

综述

新生儿坏死性小肠结肠炎相关脑损伤的研究进展

潘保彤¹, 苟知贤², 鲁利群^{1,2*}(¹成都医学院临床医学院, 成都 610500; ²成都医学院第一附属医院儿科, 成都 610500)

摘要: 新生儿坏死性小肠结肠炎(necrotizing enterocolitis, NEC)是一种威胁新生儿生命的严重炎症性疾病。近年来, 随着新生儿重症监护室与新生儿护理的快速发展, 早产儿尤其是极(或超)早产儿的存活率得到了明显提高, 患NEC风险的新生儿人数亦有所增加。越来越多的研究表明, NEC与患儿早期脑损伤及后期学习障碍等神经精神性疾病密切相关。本文就NEC脑损伤的表现形式、危险因素、发病机制及相关干预策略作一综述, 旨在为临床防治NEC脑损伤提供参考及新的方向。

关键词: 坏死性小肠结肠炎; 新生儿; 脑损伤; 神经发育障碍; 发病机制

Research progress on brain injury associated with necrotizing enterocolitis in neonates

PAN Yutong¹, GOU Zhixian², LU Liqun^{1,2*}(¹Clinical Medicine School of Chengdu Medical College, Chengdu 610500, China; ²Department of Pediatrics, the First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu 610500, China)

Abstract: Necrotizing enterocolitis (NEC) of the newborn is a serious life-threatening gastrointestinal emergency. In recent years, with the development of neonatal intensive care units, the survival rate of preterm infants, especially extremely (or ultra) premature infants, has increased significantly, and the incidence of NEC has also increased. More and more studies have shown that NEC is closely related to neuropsychiatric diseases such as early brain injury and later learning disabilities in children. This paper reviews the manifestations, risk factors, pathogenesis and related intervention strategies of NEC brain injury, aiming to provide reference and new directions for clinical prevention and treatment of NEC brain injury.

Key Words: necrotizing enterocolitis; infants; brain injury; neurodevelopmental impairment; pathogenesis

新生儿坏死性小肠结肠炎(necrotizing enterocolitis, NEC)是一种以肠组织炎症反应和肠缺血坏死为主要特征的胃肠道急症。文献报道在新生儿重症监护室, NEC的发病率为3.5%, 其中极低出生体重儿发病率为6.6%, 所有确诊NEC的新生儿的总病死率为23.5%, 超低出生体重儿病死率则高达50.9%^[1,2]。目前, 临床针对疑似及确诊

NEC患儿, 主要采取禁食、使用广谱抗生素、胃肠减压等对症支持治疗, 严重者需要外科手术。手术患儿病死率可高达50%, 幸存患儿中, 常出现遗留短肠综合征、肠狭窄、肠道结构紊乱、胆汁淤积性肝病、慢性肠外营养不良、生长发育障碍、神经发育障碍(neurodevelopmental impairment, NDI)等后遗症^[3,4]。研究显示, 早产、

收稿日期: 2023-04-17

基金项目: 成都医学院校基金项目(CYZYB20-05); 成都医学院第一附属医院专项科学研究基金项目(CYFY2020YB04)

第一作者: E-mail: 1140630414@qq.com

*通信作者: E-mail: luliquan7@sina.com

低出生体重、人工喂养、低钙血症、孕妇绒毛膜羊膜炎与孕妇滥用抗生素、肠道生态失调及肠道微生态改变等均是NEC发生发展的重要危险因素,但具体发病机制仍不十分清楚^[5-7]。近年来研究表明,幸存的NEC儿童中最重要的长期并发症之一是严重的神经损伤,有研究报道,40%的NEC患儿存在脑损伤^[8]。NEC与患儿早期脑损伤及后期学习障碍等神经精神性疾病密切相关。早产儿和低出生体重儿本身易存在长期神经系统损伤,而NEC患儿伴随严重的全身炎症会加剧这一问题,这种损伤比未发生NEC的早产儿更加严重且更难治疗。NEC相关脑损伤会给患儿及其家庭的生活质量带来严重的影响,NEC相关脑损伤越来越受到重视,NEC相关脑损伤仍然有待研究。因此,本文就其表现形式、危险因素及发病机制作一综述,希望为广大临床医生及相关研究者提供参考。

