

早产儿喂养不耐受的诊疗进展

刘超飞, 姜泓*

延安大学附属医院新生儿科, 陕西 延安

收稿日期: 2026年1月27日; 录用日期: 2026年2月22日; 发布日期: 2026年3月3日

摘要

早产儿喂养不耐受(Feeding Intolerance, FI)是新生儿重症监护室(NICU)中常见的临床问题, 尤其多见于胎龄小、出生体重低的早产儿。其临床表现包括胃残余量增加、腹胀、呕吐等, 可导致完全肠内喂养时间延迟、住院时间延长, 并增加坏死性小肠结肠炎(NEC)等严重疾病的风险。近年来, 针对FI的防治策略取得了显著进展, 已从单一的对症处理发展为涵盖微生物干预、药物治疗、营养支持、物理疗法及风险预测在内的综合管理方案。本综述系统梳理了近年的相关研究, 旨在为临床工作者提供最新的FI治疗实践参考。

关键词

早产儿, 喂养不耐受, 诊疗, 综述

Progress in Diagnosis and Treatment of Feeding Intolerance in Premature Infants

Chaofei Liu, Hong Jiang*

Department of Neonatology, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: January 27, 2026; accepted: February 22, 2026; published: March 3, 2026

Abstract

Feeding intolerance (FI) is a common clinical problem in neonatal intensive care unit (NICU), especially in premature infants with small gestational age and low birth weight. Its clinical manifestations include increased gastric remnant, abdominal distension, vomiting, etc., which can lead to delayed complete enteral feeding, prolonged hospital stay, and increased the risk of necrotizing enterocolitis (NEC) and other serious diseases. In recent years, significant progress has been made in the prevention and treatment strategies for FI, which has developed from a single symptomatic

*通讯作者。

treatment to a comprehensive management plan covering microbial intervention, drug therapy, nutritional support, physical therapy and risk prediction. This review systematically combs the relevant research in recent years, aiming to provide the latest practical reference for clinical workers in FI treatment.

Keywords

Premature Infants, Feeding Intolerance, Diagnosis and Treatment, Summarize

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

早产儿由于其胃肠道系统解剖结构和功能发育不成熟, 消化酶活性低、动力差, 极易发生喂养不耐受(Feeding Intolerance, FI) [1]。FI 并非一个独立的疾病, 而是一组临床综合征, 通常表现为胃残余量增多、腹胀、呕吐等, 导致肠内喂养计划被迫中断、延迟或减少[2]-[4]。流行病学调查显示, 早产儿 FI 发生率在 27%~58%之间[2] [5] [6], 在极低出生体重儿中尤为常见, 严重影响患儿的营养摄入和生长发育。FI 的发病机制复杂, 涉及胃肠道动力障碍、肠道微生物群失调、肠道屏障功能受损及炎症反应等多个方面[7]-[11]。在临床中, 对于轻度的喂养不耐受可通过调整喂养策略得以缓解, 肠道功能可能在此过程中逐步适应并实现追赶性生长; 然而, 若症状持续且进行性加重, 则可能演变为坏死性小肠结肠炎、喂养依赖延长或生长停滞, 从而严重威胁患儿的生存质量与远期健康。长期以来, 临床上对 FI 的管理多依赖于经验性处理, 如暂停或减少喂养, 缺乏统一、高效的治疗策略。然而, 随着对 FI 认识的深入, 其防治手段正日益多元化与精准化。当前的研究不仅致力于探索传统的促胃肠道动力药物在新剂量和适用人群中的疗效与安全性[12] [13], 更将视野拓展至微生态调节剂[14] [15]、特异性营养支持[16] [17]、物理疗法[18] [19]以及基于生物标志物和先进算法(机器学习)的早期预测模型[20]-[23]。这些干预措施从不同层面作用于 FI 的病理生理过程, 共同构成了 FI 综合管理的新格局。本综述旨在系统归纳并介绍近年来关于早产儿喂养不耐受治疗策略的研究进展, 以为临床实践提供证据支持, 现综述如下。

2. 药物治疗

药物治疗是管理早产儿喂养不耐受(FI)的关键措施, 主要涵盖旨在改善胃肠动力的促动力药以及兼具抗炎与肠道保护作用的药物, 通过不同途径协同提升喂养耐受性。

在促动力药物中, 大环内酯类抗生素因其胃动素受体激动作用而被广泛应用。红霉素的研究最为充分, 证据表明其能有效缩短达到完全肠内喂养的时间并减少喂养中断[13] [24] [25], 然而, 其疗效与剂量、胎龄呈现出明显的相关性。一项随机对照试验表明, 低剂量红霉素(1 mg/kg)对胎龄大于 32 周的婴儿效果明确, 能显著缩短肠外营养时间, 但对较小胎龄的早产儿则效果并未得到证实[26]; 而另一项使用高剂量红霉素(50 mg/kg/天)的研究则报告其在胎龄小于 32 周的亚组中与更优的体重增长相关[27]。红霉素的临床应用安全性需重点关注, 其潜在不良反应、禁忌症及局限性较为明确。不良反应方面, 最常见的是胃肠道刺激症状, 表现为腹泻、呕吐、腹胀等, 与药物对肠道平滑肌的非特异性刺激有关, 多在剂量调整后缓解; 少数早产儿可能出现肝功能异常, 表现为转氨酶轻度升高, 因此长期使用需定期监测肝功能; 禁忌症主要为对大环内酯类抗生素过敏者, 此类患儿禁用后需更换其他促动力药物。局限性上, 除了疗

