

综述

粪钙卫蛋白与儿童肠道发育及疾病相关性的研究进展

李锋 综述 盛晓阳 审校

(上海交通大学医学院附属新华医院儿童与青少年保健科 /
上海市儿科医学研究所 / 教育部环境与儿童健康重点实验室, 上海 200092)

[摘要] 钙卫蛋白是S100蛋白家族中的一种钙、锌结合蛋白,由中性粒细胞表达具有重要的细胞外功能。该文综述了粪钙卫蛋白与儿童肠道发育的相关性及影响因素,以及粪钙卫蛋白在儿童肠道病理状态下如坏死性小肠结肠炎、炎症性肠病、肠道感染、乳糜泻、过敏等疾病的诊断、随访、复发的评估及治疗的反应程度上的应用进展。进一步的研究还需要深入了解粪钙卫蛋白在儿科生理及病理过程中的实际作用。

[中国当代儿科杂志, 2014, 16(10): 1064-1069]

[关键词] 钙卫蛋白; 肠道疾病; 儿童

Research advances in the role of fecal calprotectin in intestinal development and diseases among children

LI Feng, SHENG Xiao-Yang. Department of Child and Adolescent Healthcare, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai Institute for Pediatric Research, MOE-Shanghai Key Laboratory of Children's Environmental Health, Shanghai 200092, China (Email: shengxiaoyangcn@aliyun.com)

Abstract: Calprotectin is a calcium- and zinc-binding protein of the S100 family expressed mainly by neutrophils with important extracellular activity. This paper reviews current findings concerning the relationship between faecal calprotectin and intestinal development among children, influencing factors of fecal calprotectin and the implication of faecal calprotectin in the diagnosis, follow-up, assessment of relapses, and response to treatment in pediatric intestinal diseases, such as necrotizing enterocolitis, inflammatory bowel disease, intestinal infection, celiac disease and allergy. Further studies are required to provide insights into the actual role of calprotectin in physiological and pathological processes in pediatrics.

[Chin J Contemp Pediatr, 2014, 16(10): 1064-1069]

Key words: Calprotectin; Intestinal disease; Child

钙卫蛋白(calprotectin)最早由Fagerhol于1980年从中性粒细胞中分离发现,是一种杂合性的钙结合蛋白,属于S-100族,分子量为36.5 kDa,由两条重链MRP14(8-kDa, S100A8/L1L/p8/CP-10和14-kDa, S100A9/L1H/p14)和一条轻链MRP8非共价结合形成的异二聚体,每条链可结合两个钙离子,具有螯合锌的能力而具有抗热性,在钙离子存在的情况下还具有抗蛋白酶活性。此外,钙卫蛋白还具有参与细胞信号传导、维持细胞骨架、诱导细胞凋亡、抑制微生物(如

细菌、真菌)活性及其增殖、免疫调节、抑制基质金属酶活性等生物学功能^[1]。

钙卫蛋白广泛分布于人体细胞、血浆、尿液、粪便、脑脊液、唾液、滑膜液以及结肠等组织及体液中,是构成中性粒细胞、巨噬细胞的主要蛋白质。钙卫蛋白是一种有效的中性粒细胞趋化因子,血浆、粪便中的钙卫蛋白含量均与中性粒细胞数量呈正相关^[2]。体内发生炎症反应时,血浆钙卫蛋白水平升高,甚至达到正常的5~40倍。然而,由于健康成年男性的血浆钙卫蛋白水平明显高于

[收稿日期] 2014-02-26; **[接受日期]** 2014-04-17

[基金项目] 上海市儿科学重点学科(T0204)、上海市医学重点学科(05 III 002)资助项目;上海市科学技术委员会浦江人才计划(08PJ14082);国家自然科学基金(81172686, 81302446)。

[作者简介] 李锋,男,博士研究生,主治医师。

女性,存在明显的性别差异,并受到体内各系统炎症的影响,因而不能特异地反映肠道炎症^[2]。与此不同的是,当肠道内炎症发生时,中性粒细胞穿过肠壁进入肠腔,导致粪钙卫蛋白(faecal calprotectin, FC)水平升高。FC水平可达到血浆水平的6倍左右,且无性别差异^[2-3];并且与111标记的中性粒细胞排出量呈正相关^[2],因此FC能更特异、敏感地反映肠道炎症。