1 NEC脑损伤的表现形式

NEC脑损伤的病理特征主要表现为脑白质异常、髓鞘发育不良、脑容量减少^[9,10]。NEC临床表现多种多样,Mondal等^[11]的一项涉及18名NEC患儿的回顾性研究结果显示,NEC相关脑损伤远期临床表现包括认知障碍(特殊教育需求、学习困难、行为条件)、运动障碍(口语困难、脑瘫、四肢瘫痪、偏瘫、双瘫、运动障碍)、感觉障碍(失明、听力障碍)、当前癫痫发作,其中认知障碍是最常见的表现形式。NEC早产儿对比正常早产儿表现出运动障碍的高风险^[12]。有趣的是,Simon等^[13]研究发现,运动障碍会随着年龄的增长而消退,部分患儿可能是因为手术造成一过性肌肉障碍,经运动训练后可逐渐恢复。因此,在长期随访中认知障碍会比运动障碍更为常见,可能是部分患儿的运动障碍随时间而逐渐恢复的原因。

大部分NEC早产儿存在NDI,如Matei等^[8]在一篇系统评价中提到,约40%的NEC患儿存在NDI。NEC儿童中重度脑瘫、小头围的发生率高于正常儿童^[14]。Niño等^[15]发现,实验性NEC小鼠及NEC患儿的大脑在电镜下均存在总脑容量减少、髓鞘损伤现象,且NEC小鼠成年后有严重的认知缺陷、空间工作记忆障碍和物体识别记忆受损等临

床表现,NEC患儿成年后的神经发育情况需要进一步的调查研究。

Walsh等^[16]报告称,接受肠切除的NEC婴儿更易出现身材发育迟缓、脑生长延迟等情况。Hintz等^[17]也表明,接受NEC手术治疗的极低出生体重婴儿更易出现身材矮小、精神运动发育迟缓的情况。需要手术的NEC新生儿中,脑性瘫痪、视力损害、认知损害和精神运动障碍结果都差于仅需保守治疗的NEC患儿^[18]。Martin等^[19]发现,需手术治疗NEC但不伴有晚期败血症的儿童精神运动发育指数<70的风险增加;同时患需手术治疗的NEC和晚期败血症的儿童发生手足性脑瘫和小头畸形的风险增加。相比之下,保守治疗的NEC伴有或不伴有晚期败血症的儿童出现发育障碍的风险并未增加。NEC合并败血症患儿比单纯败血症患儿脑损伤更严重,Rallis等^[20]发现,极早产儿中NEC合并败血症患儿比败血症患儿出现小脑直径缩小和左脑室直径扩大的比例更大。

2 NEC相关脑损伤危险因素

NEC是一种炎症性疾病,在早产以及白质成熟中起重要作用,是NDI的独立危险因素。在Rees等^[18]的系统评价中,荟萃分析包括7 843名儿童(其中有821名NEC),发现NEC早产儿比正常早产儿NDI的风险更高。妊娠中晚期是大脑成长的重要时期,神经发生、神经元迁移和突触形成都在此时进行快速发育,早产儿更易存在脑损伤,因此,当受到NEC的干扰时,早产儿的脑损伤风险更高。

NEC患儿的神经发育与出生体重、感染严重程度、肠道损伤、治疗方式及营养和生长相关。Dilli等^[5]学者对极低出生体质量儿进行了神经发育研究,显示与正常儿相比,NEC患儿的中位智力发育指数与神经运动发育指数得分有明显降低表现。研究显示,出生体质量<1 000g是NEC患儿并发NDI的危险因素^[21]。NEC患儿在发病的24 h内出现肠穿孔、白细胞 $<4 \times 10^9$ 时,均提示重症感染甚至感染性休克,是NEC相关脑损伤的高危因素之一^[22]。NEC合并穿孔患儿比单纯NEC患儿更易出现脑室周围白质软化^[9]。提示NEC合并肠穿孔是NEC早产儿相关脑损伤的危险因素。

