

实验室指标在新生儿坏死性小肠结肠炎诊疗中的研究进展

张民杰*, 王 佚#

重庆医科大学附属儿童医院, 重庆

收稿日期: 2024年1月5日; 录用日期: 2024年1月31日; 发布日期: 2024年2月6日

摘要

坏死性小肠结肠炎(necrotic enterocolitis, NEC)是早产儿中发病率较高的疾病,是威胁新生儿生命的最常见疾病之一。目前NEC的诊断、严重程度判断、手术时机选择及预后均尚无统一标准或者指南,实验室指标在这各个环节均有价值,实验室指标项目繁多,临床应用情况、检测的方便性、指标的灵敏度及特异性、指标的提示意义各不相同使得众多的实验室指标在临床应用受到阻碍,本文将总结以往的研究中的实验室指标在NEC诊治中各个环节的应用及价值,为临床中NEC的诊治提供实验室指标参考。

关键词

新生儿坏死性小肠结肠炎, 实验室指标

Advancements in the Use of Laboratory Indicators in the Diagnosis and Treatment of Necrotizing Enterocolitis in Newborns

Minjie Zhang*, Yi Wang#

Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Jan. 5th, 2024; accepted: Jan. 31st, 2024; published: Feb. 6th, 2024

Abstract

Necrotizing enterocolitis (NEC) is a prevalent condition among premature infants and remains one

*第一作者 Email: zhangmj929@hotmail.com

#通讯作者。

of the most life-threatening diseases affecting newborns. Currently, there are no unified standards or guidelines for the diagnosis, severity assessment, optimal timing of surgery, or prognosis of NEC. Laboratory indicators hold value at various stages in this disease process. However, the multitude of laboratory indicators, differences in their clinical application, ease of testing, sensitivity, specificity, and interpretive significance hinder the widespread clinical use of these indicators. This paper aims to summarize the application and value of laboratory indicators in the diagnosis and treatment of NEC across various stages based on previous research, thereby providing reference points for the clinical management of NEC.

Keywords

Necrotizing Enterocolitis in Newborns, Laboratory Indicators

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(necrotizing enterocolitis, NEC)是新生儿期特有的一种累及回肠和/或结肠的肠道炎症坏死性疾病。NEC在早产儿中多见,在我国患儿中早产儿占90%以上,是严重威胁新生儿生命的最常见疾病之一[1]。随着近年医疗水平的进步,早产儿、低出生体重儿的存活率提高,NEC的发生率也呈现了增高的趋势。NEC确切的发病因素尚不明确,但早产、细菌定植和配方奶喂养已经被确定为NEC发生的危险因素[2]。NEC的发病机制是复杂、多因素的,目前认为肠道发育不成熟、肠道上皮屏障与肠道微生物相互作用的炎症反应是NEC发病机制启动的关键[3]。目前对NEC的诊断及严重程度分级应用较为广泛的是改良Bell分期[4],但该分期依赖临床医生的经验,具有较大的主观性,在2017年的NEC研讨会上,大多数参会者认为需要放弃或修改贝尔的分期,以对NEC有更准确的诊断及分期[1]。

目前NEC患儿诊治中有许多实验室指标可用,包括常规检验、微生物标志物、蛋白质和代谢组学、炎症指标等,涉及血液、粪便、尿液和肠道组织等样本。这些指标的检测方法、经济效益、灵敏度和特异度不同,大多数医院不常规使用。临床中使用的指标必须方便快捷、价格合理,并对患儿影响和创伤小。本文将对目前临床上NEC诊治中常用的实验室指标进行归纳、总结,以协助临床医生对该疾病的诊断、严重程度判断、手术时机选择有更全面的认识。

2. 血液学指标

2.1. 血常规

2.1.1. 血小板计数

血小板是从骨髓成熟的巨核细胞胞浆裂解脱落下来的小块胞质,在止血功能中发挥重要作用。NEC患儿中有50%~95%会出现血小板减少,通常在诊断后24~72小时内发生[5]。部分患儿血小板减少先于腹部体征出现[6]。血小板计数迅速下降是手术干预的敏感预测因子,需要手术的NEC患儿血小板计数可低至 $30\sim 60 \times 10^9/L$ [7] [8]。发病12-24小时内血小板计数迅速下降 $<100 \times 10^9/L$,提示肠坏死的可能性高,需要手术干预[5] [9]。在急性NEC期间,血小板减少预示着不良的临床结果,Hutter等人[10]注意到死亡NEC患儿的血小板低值明显低于存活患儿。目前血小板减少的机制尚不清楚,病变肠道中的微血栓事件

