

综述

新生儿坏死性小肠结肠炎研究进展

甘馨 综述 李娟 审校

(中国医科大学附属盛京医院儿科, 辽宁 沈阳 110004)

[摘要] 坏死性小肠结肠炎(NEC)是由多种因素导致的新生儿,尤其是早产儿的灾难性疾病。严重的NEC病死率高,幸存者多面临短期及长期不良预后。与NEC有关的危险因素包括早产、非母乳喂养、消化道内微生物异常、缺血再灌注损伤等。高分辨腹腔超声检查有助于NEC的早期诊断。通过营养干预保护肠黏膜、干扰肠道损伤信号、改变肠道微生态环境及早期微量喂养有助于预防NEC。该病进展迅速,目前尚无有效措施,以支持治疗为主,严重者需外科治疗,雷公藤红素、脂多糖结合蛋白、粪便移植可能有助于治疗NEC,但仍有待于进一步研究。
[中国当代儿科杂志, 2018, 20(2): 164-168]

[关键词] 坏死性小肠结肠炎; 发病机制; 诊断; 预防; 治疗; 新生儿

Research advances in necrotizing enterocolitis in neonates

GAN Xin, LI Juan. Department of Pediatrics, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China
(Email: lijuan@sj-hospital.org)

Abstract: Necrotizing enterocolitis (NEC) is a catastrophic disease caused by a variety of factors in neonates, especially preterm infants. Severe NEC has a high fatality rate, and most survivors may face short- and long-term adverse prognosis. Risk factors for NEC include preterm birth, non-breastfeeding, microbial abnormalities in the digestive tract, and ischemia-reperfusion injury. High-resolution abdominal ultrasound helps with the early diagnosis of NEC. The preventive measures for NEC include protecting the intestinal mucosa through nutritional intervention, interfering with intestinal injury signals, changing intestinal microflora, and performing early minimal enteral nutrition. This disease progresses rapidly, and there are still no effective measures. Supportive care is mainly used for the treatment of this disease, and patients in severe conditions may need surgical treatment. Celastrol, lipopolysaccharide, and fecal transplantation help with the treatment of NEC, but further studies are needed to confirm their clinical effects.

[Chin J Contemp Pediatr, 2018, 20(2): 164-168]

Key words: Necrotizing enterocolitis; Pathogenesis; Diagnosis; Prevention; Treatment; Neonate

1 前言

1965年, Mizrahi等^[1]首次提出新生儿坏死性小肠结肠炎(necrotizing enterocolitis, NEC)的概念,其特征性表现是消化道壁中中性粒细胞浸润、黏膜下水肿、出血和消化道细胞绒毛结构的破坏,甚至全消化道壁坏死或穿孔。该病起病急、多无预兆、进展快、预后差,是威胁早产儿生命的灾难性疾病,最常见回肠远端及升结肠近端。Feldens等^[2]通过对198例因NEC而进行手术的新生儿研究中发现,极低出生体重儿的NEC多发

生于空肠,随着胎龄的增加空肠和回肠的发生率分别从45%降至0,5%降至0,结肠发生率从0增加至84%;NEC的发病率为(1~3)/1000,而NEC高发于出生体重<1500g的早产儿中,出生体重在1251~1500g的VLBW发病率为3%,病死率高达30%,而出生体重在400~750g的ELBW的发病率为14%,病死率可达40%~45%,严重者(约20%~40%)常需手术治疗,主要包括肠切除术及肠造瘘术,幸存者也仍可能发生术后并发症如肠狭窄、肠梗阻、肠痿、腹腔内脓肿,伤口裂开、脓毒症,甚至发生短肠综合征或胃肠道衰竭^[3]。本

[收稿日期] 2017-11-18; [接受日期] 2018-01-02

[作者简介] 甘馨,女,硕士研究生。

文就近年 NEC 的研究进展进行综述。

2 NEC 的病因及发病机制

2.1 早产儿胃肠道：一个易发生 NEC 的环境

Neu 等^[4]报道 NEC 发生的高峰时间为胎龄 31 周左右，提示可能与宿主成熟度有关。早产儿消化道细胞学和生理学的不成熟，消化、吸收和代谢功能低下，胎龄越小，发生喂养不耐受的可能性越大。

