

DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20240673

• 综述 •

## 多定义下宫外生长迟缓与神经发育——营养干预新策略

刘宇轩, 雷蕾\*

海军军医大学(第二军医大学)第一附属医院儿科, 上海 200433

**[摘要]** 宫外生长迟缓是评估早产儿发育的重要指标,但其定义与诊断标准尚未形成共识。本文围绕不同定义及生长曲线下早产儿宫外生长迟缓展开分析,通过对现有研究的系统梳理与综合评价,揭示不同定义在判断早产儿宫外生长迟缓及预测神经系统发育结局方面的差异;同时详细分析神经发育营养干预的多种方式及效果,为改善早产儿神经系统发育提供新的思路和策略。

**[关键词]** 宫外生长迟缓;早产;神经发育障碍;营养干预

**[引用本文]** 刘宇轩,雷蕾.多定义下宫外生长迟缓与神经发育——营养干预新策略[J].海军军医大学学报,2025,46(8):1067-1073. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20240673.

### Extrauterine growth retardation and neurodevelopment under multiple definitions: a new strategy for nutritional intervention

LIU Yuxuan, LEI Lei\*

Department of Pediatrics, The First Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

**[Abstract]** Extrauterine growth retardation is a critical indicator for assessing the development of preterm infants, yet its definition and diagnostic criteria remain inconsistent. This article analyzes the extrauterine growth retardation in preterm infants under various definitions and growth curves. Through a systematic review and comprehensive evaluation of existing studies, we elucidate the discrepancies among different definitions in diagnosing extrauterine growth retardation in preterm infants and predicting neurodevelopmental outcomes. Additionally, this paper provides an in-depth analysis of various methods and effects of neurodevelopmental nutritional interventions, offering novel insights and strategies to enhance the neurodevelopmental outcomes of preterm infants.

**[Key words]** extrauterine growth retardation; premature delivery; neurodevelopmental disorders; nutrition intervention

**[Citation]** LIU Y, LEI L. Extrauterine growth retardation and neurodevelopment under multiple definitions: a new strategy for nutritional intervention[J]. Acad J Naval Med Univ, 2025, 46(8): 1067-1073. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20240673.

随着现代医学的飞速发展,早产儿的存活率大幅提升,但早产儿宫外生长迟缓(extrauterine growth retardation, EUGR)问题却愈发凸显。尽管在临床实践和文献中经常使用“宫外生长迟缓”一词,但其定义和诊断标准尚未形成共识,在临床实践中的诊断和评估仍有挑战<sup>[1]</sup>。同时,EUGR与早产儿死亡率和不良神经发育结局发生率的升高有关,识别EUGR的目的是解决营养需求和优化生长以防止不良神经发育结果,这使得不同定义下

EUGR早产儿的神经发育结局也成为研究的焦点。此外,神经发育营养干预作为一种潜在的改善早产儿神经发育的手段,其重要性日益凸显。营养在早产儿生长发育中起着至关重要的作用,合理的营养干预有助于减轻EUGR带来的不良影响,促进神经系统的正常发育。本综述整合不同定义下的早产儿EUGR与神经发育结局,并探讨神经发育营养干预在其中的作用,为早产儿的健康管理提供更全面、更具针对性的策略。

[收稿日期] 2024-09-27

[接受日期] 2025-02-18

[基金项目] 军委后勤保障部卫生局面上项目(21JSZ05)。Supported by General Program of Health Bureau of General Logistics Support Department of Military Commission (21JSZ05).

[作者简介] 刘宇轩,硕士生,住院医师.E-mail: 857645179@qq.com

\*通信作者(Corresponding author). E-mail: raylove1983@aliyun.com

## 1 早产儿 EUGR 的不同定义及评估工具

**1.1 EUGR 概述** 传统上认为早产儿脱离母体后的生长特点是宫内生长模式的延续。然而,近年来这种早产儿生长模式受到质疑,早产儿与胎儿宫内生长之间存在显著差异:多数胎龄 24~29 周早产儿在出院时的体重难以达到同胎龄同性别出生体重中位数<sup>[2]</sup>;其生理性体重下降变化亦呈胎龄特异性,Rochow 等<sup>[3]</sup>研究发现胎龄 25~29 周早产儿出生后最大体重减轻为 11%,显著高于胎龄 30~34 周早产儿的 7%。这些差异引发学界对“早产儿是否真的遵循胎儿生长曲线图”的根本性质疑,使 EUGR 成为一个不可避免的话题。由于确诊 EUGR 可能会对早产儿的临床评估和随访产生直接影响,应考虑不同定义 EUGR 和生长曲线组合后的生长差异。目前可以通过 2 种类型的生长曲线进行评估:描述“增长必须如何”的“标准”曲线和描述“实际增长如何”的“参考”曲线,标准曲线基于理想生长目标,而参考曲线反映实际生长状态。在过去的 20 年里,已经制定和发布了越来越多的生长参考或标准曲线,其方法、人群和目标各不相同。Olsen 曲线、Fenton 曲线、INTERGROWTH-21<sup>st</sup> (IG-21) 曲线是新生儿重症监护病房 (neonatal intensive care unit, NICU) 中最常用的 3 种生长曲线,用于评估早产儿的出生后生长,但目前对于评估新生儿院内理想生长曲线的选择尚无明确共识。

