

早期微量喂养对我国低出生体重儿的效果评价——meta分析

潘晶晶¹, 王荣², 丁桂霞², 胡毓华^{1*}

(¹南京医科大学第一附属医院儿科, 江苏 南京 210029; ²南京医科大学附属南京儿童医院儿科, 江苏 南京 210008)

[摘要] 目的: 为评价早期微量喂养对我国低出生体重儿的相关影响。方法: 主题词交叉联合检索中国生物医学文献、中国学术期刊全文、万方、维普数据库。获得建库以来至2014年相关文献, 检索MEDLINE以发现国内研究者在非中文期刊上发表的非重复报告。结果: 共纳入24个临床试验, ①早期微量喂养组达全胃肠时间短于对照组(WMD=-5.73; 95%CI: -6.68~-4.78; $P < 0.01$); ②早期微量喂养组每日体重增长高于对照组(WMD=3.64; 95%CI: 1.85~5.44; $P < 0.001$); ③早期微量喂养组恢复至出生体重时间短于对照组(WMD=-2.59; 95%CI: -3.35~-1.83; $P < 0.001$); ④早期微量喂养组新生儿坏死小肠结肠炎(NEC)发生率与对照组无明显差异(OR=0.70; 95%CI: 0.35~1.41; $P=0.32$); ⑤早期微量喂养组喂养不耐受发生率明显低于对照组(OR=0.38; 95%CI: 0.24~0.60; $P < 0.001$); ⑥早期微量喂养组低血糖发生率低于对照组(OR=0.19; 95%CI: 0.10, 0.35; $P < 0.001$)。结论: 早期微量喂养患儿在达足量肠内营养时间、恢复至出生体重时间、体重增长等方面优于静脉营养组; 同时可减少低血糖、NEC、喂养不耐受等并发症的发生。

[关键词] 微量喂养; 低出生体重儿; meta分析

[中图分类号] R723.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2016)02-245-06

doi: 10.7655/NYDXBNS20160226

A meta-analysis on the effect of early minimal feeding on low birth weight infants of China

Pan Jingjing¹, Wang Rong², Ding Guixia², Hu Yuhua^{1*}

(¹Department of Pediatrics, the First Affiliated Hospital of NJMU, Nanjing 210029; ²Department of Pediatrics Nanjing Children's Hospital Affiliated to NJMU, Nanjing 210008, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the effect of early minimal feeding on low birth weight infants of China. **Methods:** We searched CBM, CAJ, Wanfang and CQVIP databases using keywords since databses established. Also we searched MEDLINE for Chinese papers. **Results:** Twenty-four researches were included. (1) Time of parenteral nutrition in early minimal feeding group is shorter than control group WMD= -5.73; 95%CI=[-6.68, -4.78]; $P < 0.00001$; (2) Weight gain per day in early minimal feeding group is more than control group WMD= 3.64; 95%CI=[1.85, 5.44]; $P < 0.0001$; (3) Time of returning to birth weight in early minimal feeding group is shorter control group WMD=-2.59; 95%CI=[-3.35, -1.83]; $P < 0.00001$; (4) Incidence of NEC in early minimal feeding group doesn't show statistical significance compared with control group OR= 0.70; 95%CI=[0.35, 1.41]; $P=0.32$; (5) Incidence of feeding intolerance is lower than control group OR= 0.38; 95%CI=[0.24, 0.60]; $P < 0.0001$; (6) Incidence of hypoglycemia is lower than control group OR= 0.19; 95%CI=[0.10, 0.35]; $P < 0.00001$. **Conclusion:** The early minimal feeding group has an advantage over control group in time of parenteral nutrition, weight gain, time of returning to birth weight, incidence of NEC, feeding intolerance and hypoglycemia.

[Key words] minimal enteral nutrition; low birth weight; meta-analysis

[Acta Univ Med Nanjing, 2016, 36(02):245-250]

随着我国新生儿救治技术的发展,越来越多的低出生体重儿得以救治成活,由于早产儿消化功能

发育不完善、免疫力弱,故营养关是众多早产儿必经的一个重要关口,临床上关于其喂养问题(如何时开奶、开奶量、喂养频次、并发症的产生等)一直有不小的争议。据我国及欧美有关新生儿营养的临床指南^[1-2],很多地区目前已开展早期微量喂养(EMF, early minimal feeding),理论上其对低出生体

[基金项目] 江苏省卫生厅科研项目;江苏省妇幼保健重点学科(FXK201212)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: wqm403-19h@163.com

