

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2015.09.001

论著·临床研究

宫内发育迟缓早产儿出生后生长迟缓对 早期神经发育的影响

蔡岳鞠 宋燕燕 黄志坚 李坚 齐俊冶 肖旭文 王兰秀

(广州医科大学附属广州市妇女儿童医疗中心新生儿科, 广东 广州 510623)

[摘要] **目的** 探讨宫内发育迟缓(IUGR)早产儿出生后生长迟缓对早期神经发育的影响。**方法** 回顾性分析2008年5月至2012年5月出生并定期随访至校正胎龄6个月的171例早产儿的临床资料,其中IUGR早产儿40例,早产适于胎龄儿(AGA)131例。比较两组校正胎龄40周、3个月、6个月的生长迟缓率及校正胎龄3个月、6个月时的神经发育情况。神经发育采用Gesell发育量表评估。**结果** IUGR组校正胎龄40周、3个月、6个月的生长迟缓率均明显高于AGA组;校正胎龄3个月时Gesell各项发育商(大运动、精细动作、语言、适应性及个人社交)均低于AGA组;校正胎龄6个月时,IUGR组精细动作及语言发育商低于AGA组,但两组大运动、适应性及个人社交发育商比较差异已无统计学意义。IUGR组6月龄时体重追赶落后的患儿各项发育商均明显低于追赶理想的IUGR和AGA患儿。**结论** IUGR早产儿出生后早期的生长迟缓可对早期神经发育产生不良影响。

[中国当代儿科杂志, 2015, 17(9): 893-897]

[关键词] 宫内发育迟缓; 追赶性生长; 神经发育; 早产儿

Effects of postnatal growth retardation on early neurodevelopment in premature infants with intrauterine growth retardation

CAI Yue-Ju, SONG Yan-Yan, HUANG Zhi-Jian, LI Jian, QI Jun-Ye, XIAO Xu-Wen, WANG Lan-Xiu. Department of Neonatology, Guangzhou Women and Children's Medical Center, Guangzhou Medical University, Guangzhou 510623, China (Song Y-Y, Email: yansong84@126.com)

Abstract: Objective To study the effects of postnatal growth retardation on early neurodevelopment in premature infants with intrauterine growth retardation (IUGR). **Methods** A retrospective analysis was performed on the clinical data of 171 premature infants who were born between May 2008 and May 2012 and were followed up until a corrected gestational age of 6 months. These infants were classified into two groups: IUGR group ($n=40$) and appropriate for gestational age (AGA) group ($n=131$). The growth retardation rates at the corrected gestational ages of 40 weeks, 3 months, and 6 months, as well as the neurodevelopmental outcome (evaluated by Gesell Developmental Scale) at corrected gestational ages of 3 and 6 months, were compared between the two groups. **Results** The growth retardation rate in the IUGR group was significantly higher than in the AGA group at the corrected gestational ages of 40 weeks, 3 months, and 6 months. All five developmental quotients evaluated by Gesell Developmental Scale (gross motor, fine motor, language, adaptability and individuality) in the IUGR group were significantly lower than in the AGA group at the corrected gestational ages of 3 months. At the corrected gestational age of 6 months, the developmental quotients of fine motor and language in the IUGR group were significantly lower than in the AGA group, however, there were no significant differences in the developmental quotients of gross motor, adaptability and individuality between the two groups. All five developmental quotients in IUGR infants with catch-up lag in weight were significantly lower than in IUGR and AGA infants who had caught up well. **Conclusions** Growth retardation at early postnatal stages may adversely affect the early neurodevelopment in infants with IUGR. [Chin J Contemp Pediatr, 2015, 17(9): 893-897]

Key words: Intrauterine growth retardation; Catch-up growth; Neurodevelopment; Premature infant

