

论著·临床研究

晚期早产儿和早期足月儿1岁时 神经心理发育水平的随访研究

梁晶晶 胡艳 邢艳菲 林穗方 宋燕燕

(广州医科大学附属广州市妇女儿童医疗中心儿童保健部, 广东 广州 510623)

[摘要] **目的** 探讨晚期早产儿和早期足月儿1岁时的神经心理发育水平。**方法** 选择矫正年龄为1岁的1257名儿童为研究对象。根据其出生时胎龄分为4组: 早期早产儿(胎龄28~33⁺⁶周)、晚期早产儿(胎龄34~36⁺⁶周)、早期足月儿(胎龄37~38⁺⁶周)及完全足月儿(胎龄39~41⁺⁶周)。采用Gesell发展量表评估其神经心理发育水平, 比较各组儿童在1岁时神经心理发育状况。**结果** 4组儿童1岁时5大能区(适应性、大运动、精细动作、语言、个人社交)发育商的差异均有统计学意义($P<0.05$), 且均表现为完全足月儿>早期足月儿>晚期早产儿>早期早产儿的趋势($P<0.05$); 各能区发育迟缓率也均表现为完全足月儿最低, 早期早产儿最高($P<0.05$)。与完全足月儿相比, 早期足月儿适应能力发育落后的风险增加($OR=1.796$, $P<0.05$); 晚期早产儿适应能力和精细动作发育落后的风险较高, OR 值分别为2.651、2.679($P<0.05$); 早期早产儿适应能力、精细动作和个人社交能力发育落后的风险较高, OR 值分别为4.069、3.710、3.515($P<0.05$)。**结论** 儿童1岁时神经心理发育落后的风险随出生胎龄的增加而降低, 呈现剂量反应效应。早期足月儿和晚期早产儿仍然存在不同程度的发育落后, 应重视早期足月儿和晚期早产儿的保健随访。

[中国当代儿科杂志, 2020, 22(7): 706-710]

[关键词] 神经心理发育; 发育商; 早期足月儿; 晚期早产儿

Neuropsychological development of late preterm infants and early term infants at the age of 1 year: a follow-up study

LIANG Jing-Jing, HU Yan, XING Yan-Fei, LIN Sui-Fang, SONG Yan-Yan. Department of Child Health Care, 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 level of neuropsychological development in late preterm infants and early term infants at the age of 1 year. **Methods** A total of 1257 children with a corrected age of 1 year were enrolled as subjects. According to gestational age at birth, they were divided into an early preterm group (28-33⁺⁶ weeks), a late preterm group (34-36⁺⁶ weeks), an early term group (37-38⁺⁶ weeks), and a full-term group (39-41⁺⁶ weeks). Gesell Developmental Schedules were used to assess the neuropsychological development of the children, and the groups were compared in terms of neuropsychological development at the age of 1 year. **Results** There were significant differences in the developmental quotients of the five functional areas (adaptability, gross motor, fine motor, language and social ability) between the four groups at the age of 1 year ($P<0.05$), and the full-term infants had the highest development quotients, followed by the early term infants, the late preterm infants, and the early preterm infants ($P<0.05$). The full-term infants had the lowest rate of developmental delay in each functional area, while the early preterm infants had the highest rate ($P<0.05$). Compared with the full-term infants, the early term infants had a higher risk of developmental delay in adaptability ($OR=1.796$, $P<0.05$), and the late preterm infants had a higher risk of developmental delay in adaptability ($OR=2.651$, $P<0.05$) and fine motor ($OR=2.679$, $P<0.05$), while the early preterm infants had a higher risk of developmental delay in adaptability ($OR=4.069$, $P<0.05$), fine motor ($OR=3.710$, $P<0.05$), and social ability ($OR=3.515$,

