

1 377 例脑性瘫痪患儿围生期高危因素分析

李超芹 李昉明 赵倩 陈春梅 谢海瑞 李宏

【摘要】 目的 探讨脑性瘫痪的围生期高危因素。**方法** 将 1 377 例脑性瘫痪患儿设为研究组,另设 1 377 名健康体检儿童为对照组。记录性别、年龄及围生期高危因素,包括产前因素:早产、多胎妊娠、不良妊娠、保胎史等;产时因素:产时窒息、胎粪吸入、羊水浑浊等;产后因素:缺氧缺血性脑病、病理性黄疸、产后窒息、辅助通气、颅内出血等。采用条件 Logistic 回归对数据进行单因素及多因素分析,确定脑性瘫痪的围生期高危因素。**结果** 单因素 Logistic 回归显示早产、产时窒息、胎膜早破、保胎史、辅助通气、不良妊娠、多胎妊娠、缺氧缺血性脑病、颅内出血是发生脑性瘫痪的围生期高危因素 (P 均 <0.05);多因素 Logistic 回归显示早产、产时窒息、胎膜早破、不良妊娠、缺氧缺血性脑病是发生脑性瘫痪的主要围生期高危因素 (P 均 <0.05)。**结论** 小儿脑性瘫痪病因复杂,具有多个围生期高危因素,提示加强孕期保健、胎儿发育监测及提高产科技术水平是脑性瘫痪早期防治的重要措施。

【关键词】 脑性瘫痪; 高危因素; 围生期; 早期干预

Analysis of the perinatal risk factors in 1 377 children with cerebral palsy Li Chaoqin, Li Fangming, Zhao Qian, Chen Chunmei, Xie Hairui, Li Hong. Pediatric Center, Zhujiang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510285, China

Corresponding author, Li Hong, E-mail: 13380091998@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the risk factors of cerebral palsy during the perinatal period.
Methods In total, 1 377 children diagnosed with cerebral palsy were assigned into the study group, and 1 377 healthy children receiving physical examination were recruited into the control group. Gender, age and perinatal risk factors were recorded. Prenatal factors included preterm birth, multiple pregnancy, poor pregnancy and tocolysis history, etc. Intrapartum factors consisted of intrapartum apnea, fecal inhalation and amniotic fluid turbidity, etc. Postpartum factors included hypoxic ischemic encephalopathy, pathological jaundice, postpartum apnea, assisted ventilation and intracranial hemorrhage, etc. Clinical data were subject to uni- and multi-variate factor analyses by conditional Logistic regression analysis. The risk factors of cerebral palsy during the perinatal period were determined. **Results** Univariate Logistic regression analysis revealed that preterm birth, intrapartum apnea, premature rupture of membranes, tocolysis history, assisted ventilation, poor pregnancy, multiple pregnancy, hypoxic ischemic encephalopathy and intracranial hemorrhage were the risk factors of the incidence of cerebral palsy during the perinatal period (all $P < 0.05$). Multivariate Logistic analysis demonstrated that preterm birth, intrapartum apnea, premature rupture of membranes, poor pregnancy and hypoxic ischemic encephalopathy were the risk factors of the occurrence of perinatal cerebral palsy (all $P < 0.05$). **Conclusions** The causes of pediatric cerebral palsy are complex which include multiple perinatal risk factors, prompting that strengthening maternal health care during pregnancy, monitoring of fetal growth and enhancing obstetrics technique are pivotal measures for early prevention and treatment of cerebral palsy.

