

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.08.005

妇幼健康专题

# 血清 IL-12、Fib 水平对新生儿坏死性小肠结肠炎的预测价值

李娇艳, 胡燕, 董晓斐, 周娅微, 彭研献, 邓婷

基金项目: 湖南省自然科学基金资助项目(2021JJ40422); 湖南省教育厅科学研究项目(20B440); 湖南中医药大学中医学国内一流建设学科项目(4901-020000200207)

作者单位: 410007 长沙, 湖南中医药大学第一附属医院儿科

通信作者: 董晓斐, E-mail: 1511927414@qq.com

**【摘要】目的** 分析血清白介素-12(IL-12)、纤维蛋白原(Fib)水平预测新生儿坏死性小肠结肠炎(NEC)的价值。**方法** 选取2019年7月—2021年12月湖南中医药大学第一附属医院儿科收治的NEC患儿89例为NEC组,同时选取医院同龄健康新生儿85例为对照组。比较2组及不同分期NEC患儿血清IL-12、Fib水平的差异;Pearson分析评估NEC患儿血清IL-12、Fib水平与CRP、IL-6的相关性,ROC曲线评估血清IL-12、Fib水平对NEC的预测价值。**结果** NEC组新生儿血清IL-12、Fib、CRP及IL-6水平均显著高于对照组( $t/P=35.143/<0.001, 22.466/<0.001, 21.876/<0.001, 22.157/<0.001$ );不同NEC分期患儿血清IL-12、Fib水平比较,Ⅲ期>Ⅱ期>Ⅰ期( $F/P=10.329/<0.001, 40.267/<0.001$ )。Pearson分析显示,血清IL-12、Fib水平与IL-6、CRP均呈正相关(IL-12: $r/P=0.714/<0.001, 0.679/<0.001$ ;Fib: $r/P=0.706/<0.001, 0.652/<0.001$ )。ROC曲线分析显示,血清IL-12、Fib及二者联合诊断新生儿NEC的AUC分别为0.754、0.700、0.842,二者联合检测的价值明显高于单项指标( $Z/P=6.154/<0.001, 5.024/<0.001$ )。**结论** 新生儿NEC血清IL-12、Fib水平升高,二者联合检测对新生儿NEC具有良好的诊断效能,有利于临床早期提供针对性治疗。

**【关键词】** 坏死性小肠结肠炎;白介素-12;纤维蛋白原;相关性;ROC曲线;新生儿**【中图分类号】** R722.1 **【文献标识码】** A

**Predictive value of serum IL-12 and Fib levels in neonatal necrotizing enterocolitis** Li Jiaoyan, Hu Yan, Dong Xiaofei, Zhou Yawei, Peng Yanxian, Deng Ting. Department of Pediatrics, the First Affiliated Hospital of Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Hunan Province, Changsha 410007, China

**Funding Program:** Natural Science Foundation of Hunan Province (2021JJ40422); Scientific Research Project of Hunan Provincial Department of Education (20B440); Hunan University of Traditional Chinese Medicine Domestic First-class Construction Discipline Project of Traditional Chinese Medicine (4901-020000200207)