NEC患儿存在两种治疗方式,即内科保守治疗

与外科手术治疗, 两种治疗方式对神经发育结果有不同的研究结论。Dilli等^[5]和Shah等^[23]研究发现, 两组间神经发育结果没有显著差异。手术治疗NEC儿童相关的生长障碍可能会持续到童年后期, 而长期神经发育结果没有差异^[24]。然而, 更多的研究显示, 外科手术治疗对NEC相关脑损伤有影响。NEC患儿易引发全身性炎症, 从而可能影响发育中的大脑, 需要外科手术或合并败血症的儿童炎症情况更为严重, 因此引起脑损伤的风险更大, 更易引起严重程度更大的NDI。Rees等^[18]和Yeh等^[25]的研究分析显示, NEC患儿外科组较药物治疗组的神经发育障碍结局风险增加。研究发现, 与接受保守治疗的NEC新生儿相比, 接受外科手术的NEC新生儿的中位智力发育指数与神经运动发育指数得分更低, 提示NDI发生率可能更高^[17,19,26]。在一项前瞻性研究中, 对1万余名超低出生体重儿进行随访至纠正胎龄为18~24个月时发现, 有手术NEC病史的幸存者中, 38%表现出严重的NDI^[27]。不同外科手术治疗方式也对NEC患儿有不同的神经发育影响。Ta等^[28]发现, 与接受原发性剖腹手术和原发性吻合术的新生儿相比, 接受原发性剖腹手术和肠造口术治疗的NEC新生儿在6~13岁时有更差的神经发育结果。肠吻合术若一次成功则不需要二次手术, 而肠造口术治疗必须经过二次手术以达肠道重建, 二次手术可能会使婴儿遭受更多的肠道丢失和中断肠连续性的恢复。肠造口术能降低肠道发生吻合口漏的风险, 但回肠造口可造成的液体、电解质和营养损失较多, 特别是维生素B12的丢失可能会对神经发育产生深远的影响。

NEC相关脑损伤的危险因素包括早产、低出生体重、重症感染、败血症、肠穿孔、外科手术治疗、营养及早产儿其他并发症等, 其中外科手术治疗中的肠造口术式比肠吻合术更可能使脑损伤的发生风险增加。

3 NEC患儿发生相关脑损伤的潜在机制

3.1 小胶质细胞激活

小胶质细胞激活与白质丢失是NEC相关脑损伤的重要病理特征。小胶质细胞在新生儿神经炎症、细胞毒性与氧自由基损伤中有重要作用。小

胶质细胞有两种表现形式, M1表型和M2表型分别为促炎型及抗炎型。M1型小胶质细胞可被脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)、外毒素激活, 从而引起炎症性脑损伤, 其中小胶质细胞膜表面的Toll样受体(Toll-like receptors, TLR)与其激活有关。

TLR4激活后在早产儿的肠上皮细胞中过度表达, 可能引起肠道中CD4⁺ T淋巴细胞和高迁移率族蛋白B1释放, 作用于小胶质细胞, 这是NEC肠道损伤的重要发病机制。激活TLR4的重要因素之一是肠道菌群失调。Niño等^[15]在动物实验中发现, NEC相关脑损伤出现了脱髓鞘症状与认知功能障碍, 其机制为LPS受体TLR4诱导小胶质细胞的激活, 增加了活性氧积累与少突胶质祖细胞的损伤, 当仍存在坏死肠道组织时还可能导致TLR4激动剂的持续增加, 可能进一步加重大脑的神经毒性作用, 影响大脑发育。肠道损伤诱导的肠道内源性TLR4配体-高迁移率族蛋白B1的分泌可以促进脑内小胶质细胞的激活, 并与NEC的神经功能损害相关。肠道损伤诱导的肠道内源性TLR4配体-高迁移率族蛋白B1的分泌可以促进脑内小胶质细胞的激活, 并与NEC的神经功能损害相关。Van Raam等^[29]还研究发现, TLR活化途径的一种重要调节机制是半胱氨酸蛋白酶8诱导小胶质细胞的凋亡, 继而减少脑内继发的免疫表达和炎性损伤。炎症、氧化应激及缺氧缺血等因素可影响新生儿脑中的胶质细胞成熟。因此, NEC患儿肠道损伤可能通过激活TLR4等信号通路, 促进脑内小胶质细胞的激活, 进一步加重脑损伤。

