

血清 PK2、CCL3 水平在坏死性小肠结肠炎新生儿中的表达及临床意义*

王菲 赵娜 李亚璇 陈惠兰

(青岛市妇女儿童医院新生儿科, 山东 青岛 266011)

【摘要】 目的 探讨血清激动素原蛋白 2(PK2)、趋化因子配体 3(CCL3)在坏死性小肠结肠炎(NEC)新生儿中的表达水平及临床意义。方法 选取 2022 年 1 月—2025 年 1 月青岛市妇女儿童医院收治的 127 例 NEC 新生儿为病例组,根据 Bell 标准分级分为 I 期($n=35$)、II 期($n=59$)、III 期($n=33$),治疗 30 d 后根据患儿预后情况分为预后良好组($n=82$)和预后不良组($n=45$);于同期随机选取 127 例健康新生儿为对照组。采用酶联免疫吸附法检测各组血清 PK2 和 CCL3 水平。Spearman 秩相关分析血清 PK2、CCL3 与疾病程度的关系, Pearson 积矩相关分析血清 PK2 与 CCL3 的关系,多因素 Logistic 回归分析两指标与死亡风险的关联程度,ROC 曲线评估其对 NEC 的诊断价值及对死亡风险的预测价值。结果 与对照组比较,病例组 PK2、CCL3 水平升高($P<0.05$)。PK2、CCL3 及指标联合诊断 NEC 的 AUC 分别为 0.857、0.865、0.937,指标联合诊断价值优于单一指标($Z=1.759、1.643, P=0.017、0.019$)。与 I 期患儿比较,II 期和 III 期患儿 PK2、CCL3 水平升高,且 III 期患儿高于 II 期(均 $P<0.05$)。PK2、CCL3 与病情程度呈正相关($r_s=0.681、0.702, P<0.05$),PK2 与 CCL3 呈正相关($r=0.734, P<0.05$)。与预后良好组比较,预后不良组 PK2、CCL3 水平升高($P<0.05$)。高 PK2 和高 CCL3 是 NEC 患儿预后不良危险因素($OR=1.914、1.797, P<0.05$)。PK2、CCL3、指标联合对 NEC 患儿预后不良有预测价值, AUC 分别为 0.796、0.800、0.892,指标联合的预测价值优于单一指标($Z=1.648、1.579, P=0.019、0.023$)。结论 血清 PK2、CCL3 在 NEC 新生儿中表达上调,并与疾病严重程度及预后密切相关,早期联合检测可作为辅助诊断 NEC 并预测新生儿预后不良风险的生化标志物。

【关键词】 坏死性小肠结肠炎;新生儿;激动素原蛋白 2;趋化因子配体 3;预后

【中图分类号】 R722.1 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2026.06.022

Expression of serum PK2, CCL3 in neonates with necrotizing enterocolitis and their clinical significance

WU Fei, ZHAO Na, LI Yaxuan, CHEN Huilan

(Department of Neonatology, Qingdao Women and Children's Hospital, Qingdao 266011, Shandong, China)

【Abstract】 **Objective** To explore the expression of serum prokineticin 2 (PK2) and chemokine cytokine ligand3 (CCL3) in neonates with necrotizing enterocolitis (NEC) and their clinical significance. **Methods** A total of 127 NEC neonates admitted to Qingdao Women and Children's Hospital from January 2022 to January 2025 were selected as case group, who were divided into stage I ($n=35$), stage II ($n=59$), and stage III ($n=33$) according to Bell staging criteria. After 30 days of treatment, the patients were further categorized into good prognosis group ($n=82$) and poor prognosis group ($n=45$) based on outcomes. Additionally, 127 healthy neonates were randomly selected as control group during the same period. Serum PK2 and CCL3 levels were measured using enzyme-linked immunosorbent assay. Spearman rank correlation was used to analyze the association between serum PK2, CCL3 and disease severity, while Pearson product moment correlation was employed to examine the association between PK2 and CCL3. Multivariate logistic regression was used to assess the association of these markers with mortality risk. Receiver operating characteristic (ROC) curves were

基金项目:山东省医药卫生科技发展计划项目(202014050320);山东省自然科学基金项目(ZR2024MH239)

通信作者:陈惠兰, E-mail: chenqu898@126.com

引用本文:王菲,赵娜,李亚璇,等.血清 PK2、CCL3 水平在坏死性小肠结肠炎新生儿中的表达及临床意义[J].西部医学,2026,38(6):903-908.

DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2026.06.022

generated to evaluate their diagnostic value for NEC and predictive value for mortality risk. **Results** Compared with control group, PK2 and CCL3 levels were elevated in case group ($P < 0.05$). The AUCs for PK2, CCL3, and their combination in diagnosing NEC were 0.857, 0.865, and 0.937, respectively, with the combined diagnostic value being superior to that of either marker alone ($Z = 1.759, 1.643; P = 0.017, 0.019$). Compared with stage I patients, serum PK2 and CCL3 levels were higher in stage II and III patients, with stage III patients showing higher levels than stage II patients ($P < 0.05$). PK2 and CCL3 were positively associated with disease severity ($r_s = 0.681, 0.702, P < 0.05$), and PK2 was positively associated with CCL3 ($r = 0.734, P < 0.05$). Compared with good prognosis group, poor prognosis group had higher PK2 and CCL3 levels ($P < 0.05$). High PK2 and high CCL3 were independent risk factors for poor prognosis in NEC neonates ($OR = 1.914, 1.797; P < 0.05$). The AUCs of PK2, CCL3, and their combination for predicting poor prognosis in NEC neonates were 0.796, 0.800, and 0.892, respectively. The combined predictive value was superior to that of either single indicator ($Z = 1.648, 1.579; P = 0.019, 0.023$). **Conclusion** Serum PK2 and CCL3 are up-regulated in neonates with NEC, which are closely associated with disease severity and prognosis. Early combined detection may serve as a biochemical marker for auxiliary diagnosis of NEC and prediction of poor prognosis in neonates.

【Key words】 Necrotizing enterocolitis; Neonates; Prokineticin 2; Chemokine cytokine ligand 3; Prognosis

坏死性小肠结肠炎 (Necrotizing enterocolitis, NEC) 是早产儿常见胃肠道危重症, 好发于胎龄 < 32 周或出生体重 $< 1\ 500\text{ g}$ 新生儿, 发病率约 $5\% \sim 10\%$, 病死率 $20\% \sim 30\%$, 幸存者常遗留肠狭窄、短肠综合征及神经发育障碍等长期并发症^[1-2]。围产医学和新生儿重症监护技术的进步使得早产儿存活率提高, 但 NEC 发病率并未显著下降。早期诊断 NEC 并对病情程度和预后进行评估至关重要, 也是改善临床结局的关键^[3]。近年来, 炎症介质和趋化因子在 NEC 发病中的作用备受关注^[4-5]。激动素原蛋白 2 (Prokineticin 2, PK2) 是具有多种生物学功能的分泌蛋白, 通过 G 蛋白偶联受体 PKR1/PKR2 激活下游信号通路参与炎症反应^[6]。研究^[7]显示, PK2 通过核转录因子- κ B (Nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路促进巨噬细胞浸润, 加剧炎症反应。趋化因子配体 3 (C-C motif chemokine cytokine ligand 3, CCL3) 是 CC 趋化因子家族核心成员, 通过 CCR1/CCR5 受体介导免疫细胞募集和活化, 在新生儿感染性疾病中表达上调, 并与疾病严重程度相关^[8-9]。动物实验^[10]表明, CCL3 基因缺失可减轻肠道炎症。查阅文献发现, 关于 PK2、CCL3 与 NEC 的关系, 既往相关研究尚少报道, 本研究旨在探讨血清 PK2、CCL3 与 NEC 疾病严重程度及预后的相关性, 以为 NEC 早期诊断和风险分层提供新的理论依据, 现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入 2022 年 1 月—2025 年 1 月青岛市妇女儿童医院收治的 127 例 NEC 新生儿为病例组, 根据 Bell 标准^[12] 分级分为 I 期 ($n = 35$)、II 期 ($n = 59$)、III 期 ($n = 33$)。纳入标准: ①临床表现为喂养困难、呕吐、便血且体温不稳, 经实验室及腹部超声等检查综合确诊为 NEC, 并符合《新生儿坏死性小肠结肠

炎临床诊疗指南(2020)》^[11] 中 NEC 诊断标准。②入院日龄 $\leq 28\text{ d}$ 。③单胎。④患儿临床病历资料完整。⑤患儿家属签署知情同意书。排除标准: ①先天性免疫缺陷或遗传代谢病患儿。②先天性消化道畸形患儿。③脏器及消化系统功能障碍患儿。④先天性染色体异常患儿。⑤非 NEC 相关性肠穿孔患儿。⑥入院后 12 h 内死亡或 1 周内自动出院患儿。⑦纳入研究前接受过血小板输注或白蛋白治疗患儿。⑧伴有腹膜炎、新生儿肺炎等感染性疾病患儿。⑨伴有其他严重并发症患儿。按照 1:1 的比例, 随机选取 127 例性别、月龄与 NEC 患儿相近的健康新生儿为对照组, 纳入标准同病例组 ②~⑤, 排除标准同病例组 ①~⑨。本研究符合青岛市妇女儿童医院伦理委员会要求 (2021068)。