重儿具有多种有益效用,包括:调节胃肠功能、减少并发症产生、促进生长发育等。然而就其后续效果的总体评价,目前尚无相关报道、缺少多中心大样本的证据支持,有鉴于此,现就我国有关早期微量喂养对低出生体重儿的影响,作一最新的 meta 分析。

1 资料和方法

1.1 资料

以“微量喂养”、“早期喂养”、“低出生体重儿”、“早产儿”、“对照研究”主题词交叉联合检索中国生物医学文献数据库、中国学术期刊全文数据库、万方数据库、维普数据库。获得建库以来至 2014 年相关文献,采用“early minimal feeding”、“low birth weight”、“preterm”、“control study”检索 MEDLINE 数据库以发现国内研究者在非中文期刊上发表的非重复报告。本研究未包含香港、台湾和澳门地区资料。

1.2 方法

诊断与排除标准:①实验组早期微量喂养标准采用欧洲围产学会或中华医学会新生儿营养支持指南^[1-2],其中“早期”时间定义为生后 3 d 内(包含 3 d),微量定义为初始 10~20 mL/(kg·d);②文章实验设计采用随机对照或半随机对照试验,无论是否采用盲法;③对照组采用配方奶(常规剂量及加奶方式)+肠外营养喂养模式。排除:综述、重复发表、动物实验、非对照实验、对照组采用微量喂养。结果诊断标准^[3]:①达全胃肠营养标准:120~150 mL/(kg·d);②坏死性小肠结肠炎(necrotizing enterocolitis, NEC)标准;Bell 标准;③低血糖:随机血糖 $< 2.2\sim 2.4$ mmol/L。

质量评价:纳入研究的方法学质量采用 Jadad 评分法和 Cochrane 手册进行评估。所有检索和数据抽取均由 2 位作者独立进行,不同见解经过协商达成一致。

1.3 统计学方法

明确资料类型选择适当的效应指标,对资料进行异质性检验(Q 检验),存在异质性者(卡方 $P < 0.05$; $I^2 > 50\%$)选用随机效应模型计算效应合并值的点估计和区间估计,反之则采用固定效应模型计算。潜在的发表偏倚采用倒漏斗图形分析。统计软件用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 4.3 软件包, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

文献检索到 197 条相关题录(未见 MEDLINE 有

中国大陆的英文相关报道),查看标题及摘要后得到 75 个相关微量喂养临床研究,仔细阅读全文后,确定 24 个临床试验符合入选标准纳入本研究^[4-27]。51 个试验由于以下原因排除本研究:①无确定的诊断标准;②缺乏可用的原始数据;③非临床随机对照试验;④对照组与实验组开奶时间无区别;⑤对照组与实验组开奶剂量相同。

所有试验用 Jadad 评分均为 4 分及以下分数,未有实验说明产生随机的方法,无报告随机分配方案隐藏,1 篇报告提及使用盲法,无报告涉及样本含量的估算或使用意愿性分析,未有研究提及随访情况。实验组喂养方法的使用:15 个研究选用早期微量喂养+静脉营养方法,另外 9 个实验选用早期微量喂养+静脉营养+非营养吸吮。对照组喂养方法的使用:均选用先静脉后配方奶的应用方法,但开奶时间各对照组不完全一致。

2.2 早期微量喂养对达全胃肠营养时间的影响

共纳入 21 篇文献,因异质性检验 $P < 0.05$ 且 $I^2 > 50\%$,故采用随机效应模型。早期微量喂养组 786 例、对照组 752 例,早期微量喂养组达全胃肠时间为 (20.50 ± 3.50) d,明显短于对照组 (26.80 ± 1.90) d; $WMD = -5.73$; $95\% CI: -6.68 \sim -4.78$; $Z = 11.76$; $P < 0.001$ (图 1)。

2.3 早期微量喂养对每日体重增长的影响

共纳入 10 篇文献,因异质性检验 $P < 0.05$ 且 $I^2 > 50\%$,故采用随机效应模型。早期微量喂养组 399 例、对照组 402 例,早期微量喂养组每日体重增长为 (18.30 ± 2.40) g,明显高于对照组 (18.00 ± 2.20) g; $WMD = 3.64$; $95\% CI: 1.85 \sim 5.44$; $Z = 3.98$; $P < 0.001$ (图 2)。

