

益生菌在早产儿的应用进展

甘馨 综述 李娟 审校

(中国医科大学附属盛京医院儿科, 辽宁 沈阳 110004)

[摘要] 早产儿的消化道结构、功能和机体免疫发育不成熟,且消化道微生物定植异常,易发生各种消化道疾病。益生菌能调节消化道微生物的构成,改善消化道屏障功能,减轻消化道炎症反应并调节机体免疫。目前主要益生菌用于防治坏死性小肠结肠炎、晚发败血症及喂养不耐受等。但益生菌在早产儿中应用的有效性和安全性仍存在争议。
[中国当代儿科杂志, 2016, 18(9): 909-914]

[关键词] 益生菌;坏死性小肠结肠炎;晚发败血症;早产儿

Research progress of the application of probiotics in preterm infants

GAN Xin, LI Juan. Department of Pediatrics, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China
(Email: lijuan@sj-hospital.org)

Abstract: The gastrointestinal structure, function and immunity of preterm infants are immature. Furthermore the gastrointestinal microbe colonization is abnormal. Therefore the preterm infants are prone to a variety of gastrointestinal diseases. Probiotics can regulate gastrointestinal microbe constitute, improve gastrointestinal barrier function, reduce gastrointestinal inflammation response and regulate the immunity. At present, it is used for the prevention of necrotizing enterocolitis, late-onset sepsis, and feeding intolerance. The safety and efficacy of probiotics for preterm infants are still controversial.
[Chin J Contemp Pediatr, 2016, 18(9): 909-914]

Key words: Probiotics; Necrotizing enterocolitis; Late-onset sepsis; Preterm infant

早产儿发育不成熟且消化道微生物定植异常,易发生坏死性小肠结肠炎、晚发型败血症、喂养不耐受等疾病。益生菌可调节消化道微生物的构成,促进消化道结构、功能完善和调节机体免疫。自1993年 Millar 证实益生菌可改善早产儿消化道状况,益生菌在早产儿中的临床应用受到重视^[1],该文就益生菌用于早产儿的研究进展进行综述。

1 益生菌的定义

1900年 Tisser 从母乳喂养儿粪便中分离出活的双歧杆菌。20世纪50年代, Rusch 等首次用健康人体内的混合菌群治疗肠道疾病并取得成功。1965年 Lily 和 Stilwell 将“益生菌”阐述为“一种能分泌刺激另一种微生物生长物质的微生物”。

2002年联合国粮农组织/世界卫生组织(FAO/WHO)联合指出益生菌是能对机体产生有益作用的活的微生物总称,主要包括乳杆菌类(如嗜酸乳杆菌、鼠李糖乳杆菌等)、双歧杆菌类(如长双歧杆菌、嗜热双歧杆菌等)、革兰阳性球菌类(粪链球菌、嗜热链球菌等)及酵母菌^[2]。

2 早产儿消化道发育及消化道微生物特点

2.1 消化道发育

胎儿消化道解剖结构的发育主要在妊娠20周完成,但消化道的延长、吸收面积(微绒毛)的增加和功能的完善在孕期后3个月持续进行,且受多种因素如胎龄、药物、饮食以及消化道微生物等影响,胎龄越小,消化道结构、功能越不成熟。

早产儿消化道机械功能如吸吮-吞咽的协调性、胃食道括约肌张力、胃排空及肠道运动能力不成熟使其易发生胃食管反流、胎粪排出延迟和肠管扩张等造成消化道机械损伤；不成熟的消化功能如胃酸分泌不足降低了肠激酶和胆汁酸水平，使脂肪特别是长链脂肪酸吸收减少。配方奶喂养量、渗透压和细菌发酵产物亦造成消化道黏膜损伤^[3]。

