

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2019.06.009

· 论著 ·

重组人生长激素治疗青春期早期特发性矮小症对骨代谢的影响

刘芳, 陈俐君, 晏世玲 (重庆市大足区人民医院, 重庆 402360)

[摘要]目的:探讨青春期早期特发性矮小症患者采用重组人生长激素治疗前后骨代谢的变化情况。方法:回顾性分析 2016 年 2 月至 2017 年 2 月我院接诊的 80 例青春期早期特发性矮小症患者的临床资料,根据家长意愿分为治疗组 45 例和对照组 35 例。对照组由医师指导患儿合理饮食、适量运动、保证充足睡眠等,不给予药物治疗,治疗组在对照组治疗基础上给予重组人生长激素(rhGH)治疗,比较两组患儿随访 12 个月期间的生长情况、血清胰岛素样生长因子(IGF-1)、骨钙素(OC)、25 羟维生素 D [25(OH)D]的变化情况,并记录治疗组的药物不良反应。结果:随访 12 个月时,两组患儿身高、骨龄均较随访前增加,且治疗组患儿的身高、身高标准差分值(HtSDS)、年生长速度均大于对照组(P 均 <0.01),但两组患儿骨龄比较差异无统计学意义($P>0.05$)。随访 3 个月、6 个月、12 个月时,两组患儿的血清 OC、25(OH)D 水平均逐渐升高(P 均 <0.01),治疗组患儿的血清 IGF-1、OC 水平均高于对照组(P 均 <0.05),两组患儿的血清 25(OH)D 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。在治疗过程中治疗组出现膝关节疼痛 2 例,给予热敷后好转;治疗 6 个月时出现亚临床甲状腺功能减退症 1 例,给予左甲状腺素钠替代治疗后 1 个月甲状腺功能恢复正常。结论:rhGH 治疗青春期早期特发性矮小症效果显著,可有效促进患儿生长发育,短期内不影响骨龄,而通过对 OC 的检测可较好地反映生长速度,临床应用价值较高。

[关键词] 青春期早期;特发性矮小症;重组人生长激素;骨代谢

[中图分类号] R725.8

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2019)06-0026-04

Effects of Recombinant Human Growth Hormone on Bone Metabolism in Children with Idiopathic Short Stature in Early Adolescence

Liu Fang, Chen Lijun, Yan Shiling (Chongqing Dazu District People's Hospital, Chongqing 402360, China)

[Abstract] **Objective:** To probe into the changes of bone metabolism in children with idiopathic short stature before and after treatment of recombinant human growth hormone (rhGH). **Methods:** The clinical data of 80 children with idiopathic short stature in early adolescence admitted to our hospital from Feb. 2016 to Feb. 2017 were retrospectively analyzed, and all patients were divided into the treatment group ($n=45$) and the control group ($n=35$) according to the intends of the children's parents. The control group received reasonable diet, moderate exercise and adequate sleep, and no drug treatment; the treatment group was given rhGH treatment on the basis of the control group. Growth, serum insulin-like growth factor (IGF-1), osteocalcin (OC), and 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) were compared between two groups during a 12-month follow-up, and adverse drug reactions were recorded in the treatment group. **Results:** After 12 months of follow-up, the height and bone age of the children in both groups significantly increased compared with those before the follow-up, and the height, height standard deviation score (HtSDS) and annual growth rate of the treatment group were greater than those of the control group ($P<0.01$), but the difference of bone age between two groups was not statistically significant ($P>0.05$). At 3, 6 and 12 months of follow-up, the serum OC and 25(OH)D levels were gradually increased in both groups ($P<0.01$), the serum IGF-1 and OC levels in the treatment group were higher than those in the control group ($P<0.05$), there was no significant difference of serum 25(OH)D levels between two groups ($P>0.05$). In the treatment group, 2 cases of knee joint pain occurred during the process of treatment, which had been improved after hot compress treatment, subclinical hypothyroidism occurred in 1 patient after treatment of 6 months, and the thyroid function returned to normal after levothyroidectomy treatment of 1 month. **Conclusion:** The rhGH is effective in the treatment of children with idiopathic short stature in early adolescence, which can effectively promote the growth and development, and does not affect bone age in the short term. The detection of OC can reflect the growth rate better and has higher clinical application value.

