

新生儿坏死性小肠结肠炎预后研究新进展

黄翠芬, 包 蕾*

重庆医科大学附属儿童医院新生儿科, 重庆

收稿日期: 2025年3月28日; 录用日期: 2025年4月24日; 发布日期: 2025年4月30日

摘 要

新生儿坏死性小肠结肠炎(Necrotizing Enterocolitis, NEC)是一种严重的胃肠道疾病, 主要影响早产儿, 其高发病率和死亡率使其成为新生儿重症监护的重大挑战。尽管近年来诊治手段不断进步, 但NEC患儿的短期和长期预后仍存许多不良结局。本综述旨在总结NEC预后研究的新进展, 重点关注并发症、死亡率, 以及长期体格和神经发育结局, 以期为临床管理NEC患儿和未来研究提供参考。短期预后方面, NEC常导致如肺部感染、败血症、短肠综合征、肠穿孔和肠坏死等并发症, 其死亡率受胎龄、出生体重和治疗策略的影响。长期预后方面, NEC存活患儿的体格生长可能受肠道功能障碍和营养支持方案的影响, 神经系统发育受多种因素制约, 包括出生体重、营养缺失和全身炎症反应等。本研究通过综述NEC预后的临床研究进展, 讨论NEC患儿面临的不良预后风险, 从而帮助优化随访和干预措施, 对提高患儿生存质量至关重要。未来需要进一步探索NEC发病机制与预后之间的关系, 以推动更精准的治疗和预防策略。

关键词

新生儿坏死性小肠结肠炎, 预后, 并发症, 生长发育, 随访管理

Advances in Prognosis Research of Neonatal Necrotizing Enterocolitis

Cuifen Huang, Lei Bao*

Department of Neonatology, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Mar. 28th, 2025; accepted: Apr. 24th, 2025; published: Apr. 30th, 2025

Abstract

Neonatal necrotizing enterocolitis (NEC) is a severe gastrointestinal disorder predominantly affecting preterm infants, whose high morbidity and mortality rates pose significant challenges in neonatal intensive care. Despite advancements in diagnostic and therapeutic approaches in recent years,

*通讯作者。

文章引用: 黄翠芬, 包蕾. 新生儿坏死性小肠结肠炎预后研究新进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(4): 3403-3409.
DOI: 10.12677/acm.2025.1541312

the short- and long-term prognoses of infants with NEC remain fraught with adverse outcomes. This review aims to summarize recent progress in NEC prognosis research, focusing on complications, mortality, and long-term physical and neurodevelopmental outcomes, with the goal of informing clinical management and future research. In terms of short-term prognosis, NEC often leads to complications such as pulmonary infections, sepsis, short bowel syndrome, intestinal perforation, and intestinal necrosis, with mortality influenced by gestational age, birth weight, and treatment strategies. Regarding long-term prognosis, the physical growth of NEC survivors may be affected by intestinal dysfunction and nutritional support regimens, while neurodevelopmental outcomes are influenced by multiple factors, including birth weight, nutritional deficiencies, and systemic inflammatory responses. By reviewing clinical research advancements in NEC prognosis, this study discusses the risks of adverse outcomes faced by NEC patients, thereby aiding in the optimization of follow-up and intervention strategies, which are crucial for improving the quality of life of these infants. Future research should further explore the relationship between the pathogenesis of NEC and its prognosis to promote more precise treatment and prevention strategies.

Keywords

Neonatal Necrotizing Enterocolitis, Prognosis, Complications, Growth and Development, Follow-Up Management

Copyright © 2025 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)是新生儿期一种严重的、危及生命的胃肠道炎症性疾病,尤其影响早产儿,腹胀和便血是其主要临床表现。据调查,在中国的新生儿重症监护室(Neonatal Intensive Care Unit, NICU)中, NEC 总体发病率为 2%~5%,并且出生体重越低,发病率越高[1]。NEC 的主要危险因素包括早产、肠道微生物失调、缺氧缺血、非母乳喂养、红细胞输血、长期使用抗生素等[2]。虽然近年来对 NEC 的早期诊断和治疗取得了显著进展,但该疾病的高死亡率和复杂的并发症仍对新生儿健康构成重大挑战。

