

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2312083

指南解读

《美国肠外肠内营养学会早产儿肠外营养指南（2023）》解读

张鑫钰¹ 何洋¹ 唐军^{1,2} 喻佳洁³ 应俊杰² 母得志^{1,2}

(1. 四川大学华西第二医院儿科, 四川成都 610041; 2. 出生缺陷与相关妇儿疾病教育部重点实验室, 四川成都 610041; 3. 四川大学华西医院临床流行病学与循证医学中心, 四川成都 610041)

[摘要] 《美国肠外肠内营养学会早产儿肠外营养指南（2023）》由美国肠外肠内营养学会制定, 于2023年9月发表在 *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*。该指南针对早产儿肠外营养 (parenteral nutrition, PN) 中的12个关键临床问题给出了推荐意见。相比同类指南, 该指南通过更细致的角度对早产儿PN提供了建议, 从主要结局 (生长发育) 和次要结局 (如败血症、早产儿视网膜病变、肠外营养相关肝病、黄疸等) 两方面对PN的开始时间、营养素的剂量和组成成分等进行证据分析及循证推荐。该文对该指南进行解读, 为国内同行提供参考和借鉴。 [中国当代儿科杂志, 2024, 26 (8): 795-802]

[关键词] 肠外营养; 指南; 早产儿

Interpretation of the 2023 "Guidelines for parenteral nutrition in preterm infants: the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition"

ZHANG Xin-Yu, HE Yang, TANG Jun, YU Jia-Jie, YING Jun-Jie, MU De-Zhi. Department of Pediatrics, West China Second Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China (Tang J, Email: tj1234753@sina.com)

Abstract: The "Guidelines for parenteral nutrition in preterm infants: the American Society for parenteral and enteral nutrition" were developed by the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition and published in the *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* in September 2023. The guidelines provide recommendations on 12 key clinical questions regarding parenteral nutrition (PN) for preterm infants. In comparison to similar guidelines, this set offers more detailed perspectives on PN for preterm infants. It presents evidence-based recommendations for the commencement time, nutrient dosage, and composition of PN, considering primary outcomes such as growth and development, as well as secondary outcomes like sepsis, retinopathy of prematurity, parenteral nutrition-related liver disease, and jaundice. This article aims to interpret the guidelines to provide a reference for colleagues in the field.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2024, 26(8): 795-802]

Key words: Parenteral nutrition; Guideline; Preterm infant

1 指南解读背景

对于早产儿, 特别是极低出生体重儿, 肠外营养 (parenteral nutrition, PN) 至关重要。早期营养缺乏与儿童时期生长不理想及长期的健康和生存有关^[1]。PN营养液的组成包括水、葡萄糖、氨基酸 (amino acid, AA)、脂肪乳剂 (lipid injectable

emulsion, ILE)、电解质、多种微量元素和维生素, 可以提供充足的蛋白质和能量等物质, 以满足早产儿肠内营养不足时的生长发育需要。目前, 国内外已有多个指南对新生儿PN的适应证及PN营养液液体量和组分做出推荐。国内关于新生儿PN指南出版时间较早, 中华医学会肠外肠内营养学分会和中华医学会小儿外科学分会于2006年首次发

[收稿日期] 2023-12-15; [接受日期] 2024-06-04

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目 (82171710)。

[作者简介] 张鑫钰, 女, 博士研究生。

[通信作者] 唐军, 女, 主任医师, 教授。Email: tj1234753@sina.com。

布《中国新生儿营养支持临床应用指南》^[2]，并于 2013 年更新^[3]。2020 年 2 月英国国家卫生与临床优化研究所 (National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE) 制定了新生儿 PN 指南^[4]。目前对早产儿进行 PN 的最佳策略仍存在一些争议。2023 年美国肠外肠内营养学会 (American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, ASPEN) 制定的早产儿 PN 指南^[5] (以下简称“本指南”) 对早产儿 PN 的 12 个关键临床问题, 包括 PN 起始时间、AA 和 ILE 的最佳剂量、ILE 的组分以及 PN 相关的早产儿临床结局等, 进行了系统的证据检索、评估及推荐。本文对该指南进行解读。本解读由新生儿科专家、循证医学专家、统计学专家组成的研究团队完成, 参照我国《指南解读类文献报告规范的制订指南 (RIGHT for INT)》^[6] 进行, 为国内同行提供参考和借鉴。

2 指南制订背景

“本指南”由 ASPEN 多名跨学科专家组成工作组制定, 于 2023 年 9 月发表在 *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*^[5]。该指南旨在为所有涉及早产儿 PN 决策制定的医务工作者提供参考。在面对特殊环境或处理特殊患儿时, 应以具备专业治疗经验的专家判断为准, 灵活调整治疗策略。该指南适用于所有医疗卫生机构。

