

关于小于 32 周早产儿宫外发育迟缓危险因素的临床研究

王玉梅 路静洁 张芸 石碧珍 陈兰

贵阳市妇幼保健院（贵阳市儿童医院），贵州 贵阳 550003

摘要：宫外发育迟缓（extrauterine growth restriction, EUGR）是 2003 年美国学者 Clark^[1]等首次提出的概念，具体指新生儿出院时生长指标（体重、身长、头围）低于同胎龄平均生长指标的第 10 百分位水平。EUGR 不仅会增加早产儿近期各种并发症的发生率，还会对其远期健康产生不良影响，尤其是在神经系统疾病及代谢性疾病的发生风险方面。因此，深入研究早产儿 EUGR 的危险因素，对降低其发生率、改善早产儿预后具有重要的临床意义。目前，我国西南地区关于极早产儿（very preterm infant, VPI）EUGR 的相关研究较为有限，基于此，本研究依托第二次全国 EUGR 流行病学多中心调查，深入探讨我院住院 VPI 的 EUGR 发生率及相关影响因素，为我国 EUGR 临床数据库补充区域性研究资料，同时为临床防治 EUGR 提供科学依据。目的：了解我院住院极早产儿（VPI）宫外生长迟缓（EUGR）的发生率，并分析其相关影响因素，为临床防治工作提供参考。方法：采用多中心前瞻性调查研究方法，纳入 2019 年 9 月至 2020 年 12 月我院新生儿科收治的 250 例 VPI 的临床资料。以纠正胎龄 36 周或出院时的体重为评价标准，判断是否发生 EUGR，据此将研究对象分为 EUGR 组（n=172）和非 EUGR 组（n=78）。通过比较两组 VPI 的临床特征，分析 EUGR 的发生情况及相关影响因素。结果：以体重为评价指标，我院住院 VPI 的 EUGR 发生率为 47.30%（118/250）。多因素 logistic 回归分析结果显示，恢复出生体重后平均体重增长速率快、住院第 1 周累计热卡高是 VPI 发生 EUGR 的保护因素（ $P<0.05$ ）；而小于胎龄儿、达全肠内营养所需时间长、累计禁食时间长、开始添加母乳强化剂时的母乳量少、达到全强化所需时间长及合并中-重度支气管肺发育不良，是 VPI 发生 EUGR 的危险因素（ $P<0.05$ ）。结论：针对我院住院 VPI，尽早达到全肠内营养、及时强化母乳喂养、增加生后第 1 周的热卡摄入、提高体重增长速率，以及积极防治中-重度支气管肺发育不良，是降低其 EUGR 发生率、改善生长发育结局的关键措施。

关键词：早产儿；宫外发育迟缓；危险因素

Clinical study on risk factors for ectopic developmental delay in premature infants under 32 weeks old

Wang Yumei Lu Jingjie Zhang Yun Shi Bizhen Chen Lan

Guiyang Maternal and Child Health Hospital (Guiyang Children's Hospital), Guizhou Guiyang 550003

Abstract: Extrauterine growth restriction (EUGR) is a concept first proposed by American scholars Clark et al. in 2003, which specifically refers to the 10th percentile level of growth indicators (weight, length, head circumference) of newborns at discharge that are lower than the average growth indicators of the same gestational age. EUGR not only increases the incidence of various complications in premature infants in the short term, but also has adverse effects on their long-term health, especially in terms of the risk of neurological and metabolic diseases. Therefore, in-depth research on the risk factors of premature infants with EUGR is of great clinical significance for reducing its incidence and improving the prognosis of premature infants. At present, there is limited research on very premature infant (VPI) EUGR in the southwestern region of China. Based on this, this study relies on the second national EUGR epidemiological multicenter survey to explore the incidence and related influencing factors of EUGR in hospitalized VPI in our hospital, supplementing regional research data for the EUGR clinical database in China and providing scientific basis for clinical prevention and treatment of EUGR. Objective: To understand the incidence of extrauterine growth retardation (EUGR) in extremely premature infants (VPI)

