

早产小于胎龄儿早期干预对体格发育及神经心理发育影响的应用研究

郑拉洁¹ 苏卫东¹ 黄欢欢¹ 刘显鹏¹ 黄育丹¹

摘要

目的:研究在NICU病房住院期间及出院后行早期干预对早产小于胎龄儿的体格发育及神经心理发育的影响。

方法:选取2016年7月后在我院住院的早产小于胎龄儿作为研究对象(观察组),住院期间开始早期干预,并于出院后继续给予早期干预到24个月,将此前在我院住院的早产小于胎龄儿但并未实行早期干预措施的患儿作为对照组,记录两组患儿体格发育指标,并于纠正年龄1月、2月、3月、4月、5月时行0—1岁20项神经运动评估(infant neurological motor assessment, INMA),6月、12月、18月、24月龄时应用贝利婴幼儿发育量表Ⅱ(Bayley scales of infant development, BSIDⅡ)进行发育评估,将两组患儿上述检查指标进行对照分析。

结果:①体格发育:纠正年龄6月、12月龄时,体质量、身长比较无显著性意义,但12月龄时两组间头围比较有显著性意义($P<0.05$)。纠正年龄18月、24月龄时,体质量、身长及头围两组间比较均有显著性意义($P<0.05$)。纠正年龄6月龄后体质量及头围的追赶率观察组较对照组高,纠正年龄18月龄后身长的追赶率观察组亦较对照组高,有显著性意义($P<0.05$);②神经心理发育:纠正年龄6月龄前行INMA提示纠正年龄4月、5月时异常率观察组发生率较对照组低($P<0.05$),关键年龄行BSIDⅡ提示纠正年龄12月龄、18月龄及24月龄时智力发育指数MDI及运动发展指数PDI比较观察组均明显高于对照组($P<0.05$)。

结论:在NICU早期介入对早产小于胎龄儿进行早期干预,可以促进其体格发育及神经心理发育,实现良好的成长轨迹。

关键词 早产儿;小于胎龄儿;神经心理发育

中图分类号:R493,R722 文献标识码:A 文章编号:1001-1242(2021)-05-0559-05

A research of the effect of early intervention program on physical and neuropsychological development for premature small for gestational age infants/ZHENG Lajie, SU Weidong, HUANG Huanhuan, et al// Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2021, 36(5): 559—563

Abstract

Objective: To study the effect of early intervention on physical and neuropsychological development of preterm small for gestational age infants(SGA)during hospitalization in NICU and after discharge.

Method: Premature SGAs hospitalized in neonatal pediatrics from July 2016 were enrolled in the study (observation group). Early intervention program was performed during hospitalization and after discharge until 24 months. The premature SGAs who were hospitalized in our hospital but not given early intervention measures were taken as the control group. The physical development indexes of the two groups were recorded. The evaluation of 20 items of neuromotor activity between 0—1 year old (INMA) was performed at the correction age of 1, 2, 3, 4, and 5 months, and the developmental evaluation was carried out by Bayley infant development scale(BSIDⅡ)at the correction age of 6 and 12, 18, 24 months. The above indexes were compared and analyzed between the two groups.

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2021.05.009

1 温州市中西医结合医院儿童保健科/新生儿科, 325000

第一作者简介:郑拉洁,女,主治医师;收稿日期:2020-01-22

Result: ①Physical development: At the age of 6 and 12 months, there was no significant difference in body mass and body length. However, there was significant difference in head circumference between the two groups at the age of 12 months ($P<0.05$). At the age of 18、24 months, there were significant differences in body mass, body length and head circumference between the two groups ($P<0.05$). The catch-up rates of body mass and head circumference in the observation group were higher than those in the control group after 6 months of correction age, and the catch-up rate of body length in the observation group was higher than that in the control group after 18 months of age correction ($P<0.05$). ②Neuropsychological development: the incidence of abnormal rate of INMA in the observation group was lower than that in the control group ($P<0.05$). The mental development index (MDI) and psychomotor development index (PDI) in the observation group were significantly higher than those in the control group at the age of 12 months, 18 months and 24 months ($P<0.05$).

Conclusion: Early intervention for premature SGAs can promote their physical and neuropsychological development, achieve the development of healthy growth tracks.