3 指南制订方法

“本指南”制订小组包括新生儿科专家、胃肠疾病专家、新生儿营养师、新生儿药剂师和指南方法学专家兼流行病学专家, 围绕早产儿 PN 相关的 12 个关键临床问题, 检索了 2001—2023 年在 PubMed、MEDLINE 和 Embase 数据库发表的相关随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT), 排除研究开始时即患有先天性胃肠疾病的早产儿或已经诊断为新生儿坏死性小肠结肠炎或肠外营养相关肝病 (parenteral nutrition-associated liver disease, PNALD) 的婴儿。采用证据推荐分级评估、制订与评价 (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation, GRADE) 方法^[7] 确定证据质量和推荐程度。使用 Cochrane 偏倚风险评估工具评价纳入研究的偏倚; 证据质量等级分为高、中、低和极低; 推荐强度分为强和弱。从检索的 2 460 篇论文中最终纳入 57 项 RCT

进行系统评价。

4 临床问题及推荐意见

4.1 临床问题 1: 尽早开始使用 PN 是否能改善早产儿生长结局?

推荐意见 1: 出生后在建立适当的血管通路的同时, 立即开始 PN (极低等级证据, 强推荐)。

推荐说明: 共纳入 3 项 RCT, 由于干预方式不同, 没有进行系统评价。其中两项研究结果显示, 以较早或较高剂量 AA 开始 PN 对早产儿恢复出生体重时间没有显著影响^[8-9]。另一项 RCT 共纳入 80 例早产儿, 结果显示, 生后 24 h 内开始 PN 组早产儿出生后体重下降比例、恢复出生体重所需时间较对照组明显缩短, 且胆汁淤积、高胆红素血症及高血糖的发生率更低^[10]。这 3 项 RCT 的证据质量等级均非常低, 但考虑到早产儿出生后积累的蛋白质和总能量不足, “本指南”推荐在早产儿出生后立即启动 PN。

4.2 临床问题 2: 与低剂量肠外 AA 相比, 高剂量 AA 是否能改善早产儿生长结局?

推荐意见 2: 考虑到改善生长结局, 肠外 AA 目标剂量至少 3 g/(kg·d), 不超过 3.5 g/(kg·d) (低等级证据, 强推荐)。

推荐说明: 本条推荐意见纳入的 RCT 中, 低剂量 AA 组的最大剂量为 2.5~3.5 g/(kg·d), 高剂量 AA 组的最大剂量为 3~4.5 g/(kg·d)。将 5 项 RCT 进行系统评价后发现, 较高和较低的 AA 剂量对改善早产儿生长结局没有明显差异^[11-15]。但有 5 项单独的 RCT 表明, 高 AA 剂量相较于低 AA 剂量, 早产儿体重、身长和头围的增长均有显著差异^[15-19]。

此外, 有两项 RCT 显示, 较高剂量的 AA 导致败血症的风险显著增加^[18, 20]。此两项研究的目标 AA 剂量均为 3.5 g/(kg·d), 因此在无法判断 AA 剂量对败血症风险的单独影响时, “本指南”建议肠外 AA 的目标剂量不超过 3.5 g/(kg·d), 并建议将败血症作为未来研究的主要结局指标之一。

4.3 临床问题 3: 与低剂量肠外 AA 相比, 高剂量 AA 是否能改善早产儿神经发育结局?

推荐意见 3: 考虑到改善神经发育, 肠外 AA 目标剂量至少 3 g/(kg·d), 不超过 3.5 g/(kg·d) (低等级证据, 强推荐)。

推荐说明: 6 项 RCT 结果均显示低剂量 [1~3 g/(kg·d)] 与高剂量 [3~4 g/(kg·d)] AA 组早产

儿神经发育结局无显著差异^[10-12, 21-23]。但是系统评价 ($n=446$) AA 剂量对校正年龄 2 岁儿童患脑性瘫痪概率的影响时, 虽然风险差异 (risk difference, RD) 无统计学意义 ($RD=0.05, P=0.06$), 但结果趋向于低剂量 AA 可能为脑性瘫痪的保护因素, 在临床选择时应加以考虑。

此外, 一项比较 AA 最大剂量为 $4 \text{ g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 与 $2.5 \text{ g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 的 RCT 显示, AA 剂量越高, 高血糖的发生率越低^[14]。虽然高剂量 AA 对降低高血糖的风险是有益的, 但这一结果在本条目纳入的 6 项 RCT 结果中并不一致。考虑到高剂量 AA 对神经发育可能的损害, 不建议为了降低血糖水平而使用高剂量的 AA。

4.4 临床问题 4: 与较低 ILE 剂量相比, 较高 ILE 剂量是否能改善早产儿生长结局?

