

特殊情况的早产儿肠内营养管理专家共识（2024年）

中国医师协会新生儿科医师分会营养专业委员会；中国医师协会新生儿科医师分会早产儿专业委员会；中国当代儿科杂志编辑委员会

[摘要] 早产儿出生后肠内营养的建立面临诸多挑战，尤其是存在一些特殊情况的早产儿，由于多种疾病因素和医疗干预妨碍肠内喂养的建立，造成这些早产儿的喂养目标、喂养的方式方法以及所面临的各种问题和解决方案充满了矛盾和争议。如何在保证安全的前提下，尽早建立肠内营养，尽快地达到全肠内喂养，是临床医师亟需解决的问题。该共识制订工作组基于国内外相关研究，采用证据推荐分级的评估、制订与评价方法（Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation），形成了特殊情况的早产儿肠内营养管理专家共识，针对临床常见的9种特殊情况提出了14条推荐意见，旨在为相关从业人员提供特殊情况的早产儿肠内营养管理的建议，以改善这些早产儿的近远期预后。 [中国当代儿科杂志, 2024, 26 (7): 665-676]

[关键词] 肠内营养；特殊情况；禁食；专家共识；早产儿

Expert consensus on enteral nutrition management for preterm infants in special situations (2024)

Nutritional Committee of Neonatology Branch of Chinese Medical Doctor Association; Preterm Committee of Neonatology Branch of Chinese Medical Doctor Association; Editorial Committee of Chinese Journal of Contemporary Pediatrics (Chen C, Email: chen6010@163.com; Tong X-M, Email: tongxm2007@126.com)

Abstract: Establishing enteral nutrition after the birth of preterm infants presents numerous challenges, particularly for those in special situations. Various disease factors and medical interventions impede the establishment of enteral feeding, leading to conflicts and controversies regarding feeding goals, feeding methods, and the challenges and solutions faced by these infants. A critical issue for clinical physicians is how to safely and promptly establish enteral nutrition to achieve full enteral feeding as quickly as possible. The consensus formulation working group, based on both domestic and overseas research, adopted the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, and formed an expert consensus on enteral nutrition management for preterm infants in special situations. This consensus provides 14 recommendations for 9 common special situations, aiming to offer guidance on enteral nutrition management for preterm infants to improve their short and long-term outcomes.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2024, 26(7): 665-676]

Key words: Enteral nutrition; Special situation; Fasting; Expert consensus; Preterm infant

早产儿出生后肠内营养的建立面临诸多挑战，多种疾病因素和医疗干预会妨碍肠内喂养^[1]，临床医师往往纠结于这些特殊情况导致延迟启动肠内喂养，或反复禁食及加奶速度缓慢，导致全肠内喂养时间延迟，住院时间延长，甚至发生宫外生长迟缓（extrauterine growth restriction,

EUGR）^[2-3]。研究表明，在生后前2周内更多的肠内喂养和能量-蛋白质摄入有利于神经元发育（尤其是皮质下结构和小脑）和脑白质成熟，早期优化的肠内营养是减轻早产儿疾病对大脑发育不良影响的潜在途径^[4]。因此，有必要规范和加强特殊情况的早产儿肠内营养管理，以改善早产儿近

[收稿日期] 2024-02-17; [接受日期] 2024-05-15

[基金项目] 北京大学第三医院临床队列建设项目（BYSYDL2019008）。

[通信作者] 陈超，男，教授，复旦大学附属儿科医院新生儿科，Email: chen6010@163.com；童笑梅，女，教授，北京大学第三医院儿科，Email: tongxm2007@126.com。

期及远期预后。

本共识由中国医师协会新生儿科医师分会营养专业委员会、早产儿专业委员会和中国当代儿科杂志编辑委员会共同发起，根据PICO原则，即研究对象（population）、干预措施（intervention）、对照措施（comparison）、结局（outcome）进行临床问题的提出和归纳，并制定专家共识计划书。本共识已在中国临床试验注册中心注册（<http://www.chictr.org.cn>），注册号为ChiCTR2300071756，并通过厦门市妇幼保健院伦理委员会审查批准（KY-2023-047-K01）。本共识为早产儿肠内营养管理专家共识的第二部分，由新生儿科、儿童保健科、临床营养科、临床流行病学研究中心和医学杂志编辑部等领域的专家组成共识制订多学科工作组，经过反复多次讨论修改，对有争论的问题通过德尔菲共识法投票，并经共识工作组审议，对9个早产儿常见特殊情况的肠内营养管理进行推荐，最终形成14条推荐意见。目标人群是特殊情况的早产儿，尤其是极/超早产儿（very preterm infant, VPI/extremely preterm infant, EPI）。应用人群为围产医学工作者、新生儿科医师、儿童保健科医师、营养师、社区医疗保健工作者和相关护理人员，旨在为我国相关从业人员提供特殊情况的早产儿肠内营养管理建议。

专家共识发布后，工作组专家将通过学术会议、发表专家共识解读文章、有计划地在全国范围内组织相关临床医师学习指南内容，通过微信、微博和相关网站等途径对本共识进行传播和推广。

本共识在中文检索数据库（中国生物医学文献数据库、中国知网、万方数据资源系统和中文科技期刊数据库）和英文检索数据库（PubMed、Embase、Cochrane Library）进行文献检索。检索的中文关键词包括“早产儿；早产；婴儿，早产；肠内营养；肠道喂养；母乳喂养；喂养不耐受；胃肠道并发症；小于胎龄儿；输血；巨细胞病毒；无创通气；动脉导管开放；牛奶蛋白过敏；乳糖不耐受；胃食管反流；体位；渗透压”；英文关键词包括“preterm infants; premature; infant, premature; enteral nutrition; enteral feeding; breast feeding; feeding intolerance; gastrointestinal complication; small for gestational age; blood transfusion; cytomegalovirus; noninvasive ventilation; patent ductus arteriosus; cow milk protein allergy; lactose intolerance; gastroesophageal reflux; body

positioning; osmolality”。由北京大学第三医院图书馆循证医学信息服务研究室进行文献检索（文献截至2023年5月31日），文献筛选流程见图1。文献证据水平和推荐等级采用证据推荐分级的评估、制订与评价（Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, GRADE）的方法，将证据质量分为高（A）、中（B）、低（C）和极低（D）4个等级，推荐强度分为强推荐（1）、弱推荐（2）和高质量临床实践声明（good practice statement, GPS）3个等级（表1）^[5-7]。

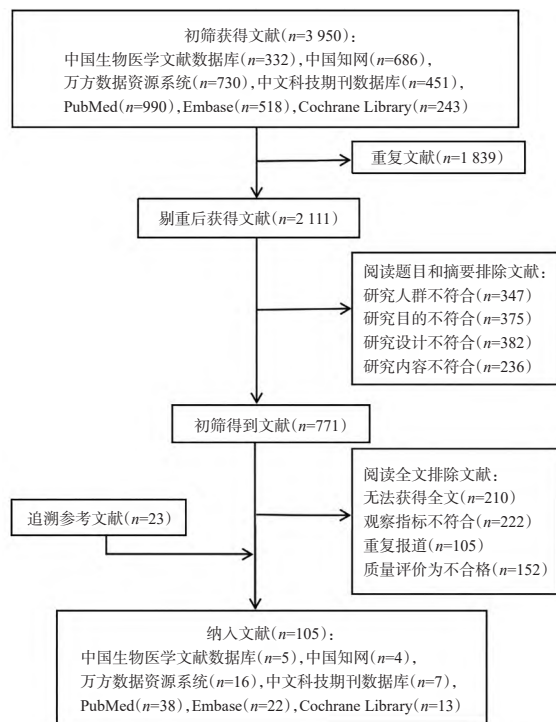


图1 文献筛选流程图

表1 GRADE 证据质量与推荐强度分级

类别	具体描述
证据质量分级	
高 (A)	非常有把握观察值接近真实值
中 (B)	对观察值有中等把握：观察值有可能接近真实值，但也有可能差别很大
低 (C)	对观察值的把握有限：观察值可能与真实值有很大差别
极低 (D)	对观察值几乎没有把握：观察值与真实值可能有极大差别
推荐强度分级	
强 (1)	明确显示干预措施利大于弊或弊大于利
弱 (2)	利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当
GPS	基于非直接证据或专家意见/经验形成的推荐

