

早产儿坏死性小肠结肠炎死亡预测分析

徐元媛^{1,2*}, 袁 芮¹, 尹向云¹, 李向红^{1#}

¹青岛大学附属医院新生儿科, 山东 青岛

²日照市妇幼保健院新生儿科, 山东 日照

收稿日期: 2024年2月27日; 录用日期: 2024年3月21日; 发布日期: 2024年3月29日

摘 要

目的: 回顾性分析早产儿坏死性小肠结肠炎(Necrotizing Enterocolitis, NEC)患儿的临床资料, 探讨NEC患儿死亡的危险因素。方法: 选择2013年1月至2021年2月, 青岛大学附属医院新生儿科收治的101例NEC早产儿为研究对象。根据患儿临床结局, 分为死亡组和存活组, 利用 χ^2 分析、连续校正 χ^2 分析、独立样本t检验、t检验、秩和检验、多因素Logistic回归、ROC曲线等统计学方法, 通过回顾NEC患儿的临床资料, 探讨NEC患儿死亡的危险因素。结果: 1) 共有19例NEC患儿死亡或者放弃治疗后死亡, 死亡率为18.8%, 造成死亡的首位病因为重症NEC, 约占死亡人数的63%。2) 死亡组患儿合并休克(73.7%比25.6%, $P = 0.000$)、弥漫性血管内凝血(Diffuse intravascular coagulation, DIC) (57.9%比23.2%, $P = 0.003$)、术前肠穿孔(36.8%比11.0%, $P = 0.011$)、重症NEC (63.2%比29.3%, $P = 0.005$)患儿比例高于存活组。死亡组患儿CRP与血清白蛋白比值(C-reactive protein-albumin ratio, CAR)高于存活组(0.756比0.458, $P = 0.034$), 死亡组患儿血小板低于存活组(110.05比156.61, $P = 0.011$), 死亡组患儿手术治疗(63.2%比17.1%, $P = 0.000$)、机械通气(63.2%比13.4%, $P = 0.000$)比例高于存活组。3) 多因素分析发现手术治疗($B = 1.705$, $OR = 5.495$, 95% CI [1.658, 18.182], $P = 0.013$)、机械通气($B = 2.138$, $OR = 6.061$, 95% CI [1.897, 21.276], $P = 0.003$)、CAR升高($B = 2.039$, $OR = 7.692$, 95% CI [2.304, 25.640], $P = 0.001$), 是NEC患儿死亡的独立危险因素。4) ROC曲线提示, CAR对于预测NEC患儿死亡具有显著的意义, 曲线下面积(AUC)为0.773, 截断值为0.647, 特异度为0.780, 灵敏度为0.789。结论: 1) 手术治疗、机械通气、CAR比值升高是NEC患儿预后不良的独立危险因素。2) CAR值可以用于预测NEC预后。

关键词

新生儿坏死性小肠结肠炎, 早产儿, 死亡, 高危因素

Death Prediction Analyses of Necrotizing Enterocolitis in Premature Infants

Yuanyuan Xu^{1,2*}, Rui Yuan¹, Xiangyun Yin¹, Xianghong Li^{1#}

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 徐元媛, 袁芮, 尹向云, 李向红. 早产儿坏死性小肠结肠炎死亡预测分析[J]. 临床医学进展, 2024, 14(3): 2120-2127. DOI: 10.12677/acm.2024.143952

¹Department of Neonatology, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Neonatology, Rizhao Maternity and Child Health Care Hospital, Rizhao Shandong