### 1.2 不同 EUGR 定义及发生率

**1.2.1 横断面 EUGR** 是指在矫正胎龄 36 周或出院时的体格生长指标 (体重、身长、头围) 低于第 10 百分位数。Clark 等<sup>[4]</sup>回顾了 24 371 例早产儿数据,通过体重、身长和头围横断面定义的 EUGR 发生率分别为 28%、34% 和 16%。目前,体重定义的早产儿 EUGR 研究相对广泛,按照体重定义,1998 年至 2010 年美国波士顿早产儿 EUGR 的发生率约为 21.7%<sup>[5]</sup>,2003 年至 2014 年西班牙为 51%<sup>[6]</sup>,2016 年至 2018 年埃塞俄比亚达 86.2%<sup>[7]</sup>。相较于 Clark 等<sup>[4]</sup>的统计数据,早产儿 EUGR 发生率呈逐年上升趋势,可能是近年来极早产儿、极低出生体重儿存活率上升所致。

**1.2.2 纵向 EUGR** 是指出生至特定时间节点之间体格生长指标 (体重、身长、头围) Z 值下降  $\geq 1$  (或 2) 标准差 (standard deviation, SD), 其

中特定时间一般为矫正胎龄 36 周、出院时或出生后 28 d<sup>[8]</sup>。由 Z 值动态变化定义的 EUGR 是一个被广泛接受的定义。受 Z 值定义影响, EUGR 发生率可发生明显变化。Peila 等<sup>[8]</sup>定义纵向 EUGR 为体重 Z 值下降  $\geq 1SD$ , 统计分析了 1 589 例胎龄  $< 30$  周或出生体重  $\leq 1\,500\text{ g}$  早产儿的数据,发现 EUGR 发生率为 92%。而以色列的一项研究统计发现,重度 EUGR (Z 值下降  $\geq 2SD$ ) 的发生率为 7.2%~11.7%<sup>[9]</sup>。纵向定义能更好地反映宫外生长实际情况,减少宫内生长受限等因素干扰<sup>[10]</sup>。

**1.2.3 “真实” EUGR** 横断面定义仅考虑矫正胎龄 36 周或出院时的指标,而纵向定义主要评估从出生到出生后一段时间的变化,最近研究者提出了一个“真实” EUGR 的新定义,这个定义仅考虑出生后生长障碍的婴儿,不包括宫内生长受限的婴儿<sup>[6]</sup>。“真实” EUGR 定义包括符合横断面定义或纵向定义的 EUGR 患儿,但除外出生时小于胎龄儿。既往描述的横断面“真实” EUGR 发生率为 12.3%~60.4%<sup>[4,6,8]</sup>。使用 Z 值下降  $\geq 1SD$  的纵向定义估计的“真实” EUGR 发生率为 39.6%~52.7%<sup>[10]</sup>,而使用 Z 值下降  $\geq 2SD$  时发生率为 13%~15.8%<sup>[6,11]</sup>。大量研究描述了早产儿群体中横断面和纵向定义 EUGR 的发生率,但关于“真实” EUGR 的文献很少。

### 1.3 生长曲线

**1.3.1 Fenton 曲线** 2013 年修订的 Fenton 早产儿生长曲线是基于来自德国、澳大利亚、加拿大、美国、苏格兰和意大利 3 986 456 例新生儿的出生数据构建,反映宫内生长模式,已被广泛用于临床<sup>[12]</sup>。然而, Fenton 曲线基于出生时的测量值,这可能导致出生后实际生长与 Fenton 曲线指示的生长之间存在差异。

**1.3.2 Olsen 曲线** 是基于来自美国 33 个州 248 家医院的 391 681 例胎龄 22~42 周新生儿的出生体重、身长、头围、估计胎龄、性别和种族数据创建和验证的宫内生长曲线,为临床医师提供了 NICU 生长评估的更新工具<sup>[12]</sup>。

