早产儿早期全肠内喂养：Meta 分析

摘 要

背景 早产儿早期纯肠内喂养 (EEF) 可能具有优势，如改善营养供给、减少静脉输液 (IVF) 需求以及降低医疗成本；然而，对不良结局尤其是坏死性小肠结肠炎 (NEC) 的担忧依然存在。

目的 确定与渐进式肠内喂养 (PEF) 相比，EEF 是否在不引起任何不良影响的前提下带来获益。

数据来源 MEDLINE、EMBASE、EMCARE、CINAHL、Cochrane Library 以及临床试验注册库收录的文献资料，检索时间从建库起至 2025 年 10 月。

研究选择 在早产儿中比较出生后 48 h 内开始 EEF 与 PEF 的随机对照试验。

数据提取 2 名作者使用标准化数据收集表独立提取感兴趣的临床结局数据。

结果 共纳入 11 项研究 (3 145 例) (孕周 27+0 至 36+0 周)。NEC ≥ 2 期 [合并相对风险 (RR)：1.00；95% CI：1.00 ～ 1.01；P = 0.53]、低血糖 (合并 RR：1.00；95% CI：0.98 ～ 1.02；P = 0.80) 或血培养证实的败血症 (合并 RR：1.03；95% CI：1.00 ～ 1.07；P = 0.08) 发生率均无显著差异。EEF 与达到完全肠内喂养时间显著缩短、IVF 持续时间减少、更快恢复出生体重以及更短的住院时间有关。“任何程度 NEC”的证据确定性 (COE) 为中等，其他不良结局的 COE 为低至极低。

局限性 在纳入本研究的文献资料中，有部分不良结局存在统计学异质性，并且干预措施缺乏盲法。

结论 早产儿采用 EEF 似乎是可行的。基于中等质量的 COE 表明，似乎没有增加 NEC 的发生风险。今后还需要在不同背景下开展更大规模且设计良好的临床试验，以确认其安全性，评估潜在获益 (包括成本)，并且评估远期结局。

Inderpreet Santokh, MD,[1] Anurag Fursule, DrNB,[2] Deepalakshmi Dorasamy, FRACP,[3] Tejasvi Chaudhari, FRACP,[3,4] Hazel Carlisle, FRACP,[3] Chandra Rath, FRACP[3,5]

[1]Department of Paediatrics, Centenary Hospital for Women and Children, Garran, Canberra, Australian Capital Territory, Canberra 2605, Australia; [2]Department of Neonatology, King Edward Memorial Hospital, Subiaco, Perth, Western Australia, Subiaco 6008, Australia; [3]Department of Neonatology, Centenary Hospital for Women and Children, Garran, Canberra, Australian Capital Territory, Canberra 2605, Australia; [4]School of Medicine and Psychology, Australian National University, Garran, Canberra, Australian Capital Territory, Australia; and [5]School of Medicine, The University of Western Australia, Perth WA 6009, Australia

Address correspondence to: Chandra Rath, FRACP, Department of Neonatology, Centenary Hospital, Garran, Canberra, ACT 2605, The University of Western Australia, Perth WA 6009, Australia. Chandra.Rath@act.gov.au

American Academy of Pediatrics
DEDICATED TO THE HEALTH OF ALL CHILDREN™

The article(s) originally appeared in English in the 2026, Volume 157 of Pediatrics, published by the American Academy of Pediatrics (AAP), and are hereby authorized for translation into Chinese by Children's Hospital of Soochow University.

引　言

新生儿科的喂养实践已发生显著变化，包括建立母乳 (HM) 库和采用标准化喂养方案 (SFP)，这些变化可能有助于减少 NEC 等肠道相关并发症的发生 [1,2]。随着积极喂养和 SFP 的出现，即使是出生时存在生存极限的早产新生儿，通常也能够在出生后 1 ～ 2 周实现完全肠内喂养 [3]。肠内喂养相较于肠外营养 (PN) 具有若干优势，包括改善营养供给、降低胆汁淤积风险、更符合生理的激素反应以及促进生长 [4,5]。此外，HM 可能有助于肠道生长 [6]。鉴于肠内喂养具有显著优势，人们可能会问：为什么不在出生后立即开始给胃肠道系统相对成熟的早产儿进行纯肠内喂养 (EEF)，而是通常经历渐进式的喂养进程，需要使用静脉通路、PN 以及带来与此干预措施相关的并发症。早期 EEF 可能提供若干潜在获益，包括最佳营养、降低与血管内置管相关的感染风险、减少泌乳失败发生率、缩短住院时间以及降低医疗成本。然而，也存在理论上的担忧，如存在低血糖、NEC 和喂养不耐受 (FI) 的风险。2020 年发表的一项 Cochrane 系统评价探讨了这一主题，纳入 6 项研究，这些研究均在一个中低收入国家 (LMIC) 内进行 [7]。自那以后，包括在高收入国家 (HIC) 开展的其他研究也已发表，为该主题提供了新的见解。考虑到这些进展，我们进行了这项最新的全面性的系统评价，旨在评估和比较早产儿 EEF 与 PEF 的风险和获益。

方　法

本系统评价按照系统评价和 Meta 分析优先报告条目 (PRISMA) 指南进行 [8]，已在国际系统评价前瞻性注册库中进行前瞻性注册 (CRD420251171038)。

数据来源与检索

3 名评价者独立检索了截至 2025 年 11 月的多个电子数据库，包括 MEDLINE、EMBASE、EMCARE、CINAHL 和 Cochrane Library。通过 MedNar 数据库检索灰色文献。在 ClinicalTrials.gov、世界卫生组织国际临床试验注册平台和澳大利亚新西兰临床试验注册库进行检索，识别正在进行之中或未发表的研究。各数据库检索详情见补充表 1。所有数据库均使用一致的术语。未对语言或时间范围设限，必要时对文章进行翻译。手工检索纳入研究的参考文献列表，旨在识别任何其他相关出版物。

研究选择与结局

人群

研究纳入早产新生儿 (＜ 36^{+0} 周)。

干预

干预措施为出生后 48 h 内的 EEF。

对照

使用 PEF 作为对照。

主要关注结局

主要关注结局：(1) 改良 Bell 分期≥ 2 期 NEC 的发生率；(2) 低血糖发生率 (按纳入研究定义)；(3) 血培养证实的败血症发生率。

次要关注结局

次要关注结局：(1) 任何程度的 NEC；(2) FI 发生率 (按纳入研究的定义)；(3) 临床败血症发生率；(4) 出院前死亡率；(5) 足月校正年龄生长迟缓发生率；(6) 中心静脉导管需求；(7) 出院时 HM 喂养率；(8) 住院天数；(9) 达到完全肠内喂养的天数；(10) IVF 或 PN 持续时间 (d)；(11) 住院费用 (以百万美元计，其他货币按当前汇率折算为美元)；(12) 恢复出生体重 (BW) 天数；(13) 出院体重 *Z* 评分；(14) 出院身长 *Z* 评分；(15) 出院头围 *Z* 评分。

研究设计

研究设计包括 (RCT) 和半随机试验。

数据提取与质量评估

2 名作者独立筛选标题和摘要，以确定可能符合纳入标准的研究。随后由 2 名评价者详细审查所有候选研究的全文，根据预设标准确认合格性。使用标准化数据收集表进行数据提取，确保一致性和完整性。记录每项研究中 EEF 组与 PEF 组感兴趣临床结局的比较信息。当需要额外信息或澄清时，联系纳入研究的作者。其中，4 位作者确认收到请求，3 位提供了额外信息 [9-11]。使用 Cochrane 偏倚风险 2.0 工具，由 2 名评价者独立评估 RCT 方法学质量 [12]。使用建议评估、发展和评价分级 (GRADE) 方法评估每项结局的证据确定性 (COE)[13]。在研究选择、数据提取或质量评估过程中出现的任何分歧，均通过讨论和共识进行解决，以确保整个评价过程中方法学的严谨性。

