

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.21.026

深度水解蛋白配方奶在不同体重早产儿喂养中的临床效果观察 *

张亚丽 毛国顺 叶玉兰 李楠楠 翟井飞

(安徽省阜阳市人民医院 新生儿科 安徽 阜阳 236000)

摘要 目的:评估深度水解蛋白配方奶(eHPF)在不同体重早产儿早期喂养中临床应用效果。**方法:**选取 2017 年 9 月至 2018 年 12 月出生的早产儿,分为极低出生体重儿组(体重 1000-1500g 之间)62 例和低出生体重儿(体重 1500-2000g 之间)100 例,每组再随机分为两组,分别予以深度水解蛋白奶(eHPF)和早产儿配方奶(SPF)喂养。极低出生体重儿组于 12 小时后开始微量喂养,低出生体重儿 12 小时内适量喂养;极低出生体重儿组深度水解蛋白奶喂养 2 周后改早产儿奶喂养,低出生体重儿组深度水解蛋白奶 1 周后改早产儿奶喂养。比较深度水解蛋白奶在不同体重早产儿早期喂养中的临床应用效果,不同体重早产儿恢复出生体重时间、每日体重增长速度、胃管留置时间、完全肠内喂养天数、住院天数、喂养不耐受发生率、宫外发育迟缓发生率及尿素氮、碱性磷酸酶指标。**结果:**深度水解蛋白喂养组极低出生体重儿/低出生体重儿恢复出生体重天数、完全肠道喂养天数、胃管留置时间、住院天数较早产儿奶喂养组明显缩短($P<0.05$),每天体重增长优于早产儿组,喂养不耐受、宫外发育迟缓发生率明显低于早产儿组($P<0.05$),尿素氮、碱性磷酸酶无统计学差异($P>0.05$)。**结论:**深度水解蛋白奶用于不同体重早产儿早期喂养效果明显优于早产儿配方奶,其更有助于早产儿的生长发育。

关键词:深度水解蛋白奶;极低出生体重儿;低出生体重儿;生长发育

中图分类号:R722.6 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2019)21-4116-04

Clinical Application of Deep Hydrolyzed Protein Formula Milk of the Premature Infants with Different Body Weights*

ZHANG Ya-li, MAO Guo-shun, YE Yu-lan, LI Nan-nan, ZHAI Jing-fei

(Department of Pediatrics, Fuyang People's Hospital, Fuyang, Anhui, 236000, China)

ABSTRACT Objective: To evaluate the clinical effect of extensively hydrolyzed formula (eHPF) on the early feeding of different weight premature infants. **Methods:** Premature infants treated in our hospital's neonatal ward from September 2017 to December 2018 were studied, including 62 very low birth weight (weight between 1000- 1500g) and 100 low birth weight (weight between 1500-2000g). They were randomly divided into two groups: extensively hydrolyzed formula group (observed group) and preterm formula (control group), and concretely very low birth weight were started feeding after 12 hours and changed to preterm formula after 2 weeks and very low birth weight were feeding 12 hours and changed to preterm formula after 1 weeks. The clinical effect were compared between different weight premature infants early feeding. The recovery time to birth weight, weight growth, retention time to stomach tube, time to reach full enteral nutrition, hospitalization days, feeding tolerance, the incidence of extrauterine growth retardation(EUGR) and ureanitrogen,alkaline phosphatase were observed and compared between two groups. **Results:** Compared with the control group, the recovery time to birth weight, full enteral feeding, retention time to stomach tube and hospitalization day of treatment group were markedly shorter, ($P<0.05$). The weight growth of observed group was superior to that of the preterm formula group, the feeding tolerance and the incidence of extrauterine growth retardation(EUGR) were lower than control group($P<0.05$). There was no difference in the ureanitrogen, alkaline phosphatase between two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** Extensively hydrolyzed formula is obviously better than that of preterm formula in the early feeding of premature infants with different body weights, which is more conducive to the growth and development of premature infants.

