

早产儿营养专题

深度水解蛋白配方乳对早产儿喂养和生长影响的多中心临床对照研究

余慕雪¹ 庄思齐¹ 王丹华² 周晓玉³ 刘晓红⁴ 施丽萍⁵ 岳少杰⁶ 钱继红⁷ 孙建华⁸

(1. 中山大学附属第一医院儿科, 广东 广州 510080; 2. 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院儿科, 北京 100730; 3. 南京医科大学附属南京儿童医院新生儿科, 江苏 南京 210008; 4. 深圳市儿童医院新生儿科, 广东 深圳 518026; 5. 浙江大学医学院附属儿童医院新生儿科, 浙江 杭州 310003; 6. 中南大学附属湘雅医院儿科, 湖南 长沙 410008; 7. 上海交通大学医学院附属新华医院儿科, 上海 200092; 8. 上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心儿科, 上海 200127)

[摘要] **目的** 通过多中心临床对照研究, 观察深度水解蛋白配方乳(eHF)对早产儿喂养和生长的影响。**方法** 随机选取2012年2月至2013年12月入住国内8家三甲医院的早产儿, 根据喂养方案分组: (1) 胎龄<32周的早产儿, 出生后用eHF喂养至生后10~14 d, 后改为标准早产儿配方乳(SPF)喂养至出院; (2) 胎龄32~34周的早产儿, 出生后用SPF喂养, 如生后6~8 d有喂养不耐受, 改用eHF喂养7~14 d, 再转为SPF喂养至出院; (3) 设立与上述胎龄相应的全程SPF对照组。记录临床资料, 比较各组的喂养情况、体格生长、血生化指标和主要并发症。**结果** 纳入研究的早产儿共328例。胎龄<32周eHF观察组胎粪排空时间短于SPF喂养的对照组($P<0.05$), 且生后第1、2周血清总胆红素水平低于对照组($P<0.05$); 观察组在肠内营养达基础热卡(每日50 kcal/kg)日龄、部分肠外营养时间、平均住院时间、出院时纠正胎龄等均大于对照组($P<0.05$); 但出院时宫外生长迟缓(EUGR)的发生率组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。胎龄32~34周的观察组发生喂养不耐受后用eHF, 生后第2周血清总胆红素水平低于其相应的对照组($P<0.05$); 而肠内营养达基础热卡日龄、部分肠外营养时间大于对照组($P<0.05$); 出院时EUGR的发生率与对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** eHF可促进早产儿胃肠动力功能、加速胆红素代谢和排泄, 且未增加EUGR的发生。

[中国当代儿科杂志, 2014, 16(7): 684-690]

[关键词] 深度水解蛋白配方乳; 喂养; 生长; 早产儿

Effects of extensively hydrolyzed protein formula on feeding and growth in preterm infants: a multicenter controlled clinical study

YU Mu-Xue, ZHUANG Si-Qi, WANG Dan-Hua, ZHOU Xiao-Yu, LIU Xiao-Hong, SHI Li-Ping, YUE Shao-Jie, QIAN Ji-Hong, SUN Jian-Hua. Department of Pediatrics, First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China (Zhuang S-Q, Email: suesq@126.com)

Abstract: Objective To study the effects of extensively hydrolyzed protein formula (eHF) on the feeding and growth in preterm infants through a multicenter controlled clinical study. **Methods** Preterm infants admitted to eight upper first-class hospitals in China between February 2012 and December 2013 were randomly selected. They were divided into two observation groups and two control groups. The first observation group consisted of preterm infants with a gestational age of <32 weeks, who were fed with eHF for 10-14 days after birth and then with standard preterm formula (SPF) until discharge. The second observation group consisted of preterm infants with a gestational age of 32-34 weeks, who were fed with SPF after birth, but were switched to eHF (7-14 days) if suffering feeding intolerance at 6-8 days after birth. The two control groups with corresponding gestational ages kept to be fed with SPF after birth. Clinical data were recorded to compare feeding condition, physical growth, blood biochemical indices, and major complications between different groups. **Results** A total of 328 preterm infants were enrolled. Preterm infants with a gestational age of <32 weeks in the observation group had a significantly shorter meconium evacuation time than in the corresponding

