·综　述·

小于胎龄儿神经认知发育的研究进展

王蔚沁[1]，刘钟泠[1]，霍言言[1]，万勤[2]，刘巧云[3]，吴丹[1,4]，陈凌燕[5]，陈津津[1]

1. 上海市儿童医院，上海交通大学医学院附属儿童医院儿童保健科，上海　200062；
2. 华东师范大学教育学部康复科学系；3. 华东师范大学教育学部康复科学系上海智能教育研究院；
4. 荷兰拉德堡德大学神经认知科学系唐德斯脑、认知与行为研究所；5. 长崎大学医学部生物医学研究生院作业治疗科学系

摘　要： 小于胎龄（SGA）儿相较适于胎龄（AGA）儿有更高的神经认知发育不良发生率，本文回顾了近年来 SGA 儿童神经认知发育相关文献，研究显示在脑血流与脑结构方面，SGA 儿童因生长受限会产生“脑保留效应”，但这并不能保障大脑的正常发育，血流受限又会造成 SGA 儿童脑结构的改变，包括大脑皮层、海马体和小脑在内的多个脑区域的总白质和灰质体积减少，导致头围减小。在神经认知结局方面，SGA 儿童在智力、注意力、记忆力和执行功能等各个神经认知领域的评分均较低，造成学习成绩差、社交能力和行为问题的风险增加，易导致严重神经障碍，如脑瘫、癫痫和视听力障碍，并引起注意缺陷与多动障碍（ADHD）、孤独症谱系障碍（ASD）、焦虑症、抑郁症和精神分裂症等共病。在导致 SGA 儿童神经认知发育异常的危险因素方面，研究提示妊娠高血压、妊娠体重异常、吸烟以及追赶生长与 SGA 神经认知发育不良结局相关。已有研究发现改善认知发育不良的最佳干预方式包括补充营养素、持续母乳喂养、高质量的教育以及适宜的早期干预（响应式养育）。

关键词： 小于胎龄儿；神经认知发育；养育；母乳喂养

中图分类号：R741　**文献标识码：**A　**文章编号：**1008-6579(2024)05-0527-07　doi:10.11852/zgetbjzz2023-0382

Research progress on the neurocognitive development of small for gestational age

WANG Weiqin[1], LIU Zhongling[1], HUO Yanyan[1], WAN Qin[2], LIU Qiaoyun[3], WU Dan[1,4], CHEN Lingyan[5], CHEN Jinjin[1]

1. Child Health Care Medical Division, Shanghai Children's Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200062, China; 2. Department of Rehabilitation Science, East China Normal University; 3. Department of Rehabilitation Sciences, Faculty of Education, AI for Education, East China Normal University; 4. Department of Cognitive Neuroscience, Donders Center for Brain, Cognition and Behaviour, Radboud University Medical Center; 5. University of Medical Science, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences

Corresponding author: CHEN Jinjin, E-mail: jjvoo@163.com

Abstract: Small for gestational age (SGA) infants are more likely to experience neurocognitive impairments compared to appropriate for gestational age (AGA) infants. This paper reviews recent research on the neurocognitive development of SGA children. SGA can lead to a "brain-sparing effect" due to growth restriction, which may affect cerebral blood flow and brain structure. However, this does not guarantee normal brain development. Restrictive blood flow can result in changes in brain structure, such as reduced total white matter and gray matter volume in various brain regions, including the cerebral cortex, hippocampus and cerebellum, ultimately leading to decreased head circumference. SGA children also exhibit lower scores in all neurocognitive domains, including intelligence, attention, memory, and executive function. This may result in poor academic performance and an increased risk of social, behavioral, and neurological problems, such as cerebral palsy, epilepsy, visual and hearing impairments, as well as comorbidities like attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), autism spectrum disorder (ASD), anxiety, depression, and schizophrenia. Several risk factors for SGA-related neurocognitive impairments have been identified, including gestational hypertension, abnormal gestational weight, smoking, and catch-up growth. Studies have shown that the best interventions to improve cognitive dysplasia include nutrient supplementation, continued breastfeeding, high-quality education, and appropriate early intervention (responsive parenting) are effective in improving cognitive outcomes for SGA children.

