

极早产儿神经发育远期结局的研究进展

冯叶 综述 戴立英 审校

(复旦大学附属儿科医院安徽医院新生儿科, 安徽合肥 230000)

[摘要] 随着极早产儿存活率的提高, 其伴随的神经发育远期结局日益受到关注。极早产儿易出现运动障碍及心理行为问题, 主要包括脑性瘫痪、发育性协调障碍、孤独症谱系障碍、注意缺陷多动障碍、特定学习障碍、智力发育障碍等。改善极早产儿的远期预后至关重要, 早期采取综合干预措施可最大程度地减轻伤残并达到优育效果。该文就极早产儿神经发育远期结局的研究进展作一综述。

[中国当代儿科杂志, 2023, 25 (10): 1066-1071]

[关键词] 神经发育; 远期; 结局; 干预; 极早产儿

Recent research on the long-term neurodevelopmental outcomes of very preterm infants

FENG Ye, DAI Li-Ying. Department of Neonatology, Anhui Hospital, Children's Hospital of Fudan University, Hefei 230000, China (Dai L-Y, Email: dailiying200@sina.com)

Abstract: With the increase in the survival rate of very preterm infants, the long-term neurodevelopmental outcomes of such infants have attracted more and more attention. Very preterm infants tend to develop movement disorders and psychological and behavioral problems, including cerebral palsy, developmental coordination disorders, autism spectrum disorders, attention deficit hyperactivity disorders, specific learning disorders, and intellectual developmental disorders. It is of vital importance to improve the long-term prognosis of very preterm infants, and early comprehensive intervention measures can minimize disability and achieve optimal parenting outcomes. This article provides a review of the research progress on the long-term neurodevelopmental outcomes in extremely preterm infants.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2023, 25(10): 1066-1071]

Key words: Neurodevelopment; Long-term; Outcome; Intervention; Very preterm infant

世界卫生组织将胎龄 ≥ 28 周但 < 32 周的新生儿定义为极早产儿, 全球每年有1 500万早产儿, 极早产儿占10%^[1]。近年来, 我国早产儿出生率增加, 早产儿已经成为我国婴儿死亡的首位原因^[2]。随着围生医学的发展及新生儿重症监护室对危重新生儿救治水平的提高, 极早产儿的救治存活率得到显著提高, 相伴而来的是对其远期预后的担忧, 涉及神经系统、呼吸系统、循环系统、心理行为、社会适应等多方面问题, 其中运动障碍及心理行为问题一直是研究者关注的焦点。现就这两种主要的极早产儿神经发育远期结局的研究进

展进行综述, 希望有助于极早产儿的预后咨询及临床决策, 为今后开展预后评估及干预提供新思路。

1 极早产儿的神经发育特点

胎儿脑发育主要在妊娠中晚期, 这期间会发生多种对脑发育至关重要的复杂事件, 包括轴突和板下生长、髓鞘前少突胶质细胞分化及 γ -氨基丁酸能神经元的增殖和迁移^[3]。早产的原因极大地干扰了神经发育, 其中最重要的是影响了髓鞘

[收稿日期] 2023-05-18; [接受日期] 2023-08-16

[基金项目] 中央医疗服务与保障能力提升项目(Z155080000004)。

[作者简介] 冯叶, 女, 硕士研究生, 住院医师。

[通信作者] 戴立英, 女, 主任医师, 教授。Email: dailiying200@sina.com。

前少突胶质细胞生成及髓鞘成熟^[4]。极早产儿因错过了这一时期,导致大脑皮质和突触发育不良、大脑代谢减慢、神经细胞增殖数量减少、脑沟回及髓鞘发育不良,可能从根本上影响神经系统发育^[5]。

