

早产儿母乳强化剂使用专家共识



扫一扫下载指南原文

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

通信作者:冯琪,北京大学第一医院儿科 100034, Email: fengqizf@126.com

【摘要】 营养是保证早产儿体格生长及神经系统发育的基础。母乳喂养对早产儿有益,但母乳中营养素含量不能满足部分高危早产儿早期快速生长的需要。添加母乳强化剂是补偿母乳营养素不足的方法,推荐有指征的母乳喂养早产儿使用母乳强化剂。本共识主要内容包括:母乳强化剂的种类和性状、使用对象、开始使用时机、使用方法、个体化强化原则、使用中的监测及注意事项、可能存在的问题、母乳成分检测等。

【关键词】 婴儿,早产; 母乳; 母乳强化剂; 生长发育

DOI:10.3760/cma.j.issn.2096-2932.2019.05.001

早产儿是指出生胎龄<37周的新生儿。2019年研究报告显示,全球早产儿发生率10.6%(9.0%~12.0%),中国早产儿发生率6.9%(5.8%~7.9%)^[1]。早产儿治疗及综合管理涉及诸多方面,早期营养支持是早产儿救治的重要组成部分,是早产儿存活及远期生存质量的保障和基础。

母乳是婴儿的最佳食品,母乳喂养有助于早产儿尽快建立肠道营养、减少住院期间感染及坏死性小肠结肠炎(necrotizing enterocolitis, NEC)等疾病的发生,并有利于远期神经系统发育。早产儿自己母亲的母乳(mother own milk, MOM)是早产儿喂养的首选,而主要来源于足月儿母亲捐赠的成熟乳(捐赠人乳, donor human milk, DHM)被推荐作为无MOM的早产儿和极低出生体重儿早期喂养的选择^[2]。

本共识所述母乳包括MOM和DHM。

母乳强化剂(human milk fortifier, HMF)又称母乳营养补充剂,是一种包含多种营养素的添加剂,针对早产儿母乳中营养素成分的动态变化和不足,考虑早产儿特殊的营养需求,根据早产儿相关营养指南推荐的营养素要求而设计。母乳中加入HMF可提高母乳中部分营养素的含量及能量密度,满足早产儿的生长发育需求。2016年及2018年系统综述显示,在早产儿母乳中加入含多种营养素的HMF或仅额外补充蛋白质,均可促进早产儿住院期间身长、体重及头围生长,但由于纳入的研究样本量较小、证据级别较低、观察时间较短,未发现对

远期神经系统发育有益^[3-4]。2015年美国的一项调查显示,HMF已在新生儿重症监护病房(neonatal intensive care unit, NICU)中常规使用,胎龄<32周、出生体重<1 500 g的早产儿HMF使用率达90%以上^[2]。2013年英国报告96家新生儿护理单元中有92家(96%)使用HMF^[5]。

尽管我国早产儿抢救能力及营养管理能力不断提高,但早产儿体格生长落后现象仍比较严重^[6-7]。发生宫外生长迟缓(extrauterine growth retardation, EUGR)的早产儿校正年龄(3.9±1.7)岁时体重、身长和头围低于同龄儿童2SD的比例分别达13.6%、12.6%和19.6%^[8]。而且早产儿早期生长落后和远期神经行为发育障碍相关,早产儿校正年龄6个月内体格生长落后可能与5岁时认知能力不足、注意力缺陷及8岁时学习困难有关^[9]。

由于使用HMF时需挤出母乳,对母乳喂养的完整过程会造成一定干扰及不利影响,现有使用HMF与婴儿远期生长发育益处直接相关的证据较少且级别较低,因此,虽然发达国家NICU使用HMF比较普遍,但至今仍没有相关权威组织发布单独的HMF临床使用指南或规范,国际上也已出现希望尽快出台HMF使用指南或推荐的建议^[2]。

目前国内对早产儿母乳喂养的认识与推进不断深入,使用吸出的MOM和(或)DHM喂养早产儿的NICU越来越多,早产儿母乳喂养率逐渐提高。为了满足早产儿较高的能量和其他营养素需求,避免EUGR发生,国内HMF制剂的使用将不断增多

而且更为普遍。因此,进一步规范 HMF 使用对正确、安全实施早产儿营养支持有积极意义,也有利于推进早产儿母乳喂养和新生儿临床医学的发展。为此,中华新生儿科杂志编辑委员会在 2018 年底组织国内部分专家成立项目组,在借鉴国内外早产儿营养支持相关指南^[10-13]的基础上,经共同起草和反复讨论,于 2019 年 8 月最终形成了国内首个“早产儿母乳强化剂使用专家共识”。

本项目组专家同意并推荐对有指征的早产儿实施母乳喂养时使用 HMF。

本共识主要包括:HMF 的种类和性状、使用对象、开始使用时机、使用方法、个体化强化原则、使用中的监测及注意事项、可能存在的问题、母乳成分检测等。

一、HMF 的种类和性状

HMF 按照制备原料不同分为人乳来源、牛乳来源或其他哺乳动物乳来源,按照剂型不同分为粉状和液态,按照蛋白质特性分为水解蛋白和非水解蛋白,还包括在某些特殊情况下使用的蛋白质补充剂。目前我国市场上的 HMF 为牛乳来源的粉状产品。

