

# 双胎小于胎龄儿的病因及生长发育状况研究进展

黄燕茹<sup>1,2,3,4,5</sup>, 张莹<sup>1,2,3,4,5</sup>

<sup>1</sup>重庆医科大学附属儿童医院, 重庆

<sup>2</sup>重庆市儿童青少年生长发育与心理健康中心, 重庆

<sup>3</sup>国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 重庆

<sup>4</sup>儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 重庆

<sup>5</sup>儿童营养与健康重庆市重点实验室, 重庆

Email: 347816595@qq.com

收稿日期: 2021年4月11日; 录用日期: 2021年4月25日; 发布日期: 2021年5月17日

## 摘要

小于胎龄儿(SGA)是双胎的常见并发症, 随着辅助生殖技术的发展, 双胎妊娠的数量和比例逐年上升。同适于胎龄儿相比, SGA在胎儿生长过程中常常受到不利因素的影响, 不仅导致SGA围生期死亡率以及各种疾病发病率增高, 同时胎儿对宫内不良环境的反应使其自身代谢和组织器官的结构发生适应性的调节, 这些早期的改变会影响SGA出生后的体格生长以及神经心理和智力的正常发育。本文就双胎中的小于胎龄儿的发生原因、生后的体格生长、神经发育状况及单、双胎SGA的差异作一综述。

## 关键词

双胎, 小于胎龄儿, 追赶生长

## Etiology, Growth and Development of Small for Gestational Age Children in Twins

Yanru Huang<sup>1,2,3,4,5</sup>, Xuan Zhang<sup>1,2,3,4,5</sup>

<sup>1</sup>Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

<sup>2</sup>Children and Adolescent Growth and Development and Mental Health Center, Chongqing

<sup>3</sup>National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Chongqing

<sup>4</sup>Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Chongqing

<sup>5</sup>Chongqing Key Laboratory of Child Health and Nutrition, Chongqing

## Abstract

**Small for gestational age (SGA) is a common complication of twins. The extensive use of fertility enhancing treatments has contributed to the increased incidence of twin pregnancies. Compared with the appropriate for gestational age, SGA has higher mortality and morbidity as the result of many adverse factors. At the same time, the adaptive adjustments of fetal metabolism or organ structure to the adverse intrauterine environment will affect the physical growth and the development of neuropsychology after birth. This article reviews the causes, postnatal physical growth, neurodevelopment and the difference between single and twin SGA fetuses.**

## Keywords

**Twins, Small for Gestational Age, Catch-Up Growth**

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

小于胎龄儿(small for gestational age, SGA)是双胎的常见并发症, 通常指出生体重或身长在同胎龄、同性别第 10 百分位数(P10)以下的新生儿。流行病学调查表明, 国外 SGA 的发病率为 4.8%~18.8%, 我国 SGA 发病率为 6.6% [1] [2], 而这一比例在双胎中可达 47.0%~57.4% [3]。随着辅助生殖技术的发展, 双胎妊娠的数量和比例逐年上升。同适于胎龄儿(appropriate for gestational age, AGA)相比, SGA 在胎儿生长过程中常常受到不利因素的影响, 不仅导致 SGA 围生期死亡率以及各种疾病发病率增高, 同时胎儿对宫内不良环境的反应使其自身代谢和组织器官的结构发生适应性的调节, 这些早期的改变会影响 SGA 出生后的体格生长以及神经心理和智力的正常发育[4]。与单胎妊娠比较, 双胎妊娠的不良结局增加, 如先天性畸形、早产、宫内生长受限等, 这些并发症在复杂性双胎中更为常见[5]。本文就双胎中的小于胎龄儿的发生原因、生后的体格生长、神经发育状况及单、双胎 SGA 的差异作一综述。

## 2. 双胎 SGA 的病因

对 SGA 病因的研究主要涉及母体因素、胎盘及脐带因素以及胎儿因素等方面, 双胎妊娠本身就是 SGA 发生的危险因素[6], 本文主要分析除单胎 SGA 的原因外, 双胎儿发生 SGA 的其它因素, 分析单双胎 SGA 的差异可能也体现在这些方面。临床中遇到双胎 SGA 时可主要从以下三方面寻找可能的原因, 以利于个体化指导。

### 2.1. 母体因素

影响 SGA 产生的母体危险因素有很多, 其中母亲年龄、妊娠高血压、体质量指数(body mass index, BMI)及是否采用辅助生殖技术(assisted reproductive technology, ART)是双胎 SGA 发生比较重要的影响因素。

