doi：10.7499/j.issn.1008-8830.2506017

论著·临床研究

新生儿坏死性小肠结肠炎肠组织中性粒细胞趋化因子及外周血相关受体表达的临床意义

秦璠玥[1] 董慧芳[1] 刘亚璇[1] 燕青[1] 何丽娜[1] 傅哲[2] 王慧娟[1] 徐发林[1]

（郑州大学第三附属医院 1.新生儿科；2.普外科，河南郑州 450052）

［摘要］**目的** 分析中性粒细胞及其趋化因子在新生儿坏死性小肠结肠炎（necrotizing enterocolitis, NEC）肠组织中的变化，检测相关受体在外周血中的表达，探索其在NEC中的意义。**方法** 前瞻性收集2022年6月—2023年9月在郑州大学第三附属医院行手术治疗的NEC和肠闭锁患儿的临床资料、外周血及肠组织，将患儿分为NEC组和肠闭锁组。比较两组病理学检测结果及肠组织趋化因子、外周血中性粒细胞受体水平。**结果** NEC组肠组织中有大量中性粒细胞积聚。与肠闭锁组比较，NEC组肠组织中的中性粒细胞趋化因子CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CXCL1、CXCL8、白细胞介素-1受体拮抗剂的浓度较高（均$P<0.05$）；NEC组外周血中趋化因子受体CXCR2、CCR1在白细胞亚群上的共表达的比例及趋化因子受体CD66、CXCR2在白细胞亚群上共表达的比例较高（均$P<0.05$）。**结论** NEC病程中肠组织内的趋化因子浓度广泛升高，同时外周血白细胞表达中性粒细胞趋化因子受体，共同趋化外周血中性粒细胞向肠组织迁移和浸润。

［中国当代儿科杂志，2026，28（2）：213-219］

［关键词］坏死性小肠结肠炎；中性粒细胞；趋化因子；Luminex；流式细胞术；新生儿

Clinical significance of neutrophil chemokines in intestinal tissue and related receptor expression in peripheral blood in neonatal necrotizing enterocolitis

QIN Fan-Yue, DONG Hui-Fang, LIU Ya-Xuan, YAN Qing, HE Li-Na, FU Zhe, WANG Hui-Juan, XU Fa-Lin. Department of Neonatology, Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China (Xu F-L, Email: xufalin72@126.com)

Abstract: Objective To analyze changes in neutrophil infiltration and chemokines in intestinal tissue from neonates with necrotizing enterocolitis (NEC), and to assess the expression of related receptors in peripheral blood, in order to explore their significance in NEC. **Methods** Clinical data, peripheral blood, and intestinal tissue from neonates with NEC and intestinal atresia who underwent surgery at the Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University from June 2022 to September 2023 were prospectively collected and classified into an NEC group and an intestinal atresia group. Pathology results, chemokine levels in intestinal tissue, and neutrophil chemokine receptors in peripheral blood were compared between the two groups. **Results** In the NEC group, marked accumulation of neutrophils was observed in intestinal tissue. Compared with the intestinal atresia group, intestinal tissue concentrations of CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CXCL1, CXCL8, and interleukin-1 receptor antagonist were higher (all $P<0.05$). In peripheral blood leukocyte subsets, the percentages of cells co-expressing CXCR2/CCR1 and CD66/CXCR2 were higher in the NEC group (both $P<0.05$). **Conclusions** In NEC, chemokine concentrations in intestinal tissue are broadly elevated, and peripheral blood leukocytes express neutrophil chemokine receptors, which together may promote the migration and infiltration of neutrophils from peripheral blood into intestinal tissue.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2026, 28(2): 213-219]

Key words: Necrotizing enterocolitis; Neutrophil; Chemokine; Luminex; Flow cytometry; Neonate

［收稿日期］2025-06-04；［接受日期］2025-12-18

［作者简介］秦璠玥，女，博士研究生，医师。

［通信作者］徐发林，男，主任医师。Email：xufalin72@126.com。

新生儿坏死性小肠结肠炎（necrotizing enterocolitis, NEC）是早产儿最严重的胃肠道并发症之一，病死率高，故探索其病因、发病机制及寻求有效的诊断和治疗方法，已成为新生儿医学领域亟待解决的问题。

