

## 6家医院147例脑损伤早产儿的多中心随访报告

陈惠金<sup>1</sup>, 范秀芳<sup>2</sup>, 高喜容<sup>3</sup>, 刘晓红<sup>4</sup>, 吴本清<sup>5</sup>, 吴高强<sup>6</sup>, 周丛乐<sup>7</sup>

(1. 上海交通大学医学院附属新华医院, 上海市儿科医学研究所, 上海 200092; 2. 济南市妇幼保健院, 山东 济南 250014; 3. 湖南省儿童医院, 湖南 长沙 410007; 4. 深圳市儿童医院, 广东 深圳 518026; 5. 暨南大学第二附属医院深圳市人民医院, 广东 深圳 518020; 6. 乌鲁木齐市妇幼保健院, 新疆 乌鲁木齐 830001; 7. 北京大学第一医院, 北京 100034)

**[摘要]** 目的 在中华医学会儿科学分会新生儿学组的发起下, 国内十余家三级甲等医院于2005年1月开始进行了为期20月的《早产儿脑损伤》多中心协作研究。该文报告其中6家医院对脑损伤早产儿临床随访的调查结果。**方法** 2005年1月至2006年8月期间, 6家医院对在新生儿早期诊断为脑室内出血(IVH)和脑室周围白质软化(PVL)的早产儿出院后进行定期随访, 综合体格、神经系统、智力测试及头颅B超随访结果, 将早产儿列为正常、边缘水平及发育不良。**结果** 6单位147例脑损伤早产儿中, IVH 141例, PVL 36例, 其中30例合并IVH + PVL。总评价结果呈正常为51.4%, 呈边缘水平或发育不良分别为38.4%和10.7%。头围、身长、体重均落后者占13.4%; 脑瘫发生频率在I级PVL为7.1%, II级PVL为28.6%, III级PVL为100%; 智力测试显示12.7%呈现发育迟缓; 头颅B超结果显示30%呈现脑损伤后遗改变。**结论** 该多中心调查数据可基本反映我国主要大城市脑损伤早产儿短期预后状况, 约10%脑损伤早产儿呈现体格、运动及智能发育不良预后。期待各单位继续对更多脑损伤早产儿进行长期跟踪随访, 尤其宜关注围学龄期及青春期可能发生的行为问题。 [中国当代儿科杂志, 2009, 11(3):166-172]

**[关键词]** 脑损伤; 随访; 脑瘫; 智力测试; 多中心研究; 中国; 早产儿

**[中图分类号]** R722 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2009)03-0166-07

### Multicenter follow-up report of 147 premature infants with brain injuries from 6 hospitals in China

CHEN Hui-Jin, FAN Xiu-Fang, GAO Xi-Rong, LIU Xiao-Hong, WU Ben-Qing, WU Gao-Qiang, ZHOU Cong-Le. Shanghai Institute for Pediatric Research, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China (Email: hjchenk@online.sh.cn)

**Abstract: Objective** Sponsored by the Subspecialty Group of Neonatology of Pediatric Society, China Medical Association, more than 10 large-scale hospitals participated in the near two-year multicenter investigation for Brain Injuries in Premature Infants in China. The present study presents the follow-up results of 147 premature infants with brain injuries from 6 Third Class A Level hospitals. **Methods** All premature infants with intraventricular hemorrhage (IVH) or periventricular leukomalacia (PVL) diagnosed in the early neonatal period in the 6 hospitals were followed-up between January 2005 and August 2006. Based on the synthetic results of physical development, examination of nervous system, intelligence tests and cranial ultrasound, the premature infants with brain injuries were classified as normal development, marginal development and retarded development. **Results** One hundred and forty-seven premature infants with brain injuries from the 6 hospitals consisted of 141 cases of IVH and 36 cases of PVL (30 cases having IVH and PVL). Based on the synthetic follow-up results, 51.4% of premature infants with brain injuries were generally assessed as normal development, 38.4% as marginal development and 10.7% as retarded development. Among them, delayed growth in head circumference, height and weight was 13.4%; the occurrence frequency of cerebral paralysis (CP) was 7.1% in PVL grade I, 28.6% in PVL grade II and 100% in PVL grade III; 12.7% showed retarded development of intelligence; and 30% presented post-injurious changes on cranial sonography. **Conclusions** The data of the multicenter follow-up can basically reflect the short-term prognosis of premature infants with brain injuries in major big cities of China. About 10% of them have retarded physical-, motor- and mental developments. The long-term regular follow-up study is expected for more premature infants with brain injuries, and behavioral sequelae of brain injuries which may occur in peri-school age and adolescence should be paid particularly close attention. [Chin J Contemp Pediatr, 2009, 11(3):166-172]

**Key words:** Brain injury; Follow-up; Cerebral paralysis; Intelligence test; Multicenter investigation; China; Premature infant