可能是一个重要的原因[11]。血小板活化因子如细菌产物、花生四烯酸代谢物、凝血因子等可能在 NEC 发病中起重要作用。这些介质可与坏死肠管释放的凝血酶一起刺激内皮细胞和巨噬细胞, 诱导炎症细胞因子和一氧化氮等介质。这些刺激共同促进血小板在微血管中的活化和聚集[7]。

2.1.2. C 反应蛋白

C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)是机体受到感染或组织损伤时血浆中急剧上升的蛋白质, 可以激活补体和加强吞噬细胞的吞噬作用。在急性炎症中, CRP 可在 4~6 小时内增加, 每 8 小时增加一倍, 并在损伤或炎症后的 36~50 小时达到峰值, 它的半衰期大约是 19 个小时[12]。夏仁鹏等[13]研究发现, 部分胃肠穿孔患儿 CRP、PCT 可在短时间内迅速升高, 提示 CRP、PCT 及其他感染指标可能与消化道穿孔有关。意大利 Duci 等[14]研究分析显示 CRP 增高是 NEC 患儿需要手术治疗的高危因素。汪莉等人[15]的研究中发现 CRP、PCT 水平及变化有助于 NEC 的早期诊断, 也可作为预测晚期 NEC 及手术的辅助指标。

2.1.3. 单核细胞计数

单核细胞是被炎症信号激活外渗并分化为巨噬细胞的白细胞, NEC 患儿炎症反应的特征是存在丰富的巨噬细胞浸润[16]。肠道巨噬细胞的数量通常是通过持续招募循环中的单核细胞和在固有层中的原位分化来维持的[17]。循环中单核细胞迁移到 NEC 病变位置可能导致 NEC 患儿外周血单核细胞计数急性下降, 这可能是区分早期 NEC 和喂养不耐受或其他良性疾病的机制[18], 对 NEC 严重程度也具有预测价值[19]。

2.1.4. 贫血相关指标

NEC 患儿因多种机制发展为贫血, 如存在粘膜损伤、血小板减少和凝血障碍、隐匿性和明显的失血、炎症抑制红细胞生成等。出血表现可包括便血、腹膜出血、肺出血、心包出血、心肌出血和颅内出血[20]。NEC 常发生在极早产儿中, 表现出促红细胞生成素反应受损, 并容易发展为严重的早产儿贫血, 这些婴儿在 NEC 发病后出现炎症并进一步抑制促红细胞生成素和红细胞的产生[20]。并且贫血是促进 NEC 发展的危险因素[21], 患有葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症、新生儿溶血性疾病相关的严重贫血和双胎输血综合征的婴儿患 NEC 的风险增加[22]。国外 R Singh 研究发现[23], 红细胞输血与 NEC 的发病有时间关系, 在前 24 小时和 48 小时内输血与发生 NEC 的几率增加相关。并且有研究发现 NEC 的发病与新生儿输血治疗也存在相关性[24]。贫血已被证明会损害内脏灌注, 并作为一种代偿机制增加氧提取[25]。贫血还可损害出生后正常的内脏血管阻力的变化, 使发育中的肠道易发生低氧 - 缺血性肠黏膜损伤, 并可能导致 NEC [26]。

2.1.5. 中性粒细胞计数与淋巴细胞计数

中性粒细胞计数在轻 - 中度的 NEC 患儿中升高, 但在严重的 NEC 中, 可能出现中性粒细胞减少 ($<1500/\text{ul}$), 并与不良结局相关[9] [27]。虽然 NEC 中性粒细胞减少的机制尚不清楚, 但与循环中性粒细胞池迁移到肠道和腹膜以及微血管边缘增加相关[9]。

Lambert 研究报告称, 死于暴发性 NEC 患儿的淋巴细胞计数水平较低[28]。Yin Pang [29]等人的研究发现 NEC 患儿的 Treg 细胞中 treg 化基因表达减少, 调节失调, NEC 患儿中与 treg 相关的细胞因子, 包括 IL10 和 TGF- β 的表达低于非 NEC 患儿。

