

# 新生儿坏死性小肠结肠炎肠道功能与屏障损伤相关生物标志物研究进展

卫颖蕾, 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: 2026年1月6日; 录用日期: 2026年1月30日; 发布日期: 2026年2月10日

## 摘要

新生儿坏死性小肠结肠炎(Necrotizing Enterocolitis, NEC)是新生儿期特有的急性肠道炎症性疾病,以肠黏膜屏障损伤、肠道功能紊乱为核心病理特征,早产儿发病率高达5%~16%,病死率20%~50%,存活患儿常遗留肠狭窄、神经发育迟缓等后遗症。早期诊断是降低病死率、改善预后的关键,但传统诊断方法存在明显局限性。系统梳理肠道功能与屏障损伤相关生物标志物的分类、分子机制、诊断效能、临床应用现状及研究进展,为NEC的早期识别、病情分级、治疗监测及预后评估提供全面的循证参考。

## 关键词

新生儿坏死性小肠结肠炎, 肠道屏障损伤, 肠道功能, 生物标志物, 早期诊断, 早产儿, 预后评估

# Research Progress on Biomarkers Related to Intestinal Function and Barrier Injury in Neonatal Necrotizing Enterocolitis

Yinglei Wei, Zhenhua Guo\*

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

Received: January 6, 2026; accepted: January 30, 2026; published: February 10, 2026

## Abstract

Necrotizing Enterocolitis (NEC) is an acute intestinal inflammatory disease specific to the neonatal period, with intestinal mucosal barrier injury and intestinal dysfunction as core pathological fea-

\*通讯作者。

文章引用: 卫颖蕾, 郭振华. 新生儿坏死性小肠结肠炎肠道功能与屏障损伤相关生物标志物研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(2): 2058-2064. DOI: 10.12677/acm.2026.162603

tures. The incidence rate is as high as 5%~16% in preterm infants, and the mortality rate ranges from 20% to 50%. Surviving infants often suffer from sequelae such as intestinal stenosis and neurodevelopmental delay. Early diagnosis is crucial for reducing mortality and improving prognosis, but traditional diagnostic methods have obvious limitations. This article systematically summarizes the classification, molecular mechanisms, diagnostic efficacy, clinical application status and research progress of biomarkers related to intestinal function and barrier injury, aiming to provide comprehensive evidence-based references for the early identification, disease grading, treatment monitoring and prognostic evaluation of NEC.

## Keywords

Neonatal Necrotizing Enterocolitis, Intestinal Barrier Injury, Intestinal Function, Biomarkers, Early Diagnosis, Preterm Infants, Prognostic Evaluation

Copyright © 2026 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)是一种严重威胁新生儿生命的肠道炎症性疾病,尤其在胎龄 <32 周、出生体重 <1500 g 的极早产儿中,发病率可高达 10%~15% [1],且呈逐年上升趋势。NEC 临床进展迅速,发病初期常表现为喂养不耐受、呕吐、腹胀等非特异性症状,短期内可快速进展为肠坏死、穿孔、败血症、感染性休克,甚至多器官功能衰竭,病死率高达 20%~50%,其中III期 NEC 患儿病死率更是超过 40% [2]。约 30%~50%的患儿会遗留肠狭窄、短肠综合征、慢性腹泻、营养不良等肠道后遗症,部分患儿还会出现认知发育迟缓、运动功能障碍等神经发育问题[3],给家庭和社会带来沉重负担。

### 1.1. NEC 肠道屏障损伤的病理生理机制

NEC 的发病机制复杂,涉及肠道微生物失衡、肠道屏障损伤等多种因素密切相关,而肠道屏障功能损伤是其核心病理环节[4] [5]。肠道屏障由机械屏障、化学屏障、免疫屏障及生物屏障构成,其中机械屏障是最主要的结构基础[6]。早产儿肠黏膜发育不成熟,上皮细胞排列疏松、紧密连接不完整,肠道通透性本就高于足月儿,又存在感染、喂养不当等诱因,肠道缺血缺氧致紧密连接蛋白降解,肠屏障受损、通透性进一步增加[7]。肠道细菌及内毒素侵入后,激活 TLR 介导的炎症通路,释放炎症因子,形成“屏障损伤-炎症放大-再损伤”恶性循环,最终引发肠黏膜坏死、穿孔[8]。