推荐意见 4: 为了促进生长, 如果使用含 100% 大豆油的 ILE (ILE composed of 100% soybean oil, 以下简称 SO-ILE) 或多组分 ILE 时, 建议 ILE 目标剂量提高至 $3 \text{ g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 。在决定 ILE 剂量时, 需注意 ILE 的组成, 以确保提供足够的脂肪酸, 以防止必需脂肪酸缺乏症 (essential fatty acid deficiency, EFAD)。较低的 ILE 剂量可能会损害生长并增加其他不良后果的风险 (极低等级证据, 强推荐)。

推荐说明: 共纳入 7 项比较高剂量与低剂量 ILE 的 RCT, 由于研究设计的异质性, 未能进行系统评价。其中两项研究比较了在相同最大 ILE 剂量 [$3 \text{ g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$] 下, 较低 [$0.5 \text{ g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$] 和较高 [$2 \text{ g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$] 的 ILE 起始剂量两组早产儿的生长结局^[24-25]。其他 5 项研究对较低 [$1\sim 3 \text{ g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$] 和较高 [$2\sim 4 \text{ g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$] 的 ILE 目标剂量两组进行了比较^[19, 26-29], 但干预措施除了 ILE 剂量外, 还包括肠外 AA 和/或葡萄糖剂量的改变, 因此无法将 ILE 的影响单独分离出来。这些研究中部分生长结局差异有统计学意义, 显示为高目标剂量 ILE 可能更有利于促进生长^[19, 24, 27]。盲目减少 ILE 的剂量或改变 ILE 的油源可能会导致 EFAD。因此, 考虑到以上 RCT 的极低等级证据质量和 EFAD 的临床风险, “本指南”推荐每日 ILE 目标剂量提高至 $3 \text{ g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 。如果结合临床情况考虑需要降低 ILE 的用量或改变 ILE 的油源时, 需密切关注早产儿的临床情况。

4.5 临床问题 5: 与 SO-ILE 相比, 能否通过减少 ILE 中的大豆油比例来改善早产儿生长结局?

推荐意见 5: 不推荐任何特定组分的 ILE 来促

进生长, 没有证据表明任何特定的 ILE 有益 (极低等级证据, 强推荐)。

推荐说明: 纳入的 8 项 RCT 中, 有 1 项 RCT 显示接受含鱼油 (fish oil, FO) 多组分 ILE 的婴儿从出生到校正胎龄 36 周或出院时, 身高和头围的标准差下降幅度较 SO-ILE 组明显减小^[30]。但其他 7 项研究中生长结局指标均无显著差异。因此在现有证据下, 不推荐任何特定组分的 ILE。

4.6 临床问题 6: 与高剂量的常量营养素 (AA、葡萄糖、ILE) 相比, 低剂量的常量营养素是否能降低早产儿 PNALD 的发生率?

推荐意见 6: 不推荐为了预防 PNALD 而常规减少 AA、葡萄糖或 ILE 的剂量 (极低等级证据, 强推荐)。

推荐说明: 纳入 5 项 RCT, 干预措施包括了仅改变 AA 剂量^[15]、仅改变 ILE 剂量^[24, 31]、改变 ILE 剂量和组分^[21]以及同时改变 AA、ILE 和葡萄糖的剂量^[27]。这些试验结果均无显著差异。对其中两项研究的某些干预组进行系统评价后, 高 ILE 剂量组 [$3.5 \text{ g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$] 与低 ILE 剂量组 [$1 \text{ g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$] PNALD 的发生率无显著差异^[21, 31]。没有单独针对葡萄糖剂量对 PNALD 影响的研究。故不推荐为了预防 PNALD 而常规减少 AA、葡萄糖或 ILE 的剂量。

4.7 临床问题 7a: 与 SO-ILE 相比, 使用任何特定多组分 ILE 是否能降低早产儿 PNALD 的发生率?

推荐意见 7a: 不推荐为了预防 PNALD 而使用任何特定组分的 ILE。没有发现任何特定组分 ILE 降低 PNALD 风险的证据 (低等级证据, 强推荐)。

推荐说明: “本指南”制订小组将纳入的 6 项 RCT 进行系统评价 ($n=634$), 对比了 SO-ILE 和其他任何多组分 ILE, 结果显示 PNALD 的风险在两组中相似 ($RD=-0.01, 95\%CI: -0.04\sim 0.02, P=0.47$)。因此不推荐任何特定组分的 ILE 来预防 PNALD。

4.8 临床问题 7b: 与 SO-ILE 相比, 使用含有 FO 的多组分 ILE 是否能降低早产儿 PNALD 及其他并发症的发生率?