大量研究发现,FC是一个筛查、诊断和监测肠道炎症的敏感而非侵袭性的指标^[4],尤其适用于血液采集困难的儿童。FC的理化性质稳定,用普通收集盒留取粪便后在常温下可保存1周,或者-20℃冷冻储存长达6个月,其生物活性不改变;此外,随机采集<5g的粪便样本显示的钙卫蛋白浓度与收集24h粪便样本均质化后检测的钙卫蛋白浓度相同,表明钙卫蛋白均匀地分散在整个粪便中^[4],这些特性均有利于样本的收集和检测。FC检测最先采用酶联免疫法(ELISA);2000年经改良后,其检测所需样本量仅为50~100mg,并具有检测灵敏性高、快速、简便,可重复性高等特点^[5]。目前大多数研究采用PhiCaTest(Eurospital)或Calprest(Nycomed)试剂盒或Bühlmann公司生产的试剂盒,其提供的正常参考值为成人以及4~17岁儿童青少年的FC水平正常上限为50μg/g,无性别差异^[3,5-7]。然而,儿童,尤其是新生儿及婴幼儿的FC水平明显高于成人,目前还未有比较统一的FC水平正常上限。本文就FC与婴幼儿肠道发育及相关疾病的研究进展做一综述。

1 儿童FC与肠道发育相关性影响因素

儿童期FC水平增高,尤其是新生儿及婴幼儿FC水平增高,反映其肠道中的中性粒细胞数量增加,这可能是由于婴幼儿肠道上皮细胞紧密连接和其他免疫因素发育不成熟而使肠道通透性增高,导致迁移至肠腔的中性粒细胞或者巨噬细胞增加所致^[8-9]。在出生后的前几周内开始出现的肠道菌群定植,以及由肠道菌群产生的趋化物质,如甲酰甲硫亮氨酸苯丙氨酸(formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine, FMLP),可能刺激中性粒细胞跨内膜上皮细胞而迁移至肠腔内,导致FC水平增加^[9]。此外,在婴幼儿特定生理时期FC水平增高也可能

是作为肠道相关淋巴组织(gut-associated lymphoid tissue, GALT)正常发育的一部分^[10]。随着年龄增长,肠道黏膜逐渐发育成熟,婴幼儿的FC水平逐步下降^[9,11-12]。因此一些决定肠道发育的因素也就影响着婴幼儿的FC水平,如年龄、分娩方式、喂养方式、疾病等。

1.1 年龄

年龄是影响婴幼儿FC水平的一个重要因素,<1岁婴儿,尤其是3个月内婴儿的FC水平较高,且表现出较大的个体差异。研究发现,新生儿出生3d内排出的胎粪的FC就处于高水平^[13]。2003年Laforgia等^[14]最先报道胎粪FC水平,平均为 $145.2 \pm 78.5 \mu\text{g/g}$,明显高于成人水平,并与新生儿出生体重、出生胎龄、5分钟Apgar评分相关,而与性别、分娩方式、母亲状况无关。在另两项早产/极低出生体重儿的研究中,无任何胃肠道异常表现的早产/极低出生体重儿的胎粪FC水平平均数及中位数分别为 $178.1 \mu\text{g/g}$ ^[13]、 $332 (12 \sim 9386) \mu\text{g/g}$ ^[15]。新生儿期的FC继续处于高水平,大多数研究均报道新生儿期的FC的平均水平或中位数在150~250μg/g之间^[16-18]。1~3个月婴儿的FC仍持续处于高水平,维持在200~300μg/g^[9-10,14,19-20];3个月以后至1岁的婴儿FC水平逐渐下降,维持在100μg/g左右^[21-23];1岁后继续下降,4岁以上则与成人基本一致^[22]。本课题组调查我国上海市婴幼儿FC水平发现,6月龄时中位数为139.5(26.2~1257.6)μg/g,9月龄为110.4(10.0~2777.7)μg/g,12月龄为116.5(10.0~2058.0)μg/g,18月龄为104.2(6.0~937.5)μg/g^[24],均高于健康成人的正常水平,且随着年龄增长FC水平有降低趋势。目前有关正常婴幼儿FC水平的研究均属于横断面研究,或局限于某一年龄段的短期随访,尚缺乏对婴幼儿FC水平的长期纵向随访研究。由于各项研究中研究对象的年龄不一致,FC随年龄变化明显、个体变异大,且研究较少以及研究数据表达不一致,目前还不能对婴幼儿FC水平进行Meta分析。

