

临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.002261

超 / 极低出生体质量儿出生后 1 年生存情况分析研究

章晓婷, 龚 华, 陈 文, 赵祥群, 李明英, 钟晓云

(重庆市妇幼保健院新生儿科, 重庆 401120)

【摘要】目的:通过出院后的系统化随访探讨超/极低出生体质量儿出院后的中远期预后情况。**方法:**2013 年 3 月至 2017 年 6 月入住重庆市妇幼保健院新生儿重症监护病房的极低出生体质量儿(含超低出生体质量儿)218 例,出院后定期回科室随访门诊完成体格发育、神经系统发育评测,获得相关测评数据;同时接受个体化的早期干预。**结果:**218 例纳入对象中,超低出生体质量儿 25 例。218 例对象中,最小胎龄 25⁺6 周,最小出生体质量 650 g;平均胎龄(31.06 ± 1.52)周,平均出生体质量(1.27 ± 0.18) kg。随访至矫正(14.53 ± 2.36)个月,身高、体质量及头围小于同年龄同性别 2 个标准差者分别为 5.05%、5.50%及 2.65%;贝利婴儿发展量表完成神经行为测评的智力发育指数(mental development index, MDI)和运动发育指数(psychomotor development index, PDI)均 ≤ 69 分者 18 例(8.26%)、均 ≥ 80 分 107 例(49.08%);3 例(1.37%)患儿确诊为脑性瘫痪。根据出生体质量分组,超低出生体质量组($n=25$)MDI 评分[(74.84 ± 13.30)分]明显低于极低出生体质量组[$(n=193)$, (81.47 ± 11.86)分]。根据不同出生胎龄分组,胎龄 < 28 周组的 MDI 评分明显低于其他 2 组(28~31⁺6 周组和 ≥ 32 周组)。MDI 和 PDI 评分异常组(< 70 分)头颅磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)异常及母亲妊娠胆汁淤积症(intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP)发生率高于评分正常组。Logistic 逐步回归分析发现,头颅 MRI 异常、母亲 ICP 是发生神经发育损伤的危险因素。**结论:**超/极低出生体质量儿生长发育滞后发生率较高;胎龄越小,出生体质量越轻者,神经发育滞后发生率越高。需要长期规范随访及早期干预,减少严重并发症和后遗症。

【关键词】超低出生体质量儿;极低出生体质量儿;预后**【中图分类号】**R722.6**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2019-01-23

Analysis of development condition in infants with very low and extremely low birth weight after birth of one year

Zhang Xiaoting, Gong Hua, Chen Wen, Zhao Xiangqun, Li Mingying, Zhong Xiaoyun

(Department of Neonatology, Chongqing Health Care Hospital for Women and Children)

【Abstract】Objective: To investigate the middle-term and long-term prognosis of very low birth weight (VLBW) and extremely low birth weight (ELBW) infants after discharge through a systematic follow-up. **Methods:** A total of 218 VLBW (including ELBW) infants admitted in neonatal intensive care unit of our department from 03/2013 to 06/2017 were regularly returned to the follow-up clinic to take evaluations of physical development and nervous system development and accept individualized early intervention. **Results:** Among those 218 infants, 25 were ELBW infants, the minimum gestational age was 25⁺6 weeks, and the minimum birth weight was (650) g; the average fetal age was (31.06 ± 1.52) weeks, and the average birth weight was (1.27 ± 0.18) kg. Follow-up to a corrected age of (14.53 ± 2.36) months, height, body mass and head circumference lower than two standard deviations with same age and gender were 5.05%, 5.50% and 2.65%, respectively. Mental development index (MDI) and psychomotor development index (PDI) were performed in accordance with the Bayley Scales of Infant Development, 18 infants had MID and PDI scores ≤ 69 (8.26%), 107 infants MID and PDI scores ≥ 80 (49.08%) and three infants (1.37%) were diagnosed with cerebral palsy. Grouped in terms of birth weight, MDI score in the ELBW group ($n=25$) was (74.84 ± 13.30), which was significantly lower than that of (81.47 ± 11.86) in the VLBW group ($n=193$). Grouped in terms of gestational age, MDI score in the group with gestational age < 28 weeks group was significantly lower than that in the other two groups (group with gestational age of 28~31⁺6 weeks and group with gestational age ≥ 32 weeks). In the group with abnormal MDI and PDI scores (score < 70), incidence of abnormal cranial magnetic resonance imaging (MRI) and intrahepatic cholestasis of pregnancy

