

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2407094

标准·方案·指南

## 早产儿贫血诊断与治疗的临床实践指南（2025 年）

海峡两岸医药卫生交流协会新生儿临床实践指南专家委员会；海峡两岸医药卫生交流协会  
新生儿学专业委员会新生儿循证医学学组；《中国当代儿科杂志》编辑部

**[摘要]** 早产儿贫血（anemia of prematurity, AOP）是一种多因素疾病，与先天储铁不足、促红细胞生成素水平低、红细胞寿命短以及医源性失血等有关。AOP 是早产儿的常见并发症，影响生长发育和远期神经认知发育。为规范 AOP 的诊断与治疗，基于世界卫生组织指南制订手册和中国临床诊疗指南制订/修订指导原则，海峡两岸医药卫生交流协会新生儿临床实践指南专家委员会和新生儿学专业委员会新生儿循证医学学组及《中国当代儿科杂志》编辑部共同制定了《早产儿贫血诊断与治疗的临床实践指南（2025 年）》。该指南针对 AOP 的危险因素、早期识别、病因诊断、诊断标准、早期预防、输血治疗、如何改善预后及出院后随访 8 个临床问题，基于目前证据和专家共识形成了 29 条推荐意见，以期为医护人员在 AOP 诊断与治疗方面提供指导与决策依据。

[中国当代儿科杂志, 2025, 27 (1): 1-17]

**[关键词]** 贫血；临床实践指南；诊断；治疗；早产儿

### Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of anemia of prematurity (2025)

Neonatal Clinical Practice Guidelines Expert Committee of the Cross-Strait Medical and Health Exchange Association; Neonatal Evidence-Based Medicine Group of the Commission of Neonatal Medicine of the Cross-Strait Medical and Health Exchange Association; Editorial Office of the Chinese Journal of Contemporary Pediatrics (Cai C, Email: caicheng2004@163.com; Zhou X-G, Email: gzzhouxg@163.com)

**Abstract:** Anemia of prematurity (AOP) is a multifactorial condition associated with congenital iron deficiency, low erythropoietin levels, a short lifespan of red blood cells, and iatrogenic blood loss. AOP is a common complication in premature infants that can adversely affect growth, development, and long-term neurocognitive outcomes. To standardize the diagnosis and treatment of AOP, the Neonatal Clinical Practice Guidelines Expert Committee and the Neonatal Evidence-Based Medicine Group of the Commission of Neonatal Medicine of the Cross-Strait Medical and Health Exchange Association, along with the Editorial Office of the *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*, have developed the "Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of anemia of prematurity (2025)", based on the World Health Organization's handbook for guideline development and the formulation/revision principles of Chinese clinical practice guidelines. This guideline addresses eight clinical issues related to AOP, including risk factors, early identification, etiological diagnosis, diagnostic criteria, early prevention, transfusion therapy, strategies to improve prognosis, and post-discharge follow-up. It presents 29 recommendations formed from current evidence and expert consensus, aiming to provide guidance and decision-making support for healthcare professionals in the diagnosis and treatment of AOP.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2025, 27(1): 1-17]

**Key words:** Anemia; Clinical practice guideline; Diagnosis; Treatment; Premature infant

[收稿日期] 2024-07-07; [接受日期] 2024-11-23

[基金项目] 2023 年“科技兴蒙”上海交通大学行动计划专项项目（2023XYJG0001-01-09）。

[通信作者] 蔡成，男，主任医师，上海市儿童医院/上海交通大学医学院附属儿童医院新生儿科，上海 200062，Email: caicheng2004@163.com; 周晓光，男，主任医师，中山大学附属第八医院新生儿科，广东深圳 518033，Email: gzzhouxg@163.com。

早产儿贫血 (anemia of prematurity, AOP) 是一种多因素疾病, 以促红细胞生成素 (erythropoietin, EPO) 生成减少、红细胞寿命缩短和/或骨髓增生不良为特征<sup>[1]</sup>。AOP 是早产儿 (胎龄 < 37 周) 的常见并发症, 高达 80% 的极低出生体重儿 (very low birth weight infant, VLBWI) 和 95% 的超低出生体重儿 (extremely low birth weight infant, ELBWI) 住院期间接受输血治疗<sup>[2]</sup>。AOP 临床表现缺乏特异性<sup>[3]</sup>, 诊治不及时可导致缺氧性损伤、生长发育迟缓和远期神经发育障碍等不良结局<sup>[4]</sup>。迄今国内尚无 AOP 诊治共识或指南, 为规范 AOP 的诊断与治疗, 海峡两岸医药卫生交流协会新生儿临床实践指南专家委员会和新生儿学专业委员会新生儿循证医学学组及《中国当代儿科杂志》编辑部, 以循证医学证据为基础, 制定了《早产儿贫血诊断与治疗的临床实践指南 (2025 年)》(以下简称本指南), 以期为医护人员提供临床决策依据。本指南目标人群为早产儿, 使用人群为新生儿科医护人员、产科医护人员、儿童保健科医护人员、临床药师、检验科医师、输血科医师以及卫生行政管理者。

## 1 指南制订方法

本指南的制订依据世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 指南制订手册<sup>[5]</sup> 和《中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则 (2022 版)》<sup>[6]</sup>, 遵循指南研究与评价工具 (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II, AGREE II)<sup>[7]</sup> 和中国临床实践指南评价体系<sup>[8]</sup>, 参考卫生保健实践指南的报告条目 (Reporting Items for Practice Guidelines in Healthcare, RIGHT)<sup>[9]</sup> 撰写指南。本指南已在国际实践指南注册与透明化平台

(<http://www.guidelines-registry.cn>) 注册, 注册号为 PREPARE-2023CN296。

## 2 指南形成过程

### 2.1 临床问题的调研、收集、遴选与确定

本指南工作组成立于 2023 年 5 月, 根据指南专家委员会提出的主题, 依据临床问题的重要性通过网络共识会议法评价和打分, 最终确定 8 个临床问题。

### 2.2 证据检索

基于人群、干预、对照和结局原则制定文献检索策略, 限制语种为中英文, 并排除动物实验文献。检索时间截至 2024 年 1 月 31 日。所检索的英文数据库包括 PubMed、Embase、Web of Science、Cochrane Library, 中文数据库包括中国知网、维普和万方数据库, 并检索 WHO、指南国际网络 (Guidelines International Network) 等网站。最终纳入 84 篇文献, 包括指南 29 篇, 系统评价/Meta 分析 12 篇, 专家共识/标准 15 篇, 随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) 4 篇, 观察性研究 24 篇。

### 2.3 证据质量评价与分级

采用推荐分级评估、制订与评价方法 (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, GRADE)<sup>[10]</sup> 对每个临床问题的证据质量和推荐意见强度进行分级 (表 1)。基于非直接证据、专家意见或经验的推荐意见采用良好实践声明 (good practice statement, GPS) 进行评价<sup>[11]</sup>。评价过程由 2 人独立完成, 若存在分歧, 通过讨论或咨询第三方解决。

表 1 GRADE 证据质量与推荐强度分级<sup>[10-11]</sup>

| 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      | 明确显示干预措施利大于弊或弊大于利                 |
| 弱      | 利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当            |

## 2.4 推荐意见的形成、外审和定稿

本指南工作组基于国内外现有证据，最终形成29条推荐意见。指南外审组对本指南进行了全文评审，制订组根据外审反馈意见进行修订，形成指南终稿。

## 2.5 指南传播、实施、评价与更新

本指南将在《中国当代儿科杂志》发表，并在新生儿学相关的学术会议和学习班中进行解读和传播。同时，我们将收集指南的应用与传播情况，评估其对临床决策的影响，并依据新的循证医学证据，每3~5年适时进行更新。

# 3 临床问题与推荐意见

## 3.1 临床问题1：AOP的危险因素

**推荐意见1：**医源性失血、低胎龄、小于胎龄儿、产前母亲血红蛋白（hemoglobin, Hb）低、出生时Hb低、有血流动力学意义的动脉导管未闭（hemodynamically significant patent ductus arteriosus, hsPDA）、严重脑室周围-脑室内出血是AOP的危险因素（C级证据，强推荐）。

推荐说明：1项包含358例胎龄30~35周的早产儿的回顾性队列研究发现，低胎龄（ $OR=0.19$ ， $95\%CI: 0.11\sim0.32$ ， $P<0.001$ ）、小于胎龄儿（ $OR=7.17$ ， $95\%CI: 2.15\sim23.9$ ， $P=0.001$ ）、产前母亲Hb低（ $OR=0.66$ ， $95\%CI: 0.49\sim0.87$ ， $P=0.004$ ）、出生时Hb低（ $OR=0.71$ ， $95\%CI: 0.57\sim0.89$ ， $P=0.003$ ）、多次抽血导致的医源性失血（ $OR=1.79$ ， $95\%CI: 1.40\sim2.29$ ， $P<0.001$ ）与AOP显著相关<sup>[1]</sup>。1项包含165例早产儿的回顾性病例对照研究显示，抽血量是AOP的危险因素，2周内抽血量累计10~15 mL/kg的早产儿发生贫血的危险性是 $<5$  mL/kg的4倍（ $OR=4.141$ ， $95\%CI: 1.573\sim10.905$ ， $P<0.01$ ）， $\geq 15$  mL/kg发生贫血的危险性是 $<5$  mL/kg的32倍（ $OR=32.267$ ， $95\%CI: 8.053\sim129.287$ ， $P<0.01$ ）<sup>[12]</sup>。1项样本量为20例的观察性队列研究报告，多次抽血导致胎龄 $<28$ 周早产儿出生后第1个月损失近1/3的血容量，支持医源性失血是AOP的危险因素<sup>[13]</sup>。1项样本量为106例的回顾性病例对照研究表明，hsPDA（ $OR=3.2$ ， $95\%CI: 1.1\sim9.5$ ， $P=0.044$ ）和严重脑室周围-脑室内出血（ $OR=3.3$ ， $95\%CI: 1.0\sim9.9$ ， $P=0.038$ ）是ELBWI贫血的独立危险因素<sup>[14]</sup>。1项包含169例早产儿的回顾性病例对照研究显示，妊娠合并贫血（ $Hb<110$  g/L）（ $OR=2.773$ ，

$95\%CI: 1.075\sim7.148$ ）是AOP的独立危险因素<sup>[15]</sup>。

## 3.2 临床问题2：AOP的早期识别

**推荐意见2：**建议采集母婴病史，评估症状体征，早期识别AOP（GPS）。

推荐说明：新生儿输血建议指出，新生儿出生时和出生后第1周发生严重贫血伴低血容量性休克（血容量损失 $>20\%$ ）的常见原因为前置胎盘、胎盘早剥和脐带破裂等引起的急性出血<sup>[16]</sup>。1项单中心回顾性观察性研究报告，接受急诊输血的39例早产儿和足月儿中，46.2%的输血指征为产时出血（胎母输血综合征33.3%，前置胎盘7.7%，胎盘早剥5.2%），48.6%的输血指征为产后出血〔肺出血25.6%，帽状腱膜下出血10.2%，脑室内出血（intraventricular hemorrhage, IVH）10.2%，肝内出血2.6%〕<sup>[17]</sup>。AOP临床表现缺乏特异性，常见症状包括呼吸暂停和心动过缓发作的频率和持续时间增加、氧疗需求增加、呼吸支持升级、喂养不耐受、体重增长缓慢、面色苍白、活动减少<sup>[3]</sup>。AOP的相关症状体征仅提供疑诊线索，确诊仍需结合实验室检查。

**推荐意见3：**建议所有急诊分娩的早产儿常规评估脐动脉血气Hb，早期识别AOP（A级证据，强推荐）。

推荐说明：美国山间医疗机构（Intermountain Healthcare）多中心研究报告，2011—2018年期间13家医院238 295例活产婴儿中的115例新生儿（胎龄 $\leq 37$ 周占65.2%）接受了149例次急诊输血，其中85%的急诊输血发生在出生后24 h内，建议急诊分娩的新生儿常规评估脐动脉血气Hb水平，以早期识别胎儿贫血<sup>[18]</sup>。1项单中心回顾性观察性研究报告，急诊输血率为每1 000例活产婴儿0.91例（39/42 657），在接受急诊输血的新生儿中，ELBWI的病死率最高（70%）<sup>[17]</sup>。

