

外源性益生菌预防新生儿坏死性小肠结肠炎的研究进展

谢建萍, 张照冉*, 李明辉

西安医学院研究生工作院, 陕西 西安

收稿日期: 2026年7月13日; 录用日期: 2026年8月6日; 发布日期: 2026年8月17日

摘要

目的: 总结外源性益生菌预防新生儿坏死性小肠结肠炎(NEC)的循证证据、作用机制与临床策略, 为实践与后续研究提供参考。方法: 系统检索国内外数据库关于外源性益生菌预防新生儿NEC的随机对照试验、Meta分析及机制研究文献, 进行归纳分析。结果: Meta分析证实特定益生菌菌株或复合制剂可降低早产儿NEC发生率、病死率, 机制涉及增强肠屏障、调节免疫、抑制病原定植及产生短链脂肪酸, 但安全性方面, 益生菌相关败血症、耐药基因转移及产品监管缺失仍是临床常规化的主要障碍。结论: 益生菌预防NEC对特定菌株效果确切, 但因菌株异质性、安全性隐忧及监管不足, 常规应用仍受限, 未来应聚焦个体化精准策略与药品级标准建设。

关键词

坏死性小肠结肠炎, 益生菌, 早产儿, 预防, 机制, 安全性

Research Progress of Exogenous Probiotics in Preventing Neonatal Necrotizing Enterocolitis

Jianping Xie, Zhaoran Zhang*, Minghui Li

Graduate School of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

Received: July 13, 2026; accepted: August 6, 2026; published: August 17, 2026

Abstract

Objective: To summarize the evidence, mechanisms, and clinical strategies of exogenous probiotics

*通讯作者。

文章引用: 谢建萍, 张照冉, 李明辉. 外源性益生菌预防新生儿坏死性小肠结肠炎的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(8): 1336-1345. DOI: 10.12677/acm.2026.1682909

for preventing neonatal necrotizing enterocolitis (NEC), and to provide reference for clinical practice and future research. **Methods:** A systematic search of domestic and international databases was conducted for randomized controlled trials, meta-analyses, and mechanistic studies on exogenous probiotics for preventing neonatal NEC, followed by inductive analysis. **Results:** Meta-analyses have confirmed that specific probiotic strains or compound formulations can reduce the incidence and mortality of NEC in preterm infants. The underlying mechanisms include reinforcing intestinal barrier function, regulating immunity, inhibiting pathogenic colonization, and generating short-chain fatty acids. Nevertheless, from a safety perspective, probiotics-associated sepsis, horizontal transfer of antimicrobial resistance genes, and insufficient supervision of probiotic products remain major barriers to its routine clinical implementation. **Conclusions:** Specific probiotic strains have demonstrated definite efficacy in preventing NEC. However, their routine administration remains limited due to strain heterogeneity, potential safety concerns and inadequate regulatory oversight. Future research should focus on individualized precision strategies and the establishment of pharmaceutical-grade quality standards.

Keywords

Necrotizing Enterocolitis, Probiotics, Preterm Infants, Prevention, Mechanisms, Safety

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

新生儿坏死性小肠结肠炎(necrotizing enterocolitis, NEC)是新生儿重症监护室(Neonatal Intensive Care Unit, NICU)常见的危重肠道炎症性疾病,病死率约为23%~30%,存活的 NEC 患儿可遗留轻重不一的胃肠道及神经系统后遗症[1],因此,寻找有效且安全的预防手段一直是新生儿医学的核心热点。

早产、抗生素暴露、配方喂养等多重诱因可引发早产儿肠道菌群定植延迟、致病菌过度增殖,通过 Toll 样受体 4 (TLR4)炎症通路诱发肠黏膜坏死,肠道微生态失调被认为是 NEC 发病的关键驱动因素[2] [3]。预防性使用益生菌可显著降低新生儿 NEC 发生风险和相关病死率,目前已成为 NEC 防治领域的研究热点[4];多重复合益生菌可加速超早产儿肠道菌群成熟,并显著下调粪便促炎因子,从而营造抗炎的肠道免疫微环境[5]。但其常规使用仍因菌株特异性、制剂质量、安全性等问题而存在争议。本文聚焦于外源性益生菌在 NEC 预防中的研究进展,系统梳理证据、机制及临床转化中的难点,以期为后续研究和临床决策提供参考。

2. 资料与方法

2.1. 文献检索策略

系统检索 CNKI、万方、VIP、CBM、PubMed、Embase、Cochrane Library 及 Web of Science,检索时限为建库至 2026 年 7 月。中文检索词包括“坏死性小肠结肠炎”“NEC”“早产儿”“益生菌”“随机对照试验”“Meta 分析”;英文检索词包括“necrotizing enterocolitis”“NEC”“preterm infants”“probiotics”“RCT”“meta-analysis”。机制研究相关文献通过自由词补充检索,同时手工追溯纳入文献的参考文献。