早产儿消化道上皮内淋巴细胞和 sIgA 缺乏，生理屏障和生化因子如乳铁蛋白和表皮生长因子、肝素结合表皮生长因子、转化生长因子、胰岛素样生长因子、寡糖和多聚不饱和脂肪酸等不成熟均降低机体抵抗力^[3]。位于上皮表面的天然免疫成分特异性 Toll-like 受体尤其是 4 型 (Toll-like receptor-4, TLR4) 可促进细胞凋亡、消化道屏障衰竭并激活促炎介质如 IL-1、IL-6、IL-8、血小板激活因子及 NF- κ B 等导致全身炎症反应。TLR4 表达随胎龄升高，至孕后 3 个月逐渐降低，相对无菌的胎儿环境和足月儿低水平的 TLR4 对消化道无害，但早产儿高水平的 TLR4 和异常细菌定植可通过上述促炎作用抑制损伤的消化道细胞分化而迅速愈合。很多早产儿 TLR4 高表达却未发生严重消化道损伤，主要是由于消化道上皮存在反馈调节机制，包括细胞内因素如热休克蛋白 (Hsp)、IL-1 受体拮抗剂、IL-11、IL-12、NF- κ B 抑制蛋白和细胞外因素表皮生长因子 (EGF，羊水中富含 EGF)，它们通过抑制 TLR4 表达，减少促炎介质的释放而避免消化道损伤^[4]。

2.2 消化道微生物特点

新生儿刚出生时肠腔无菌，正常足月儿出生时迅速从母体阴道及环境中获得微生物，由于氧化应激反应 (宫内到宫外的环境变化)，生后第 2 天消化道微生物以肠杆菌、拟杆菌、肠球菌和链球菌为主。随着母乳喂养的进行，婴儿生后 10 d 至 3 月龄消化道微生物以双歧杆菌、拟杆菌和链球菌为主，它们构成理想的消化道微生物，促进消化吸收，干预炎症反应，维持消化道稳态^[5]。

由于早产儿抗氧化力不成熟、抗菌素治疗、应用配方奶或母乳强化剂，且住院环境和剖宫产均抑制双歧杆菌和拟杆菌生长^[6-7]，导致其生后第 2 天至第 3 个月消化道微生物以肠杆菌 (60%~83%)、肠球菌、乳酸杆菌为主，双歧杆菌水平持续增加，但比足月儿低，拟杆菌水平极低^[8]。这些非理想的

消化道微生物使致病菌定植和细菌移位，移位的细菌或其代谢产物如脂多糖 (LPS)，识别并激活 Toll-like 受体、激活 NF- κ B 而上调诱导型一氧化氮合酶 (inducible NO synthases, iNOS) 导致持续合成大量 NO (与超氧阴离子形成过氧亚硝酸盐)，高水平的 NO 和过氧亚硝酸盐促进炎症反应，抑制细胞增殖分化及消化道修复^[9]。致病菌直接损伤消化道并抑制消化道正常菌群及其代谢产物激活免疫细胞、产生免疫反应^[10]，干扰微生物-肠-脑轴抑制大脑对消化道功能的调节^[11]。

3 益生菌改善早产儿消化道状态的机制

3.1 调节消化道菌群及微生物-肠-脑轴

Berrington 等^[10]发现，益生菌可抑制消化道致病菌毒素因子的表达，竞争致病菌的碳水化合物，防止其过度生长，促进双歧杆菌酸化环境而减少大肠埃希菌的定植，产生代谢产物-抗菌凝集素 Reg III γ ，抑制抗生素抵抗的革兰阳性菌定植。DiBartolomeo 等^[11]提出益生菌调节早产儿消化道微生物组成，诱导微生物-肠-脑轴的信号通路的改变 (确切机制尚不清，包括免疫、内分泌、神经通路) 而促进大脑发育，大脑可反之释放影响免疫功能的神递质，降低皮质醇水平，调节消化道运动及通透性，影响消化道发育。

3.2 抑制消化道炎症反应，调节消化道细胞凋亡反应和消化道免疫

Jakaitis 等^[12]提出益生菌不仅促进抗炎介质 IL-10 (抑制促炎介质 MIP-2 和 TNF- α 的表达) 表达，诱导生理性氧自由基表达使 Ubc12 (产生 NF- κ B 的重要调节酶) 氧化失活而抑制促炎介质 NF- κ B 的表达，减轻炎症反应，而且促进消化道细胞分泌黏液，上调细胞紧密连接蛋白 claudin-3 (降低细胞旁通透性，封闭细胞间间隙) 表达，激活 TLR 信号通路产生具有细胞保护、组织修复和血管生成作用的因子如 COX-2、KGF-1 等促进消化道黏膜成熟，改善消化道屏障功能，还能上调参与不成熟消化道上皮细胞增殖、分化和细胞保护的基因及抗凋亡蛋白 GBP-1 的表达而调节凋亡反应。此外，益生菌激活巨噬细胞，提高分泌型 sIgA 的水平，促进 T 细胞、巨噬细胞产生细胞因子，增加抗炎介质的产生，降低促炎介质的产