[收稿日期]2008-10-07; [修回日期]2008-10-31

[基金项目]中华医学会儿科分会新生儿学组立项课题。

[作者简介]陈惠金,女,主任医师,教授。主攻方向:早产儿脑损伤。本文提供完整资料的6家单位负责人为并列第一作者。

脑室内出血(IVH)和脑室周围白质软化(PVL)为早产儿常见脑损伤,是早产儿早期死亡和智力运动发育障碍的原因之一<sup>[1]</sup>。鉴于我国具有较高的早产儿绝对出生数以及早产儿脑损伤的危害性,在中华医学会儿科分会新生儿学组的发起下,国内十余家大型医院于2005年1月始进行了为期20个月的《早产儿脑损伤》多中心协作研究。该研究为其中的一部分,对脑损伤早产儿进行跟踪随访。本文报告6家大型医院近两年对脑损伤早产儿进行多中心预后调查的结果。

## 1 对象和方法

### 1.1 参加单位

6家单位分别为:北京大学第一医院儿科,湖南省儿童医院新生儿科,山东省济南市妇幼保健院儿科,深圳市儿童医院新生儿科,暨南大学第二附属医院深圳市人民医院新生儿科,新疆乌鲁木齐市妇幼保健院儿科。

### 1.2 研究方案

由中华医学会儿科分会新生儿学组制定研究方案,组织有关专家讨论修改后定稿,新生儿学组专门为本项多中心研究设立课题立项书,并设计统一的早产儿脑损伤病例收集表格。

### 1.3 研究对象和时间

2005年1月至2006年8月期间,各单位所有在新生儿早期被诊断为IVH和PVL的早产儿。拟出院后在生后3月内每月随访一次,以后每3个月随访一次。脑损伤诊断参照标准:IVH分级采用Papile分级法<sup>[2]</sup>,其中I和II级为轻度IVH,III和IV级为重度IVH。PVL分级采用de Vries分级法<sup>[3]</sup>,其中I级为非囊性PVL,II级及以上为囊性PVL。

### 1.4 随访项目

1.4.1 体格发育检查 观察早产儿头围、身长、体重等体格发育情况。根据2005年九市郊7岁以下儿童体格发育数据<sup>[4]</sup>,对随访早产儿进行校正胎龄后的体格发育评估。其中头围、身长或体重中的任一至二项指标落后为发育边缘水平,三项指标均落后为发育迟缓。

1.4.2 神经系统检查 对随访早产儿进行运动发育、姿势发育、原始、深浅反射以及肌张力检查,观察脑损伤早产儿有无神经系统后遗症。其中呈现非进行性中枢性运动障碍及姿势异常者诊断为脑瘫,经Voita七项姿势检查后确诊。肌张力过低或过高、>1月呈现踝阵挛阳性、抬头或坐等运动发育落

后等均属脑瘫可疑。

1.4.3 智力测定 新生儿期间进行新生儿行为神经测试(NBNA),其中<36分为异常。新生儿期后进行贝利婴儿发育量表(Bayley scales of infant development)测试或中国版贝利婴儿发育量表(CDCC)测试,根据校正年龄,分别得出运动发育指数(PDI)和智力发育指数(MDI),平均发育指数>79为正常,70~79为边缘水平,<69为发育迟缓。有单位进行格赛尔发育商检测(Gesell),分别计算随访早产儿适应性行为、大运动、精细动作、语言及个人社交行为等五个能区的发育商数(developmental quotient, DQ),根据校正年龄,五个能区的平均DQ>86分为正常,68~85分为边缘水平,<68分为发育迟缓。也有单位进行丹佛发育筛选测验(DDST),根据校正年龄,测试结果分为正常、可疑和异常。根据上述各种智力测试方法及评估标准,最后综合测试结果,分为:发育正常、发育边缘水平及发育迟缓。

1.4.4 头颅B超检查 每次随访时进行头颅B超复查,观察PVL和IVH的转归情况。其中IVH早产儿主要观察出血吸收情况、有无出血后脑积水、空洞脑或脑萎缩的发生。PVL早产儿则主要观察脑室周围白质的强回声是否恢复、有无强回声后囊腔形成及囊腔吸收情况。

1.4.5 总体评价 综合上述体格发育、神经系统检查、智力测试以及B超随访结果,将脑损伤早产儿总的随访结果分别列为发育正常、发育边缘水平和发育不良。

### 1.5 数据处理和统计分析

所有资料输入Foxpro程序进行数据分析和处理。SPSS 11.5软件对数据进行统计学分析,应用卡方对数据进行显著性检验;一组数据<5,采用连续性校正卡方值;总例数≤40,采用Fisher's确切概率值。 $P < 0.05$ 示差异有显著性意义, $P < 0.01$ 示差异有非常显著性意义。

## 2 结果

### 2.1 临床资料

多中心调查期间,6单位共对147例脑损伤早产儿进行了随访研究(表1),分别为IVH 141例,PVL 36例,其中30例同时合并IVH+PVL。平均随访月龄为 $3.4 \pm 2.9$ (范围0.37~18,中位数2.3)月龄;平均校正随访月龄为 $1.9 \pm 2.8$ (范围0.03~16.2,中位数0.8)月龄。平均随访次数为 $2.0 \pm 1.2$

