

doi:10. 13407/j. cnki. jpp. 1672-108X. 2023. 03. 014

· 综述 ·

新生儿坏死性小肠结肠炎患儿重启喂养策略

沈晓佳^{1,2}, 黄兰³ 综述, 韦红¹ 审校 (1. 重庆医科大学附属儿童医院, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 儿科学重庆市重点实验室, 重庆 400014; 2. 成都市第二人民医院, 成都 610017; 3. 四川大学华西第二医院, 成都 610041)

[中图分类号] R725. 6

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2023)03-0051-05

Restarting Feeding Strategies for Neonatal Necrotizing Enterocolitis

Shen Xiaojia^{1,2}, Huang Lan³, Wei Hong¹ (1. Children's Hospital of Chongqing Medical University, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China; 2. Chengdu Second People's Hospital, Chengdu 610017, China; 3. West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

新生儿坏死性小肠结肠炎 (neonatal necrotizing enterocolitis, NEC) 是新生儿期严重的胃肠道急症, 主要表现为腹胀、呕吐、腹泻、血便、喂养困难, 严重者发生休克、多器官功能衰竭、全肠段坏死, 甚至死亡。近年来, 随着低出生体质量儿存活率的提高, NEC 发病率也逐渐增高, 但文献报道各不相同。美国大规模多中心研究提出, 早产儿出生体质量越低, NEC 发病率及病死率越高^[1]。NEC 在新生儿重症监护室 (neonatal intensive care unit, NICU) 的发病率为 1%~5%, 病死率为 16%~20%。在出生体质量 1 000~1 500 g 的极低出生体质量儿 (very low birth weight, VLBW) 中, 发病率为 5%~15%, 病死率为 15%~30%。出生体质量 <1 000 g 的超低出生体质量儿 (extremely low birth weight, ELBW) 中, 病死率可高达 50%, 其中 25% 的 NEC 患儿会出现小头畸形或严重神经系统发育异常^[2]。

NEC 病因尚不清楚, 早期临床表现不典型, 诊断困难, 病情进展快, 病死率高, 存活者后遗症较多, 即使在 NEC 恢复期, 仍有一定的复发风险, 据报道 NEC 的复发率为 5%^[3], 所以 NEC 的管理十分重要, 而喂养在 NEC 的管理中起着至关重要的作用。对于 NEC 患儿恢复肠内喂养时乳类选择、开奶时间以及加奶方式等, 尚缺乏共识。本文就 NEC 患儿喂养的研究进展进行综述, 为进一步研究 NEC 患儿恢复肠内喂养提供参考。

1 重启喂养时间

根据目前指南, 确诊 NEC 后应立即停止肠内喂养, 然而, NEC 患儿重启肠内喂养的时间仍存在争议。临床上通常根据 NEC 的严重程度、患儿的一般状况及肠蠕动恢复情况, 决定恢复喂养时间, 大多数教科书建议肠道休息 7~10 d, 但缺乏临床证据支持这一建议。在没有肠内喂养的情况下, 黏膜绒毛萎缩可在 1 周内发生, 易导致复发性肠损伤和喂养不耐受。近年来, 有些专家指出, 提早喂养并不增加 NEC 患儿并发症发生率。多项研

究表明, 与延迟喂养相比, NEC 发病后 7 d 内尽早开始肠内喂养并不会增加 NEC 复发、导管相关性败血症、NEC 后肠狭窄、死亡的发生率, 且早期喂养组明显缩短了住院时间^[4-5]。早期最低限度的肠内喂养通过刺激肠内激素的分泌和肠道运动功能的成熟, 对肠道产生保护作用, 早期肠内喂养可以减少肠外营养需求, 缩短住院时间, 降低治疗成本。提示对于非手术 NEC 患儿重启喂养时早期再喂养具有可行性, 但需要进一步的随机对照试验 (randomized controlled trials, RCT) 来证实, 且早期喂养开始时间也需要进一步研究确定。