[Keywords] early adolescence; idiopathic short stature; recombinant human growth hormone; bone metabolism

身高是儿童青少年体格生长发育的重要监测指标,相关数据显示,发展中国家矮身材的患病率可高达 32.50%^[1]。刘思思等^[2]对济宁市的抽样调查显示,6~16 岁儿童矮身材的患病率为 3.15%,男性 3.36%,女性 2.91%,且郊区高于城区。矮身材的发病除了与性别、种族、遗传、营养相关外,还和多种染色体基因异常、慢

性疾病、内分泌激素减少等密切相关,不仅影响正常儿童生长发育,还影响心理健康。自从美国食品药品监督管理局(FDA)在 2003 年将重组人生长激素(rhGH)批准用于特发性矮身材的治疗后,已有大量报道显示其可明显提高患儿生长速度和终身身高,且安全性较高^[3-4]。但近年来关于 rhGH 治疗青春期早期特发性矮小症儿童

作者简介:刘芳(1976.10-),女,大学本科,医师,主要从事儿童保健工作,E-mail: yikedaxue001@yeah.net。

通讯作者:陈俐君(1984.11-),女,大学本科,主治医师,主要从事内分泌疾病临床工作,E-mail: zhangbing96318@126.com。

是否可同样获益的相关报道仍较少。目前临床上主要是通过检测胰岛素样生长因子(IGF-1)以评价 rhGH 疗效,血清 IGF-1 浓度和生长速度之间呈正相关,但随着青春期的发育、性激素表达的升高,血清 IGF-1 的表达容易受到性激素的影响,难以有效地反映生长速度的变化^[5-6]。而骨代谢标志物作为人体生长发育的重要细胞因子,可能在其间发挥着重要作用^[7]。因此,本研究通过观察青春期早期特发性矮小症儿童使用 rhGH 治疗前后的骨代谢变化情况,探讨预测青春期早期特发性矮小症儿童治疗效果的指标,为临床合理应用 rhGH 提供参考。

1 资料和方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2016 年 2 月至 2017 年 2 月我院接诊的 80 例青春期早期特发性矮小症儿童的临床资料。青春启动标准:(1)女生乳房 Tanner 分期 II 期,男生睾丸容积 ≥ 4 mL;(2)黄体生成素(LH) ≥ 3.0 U/L,促卵泡生成激素(FSH) ≥ 0.6 U/L,当 0.5 U/L $\leq$ LH <3.0 U/L 时,则通过查戈那瑞林试验检查是否出现中枢性青春启动。特发性矮小症诊断标准^[8]:(1)身高处于同种族、同年龄和性别正常身高标准的第 3 百分位之下($-1.88SD$);(2)出生时身高、体质量正常(身高 ≥ 49 cm,体质量 ≥ 2.5 kg);(3)无其他内分泌疾病、慢性疾病,染色体检查结果正常;(4)每年生长速度 <5 cm;(5)骨龄正常或稍微有延迟;(6)通过 2 项不同作用机制(胰岛素诱发低血糖和左旋多巴)诱导的生长激素(GH)分泌实验检查中至少有 1 项 GH 峰值 ≥ 10 ng/mL。排除标准:(1)单纯乳房早发育、外周性早熟、单纯月经早初潮、肾上腺功能早现;(2)合并糖尿病、甲状腺疾病、肿瘤、心脏病、肝炎等严重疾病;(3)正在使用其他药物治疗;(4)近 3 个月内使用过钙磷制剂、维生素 D 和其衍生物等药物治疗;(5)对研究药物过敏。根据家长意愿分为治疗组 45 例和对照组 35 例,均获得 12 个月随访,两组患儿的一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表 1。

