

不同喂养方式对极早产儿静脉营养相关性胆汁淤积影响的临床研究

吴忠安^{1,2}, 蒋韵红³, 路玲³, 崔凤静³, 刘冬云^{3*}

¹青岛大学医学部, 山东 青岛

²菏泽市立医院, 山东 菏泽

³青岛大学附属医院儿童医学中心, 山东 青岛

收稿日期: 2024年1月7日; 录用日期: 2024年2月1日; 发布日期: 2024年2月7日

摘要

目的: 探讨早产儿生后30天内, 不同喂养方式对早产儿肠外营养性胆汁淤积(parenteral nutrition-associated cholestasis, PNAC)的影响。方法: 选取2017年5月~2023年5月青岛大学附属医院新生儿监护室收治的胎龄 < 32周且体重 < 1500 g的早产儿586例, 根据出生后30天内的喂养模式将早产儿分为三组, 分别为母乳喂养组, 母乳 + 强化剂喂养组, 配方奶喂养组, 以PNAC发病率为主要观察对象, 以谷丙转氨酶异常, 住院时间为次要观察对象。结果: 分析了来自430名胎龄 < 32周早产儿的数据。三组间胆汁淤积发病率($P = 0.005$), 有统计学意义, 谷丙转氨酶异常发病率($P = 1$), 无统计学意义。将不同组间有统计意义或可能对胆汁淤积产生影响的观察数据纳入二元logistic回归分析显示, 与配方奶相比, 母乳可看成减少胆汁淤积发生的独立的保护性因素($P < 0.001$), 肠外营养时间、晚发败血症为胆汁淤积发生的独立危险因素($P < 0.001$)。Cox回归分析显示, 母乳喂养组与配方奶喂养组对早产儿出院时间的影响没有差异, 胆汁淤积未增加早产儿住院时间延长的风险, 早产儿常见并发症发病风险之间无差异。结论: 极早产儿生后30天内, 与配方奶喂养相比, 母乳喂养和母乳 + 强化剂喂养胆汁淤积发病率较低, 且母乳喂养可视为减低胆汁淤积发病风险的独立影响因素, 不同喂养模式下, 早产儿谷丙转氨酶异常发病率及其他常见并发症发病风险无差异, 住院时间无差异。

关键词

喂养方式, 胆汁淤积

Clinical Study on the Effect of Different Feeding Patterns on Intravenous Nutrition-Related Cholestasis in Very Premature Infants

*通讯作者 Email: liudongyun007@163.com

文章引用: 吴忠安, 蒋韵红, 路玲, 崔凤静, 刘冬云. 不同喂养方式对极早产儿静脉营养相关性胆汁淤积影响的临床研究[J]. 临床医学进展, 2024, 14(2): 2591-2599. DOI: 10.12677/acm.2024.142365

Zhongan Wu^{1,2}, Yunhong Jiang³, Ling Lu³, Fengjing Cui³, Dongyun Liu^{3*}

¹Medical College of Qingdao University, Qingdao Shandong

²Heze Municipal Hospital, Heze Shandong

³Children's Medical Center, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Jan. 7th, 2024; accepted: Feb. 1st, 2024; published: Feb. 7th, 2024

Abstract

Objective: To investigate the effects of different feeding patterns on parenteral nutrition-associated cholestasis (PNAC) in preterm infants within 30 days after birth. **Methods:** 586 preterm infants with gestational age < 32 weeks and weight < 1500 g were selected from the neonatal care unit of Affiliated Hospital of Qingdao University from May 2017 to May 2023. According to the feeding patterns within 30 days after birth, the preterm infants were divided into three groups: breast feeding group, breast milk + fortifier feeding group, and formula feeding group. The incidence of PNAC was the main observation object, and the abnormal alanine aminotransferase and length of hospital stay were the secondary observation objects. **Results:** Data from 430 preterm infants <32 weeks of gestational age were analyzed. The incidence of cholestasis among the three groups ($P = 0.005$) was statistically significant, while the incidence of abnormal alanine aminotransferase ($P = 1$) was not statistically significant. Binary logistic regression analysis showed that breast milk was an independent protective factor for reducing cholestasis compared with formula milk ($P < 0.001$), and parenteral nutrition time and late sepsis were independent risk factors for cholestasis ($P < 0.001$). Cox regression analysis showed that there was no difference between the breastfeeding group and the formula feeding group on the discharge time of preterm infants, cholestasis did not increase the risk of prolonged hospital stay of preterm infants, and there was no difference in the risk of common complications of preterm infants. **Conclusion:** The incidence of cholestasis in very preterm infants within 30 days after birth is lower than that of formula feeding, breastfeeding or breast milk plus fortifier feeding, and breastfeeding can be regarded as an independent factor to reduce the risk of cholestasis. There is no difference in the incidence of abnormal alanine aminotransferase and other common complications in preterm infants under different feeding patterns, and there is no difference in the length of hospital stay.