2 极早产儿神经发育的影响因素、发病机制及不良后果

极早产儿由于过早离开母体,多个器官系统的功能尚未成熟,易受到多种因素影响而发生不同程度及不同类型的脑损伤,进而影响神经系统发育。而造成脑损伤的因素包括产前、产时和产后因素,且不同的危险因素可造成不同类型的脑损伤^[6]。早产儿脑损伤发生的机制是脑血管和细胞对缺血、感染后炎症性损伤具有易感性,由于脑室周围血管结构和生理特征,脑白质易发生缺血,并与炎症因子相互作用,激活小胶质细胞,产生氧化应激,释放促炎细胞因子,产生谷氨酸毒性,消耗能量及破坏血管完整性。少突胶质细胞前体细胞易受以上因素影响,进一步影响髓鞘形成;室管膜或脑室周围高度血管化的生发基质较为脆弱,易发生颅内出血^[7]。除此之外,2021年一项研究表明:FMRP/mTOR通路的失调可能在脑损伤早产儿的发病机制中起作用,会影响幸存者的神经发育^[8]。早产儿的脑损伤临床上以脑室周围白质软化(periventricular leukomalacia, PVL)^[9]和脑室周围-脑室内出血(periventricular-intraventricular hemorrhage, PIVH)^[10]两种病理损伤最为常见。在极早产儿中,脑白质损伤(white matter injury, WMI)是最常见的脑损伤类型,约占84.6%,且发生率随着胎龄的降低而增加,其中PVL是最严重的表现^[3]。既往研究发现,WMI分为囊性损伤和弥漫性损伤,囊性PVL的严重程度与结局相关,损伤位置与长期结局相关,典型的囊性WMI通常与痉挛性双侧脑性瘫痪(cerebral palsy, CP)有关,尤其是额顶枕或顶枕区域的病变通常与痉挛性截瘫或四肢瘫痪有关,但发生弥漫性WMI后的主要缺陷是认知障碍和行为、注意力或社交问题^[9]。

3 极早产儿神经发育远期结局的早期预测方法

在早产儿中,脑部发育不良是后期神经发育

障碍的重要原因。目前早产儿脑损伤的诊断通常依赖于头颅超声和头颅磁共振成像等检查手段,但头颅超声对一些细微病变和弥漫性PVL难以辨别,而脑损伤早产儿的头颅磁共振成像又具有个体异质性,故两者均不是极早产儿神经发育预后的精确预测指标^[11]。近年来,静息态脑功能磁共振成像的应用逐渐开展起来,有望成为预测早产儿神经发育远期预后的重要方法。但有关静息态脑功能磁共振成像对早产儿神经发育结局预测的研究国内外仅见零星报道,期待更多相关研究。因此,识别敏感的生物标志物对于脑损伤的早期诊断至关重要。目前已在早产儿脑损伤临床诊断中得到广泛应用的生物标志物有S100B蛋白、髓鞘碱性蛋白、神经元特异性烯醇化酶等,而胶质纤维酸性蛋白、神经丝轻链蛋白、 α -II血影蛋白裂解产物、趋化因子、褪黑素及尿液代谢组学等则可作为脑损伤早期诊断的新型生物标志物^[12]。除此之外,2020年一项研究发现早期测量异前列烷可能可以成为一种识别脑损伤高风险新生儿的可靠生物标志物,但对其研究较少,仍需要更多实验来验证^[13]。以上每种预测方法都有其优缺点,迄今尚未确定能够准确预测脑损伤的最佳神经生物标志物,临床上应整合资源、综合分析后进行早期预测。

4 极早产儿神经发育的远期结局

早产儿大脑发育不成熟,加上生后易受各种因素影响而发生脑损伤,故与足月出生的婴儿相比,存活的早产新生儿,尤其是极早产儿发生一系列神经发育障碍的风险更大,包括认知障碍、运动障碍、视力和听力受损,以及行为和情绪问题^[14]。尤以运动障碍及心理行为障碍两方面近年研究较多。

4.1 远期运动障碍的类型及特点

4.1.1 CP CP是因为发育不成熟的大脑受到非进行性损伤导致的一组持续存在的中枢性运动和姿势发育障碍、活动受限的症候群。全球CP患病率为2%~3%^[15],而我国为2.46%^[16]。早产可导致CP患病率升高且患病率随着胎龄的降低而增加^[17]。有研究通过神经影像学检查发现CP患儿颅内严重的PVL和多囊性皮质脑软化症^[15],其可导致WMI,造成髓鞘形成障碍进而影响神经发育^[10]。胡杰等^[18]通过头颅磁共振成像基于体素形