表 1 两组患儿的一般资料比较

组别	例数	男/女	年龄/岁	骨龄/岁	身高/cm	BMI/(kg/m ²)
治疗组	45	25/20	10.19 $\pm$ 1.20	10.98 $\pm$ 1.42	121.23 $\pm$ 5.80	17.58 $\pm$ 0.81
对照组	35	18/17	10.23 $\pm$ 1.13	11.06 $\pm$ 1.35	120.89 $\pm$ 5.87	17.65 $\pm$ 0.79
χ^2 或 t		0.135	0.152	0.255	0.259	0.388
P		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

1.2 方法

对照组由医师指导患儿合理饮食、适量运动、保证充足睡眠等,不予药物治疗;治疗组在对照组治疗基础上给予 rhGH(长春金赛药业有限责任公司,国药准字 S20050024,规格 30 IU/10 mg/3 mL)治疗,剂量 0.16 ~ 0.18 IU/(kg·d),每晚睡前 30 min 进行皮下注射,用药 1 个月后检测甲状腺功能,之后每 3 个月复查一次甲状腺功能,若出现亚临床甲状腺功能减退症则给予左甲状腺素钠片进行替代治疗,维持甲状腺功能正常。

1.3 观察指标

于随访前、随访 12 个月时使用固定身高测量仪测量净身高,结果取 3 次测量平均值,计算年生长速度和身高标准差分值(HtSDS),HtSDS=(实际身高值-同性别年龄正常评价身高参考值)/同性别年龄正常评价身高参考值的标准差。采集随访前、随访 3 个月、6 个月、12 个月时清晨空腹静脉血 3 mL,3 000 r/min 离心 10 min,置于 -70 °C 冷冻箱储存备测;使用化学发光免疫夹心法检测血清 IGF-1、骨钙素(OC),使用化学发光免疫竞争法检测血清 25 羟维生素 D[25(OH)D]水平,试剂盒均购于深圳市新产业生物医学工程有限公司。记录治疗组治疗期间不良反应发生情况。

1.4 统计学方法

应用 SPSS 18.0 软件,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验,计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿随访 12 个月时的生长情况比较

随访 12 个月时,两组患儿的身高、骨龄均较随访前增加,且治疗组患儿的身高、HtSDS、年生长速度均大于对照组(P 均 <0.01),但两组患儿骨龄比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 两组患儿随访 12 个月时的生长情况比较

组别	例数	身高/cm	骨龄/岁	年生长速度/cm	HtSDS
治疗组	45	138.84 $\pm$ 6.42	12.64 $\pm$ 1.59	12.84 $\pm$ 4.72	-2.01 $\pm$ 0.35
对照组	35	131.28 $\pm$ 6.11	12.70 $\pm$ 1.55	7.50 $\pm$ 2.41	-2.53 $\pm$ 0.42
t		5.336	0.169	6.098	6.038
P		<0.01	>0.05	<0.01	<0.01

2.2 两组患儿的血清 IGF-1、OC、25(OH)D 水平变化比较

随访 3 个月、6 个月、12 个月时,两组患儿的血清 OC、25(OH)D 水平均逐渐升高,治疗组患儿的血清 IGF-1、OC 水平均高于对照组(P 均 <0.05),两组患儿的血清 25(OH)D 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 3 两组患儿的血清 IGF-1、OC、25(OH)D 水平变化比较

ng/mL						
指标	组别	例数	随访前	随访 3 个月	随访 6 个月	随访 12 个月
IGF-1	治疗组	45	146.56±17.45	192.12±21.49	183.12±22.50	231.23±28.20
	对照组	35	147.82±16.59	161.40±18.23	170.93±19.40	183.94±24.02
	<i>t</i>		-0.327	6.781	2.556	7.948
	<i>P</i>		>0.05	<0.05	<0.05	<0.05
OC	治疗组	45	91.23±15.74	116.84±17.83	138.47±19.49	157.34±20.34
	对照组	35	89.94±16.35	100.68±16.70	115.28±17.59	128.45±17.84
	<i>t</i>		0.358	4.133	5.508	6.657
	<i>P</i>		>0.05	<0.05	<0.05	<0.05
25(OH)D	治疗组	45	21.34±1.03	22.24±1.18	23.28±1.72	25.45±1.63
	对照组	35	20.97±1.08	22.19±1.35	23.47±1.43	25.11±1.67
	<i>t</i>		1.542	0.179	-0.528	0.919
	<i>P</i>		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

