

不同胎龄早产儿神经行为发育研究进展

郑 艳^{1,2} 刘爱虹² 薛 江² 崔乃雪^{1*}

(1. 山东大学齐鲁医学院护理学院 山东 济南 250014)

(2. 山东大学第二医院儿童医学中心 山东 济南 250033)

【摘要】本文从神经行为发育障碍分类、神经行为发育不良结局的原因等方面综述了不同胎龄早产儿神经行为发育最新研究进展,以全面了解与该领域的问题和解决方案相关的趋势和挑战。

【关键词】神经行为发育;早产儿;不同胎龄;发育障碍

早产儿 (preterm infant, PTI) 是指出生时孕周数不足 37 周的婴儿,又分为晚期早产儿 (late preterm infant, LPI, 孕周数 34~36+6)、中期早产儿 (moderate preterm infant, MPI, 孕周数 32~33+6)、极早产儿 (very preterm infant, VPI, 孕周数 28~31+6) 和超早产儿 (extremely preterm infant, EPI, 孕周数 <28)。根据世界卫生组织 (WHO) 于 2018 年公布的《全球早产儿报告》数据显示,全球每年约有 1500 万婴儿早产,其中估计有 100 万婴儿死于早产并发症。中国早产儿出生率仅次于印度,排名全球第 2 位^[1]。随着围产儿/新生儿医学的发展,中国新生儿重症监护室所收治的早产儿人数有所增加^[2]。虽然随着新生儿重症监护 (NICU) 技术的发展,早产儿的存活率已大大提高,尤其是极低出生体重儿和超低出生体重儿。存活的早产儿当中发生神经行为不良后果的风险要高得多,给家庭带来相当大的心理和经济负担,也给卫生系统带来巨大的成本。因此在救治越来越多的早产儿同时,如何努力改善其神经行为不良结局,引发了新生儿学、心理学、神经学等各学科的高度关注。

1 早产儿神经行为发育障碍研究进展

目前国内外较多研究将神经发育结局按运动、认知、视觉听觉等功能进行分类评估。

1.1 运动功能障碍

1.1.1 脑瘫 (cerebral palsy CP)

脑瘫是早产儿最严重的运动发育损害。早产儿脑瘫大多数表现为痉挛性双瘫,主要累及下肢,有的可表现为痉挛性偏瘫,与单侧明显的出血后梗塞或脑梗塞有关;少数表现为痉挛性四肢瘫痪,累及上下肢。一项 Meta 分析^[3]纳入 2011~2016 年发表的 30 篇文献,研究对象为 2006 年及之后出生的 10293 例 VPT/ 极低出生体重 (very low birth weight infants, VLBWI) 早产儿,对神经发育预后进行 Meta 分析,结果显示运

动发育落后发生率为 20.6% (95%CI: 13.9%-29.4%), 轻度较中重度落后更常见,脑瘫发生率为 6.8% (95%CI: 5.5%-8.4%)。随着早产儿胎龄和出生体重的降低,CP 发生率升高,但胎龄 24~26 周之间,CP 发生率无显著差异。而近十年来,随着 NICU 救治水平提高,CP 发生率逐渐降低^[4]。最近意大利一项 2015~2016 年基于该地区的 VLBW 早产儿神经发育结局的研究显示,在该前瞻性队列研究中,严重功能障碍的发生率为 8.5%,脑瘫的发生率为 4.5%,而极早产 VPI 与超早产儿 EPI 的脑瘫发生率没有显著差异^[5]。

1.1.2 发育性协调障碍

发育性协调障碍 (developmental coordination disorder, DCD) 是一种以运动能力差为特征的神经发育异常,它包括平衡,粗略和精细运动控制以及视觉-运动整合的困难,表现为在球类游戏之类的动作中缺乏敏捷性,奔跑,跳跃和攀爬也会笨拙;书写,绘画和小物件的操作以及包括自我进食和穿衣在内的自我护理能力都可能受到影响。随着时间的推移,缺乏运动可能会导致超重或肥胖^[6]。如果患有并发症,例如注意力缺陷和多动障碍 (ADHD),语言或学习特定障碍,DCD 对日常生活,社会关系和学习成绩的后果会增加^[7]。中国的一项研究显示,早产儿比足月儿更容易患有 DCD (OR, 5.17; 95% CI, 3.39~7.88)^[8]。早产儿当中,VP 或极低出生体重儿 (VLBW, 出生体重 <1500 gr) 患该病的风险高六到八倍^[9-11],与足月儿比较,胎龄每降低 1 周,DCD 发生风险增加 19%^[12]。许多研究还发现男性早产儿患 DCD 的几率会更大^[10,13,14]。