(范围1~5,中位数2)。其中42.8%(63/147)随访1次,29.3%(43/147)随访2次,15.6%(23/147)随访3次,7.5%(11/147)随访4次,另有4.8%(7/147)随访了5次及以上。

## 2.2 体格发育结果

147例脑损伤早产儿共283次的体格发育随访结果显示(表2),61.8%(175/283例次)脑损伤早产儿的体格发育正常,38.2%(108/283例次)呈现体格发育落后,其中表现为头围、身长或体重中任一项指标落后者占13.4%(38/283例次),任二项指标落后者占11.3%(32/283例次),全部三项指标均落后者占13.4%(38/283例次)。随着早产儿年龄的增长,呈现体格发育正常的比例有上升趋势。

进一步分析不同脑损伤早产儿的体格发育结果,显示轻度IVH中,67.0%(71/106)为正常,19.8%(21/106)为边缘水平,13.2%(14/106)为发育落后。重度IVH中,66.7%(18/27)为正常,22.2%(6/27)为边缘水平,11.1%(3/27)为发育落后。非囊性PVL中,76%(19/25)为正常,16%(4/25)和8%(2/25)分别为边缘水平和发育落后。囊性PVL中,75%(6/8)为正常,25%(2/8)为边缘水平。无论IVH和PVL,体格发育结果在轻度和重度脑损伤之间的差异均无统计学意义( $\chi^2 = 0.001, P = 0.975$ ;连续性校正 $\chi^2 = 0.000, P = 1.000$ ),提示脑损伤程度对体格发育无明显影响。

## 2.3 神经系统检查结果

147例脑损伤早产儿共298次的随访结果显示(表3),83.6%(249/298例次)的脑损伤早产儿神经系统检查正常,16.4%(49/298例次)呈现神经系统检查异常,其中5.7%(17/298例次)表现为肌张力低,6.4%(19/298例次)为肌张力高,2.0%(6/298例次)为运动发育落后,2.3%(7/298例次)呈现脑瘫。随着脑损伤早产儿年龄的增长,脑瘫和脑瘫可疑的比例有增加趋势。

进一步分析不同脑损伤早产儿的神经系统检查结果,显示轻度IVH中,85.2%(98/115)为正常,11.3%(13/115)和3.5%(4/115)为脑瘫可疑或脑瘫,其中呈现脑瘫的4例轻度IVH有3例同时合并PVL。重度IVH中,65.4%(17/26)神经系统检查正常,26.9%(7/26)和7.7%(2/26)分别为脑瘫可疑和脑瘫。重度IVH早产儿的脑瘫可疑或脑瘫的发生率显著高于轻度IVH早产儿( $\chi^2 = 5.546, P = 0.019$ )。在非囊性PVL中,85.7%(24/28)为正常,脑瘫可疑和脑瘫各为7.1%(2/28)。囊性PVL中,50%(4/8)为正常,脑瘫可疑和脑瘫分别为12.5%(1/8)和37.5%(3/8)。脑瘫的发生频率在I级PVL为7.1%(2/28),II级PVL为28.6%(2/7),III级PVL为100%(1/1)。由于囊性PVL例数偏少,脑瘫或脑瘫可疑发生率在非囊性和囊性PVL早产儿之间的差异没有显示统计学意义(连续性校正 $\chi^2 = 2.758, P = 0.097$ ),但脑瘫发生率随着PVL级别的增加而增高,其趋势是明显的。

表1 6家医院随访早产儿的脑损伤类型分布

(例)

单位 (按拼音首字母顺序排名)	随访例数	IVH 分级 (n=141)				PVL 分级 (n=36)			IVH + PVL*
		I级	II级	III级	IV级	I级	II级	III级	
北京大学第一医院	52	23	22	3	4	10	1	0	11
湖南省儿童医院	7	1	1	3	2	3	3	1	7
山东省济南市妇幼保健院	11	1	6	1	0	5	0	0	2
深圳市儿童医院	54	0	43	11	0	5	1	0	6
深圳市人民医院	7	1	2	1	1	1	1	0	0
新疆乌鲁木齐市妇幼保健院	16	3	11	1	0	4	1	0	4
合计	147	29	85	20	7	28	7	1	30

注: \* 30例随访早产儿同时合并IVH和PVL。

表2 6家医院随访脑损伤早产儿的体格发育结果

(例次,%)

校正月龄	例次	正常	一项体格指标落后	两项体格指标落后	三项体格指标落后
1	154	93(60.4)	22(14.3)	17(11.0)	22(14.3)
1.1~3	69	43(62.3)	7(10.1)	6(8.7)	13(18.8)
3.1~6	30	17(56.7)	5(16.7)	7(23.3)	1(3.3)
6.1~12	22	16(72.8)	3(13.6)	1(4.5)	2(9.1)
>12~16	8	6(75.0)	1(12.5)	1(12.5)	0(0)
合计	283	175(61.8)	38(13.4)	32(11.3)	38(13.4)

表3 6家医院随访脑损伤早产儿的神经系统检查结果

(例次,%)