2.3 治疗组的药物不良反应及处置

治疗过程中,治疗组患儿血常规、血糖、肝肾功能、腹部脏器彩超检查结果均正常;无过敏、视力降低、头痛等不良反应;有 2 例患儿出现膝关节疼痛,给予热敷后好转;有 1 例患儿在治疗后 6 个月时出现亚临床甲状腺功能减退症,给予左甲状腺素钠替代治疗后 1 个月甲状腺功能恢复正常。

3 讨论

儿童矮小症的病因较为复杂,对于无确切病因的矮身材则称之为特发性矮小症,此类儿童若不接受特殊的干预帮助成长,一般无法达到正常身高。国内外均有大量研究指出,rhGH 治疗特发性矮小症儿童可获得满意的疗效,且副作用少^[9-10]。但在青春期,特发性矮小症儿童个体差异较大,具体发病原因和机制均不一,且随着患儿体质量的增加和治疗时间的延长,治疗费用也随之增加,因而积极寻找青春期早期特发性矮小症儿童的具体病因和预测疗效的指标具有重要意义。有研究指出,骨形成生化标志物的最高分泌时期是在青春发育早期,其浓度可和生长速度呈高度正相关,而骨密度的最快增长时期处于青春期后期,随着生长速度的降低,骨形成生化标志物的浓度也随之降低,因此通过监测骨形成生化标志物的变化有助于反映儿童身高生长情况^[11-12]。

青春期的骨形成合并着多种内分泌激素和矿物质的改变,主要受性激素和 GH-IGF-1 轴的影响,而 GH 可直接在成骨细胞中发挥作用,并在肝脏转化成 IGF-1 等生化因子,抑制破骨细胞的产生和成熟,诱导破骨细胞凋亡。血清 IGF-1 是近年来常用的监测 rhGH 疗效的指标,但有报道指出,IGF-1 浓度和雌激素水平呈正相关,在青春期中期可出现明显升高,而在青春期后期则可达高峰^[13-14]。OC 又被称为骨 γ 羧基谷氨酸蛋白或骨钙蛋白,主要合成于成骨细胞和肥大软骨细胞,是已矿化的骨基质中含量最丰富的非胶原蛋白,仅在骨形成的时期合成^[15]。Vaitkeviciute D 等^[16]研究指出,OC 浓度具有昼夜节律性,清晨时浓度最高,在骨骼生长时血清浓度可呈明显增加趋势,可特异性的监测骨形成。

本研究结果显示,使用 rhGH 治疗的患儿身高、年生长速度、HtSDS 随访结果均明显优于未使用 rhGH 治疗的患儿,提示 rhGH 治疗可促进青春期早期特发性矮小患儿生长发育,和张本金等^[17]研究相似;两组患儿随访 12 个月时的骨龄比较差异无统计学意义,也提示 rhGH 治疗并不会对青春期早期特发性矮小患儿骨龄产生影响。此外,本研究中使用 rhGH 治疗的患儿随访 3 个月时血清 IGF-1 明显升高,随访 6 个月时血清 IGF-1 水平有所降低,随访 12 个月时再次升高,但在各时间点仍明显高于未使用 rhGH 治疗的患儿,考虑和青春期早期性激素分泌紊乱等因素有关。两组患儿随访期间血清 OC 水平均显著增高,且使用 rhGH 治疗的患儿增高更明显,提示 rhGH 治疗不仅可使血清 IGF-1 升高,还可促进