推荐意见 7b: 不推荐为了预防早产儿 PNALD 而使用含有 FO 的多组分 ILE。需要进一步的研究来评估含有 FO 的多组分 ILE 的临床益处及其与早产儿视网膜病变 (retinopathy of prematurity, ROP) 严重程度关系 (低等级证据, 强推荐)。

推荐说明: 有观点认为, 减少 ILE 中 SO 的比例可能具有临床益处, 且有研究显示含有 FO 的

ILE 比 SO-ILE 能更好地解决 PNALD 或胆汁淤积^[32]。因此沿用 7a 推荐纳入的 6 项 RCT，挑选其中使用了含有 FO 的 ILE 的试验组，系统评价 ($n=489$) 对比了 SO-ILE 和含有 FO 的多组分 ILE，PNALD 风险在两组之间没有差异 ($RD=0.04$, $95\%CI: -0.11\sim-0.02$, $P=0.21$)。因此不推荐任何特定组分的 ILE 来预防 PNALD。在次要结局方面，“本指南”制订小组共纳入了 15 项 RCT，将干预措施中 ILE 是否含有 FO 作为两种情况独立分析。系统评价 ($n=617$) 结果显示，使用含有 FO 的 ILE 可能能够降低 ROP 三期风险 ($RD=-0.04$, $95\%CI: -0.08\sim-0.01$, $P=0.02$)，然而在各单项试验中 ROP 的结果无显著差异。其他次要结局包括脑室内出血、新生儿坏死性小肠结肠炎、支气管肺发育不良、败血症和病死率，两组之间没有显著差异。后续需要更多的临床研究来探讨含 FO 的 ILE 与 ROP 的具体关系及作用机制。

4.9 临床问题 8：减少 ILE 的剂量是否会降低早产儿未结合胆红素水平？

推荐意见 8：无法推荐任何特定的 ILE 剂量来降低未结合胆红素水平，建议进一步临床试验来解决这个问题（极低等级证据，强推荐）。

推荐说明：评估的 RCT 中没有符合纳入标准和定义的相关试验。考虑到未结合胆红素升高可能引起胆红素脑病，而 ILE 剂量减少可能导致生长缓慢，需要进一步的研究来探讨二者之间的联系，确定何时适当改变 ILE 剂量可降低未结合胆红素水平、胆红素脑病风险和早产儿神经发育障碍。

4.10 临床问题 9：减少 ILE 的剂量是否能降低早产儿败血症的风险？

推荐意见 9：不推荐减少 ILE 的剂量来预防败血症（极低等级证据，强推荐）。

推荐说明：仅一项 RCT 评估了相同 ILE 组分下较高 ILE 剂量 [$3.0\text{ g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$] 与较低剂量 [$1.0\text{ g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$] 对早产儿发生败血症的影响，结果显示两组间无明显差异^[31]。另有一项研究其干预措施中也有 AA 和葡萄糖的剂量变化^[27]，因此无法作为该项证据。鉴于目前缺乏证据，因此不建议减少 ILE 剂量来预防败血症。

4.11 临床问题 10：提供肠外微量营养素是否能改善早产儿生长结局并降低各类疾病的发生风险？

推荐意见 10：鉴于临床证据的缺乏，建议微量营养素的供应，包括钙和磷酸盐的处方，应遵循共识指南（如 ASPEN 提供的指南）建议的剂量（极低等级证据，强推荐）。

推荐说明：“本指南”制订组纳入的 11 项 RCT 分别评估了醋酸钠、肉碱、谷氨酰胺、锰和铁（含或不含促红细胞生成素）5 种肠外微量营养素。在这些微量营养素的试验中都没有发现危害，但同时也没有推荐任何特定剂量。鉴于证据质量极低，建议参考目前的共识指南来确定用量。

4.12 临床问题 11：是否推荐标准化 PN 营养液？

推荐意见 11：鉴于缺乏相关临床证据，不推荐早产儿常规使用标准化 PN 营养液。本条推荐不涉及，同时也不反对给出生 24 h 内的早产儿提供标准化 PN 营养液，因为标准化 PN 营养液在任何时间都可以立即获得（极低等级证据，强推荐）。

推荐说明：个体化 PN 营养液可满足特定患者需求而单独配制，与标准化营养液相比，更好地考虑了早产儿的临床情况。但标准化 PN 营养液可减少处方和给药错误，并确保早产儿获得推荐剂量的肠外宏量营养素和微量营养素。目前没有符合纳入标准的相关临床研究，有必要通过进一步的临床试验来确定标准化的 PN 营养液是否在安全且有效的同时还能满足早产儿的代谢和生长发育需求。

4.13 临床问题 12：使用胰岛素是否能改善早产儿生长结局？

推荐意见 12：不推荐常规使用胰岛素来改善住院早产儿的生长结局（极低等级证据，强推荐）。

推荐说明：本条目仅纳入了 1 项 RCT，该研究使用胰岛素将两组血糖分别控制在 $4\sim 6\text{ mmol/L}$ 和 $8\sim 10\text{ mmol/L}$ ，到产后 36 周或出院时，对生长情况进行比较，发现维持较低血糖范围的婴儿头围标准差分数（standard deviation score, SDS）较小 (-1.4 ± 0.22 vs -1.9 ± 0.14 , $P<0.05$)^[33]。然而，该研究的测量仅限于初次住院时的数据。胰岛素与代谢不良的后遗症可能有关，包括低血糖、乳酸增加、酸中毒和蛋白质合成减少等^[34]，使用胰岛素没有长期的神经发育益处。因此不推荐早产儿常规使用胰岛素来改善生长结局。