注：[GPS] 高质量临床实践声明。

1 早产小于胎龄儿的肠内喂养

推荐意见1:若无喂养禁忌,推荐早产小于胎龄儿 (small for gestational age, SGA) 生后24 h内开始肠内喂养,首选母乳 (B1)。

推荐意见2:推荐SGA早产儿加奶速度按照同体重儿加奶速率下限增加,严密监测与评估喂养耐受情况 (B2)。

推荐说明:宫内发育迟缓 (intrauterine growth restriction, IUGR) 是由于胎盘功能不全引起血流再分配,胎儿肠道灌注减少,影响肠道发育和功能,发生喂养不耐受 (feeding intolerance, FI) 的风险更高。Bernstein等^[8]分析了19 759例胎龄25~30周早产儿的临床结局,发现IUGR增加坏死性小肠结肠炎 (necrotizing enterocolitis, NEC) 的风险。产前舒张末期脐血流缺失或反向 (absent/reverse end-diastolic flow, AREDF) 的婴儿也存在与IUGR婴儿类似的肠道病理生理机制。一项纳入14个观察性研究的荟萃分析表明产前存在AREDF的早产儿罹患NEC风险增加;合并AREDF的SGA早产儿,达到全肠内喂养的时间显著延长,其中胎龄<29周的SGA早产儿发生NEC的风险更高^[9]。

SGA早产儿应采用何种喂养策略以预防FI或NEC仍存在争议。Karagianni等^[10]一项随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) 研究了84例胎龄27~34周且产前超声血流异常的SGA早产儿的开奶时间对NEC的影响,结果显示,与延迟开奶 (≥ 6 d) 相比,早开奶 (≤ 5 d) 不增加FI和NEC的发生率。另一项多中心RCT研究了404例胎龄<35周的SGA早产儿,也显示早开奶 (生后第2天) 比延迟开奶 (生后第6天) 更早达到全肠内营养且不增加NEC风险^[11]。Abdelmaaboud等^[12]研究纳入133例产前脐动脉血流异常的SGA早产儿,比较不同时间开始微量喂养 (minimal enteral feeding, MEF; 奶量每日10~24 mL/kg) 对临床结局的影响,结果显示,早期MEF (生后第2天) 与延迟MEF (生后第6天) 相比,不增加NEC和FI的发生率。

2015年加拿大极低出生体重儿喂养指南指出:对于有或无AREDF的SGA早产儿,如果腹部检查正常,可在生后24 h内开始喂养,首选母乳喂养;按照加奶速率下限缓慢增加奶量;胎龄<29周合并AREDF的早产儿生后10 d内加奶需缓慢谨慎^[13]。

2 早产儿输注红细胞时是否需要禁食?

推荐意见3:不推荐常规禁食,需合理评估早产儿输注红细胞期间肠内喂养的益处和风险 (GPS)。

推荐说明:输血相关坏死性小肠结肠炎 (transfusion-associated necrotizing enterocolitis, TANE) 的定义是输注浓缩红细胞 (packed red blood cell, PRBC) 后48 h内发生的NEC。TANE的病理机制尚未阐明,可能与早产儿肠系膜灌注改变、肠道通透性增加、输血前贫血程度或对输注PRBC中所含的免疫介质引发的肠道损伤反应等多因素有关。

输注PRBC是否增加NEC发生风险仍存在争议。Sayari等^[14]回顾性分析了663 740例早产儿队列,发现输注PRBC组需要外科干预的NEC发生率高且存活率低。Sood等^[15]回顾性分析了627例胎龄23~32周的早产儿,结果提示输注PRBC可降低NEC风险。Patel等^[16]在一项多中心前瞻性观察性队列研究中发现极低出生体重儿 (very low birth weight infant, VLBWI) 中,严重贫血 (血红蛋白 ≤ 80 g/L) 与增加NEC风险相关,并非输血治疗所致。

输血时肠内喂养可能会增加肠黏膜缺氧、低灌注、缺血再灌注和贫血相关黏膜炎症损伤的风险,从而增加早产儿TANE发生率。Balegar等^[17]在一项前瞻性队列研究中纳入25例接受红细胞输注且肠内喂养量至少达每日120 mL/kg的VLBWI,采用近红外光谱 (near infrared spectroscopy, NIRS) 检测围输血期间的内脏局部组织氧摄取,结果发现输血结束后首个8 h期间喂养后内脏局部组织氧摄取增加,显示肠系膜氧利用不足状态,提示肠内喂养可能与肠道缺血以及潜在的TANE相关。但Schindler等^[18]在一项单中心RCT中采用NIRS检测了胎龄<35周的早产儿输血时3种不同喂养策略组 (禁食12 h、继续喂养和减少奶量至每日120 mL/kg持续12 h) 之间的内脏脑氧比 (splanchnic cerebral oxygenation ratio) 的差异,结果提示3组间不存在显著差异。

目前关于输血期间肠内喂养与TANE之间关联的研究大多为观察性研究。2017年Jasani等^[19]纳入7个非RCT研究 (7 492例) 的系统综述和2018年Hilditch等^[20]纳入4个回顾性分析 (1 498例) 的系统综述均提示早产儿输血期间减少奶量

或禁食有保护性作用。王琦凡等^[21]将106例需要输血的新生儿随机分为禁食组（输血开始禁食6 h）54例和喂养组52例，结果发现与喂养组相比，禁食组TANEC发生比例低。而另一些研究的结论却与之相悖。2017年一项系统综述和荟萃分析提示PRBC对NEC有保护性作用，建议应重新评估围输血期间禁食的必要性^[22]。Bajaj等^[23]回顾性分析125例出生体重<1 250 g的早产儿，结果发现围输血期间禁食12~24 h并未减少TANEC发生风险。正在进行的WHEAT是一项多中心RCT，旨在了解胎龄<30周的早产儿在输注PRBC期间不同喂养策略与NEC等临床结局之间的关系^[24]。期望研究结果能为临床实践提供足够有效的循证依据。

输血时是否需要禁食、减少奶量或保持继续喂养，各中心的临床实践存在差异。鉴于目前有限的研究数据，缺乏循证依据对早产儿输注PRBC期间的喂养提出建议，重要的是合理评估PRBC输血过程中肠内喂养的益处和风险，以制定实践标准。

3 母乳巨细胞病毒血清学阳性时早产儿的肠内喂养

推荐意见4：对于胎龄≥32周且出生体重≥1 500 g的早产儿，即使母亲血清学巨细胞病毒（cytomegalovirus, CMV）IgG阳性，不推荐常规使用巴氏消毒母乳喂养（B1）。

推荐说明：我国育龄妇女CMV IgG血清学阳性率高，阳性的哺乳期妇女常处于病毒再激活状态，66%~96%的母乳中可检测出CMV。CMV-DNA分泌入乳汁的含量随着产后时间的推移而变化，产后第1周CMV低剂量复制，第4~8周复制达高峰，第9~12周病毒复制逐渐减低，呈自限性过程^[25]。VPI或超低出生体重儿（extremely low birth weight infant, ELBWI）/VLBWI免疫功能低下，可能经母乳喂养发生获得性CMV感染。目前有关经母乳感染CMV对早产儿近期及远期预后的影响尚未完全明确。Martins-Celini等^[26]进行了一项纳入188例胎龄≤30周早产儿的队列研究，发现157例早产儿（83.5%）的母亲CMV血清学阳性，其中24例（15.3%）早产儿血清学转为阳性。母乳CMV病毒载量高和胎龄小是早产儿CMV感染的危险因素。张文娟等^[27]回顾性分析了77例母乳喂养的VPI或VLBWI，结果发现母乳中高CMV载量和新

鲜母乳喂养可增加早产儿获得性CMV感染风险，且感染的患儿更易发生败血症样综合征和听力损伤。

减少母乳中CMV病毒载量的主要方法是冷冻储存和巴氏消毒法。Hosseini等^[28]检测25例CMV-DNA阳性的母乳，发现冷冻处理能降低母乳CMV-DNA载量。Balcells等^[29]调查多中心的1 236例VLBWI，游雪琴等^[30]回顾性分析103例接受母乳喂养的VPI或VLBWI，结果均提示冷冻母乳组获得性CMV感染发生率低。但来自瑞典的RCT研究将140例ELBWI分为干预组（仅用冷冻-解冻母乳）和对照组（新鲜母乳+冷冻-解冻母乳），结果发现常规冷冻母乳并不降低早产儿CMV感染率^[31]。Yoo等^[32]回顾性分析385例ELBWI，发现经巴氏消毒母乳喂养组和冷冻母乳喂养组获得性CMV感染率分别是0%和8%，提示巴氏消毒母乳喂养能减少早产儿获得性CMV感染风险。