[收稿日期] 2014-04-29; [接受日期] 2014-06-10

[通信作者] 庄思齐, 女, 主任医师。以上各协作单位的署名作者均为本文的第一作者。

control group ($P<0.05$). They also had significantly lower levels of serum total bilirubin at weeks 1 and 2 after birth compared with the control group ($P<0.05$). The observation group needed more time in reaching enteral nutrition (EN) basic energy uptake of 50 kcal/(kg·d), partial parenteral nutrition (PPN), hospitalization, and corrected gestational age at discharge compared with the controlled infants ($P<0.05$). There was no difference in the incidence of extrauterine growth retardation (EUGR) at discharge between the two groups ($P>0.05$). Preterm infants with a gestational age of 32–34 weeks in the observation group had significantly lower serum total bilirubin levels at 2 weeks after birth compared with the corresponding control group ($P<0.05$). They required more time in achieving EN basic energy and PPN than in the control group ($P<0.05$). There was no difference in the incidence of EUGR at discharge between the two groups ($P>0.05$). **Conclusions** For preterm infants, eHF can improve gastrointestinal motility, accelerate bilirubin metabolism and excretion and does not increase the incidence of EUGR. [Chin J Contemp Pediatr, 2014, 16(7): 684–690]

Key words: Extensively hydrolyzed protein formula; Feeding; Growth; Preterm infant

早产儿胎龄越小、出生体重越低，发生喂养不耐受（feeding intolerance, FI）的几率越高，FI的发生与早产儿胃肠功能发育不成熟密切相关^[1]。母乳喂养是防治早产儿FI的主要策略^[2]。有研究认为使用水解蛋白配方可能适应早产儿消化系统发育不成熟、消化道蛋白酶低水平的状态，然而水解蛋白配方对早产儿喂养耐受性和生长方面影响的文献仅限于小样本的研究报道，效果未明确^[3–4]。为此国内8家三甲医院新生儿科联合开展了一项多中心临床观察研究，旨在对深度水解蛋白配方乳（extensively hydrolyzed protein formula, eHF）的临床效应尤其是早产儿喂养耐受性和生长指标作一全面评估。

1 资料与方法

1.1 研究对象及分组

2012年2月至2013年12月入住国内8家三甲医院新生儿科的早产儿，胎龄 <34 周、出生体重 <2000 g，随机进入观察组和对照组。观察组的早产儿分为：（1）观察1组：胎龄 <32 周的早产儿，生后即予eHF喂养至出生10~14 d，后改标准早产儿配方乳（standard preterm formula, SPF）喂养至出院；（2）观察2组：胎龄32~34周的早产儿，生后用SPF喂养，如生后6~8 d达到FI诊断标准纳入研究，改用eHF喂养7~14 d，再转为SPF喂养至出院。对照组的早产儿分为：（1）对照1组：胎龄 <32 周的早产儿，出生后用SPF喂养至出院；（2）对照2组：胎龄32~34周的早产儿，出生后用SPF喂养，如生后6~8 d达到FI诊断标准纳入该组，仍然继续SPF喂养至出院。排除标准：有家族过敏性疾病史、严重的先天性心脏病（不包括可药物闭合的动脉导管未闭）、诊断FI前出现

败血症、坏死性小肠结肠炎（NEC）、先天性消化道畸形、外科手术后、已诊断的遗传代谢病以及住院时间不满14 d者。

1.2 研究方法

根据病情尽早在生后12~48 h内开奶。纠正胎龄 <32 周的早产儿，不能经口喂养者使用口/鼻胃管饲相应配方奶；纠正胎龄 $\geq 32\sim 34$ 周时，如吸吮、吞咽和呼吸功能协调则逐步实现经口喂养。根据早产儿的喂养耐受情况个体化增加奶量。经胃肠道摄入不能达到所需总热卡者予以部分肠外营养（partial parenteral nutrition, PPN），并参照中国新生儿营养支持临床应用指南要求^[5]。

本研究使用的eHF为纽迪希亚公司的纽太特，每100 mL奶液的能量为66 kcal，含蛋白质1.8 g（基于乳清蛋白的深度水解蛋白，为80%短肽和20%游离氨基酸），碳水化合物6.8 g，脂肪3.5 g，渗透压210 mOsm/kg H₂O。使用的SPF每100 mL奶液的能量为81 kcal，含蛋白质2.43 g，碳水化合物8.34 g，脂肪4.20 g，渗透压300 mOsm/kg H₂O。

FI的诊断^[6]：（1）生后1周时肠内营养（EN）仍未能达到基础热卡者（每日50 kcal/kg）；（2）生后1周时胃残余量（gastric residual volume, GRV） $>15\%$ （ $GRV\% = \text{当日胃残余总量} / \text{当日喂入总量}$ ）；需同时满足以上两条标准。