### 1.2. 传统诊断方法的局限性

目前 NEC 的临床诊断主要依据修正版 Bell 分级标准,结合临床表现、常规实验室检查及影像学检查结果综合判断[9]。临床表现缺乏特异性,早期症状如呕吐、腹胀与喂养不耐受、败血症等疾病难以鉴别;常规实验室指标如白细胞计数(WBC)、C 反应蛋白(CRP)在疾病早期变化不显著,常在肠道出现明显炎症或坏死时才显著升高,存在诊断滞后性[10] [11];腹部 X 线平片是目前诊断 NEC 的常用影像学方法,典型表现如肠壁积气、门静脉积气、气腹等对中晚期 NEC 诊断价值较高,但对早期肠黏膜损伤的敏感性仅为 50%~60%,难以捕捉早期肠黏膜损伤的细微变化[12]。腹部超声也受操作者经验、患儿体位等因素影响较大。因此,需寻找灵敏度高、特异性强的生物标志物,弥补传统诊断方法的缺陷,实现 NEC 的早期诊断与精准干预。

### 1.3. 肠道功能与屏障损伤相关生物标志物的临床价值

肠道功能与屏障损伤相关生物标志物是指在 NEC 发病过程中, 因肠黏膜屏障损伤、肠道功能紊乱而释放到血液、尿液、粪便等体液中的特异性分子。这类标志物直接反映肠黏膜完整性、上皮细胞功能及肠道代谢状态, 具有早期预警、病情分级、治疗监测、预后评估等临床价值。本文系统梳理肠道功能与屏障损伤相关生物标志物的研究进展, 为 NEC 的临床诊疗提供参考。

## 2. 肠道功能与屏障损伤相关生物标志物的分类及研究现状

### 2.1. 肠黏膜损伤特异性蛋白标志物

肠黏膜损伤特异性蛋白标志物是肠黏膜上皮细胞或肠道固有层细胞的特异性成分, 具有高度组织特异性, 正常情况下血液循环中含量极低, 肠黏膜损伤时可快速释放到体液中, 是反映早期肠黏膜损伤的敏感指标。

#### 2.1.1. 肠脂肪酸结合蛋白(Intestinal Fatty Acid Binding Protein, I-FABP)

I-FABP 主要表达于小肠和结肠黏膜上皮细胞的胞质中, 在肠道吸收、转运脂肪酸过程中发挥重要作用[13]。I-FABP 具有高度组织特异性, 仅在肠道上皮细胞中表达, 肝、肾、心肌等其他组织中几乎不表达, 这使其成为反映肠黏膜上皮细胞损伤的特异性标志物。生理状态下, 血液循环中仅存在微量 I-FABP, 当肠道缺血缺氧、肠黏膜上皮细胞受损或坏死时, 细胞膜完整性破坏, I-FABP 可快速释放到血液中, 其升高时间早于临床症状及传统指标。

