初始纳入的危险因素各有不同, 最后有统计学差异的因素也不全相同。

这些模型建立的样本量不大, 回顾性研究年代跨度较大, 病例资料记录及完整性有所差异, 需要更多的前瞻性研究来验证模型的可靠性。

### 3.7. 机器学习工具

通过机器学习整合多组学数据集的方法如今取得了重大进展, 这使我们能够全面了解疾病的发病机制并发现用于疾病诊断和预后的生物标志物[31]。使用机器学习工具和算法可以将多组学数据与临床信息

相结合,从而开发预测模型,在有明显临床症状之前识别风险,促进早期干预以改善患者的预后。近期一篇系统综述纳入了68项关于人工智能和机器学习工具在新生儿疾病预测方面的研究。研究结果显示[32]当前的预测模型主要利用回顾性研究数据,并主要建立在监督式学习基础上,机器学习算法在新生儿疾病预测方面已经有了突出的表现。

Lin 等人[33]开发并验证了基于神经网络的多示例学习(Multiple Instance Learning, MIL)系统,利用婴儿粪便中的细菌DNA测序数据来预测NEC。这种方法可以早期准确地预测NEC发生,平均灵敏度为86%,特异性为90%。Hooven 等人[34]使用多示例学习算法将粪便微生物组特征及临床信息结合,以识别患NEC的高风险婴儿。结果显示ROC曲线下面积超过0.9,其中75%的NEC患儿在疾病发作前至少24小时被识别出来。

机器学习工具越来越多地被应用于医疗保健领域,用于疾病的诊断和预测等。机器学习工具整合多组学和临床数据将为精准医学铺平道路。

#### 4. 小结

NEC是一种严重威胁新生儿尤其是早产儿的胃肠道急症,其诊断基于临床表现、实验室及影像学检查,疾病初期临床表现往往是较为隐匿。由于NEC的早期诊断难度大,且缺乏可靠的生物标志物,开发有效的风险评估工具来早期预测NEC发生至关重要。目前已有不少关于NEC风险评估相关工具,大多利用回顾性研究数据且采用建模的方法,其有效性仍需要多中心前瞻性试验来验证。近些年机器学习整合多组学数据集的方法取得了重大进展。使用机器学习工具和算法,可以将多组学数据与临床信息相结合以开发预测模型。机器学习工具整合多组学和临床数据将为精准医学铺平道路。

#### 参考文献

- [1] 黄兰,熊涛,唐军,等. 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.
- [2] Gephart, S.M., Hanson, C., Wetzel, C.M., et al. (2017) NEC-Zero Recommendations from Scoping Review of Evidence to Prevent and Foster Timely Recognition of Necrotizing Enterocolitis. *Maternal Health, Neonatology and Perinatology*, **3**, 23. <https://doi.org/10.1186/s40748-017-0062-0>
- [3] Su, Y., Xu, R.H., Guo, L.Y., et al. (2022) Risk Factors for Necrotizing Enterocolitis in Neonates: A Meta-Analysis. *Frontiers in Pediatrics*, **10**, Article ID: 1079894. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.1079894>
- [4] 鲁春云,刘克锋,乔高星,等. 早产儿坏死性小肠结肠炎危险因素的 Meta 分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2022, 24(8): 908-916.
- [5] Rose, A.T. and Patel, R.M. (2018) A Critical Analysis of Risk Factors for Necrotizing Enterocolitis. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, **23**, 374-379. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2018.07.005>
- [6] Gephart, S.M., Effken, J.A., McGrath, J.M., et al. (2013) Expert Consensus Building Using e-Delphi for Necrotizing Enterocolitis Risk Assessment. *Journal of Obstetric, Gynecologic & Neonatal Nursing*, **42**, 332-347. <https://doi.org/10.1111/1552-6909.12032>
- [7] Stoll, B.J., Hansen, N.I., Bell, E.F., et al. (2015) Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012. *JAMA*, **314**, 1039-1051. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.10244>
- [8] Sharma, R. and Hudak, M.L. (2013) A Clinical Perspective of Necrotizing Enterocolitis: Past, Present, and Future. *Clinics in Perinatology*, **40**, 27-51. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2012.12.012>
- [9] Jiang, S., Yan, W., Li, S., et al. (2020) Mortality and Morbidity in Infants < 34 Weeks' Gestation in 25 NICUs in China: A Prospective Cohort Study. *Frontiers in Pediatrics*, **8**, 33. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00033>
- [10] Lucas, A. and Cole, T.J. (1990) Breast Milk and Neonatal Necrotising Enterocolitis. *The Lancet*, **336**, 1519-1523. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(90\)93304-8](https://doi.org/10.1016/0140-6736(90)93304-8)
- [11] Jasani, B. and Patole, S. (2017) Standardized Feeding Regimen for Reducing Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants: An Updated Systematic Review. *Journal of Perinatology*, **37**, 827-833. <https://doi.org/10.1038/jp.2017.37>
- [12] Sharif, S., Meader, N., Oddie, S.J., et al. (2020) Probiotics to Prevent Necrotising Enterocolitis in Very Preterm or Very Low Birth Weight Infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **10**, D5496.