1.2 方法 采集自出现胃肠道表现并临床拟诊为 NEC 患儿的足底静脉血 3 mL, 以及健康新生儿的足底静脉血 3 mL, 血液标本注入试管中保存, $3\ 000\text{ r/min}$ 离心 15 min, 分离血清, 在 $-80\text{ }^\circ\text{C}$ 冰箱保存, 待检。酶联免疫吸附法检测血清 PK2 (试剂盒购于天津肽链生物科技公司)、CCL3 (试剂盒购于江西艾博因生物科技有限公司), 检测仪器为南京德铁实验设备有限公司的 HBS-1101 型酶标仪。检测过程严格按照试剂盒上说明进行。

1.3 随访 NEC 患儿入院后给予针对性胃肠减压、抗感染和营养支持治疗等, 根据患儿治疗后 30 d 预后情况分为预后良好组 ($n = 82$) 和预后不良组 ($n = 45$), 预后不良包括肠穿孔、败血症、死亡^[13-14]。

1.4 统计学分析 用 SPSS 26.0 软件分析数据。定量资料满足正态分布的用均值 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 描述, 多组用方差分析, 事后用 Dunnett- t 检验, 两组用成组 t 检验; 定性资料用例 (n) 及百分数 (%) 描述, 组间用

χ^2 检验。相关性分析用 Spearman 秩相关或 Pearson 积矩相关;多因素 logistic 回归分析两指标与 NEC 患儿预后不良的关系,用比值比(Odds Ratio, OR)和 95%CI 表示关联及强度;绘制受试者工作特征(ROC)曲线并计算曲线下面积(AUC)评估诊断及预测价值,指标间 AUC 比较采用 Z 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料 病例组中男 76 例,女 51 例;胎龄 30~36 周,平均(31.78±3.45)周;月龄 2~25 d,平均(9.22±3.18) d;出生体重 982~1786 g,平均(1380.51±185.27)g;分娩方式:剖宫产 62 例,顺产 65 例;对照组中男 82 例,女 45 例;胎龄 21~37 周,平均(32.28±3.51)周;月龄 2~26 d,平均(9.87±3.24) d;出生体重 1023~1885 g,平均(1450.28±207.16)g;分娩方式:剖宫产 57 例,顺产 70 例。两组基线特征比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 两组血清 PK2、CCL3 水平比较 与对照组比较,病例组血清 PK2、CCL3 水平升高($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组间血清 PK2、CCL3 水平($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

组别	n	PK2	CCL3
病例组	127	97.75±22.50	43.04±8.71
对照组	127	62.93±20.12	20.18±7.64
t		13.004	22.246
P		<0.001	<0.001

2.3 两组血清 PK2、CCL3 对 NEC 诊断价值 以 NEC 患儿为阳性样本,健康新生儿为阴性样本绘制 ROC 曲线。血清 PK2、CCL3 及指标联合诊断 NEC 的 AUC 分别为 0.857、0.865、0.937,指标联合的诊断价值优于单一指标($Z = 1.759$ 、 1.643 , $P = 0.017$ 、 0.019)。见表 2、图 1。

表 2 血清 PK2、CCL3 对 NEC 诊断价值

Table 2 Diagnostic value of serum PK2 and CCL3 for NEC

指标	AUC(95%CI)	P	截断值 (pg/mL)	灵敏度	特异度	约登 指数
PK2	0.857(0.801~0.913)	<0.001	83.16	0.75	0.82	0.57
CCL3	0.865(0.811~0.920)	<0.001	35.38	0.80	0.79	0.59
指标联合	0.937(0.909~0.965)	<0.001		0.85	0.94	0.79

2.4 不同病情程度 NEC 患儿血清 PK2、CCL3 水平比较 与 I 期患儿比较,II 期和 III 期患儿血清 PK2、CCL3 水平升高,且 III 期患儿高于 II 期(均 $P < 0.05$) (见表 3)。Spearman 秩相关分析,血清 PK2 和 CCL3 与病情程度呈正相关($r_s = 0.681$ 、 0.702 , $P < 0.05$); Pearson 积矩相关分析,血清 PK2 与 CCL3 呈正相关($r = 0.734$, $P < 0.05$)。