Author's address Wenzhou Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Neonatal Pediatrics/Child Healthcare Department, 325000

Key word premature infants, small for gestational age infant, neuropsychological development

新生儿重症监护室中早产合并宫内发育迟缓,围产期疾病打击,住院期间各种并发症的影响,使得早产小于胎龄儿今后无论在体格发育还是神经心理发育上都有落后于同胎龄其他适于胎龄婴儿^[1-2]。本研究基于近几年在儿童早期干预尤其是高危儿的早期干预发展的重视,科室内开展在院期间予早产儿中小于胎龄儿进行早期干预,出院后定期随访给予指导教育继续进行早期干预,与此前未进行早期干预的早产小于胎龄儿进行对比分析,观察早期干预对早产小于胎龄儿体格发育及神经心理发育的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2016年7月—2019年2月在我院NICU住院的早产小于胎龄儿作为研究对象(观察组),纳入标准:①胎龄 <37 周,出生体重位于同胎龄胎儿宫内生长速率的第10百分位以下;②生后即入住我科,存活至少24h以上;③高危儿门诊顺利完成4次贝利发育评估(随访率 $>90\%$)。总共167例。剔除标准:①各种先天畸形,染色体病及遗传代谢病;②因各种原因自行出院、转院的患儿,剔除37例,共纳入130例患儿作为研究对象。选择2016年6月前曾在我院新生儿科住院的早产小于胎龄儿且并未实行过早期干预的早产小于胎龄儿(small for gestational age, SGA)92例作为对照组,纳入标准及剔除标准同研究对象。

1.2 研究方法

1.2.1 收集及记录纳入对象的围产资料:如出生体质量、胎龄、性别、5min Apgar评分、羊膜早破、产前激素使用情况及出院时年龄别体质量Z评分。

1.2.2 观察组干预方法:以医疗干预与家庭干预相结合的模式, NICU住院期间开始早期干预,方式有①发育支持护理:如减少侵入性操作、声光的刺激,生命体征稳定后给予袋鼠式护理;②出院前一周开始进行婴儿科学按摩,视听刺激及运动训练;③组织家长进行培训学习,包括出院后个体化喂养营养指导,常见生理特点及疾病识别;以及早期发展综合训练相关知识及具体事件操作的传授;④建立高危儿随访群,群内解答家长随访中所遇疑问,发布相关科普文;⑤出院后每周电话随访,督促家长完成并落实早期干预的实施。

1.2.3 门诊随访工作:检测频率为出院后矫正6月龄以内每月1次,矫正7—12月龄每2个月1次,矫正13—24月龄每3个月1次,高危早产儿第1年每月1次,出院后1—2周应进行首次评估。各组患儿每次随访常规进行体格发育监测,喂养指导,营养性疾病筛查,矫正年龄6月前每月行0—1岁神经运动发育评估(infant neurological motor assessment, INMA),记录异常率;6月、12月、18月及24月时由专人进行婴幼儿贝利发育量表(Bayley scales of infant development, BISD II),结果采用运动发育指数(psychomotor development index, PDI)和智力发育指数(mental development index, MDI)表示。

1.2.4 各类疾病诊断标准:小于胎龄儿(small for gestational age, SGA):出生体重位于同胎龄平均体重第10百分位以下(参照2013 Fenton曲线);体质量别年龄Z评分=(实测体质量-该性别该年龄体质量平均值)/该性别该年龄体质量的标准差^[5];追赶生长定义为体格发育指标(体质量、身长、头围)Z评分较出生时上升 $\geq 0.67^{[3]}$ 。

1.3 统计学分析

用SPSS 19.0统计软件包对数据进行统计学分析。呈正态分布的计量资料采用均数 $\pm$ 标准差表

示,两两比较采用 t 检验;组间计数资料率的比较采用 χ^2 检验;以 $P<0.05$ 为差异有显著性意义。

2 结果

2.1 两组间围产期情况及出院时体质量别年龄Z评分比较

根据纳入标准及剔除标准,总共纳入130患儿作为观察组(研究对象),92例作为对照组。两组间围产期情况、出院时体质量别年龄Z评分无显著性意义。见表1。

表1 两组间围产期情况及出院时体质量别年龄Z评分比较

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

组别	出生体质量(g)	出生胎龄(周)	性别		5min Apgar评分	羊膜早破		使用产期激素		出院时年龄别体质量Z评分
			男	女		是	否	是	否	
对照组	1761.69 $\pm$ 262.98	34.53 $\pm$ 1.23	53	39	7.80 $\pm$ 0.94	64	28	36	56	-1.62 $\pm$ 0.28
观察组	1679.07 $\pm$ 238.62	33.87 $\pm$ 0.81	68	62	8.06 $\pm$ 0.83	93	37	43	87	-1.56 $\pm$ 0.17
χ^2/t	0.896	1.637	0.611		-0.828	0.101		0.861		-0.685
P	0.378	0.113	0.435		0.414	0.75		0.353		0.498

