

极低出生体重儿添加母乳强化剂时机的回顾性研究

高 畅¹, 王明勇², 王东雁¹, 罗智花^{1*}

¹安徽医科大学第一附属医院儿科新生儿科, 安徽 合肥

²安徽医科大学第二临床医学院, 安徽 合肥

收稿日期: 2026年3月9日; 录用日期: 2026年4月3日; 发布日期: 2026年4月13日

摘 要

目的: 探讨极低出生体重儿母乳强化剂(Human Milk Fortifier, HMF)添加时间对早期喂养、生长发育及神经系统发育的影响, 旨在为极低出生体重儿院内精准化喂养提供科学依据。方法: 采用回顾性分析方法, 对2023年9月至2025年9月期间安徽医科大学第一附属医院新生儿科收治的118例母乳强化喂养的极低出生体重儿病例进行研究。根据HMF添加时间, 将病例分为早强化组和晚强化组。早强化组在母乳喂养量达到50~80 ml/(kg·d)时添加HMF, 晚强化组则在母乳喂养量超过100 ml/(kg·d)时添加HMF, 收集两组的临床资料进行统计分析。结果: 两组患儿出院时体重、头围、身长、血清尿素氮、前白蛋白、钙、磷、25-羟维生素D指标均无显著差异($p > 0.05$); 纠正40周龄时的生长发育和新生儿行为测定亦无显著差异($p > 0.05$)。然而, 晚强化组的喂养不耐受发生率、医院内感染发生率和住院天数均显著低于早强化组($p < 0.05$)。结论: 对于极低出生体重儿, 住院期间采用适当的晚强化喂养方案更有助于早期临床管理。

关键词

极低出生体重儿, 母乳强化剂, 喂养不耐受, 院内感染, 临床管理

A Retrospective Study on the Timing of Human Milk Fortifier Supplementation in Very Low Birth Weight Infants

Chang Gao¹, Mingyong Wang², Dongyan Wang¹, Zhihua Luo^{1*}

¹Neonatology Department, Department of Pediatrics, First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei Anhui

²The Second Clinical College, Anhui Medical University, Hefei Anhui

Received: March 9, 2026; accepted: April 3, 2026; published: April 13, 2026

*通讯作者。

文章引用: 高畅, 王明勇, 王东雁, 罗智花. 极低出生体重儿添加母乳强化剂时机的回顾性研究[J]. 临床医学进展, 2026, 16(4): 2643-2649. DOI: 10.12677/acm.2026.1641517

Abstract

Objective: To investigate the effects of the timing of Human Milk Fortifier (HMF) initiation on early feeding tolerance, postnatal growth, and neurodevelopmental outcomes in Very Low Birth Weight Infants (VLBWI), and to provide a scientific basis for optimizing precision in-hospital feeding strategies for this population. **Methods:** A retrospective analysis was conducted on 118 VLBWI who received HMF-fortified breast milk and were admitted to the Department of Neonatology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, between September 2023 and September 2025. Infants were assigned to either an early fortification group or a late fortification group based on the timing of HMF introduction. In the early fortification group, HMF was initiated when the enteral feeding volume reached 50~80 mL/(kg·d), whereas in the late fortification group, HMF was initiated after the feeding volume exceeded 100 mL/(kg·d). Clinical data were collected and statistically compared between the two groups. **Results:** No significant differences were observed between the two groups in terms of weight, head circumference, length, or serum levels of urea nitrogen, prealbumin, calcium, phosphorus, or 25-hydroxyvitamin D at discharge (all $p > 0.05$). Similarly, at 40 weeks postmenstrual age, there were no significant intergroup differences in anthropometric measurements or Neonatal Behavioral Neurological Assessment (NBNA) scores (all $p > 0.05$). However, the late fortification group exhibited significantly lower incidences of feeding intolerance and nosocomial infection, as well as a shorter duration of hospitalization, compared to the early fortification group (all $p < 0.05$). **Conclusion:** For VLBWI, an appropriately delayed strategy for HMF fortification during hospitalization appears to be more conducive to early clinical management.