**Corresponding author:** Dong Xiaofei, E-mail: 1511927414@qq.com

**【Abstract】 Objective** To analyze the value of serum interleukin-12 (IL-12) and fibrinogen (Fib) levels in predicting neonatal necrotizing enterocolitis (NEC). **Methods** A total of 89 children with NEC admitted to the Pediatrics Department of the First Affiliated Hospital of Hunan University of Traditional Chinese Medicine from July 2019 to December 2021 were selected as the NEC group, and 85 neonates of the same age in the hospital were selected as the control group. The differences in serum IL-12 and Fib levels between the two groups and children with different stages of NEC were compared; Pearson analysis was used to evaluate the correlation of serum IL-12 and Fib levels with CRP and IL-6 in children with NEC. Predictive value of Fib levels for NEC. **Results** The serum levels of IL-12, Fib, CRP and IL-6 in the NEC group were higher than those in the control group ( $t/P=35.143/<0.001, 22.466/<0.001, 21.876/<0.001, 22.157/<0.001$ ); different NEC Comparison of serum IL-12 and Fib levels in children by stage, stage III > stage II > stage I ( $F/P=10.329/<0.001, 40.267/<0.001$ ). Pearson analysis showed that serum IL-12 and Fib levels were positively correlated with IL-6 and CRP (IL-12: $r/P=0.714/<0.001, 0.679/<0.001$ ; Fib: $r/P=0.706/<0.001, 0.652/<0.001$ ). ROC curve analysis showed that the AUCs of serum IL-12, Fib and their combination in diagnosing neonatal NEC were 0.754, 0.700, and 0.842, and the value of the combined detection of the two was significantly higher than that of the individual indicators ( $Z/P=6.154/<0.001, 5.024/<0.001$ ). **Conclusion** The serum levels of IL-12 and Fib in neonatal NEC are elevated, and the combined detection of the two has good diagnostic per-

formance for neonatal NEC, which is conducive to providing targeted treatment in the early clinical stage.

**【Key words】** Necrotizing enterocolitis; Interleukin-12; Fibrinogen; Correlation; ROC curve; Neonatal

坏死性小肠结肠炎(necrotizing enterocolitis, NEC)是新生儿常见的急性胃肠道疾病,多见于极低体质量儿和早产儿,具有病情进展快、病死率高及预后差的特点<sup>[1]</sup>。NEC 早期症状不典型,漏诊率较高,探寻早期诊断 NEC 的血清指标对后续针对性治疗尤为重要。白介素(interleukin, IL)-12 为异二聚体细胞因子,参与细胞因子释放、维持 Th1/Th2 平衡及 T 细胞增殖等免疫过程<sup>[2-3]</sup>。纤维蛋白原(fibrinogen, Fib)是一种由肝脏合成的急性时相糖基化蛋白,由 2 个相同的亚基组成<sup>[4-5]</sup>。IL-12 和 Fib 均可作为重要的炎性反应标志物,但二者在 NEC 患儿中未见报道,且对 NEC 的预测价值尚不清楚。因此,现分析血清 IL-12、Fib 水平对新生儿 NEC 的诊断价值,报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2019 年 7 月—2021 年 12 月湖南中医药大学第一附属医院儿科收治的 NEC 患儿 89 例为 NEC 组,根据 Bell-NEC 分期标准<sup>[6]</sup>分为 I 期 47 例,II 期 23 例,III 期 19 例;同时选取医院正常同龄低体质量(<2 500 g)新生儿 85 例为对照组。2 组性别、日龄、胎龄、体质量等资料比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性,见表 1。本研究经医院伦理委员会批准(2019-026),且新生儿监护人知情同意并签署知情同意书。

表 1 对照组与 NEC 组临床资料比较

**Tab. 1** Comparison of clinical data between control group and NEC group

| 项 目                       | 对照组(n=85)             | NEC 组(n=89)           | $\chi^2/t$ 值 | P 值   |
|---------------------------|-----------------------|-----------------------|--------------|-------|
| 男/女(例)                    | 47/38                 | 50/39                 | 0.014        | 0.906 |
| 日龄( $\bar{x} \pm s, d$ )  | 15.29 $\pm$ 3.03      | 14.91 $\pm$ 3.88      | 0.718        | 0.474 |
| 胎龄( $\bar{x} \pm s, 周$ )  | 33.96 $\pm$ 5.71      | 35.51 $\pm$ 5.93      | 1.755        | 0.081 |
| 体质量( $\bar{x} \pm s, g$ ) | 1 866.72 $\pm$ 526.15 | 1 801.35 $\pm$ 581.29 | 0.777        | 0.438 |

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①NEC 符合《小儿外科学》<sup>[7]</sup>的诊断标准;②新生儿日龄均  $\leq 28 d$ ;③凝血因子功能正常。(2)排除标准:①合并其他感染者,如病毒性脑炎、肺炎等;②合并其他肠道畸形者,如先天性小肠闭锁、肠旋转不良及先天性巨结肠等;③先天性免疫功能异常者。