中性粒细胞作为肠道免疫防御最早动员的炎症细胞，在炎症早期能迅速募集至损伤部位，通过吞噬、氧化爆发等作用限制和清除病原微生物[1]。中性粒细胞迁移至炎症区域是多种因素共同作用的结果，其中趋化因子作为关键调节介质，对中性粒细胞的趋化、募集、浸润以及后续炎症激活起到重要作用[2]。有研究证实，NEC 病程中白细胞介素（interleukin, IL）-8［也被称为 CXC 趋化因子配体（C-X-C motif chemokine ligand, CXCL）8］、CXCL1 等趋化因子在 NEC 患儿外周血中浓度升高[3]；此外肠上皮细胞中 CC 趋化因子配体（C-C motif chemokine ligand, CCL）25 表达上调，诱导促炎性 T 细胞分化[4]。但关于趋化因子在 NEC 肠组织中的生物学效应及作用的研究尚少。故本研究通过分析中性粒细胞趋化因子及相关受体在 NEC 病理过程中的变化，分析其在 NEC 病程中的临床意义，为药物研发和治疗提供新思路。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本文为前瞻性研究，研究对象为 2022 年 6 月—2023 年 9 月郑州大学第三附属医院收治的 NEC 或先天性肠闭锁并接受手术的新生儿。将患儿分为 NEC 组和肠闭锁组[5]。纳入标准：（1）NEC 的诊断均经过 2 名研究者审阅病历及病理报告后确定。患儿在术前均予禁食禁水、胃肠减压及抗感染治疗。手术治疗适应证参考《新生儿坏死性小肠结肠炎临床诊疗指南（2020）》[6]，即肠穿孔、内科保守治疗无效或病情进展。（2）肠闭锁患儿在术前均未肠内喂养，无并发症且临床状态相对稳定。肠闭锁样本部位发育正常并排除肠道炎症及腹腔感染[7]。排除标准：（1）合并遗传代谢病、先天性免疫缺陷疾病、先天性心脏病、肺部疾病、其他肠道疾病。（2）临床资料不完整。

收集术中切除的肠组织，进行肠组织趋化因子浓度检测。收集术前外周血进行趋化因子受体检测。肠组织样本由手术医生根据术中情况留取病变肠组织，血液样本均从检验科回收而得。由于血细胞无法储存，故分离后立即提取细胞并完成流式细胞学检测。

获取受试患儿临床信息、体液及组织样本的研究行为已获得患儿监护人同意并签署知情同意书。回收临床生物样本的研究行为已获得郑州大学第三附属医院检验科的知情授权。本研究已获得郑州大学第三附属医院伦理委员会的批准（伦理批号：2022-085-01）。

1.2 主要仪器及试剂

主要仪器/试剂包括多功能流式点阵仪（Luminex 200，美国）、BD FACSVerseTM 智能掌控型流式细胞仪（BD 公司，美国）、Luminex 多重检测试剂盒（赛默飞，美国），以及抗人 CD66、CXCR2、CCR1 流式抗体（Biolegend，美国）等。

1.3 研究方法

1.3.1 肠组织趋化因子浓度测定　采用 Luminex xMAP 技术检测肠组织中趋化因子浓度。各标准品管加入通用缓冲液混匀倒入管 A，再加通用缓冲液至体积达 250 μL，后将磁珠沉于孔底后倒置含 96 孔平底板的磁板，倒出孔中液体并翻转，重复倒置操作。在各孔中加测定缓冲液，再将标准品或样品加入相应孔中，振荡孵育过夜，再向各孔中加入检测抗体混合液，振荡孵育。后在每个孔中加入 SA-PE 溶液，振荡孵育，之后加入 Reading Buffer，振荡孵育。在 Luminex 仪器上读板及转换分析。试剂盒提供的实际检测值与试剂盒提供的期望值比值为 80%~120%，符合试剂盒要求[8]。

1.3.2 流式细胞技术检测趋化因子受体　将 500 μL 抗凝全血加入 3 倍体积的红细胞裂解液，裂解、离心并洗涤。后向细胞悬液中加入 CD66、CXCR2、CCR1 流式抗体各 1 μL，避光孵育。离心、洗涤并重悬细胞。设置仪器参数，采用流式细胞术检测，收集样本细胞数据。

1.3.3 组织石蜡切片的制备、苏木精伊红染色及病理评估　肠组织经过洗涤、脱水、透明、透蜡、包埋、切片、展片，贴片、脱蜡复水制备成石蜡切片。再对切片白片行苏木精–伊红染色，并评估肠组织病变程度。操作步骤主要为：苏木素染细胞核、伊红染色细胞质、脱水封片。镜检评估：2 位研究员采用双盲法，每张切片在 40 倍镜下选取 10 个无重叠的视野观察并行半定量评估（直接计数每个视野下的中性粒细胞数，再计数平均数）及拍照。