最近的研究发现, 中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)在感染性疾病的诊断中具有较高的敏感性和特异性。许多研究人员将 NLR 用于 NEC 的相关研究, Yang Yang [3]等人的研究发现 NLR 具有较好的连续性, 可作为 NEC 早期诊断的良好标志物, 并与疾病严重程度相关。NEC II 期和 III 期的 NLR 与白细胞计数、CRP 和前白蛋白有着相关性, 同时 NLR 比白细胞计数、CRP 具有更高的敏感性、特异性。Yuju Mu 等人

[30]发现与非 NEC 患儿相比, NEC 患儿 NLR 水平较低和升高有统计学差异, 在 NEC 诊断前 1 周内, NEC 的危险因素分别为 $NLR \geq 3.20$ 和 $NLR < 3.20$ 。Ju young Lee [31]等人发现产妇的 NLR 可以独立预测极早产儿 NEC 的发生风险。同时 NLR 水平升高与新生儿脓毒症风险升高相关[32]。

2.1.6. 嗜酸性粒细胞计数和嗜碱性细胞计数

最近, 黄飞扬等人[33]的研究发现 NEC 患儿外周血嗜酸性粒细胞计数绝对值较高。Hirokazu Watanabe 也得出来类似的结论[34]。但婴幼儿时期发生食物过敏也可出现嗜酸性粒细胞计数升高, 徐睿[35]和孙欢[36]的研究均提示食物过敏相关肠炎外周血嗜酸性粒细胞升高较 NEC 更明显。输注红细胞是 NEC 的一个危险因素, NEC 患儿发病前接受输注红细胞的次数及量均明显高于非 NEC 组患儿, 有输血史的婴儿显示嗜酸性粒细胞计数逐渐增加, 可能与暴露于供体红细胞上的外来抗原或在输血期间使用的药物相关[37]。Kim 等人[38]研究显示嗜碱性粒细胞计数降低可预测 NEC 的发展。研究人员推测, 嗜碱性细胞造血的这些差异可能反映了宿主与共生菌的相互作用[39]。但关于嗜碱性粒细胞计数与 NEC 关系的相关研究较少。

2.2. 肝肾功电解质

2.2.1. 血清白蛋白

血清白蛋白(SA)是一种阴性的急性期蛋白, 并已被证明与成人死亡率的增加相关。在接受心脏手术的儿童中, 低 SA 水平与较高的死亡风险相关。低白蛋白血症也被发现是手术治疗新生儿死亡率增加的一个重要标志[40]。Shazia P. Sharif 等人[41]研究发现确诊 NEC 后的第 2 天 $SA < 20 \text{ g/L}$ 与手术干预有较高相关性。提示 SA 可能是 NEC 手术的一个有用的预测工具。NEC 低白蛋白血症的发生可能是合成减少、清除增加和再分配等因素共同作用的结果。在急性疾病期间, SA 已被发现在数小时内急剧减少。白蛋白代谢的半衰期为 17 天, 合成和清除的变化都不能充分解释 SA 的急剧减少, 在病变状态下, 如发生 NEC, 毛细血管通透性增加, 导致血管内腔白蛋白丢失, 这可能是血清白蛋白减少的原因[42]。

2.2.2. 钠离子浓度

NEC 可以通过激活精氨酸-加压素(AVP), 导致水潴留和低钠血症, 可以反应炎症的严重程度。一项对小肠梗阻的患者的研究中发现低钠血症(134 mmol/L)与发生肠缺血独立相关[43]。Elena Palleri 等人[44]发现与磷钠正常的婴儿相比, 低钠血症的婴儿发生严重 NEC 的几率更高, 并与疾病严重程度、发生肠穿孔、手术切除肠管风险相关, 该研究提示当 NEC 发病时血浆钠中每降低 1 mmol/L , 严重 NEC 的几率增加近 20%。钠离子水平降低可能是 NEC 婴儿保守治疗失败的早期预测因素[45]。Yifan Li 等人[46]对 396 例 NEC 患者血钠水平进行回顾性研究发现 16 例穿孔患者中有 13 例的血钠水平低于 135 mmol/L , 提示低钠血症有望作为预测穿孔的实验室指标。

