

脑性瘫痪的病因学研究进展*

赵会玲¹ 李晓捷^{1,2}

脑性瘫痪(cerebral palsy, CP)简称脑瘫,由发育不成熟的脑发育缺陷或非进行性脑损伤所致。2014年4月召开的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制定了我国脑瘫的最新定义:脑性瘫痪是一组持续存在的中枢性运动和姿势发育障碍、活动受限症候群,这种症候群是由于发育中的胎儿或婴幼儿脑部非进行性损伤所致。脑性瘫痪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]。脑瘫的临床分型为:痉挛型四肢瘫、痉挛型双瘫、痉挛型偏瘫、不随意运动型、共济失调型和混合型^[1]。

近50年内尽管剖宫产增加了6倍,但脑瘫的患病率仍然保持不变,在活产儿中约为2.0‰—3.5‰。早产儿脑瘫的患病率稍微有统计学上的波动,但是足月儿脑瘫的患病率保持稳定。流行病学研究表明,大多数脑瘫的发生是先天性的,70%—80%的脑瘫与产前因素有关,出生窒息所造成的脑瘫仅占10%左右。早产、先天性畸形、宫内感染、胎儿生长迟缓、多胎妊娠和胎盘异常等增加了脑瘫的风险^[2]。以下就脑瘫病因学相关研究进展进行综述。

1 遗传因素

由于遗传因素与先天性畸形有关,而且,血缘家庭和同卵双胞胎中脑瘫的风险增加,因此遗传因素一直被怀疑是脑瘫的危险因素之一。遗传因素可以引起脑组织代谢障碍及脑发育异常,直接导致脑瘫的发生;也可能通过增加脑瘫的易感性,在临床危险因素(早产、宫内感染、缺氧、窒息等)的诱发下导致脑瘫的发生。Tollånes等^[3]对脑瘫的家族性风险研究表明:如果双胎中一个患有脑瘫,那么另一个发生脑瘫的风险增加了15.6倍;在单胎脑瘫的家庭中,其全同胞发生脑瘫的风险增加了9.2倍,半同胞的风险增加了3倍;患儿父母再生脑瘫儿童的风险增加了6.5倍。排除早产的干扰,家族性风险仍然存在,而且更加明显。研究结果表明,出生于同一脑瘫家庭的儿童发生脑瘫的风险增加,其危险性取决于血缘关系程度,即便是三级亲属(第一个堂兄弟姐妹)发生脑

瘫的风险也会增加。这种风险模式表明遗传因素在脑瘫的发生中起重要作用。

遗传因素包括单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)、基因突变和染色体异常。虽然单核苷酸多态性不引起基因组表型的改变,但是可以通过增加遗传易感性而发挥作用,在某种程度上诱发脑瘫的发生及发展。目前研究发现^[4-5]脑瘫相关的SNPs基因包括FV、APOE、IL-6、IL-8、MTHFR、NOS等,主要通过遗传性血栓形成、早产和过度炎症反应等发挥作用。易感基因SNPs的具体作用机制还不明确,可能与神经细胞损伤后保护作用缺失,参与信号转导过程导致神经细胞损伤凋亡,及中枢神经系统的过度免疫反应相关。

随着新一代基因测序技术的出现,脑瘫的遗传学研究重点由基因关联研究转向识别可能导致脑瘫的基因变异。目前在较多的脑瘫家系中发现了单基因突变,发现的40多个高危基因中6个基因与脑瘫的发生发展密切相关,分别是GAD1、KANK1、AP4M1、AP4E1、AP4B1和AP4S1^[6]。脑瘫基因变异的遗传方式通常包括常染色体隐性遗传、罕见的常染色体显性遗传及性染色体遗传。通过全基因组测序技术对脑瘫遗传原因的研究显示^[7],携带基因突变的脑瘫病例比预想的大很多。对近200例单胎脑瘫的研究发现,至少14%有新生突变或遗传性突变,另外44%有候选的基因变异,但其致病性还不明确。随着更大样本的研究、新的脑瘫基因的发现和全基因组测序的应用,发生基因突变的脑瘫比例可能会升高。

