

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.05.001

新生儿坏死性小肠结肠炎肠组织炎性浸润和血中常规炎性指标的相关性研究*

党晓平¹, 胡小剑^{2△}, 张 岚³, 孟远翠¹, 杨 粉¹, 张东平¹, 吴新婷¹, 郑玲芳¹

西安医学院第二附属医院:1. 新生儿科;2. 泌尿外科, 陕西西安 710038;

3. 西安交通大学第二附属医院新生儿科, 陕西西安 710004

摘 要:目的 探讨新生儿坏死性小肠结肠炎(NEC)中肠组织炎性浸润程度和血中常见炎性指标的关系, 寻找判断手术时机的最佳炎性指标。方法 收集西安医学院第二附属医院和西安交通大学第二附属医院新生儿科 NEC 患儿 95 例, 采取手术治疗的 42 例患儿为手术组, 采取保守治疗的 53 例患儿为对照组。切除的肠组织标本常规行病理检查, 记录 2 组患儿常规炎性指标[白细胞计数(WBC)、血小板计数(PLT)、降钙素原(PCT)及 C 反应蛋白(CRP)]水平。根据肠组织炎性浸润程度评分结果, 将手术组分为轻度组、重度组, 分析 2 组中炎性指标的差异, 对差异有统计学意义的炎性指标进行 Spearman 秩相关分析, 采用受试者工作特征(ROC)曲线分析、判断肠组织炎性浸润程度所对应炎性指标的最佳临界值。结果 手术组患儿 WBC、PLT 水平低于对照组, CRP、PCT 水平高于对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。手术后患儿 WBC、PLT、PCT 水平较术前降低, CRP 水平较术前升高, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。轻度组中 $PLT\geq 90.0\times 10^9/L$ 、 $PCT<15.0\text{ ng/mL}$ 的患儿比例高于重度组, 而轻度组中 $PLT<90.0\times 10^9/L$ 、 $PCT\geq 15.0\text{ ng/mL}$ 的患儿比例低于重度组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。PCT 水平与炎性浸润程度呈正相关($r=0.54, P<0.05$), PLT 水平与炎性浸润程度呈负相关($r=-0.49, P<0.05$)。当 PLT、PCT 的最佳临界值分别为 $93.2\times 10^9/L$ 、 15.5 ng/mL 时, PLT 预测肠组织炎性浸润程度的曲线下面积(AUC)为 0.876(95%CI:0.765~0.903), 灵敏度和特异度分别为 100.0%、92.3%;PCT 预测肠组织炎性浸润程度的 AUC 为 0.927(95%CI:0.835~0.963), 灵敏度和特异度分别为 100.0%、93.4%。结论 NEC 的发生、发展过程中存在感染, PLT 和 PCT 更能反映肠组织炎性浸润的程度, 可以间接预测手术时机。

关键词:新生儿坏死性小肠结肠炎; 肠组织病理检查; 常规炎性指标

中图法分类号:R722.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2021)05-0577-05

Study on the correlation between intestinal tissue inflammatory infiltration and blood conventional inflammation index of neonatal necrotizing enterocolitis*

DANG Xiaoping¹, HU Xiaojian^{2△}, ZHANG Lan³, MENG Yuancui¹,
YANG Fen¹, ZHANG Dongping¹, WU Xinting¹, ZHENG Lingfang¹

1. Department of Neonatology; 2. Department of Urology Surgery, Second Affiliated Hospital of Xi'an Medical College, Xi'an, Shaanxi 710038, China; 3. Department of Neonatology, Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi 710004, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between the degree of inflammatory infiltration of midgut tissue in neonatal necrotizing enterocolitis (NEC) and common inflammatory indexes in the blood, and to find the best inflammatory index for judging the timing of surgery. **Methods** A total of 95 children with NEC in the Department of Neonatology, Second Affiliated Hospital of Xi'an Medical College and Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University were collected. Forty-two cases of children with surgical treatment were the operation group, and fifty-three cases of children with conservative treatment were the control group. The excised intestinal tissue specimens were routinely examined by pathology, and conventional inflammatory indexes [white blood cell count (WBC), platelet count (PLT), procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP)] were recorded in the two groups. According to the scoring results of the degree of intestinal tissue inflammatory infiltration, the surgical group was divided into mild group and severe group. The difference of in-