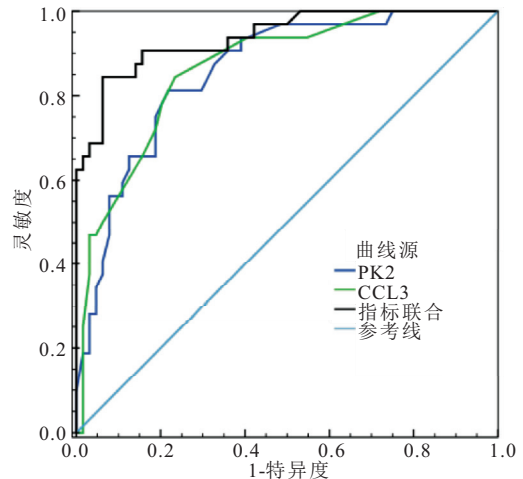


图 1 血清 PK2、CCL3 诊断 NEC 的 ROC 曲线

Figure 1 ROC curves of serum PK2 and CCL3 for diagnosing NEC

表 3 比较不同病情程度 NEC 患儿血清 PK2、CCL3 水平($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

Table 3 Comparison of serum PK2 and CCL3 levels in NEC infants with different disease severity

病情程度	n	PK2	CCL3
I 期	35	76.25±19.92	30.29±8.04
II 期	59	98.13±22.16 ^①	43.15±8.69 ^①
III 期	33	119.87±23.90 ^{①②}	56.38±9.86 ^{①②}
F		33.272	73.993
P		<0.001	<0.001

注:与 I 期比较,① $P < 0.05$;与 II 期比较,② $P < 0.05$ 。

2.5 NEC 预后良好患儿与预后不良患儿临床资料比较 预后不良组与预后良好组 Bell 分期的构成比比较差异有统计学意义($P < 0.05$),预后不良组血清 PK2、CCL3 水平高于预后良好组($P < 0.05$),见表 4。

表 4 NEC 患儿预后不良影响因素分析[$(\bar{x} \pm s)$, $n(\times 10^{-2})$]

Table 4 Analysis of factors influencing poor prognosis in NEC infants

临床特征	预后良好组(n=82)	预后不良组(n=45)	t/ χ^2	P
性别			0.614	0.433
男	47(57.32)	29(64.44)		
女	35(42.68)	16(35.56)		
胎龄(周)	32.09±3.38	31.22±3.15	1.416	0.158
月龄(d)	8.87±3.15	9.68±3.22	1.383	0.172
出生体重(g)	1401.27±200.35	1342.68±187.60	1.608	0.110
分娩方式			0.129	0.719
剖宫产	41(50.00)	21(46.67)		
顺产	41(50.00)	24(53.33)		
喂养方式			0.311	0.577
母乳喂养	45(54.88)	27(60.00)		
人工喂养	37(45.12)	18(40.00)		
Bell 分期			28.242	<0.001
I 期	32(39.02)	3(6.67)		
II 期	40(48.78)	19(42.22)		
III 期	10(12.20)	23(51.11)		
PK2(pg/mL)	87.82±21.64	115.85±27.49	6.332	<0.001
CCL3(pg/mL)	36.30±7.72	55.32±8.56	12.779	<0.001

2.6 NEC 患儿预后不良影响因素分析 以 NEC 患儿预后情况为因变量(0=预后良好,1=预后不良),表 4 中有统计学意义的变量为自变量构建多因 logistic 回归模型。Bell 分期Ⅲ期、高 PK2 和高 CCL3 是 NEC 患儿预后不良独立危险因素(均 $P < 0.05$)。见表 5。

表 5 NEC 患儿预后不良影响因素分析

Table 5 Analysis of factors influencing poor prognosis in NEC infants

变量	变量赋值	β	SE	Wald	P	OR	95%CI	
Bell 分期 ^①	0=Ⅰ期,							
	Ⅱ期	1=Ⅱ期,	0.132	0.069	3.660	0.089	1.141	0.997~1.306
	Ⅲ期	2=Ⅲ期	1.032	0.225	21.038	<0.001	2.807	1.806~4.362
PK2 高	连续变量	0.649	0.163	15.853	<0.001	1.914	1.390~2.634	
CCL3 高	连续变量	0.586	0.140	17.520	<0.001	1.797	1.366~2.365	

注:①Ⅰ期为参照水平。

2.7 血清 PK2 和 CCL3 对 NEC 患儿预后不良的预测价值 以 NEC 患儿预后不良为阳性样本,预后良好为阴性样本绘制 ROC 曲线。血清 PK2、CCL3 及指标联合预测 NEC 患儿预后不良的 AUC 分别为 0.796、0.800、0.892,指标联合预测价值优于单一指标($Z=1.648、1.579,P=0.019、0.023$)。见表 6、图 2。

