

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2014.01.008

论著·临床研究

早产儿脑损伤早期干预模式与临床路径研究

陈光福 张蕴芳 陈美清 王晓丽 龙琦 孔琦 毛恒

(深圳市第二人民医院 / 深圳大学第一附属医院儿科, 广东 深圳 518035)

[摘要] **目的** 探讨早产儿脑损伤早期干预模式与临床路径的临床应用效果, 以降低早产儿脑损伤神经伤残的发生率。**方法** 2008年3月至2010年2月出生的早产儿117例纳入该研究, 根据随机原则分为临床路径组($n=63$)和对照组($n=54$)。临床路径组定期发育监测、脑损伤筛查、营养神经治疗、神经发育和康复训练。对照组按照常规早期干预方案进行。**结果** 6个月至1岁临床路径组姿势、反射、睡眠、肌张力和脑电图检查异常发生率明显低于对照组($P<0.05$)；临床路径组在纠正月龄6~24个月时智力发育指数(MDI)和运动发育指数(PDI)明显高于对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。3岁时临床路径组脑性瘫痪、语言障碍、肌张力异常、听力异常发生率明显低于对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 多学科紧密结合的早期干预模式与临床路径较对照组明显改善早产儿脑损伤的智能和运动发育水平, 可进一步降低小儿脑性瘫痪等神经伤残发生率。
[中国当代儿科杂志, 2014, 16(1): 35-39]

[关键词] 早期干预; 脑损伤; 神经发育; 临床路径; 早产儿

Early multi-disciplinary intervention reduces neurological disability in premature infants

CHEN Guang-Fu, ZHANG Yun-Fang, CHEN Mei-Qing, WANG Xiao-Li, LONG Qi, KONG Qi, MAO Heng. Department of Pediatrics, Second People's Hospital of Shenzhen, Shenzhen, Guangdong 518035, China (Email: szchengf@163.com)

Abstract: Objective This study aimed to evaluate the effectiveness of multi-disciplinary treatment approaches in reducing neurological disabilities in premature infants. **Methods** A total of 117 infants who were born premature in our hospital between March 2008 and February 2010 but had no congenital malformations and no severe neonatal complications, were enrolled in this study. They were randomly allocated to a multi-disciplinary treatment group ($n=63$) and a control group ($n=54$). While patients in the control group underwent an early conventional treatment, those in the multi-disciplinary treatment group were subjected to regular development monitoring, neurological examination and screening for brain injury, neuro-nutrition and neurodevelopment therapies, and rehabilitation training. **Results** The incidence rates of abnormalities in posture, reflex, sleep, muscle tone and EEG were significantly lower in the multi-disciplinary treatment group than in the control group ($P<0.05$) at corrected postnatal ages of 6-12 months. At corrected postnatal ages of 6, 12, 18 and 24 months, both mental development index (MDI) and psychomotor development index (PDI) scores were significantly higher in the multi-disciplinary treatment group than in the control group ($P<0.05$). At corrected postnatal age of 3 years, incidence rates of cerebral palsy, language barrier, abnormal muscle tone and hearing impairment were significantly lower in the multi-disciplinary treatment group than in the control group ($P<0.05$). **Conclusions** Early multi-disciplinary intervention approaches may significantly improve mental and motor developments and reduce the incidence of cerebral palsy-associated neurological disabilities in premature infants.

[Chin J Contemp Pediatr, 2014, 16(1): 35-39]

Key words: Early intervention; Brain injury; Neural development; Clinical pathway; Premature infant

随着新生儿重症监护技术的发展, 早产儿, 尤其极低出生体重儿 (very low birth weight infants) 和超低出生体重儿 (extremely low birth

weight infants) 的存活率有了显著提高, 但其神经系统伤残如小儿脑性瘫痪、精神运动发育障碍、社交适应能力低下、注意力缺陷多动障碍等不但

[收稿日期] 2013-07-22; **[接受日期]** 2013-09-12
[作者简介] 陈光福, 男, 博士, 教授。

没有相应减少反呈增加趋势，给社会和家庭造成沉重的负担^[1]。目前高危儿早期干预主要由儿保科负责，多学科协作不够紧密，影响早期干预效果。临床路径（clinical pathway）是指针对某一疾病建立一套标准化治疗模式与治疗程序，是一个有关临床治疗的综合模式，起到规范医疗行为，减少变异，降低成本，提高质量的作用。相对于指南来说，其内容更简洁，易读、适用于多学科多部门具体操作，是针对特定疾病的诊疗流程、注重治疗过程中各专科间的协同性^[2]。为了加强多学科协同进行早产儿脑损伤的早期干预，我科采用新生儿、小儿神经发育、儿童保健和儿童康复专业共同制定早期综合干预的临床路径，现将研究结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2008年3月至2010年2月在我院产科出生

