

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2003338

论著·临床研究

中国三城市 25 254 例不同出生胎龄儿童 神经行为发育水平研究

刘明霞 戴霄天 花静

(同济大学附属第一妇婴保健院妇幼保健部, 上海 201204)

[摘要] **目的** 探讨出生胎龄对学龄前儿童神经行为发育水平的影响。**方法** 来自安徽马鞍山市、浙江台州市、江苏扬州市的 25 254 例学龄前儿童纳入研究。根据所纳入儿童的出生胎龄, 分为早产儿组 (2760 例, 胎龄 28~36⁺⁶ 周)、早期儿组 (6005 例, 胎龄 37~38⁺⁶ 周)、完全足月儿组 (16489 例, 胎龄 ≥ 39 周)。采用年龄与发育进程问卷对儿童进行神经行为发育水平的评估。**结果** 早产儿组的沟通、粗大运动、精细运动、解决问题和个人-社会等 5 个能区的神经行为得分较完全足月儿组低 (均 $P < 0.05$) ; 早产儿组沟通、粗大运动、精细运动、解决问题 4 个能区神经行为得分较早期儿组低 (均 $P < 0.05$) ; 早期儿组各能区的平均分与完全足月儿组相比, 差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$) 。多元线性回归分析显示, 校正了性别、年龄、体重指数、父母亲教育程度等混杂因素后, 胎龄与 5 个发育能区 (沟通、粗大运动、精细运动、解决问题和个人-社会) 的得分呈显著正相关 ($P < 0.01$) 。**结论** 出生为早产儿的儿童神经行为发育水平较出生为完全足月儿和早期儿的儿童低, 而出生为早期儿的儿童神经行为发育水平与出生为完全足月儿的儿童无明显差异。胎龄是神经行为发育水平的独立影响因素。
[中国当代儿科杂志, 2020, 22(9): 931-935]

[关键词] 神经行为发育; 早期儿; 早产儿; 学龄前儿童

Neurobehavioral development of 25 254 children with different gestational ages at birth in three cities of China

LIU Ming-Xia, DAI Xiao-Tian, HUA Jing. Department of Maternal and Child Health Care, Shanghai First Maternity and Infant Hospital, Tongji University, Shanghai 201204, China (Hua J, Email: szhuaj@hotmail.com)

Abstract: Objective To study the effect of gestational age at birth on the neurobehavioral development of preschool children. **Methods** A total of 25 254 preschool children from Ma'anshan of Anhui Province, Taizhou of Zhejiang Province, and Yangzhou of Jiangsu Province were enrolled. The preschool children were divided into three groups based on their gestational ages at birth: preterm group (2 760 cases; 28-36⁺⁶ weeks), early term group (6 005 cases; 37-38⁺⁶ weeks), and full term group (16 489 cases; ≥39 weeks). The Ages and Stages Questionnaires-Third Edition (ASQ-3) was employed to evaluate the children's neurobehavioral development. **Results** The preterm group had significantly lower scores of the five domains of ASQ-3, communication, gross motor, fine motor, problem solving, and personal-social, than the full term group ($P < 0.05$), and significantly lower scores of communication, gross motor, fine motor, and problem solving than the early term group ($P < 0.05$). There were no significant differences in the scores of the five domains of ASQ-3 between the early term and full term groups ($P > 0.05$). The multiple linear regression analysis indicated a significant positive correlation between gestational age and the five domains of ASQ-3 after adjustment for confounding factors including sex, age, body mass index, and parental education level ($P < 0.01$). **Conclusions** Children born preterm have poorer neurobehavioral development than those born full term and early term, whereas children born full term and early term have similar neurobehavioral development. Gestational age at birth is an independent influencing factor for neurobehavioral development in preschool children.
[Chin J Contemp Pediatr, 2020, 22(9): 931-935]

Key words: Neurobehavioral development; Early term infant; Preterm infant; Preschool child

[收稿日期] 2020-04-01; [接受日期] 2020-08-05

[基金项目] 国家自然科学基金委员会面上项目 (81673179); 上海市申康医院发展中心适宜技术联合开发推广应用项目 (SHDC12016239); 上海市营养学会课题 (SHYY2018102)。

[作者简介] 刘明霞, 女, 硕士, 主治医师。

[通信作者] 花静, 女, 副教授, Email: szhuaj@hotmail.com; 戴霄天, 女, 公共卫生医师, Email: jafydx@163.com。