【Key words】 Cerebral palsy; Risk factor; Perinatal period; Early intervention

脑性瘫痪是由于发育中不成熟的大脑(胎儿或婴幼儿)受到非进行性的损伤所致,是目前儿

童致残的主要疾病^[1]。虽然生殖医学、新生儿重症医学技术水平不断提高,但脑性瘫痪的发生率并

没有降低,甚至有上升的趋势,据相关文献报道,国外脑性瘫痪的发病率为 1.5‰~4.0‰,国内为 1.8‰~6.0‰,而全球的脑性瘫痪总发病率为 1‰~5‰,并呈现上升趋势^[2-3]。脑性瘫痪发病率居高不下的原因比较多,其病因的复杂性是其中一个重要因素,因此分析脑性瘫痪病因,寻找其中的关键点,对于防治脑性瘫痪、降低其发病率具有比较深远的意义。笔者以我院儿科中心首次诊断为脑性瘫痪的病例为研究对象,分析其围生期高危因素,为防治脑性瘫痪提供参考依据。

对象与方法

一、研究对象

收集 2006 年 1 月至 2016 年 12 月在我院儿科中心首次诊断为脑性瘫痪的患儿 1 377 例作为研究组,所有患儿均符合第十三届全国小儿脑性瘫痪康复学术会议制定的脑性瘫痪的诊断标准,年龄均在 6 个月~14 岁范围内,且临床资料完整,排除非围生期高危因素导致的脑性瘫痪者^[1]。选择同期于儿科中心接受健康体检的性别、年龄与研究组相匹配的 1 377 名儿童作为对照组。

二、方 法

记录性别、年龄及围生期高危因素,制定小儿脑性瘫痪围生期高危因素调查表,其中围生期因素包括:①产前因素,早产、多胎妊娠、不良妊娠、保胎史等;②产时因素,产时窒息、胎粪吸入、羊水浑浊等;③产后因素,缺氧缺血性脑病、病理性黄疸、产后窒息、辅助通气、颅内出血等^[3-5]。分析脑性瘫痪相关的高危因素。

三、统计学处理

采用 SPSS 19.0 统计分析相关数据,计数资料采用构成比表示。整理数据,采用条件 Logistic 回归对数据进行单因素及多因素分析,确定脑性瘫痪的围生期高危因素, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、脑性瘫痪患儿一般资料

1 377 例中男 980 例、女 397 例,男女比例为 2.47:1。患儿集中在 1~6 岁(83.6%),3 岁以内占 56.6%,<1 岁 260 例(18.9%),≥1 岁且<3 岁 520 例(37.8%),≥3 岁且<6 岁 371 例(26.9%),≥6 岁 226 例(16.4%)。

二、脑性瘫痪围生期高危因素

1 377 例脑性瘫痪患儿中有 20 例的母亲无行规

范产检及保健,于家中采用土法接生。多数患儿具有 1~3 个围生期高危因素,其中有产前因素 2 230 例(59.0%),有产时因素 550 例(14.6%),有产后因素 997 例(26.4%)。从单因素方面看,早产居围生期高危因素的首位,所占比例 17.8%,其次是产时窒息和病理性黄疸,所占比例均为 8.6%,见表 1。本研究中 60 例患儿无明显高危因素。

表 1 排名前 10 位脑性瘫痪围生期高危因素

高危因素	例数	比例 (%)
早 产	675	17.8
产时窒息	325	8.6
病理性黄疸	325	8.6
胎膜早破	191	5.1
保胎史	187	5.0
辅助通气	173	4.9
不良妊娠	140	3.7
多胎妊娠	133	3.5
缺氧缺血性脑病	129	3.4
颅内出血	102	2.7

注:高危因素数目>病例数,多数患儿具有 1~3 个高危因素

三、脑性瘫痪围生期高危因素单因素 Logistic 回归结果

单因素 Logistic 回归结果显示早产、产时窒息、胎膜早破、保胎史、辅助通气、不良妊娠、多胎妊娠、缺氧缺血性脑病、颅内出血是发生脑性瘫痪的围生期高危因素,见表 2。