1.4 统计学分析

正态分布的计量资料采用均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，组间比较采用两样本 t 检验。非正态分布的计量资料采用中位数和四分位数间距［M（P_{25}，P_{75}）］表示，组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料均采用例数和百分率（%）描述，组间比较采用 Fisher 确切概率法。所有测试均为双尾检验，显著性水平设定为 0.05。统计分析及绘图采用 SPSS Statistics 26.0、GraphPad Prism10.0，流式细胞仪数据分析采用 FlowJo_v10.8.1。

2 结果

2.1 两组围生期信息及肠组织趋化因子浓度比较

检测肠组织样本共计 34 例，包括 23 例 NEC 样本和 11 例肠闭锁样本。NEC 患儿中位发病日龄为 20（15~27）d，母乳喂养率为 43%（10/23），18 例患儿小肠坏死，5 例患儿结肠坏死。1 例 NEC 患儿术后 2 d 因全身炎症反应综合征死亡；2 例患短肠综合征。肠闭锁患儿术后均无并发症。两组患儿资料比较显示，NEC 患儿胎龄较小，出生体重较低，住院时间较长，差异有统计学意义（P<0.05）。见表 1。

趋化因子检测结果显示，与肠闭锁组相比，NEC 组肠组织内 CCL2、CCL3、CCL4、CCL5 浓度较高（均 P<0.05），而 CCL11 的差异无统计学意义（P=0.191）。与肠闭锁组比较，NEC 组肠组织 CXC 型趋化因子 CXCL1、CXCL8 浓度较高（均 P<0.05），CXCL10、CXCL12 的差异无统计学意义（P>0.05）。NEC 组 IL-1 受体拮抗剂（IL-1 receptor antagonist, IL-1Rα）的浓度较肠闭锁组高（P<0.05），α 干扰素、IL-7 及 IL-15 的差异无统计学意义（P>0.05）。见表 2。

2.2 两组肠组织中性粒细胞累积情况分析

病理切片结果显示，NEC 组肠绒毛损伤明显，大部分绒毛出现松脱或缺失。黏膜下层与固有层严重分离，肌层变薄甚至断裂，部分组织有红细胞。NEC 组坏死肠组织中有中性粒细胞积聚，广泛分布于黏膜层；肠闭锁组肠组织中中性粒细胞积聚非常少，仅少量分布于固有层。见图 1。中性粒细胞计数半定量分析结果表明，两组差异有统计学意义（Z=–4.68，P<0.001）。

表 1 两组围生期一般信息比较

项目	肠闭锁 (n=11)	NEC (n=23)	Z值	P值
胎龄 [M(P_{25}, P_{75}), 周]	35^{+4}(33^{+2}, 37^{+6})	31^{+2}(29^{+6}, 33^{+6})	–2.467	0.014
出生体重 [M(P_{25}, P_{75}), g]	2 800(2 220, 3 350)	1 400(920, 2 310)	–2.817	0.005
1 min Apgar 评分 [M(P_{25}, P_{75}), 分]	10(9, 10)	9(8, 10)	–1.150	0.250
5 min Apgar 评分 [M(P_{25}, P_{75}), 分]	10(10, 10)	10(10, 10)	–0.392	0.725
男性 [n(%)]	5(45)	12(52)	–	1.000
小于胎龄儿 [n(%)]	1(9)	2(9)	–	0.970
剖宫产 [n(%)]	7(64)	13(57)	–	0.495
单胎 [n(%)]	10(91)	20(87)	–	1.000
妊娠糖尿病 [n(%)]	4(36)	6(26)	–	0.692
妊娠高血压 [n(%)]	4(36)	7(30)	–	1.000
胎膜早破 [n(%)]	4(36)	15(65)	–	1.151
羊水污染 [n(%)]	1(9)	4(17)	–	1.000
妊娠期胆汁淤积 [n(%)]	1(9)	4(17)	–	1.000
妊娠期使用抗生素 [n(%)]	3(27)	9(39)	–	0.705
动脉导管未闭 [n(%)]	2(18)	4(17)	–	1.000
支气管肺发育不良 [n(%)]	1(9)	8(35)	–	0.214
早产儿视网膜病 [n(%)]	1(9)	4(17)	–	1.000
住院时长 [M(P_{25}, P_{75}), d]	21(16, 25)	45(36, 58)	–4.570	<0.001