3.2 神经炎症

在一项NEC患儿前瞻性研究中提到, 炎症因子表达水平的升高与神经发育不良和生长有关^[30]。Dubner等^[31]研究表明, 新生儿期的胼胝体中的白质微结构可被炎症状况改变, 并在6岁时出现认知功能延迟。在NEC患儿中, 白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-6和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)等炎症因子的表达水平与原肠道损伤的程度呈正相关。

炎症因子如IL-1、IL-6、IL-8、TNF- α 、I型和II型干扰素等可经血液通过血脑屏障进入脑内, 可由小胶质细胞活化产生, 从而引起认知功能障碍。IL-1 β 和TNF- α 可通过激活线粒体谷氨酰

胺酶, 从而刺激神经元产生过量兴奋性神经递质谷氨酸。IL-1 β 作用于少突胶质细胞上的N-甲基-D-天冬氨酸受体, 从而产生细胞毒性作用^[32]。此外, 还可通过抑制星形胶质细胞摄取谷氨酸, 导致细胞外谷氨酸堆积从而致少突胶质细胞死亡。干扰素- γ 可由NEC小鼠肠道中的CD4⁺ T淋巴细胞产生, 通过受损后的肠道屏障及血脑屏障后可激活脑内小胶质细胞^[33]。

LPS暴露可激活M1型小胶质细胞, 增加脑内炎症损伤。TLR4对LPS的识别与核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)和促炎介质的表达增加有关。髓系分化因子88是TLR和IL-1受体家族成员下游炎症信号通路的衔接蛋白, 当存在革兰氏阴性菌感染时, LPS通过结合TLR4使其激活, 并通过髓系分化因子88与同型蛋白-蛋白之间相互作用, 将IL-1受体或TLR家族成员与IL-1受体相关激酶连接产生效应^[34]。IL-1受体相关激酶激活后进一步激活TNF-6、下游转录因子NF- κ B, 激活蛋白1的表达, 炎症因子如IL-6、IL-12、TNF- α 相应增加, 从而发生炎症性脑损伤。

NEC相关脑损伤的一个重要通道是TLR4/NF- κ B/核苷酸结合和寡聚化结构域样受体蛋白3 (nucleotide-binding and oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3)信号通路。NLRP3炎症小体是一种胞质多蛋白复合物, 由NLRP3、衔接蛋白和炎症蛋白酶caspase-1组成^[35]。在以NEC小鼠为模型的动物实验中, 与正常组相比, NEC组NLRP3在海马区 and 大脑皮层区域的表达增加, 脑组织中裂解的caspase-1和成熟的IL-1 β 水平升高, 且与肠道和大脑中IL-1 β /IL-18的增加呈正相关, 提示NEC小鼠脑部NLRP3炎症小体的激活与肠炎的发生有关^[36]。

3.3 肠微生态-脑轴

肠道微生物会影响大脑发育和功能。肠道菌群失调可能会引发或加剧炎症, 破坏肠屏障功能及影响神经发育, 肠道和中枢神经系统驻留的免疫细胞通过肠-脑轴(gut-brain axis, GBA)发出炎症信号, 加重对中枢神经系统的影响。GBA是肠道与大脑之间的信号传输系统, GBA主要由大脑皮层、边缘系统、下丘脑-垂体轴以及脑干之间的相互连接组成中心部分, 其中边缘系统的主要功能

是接收大脑其他区域传递的信息并整合成感觉和运动功能, 其信号传递主要依赖迷走神经途径。全身释放的肠道源性炎症因子可通过肠神经系统、自主神经系统和交感神经系统破坏血脑屏障而导致脑损伤, 肠道的免疫细胞激活后可转移到中枢神经系统改变神经炎症情况, 中枢神经系统应激反应后可反作用于肠道微生物。予以早产儿益生菌的队列研究显示, 新生儿重症监护室中, 接受益生菌治疗的患儿比未接受益生菌治疗的患儿发生NEC的相对风险降低^[37]。这可能是由于益生菌释放了TNF- α 和NF- κ B抑制剂, 而使用益生菌预防脑损伤的潜在机制是阻断破坏性生物分子通过GBA的运输。因此, 肠道微生物及其代谢产物通过肠微生态-脑轴影响大脑功能和发育可能是NEC相关脑损伤的潜在机制之一。