2.3. 凝血相关指标

凝血功能与炎症之间存在复杂的相互关系, 在炎症环境中会导致凝血系统的过度激活, 甚至发生弥散性血管内凝血, 导致多器官功能衰竭, 凝血相关实验室指标已被广泛应用于炎症性疾病(如脓毒症、急性肺损伤等)的严重程度及预后判断。Hutter 的团队发现 NEC 患儿血浆纤维蛋白原下降, 纤维蛋白分裂产物检测呈阳性, 部分凝血酶时间升高[10]。但 DIC 不是 NEC 的特异性结果, 也发生在 16.7%的早产儿脓毒症中[20]。Feng wei 对 114 例 NEC 患儿进行回顾性研究, 发现凝血酶原时间、PT 国际标准化比率、活化部分凝血酶时间、纤维蛋白原和血小板计数与手术 NEC 独立相关, 临床上应密切监测高危 NEC 患儿的凝血指标, 并辅助临床决策[47]。Stefano Giuliani 等人[48]通过对 NEC 患儿、脓毒症患儿以及健康儿的与人凝血和抗凝级联相关的 94 个基因的表达, 他们研究发现 NEC 患儿其中的凝血和抗凝蛋白的 12 个

基因表达有显著改变, 这些凝血通路异常可能是疾病进展的潜在生物标志物, 这些显著改变基因的上调和下调显示了 NEC 的整体促凝状态、纤维蛋白溶减少和内皮再生受损。

3. 尿液相关指标

3.1. 血清淀粉样蛋白 A (SAA)

血清淀粉样蛋白 A (SAA)是一种急性期血浆蛋白, 在调节炎症反应中发挥作用, 可以用血液或尿液测量来反应机体炎症水平。它的优势是在尿液中进行无创测量, 并与严重程度密切相关。与单纯脓毒症患者相比, NEC 早产儿的 SAA 升高更明显。Reisinger 等人研究[49]报道, 严重 NEC 患者的尿中 SAA 水平显著升高。Stepan Coufal 等人[50]对疑似 NEC 的尿液进行分析发现 SAA 能够区分保守治疗和外科治疗的 NEC, 但该研究纳入人数较少, 仅 29 例病例。

3.2. I-FABP

肠道脂肪酸结合蛋白(I-FABP)是一种在肠道细胞中大量表达的细胞质蛋白, 在肠细胞壁损伤时被释放到循环中, 可以用血液或尿液测量来检测肠上皮细胞的死亡。在最近的一篇系统综述中, Yang 评估了 I-FABP 对 NEC 的诊断价值, 提示敏感性为 64%, 特异性为 91%, 尿中 I-FABP 的敏感性与血清的敏感性相似, 但特异性较低(73%) [51]。Stepan Coufal 等人[50]研究提示发展为 NEC 的患儿 I-FABP 水平高于发生脓毒症的婴儿, 提示尿 I-FABP 可以区分早期的 NEC 和脓毒症。

4. 粪便相关指标

4.1. 粪便钙卫蛋白(FC)

钙卫蛋白属于钙结合蛋白家族, 在吞噬细胞、单核细胞、巨噬细胞和粒细胞中分泌和表达的一种炎症蛋白, FC 在肠道炎症过程中被释放到胃肠道, 导致中性粒细胞向肠道黏膜迁移增加, 可以用粪便检测法检测反应肠道内中性粒细胞浸润情况, 可以作为针对肠道损伤的一种非侵入性检测指标。Pergialiotis 等人[52]对 NEC 中的 FC 水平进行了系统回顾, 评估了 13 项研究, 涉及 601 例患者, 发现在敏感性和特异性和钙保护素截止点方面存在巨大差异。谢艳秋等人[53]通过对 FC 相关文献进行 Meta 分析, 结果显示 FC 不增高时 NEC 发生概率为 13%, FC 增高时 NEC 发生概率提高为 86%。FC 对 NEC 的早期诊断具有较高的潜力及效能, FC 测定可用于 NEC 的诊断, 但应与临床表现及其他相关实验室检查相结合。瞿阳明团队[54]的 Meta 分析也有类似的结论。