表2　两组趋化因子浓度比较　［M（P_{25}，P_{75}），pg/mg组织湿重］

趋化因子	肠闭锁组（n=11）	NEC组（n=23）	Z值	P值
CC型				
CCL2	3.2(0.2, 15.5)	60.0(36.2, 201.8)	−4.252	<0.001
CCL3	72.8(42.0, 106.8)	107.6(73.9, 126.2)	−2.345	0.023
CCL4	2.6(1.2, 5.9)	5.4(3.2, 16.9)	−2.488	0.019
CCL5	1.4(0.4, 2.6)	5.9(3.6, 19.0)	−3.552	<0.001
CCL11	3.2(1.3, 13.5)	5.0(3.5, 14.2)	−1.311	0.191
CXC型				
CXCL1	92.5(56.5, 1 112.4)	133.4(62.9, 230.4)	−2.301	0.021
CXCL8	91.6(52.2, 264.1)	223.0(137.1, 358.0)	−2.448	0.014
CXCL10	5.1(0.1, 17.1)	4.7(2.0, 7.0)	−0.166	0.868
CXCL12	2.3(0.1, 10.1)	3.0(0.2, 77.5)	−0.939	0.348
其他				
α干扰素	0.11(0.09, 0.12)	0.12(0.11, 0.14)	−0.855	0.392
IL-1Rα	44.7(27.4, 431.2)	611.8(50.2, 4 831.6)	−1.638	0.011
IL-7	0.5(0.3, 1.7)	1.0(0.6, 1.4)	−0.884	0.377
IL-15	1.84(1.76, 1.94)	1.89(1.82, 1.97)	−1.151	0.133

注：［CCL］CC趋化因子配体；［CXCL］CXC趋化因子配体；［IL-1Rα］白细胞介素1受体拮抗剂；［IL-7］白细胞介素-7；［IL-15］白细胞介素-15。

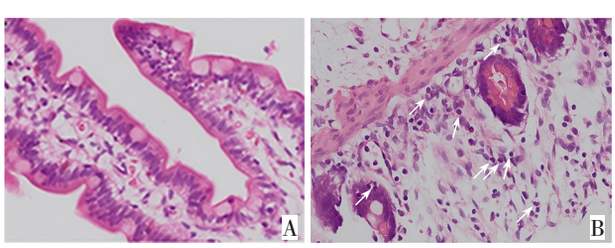


图1　NEC组、肠闭锁组组织病理结果（40×10；标尺=100 μm）　图A为肠闭锁患儿肠组织切片的病理形态；图B为NEC患儿病损肠组织切片的病理形态。白色箭头所指为中性粒细胞。

2.3　两组外周血趋化因子受体在白细胞亚群上的表达情况

NEC组外周血趋化因子受体CXCR2、CCR1在白细胞亚群上的共表达的比例显著高于肠闭锁组，差异具有统计学意义（t=2.517，P=0.031）。进一步对中性粒细胞（CD66）进行分析，NEC组CD66和CXCR2共表达的比例高于肠闭锁组，差异有统计学意义（t=4.055，P=0.002），但CD66和CCR1共表达的比例在两组间的差异无统计学意义（t=−0.150，P=0.884）。见图2。

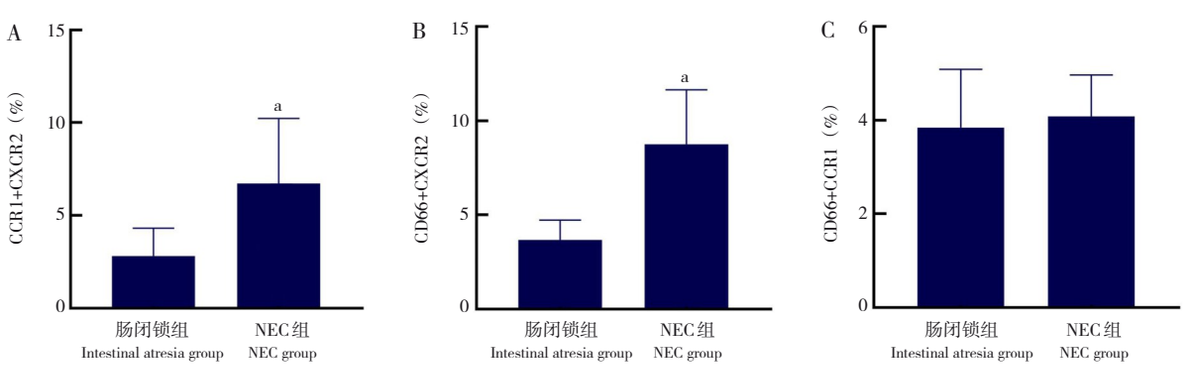


图2　NEC组与肠闭锁组外周血趋化因子受体在白细胞亚群上的表达情况　A：2组外周血趋化因子受体CXCR2、CCR1在白细胞亚群上的表达比例；B：2组外周血趋化因子受体CD66、CXCR2在白细胞亚群上的表达比例；C：2组外周血趋化因子受体CD66、CCR1在白细胞亚群上的表达比例。a示与肠闭锁组比较，P<0.05。