3.4 不合理的抗生素使用

改变的肠道细菌组成或生态失调不仅在疾病发展和预后中起着重要作用, 而且还与NEC后早产儿的发病机制和长期不良神经系统结果相关。早发性NEC婴儿以厚壁菌门为主, 迟发性NEC婴儿与丙型变形菌纲增加和厚壁菌门减少有关^[38,39]。有研究显示, 接受抗生素治疗的婴儿表现出变形菌的相对丰度增加, 厚壁菌门和放线菌的相对丰度降低^[40]。然而, 还有研究发现, 早产儿使用抗生素后NEC的风险增加, 因早产肠道的非生理性初始微生物定植和早期生态失调也与NEC的发病机制密切相关^[38], 可能与抗生素使用后不利代谢物的产生有关。目前针对使用抗生素的具体菌种及剂量尚不明确, 对于胎龄小于28周NEC早产儿的有效性、安全性目前尚存在争议。

4 NEC相关脑损伤的潜在治疗方向

益生菌对脑可以起到一定保护作用, 如鼠李糖乳杆菌R0011和瑞士乳杆菌R0052联合预处理小鼠可防止应激性记忆功能障碍^[1]。益生菌能产生一种名为细菌素的抗菌物质, 阻止病原体的传播和入侵, 并防止炎性化合物在大脑中的存在, 益生菌可降低IL-6、TNF- α 、C反应蛋白、中枢抗氧化剂谷胱甘肽水平, 增加酪氨酸羟化酶多巴胺能神经元数量和脑源性神经营养因子水平, 减少外周和中枢炎症, 减少神经退行性变, 从而有效地改善

与精神疾病和记忆技能相关的功能^[41]。但最新NEC临床指南中并未推荐补充益生菌来预防NEC，其菌株、临床剂量、药代动力均未完全明确，仍需进行后续研究^[2]。

口服树枝状大分子纳米颗粒的治疗方法来靶向抑制激活的小胶质细胞可以预防新生小鼠的NEC相关神经功能障碍^[15]。树枝状聚合物纳米颗粒可通过中枢神经系统减少TLR4介导的小胶质细胞激活和活性氧释放，减少NEC诱导的细胞内抗氧化剂谷胱甘肽消耗和蛋白质氧化损伤，从而持久避免NEC相关脑损伤^[15]。Niño等^[15]的动物研究观察到，NEC口服树枝状聚合物纳米颗粒组小鼠的空间工作记忆和新物体识别记忆测试相较于NEC组有明显改善。

补充唾液酸化人乳低聚糖、高迁移率族蛋白1抑制剂与转录因子FoxO3a的重组质粒，均可通过抑制调节TLR4/NF- κ B/NLRP3信号通路，抑制炎症细胞因子如IL-1 β 、IL-6、IL-18、超氧化物歧化物歧化酶和丙二醛的产生，预防新生大鼠/小鼠NEC相关损伤^[42-44]。瞬时受体电位黑素7抑制剂NS8593可抑制LPS诱导的细胞因子产生，并通过减轻瞬时受体电位黑素7介导的NLRP3炎症体激活而表现出抗炎作用，显示出对NEC动物模型的保护作用^[45]。通过增强核因子E2相关因子2的表达，可抑制NLRP3炎症体激活和细胞焦亡来减轻NEC^[46]。

MiR-146a-5p能抑制NEC中NLRP3炎症体下游炎症因子和氯化物细胞内通道蛋白4膜表达^[47]。补充N-乙酰半胱氨酸还可通过抑制NF- κ B/神经元型一氧化氮合酶/半胱天冬酶3通路，减轻NEC大鼠模型中的新生儿炎症反应综合征，并减少后代脑神经细胞凋亡和炎症^[48]。

临床前证据表明，乳铁蛋白可以减少神经元损伤，增强大脑间的连接和神经营养素的产生，保护快速发育中的大脑，并减少围产期炎症。Ginet等^[49]的一项以早产小鼠为模型的动物实验也发现，在出生和哺乳期间补充乳铁蛋白可减少早产小鼠脑室内注射LPS所致的脑损伤，表现出神经保护作用，具体为降低LPS诱导的脑室肿大、脑组织损失和微结构改变，包括髓鞘形成缺陷。乳铁蛋白对于NEC相关脑损伤的保护作用仍需更多临床研究来进一步补充支持。针对NEC相关脑损伤的