随着围生医学技术的日益发展,能够存活的早产儿的胎龄越来越小,除体格发育外,早产儿作为神经行为障碍的“高危”群体,是儿童保健或发育行为儿科关注和随访的重点人群。近年美国围产医学会对新生儿赋予了全新的定义,提出了“早期儿”(early term infant, 出生胎龄37~38^[6]周)的概念,认为出生胎龄<39周的婴幼儿即使并非早产,也存在发育进程上的落后^[1],揭开了“早期儿”这一被“忽视”(未纳入婴幼儿重点随访管理体系)的角落。早期儿相对于早产儿的人口基数更为庞大^[2]。多项研究显示,早期儿较出生胎龄≥39周的完全足月儿发生死亡和并发症的风险更高^[3-7]。出生胎龄39~41周的婴儿1岁时的神经发育优于出生胎龄37~38周者^[8]。本研究利用在长三角三个城市收集的大样本数据,进一步探讨不同出生胎龄(早期儿、早产儿和完全足月儿)对儿童神经行为结局的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究的数据来源于我院发起的学龄前儿童运动与睡眠城市万人问卷调查。该调查采用了电子问卷的形式,由项目团队基于问卷星平台创建电子问卷。并将电子问卷的部分质控功能通过问卷星完成,如对具有数值范围限定的问题(如出生胎龄)采用逻辑限定,使被调查者在填写时尽量减少漏答和错答。该调查项目已获我院医学伦理委员会批准(2018伦审第73号),调查对象家属知情同意。本研究纳入该调查2018年4~12月涉及安徽马鞍山市、浙江台州市、江苏扬州市3个城市的相关调查资料。

研究对象排除标准:(1)有遗传性疾病家族史;(2)父母有精神疾病史;(3)新生儿期病理性黄疸史;(4)资料不完整者。排除上述因素后共回收25254份有效问卷纳入分析。

1.2 测量工具

年龄和发育进程问卷第3版(ASQ-3):适用于1~66月龄儿童的发育筛查量表,共包含21份子量表,由1~66月龄儿童的父母或主要监护人完成,已获得美国儿科学会的推荐作为0~5岁儿童发育迟滞筛查的量表。卞晓燕等^[9]于2010年在我

国大陆地区引进ASQ-3并进行了心理测量学特性及筛查界值标准的研究。本研究使用ASQ-3涉及3~5岁儿童的子量表。该问卷主要分为沟通、粗大动作、精细运动、解决问题、个人-社会5个能区,每个能区有6个条目,每个条目有3个答案供选择:是、有时是、否,分别计10、5、0分。各个能区的6个条目得分之和即为该能区的得分,5个能区的得分之和即为此量表的总分。

此外,本研究采用了中国0~7岁儿童的肥胖筛选体重指数(BMI)界值点(18),对研究人群的体质发育进行了分类^[10]。

1.3 调查过程

本调查问卷采用手机电子问卷调查的形式,由经课题组成员培训的幼儿教师和幼儿园家长会上向家长介绍调查目的、问卷内容、填写方法和相关注意事项,会后由家长在手机上填写问卷,系统后台回收问卷结果。问卷质量也通过电子问卷后台填写数值限定、前后逻辑对比、必填项限定等方法进行控制。

1.4 统计学分析

采用Excel 2016录入数据,并建立数据库,进行逻辑性核查等,采用SPSS 24.0软件进行数据统计分析。计数资料用例数和百分率(%)表示,组间比较采用卡方检验。计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,事后两两之间的比较采用LSD-*t*检验。为控制婴儿性别、BMI和家庭经济文化因素等可能的混杂因素,采用多元线性回归分析法研究出生胎龄与儿童神经行为的关联性。

2 结果

2.1 受试儿童的基本情况

纳入本研究的25254例儿童中,3岁~7846例(31.07%),4岁~9559例(37.85%),5~7岁7849例(31.08%)。男生13433例(53.19%),女生11821例(46.81%);BMI≤18者19749例(78.20%),BMI>18者5505例(21.80%)。父亲文化程度大专以下者12481例(49.42%),大专及以上者12773例(50.58%);母亲文化程度大专以下者12915例(51.14%),大专及以上者12339例(48.86%)。

根据所纳入儿童的出生胎龄，分为早产儿组（2760例，10.93%；胎龄28~36⁺⁶周）、早期儿组（6005例，23.78%；胎龄37~38⁺⁶周）、完全足月儿组（16489例，65.29%；胎龄≥39周）。

一般情况和家庭经济文化特征在不同出生胎龄组中分布的比较显示，年龄、性别、BMI ≤ 18比例、父母教育程度在各组间的比较差异均具有统计学意义（均P<0.05），见表1。