从 HMF 来源看,人乳来源的 HMF 在改善胃肠道耐受性、减少 NEC 发生等临床效应及安全性方面存在明显优势,但由于来源有限且成本较高,主要用于胎龄和体重很小的早产儿^[14]。体外实验证实,人乳来源的 HMF 对奶制品中的病原菌和微生物有抑制作用,其对抗细菌滋生的生物活性显著高于牛乳来源的 HMF^[15]。目前常用的 HMF 以牛乳来源居多,虽然有研究发现水解蛋白配方 HMF 较非水解蛋白配方 HMF 有提高喂养耐受性的趋势,但由于研究样本量较少,两组间差异无统计学意义^[16]。也有其他哺乳动物乳来源的 HMF 在研发中^[17]。

从 HMF 性状看,早产儿对粉状和液态 HMF 均有良好的耐受性,临床应用是安全的。有研究报道,液态 HMF 的蛋白质含量比粉状 HMF 高,对早产儿的身长、体重增长更有利,血清前白蛋白、白蛋白、尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)等代谢指标明显升高^[18]。

根据早产儿生长及蛋白质营养状况,亦有单纯的蛋白质补充剂可供选择。

推荐与建议

1. 根据目前我国 HMF 制剂的可获得情况,以及现有国内外 HMF 使用安全性、有效性的证据,母

乳喂养的早产儿使用粉状、牛乳来源的 HMF 是安全、有效的。

2. 非水解蛋白或水解蛋白 HMF 均可使用。

二、HMF 的使用对象

出生体重<1 500 g 的极低/超低出生体重儿营养储备更少、消化道更不成熟、并发症较多、EUGR 发生率较高,因此,国外 HMF 的临床研究重点主要集中在这一组人群,少数研究推荐将 HMF 应用于出生体重<1 800 g 的早产儿,但 HMF 强化营养的作用在体重较低者更为明显^[3,10-11]。

基于我国早产儿肠内外营养支持不足、EUGR 发生率较高的现状^[6-7],胎龄和体重可在一定程度上反映宫内基础营养储备情况,胎龄及体重较大的晚期早产儿亦可能存在较严重的生后早期生长落后问题,国内有关早产儿喂养的共识与指南将 HMF 的应用对象扩大到出生体重<2 000 g、胎龄<34 周的早产儿^[12-13,19],但此策略尚缺乏足够的流行病学调查及临床研究证据的支持。国内 3 项应用 HMF 的临床研究均以出生体重<1 800 g 的早产儿为研究对象^[20-22]。因此建议将出生体重<1 800 g 的早产儿作为 HMF 常规强化的人群比较适宜。

虽然目前出生体重 1 800~<2 000 g 的早产儿体格生长问题仍然存在,但随着国内早产儿营养支持能力的不断提高,这些早产儿使用 HMF 的几率会逐渐减少,益处亦需进一步随机对照研究论证。

推荐与建议

1. 推荐出生体重<1 800 g 的早产儿使用 HMF。

2. EUGR 早产儿、尚未完成追赶生长的小于胎龄早产儿、因疾病状况限制液体入量的早产儿、出院后早期生长落后的早产儿,需个体化评估体格生长或生化指标,在医务人员指导及监测下使用 HMF。

三、开始使用 HMF 的时机

目前国内外针对 HMF 开始使用时间的研究结果尚不统一,有关 HMF 的临床研究多集中在强化效果和不良反应的分析上。多数学者认为何时开始使用 HMF 需考虑早产儿喂养量,但是对于早产儿喂养量达到多少开始母乳强化无统一意见。Lucas 等^[23]提出母乳喂养量>50%摄入量时提示早产儿对母乳耐受良好,此时使用 HMF 可加速体重增长。2015 年发布的加拿大极低出生体重儿喂养指南建议,母乳喂养量达 100 ml/(kg·d)时开始母乳强化,不强调胎龄^[24]。母乳强化应用研究协作组(国内 4 家三级甲等医院)对胎龄<35 周、出生体重<

1 800 g 的早产儿在喂养量达到 80 ml/(kg·d) 时开始添加 HMF^[22]。中国医师协会新生儿科医师分会营养专委会制定的“NICU 推行早产儿母乳喂养的建议”提出, 母乳喂养量达到 80~100 ml/(kg·d) 时开始添加 HMF^[12]。目前文献报道添加 HMF 时母乳喂养量 50~100 ml/(kg·d) 不等, 究竟何时添加 HMF 对早产儿更有益仍存在争议。国外研究显示, 从生后经口喂养开始或经口入量达 20 ml/(kg·d) 或 40 ml/(kg·d) 开始使用 HMF, 各组早产儿肠外营养时间、晚发败血症发生率、体格生长指标等差异均无统计学意义。早期添加 HMF 虽可增加生后 4 周内蛋白质摄入、减少早期蛋白质累积缺乏, 未增加发生喂养不耐受及其他并发症的几率, 但在早期体重增长、生化指标水平、达到全肠道喂养时间等方面与晚添加 HMF 相比差异并无统计学意义。临床实践中需努力遵循早产儿营养指南^[13], 在喂养耐受、安全的前提下尽快增加喂养量, HMF 添加时机需考虑和评估早产儿加奶速度, 加奶速度快者可稍晚添加 HMF, 否则, 需早些添加。