记录各组早产儿的一般资料、出生和出院时体格生长指标、喂养情况、血生化指标及主要并发症，相关诊断参照《实用新生儿学》^[7]。记录各组FI的发生率。出院时以纠正胎龄分别评估体重、身长、头围在相应宫内生长的期望值，在第10百分位以下为宫外生长迟缓（extrauterine growth retardation, EUGR）^[8]，生长指标的百分位数按照Fenton早产儿不同胎龄的生长曲线^[9]。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 13.0 统计软件进行统计学分析。正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用 t 检验; 非正态分布的计量资料以中位数 (M) 和四分位数区间 (P_{25} , P_{75}) 表示, 两组间比较采用秩和检验; 分类变量资料两组间比较采用 χ^2 检验/确切概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

8 家医院共募集早产儿 443 例, 剔除不符合标准者之后纳入研究为 328 例。其中观察 1 组 115 例, 对照 1 组 102 例; 观察 2 组 53 例, 对照 2 组 58 例。各组早产儿的一般资料见表 1 和表 2。观察 1 组与对照 1 组比较、观察 2 组与对照 2 组比较, 早产

儿的性别、出生胎龄、出生体格指标、宫内生长迟缓 (intrauterine growth restriction, IUGR)、多胎妊娠、胎儿宫内窘迫的发生率、剖宫产率、产前使用糖皮质激素、产后机械通气、红霉素治疗率差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.2 喂养和体格生长指标

各组的喂养和体格指标见表 3 和表 4。观察 1 组与对照 1 组比较, 观察 1 组胎粪排空时间短于对照 1 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 观察 1 组的 EN 达基础热卡 (每日 50 kcal/kg) 日龄、PPN 时间、住院时间、出院纠正胎龄均大于对照 1 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组全胃肠外营养 (total parenteral nutrition, TPN) 时间、停止肠外营养 (PN) 时肠内热卡差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 分别以体重、身长、头围评估出院时 EUGR 发生率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 1 观察 1 组与对照 1 组的一般资料比较

项目	对照 1 组 ($n=102$)	观察 1 组 ($n=115$)	统计量	P 值
男 / 女 (例)	59/43	64/51	0.106	0.745
出生胎龄 [$M(P_{25}, P_{75})$, 周]	30.4(29.6, 31.1)	30.1(29.3, 31.0)	1.179	0.238
出生体重 ($\bar{x} \pm s$, g)	1442 $\pm$ 279	1382 $\pm$ 234	1.687	0.093
出生身长 ($\bar{x} \pm s$, cm)	39.6 $\pm$ 3.3	38.9 $\pm$ 3.0	1.624	0.106
出生头围 ($\bar{x} \pm s$, cm)	28.2 $\pm$ 1.8	27.8 $\pm$ 1.8	1.898	0.060
IUGR [例 (%)]	11(10.8)	9(7.8)	0.565	0.452
多胎妊娠 [例 (%)]	36(35.3)	38(33.0)	0.122	0.727
胎儿宫内窘迫 [例 (%)]	8(7.8)	15(13.0)	1.543	0.214
产前使用糖皮质激素 [例 (%)]	35(34.3)	44(38.3)	0.364	0.546
剖宫产 [例 (%)]	50(49.0)	69(60.0)	2.632	0.105
机械通气 [例 (%)]	59(57.8)	68(59.1)	0.037	0.848
红霉素治疗 [例 (%)]	11(10.8)	10(8.7)	0.270	0.603

表 2 观察 2 组与对照 2 组的一般资料比较

项目	对照 2 组 ($n=58$)	观察 2 组 ($n=53$)	统计量	P 值
男 / 女 (例)	34/24	24/29	1.975	0.160
出生胎龄 [$M(P_{25}, P_{75})$, 周]	33.0(32.2, 33.5)	32.6(32.3, 33.4)	0.614	0.539
出生体重 ($\bar{x} \pm s$, g)	1623 $\pm$ 305	1636 $\pm$ 218	0.267	0.790
出生身长 ($\bar{x} \pm s$, cm)	41.7 $\pm$ 2.5	41.3 $\pm$ 2.7	0.771	0.443
出生头围 ($\bar{x} \pm s$, cm)	29.8 $\pm$ 1.7	29.3 $\pm$ 1.5	1.423	0.158
IUGR [例 (%)]	14(24.1)	19(35.8)	1.818	0.178
多胎妊娠 [例 (%)]	19(32.8)	19(35.8)	0.117	0.732
胎儿宫内窘迫 [例 (%)]	4(6.9)	7(13.2)	1.235	0.266
产前使用糖皮质激素 [例 (%)]	18(31.0)	19(35.8)	0.289	0.591
剖宫产 [例 (%)]	41(70.7)	39(73.6)	0.115	0.734
机械通气 [例 (%)]	10(17.2)	12(22.6)	0.508	0.476
红霉素治疗 [例 (%)]	5(8.6)	6(11.3)	0.226	0.634