表1 一般情况及家庭社会文化特征在不同出生胎龄儿童中的分布 [n(%)]

项目	完全足月儿组 (n=16489)	早期儿组 (n=6005)	早产儿组 (n=2760)	χ ² 值	P 值
年龄(岁)					
3~	5183(31.43)	1902(31.68)	761(27.57)	36.096	<0.001
4~	6307(38.25)	2234(37.20)	1018(36.89)		
5~7	4999(30.32)	1869(31.12)	981(35.54)		
性别				24.657	<0.001
男	8589(52.09)	3345(55.70)	1499(54.31)		
女	7900(47.91)	2660(44.30)	1261(45.69)		
BMI				6.831	0.033
BMI ≤ 18	12939(78.47)	4705(78.35)	2105(76.27)		
BMI > 18	3550(21.53)	1300(21.65)	655(23.73)		
母亲教育程度				31.463	<0.001
大专以下	8287(50.26)	3082(51.32)	1546(56.01)		
大专及以上	8202(49.74)	2923(48.68)	1214(43.99)		
父亲教育程度				41.158	<0.001
大专以下	7975(48.37)	2990(49.79)	1516(54.93)		
大专及以上	8514(51.63)	3015(50.21)	1244(45.07)		

2.2 不同出生胎龄儿神经行为发育水平

早产儿组在沟通、粗大运动、精细运动、解决问题和个人-社会能力等5个能区的得分均显著低于完全足月儿组（均P<0.05），而早期儿组各能区的平均分与完全足月儿组相比，差异未发现统计学意义（均P>0.05）。早产儿组在沟通、粗大运动、精细运动、解决问题4个能区的得分较早期儿组低（均P<0.05）。见表2。

表2 不同出生胎龄儿童神经行为发育水平的比较

($\bar{x} \pm s$)

能区	完全足月儿组 (n=16489)	早期儿组 (n=6005)	早产儿组 (n=2760)	F 值	P 值
沟通	54 ± 10	54 ± 10	53 ± 11 ^{a,b}	17.763	<0.001
粗大运动	48 ± 13	48 ± 13	47 ± 14 ^{a,b}	12.013	<0.001
精细运动	50 ± 12	49 ± 12	48 ± 13 ^{a,b}	15.417	<0.001
解决问题	54 ± 10	54 ± 10	53 ± 10 ^{a,b}	11.876	<0.001
个人-社会	55 ± 8	54 ± 9	54 ± 9 ^a	5.038	0.006

注：a示与完全足月儿组比较，P<0.05；b示与早期儿组比较，P<0.05。

2.3 不同出生胎龄对儿童神经行为结局的多元线性回归分析

以神经行为发育水平为因变量，出生胎龄为自变量构建线性回归模型来探讨胎龄是否为神经行为结局评估得分的独立影响因素。多元线性回归分析显示，校正了性别、年龄、BMI、父母教育程度等混杂因素后，胎龄仍与5个发育能区（沟通、粗大运动、精细运动、解决问题和个人-社会能力）的得分呈显著正相关（P<0.001），见表3。

表3 胎龄对神经行为发育影响的多元线性回归分析

能区	β	95%CI	P
沟通	0.140	0.086~0.194	<0.001
粗大运动	0.158	0.091~0.226	<0.001
精细运动	0.169	0.100~0.239	<0.001
解决问题	0.133	0.080~0.185	<0.001
个人-社会	0.102	0.055~0.149	<0.001