5 指南的优势与局限性

优势：“本指南”通过更细致的角度对早产儿 PN 提供了建议，从主要结局（生长发育）和次要结局（如败血症、ROP、PNALD、黄疸等）两方面对 PN 营养液的剂量和组成成分进行证据分析，为临床儿科医生开展 PN 工作提供循证参考。该指南的制订小组由多学科专家组成，每一项 RCT 都利用 Cochrane 偏倚风险评估工具进行评价，采用 GRADE 评级方法评价证据质量。

局限性：（1）“本指南”纳入的证据质量等级均为低或极低，多数研究之间存在异质性无法进行系统评价，许多已发表的试验也并未详细说明临床结果的定义，增加了偏倚的可能性；（2）当住院后期或出院后对早产儿生长情况进行测量分析时，PN 和肠内营养往往共同存在，很难解释单纯 PN 干预的效果；（3）指南制订小组由同一国家的专家组成，使该指南在其他国家的适用性可能有所欠缺；（4）缺少对指南计划书的公开与授权发布，可能影响指南制订过程的透明性和结果可信度。

6 对我国指南制订和临床研究的意义

“本指南”可以作为目前我国临床医师对早产儿进行 PN 决策时的参考依据，以及修订早产儿 PN 指南的基础。该指南中提出了许多尚待回答的问

题，如肠内营养与 PN 的关系、AA 剂量导致的神经发育障碍的风险、ILE 的特定组分（如 FO 等）对预防严重 ROP 的作用和潜在机制、如何平衡 ILE 剂量与胆红素浓度来降低胆红素脑病风险、在代谢应激状态下时 PN 是否会加重患儿代谢负担导致不良后果等，均需要进一步的深入研究。

7 指南报告质量评价

本研究团队采用 RIGHT 清单^[35]对“本指南”质量进行快速评价，认为该指南报告比较规范和完善。该指南的基本信息与制订背景均有报告，从临床问题、信息检索、证据质量评价和分级以及形成推荐意见的过程均详细报告，但未报告指南目标人群的偏好及公平性、可行性；该指南制订组通过内部评审控制偏倚，但是没有报告是否进行了外部评审；文中报告了作者的利益冲突，但没有报告指南制订的资金来源；指南中也报告了局限性及未来研究建议。

8 讨论

本研究团队检索了目前国际上关于早产儿 PN 的相关指南，总结了各指南中关于 PN 起始时间、AA 剂量、ILE 剂量及组分，以及胰岛素的使用及标准化 PN 营养液的推荐意见，见表 1。

表 1 各国/机构对早产儿 PN 的推荐情况

国家/机构	年份	PN 起始时间	AA [g/(kg·d)]		ILE [g/(kg·d)]			胰岛素	标准 PN 营养液
			起始剂量	目标剂量	起始剂量	目标剂量	组分		
中国 ^[3]	2013	生后 24 h 内	1.5~2.0	3.5~4.0	1.0	3.0	中长链混合型脂肪乳	个体化使用	未提及
土耳其 ^[36]	2018	生后立即	2.0~3.0	3.5~4.0	2.0	3.0~4.0	SMOF	不推荐	推荐
ESPEN ^[37]	2018	生后立即	至少 1.5	2.5~3.5	未提及	<4.0	复合 ILE	个体化使用	推荐
ASPEN ^[38]	2020	未提及	1.0~3.0	3.0~4.0	0.5~1.0	3.0	未提及	未提及	未提及
NICE ^[4]	2020	生后立即	1.5~2.0	3.0~4.0	1.0~2.0	3.0~4.0	复合 ILE (PNALD 患儿)	未提及	推荐
澳大利亚 ^[39]	2020	尽早	2.0	4.0	1.0	3.0	SMOF 脂质或 ClinOleic	未提及	推荐
ASPEN ^[5]	2023	生后立即	未提及	3.0~3.5	未提及	3.0	不做推荐	不推荐	不推荐也不反对

注：[PN] 肠外营养；[AA] 氨基酸；[ILE] 脂肪乳剂；[PNALD] 肠外营养相关肝病；[SMOF] 含 30% 大豆油、25% 橄榄油、30% MCT 中链甘油三酯、15% 鱼油的 ILE；[ClinOleic] 含 80% 橄榄油和 20% 大豆油的 ILE；[ESPEN] 欧洲临床营养与代谢协会；[ASPEN] 美国肠外肠内营养学会；[NICE] 英国国家卫生与临床优化研究所。

从表 1 可看出, 几乎所有指南均推荐早期进行 PN, 在无法进行肠内营养或肠内营养不足以维持早产儿的基本营养需求时, 尽早开始 PN。大多数指南推荐的最高 AA 剂量为 4.0 g/(kg·d), 而“本指南”推荐 AA 最高剂量不超过 3.5 g/(kg·d)。鉴于“本指南”中存在一些证据证明高剂量 AA 可能增加不良后果的风险, 但证据质量低, 临床决策时可以根据具体情况判断, 同时也需要进一步的临床试验来探究 AA 的最高适宜剂量。