校正月龄	例次	正常	脑瘫	脑瘫可疑	脑瘫可疑		
					肌张力低	肌张力高	运动发育落后
1	162	145(89.5)	2(1.2)	15(9.3)	10(6.2)	4(2.5)	1(0.6)
1.1~3	72	57(79.2)	1(1.4)	14(19.4)	2(2.8)	9(12.5)	3(4.2)
3.1~6	32	20(62.5)	3(9.4)	9(28.1)	2(6.3)	5(15.6)	2(6.3)
6.1~12	24	19(79.2)	1(4.2)	4(16.7)	3(12.5)	1(4.2)	0(0)
>12~16	8	8(100)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
合计	298	249(83.6)	7(2.3)	42(14.1)	17(5.7)	19(6.4)	6(2.0)

## 2.4 智力测试结果

在147例脑损伤早产儿中,有63例共79次进行了各种智力测试,其中17例共20次进行了Gesell测试;8例进行了DDST测试;33例共45次进行了Bayley测试,1例进行了CDCC测试,另有4例共5次在校正后1月龄内进行了NBNA测试。综合各项测试结果(表4),显示70.9%(56/79例次)的脑损伤早产儿智力测试正常,16.5%(13/79例次)和12.7%(10/79例次)分别为边缘水平和发育迟缓。随着早产儿年龄的增长,智力测试呈现发育正常的比例有增高趋势。

表4 6家医院随访脑损伤早产儿的智力测试结果

(例,%)

校正月龄	例次	发育正常	发育边缘水平	发育迟缓
1	9	5(55.6)	2(22.2)	2(22.2)
1.1~3	28	19(67.9)	8(28.6)	1(3.6)
3.1~6	24	15(62.5)	2(8.3)	7(29.2)
6.1~12	15	14(93.3)	1(6.7)	0(0)
>12~16	3	3(100)	0(0)	0(0)
合计	79	56(70.9)	13(16.5)	10(12.7)

进一步分析不同脑损伤早产儿的智力测试结果,显示轻度IVH中,76.2%(34/42)为正常,11.9%(5/42)为边缘水平以及11.9%(5/42)为发

育迟缓。重度IVH中,42.9%(12/28)为正常,46.4%(13/28)为边缘水平以及10.7%(3/28)为发育落后。重度IVH早产儿的边缘水平或发育落后的发生率非常显著高于轻度IVH早产儿( $\chi^2 = 7.995, P < 0.005$ )。非囊性PVL中,92.3%(12/13)为正常,7.7%(1/13)为边缘水平。非囊性PVL中,正常为50%(2/4),边缘水平或发育迟缓各占25%(2/4),其中1例III级PVL在生后2.5月龄(校正胎龄0.47月龄)的NBNA测试结果在正常范围内。智力测试呈边缘水平或发育落后的发生率在非囊性和囊性PVL之间的差异无统计学意义(连续性校正 $\chi^2 = 1.419, P = 0.234$ ),提示PVL的病变程度对患儿的智力发育无明显影响。

## 2.5 头颅B超随访结果

在147例脑损伤早产儿中,有102例共170次进行了头颅B超随访(表5),其中34例次超声检查转为正常;83例次IVH早产儿在校正3月龄内显示出出血吸收中;2例次PVL早产儿在校正1月龄内显示出脑白质恢复中;4例次在校正4月龄内呈现PVL囊腔;2例次在校正3月龄内囊腔消失;37例次呈现脑室轻度稳定增大;6例次并发出血后脑积水;1例IVH早产儿在校正3月龄内呈现出出血后空洞脑后遗症改变。

表5 6家医院脑损伤早产儿的头颅B超随访结果

(%)

校正月龄	例/次数	正常	出血吸收中	白质恢复中	PVL囊腔	囊腔消失	脑室轻增	脑积水	脑萎缩	空洞脑
1	120	22	72	2	3	1	18	2	0	0
1.1~3	32	7	11	0	0	1	10	2	0	1
3.1~6	13	4	0	0	1	0	6	2	0	0
6.1~12	5	1	0	0	0	0	3	0	1	0
合计	170	34	83	2	4	2	37	6	1	1

进一步分析不同脑损伤早产儿的头颅B超随访结果,显示82.1%(69/84)的轻度IVH转为正常或出血吸收中,15.5%(13/84)呈现脑室轻度稳定增大,1例并发出血后脑积水。重度IVH中,27.8%(5/18)转为出血吸收中,55.6%(10/18)呈现脑室轻度增大(其中4例曾经连续腰穿治疗),2例并发出血后脑积水,并发出血后空洞脑和脑萎缩各1例。

PVL中,80%(16/20)I级PVL转为正常或白质恢复中,1例转为囊腔,3例呈现脑室轻度稳定增大。6例II级PVL中,2例囊腔消失,3例伴有脑室轻度稳定增大。1例III级PVL在其脑室周围仍见大片PVL囊腔。在超声随访中,无论IVH或PVL,重度脑损伤早产儿的脑损伤后遗症改变较轻度脑损伤早产儿更为常见( $\chi^2 = 15.951, P = 0.000$ ;连续性校正