Keywords

Very Low Birth Weight Infant, Human Milk Fortifier, Feeding Intolerance, Nosocomial Infection, Clinical Management

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

极低出生体重(Very Low Birth Weight, VLBW)儿在全球范围内的发生率较高,这类婴儿由于胃肠道功能尚未成熟,容易出现喂养不耐受、坏死性小肠结肠炎等并发症,且出院时宫外发育迟缓(Extrauterine Growth Restriction, EUGR)发生率较高,严重影响其长期健康结局[1]-[4]。早期合理的营养支持是改善预后的关键[5]。母乳被公认为最理想的喂养选择,因其富含免疫因子和营养素,能够降低感染风险并促进肠道健康[6]。为弥补母乳中营养素的不足,牛基配方的母乳强化剂在我国被广泛用于早产儿营养强化,但其添加时机存在争议[7]。《早产儿母乳强化剂使用专家共识》推荐体重低于1800克的早产儿在喂养量达到50~80 ml/(kg·d)时添加HMF,而加拿大指南则建议在喂养量达到100 ml/(kg·d)时开始添加[7] [8],但均未对胎龄、出生体重进行分级研究,故对早产儿肠道成熟程度考虑不足。我们临床实践发现VLBW病情不稳定期添加HMF容易导致喂养不耐受,甚至发生败血症和坏死性小肠结肠炎,故最佳添加时机仍需进一步探索。本研究结合喂养量和时间两个维度,分析母乳强化剂添加时机,旨在为临床VLBW院内肠内营养管理提供科学依据。

2. 对象和方法

2.1. 对象

选取 2023 年 9 月至 2025 年 9 月入住安徽医科大学第一附属医院新生儿科强化母乳喂养的 118 例极低出生体重儿作为研究对象。纳入标准如下：(1) 出生体重在 1000~1500 g 的适于胎龄早产儿；(2) 家属同意母乳喂养；(3) 母乳喂养为主，且持续强化喂养时间大于 2 周；(4) 临床状况相对稳定。排除标准如下：(1) 存在母乳喂养禁忌症；(2) 对母乳强化剂成分过敏；(3) 强化喂养前即出现严重喂养不耐受；(4) 存在严重先天性畸形和早发型败血症；(5) 母乳强化喂养时间不满 2 周或提前出院。

2.2. 方法

2.2.1. HMF 使用方法

本研究所使用的 HMF 为优博启能母乳营养补充剂(国食注字 TY20220006)，具体配方见表 1。母乳不足部分由雀巢早瑞能恩(能量密度约 80 kcal/100ml)补充。开始为半量强化，3~5 天内加至足量强化。标准足量强化方案 20 ml 母乳加入 1 g HMF，每 100 ml 可提供 80~85 kcal 能量、2.5~3.0 g 蛋白质、100~130 mg 钙、50~80 mg 磷及 0.44~1.89 mg 铁，可满足早产儿在快速生长期营养需求。护士每次准确称取 HMF，加入母乳中充分摇匀后立即喂养。母乳强化剂(HMF)成分见表 1：

Table 1. Nutritional composition table of Youboqineng human milk fortifier

表 1. 优博启能母乳营养补充剂营养成分表

营养素	含量(每 100 g)
能量(kJ)	1630
蛋白质(g)	26
脂肪(g)	5
碳水化合物(g)	59
钙(mg)	1500
磷(mg)	850
铁(mg)	16
维生素 A (μg)	6210
维生素 D (μg)	70

2.2.2. 研究分组

本研究采取回顾性设计，将纳入的早产儿按添加强化剂时间分为早强化组和晚强化组。早强化组为母乳喂养量达到 50~80 ml/(kg·d)添加 HMF，晚强化组为母乳喂养量超过 100 ml/(kg·d)添加 HMF。纳入研究的两组患儿肠外营养支持方案按照 2013 年《中国新生儿营养支持临床应用指南》实施[6]。

2.2.3. 收集资料

收集临床资料包括：(1) 一般资料：性别、胎龄、出生体重、分娩方式、是否为试管婴儿、Apgar 评分等；(2) 住院期间资料：添加 HMF 后有无喂养不耐受(Feeding Intolerance, FI)、FI 持续时间、肠外营养时间、恢复出生体重时间、住院时间、住院期间机械及无创通气时间、有无 BELL II 期及以上新生儿坏死性小肠结肠炎(Necrotizing Enterocolitis, NEC)、动脉导管未闭(Patent Ductus Arteriosus, PDA)、支气管肺发育不良(Bronchopulmonary Dysplasia, BPD)、早产儿视网膜病变(Retinopathy of Prematurity, ROP)、晚发败血症(Late-Onset Sepsis, LOS)；(3) 出院时资料：血尿素氮、前白蛋白、血碱磷酸酶、血钙、血磷、25-

羟维生素 D、体重、头围、身长；(4) 纠正胎龄 40 周资料：体重、头围、身长、新生儿 20 项行为神经评估(Neonatal Behavioral Neurological Assessment, NBNA)结果。

