

新生儿坏死性小肠结肠炎的药物治理进展： 从靶向机制到干预策略



赵萍萍, 余蓓萌, 赵芳芳

绍兴市妇幼保健院新生儿科 (浙江绍兴 312000)

【摘要】坏死性小肠结肠炎 (NEC) 作为新生儿期极具破坏性的肠道疾病, 主要发生于早产儿, 具有高发病率和高死亡率的特点。尽管近年来在预防和管理方面取得了一定进展, 但目前仍缺乏特异性的药物治疗手段, 临床主要依赖支持治疗。本文综述了坏死性小肠结肠炎的发病机制, 涉及早产、低出生体重、缺乏母乳喂养、肠道菌群紊乱以及肠缺血等因素, 并深入探讨现有治疗方式, 包括益生菌、抗生素、母乳喂养、干细胞治疗等预防和干预手段。聚焦肠道微生态调节、炎症信号通路干预与新型制剂开发等研究进展, 分析当前药物研发面临的挑战, 并提出未来研究方向, 旨在为 NEC 的精准干预与新药研发提供理论支撑与创新思路。

【关键词】坏死性小肠结肠炎; 早产儿; 肠道微生态; 抗生素

【中图分类号】 R969

【文献标识码】 A

Advances in drug therapy for neonatal necrotizing enterocolitis: from targeting mechanisms to intervention strategies

ZHAO Pingping, YU Beimeng, ZHAO Fangfang

Department of Neonatology, Shaoxing Maternity and Child Health Care Hospital, Shaoxing 312000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: ZHAO Fangfang, Email: jimmylgtm0243@163.com

【Abstract】Necrotizing enterocolitis is a devastating gastrointestinal disease in the neonatal period, predominantly affecting preterm infants, and is characterized by high morbidity and mortality. Despite recent advances in prevention and management, there remains a lack of specific pharmacological therapies, and current clinical approaches largely rely on supportive care. This review summarizes the pathogenesis of necrotizing enterocolitis (NEC), involving factors such as prematurity, low birth weight, lack of breastfeeding, gut microbiota dysbiosis, and intestinal ischemia. Moreover, existing therapeutic strategies, including probiotics, antibiotics, human milk feeding, and stem cell therapy as preventive and interventional measures are discussed. Recent research progress focusing on modulation of the intestinal microbiota, targeting inflammatory signaling pathways, and novel formulation development is also highlighted. Finally, the challenges facing current drug development and future research directions are analyzed, aiming to provide theoretical foundations and innovative perspectives for precise interventions and new drug development in NEC.

【Keywords】Necrotizing enterocolitis; Premature infants; Intestinal microecology; Antibiotics

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202505102

通信作者: 赵芳芳, 主管护师, Email: jimmylgtm0243@163.com

<https://yxqy.whuznhmedj.com>

坏死性小肠结肠炎 (necrotizing enterocolitis, NEC) 是一种严重危及新生儿生命的胃肠道疾病, 以肠道炎症、坏死乃至穿孔为典型特征, 在低出生体重儿及早产儿群体中高发^[1]。流行病学数据显示, 极低出生体重的新生儿 NEC 发病率可达 11%, 极早产儿更是高达 22%^[2]。这是因为早产儿宫内生长受限导致新生儿肠道发育不成熟, 存在蠕动功能弱、通透性高、胃酸与消化酶分泌不足等问题, 使肠道屏障功能薄弱^[3]。在此基础上, 炎症易引发肠黏膜损伤恶化, 进而发展为全层坏死与穿孔, 引发全身炎症反应, 导致神经发育障碍、肺损伤等严重并发症^[4]。此外, 局部缺血缺氧、微循环障碍、肠道菌群失调以及配方奶喂养等均是 NEC 发生的重要致病因素。NEC 总体病死率达 23.5%, 需手术治疗的患儿病死率更是超过 50%, 是新生儿重症监护病房 (neonatal intensive care unit, NICU) 最为常见且致死率极高的胃肠道急症^[5]。

尽管自 20 世纪 50 年代 NEC 被首次系统描述以来, NEC 流行病学特征、发病机制及临床干预研究已取得显著进展, 但由于缺乏特异性治疗手段, 近 30 年来该病的发病率与病死率未得到实质性改善^[6]。临床上主要是通过手术进行干预, 但值得注意的是, 足月儿或近足月儿发生 NEC 多与先天性肠道畸形、围产期缺血缺氧事件、严重窒息以及特定药物暴露等因素密切相关。随着临床分型研究的深入, 有研究发现不同亚型 NEC (如足月型、早产型、暴发型) 可能具有差异化的病理学机制, 这对临床实施个体化风险评估和精准诊疗提出了新的要求^[7]。除急性期的高死亡率外, NEC 的并发症同样值得关注。研究表明, 约 60% 的 NEC 术后存活患儿存在不同程度的神经发育障碍, 30% 的患儿最终发展为慢性肠功能衰竭^[8]。目前临床治疗仍以传统疗法为主, 包括肠道休息、胃肠减压、广谱抗生素应用等, 但特异性靶向药物的研发尚属空白^[9]。因此, 从药理学角度深入阐明 NEC 的分子发病机制, 系统筛选关键干预靶点, 对于开发新型精准治疗药物、改善临床预后具有重要的科学价值和临床意义。