态测量技术发现, PVL病变不仅局限于脑白质区域, 灰质也同样受累, 由此可见灰质损伤与运动功能损害有关, 但目前此类研究较少仍需更多研究证明。根据运动障碍的类型, CP可分为痉挛性、运动障碍性和共济失调性; 根据表现区域, 可分为身体一侧或两侧受累, 即四肢瘫痪、偏瘫、截瘫和单瘫^[19]。而截瘫是极早产儿CP中最主要的类型, 较足月儿更为常见^[20]。由于CP对极早产儿运动功能损害较为严重, 故应早期干预^[15]。

4.1.2 发育性协调障碍 发育性协调障碍 (developmental coordination disorder, DCD) 是一种病因复杂、发病机制尚未明确的神经发育障碍性疾病, 主要特征是精细和粗大运动协调困难。诊断DCD需满足4项标准: (1) 运动协调性和执行力低于正常同龄人; (2) 影响日常生活和学业; (3) 不能用全身性疾病或神经系统疾病解释; (4) 若伴有智力障碍, 运动功能损害程度应超出预期水平^[21]。学龄期儿童DCD的患病率为5%, 早产可导致其患病率增加^[22]。Zoia等^[23]调查了意大利的极早产患儿, 发现其学龄前患DCD的比例为31.8%。尽管如此, DCD在很大程度上仍未得到保健和教育专家的重视。目前对于其神经生理学机制知之甚少, 据推测, 镜像神经元功能受损可能对DCD患儿运动缺陷的发生有影响, 但尚无具体检测手段和研究可以证明^[24]。另有研究建议将运动皮质的经颅磁刺激应用于DCD神经生理学机制的研究, 其不仅安全且可弥补功能磁共振研究的局限性^[25]。当前国内外对DCD的研究多局限于学龄前, 对青少年及成人的研究较少, 有待进一步完善^[26]。据估计, 30%~70%的DCD儿童症状会持续到成年期, 故应加强对DCD的关注^[26]。

4.2 心理行为障碍的类型及特点

4.2.1 孤独症谱系障碍 孤独症谱系障碍 (autistic spectrum disorder, ASD) 是一系列社交沟通和互动缺陷, 以及刻板的重复感觉运动行为模式的神经发育障碍性疾病。早产可导致ASD发病率升高, 但对早产如何影响其表型仍未明确。研究显示早产儿ASD患病率为7%, 是一般人群的3.3倍^[27], 且早产ASD儿童与足月ASD儿童相比, 在与他人互动方面表现更积极, 但面部表情、躯体行为等非语言行为的表现能力更差^[28]。Lau等^[29]的Meta分析显示: ASD患儿头颅功能磁共振显示后扣带皮质和腹内侧前额叶皮质之间的功能连接减退, 可能影响其高阶认知和复杂的社会功能。目

前对ASD尚无明确的标志物及专门的靶向药物。Lee等^[30]发现5-羟色胺受体的调节与ASD密切相关, 未来可能会为ASD治愈提供新的机会。

4.2.2 注意缺陷多动障碍 注意缺陷多动障碍 (attention deficit hyperactivity disorder, ADHD) 是一种常见的、异质性高、高度遗传和损害性的疾病, 其特征是持续注意力不集中、多动和冲动。有多种因素可导致ADHD, 如遗传因素、环境因素等。ADHD影响着全球5.9%的青年和2.8%的成年人^[31]。早产儿患ADHD的风险比正常儿童大且该风险随着胎龄的降低而增加^[32]。国外有研究通过功能磁共振成像检查, 发现早产儿脑静息态网络中的默认模式网络的连通性降低, 进而导致其注意网络维持外部集中注意力的能力受到干扰和破坏^[33]。调查显示ADHD会持续到成年后并易与ASD共存, 故应在筛查ASD患儿的同时注意有无ADHD的存在, 以免错过最佳的干预时期^[34]。

