

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.17.029

新生儿坏死性小肠结肠炎的预防与临床研究进展

刘文莉,尹绪凤 综述,陈少军[△] 审校

湖北医药学院附属国药东风总医院儿童医疗中心新生儿科,湖北十堰 442001

摘 要:新生儿坏死性小肠结肠炎(NEC)是新生儿死亡的重要原因之一,目前其发生机制尚未明确且缺乏有效的防治手段。随着医疗水平发展,NEC 的发病率也随着早产儿救治存活率的提高而逐年上升,故找寻 NEC 的有效防治方法,对于提高新生儿尤其是早产儿的存活率、改善 NEC 患儿的远期预后具有重要意义。该文就目前 NEC 相关的预防及临床应用的研究进展展开综述,以期对 NEC 的临床防治提供一定帮助,并为 NEC 的进一步研究提供更多思路。目前已发现不少预防 NEC 的有益物质,例如促红细胞生成素,谷氨酰胺,维生素 A、D,益生菌,母乳等,但其预防机制及临床应用仍需进一步探讨。未来研究方向可将更具潜力、更易获取以及更具有临床应用可行性的预防措施作为着力点,如应用二甲基草酰甘氨酸、羊水等。

关键词:坏死性小肠结肠炎; 新生儿; 预防; 促红细胞生成素; 谷氨酰胺; 益生菌

中图法分类号:R722.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)17-2607-05

**Research progress on prevention and clinical application of
necrotizing enterocolitis in newborns**

LIU Wenli, YIN Xufeng, CHEN Shaojun[△]

Department of Neonatology, Children's Medical Center Sinopharm Dongfeng General Hospital,
Hubei University of Medicine, Shiyan, Hubei 442001, China

Abstract: Necrotizing enterocolitis (NEC) is one of the important causes of neonatal death, the pathogenesis of NEC is still not unclear and there is a lack of effective prevention and treatment methods in clinic. With the development of medical level, the incidence of NEC has also increased year by year with the improvement of the survival rate of premature infants. Therefore, it is of great significance to find effective prevention and treatment methods for NEC to improve the survival rate of newborns, especially premature infants and improve the long-term prognosis of NEC children. This article reviews the current research progress on the prevention factors related to NEC and its clinical application, with the aim of providing some help for the clinical prevention and treatment of NEC, and inspiring new ideas for further research on NEC. At present, many factors have been found to prevent NEC, such as erythropoietin, Glutamine, vitamin A and D, probiotics, breast milk, etc, but its prevention mechanism and clinical application still need to be further explored. The future research direction can focus on prevention with more potential, easier access and more clinical feasibility, such as Dimethyl oxalylglycine, amniotic fluid, etc.

Key words: necrotizing enterocolitis; newborn; prevention; erythropoietin; glutamine; probiotics

新生儿坏死性小肠结肠炎(NEC)是一种急性坏死性肠道疾病,其主要临床表现包括腹胀、呕吐、便血等。目前 NEC 具体发病机制尚未明确,普遍认为其发生与早产、感染、肠黏膜缺氧缺血、肠道菌群失调、不合理喂养、免疫应答异常等多种因素相关。NEC 主要见于早产儿,其发病率随着早产儿(尤其是极低和超低体重质量儿)救治存活率的提高而逐年上升。根据美国儿童健康与人类发育研究所(NICHD)统计,活产儿 NEC 的发病率为 0.05%~0.50%,占新生儿重症监护病房(NICU)患儿的 2%~5%^[1]。当前 NEC 的治疗手段有限,主要是对症治疗及外科干预(穿孔、坏死时),且术后可能发生继发性肠狭窄、短肠综合征、

小肠失功能等并发症,故预防极为关键。本文将目前国内外对于 NEC 的相关保护因素及临床应用的研究进展进行综述如下。

1 促红细胞生成素(EPO)

EPO 是一种内源性糖蛋白激素,合成场所在胎儿期以肝脏为主,出生后以肾脏为主,其主要效应为提高成熟红细胞水平,增加组织供氧。随着相关机制的深入研究,EPO 在 NEC 防治方面的前景被逐步证实。EPO 具有促进肠道发育、保护肠黏膜屏障、抗自噬、抗凋亡、抗氧化、抑制一氧化氮(NO)生成及免疫保护等生物学效应。2020 年发表的 1 篇 Meta 分析结果显示,低出生体重质量儿或在早产儿生后 8 d 内使用重组