Keywords

Feeding Pattern, Cholestasis

Copyright © 2024 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

母乳是所有婴儿的最佳喂养选择，尤其是早产儿，与配方奶相比，母乳对早产儿有很多好处，如可以降低坏死性小肠结肠炎(necrotizing enterocolitis NEC)的风险[1] [2]，能改善早产儿的神经预后[3] [4]。研究显示，早期足量的母乳可显著降低与 NEC、败血症相关的死亡风险[1] [2]。早产儿喂养应首选母乳，如果母乳喂养不足可考虑使用捐赠人乳或配方奶[5]。肠外营养性胆汁淤积，是长期静脉营养(>2 周)早产儿常见并发症[6]。

本研究主要探讨极低/超低出生体重儿的生后 30 天内不同喂养模式对早产儿静脉营养性胆汁淤积的影响。

2. 对象与方法

2.1. 对象

选取 2017 年 5 月~2023 年 5 月青岛大学附属医院新生儿监护室收治的胎龄 < 32 周且体重 < 1500 g 的早产儿 586 例。

早产儿母乳均来自本早产儿母亲，母乳强化剂来自(***)，配方奶为(***)。数据来源为医院数据系统。本研究经青岛大学附属医院医学伦理委员会伦理审核通过(审批号：QYFYWZLL28275)。

纳入标准：根据生后 30 天内的喂养模式来定义各组。因此三个研究组为：(1) 完全/主要母乳喂养组(纯母乳喂养天数 > 90%且配方奶或母乳 + 强化剂喂养天数 < 10%);(2) 母乳 + 强化剂组(母乳 + 强化剂喂养天数 ≥ 10%且配方奶喂养 < 10%);(3) 配方奶喂养组(配方奶喂养天数 ≥ 90%且母乳或母乳 + 强化剂喂养天数 < 10%)。排除标准：早期禁食时间超过 23 天(n = 18)，住院期间为混合喂养(n = 90)，住院未及 30 天出院或转科(n = 21)，住院过程出现严重并发症家属要求放弃治疗(n = 20)。住院过程中诊断为遗传代谢病(n = 7)。最终 430 名婴儿被纳入分析。其中母乳/主要母乳喂养组 141 例，母乳 + 母乳强化剂喂养组 154 例，配方奶喂养组 135 例。

2.2. 研究方法

收集并分析早产儿住院期间临床及实验室关键指标，(1) 母婴资料：性别、胎龄、出生体重、宫内发育情况、胎儿母亲妊娠期高血压、妊娠期糖尿病、分娩方式等；(2) 静脉营养及肠内营养相关资料：肠外营养时间、喂养不耐受情况；(3) 肝功能情况：胆汁淤积发病率、谷丙转氨酶异常情况；(4) 其他临床特点及并发症情况：抗生素应用、特殊抗菌药物、利尿剂、糖皮质激素、机械通气、坏死性小肠结肠炎(necrotizing enterocolitis, NEC)、支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia, BPD)、早产儿视网膜病(retinopathy of prematurity, ROP)、晚发败血症、住院时间、出院院矫正胎龄。

2.3. 所用定义

(1) PNAC：肠外营养(parenteral nutrition PN)持续时间 ≥ 2 周，临床出现皮肤黄疸持续不退或加重、黄疸颜色暗、大便颜色变浅等表现，实验室检查：总胆红素 ≤ 85.5 μmol/L 时直接胆红素 ≥ 17.1 μmol/L；或总胆红素 > 85.5 μmol/L 时直接胆红素 ≥ 总胆红素的 20%；除外其他原因引起的黄疸及肝功能损伤，如病毒性肝炎、遗传代谢病等。

