

# 小儿脑性瘫痪的病因背景学研究

刘超宇, 胡继红, 郭春光, 周平秋, 刘娟, 袁丽平

(湖南省儿童医院 康复中心, 湖南 长沙, 410007)

**摘要:** **目的** 分析小儿脑性瘫痪(CP)相关高危因素。**方法** 将2018年6月—2019年6月在湖南省儿童医院就诊的163例CP患儿作为研究组,另选择同期门诊体检健康儿童326例为对照组。采用调查问卷收集2组患儿产前、产时和产后情况,对小儿CP产前因素、产时因素和产后因素进行单因素分析,对具有统计学意义的变量进行多因素Logistic回归分析,同时完善CP患儿染色体检测。**结果** 163例CP患儿共检出染色体多态性变化30例,异染色质检出率为18.40%,其中9号染色体多态性变化最多(10.43%)。孕妇年龄大于35岁、类似疾病家族史、不良孕产史、有害物质接触史、宫内窘迫、多胎妊娠、有合并症是发生小儿CP的产前因素( $P < 0.05$ );早产、新生儿窒息、难产是发生小儿CP的产时因素( $P < 0.05$ );低出生体质量、缺氧缺血性脑病、新生儿低血糖是发生小儿CP的产后因素( $P < 0.05$ );孕妇年龄大于35岁、有CP及类似疾病家族史、多胎妊娠、有合并症、早产、新生儿窒息和低出生体质量为小儿CP独立危险因素( $P < 0.05$ )。根据优势比值(OR值)大小,对小儿CP影响从大到小的危险因素依次为有合并症、孕妇年龄大于35岁、早产、低出生体质量、有CP及类似疾病家族史、多胎妊娠、新生儿窒息。**结论** 产前因素是造成小儿CP的主要原因,也是造成产时及某些新生儿时期疾病的重要原因。CP发病与遗传因素有关,临床应加强孕期保健、孕妇健康管理,完善精准基因检测,准确评估CP发病风险,及时进行早期干预以减少小儿CP的发生。

**关键词:** 脑性瘫痪; 遗传因素; 产前因素; 产时因素; 产后因素

中图分类号: R 742.3; R 816.92 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2020)22-036-05 DOI: 10.7619/jcmp.202022010

## A study on the etiology background of cerebral palsy in children

LIU Chaoyu, HU Jihong, GUO Chunguang, ZHOU Pingqiu,  
LIU Juan, YUAN Liping

(Rehabilitation Center, Hunan Children's Hospital, Changsha, Hunan, 410007)

**Abstract: Objective** To analyze the related high-risk factors of cerebral palsy (CP) in children. **Methods** A total of 163 CP children in Hunan Children's Hospital from June 2018 to June 2019 were selected as study group, and 326 healthy children with physical examination in Outpatient Department at the same time were selected as control group. The questionnaire was used to collect the prenatal, intrapartum and postpartum conditions in both groups. The prenatal, intrapartum and postpartum factors of CP were analyzed by single factor analysis. Multivariate Logistic regression analysis was performed on the variables with statistical significance. Meanwhile, chromosomal test of CP children was completed. **Results** In 163 CP children, 30 cases of chromosome polymorphism were detected, the detection rate of heterochromatin was 18.40%, and among which polymorphism in chromosome 9 was the most (10.43%). Pregnancy age over 35 years old, family history of similar diseases, history of adverse pregnancy and childbirth, history of contact with harmful substances, intrauterine distress, multiple pregnancy and complications were the prenatal factors of CP in children ( $P < 0.05$ ), preterm delivery, asphyxia and dystocia were the intrapartum factors of CP ( $P < 0.05$ ), low birth weight, hypoxic-ischemic encephalopathy and hypoglycemia were the postpartum factors of CP in children ( $P < 0.05$ ), and the independent risk factors of CP in children were pregnant age over 35 years old, family history of CP and similar diseases, multiple pregnancy, comorbidity, premature delivery, neonatal asphyxia and low birth weight ( $P < 0.05$ ). According to the Odds Ratio (OR) value,