作者介绍: 章晓婷, Email: 37299215@qq.com,

研究方向: 新生儿疾病。

通信作者: 钟晓云, Email: 13883519380@163.com。

基金项目: 重庆市委自然科学基金资助项目(编号: cstc2012jjA1684);

重庆市卫健委医学科研资助项目(编号: 2017MSXM109)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20190909.1307.006.html>

(2019-09-10)

(ICP) was higher than that in the group with normal scores. Stepwise Logistic regression analysis was performed and showed that abnormal cranial MRI and ICP were risk factors for neurodevelopmental injury. **Conclusion:** ELBW/VLBW infants have a higher incidence of growth and developmental retardation; the smaller the gestational age is, the lower the birth weight is and the higher the incidence of neurodevelopmental delay is. Therefore, they need long-term and standardized follow-up and early intervention, to reduce serious complications and sequelae.

[Key words] very low birth weight; extremely low birth weight; prognosis

超/极低出生体质量儿(extremely/very low birth weight, ELBW/VLBW)的远期并发症和伤残率发生比例高,提高这些患儿的生存质量是家长和新生儿监护学科共同关注的问题。国外数十年前已对 ELBW/VLBW 规范化管理及随访,现已至青春期甚至成年期^[1]。国内这方面起步较晚,近年来逐步有小样本报道。本研究对重庆市妇幼保健院出生的 ELBW/VLBW,从出生后规范化管理直至出院,院外进行规律随访及早期干预,为国内相关研究提供数据积累。

1 对象和方法

1.1 研究对象

前瞻性搜集 2013 年 3 月至 2017 年 6 月入住重庆市妇幼保健院新生儿科 NICU 的 ELBW/VLBW,符合以下标准:出生体质量<1 500 g,排除先天性中枢神经系统畸形、其他器官严重畸形、住院期间死亡者、法定监护人不同意签署随访知情同意书。

本研究已通过本院伦理委员会审核。所有患儿资料及家长签署的知情同意书均由专职人员保管,仅课题负责人和相关研究人员可以查阅,数据统计时患儿身份以数字编号代替。共有 247 例出院时纳入本研究。其中随访过程中 3 例因病死亡,26 例失访(失访率 10.53%),最终 218 例观察对象纳入本研究。失访的原因经分析最主要为住家偏远、路途遥远,其次为家长认知水平相对低,不愿意回访。

1.2 研究方法

通过医院电子病历及住院系统,采集入组的纳入病例基本信息、临床信息及母亲围产期信息。研究对象从入院即建立个人档案,出院后回本科室高危儿随访门诊完成随访;共回访 7 次,首次回访时间为出院后 7~10 d;之后随访时间为每月一次,直至纠正 6 月龄转诊至儿童保健中心;纠正 12 月龄后由专职人员电话提醒和预约具体时间,回本科室完成随访。

1.3 研究内容

收集研究对象每次回访时的以下数据。①体格发育:对监测对象完成每次回访时的头围、身长及体质量测量。测量

数据参照《世界卫生组织儿童生长发育标准(2006 版)》,小于同年龄同性别 2 个标准差为发育迟缓。对发育迟缓者给予喂养指导,促进追赶生长。②神经系统评估:纠正 12 月龄以后,由专职持证人员采用贝利婴儿发展量表完成神经行为测评。结果判定:MDI 和 PDI 按发育指数等级的分布进行评分:≤69 分发育迟滞,70~79 分为临界,≥80 分正常,其中 120~129 分为优秀。③头颅 MRI:出生后 4~8 周内完成。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料以频数和率表示;多组间的比较采用方差分析,有统计学差异后采用组间两两比较。结果分析采用单因素方差分析和多因素 logistic 回归分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。根据文献报道 ELBW 在 1 岁时的体质量测量平均数值,代入样本均数估算样本量公式,估算得样本量约为 100 例。