4.2.3 特定学习障碍 特定学习障碍 (specific learning disorder, SLD) 是指智力正常的儿童出现阅读、数学和写作方面的问题。其中数学领域的困难发生率最高, 其次是拼写困难。早产可导致SLD发病率增加且在极早产儿中比例更高^[35]。由于SLD儿童阅读障碍和书写障碍常常合并存在或两者与ADHD合并存在, 故通常难以识别^[36]。关于SLD的神经发育机制, 目前研究尚少。既往研究通过影像学检查发现有阅读障碍的患儿大脑左半球存在低激活^[37], 计算障碍患儿的顶叶区域和额叶区域激活不足^[38], 少部分书写障碍儿童是由于脊髓神经网络存在功能障碍^[39]。调查显示SLD患儿的症状可能会持续整个生命周期, 尤其是在没有干预的情况下^[36]。目前尚未发现能够改善SLD的药物, 药物治疗仅针对其合并症有效。

4.2.4 智力发育障碍 智力发育障碍 (intellectual developmental disorder, IDD) 通常在18岁以前发病, 是最常见的神经发育障碍, 最主要的特征是智力功能和适应性行为方面存在显著缺陷。2021年Meta分析显示: 极早产患儿成年早期的智商分数平均比足月出生的同龄人低12分, 说明极早产对智力有影响且可持续至成年早期^[40]。为了研究其发病机制, Cho等^[41]通过静息态功能磁共振成像研究发现, 极早产儿额顶网络和语言网络间功能连接显著升高, 右侧显著网络节点间功能连接显著降低, 其功能连接性的改变可能与智力降低有关。研究表明, 降低支气管肺发育不

良和脑白质软化的发生风险及提高母亲受教育水平可能会有效预防IDD发生^[42]。

4.2.5 其他行为发育障碍 破坏性或攻击性行为、焦虑、退缩、失调、适应不良和非典型行为等这些行为缺陷可一直延续到学龄期，早产儿10~14岁可能会出现更多行为问题^[43]。有证据表明，早产儿这些行为表现与其大脑关键区域的结构和功能连接改变有关，如早产儿情绪调节障碍与额顶区域功能和结构改变有关^[44]，而焦虑情绪可能与额叶皮质发育不成熟有关^[45]。这些行为不仅影响早产儿远期的学习和社会功能的发展，更是影响早产儿和其家庭生活质量的的重要因素。

5 改善极早产儿神经发育远期不良结局的有效措施

5.1 药物治疗

药物治疗主要为对症治疗，可分为神经保护类药物及精神类药物。前临床试验已证明产前给予糖皮质激素、硫酸镁，以及产后给予抗惊厥药物、促红细胞生成素等具有一定的神经保护作用^[46]。有研究证明硫酸镁与儿童早期CP和粗大运动障碍的风险小幅降低有关，但并未发现其能改善学龄期儿童的神经系统结局^[47]。促红细胞生成素也并未降低极早产儿2岁时严重神经发育障碍或死亡风险^[48]。褪黑素、维生素D补充剂可能有助于减少早产儿脑损伤的发生率，但仍有待进一步研究^[49]。而改善心理行为发育的精神类药物疗效虽较好，但不能改善其核心症状且不良反应明显，目前正在积极地寻找替代治疗。

5.2 物理治疗

改善极早产儿神经发育远期不良结局还可以选择物理治疗，主要有脑低温疗法、高压氧疗、惰性气体等治疗。脑低温疗法可有效减少早产儿窒息后的脑损伤，但对其安全性尚存在争议^[49]。高压氧疗虽可改善受损神经细胞的代谢，但氧疗时对氧浓度、氧疗时间及氧压力要求严格，容易出现视网膜损害及加重脑损伤^[50]。国内研究给予有脑白质损伤的3日龄小鼠模型氦气干预，发现小鼠大脑有反应性新生血管形成，提示氦气具有脑保护作用，未来可用于早产儿脑损伤的防护^[51]。对于已经出现神经发育障碍的极早产儿，给予适当的感觉综合训练、任务导向训练等可以提高其运动水平^[46]。新型疗法如运动训练、音乐疗法、