2 重启喂养方式

2.1 喂养方法

吸吮和吞咽功能不协调的患儿, 尤其是 VLBW 及 ELBW, 通常需要管饲喂养。管饲喂养方法有间歇推注法和持续滴注法, 两种方法各有优势: 间歇推注法有助于改善肠道运动, 并减少高胰岛素血症; 持续滴注法可提高喂养耐受性。国外的一项系统综述没有发现两种方法在 NEC 发生率、达全量喂养时间和体质量增长方面有明显差异^[6]。目前尚不清楚哪种管饲方式更好。

2.2 加奶方式

新生儿 NEC 的发生可能与肠道喂养奶量增加过快有关。2015 年, 共有 482 例患儿参与了标准化喂养方案 (standardized feeding regimens, SFR) 研究, 该研究是一项前瞻性质量改善项目, 旨在标准化启动和推进肠道喂养的方案, 并改善 NICU 新生儿的营养护理。在这项研究中, 喂养方案包括母乳喂养, 出生后 24 h 内开始喂奶, 强化母乳与额外的钙、磷和维生素 D, 对于 ELBW 婴儿使用微量肠道喂养 (minimal enteral nutritior, MEN) 5 d 之后, 如果没有喂养不耐受, 每日增加 10~20 mL/kg 奶量。喂养方案实施后 NEC 发生率低于方案实施前 NEC 发生率^[7]。因此, SFR 有可能降低 NEC 的风险。Morgan J

等^[8] Meta 分析显示,采用 SFR,无论早期(生后 4 d 内)增加奶量或延迟增加奶量(早期 MEN 5~7 d 后再增加奶量),都可降低 VLBW 的 NEC 发病率,并且采用慢速增加奶量[15~20 mL/(kg·d)]或快速增加奶量[30~35 mL/(kg·d)],对 VLBW 及 ELBW 的 NEC 发病率无明显影响。美国近期的 NEC 营养管理综述建议间歇式喂养,以 20 mL/(kg·d)开始,奶量以 10~20 mL/(kg·d)的速度逐渐增加^[9]。Hock A M 等^[4]的系统综述表明,在 NEC 发生后,采用标准化喂养方案的早期肠内喂养是安全的。NEC 患儿重启肠内喂养时采用间歇式微量肠道喂养、慢速增加奶量是否是最佳方式,使用标准化喂养方案来进行研究,可以成为 NEC 患儿重启喂养临床研究的新思路。

3 重启喂养内容的选择

3.1 乳类选择

母乳在预防和治疗 NEC 中有重要作用,但确切机制尚未完全明确。母乳中的一些有效成分通过相互协同作用并以其独特的组成成分及免疫保护功能成为早产儿喂养的最佳选择,也是 NEC 患儿康复后肠内喂养的首选。

3.1.1 捐赠母乳(donor human milk, DHM) 在 NICU 大部分母亲都无法满足患儿的喂养需求。我国《新生儿重症监护病房推行早产儿母乳喂养的建议》中提出, NICU 内如果亲生母亲无法提供母乳喂养时,有条件者可应用经巴氏消毒的捐赠母乳;如果以上两种都无法获得时,才选择早产儿配方奶喂养^[10]。关于 DHM 是否具有与亲母乳相同的保护作用仍然存在疑问。DHM 的脂肪、蛋白质和能量组成与亲母乳存在明显差异,原因有很多,包括母体特征、乳汁收集方法的不同以及供体乳库操作的影响。DHM 必须经过巴氏灭菌、储存和混合。虽然经过巴氏灭菌,破坏了 DHM 中的细胞成分、溶菌酶、脂肪酶、免疫球蛋白和补体等,部分减少了细胞因子、生长因子、一些激素(如胰岛素、瘦素、脂联素等)及抗氧化成分,但绝大部分非特异性免疫物质,如低聚糖、长链多不饱和脂肪酸等并不受影响^[11]。国外一项单中心、观察性和回顾性队列研究显示, DHM 对早产儿 NEC 有保护作用,尤其是胎龄 28~32 周的早产儿^[12]。国内一项对照研究显示, DHM 喂养在降低 VLBW 及 ELBW 坏死性小肠结肠炎的发生率、肠道喂养尽快建立及缩短住院时间方面均优于早产儿配方奶喂养^[13],但是这项研究设计存在欠缺,并非完全双盲。但也有研究表明,相对于早产儿配方奶, DHM 对 NEC 手术患儿并没有明显的保护作用^[14]。人乳中蛋白质、钙和磷含量低,不能满足早产儿组织生长和骨盐沉积的需求,在某些阶段,患儿可能需要补充牛乳制品或母乳强化剂。我国母乳库尚处于起步阶段,国内无母乳库的相关法律制度,母乳来源不足,尚有安全性问题,一定程度上限制了 DHM 在 NEC 患儿中的临床研究,我国也应该加速母乳库建立,完善相关制度,提高 NICU 中的母乳喂养率。