Received: Feb. 27th, 2024; accepted: Mar. 21st, 2024; published: Mar. 29th, 2024

Abstract

Objective: Clinical data of children with NEC were retrospectively analyzed to explore the risk factors of death in children with NEC. **Methods:** A total of 101 premature NEC infants admitted to the Department of Neonatology, Affiliated Hospital of Qingdao University from January 2013 to February 2021 were selected as the research subjects. According to the clinical outcomes of the children, they were divided into the death group and the survival group. Statistical methods such as X² analysis, continuous corrected X² analysis, independent sample t test, t' test, rank sum test, multivariate Logistic regression and ROC curve were used to review the clinical data of the children with NEC to explore the risk factors for the death of the children with NEC. **Results:** 1) A total of 19 NEC children died or died after abandoning treatment, with a mortality rate of 18.8%. Severe NEC was the primary cause of death, accounting for 63% of the deaths. 2) Death group combined with shock (73.7%:25.6%, P = 0.000), DIC (57.9%:23.2%, P = 0.003), preoperative intestinal perforation (36.8%:11.0%, P = 0.011), severe NEC (63.2%:29.3%, P = 0.005) was higher than that in the survival group. The ratio of CRP to serum albumin in the death group was higher than that in the survival group (0.756:0.458, P = 0.034), the platelet in the death group was lower than that in the survival group (110.05:156.61, P = 0.011), and the surgical treatment in the death group (63.2%:17.1%, P = 0.000) and mechanical ventilation (63.2%:13.4%, P = 0.000) were higher than those in survival group. 3) Multivariate analysis showed that surgical treatment (B = 1.705, OR = 5.495, 95% CI [1.658,18.182], P = 0.013), mechanical ventilation (B = 2.138, OR = 6.061, 95%CI [1.897,21.276], P = 0.003), elevated CAR (B = 2.039, OR = 7.692, 95% CI [2.304,25.640], P = 0.001) were independent risk factors for death in NEC children. 4) The ROC curve indicated that CAR was of significant significance in predicting the mortality of NEC children. The area under the curve (AUC) is 0.773. The cut-off value (AUC) is 0.647. The specificity is 0.780. The sensitivity is 0.789. **Conclusion:** 1) Surgical treatment, mechanical ventilation, and elevated CAR ratio are independent risk factors for poor prognosis in children with NEC. 2) CAR ratio can be used to predict NEC prognosis.

Keywords

Neonatal Necrotizing Enterocolitis, Premature Infants, Death, Risk Factors

Copyright © 2024 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

近些年来, 围产医学的不断发展, 新生儿救治水平的不断提高, 使早产儿出生率及存活率也不断上升, 欧美发达地区的早产儿出生率达 12%~15%, 我国早产儿的出生率已经达到 5%~15%, 其中出生于发达地区的早产儿存活率甚至达到了 95.7% [1]。随着极低、超低出生体重儿的救治存活率不断升高, 新生儿坏死性小肠结肠炎(Necrotizing Enterocolitis, NEC)的发病率也逐年增加。NEC 是各种原因导致的, 以肠粘膜甚至全层肠道坏死, 为主要病理学改变的新生儿常见消化系统急症, 发病率及死亡率逐年升高, 早

产儿中尤甚[2]。研究发现极低出生体重儿的发病率为7%~13%，死亡率为20%~30%，存活的患儿容易遗留远期不良预后，如宫外发育迟缓、胆汁淤积、短肠综合征、肠狭窄、神经系统并发症等[3][4][5]，NEC是导致早产儿死亡的重要原因。

目前有关生物标志物的研究一直是 NEC 研究的热点，寻找早期的血清生物标志物，对于判断疾病严重程度，NEC 患儿的死亡率具有重要意义。目前报道过的生物标志物主要分三大类。第一类是非特异性标志物[6]，主要包括细胞因子、急性期反应蛋白(C反应蛋白(CRP)、血清样蛋白 A、血小板活化因子)、趋化因子(白介素、肿瘤坏死因子)以及表面抗原(NK 细胞 CD69、中性粒细胞 CD64)，但是这类标志物较难区分 NEC 与败血症。第二类是肠道的特异性标志物[7]，如肠三叶因子、肠型脂肪酸结合蛋白、肠道菌群代谢相关的挥发性有机化合物等。这类标志物采集过程要求高，检验复杂，尚未广泛应用于临床。第三类是基因组学的诊断[8]，特异性及灵敏度均较高，但是费用昂贵，也没有广泛应用。