基金项目：上海市科技创新行动计划技术标准项目（22DZ2203500）；上海市科委政府间国际合作项目（20410712700）；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）；上海申康医院发展中心市级医院新兴前沿技术联合攻关项目（SHDC12022114）；上海市卫健委老龄化和妇幼健康专项（2020YJZX0207）

作者简介：王蔚沁（2000-），女，硕士研究生在读，主要研究方向为小于胎龄儿的神经认知发育。

通信作者：陈津津，E-mail：jjvoo@163.com

Keywords: small for gestational age infants; neurocognitive development; parenting; breastfeeding

尽管在过去三十年间，随着经济和科技的发展，儿童营养水平有所改善，但小于胎龄（small for gestational age，SGA）儿目前仍然是全世界重要的公共卫生问题。SGA 是一种由各种因素导致胎儿无法生长到其生物潜力，从而产生各种短期和长期问题，包括心血管、免疫和神经发育障碍等的疾病[1]。SGA 会增加新生儿和婴儿死亡的风险[2]。全世界 SGA 患病率为 3%～10%，2/3 的 SGA 病例发生在亚洲[3]。中国 SGA 儿患病率约为 6.5%，SGA 儿出生总数居世界第五[4]。

越来越多的证据显示，SGA 可能与不良的神经认知结局有关[5-12]。SGA 儿童相较适于胎龄（appropriate for gestational age，AGA）儿童发生神经认知问题的几率更高，包括智力、注意力、记忆力和执行功能等各个认知领域。这些都表明 SGA 对儿童今后的生命历程有重大影响[10,13-14]。

儿童神经认知发育是儿童整体健康和福祉的基础，反映了其未来的生存能力和生产力，并与他们今后学习成绩、工作和赚钱机会息息相关。因此，若能全方位了解 SGA 与神经认知发育在脑血流与脑结构、结局、高危因素和干预措施方面的关系，这对于增强 SGA 儿童认知功能和改善学习成果非常重要，将最终增加其在未来社会中的机会、生产力和幸福感。

1 小于胎龄儿的术语与定义

小于胎龄（SGA）儿是用于描述出生体重低于同胎龄正常范围的婴儿的术语[15]。在新生儿学中，SGA 通常被定义为出生体重低于同胎龄平均出生体重的第 10 个百分位数（P_{10}）。2001 年一个儿内分泌专家小组根据从适当参考人群中收集的数据，将 SGA 定义为出生体重和/或身长至少低于同胎龄平均值 2 个标准差（standard deviations，*SD*s）[16]。

胎儿宫内发育迟缓/胎儿生长受限（intrauterine growth restriction/fetal growth restriction，IUGR/FGR）和 SGA 虽然经常用作同义词，但存在些许差异。SGA 婴儿不一定经历过 IUGR/FGR，经历过 IUGR/FGR 的婴儿并非一定是 SGA 儿。SGA 病因可为病理性或非病理性因素，而 IUGR/FGR 为导致胎儿生长速度减慢的病理过程[15]。2019 年，就“胎儿生长受限”的定义达成了专家共识[17]。

2 小于胎龄儿与神经发育

在胎儿时期，神经系统的发育优先于其他系统。人类胚胎期大脑发育分为三个阶段[20]。在妊娠早期（妊娠 0～13 周），外胚层形成神经管，组成神经管的神经上皮细胞产生神经祖细胞和神经元。这些神经元迁移到皮质层，并最终在妊娠早期至中期（妊娠 14～27 周）开始形成突触。在妊娠晚期，由星形胶质细胞和少突胶质细胞等神经胶质祖细胞产生神经元轴突和神经胶质细胞，并整合到神经回路中。大脑发育过程中对周围环境特别敏感和脆弱，存在高危因素的情况下，极易导致神经发育障碍[21]。

3 小于胎龄儿的脑血流与脑结构

3.1 *脑血流* 相当大比例的 SGA 是因为受到 IUGR 的影响，IUGR 常见病理生理机制是胎盘功能不全。最常见的原因是妊娠早期子宫螺旋动脉重塑异常，致使母体血管灌注不良，胎盘无法满足整个孕期胎儿生长发育的需求，最终导致胎儿生长减速[18]。生长受限的胎儿会重新分配血流以有利于大脑、心脏和肾上腺等重要器官存活，使脑血管阻力减少，血流量增加[19]。然而这种为保护大脑生长而重新分配的血流灌注（“脑保护效应”），并不能确保大脑正常地发育。西班牙的一项纳入 125 名 SGA 儿的队列研究发现，具有“脑保护效应”的 SGA 儿童在 2 岁时的神经行为能力降低[20]。

3.2 *脑结构* SGA 儿童可能普遍存在脑结构缺陷，包括脑容量整体减少，大脑皮层、海马体和小脑在内的多个脑区域的总白质和灰质体积的减少，白质完整性降低，皮质下结构体积变小，皮质表面积减少（特别是在额叶，顶叶和颞叶），透明间隔增宽，导致头围减小[21-22]。其中，白质体积减少是由于髓鞘含量降低、髓鞘形成延迟和/或连通性降低。灰质体积减少是由于神经细胞总数量减少，细胞迁移缺陷导致脑沟减少和/或突触改变。婴儿时期的头小是神经发育不良结果一个强有力的预测因素。