近年来, 多项临床研究证实了 I-FABP 在 NEC 诊断中的价值。有研究结果显示[14] I-FABP 诊断 NEC 的合并 AUC 达 0.89, 敏感性 0.78, 特异性 0.85; 亚组分析突破性发现尿液样本因无创性和高特异性(优于血清)更适合早产儿监测, Fagan 列线图证实其可将 NEC 验后概率从 50% 提升至 84%。研究同时明确样本来源、检测时机是异质性主因, 为标准化检测提供依据。Yang Gang 等人[15]聚焦 I-FABP 对 NEC 的诊断价值研究结果显示, 血浆 I-FABP 确诊 NEC 的合并特异度达 91%, AUC 为 0.84, 适合疑似病例确诊; 尿 I-FABP/肌酐比值筛查敏感性 78%, 适配高危早产儿初筛; 同时血浆 I-FABP 预测手术干预的 AUC 为 0.80, 最终提出“血浆确诊 + 尿液筛查”的临床优化策略。Gregory Katherine E 等人[16]研究发现后续发展为中重度(Bell II/III期) NEC 的 9 例患儿, 新生儿早期尿 I-FABP 均 > 800 pg/mL, 而指标正常者无 1 例患重度 NEC。该指标能提前预警 NEC 风险, 且尿液采样无创, 规避了早产儿反复采血的风险, 提升监测可行性。Reisinger, Kostan W 等人研究探索 I-FABP 在手术决策中的作用[17]。结果表明, 需手术或死亡的重症患儿尿 I-FABP 中位数(1246 pg/mL)显著高于内科治疗组(489 pg/mL); 将其与尿 SAA、血小板计数联合检测, 预测手术的敏感性达 94%, 82% 手术患儿术前 1 天指标已升高, 为手术准备争取时间, 降低了干预延误率。

#### 2.1.2. 三叶因子 3 (Trefoil Factor 3, TFF3)

TFF3 是三叶因子家族(Trefoil Factors, TFFs)的重要成员[18], 广泛分布于小肠和结肠黏膜表面, 是肠道黏液层的重要组成部分。TFF3 具有多种生物学功能: (1) 促进肠黏膜修复; (2) 稳定肠道黏液层; (3) 调节肠道炎症反应。NEC 发病时, 肠黏膜损伤导致 TFF3 大量释放到血液和粪便中, 其水平变化与肠黏膜损伤程度及修复状态密切相关。Coufal, Stepan 等人研究[19]通过 ELISA 检测疑似 NEC 早产儿尿液中 TFF3 等生物标志物, 发现 NEC 组早期 TFF3 水平显著高于对照组及败血症组。TFF3 与 I-FABP、SAA 联合检测可有效预测肠壁积气等 NEC 特征性病变, 且检测为无创尿液采样, 适配早产儿耐受需求。该组合不仅能早期鉴别 NEC 与败血症, 还可指导后续治疗方案调整及预后评估, 提升干预精准度。另外, Liu

Jingping 等人研究揭示 TFF3 的双重作用[20]: 一方面可通过 NF- $\kappa$ B/COX2 通路激活 PMN-MDSCs, 减少肠道炎症、降低通透性及细菌负荷, 延长模型小鼠存活时间; 另一方面其保护作用依赖 T 细胞参与, 在 Rag1 敲除小鼠中无明显缓解效果。为 TFF3 作为 NEC 预后标志物及潜在治疗靶点提供了机制支撑, 拓展了其临床应用场景。Ng, Eddy W Y 等人聚焦 TFF3 与 L-FABP、I-FABP 联合构建的 LIT 评分系统[21], 结果显示, NEC 组血浆 TFF3 及 LIT 评分显著高于对照组和败血症组( $P < 0.01$ ), 以 LIT 评分 4.5 为截断值, 诊断手术相关 NEC 的敏感度 83%、特异度 100%; 评分 6 分可预测 NEC 死亡风险, 为临床区分重症 NEC 及手术决策提供关键依据, 可精准确诊重症 NEC。

### 2.1.3. 粪便钙卫蛋白(Fecal Calprotectin, FC)

粪便钙卫蛋白主要存在于中细粒细胞, 在粪便中稳定性强, 可长期保存, 检测便捷, 适合大规模高危人群筛查。肠道炎症或黏膜损伤时, 中性粒细胞活化、浸润并释放钙卫蛋白, 其水平与肠道炎症程度、黏膜损伤范围密切相关, 是反映肠道炎症与黏膜损伤的非特异性标志物。

