

DOI: 10.3969/j.issn.1673-5501.2024.04.001

小于胎龄儿认知发育高危因素与早期干预实践指南(2024)

小于胎龄儿认知发育高危因素与早期干预实践指南工作组,中国医师协会儿童健康专业委员会
上海市优生优育科学协会(上海市妇幼保健协会)儿童早期发展与发育障碍防治专业委员会霍言言^{1a,3} 龚小慧^{1b,3} 王蔚沁^{1a} 王 瑞² 张纪华^{1a} 吴 丹^{1a} 朱 江^{1a} 陈津津^{1a} 张崇凡²

小于胎龄儿(SGA)儿童追赶生长模式可能是影响后期生命健康的关键因素^[1]。但在观察和研究 SGA 儿童时,临床上常以出生体重低于同胎龄同性别第 10 百分位数(P_{10})或低于平均值的两个标准差($-2SDS$)作为相对公认的判断标准。SGA 病因涉及多方面(母亲因素、孕期因素、产时因素和 SGA 儿童因素)且相互影响,较难产生设计良好和样本量足够的病例对照研究或队列研究。70%~90%的 SGA 婴儿在生后早期可出现追赶生长^[1],但观察和研究追赶生长的视角也较为复杂,如 SGA 是足月儿还是早产儿?身长/身高、体重和头围哪个更适合作为追赶生长指标?评价追赶效果的最短追赶生长时间,追赶生长结局到多大年龄适宜?不同追赶生长结局(认知、语言、运动、社交情绪与社会适应、学业和社会成就)的评价工具多种且存在异质性等。追赶生长也不总是如预期那样一定是向好的方向发展,在生命早期的关键或敏感时期,“加速”或过快的增长可能增加代谢综合征的风险。《小于胎龄儿认知发育高危因素与早期干预实践指南》(以下简称:指南)工作组直面这些临床问题,基于临床指南制作的标准流程,经过临床问题 PICO 转化、系统检索和筛选文献、证据质量评价、系统综述/Meta 分析,完成从证据到决策的过程,并形成推荐意见。

1 适用场景

适用于综合儿科,儿童保健科,儿童内分泌科,新生儿科,妇幼保健院儿科,社区门诊儿科。

2 使用人群

儿童保健科医生,儿童内分泌科医生,新生儿科医生,社区全科医生。

3 定义

3.1 SGA 指南接受文献中对 SGA 的单一指标定义:如同

胎龄同性别出生体重 $<P_{10}$ 、出生体重 $<P_5$ 、出生体重 $<P_3$ 、出生体重 $<-2SDS$ 、出生身长 $<-2SDS$ 、头围 $<-2SDS$;也接受基于上述单一指标的组合定义,如出生体重和出生身长均 $<P_{10}$;也接受上述单一指标的组配定义,如出生体重 $<P_{10}$ 或出生体重 $<-2SD$ 。

3.2 宫内 SGA 指南接受文献中对宫内 SGA 的定义:宫内 SGA 周龄为妊娠期超声首次发现胎儿腹周 $<P_{10}$ 时的周龄;也接受文献中对胎儿生长受限(FGR)的定义:妊娠晚期胎儿生长速度(FGV)的计算是基于从第 28 周至出生,每 3 周重复 1 次超声测量 $<P_{10}$ 。

3.3 追赶生长 指南接受文献中 SGA 追赶生长指标(身长/身高,体重,头围),接受文献中 SGA 追赶生长时间至少 ≥ 3 个月,接受文献中 SGA 追赶生长结局观察时间至少 ≥ 9 个月。

3.4 结局指标

3.4.1 总认知发育结局 尚无明确定义。美国心理学会将认知发展定义为^[2]:个人获得智力、推理、解决问题的能力 and 更高级的思维技能的过程。这是一个循序渐进的过程,包括从婴儿期到成年期发展注意力、记忆力和批判性思维等学习能力。WHO 将认知发展定义为^[3]:思维、推理、解决问题和学习等心理能力的发展。儿童早期的认知发展是整体儿童早期发展的一个方面,与情感、社交和身体成长并列,认知发展为终身学习、行为和健康结果奠定了基础。

指南对总认知发育或全面认知发展定义为:儿童心理过程的全面成长和成熟,包括感知、记忆、注意力、语言、解决问题、推理和执行功能。

3.4.2 认知发育结局^[4,5] 思考、反应与学习能力。主要包括:感知觉发展、探索与操作、客体关联性、概念建立、记忆力、习惯、视力、视觉偏好、客体永久性,以及认知加工的其他方面。

基金项目 上海申康医院发展中心示范性研究型医师创新转化能力培训项目医企融合创新成果转化专项;SHDC2022CRD012;上海市卫生健康委员会高危儿随访管理适宜技术应用试点项目;上海市 2022 年度科技创新行动计划技术标准项目:22DZ2203500;国家重点研发计划“生育健康及妇女儿童健康保障”专项:2022YFC2705203;上海市科委医学引导类项目:14411965200

作者单位 1 上海交通大学医学院附属儿童医院 上海,200040,a 儿童保健医学部,b 新生儿科;2 复旦大学附属儿科医院临床实践指南制作和评价中心(复旦大学 GRADE 中心) 上海,201102;3 共同第一作者

通讯作者 陈津津, email: chenjj@shchildren.com.cn; 张崇凡, email: chongfan_zhang@fudan.edu.cn

3.4.3 语言发育结局^[4,5] 表达与理解,包括语音语调、手势、词汇等运用以及语言理解、理解相应的词汇与指令。

3.4.4 运动发育结局^[4,5] 粗大动作与精细动作。粗大动作包括静态定位的头部控制、坐、站;动态运动:①运动(爬行、走、跑、跳、上下楼梯),②运动质量(站立、走、踢等的身体协调),③平衡,④运动规划(知觉-运动整合,例如姿势模仿)。精细动作评估控制小肌肉的能力,包括抓握、手眼协调等。

3.4.5 社交情绪与社会适应结局^[4,5] 适应日常生活的各项能力,主要包括:社会交往与沟通能力、日常生活自理能力、社会适应能力、健康与安全、休闲娱乐与自我管理、情绪调节等。

3.4.6 学业和社会成就结局^[4,5] 学校表现、与入学相关的普筛,经济收入、社会地位等。

3.5 发育结局评估量表 指南接受文献中使用的发育结局评估量表,用于发育商筛查的量表有5个,发育商诊断量表12个,智商测评量表20个。需要说明的是,多数量表是被广泛认可和使用的,也有少数量表广泛认可程度值得考量,如:大学和职业生涯准备评估伙伴关系考试(PARCC)。指南涉及的37个量表名称和研发国家/时间清单见附件1。

3.5.1 发育商量表 (1)筛查:丹佛预筛选发育问卷修订版(R-PDQ),早期筛查量表修订版(ESI-R),年龄与发育进程问卷(ASQ),儿童能力家长报告(PARCA-R),婴儿发展筛查量表(DSI);(2)诊断:贝利婴儿发展量表(BSID),贝利婴儿发展量表-第二版(BSID-II),格塞尔婴幼儿发育量表(GDS),格里菲斯发育评估量表(GMDS),0~6岁小儿神经心理发育量表(儿心量表),Brunet-Lézine量表(BLS),京都心理发展量表2001(KSPD),Enjoji婴儿分析发育量表(Enjoji),卡特婴儿智力量表(CIIS),儿童标准运动协调能力评估测试(M-ABC),儿童标准运动协调能力评估测试-第二版(M-ABC-2),Peabody运动发育量表(PDMS)。

3.5.2 智商量表 PARCC,阿姆斯特丹儿童智力测验修订版(RAKIT),斯坦福-比奈智力量表(SB),斯坦福-比奈智力量表-第3版(印度语改编版)(SB-III),韦氏学龄前及幼儿智力量表-第3版(WPPSI-III),韦氏学龄前及幼儿智力量表-修订版(WPPSI-R),挪威版韦氏学龄前及幼儿智力量表-修订版(WPPSI-R),韦氏儿童智力量表-第3版(WISC-III),荷兰版韦氏儿童智力量表-第3版(WISC-III),韦氏儿童智力量表-修订版(WISC-R),韦氏成人智力量表(WAIS),荷兰版韦氏成人智力量表(WAIS),曼海默智力测验-第3版(MIT-III),斯-欧非言语智力测验-修订版(SON-R),差异能力量表-第2版(DAS-II),法语版考夫曼儿童成套评估测验(K-ABC),法语版长处与困难问卷(SDQ),多元文化能力测试(MCT),儿童行为量表(CBCL),文兰适应行为量表(VABS)。

4 指南临床问题和推荐意见

4.1 追赶生长不良对SGA儿童的认知发育结局的影响

推荐意见1 SGA追赶生长较无追赶生长总认知发育异常风险降低38%,早产儿SGA追赶生长较无追赶生长总认知发育异常风险降低32%,足月儿SGA追赶生长较无追赶生长总认知发育异常风险降低51%(1D)

推荐说明

(1)总认知发育异常风险 文献[6],SGA定义为出生身长、或体重/身长、或体重、或头围 <-2 SDS,5.5岁时以身长、或体重、或体重/身长、或头围 ≥ -2 SDS定义为追赶生长,5.5岁时以RAKIT或WPPSI-III或SON-R的IQ转化为Z分数 <-1 为认知发育异常,以M-ABC和M-ABC-2转化为Z分数 <-1 为语言发育异常;文献[7],SGA定义为出生体重 $<P_5$,9月龄以体重+身长+头围 ≥ -2 SDS定义为追赶生长,9月龄时以Brunet-Lezine test量表至少1个项目延迟为总认知发育异常;文献[8],SGA定义为出生体重 $<P_{10}$,1岁时与同年龄AGA儿童头围无差异定义为追赶生长,成人(均数22.8岁)时以MIT量表IQ <80 为认知发育异常;文献[9],SGA定义为出生体重 $<P_5$,5岁时头围 $\geq P_{10}$ 定义为追赶生长,26岁以职业为非专业或管理类人才定义为社会成就低;文献[10],SGA定义为出生体重 $<P_{10}$,2岁时以身长 $\geq P_3$ 定义为追赶生长,2岁时以GDS ≤ 75 为总认知发育异常;文献[11],SGA定义为出生体重 <-2 SDS,6月龄时以体重增加 ≥ 1 SDS定义为追赶生长,5岁时以法语版K-ABC中心理处理综合指标(MPC) <85 、或SDQ $<P_{90}$ 为认知发育异常,8岁时以自制的家长评估儿童学校困难表现的问卷评估学业异常;文献[12],SGA定义为出生体重 <-2 SDS,18~25岁时身高 ≥ -2 SDS定义为追赶生长,18~25岁以学校成绩 $<P_{10}$ 为学业异常;文献[13],SGA定义为出生体重 $<P_{10}$ 和出生身长 <-2 SDS,或出生体重 <-2 SDS和出生身长 $<P_{10}$,2岁时以身长 >-2 SDS定义为追赶生长,2.5岁时通过自制问卷(2个语言问题,4个身体动作问题)评估语言和身体动作发育异常,8岁时通过自制问卷(4个认知行为问题,5个社交情绪与社会适应性维度问题)评估认知和社交情绪与社会适应性维度发育异常;文献[14],SGA定义为出生体重 $<P_{10}$ 和出生身长 <-2 SDS,或出生体重 <-2 SDS和出生身长 $<P_{10}$,2岁时以身长 >-2 SDS定义为追赶生长,5.5岁以自制问卷(3个认知行为问题,3个社交情绪与社会适应性维度问题)或8岁以自制问卷(4个认知行为问题,5个社交情绪与社会适应性维度问题)评估认知和社交情绪与社会适应性维度发育异常。基于9篇^[6-14]SGA追赶生长与无追赶生长总认知发育异常比较的Meta分析(随机效应模型)显示(图1),追赶生长较无追赶生长总认知发育异常风险低38%(RR=0.62,95%CI:0.52~0.74),差异有统计学意义。

(2)总认知发育标准化均数差(SMD)和均数比值(ROM)

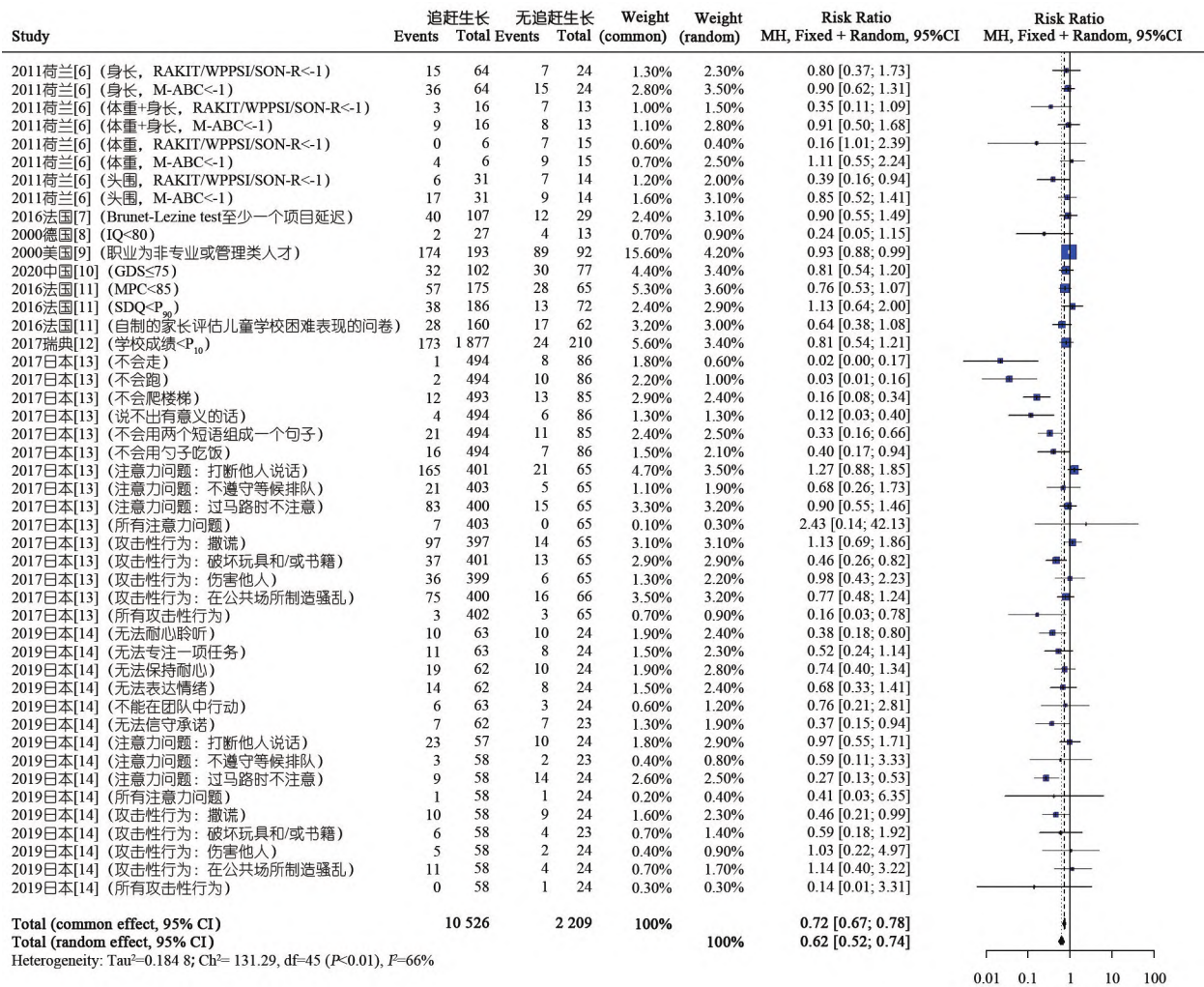


图 1 基于 9 篇 SGA 追赶生长与无追赶生长总认知发育异常结局的 Meta 分析 (随机效应模型)

文献[15],SGA 定义为出生体重 $<P_{10}$,1 岁时以与同龄 AGA 儿童头围无差异定义为追赶生长,于 6、9、12、15、18 月龄,2、3、4、5、6 岁时点根据不同年龄采用不同的量表(<2 岁采用 GMDS、 ~ 3 岁采用 CHS、 ~ 6 岁采用 SB)检测认知发育水平;文献[8],SGA 定义为出生体重 $<P_{10}$,1 岁时以与同龄 AGA 儿童头围无差异定义为追赶生长,22.8 岁时以 MIT 检测认知发育水平;文献[16],SGA 定义为出生体重 <-2 SDS 或身长 <-2 SDS,以征兵年龄(18~25 岁)时身高 >-2 SDS 定义为追赶生长,征兵年龄时以自定义量表(包括:逻辑/归纳、语言、空间和理论/技术 4 个维度 160 个条目)评估认知发育水平,将其中智力表现(IP)和心理表现(PP)的评分结果转化为 9 分,非正常表现为 1~3 分;文献[17],SGA 定义为出生体重 <-2 SDS,9 月龄时头围 $>P_{10}$ 定义为追赶生长,7~9 岁以 WISC-III 总分评估总认知发育水平(以 WISC-III:操作智商评估认知发育水平,以 WISC-III:语言智商评估语言发育水平);文献[18],SGA 定义为出生体重 $<P_{10}$,1 岁时以头围 $\geq P_{10}$ 定义为追赶生长,以 Enjoji 婴儿分析发展量表(3 岁)和 WISC-R(6 岁)总分评估总认知发育水平(以操作

商评估认知发育水平,以语言商评估语言发育水平);文献[19],SGA 定义为出生体重 $<P_{10}$,以从出生至成人(均数 23 岁)身高变化 >0.67 SDS 定义为追赶生长,17~18 岁以 WAIS 评估总认知发育水平;文献[9],SGA 定义为出生体重 $<P_5$,5 岁时以头围 $\geq P_{10}$ 定义为追赶生长,26 岁以周收入和生活满意度评估总认知发育水平;基于 7 篇^[8,9,15-19]SGA 追赶生长与无追赶生长总认知发育水平比较的 Meta 分析(随机效应模型)显示(图 2 和 3),追赶生长较无追赶生长总认知发育水平高 1 分(SMD=0.98,95%CI:0.68~1.27),多 14%(ROM=1.14,95%CI:1.11~1.17),差异有统计学意义。

文献[20],SGA 定义为出生体重和/或出生身长 ≤ -2 SDS,3 月龄时以体重和身长 >-2 SDS 为追赶生长,8 岁时以荷兰版 WISC-III 或 19 岁以 MCT 评估总认知发育结局,以与 AGA 无生长受限总智商评分 102.1(95%CI:100.3~103.9)差值为异常判断标准;调整了出生体重、性别、胎龄、孕期吸烟情况、母亲受教育程度和新生儿疾病等,追赶生长($n=189$)MD=-0.8(95%CI:-5.2,3.6)较无追赶生长($n=$

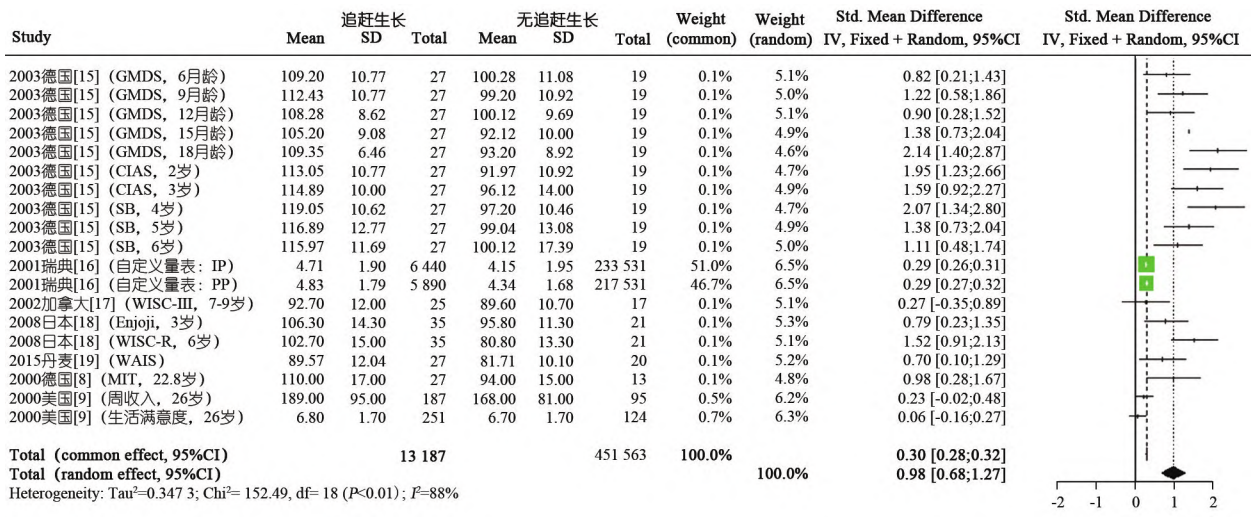


图 2 基于 7 篇 SGA 追赶与无追赶生长总认知发育 SMD 的 Meta 分析 (随机效应模型)