**推荐意见4：**建议开展近红外光谱（near-infrared spectroscopy, NIRS）监测局部脑氧饱和度（cerebral regional oxygen saturation,  $crSO_2$ ）和脑组织氧摄取分数（cerebral fractional tissue oxygen extraction, cFTOE），对 $crSO_2$ 下降和/或cFTOE升高的早产儿警惕发生贫血（B级证据，强推荐）。

推荐说明：NIRS可床旁连续无创监测 $crSO_2$ （反映毛细血管后氧饱和度）<sup>[19]</sup>。1项针对68例胎龄 $\leq 30$ 周早产儿的前瞻性观察性研究表明， $crSO_2$ 是评估未输血的贫血早产儿脑氧受损指标，随贫血程度加重， $crSO_2$ 逐渐下降，严重脑氧受损（ $crSO_2$

<55%)的Hb阈值为95 g/L<sup>[20]</sup>。1项包含38项研究的系统评价认为crSO<sub>2</sub><65%或70%与不良神经发育相关,需要评估是否贫血及输血的必要性<sup>[4]</sup>。cFTOE [cFTOE= (SpO<sub>2</sub>-crSO<sub>2</sub>)/SpO<sub>2</sub><sup>[19]</sup>; 脉搏血氧饱和度 (pulse oxygen saturation, SpO<sub>2</sub>) ] 是局部脑组织氧输送和代谢活动的标志,可识别血流动力学稳定的贫血早产儿脑氧受损<sup>[21]</sup>。1项针对39例胎龄≤30周早产儿的前瞻性观察性研究发现,血流动力学稳定的贫血早产儿cFTOE与Hb水平呈负相关,严重脑氧摄取增加 (cFTOE≥0.4)的Hb阈值为96 g/L<sup>[21]</sup>。另1项针对72例胎龄≤34周的VLBWI的前瞻性队列研究同样发现cFTOE与Hb呈负相关<sup>[22]</sup>。1项针对27例VLBWI的前瞻性观察性队列研究表明,出生后前10 d的cFTOE与红细胞压积 (hematocrit, Hct)呈负相关<sup>[19]</sup>。贫血降低了血液的载氧能力, cFTOE增加是对AOP的早期生理性适应反应,表现为在较低的Hb和Hct水平显示出氧摄取增强<sup>[19, 21-22]</sup>。

### 3.3 临床问题3: AOP的病因诊断

**推荐意见5:** 对于网织红细胞计数 (reticulocyte, Ret) 升高的AOP患儿,建议进行常规直接抗人球蛋白试验 (direct antiglobulin test, DAT) 以鉴别免疫性溶血病和非免疫性溶血病 (GPS)。

**推荐说明:** AOP的病因分为失血、红细胞生成减少和破坏增多三大类<sup>[23]</sup>。第5版《实用新生儿学》<sup>[24]</sup>和美国儿科学会<sup>[25]</sup>建议从Ret入手进行新生儿贫血病因诊断。Colombatti等<sup>[23]</sup>提出的新生儿贫血实验室诊断流程实用性好,可明确大多数贫血病因 (图1)。溶血性疾病导致的红细胞破坏增多是AOP病因之一,以Ret升高和红细胞形态改变为特征,分为免疫性溶血病 (DAT阳性) 和非免疫性溶血病 (DAT阴性)<sup>[26]</sup>。新生儿免疫性溶血病以Rh溶血病和ABO溶血病为代表,前者DAT阳性率高,后者阳性率低。1项针对118例ABO血型不相容的早产儿的回顾性研究显示,胎龄32~34周早产儿DAT阳性率高于胎龄29~31周早产儿 (7% vs 0%, P=0.014),表明抗A和抗B IgG妊娠早期胎盘转运能力低,随胎龄增加IgG胎盘转运能力提高,导致DAT阳性率增高<sup>[27]</sup>。中山大学双中心观察性队列研究纳入非ARO血型系统同种抗体不相容的268对孕妇和胎儿,结果显示抗D是胎儿溶血病的最常见原因,其次是MNS系统中的抗M,未发现抗K或抗c相关的胎儿溶血病<sup>[28]</sup>。因此,对

DAT阳性的AOP,必要时可进一步筛查其他血型系统抗体。与AOP相关的非免疫性溶血病有遗传性红细胞酶的缺陷 (葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症、丙酮酸激酶缺乏症)、遗传性红细胞膜的缺陷 (遗传性球形红细胞增多症、遗传性椭圆形红细胞增多症)、血红蛋白病 (地中海贫血)、血栓性微血管病 (溶血尿毒综合征、血栓性血小板减少性紫癜),必要时可选择血涂片、酶活性测定、血红蛋白电泳、基因检测等明确诊断<sup>[26]</sup>。

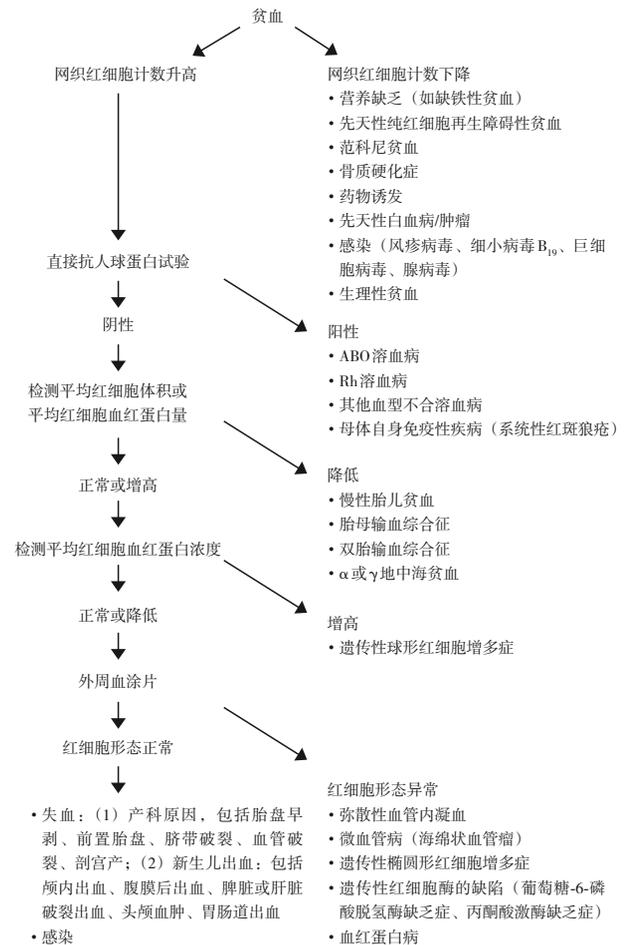


图1 AOP实验室诊断流程<sup>[23]</sup>

**推荐意见6:** 对于Ret升高、DAT阴性,且血涂片红细胞形态正常的AOP患儿,建议进行常规超声检查以排除IVH导致的失血性贫血 (A级证据,强推荐)。

**推荐说明:** IVH和脑实质出血是小胎龄早产儿常见且严重的并发症,2020欧洲危重新生儿和儿童床旁超声国际循证指南仅推荐床旁超声用于检测新生儿生发基质出血和IVH (A级证据,强推荐),并可根据Papile's分类评估其严重程度<sup>[29]</sup>。

**推荐意见 7:** 对于 Ret 降低的 AOP 患儿, 建议常规检查 Hb 和血清铁蛋白 (serum ferritin, SF) 以排除铁缺乏 (iron deficiency, ID) 和缺铁性贫血 (iron deficiency anemia, IDA) (A 级证据, 强推荐), 必要时行骨髓穿刺、骨髓活检、基因检测, 以排除血液系统恶性肿瘤、遗传性骨髓衰竭综合征等罕见病 (GPS)。

推荐说明: 低增生性贫血指骨髓红细胞生成不足导致的贫血, 以 Ret 计数降低为特征, IDA 是最常见的低增生性贫血<sup>[30]</sup>。铁储备主要来源于妊娠晚期, 早产儿出生时铁储备较足月儿少, 是发生 ID 和 IDA 的高危人群<sup>[31]</sup>。系统评价<sup>[32]</sup>、*The Lancet* IDA 专题<sup>[33]</sup> 以及瑞士儿科血液学工作组制定的儿童伴或不伴贫血的 ID 诊断和管理共识<sup>[34]</sup> 均指出, SF 能很好地反映总铁储量, 在无炎症和肝病的情况下, SF 是诊断 ID 最敏感、最特异性的标志物, 也是 ID 时最早出现的标志物。低出生体重儿 (low birth weight infants, LBWI) 在新生儿期、2 月龄、4 月龄、6~24 月龄 ID 定义为 SF 分别 <35、<40、<20 和 <10~12  $\mu\text{g/L}$ <sup>[35]</sup>。新生儿低增生性贫血还见于一些罕见病, 如血液系统恶性肿瘤 (白血病、淋巴瘤)、遗传性骨髓衰竭综合征 (范科尼贫血、先天性纯红细胞再生障碍性贫血<sup>[36]</sup>)、新生儿噬血细胞性淋巴组织细胞增多症, 必要时可选择骨髓穿刺、骨髓活检、基因检测进行病因诊断<sup>[30]</sup>。

### 3.4 临床问题 4: 不同胎龄 AOP 的诊断标准

**推荐意见 8:** 建议采用住院早产儿全血细胞计数 (complete blood count, CBC) 建立的参考区间作为 AOP 的标准化定义。AOP 定义为 Hb 或 Hct 低于同胎龄同日龄参考区间第 5 百分位数, 中度贫血定

义为 Hb 或 Hct 介于同胎龄同日龄参考区间第 1~5 百分位数之间, 重度贫血定义为 Hb 或 Hct 低于同胎龄同日龄参考区间第 1 百分位数 (A 级证据, 强推荐)。

推荐说明: 由于伦理学原因, 无法获取非住院早产儿 CBC 的正常范围, 依据住院早产儿 CBC 建立的参考区间定义 AOP 切实可行<sup>[37]</sup>。在统计学上, 正常范围包含 95% 的测量值, 不包括最低和最高的 2.5%, 参考区间包含 90% 的测量值, 不包括最低和最高的 5%。因此, 参考区间是第 5~95 百分位数之间的测量值<sup>[38]</sup>。不同胎龄日龄早产儿 Hb 和 Hct 的参考区间系多中心研究建立, 资料来源于美国山间医疗机构新生儿数据库, 包含大约 100 000 例新生儿超过 350 000 次 CBC 检测<sup>[38-39]</sup>。新生儿出生当天的 Hb 和 Hct 在胎龄 22~40 周者之间近似线性增加 (图 2)<sup>[39]</sup>, 胎龄每增加 1 周, Hb 增加 2.1 g/L, Hct 增加 0.64%, 无性别差异<sup>[37]</sup>。因此出生当天 AOP 的定义必须考虑胎龄因素<sup>[37-39]</sup>。出生后 28 d 内, Hb 和 Hct 几乎线性下降 (图 3~4), 主要是红细胞生成减少的结果, 此外与体重和血容量增加导致的血液稀释以及新生儿红细胞寿命较成人短亦有关<sup>[39]</sup>。胎龄  $\geq 35$  周和 <35 周早产儿 Hb 和 Hct 的参考区间不同, 因此出生后 28 d 内 AOP 的诊断需要同时考虑胎龄和日龄<sup>[37-39]</sup>。依据参考区间, 可将新生儿 CBC 归类为升高 (>第 95 百分位数)、正常 (介于第 5 和第 95 百分位数之间)、降低 (<第 5 百分位数) 和严重降低 (<第 1 百分位数)<sup>[39]</sup>。对 Hb 或 Hct 而言, 如低于同胎龄同日龄早产儿参考区间第 5 百分位数, 即诊断为 AOP<sup>[39]</sup>。出生当天不同胎龄新生儿贫血诊断的主要指标 Hb 和 Hct 的参考区间值见表 2。