收稿日期: 2020-07-26

基金项目: 湖南省残疾人康复科研项目(2018XK004)

通信作者: 胡继红, E-mail: 1211584458@qq.com

the effect of risk factors for CP in children were comorbidity, pregnant age over 35 years old, premature delivery, low birth weight, family history of CP and similar diseases, multiple pregnancy and neonatal asphyxia in descending order of influence power. **Conclusion** Prenatal factors are the main causes of CP in children, and are also the important causes of diseases during labor and neonatal period. The incidence of CP is related to genetic factors. In clinical practice, we should strengthen the health care and health management for pregnant women, improve the precise gene detection, accurately assess the risk of CP, and reduce the incidence of CP in children by timely implementation of early intervention.

**Key words:** cerebral palsy; genetic factors; prenatal factors; intrapartum factors; postpartum factors

脑性瘫痪(CP)是一组由胎儿或婴幼儿脑部非进行性损伤所致的持续存在的中枢性运动和姿势发育障碍、活动受限症候群<sup>[1]</sup>。CP临床表现多样、病情严重程度各异、发病过程复杂,为多因素作用结果<sup>[2]</sup>。随着胎儿心率监护和胎儿超声的应用、高危新生儿监护病房的设立以及孕产妇定点保健制度和高危孕产妇转诊制度的实施,CP发病率并未明显降低<sup>[3]</sup>。近年研究<sup>[4]</sup>表明,对CP病因学的研究已转入胚胎发育生物学领域,重视对受孕前后与相关环境、遗传因素与疾病等多种因素的探讨。本研究通过分析CP相关高危因素筛查主要危险因素,旨在为CP防治提供理论依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

将2018年6月—2019年6月在湖南省儿童医院就诊的163例CP患儿作为研究组,符合第十三届全国小儿脑瘫康复学术会议制定的脑瘫定义和分型标准<sup>[5]</sup>,其中男106例,女57例,年龄1~7岁,平均(46.20±19.97)个月;选择同期门诊体检健康儿童,年龄相差不超过3个月、同民族、同性别,采用1:2匹配组成对照组,共选取326例,其中男212例,女114例,年龄1~7岁,平均(46.60±18.90)个月。2组性别和年龄比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。研究对象法定监护人签署知情同意书,研究通过医院医学伦理委员会审核。

### 1.2 方法

由经过统一培训的医生作为调查员,统一CP检查方法和诊断标准,制定统一的调查表及质量控制要求,通过查阅医疗记录和询问知情人完成问卷调查。调查内容为遗传因素、孕产妇相关因素等方面。①遗传因素:对163例CP患儿进行

染色体检测。②产前因素:居住环境、孕妇年龄、CP及类似疾病家族史、文化水平、不良孕产史、有害物质接触史、宫内窘迫、胎盘和/或羊水异常、先兆流产或早产、多胎妊娠、是否有合并症(高血压、糖尿病、癫痫、胆汁淤积、感染、甲状腺功能异常)、孕期外伤、长期服用药物。③产时因素:早产、新生儿窒息、脐带异常、剖宫产、前置胎盘、产时发热、催产素使用、难产。④产后因素:低出生体质量、病理性黄疸、新生儿惊厥、颅内出血、颅内感染、缺氧缺血性脑病、新生儿贫血、新生儿低血糖。

### 1.3 统计学处理

采用SPSS 20.0软件对数据进行统计分析。符合正态分布计量资料用( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用独立样本 $t$ 检验。计数资料用频数(%)表示,总例数 $<40$ 或最小理论频数 $<1$ ,采用卡方确切概率法;总例数 $\geq 40$ 且最小理论频数 $>5$ ,采用卡方非校正法。危险因素采用Logistic回归分析。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 小儿CP遗传因素分析

163例CP患儿共检出染色体多态性变化30例,异染色质检出率为18.40%,其中9号染色体多态性变化最多,达10.43%(17/163)。

### 2.2 小儿CP产前因素单因素分析

孕妇年龄大于35岁、类似疾病家族史、不良孕产史、有害物质接触史、宫内窘迫、多胎妊娠、有合并症是发生小儿CP的产前因素( $P<0.05$ )。见表1。

### 2.3 小儿CP产时因素单因素分析

早产、新生儿窒息、难产是发生小儿CP的产时因素( $P<0.05$ )。见表2。

表 1 小儿 CP 产前因素单因素分析 [n(%)]