数据合成

使用 IBM SPSS statistics 29 版 (IBM Corp., IBM SPSS Statistics for Mac, version 29.0, Armonk, NY) 进行 Meta 分析。使用纳入研究提供的原始数据计算相对风险 (RR)，采用逆方差法和随机效应模型进行合并，并报告 95% CI。对于连续性结局，合并均数差。根据 (1) 喂养奶液类型 (HM vs 配方) 以及 (2) 按世界银行定义的国家收入分类 (LMICs vs HICs)[14] 进行亚组分析。基于奶液类型进行亚组分析的理由：有证据表明接受配方喂养的婴儿的 NEC 发生率高于 HM 喂养的婴儿 [15]。按国家收入水平进行亚组分析的理由：LMIC 与 HIC 提供的卫生保健系统显著不同，且败血症的基线发病率存在差异。使用固定效应模型进行敏感度分析，评估随机效应模型下所得结果的稳健性。同时，通过排除未前瞻性注册或未在同行评审或索引期刊上发表的研究进行敏感度分析。

当研究报告的是中位数和 IQR 而非均值和 SD 时，使用在线计算器进行转换 (香港浸会大学数学系)。对无法进行 Meta 分析的结局，提供定性叙述性综合。通过目视检查森林图和 I^2 统计量，进行量化以评估统计学异质性。当某个 Meta 分析至少包含 10 项研究时，使用漏斗图以及 Egger 等 [16] 和 Harbord 等 [17] 的检验评估发表偏倚。

此外，对“任何程度 NEC”的结局进行试验序贯分析 (TSA)，以估计多样性校正所需信息量 (DARIS) 并构建获益、无效和危害的试验序贯监测边界。使用开源软件 (TSA Software，0.9.5.10 Beta) 进行 TSA。对照组事件比例来源于合并的 Meta 分析结果。应用 5% 的双侧Ⅰ类错误和 20% 的Ⅱ类错误 (80% 把握度)。预期干预效应使用本 Meta 分析中观察到的 RR 降低进行定义。

与已发表方案的偏差

我们偏离了已发表方案中关于 EEF 开始时间的指定，将其从出生后 24 h 内延长至 48 h 内。此调整是因为文献检索发现很少有研究在 48 h 内开始 EEF。将窗口延长至 48 h 能够更完整和全面地综合现有证据。我们偏离了原始方案，使用随机效应模型而非提议的固定效应模型。在少数结局方面，观察到显著至相当大的异质性，促使我们使用随机效应 Meta 分析；然而，也使用固定效应模型进行敏感度分析。

结　果

文献检索、研究选择与偏倚风险

补充图 1 展示了 PRISMA 流程，总结了研究识别、筛选和选择过程及结果。通过文献检索，共识别 1 468 条记录，其中 11 项研究符合预定的合格标准而被纳入系统评价 [9-11,18-25]。所有 11 项研究随后被纳入 Meta 分析，总样本量为 3 145 例参与者，单项研究样本量为 46 ～ 2 088 例。所有的纳入研究均为平行组 RCT。全文审查后，排除 5 项研究：2 项不是 RCT[26,27]，1 项同时包括足月儿和早产儿但未报告单独亚组分析结果 [28]，1 项为 RCT 事后分析 [29]，1 项评估 HM 强化剂 [30]。在纳入的 11 项研究中，8 项在 LMIC 进行研究 [9,10,19-21,23-25]，3 项在 HIC 进行研

究[11,18,22]。7 项试验纳入出生孕周≥ 27 周或 BW ≥ 1 000 g 的婴儿[11, 19-21, 23-25]，而 4 项试验纳入出生孕周≥ 30 周的新生儿[9, 10, 18, 22]。11 项试验中，仅 6 项在临床试验注册库中进行了前瞻性注册[10,11,18,21,22,25]。在纳入的 11 项研究中，仅 7 项发表在同行评审的索引期刊上[10, 11, 18-22]，其中 5 项纳入研究仅提供 HM[11,18,19,24,25]，而 6 项研究给予 HM 和配方组合[9,10,20-23]。纳入研究的特征见表 1。

总体分析

在合并分析中，EEF 组与对照组的 NEC ≥ 2、低血糖和血培养阳性败血症发生率无显著差异（图 1 和图 2、表 2、补充图 2）。2 组之间任何分期 NEC 的发生率差异无统计学意义（图 3）。EEF 组达到完全喂养时间、住院时间、恢复 BW 时间和 IVF 需求持续时间均显著缩短（补充图 3 ～ 6）。2 组之间其他结局无显著差异。所有的主要和次要结局的详细结果见表 2、图 1 ～ 3 以及补充图 2 ～ 16 中。所有主要结局的异质性（I^2）为 0% ～ 6%。对于达到完全喂养时间和恢复 BW 时间等结局，观察到相当大的异质性（≥ 90%）。

亚组分析

按奶液类型和国家收入水平进行的亚组分析见表 2、图 1 至图 3、补充表 2 以及补充图 2 至图 33。在配方亚组中，PEF 组的 FI、血培养阳性败血症和临床败血症发生率显著更高，但在 HM 亚组中则不然。未注意到其他奶液组特异性差异。就国家收入水平而言，在 LMIC 亚组中，PEF 组的血培养阳性败血症显著更高。恢复 BW 时间在 LMIC 亚组中显著缩短，出院体重 *Z* 评分显著更高，但在 HIC 亚组中则不然。

敏感度分析

使用固定效应模型的敏感度分析显示，效应估计的方向和大小与随机效应分析获得的结果基本一致，但若干结局的 CI 更窄（表 2）。在固定效应模型下，PEF 组中血培养阳性败血症和临床败血症的发生率达到统计学显著性（表 2）。此外，EEF 组的出院身长 *Z* 评分显著更高。使用固定效应模型分析时，PEF 组的住院费用也显著更高。在进一步排除未注册研究和排除未发表在同行评审或索引期刊上的研究的敏感度分析中，住院时间、达到完全肠内喂养时间和 IVF 需求持续时间仍保持统计学显著性（补充表 3 和 4）。

偏倚风险

在纳入的研究中，2 项被评为低偏倚风险，而其余研究显示高偏倚风险，特别是在研究者和结局评估的盲法方面。偏倚风险图见补充图 34。

发表偏倚

对“任何程度 NEC”“住院时间”结局评估了发表偏倚，因为这是 Meta 分析中仅有的包含 10 项或更多研究的结局。目视检查漏斗图（补充图 35），结合 Harbord 等[17]（$P = 0.505$）和 Egger 等[16]（$P = 0.512$）对“任何程度 NEC”结局的检验，表明不太可能存在发表偏倚。住院时间结局的漏斗图显示为不对称，而 Egger 等[16]的检验（$P = 0.317$）显示无统计学意义（补充图 36）。