高龄是发生 SGA 的危险因素之一。Gaudinea A [7]的系统研究描述孕母年龄大于 35 岁发生宫内生长受限的风险是 20~30 岁孕妇的 3 倍。Foo J Y [8]的研究表明双胎妊娠孕母年龄更大。而国内一项研究结果不同,以孕龄 35 岁界定为高龄组,与正常孕龄组相比,双胎妊娠新生儿出生体重无明显差异[9]。

孕母并发症中的妊娠高血压疾病是双胎生长不一致的高危因素。研究表明,妊娠期高血压疾病,尤其是重度子痫前期及子痫可使 SGA 的发生率增加[10]。Anderson N H [11]的研究也表明血压正常的孕妇 SGA 发生率为 10.9%,而当伴有妊娠期高血压、子痫前期、慢性高血压时,SGA 的发生率分别为 15.5%、27.7%、17.7%。Foo J Y 等人[8]的研究发现,双胎妊娠中高血压发生率为 15%~35%,是单胎的 2~5 倍。双胎孕母孕期妊娠期高血压疾病发生程度更重,易首发为子痫,且易由妊娠期高血压转变为子痫,胎儿预后也更差。Giorgione V 等人[12]的研究表明在调整孕产妇危险因素和双胎间不一致性后,SGA 是与妊娠期高血压疾病相关的最强的独立危险因素,强调双胞胎中至少一个 SGA 的存在与妊娠期高血压显著相关。

ART 的应用增加了双胎的发生率,可高达 32% [13]。国内的研究表明与自然受孕双胎妊娠相比,ART 双胎妊娠未明显增加新生儿病死率及不良结局,但新生儿出生胎龄小、体重低[14]。与单胎相比,ART 双胎胎儿出生体重中位数达到或超过 2500 g 的时间分别落后 1 周和 3 周[15]。而不同胚胎移植方式结局可能不同,同新鲜胚胎移植相比,冷冻胚胎移植技术(frozen embryo transfer, FET)增加了活产双胞胎的出生体重,双胎出生体重不一致及 SGA 的发生率相对更低[16] [17] [18],考虑其原因可能为新鲜胚胎移植过程中超生理促排卵是 ART 合并妊娠高血压的危险因素,因此由于 FET 体内性激素水平更接近自然周期,妊娠期高血压发生率较低,故而 SGA 的发生风险降低[19] [20]。

既往研究发现孕妇孕前 BMI < 18.5 kg/m<sup>2</sup> 会增加 SGA 的发生风险,随着孕前 BMI 增加,SGA 的发生率逐渐降低[21]。但 Tang S 等人[22]在 FET 胎儿中的研究则发现孕前超重母亲 SGA 的发生率高,而孕前低体重组则与正常 BMI 组无明显差异。Lin D 等[23]的研究同样证实了这一点,提示双胎妊娠可能存在其特殊性。同时,规范产前检查,增加孕期产检次数,可降低双胎新生儿 SGA 风险[1],临床中需综合母婴情况考虑,选择合适分娩时机。

## 2.2. 胎盘及脐带因素

胎儿宫内生长发育所需的营养均来自于母体,摄取营养物质有赖于通过胎盘屏障和脐带进行的物质交换。因此,胎盘及脐带原发或继发的各种异常均可影响母-胎之间营养物质的交换,导致缺氧等情况发生,进而影响胎儿宫内的生长发育,导致 SGA 的发生[24]。

胎盘异常主要包括胎盘结构异常、胎盘血管异常/胎盘血流灌注不足、胎盘植入不佳、前置胎盘、低置胎盘及胎盘分离等,受基因异常、血管发育不良以及胎盘物质交换受限等因素的影响[25]。既往研究发现双胎的脐带附着异常率远高于单胎,多胎妊娠合并帆状胎盘的发生率是单胎的 10 倍,单绒毛膜双羊膜囊(monochorionic diamniotic, MCDA)发生帆状胎盘的的概率高于双绒毛膜双羊膜囊(dichorionic diamniotic, DCDA)双胎,国外研究表明脐带帆状插入在单胎中约 2%,DCDA 中约 7%,MCDA 中可达 12%~35.3% [26] [27] [28] [29]。同时接受辅助生殖技术受孕产妇比自然受孕者更容易发生帆状胎盘。研究表明帆状插入和边缘性插入均增高胎儿脐带异常发生率,并且帆状插入组胎儿质量更低[30]。

