

- administered blocker of chemokine receptor CCR9, for patients with Crohn's disease [J]. PLoS One, 2013, 8(3): e60094.
- [20] WALTERS M J, WANG Y, LAI N, et al. Characterization of CCX282-B, an orally bioavailable antagonist of the CCR9 chemokine receptor, for treatment of inflammatory bowel disease [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2010, 335(1): 61-69.
- [21] WURBEL M A, LEBRAS S, IBOURK M, et al. CCL25/CCR9 interactions are not essential for colitis development but are required for innate immune cell protection from chronic experimental murine colitis [J]. Inflamm Bowel Dis, 2014, 20(7): 1165-1176.
- [22] SICHERER S H, SAMPSON H A. Food allergy [J]. J Allergy Clin Immunol, 2010, 125(2): S116-S125.
- [23] SMIT J J, BOL-SCHOENMAKERS M, HASSING I, et al. The role of intestinal dendritic cells subsets in the establishment of food allergy [J]. Clin Exp Allergy, 2011, 41(6): 890-898.
- [24] ENGLER D B, REUTER S, VAN WIJCK Y, et al. Effective treatment of allergic airway inflammation with Helicobacter pylori immunomodulators requires BATF3-dependent dendritic cells and IL-10 [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2014, 111(32): 11810-11815.
- [25] GONZALEZ B, GUERRA C, MORRIS D, et al. Dendritic cells in infectious disease, hypersensitivity, and autoimmunity [J]. Int J Interferon Cytokine Mediator Res, 2010, 2(1): 137-147.
- [26] MOHAMMED J, GUNDERSON A J, KHONG H H, et al. TGFβ1 overexpression by keratinocytes alters skin dendritic cell homeostasis and enhances contact hypersensitivity [J]. J Invest Dermatol, 2013, 133(1): 135-143.
- (编辑:曾敏莉)
- (收稿日期:2014-10-14 修回日期:2015-01-12)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2016.02.019

· 综述 ·

## 极低出生体质量儿神经系统结局研究进展

蒋青莲 综述,包蕾 审校 (重庆医科大学附属儿童医院,重庆 400014)

[中图分类号]R722

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2016)02-0052-04

### New Trends of Neurologic Outcome in Very Low Birth Weight Infants

Jiang Qinglian, Bao Lei (Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China)

近年来,随着围产医学、新生儿急救医学的迅速发展以及新生儿重症监护室(NICU)的建立,尤其是产前糖皮质激素、肺表面活性物质、机械通气等的临床合理应用<sup>[1]</sup>,极低出生体质量儿(VLBW,出生体质量<1 500 g)的存活率已有了明显提高。据 Hack M 等<sup>[2]</sup>统计,美国 VLBW 占有所有新生儿的 2%,目前存活率已升高至 90%,亚洲发展中国家偏低,约 76%。然而,在 VLBW 存活率提高的同时,由于早产儿全身各器官系统的功能及结构发育极度不成熟,机体代偿能力差,导致其出生后出现很多并发症,如新生儿呼吸窘迫综合征、新生儿高胆红素血症、缺氧缺血性脑损伤、颅内出血等,引起大脑损伤,使这些患儿的神经系统不良预后的发生率并没有按预期减少,约 10% 发生不同程度的脑性瘫痪,约 40% 随着年龄的增长,表现为轻度神经发育障碍,涉及到视听觉、认知、心理行为等方面<sup>[3]</sup>。队列研究及横断面研究<sup>[4,6]</sup>均有数据显示,儿童早期尤其是青春期的神经系统发育异常可持续存在并终身影响 VLBW 的生存质量。这已成为产科和新生儿科医师共同关注的重要问题,因而,了解 VLBW 可能出现的神经系统不良