[收稿日期] 2015-04-18; [接受日期] 2015-07-13

[作者简介] 蔡岳鞠, 男, 硕士, 医师。

[通信作者] 宋燕燕, 女, 主任医师。

随着新生儿重症技术水平的快速发展,国内外学者关注的重点不仅在于如何提高早产儿生存率,而且更侧重于存活早产儿的生存质量,而多项研究表明早产儿,尤其是宫内发育迟缓(IUGR)早产儿,出现脑瘫、学习与记忆能力降低、认知障碍和心理行为异常等神经系统不良预后的几率远高于健康足月儿^[1-2],故在早产不可避免的情况下,如何减少其后遗症显得尤为重要。有国外学者指出足月儿生后4周内良好的体重增长对其学龄前期的智商发育有促进作用^[3];同样,在早产儿中,生后良好的追赶性生长对其认知功能及神经系统发育也至关重要^[4-5]。但这些研究多定位于远期神经发育评估,关于早产儿生后早期的生长发育对其早期的神经发育是否同样具有影响尚不明确。本研究通过对比IUGR早产儿与早产适于胎龄儿(AGA)生后前半年的体格发育和神经发育,探讨IUGR早产儿生后早期生长迟缓对其早期神经发育的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象

研究对象为2008年5月至2012年5月在我院出生并在新生儿重症监护中心(NICU)住院治疗,且出院后能定期在高危儿门诊定期随访至校正胎龄6个月的早产儿。

入选标准:(1)生后24h内入院;(2)胎龄不足37周;(3)排除可影响生长发育的先天性代谢病及畸形;(4)排除死亡病例;(5)出院后能定期随访至校正胎龄6个月的早产儿。

分组标准:根据早产儿出生体重和胎龄,依照中国15城市不同胎龄新生儿出生体重值及IUGR诊断标准^[6],将患儿分为AGA和IUGR两组。

1.2 随访

出院后2d患儿回高危儿门诊复诊,建立高危儿档案,前半年每月随访1次。随访内容包括:常规体格发育及神经运动发育监测、营养评估及指导、疾病防治、早期的干预指导。

1.3 生长迟缓的判断标准

体重或身高低于或等于该校正年龄该性别生长标准的第10百分位($\leq P_{10}$)定义为生长迟缓。

校正胎龄40周时使用中国15城市不同胎龄新生儿出生体重、身长标准^[6],校正年龄3个月、6个月时使用中国城市0~18岁男、女童体重、身长标准^[7]。

1.4 神经发育评估

在校正胎龄3个月、6个月时采用Gesell发育量表对小儿神经发育进行评估,内容包括大运动、精细动作、语言、适应性及个人社交5项指标。

1.5 统计学分析

应用SPSS 20.0统计软件对资料进行统计学分析。计量资料用均值 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较采用成组 t 检验,多组间比较采用方差分析。计数资料用例数和百分率表述,组间比较采用卡方检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

符合入选标准的早产儿共有171例,其中男108例,女63例。171例早产儿中,IUGR 40例(23.4%),AGA 131例(76.6%)。出生体重 <1500 g的有38例,1500~1999g的有37例,2000~2499g的有67例, ≥ 2500 g的有29例。

AGA组的胎龄为28~36⁺³周,出生体重为790~3280g。IUGR组的胎龄为29⁺¹~36⁺⁵周,出生体重为730~2400g。至校正胎龄3个月时,AGA组中共有112例进行了Gesell评估,IUGR组中有34例进行了Gesell评估;至校正胎龄6个月时,AGA组中共有105例进行了Gesell评估,IUGR组中有30例进行了Gesell评估。校正胎龄6个月时,体重追赶理想的AGA和IUGR组例数分别为120例、31例,其中进行Gesell评估的例数分别为102例、23例。体重追赶理想组与非追赶理想组的出生体重、胎龄比较差异无统计学意义。

2.2 生长迟缓率

无论从体重、身长评价,IUGR组生后3个时间点(校正胎龄40周、3个月、6个月)的生长迟缓率均高于AGA组,差异有统计学意义;但是随着年龄的增长,IUGR与AGA两组之间的生长迟缓率差值逐渐缩小;按体重评价,两组的生长迟缓率随着年龄的增长也均逐渐下降,见表1。

表1 两组校正胎龄40周、3个月、6个月的生长迟缓率 [n(%)]

月龄	生长迟缓(按体重)		χ^2 值	P值	生长迟缓(按身长)		χ^2 值	P值
	AGA (n=131)	IUGR (n=40)			AGA (n=131)	IUGR (n=40)		
校正40周	25(19.1)	23(57.5)	22.4	<0.001	20(15.3)	17(42.5)	13.4	<0.001
校正3个月	14(10.7)	13(32.5)	9.386	0.002	13(9.9)	12(30.0)	9.9	0.004
校正6个月	11(8.4)	9(22.5)	4.615	0.032	10(7.6)	9(22.5)	5.435	0.020
χ^2 值	7.47	11.093			4.126	3.374		
P值	0.024	0.004			0.127	0.152		