效与胎龄、剂量密切相关外, 长期高剂量使用可能诱导细菌耐药性, 且对于合并严重肠道感染、坏死性小肠结肠炎(NEC)早期的早产儿, 其使用需谨慎, 避免加重肠道炎症反应。GRADE 证据分级: 红霉素治疗早产儿 FI 的证据质量为中等。分级依据: 存在多项随机对照试验, 样本量中等, 核心结局(完全肠内喂养时间、喂养中断率)结果一致性较好, 但存在明显的亚组差异(疗效与胎龄、剂量相关), 且部分研究存在轻度偏倚(如未完全实现盲法), 降低了证据质量, 故评为中等。

相比之下, 同样属于大环内酯类药物的克拉霉素在治疗极低出生体重早产儿 FI 展现出良好的应用前景, 研究证实, 口服克拉霉素(7.5 mg/kg, 每天两次)治疗, 其不仅能显著提早极低出生体重儿实现完全肠内喂养的时间[28], 还能通过改善内脏血液循环来发挥作用, 多普勒超声监测显示, 使用后患儿肠系膜上动脉的收缩期峰值速度和平均流速显著提升, 提示肠道灌注得到改善[29]。其潜在不良反应以胃肠道反应为主, 包括恶心、呕吐、腹泻等, 但其发生率低于红霉素, 且症状相对轻微; 偶见皮疹、头晕等过敏或神经系统表现, 严重过敏反应罕见。禁忌症与红霉素一致, 对克拉霉素或其他大环内酯类药物过敏者禁用。GRADE 证据分级: 克拉霉素治疗早产儿 FI 的证据质量为低。分级依据: 现有研究以小样本随机对照试验和观察性研究为主, 样本量较小(单中心研究为主), 虽肠道灌注改善结果明确, 但缺乏多中心、大样本验证, 且长期安全性数据缺失, 存在发表偏倚的可能性, 故评为低质量。

此外, 甲氧氯普胺作为多巴胺受体拮抗剂, 也被随机试验证实能显著缩短早产儿达到完全喂养的时间并减少喂养中断次数[12]。但甲氧氯普胺可透过血脑屏障, 可能导致锥体外系反应等神经系统副作用, 表现为肌张力增高、震颤、眼球震颤等, 多在停药后 1~3 天缓解, 因此临床需严格控制剂量并短期使用; 还可能出现嗜睡、烦躁、口干等, 少数患儿可能出现血压波动、心律失常, 需监测生命体征。禁忌症包括对甲氧氯普胺过敏者、胃肠道出血、穿孔患者及癫痫病史患儿, 此类患儿禁用。局限性方面, 其促动力效果受胎龄影响较大, 对胎龄小于 28 周的超早产儿疗效有限; 且长期使用可能影响神经发育, 临床不建议连续使用超过 1 周。GRADE 证据分级: 甲氧氯普胺治疗早产儿 FI 的证据质量为低。分级依据: 仅存在少量随机对照试验, 样本量有限, 核心结局(完全喂养时间、喂养中断次数)虽显示有效, 但研究存在偏倚风险(如随访时间较短), 且不良反应(锥体外系反应)的报道较多, 影响疗效与安全性的综合评价, 同时缺乏多中心验证, 故评为低质量。

另一治疗方向是使用抗炎与肠道保护剂, 该策略侧重于减轻肠道炎症与修复屏障。牛乳铁蛋白凭借其抗炎、抗菌及免疫调节特性, 在一项随机对照试验中表现出色, 每日补充 100 mg 可显著缩短患儿达到完全肠内喂养的时间, 并有效降低血清连蛋白(zonulin)水平, 这证实了其在改善 FI 的同时, 兼具降低肠道通透性、保护肠道屏障的功能[30]。牛乳铁蛋白总体安全性良好, 不良反应罕见, 但对于牛奶蛋白过敏的患儿存在潜在风险, 作为营养补充剂, 其确切的最佳剂量、疗程及长期效应仍需更多研究明确。GRADE 证据分级: 牛乳铁蛋白治疗早产儿 FI 的证据质量为中等。分级依据: 存在随机对照试验, 样本量中等, 核心结局(完全肠内喂养时间、肠道通透性改善)结果明确, 安全性数据较充分, 但不同研究中牛乳铁蛋白的剂量、来源存在差异, 导致结果存在一定异质性, 且缺乏长期远期疗效数据, 故评为中等质量。

针对晚期早产儿的研究则发现, 酚妥拉明与 B 族维生素的联合方案能显著缩短胃肠道症状的持续时间, 并降低炎症标志物浓度, 临床总有效率更高[31]。酚妥拉明作为 α 受体阻滞剂, 主要不良反应为血管扩张引起的低血压、反射性心动过速以及可能的胃肠道刺激。在循环状态不稳定、存在低血容量或低血压的早产儿中应慎用或禁用。临床应用时需密切监测血压、心率, 并注意其适应症范围相对较窄。GRADE 证据分级: 酚妥拉明联合 B 族维生素治疗早产儿 FI 的证据质量为低。分级依据: 现有研究以单中心随机对照试验为主, 样本量较小, 且仅针对晚期早产儿, 适用人群较局限, 缺乏不同胎龄、不同出生体重早产儿的验证数据, 不良反应监测不够全面, 存在偏倚风险, 故评为低质量。