神经调控疗法等对心理行为障碍有治疗作用。经颅磁刺激已被证明对CP、ASD、ADHD、SLD、IDD的临床症状均有改善作用^[52-53]。

5.3 基于细胞的治疗

近年来，干细胞移植治疗早产儿WMI的研究逐渐开展起来，其主要来源于人羊膜上皮细胞和脐带血^[49]。间充质干细胞是一种具有自我再生和分化潜能的体细胞，它能促进血管再生、加强突触联系、修复中枢神经组织再生^[54]，故许多研究者认为其在治疗早产儿脑损伤方面具有广泛的应用前景。当前干细胞治疗脑损伤的给药方式较多，如脑室内注射、动脉移植等，但都是有创性的且具有一定的风险。已有学者通过给小鼠鼻内应用间充质干细胞，发现其能有效改善髓鞘形成和功能结局，提示经鼻腔给药有望成为未来干细胞治疗早产儿脑损伤的给药途径^[55]。目前对于干细胞移植的研究多为动物实验，机制尚不清楚，仍有待进一步研究。

6 总结

尽管目前早产儿和极早产儿的出生率及生存率得到了提高，但与足月儿相比，早产儿各器官系统发育均不成熟，生后更易出现各种并发症，尤其是神经发育障碍，从而影响患儿的远期预后。故应早期发现可能存在神经发育障碍的高危儿，定期随访并为其及时提供干预，以降低其致残率，促进神经系统发育，改善预后。

利益冲突声明：所有作者声明无利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] Walani SR. Global burden of preterm birth[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2020, 150(1): 31-33. PMID: 32524596. DOI: 10.1002/ijgo.13195.
- [2] Deng K, Liang J, Mu Y, et al. Preterm births in China between 2012 and 2018: an observational study of more than 9 million women[J]. Lancet Glob Health, 2021, 9(9): e1226-e1241. PMID: 34416213. PMCID: PMC8386289. DOI: 10.1016/S2214-109X(21)00298-9.
- [3] Cormack BE, Harding JE, Miller SP, et al. The influence of early nutrition on brain growth and neurodevelopment in extremely preterm babies: a narrative review[J]. Nutrients, 2019, 11(9): 2029. PMID: 31480225. PMCID: PMC6770288. DOI: 10.3390/nu11092029.
- [4] Motavaf M, Piao X. Oligodendrocyte development and