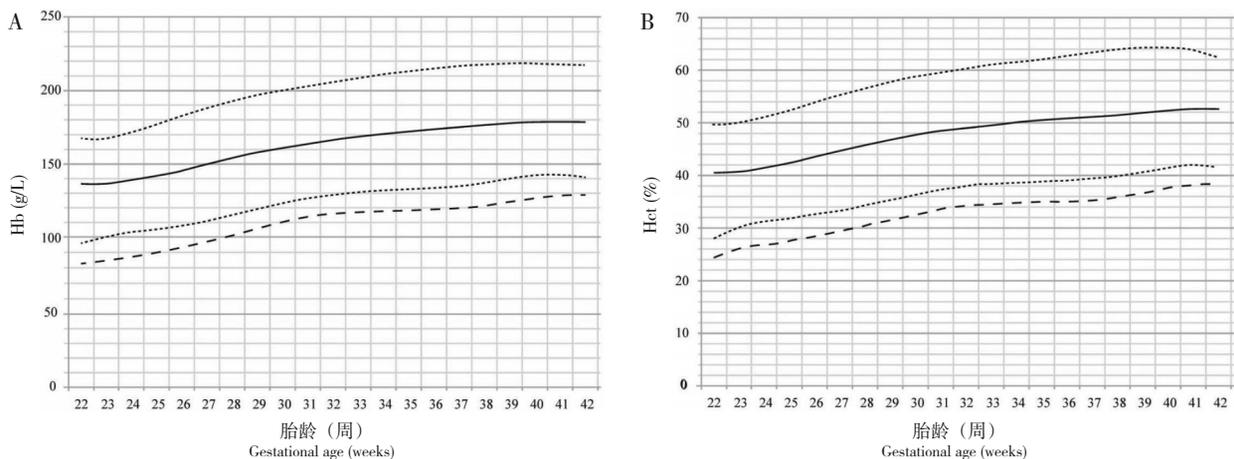


图 2 不同胎龄新生儿出生当天 Hb (图 A) 和 Hct (图 B) 参考区间<sup>[39]</sup> 图中 3 条虚线从下至上分别表示第 1、第 5、第 95 百分位数, 实线表示平均值。[Hb] 血红蛋白; [Hct] 红细胞压积。

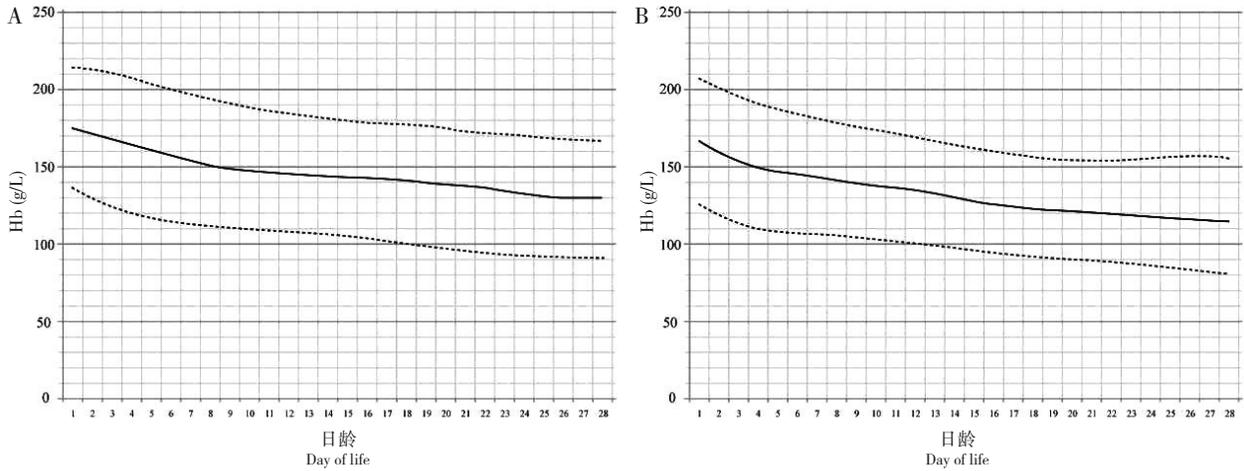


图3 生后28 d内早产儿Hb参考区间<sup>[39]</sup> A: 胎龄≥35周早产儿出生至28 d Hb参考区间; B: 胎龄<35周早产儿出生至28 d Hb参考区间。上下2条虚线分别表示第95和第5百分位数, 实线表示平均值。[Hb] 血红蛋白。

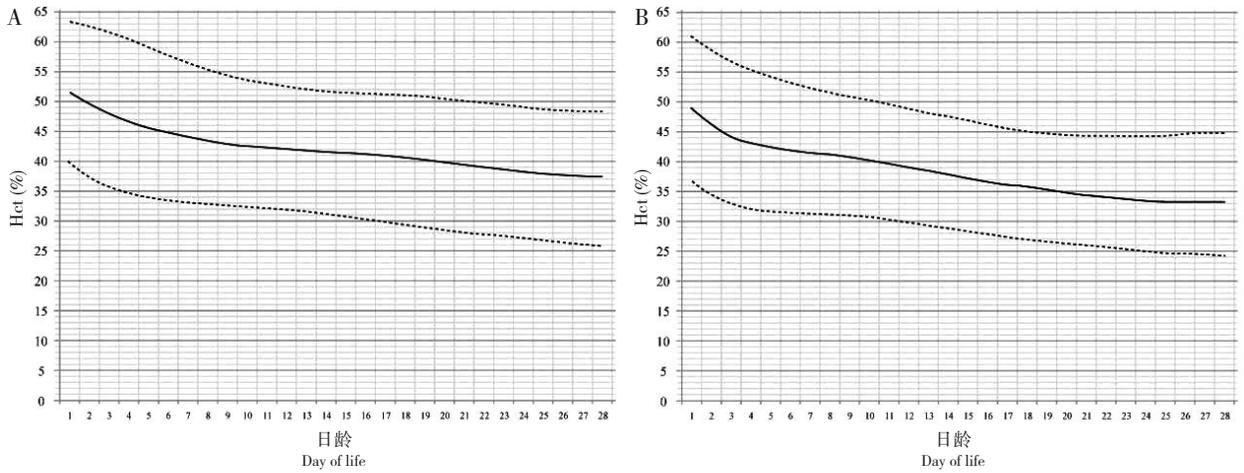


图4 生后28 d内早产儿Hct参考区间<sup>[39]</sup> A: 胎龄≥35周早产儿出生至28 d Hct参考区间; B: 胎龄<35周早产儿出生至28 d Hct参考区间。上下2条虚线分别表示第95和第5百分位数, 实线表示平均值。[Hct] 红细胞压积。

表2 出生当天不同胎龄新生儿贫血诊断主要指标的参考区间值<sup>[39]</sup>

| 胎龄  | Hb (g/L) |     | Hct (%) |      |
|-----|----------|-----|---------|------|
|     | 5th      | 1st | 5th     | 1st  |
| 22周 | 98       | 83  | 28.0    | 22.7 |
| 23周 | 102      | 87  | 30.0    | 25.4 |
| 24周 | 104      | 89  | 31.5    | 27.4 |
| 25周 | 106      | 91  | 32.0    | 27.7 |
| 26周 | 109      | 93  | 33.0    | 28.7 |
| 27周 | 113      | 97  | 33.7    | 29.0 |
| 28周 | 117      | 101 | 34.5    | 29.7 |
| 29周 | 120      | 104 | 35.3    | 30.5 |
| 30周 | 125      | 110 | 36.5    | 31.9 |
| 31周 | 127      | 111 | 37.5    | 32.9 |
| 32周 | 129      | 113 | 38.0    | 33.4 |
| 33周 | 130      | 114 | 38.7    | 34.2 |

表2 (续)

| 胎龄  | Hb (g/L) |     | Hct (%) |      |
|-----|----------|-----|---------|------|
|     | 5th      | 1st | 5th     | 1st  |
| 34周 | 133      | 117 | 39.0    | 34.4 |
| 35周 | 133      | 116 | 39.2    | 34.4 |
| 36周 | 134      | 117 | 39.4    | 34.5 |
| 37周 | 136      | 120 | 39.6    | 34.7 |
| 38周 | 138      | 122 | 40.0    | 35.1 |
| 39周 | 140      | 124 | 40.8    | 36.1 |
| 40周 | 142      | 127 | 41.5    | 36.9 |
| 41周 | 144      | 129 | 42.0    | 37.4 |
| 42周 | 144      | 129 | 42.0    | 37.4 |

注: 5th表示第5百分位数; 1st表示第1百分位数。[Hb] 血红蛋白; [Hct] 红细胞压积。

**推荐意见9:** 不建议根据孕妇居住的海拔对早产儿Hb和Hct的参考区间进行调整 (C级证据, 强推荐)。

推荐说明：基于循证的新生儿贫血诊断表明，尽管高海拔地区孕妇的Hb和Hct较高，但是海拔对胎儿和新生儿Hb和Hct的参考区间几乎没有影响，海拔超过1 520~1 800 m时，情况可能并非如此，然而迄今尚无极高海拔医院不同胎龄早产儿CBC参考区间的研究<sup>[39]</sup>。

**推荐意见10：**建议采用静脉血或动脉血而非毛细血管血诊断AOP（A级证据，强推荐）。

推荐说明：前瞻性研究和多个RCT表明出生时脐静脉血样与出生后其他部位静脉血样或动脉血样在Hb、Hct上无显著差异，然而毛细血管血样的Hb或Hct较静脉血样或动脉血样大约高15%<sup>[39]</sup>。

### 3.5 临床问题5：AOP的早期预防

**推荐意见11：**建议有活力的早产儿延迟脐带结扎（delayed cord clamping, DCC）至少60 s增加胎盘输血；对需要复苏的早产儿，脐带挤压（umbilical cord milking, UCM）可作为胎龄>28周早产儿胎盘输血的替代方案（A级证据，强推荐）。

推荐说明：DCC和早期脐带结扎（early cord clamping, ECC）分别定义为出生后至少30 s和<30 s结扎脐带<sup>[40-41]</sup>。美国妇产科医师学会建议：DCC适用于有活力的早产儿（呼吸正常、肌张力正常、心率>100次/min），推荐DCC持续30~60 s，至少30 s；UCM适用于需要复苏的早产儿或产妇血流动力学不稳定时，可在短于10~15 s内快速增加胎盘输血<sup>[42]</sup>。1项Cochrane系统评价纳入40项RCT，共计4 884例早产儿，同样建议UCM可作为需要复苏的早产儿DCC的替代方案<sup>[41]</sup>。1项系统评价和Meta分析纳入56项RCT，共计6 852例早产儿，结果显示，与ECC比较，DCC组病死率降低（7.6% vs 5.0%），IVH发生率降低（17.8% vs 15.4%），输血比例降低（46.9% vs 38.3%）；与ECC比较，UCM组IVH发生率降低（22.5% vs 16.2%），输血比例降低（47.3% vs 32.3%，OR=0.36，95%CI：0.23~0.53）；DCC组和UCM组在住院病死率、IVH发生率和输血比例方面差异无统计学意义<sup>[40]</sup>。The Lancet 1项系统评价和Meta分析纳入48项RCT，共计6 367例早产儿，结果显示，与立即脐带结扎（出生10 s内结扎脐带）比较，DCC和UCM可增加胎盘输血，降低早产儿输血比例、提高Hb和Hct水平<sup>[43]</sup>。UCM可快速增加胎盘输血，重复挤压完整脐带3~4次可向早产儿输送14 mL/kg的血液，相当于足月儿DCC 2 min获得的血量<sup>[40]</sup>。2022欧洲早产儿呼吸窘迫综合征管理指南推荐，条件允许时首

选DCC至少60 s，当DCC不可行时，UCM可作为胎龄>28周早产儿胎盘输血的替代方案<sup>[44]</sup>。

**推荐意见12：**建议最大限度减少抽血导致的医源性失血（A级证据，强推荐）。

推荐说明：频繁抽血导致的医源性失血是引发AOP首要且最重要的非生理因素，是早产儿达到输血阈值的主要原因<sup>[45]</sup>。以下证据支持这一结论：在出生后前6周内，因实验室检查而抽血造成的失血量估计为11~22 mL/kg，占婴儿总血量的15%~30%；约50%的VLBWI接受输血发生在生后最初2周内，70%发生在生后第1个月内；抽血量与输血量存在高度相关性，相关系数为0.8~0.9<sup>[45]</sup>。

**推荐意见13：**建议开展脐带血检测、连续皮下血糖及经皮氧分压和二氧化碳分压监测，减少医源性失血（D级证据，弱推荐）。

推荐说明：脐带血分析可用于CBC、血培养、血型鉴定、抗体筛查以及新生儿代谢病筛查和基因检测，连续皮下血糖监测可用于胎龄<32周的早产儿，耐受性良好，但经皮氧分压和二氧化碳分压准确性较低，系统评价和Meta分析将上述减少早产儿医源性失血的干预结果评定为极低质量证据<sup>[46]</sup>。