生^[10]。

3.3 增加餐后肠系膜血流

Havranek 等^[13]将31例超低出生体重儿分为益生菌组(15例)和安慰剂组(16例),益生菌组从生后首次喂养至出院连续给予益生菌,用脉冲多普勒测定餐前和餐后30、60 min 肠系膜动脉的平均流速,结果发现益生菌可明显增加超低出生体重儿的餐后肠系膜血流,改善早产儿消化道缺氧缺血状态。

4 益生菌在早产儿中的应用

4.1 坏死性小肠结肠炎

早产儿消化道发育不成熟且微生物定植异常导致消化道细胞损伤,正常细胞的增殖分化被抑制而发生坏死性小肠结肠炎,多见于极低出生体重儿,且胎龄愈小,发病率愈高、病情愈重。益生菌可恢复消化道正常菌群,防止致病菌过度生长,减轻炎症反应,增强消化道屏障功能,促进细胞增殖分化,增加餐后肠系膜血流,预防坏死性小肠结肠炎的发生^[14]。

多数研究报道混合使用益生菌能有效降低极低出生体重儿坏死性小肠结肠炎的发生率和病死率^[15-16],但对超低出生体重儿的相关报道很少且大多认为无效^[17]。Olsen 等^[18]对12项临床研究进行 Meta 分析,共10800例胎龄<37周的早产儿(益生菌组5114例,对照组5656例),结果显示益生菌可降低坏死性小肠结肠炎的发病率(益生菌组3.3% vs 对照组5.7%)和病死率(益生菌组7.6% vs 对照组10%)。Lau 等^[19]对包括5982例极低出生体重儿的20项临床研究进行 Meta 分析,其中益生菌组2983例(乳酸杆菌组1058例,双歧杆菌组289例,酵母菌组239例,混合性益生菌组1397例),安慰剂组2999例。同样显示益生菌可明显降低极低出生体重儿的坏死性小肠结肠炎发生率(益生菌组2.4% vs 安慰剂组5.5%)和病死率(益生菌组5.0% vs 安慰剂组7.2%),其中乳酸杆菌组或混合益生菌组降低坏死性小肠结肠炎发病率更有效(分别 $RR=0.573$, $95\%CI: 0.354\sim0.928$; $RR=0.393$, $95\%CI: 0.264\sim0.585$),混合益生菌组降低病死率更明显($RR=0.669$, $95\%CI: 0.505\sim0.886$)。

然而也有与上述不同的研究结果。Sari 等^[20]将胎龄<33周或出生体重<1500 g 的221例研究对象分为益生菌组(110例,给予乳酸杆菌 3.5×10^8 CFU/d)和对照组(111例,未给予益生菌),结果却未见益生菌有明显降低极低出生体重儿坏死性小肠结肠炎发生率(益生菌组5.8% vs 对照组9%, $P>0.05$)和病死率的作用(益生菌组8.2% vs 对照组11.7%, $P>0.05$)。

4.2 晚发型败血症

早产儿消化道特点易造成致病菌定植,不成熟的免疫抵抗力和消化道损伤可使其全身播散而发生晚发型败血症。益生菌促进消化道正常菌群定植并促进损伤修复,增强消化道屏障和免疫功能而降低晚发型败血症的发生。Totsu 等^[21]观察283例极低出生体重儿,从生后48 h 内至出院期间给予双歧杆菌(益生菌组153例) 2.5×10^9 CFU/d,与安慰剂组(130例)比较,益生菌组晚发型败血症的发生率明显降低(3.9% vs 10.0%)。Demirel 等^[22]将胎龄 ≤ 32 周、出生体重 ≤ 1500 g 的早产儿分为两组,从生后3 d 内的首次喂养至出院分别给予布拉酵母菌250 mg(91例)和制霉菌素(90例),结果益生菌组晚发型败血症的发生率明显低于制霉菌素组(31.9% vs 54.4%)。Jacobs 等^[23]将早产儿(胎龄<32周,体重<1500 g)随机分为益生菌组(548例),从生后72 h 内至出院或纠正胎龄至足月给予双歧杆菌 300×10^6 CFU+嗜热链球菌 350×10^6 CFU+乳酸双歧杆菌 350×10^6 CFU,对照组551例未给予益生菌。结果发现益生菌组明显降低胎龄>28周早产儿晚发型败血症的发生率(5.5% vs 10.8%),对胎龄<28周的早产儿却未见明显影响(24.7% vs 23.4%)。

