

# 新生儿坏死性小肠结肠炎临床进展

吕继林<sup>1,2,3,4</sup>, 郭振华<sup>1,2,3,4\*</sup>

<sup>1</sup>重庆医科大学附属儿童医院普外新生儿外科, 重庆

<sup>2</sup>国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 重庆

<sup>3</sup>儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 重庆

<sup>4</sup>结构性出生缺陷与器官修复重建重庆市重点实验室, 重庆

收稿日期: 2024年3月25日; 录用日期: 2024年4月19日; 发布日期: 2024年4月25日

## 摘要

新生儿坏死性小肠结肠炎是一种导致新生儿特别是早产儿死亡的严重胃肠道疾病, 幸存者预后也不甚乐观。多年以来其发病机理仍有待进一步完善, 新生儿坏死性小肠结肠炎的治疗也因此缺乏针对性措施, 多以对症支持为主, 面对严重的新生儿坏死性小肠结肠炎患儿, 外科手术的干预结果也不尽如人意。因此寻找新生儿坏死性小肠结肠炎的相关危险因素, 提前干预高危人群或是另一条出路。

## 关键词

新生儿坏死性小肠结肠炎, 发病机制, 诊断, 预防, 治疗, 新生儿

# Clinical Progress of Neonatal Necrotizing Enterocolitis

Jilin Lyu<sup>1,2,3,4</sup>, Zhenhua Guo<sup>1,2,3,4\*</sup>

<sup>1</sup>Department of General & Neonatal Surgery, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

<sup>2</sup>National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Chongqing

<sup>3</sup>Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Chongqing

<sup>4</sup>Chongqing Key Laboratory of Structural Birth Defect and Reconstruction, Chongqing

Received: Mar. 25<sup>th</sup>, 2024; accepted: Apr. 19<sup>th</sup>, 2024; published: Apr. 25<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

Neonatal necrotizing enterocolitis is a serious gastrointestinal disease that leads to the death of

\*通讯作者。

文章引用: 吕继林, 郭振华. 新生儿坏死性小肠结肠炎临床进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(4): 1843-1849.

DOI: 10.12677/acm.2024.1441234

newborns, especially premature infants. The prognosis of survivors is not very optimistic. For many years, the pathogenesis of neonatal necrotizing enterocolitis still needs to be further improved. Therefore, the treatment of neonatal necrotizing enterocolitis lacks targeted measures, and mostly focuses on symptomatic support. For the severe neonatal necrotizing enterocolitis, the results of surgical intervention are not satisfactory. Therefore, looking for the relevant risk factors of neonatal necrotizing enterocolitis, early intervention in high-risk groups may be another way.

## Keywords

Neonatal Necrotizing Enterocolitis, Pathogenesis, Diagnosis, Prevention, Treatment, Newborn

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

新生儿坏死性小肠结肠炎(NEC)作为一种严重的新生儿胃肠道疾病,超过 90%的患者都是早产儿且发病风险与胎龄和出生体重成反比[1]。随着产科及新生儿科医疗和护理条件的提高,越来越多的极低体重早产儿(出生体重 < 1500 g)的得以存活,也使得该病患者数量大幅增加。而在足月儿中,新生儿坏死性小肠结肠炎也有报道通常与一些先天缺陷或是潜在疾病有关(特别是先天性心脏病) [2] [3]。一项 R. Gonza'lez-Rivera 等人的模型研究揭示了宫内状况似乎就已经决定了新生儿坏死性小肠结肠炎是否发生 [4]。

对于大部分临床上考虑 NEC 的患儿,在采取内科保守治疗的情况下即可治愈,部分病情进展或内科治疗不能缓解者需采取手术治疗(约 30%~40%) [5] [6],而手术治疗者面临着更高的死亡率(约 20%~50%) [7] [8] [9]。目前常采用的外科手术方式包括坏死肠段切除术及腹腔引流术,带来了包括肠衰竭、肠狭窄、肠梗阻、腹腔内感染、伤口感染甚至长期的神经发育障碍等不良影响[10] [11],因此本文希望通过对 NEC 的发病机制、诊断、治疗等研究的回溯,找到可能的能改善 NEC 预后的方法