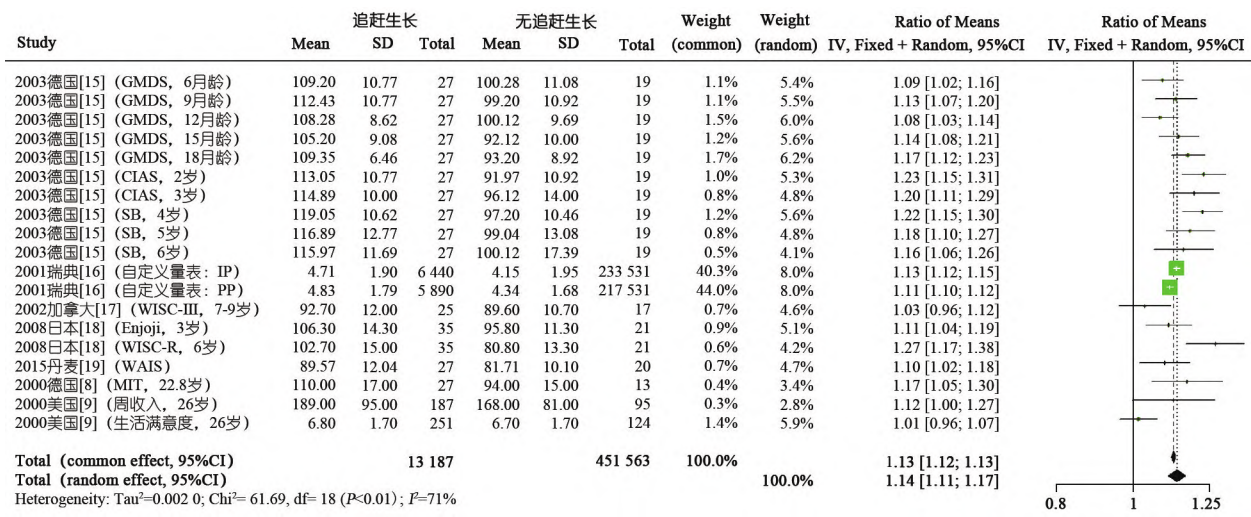


图 3 基于 7 篇 SGA 追赶与无追赶生长总认知发育 ROM 的 Meta 分析 (随机效应模型)

94) MD=-6.5 (95%CI: -9.8, -3.2) 差异有统计学意义。

(3) 早产儿 SGA 总认知发育 SMD 和 ROM 基于 4 篇^[6,8,11,14] 早产儿 SGA 追赶生长与无追赶生长总认知发育异常比较的 Meta 分析 (随机效应模型) 显示 (图 4), 追赶生长较无追赶生长总认知发育异常发生风险低 32% (RR = 0.68, 95%CI: 0.58 ~ 0.81)。

基于 2 篇^[8,15] 早产儿 SGA 追赶生长与无追赶生长总认知发育水平比较的 Meta 分析 (随机效应模型) 显示 (图 5 和 6), 追赶生长较无追赶生长 11 个年龄时点检测的总认知发育水平高 1.4 分 (SMD = 1.38, 95%CI: 1.12 ~ 1.65), 其中 18 个月至 4 岁检测的总认知发育水平最高; 多 16% (ROM = 1.16, 95%CI: 1.15 ~ 1.19), 2 ~ 4 岁多 20%。

(4) 足月儿 SGA 总认知发育异常风险 基于 4 篇^[7,9,12,13] 足月儿 SGA 追赶生长与无追赶生长总认知发育异常比较的 Meta 分析 (随机效应模型) 显示 (图 7), 追赶生长较无追赶生长总认知发育异常发生风险低 51% (RR =

0.49, 95%CI: 0.31 ~ 0.76), 差异有统计学意义。

(5) 足月儿 SGA 总认知发育 SMD 和 ROM 基于 2 篇^[9,19] 足月儿 SGA 追赶生长与无追赶生长总认知发育异常结局的 Meta 分析 (固定效应模型) 显示 (图 8 和 9), 追赶生长较无追赶生长总认知发育水平高 0.2 分 (SMD = 0.17, 95%CI: 0.02 ~ 0.33), 多 5% (ROM = 1.05, 95%CI: 1.01 ~ 1.10)。

推荐意见 2 头围、身长/身高追赶生长有利于 SGA 认知发育, 婴幼儿阶段头围追赶获益更明显 (1D)

推荐说明

(1) 以头围定义追赶的 SGA 总认知发育 SMD 和 ROM 基于 5 篇^[8,9,15,17,18] 头围定义追赶生长的 SGA 追赶生长与无追赶生长总认知发育水平结局的 Meta 分析 (随机效应模型) 显示 (图 10 和 11), 15 个年龄时点 (6、9、12、15、18 个月, 2、3、4、5、6、7、8、9、22.8、26 岁) 时点根据不同年龄采用不同的量表 (<2 岁采用 GMDs, ~3 岁采用 CIAS, ~6 岁采用

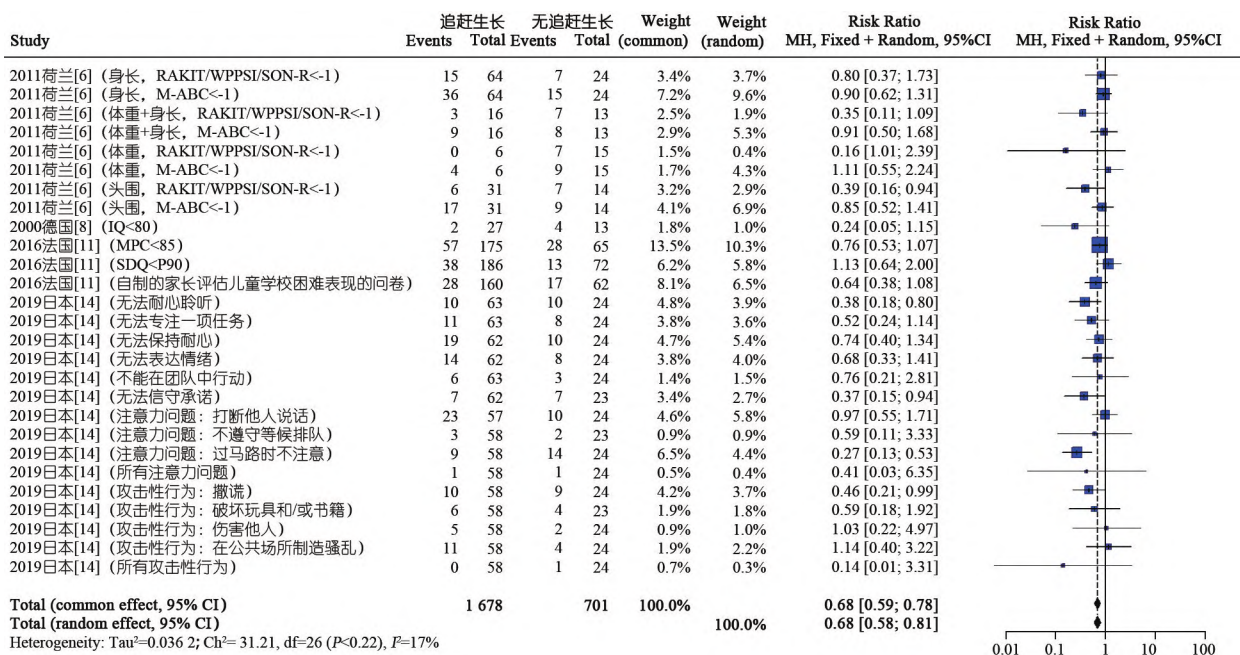


图 4 基于 4 篇早产儿 SGA 追赶与无追赶生长总认知发育异常的 Meta 分析(固定效应模型)

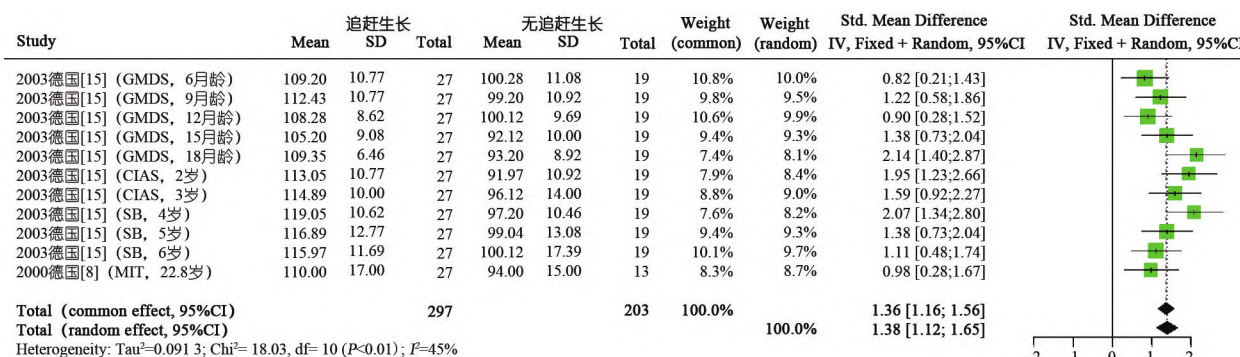


图 5 基于 2 篇早产儿 SGA 11 个年龄时点追赶与无追赶总认知发育 SMD 的 Meta 分析(固定效应模型)

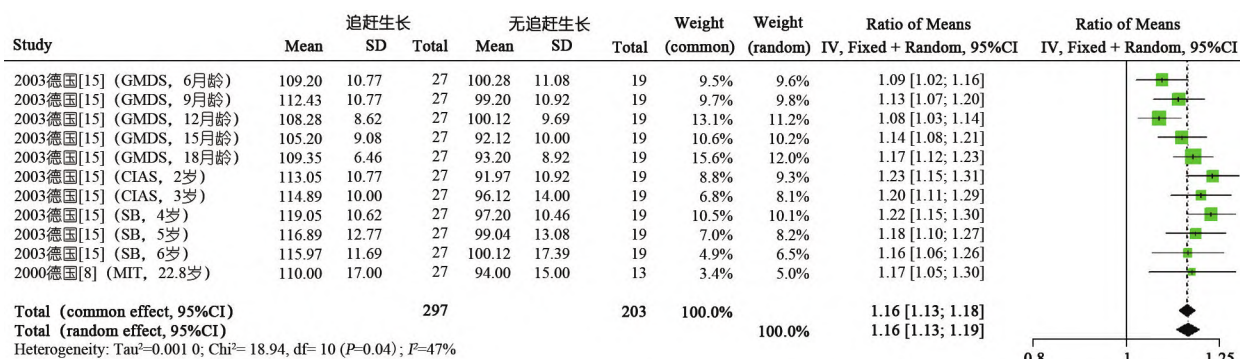


图 6 基于 2 篇早产儿 SGA 11 个年龄时点追赶与无追赶总认知发育 ROM 的 Meta 分析(固定效应模型)

SB、7~9 岁采用 WISC-Ⅲ、3 岁采用 Enjoji、6 岁采用 WISC-R、22.8 岁采用 MIT、26 岁周收入和生活满意度),追赶生长较无追赶生长 15 个年龄时点检测的总认知发育水平高 1.1 分(SMD = 1.10, 95% CI: 0.78 ~ 1.43), 其中 18 个月至 4 岁检测的总认知发育水平最高; 多 10% (ROM = 1.14,

95%CI: 1.11 ~ 1.18), 2~4 岁多 20%。

(2) 以身长/身高定义追赶的总认知发育 SMD 和 ROM

基于 2 篇^[16,19]以身长/身高定义追赶生长的 SGA 追赶生长与无追赶生长总认知发育异常结局的 Meta 分析(固定效应模型)显示(图 12 和 13),追赶生长较无追赶生长总认知

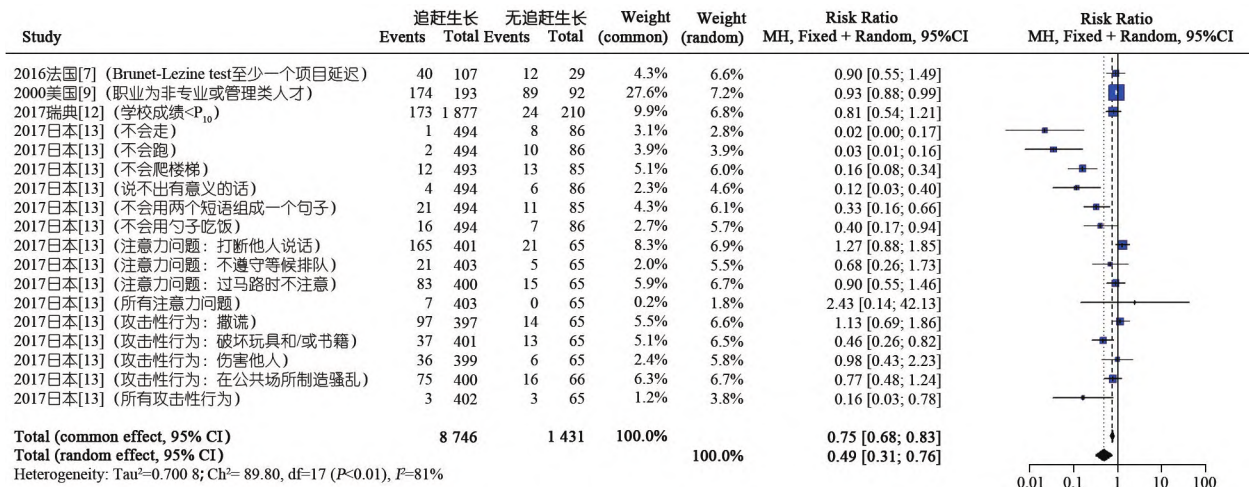


图7 基于4篇足月儿SGA追赶与无追赶生长总认知发育异常的Meta分析(随机效应模型)

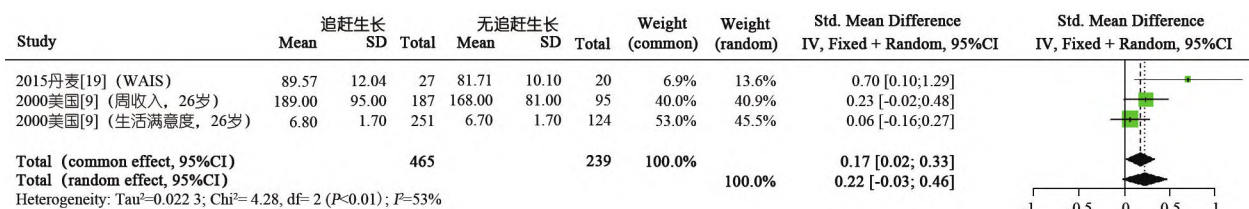


图8 基于2篇足月儿SGA追赶与无追赶生长总认知发育SMD的Meta分析(固定效应模型)

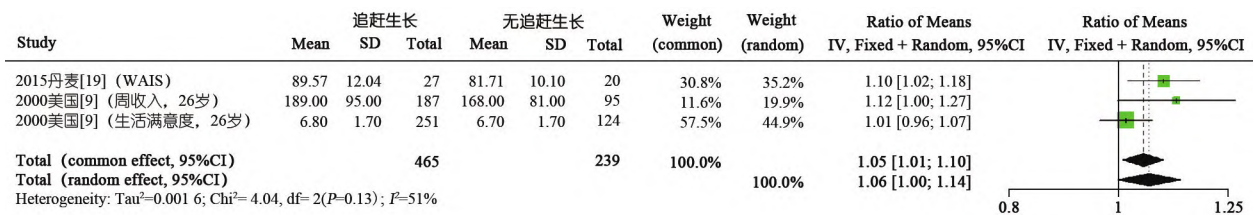


图9 基于2篇足月儿SGA追赶与无追赶生长总认知发育ROM的Meta分析(固定效应模型)

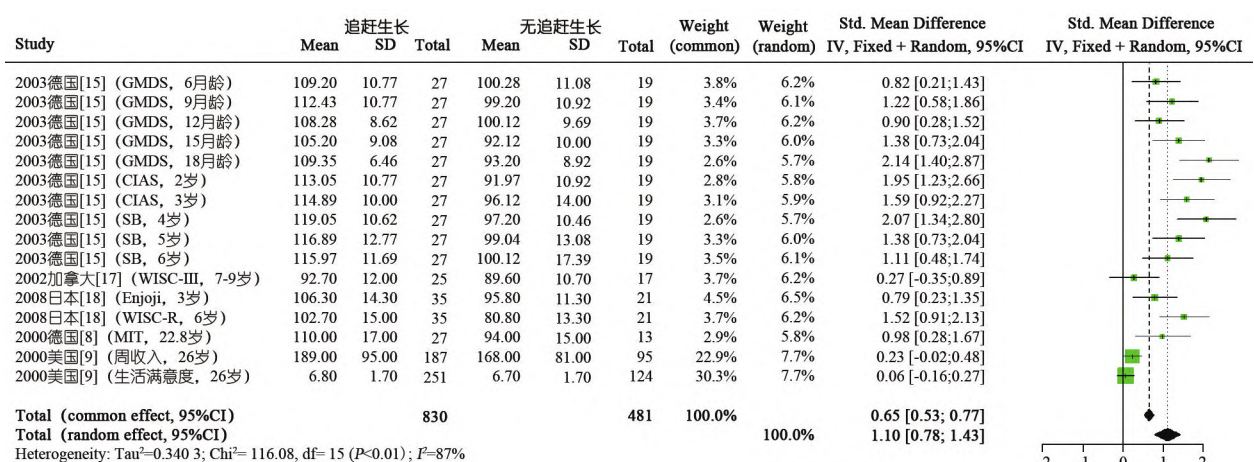


图10 基于5篇以头围定义追赶生长的SGA 15个时点追赶与无追赶总认知发育SMD水平的Meta分析(随机效应模型)

发育水平高 0.3 分 (SMD = 0.29, 95% CI: 0.27 ~ 0.31), 多 12% (ROM = 1.12, 95% CI: 1.12 ~ 1.13)。

推荐意见 3 实现追赶生长的SGA 儿童无论近远期认知

发育均获益。 <5 岁总认知发育异常风险降低 77%, ≥5 岁总认知发育异常风险降低 25% (1D)

推荐说明

(1) 结局年龄 <5 岁的 SGA 追赶生长与无追赶生长总认知发育 基于 3 篇^[7,10,13] 以 <5 岁定义结局时间的 SGA 追赶生长与无追赶生长总认知发育异常比较的 Meta 分析(随机效应模型)显示(图 14),追赶生长较无追赶生长总

认知发育异常发生风险低 77% (RR = 0.23, 95% CI: 0.10 ~ 0.53)。

基于 2 篇^[15,18] 以 <5 岁定义结局时间的 SGA 追赶生长与无追赶生长总认知发育异常结局比较的 Meta 分析(随机

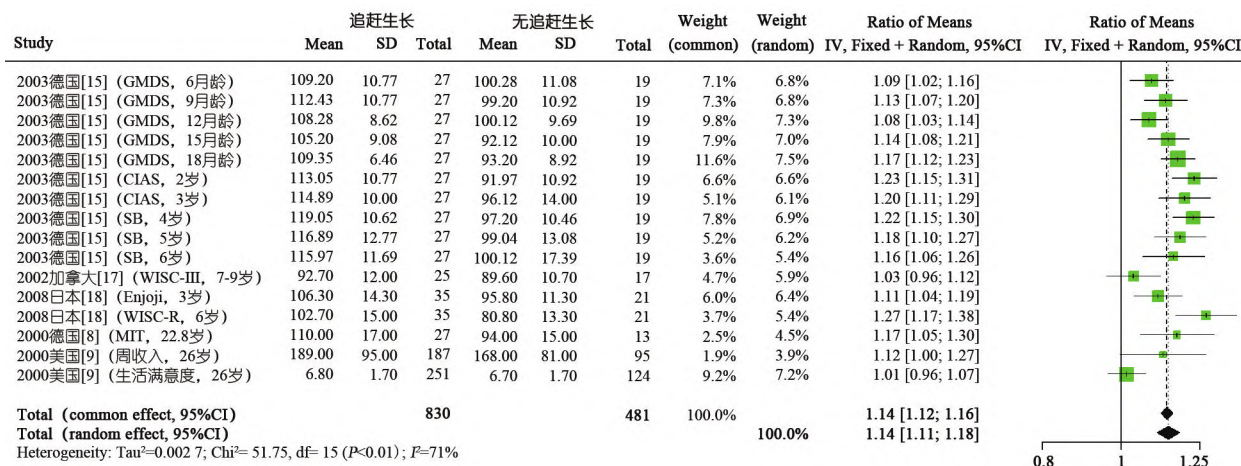


图 11 基于 5 篇以头围定义追赶生长的 SGA 15 个时点追赶与无追赶总认知发育 ROM 的 Meta 分析(随机效应模型)

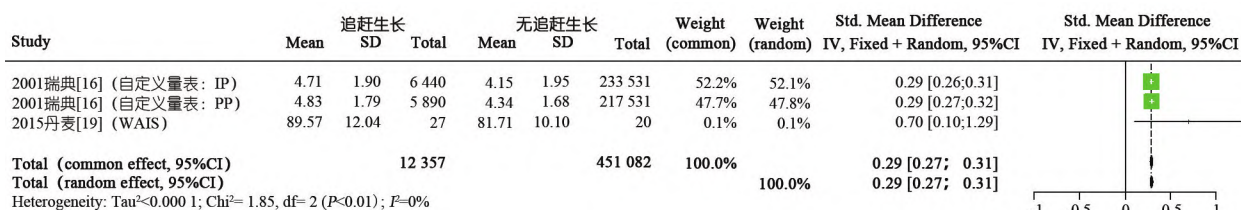


图 12 基于 2 篇以身长/身高定义追赶生长的 SGA 追赶与无追赶生长总认知发育 SMD 的 Meta 分析(固定效应模型)