3.1.2 深度水解蛋白配方奶粉(extensively hydrolyzed

protein formula, EHF) EHF 是将大分子的牛奶蛋白经过水解工艺加工,变成短肽甚至游离的氨基酸,明显降低了抗原性。其中 95% 以上的短肽分子质量<3 000 D, 蛋白质更易吸收;渗透压明显低于完整蛋白配方奶,可减轻肠道负担;具有胃排空快、胃肠转运时间短、可诱导肠道益生菌增殖的特性,利于排便,促进胃肠道发育,减少不耐受。EHF 中链脂肪酸占 50%,更易于脂肪的吸收,参与能量代谢。从黏膜炎症中恢复的早产儿、长时间的肠道禁食、接受过胃肠道手术、肠道功能衰竭的患儿可能会增加对完整蛋白抗原应答的风险,有更高的过敏风险^[15],在这种情况下, EHF 可能有助于 NEC 后婴儿的再喂养。Vikram J C 等^[9]建议有牛奶蛋白过敏可能的 NEC 患儿恢复期使用 EHF 以防止 NEC 复发。许靖等^[16]的随机双盲对照试验证实, NEC 术后采用 EHF 喂养能安全有效建立肠内喂养。国内一项比较 EHF 与早产儿配方奶粉在新生儿 NEC 应用的临床研究发现,治疗组达到全肠内喂养时间、喂养不耐受次数、住院时间均优于对照组,更适于新生儿 NEC 的喂养^[17]。但是与早产儿配方奶相比, EHF 矿物质和多不饱和脂肪酸的含量通常较低。与完整蛋白配方奶喂养相比,水解配方喂养的早产儿尿排泄必需氨基酸增加,氮吸收和利用率较低,钙磷吸收率较低。无论生长速度是否相似,与未水解配方相比,这些缺陷可能会改变早产儿的生长质量或减少其肌肉的增加^[15]。NEC 患儿可能受益于 EHF,然而它的使用效益/风险,以及断奶方式,需要更多的研究来进一步评估。

3.1.3 氨基酸奶(amino acid formula, AAF) AAF 氮的来源主要由游离氨基酸构成,不含肽段,完全不含变应原。国外报道提出 AAF 可以明显改善患儿的过敏症状,治疗牛奶蛋白过敏的有效率高达 99%,并可提供足够的能量和营养,使患儿的生长发育指标恢复正常^[18]。Burks W 等^[19]研究显示, EHF 与 AAF 在促进体格生长方面无明显差异,但在缓解胃肠道症状方面,后者更具优势。Vikram J C 等^[9]建议在 EHF 喂养的患儿中如牛奶蛋白过敏症状进展、持续或 NEC 反复复发者考虑使用 AAF。但目前没有支持 NEC 患儿恢复期使用 AAF 的相关文献。AAF 价格比 EHF 更昂贵,它对医疗系统和家庭都是沉重的经济负担,同时必须考虑患儿的健康需要。因此,研究 NEC 患儿什么情况下使用 AAF 是有意义的。

3.2 其他营养成分

3.2.1 母乳强化剂(human milk fortifier, HMF) HMF 含有蛋白质、维生素、钙、磷、微量元素和碳水化合物。母乳和捐赠母乳中的蛋白质和矿物质均不能满足 VLBW 和 ELBW 生长所需,因而需要补充 HMF^[20]。母乳的渗透压约为 300 mOsm/kg,通过添加蛋白质、矿物质和维生素等补充剂增加到 400 mOsm/kg(最高可达 450 mOsm/kg)^[21]。乳汁渗透压过高可延缓胃排空、增加肠道内渗透压,造成胃肠道黏膜缺血,增加 NEC 风险。国内一项 NEC 危险因素分析显示,母乳强化剂的使用对 NEC 的影响存在争议^[22]。国外一项随机对照临床试验表明,标准强化供体母乳不会增加早产儿 NEC 的发生