2012年美国儿科学会指出，VLBWI有可能从母乳中获得CMV发生类似晚发败血症的症状，但母亲CMV血清学阳性的母乳给早产儿带来的益处超过临床疾病风险。冷冻母乳可减少CMV病毒载量但不能消除CMV。巴氏消毒可消除病毒，但同时消减了母乳中的生物活性因子和营养素^[33]。2018年法国新生儿学会建议对于EPI或ELBWI，如果母亲血CMV-IgG阳性或状态未知，建议巴氏消毒母乳喂养直至校正胎龄31⁺6周。鉴于初乳感染风险极低，生后2~3 d内可给予新鲜初乳^[34]。我国《新生儿巨细胞病毒感染管理专家共识》^[35]推荐：（1）早产儿喂养首选新鲜亲母母乳。（2）对于免疫缺陷患儿和VLBWI，若母乳病毒阳性但拷贝数<1 000拷贝/mL，建议冷冻至少24 h；若母乳病毒>1 000拷贝/mL，则冷冻≥72 h或进行高温短时巴氏杀菌处理。欧洲儿科胃肠肝病营养学会在2022版早产儿肠内营养建议中指出，虽然生后获得性CMV感染存在潜在不良后果，尤其是超未成熟儿，但目前无足够证据建议对CMV阳性母亲的母乳进行常规巴氏消毒^[36]。

4 无创通气下的肠内喂养

推荐意见5：无创通气下可常规增加肠内喂养量，不推荐将腹胀单独作为评估喂养不耐受的标准（GPS）。

推荐说明：早产儿无创通气时气体进入消化

道可能造成腹胀,影响喂养进程。Havranek等^[37]研究发现经鼻持续气道正压(nasal continuous positive airway pressure, nCPAP)可减少早产儿喂养前和喂养后的肠系膜动脉血流。Jaile等^[38]比较了25例nCPAP与29例无nCPAP支持的早产儿,nCPAP导致的肠胀气在ELBWI中发生率高达83%,而体重 $\geq 1\,000\text{ g}$ 的早产儿发生率仅14%,但两组均无NEC病例发生。2014年一项Cochrane综述分析了10项共纳入1 431例早产儿的研究,比较了早产儿拔除气管插管后经鼻间歇正压通气(nasal intermittent positive pressure ventilation, NIPPV)或nCPAP支持下的临床结局,结果发现两组之间腹胀($RR=1.27$, $95\%CI$: $0.64\sim 2.53$)、消化道穿孔($RR=0.94$, $95\%CI$: $0.60\sim 1.48$)和NEC($RR=0.87$, $95\%CI$: $0.64\sim 1.19$)的发生率差异无统计学意义^[39]。

Behnke等^[40]在一项单中心回顾性队列研究中纳入了293例VLBWI,比较实施快速加奶策略(每日 $20\sim 30\text{ mL/kg}$)前后住院早产儿主要的呼吸并发症和营养生长指标。该研究结果显示,实施快速加奶策略后的无创通气比例更高(有创通气比例更低),恢复出生体重时间和达全肠内喂养时间更短,校正胎龄36周时体质生长指标更好,同时FI、NEC或消化道穿孔发生率未增加。这提示,在VLBWI中实施快速加奶策略是安全的,且无创通气不影响加奶速度。Behnke等^[41]还发表了该研究的2年随访结果,显示实施快速加奶策略后头围增加的优势在校正胎龄2岁时仍然存在。Amendolia等^[42]回顾性分析了108例VLBWI应用不同无创通气模式(103例仅接受CPAP,82例接受高流量鼻导管通气加或不加CPAP)对喂养的影响,结果显示两组间达全肠内营养时间无明显差异。

关于无创通气下最佳的喂养模式仍存在争议,间歇喂养或持续喂养对VLBWI呼吸力学的影响尚不明确,现有的研究样本量较小,结论不一致^[43]。

5 早产儿动脉导管未闭及其治疗期间是否需要禁食?

推荐意见6:血流动力学改变的动脉导管未闭(hemodynamically significant patent ductus arteriosus, hsPDA)和应用非甾体类药物治疗期间,不推荐常规禁食或减少奶量,注意评估喂养耐受情况(B1)。

推荐说明:早产儿动脉导管未闭(patent ductus arteriosus, PDA)是早产儿中较为常见的合并症。hsPDA存在显著的左向右分流,导致体循环“盗血”,引起脑组织、胃肠道和其他脏器供血不足,从而导致脑室内出血、脑室周围白质软化或NEC等严重并发症。

关于PDA与NEC之间是否存在必然联系,目前研究结果并不一致。Havranek等^[44]发现存在大型PDA(PDA最小直径/左肺动脉口直径 >1)的ELBWI喂养后肠道血流减弱,NEC和FI的发生率较高。但Martini等^[45]应用NIRS评估了50例VPI喂养前后的内脏组织氧合(splanchnic tissue oxygenation)和内脏脑氧比,hs-PDA组内脏组织氧合和内脏脑氧比偏低,但与非hs-PDA组和无PDA组相比,差异无统计学意义。2017年的一项关于新生儿NEC高危因素的系统综述纳入了14项不同设计方案的预后研究,未发现PDA是NEC预后的重要因素^[46]。

目前PDA的药物治疗主要是吲哚美辛、布洛芬和对乙酰氨基酚。因为顾虑药物治疗PDA存在肠系膜上动脉灌注减少的潜在风险,临床医师通常会在用药期间减少奶量或暂停喂养。Louis等^[47]回顾性分析了415例hsPDA早产儿吲哚美辛治疗期间实施不同的肠内营养措施组(禁食组、肠内营养每日 $\leq 60\text{ mL/kg}$ 组、肠内营养每日 $>60\text{ mL/kg}$ 组)NEC、FI发生率以及肠外营养时长的差异,未发现吲哚美辛治疗期间不同的肠内营养措施与后续NEC或其他胃肠道不良反应相关,而治疗前减少喂养量与推迟达全肠内喂养时间相关。Yanowitz等^[48]研究了生后第2周存在需要药物治疗的hsPDA的EPI在接受测试喂养(4 mL/kg)前、测试喂养后10 min、测试喂养后30 min的肠系膜上动脉血流流速,发现喂养组(每日 15 mL/kg)和禁食组之间的基线和喂养后肠系膜上动脉血流流速无显著差异。Kaur等^[49]在一项单中心RCT研究中观察了126例胎龄 ≤ 30 周且日龄 $<7\text{ d}$ 的早产儿,口服布洛芬治疗hsPDA期间微量喂养组(每日 20 mL/kg)和禁食组之间达全肠内喂养时间及FI、消化道出血、NEC的发生率,结果显示口服布洛芬治疗PDA期间微量喂养不减少达全肠内喂养时间,也不增加FI或NEC等消化道并发症的发生率。2023年欧洲儿科研究学会营养胃肠代谢学组和循环学组联合发表了关于当前早产儿PDA相关的营养问题的最新综述,提出PDA似乎对喂养后的肠系膜

血流和内脏氧合没有显著影响,合并PDA的早产儿可以开奶或维持当前奶量^[50]。

6 早产儿牛奶蛋白过敏时的肠内喂养

推荐意见7: 早产儿发生牛奶蛋白过敏 (cow's milk protein allergy, CMPA) 时推荐避免摄入牛奶整蛋白。母乳喂养的早产儿推荐继续母乳喂养,母亲饮食回避牛奶和奶制品;配方奶喂养的早产儿推荐使用深度水解蛋白配方乳喂养 (B1)。