Yang 等^[5]发现敲除表皮生长因子（epidermal growth factor, EGF）基因的小鼠明显减少了潘氏细胞分泌抗菌蛋白，延迟肠神经元传导导致肠道运动受损，抑制紧密连接蛋白表达而促进损伤的消化道上皮细胞修复。将肠上皮细胞暴露于缺氧/再灌注损伤环境可导致体内 HB-EGF 的表达增加。EGF 来源于母体的羊水及母乳尤其是初乳，羊水水中的 EGF 随胎龄逐渐增加，腮腺发育后才可自身产生。因此早产儿 EGF 含量低，消化道黏膜损伤后修复能力差，更易发生 NEC。

Toll 样受体（toll like receptor, TLR）是一类天然免疫受体，它具有多种类型，其中以 TLR4 为主，它是脂多糖（革兰氏阴性菌细胞壁中的一种成分）的受体，一旦暴露，TLR4 与脂多糖结合可激活转录启动炎症级联因子 NF- κ B，促进血小板活化因子（PAF）等炎症基因的转录和表达，从而释放大量炎症介质，引发消化道的过度炎症反应。TLR-4 亦在消化道上皮细胞表达，它能增加消化道细胞间的连接性而抑制消化道细胞分化，还能抑制 β -连环蛋白（该蛋白可启动促细胞分裂的基因表达）信号传导，抑制消化道细胞增殖，从而导致消化道黏膜修复受损；TLR4 还能抑制杯状细胞的黏液分泌，导致消化道上皮直接暴露于致病菌和消化道内容物，从而引发胃肠道过度炎症反应和败血症；由于胎儿消化道 TLR4 的表达随胎龄持续升高，至胎龄后期逐渐下降，所以早产儿消化道 TLR4 水平高，且缺氧和脂多糖的暴露增加 TLR4 的表达，而且早产儿 TLR4 信号途径的负调控因子如 SIGIRR、TOLLIP 以及 A-20 表达量均较足月儿低，因此更易发生 NEC^[6]。

2.2 喂养成分

研究发现约 90% NEC 发生在配方奶喂养

的早产儿中，大多数哺乳动物的母乳渗透压约 300 mOsm/L，但为满足新生儿的生长需求，配方奶多被过度浓缩。当配方奶渗透压过高（>400 mmol/L）或者奶量增加速度过快（每日 >20 mL/kg）时，可损伤消化道黏膜，细菌易侵入消化道壁内并繁殖。但 Miyake 等^[7]分别给予实验组小鼠高渗（849 mOsm/kg）及低渗（325 mOsm/kg）配方奶喂养，对照组给予母乳喂养，发现实验组生后第 5 天至第 9 天 NEC 发生率相同（80%），对照组 NEC 发生率为 0，实验两组的炎症反应指标均高于对照组，因此，他们认为配方奶的渗透性不影响 NEC 的发生。

2.3 消化道微生物

NEC 作为一种感染性疾病，早在 1975 年 Sántulli 等^[8]就提出消化道内微生物失衡假说参与了 NEC 的发病机制，且以细菌定植失调为主。NEC 通常发生于出生第 8~10 天以后，正是消化道微生物出现多样性和厌氧菌开始定植之时。有研究发现，NEC 患儿的粪便培养主要为革兰阴性杆菌如克雷伯杆菌、大肠埃希菌、铜绿假单胞菌、艰难梭菌等，而足月顺产儿消化道微生物以乳杆菌和双歧杆菌为主^[9-11]。

虽然目前尚无关于特定引起 NEC 的微生物的报道，但 Omarsdottir 等^[12]发现巨细胞病毒肽或抗原可破坏肠道上皮屏障或通过激活对抗病毒肽的免疫反应而发生肠道炎症反应，上调 5-LO 的表达诱导产生炎症介质白三烯 B₄ 促进炎症反应。分别检测 70 例患有消化道疾病的新生儿粪便巨细胞病毒（CMV）早期抗原（immediate-early antigen, IEA）和 CMV 抗原（late antigen, LA），其中 60 例诊断 NEC 为实验组，10 例无消化道疾病者为对照组，结果发现 NEC 组 CMV-IEA 阳性者占 81%，CMV-LA 阳性者占 64%；对照组仅 2 例（20%）CMV-IEA 及 -LA 阳性，提示 CMV 感染与 NEC 有关。

2.4 缺血性损伤

（1）新生儿肠道微循环调节异常。新生儿肠道微循环不仅受自主神经系统和心血管反射的影响，还由局部介质如血管收缩剂内皮素-1（ET-1）和血管扩张剂一氧化氮（NO）的动态平衡调节。有研究发现，在小鼠 NEC 模型中回肠 ET-1 mRNA 表达增加，回肠的血液灌注降低，消化道黏膜局部应用 ET-1 可加重血液低灌注。Chen 等^[13]发