2.2. 文献纳入与排除标准

纳入标准:(1)研究对象为早产儿或极低/超低出生体重儿;(2)外源性益生菌干预;(3)对照组为安

慰剂或常规治疗；(4) 结局含 NEC 发生率、病死率、安全性指标等；(5) RCT、系统评价/Meta 分析及机制研究。

排除标准：重复文献、无法提取数据、非中英文、合并严重畸形或遗传代谢病者。

2.3. 文献筛选与质量评价

采用 Cochrane 偏倚风险评估工具(RoB 2.0)评价 RCT 方法学质量, AMSTAR 2 量表评价系统评价/Meta 分析方法学质量, SYRCLE 工具评价机制研究方法学质量。

3. 益生菌预防 NEC 的历史与现状

3.1. 早期探索

NEC 是一种严重危害新生儿的肠道急症, 肠道菌群异常定植被认为是关键致病因素之一。1999 年, 哥伦比亚 Hoyos 医生开展了一项大型观察性研究: 对 1237 名 NICU 新生儿每日给予嗜酸乳杆菌和婴儿双歧杆菌, 并与前一年 1282 名历史对照比较, 结果 NEC 发生率从 6.63%降至 2.99%, 病死率也显著降低, 且未观察到不良反应[6], 这是益生菌预防 NEC 的早期重要证据。

此后, 多项随机对照试验陆续开展。2005 年, Bin-Nun 等发表单中心 RCT, 显示益生菌可显著降低极低出生体重儿(very low birth weight, VLBW) NEC 发生率[7]。这些研究引发了广泛关注, 但学界普遍持审慎态度, 认为菌株、剂量、安全性等问题尚未明确。

3.2. 关键 Meta 分析与指南演变

2007 年, Deshpande 等发表首个系统综述, 纳入 7 项 RCT (1393 例), 显示益生菌可使 NEC 风险降低 64%、全因病死率降低 53% [8]。2010 年荟萃分析纳入 11 项 RCT (2176 例), 确认 NEC 风险降低 65% (RR 0.35), 全因病死率降低 58% (RR 0.42), 并建议将益生菌作为早产儿常规治疗[9]。AlFaleh 等人纳入 24 项 RCT (5529 例), 证实益生菌可显著降低严重 NEC (RR 0.43)和全因病死率(RR 0.65), 但未降低迟发型败血症(Late-Onset Sepsis, LOS)风险[10]。同期, 各学会陆续发布指南, 但推荐意见存在差异。

3.3. 当前临床实践

益生菌的常规应用远未普及, 全球 NICU 使用率差异巨大(美国约 14%, 德国 68%, 新西兰接近 100%) [11]。主要争议包括: 菌株差异、大型随机对照试验(Randomized Controlled Trial, RCT)结果不一致、产品监管缺失、以及益生菌相关败血症的安全隐患[7]。2025 年一篇质量改进报告显示, 实施益生菌方案后 NEC 率从 4.6%降至 0.6%, 停用后反弹至 3.8%, 且无益生菌相关不良事件, 生动体现了干预与 NEC 风险的动态关联[12]。

综上, 益生菌预防 NEC 的证据已累积二十余年, 但临床转化仍受限于菌株选择、剂型质量、安全性等未解问题, 个体化策略是未来方向。

4. 临床使用策略: 菌株、剂量、时机与质量

4.1. 菌株选择

益生菌的预防效果具有显著的菌株特异性, 不同菌株的疗效差异悬殊。欧洲儿科胃肠病学、肝病学与营养学会(European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, ESPGHAN)立场文件对两种方案给出了有条件推荐: 单株的鼠李糖乳杆菌 GG (*L. rhamnosus* GG ATCC53103, 剂量 $1 \times 10^9 \sim 6 \times 10^9$ CFU/d) (该推荐所依据的随机对照试验中对照组 NEC 基线发生率仅 2.3%, 远低于总体平均水平的

6.1%，证据确定性为低等级)，以及由婴儿双歧杆菌 Bb-02 (*B. infantis* Bb-02)、乳双歧杆菌 Bb-12 (*B. lactis* Bb-12)和嗜热链球菌 TH-4 (*Str. thermophilus* TH-4)组成的复合益生菌(每株 $3.0\sim 3.5 \times 10^8$ CFU/d) [13]。一项网络荟萃分析提示，双歧杆菌、乳杆菌与肠球菌的三联组合在降低死亡率和严重 NEC 方面可能最为有效[14]，而含双歧杆菌和乳杆菌的复合制剂也被伞状荟萃分析认为优于单菌株[15]。然而，部分菌株如短双歧杆菌 BBG-001 在大型 RCT 中未显示获益，ESPGHAN 建议反对使用[13]。2022 年国内一篇综述也指出，单独使用双歧杆菌在胎龄(Gestational Age, GA) < 28 周早产儿中效果不显著，而乳杆菌或混合菌株更为适用[16]。