推荐意见8: 母乳喂养或配方乳喂养的早产儿若存在严重的CMPA症状,推荐更换为氨基酸配方 (B1)。

推荐说明: 早产儿CMPA的症状表现多样化,目前缺乏准确可靠的实验室检查手段,诊断主要依赖临床表现和诊断性治疗,需注意与其他疾病尤其是NEC进行鉴别诊断。Cordova等^[51]回顾性分析了单中心的348例早产儿,结果提示早产儿牛奶蛋白不耐受发生率约为5%。

目前缺乏关于早产儿CMPA治疗的研究,临床多基于婴儿CMPA治疗原则。2012年欧洲胃肠营养肝病学会 (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, ESPGHAN) 和我国《母乳喂养促进策略指南 (2018版)》关于CMPA婴幼儿管理指南中均建议应鼓励母亲继续哺乳,母亲饮食宜回避牛奶制品;若母亲饮食回避后婴儿症状无缓解时,建议转诊至专科咨询治疗^[52-53]。配方奶喂养的CMPA婴儿可先选用已被证明在CMPA治疗中有效的深度水解蛋白配方 (extensively hydrolyzed formula, eHF),对于有严重 (例如食物诱导的小肠结肠炎综合征) 或存在生命危险的症状,首选氨基酸配方 (amino acid formula, AAF)^[52]。2019年中东共识也建议配方乳喂养的CMPA婴儿可选用eHF,若eHF喂养2~4周内CMPA症状无改善,可尝试AAF^[54]。对于有极其严重或存在生命危险的症状,首选AAF。2022年Zamanillo-Campos等^[55]一项最新的关于2岁内婴儿CMPA营养管理的综述也提出相同建议,母亲应在回避含牛奶蛋白食物的同时保证每日摄入元素钙1 000 mg和维生素D 400 IU。姜雅楠等^[56]综述基于现有依据提出母乳喂养的早产儿考虑CMPA时可遵循上述原则,同时提出因交叉抗原存在,不建议应用其他动物蛋白来源配方乳。豆基配方也存在过敏可能,且大豆蛋白营养成分不足,

异黄酮含量高,因此6月龄以下的婴儿不建议使用豆基配方乳。早产儿CMPA期间,还应尽量回避牛奶整蛋白来源的母乳强化剂,需平衡临床症状与营养摄入不足导致生长迟缓之间的利弊。

7 早产儿乳糖不耐受的肠内喂养

推荐意见9: 不推荐常规使用低/无乳糖配方或在母乳中添加乳糖酶制剂用于预防早产儿喂养不耐受 (B1)。

推荐意见10: 母乳喂养的早产儿存在明确的乳糖不耐受症状和实验室检查阳性时,推荐在母乳中加入乳糖酶制剂 (B2)。

推荐说明: 母乳中富含乳糖,在乳糖酶作用下分解成为葡萄糖和半乳糖,除提供能量外还可促进肠道对钙、磷等多种营养素的吸收,且对新生儿脑发育有重要作用。人类肠道黏膜表面的乳糖酶活性从妊娠第8周开始逐渐增加,到40周时达最高峰。早产儿乳糖酶活性不足,胎龄34周时仅为胎龄40周足月儿的30%。当乳糖酶活性绝对或相对不足,会导致乳糖不耐受。2006年美国儿科学会明确定义发育性乳糖酶缺乏是指胎龄<34周的早产儿出现相对乳糖酶缺乏的临床症状^[57]。叶环等^[58]报道住院新生儿中足月儿乳糖不耐受发生率为67.4%,早产儿乳糖不耐受发生率高达84.7%,乳糖不耐受可影响早产儿的喂养进程和体格增长速度。

乳糖不耐受的治疗主要是减少乳糖摄入和额外补充乳糖酶。使用低/无乳糖配方喂养使得早产儿无法获得母乳喂养所带来的益处,长期无乳糖饮食可能引起患儿钙磷代谢异常,影响神经发育等。额外补充乳糖酶制剂可帮助消化乳糖,缓解乳糖不耐受症状。Erasmus等^[59]一项双盲RCT共纳入130例胎龄26~34周的早产儿,在肠内喂养能量达到全量的75%时分别加入乳糖酶滴剂和安慰剂。结果发现干预组在添加乳糖酶第10天体重增加高于对照组,但其他临床结局如FI、NEC等在两组之间无差异。王丽等^[60]的单中心RCT和查新祎等^[61]的多中心RCT结果均显示添加乳糖酶可有效并且安全地缓解早产儿乳糖不耐受相关的临床症状。

我国《早产儿喂养不耐受临床诊疗指南 (2020)》^[62]不推荐常规使用低乳糖配方奶或乳糖酶防治喂养不耐受;2021年《新生儿重症监护室

母乳使用专家共识》^[63] 提出对于乳糖酶缺乏引起的早产儿喂养不耐受，可添加乳糖酶。

8 早产儿胃食管反流的肠内营养

推荐意见 11：不推荐常规使用体位疗法、幽门后喂养或水解蛋白配方（B1）。

推荐意见 12：可适当延长喂养持续时间，注意持续喂养中营养素流失（B2）。

推荐意见 13：不推荐增稠喂养制剂（B1）。

推荐说明：胃食管反流（gastroesophageal reflux, GER）是婴儿的常见生理现象，胃食管反流病（gastroesophageal reflux disease, GERD）是病理性的 GER。早产儿 GERD 的症状通常为非特异性，可表现为呼吸暂停、咳嗽、喉鸣、喘息、吸入、呕吐、心动过缓、易激惹、弓背和生长发育迟缓等。研究者回顾性分析了来自美国 33 个 NICU 18 567 例胎龄 22~36 周的早产儿，结果显示 10% 的早产儿被诊断为 GERD^[64]。目前早产儿 GERD 的诊断和治疗仍存在诸多争议，当前非药物治疗主要是体位疗法、调整喂养方式和喂养制剂。

喂养后采取俯卧位和左侧卧位比右侧卧位可减少暂时性食道下段括约肌松弛和反流的发生^[65-66]。通过测定 pH 或阻抗监测比较了仰卧位与俯卧位或侧卧位的不同研究得出的 GER 结局不一致^[65-68]。2015 年加拿大发布的极低出生体重儿喂养指南针对 GER 的治疗，推荐住院早产儿抬高头位 30°，喂养后可置于左侧卧位，30 min 后更换为俯卧位，但居家的早产儿应置于仰卧位睡眠^[13]。2016 年美国儿科学会发布的关于婴儿猝死综合征的循证更新中指出：因早产增加婴儿猝死综合征的风险，住院早产儿一旦病情相对稳定，应主要保持仰卧位睡姿，即使是存在 GER 的婴儿，仰卧位不增加婴儿窒息和吸入的风险^[69]。部分严重 GERD 的早产儿需要根据临床具体情况，在持续监护下采用个体化的体位策略。

减少喂养量和延长喂养时间可能有助于降低胃内压，从而减少反流，对于早产儿 GERD，是一种值得尝试的方法。Jadcherla 等^[70] 的研究发现，延长喂养时间可减少 GER 次数。2015 年加拿大发布的极低出生体重儿喂养指南建议，当高度怀疑 GER 且体位治疗无效时可延长喂养持续时间至 30~

90 min，一旦症状缓解尽快缩短喂养持续时间^[13]。但临床医生应关注延长喂养持续时间可能会影响营养素的摄入。

幽门后喂养指采用特殊置管将肠内营养制剂直接输送到十二指肠，从而减少 GER。早产儿幽门后喂养能否减少 GERD 缺乏 RCT 研究。Malcolm 等^[71] 回顾性分析了 72 例有 GER 症状的 VLBWI，结果发现幽门后喂养减少了呼吸暂停和心动过缓的发作次数。2013 年一项荟萃分析共纳入 9 个研究（359 例早产儿），比较了早产儿采用幽门后喂养和胃管喂养的不同临床结局，未能证明早产儿幽门后喂养优于胃管喂养^[72]。幽门后喂养可能会导致腹泻、FI 甚至有消化道穿孔的风险。幽门后喂养通常应用在严重 GERD 或常规方法无法改善 GERD 症状时，应评估临床利弊，并将风险充分告知家属。

增稠喂养制剂是治疗婴幼儿 GERD 的一项常用措施，但会增加渗透压，从而增加 NEC 风险，还可能会导致高钠血症、吸收不良、便秘、脱水或胃肠输送减慢^[73]。目前缺乏在早产儿中应用增稠配方的 RCT 研究。2011 年美国儿科学会发表声明：不建议早产儿在校正胎龄 44 周之前使用黄原胶或类似制剂增稠喂养乳品^[74]。