2 早产

早产是脑瘫最主要的危险因素之一,约35%的脑瘫为早产,胎龄越小风险越大。妊娠<33周发生脑瘫的风险比足月儿高30倍,胎龄<28周的早产儿脑瘫的患病率最高^[8]。Trønnes等^[9]研究发现:23—27孕周脑瘫的患病率为8.5%,28—30周为5.6%,31—33孕周为2.0%,34—36孕周为0.4%,37孕周以后为0.1%。随着胎龄的增加,脑瘫的患病率呈非

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2018.03.027

*基金项目:国家卫生和计划生育委员会公益性行业科研专项(201302001)

1 黑龙江省小儿脑性瘫痪防治治疗育中心,佳木斯大学附属第三医院,佳木斯大学康复医学院,佳木斯,154002; 2 通讯作者

作者简介:赵会玲,男,硕士研究生; 收稿日期:2016-09-21

线性下降。

早产儿体重低,脑组织发育不成熟,易受到各种因素影响导致脑损伤。早产儿脑损伤主要是脑室旁白质软化(periventricular leukomalacia, PVL),严重的PVL会造成小儿神经系统后遗症,与脑瘫的发生关系密切。引起早产的病因如宫内感染、多胎妊娠、胎儿宫内生长迟缓、胎盘早剥、绒毛膜羊膜炎及遗传因素等,也是脑瘫的危险因素。Freire等^[10]对单胎脑瘫的回顾性队列研究表明,小胎龄脑瘫儿童的母亲孕期大多有宫内感染和妊高症,这些脑瘫儿童出生时头围较小,发生紧急剖宫产、出生窒息和胎盘异常的几率较高。

3 感染与炎症

3.1 宫内感染

宫内感染,又称先天性感染或母婴传播疾病,是指孕妇在妊娠期间受到感染而引起胎儿的宫内感染。宫内感染是导致先天性缺陷和先天性残疾的重要原因,是脑瘫明确的高危因素之一。临床上常见的宫内感染包括经典的TORCH感染,即弓形体病、风疹病毒感染、巨细胞病毒感染、单纯疱疹病毒感染和其他病原微生物感染^[11]。其中,疱疹病毒感染可以造成胎儿中枢神经系统损伤,引起小头畸形、脑发育不良等,从而导致脑瘫。

应用聚合酶链反应技术对新生儿血斑的研究显示,孕期巨细胞病毒和EB病毒感染后,发生脑瘫的风险增加^[12]。流行病学研究发现,孕早期上呼吸道感染与脑瘫无关,丹麦的一项研究提出,孕期泌尿生殖道感染和抗生素呋喃妥因的使用会增加脑瘫的风险,表明孕期感染和造成孕期感染的因素可能是脑瘫的病因之一^[13]。澳大利亚的一项大型病例对照研究也发现^[14],孕期发热和宫内感染与脑瘫风险增加显著相关。由于通常不对胎盘进行炎性病理组织检查,因此孕期不易发现病毒和细菌感染。

宫内感染导致脑瘫的主要机制可能是^[15]:①宫内感染可导致胎儿的脑损伤,引起PVL;②宫内感染后TNF- α 、IL-1、IL-6和IL-8等炎症因子过量表达及微血栓形成,造成胎儿脑损伤;③大量的证据表明感染是早产的主要原因,宫内感染可诱发早产,从而导致脑瘫的发生;④宫内感染可引起胎盘功能不全和窒息,使新生儿脑瘫的发生率较单纯围生期感染显著增高。