研究表明 NEC 的高发病率及不良预后与肠道免疫反应不成熟、细菌定植、促炎与抗炎因子失衡、微绒毛膜糖基化发育不全等机制共同作用有关。NEC 早期的诊断主要依赖临床症状结合腹片及血清学检查综合判断,对相关生物标志物如粪便钙卫蛋白(Fecal Calprotectin, FC)、肠脂肪酸结合蛋白(Intestinal Fatty Acid Binding Protein, I-FABP)、挥发性有机化合物(Volatile Organic Compounds, VOC)、三叶因子-3 (Trefoil Factor 3, TFF-3)及肠道微生物群的研究仍在进一步探索中[3]。NEC 的短期预后通常与肠道并发症(如肠穿孔、肠坏死)及其手术治疗的效果密切相关,此外, NEC 引发的全身炎症反应可对肺、脑、肝、肾等脏器产生广泛影响。

NEC 目前的主要治疗手段包括停止所有经口喂养、进行鼻胃管减压、予以益生菌、使用广谱抗生素、使用肠外营养及外科手段干预[4]。在学者的不断深入研究中,新兴疗法包括干细胞治疗、粪便微生物群移植和粪便滤液移植、靶向治疗等被提出,但大部分仍处于动物实验阶段[5]。随着治疗手段的不断革新, NEC 患儿整体生存率越来越高,幸存者生长发育及神经系统发育情况受到关注,儿童肠衰竭和神经发育障碍是 NEC 幸存患儿中常见的长期并发症。

本研究聚焦 NEC 患儿的整体预后情况,系统总结了 NEC 相关的死亡率、短期和长期并发症及其发

生机制和管理策略,旨在为临床更好地预防 NEC 不良预后结局提供全面和可靠的参考,并最终提高 NEC 幸存者的生存质量。

2. 发病机制

新生儿坏死性小肠结肠炎的发病机制与多个因素密切相关,主要包括以下几个方面:首先,肠道免疫反应的未成熟是导致 NEC 发生的关键因素之一。在早产儿中,肠道上皮细胞的免疫反应不成熟,导致其对细菌刺激的反应过度,表现为对内毒素和白介素-1 β (IL-1 β)等促炎因子过度反应,从而引发 IL-8 等促炎细胞因子的过量释放[6]。其次,细菌定植的影响在 NEC 的发生中也起着重要作用。NEC 通常发生在引入口服喂养后,尤其是在使用配方奶喂养的婴儿中。配方奶喂养的婴儿肠道内细菌群落以革兰氏阴性菌为主,这与母乳喂养的婴儿肠道菌群的特点形成鲜明对比。母乳喂养的婴儿肠道内通常富含乳酸杆菌和双歧杆菌等有益菌,这些菌群对肠道健康具有保护作用[7] [8]。因此,喂养方式的不同可能通过调节肠道菌群的组成影响 NEC 的发生风险。第三,促炎与抗炎因子的失衡也是 NEC 发病的重要机制之一。在 NEC 患儿中,促炎细胞因子如血小板激活因子(PAF)和肿瘤坏死因子(TNF)等水平显著升高,而抗炎细胞因子如 IL-4 和 IL-10 则表现为降低。这种促炎和抗炎因子之间的失衡,可能导致过度的炎症反应,进一步加剧肠道损伤并促进 NEC 的进展[9] [10]。此外,微绒毛膜糖基化的发育调节也在 NEC 的发生中扮演着重要角色。微绒毛膜糖基化的发育可能导致新生儿肠道上皮的糖蛋白修饰异常,使肠道更易受到病理性细菌的定植,从而引发肠道炎症和坏死[11]。综上所述,NEC 的发生是多个因素相互作用的结果,这些机制共同作用,导致 NEC 在新生儿,特别是在早产儿中的高发病率和不良预后。

3. 短期预后

3.1. 并发症

3.1.1. 肠道并发症

严重的新生儿坏死性小肠结肠炎常继发肠坏死或肠穿孔,而 NEC 也是新生儿继发性消化道穿孔最常见的病因[12]。研究表明腹胀、便血、血小板减少症、高胆红素血症、低纤维蛋白原血症及败血症均是 NEC 并发肠穿孔的重要危险因素[13]。当 NEC 进展至肠穿孔或肠坏死或内科保守治疗无效时,往往需要外科手术干预。然而,术后不仅面临瘘管形成、伤口裂开、手术部位感染(如脓肿)及粘连等短期风险,还可能进一步出现肠梗阻、肠狭窄、短肠综合征、肠道功能障碍和继发感染等并发症,最终影响患儿的生长发育[14]。