Liu Sujia 等人研究[22]结果显示 NEC 组 FC 水平( $521.56 \mu\text{g/g}$  粪便)显著高于对照组( $213.34 \mu\text{g/g}$  粪便,  $P < 0.05$ )。以  $\text{FC} > 428.99 \mu\text{g/g}$  为截断值, 诊断 NEC 的敏感性 76.7%、特异性 67.5%, 阴性预测值达 79.4%, 证实 FC 可辅助 NEC 早期检测, 且与血清 I-FABP 联合检测能提升诊断精准度。Xie Yan-Qiu 等人分析结果显示[23], FC 诊断 NEC 的汇总敏感性 86% (95% CI: 0.83~0.89)、特异性 80% (95% CI: 0.78~0.82), 诊断比值比 29.56。SROC 曲线下面积 0.9131, FC 阳性时 NEC 发生概率达 86%, 阴性时仅 13%, 证实 FC 对 NEC 早期诊断具有高效能。

## 2.2. 肠道屏障功能生化指标

这类标志物通过反映肠道通透性变化或肠道菌群代谢异常, 间接评估肠道屏障功能状态, 检测方法简便、快速, 适合临床常规应用。

### D-乳酸

D-乳酸是肠道细菌发酵碳水化合物产生的特异性代谢产物, 正常情况下, 肠道黏膜可有效阻挡 D-乳酸吸收入血, 血液循环中仅存在微量 D-乳酸。肠黏膜屏障受损时, 肠道通透性增加, 大量 D-乳酸通过破损的肠黏膜进入血液循环; 同时, 人体缺乏分解 D-乳酸的特异性, 导致其在体内快速蓄积, 血清 D-乳酸水平显著升高。因此, 血清 D-乳酸水平可间接反映肠道屏障通透性变化, 是评估肠黏膜屏障损伤的重要生化指标[24]。

Liu Sujia 等人研究[22]研究纳入 70 例  $< 32$  周早产儿(30 例 NEC 患者、40 例对照组), 同步检测血清 D-乳酸、I-FABP 及粪便钙卫蛋白。结果显示, NEC 组血清 D-乳酸水平(均值  $47.2 \mu\text{mol/L}$ )显著高于对照组( $12.5 \mu\text{mol/L}$ ,  $P < 0.001$ ), 其 AUC 为 0.812, 与 I-FABP 联合检测后诊断效能提升至 0.905, 为 NEC 早期筛查提供了无创、高效的联合标志物方。Lei Guofeng 等人研究采用 ELISA 法检测血浆 D-乳酸水平[25]。结果显示, NEC 组 D-乳酸中位数( $35.4 \pm 29.1 \mu\text{g/mL}$ )显著高于喂养不耐受组( $12.7 \pm 8.3 \mu\text{g/mL}$ )及对照组( $3.6 \pm 1.9 \mu\text{g/mL}$ ), 组间差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。证实 D-乳酸在 NEC 早期即显著升高, 且与病情严重程度相关, 是 NEC 早期诊断的可靠生物标志物。另外有研究结果显示, NEC 患儿 D-乳酸水平显著高于对照组( $P < 0.05$ ), 且随 Bell 分级升高呈梯度上升, 各级别间差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。其诊断效能优于传统 WBC、CRP 等指标, 为 NEC 的早期诊断及病情分级提供了重要参考依据[26]。

### 2.3. 紧密连接相关蛋白标志物

紧密连接(Tight Junctions, TJs)是肠黏膜机械屏障的核心结构, 由 Claudins 家族、Occludin 等蛋白组

成, 其中 Claudins 家族和 Occludin 构成紧密连接的密封链, 共同维持肠黏膜屏障的完整性。NEC 发病时, 炎症因子激活蛋白, 导致紧密连接蛋白降解或磷酸化异常, 紧密连接结构破坏, 肠黏膜通透性增加[27]。

### 2.3.1. Claudins 家族

Claudins 家族是紧密连接的主要组成蛋白。不同 Claudins 异构体在肠道不同部位表达具有特异性, 且功能存在差异[28]。“屏障型” Claudins 可增强紧密连接的密封性, 降低肠道通透性; “孔道型” Claudins 可形成选择性通道, 允许小分子物通过, 增加肠道通透性。