4 小于胎龄儿的神经认知结局

SGA 儿童相较 AGA 儿童发生神经认知异常的风险更大，在认知发育测试中表现较差。由于氧气和/或营养物质供应减少，SGA 胎儿可能会出现大脑发育和分化异常。多项研究认为，SGA 儿童更可能出现神经发育迟缓，神经认知障碍[13]以及学习能力较差[10]。并且 SGA 对神经认知的不良影响会持续至成年期。本部分主要从智力、注意力、记忆力、执行功能和学习成绩等神经认知领域进行探讨。

4.1 *智力* 足月儿方面，两项研究报告了足月

SGA 儿童的智商评分与 AGA 儿童的智商评分没有区别[23-24]。由此可知，足月出生的 SGA 一般不会对智力功能产生显著负面影响。早产儿方面，多项大型多中心或基于人群的研究报告了早产 SGA 对智力功能的负面影响，与 AGA 早产儿相比，SGA 早产儿智力分数明显下降，并且在大多数研究中，即便考虑其他生物和社会风险因素，情况仍然如是[23, 25-27]。在 Guellec 等[25]的研究中，将 SGA 参与者分为两组，轻度 SGA 和 SGA，还形成了 2 个胎龄（Gestational age, GA）组（<28 周 GA，29～32 周 GA）[25]。他们发现，在 29～32 周 GA 组中，轻度 SGA 和 SGA 的儿童在学龄期智力水平更低，但在更不成熟的 GA 组中则不然。

4.2　*注意力*　Tanis 等[23]发现，无论出生时的 GA 如何，出生时 SGA 的注意力控制困难风险都较高。SGA 儿童在日常注意力测验上注意力控制处于异常范围的可能性要比 AGA 儿童高出 4 倍[23]。这些关于 SGA 儿童注意力困难的研究发现与芬兰一项大型全国性病例对照研究的结果一致，该研究调查了早产和胎儿生长与 ADHD 之间的关联[28]。这项研究发现，早产是整个胎龄范围内 ADHD 的危险因素，GA 体重（<－2*s*）的早产儿的 ADHD 风险最高。

4.3　*记忆力*　在标准的口头数字广度测验（digital span test, DST）或视觉工作记忆（visual working memory, VWM）方面，FGR 儿童和 AGA 儿童之间无差异[24]，SGA 和 AGA 儿童在 Rey 听觉词语学习测验上无差异[23]。当在 DST 中系统地改变数字呈现和回忆时，FGR 儿童在呈现是听觉并且需要做出口头反应时，表现特别困难[29]。这对教师起到启示作用，如果教学材料是非听觉的（例如书面/图片材料），儿童的反应不应该总是要求他们大声说话，而可以采用书面反应，这可能对患有 FGR 的儿童更有用。FGR 患儿有短期记忆困难，阻碍了连续语言处理系统和高负荷视觉空间刺激的同时处理。这不一定符合典型的海马缺陷，但可能反映了前海马前额叶网络特有的执行短期记忆缺陷。

4.4　*执行功能*　三项研究探讨了 SGA 儿童是否在执行功能方面遇到困难[23,30-31]。关于 SGA 对足月出生儿童执行功能影响的证据有限且混合。例如，一项荷兰的研究使用了父母版的执行功能行为评定量表进行测量，SGA 组和 AGA 组之间无差异[23]。但哥伦比亚的一项研究观察到 SGA 个体 20 岁时的执行功能测试表现较差[30]。还有研究表明，自 1990 年以来，早产/低出生体重儿（包含 SGA 儿童）的执行功能比足月出生的同龄人低，他们的执行功能困难在整个儿童期保持稳定，且最近出生的儿童和早期出生的儿童的执行功能困难相似，并未随着医疗保健的发展或年龄的增长而改善[31]。

4.5　*学习成绩*　多个神经认知领域的缺陷最终导致 SGA 儿童出现学习成绩差，独立性下降，以及其他与较差的生活质量相关的神经认知问题。瑞典一项大型队列研究表明，SGA 会增加儿童学习成绩差的风险，且随着 SGA 严重程度的加大，风险递增，在实现追赶生长后，这种风险会降低[10]。英国一项纳入 1 064 例 SGA 儿童的大型前瞻性队列研究表明，SGA 儿童在学业成就和专业成就方面与 AGA 儿童存在显著差异，SGA 儿童学习成绩相对较低，教师评价较低，并且从事专业或管理类工作的可能性较低[32]。因此，胎儿期大脑的变化似乎显著影响了 SGA 儿童个体一生的神经功能[8]。