4.2. 给药剂量

2022 年一篇综述指出：建议 GA < 32 周者给予 10^9 CFU/d，GA > 32 周者给予 $10^6\sim 10^7$ CFU/d [16]。一项 RCT 显示， 1×10^9 CFU/株/天与 1×10^6 CFU/株/天在 NEC、死亡率等主要结局上无显著差异，低剂量组在 NEC 和死亡发生率上与高剂量组相当，且均低于同期区域队列的历史数据(需注意该研究因伦理考量未设安慰剂组，此比较为与历史队列的间接对比)，提示较低剂量可能已足以产生临床效益[17]。目前尚无充分证据支持剂量越高效果越好的观点[13]。

4.3. 给药时机与疗程

益生菌通常在早产儿开始肠内喂养后尽早启动。Sohn 等研究在肠内喂养开始时即给予长双歧杆菌婴儿亚种 EVC001，平均起始日龄为 1.9 天[18]；Soderquist Kruth 等的斯堪的纳维亚极早产儿益生菌试验(Probiotics in Extreme Prematurity in Scandinavia, PEPS)方案则在出生 72 小时内、耐受至少 3 mL/次母乳时开始[19]。多数研究在生后 7 天内启动[16][19]，若因临床不稳定需暂停肠内喂养，益生菌亦应同步暂停，待恢复喂养至一定量(如 3 mL/次)后再重启[18][19]。关于疗程，多数研究持续给药至矫正胎龄 34 周或出院[18][19]。短疗程虽有报道有效，但尚未成为主流推荐[16]。ESPGHAN 指出，现有数据尚不能明确指示最优的起始或停止时间[13]。

4.4. 剂型与制剂质量

益生菌产品通常以冻干粉形式提供，使用时与母乳、捐赠母乳稀释后经鼻胃管给予[19]。制剂质量是临床转化的核心瓶颈：多项调查显示市售产品存在菌株鉴定错误、活菌数不达标甚至杂菌污染等问题，ESPGHAN 强调，用于早产儿的益生菌必须符合现行药品生产质量管理规范，生产企业应提供涵盖菌株鉴定、纯度、效期活菌数及抗生素敏感性谱的分析证书；同时，应避免使用含可转移耐药基因或产 D-乳酸的菌株，并应告知家长潜在获益与风险[13]。Sohn 等也指出，尽管其单位使用了 EVC001，但产品的冷链运输、单剂量包装和活菌数保证是确保安全有效的重要前提[18]。

4.5. 临床决策与质量评估实操建议

当前指南多聚焦于“是否使用”的定性推荐，而临床落地尚缺可操作的决策工具。基于前述证据，提出以下两点实操建议：

(1) 风险分层决策：建议 NICU 在启动益生菌前，以 GA、出生体重(Birth Weight, BW)和抗生素暴露史(出生 72 h 内使用 ≥ 3 d)三项指标进行分层——高危层(GA < 28 周且 BW < 1000 g 且抗生素暴露)暂缓常规使用，需满足肠内喂养稳定、无感染征象且家属知情同意后方可谨慎启动；中危层(GA 28~32 周或 BW 1000~1500 g，或 GA < 28 周/BW < 1000 g 但无抗生素暴露)推荐常规使用；低危层(GA ≥ 32 周且 BW ≥ 1500 g)可选择使用或优先采用非益生菌策略。

(2) 产品质量把关：引进产品前应逐项核实——菌株级鉴定、效期末活菌数第三方报告、无菌及无致

病菌污染证明、无可转移耐药基因、产线符合药品 GMP 标准、冷链全程记录。该清单基于当前证据提出，部分阈值尚缺乏统一标准，各 NICU 应结合本地实际情况参考使用。

5. 预防效果

5.1. 对 NEC 的预防效果

多项系统评价和荟萃分析一致证实益生菌可显著降低新生儿 NEC 的发生风险。2023 年一项 Cochrane 系统评价纳入 60 项临床试验、11156 例极早早产儿，低质量证据显示益生菌可降低 46% 的 NEC 发病风险(RR 0.54, 95% CI 0.46~0.65) [20]。Batta 等纳入 67 项 RCT 的系统综述表明，益生菌总体可将 NEC 风险降低 41% (RR 0.59) [21]。Han 等的伞状荟萃分析进一步确认，益生菌补充可显著降低 NEC 发生率(RR 0.51, OR 0.59) [15]。

不同菌株的预防效果存在显著差异。Van den Akker 等的菌株特异性网络荟萃分析显示，在 25 种益生菌方案中仅 7 种可显著降低 NEC 风险，其中乳双歧杆菌 Bb-12/B94 (RR 0.25)、罗伊氏乳杆菌(RR 0.43)、鼠李糖乳杆菌 GG (RR 0.24)以及含婴儿双歧杆菌的复合制剂均显示有效[22]。Dai 等的网络荟萃分析也证实多数益生菌可有效降低 Be II 期及以上 NEC [14]。值得注意的是，含婴儿双歧杆菌的制剂优势更为突出：Batta 等的亚组分析显示，含婴儿双歧杆菌组 NEC 风险降低 62% (RR 0.38)，而不含该菌株组仅降低 33% (RR 0.67)，组间差异有统计学意义($P = 0.01$) [21]。Zhou 等的网络荟萃分析则发现，牛乳铁蛋白联合鼠李糖乳杆菌 GG 在 VLBW 中排序最高(SUCRA 值 95.7%) [23]。

