

血清蛋白标志物预测新生儿坏死性小肠结肠炎手术时机的研究进展

向 潇, 郭振华

重庆医科大学附属儿童医院普外新生儿外科, 重庆

收稿日期: 2024年11月20日; 录用日期: 2024年12月13日; 发布日期: 2024年12月20日

摘 要

新生儿坏死性小肠结肠炎(Necrotizing enterocolitis, NEC)是新生儿期常见的一种胃肠道疾病, 通常根据患儿全身症状及相关辅助检查将NEC进行Bell分期(I期可疑NEC; II期确诊NEC; III期进展NEC)。当前, 通过患儿临床表现、实验室检验及放射学辅助检查可以诊断NEC, 但是对NEC的准确分期和手术时机的把握仍有一定的难度。血液学指标具有客观性、准确性和简便性, 对外科NEC有较好的预测价值。

关键词

血清蛋白标志物, 新生儿坏死性小肠结肠炎(NEC), 外科NEC, 研究进展

Research Advances in Serum Protein Markers for Predicting Surgical Management of Necrotizing Enterocolitis

Xiao Xiang, Zhenhua Guo

Department of General & Neonatal Surgery, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Nov. 20th, 2024; accepted: Dec. 13th, 2024; published: Dec. 20th, 2024

Abstract

Necrotizing enterocolitis (NEC) is a common gastrointestinal disease in the neonatal period, and it is usually staged according to the systemic symptoms of the child and the relevant auxiliary examinations (stage I suspected NEC, stage II diagnosed NEC, stage III progressive NEC). Currently, the diagnosis of NEC is based on the combination of clinical, laboratory and radiographic findings, but it is difficult for pediatric surgeon to accurately identify the staging of NEC and early surgical

intervention. Hematologic indexes have objectivity, accuracy and simplicity, and have good predictive value for surgical NEC.

Keywords

Serum Protein Markers, Necrotizing Enterocolitis (NEC), Surgical NEC, Research Advances

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)是一种由多因素导致的肠道异常微生物定植及高免疫反应性的新生儿期危及生命的肠道疾病, 发病率介于 2%~7%之间, 死亡率高达 21.9%~38% [1]。随着 NEC 病程的发展, 炎症反应不断加剧, 小肠的广泛坏死往往扩大了疾病对全身的影响, 还会显著增加日后神经系统发育迟缓的风险, 对患儿的长期健康构成严重威胁。在 NEC 的治疗策略中, 内科保守治疗通常是首选方案, 包括禁食、应用抗生素等方式, 但仍有约 40%患儿病情进展迅速, 需要手术治疗[2]。外科 NEC 定义为需要手术干预才能控制或改善的新生儿坏死性小肠结肠炎, 手术目的是防止肠道穿孔、切除已坏死的肠管、对肠道进行积极干预以充分保证患儿的消化道功能和整体生理状态[3]。手术方式包括腹腔引流术、开腹探查术、一期肠切除肠吻合术、肠造口术、肠切除 + 肠造口术[4], 儿外科医生根据疾病的严重程度及患儿的生理状态选择手术方式。

然而, NEC 的临床表现具有高度的非特异性, 加之患儿个体间差异性显著, 仅靠体征变化及常规影像学检查并不能迅速、准确地评估疾病进展。及时采取干预措施并准确把握手术时机, 对于改善 NEC 患儿的预后至关重要。因此, 我们需要寻找更精确、客观的指标来协助临床医生判断需要外科干预的患儿。在这一背景下, 血液学中的血清蛋白指标具有客观性及普适性, 在预测疾病的严重程度上表现出较好的预测价值, 为临床决策提供科学依据, 现将早期预测外科 NEC 的血清蛋白标志物的应用研究进展做一综述。

2. 血清淀粉样蛋白 A

血清淀粉样蛋白(Serum Amyloid A, SAA)是一种由肝脏和肾脏产生的急性期反应蛋白, 机体在受到炎症、感染、创伤等刺激时会发生“急性期反应”, 涉及发热、激素改变及代谢等一系列变化, 其中 SAA 变化水平表现最为显著, 在细胞间通讯、控制和传播原始急性相反应方面起着关键作用[5]。包括病毒和细菌感染、新生儿败血症、炎症性肠病、淋巴瘤等疾病, 都报告了 SAA 水平升高[6]。