早产儿 GERD 的症状可能与 CMPA 症状类似，因此部分患儿在使用非牛奶整蛋白配方后症状得以改善。Corvaglia 等^[75] 和 Logarajaha 等^[76] 在各自的小样本交叉研究中均比较了有 GER 症状的早产儿采用 eHF 喂养与标准配方喂养后的多通道腔内阻抗-pH 监测变化。研究结果均显示，与标准配方乳相比，eHF 喂养的早产儿 GER 次数明显减少。但迄今仍缺乏相关的 RCT 研究。配方乳会增加 NEC 风险，因此校正胎龄 34~36 周前不建议在无特殊医疗适应证下将母乳替换为配方乳，母亲回避含牛奶蛋白食物用于尝试治疗早产儿 GERD 是相对安全的^[77]。

2018 年北美儿科胃肠肝病营养协会和 ESPGHAN 联合发布了儿科胃食管反流临床实践指南，不建议在睡眠中的婴儿采用体位疗法（抬高头位、侧卧或俯卧）改善 GERD 症状，可根据日龄和体重调整喂养量和频次，避免过度喂养，配方乳喂养的 GERD 婴儿在其他非药物治疗失败后，可尝试使用 eHF 治疗性喂养 2~4 周^[78]。

9 口服药物对胃肠道的渗透压是否有影响？临床上需要注意什么？

推荐意见 14：临床需综合考虑口服药物所产生的肠内渗透压升高，尽量保证总渗透压 ≤ 450 mOsm/kg（400 mOsm/L）；建议将所有口服制剂的每日剂量适当稀释后分次喂养（C2）。

推荐说明：很多早产儿每天可能需要口服 1 种以上药物。母乳强化剂、营养补充剂和药物等可增加肠道渗透压，从而增加喂养不耐受、胃排空延迟和 NEC 的发生风险。一项来自意大利的前瞻性研究在亲母母乳和捐赠母乳中分别添加两种商业母乳强化剂和中链甘油三酯补充剂，测定强化后 0 h、6 h、24 h 和 72 h 后的渗透压，发现强化后捐赠母乳和亲母母乳的渗透压有所增加，但变化均未超过安全值^[79]。也有研究发现在母乳中额外添加蛋白质 3 g 时渗透压可达 605 mOsm/L；在此基础上，再加入 3 滴铁剂（含 9 mg 铁）、1 粒甘油磷酸钙和 1 粒复合维生素胶囊，渗透压可增加至 868 mOsm/L，远超过美国儿科学会建议的渗透压安全范围 400 mOsm/L（450 mOsm/kg）^[80]。

研究发现药物稀释度和肠道渗透压之间存在

相关性，如果目标渗透压 ≤ 450 mOsm/kg，不同药物在不同奶类中所需的稀释比不同，如以亲母乳为稀释液时，复合维生素、熊去氧胆酸、钙、布洛芬的稀释比分别为 1：40、1：35、1：30 和 1：25；但使用捐赠母乳时，上述药物稀释比需上升到 1：150、1：200、1：150 和 1：120^[81]。国外一项对 52 种口服药物（包括新生儿常用抗生素、硫酸亚铁、多种维生素等）检测发现，86.1% 的口服药物渗透压 > 500 mOsm/kg。临床单独给药或与肠内营养混合服用时，必须考虑到渗透压升高问题。早产儿接受多种口服药物时，可以通过公式计算溶液的总渗透压=（容积₁×渗透压₁+容积₂×渗透压₂+…）/（容积₁+容积₂+…），保证渗透压 ≤ 450 mOsm/kg^[82]。降低渗透压的策略一般有两种方法：给药前用纯净水稀释药物；或将 1 d 的剂量分次喂养。

10 结语

特殊情况的早产儿肠内营养支持是新生儿临床实践中的难点，规范上述情况下早产儿的肠内营养管理方案尤为重要。本专家共识共形成 14 条推荐意见，汇总见表 2。

表 2 特殊情况的早产儿肠内营养管理专家共识推荐意见

推荐项目	推荐意见	证据等级 推荐强度 [#]
小于胎龄儿的肠内喂养	1. 若无喂养禁忌，推荐小于胎龄儿生后 24 h 内开始肠内喂养，首选母乳	B1
	2. 推荐小于胎龄儿加奶速度按照同体重儿加奶速率低限增加，严密监测与评估喂养耐受情况	B2
早产儿输注红细胞时是否需要禁食？	3. 不推荐常规禁食，需合理评估早产儿输注红细胞期间肠内喂养的益处和风险	GPS
母乳巨细胞病毒血清学阳性时早产儿的肠内喂养	4. 对于胎龄 ≥ 32 周且出生体重 $\geq 1\ 500$ g 的早产儿，即使母亲血清学巨细胞病毒 IgG 阳性，不推荐常规使用巴氏消毒母乳喂养	B1
无创通气下的肠内喂养	5. 无创通气下可常规增加肠内喂养量，不推荐将腹胀单独作为评估喂养不耐受的标准	GPS
早产儿动脉导管未闭及其治疗期间是否需要禁食？	6. 血流动力学改变的动脉导管未闭和应用非甾体类药物期间，不推荐常规禁食或减少奶量，注意评估喂养耐受情况	B1
早产儿牛奶蛋白过敏时的肠内喂养	7. 早产儿发生牛奶蛋白过敏时推荐避免摄入牛奶整蛋白。母乳喂养的早产儿推荐继续母乳喂养，母亲饮食回避牛奶和奶制品；配方奶喂养的早产儿推荐使用深度水解蛋白配方乳喂养	B1
	8. 母乳喂养或配方乳喂养的早产儿若存在严重的牛奶蛋白过敏症状，推荐更换为氨基酸配方	B1
早产儿乳糖不耐受的肠内喂养	9. 不推荐常规使用低/无乳糖配方或在母乳中添加乳糖酶制剂用于预防早产儿喂养不耐受	B1
	10. 母乳喂养的早产儿存在明确的乳糖不耐受症状和实验室检查阳性时，推荐在母乳中加入乳糖酶制剂	B2
早产儿胃食管反流的肠内营养	11. 不推荐常规使用体位疗法、幽门后喂养或水解蛋白配方	B1
	12. 可适当延长喂养持续时间，注意持续喂养中营养素流失	B2
	13. 不推荐增稠喂养制剂	B1
口服药物对胃肠道的渗透压是否有影响？临床上需要注意什么？	14. 需综合考虑口服药物所产生的肠内渗透压升高，尽量保证总渗透压 ≤ 450 mOsm/kg（400 mOsm/L）；建议将所有口服制剂的每日剂量适当稀释后分次喂养	C2

注：[#]A、B、C 分别为高、中、低质量证据；1、2 分别为强推荐和弱推荐；GPS 为高质量临床实践声明。

本共识存在以下局限：(1) 由于高质量的临床研究较少，因此，专家共识的推荐意见等级较低；(2) 专家共识制订过程中缺乏新生儿外科专家的参与，也缺乏患儿家长和社会工作者的意见；(3) 早产儿的特殊情况范围较泛，存在很大个体差异，且没有具体的界定，本共识仅对9种常见的特殊情况做出专家共识，不能一概俱全。本专家共识拟5年更新一次，在检索新的证据后咨询专家意见、收集使用人群及目标人群的意见，形成专家共识更新决策证据表，遵循卫生保健实践指南的报告条目进行更新。

执笔人：张蓉（复旦大学附属儿科医院新生儿科）、刘喜红（广州市妇女儿童医疗中心临床营养科）、林新祝（厦门大学附属妇女儿童医院/厦门市妇幼保健院新生儿科）、常艳美（北京大学第三医院儿科）、李正红（中国医学科学院北京协和医院/北京协和医院儿科/疑难重症及罕见病国家重点实验室）、童笑梅（北京大学第三医院）、陈超（复旦大学附属儿科医院）