Key words: Extensively hydrolyzed formula(eHPF); Very low birth weight; Low birth weight; Growth and development

Chinese Library Classification(CLC): R722.6 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)21-4116-04

前言

随着二胎政策的放开、围产医学的发展及新生儿重症监护

病房 (NICU) 抢救水平的提高,高龄产妇及宫外受孕的增多, NICU 中低出生体重儿及极低出生体重儿比例明显增高,其成活率也较以前大幅提高。但早产儿各系统发育均不成熟,更容

* 基金项目:安徽省中央引导地方科技发展专项项目(201707d08050005)

作者简介:张亚丽(1971-),女,本科,主治医师,研究方向:新生儿科,电话:15375133935,E-mail:yuhuaajun666@163.com

(收稿日期:2019-03-23 接受日期:2019-04-18)

易发生呼吸窘迫、黄疸、喂养不耐受、坏死性小肠结肠炎(NEC)、宫外发育迟缓(EUGR),晚期早产儿患脑瘫、言语障碍、神经发育障碍、行为异常和行为能力的问题风险更大^[1]。提高早产儿生存率及生存质量是目前临床需要解决的重要课题。

出生后最佳的生长速度和追赶生长率有利于终身健康^[2]。早产儿胃容量小,吸允及吞咽能力弱,肠道粘膜屏障功能发育不成熟,胃泌素及胃动素水平低^[3],发生喂养不耐受和 NEC 风险高。早期的微量喂养可促进肠道蠕动、维持肠道屏障、开发有益的微生物菌落、减少感染,不会增加 NEC 发生率和死亡的风险^[4]。为低出生体重儿和极低出生体重儿提供安全的喂养方法和适当的营养支持是新生儿护理的一个具有挑战性的目标。本研究主要探讨了深度水解蛋白奶在低出生体重和极低出生体重儿早期喂养中临床应用价值,以期为其临床应用提供更多的参考依据。

1 对象和方法

1.1 研究对象

选取 2017 年 9 月至 2018 年 10 月在我院新生儿病房收住的低出生体重儿 (1500 g-2000 g)100 例和极低出生体重儿 (1000 g-1500 g)60 例,生后 12 小时内住院,排除青紫型先天性心脏病、明显先天性发育畸形、生后即出现消化道出血、先天性巨结肠、频繁呼吸暂停、遗传代谢性疾病、严重感染及住院期间死亡的患儿。低出生体重儿组包括足月小样低体重儿。

1.2 方法

1.2.1 肠内喂养方法 1)极低出生体重儿组:入院 12 小时后分别予鼻饲 eHPF 与 SPF 微量喂养,首日剂量 1 mL/次,6 小时一次,喂养耐受者次日 1 mL/次,3 小时一次,回抽胃管无残留者,每日以 15-20 mL/kg·d⁻¹ 速度递增,每 3 小时一次,eHPF 组喂养者 2 周后改 SPF 喂养,当肠道喂养达 120kcal/kg·d⁻¹ 是停止肠外营养,纠正胎龄 33-34 周时改口服喂养,体重达 2.0 kg,每次口服奶量 30 mL/次以上,各项生化指标正常,生命体征稳定予出院。

2) 低出生体重儿组:入院 12 小时内分别予鼻饲 eHPF 与 SPF 喂养,首日 2 mL/次,3 小时一次,喂养耐受者,体重 1500-1750 g 之间,每日以 20-30mL/kg·d⁻¹ 速度递增,体重 1750-2000 g 之间,每日以 30-40 mL/kg·d⁻¹ 速度递增,eHPF 喂养者一周后改同量 SPF 喂养,肠道喂养达 120 kcal/kg·d⁻¹ 时停止肠外营养,纠正胎龄 33-34 周改口服喂养,体重 2.0Kg,每次