率^[23]。Yana V 等^[24]发现开始使用母乳强化剂后 4 d NEC 发病率增加了 12 倍,因此,建议使用牛乳来源的 HMF 时一定要谨慎。体外实验证实,人乳来源的 HMF 对抗细菌滋生的生物活性显著高于牛乳来源的 HMF^[25]。随机临床试验证实,在出生体质量<1 250 g 且纯母乳喂养的婴儿中,与牛乳来源的 HMF 相比,使用人乳来源的 HMF 并没有提高喂养耐受性或降低病死率和迟发性败血症、NEC、慢性肺病或严重的早产儿视网膜病变的发病率,且在校正年龄 18 个月时不能改善其神经发育评分^[26-27]。添加 HMF 是保持母乳的保护性益处的同时提供充足生长所需的额外营养补充的方法,但是 NEC 患儿恢复喂养后 HMF 的剂型、安全性及使用方法尚无明确定论,待进一步研究。

3.2.2 益生菌 肠道微生态失衡是 NEC 发生的重要原因,益生菌使用对降低 NEC 发生有一定益处,但在实际临床应用中菌株的选择、使用剂量、疗程均无统一标准。目前预防 NEC 效果显著的菌株主要有鼠李糖乳酸杆菌(LGG)、嗜酸乳杆菌、婴儿双歧杆菌、双歧杆菌和干酪乳杆菌^[28]。Chang H Y 等^[29]在 2017 年的 Meta 分析中,比较了 2001–2016 年发表的益生菌预防 NEC 的 RCT,研究单菌株和多菌株益生菌的疗效,发现联合应用多种菌株能显著降低 NEC 的发病率和病死率。耶鲁与哈佛益生菌工作组在 2015 年发布了益生菌应用的最新共识,共识推荐治疗 NEC 的益生菌有嗜酸乳杆菌 NCDO1748、双歧杆菌 NCDO1453^[30]。Dermyshe E 等^[31]在 2017 年对早产儿益生菌的系统综述和 Meta 分析中强烈建议,婴儿双歧杆菌和 L 型嗜酸乳杆菌联合使用。大多数的研究比较分散,实验设计差异较大,所获结果的推广价值受限。到目前为止,还没有进行对照研究来比较多菌种益生菌治疗以评估哪种组合在降低 NEC 发病率及病死率方面最有效。

益生菌在早产儿的临床应用中并没有一个公认的有效剂量。国外各种相关临床研究中从 $n \times 10^7 \sim n \times 10^{10}$ cfu/d 均有报道,常规剂量为 $n \times 10^9$ cfu/d^[32],很少有根据胎龄或出生体质量对剂量进行区别的研究。Underwood M A 等^[33]报道,对于早产儿,每日补充 2 次双歧杆菌(1.4×10^9 cfu 剂量)达到最大的双歧杆菌粪便定植。Dutta S 等^[34]发现应用益生菌 10^{10} cfu/12 h 和 10^9 cfu/12 h 两组早产儿粪便乳酸杆菌和双歧杆菌定植比较差异无统计学意义。Sun J 等^[35]的 Meta 分析发现,低剂量组($< 10^9$ cfu/d)比高剂量组($> 10^9$ cfu/d)预防 NEC 效果更好。故高剂量益生菌疗效可能并不优于常规剂量,但目前没有确切的有效剂量、中毒剂量或者致死剂量报道。对于治疗持续时间,大多数研究认为益生菌补充至少 28 d,其中部分直至出院^[36]。益生菌相关的败血症在早产儿中有个案报道,可能与免疫缺陷有关^[37-38]。Didari T 等^[39]的系统评价发现,NICU 中的危重患儿、手术后及免疫缺陷的新生儿是发生益生菌相关败血症的高风险人群,使用益生菌需谨慎。另一个安全问题可能是一些益生菌本身携带抗生素耐药基因,因此有可能通过水平基