参与共识制定的专家（按姓名拼音排序）：贝斐（上海儿童医学中心）、陈玲（华中科技大学附属同济医院）、崔其亮（广州医科大学第三附属医院）、封志纯（解放军总医院第七医学中心八一儿童医院）、高喜容（湖南省儿童医院）、韩树萍（南京市妇幼保健院）、华子瑜（重庆医科大学附属儿童医院）、李龙（新疆维吾尔自治区儿童医院）、刘俐（西安交通大学第一附属医院）、邵洁（浙江大学医学院附属儿童医院）、沈蔚（厦门大学附属妇女儿童医院/厦门市妇幼保健院）、唐军（四川大学华西第二医院）、田新玉（北京大学第三医院）、王丹华（中国医学科学院北京协和医院）、王雅森（厦门大学附属妇女儿童医院/厦门市妇幼保健院）、吴繁（广州医科大学第三附属医院）、杨于嘉（中国当代儿科杂志编辑委员会）、叶秀桢（广东省妇幼保健院）

其中田新玉教授为循证医学领域信息检索专家，邵洁教授为儿童保健领域专家，刘喜红教授为临床营养科专家，杨于嘉教授为医学杂志编辑部专家，其余均为新生儿科专家。

利益冲突声明：所有作者均声明不存在利益冲突。

[参考文献]

- [1] Zhao T, Feng HM, Caicike B, et al. Investigation into the current situation and analysis of the factors influencing extrauterine growth retardation in preterm infants[J]. *Front Pediatr*, 2021, 9: 643387. PMID: 33996689. PMCID: PMC8119632. DOI: 10.3389/fped.2021.643387.
- [2] 王琳, 赵小朋, 刘辉娟, 等. 基于循证的标准化喂养方案可以帮助极早产儿/极低出生体重儿尽早达到全肠道喂养[J]. *中国当代儿科杂志*, 2022, 24(6): 648-653. PMID: 35762431. PMCID: PMC9250396. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2202121.
- [3] de Waard M, Li Y, Zhu Y, et al. Time to full enteral feeding for very low-birth-weight infants varies markedly among hospitals worldwide but may not be associated with incidence of necrotizing enterocolitis: the NEOMUNE-NeoNutriNet cohort study[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2019, 43(5): 658-667. PMID: 30465333. PMCID: PMC6531355. DOI: 10.1002/jpen.1466.
- [4] Schneider J, Fischer Fumeaux CJ, Duerden EG, et al. Nutrient intake in the first two weeks of life and brain growth in preterm neonates[J]. *Pediatrics*, 2018, 141(3): e20172169. PMID: 29440285. DOI: 10.1542/peds.2017-2169.
- [5] Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, et al. GRADE Handbook [EB/OL]. [2020-07-16]. <https://gdt.gradeapro.org/app/handbook/handbook.html>.
- [6] GRADEpro GDT. GRADE your evidence and improve your guideline development in health care[EB/OL]. [2020-07-10]. <https://www.gradeapro.org/>.
- [7] Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, 等. GRADE 指南: III. 证据质量分级[J]. *中国循证医学杂志*, 2011, 11(4): 451-455. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2531.2011.04.017.
- [8] Bernstein IM, Horbar JD, Badger GJ, et al. Morbidity and mortality among very-low-birth-weight neonates with intrauterine growth restriction. The Vermont Oxford Network[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2000, 182(1 Pt 1): 198-206. PMID: 10649179. DOI: 10.1016/s0002-9378(00)70513-8.
- [9] Dorling J, Kempley S, Leaf A. Feeding growth restricted preterm infants with abnormal antenatal Doppler results[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2005, 90(5): F359-F363. PMID: 16113150. PMCID: PMC1721930. DOI: 10.1136/adc.2004.060350.
- [10] Karagianni P, Briana DD, Mitsiakos G, et al. Early versus delayed minimal enteral feeding and risk for necrotizing enterocolitis in preterm growth-restricted infants with abnormal antenatal Doppler results[J]. *Am J Perinatol*, 2010, 27(5): 367-373. PMID: 20013579. DOI: 10.1055/s-0029-1243310.
- [11] Leaf A, Dorling J, Kempley S, et al. Early or delayed enteral feeding for preterm growth-restricted infants: a randomized trial [J]. *Pediatrics*, 2012, 129(5): e1260-e1268. PMID: 22492770. DOI: 10.1542/peds.2011-2379.
- [12] Abdelmaaboud M, Mohammed A. Early versus late minimal enteral feeding in weeks preterm growth-restricted neonates with abnormal antenatal doppler studies[J]. *J Matern Fetal Neonatal*

- Med, 2012. Epub ahead of print. PMID: 23211122. DOI: 10.3109/14767058.2012.695821.
- [13] Dutta S, Singh B, Chessell L, et al. Guidelines for feeding very low birth weight infants[J]. *Nutrients*, 2015, 7(1): 423-442. PMID: 25580815. PMCID: PMC4303848. DOI: 10.3390/nu7010423.
- [14] Sayari AJ, Tashiro J, Sola JE, et al. Blood transfusions, increased rates of surgical NEC, and lower survival: a propensity score-matched analysis[J]. *J Pediatr Surg*, 2016, 51(6): 927-931. PMID: 26995520. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2016.02.052.
- [15] Sood BG, Rambhatla A, Thomas R, et al. Decreased hazard of necrotizing enterocolitis in preterm neonates receiving red cell transfusions[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2016, 29(5): 737-744. PMID: 25731658. DOI: 10.3109/14767058.2015.1016422.
- [16] Patel RM, Knezevic A, Shenvi N, et al. Association of red blood cell transfusion, anemia, and necrotizing enterocolitis in very low-birth-weight infants[J]. *JAMA*, 2016, 315(9): 889-897. PMID: 26934258. PMCID: PMC4805423. DOI: 10.1001/jama.2016.1204.
- [17] Balegar V KK, Jayawardhana M, Martin AJ, et al. Association of bolus feeding with splanchnic and cerebral oxygen utilization efficiency among premature infants with anemia and after blood transfusion[J]. *JAMA Netw Open*, 2020, 3(2): e200149. PMID: 32108891. PMCID: PMC7049081. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.0149.
- [18] Schindler T, Yeo KT, Bolisetty S, et al. FEEDing DURING red cell transfusion (FEEDUR RCT): a multi-arm randomised controlled trial[J]. *BMC Pediatr*, 2020, 20(1): 346. PMID: 32664953. PMCID: PMC7359615. DOI: 10.1186/s12887-020-02233-3.
- [19] Jasani B, Rao S, Patole S. Withholding feeds and transfusion-associated necrotizing enterocolitis in preterm infants: a systematic review[J]. *Adv Nutr*, 2017, 8(5): 764-769. PMID: 28916576. PMCID: PMC5593105. DOI: 10.3945/an.117.015818.
- [20] Hilditch C, Keir A. Do feeding practices during transfusion influence the risk of developing necrotising enterocolitis in preterm infants? [J]. *J Paediatr Child Health*, 2018, 54(5): 582-584. PMID: 29756373. DOI: 10.1111/jpc.13880.
- [21] 王琦凡, 许白叶, 赖素贤, 等. 暂停肠道喂养对新生儿输血相关性坏死性小肠结肠炎的保护作用分析[J]. *中华新生儿科杂志 (中英文)*, 2017, 32(3): 176-179. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-2932.2017.03.004.
- [22] Rai SE, Sidhu AK, Krishnan RJ. Transfusion-associated necrotizing enterocolitis re-evaluated: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Perinat Med*, 2018, 46(6): 665-676. PMID: 29068791. DOI: 10.1515/jpm-2017-0048.
- [23] Bajaj M, Lulic-Botica M, Hanson A, et al. Feeding during transfusion and the risk of necrotizing enterocolitis in preterm infants[J]. *J Perinatol*, 2019, 39(4): 540-546. PMID: 30723281. DOI: 10.1038/s41372-019-0328-7.
- [24] Gale C, Modi N, Jawad S, et al. The WHEAT pilot trial-Withholding Enteral feeds Around packed red cell Transfusion to prevent necrotising enterocolitis in preterm neonates: a multicentre, electronic patient record (EPR), randomised controlled point-of-care pilot trial[J]. *BMJ Open*, 2019, 9(9): e033543. PMID: 31542771. PMCID: PMC6756449. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-033543.
- [25] 李淑涓, 曹云. 早产儿经母乳获得性巨细胞病毒感染的研究进展[J]. *中华围产医学杂志*, 2014, 17(11): 773-777. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-9408.2014.11.013.
- [26] Martins-Celini FP, Yamamoto AY, Passos DM, et al. Incidence, risk factors, and morbidity of acquired postnatal cytomegalovirus infection among preterm infants fed maternal milk in a highly seropositive population[J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 63(7): 929-936. PMID: 27313267. DOI: 10.1093/cid/ciw394.
- [27] 张文娟, 王皓, 陈明曦, 等. 母乳喂养对极早产儿获得性巨细胞病毒感染的影响[J]. *重庆医学*, 2023, 52(9): 1287-1291. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2023.09.002.
- [28] Hosseini M, Esmaili HA, Abdoli Oskoue S, et al. Evaluation of the freeze-thawing method in reducing viral load of cytomegalovirus in breast milk of mothers of preterm infants[J]. *Breastfeed Med*, 2016, 11: 557-560. PMID: 27754707. DOI: 10.1089/bfm.2016.0107.
- [29] Balcells C, Botet F, Gayete S, et al. Vertically transmitted cytomegalovirus infection in newborn preterm infants[J]. *J Perinat Med*, 2016, 44(5): 485-490. PMID: 26845714. DOI: 10.1515/jpm-2015-0325.
- [30] 游雪琴, 应倩, 羊芸, 等. 冷冻母乳喂养与胎龄<32周或出生体重<1 500 g早产儿巨细胞病毒感染的关系[J]. *中华围产医学杂志*, 2021, 24(7): 518-524. DOI: 10.3760/cma.j.cn113903-20210310-00201.
- [31] Omarsdottir S, Casper C, Navér L, et al. Cytomegalovirus infection and neonatal outcome in extremely preterm infants after freezing of maternal milk[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2015, 34(5): 482-489. PMID: 25879648. DOI: 10.1097/INF.0000000000000619.
- [32] Yoo HS, Sung SI, Jung YJ, et al. Prevention of cytomegalovirus transmission via breast milk in extremely low birth weight infants[J]. *Yonsei Med J*, 2015, 56(4): 998-1006. PMID: 26069123. PMCID: PMC4479869. DOI: 10.3349/ymj.2015.56.4.998.
- [33] Section on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk[J]. *Pediatrics*, 2012, 129(3): e827-e841. PMID: 22371471. DOI: 10.1542/peds.2011-3552.
- [34] Picaud JC, Buffin R, Gremmo-Feger G, et al. Review concludes that specific recommendations are needed to harmonise the provision of fresh mother's milk to their preterm infants[J]. *Acta Paediatr*, 2018, 107(7): 1145-1155. PMID: 29412475. PMCID: PMC6032854. DOI: 10.1111/apa.14259.
- [35] 中国医师协会新生儿科医师分会, 中国医师协会新生儿科医师分会感染专业委员会, 中华新生儿科杂志编辑委员会. 新生儿巨细胞病毒感染管理专家共识[J]. *中华新生儿科杂志*, 2021, 36(6): 1-7. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-2932.2021.06.001.
- [36] Embleton ND, Jennifer Moltu S, Lapillonne A, et al. Enteral

