

初乳口腔免疫疗法对 NICU 患儿疗效的 Meta 分析

周 曦, 张 虹

西安交通大学第一附属医院新生儿科 陕西西安

【摘要】目的 通过 meta 分析的方法探讨初乳口腔免疫疗法对 NICU 患儿临床结局的影响。**方法** 系统检索中国知网、万方数据库、维普数据库、中国生物医学文献数据库、Embase、Cochrane Library、PubMed、Web of Science 数据库发表的有关 NICU 患儿应用初乳口腔免疫疗法的文献, 检索时限为建库至 2025 年 3 月, 应用 Revman 5.3 软件进行统计分析。**结果** 最终纳入 9 篇文献, 其中中文文献 4 篇, 英文文献 5 篇, 纳入患者共 1101 例。Meta 分析结果显示, 初乳口腔免疫疗法能降低 NICU 患儿并发症发生率 [RR=0.60, 95%CI (0.36, 0.99), $P=0.05$], 缩短住院时间 [RR=-4.51, 95%CI (-4.68, -4.35), $P<0.05$], 但对病死率 [RR=0.79, 95%CI (0.54, 1.14), $P>0.05$] 及降低 NEC 的发生率 [RR=0.83, 95%CI (0.38, 1.79), $P>0.05$] 无显著作用。**结论** 初乳口腔免疫疗法可以降低 NICU 患儿并发症发生率, 缩短住院时间, 但对患者的病死率和 NEC 的发生率无显著影响。

【关键词】 初乳; 口腔免疫疗法; meta 分析

【收稿日期】2025 年 5 月 17 日

【出刊日期】2025 年 6 月 21 日

【DOI】10.12208/j.ijnr.20250287

Efficacy of colostrum oral immunotherapy in neonatal intensive care unit: a Meta-analysis

Xi Zhou, Hong Zhang

Department of Neonatology, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi

【Abstract】 Objective To study the effect of colostrum oral immunotherapy on the clinical outcome of neonates in neonatal intensive care unit (NICU) by Meta-analysis. **Methods** CNKI, Wanfang Database, VIP database, Chinese Biomedical Literature Database, Embase, Cochrane Library, PubMed, and Web of Science databases were searched for studies on colostrum oral immunotherapy in neonates in NICU. The retrieval time was from the establishment of the database to March 2025. Revman 5.3 software was used for statistical analysis. **Results** A total of 9 studies (4 Chinese and 5 English) involving 1101 patients were included. **Conclusions of Meta-analysis.** The results showed that colostrum oral immunotherapy could reduce the incidence of complications [RR=0.60, 95%CI (0.36, 0.99), $P=0.05$], shorten the length of hospital stay [RR=-4.51, 95%CI (-4.68, -4.35), $P<0.05$], but had significant effect on mortality [RR=0.79, $P<0.05$]. 95% CI (0.54, 1.14), $P>0.05$] and the incidence of NEC [RR=0.83, 95% CI (0.38, 1.79), $P>0.05$]. **Conclusions** Colostrum oral immunotherapy can reduce the incidence of complications and shorten the length of hospital stay in NICU, but has no significant effect on the mortality and the incidence of NEC.

【Keywords】 Colostrum; Oral immunotherapy; Meta-analysis

初乳口腔免疫疗法 (Oral Immune Therapy with Colostrum, OIT) 是一种通过将初乳涂抹或滴注于早产儿口腔黏膜, 利用其免疫活性物质促进肠道成熟、增强免疫保护的无创性治疗方法, 主要用于无法经口喂养的早产儿, 尤其是极低出生体重儿 (<1500 g) 和超低出生体重儿 (<1000 g) [1]。这些新生儿因胃肠道发育不成熟、吸吮-吞咽-呼吸不协调, 需依赖管饲或肠外

营养, 而初乳中的 SIgA、乳铁蛋白等可直接抑制病原体黏附, 增强黏膜屏障功能, 降低感染风险 [2], 加速肠上皮细胞分化及肠道菌群定植 [3], 从而促进肠道成熟, 且抗炎因子和抗氧化成分可降低促炎细胞因子水平, 减少炎症反应 [2], 研究显示: OIT 可显著降低晚发型败血症 (LOS) 的发生率 [4], 因此, 本研究通过检索初乳口腔免疫疗法对 NICU 患儿临床结局影响的 RCT 随机

