

小于胎龄儿的终生管理

吴 薇, 罗小平

(华中科技大学同济医学院附属同济医院儿科, 武汉 430030)

【摘要】小于胎龄儿(small for gestational age, SGA)是一组异质性疾病,基因检测技术的进步为其精准诊断提供可能。随着对 SGA 的认识加深,宫内不良生长与生后不同的生长模式对 SGA 近期及远期的健康结局造成诸多不良影响。本文概述 SGA 不同时期的管理重点与策略,以期为实现终生管理提供思路。

【关键词】小于胎龄儿;管理

【中图分类号】R72

【文献标志码】A

【收稿日期】2022-01-18

Lifetime management of small for gestational age

Wu Wei, Luo Xiaoping

(Department of Pediatrics, Tongji Hospital, Tongji Medical College,
Huazhong University of Science and Technology)

【Abstract】Small for gestational age(SGA) is a group of heterogeneous diseases, and technical advances in gene detection provide the opportunity for its precision diagnosis. With deepening understanding of SGA, clinicians recognize a poor fetal growth as well as post-natal adverse growth modes have adverse effects on the short-term and long-term health outcomes. Therefore, we outline the management priorities and strategies in different periods of SGA to provide basics for the realization of lifelong management.

【Key words】small for gestational age; management

全球新生儿小于胎龄儿(small for gestational age, SGA)发生率为 16%^[1]。2005 年我国新生儿 SGA 发生率为 6.61%,其中早产儿 SGA 发生率为 13.10%,高于足月儿的 6.05%^[2]。SGA 病因多样,不仅围产期死亡率高,存活者也可伴有各种近期和远期并发症,故需掌握 SGA 不同时期的管理重点,实现终生管理策略。

1 SGA 概述

目前 SGA 的诊断标准尚不统一,1995 年世界卫生组织将 SGA 定义为出生体质量在同胎龄儿平均体质量的第 10 百分位以下;2001 年国际小于胎龄儿发展建议会议共识声明将 SGA 定义为出生体质量和(或)身长低于同胎龄平均体质量和(或)身长 2 个标准差或第 3 百分位^[3],使用更严格的界定标准有利于筛选出存在器质性疾病的 SGA,但可能忽略一部分体质性 SGA 的管理。此外,在 SGA 的界定中,参考指标、参考人群、出生胎龄的选择都需进行个性化制定,如何准确合理地界定 SGA 是临床管理和科学研究的关键问题。

SGA 是一组异质性疾病,鉴别病因是其终生管理的首要问题。遗传因素、母亲因素、胎盘脐带因素、胎儿因素等都会

导致 SGA 发生。临床上根据新生儿身体比例将 SGA 分为匀称型和非匀称型。匀称型 SGA 体质量、身长、头围成比例减少,常与遗传代谢缺陷及宫内感染有关;非匀称型 SGA 相对于身长、头围表现为低体质量,与母亲妊娠期高血压、胎盘功能不全、矮小综合征及染色体微小异常、重排和断裂有关^[4]。

随着健康与疾病发育起源理论的提出和发展,SGA 宫内能量供给的减少会改变胎儿发育编程,造成持续性永久的功能改变^[5]。SGA 不仅使围生期新生儿重症监护的治疗率及病死率增加,还是儿童期生长发育迟缓、神经发育落后、青春前期提前、内分泌紊乱、成年期肥胖、糖尿病、代谢综合征和心血管疾病的高危人群,需对 SGA 进行全生命周期监测与管理。

2 SGA 不同时期管理重点

2.1 SGA 婴儿期管理

SGA 新生儿期死亡率综合风险比为 1.83,新生儿后期为 1.9,是适于胎龄儿(appropriate for gestational age, AGA)的 3 倍^[6]。约 1/3 的 SGA 婴儿生后出现低血糖,与肝糖原储存减少、肝脏糖原异生能力低下、窒息、体温过低及红细胞增多症等相关,如果不被发现,可能存在脑损伤风险^[7]。约 20% 的患儿存在高胰岛素性低血糖,需要用二氮嗪,通常 3~9 个月好转^[8]。超过 50% 的 SGA 新生儿出现血小板减少,多为轻度至中度,不需干预^[9]。此外,SGA 新生儿窒息、慢性肺部疾病、消化系统并发症均高于 AGA,需要更长的住院时间^[9-10]。

作者介绍:吴 薇, Email: wuweir11@163.com,

研究方向:儿科遗传代谢内分泌。

通信作者:罗小平, Email: xpluo@tjhu.edu.cn。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20220330.1522.042.html>

(2022-04-01)