治疗策略主要以平衡肠道微生态、抑制小胶质细胞的激活、控制神经炎症及围产期预防为关注方向，但在临床应用中NEC相关脑损伤的防治策略仍有待研究。

5 小结

新生儿NEC相关脑损伤的风险较高，其危险因素包括早产、低出生体重、感染、败血症、肠道受损、外科手术治疗、营养及早产儿其他并发症。认知障碍、运动障碍、感觉障碍为NEC相关脑损伤的主要表现形式，最常见的形式为认知障碍及脑瘫。NEC肠道感染可引起神经炎症，激活小胶质细胞，从而引起脑损伤的发生。肠-脑轴及微生物也在NEC相关脑损伤中发挥着重要作用。虽然目前已发现TLR4/NF- κ B/NLRP3、NF- κ B/神经元型一氧化氮合酶/半胱天冬酶3等信号通路，但还需实质性突破，针对临床NEC相关脑损伤诊疗干预措施目前还有待研究。期望后续进一步研究NEC相关脑损伤发病机制及干预策略，临床通过合理选择NEC治疗方式、监测生长发育、检查神经系统、测试听力以及神经影像学等，做到早期诊断、早期治疗，从而降低NEC相关脑损伤的发生率及NDI的程度。

参考文献

- [1] Jones IH, Hall NJ. Contemporary outcomes for infants with necrotizing enterocolitis—a systematic review. *J Pediatr*, 2020, 220: 86-92.e3
- [2] 黄兰, 熊涛, 唐军, 等. 新生儿坏死性小肠结肠炎临床诊疗指南(2020). 中国当代儿科杂志, 2021, 23(1): 1-11
- [3] Knell J, Han SM, Jaksic T, et al. Current status of necrotizing enterocolitis. *Curr Problems Surg*, 2019, 56(1): 11-38
- [4] Raiten DJ, Steiber AL, Hand RK. Executive summary: evaluation of the evidence to support practice guidelines for nutritional care of preterm infants—the Pre-B Project. *Am J Clin Nutr*, 2016, 103(2): 599S-605S
- [5] Dilli D, Eras Z, Özkan Ulu H, et al. Does necrotizing enterocolitis affect growth and neurodevelopmental outcome in very low birth weight infants? *Pediatr Surg Int*, 2012, 28(5): 471-476
- [6] Altobelli E, Angeletti PM, Verrotti A, et al. The impact of human milk on necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, 2020, 12(5): 1322