## 2. 新生儿坏死性小肠结肠炎的发病机制

就现在的手术病理标本所示,新生儿坏死性小肠结肠炎是一种以肠壁的缺血凝固性坏死为主要组织病理特征的疾病,实际上是很可能一组有着相似肠道表现疾病的统称。相关的发病机制尚不明确,可能主要涉及了 3 个方面: 1) 不成熟的肠道屏障, 2) 肠道微生态的异常, 3) 缺血缺氧损伤[1]。

### 2.1. 不成熟的肠道屏障

正常的肠道屏障主要由粘液层(由杯状细胞产生的粘蛋白、脂类、水、潘氏细胞及肠细胞分泌的抗菌物质、母乳成分构成)和上皮层(由肠上皮细胞及细胞间连接构成)组成。目前认为肠道通透性增加,肠屏障的破坏被认为是坏死性小肠结肠炎(NEC)发生和发展的关键步骤。

肠道通透性由细胞旁运输、跨细胞运输、肠上皮细胞完整性、免疫细胞参与调整[12]。有研究表明几种炎性介质,如肿瘤坏死因子(TNF)和白介素-6 (IL-6),已被发现通过影响紧密连接复合体(TJ)的重组,进而增加细胞旁通透性[13]。紧密连接蛋白(claudin)家族已被证明参与控制电荷选择性以及离子和小分子的通透性,NEC 小鼠模型中,可发现 claudin 2 蛋白的增加[14]。免疫细胞产生的细胞因子不仅可以通过

改变紧密连接结构改变屏障功能, 还可以通过改变跨细胞机制和引起细胞凋亡性渗漏和粘膜大体损害来改变屏障功能[12]。

母乳和羊水也被证明可通过改善肠道屏障, 从而保护肠道粘膜免受 NEC 的侵袭。羊水已被证明促进细胞迁移、增殖。从羊水中分离的干细胞可通过环氧合酶-2 (COX-2) 依赖的机制提高 NEC 中肠上皮细胞的存活, 促进受损肠段的修复。此外, 分离的羊水干细胞恢复了紧密连接蛋白的表达。母乳低聚糖通过抑制 TLR4 信号保护婴儿免受 NEC 的侵袭, 还被发现与细菌受体相互作用, 抑制病原菌与肠道上皮细胞的结合, 防止细菌入侵。母乳低聚糖还可以作为共生菌的食物来源, 促进它们的生长, 从而限制病原体的生长或预防肠道炎症[15]。热休克蛋白 70 (HSP70) 是在接触母乳的肠道细胞中诱导产生的, 被证明具有保护肠道屏障功能的作用[12]。

## 2.2. 肠道微生态的异常

NEC 通常在出生 8~10 天以后才会发生, 正是消化道微生物出现多样性和厌氧菌开始定植之时。而正常的肠道菌群定植是一个程序化的过程, 出生后婴儿的肠道最初被兼性厌氧菌定植, 以杆菌为主, 随着时间的推移出现专性厌氧菌, 如拟杆菌、双歧杆菌和厚壁菌门[16]。出生后新生儿肠道微生物定植经历两波发育, 第一波菌群发育对于足月儿和早产儿来说没有区别, 主要取决于分娩方式, 阴道出生的婴儿最容易被母亲的阴道微生物感染, 几项研究报道经阴道分娩的婴儿拟杆菌丰富度较高, 以乳酸杆菌、普氏菌和双歧杆菌为主; 而剖宫产儿微生物群落差异较大, 以葡萄球菌为主, 而双歧杆菌和拟杆菌定植延迟, 肠杆菌科定植率增加。第二波菌群发育因素在足月和早产儿之间有所不同, 在足月儿中主要受喂养方式如母乳或配方奶喂养的影响, 母乳喂养婴儿的微生物群富含双歧杆菌和拟杆菌; 相比之下, 配方奶喂养的婴儿仍然以链球菌、葡萄球菌和乳酸杆菌为主。而早产儿受喂养方式影响较小, 微生物群主要以梭菌和肠杆菌为主要特征, 双歧杆菌和拟杆菌数量较少[17]。因此有假说认为新生儿坏死性小肠结肠炎与肠道微生态失调有关[18]。极低出生体重的早产儿体内有更多的致病微生物, 如大肠杆菌和艰难梭菌[19], 这些致病菌可能介导了新生儿坏死性小肠结肠炎的发生。许多研究表明新生儿坏死性小肠结肠炎的患儿常并发菌血症、毒血症甚至败血症[20]。但遗憾的是, 到目前为止仍未发现新生儿坏死性小肠结肠炎的确切致病菌, 近年来肠道细菌基因测序技术的发展, 使得进一步的研究有了充足的技术支持。共生菌和益生菌共生菌和益生菌上调 TJ 蛋白, 可能防止病原体对肠道屏障的不利影响。嗜酸乳杆菌和婴儿双孢菌等益生菌对人 NEC 的有益作用可能是通过其对肠道通透性的影响而实现的[14]。