现 NEC 患者肠道内 ET-1 表达明显增加,与消化道损伤程度呈正相关。NO 合成酶 (NOS) 与精氨酸和氧气反应生成瓜氨酸和 NO, iNOS (inducible NOS) 是 NOS 的主要成分。研究发现 NEC 患儿中 iNOS mRNA 表达增高。NO 是一种自由基,有助于维持消化道黏膜血流正常,抑制血小板聚集和白细胞黏附;但高水平的 NO 可通过促进消化道细胞凋亡、降低消化道细胞的增殖和分化从而加重消化道的损伤^[14]。

(2) 输血相关性急性消化道损伤。输注的浓缩红细胞其可变形性降低,黏附和聚集增加,因此输血可改变消化道的血流动力学、血管渗透压、血液黏度等,使消化道血供不均匀,而且输血后大量红细胞的相互作用可导致红细胞进一步变形、破坏使得供氧能力下降,导致消化道缺氧而发生损伤^[15]。此外,存在于血液中的人类白细胞抗原 (HLA)、生物活性脂质、游离血红蛋白、红细胞膜碎片和炎性细胞因子,机体会针对此外源性生物活性物质产生特异的免疫应答和相应的抗体,此抗体可与消化道血管内皮细胞表达的相应抗原结合,通过激活补体造成内皮损伤,内皮细胞和平滑肌细胞的自我增生修复,可使血管内膜逐渐增厚,出现特征性的血管腔缩窄,最终导致消化道缺血坏死^[16]。Bak 等^[17]通过对 180 名受试者的研究发现,18 名 (10%) 属于 NEC 组,18 名患者中有 14 名 (78%) 在 NEC 诊断之前有输血史。NEC 组输注红细胞 3.1 ± 2.9 次,对照组在 NEC 诊断前输注 1.0 ± 1.1 次 ($P=0.005$)。在 NEC 诊断之前输注红细胞其 NEC 的风险增加 1.63 倍 (95% CI: 1.145~2.305, $P=0.007$)。但 Garg 等^[18]通过对 17 篇研究输血与 NEC 关系的 Meta 分析却发现,没有证据表明输血与 NEC 相关 ($OR=0.96$, 95% CI: 0.53~1.71, $P=0.88$)。

(3) 脐静脉置管 (umbilical venous catheter, UVC)。Sulemanji 等^[19]观察 132 例早产儿,其中 62 例 VLBWI ($BW \leq 1500$ g) 均进行脐静脉置管,成功插入 39 例,不成功 9 例,异位 14 例。12 例 (12/62) 发生 NEC 患儿中,7 例 (58%) UVC 异位,3 例 (25%) 插管失败;无 NEC 者 UVC 异位及插管失败比例分别为 14% 和 12%,结果显示,出生体重 ($OR=2.2$, 95% CI: 1.2~4.7, $P=0.001$) 和 UVC 异位 ($OR=6.9$, 95% CI: 1.6~35.4, $P=0.007$)

为 NEC 的独立危险因素。UVC 可能通过以下方式增加门静脉压力:(1) 阻塞静脉导管;(2) 通过错位的 UVC 进入门静脉使静脉输液直接进入门静脉循环,从而导致消化道缺血缺氧。

(4) 先兆子痫 (pre-eclampsia, PE)。PE 是妊娠 20 周后孕妇血压升高 (收缩压 ≥ 140 mm Hg 或舒张压 ≥ 90 mm Hg),伴有蛋白尿或水肿,可造成胎盘血供减少,胎儿发生缺血再灌注损伤,生长受限或者早产^[20]。Perger 等^[21]报道 88 例孕妇,非 PE 组 NEC 发生率 (1.5%) 明显低于 PE 组 (4.6%) ($P<0.001$)。与非 PE 组孕妇相比,PE 组更易早产 (41.4% vs 14.5%, $P<0.001$) 和发生宫内生长受限 (IUGR) (10.2% vs 6.3%, $P<0.001$),且 PE 的影响在 IUGR 婴儿更为显著,非 PE 组中新生儿 IUGR 发生率为 1.5%,PE 组的 IUGR 婴儿可达 13.6% ($P<0.001$)。