4.6　*其他神经发育结局*　此外，SGA 儿童还有几种不良的神经发育结局，如中至重度脑瘫、听力或视觉障碍以及癫痫。英国的一项大型研究表明，SGA 儿童患脑瘫的可能性是出生体重位于 P_{25}～P_{75} 之间儿童的 4～6 倍[33]。德国的一项回顾性队列研究表明，SGA 会影响视神经乳头的神经组织发育，且这种影响在成年期持续存在[8]。同样加拿大的一项纳入 21 项研究的 Meta 分析也发现，SGA 与任何阶段的视网膜病变几率增加有关[6]。中国台湾的一项队列研究表示，SGA 个体儿童期癫痫风险增加，癫痫发病率随出生体重降低而增加[5]。

同时 SGA 也会增加儿童精神心理问题的风险，如注意缺陷多动障碍（attention deficit and hyperactivity disorder, ADHD）、孤独症谱系障碍（autistic spectrum disorder, ASD）、焦虑症、抑郁症、精神分裂症和情绪障碍等疾病[7,34]。

5　小于胎龄儿的高危因素

5.1　*妊娠高血压*　SGA 儿童母亲患有妊娠高血压疾病，会增加 SGA 后代患神经认知发育障碍的风险[34]。2020 年在挪威和芬兰发表的两项大型前瞻性研究共纳入了 315 例 SGA 儿童，提示妊娠高血压疾病会对 SGA 儿童的神经认知结局造成不良影响[35-36]。挪威的研究发现，妊娠期高血压、妊娠合并慢性高血压、子痫前期及其严重程度会增加 6.4 至 10.8 岁儿童后代精神障碍的风险[35]。芬兰在平均 14 年的随访研究中发现，暴露于子痫前期的儿童患 ADHD、ASD、癫痫、智力障碍和脑瘫的风险增加[36]。

5.2　*妊娠体重和吸烟*　研究发现，妊娠体重异常和

吸烟会增加 SGA 后代患神经认知发育障碍的风险[37-38]。母亲妊娠期体重增加(gestational weight gain, GWG)过多会增加罹患妊娠并发症的几率,例如妊娠期糖尿病、妊娠期高血压和子痫等[38]。英国一项纳入 2 504 名母子(包含 SGA 母子)的研究表示,GWG 过多与后代的神经发育迟缓独立相关,肥胖/超重母亲的子女在沟通、精细和粗大运动、解决问题和个人-社交技能方面未能达到正常发育的几率高于正常母亲的子女[37]。另一方面,GWG 不足会导致不良出生结局,包括早产和 SGA,这些都是神经发育障碍的危险因素[39]。一项纳入 1 050 例 SGA 儿童的大型纵向队列研究证实了,与 GWG 正常的 SGA 亚组相比,GWG 不足的 SGA 亚组的平均读数、数学和精细运动得分较低。同时研究还观察到在怀孕期间同时出现母亲 GWG 不足和吸烟的单胎 SGA 亚组在 5 年内的阅读和数学结果较差[40]。这可能是因为吸烟孕妇会增加 GWG 不足的风险,造成与烟草厌食作用相关的饮食限制。母亲吸烟和 GWG 不足的共同发生对胎儿大脑起到了"双重打击"的作用,造成比单个因素更严重的损害。

5.3 *追赶生长* 追赶生长是指因病理因素导致生长迟缓的儿童在去除这些因素后出现的生长加速现象。大多数 SGA 儿童在 2 岁前完成。80%的 SGA 婴儿会出现追赶生长,并在 9 个月时达到正常生长标准。大约 10%的儿童未表现出追赶生长,这些儿童中的绝大多数在整个儿童期会继续经历生长不良,2 岁后仍然很矮。在 2.5 岁时,未追赶生长的 SGA 儿童更有可能无法爬楼梯,不能组成 2 个单词以上的句子,无法安静倾听,无法专注于一项事物,发生攻击行为和 8 岁时注意力不集中的风险显著增加[41-42]。

SGA 儿童的神经认知发育受损风险随着适宜的追赶生长而降低,但并不会消失。有研究表明,SGA 儿童头部生长轨迹与神经发育结局相关。如果头部生长在矫正年龄(corrected age, CA)4 个月时赶上,长度和体重在 CA 9 个月时赶上,SGA 婴儿预计在 CA 18 个月时具有最佳的神经发育[43]。前提是胎儿时期子宫内的大脑生长不受影响。若子宫内大脑生长不良,神经发育较差,即使在出生后有良好的追赶性生长,仍然会损害部分认知和学习能力。这强调了大脑可塑的局限性以及绝大多数情况下 SGA 儿童追赶生长对于神经发育的改善作用。

6 干预措施

在生命前两年神经认知发育的关键时期,快速生长、高营养需求、不适当的婴幼儿喂养和护理行为都可能会影响 SGA 儿童运动、认知和社会情感发育[44]。所以,早期提供充足的营养、早期开始纯母乳喂养、采取科学的教育方式以及早期干预措施(响应式养育)与 SGA 儿童的神经认知发展息息相关。