[△] 通信作者, E-mail: 453859451@qq.com。

人促红细胞生成素(rhEPO)可增强胃肠道对病原体的抵抗力,促进肠道发育,降低 NEC 的发生率^[2]。1 项包含 17 篇临床随机对照(RCT)文献的 Meta 分析证实预防性使用 rhEPO 可降低早产儿 NEC 的发病率,该研究还进一步发现在早产儿出生后 72 h 内应用 rhEPO 可能有更大获益,预防性使用并不增加早产儿的死亡及相关并发症的风险,并且给药方式及剂量的差异并不影响 rhEPO 对预防早产儿 NEC 的有效性^[3]。但实际上通过 Meta 分析结果显示,静脉注射 rhEPO 组及肌肉注射 rhEPO 组的早产儿 NEC 发生率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),而皮下注射 rhEPO 组及鼻饲/胃管注入 rhEPO 组的早产儿 NEC 发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),在给药剂量上 rhEPO $>1\,500\text{ IU}/(\text{kg} \cdot \text{w})$ 组的早产儿 NEC 发生率与其他组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)^[3]。故此 Meta 分析^[3]仅通过各亚组组内统计学异质性均不明显便考虑不同给药方式及剂量与 rhEPO 疗效不存在明显交互作用是不合适的。且此结果不能排除由于样本量小而产生的偏倚。所以为了降低早产儿 NEC 发生率,预防性使用 rhEPO 的最佳给药方式及剂量仍需进一步探究。

2 谷氨酰胺(Glu)

Glu 是人体重要的必需氨基酸,作为肠黏膜细胞和淋巴细胞快速增殖的原料,参与构成肠黏膜黏蛋白。Glu 能够调节紧密连接蛋白的表达,并通过减少肠黏膜细胞因子反应和保持肠屏障功能来减轻感染的严重程度,调节肠黏膜屏障功能,还可通过激活 TLRs 信号通路抑制核因子(NF- κ B)、MAPK、PI3K-Akt 等多种信号通路来抑制炎症反应。另外其还具有细胞因子的调节功能,通过抑制 STAT 激活,下调炎症因子白细胞介素(IL)-6 和 IL-8 的表达,调节肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平,以及提高抗炎症因子 IL-10 水平,从而维持肠黏膜稳态、抑制免疫细胞的促炎症反应等。不仅如此,Glu 还可减轻缺血再灌注及相关炎症因子对肠道的损伤。

基于以上相关机制,李正森等^[4]、王琦凡等^[5]在 Glu 对早产儿预防 NEC 方面做了进一步探讨,认为其临床用法应为每次 $0.3\text{ g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,每天 2 次,口服或饲管,直至出院,尽管药物生产厂家不同,但该研究证实了 Glu 对早产儿 NEC 预防的有效性,并且能促使其快速恢复出生体质量,提升患儿喂养耐受率,缩短达到全肠道喂养时间和住院时间。另外 1 项基于 11 项 RCT 的 Meta 分析也支持该结论^[6],但对于 Glu 临床应用的时机、最佳有效剂量及给药方式等问题,仍待进一步研究探讨。

3 维生素 A、D

维生素 A、D 能增强免疫力、维持正常代谢且有助于机体抗感染。已有研究发现,维生素 A、D 缺乏

与 NEC 的发病密切相关^[7-8]。陈一雯等^[9]对 NEC 患儿的 25 羟维生素 D(25-OH-D)水平分析后发现,NEC 患儿 25-OH-D 水平明显降低。杨玲蓉等^[10]的研究进一步指出,产妇和早产儿血清 25-OH-D 水平每增加 1 ng/mL ,新生儿 NEC 的患病风险就分别降低 0.751、0.582 倍,相关机制可能是 NEC 增加了维生素 D 的消耗^[10]。另外,陈一雯等^[9]及惠雷等^[11]发现 NEC 患儿维生素 A 水平也明显降低。惠雷等^[11]的前瞻性研究更指出新生儿维生素 A 水平每增加 0.1 mg/L ,NEC 患病风险降低 0.86 倍,并且维生素 A、D 水平与 NEC 疾病严重程度相关,考虑是因为维生素 A、D 水平降低使抵抗力减弱,从而导致 NEC 患儿炎症进展,病情也随之加重。因此,出生时进行血清 25-OH-D 及维生素 A 水平检测可以在一定程度上预测 NEC 的发病风险,其水平越低,NEC 的发病风险越高,针对 25-OH-D 及维生素 A 水平较低的新生儿应早期做好针对性预防措施。