- implication in perinatal white matter injury[J]. *Front Cell Neurosci*, 2021, 15: 764486. PMID: 34803612. PMCID: PMC8599582. DOI: 10.3389/fncel.2021.764486.
- [5] 王华倩, 姚宝珍. 早产儿神经发育特点及临床诊疗进展[J]. *中国儿童保健杂志*, 2021, 29(8): 877-880. DOI: 10.11852/zgetbjzz2020-0849.
- [6] 刘艳会, 钟庆华, 沈俊, 等. 早产儿脑损伤的危险因素分析[J]. *发育医学电子杂志*, 2022, 10(2): 114-119. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5340.2022.02.006.
- [7] Cerisola A, Baltar F, Ferrán C, et al. Mechanisms of brain injury of the premature baby[J]. *Medicina (B Aires)*, 2019, 79 Suppl 3: 10-14. PMID: 31603836.
- [8] 李慧玲, 闵双武, 司媛, 等. FMRP/mTOR 信号级联失调与脑损伤早产儿远期神经发育的关系[J]. *中国医学创新*, 2021, 18(34): 127-130. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4985.2021.34.030.
- [9] Agut T, Alarcon A, Cabañas F, et al. Preterm white matter injury: ultrasound diagnosis and classification[J]. *Pediatr Res*, 2020, 87(Suppl 1): 37-49. PMID: 32218534. PMCID: PMC7098888. DOI: 10.1038/s41390-020-0781-1.
- [10] Ballabh P, de Vries LS. White matter injury in infants with intraventricular haemorrhage: mechanisms and therapies[J]. *Nat Rev Neurol*, 2021, 17(4): 199-214. PMID: 33504979. PMCID: PMC8880688. DOI: 10.1038/s41582-020-00447-8.
- [11] Dimitrova R, Pietsch M, Christiaens D, et al. Heterogeneity in brain microstructural development following preterm birth[J]. *Cereb Cortex*, 2020, 30(9): 4800-4810. PMID: 32306044. PMCID: PMC7391275. DOI: 10.1093/cercor/bhaa069.
- [12] 姚妹, 毛姗姗. 早产儿脑损伤生物标志物的研究进展[J]. *中国当代儿科杂志*, 2019, 21(11): 1138-1143. PMID: 31753098. PMCID: PMC7389299. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2019.11.015.
- [13] Coviello C, Perrone S, Buonocore G, et al. Isoprostanes as biomarker for white matter injury in extremely preterm infants[J]. *Front Pediatr*, 2020, 8: 618622. PMID: 33585368. PMCID: PMC7874160. DOI: 10.3389/fped.2020.618622.
- [14] Dibble M, Ang JZ, Mariga L, et al. Diffusion tensor imaging in very preterm, moderate-late preterm and term-born neonates: a systematic review[J]. *J Pediatr*, 2021, 232: 48-58. e3. PMID: 33453200. DOI: 10.1016/j.jpeds.2021.01.008.
- [15] Patel DR, Neelakantan M, Pandher K, et al. Cerebral palsy in children: a clinical overview[J]. *Transl Pediatr*, 2020, 9(Suppl 1): S125-S135. PMID: 32206590. PMCID: PMC7082248. DOI: 10.21037/tp.2020.01.01.
- [16] 李晓捷, 邱洪斌, 姜志梅, 等. 中国十二省市小儿脑性瘫痪流行病学特征[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2018, 33(5): 378-383. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2018.05.013.
- [17] 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]. *Dev Med Child Neurol*, 2018, 60(4): 342-355. PMID: 29350401. DOI: 10.1111/dmcn.13675.
- [18] 胡杰, 杨智强, 张晶晶, 等. 脑室周围白质软化症合并痉挛型脑瘫患儿脑灰质体积与运动功能的相关性[J]. *中国医学影像学杂志*, 2022, 30(1): 12-16. DOI: 10.3969/j.issn.1005-5185.2022.01.003.
- [19] Paul S, Nahar A, Bhagawati M, et al. A review on recent advances of cerebral palsy[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 2622310. PMID: 35941906. PMCID: PMC9356840. DOI: 10.1155/2022/2622310.