1.2 早产/低出生体重

由于消化系统生理和神经内分泌调节机能不成熟,早产/低出生体重儿与足月儿相比,其胃肠道结构、功能,肠道免疫屏障和菌群尚不完善,更易出现喂养不耐受、新生儿坏死性小肠结肠炎

(NEC)等相关疾病,因此早产/低出生体重儿的FC水平变化引起人们的关注。但研究发现,虽然早产/低出生体重儿的肠道黏膜渗透性明显升高^[25],但其FC水平与足月儿相比并无明显差异^[8,11,16]。关于早产/低出生体重儿FC水平的变化,文献报道也不一致,但其与足月儿一样,呈现出随年龄逐渐下降的趋势^[11,15-16,26-29]。有少数研究报道,早产/低出生体重儿的FC水平与肠内喂养量、产后日龄、出生胎龄成正比,与体重增加成反比^[11]。

1.3 母亲及出生前因素

由于母亲分娩前应用抗生素影响其胎儿出生后肠道菌群的建立,不同的分娩方式也影响新生儿肠道菌群的建立,因此母亲及出生前因素对新生儿及婴儿的FC水平也有一定的影响。

研究证实,母亲分娩前应用抗生素的早产儿,其胎便FC水平明显低于未用抗生素治疗者,同时发现粪便中葡萄球菌及杆菌数量与FC水平呈正相关^[16]。有关不同分娩方式对FC究竟产生怎样的影响仍未达成一致的意见。

研究显示,阴道分娩新生儿的胎粪FC水平均为144.7 μg/g,低于剖宫产新生儿为162.3 μg/g,但差异无统计学意义^[14]。早产/低出生体重儿胎粪FC水平与分娩方式无关,但多元回归显示0~8周的剖宫产早产/低出生体重儿的FC水平较高^[15]。

1.4 早期喂养

不同的早期喂养方式影响新生儿肠道菌群建立、肠道通透性等,因此早期喂养对新生儿、婴儿FC水平应该有一定程度的影响。但目前对不同早期喂养方式如何影响早产儿及足月儿FC水平仍存在着争议。大多数研究发现,纯母乳喂养新生儿及婴儿的FC水平高于配方奶喂养或混合喂养的婴儿^[10,21]。其原因可能是由于母乳能促进婴儿胃肠黏膜的生长,能减少肠道的通透性;母乳喂养婴儿产生的益生菌(双歧杆菌和乳酸杆菌)刺激肠道相关淋巴组织正常的发育(导致钙卫蛋白分泌增加)、IgA的合成与分泌及平衡辅助T细胞的应答,成为出生后免疫系统成熟的主要外来驱动因素;而且母乳本身能够通过细胞因子、激素及其他免疫刺激因子及生长因子(如胃促生长素、瘦素、胰岛素样生长因子、表皮生长因子、粒细胞集落

刺激因子)调节肠道免疫系统的发育,促进肠道黏膜的发育从而影响着FC水平^[10,30];另外FC水平升高可能通过其杀菌及抑菌作用而对肠道黏膜产生保护,也有利于调节母乳喂养婴儿的肠道菌群^[10,21]。关于不同喂养方式对FC影响的具体机制还需进一步的深入研究。与此同时,在对早期喂养的研究中也发现,肠内喂养耐受差的新生儿或婴儿,其FC水平异常升高,有研究者提出可以检测FC水平预测肠内喂养不耐受^[11]。