$\chi^2 = 4.074, P = 0.023$ 。

### 2.6 综合评估结果

综合上述体格发育、神经系统、智力测试以及头颅B超随访结果,得出不同脑损伤早产儿的综合评估结果(表6),显示51.4%(91/177例次)为发育正常,另有38.4%(68/177)和10.7%(19/177)分别为发育边缘水平和发育不良。51.8%(59/114)轻度IVH和44.4%(12/27)重度IVH早产儿的综合评估结果为正常,发育不良各占7.9%(9/114)和14.8%(4/27),总评价结果在轻度和重度IVH之间的差异无统计学意义( $\chi^2 = 1.370, P = 0.242$ )。非囊性和囊性PVL早产儿的综合评估呈发育正常者各为64.3%(18/28)和25%(2/8),发育不良者各为7.1%(2/28)和37.5%(3/8),发育不良发生率在非囊性和囊性PVL之间的差异有显著性意义(连续性校正 $\chi^2 = 6.250, P = 0.012$ ),提示囊性PVL早产儿有更差的预后。

表6 6家医院脑损伤早产儿的综合评估随访结果 例(%)

脑损伤类型	总例数	发育正常	发育边缘水平	发育不良
IVH I级	29	16(55.2)	11(37.9)	2(6.9)
II级	85	43(50.6)	35(41.2)	7(8.2)
III级	20	8(40)	9(45)	3(15)
IV级	7	4(57.1)	2(28.6)	1(14.3)
PVL I级	28	18(64.3)	8(28.6)	2(7.1)
II级	7	2(28.6)	3(42.9)	2(28.6)
III级	1	0(0)	0(0)	1(100)
合计	177*	91(51.4)	68(38.4)	19(10.7)

注: \* 其中30例同时伴有IVH和PVL。

### 3 讨论

早产儿是一组易引起不同程度神经系统发育障碍的高危人群,常见脑损伤主要为脑室内出血和脑室周围白质软化。早产儿好发脑损伤,与早产儿中枢神经系统在解剖生理学和神经生物学的发育不成熟密切相关<sup>[5]</sup>。近年来随着诊疗技术的不断发展、NICU的普遍建立以及产科和儿科的通力合作,早产儿的生存率获明显提高,但成活者短期和长期的并发症也在逐年上升<sup>[6-9]</sup>。早产儿的死亡率由1993年的256/1 000下降至2002年的114/1 000,但脑瘫的发生率也由44/1 000上升至100/1 000<sup>[10]</sup>。成活早产儿的常见并发症主要为脑瘫、智力障碍以及视听缺陷。也有不少早产儿并无上述损伤,却表现为隐性残疾即行为后遗症,如认知缺陷、注意力不集中、阅读书写能力差、学习数学困难、经常留级、情绪不能控制以及社交困难等<sup>[11]</sup>。往往出生体重越低,

青春期出现学习困难的比例越高<sup>[12]</sup>。此外,早产儿出院后再入院的频率较高<sup>[13]</sup>,需要上门看护、药物治疗、康复治疗等特殊服务的需求增加<sup>[14]</sup>。也有早产儿在青年期出现高血压的报道<sup>[15]</sup>。

本研究6单位在多中心调查期间共对147例脑损伤早产儿进行了体格发育、神经系统检查、智力测试以及头颅B超随访研究。显示脑损伤早产儿的总评价结果呈正常者为51.4%,边缘水平和发育不良各为38.4%和10.7%。本调查的体格发育结果显示,有38.2%呈现体格发育落后,其中头围、身长、体重全部落后者占13.4%。早产儿在生后早期生长不良是常见问题<sup>[16]</sup>,但绝大多数早产儿可逐渐赶上,至成人期多可达到正常范围。本调查显示随着年龄的增长,多数脑损伤早产儿的体格发育逐渐趋于正常,未显示脑损伤的不同程度对体格发育有明显影响。

本调查的神经系统检查结果显示,有16.4%呈现脑瘫或脑瘫可疑,其中重度IVH和囊性PVL早产儿的脑瘫发生率要远甚于轻度IVH和非囊性PVL早产儿。脑瘫是脑损伤早产儿常见并发症<sup>[17-19]</sup>,其发生频率被认为与胎龄密切相关<sup>[20]</sup>,胎龄<28周早产儿的脑瘫发生频率为85.5/1 000,28~31周为60.4/1 000,32~36周为6.2/1 000,足月儿仅为1.3/1 000。一项资料显示<sup>[21]</sup>,10例III级IVH患儿中,7例脑积水经治疗后脑室缩小,无1例发生脑瘫,2例未经治疗的脑积水患儿其后呈现脑瘫;13例IV级IVH患儿均呈孔洞脑,其中8例出现偏瘫。PVL患儿的脑瘫发生率更高,与白质损伤导致支配肢体的锥体束损伤密切相关<sup>[22]</sup>。de Vries<sup>[23]</sup>报道75例I级PVL发生脑瘫8例(10.6%),6例II级PVL发生脑瘫4例(66.6%),8例III级PVL均发生脑瘫(100%)。本调查中1例IV级IVH患儿呈现孔洞脑及下肢瘫痪;同时显示脑瘫发生率随PVL级别的增高而增加。有文献报道脑损伤早产儿的脑瘫检出频率可随年龄的增长而增加<sup>[24]</sup>。本调查亦注意到,随着脑损伤早产儿年龄的增长,脑瘫和脑瘫可疑的比例呈增加趋势。因而对脑损伤早产儿进行长期定期随访是必要的,尤其要关注呈现脑瘫可疑的患儿。