1.3 观测指标与方法 对照组于出生第 3 天、NEC 组于治疗前空腹状态下采集新生儿静脉血 10 ml 置于抗凝管中,KA-2000 离心机(日本久保田公司)在 3 000

r/min(4 ℃)、半径 10 cm 条件下,离心 5 min,收集上层清液,通过酶联免疫吸附法检测血清 C-反应蛋白(CRP,试剂盒购自上海信裕科技公司)、IL-6、IL-12(试剂盒购自武汉伊莱瑞特生物科技公司)水平,均严格遵照试剂盒流程操作。采用 CS5100 型自动凝血分析仪(日本 SYSMEX 公司)检测血清 Fib 水平。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 22.0 和 Medcalc15.2 软件处理分析数据。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,2 组间比较采用独立样本  $t$  检验,多组间比较应用单因素方差分析,进一步两两比较采用 LSD- $t$  检验;计数资料以频数或率(%)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;采用 Pearson 分析评估血清 IL-12、Fib 水平与 CRP、IL-6 的相关性;采用受试者工作特征曲线(ROC)预测血清 IL-12、Fib 水平对 NEC 的诊断价值。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 2 组血清 IL-12、Fib、CRP、IL-6 水平比较 NEC 组新生儿血清 IL-12、Fib、CRP 及 IL-6 水平均高于对照组( $P < 0.01$ ),见表 2。

表 2 对照组与 NEC 组血清 IL-12、Fib、CRP、IL-6 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

**Tab. 2** Comparison of serum IL-12, Fib, CRP, IL-6 levels between control group and NEC group

| 组 别   | 例数 | IL-12(ng/L)      | Fib(g/L)        | CRP(mg/L)        | IL-6(ng/L)         |
|-------|----|------------------|-----------------|------------------|--------------------|
| 对照组   | 85 | 12.71 $\pm$ 3.19 | 2.06 $\pm$ 0.45 | 3.15 $\pm$ 0.97  | 51.03 $\pm$ 13.88  |
| NEC 组 | 89 | 47.22 $\pm$ 8.67 | 5.21 $\pm$ 1.24 | 11.03 $\pm$ 3.25 | 127.61 $\pm$ 29.35 |
| $t$ 值 |    | 35.143           | 22.466          | 21.876           | 22.157             |
| $P$ 值 |    | <0.001           | <0.001          | <0.001           | <0.001             |

2.2 不同 Bell-NEC 分期患儿血清 IL-12、Fib、CRP、IL-6 水平比较 随着 NEC 分期的升高,血清 IL-12、Fib 水平逐渐升高( $P$  均  $< 0.01$ ),而 CRP、IL-6 水平比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 3。

2.3 NEC 患儿血清中 IL-12、Fib 水平与 IL-6、CRP 的相关性 Pearson 分析显示,NEC 患儿血清 IL-12、Fib 水平与 IL-6、CRP 水平均呈显著正相关( $P$  均  $< 0.01$ ),见表 4。

2.4 血清 IL-12、Fib 水平预测新生儿 NEC 的价值 ROC 曲线分析结果显示,血清 IL-12、Fib 及二者联合预测新生儿 NEC 的 AUC 分别为 0.754、0.700、0.842,二者联合的价值明显高于单一指标检测( $Z/P = 6.154/ < 0.001$ 、5.024/  $< 0.001$ ),见表 5、图 1。