3 NEC 的影像学诊断进展

目前 NEC 的主要影像学检查仍靠腹部平片,可发现肠扩张、肠梗阻、肠内气肿、门静脉气体或气腹,但在不成熟的婴儿中以上表现较难发现,且 NEC 患者具有穿孔的高风险,使用造影剂或灌肠剂是严格禁忌的。随着超声分辨率的显著提高,Dilli 等^[22]通过对 39 例诊断为 NEC 的早产儿回顾性分析发现超声可较平片更早发现消化道变化,在平片上发现肠内积气共 29 例,游离气体共 9 例和门静脉积气共 1 例,但在超声上早期发现肠道内无回声游离液体 9 例,门静脉积气 6 例,肠内积气 5 例,局部液体聚集 3 例。在肠穿孔患者中,超声上可观察到无回声游离液体和肠壁变薄,平片中却没有检测到游离空气^[23]。

Terrin 等^[24]发现 S100 A8/A9 蛋白和载脂蛋白 CII 在诊断 NEC 上显示出高灵敏度 (分别为 100% 和 96.4%) 和特异度 (分别为 90% 和 95%),而 IL-10 (100% 和 90%), IL-1 受体拮抗剂 (100% 和 91.7%), 肠脂肪酸结合蛋白 (intestinal fatty acid-binding protein, I-FABP) (100% 和 91%) 和缺血修饰白蛋白 (ischemia-modified albumin, IMA) (94.7% 和 92%) 在判断疾病的进展中显示出高灵敏度和特异度。Eaton 等^[25]发现 I-FABP 是从受损的肠细胞释放到循环中并从尿中排泄,在 NEC 进

展时 I-FABP 是增加的, 但 I-FABP 浓度变化范围大, 血浆中 I-FABP 的半衰期短, 一些肠道广泛坏死患儿甚至具有低 I-FABP 水平, 因此使用血浆或尿液中的 I-FABP 浓度来诊断早期 NEC 是有限的。在术前 6 h 内获得的 IL-8 水平与实际术中疾病严重程度相关, 因此 IL-8 可作为术前风险评估的合适标志物。粪便样品中挥发性有机化合物 (VOC) 作为细菌代谢的标志物, 在诊断 NEC 前 2~3 d, NEC 患儿 VOC 与对照组可明显区分 (95CI: 0.77 ± 0.21 , $P=0.02$, 灵敏度: 83%, 特异度: 75%), 在诊断 NEC 前 0~1 d (95CI: 0.99 ± 0.04 , $P \leq 0.01$, 灵敏度: 89%, 特异度: 89%) 时 VOC 明显增加。

4 NEC 的预防

4.1 通过营养干预保护上皮屏障

母乳因其包含多种免疫成分如: 巨噬细胞、淋巴细胞、sIgA、溶菌酶等可促进早产儿胃肠道的成熟, 发挥抑制炎症反应和保护胃肠道黏膜的作用^[26-28]。

iNO 是由 L-精氨酸合成的血管灌注调节因子, 低精氨酸血症的早产儿更易发生 NEC^[29]。Shah 等^[30]分析三个国家 285 例新生儿, 其中 140 例接受精氨酸治疗, 结果发现, 精氨酸可明显降低 NEC 的风险 ($RR=0.38$, 95%CI: $0.23 \sim 0.64$) 及其病死率 ($RR=0.18$, 95%CI: $0.03 \sim 1.00$), 未见副作用。

Yang 等^[5]提出表皮生长因子 (EGF) 在损伤的胃肠道黏膜的肠发育和修复中起着重要作用。

(1) EGF 在 NEC 发生前、期间及发生后给予均可产生有效作用, EGF 的施用有助于促进肠道上皮细胞的分化及恢复, 减少其凋亡; 作用于免疫细胞降低中性粒细胞-内皮细胞相互作用和促炎性细胞因子释放; 促进血管生成, 肠系膜末端血管舒张以保护微循环血流; 促进神经轴突生长, 上调神经递质 nNOS 的表达而保护神经系统, 且尽早给予治疗效果越好; (2) 尽管宫内给予 EGF 及静脉给予 EGF 对预防 NEC 均有效, 但宫内给予 EGF 更有效; (3) EGF 的剂量越大, 其胃肠保护性作用也越大。但 Radulescu 等^[31]发现给予 NEC 小鼠每次 800 $\mu\text{g/kg}$ EGF, 每日 4 次, 降低 NEC 的发生率及病死率效果最佳。