注：调整了性别、年龄、BMI、父母教育程度等混杂因素。

3 讨论

本研究发现早产儿组存在神经行为发育迟缓,即沟通、粗大运动、精细运动、解决问题和个人-社会5个能区的得分均较完全足月儿组低。多元线性回归分析显示,控制了性别、年龄、BMI、父母教育程度等混杂因素后,胎龄与儿童5个发育能区的得分呈显著正相关,提示胎龄越成熟,儿童的神经行为发育水平越高。较多文献报道极早产出生儿童存在严重运动能力障碍,出现认知障碍的风险更高^[11-13]。接近半数的早产出生儿童存在轻度或中度的大运动、精细运动和平衡能力障碍^[14-15]。晚期早产儿(late preterm infant, LPI)在出生的第1年里,甚至长期存在着神经行为的发育迟滞,主要表现为运动障碍、语言障碍、注意力缺陷、认知障碍/社交、情绪及行为障碍等^[16-18]。这些表现与胎儿期的大脑发育规律相关。从胎儿期开始,人类大脑的发育就遵循着一定规律,孕4~8周胚胎脑发育迅速,出现左右大脑的分化,孕8~26周大脑皮质覆盖中脑,孕28~40周大脑沟回逐渐加深,孕29~41周灰质每天增加1.4%,孕35~41周大脑白质增加3倍^[19]。可见妊娠晚期是胎儿大脑生长发育的关键时期。胎龄30~40周胎儿的大脑皮质体积较其30周前增加4倍;小脑体积也在胎儿宫内发育晚期生长约25%^[19]。与正常足月儿相比,早产儿大脑的脑沟回较少,而LPI的大脑重量也仅为足月儿大脑重量的65%;影像学研究表明,LPI的脑白质、灰质、胼胝体和小脑体积均较小,脑组织及结构发育尚不成熟,极易发生脑损伤^[19]。早产儿脑损伤主要包括脑室内出血、脑白质软化及复合型损伤三大类,感染和脑细胞缺血缺氧是导致脑损伤的两大原因,两者都可以通过不同的通路释放多种炎症细胞因子、兴奋性代谢产物、氧自由基及氮自由基,从而损伤少突神经细胞^[20]。除此之外,早产儿过早离开母体,不仅母体和胎盘相关激素的变化会造成婴儿神经系统发育的滞后,暴露在NICU的环境中,疼痛和声光等刺激也会导致早产儿过多耗能,而“有限”的能量更多用于生命中枢相关脑区的供给,导致额叶、顶叶等相关皮质的脑发育存在滞后。早产儿脑发育不完善,抵御缺氧缺血的能力差,易合并神经系统功能损害^[21-22]。

本研究结果显示,出生为早期儿的儿童的5个能区的神经行为发育水平与出生为完全足月儿者无明显差异,与Allotey等^[14]研究结果相似。Quigley等^[23]发现,出生为早期儿的儿童与出生为足月儿的儿童相比存在更多的认知问题,在学校的整体表现也更差,但Gurka等^[24]认为出生为早期儿与足月儿的儿童在学龄期认知和学业方面的差异不显著。也有较多研究显示,出生为早期儿的儿童神经发育水平落后于出生为完全足月儿的儿童。如一项系统综述发现,出生为完全足月儿的儿童认知水平较出生为早期儿者高3%^[25]。Nielsen等^[26]研究发现,与出生为完全足月儿的儿童相比,出生为早期儿的儿童有更高的认知缺陷、学习成绩更差和出现行为问题的风险。虽然出生胎龄已达37周的早期儿在生理机能上已初步发育完善,在体格发育方面与完全足月儿无明显差别,但易存在神经系统的相对滞后,这可能与早期儿大脑发育未完全成熟有关。在足月的前几周,胎儿大脑神经元连接和突触间连接增加及脑中成熟的化学递质和酶等均可促进胎儿大脑的结构成熟和完整发育^[19]。虽然本研究未发现出生为早期儿的儿童存在神经行为的发育迟缓,但仍需进一步的研究,如通过使用神经行为诊断性工具进行研究,以提供更多的证据。

综上,本研究显示,出生为早产儿的儿童神经行为5个能区的发育水平均较出生为完全足月儿者低,沟通、粗大运动、精细运动、解决问题4个能区的发育水平较出生为早期儿者低,而出生为早期儿的儿童的5个能区的神经行为发育水平与出生为完全足月儿者无明显差异;另外,胎龄与儿童5个发育能区的得分呈显著正相关。这提示早产儿为儿童保健服务中神经行为监测的重点人群,而对于早期儿的神经行为发育情况则需要进一步的研究加以明确。在今后的研究中,我们将通过使用神经行为诊断性工具,进一步验证本研究结果,以期为进一步完善和确定儿童保健服务的重点人群提供更多线索。

[参 考 文 献]

- [1] ACOG Committee Opinion No 579: definition of term pregnancy[J]. *Obstet Gynecol*, 2013, 122(5): 1139-1140.