表 3 不同 Bell-NEC 分期患儿血清 IL-12、Fib、CRP、IL-6 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 3 Comparison of serum levels of IL-12, Fib, CRP and IL-6 in children with different Bell-NEC stages

| 分期    | 例数 | IL-12 (ng/L)                | Fib (g/L)                 | CRP (mg/L)   | IL-6 (ng/L)    |
|-------|----|-----------------------------|---------------------------|--------------|----------------|
| I 期   | 47 | 42.51 ± 10.92               | 4.16 ± 1.12               | 10.28 ± 2.92 | 125.18 ± 31.79 |
| II 期  | 23 | 49.34 ± 11.37 <sup>a</sup>  | 5.67 ± 1.08 <sup>a</sup>  | 11.76 ± 3.51 | 129.62 ± 30.66 |
| III 期 | 19 | 56.30 ± 12.83 <sup>ab</sup> | 7.25 ± 1.85 <sup>ab</sup> | 11.99 ± 3.91 | 131.19 ± 32.13 |
| F 值   |    | 10.329                      | 40.267                    | 2.575        | 0.308          |
| P 值   |    | <0.001                      | <0.001                    | 0.082        | 0.736          |

注:与 I 期比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与 II 期比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$

表 4 NEC 患儿血清 IL-12、Fib 水平与 IL-6、CRP 的相关性

Tab. 4 Correlation of serum IL-12 and Fib levels with IL-6 and CRP in children with NEC

| 指标   | IL-12 |        | Fib   |        |
|------|-------|--------|-------|--------|
|      | r 值   | P 值    | r 值   | P 值    |
| CRP  | 0.714 | <0.001 | 0.706 | <0.001 |
| IL-6 | 0.679 | <0.001 | 0.652 | <0.001 |

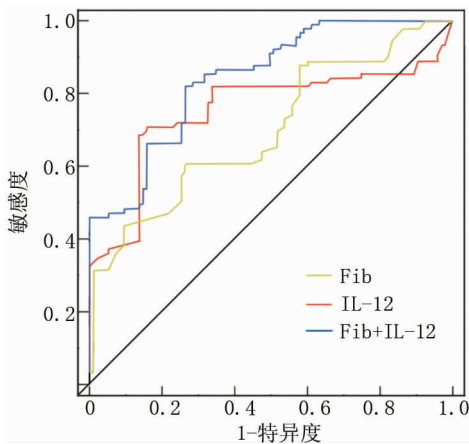


图 1 血清 IL-12、Fib 水平预测新生儿 NEC 的 ROC 曲线

Fig. 1 The ROC curve of serum IL-12 and Fib levels in predicting neonatal NEC

表 5 血清 IL-12、Fib 水平预测新生儿 NEC 的价值

Tab. 5 The value of serum IL-12 and Fib levels in predicting neonatal NEC

| 变量       | 最佳截断值      | AUC(95% CI)          | 敏感度   | 特异度   | 约登指数  |
|----------|------------|----------------------|-------|-------|-------|
| 血清 IL-12 | 46.84 ng/L | 0.754(0.678 ~ 0.830) | 0.708 | 0.842 | 0.550 |
| 血清 Fib   | 4.65 g/L   | 0.718(0.645 ~ 0.792) | 0.764 | 0.653 | 0.417 |
| 二者联合     | —          | 0.830(0.773 ~ 0.887) | 0.809 | 0.726 | 0.535 |

### 3 讨论

NEC 的具体发病机制目前尚不清楚,可能与缺氧、免疫应答异常、早产、感染及肠道菌群紊乱有关<sup>[1]</sup>。目前,常规血清指标和 X 线检查是临床判断

NEC 的主要手段,但敏感度和特异度较差,对早期诊断和评估病情帮助不大。据调查显示,NEC 的保守治疗仅限于轻症患者,仍有 50% ~ 70% 患儿需要手术治疗,但术后并发症发生率较高,导致患儿预后较差<sup>[8]</sup>。近年来,有学者指出,炎性介质失衡在诱导 NEC 发生过程中具有重要作用<sup>[9]</sup>。本研究结果显示,NEC 组新生儿血清中 IL-6、CRP 水平均高于对照组,但在不同的 NEC 分期中 IL-6、CRP 水平比较差异无统计学意义。这表明 IL-6、CRP 等常规炎性因子只能提示机体目前炎症反应水平较高,但无法具体评估 NEC 病情的严重程度。因此,筛选新的血清指标对早期评估及诊断 NEC 具有重要价值。