* 基金项目:陕西省重点研发计划项目(2018SF-083)。

作者简介:党晓平,女,主治医师,从事新生儿消化系统危急重症方面的研究。△ 通信作者, E-mail:19084943@qq.com。

本文引用格式:党晓平,胡小剑,张岚,等. 新生儿坏死性小肠结肠炎肠组织炎性浸润和血中常规炎性指标的相关性研究[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(5): 577-581.

flammatory indexes between the two groups was analyzed. Spearman rank correlation analysis was performed on the inflammatory indexes with statistical significance. The receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was used to determine the best critical value of the inflammatory index corresponding to the degree of inflammatory infiltration of intestinal tissue. **Results** The levels of WBC and PLT in the operation group were lower than those in the control group, the levels of CRP and PCT were higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The levels of WBC, PLT and PCT in children after surgery were lower than before surgery, the level of CRP was higher than before surgery, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The proportion of children with $PLT \geq 90.0 \times 10^9/L$ and $PCT < 15.0 \text{ ng/mL}$ in the mild group was higher than those in the severe group, while the proportion of children with $PLT < 90.0 \times 10^9/L$ and $PCT \geq 15.0 \text{ ng/mL}$ in the mild group was lower than that in the severe group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The level of PCT was positively correlated with the degree of inflammatory infiltration ($r = 0.54, P < 0.05$), and the level of PLT was negatively correlated with the degree of inflammatory infiltration ($r = -0.49, P < 0.05$). When the optimal cut-off values of PLT and PCT were $93.2 \times 10^9/L$ and 15.5 ng/mL , the area under the ROC curve (AUC) of PLT to predict the degree of inflammatory infiltration of intestinal tissue was 0.876 (95% CI: 0.765–0.903), the sensitivity and specificity were 100.0% and 92.3% respectively. The AUC of PCT to predict the degree of inflammatory infiltration of intestinal tissue was 0.927 (95% CI: 0.835–0.963), and the sensitivity and specificity were 100.0% and 93.4% respectively. **Conclusion** There are infections in the occurrence and development of NEC. PLT and PCT can better reflect the degree of inflammatory infiltration of intestinal tissue, and can indirectly predict the timing of surgery.

Key words: neonatal necrotizing enterocolitis; intestinal tissue pathological examination; conventional inflammation index

新生儿坏死性小肠结肠炎(NEC)是新生儿尤其是早产儿消化系统方面的一大医学难题,其机制尚未阐明,肠壁炎性浸润是国内外学者公认的原因之一^[1-2]。该病早期症状不典型,但发展迅速。国外研究报道 NEC 患儿中 20%~40% 需要外科手术治疗^[3]。目前,对 NEC 相关的危险因素研究较多,但对预测 NEC 发生及进展的相关临床指标报道较少。目前国内外报道较多的是炎症存在于 NEC 中,对 NEC 的早期标志物研究也较多,如肠型脂肪酸结合蛋白等,但临床未普及。NEC 进展迅速,目前临床能做到的是,对于 BELL-NEC 分期标准中 I、II 期患儿均给予第三代头孢菌素、氨苄西林联合甲硝唑等保守治疗,预防 NEC 的发生及进展,并在治疗过程中严密监测炎性指标,根据炎性指标的情况判断是否需要从保守治疗尽早转手术治疗,降低肠穿孔、腹膜炎和休克等并发症的发生率。本研究旨在寻找该指标,以期能更好地服务于临床。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择西安医学院第二附属医院与西安交通大学第二附属医院新生儿科 2018 年 1 月至 2019 年 8 月收治的 NEC 患儿 95 例为研究对象,其中采用手术治疗的 42 例患儿为手术组,采用保守治疗的 53 例患儿为对照组。2 组患儿性别,发生窒息、肺炎及其母亲妊娠并发子痫和合并糖尿病的比例等一般临床资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有