2.4 早期微量喂养对恢复至出生体重时间的影响

共纳入 16 篇文献,因异质性检验 $P < 0.05$ 且 $I^2 > 50\%$,故采用随机效应模型。早期微量喂养组 612 例、对照组 595 例,早期微量喂养组恢复至出生体重时间为 (8.70 ± 2.50) d,明显短于对照组 (9.30 ± 2.80) d; $WMD = -2.59$; $95\% CI: -3.35 \sim -1.83$; $Z = 6.67$; $P < 0.001$ (图 3)。

2.5 早期微量喂养对 NEC 发病率的影响

共纳入 14 篇文献,因异质性检验 $P > 0.05$ 且 $I^2 < 50\%$,故采用固定效应模型。早期微量喂养组 570 例、对照组 529 例,早期微量喂养组 NEC 发生率为 14/570,对照组为 18/529,无明显差异; $OR = 0.70$; $95\% CI: 0.35 \sim 1.41$; $Z = 0.99$; $P = 0.32$ (图 4)。

2.6 早期微量喂养对喂养不耐受发生率的影响

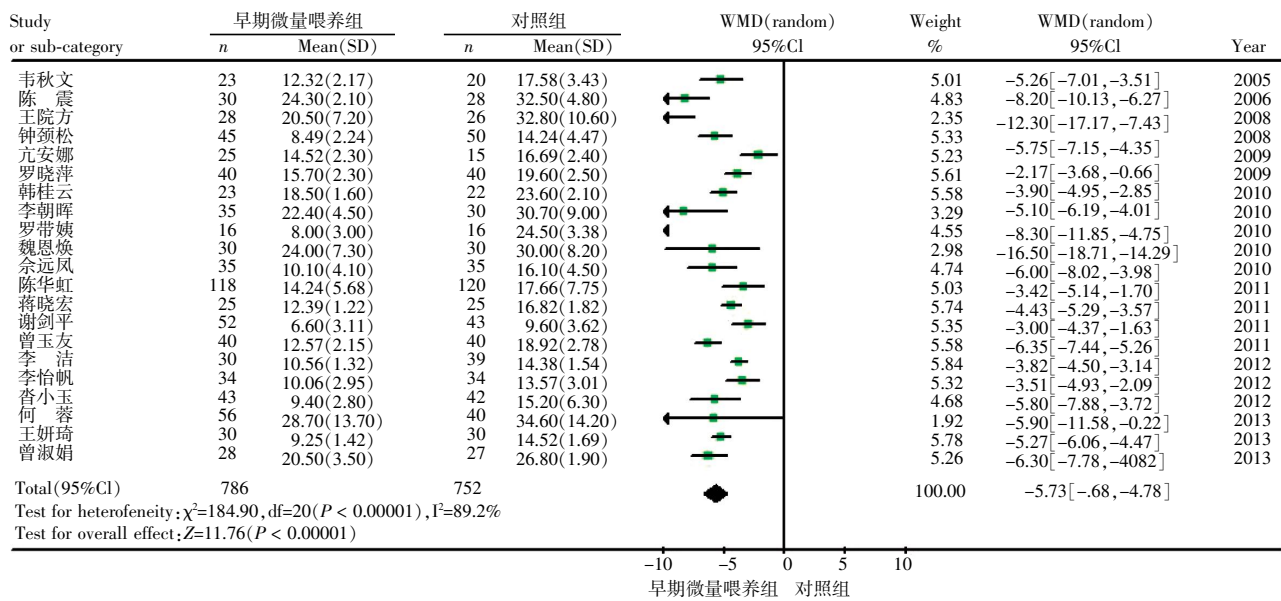


图 1 早期微量喂养对达全胃肠营养时间的影响

Figure 1 The effect of early minimal feeding on total parenteral nutrition

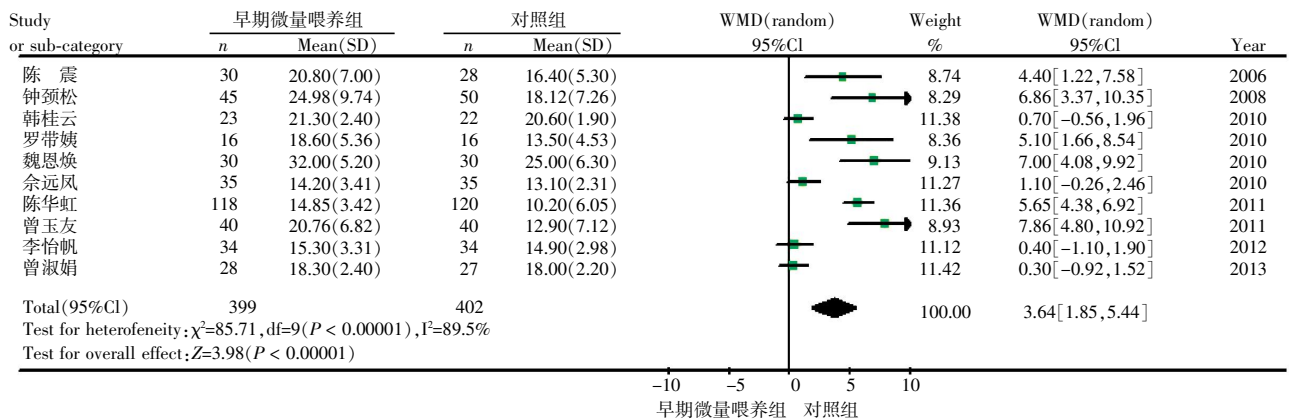


图 2 早期微量喂养对每日体重增长的影响