表 6 血清 PK2、CCL3 对 NEC 患儿预后不良的预测价值

Table 6 Predictive value of serum PK2 and CCL3 for poor prognosis in NEC infants

指标	AUC(95%CI)	P	截断值 (pg/mL)	灵敏度	特异度	约登指数
PK2	0.796(0.720~0.872)	<0.001	104.58	0.77	0.73	0.50
CCL3	0.800(0.729~0.871)	<0.001	49.32	0.75	0.76	0.51
指标联合	0.892(0.843~0.950)	<0.001	—	0.76	0.84	0.60

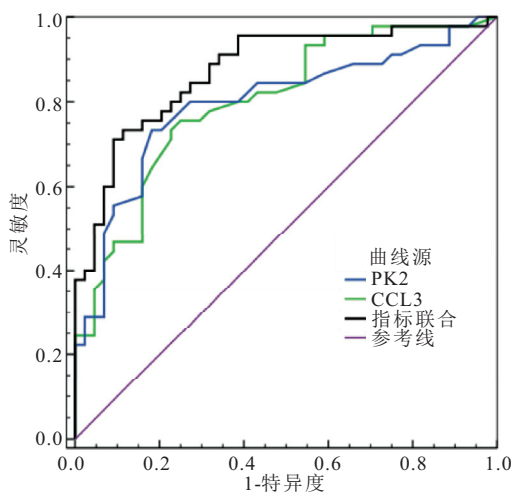


图 2 血清 PK2、CCL3 预测 NEC 患儿预后不良的 ROC 曲线

Figure 2 ROC curves of serum PK2 and CCL3 for predicting poor prognosis in NEC infants

3 讨论

NEC 是早产、肠屏障功能障碍及肠道发育不成熟

等多种因素共同作用所致的严重炎症性肠病,NEC 发病隐匿,部分患儿早期可出现呕吐、喂养不耐受及嗜睡等不典型症状,临床易被误诊或漏诊^[15]。近年来,尽管对 NEC 的认识不断深入,但其发病机制仍未完全阐明,临床诊治面临巨大挑战。目前 NEC 诊断主要依赖于临床症状和影像学表现,但当出现典型腹胀、血便等症状时,大部分患儿已发生不可逆的肠黏膜损伤,腹部 X 线等影像学检查对早期 NEC 敏感性较低,C 反应蛋白、血小板计数等实验室指标缺乏特异性,难以区分 NEC 与败血症等新生儿感染性疾病^[16-18]。NEC 预后评估也缺乏客观量化标准,临床决策多依赖医生经验,导致治疗决策存在较大主观性,难免错失最佳干预时机^[19]。寻找灵敏度高和特异性好的生物标志物,建立早期预警和预后评估体系,已成为当下新生儿医学领域亟待解决的关键问题。

PK2 是由位于 3p13-p21 染色体区域的 PK2 基因编码的分泌型蛋白,相对分子量为 8 kDa,属于趋化素样细胞因子家族。PK2 作为炎症反应的关键调节因子,在多种炎症性疾病发病机制中发挥重要作用^[20]。PK2 通过激活 NF- κ B 信号通路促进促炎因子释放,加剧脓毒症病情^[6],没食子酸通过调节 PK2/PKR2 和 NF- κ B 通路减轻脂多糖诱导的睾丸炎症^[7]。本研究发现,血清 PK2 表达上调在 NEC 发病过程中扮演重要角色。其表达上调主要受以下机制调控:首先,NEC 特征性的过度炎症反应是 PK2 表达的主要驱动力,肠道缺血再灌注损伤和细菌产物(如脂多糖)通过 Toll 样受体 4 激活髓样分化因子 88(MyD88)依赖的信号通路,刺激 PK2 基因表达^[21]。其次,PK2 通过双重作用机制加剧疾病进展,一方面是激活的 PK2 刺激肠道巨噬细胞和中性粒细胞,促进白细胞介素-1 β (IL-1 β)等促炎因子释放,放大肠道局部炎症级联反应^[22];另一方面,PK2 诱导肠微血管内皮细胞凋亡,加重肠道缺血再灌注损伤,而后者正是 NEC 进展的关键病理特征^[23]。本研究进一步发现血清 PK2 与 Bell 分期密切相关。Bell 主要基于临床症状和影像学检查综合判定,但部分患儿可能临床表现无特异性或较隐匿,从而影响该评分的客观判断,生化指标则不受临床症状干扰,可以客观评估 NEC 病情程度,从而指导临床制定针对性治疗方案。