可比性,见表 1。患儿家属知晓本研究,并签署知情同意书。手术组患儿根据 NEC 手术相对及绝对指征^[4]行手术治疗,手术后肠组织标本经监护人签署知情同意后常规送病理检查,并对病理检查情况进行肠组织炎性浸润程度评分,依据评分将手术组患儿分为轻度组(评分 <3 分)、重度组(评分 ≥ 3 分)。

1.2 方法

1.2.1 肠组织炎性浸润程度评分 肠组织 HE 染色后在光镜下观察肠组织形态学改变,根据肠组织固有层分离,中性粒细胞浸润,绒毛脱落、坏死,血管扩张,以及间质水肿情况,由病理科资深医师双人复核下参照 NADLER 等^[5]和 CAPLAN 等^[6]报道的标准进行肠组织炎性浸润程度评分,评分标准:0 分,正常无损;1 分,轻微黏膜固有层分离;2 分,重度黏膜固有层分离,和(或)黏膜下层和肌肉层水肿;3 分,严重黏膜固有层分离,黏膜下层和肌肉层水肿,局部绒毛脱落;4 分,肠绒毛消失伴肠坏死。肠组织炎性浸润程度评分 ≥ 2 分确定为 NEC。

1.2.1 观察指标 观察并记录 2 组患儿整个病程中白细胞计数(WBC)、血小板计数(PLT)、C 反应蛋白(CRP)及降钙素原(PCT)炎性指标水平。炎性指标的界限值:(1)WBC $>25.0 \times 10^9/L$ 或 $<5.0 \times 10^9/L$ 提示存在感染;(2)PLT $<100.0 \times 10^9/L$,提示血小板减少;(3)CRP $\leq 5.0 \text{ mg/L}$ 为阴性, $>5.0 \text{ mg/L}$ 为阳性;(4)PCT $<0.5 \text{ ng/mL}$ 为阴性, $>2.0 \text{ ng/mL}$ 提示

出现重症脓毒血症或脓毒性休克^{[7]341-342}, 0.5~2.0 ng/mL 则需结合患者的临床结果进行分析。WBC、PLT、CRP 采用迈瑞生物的 BC-7500 及配套试剂检测, PCT 采用基蛋生物的 Getein 1100 及配套试剂检测。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 软件对数据进行分析处理。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 正态分布且方差齐性的计量资料组间比较采用 t 检验; 计数资料以频数、率表示, 组间比较采用 χ^2 检验。双变量非正态分布的等级资料的相关性分析采用

Spearman 秩相关; 将差异有统计学意义的炎性指标采用受试者工作特征 (ROC) 曲线及曲线下面积 (AUC) 分析最佳临界点, 以评估肠组织炎性浸润程度明显时所对应的炎性指标的最佳临界值, 并计算约登指数。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组患儿临床一般资料比较 2 组患儿胎龄、出生体质量和新生儿高胆红素血症发生率比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 2 组患儿一般临床资料比较

组别	<i>n</i>	母亲并发子痫 [<i>n</i> (%)]	母亲合并糖尿病 [<i>n</i> (%)]	胎龄 ($\bar{x} \pm s$, 周)	出生体重 ($\bar{x} \pm s$, g)	男 [<i>n</i> (%)]	肺炎 [<i>n</i> (%)]	窒息 [<i>n</i> (%)]	新生儿高胆红素 血症[<i>n</i> (%)]
手术组	42	13(30.9)	23(54.7)	30±3	1135±43	25(59.5)	16(38.0)	17(40.4)	31(73.8)
对照组	53	21(39.6)	26(49.0)	35±4	2146±58	30(56.6)	19(35.8)	15(28.3)	20(37.7)
χ^2/t		6.3	5.4	13.2	12.6	6.8	7.2	8.9	14.6
<i>P</i>		0.06	0.08	0.01	0.03	0.10	0.06	0.06	0.02