1 NEC的病理机制与药物干预靶点

NEC 是一种多因素驱动的复杂性疾病, 主要发生在早产儿, 具有起病急、病程快、预后差的

特点。临床表现从轻度的喂养不耐受和腹胀, 到重度败血症、腹膜炎、肠穿孔甚至多器官功能衰竭^[10]。NEC 的发病机制尚未完全阐明, 当前的研究认为与肠道屏障破坏、免疫异常激活、菌群失调及肠道灌注障碍等多种因素密切相关^[11]。近年来, 随着对这些核心机制的认识不断加深, 多个靶点被明确, 并相继探索出具有干预潜力的药物与生物活性物质, 为精准治疗提供了新的思路。发病机制与药物靶点见图 1。

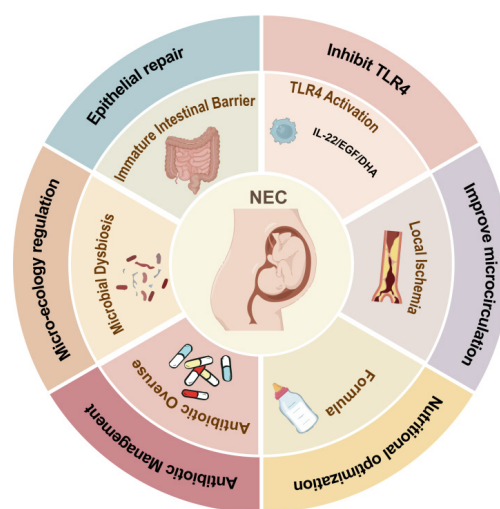


图1 NEC的多因素发病机制与药物靶点图示

Figure 1. Schematic diagram of NEC's multifactorial pathogenesis and drug targets

注: NEC 的多因素发病机制为药物干预提供多个靶点; 其中 Toll 受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 信号通路、微生态调节与上皮屏障修复是研究热点。

1.1 肠道屏障功能缺陷: 损伤易感的结构基础

早产儿出生时, 肠上皮细胞连接疏松, 黏液层薄弱, 蠕动与消化功能差, 杯状细胞和 Paneth 细胞数量不足, 适应性免疫功能尚未建立, 使其更易受到细菌侵袭与炎症激活^[12]。此外, 胎盘免疫球蛋白 G 转运不足及未能及时获得母乳中免疫活性物质, 进一步加剧了免疫防御缺陷, 这些缺陷导致微生物及其代谢物更易穿透上皮屏障, 引发炎症放大^[13]。这种不成熟与缺乏抗原暴露、物理屏障减少和大多数细胞类型的功能受损有关^[14]。值得注意的是, 早产儿表达上调的某些基因与 γ 干扰素产生、T 细胞过度活化有关, 可进一步推动促炎环境建立并破坏肠道稳态^[15]。

1.2 炎症反应过度激活: TLR4介导的炎症通路

肠道对环境刺激产生过度的炎症反应, 尤其

是在细菌定植、缺氧和配方奶喂养等情况下,炎症信号会进一步被放大。在 NEC 中,TLR4 在早产儿肠上皮中的高表达被认为是炎症级联反应的启动因子。在 TLR4 等先天免疫受体介导下,中性粒细胞募集、氧化应激增强,导致组织损伤、屏障破坏及促炎细胞因子的释放,从而形成炎症级联反应。受损屏障允许细菌易位,加剧局部与系统性炎症,最终导致广泛坏死与肠穿孔^[16]。TLR4 的信号传导响应于早产肠道中营养不良的微生物组,导致免疫功能受损和上皮细胞死亡、自噬和坏死性凋亡^[17]。TLR4 还能被革兰阴性菌脂多糖(lipopolysaccharide from gram-negative bacteria, LPS)激活,进而引发细胞核转录因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)信号通路,诱导促炎因子如白细胞介素(interleukin, IL)-6、IL-1 β 、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)及 IL-17 等分泌,导致上皮凋亡、黏膜屏障崩解与组织坏死。此外,TLR4 还可通过 Notch 通路抑制干细胞再生,阻碍屏障修复^[18]。TLR4 相关炎症反应的失控还与 T 细胞亚群失衡密切相关。NEC 患儿中常表现为 Th17/Treg 比例升高、IL-10 分泌减少,调节性 T 细胞功能受损,炎症难以自限^[19]。该通路的多靶点特征为后续药物开发提供理论基础。目前,针对 TLR4 的抑制剂如 Eritoran 和 TLR4 小分子拮抗剂已在动物模型中验证减少 NEC 发生,处于临床前研究阶段^[20]。

1.3 肠道菌群失调:微生态靶点的重要性

肠道微生态的稳定性在 NEC 的发生发展中具有决定性作用。健康婴儿的肠道菌群应以双歧杆菌、拟杆菌等共生菌为主,但 NEC 患儿中常检测到 Gammaproteobacteria 属(如大肠杆菌)异常增殖;厚壁菌门、拟杆菌门显著下降;菌群整体多样性降低^[21-22]。研究表明,经验性抗生素疗程超过 4 d 会加剧微生态破坏,打破共生与抑菌平衡,成为 NEC 的促发因素之一^[23]。此外,母乳喂养不足与中心导管、机械通气等干预也均可影响菌群发育^[24]。菌群紊乱不仅驱动炎症,还可能通过微生物来源代谢物(如短链脂肪酸)及胞外囊泡影响肠外免疫应答,为“菌群-宿主-药物”三元干预策略提供思路。