在各种炎症发生急性期反应下, SAA 被认为是比 CRP 更具有敏感性和特异性的炎症指标[7]。Chen 等进一步证实手术组血清 SAA 水平升高, 为新生儿外科 NEC 的独立危险因素[8]。血清 SAA 水平不仅作为炎症反应的反映, 还通过激活多条信号通路来加重这一炎症反应。这表明 SAA 不仅是一个被动的指示器, 而且是一个积极的参与者, 在 NEC 的病理生理过程中发挥着重要作用。导致肠穿孔风险增加, 进而影响手术时机。此外, Coufal 等[9]证实了从尿液中检测 SAA 是预测外科 NEC 的可靠的非侵入性标志物。尿液检测较血液检测具有无创性优势, 且在临床上具有更高的接受性及普适性。SAA 的持续监测不仅在早期诊断中有一定价值, 还有助于手术时间的判断, 并且在随后的 NEC 管理中同样具有潜在价值, 通过其水平变化及时调整治疗方案。

3. C-反应蛋白

C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)是一种进化上保守的蛋白质, 在各个生物体中均被发现, 随着进化演变和免疫系统的发展而表现出结构功能的差异[10]。在人体受到损伤或感染时, CRP 是由肝脏表达和分泌, 参与宿主防御与免疫调节, 其浓度变化与慢性炎症性反应、自身免疫反应有关[11]。

CRP 主要是在各种炎症反应以及组织损伤的条件下, 受白细胞介素(Interleukin, IL)-6 等细胞因子的调控由肝脏合成而来[12]。CRP 作为容易获取和监测的实验室指标, 常被用来提示炎症反应的发生, 现在也不断应用到预测疾病的方向中。多项研究表明, CRP 不仅可以反应 NEC 患儿病情的严重程度[13], 也可以作为 NEC 早产儿需要手术干预的预测指标[14]。意大利 Duci 等[15]选取 NEC 保守组(102 例)及手术组(53 例)进行单中心随机对照研究, 分析显示 CRP 增高是 NEC 患儿需要手术治疗的高危因素。CRP 被国内外广泛学者所研究, 基于此指标建立的 NEC 手术预测模型可以帮助儿外科医生及时有效地评估病情进展[16], 但仅依赖单一指标预测存在局限性和不确定性, 这种方法的预测能力往往有限且可能受到多种外部因素的干扰。SAA 和 CRP 作为血常规中的常见指标, 可以联合作为引起外科 NEC 的独立危险因素纳入其中以形成一个更为准确、系统的预测模型。

4. 白蛋白

白蛋白(Albumin, ALB)是血浆中最丰富的蛋白质, 是细胞外液的重要组成部分, 在组织代谢、生物分子、药物运输中发挥着关键作用[17]。人类血清白蛋白是一种具有生理功能的生物大分子, 其水平异常与冠状动脉疾病、糖尿病、肝硬化等疾病相关[18], 也是疾病严重程度的常见标志物。低白蛋白血症与患者预后不良有关, 但白蛋白是一种急性期蛋白, 因此危重患者的血清白蛋白水平随着疾病发展而波动[19]。

白蛋白在调节胶体渗透压中起着关键作用, 有助于减少组织间液体积聚, 能够减轻肠道水肿, 降低肠道发生炎症的机率, 与 NEC 的发生密切相关。Shazia P.等[20]进行一项多因素回归分析后发现: 在确诊 NEC 患儿的第二天, 当白蛋白水平 $< 20 \text{ g/L}$ 时出现反应酸中毒及肠道缺血, 也意味着接受手术干预的可能性更高。血清白蛋白降低将触发一系列的复杂的生理反应, 包括加剧肠道水肿, 使得肠道壁更加脆弱, 易于受损, 还会提升全身炎症反应的风险, 导致炎症介质大量释放。此外, 低白蛋白状态还会扰乱体内的酸碱平衡调节机制, 使得患儿更容易陷入酸碱失衡的危机之中, 进一步恶化病情, 特别是在 NEC 患儿中更为明显。现在, 低蛋白血症已经被证实是引起早产儿发生 NEC 的影响因素[21], 然而, 尽管低蛋白血症与 NEC 之间的关联已经得到初步证实, 但要使血清白蛋白作为外科 NEC 的特异性标志物, 还需要更为严谨、大规模的多中心研究来进一步验证。