(2) 晚发败血症：新生儿败血症诊断标准参照新生儿败血症诊断及治疗专家共识(2019 年版) [7]。

(3) NEC：按照修正 Bell 分期 ≥ II 期，即确诊 NEC 的标准[8]。

(4) ROP：参照早产儿视网膜病变治疗规范专家共识(2022 年版) [9]。

(5) BPD：按照 2018 年美国 NICHD 的诊断标准[8]。

(6) 喂养不耐受：胃残余量超过前一次喂养量的 50%，伴有呕吐和/或腹胀；喂养计划失败，包括减少、延迟或中断肠内喂养[10]。

2.4. 营养及治疗策略

所有早产儿以中国新生儿营养支持临床应用指南[11]为指导。PNAC 早产儿采取减少氨基酸、脂肪乳用量，口服熊去氧胆酸。

2.5. 统计分析

数据采用 IBM-SPSS (V-27) 进行分析。确定分类变量及组与组间之间比较用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法。非正态分布计量资料以中位数(四分位数间距) M (25% Q, 75% Q) 表示, 采用方差分析或 Kruskal-Wallis 秩和检验。多因素分析新生儿 PNAC 的危险因素采用二元 logistic 回归分析, 不同组间住院时间、肠外营养时间用及并发症发病风险用 Cox 生存分析, P 值 < 0.05 被认为有显著差异。

3. 结果与分析

符合纳入标准的婴儿数量为 430 人。三组基本情况中母乳喂养组早产儿胎龄、出生体重、入院头围等基础情况小于母乳 + 强化剂组和配方奶喂养组, 机械通气比例高于另外两组, 见表 1。三组中, 完全/主要母乳喂养组喂养不耐受发生率、晚发败血症发病率、胆汁淤积发病率、BPD 发病率、高于母乳 + 强化剂组和配方奶喂养组; 肠外营养时间、住院时间长于其他两组, 见表 2。三组中有统计学意义数据二 logistic 回归分析或 Cox 回归分析显示, 除外肠外营养时间、新生儿胆汁淤积发病情况, 其他一般情况及临床指标均无统计学意义。

Table 1. General situation between different feeding groups

表 1. 不同喂养组间一般情况

	喂养类型			χ^2/H	P 值 三组间
	母乳组 (n = 141)	母乳 + 强化剂组 (n = 154)	配方奶组 (n = 135)		
男性, n (%)	75 (53)	80 (52)	69 (51)	0.122	0.941
产前糖皮质激素, n (%)	118 (84)	126 (82)	106 (79)	1.245	0.537
剖腹产, n (%)	89 (63)	108 (70)	92 (68)	1.72	0.423
宫内窘迫, n (%)	17 (12)	23 (15)	13 (10)	2.471	0.291
妊高症, n (%)	48 (34)	65 (42)	63 (47)	4.708	0.095
妊娠期糖尿病, n (%)	21 (16)	38 (25)	30 (22)	4.407	0.109
宫内生长迟缓, n (%)	14 (10)	14 (9)	12 (9)	0.101	0.951
抗生素应用 n (%) [*]	140(100)	151 (98)	132 (97)	4.055	0.132
利尿剂 n (%)	28 (20)	18 (12)	16 (12)	5.032	0.081
糖皮质激素 n (%)	21 (15)	19 (12)	11 (8)	3.054	0.217
机械通气 n (%)	54 (38)	36 (24)	33 (23)	9.692	0.008
体重: g	985 (890~1115)	1200 (977~1400)	990 (935~1330)	28.118	<0.001
胎龄, 天	199 (191~208)	206 (197~217)	206 (196~213)	15.055	<0.001
入院头围, cm	26 (24~27)	27 (25~28)	26 (25~28)	16.156	<0.001

表中以 n% 表分类变量资料, 采用 χ^2 检验, 统计值为 χ^2 , ^{*} 统计用 Fisher 精确概率法。连续计量资料数值以 M (25% Q, 75% Q) 中位数(第 25~75 百分位数)表示, 采用 Kruskal-Wallis 检验, 统计值为 H, 事后比较采用 Mann-Whitney 检验。

3.1. 早产儿 PNAC 发病情况及影响因素

对三组早产儿 PNAC 发病情况进行分析, 早产儿 30 天内的喂养方式对 PNAC 发病率有统计学意义 (P = 0.003)。组间两两比较显示, PNAC 发病率在母乳组与配方奶组之间, 有显著差异 (P = 0.016)。母乳 + 强