推荐与建议

1. 对于有 HMF 使用指征的早产儿, 建议母乳喂养量达 50~80 ml/(kg·d) 时开始使用 HMF, 需注意早产儿个体差异。

2. 出生早期不具备 HMF 使用指征的早产儿, 如后期出现生长落后或因疾病限制液体入量而需要使用相对高能量密度喂养物时, 可在医生指导下择时使用。

四、HMF 的使用方法

HMF 只能加入母乳中使用。添加含多种成分的 HMF 和(或)蛋白质补充剂后, 母乳渗透压会增加。HMF 添加带来的母乳渗透压升高主要发生在 HMF 加入后的 2 h 内, 强化后的母乳储存 24 h 后渗透压最高可达 484 mOsm/kg^[25]。最近的系统综述显示, 没有证据表明渗透压在 300~500 mOsm/kg 之间的新生儿肠内营养制剂与胃肠道不良结局有关^[26]。

使用清洁的一次性容器或清洁消毒后可反复使用的容器完成 HMF 添加, 医院内添加 HMF 应遵循无菌操作原则, 操作人员应相对固定并接受培训。建议在单独房间(配奶间)添加 HMF, 不宜在床旁配制, 以防污染。

按医嘱准确添加 HMF 用量, 添加液体 HMF 时建议使用注射器、量筒或量杯计量, 添加粉状 HMF 时应将 HMF 放置于干燥、清洁的小容器中, 使用克

级秤准确称量。应双人核对或使用条形码扫描以确保 HMF 的正确使用。添加 HMF 后轻微摇动, 确保 HMF 与母乳混匀。

根据 HMF 添加后是否即刻使用, 分为集中添加 HMF 后储存使用与喂奶前即刻添加 2 种模式。HMF 集中添加可提高配制过程的安全性^[27], 包括配制人员操作熟练、HMF 用量准确、减少浪费、器具使用更合理等, 添加 HMF 后的母乳按每次喂养量分装冷藏($\leq 4^{\circ}\text{C}$), 按时使用。但目前有研究显示, 随储存时间延长, 强化后的母乳中乳脂球发生改变, 可能影响脂肪消化和吸收。因此, 应尽量缩短加入 HMF 后母乳储存时间。国外一些医院已将 HMF 添加后 24 h 内使用的策略更改为 12 h 内使用^[27]。HMF 即刻添加为喂奶前护士按喂养量及 HMF 用量进行添加, 此方法便于及时根据早产儿情况调整 HMF 用量, 虽然添加 HMF 后即刻使用不能完全避免添加 HMF 带来的渗透压增加, 但可在一定程度上减少渗透压增加的程度。

推荐与建议

1. HMF 必须加入母乳中使用。

2. 添加 HMF 会使母乳渗透压增高, 并呈剂量效应关系。为保证 HMF 使用的安全性, 常规添加时按 HMF 使用说明进行。

3. HMF 用量需遵医嘱, 添加剂量要准确, 使用前需充分溶解、混匀。

4. 医院内添加 HMF 需按无菌操作原则在配奶间进行; 家庭中添加 HMF 需遵循清洁操作原则。

5. 根据我国医院现行管理能力及操作流程, 结合母乳渗透压升高主要发生在添加 HMF 后 2 h 内, 建议使用 HMF 时现配现用。

五、HMF 的用量

按产品标示标准强化母乳后, 每 100 ml 母乳可增加能量 13~18 kcal、蛋白质 1.0~1.45 g、钙 75~117 mg、磷 43.8~67 mg、铁 0.35~1.8 mg, 即每 100 ml 母乳强化后能量密度可达 80~85 kcal、蛋白质 2.5~3.0 g、钙 100~130 mg、磷 50~80 mg、铁 0.44~1.89 mg, 其他成分如多不饱和脂肪酸、各种矿物质、微量元素和维生素也有相应强化及补充。添加 HMF 使母乳能量密度达 80~85 kcal/100 ml 为足量强化, HMF 用量减半、母乳能量密度 72~74 kcal/100 ml 为半量强化。

欧洲营养学会 2015 年早产儿喂养专家共识建议^[10], 母乳强化应从标准强化开始, 如果婴儿生长落后, 需根据个体状况评估后调整母乳强化程度

(个体化强化)。目前对开始母乳强化时的 HMF 用量尚无统一标准,我国相关指南建议母乳强化从半量强化开始,随后根据早产儿的耐受程度,3~5 d 内增加 HMF 用量达到足量强化^[12-13]。刚开始使用 HMF 时有些早产儿会出现胃潴留退而复现或者较前增多的情况,可能与 HMF 增加了母乳渗透压有关,但不能以此作为停止强化的指征^[28]。我国的多中心研究显示,与强化速度慢(≥ 4 d 达足量强化)的早产儿相比,强化速度快(< 3 d 达足量强化)的早产儿生长速率更快,住院时间更短,出院时发生 EUGR 的比例更低,而且未增加喂养不耐受和 NEC 的发生率^[20]。因此,在能够耐受的情况下,应在 3~5 d 内完成母乳足量强化,从开始母乳强化到足量强化的过渡时间不宜过长,以免导致生长落后甚至影响远期预后。

推荐与建议

1. 母乳强化从半量强化开始。
2. 如早产儿耐受半量强化,3~5 d 内应达到标准的足量强化;如早产儿对 HMF 耐受性差,可适当延长达到足量强化的时间。
3. 早产儿出院后营养强化强度及时间需根据生长状况决定及调整。