**1.3.3 IG-21 曲线** 是基于来自 8 个国家 (巴西、意大利、中国、印度、英国、肯尼亚、阿曼和美国) 的早产儿出生后随访数据研究建立的生长曲线<sup>[12]</sup>。相对于 Fenton 曲线和 Olsen 曲线, IG-21 曲线早产儿数据相对较少 (不足 500 例)。

1.4 不同 EUGR 定义及生长曲线使用评价 大量研究证明,同一 EUGR 定义下,Fenton 曲线评估的 EUGR 发生率较高,而 Olsen 曲线(横断面和“真实”横断面)和 IG-21 曲线(纵向和“真实”纵向)评估的 EUGR 发生率较低<sup>[10,12-13]</sup>。根据身长和头围定义的 EUGR,3 种曲线具有非常好的一致性;体重定义的 EUGR 仅在横断面定义具有良好的一致性,而对于其余定义(纵向、“真实”横断面和“真实”纵向)一致性中等<sup>[12]</sup>。尽管 3 种曲线评估的 EUGR 之间存在差异,但不能得出一种曲线优于另一种的结论,可能需要通过更多早产儿的长期结局数据进一步验证。另外,虽然 Olsen 和 Fenton 曲线是基于不同人群的横向测量数据,但都是以新生儿前瞻性随访开发模式生成,目的是制定生长标准。然而,预先确定生长标准所需的最佳条件也可能具有挑战性,早产儿人群的特殊性和他们所经历的不同合并症会影响生长,并难以实现“健康早产”<sup>[14]</sup>。此外,单独考虑每个定义时,所研究的 3 种生长曲线评估的 EUGR 发生率差异依然存在。与 IG-21 曲线相比,Fenton 曲线可能高估了人体测量数据,因为 Fenton 曲线基于早产儿出生时的测量数据,而 IG-21 曲线基于早产儿出生后的实际生长数据,早产儿与宫内胎儿的环境和代谢反应不同使得通过 Fenton 曲线诊断的 EUGR 患儿多于 IG-21 曲线。因此,参考曲线的选择会影响 EUGR 诊断的准确性。

## 2 不同定义 EUGR 早产儿的神经发育结局

2.1 EUGR 预测神经发育结局的可能性 EUGR 的定义主要基于婴儿的身体生长状况,并非旨在评估神经发育。然而,当婴儿被归类为 EUGR 时,新生儿科医师也应注意其对不良长期结局的潜在影响,另外在照顾早产儿时 EUGR 的早期评估和干预至关重要。2020 年发表的一项系统评价研究了曾被诊断为 EUGR 的儿童所经历的合并症,结果显示 EUGR 与神经发育不良有关<sup>[14]</sup>。但同时也有专家强调,EUGR 可能导致过度诊断生长偏差,而与神经发育等临床结局没有明确关系,建议修改标准并提高诊断准确性。在 2024 年一项多中心胎龄<30 周的早产儿生长队列研究中,尽管 EUGR 诊断率较高,但大多数获得足够营养支持的早产儿在矫正胎龄 3 岁时实现了体格的追赶性生长,而出身后短期内生长不良对远期认知能力的预测效力有限<sup>[15]</sup>。这种矛盾

可能源于两大核心问题:一是 EUGR 定义与评估方法的异质性(如采用 Fenton、IG-21 等不同生长曲线)直接影响诊断率及结果可比性;二是神经发育评估工具及观察终点的多样性(如认知功能评分、运动功能等)加剧结论分歧。因此,尽管 EUGR 可作为临床预警指标,但其与神经发育结局的关联需通过统一标准、长期追踪及机制研究加以验证。

### 2.2 不同定义 EUGR 早产儿的神经发育结局

2.2.1 横断面 EUGR 横断面 EUGR 与神经发育结局的关联性存在争议。Maiocco 等<sup>[16]</sup>在研究中使用 IG-21 曲线评估的出院时体重小于第 10 百分位数定义 EUGR,并在矫正胎龄 24 个月时运用 Griffiths 智力发育评分对胎龄<30 周的早产儿进行评估,发现 EUGR 与较差的神经发育结局无关。一项来自澳大利亚维多利亚州 179 名 1991 年和 1992 年出生的极早产儿(胎龄<28 周)的区域队列研究发现,任何年龄的体重都与神经发育结局无关,但与头围大小有关<sup>[17]</sup>。