对照研究或临床对照研究, 并对其进行 Meta 分析, 为初乳口腔免疫疗法在临床上的应用提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 文献纳入与排除标准

本研究根据 PICOS 原则制定文献纳入与排除标准。纳入标准: ①研究对象为 NICU 经初乳口腔免疫疗法患儿; ②干预措施: 试验组采用初乳口腔免疫治疗, 对照组采用盐水口腔涂抹或无干预措施; ③结局指标包括并发症、病死率、住院时间、NEC 的发生率。④研究类型为随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) 或临床对照试验。排除标准: ①非中文、英文文献; ②重复发表的文献; ③数据信息不完整的文献。

1.2 文献检索策略

```
#1 (((infant,premature[Title/Abstract]) OR (infant,low birth weight[Title/Abstract])) OR
(infant,very low birth weight[Title/Abstract])) OR (infant,extremely low birth
weight[Title/Abstract])) OR (infant,premature[Title/Abstract])

#2 "infant premature"[Title/Abstract] OR "infant low birth weight"[Title/Abstract] OR "infant
very low birth weight"[Title/Abstract] OR "infant extremely low birth weight"[Title/Abstract]
OR "infant premature"[Title/Abstract]

#1 AND #2
```

图 1 PubMed 检索策略

1.3 文献筛选和数据提取

选择 2 位专业的评价人员分别按照纳入、排除标准对文献进行筛选, 当 2 位人员意见出现分歧时由第 3 位人员决定是否纳入。将所有检索到的文献导入到 EndNote 文献管理软件剔除重复文献, 然后阅读文献题目及摘要去除文体和主题不符的文献最后根据 PICOS 原则阅读全文, 去除不符合纳入标准的文献后由 2 名研究生单独提取数据并核对, 当出现意见分歧时由第 3 位人员来解决分歧。提取的资料采用三线表归纳, 内容包括: ①纳入研究的基本信息, 即第一作者、研究对象、研究类型; ②研究对象的基线特征和干预措施; ③偏倚风险评价的关键要素; ④所关注的结局指标: 并发症、死亡率、住院时间、NEC 的发生率的结果测量数据。

1.4 统计学方法

采用 Cochrane 协作网提供的 Revman 5.3 软件进行 Meta 分析。计数资料采用相对危险度 (relative risk,

计算机检索中国知网、万方数据库、维普数据库、中国生物医学文献数据库、Embase、Cochrane Library、PubMed、Web of Science 数据库发表的有关 NICU 患儿经初乳口腔免疫疗法与空白对照比较的文献, 检索时限为建库至 2025 年 3 月。中文检索词: “早产儿”“低出生体重儿”“极低出生体重儿”“超低出生体重儿”“NICU 患儿”“口腔免疫疗法”“口腔免疫治疗”“口腔滴注”“口腔涂抹”“口腔护理”。英文检索词: “infant, premature” “infant, low birth weight” “infant, very low birth weight” “infant, extremely low birth weight” “infant, premature” “mouth” “oropharyngeal colostrum” “oropharyngeal therapy”。以 PubMed 为例, 具体检索策略见图 1。

RR) 和 95% 置信区间 (confidence interval, CI) 表示, 计量资料采用均数差 (meandifference, MD) 和 95% CI 表示, 采用 χ^2 检验进行异质性检验, 如果存在异质性 ($P \leq 0.05$, $I^2 \geq 50\%$), 采用随机效应模型进行 Meta 分析; 反之 ($P > 0.05$, $I^2 < 50\%$), 则采用固定效应模型进行 Meta 分析。若异质性过大且无法判断其来源时, 则只进行描述性分析。若相关研究较少, 在无法向作者获得原始数据的情况下, 根据研究者 HOZO^[5]等提供的估算方法对数据进行估算, 转化为 ($\bar{x} \pm s$) 的格式进行分析。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果