四、脑性瘫痪围生期高危因素多因素 Logistic 回归结果

多因素 Logistic 回归结果显示早产、产时窒息、胎膜早破、不良妊娠、缺氧缺血性脑病是发生脑性瘫痪的围生期高危因素,见表 3。

讨 论

脑性瘫痪的概念最初由 William John Little 于 1861 年提出,此后在脑性瘫痪的时间界定、诊断标准、分型标准以及高危因素、病因机制、治疗预后等问题上,国内外学者都一直在关注和研究。在 1989 年首次全国脑性瘫痪座谈会上,脑性瘫痪的定义被首次提出,并于 2006 年、2014 年对脑性瘫痪的定义、诊断、分型做了 2 次系统修订,修订过程中把脑性瘫痪致病因素范围扩大到婴幼儿^[4]。

表 2 脑性瘫痪围生期高危因素单因素 Logistic 回归分析							
变 量	B	SE	Wald	P 值	OR 值	95% CI	
						下限	上限
早 产	1. 442	0. 088	269. 532	<0. 001	4. 231	3. 562	5. 026
产时窒息	2. 260	0. 167	182. 218	<0. 001	9. 584	6. 903	13. 307
胎膜早破	0. 870	0. 135	41. 292	<0. 001	2. 388	1. 831	3. 114
保胎史	0. 545	0. 125	18. 942	<0. 001	1. 724	1. 349	2. 204
辅助通气	1. 184	0. 157	56. 969	<0. 001	3. 268	2. 403	4. 444
不良妊娠	1. 468	0. 193	57. 807	<0. 001	4. 340	2. 972	6. 335
多胎妊娠	0. 819	0. 159	26. 586	<0. 001	2. 268	1. 661	3. 095
缺氧缺血性脑病	3. 007	0. 390	59. 439	<0. 001	20. 230	9. 419	43. 452
颅内出血	0. 958	0. 189	25. 695	<0. 001	2. 607	1. 800	3. 776

表 3 脑性瘫痪围生期高危因素多因素 Logistic 回归分析							
变 量	B	SE	Wald	P 值	OR 值	95% CI	
						下限	上限
早 产	1. 369	0. 095	207. 530	<0. 001	3. 931	3. 263	4. 736
产时窒息	2. 288	0. 173	174. 696	<0. 001	9. 860	7. 023	13. 844
胎膜早破	0. 467	0. 154	9. 173	0. 002	1. 595	1. 179	2. 158
不良妊娠	1. 218	0. 211	33. 280	<0. 001	3. 379	2. 234	5. 111
缺氧缺血性脑病	3. 270	0. 396	68. 326	<0. 001	26. 312	12. 118	67. 134

脑性瘫痪致病因素复杂多样，但围生期因素仍是主要致病原因，目前围生期因素仍主要分为产前因素、产时因素和产后因素，其中早产和低体质量产前已成事实，归为产前因素，有报道示辅助生殖技术容易导致早产、多胎妊娠、低出生体质量而引发脑性瘫痪^[5-6]。目前国内大样本、动态的脑性瘫痪围生期高危因素统计资料比较缺乏，因此我们进行了本研究，以期为脑性瘫痪的病因研究、早期防治提供临床依据。

一、脑性瘫痪患儿男女性别构成分析

本研究共纳入 1 377 例患儿，其中男 980 例、女 397 例，男女比例为 2. 47: 1，这与国内外相关研究基本一致。胡继红等^[7]于 2005 年 1 月至 2010 年 12 月对我国湖南省 1~6 岁儿童进行了脑性瘫痪调查，共收集了 55 例，其中男 36 例，男女比例 1. 89: 1。章马兰等^[8]于 2008 年 11 月至 2013 年 10 月对广东省佛山地区 0~6 岁儿童进行了脑性瘫痪抽样调查，诊断为脑性瘫痪共 60 例，其中男 36 例，男女比例 1. 5: 1。Chounti 等^[9]对瑞典南部 1990 年至 2005 年出生的 590 例脑性瘫痪患儿的监测显示男性较女性多。而本次研究显示的患儿男性