- [7] Santana DS, Cecatti JG, Surita FG, et al. Maternal and perinatal outcomes and factors associated with twin pregnancies among preterm births: Evidence from the Brazilian Multicenter Study on Preterm Birth (EMIP). *Intl J Gynecol Obstet*, 2020, 149(2): 184-191
- [8] Matei A, Montalva L, Goodbaum A, et al. Neurodevelopmental impairment in necrotizing enterocolitis survivors: systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2020, 105(4): 432-439
- [9] Merhar SL, Ramos Y, Meinzen-Derr J, et al. Brain magnetic resonance imaging in infants with surgical necrotizing enterocolitis or spontaneous intestinal perforation versus medical necrotizing enterocolitis. *J Pediatr*, 2014, 164(2): 410-412.e1
- [10] Shin SH, Kim EK, Yoo H, et al. Surgical necrotizing enterocolitis versus spontaneous intestinal perforation in white matter injury on brain magnetic resonance imaging. *Neonatology*, 2016, 110(2): 148-154
- [11] Mondal A, Misra D, Al-Jabir A, et al. Necrotizing enterocolitis in neonates: has the brain taken a hit 10 years later? *J Pediatr Neurosci*, 2021, 16(1): 30
- [12] Cha JH, Lim JS, Jang YH, et al. Altered microstructure of the splenium of corpus callosum is associated with neurodevelopmental impairment in preterm infants with necrotizing enterocolitis. *Ital J Pediatr*, 2022, 48(1): 6
- [13] Simon NP, Brady NR, Stafford RL, et al. The effect of abdominal incisions on early motor development of infants with necrotizing enterocolitis. *Dev Med Child Neuro*, 1993, 35(1): 49-53
- [14] Hansen ML, Jensen IV, Gregersen R, et al. Behavioural and neurodevelopmental impairment at school age following necrotizing enterocolitis in the newborn period. *PLoS One*, 2019, 14(4): e0215220
- [15] Niño DF, Zhou Q, Yamaguchi Y, et al. Cognitive impairments induced by necrotizing enterocolitis can be prevented by inhibiting microglial activation in mouse brain. *Sci Transl Med*, 2018, 10(471): ean0237
- [16] Walsh MC, Kliegman RM, Hack M. Severity of necrotizing enterocolitis: influence on outcome at 2 years of age. *Pediatrics*, 1989, 84(5): 808-814
- [17] Hintz SR, Kendrick DE, Stoll BJ, et al. Neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants after necrotizing enterocolitis. *Pediatrics*, 2005, 115(3): 696-703
- [18] Rees CM, Pierro A, Eaton S. Neurodevelopmental outcomes of neonates with medically and surgically treated necrotizing enterocolitis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2007, 92(3): F193-F198
- [19] Martin CR, Dammann O, Allred EN, et al. Neurodevelopment of extremely preterm infants who had necrotizing enterocolitis with or without late bacteremia. *J Pediatr*, 2010, 157(5): 751-756.e1
- [20] Rallis D, Karagianni P, Milona E, et al. Evaluation of cerebral oxygenation in neonates with sepsis with near-infrared spectroscopy. *Amer J Perinatol*, 2017, 34(5): 419-427
- [21] 决珍珍, 宋娟, 张香敏, 等. 新生儿坏死性小肠结肠炎并发神经发育障碍的危险因素研究. *中国全科医学*, 2022, 25(18): 2275-2279
- [22] 魏慧, 严恺, 朱晓芸, 等. 坏死性小肠结肠炎早产儿发生脑损伤的危险因素分析. *中国循证儿科杂志*, 2018, 13(6): 434-437
- [23] Shah TA, Meinzen-Derr J, Gratton T, et al. Hospital and neurodevelopmental outcomes of extremely low-birth-weight infants with necrotizing enterocolitis and spontaneous intestinal perforation. *J Perinatol*, 2012, 32(7): 552-558
- [24] Vaidya R, Yi JX, O'Shea TM, et al. Long-term outcome of necrotizing enterocolitis and spontaneous intestinal perforation. *Pediatrics*, 2022, 150(5): e2022056445
- [25] Yeh TC, Chang JH, Kao HA, et al. Necrotizing enterocolitis in infants: clinical outcome and influence on growth and neurodevelopment. *J Formos Med Assoc*, 2004, 103(10): 761-766
- [26] Chacko J, Ford WDA, Haslam R. Growth and neurodevelopmental outcome in extremely-low-birth-weight infants after laparotomy. *Pediatr Surg Int*, 1999, 15(7): 496-499
- [27] Fullerton BS, Hong CR, Velazco CS, et al. Severe neurodevelopmental disability and healthcare needs among survivors of medical and surgical necrotizing enterocolitis: a prospective cohort study. *J Pediatr Surg*, 2018, 53(1): 101-107
- [28] Ta BDP, Roze E, van Braeckel KNJA, et al. Long-term neurodevelopmental impairment in neonates surgically treated for necrotizing enterocolitis: enterostomy associated with a worse outcome. *Eur J Pediatr Surg*, 2011, 21(1): 58-64
- [29] Van Raam BJ, Salvesen GS. Proliferative versus apoptotic functions of caspase-8. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1824(1): 113-122
- [30] Lodha A, Asztalos E, Moore AM. Cytokine levels in neonatal necrotizing enterocolitis and long-term growth and neurodevelopment. *Acta Paediatr*, 2010, 99(3): 338-343
- [31] Dubner SE, Dodson CK, Marchman VA, et al. White matter microstructure and cognitive outcomes in relation to neonatal inflammation in 6-year-old children born preterm. *Neuroimage Clin*, 2019, 23: 101832
- [32] Mallard C, Tremblay ME, Vexler ZS. Microglia and