脐带异常主要包括脐带附着部位异常及脐带螺旋形式异常,两者均会出现脐带血运障碍,从而促使胎盘内小绒毛血管内血栓形成,进而影响胎儿与母体之间的营养物质转运。选择性宫内生长受限(selective intrauterine growth restriction, sIUGR)是指 MCDA 双胎妊娠之一估测体重小于同孕龄胎儿体重第 10 百分位数且两胎儿间的估测体重差异  $\geq 25\%$  [31]。根据胎儿脐动脉舒张末期血流特点,可将 sIUGR 分为三种临床类型,其中舒张末期血流持续缺失或反向、舒张末期血流间断性缺失或反向的胎儿出生体质量低于舒

张末期血流正常者,且围产期结局较差[32]。多普勒超声测定的脐动脉血流收缩期最大血流速度与舒张末期血流速度比值(S/D)是反映胎盘与胎儿间循环状况及胎儿周围血管状况的良好指标,其不仅能够反映胎儿在子宫内的生长情况,且可作为预测新生儿预后的良好指标。通过吸氧与低分子肝素改善双胎之一脐血流 S/D 值,进而降低胎儿早产、双胎体重差  $\geq 20\%$ 、小于胎龄儿的发生率[33]。

### 2.3. 胎儿因素

对于双胎或多胎妊娠而言,宫腔内胎儿的生长空间相对狭小,胎盘面积相对缩小,母体营养供给相对不足,进而限制了胎儿的正常发育;同时,单绒毛膜双胎妊娠可能发生双胎输血综合征(twin-twin transfusion syndrome, TTTS),引起其中一胎血流灌注不足,引发宫内生长受限[34],TTTS 和 sIUGR 是 MCDA 双胎妊娠的常见并发症,其共存并不少见,有报道约 60%的 TTTS 病例同时存在 sIUGR,帆状脐带插入在合并 sIUGR 的 TTTS 患者中更为常见,常伴有一胎或者双胎 SGA 的发生[31]。

### 3. 双胎小于胎龄儿判断标准的争议

出生体重仍然是最常用的胎儿生长指标,由于出生身长一般较难准确测量,临床通常以出生体重来划分 SGA。采用基于单胎或双胎的出生体重标准,SGA 发生率结果相差很大;如果以单胎的不同胎龄体重百分位数来评价双胎,会导致 SGA 的数量明显增加,可能导致新生儿接受过度治疗,造成医疗资源浪费。因此,多个国家和地区相应建立了基于双胎的出生体重参考标准,包括澳大利亚、加拿大、芬兰、德国、日本和美国等以及我国西南、广东及台湾地区等[35][36][37]。对比使用单双胎数据评价,双胎曲线不易识别 SGA,更能识别出死胎和新生儿死亡风险[38]。但对于远期预后等评价的意义,目前欠缺研究资料,现在临床及国内外关于双胎的研究也多采用单胎标准,因此还需更多相关研究。

### 4. 双胎 SGA 生后的体格生长情况

SGA 在生后脱离不良宫内环境后可以出现追赶生长(catch-up growth, CUG),表现为生后一段时间内高于相对年龄或成熟度正常范围的高速生长。SGA 儿童在生后一年内大多数会出现明显的 CUG,但是仍有 10%~15%的 SGA 在 2 岁时不能追赶到正常范围。2019 年一项关于足月单胎 SGA 的综述表明,虽然不同研究对 CUG 的定义可能存在不同,但与定义无关的是,追赶生长发生率的中位数为 87.4% [39]。而早产 SGA 虽然生后追赶发生晚于足月 SGA,但其体重、身长、头围在 1 岁时可追赶上足月 SGA 水平,且在 1 岁以内生长潜力大于足月 SGA [40]。

双胎 SGA 同样可以发生 CUG,但发生率、追赶模式等可能与单胎 SGA 不完全一致。国外两项以出生体重不一致为背景的研究分析了双胎从出生到青春期的生长情况,同单胎一样,CUG 主要发生在 2 岁前,但双胎 SGA 的追赶发生率仅为 55%、69% [41][42]。虽然研究样本量偏小可能对结果造成影响,但其仍然提示双胎 SGA 的追赶成功率较单胎可能偏低。