除了传统使用的高剂量益生菌,有研究认为低剂量益生菌对预防晚发型败血症同样有效^[24-25]。Kanic 等^[25]观察80例出生体重<1500 g、胎龄<33周的早产儿,其中益生菌组40例,接受3种益生菌(嗜酸乳杆菌、婴儿型双歧杆菌和粪肠球菌, $1.5:1:1.5$, 0.6×10^7 CFU, 2次/d),安慰剂组40例。结果显示,益生菌组晚发型败血症的发生率及发生次数(40.0%, 30次)明显低于安慰剂组(72.5%, 69次),益生菌组出院时的校正胎龄亦明显缩短(37.0周 vs 38.0周)。

尽管如此,一些研究却发现益生菌对预防晚

发型败血症无效。Tewari 等^[26]将胎龄 <34 周的早产儿分为超早产儿组（益生菌组 61 例，安慰剂组 59 例）和极早产儿组（益生菌组 62 例，安慰剂组 62 例），给予克劳菌 6 周或直至出院。与安慰剂组相比，益生菌组超早产儿和极早产儿的晚发型败血症的发生率（29% vs 23% 和 13% vs 10%）均无明显降低。

4.3 全胃肠喂养和喂养不耐受

早产儿消化道结构、功能不成熟，多种外界因素作用易致消化道损伤使其不能耐受肠内营养，益生菌可减轻肠道损伤，改善上皮的完整性，调节胃肠动力，促进胃排空，改善早产儿喂养不耐受，缩短达到全胃肠喂养的时间^[27]。

研究表明，益生菌可降低早产儿喂养不耐受的发生率。Athalye-Jape 等^[28]对 25 项有关早产儿的研究进行 Meta 分析，所有研究自生后 10 d 内连续给予益生菌超过 7 d，结果益生菌组达到全胃肠喂养的平均时间更短（-1.54 d；95%CI：-2.75 d，-0.32 d），且多株益生菌的作用比单株更明显（1.74 d vs 1.34 d）。Sari 等^[20]发现益生菌明显降低胎龄 <33 周或出生体重 <1500 g 早产儿喂养不耐受的发生率（益生菌组 44.5% vs 对照组 63.1%）。Demirel 等^[29]将胎龄 ≤ 32 周和出生体重 ≤ 1500 g 的早产儿分为益生菌组（135 例，布拉氏酵母菌）和对照组（136 例，无益生菌），结果显示，益生菌组喂养不耐受发生率（22.9%）明显低于对照组（48.1%），但两组喂养量及体重增加无明显差异。

Yamasaki 等^[30]将 36 例极低出生体重儿按照日龄随机分为两组，每组 18 例，分别于出生 48 h 内和 48 h 后给予双歧杆菌，结果两组达到每日 100 mL/kg 奶量的平均时间分别为 10 d（7~13 d）和 11 d（10~15 d），48 h 内给益生菌组体重增加更快（ 21.4 ± 3.2 g/d vs 18.3 ± 4.0 g/d），但住院时间和纠正胎龄 40 周时的体重无显著差异。Fernández-Carrocer 等^[31]在 75 例极低出生体重儿生后，从首次肠道喂养开始给予混合益生菌（嗜酸乳杆菌 + 鼠李糖乳杆菌 + 干酪乳杆菌 + 胚芽乳杆菌 + 婴儿双歧杆菌 + 嗜热酵母菌），1 g/d，直至出现喂养不耐受或出院，对照组 75 例未给予益生菌，结果发现，两组达全胃肠喂养的时间及出院时体重均无显著差异。