综上，NEC 患儿肠道局部多种趋化因子（CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CXCL1、CXCL8、IL-1Rα）表达显著上调，与其病损肠道中显著的中性粒细胞浸润现象相符。同时，这些患儿外周血中性粒细胞上对应的趋化因子受体（如 CXCR2）表达比例也升高，提示可能存在一个从局部到系统的炎症细胞招募与活化通路。

3　讨论

NEC 的病理特征之一是肠组织中细胞因子浓度升高和炎症细胞浸润，故深入研究细胞因子在 NEC 中的变化有助于揭示 NEC 的发病机制[9]。

既往研究表明，中性粒细胞在肠道炎症过程中被招募至肠黏膜，导致上皮屏障损伤。本研究的病理结果同样显示，在 NEC 坏死肠组织中，中性粒细胞广泛聚集于黏膜层，这与肠道免疫过程一致[9]；肠闭锁组中性粒细胞则少量分布于肠黏膜层固有层，这也符合固有层包含淋巴组织及免疫细胞的生理特点[1]。

CXCL8，也称为 IL-8 或中性粒细胞激活蛋白-1，主要由免疫细胞（如单核细胞、中性粒细胞）和非免疫细胞（如内皮细胞、上皮细胞）在炎症刺激下产生，通过 CXCR1/CXCR2 吸引和激活中性粒细胞，使其定向游走至反应部位并释放活性产物，导致机体局部的炎症反应[10-11]。在肠道炎症过程中，肠上皮细胞基底外侧表面分泌 CXCL8，除诱导外周血中性粒细胞黏附变形穿过血管内皮细胞外，还能引导中性粒细胞从固有层向肠上皮细胞迁移，同时加强中性粒细胞的吞噬功能和炎症介质的释放，促进肠道免疫反应[12-14]。临床研究表明，外周血 CXCL8 浓度升高可预测 NEC 手术风险[15]；动物实验显示，NEC 小鼠坏死肠组织中 CXCL8 mRNA 的表达量增加数百倍[16]。本研究通过定量检测，同样发现坏死肠组织中 CXCL8 浓度显著升高。本课题组已发现中性粒细胞在 NEC 发病早期已动员[17]，故推测趋化因子的分泌和累积可能贯穿于 NEC 的整个病程，成为 NEC 患儿病情恶化的因素之一。

CCL2（单核细胞趋化蛋白-1）、CCL3（噬细胞炎症蛋白-1α）、CCL4（巨噬细胞炎症蛋白-1β）及 CCL5，主要趋化和激活淋巴细胞和单核细胞，且已有研究证实它们参与 NEC 的病理生理过程。研究表明，外周血 CCL2 浓度变化可作为预测 NEC 手术效果的有效指标；早产儿输血前后 CCL2 等促炎细胞因子浓度升高，可能与输血后 NEC 发生有关[18]。动物实验表明，小鼠病损肠组织中 CCL3 水平显著升高[19]。一项大型前瞻性队列研究证实，Bell Ⅲ期 NEC 患儿在发病第 1 周时外周血中的 CCL4 浓度显著升高，且可能与远期认知障碍有关[20]。Ng 等[21]发现脓毒症和 NEC 的极低出生体重儿外周血中的炎症因子 IL-10、IL-6 和 CCL5 能作为预测并发症较敏感的指标。本研究也检测到 NEC 坏死肠组织中 CCL2、CCL3、CCL4 及 CCL5 浓度升高，与既往研究结果[18-21]一致。此外，本研究发现，肠闭锁组中 CXCL10 浓度略高于 NEC 组，可能与发育过程中肠组织的慢性修复有关[22]。