口服达 30 mL 以上,各项生化指标正常,生命体征稳定出院。

1.2.2 肠道外营养 (PN) 所有入选患儿入院第一天均给予 "全合一" 肠外营养^[5],氨基酸、脂肪乳、葡萄糖分别从 1.0-1.5 g/kg·d⁻¹、1.0 g/kg·d⁻¹、4-6 mg/kg·min⁻¹ 开始,逐渐增量至 3.5-4.0 g/kg·d⁻¹、3.0-3.5 g/kg·d⁻¹、10-12 mg/kg·d⁻¹, 肠外静脉营养液中糖提供 40-45%能量,脂肪提供 40-45%能量,氨基酸提供 10-20%能量,糖浓度不超出 12.5%, 氨基酸浓度不超出 3%; 维持血糖 3.5-8.33 mmol/L,避免血糖波动;生后第二天加入氯化钠,第三天加入氯化钾;静脉营养中添加脂溶性维生素及水溶性维生素。当肠道喂养达 120 kcl/kg·d⁻¹ 停止肠道外营养。

1.2.3 其他治疗 生后合并有呼吸窘迫综合征的及时应用肺表面活性物质,病程中出现感染者合理应用抗生素。当患儿奶量达 15-20 mL/次,回抽胃管无残留,生后 10-15 天,予维生素 AD 400IU,每天 2 次,铁剂 2-3 mg/kg·d⁻¹ 补充。

1.2.4 观察指标 ① 临床指标:观察不同体重组患儿分别给予 eHPF 及 SPF 喂养,恢复出生体重时间、达全肠道喂养时间、胃管留置时间、每日体重增长速度、住院天数,观察是否出现喂养不耐受及宫外发育迟缓(EUGR)。② 实验室指标:每两周监测尿素氮、碱性磷酸酶指标。

1.2.5 喂养不耐受与宫外发育迟缓(EUGR) 喂养不耐受诊断标准^[6]:① 胃残留量 > 前次喂养量的 50%;② 呕吐 ≥ 3 次/天,或呕吐物为胆汁样;③ 胃残留液或呕吐物为胆汁或咖啡样液体;④ 腹胀伴胃肠型;⑤ 禁食大于 2 次;⑥ 肉眼血便或大便潜血阳性。处理:减量、减次、禁食;症状缓解尽快回复肠道喂养。宫外发育迟缓(EUGR):根据 Fenton 曲线标准判断,出院时生长发育指标 ≤ 纠正胎龄第 10 百分位水平^[7]。

1.3 统计学方法

应用 SPSS 17.0 统计软件,计量资料用 "均值 ± 标准差" 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料组间比较采用卡方检验,以 P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患儿的基本情况

符合入选标准的患儿共 162 例,分别纳入极低出生体重儿组 62 例和低出生体重儿组 100 例,每组患儿再随机分为 eHPF 组和 SPF 组,各体重组患儿性别、胎龄、出生体重、头围、身长等差异无统计学意义(P > 0.05),见表 1、表 2。

表 1 极低出生体重儿在不同喂养下基本资料和部分生化指标比较

Table 1 Comparison of basic data and biochemical indexes in very low birth weight (weight between 1000-1500g) under different feeding.

	eHPF (32)	SPF (30)	x ² /t	P
Gender(male/female)	15/17	16/14	0.258	0.611
Gestational age (W)	30.9821	31.1633	-0.613	0.550
Birth weight (g)	1337.5	1344.5	-0.225	0.823
Height (cm)	41.0625	41.5	-1.138	0.260
Head circumference(cm)	28.375	28.7	-1.260	0.213
RDS (number)	21	19	0.036	0.851
Recovery time to birth weight (days)	10.7500	15.8333	-11.236	<0.05

Time to reach full enteral (days)	24.3438	35.1000	-6.636	<0.05
Weight growth per day (g)	22.5625	16.1000	9.004	<0.05
Retention time to stomach tube (days)	19.7500	31.1000	-6.464	<0.05
BUN (mmol/L)	3.9437	3.8067	0.359	0.721
AKP (U/L)	227.11	203.50	1.203	0.234
Feeding tolerance	8	17	6.452	0.011
EUGR	7	16	5.711	0.017
Hospitalization days	34.6875	44.7667	-4.156	<0.05