CAR 是指 CRP 与白蛋白的比值，能在患儿发病期预测炎症程度与营养状态。Ranzani 等[9]将 CAR 用于脓毒症的死亡预测，发现 CAR 是死亡的独立危险因素。也有研究[10]将 CAR 应用于胃肠道肿瘤以及炎症性病变的预后分析。目前尚未见 CAR 用于 NEC 患儿的死亡预测。本研究通过回顾 NEC 患儿临床资料，探讨 NEC 患儿死亡的危险因素，分析 CAR 值对 NEC 患儿死亡的预测价值。

2. 研究对象与方法

2.1. 研究对象

选择 2013 年 1 月至 2021 年 2 月，青岛大学附属医院新生儿科收治的 101 例 NEC 早产儿为研究对象。纳入研究的患儿家属对此知情同意，并取得青岛大学附属医院伦理委员会批准。

2.2. 研究方法

2.2.1. 诊断标准

NEC：根据第 5 版《实用新生儿学》修正后的 Bell 分期作为诊断的标准 I [11]。I 期为疑诊 NEC，临床表现为腹胀、胃储留、血便、呼吸暂停、体温不稳、心动过缓，实验室检查提示大便潜血阳性，影像学上腹部平片大多正常，或者仅仅提示有轻度腹胀。II 期和 III 期为确诊 NEC，II 期 NEC 的临床表现，除了 I 期的症状体征外，还合并了轻中度的全身中毒症状，腹部查体常有肠鸣音消失，触痛等，血气分析提示代谢性酸中毒，血常规血小板进行性下降，影像学上表现为肠壁积气或者有门静脉积气。III 期 NEC 是重症的 NEC，除 II 期 NEC 的临床表现外，合并的全身中毒症状往往较重，呼吸暂停频发、低血压、播散性血管内凝血、肠穿孔、腹膜炎的症状及体征，有难以纠正的持续性酸中毒，腹部立位平片可见气腹、腹水形成等。

2.2.2. 纳入标准及排除标准

1) 纳入标准

(1) 2013 年 1 月至 2021 年 2 月于青岛大学附属医院新生儿重症监护室住院的新生儿；(2) 胎龄 < 36 周；(3) Bell 分期 \geq II 期的 NEC 新生儿。

2) 排除标准

(1) 生后发现严重的先天异常的病例；(2) 生后存活不足 1 周；(3) 除外 NEC 发生前已有脑损伤的病例；(4) 资料缺失或转入其它医院；(5) 研究只纳入本次住院第一次发病，排除所有非首次病例。

2.2.3. 分组

根据临床结局分为：(1) 死亡组；(2) 存活组。

2.2.4. 资料收集

在我院的 HIS 病案系统中, 统计研究对象的基本信息。

(1) 患儿的一般资料: 性别、胎龄、出生体重。

(2) 发病 48 h 内实验室检查及临床合并症: 血小板计数(PLT)、降钙素原(PCT)、C 反应蛋白(CRP)、白蛋白、CRP/白蛋白(C-reactive protein-albumin ratio, CAR)血糖、血钾、血钠、血钙、酸中毒、化脓性脑膜炎、呼吸衰竭、休克、弥漫性血管内凝血(Diffuse intravascular coagulation, DIC)。

(3) 治疗及预后情况: 手术、术前是否肠穿孔, 机械通气、结局。

2.3. 统计分析

使用 SPSS 25 软件进行数据的统计分析, 定性资料以率(%)表示, 组间比较采用 X^2 检验进行单因素分析, 对于单元格例数 < 5 的数据, 采用连续校正 X^2 检验进行单因素分析, 当单元格例数小于 1 且总样本小于 40, 采用费希尔精确检验。定量资料符合正态分布, 且方差齐的数据, 组间比较采用 t 检验, 符合正态分布但方差不齐的数据, 使用 t' 检验进行组间比较, 若不符合正态分布采用秩和检验进行组间比较。将有统计学意义($P < 0.05$)的单因素, 采用多因素 Logistic 回归进行分析。若 $P < 0.05$, 认为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 基本临床情况