对于宫内没有达到生长潜力的胎儿, 出生后良好的追赶生长(catch up growth, CUG)可能达到胎儿的重编程作用, 有益于 SGA 体格及神经系统的发育; 而过度的脂肪追赶生长则可能导致超重, 对心血管代谢产生不良影响。CUG 是通过回顾性地分析 SGA 生长曲线选取的截断值, 核心在于身高的追赶, 确切的临界值尚不统一^[1]。确定最佳追赶生长模式、, 权衡风险与效益、使个体结局受益最大化, 是监测与管理 SGA 出生后生长模式的重要问题。2013 年国际 SGA 营养需求和喂养建议指出, 适于胎龄早产儿的营养需求与 SGA 的营养需求没有区别^[11]。有学者指出适度追赶生长模式, 即前 4 个月体质量快速增长至同年龄同性别儿童体质量的第 30 百分位左右, 再以较缓和的速度增长, 至 7 岁时达到第 50 百分位, 可不增高儿童不良结局的风险, 但仍需要在更大范围中进行验证^[12]。

2.2 SGA 儿童期的管理

SGA 导致儿童和成人身材矮小症是 AGA 的 5~7 倍^[13], 以矮身材为主诉就诊于儿科内分泌的患儿中, SGA 约占 20%^[14]。80% 的 SGA 于出生后 6 个月内开始 CUG, 85% 以上在 2 岁内完成 CUG。仍有 10%~15% 的 SGA 儿童 2 岁时不能追赶上正常, 其中约半数至成年后也不能成功追赶, 早产儿 SGA 完成 CUG 的时间可能会延迟到 4 岁。对于未实现追赶生长的 SGA 矮身材患儿, 其病因仍不清楚, 大约 60% 的 SGA 矮身材患儿 24 h 生长激素(growth hormone, GH)分泌率降低或生长激素激发实验 GH 峰值低; 胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)、IGFBP-3 较正常儿童或 AGA 低。需要注意的是, 虽然 SGA 是使用重组人生长激素(recombinant human growth hormone, rhGH)治疗的适应证之一, 但应明晰 SGA 的界定不仅是对出生体格指标的描述, 更是对探究其内在原因的有利提示。对于合并小头畸形、伴其他先天性畸形或有畸形特征、有骨骼发育不良的证据、智力障碍或未达到追赶生长的 SGA, 适合进行致病基因检测^[15]。随着分子诊断技术的不断进步, 尤其是新一代测序技术、染色体芯片分析、RNA 测序、全基因组甲基化分析技术的广泛使用, 越来越多 SGA 矮身材和伴综合征表现的 SGA 儿童得到基因诊断, 可以提高 rhGH 治疗的安全性^[16-18]。

GH 治疗能有效地使大多数 SGA 儿童实现追赶生长, 改善成年终身高^[4]。2006 至 2016 年一项来自捷克、法国、德国、英国 4 个欧洲国家的 NordiNet® rhGH 真实世界研究表明, 即使在同一指南标准下, 不同国家对 SGA 治疗剂量亦不同, 起始治疗身高 SDS 与生长激素剂量呈显著负相关, 较矮的患者需接受较高的剂量^[19]。此外, 有学者指出矮身材 SGA 早期开始治疗有更多的身高获益^[20]。

长期的神经发育后遗症包括智商较低、学习困难等问题, 在 SGA 的随访中应注意其神经心理行为发育监测与评估。哥本哈根围产期队列研究表明, 出生体质量与 19 岁、28 岁和 50 岁时的智商分数呈正相关^[21]。一项纳入 60 项研究的高质量荟萃分析指出, 出生为 SGA 儿童认知结局明显低于 AGA 儿童^[22]。未能 CUG 的矮小 SGA 在 2.5 岁和 8 岁时更容易出现神经发育相关问题^[23]。

2.3 SGA 青春期的管理

宫内生长发育对青春期启动及生育功能的影响需综合考虑胎龄、性别、早期喂养、出生后生长模式、体质量等因素。现

有研究认为 SGA 青春期发育进程与 AGA 不同, SGA 青春期启动时间及月经初潮时间始于正常年龄, 但相对早于 AGA 儿童, 且更容易发生性早熟^[24]。SGA 在青春期早期(Tanner 2/3 期)即骨成熟加速并达到生长速度高峰, 之后生长速度逐渐减慢; 而 AGA 身高在整个青春期持续增加, 青春期结束时 2 组身高标准差得分相似^[25]。rhGH 治疗对矮身材 SGA 青春期启动及进程无不良影响, 不同 GH 治疗剂量对青春期身高获益无统计学意义^[26]。此外, 对于青春期接受 rhGH 治疗且预测成年身高低于 2.5 个标准差的 SGA 矮身材儿童联合使用促性腺激素释放激素类似物 2 年可改善成人身高^[27-28]。有学者认为 SGA 女童卵巢及子宫体积较 AGA 小, 可能影响未来生育功能^[29-30]。SGA 男性婴儿期血清促卵泡生成素升高, 青春晚期睾酮降低, 成年期睾丸体积减少, 且生育需要借助辅助生殖技术的比例高于 AGA^[31-32]。以上研究仍存在一定争议, 有必要进行更长时间的随访研究, 关注 SGA 青春期发育及生育能力的变化, 探究其潜在的发生发展过程及干预措施。