大量研究已证实，在 NEC 病程中，趋化因子如血小板活化因子、肿瘤坏死因子及 CXCL8 等扮演关键角色，是加剧炎症和细胞死亡进展的主要活性物质[23-25]。Fagbemi 等[26]发现趋化因子 CCL20 及其受体 CCR6 在 NEC 患儿坏死肠组织的肠道肌间神经丛中显著表达，且在关瘘术后并发肠道炎症患儿的肠组织中持续升高，故 CCL20 和 CCR6 可能是 NEC 潜在炎症调节因子。Egan 等[27]证实 CCL25/CCR9 在 NEC 病程中能有效调控 T 淋巴细胞的迁移和分化，甚至可能与其他炎症细胞相互作用，增加肠道损伤的严重程度。基于上述发现，本研究利用高通量蛋白检测方法对肠组织进行多趋化因子检测，发现除 CXCL8、CXCL1 与中性粒细胞相关的趋化因子浓度在坏死肠组织中广泛显著升高外，CCL4、CCL5、IL-1Rα 等对中性粒细胞无明显趋化作用的趋化因子也明显升高，故在 NEC 病程中，中性粒细胞迁移可能是多种趋化因子共同作用的结果，这些趋化因子不仅直接趋化中性粒细胞，其可能产生的协同、放大效应，同时与炎性细胞相互作用，共同推动 NEC 的发生发展。

本研究采用流式细胞术，进一步对 CXCL8、CCL2 及 CCL3 所结合的相应受体 CXCR2、CCR1 进行检测。首先对两组外周血白细胞表面受体表达进行分析，结果显示 NEC 组外周血趋化因子受体 CXCR2、CCR1 在白细胞亚群上的共表达的比例显著高于肠闭锁组。随后对两组中性粒细胞（CD66）表面的 CXCR2、CCR1 进行分析，却发现 NEC 组仅 CXCR2 的表达量较肠闭锁组明显升高，而 CCR1 却无差异。因此，在 NEC 炎症环境中，中性粒细胞的趋化并非仅依赖于其自身表达的趋化因子受体，而是更大程度上受到所有白细胞表达受体的共同

调控[28-29]。故中性粒细胞在NEC中的激活及趋化作用，仍应结合NEC病理环境具体分析[30-31]。但各种疾病导致的内环境复杂多变，深入探索趋化因子在NEC特殊环境中对中性粒细胞迁移的作用及其机制，依然是一个巨大的挑战[32-34]。

本研究也有不足，首先，中性粒细胞在体外的存活时间较短，增加实验操作的难度。其次，趋化因子及其相关受体种类繁多，生物作用复杂，因此需要对更多趋化因子及其受体进行筛选和分析，以探索中性粒细胞及趋化因子网络在NEC中的多方面作用。另外，未比较非手术治疗和手术治疗NEC患儿趋化因子的差异。最后，尽管本研究发现中性粒细胞在NEC中受趋化因子及其受体调控，但具体通路仍有待深入探究。

总之，本研究通过临床研究分析，发现在NEC病程中，肠组织内的趋化因子浓度广泛升高，同时外周血白细胞广泛表达中性粒细胞趋化因子受体，共同趋化外周血中性粒细胞向肠组织迁移，细胞因子及其受体的变化为NEC的诊断和新药开发提供理论支持。

作者贡献声明：秦璠玥、燕青、何丽娜负责研究实施、论文撰写、统计学分析；王慧娟、刘亚璇、傅哲负责数据整理；董慧芳、徐发林负责研究指导、论文修改、经费支持。

利益冲突声明：所有作者声明无利益冲突。

［参 考 文 献］

[1] 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. PMID: 35347256. DOI: 10.1038/s41575-022-00594-x.

[2] Liew PX, Kubes P. The neutrophil's role during health and disease[J]. Physiol Rev, 2019, 99(2): 1223-1248. PMID: 30758246. DOI: 10.1152/physrev.00012.2018.

[3] Olaloye OO, Liu P, Toothaker JM, et al. $CD16^{+}CD163^{+}$ monocytes traffic to sites of inflammation during necrotizing enterocolitis in premature infants[J]. J Exp Med, 2021, 218(9): e20200344. PMID: 34269788. PMCID: PMC8289692. DOI: 10.1084/jem.20200344.

[4] Calabrese GC, Luczak EN, Roux ME. Importance of CCL25 in the attraction of T cells and the role of IL-7 on the signaling pathways in intestinal epithelial cells[J]. Immunobiology, 2008, 214(6):403-409. DOI:10.1016/j.imbio.2008.12.008.

[5] Viscardi RM, Lyon NH, Sun CC, et al. Inflammatory cytokine mRNAs in surgical specimens of necrotizing enterocolitis and normal newborn intestine[J]. Pediatr Pathol Lab Med, 1997, 17 (4): 547-559. PMID: 9211547.