3.1 维生素 D 孕期母体补充:新生儿维生素 D 是经胎盘供给,胎儿维生素 D 水平由母体孕期维生素 D 水平决定,已有研究证实产妇和早产儿之间血清 25-OH-D 水平呈正相关^[10]。产前 3 个月补充 25-OH-D 可提高早产儿 25-OH-D 水平^[10],且足量补充(每日补充 $\geq 600\text{ U/d}$)更能降低 NEC 的发生率^[10]。早产儿补充:目前暂无明确的关于维生素 D 预防早产儿 NEC 的指导方案。暂且可参照万珍艳等^[12]临床试验中所应用的对照组方案:剂量为 400 U/粒 ;用法为口服,每天 1 粒;疗程为 15 d。

3.2 维生素 A 当前研究仅显示维生素 A 可能是防治 NEC 的有效辅助疗法^[11],暂无相关临床试验给出哺乳期女性或新生儿补充维生素 A 的具体方案,有待进一步研究。

4 益生菌

益生菌是一类定植于人体肠道及生殖系统内的有益微生物,可以通过多种机制来改善未成熟肠道的健康状态,包括增强肠道屏障,竞争性抑制某些潜在的致病菌,下调促炎症基因,上调细胞保护基因,调节细胞免疫。

目前,普遍认为肠道菌群失衡是 NEC 发病的重要因素。在 NEC 的临床前模型中,发现补充益生菌可使 NEC 的发病率降低近 50%^[13],部分临床研究也证实补充益生菌可有效防止 NEC 的发生,且对极低出生体质量患儿预防性使用益生菌,其免疫功能和胃肠功能也得到了明显改善^[14]。尽管一些专业协会(美国胃肠学会、欧洲儿科胃肠病学学会、肝病学和营养学学会等)对早产儿使用益生菌的指导方案略有不同^[15],但仍可依据 NEC 协会在 2021 年 8 月发表的益生菌相关声明,并结合早产儿早期肠道微生物的组成,以及不同益生菌的作用特点,选择相应益生菌来

预防 NEC 的发生。

4.1 双歧杆菌三联活菌 目前关于此菌讨论较多,大量临床研究发现,尽管生产厂家、规格、服用方式及剂量、疗程有所不同,但都证实其具有预防早产儿 NEC 的作用,能增加早产儿肠道菌群稳定性,改善患者肠道屏障功能、增强免疫力,降低早产儿 NEC 的发生率和病死率^[16]。李翠莲^[17]的研究表明双歧杆菌四联活菌片降低早产儿 NEC 的发生率和病死率的疗效优于双歧杆菌单药。其可能与双歧杆菌能抑制病原菌生长、抗炎、改善肠道通透性、增强肠道屏障功能等机制有关。但 NEC 亚型众多,对于不同亚型中双歧杆菌的作用机制及效果差异仍需进一步研究。另外,关于双歧杆菌联合应用方案研究发现,双歧杆菌联合 Glu 或西咪替丁治疗在显效率、有效率、总有效率等方面均优于单用双歧杆菌,且安全性能良好,有较好的临床应用价值^[18]。

4.2 布拉氏酵母菌 布拉氏酵母菌是治疗肠道疾病的优选菌,其可常温保存并具有天然的抗菌药物耐药性。廖继研等^[19]的随机对照试验发现,布拉氏酵母菌的应用可降低 NEC 的发生率,且有助于缩短早产儿完全肠内营养时间。王阳^[20]的动物实验同样支持这一观点,其作用机制可能与布拉氏酵母菌能够提高肠道中短链脂肪酸(SCFAs)水平,抑制相关炎症反应有关。但其在预防 NEC 的最佳应用时机及剂量上仍不明确。