6.1 *补充营养素* SGA 儿童大脑发育的主要营养因素包括适当的能量、蛋白质、脂肪、碳水化合物、铁、铜、锌、碘、硫胺素、叶酸、硒、胆碱、维生素 A、B12、C、D 和最佳比例的长链多不饱和脂肪酸的输送和摄入[45-46]。其中铁和锌等微量元素对神经认知发育至关重要,其缺乏症也很常见,经常同时发生,并且不成比例地影响神经认知发育,所以适当补充相关营养素,对 SGA 儿童认知发展至关重要[44]。

SGA 新生儿铁缺乏可导致海马 DNA 甲基化和基因调控发生改变,可能通过增加缺氧诱导的血管生成和增加血脑屏障通透性对神经发育产生影响[47]。也有研究表明,发育过程中的慢性铁缺乏会改变成年海马的转录组,即便在海马神经发育关键期恢复铁状态,也不能使这些变化完全消失[48]。孕前及出生早期及时补铁是预防和改善 SGA 儿童铁缺乏导致的神经认知障碍的有效措施。越南的一项研究表明,与单纯补充叶酸相比,孕前补充铁和叶酸可改善儿童(含 SGA 儿童)2 岁时的线性生长和精细运动发育[49]。中国的一项研究证明,在婴儿期(6 周至 9 月龄)补充铁剂的婴儿(含 SGA 儿童)在 9 月龄时的粗大运动评分优于未补充铁剂的婴儿[50]。

在中国,锌缺乏非常常见,与记忆功能受损相关。此外,两项小型病例对照研究表明,锌水平低还与 ADHD 之间存在相关性[51]。印度的一项研究发现,母乳喂养的早产儿(含 SGA 儿童)补充锌至矫正月龄 3 个月时,显著改善了警觉性和注意力模式,它可以减少过度兴奋的迹象以及反射异常的比例[52]。

6.2 *母乳喂养* 除了食物和营养素,喂养和照顾行为也会影响 SGA 儿童的早期神经认知发育。SGA 婴儿是高危人群,不仅发育迟缓,而且长期代谢不良。在 SGA 婴儿的最初几周,由于胃肠道不成熟导致喂养耐受性差,很难获得全面的营养支持。因此,其对哺乳期间的喂养类型更敏感,喂养要求更高。迄今为止,当涉及到降低 SGA 对儿童认知发展的负面影响时,母乳喂养是最佳的干预措施。母乳喂养可以通过其营养素(例如二十二碳六烯酸和胆碱)、生长因子和激素,以及通过增强母婴互动、母体责任感和婴儿依恋来改善 SGA 认知和社会情感发展。纯母乳喂养时间对 SGA 儿童的认知发育有显著影响,目前提倡母亲应该纯母乳喂养 24 周,以促进认

知发展。母乳喂养的优势作用可能是由于母乳中存在长链多不饱和脂肪酸，例如花生四烯酸和二十二碳六烯。母乳喂养的婴儿具有较高浓度的上述不饱和脂肪酸，与大脑发育呈正相关。

此外，还有建议 SGA 儿童采取高能量和高营养的喂养方案，即用营养丰富的配方奶粉、强化母乳或二者相结合，使用“积极营养”的方式以实现与 AGA 相媲美的产后生长。虽然高蛋白和高能量的营养方案可改善体重，并加快头围的增长，但其对神经长期发育的影响尚存在争议。有研究认为喂养强化配方的 SGA 儿童的线性生长增强与神经发育增强并不匹配[53]。一项比较两种配方奶的随机喂养试验证实，营养丰富的配方奶能够改善 SGA 婴儿的头部生长，但不能改善神经发育。研究者在实验中发现，尽管高能量喂养组的大脑生长可能增加更多，但该组 9 个月时的神经发育评分仍较低。所以他们最终认为，SGA 婴儿在接受营养丰富的配方奶喂养方面没有神经发育优势，而母乳喂养似乎比可以促进头围生长的超高能量喂养更重要[53]。

6.3　教育　高质量的教育是改善 SGA 儿童认知和精神运动结果的有效干预措施。早期高质量的育儿可以缓冲与 SGA 相关的长期阅读、数学和精细运动方面的一些困境，而低质量的育儿会放大困境。

高质量教育方式的特点是更多的积极教育方式，更少的消极教育方式。积极的教育方式（例如，敏感性、积极关怀和适当的认知刺激）与今后更好的认知和精神运动相关。相反，消极的教育方式（如过度干涉、消极关怀和漠视）与认知和精神运动延迟、行为问题和学习成绩低有关。此外，教育方式对儿童发展的影响随年龄变化而变化。瑞典的一项队列研究就认为，SGA 儿童对认知结果的不利影响会随着年龄的增长而降低，并因积极的家庭教育而得到改善[54]。父母如果能够根据儿童在不同年龄阶段的发展需求调整教育行为，可能会在 SGA 儿童身上观察到更好的认知和精神运动结果。