1.4 肠道灌注靶点与缺血-再灌注损伤控制

灌注障碍是 NEC 早期发生的关键诱因。早产

儿肠道微血管反应性差,在缺氧状态下,一氧化氮(nitric oxide, NO)与内皮素-1(endothelin-1, ET-1)合成失衡,血管收缩与内皮功能紊乱,导致灌注下降与黏膜坏死^[25]。再灌注过程中,氧自由基释放、炎症细胞浸润进一步加重组织损伤。重要的炎症介质如血小板活化因子在缺血-再灌注环境中表达升高,可加剧肠屏障破坏与细胞凋亡。研究还显示,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)/血管内皮生长因子受体 2(vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR2)信号通路在早产儿中表达下调,导致肠道血管发育不良,是其易感性升高的关键背景之一^[26]。动物实验和临床研究表明,VEGF 及其受体的表达下调与早产儿肠道血管发育延迟密切相关,是其易感性升高的基础之一^[27]。近年提出的远程缺血预适应(remote ischemic conditioning, RIC)技术,通过诱导 NO 与硫化氢(hydrogen sulfide, H₂S)释放,有望改善肠道灌注状态并减少缺血相关损伤,为“微循环保护”型药物开发提供了新方向。

2 预防与治疗策略

2.1 母乳喂养与生物活性成分

母乳喂养是目前预防 NEC 最有效的策略之一。母乳中富含抗炎细胞因子、生长因子、低聚糖、乳铁蛋白、溶菌酶等生物活性分子,可通过维持肠道屏障功能、调节炎症反应、促进肠道菌群定植与成熟,发挥对 NEC 的预防作用^[28]。研究显示,早产儿母乳中表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)含量更高,能增强杯状细胞 MUC2 分泌、促进紧密连接蛋白表达并诱导抗炎巨噬细胞极化,保护肠道。临床数据表明,纯配方奶喂养婴儿的 NEC 发病率是纯母乳喂养婴儿的 6~10 倍^[29]。具体而言,人乳寡糖(human milk oligosaccharides, HMOs)可抑制 TLR4 通路,调节肠道微生态环境;二十二碳六烯酸兼具抗炎和屏障保护作用,II 期临床研究证实其能显著降低 NEC 发生率^[30]。在母乳强化剂(human milk fortifier, HMF)的选择上,牛源与人源 HMF 在 NEC 预防效果上无显著差异,但仍推荐优先使用母乳喂养。此外,母乳中的 2'-FL 作为含量最高(可达 10 g/L)的成分,研究最为广泛^[31]。

2'-FL 可作为共生菌的益生元基质, 调节微生物群和免疫系统, 在炎症过程中通过结合选择素受体, 抑制白细胞滚动和黏附, 对预防迟发性败血症和 NEC 发挥关键作用。

优化孕产妇保健同样至关重要。产前糖皮质激素的预防性使用可有效降低早产相关新生儿疾病 (包括 NEC) 的发生率和并发症风险。多项研究证实, 产前应用糖皮质激素不仅能降低 NEC 发病率和新生儿死亡率, 且对母婴无显著不良影响^[32-34]。美国一项前瞻性队列研究发现, 极低出生体重儿完全母乳喂养组 NEC 发生率仅 4%, 而配方奶组达 10%, 显著降低手术率和死亡率。而应用富含 2'-FL 的母乳强化剂后, NEC 发生率显著下降^[35]。同时, 通过指导母亲饮食、规范抗生素使用, 干预其微生物群和感染状态, 可调节婴儿早期肠道菌群定植模式, 进而预防 NEC。

2.2 益生菌补充

益生菌通过调节免疫功能、产生短链脂肪酸、竞争性排除病原菌等机制, 显著改善早产儿肠道微生态环境。超过 35 项随机对照研究及荟萃分析显示, 益生菌可使 NEC 发生风险降低 47% (RR 0.53, 95%CI: 0.42, 0.66)^[36]。其中, 双歧杆菌、乳酸杆菌等菌株应用广泛, 其作用机制包括提升菌群多样性、抑制致病菌生长及调节免疫应答。尽管益生菌的临床疗效明确, 但其应用仍存在争议。由于缺乏美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 统一监管标准, 不同菌株的选择、剂量方案及长期安全性尚未形成共识; 同时, 偶发的败血症风险也限制了其在部分国家的规范化应用。有荟萃分析指出, 双歧杆菌联合乳酸菌补充剂可显著降低 NEC 发病率和死亡率, 而乳酸菌联合益生元的组合则展现出最优预防潜力^[37-38]。