六、个体化母乳强化

为实现早产儿适宜的生长速率及体成分构成的目标,在早产儿营养支持策略上特别强调蛋白/能量比(protein/energy, P/E)。当 P/E 为 3.2~4.1 g/100 kcal 且摄入能量 > 100 kcal/(kg·d)时,可使体成分接近正常胎儿宫内参照值。如果蛋白质摄入量 $< 3\sim 3.5$ g/(kg·d)但摄入能量较高,尽管能保持类似于宫内生长的体重增长速率,但往往是脂肪过度堆积^[9,29]。

母乳成分具有个体差异及随时间变化的特性,初乳及过渡乳中蛋白质含量介于 1.8~2.4 g/100 ml 之间,此后阶段母乳中蛋白质含量多 < 1.5 g/100 ml,因此,推测的母乳中蛋白质含量多高于实际水平。DHM 多为足月儿母亲的成熟乳,其蛋白质含量更低^[30],分娩后 2~3 周母乳中钙、磷、镁的含量也会随时间明显下降。同时,由于早产儿宫内营养储备状况不同,消化吸收和代谢能力不同,出生后各种并发症和治疗措施不同,以及母亲营养状况、饮食习惯及遗传等因素影响,均会带来母乳营养素含量的变化与差异。因此,母乳标准强化喂养可能无法满足所有极低出生体重早产儿各种营养素的需要。有研究发现,母乳标准强化喂养早产儿的体格生长

速度仍落后于相同胎龄胎儿的宫内生长速度^[31]。鉴于此,随着精准医学概念的提出,针对母乳标准强化喂养后仍存在生长速度落后的早产儿,提出了个体化母乳强化的概念。个体化母乳强化的方法主要包括“调整性强化”及“目标性强化”,目的是达到相应胎龄早产儿的目标营养摄入量^[30,32-33]。调整性母乳强化基于早产儿的代谢反应进行强化,在肾功能及出入量正常的情况下,蛋白质摄入量与血 BUN 水平相关,BUN < 3.2 mmol/L 代表蛋白质摄入不足,BUN > 5.0 mmol/L 代表蛋白质摄入过量。根据此方法按早产儿代谢状况调节 HMF 用量,可以促进早产儿的蛋白质摄入及体格生长^[34]。目标性母乳强化以定期母乳成分分析为基础,根据母乳中蛋白质含量及能量密度确定 HMF 添加量,但该方法仅按蛋白质摄入值进行目标性强化,没有参考早产儿个体代谢及营养吸收方面的差异,也可能存在实际营养摄入不足或过量的问题,同时,操作还受检测设备可行性和检测方法准确性的制约。

如何根据母乳中蛋白质含量、早产儿生理成熟度和生长情况安全地调整 HMF 添加量是新生儿营养领域的重要课题。

推荐与建议

对母乳标准强化喂养过程中生长状况不理想的早产儿,可通过监测早产儿体格生长速率、生长水平、母乳成分、早产儿营养代谢指标进行个体化强化。

七、HMF 使用过程中的监测

母乳强化的目的是保证低出生体重早产儿适度健康成长,强化不足会导致早产儿生长受限,尤其是影响神经系统发育^[35];而过度强化则会导致早产儿生长过快,部分早产儿可能有脂肪堆积,增加成年后发生肥胖、心血管疾病和代谢性疾病的风险。为保证早产儿适度健康的成长,需要在母乳强化过程中进行监测,包括体格生长监测及血生化监测。

国际上尚未对早产儿理想的生长模式达成共识,大多采用胎儿和新生儿生长模式作为评估标准^[36]。胎龄 40 周之前采用 Fenton 生长曲线^[37],胎龄 40 周后按照校正月龄、参照正常婴儿的生长标准进行评估,可采用世界卫生组织(2006 年)的儿童生长曲线或 2018 年我国儿童生长曲线^[38-40]。

体格生长指标监测中除需关注体重、身长、头围的绝对增长外,还需关注各指标之间的关系。早产儿体重增长速率在 NICU 住院期间应达到 15~

20 g/(kg·d), 出院后早期平均 25~30 g/d。满意的生长速率是沿着其出生时的百分位数增长, 低于出生时的百分位数则提示营养缺乏。身长和头围的增长与蛋白质摄入量有关, 住院期间每周测量一次, 出院后每月测量一次。

血生化监测内容包括血 BUN 及血钙、血磷和碱性磷酸酶, 还需进行血红蛋白水平监测。有研究建议参考 BUN 值调整蛋白质强化量, 住院期间每 1~2 周监测一次生化指标, 体重增长不满意时, 可通过 BUN 指导增加蛋白质的供给^[41]。

推荐与建议

1. 体格生长和血生化指标是选择不同强化方式和强化强度、保证早产儿适度健康成长的重要监测指标。

2. 无论是 NICU 住院期间还是出院后, 母乳强化过程中均需对早产儿体格生长进行定期监测, 并采用生长曲线进行评估。必要时可配合血生化监测。

八、HMF 使用中需关注的问题

本文前面已分别描述了使用 HMF 带来的母乳渗透压变化、对喂养耐受性的影响、可能出现的宏量营养素, 尤其是蛋白质含量不足与过多的问题, 除此之外, 还需注意以下问题。