2.4 SGA 青春期后的管理

婴儿及儿童早期体质量增长是成年早期体成分及心血管疾病的重要影响因素。SGA 儿童 4 岁时的总脂肪含量与出生前 2 年体质量增长速率相关, 且儿童时期体成分的差异与成年早期体成分差异一致^[4, 33]。出生 SGA 成年人胰岛素抵抗、2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)、血脂代谢异常和心血管疾病的风险高于 AGA, 尤其是有 T2DM 或代谢综合征家族史的 SGA。出生 SGA 的成年人运动能力受损可能与其心脏功能改变及成年人心血管死亡率相关^[34]。因此, 应密切关注 SGA 成年期心血管危险因素的变化, 如血脂、血压、血糖等, 倡导健康生活方式, 必要时行药物干预治疗。

SGA 可能存在跨代遗传, 即出生为 SGA 的成年子代作为 SGA 或出现胎盘相关疾病(如子痫前期、妊娠期高血压、胎盘早剥等)的风险约为 AGA 的 3 倍^[35]。需加强围产期管理, 建立风险预测模型, 早期识别高危孕妇, 改善营养, 纠正不良习惯, 避免接触危险因素, 以减少 SGA 发生及其急慢性并发症的早期预防。

3 总 结

SGA 病因多样, 临床诊断往往仅根据出生时新生儿的体格发育指标, 易忽略其真正的致病原因。分子诊断技术的进步为明确 SGA 矮身材的病因提供可能, rhGH 治疗前有必要行相关检查排除使用禁忌证, 保证安全有效的治疗。SGA 婴儿出生后应早期开始监测, 对异常者早期干预, 合理喂养, 以保持合适的生长曲线。此外, 应持续关注生殖系统发育进程及心血管疾病相关危险因素的改变, 提高 SGA 生活质量。

参 考 文 献

- [1] Campisi SC, Carbone SE, Zlotkin S. Catch-up growth in full-term small for gestational age infants: a systematic review[J]. Adv Nutr, 2019, 10(1): 104-111.
- [2] 王庆红, 杨于嘉, 魏克伦, 等. 我国小于胎龄儿现状分析[J]. 中国实用儿科杂志, 2009, 24(3): 177-180.