## 2.3. 缺血缺氧损伤

在一些严重影响新生儿肠道血液供给的疾病(如先天性心脏病、新生儿窒息、母体先兆子痫合并胎盘血管功能不全[21]、严重贫血和输血[22] [23]以及肠道血流中断[24]等)均有研究发现了新生儿坏死性小肠结肠炎发病率有明显升高。这证明了局部肠道微循环缺血极有可能是新生儿坏死性小肠结肠炎的关键因素。新生儿从胎盘母体供血转向出生后的正常肺-体循环, 存在着一套复杂的转化机制, 而这也导致了新生儿更容易受到缺血缺氧性损伤。新生儿肠道的肠道血管阻力非常低, 这是由于内皮细胞产生的一氧化氮增加所介导的。新生儿的低血管阻力改变了新生儿肠道血管系统对包括低血压和动脉低氧血症在内的全身循环障碍的反应能力[25]。新生动物对低血压存在缺陷的压力-流量自动调节, 导致肠道氧气输送和组织氧合受损。新生猪动物模型表明, 新生动物对严重的低氧血症和血管收缩反应不适应, 导致肠道缺血[26]。胎儿和新生儿的缺氧和缺血会引起潜水反射, 从而进一步减少肠道灌注量, 这种反射会优先将血液从非重要器官(如肠道)分流出来, 以保存流向心脏、肺和大脑的血液。具体的分子机制可能包括了:

- 1) 肠上皮细胞 TLR-4 的激活, 减少了内皮型一氧化氮合酶的表达, 进而减少一氧化氮的产生, 导致了严

重的肠道缺血[27]。2) 内源性血管收缩蛋白内皮素-A(ET-A)在回肠表达和反应增加有关[24]。

### 3. 新生儿坏死性小肠结肠炎的诊断

目前临床上主要依靠喂养不耐受、腹胀、8~10天左右出现的便血等临床表现结合影像学上证实的肠道和门静脉充气征象,以及现肠扩张、肠梗阻、气腹等现象来判断新生儿坏死性小肠结肠炎的存在,并依靠 Bell 标准进行分型[28]。在实际运用中存在着诸多不便和诊断的延迟,并且缺乏早期诊断指标,往往发现时已需要手术干预,而手术的死亡率据有关文献报道可达 20%~50% [9]。

腹部 X 线片作为 NEC 的诊断标准之一,具有较高的特异度,但灵敏度较低。患儿腹部 X 线片可出现肠腔扩张、肠袢固定、肠壁积气、门静脉积气、腹腔积液、气腹等征象。检测结果受胎龄及体重影响。一项观察性研究发现,NEC II 期及以上足月患儿的腹部 X 线片均可检测出肠壁积气,但在胎龄  $\leq 26$  周者检出率仅 29%。同样,门脉积气在足月儿中的检出率也明显高于胎龄  $\leq 26$  周的患儿(47% vs 10%)。因此,对 X 线检测阴性的早产儿必须密切结合临床并辅以其他检测手段[29]。

床旁腹部超声检查可很好显示肠壁回声、肠蠕动、肠壁血流灌注、肠壁积气、腹腔积液、游离气体等征象,灵敏度、特异度分别达 70%及 80% [30]。研究显示 AUS 在判断肠坏死(76.9% vs 38.5%)、肠穿孔(61.5% vs 15.4%)的灵敏度均高于 X 线检查[31]。