营养素均衡问题: 早产儿需要常规补充多种维生素及矿物质, 国内外多项指南^[11,42]均推荐早产儿补充较大剂量维生素 D、钙、磷甚至锌等微量元素。基于以上推荐, HMF 中对此类营养素进行了添加, 但不同品种之间添加量有差异, 且通常添加量不能完全满足早产儿的需求, 使用中需予以关注。对 HMF 补充不足的部分, 应在监测下额外补充。目前, HMF 中所包含的营养素是否能全面满足母乳喂养早产儿成长中的需求还需不断研究, HMF 中包含的营养素种类、剂量需通过研究不断优化与完善。

喂养耐受性问题: HMF 使用中出现的喂养不耐受可能与多种因素有关。HMF 中含有的蛋白质和矿物质等成分加入母乳后会提高母乳渗透压^[43], 最近的系统综述显示, 乳汁渗透压过高可延缓胃排空、增加肠道内渗透压, 此种情况延长了胃肠道高渗状态暴露的时间, 可导致胃肠道黏膜缺血, 增加 NEC 风险^[26]。此外, 还需注意引入牛乳蛋白可能带来的喂养耐受性问题, Sullivan 等^[44]研究显示, 早产儿对牛乳蛋白来源的 HMF 较人乳来源的 HMF 耐受性差。对于一些肠道发育极不成熟的超早产儿,

以及极低出生体重儿、NEC 术后早产儿, 在使用 HMF 之前需认真评估其耐受能力, 并注意在使用过程中对早产儿状况进行监测^[45]。

推荐与建议

1. HMF 使用期间, 需根据营养指南对早产儿各营养素用量的推荐, 结合 HMF 中维生素 A、D 及钙、磷、铁等营养素含量, 对相关营养素进行差额补充。

2. HMF 使用过程中需监测血电解质和酸碱平衡。

九、如何停用 HMF

早产儿母乳喂养及强化策略要结合其出生后的纵向生长速率和追赶生长情况实施。部分住院期间使用 HMF 的早产儿, 特别是部分小于胎龄早产儿、发生 EUGR 的早产儿及部分需要限制液体入量的早产儿, 出院后依然需要营养强化喂养一段时间。建议出院后短时间内 (通常 1~2 周) 维持住院期间母乳强化状态及水平, 随后根据体格生长状况决定是否继续使用 HMF 及其用量。

目前国内外有关 HMF 应使用多长时间及何时停用的文献很少, 我国 2016 年早产儿出院后喂养指南建议, 根据早产儿出生胎龄、出生体重、喂养状况、生长评估以及相关并发症对早产儿营养风险进行评估, 从而决定母乳强化程度及 HMF 持续使用时间^[19]。总体原则为根据体格生长状况决定, 停用母乳强化的标准通常为体重、身长及头围达到相同校正月龄、同性别婴儿测定值的第 25~50 百分位 ($P_{25} \sim P_{50}$), 同时还需考虑个体生长指标增长速率, 注意避免身长别体重 (体重/身长) $> P_{90}$ ^[19,46-47]。小于胎龄早产儿各指标达到 P_{10} 即可, 继续追赶生长在后期逐渐完成。

如果个别早产儿经过前期积极营养管理体格生长仍持续落后于生长目标, 应考虑存在其他因素影响生长的可能性, 在继续多角度营养管理的同时, 需接受进一步医疗评估及指导。目前缺乏此组人群何时停止 HMF 或继续使用时长的证据。

准备停用母乳强化时首先应逐渐减少 HMF 用量, 在婴儿仍能保持良好的生长速率及体格生长参数百分位的情况下, 转换为非强化母乳喂养。减停 HMF 期间需监测早产儿的生长情况和血生化指标, 如生长速率和各项指标的百分位数出现下降及血生化异常等, 可酌情恢复部分母乳强化。

推荐与建议

1. HMF 使用时限主要由早产儿体格生长状况决定, 当适于胎龄儿体重、身长及头围位于同性别

同龄儿的 $P_{25} \sim P_{50}$ 时、小于胎龄早产儿达到 P_{10} 时,逐渐停止添加 HMF。

2.HMF 减停期间需监测早产儿的生长状况和血生化指标,如生长速率和各项指标的百分位数出现下降或血生化指标异常等,可酌情恢复部分母乳强化。

十、母乳中营养素含量检测

母乳中的宏量营养素及能量均存在一定变动^[48],因此母乳成分的测定应运而生。经典测定方法主要为分光光度法和液相色谱技术,其检测结果精确,但所需的乳液量至少 50~100 ml,且耗时较长。国外主要采用红外色谱技术进行床旁母乳快速测定^[49],国内主要采用数字化超声波技术检测。快速检测均通过建立数学模型和测量数据推导出蛋白质、脂肪、乳糖、矿物质、水份和能量含量,具有快速、简便和需要乳液量极少(2~3 ml)的优点^[49-50],因此近年得到了快速发展。