4.3 罗伊氏乳杆菌 目前对罗伊氏乳杆菌能否降低 NEC 的发病率存在不同观点。谭学蓉等^[21]的病例对照研究结果显示,罗伊氏乳杆菌可改善早产儿早期喂养耐受情况,调节其免疫功能及肠道菌群,促进其生长发育,有利于降低 NEC 等医院感染风险。而李春祺^[22]在回顾性研究中发现,对于极低出生体质量儿,补充罗伊氏乳杆菌可以减少喂养不耐受的发生情况,但喂养不耐受和 NEC 并无明显关联。

4.4 复方嗜乳杆菌 目前仅有动物实验研究发现复方嗜乳杆菌能减少细胞凋亡,促进肠上皮细胞增殖,可能有助于降低新生大鼠 NEC 的发病风险及严重程度^[23]。

4.5 脆弱拟杆菌 范宏英^[24]的动物实验表明,脆弱拟杆菌 ZY-312 能通过调节肠道菌群、修复肠屏障、抑制炎症小体 NLPR3 的活化减少细胞程序性死亡及焦亡和凋亡,调控 NEC 的发生、发展。该理论基础可能为防治细菌性 NEC 提供新的方向。

5 母 乳

相对于其他喂养方式(配方奶、母乳和配方奶混合喂养等),母乳喂养在 NEC 预防上具有无可替代的优势。即使单独添加母乳中的有益成分,配方奶对 NEC 患儿的保护作用也不尽如人意。有研究指出,免疫球蛋白在母乳中可以改善 NEC,而在配方奶中对

NEC 并无益处^[25]。纯母乳喂养可明显降低 NEC 及其并发症的发病率,且该效应与喂养时长紧密关联,母乳喂养时间<50%的早产儿 NEC 发病率与>50%的早产儿相比提高近 3 倍^[26]。故首选亲生母亲母乳喂养,若无法喂养或母乳量不足,可以使用捐赠母乳,且目前已有研究发现捐赠母乳即使在巴氏杀菌法后,其价值依然比配方奶更高^[27]。

5.1 人乳低聚糖(MHOs) MHOs 是存在于人乳中以游离、非共轭形式存在的复合糖。MHOs 能增加双歧杆菌的生长和活性以调节肠道菌群,并可通过减少丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)p38 达到保护肠上皮细胞的效应,进而可能降低 NEC 发病率。另外,二唾液酸乳糖 N-四糖(DSLNT)是 MHOs 中的一种重要物质,研究指出,较低的 DSLNT 水平可以预测 NEC,其灵敏度和特异度均达到 0.9^[28],DSLNT 可能成为临床早期预测 NEC 的有力指标。

5.2 生长因子 生长因子是一种能与特异性质膜受体结合的蛋白质,其中的表皮生长因子(EGF)可以激活表皮生长因子受体(EGFR),对肠道具有重要保护作用。YU^[29]证实,早产儿补充 EGF 可以降低 NEC 的发生率并减轻其严重程度。另外,当 EGF<8 pg/L 时对 NEC 有预测意义^[30]。研究发现,肠内给予肝素结合表皮生长因子(HB-EGF)可改善肠道微环境,减少胎儿上皮细胞的凋亡,保护肠道屏障功能,且 NEC 患儿外周血 HB-EGF 水平明显降低^[31],但其能否成为 NEC 预测因子尚缺乏大样本研究加以验证。

5.3 乳铁蛋白(Lf) Lf 是关键免疫营养素,它具有促进胃肠黏膜的免疫稳态,减少肠道损伤并促进肠道修复,抑制有害细菌生长等作用。有研究发现,Lf 可以和益生菌联用来降低 NEC 的发病率,其不仅可以加入母乳及配方奶中,还可以通过提高母亲 Lf 的摄入量来起到相同作用^[32]。但其在减少 NEC 发生的具体作用机制及临床应用上仍需进一步的研究。

5.4 免疫球蛋白 A(IgA) IgA 是一种可通过母乳直接进入新生儿体内的抗体。研究发现,母乳中 IgA 可改变人体肠道菌群定植从而降低 NEC 的发病率^[33],但其作用是否易受体内外相关因素干扰仍需探讨。另有动物实验指出,不能产生 IgA 的母鼠喂养及用配方奶喂养与正常母鼠喂养相比,幼鼠 NEC 发病率升高,进一步证实了母乳中的 IgA 是 NEC 的影响因素,但肠道中合适的 IgA 范围,以及如何提高和维持其作用仍不明确^[34]。