而在双胎之间,出生体重的不一致同样影响 CUG。国内研究提示双胎中出生体重较低者生后 CUG 水平较差,体格生长水平持续性落后[43],但国外研究则提示在出生后 2 年内,两者的体重不一致性随着时间的推移显著降低[44]。这可能是因为后者研究对象集中于经过 TTTS 激光治疗后的双胎,而前者没有进一步明确出生体重不一致的原因。因此在儿童保健的临床工作中,对双胎儿童,尤其是出生体重不一致的双胎,有必要了解其围产期高危因素,对其生长发育的指导有一定帮助。

Lee S H 等人[45]的研究分析了 ART 与自然受孕儿童生后至 18 个月的体格发育情况,虽然 ART 出生的儿童体重和头围增长的速度与自然受孕的儿童相同,但体重和头围水平仍存在显著差异,但将单双胎分层比较,ART 双胎与自然受孕者相比没有明显差异,提示 ART 对双胎生后的体格生长可能并不是一个消极因素。

2015年 Lei X 等人[46]通过对美国 20 世纪 60 年代的大型出生队列进行数据库研究, 针对单胎 SGA 总结出了不同生长模式(无 CUG、4 月龄后减速生长、缓慢 CUG、适度 CUG 以及过度 CUG), 并提出在婴儿期的前几个月, 体重快速增长至同年龄同性别儿童体重的第 30 百分位左右, 之后以较缓和的速度增长至 7 岁时达到第 50 百分位, 即适度追赶生长模式不增高儿童不良结局风险。但目前缺乏双胎 SGA 生后的生长模式, 以及何种为其适宜的生长模式的资料, 需要进一步的临床研究。

## 5. 双胎 SGA 的神经发育

SGA 是发生神经系统不良预后的高危人群。2016 年日本一项基于全国的研究分析, 到 2.5 岁左右, 足月 SGA 儿童在大运动、精细运动、语言、情绪和行为问题上都存在落后, 同一课题组 2017 年的研究同时证明在足月无追赶生长的 SGA 群体中, 运动、语言能力均有落后, 同时发生攻击行为的风险增高[47][48]。国内的研究同样证明 30~34 周 SGA 在校正 18~24 月龄时大运动及精细运动发育商落后于同胎龄 AGA 早产儿[49]。一项关于 SGA 与注意缺陷多动障碍(attention deficit hyperactivity disorder, ADHD)相关性的 Meta 分析中提出 SGA 可能会导致儿童期 ADHD 发生的风险增加[50]。以上研究基于单胎 SGA 人群, 都提示 SGA 与神经发育障碍之间存在相关性。

关于双胎 SGA 的研究主要集中在早产双胎的神经心理发育上。在 Wadhawan R 等[51]关于超低出生体重儿(出生体重  $\leq 1000$  g)的研究, 在矫正月龄 18~22 月时对单胎及双胎进行评估, logistic 回归分析显示, 与单胎相比, 双胎神经发育障碍有增加的表现。2004 年, Monset-Couchard M 等人[52]证明, 出生时体重  $< 1000$  g 的极低 SGA 多胞胎与 3 至 17 岁的适于胎龄儿相比, 具有更高的视觉异常、行为障碍和语言问题的发生率。2016 年一项关于胎龄小于 32 周早产儿的回顾性研究在单、双胎 2 岁时进行评估, 发现单绒毛膜双胎与双绒毛膜双胎或者单胎相比, 发生包括脑瘫在内的严重神经发育障碍的风险升高[53]。在一项关于双胎胎龄与远期预后关系的研究中发现, 早产与 6 岁左右发生轻度的学习障碍、语言障碍等存在相关性, 但严重的并发症并不多见, 提示双胎 SGA 的远期预后尚可[54]。

但是近期一项对 2~10 岁胎龄  $> 34$  周的双胎儿童进行家长问卷的回顾性研究中, SGA 与正常体重儿童相比, 在身高及体重方面存在差异, 但具有相似的神经发育预后和疾病患病率, 仅在更严重的 SGA (出生体重低于第 5 百分位)中这一差异较为明显, 提示出生体重百分位与长期预后之间存在剂量依赖关系[55]。Vedel C 等人[56]报告了 567 对双胎, 发现出生体重不一致差异性的增加与不良的长期发展结果没有关联。这与国内的回顾性研究结果相似, 采用 0~6 岁小儿神经心理发育量表, 通过单因素分析, 得出小于胎龄儿中单双胎在神经发育差异中无显著影响[57]。