5.2. 对迟发型败血症(LOS)的影响

LOS 是早产儿另一严重感染并发症，与 NEC 常互为因果。益生菌对 LOS 的预防效果尚存争议。Batta 等的 Meta 分析显示益生菌可降低 LOS 风险约 16% (RR 0.84) [21]。Maulida 等针对 31 项 RCT 的 Meta 分析同样证实益生菌可显著降低 LOS 发生率(RR 0.83)，亚组分析提示多菌株制剂(RR 0.76)和低剂量方案($\leq 10^9$ CFU/d, RR 0.72)效果更佳[24]。

然而，部分高质量研究未得出阳性结论。van den Akker 等的网络荟萃分析显示，25 种益生菌方案中仅 2 种可显著降低 LOS [22]。Dai 等的网络荟萃分析也指出，目前无证据表明益生菌可降低或增加早产儿败血症风险[14]。含婴儿双歧杆菌的制剂在降低 LOS 方面虽有一定优势(RR 0.80)，但亚组差异无统计学意义[21]。

上述结论的不一致性可能源于以下因素：① 研究设计——阳性结果多来自单中心小样本 RCT，其基线 LOS 发生率差异悬殊(6%~35%)，且败血症诊断标准不一(血培养阳性 vs 临床综合判断)，效应量易被放大；阴性的大型多中心试验方法学质量更高，结论更趋保守。② 人群差异——极早早产儿(GA < 28 周)的 LOS 更多由医源性暴露驱动，益生菌在其因果链中的权重低于 NEC，故效果天然较弱。③ 干预方案——阳性研究多采用多菌株复合制剂，而阴性研究中单菌株占比更高，提示菌株组合可能影响 LOS 结局。④ 偏倚风险——多数阳性 RCT 在 RoB 2.0 评估中被评为“有一些顾虑”，主要源于盲法不充分。因此，益生菌对 LOS 的效果具有菌株依赖性和人群局限性，临床不宜将“预防败血症”作为启动益生菌的主要依据，需更多高质量证据进行验证及探索。

5.3. 不同菌株/方案的疗效比较

现有证据表明，多菌株复合制剂可能优于单菌株方案。Dai 等的网络荟萃分析显示，双歧杆菌、乳杆菌与肠球菌的三联组合在降低死亡率和严重 NEC 方面最为有效[14]。Han 等的伞状荟萃分析同样指出多菌株益生菌的预防效果优于单菌株[15]。在具体菌株层面，鼠李糖乳杆菌 GG 和含婴儿双歧杆菌的制剂证据最为充分，然而，多数菌株或组合仅在一项或少数 RCT 中接受评估，部分菌株如短双歧杆菌 BBG-001

在大型 RCT 中未显示获益，提示临床选菌需基于高质量循证证据[22]。

6. 机制研究进展

6.1. 肠道屏障功能的增强

NEC 的早期事件是肠上皮细胞损伤和紧密连接破坏。益生菌通过多种途径增强屏障：

① 促进黏蛋白分泌，形成物理屏障。如格氏乳杆菌 FWJL-4 通过产生乙酸，维持杯状细胞数量，保护黏液层完整性[25]。

② 上调紧密连接蛋白表达，降低肠道通透性。如两歧双歧杆菌可上调 NEC 大鼠小肠组织中 Claudin-1、Occludin 和 ZO-1 蛋白表达，降低血清 FD4 水平[26]；双歧杆菌能稳定 Claudin-4 和 Occludin 在紧密连接处的定位，防止其内化入胞浆，从而维持屏障功能[27]；鼠李糖乳杆菌 GG 可诱导 Claudin-3 表达，加速肠屏障成熟[28]。

③ 抑制肠上皮细胞死亡。如格氏乳杆菌 FWJL-4 通过抑制 MLKL 磷酸化，减少坏死性凋亡，保护肠上皮细胞[25]。

6.2. 免疫调节作用

益生菌通过调节固有免疫和适应性免疫维持肠道稳态：

① 调节 T 细胞亚群平衡。如两歧双歧杆菌可降低 NEC 大鼠小肠组织中 CD4⁺IL-17⁺Th17 细胞比例，升高 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 细胞比例，同时降低血清中 IL-17、IL-23 水平，升高 TGF- β 1、IL-10 水平[26]；罗伊氏乳杆菌 DSM 17938 同样可增加 Foxp3⁺Treg 细胞比例，减少活化 CD4⁺CD44⁺效应 T 细胞[29]。

② 依赖 TLR2 受体介导。如罗伊氏乳杆菌 DSM 17938 的免疫调节作用依赖 TLR2 识别，在 TLR2 基因敲除小鼠中该保护效应消失[29]。

③ 抑制 TLR4/NF- κ B 和 MAPK 炎症通路。如罗伊氏乳杆菌 DSM 17938 可下调肠道 TLR4、NF- κ B 表达，减少促炎因子 IL-6、TNF- α 释放[30]；两歧双歧杆菌同样可抑制 TLR4/NF- κ B 通路及 MAPK 通路 (p-ERK1/2、p-JNK、p-p38) 的激活[26]；鼠李糖乳杆菌 GG 可通过诱导肠上皮细胞产生 ROS 抑制 NF- κ B 炎症信号[28]。