3.2 围生期感染

围生期感染是指由细菌、病毒、原虫、支原体、衣原体等一系列的病原体,通过胎盘在宫内感染胎儿,或分娩时感染胎儿,或生后通过母亲的乳汁、手等使新生儿感染,包括产前、产时和产后感染。围生期感染可致先天性感染和生后持续感染,由于病原体不同,可致不同的疾病,出现不同的症状,引起流产、死胎、早产、先天畸形和宫内发育迟缓等。围

生期感染是脑白质损伤及脑瘫的危险因素之一。Ahlin等^[16]研究表明,围生期感染是足月儿痉挛型脑瘫独立的危险因素,在痉挛型偏瘫中尤其明显;孕期尿细菌阳性、各种传染病、严重感染和抗生素使用,是痉挛型偏瘫独立的危险因素;新生儿感染与痉挛型双瘫和四肢瘫的风险增加显著相关。

3.3 绒毛膜羊膜炎

炎症反应是身体对抗感染和毒素的正常防御机制,但如果反应过强或异常细胞因子增加(由于遗传或基因突变),则可能会攻击胎儿和新生儿发育中的神经细胞。早产儿未成熟脑更易受炎症细胞因子的攻击。研究表明^[17],绒毛膜羊膜炎与早产和新生儿感染显著相关。胎盘和胎膜的组织学绒毛膜羊膜炎及产时发热,使足月儿脑瘫的发生率增加了4倍。Shevell等^[18]对脑瘫儿童胎盘病理报告的研究发现:大多数患有绒毛膜羊膜炎的儿童胎盘较大,更易发生早产,更易发生痉挛型脑瘫和PVL,但对早产儿分层后,均没有显著性差异。Pappas等^[19]比较3组极早产儿(无绒毛膜羊膜炎、单纯组织学绒毛膜羊膜炎、组织学合并临床绒毛膜羊膜炎)的神经发育结局发现:患有绒毛膜羊膜炎的新生儿出生胎龄较小,发生早发性败血症和严重的脑室周围—脑室内出血的几率较高;组织学合并临床绒毛膜羊膜炎与认知障碍的风险增加相关;单纯患有组织学绒毛膜羊膜炎的新生儿发生死亡及神经发育障碍的几率较小。

4 先天性畸形

脑瘫儿童先天性畸形的发生率远高于一般人群。研究发现^[20],正常人群先天性畸形仅占2%—3%,而脑瘫儿童合并先天性畸形的占11%—32%。大部分先天性畸形是脑畸形,如脑裂和脑积水;非脑畸形也较多,如心脏、骨骼肌和泌尿系统畸形。对494例出生胎龄>35周的单胎脑瘫的研究发现,与出生时潜在的窒息事件(8.5%)和炎症(4.8%)相比,出生缺陷(42.3%)和胎儿生长迟缓(16.5%)与脑瘫的相关性更大;出生缺陷与脑瘫的相关性最高,出生缺陷伴有生长迟缓的婴儿发生脑瘫的风险更大^[21]。先天性畸形与脑瘫的强相关性提示,除先天性感染、营养障碍和致畸因素导致发育不良外,也可能有遗传因素的影响。

5 宫内生长迟缓

宫内生长迟缓(intrauterine growth restriction, IUGR)指胎儿体重低于同龄平均体重的2个标准差,低于胎儿体重生长曲线第10百分位数。澳大利亚的一项大型流行病学研究表明,IUGR是脑瘫的主要危险因素之一^[14]。随着胎儿生长迟缓程度的增加,痉挛型脑瘫的风险也随之增加。Blair等^[22]对足月和近足月单胎脑瘫儿童的研究发现,产前生长迟缓可使脑瘫的风险增加;在生长迟缓的单胎脑瘫儿童中,重大出生