[收稿日期] 2019-12-27; [接受日期] 2020-05-19

[基金项目] 广东省科技计划项目(2017A020214002)。

[作者简介] 梁晶晶, 男, 博士, 医师。

[通信作者] 宋燕燕, 女, 主任医师。Email: yansong84@126.com。

$P<0.05$). **Conclusions** The risk of neuropsychological developmental delay decreases with the increase in gestational age in children at the age of 1 year, with a dose-response effect. There are varying degrees of developmental delay in early term infants and late preterm infants, and health care follow-up for early term infants and late preterm infants should be taken seriously. [Chin J Contemp Pediatr, 2020, 22(7): 706-710]

Key words: Neuropsychological development; Developmental quotient; Early term infant; Late preterm infant

新生儿根据胎龄可分为完全足月儿（胎龄 39~41⁺⁶周）、早期足月儿（胎龄 37~38⁺⁶周）、晚期早产儿（胎龄 34~36⁺⁶周）和早期早产儿（胎龄 28~33⁺⁶周）^[1]。早期早产儿大脑发育尚不成熟，短期及长期患病风险更高已被证实^[2]。但晚期早产儿由于与足月儿胎龄接近，以往被认为与足月儿具有相似的发育结局^[3-4]。足月儿（胎龄为 37~41⁺⁶周）也被认为是一个同质的群体，具有类似的发育水平^[5]。然而，新近研究发现晚期早产儿及早期足月儿的认知和运动领域以及社会功能方面存在缺陷^[6]，引起了学者们的广泛关注。世界卫生组织最新报告也显示，全球约有 1484 万新生儿出生时胎龄小于 37 周，其中约 75% 的早产儿为晚期早产儿^[7]。同时，早期足月儿的比例也不断增加^[8]。但目前晚期早产儿及早期足月儿的神经心理发育水平与完全足月儿是否存在差异尚存争议^[4,6,9-10]。考虑足月儿的定义对婴儿保健策略的影响以及对妊娠并发症的处理以及择期分娩和指征分娩的时间有重要的临床意义，非常有必要开展更多研究去评估晚期早产儿和早期足月儿的神经发育水平。因此，本研究采取回顾性研究方法探索晚期早产儿和早期足月儿 1 岁时的神经心理发育水平，为促进儿童早期发展提供依据，为分娩时机的选择提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择 2017 年 1 月至 2019 年 5 月，在我院儿童早期发展门诊进行系统保健，矫正年龄为 1 周岁，并完成神经心理评估的婴儿作为研究对象。根据婴儿出生胎龄分为 4 组，即完全足月儿（胎龄 39~41⁺⁶周）、早期足月儿（胎龄 37~38⁺⁶周）、晚期早产儿（胎龄 34~36⁺⁶周）和早期早产儿（胎龄 28~33⁺⁶周）^[1]。从儿童早期发展综合管理系统中提取儿童的相关信息，包括出生胎龄、出生体重、出生身长、出生方式、性别及相关疾病信息等。排除出生时有窒息、胆红素脑病、畸形、先天性

疾病、遗传代谢性疾病、中枢神经系统疾病及双胎或多胎者。所有婴儿均进行常规生长发育训练及喂养指导等保健随访。同时，根据婴儿情况，由专业人员给予早期干预训练，包括早期视觉、听觉、触觉及前庭运动刺激，以及认知、动作及社会交往能力训练等。本研究经我院医学伦理委员会批准（编号：2017102712），患儿家属签署知情同意书。

1.2 研究方法

由具有资质的评估人员，在儿童 1 岁时，采用 Gesell 发展量表对儿童进行神经心理行为发育评估，如果出生胎龄小于 37 周，则在矫正年龄 1 岁时进行评估。包括大运动、精细动作、语言能力、适应能力和个人社交能力 5 个能区，结果用发育商（developmental quotient, DQ）来表示， $DQ = \text{发育年龄} / \text{实际年龄} \times 100$ 。各能区 $DQ \geq 85$ 分为发育正常，反之为发育迟缓^[11]。