以上研究提示双胎 SGA 远期的预后可能同出生体重、出生胎龄均有相关性, 且胎龄越大, 远期预后可能更好。但关于双胎 SGA 神经发育的研究较少, 国内一项研究使用阈值效应分析比较不同胎龄单胎 SGA 在 1 岁左右时的发育商, 研究结果表明 SGA 神经心理发育水平与出生胎龄呈“U”型相关, 出生胎龄关键时间点为 37 周, 当出生胎龄  $< 37$  周时, 胎龄增加 SGA 的发育商得分提高; 当出生胎龄  $> 37$  周时, 胎龄每增加 1 周, SGA 的发育商得分降低[58]。因此, 双胎 SGA 神经系统发育尚无结论, 尚需进一步的研究。

## 6. 小结

SGA 是围产期儿童死亡的重要原因之一, 死亡率较正常出生体重的围产儿高, 同时可能影响儿童期和青春期的体格生长和神经发育, 甚至与成年期心血管疾病、胰岛素抵抗等代谢性疾病的发生有关。双胎 SGA 发病率更高, 且发生机制与单胎 SGA 不尽相同, 预后也不一致, 因此, 明确双胎 SGA 发生的病因, 针对可能避免的危险因素尽早进行干预, 将会减少不良妊娠结局, 从而对其预后产生积极影响。同

时, 目前对于双胎 SGA 生后的体格生长及神经心理发育的研究仍比较少, 因此还需进一步的临床研究, 为双胎 SGA 干预措施的制定提供参考。

## 参考文献

- [1] 张彬艳, 李敏敏, 刘阿敏, 武文韬, 魏海月, 高翔宇, 等. 陕西省育龄妇女围孕期产检次数与双胎新生儿小于胎龄儿发生风险的关联研究[J]. 中华预防医学杂志, 2020, 54(2): 129-132.
- [2] 王庆红, 杨于嘉, 魏克伦, 杜立中. 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.
- [3] Fox, N.S., Rebarber, A., Klauser, C.K., Roman, A.S. and Saltzman, D.H. (2011) Intrauterine Growth Restriction in Twin Pregnancies: Incidence and Associated Risk Factors. *American Journal of Perinatology*, **28**, 267-272. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1270116>
- [4] Clayton, P.E., Cianfarani, S., Czernichow, P., Johannsson, G., Rapaport, R. and Rogol, A. (2007) Management of the Child Born Small for Gestational Age through to Adulthood: A Consensus Statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **92**, 804-810. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-2017>
- [5] 徐榕莉, 颜建英, 黄晓燕, 林娜. 复杂性双胎母儿结局分析[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(7): 1477-1481.
- [6] Liu, Q., Yang, H., Sun, X. and Li, G. (2019) Risk Factors and Complications of Small for Gestational Age. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, **35**, 1199-1203. <https://doi.org/10.12669%2Fpjms.35.5.253>
- [7] Gaudineau, A. (2013) Prevalence, Risk Factors, Maternal and Fetal Morbidity and Mortality of Intrauterine Growth Restriction and Small-for-Gestational Age. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, **42**, 895-910. <https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2013.09.013>
- [8] Foo, J.Y., Mangos, G.J. and Brown, M.A. (2013) Characteristics of Hypertensive Disorders in Twin versus Singleton Pregnancies. *Pregnancy Hypertension*, **3**, 3-9. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2012.05.005>