5. 降钙素原

降钙素原(Procalcitonin, PCT)由 Assicot 等在 1993 年首次提出, 是降钙素的前体, 是一种在脓毒症和炎症过程中合成的蛋白质, 在提示感染存在、预测死亡、指导抗生素等方面应用广泛[22]。PCT 在临床上作为诊断成人菌血症和败血症的有效血清标志物, 有研究进一步表明在作为新生儿细菌感染的早期指标上, 有较好的特异度和敏感度[23]。

NEC 是由于缺血缺氧引起的肠道炎症性反应, PCT 作为当前临床上常用的血液学指标, 在机体出现感染时可迅速升高, 在炎症反应发生后数小时内升高, 且在全身性细菌感染的 6~8 小时内达到峰值, 受到了国内外学者的广泛关注, 在提示肠道缺血和坏死方面做了大量研究, 也对 PCT 作为外科 NEC 的预测指标进行了相关探索和分析。PCT 升高可以作为手术干预的独立参考指标, 其中 $\text{PCT} \geq 1.4 \text{ ng/mL}$ 是疾病进展程度的潜在指标, 与外科 NEC 相关[24]。国内学者[25]对常规检验学指标进行统计分析发现, 平

均血小板体积(MPV)升高(AUC:0.829)和 PLT 升高(AUC:0.706)在预测外科 NEC 有统计学意义,特别是 MPV 联合 PCT 时(AUC:0.895)可以更好地预测早产儿 NEC 的严重程度。降钙素原作为评估病情严重程度和监测感染状态的一个有用指标,在预测外科 NEC 表现出良好的预测价值,但更应注重联合指标的应用,以期帮助提高 NEC 新生儿的治愈率和生存质量。

6. 缺血修饰白蛋白

缺血修饰白蛋白(Ischemia modified albumin, IMA)是白蛋白在氧化应激、活性氧类产生、酸中毒发生等缺血性条件下发生的生物变性,表现出对金属结合能力的下降[26]。IMA 被认为是与缺血和氧化应激有关的各种疾病的早期生物标志物,这些疾病包括心肌梗死和脑血管意外、糖尿病和肾衰竭等,还可作为诊断急性肠系膜缺血和新生儿缺血缺氧性脑病的早期标志物[27]-[29]。

NEC 患儿肠道缺血后发生肠道坏死意味着疾病进一步发展,由此血清中白蛋白受到缺血环境影响会引起相应蛋白变性。通过 IMA 可以反映肠道炎症严重程度,评估肠道屏障功能,进而确定 NEC 患儿的病情严重程度。Yakut 等[30]发现 IMA 水平在外科 NEC 和死亡患儿中显著升高,IMA 不仅具有作为预测 NEC 严重程度及手术指征的潜力,而且其敏感性和特异性相较于传统的 CRP 水平更为优越。IMA 在缺血性结肠炎、心血管疾病、慢性缺氧性疾病等各个领域表现出良好的预测价值,并且具有检测费用低,技术成熟的优势,吸引了国内外学者的广泛研究。但在 NEC 领域的应用研究仍然相对匮乏。目前,关于 IMA 是否能够作为 NEC 的典型血清标志物,以及作用机制,仍需要更多的临床数据和深入研究来进一步阐明,以更准确地揭示 IMA 与 NEC 之间的内在联系,从而为 NEC 的早期诊断、病情监测以及治疗方案的制定提供更为有力的支持。

7. 肠道脂肪酸结合蛋白

肠道脂肪酸结合蛋白(Intestinal fatty acid-binding protein, I-FABP)是肠上皮细胞的细胞膜完整性受到损伤时释放,进入血液循环,能够在血清中检测出的低分子量水溶性蛋白质,其含量可以反映小肠的损害程度[31]。同样,I-FABP 在肠道疾病的预测上具有很好的应用价值,包括肠套叠肠坏死、腹裂并发肠道损伤、急性胰腺炎并发肠道功能障碍上均有较好表现[32]-[34]。