2.3 Gesell 评估

校正胎龄3个月时, IUGR组 Gesell发育量表中各项发育商均低于AGA组 ($P<0.05$)。至校正胎龄6个月时, IUGR组中各项发育商与AGA组差异较前减小, 但精细运动及语言发育商两组之间比较差异仍有统计学意义(表2~3)。对随访至校正胎龄3、6个月的早产儿进行胎龄分层分析显示, 在<30周、30~34周和>34周3个胎龄段 IUGR组患儿3个月时 Gesell发育量表中各项发育

商均低于AGA组; 至校正胎龄6个月时, 其中精细运动及语言发育商仍低于AGA组(表4~5)。

2.4 追赶生长与发育商

按体重评价, IUGR组至校正胎龄6个月时体重仍 $\leq P10$ 的患儿在 Gesell评估中各项发育商均低于追赶理想($>P10$)的 IUGR和AGA患儿 ($P<0.05$); 且 IUGR组中追赶理想($>P10$)的患儿与AGA组($>P10$)的发育商比较差异无统计学意义, 见表6。

表2 两组校正胎龄3个月时发育商评估 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	大运动	精细运动	语言	适应性	个人社交
AGA	112	67.4 ± 3.8	70.5 ± 4.4	68.5 ± 5.5	72.5 ± 5.4	64.4 ± 4.3
IUGR	34	65.5 ± 5.8	66.3 ± 7.2	64.2 ± 6.9	68.3 ± 8.0	60.2 ± 6.2
t值		2.256	4.097	3.368	3.472	4.401
P值		0.026	<0.001	0.002	0.001	<0.001

表3 两组校正胎龄6个月时发育商评估 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	大运动	精细运动	语言	适应性	个人社交
AGA	105	87.4 ± 6.3	94.5 ± 5.8	88.5 ± 4.3	93.7 ± 6.5	82.4 ± 6.1
IUGR	30	85.5 ± 5.8	90.3 ± 9.3	86.2 ± 6.6	91.3 ± 5.6	79.6 ± 7.3
t值		1.488	2.993	2.296	1.924	1.889
P值		0.143	0.003	0.023	0.060	0.066

表4 两组不同胎龄段校正胎龄3个月时发育商评估 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	大运动	精细运动	语言	适应性	个人社交
<30周						
AGA	21	62.0 ± 1.3	64.5 ± 1.6	60.7 ± 1.6	64.5 ± 2.8	58.3 ± 1.9
IUGR	8	58.6 ± 0.9 ^a	57.9 ± 3.0 ^a	55.6 ± 4.3 ^b	59.5 ± 6.4 ^a	52.2 ± 2.2 ^a
30~34周						
AGA	36	65.9 ± 1.1	68.5 ± 0.9	66.0 ± 1.6	70.6 ± 1.3	62.5 ± 1.2
IUGR	11	63.1 ± 1.7 ^a	64.4 ± 1.2 ^a	62.1 ± 1.9 ^a	65.6 ± 1.1 ^a	58.8 ± 2.0 ^a
>34周						
AGA	55	70.5 ± 2.3	74.1 ± 3.0	73.1 ± 3.3	76.8 ± 3.3	67.9 ± 2.6
IUGR	15	69.0 ± 3.0 ^b	71.5 ± 5.1 ^b	70.3 ± 3.6 ^a	74.4 ± 4.4 ^b	65.5 ± 4.2 ^a