1.5 其他因素

研究显示,其他一些因素,如口服益生菌也影响婴儿的FC水平^[31]。婴幼儿时期的一些特定的疾病,如特异性皮炎、牛奶蛋白过敏、胃食管反流等也会影响到婴幼儿的FC水平^[32]。

2 FC与肠道疾病相关研究

2.1 NEC

NEC确切的病因还并不完全清楚,目前多认为是由早产、感染及其炎症反应、缺氧缺血、喂养不当等多种因素综合作用而引起。NEC是新生儿期最常见的肠道急症,活产婴中发病率约为1%,早产/极低体重儿发病率达7%。NEC新生儿FC水平异常增高^[28,33-34],且随着疾病进展FC水平持续增加,FC水平与NEC严重程度相关,而在治疗后伴随着病情缓解,FC水平也逐渐下降^[1]。因此有研究者提出FC可作为NEC诊断、随访的有用的生物标记物^[1,28]。

然而,由于健康足月儿和早产儿的FC水平高,且存在很大的个体差异^[8,16-17]。故FC鉴别诊断NEC及非NEC新生儿临界值难以确定。不同的研究者在不同的研究中提出了不同的临界值,也有着各自不同的灵敏度和特异度,见表1。但同样由于研究对象的差异,数据不足等原因,难以进一步进行Meta分析。

此外,也有一些研究者认为,FC并不能在早期帮助诊断NEC,而只能在疾病后期帮助确定诊断^[36]。对于FC在NEC诊断及治疗过程的作用仍需要前瞻性研究作进一步的探讨。

表 1 FC 诊断新生儿 NEC 的研究

文献	发表年限	NEC 例数	FC 水平 ($\mu\text{g/g}$)	FC 临界值 ($\mu\text{g/g}$)	敏感度 (%)	特异度 (%)
Aydemir 等 ^[33]	2012	25	1 282(241~3 337)	792	76	92
Zoppelli 等 ^[13]	2012	19	312	110	89	87
Reisinger 等 ^[35]	2012	16	402(108~847.6)	286	81	79
Thuijls 等 ^[34]	2010	14	589(146~847)	286	93	86
Josefsson 等 ^[15]	2007	4	685~2 2513	建议 >2 000	—	—

2.2 炎症性肠病

炎症性肠病 (inflammatory bowel disease) 是指原因不明的一组非特异性慢性胃肠道炎症性疾病, 包括溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis)、克罗恩病 (Crohn's disease) 和未定型结肠炎 (indeterminate colitis)。FC 检测在炎症性肠病患儿中应用最为广泛, 不仅为诊断提供依据, 同时也可评价疾病严重程度, 评价药物疗效以及监测疾病是否复发。有关 FC 在儿童炎症性肠病诊断、治疗及对复发预测等方面的作用, 近期已有多篇综述^[37-39]。

虽然 FC 在评估炎症性肠病中是一种价廉、简便、特异及敏感的检测方法, 在炎症性肠病诊断、随访、复发的评估、治疗反应中也起着重要的作用, 但是 FC 不能作为器质性病变的标记物, 只能作为肠道炎症的标记物而被用作一种补充的检测方法。目前需要更多的研究来证明 FC 在诊断和治疗炎症性肠病中的作用。

2.3 肠道感染

FC 也被用于帮助鉴别肠道感染性腹泻的严重程度、鉴别细菌性或者病毒性肠炎及鉴别重度持续性腹泻的致病因素^[12,40-41]。

研究发现, FC 与腹泻严重程度相关^[40], 中重度腹泻患儿的 FC 水平较轻度腹泻患儿明显升高, FC 水平随着疾病的严重程度而增加。

在不同病原体所致的腹泻中, 沙门菌、弯曲杆菌感染患儿的 FC 水平明显高于轮状病毒、诺沃克类病毒或腺病毒感染患儿^[40]。总体上, 病毒感染所致腹泻患儿的 FC 水平略有增高, 而细菌感染腹泻患儿的 FC 水平则是明显升高, 因而研究者提议, 可以通过检测 FC 水平而鉴别细菌性或病毒性腹泻。