4.2. 碱性磷酸酶

肠碱性磷酸酶(IALP)是一种通常在肠上皮细胞中表达的酶, 参与脂肪酸的吸收, 通过其使脂多糖(LPS)去磷酸化的能力, 在维持肠道微生物稳态和肠道屏障功能中发挥重要作用。IALP 还参与调节肠道表面 pH 值以及控制肠道微生物群成分的组成、功能和解剖位置[55]。与没有 NEC 的婴儿相比, 患有严重 NEC 的婴儿粪便样本中的 IALP 活性显著降低[56]。在动物研究中发现添加了 IALP 喂养的动物在回肠末端中炎症细胞因子的 mRNA 表达降低, 也降低了暴露于 LPS 后的肠道通透性和炎症细胞因子的表达。这些结果支持了 IALP 可以减少由 LPS 引起的肠道损伤和炎症[57]。有专家提出, IALP 可以作为一个特异的生物标志物用于严重 NEC 的诊断, 监测疾病进展和监测高危婴儿群体。但目前针对于碱性磷酸酶的临床研究和前瞻性研究较少。

5. 小结

目前, NEC 依然是威胁新生儿的严重疾病之一, 由多种病因和机制引起。研究当前关注于 NEC 各

阶段生物标志物的应用, 涵盖高危儿识别、早期诊断、疾病严重程度评估、手术时机选择和预后判断。本文只探讨了临床中常见的指标, 尽管许多检测指标如血小板计数、白蛋白水平、凝血功能和特定蛋白等被发现与 NEC 相关, 但仍需更多中心前瞻性研究验证它们的有效性。未来, 这些指标有望成为 NEC 临床决策中的重要依据。