CCL3 是由位于人类第 17 号染色体(17q12)的基因编码的小分子分泌蛋白,相对分子量为 8-10 kDa,也称为巨噬细胞炎症蛋白-1 α ,作为 CC 趋化因子家族重要成员,CCL3 通过与其受体 CCR1、CCR3 和 CCR5 特异性结合,募集中性粒细胞、巨噬细胞等免疫细胞向炎症部位定向迁移,诱发并加重炎症反应^[24]。

CCL3 在多种感染性疾病和炎症性疾病中起重要作用,在感染肺炎克雷伯菌患者中,CCL3 表达上调不仅直接增强其吞噬细胞的杀菌功能,还通过诱导促炎细胞因子释放间接加重炎症反应^[25]。研究^[26]显示,CCL3 表达上调与急性肺栓塞病情程度密切相关,可能是推动疾病进展的关键驱动因子。此外,CCL3 还参与哮喘、风湿性关节炎等炎症性疾病的发病过程^[27-28]。本研究发现,血清 CCL3 表达上调介导了 NEC 发病过程。其可能机制包括:首先,NEC 患儿肠道菌群失调和细胞移位触发强烈的炎症反应,激活单核-巨噬细胞系统释放大量 CCL3^[29];其次,CCL3 通过趋化中性粒细胞和单核细胞浸润肠壁,这些细胞释放的活性氧簇(ROS)和蛋白酶直接破坏肠上皮紧密连接结构^[30];更重要的是,CCL3 还促进巨噬细胞向促炎表型(M1 型)极化,形成“炎症-趋化-更多炎症”的正反馈循环,最终导致肠道微生态失衡和炎症性肠损伤加重。结果还显示,血清 CCL3 与 NEC 病情程度密切相关,其水平越高提示患儿炎症加剧,病情越严重,该发现表明 CCL3 可为临床提供客观的疾病分级依据,有助于减少当前依赖主观症状判断导致的诊疗差异。

本研究证实,血清 PK2 和 CCL3 的早期联合检测对 NEC 具有重要的临床价值,不仅可以辅助诊断 NEC,还能有效预测患儿预后,且联合检测诊断和预测效能优于单一指标。从机制角度分析,PK2 通过激活 NLRP3 炎症小体促进 IL-1 β 释放,同时上调 CCL3 表达,而 CCL3 则通过趋化中性粒细胞和巨噬细胞浸润肠壁组织,进一步分泌 TNF- α 和 IL-6 等促炎因子加剧炎症反应^[21, 29]。这种 PK2-CCL3 轴的协同作用构成了 NEC 特有的炎症放大机制,加速肠屏障破坏和全身炎症反应的发展。该结果提示,基于 PK2 和 CCL3 可实现患儿的精准风险分层,从而实现个体化治疗指导。

4 小结与展望

本研究结果提示,血清 PK2 和 CCL3 在 NEC 患儿中表达上调,并与病情程度和临床预后密切相关,早期联合检测可为 NEC 患儿提供客观的病情评估和预后预测工具,有助于实现精准化诊疗。但本研究作为单中心研究且样本量相对有限,所得结论的外推性可能存在一定局限,未来需扩大样本量开展多中心前瞻性队列研究进一步检验该结果;此外,在后续的前瞻性研究中,本研究将重点设计,以系统性收集手术患儿的精确肠坏死长度数据,并分析其与 PK2 和 CCL3 的关系,以直接验证两指标作为预测预后不良的生物标志物的潜力。