在鉴别重度持续性腹泻患儿的致病因素时, 自身免疫性肠病及炎症性结肠炎患儿的 FC 水平异常升高, 远高于原发性肠上皮病变引起腹泻的患儿; 有研究者认为, 在鉴别原发性肠上皮病变和

免疫-炎症性病变导致的严重腹泻中, FC 的敏感度、特异度、阴性预测值均可达到 100%^[41]。

2.4 乳糜泻

乳糜泻是一种具有遗传性的发生于小肠的自身免疫性疾病, 是由遗传和环境相互作用引起的, 这种自身免疫性疾病可导致小肠黏膜损伤, 引起肠黏膜炎症发生及肠道通透性增加, 导致 FC 水平增加^[42-43]。研究证实, 乳糜泻患儿 FC 水平增高, 且 FC 水平与其组织病理学的严重程度相关, 而经过无麸质饮食治疗后, 患儿的 FC 水平明显下降^[43]。因此, 检测 FC 水平有助于从功能性胃肠功能紊乱疾病中鉴别乳糜泻。但乳糜泻疾病患儿 FC 水平升高的机制、具体的作用还需进一步研究。

2.5 过敏及其他

FC 也被逐步应用在其他胃肠道疾病中, 如食物过敏、胃食管反流、肠息肉病、活动性隐窝炎、功能性便秘、功能性腹痛、肠易激综合征、喂养不耐受等。研究发现, 食物过敏儿童的 FC 是非过敏儿童的 2 倍^[44]; 牛奶蛋白过敏婴儿经深度水解配方奶喂养 1 个月后, 随着胃肠道症状改善及消失, FC 水平也显著下降^[23]。此外, 研究显示胃食管反流、肠息肉病、活动性隐窝炎、过敏性结肠炎患儿的 FC 水平也明显升高, 而在经过饮食调整等治疗后, FC 水平降至正常^[45]。

3 结语

总之, FC 是急性和慢性肠道炎症的一种重要的炎症介质, 其在儿科胃肠道疾病中的作用正逐步受到重视。FC 检测相对于其他评估胃肠道疾病的方法有较高的敏感性及特异性, 但到目前为止 FC 只是作为一种补充性的检测。尽管 FC 有很多可能的生物功能, 但其在儿科肠道疾病中的生物作用机制仍然不清楚。婴幼儿 FC 水平的正常值及其影响因素也有待进一步确认。因此需要更多的

前瞻性研究,进一步阐明FC在儿科各种生理或病理状态下的临床意义。

[参 考 文 献]