产前因素	研究组(n=163)	对照组(n=326)
居住环境差	32(19.63)	53(16.26)
孕妇年龄 >35 岁	112(68.71)	28(8.59)**
有 CP 及类似疾病家族史	98(60.12)	8(2.45)**
文化水平		
小学及以下	22(13.50)	41(12.58)
中学	86(52.76)	183(56.13)
大学及以上	55(33.74)	102(31.29)
不良孕产史	112(68.71)	31(9.51)**
有害物质接触史	97(59.51)	2(0.61)**
宫内窘迫	119(73.01)	21(6.44)**
胎盘/羊水异常	34(20.86)	62(19.02)
先兆流产/早产	38(23.31)	54(16.56)
多胎妊娠	78(47.85)	23(7.06)**
有合并症	101(61.96)	33(10.12)**
母孕期外伤	13(7.98)	16(4.91)
长期服用药物史	20(12.27)	24(7.36)

与研究组比较, \*\*P<0.01。

表 2 小儿 CP 产时因素单因素分析 [n(%)]

产时因素	研究组(n=163)	对照组(n=326)
早产	46(28.22)*	21(6.44)
新生儿窒息	112(68.71)*	26(7.98)
脐带异常	12(7.36)	28(8.59)
剖宫产	33(20.25)	58(17.79)
前置胎盘	38(23.31)	56(17.18)
产时发热	72(44.17)	115(35.28)
使用催产素	53(32.52)	101(30.98)
难产	71(43.56)*	18(5.52)

与对照组比较, \*P<0.05。

## 2.4 小儿 CP 产后因素单因素分析

低出生体质量、缺氧缺血性脑病、新生儿低血

糖是发生小儿 CP 的产后因素(P<0.05)。见表 3。

表 3 小儿 CP 产后因素单因素分析 [n(%)]

产后因素	研究组(n=163)	对照组(n=326)
低出生体质量	95(58.28)*	23(7.06)
病理性黄疸	52(31.90)	88(26.99)
新生儿期惊厥	21(12.88)	34(10.43)
颅内出血	1(0.61)	0
颅内感染	1(0.61)	0
缺氧缺血性脑病	46(28.22)*	15(4.60)
新生儿贫血	24(14.72)	32(9.82)
新生儿低血糖	48(29.45)*	11(3.37)

与对照组比较, \*P<0.05。

## 2.5 小儿 CP 发病多因素 Logistic 回归分析

孕妇年龄大于 35 岁、有 CP 及类似疾病家族史、多胎妊娠、有合并症、早产、新生儿窒息和低出生体质量为小儿 CP 独立危险因素(P<0.05), 根据 OR 值大小, 对小儿 CP 影响从大到小的危险因素依次为有合并症、孕妇年龄大于 35 岁、早产、低出生体质量、有 CP 及类似疾病家族史、多胎妊娠、新生儿窒息。见表 4。

## 3 讨论

研究表明, 产前孕妇异常因素可造成胎儿脑早期发育异常, 是造成早产、低体质量、产时缺血缺氧及某些新生儿期高危因素的重要原因, 同时也是新生儿发生 CP 的重要基础<sup>[6]</sup>。当孕妇患有感染性疾病时, 炎性细胞因子可使胎儿血-脑屏障通透性增高, 感染直接累及胎儿脑组织使局部神