**推荐意见14：**不建议常规使用EPO预防AOP（A级证据，强推荐）。

推荐说明：Cochrane系统评价分别评价了早产儿或LBWI生后早期（<8 d）<sup>[2]</sup>和晚期（≥8 d至28 d）<sup>[47]</sup>接受EPO减少输血的有效性和安全性，前者纳入34项随机和半随机对照试验，共计3 643例患儿，后者纳入31项随机和半随机对照试验，共计1 651例患儿。与安慰剂或不干预比较，早期接受EPO的每个早产儿输血总量减少7 mL/kg，输血次数减少1次或多次，不增加早产儿视网膜病变（retinopathy of prematurity, ROP）（≥3期）的发生风险。然而，除1项RCT外，其余33项RCT纳入的早产儿试验前多数已接受输血，因此无法避免供血暴露的影响，总体获益可能并不重要，不推荐常规早期EPO预防AOP<sup>[2]</sup>；晚期接受EPO的每个早产儿输血次数减少1次或多次，但不减少输血总量，且ROP（≥3期）的发生风险有增加趋势，由于大多数RCT纳入的早产儿试验前已接受输血，因此无法避免供血暴露的影响<sup>[47]</sup>。

**推荐意见15：**建议未致敏的RhD阴性孕妇妊娠28周时接受预防性应用抗D免疫球蛋白，如胎儿娩出后确认RhD阳性，则所有未知是否致敏的RhD阴性妇女应在分娩后72 h内接受抗D免疫球蛋白

白治疗 (A 级证据, 强推荐)。

推荐说明: RhD 溶血病以胎儿死亡、严重贫血、高胆红素血症和核黄疸为特征<sup>[48]</sup>。美国妇产科医师学会关于抗 D 免疫球蛋白预防 RhD 溶血病提出了 11 条推荐意见, 其中 A 级证据推荐意见仅有 1 条<sup>[49]</sup>, 见本指南推荐意见 15。

**推荐意见 16:** 对于母乳喂养或母乳喂养为主的早产儿, 建议达到全肠道喂养时开始肠道补铁, 2~4 mg/(kg·d) 元素铁, 持续至可以从其他来源获取铁剂, 定期监测 SF, 根据 SF 水平增加肠道补铁量或暂停肠道补铁 (A 级证据, 强推荐)。

推荐说明: 铁储备耗竭为 ID 的第 1 个阶段, 以低 SF 为特征, 与 ID 的第 2 个阶段缺铁性红细胞生成 (以低转铁蛋白饱和度为特征) 合称为非贫血性 ID, IDA 为 ID 的第 3 个阶段, 以低 SF 和低 Hb 为特征<sup>[50]</sup>。早产儿铁储备少, 追赶性生长对铁的需求量高, 使用 EPO 预防输血如未同时增加补铁量将进一步耗尽铁储备 [EPO 刺激内源性红细胞生成需要更多的铁, 补铁量需提高, 最高剂量 6 mg/(kg·d)<sup>[51]</sup>]; 另一方面, 多次输血的早产儿存在铁超载的风险<sup>[52]</sup>。LBWI 在新生儿期、2 月龄、4 月龄、6~24 月龄 ID 定义见前述, 铁超载定义为 SF 分别 >300、>300、>250 和 >200 μg/L<sup>[35]</sup>。1 项包含 18 项 RCT 和 4 项非随机干预试验的系统评价比较了长期肠道补铁 (≥8 周) 和短期肠道补铁 (<8 周) 对早产儿和 LBWI 铁状态的影响, 所用铁剂包括药用铁、铁配方粉或母乳强化剂, 多数研究肠道补铁剂量为 2~4 mg/(kg·d), 与短期肠道补铁比较, 长期肠道补铁可改善早产儿和 LBWI 的铁状态 (Hb 和 SF 升高), 降低 ID 和 IDA 的患病率<sup>[31]</sup>。1 项纳入 8 项 RCT (1 093 例) 的系统评价显示, 亲母乳或捐赠母乳喂养的早产儿和 LBWI 从生后 14~56 d 开始肠道补铁, 中位剂量为 2.2 mg/(kg·d) [1.97~2.55 mg/(kg·d)], 平均补铁持续 81 d, 与不接受肠道补铁比较, 接受肠道补铁者 Hb 水平升高, IDA 患病率降低<sup>[53]</sup>。母乳元素铁含量低 [初乳 (1~5 d) 0.5~1.0 mg/L, 成熟乳 (>14 d) 0.3~0.7 mg/L]<sup>[54]</sup>, 国际指南<sup>[50-52]</sup> 和 WHO<sup>[55]</sup> 均推荐母乳喂养的早产儿应常规肠道补铁预防 ID 和 IDA。2023 年 WHO 提出纯母乳喂养的早产儿或 LBWI 肠道补铁的最新建议: 达到全肠道喂养 [150 mL/(kg·d)] 时开始肠道补铁, 2~4 mg/(kg·d) 元素铁, 持续至可以从其他来源获取铁剂<sup>[55]</sup>。欧洲儿科胃肠病学、肝病学和营养学会 (European Society of Pediatric Gastroenterology,

Hepatology and Nutrition, ESPGHAN) 建议母乳喂养肠道补铁期间应定期监测 SF, SF 水平降低者增加肠道补铁剂量 [最大剂量 6 mg/(kg·d)]; SF>300 μg/L, 在无炎症和肝病的情况下, 通常是多次输血的结果, 应暂停肠道补铁 (铁剂和或母乳强化剂) 直至 SF 恢复正常<sup>[51]</sup>。

**推荐意见 17:** 对于配方粉喂养的早产儿, 建议达到全肠道喂养时开始强化铁配方粉喂养 (D 级证据, 强推荐), 铁含量为 1.7~3.0 mg/100 kcal, 元素铁摄入量 2~4 mg/(kg·d), 定期监测 SF, 根据 SF 水平额外肠道补铁或暂停额外肠道补铁直至 SF 恢复正常 (A 级证据, 强推荐)。

推荐说明: 美国营养科学学会建议, 早产/低出生体重婴儿配方粉的能量密度为 81 kcal/100 mL 标准奶液, 最低和最高含铁量分别为 1.7 mg/100 kcal 和 3.0 mg/100 kcal, 达到全肠道喂养 150 mL/(kg·d) [120 kcal/(kg·d)] 时, 可分别提供 2 mg/(kg·d) 和 3.5 mg/(kg·d) 的元素铁<sup>[56]</sup>。ESPGHAN 建议强化铁配方粉应持续喂养至矫正月龄 6~12 个月<sup>[51]</sup>。美国儿科学会指出, 即使标准早产儿配方粉 (铁含量 14.6 mg/L) 喂养, 仍有 14% 的早产儿在 4~8 月龄时发生 ID, 提示部分强化铁配方粉喂养的早产儿需要额外肠道补铁<sup>[52]</sup>。1 项回顾性队列研究<sup>[57]</sup> 纳入 392 例胎龄 23~30 周的早产儿, 2~4 周龄开始给予硫酸亚铁预防性肠道补铁。在矫正月龄 4~6 个月时, 强化铁配方粉喂养组 SF 水平低于母乳喂养组 (26.8 μg/L vs 44.8 μg/L,  $P<0.001$ ), ID 患病率高于母乳喂养组 (36.8% vs 20.6%,  $P=0.002$ )。当仅计算从强化铁配方粉摄入的铁量时, 仅有 20% 的早产儿铁摄入量 >2 mg/(kg·d), 表明强化铁配方粉喂养的早产儿有 ID 的发生风险, 应依据 SF 水平决定额外肠道补铁<sup>[57]</sup>。强化铁配方粉喂养的早产儿 ID 患病率明显高于母乳喂养可能归因于母乳铁吸收率高于婴儿强化铁配方粉 (20%~50% vs 10%~20%)<sup>[50]</sup>。本指南参考 WHO 母乳喂养早产儿肠道补铁时机<sup>[55]</sup>, 提出配方粉喂养的早产儿肠道补铁建议。

**推荐意见 18:** 建议所有早产儿, 不论喂养方式, 从生后 6 月龄开始引入富含铁辅食 (A 级证据, 强推荐)。

推荐说明: 辅食是指除母乳或婴儿配方粉以外的所有固体和液体食物<sup>[58]</sup>。ESPGHAN 和 2020—2025 美国膳食指南建议, 包括早产儿在内的所有婴儿都应从出生后 6 个月引入富含铁辅食<sup>[51, 59]</sup>。

WHO 6~23 月龄婴幼儿辅食喂养指南指出，即使母乳喂养的同时早期引入富含铁辅食，也不能充分预防早产儿 IDA 的发生<sup>[60]</sup>。2020 美国膳食指南咨询委员会指出，红肉（牛肉、猪肉和羊肉）铁含量高于家禽，且血红素铁的生物利用度高于铁强化谷物（25% vs 10%），建议将红肉作为辅食期间铁的主要来源，并提出 6~12 月龄婴儿富含铁辅食的推荐摄入量：肉类，6~9 月龄者 132~454 g/周，9~12 月龄者 241~439 g/周；家禽，6~9 月龄者 14~35 g/周，9~12 月龄者 28 g/周；铁强化婴儿谷物，6~9 月龄者 14 g/d，9~12 月龄者 14 g/d<sup>[61]</sup>。

### 3.6 临床问题 6: AOP 的输血治疗

**推荐意见 19:** 建议快速失血导致的低血容量性休克的贫血早产儿紧急输血，每次输血量 10~20 mL/kg；正常血容量、无呼吸支持者输血采用低 Hb 输血阈值，有呼吸支持者采用高 Hb 输血阈值，每次输血量 10~20 mL/kg（A 级证据，强推荐）。

**推荐说明:** 迄今 2 项样本量最大的多中心 RCT [输血阈值对 ELBWI 神经认知的影响（effects of transfusion thresholds on neurocognitive outcomes of extremely low-birth-weight infants, ETTNO）<sup>[62]</sup> 和早产儿输血（transfusion of prematures, TOP）试验<sup>[63]</sup>] 回答了宽松输血阈值（高 Hb 输血阈值）和限制性输血阈值（低 Hb 输血阈值）孰优孰劣的问题。其中欧洲 ETTNO 试验纳入 1 013 例出生 <72 h、出生体重 400~999 g 且胎龄 ≤29 周的 ELBWI，每次输血量 20 mL/kg<sup>[62]</sup>；美国 TOP 试验纳入 1 692 例出生 <48 h、出生体重 <1 000 g 且胎龄 22~28 周的 ELBWI，每次输血量 15 mL/kg<sup>[63]</sup>。ETTNO 试验和 TOP 试验都显示高 Hb 输血阈值组和低 Hb 输血阈值组在矫正月龄 24 个月时主要不良结局（死亡或神经发育障碍）的发生率差异无统计学意义，表明宽松输血阈值并没有

降低 ELBWI 矫正月龄 24 个月时主要不良结局的发生风险，此外，低 Hb 输血阈值可减少输血次数和供血暴露，这是低 Hb 输血阈值的一个优点<sup>[62-63]</sup>。Andersen 等<sup>[64]</sup> 指出，早产儿输血通常根据循环血容量分为 2 种场景：低血容量性贫血（急性贫血性休克、心动过速、低血压、低 Hb、乳酸升高）和正常血容量性贫血（血压正常、无心动过速、尿量正常、无乳酸中毒），以后者更常见。快速失血导致的低血容量性休克的贫血早产儿需要迅速恢复循环血容量，并紧急输血，输血量 10~20 mL/kg<sup>[16, 64]</sup>。对于正常血容量的贫血早产儿，不论是否病情危重或有无呼吸支持，建议采用 ETTNO 或 TOP 试验的限制性输血阈值<sup>[64]</sup>。1 项包含 38 项研究的系统评价表明，限制性输血策略与早产儿输血后 crSO<sub>2</sub> 的更好改善之间存在关联，有潜在的神经保护获益<sup>[4]</sup>。然而，1 项 Meta 分析<sup>[65]</sup> 表明，宽松输血策略在缩短贫血早产儿呼吸支持时间方面可能更有益。该项 Meta 分析纳入 12 项 RCT，其中中国 5 项，美国 3 项，加拿大 3 项，德国 1 项；累计样本量 4 380 例，输血量 10~20 mL/kg。因此，对于正常血容量的贫血早产儿，本指南推荐无呼吸支持者采用限制性输血策略，有呼吸支持者采用宽松输血策略，临床实际操作中可采用 ETTNO 试验或 TOP 试验输血阈值定义（表 3）。国家卫生健康委员会《儿科输血指南》<sup>[66]</sup> 推荐的超低出生体重贫血患儿红细胞输血阈值参考的是 ETTNO 试验标准。英国血液学标准委员会指出，新生儿输血指南通常基于 VLBWI 制定，但倾向于适用于所有胎龄贫血新生儿<sup>[67]</sup>。新生儿输血宜采用小容量输血，每次 10~20 mL/kg，输注时间 4 h，>20 mL/kg 的输血量可能会增加无出血患儿容量超负荷风险，对无出血的新生儿 15 mL/kg 的输血量是合理谨慎的<sup>[67]</sup>。