多于女性，是基于入院就诊患儿评估的，可能除外男性易感因素外，地区文化因素差异也是不可忽视的因素。

二、脑性瘫痪患儿年龄分布特点分析

循证医学证明，越早诊治脑性瘫痪对于患儿预后尤为重要，1 岁以内的干预尤为关键^[10]。从本次研究看，首次就诊住院患儿以 1~3 岁最多，而 <1 岁所占比例为 18. 9%，比较低，≥6 岁所占比例仍有 16. 4%。由于婴幼儿自身特殊的发育特点，脑性瘫痪早期症状易被家长忽视，从而导致患儿错过了最佳干预时机。肖丽萍等（2010 年）的研究显示，2000 至 2008 年共收到上海市闵行区 41 例脑性瘫痪患儿的登记信息，脑性瘫痪检出率尚不足 1‰，低于国内报道的 1. 9‰。由此可见，目前脑性瘫痪的早期监测及干预工作在我国依然任重道远。作为儿童神经及康复科医师，我们应该加强早期追踪和监测高危儿发育情况，开展儿童健康教育，普及脑性瘫痪科普知识，使家属能早期识别高危儿的异常精神运动表现，引导患儿及时就诊，最大限度降低患儿残障率及提高其生存质量。

三、脑性瘫痪围生期高危因素分析

本次研究中多数患儿有 1~3 个脑性瘫痪高危因素。产前因素 2 230 例, 占 59.0%; 其次产时因素 550 例, 占 14.6%; 产后因素 997 例, 占 26.4%。其中早产居围生期高危因素的首位, 所占比例 17.8%, 其次是产时窒息, 所占比例 8.6%。单因素及多因素 Logistic 回归结果显示早产、产时窒息、胎膜早破、不良妊娠、缺氧缺血性脑病是发生脑性瘫痪较为重要的围生期高危因素。随着社会进步, 产科及新生儿技术不断提高, 产时、产后因素引起脑性瘫痪相对减少, 产前因素所占比例仍大。Wu 等^[11]的研究表明脑性瘫痪发病的主要原因是早产、遗传、感染。《新生儿脑病和脑性瘫痪: 病理及病生阐释》一书也表明新生儿脑损伤大部分情况来源于分娩启动前的事件, 而不是发生在分娩期。有国内学者提出脑性瘫痪的发病与多个易感基因相关, 而脑性瘫痪的临床症状也与脑性瘫痪症状基因密切相关^[12-15]。本次研究也显示, 没有明显高危因素的患儿也会出现脑性瘫痪症状, 我们推测此类患儿的病因可能与基因相关, 需作进一步研究。少部分患儿出生于家中, 母亲孕期无经过规范产检及保健, 这也是高危因素之一, 值得关注。从本次研究结果我们得到启示, 产前是脑性瘫痪的防治重点, 尤为关键是要预防早产发生。因此我们需要加强孕期产检及行防护教育, 严密监测胎儿发育情况; 同时, 也要加强脑性瘫痪易感基因的研究, 这也可能是降低脑性瘫痪发病率比较有意义的措施。

本次研究结果也显示产时窒息、胎膜早破、不良妊娠、缺氧缺血性脑病是脑性瘫痪发生较为重要的危险因素。毋庸置疑, 缺血缺氧是新生儿脑损伤的重要病理机制, 也是导致脑性瘫痪的重要因素, 产时窒息、胎膜早破、不良妊娠等高危因素容易导致胎儿缺血缺氧, 从而引起脑性瘫痪的发生, 因此提高产科分娩技术水平、降低缺血缺氧发生率是防治脑性瘫痪的重要措施之一, 同时也应更加科学、合理对待阿普加评分, 低阿普加评分不仅预示产时缺氧窒息, 同时也与产前因素密切相关。

总的来说, 小儿脑性瘫痪病因复杂, 加强孕期保健、胎儿发育监测及提高产科技术水平是脑性瘫痪早期防治的重要措施。另外, 在产前高危因素中, 脑性瘫痪基因值得关注。

参 考 文 献

[1] 李晓捷, 唐久来, 马丙祥, 秦炯, 邹丽萍, 王家勤. 脑性

瘫痪的定义、诊断标准及临床分型. 中华实用儿科临床杂志, 2014, 29 (19): 323-328.