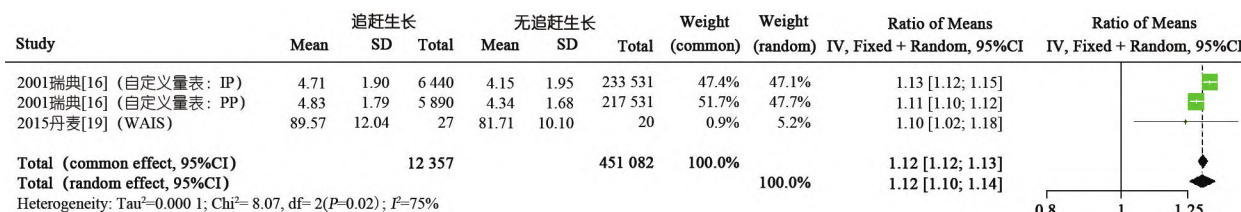


图 13 基于 2 篇以身长/身高定义追赶生长的 SGA 追赶与无追赶生长总认知发育 ROM 的 Meta 分析(固定效应模型)

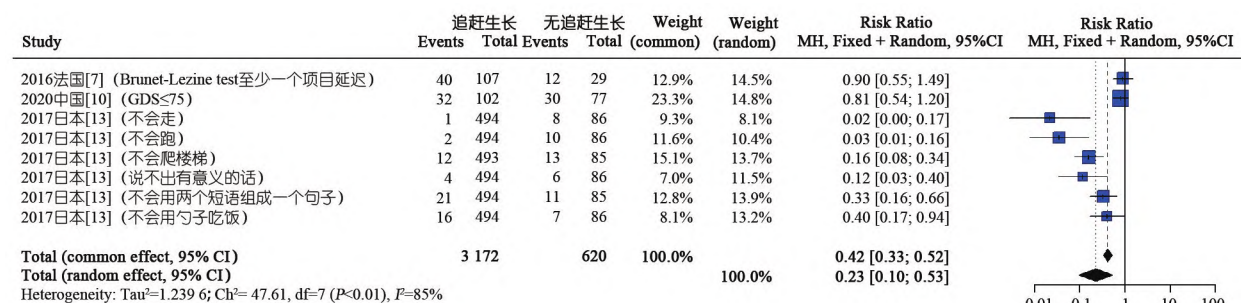


图 14 基于 3 篇以 <5 岁定义结局的 SGA 追赶与无追赶生长总认知发育异常的 Meta 分析(随机效应模型)

效应模型)显示(图 15 和 16),追赶生长较无追赶生长总认知发育水平高 1.4 分 (SMD = 1.39, 95% CI: 1.05 ~ 1.74),多

15% (ROM = 1.15, 95% CI: 1.12 ~ 1.19)。

(2) 结局年龄 ≥ 5 岁的 SGA 追赶生长与无追赶生长总

认知发育 基于 7 篇^[6,8,9,11-14]以 ≥ 5 岁定义结局时间的 SGA 追赶生长与无追赶生长总认知发育异常比较的 Meta 分析(随机效应模型)显示(图 17),追赶生长较无追赶生

长总认知发育异常发生风险低 25% (RR = 0.75, 95% CI: 0.66~0.86)。

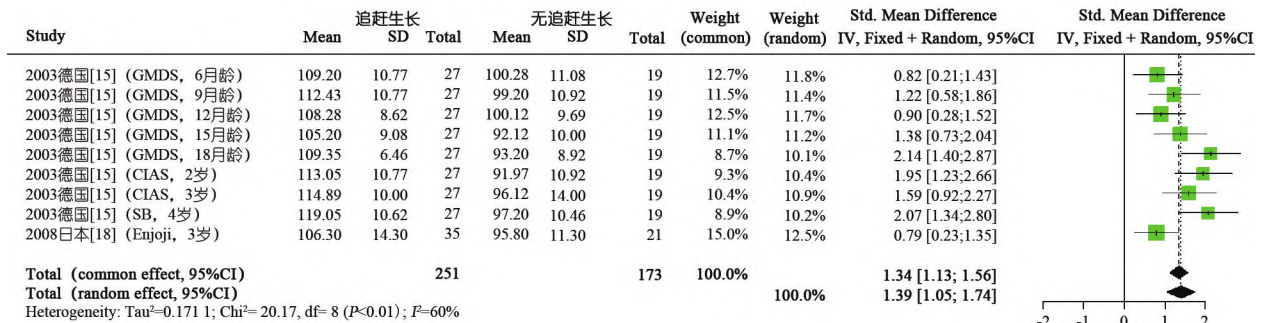


图 15 基于 2 篇以<5 岁定义结局的 SGA 追赶与无追赶生长总认知发育 SMD 的 Meta 分析(随机效应模型)

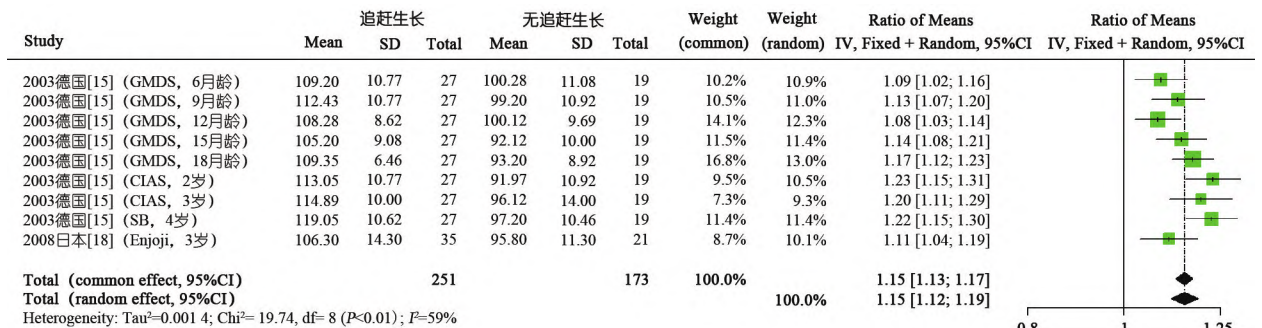


图 16 基于 2 篇以<5 岁定义结局的 SGA 追赶与无追赶生长总认知发育 ROM 的 Meta 分析(随机效应模型)

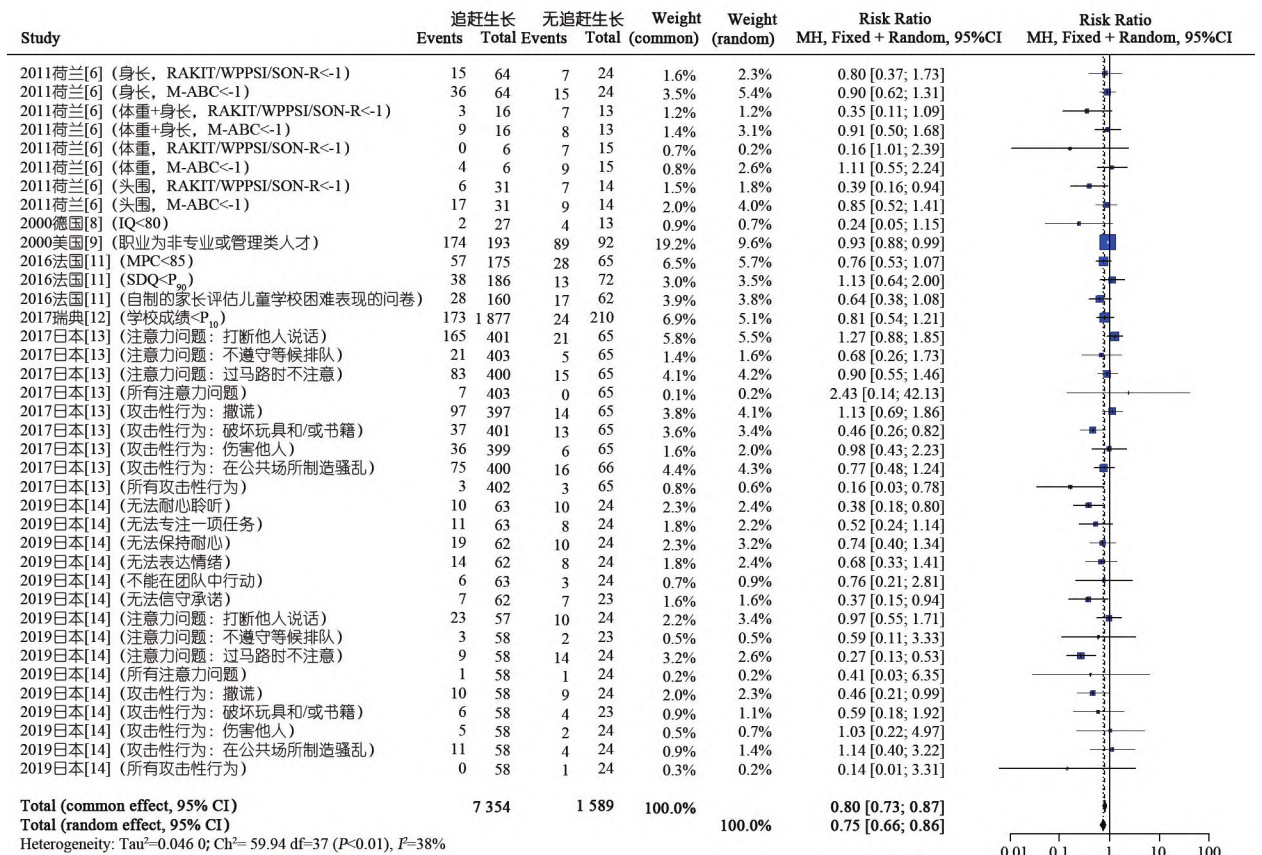


图 17 基于 7 篇以 ≥ 5 岁定义结局的 SGA 追赶与无追赶生长总认知发育异常结局的 Meta 分析(随机效应模型)

基于 7 篇^[8,9,15-19]以 ≥ 5 岁定义结局时间的 SGA 追赶生长与无追赶生长总认知发育异常结局的 Meta 分析(随机效应模型)显示(图 18 和 19),追赶生长较无追赶生长总认

知发育水平高 0.6(SMD=0.61,95%CI:0.29~0.93),多 12%(ROM=1.12,95%CI:1.08~1.17)。

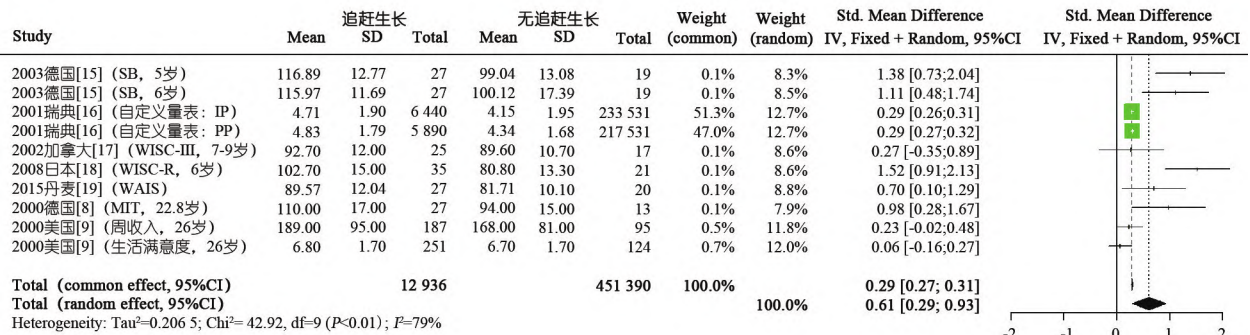


图 18 基于 7 篇以 ≥ 5 岁定义结局的 SGA 追赶与无追赶生长总认知发育 SMD 的 Meta 分析(随机效应模型)

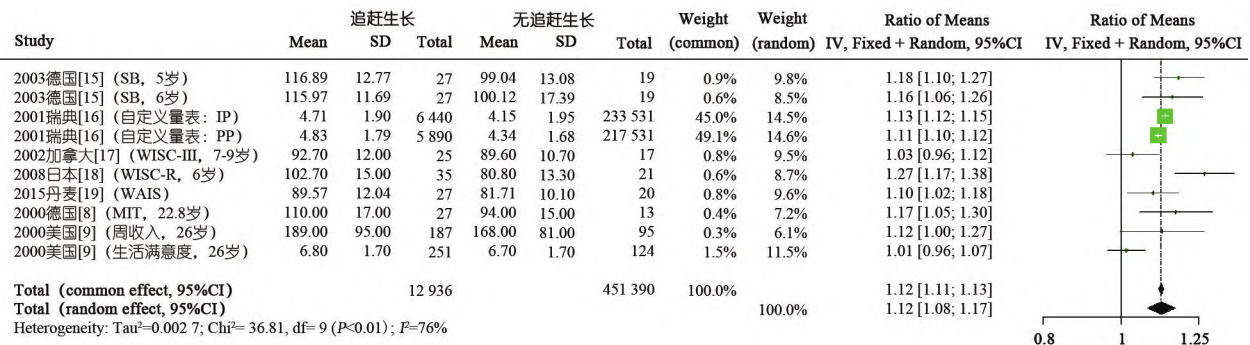


图 19 基于 7 篇以 ≥ 5 岁定义结局的 SGA 追赶与无追赶生长总认知发育 ROM 的 Meta 分析(随机效应模型)

推荐意见 4 SGA 追赶生长较无追赶生长语言发育异常风险低 75%,运动发育异常风险低 66%,社交与适应性发育异常风险低 28%,高级认知发育异常风险低 23%,学业和社会成就异常风险低 14%(1D)

推荐说明

(1)语言 文献[13],SGA 追赶生长(25/988)较无追赶生长(17/171)语言发育异常风险低 75%(RR=0.25,

95%CI:0.14~0.46)。

基于 2 篇^[17,18]SGA 追赶生长与无追赶生长语言发育异常结局的 Meta 分析(固定效应模型)显示(图 20 和 21),追赶生长较无追赶生长语言发育水平评分高 0.8(SMD=0.77,95%CI:0.34~1.21),多 10%(ROM=1.09,95%CI:1.03~1.16)。

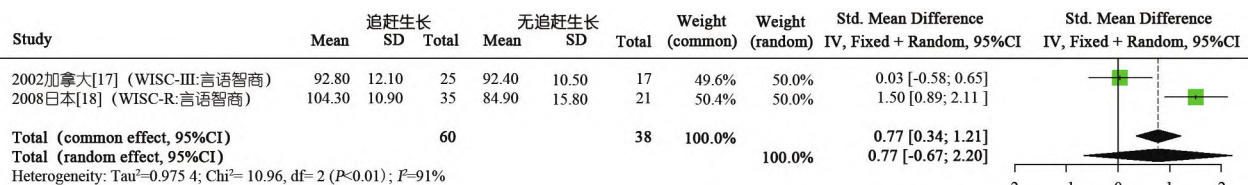


图 20 基于 3 篇 SGA 追赶与无追赶生长语言发育 SMD 的 Meta 分析(固定效应模型)

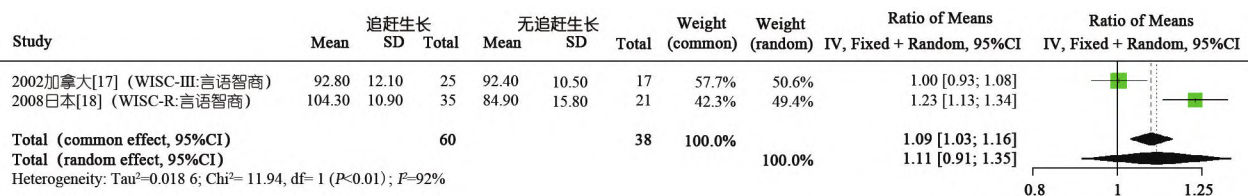


图 21 基于 3 篇 SGA 追赶与无追赶生长语言发育 ROM 的 Meta 分析(固定效应模型)

(2)运动 基于2篇^[6,13]SGA追赶生长与无追赶生长运动发育异常比较的Meta分析(随机效应模型)显示(图22),追赶生长较无追赶生长运动发育异常发生风险低66%(RR=0.34,95%CI:0.13~0.87)。

(3)社交与适应性 基于2篇^[13,14]SGA追赶生长与无追赶生长社交与适应性发育异常比较的Meta分析(随机效应模型)显示(图23),追赶生长较无追赶生长社交与适应性发育异常发生风险低32%(RR=0.68,95%CI:0.52~0.88)。

文献[16]以心理表现(PP)评估社交情绪与社会适应性发育水平,SGA定义为出生体重<-2SDS,追赶生长(4.82±1.79)较无追赶生长(4.48±1.69)社交情绪与社会适应性发育水平高0.3(MD=0.34,95%CI:0.29~0.39),差异有统计学意义。

(4)高级认知(执行功能) 基于5篇^[6,8,11,13,14]SGA追赶生长与无追赶生长认知发育异常比较的Meta分析(随机效应模型)显示(图24),追赶生长较无追赶生长认知发育异常发生风险低33%(RR=0.67,95%CI:0.52~0.87)。

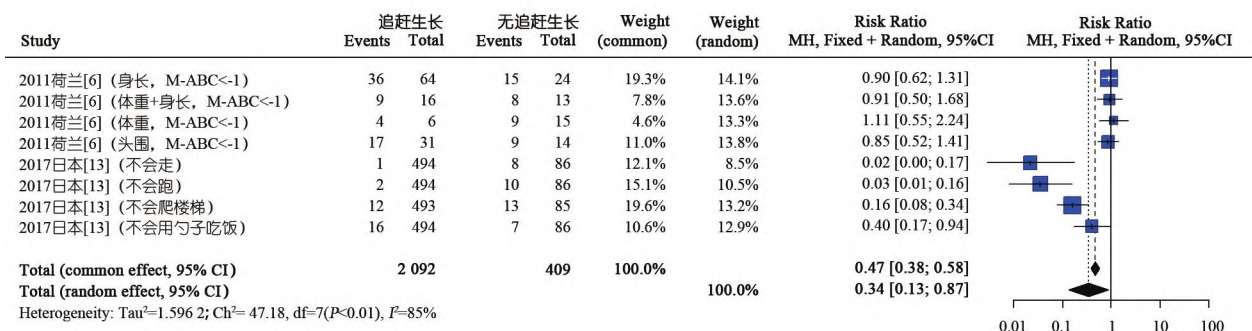


图22 基于2篇SGA追赶与无追赶生长运动发育异常结局的Meta分析(随机效应模型)

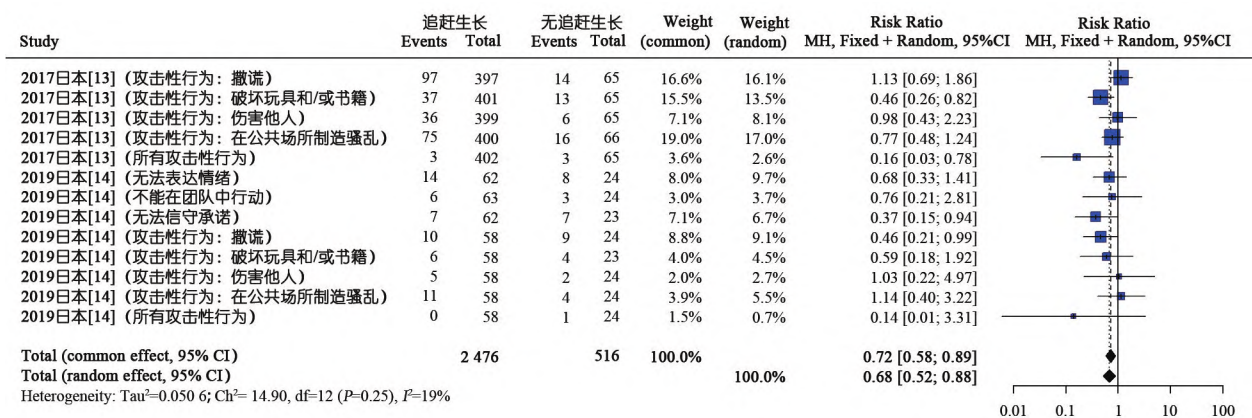


图23 基于2篇SGA追赶与无追赶生长社交与适应性异常的Meta分析(随机效应模型)

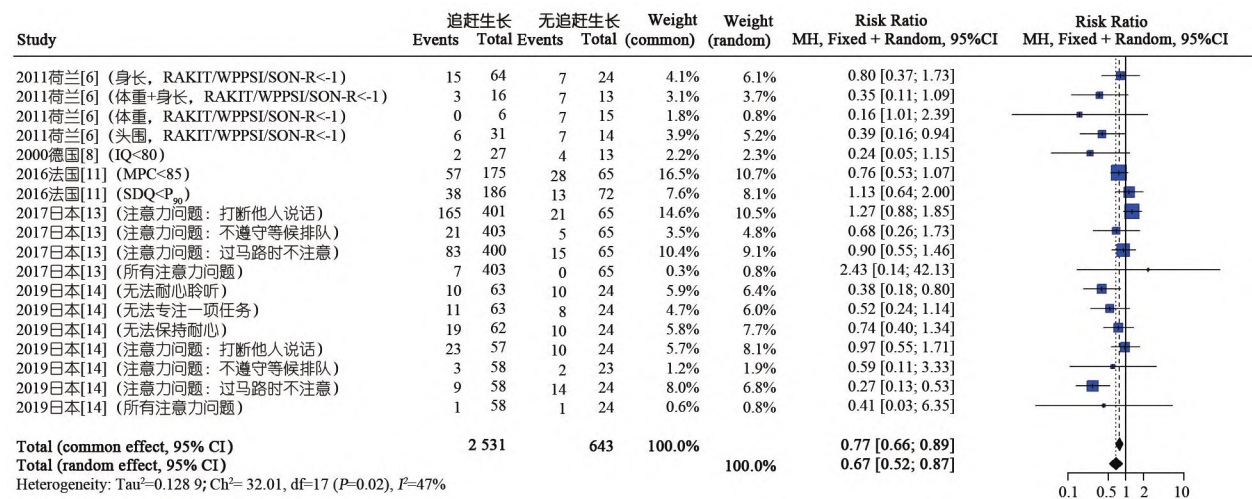


图24 基于5篇SGA追赶与无追赶生长认知发育异常的Meta分析(随机效应模型)