OC 生成,这可能是使用 rhGH 治疗的患儿生长速度更快的内在机制之一。Schündeln M M 等^[18]报道显示,在青春早期,血清 OC 水平可随着雌激素的增加而升高,在青春期中期到达高峰,而在青春晚期时,血清 OC 水平可随着雌激素的持续增加而降低,和生长速度之间呈平行关系。因此,通过对血清 OC 的监测可较好地反映青春期骨生长情况。此外,维生素 D 也是反映骨生长情况的重要指标,其可调节体内钙磷平衡,保持血钙处于正常范围,且还对骨前体细胞的分化、增值和成熟具有促进作用,令成骨细胞合成骨钙素,继而促使骨生长,通过检测 25(OH)D 水平可了解维生素 D 的储备情况。而在维生素 D 缺乏情况下,人体只能吸收食物中 10%~15% 的钙,目前认为儿童血清 25(OH)D>20 ng/mL 属于正常,15~20 ng/mL 则为不足,低于 15 ng/mL 则为缺乏^[19-20]。在本研究中,两组治疗前均有部分患儿处于维生素 D 不足状态,在随访结果中显示,两组患儿治疗后血清 25(OH)D 水平较随访前均显著升高,但在各时间点比较差异无统计学意义,考虑和样本量较小、对照组有意识地增加户外运动等相关。因本研究未将患儿和健康儿童的发育情况进行比较,且仅随访 12 个月,在长期用药的疗效和安全性等方面仍需进一步深入研究。

综上所述,rhGH 治疗青春期早期特发性矮小症儿童效果显著,可有效促进生长发育,短期内不影响骨龄,而通过对 OC 的检测可较好地反映生长情况,临床应用价值较高。

参考文献:

- [1] KANG M J. Novel genetic cause of idiopathic short stature [J]. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*, 2017, 22(3): 153-157.
- [2] 刘思思, 班博, 潘慧, 等. 济宁地区 6~16 岁儿童青少年矮小症患病现状研究[J/OL]. *中华诊断学电子杂志*, 2017, 5(3): 188-191.
- [3] BENABBAD I, ROSILIO M, TAUBER M, et al. Growth hormone in combination with leuporelin in pubertal children with idiopathic short stature [J]. *Endocr Connect*, 2018, 7(5): 708-718.
- [4] 蒋红宇, 黄春香. 重组人生长激素治疗特发性矮小症 35 例临床疗效分析[J]. *儿科药理学杂志*, 2014, 20(3): 31-33.
- [5] 王斐, 李嫔. 儿童骨代谢标志物临床应用[J]. *中国实用儿科杂志*, 2017, 32(9): 660-664.
- [6] VAIRAMANI K, MERJANEH L, CASANO-SANCHO P, et al. Novel dominant-negative GH receptor mutations expands the spectrum of GHI and IGF-1 deficiency [J]. *J Endocr Soc*, 2017, 1(4): 345-358.
- [7] KESSLER M, TENNER M, FREY M, et al. Pituitary volume in children with growth hormone deficiency, idiopathic short stature and controls [J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2016, 29(10): 1195-1200.
- [8] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组. 矮身材儿童诊疗指南[J]. *中华儿科杂志*, 2008, 8(6): 428-430.
- [9] 常波, 苏芊. 矮身材的治疗进展[J]. *中国中西医结合儿科学*, 2015, 7(3): 207-212.
- [10] MREISH S, KAPLAN W, CHEDID F. Effect of growth hormone

- on final height in children with idiopathic short stature: A UAE, eastern region experience [J]. Oman Med J, 2017, 32(6): 467-470.
- [11] BAKIR A, YIRIMBEŞ M K, PERÇİN F E, et al. Microdeletion and mutation analysis of the SHOX gene in patients with idiopathic short stature with FISH and sequencing [J]. Turk J Med Sci, 2018, 48(2): 386-390.
- [12] 崔坤华, 李琪. 儿童骨代谢标志物[J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(11): 1523-1529.
- [13] HATTORI A, KATOH-FUKUI Y, NAKAMURA A, et al. Next generation sequencing-based mutation screening of 86 patients with idiopathic short stature [J]. Endocr J, 2017, 64(10): 947-954.
- [14] MATAR M, AL-SHAAR L, MAALOUF J, et al. The relationship between calciotropic hormones, IGF-1, and bone mass across pubertal stages [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2016, 101(12): 4860-4870.
- [15] 鞠俊, 刘雨田, 郭广宏, 等. 5~14 岁健康儿童青少年骨代谢指标年龄特征[J]. 中国实用儿科杂志, 2017, 32(10): 759-763.
- [16] VAITKEVICIUTE D, LÄTT E, MÄESTU J, et al. Adipocytokines and bone metabolism markers in relation to bone mineral values in early pubertal boys with different physical activity [J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2016, 29(6): 723-729.
- [17] 张本金, 吕有道, 邓春晖. 不同剂量重组人生长激素治疗青春前期 ISS 患者的临床疗效分析[J]. 重庆医学, 2016, 45(6): 813-815.
- [18] SCHÜNDELN M M, BÄDER L, KIEWERT C, et al. Plasma concentrations of osteocalcin are associated with the timing of pubertal progress in boys [J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2017, 30(2): 141-147.
- [19] FINTINID, PEDICELLI S, BOCCHINI S, et al. 25OH vitamin D levels in pediatric patients affected by Prader-Willi syndrome [J]. J Endocrinol Invest, 2018, 41(6): 739-742.
- [20] 江巍, 高凤荣. 维生素 D 缺乏相关性疾病研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 20(3): 331-337.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2018-06-20 修回日期:2018-07-11)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2019.06.010