表 4 小儿 CP 发病多因素 Logistic 回归分析

因素	回归系数	标准误	Wald	P	OR	95% CI
孕妇年龄 >35 岁	3.116	1.038	9.365	<0.001	23.879	3.125 ~ 187.364
有 CP 及类似疾病家族史	2.132	0.954	6.258	0.015	10.025	1.632 ~ 62.254
不良孕产史	0.171	0.147	1.054	0.305	1.158	0.789 ~ 1.682
有害物质接触史	0.158	0.352	0.043	0.825	1.175	0.322 ~ 4.158
宫内窘迫	0.223	0.215	0.048	0.642	1.521	0.697 ~ 2.248
多胎妊娠	2.154	0.872	6.123	0.023	9.853	1.436 ~ 55.254
有合并症	3.325	0.897	15.062	<0.001	27.358	5.145 ~ 142.360
早产	2.442	0.932	6.524	0.002	11.574	1.669 ~ 80.453
新生儿窒息	2.346	0.843	6.324	0.034	9.432	1.325 ~ 52.157
难产	0.589	1.256	4.935	0.431	0.387	0.036 ~ 4.122
低出生体质量	2.451	0.779	9.825	0.011	11.158	2.251 ~ 57.682
缺氧缺血性脑病	0.154	0.166	0.698	0.312	1.035	0.852 ~ 1.638
新生儿低血糖	0.364	0.234	0.725	0.438	1.633	0.934 ~ 2.583

经元坏死、丢失最终可致胎儿中枢神经先天畸形, 造成胎膜早破、早产、低体质量、新生儿窒息等不良妊娠结局<sup>[7]</sup>。孕期营养不仅影响孕妇自身健

康和胎儿正常发育, 对出生后新生儿智力发育也有影响<sup>[8]</sup>。研究表明, 孕期营养不良可导致胎儿发育延迟和小于胎龄儿过多出生<sup>[9]</sup>。同时, 胎儿

期营养障碍既可作为损伤的直接原因,又可作为产时的疾病因素,或作为恶化因素引起新生儿肺炎、新生儿缺氧缺血性脑病等新生儿疾病<sup>[10]</sup>。研究<sup>[11]</sup>显示,孕期长期处于受污染环境、接触有毒物质或长期辐射暴露,可造成胎儿脑组织损伤引起产时及产后异常。随着近些年多胎妊娠发生率逐年上升,多胎妊娠的新生儿 CP 发生率也呈上升趋势<sup>[12]</sup>。胎盘是胎儿在母体内主要的营养来源。研究表明,多胎妊娠时母体胎盘功能相对不足,与单胎妊娠相比更易导致胎儿宫内发育迟缓、生长受限、神经系统发育异常致使早产、低出生质量儿及产时窒息<sup>[13]</sup>。因此,加强多胎妊娠中后期监测和保健,对降低小儿 CP 发生率具有重要意义。此外,研究显示,家族中有类似病史的 CP 发生率也较高,故需考虑遗传因素对脑瘫的影响<sup>[14]</sup>。

人类 9 号染色体异染色质区域的 inv(9) 臂间倒位及长臂次溢痕增加的发生率为 1%, 是一种常见的异质性多态性<sup>[15]</sup>。近年研究发现,染色体异质性多态性在细胞减数分裂时可影响联会、交换和分离,造成基因缺失或 DNA 过度重复序列不平衡配子产生增多,在临床上表现为流产或生育病残儿<sup>[16]</sup>。LERER I 等<sup>[17]</sup>对一个四代家系中 9 名伴智力低下四肢瘫痪的 CP 患者研究发现,染色体 9p24.3 锚蛋白重复序列 15 基因的缺失可导致母源遗传性家族性脑瘫。本研究结果显示,163 例 CP 患儿共检出染色体多态性变化 30 例,异染色质检出率为 18.40%, 其中 9 号染色体多态性变化最多,达 10.43%, 提示遗传因素在小儿 CP 发病中起重要作用。研究<sup>[18]</sup>显示,血缘家庭 CP 发病风险为非血缘家庭的 2.5 倍。生育过 CP 患儿的妇女,随后所生子女 CP 再发风险明显增加<sup>[19]</sup>。提示 CP 具有家族聚集性,同时可能有易感基因的存在,临床应重视孕前遗传筛查、孕期精准基因检测以降低小儿 CP 的发生率。本研究分别研究了 13 项产前因素、8 项产时因素和 8 项产后因素。单因素分析结果显示,13 项产前因素中有 7 项、8 项产时因素中有 3 项、8 项产后因素中有 3 项为小儿 CP 发生相关因素,提示产前因素是当前造成小儿 CP 的主要因素,积极干预产前不良因素对降低 CP 发生率、减轻社会负担、提高我国人口素质具有重要意义。将具有统计学意义的变量进一步进行 Logistic 回归分析,结果表明孕妇年龄 >35 岁、有 CP 及类似疾病家族史、多胎妊娠、有合并症、早产、新生儿窒息和低出生体质量