GRADE 证据

“任何程度 NEC”结局的 COE 被评为“中等”，而所有其他结局的 COE 被评为“低”或“极低”（补充表 5）。

TSA

对于任何程度 NEC 的结局，基于本 Meta 分析中观察到的 RR 降低（约 40%），DARIS 为 11 221（补充图 37）。

讨　论

这项包含 11 项 RCT（3 145 例）的系统评价显示，对出生孕周≥ 28 周的早产儿进行 EEF 与 NEC、死亡

表 1　研究特征

研究 ID，类型（样本量）	纳入与排除标准	平均 (SD) / 中位数 (IQR) 胎龄和 BW	干预组、对照组（奶液类型）	结局	结论
Alshaikh，2025[18]；加拿大，RCT (70)	纳入：孕周 30+0 / 7 至 33+6 / 7 周，BW ＞ 1 000 g，已准备好喂养或在出生后 48 h 内接受喂养＜ 12 mL / kg / d 排除：重大先天性异常、多普勒血流异常或极重度 SGA (BW ＜第 3 百分位）、中重度呼吸窘迫或血流动力学不稳定无法喂养、有症状或严重低血糖（＜ 1.8 mmol / L）、或围生期窒息（脐动脉 pH ＜ 7.0，BE ＜ −16.0，需广泛复苏，或 5 min Apgar 评分 ＜ 7）	EEF 组：GA 均值 (SD) 31.5 (1.1) 周，BW 1 732 (291) g C 组：GA 均值 (SD) 31.6 (0.9) 周，BW 1 708 (364) g	干预组：入组后给予 60 ～ 80 mL / kg / d 奶液 对照组：体重 1 000 ～ 1 500 g 婴儿以 20 mL / kg / d 开始，每日增加 20 mL / kg / d；体重＞ 1 500 g 婴儿以 30 mL / kg / d 开始，直至达到 150 mL / kg / d 目标 (HM)	主要结局：达到完全喂养时间：EEF 组显著缩短 (MD = −1.2 d；95% CI：−1.8 ～ −0.7)，校正后 MD = −1.4 d；95% CI：−2.2 ～ −0.7（校正 GA、5 min Apgar 和需肺表面活性物质的中重度 RDS） 次要结局：EEF 组 PN 时间更短 [0 (IQR 0, 19) h vs 91 (IQR 48, 132)h]；P ＜ 0.001)，中心静脉通路需求更少 (11.4% vs 37.1%；P = 0.01)，住院时间更短 [MD = −6.6 (95% CI：−12.9 ～ −0.2) d]，无安全性问题	在孕 30+0 ～ 33+6 周婴儿中，EEF 可行，可缩短达到完全肠内喂养所需时间和住院时间
Bora，2017[19]；印度，RCT (103)	纳入：BW 1000–1500 g，适合肠内营养 排除：重大畸形、围生期窒息 (5 min Apgar ＜ 3)、母亲使用 β- 受体阻滞剂或妊娠期糖尿病	EEF 组：GA 均值 (SD) 35.45 (0.257 2) 周，BW 1.378 (0.017) kg C 组：GA 均值 (SD) 34.808 (1.91) 周，BW 1.337 (0.020) kg	干预组：生后 1 h 内给予 80 mL / kg / d，无 IVF 对照组：HM 20 mL /kg / d+10% 葡萄糖 60 mL / kg / d 静脉输注，然后逐步增加 (HM)	主要结局：EEF vs C：FI 12 / 51 (23.53%) vs 6 / 52 (11.53%)，NEC 4 / 51 (7.8%) vs 1 / 52 (1.9%)，差异均无统计学意义 次要结局：干预组恢复 BW、达到 110 kcal / L / d 时间和 NICU 出院时间均显著提前	EEF 组新生儿更快达到营养里程碑，更早恢复 BW，NICU 住院时间更短，并发症发生率相似
Chetry，2014[9]；印度，RCT (64)	纳入：所有出生后 24 h 内入住 NICU、孕 30 ～ 34 周且 BW 1 000 ～ 1 500 g 的稳定 VLBW 婴儿 排除：血流动力学不稳定、脐动脉舒张末期血流缺失、胃肠道异常	EEF 组：GA 均值 (SD) 31.45 (3.62) 周，BW 1 359 (135.97) g C 组：GA 均值 (SD) 31.09 (1.26) 周，BW 1 305 (153.08) g	干预组：D1 以 80 mL / kg / d 开始喂养，每日增加 20 mL / kg / d 直至 180 mL / kg / d 对照组：D1 以 20 mL / kg /d 开始，每日增加 20 mL / kg / d [HM 和（或）配方]	主要结局：达到完全喂养天数，EEF 组显著低于对照组，均值 (SD)：6.94 (2.86) d vs 10.33 (3.53) d 次要结局：FI 3 (10.7) vs 6 (19.4)，败血症发生率 3 (10.7) vs 7 (22.5)，NICU 住院天数 23.2 (10.48) vs 26.5 (11.16)，NEC 发生率 0 / 31 vs 0 / 33，均无显著差异	稳定的 VLBW 早产儿可在出生后 D1 开始 EEF，且无不良影响
Jajoo，2020[20]；印度，RCT (60)	纳入：所有出生后 24 h 内入院、BW 1 000 ～ 1 499 g 且 GA 29 ～ 33 周的血流动力学稳定新生儿 排除：败血症、RDS、重度出生窒息、呼吸暂停、红细胞增多症、重度低体温、危及生命的先天性异常或胃肠道异常或入院时需有创通气	EEF 组：GA 均值 (SD) 31.8 (1.3) 周，BW 1 353.8 (138.2) g C 组：GA 均值 (SD) 31.6 (1.4) 周，BW 1 333.8 (158) g	干预组：以 80 mL / kg / d 开始喂养，每日增加 20 mL / kg / d 直至 180 mL / kg / d 对照组：以 30 mL / kg / d 开始，每日增加 20 mL / kg / d [HM 和（或）配方]	主要结局：达到完全喂养天数中位数 (IQR)，EEF 组显著短于对照组 6 (0 ～ 7.8) vs 10 (9 ～ 11) d 次要结局：达到完全喂养天数显著减少，同时 IVF 持续时间和住院时间缩短，未伴随 NEC、败血症或死亡率增加	在血流动力学稳定的早产和 VLBW 婴儿中，从生后第 1 天开始 EEF 可显著缩短达到完全喂养时间
Nangia，2019[21]；	纳入：孕 28 ～ 34 周，BW 1 000 ～ 1 499 g 排除：需超越初始步骤的复苏、重大先	EEF 组：GA 中位数 (IQR) 31 (28 ～ 34) 周，BW 均值	干预组：生后 1 h 内给予 80 mL / kg / d，每日增加 20 mL /	主要结局：达到完全喂养天数，EEF 组显著低于对照组，均值 (SD)：6.5 (1.5) vs 10.1 (4.1) d	在稳定的 VLBW 婴儿中，EEF 可早期达到完全

