

建立早产儿脑损伤的随访与早期干预体系*

罗 蓉, 母得志

四川大学华西第二医院 儿科(成都 610041)

【摘要】 随着早产儿存活率的提高,尤其是早早产儿存活增多,早产儿相关神经系统后遗症越来越受到关注和重视。除脑性瘫痪外,伴随发育过程,早产儿有较高的学习、社会交往等神经心理行为障碍,甚至成年期的生活质量也受到影响。有关早产儿脑损伤及神经系统后遗症的发生机制,如何对早产儿进行随访、怎样进行早期干预,是目前医学研究的热点和难题。本专题对早产儿脑损伤及其远期神经后遗症的发生机制、评价手段、早期干预方法等相关问题进行了探讨,以期对早产儿脑损伤的随访与早期干预体系的正确合理建立奠定基础。

【关键词】 早产儿 脑损伤 随访 早期干预

Developing Early Intervention and Follow-up System for Premature Infants of Brain Injury LUO Rong, MU De-zhi.
Department of Pediatrics, West China Second Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

【Abstract】 As the increasing trend of survival rate for premature birth, especially in early preterm infants, it calls more and more attention to neurologic sequelae of premature birth. Besides cerebral palsy, there are high incidences of neuropsychological disorders in premature infants, such as learning and social communication problems, which sometimes remain a challenge for the quality of life even in their adulthood. In order to solve these difficult situation and problems, more and more medical research and clinical efforts have being focused on the mechanism of brain injury, neurological sequelae of premature birth, early intervention and follow-up for premature. Hereby we are discussing our works for brain injury in preterm the mechanism of neurological sequelae, assessment methods and early intervention, to provide rationale for the establishment of early intervention and follow-up system for premature infants with brain injury.

【Key words】 Preterm infant Brain injury Follow-up Early intervention

随着新生儿急救医学的发展,早产儿的存活率越来越高。调查显示:世界范围内早产的发生率为9.6%,其中约85%的早产发生在非洲和亚洲,非洲和北美洲最高,分别为11.9%和10.6%,欧洲最低为6.2%,对于24~32周早产儿,70%~85%可存活^[1,2]。神经系统和肺损伤是早产儿远期后遗症的两个主要方面。尽管大多数早产儿不会出现明显的神经损伤症状,但相对于足月儿,早产儿更容易出现脑性瘫痪(简称脑瘫)等神经系统后遗症,并且孕周及出生体质量越低,损伤越明显,胎龄小于32周的早产儿视、听、脑瘫、慢性肺部疾患、生长问题等风险较高,尤其是胎龄小于28周或体质量低于1000g的早产儿^[3]。早产儿发育过程中出现的这些问题,甚至可造成成年期的生活困难,严重影响人口素质和生活质量。因此,基于早产的高发生率和早产儿的高存活率以及严重的神经后遗症问题,建立早产儿脑损伤的随访和早期干预体系非常必要,建立随

访和早期干预体系是提高人口素质和生活质量的重要方法,也是发育医学研究的重点。随访体系的建立不仅与国家卫生政策、医学方法学等方面有关,临床工作者还应充分了解早产儿脑损伤神经后遗症特点、深入探讨早产儿脑损伤的机制、脑损伤的发育评价手段、早期干预的理论基础和方法,在此基础上才能将体系建立进行细化和实施,本文将重点阐述这几方面的内容。

1 脑损伤早产儿随访的相关指标问题

如何对脑损伤早产儿进行随访,明确早产儿可能发生的神经后遗症以及如何对脑损伤进行客观评价是随访的重要内容。

1.1 早产儿脑损伤神经后遗症特点

1.1.1 脑瘫与脑室周围白质软化 脑瘫是早产儿常见的严重神经系统后遗症,主要影响运动功能。其发生常常与脑室周围白质软化(periventricular leukomalacia, PVL)有关, PVL是早产儿脑损伤的主要神经病理改变,是存活早产儿出现神经发育和行为障碍的主要原因之一。早产儿PVL的发生率

* 长江学者和创新团队发展计划(No. IRT0935)和四川省科技支撑计划(No. 2010SZ0103)资助

可达 30%，应用呼吸机的早产儿中 PVL 的发生率更高，可达 60%，有 PVL 的早产儿脑瘫的发生率高达 90% 以上。运动皮质的下行纤维位于侧脑室上方和两侧，由于侧脑室的纤维控制下肢功能，故 PVL 出现的直接位于侧脑室上方和两侧的白质软化灶与早产儿痉挛性双下肢瘫有关，表现为运动发育延迟、剪刀步态等痉挛性脑瘫症状。