缺陷是主要致病因素,使脑瘫的风险增加了30倍,生长迟缓明显的新生儿53%后来发展为脑瘫。识别生长迟缓的胎儿和新生儿,可能为预后提供重要信息。

IUGR可由许多原因导致,从遗传学、解剖学(如子宫肌瘤、先天性子宫异常、胎盘位置异常)和病理学(如先兆子痫、糖尿病、系统性红斑狼疮)角度分析,通常可反映受精卵的种植和胎盘营养不良。妊娠晚期胎儿的生长速度最快,母体和胎盘的供应不能满足胎儿的需求,从而导致IUGR的发生。婴儿出生时的重量指数(出生体重/出生身长³×100)低,提示妊娠后期存在生长迟缓。重量指数和孕期体重表的使用,有利于识别出生时生长迟缓及判断脑瘫风险的大小。挪威的一项足月脑瘫儿出生时生长状况的研究提出^[23],大多数脑瘫是由于胎儿宫内发育不良的产前因素引起的,而出生时较大的脑瘫儿童更可能是由于产时因素引起的。出生体重低、身长和头围值过低或过高发生脑瘫(尤其是痉挛型双瘫)的风险升高。身长和头围较大、体重指数低的胎儿发生痉挛型四肢瘫和肌张力障碍型脑瘫的风险增加。

目前还没有明确证据表明,当怀疑孕期发生IUGR时,采取提前分娩的方式可以降低脑瘫的风险。目前尚不能在孕期检测出脑瘫神经病理学发生的时间,及时阻断不可逆的神经病理学改变。生长迟缓的胎儿在分娩中出现神经损伤的症状,反映了胎儿承受正常分娩压力的能力和储备降低,但目前还不能明确区分神经系统损伤发生于产前还是产时^[2]。

6 多胎妊娠

多胎妊娠使孪生儿的脑瘫风险增加了2倍,体外受精的双胞胎发生脑瘫的风险增加了4倍^[24]。极低出生体重儿中,双胎发生死亡和神经发育障碍的风险较单胎高。双胎中若一个胎死宫内,另一个存活儿发生脑瘫的几率比正常双胎高6倍^[25]。多胎妊娠是一种高危妊娠,常并发早产、低出生体重、先兆子痫、贫血及宫内生长迟缓等,这些危险因素均可造成脑瘫的发生。早产是多胎妊娠最常见的并发症,多胎妊娠早产的发生率是单胎妊娠的7倍。多胎妊娠特有的发病机制如双胎输血综合征等,导致多胎的死亡率和脑瘫的发生率较单胎高。对双胎脑瘫的研究发现,单卵双胎脑瘫的同病率高于异卵双胎的同病率,而在单卵双胎及双卵双胎中脑瘫的发生率无明显差异,说明遗传因素可能在其中起一定的作用^[2]。

7 胎盘病理

胎盘是胎儿与母体之间物质交换的器官,胎盘功能不足可导致胎儿宫内发育迟缓和神经系统异常。大量的流行病学研究发现,产前感染如绒毛膜羊膜炎、脐带炎(尤其是坏死

性脐带炎),均可增加脑瘫的风险。慢性绒毛膜羊膜炎、大的梗死形成、胎儿血栓性血管病变以及与胎粪相关的胎儿血管坏死,均是继发性脑瘫和神经损伤的危险因素^[26]。Vinnars等^[27]研究发现,经显微镜检查证实的胎盘梗死与极早产儿脑瘫相关。胎盘相关凋亡基因Bax/Bcl-2的比值决定细胞凋亡水平,其比值改变可引起宫内生长迟缓、妊高症、流产、胎膜早破和早产等。胎盘和脐带异常导致脑瘫的患病率增加,因此,对分娩状况差的婴儿进行胎盘组织学与脐带动脉血气检查非常重要。