诊断性腹腔穿刺是明确 NEC 肠道坏死及穿孔的重要手段之一。研究发现腹腔穿刺液细菌培养阳性,提示肠道坏死的可能。外观混浊、白细胞增多的腹膜液多提示肠穿孔的可能[32]。

但目前仍缺乏具有临床诊断价值的生化指标,诸如血浆肠道脂肪酸结合蛋白(I-FABP)、粪钙卫蛋白、血清淀粉样蛋白 A (Serum amyloid A)、白介素-1 受体拮抗剂(Interleukin-1 receptor antagonist)等都是诊断 NEC 的一种有前景的生物标志物,具有一定的特异性但都还未进入临床应用[33]。

### 4. 新生儿坏死性小肠结肠炎的预防及治疗

新生儿坏死性小肠结肠炎因为其快速进展的病情和相对较差的预后,暂时缺少有效的的治疗方法,主要是以内科治疗和手术治疗为主。

内科治疗主要包括禁食、胃肠减压和抗生素的使用。其中禁食是 NEC 治疗的关键措施之一,停止喂养可减轻肠道内容物对肠道的压力。关于患儿的禁食时间尚有争议,多推荐禁食时间为 7~10 d [10] [34]。胃肠减压可促进肠道休息,多推荐新生儿坏死性小肠结肠炎的患儿早期胃肠减压,但对胃肠减压持续时间尚无明确界定[35]。在新生儿坏死性小肠结肠炎的患儿的血液及腹膜液中可分离出大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、梭状芽孢杆菌、金黄色葡萄球菌、肠球菌等病原体[36]。因此对疑似及确诊 NEC 患儿常规使用抗生素是一种有效的治疗策略,但须注意的是有研究表明在生后第一周接受 5~7 d 经验性抗生素的婴儿,在出生后第 2 周和第 3 周,变形杆菌相对丰度增加至 54%左右(正常 $<1\%$ ),细菌多样性降低[37]。肠道菌群的变化是诱发新生儿坏死性小肠结肠炎的重要机制,因此使用抗生素的指征需严格把握,但目前由于新生儿坏死性小肠结肠炎早期诊断的缺失,使用的时机还需要进一步研究以待解决。

目前有尝试通过远隔缺血调控(Remote ischemic conditioning, RIC)来治疗 NEC。RIC 是指通过对双上肢反复、适度的缺血训练后,诱导心、脑、肾等重要脏器对严重缺血、缺氧(如脑梗、脑供血不足、血管狭窄或闭塞)的保护,达到心脑血管病治疗和预防的作用,在成人脑卒中患者中就有采取 RIC 来达到对缺血性卒中的脑组织的保护作用的研究[38]。在 Yuhki Koike 等人的研究中,他们通过对生后 5~9 天诱导产生 NEC 的新生仔鼠,采用短暂后肢血流阻断的方法进行 RIC,他们发现 RIC 通过促进血管扩张,改善了肠道的微血管动力学,从而保护肠道免受 NEC 的伤害[39]。

外科治疗主要是针对出现了肠穿孔或是内科治疗无效的新生儿坏死性小肠结肠炎患儿[40]。主要的术



式分为括剖腹探查术以切除坏死的肠管及腹腔引流术。目前研究尚未得出两种手术方式的优劣, 从病死率上两者无明显差异[10]。

因此目前主要还是聚焦在新生儿特别是早产儿对于新生儿坏死性小肠结肠炎的预防上, 预防的方案主要包括: 用母乳喂养婴儿; 给予益生菌制剂、益生元制剂或两者兼而有之; 给予各种生长因子、抗细胞因子制剂和糖皮质激素。母乳喂养被认为是较为可靠的方法, 母乳中含有许多被认为有助于预防 NEC 的因素, 包括硝酸盐/亚硝酸盐抗氧化因子、L-精氨酸、人乳寡糖和益生菌、分泌型 IgA、血小板激活因子乙酰水解酶、乳铁蛋白和生长因子[41] [42]。但值得注意的是由于早产儿自身生长发育上的不完善, 往往很难一开始就接受完全肠内营养, 需要先行一段时间的肠外营养过度, 但这一过程的具体标准尚在研究, 暂无定论[43]。而目前关于益生菌、益生元及二者混合制剂的研究尚无定论, 因为很难界定真正有益的益生菌、益生元种类以及二者的混合制剂, 其个体化差异巨大, 有待进一步研究[44]。