1.1.2 早期正常早产儿的远期神经心理行为问题
对于没有明显神经系统症状体征的早产儿，随孩子的发育，常有很高风险存在运动障碍、低智商、学习困难以及视觉运动、空间运动、注意执行功能等方面的异常，一般表现为持久而轻微的异常，并随年龄的增长而出现，轻微的运动问题可在学龄及青春早期出现，并常合并注意力缺陷、多动等神经心理和行为问题，增加患神经心理疾病的风险，如孤独症、多动障碍等^[4-7]。

1.1.3 早产儿神经后遗症的发生与孕周、体质量或发育年龄阶段相关
胎龄越小或出生体质量越低，后期神经行为问题出现率越高，小于 32 周的早产儿在青春期有较高的神经运动、神经认知和行为问题，并常常需要特别的教育支持，而胎龄 34~36 周的早产儿与足月儿相比运动、认知、行为等方面没有明显差异^[8]。荷兰对 1097 例孕周小于 33 周或体质量低于 1500 g 早产儿的研究显示，14 岁时超过一半的早产儿有学习、注意力、社交技能的缺陷^[9]。另外，受脑发育过程及各种干预因素的影响，早期的脑发育表现并不一定与最终的发育结果一致，即有些在婴儿阶段出现的异常，发育到一定阶段后可能成为正常^[10]。有关成人阶段的研究显示，早产儿与足月儿比较也有明显差别，挪威 1 项以人群为基础的队列研究，调查了 903 402 例无先天畸形的存活儿，各早产组与足月组比较，其成年期神经后遗症(脑瘫、精神发育迟滞、其它神经精神心理疾病)的发生率差异有统计学意义，其中 23~27 周胎龄与足月组差异最明显，分别为脑瘫 9.1% vs. 0.1% (RR, 78.9; 95% CI, 56.5~110.0)，精神发育迟滞 4.4% vs. 0.4% (RR, 10.3; 95% CI, 6.2~17.2)，残疾人保障金 10.6% vs. 1.7% (RR, 7.5; 95% CI, 5.5~10.0)。与足月儿相比，早产儿完成高学历、全职工作、离开父母独立生活的社会功能相对低^[11]。

1.2 早产儿脑发育评价及发育结局预测

对于足月新生儿及小婴儿神经发育的评估已有较多研究。评估方法包括影像、电生理等客观评估手段，以及新生儿神经行为测定(NBNA)、贝利等主

观评价量表。这些评价手段不仅可评价新生儿神经发育状况，还可用于远期神经发育结局的预测^[12-14]。对于早产儿，已有影像、电生理相关的大量研究和一定的临床应用，但量表评价相关的研究和临床应用较少。神经行为评估是古老而传统的评价方法。过去，对于发育脑的临床研究主要基于行为技术，其中最著名的行为技术评价有“habituation paradigm”。迄今，已发展了包括新生儿期和婴幼儿期的多种神经行为测量量表，但关于早产儿行为学研究的方法仍较少。在神经学检查等主观评估手段中，仅粗大运动评估(gross motors, GMs)有早产儿的有限的资料。由于从行为研究获得的数据存在较大的主观性，不能让研究者发现早期认知的潜在神经机制，如脑发育与认知等的相关性，这些决定了神经行为评估的局限性，可喜的是，现代影像学的发展克服了这些限制。