8 新生儿脑病

研究发现,患有新生儿脑病的足月儿,约13%发展为脑瘫^[28]。新生儿脑病的病因大多与产前因素有关,约70%无明确的窒息史。产时窒息造成的脑损伤只占中重度新生儿脑病的一小部分。胎儿出生时非特异性的损伤征象,如羊水胎粪污染、胎心率异常、Apgar评分低和新生儿脑病,均与急性分娩或孕期的慢性病变有关。这些征象可能由于缺氧缺血所致,也可能由其他因素如感染、胎盘和脐静脉血栓形成以及胎儿的炎症反应引起。台湾学者研究发现^[29],围生期及新生儿期的缺氧缺血和感染事件,对极低出生体重早产儿脑瘫的风险增加有累积效应。脑瘫儿童围生期和新生儿期缺氧缺血相关事件及新生儿期感染的发生率均明显高于正常儿童。其中,出生时心肺复苏、动脉导管未闭结扎术和慢性肺疾病这三个缺氧缺血事件对脑瘫风险增加的影响最大,分别使脑瘫的风险增加了1.98倍、2.26倍和2.15倍,而合并败血症分别进一步增加为3.18倍、3.83倍和3.25倍。三个缺氧缺血性事件和脓毒症,占有1项、2项、3项和4项的婴儿,其脑瘫的发生率分别为10.0%、26.7%、40.0%和54.7%。

9 其他危险因素

9.1 胆红素脑病

高胆红素血症时,胆红素通过血—脑脊液屏障,损害中枢神经系统的某些神经核,从而导致脑瘫的发生。病变的特点是基底核、海马区、丘脑下部、齿状核等被染成亮黄色或深黄色,这些部位通常有神经元变性、坏死,神经胶质细胞增生等变化。动物实验研究发现^[31],高胆红素可致脑瘫兔海马、基底核区神经元数量减少,脑干、海马、基底核区神经髓鞘脱失。国外对新生儿换血阈值及阈值以上的血清总胆红素水平与脑瘫风险关系的研究发现^[30],胆红素脑病所致的脑瘫发生在这些新生儿中:有2个或2个以上神经毒性的危险因素,如早产、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症或缺氧缺血;血清总胆红素水平高于换血阈值5.0mg/dL。血清总胆红素水平升高程度越低的新生儿,发生脑瘫的风险越小。

9.2 辅助生殖技术

辅助生殖技术(assisted reproductive technology, ART)指采用医疗辅助手段使不育夫妇妊娠的技术,包括人工授精(artificial insemination, AI)和体外受精—胚胎移植(in vitro fertilization and embryo transfer, IVF-ET)及其衍生技术两大类。流行病学调查发现,辅助生殖分娩的新生儿较正常受孕不良结局的发生率升高^[31]。与正常妊娠分娩的新生儿相比,IVF-ET分娩的新生儿脑瘫发病率升高^[32]。Hvidtjorn等^[33]研究发现ART是脑瘫的危险因素,ART导致新生儿不良结局可能与ART分娩的新生儿早产、低出生体重、入住新生儿监护室等的发生率升高有关。当校正多胎妊娠、孕龄两个因素后,ART与脑瘫的相关性在不同研究中结果不同。Hvidtjorn等^[33]认为ART造成脑瘫的发病率升高与其导致多胎妊娠及早产有关,在排除多胎妊娠、早产危险因素后,ART组与正常对照组脑瘫的发生率无显著性差异;另一项研究却发现,在排除多胎妊娠、早产危险因素后,这种差异仍然存在^[32]。辅助生殖技术会造成多胎妊娠及早产的发生率升高,但目前尚不明确其本身是否直接导致脑瘫的发生。

9.3 性别与种族

在大多数的流行病学研究中,男性脑瘫患病率比女性大,其比例为1.3:1^[4]。X染色体隐性变异可能解释这种差异,男性可能比女性更易受基因突变(点突变或拷贝数变异)的损伤^[34]。最近美国的一项研究显示,黑种人发生痉挛型脑瘫的风险比白种人高50%以上,在调整社会经济地位后(没有进一步调整早产、出生胎龄),这种巨大差异仍然存在^[35]。Lang等^[36]研究发现,亚洲人比白种人脑瘫的患病率低,但具体的机制还不明确。对于种族差异原因的进一步研究,可能为脑瘫的发病机制和预防提供新的见解。