为小儿 CP 独立危险因素;根据 OR 值大小,对小儿 CP 影响从大到小的危险因素依次为有合并症、孕妇年龄 >35 岁、早产、低出生体质量、有 CP 及类似疾病家族史、多胎妊娠、新生儿窒息。提示临床工作中应重视对以上独立危险因素的防治及干预。

综上所述,产前因素是造成小儿 CP 的主要原因,也是造成产时及某些新生儿时期疾病的重要原因,同时 CP 发病还与遗传因素有关,临床应加强孕期保健、孕妇健康管理、完善精准基因检测,以更好地了解病情、准确评估 CP 发病风险,及时进行早期干预减少小儿 CP 的发生。

### 参考文献

- [1] KOY A, TIMMERMANN L. Deep brain stimulation in cerebral palsy: Challenges and opportunities[J]. Eur J Paediatr Neurol, 2017, 21(1): 118-121.
- [2] 黄小玲, 陈景汉, 刘汇团, 等. 333 例脑瘫儿童病因高危因素分析[J]. 国际医药卫生导报, 2019, 25(8): 1199-1202.
- [3] PENNINGTON L, LOMBARDO E, STEEN N, et al. Acoustic changes in the speech of children with cerebral palsy following an intensive program of dysarthria therapy[J]. Int J Lang Commun Disord, 2017, 53(1): 182-195.
- [4] 朱庆文, 倪玉飞, 王婧, 等. 10 例以脑发育不良为主要特征的脑瘫患儿的遗传学病因分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2019, 36(3): 229-233.
- [5] 李晓捷. 《脑瘫指南及定义、分型、诊断标准修订》[C]//第六届全国儿童康复、第十三届全国小儿脑瘫康复学术会议暨国际学术交流会议. 2014.
- [6] MELLER C H, IZBIZKY G H, OTAÑO L. Prenatal Factors in Cerebral Palsy[J]. N Engl J Med, 2015, 373(23): 2288-2289.
- [7] 龙滨, 陈琳, 尹艳艳. 探析孕妇妊娠晚期 B 族链球菌感染对妊娠结局及新生儿的影响[J]. 中国实用医药, 2017, 12(35): 70-72.
- [8] LINDSAY K L, BUSS C, WADHWA P D, et al. The Interplay between Maternal Nutrition and Stress during Pregnancy: Issues and Considerations[J]. Ann Nutr Metab, 2017, 70(3): 191-200.
- [9] 代立静. 关于妊娠期孕妇营养状况与胎儿发生出生缺陷的相关性探究[J]. 大家健康旬刊, 2017, 11(1): 193-193.
- [10] LUNDGREN C, BRUDIN L, WANBY A S, et al. Ante- and intrapartum risk factors for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2017, 31(12): 1595-1601.
- [11] 提鑫婧, 林梦梦, 刘扬, 等. 居住环境因素对出生缺陷影响的 Meta 分析[J]. 中国儿童保健杂志, 2019, 27(4): 411-413, 428.