Figure 2 Effect of early micro feeding on the daily weight gain

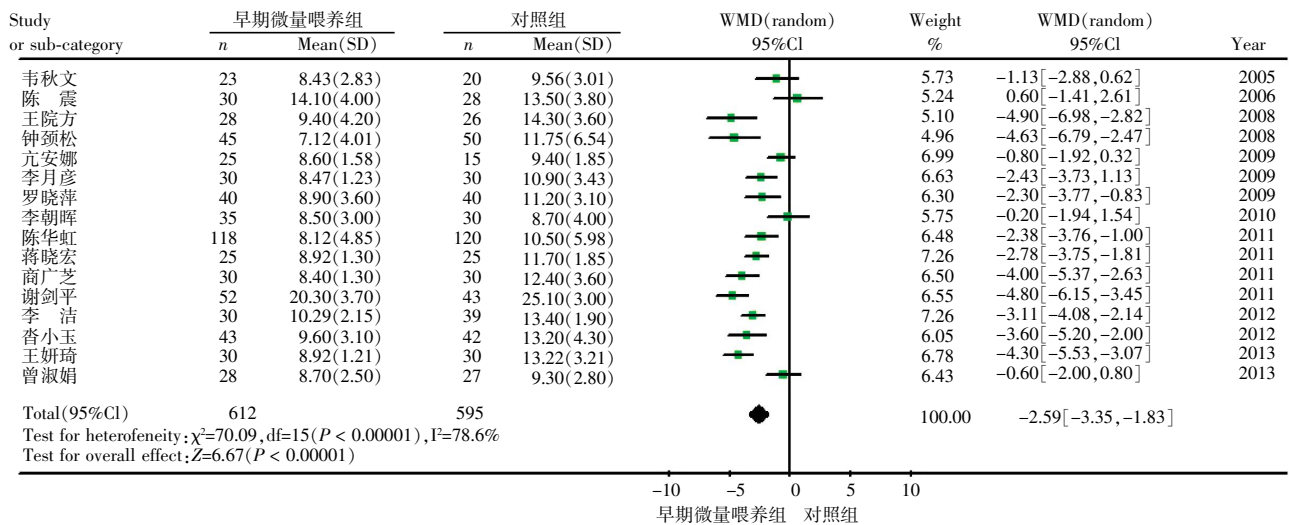


图 3 早期微量喂养对恢复至出生体重时间的影响

Figure 3 Effect of early minimal feeding on the recovery of the time of birth weight

共纳入 16 篇文献, 因卡方 $P < 0.05$ 且 $I^2 > 50\%$, 故采用随机效应模型。早期微量喂养组 587 例、对照组 557 例, 早期微量喂养组喂养不耐受发生率为 121/587, 明显低于对照组 (204/557); OR = 0.38; 95%CI: 0.24~0.60; $Z = 4.10$; $P < 0.001$ (图 6)。

2.7 早期微量喂养对低血糖发生率的影响

共纳入 7 篇文献, 因卡方 $P > 0.05$ 且 $I^2 < 50\%$, 故采用固定效应模型。早期微量喂养组 219 例、对照组 191 例, 早期微量喂养组低血糖发生率为 14/219, 明显低于对照组 (51/191); OR = 0.19; 95%CI: 0.10~0.35; $Z = 5.17$; $P < 0.001$ (图 6)。

2.8 文献质量与偏倚

因达全胃肠营养时间、每日体重增长、恢复至出生体重时间、喂养不耐受等结果经检验均存在异质性 ($P < 0.05$; $I^2 > 50\%$), 而 NEC 相关纳入文献没