多项研究证明 I-FABP 能够作为肠道缺血的敏感标志物预测早期 NEC 发生[9] [35] [36]。一项前瞻性多中心研究[37]进一步证实了 I-FABP 水平与肠坏死程度和更早的手术干预有关,从而确定了该指标可以作为早期手术干预的重要血清蛋白标志物。除此之外,Ng 等[38]提出联合使用肠道脂肪酸结合蛋白(I-FABP)、肝脂肪酸结合蛋白(L-FABP)和三叶因子 3 (TFF3)三种生物标志物进行 LIT 评分,当 LIT 评分 > 4.5 时,能够准确识别出手术 NEC 患儿(敏感性: 83%; 特异性: 100%)。最近,有研究学者[39]回顾性收集了 150 名 NEC 患儿血液学指标进行逻辑回归分析发现手术组的 CRP、PCT、I-FABP 和 SAA (AUC 分别为: 0.805、0.844、0.872 和 0.864)明显高于非手术组,表明手术组患儿的炎性反应和肠黏膜损伤更为严重。然而目前,I-FABP 并未作为 NEC 患儿的常规化验指标,但上述研究结果无疑为其在临床上的广泛应用提供了坚实的理论基础。I-FABP 在预测外科 NEC 上的有效价值已经得到了多项研究的充分证实,随着研究的不断深入和技术的不断进步,I-FABP 及其联合指标未来有望成为小儿外科医生评估病情、掌握手术时机的常规血液学指标之一。

8. 凝血指标

生理环境下,凝血和纤维蛋白溶解系统处于动态平衡,当血管内皮受到损伤,局部血管收缩,激活凝血系统形成血栓,以确保血管完整性,凝血系统包括凝血因子生成、活化,血小板黏附、激活和聚集,纤维蛋白溶解等多种环节。研究表明炎症状态下会出现过多的凝血活化,一个系统在凝血和炎症之间的

活化可能会放大另一个系统的活化,特别是出现弥散性血管内凝血会导致组织损伤甚至多器官衰竭[40]。

凝血指标参数在预测炎症性疾病危重程度及预后方面得到了广泛应用[41] [42]。Feng 等人[43]在对 114 例 NEC 患儿进行回顾性研究中发现凝血酶原时间(PT)、PT 国际标准化比率、活化部分凝血活酶时间(APTT)和纤维蛋白原与手术 NEC 独立相关,其中被诊断为凝血功能障碍的患儿意味着死亡风险更高。这一发现不仅揭示了凝血系统在 NEC 病理生理过程中的重要性,还提示我们凝血与炎症之间的复杂相互作用可能是疾病进展的关键因素,而凝血与炎症之间的这种相互影响则加剧了疾病的波动性。凝血指标的变化不仅能够反映患儿体内的炎症状态,还能揭示出凝血系统的异常。通过密切监测凝血指标,可以更加精准地评估患儿的病情,准确把握手术时机、及时采取有效的干预措施,从而降低死亡率。因此,未来的研究应进一步探索凝血指标在 NEC 病情评估中的具体应用,以优化治疗策略,提高患儿的生存率。

9. 联合指标

C-反应蛋白与血清白蛋白比值(CRP/ALB)

C-反应蛋白与血清白蛋白比值(CRP/ALB)是联合炎症生物标志物,在评估多种炎症性疾病的严重程度、疾病进展以及预后预测中展现出了广泛的应用前景,包括但不限于急性阑尾炎、急性胰腺炎、溃疡性结肠炎[44] [45]等。同时,该比值呈现出与感染程度显著的正相关关系,可以用作评估脓毒血症预后重要关系[46]。NEC 患儿随着炎症反应的发生和疾病进展,血清中呈现出 C-反应蛋白升高,血清白蛋白降低的现象。这一现象不仅反映了 NEC 患儿体内炎症与营养状态的双重失衡,也为临床医生提供了评估病情进展的重要线索。国外研究指出 CRP/ALB 比值可以有效预测 NEC 的手术干预率(确诊 NEC 第一天:CRP/ALB ≥ 2 敏感性为 43.9%,特异性为 76.1%;确诊 NEC 第三天:CRP/ALB ≥ 3 敏感性为 76.4%,特异性为 71.9%)。在 NEC 确诊早期,特别是 3 天之内,当 CRP/ALB ≥ 2 时可以作为提示外科 NEC 的可靠预测指标[47]。此外,当 NEC 患儿并发脓毒血症往往意味着病情暴发性进展,预示着更差的预后和更高的死亡率,及时的手术干预显得更为重要,在这种紧急情况下,CRP/ALB 比值在 NEC 合并脓毒血症患儿中表现出更好的预测价值。