2.2 eHPF

eHPF 喂养的低出生体重儿和极低出生体重儿恢复出生体重时间、完全肠道喂养时间、胃管留置时间、住院天数均少于

SPF 组,每日体重增长大于 SPF 组,喂养不耐受及宫外发育迟缓发生率差异有统计学意义($P<0.05$),血尿素氮及碱性磷酸酶水平比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1、表 2。

表 2 低出生体重儿在不同喂养下基本资料和部分生化指标比较

Table 2 Comparison of the basic data and some biochemical indexes in low birth weight(Weight between 1500-2000g) under different feeding

	eHPF (51)	SPF (49)	χ^2/t	P
Gender(male/female)	28/23	27/22	0.00	0.984
Gestational age (W)	32.6078	32.3020	1.103	0.314
Birth weight (g)	1753.3	1726.6	1.098	0.275
Height (cm)	41.9804	41.9796	0.003	0.998
Head circumference(cm)	30.5098	30.4082	0.554	0.581
RDS (number)	28	27	0.647	0.421
Recovery time to birth weight (days)	6.1176	11.3673	-18.863	<0.05
Time to reach full enteral (days)	8.9412	15.8367	-10.503	<0.05
Weight growth per day (g)	30.1569	18.5306	14.326	<0.05
BUN (mmol/L)	4.2765	4.3898	-3.57	0.722
AKP (U/L)	225.49	230.41	-3.345	0.731
Feeding tolerance	2	10	8.781	0.003
EUGR	11	20	3.523	0.061
Hospitalization days	16.5686	25.1633	-7.685	<0.05

3 讨论

早产会影响肠道功能的各个方面,小肠在妊娠后半期增长迅速,在妊娠 20-40 周长度增加一倍。除了长度较短外,绒毛和微绒毛数量较少。因此,在非常早产的婴儿中,总体吸收能力显著降低。消化酶如蛋白酶和脂肪酶的产生也较弱。肠道运动依赖于中枢神经系统和肠内神经系统之间的协调,以及神经递质的产生和肌肉受体的发展^[8]。建立肠内营养是早产儿适应环境的重要部分,需要考虑三个关键因素:未成熟的肠道功能能力、引入的底物、微生物/免疫炎症环境。和谐的平衡将使肠道功能逐渐适应,并成功的消化和吸收,如果出现问题,可能会发生 NEC,将带来毁灭性的后果,后期常出现宫外发育迟缓,影响神经系统发育^[9,10]。

早产儿母乳喂养可降低多种感染性疾病的发生率或严重程度,包括 NEC、细菌性脑膜炎、菌血症、胃肠炎、呼吸道感染、中耳炎和尿路感染,母乳喂养可减低糖尿病、肥胖、某些癌症、

高血压发生率,母乳喂养还可改善语言和颌发育,提高视力^[2]。但因为母婴分离或其他原因导致无法获得母乳。

早产儿配方奶(SPF)每 100 mL 可提供 80 kcal 能量,渗透压 360 mOsmol/L,SPF 可为早产儿提供充足的能量、蛋白质、矿物质和维生素,为早产儿生长提供较好的营养,但过早增加体重会增加成年后代谢性疾病和心血管疾病的风险^[11]。与母乳喂养相比,SPF 喂养的患儿发生喂养不耐受及 NEC 的风险增高。深度水解蛋白奶的特殊性优势^[12]: ① 渗透压低,200-240 mOsmol/L,适用于早产儿未成熟的肠道环境;② 含小分子多肽和氨基酸奶粉,不含整蛋白,可显著改善牛奶蛋白过敏患儿的过敏症状^[13],减少 NEC,并营养价值与普通奶粉相似^[14];③ 不含乳糖,有利于乳糖不耐受早产儿的营养吸收;④ 含有大量中链三酰甘油,有利于早产儿脂肪的吸收和利用;⑤ 有利于早产儿胆红素的代谢和排泄,可促进肠蠕动,加速肠道内胆红素排出,从而降低血清胆红素水平^[15]。⑥ 有助于促进早产儿胃肠激素分泌,促进胃肠道发育^[16],对胃液 PH 有缓冲作用,可减少胃食管