因转移将抗生素耐药基因传递给致病菌^[40]。并且当肠道完整性破坏时使用益生菌是否安全,益生菌是否会产生有害的代谢产物,是否有过敏反应,都是益生菌的安全性问题。除了功效,高度的质量控制是必须的。一项回顾性配对队列研究发现,益生菌可能不会阻止 NEC II 期和 III 期的恶化^[41]。故益生菌用于治疗 NEC 的有效性及安全性,益生菌使用剂量是每日固定剂量还是根据新生儿体质量或奶量来添加以及疗程均有待更多研究探讨。

3.2.3 维生素 A/D NEC 患者肠道屏障功能严重受损,某些紧密连接基因如 *OCCLUDIN*、*ZO-1*、*CINGULIN*、*CLAUDIN-4* 在 NEC 中显著下调^[42]。在最近的一项研究中发现,NEC 患者体内的维生素 A 浓度低于对照组。用维生素 A 处理实验 NEC 小鼠后,炎症因子浓度明显降低,而 *ZO-1*、*occludin*、*claudin-1* 表达升高。与此同时,经维 A 酸处理后,LPS 诱导的 Caco-2 细胞损伤改善。这些结果提示,维生素 A 可减轻 NEC 的炎症反应,增强肠道上皮屏障^[43]。早产儿 NEC 的维生素 D 浓度明显低于健康婴儿,并且维生素 D 受体表达下调,而 Toll 样受体 4 (toll-like receptor 4,TLR-4)在 NEC 肠上皮表达升高。维生素 D 摄入量($0.5 \mu\text{g/kg}$)可能抑制 TLR-4 的表达,维持肠道屏障功能,减轻肠道上皮损伤,从而对 NEC 患儿肠道黏膜修复带来益处^[44]。

3.2.4 乳铁蛋白 乳铁蛋白具有广谱的抗微生物活性,可促进肠道上皮生长和发育及调节肠道微生态和肠道免疫。最近的一项国内实验研究显示,经肠道补充牛乳铁蛋白(bLF)可减轻早产大鼠 NEC 模型肠道组织的损伤程度,并抑制肠道组织白介素(IL)-1 和 IL-6 炎症因子的表达,对早产大鼠肠道组织有一定的保护作用^[45]。对早产儿的随机研究报道,补充人乳铁蛋白可减少新生儿 II 期或 III 期 NEC 发生,且无任何不良反应^[46]。一个 Meta 分析纳入了 12 项随机对照试验表明,补充乳铁蛋白不能降低 NEC $\geq$ II 期发生率或改善 24 个月时的神经发育结局,但没有不良影响;肠内补充乳铁蛋白与益生菌相结合可降低早产脓毒症和 NEC $\geq$ II 期发生率,且无不良影响,但纳入的研究较少^[47]。提示乳铁蛋白与益生菌联合治疗 NEC 具有可行性,但确定补充外源性乳铁蛋白的最佳剂量、乳铁蛋白的类型(牛或人)和其长期结果都需要进一步的研究。

3.2.5 其他营养素 NEC 患儿通常会出现免疫系统异常,某些免疫调节营养素对 NEC 具有保护作用。低血清精氨酸浓度与 NEC 的发生有关。谷氨酰胺是条件必需氨基酸,动物实验表明谷氨酰胺可通过减少肠 TLR-4 的表达,活化细胞凋亡蛋白 caspase-3 和核因子(NF)- κ B,减轻肠道损伤,促进肠黏膜修复^[48]。有研究发现谷氨酰胺可以抑制肠道起源的炎症反应^[49]。长链多不饱和脂肪酸(LCPUFA)尤其是二十二碳六烯酸(DHA)和花生四烯酸(AA)对免疫调节和炎症通路具有生物学效应^[50]。目前他们在 NEC 预防中的作用尚无定论,但是补充这些免疫营养素治疗 NEC 具有一定前景。

NEC 是一种复杂的疾病,具有很高的病死率和发病率。存活的患儿仍然面临发生并发症的风险,如何恢复

肠内喂养仍具有较大挑战。乳类选择、开奶时间及加奶方式等尚无标准指南,而且往往取决于疾病的严重程度及个体对喂养的耐受性,未来的研究应着手于明确 NEC 患儿重启喂养的最佳模式,改善预后。