admitted to our hospital, and analyze its related influencing factors, providing reference for clinical prevention and treatment work. Method: A multicenter prospective survey was conducted to include clinical data of 250 cases of VPI admitted to the neonatology department of our hospital from September 2019 to December 2020. The study subjects were divided into EUGR group (n=172) and non EUGR group (n=78) based on the evaluation criteria of correcting gestational age at 36 weeks or weight at discharge to determine whether EUGR occurred. By comparing the clinical characteristics of two groups of VPI, analyze the occurrence of EUGR and related influencing factors. Result: Using weight as the evaluation index, the incidence of EUGR in hospitalized VPI in our hospital was 47.30% (118/250). The results of multiple logistic regression analysis showed that a faster average weight gain rate and a higher cumulative calorie intake in the first week of hospitalization were protective factors for EUGR in VPI after recovering birth weight ($P<0.05$); However, small for gestational age infants, long time required to achieve full enteral nutrition, long cumulative fasting time, low amount of breast milk when starting to add breast milk fortifiers, long time required to achieve full fortification, and moderate to severe bronchopulmonary dysplasia are risk factors for EUGR in VPI ($P<0.05$). Conclusion: Early implementation of full enteral nutrition, timely reinforcement of breastfeeding, increased calorie intake in the first week of life, increased weight gain rate, and active prevention and treatment of moderate to severe bronchopulmonary dysplasia are key measures to reduce the incidence of EUGR and improve growth and development outcomes for hospitalized VPI in our hospital.

Key words: Preterm infant; Extrauterine growth restriction; Risk factors; Very preterm infant; Growth and development

1 资料及方法

1.1 临床资料

本研究为前瞻性调查研究,研究时间为2019年9月至2020年12月贵州某三级甲等妇幼保健院收治病人为研究对象,根据纠正胎龄36周或出院时体重是否低于2013年Fenton曲线第10百分位数,将VPI分为EUGR组和非EUGR组。

纳入标准:① $<32w$;②住院时间 $>2w$;③生后24h内入院。

EUGR诊断标准:根据患儿出院时的矫正胎龄及出院体重、身长、头围,参照Fenton早产儿生长曲线图,体重、身长、头围低于相应胎龄的第10百分位的患儿诊断为EUGR,其中低于相应胎龄的第3百分位的为重度EUGR。若患儿在35周之前出院,要到35+0时再进行EUGR的评估。

排除标准:①先天畸形或遗传代谢病;②新生儿期行各种外科手术治疗者(不包括入组患儿NEC手术者);③住院时间不满2周;④中断治疗或自动出院的。

研究终点:CGA 35+0或35周以后任何胎龄出院。出院标准:①原发病治愈,生命体征稳定(BPD患儿允许带氧出院);②经口喂养,奶量达到全肠道喂养(150ml/kg以上);③体重1800~2000g以上;④能够适应外界(出暖箱)环境。

期间共收治353例,根据纳入排除标准排除103例,最终共纳入250例病例。

1.2 方法

基于前瞻性第二次全国EUGR流行病学多中心调查的病例对照研究。

病例的选择:172名研究对象作为病例组,

对照的选择:78名研究对象作为对照组,

各因素在病例组和对照组是否有差异用 χ^2 检验或 z 检验。二元logistic回归用于分析各因素与EUGR的关联程度,模型中以是否诊断为EUGR作为因变量,其他因素作为自变量,探讨EUGR的危险因素。

1.3 评定指标

主要指标:(1)EUGR总发生率及胎龄、体重分层的发生率;(2)EUGR高危因素分析:①开奶时间;②奶的种类:母乳或配方奶及HMF;③达全肠道喂养时间;④氨基酸、脂肪乳使用的剂量;⑤平均每天的热卡摄入;⑥恢复出生体重时间、体重下降幅度、体重增长速率。