2.2 2 组患儿炎性指标水平比较 手术组患儿 WBC、PLT 水平低于对照组, CRP、PCT 水平高于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 2 组炎性指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	WBC ($\times 10^9/L$)	PLT ($\times 10^9/L$)	CRP (mg/L)	PCT (ng/mL)
手术组	42	5.3±1.1	90.0±4.6	20.6±3.1	16.9±2.1
对照组	53	8.5±1.3	213.0±5.1	14.7±1.3	8.6±0.1
<i>t</i>		6.96	13.02	6.84	11.23
<i>P</i>		0.02	0.01	0.03	0.01

2.3 手术组患儿手术前后炎性指标水平比较 手术后患儿 WBC、PLT、PCT 水平较手术前降低, CRP 水平较手术前升高, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 不同水平炎性指标的手术患儿在轻度组、重度组中的分布情况比较 不同水平 WBC、CRP 的手术患儿在轻度组、重度组中的分布比例比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 轻度组中 $PLT \geq 90.0 \times 10^9/L$ 、

$PCT < 15.0 \text{ ng/mL}$ 的患儿比例高于重度组, 而轻度组中 $PLT < 90.0 \times 10^9/L$ 、 $PCT \geq 15.0 \text{ ng/mL}$ 的患儿比例低于重度组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 炎性指标与肠组织炎性浸润程度的相关性 选择手术患儿在轻度组和重度组中分布差异有统计学意义的炎性指标 (PLT 和 PCT), 采用 Spearman 秩相关分析这些指标与肠组织炎性浸润程度的相关性可见, PCT 水平与炎性浸润程度呈正相关 ($r = 0.54, P < 0.05$), PLT 水平与炎性浸润程度呈负相关 ($r = -0.49, P < 0.05$), 见表 5。

表 3 手术前后手术组患儿炎性指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

时间	<i>n</i>	WBC ($\times 10^9/L$)	PLT ($\times 10^9/L$)	CRP (mg/L)	PCT (ng/mL)
手术前	42	5.3±1.1	90.0±4.6	20.6±3.1	16.9±2.1
手术后	42	4.6±2.3	82.1±3.6	22.3±2.6	15.6±1.8
<i>t</i>		6.53	9.26	6.84	8.51
<i>P</i>		0.04	0.01	0.03	0.02

表 4 轻度组和重度组不同水平炎性指标的分布情况比较[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	WBC($\times 10^9/L$)		PLT($\times 10^9/L$)		CRP(mg/L)		PCT(ng/mL)	
		>25.0 或 <5.0	5.0~25.0	≥ 90.0	<90.0	≥ 20.0	<20.0	≥ 15.0	<15.0
轻度组	29	27(93.1)	2(6.9)	24(82.8)	5(17.2)	22(75.9)	7(24.1)	21(72.4)	8(27.6)
重度组	13	13(100.0)	0(0.0)	2(15.4)	11(84.6)	10(76.9)	3(23.1)	13(100.0)	0(0.0)
χ^2		4.36	4.78	9.96	9.87	5.12	4.51	10.96	9.56
<i>P</i>		0.08	0.07	0.02	0.02	0.06	0.07	0.01	0.02

2.6 PLT 和 PCT 对肠组织炎性浸润程度的预测价值 当 PLT、PCT 的最佳临界值分别为 $93.2 \times 10^9/L$ 、 15.5 ng/mL 时,PLT 预测肠组织炎性浸润程度的 AUC 为 $0.876(95\%CI:0.765 \sim 0.903)$,灵敏度和特异度分别为 100.0% 、 92.3% ;PCT 预测肠组织炎性浸润程度的 AUC 为 $0.927(95\%CI:0.835 \sim 0.963)$,灵敏度和特异度分别为 100.0% 、 93.4% 。见表 6、