有明显异质性, 故选入进行偏倚性分析, 漏斗图示基本对称, 纳入文献偏倚相对较小 (图 7)。

3 讨论

静脉营养作为临床常用的支持技术, 自从在新生儿科应用以来, 已取得显著疗效, 不仅降低了低出生体重儿的病死率, 而且提高了生存质量。然而静脉营养的应用也带来了一些不可忽视的问题, 如后期喂养困难, 体重增加缓慢, 胆汁淤积等。有动物实验指出, 全静脉营养的小鼠, 禁食数天后会出现肠黏膜萎缩、肠绒毛变平以及乳糖酶活性减低等问题^[28], 故理论上单纯靠静脉营养的方式支持喂养, 并不利于新生儿胃肠结构和功能的进一步成熟。早期微量喂养作为一种新的喂养方式近些年来逐渐为人们所关注, 虽然肠内微量喂养营养物质的量极

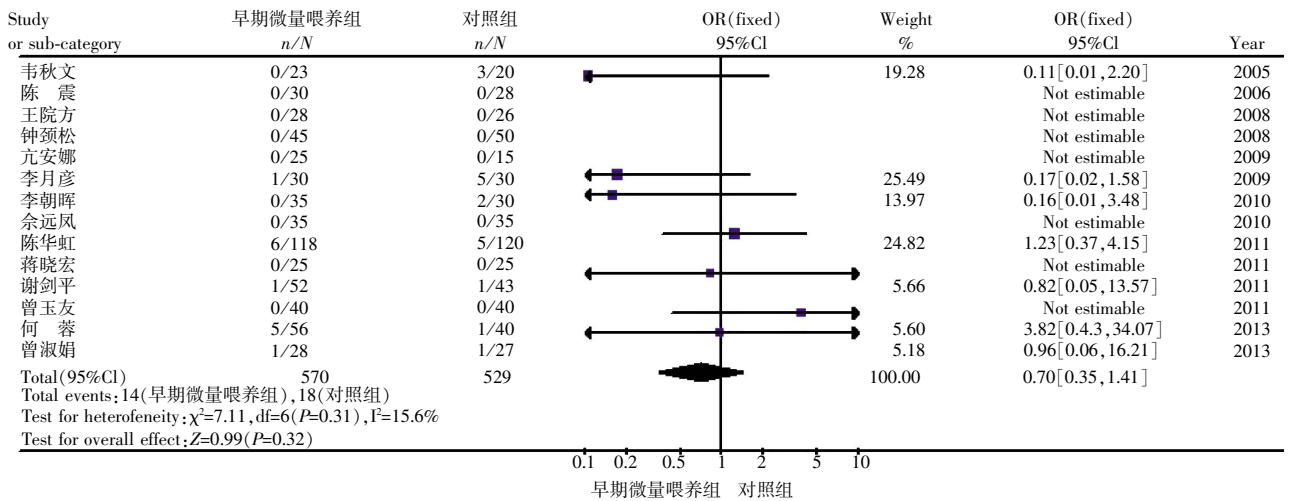


图 4 早期微量喂养对 NEC 发病率的影响

Figure 4 Effect of early minimal feeding on the incidence of NEC

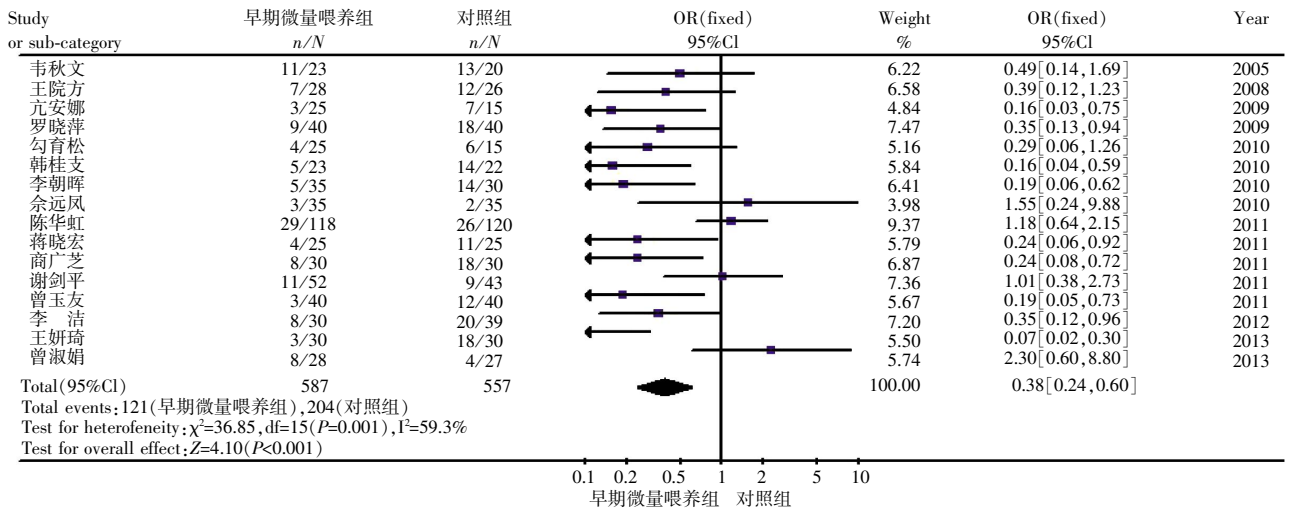


图 5 早期微量喂养对喂养不耐受发生率的影响

Figure 5 Effect of early minimal feeding on the incidence of feeding intolerance

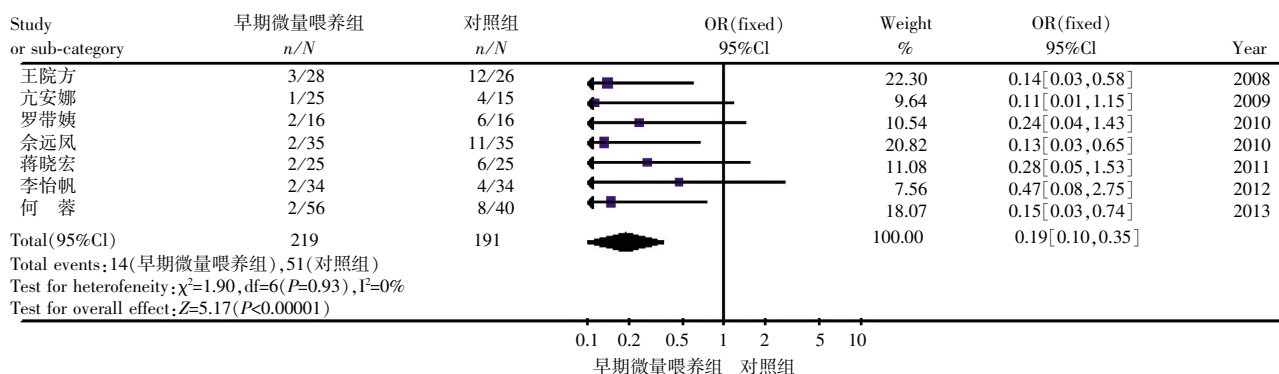