- [1] Vaos G, Kostakis ID, Zavras N, et al. The role of calprotectin in pediatric disease[J]. *Biomed Res Int*, 2013, 2013: 542363.
- [2] Roseth AG, Schmidt PN, Fagerhol MK. Correlation between faecal excretion of indium-111-labelled granulocytes and calprotectin, a granulocyte marker protein, in patients with inflammatory bowel disease[J]. *Scand J Gastroenterol*, 1999, 34(1): 50-54.
- [3] Fagerberg UL, Loof L, Merzoug RD, et al. Fecal calprotectin levels in healthy children studied with an improved assay[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2003, 37(4): 468-472.
- [4] Turkay C, Kasapoglu B. Noninvasive methods in evaluation of inflammatory bowel disease: where do we stand now? An update[J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2010, 65(2): 221-231.
- [5] Ton H, Brandsnes, Dale S, et al. Improved assay for fecal calprotectin[J]. *Clin Chim Acta*, 2000, 292(1-2): 41-54.
- [6] Gisbert JP, McNicholl AG. Questions and answers on the role of faecal calprotectin as a biological marker in inflammatory bowel disease[J]. *Dig Liver Dis*, 2009, 41(1): 56-66.
- [7] Fagerberg UL, Loof L, Myrdal U, et al. Colorectal inflammation is well predicted by fecal calprotectin in children with gastrointestinal symptoms[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2005, 40(4): 450-455.
- [8] Kapel N, Campeotto F, Kalach N, et al. Faecal calprotectin in term and preterm neonates[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2010, 51(5): 542-547.
- [9] Olafsdottir E, Aksnes L, Fluge G, et al. Faecal calprotectin levels in infants with infantile colic, healthy infants, children with inflammatory bowel disease, children with recurrent abdominal pain and healthy children[J]. *Acta Paediatr*, 2002, 91(1): 45-50.
- [10] Savino F, Castagno E, Calabrese R, et al. High faecal calprotectin levels in healthy, exclusively breast-fed infants[J]. *Neonatology*, 2010, 97(4): 299-304.
- [11] Rouge C, Butel MJ, Piloquet H, et al. Fecal calprotectin excretion in preterm infants during the neonatal period[J]. *PLoS One*, 2010, 5(6): e11083.
- [12] Sykora J, Siala K, Huml M, et al. Evaluation of faecal calprotectin as a valuable non-invasive marker in distinguishing gut pathogens in young children with acute gastroenteritis[J]. *Acta Paediatr*, 2010, 99(9): 1389-1395.
- [13] Zoppelli L, Guttel C, Bittrich HJ, et al. Fecal calprotectin concentrations in premature infants have a lower limit and show postnatal and gestational age dependence[J]. *Neonatology*, 2012, 102(1): 68-74.
- [14] Laforgia N, Baldassarre ME, Pontrelli G, et al. Calprotectin levels in meconium[J]. *Acta Paediatr*, 2003, 92(4): 463-466.
- [15] Josefsson S, Bunn SK, Domellof M. Fecal calprotectin in very low birth weight infants[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2007, 44(4): 407-413.
- [16] Nissen AC, van Gils CE, Menheere PP, et al. Fecal calprotectin in healthy term and preterm infants[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2004, 38(1): 107-108.
- [17] Campeotto F, Butel MJ, Kalach N, et al. High faecal calprotectin concentrations in newborn infants[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2004, 89(4): F353-355.
- [18] Baldassarre ME, Altomare MA, Fanelli M, et al. Does calprotectin represent a regulatory factor in host defense or a drug target in inflammatory disease? [J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2007, 7(1): 1-5.
- [19] Rhoads JM, Fatheree NY, Norori J, et al. Altered fecal microflora and increased fecal calprotectin in infants with colic[J]. *J Pediatr*, 2009, 155(6): 823-828.
- [20] Rosti L, Braga M, Fulcieri C, et al. Formula milk feeding does not increase the release of the inflammatory marker calprotectin, compared to human milk[J]. *Pediatr Med Chir*, 2011, 33(4): 178-181.
- [21] Dorosko SM, Mackenzie T, Connor RI. Fecal calprotectin concentrations are higher in exclusively breastfed infants compared to those who are mixed-fed[J]. *Breastfeed Med*, 2008, 3(2): 117-119.
- [22] Hestvik E, Tumwine JK, Tylleskar T, et al. Faecal calprotectin concentrations in apparently healthy children aged 0-12 years in urban Kampala, Uganda: a community-based survey[J]. *BMC Pediatr*, 2011, 11: 9.
- [23] Baldassarre ME, Laforgia N, Fanelli M, et al. Lactobacillus GG improves recovery in infants with blood in the stools and presumptive allergic colitis compared with extensively hydrolyzed formula alone[J]. *J Pediatr*, 2010, 156(3): 397-401.
- [24] 张杰, 刘金荣, 盛晓阳, 等. 6~18月龄婴幼儿粪钙卫蛋白水平及其变化趋势[J]. *肠外与肠内营养*, 2012, 19(4): 214-217.
- [25] Taylor SN, Basile LA, Ebeling M, et al. Intestinal permeability in preterm infants by feeding type: mother's milk versus formula[J]. *Breastfeed Med*, 2009, 4(1): 11-15.
- [26] Campeotto F, Kalach N, Lapillonne A, et al. Time course of faecal calprotectin in preterm newborns during the first month of life[J]. *Acta Paediatr*, 2007, 96(10): 1531-1533.
- [27] Campeotto F, Baldassarre M, Butel MJ, et al. Fecal calprotectin: cutoff values for identifying intestinal distress in preterm infants[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2009, 48(4): 507-510.
- [28] Carroll D, Corfield A, Spicer R, et al. Faecal calprotectin concentrations and diagnosis of necrotising enterocolitis[J]. *Lancet*, 2003, 361(9354): 310-311.
- [29] Yang Q, Smith PB, Goldberg RN, et al. Dynamic change of fecal calprotectin in very low birth weight infants during the first month of life[J]. *Neonatology*, 2008, 94(4): 267-271.
- [30] Westerbeek EA, Morch E, Lafeber HN, et al. Effect of neutral and acidic oligosaccharides on fecal IL-8 and fecal calprotectin in preterm infants[J]. *Pediatr Res*, 2011, 69(3): 255-258.
- [31] Mohan R, Koebnick C, Schildt J, et al. Effects of Bifidobacterium lactis Bb12 supplementation on body weight, fecal pH, acetate, lactate, calprotectin, and IgA in preterm infants[J]. *Pediatr Res*, 2008, 64(4): 418-422.
- [32] Baldassarre ME, Fanelli M, Lasorella ML, et al. Fecal calprotectin (FC) in newborns: is it a predictive marker of gastrointestinal and/or allergic disease? [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2011, 33(1): 220-223.
- [33] Aydemir O, Aydemir C, Sarikabadayi YU, et al. Fecal