印度，RCT (180)	天性异常、非典型脐动脉血流、需鼻导管或头罩吸氧以外呼吸支持、随机时需血管加压药	(SD) 1.323 (125) kg C 组：GA 中位数 (IQR) 32 (28 ～ 34) 周，BW 均值 (SD) 1.305 (132) kg	kg / d 直至最大肠内喂养 150 mL / kg / d 对照组：20 mL / kg / d 奶液，其余为 IVF，随后 2 d 每日增加 20 mL / kg / d，之后 3 d 每日增加 30 mL / kg / d，最大喂养 180 mL / kg / d [HM 和（或）配方]	(MD = −3.6；95% CI：−4.5 ～ −2.7；P ＜ 0.001) 次要结局：EEF 组 FI 和临床败血症总发作次数更少，住院时间更短 (15.5 vs 19.6 d) (P = 0.01)，2 组 NEC 发生率相似	喂养并缩短住院时间，且不增加 FI 或 NEC 风险
Nangia，2024[25]；印度，RCT (183)	纳入：孕 27 ～ 32 周 排除：未报告	EEF 组：GA 均值 (SD) 30.6 (1.44) 周，BW 1 357 (247.3) g C 组：GA 均值 (SD) 29.94 (1.53) 周，BW 1 254(253.8) g	干预组：D1 给予 80 mL / kg / d 肠内喂养 对照组：D1 给予 20 mL / kg / d 喂养	主要结局：达到完全肠内喂养时间：EEF 组显著更早（即出生后 6.8±1.8 d vs 9.1±4.3 d；P ＜ 0.001) 次要结局：EEF 组临床或血培养阳性败血症、恢复 BW 天数、住院天数、BPD 均显著减少；EEF 组无 NEC；EEF 组体重增长率更高	在早产新生儿 (27～32 周) 中，EEF 与更快达到完全喂养、更早恢复 BW、更短住院时间以及更低的 BPD 和 ROP 发生率相关，且不增加 FI、NEC、败血症或死亡风险
Ojha，2025[22]；英国，RCT (2088)	纳入：孕 30+0 周至 32+6 周，出生后＜ 3 h 且临床稳定的婴儿 排除：使肠内喂养不安全的先天性异常，以及脐动脉多普勒显示舒张末期血流反向的 SGA	EEF 组：GA 均值 31.7 周，BW 1 626 (301.8) g C 组：GA 均值 31.7 周，BW 1 617.1 (295.2)g	干预组：出生后 3 h 内给予全量奶液 (60 ～ 80 mL / kg / d) 对照组：渐进式喂养推进，辅以 IVF 或 PN，D1 最大喂养 30mL / kg / d [HM 和（或）配方]	主要结局：住院时间：均值 (SD) 32.4 d (13.3) vs 32.1 (13.5) d；校正差异：−0.02 d (95% CI：−1.07 ～ 1.03；P = 0.97) 次要结局：存活至出院：EEF 组 1 030 / 1 034 (99.6%) vs C 组 1 027 / 1 031 (99.6%)；NEC：4 / 1 030 (0.4%) vs 6 / 1 027 (0.6%)；出院时 HM 喂养：447 / 1 026 (43.6%) vs 434 / 1 021 (42.5%)；出院时间均值 (SD) 23.2 (10.7) d vs 23 (10.7) d；达到完全肠内喂养时间均值 (SD) 7.0 (3.5) d vs 7.9 (3.9) d；中心导管时间均值 (SD) 1.0 (3.4) d vs 2.1(7.0) d；外周静脉导管至完全喂养时间 均值 (SD) 4.3(3.0) d vs 5.3 (2.9) d；低血糖无差异	在出生孕 30+0 至 32+6 周的婴儿中，从 D1 开始全量奶液喂养不改变住院时间，且不增加 NEC 或低血糖风险
Pande，2023[23]；印度，RCT (180)	纳入：血流动力学稳定的 VLBW 新生儿，GA28 ～ 34 周，BW 1 000 ～ 1 499 g 排除：需超越初始步骤的复苏、重大先天性异常、非典型脐动脉血流、需鼻导管或头罩吸氧以外呼吸支持、随机时需血管加压药	未报告	干预组：以 80 mL / kg / d 开始喂养，每日增加 20 mL / kg / d 至最大 180 mL / kg 对照组：以 20 mL / kg / d 开始，前 2 d 每日增加 20 mL / kg / d，之后每日增加 30 mL / kg / d 至全量喂养 180 mL / kg [HM 和（或）配方]	主要结局：达到完全喂养时间，EEF 组显著少于对照组，均值 (SD)：6.5 (1.5)d vs 10.1 (4.1) d；MD = −3.6；95% CI：−4.5 ～ −2.7；P ＜ 0.001 次要结局：EEF vs 对照组：FI 14 / 89 vs 26 / 91 (P = 0.002)；临床败血症：24 / 89 vs 54 / 91 (P = 0.003)；NEC：1 / 89 vs 5 / 91 (P = 0.12)；住院时间：15.5 d vs 19.6 d (P = 0.01)	在稳定的 VLBW 婴儿中，EEF 可加速达到完全喂养并缩短住院时间，且不增加 FI 或 NEC 易感性
Razzaghy，2024[11]；美国，RCT (102)	纳入：孕 28+0 至 32+6 周，出生后 36 h 内入院 排除：重大先天性 / 遗传异常、极重度 SGA (BW ＜第 1 百分位)、临床不稳定 (24 h 内严重代谢性酸中毒 / 血管活性药支持) 或终末期疾病	EEF 组：GA 中位数 (IQR) 31 (30 ～ 32) 周，BW 均值 (SD) 1 571 (317) g C 组：GA 中位数 (IQR) 30 (29 ～ 32) 周，BW 均值 (SD) 1 385 (336) g	干预组：出生后 36 h 内给予 60 ～ 80 mL / kg / d，每日增加 20 ～ 30 mL / kg / d 至目标≥ 150 mL / kg / d 对照组：96 h 内给予 20 ～ 30 mL / kg / d，逐渐增加至 150 mL / kg / d (HM)	主要结局：出生后前 28 d 内达到完全肠内喂养 (150 mL / kg / d) 天数，EEF vs C：中位数 (IQR) 23 (21 ～ 23) d vs 21 (20 ～ 22) d 次要结局：EEF 增加完全肠内喂养天数 (+2；0 ～ 2 d；P = 0.004)；出生后 14 d 去脂体重年龄 Z 评分 (+0.5；0.1 ～ 1.0；P = 0.02)；出院时身长年龄 Z 评分 (+0.6；0.2 ～ 1.0；P = 0.002)；住院费用组间差异 (MD favoring 干预组：−$28 754；−$647 ～ −$56 861；$P$ = 0.04)	EEF 可增加完全肠内喂养天数，此做法可能还有助于增加去脂体重、促进身长增长并降低住院费用 在 BW 1 200 ～ 1 500 g 的稳定婴儿中，从生后第 1 天

Sanghvi，2013[10]；印度，RCT (46)	纳入：血流动力学稳定的婴儿，BW 1 200 ～ 1 500 g，不考虑 GA 排除：需 MV 的 RDS、HIE 征象或重大先天性畸形	EEF 组：GA 均值 (SD) 31.8 (2.4) 周，BW 1.35 (0.11) kg C 组：GA 均值 (SD) 31.2 (1.8) 周，BW 1.32 (0.11) kg	干预组：生后 1 h 内开始肠内喂养 80 mL / kg / d，每日增加 20 mL / kg / d 至 180 mL / kg / d 对照组：D1 给予肠内喂养 30 mL / kg / d+IVF（总液体量 80 mL / kg / d），每日增加 20 mL / kg / d 至 180 mL / kg / d [HM 和（或）配方]	主要结局：恢复 BW 时间：EEF 组显著早于对照组，均值 (SD)：5.52 (2.94) d vs 12.7 (2.25) d ($P < 0.000\ 1$) 次要结局：住院时间 EEF 组低于对照组，均值 (SD)：15.04 (5.26) d vs 28.04 (6.76) d ($P < 0.000\ 1$)；未检测到 NEC 或血培养证实败血症	开始 EEF 且不依赖肠外液体支持是可行的，可使恢复 BW 速度加快一倍，住院时间减半
Shanmugam，2020[24]；印度，RCT (69)	纳入：血流动力学稳定的 VLBW 新生儿，BW 1 000 ～ 1 500 g，出生后 24 h 内入院 排除：重大先天性畸形、IUGR 伴脐动脉舒张末期血流缺失、需 IVF 治疗的低血糖、需宫内输血	未报告	干预组：D1 给予 60 mL / kg / d 肠内喂养，每日增加 20 mL / kg / d 直至达到 180 mL / kg / d 对照组：给予 20 ～ 40 mL / kg / d 喂养 +40 ～ 60 mL / kg / d IVF（总液体量 80 mL / kg / d），肠内喂养每日增加 20 mL / kg / d 至 180 mL / kg / d (HM)	主要结局：恢复 BW 天数：EEF 组显著更早 次要结局：2 组 IVF 天数和住院时间无差异；2 组败血症发生率差异无统计学意义 (17.64% vs 15%)；无新生儿发生 NEC	EEF 是一种有效、可行、经济且安全的干预措施

AREDF：舒张末期血流缺失 / 反向；BE：碱剩余；BPD：支气管肺发育不良；BW：出生体重；C：对照组；CV：中心静脉；D1：第 1 天；EEF：早期纯肠内喂养；FI：喂养不耐受；GA：胎龄；GDM：妊娠期糖尿病；GI：胃肠道；HIE：缺氧缺血性脑病；HM：母乳；ID：识别号；IUGR：宫内生长受限；IV：静脉；IVF：静脉输液；LOS：晚发型败血症；MD：均数差；MV：机械通气；NA：不适用；NEC，坏死性小肠结肠炎；NICU，新生儿重症监护病房；PIVC，外周静脉导管；PN：肠外营养；RCT：随机对照试验；RD：呼吸窘迫；RDS：呼吸窘迫综合征；ROP：早产儿视网膜病；SGA：小于胎龄儿；TFR：总液体量；UA：脐动脉；VLBW：极低出生体重。

率或低血糖风险增加无关。研究结果表明，EEF 是可行的，并且似乎是安全的，可以在该人群中成功实施。EEF 还可能缩短住院时间、更早达到完全肠内喂养、更快恢复 BW 以及减少 IVF 治疗持续时间；然而，这些潜在获益仅得到低至极低确定性证据的支持。

对超过 3 000 例早产新生儿进行随机分组，其中大多数出生胎龄为 28 ～ 32 周。无论使用何种奶喂养，最令人担忧的并发症 NEC 的发生率均未增加。事实上，EEF 组的 NEC 发生率 (14 /1 573) 低于 PEF 组 (23 /1 572)，但差异无统计学意义。TSA 表明，根据本 Meta 分析中观察到的 RR 降低（约 40%），需要超过 11 000 例参与者才能确立确切的干预优越性效应。然而，从实用角度来看，采用非劣效性设计，假设严格的绝对界值为 0.2%，双侧 α 为 5%，把握度为 80%，则需要约 4 800 例参与者的样本量。然而，NEC 结局的中等 COE，加上发表偏倚可能性低，表明 EEF 不太可能在该胎龄 (GA) 组中危及安全。