图 1。

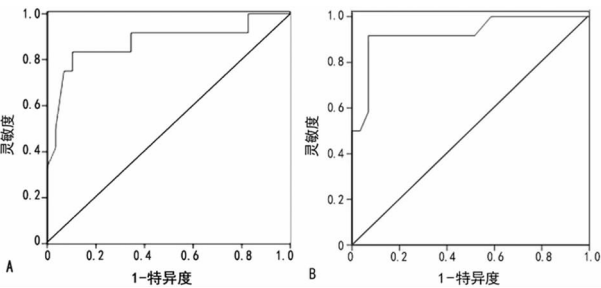
表 5 PCT 和 PLT 水平与 NEC 肠组织炎性浸润程度的相关性分析

指标	<i>r</i>	<i>P</i>
PCT	0.54	<0.05
PLT	-0.49	<0.05

表 6 PCT 和 PLT 对 NEC 炎性浸润程度的预测价值

指标	AUC	<i>P</i>	95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	最佳临界值
PLT	0.876	0.031	0.765~0.903	100.0	92.3	0.92	$93.2 \times 10^{12}/L$
PCT	0.927	0.036	0.835~0.963	100.0	93.4	0.93	15.5 ng/mL

注:约登指数=灵敏度+特异度-1。



注:A、B 分别为 PLT、PCT 的 ROC 曲线。

图 1 PLT 和 PCT 预测肠组织炎性浸润程度的 ROC 曲线

3 讨 论

NEC 是常见的新生儿消化道急症,病因尚不完全明确,新生儿肠道黏膜屏障发育不成熟、微血流灌注失衡、肠道菌群异位定植、肠黏膜免疫应激性增高都是致病因素,迄今为止,仍不知是何种因素居主导地位,但肠道黏膜受损,细菌入侵这一观点国内外学者已达成共识^[2,8]。参照《实用新生儿学》^[7]478-482 BELL-NEC 分期标准Ⅰ、Ⅱ期均给予保守治疗,当达到Ⅲ期时根据手术相对及绝对指征,选择继续保守治疗或急诊剖腹探查治疗。目前临床缺乏生物学指标去更好地评判手术时机,防止肠穿孔、休克、死亡的发生。

临床常发现 NEC 合并新生儿高胆红素血症的概率明显升高,与本研究结果一致,或许因为全身感染诱发红细胞破坏过多,皮肤黄染明显,也可能因为 NEC 常常合并败血症,而新生儿高胆红素血症往往是新生儿败血症的首发临床表现,这在文献^[8]中有报道。在对基础疾病的研究中还发现,手术组患儿胎龄及出生体质量与对照组有差异,这与郑泽兵等^[9]报道的小胎龄及低出生体质量增加手术治疗的风险一致。手术组炎性指标异常程度较对照组更为明显,可见炎症可加重疾病严重程度,4 个常规炎性指标均有异常,但何种指标更具有意义,值得继续研究。手术后患儿炎性指标的恶化,与文献^[10-11]报道一致,可能与手术打击,机体产生应激反应有关,也可能与 NEC 细菌感染产生的炎症级联反应导致炎性指标异常程度增

加,也可能因手术后负责产生免疫球蛋白的 B 细胞数目较手术前升高,致体液免疫成分在手术后进一步升高,提示机体处于感染的急性期,故手术后炎性指标异常程度较手术前更为明显。