④ 激活芳香烃受体(Aryl Hydrocarbon Receptor, AHR)通路。如生物膜状态的罗伊氏乳杆菌可增强肠道定植，促进色氨酸代谢为 AHR 配体，激活 AHR，减轻肠道炎症[31]。

6.3. 微生态竞争与代谢产物

益生菌通过竞争和代谢产物发挥保护作用：

① 益生菌抑制病原过度增殖、减少病原菌定植[32]。

② 产生短链脂肪酸(Short-chain fatty acids, SCFAs)。如格氏乳杆菌 FWJL-4 主要通过产生乙酸，激活 GPR41 和 GPR43 受体，介导抗炎和屏障保护效应[25]；SCFAs (乙酸、丙酸、丁酸)可维持肠道稳态，增强肠上皮屏障完整性，通过阻断炎症信号通路显著下调 TNF- α 、IL-6 等多种促炎因子的生成[33]。

③ 生物膜状态增强益生功能。如生物膜状态的罗伊氏乳杆菌依托载体提升肠道定植持久性，依靠活菌持续作用同步生成细菌与宿主双重来源 AHR 配体，长效激活 AHR 信号通路，强化肠道屏障、抑制过度炎症，最终增强预防 NEC 的益生功效[31]。

6.4. 肠 - 脑轴及远期效应

部分 NEC 存活患儿会遗留神经发育障碍，肠道菌群通过“肠 - 脑轴”影响中枢神经系统。NEC 导致

的炎症和菌群失调可经代谢、神经和免疫途径影响大脑发育，导致认知和行为异常，益生菌可能通过调节肠道微生态、减轻全身炎症，间接保护神经发育，但具体机制尚需探索[34]。

7. 安全性问题

7.1. 益生菌相关败血症

益生菌相关败血症是 NICU 临床决策中最受关注的安全风险。Feldman 等对 63 项研究共 20323 例暴露早产儿的荟萃分析显示，益生菌败血症总体发生率低于 0.04%，主要见于 VLBW 及存在细菌易位风险的婴儿[35]。国内一篇综述指出，败血症不仅源于肠道易位，还可能由制剂配制过程中的污染所致，如粉剂开启时活菌溢出可污染药物或导管，导致交叉定植[36]。

7.2. 耐药基因传递风险

益生菌可能作为耐药基因储存库，通过水平基因转移将耐药基因传播给肠道病原菌[37]。Kiu 等在极低出生体重早产儿中发现，抗生素耐药基因可通过质粒等可移动元件在同种及不同种属间快速传播，其离体模型证实多重耐药肠球菌可将携带氨基糖苷类耐药基因的质粒转移至受体菌株，且抗生素治疗可促进该过程[38]。席杨等综述指出，市售益生菌中部分菌株携带可转移耐药基因，存在传播至病原菌的风险[37]。因此，选择不携带可转移耐药基因的菌株是保障用药安全的关键[36] [37]。

7.3. 监管与质控不足

益生菌产品监管不足是制约 NICU 安全应用的重要瓶颈。美国多数益生菌归属膳食补充剂而非药品，遵循的良好生产规范(Good Manufacturing Practices, GMP)标准不适用于脆弱人群。美国儿科学会指出，缺乏符合 BW 1000 g 以下早产儿微生物质量要求的药品级产品，是暂不推荐常规使用的主因之一[39]。国内产品以营养补充剂形式销售，存在菌株鉴定错误、活菌数不达标甚至杂菌污染等问题[36] [37]。ESPGHAN 强调，用于早产儿的益生菌须符合药品 GMP 规范，企业应提供菌株鉴定、纯度、效期活菌数及抗生素敏感性谱的分析证书[13]。Shane 等建议选择经第三方验证、检测标准更严格的产品，并对储运及给药全流程实施规范管理以降低污染风险[39]。

8. 结论与前景

8.1. 现有证据总结

经过二十余年研究积累，预防性使用外源性益生菌降低早产儿 NEC 发生率和病死率的证据等级已较为充分。系统评价与 Meta 分析一致显示，特定菌株或复合制剂可使 NEC 风险降低约 40%~70%，全因病死率降低约 30%~50%，但对 LOS 预防效果尚不确切，且呈现明显的菌株依赖性。在机制层面，益生菌通过加固肠道物理屏障、调节局部免疫、竞争性抑制病原菌定植以及产生短链脂肪酸和 AHR 配体等代谢产物，协同发挥抗炎和肠道保护效应。然而，不同菌株、剂量、疗程和制剂质量所导致的疗效异质性，以及 VLBW 中潜在的败血症风险和耐药基因传播隐患，使得常规、普遍应用仍缺乏充分的安全性支撑。目前，ESPGHAN 仅对鼠李糖乳杆菌 GG 和特定复合制剂给出有条件推荐，而美国儿科学会因缺乏药品级产品暂不建议常规使用，反映了学界在证据转化中的审慎态度。