4.4 侵袭性真菌感染和真菌定植

早产儿消化道真菌定植常见且易全身播散而发生败血症，念珠菌是最常见的病原体，极低与超低出生体重儿的念珠菌血症发病率分别为 1.6%~9%、15%^[32]。全身抗真菌药治疗有良好的作用，但会产生耐药性，益生菌能有效、安全地预防侵袭性真菌感染（invasive fungal infection, IFI）。Roy 等^[33]将 112 例极低出生体重儿随机分为益生菌组和安慰剂组，每组各 56 例，益生菌组自生后 3 d 到 6 周或至出院每天给予 6×10^9 CFU；另外 22 例超低出生体重儿随机分为益生菌组和安慰剂组，每组各 11 例，益生菌组自生后 3 d 到 6 周或至出院每天给予 1.5×10^9 CFU。消化道喂养量达每日 50~60 mL/kg 时剂量增加 1 倍。与安慰剂组相比，极低出生体重儿的益生菌组粪便真菌定植量明显减少，晚发型败血症发生率降低（55.4% vs 75%），白色念珠菌和光滑念珠菌感染发生率（12.5% vs 28.6%；0% vs 35.7%）降低，住院时间及达到全胃肠喂养时间亦缩短。超低出生体重儿益生菌组粪便真菌定植量和念珠菌感染发生率均低于安慰剂组。Demirel 等^[22]报道布拉氏酵母菌和制霉菌均可明显降低皮肤和粪便真菌定植率，但布拉氏酵母菌降低晚发型败血症的发生率更有效。而 Agrawal 等^[34]对 8 项相关研究进行 Meta 分析却表明，益生菌不能降低侵袭性真菌感染的风险（ $P=0.25$ ），也未见益生菌预防侵袭性真菌感染和消化道真菌定植的明显优势。由于相关报道很少，尚无充分证据表明益生菌可预防侵袭性真菌感染或降低消化道真菌定植。

5 益生菌对早产儿的可能危害

虽然益生菌对早产儿具有优势作用，但有报道指出益生菌可致腹胀（>20 g/d）、腹部绞痛或腹泻（>50 g/d）^[35]。Lambæk 等^[36]将益生菌（双歧杆菌、乳酸杆菌）用于胎龄 <30 周、日龄 3 d 的早产儿，发现益生菌不仅未降低坏死性小肠结肠炎的发生率，还导致更早出现坏死性小肠结肠炎（益生菌组 6 d vs 对照组 14 d）。益生菌还可使微生物迅速侵害抵抗力低的早产儿肠黏膜上皮细胞，导致炎症、损伤或败血症和死亡，目前的报道主

要是乳酸杆菌致早产儿败血症，双歧杆菌相对少见^[5,37]。Zbinden等^[38]在5年内获得681份血培养阳性结果，其中双歧杆菌血症仅3例（0.4%），这3例均给予双歧杆菌和乳酸杆菌而血培养发现双歧杆菌，因病人存在需要呼吸支持的基础疾病如动脉导管未闭或坏死性小肠结肠炎，他们不确定感染是否由益生菌导致。

益生菌仅在早产儿生命体征平稳、肠鸣音正常、无腹胀、胃管抽吸无胆汁或血液且肠内喂养量达1 mL/3 h时与母乳或配方奶混合口服或经胃管喂养，若早产儿的状态不宜行肠内营养或出现至少两个喂养不耐受体征（腹胀、胃残留，便血红素阳性）时应立即停止。有关益生菌使用时间、种类和剂量，文献报道差别很大，多自首次肠内喂养或生后7 d内开始至生后6周、出院或纠正胎龄至40周不等^[39]；目前国内外常用益生菌的种类为鼠李糖乳杆菌、嗜酸乳杆菌、嗜酸双歧杆菌、长双歧杆菌和酵母菌，多数研究支持混合益生菌对早产儿更有益；至于益生菌的使用剂量，大多在 $10^5 \sim 10^{10}$ CFU/d之间，超低出生体重儿开始使用剂量比极低出生体重儿低，当超低出生体重儿肠内喂养量每日达50~60 mL/kg时益生菌剂量增加1倍，极低出生体重儿的剂量不变^[40]。由于上述差异，不同研究益生菌种类及剂量不同，导致研究方法和研究结果亦有所不同，尚无证据表明不同种类益生菌对早产儿的影响有明显差别。因益生菌在早产儿中的应用尚有很多不确定性，因此还需进行更多的循证研究才能广泛应用于早产儿。

6 展望

益生菌可调节消化道微生物组成及改善消化道状况，可应用于早产儿，但其用法、剂量及应用时间尚不统一，尤其对胎龄<28周的超低出生体重儿的安全性及远期影响还需深入研究^[41]。