2.2.2 纵向 EUGR 纵向 EUGR(基于 Z 值动态变化)与神经发育结局的关系因临界值及评估方法不同而呈现矛盾结果。在中国台湾的一项回顾性队列研究中,Chien 等<sup>[18]</sup>报道了 EUGR(体重 Z 值下降 $\geq 2SD$ )与早产儿矫正胎龄 24 个月的认知功能显著相关,并且这种关系不受性别或胎龄的影响。El Rafei 等<sup>[19]</sup>对来自 11 个欧洲国家胎龄<32 周的早产儿进行随访研究,使用 Fenton 曲线评估的纵向重度 EUGR(体重 Z 值下降 $\geq 2SD$ )与矫正胎龄 2 岁时神经发育障碍相关,并且存在显著性别差异。而 Alcántara 等<sup>[20]</sup>研究了 87 例极低出生体重儿,在 5~7 岁时通过神经心理学评估未发现纵向 EUGR 与临床神经发育障碍之间存在显著关联。纵向定义中 Z 值选择不同可能会导致难以解释和比较的结果。Shah 等<sup>[21]</sup>研究发现,胎龄<28 周的早产儿在矫正胎龄 36 周时体重 Z 值下降 $\geq 2SD$ 对不良神经发育结局具有较好预测价值,且与精神运动发育指数显著关联,但体重 Z 值下降 $< 2SD$ 时这种关联并不显著。Yitayew 等<sup>[22]</sup>也观察到生长障碍(从出生到出院时体重 Z 值下降 $\geq 1SD$ )与矫正胎龄 12 个月和 24 个月时不良神经发育结局显著关联。

2.2.3 “真实”EUGR “真实”EUGR 强调排除生理性体重下降及本身存在宫内生长受限因素的影响,仅关注那些出生后有生长障碍的婴儿。

有2项回顾性研究评估了“真实”横断面EUGR与神经发育结局的关联性,Ramel等<sup>[23]</sup>发现在参考Fenton曲线按体重定义的适于胎龄儿队列中,矫正胎龄24个月时的神经发育结局与EUGR没有关联;Alcántara等<sup>[20]</sup>也发现5~7岁时临床神经发育障碍与基于Fenton曲线和IG-21曲线的“真实”横断面EUGR之间无显著关联。对于“真实”纵向EUGR,Guellec等<sup>[24]</sup>研究发现,从出生至6个月体重Z值下降 $\geq 1SD$ 且经历追赶性生长的适于胎龄儿患脑瘫的风险更高,且有较高的注意缺陷多动症状、中度至重度认知缺陷和学习困难发生率。因此,“真实”纵向EUGR可能对神经发育结局更具预测价值。

**2.3 不同定义EUGR早产儿的神经发育结局** 无论何种定义EUGR都需要对长期结果进行分析,以评估该定义的合理性。Cordova等<sup>[25]</sup>研究发现使用Fenton曲线评估的纵向(体重Z值下降 $\geq 0.8SD$ )EUGR与18个月时的精神发育指数下降有关,用Olsen曲线评估的纵向(身长Z值下降 $\geq 2SD$ )EUGR与7岁时语言发育障碍相关。在预测长期神经发育结局方面,不同生长曲线之间存在一定差异,IG-21曲线比Fenton曲线更合适。Yitayew等<sup>[22]</sup>比较了Fenton曲线和IG-21曲线,发现基于体重的IG-21曲线可能与不良神经发育结局的相关性更强。另外,意大利研究人员比较了意大利新生儿生长曲线和IG-21曲线,发现IG-21曲线可以更好地预测早产儿的神经发育结局<sup>[26]</sup>。一项韩国多中心研究分析了2种生长曲线以评估EUGR和长期神经发育结局的关系,发现IG-21曲线评估结果对长期神经发育结局的预测更有效,而Fenton曲线评估结果可能更适合预测18~24个月时的生长障碍<sup>[27]</sup>。但在一项中国的回顾性队列研究中,IG-21曲线在评估早产儿长期发育结局方面并不优于Fenton曲线<sup>[28]</sup>。值得注意的是,De Rose等<sup>[26]</sup>对相同人群采用相同生长曲线评估的EUGR(24种横断面定义和24种纵向定义)早产儿进行分析表明,纵向EUGR比横断面EUGR对神经发育障碍具有更高的阴性预测价值。这些矛盾结果可能源于生长标准异质性、评估工具多样性及研究设计差异,需进一步标准化EUGR的定义以增强结果可比性。

### 3 神经发育营养干预在EUGR早产儿中的应用

#### 3.1 神经发育营养干预的意义 既往研究没有明

确营养摄入不足是否为生长不良和神经发育不良的主要决定因素,因此也无法确定通过加强营养来改善生长是否会获得更好的神经发育结局。已有研究表明,在新生儿早期患有严重新生儿疾病(如院内感染、坏死性小肠结肠炎、严重颅内出血和支气管肺发育不良)的早产儿,其体重恢复延迟及后续生长缓慢可能与不良神经发育结局风险增加相关<sup>[29]</sup>。此类关联也可以反映为生长不良和神经发育受损的共同病理生理机制,如与分解代谢和脑损伤相关的严重炎症反应综合征,仅靠营养干预可能无法轻易纠正。然而在排除了围产期危险因素和社会经济因素影响后,体格生长指标仍可独立预测长期神经发育结局,提示EUGR不仅是并发症的结果,也可能是神经损伤的中介因素,而且营养干预可能通过改善生长轨迹间接优化神经发育结局<sup>[30]</sup>。