对于更为棘手的病例, N-乙酰半胱氨酸(NAC)通过裂解粘蛋白二硫键以降低肠内容物粘度的机制发

挥作用; 一项病例系列研究报告, 对于肠内喂养不耐受及肠梗阻的早产儿, 在剖腹探查前使用 NAC 作为抢救治疗, 成功使 66.7% 的患儿免于手术, 为其在难治性 FI 中的应用提供了依据[32]。NAC 的不良反应相对较少, 但仍可能包括胃肠道反应、过敏反应(如皮疹、支气管痉挛)等。其用于早产儿 FI 的治疗属于超说明书用药, 证据主要来自小样本病例报告, 缺乏大规模随机对照试验证实其有效性和安全性, 因此应严格限于常规治疗无效的难治性病例, 并在充分知情同意下使用。GRADE 证据分级: N-乙酰半胱氨酸(NAC)治疗难治性早产儿 FI 的证据质量为极低。分级依据: 现有证据仅为病例系列研究, 样本量极小, 无随机对照试验支持, 无法排除选择偏倚和混杂因素的影响, 且为超说明书用药, 疗效与安全性缺乏大样本验证, 故评为极低质量。

药物治疗为早产儿喂养不耐受的管理提供了多元化干预策略。结合 GRADE 证据分级结果, 目前证据确凿(中等质量及以上)的药物疗法为红霉素、牛乳铁蛋白, 两者均有多项随机对照试验支持, 核心疗效明确, 安全性数据较充分, 可作为临床治疗早产儿 FI 的常用选择, 但需结合患儿胎龄、剂量及个体情况精准使用。处于实验阶段(低或极低质量证据)的药物疗法为克拉霉素、甲氧氯普胺、酚妥拉明联合 B 族维生素、N-乙酰半胱氨酸: 其中克拉霉素、甲氧氯普胺虽显示出一定疗效, 但样本量小、偏倚风险较高, 需多中心、大样本随机对照试验进一步验证; 酚妥拉明联合方案适用人群局限, 证据支撑不足; N-乙酰半胱氨酸仅基于病例系列研究, 疗效与安全性尚未得到充分证实, 仅能作为难治性病例的抢救性治疗尝试, 不可常规应用。未来仍需开展更多高质量的临床研究, 降低偏倚风险、扩大样本量、明确最佳适应人群与给药方案, 提升各类药物治疗的证据质量, 从而优化早产儿 FI 的药物治疗策略。

3. 微生物干预

肠道微生物群的建立与演替是早产儿胃肠功能成熟的重要环节。近年来, 研究表明喂养不耐受(FI)与肠道菌群失调存在密切关联, 其特征主要表现为肠道菌群多样性降低、菌群结构紊乱及功能异常。

多项采用 16S rRNA 测序技术的研究一致证实, FI 患儿肠道中梭菌科和消化链球菌科等有益菌的丰度显著降低, 而变形菌及克雷伯菌等潜在致病菌比例异常升高[8] [33]-[35]。值得注意的是, 这种菌群失调可能先于临床症状出现, 有研究发现日后发展为 FI 的患儿在生命早期已表现出肠道菌群多样性的显著降低[10]。此外, 不同胎龄早产儿的 FI 与特定菌属存在关联, 如柠檬酸杆菌属和不动杆菌属分别与胎龄 < 32 周和 ≥ 32 周的早产儿喂养不耐受相关[36]。基于上述机制, 微生态调节已成为防治 FI 的重要策略。益生菌干预显示出明确效果, 其中罗伊氏乳杆菌 DSM 17938 的研究最为充分。一项随机对照试验表明, 该菌株能显著降低 FI 发生率, 与安慰剂组相比, FI 发生率从 25.5% 降至 8.5% [15]。进一步研究还发现, 补充该益生菌可缩短达到完全肠内喂养的时间、减少住院天数, 并能调节肠道免疫状态, 使粪便细胞因子谱向抗炎方向转化[37]。更大范围的荟萃分析证实了益生菌的综合益处, 包括缩短达全肠内喂养时间、促进体重增长、降低 FI 总体发生率等[14]。除益生菌外, 益生元也展现出应用价值。

一项荟萃分析指出, 补充益生元可显著降低早产儿的败血症发生率和死亡率, 并缩短住院时间及达到完全肠内喂养的时间[38]。这表明通过促进肠道有益菌的增殖, 益生元同样能间接改善喂养耐受性。

GRADE 证据分级: 益生菌(以罗伊氏乳杆菌 DSM 17938 为代表)治疗早产儿 FI 的证据质量为高; 益生元治疗早产儿 FI 的证据质量为中等。分级依据: 益生菌方面, 存在多项大样本、多中心随机对照试验, 样本量充足, 核心结局(FI 发生率、完全肠内喂养时间)结果一致性高, 偏倚风险低, 安全性数据充分, 无严重不良反应报道, 故评为高质量; 益生元方面, 基于荟萃分析, 纳入多项研究, 核心结局改善明确, 但不同研究中益生元的种类、剂量存在差异, 导致结果存在一定异质性, 且部分研究样本量较小, 故评为中等质量。

肠道微生态失衡是 FI 发生的重要病理生理基础, 而微生物干预通过调节菌群结构、增强肠道屏障功

能及调节局部免疫等机制, 为 FI 的防治提供了新的思路 and 有效手段。

4. 营养支持与配方调整

营养支持与配方调整是管理早产儿喂养不耐受(FI)的基础性策略, 其目的在于通过优化营养组成、改善蛋白质可及性及模拟宫内环境等方式, 提升早产儿的肠道耐受能力, 促进胃肠功能成熟。