1.2 认知功能障碍

认知功能的评估通常包括记忆、语言、视空间、执行、计算和理解判断等方面,而认知功能障碍 (Cognitive impairment CI) 是指上述几项认知功能中的一项或多项受损,并影响个体的日常或社会能力。

有研究表明, CI 是 18 到 30 个月大的早产儿中最常见的障碍^[15]。CI 的发生率因地区而异, 并且与胎龄成反比^[16]。在对极端早产儿 EPI 进行的大型研究中, 已证明中度认知障碍的儿童占 15% 至 35%, 严重障碍的儿童占 10% 至 35%, 而深层障碍的儿童占 10%^[17]。

记忆是指将获得的信息或经验在脑内储存和提取的神经活动过程, 在日常行为中发挥重要作用。海马是大脑中负责学习和记忆的最主要部位, 容易受到早产和围生期疾病的影响, 从而造成生长过程中的记忆缺陷^[18]。最近的研究表明, 早产儿童在言语短期记忆任务 (例如非单词重复和数字跨度^[19] 和言语工作记忆^[20]) 上的表现要比他们的同龄人差。国外研究报道, 出生于 EPI/extremely low birth weight infants ELBW 的儿童在记忆缺陷方面具有特定的脆弱性^[21], 与足月儿相比, LPI 记忆力均较差^[22], 在学龄期和青少年期可出现记忆缺陷^[23], 而关于早产儿其他组 (MPI 与 VPI) 记忆力的研究很少^[24], 并且都是国际性的。

语言在学习能力中起着特殊的作用。它的成就建立在非语言交流的强大基础之上, 需要高水平的感官, 感知和精细的运动技能。而早产儿童的语言技能较足月儿差, 表现为在每个研究领域中, SD 范围为 0.5 至 1.0^[25]。早产儿在 18 个月及以后的年龄会表现出交流障碍^[26]。在 24-30 个月时, 不同胎龄组的早产儿中有 20% -30% 出现语言障碍或延迟, 一项研究发现, 有 64% 的 EPI 在 30 个月的校正年龄时出现语言延迟^[27]。随着语言变得越来越复杂, 从 3 岁到 12 岁, 这些语言困难似乎会增加^[28]。

执行功能包括选择性注意、抑制、设置转换、刷新、工作记忆、计划、目标设定和双任务协调等。瑞士一项研究证明, 与足月儿相比, 早产儿的执行功能能力较差 ($d=0.62$, $p=.005$), 并且增加了早产儿的行为症状^[29]。最近, 澳大利亚一项针对 1991 年至 1992 年, 1997 年和 2005 年三个时代出生的所有 EP/ELBW 幸存者的队列研究表明, EP/ELBW 儿童执行功能障碍有增加的趋势^[30]。

1.3 神经感觉功能

神经感觉功能主要包括视觉与听觉。尽管视觉和听觉障碍是早产儿神经发育障碍中最不常见的, 但与足月儿相比, 早产儿发生视觉和听觉损害的风险增加^[16]。例如早产儿视网膜病变和脑损伤, 可能会对视力产生不利影响。严重的视力缺陷定义为功能性双眼失明,

包括视力为 20/200 或更差, 无法感知光或仅能感知光^[17, 31, 32]。早产儿发生严重视觉障碍的发生率的范围从 0% 到 5%^[31-33]; 目前, 研究人员将严重的听力缺陷定义为无法通过放大来矫正的双侧功能性听力丧失。在多项针对 EPI 的大型研究中, 严重听力损失的发生率低于 2.5%^[17, 31, 32, 34]。还有研究报道, 在对不同胎龄早产儿进行的脑干听试验中, LPI, MPI 和 VPI 的绝对潜伏期和峰 I, III 和 V 的幅度没有显著差异。这些结果表明, 不同胎龄早产儿组的听觉脑干功能几乎与足月儿相似^[35]。这之前 Roger 等人的研究结果不一致, 表明对不同胎龄早产儿的听力需要进行进一步的研究。

1.4 行为问题

正常的行为发展对于社会情感功能至关重要, 并且对运动功能的发展有重大影响。早产儿比足月出生的孩子出现行为问题的可能性更高^[36, 37]。Peralta-Carcelen 和同事在最近一项针对 18 至 22 个月小于 27 周出生的 EPI 的大型研究中证明, 有 35% 的儿童有行为问题。男性, 公共保险, 高中以下的母亲教育和较低的母亲年龄与行为问题有关^[23]。Shah 等人的一项研究表明, 与 VPI 相比, LPI 在 36 个月时表现出更多的外在行为 ($p=.043$), 对立行为 ($p=.008$) 和攻击行为 ($p=.006$), 但表现出与 MPI 类似的行为^[38]。早产儿行为的纵向研究很少。