各国/机构指南的 ILE 最高推荐剂量为 3.0~4.0 g/(kg·d)。有的指南推荐了 ILE 的具体组分, 如土耳其的指南中提到, SMOF 脂质在早产儿中耐受性良好, 可降低胆红素水平及早期 ROP 的发生率; SO-ILE 已被证明与败血症、胆汁淤积、促炎细胞因子和氧化应激的风险轻度增加有关; 含有 FO 的 ILE 尚未被证明可以预防胆汁淤积, 但可以减轻胆汁淤积^[36]。“本指南”没有推荐 ILE 的具体组分, 系统评价显示不同组间早产儿 PN 并发症发生率除可能降低 ROP 严重程度外其他并发症无差异。最近, 有新的临床试验证据表明含有 FO 的多组分 ILE 可以降低早产儿发生胆汁淤积的风险, 并且指出 FO 可以增强早产儿免疫功能, 减少炎症病理反应, 并具有保护肝脏的作用^[40-41]。目前推荐给已经患有 PNALD 或者肠衰竭的患儿使用含有 FO 的多组分 ILE 代替 SO-ILE 治疗, 发现可以显著改善患儿病情, 但含有 FO 的多组分 ILE 能否预防 PNALD 仍存在争议。无论选用任何组分的 ILE, 重要的是要确保 ILE 剂量充足, 避免发生 EFAD。

各指南均不推荐或未提及给早产儿常规注射胰岛素来促进生长, 若早产儿血糖偏高, 可结合临床情况酌情给药。

与“本指南”不同的是, 大多数指南均推荐使用标准 PN 营养液。我们认为, 个体化营养液能更好地针对早产儿解决不同的营养问题, 因此不推荐常规使用标准 PN 营养液, 但标准 PN 营养液更加便捷, 易于临床管理, 可减少用药错误, 当没有充足时间进行个体化营养液配置时, 可以临时使用。

“本指南”的发布给临床实施 PN 提供了更多循证证据。该指南制订方法严谨, 通过多学科专家合作、系统检索、采用 GRADE 方法等得出推荐意见, 指南报告比较规范。但由于目前临床证据有限, 该指南纳入证据等级低, 在 PN 营养液具体推荐剂量方面不同国家/机构的指南存在一定差异,

因此需要更多、更大样本量的高质量临床研究来支持临床决策。该指南为我们提供了很多未来开展临床研究的方向和思路。在临床实践中, 我们应该充分结合指南推荐意见及临床具体情况, 为早产儿提供更优的 PN 支持, 以进一步提高早产儿存活率, 改善预后。

作者贡献声明: 张鑫钰负责文献检索和整理、指南解读及文章撰写; 何洋负责指南解读和文章撰写; 唐军负责论文设计、指南解读和文章修改; 喻佳洁负责循证医学指导、RIGHT 指南解读; 应俊杰负责统计学指导; 母得志负责论文设计和写作指导。

利益冲突声明: 所有作者声明不存在任何利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] Moon K, Mckinnon E, Patole S, et al. Current parenteral nutrition practice and clinical outcomes of term and late preterm infants: a retrospective study[J]. Clin Nutr ESPEN, 2023, 55: 178-184. PMID: 37202043. DOI: 10.1016/j.clnesp.2023.03.010.
- [2] 中华医学会肠外肠内营养学会儿科协作组, 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学组. 中国新生儿营养支持临床应用指南[J]. 中华儿科杂志, 2006, 44(9): 711-714. PMID: 17217674. DOI: 10.3760/j.issn:0578-1310.2006.09.023.
- [3] 中华医学会肠外肠内营养学会儿科学组, 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, 等. 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.
- [4] NICE. Neonatal parenteral nutrition[EB/OL]. (2020-02-26) [2023-11-15]. <https://www.nice.org.uk/guidance/NG154>.
- [5] Robinson DT, Calkins KL, Chen Y, et al. Guidelines for parenteral nutrition in preterm infants: the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2023, 47(7): 830-858. PMID: 37610837. DOI: 10.1002/jpen.2550.
- [6] 周奇, 邢丹, 李沁原, 等. 指南解读类文献报告规范的制订指南 (RIGHT for INT) [J]. 中国循证医学杂志, 2022, 22(5): 497-507. DOI: 10.7507/1672-2531.202201137.
- [7] Schünemann HJ, Brennan S, Akl EA, et al. The development methods of official GRADE articles and requirements for claiming the use of GRADE: a statement by the GRADE guidance group[J]. J Clin Epidemiol, 2023, 159: 79-84. PMID: 37211327. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2023.05.010.
- [8] Heimler R, Bamberger JM, Sasidharan P. The effects of early