化剂组与配方奶之间有显著差异($P = 0.003$), 在完全/主要母乳喂养组与母乳 + 强化剂组之间差异无统计学意义($P = 0.636$), 将有统计学意义的重要指标如胎龄, 出生体重, 晚发败血症, 肠外营养时间, 喂养方式, 喂养不耐受, 等纳入多因素 logistics 回归分析, 母乳/主要母乳喂养组相较于配方奶喂养组有更低的 PNAC 发病率($P < 0.001$)。母乳为减低 PNAC 的独立保护性因素($P < 0.001$)。母乳 + 母乳强化剂组与配方奶组相比有更低的 PNAC 发病率, 但不能视为降低 PNAC 发生的独立影响因素($P = 0.075$), 肠外营养时间, 晚发败血症为 PNAC 独立影响因素($P < 0.001$)。见表 3。

Table 2. Clinically critical data between different feeding groups

表 2. 不同喂养组间临床关键数据

	喂养类型			χ^2/H	P 值 三组间
	母乳喂养组 (n = 141)	母乳 + 强化剂喂养组 (n = 154)	配方奶喂养组 (n = 135)		
喂养不耐受 n (%)	27 (19)	10 (7)	14 (10)	11.695	0.003
肠外营养时间, 天	29 (21~35)	17 (13~24)	23 (16~33)	61.511	<0.001
恢复出生体重时间, 天	10 (7~12)	9 (7~12)	9 (7~12)	0.94	0.625
胆汁淤积, n (%)	21 (15)	20 (14)	36 (27)	10.453	0.005
谷丙转氨酶异常, n (%)	8 (6)	8 (5)	7 (5)	0.059	1
NEC, n (%)	10 (7)	10 (7)	11 (8)	0.299	0.861
BPD, n (%)	93 (66)	65 (42)	65 (48)	17.716	<0.001
ROP, n (%)	38 (27)	25 (16)	28 (21)	5.088	0.079
晚发败血症, n (%)	51 (36)	27 (18)	29 (22)	14.898	<0.001
住院时间, 天	77 (59~98)	59 (43~77)	65 (46~79)	25.547	<0.001
出院头围增长, cm/周	0.7 (0.56~0.87)	0.7 (0.55~0.91)	0.7 (0.56~0.87)	0.623	0.732

表中以 n% 表分类变量资料, 采用 χ^2 检验, 统计值为 χ^2 , 连续计量资料数值以 M (25% Q, 75% Q) 中位数(第 25~75 百分位数)表示, 采用 Kruskal-Wallis 检验, 统计值为 H, 事后比较采用 Mann-Whitney 检验。

Table 3. Logistic regression analysis of cholestasis related factors among different feeding groups

表 3. 不同喂养组间胆汁淤积相关因素 logistic 回归分析

变量	B 值	OR 值	95% CI	P 值
肠外营养时间	0.047	1.049	1.026~1.070	<0.001
晚发败血症	-0.743	0.483	0.263~0.887	0.007
母乳组	-1.399	0.247	0.122~0.501	<0.001
母乳 + 强化剂组	-0.569	0.566	0.288~1.113	0.085

纳入变量: 性别, 胎龄, 出生体重, 晚发败血症, 肠外营养时间, 喂养不耐受, 喂养方式(其中配方奶为参照变量)。P < 0.05 有统计学意义。

3.2. 其他重要指标及并发症发病情况分析

三组间谷丙转氨酶异常发病率($P = 1$), NEC 发病率($P = 0.861$), ROP 发病率($P = 0.079$)无显著差异。纳入各喂养组间早产儿住院重要指标, 如胎龄、体重、晚发败血症、肠外营养时间、BPD、NEC、喂养方式等。以出院为结局的对住院时间的 Cox 分析显示: 相较于配方奶喂养组, 完全/主要母乳喂养组($P =$

0.083)和母乳 + 强化剂喂养组($P = 0.526$)住院时间无显著差异,胆汁淤积不增加早产儿住院时间延长风险($P = 0.550$)。见表 4。以某常见并发症为阳性事件的 Cox 分析显示,不同喂养方式之间,早产儿常见并发症的发病风险无差异。

Table 4. Cox regression analysis of hospital stay between different feeding groups with discharge as outcome