参考文献

- [1] Gephart, S.M., Gordon, P.V., Penn, A.H., *et al.* (2018) Changing the Paradigm of Defining, Detecting, and Diagnosing NEC: Perspectives on Bell's Stages and Biomarkers for NEC. *Seminars in Pediatric Surgery*, **27**, 3-10. <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2017.11.002>
- [2] El Manouni El Hassani, S., Niemarkt, H.J., Derikx, J., *et al.* (2021) Predictive Factors for Surgical Treatment in Pre-term Neonates with Necrotizing Enterocolitis: A Multicenter Case-Control Study. *European Journal of Pediatrics*, **180**, 617-625. <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03892-1>
- [3] Yang, Y., Cao, Z.L., Zhou, X.Y., *et al.* (2019) Does Neutrophil/Lymphocyte Ratio Have Good Diagnostic Value in Neonatal Necrotizing Colitis? *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, **32**, 3026-3033. <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1455182>
- [4] Amisshah, E.A., Brown, J. and Harding, J.E. (2020) Protein Supplementation of Human Milk for Promoting Growth in Preterm Infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **9**, CD000433. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000433.pub3>
- [5] Kenton, A.B., O'Donovan, D., Cass, D.L., *et al.* (2005) Severe Thrombocytopenia Predicts Outcome in Neonates with Necrotizing Enterocolitis. *Journal of Perinatology*, **25**, 14-20. <https://doi.org/10.1038/sj.jp.7211180>
- [6] Namachivayam, K., MohanKumar, K., Shores, D.R., *et al.* (2020) Targeted Inhibition of Thrombin Attenuates Murine Neonatal Necrotizing Enterocolitis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **117**, 10958-10969. <https://doi.org/10.1073/pnas.1912357117>
- [7] Maheshwari, A. (2015) Immunologic and Hematological Abnormalities in Necrotizing Enterocolitis. *Clinics in Perinatology*, **42**, 567-585. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2015.04.014>
- [8] Dahat, A., Nanoti, G., Chokhandre, M., *et al.* (2023) The Etiological Profile of Neonatal Thrombocytopenia in Neonates in Neonatal Intensive Care Unit: A Cross-Sectional Study. *Cureus*, **15**, e48422. <https://doi.org/10.7759/cureus.48422>
- [9] Ragazzi, S., Pierro, A., Peters, M., *et al.* (2003) Early Full Blood Count and Severity of Disease in Neonates with Necrotizing Enterocolitis. *Pediatric Surgery International*, **19**, 376-379. <https://doi.org/10.1007/s00383-003-1014-5>
- [10] Hutter, J.J., Hathaway, W.E. and Wayne, E.R. (1976) Hematologic Abnormalities in Severe Neonatal Necrotizing Enterocolitis. *The Journal of Pediatrics*, **88**, 1026-1031. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(76\)81069-4](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(76)81069-4)
- [11] Murray, N.A. (2002) Evaluation and Treatment of Thrombocytopenia in the Neonatal Intensive Care Unit. *Acta Paediatrica*, **91**, 74-81. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2002.tb02908.x>
- [12] Litao, M.K. and Kamat, D. (2014) Erythrocyte Sedimentation Rate and C-Reactive Protein: How Best to Use Them in Clinical Practice. *Pediatric Annals*, **43**, 417-420. <https://doi.org/10.3928/00904481-20140924-10>
- [13] 夏仁鹏, 李碧香, 周崇高, 等. 新生儿胃肠穿孔 206 例病因分析及临床转归[J]. 中华新生儿科杂志, 2017, 32(1): 31-34.
- [14] Duci, M., Fascetti-Leon, F., Erculiani, M., *et al.* (2018) Neonatal Independent Predictors of Severe NEC. *Pediatric Surgery International*, **34**, 663-669. <https://doi.org/10.1007/s00383-018-4261-1>
- [15] Wang, L., Ni, S.W., Zhu, K.R., *et al.* (2018) [Changes in C-Reactive Protein and Procalcitonin Levels in Neonates with Necrotizing Enterocolitis and Their Clinical Significance]. *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*, **20**, 825-830.
- [16] MohanKumar, K., Kaza, N., Jagadeeswaran, R., *et al.* (2012) Gut Mucosal Injury in Neonates Is Marked By Macrophage Infiltration in Contrast to Pleomorphic Infiltrates in Adult: Evidence from An Animal Model. *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*, **303**, G93-G102. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00016.2012>
- [17] Maheshwari, A., Kurundkar, A.R., Shaik, S.S., *et al.* (2009) Epithelial Cells in Fetal Intestine Produce Chemerin to Recruit Macrophages. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, **297**, G1-G10. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.90730.2008>
- [18] Remon, J., Kampanatkosol, R., Kaul, R.R., *et al.* (2014) Acute Drop in Blood Monocyte Count Differentiates NEC from Other Causes of Feeding Intolerance. *Journal of Perinatology*, **34**, 549-554. <https://doi.org/10.1038/jp.2014.52>
- [19] Desiraju, S., Bensadoun, J., Bateman, D. and Kashyap, S. (2020) The Role of Absolute Monocyte Counts in Predicting