WBC 是最常见的炎性指标,但在新生儿这个特殊年龄阶段,其波动范围较大,目前认为新生儿 $WBC > 25 \times 10^9/L$ 或 $< 5 \times 10^9/L$ 均提示重度感染,在评判感染中较敏感,但对区分细菌或病毒感染及评判感染程度时欠佳^[12]。本研究发现,NEC 患儿中 WBC 明显异常,但相关性分析发现,WBC 的异常情况与肠道炎性浸润程度的相关性不强,可能因 WBC 受胎龄、日龄及免疫等多方面因素的影响,反映细菌感染的特异度欠佳有关。CRP 是肝脏合成的急性时相反应蛋白,可在炎症反应后 6~8 h 升高,48~72 h 达高峰,在特异性及非特异性炎症反应中均可升高^[13],合并有心血管系统疾病或病毒感染时亦可升高,故灵敏度高,特异度稍差。本研究发现,手术组 CRP 水平升高明显,但 CRP 与肠组织炎性浸润的严重程度无相关性,可能与 NEC 患儿常合并循环障碍,进而刺激肝脏加速分泌 CRP,或因 NEC 患儿在感染状态中,能量消耗过多,体内正常细胞氧化代谢障碍,肝脏等脏器供能减少,刺激 CRP 过多分泌有关。PCT 由甲状腺合成,是反映机体感染的一项敏感指标,当感染时,体内的炎性细胞可以在毒素作用下产生 PCT,2 h 内可升高,6 h 达高峰,8~24 h 保持高水平状态^[14]。PCT 本质是一种蛋白质,在体内受到细菌入侵时升高,而过敏或病毒入侵时基本无改变或改变不大,故常用于评判感染程度,尤其是应用于重症感染患者中,文献^[15]报道通过监测 PCT 的改变可以判断重症感染患者的预后,这与本研究结果一致。PCT 是反映 NEC 肠组织炎性浸润程度的良好指标,最佳临界值为 15.5 ng/mL ,如继续升高,可能提示肠壁接近坏死,需要及时手术干预。PLT 是 NEC 进展的另外一个重要客观指标,在发生严重感染时,血小板穿越血管壁,被内皮

细胞隔离,并被不可逆地激活、破坏,不再回到循环池中,同时,在炎症发生过程中,体内的凝血系统被激活,发生弥散性血管内凝血(DIC),PLT 进一步减少^[16]。MINER 等^[17]发现 NEC Ⅲ期患儿的 PLT 明显低于Ⅱ期患儿($P<0.001$)。黄艳等^[18]发现 PLT 降低与 NEC 不良预后直接相关,并得出 PLT 在预后不良患儿中的最佳临界值为 $95.5\times10^9/L$,PLT 持续下降,往往提示预后不良,也有文献^[19]报道 PLT 降低是 NEC 的独立危险因素,甚至有研究提出 PLT 下降是 NEC 手术介入治疗的指征^[20]。本研究也发现,PLT 与肠组织炎性浸润程度呈负相关,其中 PLT 的降低可能与肠道黏膜受损,黏膜下出血、微循环障碍,发生 DIC 有关。还有学者研究发现,血小板活化因子参与 NEC 的发生^[21],故 PLT 的下降可能与 NEC 患儿回肠末端血小板活化因子分泌增多有关,血小板活化因子与相应受体结合激活多条传导通路,导致炎症介质释放增加,肠道黏膜受损,进一步加重血小板活化因子的释放,加重血小板聚集,血管通透性增加,导致 PLT 下降。

本研究表明,对于小胎龄儿、低出生体质量患儿,突然皮肤黄染加重且伴有腹胀的新生儿,需要高度警惕 NEC 的发生。炎症参与了 NEC 的发生、发展过程,临床常规监测的炎性指标中 PLT 和 PCT 的变化更能反映肠组织的炎性浸润程度,动态监测 PLT 和 PCT 更能明确疾病的严重性。在保守治疗时,若 PLT 低于 $93.2\times10^9/L$ 、PCT 高于 15.5 ng/mL ,则患儿可能需要手术治疗。但本研究样本量较少,得出的 PCT 及 PLT 最佳临界值可能不能直接指导临床,仍需要大样本对最佳临界值进行探讨。

参考文献

[1] 张岚,白铂亮,王莉,等. SIRT 信号通路在新生儿坏死性小肠结肠炎肠组织中的表达研究[J]. 海南医学院学报, 2019,25(8):578-582.