- [9] 惠旭东, 李彦荣, 俞梦春, 芦笛. 高龄孕产妇双胎妊娠母儿结局的临床分析[J]. 中国妇幼健康研究, 2020, 31(7): 912-915.
- [10] 王颖, 李玫, 解冰洁, 郭朋鸽, 程雁鹏, 冯永亮, 等. 妊娠期高血压疾病对小于胎龄儿的影响及潜在交互作用研究[J]. 中华流行病学杂志, 2016, 37(9): 1283-1287.
- [11] Anderson, N.H., Sadler, L.C., Stewart, A.W., Fyfe, E.M. and McCowan, L.M. (2013) Independent Risk Factors for Infants Who Are Small for Gestational Age by Customised Birthweight Centiles in a Multi-Ethnic New Zealand Population. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, **53**, 136-142. <https://doi.org/10.1111/ajo.12016>
- [12] Giorgione, V., Bhide, A., Bhat, R., Reed, K. and Khalil, A. (2020) Are Twin Pregnancies Complicated by Weight Discordance or Fetal Growth Restriction at Higher Risk of Preeclampsia? *Journal of Clinical Medicine*, **9**, Article No. 3276. <https://doi.org/10.3390/jcm9103276>
- [13] Society for Maternal-Fetal Medicine (2014) ACOG Practice Bulletin No. 144: Multifetal Gestations: Twin, Triplet, and Higher-Order Multifetal Pregnancies. *Obstetrics & Gynecology*, **123**, 1118-1132. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000446856.51061.3e>
- [14] 陈小慧, 朱金改, 余章斌, 姜承耀, 韩树萍. 辅助生殖技术双胎妊娠对新生儿结局的影响[J]. 中国当代儿科杂志, 2021, 23(1): 37-42.
- [15] 钟鑫琪, 梁少珍, 曹牧青, 谭小华, 刘海英, 林燕珊. 辅助生殖技术下不同发育类型双胎出生体重曲线的研究[J]. 广东医学, 2020, 41(14): 1480-1484.
- [16] Maheshwari, A., Pandey, S., Amalraj, R.E., Shetty, A., Hamilton, M. and Bhattacharya, S. (2018) Is Frozen Embryo Transfer Better for Mothers and Babies? Can Cumulative Meta-Analysis Provide a Definitive Answer? *Human Reproduction Update*, **24**, 35-58.
- [17] 钟鑫琪, 曹牧青, 谭小华, 林燕珊, 刘海英. 辅助生殖技术中冷冻胚胎移植对双胎发育及妊娠结局的影响[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(18): 2531-2535.
- [18] Chen, L., Ni, X., Xu, Z., Fang, J., Zhang, N. and Li, D. (2020) Effect of Frozen and Fresh Embryo Transfers on the Birthweight of Live-Born Twins. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, **246**, 50-54. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.01.008>
- [19] Singh, B., Reschke, L., Segars, J. and Baker, V.L. (2020) Frozen-Thawed Embryo Transfer: The Potential Importance of the Corpus Luteum in Preventing Obstetrical Complications. *Fertility and Sterility*, **113**, 252-257. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.12.007>