6.4　早期干预　在过去二十年中，大多数关于早期发育干预的研究都集中在早产（＜妊娠 32 周）的婴儿身上，因为这一人群的神经行为问题发生率很高[55-56]。一项纳入了 25 项研究的系统评价表明，早期发育干预可改善早产儿（包含 SGA 儿童）学龄前的认知结局，也可改善婴儿期的运动结局，但是影响有限[55]。SGA 儿童作为神经认知发育障碍的高风险人群，也应该实行预防性早期干预来改善神经认知领域的发育轨迹，降低认知障碍的风险。早期干预的参与人员主要由医生、治疗师、护士、教育专业人员、心理学家等组成。内容包括向父母传授婴儿发育和里程碑、理解行为线索、提供婴儿刺激、物理治疗、职业治疗、早期教育干预以及加强亲子关系[55]。通过家庭中的二元关系为儿童的发展提供条件，主要侧重于响应式养育的干预措施对认知结果的影响最大[57]。在婴儿大脑发育的早期和敏感时期，父母对婴儿行为信号的积极反应被认为可以预防或减轻压力，加强儿童的自我调节能力，并通过“支架效应”促进其下一步的发展步骤。例如：成年人构建一项任务，或给予身体或语言上的支持，使儿童积极参与。当父母能够读懂儿童的行为并关注儿童的兴趣时，儿童将学会以一种自然的方式参与与他们大脑敏感期相匹配的日益复杂的互动[57]。母婴交易项目（mother-infant transaction program，MITP）是这些项目中研究得最充分、应用最广泛的。

综上所述，与 AGA 儿童相比，SGA 儿童因 IUGR 的影响，普遍存在“脑保留效应”并造成脑结构缺陷，包括脑容量整体减少，总白质和灰质体积的减少，白质完整性降低，头围减小，体现在智力、注意力、记忆力和执行功能等各个神经认知领域的评分均较低，发生神经认知障碍的风险更高。在保健方面，前期重点应放在减少影响胎儿神经认知的高危因素（妊娠高血压、妊娠体重增加过多/不足、吸烟和追赶生长），保障孕产妇的健康，减少 SGA 儿童的出生率。后期应积极提供充足的营养、尽早开始纯母乳喂养、采取科学的教育方式以及早期干预措施（响应式养育）来降低 SGA 儿童的神经认知障碍发生风险。本综述通过总结了 SGA 儿童与神经认知损伤相关的脑血流与脑结构、结局、高危因素以及干预措施，希望能对 SGA 儿童的神经认知发育问题起到早预防、早发现、早干预。同时加强 SGA 父母的科普宣教与指导培训，完善 SGA 儿童认知保健系统。

参考文献

[1] Liu Q, Yang H, Sun X, et al. Risk factors and complications of small for gestational age[J]. Pak J Med Sci, 2019, 35(5):1199-1203.

[2] Mericq V, Martinez-Aguayo A, Uauy R, et al. Long-term metabolic risk among children born premature or small for gestational age[J]. Nat Rev Endocrinol, 2017, 13(1): 50-62.

[3] Francis A, Hugh O, Gardosi J. Customized vs INTERGROWTH-21(st) standards for the assessment of birthweight and stillbirth risk at term[J]. Am J Obstet Gynecol, 2018, 218(Suppl 2):692-699.

[4] Lee AC, Katz J, Blencowe H, et al. National and regional estimates of term and preterm babies born small for gestational age in 138 low-income and middle-income countries in

2010[J]. Lancet Glob Health, 2013, 1(1):e26-36.

[5] Chou IC, Sung FC, Hong SY. Incidence of epilepsy in children born prematurely and small for gestational age at term gestation: A population-based cohort study[J]. J Paediatr Child Health, 2020, 56(2):324-329.

[6] Razak A, Faden M. Association of small for gestational age with retinopathy of prematurity: A systematic review and meta-analysis[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2020, 105(3):270-278.

[7] Anderson PJ, De Miranda DM, Albuquerque MR, et al. Psychiatric disorders in individuals born very preterm / very low-birth weight: An individual participant data (IPD) meta-analysis [J]. EClinicalMedicine, 2021, 42:101216.

[8] Fieβ A, Brandt M, Mildenberger E, et al. Adults born small for gestational age at term have thinner peripapillary retinal nerve fiber layers than controls[J]. Eye Brain, 2022, 14:127-135.

[9] Suffren S, Angulo D, Ding Y, et al. Long-term attention deficits combined with subcortical and cortical structural central nervous system alterations in young adults born small for gestational age[J]. Early Hum Dev, 2017, 110:44-49.