5.5 母乳外泌体 外泌体是乳汁中高水平的细胞外囊泡。人乳来源的外泌体不仅能抑制炎症反应(包括抑制脂多糖诱导的炎症反应等)、介导抗氧化应激(Wnt-β Catenin 信号通路),还可促进杯状细胞产生黏液等途径来降低 NEC 的发生率。但目前对外泌体领域的相关研究较少,对其具体有益成分、安全性及

更明确的作用机制亟待进一步试验验证。

6 羊 水

羊水中含有类似母乳的成分,如 EGF、肝细胞生长因子、转化生长因子 β 等,故在胎儿时期羊水就具有促进肠形态发育、分化及功能完善的作用,且羊水的来源丰富,存在多种具有分化潜能的干细胞^[35]。有研究发现,早期给予羊水喂养可以降低 NEC 的发病率^[35],但结论来自动物实验且样本量较小。尽管目前对羊水喂养的安全性、有效性,羊水收集及处理方式,以及具体喂养方案等问题均有待进一步研究,但根据羊水的组成成分结合其作用机制的理论基础,以及羊水治疗方法的多样性、干细胞技术的迅速发展,用羊水防治 NEC 具有广阔的研究及应用前景。

7 脐带延迟结扎(DCC)

导致肠道缺血、缺氧及再灌注损伤的原因,如贫血、与喂养相关的血流改变、输血相关和血管功能不全等,是发生 NEC 的重要危险因素。研究显示,DCC 能降低早产儿 NEC 的发病率,相关机制其一是 DDC 能增加早产儿血容量,从而避免心输出量波动、增加额外的肺通气时间,减少肠黏膜缺血缺氧性损伤;其二为 DDC 降低了早产儿贫血的发生率及输血次数^[36]。但 DDC 目前尚无明确定义,它的时间范围为 30 s 至 5 min,直到脐带停止搏动,但美国心脏协会国际复苏联络委员会(AHA)和美国儿科学会(AAP)建议足月儿和早产儿 DCC 的时间为 30~60 s。

8 粪便移植(FMT)

肠道微生物失调是 NEC 发生、发展过程中的高风险因素。FMT 可调节肠道菌群结构使之重新达到平衡,减轻 NEC 所致的全身炎症反应,修复肠黏膜屏障等,能在一定程度上防治 NEC。其可能与 FMT 后调节 Th1/Th2 平衡,下调炎症因子表达,介导 Th2 免疫修复有关。在战晶玉等^[37]及田亚丽等^[38]的动物实验中已证实经 FMT 干预后的新生小鼠存活率更高,且 NEC 的发病率及严重程度更低,这意味着 FMT 可能成为 1 项有效的 NEC 预防措施。尽管 FMT 在临床中应用广泛,但在早产儿 NEC 中的应用研究报告仍较少,且相关研究存在局限性,如战晶玉等^[37]的实验中使用的大鼠均足月,田亚丽等^[38]使用的小鼠为新生后 3 日龄,并未提及是否为足月鼠,而足月儿与早产儿的生理特点并不相符,所以当前仍欠缺 FMT 防治早产儿 NEC 相关的高质量研究。

9 小结与展望

综上所述,尽管在 NEC 的预防上仍有许多疑难亟待解决,尤其是各种可能保护因素的具体作用机制,但目前已有部分预防因子在临床实际应用上颇具雏形,如益生菌、母乳等的应用时机、剂量、时长等已有共识。另外,也有不少新的方法在预防 NEC 方面有相关理论基础及动物实验。当前面临的问题与挑

战:(1)一些预防 NEC 的方法在其安全性、有效程度、应用的时机、最佳有效剂量及给药方式、时长等方面仍缺乏强有力的循证医学支撑,需更多大样本、多中心的高质量临床试验;(2)一些物质在理论上存在降低 NEC 发生率的可能,例如抗氧化肽 APTBP、二甲基草酰甘氨酸(DMOG)等,但是否具有临床意义仍缺乏相关试验。

由于早产儿和足月儿在生理特点上有所区别,早产儿肠道发育不成熟,更易发生 NEC,此后的研究可进一步细化,将不同成熟程度的新生儿进行阶段分组来探讨。另外,未来研究方向可集中于更具潜力、更易获取,以及更具有临床应用可行性的预防措施,如应用 DMOG、羊水等。

参考文献

[1] ZHANG L. Safety and feasibility of using Cell-Enriched human milk in the treatment of early necrotizing enterocolitis[J]. Breastfeed Med, 2022, 17(4): 326-330.