对发育脑如何架起从结构水平到功能水平的桥梁是一直以来需要解决的问题，尤其对于早产儿。到目前为止，已发展了不少脑结构及功能评价方法，每种手段有其侧重的评价内容。核磁共振(MRI)评价脑容量、皮层发育，但对细微的白质变化不能确认。弥散张力成像(DTI)可敏感检测脑白质纤维密度和成熟度，通过水的弥散系数和弥散异向性，可精确描述各皮层之间的结构连接和白质通路的变化。功能影像技术如事件相关诱发电位(ERP)、脑磁图(MEG)、功能磁共振(f-MRI)以及功能近红外光谱技术(f-NIRS)的出现，不仅解决了“大脑的结构是怎样的”，而且显示了“大脑是如何工作的”。脑电图(EEG)反映皮层神经元突触后电位变化的脑功能活动。EEG 可评价全面性和自发性脑功能活动，但不能评价特异性事件相关皮层活动(如视听刺激后活动)，不是反映皮层成熟的最好指标。ERP 是研究特异性认知活动的有力工具，通常用于对脑功能发育和高危因素对脑发育影响的研究。f-MRI、f-NIRS 和 MEG 等神经影像技术虽已广泛应用，但在早产儿中的研究数据较少。f-MRI 检测时，为控制头部活动，常常给予镇静剂，这对于认知等功能研究不合适，受到限制。为避免这一障碍，新的替代技术已产生，即 f-NIRS，它作为测定氧合和还原血红蛋白浓度(HbO₂ 和 HbR)的无创工具，检测近红外线的吸收，受脑血流和氧合程度变化的影响。作为新技术运用在婴儿期的研究较多，对早产儿的研究目前尚少，但有广阔的应用前景。MEG 使用超导量子干涉装置记录由脑电流产生的磁场来描绘脑活

动图,类似于ERP,可记录刺激后反应,与ERP相比,MEG可更好描绘皮层诱发反应,代表空间和即时的最佳组合,最近,该技术已用于胎儿宫内研究,被称为胎儿MEG(f-MEG),可避免生后环境干扰的影响。f-MEG昂贵且技术要求高,因此不如ERP在婴儿使用广泛。

早产儿脑的发育尚不成熟,使其对缺氧环境尤为敏感,通过临床标准来判断脑损伤及其程度往往需12~24 h,而神经保护措施需在脑损伤早期(6 h内)应用才起作用,才能减少神经元凋亡的发生,这是新生儿脑损伤治疗的关键。所以选择一个早期判断脑损伤的方法,将对临床有效治疗具有很大的指导作用。就早产儿脑损伤的早期客观评价手段而言,脑损伤后大脑出现结构改变之前,神经元已发生电信号的变化,因此,神经电生理技术(如EEG、诱发电位)较神经影像技术更具早期诊断价值。其中,振幅整合脑电图(amplitude integrated electroencephalography,aEEG)作为一种简便有效的新生儿床旁脑电连续监测,邓松清等^[15]研究表明其病理性波的出现可早期诊断早产儿脑损伤。蔡晓唐等^[16]发现诱发电位的检测可早期确定特定通路的损伤。

神经行为评估、神经影像和神经电生理技术应用于早期脑损伤的远期神经后遗症的预测已有文献报道。其中,新生儿期背景节律持续的特征性变化,如脑电背景呈现持续爆发抑制,高度提示远期预后不良;前面所述早产儿MRI的PVL改变也明确与痉挛性双下肢瘫有关。相关研究报道甚多,不管是神经行为评估,还是神经影像和神经电生理技术,在预测远期神经系统后遗症均有一定的价值,但单一指标的预测价值有限。同时,孕期的异常以及新生儿期的治疗干预可能影响神经后遗症的发生,如喻韬等^[17]研究发现在早产儿呼吸管理中,呼吸道持续正压通气与机械通气对脑瘫发生风险的影响可能具有相反的作用,在预测远期后遗症时应作为分析因素。我们尝试使用多因素logistic回归分析等方法进行风险建模以预测远期神经后遗症风险度,以提高预测价值,现已进入实验验证阶段。

2 早产儿脑损伤的早期干预

对脑损伤发生机制的研究是早期干预的前提,下面就损伤机制及早期干预手段进行描述。

2.1 早产儿脑损伤的发生机制

妊娠期后3月是大脑发育的重要时期,大脑半

球神经元移行主要在孕22~24周完成,从孕24周到出生,每个皮层神经元建立约1000个突触连接,共形成约 10^{11} 个神经元和 10^{14} 个突触连接。早产儿深部脑室周围白质为不成熟的动脉血管侧枝连接;脑血管自主调节功能发育不成熟,全身动脉血压的波动易致脑血管的变化,进而导致血流的变化;脑室周围白质区域的不成熟神经胶质细胞在妊娠后期3月尤为脆弱;早产儿室管膜下有较多的生发基质,该区域易自发出血并形成血凝块,这些结构上的特点决定了早产儿易发生脑白质损伤^[18]。如何避免白质损伤的出现以及如何进行修复,是目前早期干预研究的课题之一。相关基础研究较多,熊涛等^[19]对轴突损伤和再生的研究提示Akt/GSK-3 β 信号通路参与发育期大鼠HI后轴突密度的调控和脑组织损伤,为进一步的神经损伤修复提供了理论基础。