基于上述证据，本文建议采用分层分级的结论表述：① 结论可靠 - 特定菌株(鼠李糖乳杆菌 GG、含婴儿双歧杆菌的复合制剂)降低 Bell II 期及以上 NEC 的效果经多中心 RCT 一致验证；② 需条件化解读 - 降低全因病死率的证据确定性低于 NEC，宜表述为“可能获益”而非“确定获益”；③ 尚存争议——对 LOS 的预防效果不确切，不支持作为独立适应证；④ 安全性底线——益生菌相关败血症虽罕见，但在极

早早产儿中应严格个体化决策。

8.2. 个体化策略

鉴于菌株特异性、宿主差异及安全风险，益生菌预防需向精准化方向转型。临床决策应以风险分层为基础，对不同 GA、BW 及抗生素暴露背景的早产儿实施差异化管理。在此基础上，菌株选择应优先考虑经多中心 RCT 验证的品种，制剂质量应以药品级标准把关。未来发展方向包括：借助肠道菌群测序或粪便代谢组学识别菌群成熟延迟的高危个体，为其匹配特定益生菌或合生制剂；建立基于动态风险评估的停药和重启标准，实现从“群体方案”向“个体方案”的跨越。

8.3. 未来研究方向

当前证据缺口和争议点指引了未来研究的重点方向：(1) 大规模、多中心、菌株特异性的 RCT——需对不同单菌株及复合制剂进行头对头比较，明确最优菌种组合、最佳剂量范围及疗程，同时纳入不同地区、种族和喂养方式的早产儿，以验证外推性；(2) 安全性监测与风险预测——建立前瞻性登记系统，长期追踪益生菌暴露婴儿的败血症、耐药基因获得及远期神经发育结局，开发基于临床因素的败血症风险预测模型；(3) 机制深化与转化——深入探索益生菌与宿主肠道菌群、代谢物及免疫系统的互作网络，特别是肠-脑轴在神经保护中的作用，并利用类器官或动物模型筛选新型功能性菌株；(4) 监管与标准化——推动监管部门将早产儿用益生菌纳入药品管理，制定统一的质控标准，并鼓励生产适于 NICU 使用的单剂量、低污染风险剂型；(5) 个体化给药决策工具——整合机器学习算法，基于肠道菌群宏基因组、炎症标志物及临床参数，构建 NEC 风险动态评估系统，指导益生菌的启动、菌种选择和停药时机。

9. 结论

现有证据表明，特定益生菌菌株可有效降低早产儿 NEC 发生率与病死率，但其临床推广仍受制于菌株异质性、证据等级差异及安全性隐忧。未来应在高质量 RCT 基础上，统一菌株筛选与质控标准，细化个体化方案，并推动药品级标准建设。

参考文献

- [1] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学[M]. 第5版. 北京: 人民卫生出版社, 2019: 632-639.
- [2] 刘尊杰, 曾慧慧. 肠道微生态视角下新生儿坏死性小肠结肠炎的研究进展: 从发病机制到精准干预[J]. 海南医学, 2025, 36(23): 3363-3368.
- [3] Mahboobipour, A.A., Bitaraf, A., Mohammadi, P., Khosravifar, M., Babaei, H. and Shahidolahi, A. (2024) Effects of Synbiotics on Necrotizing Enterocolitis and Full Enteral Feeding in Very Low Birth Weight Infants: A Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *Medicine*, **103**, e39647. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000039647>
- [4] 杨棋, 唐灵玲, 李润, 等. 益生菌预防新生儿坏死性小肠结肠炎效果的 Meta 分析[J]. 儿科药理学杂志, 2024, 30(5): 33-38.
- [5] Samara, J., Moossavi, S., Alshaikh, B., Ortega, V.A., Pettersen, V.K., Ferdous, T., *et al.* (2022) Supplementation with a Probiotic Mixture Accelerates Gut Microbiome Maturation and Reduces Intestinal Inflammation in Extremely Preterm Infants. *Cell Host & Microbe*, **30**, 696-711.e5. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2022.04.005>
- [6] Hoyos, A.B. (1999) Reduced Incidence of Necrotizing Enterocolitis Associated with Enteral Administration of Lactobacillus Acidophilus and Bifidobacterium Infantis to Neonates in an Intensive Care Unit. *International Journal of Infectious Diseases*, **3**, 197-202. [https://doi.org/10.1016/s1201-9712\(99\)90024-3](https://doi.org/10.1016/s1201-9712(99)90024-3)
- [7] Bin-Nun, A., Bromiker, R., Wilschanski, M., *et al.* (2005) Oral Probiotics Prevent Necrotizing Enterocolitis in Very Low Birth Weight Neonates. *Journal of Pediatrics*, **147**, 192-196. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.03.054>
- [8] Deshpande, G., Rao, S. and Patole, S. (2007) Probiotics for Prevention of Necrotising Enterocolitis in Preterm Neonates with Very Low Birthweight: A Systematic Review of Randomised Controlled Trials. *The Lancet*, **369**, 1614-1620. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(07\)60748-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(07)60748-x)