[10] Lindström L, Wikström AK, Bergman E, et al. Born small for gestational age and poor school performance-how small Is too small? [J]. Horm Res Paediatr, 2017, 88(3-4):215-223.

[11] Yi KH, Yi YY, Hwang IT. Behavioral and intelligence outcome in 8- to 16-year-old born small for gestational age[J]. Korean J Pediatr, 2016, 59(10):414-420.

[12] Saenger P, Czernichow P, Hughes I, et al. Small for gestational age: Short stature and beyond[J]. Endocr Rev, 2007, 28(2):219-251.

[13] Weider S, Lærum AMW, Evensen KAI, et al. Neurocognitive function and associations with mental health in adults born preterm with very low birthweight or small for gestational age at term[J]. Front Psychol, 2022, 13:1078232.

[14] Takeuchi A, Yorifuji T, Takahashi K, et al. Neurodevelopment in full-term small for gestational age infants: A nationwide Japanese population-based study[J]. Brain Dev, 2016, 38(6):529-537.

[15] Finken MJJ, 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.

[16] Lee PA, Chernausek SD, Hokken-Koelega AC, 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.

[17] 段涛，杨慧霞，胡娅莉，等. 胎儿生长受限专家共识(2019版)[J]. 中国产前诊断杂志(电子版)，2019，11(4):78-98.
Dan T, Yang HX, Hu YL. Expert consensus on fetal growth restriction (2019 edition)[J]. Chin J Prenat Diagn (Elect Ver), 2019, 11(4):78-98. (in Chinese)

[18] Burton GJ, Jauniaux E. Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction[J]. Am J Obstet Gynecol, 2018, 218(Suppl 2):745-761.

[19] Poudel R, Mcmillen IC, Dunn SL, et al. Impact of chronic hypoxemia on blood flow to the brain, heart, and adrenal gland in the late-gestation IUGR sheep fetus[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2015, 308(3):R151-162.

[20] 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 [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2008, 32(7):894-899.

[21] De Bie HM, Oostrom KJ, Boersma M, et al. Global and regional differences in brain anatomy of young children born small for gestational age[J]. PLoS One, 2011, 6(9):e24116.

[22] Østgård HF, Løhaugen GC, Bjuland KJ, et al. Brain morphometry and cognition in young adults born small for gestational age at term[J]. J Pediatr, 2014, 165(5):921-927.e921.

[23] Tanis JC, van Braeckel KN, Kerstjens JM, et al. Functional outcomes at age 7 years of moderate preterm and full term children born small for gestational age[J]. J Pediatr, 2015, 166(3):552-558.e551.

[24] Beukers F, Aarnoudse-Moens CSH, van Weissenbruch MM, et al. Fetal growth restriction with brain sparing: Neurocognitive and behavioral outcomes at 12 years of age[J]. J Pediatr, 2017, 188:103-109.e102.

[25] Guellec I, Lapillonne A, Renolleau S, et al. Neurologic outcomes at school age in very preterm infants born with severe or mild growth restriction[J]. Pediatrics, 2011, 127(4):e883-891.

[26] Guellec I, Marret S, Baud O, et al. Intrauterine growth restriction, head size at birth, and outcome in very preterm infants[J]. J Pediatr, 2015, 167(5):975-981.e972.

[27] Korzeniewski SJ, Allred EN, Joseph RM, et al. Neurodevelopment at age 10 years of children born <28 weeks with fetal growth restriction [J]. Pediatrics, 2017, 140(5):e20170697.

[28] Sucksdorff M, Lehtonen L, Chudal R, et al. Preterm birth and poor fetal growth as risk factors of attention-deficit/hyperactivity disorder [J]. Pediatrics, 2015, 136(3):e599-608.

[29] Geva R, Eshel R, Leitner Y, et al. Verbal short-term memory span in children: Long-term modality dependent effects of intrauterine growth restriction[J]. J Child Psychol Psychiatry, 2008, 49(12):1321-1330.

[30] De Bie HM, Oostrom KJ, Delemarre-Van De Waal HA. Brain development, intelligence and cognitive outcome in children born small for gestational age[J]. Horm Res Paediatr, 2010, 73(1):6-14.

[31] Van Houdt CA, Oosterlaan J, van Wassenaer-Leemhuis AG, et al. Executive function deficits in children born preterm or at low birthweight: A meta-analysis[J]. Dev Med Child Neurol, 2019, 61(9):1015-1024.