研究期间, 共有 6519 名早产儿在我院新生儿重症监护室住院, 其中有 101 名患儿发生了 NEC, 总体的发病率为 1.55%。其中有 26 例 NEC 早产儿接受了手术, 手术率为 25.7%。19 例患儿死亡, 或者放弃治疗后死亡, 死亡率 18.8%。患儿中平均出生胎龄 31 周 + 4 天, 平均出生体重为 1600 g, 平均发病日龄 17 天。在纳入研究的 101 例患儿中, 男性占 58.4%, 女性占 41.6%。从出生体重来看, 出生体重 < 1000 g 的患儿有 20 例, 占 11.9%, 出生体重在 1000~1500 g 的患儿有 35 例, 占 34.7%, 出生体重 > 1500 g 患儿有 46 例, 占 45.5%。胎龄 < 32 周的患儿有 60 例, 占 59.4%, 胎龄 ≥ 32 周组有 41 例, 占 40.6%; III 期 NEC 有 36 例, 35.6%, 非 III 期 NEC 病例有 65 例, 占 64.4%。

3.2. NEC 早产儿的最终死亡原因

纳入研究的病例组中, 共有 19 例死亡或者放弃治疗后死亡, 死亡率为 18.8%, 严重的 NEC 是首位病因。具体原因包括重症 NEC (12 例)、多脏器功能衰竭(2 例)、无法控制的感染及脓毒血症(2 例)、脑损伤(1 例)、呼吸衰竭(1 例)、血管内凝血(1 例)。

3.3. NEC 患儿的死亡高危因素分析

如表 1 所示, 死亡组患儿合并休克、DIC、术前肠穿孔、重症 NEC 患儿比例高于存活组。死亡组患儿 CRP 与血清白蛋白比值(C-reactive protein-albumin ratio, CAR)高于存活组, 死亡组患儿血小板低于存活组, 死亡组患儿手术治疗、机械通气比例高于存活组。两组间的胎龄及出生体重无明显统计学差异。使用多因素 Logistic 回归, 分析有统计学意义的单因素, 为了保证建模的成功率, 增加灵敏度, 将 $P < 0.1$ 的单因素均纳入考虑范围。发现手术治疗、机械通气、CAR 升高是 NEC 患儿死亡的独立危险因素。具体见表 2。

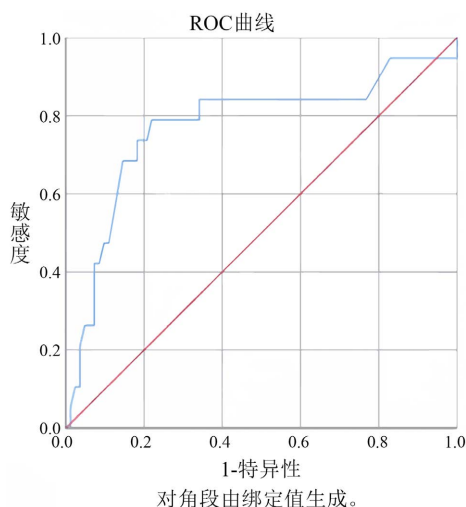
如图 1 所示, CAR 预测死亡时, P 值为 0.034, ROC 曲线面积为 0.774, 95% CI [0.603,0.911], 说明 CAR 对于预测 NEC 患儿死亡具有显著的意义。预测的截点值为 0.647, 此时约登指数为 0.569, 灵敏度为 0.789, 特异度为 0.780。