1.3 统计学分析

所有数据均采用 SPSS 17.0 统计软件分析处理。计量资料用均值 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，组间比较采用单因素方差分析，并采用 Bonferroni 法进行 Post Hoc 两两检验，同时采用方差分析进行线性趋势检验；计数资料以例数和百分率 (%) 表示，组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素 logistic 回归分析出生胎龄对儿童 1 岁时神经心理发育的影响，矫正性别、出生体重、出生身长、出生方式等因素的影响。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同出生胎龄儿童的基本情况

共纳入研究对象 1257 名，其中男童 715 名，女童 542 名。包括完全足月儿 713 名，早期足月儿 374 名，晚期早产儿 117 名，早期早产儿 53 名。不同出生胎龄的 4 组儿童性别、出生方式、胎龄、出生体重及出生身长的比较差异均有统计学意义 ($P<0.05$)，见表 1。

表1 不同出生胎龄儿童的基本情况

组别	n	性别 [例 (%)]		出生方式 [例 (%)]		胎龄 ($\bar{x} \pm s$, 周)	出生体重 ($\bar{x} \pm s$, g)	出生身高 ($\bar{x} \pm s$, cm)
		男	女	顺产	剖宫产			
完全足月儿	713	390(54.7)	323(45.3)	523(73.4)	190(26.6)	39.8 ± 0.6	3 290 ± 380	50.1 ± 1.6
早期足月儿	374	208(55.6)	166(44.4)	231(61.8)	143(38.2)	38.0 ± 0.6	2 990 ± 420	48.7 ± 2.1
晚期早产儿	117	86(73.5)	31(26.5)	57(48.8)	60(51.2)	35.7 ± 0.9	2 460 ± 410	46.5 ± 2.4
早期早产儿	53	31(58.5)	22(41.5)	25(47.2)	28(52.8)	31.2 ± 1.9	1 630 ± 540	40.3 ± 4.3
F/χ^2 值		14.9		49.7		3137.9	384.3	420.5
P 值		0.02		<0.001		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 不同出生胎龄儿童1岁时神经心理发育状况比较

如表2所示, 4组儿童1岁时适应能力、大运动能力、精细动作能力、语言能力和个人社交能力DQ的差异均有统计学意义($P < 0.05$), 且均表现为完全足月儿 > 早期足月儿 > 晚期早产儿 > 早期早产儿的趋势($P < 0.05$)。与完全足月儿相比,

早期足月儿在适应能力、大运动能力、语言能力和个人社交能力方面均较落后, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 晚期早产儿在适应能力、大运动能力、精细动作能力、语言能力和个人社交能力方面都较完全足月儿落后; 晚期早产儿在精细动作能力方面较早期足月儿落后, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

表2 不同出生胎龄儿童1岁时各能区DQ的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	适应能力	大运动能力	精细动作能力	语言能力	个人社交能力
完全足月儿	713	93 ± 12	89 ± 13	95 ± 14	83 ± 16	94 ± 15
早期足月儿	374	91 ± 12 ^a	86 ± 15 ^a	93 ± 13	81 ± 13 ^a	91 ± 15 ^a
晚期早产儿	117	88 ± 14 ^a	84 ± 15 ^a	89 ± 14 ^{ab}	80 ± 13 ^a	89 ± 13 ^a
早期早产儿	53	85 ± 14 ^{ab}	79 ± 12 ^{ab}	87 ± 14 ^{ab}	77 ± 12 ^a	84 ± 14 ^{ab}
F_1 值		13.8	16.6	12.1	5.7	12.7
P_1 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
F_2 值		27.4	33.8	25.6	9.0	16.1
P_2 值		<0.001	<0.001	<0.001	0.003	<0.001

注: F_1 值、 P_1 值指4组儿童各能区DQ单因素方差分析比较的统计量; F_2 值、 P_2 值指4组儿童各能区DQ线性趋势检验的统计量。a示与完全足月儿比较, $P < 0.05$; b示与早期足月儿比较, $P < 0.05$ 。