在促进肠道适应方面, 模拟羊水(SAF)的干预显示出独特价值。一项针对极低出生体重儿的随机对照试验表明, 与安慰剂组相比, 肠内补充 SAF 的新生儿在第 3 天和第 7 天达到了显著更大的喂养量和热量摄入。虽然两组在 FI 和坏死性小肠结肠炎(NEC)发生率等次要结局上无统计学差异, 但该干预措施安全性良好, 为其在改善早期喂养耐受性方面的应用提供了依据[39]。GRADE 证据分级: 模拟羊水(SAF)干预早产儿 FI 的证据质量为低。分级依据: 现有证据仅为单中心随机对照试验, 样本量较小, 核心结局仅显示早期喂养量和热量摄入增加, 未显著降低 FI 发生率, 次要结局无差异, 且缺乏长期疗效与安全性数据, 故评为低质量。

母乳强化剂(HMF)的使用策略直接影响 FI 风险。一项来自中国西南地区的回顾性队列研究发现, HMF 本身与 FI 无显著相关性, 但强化过程中的操作细节至关重要。研究显示, 过早开始强化、起始即使用全强度 HMF 或过快的补充速率会显著增加 FI 风险。通过阈值效应分析发现, 当 HMF 初始浓度 > 24 mg/mL 或每日补充速率 > 12.5 mg/mL/d 时, FI 风险显著上升。基于此, 研究者建议在肠内奶量达到 100 mL/kg/d 时开始以低浓度(1:50)强化, 并在 38 小时内如耐受良好再逐步增至标准浓度(1:25) [17]。GRADE 证据分级: 母乳强化剂(HMF)个体化强化策略预防早产儿 FI 的证据质量为中等。分级依据: 现有证据为回顾性队列研究, 样本量较大, 明确了 HMF 强化策略与 FI 风险的关联, 提出了个体化强化方案, 结果可靠性较高, 但为观察性研究, 无法排除混杂因素影响, 且缺乏多中心随机对照试验验证, 故评为中等质量。

对于存在 FI 风险的早产儿, 特殊配方奶粉的选择尤为重要。研究表明, 与标准早产儿配方(SPF)相比, 深度水解蛋白配方(EHF)能显著降低胎龄 ≤ 34 周早产儿的 FI 发生率和 NEC 发生率[40]。而使用氨基酸配方(AAF)的喂养不耐受早产儿, 其粪便钙卫蛋白(FC)水平显著降低, 这一炎症标志物的变化直接印证了 AAF 在减轻肠道炎症、发挥肠道保护效应方面的积极作用[41]。值得关注的是, 配方的物理形态也影响耐受性, 一项双盲试点研究发现, 与液态配方相比, 粉状配方的 FI 发生率显著降低, 且能更早恢复出生体重, 这可能与生产工艺对蛋白质结构的影响有关[42]。GRADE 证据分级: 深度水解蛋白配方(EHF)、氨基酸配方(AAF)治疗早产儿 FI 的证据质量为中等; 粉状配方 vs 液态配方改善 FI 的证据质量为低。分级依据: EHF 和 AAF 方面, 存在随机对照试验, 样本量中等, 核心结局(FI 发生率、肠道炎症改善)结果明确, 安全性良好, 但不同研究中配方的具体成分存在差异, 且适用人群主要为胎龄 ≤ 34 周或肠道炎症明显的患儿, 存在一定局限性, 故评为中等质量; 粉状配方与液态配方对比方面, 仅为小样本双盲试点研究, 样本量有限, 缺乏大样本验证, 结果稳定性不足, 故评为低质量。

综上所述, 营养支持与配方调整通过多途径改善早产儿 FI。从模拟宫内环境的 SAF 干预, 到个体化实施的母乳强化策略, 再到根据耐受性选择适当的配方类型与形态, 这些措施共同构成了 FI 综合管理的重要组成部分。临床实践中应采取循序渐进、精细调控的原则, 在满足营养需求的同时最大限度地降低 FI 风险。

5. 物理与非药物干预

在早产儿喂养不耐受的综合管理中, 物理与非药物干预作为安全、有效且无创的辅助手段, 通过体位管理、外部物理刺激及护理流程标准化等多重措施, 在改善胃肠动力和喂养耐受性方面展现出独特价值。

按摩与推拿疗法是通过体表刺激改善胃肠功能的重要方式。研究表明,系统性的腹部按摩能显著降低早产儿的胃残余量和呕吐频率[43]。中国小儿推拿作为传统医学的特色疗法,在随机对照试验中证明不仅能有效降低喂养不耐受发生率,还能促进体重增长、头围发育及营养指标改善[19]。GRADE 证据分级:腹部按摩、中国小儿推拿治疗早产儿 FI 的证据质量为中等。分级依据:存在随机对照试验和荟萃分析,样本量中等,核心结局(胃残余量、呕吐频率、FI 发生率)结果一致性较好,安全性高,无不良反应报道,但部分研究存在盲法实施困难导致的偏倚风险,且按摩手法、频率缺乏统一规范,导致结果存在一定异质性,故评为中等质量。

袋鼠式护理通过体位管理和母婴皮肤接触发挥积极作用。一项纳入 168 名早产儿的随机试验显示,与标准护理组相比,接受袋鼠式护理的婴儿达到完全肠内喂养的时间显著缩短,喂养不耐受发生率明显降低。研究认为,直立体位有助于减少胃食管反流,同时通过调节自主神经系统功能促进胃肠蠕动[44]。GRADE 证据分级:袋鼠式护理治疗早产儿 FI 的证据质量为中等。分级依据:存在大样本随机对照试验,样本量充足,核心结局(完全肠内喂养时间、FI 发生率)结果明确,安全性良好,但其疗效受护理时长、实施时机影响较大,不同研究中的实施标准存在差异,且缺乏长期疗效数据,故评为中等质量。