- [2] Kirby RS, Wingate MS, Van Naarden Braun K, Doernberg NS, Arneson CL, Benedict RE, Mulvihill B, Durkin MS, Fitzgerald RT, Maenner MJ, Patz JA, Yeargin-Allsopp M. Prevalence and functioning of children with cerebral palsy in four areas of the United States in 2006: a report from the Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network. *Res Dev Disabil*, 2011, 32 (2): 462-469.
- [3] 张备, 孙莉敏, 朱俞岚, 白玉龙. 小儿脑性瘫痪康复治疗技术研究与应用进展. *中国康复医学杂志*, 2015, 30 (1): 65-68.
- [4] 李宏. 脑性瘫痪病因及其修复机制的系列研究. 南方医科大学, 2013.
- [5] 程萌, 陈晗笑, 许佳文, 秦朗. 辅助生殖技术与子代神经系统疾病的相关性研究回顾. *华西医学*, 2017, 32 (5): 679-683.
- [6] 林庆. 全国小儿脑性瘫痪座谈会纪要. *中华儿科杂志*, 1989, 27 (3): 162-162.
- [7] 胡继红, 张惠佳, 覃蓉, 颜华, 王跑球, 庞伟, 钱红艳, 曹务莲, 陈立峰, 李后权, 罗涛. 湖南省 1-6 岁小儿脑性瘫痪流行病学现状调查及分析. *中国优生与遗传杂志*, 2016, 24 (8): 120-123.
- [8] 章马兰, 刘振寰, 蔡淑英, 周园, 李兰侠, 郑驰野, 董尚胜, 李业荣. 广东佛山地区小儿脑性瘫痪患病率的抽样调查. *实用医学杂志*, 2016, 32 (16): 2775-2776.
- [9] Chounti A, Wagner P, Westbom L. Sex differences in cerebral palsy incidence and functional ability: a total population study. *Acta Paediatrica*, 2013, 102 (7): 712-717.
- [10] 骆庆明, 谢容玲, 谢秀红, 钟婉洪, 李美连. 建立脑瘫儿童健康教育模型的研究. *新医学*, 2012, 43 (2): 112-114.
- [11] Wu CS, Pedersen LH, Miller JE, Sun Y, Streja E, Uldall P, Olsen J. Risk of cerebral palsy and childhood epilepsy related to infections before or during pregnancy. *PLoS One*, 2013, 8 (2): e57552.
- [12] Lin S, Li T, Zhu D, Ma C, Wang Y, He L, Zhu C, Xing Q. The association between GAD1 gene polymorphisms and cerebral palsy in Chinese infants. *Tsitol Genet*, 2013, 47 (5): 22-27.
- [13] Lan MY, Chang YY, Yeh TH, Lai SC, Liou CW, Kuo HC, Wu YR, Lyu RK, Hung JW, Chang YC, Lu CS. High frequency of SPG4 in Taiwanese families with autosomal dominant hereditary spastic paraplegia. *Bmc Neurology*, 2014, 14 (1): 1-7.
- [14] Shin JW, Jung KH, Lee ST, Moon J, Seong MW, Park SS, Lee SK, Chu K. Novel mutation in the ATL1 with autosomal dominant hereditary spastic paraplegia presented as dysautonomia. *Auton Neurosci*, 2014, 185: 141-143.
- [15] Noetzi L, Sanz PG, Brodsky GL, Hinckley JD, Giugni JC, Giannula RJ, Gonzalez-Alegre P, Di Paola J. A novel mutation in PLP1 causes severe hereditary spastic paraplegia type 2. *Gene*, 2014, 533 (1): 447-450.

(收稿日期: 2017-07-07)

(本文编辑: 洪悦民)