表 3 正常血容量贫血早产儿 Hb 输血阈值 (g/L)

| 日龄      | ETTNO 试验宽松 Hb 输血阈值 <sup>[62]</sup> | ETTNO 试验限制性 Hb 输血阈值 <sup>[62]</sup> |     | TOP 试验限制性 Hb 输血阈值 <sup>[63]</sup> | TOP 试验宽松 Hb 输血阈值 <sup>[63]</sup> |
|---------|------------------------------------|-------------------------------------|-----|-----------------------------------|----------------------------------|
|         | 呼吸支持 <sup>a</sup>                  | 危重 <sup>b</sup>                     | 非危重 | 无呼吸支持                             | 呼吸支持 <sup>c</sup>                |
| ≤7 d    | 137                                | 113                                 | 93  | 100                               | 130                              |
| 8~14 d  | 123                                | 100                                 | 80  | 85                                | 125                              |
| 15~21 d | 123                                | 100                                 | 80  | 85                                | 125                              |
| >21 d   | 113                                | 90                                  | 70  | 70                                | 110                              |

注：<sup>a</sup>“呼吸支持”属于危重情况，ETTNO 试验定义为有创机械通气或持续气道正压通气（吸入氧分数 >0.25）且每天持续时间 >12 h<sup>[62]</sup>。  
<sup>b</sup>“危重”定义为至少符合以下标准之一：（1）需要治疗的 PDA；（2）脓毒症或坏死性小肠结肠炎伴循环衰竭需要正性肌力/血管加压药支持；（3）每 24 h 有 6 次以上需要干预的呼吸暂停；（4）>4 次间歇性低氧发作（脉搏血氧饱和度 <60%）<sup>[62]</sup>。  
<sup>c</sup>“呼吸支持”属于危重情况，TOP 试验定义为符合以下标准之一：（1）机械通气；（2）持续气道正压通气；（3）吸入氧分数 >0.35；（4）通过鼻导管以 1 L/min 或更高的流量输送氧气或室内空气<sup>[63]</sup>。ETTNO 试验采用 Hct 作为输血阈值，表中 Hb 系 Hct 转换而来。[Hb] 血红蛋白；[Hct] 红细胞压积。

**推荐意见 20:** 建议根据临床和实验室指标 (Hb、Hct、乳酸) 评价输血效果, 必要时再次输血 (A级证据, 强推荐)。

推荐说明: 早产儿输血目标是维持 Hb 高于输血阈值或临床症状改善<sup>[67]</sup>。Andersen 等<sup>[64]</sup> 建议根据临床指标 (意识状态、循环、心率、血压) 和实验室指标 (Hb、Hct、乳酸) 评价输血效果, 决定是否再次输血。当预计一定时间内需要 1 次以上输血时, 建议采用同一供者浓缩红细胞, 小等份包装, 分次输注, 减少接触多名献血者供血暴露的机会<sup>[16, 67]</sup>。意大利输血医学会及新生儿学会建议快速失血导致的低血容量性休克的贫血早产儿 Hct 应维持在 35% 以上<sup>[16]</sup>。

**推荐意见 21:** 建议储存期内的红细胞可安全用于输血, 大量换血和高钾血症早产儿除外 (A级证据, 强推荐)。

推荐说明: 早产儿红细胞输注时储存时间双盲 RCT 纳入加拿大 6 家三级新生儿重症监护病房 377 例出生体重 < 1 250 g 的贫血早产儿, 188 例接受新鲜红细胞输血 [储存时间 ≤ 7 d, 输血时红细胞储存时间为 (5.1 ± 2.0) d, 每次平均输血量 14.18 mL/kg], 189 例接受标准红细胞输血 [储存时间 2~42 d, 输血时红细胞储存时间 (14.6 ± 8.3) d, 每次平均输血量 14.05 mL/kg], 2 组主要结局 (并发症以及死亡) 的发生率分别为 52.7% 和 52.9% (RR=1.00, 95%CI: 0.82~1.21), 其中并发症包括坏死性小肠结肠炎 (necrotizing enterocolitis, NEC)、ROP、支气管肺发育不良 (bronchopulmonary dysplasia, BPD)、IVH, 表明新鲜红细胞输血并不能改善 VLBWI 的结局<sup>[68]</sup>。美国血库协会临床实践指南强烈推荐储存期内的红细胞可安全用于新生儿, 但是不适用于接受换血疗法 (exchange blood transfusion, EBT) 和高钾血症风险的新生儿<sup>[69]</sup>。

**推荐意见 22:** 建议胎龄 ≥ 35 周的溶血性贫血早产儿 EBT 适应证采用 2022 美国儿科学会推荐的胎龄小时龄总胆红素 (total serum bilirubin, TSB) 阈值 (A级证据, 强推荐)。

推荐说明: EBT 主要用于对强化光疗或静脉免疫球蛋白无反应的免疫性溶血病, 也可治疗非免疫性溶血病或严重贫血<sup>[67]</sup>。英国血液学标准委员会输血指南推荐供血采用 5 d 内的新鲜红细胞, 以降低受者高钾血症的风险<sup>[67]</sup>。2022 美国儿科学会新生儿黄疸临床实践指南依据有无高胆红素血症神经毒性危险因素 (白蛋白 < 30 g/L、同族免疫性

溶血病、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症、其他溶血性疾病、败血症, 或过去 24 h 内有任何显著的临床不稳定) 推荐了胎龄 ≥ 35 周早产儿 EBT 的 TSB 阈值<sup>[70]</sup>。

**推荐意见 23:** 建议低出生体重溶血病早产儿换血采用国家卫生健康委员会《儿科输血指南》推荐的 TSB 阈值 (A级证据, 强推荐)。

推荐说明: 胎龄 < 35 周早产儿 EBT 循证建议有限, 美国<sup>[71]</sup> 和荷兰<sup>[72]</sup> 发表了胎龄 < 35 周早产儿换血指南, 换血 TSB 阈值前者基于胎龄定义, 后者基于出生体重定义。国家卫生健康委员会《儿科输血指南》<sup>[66]</sup> 对于低出生体重溶血病患儿换血 TSB 阈值基于出生体重和出生小时龄定义, 可参照执行。

**推荐意见 24:** 建议权衡输血的获益和风险, 尽可能避免输血或减少输血次数, 以减少输血相关并发症 (A级证据, 强推荐)。

推荐说明: 输血可提高 Hb, 降低低氧血症和呼吸暂停的风险, 但也可引起多种并发症<sup>[65]</sup>。1 项 Meta 分析纳入 12 项 RCT, 包含 4 380 例贫血早产儿, 结果显示限制性输血阈值和宽松输血阈值都存在安全风险, 包括 BPD、NEC、ROP (≥ 3 级)、IVH (≥ 3 级)、脑室周围白质软化 (periventricular leukomalacia, PVL), 但是差异无统计学意义<sup>[65]</sup>。美国 1 项回顾性病例对照研究表明红细胞输血是 VLBWI 随后 48 h 内发生 NEC 的独立危险因素<sup>[73]</sup>。中国 1 项回顾性病例对照研究分析了 467 例新生儿 NEC 的危险因素, 其中出生体重 < 1 500 g 的早产儿 166 例, 结果显示, 生后 24 h 内输血 (OR=4.905, 95%CI: 1.353~17.782, P=0.016)、48 h 内输血 (OR=5.587, 95%CI: 1.568~19.907, P=0.008) 和 72 h 内输血 (OR=2.858, 95%CI: 1.267~6.448, P=0.011) 是 VLBWI 发生 NEC 的独立危险因素, 且 NEC 3 期的累计输血量高于 NEC 2 期<sup>[74]</sup>。早产儿输血存在一定的安全风险, 应权衡利弊, 尽可能避免输血或减少输血次数。

### 3.7 临床问题 7: 如何改善贫血早产儿的预后

**推荐意见 25:** 建议开展 NIRS 监测 crSO<sub>2</sub> 和 cFTOE 评估脑损伤 (A级证据, 强推荐)。

推荐说明: 1 项包含 38 项研究的系统评价认为 crSO<sub>2</sub> < 65% 或 70% 与早产儿不良神经发育相关<sup>[4]</sup>。1 项针对 72 例胎龄 ≤ 34 周的 VLBWI 的前瞻性队列研究报告, 早产儿 cFTOE 随 Hb 下降和严重脑损伤而升高<sup>[22]</sup>。1 项观察性研究纳入胎龄 ≤ 30 周的早产儿 71 例, 结果显示 cFTOE 升高与早产儿早期不良结

局风险增加相关, cFTOE>0.4 预测胎龄≤30周早产儿出生后7d内死亡或IVH(≥2级)的灵敏度为82%, 特异度为75%, 曲线下面积为0.87<sup>[75]</sup>。

**推荐意见26:** 建议早期预防AOP, 降低BPD、ROP、NEC、IVH及神经发育障碍的发生风险(B级证据, 强推荐)。

推荐说明: 1项回顾性病例对照研究分析了出生体重<1500g的166例NEC早产儿的危险因素, 结果显示出生后72h内重度贫血(OR=2.404, 95%CI: 1.180~4.897, P=0.016)是VLBWI NEC的独立危险因素<sup>[74]</sup>。1项针对598例VLBWI的多中心前瞻性观察性队列研究表明, 与无重度贫血者比较, 重度贫血(Hb<80g/L)者NEC的发生率显著增加(HR=5.99, 95%CI: 2.00~18.0, P=0.001)<sup>[76]</sup>。1项针对243例胎龄<32周的早产儿的前瞻性观察性研究报道, 71例(29.2%)患有BPD, 早期贫血(≤14d)(OR=4.891, 95%CI: 1.568~15.257, P=0.006)和输血次数增加(OR=1.703, 95%CI: 1.249~2.322, P=0.001)是早产儿BPD的危险因素, 提示预防和治疗早产儿早期贫血, 实施限制性输血策略减少输血次数可能降低BPD的发生风险<sup>[77]</sup>。1项针对227例胎龄<28周的早产儿的回顾性队列研究报道, 25例(11.0%)患有需要治疗的ROP, 出生后第1周贫血时间长(OR=1.46, 95%CI: 1.16~1.83, P<0.05)是需要治疗的ROP的独立危险因素<sup>[78]</sup>。1项针对1490例胎龄<32周的单胎早产儿的前瞻性队列研究报道, 出生后24h Hb<152g/L与严重疾病发生率(严重BPD、≥3级IVH/PVL、NEC 2~3期、≥3期ROP)显著相关(OR=1.322, 95%CI: 1.003~1.743, P=0.048), 胎龄>26周男性早产儿Hb<155g/L与矫正月龄24个月的神经发育障碍显著相关(OR=1.9, 95%CI: 1.5~2.4, P<0.01)<sup>[79]</sup>。

**推荐意见27:** 建议早期肠道补铁, 降低ID和IDA患病率, 改善远期神经认知和精神运动发育(A级证据, 强推荐)。

推荐说明: 1项包含2726例早产儿或LBWI的26项RCT和非RCT的Cochrane系统评价表明, 与未接受肠道补铁者比较, 接受肠道补铁[至少1mg/(kg·d)]者6~8周、3~4个月、6~9个月时的Hb分别高出4、5、6g/L, SF分别高出8、9、10μg/L, IDA患病风险较低<sup>[80]</sup>。1项针对164例出生体重<1301g早产儿的RCT调查了早期肠道补铁能否改善远期神经认知和运动发育, 早期肠道补铁组(90例)肠道喂养达到100mL/(kg·d)时开