无论使用何种 Meta 分析模型、奶液类型或研究所在国家的收入状况，EEF 组观察到的获益均有统计学意义。在排除未预先注册和未发表在同行评审或索引期刊上的研究后的敏感度分析中，研究结果依然稳健。尽管较短的住院时间预期会转化为费用降低，但在随机效应模型中未观察到费用的显著降低。只有 2 项来自 HIC 的研究报告了费用结局。尽管这些研究显示 EEF 组费用有降低趋势，但差异无统计学意义。最近发表的 FEED1 试验的经济学分析报告 EEF 组住院费用适度降低，但差异无统计学意义 [31]，与我们的 Meta 分析结果一致。缺乏明确的成本效益的原因可能是由于政策驱动导致的出院，而非基于临床准备情况的出院。此外，更早实现完全肠内喂养可能有助于提高重症监护病床的可用性，并可能影响人员配备需求。纳入的试验均未在其分析中考虑这些因素。此外，成本分析在 LMIC 研究中可能更为相关，因为这些地区的早产儿常因经济限制和床位紧张而提前出院 [32]。我们相信对正在进行的以及未

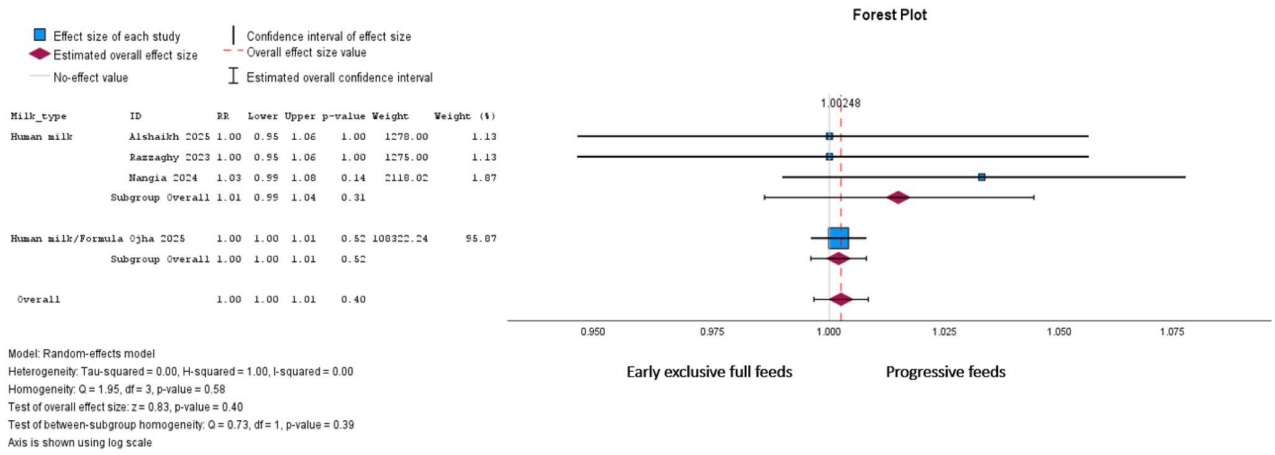


图 1　早期肠内喂养与≥ 2 期 NEC 之间关联的森林图
NEC：坏死性小肠结肠炎；RR：相对风险。

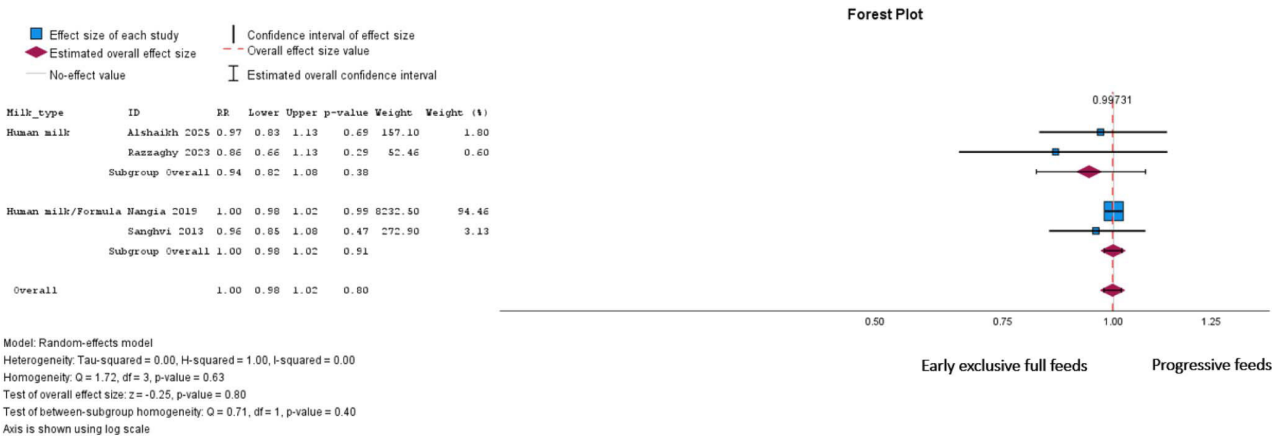


图 2　早期肠内喂养与低血糖之间关联的森林图
RR：相对风险。

来的 RCT 进行强有力的经济学分析是迫切需要的。

许多临床医师会犹豫是否开始高渗透压负荷的大容量喂养，担心以不成熟的消化和吸收能力、有限的肠道运动性和脆弱的肠道内皮为特征的早产肠道可能特别容易发生严重并发症。PN 也与新生儿肠道屏障功能受损有关，表现为肠道通透性增加和肠道菌群失调 [33-35]。肠内营养可保护肠道上皮完整性、增强肠道运动性、扩大吸收表面积、增加内脏血流量，并支持健康肠道微生物群发育 [34,36]。一项纳入大型 SIFT 试验的 Cochrane 系统评价得出结论，即使在极早产儿中，快速推进喂养至每天 40 mL / kg 也是安全的 [37]。在此背景下，对相对较高的 GA 婴儿进行 EEF 预计也是安全的。

在亚组分析中，FI、血培养证实和临床败血症在配方喂养组的 PEF 组中更为常见，而非 EEF 组。我们还观察到配方组 PEF 组有 NEC 增加趋势，但差异无统计学意义。我们没有对此提出强有力的解释，但来自动物模型的见解可能提供一些线索。在早产仔猪模型中，用婴儿配方而非 HM 作为初始肠内饮食替代全 PN，会非常迅速地导致显著的小肠炎症反