## 5. 总结

新生儿坏死性小肠结肠炎是危害新生儿生命的严重疾病, 由于其发生机制复杂, 无特异性临床表现, 多需结合影像学而诊断, 目前国际上尚无统一的有效治疗方案。因其预后较差, 提早识别和鉴别出新生儿坏死性小肠结肠炎的高危人群, 提早干涉或许是更好的应对策略。

## 参考文献

- [1] Lin, P.W. and Stoll, B.J. (2006) Necrotising Enterocolitis. *The Lancet*, **368**, 1271-1283. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69525-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69525-1)
- [2] Ostlie, D.J., Spilde, T.L., St Peter, S.D., *et al.* (2003) Necrotizing Enterocolitis in Full-Term Infants. *Journal of Pediatric Surgery*, **38**, 1039-1042. [https://doi.org/10.1016/S0022-3468\(03\)00187-8](https://doi.org/10.1016/S0022-3468(03)00187-8)
- [3] Spinner, J.A., Morris, S.A., Nandi, D., *et al.* (2020) Necrotizing Enterocolitis and Associated Mortality in Neonates with Congenital Heart Disease. *Pediatric Critical Care Medicine*, **21**, 228-234. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000002133>
- [4] Gonzalez-Rivera, R., Culverhouse, R.C., Hamvas, A., *et al.* (2011) The Age of Necrotizing Enterocolitis Onset: An Application of Sartwell's Incubation Period Model. *Journal of Perinatology*, **31**, 519-523. <https://doi.org/10.1038/jp.2010.193>
- [5] De Bernardo, G. (2019) Necrotizing Enterocolitis: from Diagnosis to Therapy. *Current Pediatric Reviews*, **15**, 67. <https://doi.org/10.2174/157339631502190722091754>
- [6] Liu, Y., Qiao, L., Wu, X., *et al.* (2022) Predictive Factors for the Surgical Treatment of Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants: A Single-Center Retrospective Study. *BMC Pediatrics*, **22**, Article No. 9. <https://doi.org/10.1186/s12887-021-02973-w>
- [7] 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>
- [8] Hall, N.J., Eaton, S. and Pierro, A. (2013) Necrotizing Enterocolitis: Prevention, Treatment, and Outcome. *Journal of Pediatric Surgery*, **48**, 2359-2367. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2013.08.006>
- [9] Meister, A.L., Doheny, K.K. and Travagli, R.A. (2020) Necrotizing Enterocolitis: It's Not All in the Gut. *Experimental Biology and Medicine*, **245**, 85-95. <https://doi.org/10.1177/1535370219891971>
- [10] Van Heeswijk, A.E., *et al.* (2020) Agreement Between Study Designs: A Systematic Review Comparing Observational Studies and Randomized Trials of Surgical Treatments for Necrotizing Enterocolitis. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, **33**, 1965-1973. <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1533948>
- [11] Federici, S., *et al.* (2017) Multicenter Retrospective Study on Management and Outcome of Newborns Affected by Surgical Necrotizing Enterocolitis. *Minerva Chirurgica*, **72**, 183-187. <https://doi.org/10.23736/S0026-4733.17.07159-0>
- [12] Managlia, E., Yan, X. and De Plaen, I.G. (2022) Intestinal Epithelial Barrier Function and Necrotizing Enterocolitis. *Newborn (Clarksville)*, **1**, 32-43. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-11002-0003>
- [13] Neu, J. and Walker, W.A. (2011) Necrotizing Enterocolitis. *The New England Journal of Medicine*, **364**, 255-264. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1005408>
- [14] Bergmann, K.R., Liu, S.X., Tian, R., *et al.* (2013) Bifidobacteria Stabilize Claudins at Tight Junctions and Prevent In-