- [20] Sadowska M, Sarecka-Hujar B, Kopyta I. Analysis of selected risk factors depending on the type of cerebral palsy[J]. *Brain Sci*, 2021, 11(11): 1448. PMID: 34827447. PMCID: PMC8615573. DOI: 10.3390/brainsci11111448.
- [21] Messent P. DSM-5[J]. *Clin Child Psychol Psychiatry*, 2013, 18(4): 479-482. PMID: 24052569. DOI: 10.1177/1359104513502138.
- [22] Hua J, Barnett AL, Williams GJ, et al. Association of gestational age at birth with subsequent suspected developmental coordination disorder in early childhood in China[J]. *JAMA Netw Open*, 2021, 4(12): e2137581. PMID: 34905005. PMCID: PMC8672235. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.37581.
- [23] Zoia S, Biancotto M, Caravale B, et al. Early factors associated with risk of developmental coordination disorder in very preterm children: a prospective area-based cohort study in Italy[J]. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 2022, 36(5): 683-695. PMID: 35437802. PMCID: PMC9546412. DOI: 10.1111/ppe.12878.
- [24] Lino F, Chieffo DPR. Developmental coordination disorder and most prevalent comorbidities: a narrative review[J]. *Children (Basel)*, 2022, 9(7): 1095. PMID: 35884081. PMCID: PMC9317644. DOI: 10.3390/children9071095.
- [25] Emanuele M, Polletta G, Marini M, et al. Developmental coordination disorder: state of the art and future directions from a neurophysiological perspective[J]. *Children (Basel)*, 2022, 9(7): 945. PMID: 35883929. PMCID: PMC9318843. DOI: 10.3390/children9070945.
- [26] Meachon EJ, Zemp M, Alpers GW. Developmental coordination disorder (DCD): relevance for clinical psychologists in Europe[J]. *Clin Psychol Eur*, 2022, 4(2): e4165. PMID: 36397944. PMCID: PMC9667416. DOI: 10.32872/cpe.4165.
- [27] Agrawal S, Rao SC, Bulsara MK, et al. Prevalence of autism spectrum disorder in preterm infants: a meta-analysis[J]. *Pediatrics*, 2018, 142(3): e20180134. PMID: 30076190. DOI: 10.1542/peds.2018-0134.
- [28] Chen LW, Wang ST, Wang LW, et al. Behavioral characteristics of autism spectrum disorder in very preterm birth children[J]. *Mol Autism*, 2019, 10: 32. PMID: 31367295. PMCID: PMC6647137. DOI: 10.1186/s13229-019-0282-4.
- [29] Lau WKW, Leung MK, Zhang R. Hypofunctional connectivity between the posterior cingulate cortex and ventromedial prefrontal cortex in autism: evidence from coordinate-based imaging meta-analysis[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2020, 103: 109986. PMID: 32473190. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2020.109986.
- [30] Lee A, Choo H, Jeon B. Serotonin receptors as therapeutic targets for autism spectrum disorder treatment[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(12): 6515. PMID: 35742963. PMCID: PMC9223717. DOI: 10.3390/ijms23126515.
- [31] Faraone SV, Banaschewski T, Coghill D, et al. The World