IL-12 又称 p70,主要由树突状细胞、单核细胞及巨噬细胞等抗原提呈细胞产生,在克罗恩病(Crohn disease, CD)、病毒性肠炎及溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)等炎症反应性疾病中发挥重要的调控作用。在炎症反应性肠病动物模型中发现,外周血 IL-12 水平升高,且注射特异性 IL-12 抗体后,Th1 细胞活性降低,使肠道内炎症反应减轻<sup>[10]</sup>。Clarke 等<sup>[3]</sup>发现,血清中 IL-12 水平与 UC 发病密切相关,较高水平的 IL-12 是诱导 UC 的危险因素,且 IL-12 水平与 UC 严重程度呈显著正相关。Fib 是一种急性时相反应蛋白,其相对分子质量为 340 kD,主要存在于血浆中,在促进红细胞聚集、诱导血小板活化及介导炎症反应等方面发挥重要作用<sup>[11]</sup>。基础实验表明,Fib 能够诱导单核/巨噬细胞迁移至血管内皮细胞处,通过释放细胞因子激活成纤维细胞生长因子 2,使血管发生粥样硬化风险增加<sup>[12]</sup>。Ohya 等<sup>[5]</sup>发现,在轻度 UC 和中重度 UC 患者血清中 Fib 水平均存在明显差异,对判定 UC 活动情况具有重要价值。有报道指出,CD 活动指数与 Fib 的分解产物 D-二聚体具有显著相关性,侧面反映了 Fib 具有评估 CD 严重程度的潜力<sup>[13-14]</sup>。

本结果显示,NEC 组新生儿血清中 IL-12、Fib 水平均高于对照组,表明 IL-12、Fib 可能参与调控 NEC 的起病过程。随着 NEC 分期的进展,血清中 IL-12、Fib 水平逐渐升高,表明在 NEC 不断进展过程中,IL-12、Fib 可能起到了促进作用。活动性 UC 患者外周血中单核细胞数量增加,且血清中促炎细胞因子 IL-12 水平较正常人群明显升高,这与本研究结果具有相似性<sup>[3]</sup>。Hombach 等<sup>[15]</sup>发现,IL-12 能够激活信号转导和转录激活因子 4,使其磷酸化,促进原始 T 细胞分化为 Th1 细胞,并使 Th1 细胞转化为活化状态,分泌干扰素- $\gamma$ ,损伤肠道上皮细胞,促进 NEC 进展。Zaigham 等<sup>[16]</sup>研究发现,当肠壁缺血坏死时,血小板和 Fib 水

平明显升高,可能与机体炎性反应应答及缺氧条件有关。Fib 能够激活血管内皮细胞表面的细胞间黏附因子-1,促进单核细胞趋化因子-1 表达,诱导白细胞聚集并黏附于内皮细胞表面,损伤血管内皮细胞,从而阻碍肠道血液循环,加剧肠管内缺血缺氧情况,使 NEC 病情加重<sup>[17-19]</sup>。Li 等<sup>[20]</sup>亦发现,Fib 通过结合整合素,诱导细胞外信号相关激酶磷酸化,促进血管表面的 F-肌动蛋白增殖分裂,使内皮细胞间隙增宽,血管通透性增加,损伤肠道正常的血运状态,使肠管发生缺血坏死性疾病风险增加。本结果显示,NEC 患儿血清中 IL-12、Fib 联合诊断能够提高新生儿发生 NEC 的诊断效能,且敏感度较单一指标诊断明显提高,说明二者联合检测有利于早期进行 NEC 的筛查诊断。但新生儿 NEC 血清中 IL-12、Fib 变化的具体机制尚不清楚,需要在后续的基础实验中进一步证实。同时,后续将继续扩大样本量来验证本研究成果。

总之,新生儿 NEC 血清中 IL-12、Fib 水平升高,二者能够反映 NEC 的严重程度,且与常规炎性指标具有良好的相关性。血清 IL-12、Fib 联合检测对新生儿 NEC 具有良好的诊断效能,且敏感度较高,可能成为动态监测 NEC 的潜在血清指标,有利于临床早期提供针对性治疗。