9.4 社会及环境因素

社会经济地位也是脑瘫发病的危险因素,农村低经济收入家庭中的脑瘫发病率比高收入家庭的高,可能由于农村地区不能较好地预防高危因素,没有及时进行早期诊断和早期治疗。Solaski等^[37]研究显示,社会经济地位对脑瘫患病率的影响超过了早产、低出生体重和获得性脑损伤,但这种影响具有区域性和个别性。孕妇长期受到放射性物质的辐射会影响胎儿的脑发育,导致脑瘫、小脑畸形和智力障碍的发生。孕期营养代谢障碍如叶酸缺乏等可使脑瘫风险增加,孕妇吸烟、酗酒及食用含有甲基汞等的有毒食品可导致痉挛型四肢瘫。

总之,脑瘫的病因复杂,危险因素众多,目前尚未发现脑瘫确切的单一致病因素。随着医学的发展,脑瘫的病因学研究逐渐转向胚胎发育生物学领域。产前因素,特别是遗传因素,在脑瘫的发病中所起的作用越来越明显。重视对孕妇生活的环境、遗传因素及相关疾病等多种危险因素的研究,加强早期检查及早期诊断,及时采取有效的预防措施,才能有

效地降低脑瘫的发生率。

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] 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.
- [3] Tollånes MC, Wilcox AJ, Lie RT, et al. Familial risk of cerebral palsy: population based cohort study[J]. BMJ, 2014, (349):g4294.
- [4] Wu YW, Croen LA, Vanderwerf A, et al. Candidate genes and risk for CP: a population-based study[J]. Pediatr Res, 2011, 70(6):642—646.
- [5] 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—423.
- [6] Moreno-De-Luca A, Ledbetter DH, Martin CL. Genomic insights into the causes and classification of the cerebral palsies[J]. Lancet Neurol, 2012, 11(3):283—292.
- [7] McMichael G, Bainbridge MN, Haan E, et al. Whole-exome sequencing points to considerable genetic heterogeneity of cerebral palsy[J]. Mol Psychiatry, 2015, 20(2):176—182.
- [8] Oskoui M, Coutinho F, Dykeman J, et al. An update on the prevalence of cerebral palsy: a systematic review and meta-analysis[J]. Dev Med Child Neurol, 2013, 55(6):509—519.
- [9] Trønnes H, Wilcox AJ, Lie RT, et al. Risk of cerebral palsy in relation to pregnancy disorders and preterm birth: a national cohort study[J]. Dev Med Child Neurol, 2014, 56(8):779—785.
- [10] Freire G, Shevell M, Oskoui M. Cerebral palsy: phenotypes and risk factors in term singletons born small for gestational age[J]. Eur J Paediatr Neurol, 2015, 19(2):218—225.
- [11] 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,2016.3—5.
- [12] McMichael G, MacLennan A, Gibson C, et al. Cytomegalovirus and Epstein-Barr virus may be associated with some cases of cerebral palsy[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2012, 25(10):2078—2081.
- [13] 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.
- [14] O'Callaghan ME, MacLennan AH, Gibson CS, et al. Epidemiologic associations with cerebral palsy[J]. Obstet Gyne-