- testinal Barrier Dysfunction in Mouse Necrotizing Enterocolitis. *The American Journal of Pathology*, **182**, 1595-1606. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2013.01.013>
- [15] Masi, A.C., Embleton, N.D., Lamb, C.A., *et al.* (2021) Human Milk Oligosaccharide DSLNT and Gut Microbiome in Preterm Infants Predicts Necrotising Enterocolitis. *Gut*, **70**, 2273-2282. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322771>
- [16] Stewart, C.J., Ajami, N.J., O'Brien, J.L., *et al.* (2018) Temporal Development of the Gut Microbiome in Early Childhood from the TEDDY Study. *Nature*, **562**, 583-588. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0617-x>
- [17] Wampach, L., Heintz-Buschart, A., Fritz, J.V., *et al.* (2018) Birth Mode Is Associated with Earliest Strain-Conferred Gut Microbiome Functions and Immunostimulatory Potential. *Nature Communications*, **9**, Article No. 5091. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-07631-x>
- [18] Brower-Sinning, R., Zhong, D., Good, M., *et al.* (2014) Mucosa-Associated Bacterial Diversity in Necrotizing Enterocolitis. *PLOS ONE*, **9**, E105046. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0105046>
- [19] Normann, E., Fahlen, A., Engstrand, L., *et al.* (2013) Intestinal Microbial Profiles in Extremely Preterm Infants with and without Necrotizing Enterocolitis. *Acta Paediatrica*, **102**, 129-136. <https://doi.org/10.1111/apa.12059>
- [20] Schwiertz, A., Gruhl, B., Lobnitz, M., *et al.* (2003) Development of the Intestinal Bacterial Composition in Hospitalized Preterm Infants in Comparison with Breast-Fed, Full-Term Infants. *Pediatric Research*, **54**, 393-399. <https://doi.org/10.1203/01.PDR.0000078274.74607.7A>
- [21] Perger, L., Mukhopadhyay, D., Komidar, L., *et al.* (2016) Maternal Pre-Eclampsia as a Risk Factor for Necrotizing Enterocolitis. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, **29**, 2098-2103. <https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1076386>
- [22] Nesterenko, T.H., Baliga, N., Swaintek, S., *et al.* (2022) The Impact of a Multifaceted Quality Improvement Program on the Incidence of Necrotizing Enterocolitis in Very Low Birth Weight Infants. *Pediatrics & Neonatology*, **63**, 181-187. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2021.10.002>
- [23] Patel, R.M., Knezevic, A., Shenvi, N., *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>
- [24] Ito, Y., Doelle, S.M., Clark, J.A., *et al.* (2007) Intestinal Microcirculatory Dysfunction during the Development of Experimental Necrotizing Enterocolitis. *Pediatric Research*, **61**, 180-184. <https://doi.org/10.1203/pdr.0b013e31802d77db>
- [25] Nankervis, C.A., Reber, K.M. and Nowicki, P.T. (2001) Age-Dependent Changes in the Postnatal Intestinal Microcirculation. *Microcirculation*, **8**, 377-387. <https://doi.org/10.1111/j.1549-8719.2001.tb00185.x>
- [26] Nowicki, P.T. (1998) Effects of Sustained Flow Reduction on Postnatal Intestinal Circulation. *American Journal of Physiology*, **275**, G758-G768. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.1998.275.4.G758>
- [27] Yazji, I., Sodhi, C.P., Lee, E.K., *et al.* (2013) Endothelial TLR4 Activation Impairs Intestinal Microcirculatory Perfusion in Necrotizing Enterocolitis via ENOS-NO-Nitrite Signaling. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **110**, 9451-9456. <https://doi.org/10.1073/pnas.1219997110>
- [28] 新生儿坏死性小肠结肠炎临床诊疗指南(2020) [J]. 临床医学研究与实践, 2021, 6(2): 201.
- [29] Sharma, R., Hudak, M.L., Tepas, J.R., *et al.* (2006) Impact of Gestational Age on the Clinical Presentation and Surgical Outcome of Necrotizing Enterocolitis. *Journal of Perinatology*, **26**, 342-347. <https://doi.org/10.1038/sj.jp.7211510>
- [30] Janssen, L.M., Miyake, H., Hock, A., *et al.* (2018) Value of Abdominal Ultrasound in Management of Necrotizing Enterocolitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pediatric Surgery International*, **34**, 589-612. <https://doi.org/10.1007/s00383-018-4259-8>
- [31] Tracy, S.A., Lazow, S.P., Castro-Aragon, I.M., *et al.* (2020) Is Abdominal Sonography a Useful Adjunct to Abdominal Radiography in Evaluating Neonates with Suspected Necrotizing Enterocolitis? *Journal of the American College of Surgeons*, **230**, 903-911. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2020.01.027>
- [32] Kosloske, A.M. and Goldthorn, J.F. (1982) Paracentesis as an Aid to the Diagnosis of Intestinal Gangrene: Experience in 50 Infants and Children. *Archives of Surgery (Chicago, Ill.: 1960)*, **117**, 571-575. <https://doi.org/10.1001/archsurg.1982.01380290037007>
- [33] Nantais-Smith, L. and Kadrofske, M. (2015) Noninvasive Biomarkers of Necrotizing Enterocolitis. *Journal of Perinatal & Neonatal Nursing*, **29**, 69-80. <https://doi.org/10.1097/JPN.0000000000000082>
- [34] Arbra, C.A., Oprisan, A., Wilson, D.A., *et al.* (2018) Time to Reintroduction of Feeding in Infants with Nonsurgical Necrotizing Enterocolitis. *Journal of Pediatric Surgery*, **53**, 1187-1191. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2018.02.082>
- [35] Hock, A.M., Chen, Y., Miyake, H., *et al.* (2018) Initiation of Enteral Feeding after Necrotizing Enterocolitis. *European Journal of Pediatric Surgery*, **28**, 44-50. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1604436>
- [36] Brook, I. (2008) Microbiology and Management of Neonatal Necrotizing Enterocolitis. *American Journal of Perinatology*, **25**, 111-118. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1040346>
- [37] La Rosa, P.S., Warner, B.B., Zhou, Y., *et al.* (2014) Patterned Progression of Bacterial Populations in the Premature