始给予硫酸亚铁2mg/(kg·d), Hct<30%者, 剂量增加至4mg/(kg·d); 晚期肠道补铁组(74例)出生后61d开始接受相同剂量的硫酸亚铁, 所有受试者一旦诊断ID, 硫酸亚铁剂量增加至4mg/(kg·d), 2组均未使用EPO, 符合输血指征者遵循限制性输血策略, 随访至中位矫正年龄5.3岁, 发现早期肠道补铁对VLBWI远期神经认知和精神运动发育有有益趋势, 无任何不良反应的证据<sup>[81]</sup>。

### 3.8 临床问题8: 贫血早产儿的出院随访

**推荐意见28:** 建议矫正月龄1~3个月时检测血常规, 根据有无贫血、生长速度及喂养情况, 酌情复查并进一步检查营养性贫血的其他相关指标(A级证据, 强推荐)。

推荐说明: 2017国家卫生健康委员会发布《早产儿保健工作规范》<sup>[82]</sup>, 可参照执行贫血早产儿的随访管理。

**推荐意见29:** 建议对未输血和输血的贫血早产儿进行长期神经发育随访(C级证据, 强推荐)。

推荐说明: 系统评价认为贫血可导致携氧能力下降, 加重早产儿脑缺氧负担, 与不良神经发育有关<sup>[4]</sup>。输血是一把“双刃剑”, 在改善近期脑氧合的同时对远期神经发育可能产生不良影响。1项回顾性研究对接受输血的胎龄<34周的295例早产儿平均随访25个月, 发现输血与2岁时认知(P=0.047)和运动功能(P=0.025)下降有关, 输血次数与认知、语言和运动功能下降有关(均P<0.001), 与严重神经发育障碍风险增加有关(OR=1.09, 95%CI: 1.03~1.15, P=0.004)<sup>[83]</sup>。1项回顾性队列研究涉及644例胎龄≤32周的VLBWI, 发现54.3%早产儿住院期间需输血, 输血与矫正月龄24个月时总发育商下降(-0.96, P=0.002)独立相关, 且每多输一次血, 矫正月龄24个月及5岁时总发育商分别减少2.12(P=0.001)和1.31(P=0.006), 表明输血与早产儿远期神经发育不良相关, 且存在累积效应<sup>[84]</sup>。

## 4 结语

AOP的管理涉及多学科协作, 产科DCC或UCM是预防AOP的第一步, 新生儿科医生负责住院AOP的诊断与治疗, 新生儿科随访门诊、儿童血液科、营养科负责贫血早产儿的随访管理。

本指南是国内第一部AOP诊断与治疗临床实践指南, 对AOP的临床管理提出了29条推荐意见,

汇总见表 4。本指南充分考虑我国国情和一线医护人员的需求，密切联系临床，临床指导性和可操作性强，推荐意见基本上能覆盖到县级医院。然而，本指南存在一定的局限性，如多数证据来自国外研究。本指南提出今后需要进一步开展的研究方向，如中国住院早产儿 Hb 和 Hct 参考区间的建立、中国 AOP 流行病学调查、经皮氧分压和二氧化碳分压监测减少早产儿医源性失血、贫血和

输血对早产儿远期神经发展的影响、SF 和 Hb 规范化随访早期发现早产儿 ID 和 IDA、NIRS 对 AOP 的诊断阈值和输血阈值、NIRS 对贫血早产儿脑损伤的评估。本指南工作组期待未来能在国内开展多中心前瞻性 RCT，旨在为后续指南的更新提供更有价值、更有价值的证据支持，并确保指南在广泛推广和长期有效实施过程中拥有坚实的科学基础。

表 4 推荐意见汇总

| 临床问题             | 推荐意见  | 证据等级与推荐强度  |
|------------------|---|--|
| 1.AOP的危险因素       | •医源性失血、低胎龄、小于胎龄儿、产前母亲 Hb 低、出生时 Hb 低、hsPDA、严重脑室周围-脑室内出血是 AOP 的危险因素   | C 级证据，强推荐  |
| 2.AOP的早期识别       | •建议采集母婴病史，评估症状体征，早期识别 AOP<br>•建议所有急诊分娩的早产儿常规评估脐动脉血气 Hb，早期识别 AOP<br>•建议开展近红外光谱监测 crSO <sub>2</sub> 和 cFTOE，对 crSO <sub>2</sub> 下降和/或 cFTOE 升高的早产儿警惕发生贫血  | GPS<br>A 级证据，强推荐<br>B 级证据，强推荐  |
| 3.AOP的病因诊断       | •对于 Ret 升高的 AOP 患儿，建议进行常规 DAT 以鉴别免疫性溶血病和非免疫性溶血病<br>•对于 Ret 升高、DAT 阴性，且血涂片红细胞形态正常的 AOP 患儿，建议进行常规超声检查以排除 IVH 导致的失血性贫血<br>•对于 Ret 降低的 AOP 患儿，建议常规检查 Hb 和 SF 以排除 ID 和 IDA (A 级证据，强推荐)，必要时骨髓穿刺、骨髓活检、基因检测，以排除血液系统恶性肿瘤、遗传性骨髓衰竭综合征等罕见病 (GPS)  | GPS<br>A 级证据，强推荐<br>A 级证据，强推荐；GPS  |
| 4.不同胎龄 AOP 的诊断标准 | •建议采用住院早产儿全血细胞计数建立的参考区间作为 AOP 的标准化定义。AOP 定义为 Hb 或 Hct 低于同胎龄同日龄参考区间第 5 百分位数，中度贫血定义为 Hb 或 Hct 介于同胎龄同日龄参考区间第 1~5 百分位数之间，重度贫血定义为 Hb 或 Hct 低于同胎龄同日龄参考区间第 1 百分位数<br>•不建议根据孕妇居住的海拔对早产儿 Hb 和 Hct 的参考区间进行调整<br>•建议采用静脉血或动脉血而非毛细血管血诊断 AOP   | A 级证据，强推荐<br>C 级证据，强推荐<br>A 级证据，强推荐  |
| 5.AOP的早期预防       | •建议有活力的早产儿延迟脐带结扎至少 60 s 增加胎盘输血；对需要复苏的早产儿，脐带挤压可作为胎龄>28 周早产儿胎盘输血的替代方案<br>•建议最大限度减少抽血导致的医源性失血<br>•建议开展脐带血检测、连续皮下血糖及经皮氧分压和二氧化碳分压监测，减少医源性失血<br>•不建议常规使用促红细胞生成素预防 AOP<br>•建议未致敏的 RhD 阴性孕妇妊娠 28 周时接受预防性应用抗 D 免疫球蛋白，如胎儿娩出后确认 RhD 阳性，则所有未知是否致敏的 RhD 阴性妇女应在分娩后 72 h 内接受抗 D 免疫球蛋白治疗<br>•对于母乳喂养或母乳喂养为主的早产儿，建议达到全肠道喂养时开始肠道补铁，2~4 mg/(kg·d) 元素铁，持续至可以从其他来源获取铁剂，定期监测 SF，根据 SF 水平增加肠道补铁量或暂停肠道补铁<br>•对于配方粉喂养的早产儿，建议达到全肠道喂养时开始强化铁配方粉喂养 (D 级证据，强推荐)，铁含量为 1.7~3.0 mg/100 kcal，元素铁摄入量 2~4 mg/(kg·d)，定期监测 SF，根据 SF 水平额外肠道补铁或暂停额外肠道补铁直至 SF 恢复正常 (A 级证据，强推荐)<br>•建议所有早产儿，不论喂养方式，从生后 6 月龄开始引入富含铁辅食 | A 级证据，强推荐<br>A 级证据，强推荐<br>D 级证据，弱推荐<br>A 级证据，强推荐<br>A 级证据，强推荐<br>A 级证据，强推荐<br>D 级证据，强推荐；A 级证据，强推荐<br>A 级证据，强推荐 |
| 6.AOP的输血治疗       | •建议快速失血导致的低血容量性休克的贫血早产儿紧急输血，每次输血量 10~20 mL/kg；正常血容量、无呼吸支持者输血采用低 Hb 输血阈值，有呼吸支持者采用高 Hb 输血阈值，每次输血量 10~20 mL/kg   | A 级证据，强推荐  |

表 4 (续)

| 临床问题            | 推荐意见   | 证据等级与推荐强度                              |
|-----------------|--|--|
|                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 建议根据临床和实验室指标 (Hb、Hct、乳酸) 评价输血效果, 必要时再次输血</li> <li>• 建议储存期内的红细胞可安全用于输血, 大量换血和高钾血症的早产儿除外</li> <li>• 建议胎龄<math>\geq</math>35 周的溶血性贫血早产儿换血适应证采用 2022 美国儿科学会推荐的胎龄小时龄 TSB 阈值</li> <li>• 建议低出生体重溶血病早产儿换血采用国家卫生健康委员会《儿科输血指南》推荐的 TSB 阈值</li> <li>• 建议权衡输血的获益和风险, 尽可能避免输血或减少输血次数, 以减少输血相关并发症</li> </ul> | A 级证据, 强推荐                             |
| 7. 如何改善贫血早产儿的预后 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 建议开展近红外光谱监测 <math>crSO_2</math> 和 cFTOE 评估脑损伤</li> <li>• 建议早期预防 AOP, 降低 BPD、ROP、NEC、IVH 及神经发育障碍的发生风险</li> <li>• 建议早期肠道补铁, 降低 ID 和 IDA 患病率, 改善远期神经认知和精神运动发育</li> </ul>   | A 级证据, 强推荐<br>B 级证据, 强推荐<br>A 级证据, 强推荐 |
| 8. 贫血早产儿的出院随访   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 建议矫正月龄 1~3 个月时检测血常规, 根据有无贫血、生长速度及喂养情况, 酌情复查并进一步检查营养性贫血的其他相关指标</li> <li>• 建议对未输血和输血的贫血早产儿进行长期神经发育随访</li> </ul>   | A 级证据, 强推荐<br>C 级证据, 强推荐               |

注: [AOP] 早产儿贫血; [Hb] 血红蛋白; [hsPDA] 有血流动力学意义的动脉导管未闭; [GPS] 良好实践声明; [ $crSO_2$ ] 局部脑氧饱和度; [cFTOE] 脑组织氧摄取分数; [Hct] 红细胞压积; [Ret] 网织红细胞计数; [DAT] 直接抗人球蛋白试验; [IVH] 脑室内出血; [SF] 血清铁蛋白; [ID] 铁缺乏; [IDA] 缺铁性贫血; [TSB] 总胆红素; [BPD] 支气管肺发育不良; [ROP] 早产儿视网膜病变; [NEC] 坏死性小肠结肠炎。

共同第一执笔者: 蔡成、赵武、余章斌、李芳、余小河、曾凌空、袁天明

指导委员会 (按专家姓名汉语拼音排序): 包蕾 (重庆医科大学附属儿童医院)、程锐 (南京医科大学附属儿童医院)、毛健 (中国医科大学附属盛京医院)、农绍汉 (广东省人民医院)、史源 (重庆医科大学附属儿童医院)、夏世文 (华中科技大学同济医学院附属湖北妇幼保健院/湖北省妇幼保健院)、肖昕 (中山大学附属第六医院)、周伟 (广州医科大学附属广州妇女儿童医疗中心)、周晓光 (中山大学附属第八医院)

指南专家组 (按专家姓名汉语拼音排序): 阿日贡高娃 (内蒙古自治区妇幼保健院)、贝斐 (上海交通大学医学院附属儿童医学中心/上海儿童医学中心)、蔡成 (上海市儿童医院/上海交通大学医学院附属儿童医院)、曾凌空 (华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院)、陈冬梅 (福建省泉州市妇幼保健院·儿童医院)、陈筱青 (南京医科大学第一附属医院/江苏省妇幼保健院)、陈玉君 (广西医科大学附属第二医院)、丁欣 (苏州大学附属儿童医院)、董文辉 (重庆医科大学附属儿童医院)、房晓祎 (中山大学附属第七医院)、韩莎莎 (暨南大学附属第一医院)、郝虎 (中山大学附属

第六医院)、康文清 (郑州大学附属儿童医院/河南省儿童医院)、李芳 (重庆市妇幼保健院/重庆医科大学附属妇女儿童医院)、李思涛 (中山大学附属第六医院)、李志奇 (华东师范大学附属妇幼保健院)、梁琨 (昆明医科大学附属第一医院)、刘王凯 (中山大学附属第一医院)、刘秀香 (青岛大学附属妇女儿童医院/青岛市妇女儿童医院)、罗芳 (浙江大学附属第一医院)、聂川 (广东省妇幼保健院)、彭小明 (湖南省妇幼保健院)、容志惠 (华中科技大学同济医学院附属同济医院)、谭宁 (中山大学附属第五医院)、吴晓彬 (重庆市妇幼保健院/重庆医科大学附属妇女儿童医院)、夏红萍 (上海交通大学医学院附属新华医院)、余小河 (中南大学湘雅医院)、余章斌 (深圳市人民医院/暨南大学第二临床医学院)、袁天明 (浙江大学医学院附属儿童医院)、张金萍 (上海市第六人民医院)、章丽燕 (福建医科大学附属福州市第一总医院)、赵武 (蚌埠医科大学第一附属医院)、周晓光 (中山大学附属第八医院)

