DOI:10.15972/j.cnki.43-1509/r.2021.01.023　·文献综述·

脑瘫的病因学研究进展

毛 颖[1], 高长玉[2]

(1.齐齐哈尔医学院附属第二医院,黑龙江省齐齐哈尔市 161000;2.黑龙江中医药大学,黑龙江省哈尔滨市 150040)

[关键词] 脑瘫; 病因学; 脑发育不全; 脑损伤

[摘　要] 脑性瘫痪的发病原因多样、机制复杂,疾病的发生与多种病因相关。目前认为,直接病因为脑损伤和发育缺陷,由多种高危发病因素所导致。常见的高危因素可归纳为产前因素,如孕期宫内感染、遗传因素、多胎妊娠、胎儿宫内发育迟缓、胎儿先天性畸形等;产时因素,如窒息、早产等;产后因素,如新生儿高胆红素血症、颅脑损伤等;其他危险因素,如母亲状况、社会及环境因素、辅助生殖技术等。其中早产、孕期感染和遗传被认为是脑瘫发病的三大因素,并且三者之间相互影响、相互促进。

[中图分类号] R742.3　　[文献标识码] A

Research progress on the etiology of cerebral palsy

MAO Ying[1], GAO Changyu[2]

(1. *The Second Affiliated Hospital of Qiqihar Medical College*, *Qiqihar*, *Heilongjiang* 161000, *China*; 2. *Heilongjiang University of Chinese Medicine*, *Harbin*, *Heilongjiang* 150040, *China*)

[**KEY WORDS**] cerebral palsy; etiology; brain developmental defects; brain damage

[**ABSTRACT**] The causes and mechanisms of cerebral palsy are complex and diverse, and the occurrence of the disease is related to multiple causes. It is currently believed that the direct cause is brain damage and developmental defects, which are caused by a variety of high-risk factors. Common high-risk factors can be roughly summarized as prenatal factors, such as infection during pregnancy, genetic factors, multiple pregnancy, intrauterine growth retardation, congenital malformations; perinatal factors, such as asphyxia, preterm delivery; postpartum factors, such as neonatal hyperbilirubinemia, craniocerebral injuries; other risk factors, such as maternal conditions, social and environmental factors, assisted reproductive technology. Among them, preterm delivery, infection and heredity are considered to be the three major factors of cerebral palsy, and they influence and promote each other.

脑性瘫痪简称脑瘫,是由婴幼儿或发育中的胎儿脑部非进行性损伤所致的一组持续存在的中枢性运动障碍、活动受限和姿势异常症候群。脑瘫的运动障碍常伴有感觉、知觉、认知、交流和行为障碍,以及癫痫和继发性肌肉骨骼问题[1-2]。脑瘫这一综合征首先由英国医生 William J Little 于 1844 年首次提出,并认为产时因素为脑瘫的主要病因,包括围产期窒息、产伤、早产及核黄疸等[3]。目前认为,脑损伤和发育缺陷为脑瘫的直接病因,高危发病因素由很多原因构成。脑发育缺陷和脑损伤发生的时间可分三个阶段,即出生前、围产期和出生后,是多种因素共同作用的结果。

1　产前因素

流行病学调查显示 70% ~80% 的脑瘫与产前因素有关,其高危因素有孕期宫内感染、遗传因素、多胎妊娠、胎儿生长迟缓、先天发育畸形和胎盘异常等[4]。

1.1　孕期宫内感染

孕期宫内感染,是明确的脑瘫发病的高危因素之一,可以通过胎盘引起胎儿的脑损伤,并导致脑室周围白质软化。常见的宫内感染有风疹病毒感染、单纯疱疹病毒感染、巨细胞病毒感染、弓形体病等[5]。其中,疱疹病毒感染可损伤胎儿中枢神经系

[收稿日期] 2020-10-11　　[修回日期] 2020-12-12

[基金项目] 黑龙江省博士后科研启动基金(LBH-Q19056)

[作者简介] 毛颖,硕士,主管药师,研究方向为临床药学的研究,E-mail 为 276523499@qq.com。通信作者高长玉,博士,教授,硕士研究生导师,研究方向为方剂配伍规律和中医药防治脑瘫的研究,E-mail 为 13836110323@163.com。