继发性肠狭窄是 NEC 患儿术后最常见的短期并发症之一,其发生率约为 11.0%~35.0%,可见于接受保守治疗或手术造口的患儿。NEC 患儿术后肠狭窄的发生率与 NEC 的严重程度密切相关,可能与缺血性损伤后瘢痕形成有关。以 Bell 分期而言,II 期和 III 期 NEC 患儿在疾病治愈后更容易发生肠狭窄[15]。解剖学上,肠狭窄最常发生于结肠,尤其是乙状结肠,其发生机制可能涉及缺血再灌注损伤、炎症介导的纤维化反应及肠道修复过程的异常调控[16]。因此,对于 NEC 患儿,尤其是病程较重的病例,应警惕术后肠狭窄的发生以便早期干预、改善预后。

3.1.2. 其他系统并发症

肠道屏障的损伤是新生儿坏死性小肠结肠炎的关键病理环节之一,其破坏不仅导致局部肠道损害,肠内细菌及其代谢产物可通过破损的肠道黏膜渗漏进入血液,引发菌血症或败血症,并导致全身广泛感染和炎症[17]。因此,NEC 不仅局限于胃肠道疾病,其系统性影响可累及多个器官,包括肺、脑、肝、肾等,导致不同程度的功能损害。其中,肺部炎症是 NEC 最常见的并发症之一,此外,NEC 还被认为

气管肺发育不良(Bronchopulmonary Dysplasia, BPD)进展的重要促进因素[18]。这一复杂病理过程涉及肠道微生物群失调、免疫系统紊乱以及炎症代谢物的远程作用, 共同加剧肺部损伤, 进而影响新生儿的呼吸系统发育。

在 NEC 患儿的管理中, 益生菌补充剂因其潜在的肠道保护作用而受到关注。然而, 尽管益生菌在一定程度上有助于调节肠道菌群和减少 NEC 的发生风险, 但其安全性仍存在争议。已有文献报道了因益生菌补充导致早产儿败血症的病例, 即所谓的“益生菌败血症”[19][20]。益生菌败血症是一种严重的感染性并发症, 甚至可能危及生命, 其诊断标准包括血液或脑脊液培养阳性, 并分离出所使用益生菌的菌株, 同时伴随临床感染症状[21]。虽然这种情况相对罕见, 但对于免疫功能尚未完善的早产儿而言, 其潜在风险不容忽视。因此, 在 NEC 的防治过程中, 应在权衡益生菌的潜在益处与风险的基础上, 谨慎选择合适的菌株和给药方案, 以确保新生儿的安全。

3.2. 死亡情况

随着新生儿坏死性小肠结肠炎病情的进展, 患儿可能出现一系列严重并发症, 包括呼吸功能障碍、肠坏死或穿孔等, 可进一步引发弥散性血管内凝血(Diffuse Intravascular Coagulation, DIC)或多器官衰竭(Multi-Organ Failure, MOF), 这些致命病症常常成为 NEC 患儿最终死亡的直接原因。NEC 患儿的死亡率在不同研究中有所不同, 总体来看, 所有确诊为 NEC (Bell 分期 2 期及以上)的新生儿总死亡率约为 23.5% (95% CI 18.5%~28.8%), 其中接受 NEC 手术治疗的新生儿死亡率为 34.5% [22]。有研究报道出生体重超过 2500 克的 NEC 新生儿(n=1629)总死亡率为 11.0%, 且接受内科保守治疗的 NEC 患儿死亡率为 8.0%; 相比之下, 接受外科手术的 NEC 患儿死亡率较高为 22.1%。对于出生体重低于 2500 克的 NEC 新生儿, NEC 引发的死亡率则显著升高至 40.5%, 其中接受手术治疗后的死亡率进一步增加到 50.9% (95% CI 38.1%~63.5%) [23]。

对比国际研究数据, 据不完全统计当前国内 NEC 的死亡率为 10%~50%, 其中足月儿与早产儿的死亡率分别为 5%和 10% [24]。这些数据反映了 NEC 的致命性, 尤其是在极低出生体重的新生儿中死亡风险更为显著。因此, 加强对高危群体的监测、及时有效地诊断并干预是改变 NEC 患儿死亡结局的关键。