早产儿脑发育因宫内外环境的不同而受到影响。妊娠期后3月的发育过程受基因与各种细胞因子的调控,正常子宫环境对其发育过程无影响,但早产后,生存环境发生改变,新生儿重症监护室的各种声、光、触刺激,药物等的不良影响,以及穿刺、插管等令人不快的操作均可影响早产儿正常的大脑发育^[18]。足月儿已具有来自母亲的各种生物因子,例如:母体通过胎盘传送给胎儿的甲状腺激素对正常皮层发育至关重要,其它包括营养支持、体温控制、生物钟形成等,因此,足月儿在生物学上是能对宫外环境做出相应正常反应的相对成熟的机体。对于早产儿,不同孕周有不同的脑成熟度,如甲状腺激素水平的明显低下增加了对正常脑发育轨迹的干扰,在这种生理状况下,宫外环境的某些视、听、触刺激,尤其来自新生儿重症监护室的干扰,则可对脑发育产生不良影响^[20]。目前,针对这些干扰因素在国外已开展了新生儿重症监护病房(NICU)的早产儿关怀项目。国内处于起步阶段,但由于人力、经费等较昂贵,一定程度限制其应用,同时也需要多中心、大样本的临床数据来证实其有效性。

2.2 发育脑的可塑性与早期干预

神经元最突出的特征是对外界刺激做出相应的改变,这种改变可以正向,也可以负向,并在某种程度上具有可逆性,这一特征是发育脑的可塑性基础^[21]。妊娠期后3月,皮层神经元移行、轴突生长、突触形成、分子水平的变化使神经元及神经系统储存信息并对外界刺激发生反应,外界刺激的频度越高,大脑形成的内在特征越持久。发育脑对外界刺激的变化可表现在不同水平。在生理上,更多神经

递质释放以代偿细胞死亡或损伤;在解剖上表现为轴突延长;在代谢上则可毛细血管增生并产生新的功能区。早产儿脑处于快速发展阶段,可塑性常在神经元移行后,轴突生长和突触形成时,分子水平的变化允许神经元和神经系统储存信息,允许脑对外界发生反应^[21]。

确认何时、怎样发生脑室内出血或细胞死亡十分困难,因此,预防和早期治疗脑损伤就成为理想中的目标,促进损伤后重塑成为研究的重点。早期干预指促进婴儿和幼童脑发育的教育和神经保护策略,神经重塑在出生前 2~3 月至生后 15~18 月最为敏感。研究提示生后 1 月干预可改善患儿认知^[22,23],如新生儿个体化发育照顾和评价(the newborn individualized developmental care and assessment program, NIDCAP)、多感觉按摩、袋鼠样照顾等。目前,大部分早期干预在运动水平上实施,理论上,在婴儿关键期刺激运动发育可影响之后的认知功能。

2.3 早产儿脑损伤的早期干预

在早产儿脑损伤早期干预中,神经保护策略这一概念已被广泛应用,该概念始用于指阻止细胞死亡的物质或方法,现广义指促进正常发育和阻止功能丧失的所有干预措施,包括组织、治疗和改造环境等方法,例如以个体化的家庭为中心的发育照顾(individualized family-centered developmental care)和早期干预项目^[24]。神经保护策略影响着基因、环境之间的动态交互作用,几乎渗透当今医学每一个领域。某种程度上 NICU 可被称为一种神经保护策略。神经保护物质具有降低细胞死亡、帮助细胞恢复、改变和维持网络功能的作用,也是一种神经保护策略,神经保护物质包括药物及免疫和炎症反应因子,如促炎细胞因子、膜稳定剂、自由基或谷氨酸盐抑制剂、钙通道拮抗剂、抗细胞凋亡物质等。

明确脑发育机制,包括与生后环境的相互作用,对于早期干预措施的制定至关重要。在早产儿神经保护和干预中存在的最大挑战是大量的生物学和环境因素对脑发育的影响,并且机制复杂,没有一种最好的方法。因此,尽管脑的可塑性有利于神经修复,但要阐明修复机制和找出最好的干预方法更加困难。另外,脑损伤的启动时间和随之发生的损伤过程不管在早产儿还是足月儿都还不清楚。损伤启动标志以及适应宫外生活的标志物目前均无特异性,对临床足够安全的物质或干预策略很难被证实,仅见于少数临床试验。目前在新生儿期已证实的有足