统,进一步导致小头畸形、脑发育不良等,进而形成脑瘫。目前的研究结果已经证明,孕期感染与新生儿的早产率、死亡、脑内出血以及脑瘫的形成息息相关,从而明确了孕妇孕期宫内感染的高危因素地位[6]。有研究报道证实,部分脑瘫的发生与患儿孕母胚胎炎症和羊膜炎症因子水平密切相关[7]。另有研究结果显示,妊娠期间孕妇有生殖道、泌尿道的感染,服用过呋喃妥因等抗生素可使胎儿罹患脑瘫的风险增加,这说明导致孕期感染的因素或孕期感染均有可能是脑瘫的危险因素[8]。

1.2 遗传因素

在脑瘫的发生、发展过程中,遗传因素一直被怀疑是高危因素之一。比如双胞胎儿童会同时发生脑瘫;曾经发生过脑瘫家族中的儿童再次发生脑瘫的概率偏高;有些痉挛型双瘫或偏瘫的患儿有遗传倾向[9]。遗传因素可在缺氧、宫内感染、早产、窒息等危险因素的诱发下,增加脑瘫的易感性;也可因脑发育异常、脑组织代谢障碍等直接引起脑瘫。Andres 等[10]研究发现,脑瘫患者的病因与遗传因素相关的占 70% ~80%,合并有先天畸形者占脑瘫患儿的 11% ~32%,而正常儿童中有先天性畸形者仅占 2% ~3%。Tollånes 等[11]发现,在单胎患儿家庭中,半同胞会增加 3 倍患脑瘫风险,全同胞会增加 9.2 倍患脑瘫风险;双胎中如果一个是脑瘫患儿,另一个会增加 15.6 倍的发病风险;脑瘫儿童的父母再次生产脑瘫患儿的风险会增加 6.5 倍。另有研究发现,母源家族遗传性脑瘫主要是由于染色体 9p243 处缺失锚蛋白重复序列 15 基因所导致[12]。亦有文献报道,MTHFR、APOE、IL-6、NOSFV、IL-8 等 SNPs 基因与脑瘫的发生相关,发挥作用的途径主要是过度炎症反应、早产和遗传性血栓形成等[13]。以上研究结果说明,遗传是脑瘫发生的一个重要因素。脑瘫患儿的遗传学机制比较复杂,既可见单个基因的突变,亦有拷贝数变异、染色体异常等大片段的基因组变异;既可见遗传性的变异,亦有新发的变异;另外,脑瘫的发病与一些基因的多态性也密切相关[14]。

1.3 多胎妊娠

近年来,多胎妊娠的发生率随着促排卵药物的应用明显增加。在多胎儿中出现早产儿、低体质量儿的概率明显高于单胎儿,这使得发生脑瘫的概率亦随之升高,多胎儿在脑瘫患儿中可占 5% ~10%。多胎妊娠时,由于母体营养不足、脐带受压、胎位异常、胎儿在宫内生长受限等原因,易引起胎儿对营养的摄入不足,从而加大了早产儿、低出生体质量儿的出现概率。多胎妊娠的胎儿死亡或神经发育障碍的风险都比较高,多胎妊娠脑瘫的发生率远高于单胎儿童,危险性增高 5 ~10 倍[15]。还有研究表明,在双胎妊娠中,双胎儿生长不一致的大约占 25%,这亦是脑瘫发生的高危因素[16]。通过对 100 万例婴儿的研究发现,双胎儿中脑瘫发生率生长不一致的为 0.77%,生长一致者为 0.49%。由此可见,多胎妊娠既是一种高危的妊娠,更是诱发脑瘫的高危因素。

1.4 胎儿宫内发育迟缓

胎儿在宫内出现发育迟缓时,大脑的发育也随之受到影响,头颅发育障碍会引起小头畸形,会进一步影响脑组织的发育,极易导致脑瘫的发生。澳大利亚的一项大型流行病学研究结果显示,胎儿宫内生长发育迟缓是脑瘫的主要危险因素之一[17]。刘建蒙等[18]在对中国江苏省南部 7 个城市的 0 ~6 岁的儿童现况普查时发现,有 5.6% 宫内发育迟缓儿童,发育迟缓儿童的脑瘫患病率为 5.7%,是非发育迟缓儿童的 4.2 倍。Blair 等[19]研究结果表明,胎儿在宫内出现生长发育迟缓可增加脑瘫发病的风险;重大出生缺陷是生长发育迟缓的单胎脑瘫患者的主要致病因素,可使患脑瘫风险增加 30 倍;新生儿出现明显的生长发育迟缓者有 53% 可发展成脑瘫。