4. 长期预后

4.1. 体格生长发育

儿童肠衰竭(Intestinal Failure, IF)被定义为因肠道吸收功能受损而无法摄取足够的营养以维持正常生长发育, 通常以矫正胎龄 90 天后仍依赖肠外营养(Parenteral Nutrition, PN)作为诊断依据[25]。在严重的新生儿坏死性小肠结肠炎病例中, 因肠坏死或肠穿孔而接受手术治疗的患儿可能需要广泛的肠段切除, 进而导致短肠综合征(Short Bowel Syndrome, SBS), 这是儿童肠衰竭最常见的机制之一。IF 患儿常常无法满足自身机体生长发育和代谢的需求, 导致长期的营养不良和代谢紊乱, 出现体重、身高落后、骨质疏松、微量元素缺乏相关并发症等等。

NEC 相关肠衰竭的发生风险受多种因素影响, 包括较低的出生体重、较长的肠段切除范围、术后肠麻痹时间延长等。此外, NEC 的严重程度也显著影响肠衰竭的发展, 例如长期抗生素使用、机械通气需求等均被认为是关键的危险因素[14]。一项配对研究发现, NEC 患儿肠衰竭的发生率为 6%, 而非 NEC 患儿仅为 0.4%。在调整围产期因素后, NEC 患儿发生肠衰竭的风险增加了七倍(多变量风险比 = 7.2) [26]。进一步分析发现, 接受手术治疗的 NEC 患儿肠衰竭发生率更高, 约为 13%~45% [27] [28]。

尽管 NEC 相关肠衰竭对体格生长发育构成严重威胁, 但研究表明随着时间推移, 部分患儿可通过肠

道适应逐步恢复肠道功能,减少对肠外营养的依赖。据一项长期随访队列研究显示,在72个月的观察期内,超过60%的NEC相关肠衰竭患儿实现了肠功能恢复[29]。因此,对于NEC术后存在肠衰竭风险的患儿,应采取个体化的营养管理策略,包括优化肠外营养支持、促进肠道适应及早期实施肠内喂养,以最大程度改善生长发育结局,并提高长期生存质量。

4.2. 神经系统发育

新生儿坏死性小肠结肠炎引发的全身炎症反应、营养吸收障碍及神经系统发育障碍,对处于生命早期黄金发育时间的患儿产生不利影响,尤其是在极低出生体重和早产儿中。常见的是造成大脑白质损伤(White Matter Brain Injury, WMBI),低胎龄、低出生体重、急性肾损伤、红细胞输注次数较多、以及NEC的早期发作均与WMBI相关[30],表现为髓鞘形成中断、轴突损伤以及神经胶质增生,可引起大脑结构和功能的显著改变,从而导致严重的神经发育障碍(Neurodevelopmental Disability, NDD)[31]。NDD定义为视力障碍、听力障碍、运动能力障碍(例如无法在支持下走10步)、脑瘫或贝利婴儿发展量表(Bayley Scales of Infant Development, BSID)得分低于70分。与NEC患儿的死亡结局相似,出生体重较低和接受手术治疗的患儿发生NDD的风险更高[32]。

一项针对低出生体重婴儿的前瞻性队列研究($n > 20,000$)发现在校正年龄20个月时,在接受内科保守治疗的NEC患儿中,24%被诊断为严重NDD,而接受外科手术的NEC患儿则有38%被诊断为严重NDD。对比仅17%的非NEC患儿被诊断为严重NDD,表明NEC患儿尤其是低出生体重的幸存者,在神经发育方面的预后较差,尤其是在18~24个月龄时,NDD的发生风险将显著增加[33]。值得注意的是,接受外科手术的NEC患儿,尽管在急性期通过手术处理改善了生存机会,但手术治疗的相关风险可能会加重神经发育的负担,增加NDD的发生率。因此,所有NEC患儿都应接受长期的神经发育随访,以便及时发现潜在的神经发育问题并制定神经保护策略以改善这些婴儿的神经发育结果。