护理流程标准化是预防和管理 FI 的基础保障。一项质量改进项目通过制定喂养程序指南、制作胃残余量比色卡并开展系统培训,使管饲识别准确率从 74.8%提升至 93.7%,完成率从 74.3%提高至 95.5%,最终使喂养不耐受发生率从 71.8%显著降至 39.0%,体现了护理标准化在临床实践中的重要价值[45]。GRADE 证据分级:护理流程标准化预防早产儿 FI 的证据质量为低。分级依据:现有证据为质量改进项目和观察性研究,缺乏随机对照试验,无法排除时间效应和其他混杂因素的影响,且不同医疗机构的护理规范存在差异,结果的可重复性有待验证,故评为低质量。

综上所述,物理与非药物干预作为 FI 综合管理的重要组成部分,具有安全性高、成本效益好的优势。结合 GRADE 证据分级,证据确凿的物理与非药物干预措施为腹部按摩、中国小儿推拿、袋鼠式护理,中等质量证据支持其有效性,安全性高、无创,可作为早产儿 FI 的常规辅助干预手段,需规范操作流程、统一实施标准以提升疗效。处于实验阶段的干预措施为护理流程标准化,虽显示出明确的质量改进效果,但证据类型为观察性研究,缺乏随机对照试验验证,暂不建议作为常规推广手段,可在医疗机构内作为质量改进项目逐步探索完善。

6. 综合管理与预测工具

随着对早产儿喂养不耐受认识的不断深入,其管理策略已从传统的被动应对转向积极主动的综合性管理。通过建立标准化的诊疗规范、开发早期风险预测工具以及探索客观的生物标志物,可以实现对 FI 的精准预防和管理。

标准化诊疗体系的建立是提升 FI 管理水平的基石。由于 FI 长期缺乏统一的诊断标准,给临床实践和研究带来了显著异质性。一项纳入 100 项研究的荟萃分析显示,不同研究中 FI 的定义存在广泛差异,导致其患病率的报告范围从 15%至 30%不等,总体患病率约为 27% [2]。为解决这一问题,2020 年发布的早产儿喂养不耐受临床诊疗指南为医务人员提供了规范化的诊疗框架,标志着 FI 管理进入了标准化时代[4]。

风险预测模型的创新开发为实现 FI 的早期预警提供了有力工具。基于临床症状与超声检查的评分系统整合了腹胀、出血性胃液、肠蠕动频率等 5 个预测因子,当评分 ≥ 5 分时表示 FI 的风险增加,对 FI 的阳性预测值达 84.4%,展现出良好的临床应用价值[22]。机器学习技术进一步推动了预测精度的发展,一项研究通过 LASSO 回归筛选 14 个预测变量,建立的模型在首次喂养前即可预测 FI,曲线下面积达 0.964 [20]。另一项基于 XGBoost 算法的模型准确率为 87.62%,并通过 SHAP 分析最优模型的决策原理[21]。

在临床实践层面,一种新型的FI与坏死性小肠结肠炎风险评分工具因良好的易用性而受到护理人员的肯定,为床旁持续风险评估奠定了基础[46]。GRADE证据分级:FI风险预测模型(临床超声评分系统、机器学习模型)的证据质量为低。分级依据:现有证据以单中心开发和验证研究为主,模型预测精度较高,但缺乏多中心、大样本的外部验证,且不同人群(不同胎龄、不同地区早产儿)的适用性尚未明确,无法排除过拟合风险,故评为低质量。

基于近红外光谱技术的功能性生理评估为早产儿喂养不耐受的早期识别提供了新视角。一项前瞻性观察性研究对61例临床状况稳定的早产儿首次肠内喂养期间的腹部组织氧合状况进行监测发现,后期发生喂养不耐受的患儿在喂养前基线状态及喂养后阶段,其腹部组织氧饱和度和反映肠道缺氧状态的内脏-脑氧合比值均显著低于耐受组。这一发现表明,近红外光谱监测可通过评估脏器水平的氧合与灌注状态,为高危早产儿胃肠道并发症的早期预测提供重要参考[47]。GRADE证据分级:近红外光谱技术预测早产儿FI的证据质量为极低。分级依据:现有证据仅为小样本前瞻性观察性研究,样本量极小,未进行外部验证,无法确定其预测阈值和临床适用性,且检测成本较高,难以广泛推广,故评为极低质量。

通过构建标准化的诊疗体系、开发多元化的风险预测工具以及应用功能性生理评估的客观监测手段,早产儿FI的管理正朝着精准化、预见性的方向快速发展。这些综合性管理措施共同推动了临床实践从传统的被动应对向早期、主动的精准预防模式转变。未来的研究重点应集中于验证和优化这些预测模型在不同人群中的适用性,并通过多中心临床研究探索更具个性化的管理路径,从而最终实现改善早产儿营养结局和长期预后的目标。

7. 总结与展望

早产儿喂养不耐受(FI)作为一种复杂的临床综合征,其发病机制涉及胃肠道动力障碍、肠道微生物群失调、肠道屏障功能受损及炎症反应等多重因素的交互作用。本文系统梳理了近年来FI诊疗领域的重要进展,表明其管理策略已从传统的单一对症处理,转变为融合了药物治疗、微生物干预、营养支持、物理疗法及风险预测于一体的综合性管理体系。在药物治疗方面,促动力药物的应用需结合胎龄与剂量进行精细化调整,而抗炎与肠道保护剂则为FI管理提供了新的治疗思路。微生物干预通过益生菌和益生元调节肠道微生态平衡,显示出重要的临床应用价值。个体化的营养支持策略,包括优化的母乳强化方案和特殊配方奶粉的选择,构成了FI管理的安全基础。此外,按摩、袋鼠式护理等非药物干预手段与标准化护理流程的完善,共同提升了FI管理的整体效果。特别值得关注的是,随着机器学习预测模型、多参数评分系统和近红外光谱等新技术的应用,FI的临床管理正在向早期预测和精准干预的方向发展。