2.3 不同出生胎龄儿童1岁时神经心理发育迟缓情况比较

4组儿童1岁时适应能力、大运动能力、精细

动作能力、语言能力和个人社交能力发育迟缓率均表现为完全足月儿最低, 早期早产儿最高, 差异具有统计学意义($P < 0.05$), 见表3。

表3 不同出生胎龄儿童1岁时各能区发育迟缓情况比较 [例 (%)]

组别	n	适应能力	大运动能力	精细动作能力	语言能力	个人社交能力
完全足月儿	713	39(5.5)	109(15.3)	40(5.6)	224(31.4)	53(7.4)
早期足月儿	374	37(9.9)	73(19.5)	27(7.2)	134(35.8)	43(11.5)
晚期早产儿	117	20(17.1)	29(24.8)	21(17.9)	47(40.2)	18(15.4)
早期早产儿	53	11(20.8)	22(41.5)	12(22.6)	26(49.1)	17(32.1)
χ^2 值		30.7	26.8	37.2	9.9	37.0
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	0.019	<0.001

2.4 出生胎龄对儿童1岁时神经心理发育的影响

采用多因素 logistic 回归分析矫正相关影响因素后,发现与完全足月儿相比,早期早产儿在适应能力、精细动作和个人社交能力方面发育落后的风险较高,OR 值分别为 4.069、3.710 和 3.515(均

$P<0.05$);晚期早产儿在适应能力和精细动作方面发育落后的风险较高,OR 值分别为 2.651 和 2.679(均 $P<0.05$);早期足月儿在适应能力方面发育落后的风险增加($OR=1.796, P<0.05$)。见表 4。

表 4 出生胎龄对儿童 1 岁时神经心理发育影响的 logistic 回归分析

发育能区	OR 值 (95%CI)			
	完全足月儿	早期早产儿	晚期早产儿	早期足月儿
适应能力				
未矫正	1	4.526(2.164~9.469) [#]	3.563(1.996~6.361) [#]	1.897(1.188~3.031) [#]
矫正后	1	4.069(1.196~13.837) [#]	2.651(1.271~5.533) [#]	1.796(1.084~2.978) [#]
大运动能力				
未矫正	1	3.933(2.195~7.046) [#]	1.826(1.145~2.912) [#]	1.344(0.969~1.864)
矫正后	1	2.228(0.869~5.713)	1.220(0.687~2.169)	1.169(0.821~1.665)
精细动作能力				
未矫正	1	4.924(2.402~10.097) [#]	3.680(2.082~6.507) [#]	1.309(0.790~2.169)
矫正后	1	3.710(1.058~13.012) [#]	2.679(1.283~5.593) [#]	1.206(0.703~2.070)
语言能力				
未矫正	1	2.102(1.199~3.685) [#]	1.466(0.981~2.191)	1.219(0.936~1.587)
矫正后	1	1.425(0.609~3.335)	1.017(0.622~1.664)	1.061(0.795~1.415)
个人社交能力				
未矫正	1	5.881(3.097~11.164) [#]	2.264(1.274~4.023) [#]	1.618(1.059~2.470) [#]
矫正后	1	3.515(1.149~10.753) [#]	1.326(0.643~2.734)	1.455(0.916~2.310)

注:矫正性别、出生体重、出生身长、出生方式等因素。#示 $P<0.05$ 。

3 讨论

本研究通过回顾性研究发现,儿童1岁时神经心理发育与出生时胎龄存在一种剂量反应关系,即出生时胎龄越大,儿童神经心理发育越好。本研究发现早期足月儿在适应能力方面较完全足月儿落后,挑战了人们对足月儿概念的认知。以往认为出生时胎龄为 37~41⁺⁶ 周的胎儿为足月儿,这些儿童具有类似的发育轨迹和健康结局^[5]。但 2012 年美国儿科学会推荐,将出生胎龄为 37~38⁺⁶ 周的婴儿定义为早期足月儿,胎龄为 39~41⁺⁶ 周的婴儿为完全足月儿^[12]。随后的一些研究也发现,与完全足月儿相比,早期足月儿新生儿发病率及重症监护病房入院风险更高,神经发育异常的风险也更高^[8,13]。早期足月儿的认知和运动领域以及社会功能方面也存在缺陷^[6]。本研究发现早期足月儿较完全足月儿 1 岁时适应能力发育差,与上述研究结果一致。可能是因为早期足月儿在大脑某