图 6 早期微量喂养对低血糖发生率的影响

Figure 6 Effect of early minimal feeding on the incidence of hypoglycemia

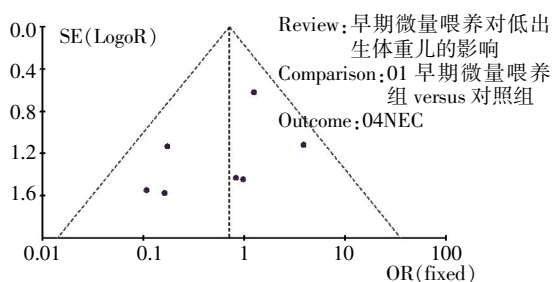


图 7 评价 NEC 相关纳入文献漏斗图,取 95% 可信区间

Figure 7 The funnel plot of references for NEC, take 95% confidence interval

少,但可加速向全胃肠道喂养的转变,尽早形成独立的代谢,对于早产低出生体重儿,这些奶量不是为了满足能量的需求,而主要是胃肠蠕动的增强、肠肝循环加快,其发挥的作用机制是多方面的,包括:有助于促进胃肠激素的分泌及胃肠功能成熟、增加肠道对各种营养素的吸收能力、加强胃肠道功能的完善,从而减少喂养不耐受的发生,达到更好的生长发育。

国外多项随机对照研究表明,早期微量喂养有助于减少喂养不耐受、NEC 的发生率,且有助于体重增长及尽早达到全胃肠道喂养^[29-30]。相较而言,国内虽有开展类似临床实验,但样本量小,各组别实验方法(如起始喂养量、起始喂养时间、喂养采用经口或胃管)不一致,同时在临床研究质量控制上存在参差不齐表现,为更好地对我国早期微量喂养疗效进行评价,进行了此项 meta 分析。