- [9] Deshpande, G., Rao, S., Patole, S. and Bulsara, M. (2010) Updated Meta-Analysis of Probiotics for Preventing Necrotizing Enterocolitis in Preterm Neonates. *Pediatrics*, **125**, 921-930. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-1301>
- [10] AlFaleh, K. and Anabrees, J. (2014) Probiotics for Prevention of Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **10**, CD005496. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd005496.pub4>
- [11] Barbican, M.E. and Patel, R.M. (2023) Probiotics for Prevention of Necrotizing Enterocolitis: Where Do We Stand? *Seminars in Perinatology*, **47**, Article ID: 151689. <https://doi.org/10.1016/j.semperi.2022.151689>
- [12] Denslow, A., O'Toole, G., Freck, S., Morejon, R., Walti, B., Bixby, C., *et al.* (2025) Unplanned Natural Experiment: Probiotics Prevent Necrotizing Enterocolitis, a Single Center Quality Improvement Report. *Journal of Perinatology*. <https://doi.org/10.1038/s41372-025-02520-w>
- [13] van den Akker, C.H.P., van Goudoever, J.B., Shamir, R., Domellöf, M., Embleton, N.D., Hojsak, I., *et al.* (2020) Probiotics and Preterm Infants. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, **70**, 664-680. <https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000002655>
- [14] Dai, Y., Yu, Q., Zhang, F., Ma, K., Yan, X., Chen, W., *et al.* (2025) Effect of Probiotics on Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *BMC Pediatrics*, **25**, Article No. 237. <https://doi.org/10.1186/s12887-025-05469-z>
- [15] Han, J., Ren, Y., Zhang, P., Fang, C., Yang, L., Zhou, S., *et al.* (2025) The Effectiveness of Treatment with Probiotics in Preventing Necrotizing Enterocolitis and Related Mortality: Results from an Umbrella Meta-Analysis on Meta-Analyses of Randomized Controlled Trials. *BMC Gastroenterology*, **25**, Article No. 245. <https://doi.org/10.1186/s12876-025-03788-0>
- [16] 谢欣, 邓春. 益生菌预防早产儿坏死性小肠结肠炎研究进展[J]. 儿科药学杂志, 2022, 28(3): 58-62.
- [17] Hurtado Suazo, J.A., Alonso Ojembarrena, A., Sánchez Tamayo, T., Martín Alvarez, E., Saez, M.E., Martínez Pardo, L., *et al.* (2025) *L. Fermentum* CECT5716 and *B. Breve* CECT7263 on Premature Infants Morbidities: A Randomized Clinical Trial. *Pediatric Research*. <https://doi.org/10.1038/s41390-025-04633-6>
- [18] Sohn, K., Palacios, V. and Clark, R. (2024) *Bifidobacterium longum* Subsp *Infantis* (EVC001) Is Associated with Reduced Incidence of Necrotizing Enterocolitis Stage ≥ 2 and Bloody Stools in Premature Babies. *Journal of Perinatology*, **45**, 635-641. <https://doi.org/10.1038/s41372-024-02188-8>
- [19] Kruth, S.S., Willers, C., Persad, E., Sjöström, E.S., Lagerström, S.R. and Rakow, A. (2024) Probiotic Supplementation and Risk of Necrotizing Enterocolitis and Mortality among Extremely Preterm Infants—The Probiotics in Extreme Prematurity in Scandinavia (PEPS) Trial: Study Protocol for a Multicenter, Double-Blinded, Placebo-Controlled, and Registry-Based Randomized Controlled Trial. *Trials*, **25**, Article No. 259. <https://doi.org/10.1186/s13063-024-08088-8>
- [20] Sharif, S., Meader, N., Oddie, S.J., Rojas-Reyes, M.X. and McGuire, W. (2023) Probiotics to Prevent Necrotising Enterocolitis in Very Preterm or Very Low Birth Weight Infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **7**, CD005496. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd005496.pub6>
- [21] Batta, V.K., Rao, S.C. and Patole, S.K. (2023) *Bifidobacterium Infantis* as a Probiotic in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pediatric Research*, **94**, 1887-1905. <https://doi.org/10.1038/s41390-023-02716-w>
- [22] van den Akker, C.H.P., van Goudoever, J.B., Szajewska, H., Embleton, N.D., Hojsak, I., Reid, D., *et al.* (2018) Probiotics for Preterm Infants: A Strain Specific Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, **67**, 103-122. <https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000001897>
- [23] Zhou, K., Wu, K., Deng, L., Hu, M., Luo, Y. and Zhang, L. (2023) Probiotics to Prevent Necrotizing Enterocolitis in Very Low Birth Weight Infants: A Network Meta-Analysis. *Frontiers in Pediatrics*, **11**, Article 1095368. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1095368>
- [24] Maulida, R., Amandito, R., Rohsiswatmo, R. and Malik, A. (2025) Probiotics for Preventing Neonatal Sepsis in Preterm Neonates: A Systematic Review and Meta-Analysis for Clinical Practice. *Epidemiology and Health*, **47**, e2025051. <https://doi.org/10.4178/epih.e2025051>
- [25] Pan, L., Sun, Y., Dong, X., Ren, Z., Li, B., Yang, P., *et al.* (2024) Infant Feces-Derived *Lactobacillus gasseri* FWJL-4 Mitigates Experimental Necrotizing Enterocolitis via Acetate Production. *Gut Microbes*, **16**, Article ID: 2430541. <https://doi.org/10.1080/19490976.2024.2430541>
- [26] 张利利, 李莉, 刘烨. 两歧双歧杆菌调节 Th17/Treg 细胞失衡改善坏死性小肠结肠炎大鼠肠屏障功能[J]. 解剖科学进展, 2025, 31(3): 343-346, 350.
- [27] Bergmann, K.R., Liu, S.X.L., Tian, R., Kushnir, A., Turner, J.R., Li, H., *et al.* (2013) *Bifidobacteria* Stabilize Claudins at Tight Junctions and Prevent Intestinal Barrier Dysfunction in Mouse Necrotizing Enterocolitis. *The American Journal of Pathology*, **182**, 1595-1606. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2013.01.013>
- [28] 林晨越, 林洁楠, 文刚, 等. 鼠李糖乳杆菌对新生儿坏死性小肠结肠炎保护作用的研究进展[J]. 中国现代医生, 2024, 62(7): 104-107.