**3.2 营养干预的目标与原则** EUGR早产儿具有独特的营养需求,需要根据其临床状态和早产儿分级制定个体化营养干预方法,总体目标是促进神经发育,同时应对早产带来的营养挑战。大脑是早产儿代谢最活跃的器官,需要大量的营养供应才能实现最佳的生长和功能发育,尤其是在胎龄24~52周的关键时期<sup>[31]</sup>。虽然所有营养素都起着至关重要的作用,但有些营养素的影响更为明显。研究表明,大多数EUGR早产儿在出院时有严重的蛋白质和能量缺乏,而氨基酸与脂质等关键营养素的神经保护作用尤为突出,需优先保障供应<sup>[7]</sup>。个体化原则的提出凸显了早产儿群体的异质性,但如何量化“临床状态”并制定标准化评估工具仍是实践难点。

#### 3.3 营养物质及效果评估

**3.3.1 母乳** 大量研究发现,与配方奶喂养的早产儿相比,母乳喂养的早产儿神经发育结局显著改善。研究表明,在NICU住院期间至少75%的时间接受纯母乳喂养的早产儿,头颅MRI结果显示大脑连接性和白质微观结构得到改善<sup>[32]</sup>。纯母乳喂养可能对极低出生体重儿具有独立的神经保护作用,因为母乳提供了许多生物活性因子,包括抗体、激素、低聚糖和酶,可通过抗感染、调节胃肠道菌群及促进器官成熟等机制发挥神经保护作用。从母乳来源看,纯母乳喂养、混合喂养或足月儿母亲捐赠母乳喂养的新生儿在生长速度和认知、运动或语言发育迟缓发生率方面差异没有统计学意义<sup>[33]</sup>,提

示母乳的神经保护效应可能与喂养量而非来源类型相关。

**3.3.2 脂质** 长链多不饱和脂肪酸 (long-chain polyunsaturated fatty acid, LCPUFA), 包括二十二碳六烯酸 (docosahexaenoic acid, DHA) 和花生四烯酸 (arachidonic acid, ARA), 对早产儿神经发育至关重要。出生后早期高脂质摄入与足月等效年龄时头颅 MRI 严重异常结果的检出率低有关, 尤其是大脑皮质和小脑<sup>[34]</sup>。增加脂质摄入可以减轻呼吸系统疾病对大脑发育的不利影响, 从而改善矫正胎龄 18 个月时的神经发育结局<sup>[35]</sup>。脂质代谢与神经发育的时空特异性关联值得深入探究, 但高脂质摄入的阈值需结合早产儿胃肠功能的成熟度, 以避免因过度营养干预而导致代谢紊乱。

**3.3.3 氨基酸** 早期强化氨基酸摄入对神经发育结局具有明显益处。一项在法国 63 个 NICU 进行的前瞻性队列研究发现, 在出生后第 1 周内摄入更多的氨基酸可以提高胎龄 <30 周早产儿 5 岁时的智商分数, 提示强化早期氨基酸摄入可能是改善极早产儿大脑成熟的潜在途径<sup>[36]</sup>。一项 Cochrane 系统评价结果支持在肠外营养中早期提供氨基酸可促进头围加速生长和降低出院时 EUGR 发生率, 同时指出肠外营养摄入高氨基酸 ( $>2\sim3\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ) 的早产儿出院后 EUGR 事件显著减少<sup>[37]</sup>。然而, 过量氨基酸摄入会增加胆汁淤积等代谢性疾病的风险<sup>[38]</sup>。因此, 氨基酸强化策略虽然有益于良好体格与神经发育结局, 但需关注超高剂量氨基酸负荷对代谢稳态的潜在影响, 长期随访研究应纳入更全面的安全性指标。