- Severity of Necrotizing Enterocolitis. *Journal of Perinatology*, **40**, 922-927. <https://doi.org/10.1038/s41372-020-0596-2>
- [20] 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>
- [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] Detlefsen, B., Boemers, T.M. and Schimke, C. (2008) Necrotizing Enterocolitis in Premature Twins with Twin-to-Twin Transfusion Syndrome. *European Journal of Pediatric Surgery*, **18**, 50-52. <https://doi.org/10.1055/s-2007-965788>
- [23] Singh, R., Visintainer, P.F., Frantz, I.R., 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>
- [24] Odom, T.L., Eubanks, J., Redpath, N., et al. (2023) 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>
- [25] Szabo, J.S., Mayfield, S.R., Oh, W., et al. (1987) Postprandial Gastrointestinal Blood Flow and Oxygen Consumption: Effects of Hypoxemia in Neonatal Piglets. *Pediatric Research*, **21**, 93-98. <https://doi.org/10.1203/00006450-198701000-00020>
- [26] 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)
- [27] Li, P., Wang, B., Tang, X., et al. (2022) Risk Factors and a Simple Scoring System for Predicting Bowel Resection in Infants with NEC. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, **46**, Article ID: 102020. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2022.102020>
- [28] Lambert, D.K., Christensen, R.D., Baer, V.L., et al. (2012) Fulminant Necrotizing Enterocolitis in a Multihospital Healthcare System. *Journal of Perinatology*, **32**, 194-198. <https://doi.org/10.1038/jp.2011.61>
- [29] Pang, Y., Du, X., Xu, X., et al. (2018) Impairment of Regulatory T Cells in Patients with Neonatal Necrotizing Enterocolitis. *International Immunopharmacology*, **63**, 19-25. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.07.029>
- [30] Mu, Y. and Wang, H. (2022) Association of Neutrophil to Lymphocyte Ratio with Preterm Necrotizing Enterocolitis: A Retrospective Case-Control Study. *BMC Gastroenterology*, **22**, Article No. 248. <https://doi.org/10.1186/s12876-022-02329-3>
- [31] Lee, J. Y., Park, K. H., Kim, A., et al. (2017) Maternal and Placental Risk Factors for Developing Necrotizing Enterocolitis in Very Preterm Infants. *Pediatrics & Neonatology*, **58**, 57-62. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2016.01.005>
- [32] Li, T., Dong, G., Zhang, M., et al. (2020) Association of Neutrophil-Lymphocyte Ratio and the Presence of Neonatal Sepsis. *Journal of Immunology Research*, **2020**, Article ID: 7650713. <https://doi.org/10.1155/2020/7650713>
- [33] 黄飞扬, 杜春霞, 李薇, 等. 嗜酸性粒细胞在新生儿坏死性小肠结肠炎发生中的作用及机制[J]. 中华小儿外科杂志, 2022, 43(7): 610-616.
- [34] Watanabe, H., Washio, Y., Tamai, K., et al. (2023) Postnatal Longitudinal Analysis of Serum Nitric Oxide and Eosinophil Counts in Extremely Preterm Infants. *Pediatrics & Neonatology*. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2023.08.006>
- [35] 徐睿. 新生儿便潜血试验阳性的临床分析及与食物过敏的相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 长春: 吉林大学, 2021.
- [36] 孙欢, 李禄全, 包蕾. 以血便为首发症状的新生儿坏死性小肠结肠炎与食物蛋白过敏性直肠结肠炎的临床对比分析[J]. 第三军医大学学报, 2020, 42(20): 2063-2068.
- [37] Christensen, R.D., Lambert, D.K., Gordon, P.V., et al. (2012) Neonates Presenting with Bloody Stools and Eosinophilia Can Progress to Two Different Types of Necrotizing Enterocolitis. *Journal of Perinatology*, **32**, 874-879. <https://doi.org/10.1038/jp.2011.163>
- [38] Kim, D.H., Bae, S.P., Hahn, W.H., et al. (2013) Low Basophil Count and Red Cell Distribution Width at Birth May Predict the Development of Neonatal Necrotizing Enterocolitis: A Matched Control Study. *Soonchunhyang Medical Science*, **19**, 61-64. <https://doi.org/10.15746/sms.13.016>
- [39] Hill, D.A., Siracusa, M.C., Abt, M.C., et al. (2012) Commensal Bacteria-Derived Signals Regulate Basophil Hematopoiesis and Allergic Inflammation. *Nature Medicine*, **18**, 538-546. <https://doi.org/10.1038/nm.2657>
- [40] Kenny, S.E., Pierro, A., Isherwood, D., et al. (1995) Hypoalbuminaemia in Surgical Neonates Receiving Parenteral Nutrition. *Journal of Pediatric Surgery*, **30**, 454-457. [https://doi.org/10.1016/0022-3468\(95\)90054-3](https://doi.org/10.1016/0022-3468(95)90054-3)
- [41] Sharif, S.P., Friedmacher, F., Amin, A., et al. (2020) Low Serum Albumin Concentration Predicts the Need for Surgical Intervention in Neonates with Necrotizing Enterocolitis. *Journal of Pediatric Surgery*, **55**, 2625-2629. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2020.07.003>