基于 3 篇^[16-18]SGA 追赶生长与无追赶生长认知发育异常结局的 Meta 分析(固定效应模型)显示(图 25 和 26), 追赶生长较无追赶生长认知发育水平高 0.3 分(SMD =

0.29, 95%CI: 0.26~0.31), 多 13% (ROM = 1.13, 95%CI: 1.12~1.15)。

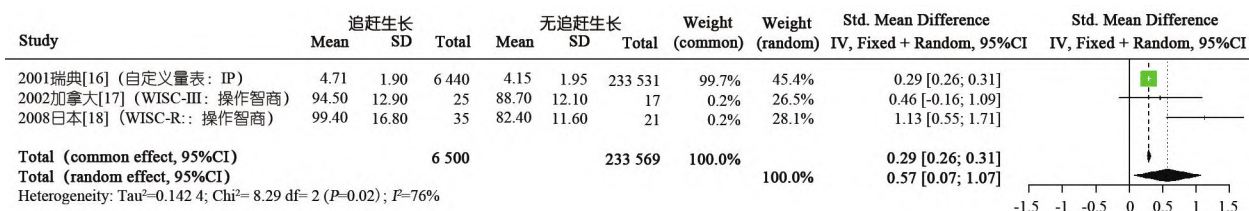


图 25 基于 3 篇 SGA 追赶与无追赶生长认知发育 SMD 的 Meta 分析(固定效应模型)

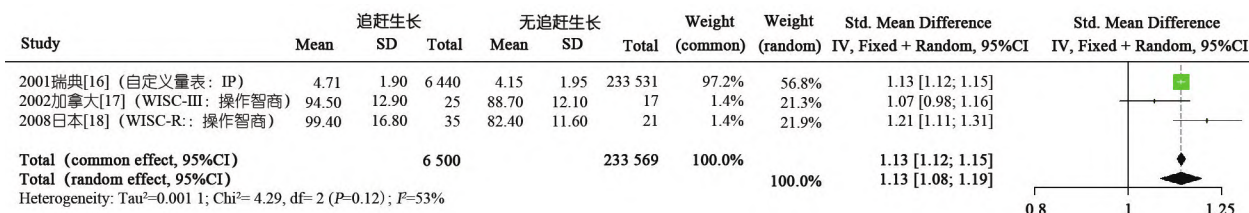


图 26 基于 3 篇 SGA 追赶与无追赶生长认知发育 ROM 的 Meta 分析(固定效应模型)

文献[21], SGA 定义为出生体重或身长<-2SDS, 征兵年龄 25 岁时以身高>-2SDS 为追赶生长, 征兵年龄时自定义量表(包括: 逻辑/归纳、语言、空间和理论/技术 4 个维度 160 个条目), 将智力表现(IP)的评分结果转化为 9 分, 非正常表现 1~3 分为认知发育异常, 调整了出生身长、出生体重、头围、胎龄和 BMI, 追赶生长组($n=627$)是无追赶生长组($n=5\,958$)逻辑评分的 1.5 倍(OR = 1.52, 95%CI: 1.25~1.84)、空间评分的 1.5 倍(OR = 1.50, 95%CI:

1.25~1.81)、推理评分的 1.4 倍(OR = 1.37, 95%CI: 1.14~1.65)、语言评分的 1.4 倍(OR = 1.45, 95%CI: 1.20~1.75)。

(5)学业和社会成就 基于 3 篇^[9,11,12]SGA 追赶生长与无追赶生长学业和社会成就异常比较的 Meta 分析(固定效应模型)显示(图 27), 追赶生长较无追赶生长学业和社会成就异常发生风险低 14% (RR = 0.86, 95%CI: 0.77~0.97)。

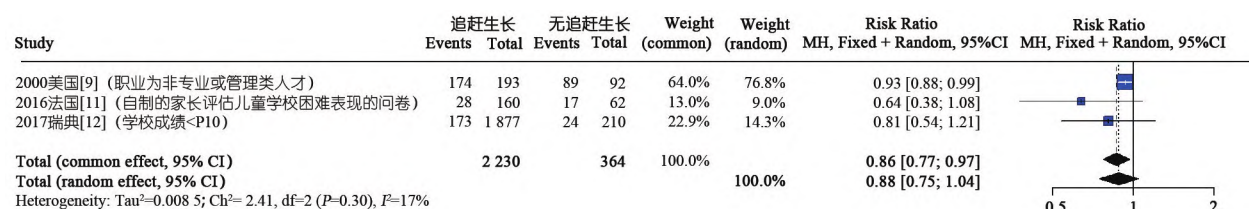


图 27 基于 3 篇 SGA 追赶与无追赶生长学业和社会成就异常的 Meta 分析(固定效应模型)

4.2 母乳喂养可以改善 SGA 儿童的认知发育结局吗?

推荐意见 5 母乳喂养 SGA 儿童有更好的认知、语言、运动发育的促进作用(1D)

推荐说明

(1)母乳喂养与人工喂养 文献[22], SGA 定义为出生体重<P₁₀, 母乳与标准配方(每 100 mL 含有 284 kJ, 1.45 g 蛋白质, 6.96 g 碳水化合物和 3.82 g 脂肪)和富含营养的配方(每 100 mL 含有 301 kJ, 1.85 g 蛋白质, 7.24 g 碳水化合物和 3.96 g 脂肪)喂养 9 个月, 9 月龄时以 DSI 和 18 月龄时以 BSID-II 为认知发育结局评估工具; 文献[23], SGA 定义为出生体重和身高<P₁₀, 母乳与混合(母乳+人

工)喂养比较, 以 KSPD 为认知发育结局评估工具。基于 2 篇^[22,23]母乳与人工喂养 9 个月认知、语言、运动结局的 Meta 分析(固定效应模型)(图 28 和 29)显示, 母乳较人工喂养认知发育高 09 分(SMD=0.87, 95%CI: 0.65~1.08), 多 13% (ROM=1.13, 95%CI: 1.10~1.16); 图 30 和 31 显示, 母乳与人工喂养语言发育差异无统计学意义(SMD = 0.04, 95%CI: -0.16~0.24, ROM = 1.00 (95%CI: 0.99~1.02)); 图 32 和 33 显示, 母乳较人工喂养运动水平高 0.4 分(SMD=0.44, 95%CI: 0.32~0.56), 多 6% (ROM = 1.06, 95%CI: 1.04~1.07)。

文献[22]以 DSI 为社交情绪与社会适应性发育结局



评估工具,9 月龄适应性[(109.9±9.4) *vs* (102.3±10.7)], 意义。
个人社会[(113.8±8.9) *vs* (104.4±11.0)] 差异均有统计学

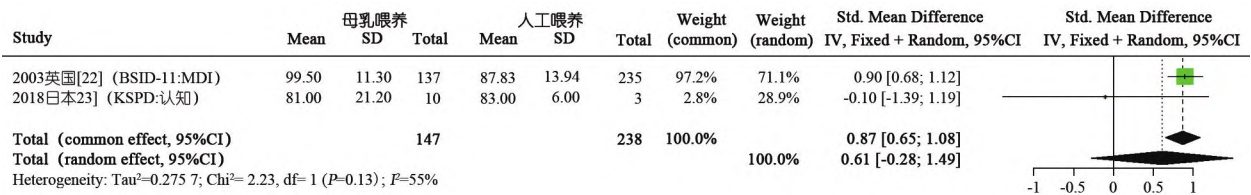


图 28 基于 2 篇母乳喂养与人工喂养 9 个月认知发育结局 SMD 的 Meta 分析(固定效应模型)

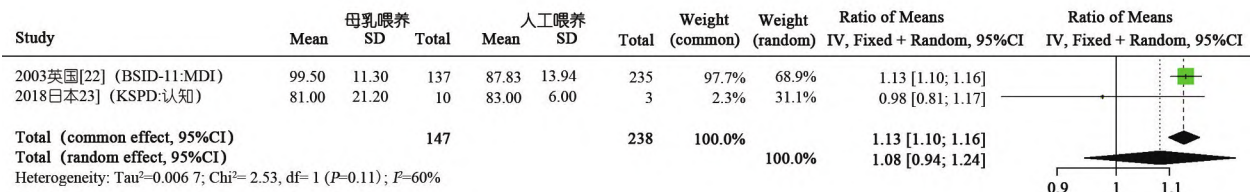


图 29 基于 2 篇母乳喂养与人工喂养 9 个月认知发育 ROM 的 Meta 分析(固定效应模型)

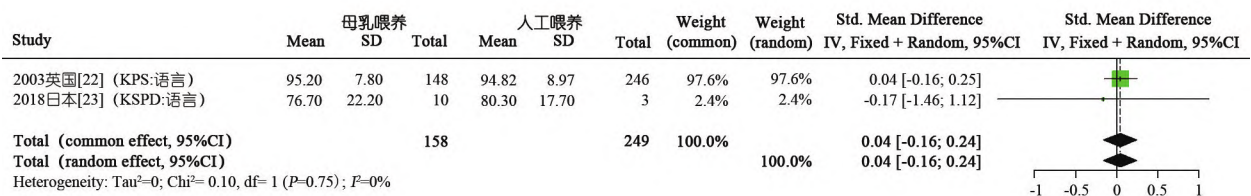


图 30 基于 2 篇母乳喂养与人工喂养 9 个月语言发育 SMD 的 Meta 分析(固定效应模型)

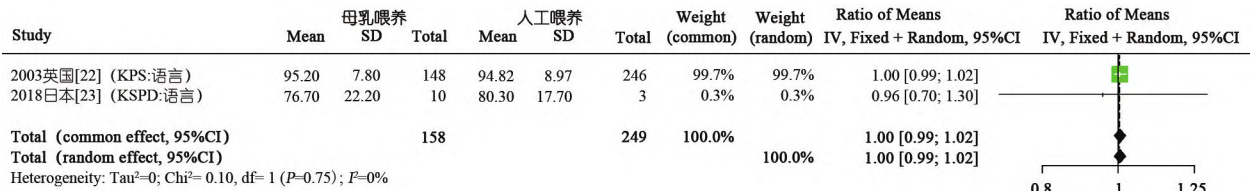


图 31 基于 2 篇母乳喂养与人工喂养 9 个月语言发育 ROM 的 Meta 分析(固定效应模型)

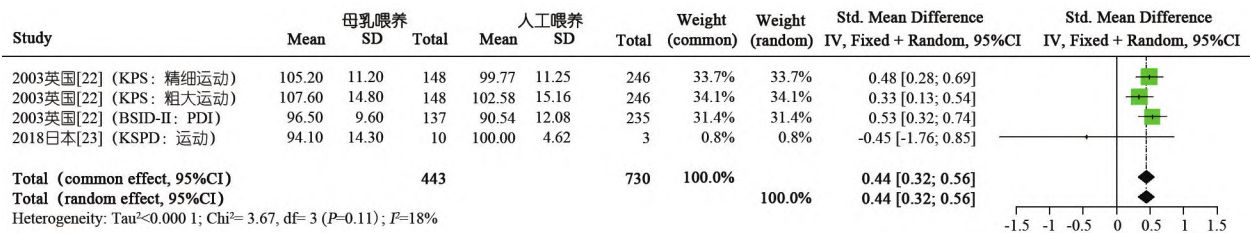


图 32 基于 2 篇母乳喂养与人工喂养 9 个月运动发育 SMD 的 Meta 分析(固定效应模型)

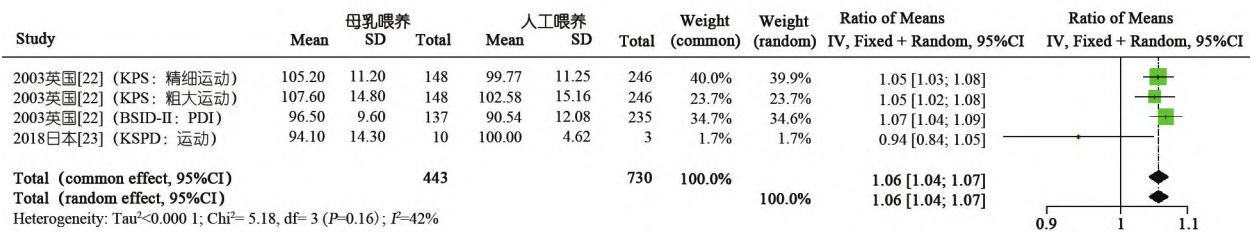


图 33 基于 2 篇母乳喂养与人工喂养 9 个月运动发育 ROM 的 Meta 分析(固定效应模型)

(2) 纯母乳喂养 ≤ 3 个月与 >3 个月 文献[24] SGA 定义为出生体重 $<P_{10}$, 纯母乳喂养 >3 个月($n=81$)与 ≤ 3 个月($n=139$)比较, 调整了出生地点、母亲教育程度、母亲智商、母亲吸烟、新生儿重症监护病房入住情况、幼儿园出勤情况、性别和不对称宫内发育迟缓, 13 月龄时以 BSID 为认知发育结局的评价工具, MDI $[(113\pm 12) vs (111\pm 12)]$ 和 PDI $[(106\pm 14) vs (106\pm 16)]$ 差异均无统计学意义; 5 岁时以挪威版 WPPSI-R 为认知发育结局的评价工具, 总智商 $[(109\pm 16.2) vs (100\pm 13.8)]$ 和操作智商 $[(112\pm 16) vs (103\pm 14)]$ 差异均有统计学意义; 以 PDMS 为运动发育结

局的评价工具, 5 岁时手眼协调 $[(84\pm 4.9) vs (82\pm 5.7)]$ 、运动 $[(106\pm 7.5) vs (107\pm 6.4)]$ 和平衡 $[(60\pm 4.2) vs (59\pm 4.3)]$ 差异均无统计学意义。

将文献[24]中 SGA 纯母乳喂养 ≤ 3 个月和 >3 个月 13 月龄时以挪威版 WPPSI-R 总智商转化为 MD, 与文献[25]中纯母乳喂养 >5 个月与 2 个月, 3.5~4 岁 SB-4 智力 MD 比较的 Meta 分析(固定效应模型)显示(图 34), 纯母乳喂养 2 个月比纯母乳喂养 >5 个月智商水平低 4.2 分(MD = -4.19, 95%CI: -7.30~-1.08)。

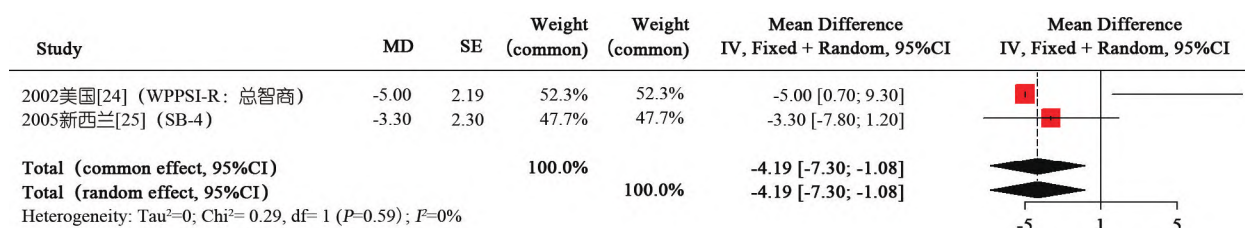


图 34 基于 2 篇纯母乳喂养时间 ≤ 3 个月与 >3 个月智商的 Meta 分析(固定效应模型)

(3) 母乳喂养 ≤ 6 个月与 >6 个月 基于 2 篇^[10,26]母乳喂养 ≤ 6 个月(37/100)与 >6 个月(99/320)认知发育异常比较的 Meta 分析(固定效应模型)显示(图 35), 母乳喂养

≤ 6 个月较 >6 个月认知发育异常发生风险差异无统计学意义(RR=1.24, 95%CI: 0.91~1.70)。

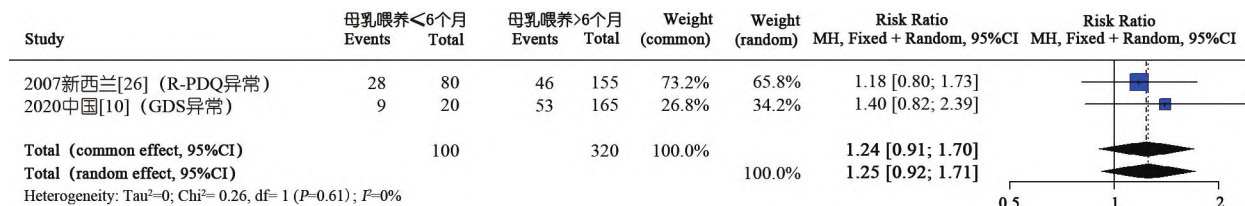


图 35 基于 2 篇母乳喂养 ≤ 6 个月与 >6 个月认知发育异常的 Meta 分析(固定效应模型)

文献[25], 纯母乳喂养 <6 个月($n=71$)、~12 个月($n=95$)、 >12 个月($n=41$)与无母乳喂养($n=16$)比较; 纯母乳喂养 <2 个月($n=33$)、纯母乳喂养~4 个月($n=103$)、纯母乳喂养 ≥ 5 个月($n=72$)与无母乳喂养($n=16$)比较, 均调整了儿童、妊娠、性别、母亲受教育程度、母亲婚姻状况、社会经济状况、母亲年龄、胎次、母亲孕期吸烟, 均在 3.5~4 岁时以 SB-4 为认知发育结局的评价工具, 与母乳喂养 >12 个月智力水平 (113.9 ± 1.6) 相比, 母乳喂养~12 月智力 aMD=1.1(95%CI: -2.8~5.1)、母乳喂养 <6 月智力 aMD=-1.3(95%CI: -5.5~2.9)差异均无统计学意义, 无母乳喂养智力 aMD=-6.0(95%CI: -12.1~0.0)差异有统计学意义; 与纯母乳喂养 >5 个月智力水平 (113.2 ± 1.2) 相比, 纯母乳喂养~4 月智力 aMD=1.0(95%CI: -2.2~4.3)、纯母乳喂养~2 月智力 aMD=-3.3(95%CI: -7.8~1.2)和无母乳喂养智力 aMD=-5.9(95%CI: -11.5~0.3)差异均无统计学意义。

(4) 母乳喂养与非母乳喂养 文献[27], SGA 定义为出生体重 $<P_{10}$, 3 月龄时和 18 月龄时 PDI(BSID II) <85 发生率, 母乳喂养(25/145)较非母乳喂养(39/203)差异无统计学意义; MDI(BSID II) <85 发生率, 母乳喂养(15/145)较非母乳喂养(30/203)差异无统计学意义; BRS(BSID II) $<P_{10}$ 发生率, 母乳喂养(14/145)较非母乳喂养(24/203)差异无统计学意义。

(5) 强化母乳蛋白水平 level 3 与 level 1 文献[28], SGA 定义为出生体重 $<P_{10}$, 强化母乳蛋白水平 level 3 ($4.8 g \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$, 相当于 141 kcal)6 例, level 1 的强化母乳($3.5 g \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$, 相当于 135 kcal)8 例, 以 GMDS 为神经认知发育水平的评价工具, 矫正 18 月龄时: 发育商 $[(111\pm 10) vs (86\pm 23)]$ 、听力和语言 $[(107\pm 15) vs (86\pm 17)]$ 、手眼协调 $[(114\pm 12) vs (92\pm 23)]$ 、个人-社会互动 $[(112\pm 8) vs (87\pm 21)]$ 差异均有统计学意义, 运动技能 $[(111\pm 17) vs (85\pm 30)]$ 差异无统计学意义。24 月龄时:

发育商 $[(116\pm 4) \text{ vs } (92\pm 24)]$ 、听力和语言 $[(107\pm 10) \text{ vs } (80\pm 22)]$ 、手眼协调 $[(118\pm 6) \text{ vs } (94\pm 26)]$ 、个人-社会互动 $[(115\pm 5) \text{ vs } (95\pm 26)]$ 差异均有统计学意义,运动技能 $[(132\pm 5) \text{ vs } (111\pm 38)]$ 差异无统计学意义。

4.3 药物治疗是否可以改善 SGA 儿童的认知发育结局?