【参 考 文 献】

- [1] Millar MR, Bacon C, Smith SL, et al. Enteral feeding of premature infants with *Lactobacillus GG*[J]. Arch Dis Child, 1993, 69(5 Spec No): 483-487.
- [2] Deshpande G, Rao S, Patole S. Probiotics in neonatal intensive care-back to the future[J]. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2015, 55(3): 210-217.
- [3] Fanaro S. Feeding intolerance in the preterm infant[J]. Early Hum Dev, 2013, 89(2): S13-S20.
- [4] Choi YY. Necrotizing enterocolitis in newborns: update in pathophysiology and newly emerging therapeutic strategies[J]. Korean J Pediatr, 2014, 57(12): 505-513.
- [5] Patel RM, Denning PW. Therapeutic use of prebiotics, probiotics and postbiotics to prevent necrotizing enterocolitis: what is the current evidence?[J]. Clin Perinatol, 2013, 40(1): 11-25.
- [6] Arboleya S, Binetti A, Salazar N, et al. Establishment and development of intestinal microbiota in preterm neonates[J]. FEMS Microbiol Ecol, 2012, 79(3): 763-772.
- [7] Di Gioia D, Aloisio I, Mazzola G, et al. Bifidobacteria: their impact on gut microbiota composition and their applications as probiotics in infants[J]. Appl Microbiol Biotechnol, 2014, 98(2): 563-577.
- [8] Arboleya S, Solís G, Fernández N, et al. Facultative to strict anaerobes ratio in the preterm infant microbiota: a target for intervention[J]. Gut Microbes, 2012, 3(6): 583-588.
- [9] Grishin A, Bowling J, Bell B, et al. Roles of nitric oxide and intestinal Microbiota in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis[J]. J Pediatr Surg, 2016, 51(1): 13-17.
- [10] Berrington JE, Stewart CJ, Cummings SP, et al. The neonatal bowel microbiome in health and infection[J]. Curr Opin Infect Dis, 2014, 27(3): 236-243.
- [11] DiBartolomeo ME, Claud EC. The developing microbiome of the preterm infant[J]. Clin Ther, 2016, 38(4): 733-739.
- [12] Jakaitis BM, Denning PW. Commensal and probiotic bacteria may prevent NEC by maturing intestinal host defenses[J]. Pathophysiology, 2014, 21(1): 47-54.
- [13] Havranek T, Al-Hosni M, Armbrrecht E. Probiotics supplementation increases intestinal blood flow velocity in extremely low birth weight preterm infants[J]. J Perinatol, 2013, 33(1): 40-44.
- [14] Braga TD, da Silva GA, de Lira PI, et al. Efficacy of *Bifidobacterium breve* and *Lactobacillus casei* oral supplementation on necrotizing enterocolitis in very-low-birth-weight preterm infants: a double-blind, randomized, controlled trial[J]. Am J Clin Nutr, 2011, 93(1): 81-86.
- [15] Yang Y, Guo Y, Kan Q, et al. A meta-analysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates[J]. Braz J Med Biol Res, 2014, 47(9): 804-810.
- [16] Anderson S. Probiotics for preterm infants: a premature or overdue necrotizing enterocolitis prevention strategy?[J]. Neonatal Netw, 2015, 34(2): 83-101.
- [17] Al-Hosni M, Duenas M, Hawk M, et al. Probiotics-supplemented feeding in extremely low-birth-weight infants[J]. J Perinatol, 2012, 32(4): 253-259.
- [18] Olsen R, Greisen G, Schröder M, et al. Prophylactic probiotics for preterm infants: a systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. Neonatology, 2016, 109(2): 105-112.
- [19] Lau CS, Chamberlain RS. Probiotic administration can prevent necrotizing enterocolitis in preterm infants: a meta-analysis[J]. J Pediatr Surg, 2015, 50(8): 1405-1412.
- [20] Sari FN, Dizdar EA, Oguz S, et al. Oral probiotics: *Lactobacillus sporogenes* for prevention of necrotizing enterocolitis in very low-birth weight infants: a randomized, controlled trial[J]. Eur J