- [42] Fleck, A., Raines, G., Hawker, F., *et al.* (1985) Increased Vascular Permeability: A Major Cause of Hypoalbuminaemia in Disease and Injury. *Lancet*, **1**, 781-784. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(85\)91447-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(85)91447-3)
- [43] O'Leary, M.P., Neville, A.L., Keeley, J.A., *et al.* (2016) Predictors of Ischemic Bowel in Patients with Small Bowel Obstruction. *The American Surgeon*, **82**, 992-994. <https://doi.org/10.1177/000313481608201030>
- [44] Palleri, E., Frimmel, V., Fläring, U., Bartocci, M. and Wester, T. (2022) Hyponatremia at the Onset of Necrotizing Enterocolitis Is Associated with Intestinal Surgery and Higher Mortality. *European Journal of Pediatrics*, **181**, 1557-1565. <https://doi.org/10.1007/s00431-021-04339-x>
- [45] Zhang, G., Wang, X., Zhu, S., *et al.* (2023) Hyponatremia as a Marker for Predicting Surgical Intervention in Necrotizing Enterocolitis: A Retrospective Cohort Study. *Journal of Surgical Research*, **295**, 364-369. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2023.11.039>
- [46] Li, Y., Du, X., Zhao, X., *et al.* (2022) Hyponatremia as a Specific Marker of Perforation in Infants with Necrotizing Enterocolitis. *Indian Journal of Pediatrics*, **89**, Article No. 725. <https://doi.org/10.1007/s12098-022-04138-8>
- [47] Feng, W., Hou, J., Die, X., *et al.* (2022) Application of Coagulation Parameters at the Time of Necrotizing Enterocolitis Diagnosis in Surgical Intervention and Prognosis. *BMC Pediatrics*, **22**, Article No. 259. <https://doi.org/10.1186/s12887-022-03333-y>
- [48] Giuliani, S., Tan, Y.W., Zheng, D., *et al.* (2016) Coagulation Gene Expression Profiling in Infants with Necrotizing Enterocolitis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, **63**, e169-e175. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001215>
- [49] Reisinger, K.W., Kramer, B.W., Van Der Zee, D.C., *et al.* (2014) Non-Invasive Serum Amyloid A (SAA) Measurement and Plasma Platelets for Accurate Prediction of Surgical Intervention in Severe Necrotizing Enterocolitis (NEC). *PLOS ONE*, **9**, e90834. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090834>
- [50] Coufal, S., Kokesova, A., Tlaskalova-Hogenova, H., *et al.* (2020) Urinary I-FABP, L-FABP, TFF-3, and SAA Can Diagnose and Predict the Disease Course in Necrotizing Enterocolitis at the Early Stage of Disease. *Journal of Immunology Research*, **2020**, Article ID: 3074313. <https://doi.org/10.1155/2020/3074313>
- [51] Yang, G., Wang, Y. and Jiang, X. (2016) Diagnostic Value of Intestinal Fatty-Acid-Binding Protein in Necrotizing Enterocolitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Indian Journal of Pediatrics*, **83**, 1410-1419. <https://doi.org/10.1007/s12098-016-2144-9>
- [52] Pergialiotis, V., Konstantopoulos, P., Karampetsou, N., *et al.* (2016) Calprotectin Levels in Necrotizing Enterocolitis: A Systematic Review of the Literature. *Inflammation Research*, **65**, 847-852. <https://doi.org/10.1007/s00011-016-0963-9>
- [53] Xie, Y.Q., Ren, C.J., Wang, X., *et al.* (2021) [Role of Fecal Calprotectin in the Diagnosis of Neonatal Necrotizing Enterocolitis: A Meta Analysis]. *Chinese Journal of Contemporary Pediatric*, **23**, 381-389.
- [54] Qu, Y., Xu, W., Han, J., *et al.* (2020) Diagnostic Value of Fecal Calprotectin in Necrotizing Enterocolitis: A Meta-Analysis. *Early Human Development*, **151**, Article ID: 105170. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2020.105170>
- [55] Estaki, M., DeCoffe, D. and Gibson, D.L. (2014) Interplay between Intestinal Alkaline Phosphatase, Diet, Gut Microbes and Immunity. *World Journal of Gastroenterology*, **20**, 15650-15656. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i42.15650>
- [56] Heath, M., Buckley, R., Gerber, Z., *et al.* (2019) Association of Intestinal Alkaline Phosphatase with Necrotizing Enterocolitis among Premature Infants. *JAMA Network Open*, **2**, e1914996. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.14996>
- [57] Heinzerling, N.P., Liedel, J.L., Welak, S.R., *et al.* (2014) Intestinal Alkaline Phosphatase Is Protective to the Preterm Rat Pup Intestine. *Journal of Pediatric Surgery*, **49**, 954-960. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2014.01.031>