目前缺乏评估快速检测方法准确性的高级别证据,快速母乳检测技术尚未得到公认,也未被权威机构批准用于临床检测。2017 年发表的快速检测相关的系统综述包括 62 项研究,涉及美国和欧洲上市应用的 8 种品牌母乳测定仪,大部分研究同时与分光光度法和液相色谱技术比对。快速检测方法对蛋白质和脂肪测定结果的准确率为 60%~70%,对碳水化合物和乳糖测定的准确性总体不肯定^[51]。此系统分析的结果源于快速检测方法的准确性,其中影响因素包括检测操作流程、样本盛放容器性质(塑料、玻璃容器等)、标本储存时间和温度^[51]。有研究显示,同一乳液样本分别储存在室温、4~10℃、零下 20℃ 后测定,储存温度低者测得的脂肪、乳糖和个别无机盐类如氯化物、磷等含量升高,而重要物质蛋白质测得含量降低^[52]。另外,母乳中营养素含量的差异及其变动也使快速检测用于临床面临较多问题,如测定频率、测定时间等等,使得测定结果并不一定完全具有该母亲哺乳期乳液成分的代表性^[52]。这种缺乏准确性和完整代表性的问题,使得母乳快速检测用于临床实践存在一定风险,特别容易产生强化不足或过量,而对婴儿生长不利。

以母乳测定为基础实施个体化强化与婴儿喂养和生长关系的临床试验很少,仅有一项已发表的以母乳快速测定为基础的个体强化随机对照研究,结果显示,观察组(40 例)HMF 应用的偏差减少,摄入符合推荐量者增多,并且喂养不耐受发生率降

低;但主要终点生长速率在两组间差异无统计学意义^[53]。

推荐与建议

1. 在母乳喂养和强化过程中,不需常规对宏量营养素进行快速检测。

2. 单次母乳快速检测结果不宜持续作为 HMF 使用和 HMF 使用量的依据。对于母乳标准强化喂养后仍出现生长缓慢的早产儿,母乳营养素快速检测可作为分析生长问题的参考。

(冯琪 王丹华 韩树萍 执笔)

参与本共识讨论审定的专家(按单位名称拼音排序):北京大学第一医院(冯琪、姜毅);复旦大学附属儿科医院(曹云);贵州省妇幼保健院(刘玲);南京市妇幼保健院(韩树萍);上海交通大学医学院附属新华医院(朱建幸);首都医科大学附属北京儿童医院(黑明燕);天津市中心妇产科医院(郑军);西安交通大学第一附属医院(刘俐);浙江大学医学院附属儿童医院(俞惠民);中国医学科学院北京协和医院(丁国芳、王丹华);中南大学湘雅医院(岳少杰);中山大学附属第七医院(庄思齐)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller AB, et al. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis[J]. Lancet Glob Health, 2019, 7(1): e37-46. DOI: 10.1016/S2214-109X(18)30451-0.
- [2] Perrin MT. Donor human milk and fortifier use in united states level 2, 3, and 4 neonatal care hospitals[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2018, 66(4): 664-669. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001790.
- [3] Brown JV, Embleton ND, Harding JE, et al. Multi-nutrient fortification of human milk for preterm infants[J]. Cochrane Database of Syst Rev, 2016, 8(5): CD000343. DOI: 10.1002/14651858.CD000343.
- [4] Amisshah EA, Brown J, Harding JE. Protein supplementation of human milk for promoting growth in preterm infants[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2018, 6: CD000433. DOI: 10.1002/14651858.CD000433.pub2.
- [5] Ahmed M, Brent J, Ginn E. Use of enteral nutritional supplementation: a survey of level II and III neonatal units in England[J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2013, 23(9): 683-685. DOI: 09.2013/JCPSP.683685.
- [6] 中国医师协会新生儿专业委员会-营养专家委员会协作组. 极低出生体重早产儿院内营养现状多中心调查[J]. 临床儿科杂志, 2015, 33(1): 32-37. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3606.2015.01.009.
- [7] 早产儿营养调查协作组. 新生儿重症监护病房中早产儿营养相关状况多中心调查 947 例报告[J]. 中华儿科杂志, 2009, 47(1): 12-17. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2009.01.003.
- [8] Pampanini V, Boiani A, De Marchis C, et al. Preterm infants with severe extrauterine growth retardation (EUGR) are at high risk of growth impairment during childhood[J]. Eur J Pediatr, 2015, 174(1): 33-41. DOI:10.1007/s00431-014-2361-z.