2.3 抗生素药物管理与谨慎使用

抗生素药物的合理使用是 NEC 防治的关键环

节。有研究强调, 当血培养阴性时, 经验性抗生素使用应控制在 48 h 内, 并优先选择窄谱抗菌药物^[39]。广谱抗生素或延长使用 (超过 10 d) 会显著增加 NEC 及迟发性败血症风险。在经验性治疗方案中, 氨苄西林联合氨基糖苷类或三代头孢是覆盖需氧菌及厌氧菌的常用选择, 但疗程 ≥ 5 d 可能升高 NEC 发生率和死亡风险^[40]。早期口服庆大霉素虽在部分研究中显示出一定预防效果, 但因易引发菌群紊乱和耐药性问题, 尚未被临床广泛采纳。此外, H_2 受体拮抗剂等酸阻断药物可降低胃酸分泌、改变肠道菌群组成并抑制肠道免疫功能, 从而增加 NEC 发病风险, 因此应避免常规用于早产儿^[41]。

2.4 改善微循环

RIC 的目标是改善易受缺血影响的远处靶组织的侧支循环。根据一项对新生小鼠的实验研究, NEC 早期 (1 期和 2 期) 的 RIC 增加了肠壁的血流速度, 提高了 NEC 小鼠的存活率。然而, 第 3 阶段的 RIC 并未提供对肠道损伤的显著保护, 也未提高生存率^[42]。RIC 的目标是改善易受缺血影响的远处靶组织的侧支循环, 机制基于内源性血管扩张剂的释放, 即 NO 和 H_2S , 其促进肠道微血管系统的血管舒张, 维持肠道灌注并减少黏膜缺氧^[43]。

近年来, NEC 的防治研究不断取得突破, 治疗和预防策略汇总见表 1。除上述已证实有效的策略外, 优化孕产妇保健仍是预防 NEC 的重要方向。通过减少母亲产科并发症、降低早产风险, 从源头降低新生儿 NEC 发生几率, 这一基于循证医学的干预措施正逐渐成为临床共识。EGF、粪菌移植、干细胞抑制、Toll 样受体抑制剂在动物模型中表现出良好的疗效, 模拟羊水补充也可能减少 NEC 发病。未来研究需进一步探索新型生物活性成分、优化益生菌组合及开发靶向治疗药物, 为 NEC 防治提供更精准有效的策略。

表1 NEC治疗和预防策略汇总

Table 1. Summary of NEC treatment and prevention strategies

药物/措施	作用机制	研究进展
禁食	减少肠道机械刺激, 降低细菌增殖和毒素产生, 促进黏膜修复, 避免肠穿孔 ^[5,16]	临床常规手段, 但长期禁食可能导致肠道萎缩和营养缺乏, 需个体化评估恢复喂养时机
脐带延迟结扎	增加血容量, 减少肠缺血; 降低贫血和输血需求 ^[25]	推荐延迟 30~60 s, 可能降低 NEC 风险, 但极早产儿最佳时长不确定
母乳喂养	含免疫球蛋白、乳铁蛋白、EGF 等, 保护肠道屏障和抗炎 ^[35]	纯母乳喂养显著降低 NEC 风险; 捐赠母乳 (即使巴氏杀菌) 仍优于配方奶, 临床广泛应用

续表1

药物/措施	作用机制	研究进展
益生菌	调节肠道菌群（增加双歧杆菌），增强屏障功能，抑制炎症反应 ^[37]	双歧杆菌、布拉氏酵母菌可能降低NEC风险，但FDA警告早产儿使用需谨慎，需优化菌株选择、剂量和时机；部分NICU常规使用
抗生素（氨苄西林、庆大霉素、头孢类）	抑制肠道致病菌（如大肠杆菌、克雷伯菌），控制感染，减少菌群破坏 ^[40]	推荐疗程≤3~5 d，抗厌氧菌（如甲硝唑）疗效存疑
乳铁蛋白	抗菌、抗炎，促进肠上皮修复，调节免疫反应 ^[30-45]	可能联合益生菌使用，但最佳剂量和来源（母乳/外源性补充）需验证
免疫疗法	靶向TRL4通路（抑制剂），调控过度炎症反应 ^[44]	相关研究仍处于动物试验阶段，但生物制剂的早产儿安全性未知
谷氨酰胺	维持肠黏膜屏障，调节紧密连接蛋白，抑制NF-κB炎症通路，促进细胞修复 ^[45]	0.3 g/kg/d分次口服有效，但最佳疗程和给药途径（口服/鼻饲）需进一步研究
干细胞疗法	分化为肠上皮细胞，修复损伤，调节炎症（如外泌体抑制TLR4/NF-κB通路） ^[46]	实验阶段，外泌体可能成为无细胞治疗策略，但临床转化需时间
粪便移植	重建健康肠道菌群，抑制致病菌，调节Th1/Th2免疫平衡 ^[47]	动物实验有效，早产儿临床应用数据有限，需解决安全性和标准化问题
母乳衍生品（如外泌体）	抑制氧化应激和炎症反应，促进肠上皮修复 ^[48]	在临床上较难实施，需要大量的动物实验进一步验证和深入探索外泌体治疗NEC的机制
羊水	含EGF、干细胞等成分，模拟母乳保护作用，促进肠道发育 ^[49]	动物实验显示潜力，II期试验显示肠道炎症标志物减少，III期试验正在进行中
EGF	激活EGFR通路，促进肠上皮细胞增殖，减少凋亡 ^[50]	EGF（<8 pg/L）可能预测NEC，补充EGF在动物模型中有效，肠屏障修复，炎症减少50%。已进入I-II期临床试验阶段
促红细胞生成素	促进肠道发育，抗凋亡、抗氧化，抑制炎症因子（如TNF-α） ^[51]	出生后72 h内使用可能更有效，但最佳剂量和给药方式（静脉/肌肉）有待明确