[2] NEU J, WALKER W A. Necrotizing enterocolitis[J]. N Engl J Med, 2011,364(3):255-264.

[3] ZHANG H Y, WANG F, FENG J X. Intestinal microcirculatory dysfunction and neonatal necrotizing enterocolitis [J]. Chin Med J(Engl), 2013,126(9):1771-1778.

[4] 唐维兵,刘翔,耿其明,等. 新生儿坏死性小肠结肠炎的手术指征探讨[J]. 中华小儿外科杂志, 2015,36(2):100-104.

[5] NADLER E P, DICKINSON E, KNISELY A, et al. Expression of inducible nitric oxide synthase and interleukin-12 in experimental necrotizing enterocolitis[J]. J Surg Res 2000,92(1):71-77.

[6] CAPLAN M S, JILLING T. Neonatal necrotizing entero-

colitis: possible role of probiotic supplementation[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2000,30(suppl 2):S18-S22.

[7] 邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕. 实用新生儿学[M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011.

[8] 林锦. 新生儿坏死性小肠结肠炎发病机制研究进展[J]. 现代实用医学, 2013,25(11):1204-1207.

[9] 郑泽兵,刘远梅,张帆,等. 降钙素原、白细胞介素 6、C 反应蛋白在新生儿坏死性小肠结肠炎手术时机选择中的应用研究[J]. 临床小儿外科杂志, 2019,18(5):361-367.

[10] ZHANG H, CHEN J P, Wang Y, et al. Predictive factors and clinical practice profile for strictures post-necrotising enterocolitis[J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(10): e6273.

[11] 孙静,李彦媚,陈慧敏,等. 新生儿坏死性小肠结肠炎回肠造口术后细胞和体液免疫水平的改变[J]. 中华小儿外科杂志, 2019,40(2):127-131.

[12] 刁志英,刘天鉴,钱爱民,等. 降钙素原、C 反应蛋白及白细胞计数在诊断新生儿感染中的应用价值[J]. 实用临床医药杂志, 2019,23(4):84-86.

[13] GILFILLAN M, BHANDARI V. Biomarkers for the diagnosis of neonatal sepsis and necrotizing enterocolitis: Clinical practice guidelines[J]. Early Hum Dev, 2017, 105:25-33.

[14] CHERNYSHOV S, ALEXEEV M, RYBAKOV E, et al. Risk factors and inflammatory predictors for anastomotic leakage following total mesorectal excision with defunctioning stoma[J]. Pol Przegl Chir, 2018,90(3):31-36.

[15] 陈美芳,陈春玲,叶灵燕,等. 降钙素原变化率在重症肺炎中的诊断价值[J]. 中华医院感染学杂志, 2019,29(7):993-996.

[16] 焦建成,余加林. 血小板计数与新生儿败血症预后关系分析[J]. 重庆医学, 2010,39(15):1970-1972.

[17] MINER C A, FULLMER S, EGGETT D L, et al. Factors affecting the severity of necrotizing enterocolitis [J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2013,26(17):1715-1719.

[18] 黄艳,梁小琴,张敏,等. 新生儿坏死性小肠结肠炎检测指标与预后的相关性分析[J]. 国际儿科学杂志, 2018,45(7):567-571.

[19] 黄艳,梁小琴,张敏,等. 新生儿坏死性小肠结肠炎不良预后危险因素分析[J]. 中华新生儿科杂志, 2018,33(5):368-371.

[20] 高利华,王杨,汪莉. 新生儿坏死性小肠结肠炎手术介入治疗的相关性分析[J]. 西北国防医学杂志, 2018,39(6):382-385.

[21] 余胜华,吕志宝. 血小板活化因子在新生儿坏死性小肠结肠炎发病中的作用[J]. 中华小儿外科杂志, 2017,38(6):475-479.