[6] 中国医师协会新生儿科医师分会循证专业委员会. 新生儿坏死性小肠结肠炎临床诊疗指南（2020）[J]. 中国当代儿科杂志, 2021, 23(1): 1-11. PMID: 33476530. PMCID: PMC7818154. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2011145.

[7] 刘东, 余加林, 李志光, 等. 1型和2型黏蛋白在新生儿坏死性小肠结肠炎患儿肠组织中的表达变化[J]. 中国循证儿科杂志, 2019, 14(1): 54-57. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5501.2019.01.011.

[8] 滕月, 曾筱婷, 罗英子, 等. 糖尿病视网膜病变房水中细胞因子的检测及其临床意义[J]. 中华实验眼科杂志, 2023, 41(1): 55-62. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20201203-00817.

[9] MohanKumar K, Kaza N, Jagadeeswaran R, et al. Gut mucosal injury in neonates is marked by macrophage infiltration in contrast to pleomorphic infiltrates in adult: evidence from an animal model[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2012, 303(1): G93-G102. PMID: 22538401. PMCID: PMC3404576. DOI: 10.1152/ajpgi.00016.2012.

[10] Yan X, Sangild PT, Peng Y, et al. Supplementary bovine colostrum feedings to formula-fed preterm pigs improve gut function and reduce necrotizing enterocolitis[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2021, 73(2): e39-e46. PMID: 33853107. DOI: 10.1097/MPG.0000000000003147.

[11] Ha H, Debnath B, Neamati N. Role of the CXCL8-CXCR1/2 axis in cancer and inflammatory diseases[J]. Theranostics, 2017, 7(6): 1543-1588. PMID: 28529637. PMCID: PMC5436513. DOI: 10.7150/thno.15625.

[12] Cambier S, Gouwy M, Proost P. The chemokines CXCL8 and CXCL12: molecular and functional properties, role in disease and efforts towards pharmacological intervention[J]. Cell Mol Immunol, 2023, 20(3): 217-251. PMID: 36725964. PMCID: PMC9890491. DOI: 10.1038/s41423-023-00974-6.

[13] Dent G, Loweth SC, Hasan AM, et al. Synergic production of neutrophil chemotactic activity by colonic epithelial cells and eosinophils[J]. Immunobiology, 2014, 219(10): 793-797. PMID: 25097152. PMID: 25097152. DOI: 10.1016/j.imbio.2014.06.008.

[14] Gijsbers K, Van Assche G, Joossens S, et al. CXCR1-binding chemokines in inflammatory bowel diseases: down-regulated IL-8/CXCL8 production by leukocytes in Crohn's disease and selective GCP-2/CXCL6 expression in inflamed intestinal tissue [J]. Eur J Immunol, 2004, 34(7): 1992-2000. PMID: 15214047. DOI: 10.1002/eji.200324807.

[15] Seo YM, Lin YK, Im SA, et al. Interleukin 8 may predict surgical necrotizing enterocolitis in infants born less than 1500 g [J]. Cytokine, 2021, 137: 155343. PMID: 33128923. DOI: 10.1016/j.cyto.2020.155343.

[16] Cho SX, Rudloff I, Lao JC, et al. Characterization of the pathoimmunology of necrotizing enterocolitis reveals novel therapeutic opportunities[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 5794. PMID: 33188181. PMCID: PMC7666196. DOI: 10.1038/s41467-020-19400-w.

[17] Qin F, Yuan M, Zhang C, et al. Association of neutropenia at disease onset with severe surgical necrotizing enterocolitis and

higher mortality: a retrospective study[J]. Front Surg, 2022, 9: 971898. PMID: 36303851. PMCID: PMC9592859. DOI: 10.3389/fsurg.2022.971898.

[18] Dyer DP. Understanding the mechanisms that facilitate specificity, not redundancy, of chemokine-mediated leukocyte recruitment[J]. Immunology, 2020, 160(4): 336-344. PMID: 32285441. PMCID: PMC7370109. DOI: 10.1111/imm.13200.

[19] Yuan X, Xiong Z, Liu W, et al. Novel therapeutic targeting of CCL3-CCR4 axis mediated apoptotic intesitnal injury in necrotizing enterocolitis[J]. Front Immunol, 2022, 13: 859398. PMID: 35529858. PMCID: PMC9073010. DOI: 10.3389/fimmu.2022.859398.

[20] O'Shea TM, Shah B, Allred EN, et al. Inflammation-initiating illnesses, inflammation-related proteins, and cognitive impairment in extremely preterm infants[J]. Brain Behav Immun, 2013, 29: 104-112. PMID: 23295265. PMCID: PMC3582030. DOI: 10.1016/j.bbi.2012.12.012.