初步筛选获得文献 1231 篇, 软件去重后剩余文献 720 篇, 阅读题目与摘要排除不符合文献后, 剩余文献 295 篇, 阅读全文排除不符合文献后, 获得 128 篇, 根据 PICOS 原则排除文献 119 篇, 最终纳入文献 9^[6-14]篇。

2.2 纳入文献的基本特征

最终纳入的 9 篇文献, 共包括 1101 例患者, 其中试验组 482 例, 对照组 478 例。纳入文献的基本特征见表 1。

2.3 纳入文献的方法学质量评价

本研究纳入 9 篇文献, 7 篇为 RCT 试验, 2 篇为

临床对照试验, 由 2 位研究者采用 Cochrane 系统评价手册推荐的 RCT 偏倚风险评价工具对纳入文献进行偏倚风险评价, 并交叉核对结果。质量评价结果显示: 2 篇文献的质量等级为 A 级, 7 篇文献的质量等级为 B 级, 纳入文献整体质量一般; 关于失访偏倚、发表偏倚和其他偏倚, 所有文献质量评价均为低风险。

表 1 纳入文献的基本特征

纳入文献	研究类型	干预措施		例数		结局指标
		试验组	对照组	试验组	对照组	
Chen ^[6]	RCT	初乳口腔免疫疗法	生理盐水	56	55	①②③④⑤
Jain ^[7]	RCT	初乳口腔免疫疗法	空白对照	55	55	①②③④⑤⑥
Leonardo ^[8]	RCT	初乳口腔免疫疗法	空白对照	42	42	①②③⑥
Rodriguez ^[9]	RCT	初乳口腔免疫疗法	无菌用水	113	107	①②③④⑥
Tehranchi ^[10]	RCT	初乳口腔免疫疗法	空白对照	37	39	①②③④⑤⑥
林伟伟 ^[11]	RCT	初乳口腔免疫疗法	生理盐水	50	50	①②③④⑤
伊婷婷 ^[12]	临床对照	初乳口腔免疫疗法	空白对照	40	40	①②③④
张肖肖 ^[13]	RCT	初乳口腔免疫疗法	生理盐水	47	47	①⑤
胡佩玲 ^[14]	临床对照	初乳口腔免疫疗法	空白对照	43	43	①⑤

①败血症; ②喂养不耐受; ③腹胀、呕吐; ④NEC; ⑤住院时间; ⑥病死率

表 2 纳入文献的方法学质量评价

纳入文献	随机分配	分配隐藏	结果测评者盲法	结局指标完整性	选择性报告	其他偏倚	等级
Chen ^[6]	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	A 级
Jain ^[7]	低风险	低风险	不清楚	低风险	低风险	低风险	B 级
Leonardo ^[8]	低风险	不清楚	低风险	低风险	低风险	低风险	B 级
Rodriguez ^[9]	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	A 级
Tehranchi ^[10]	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	B 级
林伟伟 ^[11]	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	B 级
伊婷婷 ^[12]	低风险	不清楚	低风险	低风险	低风险	低风险	B 级
张肖肖 ^[13]	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	B 级
胡佩玲 ^[14]	低风险	低风险	不清楚	低风险	低风险	低风险	B 级

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 初乳口腔免疫治疗对 NICU 患儿并发症的影响

7^[6-12]篇文献报告了患儿并发症的发生情况, 各研究间有明显的异质性 ($P=0.03$, $I^2=58$), 采用固定效应模型进行分析, 结果显示, 初乳口腔免疫治疗能减少 NICU 患儿的并发症的发生率。两组比较, 差异具有统计学意义[RR=0.60, 95%CI (0.36, 0.99), $P=0.05$], 见图 2。

2.4.2 初乳口腔免疫治疗对 NICU 患儿病死率的影响

4^[7-10]篇文献报告了初乳口腔免疫治疗 NICU 患儿病死率的发生情况, 各研究间无明显的异质性 ($P=0.47$, $I^2=0$), 采用固定效应模型进行分析, 结果显示, 初乳口腔免疫治疗对 NICU 患儿的病死率无明显影响, 两组比较, 差异无统计学意义[RR=0.79, 95%CI (0.54, 1.14), $P>0.05$], 见图 3。