- [9] Guellec I, Lapillonne A, Marret S, et al. Effect of intra-and extrauterine growth on long-term neurologic outcomes of very preterm infants[J]. *J Pediatr*, 2016, 175: 93-99. e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.05.027.
- [10] Moro GE, Arslanoglu S, Bertino E, et al. XIII. Human milk in feeding premature infants: consensus statement[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2015, 61(Suppl 1): S16-19. DOI:10.1097/01.mpg.0000471460.08792.4d.
- [11] American Academy of Pediatrics. Policy Statement. Breastfeeding and the USE of human milk. Section on breastfeeding[J]. *Pediatrics*, 2012, 129(3): e827-841. DOI: 10.1542/peds.2011-3552.
- [12] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2016.01.004.
- [13] 中华医学会肠外肠内营养学分会儿科学组, 中华医学会儿科学分会新生儿学组, 中华医学会儿科学分会新生儿外科学组. 中国新生儿营养支持临床应用指南[J]. *中华小儿外科杂志*, 2013, 34(10): 782-787. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2013.10.016.
- [14] Hair AB, Peluso AM, Hawthorne KM, et al. Beyond necrotizing enterocolitis prevention: improving outcomes with an exclusive human milk-based diet[J]. *Breastfeed Med*, 2016, 11(2): 70-74. DOI:10.1089/bfm.2015.0134.
- [15] Chan GM, Lee ML, Rechtman DJ. Effects of a human milk-derived human milk fortifier on the antibacterial actions of human milk[J]. *Breastfeed Med*, 2007, 2(4): 205-208.
- [16] Kim JH, Chan G, Schanler R, et al. Growth and tolerance of preterm infants fed a new extensively hydrolyzed liquid human milk fortifier[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2015, 61(6): 665-671. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001010.
- [17] Bertino E, Cavallarin L, Cresi F, et al. A novel donkey milk-derived human milk fortifier in feeding preterm infants: a randomized controlled trial[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2019, 68(1): 116-123. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002168.
- [18] Moya F, Sisk PM, Walsh KR, et al. A new liquid human milk fortifier and linear growth in preterm infants[J]. *Pediatrics*, 2012, 130: e928-935. DOI:10.1542/peds.2011-3120.
- [19] 《中华儿科杂志》编辑委员会, 中华医学会儿科学分会儿童保健学组, 中华医学会儿科学分会新生儿学组. 早产、低出生体重儿出院后喂养建议[J]. *中华儿科杂志*, 2016, 54(1): 6-12. DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2016.01.003.
- [20] 母乳强化剂应用研究协作组. 母乳强化剂在早产儿母乳喂养中应用的多中心研究[J]. *中华儿科杂志*, 2012, 50(5): 336-342. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2012.05.005.
- [21] 何必子, 孙秀静, 王丹华. 强化母乳喂养对住院早产儿生长代谢的影响[J]. *中华围产医学杂志*, 2013, 16(7): 404-409. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-9408.2013.07.007.
- [22] 母乳强化剂应用研究协作组. 早产儿母乳喂养强化方法的探讨[J]. *中国新生儿科杂志*, 2014, 29(1): 8-13. DOI: 10.3969/j.issn.1673-6710.2014.01.003.
- [23] Lucas A, Fewtrell MS, Morley R, et al. Randomized outcome trial of human milk fortification and developmental outcome in preterm infants[J]. *Am J Clin Nutr*, 1996, 64(2): 142-151. DOI: 10.1093/ajcn/64.2.142.
- [24] Dutta S, Singh B, Chessell L, et al. Guidelines for feeding very low birth weight infants[J]. *Nutrients*, 2015, 7(1): 423-442. DOI: 10.3390/nu7010423.
- [25] Kreins N, Buffin R, Michel-Molnar D, et al. Individualized fortification influences the osmolality of human milk[J]. *Front Pediatr*, 2018, 6: 322. DOI: 10.3389/fped.2018.00322.
- [26] Ellis ZM, Tan H, Embleton ND, et al. Milk feed osmolality and adverse events in newborn infants and animals: a systematic review[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2019, 104(3): F333-F334. DOI: 10.1136/archdischild-2018-315946.
- [27] Boullata JL, Carrera AL, Harvey L, et al. ASPEN safe practices for enteral nutrition therapy [Formula: see text][J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2017, 41(1): 15-103. DOI: 10.1177/0148607116673053.
- [28] Ziegler EE. Meeting the nutritional needs of the low-birth-weight infant[J]. *Ann Nutr Metab*, 2011, 58 Suppl 1: 8-18. DOI: 10.1159/000323381.
- [29] Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, et al. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2010, 50(1): 85-91. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181adaee0.
- [30] Groh-Wargo S, Valentic J, Khaira S, et al. Human milk analysis using mid-infrared spectroscopy[J]. *Nutr Clin Pract*, 2016, 31(2): 266-272. DOI:10.1177/0884533615596508.
- [31] Rochow N, Landau-Crangle E, Fusch C. Challenges in breast milk fortification for preterm infants[J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2015, 18(3): 276-284. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000167.
- [32] Rochow N, Fusch G, Zapanta B, et al. Target fortification of breast milk: how often should milk analysis be done? [J]. *Nutrients*, 2015, 7(4): 2297-310. DOI:10.3390/nu7042297.
- [33] McLeod G, Sherriff J, Hartmann PE, et al. Comparing different methods of human breast milk fortification using measured v. assumed macronutrient composition to target reference growth: a randomised controlled trial[J]. *Br J Nutr*, 2016, 115(3): 431-439. DOI: 10.1017/S0007114515004614.
- [34] Arslanoglu S, Moro GE, Ziegler EE, et al. Optimization of human milk fortification for preterm infants: new concepts and recommendations[J]. *J Perinat Med*, 2010, 38(3): 233-238. DOI: 10.1515/JPM.2010.073.
- [35] Di Natale C, Coclite E, Di Ventura L, et al. Fortification of maternal milk for preterm infants[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2011, 24 Suppl 1: 41-43. DOI: 10.3109/14767058.2011.607569.
- [36] Villar J, Giuliani F, Barros F, et al. Monitoring the postnatal growth of preterm infants: a paradigm change[J]. *Pediatrics*, 2018, 141(2), pii:e20172467. DOI:10.1542/peds.2017-2467.
- [37] Fenton TR, Anderson D, Groh-Wargo S, et al. An attempt to standardize the calculation of growth velocity of preterm infants-evaluation of practical bedside methods[J]. *J Pediatr*, 2018, 196: 77-83. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.10.005.
- [38] 《中华儿科杂志》编辑委员会, 中华医学会儿科学分会儿童保健学组. 中国儿童体格生长评价建议[J]. *中华儿科杂志*, 2015, 53(12): 887-892. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2015.12.003.
- [39] World Health Organization. WHO Child Growth Standards[M]. 2006.
- [40] 首都儿科研究所, 九市儿童体格发育调查协作组. 2015 年中国九市七岁以下儿童体格发育调查[J]. *中华儿科杂志*, 2018, 56(3): 192-199. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2018.03.008.
- [41] Alan S, Atasay B, Cakir U, et al. An intention to achieve better postnatal in-hospital-growth for preterm infants: adjustable protein fortification of human milk[J]. *Early Hum Dev*, 2013,