2 结 果

2.1 一般资料

2.1.1 基本资料 218 例研究对象中男 104 例(47.71%),女 114 例(52.29%)。其中最小胎龄 25⁺6 周,最小出生体质量 650 g。平均胎龄(31.06±1.52)周,其中 25~27⁺6 周 8 例(3.67%)、28~31⁺6 周 156 例(71.56%)、32~35 周 54 例(24.77%)。平均出生体质量(1.27±0.18) kg,其中<1.0 kg 者 25 例(11.46%)。小于胎龄儿 78 例(35.78%)。

2.1.2 父母及围产期情况 父亲平均年龄(32.39±6.81)岁,母亲平均年龄(29.94±4.55)岁。母亲为辅助生殖技术受孕 63 例(28.89%)。经阴道分娩娩出 69 例(31.65%)。148 例(67.89%)患儿母亲有妊娠合并症,包括 ICP、妊娠合并高血压、妊娠合并糖尿病、绒毛膜羊膜炎、胎膜早破、贫血、甲状腺功能亢进、甲状腺功能减低等。

218 例纳入对象出生后 Apgar 评分 1 min (8.64±1.84)分、5 min(9.43±1.20)分及 10 min(9.59±0.80)4 分。

2.1.3 住院期间主要合并症 新生儿呼吸窘迫综合征(respiratory distress syndrome, NRDS)107 例(49.08%),其中无创辅助通气治疗 74 例(33.94%),机械通气治疗者 33 例(15.14%);早产儿脑室内-脑室周围出血Ⅲ~Ⅳ度 4 例(1.83%);轻-中度

支气管肺发育不良 32 例(14.68%),重度支气管肺发育不良 2 例(0.92%,其中 1 例最长氧疗时间 1 年);新生儿早发型败血症 16 例(7.34%);新生儿坏死性小肠结肠炎 17 例(7.80%)。

2.2 发育结局

2.2.1 体格发育结局 218 例纳入对象中,平均随访至矫正月龄(14.53 ± 2.36)个月。观测至随访时间点,身高小于同年龄同性别 2 个标准差者 11 例(5.05%),体质量小于同年龄同性别 2 个标准差者 12 例(5.50%),头围(151 例)小于同年龄同性别 2 个标准差者 4 例(2.65%)。

2.2.2 头颅 MRI 结果 103 例(47.24%)在出生后 1~2 月龄完成头颅 MRI 检查,19 例(18.44%)异常。其中 6 例(5.82%)提示脑室周围白质软化;8 例(7.76%)提示颅内出血;其他异常 5 例(4.85%),包括左侧脑穿通畸形囊肿 1 例、第五脑室扩大、顶枕叶异常信号等。

2.2.3 贝利 MDI 及 PDI 评分结果 218 例纳入对象在纠正月龄 12 个月[平均(14.53 ± 2.36)个月]完成贝利评分。MDI 及 PDI 分值均 ≤ 69 分者 18 例(8.26%)、均 ≥ 80 分 107 例(49.08%)。其中 3 例(1.37%)患儿确诊为脑性瘫痪。具体分值分布见表 1。

根据出生体质量将纳入对象分别分组,VLBW 组的 MDI 评分明显高于 ELBW 组($P=0.01$);PDI 评分无统计学差异,见表 2。

根据不同出生胎龄分为 3 组:A 组,胎龄 <28 周;B 组,胎龄 28~31+6 周;C 组,胎龄 ≥ 32 周组。PDI 评分 3 组间,A 组分值虽较另外 2 组低,但无统计学差异。MDI 评分 3 组间有统计学差异,组间比较结果显示:A 组的 MDI 评分明显低于 B、C 组($P=0.000,0.001$);而 B、C 组间,MDI 评分无统计学差异($P=0.980$)。见表 3。

2.2.4 贝利评分结果的单因素分析 贝利 MDI 和 PDI 评分异常组(分值 <70 分)头颅 MRI 异常及母亲 ICP 发生率高于评分正常组,差异有统计学意义,见表 4、表 5。