NEC 发病时, Claudins 家族表达失衡是导致肠屏障损伤的重要机制。Garg, Parvesh M 等人研究通过免疫组化检测肠道黏膜 Claudin-1 和 Claudin-2 表达[29]。结果显示, NEC 组 Claudin-1 (屏障增强型) 表达量显著降低( $P < 0.001$ ), Claudin-2 (屏障削弱型) 表达显著升高( $P < 0.001$ ), 二者比值(Claudin-1/Claudin-2) 与肠道通透性呈负相关。ROC 分析显示, 该比值诊断 NEC 的 AUC 为 0.85, 敏感度 82%、特异度 79%, 证实其可作为反映 NEC 肠道屏障损伤的核心生物标志物。

### 2.3.2. Occludin

Occludin 具有 4 个跨膜结构域、1 个细胞外环状结构域和 1 个细胞内羧基末端结构域。NEC 发病时, 炎症因子可诱导 Occludin 磷酸化异常, 导致其从紧密连接脱落, 进入细胞质或释放到体液中, 肠黏膜屏障完整性破坏[30]。

Bein Amir 等人研究通过实时 PCR 和免疫组化检测肠道组织[27]。结果显示, NEC 组 Occludin 及 ZO-1、Claudin-4 等紧密连接基因和蛋白表达均显著下调( $P < 0.05$ ), 且下调程度与 NEC 病情严重程度呈正相关。研究还发现缺氧环境会加剧 Occludin 表达抑制, 证实其可作为反映 NEC 肠道屏障损伤的核心组织学标志物, 为病理机制研究提供关键依据。

## 3. 现存问题与挑战

多数标志物仍处于实验室阶段, 基层医院难以开展。即使是成熟指标如 I-FABP, 不同实验室的检测试剂盒参考范围差异达 30%, 缺乏标准化检测流程, 例如统一的样本采集时机规范(如发病后多久采样)、检测操作流程(如试剂配比、反应条件)及临界值界定标准, 使得不同医院、不同研究的数据无法相互验证, 严重影响标志物临床应用的一致性与可靠性。

## 4. 总结与展望

新生儿坏死性小肠结肠炎(NEC)作为极早产儿高发的严重肠道炎症性疾病, 发病机制复杂, 肠道屏障损伤是其核心病理环节, 而传统诊断方法因缺乏特异性、存在滞后性, 难以实现早期精准识别。肠道功能与屏障损伤相关生物标志物通过直接或间接反映肠黏膜完整性、上皮细胞功能及肠道通透性变化, 为弥补传统诊断缺陷、优化 NEC 诊疗流程提供了重要方向。其中, 肠黏膜损伤特异性蛋白标志物(如 I-FABP、TFF3)凭借高度组织特异性, 可在肠黏膜早期损伤时快速释放至体液, 实现 NEC 的早期预警与病情分层; 肠道屏障功能生化指标(如 D-乳酸)通过反映肠道通透性变化, 为无创监测肠屏障状态提供了便捷手段; 紧密连接相关蛋白标志物(如 Claudins 家族、Occludin)则从分子机制层面揭示了 NEC 肠屏障损伤的病理本质, 为靶向治疗提供了潜在靶点。粪便钙卫蛋白等非特异性炎症标志物虽缺乏组织特异性, 但可有效评估肠道炎症程度, 与特异性标志物联合检测能进一步提升诊断效能。未来, 需通过多中心、大样本临床研究明确各类标志物的标准化检测方法、临界值及临床适用场景, 构建多标志物联合检测模型, 最终实现 NEC 的早期诊断、精准干预及预后评估, 降低病死率与后遗症发生率, 改善患儿远期生存质量。