由结果可见,早期微量喂养在达全胃肠道营养时间、每日体重增长、恢复至出生体重时间方面具有较好优势($P < 0.05$)。但应注意到,早产儿生后中枢神经系统细胞往往要继续分裂增长,而早期营养不足可致细胞分裂终止,导致以后智力落后,这也是宫外发育迟缓的重要作用,因此早产低出生体重儿生后的营养状况直接影响其生长发育及远期预后,

然而微量喂养对于此类患儿远期预后(如对青春期的生长发育)到底有无影响,目前缺乏相应的临床研究资料。另外,国内外有关早期微量喂养开奶时间并不统一,据美国肠内肠外营养协会(American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, ASPEN)指南,一般应在生后 2 d 以内^[31],而欧洲围产医学会(European Association of Perinatal Medicine, EAPM)指南则认为 4 d 以内均可开展微量喂养^[2],国内对此尚没有统一认识。故有关开奶时间是否会对相关结果产生影响,仍未可知。在本项系统综述中,采用生后 3 d 内开始喂养作为统计依据,希望能为临床工作提供一定参考。

对于早产儿或者低出生体重儿,诸如低血糖、NEC、喂养不耐受是其喂养过程中常见的并发表现。早产低出生体重儿血糖多不稳定,尤其在生后最初几天内,由于胰岛素反应差、负荷能力有限,易发生低血糖和高血糖,本研究的结果则提示早期微量喂养有助于减少低血糖的发生、避免血糖波动。喂养不耐受与 NEC 也是临床工作中关注的焦点,既往多担心较早引入肠内喂养或可增加不耐受与 NEC 的发生,然而近些年来的临床研究表明^[32-33],早期微量喂养作为对胃肠道的有利刺激物,促进食管及胃肠蠕动,刺激胃肠道激素的分泌,改善胃肠动力,提高喂养耐受性,减少 NEC 的发生。本项 meta 分析的相关结果也支持了这一点。此处亦须说明的是,纳入本项目的研究有的采用母乳,而有些应用了配方奶喂养,故在早期微量喂养的过程中,母乳喂养是否比配方奶(如深度水解奶等)拥有更多优势,目前同样缺乏有效的证据。

总之,本研究的结果显示早期微量喂养患儿在达足量肠内营养时间、恢复至出生体重时间、体重增长等方面优于静脉营养组。同时可减少低血糖、NEC、喂养不耐受等并发症的发生。

[参考文献]