4.2 调节肠道菌群构成

益生菌是一类对人体宿主有益的活菌, 主要包括双歧杆菌、乳酸杆菌和酵母菌, 它不仅可调节消化道微生物的组成和多样性, 还能通过各种机制影响人体的天然和调节免疫系统, 大多具有菌种甚至链种特异性^[32]。三种不同的双歧杆菌均能降低 NEC 的发病率和病死率, 但作用机制不同, *B.longumsubspinfantis* 干预 NEC 小鼠的 IL-6、IL-8、TNF- α 和 IL-23 的表达, 降低不成熟人消化道 IL-1 β 诱导的 IL-6 和 IL-8 的表达; *B.bifidum* 改善消化道屏障功能, 降低消化道细胞凋亡; *B.breve* 抑制消化道的炎症反应, 增加早产儿血清中 TGF- β 水平的表达。三种不同的乳酸杆菌同样具有不同的作用机制, *L.acidophilus* 可通过分泌一种或多种分子抑制血小板激活因子产生的炎症反应, 改变凋亡、血管生成和免疫反应的基因的表达; *L.reuteri* 降低 IL-6 和 TNF- α 的表达, 增加 NEC 小鼠回肠中 T 细胞水平, 并促进消化道运动; *L.rhamnosus* 通过上调 IL-10 受体降低 TNF- α 和 MIP-2 的表达, 增加紧密连接蛋白的表达降低消化道的通透性^[33]。20 个 RCT 的 Meta 分析^[34]发现益生菌可明显降低发生 NEC 的风险 ($OR=0.43$, 95%CI: $0.31 \sim 0.56$) 和病死率 ($OR=0.65$, 95%CI: $0.52 \sim 0.81$)。但 Costeloe 等^[35]发现无论给予 *B.breve* 或安慰剂对 1315 例胎龄 23~30 周的早产儿 NEC、败血症或病死率均没有影响。目前国际上对口服益生菌仍然存在争议, 包括治疗时间、种类及剂量, 因其作用机制不详, 且在极低出生体重儿的研究甚少。

4.3 早期微量喂养

早期微量喂养可刺激消化道成熟、胃肠激素分泌、胆囊收缩素释放, 改善后期消化道喂养的耐受性, 减少和减轻胆汁淤积性黄疸, 防止 NEC 的发生。通常自生后 6~12 h 开始, 经胃管持续或间断输注早产儿配方奶, 每小时 0.5~1 mL/kg 或每天 10~20 mL/kg^[36-37]。但 Oddie 等^[38]通过对 10 个 RCT 的 3753 例早产儿分析发现, 每日增加奶量 15~20 mL/kg 与 30~40 mL/kg 对降低 NEC 的风险 ($RR=1.07$, 95%CI: $0.83 \sim 1.39$) 及病死率 ($RR=1.15$, 95%CI: $0.93 \sim 1.42$) 无明显差异; 缓慢增加喂养量会延迟达到足量喂养约 1~5 d, 且会增加侵袭性感染的风险 ($RR=1.15$, 95%CI: $1.00 \sim 1.32$)。

5 治疗

该病进展迅速,目前尚无有效措施,以支持治疗为主,主要包括:禁食、胃肠减压、广谱抗生素 7~10 d,血管活性药维持灌注,机械通气;约 50% 严重的 NEC 患儿需外科治疗,包括:引流、肠切除、肠移植,但手术指征、切除范围、预后尚存在巨大争议。

有研究表明雷公藤红素可上调肠黏膜内的 Hsp70 (TLR4 信号抑制剂) 的表达,肠内给予可减少肠细胞凋亡并减轻 NEC 的严重程度,但缺乏对人类的研究^[39]。

脂多糖可直接诱导 TLR 信号传导,促进炎症发生,脂多糖结合蛋白 (LBP) 是由炎症刺激作用于肠道细胞而分泌的,有研究提出给予高浓度 LBP 可中和 LPS,抑制炎症反应,因此靶向 LBP 可代表一种新治疗方法,但仍缺乏相关研究^[5,40]。

粪便移植是将健康供体的粪便物质直接转移到受者的上肠道或下肠道以重建肠道菌群。有病例报道该技术已有效用于艰难梭菌治疗某些炎症性肠病,尚无新生儿的应用研究^[41-42]。

6 总结

NEC 是危害新生儿生命的严重疾病,由于其发生机制复杂,无特异性临床表现,多需结合影像学而诊断,目前国际上尚无统一的有效治疗方案,虽然益生菌对预防 NEC 有明显作用,但仍有很多争议,需进一步研究其防治措施。

[参 考 文 献]