3 NEC研究与临床转化挑战

NEC 作为早产儿面临的重大医学挑战，至今仍缺乏特异性靶向治疗手段，严重威胁患儿生命健康。当前临床主要依赖支持性管理与营养干预等传统预防策略，虽能在一定程度上控制病情，但无法从根本上解决免疫失衡、微生态紊乱及营养代谢应激等核心病理机制问题。NEC 研究与临床转化仍面临诸多瓶颈。在模型构建方面，现有动物模型多局限于模拟早期炎症阶段，难以复刻临床复杂病程；在药代动力学研究中，早产儿未成熟的药物代谢途径导致现有剂量方案缺乏充分循证支持；肠道菌群的高度个体异质性也使得治疗方案难以实现精准化与标准化。此外，脓毒症引发的新生儿免疫系统紊乱，进一步加剧了 NEC 的治疗难度，经验性抗菌治疗虽为常规手段，却可能引发菌群失调等潜在风险。

4 结语

本文主要综述了 NEC 可能的发病机制，包括 TLR4 介导的过度炎症反应、肠道微生态失衡、屏障功能受损及微循环灌注障碍等多因素交互作

用。近年来，针对这些核心机制的药物干预取得了重要进展。母乳及其人乳低聚糖、益生菌、IL-22、EGF 等生物活性分子、干细胞及其外泌体、RIC、模拟羊水成分的合成配方等均显示出潜在治疗价值。然而，这些策略大多处于动物实验或临床前阶段，尚需大规模临床试验验证其安全性和有效性。未来的研究仍需聚焦肠道微生态重构与免疫调节双重靶点，突破临床转化瓶颈；探索“药物-营养”联合干预模式，强化母乳喂养的核心地位；开发 IL-22 缓释微球、HMOs 衍生物等新型制剂；借助多组学技术，基于菌群特征或基因风险分层实现个体化用药。同时，加强生物标志物筛选、抗菌策略优化及干细胞/外泌体等新兴疗法的临床转化研究，持续探索母乳、羊水等天然物质的治疗潜力，为降低 NEC 发病率、改善患儿预后提供更有效的解决方案。

参考文献

1 Cai X, Liebe HL, Golubkova A, et al. A review of the diagnosis and treatment of necrotizing enterocolitis[J]. Curr Pediatr Rev, 2023, 19(3): 285–295. DOI: 10.2174/1573396318666220805110947.