- col, 2011, 118(3):576—582.
- [15] Yoon BH, Park CW, Chaiworapongsa T. Intrauterine infection and the development of cerebral palsy[J]. BJOG, 2003, 110(Suppl 20):124—127.
 - [16] Ahlin K, Himmelmann K, Hagberg G, et al. Cerebral palsy and perinatal infection in children born at term[J]. Obstet Gynecol, 2013, 122(1):41—49.
 - [17] Wu YW, Escobar GJ, Grether JK, et al. Chorioamnionitis and cerebral palsy in term and near-term infants[J]. JAMA, 2003, 290(20):2677—2684.
 - [18] Shevell A, Wintermark P, Benini R, et al. Chorioamnionitis and cerebral palsy: lessons from a patient registry[J]. Eur J Paediatr Neurol, 2014, 18(3):301—307.
 - [19] Pappas A, Kendrick DE, Shankaran S, et al. Chorioamnionitis and early childhood outcomes among extremely low-gestational-age neonates[J]. JAMA Pediatr, 2014, 168(2):137—147.
 - [20] Garne E, Dolk H, Krägeloh-Mann I, et al. Cerebral palsy and congenital malformations[J]. Eur J Paediatr Neurol, 2008, 12(2):82—88.
 - [21] McIntyre S, Blair E, Badawi N, et al. Antecedents of cerebral palsy and perinatal death in term and late preterm singletons[J]. Obstet Gynecol, 2013, 122(4):869—877.
 - [22] 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.
 - [23] Dahlseng MO, Andersen GL, Irgens LM, et al. Risk of cerebral palsy in term-born singletons according to growth status at birth[J]. Dev Med Child Neurol, 2014, 56(1):53—58.
 - [24] Davies MJ, Moore VM, Willson KJ, et al. Reproductive technologies and the risk of birth defects[J]. N Engl J Med, 2012, 366(19):1803—1813.
 - [25] Bonellie SR, Currie D, Chalmers J. Comparison of risk factors for cerebral palsy in twins and singletons[J]. Dev Med Child Neurol, 2005, 47(9):587—591.
 - [26] Redline RW. Severe fetal placental vascular lesions in term infants with neurologic impairment[J]. Am J Obstet Gynecol, 2005, 192(2):452—457.
 - [27] Vinnars MT, Vollmer B, Nasiell J, et al. Association between cerebral palsy and microscopically verified placental infarction in extremely preterm infants[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2015, 94(9):976—982.
 - [28] Badawi N, Felix JF, Kurinczuk JJ, et al. Cerebral palsy following term newborn encephalopathy: a population-based study[J]. Dev Med Child Neurol, 2005, 47(5):293—298.
 - [29] Wang LW, Lin YC, Wang ST, et al. Hypoxic/ischemic and infectious events have cumulative effects on the risk of cerebral palsy in very-low-birth-weight preterm infants[J]. Neonatology, 2014, 106(3):209—215.
 - [30] Wu YW, Kuzniewicz MW, Wickremasinghe AC, et al. Risk for cerebral palsy in infants with total serum bilirubin levels at or above the exchange transfusion threshold: a population-based study[J]. JAMA Pediatr, 2015, 169(3):239—246.
 - [31] Hvidtjørn D, Schieve L, Schendel D, et al. Cerebral palsy, autism spectrum disorders, and developmental delay in children born after assisted conception: a systematic review and meta-analysis[J]. Arch Pediatr Adolesc Med, 2009, 163(1):72—83.
 - [32] Zhu JL, Hvidtjørn D, Basso O, et al. Parental infertility and cerebral palsy in children[J]. Hum Reprod, 2010, 25(12):3142—3145.
 - [33] Hvidtjørn D, Grove J, Schendel D, et al. Multiplicity and early gestational age contribute to an increased risk of cerebral palsy from assisted conception: a population-based cohort study[J]. Hum Reprod, 2010, 25(8):2115—2123.
 - [34] Jacquemont S, Coe BP, Hersch M, et al. A higher mutational burden in females supports a "female protective model" in neurodevelopmental disorders[J]. Am J Hum Genet, 2014, 94(3):415—425.
 - [35] Durkin MS, Maenner MJ, Benedict RE, et al. The role of socio-economic status and perinatal factors in racial disparities in the risk of cerebral palsy[J]. Dev Med Child Neurol, 2015, 57(9):835—843.
 - [36] Lang TC, Fuentes-Afflick E, Gilbert WM, et al. Cerebral palsy among Asian ethnic subgroups[J]. Pediatrics, 2012, 129(4):e992—998.
 - [37] 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.