2.4.3 初乳口腔免疫治疗对 NICU 患儿住院时间的

影响

5^[6,10-11,13-14]篇文献报告了 NICU 患儿住院时间的情况, 各研究间无明显的异质性 ($P=0.76$, $I^2=0$), 采用固定效应模型进行分析, 结果显示, 初乳口腔免疫治疗可明显缩短 NICU 患儿住院时间, 两组比较, 差异有统计学意义[RR=-4.51, 95%CI(-4.68, -4.35), $P<0.05$], 见图 4。

2.4.4 初乳口腔免疫治疗对 NICU 患儿 NEC 的影响

6^[6-7,9-12]篇文献报告了初乳口腔免疫治疗对 NICU 患儿的 NEC 的影响, 各研究间无明显的异质性($P=0.76$, $I^2=0$), 采用固定效应模型进行分析, 结果显示, 初乳口腔免疫治疗对 NICU 患儿 NEC 无明显影响, 两组比较, 差异无统计学意义[RR=0.83, 95%CI(0.38, 1.79), $P>0.05$].

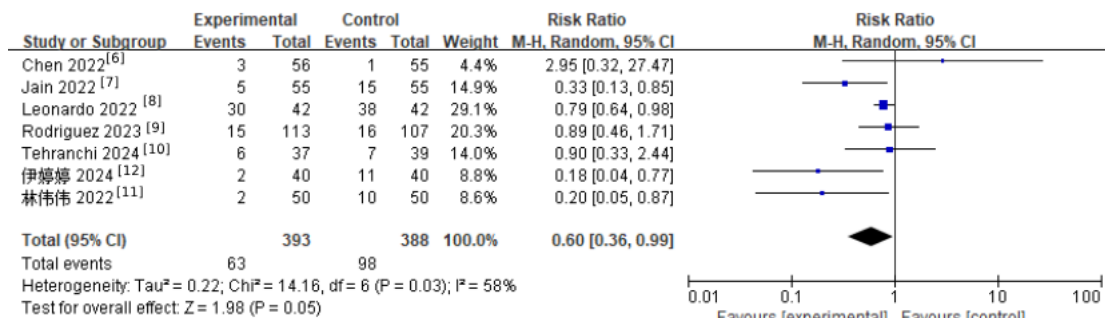


图2 两组并发症发生率的森林图

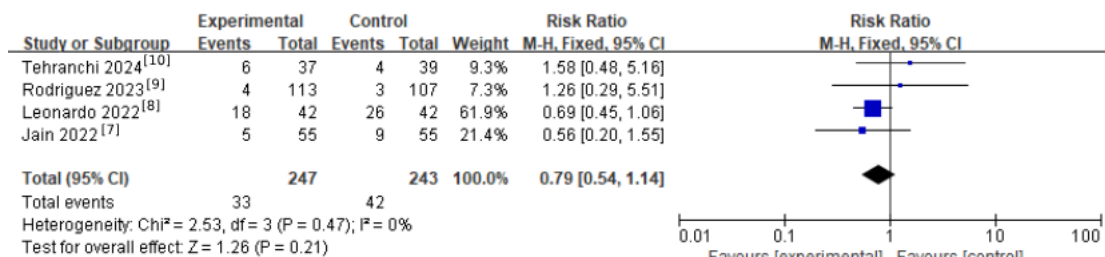


图3 两组患儿病死率发生的森林图

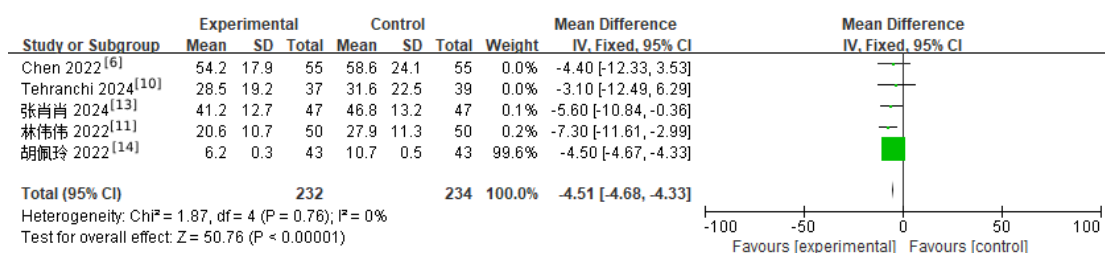


图4 两组患儿住院时间的森林图

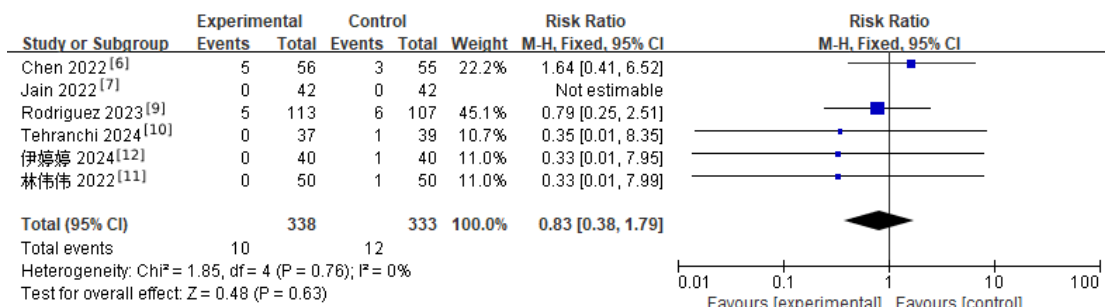


图5 两组患儿 NEC 发生的森林图

3 讨论

3.1 初乳口腔免疫治疗对 NICU 患儿并发症发生率的影响

Meta 分析结果显示, 初乳口腔免疫治疗组患儿并发症的发生率低于对照组。该结果可作为证据指导临床应用, 并发症包括: ①败血症; ②喂养不耐受; ③腹胀、呕吐等。