1.5 胎儿先天性畸形

先天性脑畸形儿童,如脑裂和脑积水等,其发生脑瘫的概率远远高于正常儿童。先天性畸形者在正常人群中所占比重仅为 2% ~3%,而在脑瘫患者中所占比重可达 11% ~32%。黄敏等[20]通过对 917 例儿童死亡病例分析发现,由先天性畸形所引起的脑瘫患者占由先天性因素导致脑瘫患者群体的 10%。由此可见,脑瘫的发病与先天性畸形具有较强相关性,提示先天性畸形为脑瘫的高危因素之一。

2 产时因素

2.1 窒息

由于脐带绕颈、胎粪吸入、羊水堵塞等原因所导致的严重窒息是脑瘫的重要发病原因。窒息后常常会造成脑组织的缺血、缺氧,脑细胞的水肿、坏死等危害。李馨等[21]通过调查 312 例脑瘫患儿的发病危险因素发现,因围生期窒息致病者 221 例,占总病例数的 70.8%,可见窒息是造成脑瘫的重要原因。产时窒息导致的缺血缺氧性脑病曾是脑瘫的

主要病因之一。有研究指出,大脑窒息持续的时间与脑损伤的程度呈正相关,脑细胞的不可逆性损伤可在脑细胞缺氧达 4 ~ 6 min 时即可出现;同时,可出现脑细胞的缺氧水肿,提高细胞膜的通透性,释放大量的兴奋性氨基酸,增加细胞的氧耗量,进一步加重脑细胞的缺氧性损伤。在所有的出现缺血缺氧性脑病的新生儿中,约有 10% 的患儿可能进一步发展成为脑瘫[22]。

2.2　早产

早产为脑瘫发生的最为重要的危险因素之一。与足月儿相比,早产儿发生脑瘫的概率更大[23]。而且患病概率与早产儿的胎龄呈反比,即胎龄越小的早产儿,罹患脑瘫危险性越大[24]。早产儿的出现是由多种因素相互作用所致,其中大脑发育缺陷胎儿和低出生体质量儿的比例增加是直接的影响因素。因此早产、低体质量早产和出生低体质量儿都是脑瘫的重要危险因素。患儿器官发育不成熟、耐受缺氧能力差是主要原因。随着社会的进步,医疗水平的不断提升,低体质量儿和早产儿的成活率在逐年提高,使得脑瘫的发生率也明显升高。胎龄越小、体质量越低的早产儿发生脑瘫的风险性越高。流行病学统计的结果显示,脑瘫发病率在胎龄 36 ~ 37 周为 0.1%,胎龄 32 ~ 36 周为 0.7%,胎龄 28 ~ 31 周的为 4%,胎龄 < 28 周的婴儿为 0.127% ~ 1.68%。而当孕周相同时,脑瘫发生的重要因素是胎儿出生时的低体质量。出生体质量低于 1 500 g 的胎儿发生脑瘫的风险是正常出生体质量儿的 20 ~ 40 倍,出生体质量低于 2 500 g 的胎儿发生脑瘫的风险是正常出生体质量 10 ~ 20 倍。出现这种情况的原因可能是在胎儿脑组织发育不成熟的情况下,更易受各种危害因素进一步损伤[25]。亦有文献报道,极低出生体质量儿(<1 500 g)发生脑瘫的概率为 39.7%,并且出现逐年上升的趋势。由于低出生体质量与早产因素存在交互的作用,故均与脑瘫的发病有着直接的关系[22]。

3　产后因素

3.1　新生儿高胆红素血症

新生儿胆红素脑病,简称核黄疸,主要危害因素就是新生儿高胆红素血症。当新生儿因为各种原因发生高胆红素血症时,游离的胆红素可自由通过血脑屏障,凭借其神经细胞毒性与脑细胞结合,从而引起脑细胞的损伤[26]。胆红素致中枢神经系统损伤的部位主要在锥体外系,患儿病情严重时可出现手足徐动,视力听力障碍。孟翠萍等[27]提出,严重的高胆红素血症是不随意运动型脑瘫的主要危险因素。临床上,追溯不随意运动型脑瘫患儿高危因素的研究显示,不随意运动型脑瘫的发生率与黄疸的轻重、持续时间的长短成正相关,说明脑神经损害的程度由黄疸持续时间的长短和轻重所决定。