10. 小结

综上所述,新生儿坏死性小肠结肠炎病情变化较快且发展迅速,特别是在爆发性 NEC 的病例中,病情可能在短时间内急剧恶化,因此需要临床医生密切观察、早期诊断和及时的手术干预。在众多可用于评估 NEC 病情的生物学标志物中,血清蛋白指标因其在临床上具有较好的临床普适性、操作简便性和结果客观性而备受青睐。在单一指标中,CRP、SAA、PCT 作为传统的炎症指标仍是预测手术时机的可靠生物学指标,新兴指标 IMA 表现出更高的敏感性和特异性,但凝血指标的应用及预测价值仍待进一步开发。然而,单一血清蛋白指标在 NEC 患儿中的判断价值往往存在较大的差异,这种差异不仅体现在不同研究之间,即便是在同一研究中,针对不同年龄段的患儿,同一指标的评价价值也可能有所不同。因此,联合指标的应用较单一指标有更高的手术时机预测价值,包括平均血小板体积联合 PCT、LIT 评分(I-FABP、L-FABP 和 TFF3 联合指标)、C-反应蛋白与血清白蛋白比值(CRP/ALB)。所以,仍需大规模、多中心的研究,同时针对不同年龄段进行细分分析,综合评估其灵敏度和特异度,证实其实临床应用价值。还需注意的是,血液学指标仍属于有创指标,我们期望能有更多创新性的、无创的检测指标涌现并得到验证,最大程度地提升患儿在诊疗过程中的舒适度与安全性。此外,为了更精准地预测 NEC 患儿的手术干预需求,还需要开发合理的评分系统,全面纳入临床体征、实验室指标及影像学报告以期准确地识别出需要手术干预的 NEC 患儿,利用客观的评分系统帮助外科医生能够快速识别并及早进行手术干预的标准化,从而最大限度地提高患儿的生存率和生活质量。