- [12] 赵茹茹, 刘铭, 段涛. 孕激素预防双胎妊娠自发性早产的研究进展[J]. 中华围产医学杂志, 2017, 20(1): 61 - 64.
- [13] YIN Y, LI C, XU C, *et al.* Intestinal obstruction due to congenital malrotation complicating a multiple pregnancy: A rare case report[J]. J Pak Med Assoc, 2017, 67(2): 308 - 310.
- [14] TUPIKOV V A, KOLMAKOVA T S, SHAMIK V B, *et al.* [Results of a clinical and genealogical analysis of pedigrees of children with cerebral palsy in the population of Rostov region][J]. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova, 2017, 117(7): 80 - 85.
- [15] 夏开德, 周晓涛, 杨雪, 等. 贵州地区儿童患者染色体多态性的细胞遗传学分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2018, 26(6): 43 - 45.
- [16] 朱佳鹏, 何慧燕, 梁灼健, 等. 染色体多态性与生殖异常的相关性分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2018, 35(6): 921 - 922.
- [17] LERER I, SAGI M, MEINER V, *et al.* Deletion of the ANKRD15 gene at 9p24.3 causes parent - of - origin - dependent inheritance of familial cerebral palsy[J]. Hum Mol Genet, 2005, 14(24): 3911 - 3920.
- [18] PASHMDARFARD M, AMINI M, HASSANI M A. Participation of Iranian Cerebral Palsy Children in Life Areas: A Systematic Review Article[J]. Iran J Child Neurol, 2017, 11(1): 1 - 12.
- [19] PAULSEN M E, DIETZ R M. Antenatal magnesium for preterm delivery reduces risk of cerebral palsy among surviving very preterm infants[J]. Acta Paediatr, 2018, 107(1): 175.

(上接第 35 面)

- [7] SEGAL W N, CELLO J P. Hemorrhage in the upper gastrointestinal tract in the older patient[J]. Am J Gastroenterol, 1997, 92(1): 42 - 46.
- [8] YANG Q Y, OUYANG J, YANG J D. Sepsis as an important risk factor for gastrointestinal bleeding in acute coronary syndrome patients; Two case reports[J]. Medicine, 2018, 97(36): e12273.
- [9] SHIH H A, TSAI P C, WU K H, *et al.* Bacteremia in cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding[J]. Turk J Gastroenterol, 2018, 29(2): 164 - 169.
- [10] MOON A M, DOMINITZ J A, IOANNOU G N, *et al.* Use of antibiotics among patients with cirrhosis and upper gastrointestinal bleeding is associated with reduced mortality[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2016, 14(11): 1629 - 1637.
- [11] CASTILLO L, PRACHUAPTHUNYACHART S, HALL M, *et al.* Antibiotic use in cirrhotic children with acute upper gastrointestinal bleeding[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(29): e16505.
- [12] 郝素华, 郝琳, 杨卫华, 等. 血清 CEA、CA19-9、SCC-Ag、NSE、CYFRA21-1 和 ProGRP 在肺癌诊断中的价值[J]. 中国肿瘤, 2012, 21(11): 852 - 855.
- [13] KOAMI H, SAKAMOTO Y, SAKURAI R, *et al.* The thromboelastometric discrepancy between septic and trauma induced disseminated intravascular coagulation diagnosed by the scoring system from the Japanese association for acute medicine[J]. Medicine, 2016, 95(31): e4514.
- [14] 祖道明, 张 蕾. 感染性肺炎患儿 FIB、PCT、hs-CRP 水平的变化及意义[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(5): 609 - 612.
- [15] ARIHAN O, WERNLY B, LICHTENAUER M, *et al.* Blood Urea Nitrogen (BUN) is independently associated with mortality in critically ill patients admitted to ICU[J]. PLoS One, 2018, 13(1): e0191697.
- [16] MURATA A, KASAI T, MATSUE Y, *et al.* Relationship between blood urea nitrogen-to-creatinine ratio at hospital admission and long-term mortality in patients with acute decompensated heart failure[J]. Heart Vessels, 2018, 33(8): 877 - 885.
- [17] ADAM A M, NASIR S A R, MERCHANT A Z, *et al.* Efficacy of serum blood urea nitrogen, creatinine and electrolytes in the diagnosis and mortality risk assessment of patients with acute coronary syndrome[J]. Indian Heart J, 2018, 70(3): 353 - 359.
- [18] GONZÁLEZ-GONZÁLEZ J A, MONREAL-ROBLES R, GARCÍA-COMPEAN D, *et al.* Nonvariceal upper gastrointestinal bleeding in elderly people: Clinical outcomes and prognostic factors[J]. J Dig Dis, 2017, 18(4): 212 - 221.