Table 1. Comparison of clinical situation between death group and survival group of NEC**表 1.** NEC 患儿死亡组与存活组的临床情况对照

	死亡组 n = 19	存活组 n = 82	Z/X ² /t 值	P 值
胎龄(d)	219.058 ± 17.24	221.72 ± 19.91	-0.539	0.591
体重(g)	1381.58 ± 423.67	1651.82 ± 648.92	-1.728	0.087
III 期 NEC (n, %)	12 (63.2)	24 (29.3)	7.723	0.005
休克(n, %)	14 (73.7)	21 (25.6)	15.744	0.000
代酸(n, %)	15 (78.9)	47 (57.3)	3.045	0.081
高糖(n, %)	10 (52.6)	30 (36.6)	1.661	0.198
电解质紊乱(n, %)	13 (68.4)	52 (63.4)	0.169	0.681
DIC (n, %)	11 (57.9)	19 (23.2)	8.908	0.003
脑膜炎(n, %)	0 (0)	3 (3.7)		1.000
呼吸衰竭(n, %)	11 (57.9)	34 (41.5)	1.686	0.194
机械通气(n, %)	12 (63.2)	11 (13.4)	18.967	0.000
CRP (mg/L)	21.51 ± 28.75	17.04 ± 23.56	0.714	0.477
PCT (ng/L)	6.41 ± 16.14	6.38 ± 13.08	0.011	0.991
PLT (×10 ⁹)	110.05 ± 57.39	156.61 ± 48.43	-2.579	0.011
手术(n, %)	12 (63.2)	14 (17.1)	14.812	0.000
术前肠穿孔(n, %)	7 (36.8)	9 (11.0)	5.923	0.011
CAR	0.756 ± 0.21	0.458 ± 0.18	2.521	0.034

Table 2. Multivariate Logistic analysis of death group and survival group of NEC children**表 2.** NEC 患儿死亡组与存活组的多因素分析 Logistic 分析

因素	B 值	SE 值	P 值	OR 值	95% CI
CAR	2.039	0.615	0.001	7.692	2.234~25.640
手术	1.705	0.512	0.005	5.495	1.658~18.182
机械通气	2.138	0.527	0.003	6.061	1.897~21.276

**Figure 1.** ROC curve for CAR prediction of death**图 1.** CAR 预测死亡的 ROC 曲线

4. 讨论

NEC 是早产儿常见的严重消化道合并症, 呕吐、腹胀及便血为该病的主要临床表现, 重症的 NEC 可能会出现肠穿孔、短肠综合征、肠狭窄等胃肠道的严重并发症, 还可能会出现休克、多脏器功能不全综合征, 威胁早产儿的生命安全, 后期可以出现生长发育落后, 神经发育受损等, 影响早产儿的生存质量。目前认为 NEC 是多种因素共同作用的结果, 具体的发病机制尚不明确。从目前的报道来看, 主要与早产儿肠道动力及肠道粘膜发育不成熟、肠道微生态不成熟与失衡、免疫屏障功能障碍、血流动力学不稳定、感染、喂养不当等多种因素有关[2] [12] [13]。NEC 的发病率与出生体重以及胎龄呈负相关。极低出生体重儿中, NEC 的发病率为 7%, 死亡率为 20%~30%, 发生肠道广泛坏死的患儿病死率几乎达到 100%, 后遗症发生率 25% [2] [12] [13]。存活的患儿中, 50%左右需要手术干预, 手术治疗的患儿死亡率增加[14] [15] [16]。本研究中早产儿 NEC 的发病率为 1.55%, 手术率为 25.7%。本研究中 NEC 患儿的死亡率为 18.8%, 与已有的研究相符。