2.2 两组间矫正年龄6月、12月、18月及24月龄时的各体格发育指标及追赶率比较

两组间各体格发育指标比较提示矫正年龄6月、12月龄时,体质量、身长比较无显著性意义,但12月龄时两组间头围比较有显著性意义($P<0.05$)。矫正年龄18月龄时,体质量、身长及头围两组间比较均有显著性意义($P<0.05$)。且可发现矫正年龄6月后体质量及头围的追赶率观察组较对照组高,矫正年龄18月龄后身长的追赶率观察组亦较对照组高,有显著性意义($P<0.05$)。见表2。

2.3 两组间INMA的异常率比较

矫正年龄6月龄前行INMA提示矫正年龄4月、5月时异常率两组间有差异,观察组发生率较对照组低($P<0.05$),其余月龄异常率无显著性意义($P>0.05$)。见表3。

2.4 两组间矫正年龄6月、12月、18月及24月龄时PDI和MDI比较

两组间矫正年龄6月龄时,PDI及MDI比较无显著性意义($P>0.05$),12月龄、18月龄及24月龄时PDI及MDI比较两组间均有显著性意义($P<0.05$)。见表4。

3 讨论

早产合并有宫内发育迟缓是造成新生儿死亡及

不良结局的高危因素,如并发RDS、NEC及BPD则更易造成神经系统和体格发育落后^[4]。过往曾有研究报道早产SGA患儿RDS及IVH的风险会下降,是因为考虑到宫内窘迫的环境能促进肺部的成熟,后来证实是因为对照组AGA的患儿胎龄更小些,并且认为一些早产SGA患儿病情太重,还未出现相应并发症已经死亡^[5],而近年Simchen等^[6-7]发现宫内生长受限不是新生儿不良结局的保护因素,小于胎龄早产儿比适于胎龄早产儿有更高的死亡率和感染率。

神经系统发育方面,Mürner-Lavanchy等^[8]研究发现合并宫内发育迟缓的极低出生体质量儿在矫正胎龄足月后MRI上所表现出脑白质损害不能得到改善。Tolsa等^[9]对28个早产SGA患儿在脑部MRI的研究中显示了与同胎龄AGA的患儿比,在生后2周及矫正胎龄足月时存在大脑容积及大脑皮质灰质的减少。

早产儿对发生改变的大脑发育进程非常敏感,Brodzki等^[10]证明,胎龄24—29之间的SGA婴儿在18—22个月时的死亡、出生后生长发育落后和神经发育障碍的风险显著高于非SGA婴儿,在5—8岁时比AGA有更多的认知障碍风险。另外有不同的研究结果,Latal-Hajnal等^[11]发现219个早产SGA患儿并没有更差的神经系统结局,然而,两年内不能完成追赶生长(体重达到同胎龄同性别第10百分位)患

表2 两组间矫正年龄6月、12月、18月及24月龄时的各体格发育指标比较及追赶率比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	对照组	观察组	χ^2/t	P
6月龄				
体质量				
$\bar{x}\pm s, g$	7075.27±565.45	7289.59±336.28	-1.322	0.196
Z评分	-1.41±0.24	-1.30±0.22	-1.484	0.147
Catch(n)	36/92	69/130	4.204	0.04
身长				
$\bar{x}\pm s, cm$	65.63±0.84	66.08±0.96	-1.532	0.134
Z评分	-1.16±0.13	-1.10±0.08	-1.597	0.123
Catch(n)	29/92	63/130	1.978	0.16
头围				
$\bar{x}\pm s, cm$	42.63±0.75	43.05±0.56	-1.802	0.081
Z评分	-1.09±0.09	-1.06±0.09	-0.985	0.321
Catch(n)	51/92	91/130	4.958	0.026
12月龄				
体质量				
$\bar{x}\pm s, g$	9320.56±273.48	9474.14±279.54	-1.571	0.127
Z评分	-0.75±0.48	-0.47±0.34	-2.12	0.042
Catch(n)	46/92	86/130	5.832	0.016
身长				
$\bar{x}\pm s, cm$	73.68±0.82	74.19±1.33	-1.372	0.179
Z评分	-0.97±0.12	-0.85±0.25	-1.687	0.101
Catch(n)	37/92	65/130	2.076	0.15
头围				
$\bar{x}\pm s, cm$	45.33±0.68	45.92±0.78	-2.469	0.018
Z评分	-1.00±0.32	-0.67±0.49	-2.379	0.024
Catch(n)	68/92	111/130	4.54	0.033
18月龄				
体质量				
$\bar{x}\pm s, g$	10520.59±48.21	10944.12±547.87	-2.393	0.023
Z评分	-0.74±0.47	-0.11±0.66	-3.364	0.002
Catch(n)	70/92	108/130	5.114	0.024
身长				
$\bar{x}\pm s, cm$	78.62±1.16	79.83±1.07	-3.259	0.003
Z评分	-0.89±0.14	-0.72±0.26	-2.354	0.025
Catch(n)	50/92	92/130	6.303	0.012
头围				
$\bar{x}\pm s, cm$	47.26±0.53	47.76±0.56	-2.810	0.008
Z评分	-0.78±0.30	-0.41±0.39	-3.418	0.003
Catch(n)	77/92	121/130	4.917	0.027
24月龄				
体质量				
$\bar{x}\pm s, g$	11881.40±561.43	12539.00±666.00	-3.113	0.004
Z评分	-0.55±0.38	0.03±0.65	-3.342	0.002
Catch(n)	78/92	122/130	3.991	0.046
身长				
$\bar{x}\pm s, cm$	85.08±1.11	86.01±0.85	-2.797	0.008
Z评分	-0.79±0.11	-0.61±0.23	-2.803	0.01
Catch(n)	58/92	103/130	7.084	0.008
头围				
$\bar{x}\pm s, cm$	47.81±0.32	48.11±0.34	-2.605	0.013
Z评分	-0.44±0.40	-0.16±0.29	-2.33	0.026
Catch(n)	81/92	117/130	4.002	0.045