3.2　产后其他因素

颅脑损伤、持续性癫痫抽搐、捂热综合征等因素导致的新生儿脑缺血缺氧;感染、失血等原因引起的新生儿休克;婴儿急性脑血管意外、严重的营养不良、动脉导管未闭、低血糖、低血压、呼吸窘迫综合征等等,均是新生儿脑瘫的高危因素。

4　其他危险因素

4.1　母亲状况

母亲的自身状态如智力落后、母体营养障碍、重度贫血等可成为胎儿脑瘫发生的影响因素。母亲的年龄过高或过低均会导致脑瘫的发病率增高,其中母亲的职业中以工人和农民所占比重较大。母亲孕期营养差、孕期贫血也是脑瘫的重要危险因素。有研究结果显示,产妇的年龄与脑瘫的发生率呈明显的正相关,产妇年龄在 40 岁以上者,其生产的婴儿患脑瘫的比率可达 3.3%[22]。

某些疾病,如妊娠高血压综合征、妊娠期感染、妊娠中毒症、先兆流产、风湿病、外伤、糖尿病等均可能成为脑瘫发病的高危因素。母体在围产期出现病毒感染也是脑瘫发病的高危因素之一,具体有风疹病毒、腺病毒、人巨细胞病毒、肠道病毒、轮状病毒、水痘带状疱疹病毒等等。其中许多病毒都可穿透胎盘,损害发育中的脑组织,许多嗜神经病毒都可严重损伤胚胎脑组织[28]。妊娠高血压综合征是导致孕产妇和围产儿死亡的主要原因之一,即使有存活的胎儿,也会由于宫内缺氧使其出现神经系统损害、远期的智力低下等不可逆的后遗症。

母亲的不良嗜好如吸烟、酗酒、用药等也与脑瘫的发生息息相关。而神经系统发育的异常与母亲滥用药物密切相关,如吸毒母亲的胎儿有行为问题、宫内生长迟滞、注意缺陷等。

4.2　社会及环境因素

父母亲受教育的水平,所从事的职业性质、种类,社会经济地位等均可成为导致脑瘫发生的危险因素。社会经济地位会直接影响孕妇的营养状况、产检检查与保健水平,与脑瘫的发生密切相关。社

会经济地位与脑瘫的患病率存在线性关系,在社会经济地位低的家庭中出生的新生儿具有较高的患脑瘫的风险。在农村,低经济收入家庭脑瘫的发病率要比高经济收入家庭高50%,这与疾病的早期诊断、治疗不及时,对高危的脑瘫发病因素预防不到位等密切相关。Solaski 等[29]发现,在脑瘫患病率的影响因素中,社会经济地位甚至超过了获得性脑损伤、低出生体质量、早产等因素。但是,此类影响因素具有明显的个别性和区域性。环境方面,胎儿的脑发育会受室内装修材料持续释放的有害物质影响;智能手机等发出的电磁辐射可对人体生殖与免疫功能产生持续的影响,严重者可导致自然流产或胎儿畸形;居室周围环境的污染也是脑瘫发病的诱因。

4.3 辅助生殖技术

流行病学调查发现,与正常妊娠分娩的新生儿相比,辅助生殖技术会加大分娩的新生儿发生脑瘫的风险。通过辅助生殖技术分娩的新生儿会出现入住新生儿监护室、低出生体质量、早产或多胎妊娠等状况,这些与脑瘫的发生均密切相关。

脑瘫病因具有多样性和复杂性,尚未发现脑瘫确切的单一致病因素。目前,脑瘫发病的三大因素为早产、感染和遗传,三者之间相互影响、相互促进。感染是导致胎儿自身发育缺陷的重要因素,遗传因素可导致胎儿对感染的易感或(和)本身发育的缺陷,而以上两者均可导致早产。

[参考文献]

[1] 李晓捷, 唐久来, 马丙祥, 等. 脑性瘫痪的定义、诊断标准及临床分型[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2014, 29(19): 1520.

[2] 李雯. 俞募穴针刺对脑瘫患儿免疫功能影响的临床研究[D]. 郑州: 河南中医药大学, 2018: 4.

[3] 马勇鹏. 脑性瘫痪与选择性脊神经后根切断术的研究进展[D]. 北京: 北京中医药大学, 2016: 6-8.

[4] Maclennan AH, Thompson SC, Gecz J. Cerebral palsy: causes, pathways, and the role of genetic variants[J]. Am J Obstet Gynecol, 2015, 213(6): 779-788.

[5] 李晓捷. 实用小儿脑性瘫痪康复治疗技术[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 3-5.