[2] OHLSSON A, AHER S M. Early erythropoiesis-stimulating agents in preterm or low birth weight infants[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2020, 2(2): CD004863.

[3] 黄浩丰. 预防性使用 rhEPO 对降低早产儿坏死性小肠结肠炎发病率的 Meta 分析[D]. 汕头: 汕头大学, 2022.

[4] 李正森, 车伟坤, 梁晶, 等. 谷氨酰胺对早产儿坏死性小肠结肠炎的预防效果观察[J]. 中国医药科学, 2019, 9(8): 58-60.

[5] 王琦凡, 梁世山, 庄婉珠. 谷氨酰胺预防早产儿坏死性小肠结肠炎的效果[J]. 中外医学研究, 2019, 17(36): 38-40.

[6] 李丹丽. 肠内给予谷氨酰胺预防早产儿坏死性小肠结肠炎的 Meta 分析[D]. 汕头: 汕头大学, 2021.

[7] 周俊明, 李敏利, 孙博, 等. 基于肠道菌群探讨维生素 A 缺乏对小鼠肠道屏障及炎症水平的影响[J]. 医学研究生学报, 2021, 34(1): 20-25.

[8] 陈丹, 李玥, 孙翰, 等. 炎症性肠病患者维生素 D 水平与肠道菌群的相关性[J]. 中国医学科学院学报, 2020, 42(6): 740-748.

[9] 陈一变, 陈文晶. 新生儿坏死性小肠结肠炎患者血清 S100A12、SIRT1 及维生素 A、D 水平与病情的相关性[J]. 现代实用医学, 2022, 34(5): 604-606.

[10] 杨玲蓉, 李桦, 张彤, 等. 维生素 D 缺乏与早产儿坏死性小肠结肠炎的相关性[J]. 中国当代儿科杂志, 2018, 20(3): 178-183.

[11] 惠雷, 张金萍, 国志, 等. 新生儿坏死性小肠结肠炎患儿血清维生素 A 水平与发生 NEC 的风险性[J]. 中国生育健康杂志, 2021, 32(3): 272-275.

[12] 万珍艳, 张山丹, 庄桂英. 维生素 D 对早产儿坏死性小肠结肠炎的预防作用及对血清 hs-CRP、CysC 水平的影响[J/CD]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2020, 4(12): 34-36.

[13] ATHALYE-JAPE G, RAO S, PATOLE S. Effects of probiotics on experimental necrotizing enterocolitis: a