表 4. 以出院为结局不同喂养组间住院时间 Cox 回归分析

变量	B 值	HR 值	95.0% CI	P 值
胎龄	0.041	1.042	1.030~1.054	<0.001
出生体重	0.002	1.002	1.002~1.003	<0.001
NEC	-0.434	0.648	0.435~0.966	0.033
BPD	-1.367	0.255	0.195~0.332	<0.001
胆汁淤积	0.084	1.088	0.825~1.433	0.550
晚发败血症	0.076	1.079	0.845~1.376	0.542
肠外营养天数	-0.019	0.981	0.973~0.990	<0.001
喂养不耐受	0.106	1.112	0.794~1.557	0.536
有创辅助通气	-0.454	0.635	0.495~0.816	<0.001
母乳喂养组	-0.228	0.796	0.615~1.031	0.083
母乳 + 强化剂喂养组	0.079	1.083	0.847~1.384	0.526

表喂养方式中以配方奶喂养组为参照变量。 $P < 0.05$ 有统计学意义。

4. 讨论

本研究中,早产儿生后 30 天,完全/主要母乳喂养早产儿的基础情况如出生体重、胎龄、出生头围相较于母乳 + 母乳强化剂喂养组和配方奶喂养组低,这与小胎龄、低出生体重儿胃肠成熟度不足,早期喂养所需奶量偏少,纯母乳喂养可较长时间满足临床需求有关。完全/主要母乳喂养组早产儿有更高的机械通气比例,更高的晚发败血症、喂养不耐受、BPD 发病率及更长的静脉营养时间。二元 logistic 回归分析和 Cox 回归分析显示三组间除外肠外营养时间,以上情况并无差异。完全/主要母乳喂养组与配方奶喂养组间肠外营养时间无差异,考虑低胎龄、低出生体重早产儿,自身胃肠功能偏弱,且更多的辅助通气及感染增加了早产儿喂养不耐受风险,进而导致更长的静脉营养时间。母乳 + 强化剂喂养组与其余两组间肠外营养时间有差异,考虑本组早产儿肠道功能良好,能更快达到全场内营养,母乳强化剂应用比例高所致,三组间,早产儿头围增长,恢复体重天数,谷丙转氨酶异常、NEC、ROP 发病情况无差异。以上情况说明虽然入院情况和喂养模式有差异,但通过合理的临床营养策略,早产儿可以获得较好的发育指标。纳入各组有意义数据,对 PNAC 的二元回归分析显示,相较于配方奶组,母乳为降低 PNAC 的独立保护性因素;肠外营养时间、晚发败血症为 PNAC 独立的危险因素。此外母乳 + 母乳强化剂喂养组早产儿虽有更低的 PNAC 发病率,但回归分析显示,不能视其为减低 PNAC 的独立影响因素。这是因为本研究中,相较配方奶喂养组早产儿,母乳 + 母乳强化剂组有更短的肠外营养时间,这可以显著影响早产儿 PNAC 及其他多种并发症的发病率。

静脉营养相关性胆汁淤积(PNAC)的病因及发病机制仍不清楚。有研究证实 PN 的患者可能会因肝损伤和肠道萎缩而产生严重的并发症[12] [13]。一种理论认为,在 PN 期间因肠内容物长期不足,缺乏肝保护性肠道衍生信号会导致肝病[14]。另一种理论认为,PN 期间可产生各种肠道损害,包括缺乏肠道粘膜

完整性不足、肠道炎症、细胞因子再释放增加以及定值菌群移位等[15]。基于动物和人类的研究表明,新生儿胆汁酸储存量减少,同时功能失调的胆汁酸产量增加[16] [17],胆汁转运过程中,如 *fxr* 介导的胆汁进出、胆囊收缩、胆汁酸分泌和胆汁酸再摄取进入门静脉循环等也未完全发育,牛磺酸胆酸钠共转运多肽(NTCP)的表达减少,及其与新合成的胆汁酸一起通过胆盐出口泵(BSEP)所致的胆汁转运减少等[18],因此导致 PNAC 易感性[13] [19] [20] [21]。目前对 PNAC 预防和治疗主要包括:(1) 促进胃肠发育,缩短胃肠外营养时间。(2) 合理糖类、脂肪、氨基酸比例营养,减轻肝脏负担[22]。(3) 药物干预如熊去氧胆酸利胆,肉碱改善脂肪代谢,S-腺苷甲硫氨酸平衡氨基酸代谢等[23]。