- <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005496.pub5>
- [13] Deshmukh, M. and Patole, S. (2021) Prophylactic Probiotic Supplementation for Preterm Neonates—A Systematic Review and Meta-Analysis of Nonrandomized Studies. *Advances in Nutrition*, **12**, 1411-1423. <https://doi.org/10.1093/advances/nmaa164>
- [14] Chang, H.Y., Chen, J.H., Chang, J.H., et al. (2017) Multiple Strains Probiotics Appear to Be the Most Effective Probiotics in the Prevention of Necrotizing Enterocolitis and Mortality: An Updated Meta-Analysis. *PLOS ONE*, **12**, e171579. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171579>
- [15] Bi, L.W., Yan, B.L., Yang, Q.Y., et al. (2019) Which Is the Best Probiotic Treatment Strategy to Prevent the Necrotizing Enterocolitis in Premature Infants: A Network Meta-Analysis Revealing the Efficacy and Safety. *Medicine (Baltimore)*, **98**, e17521. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000017521>
- [16] Jiao, X., Fu, M.D., Wang, Y.Y., et al. (2020) Bifidobacterium and Lactobacillus for Preventing Necrotizing Enterocolitis in Very-Low-Birth-Weight Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Journal of Pediatrics*, **16**, 135-142. <https://doi.org/10.1007/s12519-019-00297-5>
- [17] Chi, C., Li, C., Buys, N., et al. (2021) Effects of Probiotics in Preterm Infants: A Network Meta-Analysis. *Pediatrics*, **147**, e20200706. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-0706>
- [18] Pammi, M., Cope, J., Tarr, P.I., et al. (2017) Intestinal Dysbiosis in Preterm Infants Preceding Necrotizing Enterocolitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Microbiome*, **5**, 31. <https://doi.org/10.1186/s40168-017-0248-8>
- [19] Ostertag, S.G., LaGamma, E.F., Reisen, C.E., et al. (1986) Early Enteral Feeding does Not Affect the Incidence of Necrotizing Enterocolitis. *Pediatrics*, **77**, 275-280. <https://doi.org/10.1542/peds.77.3.275>
- [20] LaGamma, E.F., Ostertag, S.G. and Birenbaum, H. (1985) Failure of Delayed Oral Feedings to Prevent Necrotizing Enterocolitis. Results of Study in Very-Low-Birth-Weight Neonates. *The American Journal of Diseases of Children*, **139**, 385-389. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1985.02140060067031>
- [21] McKeown, R.E., Marsh, T.D., Garrison, C.Z., et al. (1994) The Prognostic Value of a Risk Score for Necrotising Enterocolitis. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, **8**, 156-165. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3016.1994.tb00446.x>
- [22] Gephart, S.M., Wetzel, C. and Krisman, B. (2014) Prevention and Early Recognition of Necrotizing Enterocolitis: A Tale of 2 Tools—eNEC and GutCheck<sup>NEC</sup>. *Advances in Neonatal Care*, **14**, 201-212. <https://doi.org/10.1097/ANC.0000000000000063>
- [23] Naberhuis, J., Wetzel, C. and Tappenden, K.A. (2016) A Novel Neonatal Feeding Intolerance and Necrotizing Enterocolitis Risk-Scoring Tool Is Easy to Use and Valued by Nursing Staff. *Advances in Neonatal Care*, **16**, 239-244. <https://doi.org/10.1097/ANC.0000000000000250>
- [24] Gephart, S.M., Spitzer, A.R., Effken, J.A., et al. (2014) Discrimination of GutCheck(NEC): A Clinical Risk Index for Necrotizing Enterocolitis. *Journal of Perinatology*, **34**, 468-475. <https://doi.org/10.1038/jp.2014.37>
- [25] Fox, J.R., Thacker, L.R. and Hendricks-Muñoz, K.D. (2015) Early Detection Tool of Intestinal Dysfunction: Impact on Necrotizing Enterocolitis Severity. *American Journal of Perinatology*, **32**, 927-932. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1543984>
- [26] Battersby, C., Longford, N., Costeloe, K., et al. (2017) Development of a Gestational Age-Specific Case Definition for Neonatal Necrotizing Enterocolitis. *JAMA Pediatrics*, **171**, 256-263. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2016.3633>
- [27] 刘延霞, 林则彬, 何波, 等. 个性化预测新生儿坏死性小肠结肠炎发病风险的列线图模型构建[J]. 中国儿童保健杂志, 2021, 29(8): 838-842.
- [28] 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.
- [29] 王又平, 郑美玉, 肖晔莹, 等. 早产儿坏死性小肠结肠炎影响因素分析及发病预测模型的构建[J]. 中国当代儿科杂志, 2022, 24(1): 41-48.
- [30] 张毅. 新生儿坏死性小肠结肠炎危险因素分析及预测模型建立[D]: [硕士学位论文]. 杭州: 浙江中医药大学, 2022.
- [31] Pammi, M., Aghaeepour, N. and Neu, J. (2022) Multiomics, Artificial Intelligence, and Precision Medicine in Perinatology. *Pediatric Research*, **93**, 308-315. <https://doi.org/10.1038/s41390-022-02181-x>
- [32] McAdams, R.M., Kaur, R., Sun, Y., et al. (2022) Predicting Clinical Outcomes Using Artificial Intelligence and Machine Learning in Neonatal Intensive Care Units: A Systematic Review. *Journal of Perinatology*, **42**, 1561-1575. <https://doi.org/10.1038/s41372-022-01392-8>
- [33] Lin, Y.C., Salieb-Aouissi, A. and Hooven, T.A. (2022) Interpretable Prediction of Necrotizing Enterocolitis from Machine Learning Analysis of Premature Infant Stool Microbiota. *BMC Bioinformatics*, **23**, 104. <https://doi.org/10.1186/s12859-022-04618-w>



- [34] Hooven, T.A., Lin, A. and Salieb-Aouissi, A. (2020) Multiple Instance Learning for Predicting Necrotizing Enterocolitis in Premature Infants Using Microbiome Data. *Conference: ACM CHIL'20: ACM Conference on Health, Inference, and Learning*, Toronto, 2-4 April 2020, 99-109. <https://doi.org/10.1145/3368555.3384466>