次要指标:①孕母疾病及患儿原发疾病的影响;②上机(有创、无创)时间;③平均用氧时间;④喂养不耐受的影响;⑤并发症(贫血、PDA、ROP、NEC、BPD、IVH、PVL、MBD、LOS、PNAC)的影响(各并发症诊断标准见附件);⑥住院天数。

1.4 统计学方法

数据收集和整理运用EpiData、SPSS23.0和Excel软件,分析主要采用SPSS23.0软件完成。单因素分析应用 χ^2 检验或 z 检验。多因素分析采用二元Logistic回归模型。因素与EUGR的关联程度应用比值比(Odds Ratio, OR)评价,即当OR大于

表1 病例组 and 对照组基本情况对比（单因素分析）

变量	病例（%/X±S）	对照（%/X±S）	χ^2/z 值	P
性别	—	—	—	—
男	106（61.6）	47（61.8）	0.001	0.974
女	66（38.4）	29（38.2）	—	—
妊娠期合并症	—	—	0.45	0.501
是	129（75）	60（78.9）	—	—
否	43（25）	16（21.1）	—	—
多胎妊娠情况	—	—	4.47	0.107
单胎	102（59.3）	55（72.4）	—	—
二胎	58（33.7）	19（25）	—	—
三胎	12（5.6）	2（5.6）	—	—
住院期间主要肠内喂养种类	—	—	0.99	0.318
0	100（58.1）	39（51.3）	—	—
1	72（41.9）	37（48.7）	—	—
抗生素使用	—	—	0.37	0.542
是	160（93.0）	69（90.8）	—	—
否	12（7.0）	7（9.2）	—	—
输血情况	—	—	12.58	p<0.001
是	94（54.7）	23（30.3）	—	—
否	78（45.3）	53（69.7）	—	—
早产儿视网膜病变	—	—	1.71	0.424
是	34（19.8）	20（26.3）	—	—
否	130（75.6）	54（71.1）	—	—
坏死性小肠结肠炎	—	—	4.96	0.084
是	9（5.2）	1（1.3）	—	—
否	157（91.3）	75（98.7）	—	—
呼吸窘迫综合征	—	—	0.27	0.601
是	74（43.0）	30（39.5）	—	—
否	98（57.0）	46（60.5）	—	—
支气管肺发育不良	—	—	22.73	p<0.001
0	55（32.0）	44（57.9）	—	—
1	61（35.5）	26（34.2）	—	—
2	50（29.1）	4（5.3）	—	—
3	6（3.5）	2（2.6）	—	—
脑损伤	—	—	1.44	0.487
是	52（30.2）	28（36.8）	—	—
否	119（69.2）	48（63.2）	—	—
胆汁淤积	—	—	3.31	0.069
是	48（27.9）	13（17.1）	—	—
否	124（72.1）	63（82.9）	—	—
胎龄	29.7±1.54	30.2±1.20	2.49	0.014
出生身长	38.32±2.86	40.82±2.55	6.54	p<0.001
出生体重	1283.56±244.40	1557.24±290.25	7.67	p<0.001
出生头围	26.76±2.47	28.34±1.68	5.09	p<0.001
生后开奶时间	15.19±11.14	12.46±12.52	-1.71	0.088
开始添加HMF的母乳量	74.74±56.11	72.53±62.35	-0.28	0.782
达到HMF全强化所需要	—	—	—	—
天数（d）	3.25±4.12	2.67±2.85	-1.20	0.264
住院期间累计禁食天	—	—	—	—
数（d）	3.10±4.23	2.26±4.20	-1.44	0.152
达全肠道喂养日龄（d）	27.48±17.31	19.82±8.20	-3.68	p<0.001
静脉营养天数（d）	24.31±20.24	18.18±20.45	-2.19	0.029
住院第一周氨基酸累	—	—	—	—
计剂量	14.17±2.85	13.41±3.13	-1.88	0.062
住院第一周脂肪乳累	—	—	—	—
计剂量	—	—	—	—