- nutrition in preterm infants (2022): a position paper from the ESPGHAN Committee on Nutrition and invited experts[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2023, 76(2): 248-268. PMID: 36705703. DOI: 10.1097/MPG.0000000000003642.
- [37] Havranek T, Madramootoo C, Carver JD. Nasal continuous positive airway pressure affects pre- and postprandial intestinal blood flow velocity in preterm infants[J]. *J Perinatol*, 2007, 27(11): 704-708. PMID: 17703183. DOI: 10.1038/sj.jp.7211808.
- [38] Jaile JC, Levin T, Wung JT, et al. Benign gaseous distension of the bowel in premature infants treated with nasal continuous airway pressure: a study of contributing factors[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 1992, 158(1): 125-127. PMID: 1727337. DOI: 10.2214/ajr.158.1.1727337.
- [39] Lemyre B, Davis PG, De Paoli AG, et al. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm neonates after extubation[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014(9): CD003212. PMID: 25188554. DOI: 10.1002/14651858.CD003212.pub2.
- [40] Behnke J, Estreich V, Oehmke F, et al. Compatibility of rapid enteral feeding advances and noninvasive ventilation in preterm infants: an observational study[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2022, 57(5): 1117-1126. PMID: 35191216. DOI: 10.1002/ppul.25868.
- [41] Behnke J, Estreich V, Oehmke F, et al. Noninvasive ventilation and rapid enteral feeding advances in preterm infants: 2-year follow-up of the STENA-cohort[J]. *Nutrients*, 2023, 15(5): 1292. PMID: 36904291. PMCID: PMC10005522. DOI: 10.3390/nu15051292.
- [42] Amendolia B, Fisher K, Wittmann-Price RA, et al. Feeding tolerance in preterm infants on noninvasive respiratory support [J]. *J Perinat Neonatal Nurs*, 2014, 28(4): 300-304. PMID: 25347108. DOI: 10.1097/JPN.0000000000000063.
- [43] Bozzetti V, De Angelis C, Tagliabue PE. Nutritional approach to preterm infants on noninvasive ventilation: an update[J]. *Nutrition*, 2017, 37: 14-17. PMID: 28359356. DOI: 10.1016/j.nut.2016.12.010.
- [44] Havranek T, Rahimi M, Hall H, et al. Feeding preterm neonates with patent ductus arteriosus (PDA): intestinal blood flow characteristics and clinical outcomes[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2015, 28(5): 526-530. PMID: 24824108. DOI: 10.3109/14767058.2014.923395.
- [45] Martini S, Corvaglia L, Aceti A, et al. Effect of patent ductus arteriosus on splanchnic oxygenation at enteral feeding introduction in very preterm infants[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2019, 69(4): 493-497. PMID: 31211764. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002420.
- [46] Samuels N, van de Graaf RA, de Jonge RCJ, et al. Risk factors for necrotizing enterocolitis in neonates: a systematic review of prognostic studies[J]. *BMC Pediatr*, 2017, 17(1): 105. PMID: 28410573. PMCID: PMC5391569. DOI: 10.1186/s12887-017-0847-3.
- [47] Louis D, Torgalkar R, Shah J, et al. Enteral feeding during indomethacin treatment for patent ductus arteriosus: association with gastrointestinal outcomes[J]. *J Perinatol*, 2016, 36(7): 544-548. PMID: 26914015. DOI: 10.1038/jp.2016.11.
- [48] Yanowitz TD, Reese J, Gillam-Krakauer M, et al. Superior mesenteric artery blood flow velocities following medical treatment of a patent ductus arteriosus[J]. *J Pediatr*, 2014, 164(3): 661-663. PMID: 24321538. PMCID: PMC4077598. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.11.002.
- [49] Kaur S, Manerkar S, Mondkar J, et al. The dilemma of feeding during the treatment of patent ductus arteriosus with oral ibuprofen in preterm infants ≤ 30 weeks of gestation: a randomized controlled trial[J]. *J Perinatol*, 2023, 43(2): 203-208. PMID: 36604581. DOI: 10.1038/s41372-022-01597-x.
- [50] Lembo C, El-Khuffash A, Fusch C, et al. Nutrition of the preterm infant with persistent ductus arteriosus: existing evidence and practical implications[J]. *Pediatr Res*, 2023. Epub ahead of print. PMID: 37563451. DOI: 10.1038/s41390-023-02754-4.
- [51] Cordova J, Sriram S, Patton T, et al. Manifestations of cow's-milk protein intolerance in preterm infants[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2016, 62(1): 140-144. PMID: 26252918. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000933.
- [52] Koletzko S, Niggemann B, Arato A, et al. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2012, 55(2): 221-229. PMID: 22569527. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31825c9482.
- [53] 中华医学会儿科学分会儿童保健学组, 中华医学会儿科学分会, 中国营养学会妇幼营养分会, 等. 母乳喂养促进策略指南(2018版)[J]. *中华儿科杂志*, 2018, 56(4): 261-266. PMID: 29614565. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2018.04.005.
- [54] Vandenplas Y, Al-Hussaini B, Al-Mannaie K, et al. Prevention of allergic sensitization and treatment of cow's milk protein allergy in early life: the middle-east step-down consensus[J]. *Nutrients*, 2019, 11(7): 1444. PMID: 31248015. PMCID: PMC6683055. DOI: 10.3390/nu11071444.
- [55] Zamanillo-Campos R, Coto Alonso L, Fuentes Martín MJ, et al. Nutritional counseling for cow's milk protein allergy in infants from birth to 2 y of ages: scoping review[J]. *Nutrition*, 2022, 98: 111633. PMID: 35447465. DOI: 10.1016/j.nut.2022.111633.
- [56] 姜雅楠, 邢燕. 早产儿牛奶蛋白过敏诊疗进展[J]. *中华预防医学杂志*, 2021, 55(5): 583-591. PMID: 34034397. DOI: 10.3760/cma.j.cn112150-20210301-00204.
- [57] Heyman MB, Committee on Nutrition. Lactose intolerance in infants, children, and adolescents[J]. *Pediatrics*, 2006, 118(3): 1279-1286. PMID: 16951027. DOI: 10.1542/peds.2006-1721.
- [58] 叶伟, 饶燕晓, 徐琛, 等. 住院新生儿乳糖酶缺乏及其体格生长的随访研究[J]. *发育医学电子杂志*, 2019, 7(2): 115-120. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5340.2019.02.008.
- [59] Erasmus HD, Ludwig-Auser HM, Paterson PG, et al. Enhanced weight gain in preterm infants receiving lactase-treated feeds: a randomized, double-blind, controlled trial[J]. *J Pediatr*, 2002, 141(4): 532-537. PMID: 12378193. DOI: 10.1067/mpd.2002.127499.
- [60] 王丽, 王依闻, 谭金童, 等. 乳糖酶添加剂对早产儿乳糖不耐受