反流药物的应用^[17],减少胃食管反流^[18]。张亚芥等^[19]研究结果 eHPF 喂养可缩短极低出生体重儿达全肠道喂养时间,较快恢复出生体重,减少胆汁淤积、喂养不耐受、NEC 的发生率。罗智花等^[20]研究发现 eHPF 在促进极低出生体重儿头围、体重发育及降低宫外发育迟缓方面与早产儿奶喂养无统计学差异,但能显著喂养不耐受发生率,缩短达全肠道喂养时间。Sancak^[21]、Schroeder^[22]等报道 eHPF 喂养可以引起早产儿肠系膜上动脉(SMA)血流改变,可促进胃排空,增加肠蠕动,减少喂养不耐受及 NEC 的发生,缩短达全肠道喂养时间,影响生长发育及远期神经系统预后^[23]。合理的营养供给是促进低出生体重儿和极低出生体重儿体重增长、减少死亡、改善预后和神经系统发育结局的关键因素^[24]。早期积极肠内喂养是决定低出生体重儿/极低出生体重儿住院时间的长短、提高生存质量的关键^[25,26],与本研究基本一致。深度水解蛋白奶目前已广泛用于婴儿牛奶蛋白过敏的治疗^[27-29]。

总之,本研究结果表明 eHPF 在低出生体重和极低出生体重儿早期喂养中减少喂养不耐受、宫外发育迟缓的发生,缩短恢复出生体重、达全肠道喂养、胃管留置时间,体重增长理想。由于深度水解蛋白奶提供能量低于早产儿配方奶,本研究为极低出生体重儿 eHPF 喂养 2 周改为同等计量 SPF 喂养,低出生体重儿由于各方面发育明显优于极低出生体重儿,增奶速度明显快于极低出生体重儿,故 eHPF 喂养一周后尽快改为 SPF 喂养。

参考文献(References)