参考文献:

- [1] NEU J. Necrotizing enterocolitis [J]. World Rev Nutr Diet, 2014, 110: 253-263. doi: 10.1159/000358474.
- [2] 周波,唐军. 新生儿坏死性小肠结肠炎相关研究现状[J/OL]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版), 2018, 14(2): 125-132.
- [3] 邵肖梅,叶鸿瑁,邱小汕. 实用新生儿学[M]. 第4版. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 477-483.
- [4] HOCK A M, CHEN Y, MIYAKE H, et al. Initiation of enteral feeding after necrotizing enterocolitis [J]. Eur J Pediatr Surg, 2018, 28(1): 44-50.
- [5] ARBRA C A A, OPRISAN A A, WILSON D A B, et al. Time to reintroduction of feeding in infants with nonsurgical necrotizing enterocolitis [J]. J Pediatr Surg, 2018, 53(6): 1187-1191.
- [6] PREMJI S S, CHESSELL L. Continuous nasogastric milk feeding versus intermittent bolus milk feeding for premature infants less than 1,500 grams [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2011, 11: CD001819.
- [7] GRAZIANO P D, TAUBER K A, CUMMINGS J, et al. Prevention of postnatal growth restriction by the implementation of an evidence-based premature infant feeding bundle [J]. J Perinatol, 2015, 35(8): 642-649.
- [8] MORGAN J, YOUNG L, MCGUIRE W. Delayed introduction of progressive enteral feeds to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013 (5): CD001970
- [9] VIKRAM J C, ELIZABETH P, SCOTT W. Nutrition management of necrotizing enterocolitis[J]. Nutr Clin Pract, 2018, 33(4): 476-482.
- [10] 中国医师协会新生儿科医师分会营养专业委员会,中国医师协会儿童健康专业委员会母乳库学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 新生儿重症监护病房推行早产儿母乳喂养的建议[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(1): 13-16.
- [11] 王丹华. 推进中国人乳库建设提高早产儿的生存与健康水平[J]. 中华儿科杂志, 2017, 55(8): 561-563.
- [12] DBORA C V, SANDRA S G, MONTERRAT I R, et al. Availability of donor milk for very preterm infants decreased the risk of necrotizing enterocolitis without adversely impacting growth or rates of breastfeeding [J]. Nutrients, 2019, 11(8): 1895.
- [13] 陈小慧,余章斌,韩树萍. 捐献母乳与配方奶喂养对极低、超低出生体重儿的影响[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2016, 31(19): 1464-1467.
- [14] MARCO S, PAOLO M G, GIOVANNI F, et al. Donor human milk and risk of surgical necrotizing enterocolitis: a meta-analysis [J]. Clin Nutr, 2019, 38(3): 1061-1066.
- [15] ALEXANDRE L, MAROUN M, ARIANE A, et al. Use of extensively hydrolysed formula for refeeding neonates postnecrotising enterocolitis: a nationwide survey-based, cross-sectional study [J]. BMJ Open, 2016, 6(7): e008613.
- [16] 许靖,潘新年,韦秋芬,等. 深度水解蛋白配方奶对早产儿坏死性小肠结肠炎术后肠内营养建立的临床研究[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(9): 1877-1880.
- [17] 王广州. 深度水解蛋白奶粉在新生儿坏死性小肠结肠炎治疗中的作用[J]. 中国临床, 2015, 28(2): 227-229.
- [18] VANDENPLAS Y, PLASKI E. Safety and adequacy of an optimized formula for pediatric patients with cow's milk-sensitive enteropathy [J]. Minerva pediatrica, 2010, 62(4): 339-345.
- [19] BURKS W, JONES S M, BERSETH C L, et al. Hypoallergenicity and effects on growth and tolerance of a new amino acid-based formula with docosahexaenoic acid and arachidonic acid [J]. J Pediatr, 2009, 153(2): 266-271.
- [20] PICAUD J C, HOUETO N, BUFFIN R, et al. Additional protein fortification is necessary in extremely low-birth-weight infants fed human milk [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2016, 63(1): 103-105.
- [21] PEARSON F, JOHNSON M J, LEAF A A. Milk osmolality: does it matter? [J]. Arch Dis Child Fetal Neonat Ed, 2013, 98 (2): F166-F169.
- [22] 屈小莉,张素娥,方圆,等. 坏死性小肠结肠炎早产儿临床特征及危险因素分析[J]. 中国妇幼健康研究, 2018, 29 (8): 995-999.
- [23] BETHOU A, DILESH K, VASANTHAN T, et al. Does fortification of pasteurized donor human milk increase the incidence of necrotizing enterocolitis among preterm neonates? A randomized controlled trial [J]. J Maternal Fetal Neonatal Med, 2019, 32(19): 3232-3237.
- [24] YANA V, KRISTA L B, SUZAN L C, et al. Temporal relationship of onset of necrotizing enterocolitis and introduction of enteric feedings and powdered milk fortifier [J]. Am J Perinatol, 2018, 35(7): 616-623.
- [25] 早产儿母乳强化剂使用专家共识工作组,中华新生儿科杂志编辑委员会. 早产儿母乳强化剂使用专家共识[J]. 中华新生儿科杂志, 2019, 34(5): 321-328.
- [26] O'CONNOR D L, ALEX K, CHRISTOPHER T, et al. Nutrient enrichment of human milk with human and bovine milk-based fortifiers for infants born weighing < 1,250 g: a randomized clinical trial [J]. Am J Clin Nutr, 2018, 108(1): 108-116.
- [27] HOPPERTON K E, O'CONNOR D L, BANDO N, et al. Nutrient enrichment of human milk with human and bovine milk-based fortifiers for infants born <1,250 g: 18-month neurodevelopment follow-up of a randomized clinical trial [J]. Current developments in nutrition, 2019, 3(12): 129.
- [28] 唐书庆,陈超. 早产儿口服益生菌预防坏死性小肠结肠炎的研究进展[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(20): 1628-1632.
- [29] CHANG H Y, CHEN J H, CHANG J H, et al. Multiple strains probiotics appear to be the most effective probiotics in the prevention of necrotizing enterocolitis and mortality: an updated meta-analysis [J]. PLoS One, 2017, 12(2): e0171579.
- [30] FLOCH M H, WALKER W A, SANDERS M E, et al. Recommendations for probiotic use - 2015 update proceedings and consensus opinion; erratum [J]. J Clin Gastroenterol, 2016, 50(9): 800.
- [31] DERMYSHI E, WANG Y, YAN C, et al. The "Golden Age" of probiotics: a systematic review and meta-analysis of randomized and observational studies in preterm infants [J]. Neonatology, 2017, 112 (1): 9-23.
- [32] 马源培,马婧玥,童笑梅. 肠道微生态与早产儿坏死性小肠结肠炎的研究进展[J]. 中国当代儿科杂志, 2018, 20(8): 680-685.