推荐意见 6 生长激素对改善 5 岁以下 SGA 认知发育水平作用有限(2D)

推荐说明

(1)生长激素改善结局年龄 <5 岁的 SGA 的认知发育文献[29],SGA 定义为体重或身高 <-2 SDS,生长激素组($n=21$)与空白对照组($n=21$)对 SGA 认知发育结局的 RCT,年龄、性别、身高、体重、贝利量表分数、头围、BMI、骨龄两组差异均无统计学意义,生长激素组($0.035 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)于 19~29 个月开始治疗,于生长激素组治疗 1 年后 2 组行 BSID-II 的 MDI 评估,生长激素组较空白对照

组 MDI 得分最小二乘均值(LS)标准误(SE) $[10.97(5.34) \text{ vs } 8.55(4.74)]$ 差异无统计学意义($P=0.738$);文献[30],2 岁时仍无追赶生长(<-2 SD)的 SGA,生长激素组($n=16$)与空白对照组($n=16$)对 SGA 认知发育结局的 RCT,体重和身高小于正常参考值的百分位,身高、体重两组均差异无统计学意义,对照组采用常规干预,包括合理饮食干预,补充钙剂、维生素、微量元素,充足睡眠等,生长激素组在对照组基础上+人生长激素注射液 $[(0.20 \text{ IU} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1})$,每晚睡前皮下注射,持续治疗 24 个月],治疗 2 年后行 Gesell 评估认知发育结局。基于 2 篇^[29,30] SGA 不同生长激素治疗与空白对照的认知、语言、运动、社交情绪与社会适应性发育结局 Meta 分析(随机效应模型)显示(图 36 和 37),使用生长激素较空白对照总体发育结局高 0.8 分($\text{SMD}=0.76$, $95\% \text{ CI}:0.30 \sim 1.21$),多 5% ($\text{ROM}=1.05$, $95\% \text{ CI}:1.04 \sim 1.07$)。

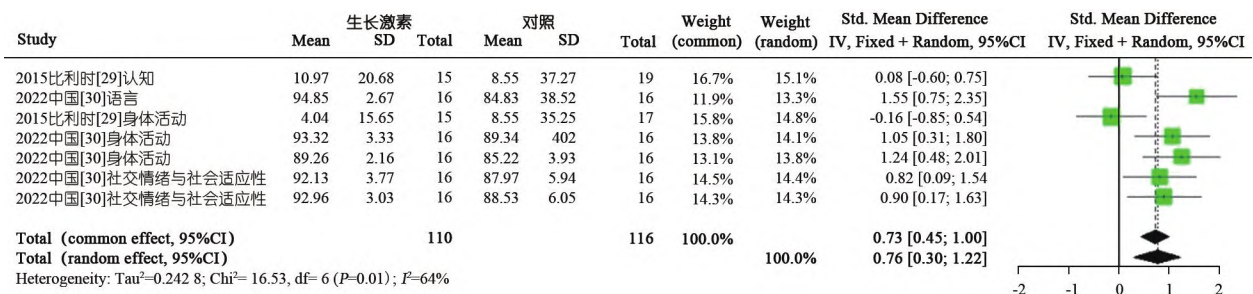


图 36 基于 2 篇 SGA 生长激素治疗与无药物治疗认知、语言、运动、社交情绪与社会适应性发育结局 SMD 的 Meta 分析(随机效应模型)

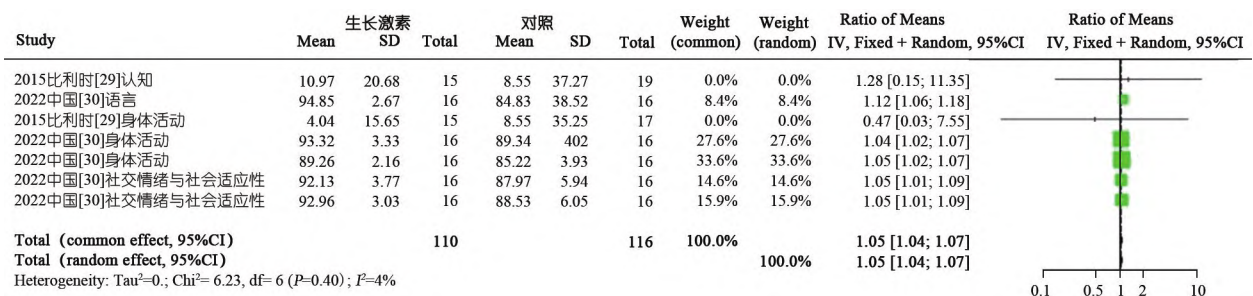


图 37 基于 2 篇 SGA 生长激素治疗与无药物治疗认知、语言、运动、社交情绪与社会适应性发育结局 ROM 的 Meta 分析(随机效应模型)

文献[31],SGA 定义体重 $<P_{10}$,以脓毒症 SGA 患儿为研究人群,干预组($n=139$)为出生 72 d 内以粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)皮下注射 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \times 5 \text{ d}$,对照组($n=141$)为标准治疗,2 岁时以 BSID 量表、PARCA-R 作为认知、语言、运动发育结局的评价工具,干预组 BSID MDI($n=90$)84 (IQR:72~98), PARCA-R($n=75$)中的发展为 26 (IQR:22~29),对照组 BSID MDI($n=89$)87 (IQR:72~96),PARCA-R($n=76$)中的发展为 26 (IQR:23~29),差异均无统计学意义;干预组 PARCA-R($n=75$)词汇、

句子复杂度分别为 46 (IQR:25~68)、0 (IQR:0~3),对照组 PARCA-R 词汇、句子复杂度分别为 38 (IQR:16~68)、0 (IQR:0~2),差异均无统计学意义;干预组 BSID PDI ($n=88$)85 (IQR:73~96),对照组 BSID PDI($n=90$) 88 (IQR:77~100),差异均无统计学意义。

(2)生长激素改善结局年龄 >5 岁的 SGA 的认知发育文献[32],RCT,SGA 定义为体重或身长 <-2 SDS,生长激素组($n=17$)于 3~8 岁开始治疗($0.066 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,治疗总时长 2 年),空白对照组($n=17$),出生体重、胎龄、身

高、头围、性别、健康问题、发育问题、需要专门帮助的儿童比例、畸形占比、IQ 值两组差异均无统计学意义,5~10 岁以 WISC-R IQ 评估认知、语言发育结局;文献[33],RCT,SGA 定义体重或身长<-2SDS,干预 1 组($n=30$)生长激素 0.033 或 0.067 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$;干预 2 组($n=56$)在干预 1 组基础上+促生长激素组,2 个干预组均于 8 岁开始治疗,治疗总时长 9~10 年;空白对照组 103 例;3 组于 17~19 岁以成人健康相关生活质量调查问卷(TAAQOL)检测认知、

运动、社交情感与社会适应性(日常活动、社会功能、活力指数、积极情绪、抑郁情绪,攻击情绪、睡眠和疼痛)发育结局。基于 2 篇^[32,33]SGA 不同生长激素治疗与空白对照的认知、语言、运动、社交情绪与社会适应性发育结局 Meta 分析(随机效应模型)显示(图 38 和 39),使用生长激素均较空白对照发育结局差异无统计学意义[SMD = -0.08 (95%CI:-0.19~0.02),ROM=0.99(95%CI:0.98~1.01)]。

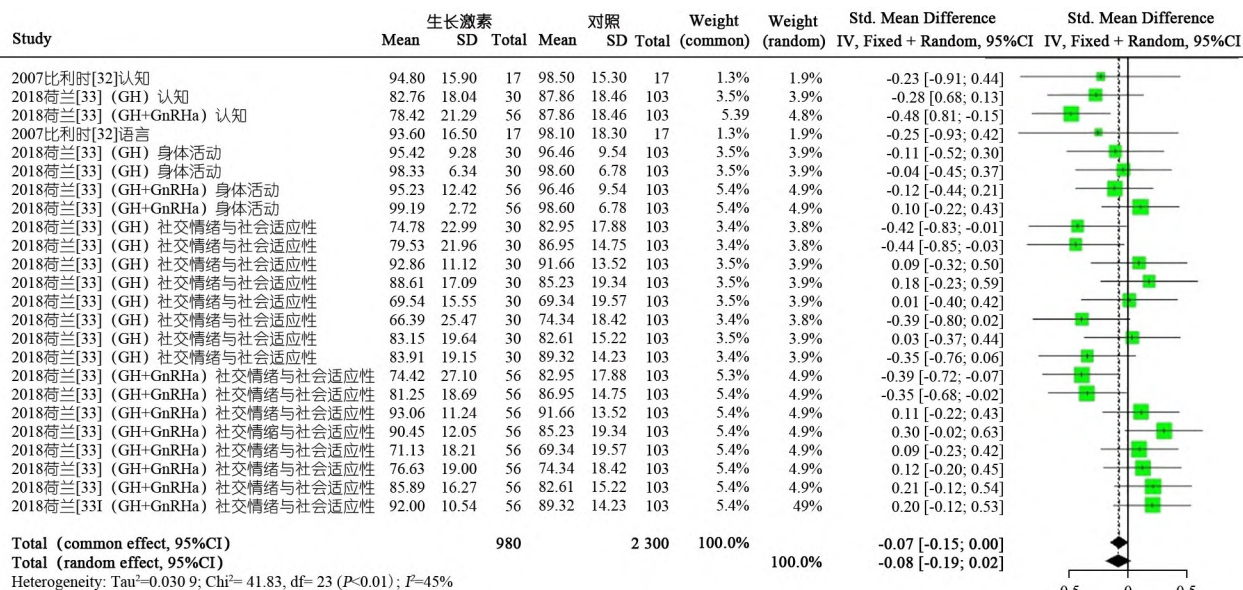


图 38 基于 2 篇 SGA 生长激素治疗与无药物治疗认知、语言、运动、社交情绪与社会适应性发育结局 SMD 评估结果的 Meta 分析(随机效应模型)

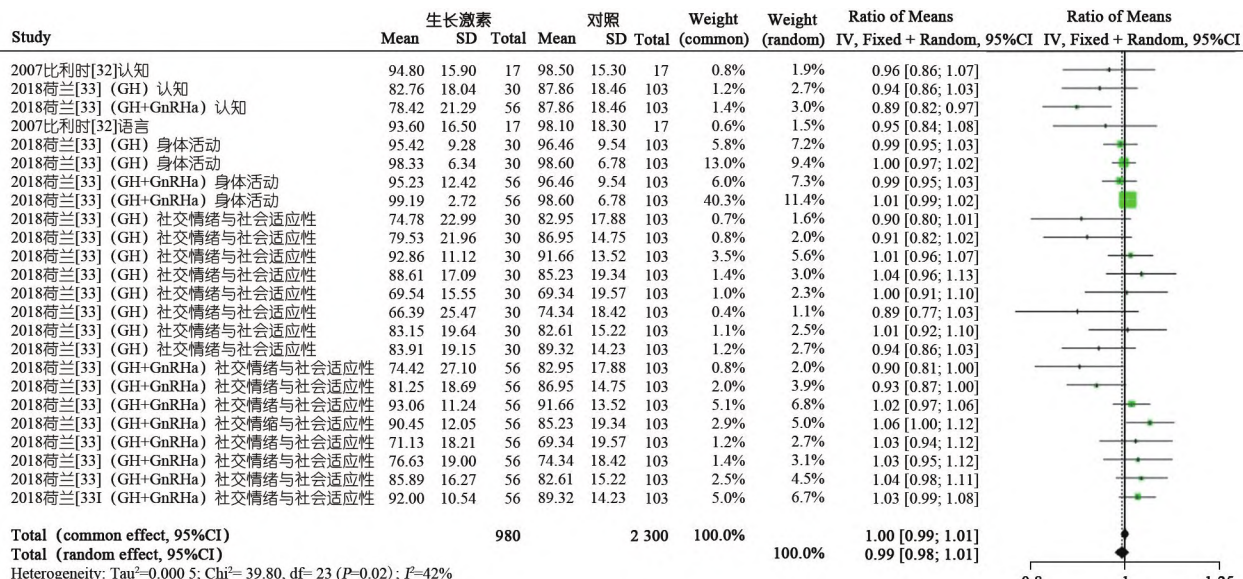


图 39 基于 2 篇 SGA 生长激素治疗与无药物治疗认知、语言、运动、社交情绪与社会适应性发育结局 ROM 评估结果的 Meta 分析(随机效应模型)

文献[34],生长激素低剂量($1 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$)组($n=41$)和生长激素高剂量($2 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$)组($n=38$)治疗 SGA 认知发育结局的 RCT,两组性别、胎龄、出生身长、出

生体重、开始治疗时的体重差异均无统计学意义,治疗 10 年后以荷兰版 WAIS 评估认知发育结局,以荷兰人群总智商、区块设计、词汇表平均值均以 100 计,2 年后高剂量组

与低剂量组总智商(82% vs 92%)、区块设计(69% vs 83%)差异均有统计学意义;10年后高剂量组($n=25$)与低剂量组($n=28$)总智商(88% vs 93%)、区块设计(86% vs 101%)、词汇表(88% vs 91%)差异均无统计学意义。

4.4 早期干预对改善 SGA 儿童的认知发育结局有效吗?

推荐意见 7 早期干预对改善 SGA 认知发育有正向作用(1D)

推荐说明 文献[35],SGA 定义体重 $<2\ 500\text{ g}$ 的足月儿,医疗康复组为社区工作者访问并指导($n=66$),对照组为一般性保健指导($n=69$),出生后 8 周开始(每周 1 h)至 7 月龄,行“抓取”和“覆盖”测试评估认知发育,两组性别、出生体重、身长、头围、胎龄、测试时的年龄、母亲年龄、母亲社会经济地位、母亲教育程度、母亲职业差异均无统计学意义;医疗康复组较对照组:抓取认知高 2.5(SMD=2.46,95%CI:2.01~2.91)、覆盖认知高 0.5(SMD=0.49,95%CI:0.14~0.83)、语言高 2.3(SMD=2.29,95%CI:1.86~2.73)、活动高 0.6(SMD=1.55,95%CI:0.21~0.90)、合作高 3.5(SMD=3.46,95%CI:2.93,4.00)、情感高 3(SMD=3.03,95%CI:2.53,3.53)。

文献[36],SGA 定义为体重 $<P_{10}$,早产 SGA 随机分为医疗康复亚组($n=16$)与对照亚组($n=14$)、足月 SGA 随机分为医疗康复亚组($n=36$)与对照亚组($n=32$),医疗康复:婴幼儿运动、智力发展规律、喂养护理物常见病预防教育;6 个月前为每月检查 1 次,6 个月后为每 2 个月 1 次的生长发育、营养状况评估和 52 项神经运动检查;出院后 1 周开始早期教育(每日 2 次看红球,听舒缓音乐,每次持续 2 min),每日 2 次 5 min 抚触、捏脊;剖宫产者每次 5 min 给予前庭平衡方面刺激,每日 2 次;以后给予包括感知、语言、交往能力和情感等全面培养,按照婴幼儿运动发育规律做俯卧抬头、拉坐、翻身、爬、站和走的主动训练以及手的精细动作训练;每日听音乐做全身按摩、被动体操;出现姿势异常、运动落后者做重点康复训练。早产和足月 SGA 2 个亚组,胎龄、体重差异无统计学意义;早产医疗康复亚组较对照亚组 BSID MDI 高 2.11(95%CI:1.20~3.03),足月医疗康复亚组较对照亚组 BSID MDI 高 2.51(95%CI:1.86~3.15)。早产医疗康复亚组较对照亚组 BSID PDI 高 1.10(95%CI:1.08~1.12);足月医疗康复亚组较对照亚组 BSID PDI 高 1.13(95%CI:1.09~1.17)。

文献[37],SGA 定义为体重 $<P_{10}$,医疗康复干预组接受以家庭为中心的护理概念($n=96$),对照组为常规护理($n=80$),于出院后开始干预至 12 月龄并以神经行为检查量表评估运动,医疗康复组较对照组:运动模式评分差异无统计学意义(SMD=0.24,95%CI:-0.13~0.62),原始反射评分差异无统计学意义(SMD=0.30,95%CI:-0.08~0.68)。

4.5 家庭支持是否可以改善 SGA 儿童的认知发育结局?

推荐意见 8 积极的家庭支持促进 SGA 认知发育水平提升(1D)

推荐说明 文献[38],SGA 定义为体重 $<P_{10}$,2001 至 2007 年美国国家纵向出生队列中 SGA 认知发育儿童($n=800$),2 岁和 4 岁时以 Two Bags Task 工具评估家庭教育水平,5 岁时在儿童早期纵向研究出生队列(ECL-S)中评估认知(阅读、算数)、以 ESI-R 评估运动(粗大运动、精细运动)发育。调整了家庭社会经济状况、母亲怀孕年龄、种族/民族、教育水平、婚姻状况、分娩方式、妊娠糖尿病、孕前 BMI、孕前身高、孕期体重增长、孕期吸烟、孕期饮酒、高血压、生殖器疱疹病毒感染、是否多胞胎、性别变量,使用多变量线性回归模型来计算 2 岁或 4 岁时家庭教育得分对孩子 5 岁时的阅读、数学、粗大运动和精细运动能力的影响,得到 SGA 儿童和家庭教育交互项认知结局得分 MD,孩子 2 岁时父母敏感性得分每增加 1 个单位,SGA 孩子 5 岁时的精细运动得分较 AGA 平均增加 0.15(95%CI:0.03~0.27);孩子 4 岁时父母情感支持得分每增加 1 个单位,SGA 孩子 5 岁时较 AGA 数学得分增加 0.84(95%CI:0.12~1.55),精细运动得分增加 0.19(95%CI:0.07~0.31);孩子 4 岁时父母侵入性关怀和教育得分每增加 1 个单位,SGA 孩子 5 岁时较 AGA 阅读得分减少 1.06(95%CI:-2.05~-0.07);孩子 4 岁时父母消极的态度得分每增加一个单位,SGA 孩子 5 岁时较 AGA 精细运动得分减少 0.26(95%CI:-0.47~-0.05)。家庭教育条目得分与 SGA 状态的其他交互项对孩子 5 岁时的阅读、数学、粗大运动和精细运动不显著。

文献[39],为家庭教育对 SGA 认知发育影响的队列研究,SGA 定义为体重 $<P_{10}$,SGA 儿童 13 岁时,根据对家长访谈将家庭教育分为消极态度($n=244$)、一般态度($n=214$)和积极态度($n=278$),以? (Cognitive performance was assessed at the age of 13 by a series of tests in three domain areas-verbal, spatial and numerical ability-each with a 40-point scale)3 个领域的一系列测试(每个测试 40 分)工具评估阅读、空间和算数,测试分数被标准化,平均值为 0,标准差为 1。调整了产妇年龄、是否单胎、兄弟姐妹数量、母亲婚姻状况、父亲收入、家庭社会经济状况、孩子年级水平和班级规模,图 40 显示,SGA 儿童 13 岁时,阅读、空间和算术认知结局评分的标准化均值在消极态度组表现最差,积极态度组表现最好。

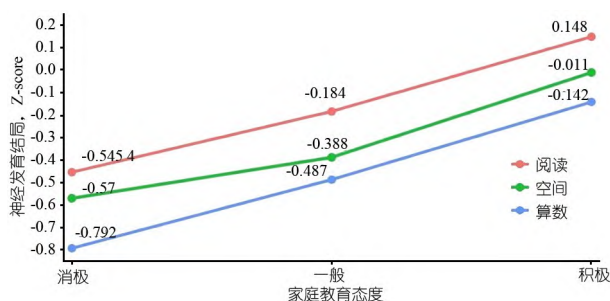


图 40 基于 1 篇 SGA 家庭教育神经发育结局折线图

4.6 SGA 儿童认知发育的影响因素

4.6.1 母亲的影响因素

推荐意见 9 母亲孕期吸烟对 SGA 认知发育不利(2D)

推荐说明 文献[26],SGA 定义为出生体重 $<P_{10}$,12 月龄时以 R-PDQ 发展中 22 个发展里程碑父母问卷中至少 1 个问题 $<P_{10}$ 定义为发育迟缓;文献[40]的 SGA 出生体重 $<P_{10}$,5 年级儿童生活方式与学校表现研究(CLASS)队列中阅读和写作评估失败或较差归类为发育迟缓。基于 2 篇^[26,40]队列研究母亲孕期吸烟对 SGA 儿童发育迟缓(OR 值)的 Meta 分析(固定效应模型)显示(图 41),母亲孕期吸烟是母亲孕期不吸烟 SGA 儿童发育迟缓发生风险的 1.7 倍(OR=1.66,95%CI: 1.20~2.29)。

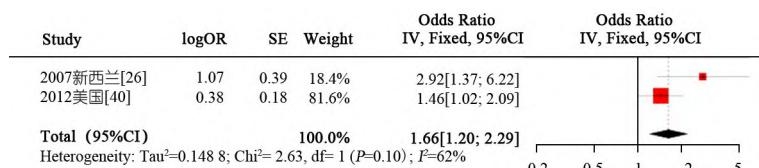


图 41 基于 2 篇队列研究母亲孕期吸烟对 SGA 儿童发育迟缓的 Meta 分析(固定效应模型)

文献[41],SGA 定义出生体重 $<P_{10}$,5 岁时在 ECL-B 队列中评估神经发育(阅读、数学)、以 ESI-R 评估运动发育(粗大、精细);与母亲不吸烟比较,母亲有吸烟史但孕期戒烟、母亲孕期中度吸烟(1~9 支/天)、母亲孕期重度吸烟(≥ 10 支/天)SGA 儿童阅读、数学、粗大运动、精细运动差异均无统计学意义;以母亲不吸烟、母亲妊娠期体重增加及单胎 3 项复合因素为基线,组 1(母亲吸烟、母亲妊娠期体重增加及单胎)、组 2(母亲不吸烟、母亲妊娠期体重增加不足及单胎)、组 5(母亲吸烟、母亲妊娠期体重增加及多胎)、组 7(母亲吸烟、母亲妊娠期体重增加不足及多胎)的 SGA 儿童阅读、数学、粗大运动、精细运动差异均无统计学意义;组 3(母亲不吸烟、母亲妊娠期体重增加及多胎)、组 4(母亲吸烟、母亲妊娠期体重增加不足及单胎)、组 6(母亲不吸烟、母亲妊娠期体重增加不足及多胎)的 SGA 儿童阅读、数学差异均有统计学意义,粗大运动、精细运动差异均无统计学意义;以母亲不吸烟和妊娠期体重增加 2 项复合因素为基线,组 1~5 的 SGA 儿童阅读、数学、粗大运动、精细运动差异均无统计学意义;组 6 的 SGA 儿童数学、粗大运动、精细运动差异均无统计学意义,但阅读差异有统计学意义;组 7 的 SGA 儿童阅读、粗大运动、精细运动差异均无统计学意义,但数学差异有统计学意义。