本研究表明,母乳为降低 PNAC 发病率的独立影响因素。可能是因为母乳特别是本早产儿母亲母乳,包含 PNAC 防治所需所有成份[4]和其他自身独有优势。已有研究证实,静脉营养脂肪乳中的植物甾醇可对 FXR 信号传到起拮抗作用,而使胆汁酸合成增加,导致肝脏损伤[24]。婴儿配方奶粉中植物甾醇的存在可能会降低通过胆盐/卵磷脂胶束竞争吸收胆固醇的功效。通过母乳 MFGM(母乳脂肪球)成分提供胆固醇可以帮助减轻植物甾醇对婴儿营养的潜在影响[25]。与传统脂肪乳剂相比,多种油脂肪乳(SMOF lipid)可能通过合理的 ω -6 多不饱和脂肪酸和 ω -3 多不饱和脂肪酸含量减低新生儿 PNAC 发病率[22]。母乳中富含的优势脂肪酸:初乳中以中链脂肪酸为主,但长链多不饱和脂肪酸(LCPUFAs)含量很高[26]。母乳喂养可能减低脂类代谢中的肝脏负担,改善胆汁淤积中肝脏炎症反应。母乳中的定植菌群及相关成份如母乳低聚糖(HMOs)和脂质成分,母乳本身所带定值菌群,对新生儿建立肠道建立合理优势菌群,形成良好肠道微生态有重要作用[27] [28]。一项研究表明,胆汁淤积新生儿肠道菌群和健康新生儿不同,新生儿胆汁淤积症患者肠道菌群的改变,主要表现为物种丰富度显著增加和潜在致病物种丰度增加。黄疸患者的主要表现是双歧杆菌显著减少(可能通过半乳糖代谢途径参与胆红素的代谢),提示新生儿胆汁淤积和母乳性黄疸之间的肠道菌群存在显著差异[29] [30]。胆汁淤积的母亲可能会通过在早期阶段改变胆汁酸代谢和肠道微生物群来增加后代对炎症的易感性,补充抑制回肠中 FXR 表达的鼠李糖乳杆菌 LRX01 可能会提高后代的肠道免疫力[31]。母乳中的免疫活性成份:包括免疫活性蛋白成份、外泌体、氨基酸类、多胺类、细胞因子。初乳富含免疫成分,具有抗炎和抗感染作用,并已知其在调节早期肠道定植菌和免疫发育方面的作用[4] [32]。

另外,多项随机临床试验现已验证了母乳在统计学上可显著降低 NEC 的发病率[2] [33],进而降低新生儿胆汁淤积发病率,或改善胆汁淤积早产儿肝脏功能,促进胆汁淤积早产儿康复。

本研究中,对住院时间的多元 Cox 生存分析显示:与配方奶喂养相比,完全/主要母乳与母乳 + 强化剂喂养不增加早产儿住院时间延长风险,PNAC 不增加早产儿住院时间延长风险。早产儿胎龄、出生体重,静脉营养时间,NEC、BPD、机械通气为早产儿住院时间的主要影响因素。完全/主要母乳喂养组早产儿和配方奶喂养组之间早产儿常见并发症发病风险无显著差异。

综上所述,本研究表明生后 30 天内的极低/超低出生体重儿,相较于配方奶喂养,母乳喂养,不仅能获得较好的生长发育指标,而且对减少肠外营养性胆汁淤积的发生也有重要作用,母乳喂养能量不足,可应用母乳强化剂作为补充。与配方奶喂养相比,母乳喂养早产儿的住院时间和其他并发症发病率无显著差异。

基金项目

山东省医药卫生科技发展计划(2017WSB26008)。

参考文献

- [1] Nakamura, K., Matsumoto, N., Nakamura, M., Takeuchi, A., Kageyama, M. and Yorifuji, T. (2020) Exclusively