- neonatal brain injury. *Neuroscience*, 2019, 405: 68-76
- [33] Zhou Q, Niño DF, Yamaguchi Y, et al. Necrotizing enterocolitis induces T lymphocyte-mediated injury in the developing mammalian brain. *Sci Transl Med*, 2021, 13 (575): eaay6621
- [34] Zhang F, Dong H, Lv T, et al. Moderate hypothermia inhibits microglial activation after traumatic brain injury by modulating autophagy/apoptosis and the MyD88-dependent TLR4 signaling pathway. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 273
- [35] Huang Y, Xu W, Zhou R. NLRP3 inflammasome activation and cell death. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18 (9): 2114-2127
- [36] Zhu F, Wang L, Gong Z, et al. Blockage of NLRP3 inflammasome activation ameliorates acute inflammatory injury and long-term cognitive impairment induced by necrotizing enterocolitis in mice. *J Neuroinflammation*, 2021, 18(1): 66
- [37] Janvier A, Malo J, Barrington KJ. Cohort study of probiotics in a north american neonatal intensive care unit. *J Pediatr*, 2014, 164(5): 980-985
- [38] Berkhout DJC, Niemarkt HJ, de Boer NKH, et al. The potential of gut microbiota and fecal volatile organic compounds analysis as early diagnostic biomarker for necrotizing enterocolitis and sepsis in preterm infants. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 12(5): 457-470
- [39] Gregory KE, Samuel BS, Houghteling P, et al. Influence of maternal breast milk ingestion on acquisition of the intestinal microbiome in preterm infants. *Microbiome*, 2016, 4(1): 68
- [40] Pammi M, Cope J, Tarr PI, et al. Intestinal dysbiosis in preterm infants preceding necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. *Microbiome*, 2017, 5(1): 31
- [41] Leta V, Ray Chaudhuri K, Milner O, et al. Neurogenic and anti-inflammatory effects of probiotics in Parkinson's disease: a systematic review of preclinical and clinical evidence. *Brain Behav Immun*, 2021, 98: 59-73
- [42] Zhang W, He-Yang J, Tu W, et al. Sialylated human milk oligosaccharides prevent intestinal inflammation by inhibiting Toll like receptor 4/NLRP3 inflammasome pathway in necrotizing enterocolitis rats. *Nutr Metab (Lond)*, 2021, 18(1): 5
- [43] Yu R, Jiang S, Tao Y, et al. Inhibition of HMGB1 improves necrotizing enterocolitis by inhibiting NLRP3 via TLR4 and NF- κ B signaling pathways. *J Cell Physiol*, 2019, 234(8): 13431-13438
- [44] Yin Y, Wang J, Zhao X, et al. Overexpressed FOXO3 improves inflammatory status in mice by affecting NLRP3-mediated cell coronation in necrotizing colitis mice. *Biomed Pharmacother*, 2020, 125: 109867
- [45] Li Q, Lei X, Liu H, et al. Transient receptor potential melastatin 7 aggravates necrotizing enterocolitis by promoting an inflammatory response in children. *Transl Pediatr*, 2022, 11(12): 2030-2039
- [46] Yang X, Li X, Wu C, et al. Knockdown of PHLDA1 alleviates necrotizing enterocolitis by inhibiting NLRP3 inflammasome activation and pyroptosis through enhancing Nrf2 signaling. *Immunol Invest*, 2023, 52(3): 257-269
- [47] Chen J, Chen T, Zhou J, et al. MiR-146a-5p mimic inhibits NLRP3 inflammasome downstream inflammatory factors and CLIC4 in neonatal necrotizing enterocolitis. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 594143
- [48] Zmora O, Gutzeit O, Segal L, et al. Maternal N-acetylcysteine prevents neonatal brain injury associated with necrotizing enterocolitis in a rat model. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2021, 100(5): 979-987
- [49] Ginet V, van de Looij Y, Petrenko V, et al. Lactoferrin during lactation reduces lipopolysaccharide-induced brain injury. *Biofactors*, 2016, 42(3): 323-336