2.2.5 贝利评分结果的多因素分析 以贝利评分(正常或异常)为因变量,上述临床资料中可能的危险因素(按文献资料,以 $P<0.2$ 为标准)为自变量(胎龄、辅助生殖、阴道分娩、头颅 MRI 异常、母亲 ICP、母亲绒毛膜羊膜炎、单胎、NRDS)进行 logistic 逐步回归分析,发现头颅 MRI 异常、母亲 ICP 是发生神经发育损伤的危险因素($OR=3.437, P=0.026$; $OR=8.930, P=0.006$),见表 6。

3 讨论

3.1 围产期病情

围产期孕妇的妊娠并发症与胎儿的早产发生率相关,尤其是绒毛膜羊膜炎可能诱发早产。国外有研究分析显示,胎龄大于 33 周的早产儿临床绒毛膜羊膜炎检出率为 15.4%,组织学绒毛膜羊膜炎检出率为 40%~70%;国内文献报道临床绒毛膜羊膜炎检出率为 11.3%^[2]。本研究中临床绒毛膜羊膜炎发病率为 3.21%,本组资料孕周更低,但检出率低于国内外报道,考虑原因可能与纳入对象母亲分娩后胎盘送检率相对较低、早期数据搜集过程中临床诊断存在漏诊导致数据偏移有关。

3.2 生长发育情况

早产 ELBW/VLBW 出院时普遍存在宫外生长发育迟缓,数据显示宫外生长发育迟缓(体质量计)

表 1 ELBW/VLBW 的贝利 MDI 和 PDI 评分($n, \%$)

评分方式	平均分	发育迟滞 (≤ 69 分)	临界 (70~79 分)	正常 (80~119 分)	优秀 (≥ 120 分)
MDI	80.82 ± 13.52	40 (18.34)	49 (22.47)	126 (57.79)	3 (1.38)
PDI	81.87 ± 12.87	29 (13.30)	46 (21.10)	143 (65.60)	0 (0.00)

表 2 ELBW 组与 VLBW 组贝利 MDI 和 PDI 评分均值及比较

评分方式	ELBW ($n=25$)	VLBW ($n=193$)	t 值	P 值
MDI	74.84 ± 13.30	81.47 ± 11.86	-2.595	0.010
PDI	80.84 ± 9.33	82.08 ± 10.61	-0.560	0.576

表 3 不同出生胎龄组贝利 MDI 和 PDI 评分均值及比较

评分方式	胎龄分组	例数	贝利评分	F 值	P 值
MDI	A 组	8	66.00 ± 15.81	6.350	0.002
	B 组	156	81.28 ± 11.42		
	C 组	54	81.24 ± 12.62		
PDI	A 组	8	79.12 ± 12.90	0.783	0.458
	B 组	156	81.63 ± 9.98		
	C 组	54	83.25 ± 11.89		

表 4 ELBW/VLBW 的贝利 MDI 评分的单因素分析

项目	MDI异常组 (n=40)	MDI正常组 (n=178)	t/χ^2 值	P 值
胎龄(周)	30.66 ± 2.03	31.14 ± 1.39	-1.420	0.162
体质量(kg)	1.23 ± 0.19	1.27 ± 0.18	-1.210	0.227
父亲年龄(岁)	33.35 ± 7.79	32.17 ± 6.57	0.982	0.327
母亲年龄(岁)	29.77 ± 4.66	29.97 ± 4.53	-0.254	0.800
辅助生殖(自然妊娠)	15 (25)	48 (130)	1.764	0.184
单胎(双胎)	14 (26)	89 (89)	3.170	0.075
小于胎龄儿(非小于胎龄儿)	16 (24)	62 (116)	0.380	0.538
阴道分娩(剖宫产)	13 (27)	56 (122)	0.016	0.898
重度窒息(无重度窒息)	3 (37)	9 (169)	0.052	0.540
NRDS(无 NRDS)	24 (16)	83 (95)	2.144	0.143
机械通气(无机械通气)	5 (35)	27 (151)	0.077	0.781
重度颅内出血(无重度颅内出血)	1 (39)	2 (176)	0.680	0.409
头颅 MRI 异常(无异常)	9 (31)	10 (168)	9.674	0.002
父亲吸烟(无吸烟)	9 (31)	46 (132)	0.193	0.660
父亲酗酒(无酗酒)	13 (27)	42 (136)	1.373	0.241
宫内窘迫(无窘迫)	3 (37)	8 (172)	0.148	0.700
母亲 ICP(无 ICP)	5 (35)	3 (175)	7.963	0.005
母亲妊高症(无妊高症)	2 (38)	7 (171)	0.090	0.759
母亲绒毛膜羊膜炎(无绒毛膜羊膜炎)	1 (39)	6 (172)	0.080	0.778
母亲胎膜早破(无早破水)	4 (36)	9 (169)	0.678	0.410