本次研究纳入的 7 篇文献报告了初乳口腔免疫治疗对 NICU 患儿并发症发生率的影响, 除此之外, 2024 年高原、陈思好等^[15,16]的研究也表明, 初乳口腔免疫治疗, 可以降低并发症的发生率。

3.2 初乳口腔免疫治疗对 NICU 患儿病死率与 NEC 的影响

Meta 分析结果显示, 初乳口腔免疫治疗在降低患者病死率与 NEC 方面效果并不显著。NEC 是新生儿期一种严重的肠道疾病, 尤其多见于早产儿或低出生体重儿, 以肠黏膜坏死、肠壁积气甚至穿孔为特征, 是新生儿重症监护病房 (NICU) 中最常见的胃肠道急症, 病死率高达 20%-40%。

研究显示^[17,18], 初乳口腔免疫治疗并不能降低 NICU 患儿的病死率及 NEC 发生率, 与本研究结论相符。

3.3 研究的局限性及对未来的启示

本研究纳入的文献数量有限, 且部分文献之间存在异质性, 后期可进行大样本研究, 为临床工作提供更有力的证据。初乳口腔免疫疗法是一种安全、经济且高效的护理干预手段, 尤其适用于早产儿群体。其通过黏膜免疫激活和肠道功能促进, 显著降低感染风险并改善营养结局。目前关于治疗频率、持续时间的方案尚未统一, 需更多临床研究验证最佳实践。且除早产儿外, 探索其在新生儿窒息、先天性消化道畸形等高风险群体的应用价值。除此之外, 开发专用口腔滴注器具, 避免注射器操作力度难以控制的问题。初乳口腔免疫疗法通过多重机制改善早产儿肠道功能与免疫防御。尽管仍需更多大样本研究支持, 现有证据已表明其作为 NICU 常规干预的潜力, 未来需进一步推动临床标准化应用及初乳资源的高效利用。

4 小结

初乳口腔免疫治疗可以降低 NICU 患儿并发症的发生率, 但对患者的病死率和 NEC 发生情况无显著影响。后续工作中应当加大研究力度, 并进一步将证据总结推广至临床护理中, 为提高 NICU 患儿治疗效果提供理论依据。