本研究发现 NEC 死亡组患儿合并休克、DIC 及血小板减少的比例明显升高。休克时血流动力学改变, 组织灌注不良, 肠道缺血缺氧, 加重 NEC 患儿的肠道损伤。血小板活化因子是 NEC 发生的重要炎症介质, 炎症因子导致血管内皮损伤, 血小板消耗增加, 凝血异常, 诱导 DIC, DIC 造成血小板大量消耗[17]。同时血小板活化因子除了能引起肠上皮细胞凋亡, 还能造成血管通透性增加, 使肠道损伤加重, 死亡风险增加[18]。这与 Tepas 等[19]的研究结果一致。

本研究发现手术是 NEC 预后不良的独立危险因素。部分 NEC 患儿经过内科保守治疗可以治愈, 但是仍有 20%~60%的患儿需要进行外科手术治疗[20], 本研究的手术率为 25.7%, 与之相符。目前学界公认绝对的手术指征为完全性肠梗阻、肠穿孔、气腹、腹膜炎等, 理想的手术指征为肠壁完全坏死但尚未穿孔前[21]。重症 NEC 患儿及时接受手术治疗, 准备把握手术时机, 能明显降低患儿的死亡率, 提高预后。目前的研究[22]均认为, NEC 患儿接受手术的绝对指征为肠穿孔。当临床认为肠穿孔的可能性大, 但 X 线腹部平片检查, 未见明显气腹征时, 可以行诊断性腹腔穿刺。当患儿出现绝对的手术指征时, 一般病情进展比较严重, 这时候患儿的基础情况较差, 手术的耐受性低, 术后并发症多见, 死亡率高, 所以并不是手术的最佳时机。近年来有提出了手术治疗的相对指征[21], 当患儿出现病情恶化, 临床上出现低血压、休克、严重的腹胀、腹壁红斑、腹部包块、便血较前加重, 血清学检查提示血小板进行性减少、粒细胞减少、CRP 及 PCT 升高、电解质代谢紊乱, 血气分析提示存在酸碱平衡紊乱, 影像学检查考虑有肠壁积气、门静脉积气、腹水、肠袢固定、肠蠕动减少或消失, 这时候内科治疗效果欠佳, 往往需要手术治疗。本研究接受手术治疗的 26 例患儿中, 有 20 例患儿在手术前就已经发生肠穿孔, 提示手术时机偏晚, 即使接受了手术治疗, 仍然没有降低 NEC 患儿的死亡率。

Duro 等[23]的研究表明, 机械通气是 NEC 发生肠衰竭的独立危险因素, 增加患儿死亡率, 这与本研究结果一致, 本研究发现机械通气是 NEC 患儿死亡的独立危险因素。本研究 NEC 死亡组患儿需要机械通气的比例明显高于对照组, 提示该组病人存在呼吸衰竭, 病情危重。机械通气可以增加血流动力学不稳定, 通气不足或过度通气也是引起脑损伤的重要原因[24] [25]。NEC 是起病于肠道的全身炎症反应综合征, 炎症瀑布反应可以引起肠道外的靶器官损伤, 如炎症导致肺损伤以及中枢神经损伤, 有研究[26]表明机械通气是 NEC 合并脑损伤的独立危险因素。肺部打击及中枢受累都可以导致患儿依赖机械通气, 是预后不良的高危因素。

CRP 是急性期反应蛋白, 由肝脏产生, 白蛋白用于评估患儿的营养状态, 白蛋白降低提示患儿处于营养不良状态[27]。两者均反应病情严重程度, CAR 综合两者考虑, 能在患儿发病期预测炎症程度与营养状态, 比 CRP 效果更好。CAR 既往用于预测脓毒血症、炎症性肠病、肠道肿瘤的严重程度[9] [10]。

有研究[28]发现 CAR 的比值与肠粘膜愈合相关, CAR 比值升高肠粘膜修复减弱, 肠道损伤越重。目前尚未见 CAR 用于早产儿 NEC 的报道。本研究发现 CAR 升高是 NEC 患儿死亡的独立危险因素。ROC 曲线提示, CAR 对于预测 NEC 患儿预后不良具有显著的意义, 当 CAR 超过 0.647, 患儿死亡风险较高。