- 有效性和安全性的前瞻性随机对照研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2021, 23(7): 671-676. PMID: 34266522. PMCID: PMC8292650. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2102038.
- [61] 查新祎, 王依闻, 毛朋亮, 等. 乳糖酶添加剂对早产儿乳糖不耐受有效性及安全性: 一项前瞻性、多中心、随机对照研究[J]. 临床儿科杂志, 2023, 41(1): 34-41. DOI: 10.12372/jcp.2023.22e1095.
- [62] 中国医师协会新生儿科医师分会循证专业委员会. 早产儿喂养不耐受临床诊疗指南 (2020) [J]. 中国当代儿科杂志, 2020, 22(10): 1047-1055. PMID: 33059799. PMCID: PMC7568993. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2008132.
- [63] 曹云, 李正红, 韩树萍, 等. 新生儿重症监护室母乳使用专家共识[J]. 中国循证儿科杂志, 2021, 16(3): 171-178. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5501.2021.03.001.
- [64] Jadcherla SR, Slaughter JL, Stenger MR, et al. Practice variance, prevalence, and economic burden of premature infants diagnosed with GERD[J]. *Hosp Pediatr*, 2013, 3(4): 335-341. PMID: 24435191. PMCID: PMC4075760. DOI: 10.1542/hpeds.2013-0036.
- [65] van Wijk MP, Benninga MA, Dent J, et al. Effect of body position changes on postprandial gastroesophageal reflux and gastric emptying in the healthy premature neonate[J]. *J Pediatr*, 2007, 151(6): 585-590.e2. PMID: 18035135. DOI: 10.1016/j.jpeds.2007.06.015.
- [66] Corvaglia L, Rotatori R, Ferlini M, et al. The effect of body positioning on gastroesophageal reflux in premature infants: evaluation by combined impedance and pH monitoring[J]. *J Pediatr*, 2007, 151(6): 591-596.e1. PMID: 18035136. DOI: 10.1016/j.jpeds.2007.06.014.
- [67] Bhat RY, Rafferty GF, Hannam S, et al. Acid gastroesophageal reflux in convalescent preterm infants: effect of posture and relationship to apnea[J]. *Pediatr Res*, 2007, 62(5): 620-623. PMID: 17805196. DOI: 10.1203/PDR.0b013e3181568123.
- [68] van Wijk MP, Benninga MA, Davidson GP, et al. Small volumes of feed can trigger transient lower esophageal sphincter relaxation and gastroesophageal reflux in the right lateral position in infants[J]. *J Pediatr*, 2010, 156(5): 744-748. e1. PMID: 20097362. DOI: 10.1016/j.jpeds.2009.11.006.
- [69] Moon RY, Task Force on Sudden Infant Death Syndrome. SIDS and other sleep-related infant deaths: evidence base for 2016 updated recommendations for a safe infant sleeping environment [J]. *Pediatrics*, 2016, 138(5): e20162940. PMID: 27940805. DOI: 10.1542/peds.2016-2940.
- [70] Jadcherla SR, Chan CY, Moore R, et al. Impact of feeding strategies on the frequency and clearance of acid and nonacid gastroesophageal reflux events in dysphagic neonates[J]. *J Parenter Enteral Nutr*, 2012, 36(4): 449-455. PMID: 22038208. PMCID: PMC3800013. DOI: 10.1177/0148607111415980.
- [71] Malcolm WF, Smith PB, Mears S, et al. Transpyloric tube feeding in very low birthweight infants with suspected gastroesophageal reflux: impact on apnea and bradycardia[J]. *J Perinatol*, 2009, 29(5): 372-375. PMID: 19242488. PMCID: PMC2827248. DOI: 10.1038/jp.2008.234.
- [72] Watson J, McGuire W. Transpyloric versus gastric tube feeding for preterm infants[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 2013(2): CD003487. PMID: 23450542. PMCID: PMC7154386. DOI: 10.1002/14651858.CD003487.pub3.
- [73] Levy DS, Osborn E, Hasenstab KA, et al. The effect of additives for reflux or dysphagia management on osmolality in ready-to-feed preterm formula: practice implications[J]. *J Parenter Enteral Nutr*, 2019, 43(2): 290-297. PMID: 29992586. PMCID: PMC6328349. DOI: 10.1002/jpen.1418.
- [74] Abrams SA. Be cautious in using thickening agents for preemies [J]. *AAP News*, 2011, 32(7): 23. DOI: 10.1542/aapnews.2011327-23.
- [75] Corvaglia L, Mariani E, Aceti A, et al. Extensively hydrolyzed protein formula reduces acid gastro-esophageal reflux in symptomatic preterm infants[J]. *Early Hum Dev*, 2013, 89(7): 453-455. PMID: 23642476. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2013.04.003.
- [76] Logarajaha V, Onga C, Jayagobib PA, et al. PP-15 the effect of extensively hydrolyzed protein formula in preterm infants with symptomatic gastro-oesophageal reflux[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2015, 61(4): 526. DOI: 10.1097/01.mpg.0000472243.59979.4a.
- [77] Sawyer C, Sanghavi R, Ortigoza EB. Neonatal gastroesophageal reflux[J]. *Early Hum Dev*, 2022, 171: 105600. PMID: 35716649. PMCID: PMC9983357. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2022.105600.
- [78] Rosen R, Vandenplas Y, Singendonk M, et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2018, 66(3): 516-554. PMID: 29470322. PMCID: PMC5958910. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001889.
- [79] Elia S, Ciarcia M, Cini N, et al. Effect of fortification on the osmolality of human milk[J]. *Ital J Pediatr*, 2023, 49(1): 72. PMID: 37316866. PMCID: PMC10268382. DOI: 10.1186/s13052-023-01463-2.
- [80] 苑静, 孙之星, 淡海涛, 等. 母乳渗透压影响因素及研究进展 [J]. 中华新生儿科杂志 (中英文), 2023, 38(4): 246-249. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-2932.2023.04.014.
- [81] Chandran S, Chua MC, Lin W, et al. Medications that increase osmolality and compromise the safety of enteral feeding in preterm infants[J]. *Neonatology*, 2017, 111(4): 309-316. PMID: 28030867. DOI: 10.1159/000454667.
- [82] Shah DD, Kuzmov A, Clausen D, et al. Osmolality of commonly used oral medications in the neonatal intensive care unit[J]. *J Pediatr Pharmacol Ther*, 2021, 26(2): 172-178. PMID: 33603581. PMCID: PMC7887878. DOI: 10.5863/1551-6776-26.2.172.

(本文编辑: 邓芳明)

(版权所有©2024中国当代儿科杂志)