2.2.4. 相关并发症定义及诊断依据

(1) 新生儿喂养不耐受的诊断标准

本研究为回顾性研究，主要根据早产儿病历资料进行数据采集，综合关于 FI 的国内外诊断标准，并结合本院医疗中心的诊断习惯，本研究所采纳的 FI 诊断标准如下：1、奶量不增或减少大于 3 天；2、胃残余量超过上次喂养量的 1/2，伴有呕吐和/或腹胀。3、呕吐胆汁样液体或较多血性液体。满足以上任一标准即可诊断为 FI。

(2) 神经系统发育评估

采用新生儿 20 项行为神经测查法(NBNA)，通过行为能力、被动肌张力、主动肌张力、原始反射、一般反应五个部分对新生儿行为能力进行测定。早产儿在矫正胎龄 40 周时完成检查，由具备相应资质、并接受过严格培训的出院后随访医生完成，以保证评估标准的一致性。评估结果 ≤ 35 分被视为异常。

2.4. 统计学分析

采用 SPSS 27.0 统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示，组间比较采用独立样本 t 检验；非正态分布的计量资料以中位数(四分位数) [M (P25, P75)]表示，两组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验。计数资料采用例数(百分比)表示，组间比较用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 早强化组和晚强化组一般情况比较

符合入组标准，完成随访的研究对象共 118 例，其中早强化组 61 人，晚强化组 57 人。两组患儿性别、胎龄、出生体重、分娩方式、是否试管婴儿、1 分钟 Apgar 评分、呼吸支持时间、肠外营养支持时间比较，差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)，具有可比性。早强化组 HMF 添加日龄早于晚强化组($P < 0.05$)，早强化组的住院时间较晚强化组延长($P < 0.05$)，见表 2。

Table 2. Comparison of general characteristics between the early fortification group and the late fortification group
表 2. 早强化组和晚强化组一般情况比较

组别	早强化组(n = 61)	晚强化组(n = 57)	X ² /t/Z 值	P
男/女(n/n)	33/28	33/24	0.172	0.687
胎龄(w)	29.97 \pm 1.71	30.50 \pm 1.78	-1.635	0.105
出生体重(g)	1202.5 \pm 103.7	1211.1 \pm 108.6	-0.440	0.661
剖宫产/顺产(n/n)	45/16	47/10	1.294	0.255
试管婴儿(n, %)	19 (31.15)	16 (28.07)	0.134	0.715
1 分钟 Apgar 评分 ≤ 7 分(n, %)	39 (63.93)	34 (59.65)	0.229	0.632
机械通气时间(d)	0 (0, 3.0)	1.0 (0, 2.0)	-0.352	0.724
无创通气时间(d)	9.0 (3.5, 13.5)	5.0 (2.0, 20.5)	-0.140	0.888
添加 HMF 日龄(d)	7.61 \pm 3.68	9.84 \pm 3.95	-3.183	0.002
肠外营养时间(d)	24.4 \pm 9.1	22.9 \pm 11.3	0.820	0.414
住院时间(d)	49.4 \pm 9.6	44.7 \pm 10.7	2.540	0.012

3.2. 早强化组和晚强化组生长发育指标比较

两组早产儿恢复出生体重时间差异无统计学意义($P > 0.05$), 两组患儿出院时及矫正胎龄 40 周时的体重、头围、身长的生长情况差异无统计学意义(均 $P > 0.05$), 见表 3。

Table 3. Comparison of growth and development parameters between the early fortification group and the late fortification group [$(\bar{x} \pm s)$]

表 3. 早强化组和晚强化组生长发育情况比较[$(\bar{x} \pm s)$]

组别	早强化组(n = 61)	晚强化组(n = 57)	t 值	P
恢复出生体重时(d)	10.9 ± 4.1	10.1 ± 4.3	0.972	0.333
出院时体重(g)	2136.9 ± 157.8	2150.0 ± 154.0	-0.456	0.649
出院时头围(cm)	30.9 ± 0.8	31.2 ± 1.0	-1.736	0.085
出院时身高(cm)	43.6 ± 0.9	43.8 ± 0.8	-1.810	0.073
纠正 40 周时体重(g)	2953.4 ± 161.5	2971.0 ± 151.5	-0.607	0.545
纠正 40 周时头围(cm)	33.0 ± 0.9	33.2 ± 1.2	-1.035	0.303
纠正 40 周时身高(cm)	48.4 ± 1.1	48.6 ± 1.1	-0.939	0.350