- systematic review and meta-analysis[J]. *Pediatr Res*, 2018,83(1/1):16-22.
- [14] 史恪勤. 预防性益生菌干预对极低出生体质量儿发生坏死性小肠结肠炎风险的作用[J]. *现代诊断与治疗*, 2018, 29(18):2916-2918.
- [15] VAN DEN AKKER C H P, VAN GOUDOEVEER J B, SHAMIR R. Probiotics and preterm infants: a position paper by the European society for paediatric gastroenterology hepatology and nutrition committee on nutrition and the European society for paediatric gastroenterology hepatology and nutrition working group for probiotics and prebiotics[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2020, 70(5):664-680.
- [16] 李兵飞, 丁青, 武肖静, 等. 口服微生态制剂对早产低体质量新生儿坏死性小肠结肠炎的预防效果[J]. *中国微生态学杂志*, 2023, 35(5):554-557.
- [17] 李翠莲. 两种益生菌制剂预防早产儿坏死性小肠结肠炎的效果比较[J]. *儿科药学杂志*, 2019, 25(6):29-32.
- [18] 陈海燕, 朱晶波, 袁伯稳. 西咪替丁联合双歧杆菌对新生儿坏死性小肠结肠炎炎症因子及胃肠功能的影响[J]. *中国临床医生杂志*, 2017, 45(2):105-107.
- [19] 廖继研, 李木兰, 张桂花. 布拉酵母菌预防早产儿坏死性小肠结肠炎的疗效观察[J]. *现代诊断与治疗*, 2018, 29(22):3682-3683.
- [20] 王阳. 布拉氏酵母菌通过抑制 TLR-4/NF- κ B 炎症信号通路预防新生鼠坏死性小肠结肠炎[J]. *中国临床研究*, 2019, 21(8):1009-1014.
- [21] 谭学蓉, 张莉, 徐兰, 等. 罗伊氏乳杆菌治疗早产儿喂养不耐受及预防医院感染的效果[J]. *中华医院感染学杂志*, 2022, 32(4):595-599.
- [22] 李春祺. 补充罗伊氏乳杆菌 DSM 17938 对极低出生体质量儿喂养耐受性及感染的影响[D]. 沈阳:中国医科大学, 2022.
- [23] 远孟梦. 微生态制剂对坏死性小肠结肠炎大鼠肠上皮细胞凋亡和增殖的影响[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2020, 15(3):227-230.
- [24] 范宏英. 脆弱拟杆菌抑制阪崎克罗诺杆菌致坏死性小肠结肠炎效果评价及机制研究[D]. 广州:南方医科大学, 2019.
- [25] GOPALAKRISHNA K P, MACADANGDANG B R, RO-GERS M B. Maternal IgA protects against the development of necrotizing enterocolitis in preterm infants[J]. *Nat Med*, 2019, 25(7):1110-1115.
- [26] CHOWNING R, RADMACHER P, LEWIS S. A retrospective analysis of the effect of human milk on prevention of necrotizing enterocolitis and postnatal growth[J]. *J Perinatol*, 2016, 36(3):221-224.
- [27] QUIGLEY M, EMBLETON N D, MCGUIRE W. Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 7(7):CD002971.
- [28] MASI A C, EMBLETON N D, LAMB C A, et al. Human milk oligosaccharide DSLNT and gut microbiome in preterm infants predicts necrotising enterocolitis[J]. *Gut*, 2021, 70(12):2273-2282.
- [29] YU F. Is donated breast milk better than formula for feeding very low birth weight infants? A systematic review and Meta-analysis[J]. *Worldviews Evid Based Nurs*, 2019, 16(6):485-494.
- [30] AHMED H M, KAMEL N M. The relation between serum levels of epidermal growth factor and necrotizing enterocolitis in preterm neonates[J]. *Korean J Pediatr*, 2019, 62(8):307-311.
- [31] YORK D J, SMAZAL A L, ROBINSON D T, et al. Human milk growth factors and their role in NEC prevention: a narrative review[J]. *Nutrients*, 2021, 13(11):3751.
- [32] OCHOA T J, MENDOZA K, CARCAMO C, et al. Is mother's own milk lactoferrin intake associated with reduced neonatal sepsis, necrotizing enterocolitis, and death? [J]. *Neonatology*, 2020, 117(2):167-174.
- [33] OHLSSON A, LACY J B. Intravenous immunoglobulin for preventing infection in preterm and/or low birth weight infants[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 1(1):CD000361.
- [34] DUNNE-CASTAGNA V P, TAFT D H. Mother's touch: milk IgA and protection from necrotizing enterocolitis[J]. *Cell Host Microbe*, 2019, 26(2):147-148.
- [35] MCCULLOH C J, OLSON J K, WANG Y J, et al. Treatment of experimental necrotizing enterocolitis with stem cell-derived exosomes[J]. *J Pediatr Surg*, 2018, 53(6):1215-1220.
- [36] RABE H, GYTE G M, DÍAZ-ROSSELLO J L, et al. Effect of timing of umbilical cord clamping and other strategies to influence placental transfusion at preterm birth on maternal and infant outcomes[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 9(9):CD003248.
- [37] 战晶玉, 袁星星, 王炳予, 等. 连草泻痢胶囊对溃疡性结肠炎小鼠模型肠黏膜炎症因子及 TLR4/PI3K/Akt/mTOR 信号通路的影响[J]. *海南医学院学报*, 2021, 27(24):1872-1877.
- [38] 田亚丽, 王芳, 田东惠, 等. 粪菌移植对坏死性小肠结肠炎新生小鼠肠道菌 Th1/Th2 细胞因子表达的影响[J]. *中国免疫学杂志*, 2022, 38(2):149-153.

(收稿日期:2023-12-16 修回日期:2024-03-28)