的早产儿，除外先天畸形、先天遗传代谢性疾病及新生儿期合并严重疾病的存活早产儿117例。根据随机原则先将受试者按入院顺序编号再抽签分为临床路径组和对照组。临床路径组63例，其中男35例，女28例；胎龄28~36周，出生体重890~2148g，其中≤32周19例，≤1500g25例。对照组54例，其中男25例，女29例，胎龄28~36周，出生体重939~2140g，其中≤32周15例，≤1500g17例。两组性别、胎龄、平均出生体重、宫内窘迫、胎盘异常（胎盘早剥、前置胎盘、胎盘钙化或老化）、脐带异常（脐带绕颈、脐带脱垂或扭曲、脐血流异常）、小于胎龄儿、孕期并发症、生后窒息发生比率比较差异无统计学意义（ $P>0.05$ ），见表1。两组脑损伤的常见原因如缺氧缺血性脑病（HIE）、感染、颅内出血、脑室周围白质软化（PVL）、低血糖症、高胆红素血症的发生率比较，差异无统计学意义（ $P>0.05$ ），见表2。两组早产儿出院时均达到出院标准。

表1 两组早产儿一般资料 [$\bar{x} \pm s$ 或例（%）]

组别	n	男	女	胎龄(周)	出生体重(g)	宫内窘迫	脐带胎盘异常	小于胎龄儿	孕期并发症	生后窒息
对照组	54	25(46)	29(54)	33.5 ± 2.4	2027 ± 263	12(22)	6(11)	7(13)	12(22)	9(17)
临床路径组	63	35(56)	28(44)	33.2 ± 3.1	1642 ± 617	10(16)	7(11)	8(13)	13(21)	8(13)
$\chi^2(t)$ 值		2.64	(1.97)	(0.461)	0.175	0.128	0.06	0.12	0.12	0.29
P 值		0.104	0.064	0.627	0.782	0.816	0.837	0.731	0.624	

表2 两组早产儿脑损伤原因比较 [例（%）]

组别	n	HIE	PVL	败血症	颅内出血	低血糖症	高胆红素血症
对照组	54	3(6)	5(9)	7(13)	5(9)	6(11)	7(13)
临床路径组	63	4(6)	6(10)	9(14)	7(11)	5(8)	9(14)
χ^2 值		0.132	0.011	0.194	0.453	0.728	0.146
P 值		0.813	0.916	0.782	0.516	0.437	0.702

1.2 对照组干预方法

按照目前的早期干预模式和方案^[2]，主要由儿保科定期随访体格生长、神经发育和智力测试，并指导家长进行运动发育、认知能力、语言发育和交往能力训练。

1.3 临床路径组干预方法

以小儿神经康复专业为主导制定多学科共同干预和管理的诊疗流程，建立标准化的综合治疗模式，具体临床路径如下。

1.3.1 新生儿住院期间干预 应用发育支持性护理干预^[3]。病情稳定后进行丰富环境刺激和干

预训练：（1）视觉刺激：用颜色鲜艳的红球挂在婴儿床头，每天数次摇动，引逗小儿的注意；（2）听力刺激。有意识与患儿交流、播放胎教音乐；（3）全身抚触、穴位按摩、姿势变更、捏脊、被动操等；（4）前庭功能训练：将患儿放入被单中摇晃，每日2次，每次15~30min。

1.3.2 家庭干预训练 开办婴儿家长学校，宣传早期干预作用，指导家庭干预训练方法、合理喂养与护理知识。从纠正胎龄满40周开始，根据婴儿认知和运动发育规律，进行认知、语言、情感和生活交往能力培养，重点强化动作和运动训