参考文献

- [1] Wu, S., Di, S., Liu, T. and Shi, Y. (2022) Emerging Prediction Methods for Early Diagnosis of Necrotizing Enterocolitis. *Frontiers in Medicine*, **9**, Article ID: 985219. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.985219>
- [2] Weitkamp, J. (2013) More than a Gut Feeling: Predicting Surgical Necrotising Enterocolitis. *Gut*, **63**, 1205-1206. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-305928>
- [3] Golubkova, A. and Hunter, C.J. (2023) Updates and Recommendations on the Surgical Management of Nec. *Seminars in Perinatology*, **47**, Article ID: 151698. <https://doi.org/10.1016/j.semperi.2022.151698>
- [4] Allin, B., Long, A.M., Gupta, A., Knight, M. and Lakhoo, K. (2017) A UK Wide Cohort Study Describing Management and Outcomes for Infants with Surgical Necrotising Enterocolitis. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 41149.
- [5] Sack, G.H. (2018) Serum Amyloid A—A Review. *Molecular Medicine*, **24**, Article No. 46. <https://doi.org/10.1186/s10020-018-0047-0>
- [6] Eras, Z., Oğuz, S., Dizdar, E.A., Sari, F.N. and Dilmen, U. (2011) Serum Amyloid-A Levels in Neonatal Necrotizing Enterocolitis. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, **25**, 233-237. <https://doi.org/10.1002/jcla.20464>
- [7] Bozinovski, S., Hutchinson, A., Thompson, M., MacGregor, L., Black, J., Giannakis, E., et al. (2008) Serum Amyloid A Is a Biomarker of Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **177**, 269-278. <https://doi.org/10.1164/rccm.200705-678oc>
- [8] 陈溢, 戴怡衡, 郭颖华, 等. SAA、NLR、CRP 及 PDW 对新生儿坏死性小肠结肠炎手术时机的预测价值分析[J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(6): 1066-1070.
- [9] Coufal, S., Kokesova, A., Tlaskalova-Hogenova, H., Frybova, B., Snajdauf, J., Rygl, M., 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>
- [10] Pathak, A. and Agrawal, A. (2019) Evolution of C-Reactive Protein. *Frontiers in Immunology*, **10**, Article No. 943. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00943>
- [11] Yao, Z., Zhang, Y. and Wu, H. (2019) Regulation of C-Reactive Protein Conformation in Inflammation. *Inflammation Research*, **68**, 815-823. <https://doi.org/10.1007/s00011-019-01269-1>
- [12] Del Giudice, M. and Gangestad, S.W. (2018) Rethinking IL-6 and CRP: Why They Are More than Inflammatory Biomarkers, and Why It Matters. *Brain, Behavior, and Immunity*, **70**, 61-75. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2018.02.013>
- [13] Keane, M., Fallon, R., Riordan, A. and Shaw, B. (2015) Markedly Raised Levels of C-reactive Protein Are Associated with Culture-Proven Sepsis or Necrotising Enterocolitis in Extremely Preterm Neonates. *Acta Paediatrica*, **104**, e289-e293. <https://doi.org/10.1111/apa.12978>
- [14] Yu, D., Yang, H., Zhong, C., Fan, K., Zeng, G., Zhang, M., et al. (2023) Pneumonia, Lymphocytes and C-Reactive Protein Are Valuable Tests for Predicting Surgical Intervention in Necrotizing Enterocolitis. *Frontiers in Pediatrics*, **11**, Article ID: 1231627. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1231627>
- [15] Duci, M., Fascetti-Leon, F., Erculiani, M., Priante, E., Cavicchiolo, M.E., Verlato, G., et al. (2018) Neonatal Independent Predictors of Severe Nec. *Pediatric Surgery International*, **34**, 663-669. <https://doi.org/10.1007/s00383-018-4261-1>
- [16] Shi, B., Shen, L., Huang, W., Cai, L., Yang, S., Zhang, Y., et al. (2023) A Nomogram for Predicting Surgical Timing in Neonates with Necrotizing Enterocolitis. *Journal of Clinical Medicine*, **12**, Article No. 3062. <https://doi.org/10.3390/jcm12093062>
- [17] Yu, X., Ruan, M., Wang, Y., Nguyen, A., Xiao, W., Ajena, Y., et al. (2022) Site-Specific Albumin-Selective Ligation to Human Serum Albumin under Physiological Conditions. *Bioconjugate Chemistry*, **33**, 2332-2340. <https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.2c00361>
- [18] Xu, J., Yang, Y., Jiang, A. and Zhu, H. (2020) Detection Methods and Research Progress of Human Serum Albumin. *Critical Reviews in Analytical Chemistry*, **52**, 72-92. <https://doi.org/10.1080/10408347.2020.1789835>
- [19] Erstad, B.L. (2020) Serum Albumin Levels: Who Needs Them? *Annals of Pharmacotherapy*, **55**, 798-804. <https://doi.org/10.1177/1060028020959348>
- [20] Sharif, S.P., Friedmacher, F., Amin, A., Zaki, R.A., Hird, M.F., Khashu, M., 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>
- [21] Zhao, S., Jiang, H., Miao, Y., Liu, W., Li, Y., Liu, H., et al. (2024) Factors Influencing Necrotizing Enterocolitis in Premature Infants in China: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMC Pediatrics*, **24**, Article No. 148. <https://doi.org/10.1186/s12887-024-04607-3>
- [22] Assicot, M., Bohuon, C., Gendrel, D., Raymond, J., Carsin, H. and Guilbaud, J. (1993) High Serum Procalcitonin