表 5 ELBW/VLBW 的贝利 PDI 评分的单因素分析

项目	PDI异常组 (n=29)	PDI正常组 (n=189)	t/χ^2 值	P 值
胎龄(周)	30.90 ± 1.78	31.08 ± 1.50	-0.576	0.565
体质量(kg)	1.26 ± 0.17	1.26 ± 0.18	-0.145	0.885
父亲年龄(岁)	32.41 ± 7.67	32.39 ± 5.68	0.016	0.988
母亲年龄(岁)	29.27 ± 3.63	30.04 ± 4.67	-0.844	0.400
辅助生殖(自然妊娠)	12 (17)	51 (138)	2.536	0.111
单胎(双胎)	11 (18)	92 (96)	1.928	0.381
小于胎龄儿(非小于胎龄儿)	9 (20)	69 (120)	0.328	0.567
阴道分娩(剖宫产)	13 (16)	56 (133)	2.684	0.101
重度窒息(无重度窒息)	3 (26)	9 (180)	0.624	0.429
NRDS(无 NRDS)	17 (12)	90 (99)	1.398	0.497
机械通气(无机械通气)	6 (23)	27 (162)	0.473	0.492
重度颅内出血(无重度颅内出血)	0 (29)	3 (186)	0.465	1.000
头颅 MRI 异常(无异常)	7 (22)	12 (177)	7.889	0.002
父亲吸烟(无吸烟)	8 (21)	47 (142)	0.098	0.754
父亲酗酒(无酗酒)	10 (19)	45 (144)	1.518	0.218
宫内窘迫(无窘迫)	1 (28)	10 (179)	0.196	0.673
母亲 ICP(无 ICP)	4 (25)	4 (185)	6.675	0.010
母亲妊高症(无妊高症)	1 (28)	8 (181)	0.041	0.840
母亲绒毛膜羊膜炎(无绒毛膜羊膜炎)	0 (29)	7 (182)	2.034	0.154
母亲胎膜早破(无早破水)	2 (27)	11 (178)	0.050	0.823

发生率为 60%^[3];在纠正年龄 1~2 岁生长发育呈追赶趋势,国内高冰心等^[4]曾回顾性报道了低出生体质量儿 24 月龄时体质量、身长分别有 4%和 2%未达追赶生长。本研究曾对本科室出院的早产儿在矫

正周龄 52 周时统计身长、体质量和头围生长迟缓率分别为 10.81%、9.52%和 2.70%^[5]。本组资料中,随访至观测时间点(平均矫正月龄为 14.53 ± 2.36),身高、体质量及头围小于同年龄同性别 2 个标准差者

表 6 ELBW/VLBW 的贝利评分的 logistic 回归分析

变量	B	S.E	Wald	df	P	Exp (B)	95%CI
胎龄	-0.195	0.111	3.106	1	0.078	0.823	0.662~1.022
辅助生殖	-0.066	0.453	0.021	1	0.884	0.936	0.385~2.276
阴道分娩	0.268	0.410	0.426	1	0.514	1.307	0.585~2.920
头颅 MRI 异常	1.235	0.553	4.980	1	0.026	3.437	1.162~10.164
母亲 ICP	2.189	0.796	7.575	1	0.006	8.930	1.878~42.464
绒毛膜羊膜炎	-0.165	1.137	0.021	1	0.885	0.848	0.091~7.875
单胎	-0.525	0.456	1.328	1	0.249	0.591	0.242~1.445
NRDS	0.477	0.366	1.699	1	0.192	1.610	0.787~3.297

分别为 5.05%、5.50% 及 2.65%。各项观测数据均较前期(纠正 52 周)下降,提示在出院后规律随访监测体格发育指标、进行强化营养喂养指导对促进追赶生长存在重要作用。