**利益冲突:**所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

李娇艳:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;胡燕:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;董晓斐:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;周娅微:进行统计学分析;彭研献:课题设计,论文撰写;邓婷:资料搜集整理,分析试验数据

**参考文献**

[1] 王超,崔铭玲,王三南,等.早产极低出生体重儿肠道菌群变化与坏死性小肠结肠炎的相关性[J].中华儿科杂志,2022,60(2):101-107. DOI:10.3760/cma.j.cn112140-20211104-00928.  
Wang C, Cui ML, Wang SN, et al. Intestinal microbiome and its relationship with necrotizing enterocolitis in very low birth weight preterm infants[J]. Chinese Journal of Pediatrics, 2022, 60(2): 101-107. DOI:10.3760/cma.j.cn112140-20211104-00928.

[2] Rasmussen SO, Martin L, Ostergaard MV, et al. Human milk oligosaccharide effects on intestinal function and inflammation after preterm birth in pigs[J]. J Nutr Biochem, 2017, 40(5):141-154. DOI: 10.1016/j.jnutbio. 2016. 10. 011.

[3] Clarke K, Chintanaboina J. Allergic and immunologic perspectives of inflammatory bowel disease [J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2019, 57(2):179-193. DOI:10.1007/s12016-018-8690-3.

[4] Bessissow T, Le NH, Rollet K, et al. Incidence and predictors of non-alcoholic fatty liver disease by serum biomarkers in patients with inflammatory bowel disease [J]. Inflamm Bowel Dis, 2016, 22(8): 1937-1944. DOI:10.1097/MIB.0000000000000832.

[5] Ohya H, Kimura H, Watanabe J, et al. Preoperative prevalence and risk factors of deep-vein thrombosis in Japanese surgical patients with ulcerative colitis; a retrospective investigational study [J]. Surg Today, 2022, 52(2):251-259. DOI:10.1007/s00595-021-02335-0.

[6] 尹芳,高喜容,刘新晖,等. SNAPPE- II 评分结合 Bell 分期预测新生儿坏死性小肠结肠炎预后的相关研究 [J]. 儿科药学杂志, 2015, 21(11):1-4. DOI:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2015.011.001.  
Yin F, Gao XR, Liu XH, et al. The related research of the SNAPPE-II combined with Bell stage to predict the prognosis of neonatal necrotizing enterocolitis [J]. Journal of Pediatric Pharmacy, 2015, 21(11): 1-4. DOI: 10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2015.011.001.

[7] 施诚仁,金先庆,李仲智.小儿外科学[M].4版.北京:人民卫生出版社,2009:309-312.

[8] 唐书庆,朱丽,张蓉,等.新生儿坏死性小肠结肠炎 623 例临床特点分析[J].中华实用儿科临床杂志,2019,34(15):1171-1175. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2019.15.011.  
Tang SQ, Zhu L, Zhang R, et al. Analysis of clinical characteristics of 623 cases of neonatal necrotizing enterocolitis [J]. Chinese Journal of Applied Clinical Pediatrics, 2019, 34(15): 1171-1175. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2019.15.011.

[9] Lee JWJ, Plichta D, Hogstrom L, et al. Multi-omics reveal microbial determinants impacting responses to biologic therapies in inflammatory bowel disease [J]. Cell Host Microbe, 2021, 29(8): 1294-1304. DOI:10.1016/j.chom.2021.06.019.

[10] Nigam GB, Limdi JK. An update on the role of anti-IL-12/IL23 agents in the management of inflammatory bowel disease [J]. Br Med Bull, 2021, 138(1):29-40. DOI:10.1093/bmb/ldab001.