综上, 机械通气和手术、CAR 是 NEC 预后不良的独立高危因素。CAR 可以用于预测 NEC 预后。把握手术指征结合 CAR 的值, 对于降低 NEC 患儿的不良预后积极作用。手术治疗是 NEC 患儿死亡的独立危险因素, 所以准备把握手术指征, 是提高 NEC 患儿预后的关键, 对于手术指征的讨论可在今后的研究中进一步进行。

参考文献

- [1] Rundell, K. and Panchal, B. (2017) Preterm Labor: Prevention and Management. *American Family Physician*, **95**, 366-372.
- [2] Flahive, C., Schlegel, A. and Mezzoff, E.A. (2020) Necrotizing Enterocolitis: Updates on Morbidity and Mortality Outcomes. *The Journal of Pediatrics*, **220**, 7-9. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.12.035>
- [3] Horbar, J.D., Carpenter, J.H., Badger, G.J., et al. (2012) Mortality and Neonatal Morbidity among Infants 501 to 1500 Grams from 2000 to 2009. *Pediatrics*, **129**, 1019-1026. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-3028>
- [4] Josephson, C.D., Wesolowski, A., Bao, G., et al. (2010) Do Red Cell Transfusions Increase the Risk of Necrotizing Enterocolitis in Premature Infants? *The Journal of Pediatrics*, **157**, 972-978. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.05.054>
- [5] Blau, J., Calo, J.M., Dozor, D., et al. (2011) Transfusion-Related Acute Gut Injury: Necrotizing Enterocolitis in Very Low Birth Weight Neonates after Packed Red Blood Cell Transfusion. *The Journal of Pediatrics*, **158**, 403-409. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.09.015>
- [6] Ng, P.C. (2018) An Update on Biomarkers of Necrotizing Enterocolitis. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, **23**, 380-386. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2018.07.006>
- [7] Ng, E.W., Poon, T.C., Lam, H.S., et al. (2013) Gut-Associated Biomarkers L-FABP, I-FABP, and TFF3 and LIT Score for Diagnosis of Surgical Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants. *Annals of Surgery*, **258**, 1111-1118. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e318288ea96>
- [8] Ng, P.C., Chan, K., Yuen, T.P., et al. (2019) Plasma MiR-1290 Is a Novel and Specific Biomarker for Early Diagnosis of Necrotizing Enterocolitis-Biomarker Discovery with Prospective Cohort Evaluation. *The Journal of Pediatrics*, **205**, 83-90. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.09.031>
- [9] Ranzani, O.T., Zampieri, F.G., Forte, D.N., et al. (2013) C-Reactive Protein/Albumin Ratio Predicts 90-Day Mortality of Septic Patients. *PLOS ONE*, **8**, e59321. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059321>
- [10] Kim, M.H., Ahn, J.Y., Song, J.E., et al. (2015) The C-Reactive Protein/Albumin Ratio as an Independent Predictor of Mortality in Patients with Severe Sepsis or Septic Shock Treated with Early Goal Directed Therapy. *PLOS ONE*, **10**, e132109. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132109>
- [11] 邵肖梅. 实用新生儿学[M]. 第 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2019: 634.
- [12] Lim, J.C., Golden, J.M. and Ford, H.R. (2015) Pathogenesis of Neonatal Necrotizing Enterocolitis. *Pediatric Surgery International*, **31**, 509-518. <https://doi.org/10.1007/s00383-015-3697-9>
- [13] Jones, I.H. and Hall, N.J. (2020) Contemporary Outcomes for Infants with Necrotizing Enterocolitis—A Systematic Review. *The Journal of Pediatrics*, **220**, 86-92. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.11.011>
- [14] Neu, J. and Walker, W.A. (2011) Necrotizing Enterocolitis. *The New England Journal of Medicine*, **364**, 255-264. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1005408>
- [15] Stoll, B.J., Hansen, N.I., Bell, E.F., et al. (2010) Neonatal Outcomes of Extremely Preterm Infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*, **126**, 443-456. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-2959>
- [16] Niemarkt, H.J., De Meij, T.G., Van De Velde, M.E., et al. (2015) Necrotizing Enterocolitis: A Clinical Review on Diagnostic Biomarkers and the Role of the Intestinal Microbiota. *Inflammatory Bowel Diseases*, **21**, 436-444. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000184>
- [17] 丁国芳. 新生儿感染与新生儿坏死性小肠结肠炎[J]. 中国小儿急救医学, 2017, 24(5): 330-333.
- [18] 许玲芬, 郭静, 滕旭, 等. 血小板活化因子引起肠上皮细胞屏障非凋亡依赖性的通透性增高[J]. 中国医科大学学报, 2011, 40(3): 220-223.
- [19] Tepas, J.R., Leaphart, C.L., Plumley, D., et al. (2010) Trajectory of Metabolic Derangement in Infants with Necrotizing Enterocolitis Should Drive Timing and Technique of Surgical Intervention. *Journal of the American College of*