3.3 神经系统结局

国外 143 名 VLBW[平均体质量($1\,182 \pm 197.78$) g; 平均胎龄(30.81 ± 2.67) 周]随访至平均 16.48 个月时,3.7% 被诊断为脑性瘫痪^[6]。去年国内曾报道 46 名 ELBW 中有 11 名在 18~24 个月大时进行评估被诊断患有神经发育残疾^[7]。本组资料中发育迟滞(MID 及 PDI 分值均 ≤ 69 分)者占 8.26%;3 例患儿确诊为脑性瘫痪,已定期接受康复治疗。本组资料中脑瘫发病率低于国内外报道,考虑原因可能系本研究纳入对象平均胎龄及平均体质量较文献资料大有关。但也说明 ELBW/VLBW 神经系统发育需要定期随访,才能及时发现异常情况。本研究多因素回归分析结果提示,MRI 提示异常和母亲 ICP 是导致贝利神经行为量表评分异常的危险因素。本组资料中头颅 MRI 完成率较低,因此头颅 MRI 异常作为危险因素需进一步评估,但也提示对 ELBW/VLBW 需进一步提高围产期并发症的防范及救治工作。对 ELBW/VLBW 者尽量完成头颅 MRI 检查,对异常者需提高警惕。3 岁前是脑性瘫痪儿童的最佳治疗时期,治疗效果与年龄成反比^[8],因此对 ELBW/VLBW 需定期随访,早期干预,及时治疗。

目前国内 ELBW/VLBW 的远期报道较少。本研究虽随访至矫正 1 岁以后,但对患儿更长远期的生存质量如认知、运动及学习功能的认识还存在局限,后期需进一步深入研究,长期规范化管理,进一步提高生存质量^[9]。

参 考 文 献

- [1] Saigal S, Stoskopf B, Sleiner D, et al. Growth trajectories of extremely low birth weight infants from birth to young adulthood: a longitudinal population-based study[J]. *Pediatr Res*, 2006, 60(6): 751-758.
- [2] 张文瑛, 朱梅英. 绒毛膜羊膜炎与早产儿并发症的关系探讨[J]. *中国新生儿科杂志*, 2012, 27(6): 390-393.
- [3] 早产儿营养调查协作组. 新生儿重症监护病房中早产儿营养相关状况多中心调查 974 例报告[J]. *中华儿科杂志*, 2009, 47(1): 12-17.
- [4] 高冰心, 周凡, 王晓东, 等. 低出生体质量儿 117 例体格发育与围生期保健管理分析[J]. *现代预防医学*, 2013, 40(20): 3751-3755.
- [5] 章晓婷, 龚华, 陈文, 等. 极低出生体质量儿出院后营养与生长发育监测[J]. *中华临床营养杂志*, 2016, 10(24): 299-302.
- [6] Ballot DE, Potterton J, Chirwa T, et al. Developmental outcome of very low birth weight infants in a developing country[J]. *BMC Pediatr*, 2012, 2(1): 11-12.
- [7] Li Y, Wei QF, Meng DH, et al. Treatment outcomes and associated factors among extremely preterm infants in a major children hospital in Guangxi, China[J]. *Pediatr Neonatol*, 2018, 59(3): 263-266.
- [8] 靳玉洁, 黄茂, 李红霞, 等. 脑性瘫痪儿童言语障碍疗效与治疗年龄的相关性[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2014, 29(24): 1874-1876.
- [9] Shah P, Kaciroti N, Richards B, et al. Developmental outcomes of late preterm infants from infancy to kindergarten[J]. *Pediatrics*, 2016, 138(2): e20153496.
- [10] Serenius F, Ewald U, Farooqi A, et al. Neurodevelopmental outcomes among extremely preterm infants 6.5 years after active perinatal care in Sweden[J]. *JAMA Pediatr*, 2016, 170(10): 954-963.
- [11] Spittle AJ, Thompson DK, Brown NC, et al. Neurobehaviour between birth and 40 weeks' gestation in infants born <30 weeks' gestation and parental psychological wellbeing: predictors of brain development and child outcomes[J]. *BMC Pediatr*, 2014, 14(111): 1471-2431.

(责任编辑:唐秋姗)