**3.3.4 益生菌** 近年来, 微生物群-肠-脑轴的概念越来越受到重视, 大量研究揭示了在肠道微生物群和中枢神经系统相互作用中的关键窗口, 尤其在早产儿中。因此, 通过益生菌补充剂调节微生物群-肠-脑轴, 为改善 EUGR 早产儿的神经发育结局提供了可行性方案。例如, 早产儿在出生后第 1 个月无双歧杆菌定植可能导致早期神经发育延迟, 补充双歧杆菌可以促进早产儿的神经认知发育<sup>[39]</sup>。与非 EUGR 早产儿相比, EUGR 早产儿早期肠道微生物群的成熟较晚, 专性厌氧菌与兼性厌氧菌的比例可能是肠道微生物群成熟的指标, 并与长期生长受限的风险增加有关<sup>[40]</sup>。微生物干预为 EUGR 管理开辟了新维度, 但菌株特异性效应、给药时机及

与宿主微生态的相互作用机制尚未完全阐明。

#### 4 小结和展望

多种早产儿 EUGR 的定义为临床评估提供了不同视角, 有助于更全面地了解早产儿的生长状况。这些定义从不同方面强调了体重、身长、头围等生长指标的重要性, 为早期识别生长迟缓提供了依据。然而, 不同定义之间存在差异可能导致诊断的不一致性。此外, 目前的 EUGR 定义可能无法完全涵盖早产儿生长迟缓的所有方面, 例如神经发育等因素对生长的影响尚未充分考虑。神经发育营养干预在一定程度上改善了早产儿的生长迟缓状况, 还对早产儿的神经发育产生积极影响, 早期的营养干预可以促进神经元的发育和连接, 提高早产儿的认知、运动和行为能力, 为其未来的发展奠定良好的基础。

未来需要综合考虑早产儿的生理特点、神经发育状况及长期预后等因素, 制定更加全面、准确的 EUGR 定义。还可以结合生物学标志物、影像学检查等手段, 提高 EUGR 定义的灵敏性和特异性, 以便更好地指导临床干预。研究神经发育营养干预对早产儿生长和神经发育的作用机制, 明确关键营养素和干预时机, 探索不同营养干预方案的效果差异, 能够为制定个体化的营养支持策略提供依据。此外, 加强儿科、营养科、神经科等多学科之间的合作, 共同制定早产儿的综合管理方案, 有助于提升早产儿管理水平。

#### [参考文献]

- [1] FENTON T R, CORMACK B, GOLDBERG D, et al. "Extrauterine growth restriction" and "postnatal growth failure" are misnomers for preterm infants[J]. J Perinatol, 2020, 40(5): 704-714. DOI: 10.1038/s41372-020-0658-5.
- [2] KISERUD T, PIAGGIO G, CARROLI G, et al. The World Health Organization fetal growth charts: a multinational longitudinal study of ultrasound biometric measurements and estimated fetal weight[J]. PLoS Med, 2017, 14(1): e1002220. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002220.
- [3] ROCHOW N, RAJA P, LIU K, et al. Physiological adjustment to postnatal growth trajectories in healthy preterm infants[J]. Pediatr Res, 2016, 79(6): 870-879. DOI: 10.1038/pr.2016.15.
- [4] CLARK R H, THOMAS P, PEABODY J. Extrauterine