4.3. NEC复发及其他并发症

复发性坏死性小肠结肠炎(Recurrent NEC)是NEC的重要临床问题,其发生率约为5%,通常在初次发病后约5周出现。其中,约70%的复发病例可通过非手术方式成功管理[16]。由于NEC导致的肠道损伤,部分患儿长期依赖肠外营养(Parenteral Nutrition, PN),然而,长期PN不仅难以满足机体对营养的全面需求,还可能引发一系列严重并发症,包括中心静脉导管相关败血症、胆汁淤积、PN相关性肝损害以及代谢紊乱等。PN依赖状态下营养摄入受限,使患儿生长发育迟缓,进一步加重其长期预后负担。

在NEC患儿的管理过程中,早期恢复肠内营养(Enteral Nutrition, EN)被认为是改善肠道屏障功能、促进生长发育的重要策略之一。一项针对接受保守治疗的NEC患儿(Bell分期2期)的研究表明,尽早恢复肠道喂养可提供局部营养支持,促进肠道上皮细胞的修复和再生,从而有助于肠黏膜的恢复。此外,早期EN还可减少PN依赖时间,不仅可以降低导管相关败血症的发生风险,并且不会增加肠狭窄或NEC复发的风险[34]。因此,在NEC患儿恢复期,合理的肠内喂养策略应被纳入综合管理方案,以促进肠道功能恢复,最终优化生长发育结局。

5. 未来的研究方向

未来的NEC研究可以深入探索发病机制为早期诊断和治疗提供新的靶点。此外,NEC患儿常常面临肠衰竭和肠道功能恢复问题,但尽早恢复喂养策略尚未达成共识,未来研究可以探讨肠道适应的分子机制,特别是肠道屏障修复、肠道菌群重塑等方面,将有助于开发新的治疗手段,减少肠外营养依赖,促进生长发育。

6. 总结

新生儿坏死性小肠结肠炎(NEC)仍然是 PICU 中一种具有挑战性的胃肠道疾病, 尽管近年来在诊断和治疗方面取得了一定进展, 但其高发病率和死亡率仍然令人担忧。短期内, NEC 可导致严重的并发症, 如肺部感染、败血症和短肠综合征, 且其死亡率与胎龄和出生体重密切相关。长期来看, NEC 幸存者可能面临体格生长迟缓和神经发育障碍, 这与肠道功能障碍和营养支持方案的有效性有关。肠衰竭的风险受到低出生体重、肠段切除范围和术后肠麻痹时间等因素的影响, 而 NEC 的严重程度和治疗方式也显著影响其发生率。尽管 NEC 相关的肠衰竭对生长发育构成威胁, 但通过肠道适应, 部分患儿可逐步恢复功能。NEC 存在复发可能, 这提示需要持续关注和管理。早期恢复肠内营养被认为是改善肠道功能和促进生长发育的重要策略。未来的研究应进一步探索 NEC 的发病机制与预后之间的关系, 以优化治疗和预防策略, 提高患儿的生存质量。