- Concentrations in Patients with Sepsis and Infection. *The Lancet*, **341**, 515-518. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(93\)90277-n](https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)90277-n)
- [23] Aloisio, E., Dolci, A. and Panteghini, M. (2019) Procalcitonin: Between Evidence and Critical Issues. *Clinica Chimica Acta*, **496**, 7-12. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.06.010>
 - [24] Liebe, H., Lewis, S., Loerke, C., Golubkova, A., Leiva, T., Stewart, K., *et al.* (2023) A Retrospective Case Control Study Examining Procalcitonin as a Biomarker for Necrotizing Enterocolitis. *Surgical Infections*, **24**, 448-455. <https://doi.org/10.1089/sur.2022.366>
 - [25] Cai, N., Liao, W., Chen, Z., Tao, M. and Chen, S. (2022) The Mean Platelet Volume Combined with Procalcitonin as an Early Accessible Marker Helps to Predict the Severity of Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants. *International Journal of General Medicine*, **15**, 3789-3795. <https://doi.org/10.2147/ijgm.s346665>
 - [26] Shevtsova, A., Gordienko, I., Tkachenko, V. and Ushakova, G. (2021) Ischemia-Modified Albumin: Origins and Clinical Implications. *Disease Markers*, **2021**, Article ID: 9945424. <https://doi.org/10.1155/2021/9945424>
 - [27] Dundar, Z.D., Cander, B., Gul, M., Karabulut, K.U. and Girisgin, S. (2010) Serum Ischemia-Modified Albumin Levels in an Experimental Acute Mesenteric Ischemia Model. *Academic Emergency Medicine*, **17**, 1233-1238. <https://doi.org/10.1111/j.1553-2712.2010.00916.x>
 - [28] Talat, M.A., Saleh, R.M., Shehab, M.M., Khalifa, N.A., Sakr, M.M.H. and Elmeslamy, W.M. (2020) Evaluation of the Role of Ischemia Modified Albumin in Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Clinical and Experimental Pediatrics*, **63**, 329-334. <https://doi.org/10.3345/cep.2019.01410>
 - [29] Collinson, P.O. and Gaze, D.C. (2008) Ischaemia-Modified Albumin: Clinical Utility and Pitfalls in Measurement. *Journal of Clinical Pathology*, **61**, 1025-1028. <https://doi.org/10.1136/jcp.2007.053363>
 - [30] Yakut, I., Tayman, C., Oztekin, O., Namuslu, M., Karaca, F. and Kosus, A. (2014) Ischemia-Modified Albumin May Be a Novel Marker for the Diagnosis and Follow-Up of Necrotizing Enterocolitis. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, **28**, 170-177. <https://doi.org/10.1002/jcla.21661>
 - [31] Reisinger, K.W., Elst, M., Derikx, J.P.M., Nikkels, P.G.J., de Vries, B., Adriaanse, M.P.M., *et al.* (2014) Intestinal Fatty Acid-binding Protein: A Possible Marker for Gut Maturation. *Pediatric Research*, **76**, 261-268. <https://doi.org/10.1038/pr.2014.89>
 - [32] Ademuyiwa, A., Alakaloko, F., Elebute, O., Bode, C. and Udenze, I. (2018) Serum Intestinal Fatty-Acid Binding Protein: Predictor of Bowel Necrosis in Pediatric Intussusception. *Journal of Pediatric Surgery*, **53**, 335-338. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2017.11.028>
 - [33] Pan, L., Wang, X., Li, W., Li, N. and Li, J. (2010) The Intestinal Fatty Acid Binding Protein Diagnosing Gut Dysfunction in Acute Pancreatitis. *Pancreas*, **39**, 633-638. <https://doi.org/10.1097/mpa.0b013e3181c79654>
 - [34] Kokesova, A., Coufal, S., Frybova, B., Kverka, M. and Rygl, M. (2019) The Intestinal Fatty Acid-Binding Protein as a Marker for Intestinal Damage in Gastroschisis. *PLOS ONE*, **14**, e0210797. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210797>
 - [35] Shaaban, A.I.E., Alfqy, O.A.E., Shaaban, H.M.K., A-Maqsood, Y.H. and Assar, E.H. (2021) Potential Role of Serum Intestinal Fatty Acid-Binding Protein as a Marker for Early Prediction and Diagnosis of Necrotizing Enterocolitis in Preterm Neonates. *Journal of Indian Association of Pediatric Surgeons*, **26**, 393-400. https://doi.org/10.4103/jiaps.jiaps_218_20
 - [36] Gollin, G., Stadie, D., Mayhew, J., Slater, L., Asmerom, Y., Boskovic, D., *et al.* (2014) Early Detection of Impending Necrotizing Enterocolitis with Urinary Intestinal Fatty Acid-Binding Protein. *Neonatology*, **106**, 195-200. <https://doi.org/10.1159/000362497>
 - [37] Schurink, M., Kooy, E.M.W., Hulzebos, C.V., Kox, R.G., Groen, H., Heineman, E., *et al.* (2015) Intestinal Fatty Acid-Binding Protein as a Diagnostic Marker for Complicated and Uncomplicated Necrotizing Enterocolitis: A Prospective Cohort Study. *PLOS ONE*, **10**, e0121336. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0121336>
 - [38] Ng, E.W.Y., Poon, T.C.W., Lam, H.S., Cheung, H.M., Ma, T.P.Y., Chan, K.Y.Y., *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>
 - [39] Wang, Q., Jin, K., Su, X. and Liu, J. (2023) Predictive Value of Serum Markers in the Operation Evaluation of Neonatal Necrotizing Enterocolitis. *Translational Pediatrics*, **12**, 897-906. <https://doi.org/10.21037/tp-23-56>
 - [40] Kappelmayer, J., Debreceni, I.B., Fejes, Z. and Nagy, B. (2024) Inflammation, Sepsis, and the Coagulation System. *Hämostaseologie*, **44**, 268-276. <https://doi.org/10.1055/a-2202-8544>
 - [41] Lazzaroni, M.G., Piantoni, S., Masneri, S., Garrafa, E., Martini, G., Tincani, A., *et al.* (2021) Coagulation Dysfunction in COVID-19: The Interplay between Inflammation, Viral Infection and the Coagulation System. *Blood Reviews*, **46**, Article ID: 100745. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2020.100745>
 - [42] Prada-Arias, M., Vázquez, J.L., Salgado-Barreira, Á., Gómez-Veiras, J., Montero-Sánchez, M. and Fernández-Lorenzo,