[21] Ng PC, Li K, Leung TF, et al. Early prediction of sepsis-induced disseminated intravascular coagulation with interleukin-10, interleukin-6, and RANTES in preterm infants[J]. Clin Chem, 2006, 52(6): 1181-1189. PMID: 16613997. DOI: 10.1373/clinchem.2005.062075.

[22] Progatzky F, Shapiro M, Chng SH, et al. Regulation of intestinal immunity and tissue repair by enteric glia[J]. Nature, 2021, 599 (7883): 125-130. PMID: 34671159. PMCID: PMC7612231. DOI: 10.1038/s41586-021-04006-z.

[23] Liu Y, Qingjuan S, Gao Z, et al. Circulating fibrocytes are involved in inflammation and leukocyte trafficking in neonates with necrotizing enterocolitis[J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96 (26): e7400. PMID: 28658176. PMCID: PMC5500098. DOI: 10.1097/MD.0000000000007400.

[24] Mackay S, Frazer LC, Bailey GK, et al. Identification of serum biomarkers for necrotizing enterocolitis using aptamer-based proteomics[J]. Front Pediatr, 2023, 11: 1184940. PMID: 37325361. PMCID: PMC10264655. DOI: 10.3389/fped.2023.1184940.

[25] Sheng Q, Lv Z, Cai W, et al. Human β-defensin-3 promotes intestinal epithelial cell migration and reduces the development of necrotizing enterocolitis in a neonatal rat model[J]. Pediatr Res, 2014, 76(3): 269-279. PMID: 24956228. DOI: 10.1038/pr.2014.93.

[26] Fagbemi AO, Torrente F, Puleston J, et al. Enteric neural disruption in necrotizing enterocolitis occurs in association with myenteric glial cell CCL20 expression[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2013, 57(6): 788-793. PMID: 24280992. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3182a86fd4.

[27] Egan CE, Sodhi CP, Good M, et al. Toll-like receptor 4-mediated lymphocyte influx induces neonatal necrotizing enterocolitis[J]. J Clin Invest, 2016, 126(2): 495-508. PMID: 26690704. PMCID: PMC4731173. DOI: 10.1172/JCI83356.

[28] Zhao H, Li W, Zhou X, et al. C-X-C motif chemokine ligand 1 promotes colitis by modulating the gut microbiota[J]. J Innate Immun, 2024, 16(1): 33-44. PMID: 38071977. PMCID: PMC10776137. DOI: 10.1159/000535637.

[29] Ortiz Zacarías NV, Bemelmans MP, Handel TM, et al. Anticancer opportunities at every stage of chemokine function [J]. Trends Pharmacol Sci, 2021, 42(11): 912-928. PMID: 34521537. DOI: 10.1016/j.tips.2021.08.001.

[30] Sonawani A, Kharche S, Dasgupta D, et al. Insights into the dynamic interactions at chemokine-receptor interfaces and mechanistic models of chemokine binding[J]. J Struct Biol, 2022, 214(3): 107877. PMID: 35750237. DOI: 10.1016/j.jsb.2022.107877.

[31] Torphy RJ, Yee EJ, Schulick RD, et al. Atypical chemokine receptors: emerging therapeutic targets in cancer[J]. Trends Pharmacol Sci, 2022, 43(12): 1085-1097. PMID: 36307250. PMCID: PMC9669249. DOI: 10.1016/j.tips.2022.09.009.

[32] Liu F, Wu H. CC chemokine receptors in lung adenocarcinoma: the inflammation-related prognostic biomarkers and immunotherapeutic targets[J]. J Inflamm Res, 2021, 14: 267-285. PMID: 33574689. PMCID: PMC7872903. DOI: 10.2147/JIR.S278395.

[33] Urvas L, Kellenberger E. Structural insights into molecular recognition and receptor activation in chemokine-chemokine receptor complexes[J]. J Med Chem, 2023, 66(11): 7070-7085. PMID: 37212620. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.3c00352.

[34] Lai WY, Mueller A. Latest update on chemokine receptors as therapeutic targets[J]. Biochem Soc Trans, 2021, 49(3): 1385-1395. PMID: 34060588. PMCID: PMC8286821. DOI: 10.1042/BST20201114.

（本文编辑：张辉）

（©《中国当代儿科杂志》编辑部，开放获取CC BY-NC-ND 4.0协议）
（© Editorial Office of *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*. OA under CC BY-NC-ND 4.0 license）