注: a 示与AGA组比较, $P<0.01$; b 示与AGA组比较, $P<0.05$ 。

表5 两组不同胎龄段校正胎龄6个月时发育商评估 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	大运动	精细运动	语言	适应性	个人社交
<30周						
AGA	18	78.7 ± 2.2	86.0 ± 2.5	82.1 ± 2.9	84.1 ± 3.0	73.1 ± 2.6
IUGR	6	77.8 ± 1.8	77.6 ± 5.0 ^a	77.9 ± 4.1 ^b	84.3 ± 1.0	71.3 ± 2.3
30~34周						
AGA	34	84.3 ± 1.3	92.0 ± 1.4	86.7 ± 1.0	91.0 ± 1.7	79.8 ± 1.5
IUGR	10	83.2 ± 2.3	88.4 ± 4.1 ^a	84.8 ± 2.2 ^b	89.0 ± 3.7	77.0 ± 4.8
>34周						
AGA	53	92.2 ± 4.5	98.9 ± 3.9	91.9 ± 2.5	98.6 ± 4.3	87.2 ± 3.4
IUGR	14	90.6 ± 3.1	95.6 ± 5.1 ^b	89.3 ± 3.8 ^b	96.5 ± 2.7	85.1 ± 5.7

注: a 示与 AGA 组比较, $P < 0.01$; b 示与 AGA 组比较, $P < 0.05$ 。

表6 追赶生长与发育商的关系 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	大运动	精细运动	语言	适应性	个人社交
AGA						
>P10	102	87.5 ± 6.3	94.3 ± 5.7	88.6 ± 4.1	93.5 ± 6.4	82.4 ± 6.1
IUGR						
>P10	23	87.7 ± 4.7	91.8 ± 9.2	87.0 ± 6.2	92.8 ± 5.3	80.7 ± 7.8
≤ P10	7	78.5 ± 2.4 ^a	85.3 ± 8.5 ^a	83.4 ± 7.7 ^a	86.6 ± 3.5 ^a	76.1 ± 3.6 ^a
F 值		7.654	7.045	4.736	4.185	3.736
P 值		0.001	0.001	0.010	0.017	0.026

注: a 示与 >P10 的 IUGR 和 AGA 患儿比较, $P < 0.05$ 。

3 讨论

大量证据表明, 早产儿, 包括 AGA 和小于胎龄儿 (SGA) 在生后早期的生长直接关系到神经系统结局; 与 AGA 相比, SGA, 尤其是追赶性生长差的更容易导致神经系统不良结局^[8]。一项对极低出生体重儿的精神运动发育评估显示, 那些出生时 SGA 随访至 2 岁时体重仍低于第 10 百分位的患儿与追赶性生长理想的 SGA 和 AGA 比较, 其智力及运动发育分值均明显降低^[9]。Smic 等^[10]指出 IUGR 儿在学龄前期的语言发育明显落后于正常同龄儿; 此外, Heinonen 等^[11]还发现 SGA 患注意缺陷多动综合征的风险是 AGA 的 3.6 倍, 而且出生体重与注意缺陷多动综合征之间的关系密切, 出生体重每降低一个标准差, 注意缺陷多动综合征的病症评分就增加 0.38。由此可见, SGA, 尤其是追赶性生长不足的患儿与远期认知功能、情感障碍等神经系统发育异常有关。那么, SGA 早期的生长落后对其早期的神经发育是否同样具有不良影响, 国内外研究较少, 故本研究的重点

主要是探讨早期两者之间的相关性, 从结果中发现无论从体重或身长评价, IUGR 在校正胎龄 40 周、3 个月、6 个月时生长迟缓率均明显高于 AGA 组, 与之相对应的是 IUGR 在校正胎龄 3 个月时的 Gesell 各项发育商分值均落后于 AGA 组, 6 个月时精细运动及语言发育商低于 AGA 组, 提示生长迟缓与低发育商之间存在一定的关系。随着年龄的增长及临床干预的进行, IUGR 与 AGA 的生长迟缓率均逐渐下降, 两组之间的差值也逐渐缩小, 体重迟缓率差值从 3 个月的 21.8% 下降至 6 个月时的 14.1%, IUGR 组体重迟缓率也从 3 个月龄的 32.5% 下降至 6 个月龄的 22.5%; 随着而来的是 IUGR 组 6 个月龄时各项发育商与 AGA 组之间的差异较 3 个月时缩小, 其中, 大运动、适应性及个人社交 3 项两组之间比较差异已无统计学意义。本研究通过进一步对 3 个月、6 个月的胎龄分层结果分析, 排除了不同胎龄对分析早期生长发育对早期神经系统的干扰。以上结果提示随着生长的追赶, 达到追赶理想的患儿比例逐渐增加, 其发育商随之也有明显的增长。不仅如此,