- J.R. (2017) Diagnostic Accuracy of Fibrinogen to Differentiate Appendicitis from Nonspecific Abdominal Pain in Children. *The American Journal of Emergency Medicine*, **35**, 66-70. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2016.10.003>
- [43] Feng, W., Hou, J., Die, X., Sun, J., Guo, Z., Liu, W., *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>
- [44] Hou, J., Feng, W., Liu, W., Hou, J., Die, X., Sun, J., *et al.* (2022) The Use of the Ratio of C-Reactive Protein to Albumin for the Diagnosis of Complicated Appendicitis in Children. *The American Journal of Emergency Medicine*, **52**, 148-154. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2021.12.007>
- [45] Lin, H., Bai, Z., Wu, Q., Chu, G., Zhang, Y., Guo, X., *et al.* (2022) Inflammatory Indexes for Assessing the Severity and Disease Progression of Ulcerative Colitis: A Single-Center Retrospective Study. *Frontiers in Public Health*, **10**, Article ID: 851295. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.851295>
- [46] Arslan, G., Besci, T., Özdemir, G., Evren, G., Ilgaz Tüzün, H., Prencuva, P., *et al.* (2023) Predictive Value of PRISM-4, PIM-3, CRP, Albumin, CRP/Albumin Ratio and Lactate in Critically Ill Children. *Children*, **10**, Article No. 1731. <https://doi.org/10.3390/children10111731>
- [47] Mohd Amin, A.T., Zaki, R.A., Friedmacher, F. and Sharif, S.P. (2021) C-Reactive Protein/albumin Ratio Is a Prognostic Indicator for Predicting Surgical Intervention and Mortality in Neonates with Necrotizing Enterocolitis. *Pediatric Surgery International*, **37**, 881-886. <https://doi.org/10.1007/s00383-021-04879-1>