2 Roberts AG, Younge N, Greenberg RG. Neonatal necrotizing enterocolitis: an update on pathophysiology, treatment, and

- prevention[J]. *Paediatr Drugs*, 2024, 26(3): 259–275. DOI: [10.1007/s40272-024-00626-w](https://doi.org/10.1007/s40272-024-00626-w).
- 3 Duess JW, Sampah ME, Lopez CM, et al. Necrotizing enterocolitis, gut microbes, and sepsis[J]. *Gut Microbes*, 2023, 15(1): 2221470. DOI: [10.1080/19490976.2023.2221470](https://doi.org/10.1080/19490976.2023.2221470).
 - 4 Hackam DJ, Sodhi CP. Bench to bedside—new insights into the pathogenesis of necrotizing enterocolitis[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2022, 19(7): 468–479. DOI: [10.1038/s41575-022-00594-x](https://doi.org/10.1038/s41575-022-00594-x).
 - 5 刘文莉, 尹绪凤, 陈少军. 新生儿坏死性小肠结肠炎的预防与临床研究进展 [J]. *检验医学与临床*, 2024, 21(17): 2607–2611. [Liu WL, Yin XF, Chen SJ. Research progress on prevention and clinical application of necrotizing enterocolitis in newborns[J]. *Laboratory Medicine and Clinic*, 2024, 21(17): 2607–2611.] DOI: [10.3969/j.issn.1672-9455.2024.17.029](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-9455.2024.17.029).
 - 6 Lopez CM, Sampah MES, Duess JW, et al. Models of necrotizing enterocolitis[J]. *Semin Perinatol*, 2023, 47(1): 151695. DOI: [10.1016/j.sempedi.2022.151695](https://doi.org/10.1016/j.sempedi.2022.151695).
 - 7 Klerk DH, van Avezaath LK, Loeffen EAH, et al. Fetal–neonatal exposure to antibiotics and NEC development: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Pediatr*, 2023, 10: 1102884. DOI: [10.3389/fped.2022.1102884](https://doi.org/10.3389/fped.2022.1102884).
 - 8 杨启越, 张新华, 贾晓云, 等. 新生儿坏死性小肠结肠炎相关因素研究 [J]. *中华流行病学杂志*, 2025, 46(3): 492–498. [Yang QY, Zhang XH, Jia XY, et al. A study of factors associated with neonatal necrotizing enterocolitis[J]. *Chinese Journal of Epidemiology*, 2025, 46(3): 492–498.] DOI: [10.3760/cma.j.cn112338-20240826-00526](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112338-20240826-00526).
 - 9 张丽蓉, 林艾, 赵智勇, 等. 新生儿坏死性小肠结肠炎临床特点及发病影响因素 [J]. *中国计划生育学杂志*, 2024, 32(7): 1692–1697. [Zhang LR, Lin A, Zhao ZY, et al. Clinical characteristics of neonates with necrotizing enterocolitis (NEC) and its influence factors[J]. *Chinese Journal of Family Planning*, 2024, 32(7): 1692–1697.] DOI: [10.3969/j.issn.1004-8189.2024.07.046](https://doi.org/10.3969/j.issn.1004-8189.2024.07.046).
 - 10 Shahroor M, Elkhoul M, Lee KS, et al. Characteristics, progression, management, and outcomes of NEC: a retrospective cohort study[J]. *Pediatr Surg Int*, 2024, 41(1): 13. DOI: [10.1007/s00383-024-05918-3](https://doi.org/10.1007/s00383-024-05918-3).
 - 11 Bosco A, Piu C, Picciau ME, et al. Metabolomics in NEC: an updated review[J]. *Metabolites*, 2023, 14(1): 14. DOI: [10.3390/metabo14010014](https://doi.org/10.3390/metabo14010014).
 - 12 Managlia E, Yan X, De Plaen IG. Intestinal epithelial barrier function and necrotizing enterocolitis[J]. *Newborn (Clarksville)*, 2022, 1(1): 32–43. DOI: [10.5005/jp-journals-11002-0003](https://doi.org/10.5005/jp-journals-11002-0003).
 - 13 范礼英, 熊喜悦, 冯彬彬, 等. 肠道菌群与早产儿坏死性小肠结肠炎发生发展的关系 [J]. *医学信息*, 2025, 38(2): 88–91. [Fan LY, Xiong XY, Feng BB, et al. Relationship between intestinal flora and the occurrence and development of necrotizing enterocolitis in premature infants[J]. *Medical Information*, 2025, 38(2): 88–91.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-1959.2025.02.015](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-1959.2025.02.015).
 - 14 Gunasekaran A, Devette C, Levin S, et al. Biomarkers of necrotizing enterocolitis: the search continues[J]. *Clin Perinatol*, 2022, 49(1): 181–194. DOI: [10.1016/j.clp.2021.11.011](https://doi.org/10.1016/j.clp.2021.11.011).