- [2] Delnord M, Zeitlin J. Epidemiology of late preterm and early term births - an international perspective[J]. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2019, 24(1): 3-10.
- [3] Mally PV, Agathis NT, Bailey SM. Early term infants are at increased risk of requiring neonatal intensive care[J]. *World J Pediatr*, 2016, 12(1): 76-81.
- [4] Kuzniewicz MW, Parker SJ, Schnake-Mahl A, et al. Hospital readmissions and emergency department visits in moderate preterm, late preterm, and early term infants[J]. *Clin Perinatol*, 2013, 40(4): 753-775.
- [5] Laptook AR. Neurologic and metabolic issues in moderately preterm, late preterm, and early term infants[J]. *Clin Perinatol*, 2013, 40(4): 723-738.
- [6] Hwang SS, Barfield WD, Smith RA, et al. Discharge timing, outpatient follow-up, and home care of late-preterm and early-term infants[J]. *Pediatrics*, 2013, 132(1): 101-108.
- [7] Rabie NZ, Bird TM, Magann EF, et al. ADHD and developmental speech/language disorders in late preterm, early term and term infants[J]. *J Perinatol*, 2015, 35(8): 660-664.
- [8] Rose O, Blanco E, Martinez SM, et al. Developmental scores at 1 year with increasing gestational age, 37-41 weeks[J]. *Pediatrics*, 2013, 131(5): e1475-e1481.
- [9] 卞晓燕, 姚国英, Squires J, 等. 年龄与发育进程问卷上海市儿童常模及心理测量学特性研究 [J]. *中华儿科杂志*, 2010, 48(7): 492-496.
- [10] 丁宗一, 杜丽蓉. 167 065 名中国 0-7 岁儿童 BMI/Kaup 指数研究 [J]. *中华儿科杂志*, 2002, 40(4): 222-224.
- [11] Bolk J, Farooqi A, Hafström M, et al. Developmental coordination disorder and its association with developmental comorbidities at 6.5 years in apparently healthy children born extremely preterm[J]. *JAMA Pediatr*, 2018, 172(8): 765-774.
- [12] Kwok C, Mackay M, Agnew JA, et al. Does the Movement Assessment Battery for Children-2 at 3 years of age predict developmental coordination disorder at 4.5 years of age in children born very preterm?[J]. *Res Dev Disabil*, 2019, 84: 36-42.
- [13] Spittle A, Orton J, Anderson PJ, et al. Early developmental intervention programmes provided post hospital discharge to prevent motor and cognitive impairment in preterm infants[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015(11): CD005495.
- [14] Allotey J, Zamora J, Cheong-See F, et al. Cognitive, motor, behavioural and academic performances of children born preterm: a meta-analysis and systematic review involving 64 061 children[J]. *BJOG*, 2018, 125(1): 16-25.
- [15] Chatziioannidis I, Kyriakidou M, Exadaktylou S, et al. Neurological outcome at 6 and 12 months corrected age in hospitalised late preterm infants - a prospective study[J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2018, 22(4): 602-609.
- [16] Sumanasena SP, Vipulaguna DV, Mendis MM, et al. Beyond survival: 5-year neurodevelopmental follow-up of a cohort of preterm infants in Colombo, Sri Lanka[J]. *Paediatr Int Child Health*, 2018, 38(2): 128-136.
- [17] Cheong JLY, Thompson DK, Olsen JE, et al. Late preterm births: new insights from neonatal neuroimaging and neurobehaviour[J]. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2019, 24(1): 60-65.
- [18] Huff K, Rose RS, Engle WA. Late preterm infants: morbidities, mortality, and management recommendations[J]. *Pediatr Clin North Am*, 2019, 66(2): 387-402.
- [19] Sahni R, Polin RA. Physiologic underpinnings for clinical problems in moderately preterm and late preterm infants[J]. *Clin Perinatol*, 2013, 40(4): 645-663.
- [20] 马腾, 周莉. 硫酸镁对早产儿脑神经保护作用的研究进展 [J]. *中国医刊*, 2020, 55(2): 130-133.
- [21] Chollat C, Sentilhes L, Marret S. Fetal neuroprotection by magnesium sulfate: from translational research to clinical application[J]. *Front Neurol*, 2018, 9: 247.
- [22] Gulati S, Sondhi V. Cerebral palsy: an overview[J]. *Indian J Pediatr*, 2018, 85(11): 1006-1016.
- [23] Quigley MA, Poulsen G, Boyle E, et al. Early term and late preterm birth are associated with poorer school performance at age 5 years: a cohort study[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2012, 97(3): F167-F173.
- [24] Gurka MJ, LoCasale-Crouch J, Blackman JA. Long-term cognition, achievement, socioemotional, and behavioral development of healthy late-preterm infants[J]. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2010, 164(6): 525-532.
- [25] 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.
- [26] Nielsen TM, Pedersen MV, Milidou I, et al. Long-term cognition and behavior in children born at early term gestation: a systematic review[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2019, 98(10): 1227-1234.
- [27] Panfoli I, Candiano G, Malova M, et al. Oxidative stress as a primary risk factor for brain damage in preterm newborns[J]. *Front Pediatr*, 2018, 6: 369.

(本文编辑: 邓芳明)