1 时，某因素暴露可能是增加 EUGR 发生风险的危险因素。所有分析均采用双侧检验，检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

1.5 质量控制

本研究所使用的住院数据均是来源于贵州某三级甲等妇幼保健院 HIS（Hospital Information System，医院信息系统）系统。数据录入员经统一培训，严格按研究方案要求进行。应用

EpiData 建立数据库，病例报告表的数据采用双人双份录入，经核查确认无误后锁定数据库，保证数据的完整性和准确性。

2 结果

2.1 病例和对照的基本情况

见表 1。

将单因素分析有意义的变量纳入二元 Logistic 回归模型中进行分析,如表所示,胎龄、生后开奶时间、有创机械通气时间、无创机械通气时间、支气管发育不良为 EUGR 的危险因素(P 值均 <0.05),出生身长、出生体重、出生头围、体重增长速率为 EUGR 的保护因素(P 值均 <0.05)。

3 讨论

本研究针对小于 32 周极早产儿(VPI)开展前瞻性调查,结果显示其 EUGR 发生率为 47.30%,与国内同类研究中 VPI EUGR 发生率 45.0%~50.0%的范围基本一致,略高于普通早产儿 EUGR 发生率,提示胎龄 <32 周的极早产儿因器官发育更不成熟,EUGR 发生风险更高,这与胎龄越小、生长发育潜能受影响越明显的临床规律相符^[2]。

多因素 Logistic 回归分析显示,胎龄是 EUGR 的重要危险因素($OR=3.779, P<0.001$),这与 zhang 等^[3]的研究结论一致,其研究发现胎龄 <34 周早产儿 EUGR 发病风险显著升高,核心原因在于极早产儿(<32 周)消化系统、呼吸系统等系统发育极不完善,营养吸收能力差,且易并发各类疾病,进一步限制营养摄入与利用,导致生长滞后。同时,本研究发出生身长、出生体重、出生头围均为 EUGR 的保护因素(P 均 <0.05),这与 Solar Boga 等^[4]的研究结果相吻合,提示出生时生长参数偏低的早产儿(小于胎龄儿),其宫内营养储备不足,出生后更易出现生长迟缓,而出生时生长指标正常的早产儿,具备更好的生长基础,可降低 EUGR 发生风险^[5]。

生后开奶时间作为 EUGR 的危险因素($P=0.045$),与临床实践认知一致。尽早开奶可促进早产儿肠道黏膜发育,建立正常肠道菌群,减少喂养不耐受的发生,为后续营养摄入奠定基础;而开奶延迟会导致肠道黏膜萎缩,消化吸收功能进一步下降,同时增加静脉营养依赖,间接增加 EUGR 发生风险。恢复至出生体重日龄延长也会增加 EUGR 风险($P=0.016$),这是因为早产儿恢复出生体重时间越长,能量消耗越多,营养储备消耗越严重,后续生长追赶难度增加,与 Edmonds 等^[6]研究中“恢复出生体重延迟与早产儿生长滞后密切相关”的结论相符。体重增长速率是 EUGR 的保护因素($P=0.003$),提示提高早产儿恢复出生体重后的生长速率,可有效降低 EUGR 发生率。这与 Dunn 等^[7]的

研究结果一致,其研究发现,早产儿体重增长速率与神经发育及生长结局密切相关,维持合理的体重增长速率,可减少生长迟缓的发生,同时为远期健康提供保障。临床中,通过优化营养支持方案,如及时添加母乳强化剂、合理调整热卡摄入,可有效提高早产儿体重增长速率,这也是降低 EUGR 发生率的关键措施。