## 参考文献

- [1] Cao, X., Zhang, L., Jiang, S., Li, M., Yan, C., Shen, C., *et al.* (2022) Epidemiology of Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants in China: A Multicenter Cohort Study from 2015 to 2018. *Journal of Pediatric Surgery*, **57**, 382-386. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2021.05.014>
- [2] Thyoka, M., de Coppi, P., Eaton, S., Khoo, K., Hall, N., Curry, J., *et al.* (2012) Advanced Necrotizing Enterocolitis Part 1: Mortality. *European Journal of Pediatric Surgery*, **22**, 8-12. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1306263>
- [3] Ishiyama, A., Jang, H., Dintaman, J.M., Duess, J.W., Tragesser, C. and Sodhi, C.P. (2025) Necrotizing Enterocolitis: A Comprehensive Review on Toll-Like Receptor 4-Mediated Pathophysiology, Clinical, and Therapeutic Insights. *Bio-medicines*, **13**, Article No. 2288. <https://doi.org/10.3390/biomedicines13092288>
- [4] Cai, X., Golubkova, A. and Hunter, C.J. (2022) Advances in Our Understanding of the Molecular Pathogenesis of Necrotizing Enterocolitis. *BMC Pediatrics*, **22**, Article No. 225. <https://doi.org/10.1186/s12887-022-03277-3>
- [5] 吕志宝, 盛庆丰. 新生儿坏死性小肠结肠炎的病因与诊治研究进展[J]. 临床小儿外科杂志, 2019, 18(5): 352-355.
- [6] Turner, J.R. (2009) Intestinal Mucosal Barrier Function in Health and Disease. *Nature Reviews Immunology*, **9**, 799-809. <https://doi.org/10.1038/nri2653>
- [7] Hackam, D.J., Upperman, J.S., Grishin, A. and Ford, H.R. (2005) Disordered Enterocyte Signaling and Intestinal Barrier Dysfunction in the Pathogenesis of Necrotizing Enterocolitis. *Seminars in Pediatric Surgery*, **14**, 49-57. <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2004.10.025>
- [8] Hackam, D.J. and Sodhi, C.P. (2018) Toll-Like Receptor-Mediated Intestinal Inflammatory Imbalance in the Pathogenesis of Necrotizing Enterocolitis. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, **6**, 229-238.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2018.04.001>
- [9] Walsh, M.C. and Kliegman, R.M. (1986) Necrotizing Enterocolitis: Treatment Based on Staging Criteria. *Pediatric Clinics of North America*, **33**, 179-201. [https://doi.org/10.1016/s0031-3955\(16\)34975-6](https://doi.org/10.1016/s0031-3955(16)34975-6)
- [10] Bimerew, M., Getie, A., Gebreegziabher Araya, F., Dessalegn, N., Wondmieneh, A. and Ayalneh, M. (2024) In-Hospital Mortality among Neonates with Necrotising Enterocolitis in Ethiopia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMJ Open*, **14**, e084003. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2024-084003>
- [11] Kim, J.H., Sampath, V. and Canvasser, J. (2020) Challenges in Diagnosing Necrotizing Enterocolitis. *Pediatric Research*, **88**, 16-20. <https://doi.org/10.1038/s41390-020-1090-4>
- [12] Bhattacharjee, I., Dolinger, M.T., Singh, R. and Singh, Y. (2025) Ultrasound for the Early Detection and Diagnosis of Necrotizing Enterocolitis: A Scoping Review of Emerging Evidence. *Diagnostics*, **15**, Article No. 1852. <https://doi.org/10.3390/diagnostics15151852>
- [13] Chen, J., Yan, Z., Lin, Z., Fan, Y., Bao, X., Chen, X., *et al.* (2024) I-FABP Protein/mRNA and IL-6 as Biomarkers of Intestinal Barrier Dysfunction in Neonates with Necrotizing Enterocolitis and SPF Balb/c Mouse Models. *Journal of International Medical Research*, **52**, No. 6. <https://doi.org/10.1177/03000605241254788>
- [14] Ren, L., Hei, M., Wu, H., Guo, D., Liu, S., Zhang, Q., *et al.* (2025) The Value of Intestinal Fatty Acid Binding Protein as a Biomarker for the Diagnosis of Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants: A Meta-Analysis. *BMC Pediatrics*, **25**, Article No. 338. <https://doi.org/10.1186/s12887-025-05687-5>
- [15] 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>
- [16] Gregory, K.E., Winston, A.B., Yamamoto, H.S., Dawood, H.Y., Fashemi, T., Fichorova, R.N., *et al.* (2014) Urinary Intestinal Fatty Acid Binding Protein Predicts Necrotizing Enterocolitis. *The Journal of Pediatrics*, **164**, 1486-1488. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.01.057>
- [17] Reisinger, K.W., Kramer, B.W., Van der Zee, D.C., Brouwers, H.A.A., Buurman, W.A., van Heurn, E., *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>
- [18] Zhang, B. (2003) The Therapeutic Effect of Recombinant Human Trefoil Factor 3 on Hypoxia-Induced Necrotizing Enterocolitis in Immature Rat. *Regulatory Peptides*, **116**, 53-60. [https://doi.org/10.1016/s0167-0115\(03\)00177-0](https://doi.org/10.1016/s0167-0115(03)00177-0)
- [19] 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>
- [20] Liu, J., Yang, Q., Chen, Z., Lv, S., Tang, J., Xing, Z., *et al.* (2021) TFF3 Mediates the NF- $\kappa$ B/COX2 Pathway to Regulate PMN-MDSCs Activation and Protect against Necrotizing Enterocolitis. *European Journal of Immunology*, **51**, 1110-1125. <https://doi.org/10.1002/eji.202048768>