- parenteral amino acids on sick premature infants[J]. *Indian J Pediatr*, 2010, 77(12): 1395-1399. PMID: 20830534. DOI: 10.1007/s12098-010-0187-x.
- [9] te Braake FW, van den Akker CH, Wattimena DJ, et al. Amino acid administration to premature infants directly after birth[J]. *J Pediatr*, 2005, 147(4): 457-461. PMID: 16227030. DOI: 10.1016/j.jpeds.2005.05.038.
- [10] Dongming L, Fengran Z, Zhaojun Z. The study of early intravenous nutrition therapy in very low birth weight infants[J]. *Pak J Pharm Sci*, 2016, 29(6 Suppl): 2293-2295. PMID: 28167468.
- [11] Balakrishnan M, Jennings A, Przystac L, et al. Growth and neurodevelopmental outcomes of early, high-dose parenteral amino acid intake in very low birth weight infants: a randomized controlled trial[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2018, 42(3): 597-606. PMID: 29187120. DOI: 10.1177/0148607117696330.
- [12] Bellagamba MP, Carmenati E, D'Ascenzo R, et al. One extra gram of protein to preterm infants from birth to 1800 g: a single-blinded randomized clinical trial[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2016, 62(6): 879-884. PMID: 26418211. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000989.
- [13] Bloomfield FH, Jiang Y, Harding JE, et al. Early amino acids in extremely preterm infants and neurodisability at 2 years[J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(18): 1661-1672. PMID: 36322845. DOI: 10.1056/NEJMoa2204886.
- [14] Burattini I, Bellagamba MP, Spagnoli C, et al. Targeting 2.5 versus 4 g/kg/day of amino acids for extremely low birth weight infants: a randomized clinical trial[J]. *J Pediatr*, 2013, 163(5): 1278-1282.e1. PMID: 23941670. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.06.075.
- [15] Li Y, Sun Z, Hu Y, et al. Early administration of amino acids with different doses in low birth weight premature infants[J]. *J Res Med Sci*, 2020, 25: 49. PMID: 32765619. PMCID: PMC7377119. DOI: 10.4103/jrms.JRMS_213_19.
- [16] Balasubramanian H, Nanavati RN, Kabra NS. Effect of two different doses of parenteral amino acid supplementation on postnatal growth of very low birth weight neonates, a randomized controlled trial[J]. *Indian Pediatr*, 2013, 50(12): 1131-1136. PMID: 23999674. DOI: 10.1007/s13312-013-0307-6.
- [17] Scattolin S, Gaio P, Betto M, et al. Parenteral amino acid intakes: possible influences of higher intakes on growth and bone status in preterm infants[J]. *J Perinatol*, 2013, 33(1): 33-39. PMID: 22517036. DOI: 10.1038/jp.2012.44.
- [18] Strømmen K, Haag A, Moltu SJ, et al. Enhanced nutrient supply to very low birth weight infants is associated with higher blood amino acid concentrations and improved growth[J]. *Clin Nutr ESPEN*, 2017, 18: 16-22. PMID: 29132733. DOI: 10.1016/j.clnesp.2017.01.003.
- [19] Tan MJ, Cooke RW. Improving head growth in very preterm infants—a randomised controlled trial I: neonatal outcomes[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2008, 93(5): F337-F341. PMID: 18252814. DOI: 10.1136/adc.2007.124230.
- [20] Moltu SJ, Strømmen K, Blakstad EW, et al. Enhanced feeding in very-low-birth-weight infants may cause electrolyte disturbances and septicemia: a randomized, controlled trial[J]. *Clin Nutr*, 2013, 32(2): 207-212. PMID: 23043722. DOI: 10.1016/j.clnu.2012.09.004.
- [21] D'Ascenzo R, Savini S, Biagetti C, et al. Higher docosahexaenoic acid, lower arachidonic acid and reduced lipid tolerance with high doses of a lipid emulsion containing 15% fish oil: a randomized clinical trial[J]. *Clin Nutr*, 2014, 33(6): 1002-1009. PMID: 24525115. DOI: 10.1016/j.clnu.2014.01.009.
- [22] Blanco CL, Gong AK, Schoolfield J, et al. Impact of early and high amino acid supplementation on ELBW infants at 2 years[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2012, 54(5): 601-607. PMID: 22228000. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31824887a0.
- [23] Morris EE, Miller NC, Marka NA, et al. Randomized trial of early enhanced parenteral nutrition and later neurodevelopment in preterm infants[J]. *Nutrients*, 2022, 14(19): 3890. PMID: 36235546. PMCID: PMC9570539. DOI: 10.3390/nu14193890.
- [24] Alburaki W, Yusuf K, Dobry J, et al. High early parenteral lipid in very preterm infants: a randomized-controlled trial[J]. *J Pediatr*, 2021, 228: 16-23.e1. PMID: 32798567. DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.08.024.
- [25] Drenckpohl D, McConnell C, Gaffney S, et al. Randomized trial of very low birth weight infants receiving higher rates of infusion of intravenous fat emulsions during the first week of life [J]. *Pediatrics*, 2008, 122(4): 743-751. PMID: 18829797. DOI: 10.1542/peds.2007-2282.
- [26] Can E, Bülbül A, Uslu S, et al. Effects of aggressive parenteral nutrition on growth and clinical outcome in preterm infants[J]. *Pediatr Int*, 2012, 54(6): 869-874. PMID: 22882288. DOI: 10.1111/j.1442-200X.2012.03713.x.
- [27] Morgan C, McGowan P, Herwitker S, et al. Postnatal head growth in preterm infants: a randomized controlled parenteral nutrition study[J]. *Pediatrics*, 2014, 133(1): e120-e128. PMID: 24379229. DOI: 10.1542/peds.2013-2207.
- [28] Tagare A, Walawalkar M, Vaidya U. Aggressive parenteral nutrition in sick very low birth weight babies: a randomized controlled trial[J]. *Indian Pediatr*, 2013, 50(10): 954-956. PMID: 23798635. DOI: 10.1007/s13312-013-0258-y.
- [29] Vlaardingerbroek H, Vermeulen MJ, Rook D, et al. Safety and efficacy of early parenteral lipid and high-dose amino acid administration to very low birth weight infants[J]. *J Pediatr*, 2013, 163(3): 638-644.e5. PMID: 23660378. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.03.059.
- [30] Costa S, Cocca C, Barone G, et al. Growth of head circumference and body length in preterm infants receiving a multicomponent vs a soybean-based lipid emulsion: a randomized controlled trial[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2021, 45(1): 94-101. PMID: 33211326. DOI: 10.1002/jpen.1968.
- [31] Levit OL, Calkins KL, Gibson LC, et al. Low-dose intravenous soybean oil emulsion for prevention of cholestasis in preterm neonates[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2016, 40(3): 374-382. PMID: 24963025. PMCID: PMC4537394. DOI: 10.1177/0148607114540005.