表 3 观察 1 组与对照 1 组的喂养和体格生长指标比较

指标	对照 1 组 (n=102)	观察 1 组 (n=115)	统计量	P 值
胎粪排空日龄 [M(P25, P75), d]	4.0(3.0, 7.0)	4.0(3.0, 6.0)	2.062	0.039
EN 达基础热卡日龄 [M(P25, P75), d]	12.0(9.75, 18.0)	16.0(12.0, 23.0)	3.342	0.001
TPN 时间 [M(P25, P75), d]	2.0(1.0, 4.25)	2.0(1.0, 6.0)	0.413	0.680
PPN 营养时间 [M(P25, P75), d]	18.0(13.0, 28.3)	24.0(18.0, 32.0)	3.778	<0.001
停止 PN 时肠内热卡 [$\bar{x} \pm s$, kcal/(kg·d)]	108 ± 20	103 ± 19	1.653	0.100
住院时间 [M(P25, P75), d]	29.0(24.8, 42.0)	36.0(29.0, 48.0)	2.585	0.010
出院纠正胎龄 [M(P25, P75), 周]	34.7(33.7, 36.4)	35.4(34.5, 36.7)	2.554	0.011
出院体重 ($\bar{x} \pm s$, g)	2179 ± 398	2194 ± 402	0.277	0.782
出院体重评价 EUGR [例 (%)]	32(31.4)	44(38.3)	1.127	0.288
出院身长 ($\bar{x} \pm s$, cm)	44.3 ± 3.2	44.5 ± 2.8	0.407	0.684
出院身长评价 EUGR [例 (%)]	34(33.3)	39(33.9)	0.008	0.928
出院头围 ($\bar{x} \pm s$, cm)	31.5 ± 1.6	31.1 ± 1.6	1.767	0.080
出院头围评价 EUGR [例 (%)]	17(16.7)	29(25.2)	2.366	0.124

表 4 观察 2 组与对照 2 组的喂养和体格生长指标比较

指标	对照 2 组 (n=58)	观察 2 组 (n=53)	统计量	P 值
胎粪排空日龄 [M(P25, P75), d]	3.0(3.0, 6.0)	4.0(3.0, 6.0)	0.743	0.458
EN 达基础热卡日龄 [M(P25, P75), d]	10.0(9.0, 14.0)	14.0(12.0, 19.0)	4.303	<0.001
TPN 时间 [M(P25, P75), d]	1.0(0, 3.0)	2.0(0, 4.5)	1.583	0.113
PPN 营养时间 [M(P25, P75), d]	15.0(10.0, 19.0)	18.0(13.0, 24.0)	2.235	0.025
停止 PN 时肠内热卡 [$\bar{x} \pm s$, kcal/(kg·d)]	107 ± 22	101 ± 24	1.252	0.213
住院时间 [M(P25, P75), d]	22.0(17.0, 29.0)	26.0(19.5, 31.5)	1.714	0.087
出院纠正胎龄 [M(P25, P75), 周]	36.1(35.5, 37.1)	36.3(35.7, 37.6)	0.889	0.374
出院体重 ($\bar{x} \pm s$, g)	2206 ± 267	2199 ± 316	0.130	0.897
出院体重评价 EUGR [例 (%)]	33(56.9)	36(67.9)	1.432	0.231
出院身长 ($\bar{x} \pm s$, cm)	45.0 ± 2.3	45.1 ± 2.7	0.078	0.938
出院身长评价 EUGR [例 (%)]	23(39.7)	28(52.8)	1.936	0.164
出院头围 ($\bar{x} \pm s$, cm)	31.9 ± 1.0	31.7 ± 1.1	1.425	0.157
出院头围评价 EUGR [例 (%)]	17(29.3)	19(35.8)	0.540	0.462