3.3. 早强化组和晚强化组出院时检验结果比较

两组患儿出院时血尿素氮、前白蛋白、血碱磷酸酶、血钙、血磷、25-羟维生素 D 检查结果差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$), 见表 4。

Table 4. Comparison of laboratory results at discharge between the early fortification group and the late fortification group [M (P25, P75)]

表 4. 早强化组和晚强化组出院时检验结果比较[M (P25, P75)]

组别	早强化组(n = 61)	晚强化组(n = 57)	Z 值	P
尿素氮(血) (mg/dl)	5.9 (3.0, 8.6)	5.1 (2.10, 7.40)	-1.417	0.157
前白蛋白(mg/L)	98 (75.5, 123)	92.4 (72.5, 118)	-0.517	0.605
碱性磷酸酶(U/L)	325 (265, 425.9)	321.5 (277.10, 375.5)	-0.700	0.484
血钙(mmol/L)	2.39 (2.30, 2.48)	2.41 (2.36, 2.44)	-0.326	0.744
血磷(mmol/L)	2.02 (1.86, 2.13)	2.06 (1.90, 2.27)	-1.780	0.075
25-羟维生素 D (ng/ml)	33.0 (23.3, 35.3)	31.3 (23.8, 35.5)	-0.461	0.645

3.4. 早强化组和晚强化组并发症发生情况比较

早强化组早产儿中院内喂养不耐受、晚发败血症发生率高于晚强化组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 而 BELLII 期及以上 NEC、PDA、BPD、ROP 发生率以及纠正胎龄 40 周时 NBNA 评分在两组间的差异无统计学意义(均 $P > 0.05$), 见表 5。

4. 讨论

极低出生体重儿出生后面临多重生存挑战。鉴于其胃肠道发育尚未成熟, 喂养不耐受发生率较高, 而母乳喂养可有效降低此风险[9] [10]。尽管已有研究证实母乳强化剂能够促进极低出生体重儿生长, 但在添加时机方面尚存争议[11]。根据《早产儿喂养不耐受临床诊疗指南(2020)》及《早产儿母乳强化剂

Table 5. Comparison of complications and post-discharge development between the early fortification group and the late fortification group [n (%)]**表 5.** 早强化组和晚强化组并发症及出院后发育情况比较[n(%)]

组别	早强化组(n = 61)	晚强化组(n = 57)	χ^2 值	P
FI	25 (41.0)	13 (22.8)	4.459	0.035
BELLII 期及以上 NEC	3 (4.9)	2 (3.5)	0.144	0.704
LOS	23 (37.7)	12 (21.1)	3.916	0.048
PDA	28 (45.9)	18 (31.6)	2.541	0.111
BPD	21 (34.4)	15 (26.3)	0.914	0.339
ROP	13 (21.3)	8 (14.0)	1.066	0.302
NABA > 35 分	43 (70.5)	47 (82.5)	2.331	0.127

使用专家共识》推荐, 对于体重低于 1800 g 的早产儿, 应在喂养量达 50~80 ml/Kg 时添加母乳强化剂[7][12]。然而临床实践显示极低出生体重儿在添加母乳强化剂时常出现喂养不耐受, 有研究认为可能会增加坏死性小肠结肠炎发病风险[13]。

多项研究表明早期添加母乳强化剂未增加喂养不耐受、坏死性小肠结肠炎以及院内感染发病率, 与本研究结果存在差异[14][15]。这可能与本研究对象为极低出生体重儿、平均胎龄较小, 胃肠道发育极不成熟, 且早期接受较多治疗措施有关。本研究中晚强化组较早强化组仅延迟约 2~3 天, 但喂养耐受性显著改善, 住院时间缩短, 显示出更佳临床效益。近年来国内外均有研究支持晚添加母乳强化剂在减少 FI、缩短住院时间方面具有临床优势[16][17]。本研究提示晚强化组的院内感染风险亦有所减少, 分析原因为晚强化组中喂养不耐受发生率显著低于早强化组, 肠道喂养建立延迟及达到全肠道喂养的时间延长都可能增加 LOS 的发病风险[18]; 另外早强化组强化初期单次喂养添加母乳强化剂量较小, 对护士称重操作要求高, 每天数次的精确称重增加母乳污染风险。本研究也显示, 在极低出生体重儿喂养过程中适当延迟母乳强化剂添加时间, 不影响患儿住院期间和纠正 40 周时生长发育及行为神经评分, 且两组患儿出院时尿素氮、前白蛋白及钙磷代谢等检验指标比较均无明显差异。