- Breastfeeding Modifies the Adverse Association of Late Preterm Birth and Gastrointestinal Infection: A Nationwide Birth Cohort Study. *Breastfeeding Medicine*, **15**, 509-515. <https://doi.org/10.1089/bfm.2020.0064>
- [2] Niño, D.F., Sodhi, C.P. and Hackam, D.J. (2016) Necrotizing Enterocolitis: New Insights into Pathogenesis and Mechanisms. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **13**, 590-600. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.119>
- [3] Gialeli, G., Panagopoulou, O., Liosis, G. and Siahianidou, T. (2023) Potential Epigenetic Effects of Human Milk on Infants' Neurodevelopment. *Nutrients*, **15**, Article No. 3614. <https://doi.org/10.3390/nu15163614>
- [4] Kim, S.Y. and Yi, D.Y. (2020) Components of Human Breast Milk: From Macronutrient to Microbiome and Micro-RNA. *Clinical and Experimental Pediatrics*, **63**, 301-309. <https://doi.org/10.3345/cep.2020.00059>
- [5] Embleton, N.D., Jennifer Moltu, S., Lapillonne, A., Van Den Akker, C.H.P., Carnielli, V., Fusch, C., Gerasimidis, K., Van Goudoever, J.B., Haiden, N., Iacobelli, S., Johnson, M.J., Meyer, S., Mihatsch, W., De Pipaon, M.S., Rigo, J., Zachariassen, G., Bronsky, J., Indrio, F., Köglmeier, J., De Koning, B., Norsal, L., Verduci, E. and Domellöf, M. (2023) Enteral Nutrition in Preterm Infants (2022): A Position Paper from the ESPGHAN Committee on Nutrition and Invited Experts. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, **76**, 248-268. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003642>
- [6] Pandita, A., Gupta, V. and Gupta, G. (2018) Neonatal Cholestasis: A Pandora's Box. *Clinical Medicine Insights: Pediatrics*, **12**. <https://doi.org/10.1177/1179556518805412>
- [7] 中华医学会儿科学分会新生儿学组, 中国医师协会新生儿科医师分会感染专业委员会. 新生儿败血症诊断及治疗专家共识(2019年版) [J]. 中华儿科杂志, 2019, 57(4): 252-257.
- [8] 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.
- [9] 中华医学会儿科学分会眼科学组. 早产儿视网膜病变治疗规范专家共识[J]. 中华眼底病杂志, 2022, 38(1): 10-13.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] Denton, C., Price, A., Friend, J., Manithody, C., Blomenkamp, K., Westrich, M., Kakarla, V., Phillips, W., Krebs, J., Abraham Munoz, S., Osei, H. and Jain, A.K. (2018) Role of the Gut-Liver Axis in Driving Parenteral Nutrition-Associated Injury. *Children (Basel)*, **5**, Article No. 136. <https://doi.org/10.3390/children5100136>
- [13] Madnawat, H., Welu, A.L., Gilbert, E.J., Taylor, D.B., Jain, S., Manithody, C., Blomenkamp, K. and Jain, A.K. (2020) Mechanisms of Parenteral Nutrition-Associated Liver and Gut Injury. *Nutrition in Clinical Practice*, **35**, 63-71. <https://doi.org/10.1002/ncp.10461>
- [14] Lacaille, F., Gupte, G., Colomb, V., D'antiga, L., Hartman, C., Hojsak, I., Kolacek, S., Puntis, J., Shamir, R. and ESPGHAN Working Group of Intestinal Failure and Intestinal Transplantation (2015) Intestinal Failure-Associated Liver Disease: A Position Paper of the ESPGHAN Working Group of Intestinal Failure and Intestinal Transplantation. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, **60**, 272-283. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000586>
- [15] Belkaid, Y. and Harrison, O.J. (2017) Homeostatic Immunity and the Microbiota. *Immunity*, **46**, 562-576. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.04.008>
- [16] Carter, B.A. and Shulman, R.J. (2007) Mechanisms of Disease: Update on the Molecular Etiology and Fundamentals of Parenteral Nutrition Associated Cholestasis. *Nature Clinical Practice. Gastroenterology and Hepatology*, **4**, 277-287. <https://doi.org/10.1038/ncpgasthep0796>
- [17] Lester, R., St Pyrek, J., Little, J.M. and Adcock, E.W. (1983) Diversity of Bile Acids in the Fetus and Newborn Infant. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, **2**, 355-364. <https://doi.org/10.1002/j.1536-4801.1983.tb08510.x>
- [18] Al-Alaiyan, S., Elsaidawi, W., Alanazi, A.M., Qeretli, R.A., Abdulaziz, N.A. and Alfattani, A. (2022) Ursodeoxycholic Acid and SMOFlipid for Treating Parenteral Nutrition Associated Cholestasis in Infants. *Cureus*, **14**, e22060. <https://doi.org/10.7759/cureus.22060>
- [19] El Kasmi, K.C., Ghosh, S., Anderson, A.L., Devereaux, M.W., Balasubramanian, N., D'Alessandro, A., Orlicky, D.J., Suchy, F.J., Shearn, C.T. and Sokol, R.J. (2022) Pharmacologic Activation of Hepatic Farnesoid X Receptor Prevents Parenteral Nutrition-Associated Cholestasis in Mice. *Hepatology*, **75**, 252-265. <https://doi.org/10.1002/hep.32101>
- [20] 陈蓓, 苏萍, 韩进天, 等. 极早早产儿早期持续鼻饲输注喂养预防胃肠外营养相关性胆汁淤积[J]. 广东医学, 2012, 33(15): 2298-2300. <https://doi.org/10.3969/J.Issn.1001-9448.2012.15.043>
- [21] Feldman, A.G. and Sokol, R.J. (2021) Neonatal Cholestasis: Updates on Diagnostics, Therapeutics, and Prevention. *Neoreviews*, **22**, E819-E836. <https://doi.org/10.1542/neo.22-12-e819>
- [22] Jackson, R.L., White, P.Z. and Zalla, J. (2021) SMOFlipid vs Intralipid 20%: Effect of Mixed-Oil vs Soybean-Oil Emulsion on Parenteral Nutrition-Associated Cholestasis in the Neonatal Population. *JPEN Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, **45**, 339-346. <https://doi.org/10.1002/jpen.1843>