- 89(12): 1017-1023. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2013.08.015.
- [42] 《中华儿科杂志》编辑委员会, 中华医学会儿科学分会儿童保健学组, 全国佝偻病防治科研协作组. 维生素 D 缺乏性佝偻病防治建议[J]. 中华儿科杂志, 2008, 46(3):190-191.
- [43] Sauret A, Andro-Garçon MC, Chauvel J, et al. Osmolality of a fortified human preterm milk: the effect of fortifier dosage, gestational age, lactation stage, and hospital practices[J]. Arch Pediatr, 2018, 25(7): 411-415. DOI: 10.1016/j.arcped.2018.08.006.
- [44] Sullivan S, Schanler RJ, Kim JH, et al. An exclusively human milk-based diet is associated with a lower rate of necrotizing enterocolitis than a diet of human milk and bovine milk-based products[J]. J Pediatrics, 2010, 156(4): 562-567. DOI: 10.1016/j.jpeds.2009.10.040.
- [45] Stanger J, Zwicker K, Albersheim S, et al. Human milk fortifier: an occult cause of bowel obstruction in extremely premature neonates[J]. J Pediatr Surg, 2014, 49(5): 724-726. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2014.02.054.
- [46] ESPGHAN Committee on Nutrition, Aggett PJ, Agostoni C, et al. Feeding preterm infants after hospital discharge: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2006, 42(5): 596-603. DOI: 10.1097/01.mpg.0000221915.73264.c7.
- [47] 《中华儿科杂志》编辑委员会, 中华医学会儿科学分会新生儿学组, 中华医学会儿科学分会儿童保健学组. 早产/低出生体重儿喂养建议[J]. 中华儿科杂志, 2009, 47(7): 508-510. DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2009.07.007.
- [48] Gidrewicz DA, Fenton TR. A systematic review and meta-analysis of the nutrient content of preterm and term breast milk[J]. BMC Pediatr, 2014, 14: 216. DOI: 10.1186/1471-2431-14-216.
- [49] Fusch G, Rochow N, Choi A, et al. Rapid measurement of macronutrients in breast milk: how reliable are infrared milk analyzers?[J]. Clin Nutr, 2015, 34(3): 465-476. DOI: 10.1016/j.clnu.2014.05.005.
- [50] Choi A, Fusch G, Rochow N, et al. Establishment of micromethods for macronutrient contents analysis in breast milk[J]. Matern Child Nutr, 2015, 11(4): 761-772. DOI: 10.1111/mcn.12053.
- [51] Fusch G, Kwan C, Kottri G, et al. "Bed side" human milk analysis in the neonatal intensive care unit: a systematic review[J]. Clin Perinatol, 2017, 44(1): 209-267. DOI: 10.1016/j.clp.2016.11.001.
- [52] Maly J, Burianova I, Vitkova V, et al. Preterm human milk macronutrient concentration is independent of gestational age at birth[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2019, 104(1): F50-56. DOI: 10.1136/archdischild-2016-312572.
- [53] McLeod G, Sherriff J, Hartmann PE, et al. Comparing different methods of human breast milk fortification using measured v. assumed macronutrient composition to target reference growth: a randomised controlled trial[J]. Br J Nutr, 2016, 115(3): 431-439. DOI: 10.1017/S0007114515004614.

(收稿日期:2019-08-22)

(本文编辑:刘卫华)

中华新生儿科杂志第十一届编辑委员会成员名单

(以下名单按姓氏汉语拼音排序)

顾问	何乃强(新加坡)	李松	吴希如	周丛乐	朱小瑜			
总编辑	冯琪							
副总编辑	封志纯	姜毅	母得志	王丹华	俞惠民	周文浩	朱建幸	
编辑委员	贵晓明	曹云	陈超	陈涵强	陈运彬	程秀永	崔红	崔其亮
	丁国芳	杜立中	冯星	高喜容	郭静	何玲	何少茹	何振娟
	侯新琳	蒋犁	李利	李莉	李明霞	李雪迎	李占魁	梁琨
	林振浪	刘红	刘俐	刘玲	刘翠青	柳国胜	逯军	罗小平
	马继东	毛健	梅花	潘家华	邱银萍	扇敏娜	单若冰	史源
	孙建华	童笑梅	王颖	吴本清	夏世文	肖昕	徐丁	薛辛东
	严超英	杨杰	杨长仪	杨传忠	易彬	阴怀清	尹晓娟	余加林
	岳少杰	曾超美	张巍	郑军	钟丹妮	周伟	周晓光	周晓玉
	庄思齐							
通讯编委	陈冬梅	陈晓霞	高翔羽	韩树萍	黑明燕	胡章雪	冀湧	姜红
	姜春明	巨容	孔祥永	李文斌	林新祝	刘捷	刘汉楚	刘克战
	米荣	潘新年	钱莉玲	石文静	王红云	王俊怡	王亚娟	徐发林
	张欣	张雪峰						