尽管如此,FI的诊疗仍面临诸多挑战。目前许多干预措施,特别是新兴的预测模型和部分药物治疗方案,尚需通过多中心、大样本的随机对照试验进一步验证其有效性、安全性及长期效益。未来研究应重点关注以下方向:一是深入探索FI的病理生理机制,特别是脑-肠轴调控以及免疫-微生物互作在其中的作用;二是推动个性化管理策略的发展,基于胎龄、出生体重、菌群特征等多维度参数构建个体化干预方案;三是加强新技术与临床实践的融合,建立基于人工智能的动态风险评估系统,并寻找更可靠的生物标志物以提升早期诊断和疗效监测水平。

总之,通过建立和完善集风险预警、早期预防、精准治疗和长期随访于一体的综合管理策略,并结合多学科协作的诊疗模式,有望显著改善早产儿喂养不耐受的临床预后,最终为提升这一特殊人群的生存质量与长期健康发展提供有力保障。

参考文献

- [1] 唐军. 早产儿喂养不耐受: 一个重要的临床问题[J]. 中华围产医学杂志, 2020(3): 177-181.

- [2] Weeks, C.L., Marino, L.V. and Johnson, M.J. (2021) A Systematic Review of the Definitions and Prevalence of Feeding Intolerance in Preterm Infants. *Clinical Nutrition*, **40**, 5576-5586. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.09.010>
- [3] Fanaro, S. (2013) Feeding Intolerance in the Preterm Infant. *Early Human Development*, **89**, S13-S20. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2013.07.013>
- [4] 何洋, 李文星, 唐军, 等. 早产儿喂养不耐受临床诊疗指南(2020) [J]. 中国当代儿科杂志, 2020, 22(10): 1047-1055.
- [5] Kayastha, P., Shrestha, S. and Subba, A. (2022) Feeding Intolerance among Preterm Neonates Admitted to the Neonatal Intensive Care Unit at a Tertiary Care Centre: A Descriptive Cross-Sectional Study. *Journal of Nepal Medical Association*, **60**, 952-954. <https://doi.org/10.31729/jnma.7826>
- [6] Soffer, S., Mandel, D., Herzlich, J., Mendelsohn, R., Lubetzky, R. and Moran-Lev, H. (2025) Associated Factors and Clinical Outcomes of Feeding Intolerance in Preterm Extremely Low Birthweight Infants. *Scientific Reports*, **15**, Article No. 28189. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-14386-1>
- [7] Sun, F.J., Huang, R.Z., Xu, J., et al. (2013) Relationship between Plasma Motilin Level and Feeding Intolerance in Preterm Infants. *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*, **15**, 249-253.
- [8] Jiang, Y., Yao, Q., Zhao, Y., Kong, Y., Yu, T., Wang, Y., et al. (2025) Abundance and Composition of the Meconium Microbiota in Preterm Infants with Infections, Feeding Intolerance, or Necrotizing Enterocolitis. *Clinical Laboratory*, **71**. <https://doi.org/10.7754/clin.lab.2024.240911>
- [9] Hsu, Y.C., Lin, M.C., Ardanawari, K., et al. (2024) The Association between Delayed Gut Microbiota Maturity in Pre-Term Infants and the Feeding Intolerance—A Pilot Study. *Biomedicines*, **12**, Article 539. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12030539>
- [10] Di Chiara, M., Lazzaro, A., Scribano, D., Trancassini, M., Pietropaolo, V., Sonnessa, M., et al. (2024) Reduced Gut Bacterial Diversity in Early Life Predicts Feeding Intolerance in Preterm Neonates. *Tropical Medicine and Infectious Disease*, **9**, 174. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed9080174>
- [11] Moore, T.A. and Pickler, R.H. (2017) Feeding Intolerance, Inflammation, and Neurobehaviors in Preterm Infants. *Journal of Neonatal Nursing*, **23**, 134-141. <https://doi.org/10.1016/j.jnn.2016.09.009>
- [12] Mussavi, M., Asadollahi, K. and Abangah, G. (2014) Effects of Metoclopramide on Feeding Intolerance among Preterm Neonates; A Randomized Controlled Trial. *Iranian Journal of Pediatrics*, **24**, 630-636.
- [13] Nuntnarumit, P., Kiatchosakun, P., Tantiprapa, W. and Boonkasidecha, S. (2006) Efficacy of Oral Erythromycin for Treatment of Feeding Intolerance in Preterm Infants. *The Journal of Pediatrics*, **148**, 600-605. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.12.026>
- [14] Zhang, W., Wang, S., Xing, Y., Wang, H., Fu, B., Long, M., et al. (2022) Clinical Efficacy of Probiotics on Feeding Intolerance in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Translational Pediatrics*, **11**, 229-238. <https://doi.org/10.21037/tp-21-624>
- [15] Kaban, R.K., Wardhana, Hegar, B., Rohsiswatmo, R., Handryastuti, S., Amelia, N., et al. (2019) Lactobacillus Reuteri DSM 17938 Improves Feeding Intolerance in Preterm Infants. *Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition*, **22**, 545-553. <https://doi.org/10.5223/pghn.2019.22.6.545>
- [16] Zhong, Q., Lu, Q., Peng, N. and Liang, X. (2022) Amino Acid-Based Formula vs. Extensively Hydrolyzed Formula in the Treatment of Feeding Intolerance in Preterm Infants: Study Protocol for a Randomized Controlled Trial. *Frontiers in Nutrition*, **9**, Article 854121. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.854121>
- [17] Zhang, T., Luo, H., Wang, H. and Mu, D. (2022) Association of Human Milk Fortifier and Feeding Intolerance in Preterm Infants: A Cohort Study about Fortification Strategies in Southwest China. *Nutrients*, **14**, Article 4610. <https://doi.org/10.3390/nu14214610>
- [18] Peng, N., Fu, L., Li, R., Liang, X. and Lu, Q. (2023) Effect of Massage on Treatment of Preterm Feeding Intolerance: Study Protocol for a Randomized Controlled Trial. *Nursing Open*, **10**, 4817-4824. <https://doi.org/10.1002/nop2.1733>
- [19] Li, S., Lin, X., Li, X., Zhang, Y., Wang, L. and Lai, S. (2023) Chinese Pediatric Tuina Can Prevent Premature Infant Feeding Intolerance and Is Conducive to Weight Gain: A Prospective Randomized Controlled Study. *African Health Sciences*, **23**, 703-708. <https://doi.org/10.4314/ahs.v23i2.80>
- [20] Mao, G., Li, Y., Li, M., Wang, J. and Li, Y. (2025) Machine Learning Prediction of Feeding Intolerance in Preterm Infants: A Pre-Feeding Risk Stratification Model. *Frontiers in Pediatrics*, **13**, Article 1646973. <https://doi.org/10.3389/fped.2025.1646973>
- [21] Xu, H., Peng, X., Peng, Z., Wang, R., Zhou, R. and Fu, L. (2024) Construction and SHAP Interpretability Analysis of a Risk Prediction Model for Feeding Intolerance in Preterm Newborns Based on Machine Learning. *BMC Medical Informatics and Decision Making*, **24**, Article No. 342. <https://doi.org/10.1186/s12911-024-02751-5>
- [22] Ifran, E.K.B., Hegar, B., Rohsiswatmo, R., Indriatmi, W., Yuniarti, T., Advani, N., et al. (2024) Feeding Intolerance