练,包括抚触、俯卧抬头、拉坐、翻身、伸手抓物、独坐、爬行、站立、行走训练,以及关节屈伸等被动体操,每日2次,每次15~30 min。

1.3.3 脑损伤高危儿筛查 在纠正年龄40周、1个月时进行新生儿神经行为(NBNA)测评。婴幼儿期进行视听反应、拉起抬头、俯卧抬头、肌张力、异常姿势、交叉伸展反射、非对称性紧张性颈反射6项筛查。纠正月龄2~6个月每月检查1次,6个月至1岁每两月1次,1岁后每3月1次。

1.3.4 神经发育监测 采用贝利婴儿发育量表,包括智力量表121个项目,运动量表61个项目两部分。测出智力发育指数(MDI)和运动发育指数(PDI)进行评价。评价标准:≥130分为非常优秀,120~129分为优秀,110~119分为中上,90~109分为中等,80~89分为中下,70~79分为临界状态,≤69分为智力缺陷。检查时间同脑损伤筛查。

1.3.5 家庭监测 按照婴幼儿生长发育规律制定每月监测内容,重点监测:①手脚是否经常打挺、用力屈曲或伸直,好象“很有力”;②满月后头后仰,扶坐时竖不起头;③3个月不能抬头;④4个月紧握拳,拇指紧贴手掌;⑤5个月俯卧位时前臂不能支撑身体;⑥6个月扶立时足尖、足跟不能落地;⑦7个月不会发ba、ma音;⑧8个月不能独坐;⑨头和手频繁抖动;⑩整日哭闹或过分安静,喂养困难。

1.3.6 神经发育专科检查 对于≤32周的早产儿在纠正胎龄满40周时常规行头颅磁共振及脑电图检查,并进行Amiol-Tison神经运动检查,以及睡眠、行为、姿势、反射、肌张力,检查时间同脑损伤筛查。

1.3.7 营养神经治疗 发现脑损伤的早产儿在1岁内定期给予神经生长因子、神经节苷脂营养神经药物治疗,每疗程10 d,每月一疗程,共5~6个疗程。

1.3.8 儿童康复训练 对肌张力异常、姿势异常、反射异常及运动发育落后等脑损伤和早期脑瘫表现婴幼儿进行运动发育推拿疗法、Bobath神经发育治疗法等综合康复训练,并根据监测结果及时调整康复训练方案。

1.4 统计学分析

以SPSS 19.0统计软件进行分析。所得数据用平均数±标准差($\bar{x} \pm s$)和率(%)表示,组间比较采用两独立样本 t 检验或 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组早产儿1岁内神经系统检查结果

两组早产儿0~6个月头颅MRI和头颅B超检查异常的比率差异无统计学意义($P > 0.05$),见表3。临床路径组6个月至1岁时姿势异常、反射异常、睡眠异常和肌张力异常发生率明显低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);脑电图背景活动抑制和痫性放电发生率亦低于对照组($P < 0.05$),见表4。

2.2 两组早产儿MDI监测结果

两组在纠正月龄2个月及3个月时MDI比较差异无统计学意义,但临床路径组在纠正月龄6、12、18、24个月时MDI分值明显高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.01$ 或 0.05),见表5。纠正年龄2岁时临床路径组智力发育落后2例(3%),对照组智力发育落后3例(6%),两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 两组早产儿PDI监测结果

两组在纠正月龄2个月及3个月时PDI比较差异无统计学意义,但临床路径组在纠正月龄6、12、18、24个月时PDI分值明显高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.01$ 或 0.05),见表6。纠正年龄2岁时临床路径组运动发育落后比例(5%,3例)低于对照组(7%,4例),差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.4 两组早产儿3岁时神经学预后结果

3岁时临床路径组脑性瘫痪、语言障碍、肌张力异常、听力异常发生率均明显低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.01$);视力异常和癫痫发生率与对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表7。

表 3 两组早产儿 0~6 个月神经影像学检查结果的比较 [例 (%)]

组别	n	头颅 MRI					头颅 B 超	
		脑室扩大	白质容积减少	髓鞘化延迟	皮层发育不良	脑软化灶	颅内出血	脑梗死
对照组	54	3(6)	3(6)	2(4)	2(4)	1(2)	5(9)	1(2)
临床路径组	63	3(5)	4(6)	3(5)	2(3)	2(3)	7(11)	2(3)
χ^2 值		0.089	0.114	0.167	0.102	0.218	0.323	0.259
P 值		0.787	0.716	0.684	0.763	0.572	0.584	0.496

表 4 两组早产儿 6 个月至 1 岁神经学检查异常结果的比较 [例 (%)]

组别	n	姿势异常	反射异常	睡眠异常	肌张力异常	脑电图背景活动抑制	痫性放电
对照组	54	8(15)	6(11)	9(17)	5(9)	3(6)	4(7)
临床路径组	63	4(6)	2(3)	3(5)	2(3)	1(2)	2(3)
χ^2 值		5.862	8.410	11.025	6.483	5.326	4.473
P 值		0.035	0.016	0.007	0.028	0.023	0.036

表 5 两组早产儿 MDI 监测结果 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	n	2 月	3 月	6 月	12 月	18 月	24 月
对照组	54	70 ± 12	71 ± 11	74 ± 14	89 ± 16	99 ± 12	100 ± 12
临床路径组	63	71 ± 14	74 ± 13	78 ± 16	97 ± 15	106 ± 11	109 ± 10
t 值		0.268	1.526	2.126	2.287	2.583	3.211
P 值		0.782	0.104	0.031	0.026	0.015	0.006

表 6 两组早产儿 PDI 监测结果 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	n	2 月	3 月	6 月	12 月	18 月	24 月
对照组	54	71 ± 16	74 ± 16	75 ± 18	92 ± 21	93 ± 13	99 ± 11
临床路径组	63	73 ± 18	76 ± 15	78 ± 16	97 ± 19	100 ± 14	107 ± 13
t 值		0.324	0.836	2.165	2.303	2.531	2.747
P 值		0.713	0.359	0.036	0.027	0.013	0.008

表 7 两组 3 岁时神经学预后结果 [例 (%)]

组别	n	脑性瘫痪	语言障碍	肌张力异常	听力障碍	视力异常	癫痫发作
对照组	54	3(6)	5(9)	4(7)	2(4)	1(2)	2(4)
临床路径组	63	1(2)	2(3)	2(3)	0(0)	0(0)	1(2)
χ^2 值		5.531	4.620	3.938	4.713	1.586	1.659
P 值		0.019	0.032	0.042	0.029	0.207	0.210

3 讨论

早产儿脑损伤主要包括脑室内出血、脑室周围出血性梗死和脑室周围白质损伤 (periventricular white matter injury, PWMI), PWMI 是早产儿脑损伤的主要形式, 白质损伤的同时也会涉及灰质的损伤^[4-6], 常导致小儿脑性瘫痪 (简称脑瘫)、智能障碍、癫痫发作、语言障碍、感知觉异常和行为异常, 是婴儿时期致残的主要原因^[7]。

早产儿早期干预协作组研究证实, 对早产儿

出生后就开始干预的话, 脑瘫的发生率会明显减少^[8]。胎儿以及婴幼儿的大脑是未成熟脑, 未成熟脑损伤的可塑性最强^[9-10]。环境的影响可改变神经元的大小、脑结构总体重量、突触的数目和结构, 包括轴突的绕行投射和树突的不寻常分叉, 从而增加神经元之间的连接和神经通路^[11]。正是基于这种可塑性的生物学基础, 以丰富环境为主的早期综合干预措施才有可能大大改善早产儿的精神、感知觉发育和运动功能^[12-13], 从而降低脑瘫等神经伤残的发生率。

我科由新生儿、儿童保健、儿童康复和小儿神经专科医师共同组成的高危儿脑损伤早期干预中心,开展新生儿期干预、生长发育监测、神经发育评估、脑损伤筛查、脑瘫早期诊断、康复评定、康复治疗、家庭监测和干预训练,初步建立一套较为系统规范的早产儿脑损伤早期干预的临床路径。

本研究结果显示,6个月至1岁时临床路径组姿势异常、反射异常、睡眠异常和肌张力异常发生率明显低于对照组,脑电图背景活动抑制和痫性放电发生率亦低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。在纠正月龄6、12、18、24个月时MDI分值和PDI分值临床路径组均明显高于对照组。纠正年龄2岁时临床路径组智力发育落后及运动发育落后率明显低于对照组,差异均有统计学意义。3岁时临床路径组脑性瘫痪、语言障碍、肌张力异常、听力异常发生率均明显低于对照组,差异均有统计学意义。提示临床路径组脑损伤患儿早期进行神经营养因子和神经发育治疗具有修复神经损伤、促进神经发育的作用,1岁内婴儿是神经发育的关键期,姿势和运动模式发育尚未成熟,且具有可塑性,在脑损伤后异常姿势和运动尚未固定化之前开始神经发育治疗,有利于修复神经损伤、减轻异常姿势、肌张力和反射,促进正常运动发育和认知语言发育,从而降低脑性瘫痪和认知语言障碍的发生率。而对照组没有严格按照诊疗流程进行系统化的早期神经营养因子和神经发育疗法等综合治疗,多专业协作不够紧密,家长对早期干预重要性的认识和依从性也较低,因此,患儿认知运动发育落后和神经伤残发生率均明显高于临床路径组。

本研究表明,采用新生儿、小儿神经发育、儿童保健、儿童康复多专业紧密协作的早期干预模式和临床路径,从新生儿开始对早产儿进行系统化、规范化、专业化管理,最大限度发挥各专业的整合优势,进行早期综合的科学干预,避免脑损伤的漏诊、误诊和误治,从而做到早产儿脑

损伤的早期发现、早期诊断、早期神经发育治疗、合理干预训练和早期康复,有利于进一步降低早产儿脑损伤所致的儿童神经伤残发生率。但本临床路径研究样本不够大,有待扩大样本验证结果。

[参 考 文 献]

- [1] 刘敬,杨于嘉,封志纯.“早产儿脑损伤诊断与防治专家共识”解读[J].中国当代儿科杂志,2012,14(7):885-887.
- [2] 鲍秀兰.新生儿行为和0~3岁教育.北京:中国少年儿童出版社,1995:318-327.
- [3] Als H, Duffy FH, McAnulty GB, et al. Is the newborn individualized developmental care and assessment program (NIDCAP) effective for preterm infants with intrauterine growth restriction?[J]. J Perinatol, 2011, 31(2): 130-136.
- [4] Back SA, Riddle A, McClure MM. Maturation-dependent vulnerability of perinatal-white matter in premature birth[J]. Stroke, 2007, 38(2): 724-730.
- [5] Brown NC, Inder TE, Bear MJ, et al. Neurobehavior at term and white and gray matter abnormalities in very preterm infants[J]. J Pediatrics, 2009, 155(1): 32-38.
- [6] Titomanlio L, Kavelaars A, Dalous J, et al. Stem cell therapy for neonatal brain injury: perspectives and challenges[J]. Ann Neurol, 2011, 70(5): 698-712.
- [7] de Bruine FT, van den Berg-Huysmans AA, Leijser LM, et al. Clinical implications of MR imaging findings in the white matter in very preterm infants: a 2-year follow-up study[J]. Radiology, 2011, 261(3): 899-906.
- [8] 早期干预预防降低早产儿脑性瘫痪发生率研究协作组.降低早产儿脑性瘫痪发生率的临床研究[J].中华儿科杂志,2005,43(4):244-247.
- [9] Kolb B, Gibb R. Brain plasticity and behaviour in the developing brain[J]. J Can Acad Child Adolesc Psychiatry, 2011, 20(4): 265-276.
- [10] Johnston MV, Ishida A, Ishida WN, et al. Plasticity and injury in the developing brain[J]. Brain Dev, 2009, 31(1): 1-10.
- [11] Cioni G, D'Acunto G, Guzzetta A. Perinatal brain damage in children: neuroplasticity, early intervention, and molecular mechanisms of recovery[J]. Prong Brain Res, 2011, 189: 139-154.
- [12] Holt RL, Mikati MA. Care for child development: basic science rationale and effects of interventions[J]. Pediatr Neurol, 2011, 44(4): 239-253.
- [13] Baroncelli L, Braschi C, Maffei L. Visual depth perception in normal and deprived rats: effects of environmental enrichment[J]. Neuroscience, 2013, 236: 313-319.

(本文编辑:王庆红)