本项多中心调查的智力测试结果,是根据各单位本身所拥有的智力测试条件所获得的。虽然6家单位智力测试方法各异,但各方法所反映婴幼儿发育的大致趋势是相似的,因而可用来客观反映脑损伤早产儿呈正常、边缘水平以及发育迟缓的状况。Shankaran<sup>[25]</sup>和Vohr等<sup>[26]</sup>对极低出生体重儿的研究均显示,MDI和PDI<70的发生率达30%~40%

以上。出生时曾经心肺复苏的早产儿,在18月龄有较低的MDI和PDI值<sup>[27]</sup>。Serdaroglu<sup>[28]</sup>对89例PVL早产儿在生后4~14岁进行临床随访,显示75%II级PVL患儿的智力测试正常,但所有III级PVL患儿的智力测试呈明显迟缓。本调查显示重度IVH早产儿的智力测试呈边缘水平或发育迟缓的发生率非常显著高于轻度IVH早产儿,但PVL的病变程度对患儿的智力发育影响不明显。随着脑损伤早产儿年龄的增长,智力测试呈发育正常的比例在本调查中有增高趋势。

本调查的头颅B超随访结果显示,30%脑损伤早产儿呈现不同的脑损伤后遗改变,包括脑室轻度增大、脑积水、脑萎缩、空洞脑及多发囊腔改变等。其中重度IVH以及囊性PVL早产儿的后遗改变较轻度IVH及非囊性PVL更为常见。稳定的脑室轻度增大往往是IVH或PVL后白质轻度萎缩的表征。脑积水是重度IVH常见并发症,表现为脑室进行性增大。对脑积水进行外科或内科的干预治疗,进行性增大的脑室可回复正常或呈稳定的轻度增大。空洞脑则为IV级IVH的必然后遗改变。II级PVL的局部小囊腔多在数月后消失,但III级PVL的多发片状囊腔改变则有可能终身残留。对脑损伤早产儿进行定期神经影像学随访是必要的,可为了解脑损伤的病理过程以及评估脑损伤患儿的预后提供有力证据。

PVL常见涉及视放射区,也可累及听区,因而可引起视觉和听觉障碍。Vohr等<sup>[26]</sup>报告早产儿视力和听力障碍的发生率高达9%和11%。但多数报告早产儿视听障碍的发生率在3.2%~5%和2%左右<sup>[24,25]</sup>,远不如脑瘫、智力缺陷的发生更为常见。由各单位提供的本项调查资料显示,除了3例诊断为视网膜病外,1例I级PVL患儿出现听力减退,没有视力缺陷病例。

本项多中心调查在20个月十余家医院4933例早产儿中,共诊断IVH或PVL早产儿454例,其中仅对32.4%(147/454)的早产儿进行了随访,且接近一半的脑损伤早产儿出院后仅有1次随访,平均随访中位数月龄为2.3月龄;校正中位数随访月龄仅为0.8月龄。本项调查的随访病例不多,时间不长,其原因主要与有限的多中心调查时间有关,有些单位随访依从率不高亦为原因之一。本调查数据虽然基本反映了脑损伤早产儿出院后的短期预后状况,但如能有更多的随访病例、更长的随访时间和随访次数,则有望获得更为翔实和客观的记录,尚有待各单位继续对脑损伤早产儿进行跟踪随访。

目前已经关注到,脑损伤早产儿在出生后至学龄前期这段时期内,主要表现为器官障碍为主的问题,如运动发育延迟及癫痫等。进入学龄期及青春期后,社会、行为和认知问题将逐渐增加<sup>[11,29,30]</sup>。因对脑损伤早产儿的定期随访是一个长期任务,以便全面评估脑损伤早产儿发生神经、行为等后遗症的危险,以及早产儿成年后有可能经历的心血管和代谢等疾病。家庭、学校及社会对早产儿的关心、教育和帮助,有可能显著调整脑损伤早产儿的认知缺陷和行为障碍,改善其生活质量和工作能力。

早产儿脑损伤重在预防,低胎龄、低出生体重、5分钟Apgar评分,围生期反复感染等因素均为脑损伤的预测指标<sup>[31]</sup>,尤其囊性PVL与脑瘫的发生密切相关<sup>[32]</sup>。对围生期脑损伤的预防和干预策略正在不断探讨中,预防早产及早产儿脑损伤的发生,改善脑损伤早产儿的短期和长期不良预后,是新生儿领域今后需要重点攻克的目标<sup>[33]</sup>。