观察 2 组与对照 2 组比较, 观察 2 组的 EN 达基础热卡日龄、PPN 时间大于对照 2 组 ($P < 0.05$); 两组 TPN 时间、停止 PN 时肠内热卡、住院时间、出院纠正胎龄差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 分别以体重、身长、头围评估出院时 EUGR 发生率差异亦无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.3 胎龄 <32 周早产儿 FI 发生的情况

观察 1 组 104 例早产儿发生 FI, 发生率为 90.4%; 对照 1 组 96 例早产儿发生 FI, 发生率为 94.1%; 两组 FI 发生率比较差异无统计学意义 ($\chi^2 = 1.015$, $P = 0.314$)。

2.4 血生化指标

观察 1 组与对照 1 组比较、观察 2 组与对照 2 组比较, 1、2 周龄时谷草转氨酶 (AST)、谷丙

转氨酶 (ALT)、血尿素氮 (BUN)、肌酐 (Cr) 水平差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。观察 1 组 1 周龄血清总胆红素 (TBIL)、直接胆红素 (DBIL) 水平、2 周龄血清 TBIL 水平低于对照 1 组 ($P < 0.05$); 观察 2 组和对照 2 组在 1 周龄时血清 TBIL、DBIL 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 2 周龄时观察 2 组血清 TBIL、DBIL 水平低于对照 2 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 5 和表 6。

2.5 主要并发症的发生

各组早产儿的主要并发症发生率比较见表 7。观察 1 组与对照 1 组比较、观察 2 组与对照 2 组比较, 呼吸窘迫综合征 (RDS)、颅内出血、NEC、败血症、胆汁淤积症发生率差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表5 观察1组与对照1组1、2周龄的血生化指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

血生化指标	1周龄				2周龄			
	对照1组 (n=102)	观察1组 (n=115)	t值	P值	对照1组 (n=102)	观察1组 (n=115)	t值	P值
AST(U/L)	28 ± 16	25 ± 12	1.333	0.184	26 ± 15	24 ± 10	-1.079	0.282
ALT(U/L)	12 ± 7	12 ± 9	0.344	0.731	10 ± 8	11 ± 8	0.701	0.484
BUN(mmol/L)	6.5 ± 4.2	6.1 ± 3.2	0.838	0.403	4.1 ± 2.2	3.8 ± 1.8	-1.345	0.177
Cr(μmol/L)	63 ± 29	65 ± 21	0.385	0.721	53 ± 18	49 ± 19	-1.433	0.153
TBIL(μmol/L)	141 ± 61	119 ± 59	2.719	0.007	87 ± 45	70 ± 49	-2.747	0.007
DBIL(μmol/L)	13 ± 9	10 ± 6	3.091	0.002	11 ± 7	11 ± 9	-0.305	0.760

注: AST: 谷草转氨酶; ALT: 谷丙转氨酶; BUN: 血尿素氮; Cr: 肌酐; TBIL: 总胆红素; DBIL: 直接胆红素。

表6 观察2组与对照2组1、2周龄的血生化指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

血生化指标	1周龄				2周龄			
	对照2组 (n=58)	观察2组 (n=53)	t值	P值	对照2组 (n=58)	观察2组 (n=53)	t值	P值
AST(U/L)	28 ± 13	29 ± 13	0.334	0.739	26 ± 11	27 ± 11	0.079	0.937
ALT(U/L)	10 ± 5	11 ± 5	0.132	0.895	13 ± 10	12 ± 9	0.872	0.385
BUN(mmol/L)	5.8 ± 2.4	5.1 ± 2.5	1.421	0.158	4.2 ± 2.1	3.7 ± 1.4	1.715	0.089
Cr(μmol/L)	56 ± 19	55 ± 17	0.217	0.828	41 ± 11	42 ± 13	0.266	0.790
TBIL(μmol/L)	157 ± 49	149 ± 46	0.786	0.433	102 ± 43	75 ± 44	3.278	0.001
DBIL(μmol/L)	11 ± 6	10 ± 4	0.835	0.406	12 ± 7	9 ± 6	2.293	0.024

注: AST: 谷草转氨酶; ALT: 谷丙转氨酶; BUN: 血尿素氮; Cr: 肌酐; TBIL: 总胆红素; DBIL: 直接胆红素。

表7 各组的主要并发症发生率比较 [例(%)]