- Wang QH, Yang YJ, Wei KL, et al. Current situation investigation and analysis of SGA in China[J]. *Chin J Pract Pediatr*, 2009, 24(3): 177–180.
- [3] Lee PA, Chernausk SD, Hokken-Koelega ACS, et al. International Small for Gestational Age Advisory Board consensus development conference statement; management of short children born small for gestational age, April 24–October 1, 2001[J]. *Pediatrics*, 2003, 111(6 Pt 1): 1253–1261.
- [4] Finken MJ, van der Steen M, Smeets CCJ, et al. Children born small for gestational age: differential diagnosis, molecular genetic evaluation, and implications[J]. *Endocr Rev*, 2018, 39(6): 851–894.
- [5] Cooke RJ. Postnatal growth and development in the preterm and small for gestational age infant[J]. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program*, 2010, 65: 85–95.
- [6] Katz J, Lee AC, Kozuki N, et al. Mortality risk in preterm and small-for-gestational-age infants in low-income and middle-income countries: a pooled country analysis[J]. *Lancet*, 2013, 382(9890): 417–425.
- [7] Fafoula O, Alkhatyat H, Hussain K. Prolonged hyperinsulinaemic hypoglycaemia in newborns with intrauterine growth retardation[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2006, 91(6): F467.
- [8] Wasiluk A, Mantur M, Kemona H, et al. Thrombopoiesis in small for gestational age newborns[J]. *Platelets*, 2009, 20(7): 520–524.
- [9] Tul N, Lasic M, Bricelj K, et al. Outcome of small for gestational age preterm singletons: a population-based cohort study[J]. *J Perinat Med*, 2016, 44(8): 941–944.
- [10] Huang YH, Zhang L, Sun HQ, et al. Neonatal outcome of small for gestational age infants born at 26–33 weeks' gestation in Chinese neonatal intensive care units[J]. *Transl Pediatr*, 2021, 10(4): 754–764.
- [11] Tudehope D, Vento M, Bhutta Z, et al. Nutritional requirements and feeding recommendations for small for gestational age infants[J]. *J Pediatr*, 2013, 162(3 Suppl): S81–S89.
- [12] Lei XP, Chen Y, Ye JF, et al. The optimal postnatal growth trajectory for term small for gestational age babies: a prospective cohort study[J]. *J Pediatr*, 2015, 166(1): 54–58.
- [13] Chaussain JL, Colle M, Ducret JP. Adult height in children with prepubertal short stature secondary to intrauterine growth retardation[J]. *Acta Paediatr Suppl*, 1994, 399: 72–73.
- [14] Grote FK, Oostdijk W, de Muinck Keizer-Schrama SM, et al. The diagnostic work up of growth failure in secondary health care: an evaluation of consensus guidelines[J]. *BMC Pediatr*, 2008, 8: 21.
- [15] Dauber A, Rosenfeld RG, Hirschhorn JN. Genetic evaluation of short stature[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(9): 3080–3092.
- [16] Freire BL, Homma TK, Funari MFA, et al. Multigene sequencing analysis of children born small for gestational age with isolated short stature[J]. *Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(6): 2023–2030.
- [17] Homma TK, Freire BL, Honjo Kawahira RS, et al. Genetic disorders in prenatal onset syndromic short stature identified by exome sequencing[J]. *J Pediatr*, 2019, 215: 192–198.
- [18] Giacomozi C. Genetic screening for growth hormone therapy in children small for gestational age: so much to consider, still much to discover[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 671361.
- [19] Blankenstein O, Snajderova M, Blair J, et al. Real-life GH dosing patterns in children with GHD, TS or born SGA: a report from the NordiNet? International Outcome Study[J]. *Eur J Endocrinol*, 2017, 177(2): 145–155.
- [20] de Schepper J, Vanderfaeillie J, Mullis PE, et al. A 2-year multi-centre, open-label, randomized, controlled study of growth hormone (Genotropin®) treatment in very young children born small for gestational age: early growth and neurodevelopment (EGN) study[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2016, 84(3): 353–360.
- [21] Flensburg-Madsen T, Mortensen EL. Birth weight and intelligence in young adulthood and midlife[J]. *Pediatrics*, 2017, 139(6): e20163161.
- [22] Sacchi C, Marino C, Nosarti C, et al. Association of intrauterine growth restriction and small for gestational age status with childhood cognitive outcomes: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA Pediatr*, 2020, 174(8): 772–781.
- [23] 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]. *J Pediatr*, 2018, 192: 41–46.e2.
- [24] Verkauskienė R, Petraitiene I, Albertsson Wikland K. Puberty in children born small for gestational age[J]. *Horm Res Paediatr*, 2013, 80(2): 69–77.
- [25] Lazar L, Pollak U, Kalter-Leibovici O, et al. Pubertal course of persistently short children born small for gestational age (SGA) compared with idiopathic short children born appropriate for gestational age (AGA)[J]. *Eur J Endocrinol*, 2003, 149(5): 425–432.
- [26] Boonstra V, van Pieren Y, Mulder P, et al. Puberty in growth hormone-treated children born small for gestational age (SGA)[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(12): 5753–5758.
- [27] van der Steen M, Lem AJ, van der Kaay DCM, et al. Puberty and pubertal growth in GH-treated SGA children: effects of 2 years of GnRHa versus no GnRHa[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(5): 2005–2012.
- [28] Lem AJ, van der Kaay DCM, de Ridder MAJ, et al. Adult height in short children born SGA treated with growth hormone and gonadotropin releasing hormone analog: results of a randomized, dose-response GH trial[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(11): 4096–4105.
- [29] Parisi N, Tassi A, Capodicasa V, et al. Relation of birthweight and ovarian and uterine size prior to menarche[J]. *Reprod Sci*, 2021, 28(5): 1347–1352.
- [30] Petraitiene I, Valuniene M, Jariene K, et al. Sex hormones, gonad size, and metabolic profile in adolescent girls born small for gestational age with catch-up growth[J]. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2020, 33(2): 125–132.
- [31] Liffner S, Bladh M, Nedstrand E, et al. Men born small for gestational age or with low birth weight do not improve their rate of reproduction over time: a Swedish population-based study[J]. *Fertil Steril*, 2021, 116(3): 721–730.
- [32] Cicognani A, Alessandrini R, Pasini A, et al. Low birth weight for gestational age and subsequent male gonadal function[J]. *J Pediatr*, 2002, 141(3): 376–379.
- [33] Leunissen RWJ, Kerkhof GF, Stijnen T, et al. Timing and tempo of first-year rapid growth in relation to cardiovascular and metabolic risk profile in early adulthood[J]. *JAMA*, 2009, 301(21): 2234–2242.
- [34] Crispi F, Rodríguez-López M, Bernardino G, et al. Exercise capacity in young adults born small for gestational age[J]. *JAMA Cardiol*, 2021, 6(11): 1308–1316.
- [35] Sepúlveda-Martínez Á, Rodríguez-López M, Paz Y Miño F, et al. Transgenerational transmission of small-for-gestational age[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2019, 53(5): 623–629.