外审专家组 (按专家姓名汉语拼音排序): 陈平洋 (中南大学湘雅二医院儿童医学中心)、刘敬 (首都医科大学附属妇产医院/北京市妇产医院)、汤泽中 (北京大学第一医院)、王来栓 (复旦大学附属儿科医院)、王琳 (华中科技大学同济医学院

附属协和医院)、徐发林(郑州大学第三附属医院)、易彬(甘肃省妇幼保健院)、张谦慎(香港大学深圳医院)、朱雪萍(苏州大学附属儿童医院)

证据评价组(按专家姓名汉语拼音排序):程秀永(郑州大学第一医院)、富建华(中国医科大学附属盛京医院)、龚小慧(上海市儿童医院/上海交通大学医学院附属儿童医院)、黑明燕(首都医科大学附属北京儿童医院)、黄为民(深圳市儿童医院)、李文斌(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、刘玲(贵阳市妇幼保健院/贵阳市儿童医院)、王铭杰(中南大学湘雅医院)、吴本清(中国科学院大学深圳医院/深圳市光明区人民医院)、武辉(吉林大学第一医院)、庄德义(复旦大学附属儿科医院厦门医院/福建省厦门市儿童医院)

方法学组(按专家姓名汉语拼音排序):陈青山(暨南大学医学院流行病学教研室)、邓芳明(《中国当代儿科杂志》编辑部)、符粲(中山大学附属第八医院)、汤敬谦(暨南大学图书馆)、杨克虎(兰州大学基础医学院循证医学中心/WHO指南实施与知识转化合作中心/甘肃省医学指南行业技术中心)、杨于嘉(《中国当代儿科杂志》编辑部/中南大学湘雅医院)

秘书组(按专家姓名汉语拼音排序):蔡成(上海市儿童医院/上海交通大学医学院附属儿童医院)、余章斌(深圳市人民医院/暨南大学第二临床医学院)、赵武(蚌埠医科大学第一附属医院)

利益冲突声明:工作组所有成员均填写了利益冲突声明表,经评价无成员存在利益冲突。本指南受到2023年“科技兴蒙”上海交通大学行动计划专项项目(2023XYJG0001-01-09)的资助,资助机构未影响指南制订过程,未对推荐意见产生影响。

#### [参 考 文 献]

- [1] Kitaoka H, Shitara Y, Kashima K, et al. Risk factors for anemia of prematurity among 30-35-week preterm infants[J]. Fukushima J Med Sci, 2023, 69(2): 115-123. PMID: 37164765. PMCID: PMC10480510. DOI: 10.5387/fms.2022-21.
- [2] Ohlsson A, Aher SM. Early erythropoiesis-stimulating agents in preterm or low birth weight infants[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2020, 2(2): CD004863. PMID: 32048730. PMCID: PMC7014351. DOI: 10.1002/14651858.CD004863.pub6.
- [3] Saito-Benz M, Flanagan P, Berry MJ. Management of anaemia in pre-term infants[J]. Br J Haematol, 2020, 188(3): 354-366. PMID: 31588563. DOI: 10.1111/bjh.16233.
- [4] Kalteren WS, Verhagen EA, Mintzer JP, et al. Anemia and red blood cell transfusions, cerebral oxygenation, brain injury and development, and neurodevelopmental outcome in preterm infants: a systematic review[J]. Front Pediatr, 2021, 9: 644462. PMID: 33718309. PMCID: PMC7952449. DOI: 10.3389/fped.2021.644462.
- [5] World Health Organization. WHO Handbook for Guideline Development, 2nd Edition[EB/OL]. (2014-12-18)[2023-07-01]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241548960>.
- [6] 陈耀龙, 杨克虎, 王小钦, 等. 中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022版)[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(10): 697-703. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20211228-02911.
- [7] Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care[J]. CMAJ, 2010, 182(18): E839-E842. PMID: 20603348. PMCID: PMC3001530. DOI: 10.1503/cmaj.090449.
- [8] 王吉耀, 王强, 王小钦, 等. 中国临床实践指南评价体系的制定与初步验证[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(20): 1544-1548. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.20.004.
- [9] Chen Y, Yang K, Marušić A, et al. A reporting tool for practice guidelines in health care: the RIGHT statement[J]. Ann Intern Med, 2017, 166(2): 128-132. PMID: 27893062. DOI: 10.7326/M16-1565.
- [10] Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations[J]. BMJ, 2008, 336(7650): 924-926. PMID: 18436948. PMCID: PMC2335261. DOI: 10.1136/bmj.39489.470347.AD.
- [11] Guyatt GH, Alonso-Coello P, Schünemann HJ, et al. Guideline panels should seldom make good practice statements: guidance from the GRADE working group[J]. J Clin Epidemiol, 2016, 80: 3-7. PMID: 27452192. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2016.07.006.
- [12] 彭华, 童笑梅. 早产儿贫血的相关因素分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2008, 10(5): 589-592. PMID: 18947476.
- [13] Councilman CE, Heeger LE, Tan R, et al. Iatrogenic blood loss in extreme preterm infants due to frequent laboratory tests and procedures[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2021, 34(16): 2660-2665. PMID: 31588840. DOI: 10.1080/14767058.2019.1670800.
- [14] Rocha G, Pereira S, Antunes-Sarmento J, et al. Early anemia and neonatal morbidity in extremely low birth-weight preterm infants[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2021, 34(22): 3697-3703. PMID: 31736385. DOI: 10.1080/14767058.2019.1689948.
- [15] 李琦, 李宇丹, 许婧, 等. 早产儿贫血与输血治疗相关因素分析[J]. 中国输血杂志, 2022, 35(6): 618-621. DOI: 10.13303/j.cjbt.issn.1004-549x.2022.06.007.
- [16] Girelli G, Antoncacci S, Casadei AM, et al. Recommendations for transfusion therapy in neonatology[J]. Blood Transfus, 2015, 13(3): 484-497. PMID: 26445308. PMCID: PMC4607607. DOI: 10.2450/2015.0113-15.

- [17] Finn D, Dorrian A, Sheehy J, et al. Emergency uncross-matched blood transfusions in a tertiary neonatal unit[J]. *Acta Paediatr*, 2017, 106(2): 218-222. PMID: 27783412. DOI: 10.1111/apa.13646.
- [18] Bahr TM, DuPont TL, Christensen TR, et al. Evaluating emergency-release blood transfusion of newborn infants at the intermountain healthcare hospitals[J]. *Transfusion*, 2019, 59(10): 3113-3119. PMID: 31479169. DOI: 10.1111/trf.15495.
- [19] Mintzer JP, Parvez B, La Gamma EF. Regional tissue oxygen extraction and severity of anemia in very low birth weight neonates: a pilot NIRS analysis[J]. *Am J Perinatol*, 2018, 35(14): 1411-1418. PMID: 29906796. DOI: 10.1055/s-0038-1660458.
- [20] Whitehead HV, Vesoulis ZA, Maheshwari A, et al. Anemia of prematurity and cerebral near-infrared spectroscopy: should transfusion thresholds in preterm infants be revised? [J]. *J Perinatol*, 2018, 38(8): 1022-1029. PMID: 29740185. PMID: PMC6136959. DOI: 10.1038/s41372-018-0120-0.
- [21] Whitehead HV, Vesoulis ZA, Maheshwari A, et al. Progressive anemia of prematurity is associated with a critical increase in cerebral oxygen extraction[J]. *Early Hum Dev*, 2020, 140: 104891. PMID: 31669878. PMID: PMC7180102. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2019.104891.
- [22] El-Dib M, Aly S, Govindan R, et al. Brain maturity and variation of oxygen extraction in premature infants[J]. *Am J Perinatol*, 2016, 33(8): 814-820. PMID: 26906179. DOI: 10.1055/s-0036-1572542.
- [23] Colombatti R, Sainati L, Trevisanuto D. Anemia and transfusion in the neonate[J]. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2016, 21(1): 2-9. PMID: 26732078. DOI: 10.1016/j.siny.2015.12.001.
- [24] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学[M]. 5版. 北京: 人民卫生出版社, 2019.
- [25] Widness JA. Pathophysiology, diagnosis, and prevention of neonatal anemia[J]. *Neoreviews*, 2000, 1(4): e61-e68. DOI: 10.1542/neo.1-4-e61.
- [26] Palmer D, Seviar D. How to approach haemolysis: haemolytic anaemia for the general physician[J]. *Clin Med (Lond)*, 2022, 22(3): 210-213. PMID: 35584830. PMID: PMC9135086. DOI: 10.7861/clinmed.2022-0142.
- [27] Yogev-Lifshitz M, Leibovitch L, Schushan-Eisen I, et al. Indication of mild hemolytic reaction among preterm infants with ABO incompatibility[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2016, 63(6): 1050-1053. PMID: 26841084. DOI: 10.1002/pbc.25926.
- [28] Li S, He Z, Luo Y, et al. Distribution of maternal red cell antibodies and the risk of severe alloimmune haemolytic disease of the foetus in a Chinese population: a cohort study on prenatal management[J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2020, 20(1): 539. PMID: 32938441. PMID: PMC7493166. DOI: 10.1186/s12884-020-03235-w.
- [29] Singh Y, Tissot C, Fraga MV, et al. International evidence-based guidelines on point of care ultrasound (POCUS) for critically ill neonates and children issued by the POCUS Working Group of the European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC) [J]. *Crit Care*, 2020, 24(1): 65. PMID: 32093763. PMID: PMC7041196. DOI: 10.1186/s13054-020-2787-9.
- [30] Ishii K, Young NS. Anemia of central origin[J]. *Semin Hematol*, 2015, 52(4): 321-338. PMID: 26404444. PMID: PMC4826729. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2015.07.002.
- [31] McCarthy EK, Dempsey EM, Kiely ME. Iron supplementation in preterm and low-birth-weight infants: a systematic review of intervention studies[J]. *Nutr Rev*, 2019, 77(12): 865-877. PMID: 31532494. PMID: PMC6888764. DOI: 10.1093/nutrit/nuz051.
- [32] Moreno-Fernandez J, Ochoa JJ, Latunde-Dada GO, et al. Iron deficiency and iron homeostasis in low birth weight preterm infants: a systematic review[J]. *Nutrients*, 2019, 11(5): 1090. PMID: 31100900. PMID: PMC6566715. DOI: 10.3390/nu11051090.
- [33] Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, et al. Iron deficiency anaemia[J]. *Lancet*, 2016, 387(10021): 907-916. PMID: 26314490. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60865-0.
- [34] Mattiello V, Schmutz M, Hengartner H, et al. Diagnosis and management of iron deficiency in children with or without anemia: consensus recommendations of the SPOG pediatric hematology working group[J]. *Eur J Pediatr*, 2020, 179(4): 527-545. PMID: 32020331. DOI: 10.1007/s00431-020-03597-5.
- [35] Domellöf M. Meeting the iron needs of low and very low birth weight infants[J]. *Ann Nutr Metab*, 2017, 71 (Suppl 3): 16-23. PMID: 29268255. DOI: 10.1159/000480741.
- [36] Khincha PP, Savage SA. Neonatal manifestations of inherited bone marrow failure syndromes[J]. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2016, 21(1): 57-65. PMID: 26724991. PMID: PMC4747853. DOI: 10.1016/j.siny.2015.12.003.
- [37] Jopling J, Henry E, Wiedmeier SE, et al. Reference ranges for hematocrit and blood hemoglobin concentration during the neonatal period: data from a multihospital health care system[J]. *Pediatrics*, 2009, 123(2): e333-e337. PMID: 19171584. DOI: 10.1542/peds.2008-2654.
- [38] Henry E, Christensen RD. Reference intervals in neonatal hematology[J]. *Clin Perinatol*, 2015, 42(3): 483-497. PMID: 26250912. DOI: 10.1016/j.clp.2015.04.005.
- [39] Christensen RD, Bahr TM, Tweddell SM, et al. Diagnosing anemia in neonates: an evidence-based approach[J]. *Neoreviews*, 2023, 24(6): e343-e355. PMID: 37258503. DOI: 10.1542/neo.24-6-e343.
- [40] Jasani B, Torgalkar R, Ye XY, et al. Association of umbilical cord management strategies with outcomes of preterm infants: a systematic review and network meta-analysis[J]. *JAMA Pediatr*, 2021, 175(4): e210102. PMID: 33683307. PMID: PMC7941254. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2021.0102.
- [41] Rabe H, Gyte GM, Díaz-Rossello JL, et al. Effect of timing of umbilical cord clamping and other strategies to influence placental transfusion at preterm birth on maternal and infant outcomes[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 9(9): CD003248. PMID: 31529790. PMID: PMC6748404. DOI: 10.1002/14651858.CD003248.pub4.
- [42] American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Obstetric Practice. Delayed umbilical cord