- growth restriction remains a serious problem in prematurely born neonates[J]. *Pediatrics*, 2003, 111(5 Pt 1):986-990. DOI: 10.1542/peds.111.5.986.
- [5] MAKKER K, JI Y, HONG X, et al. Antenatal and neonatal factors contributing to extra uterine growth failure (EUGR) among preterm infants in Boston Birth Cohort (BBC)[J]. *J Perinatol*, 2021, 41(5): 1025-1032. DOI: 10.1038/s41372-021-00948-4.
  - [6] FIGUERAS-ALOY J, PALET-TRUJOLS C, MATAS-BARCELÓ I, et al. Extrauterine growth restriction in very preterm infant: etiology, diagnosis, and 2-year follow-up[J]. *Eur J Pediatr*, 2020, 179(9): 1469-1479. DOI: 10.1007/s00431-020-03628-1.
  - [7] GIDI N W, GOLDENBERG R L, NIGUSSIE A K, et al. Incidence and associated factors of extrauterine growth restriction (EUGR) in preterm infants, a cross-sectional study in selected NICUs in Ethiopia[J]. *BMJ Paediatr Open*, 2020, 4(1): e000765. DOI: 10.1136/bmjpo-2020-000765.
  - [8] PEILA C, SPADA E, GIULIANI F, et al. Extrauterine growth restriction: definitions and predictability of outcomes in a cohort of very low birth weight infants or preterm neonates[J]. *Nutrients*, 2020, 12(5): 1224. DOI: 10.3390/nu12051224.
  - [9] OFEK SHLOMAI N, REICHMAN B, LERNER-GEVA L, et al. Population-based study shows improved postnatal growth in preterm very-low-birthweight infants between 1995 and 2010[J]. *Acta Paediatr*, 2014, 103(5): 498-503. DOI: 10.1111/apa.12569.
  - [10] GONZÁLEZ-GARCÍA L, GARCÍA-LÓPEZ E, FERNÁNDEZ-COLOMER B, et al. Extrauterine growth restriction in very low birth weight infants: concordance between Fenton 2013 and INTERGROWTH-21<sup>st</sup> growth charts[J]. *Front Pediatr*, 2021, 9: 690788. DOI: 10.3389/fped.2021.690788.
  - [11] ROGGERO P, GIANNÌ M L, ORSI A, et al. Implementation of nutritional strategies decreases postnatal growth restriction in preterm infants[J]. *PLoS One*, 2012, 7(12): e51166. DOI: 10.1371/journal.pone.0051166.
  - [12] GONZÁLEZ LÓPEZ C, SOLÍS SÁNCHEZ G, FERNÁNDEZ COLOMER B, et al. Extrauterine growth restriction in very-low-birthweight infants: prevalence and concordance according to Fenton, Olsen, and INTERGROWTH-21<sup>st</sup> growth charts in a multicenter Spanish cohort[J]. *Eur J Pediatr*, 2024, 183(9): 4073-4083. DOI: 10.1007/s00431-024-05673-6.
  - [13] EL RAFEI R, JARREAU P H, NORMAN M, et al. Variation in very preterm extrauterine growth in a European multicountry cohort[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2021, 106(3): 316-323. DOI: 10.1136/archdischild-2020-319946.
  - [14] MARTÍNEZ-JIMÉNEZ M D, GÓMEZ-GARCÍA F J, GIL-CAMPOS M, et al. Comorbidities in childhood associated with extrauterine growth restriction in preterm infants: a scoping review[J]. *Eur J Pediatr*, 2020, 179(8): 1255-1265. DOI: 10.1007/s00431-020-03613-8.
  - [15] FENTON T R, SAMYCIA L, ELMRAYED S, et al. Growth patterns by birth size of preterm children born at 24-29 gestational weeks for the first 3 years[J]. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 2024, 38(7): 560-569. DOI: 10.1111/ppe.13081.
  - [16] MAIOCCO G, MIGLIARETTI G, CRESI F, et al. Evaluation of extrauterine head growth from 14-21 days to discharge with longitudinal intergrowth-21<sup>st</sup> charts: a new approach to identify very preterm infants at risk of long-term neurodevelopmental impairment[J]. *Front Pediatr*, 2020, 8: 572930. DOI: 10.3389/fped.2020.572930.
  - [17] KAN E, ROBERTS G, ANDERSON P J, et al. The association of growth impairment with neurodevelopmental outcome at eight years of age in very preterm children[J]. *Early Hum Dev*, 2008, 84(6): 409-416. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2007.11.002.
  - [18] CHIEN H C, CHEN C H, WANG T M, et al. Neurodevelopmental outcomes of infants with very low birth weights are associated with the severity of their extra-uterine growth retardation[J]. *Pediatr Neonatol*, 2018, 59(2): 168-175. DOI: 10.1016/j.pedneo.2017.08.003.
  - [19] EL RAFEI R, JARREAU P H, NORMAN M, et al. Association between postnatal growth and neurodevelopmental impairment by sex at 2 years of corrected age in a multi-national cohort of very preterm children[J]. *Clin Nutr*, 2021, 40(8): 4948-4955. DOI: 10.1016/j.clnu.2021.07.005.
  - [20] ALCÁNTARA L, FERNÁNDEZ-BAIZÁN C, GONZÁLEZ-GARCÍA L, et al. Neuropsychological development and new criteria for extrauterine growth restriction in very low-birth-weight children[J]. *Children (Basel)*, 2021, 8(11): 955. DOI: 10.3390/children8110955.
  - [21] SHAH P S, WONG K Y, MERKO S, et al. Postnatal growth failure in preterm infants: ascertainment and relation to long-term outcome[J]. *J Perinat Med*, 2006, 34(6): 484-489. DOI: 10.1515/JPM.2006.094.
  - [22] YITAYEW M, CHAHIN N, RUSTOM S, et al. Fenton vs. Intergrowth-21<sup>st</sup>: postnatal growth assessment and prediction of neurodevelopment in preterm infants[J]. *Nutrients*, 2021, 13(8): 2841. DOI: 10.3390/nu13082841.
  - [23] RAMEL S E, DEMERATH E W, GRAY H L, et al. The