母亲使用大麻对 SGA 发育影响的相关文献只有 1 篇^[26],母亲孕期使用大麻(8/18)较不使用大麻(79/241)的 SGA 儿童 12 月龄时发育迟缓的发生风险差异无统计学意义(OR=1.64, 95%CI:0.62~4.32)。

母亲孕期饮酒对 SGA 发育影响的相关文献只有 1 篇^[41],从出生证明中获取母亲孕期饮酒信息,或通过产后 9 个月的母亲自我报告获取信息。母亲孕期饮酒($n=50$)较母亲孕期不饮酒($n=1\ 000$)SGA 儿童阅读(aMD=-1.19,95%CI:-5.01~2.64)、数学(aMD=0.33,95%CI:-2.33~2.99)、粗大运动(aMD=0.26,95%CI:-0.19~0.71)、精细运动(aMD=0.11,95%CI:-0.35~0.58)差异均无统计学意义。

推荐意见 10 母亲育儿压力大、育儿满足感差对 SGA 儿童认知发育不利(2D)

推荐说明

(1)母亲孕期压力 文献[26],以压力感知量表(PSS-10)测量压力, $>P_{75}$ 为压力大;母亲于分娩后不久压力大(34/89)较母亲压力正常和压力小(54/170)的 SGA 儿童 12 月龄时发育迟缓的发生风险不显著(OR=1.33,95%CI:0.78~2.27)。12 月龄时通过问卷(自制)调查了解母亲的育儿压力;母亲压力大(62/156)是母亲无压力和压力小(26/102)的 SGA 儿童 12 月龄时发育迟缓的发生风险的 1.9 倍(OR=1.93,95%CI:1.11~3.34)。文献[42],SGA 定义为出生体重 $<P_{10}$,3.5 岁时以 SB-4 测量智商,分娩后不久和 3.5 岁时以 PSS-10 测量压力, $>P_{75}$ 为压力大;分娩后不久母亲压力大(80/223)较母亲中低压力(143/223)SGA 儿童的 SB-4 IQ(MD=-0.6, 95%CI:-3.5~2.3)差异无统计学意义;3.5 岁时母亲压力大(59/222)较母亲中低压力(163/222)SGA 儿童的 SB-4 IQ 低 4.7 分(MD=-4.7, 95%CI:-7.8~-1.6)。

(2)母亲育儿满足感 文献[26],SGA 儿童 12 月龄时通过问卷调查其母亲的育儿满足感;母亲中等以下满足感(11/18)是极大满足感(75/239)的 SGA 儿童 12 月龄时发育迟缓发生风险的 3.4 倍(OR=3.44, 95%CI:1.28~9.21)。

(3)母亲获得的社会支持 文献[26],家庭支持量表(FSS)评估母亲所获得的社会育儿支持,评分 $\leq P_{25}$ 为低水平社会支持;分娩后不久母亲社会支持水平低(28/61)较母亲社会支持水平正常以上(59/188)的 SGA 患儿发育迟缓发生风险不显著(OR=1.42,95%CI:0.81~2.51);12 月龄母亲社会支持水平低(27/64)较母亲社会支持水平正常以上(57/179)的 SGA 患儿发育迟缓发生风险不显著(OR=1.56,95%CI:0.89~2.41)。文献[42],家庭支持量表(FSS)评估母亲所获得的社会育儿支持,评分 $\leq P_{25}$ 为低水平社会支持,分娩后不久母亲社会支持水平低($n=52$)较母亲社会支持水平正常以上($n=161$)的 SGA 患儿的 IQ 分数差异无统计学意义(MD=-2.6, 95%CI:-5.9~0.8);12 月龄时母亲社会支持水平低($n=46$)SGA 患儿 IQ 分数较母亲社会支持水平正常或高($n=144$)差异无统计学意义。

(MD=2.1, 95%CI: -1.4~5.6); 3.5 岁时母亲社会支持水平低($n=57$)较母亲社会支持水平正常或高($n=161$)的 SGA 患儿 IQ 分数差异无统计学意义(MD=0.3, 95%CI: -2.7~3.4)。与母亲压力小且社会支持水平高($n=113$)相比,母亲压力低且社会支持水平低($n=52$)SGA 儿童 IQ 分数差异无统计学意义(MD=1.3, 95%CI: -2.2~4.8),母亲压力大且社会支持水平高($n=42$)SGA 患儿的 IQ 分数差异无统计学意义(MD=-3.5, 95%CI: -7.2~0.2),母亲压力大且社会支持水平低($n=17$)SGA 患儿的 IQ 分数低 6.3 分(MD=-6.3, 95%CI: -11.7~-1.0),差异有统计学意义。

推荐意见 11 母亲妊娠期高血压对 SGA 的认知发育无不利影响(2D)

推荐说明 文献[43], SGA 定义为出生体重 $<P_{10}$, 3 年级学生以 PARCC 评估阅读和数学能力熟练度, 阅读或数学 >750 为能力达标; 文献[55], SGA 定义为出生体重 $<P_{10}$, 矫正 18 月龄时以 BSID II 行认知发育评估, MDI 和 PDI 评分 <85 (-1SD) 为异常, 行为评分(BRS) $<P_{10}$ 为异常; 文献[44], SGA 定义为出生体重 $<P_{10}$ 或出生体重 $<-2SD$, 儿童神经发育评估采用 0~6 岁小儿神经心理发育量表, DQ <85

分。基于 3 篇^[27,43,44] 队列研究的母亲高血压对 SGA 儿童认知发育影响的 Meta 分析(随机效应模型)显示(图 42), 母亲高血压与正常血压对 SGA 儿童认知发育的影响差异无统计学意义(OR=0.90, 95%CI: 0.57~1.42)。

文献[45], SGA 定义为出生体重 $<P_{10}$, 矫正 18 月龄时以 KSPD 检测发育商(DQ), DQ 70~84 分为边缘性发育, DQ <70 或因矫正 18 月龄前严重损伤或死亡而无法进行 KSPD 评估为预后不良; 母亲妊娠期高血压 KSPD DQ 边缘性发育(3/26)的发生风险是 KSPD DQ 正常(7/14)的 83% (OR=0.13, 95%CI: 0.03~0.64), 母亲妊娠期高血压 KSPD DQ 预后差(4/27)的发生风险是 KSPD DQ 正常(8/15)的 85% (OR=0.15, 95%CI: 0.04~0.66)。

文献[41], 母亲有高血压状况包括: 慢性高血压、妊娠期高血压、子痫前期和子痫($n=100$)较母亲无高血压状况($n=950$)SGA 儿童阅读(aMD=0.29, 95%CI: -2.37~2.96)、数学(aMD=0.28, 95%CI: -1.52~2.08), ESI-R 粗大运动(aMD=-0.20, 95%CI: -0.55~0.15)、精细运动(aMD=-0.10, 95%CI: -0.39~0.20)差异均无统计学意义。

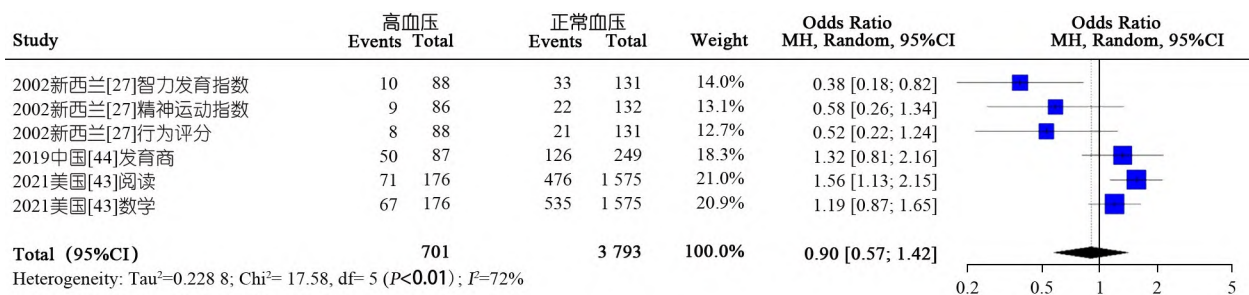


图 42 母亲高血压与正常血压对 SGA 儿童认知发育的影响的 Meta 分析(随机效应模型)

4.6.2 孕期的影响因素

推荐意见 12 胎儿生长受限对 SGA 的认知发育有不利影响(2D)

推荐说明

(1) FGR 文献[19], SGA 定义为出生体重 $<P_{10}$, 以 WAIS 测量智商, 妊娠晚期胎儿 FGV 的计算是基于从妊娠第 28 周至出生, 每 3 周重复 1 次超声测量; 文献[46], SGA 定义为出生体重 $<P_{10}$, 5 岁时使用 WPPSI-R 行认知测试, 9 岁时使用 WISC-R 行认知测试, 妊娠晚期 FGV $<P_{10}$ 为 IUGR

FGR; 基于 2 篇文献^[19,46] 有 IUGR/FGR($n=38$)的 SGA 儿童较无 IUGR/FGR($n=92$)操作(图 43)、语言(图 44)和总智商(图 45)的 Meta 分析显示(固定效应模型), 差异均无统计学意义。

文献[47], 严重 SGA 定义为出生体重 $<P_3$ 。4~6 岁在澳大利亚早期发展普查(AEDC)队列中行发育评估, ≥ 2 个领域发育不佳定义为发育迟缓; 3、5 和 7 年级儿童在澳大利亚国家评估计划-读写能力和计算能力(NAPLAN)队列中行智力评估, ≥ 2 个领域的评分低于国家最低标准定义

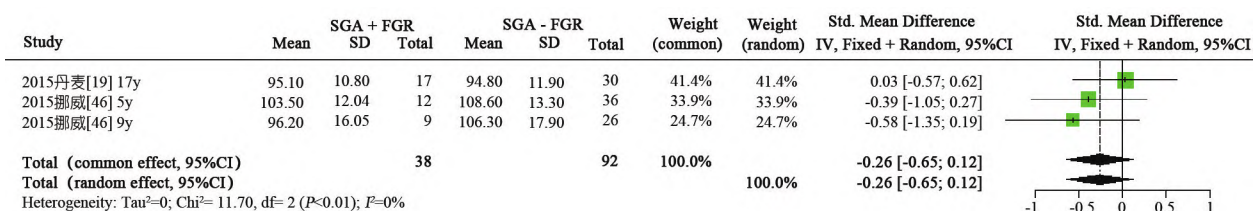


图 43 有 IUGR/FGR 的 SGA 较无 IUGR/FGR 的 SGA 操作智商的 Meta 分析(固定效应模型)

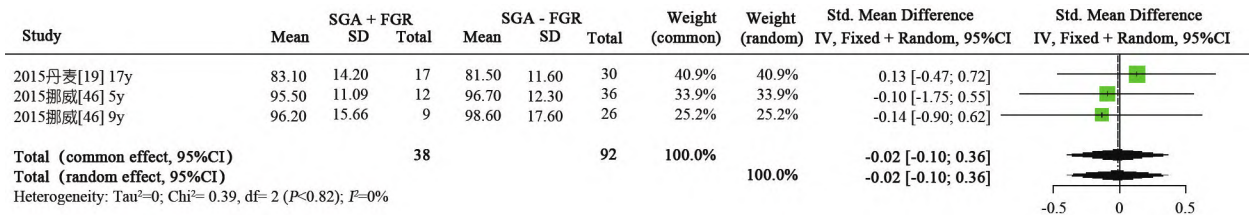


图 44 有 IUGR/FGR 的 SGA 较无 IUGR/FGR 的 SGA 语言智商 Meta 分析 (固定效应模型)

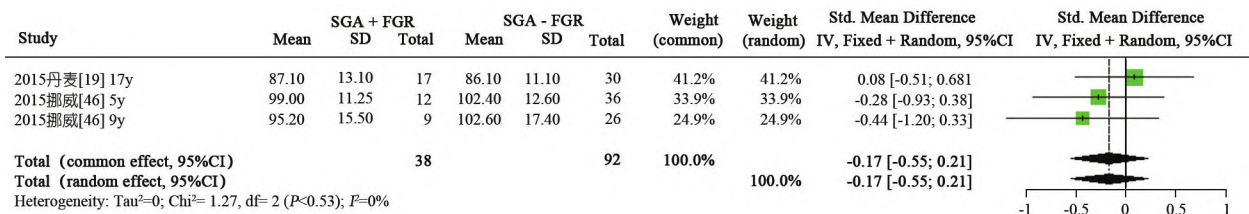


图 45 有 IUGR/FGR 的 SGA 较无 IUGR/FGR 的 SGA 总智商 Meta 分析 (固定效应模型)

为发育迟缓。根据 ICD-10 (代码 O365) 对疑似 FGR 进行定义。调整婴儿性别、出生顺序、母亲年龄、原住民身份、父母职业、父母教育水平、母亲出生国家、医院类型后,疑似 FGR 医源性分娩 (分娩前早期引产和剖宫产) 的严重 SGA 患儿 AEDC 发育迟缓 (112/693) 发生风险是无 FGR 的严重 SGA 患儿 (377/2 976) 的 1.4 倍 ($OR=1.36$, 95%CI: 1.07~1.74), 疑似 FGR 非医源性分娩的严重 SGA 患儿 AEDC 发育迟缓 (72/435) 发生风险是无 FGR 的严重 SGA 患儿 (377/2 976) 的 1.4 倍 ($aOR=1.36$, 95%CI: 1.02~1.81); 疑似 FGR 医源性分娩的严重 SGA 患儿 3 年级 NAPLAN 发育迟缓 (170/1 623) 的发生风险是无 FGR 的严重 SGA 患儿 (606/7 649) 的 1.3 倍 ($aOR=1.28$, 95%CI: 1.06~1.55), 疑似 FGR 医源性分娩的严重 SGA 患儿 5 年级 NAPLAN 发育迟缓 (149/1 216) 发生风险是无 FGR 的严重 SGA 患儿 (566/5 837) 的 1.2 倍 ($aOR=1.25$, 95%CI: 1.02~1.54), 疑似 FGR 医源性分娩的严重 SGA 患儿 7 年级 NAPLAN 发育迟缓 (106/791) 的发生风险是无 FGR 的严重 SGA 患儿 (404/3 855) 的 1.3 倍 ($aOR=1.33$, 95%CI: 1.04~1.70); 疑似 FGR 非医源性分娩的严重 SGA 患儿 3 年级 NAPLAN 发育迟缓 (107/1 009) 的发生风险较无 FGR 的严重 SGA 患儿 (606/7 649) 不显著 ($aOR=1.19$, 95%CI: 0.94~1.50), 疑似 FGR 非医源性分娩的严重 SGA 患儿 5 年级 NAPLAN 发育迟缓 (90/760) 的发生风险较无 FGR 的严重 SGA 患儿 (566/5 837) 不显著 ($aOR=1.13$, 95%CI: 0.88~1.45), 疑似 FGR 非医源性分娩的严重 SGA 患儿 7 年级 NAPLAN 发育迟缓 (74/520) 的发生风险较无 FGR 的严重 SGA 患儿 (404/3 855) 不显著 ($aOR=1.27$, 95%CI: 0.95~1.70)。

文献[48], SGA 定义为出生体重 $<P_{10}$, 妊娠期胎儿超声检查并用哈德洛克公式估计胎儿体重标准化为胎龄标准差评分 (SDS), 在 SGA 6 岁时使用 SON-R 测量 IQ。调整了

儿童性别、年龄、母亲年龄、孕前体重指数、身高、受教育程度、种族、胎次、智商、精神病理总体严重程度评分和怀孕期间吸烟情况, 体重 SDS 最大降低组 ($n=148$) 较适度降低组 ($n=418$) SGA 患儿 IQ 评分高 3.3 ($MD=3.3$, 95%CI: 0.6~6.1) 差异有统计学意义; 体重 SDS 持续较低组 ($n=54$) 较适度降低组 SGA 患儿 IQ 评分低 4.4 ($MD=-4.4$, 95%CI: -8.5~-0.3) 差异有统计学意义。

(2) 宫内 SGA 文献[27], 宫内 SGA 周龄为妊娠期超声首次发现胎儿腹围 $<P_{10}$ 时的周龄。宫内 SGA 的周龄: MDI 异常 (32.9 ± 3.7) 较 MDI 正常 (33 ± 3.7)、PDI 异常 (32.3 ± 3.9) 较 PDI 正常 (33.1 ± 3.7)、BRS 异常 (32.7 ± 3.7) 较 BRS 正常 (32.9 ± 3.7) 差异均无统计学意义; 宫内 SGA 确诊至分娩的周数: MDI 异常 (4.3 ± 3.1) 较 MDI 正常 (3.4 ± 2.9)、PDI 异常 (3.7 ± 2.6) 较 PDI 正常 (3.6 ± 3.0)、BRS 异常 (4.3 ± 3.5) 较 BRS 正常 (3.5 ± 2.9) 差异均无统计学意义。文献[49], SGA 定义为出生体重 $<P_{10}$, 2 岁时以阿米尔-蒂森和斯图尔特测试 (the Amiel-Tison and Stewart test) 评估神经功能, 0 为正常, 1 为轻度损伤, 2 为残疾, 2 岁时以格里菲斯发展测试进行发育评估, 宫内 SGA 为妊娠超声胎儿腹围小于所在医院使用的胎儿腹围参考范围; 宫内 SGA 的 SGA 儿童阿米尔-蒂森和斯图尔特测试神经功能轻度损伤 (6/188) 发生风险较无宫内 SGA 的 SGA 儿童 (3/191) 不显著, 宫内 SGA 的 SGA 儿童阿米尔-蒂森和斯图尔特测试神经功能残疾发生风险 (4.3%, 8/188) 较无宫内 SGA 的 SGA 儿童 (3/191) 不显著。宫内 SGA 较无宫内 SGA 格里菲斯发展测试总分差值 ($MD=-1.80$, 95%CI: -4.1~-0.50)、个人与社会分差值 ($MD=-2.00$, 95%CI: -4.71~-0.71)、听力和语言分差值 ($MD=-1.30$, 95%CI: -5.13~2.53)、眼睛/手协调分差值 ($MD=-0.70$, 95%CI: -3.12~1.72)、表现分差值 ($MD=-1.90$, 95%CI: -4.43~0.63)、实践推理分差值 ($MD=-0.10$,



95%CI: -2.33~2.13) 差异均无统计学意义, 宫内 SGA 较无宫内 SGA 格里菲斯发展测试移动分低 2.8 (MD = -2.80, 95%CI: -5.23~-0.37), 差异有统计学意义。

推荐意见 13 胎儿血流异常(脑血流重新分配/胎盘灌注不足)可能对 SGA 的认知发育有不利影响(2D)

推荐说明 文献[50], SGA 定义为出生体重 $<P_{10}$, 24 月龄时使用 ASQ 行神经发育结局评估(家长), ASQ 评分 $<1SD$ 为异常。脑血流重新分配为大脑中动脉脉动指数(MCA-PI) $<P_5$ 。调整社会经济因素后, 脑血流重新分配的 SGA 胎儿(13/25)较无脑血流重新分配(31/100) SGA 胎儿 ASQ 问卷中, 沟通维度分低 14 (MD = -14.30, 95%CI: -26.32~-2.28), 差异有统计学意义, 而问题解决维度 (MD = -7.70, 95%CI: -19.26~3.86)、粗大运动 (MD = -0.60, 95%CI: -11.96~10.76)、精细运动 (MD = 0.80, 95%CI: -12.28~13.88)、个人社交 (MD = -2.70, 95%CI: -14.68~9.28) 差异均无统计学意义。

文献[51], SGA 定义为出生体重 $<P_{10}$, 矫正 24 个月龄使用贝利婴幼儿发展量表第 3 版(Bayley-III)评估认知、语言和运动能力。调整吸烟、社会经济水平、胎龄、性别和母乳喂养因素后, SGA 合并胎盘灌注不足(PUP) ($n=46$) 较单纯 SGA ($n=37$) 认知分低 9.2 (MD = -9.2, 95%CI: -14.51~-3.89), 语言分低 10 (MD = -10.80, 95%CI: -16.24~-5.36), 差异均无统计学意义, 而运动分 (MD = -8.20, 95%CI: -13.82~3.12) 差异无统计学意义。

文献[52], SGA 定义为出生体重 $<P_{10}$, 从病例资料中截取 SGA 患儿的认知发育评估[格里菲斯量表总智商数(GQ)]和 Bayley-II 的 MDI, MDI 分数 $-1\sim-2SD$ 为轻度残疾, $\sim-3SD$ (GQ 55~69) 为中度残疾, $>-3SD$ (GQ <55) 为重度残疾。脐动脉多普勒血流超声分为 SD 比值增加(收缩压/舒张压 $\geq$ 妊娠期 P_{95})、舒张末期血流缺失(AEDF)和舒张末期血流逆向(REDF), 29 例 SD 比值增加组中轻、中度残疾各 1 例, 重度残疾 2 例; 26 例 AEDF 中轻、中、重度残疾分别为 5、3 和 2 例; 15 例 REDF 组的轻、中度残疾各 1 例, 无重度残疾。