并发症	对照1组 (n=102)	观察1组 (n=115)	χ^2 值	P值	对照2组 (n=58)	观察2组 (n=53)	χ^2 值	P值
RDS	66(64.7)	76(66.1)	0.046	0.831	25(43.1)	18(34.0)	0.975	0.323
颅内出血	51(50.0)	55(47.8)	0.102	0.749	28(48.3)	27(50.9)	0.079	0.779
NEC	2(2.0)	4(3.5)	-	0.687 [#]	0(0)	2(3.8)	-	0.226 [#]
败血症	7(6.9)	12(10.4)	0.863	0.353	1(1.7)	2(3.8)	-	0.605 [#]
胆汁淤积症	7(6.9)	11(9.6)	0.519	0.471	0(0)	1(1.9)	-	0.477 [#]

注: # 示采用确切概率法。

3 讨论

本项多中心较大样本量的研究显示 eHF 在早产儿的应用是安全的。胎龄 <32 周的早产儿生后使用 eHF 开奶、胎龄 32~34 周的早产儿发生 FI 后短期使用 eHF, 与出生后一直使用 SPF 相比, 可改善早产儿胃肠动力功能并促进胆红素代谢、排泄, 但未显示 eHF 对早产儿喂养耐受性有明显改善作用, 在配合 PN 的基础上, 两组 EUGR 的发生率无明显差异。

早产儿胎粪排空的时间可反映其胃肠道的蠕动情况^[10-11], 本研究胎龄 <32 周的早产儿生后应用 eHF 开奶, 胎粪排空的时间短于 SPF 喂养者,

提示 eHF 有促进胃肠动力的作用。Mihatsch 等^[12]对 15 例胎龄 24~32 周已建立全胃肠道营养、生后 5~54 d 的早产儿予以水解蛋白配方乳喂养, 结果提示大便排出时间较 SPF 喂养时快。Mihatsch 等^[13]另一个研究对 46 例胎龄 23~33 周的早产儿采用水解蛋白配方乳喂养, 大便排出的量较 SPF 喂养者多。eHF 喂养早产儿的胃肠动力增加可能与 eHF 能减少胃食管酸性返流^[14]、在胃肠道中释放类鸦片活性肽减少有关^[15]。但 Riezzo 等^[16]对 18 例胎龄 32.1 ± 1.7 周已建立全胃肠道营养的早产儿予以水解蛋白配方乳喂养, 与标准配方乳喂养的早产儿相比, 经皮胃电描记和超声监测胃排空时间并无差异。

本研究使用 eHF 喂养的早产儿,其血清 TBIL 水平均低于全程 SPF 喂养的对照组,提示 eHF 的应用有利于胆红素的代谢和排泄。胎粪排出延迟可增加胆红素肠肝循环而使血清 TBIL 水平上升^[17]。eHF 可能通过促进胃肠蠕动、加快肠道内胆红素随大便排出,从而减少胆红素肠肝循环、降低血清 TBIL 水平。王席娟^[18]对 25 例胎龄 ≤ 34 周的早产儿生后使用 eHF 喂养 14 d,结果也提示血清 TBIL 低于 SPF 喂养早产儿。另有认为,纽太特中含有较高比例的中链甘油三酸酯(50%),不需通过淋巴系统吸收入血而直接氧化供能,也有助于早产儿黄疸的改善。

早产儿胃肠动力发育不完善是导致 FI 的主要因素^[1]。母乳有调节免疫、抗感染、抗炎、保护消化道黏膜、促进胃肠功能成熟的作用,母乳喂养是防治早产儿 FI 的主要策略,是早产儿首选的喂养方式^[2]。本研究中收集了少量纯母乳喂养的早产儿,但因例数过少(仅 13 例)未能与 eHF 和 SPF 进行对比。胎龄 <32 周的早产儿用 eHF 与 SPF 开奶相比,FI 的发生率无统计学差异,EN 达基础热卡日龄、PPN 时间、住院时间、出院纠正胎龄均大于对照组;胎龄 32~34 周的早产儿发生 FI 后用 eHF,EN 达基础热卡日龄和 PPN 时间亦大于对照组,这些结果提示早产儿应用 eHF 不能改善其喂养情况。究其原因,可能是由于本研究采用的 eHF 热卡和各种宏量营养素含量均低于 SPF,导致观察组在同体积容量奶喂养的情况下所摄入的热卡和营养素均较低,故 EN 达到基础热卡的时间延长、作为营养补充的 PPN 时间也相应延长,且间接影响了住院时间。Mihatsch 等^[13]研究对 46 例胎龄 23~33 周早产儿生后采用等热卡(3349 kJ/L)的水解蛋白配方乳和 SPF 喂养,水解蛋白配方乳喂养早产儿较快建立全胃肠道营养。而 Picaud 等^[19]采用了等热卡(80 kcal/100 mL)部分水解蛋白配方喂养 9 例胎龄 28.9 ± 1.7 周的早产儿,与 SPF 喂养早产儿相比达到全胃肠道营养的时间无差异。此外,有研究显示消化道内蛋白水解酶在人类胎儿胎龄 20~25 周时可被检出,并随胎龄的发育而增加,辅胃蛋白酶和黏膜肽酶,可以满足早产儿消化道内蛋白质的消化需要^[20]。本研究胎龄 <32 周的早产儿生后一直 SPF 喂养及胎龄 32~34 周的早产儿诊断 FI 后继续使用 SPF 喂养,可能是因其