《早产儿脑损伤多中心协作研究》牵头负责人为:陈惠金(上海交通大学医学院附属新华医院,上海市儿科医学研究所),魏克伦(中国医科大学附属盛京医院),姚裕家(四川大学华西第二医院),杨于嘉(中南大学湘雅医院),周丛乐(北京大学第一医院)。参加单位负责人为:范秀芳(山东省济南市妇幼保健院),高喜容(湖南省儿童医院),江莲(河北医科大学第四医院),刘晓红(深圳市儿童医院),钱继红(上海交通大学医学院附属新华医院),王莉(新疆医科大学一附院),吴本清(深圳市人民医院),吴高强(新疆乌鲁木齐妇幼保健院),张青梅(沈阳市妇婴医院),张小兰(深圳市妇幼保健院),周晓玉(南京大学附属南京儿童医院)。

致谢:除5位多中心研究牵头负责人外,复旦大学附属儿科医院樊绍曾教授、北京大学附属第三医院黄德岷教授、浙江大学附属儿童医院洪文澜教授、重庆医科大学附属儿童医院徐天鹤教授、清华大学北京华信医院虞人杰教授,上海交通大学医学院附属新华医院吴圣楣教授也参与了《早产儿脑损伤研究方案》草案的讨论修改。深圳市妇幼保健院朱小瑜教授、新疆乌鲁木齐市妇幼保健院刘素云教授以及新疆医科大学第一附属医院沈书韵教授对其本单位参加这项多中心研究给予了有力支持。北京大学第一医院梁考文医师和李星医师、湖南省儿童医院杨慧医师、山东省济南市妇幼保健院李霞医师、李伟伟医师、李青医师、王蓉蓉医师、刘红医师及谈静医师、四川大学华西第二医院李德渊医师、新疆乌鲁木齐市妇幼保健院马彦玲医师、帕提曼医师和吾尔斯曼医师等参加了这项多中心研究的具体病例收集工作。上海交通大学医学院附属新华医院陈冠仪主管技师提供了本院早产儿头颅超声图像;朱雅君副教授提供了本院正常早产儿数据;何振娟教授、何稼敏博士、高娟硕士生、周一珺硕士生和何亚芳硕士生为资料输入数据库付出了辛勤劳动。许小幸教授对数据的统计分析给予了精心指点。上述人员也为这项多中心研究作出了卓越贡献,在此一并致谢!

[参 考 文 献]