- [20] Ginstrom, E.E., Wennerholm, U.B., Khatibi, A., Petzold, M. and Bergh, C. (2019) Neonatal and Maternal Outcome after Frozen Embryo transfer: Increased Risks in Programmed Cycles. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **221**, 126.e1-126.e18. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.03.010>
- [21] Shin, D. and Song, W.O. (2015) Prepregnancy Body Mass Index Is an Independent Risk Factor for Gestational Hypertension, Gestational Diabetes, Preterm Labor, and Small- and Large-for-Gestational-Age Infants. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, **28**, 1679-1686. <https://doi.org/10.3109/14767058.2014.964675>
- [22] Tang, S., Huang, J., Lin, J. and Kuang, Y. (2021) Adverse Effects of Pre-Pregnancy Maternal Underweight on Pregnancy and Perinatal Outcomes in a Freeze-All Policy. *BMC Pregnancy and Childbirth*, **21**, Article No. 32. <https://doi.org/10.1186/s12884-020-03509-3>
- [23] Lin, D., Chen, G., Fan, D., Li, P., Ma, H., Wu, S., et al. (2019) The Gestational Weight Gain and Perinatal Outcomes among Underweight Women with Twin Pregnancies: Propensity Score Matched Analysis from a Three-Year Retrospective Cohort. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, **243**, 97-102. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.10.009>
- [24] 钱渊源, 杜晶. 胎盘的表观遗传学与小于胎龄儿的关系[J]. 生殖与避孕, 2015, 35(1): 42-46.
- [25] 谢华, 杨凡. 小于胎龄儿流行病学及病因学研究进展[J]. 中国儿童保健杂志, 2019, 27(3): 285-288.
- [26] Lewi, L., Gucciardo, L., Van, M.T., de Koninck, P., Beck, V., Medek, H., et al. (2010) Monochorionic Diamniotic Twin Pregnancies: Natural History and Risk Stratification. *Fetal Diagnosis and Therapy*, **27**, 121-133. <https://doi.org/10.1159/000313300>
- [27] Sato, Y. and Benirschke, K. (2006) Increased Prevalence of Fetal Thrombi in Monochorionic-Twin Placentas. *Pediatrics*, **117**, e113-e117. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-1501>
- [28] Costa-Castro, T., Zhao, D.P., Lipa, M., Haak, M.C., Oepkes, D., Severo, M., et al. (2016) Velamentous Cord Insertion in Dichorionic and Monochorionic Twin Pregnancies—Does It Make a Difference? *Placenta*, **42**, 87-92. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2016.04.007>
- [29] Delbaere, I., Goetgeluk, S., Derom, C., De Bacquer, D., De Sutter, P. and Temmerman, M. (2007) Umbilical Cord Anomalies Are More Frequent in Twins after Assisted Reproduction. *Human Reproduction*, **22**, 2763-2767. <https://doi.org/10.1093/humrep/dem191>
- [30] 唐英, 罗红, 田甜, 蒋瑜, 万晋州, 王紫薇. 双胎脐带插入方式与双胎不良妊娠结局的临床研究[J]. 实用妇产科杂志, 2020, 36(11): 852-855.
- [31] 董雪倩, 王琳. 双胎输血综合征诊治进展[J]. 中国优生与遗传杂志, 2020, 28(9): 1039-1041, 1048.
- [32] 刘真, 杨慧霞, 孙瑜. 单绒毛膜性双胎选择性胎儿生长受限研究进展[J]. 中国妇产科临床杂志, 2020, 21(3): 329-331.
- [33] 田亚凤, 张利娜. 低分子肝素对双胎之一 S/D 值增高双胎妊娠结局及胎儿体格发育的影响[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2021, 24(1): 41-45.
- [34] 蒋亚君, 李禄全. 小于胎龄儿发病相关危险因素的研究进展[J]. 发育医学电子杂志, 2019, 7(4): 315-320.
- [35] Dai, L., Deng, C., Li, Y., Yi, L., Li, X., Mu, Y., et al. (2017) Population-Based Birth Weight Reference Percentiles for Chinese Twins. *Annals of Medicine*, **49**, 470-478. <https://doi.org/10.1080/07853890.2017.1294258>
- [36] 姚菲, 缪华章, 祝新红, 陈水莲, 董青青, 吴云涛, 等. 广东省双胎新生儿胎龄别出生体重百分位数曲线研究[J]. 中国生育健康杂志, 2018, 29(2): 126-133.
- [37] Hu, I.J., Hsieh, C.J., Jeng, S.F., Wu, H.-C., Chen, C.-Y., Chou, H.-C., et al. (2015) Nationwide Twin Birth Weight Percentiles by Gestational Age in Taiwan. *Pediatrics & Neonatology*, **56**, 294-300. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2014.12.004>
- [38] Mendez-Figueroa, H., Truong, V.T.T., Pedroza, C. and Chauhan, S.P. (2018) Growth among Twins: Use of Singleton versus Twin-Specific Growth Nomograms. *American Journal of Perinatology*, **35**, 184-191. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1606381>
- [39] Campisi, S.C., Carbone, S.E. and Zlotkin, S. (2019) Catch-Up Growth in Full-Term Small for Gestational Age Infants: A Systematic Review. *Advances in Nutrition*, **10**, 104-111. <https://doi.org/10.1093/advances/nmy091>
- [40] 杨琴, 张萱, 程茜. 早产与足月小于胎龄儿第1年体格生长差异的队列研究[J]. 第三军医大学学报, 2016, 38(14): 1664-1668.
- [41] Grunewald, M., Schulet, S., Bartmann, P., Stoffel-Wagner, B., Fimmers, R., Woelfle, J., et al. (2019) Monozygotic Twins with Birth-Weight Differences: Metabolic Health Influenced More by Genetics or by Environment? *Hormone Research in Paediatrics*, **91**, 391-399. <https://doi.org/10.1159/000501775>
- [42] Schulte, S., Wolfle, J., Schreiner, F., Stoffel-Wagner, B., Peter, M., Bartmann, P., et al. (2016) Birthweight Differences