- [1] Working group of Pediatrics, Chinese Society of Parenteral and Enteral Nutrition. CSPAEN guidelines for nutrition support in neonates [J]. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2013, 22(4): 655-663
- [2] Di Renzo GC, Gadzinowski J. Prepared by the study group on perinatal nutrition, of the European Association of Perinatal Medicine [J]. *J Maternal-Fetal Neonatal Med*, 2004, 16(2): 73-78
- [3] 胡亚美, 江载芳. 实用新生儿科学[M]. 7版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 509-511
- [4] 韦秋文, 王琳琳, 李小容, 等. 早产低出生体重儿早期微量胃肠喂养的临床研究[J]. *广西医学*, 2005, 27(9): 1334-1337
- [5] 陈震, 陈静, 杨震英, 等. 极低出生体重儿早期经口微量喂养的临床研究[J]. *中华全科医师杂志*, 2006, 5(12): 730-733
- [6] 钟劲松, 闫淑媛. 静脉营养联合早期微量喂养及非营养性吸吮在低出生体重儿中的应用[J]. *中国现代医生*, 2008, 46(7): 30-31
- [7] 王院方. 极低体重儿早期微量喂养的临床观察[J]. *中国误诊学杂志*, 2008, 8(7): 1599-1600
- [8] 亢安娜, 钟小兰. 早产低体重儿早期微量肠道喂养的临床观察[J]. *华南国防医学杂志*, 2009, 23(2): 58-59
- [9] 李月彦, 彭君. 微量喂养在早产儿中的临床应用[J]. *中国社区医师*, 2009, 11(17): 118-119
- [10] 罗晓萍, 胡春梅, 胡丽珍. 早期微量喂养联合非营养性吸吮对极低出生体重儿喂养耐受性的影响[J]. *护理与康复*, 2009, 8(8): 639-640
- [11] 魏恩焕, 杨惠, 陈奋湘, 等. 早期微量喂养联合静脉营养对早产极低出生体重儿的临床效果观察[J]. *中外健康文摘*, 2010, 7(28): 18
- [12] 余远凤, 梁高莲, 田岚. 极低出生体重儿早期微量喂养联合静脉营养的疗效观察[J]. *右江医学*, 2010, 38(2): 173-174
- [13] 罗带姨, 蒙乐妹. 32例极低出生体重儿实施早期喂养的临床观察[J]. *当代医学*, 2010, 16(9): 93
- [14] 韩桂云, 赵秀平, 王晓真. 极低出生体重儿早期经口微量喂养23例临床护理[J]. *齐鲁护理杂志*, 2010, 16(16): 35-36.
- [15] 李朝晖. 极低出生体重儿早期胃肠母乳微量喂养的临床观察[J]. *中国当代医药*, 2010, 17(36): 31-32
- [16] 勾育松. 极低出生体重儿40例实施早期微量喂养的体会[J]. *中国社区医师*, 2010, 12(24): 98
- [17] 谢剑平, 肖吉平, 彭新平, 等. 早期微量喂养在体重小于1500g早产儿中的应用[J]. *医学临床研究*, 2011, 28(1): 71-73
- [18] 蒋晓宏, 王柏林. 早期微量喂养在早产低体重儿中临床观察[J]. *安徽医药*, 2011, 15(6): 745-746
- [19] 陈华虹. 早期营养支持对早产低出生体重儿的临床效果观察[J]. *广西医学*, 2011, 33(11): 1454-1456
- [20] 商广芝, 李松, 李淑芹. 早期微量喂养联合非营养性吸吮对极低出生体重儿喂养耐受性的影响[J]. *齐鲁护理杂志*, 2011, 17(19): 12-13
- [21] 曾玉友, 韩芳, 黄荣辉. 早期间歇持续微量喂养对早产极低出生体重儿肠道喂养不耐受及早期生长发育的影响[J]. *当代护士*, 2011, 19(8): 73-75
- [22] 李怡帆, 白冬梅, 朱航. 早期微量喂养联合静脉营养对早产低出生体重儿的疗效分析[J]. *中国妇幼健康研究*, 2012, 23(2): 194-196
- [23] 李洁, 谢晓曼, 汤蔽蔽, 等. 早期喂养干预预防极低出生体重儿喂养不耐受临床探讨[J]. *蚌埠医学院学报*, 2012, 37(10): 1201-1202
- [24] 杳小玉, 杨慧勤. 早产低出生体重儿早期微量肠道营养的护理观察[J]. *国际医药卫生导报*, 2012, 18(11): 1659-1660
- [25] 曾淑娟, 杨皓, 雷立容, 等. 早产极低出生体重儿早期微量喂养的临床研究[J]. *岭南急诊医学杂志*, 2013, 18(1): 64-65
- [26] 王妍琦. 早期喂养干预预防极低出生体重儿喂养不耐受临床探讨[J]. *吉林医学*, 2013, 34(30): 6248
- [27] 何蓉, 严洁, 肖志辉. 早期微量喂养对极低出生体重早产儿营养状况和并发症的影响[J]. *中华临床医师杂志*, 2013, (7): 3155-3157
- [28] Gomez FE, Lan J, Kang W, et al. Parenteral nutrition and fasting reduces mucosal addressin cellular adhesion molecule-1 (MAdCAM-1)mRNA in Peyer's patches of mice[J]. *J Parenter Enteral Nutr*, 2007, 31(1): 47-52
- [29] Agarwal R, Aggarwal R, Deorari AK, et al. Minimal enteral nutrition [J]. *Indian J Pediatr*, 2001, 68(12): 1159-1160
- [30] 王丹华. 早产儿的营养问题[J]. *实用儿科临床杂志*, 2003, 18(4): 246-248
- [31] Fallon EM, Nehra D, Potemkin AK, et al. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Board of Directors, Puder M. A.S.P.E.N. clinical guidelines: nutrition support of neonatal patients at risk for necrotizing enterocolitis [J]. *J Parenter Enteral Nutr*, 2012, 36(5): 506-523
- [32] Senterre T. Practice of enteral nutrition in very low birth weight and extremely low birth weight infants [J]. See comment in PubMed Commons below *World Rev Nutr Diet*, 2014, 110: 201-214
- [33] De Nisi G, Berti M, De Nisi M, et al. Early enteral feeding with human milk for VLBW infants [J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2012, 26(3Suppl): 69-73

[收稿日期] 2015-05-13