- Federation of ADHD International Consensus Statement: 208 evidence-based conclusions about the disorder[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2021, 128: 789-818. PMID: 33549739. PMCID: PMC8328933. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2021.01.022.
- [32] Beer RJ, Cnattingius S, Susser ES, et al. Associations of preterm birth, small-for-gestational age, preeclampsia and placental abruption with attention-deficit/hyperactivity disorder in the offspring: nationwide cohort and sibling-controlled studies[J]. *Acta Paediatr*, 2022, 111(8): 1546-1555. PMID: 35485179. PMCID: PMC9544732. DOI: 10.1111/apa.16375.
- [33] Posner J, Polanczyk GV, Sonuga-Barke E. Attention-deficit hyperactivity disorder[J]. *Lancet*, 2020, 395(10222): 450-462. PMID: 31982036. PMCID: PMC7880081. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)33004-1.
- [34] Velarde M, Cárdenas A. Autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder: challenge in diagnosis and treatment[J]. *Medicina (B Aires)*, 2022, 82 Suppl 3: 67-70. PMID: 36054861.
- [35] Bucci S, Bevilacqua F, De Marchis C, et al. Learning abilities in a population of Italian healthy preterm children at the end of primary school[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17(20): 7599. PMID: 33086703. PMCID: PMC7589140. DOI: 10.3390/ijerph17207599.
- [36] Grigorenko EL, Compton DL, Fuchs LS, et al. Understanding, educating, and supporting children with specific learning disabilities: 50 years of science and practice[J]. *Am Psychol*, 2020, 75(1): 37-51. PMID: 31081650. PMCID: PMC6851403. DOI: 10.1037/amp0000452.
- [37] Sanfilippo J, Ness M, Petscher Y, et al. Reintroducing dyslexia: early identification and implications for pediatric practice[J]. *Pediatrics*, 2020, 146(1): e20193046. PMID: 32576595. PMCID: PMC7329249. DOI: 10.1542/peds.2019-3046.
- [38] Michels L, Buechler R, Kucian K. Increased structural covariance in brain regions for number processing and memory in children with developmental dyscalculia[J]. *J Neurosci Res*, 2022, 100(2): 522-536. PMID: 34933406. PMCID: PMC9306474. DOI: 10.1002/jnr.24998.
- [39] Van Hoorn JF, Maathuis CG, Hadders-Algra M. Neural correlates of paediatric dysgraphia[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2013, 55 Suppl 4: 65-68. PMID: 24237283. DOI: 10.1111/dmcn.12310.
- [40] Eves R, Mendonça M, Baumann N, et al. Association of very preterm birth or very low birth weight with intelligence in adulthood: an individual participant data meta-analysis[J]. *JAMA Pediatr*, 2021, 175(8): e211058. PMID: 34047752. PMCID: PMC8329745. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2021.1058.
- [41] Cho HJ, Jeong H, Park CA, et al. Altered functional connectivity in children born very preterm at school age[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 7308. PMID: 35508563. PMCID: PMC9068715. DOI: 10.1038/s41598-022-11184-x.
- [42] Twilhaar ES, Wade RM, de Kieviet JF, et al. Cognitive outcomes of children born extremely or very preterm since the 1990s and associated risk factors: a meta-analysis and meta-regression[J]. *JAMA Pediatr*, 2018, 172(4): 361-367. PMID: 29459939. PMCID: PMC5875339. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2017.5323.
- [43] 韩颖. 早产儿的神经发育[J]. *中国儿童保健杂志*, 2020, 28(8): 837-840. DOI: 10.11852/zgetbjzz2020-1400.
- [44] Urbain C, Sato J, Hammill C, et al. Converging function, structure, and behavioural features of emotion regulation in very preterm children[J]. *Hum Brain Mapp*, 2019, 40(11): 3385-3397. PMID: 31056820. PMCID: PMC6865470. DOI: 10.1002/hbm.24604.
- [45] Albaugh MD, Ducharme S, Karama S, et al. Anxious/depressed symptoms are related to microstructural maturation of white matter in typically developing youths[J]. *Dev Psychopathol*, 2017, 29(3): 751-758. PMID: 27297294. DOI: 10.1017/S0954579416000444.
- [46] Jackman M, Sakzewski L, Morgan C, et al. Interventions to improve physical function for children and young people with cerebral palsy: international clinical practice guideline[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2022, 64(5): 536-549. PMID: 34549424. DOI: 10.1111/dmcn.15055.
- [47] Doyle LW, Anderson PJ, Haslam R, et al. School-age outcomes of very preterm infants after antenatal treatment with magnesium sulfate vs placebo[J]. *JAMA*, 2014, 312(11): 1105-1113. PMID: 25226476. DOI: 10.1001/jama.2014.11189.
- [48] Natalucci G, Latal B, Koller B, et al. Effect of early prophylactic high-dose recombinant human erythropoietin in very preterm infants on neurodevelopmental outcome at 2 years: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2016, 315(19): 2079-2085. PMID: 27187300. DOI: 10.1001/jama.2016.5504.
- [49] Yates N, Gunn AJ, Bennet L, et al. Preventing brain injury in the preterm infant: current controversies and potential therapies[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(4): 1671. PMID: 33562339. PMCID: PMC7915709. DOI: 10.3390/ijms22041671.
- [50] 张雁, 黄高贵, 吴丽云, 等. 高压氧治疗脑损伤合并视网膜病变婴幼儿的眼底随访观察[J]. *中国实用医药*, 2022, 17(7): 66-68. DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2022.07.022.
- [51] 张璐璐, 尹向云, 姜红, 等. 氙气对脑白质损伤新生大鼠脑组织 EphB4 和 EphrinB2 mRNA 表达的影响[J]. *中华新生儿科杂志*, 2018, 33(3): 214-218. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-2932.2018.03.014.
- [52] 孟甜甜, 王朝晖. 经颅磁刺激在神经发育障碍性疾病中的应用进展[J]. *中国儿童保健杂志*, 2020, 28(3): 292-294. DOI: 10.11852/zgetbjzz2019-0175.
- [53] 李佳敏, 徐纯鑫, 陈岑, 等. 经颅磁刺激在脑性瘫痪儿童运动功能障碍康复中的应用研究进展[J]. *中国康复医学杂志*, 2022, 37(3): 416-420. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1242.2022.03.024.
- [54] Vaes JEG, Kammen CM, Trayford C, et al. Intranasal mesenchymal stem cell therapy to boost myelination after encephalopathy of prematurity[J]. *Glia*, 2021, 69(3): 655-680. PMID: 33045105. PMCID: PMC7821154. DOI: 10.1002/glia.23919.
- [55] 臧静, 荣佐, 王倩, 等. 两种干细胞经鼻移植治疗大鼠早产儿脑白质损伤[J]. *中国组织工程研究*, 2021, 25(1): 101-107.

(本文编辑: 王颖)