【参考文献】

- [1] ROBERTS A G, YOUNGE N, GREENBERG R G. Neonatal necrotizing enterocolitis: an update on pathophysiology, treatment, and prevention[J]. Paediatr Drugs, 2024, 26(3): 259-275.
- [2] KIM W, SEO J M. Necrotizing enterocolitis[J]. N Engl J Med, 2020, 383(25): 2461.
- [3] RAUSCH L A, HANNA D N, PATEL A, *et al.* Review of necrotizing enterocolitis and spontaneous intestinal perforation clinical presentation, treatment, and outcomes[J]. Clin Perinatol, 2022, 49(4): 955-964.
- [4] ZENG L, LIU W, LI Y, *et al.* CCL3 as a novel biomarker in the diagnosis of necrotizing enterocolitis[J]. BMC Pediatr, 2024, 24(1): 843.
- [5] WOLSKI M, CIESIELSKI T, BUCZMA K, *et al.* Administration of adipose-derived stem cells after the onset of the disease does not lower the levels of inflammatory cytokines IL1 and IL6 in a rat model of necrotizing enterocolitis[J]. Biomedicines, 2024, 12(12): 2897.
- [6] BHAT K, KOTHARI N, SHARMA A, *et al.* Prokineticin-2 and procalcitonin's diagnostic accuracy for sepsis in critically ill patients: a prospective observational study[J]. Indian J Crit Care Med, 2025, 29(3): 268-272.
- [7] DELEN O, UZ Y H, YUKSEL C, *et al.* Gallic acid mitigates lipopolysaccharide-induced testicular inflammation *via* regulation of the NF- κ B and PK2/PKR1 pathway[J]. J Mol Histol, 2025, 56(1): 71.
- [8] RODRIGO-MUÑOZ J M, SASTRE B, SÁNCHEZ-GARCÍA L, *et al.* Filaggrin and cytokines in respiratory samples of preterm infants at risk for respiratory viral infection[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 21278.
- [9] 袁振兴,孙文菲,王卫东. hs-CRP、CCL2、CCL3 与新生儿细菌感染病情关系及疗效预测价值[J]. 昆明医科大学学报, 2024, 45(7): 119-125.
- [10] CÉSPEDES N, FELLOWS A M, DONNELLY E L, *et al.* B-symphil-derived IL-4 and IL-13 protect intestinal barrier integrity and control bacterial translocation during malaria[J]. Immunohorizons, 2024, 8(5): 371-383.
- [11] 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.
- [12] 马媛媛,冯茹清,王媛媛. 新生儿坏死性小肠结肠炎患者血清 CCL11 和 IRF5 水平检测对临床诊断及预后价值研究[J]. 现代检验医学杂志, 2024, 39(5): 146-151.
- [13] GARG P M, O'CONNOR A, ABU YUSUF ANSARI M, *et al.* Hematological predictors of mortality in neonates with fulminant necrotizing enterocolitis[J]. J Perinatol, 2021, 41(5): 1110-1121.
- [14] DUESS J W, SAMPAH M E, LOPEZ C M, *et al.* Necrotizing enterocolitis, gut microbes, and sepsis[J]. Gut Microbes, 2023, 15(1): 2221470.
- [15] PATEL R M, FERGUSON J, MCELROY S J, *et al.* Defining necrotizing enterocolitis: current difficulties and future opportunities[J]. Pediatr Res, 2020, 88(Suppl 1): 10-15.

- [16] 汪家莉, 胡东来, 郭晓东, 等. 新生儿坏死性小肠结肠炎早期临床诊断与手术指征新进展[J]. 中国小儿急救医学, 2024, 31(6): 455-460.
- [17] 范旭方, 王慧娟, 赵静静, 等. 新生儿坏死性小肠结肠炎发生严重肠坏死的临床特征和结局分析[J]. 中华新生儿科杂志(中英文), 2025, 40(4): 198-202.
- [18] 王娟, 梁宽. 新生儿坏死性小肠结肠炎不良预后的危险因素及其预测价值[J]. 海南医学, 2022, 33(23): 3049-3052.
- [19] 赵绪稳, 张同强, 王金虎, 等. 新生儿坏死性小肠结肠炎患儿血清 PAF、IL-17 的表达及其与临床预后的关系[J]. 医学理论与实践, 2023, 36(11): 1908-1910.
- [20] LATTANZI R, MIELE R. Versatile role of prokineticins and prokineticin receptors in neuroinflammation[J]. Biomedicines, 2021, 9(11): 1648.
- [21] ZENG Q L, ZENG L, YU X Y, *et al.* Clinical value of prokineticin 2 in the diagnosis of neonatal necrotizing enterocolitis[J]. Biomarkers, 2024, 29(6): 361-367.
- [22] GALIMBERTI G, AMODEO G, MAGNI G, *et al.* Prokineticin system is a pharmacological target to counteract pain and its comorbid mood alterations in an osteoarthritis murine model[J]. Cells, 2023, 12(18): 2255.
- [23] MAHESHWARI A, TRAUB T M, GARG P M, *et al.* Necrotizing enterocolitis: clinical features, histopathological characteristics, and genetic associations[J]. Curr Pediatr Rev, 2022, 18(3): 210-225.
- [24] MURSALIN M H, ASTLEY R, COBURN P S, *et al.* Roles of CCL2 and CCL3 in intraocular inflammation during *Bacillus* endophthalmitis[J]. Exp Eye Res, 2022, 224: 109213.
- [25] SUN C B, XU Y T, XU G P, *et al.* Active fractions from Jingfang Baidu Powder alleviate Klebsiella-induced Pneumonia by inhibiting TLR4/Myd88-ERK signaling pathway[J]. J Ethnopharmacol, 2024, 330: 118067.
- [26] 杨帅, 张亚楠, 董岩, 等. CCL3、sCD40L 在急性肺栓塞患者血清中的表达及与疾病严重程度和预后的关系[J]. 武汉大学学报(医学版), 2023, 44(12): 1501-1505.
- [27] 董天津, 谭华清, 修青永. 支气管哮喘患儿血清 CCL3、CCL5 检测水平与 FeNO 及肺功能的关系[J]. 临床肺科杂志, 2020, 25(3): 381-384.
- [28] YANG Y L, LI X F, SONG B, *et al.* The role of CCL3 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis [J]. Rheumatol Ther, 2023, 10(4): 793-808.
- [29] KIM S M, SONG G Y, SHIM A, *et al.* Hyaluronan synthase 2, a target of miR-200c, promotes carbon tetrachloride-induced acute and chronic liver inflammation *via* regulation of CCL3 and CCL4[J]. Exp Mol Med, 2022, 54(6): 739-752.
- [30] LIN T K, PAI M S, YEH K C, *et al.* Hydrogen inhalation exerts anti-seizure effects by preventing oxidative stress and inflammation in the hippocampus in a rat model of kainic acid-induced seizures[J]. Neurochem Int, 2025, 183: 105925.