 - 15 Aires J, Ilhan ZE, Nicolas L, et al. Occurrence of neonatal necrotizing enterocolitis in premature neonates and gut microbiota: a case–control prospective multicenter study[J]. *Microorganisms*, 2023, 11(10): 2457. DOI: [10.3390/microorganisms11102457](https://doi.org/10.3390/microorganisms11102457).
 - 16 Scheese DJ, Sodhi CP, Hackam DJ. New insights into the pathogenesis of necrotizing enterocolitis and the dawn of potential therapeutics[J]. *Semin Pediatr Surg*, 2023, 32(3): 151309. DOI: [10.1016/j.sempedsurg.2023.151309](https://doi.org/10.1016/j.sempedsurg.2023.151309).
 - 17 Liu T, Zong H, Chen X, et al. Toll–like receptor 4–mediated necroptosis in the development of necrotizing enterocolitis[J]. *Pediatr Res*, 2022, 91(1): 73–82. DOI: [10.1038/s41390-021-01457-y](https://doi.org/10.1038/s41390-021-01457-y).
 - 18 Sun Q, Ji YC, Ai Q, et al. Exogenous autoinducer–2 alleviates intestinal damage in necrotizing enterocolitis via PAR2/MMP3 signaling pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 138: 112567. DOI: [10.1016/j.intimp.2024.112567](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.112567).
 - 19 Blum L, Vincent D, Boettcher M, et al. Immunological aspects of necrotizing enterocolitis models: a review[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1434281. DOI: [10.3389/fimmu.2024.1434281](https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1434281).
 - 20 王佳, 蔡成. Toll 样受体 4 介导肠上皮损伤与炎症反应在 NEC 中作用的研究进展 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2025, 41(1): 57–63. [Wang J, Cai C. Research advances in the mechanism of Toll–like receptor 4 mediated intestinal injury and inflammatory response in necrotizing enterocolitis[J]. *Chinese Journal of Cellular and Molecular Immunology*, 2025, 41(1): 57–63.] DOI: [10.13423/j.cnki.cjemi.009847](https://doi.org/10.13423/j.cnki.cjemi.009847).
 - 21 Yeramilli V, Cheddadi R, Benjamin H, et al. The impact of stress, microbial dysbiosis, and inflammation on necrotizing enterocolitis[J]. *Microorganisms*, 2023, 11(9): 2206. DOI: [10.3390/microorganisms11092206](https://doi.org/10.3390/microorganisms11092206).
 - 22 Kaplina A, Kononova S, Zaikova E, et al. Necrotizing enterocolitis: the role of hypoxia, gut microbiome, and microbial metabolites[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3): 2471. DOI: [10.3390/ijms24032471](https://doi.org/10.3390/ijms24032471).
 - 23 Wu Z, Bæk O, Muk T, et al. Feeding cessation and antibiotics improve clinical symptoms and alleviate gut and systemic inflammation in preterm pigs sensitive to necrotizing enterocolitis[J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 179: 117391. DOI: [10.1016/j.biopha.2024.117391](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.117391).
 - 24 左磊, 吴小颖, 蔡敬星, 等. 不同喂养方式对低出生体重儿坏死性小肠结肠炎患儿营养状态的影响 [J]. *现代医学与健康研究 (电子版)*, 2024, 8(3): 1–3. [Zuo L, Wu XY, Cai JX, et al. Effects of different feeding methods on the nutritional status of children with necrotizing enterocolitis with low birth weight[J]. *Modern Medicine and Health Research*, 2024, 8(3): 1–3.] DOI: [10.3969/j.issn.2096-3718.2024.03.001](https://doi.org/10.3969/j.issn.2096-3718.2024.03.001).
 - 25 Ganji N, Biouss G, Sabbatini S, et al. Remote ischemic conditioning in necrotizing enterocolitis[J]. *Semin Pediatr Surg*, 2023, 32(3): 151312. DOI: [10.1016/j.sempedsurg.2023.151312](https://doi.org/10.1016/j.sempedsurg.2023.151312).
 - 26 Chen Y, Chang KT, Lian DW, et al. The role of ischemia in necrotizing enterocolitis[J]. *J Pediatr Surg*, 2016, 51(8): 1255–1261. DOI: [10.1016/j.jpedsurg.2015.12.015](https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2015.12.015).
 - 27 Karatepe HO, Kilincaslan H, Berber M, et al. The effect of