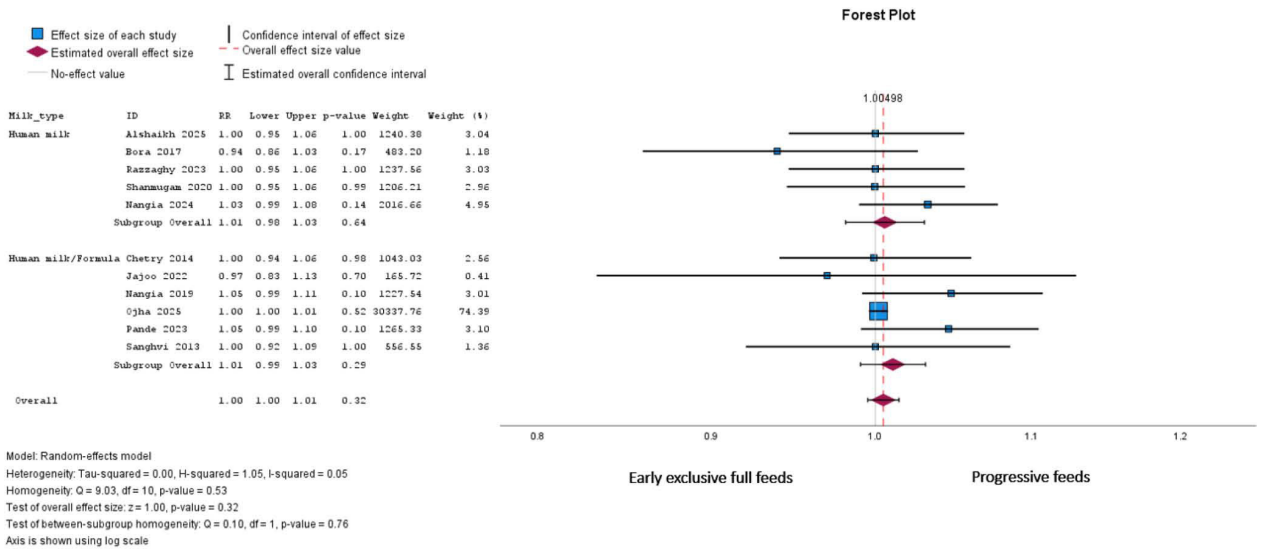


图 3　早期肠内喂养与任何程度 NEC 之间关联的森林图
NEC：坏死性小肠结肠炎；RR：相对风险

应 [38]。配方引起的早期促炎变化可能会或不会导致长期的破坏性后果。然而，应谨慎解读动物试验结果，不能直接外推至临床结局。比较配方喂养与捐赠 HM 用于极早产儿的 Cochrane 系统评价报告称，接受配方喂养的婴儿的 NEC 风险更高。然而，该评价纳入的人群总体 GA 更低，因此 NEC 发生率更高 (HM 组为 3.58%，配方组为 6.8%) [15]，而我们的评价中仅观察到约 1% 的发生率，这可能在一定程度上解释了我们的分析为何未显示组间存在显著差异。此外，我们的评价中纳入的所有研究均提供纯 HM 或混合喂养 (HM 加配方)。随着饮食中 HM 比例的增加，包括 NEC 在内的结局趋于改善 [39]。尽管纳入研究未报告婴儿接受 HM 喂养的确切比例，但这可能导致未观察到配方组与 HM 组之间的结局存在差异。尽管如此，HM 应是任何早产新生儿的首选奶液。考虑到 LMIC 晚发型败血症的高基线发病率，在 LMIC 亚组的 PEF 组中观察到的血培养证实败血症发生率较高并不完全出乎意料 [40]。在 LMIC 亚组 EEF 组中观察到的较早恢复 BW 和较高出院 *Z* 评分可能归因于大多数纳入研究使用了配方喂养。

本系统评价的关键局限性之一是在少数结局指标中存在统计学异质性。我们尝试使用 3 种方法探索和解释这种异质性：(1) 在 Meta 分析中应用随机效应模型；(2) 预设亚组分析；(3) 敏感度分析。尽管某些结局在随机效应模型下未保持统计学显著性，但效应方向在研究之间一致，表明尽管存在潜在异质性，仍可能具有临床意义。由于纳入研究数量有限，无法对大多数结局进行发表偏倚评估。此外，对于“住院时间”结局，漏斗图明显不对称但 Egger 等 [16] 的检验显示无统计学意义，可能反映了检验的把握度有限，特别是在研究数量较少的情况下，以及潜在的临床和方法学异质性或小研究效应，而非发表偏倚的确切证据。此外，任何纳入的试验均无法对干预措施设盲，这可能引入了实施或检测偏倚。仅使用 HM 报告结局的研究数量有限。观察使用纯 HM 是否会带来任何潜在获益将是有趣的。远期结局的数据是缺失的。此外，围绕 NEC 诊断和分类的持续争议可能使纳入的研究准确识别 NEC 具有挑战性 [41]。随着定义和诊断方法的不断发展，未来的试验应在其设计中考虑到这些变化。尽管如此，纳入研究中报告的发生率在一定程度上反映了临床上显著的肠道相关发病率。尽管存在这些局限性，本系统评价仍具有若干优势，包括严格和透明的方法学、全面

表 2　各结局的合并 RR (95% CI)、异质性 (I^2) 和 *P* 值

结局	亚组	参考文献	随机效应模型			固定效应模型		
			RR (95% CI)	异质性 (I^2)	*P* 值	RR (95% CI)	异质性 (I^2)	*P* 值
任何程度 NEC	HM	(11, 18, 19, 24, 25)	1.01 (0.98 ～ 1.03)	5%	0.64	1.01 (0.98 ～ 1.03)	0%	0.64
	HM/ 配方	(9, 10, 20-23)	1.01 (0.99 ～ 1.03)		0.29	1.00 (1.00 ～ 1.01)		0.34
	总体		1.00 (1.00 ～ 1.01)		0.32	1.00 (1.00 ～ 1.01)		0.30
≥ 2 期 NEC	HM	(11, 18, 25)	1.01 (0.99 ～ 1.04)	0%	0.31	1.01 (0.99 ～ 1.04)	0%	0.31
	HM/ 配方	(22)	1.00 (1.00 ～ 1.01)		0.52	1.00 (1.00 ～ 1.01)		0.52
	总体		1.00 (1.00 ～ 1.01)		0.40	1.00 (1.00 ～ 1.01)		0.40
FI	HM	(11, 18, 19, 25)	1.04 (0.86 ～ 1.26)	50%	0.65	1.03 (0.94 ～ 1.13)	49%	0.46
	HM/ 配方	(9, 10, 20, 21, 23)	1.15 (1.05 ～ 1.26)		＜ 0.001[a]	1.15 (1.05 ～ 1.26)		＜ 0.00[a]
	总体		1.09 (1.00 ～ 1.20)		0.06	1.09 (1.03 ～ 1.16)		0.01[a]
血培养阳性败血症	HM	(11, 18)	0.99 (0.93 ～ 1.06)	6%	0.86	0.99 (0.93 ～ 1.05)	17%	0.68
	HM/ 配方	(9, 20, 21, 23)	1.06 (1.01 ～ 1.11)		0.01[a]	1.07 (1.02 ～ 1.12)		0.01[a]
	总体		1.03 (1.00 ～ 1.07)		0.08	1.04 (1.01 ～ 1.09)		0.03 [a]
临床败血症	HM	(24)	0.96 (0.78 ～ 1.18)	87%	0.70	0.96 (0.78 ～ 1.18)	89%	0.70
	HM/ 配方	(10, 20, 21, 23)	1.38 (1.02 ～ 1.88)		0.04[a]	1.53 (1.33 ～ 1.76)		＜ 0.001[a]
	总体		1.28 (0.98 ～ 1.69)		0.07	1.42 (1.26 ～ 1.60)		＜ 0.001[a]
出院前死亡	HM	(11, 18, 19, 25)	1.01 (0.98 ～ 1.06)	0%	0.47	1.01 (0.98 ～ 1.05)	0%	0.42
	HM/ 配方	(9, 10, 20-22)	1.00 (0.99 ～ 1.01)		1.00	1.00 (0.99 ～ 1.01)		1.00
	总体		1.00 (1.00 ～ 1.01)		0.90	1.00 (1.00 ～ 1.01)		0.90
足月校正年龄生长迟缓	HM	(11, 18)	1.23 (1.00 ～ 1.52)	11%	0.05	1.23 (1.00 ～ 1.52)	13%	0.05
	HM/ 配方	(10)	0.95 (0.71 ～ 1.26)		0.71	0.95 (0.71 ～ 1.26)		0.71
	总体		1.13 (0.94 ～ 1.35)		0.20	1.15 (0.97 ～ 1.37)		0.10
需中心静脉导管	HM	(11, 18)	1.15 (0.81 ～ 1.63)	81%	0.45	1.11 (0.99 ～ 1.26)	81%	0.08
	HM/ 配方	(10)	1.00 (0.92 ～ 1.09)		1.00	1.00 (0.92 ～ 1.09)		1.00
	总体		1.06 (0.89 ～ 1.27)		0.48	1.09 (0.99 ～ 1.19)		0.08
出院时 HM 喂养	HM	(11, 18)	1.07 (0.88 ～ 1.30)	0%	0.51	1.10 (0.88 ～ 1.36)	0%	0.41
	HM/ 配方	(10, 22)	1.01 (0.95 ～ 1.08)		0.77	1.02 (0.93 ～ 1.13)		0.64
	总体		1.02 (0.96 ～ 1.08)		0.63	1.03 (0.94 ～ 1.13)		0.51
低血糖	HM	(11, 18)	0.97 (0.83 ～ 1.13)	0%	0.69	0.91 (0.78 ～ 1.07)	77%	0.26
	HM/ 配方	(10, 21)	1.00 (0.98 ～ 1.02)		0.91	0.99 (0.96 ～ 1.02)		0.56
	总体		1.00 (0.98 ～ 1.02)		0.86	0.96 (0.90 ～ 1.02)		0.22
住院时间 (d)	HM	(11, 18, 19, 24, 25)	−4.84 (−9.00 ～ −0.67)	83%	0.02[a]	−1.95 (−3.10 ～ −0.81)	75%	＜ 0.001[a]
	HM/ 配方	(9, 10, 20-22)	−3.89 (−7.37 ～ −0.40)		0.03[a]	−0.85 (−1.88 ～ 0.17)		0.10
	总体		−4.19 (−6.68 ～ −1.69)		＜ 0.001[a]	−1.34 (−2.10 ～ −0.58)		＜ 0.001[a]
达到完全喂养时间 (d)	HM	(11, 18, 25)	−1.56 (−2.29 ～ −0.83)	89%	＜ 0.001[a]	−1.44 (−1.87 ～ −1.01)	90%	＜ 0.001[a]
	HM/ 配方	(9, 20-23)	−2.89 (−4.16 ～ −1.62)		＜ 0.001[a]	−1.51 (−1.79 ～ −1.23)		＜ 0.001[a]
	总体		−2.34 (−3.22 ～ −1.46)		＜ 0.001[a]	−1.49 (−1.72 ～ −1.26)		＜ 0.001[a]
IVF 需求时间 (d)	HM	(18)	−3.48 (−4.40 ～ −2.56)	0%	＜ 0.001[a]	−3.48 (−4.40 ～ −2.56)	0%	＜ 0.001[a]
	HM/ 配方	(9, 20)	−3.56 (−4.21 ～ −2.92)		＜ 0.001[a]	−3.56 (−4.21 ～ −2.92)		＜ 0.001[a]
	总体		−3.54 (−4.06 ～ −3.01)		＜ 0.001[a]	−3.54 (−4.06 ～ −3.01)		＜ 0.001[a]
住院费用 (百万美元)	HM	(11, 18)	−0.01 (−0.03 ～ 0.00)	47%	0.10	−0.01 (−0.02 ～ 0.00)	47%	0.01[a]
	HM/ 配方							
	总体		−0.01 (−0.03 ～ 0.00)		0.10	−0.01 (−0.02 ～ 0.00)		0.01[a]
恢复 BW 时间 (d)	HM	(18, 19, 25)	−1.33 (−3.37 ～ 0.72)	99%	0.20	−1.39 (−1.93 ～ −0.85)	93%	＜ 0.001[a]