- [1] Mizrahi A, Barlow O, Berdon W, et al. Necrotizing enterocolitis in premature infants[J]. *J Pediatr*, 1965, 66: 697-705.
- [2] Feldens L, Souza JCK, Fraga JC. There is an association between disease location and gestational age at birth in newborns submitted to surgery due to necrotizing enterocolitis[J]. *J Pediatr (Rio J)*, 2017. [Epub ahead of print]
- [3] Cassir N, Simeoni U, La Scola B. Gut microbiota and the pathogenesis of necrotizing enterocolitis in preterm neonates[J]. *Future Microbiol*, 2016, 11(2): 273-292.
- [4] Neu J, Pammi M. Pathogenesis of NEC: impact of an altered intestinal microbiome[J]. *Semin Perinatol*, 2017, 41(1): 29-35.
- [5] Yang J, Su Y, Zhou Y, et al. Heparin-binding EGF-like growth factor (HB-EGF) therapy for intestinal injury: application and future prospects[J]. *Pathophysiology*, 2014, 21(1): 95-104.
- [6] Lam HS, Cheung HM, Poon TC, et al. Neutrophil CD64 for daily surveillance of systemic infection and necrotizing enterocolitis in preterm infants[J]. *Clin Chem*, 2013, 59(12): 1753-1760.
- [7] Miyake H, Chen Y, Koike Y, et al. Osmolality of enteral formula and severity of experimental necrotizing enterocolitis[J]. *Pediatr Surg Int*, 2016, 32(12): 1153-1156.
- [8] Sántulli TV, Schullinger JN, Heird WC, et al. Acute necrotizing enterocolitis in infancy: a review of 64 cases[J]. *Pediatrics*, 1975, 55(3): 376-387.
- [9] Niño DF, Sodhi CP, Hackam DJ. Necrotizing enterocolitis: new insights into pathogenesis and mechanisms[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2016, 13(10): 590-600.
- [10] Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, et al. Development of the human infant intestinal microbiota[J]. *PLoS Biol*, 2007, 5(7): e177.
- [11] Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins[J]. *Nature*, 2009, 457(7228): 480-484.
- [12] Omarsdottir S, Agnarsdottir M, Casper C, et al. High prevalence of cytomegalovirus infection in surgical intestinal specimens from infants with necrotizing enterocolitis and spontaneous intestinal perforation: a retrospective observational study[J]. *J Clin Virol*, 2017, 93: 57-64.
- [13] Chen Y, Chang KT, Lian DW, et al. The role of ischemia in necrotizing enterocolitis[J]. *J Pediatr Surg*, 2016, 51(8): 1255-1261.
- [14] Premkumar MH, Sule G, Nagamani SC, et al. Argininosuccinate lyase in enterocytes protects from development of necrotizing enterocolitis[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2014, 307(3): G347-G354.
- [15] Dani C, Poggi C, Gozzini E, et al. Red blood cell transfusions can induce proinflammatory cytokines in preterm infants[J]. *Transfusion*, 2017, 57(5): 1304-1310.
- [16] La Gamma EF, Blau J. Transfusion-related acute gut injury: feeding, flora, flow, and barrier defense[J]. *Semin Perinatol*, 2012, 36(4): 294-305.
- [17] Bak SY, Lee S, Park JH, et al. Analysis of the association between necrotizing enterocolitis and transfusion of red blood cell in very low birth weight preterm infants[J]. *Korean J Pediatr*, 2013, 56(3): 112-115.
- [18] Garg P, Pinotti R, Lal CV, et al. Transfusion-associated necrotizing enterocolitis in preterm infants: an updated meta-analysis of observational data[J]. *J Perinat Med*, 2017. [Epub ahead of print]
- [19] Sulemanji M, Vakili K, Zurakowski D, et al. Umbilical venous catheter malposition is associated with necrotizing enterocolitis in premature infants[J]. *Neonatology*, 2017, 111(4): 337-343.
- [20] Cetinkaya M, Ozkan H, Koksall N. Maternal preeclampsia is associated with increased risk of necrotizing enterocolitis in preterm infants[J]. *Early Hum Dev*, 2012, 88(11): 893-898.
- [21] Perger L, Mukhopadhyay D, Komidar L, et al. Maternal preeclampsia as a risk factor for necrotizing enterocolitis[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2016, 29(13): 2098-2103.
- [22] Dilli D, Suna Oğuz S, Erol R, et al. Does abdominal sonography provide additional information over abdominal plain radiography