些区域的神经连接发育不良所致^[14]。研究证实,即使孕 38 周的胎儿,大脑的重量仍然只有完全足月儿的 90%^[15]。因此,越来越多学者认为需要对足月儿进行重新定义。

本研究显示,晚期早产儿 1 岁时神经心理发育落后于足月儿,这对以往广泛认为晚期早产儿生长发育与足月儿相似的观点也是一种挑战^[3-4]。虽然通过干预促进,晚期早产儿某些能力得到一定的追赶,但本研究发现晚期早产儿在适应能力和精细动作方面仍落后于足月儿。王清清等^[16]也发现晚期足月儿 1 周岁时粗大动作、精细动作及语言发育均显著落后于足月儿。影像学研究为此提供了生理证据,MRI 检查发现晚期早产儿的脑白质、灰质、胼胝体和小脑体积均较足月儿小,可能与神经发育缺陷有关^[17]。与足月儿相比,晚期早产儿发生运动障碍、语言障碍、注意缺陷多动障碍以及认知障碍等神经心理发育不良的风险较高^[18]。这些研究结果说明晚期早产儿神经发育

结局不容乐观^[19]。

本研究显示,早期早产儿1岁时大运动、精细动作、语言能力、适应能力和个人社交能力发育落后的风险较其他3组高,这与以往研究结果一致^[20-21]。不同胎龄早产儿神经发育的回顾性研究发现,胎龄<32周的早产儿6月龄时在大运动、精细动作、适应行为、语言和个人-社会交往等方面的发育异常率均明显增加^[21],在矫正年龄1岁时神经发育水平仍显著落后于足月儿^[20]。其原因可能是早产儿脑形态及功能与足月儿存在差异^[22]。早产儿错过了胎儿最后3个月脑发育的关键期,神经细胞增殖数量减少,树突分枝、突触形成和皮质增厚等途径中断^[8],髓鞘形成受限,从而影响神经发育^[20]。

本研究结果为足月儿重新定义的争议提供了新的证据。本研究发现胎龄与儿童1岁时神经心理发育存在剂量反应关系,更加充实了出生胎龄对早产儿,特别是晚期早产儿,以及早期足月儿神经心理发育影响的证据。但本研究也存在一定的局限性。第一,本研究仅评估了儿童1岁时的神经心理发育情况,无法证实出生胎龄对儿童更长期的影响,需要继续随访;第二,本研究未收集父母的教育程度、家庭收入等资料进行分析,可能会对结果造成一定的偏倚。

综上,晚期早产儿和早期足月儿都仍然存在不同程度的神经心理发育落后。因此,需要加强孕期保健,减少早产的发生,加强对早产儿出生后的系统保健、早期干预及康复促进,改善神经心理发育预后;同时也需要加强对晚期早产儿和早期足月儿的关注和重视,早发现、早识别、早干预发育异常,促进儿童全面发展。

[参 考 文 献]