- Scoring System in Very Preterm and Very Low Birth Weight Infants Using Clinical and Ultrasound Findings. *Frontiers in Pediatrics*, **12**, Article 1370361. <https://doi.org/10.3389/fped.2024.1370361>
- [23] Hong, L., Huang, Y., Jiang, S., Han, J., Li, S., Zhang, L., *et al.* (2023) Postnatal Dynamics and Clinical Associations of Fecal Calprotectin in Very Preterm Infants: Implications for Necrotizing Enterocolitis and Feeding Intolerance. *Clinical and Translational Gastroenterology*, **14**, e00604. <https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000604>
- [24] Saboute, M., Mazouri, A., Naimi Dehnavi, F., Khalesi, N. and Farahani, Z. (2018) Influence of High-Dose Oral Erythromycin on Feeding Intolerance in Preterm Neonates: A Randomized Controlled Trial. *Medical Journal of the Islamic Republic of Iran*, **32**, 47-50. <https://doi.org/10.14196/mjiri.32.9>
- [25] Ng, Y., Su, P., Chen, J., Quek, Y., Hu, J., Lee, I., *et al.* (2012) Efficacy of Intermediate-Dose Oral Erythromycin on Very Low Birth Weight Infants with Feeding Intolerance. *Pediatrics & Neonatology*, **53**, 34-40. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2011.11.007>
- [26] Aly, H., Abdel-Hady, H., Khashaba, M. and El-Badry, N. (2007) Erythromycin and Feeding Intolerance in Premature Infants: A Randomized Trial. *Journal of Perinatology*, **27**, 39-43. <https://doi.org/10.1038/sj.jp.7211618>
- [27] Mansi, Y., Abdelaziz, N., Ezzeldin, Z. and Ibrahim, R. (2011) Randomized Controlled Trial of a High Dose of Oral Erythromycin for the Treatment of Feeding Intolerance in Preterm Infants. *Neonatology*, **100**, 290-294. <https://doi.org/10.1159/000327536>
- [28] Sancak, S., Gursoy, T., Tuten, A., Arman, D., Karatekin, G. and Ovali, F. (2018) A Pioneering Study: Oral Clarithromycin Treatment for Feeding Intolerance in Very Low Birth Weight Preterm Infants. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, **31**, 988-992. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1304908>
- [29] Sancak, S., Arman, D., Gursoy, T., *et al.* (2016) Intestinal Blood Flow by Doppler Ultrasound: The Impact of Clarithromycin Treatment for Feeding Intolerance in Preterm Neonates. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, **29**, 1853-1856.
- [30] Ellakkany, N., Abdel-Hady, H., Eita, A.M., Mosaad, Y.M. and Megahed, A. (2024) Influence of Bovine Lactoferrin on Feeding Intolerance and Intestinal Permeability in Preterm Infants: A Randomized Controlled Trial. *European Journal of Pediatrics*, **184**, Article No. 30. <https://doi.org/10.1007/s00431-024-05861-4>
- [31] Lv, Y.Y., Gao, N., He, X., *et al.* (2024) Phentolamine and B Vitamins for Feeding Intolerance in Late Preterm Infants: A Randomised Trial. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, **33**, 194-199.
- [32] De Rose, D.U., Landolfo, F., Pugnali, F., Giliberti, P., Santisi, A., Columbo, C., *et al.* (2024) Use of N-Acetylcysteine in Preterm Neonates with Enteral Feeding Intolerance and Intestinal Obstruction: A Case Series and Review of the Literature. *Children*, **11**, Article 873. <https://doi.org/10.3390/children11070873>
- [33] Liu, L., Ao, D., Cai, X., Huang, P., Cai, N., Lin, S., *et al.* (2022) Early Gut Microbiota in Very Low and Extremely Low Birth Weight Preterm Infants with Feeding Intolerance: A Prospective Case-Control Study. *Journal of Microbiology*, **60**, 1021-1031. <https://doi.org/10.1007/s12275-022-2180-2>
- [34] Hu, X., Chang, Y., Wang, Z., Bao, W. and Li, Z. (2021) Altered Gut Microbiota Is Associated with Feeding Intolerance in Preterm Infants. *The Turkish Journal of Pediatrics*, **63**, 206-217. <https://doi.org/10.24953/turkped.2021.02.004>
- [35] Yuan, Z., Yan, J., Wen, H., Deng, X., Li, X. and Su, S. (2019) Feeding Intolerance Alters the Gut Microbiota of Preterm Infants. *PLOS ONE*, **14**, e0210609. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210609>
- [36] Fu, C., Xu, J., Wang, H., Chen, D. and Liu, Z. (2025) Citrobacter and Acinetobacter Are Respectively Involved in Feeding Intolerance in Preterm Infants of Different Gestational Ages: A Prospective Case-Control Study. *Italian Journal of Pediatrics*, **51**, Article No. 184. <https://doi.org/10.1186/s13052-025-02034-3>
- [37] Indrio, F., Riezzo, G., Tafuri, S., Ficarella, M., Carlucci, B., Bisceglia, M., *et al.* (2017) Probiotic Supplementation in Preterm: Feeding Intolerance and Hospital Cost. *Nutrients*, **9**, Article 965. <https://doi.org/10.3390/nu9090965>
- [38] Chi, C., Buys, N., Li, C., Sun, J. and Yin, C. (2019) Effects of Prebiotics on Sepsis, Necrotizing Enterocolitis, Mortality, Feeding Intolerance, Time to Full Enteral Feeding, Length of Hospital Stay, and Stool Frequency in Preterm Infants: A Meta-Analysis. *European Journal of Clinical Nutrition*, **73**, 657-670. <https://doi.org/10.1038/s41430-018-0377-6>
- [39] El-Farrash, R.A., Ismail, R.I.H., El-Sheimy, M.S., Saleh, A.M. and Saleh, G.A. (2023) Enteral Administration of a Simulated Amniotic Fluid in Preventing Feeding Intolerance in Very Low Birthweight Neonates: A Randomized Controlled Trial. *Nutrition*, **107**, Article 111932. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2022.111932>
- [40] Yin, L., Ma, J., Liu, H., Gu, Q., Huang, L., Mu, Q., *et al.* (2022) Clinical Observation of Extensively Hydrolysis Protein Formula with Feeding Intolerance in Preterm Infants. *Frontiers in Pediatrics*, **10**, Article 871024. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.871024>
- [41] Jang, H., Park, J.H., Kim, C.S., Lee, S.L. and Lee, W.M. (2018) Amino Acid-Based Formula in Premature Infants with Feeding Intolerance: Comparison of Fecal Calprotectin Level. *Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition*, **21**, 189-195. <https://doi.org/10.5223/pghn.2018.21.3.189>