消化道内蛋白水解酶水平已满足摄入 SPF 消化的需要,在配合 PN 的基础上,胃肠内营养 SPF 热卡较高,能较快使 EN 达到基础热卡、减少 PPN 时间。

有研究示水解蛋白配方乳的氮吸收和利用率较人乳和整蛋白配方乳低,采用水解蛋白配方乳喂养的早产儿体重增长较等热卡 SPF 喂养者慢^[19,21-22]。这可能是水解蛋白配方乳使肠蠕动增快,导致食物与肠道的接触时间减少,使氮吸收减少^[19];而水解蛋白配方乳氮利用率较低可能跟水解蛋白配方乳喂养早产儿后尿排出的必需氨基酸较多有关^[22]。本研究结果显示短期 eHF 的应用并未增加 EUGR 的发生率,主要是使用 PPN 提供了营养补充的效果。Mihatsch 等^[13]、Florendo 等^[23]研究采用等热卡的水解蛋白配方乳和 SPF 喂养早产儿,喂养 1 个月内体格生长指标没有差异。而国内胡玉莲等^[24]予以 16 例胎龄 <32 周的早产儿生后较低热卡 eHF(297.0 kJ/100 mL)喂养 14 d 后改 SPF 喂养,生后 28 d 其体重增长速度较持续喂养较高热卡 SPF(334.7 kJ/100 mL)的 14 例早产儿快,但该研究的样本量很小。

目前尚无文献报道早产儿长期应用水解蛋白配方乳的安全性。本研究中早产儿应用 eHF 期间监测肝肾功能,主要血生化指标 ALT、AST、BUN 和 Cr 与对照组相比无差异,主要并发症的发生率也无差异,且黄疸指标方面更低,说明早产儿短期应用 eHF 是安全的。国外有多篇文献报道对已建立全胃肠道营养的小早产儿使用 eHF、SPF 和母乳的肾功能检测结果比较,最多追踪至 12 周,显示各组的 BUN 和 Cr 均在正常范围^[22-23,25]。

综上所述,目前我们查阅到的国内外文献关于水解蛋白配方乳在早产儿的应用报道均为小样本研究,这些文献中使用水解蛋白配方乳的热卡和营养素配比、蛋白水解程度、应用初始时间、疗程、伴发疾病情况等均有不同,研究结果也有较大差异性。本研究应用 eHF 的对象为住院早期、胎龄 34 周以下的早产儿,结果显示使用 eHF 对早产儿进行短期喂养是较为安全的,且在促进胃肠动力、降低黄疸程度方面有一定效果。研究存在的不足是各单位加奶速度不一致、部分患儿禁食时间或应用 eHF 时间较长,导致经胃肠道喂养达到基础热卡的日龄时间范围较宽;且本研究入组的早产儿在使用 eHF/SPF 同时均应用了 PN,而

PN热卡及营养素的供给比例与生长指标和生化检测结果有很大关系,这些都在一定程度上影响了最终结局。我们期望在国内进一步推进早产儿母乳喂养的同时,开发早产儿院内专用水解蛋白配方奶,并进行严格的对照研究,以达到改善胃肠功能、促进生长发育的作用。

志谢:本研究项目有以下单位的主要人员参与了病例收集或整理统计工作:中山大学附属第一医院戴杰民,中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院孙秀静,南京医科大学附属南京儿童医院阚清,深圳市儿童医院高嫡,浙江大学医学院附属儿童医院王陈红,中南大学附属湘雅医院王凭、余小河,上海交通大学医学院附属新华医院朱天闻,上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心王慎梅,在此对他们的辛勤劳动表示衷心感谢!