- [23] Chappell, L.C., Bell, J.L., Smith, A., Linsell, L., Juszczak, E., Dixon, P.H., Chambers, J., Hunter, R., Dorling, J., Williamson, C., Thornton, J.G. and PITCHES Study Group (2019) Ursodeoxycholic Acid versus Placebo in Women with Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy (PITCHES): A Randomised Controlled Trial. *The Lancet*, **394**, 849-860. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31270-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31270-X)
- [24] Feldman, A.G. and Sokol, R.J. (2019) Neonatal Cholestasis: Emerging Molecular Diagnostics and Potential Novel Therapeutics. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **16**, 346-360. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0132-z>
- [25] Brink, L.R. and Lönnerdal, B. (2020) Milk Fat Globule Membrane: The Role of Its Various Components in Infant Health and Development. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, **85**, Article ID: 108465. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2020.108465>
- [26] Agostoni, C., Marangoni, F., Bernardo, L., Lammardo, A.M., Galli, C. and Riva, E. (1999) Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids in Human Milk. *Acta Paediatrica Supplement*, **88**, 68-71. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1999.tb01303.x>
- [27] Carr, L.E., Virmani, M.D., Rosa, F., Munblit, D., Matazel, K.S., Elolimy, A.A. and Yeruva, L. (2021) Role of Human Milk Bioactives on Infants' Gut and Immune Health. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 604080. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.604080>
- [28] Andreas, N.J., Kampmann, B. and Mehring Le-Doare, K. (2015) Human Breast Milk: A Review on Its Composition and Bioactivity. *Early Human Development*, **91**, 629-635. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2015.08.013>
- [29] Zhou, S., *et al.* (2019) Association of Serum Bilirubin in Newborns Affected by Jaundice with Gut Microbiota Dysbiosis. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, **63**, 54-61. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2018.09.016>
- [30] Li, M., Liu, S., Wang, M., Hu, H., Yin, J., Liu, C. and Huang, Y. (2020) Gut Microbiota Dysbiosis Associated with Bile Acid Metabolism in Neonatal Cholestasis Disease. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 7686. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-64728-4>
- [31] Lin, Q.X., Huang, W.W., Shen, W., Deng, X.S., Tang, Z.Y., Chen, Z.H., Zhao, W. and Fan, H.Y. (2022) Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy Increases Inflammatory Susceptibility in Neonatal Offspring by Modulating Gut Microbiota. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 889646. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.889646>
- [32] Kimura, S., Yokoyama, S., Pilon, A.L. and Kurotani, R. (2022) Emerging Role of an Immunomodulatory Protein Secretoglobulin 3A2 in Human Diseases. *Pharmacology & Therapeutics*, **236**, Article ID: 108112. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2022.108112>
- [33] Lapidaire, W., Lucas, A., Clayden, J.D., Clark, C. and Fewtrell, M.S. (2022) Human Milk Feeding and Cognitive Outcome in Preterm Infants: The Role of Infection and NEC Reduction. *Pediatric Research*, **91**, 1207-1214. <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01367-z>