儿比能完成追赶生长的患儿PDI更低[89.9(17.4) vs. 101.8(14.5)]。

表3 两组间INMA的异常率比较

组别	例数	1月龄	2月龄	3月龄	4月龄	5月龄
对照组	92	35/92	39/92	31/92	25/92	20/92
观察组	130	46/130	50/130	30/130	16/130	12/130
χ^2/t		0.164	0.346	2.753	6.833	5.867
P		0.685	0.556	0.097	0.009	0.015

NICU中小早产儿脑损伤的发生率并不低,生后1年内就开始的早期发展干预措施是一种保护性措施,以对发展轨迹产生积极的影响为目标^[12]。早期干预是根据婴幼儿智力发育规律,向大脑输入良性刺激,通过丰富环境刺激的方法促进早产儿和其他高危儿认知、语言、运动和情感交往能力的发展,促进婴幼儿正常发育里程碑的获得,减少发育风险。小早产儿处在宫外环境中的这段时间正是大脑发育的关键时期,此时大脑飞速发育,脑白质体积增加5倍,灰质体积增加4倍^[13];虽然发展中的大脑很脆弱,但由于大脑有高度的可塑性,良好的早期经历及环境能对大脑的发育起到积极的影响。在猫科动物运动受损的模型中,显示如果早期干预在皮质脊髓通路还没发育完全前进行能得到更好的功能结局,早期开始训练能使突触之间的连接重塑,使大脑结构重组以促进良好的神经发育结局^[12,14]。

本文通过对早产SGA患儿进行系统早期干预,将未进行早期干预的患儿与之对比,收集两组患儿体格发育、生长追赶资料及关键时期神经心理发育评估,可发现早期干预对早产儿SGA患儿不仅在体格发育方面,且在神经系统发育上都有良好促进作用。本研究在住院期间就开始早期干预,NICU中众多的干预,如发育支持护理,降低光线,减少噪音,减少医护人员活动和对患儿的操作,给予足够的休息时间,使患儿的生理指标保持稳定;另一方面,仍需要在出院后延续早期干预进程的方案。早期干预的效果决定于养育环境,父母对于干预的重视程度^[15],在家庭中通过视觉、听觉、触觉、本体感觉和前庭觉刺激可刺激胃泌素的分泌物,增加患儿舒适程度,改善肠痉挛引起的睡眠不安,促进睡眠节律的建立,促进体格及神经系统的发育;门诊营养咨询予计算每日热卡需求以指导奶量摄入,以实现体重的合理追赶。有研究表明,SGA的患儿可能在婴儿期及儿童期经历生长突增或追赶生长,但追赶生长的时

表4 两组间矫正胎龄6月、12月、18月、24月龄时运动发育指数(PDI)和智力发育指数(MDI)比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	6月龄		12月龄		18月龄		24月龄	
	PDI	MDI	PDI	MDI	PDI	MDI	PDI	MDI
对照组	69.74±1.14	69.61±1.11	81.31±3.91	79.68±2.47	86.33±2.52	84.50±3.54	88.17±2.50	87.88±2.65
观察组	70.38±1.05	70.07±0.88	84.04±3.21	81.04±2.06	88.47±2.84	87.21±3.13	90.40±2.61	90.22±2.21
χ^2/t	-1.738	-1.411	-2.298	-3.005	-2.418	-2.463	-2.653	-2.842
<i>P</i>	0.091	0.167	0.0281	0.005	0.021	0.019	0.012	0.007