[参 考 文 献]

- [1] Neu J. Gastrointestinal development and meeting the nutritional needs of premature infants[J]. *Am J Clin Nutr*, 2007, 85(2): 629S-634S.
- [2] Fanaro S. Feeding intolerance in the preterm infant[J]. *Early Hum Dev*, 2013, 89 (Suppl 2): S13-S20.
- [3] Szajewska H. Extensive and partial protein hydrolysate preterm formulas[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2007, 45(Suppl 3): S183-S187.
- [4] Working GOPC, Working GONC, Working GONS. CSPA guidelines for nutrition support in neonates[J]. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2013, 22(4): 655-663.
- [5] 蔡威, 汤庆娅, 陶晔璇, 等. 中国新生儿营养支持临床应用指南[J]. *中国当代儿科杂志*, 2006, 8(5): 352-356.
- [6] 广东省医学会儿科学分会新生儿学组, 杨伊琳, 庄思齐, 等. 口服红霉素治疗早产儿喂养不耐受的多中心临床对照研究[J]. *中国新生儿科杂志*, 2012, 27(5): 302-307.
- [7] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学[M]. 第4版. 北京: 人民卫生出版社, 2011.
- [8] Clark RH, Thomas P, Peabody J. Extrauterine growth restriction remains a serious problem in prematurely born neonates[J]. *Pediatrics*, 2003, 111(5 Pt 1): 986-990.
- [9] Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants[J]. *BMC Pediatr*, 2013, 13: 59.
- [10] de Pijp MM, Montes BM, Sanjose B, et al. Acquisition of full enteral feeds may depend on stooling pattern in very premature infants[J]. *J Perinat Med*, 2012, 40(4): 427-431.
- [11] Mihatsch WA, Franz AR, Lindner W, et al. Meconium passage in extremely low birthweight infants and its relation to very early enteral nutrition[J]. *Acta Paediatr*, 2001, 90(4): 409-411.
- [12] Mihatsch WA, Hogel J, Pohlandt F. Hydrolysed protein accelerates the gastrointestinal transport of formula in preterm infants[J]. *Acta Paediatr*, 2001, 90(2): 196-198.
- [13] Mihatsch WA, Franz AR, Hogel J, et al. Hydrolyzed protein accelerates feeding advancement in very low birth weight infants[J]. *Pediatrics*, 2002, 110(6): 1199-1203.
- [14] 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.
- [15] Mihatsch WA, Franz AR, Kuhnt B, et al. Hydrolysis of casein accelerates gastrointestinal transit via reduction of opioid receptor agonists released from casein in rats[J]. *Biol Neonate*, 2005, 87(3): 160-163.
- [16] Riezzo G, Indrio F, Montagna O, et al. Gastric electrical activity and gastric emptying in preterm newborns fed standard and hydrolysate formulas[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2001, 33(3): 290-295.
- [17] Kliegman R. *Nelson Textbook of Pediatrics*[M]. Elsevier/Saunders, 2011.
- [18] 王席娟. 深度水解蛋白配方乳对早产儿早期胃肠道功能的影响及机制探讨[D]. 华中科技大学学位论文, 2010.
- [19] Picaud JC, Rigo J, Normand S, et al. Nutritional efficacy of preterm formula with a partially hydrolyzed protein source: a randomized pilot study[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2001, 32(5): 555-561.
- [20] Drozdowski LA, Clandinin T, Thomson AB. Ontogeny, growth and development of the small intestine: Understanding pediatric gastroenterology[J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(7): 787-799.
- [21] Rigo J, Salle BL, Picaud JC, et al. Nutritional evaluation of protein hydrolysate formulas[J]. *Eur J Clin Nutr*, 1995, 49 (Suppl 1): S26-S38.
- [22] Maggio L, Zuppa AA, Sawatzki G, et al. Higher urinary excretion of essential amino acids in preterm infants fed protein hydrolysates[J]. *Acta Paediatr*, 2005, 94(1): 75-84.
- [23] Florendo KN, Bellflower B, van Zwol A, et al. Growth in preterm infants fed either a partially hydrolyzed whey or an intact casein/whey preterm infant formula[J]. *J Perinatol*, 2009, 29(2): 106-111.
- [24] 胡玉莲, 夏世文. 深度水解蛋白配方奶对极低出生体质量儿喂养的影响[J]. *实用儿科临床杂志*, 2011, 24(14): 1091-1092.
- [25] Szajewska H, Albrecht P, Stoitiska B, et al. Extensive and partial protein hydrolysate preterm formulas: the effect on growth rate, protein metabolism indices, and plasma amino acid concentrations[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2001, 32(3): 303-309.

(本文编辑: 邓芳明)