文献[27], 脐动脉多普勒血流超声异常(未报告异常值); 脐动脉多普勒血流超声异常的 SGA 儿童 MDI 异常(18/88)发生风险较 MDI 正常(25/131)不显著 (OR = 1.09, 95%CI: 0.55~2.15), 脐动脉多普勒血流超声异常的 SGA 儿童 PDI 异常(14/87)发生风险较 PDI 正常(17/131)不显著 (OR = 1.29, 95%CI: 0.60~2.77), 脐动脉多普勒血流超声异常的 SGA 儿童 BRS 异常(7/88)发生风险较 BRS 正常(20/130)不显著 (OR = 0.48, 95%CI: 0.19~1.18)。

文献[45], SGA 定义为出生体重 $<P_{10}$, 矫正 18 月龄以 KSPD 3 个区域的总 DQ 分评估, 发育正常 DQ >85 分, 边缘性发育 DQ70~84 分, 预后不良为 DQ <70 分或因矫正 18 月龄前严重损伤或死亡而无法进行 KSPD 评估的婴儿, 脐动

脉多普勒血流超声异常为舒张末期血流缺失或逆向 (AREDFV), AREDFV 的 SGA 儿童 KSPD 边缘性发育(1/7)的发生风险较脐动脉多普勒血流超声正常的 SGA 儿童(9/33)不显著 (OR = 0.44, 95%CI: 0.05~4.22); AREDFV 的 SGA 儿童 KSPD 预后不良(5/11)的发生风险较脐动脉多普勒血流超声正常的 SGA 儿童(5/29)不显著 (OR = 4, 95%CI: 0.87~18.45)。

在母亲因素中还提取到了 11 项影响 SGA 发育的因素(婚姻状况、教育水平、年龄、矮小身材、体重、妊娠期糖尿病、妊娠期贫血, 产前因素中产前使用糖皮质激素、羊水过少, 产时因素中分娩方式和出生体重)均为不确定(文献证据见附件 2) [10, 26, 27, 41, 44, 45, 47, 53, 54]。

4.6.3 产时的影响因素

推荐意见 14 早产 SGA 较足月 SGA 对认知发育不利(2D)

推荐说明 文献[55], 未报告 SGA 定义, 6 岁时以印度版斯坦福-比奈特测试 IQ, 早产 SGA (19/101) 是足月 SGA (3/56) 边缘智力 (IQ70~84) 发生风险的 4.1 倍 (OR = 4.09, 95%CI: 1.15~14.51), 差异有统计学意义。

文献[56], SGA 定义为出生体重 $<-2SDS$, 或出生身长 $<-2SDS$, 或头围 $<-2SDS$, 以瑞典入伍登记信息中截取男性入伍智力测试结果为结局指标, ≤ 2 分为智力表现低下; 出生体重 $<-2SDS$, 早产儿 SGA 较足月儿 SGA (1 056/7 281) 智力表现低下 (56/375) 发生风险不显著 (OR = 1.03, 95%CI: 0.77~1.38); 出生身长 $<-2SDS$ 早产儿 SGA 智力表现低下 (68/347) 发生风险是足月儿 SGA (786/5 240) 的 1.4 倍 (OR = 1.38, 95%CI: 1.05~1.82), 差异有统计学意义; 头围 $<-2SDS$ 早产儿 SGA 智力表现低下 (76/340) 发生风险是足月儿 SGA (1 388/10 595) 的 2 倍 (OR = 1.91, 95%CI: 1.47~2.48), 差异有统计学意义。

文献[57], SGA 定义为出生体重 $<P_3$, 从瑞典国家患者注册信息中截取 1998 至 2004 年出生人口中 3 岁以后确诊为智力障碍 (ICD-10 诊断编码 F70-F79) 的 SGA 患儿, 早产 SGA 智力障碍 (183/5 130) 发生风险是足月 SGA (325/17 861) 的 1.6 倍 (OR = 1.64, 95%CI: 1.37~1.95), 差异有统计学意义。从瑞典国家多代人口登记信息中识别相同父母的兄弟姐妹, 早产 SGA (84/2 599) 智力障碍发生风险是足月 SGA (177/10 093) 的 1.9 倍 (OR = 1.87, 95%CI: 1.44~2.43), 差异有统计学意义。

文献[44], 早产 SGA 0~6 岁小儿神经心理发育量表总 DQ <85 分 (87/171) 发生风险较足月 SGA (73/165) 不显著 (OR = 1.31, 95%CI: 0.85~2.01)。

文献[26], 足月 SGA 胎龄 37 周发育迟缓发生率 62% (10/16), 胎龄 38 周发育迟缓发生率 32% (11/34), 胎龄 39 周发育迟缓发生率 29% (14/48), 胎龄 40 周发育迟缓发生率 31% (22/70), 胎龄 41 周发育迟缓发生率 32% (23/71),

胎龄42周发育迟缓发生率38%(9/24)。

文献[45], KSPD 总 DQ 评分发育正常($n=30$)胎龄(31.1 ± 2.8)周, 较边缘性发育($n=10$)胎龄(28.9 ± 2.6)差2.2周($MD=-2.20, 95\%CI: -4.10\sim -0.30$), 较预后不良($n=12$)的胎龄(26.5 ± 3.4)差4.6周($MD=-4.60, 95\%CI: -6.77\sim -2.43$), 差异均有统计学意义。

文献[55], SGA 儿童 MDI 异常者胎龄(37.0 ± 2.5)与 MDI 正常者胎龄(36.4 ± 2.8)差异无统计学意义($MD=0.60, 95\%CI: -0.25\sim 1.45$), SGA 儿童 PDI 异常者胎龄(36.0 ± 2.9)较 PDI 正常者胎龄(36.6 ± 2.7)差异无统计学意义($MD=-0.60, 95\%CI: -1.69\sim 0.49$), SGA 儿童 BRS 异常者胎龄(37.0 ± 2.8)较 BRS 正常者胎龄(36.5 ± 2.7)差异无统计学意义($MD=0.50, 95\%CI: -0.62\sim 1.62$)。

文献[58], SGA 定义为出生体重和出生身长均 $<P_{10}$, 在2.5岁和5.5岁时分别行自制父母报告的行为发育评估问卷调查, 2.5岁时早产儿 SGA: 无法行走(13/295)发生风险是足月儿 SGA(18/3 087)的8倍($OR=7.86, 95\%CI: 3.81\sim 16.21$), 无法奔跑(17/294)发生风险是足月儿 SGA(29/3 086)的7倍($OR=6.47, 95\%CI: 3.51\sim 11.92$), 无法爬楼梯(22/294)发生风险是足月儿 SGA(74/3 084)的3.3倍($OR=3.29, 95\%CI: 2.01\sim 5.38$), 无法说出有意义的词(10/295)发生风险是足月儿 SGA(31/3 086)的3.5倍($OR=3.46, 95\%CI: 1.68\sim 7.13$), 无法组成双词句(37/294)发生风险是足月儿 SGA(164/3 083)的2.6倍($OR=2.56, 95\%CI: 1.75\sim 3.74$), 无法说出自己名字(71/294)的发生风险是足月儿 SGA(427/3 076)的2倍($OR=1.98, 95\%CI: 1.48\sim 2.63$), 无法用勺子吃饭(22/294)发生风险是足月儿 SGA(75/3 087)的3.3倍($OR=3.25, 95\%CI: 1.99\sim 5.31$); 无法安静地倾听(66/251)发生风险是足月儿 SGA(546/2 716)的1.4倍($OR=1.42, 95\%CI: 1.05\sim 1.91$); 5.5岁时早产儿 SGA: 无法专注于一个任务(48/252)发生风险是足月儿 SGA(373/2 724)的1.5倍($OR=1.48, 95\%CI: 1.06\sim 2.07$), 无法保持耐心(83/249)发生风险是足月儿 SGA(704/2 717)的1.4倍($OR=1.43, 95\%CI: 1.08\sim 1.89$), 差异均有统计学意义, 无法表达情感(62/249)发生风险较足月儿 SGA(672/2 715)不显著($OR=1.01, 95\%CI: 0.75\sim 1.36$), 无法在群体中行动(25/252)发生风险较足月儿 SGA(192/2 725)不显著($OR=1.45, 95\%CI: 0.94\sim 2.25$), 无法遵守承诺(51/244)发生风险较足月儿 SGA(543/2 693)不显著($OR=1.05, 95\%CI: 0.76\sim 1.44$)。

文献[59], SGA 定义为出生体重 $<P_{10}$, 矫正18~24月龄时以 Gesell 发育量表行神经发育评估, $DQ<85$ 为神经发育异常, 早产 SGA($n=70$)较足月 SGA($n=54$)适应性($MD=-8.00, 95\%CI: -13.17\sim -2.83$)、大运动($MD=-7.00, 95\%CI: -12.13\sim -1.87$)、精细运动($MD=-8.00, 95\%CI: -14.17\sim -1.83$)和个人社交($MD=-8.00, 95\%CI: -14.09\sim$

-1.91)差异均有统计学意义; 语言($MD=-4.00, 95\%CI: -10.74\sim 2.74$)差异无统计学意义。

文献[60], SGA 定义为出生体重 $<-2SDS$ 或 $<P_{10}$, 基于病例系统中行0~6岁小儿神经心理发育量表评估神经发育, 依据 SGA 出生胎龄分为 <32 周早期早产儿(36例) DQ(80 ± 16), $\sim 33^{+6}$ 周中期早产儿(58例) DQ(86 ± 10), $\sim 36^{+6}$ 周晚期早产儿(72例) DQ(81 ± 11), $\sim 38^{+6}$ 周早期儿(22例) DQ(82 ± 8), ≥ 39 周足月儿(15例) DQ(68 ± 12)分。早产 SGA($n=109$)较足月 SGA($n=94$) DQ [(80 ± 10) vs (84 ± 12)] 差异有统计学意义($MD=-0.44, 95\%CI: -0.71\sim -0.16$)。

推荐意见 15 多胎影响 SGA 的认知发育(2D)

推荐说明 文献[41], 多胎($n=350$)较单胎($n=650$) SGA 儿童阅读差4分($MD=-4.08, 95\%CI: -6.10\sim -2.06$)、数学差2分($MD=-2.22, 95\%CI: -3.61\sim -0.84$)差异均有统计学意义, ESI-R 粗大运动($MD=0.20, 95\%CI: -0.07\sim 0.47$)、精细运动($MD=-0.11, 95\%CI: -0.35\sim 0.13$)差异均无统计学意义; 排卵刺激的多胎($n=100$)较单胎($n=650$) SGA 儿童阅读($aMD=-2.33, 95\%CI: -6.24\sim 1.57$)、数学($aMD=0.63, 95\%CI: -1.86\sim 3.12$)、ESI-R 粗大运动($aMD=0.13, 95\%CI: -0.37\sim 0.64$)、精细运动($aMD=-0.09, 95\%CI: -0.47\sim 0.30$)差异均无统计学意义; 无排卵刺激的多胎($n=100$)较单胎($n=650$) SGA 患儿阅读($aMD=-4.50, 95\%CI: -6.64\sim -2.36$)、数学($aMD=-2.91, 95\%CI: -4.37\sim -1.44$)差异有统计学意义, ESI-R 粗大运动($aMD=0.21, 95\%CI: -0.07\sim 0.50$)、精细运动($aMD=-0.12, 95\%CI: -0.37\sim 0.14$)差异均无统计学意义。

文献[61], SGA 定义为身长或体重 $<-2SD$, 24月龄时以 Brunet-Lézine 量表行智力检测, 3月龄时多胎($n=2$)较单胎($n=28$) DQ Z 评分($-2.95SDS$ vs $-1.17SDS$)、6月龄时多胎($n=10$)较单胎($n=34$) DQ Z 评分($-1.56SDS$ vs $-0.50SDS$)和12月龄时多胎($n=11$)较单胎($n=40$) DQ Z 评分($-1.83SDS$ vs $-1.05SDS$)差异均有统计学意义; 9月龄时多胎($n=9$)较单胎($n=33$) DQ Z 评分($-1.16SDS$ vs $-1.02SDS$)、18月龄时多胎($n=10$)较单胎($n=36$) DQ Z 评分($0.74SDS$ vs $0.60SDS$)和24月龄时多胎($n=10$)较单胎($n=53$) DQ Z 评分($-0.08SDS$ vs $-0.68SDS$)差异均无统计学意义。

文献[44], 双胎的 SGA 儿童0~6岁小儿神经心理发育量表总 DQ <85 分(38/86)发生风险较单胎(122/250)不显著($OR=0.83, 95\%CI: 0.51\sim 1.36$)。

4.6.4 儿童的影响因素

推荐意见 16 男性较女性 SGA 更容易发生认知发育不良(2D)

推荐说明 基于5篇^[10,26,27,44,45]队列研究男女生 SGA 总智商比较的 Meta 分析(随机效应模型)显示(图46), SGA 男

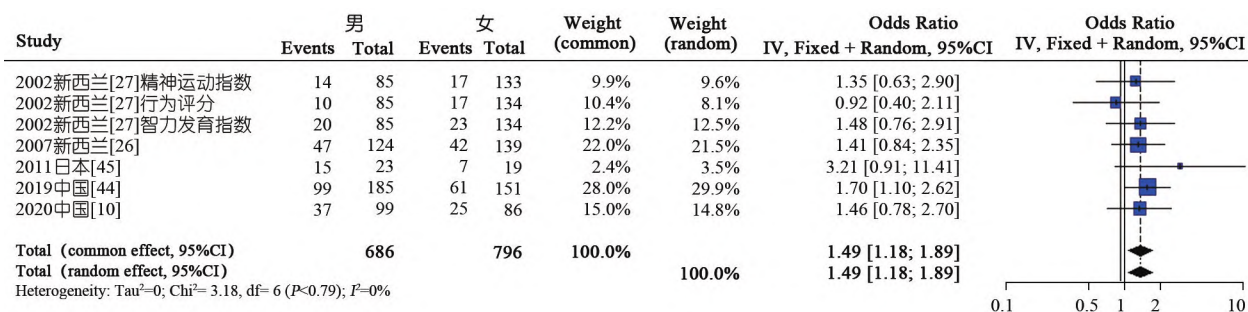


图 46 男女 SGA 总智商 Meta 分析(随机效应模型)

生是 SGA 女生总智商异常发生风险的 1.5 倍($OR=1.49$, 95%CI: 1.18~1.89)。

文献[62], 公立医院男生较女生 DAS-II 认知总评分[93 (89, 97) vs 100 (96, 104), $P=0.009$], DAS-II 非语言能力评分[94 (90, 98) vs 102 (99, 106), $P=0.002$]; 语言能力评分[93 (88, 97) vs 96.7 (93, 100)]、CBCL 评分[50 (48, 52) vs 50 (48, 52)]和 VABS 评分[102 (98, 105) vs 104 (101, 106)]差异均无统计学意义。私立医院男生较女生 DAS-II 认知总评分[73 (70, 75) vs 78 (74, 82)]、语言能力评分[71 (69, 74) vs 75 (72, 78)]、非语言能力评分[77 (73, 80) vs 84 (79, 88)]、VABS 评分[89 (86, 92) vs 98 (94, 102)]差异均有统计学意义($P=0.05$); CBCL 评分[53 (51, 56) vs 53 (51, 56)]差异无统计学意义。

推荐意见 17 家庭经济水平可能影响 SGA 认知发育 (2D)

推荐说明 文献[62], SGA 定义为出生体重 $<P_{10}$ 。数据来源于美国公立医院(低收入就医人群)和私立医院(高收入就医人群), 54 月龄时以 DAS-II、VABS 和 CBCL 行神经发育评估, 男生 SGA 149 例, 女生 SGA 156 例, 私立较公立医院男生 DAS-II 认知总评分[93 (89, 97) vs 73 (70, 75)]、语言能力评分[93 (88, 97) vs 71 (69, 74)]、DAS-II 非语言能力评分[94 (90, 98) vs 77 (73, 80)]、CBCL 评分[50 (48, 52) vs 53 (51, 56)]和 VABS 评分[102 (98, 105) vs 89 (86, 92)]差异均有统计学意义($P<0.05$); 私立较公立医院女生 DAS-II 认知总评分[100 (96, 104) vs 78 (74, 82)]、语言能力评分[96.7 (93, 100) vs 75 (72, 78)]、非语言能力评分[102 (99, 106) vs 84 (79, 88)]、CBCL 评分[50 (48, 52) vs 53 (51, 56)]和 VABS 评分[104 (101, 106) vs 98 (94, 102)]差异均有统计学意义($P<0.05$)。

文献[26], 根据父母职业将家庭社会经济水平分为高、中、低 3 个等级, 低社会经济水平 SGA 患儿发育迟缓(6/16)发生风险较高社会经济水平(51/158)不显著($OR=0.79$, 95%CI: 0.27~2.31), 中等社会经济水平 SGA 患儿发育迟缓(37/94)发生风险较高社会经济水平(51/158)不显著($OR=0.94$, 95%CI: 0.31~2.81)。

在儿童因素中还提取到了 15 项影响 SGA 发育的因素

(振幅整合脑电图异常、身体质量指数、SGA 程度、使用抗生素、机械通气、呼吸窘迫综合征、支气管肺发育不良、败血症、颅内出血、新生儿高胆红素血症、新生儿缺氧缺血性脑病、肌张力、无症状性动脉导管未闭、早产儿视网膜病、气质)均为不确定(文献证据见附件 3)^[7,27,44,54,63-67]。

5 指南实施中的有利因素和不利因素

5.1 有利因素 尚无对 SGA 在系统文献评价基础上进行的从证据到推荐意见(EtD)产生的指南, 将对 SGA 临床有很好的参考价值, 通过证据展现暴露了 SGA 的临床研究有非常多的领域待开展, 将对 SGA 的研究起到重要的推动作用。

5.2 不利因素 (1) 进入指南作为证据的 SGA 文献偏倚风险绝大多数为高风险, 根据 GRADE 升降级标准, 均为极低质量证据, 尽管指南专家组依据 EtD 做了强推荐和有条件推荐, 临床医生在运用指南推荐意见时仍可能会信心不足; (2) 进入指南作为证据的 SGA 文献数量不多而且不能覆盖指南选题, 使得部分推荐意见不能行定量分析, 临床医生在运用指南推荐意见时也可能信心不足, 一定程度障碍了指南的应用。

6 指南制作

6.1 SGA 指南的注册 在国际实践指南注册与透明化平台(PREPARE)完成中英文双语注册, 注册号为 PREPARE-2023CN177。启动时间: 2023 年 4 月 10 日, 定稿时间: 2024 年 8 月 10 日。

6.2 SGA 指南制作方法 参考《WHO 指南制定手册》^[68]、指南研究与评价 II (AGREE II)^[69]。

6.3 SGA 工作组 指南工作组由上海交通大学医学院附属儿童医院陈津津教授和复旦大学附属儿科医院临床实践指南制作和评价中心(复旦大学 GRADE 中心)张崇凡主任任联合组长, 负责管控指南制作的全流程。工作组下设学术秘书组, 来自于上海交通大学医学院附属儿童医院儿童保健医学部(霍言言、王蔚沁、张纪华), 参与文献筛选、证据提取、偏倚风险评价、制作系统评价/Meta 分析; 工作组下设方法学秘书组, 复旦大学 GRADE 中心王瑞, 负责 PICO

构建,文献检索,证据筛选、提取和汇总培训,执行 EtD 流程。

6.4 指南制作费用 指南制作得到了陈津津教授系列课题经费的支持,具体见本文基金项目。

6.5 临床问题的提出和确定 在前期文献复习的基础上提出了指南准备回答的 3 个维度:SGA 影响因素、追赶生长与认知发育结局、SGA 不同干预的效果。基于上述 3 个维度提出 7 个问题,经由指南专家组(上海交通大学医学院附属儿童医院陈津津、上海交通大学附属儿童医院陈艳妮、上海交通大学医学院附属儿童医院龚小慧、四川大学华西第二医院杨凡、广东省妇幼保健院吴婕翎、北京大学第一医院韩颖、吉林大学第一医院张一宁、华东师范大学刘巧云、华东师范大学万勤)讨论,向 22 家省级、市级、县级综合医院(妇幼保健院)发放临床问题重要性调查问卷,包括初级(住院医师)、中级(主治医师)和高级(副主任医师以上)职称的 22 位儿科和儿保科医生均进行了回复。结果显示,“影响 SGA 儿童认知发育的高危因素”和“追赶生长不良是否会影响 SGA 儿童的认知发育结局”被认为最重要,“早期充足的营养摄入对改善 SGA 儿童的认知发育结局有效吗”被认为最不重要(附件 4)。

6.6 主要结局指标的确定 以总认知发育、认知、语言、运动、社交情绪与社会适应、学业和社会成就发育为结局。以 SGA 足月和早产分层,以追赶年龄 <5 岁和 ≥ 5 岁为分层,以身长/身高、体重和头围作为分层。

6.7 文献检索及结果

6.7.1 检索数据库和起止时间 英文数据库:PubMed、Embase,检索数据库时间为 2000 年至 2023 年 9 月 1 日;中文数据库:万方、知网和中国生物医学文献服务系统(CBM),检索数据库时间为 2000 年至 2024 年 3 月 7 日。

6.7.2 检索式和策略 以 SGA(LBW/FGR/IUGR)AND 认知发育结局(认知、语言、运动、社交情绪与社会适应、学业和社会成就)构建检索式(附件 5)。

6.7.3 检索结果 图 47 显示,英文数据库共检索到 22 943 篇文献,其中 PubMed 7 404 篇,Embase 15 539 篇,中文数据库共检索到 2 384 篇,其中万方 865 篇、知网 930 篇和