• 论著 •

两种益生菌制剂预防早产儿坏死性小肠结肠炎的效果比较

李翠莲 (商丘市中医院, 河南商丘 476000)

[摘要]目的:比较两种常用益生菌制剂对早产儿坏死性小肠结肠炎(NEC)发生率和病死率的影响。方法:选择2016-2017年在我院出生的早产儿167例,随机分为A组84例和B组83例,分别给予双歧杆菌四联活菌片(0.25 g, 1次/天)和双歧杆菌活菌散(0.50 g, 1次/天),连续服用至出院。比较两组患儿的病死率、Ⅱ期及以上 NEC 发生率、败血症发生率、全胃肠饮食(TPN)时间、住院时间、喂养不耐受次数。结果:A组和B组患儿服药时间分别为36(28,49)d和40(26,52)d,差异无统计学意义($P>0.05$);病死率分别为4.76%(4/84)和16.87%(14/83),差异有统计学意义($P<0.05$)。A组 NEC、败血症死亡比例小于B组($P<0.05$);A组Ⅱ期及以上 NEC 发生率、TPN 时间、喂养量达100 mL/d及150 mL/d的时间、喂养不耐受次数、喂养不耐受>3次比例均小于或短于B组(P 均 <0.05);两组患儿败血症发生率、住院时间比较差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。结论:双歧杆菌四联活菌片能有效降低早产儿 NEC 的发生率和病死率,疗效优于双歧杆菌活菌散。

[关键词]早产儿;坏死性小肠结肠炎;益生菌

[中图分类号]R722.6

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2019)06-0029-04

Comparison of Two Kinds of Probiotics in Prevention of Necrotizing Enterocolitis in Premature Infants

Li Cuilian (Shangqiu Traditional Chinese Medicine Hospital, Henan Shangqiu 476000, China)

[Abstract] Objective: To compare the effects of two kinds of probiotics on incidence and mortality of necrotizing enterocolitis (NEC) in premature infants. Methods: Totally 167 premature infants born in our hospital from 2016 to 2017 were extracted to be randomly divided into group A ($n=84$) and group B ($n=83$), and bifidobacterium tetrad viable tablets (0.25 g, once a day) and bifidobacterium viable powder (0.5 g, once a day) were given respectively for continuous use until discharge. The mortality, incidence of NEC $\geq$ stage II, incidence of septicemia, total parenteral nutrition (TPN) time, length of stay and feeding intolerance frequency were compared between two groups. Results: The medication time in group A and group B were respectively 36 (28, 49) d and 40 (26, 52) d, and the difference was not statistically significant ($P>0.05$); the mortality rate was respectively 4.76% (4/84) and 16.87% (14/83), the difference was statistically significant ($P<0.05$). The proportion of death caused by NEC and sepsis in group A was lower than that in group B ($P<0.05$). The incidence of NEC $\geq$ stage II, TPN time, time of feeding amount to 100 mL/d and 150 mL/d, feeding intolerance frequency and feeding intolerance>3 times in group A were less than or shorter than those in group B