月儿缺氧损伤的亚低温治疗、母亲使用硫酸镁和皮质类固醇以及高危儿生后一氧化氮治疗,仍然还需要大样本多中心的研究。同时,受培训条件、设施、认识的影响,这些措施目前临床并未广泛开展。同样,预防和减轻早产儿脑损伤的神经保护物质面临的巨大挑战是大量的生物学和环境危险因素以及发育脑损伤的复杂性,目前还没有更好的方法解决,因此,尽管早产儿脑的可塑性使神经修复变得容易,也使探明神经修复机制和选择有效的治疗药物更加困难。另外,导致脑损伤开始的时间和之后的连锁反应过程还不清楚。目前仅有很少的关于人体的研究^[24-26]。

婴儿期的干预措施多着手于运动训练干预,如神经发育促进技术(NDT for baby)等。对于各种训练干预措施的有效性,在国际上已得到普遍临床认同,但缺乏大样本、多中心的随机对照研究。李娜等^[27]进行的前瞻性、大样本、对照研究提示早期 NDT 干预对脑损伤早产儿运动发育和认知发育均有促进作用,但对高危早产儿并不能减少 1 岁时脑瘫发生率。而对于促神经发育的药物,如神经节苷酯和神经生长因子对阻止神经后遗症出现的有效性尚未定论,在部分国家,如中国,相对广泛的应用于早产儿脑损伤后的促神经恢复中。

3 早产儿脑损伤随访与早期干预体系建立中存在的问题与挑战

建立正确合理的随访体系,是早产儿早期干预的基础,利于早期发现异常神经发育和及早康复干预。国外已发展了相当长的一段时间,国内才起步不久,相关工作散、乱、不完整,体系的建立和实施需要卫生部门、卫生工作者、家庭共同参与来完成。本专题对脑损伤早产儿随访的相关指标、早产儿脑损伤的早期干预等相关方面进行了阐述和探讨,重点探讨了早产儿脑损伤及其远期神经后遗症的发生机制、评价手段、早期干预方法,特别是电生理技术在早期诊断中的价值,以及康复训练技术在早期干预中的作用,为早产儿脑损伤的随访与早期干预体系的正确合理建立奠定了一定的基础。体系的建立涉及许多方面,也面临很多挑战,尤其在具体实施中。由于早产儿脑损伤的发育问题可出现在发育过程的整个阶段,甚至到成年期。通常,严重的神经后遗症开始出现在婴幼儿期,因此一般发育筛查网随访年限在学龄前或学龄期,但是,由于早产儿的轻微神经系统后遗症可以出现在学龄期之后的时间,随访年

限应延长至少在青少年期甚至成年。如何成功有效的达到长期随访,如何完成由孩子到成人的过渡,均是值得重视的问题。另外,导致发育脑损伤的病理生理机制非常复杂,目前尚不完全清楚,胎龄、细胞因子网络、环境因素、遗传因素、药物、治疗操作等对脑发育的影响均起着一定的作用,而且各影响因素之间可能存在相互关联,上述各方面的为干预策略的制定带来困难。基础与临床的整合研究应是目前解决问题的前提。最后,发育期脑损伤的干预措施以康复训练干预为主,也是目前国际公认的干预方法。在国内临床实践中,流行早期促神经发育和神经再生的药物,如神经生长因子、神经节苷酯等,但对于其理论基础、有效性和疗程等尚需科学的、多中心的相关临床研究。