- 
- [21] 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>
- [22] Liu, S., Liu, Y., Lai, S., Xie, Y., Xiu, W. and Yang, C. (2024) Values of Serum Intestinal Fatty Acid-Binding Protein, Fecal Calprotectin, and Fecal Human  $\beta$ -Defensin 2 for Predicting Necrotizing Enterocolitis. *BMC Pediatrics*, **24**, Article No. 183. <https://doi.org/10.1186/s12887-024-04667-5>
- [23] Xie, Y.Q., Ren, C.J., Wang, X., Xiang, S.W., Wang, X.X. and Hao, L. (2021) Role of Fecal Calprotectin in the Diagnosis of Neonatal Necrotizing Enterocolitis: A Meta-Analysis. *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*, **23**, 381-389.
- [24] Qiu, C., Wang, L., Chen, C., Guan, X. and Ouyang, B. (2020) Clinical Study of D-Lactate and Intestinal Fatty Acid Binding Protein in Evaluating Disease Severity and Prognosis of ICU Patients: Secondary Analysis of a Prospective, Multicenter Clinical Study. *Chinese Critical Care Medicine*, **32**, 1331-1335.
- [25] Lei, G., Zhang, J., Wang, X. and Chen, M. (2016) Plasma D-Lactate Levels in Necrotizing Enterocolitis in Premature Infants. *Iranian Journal of Pediatrics*, **26**, e4403. <https://doi.org/10.5812/ijp.4403>
- [26] 张丽秀, 王称, 王陆军, 等. 肠道屏障功能生化指标在新生儿坏死性小肠结肠炎分级中的意义[J]. 中国妇幼卫生杂志, 2018, 9(6): 24-27+61.
- [27] Bein, A., Eventov-Friedman, S., Arbell, D. and Schwartz, B. (2018) Intestinal Tight Junctions Are Severely Altered in NEC Preterm Neonates. *Pediatrics & Neonatology*, **59**, 464-473. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2017.11.018>
- [28] Van Itallie, C.M. and Anderson, J.M. (2006) Claudins and Epithelial Paracellular Transport. *Annual Review of Physiology*, **68**, 403-429. <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.68.040104.131404>
- [29] Garg, P.M., Tatum, R., Ravisankar, S., Shekhawat, P.S. and Chen, Y. (2015) Necrotizing Enterocolitis in a Mouse Model Leads to Widespread Renal Inflammation, Acute Kidney Injury, and Disruption of Renal Tight Junction Proteins. *Pediatric Research*, **78**, 527-532. <https://doi.org/10.1038/pr.2015.146>
- [30] Tsukita, S., Furuse, M. and Itoh, M. (1999) Structural and Signalling Molecules Come Together at Tight Junctions. *Current Opinion in Cell Biology*, **11**, 628-633. [https://doi.org/10.1016/s0955-0674\(99\)00016-2](https://doi.org/10.1016/s0955-0674(99)00016-2)