- [1] Fleischman AR, Oinuma M, Clark SL. Rethinking the definition of "term pregnancy"[J]. *Obstet Gynecol*, 2010, 116(1): 136-139.
- [2] Cheong JL, Doyle LW, Burnett AC, et al. Association between moderate and late preterm birth and neurodevelopment and social-emotional development at age 2 years[J]. *JAMA Pediatr*, 2017, 171(4): e164805.
- [3] Srinivas Jois R. Neurodevelopmental outcome of late-preterm infants: a pragmatic review[J]. *Aust J Gen Pract*, 2018, 47(11): 776-781.
- [4] Shah P, Kaciroti N, Richards B, et al. Developmental outcomes of late preterm infants from infancy to kindergarten[J]. *Pediatrics*, 2016, 138(2): e20153496.
- [5] Sengupta S, Carrion V, Shelton J, et al. Adverse neonatal outcomes associated with early-term birth[J]. *JAMA Pediatr*, 2013, 167(11): 1053-1059.
- [6] Chan E, Leong P, Malouf R, et al. Long-term cognitive and school outcomes of late-preterm and early-term births: a systematic review[J]. *Child Care Health Dev*, 2016, 42(3): 297-312.
- [7] Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller AB, et al. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis[J]. *Lancet Glob Health*, 2019, 7(1): e37-e46.
- [8] Murray SR, Shenkin SD, McIntosh K, et al. Long term cognitive outcomes of early term (37-38 weeks) and late preterm (34-36 weeks) births: a systematic review[J]. *Wellcome Open Res*, 2017, 2: 101.
- [9] 杨静仪, 黄赛君, 何小颖, 等. 不同胎龄早产儿实足24月龄神经心理发育状况分析[J]. *分子影像学杂志*, 2019, 42(2): 249-252.
- [10] 陈绍红, 何仕劫, 孟森玲, 等. 早产儿出院后体格发育和神经心理发育随访研究[J]. *中国妇幼保健*, 2019, 34(14): 3224-3226.
- [11] You J, Shamsi BH, Hao MC, et al. A study on the neurodevelopment outcomes of late preterm infants[J]. *BMC Neurol*, 2019, 19(1): 108.
- [12] Spong CY. Defining "term" pregnancy: recommendations from the defining "term" pregnancy workgroup[J]. *JAMA*, 2013, 309(23): 2445-2446.
- [13] Hua J, Sun J, Cao Z, et al. Differentiating the cognitive development of early-term births in infants and toddlers: a cross-sectional study in China[J]. *BMJ Open*, 2019, 9(4): e025275.
- [14] Konkel L. The brain before birth: using fMRI to explore the secrets of fetal neurodevelopment[J]. *Environ Health Perspect*, 2018, 126(11): 112001.
- [15] Kapellou O, Counsell SJ, Kennea N, et al. Abnormal cortical development after premature birth shown by altered allometric scaling of brain growth[J]. *PLoS Med*, 2006, 3(8): e265.
- [16] 王清清, 苏卫东, 黄育丹, 等. 晚期早产儿早期智能发育及其影响因素研究[J]. *中国新生儿科杂志*, 2016, 31(1): 9-13.
- [17] Pannek K, Scheck SM, Colditz PB, et al. Magnetic resonance diffusion tractography of the preterm infant brain: a systematic review[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2014, 56(2): 113-124.
- [18] 李文, 杨学梅, 代素洁, 等. 晚期早产儿远期神经心理发育的研究进展[J]. *医学综述*, 2019, 25(22): 4468-4472.
- [19] Favrais G, Saliba E. Neurodevelopmental outcome of late-preterm infants: literature review[J]. *Arch Pediatr*, 2019, 26(8): 492-496.
- [20] 张梅, 钱红艳, 匡晓妮, 等. 早产儿矫正年龄1岁时神经发育特征分析[J]. *中国当代儿科杂志*, 2017, 19(2): 147-151.
- [21] 胡斌, 王成举, 常琴, 等. 不同胎龄早产儿 Gesell 发育量表的回顾性分析[J]. *中国妇幼健康研究*, 2018, 29(9): 1067-1070.
- [22] 李杨, 王海娜, 岳佳. 早产儿神经心理发育及干预研究进展[J]. *中国儿童保健杂志*, 2019, 27(8): 851-853.

(本文编辑: 邓芳明)