[6] 赵会玲, 李晓捷. 脑性瘫痪的病因学研究进展[J]. 中国康复医学杂志, 2018, 33(3): 369-373.

[7] 阮毅燕. 脑性瘫痪高危儿监测及早期干预[J]. 实用医学杂志, 2009, 25(3): 339-341.

[8] Miller JE, Pedersen LH, Streja E, et al. Maternal infections during pregnancy and cerebral palsy: a population-based cohort study[J]. Paediatr Perinat Epidemiol, 2013, 27(6): 542-552.

[9] 吴云. 小儿脑性瘫痪的发病机制及诊治进展[J]. 安徽医学, 2011, 32(6): 859-862.

[10] Andres ML, David HL, Christa LM. Genomic insights into the causes and classification of the cerebral palsies[J]. Lancet Neurol, 2012, 11(3): 283-292.

[11] Tollånes MC, Wilcox AJ, Lie RT, et al. Familial risk of cerebral palsy: population based cohort study[J]. BMJ, 2014, 349: g4294.

[12] 王嘉慧. 电针治疗小儿脑瘫的现代临床文献研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2018: 5-10.

[13] O'callaghan ME, Maclennan AH, Gibson CS, et al. Fetal and maternal candidate single nucleotide polymorphism associations with cerebral palsy: a case-control study[J]. Pediatrics, 2012, 129(2): e414-e423.

[14] 王芳芳, 罗蓉, 屈艺, 等. 脑性瘫痪的遗传学研究进展[J]. 中国当代儿科杂志, 2017, 19(9): 1022-1026.

[15] Wadhawan R, Oh W, Perritt RL, et al. Twin gestation and neurodevelopmental outcome in extremely low birth weight infants[J]. Pediatrics, 2009, 123(2): e220-e227.

[16] 刘琪. 儿童脑瘫的病因及治疗研究进展[J]. 中国城乡企业卫生, 2014(3): 23-24.

[17] O'callaghan ME, Maclennan AH, Gibson CS, et al. Epidemiologic associations with cerebral palsy[J]. Obstet Gynecol, 2011, 118(3): 576-582.

[18] 刘建蒙, 李竹, 林庆, 等. 胎儿宫内生长迟缓与脑性瘫痪[J]. 中华预防医学杂志, 2001, 35(6): 31-34.

[19] Blair EM, Nelson KB. Fetal growth restriction and risk of cerebral palsy in singletons born after at least 35 weeks' gestation[J]. Am J Obstet Gynecol, 2015, 212(4): 520. e1-520. e7.

[20] 黄敏, 王兴勇, 余孟妮, 等. 917 例儿童死亡病例分析[J]. 重庆医学, 2017, 46(19): 2638-2641.

[21] 李馨, 刘丽伟, 曾玲, 等. 小儿脑性瘫痪 312 例病因分析[J]. 贵州医药, 2015, 39(9): 810-811.

[22] 李世斌, 洪小萍. 脑性瘫痪的危险因素研究进展[J]. 福建医药杂志, 2015, 37(2): 151-153.

[23] 江红霞, 王芳, 曾品芳, 等. 家长参与下的运动疗法联合小脑电刺激对小儿脑瘫的治疗研究[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(6): 1312-1314.

[24] 董尚胜, 陈艳娟. 剖宫产术与脑性瘫痪的关系:Meta 分析[J]. 中国儿童保健杂志, 2017, 25(4): 382-385.

[25] Grace MR, Dotters-Katz S, Varner MW, et al. Birthweight extremes and neonatal and childhood outcomes after preterm premature rupture of membranes[J]. Am J Perinatol, 2016, 33(12): 1138-1144.

[26] 孟小丽, 张雷, 王晓虎, 等. 新生儿重度高胆红素血症的 MRI 信号特征分析[J]. 磁共振成像, 2018, 9(10): 768-772.

[27] 孟翠萍, 彭丽娟. 不随意运动型脑瘫早期黄疸 28 例[J]. 菏泽医学专科学校学报, 2016, 28(3): 32-33+50.

[28] 高志平, 贾宁. 小儿脑瘫病因学研究进展[J]. 中国妇幼保健, 2012, 27(1): 149-150.

[29] Solaski M, Majnemer A, Oskoui M. Contribution of socio-economic status on the prevalence of cerebral palsy: a systematic search and review[J]. Dev Med Child Neurol, 2014, 56(11): 1043-1051.

(此文编辑 蒋湘莲)