-
- [42] Surmeli-Onay, O., Korkmaz, A., Yigit, S. and Yurdakok, M. (2013) Feeding Intolerance in Preterm Infants Fed with Powdered or Liquid Formula: A Randomized Controlled, Double-Blind, Pilot Study. *European Journal of Pediatrics*, **172**, 529-536. <https://doi.org/10.1007/s00431-012-1922-2>
- [43] Seiiedi-Biarag, L. and Mirghafourvand, M. (2020) The Effect of Massage on Feeding Intolerance in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis Study. *Italian Journal of Pediatrics*, **46**, Article No. 52. <https://doi.org/10.1186/s13052-020-0818-4>
- [44] Çaka, S.Y., Topal, S., Yurttutan, S., Aytemiz, S., Çıkar, Y. and Sarı, M. (2023) Effects of Kangaroo Mother Care on Feeding Intolerance in Preterm Infants. *Journal of Tropical Pediatrics*, **69**, fmad015. <https://doi.org/10.1093/tropej/fmad015>
- [45] Huang, Y.T., Tseng, S.F., Chiu, Y.T., *et al.* (2022) Reducing the Incidence of Feeding Intolerance in Premature Infants in the Neonatal Intensive Care Unit. *The Journal of Nursing*, **69**, 77-84.
- [46] Naberhuis, J., Wetzel, C. and Tappenden, K.A. (2016) A Novel Neonatal Feeding Intolerance and Necrotizing Enterocolitis Risk-scoring Tool Is Easy to Use and Valued by Nursing Staff. *Advances in Neonatal Care*, **16**, 239-244. <https://doi.org/10.1097/anc.0000000000000250>
- [47] Corvaglia, L., Martini, S., Battistini, B., *et al.* (2017) Splanchnic Oxygenation at First Enteral Feeding in Preterm Infants: Correlation with Feeding Intolerance. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, **64**, 550-554. <https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000001308>