- in Monozygotic Twins Influence Pubertal Maturation and Near Final Height. *The Journal of Pediatrics*, **170**, 288-294.e1-2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.12.020>
- [43] 万燕南. 出生体重不一致双胞胎体格生长状况研究[D]: [硕士学位论文]. 重庆: 重庆医科大学, 2019.
- [44] Chmait, R.H., Chon, A.H., Schragger, S.M., Kontopoulos, E.V., Quintero, R.A. and Vanderbilt, D.L. (2015) Donor Catch-up Growth after Laser Surgery for Twin-Twin Transfusion Syndrome. *Early Human Development*, **91**, 751-754. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2015.08.006>
- [45] Lee, S.H., Lee, M.Y., Chiang, T.L., Lee, M.-S. and Lee, M.-C. (2010) Child Growth from Birth to 18 Months Old Born after Assisted Reproductive Technology—Results of a National Birth Cohort Study. *International Journal of Nursing Studies*, **47**, 1159-1166. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2010.02.006>
- [46] Lei, X., Chen, Y., Ye, J., Ouyang, F., Jiang, F. and Zhang, J. (2015) The Optimal Postnatal Growth Trajectory for Term Small for Gestational Age Babies: A Prospective Cohort Study. *The Journal of Pediatrics*, **166**, 54-58.E3. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.09.025>
- [47] Takeuchi, A., Yorifuji, T., Takahashi, K., Nakamura, M., Kageyama, M., Kubo, T., *et al.* (2016) Neurodevelopment in Full-Term Small for Gestational Age Infants: A Nationwide Japanese Population-Based Study. *Brain & Development*, **38**, 529-537. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2015.12.013>
- [48] Takeuchi, A., Yorifuji, T., Nakamura, K., Tamai, K., Mori, S., Nakamura, M., *et al.* (2018) Catch-Up Growth and Neurobehavioral Development among Full-Term, Small-for-Gestational-Age Children: A Nationwide Japanese Population-Based Study. *The Journal of Pediatrics*, **192**, 41-46.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.09.002>
- [49] 何龙楷, 宋燕燕, 张腾伟, 唐亮, 蔡岳鞠. 30-34周小于胎龄儿校正18-24月龄神经发育状况的前瞻性队列研究[J]. 中国儿童保健杂志, 2019, 27(4): 358-361.
- [50] 尤玉慧, 刘文晶, 吕雪蕊, 张焕丽, 韩启军, 袁兆红. 小于胎龄儿与注意缺陷多动障碍相关性的 Meta 分析[J]. 中国妇幼卫生杂志, 2019, 10(2): 10-15.
- [51] Wadhawan, R., Oh, W., Vohr, B.R., Wraga, L., Das, A., Bell, E. F., *et al.* (2011) Neurodevelopmental Outcomes of Triplets or Higher-Order Extremely Low Birth Weight Infants. *Pediatrics*, **127**, e654-e660. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-2646>
- [52] Monset-Couchard, M., De, B.O. and Relier J.P. (2004) Long Term Outcome of Small versus Appropriate Size for Gestational Age Co-Twins/Triplets. *Archives of Disease in Childhood—Fetal and Neonatal Edition*, **89**, F310-F314. <https://doi.org/10.1136/adc.2002.021626>
- [53] Taborda, A. and Oliveira, G. (2016) Neurodevelopmental Outcomes of Very Preterm or Very Low Birth Weight Infants: Comparison of Monochorionic and Dichorionic Twins with Singletons. *Acta Médica Portuguesa*, **29**, 702-710. <https://doi.org/10.20344/amp.7079>
- [54] Stern, E., Cohen, N., Odom, E., Stroustrup, A., Gupta, S., Saltzman, D.H., Rebarber, A. and Fox, N.S. (2018) Long-Term Outcomes of Twins Based on Gestational Age at Delivery. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, **31**, 3102-3107. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1364725>
- [55] Herlihy, N., Odom, E., Cohen, N., Stroustrup, A., Rebarber, A. and Fox, N.S. (2018) Long-Term Outcomes of Small for Gestational Age Twins Born at 34 Weeks or Later. *American Journal of Perinatology*, **35**, 254-261. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1607043>
- [56] Vedel, C., Oldenburg, A., Worda, K., Larsen, H., Holmskov, A., Andreasen, K.R., *et al.* (2017) Short- and Long-Term Perinatal Outcome in Twin Pregnancies Affected by Weight Discordance. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, **96**, 233-242. <https://doi.org/10.1111/aogs.13062>
- [57] 尤玉慧, 张焕丽, 吕雪蕊, 刘文晶, 秦志强, 韩启军, 等. 小于胎龄儿神经发育预后危险因素病例对照研究[J]. 中国优生与遗传杂志, 2019, 27(9): 1140-1142.
- [58] 尤玉慧, 吕国卿, 姜秀芳, 孙新海, 吕雪蕊, 刘文晶, 等. 出生胎龄与小于胎龄儿智能发育的相关性分析[J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(4): 669-673.