- [32] Kapoor V, Malviya MN, Soll R. Lipid emulsions for parenterally fed term and late preterm infants[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 6(6): CD013171. PMID: 31158920. PMCID: PMC6953354. DOI: 10.1002/14651858.CD013171.pub2.
- [33] Alsweiler JM, Harding JE, Bloomfield FH. Tight glycemic control with insulin in hyperglycemic preterm babies: a randomized controlled trial[J]. *Pediatrics*, 2012, 129(4): 639-647. PMID: 22430450. DOI: 10.1542/peds.2011-2470.
- [34] Arsenault D, Brenn M, Kim S, et al. A. S. P. E. N. clinical guidelines: hyperglycemia and hypoglycemia in the neonate receiving parenteral nutrition[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2012, 36(1): 81-95. PMID: 22179520. DOI: 10.1177/0148607111418980.
- [35] Chen Y, Yang K, Marušić A, et al. A reporting tool for practice guidelines in health care: the RIGHT statement[J]. *Ann Intern Med*, 2017, 166(2): 128-132. PMID: 27893062. DOI: 10.7326/M16-1565.
- [36] Türkyılmaz C, Bilgen H, Kültürsay N. Turkish Neonatal Society guideline on parenteral nutrition in preterm infants[J]. *Turk Pediatri Ars*, 2018, 53(Suppl 1): S119-S127. PMID: 31236025. PMCID: PMC6568298. DOI: 10.5152/TurkPediatriArs.2018.01812.
- [37] Mihatsch WA, Braegger C, Bronsky J, et al. ESPGHAN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition[J]. *Clin Nutr*, 2018, 37(6 Pt B): 2303-2305. PMID: 30471662. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.05.029.
- [38] ASPEN. Appropriate dosing for parenteral nutrition: ASPEN recommendations[EB/OL]. (2020-11-17) [2023-11-15]. https://www.nutritioncare.org/uploadedFiles/Documents/Guidelines_and_Clinical_Resources/PN%20Dosing%201-Sheet-Nov%202020-FINAL.pdf.
- [39] Bolisetty S, Osborn D, Schindler T, et al. Standardised neonatal parenteral nutrition formulations: Australasian neonatal parenteral nutrition consensus update 2017[J]. *BMC Pediatr*, 2020, 20(1): 59. PMID: 32035481. PMCID: PMC7007668. DOI: 10.1186/s12887-020-1958-9.
- [40] Zhang ZX, Yang Q, Shen W, et al. Effect of SMOF lipid emulsion on physical growth and extrauterine growth retardation in very preterm infants: insights from a multicenter retrospective cohort study[J]. *Nutrition*, 2023, 116: 112221. PMID: 37832169. DOI: 10.1016/j.nut.2023.112221.
- [41] Wang YS, Shen W, Yang Q, et al. Analysis of risk factors for parenteral nutrition-associated cholestasis in preterm infants: a multicenter observational study[J]. *BMC Pediatr*, 2023, 23(1): 250. PMID: 37210514. PMCID: PMC10199576. DOI: 10.1186/s12887-023-04068-0.

(本文编辑: 邓芳明)

(版权所有©2024中国当代儿科杂志)