2 小结

早产儿在儿童早期仍处于神经发育缺陷的高风险中, 轻度缺陷的患病率增加。此外, 对这些儿童特别重要的是早期评估和诊断各种神经行为发育不良的新指南。目前, 尚无标准化的早产儿随访方法, 各个区域的做法也有所不同。迄今为止, 大多数研究都集中在 3 岁之前的结局上, 许多后续研究对象追踪的是该年龄或更早的儿童。从新生儿重症监护病房出院后, 早产儿可获得适当的长期随访, 护理和资源, 对于随着时间的推移改善和维持功能至关重要, 因为早期评估和干预可以改善神经发育结果。此外, 正常的早期评估不能排除晚期损伤被掩盖的可能性, 因此强调需要对早产儿进行更长期, 全面的随访。早产儿是一个庞大的群体, 神经系统发育不良结局是家庭和社会的沉重负担, 也影响国家出生人口质量, 因此, 对这一群体进行更全面的追踪与随访是一项重要的领域。

参考文献:

[1] 唐迪. 低生育率背景下基本医疗保险与新生

儿健康的现状、问题与对策[J]. 护理研究,2023,37(01):122-126.

[2]Sun B,Shao X,Cao Y,et al.Neonatal - perinatal medicine in a transitional period in China[J]. Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition,2013,98(5):F440-F444.

[3]Pascal A,Govaert P,Oostra A,et al.Neurodevelopmental outcome in very preterm and very-low-birthweight infants born over the past decade:a meta-analytic review[J].Developmental Medicine&Child Neurology,2018,60(4):342-355.

[4]Abily-Donval L,Pinto-Cardoso G,Chadie A,et al.Comparison in Outcomes at Two-Years of Age of Very Preterm Infants Born in 2000,2005 and 2010[J].Plos One,2015,10(2):e114567.

[5]Lugli L,Pugliese M,Plessi C,et al.Neuroprem:the Neuro-developmental outcome of very low birth weight infants in an Italian region[J].Italian Journal of Pediatrics,2020,46(1).

[6]Hendrix C G,Prins M R,Dekkers H.Developmental coordination disorder and overweight and obesity in children:a systematic review[J].Obesity Reviews,2014,15(5):408-423.

[7]Van Hus J W,Potharst E S,Jeukens-Visser M,et al.Motor impairment in very preterm-born children:links with other developmental deficits at 5 years of age[J].Developmental Medicine&Child Neurology,2014,56(6):587-594.

[8]Hua J,Gu G,Jiang P,et al.The prenatal,perinatal and neonatal risk factors for children's developmental coordination disorder:A population study in mainland China[J].Research in Developmental Disabilities,2014,35(3):619-625.

[9]Atul Malhotra M D M C.Detection and assessment of brain injury in the growth restricted fetus and neonate[J]. Pediatric Research,2017:24.

[10]Zwicker J G,Yoon S W,MacKay M,et al.Perinatal and neonatal predictors of developmental coordination disorder in very low birthweight children[J].Archives of Disease in Childhood,2013,98(2):118-122.

[11]Edwards J,Berube M,Erlandson K,et

al.Developmental Coordination Disorder in School-Aged Children Born Very Preterm and/or at Very Low Birth Weight:A Systematic Review[J].Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics,2011,32(9):678-687.

[12]Zhu J L,Olsen J,Olesen A W.Risk for Developmental Coordination Disorder Correlates with Gestational Age at Birth[J].Paediatric and Perinatal Epidemiology,2012,26(6):572-577.

[13]Caravale B,Herich L,Zoia S,et al.Risk of Developmental Coordination Disorder in Italian very preterm children at school age compared to general population controls[J].European Journal of Paediatric Neurology,2019,23(2):296-303.

[14]Faebo Larsen R,Hvas Mortensen L,Martinussen T,et al.Determinants of developmental coordination disorder in 7-year-old children:a study of children in the Danish National Birth Cohort[J].Developmental Medicine&Child Neurology,2013,55(11):1016-1022.

[15]Vohr B R.Neurodevelopmental Outcomes of Extremely Preterm Infants[J].Clinics in Perinatology,2014,41(1):241-255.

[16]Duncan A F,Matthews M A.Neurodevelopmental Outcomes in Early Childhood[J].Clinics in Perinatology,2018,45(3):377-392.