[11] 王娟,赵子源,李凤翔.糖尿病足感染患者炎症因子与 D-二聚体和 CD64 及纤维蛋白原对病情严重程度评估及预后价值 [J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(3):373-377. DOI:10.11816/cn.ni.2020-190583.  
Wang J, Zhao ZY, Li FA. Assessment and prognostic value of inflammatory factors, D-dimer, CD64 and fibrinogen in patients with diabetic foot infection [J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2020, 30(3): 373-377. DOI:10.11816/cn.ni.2020-190583.

[12] Huth SV, Moeller JB, Schlosser A, et al. Immunohistochemical localization of fibrinogen C domain containing 1 on epithelial and mucosal surfaces in human tissues [J]. J Histochem Cytochem, 2018, 66(2): 85-97. DOI:10.1369/0022155417743694.

[13] 汪亮,何莉.炎症性肠病的凝血功能研究 [J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2015, 24(8):946-949. DOI:10.3969/j.issn.1006-5709.2015.08.014.  
Wang L, He L. The research of coagulation function in patients with inflammatory bowel disease [J]. Chinese Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2015, 24(8): 946-949. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2015.08.014.

[14] 占彩霞,廖镇宇,黄瑞文,等. LR12 肽通过调控 TLR4/NF-κB 信号通路对坏死性小肠结肠炎新生小鼠肠道损伤的影响 [J]. 中国医药导报, 2022, 19(1):9-12, 22.