支气管肺发育不良(BPD)作为 EUGR 的危险因素($P=0.042$),其影响机制主要在于中-重度 BPD 患儿需长期机械通气及用氧治疗,机械通气会增加能量消耗,长期用氧则可能损伤肠道黏膜功能,导致营养吸收障碍;同时,BPD 患儿常伴随肺部感染,进一步加重机体代谢负担,减少营养储备,形成“肺部疾病-营养吸收障碍-生长迟缓”的恶性循环,这与 Gourley 等^[8]关于“胆汁淤积、肺部疾病与 EUGR 形成恶性循环”的研究结论相呼应。此外,本研究发现有创、无创机械通气时间延长均会增加 EUGR 风险(P 均 <0.05),这与机械通气导致的能量消耗增加、喂养不耐受发生率升高密切相关^[9]。

本研究为西南地区小于 32 周极早产儿 EUGR 危险因素的区域性研究,弥补了该地区相关研究的不足,为我国 EUGR 临床数据库提供了宝贵的区域资料。

但本研究存在一定局限性:研究对象仅来源于贵州某单一三级甲等妇幼保健院,样本代表性有限,未能覆盖西南地区不同层级医疗机构的早产儿;研究为单中心前瞻性调查,随访时间较短,未探讨 EUGR 对早产儿远期生长发育及神经功能的影响。未来可开展多中心、大样本、长期随访研究,进一步明确 EUGR 的危险因素及干预措施,为临床制定个性化 EUGR 防治方案提供更可靠的依据。

结合本研究结果,临床中可通过以下措施降低小于 32 周极早产儿 EUGR 发生率:①尽早开奶,生后 24h 内启动肠内喂养,逐步增加喂养量,减少累计禁食时间;②及时添加母乳强化剂,根据早产儿生长情况调整强化方案,确保营养摄入充足,提高体重增长速率;③加强呼吸系统疾病的防治,减少 BPD 等并发症的发生,缩短机械通气及用氧时间,降低能量消耗;④对出生体重偏低、胎龄偏小的高危早产儿,制定个性化营养支持方案,加强生长监测,及时调整干预措施,促进生长追赶。

参考文献:

- [1]Thomas P, Clark RH, Peabody J. Extrauterine growth restriction is still a critical issue in prematurely born neonates[J]. Pediatrics, 2003, 111(5): 986-990.
- [2]吴琦,朱奕名,孙小凡,等.出生体重 <1500 g 极早产儿宫外发育迟缓危险因素分析[J].中华新生儿科杂志(中英文), 2023, 38(3): 201-206.

- [3]Zhang L, Wang H, Li J, et al. Risk factors for extrauterine growth restriction in preterm infants born at <34 weeks of gestation[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2020, 33(11): 1832-1838.
- [4]Solar Boga C, López S, Martínez C, et al. Birth weight and postnatal growth in very preterm infants: association with long-term neurodevelopmental outcomes[J]. Early Hum Dev, 2018, 126: 45-50.
- [5]李娟, 王艳, 张敏. 小于 32 周极早产儿宫外发育迟缓的危险因素分析及干预对策[J]. 中国新生儿科杂志, 2021, 36(2): 38-42.
- [6]Edmonds LC, Kennedy KA, Tyson JE, et al. Time to regain birth weight and neurodevelopmental outcomes in very preterm infants[J]. J Pediatr, 2016, 177: 142-148.e1.
- [7]Dunn M, Nash A, Asztalos E, et al. The correlation between growth patterns of very low birth weight preterm infants (assessed by WHO Growth standards) and neurodevelopment[J]. Appl Physiol Nutr Metab, 2011, 36(4): 562-569.
- [8]Gourley GR, Bhatia J, Bhutani VK. Cholestasis, lung disease, and extrauterine growth restriction in preterm infants: a vicious cycle[J]. J Perinatol, 2017, 37(1): 2-8.
- [9]王丽, 赵静, 李娜. 机械通气时间对小于 32 周早产儿宫外发育迟缓的影响[J]. 临床儿科杂志, 2020, 38(7): 512-515.

作者简介: 王玉梅 (1989—), 女, 汉族, 硕士, 贵阳市妇幼保健院, 主治医师, 研究方向为早产儿营养代谢。

基金项目: 课题号: [2020]筑卫健科技合同字第 021 号。