- [1] 早产儿脑损伤协作组. 中国早产儿脑室内出血发生率的多中心调查3768例报告[J]. 中华儿科杂志, 2009, 47(1):5-11.
- [2] Papile IA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1 500 gm [J]. J Pediatr, 1978, 92(4): 529-534.
- [3] de Vries LS, Eken P, Dubowitz LMS. The spectrum of leukomalacia using cranial ultrasound [J]. Behav Brain Res, 1992, 49(1): 1-6.
- [4] 九市儿童体格发育调查协作组,首都儿科研究所. 2005年中国九市七岁以下儿童体格发育调查[J]. 中华儿科杂志, 2007, 45(8):609-614.
- [5] 陈惠金. 努力提高我国早产儿脑损伤的诊断和防治水平[J]. 临床儿科杂志, 2006, 24(3):163-165.
- [6] Zeitlin J, Draper ES, Kollée L, Milligan D, Boerch K, Agostino R, et al. Differences in rates and short-term outcome of live births before 32 weeks of gestation in Europe in 2003: results from the MOSAIC cohort [J]. Pediatrics, 2008, 121(4):e936-944.
- [7] Landmann E, Misselwitz B, Steiss JO, Gortner L. Mortality and morbidity of neonates born at < 26 weeks of gestation (1998-2003). A population-based study [J]. J Perinat Med, 2008, 36(2):168-174.
- [8] Valcamonica A, Accorsi P, Sanzeni C, Martelli P, La Boria P, Cavazza A, et al. Mid- and long-term outcome of extremely low birth weight (ELBW) infants: an analysis of prognostic factors [J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2007, 20(6):465-471.
- [9] Markestad T, Kaarensen PI, Rønnestad A, Reigstad H, Lossius K, Medbø S, et al. Early death, morbidity, and need of treatment among extremely premature infants [J]. Pediatrics, 2005, 115(5):1289-1298.
- [10] Vincer MJ, Allen AC, Joseph KS, Stinson DA, Scott H, Wood E. Increasing prevalence of cerebral palsy among very preterm infants: a population-based study [J]. Pediatrics, 2006, 118(6): e1621-1626.
- [11] Saigal S, Doyle L. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. Lancet, 2008, 371(9608): 261-269.
- [12] Saigal S, Hoult LA, Streiner DL, Stoskopf BL, Rosenbaum PL. School difficulties at adolescence in a regional cohort of children who were extremely low birth weight [J]. Pediatrics, 2000, 105(2): 325-331.
- [13] Doyle LW, Ford G, Davis N. Health and hospitalisations after discharge in extremely low birth weight infants [J]. Semin Neonatol, 2003, 8(2):137-145.
- [14] Hintz SR, Kendrick DE, Vohr BR, Poole WK, Higgins RD. Community supports after surviving extremely low-birth-weight, extremely preterm birth: special outpatient services in early childhood [J]. Arch Pediatr Adolesc Med, 2008, 162(8):748-755.
- [15] Hack M, Schluchter M, Cartar L, Rahman M. Blood pressure among very low birth weight (< 1.5 kg) young adults [J]. Pediatr Res, 2005, 58(4): 677-684.
- [16] Doyle LW, Faber B, Callanan C, Ford GW, Davis NM. Extremely low birth weight and body size in early adulthood [J]. Arch Dis Child, 2004, 89(4):347-350.
- [17] Häusler M, Merz U, Van Tuil C, Ramaekers VT. Long-term outcome after neonatal parenchymatous brain lesions [J]. Klin Padiatr, 2004, 216(4):244-251.
- [18] Roze E, Kerstjens JM, Maathuis CG, ter Horst HJ, Bos AF. Risk factors for adverse outcome in preterm infants with periventricular hemorrhagic infarction [J]. Pediatrics, 2008, 122(1):e46-52.
- [19] Ancel PY, Livinec F, Larroque B, Marret S, Arnaud C, Pierrat V, et al. Cerebral palsy among very preterm children in relation to gestational age and neonatal ultrasound abnormalities: the EPIPAGE cohort study [J]. Pediatrics, 2006, 117(3):828-835.
- [20] Hagberg B, Hagberg G, Beckung E, Uvebrant P. Changing panorama of cerebral palsy in Sweden. VIII. Prevalence and origin in the birth year period 1991-94 [J]. Acta Paediatr, 2001, 90(3): 271-277.
- [21] De Vries LS, Rademaker KJ, Groenendaal F, Eken P, van Haastert IC, Vandertop WP, et al. Correlation between neonatal cranial ultrasound, MRI in infancy and neurodevelopmental outcome in infants with a large intraventricular haemorrhage with or without unilateral parenchymal involvement [J]. Neuropediatrics, 1998, 29(4):180-188.
- [22] Staudt M, Pavlova M, Bohm S, Grodd W, Krägeloh-Mann I. Pyramidal tract damage correlates with motor dysfunction in bilateral periventricular leukomalacia (PVL) [J]. Neuropediatrics, 2003, 34(4):182-188.
- [23] de Vries LS, Eken P, Groenendaal F, van Haastert IC, Meiners LC. Correlation between the degree of periventricular leukomalacia diagnosed using cranial ultrasound and MRI later in infancy in children with cerebral palsy [J]. Neuropediatrics, 1993, 24(5): 263-268.
- [24] Martín AMJ, Ginard CS, Jaume AR, Juan GF, Rodríguez JP. Developmental outcome of extremely low birth weight infants (< 1,000 g) during the first three years of life [J]. An Pediatr (Barc), 2008, 68(4):320-328.
- [25] Shankaran S, Johnson Y, Langer JC, Vohr BR, Fanaroff AA, Wright LL, et al. Outcome of extremely-low-birth-weight infants at highest risk: gestational age < or = 24 weeks, birth weight < or = 750 g, and 1-minute Apgar < or = 3 [J]. Am J Obstet Gynecol, 2004, 191(4):1084-1091.
- [26] Vohr BR, Wright LL, Dusick AM, Mele L, Verter J, Steichen JJ, et al. Neurodevelopmental and functional outcomes of extremely low birth weight infants in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 1993-1994 [J]. Pediatrics, 2000, 105(6):1216-1226.
- [27] Deulofeut R, Sola A, Lee B, Rogido M. Delivery room cardiopulmonary resuscitation of very preterm infant is associated with adverse short- and long-term outcomes [J]. An Pediatr (Barc), 2007, 66(1):31-37.
- [28] Serdaroglu G, Tekgul H, Kitis O, Serdaroglu E, Gökben S. Correlative value of magnetic resonance imaging for neurodevelopmental outcome in periventricular leukomalacia [J]. Dev Med Child Neurol, 2004, 46(11):733-739.
- [29] Häusler M, Merz U, Van Tuil C, Ramaekers VT. Long-term outcome after neonatal parenchymatous brain lesions [J]. Klin Padiatr, 2004, 216(4):244-251.
- [30] Allen MC. Neurodevelopmental outcomes of preterm infants [J]. Curr Opin Neurol, 2008, 21(2):123-128.
- [31] Glass HC, Bonifacio SL, Chau V, Glidden D, Poskitt K, Barkovich AJ, et al. Recurrent postnatal infections are associated with progressive white matter injury in premature infants [J]. Pediatrics, 2008, 122(2):299-305.
- [32] De Vries LS, Van Haastert IL, Rademaker KJ, Koopman C, Groenendaal F. Ultrasound abnormalities preceding cerebral palsy in high-risk preterm infants [J]. J Pediatr, 2004, 144(6):815-820.
- [33] 陈惠金,魏克伦,姚裕家,杨于嘉,周丛乐,洪秀芳,等. 我国早产儿脑室周围白质软化发生率的多中心调查报告 [J]. 中国当代儿科杂志, 2008, 10(6):686-692.

(本文编辑:吉耕中)