- [1] Alexandre Lapillonne. MD, PhD. Nutritional Recommendations for the Late-Preterm Infant and the Preterm Infant after Hospital Discharge[J]. The Journal of Pediatrics, 2013, 162(3): S90-100
- [2] David Tudehope AM, MBBS, FRACP. Nutritional Requirements and Feeding Recommendations for Small for Gestational Age Infants[J]. The Journal of Pediatrics, 2013, 162(3): S81-89
- [3] 戴玉璇,包云光等.极低出生体重儿血胃泌素和胃动素水平动态研究[J].中国新生儿科杂志,2012,27(2): 36-39
- [4] Gianluca Terrin, Annalisa Passariello. Minimai enteral feeding reduces the risk of sepsis in feed-intolerant very low birth weight newborns[J]. Acta Paediatrica, 2009, 98(7): 31-35
- [5] 蔡威,汤庆姬,王莹,等.中国新生儿营养支持临床应用指南[J].临床儿科杂志,2013,14(12): 1177-1182
- [6] FANARO S Feeding intolerance in the preterm infant [J]. Early Hum Dev, 2013, 89(12): S13-20
- [7] Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants[J]. BMC Pediatr, 2013, 13 (2): S50-59
- [8] A.Leaf. Introducing enteral feeds in the high-risk preterm infant[J]. Seminars in Fetal & Neonatal Medicine, 2013, 18(6): 150-154
- [9] Prince A, Groh-Wargo S. Nutrition management for the promotion of growth in very low birth weight premature infants[J]. Nutr Clin Pract, 2013, 28(11): 659-668
- [10] Fanaro S. Feeding intolerance in the preterm infant [J]. Early Hum Dev, 2013, 89(2): S13-20
- [11] 胡玉莲,伍玉晗,刘勇,等.深度水解蛋白配方奶对极低出生体重儿肠系膜上动脉血流的影响 [J]. 中国新生儿科杂志,2016,31(6): 409-413
- [12] De Nisi G. Enteral feeding: how, when, how much?[J]. Minerva Pediatric, 2010, 62(13): 207-210
- [13] Vandenplas Y, Koletzko S. Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants[J]. Arch Dis Childhood, 2007, 92(10): 902-908
- [14] 颜海青,谢丽,张茜.深度水解蛋白奶粉治疗婴儿牛奶蛋白过敏性腹泻的疗效[J].广东医学,2013,34(4): 556-557
- [15] 余慕雪,庄思齐,王丹华,等.深度水解蛋白配方乳对早产儿喂养和生长影响的多中心临床对照研究[J].中国当代儿科杂志,2014,16 (7): 684-690
- [16] Staelens S, Van den Driessche M, Barclay D, et al. Gastric emptying in healthy newborns fed an intact protein formula, a partially and extensively hydrolysed formula[J]. Clin Nutr, 2008, 27(2): 264-268
- [17] Cresi F, Maggiora E, Bertino E. Buffering effect of hydrolyzed protein formula on gastric pH[J]. Early Hum Dev, 2013, 89(12): 845-846
- [18] Corvaglia L, Mariani E, Aceti A, et al. Extensively hydrolyzed protein formula reduces acid gastro-esophageal reflux in symptomatic preterm infants[J]. Early Human Development, 2013, 89(7): 453-445
- [19] 张亚介,代传林,等.深度水解蛋白配方奶在极/超低出生体重儿肠内营养中的临床观察 [J]. 中华新生儿科杂志,2017,32(6): 431-434
- [20] 罗智花,王杨,王俐俐,等.深度水解蛋白奶粉喂养极/超低出生体重儿的临床研究[J].中国新生儿科杂志,2016,31(2): 110-114
- [21] Sancak S, Arman D, Gursoy T, et al. Intestinal blood flow by Doppler ultrasound: the impact of elairthromycin treatment for feeding intolerance in preterm neonates [J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2016, 29 (9): 1853-1856
- [22] Schroeder VA, Mattioli LF, Kilkenny TA, et al. Effects of lactose-containing vs lactose-free infant formula on postprandial superior mesenteric artery flow in term infants[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2014, 38(2): 236-242
- [23] Tudehope D, Vento M, Bhutta Z, et al. Nutritional requirements and feeding recommendations for small for gestational age infants [J]. J Pediatr, 2013, 162(12): S81-89
- [24] Hamilton E, Massey C, Ross J, et al. Early enteral feeding in very low birth weight infants[J]. Early Hum Dev, 2014, 90(3): 227-230
- [25] Karagol Bs, Zenciroglu A, Okumus N, et al. Randomized controlled trial of slow vs rapid enteral feeding advancements on the clinical outcomes of preterm infants with birth weight 750-1250g[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2013, 37(5): 223-228
- [26] Hsiao CC, Tsai ML, Chen CC, et al. Early optimal nutrition improves neurodevelopmental outcomes for very preterm infants [J]. Nutr Rev, 2014, 72(11): 532-540
- [27] Vandenplas Y, Bhatia J, Shamir R, et al. Hydrolyzed formulas for allergy prevention [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2014, 58 (6): 549-552
- [28] Berni Canani R, Nocerino R, Terrin G, et al. Formula selection for management of children with cows milk allergy influences the rate of acquisition of tolerance: a prospective multicenter study[J]. J Pediatr, 2013, 163(7): 771-778
- [29] Vandenplas Y, Abuabat A, Al-Hammadi S, et al. Middle East consensus statement on the prevention, diagnosis, and management of cow's milk protein allergy [J]. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr, 2014, 17 (3): 61-73
- [30] Fanaro S. Feeding intolerance in the preterm infant [J]. Early Hum Dev, 2013, 89: S13-20