参考文献

- [1] Jiang, S., Yan, W., Li, S., Zhang, L., Zhang, Y., Shah, P.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**, Article 33. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00033>
- [2] Schnabl, K.L., Aerde, J.E.V., Thomson, A.B. and Clandinin, M.T. (2008) Necrotizing Enterocolitis: A Multifactorial Disease with No Cure. *World Journal of Gastroenterology*, **14**, 2142-2161. <https://doi.org/10.3748/wjg.14.2142>
- [3] Agakidou, E., Agakidis, C., Gika, H. and Sarafidis, K. (2020) Emerging Biomarkers for Prediction and Early Diagnosis of Necrotizing Enterocolitis in the Era of Metabolomics and Proteomics. *Frontiers in Pediatrics*, **8**, Article 602255. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.602255>
- [4] 中国医师协会新生儿科医师分会循证专业委员会. 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.
- [5] Zhang, D., Xie, D., Qu, Y., Mu, D. and Wang, S. (2025) Digging Deeper into Necrotizing Enterocolitis: Bridging Clinical, Microbial, and Molecular Perspectives. *Gut Microbes*, **17**, Article 2451071. <https://doi.org/10.1080/19490976.2025.2451071>
- [6] Harris, M.C., Costarino, A.T., Sullivan, J.S., Dulkerian, S., McCawley, L., Corcoran, L., *et al.* (1994) Cytokine Elevations in Critically Ill Infants with Sepsis and Necrotizing Enterocolitis. *The Journal of Pediatrics*, **124**, 105-111. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(94\)70264-0](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(94)70264-0)
- [7] Kosloske, A. (1994) Epidemiology of Necrotizing Enterocolitis. *Acta Paediatrica*, **83**, 2-7. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1994.tb13232.x>
- [8] Balmer, S.E., Scott, P.H. and Wharton, B.A. (1989) Diet and Faecal Flora in the Newborn: Casein and Whey Proteins. *Archives of Disease in Childhood*, **64**, 1678-1684. <https://doi.org/10.1136/adc.64.12.1678>
- [9] Morecroft, J.A., Spitz, L., Hamilton, P.A. and Holmes, S.J.K. (1994) Plasma Interleukin-6 and Tumour Necrosis Factor Levels as Predictors of Disease Severity and Outcome in Necrotizing Enterocolitis. *Journal of Pediatric Surgery*, **29**, 798-800. [https://doi.org/10.1016/0022-3468\(94\)90374-3](https://doi.org/10.1016/0022-3468(94)90374-3)
- [10] Moya, F.R., Eguchi, H., Zhao, B., Furukawa, M., Sfeir, S., Osorio, M., *et al.* (1994) Platelet-Activating Factor Acetylhydrolase in Term and Preterm Human Milk: A Preliminary Report. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, **19**, 236-239. <https://doi.org/10.1097/00005176-199408000-00015>
- [11] Keith Ozaki, C., Chu, S.W. and Allan Walker, W. (1989) Developmental Changes in Galactosyltransferase Activity in the Rat Small Intestine. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, **991**, 243-247. [https://doi.org/10.1016/0304-4165\(89\)90111-6](https://doi.org/10.1016/0304-4165(89)90111-6)
- [12] 阳一平, 王榜珍, 蔡姣, 陈晓霞, 赵珣, 陈茂琼. 坏死性结肠炎致消化道穿孔新生儿的临床特点及预后[J]. 贵州医科大学学报, 2024, 49(8): 1230-1234, 1241.
- [13] 李小玉, 邓春. 新生儿坏死性小肠结肠炎并发肠穿孔危险因素的病例对照研究[J]. 中国循证儿科杂志, 2023, 18(2): 119-123.
- [14] Garg, P.M., Middleton, C., Zhang, M., Paschal, J.L., Kurundkar, A.R., Sonani, H., *et al.* (2022) Clinical and Histopathological Correlates of Intestinal Repair in Preterm Infants Following Surgical Necrotizing Enterocolitis. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, **35**, 10565-10576. <https://doi.org/10.1080/14767058.2022.2134773>
- [15] 陈虎, 钊金法. 新生儿坏死性小肠结肠炎后肠狭窄临床特点和治疗现状[J]. 临床外科杂志, 2017, 25(12): 949-

951.