参 考 文 献

- Larroque B, Bréart G, Kaminski M, *et al.* Survival of very preterm infants: EPIPAGE, a population based study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*,2004;89(2):F139-F144.
- Behrman RE, Stith Butler A. Institute of medicine committee on understanding premature birth and assuring healthy outcomes board on health sciences outcomes. In: *Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention*. Washington, DC: National Academies Press,2007:31-52.
- Hille ETM, Weisglas-Kuperus N, van Goudoever JB, *et al.* Functional outcomes and participation in young adulthood for very preterm and very low birth weight infants: the Dutch Project on Preterm and Small for Gestational Age Infants at 19 years of age. *J Pediatr*,2007;120(3):e587-e595.
- de Kieviet JF, Piek JP, Aarnoudse-Moens CS, *et al.* Motor development in very preterm and very low-birth-weight children from birth to adolescence: a meta-analysis. *JAMA*,2009;302(20):2235-2242.
- Limperopoulos C, Bassan H, Sullivan NR, *et al.* Positive screening for autism in ex-preterm infants: prevalence and risk factors. *Pediatrics*,2008;121(4):758-765.
- van Baar AL, Vermaas J, Knots E, *et al.* Functioning at school age of moderately preterm children born at 32 to 36 weeks' gestational age. *J Pediatr*,2009;124(1):251-257.
- Vicari S, Caravale B, Carlesimo GA, *et al.* Spatial working memory deficits in children at ages 3-4 who were low birth weight, preterm infants. *Neuropsychology*,2004;18(4):673-678.
- Gurka MJ, LoCasale-Crouch J, Blackman JA. Long-term cognition, achievement, socioemotional, and behavioral development of healthy late-preterm infants. *Arch Pediatr Adolesc Med*,2010;146(6):525-532.
- Marlow N, Wolke D, Bracewell MA, *et al.* Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth. *N Engl J Med*,2005;352(1):9-19.
- Wood NS, Costeloe K, Gibson AT, *et al.* The EPICure study; associations and antecedents of neurological and developmental disability at 30 months of age following extremely preterm birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*,2005;90(2):F134-F140.
- Mostert D, Lie RT, Markestad T. Long-term medical and social consequences of preterm birth. *N Engl J Med*,2008;359(3):262-273.
- 喻 韬, 罗 蓉. 婴儿早期脑损伤后神经学评估与后遗症风险研究进展. *中华妇幼临床医学杂志*,2009;5(5):70-73.
- 蔡晓唐, 罗 蓉. 神经电生理检查对新生儿脑损伤后脑功能及预后的评估价值. *华西医学*,2009;24(10):2806-2809.
- 喻 韬, 罗 蓉, 母得志. 新生儿脑损伤影像学改变与预后的关系. *实用儿科临床杂志*,2009;24(22):1758-1760.
- 邓松清, 付俊鲜, 康琳敏等. 振幅整合脑电图在早产儿脑损伤早期诊断的研究. *四川大学学报(医学版)*,2013;44(2):280-283.
- 蔡晓唐, 罗 蓉, 喻 韬等. 围产期缺氧早产儿脑干听觉诱发电位分析. *四川大学学报(医学版)*,2013;44(2):284-286.
- 喻 韬, 罗 蓉, 王 秋等. 新生儿期疾病及治疗对早产儿发生脑性瘫痪的影响. *四川大学学报(医学版)*,2013;44(2):270-273.
- Inder TE, Warfield SK, Wang H, *et al.* Abnormal cerebral structure is present at term in premature infants. *Pediatrics*,2005;115(2):286-294.
- 熊 涛, 陈洪菊, 屈 艺等. 蛋白激酶 B 信号通路对新生大鼠缺氧缺血后轴突密度影响的实验研究. *四川大学学报(医学版)*,2013;44(2):274-279.
- Shaffery JP, Sinton CM, Bissette G, *et al.* Rapid eye movement sleep deprivation modifies expression of long-term potentiation in visual cortex of immature rats. *J Clin Neurosci*,2002;110(3):431-443.
- Luciana M. Cognitive development in children born preterm: implications for theories of brain plasticity following early injury. *Dev Psychopath*,2003;15(4):1017-1047.
- Blauw-Hospers CH, de Graaf-Peters VB, Dirks T, *et al.* Does early intervention in infants at highrisk for a developmental motor disorder improve motor and cognitive development? *Neurosci Biobehav Rev*,2007;31(8):1201-1212.
- Blauw-Hospers CH, Hadders-Algra M. A systematic review of the effects of early intervention on motor development. *Dev Med Child Neurol*,2005;47(6):421-432.
- Fox SE, Levitt P, Nelson CA 3rd. How the timing and quality of early experiences influence the development of brain architecture. *Child Dev*,2010;81(1):28-40.
- Vandenberg KA. Individualized developmental care for high risk newborns in the NICU: a practice guideline. *Early Hum Dev*,2007;83(7):433-442.
- 石 晶, 陈大鹏, 母得志等. 极低出生体质量儿氨茶碱药代动力学研究. *四川大学学报(医学版)*,2013;44(2):291-294.
- 李 娜, 康琳敏, 王 秋等. 高危早产儿早期 NDT 干预的疗效分析. *四川大学学报(医学版)*,2013;44(2):287-290.

(2013-01-04 收稿, 2013-01-21 修回)

编辑 余 琳