- duced acute renal damage [J]. *Surgery*, 2021, 170 (1): 239-248. DOI: 10.1016/j.surg.2021.01.042.
- [12] 邱玉霞, 孙月玲, 宫保强, 等. 血清高迁移率族蛋白 1 及白介素-18 对老年脓毒症并发急性肾损伤患者的预后评估价值[J]. *中国急救医学*, 2019, 39 (10): 953-957. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2019.10.007.
- Qiu YX, Sun YL, Gong BQ, et al. Prognostic value of serum HMGB1 and IL-18 in elderly patients with sepsis complicated with acute kidney injury [J]. *Chinese Journal of Critical Care Medicine*, 2019, 39 (10): 953-957. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2019.10.007.
- [13] Yang B, Wu Y, Wang Y, et al. Cerebrospinal fluid MFG-E8 as a promising biomarker of amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Neurol Sci*, 2020, 41 (10): 2915-2920. DOI: 10.1007/s10072-020-04416-3.
- [14] Wang B, Ge Z, Wu Y, et al. MFG-E8 is down-regulated in cardiac fibrosis and attenuates endothelial-mesenchymal transition through Smad2/3-Snail signalling pathway [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24 (21): 12799-12812. DOI: 10.1111/jcmm.15871.
- [15] Shi Z, Zhang Y, Wang Q, et al. MFG-E8 regulates inflammation and apoptosis in tendon healing, and promotes tendon repair; A histological and biochemical evaluation [J]. *IUBMB Life*, 2019, 71 (12): 1986-1993. DOI: 10.1002/iub.2143.
- [16] 杨静, 何浩, 谭波, 等. 血清 TLR4、MFG-E8 及 HMGB1 对脓毒症患者并发急性肾损伤的诊断价值[J]. *山东医药*, 2020, 60 (1): 30-34. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2020.01.008.
- Yang J, He H, Tan B, et al. Diagnostic value of serum TLR4, MFG-E8 and HMGB1 in patients with sepsis complicated with acute renal injury [J]. *Shandong Medical Journal*, 2020, 60 (1): 30-34. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2020.01.008.
- [17] 鲁静, 闫利霞. 血清胱抑素 C、肾损伤分子-1 及视黄醇结合蛋白检测对新生儿窒息继发性肾损伤的诊断价值[J]. *中国临床医生杂志*, 2019, 47 (5): 598-601. DOI: 10.3969/j.issn.2095-8552.2019.05.032.
- Lu J, Yan LX. Diagnostic value of serum cystatin C, renal injury molecule-1 and retinol binding protein in acute renal injury secondary to neonatal asphyxia [J]. *Chinese Journal for Clinicians*, 2019, 47 (5): 598-601. DOI: 10.3969/j.issn.2095-8552.2019.05.032.
- [18] Kim TH, Seo YS, Kang SH, et al. Prognosis predictability of serum and urine renal markers in patients with decompensated cirrhosis: A multicentre prospective study [J]. *Liver Int*, 2020, 40 (12): 3083-3092. DOI: 10.1111/liv.14631.
- [19] Wang RR, He M, Gui X, et al. A nomogram based on serum cystatin C for predicting acute kidney injury in patients with traumatic brain injury [J]. *Ren Fail*, 2021, 43 (1): 206-215. DOI: 10.1080/0886022X.2021.1871919.
- [20] 莫荣浩, 李梅, 麦洁倩, 等. 尿 NGAL 联合血清 CysC 预测肾损伤合并急性心力衰竭患者临床病情严重度的有效性[J]. *中国医药科学*, 2021, 11 (13): 203-205, 225. DOI: 10.3969/j.issn.2095-0616.2021.13.053.
- Mo RH, Li M, Mai JJ, et al. Analysis of the validity of urinary NGAL combined with serum CysC in predicting clinical severity of patients with renal injury combined with acute heart failure [J]. *China Medicine and Pharmacy*, 2021, 11 (13): 203-205, 225. DOI: 10.3969/j.issn.2095-0616.2021.13.053.
- (收稿日期: 2022-05-07)
- 
- (上接 803 页)
- Zhan CX, Liao ZY, Huang RW, et al. Effect of LR12 peptide on intestinal injury in neonatal mice with necrotic enterocolitis by regulating TLR4/NF- $\kappa$ B signaling pathways [J]. *China Medical Herald*, 2022, 19 (1): 9-12, 22.
- [15] Hombach A, Barden M, Hannappel L, et al. IL12 integrated into the CAR exodomain converts CD8<sup>+</sup> T cells to poly-functional NK-like cells with superior killing of antigen-loss tumors [J]. *Mol Ther*, 2022, 30 (2): 593-605. DOI: 10.1016/j.ymthe.2021.10.011.
- [16] Zaigham H, Regnér AO, Ekelund M, et al. The role of citrulline, intestinal fatty acid-binding protein, and D-dimer as potential biomarkers in the diagnosis of internal herniation after Roux-en-Y gastric bypass [J]. *Surg Obes Relat Dis*, 2021, 17 (10): 1704-1712. DOI: 10.1016/j.soard.2021.05.028.
- [17] Frommhold D, Kamphues A, Hepper I, et al. RAGE and ICAM-1 cooperate in mediating leukocyte recruitment during acute inflammation in vivo [J]. *Blood*, 2010, 116 (5): 841-849. DOI: 10.1182/blood-2009-09-244293.
- [18] 何崇伟. 早期与延期手术治疗新生儿坏死性小肠结肠炎的效果比较 [J]. *中国当代医药*, 2021, 28 (14): 127-129. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4721.2021.14.035.
- He CW. Comparison effect of early and delayed surgery treats neonatal necrotizing enterocolitis [J]. *China Modern Medicine*, 2021, 28 (14): 127-129. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4721.2021.14.035.
- [19] 苏嘉鸿. 新生儿坏死性小肠结肠炎的临床特点与手术相关危险因素分析 [J]. *中国医药科学*, 2021, 11 (24): 104-106. DOI: 10.3969/j.issn.2095-0616.2021.24.026.
- Su JH. Clinical characteristics of neonatal necrotizing enterocolitis and analysis of risk factors related to surgery [J]. *China Medicine and Pharmacy*, 2021, 11 (24): 104-106. DOI: 10.3969/j.issn.2095-0616.2021.24.026.
- [20] Li H, Ma RQ, Cheng HY, et al. Fibrinogen alpha chain promotes the migration and invasion of human endometrial stromal cells in endometriosis through focal adhesion kinase/protein kinase B/matrix metalloproteinase 2 pathway [J]. *Biol Reprod*, 2020, 103 (4): 779-790. DOI: 10.1093/biolre/iaaa126.
- (收稿日期: 2022-05-11)