CBM 589 篇,英、中文文献分别去重 5 147 和 1 112 篇,分别排除 16 263 和 1 198 篇,进入全文筛选 1 533 和 74 篇,最终进入指南证据 64 篇(英文 54 篇,中文 10 篇)。

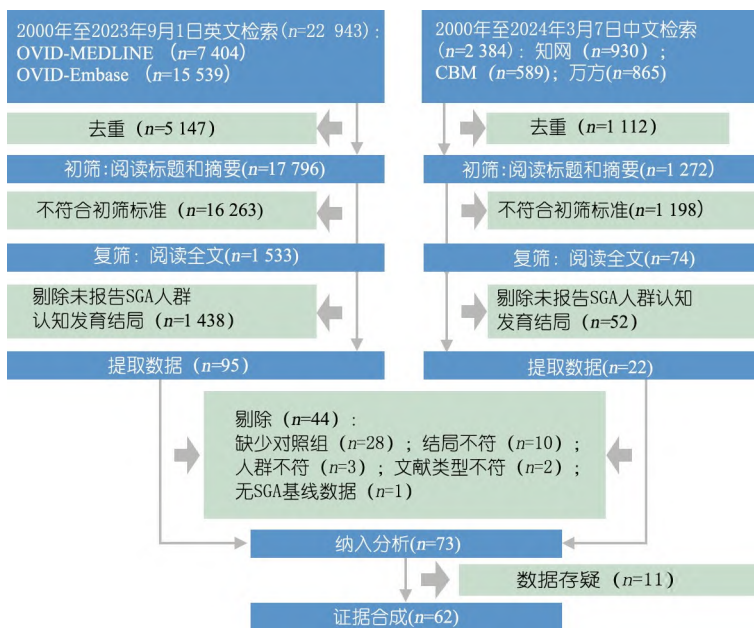


图 47 文献筛选流程图

6.8 文献筛选 初筛和全文筛选由上海交通大学医学院附属儿童医院 3 位指南学术秘书、朱江、赵艳君、张媛媛、杨帆、马晨欢、汪秀莲、仇晓艳、王莎莎、李孟凡、刘诗雨、沈世慧、董传菲、郭乃绮 16 人完成。分为 8 组,2 人背靠背阅读题目和摘要完成初筛。全文筛选由王蔚沁、张纪华背靠背阅读全文筛选,有争议和不确定的文献由指南方法学团队复核审查。

6.8.1 初筛及全文纳入和排除标准 纳入:①以 SGA 为研究人群,②以认知、语言、运动、社交情绪与社会适应、学业和社会成就发育为结局,③研究类型包括:队列研究、病例对照研究、与 AGA 数据比较的可以单独提取 SGA 人群的数据。排除:①SGA 是暴露因素,非研究人群,②无法提取 SGA 人群的基线数据,③传统综述、病例报告(3 例以下)、述评、通讯会议,④无全文的文献。

6.8.2 筛选结果 图 47 显示,459 篇进入初筛,阅读标题和摘要后删除 327 篇,132 篇进入全文筛选。全文筛选删除 58 篇,补充 1 篇,共 75 篇文献行数据提取。

6.9 数据提取和证据合成 数据提取由指南学术秘书组负责,每篇文献数据由 2 人提取,核对后有争议和不确定的数据由方法学团队复核审查。证据合成由方法学团队培训后完成。病例对照研究:病例组为 SGA 有认知发育障碍的患儿,对照组为 SGA 无认知发育障碍的患儿,提取单因素分析或调整的多因素分析的效应值(OR 及其 95%CI、P 值、回归系数、标准误、均数标准差、频数/百分比),或可获取的 SGA 患儿基线数据;队列研究:SGA 患儿为以认知发育障碍为结局,提取各模型(校正或非校正)暴露因素的效应值(RR);包括 SGA 患儿的队列研究中,SGA 合并其他暴露因素(如母亲高血压),以认知发育障碍为结局,提取各模型(校正或非校正)暴露因素的效应值(RR 及其 95%CI);干预研究:提取 SGA 患儿认

知发育结局的具体干预措施、干预开始时 SGA 患儿的年龄、干预起止时间与持续时间和干预效果。

6.10 证据的评价分级和证据概要表 方法学团队对指南学术秘书组、吴丹、高怡敏、艾迪·艾斯克尔、马玲进行培训,依据用 ROB2 对随机对照试验行偏倚风险评价^[70],依据 NOS^[71]对队列和病例对照研究进行偏倚风险评价进入指南证据共 64 篇文献,其中 13 篇 RCT 均为高偏倚风险,1 篇病例对照研究高偏倚风险;46 篇队列研究,其中低风险(7 篇),中风险(36 篇),高风险(7 篇),根据 GRADE 升降级因素讨论决定是否升降级(附件 6),汇总的证据概要表见附件 7。

6.11 EtD 专家组 指南工作组根据证据起草指南推荐意见和推荐说明,选择国内临床和研究专家组成 EtD 专家组,以线下会议的形式,在工作组充分展现证据后讨论推荐意见,由方法学团队执行 EtD 表单程序,形成推荐强度及方向(附件 8)。EtD 专家组专家:陈津津(上海交通大学医学院附属儿童医院)、崔红(首都医科大学附属北京友谊医院)、张一宁(吉林大学第一医院)、钟燕(湖南省儿童医院)、章岚(成都市妇女儿童中心医院)、张晶(上海市妇幼保健中心)、施君瑶(上海市浦东新区妇幼保健院),EtD 专家组均签署了书面利益冲突声明。

6.12 外审 四川大学华西第二医院毛萌教授,华中科技大学同济医学院附属同济儿童医院罗小平教授对指南进行审稿。

7 SGA 指南附件目录

附件 1:指南涉及的 37 个量表名称清单;附件 2:不确定的母亲因素影响 SGA 发育的文献证据;附件 3:不确定的孩子因素影响 SGA 的文献证据;附件 4:指南选题和重要性排序表;附件 5:中英文文献检索报告;附件 6:文献偏倚风险评价和 GRADE 证据质量评价;附件 7:证据概要表;附件 8:指南 EtD 表。指南所有附件链接见 <http://www.cjebp.net/CN/10.3969/j.issn.1673-5501.2024.04.001>。

参考文献

- [1] 陈津津, 吴丹. 小于胎龄儿的追赶生长与脂肪追赶. 中国儿童保健杂志, 2021, 29(8): 815-819.
- [2] American Psychological Association. (2018). Cognitive development [EB/OL]. 2024-09-19. <https://dictionary>.
- [3] Child Health and Development (CHD). Care for child development: improving the care of young children. 2012-07-26.
- [4] National Research C, Institute of Medicine Committee on Integrating the Science of Early Childhood D. In: From Neurons to Neighborhoods: The Science of Early Childhood Development (Shonkoff JP, Phillips DA, eds). Washington (DC): National Academies Press (US), 2000. 2000.
- [5] ROGERS A, OBST S, TEAGUE S J, et al. Association Between Maternal Perinatal Depression and Anxiety and Child and Adolescent Development: A Meta-analysis. JAMA Pediatr, 2020, 174(11): 1082-1092.
- [6] CLAAS M J, DE VRIES L S, KOOPMAN C, et al. Postnatal growth of preterm born children <= 750g at birth. Early Hum Dev, 2011, 87(7): 495-507.
- [7] MACIEJEWSKI E, HAMON I, FRESSON J, et al. Growth and neurodevelopment outcome in symmetric versus asymmetric small for gestational age term infants. J Perinatol, 2016, 36(8): 670-675.
- [8] BRANDT I, STICKER E J, HOCKY M, et al. Transient abnormal neurologic signs (TANS) in a longitudinal study of very low birth weight preterm infants. Early Hum Dev, 2000, 59(2): 107-126.
- [9] STRAUSS R S. Adult functional outcome of those born small for gestational age: Twenty-six-year follow-up of the 1970 British Birth Cohort. JAMA, 2000, 283(5): 625-632.
- [10] 金伟娟, 张越, 张宏伟. 小于胎龄儿追赶生长情况及其与神经心理发育的关联性研究. 上海预防医学, 2020, 32(6): 506-510.
- [11] GUELLEC I, LAPILLONNE A, MARRET S, et al. Effect of intra- and extrauterine growth on long-term neurologic outcomes of very preterm infants. J Pediatr, 2016, 175: 93-99. e91.
- [12] LINDSTROM L, WIKSTROM A-K, BERGMAN E, et al. Born small for gestational age and poor school performance-how small is too small? Horm Res Paediatr, 2017, 88(3): 215-223.
- [13] TAKEUCHI A, YORIFUJI T, NAKAMURA K, et al. Catch-up growth and neurobehavioral development among full-term, small-for-gestational-age children: A nationwide Japanese population-based study. J Pediatr, 2018, 192: 41-46. e42.
- [14] TAKEUCHI A, YORIFUJI T, HATTORI M, et al. Catch-up growth and behavioral development among preterm, small-for-gestational-age children: A nationwide Japanese population-based study. Brain Dev, 2019, 41(5): 397-405.
- [15] BRANDT I, STICKER E J, LENTZE M J. Catch-up growth of head circumference of very low birth weight, small for gestational age preterm infants and mental development to adulthood. J Pediatr, 2003, 142(5): 463-468.
- [16] LUNDGREN E M, CNATTINGIUS S, JONSSON B, et al. Intellectual and psychological performance in males born small for gestational age with and without catch-up growth. Pediatr Res, 2001, 50(1): 91-96.
- [17] FRISK V, AMSEL R, WHYTE H E A. The importance of head growth patterns in predicting the cognitive abilities and literacy skills of small-for-gestational-age children. Dev Neuropsychol, 2002, 22(3): 565-593.
- [18] OCHIAI M, NAKAYAMA H, SATO K, et al. Head circumference and long-term outcome in small-for-gestational age infants. J Perinat Med, 2008, 36(4): 341-347.
- [19] JENSEN RB, JUUL A, LARSEN T, et al. Cognitive ability in adolescents born small for gestational age: Associations with fetal growth velocity, head circumference and postnatal growth. Early Hum Dev, 2015, 91(12): 755-760.
- [20] RUYS C A, HOLLANDERS J J, BRORING T, et al. Early-life growth of preterm infants and its impact on neurodevelopment. Pediatr Res, 2019, 85(3): 283-292.
- [21] LUNDGREN E M, CNATTINGIUS S, JONSSON B, et al. Birth characteristics and different dimensions of intellectual performance in young males: A nationwide population-based study. Acta Paediatr, 2003, 92(10): 1138-1143.
- [22] MORLEY R, FEWTRELL M S, ABBOTT R A, et al. Neurodevelopment in children born small for gestational age: A randomized trial of nutrient-enriched versus standard formula and comparison with a reference breastfed group. Pediatrics, 2004, 113(3): 515-521.
- [23] MATSUDA N, TAKI A, TSUJI A, et al. Perinatal factors affecting growth and development at age 3 years in extremely low birth weight infants born small for gestational age. Clin Pediatr Endocrinol, 2018, 27(1): 31-38.
- [24] RAO M R, HEDIGER M L, LEVINE R J, et al. Effect of breastfeeding on cognitive development of infants born small for gestational age. Acta Paediatr, 2002, 91(3): 267-274.

- [25] SLYKERMAN R F, THOMPSON J M D, BECROFT D M O, et al. Breastfeeding and intelligence of preschool children. *Acta Paediatr*, 2005, 94(7): 832-837.
- [26] SLYKERMAN R F, THOMPSON J M D, CLARK P M, et al. Determinants of developmental delay in infants aged 12 months. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 2007, 21(2): 121-128.
- [27] MCCOWAN L M, PRYOR J, HARDING J E. Perinatal predictors of neurodevelopmental outcome in small-for-gestational-age children at 18 months of age. *Am J Obstet Gynecol*, 2002, 186(5): 1069-1075.
- [28] BIASINI A, MONTI F, LAGUARDIA M C, et al. High protein intake in human/maternal milk fortification for ≤ 1250 gr infants: intrahospital growth and neurodevelopmental outcome at two years. *Acta Biomed*, 2018, 88(4): 470-476.
- [29] DE SCHEPPER J, VANDERFAEILLIE J, MULLIS P-E, et al. A 2-year multicentre, open-label, randomized, controlled study of growth hormone (Genotropin R) treatment in very young children born small for gestational age: Early Growth and Neurodevelopment (EGN) Study. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2016, 84(3): 353-360.
- [30] 黄丽珊, 覃美. 生长激素对小于胎龄儿生长发育及中枢神经系统发育的临床研究. *临床医药文献电子杂志*, 2022, 9(44): 33-35.
- [31] MARLOW N, MORRIS T, BROCKLEHURST P, et al. A randomised trial of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for neonatal sepsis: outcomes at 2 years. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2013, 98(1): F46-53.
- [32] LAGROU K, VANDERFAEILLIE J, FROIDECOEUR C, et al. Effect of 2 years of high-dose growth hormone therapy on cognitive and psychological development in short children born small for gestational age. *Eur J Endocrinol*, 2007, 156(2): 195-201.
- [33] GOEDEGEBUURE W J, VAN DER STEEN M, DE WITH J L, et al. Cognition, Health-Related Quality of Life, and Psychosocial Functioning After GH/GnRHa Treatment in Young Adults Born SGA. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103(11): 3931-3938.
- [34] VAN PAREREN Y K, DUIVENVOORDEN H J, SLIJPER F S M, et al. Intelligence and psychosocial functioning during long-term growth hormone therapy in children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(11): 5295-5302.
- [35] GARDNER J M, WALKER S P, POWELL C A, et al. A randomized controlled trial of a home-visiting intervention on cognition and behavior in term low birth weight infants. *J Pediatr*, 2003, 143(5): 634-639.
- [36] 王福文, 王艳, 王宝仁, 等. 早期干预对剖宫产小于胎龄儿近期智能发育的影响. *天津医药*, 2011, 39(11): 1074-1075.
- [37] YU Y T, HUANG W C, HSIEH W S, et al. Family-centered care enhanced neonatal neurophysiological function in preterm infants: Randomized controlled trial. *Physical therapy*, 2019, 99(12): 1690-1702.
- [38] LI X, EIDEN R D, EPSTEIN L H, et al. Parenting and cognitive and psychomotor delay due to small-for-gestational-age birth. *J Child Psychol Psychiatry*, 2017, 58(2): 169-179.
- [39] YU B, GARCIA A M. A longitudinal study of cognitive and educational outcomes of those born small for gestational age. *Acta Paediatr*, 2018, 107(1): 86-94.
- [40] BURSTYN I, KUHLE S, ALLEN A C, et al. The role of maternal smoking in effect of fetal growth restriction on poor scholastic achievement in elementary school. *Int J Environ Res Public Health*, 2012, 9(2): 408-420.
- [41] LI X, EIDEN R D, EPSTEIN L H, et al. Etiological Subgroups of Small-for-Gestational-Age: Differential Neurodevelopmental Outcomes. *PloS one*, 2016, 11(8): e0160677.
- [42] SLYKERMAN R F, THOMPSON J M D, PRYOR J E, et al. Maternal stress, social support and preschool children's intelligence. *Early Hum Dev*, 2005, 81(10): 815-821.
- [43] AYALA N K, SCHLICHTING L E, KEMPNER M, et al. Association between maternal hypertensive disorders, fetal growth and childhood learning outcomes. *Pregnancy Hypertens*, 2021, 25: 249-254.
- [44] 尤玉慧, 张焕丽, 等. 小于胎龄儿神经发育预后危险因素的病例对照研究. *中国优生与遗传杂志*, 2019, (9): 1140-1142.
- [45] TAMARU S, KIKUCHI A, TAKAGI K, et al. Neurodevelopmental outcomes of very low birth weight and extremely low birth weight infants at 18 months of corrected age associated with prenatal risk factors. *Early Hum Dev*, 2011, 87(1): 55-59.
- [46] ROGNE T, ENGSTROM A A, JACOBSEN G W, et al. Fetal growth, cognitive function, and brain volumes in childhood and adolescence. *Obstet Gynecol*, 2015, 125(3): 673-682.
- [47] SELVARATNAM R J, WALLACE E M, WOLFE R, et al. Association between iatrogenic delivery for suspected fetal growth restriction and childhood school outcomes. *Jama*, 2021, 326(2): 145-153.
- [48] FERGUSON K K, SAMMALLAHTI S, ROSEN E, et al. Fetal growth trajectories among small for gestational age babies and child neurodevelopment. *Epidemiology*, 2021, 32(5): 664-671.
- [49] OGUNDIPE E M, WOLFE C D, SEED P, et al. Does the antenatal detection of small-for-gestational-age babies influence their two-year outcomes? *Am J Perinatol*, 2000, 17(2): 73-81.
- [50] EIXARCH E, MELER E, IRAOLA A, et al. Neurodevelopmental outcome in 2-year-old infants who were small-for-gestational age term fetuses with cerebral blood flow redistribution. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2008, 32(7): 894-899.
- [51] PARRA-SAAVEDRA M, CROVETTO F, TRIUNFO S, et al. Neurodevelopmental outcomes of near-term small-for-gestational-age infants with and without signs of placental underperfusion. *Placenta*, 2014, 35(4): 269-274.
- [52] SHAND A W, HORNBUCKLE J, NATHAN E, et al. Small for gestational age preterm infants and relationship of abnormal umbilical artery Doppler blood flow to perinatal mortality and neurodevelopmental outcomes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2009, 49(1): 52-58.
- [53] HUANG Y Y, CHANG J H, CHEN C H, et al. Association of mode of delivery with short-term and neurodevelopmental outcomes in periviable singleton infants: A nationwide database study. *Int J Gynaecol Obstet*, 2023, 163(1): 307-314.
- [54] CHEN X, YAN Z, LIU L, et al. Characteristics of gut microbiota of term small gestational age infants within 1 week and their relationship with neurodevelopment at 6 months. *Front Microbiol*, 2022, 13: 912968.
- [55] CHAUDHARI S, KULKARNI S, PANDIT A, et al. Mortality and morbidity in high risk infants during a six year follow-up. *Indian Pediatr*, 2000, 37(12): 1314-1320.
- [56] BERGVALL N, ILIADOU A, JOHANSSON S, et al. Risks for low intellectual performance related to being born small for gestational age are modified by gestational age. *Pediatrics*, 2006, 117(3): e460-e467.
- [57] VILLAMOR E, SUSSER E S, CNATTINGIUS S. Defective placentation syndromes and intellectual disability in the offspring: Nationwide cohort and sibling-controlled studies. *Am J Epidemiol*, 2022, 191(9): 1557-1567.
- [58] TAKEUCHI A, YORIFUJI T, TAKAHASHI K, et al. Neurodevelopment in full-term small for gestational age infants: A nationwide Japanese population-based study. *Brain Dev*, 2016, 38(6): 529-537.
- [59] 王晓庆, 刘九月, 姚光. 小于胎龄儿早期脑发育及18~24月龄时神经发育状况的前瞻性队列研究. *中国儿童保健杂志*, 2023, 31(4): 353-358.
- [60] 尤玉慧, 吕国卿, 姜秀芳, 等. 出生胎龄与小于胎龄儿智能发育的相关性分析. *中国妇幼保健*, 2020, 35(4): 669-673.

- [61] GARCIA VENTURA M, DE ARRIBA MUNOZ A, PUGA GONZALEZ B, et al. Perinatal factors influence on the neurocognitive development of children born small for gestational age (SGA) during the first 2 years of life. *Endocrinol Diabetes Nutr*, 2022, 69(4): 271-278.
- [62] DREWS-BOTSCH C, SCHIEVE L A, KABLE J, et al. Socioeconomic differences and the impact of being small for gestational age on neurodevelopment among preschool-aged children. *Rev Environ Health*, 2011, 26(3): 221-229.
- [63] SCHWINDT E, THALLER C, CZABA-HNIZDO C, et al. Beingborn small for gestational age influences amplitude-integrated electroencephalography and later outcome in preterm Infants. *Neonatology*, 2015, 108(2): 81-87.
- [64] NOGEL S C, DEITERS L, STEMMLER M, et al. Preterm small-for-gestational age children: Predictive role of gestational age for mental development at the age of 2 years. *Brain Dev*, 2015, 37(4): 394-401.
- [65] 翁梅倩, 张伟利, 吴圣楣, 等. 匀称型和非匀称型婴儿智能发育观察. *实用儿科临床杂志*, 2000, 15(1): 46-47.
- [66] 何龙楷, 宋燕燕, 张腾伟, 等. 30-34 周小于胎龄儿校正 18-24 月龄神经发育状况的前瞻性队列研究. *中国儿童保健杂志*, 2019, 27(4): 358-361.
- [67] 熊菲, 杨凡. 小于胎龄儿气质和发育筛查的研究. *中国儿童保健杂志*, 2006, 14(6): 625-627.
- [68] ORGANIZATION W H. WHO Handbook for Guideline Development(2nd edition) [R]. Geneva: WHO, 2014. PMC3001530]. Available from: <https://www.pmc3001530>.
- [69] BROUWERS MC, KHO ME, BROWMAN GP, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ*, 2010, 182(18): E839-842.
- [70] STERNE J A C, SAVOVIC J, PAGE M J, et al. RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*, 2019, 366: l4898.
- [71] WELLS G A, SHEA B, O'CONNELL D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality if nonrandomized studies in meta-analyses, 2012. (2021-05-03) [2024-08-10] http://www.ohrica/programs/clinical_epidemiology/oxfordasp.

(收稿日期: 2024-08-10 修回日期: 2024-08-16)
(本文编辑: 张萍)