[17]Hintz S R,Newman J E,Vohr B R.Changing definitions of long-term follow-up:Should "long term" be even longer?[J].Seminars in Perinatology,2016,40(6):398-409.

[18]Schiller R,IJsselstijn H,Hoskote A,et al.Memory deficits following neonatal critical illness:a common neurodevelopmental pathway[J].The Lancet Child&Adolescent Health,2018,2(4):281-289.

[19]Guarini A,Marini A,Savini S,et al.Linguistic features in children born very preterm at preschool age[J].Developmental Medicine&Child Neurology,2016,58(9):949-956.

[20]Riva V,Cantiani C,Dionne G,et al.Working memory mediates the effects of gestational age at birth on expressive language development in children[J].Neuropsychology,2017,31(5):475-85.Neuropsychology.2017V31N5:475-485.

- [21]Anderson P J.Neuropsychological outcomes of children born very preterm[J].Seminars in Fetal and Neonatal Medicine,2014,19(2):90–96.
- [22]Brumbaugh J E,Conrad A L, Lee J K, et al. Altered brain function, structure, and developmental trajectory in children born late preterm[J]. Pediatric Research, 2016, 80(2): 197–203.
- [23]Peralta–Carcelen M, Carlo W A, Pappas A, et al. Behavioral Problems and Socioemotional Competence at 18 to 22 Months of Extremely Premature Children[J]. Pediatrics, 2017, 139(6).
- [24]Sato J, Mossad S I, Wong S M, et al. Spectral slowing is associated with working memory performance in children born very preterm[J]. Scientific Reports, 2019, 9(1).
- [25]Barre N, Morgan A, Doyle L W, et al. Language Abilities in Children Who Were Very Preterm and/or Very Low Birth Weight: A Meta–Analysis[J]. The Journal of Pediatrics, 2011, 158(5): 766–774.
- [26]Stene–Larsen K, Brandlistuen R E, Lang A M, et al. Communication Impairments in Early Term and Late Preterm Children: A Prospective Cohort Study following Children to Age 36 Months[J]. The Journal of Pediatrics, 2014, 165(6): 1123–1128.
- [27]Adams–Chapman I, Bann C, Carter S L, et al. Language outcomes among ELBW infants in early childhood[J]. Early Human Development, 2015, 91(6): 373–379.
- [28]van Noort–van Der Spek I L, Franken M J P, Weisglas–Kuperus N. Language functions in preterm–born children: a systematic review and meta–analysis[J]. Pediatrics (Evanston), 2012, 129(4): 745.
- [29]Schnider B, Disselhoff V, Held U, et al. Executive function deficits mediate the association between very preterm birth and behavioral problems at school–age[J]. Early Human Development, 2020, 146: 105076.
- [30]Burnett A C, Cheong J L Y, Doyle L W. Biological and Social Influences on the Neurodevelopmental Outcomes of Preterm Infants[J]. Clinics in Perinatology, 2018, 45(3): 485–500.
- [31]Rogers E E, Hintz S R. Early neurodevelopmental outcomes of extremely preterm infants[J]. Seminars in Perinatology, 2016, 40(8): 497–509.
- [32]Fredrik Serenius K K L N. Neurodevelopmental Outcome in Extremely Preterm Infants at 2.5 Years After Active Perinatal Care in Sweden[J]. Jama, 2013, 309(17): 1810–1820.
- [33]Ishii N, Kono Y, Yonemoto N, et al. Outcomes of infants born at 22 and 23 weeks’ gestation[J]. Pediatrics, 2013, 132(1): 62–71.
- [34]Hintz S R, Kendrick D E, Wilson–Costello D E, et al. Early–childhood neurodevelopmental outcomes are not improving for infants born at <25 weeks’ gestational age[J]. Pediatrics, 2011, 127(1): 62–70.
- [35]J. Seethapathy P B A K. Auditory brainstem response in very preterm, moderately preterm and late preterm infants[J]. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology, 2018, 06(006).
- [36]Cosentino–Rocha L, Klein V C, Linhares M B M. Effects of preterm birth and gender on temperament and behavior in children[J]. Infant Behavior and Development, 2014, 37(3): 446–456.
- [37]Klein V C, Rocha L C, Martinez F E, et al. Temperament and Behavior Problems in Toddlers Born Preterm and Very Low Birth Weight[J]. The Spanish Journal of Psychology, 2013, 16.
- [38]Shah P E, Robbins N, Coelho R B, et al. The paradox of prematurity: The behavioral vulnerability of late preterm infants and the cognitive susceptibility of very preterm infants at 36 months post–term[J]. Infant Behavior and Development, 2013, 36(1): 50–62.