- vascular endothelial growth factor overexpression in experimental necrotizing enterocolitis[J]. *Pediatr Surg Int*, 2014, 30(3): 327–332. DOI: [10.1007/s00383-013-3460-z](https://doi.org/10.1007/s00383-013-3460-z).
- 28 Wu H, Guo K, Zhuo Z, et al. Current therapy option for necrotizing enterocolitis: Practicalities and challenge[J]. *Front Pediatr*, 2022, 10: 954735. DOI: [10.3389/fped.2022.954735](https://doi.org/10.3389/fped.2022.954735).
- 29 Lapidaire W, Lucas A, Clayden JD, et al. Human milk feeding and cognitive outcome in preterm infants: the role of infection and NEC reduction[J]. *Pediatr Res*, 2022, 91(5): 1207–1214. DOI: [10.1038/s41390-021-01367-z](https://doi.org/10.1038/s41390-021-01367-z).
- 30 莫锦灵, 吕志宝, 董佳敏, 等. 母乳寡糖对坏死性小肠结肠炎的防治作用研究进展 [J]. *中华小儿外科杂志*, 2024, 45(11): 1052–1057. [Mo JL, Lyu ZB, Dong JM, et al. Research advances of preventing and treating necrotizing enterocolitis with human milk oligosaccharides[J]. *Chinese Journal of Pediatric Surgery*, 2024, 45(11): 1052–1057.] DOI: [10.3760/cma.j.cn421158-20240207-00069](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn421158-20240207-00069).
- 31 冯桐. 母乳喂养与新生儿坏死性小肠结肠炎发病及预后关系的研究进展 [J]. *河北医科大学学报*, 2023, 44(2): 246–248. [Feng T. Research progress on the relationship between breastfeeding and the onset and prognosis of necrotizing enterocolitis in newborns[J]. *Journal of Hebei Medical University*, 2023, 44(2): 246–248.] DOI: [10.3969/j.issn.1007-3205.2023.02.024](https://doi.org/10.3969/j.issn.1007-3205.2023.02.024).
- 32 Masi AC, Beck LC, Perry JD, et al. Human milk microbiota, oligosaccharide profiles, and infant gut microbiome in preterm infants diagnosed with necrotizing enterocolitis[J]. *Cell Rep Med*, 2024, 5(9): 101708. DOI: [10.1016/j.xcrm.2024.101708](https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2024.101708).
- 33 Ganji N, Li B, Lee C, et al. Necrotizing enterocolitis: recent advances in treatment with translational potential[J]. *Pediatr Surg Int*, 2023, 39(1): 205. DOI: [10.1007/s00383-023-05476-0](https://doi.org/10.1007/s00383-023-05476-0).
- 34 Cheddadi R, Khandekar NN, Yeramilli V, et al. The impact of maternal stress on the development of necrotizing enterocolitis: a comprehensive review[J]. *Semin Pediatr Surg*, 2023, 32(3): 151324. DOI: [10.1016/j.sempedsurg.2023.151324](https://doi.org/10.1016/j.sempedsurg.2023.151324).
- 35 Miller J, Tonkin E, Damarell RA, et al. A systematic review and meta-analysis of human milk feeding and morbidity in very low birth weight infants[J]. *Nutrients*, 2018, 10(6): 707. DOI: [10.3390/nu10060707](https://doi.org/10.3390/nu10060707).
- 36 Pan LL, Sun Y, Dong X, et al. Infant feces-derived *Lactobacillus gasseri* FWJL-4 mitigates experimental necrotizing enterocolitis via acetate production[J]. *Gut Microbes*, 2024, 16(1): 2430541. DOI: [10.1080/19490976.2024.2430541](https://doi.org/10.1080/19490976.2024.2430541).
- 37 Mercer EM, Arrieta MC. Probiotics to improve the gut microbiome in premature infants: are we there yet?[J]. *Gut Microbes*, 2023, 15(1): 2201160. DOI: [10.1080/19490976.2023.2201160](https://doi.org/10.1080/19490976.2023.2201160).
- 38 Costeloe K, Bowler U, Brocklehurst P, et al. A randomised controlled trial of the probiotic *Bifidobacterium breve* BBG-001 in preterm babies to prevent sepsis, necrotising enterocolitis and death: the Probiotics in Preterm infantS (PiPS) trial[J]. *Health Technol Assess*, 2016, 20(66): 1–194. DOI: [10.3310/hta20660](https://doi.org/10.3310/hta20660).
- 39 Fleiss N, Tarun S, Polin RA. Infection prevention for extremely low birth weight infants in the NICU[J]. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2022, 27(3): 101345. DOI: [10.1016/j.siny.2022.101345](https://doi.org/10.1016/j.siny.2022.101345).
- 40 Shah D, Sinn JK. Antibiotic regimens for the empirical treatment of newborn infants with necrotising enterocolitis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 2012(8): CD007448. DOI: [10.1002/14651858.CD007448.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD007448.pub2).
- 41 Silverman MA, Konnikova L, Gerber JS. Impact of antibiotics on necrotizing enterocolitis and antibiotic-associated diarrhea[J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2017, 46(1): 61–76. DOI: [10.1016/j.gtc.2016.09.010](https://doi.org/10.1016/j.gtc.2016.09.010).
- 42 Bowker RM, Yan X, De Plaen IG. Intestinal microcirculation and necrotizing enterocolitis: the vascular endothelial growth factor system[J]. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2018, 23(6): 411–415. DOI: [10.1016/j.siny.2018.08.008](https://doi.org/10.1016/j.siny.2018.08.008).
- 43 Mo D, Deng C, Chen B, et al. The severity of NEC is ameliorated by prostaglandin E2 through regulating intestinal microcirculation[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 13395. DOI: [10.1038/s41598-023-39251-x](https://doi.org/10.1038/s41598-023-39251-x).
- 44 Halpern MD, Gupta A, Zaghoul N, et al. Extracellular nicotinamide phosphoribosyltransferase is a therapeutic target in experimental necrotizing enterocolitis[J]. *Biomedicines*, 2024, 12(5): 970. DOI: [10.3390/biomedicines12050970](https://doi.org/10.3390/biomedicines12050970).
- 45 Zhou J, Yang M, Wang F, et al. Assessment of food supplements for the prevention of necrotizing enterocolitis in preterm neonates: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Comput Biol Med*, 2023, 167: 107601. DOI: [10.1016/j.combiomed.2023.107601](https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2023.107601).
- 46 朱乐道, 陈杨, 周令, 等. 外泌体治疗新生儿坏死性小肠结肠炎的研究进展 [J]. *临床小儿外科杂志*, 2024, 23(12): 1197–1200. [Zhu LD, Chen Y, Zhou L, et al. Research advances of exosomes in the treatment of neonatal necrotizing enterocolitis[J]. *Journal of Clinical Pediatric Surgery*, 2024, 23(12): 1197–1200.] DOI: [10.3760/cma.j.cn101785-202211007-017](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn101785-202211007-017).
- 47 Tian B, Zhang Y, Deng C, et al. Efficacy of probiotic consortium transplantation on experimental necrotizing enterocolitis[J]. *J Surg Res*, 2022, 279: 598–610. DOI: [10.1016/j.jss.2022.05.030](https://doi.org/10.1016/j.jss.2022.05.030).
- 48 Nasef M, Turkia HB, Ali AMH, et al. To what extent does arginine reduce the risk of developing necrotizing enterocolitis?[J]. *Cureus*, 2023, 15(9): e45813. DOI: [10.7759/cureus.45813](https://doi.org/10.7759/cureus.45813).
- 49 de Kroon RR, de Baat T, Senger S, et al. Amniotic fluid: a perspective on promising advances in the prevention and treatment of necrotizing enterocolitis[J]. *Front Pediatr*, 2022, 10: 859805. DOI: [10.3389/fped.2022.859805](https://doi.org/10.3389/fped.2022.859805).
- 50 Sacks MA, Mendez YS, Khan FA, et al. Prenatal administration of heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor in an experimental model of necrotizing enterocolitis decreased both incidence and severity of the disease[J]. *World J Pediatr Surg*, 2022, 5(1): e000345. DOI: [10.1136/wjps-2021-000345](https://doi.org/10.1136/wjps-2021-000345).
- 51 Notarbartolo V, Badiane BA, Angileri VM, et al. Antioxidant therapy in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: adjuvant or future alternative to therapeutic hypothermia?[J]. *Metabolites*, 2024, 14(11): 630. DOI: [10.3390/metabo14110630](https://doi.org/10.3390/metabo14110630).

收稿日期: 2025 年 05 月 30 日 修回日期: 2025 年 07 月 19 日
本文编辑: 马琳璐 钟巧妮