- Surgeons*, **210**, 847-854. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2010.01.008>
- [20] Raval, M.V. and Moss, R.L. (2014) Current Concepts in the Surgical Approach to Necrotizing Enterocolitis. *Pathophysiology*, **21**, 105-110. <https://doi.org/10.1016/j.pathophys.2013.11.017>
- [21] Munaco, A.J., Veenstra, M.A., Brownie, E., *et al.* (2015) Timing of Optimal Surgical Intervention for Neonates with Necrotizing Enterocolitis. *The American Surgeon*, **81**, 438-443. <https://doi.org/10.1177/000313481508100521>
- [22] De Bernardo, G., Sordino, D., De Chiara, C., *et al.* (2019) Management of NEC: Surgical Treatment and Role of Traditional X-Ray versus Ultrasound Imaging, Experience of a Single Centre. *Current Pediatric Reviews*, **15**, 125-130. <https://doi.org/10.2174/1573396314666181102122626>
- [23] Duro, D., Kalish, L.A., Johnston, P., *et al.* (2010) Risk Factors for Intestinal Failure in Infants with Necrotizing Enterocolitis: A Glaser Pediatric Research Network Study. *The Journal of Pediatrics*, **157**, 203-208. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.02.023>
- [24] Back, S.A., Luo, N.L., Borenstein, N.S., *et al.* (2001) Late Oligodendrocyte Progenitors Coincide with the Developmental Window of Vulnerability for Human Perinatal White Matter Injury. *Journal of Neuroscience*, **21**, 1302-1312. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.21-04-01302.2001>
- [25] Thome, U.H., Dreyhaupt, J., Genzel-Boroviczeny, O., *et al.* (2018) Influence of PCO₂ Control on Clinical and Neurodevelopmental Outcomes of Extremely Low Birth Weight Infants. *Neonatology*, **113**, 221-230. <https://doi.org/10.1159/000485828>
- [26] 袁芮. 早产儿坏死性小肠结肠炎肠外并发症及死亡高危因素分析[D]: [硕士学位论文]. 青岛: 青岛大学医学院, 2021.
- [27] Zhang, Y., Lin, S., Yang, X., *et al.* (2019) Prognostic Value of Pretreatment Systemic Immune-Inflammation Index in Patients with Gastrointestinal Cancers. *Journal of Cellular Physiology*, **234**, 5555-5563. <https://doi.org/10.1002/jcp.27373>
- [28] Zhou, F.S., Gao, N., Sun, X., *et al.* (2021) C-Reactive Protein/Albumin Ratio Is a Useful Biomarker for Predicting the Mucosal Healing in the Crohn Disease: A Retrospective Study. *Medicine (Baltimore)*, **100**, e24925. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000024925>