- [33] UNDERWOOD M A, KALANETRA K M, BOKULICH N A, et al. A comparison of two probiotic strains of bifidobacteria in premature infants [J]. J Pediatr, 2013, 163(6): 1585-1591.
- [34] DUTTA S, RAY P, NARANG A. Comparison of stool colonization in premature infants by three dose regimes of a probiotic combination: a randomized controlled trial [J]. Am J Perinatol, 2015, 32(8): 733-740.
- [35] SUN J, MARWAH G, WESTGARTH M, et al. Effects of probiotics on necrotizing enterocolitis, sepsis, intraventricular hemorrhage, mortality, length of hospital stay, and weight gain in very preterm infants: a meta-analysis [J]. Adv Nutr, 2017, 8(5): 749-763.
- [36] SAWH S C, DESHPANDE S, JANSEN S, et al. Prevention of necrotizing enterocolitis with probiotics: a systematic review and meta-analysis [J]. Peer J, 2016, 4: e2429.
- [37] KOLAČEK S, HOJSÁK I, CANANI R B, et al. Commercial probiotic products: a call for improved quality control. A position paper by the ESPGHAN working group for probiotics and prebiotics [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2017, 65(1): 117-124.
- [38] THOMAS J P, RAINE T, REDDY S, et al. Probiotics for the prevention of necrotizing enterocolitis in very low-birth-weight infants: a meta-analysis and systematic review [J]. Acta Paediatr, 2017, 106(11): 1729-1741.
- [39] DIDARI T, SOLKI S, MOZAFFARI S, et al. A systematic review of the safety of probiotics [J]. Expert Opin Drug Saf, 2014, 13(2): 227-239.
- [40] IMPERIAL I C, IBANA J A. Addressing the antibiotic resistance problem with probiotics: reducing the risk of its double-edged sword effect [J]. Front Microbiol, 2016, 7: 1983.
- [41] ZHENG L, WANG L, LIUXY, et al. Probiotics may not prevent the deterioration of necrotizing enterocolitis from stage I to II/III [J]. BMC Pediatrics, 2019, 19(1): 185.
- [42] BEIN A, EVENTOV-FRIEDMAN S, ARBELL D, et al. Intestinal tight junctions are severely altered in NEC preterm neonates [J]. Pediatr Neurol, 2018, 59(5): 464-473.
- [43] XIAO S, LI Q, HU K, et al. Vitamin A and retinoic acid exhibit protective effects on necrotizing enterocolitis by regulating intestinal flora and enhancing the intestinal epithelial barrier [J]. Arch Med Res, 2018, 49(1): 1-9.
- [44] SHI Y, LIU T, ZHAO X, et al. Vitamin D ameliorates neonatal necrotizing enterocolitis via suppressing TLR4 in a murine model [J]. Pediatr Res, 2018, 83(5): 1024-1030.
- [45] 孔祥永, 庄璐, 王梅玉, 等. 补充牛乳铁蛋白对早产鼠坏死性小肠结肠炎肠道炎症因子表达的影响 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2020, 35(2): 151-155.
- [46] HE Y, CAO L, YU J. Prophylactic lactoferrin for preventing late-onset sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis [J]. Medicine, 2018, 97(35): e11976.
- [47] PAM M I, SURE S. Enteral lactoferrin supplementation for prevention of sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants [J]. The Cochrane database of systematic reviews, 2020, 3(3): CD007137.
- [48] HAYNES T E, LI P, LI X L, et al. L-Glutamine or L-alanyl-L-glutamine prevents oxidant- or endotoxin- induced death of neonatal enterocytes [J]. Amino Acids, 2009, 37(1): 131-142.
- [49] 王琦凡, 梁世山, 庄婉珠. 谷氨酰胺预防早产儿坏死性小肠结肠炎的效果 [J]. 中外医学研究, 2019, 17(36): 38-40.
- [50] KELLEY D S. Modulation of human immune and inflammatory responses by dietary fatty acids [J]. Nutrition, 2001, 17(7-8): 669-673.