- clamping after birth: ACOG committee opinion, number 814[J]. *Obstet Gynecol*, 2020, 136(6): e100-e106. PMID: 33214530. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004167.
- [43] Seidler AL, Aberoumand M, Hunter KE, et al. Deferred cord clamping, cord milking, and immediate cord clamping at preterm birth: a systematic review and individual participant data meta-analysis[J]. *Lancet*, 2023, 402(10418): 2209-2222. PMID: 37977169. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)02468-6.
- [44] Sweet DG, Carnielli VP, Greisen G, et al. European consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome: 2022 update[J]. *Neonatology*, 2023, 120(1): 3-23. PMID: 36863329. PMCID: PMC10064400. DOI: 10.1159/000528914.
- [45] Widness JA. Pathophysiology of anemia during the neonatal period, including anemia of prematurity[J]. *Neoreviews*, 2008, 9(11): e520. PMID: 20463861. PMCID: PMC2867612. DOI: 10.1542/neo.9-11-e520.
- [46] Persad E, Sibrecht G, Ringsten M, et al. Interventions to minimize blood loss in very preterm infants: a systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2021, 16(2): e0246353. PMID: 33556082. PMCID: PMC7870155. DOI: 10.1371/journal.pone.0246353.
- [47] Aher SM, Ohlsson A. Late erythropoiesis-stimulating agents to prevent red blood cell transfusion in preterm or low birth weight infants[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 1(1): CD004868. PMID: 31990982. PMCID: PMC6986694. DOI: 10.1002/14651858.CD004868.pub6.
- [48] Pegoraro V, Urbinati D, Visser GHA, et al. Hemolytic disease of the fetus and newborn due to Rh(D) incompatibility: a preventable disease that still produces significant morbidity and mortality in children[J]. *PLoS One*, 2020, 15(7): e0235807. PMID: 32687543. PMCID: PMC7371205. DOI: 10.1371/journal.pone.0235807.
- [49] Practice bulletin No. 181 summary: prevention of Rh D alloimmunization[J]. *Obstet Gynecol*, 2017, 130(2): 481-483. PMID: 28742667. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002226.
- [50] Unger SL, Fenton TR, Jetty R, et al. Iron requirements in the first 2 years of life[J]. *Paediatr Child Health*, 2019, 24(8): 555-556. PMID: 31844396. PMCID: PMC6901162. DOI: 10.1093/pch/pxz148.
- [51] 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.
- [52] Baker RD, Greer FR, Committee on Nutrition American Academy of Pediatrics. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0-3 years of age)[J]. *Pediatrics*, 2010, 126(5): 1040-1050. PMID: 20923825. DOI: 10.1542/peds.2010-2576.
- [53] Manapurath RM, Gadapani Pathak B, Sinha B, et al. Enteral iron supplementation in preterm or low birth weight infants: a systematic review and meta-analysis[J]. *Pediatrics*, 2022, 150(Suppl 1): e2022057092I. PMID: 35921671. DOI: 10.1542/peds.2022-057092I.
- [54] Kim SY, Yi DY. Components of human breast milk: from macronutrient to microbiome and microRNA[J]. *Clin Exp Pediatr*, 2020, 63(8): 301-309. PMID: 32252145. PMCID: PMC7402982. DOI: 10.3345/cep.2020.00059.
- [55] Care of Preterm or Low Birthweight Infants Group. New World Health Organization recommendations for care of preterm or low birth weight infants: health policy[J]. *EclinicalMedicine*, 2023, 63: 102155. PMID: 37753445. PMCID: PMC10518507. DOI: 10.1016/j.eclinm.2023.102155.
- [56] Klein CJ. Nutrient requirements for preterm infant formulas[J]. *J Nutr*, 2002, 132(6 Suppl 1): 1395S-1577S. PMID: 12042465. DOI: 10.1093/jn/132.6.1395S.
- [57] Power G, Morrison L, Kulkarni K, et al. Non breast-milk-fed very preterm infants are at increased risk of iron deficiency at 4-6-months corrected age: a retrospective population-based cohort study[J]. *Nutrients*, 2024, 16(3): 407. PMID: 38337690. PMCID: PMC10857446. DOI: 10.3390/nu16030407.
- [58] Fewtrell M, Bronsky J, Campoy C, et al. Complementary feeding: a position paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2017, 64(1): 119-132. PMID: 28027215. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001454.
- [59] Snetselaar LG, de Jesus JM, DeSilva DM, et al. Dietary guidelines for americans, 2020-2025: understanding the scientific process, guidelines, and key recommendations[J]. *Nutr Today*, 2021, 56(6): 287-295. PMID: 34987271. PMCID: PMC8713704. DOI: 10.1097/NT.0000000000000512.
- [60] WHO. WHO Guideline for complementary feeding of infants and young children 6-23 months of age[EB/OL]. (2023-10-16) [2023-12-02]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240081864>.
- [61] Dietary Guidelines Advisory Committee. Scientific report of the 2020 dietary guidelines advisory committee[EB/OL]. [2023-12-02]. <https://downloads.regulations.gov/FDA-2016-D-2335-1173/content.pdf>.
- [62] Franz AR, Engel C, Bassler D, et al. Effects of liberal vs restrictive transfusion thresholds on survival and neurocognitive outcomes in extremely low-birth-weight infants: the ETTNO randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2020, 324(6): 560-570. PMID: 32780138. PMCID: PMC7420159. DOI: 10.1001/jama.2020.10690.
- [63] Kirpalani H, Bell EF, Hintz SR, et al. Higher or lower hemoglobin transfusion thresholds for preterm infants[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(27): 2639-2651. PMID: 33382931. PMCID: PMC8487591. DOI: 10.1056/NEJMoa2020248.
- [64] Andersen CC, Stark MJ, Kirpalani HM. Thresholds for red blood cell transfusion in preterm infants: evidence to practice[J]. *Clin Perinatol*, 2023, 50(4): 763-774. PMID: 37866846. DOI: 10.1016/j.clp.2023.07.001.
- [65] Fu X, Zhao X, Weng A, et al. Comparative efficacy and safety of restrictive versus liberal transfusion thresholds in anemic

- preterm infants: a meta-analysis of 12 randomized controlled trials[J]. *Ann Hematol*, 2023, 102(2): 283-297. PMID: 36542102. PMCID: PMC9889497. DOI: 10.1007/s00277-022-05072-7.
- [66] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 儿科输血指南: WS/T 795—2022[S]. 北京: 中国标准出版社, 2022.
- [67] New HV, Berryman J, Bolton-Maggs PH, et al. Guidelines on transfusion for fetuses, neonates and older children[J]. *Br J Haematol*, 2016, 175(5): 784-828. PMID: 27861734. DOI: 10.1111/bjh.14233.
- [68] Fergusson DA, Hébert P, Hogan DL, et al. Effect of fresh red blood cell transfusions on clinical outcomes in premature, very low-birth-weight infants: the ARIPI randomized trial[J]. *JAMA*, 2012, 308(14): 1443-1451. PMID: 23045213. DOI: 10.1001/2012.jama.11953.
- [69] Carson JL, Guyatt G, Heddle NM, et al. Clinical practice guidelines from the AABB: red blood cell transfusion thresholds and storage[J]. *JAMA*, 2016, 316(19): 2025-2035. PMID: 27732721. DOI: 10.1001/jama.2016.9185.
- [70] Kemper AR, Newman TB, Slaughter JL, et al. Clinical practice guideline revision: management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation[J]. *Pediatrics*, 2022, 150(3): e2022058859. PMID: 35927462. DOI: 10.1542/peds.2022-058859.
- [71] Maisels MJ, Watchko JF, Bhutani VK, et al. An approach to the management of hyperbilirubinemia in the preterm infant less than 35 weeks of gestation[J]. *J Perinatol*, 2012, 32(9): 660-664. PMID: 22678141. DOI: 10.1038/jp.2012.71.
- [72] van Imhoff DE, Dijk PH, Hulzebos CV, et al. Uniform treatment thresholds for hyperbilirubinemia in preterm infants: background and synopsis of a national guideline[J]. *Early Hum Dev*, 2011, 87(8): 521-525. PMID: 21621933. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2011.04.004.
- [73] Wan-Huen P, Bateman D, Shapiro DM, et al. Packed red blood cell transfusion is an independent risk factor for necrotizing enterocolitis in premature infants[J]. *J Perinatol*, 2013, 33(10): 786-790. PMID: 23702619. DOI: 10.1038/jp.2013.60.
- [74] Song J, Dong H, Xu F, et al. The association of severe anemia, red blood cell transfusion and necrotizing enterocolitis in neonates[J]. *PLoS One*, 2021, 16(7): e0254810. PMID: 34283868. PMCID: PMC8291682. DOI: 10.1371/journal.pone.0254810.
- [75] Balegar KK, Stark MJ, Briggs N, et al. Early cerebral oxygen extraction and the risk of death or sonographic brain injury in very preterm infants[J]. *J Pediatr*, 2014, 164(3): 475-480. e1. PMID: 24360993. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.10.041.
- [76] 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.
- [77] Duan J, Kong X, Li Q, et al. Association between anemia and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 22717. PMID: 26936610. PMCID: PMC4776173. DOI: 10.1038/srep22717.
- [78] Lundgren P, Athikarisamy SE, Patole S, et al. Duration of anaemia during the first week of life is an independent risk factor for retinopathy of prematurity[J]. *Acta Paediatr*, 2018, 107(5): 759-766. PMID: 29243312. PMCID: PMC5902413. DOI: 10.1111/apa.14187.
- [79] Gire C, Fournier N, Pirrello J, et al. Impact of early hemoglobin levels on neurodevelopment outcomes of two-year-olds in very preterm children[J]. *Children (Basel)*, 2023, 10(2): 209. PMID: 36832338. PMCID: PMC9955539. DOI: 10.3390/children10020209.
- [80] Mills RJ, Davies MW. Enteral iron supplementation in preterm and low birth weight infants[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 2012(3): CD005095. PMID: 22419305. PMCID: PMC11528245. DOI: 10.1002/14651858.CD005095.pub2.
- [81] Steinmacher J, Pohlandt F, Bode H, et al. Randomized trial of early versus late enteral iron supplementation in infants with a birth weight of less than 1301 grams: neurocognitive development at 5.3 years' corrected age[J]. *Pediatrics*, 2007, 120(3): 538-546. PMID: 17766527. DOI: 10.1542/peds.2007-0495.
- [82] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 国家卫生计生委办公厅关于印发早产儿保健工作规范的通知: 国卫办妇幼发〔2017〕9号[EB/OL]. (2017-03-03)[2024-01-20]. <http://www.nhc.gov.cn/fys/s3585/201703/d5656db4e43a49ff9d14470864b0fb16.shtml>.
- [83] Lum TG, Sugar J, Yim R, et al. Two-year neurodevelopmental outcomes of preterm infants who received red blood cell transfusion[J]. *Blood Transfus*, 2022, 20(3): 180-187. PMID: 34369862. PMCID: PMC9068355. DOI: 10.2450/2021.0070-21.
- [84] Fontana C, Raffaelli G, Pesenti N, et al. Red blood cell transfusions in preterm newborns and neurodevelopmental outcomes at 2 and 5 years of age[J]. *Blood Transfus*, 2022, 20(1): 40-49. PMID: 33263525. PMCID: PMC8796841. DOI: 10.2450/2020.0207-20.

(本文编辑: 邓芳明)

(版权所有©2025中国当代儿科杂志)