本研究又进一步比较了 IUGR 组在校正胎龄 6 个月时体重仍 \leq P10 的患儿与追赶生长理想 ($>$ P10) 的那部分 IUGR 和 AGA 患儿之间的发育商, 发现 6 个月时追赶生长不理想的 IUGR 患儿各项发育商均落后于其余两组, 说明了早期追赶生长落后可影响早期神经智能的发育, 通过降低生长迟缓率, 可改善这一现象。因此, 如何避免 IUGR 的发生以及加快 IUGR 生后早期的追赶性生长显得尤为重要。IUGR 的发生是由于母体、胎盘和胎儿的各种病理因素导致胎儿在宫内的生长发育受到限制, 未能发挥最佳的生长潜能; 而对于生后的 IUGR 患儿, 早期的营养管理对其追赶性生长至关重要。近年来, 世界卫生组织、美国、欧洲等营养学会先后发布了关于早产/低出生体重儿营养管理的指南^[12], 我国在 2013 年也更新了我国新生儿营养支持指南^[13]。而 IUGR 生后的营养策略与 AGA 不同, 既要促进适度生长, 保证良好的神经系统结局, 又要避免过度喂养, 降低远期代谢综合征的风险^[14]。对于 IUGR 患儿, 母乳喂养是避免其发生神经系统不良结局的保护因素, 母乳喂养的 IUGR 患儿在 18 月龄的智力和运动发育指数分别高于人工喂养组 8.2 分 (95%CI: 5.0~11.4) 和 5.8 分 (95%CI: 2.8~8.7)^[14]。因此, 在综合考虑胎龄、出生体重及合并症等因素影响下, 对于 IUGR 患儿生后应早期采用个体化的营养管理策略, 达到满意的追赶性生长, 以降低其早期神经发育落后的风险。

[参 考 文 献]

[1] 王晓凤, 刘敬. 宫内生长受限对患儿远期神经行为及心理发育的影响 [J]. 中华全科医师杂志, 2012, 11(3): 202-204.
[2] Rogne T, Engstrom AA, Jacobsen GW, et al. Fetal growth, cognitive function, and brain volumes in childhood and

adolescence[J]. *Obstet Gynecol*, 2015, 125(3): 673-682.
[3] Smithers LG, Lynch JW, Yang S, et al. Impact of neonatal growth on IQ and behavior at early school age[J]. *Pediatrics*, 2013, 132(1): e53-e60.
[4] Belfort MB, Rifas-Shiman SL, Sullivan T, et al. Infant growth before and after term: effects on neurodevelopment in preterm infants[J]. *Pediatrics*, 2011, 128(4): e899-906.
[5] Franz AR, Pohlandt F, Bode H, et al. Intrauterine, early neonatal, and postdischarge growth and neurodevelopmental outcome at 5.4 years in extremely preterm infants after intensive neonatal nutritional support[J]. *Pediatrics*, 2009, 123(1): e101-e109.
[6] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学 [M]. 第 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 954-955.
[7] 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学 [M]. 第 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 27-33; 103-177.
[8] Tudehope D, Vento M, Bhutta Z, et al. Nutritional requirements and feeding recommendations for small for gestational age infants[J]. *J Pediatr*, 2013, 162(3): S81-S89.
[9] Rogers EE, Piecuch RE. Neurodevelopmental outcomes of infants who experience intrauterine growth restriction[J]. *Neo Reviews*, 2009, 10(2): 100-112.
[10] Smic Klaric A, Kolundzic Z, Galic S, et al. Language development in preschool children born after asymmetrical intrauterine growth retardation[J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2012, 16(2): 132-137.
[11] Heinonen K, Raikonen K, Pesonen AK, et al. Behavioural symptoms of attention deficit/hyperactivity disorder in preterm and term children born small and appropriate for gestational age: a longitudinal study[J]. *BMC Pediatr*, 2010, 10(15): 91-94.
[12] Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP. ESPGHAN Committee on Nutrition, Nutrient Supply for Preterm Infants: Commentary From the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2010, 50(1): 1-9.
[13] 中华医学会肠外肠内营养学分会儿科学组, 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. 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.
[14] Lapillonne A, Griffin IJ. Feeding preterm infants today for later metabolic and cardiovascular outcomes[J]. *J Pediatr*, 2013, 162(3): S7-S16.

(本文编辑: 邓芳明)