- relationship of poor linear growth velocity with neonatal illness and two-year neurodevelopment in preterm infants[J]. *Neonatology*, 2012, 102(1): 19-24. DOI: 10.1159/000336127.
- [24] GUELLEC I, LAPILLONNE A, MARRET S, et al. Effect of intra- and extrauterine growth on long-term neurologic outcomes of very preterm infants[J]. *J Pediatr*, 2016, 175: 93-99.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.05.027.
- [25] CORDOVA E G, CHERKERZIAN S, BELL K, et al. Association of poor postnatal growth with neurodevelopmental impairment in infancy and childhood: comparing the fetus and the healthy preterm infant references[J]. *J Pediatr*, 2020, 225: 37-43.e5. DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.05.063.
- [26] DE ROSE D U, COTA F, GALLINI F, et al. Extra-uterine growth restriction in preterm infants: neurodevelopmental outcomes according to different definitions[J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2021, 33: 135-145. DOI: 10.1016/j.ejpn.2021.06.004.
- [27] KIM M S, KOH J W, SHIN J, et al. Postnatal growth assessment and prediction of neurodevelopment and long-term growth in very low birth weight infants: a nationwide cohort study in Korea[J]. *J Clin Med*, 2024, 13(10): 2930. DOI: 10.3390/jcm13102930.
- [28] LAN S, FU H, ZHANG C, et al. Comparison of Intergrowth-21<sup>st</sup> and Fenton growth standards to evaluate and predict the postnatal growth in eastern Chinese preterm infants[J]. *Front Pediatr*, 2023, 11: 1259744. DOI: 10.3389/fped.2023.1259744.
- [29] VALENTINE G C, PEREZ K M, WOOD T R, et al. Time to regain birthweight and association with neurodevelopmental outcomes among extremely preterm newborns[J]. *J Perinatol*, 2024, 44(4): 554-560. DOI: 10.1038/s41372-024-01869-8.
- [30] FRANZ A R, POHLANDT F, BODE H, et al. Intrauterine, early neonatal, and postdischarge growth and neurodevelopmental outcome at 5.4 years in extremely preterm infants after intensive neonatal nutritional support[J]. *Pediatrics*, 2009, 123(1): e101-9. DOI: 10.1542/peds.2008-1352.
- [31] MORRIS E E, MILLER N C, MARKA N A, et al. Randomized trial of early enhanced parenteral nutrition and later neurodevelopment in preterm infants[J]. *Nutrients*, 2022, 14(19): 3890. DOI: 10.3390/nu14193890.
- [32] BLES A M, SULLIVAN G, ANBLAGAN D, et al. Early breast milk exposure modifies brain connectivity in preterm infants[J]. *Neuroimage*, 2019, 184: 431-439. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2018.09.045.
- [33] COLAIZY T T, POINDEXTER B B, MCDONALD S A, et al. Neurodevelopmental outcomes of extremely preterm infants fed donor milk or preterm infant formula: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2024, 331(7): 582-591. DOI: 10.1001/jama.2023.27693.
- [34] DE NARDO M C, MARIO C D, LACCETTA G, et al. Enteral and parenteral energy intake and neurodevelopment in preterm infants: a systematic review[J]. *Nutrition*, 2022, 97: 111572. DOI: 10.1016/j.nut.2021.111572.
- [35] SKINNER A M, NARCHI H. Preterm nutrition and neurodevelopmental outcomes[J]. *World J Methodol*, 2021, 11(6): 278-293. DOI: 10.5662/wjm.v11.i6.278.
- [36] FENTON T R, PREMJI S S, AL-WASSIA H, et al. Higher versus lower protein intake in formula-fed low birth weight infants[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014(4): CD003959. DOI: 10.1002/14651858.cd003959.pub3.
- [37] ROZÉ J C, MOREL B, LAPILLONNE A, et al. Association between early amino acid intake and full-scale IQ at age 5 years among infants born at less than 30 weeks' gestation[J]. *JAMA Netw Open*, 2021, 4(11): e2135452. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.35452.
- [38] WANG Y S, SHEN W, YANG Q, et al. Analysis of risk factors for parenteral nutrition-associated cholestasis in preterm infants: a multicenter observational study[J]. *BMC Pediatr*, 2023, 23(1): 250. DOI: 10.1186/s12887-023-04068-0.
- [39] BEGHETTI I, BARONE M, TURRONI S, et al. Early-life gut microbiota and neurodevelopment in preterm infants: any role for *Bifidobacterium*?[J]. *Eur J Pediatr*, 2022, 181(4): 1773-1777. DOI: 10.1007/s00431-021-04327-1.
- [40] HUANG Y E, SHEN X, YIN D, et al. Disrupted establishment of anaerobe and facultative anaerobe balance in preterm infants with extrauterine growth restriction[J]. *Front Pediatr*, 2022, 10: 935458. DOI: 10.3389/fped.2022.935458.

[本文编辑] 杨亚红