- [29] Hoang, T.K., He, B., Wang, T., Tran, D.Q., Rhoads, J.M. and Liu, Y. (2018) Protective Effect of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 against Experimental Necrotizing Enterocolitis Is Mediated by Toll-Like Receptor 2. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, **315**, G231-G240. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00084.2017>
- [30] Liu, Y., Fatheree, N.Y., Mangalat, N. and Rhoads, J.M. (2012) *Lactobacillus reuteri* strains Reduce Incidence and Severity of Experimental Necrotizing Enterocolitis via Modulation of TLR4 and NF- κ B Signaling in the Intestine. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, **302**, G608-G617. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00266.2011>
- [31] Sajankila, N., Dumbauld, Z., Wang, Y., Wala, S.J., Ragan, M.V., Al-Hadidi, A., *et al.* (2026) Biofilm State *Limosilactobacillus reuteri* Modulates Aryl Hydrocarbon Receptor Activity and Suppresses Experimental Necrotizing Enterocolitis. *Pediatric Research*, **99**, 1137-1144. <https://doi.org/10.1038/s41390-025-04351-z>
- [32] 赵修浩, 周锦, 吕志宝. 益生菌防治新生儿坏死性小肠结肠炎机制研究进展[J]. 中华小儿外科杂志, 2021, 42(2): 176-180.
- [33] Cifuentes, M.P., Chapman, J.A. and Stewart, C.J. (2024) Gut Microbiome Derived Short Chain Fatty Acids: Promising Strategies in Necrotising Enterocolitis. *Current Research in Microbial Sciences*, **6**, Article ID: 100219. <https://doi.org/10.1016/j.crmicr.2024.100219>
- [34] Sha, C., Jin, Z., Ku, S.Y., Kogosov, A.S., Yu, S., Bergese, S.D., *et al.* (2024) Necrotizing Enterocolitis and Neurodevelopmental Impairments: Microbiome, Gut, and Brain Entanglements. *Biomolecules*, **14**, Article 1254. <https://doi.org/10.3390/biom14101254>
- [35] Feldman, K., Noel-MacDonnell, J.R., Pappas, L.B., Romald, J.H., Olson, S.L., Oschman, A., *et al.* (2025) Incidence of Probiotic Sepsis and Morbidity Risk in Premature Infants: A Meta-Analysis. *Pediatric Research*. <https://doi.org/10.1038/s41390-025-04072-3>
- [36] 王华. 早产儿益生菌使用的国内现状及文献系统回顾[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2021, 36(14): 1063-1067.
- [37] 席杨, 梁媛媛, 孙丽萍, 等. 益生菌的耐药性及其安全性的研究进展[J]. 食品安全导刊, 2024(23): 172-177, 181.
- [38] Kiu, R., Darby, E.M., Alcon-Giner, C., Acuna-Gonzalez, A., Camargo, A., Lamberte, L.E., *et al.* (2025) Impact of Early Life Antibiotic and Probiotic Treatment on Gut Microbiome and Resistome of Very-Low-Birth-Weight Preterm Infants. *Nature Communications*, **16**, Article No. 7569. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-62584-2>
- [39] Shane, A.L. and Preidis, G.A. (2023) Probiotics in the Neonatal Intensive Care Unit—A Framework for Optimizing Product Standards. *JAMA Pediatrics*, **177**, 879-880. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2023.2165>