- [16] Henry, M.C.W. and Moss, R.L. (2004) Current Issues in the Management of Necrotizing Enterocolitis. *Seminars in Perinatology*, **28**, 221-233. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2004.03.010>
- [17] Zhou, Q., Niño, D.F., Yamaguchi, Y., Wang, S., Fulton, W.B., Jia, H., *et al.* (2021) Necrotizing Enterocolitis Induces T Lymphocyte-Mediated Injury in the Developing Mammalian Brain. *Science Translational Medicine*, **13**, eaay6621. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aay6621>
- [18] Tirone, C., Pezza, L., Paladini, A., Tana, M., Aurilia, C., Lio, A., *et al.* (2019) Gut and Lung Microbiota in Preterm Infants: Immunological Modulation and Implication in Neonatal Outcomes. *Frontiers in Immunology*, **10**, Article 2910. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02910>
- [19] Cai, C., Zhang, Z., Morales, M., Wang, Y., Khafipour, E. and Friel, J. (2019) Feeding Practice Influences Gut Microbiome Composition in Very Low Birth Weight Preterm Infants and the Association with Oxidative Stress: A Prospective Cohort Study. *Free Radical Biology and Medicine*, **142**, 146-154. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.02.032>
- [20] Gregory, K.E., Samuel, B.S., Houghteling, P., Shan, G., Ausubel, F.M., Sadreyev, R.I., *et al.* (2016) Influence of Maternal Breast Milk Ingestion on Acquisition of the Intestinal Microbiome in Preterm Infants. *Microbiome*, **4**, Article No. 68. <https://doi.org/10.1186/s40168-016-0214-x>
- [21] Parra-Llorca, A., Gormaz, M., Alcántara, C., Cernada, M., Nuñez-Ramiro, A., Vento, M., *et al.* (2018) Preterm Gut Microbiome Depending on Feeding Type: Significance of Donor Human Milk. *Frontiers in Microbiology*, **9**, Article 1376. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01376>
- [22] 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.E3. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.11.011>
- [23] Roberts, A.G., Younge, N. and Greenberg, R.G. (2024) Neonatal Necrotizing Enterocolitis: An Update on Pathophysiology, Treatment, and Prevention. *Pediatric Drugs*, **26**, 259-275. <https://doi.org/10.1007/s40272-024-00626-w>
- [24] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 477-483.
- [25] Pironi, L. (2016) Definitions of Intestinal Failure and the Short Bowel Syndrome. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, **30**, 173-185. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2016.02.011>
- [26] Sjöberg Bexelius, T., Ahle, M., Elfvin, A., Björling, O., Ludvigsson, J.F. and Andersson, R.E. (2018) Intestinal Failure after Necrotising Enterocolitis: Incidence and Risk Factors in a Swedish Population-Based Longitudinal Study. *BMJ Paediatrics Open*, **2**, e000316. <https://doi.org/10.1136/bmjpo-2018-000316>
- [27] Wales, P.W., de Silva, N., Kim, J.H., Lecce, L., Sandhu, A. and Moore, A.M. (2005) Neonatal Short Bowel Syndrome. *Journal of Pediatric Surgery*, **40**, 755-762. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2005.01.037>
- [28] Spencer, A.U., Neaga, A., West, B., Safran, J., Brown, P., Btaiche, I., *et al.* (2005) Pediatric Short Bowel Syndrome: Redefining Predictors of Success. *Annals of Surgery*, **242**, 403-412. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000179647.24046.03>
- [29] Khan, F.A., Squires, R.H., Litman, H.J., Balint, J., Carter, B.A., Fisher, J.G., *et al.* (2015) Predictors of Enteral Autonomy in Children with Intestinal Failure: A Multicenter Cohort Study. *The Journal of Pediatrics*, **167**, 29-34.E1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.03.040>
- [30] Garg, P.M., Paschal, J.L., Zhang, M., Pippins, M., Matthews, A., Adams, K., *et al.* (2021) Brain Injury in Preterm Infants with Surgical Necrotizing Enterocolitis: Clinical and Bowel Pathological Correlates. *Pediatric Research*, **91**, 1182-1195. <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01614-3>
- [31] Moschopoulos, C., Kratimenos, P., Koutroulis, I., Shah, B.V., Mowes, A. and Bhandari, V. (2018) The Neurodevelopmental Perspective of Surgical Necrotizing Enterocolitis: The Role of the Gut-Brain Axis. *Mediators of Inflammation*, **2018**, 1-8. <https://doi.org/10.1155/2018/7456857>
- [32] Wadhawan, R., Oh, W., Hintz, S.R., Blakely, M.L., Das, A., Bell, E.F., *et al.* (2013) Neurodevelopmental Outcomes of Extremely Low Birth Weight Infants with Spontaneous Intestinal Perforation or Surgical Necrotizing Enterocolitis. *Journal of Perinatology*, **34**, 64-70. <https://doi.org/10.1038/jp.2013.128>
- [33] Fullerton, B.S., Hong, C.R., Velazco, C.S., Mercier, C.E., Morrow, K.A., Edwards, E.M., *et al.* (2017) Severe Neurodevelopmental Disability and Healthcare Needs among Survivors of Medical and Surgical Necrotizing Enterocolitis: A Prospective Cohort Study. *Journal of Pediatric Surgery*, **53**, 101-107. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2017.10.029>
- [34] Brotschi, B., Baenziger, O., Frey, B., Bucher, H.U. and Ersch, J. (2009) Early Enteral Feeding in Conservatively Managed Stage II Necrotizing Enterocolitis Is Associated with a Reduced Risk of Catheter-Related Sepsis. *Journal of Perinatal Medicine*, **37**, 701-705. <https://doi.org/10.1515/jpm.2009.129>