- Clin Nutr, 2011, 65(4): 434-439.
- [21] Totsu S, Yamasaki C, Terahara M, et al. Bifidobacterium and enteral feeding in preterm infants: cluster-randomized trial[J]. *Pediatr Int*, 2014, 56(5): 714-719.
- [22] Demirel G, Celik IH, Erdevi O, et al. Prophylactic *Saccharomyces boulardii* versus nystatin for the prevention of fungal colonization and invasive fungal infection in premature infants[J]. *Eur J Pediatr*, 2013, 172(10): 1321-1326.
- [23] Jacobs SE, Tobin JM, Opie GF, et al. Probiotic effects on late-onset sepsis in very preterm infants: a randomized controlled trial[J]. *Pediatrics*, 2013, 132(6): 1055-1062.
- [24] Lin HC, Su BH, Chen AC, et al. Oral probiotics reduce the incidence and severity of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants[J]. *Pediatrics*, 2005, 115(1): 1-4.
- [25] Kanic Z, Micetic Turk D, Burja S, et al. Influence of a combination of probiotics on bacterial infections in very low birth weight newborns[J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2015, 127(5): 210-215.
- [26] Tewari VV, Dubey SK, Gupta G. *Bacillus clausii* for prevention of late-onset sepsis in preterm infants: a randomized controlled Trial[J]. *J Trop Pediatr*, 2015, 61(5): 377-385.
- [27] Oncel MY, Arayici S, Sari FN, et al. Comparison of *Lactobacillus reuteri* and nystatin prophylaxis on *Candida* colonization and infection in very low birth weight infants[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2015, 28(15): 1790-1794.
- [28] Athalye-Jape G, Deshpande G, Rao S, et al. Benefits of probiotics on enteral nutrition in preterm neonates: a systematic review[J]. *Am J Clin Nutr*, 2014, 100(6): 1508-1519.
- [29] Demirel G, Erdevi O, Celik IH, et al. *Saccharomyces boulardii* for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants: a randomized, controlled study[J]. *Acta Paediatr*, 2013, 102(12): e560-e565.
- [30] Yamasaki C, Totsu S, Uchiyama A, et al. Effect of *Bifidobacterium* administration on very-low-birth weight infants[J]. *Pediatr Int*, 2012, 54(5): 651-656.
- [31] Fernández-Carrocera LA, Solís-Herrera A, Cabanillas-Ayón M, et al. Double-blind, randomised clinical assay to evaluate the efficacy of probiotics in preterm newborns weighing less than 1500 g in the prevention of necrotising enterocolitis[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2013, 98(1): F5-9.
- [32] Romeo MG, Romeo DM, Trovato L, et al. Role of probiotics in the prevention of the enteric colonization by *Candida* in preterm newborns: incidence of late-onset sepsis and neurological outcome[J]. *J Perinatol*, 2011, 31(1): 63-69.
- [33] Roy A, Chaudhuri J, Sarkar D, et al. Role of enteric supplementation of probiotics on late-onset sepsis by *Candida* species in preterm low birth weight neonates: a randomized, double blind, placebo-controlled trial[J]. *N Am J Med Sci*, 2014, 6(1): 50-57.
- [34] Agrawal S, Rao S, Patole S. Probiotic supplementation for preventing invasive fungal infections in preterm neonates—a systematic review and meta-analysis[J]. *Mycoses*, 2015, 58(11): 642-651.
- [35] Bertelsen RJ, Jensen ET, Ringel-Kulka T. Use of probiotics and prebiotics in infant feeding[J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2016, 30(1): 39-48.
- [36] Lambæk ID, Fonnest G, Gormsen M, et al. Probiotics to prevent necrotising enterocolitis in very preterm infants[J]. *Dan Med J*, 2016, 63(3): pii: A5203.
- [37] Dani C, Coviello CC, Corsini II, et al. *Lactobacillus* sepsis and probiotic therapy in newborns: two new cases and literature review[J]. *AJP Rep*, 2016, 6(1): e25-e29.
- [38] Zbinden A, Zbinden R, Berger C, et al. Case series of *Bifidobacterium longum* Bacteremia in three preterm infants on probiotic therapy[J]. *Neonatology*, 2015, 107(1): 56-59.
- [39] Lin HC, Hsu CH, Chen HL, et al. Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight preterm infants: a multicenter, randomized, controlled trial[J]. *Pediatrics*, 2008, 122(4): 693-700.
- [40] Millar M, Wilks M, Fleming P, et al. Should the use of probiotics in the preterm be routine?[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2012, 97(1): F70-F74.
- [41] Szajewska H, van Goudoever JB. To give or not to give probiotics to preterm infants[J]. *Am J Clin Nutr*, 2014, 100(6): 1411-1412.

(本文编辑: 邓芳明)