(编辑:邓境)

(收稿日期:2020-07-27 修回日期:2020-09-11)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.03.015

• 综述 •

腺病毒所致儿童腹泻的流行病学研究进展

胡月, 许红梅 (重庆医科大学附属儿童医院, 重庆 400014)

[中图分类号] R725.6

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2023)03-0055-05

Advances of Epidemiology of Human Adenovirus Related to Diarrhea in Infants

Hu Yue, Xu Hongmei (Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China)

腹泻病是5岁以下儿童死亡的第二大感染性病因,仅次于下呼吸道感染。2017年全球大约有53.3万例5岁以下儿童死于腹泻病^[1]。轮状病毒是导致儿童腹泻死亡的主要病毒^[2],但随着轮状病毒疫苗的使用及其对

儿童的有效保护^[3],其他病原体如腺病毒的地位也越来越重要^[4]。

腺病毒常可造成呼吸道、胃肠道及角结膜感染,偶可引起出血性膀胱炎、肾炎、心肌炎、脑炎等。腺病毒感染

基金项目:国家科技重大专项资助项目,编号2017ZX10103010-003。

作者简介:胡月(1994.10-),女,硕士,主要从事儿童感染及消化系统疾病研究,E-mail: 619842539@qq.com。

通讯作者:许红梅(1965.01-),女,博士,教授,主要从事儿童感染及消化系统疾病研究,E-mail: xuhongm0095@sina.com。