(收稿日期: 2025-08-18; 修回日期: 2026-03-10; 编辑: 王小菊)

(上接第 902 页)

- [10] 柯君, 常正伟. 新生儿缺氧缺血性脑病 CT 分度及影像学表现与患儿预后的关系[J]. 山西医药杂志, 2023, 52(16): 1233-1236.
- [11] GHAFOURI-FARD S, SHIRVANI-FARSANI Z, HUSSEN B M, *et al.* Emerging impact of non-coding RNAs in the pathology of stroke[J]. Front Aging Neurosci, 2021, 13: 780489.
- [12] HU C T, LI C, MA Q Y, *et al.* Inhibition of long noncoding RNA SNHG15 ameliorates hypoxia/ischemia-induced neuronal damage by regulating miR-302a-3p/STAT1/NF- κ B axis [J]. Yonsei Med J, 2021, 62(4): 325-337.
- [13] KANG M M, JI F C, SUN X Y, *et al.* LncRNA SNHG15 promotes oxidative stress damage to regulate the occurrence and development of cerebral ischemia/reperfusion injury by targeting the miR-141/SIRT1 axis[J]. J Health Eng, 2021, 2021: 6577799.
- [14] FU J D, HUANG Y B, XIAN L W. LncRNA SNHG15 regulates hypoxic-ischemic brain injury *via* miR-153-3p/SETD7 axis [J]. Histo Histopathol, 2022, 37(11): 1113-1125.
- [15] SHEN B, WANG L, XU Y J, *et al.* Knockdown of lncRNA SNHG15 ameliorates oxygen and glucose deprivation (OGD)-induced neuronal injury *via* regulating the miR-9-5p/TIPARP axis [J]. Biochem Genet, 2022, 60(2): 755-769.
- [16] LIU T, ZHANG H, ZHENG J J, *et al.* SPION-mediated miR-141 promotes the differentiation of HuAESC into dopaminergic neuron-like cells *via* suppressing lncRNA-HOTAIR[J]. J Cell Mol Med, 2018, 22(4): 2299-2310.
- [17] HUANG Y W, WANG Y Y, LIU X B, *et al.* Silencing lncRNA HOTAIR improves the recovery of neurological function in ischemic stroke *via* the miR-148a-3p/KLF6 axis[J]. Brain Res Bull, 2021, 176: 43-53.
- [18] WANG Y P, MAO J Y, LI X D, *et al.* lncRNA HOTAIR mediates OGD/R-induced cell injury and angiogenesis in a EZH2-dependent manner[J]. Exp Ther Med, 2022, 23(1): 99.
- [19] WANG Z, LONG R C, YANG Z H, *et al.* lncRNA HOTAIR inhibition by regulating HMGB1/ROS/NF- κ B signal pathway promotes the recovery of spinal cord function[J]. Comput Math Methods Med, 2022, 2022: 4955982.
- [20] ZHANG Q, HUANG X M, LIAO J X, *et al.* LncRNA HOTAIR promotes neuronal damage through facilitating NLRP3 mediated-pyroptosis activation in Parkinson's disease *via* regulation of miR-326/ELAVL1 axis[J]. Cell Mol Neurobiol, 2021, 41(8): 1773-1786.
- [21] ALI M A, SHAKER O G, KHALIFA A A, *et al.* LncRNAs NEAT1, HOTAIR, and GAS5 expression in hypertensive and non-hypertensive associated cerebrovascular stroke patients, and its link to clinical characteristics and severity score of the disease [J]. Non Coding RNA Res, 2023, 8(1): 96-108.

(收稿日期: 2025-07-21; 修回日期: 2025-11-10; 编辑: 王小菊)