- 
- Infant Gut. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **111**, 12522-12527. <https://doi.org/10.1073/pnas.1409497111>
- [38] Chen, H.S., Cui, Y., Li, X.Q., *et al.* (2022) Effect of Remote Ischemic Conditioning vs Usual Care on Neurologic Function in Patients with Acute Moderate Ischemic Stroke: The RICAMIS Randomized Clinical Trial. *JAMA*, **328**, 627-636. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.13123>
- [39] Koike, Y., Li, B., Ganji, N., *et al.* (2020) Remote Ischemic Conditioning Counteracts the Intestinal Damage of Necrotizing Enterocolitis by Improving Intestinal Microcirculation. *Nature Communications*, **11**, Article No. 4950. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18750-9>
- [40] 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>
- [41] Autran, C.A., Kellman, B.P., Kim, J.H., *et al.* (2018) Human Milk Oligosaccharide Composition Predicts Risk of Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants. *Gut*, **67**, 1064-1070. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312819>
- [42] Jantscher-Krenn, E., Zherebtsov, M., Nissan, C., *et al.* (2012) The Human Milk Oligosaccharide Disialyllacto-N-Tetraose Prevents Necrotizing Enterocolitis in Neonatal Rats. *Gut*, **61**, 1417-1425. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301404>
- [43] Shulhan, J., Dicken, B., Hartling, L., *et al.* (2017) Current Knowledge of Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants and the Impact of Different Types of Enteral Nutrition Products. *Advances in Nutrition*, **8**, 80-91. <https://doi.org/10.3945/an.116.013193>
- [44] Johnson-Henry, K.C., Abrahamsson, T.R., Wu, R.Y., *et al.* (2016) Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics for the Prevention of Necrotizing Enterocolitis. *Advances in Nutrition*, **7**, 928-937. <https://doi.org/10.3945/an.116.012237>