	HM/ 配方	(9, 10, 20–23)	−2.33 (−4.68 ～ 0.02)		0.05	−0.78 (−0.91 ～ −0.64)		＜ 0.001[a]
	总体		−1.94 (−3.58 ～ −0.31)		0.02[a]	−0.82 (−0.95 ～ −0.68)		＜ 0.001[a]
出院体重 *Z* 评分	HM	(11, 18)	0.22 (−0.03 ～ 0.47)	64%	0.09	0.22 (−0.03 ～ 0.47)	68%	0.09
	HM/ 配方	(10, 22)	0.11 (−0.13 ～ 0.35)		0.37	0.03 (−0.03 ～ 0.10)		0.33
	总体		0.13 (−0.04 ～ 0.30)		0.13	0.04 (−0.02 ～ 0.11)		0.17
出院身长 *Z* 评分	HM	(11, 18)	0.34 (−0.17 ～ 0.86)	71%	0.19	0.36 (0.11 ～ 0.60)	70%	＜ 0.001[a]
	HM/ 配方	(22)	0.10 (−0.12 ～ 0.32)		0.36	0.10 (−0.12 ～ 0.32)		0.36
	总体		0.25 (−0.08 ～ 0.57)		0.13	0.21 (0.05 ～ 0.37)		0.01[a]
出院头围 *Z* 评分	HM	(11, 18)	0.00 (−0.27 ～ 0.28)	0%	0.98	0.00 (−0.27 ～ 0.28)	0%	0.98
	HM/ 配方	(22)	0.00 (−0.10 ～ 0.10)		1.00	0.00 (−0.10 ～ 0.10)		1.00
	总体		0.00 (−0.09 ～ 0.09)		0.99	0.00 (−0.09 ～ 0.09)		0.99

BW：出生体重；CVC：中心静脉导管；FI：喂养不耐受；HC：头围；HM：母乳；IV：静脉；NEC：坏死性小肠结肠炎；RR：相对风险；TEA：足月校正年龄。

[a]$P < 0.05$，差异有统计学意义。

的偏倚风险评估以及使用亚组和敏感度分析评估结果的稳健性。

结　论

EEF 似乎是可行的，并且基于中等 COE，在出生孕周 ≥ 28 周的婴儿中似乎不增加 NEC 风险。未来需要在不同环境下开展设计良好的更大规模试验，以评估其安全性、获益和长期结局，特别是对于更低 GA 的婴儿。在 HIC 和 LMIC 中进行强有力的卫生经济学分析将有助于为最佳新生儿护理实践提供政策参考。

缩略语

BW：出生体重

COE：证据确定性

DARIS：多样性校正所需信息量

EEF：纯肠内喂养

FI：喂养不耐受

GA：胎龄

GRADE：建议评估、发展和评价分级

HIC：高收入国家

HM：母乳

IV：静脉

IVF：静脉输液

LMIC：中低收入国家

NEC：坏死性小肠结肠炎

PEF：渐进性肠内喂养

PN：肠外营养

PRISMA：系统评价和 Meta 分析优先报告条目

RCT：随机对照试验

RR：相对风险

SFP：标准化喂养方案

TSA：试验序贯分析

（张兵兵 译　汤继宏 校）

联系人：丁欣 etyxcbzx@suda.edu.cn

参考文献

1. Jasani B, Patole S. Standardized feeding regimen for reducing necrotizing enterocolitis in preterm infants: an updated systematic review. J Perinatol. 2017;37(7):827–833. PubMed doi: 10.1038/jp.2017.37
2. Quigley M, Embleton ND, Meader N, McGuire W. Donor human milk for preventing necrotising enterocolitis in very preterm or very low-birthweight infants. Cochrane base Syst Rev. 2024;(9):CD002971. PubMed doi:10.1002/14651858.CD002971.pub6
3. Rossholt ME, Bratlie M, Wendel K, et al. A standardized feeding

protocol ensured recommended nutrient intakes and prevented growth faltering in preterm infants < 29 weeks gestation. Clin Nutr ESPEN. 2023;53:251–259. PubMed doi: 10.1016/j.clnesp.2022.12.024