晚强化组住院时间缩短, 可在一定程度上减轻家庭经济负担, 并可减少护士工作量, 同时降低院内感染风险。故临床实践中应综合评估极低出生体重儿具体情况, 在母乳量与质的权衡中, 建议住院早期病情不稳定以保障喂养量为主, 待病情稳定后再逐步提升母乳的品质。

综上, 本研究表明适当延迟母乳强化喂养时间更有利于极低出生体重儿院内喂养, 为临床管理提供新思路。本研究样本量较小, 未来研究应开展多中心前瞻性随机对照研究进一步验证结果。

参考文献

- [1] Lyu, T., Tao, Y., Hua, W., Li, L., Tang, Y., Jin, Y., *et al.* (2022) Care Practices and Short-Term Clinical Outcomes of Very Low Birth Weight Infants in Yangtze River Delta in China. *BMC Pediatrics*, **22**, Article No. 676. <https://doi.org/10.1186/s12887-022-03749-6>
- [2] 多中心极低出生体重儿预后评估协作组. 极低出生体重儿晚发型脓毒症发生概况及其不良预后的多中心前瞻性队列研究[J]. 中华儿科杂志, 2023, 61(3): 228-234.
- [3] Peila, C., Spada, E., Giuliani, F., Maiocco, G., Raia, M., Cresi, F., *et al.* (2020) Extruterine Growth Restriction: Definitions and Predictability of Outcomes in a Cohort of Very Low Birth Weight Infants or Preterm Neonates. *Nutrients*, **12**, Article 1224. <https://doi.org/10.3390/nu12051224>
- [4] 冉云, 文剑波. 新生儿坏死性小肠结肠炎的发病机制及防治进展[J]. 赣南医学院学报, 2020, 40(6): 611-615.
- [5] 吴翼君, 余加林, 古锐. 影响极低出生体重儿体重增长的多因素分析[J]. 中华儿科杂志, 2005, 43(12): 916-919.

- [6] 蔡威, 汤庆娅, 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, 31(12): 1177-1182.
- [7] 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, 冯琪, 等. 早产儿母乳强化剂使用专家共识[J]. 中华新生儿科杂志(中英文), 2019, 34(5): 321-328.
- [8] Dutta, S., Singh, B., Chessell, L., Wilson, J., Janes, M., McDonald, K., *et al.* (2015) Guidelines for Feeding Very Low Birth Weight Infants. *Nutrients*, 7, 423-442. <https://doi.org/10.3390/nu7010423>
- [9] Morales, Y. and Schanler, R.J. (2007) Human Milk and Clinical Outcomes in VLBW Infants: How Compelling Is the Evidence of Benefit? *Seminars in Perinatology*, 31, 83-88. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2007.02.002>
- [10] Assad, M., Elliott, M.J. and Abraham, J.H. (2016) Decreased Cost and Improved Feeding Tolerance in VLBW Infants Fed an Exclusive Human Milk Diet. *Journal of Perinatology*, 36, 216-220. <https://doi.org/10.1038/jp.2015.168>
- [11] Bergner, E.M., Taylor, S.N., Gollins, L.A. and Hair, A.B. (2022) Human Milk Fortification: A Practical Analysis of Current Evidence. *Clinics in Perinatology*, 49, 447-460. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2022.02.010>
- [12] 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.
- [13] 王又平, 郑美玉, 肖晔莹, 等. 早产儿坏死性小肠结肠炎影响因素分析及发病预测模型的构建[J]. 中国当代儿科杂志, 2022, 24(1): 41-48.
- [14] 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.
- [15] 高琦, 张亚娟, 田秀英, 等. 母乳强化剂添加时间对极低出生体重儿早期生长发育及并发症发生率的影响[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2017, 32(7): 528-531.
- [16] 褚锋玮, 褚祝飞, 周超群. 母乳强化剂添加时机对极低出生体重儿生长发育的影响[J]. 现代实用医学, 2021, 33(8): 1051-1052, 1118.
- [17] Basu, S., Upadhyay, J., Singh, P. and Kumar, M. (2020) Early versus Late Fortification of Breast Milk in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *European Journal of Pediatrics*, 179, 1057-1068. <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03677-6>
- [18] 赵小鹏, 周伟, 李旭芳, 等. 极低/超低出生体重儿迟发型败血症发生情况及其危险因素分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2017, 19(11): 1129-1133.