[32] Strauss RS. Adult functional outcome of those born small for gestational age: Twenty-six-year follow-up of the 1970

British Birth Cohort[J]. JAMA, 2000, 283(5):625-632.
[33] Jarvis S, Glinianaia SV, Torrioli MG, et al. Cerebral palsy and intrauterine growth in single births: European collaborative study[J]. Lancet, 2003, 362(9390):1106-1111.
[34] Fung C, Zinkhan E. Short- and long-term implications of small for gestational age[J]. Obstet Gynecol Clin North Am, 2021, 48(2):311-323.
[35] Sun BZ, Moster D, Harmon QE, et al. Association of preeclampsia in term births with neurodevelopmental disorders in offspring[J]. JAMA Psychiatry, 2020, 77(8):823-829.
[36] Lahti-Pulkkinen M, Girchenko P, Tuovinen S, et al. Maternal hypertensive pregnancy disorders and mental disorders in children[J]. Hypertension, 2020, 75(6):1429-1438.
[37] Girchenko P, Tuovinen S, Lahti-Pulkkinen M, et al. Maternal early pregnancy obesity and related pregnancy and pre-pregnancy disorders: Associations with child developmental milestones in the prospective PREDO Study[J]. Int J Obes (Lond), 2018, 42(5):995-1007.
[38] Marchi J, Berg M, Dencker A, et al. Risks associated with obesity in pregnancy, for the mother and baby: A systematic review of reviews[J]. Obes Rev, 2015, 16(8):621-638.
[39] Pigatti Silva F, Souza RT, Cecatti JG, et al. Role of body mass index and gestational weight gain on preterm birth and adverse perinatal outcomes[J]. Sci Rep, 2019, 9(1):13093.
[40] Li X, Eiden RD, Epstein LH, et al. Etiological Subgroups of small-for-gestational-age: Differential neurodevelopmental outcomes[J]. PLoS One, 2016, 11(8):e0160677.
[41] 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[J]. Brain Dev, 2019, 41(5):397-405.
[42] 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.e42.
[43] Cho H, Kim EK, Song IG, et al. Head growth during neonatal intensive care unit stay is related to the neurodevelopmental outcomes of preterm small for gestational age infants[J]. Pediatr Neonatol, 2021, 62(6):606-611.
[44] Christian P, Mullany LC, Hurley KM, et al. Nutrition and maternal, neonatal, and child health[J]. Semin Perinatol, 2015, 39(5):361-372.
[45] Cormack BE, Harding JE, Miller SP, et al. The influence of early nutrition on brain growth and neurodevelopment in extremely preterm babies: A narrative review[J]. Nutrients, 2019, 11(9).
[46] Valentine CJ. Nutrition and the developing brain[J]. Pediatr Res, 2020, 87(2):190-191.
[47] Schachtschneider KM, Liu Y, Rund LA, et al. Impact of neonatal iron deficiency on hippocampal DNA methylation and gene transcription in a porcine biomedical model of cognitive development[J]. BMC Genomics, 2016, 17(1):856.
[48] Barks A, Fretham SJB, Georgieff MK, et al. Early-life neuronal-specific iron deficiency alters the adult mouse hippocampal transcriptome[J]. J Nutr, 2018, 148(10):1521-1528.
[49] Nguyen PH, Gonzalez-Casanova I, Young MF, et al. Preconception micronutrient supplementation with iron and folic acid compared with folic acid alone affects linear growth and fine motor development at 2 years of age: A randomized controlled trial in Vietnam[J]. J Nutr, 2017, 147(8):1593-1601.
[50] Angulo-Barroso RM, Li M, Santos DC, et al. Iron supplementation in pregnancy or infancy and motor development: A randomized controlled trial[J]. Pediatrics, 2016, 137(4).
[51] Elbaz F, Zahra S, Hanafy H. Magnesium, zinc and copper estimation in children with attention deficit hyperactivity disorder(ADHD)[J]. Egypt J Med Human Genet, 2017, 18(2):153-163.
[52] Mathur NB, Agarwal DK. Zinc supplementation in preterm neonates and neurological development, a randomized controlled trial[J]. Indian Pediatr, 2015, 52(11):951-955.
[53] Morley R, Fewtrell MS, Abbott RA, 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[J]. Pediatrics, 2004, 113(3 Pt 1):515-521.
[54] Yu B, Garcy AM. A longitudinal study of cognitive and educational outcomes of those born small for gestational age[J]. Acta Paediatr, 2018, 107(1):86-94.
[55] Spittle A, Orton J, Anderson PJ, et al. Early developmental intervention programmes provided post hospital discharge to prevent motor and cognitive impairment in preterm infants[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2015, 2015(11):Cd005495.
[56] Spittle A, Treyvaud K. The role of early developmental intervention to influence neurobehavioral outcomes of children born preterm[J]. Semin Perinatol, 2016, 40(8):542-548.
[57] Van Wassenaer-Leemhuis AG, Jeukens-Visser M, van Hus JW, et al. Rethinking preventive post-discharge intervention programmes for very preterm infants and their parents[J]. Dev Med Child Neurol, 2016, 58(Suppl 4):67-73.

收稿日期:2023-04-15　**修回日期**:2023-07-11　**本文编辑**:杨媛媛