参考文献

- [1] 程少玲,梁惠冰,周玲,等.初乳口腔免疫疗法联合口腔运动干预对低出生体重儿喂养耐受性的影响研究[J].吉林医学,2021,42(05):1257-1259.
- [2] 张西洋,刘杰,穆晓和,等.初乳口腔免疫疗法改善早产儿胃肠道喂养效果的 Meta 分析[J].循证护理,2022,8(14):1847-1853.
- [3] 卞国芳.初乳口腔免疫疗法对预防早产儿喂养不耐受的研究进展[J].中西医结合心血管病电子杂志,2019,7(12):98-99.
- [4] 郎瑜,姜笑笑,杨珍,等.初乳口腔免疫疗法预防早产儿晚发型败血症的 Meta 分析[J].武汉大学学报(医学版),2023,44(08):1027-1032.
- [5] Hozo, S. P., Djulbegovic, B. & Hozo, I. Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. BMC Med Res Methodol 5, 13 (2005).
- [6] Chen, L. L. et al. Oropharyngeal administration of mother's own milk influences levels of salivary sIgA in preterm infants fed by gastric tube. Sci Rep 12, 2233 (2022).
- [7] Jain, S., Kumar, M., Tripathi, S. & Singh, S. N. Oral Application of Mother's Own Milk for Prevention of Late Onset Sepsis in Preterm Very Low Birth Weight Neonates: A Randomized Controlled Trial. Breastfeed Med 17, 59-64 (2022).
- [8] Rodriguez, N. A. et al. Correction to: A randomized controlled trial of oropharyngeal therapy with mother's own milk for premature infants. J Perinatol 43, 1084 (2023).
- [9] Tehranchi, S. et al. Short-Term Outcomes of Early Oral Colostrum Administration in VLBW Neonates: An Open-Label Randomized Controlled Trial. Med J Islam Repub Iran 38, 7 (2024).
- [10] 胡佩玲,周文娟,欧阳莉茜.初乳涂抹口腔对早产儿体质量和经口喂养的影响分析[J].医学理论与实践,2022,35(09):1604-1605.
- [11] 张肖肖,秦杨,高旭,于静静等.(2024).捐赠母乳口腔免疫疗法对极低出生体重早产儿喂养耐受的影响[J].中华临床营养杂志,2024,(32)
- [12] 林伟伟,王静娜,张娜,等.初乳口腔涂抹配合按摩的护理干预在早产儿中的应用[J].齐鲁护理杂志,2022,28(15):69-72.

- [13] 伊婷婷,金鑫,韩雪婷,等.初乳免疫疗法联合口腔刺激对早产儿经口喂养过渡效果的研究[J].中国临床护理,2024,16(08):478-480.
- [14] Leonardo SWM, Ilao MAL, Juico MM. Efficacy of oropharyngeal administration of pasteurized colostrum in very low birthweight newborns in reducing late onset sepsis at a tertiary government hospital in manila city: a randomized control trial[J]. Acta Med Philipp, 2022, 56(16): 64-70.
- [15] 高原,张佳,唐斌,等.初乳口腔免疫治疗对极低出生体重早产儿经口喂养能力及肠道菌群的影响[J].实用医院临床杂志,2024,21(03):60-63.
- [16] 陈思妤,高峰,王红利.初乳口腔免疫疗法联合口腔按摩对早产儿生长发育及神经发育的影响[J].临床医学工程, 2024, 31(01):87-88.
- [17] Juyoung Lee, Han-Suk Kim, Young Hwa Jung, Ka Young Choi, Seung Han Shin, Ee-Kyung Kim, Jung-Hwan Choi; Oropharyngeal Colostrum Administration in Extremely Premature Infants: An RCT. Pediatrics February 2015; 135 (2).
- [18] Abd-Elgawad M, Eldegla H, Khashaba M, et al. Oropharyngeal administration of mother's milk prior to gavage feeding in preterm infants: a pilot randomized control trial[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2020, 44(1): 92-104.

版权声明: ©2025 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS