

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2015.08.016

论著·临床研究

早产儿胼胝体生长率与智力运动发育的相关性研究

刘瑞可¹ 孙洁² 胡丽燕³ 刘芳⁴

(1. 沧州市人民医院新生儿科, 河北 沧州 061000;

2. 沧州市运河区妇幼保健站, 河北 沧州 061000;

3. 沧州市人民医院超声科, 河北 沧州 061000;

4. 中国人民解放军白求恩国际和平医院儿科, 河北 石家庄 050082)

[摘要] **目的** 通过超声检测 VLBW 早产儿胼胝体生长率, 为早期评价和改善脑发育提供参考。

方法 选取 120 例胎龄小于 33 周早产儿, 分为 26~29⁺₆ 周组 (64 例), 30~32⁺₆ 周组 (56 例), 比较两组胼胝体生长率, 分析胼胝体长度与小脑蚓部长度之间的关系, 胼胝体生长率与临床因素的关系及其与智能发育之间的关系。**结果** 早产儿胼胝体生长率于生后 2 周下降, 26~29⁺₆ 周组患儿生后 3 周~、5 周~及 7 周~纠正胎龄 40 周时胼胝体生长低于 30~32⁺₆ 周组 ($P<0.05$)。胼胝体长度与小脑蚓部长度之间呈性线正相关。小于胎龄儿 (SGA) 生后 2 周内胼胝体生长率较差 ($P<0.05$)。12 例智力发育严重异常早产儿胼胝体生长率于生后 3~6 周低于非严重异常组; 5 例运动发育严重异常早产儿胼胝体生长率于生后 3~6 周低于非严重异常组 ($P<0.05$)。**结论** 早产儿生后 2~6 周胼胝体生长率下降, 可使其发生神经运动发育严重异常的危险性增加。

[中国当代儿科杂志, 2015, 17(8): 841-846]

[关键词] 胼胝体; 大脑; 胎龄; 早产儿

Correlation between growth rate of corpus callosum and neuromotor development in preterm infants

LIU Rui-Ke, SUN Jie, HU Li-Yan, LIU Fang. Department of Neonatology, Cangzhou People's Hospital, Cangzhou, Hebei 061000, China (Liu F, Email: liufanglafy@126.com)

Abstract: Objective To investigate the growth rate of corpus callosum by cranial ultrasound in very low birth weight preterm infants and to provide a reference for early evaluation and improvement of brain development. **Methods** A total of 120 preterm infants under 33 weeks' gestation were recruited and divided into 26-29⁺₆ weeks group ($n=64$) and 30-32⁺₆ weeks group ($n=56$) according to the gestational age. The growth rate of corpus callosum was compared between the two groups. The correlation between the corpus callosum length and the cerebellar vermis length and the relationship of the growth rate of corpus callosum with clinical factors and the neuromotor development were analyzed. **Results** The growth rate of corpus callosum in preterm infants declined since 2 weeks after birth. Compared with the 30-32⁺₆ weeks group, the 26-29⁺₆ weeks group had a significantly lower growth rate of corpus callosum at 3-4 weeks after birth, at 5-6 weeks after birth, and from 7 weeks after birth to 40 weeks of corrected gestational age. There was a positive linear correlation between the corpus callosum length and the cerebellar vermis length. Small-for-gestational age infants had a low growth rate of corpus callosum at 2 weeks after birth. The 12 preterm infants with severe abnormal intellectual development had a lower growth rate of corpus callosum compared with the 108 preterm infants with non-severe abnormal intellectual development at 3-6 weeks after birth. The 5 preterm infants with severe abnormal motor development had a significantly lower growth rate of corpus callosum compared with the 115 preterm infants with non-severe abnormal motor development at 3-6 weeks after birth. **Conclusions** The decline of growth rate of corpus callosum in preterm infants at 2-6 weeks after birth can increase the risk of severe abnormal neuromotor development.

[Chin J Contemp Pediatr, 2015, 17(8): 841-846]

Key words: Corpus callosum; Brain; Gestational age; Preterm infant

[收稿日期] 2014-12-22; [接受日期] 2015-02-05

[基金项目] 河北省人口和计划生育委员会计划项目 (2012-A15)。

[作者简介] 刘瑞可, 女, 硕士, 主治医师。

[通信作者] 刘芳, 女, 主任医师。

妊娠晚期是胎儿神经细胞髓鞘形成的重要时期,早产儿过早脱离母体,神经系统成熟过程容易受到阻碍^[1],是发生脑损伤的高危群体。尤其是胎龄不足33周,出生体重<1500 g的极低出生体重(very low birth weight, VLBW)早产儿。≤50%的VLBW早产儿在儿童期存在严重的认知、行为缺陷或学习障碍^[2]。目前需要一种床旁可操作的检测方法对早产儿脑发育进行评估,从而评价改善脑发育疗法的疗效。胼胝体和小脑蚓部分别连接两侧大脑半球及小脑半球,其生长情况可以代表复杂的脑神经结构发育的总体情况^[3]。Anderson等^[3]研究报道早产儿生后2~6周龄时胼胝体生长率的低下可能会增加今后神经运动发育缺陷或脑瘫的危险,刘芳等^[4]研究报道早产儿于纠正胎龄3月时神经运动发育迟滞可能与2~6周龄时胼胝体生长率低下有关。国内外尚无有关VLBW早产儿胼胝体生长发育情况与其纠正年龄至2岁时的认知、运动发育情况相关性的研究报道,且国内尚无胼胝体生长率与临床因素关系的报道,本研究应用超声检测VLBW早产儿胼胝体的生长发育,评估小脑蚓部发育是否随之改变,期望发现早产儿生后胼胝体的生长发育情况是否可以预测其纠正年龄至2岁时认知及运动发育情况,为临床早期采取干预措施提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2009年1月至2011年12月,沧州市人民医院新生儿重症监护室(neonatal intensive care unit, NICU)收治的120例早产儿。男婴53例,女婴67例,平均胎龄为 29.7 ± 1.4 周,出生体重为 1216 ± 252 g。按照胎龄分为两组:A组64例,胎龄 $26 \sim 29^{+6}$ 周;B组56例,胎龄 $30 \sim 32^{+6}$ 周。

纳入标准:(1)胎龄<33周,出生体重<1500 g;(2)无先天发育异常疾病;(3)颅脑超声图像及临床资料完整。

排除标准:(1)其中住院期间家长放弃治疗、新生儿死亡及转外科治疗的;(2)颅脑超声检查时间与本次研究要求不符;(3)出院后失访。

120例早产儿中产前应用地塞米松促胎肺成熟82例,小于胎龄儿(SGA)21例,多胎妊娠

32例,胎膜早破31例,剖宫产儿33例,机械通气47例,给氧治疗75例,支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia, BPD)1例,坏死性小肠结肠炎(necrotizing enterocolitis, NEC)2例,动脉导管未闭(patent ductus arteriosus, PDA)接受口服消炎镇痛治疗33例,院内感染6例,颅内出血17例。本研究获得医院医学伦理委员会批准及监护人知情同意。

1.2 颅脑超声检查

所有研究对象于出生当日、生后2周龄、生后4周龄、生后6周龄及纠正胎龄40周使用飞利浦 iu Elite 超声诊断仪进行颅脑超声检查。C8-5新生儿颅脑专用探头,频率5~8 MHz,以前囟作为透声窗,前后及左右调整探头,完整显示胼胝体的正中矢状面,资料输入PACS系统,测量胼胝体长度(胼胝体的膝部至压部的距离)和小脑蚓部的长度(第四脑室顶点至小脑蚓部后缘的距离)(图1)。由两名医师进行测量,每位医师于不同时间分别测量两次,对测量结果进行组间及组内重复性检验,取两次有效测量值的平均值。两次测量得到的胼胝体长度差值除以检查间隔的周数即为胼胝体的生长率(单位mm/周)。



图1 正中矢状位颅脑超声图像

1.3 婴儿智能评估

所有研究对象于纠正年龄2岁接受CDCC婴幼儿智能发育量表^[5]评估,包括智力量表和运动量表,评估采用单盲法。智力发育指数MDI<70为智力发育严重异常,运动发育指数PDI<70为运动发育严重异常,按照评分结果将120例早产儿分

为智力发育严重异常组(12例)、智力发育非严重异常组(108例)(非严重异常者包括正常和轻度异常),运动发育严重异常组(5例),运动发育非严重异常组(115例)。

1.4 胼胝体生长率与临床因素的相关性分析

将可能影响早产儿胼胝体发育的因素,如性别、宫内生长迟缓、多胎妊娠、产前应用地塞米松、胎膜早破、剖宫产、机械通气、氧疗、BPD、NEC、PDA接受口服消炎痛治疗、院内感染、颅内出血等纳入分析,研究早产儿生后0周~、3周~、5周~、7周~纠正胎龄40周胼胝体生长率与临床因素的关系。

1.5 统计学分析

应用SPSS 13.0统计软件对数据进行统计学分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用配对样本 t 检验和独立样本 t 检验,相关

性分析采用回归分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 组间与组内重复性检验

采用配对样本 t 检验进行组间与组内重复性检验,结果显示两位超声医师测量的结果间,以及每位医师在不同时间测量结果间差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。

2.2 不同胎龄早产儿胼胝体生长率

不同胎龄早产儿胼胝体的生长率均于生后2周出现明显下降。0周~A、B两组早产儿胼胝体生长率差异无统计学意义($P>0.05$);B组早产儿3周~、5周~及7周~纠正胎龄40周时胼胝体生长率明显高于A组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1、图2。

表1 不同胎龄早产儿胼胝体生长率的比较 ($\bar{x}\pm s$, mm/周)

组别	例数	0周~	3周~	5周~	7周~纠正胎龄40周
A组(26~29 ⁺ 6周)	64	1.14 $\pm$ 0.21	0.68 $\pm$ 0.14	0.64 $\pm$ 0.15	0.69 $\pm$ 0.14
B组(30~32 ⁺ 6周)	56	1.18 $\pm$ 0.23	0.83 $\pm$ 0.20	0.79 $\pm$ 0.16	0.84 $\pm$ 0.19
t 值		1.10	4.80	5.30	3.65
P 值		0.27	<0.01	<0.01	<0.01

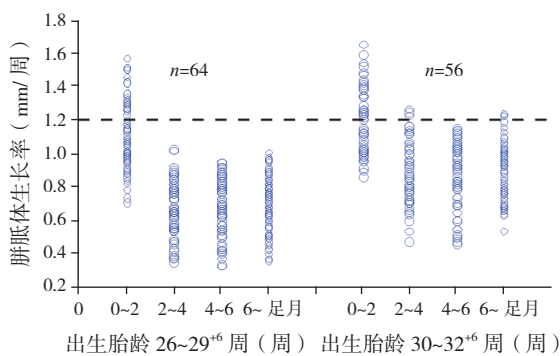


图2 不同胎龄早产儿胼胝体生长率趋势

2.3 胼胝体长度与小脑蚓部长度之间的关系

回归分析表明早产儿胼胝体长度和小脑蚓部长度与胎龄呈线性正相关($r=0.72$, $P<0.001$)。回归分析拟合直线方程为 $Y=0.703X-2.234$ (相关系数 $r=0.76$, $P<0.001$)。同时早产儿胼胝体长度与小脑蚓部长度之间也呈线性正相关

($r=0.743$, $P<0.001$), 回归分析拟合直线方程为 $Y=0.924X+22.344$ 。见图3~4。

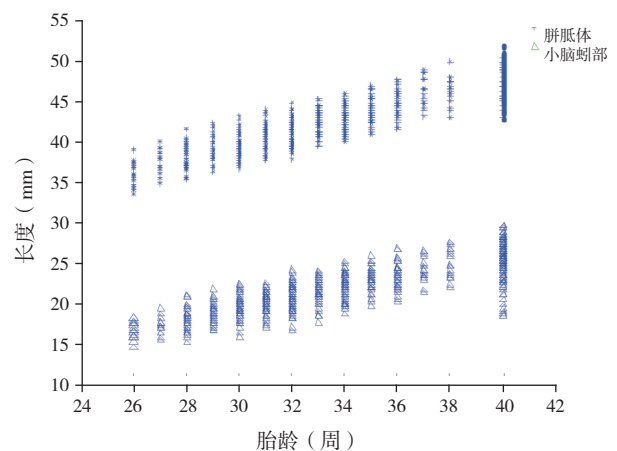


图3 早产儿胼胝体长度、小脑蚓部长度与胎龄散点图

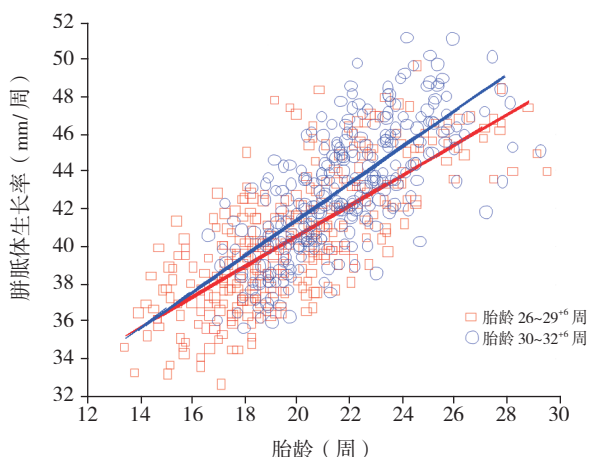


图4 早产儿胼胝体长度与小脑蚓部长度比较

2.4 胼胝体生长率与临床因素的关系

本研究发现 SGA 在生后 2 周内胼胝体生长率较差 ($t=2.03, P=0.04$)。未发现早产儿在生后 3 周~、5 周~及 7 周~纠正胎龄 40 周的胼胝体生长率与其他出生前或出生后的临床因素有相关性。见表 2。

2.5 胼胝体生长率与智力运动发育的关系

所有患儿于纠正年龄 2 岁时接受 CDCC 检查, 智力及运动发育严重异常早产儿的胼胝体生长率在其生后 3~6 周均低于非严重异常组 ($P<0.05$), 在出生至生后 2 周及生后 7 周至纠正胎龄 40 周这两个时间段, 严重与非严重异常组之间胼胝体生长率差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 3~4。

表 2 120 例早产儿胼胝体生长率与临床因素的关系 ($\bar{x} \pm s$, mm/周)

临床因素	例数	生后 0 周~	t 值	P 值	生后 3 周~	t 值	P 值	生后 5 周~	t 值	P 值	生后 7 周~纠正胎龄 40 周	t 值	P 值
性别													
男婴	53	1.16 ± 0.21	1.37	0.17	0.69 ± 0.16	0.95	0.34	0.70 ± 0.16	0.27	0.79	0.68 ± 0.17	1.86	0.07
女婴	67	1.21 ± 0.19			0.72 ± 0.18			0.71 ± 0.23			0.74 ± 0.17		
胎龄													
SGA	21	1.13 ± 0.22	2.03	0.04	0.71 ± 0.14	1.15	0.25	0.68 ± 0.15	1.31	0.19	0.70 ± 0.16	1.44	0.15
非 SGA	99	1.21 ± 0.15			0.77 ± 0.23			0.73 ± 0.16			0.77 ± 0.21		
多胎妊娠													
是	32	1.17 ± 0.22	0.24	0.81	0.78 ± 0.17	1.09	0.28	0.73 ± 0.15	0.62	0.54	0.72 ± 0.18	1.50	0.14
否	88	1.18 ± 0.20			0.74 ± 0.18			0.75 ± 0.16			0.79 ± 0.24		
妊娠方式													
剖宫产	33	1.17 ± 0.21	0.44	0.66	0.74 ± 0.16	0.58	0.56	0.79 ± 0.13	1.36	0.18	0.76 ± 0.16	0.27	0.79
顺产	87	1.15 ± 0.23			0.76 ± 0.17			0.73 ± 0.24			0.77 ± 0.19		
胎膜早破													
是	31	1.16 ± 0.22	0.20	0.84	0.76 ± 0.17	0.27	0.79	0.71 ± 0.16	0.31	0.75	0.72 ± 0.17	0.96	0.34
否	89	1.17 ± 0.24			0.75 ± 0.18			0.72 ± 0.15			0.76 ± 0.21		
机械通气													
是	47	1.17 ± 0.21	0.56	0.58	0.68 ± 0.16	1.29	0.20	0.67 ± 0.15	1.76	0.08	0.71 ± 0.16	1.56	0.12
否	73	1.19 ± 0.18			0.72 ± 0.17			0.73 ± 0.20			0.77 ± 0.23		
氧疗													
是	75	1.16 ± 0.22	0.25	0.81	0.75 ± 0.18	0.31	0.76	0.69 ± 0.16	0.97	0.33	0.73 ± 0.16	1.26	0.21
否	45	1.17 ± 0.21			0.76 ± 0.16			0.72 ± 0.17			0.77 ± 0.18		
产前地塞米松													
是	82	1.18 ± 0.24	0.43	0.67	0.80 ± 0.15	1.75	0.08	0.77 ± 0.17	0.31	0.76	0.76 ± 0.19	0.28	0.78
否	38	1.16 ± 0.23			0.74 ± 0.22			0.76 ± 0.15			0.77 ± 0.16		
PDA 治疗													
是	33	1.18 ± 0.21	0.26	0.80	0.74 ± 0.16	0.80	0.42	0.70 ± 0.16	0.84	0.40	0.72 ± 0.16	1.61	0.11
否	87	1.17 ± 0.18			0.77 ± 0.19			0.73 ± 0.15			0.78 ± 0.19		
颅内出血													
是	17	1.17 ± 0.13	0.52	0.61	0.74 ± 0.15	0.83	0.41	0.72 ± 0.16	0.25	0.80	0.83 ± 0.17	1.50	0.14
否	103	1.19 ± 0.15			0.78 ± 0.19			0.73 ± 0.15			0.76 ± 0.18		

注: SAG: 小于胎龄儿; PDA: 动脉导管未闭。因患有支气管肺发育不良和坏死性小肠结肠炎的早产儿例数较少, 因此未纳入统计分析。

表3 不同智力发育组胼胝体生长率比较 ($\bar{x} \pm s$, mm/周)

组别	例数	生后0周~	生后3周~	生后5周~	生后7周~纠正胎龄40周
非严重异常组	108	1.18 ± 0.24	0.75 ± 0.20	0.76 ± 0.18	0.86 ± 0.21
严重异常组	12	1.16 ± 0.21	0.62 ± 0.18	0.61 ± 0.16	0.80 ± 0.19
<i>t</i> 值		0.28	2.16	2.77	0.95
<i>P</i> 值		0.78	0.03	0.01	0.35

表4 不同运动发育组胼胝体生长率比较 ($\bar{x} \pm s$, mm/周)

组别	例数	生后0周~	生后3周~	生后5周~	生后7周~纠正胎龄40周
非严重异常组	115	1.20 ± 0.16	0.86 ± 0.17	0.82 ± 0.19	0.88 ± 0.21
严重异常组	5	1.17 ± 0.21	0.66 ± 0.18	0.63 ± 0.16	0.78 ± 0.19
<i>t</i> 值		0.41	2.57	2.20	1.05
<i>P</i> 值		0.69	0.01	0.03	0.30

3 讨论

孕20~24周时,大脑皮质神经元基本移行完毕^[6],继之脑的髓鞘阶段,过程复杂,在早产儿中难以用影像学方法直接观察检测。胼胝体是连接两侧大脑半球的横行神经纤维束,且是人脑最大的白质纤维束,在半球之间传递运动、感觉和认知信息,其轴突在出生时均已存在,故出生后胼胝体(幕上)的生长情况可直接反映轴突髓鞘化的水平^[7-10]。小脑蚓部(幕下)是小脑两侧半球之间主要的连接结构,与幕上结构和脊髓之间均存在重要连接,它和胼胝体的生长情况可以代表脑神经结构发育的总体情况^[3]。Anderson等^[3]研究发现早产儿运动发育迟缓、脑瘫与生后2~6周龄时胼胝体生长率下降有明显关联,国内研究也表明胎龄<34周早产儿于纠正月龄3个月、6个月时神经运动发育迟缓与生后2~6周胼胝体生长率下降有关^[4,11-13]。

本研究结果显示胎龄26~32⁺6周的VLBW早产儿胼胝体生长率自生后2周开始下降,与Anderson等^[3]研究结果相符合,提示早产儿胼胝体的生长发育水平与其出生时的胎龄无关,可能与生后的日龄有关,分析其原因,考虑早产儿脑发育受宫外生长环境的影响而容易受损,研究发现早产儿在脑损伤后2~3周才可以发现明显的与脑室周围白质软化(periventricular leucomalacia, PVL)相关的囊性变,胼胝体发育受早产因素的影响,可能也需要经历生后一段时间才可以表现出生长率的下降,这段时间大概是2周^[14]。另外本

研究发现SGA在其生后2周内胼胝体生长率较差,考虑生后2周内胼胝体生长率低可能与早产儿出生前即存在脑白质受损有关。未发现胼胝体生长率与出生后的临床因素之间有关联。

本研究发现早产儿胼胝体生长发育与小脑蚓部生长发育之间存在正相关,提示幕上和幕下主要连接结构的生长发育模式类似,对于临床具有指导意义,应用营养神经等干预措施不仅是为了促进髓鞘化,而且也为了促进脑结构的连接。研究发现VLBW早产儿大脑损伤多伴有对侧小脑半球损伤,并且在一些患有脑瘫的VLBW早产儿中,严重的小脑损伤与大脑损伤有关^[15-17]。本研究结果亦证实利用超声监测早产儿小脑蚓部的生长发育情况同样可以早期评估早产儿脑发育的状况,与Graca等^[18]的研究一致。

Anderson等^[3]研究发现患有运动发育严重异常的VLBW早产儿在生后2~6周龄间胼胝体生长率有下降表现,而智力发育严重异常组未有这种表现。而本研究发现智力发育严重异常及运动发育严重异常的早产儿均在生后3~6周龄间表现出胼胝体生长率的下降,与Anderson等^[3]的研究相似。这可能与各研究中所选取的研究对象个体差异有关。本研究120例VLBW早产儿中发现智力发育严重异常者仅12例,其中胎龄26~29⁺6周组早产儿7例,胎龄30~32⁺6周组早产儿5例,运动发育严重异常者仅5例,胎龄26~29⁺6周组早产儿2例,胎龄30~32⁺6周组早产儿3例,由于智力发育严重异常者和运动发育严重异常者例数均较少,故本文没有按照胎龄对其进行分组匹配比较,而

是将120例VLBW早产儿分为智力运动发育严重异常组和非严重异常组来进行匹配比较。在今后的研究工作中,需要扩大样本量,进一步提高统计结果的可靠性,以期发现VLBW早产儿胼胝体生长率与远期神经运动发育结局的关系。

【参 考 文 献】

- [1] 李薇,黄燕,叶如霞,等.早产儿的早期干预对智力、运动发育及脑瘫发生率的影响[J].中国妇幼保健,2011,22(26): 3411-3413.
- [2] Perenyi A, Amodio J, Katz JS, et al. Clinical utility of corpus callosum measurements in head sonograms of preterm infants: a cohort study[J]. BMJ open, 2013, 3(4): e002499.
- [3] Anderson NG, Laurent I, Woodward IJ, et al. Detection of impaired growth of the corpus callosum in premature infants[J]. Pediatrics, 2006, 118(3): 951-960.
- [4] 刘芳,刘皎然,杜志方,等.早产儿胼胝体生长率与运动发育迟滞关系的研究[J].中国当代儿科杂志,2008,10(6): 701-704.
- [5] 范存仁. CDCC 婴幼儿智能发育测查手册[M]. 北京: 团结出版社, 1988: 9.
- [6] 邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕. 实用新生儿学[M]. 第4版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 675.
- [7] Gooijers J, Swinnen SP. Interactions between brain structure and behavior: the corpus callosum and bimanual coordination[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2014, 43(6): 1-19.
- [8] Thompson DK, Inder TE, Faggian N, et al. Characterization of the corpus callosum in very preterm and full-term infants utilizing MRI[J]. Neuroimage, 2011, 55(2): 479-490.
- [9] Amaniti EM, Hasenpusch-Theil K, Li Z, et al. Gli3 is required in Emx1+ progenitors for the development of the corpus callosum[J]. Dev Biol, 2013, 376(2): 113-124.
- [10] 刘瑞可,刘芳,李建英,等.早产儿与足月儿胼胝体面积的对比研究[J].中国当代儿科杂志,2014,16(5): 478-482.
- [11] 刘皎然,刘芳,王菲,等.早产儿胼胝体生长率与神经运动发育关系的超声研究[J].临床超声医学杂志,2009,11(3): 165-167.
- [12] 胡原,陈文娟,张号斌,等.早产儿胼胝体发育的超声监测[J].医学影像杂志,2010,20(7): 1038-1041.
- [13] 胡原,陈文娟,何静波,等.新生儿胼胝体发育不全的超声诊断[J].中国医学影像杂志,2010,18(6): 569-572.
- [14] Groenendaal F, Lammers H, Smit D, et al. Nitrotyrosine in brain tissue of neonates after perinatal asphyxia[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2006, 91(6): F429-F433.
- [15] Zayek MM, Benjamin JT, Maertens P, et al. Cerebellar hemorrhage: a major morbidity in extremely preterm infants[J]. J Perinatol, 2012, 32(9): 699-704.
- [16] Limperopoulos C, Soul JS, Haidar H, et al. Impaired trophic interactions between the cerebellum and the cerebrum among preterm infants[J]. Pediatrics, 2005, 116(4): 844-850.
- [17] Bodensteiner JB, Johnsen SD. Cerebellar injury in the extremely premature infant: newly recognized but relatively common outcome[J]. J Child Neurol, 2005, 20(2): 139-142.
- [18] Graca AM, Geraldo AF, Cardoso K, et al. Preterm cerebellum at term age: ultrasound measurements are not different from infants born at term[J]. Pediatr Res, 2013, 74(6): 698-704.

(本文编辑:王庆红)