- calprotectin levels are increased in infants with necrotizing enterocolitis[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2012, 25(11): 2237-2241.
- [34] Thuijls G, Derikx JP, van Wijck K, et al. Non-invasive markers for early diagnosis and determination of the severity of necrotizing enterocolitis[J]. *Ann Surg*, 2010, 251(6): 1174-1180.
- [35] Reisinger KW, Van der Zee DC, Brouwers HA, et al. Noninvasive measurement of fecal calprotectin and serum amyloid A combined with intestinal fatty acid-binding protein in necrotizing enterocolitis[J]. *J Pediatr Surg*, 2012, 47(9): 1640-1645.
- [36] Selimoglu MA, Temel I, Yildirim C, et al. The role of fecal calprotectin and lactoferrin in the diagnosis of necrotizing enterocolitis[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2012, 13(4): 452-454.
- [37] Kallel L, Fekih M, Boubaker J, et al. Faecal calprotectin in inflammatory bowel diseases: review[J]. *Tunis Med*, 2011, 89(5): 425-429.
- [38] Kostakis ID, Cholidou KG, Vaiopoulos AG, et al. Fecal calprotectin in pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review[J]. *Dig Dis Sci*, 2013, 58(2): 309-319.
- [39] Waugh N, Cummins E, Royle P, et al. Faecal calprotectin testing for differentiating amongst inflammatory and non-inflammatory bowel diseases: systematic review and economic evaluation[J]. *Health Technol Assess*, 2013, 17(55): 1-212.
- [40] Chen CC, Huang JL, Chang CJ, et al. Fecal calprotectin as a correlative marker in clinical severity of infectious diarrhea and usefulness in evaluating bacterial or viral pathogens in children[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2012, 55(5): 541-547.
- [41] Kapel N, Roman C, Caldari D, et al. Fecal tumor necrosis factor-alpha and calprotectin as differential diagnostic markers for severe diarrhea of small infants[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2005, 41(4): 396-400.
- [42] Balamtekin N, Baysoy G, Uslu N, et al. Fecal calprotectin concentration is increased in children with celiac disease: relation with histopathological findings[J]. *Turk J Gastroenterol*, 2012, 23(5): 503-508.
- [43] Ertekin V, Selimoglu MA, Turgut A, et al. Fecal calprotectin concentration in celiac disease[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2010, 44(8): 544-546.
- [44] Waligora-Dupriet AJ, Campeotto F, Romero K, et al. Diversity of gut Bifidobacterium species is not altered between allergic and non-allergic French infants[J]. *Anaerobe*, 2011, 17(3): 91-96.
- [45] Berni Canani R, Rapacciuolo L, Romano MT, et al. Diagnostic value of faecal calprotectin in paediatric gastroenterology clinical practice[J]. *Dig Liver Dis*, 2004, 36(7): 467-470.
- (本文编辑: 邓芳明)