4. Thoene M, Anderson-Berry A. Early enteral feeding in preterm infants: a narrative review of the nutritional, metabolic, and developmental benefits. Nutrients. 2021;13(7):2289. PubMed doi: 10.3390/nu13072289
5. Cimadamore E, Palazzo M, Fioroni MC, et al. Enteral nutrition in neonatal cholestasis: an up-to-date overview. Nutrients. 2025;17(11):1794. PubMed doi: 10.3390/nu17111794
6. Smith L, Santiago EG, Eke C, et al. Human milk supports robust intestinal organoid growth, differentiation, and homeostatic cytokine production. Gastro Hep Adv. 2024;3(8):1030–1042. PubMed doi: 10.1016/j.gastha.2024.07.007
7. Walsh V, Brown JVE, Copperthwaite BR, Oddie SJ, McGuire W. Early full enteral feeding for preterm or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev. 2020;(12):CD013542. PubMed doi: 10.1002/14651858.CD013542
8. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. PLoS Med. 2009;6(7):e1000097. PubMed doi: 10.1371/journal.pmed.1000097
9. Chetry SKN, Saluja S, Garg P, Soni A, Thakur A. A randomised controlled trial comparing initiation of total enteral feeds on 1st day of life with standard feeding regimen in stable very low birth weight infants born between > 30–34 weeks gestation and 1000–1500 gms. Pediatric Academic Societies Annual Meeting; May 3–6, 2014; Vancouver, BC.
10. Sanghvi KP, Joshi P, Nabi F, Kabra N. Feasibility of exclusive enteral feeds from birth in VLBW infants > 1200 g—an RCT. Acta Paediatr. 2013;102(7):e299–e304. PubMed doi: 10.1111/apa.12254
11. Razzaghy J, Shukla VV, Gunawan E, Reeves A, Nguyen K, Salas AA. Early and exclusive enteral nutrition in infants born very preterm. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2024;109(4):378–383. PubMed doi: 10.1136/archdischild-2023-325969
12. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. 2019;366:l4898. PubMed doi: 10.1136/bmj.l4898
13. Schünemann H, Bro ek J, Guyatt G, Oxman A, eds. GRADE handbook. The GRADE Working Group. 2013. Accessed June 16, 2026.https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html
14. Metreau E, Young KE, Eapen SG. World Bank country classifications by income level for 2024–2025. World Bank. July 1, 2024. Accessed June 16, 2026. https://blogs.worldbank.org/en/opendata/worldbank-country-classifications-by-income-level-for-2024-2025
15. Quigley M, Embleton ND, McGuire W. Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev. 2019;(7):CD002971. PubMed doi: 10.1002/14651858.CD002971.pub5
16. Egger M, Smith GD, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. BMJ. 1997;315(7109):629 634. PubMed doi:10.1136/bmj.315.7109.629
17. Harbord RM, Egger M, Sterne JAC. A modified test for small-study effects in meta-analyses of controlled trials with binary endpoints. Stat Med. 2006;25(20):3443–3457. PubMed doi: 10.1002/sim.2380
18. Alshaikh BN, Hassan O, Alburaki W, et al. Early exclusive enteral feeding in 30–33 weeks gestation infants: a randomized controlled trial. J Perinatol. 2025;45(5):628–634. PubMed doi: 10.1038/s41372-025-02217-0
19. Bora R, Murthy NB. In resource limited areas complete enteral feed in stable very low birth weight infants (1000–1500 g) started within 24 h of life can improve nutritional outcome. J Matern Fetal Neonatal Med. 2017;30(21):2572–2577. PubMed doi: 10.1080/14767058.2016.1256992
20. Jajoo M, Singh A, Arora N, Bhaskar V, Mandal A. Early total versus gradually advanced enteral nutrition in stable very-low-birthweight preterm neonates: a randomized, controlled trial. Indian J Pediatr. 2022;89(1):25–30. PubMed doi: 10.1007/s12098-021-03778-6
21. Nangia S, Vadivel V, Thukral A, Saili A. Early total enteral feeding versus conventional enteral feeding in stable very-low-birthweight infants: a randomised controlled trial. Neonatology. 2019;115(3):256–262. PubMed doi: 10.1159/000496015
22. Ojha S, Mitchell EJ, Johnson MJ, et al; FEED1 Collaborative. Full exclusively enteral fluids from day 1 versus gradual feeding in preterm infants (FEED1): a open-label, parallel-group, multicentre, randomised, superiority trial. Lancet Child Adolesc Health. 2025;9(12):827–836. PubMed doi: 10.1016/S2352-4642(25)00271-8
23. Pande B, Panda S, Kiro S, Hota PS, Dandapat AB, Nayak H, Naik KS. A randomized controlled study comparing the efficacy of early total enteral feeding with conventional enteral feeding in stable verylow-birth-weight infants. Int J Pharm Clin Res. 2023;15(9):465–471. Accessed June 16, 2026. https://impactfactor.org/PDF/IJPCR/15/IJPCR,Vol15,Issue9,Article75.pdf
24. Shanmugam RS, Jayaraman K, Bharathi M. Does full enteral feed fromday one of life influence weight gain in hemodynamically stable VLBW babies weighing between 1000–1500 grams as against standard feeding? An open label randomized controlled

trial. Int J Contemp Pediatrics. 2020;7(4):932–937. doi: 10.18203/2349-3291.ijcp20201087

25. Nangia S, ed. Early total enteral feeding (ETEF) versus conventional enteral feeding (CEF) in preterm neonates between 27–32 weeks of gestation: randomized control trial. Pediatric Academic Societies Meeting; May 5, 2024; Toronto, Canada.
26. Bhosgi R, Harwalkar K. Early full enteral feeding in very low birth weight babies on day one. Int J Contemp Pediatrics. 2021;9(1):19–21. doi: 10.18203/2349-3291.ijcp20214801
27. Baloda M, Shah M, Aravind A, Bhagora N. Comparative study about early full versus conventional partial enteral feeding in preterm new-born infants of 28–34 weeks. Int J Contemp Pediatrics. 2025;12(2):300–306. doi: 10.18203/2349-3291.ijcp20250100
28. Sahu TK, Manerkar S, Mondkar J, et al. Effect of early total enteral feeding vs incremental feeding in small for gestational age very low birth weight infants: a randomized controlled trial. J Neonatal Perinatal Med. 2024;17(2):225–232. PubMed doi: 10.3233/NPM-230195
29. Anand R, Nangia S. Influence of early total enteral feeding in preterm infants with respiratory distress syndrome. Neonatology. 2025;122(1):4–10. PubMed doi:10.1159/000539544
30. Salas AA, Gunawan E, Jeffcoat S, Nguyen K. Early full enteral nutrition with fortified milk in very preterm infants: a randomized clinical trial. Am J Clin Nutr. 2025;121(5):1117–1123. PubMed doi: 10.1016/j.ajcnut.2025.02.019
31. Naghdi S, Ojha S, Dorling J, et al. Cost-consequence analysis of early full milk feeding versus gradual feeding with intravenous support in preterm infants: results from the FEED1 trial. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2026;111(3):F262–F269. PubMed doi: 10.1136/archdischild-2025-329964
32. Soni A, Kadam S, Pandit A, Patole S. Early discharge of preterm infants—an Indian perspective. J Clin Diagn Res. 2016;10(12):SC21–SC23. PubMed doi: 10.7860/JCDR/2016/21176.9110
33. Cerd´o T, García-Santos JA, Rodríguez-Pöhnlein A, et al. Impact of total parenteral nutrition on gut microbiota in pediatric population suffering intestinal disorders. Nutrients. 2022;14(21):4691. PubMed doi: 10.3390/nu14214691
34. Rouwet EV, Heineman E, Buurman WA, ter Riet G, Ramsay G, Blanco CE. Intestinal permeability and carrier-mediated monosaccharide absorption in preterm neonates during the early postnatal period. Pediatr Res. 2002;51(1):64–70. PubMed doi: 10.1203/00006450-200201000-00012
35. Dahlgren AF, Pan A, Lam V, et al. Longitudinal changes in the gut microbiome of infants on total parenteral nutrition. Pediatr Res. 2019;86(1):107–114. PubMed doi: 10.1038/s41390-019-0391-y
36. Sangild PT. Gut responses to enteral nutrition in preterm infants and animals. Exp Biol Med (Maywood). 2006;231(11):1695–1711. PubMed doi: 10.1177/153537020623101106
37. Oddie SJ, Young L, McGuire W. Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev. 2021;(8):CD001241. PubMed doi: 10.1002/14651858.CD001241.pub8
38. Siggers J, Sangild PT, Jensen TK, et al. Transition from parenteral to enteral nutrition induces immediate diet-dependent gut histological and immunological responses in preterm neonates. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2011;301(3):G435–G445. PubMed doi: 10.1152/ajpgi.00400.2010
39. Miller J, Tonkin E, Damarell RA, et al. A systematic review and meta-analysis of human milk feeding and morbidity in very low birth weight infants. Nutrients. 2018;10(6):707. PubMed doi: 10.3390/nu10060707
40. Fleischmann C, Reichert F, Cassini A, et al. Global incidence and mortality of neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. Arch Dis Child. 2021;106(8):745–752. PubMed doi: 10.1136/archdischild-2020-320217
41. Patel RM, Ferguson J, McElroy SJ, Khashu M, Caplan MS. Defining necrotizing enterocolitis: current difficulties and future opportunities. Pediatr Res. 2020;88(Suppl 1):10–15. PubMed doi: 10.1038/s41390-020-1074-4

【英文原件请参阅 *PEDIATRICS 2026;158(3):e2026076045*】