间并不是十分确定。SGA 婴儿追赶生长发生在6个月到2岁之间,大约85%的SGA儿童在2岁前会有追赶,然而,这当中早产的SGA大约可能需要4年的时间完成追赶生长,然后才是正常的发育模式^[6]。本研究中干预组患儿在矫正6月龄时的体质量追赶率较对照组明显升高,矫正年龄18月龄身长的追赶率观察组亦较对照组高,提示早期干预对早产SGA早期的体格发育有促进作用。矫正年龄6月龄后头围追赶率干预组较对照组高,矫正年龄12月龄后两组间头围相比有显著性意义,直到矫正年龄18月龄仍是如此;INMA结果显示矫正年龄4、5月龄时异常率干预组较对照组低;12月龄及18月龄时MDI及PDI比较两组间均有显著性意义,提示了早期干预能促进神经系统发育,印证了上述理论。

国外一项研究分析,早期干预在婴幼儿期及学龄前期能对认知有一定的促进作用,但这个作用不能持续到学龄期;另外,早期干预在婴幼儿的运动发育方面起到很小的作用^[17-18]。本院收集的研究对象胎龄相对较大,另外受随访年限影响,18月龄后随访率、失访率大大增加,故没有将矫正年龄18月后的数据纳入研究,对早期干预是否对幼儿期,学龄前期甚至学龄期产生良性作用无法体现。

综上所述,早产SGA在所有高危新生儿中有更高的生长发育落后的风险,但只要进行及时、合理的干预和特殊呵护,通过自身追赶或自我修复往往能够恢复正常,未必会出现神经心理发育障碍。在今后的工作中,无论是在NICU中还是高危门诊中,积极开展干预,对减少这类孩子身心残疾的发生率,提高未来生存质量有重要意义。

参考文献

- [1] Ng SM, Pintus D, Turner MA. Extreme premature small for gestational age infants have appropriate catch-up growth at term equivalence compared with extreme premature appropri-

ate for gestational age infants[J]. J Clin Res Pediatr Endocrinol, 2019, 11(1):104—108.

- [2] Pietza J, Peter J, Graf R, et al. Physical growth and neurodevelopmental outcome of nonhandicapped low-risk children born preterm[J]. Early Human Development, 2004, 79: 131—143.
- [3] Martin A, Connelly A, Bland RM, et al. Health impact of catch-up growth in low-birth weight infants: systematic review, evidence appraisal, and meta-analysis[J]. Matern Child Nutr, 2016, 13(1):e12297—12310.
- [4] De Jesus LC, Pappas A, Shankaran S, et al. Outcomes of small for gestational age infants born at <27 weeks' gestation [J]. J Pediatr, 2013, 163(1):55—60.e1—3.
- [5] Claas MJ, Bruinse HW, van der Heide-Jalving M, et al. Changes in survival and neonatal morbidity in infants with a birth weight of 750 g or less[J]. Neonatology, 2010, 98: 278—288.
- [6] Simchen MJ, Beiner ME, Strauss-Livathan N, et al. Neonatal outcome in growth-restricted versus appropriately grown preterm infants[J]. Am J Perinatol, 2000, 17: 187—192.
- [7] Alves de Alencar Rocha AK, Allison BJ, Yawno T, et al. Growth restriction differentially affects the development of the fetal sheep brain[J]. Dev Neurosci, 2017, 39(1—4): 141—155.
- [8] Mürner-Lavanchy IM, Kidokoro H, Thompson DK, et al. Thirteen-year outcomes in very preterm children associated with diffuse excessive high signal intensity on neonatal magnetic resonance imaging[J]. Pediatr, 2019 Mar, 206:66—71.e1.
- [9] Tolsa CB, Zimine S, Warfield SK, et al. Early alteration of structural and functional brain development in premature infants born with intrauterine growth restriction[J]. Pediatr Res, 2004, 56(1):132—138.
- [10] Brodzki J, Morsing E, Malcus P, et al. Early intervention in management of very preterm growth-restricted fetuses: 2-year outcome of infants delivered on fetal indication before 30 gestational weeks[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2009, 34(3):288—296.
- [11] Latal-Hajnal B, von Siebenthal K, Kovari H, Bucher

(下转第569页)