结局,在婴幼儿早期给予干预,观察神经系统异常表现,发现危险因素,是预防和减少神经系统后遗症发生率的主要措施,也是明显改善其生存质量的重要手段。

#### 1 脑瘫

脑瘫是影响 VLBW 存活率和生存质量最严重的后遗症,与正常出生体质量儿相比,VLBW 脑瘫的发生率明显升高。Oskoui M 等<sup>[7]</sup>统计从 1985 年到 2011 年脑瘫的发生率为 2.11/1 000,VLBW 发生率为 59.18/1 000。尽管国内外对脑瘫尚无统一的定义,但对其描述基本一致,都强调了脑瘫为发育中大脑的非进行性损伤,其导致的运动功能障碍是动态的、可变的<sup>[8]</sup>。因此,对脑瘫进行全面了解和研究并给予早期干预是改善和提高 VLBW 存活率的重要方法。

据欧洲 SCPE 统计<sup>[9]</sup>,脑瘫的类型中,88% 为痉挛性瘫痪(58% 双侧,30% 单侧),7% 为椎体外系型瘫痪,4% 为共济失调性瘫痪,1% 为混合型瘫痪。脑瘫的病因及发病机制尚不是十分清楚,目前认为,是一系列的不利因素导致的最终结果。早产和极低出生体质量是脑瘫

发生的最重要的高危因素,尤其是脑瘫中发病率最高的痉挛性双侧瘫痪,与出生体质量密切相关。该研究发现,体质量>2 500 g 脑瘫发生率约为 0.5/1 000,1 500 ~ 2 500 g 为 10/1 000,<1 500 g 为 40/1 000 ~ 50/1 000,但体质量<1 000 g 与 1 000 ~ 1 500 g 的患儿脑瘫发病率无明显差异。从 28 ~ 32 周,随着胎龄的增加,脑瘫的发生率呈明显的线性下降趋势;在胎龄大于 32 周后,其发病率下降至 1% 以下。

与早产、低出生体质量儿脑性瘫痪相关的脑部损伤主要包括:(1)脑室内出血(intraventricular hemorrhage, IVH)。IVH 的发生与大脑生发基质血管脆弱易损伤有关。由于生发基质血管是一种不成熟的毛细血管,缺乏肌层及结缔组织的保护,仅由内皮细胞组成,因此当脑血流自主调节功能异常,血压波动时易引发出血。(2)脑室周围白质软化(periventricular leukomalacia, PVL)。PVL 是一种脑白质疾病,可导致脑白质的囊性坏死,造成神经元缺失,同时伴有弥漫性神经胶质增生引发轴突损伤。病理学以及血管造影技术最早揭示白质损伤的主要病因,是局部缺血引起的脑组织坏死,与早产儿脑血管发育特点有直接关系。脑瘫的其他主要危险因素还包括宫内感染、多胎妊娠、新生儿窒息、新生儿高胆红素血症等<sup>[10-12]</sup>,这些危险因素与低出生体质量互为因果关系。关于脑瘫机制的深入研究有利于对治疗策略的研究和降低脑瘫的发生率。值得欣慰的是,与正常出生体质量儿出现的脑瘫相比,虽然 VLBW 脑瘫发病率高,但经过积极治疗,在学龄期脑瘫的临床表现已经较轻微<sup>[13]</sup>。

## 2 视觉与听觉障碍

### 2.1 视觉障碍

引起 VLBW 视觉障碍主要有两大原因。其一, VLBW 视网膜血管尚未完全发育成熟,出生时宫外氧浓度明显高于宫内,加上早产儿肺功能发育不成熟,出生时常需吸氧,在相对高浓度氧环境下,大量氧自由基产生,导致细胞损伤及血管内皮细胞凋亡等,使视网膜血管生长减慢、停滞及血管闭塞,出生体质量越低,其发生率越高<sup>[14]</sup>。其二,VLBW 常伴有大脑发育异常,导致脑容积减少、大脑白质损伤,从而引起的大脑视觉中枢损害。在有视觉损伤的 VLBW 中,MRI 尤其是 DTI 的异常发现与视觉障碍关系密切,脑白质额部、胼胝体的压部及中部损伤是引起视觉障碍的主要部位<sup>[15]</sup>。VLBW 的视觉障碍主要表现在视力低下、屈光不正、斜视等方面,严重的视觉障碍可导致失明。Lindqvist S 等<sup>[15]</sup>对 121 例 VLBW 进行长达 14 年的随访研究发现,30% VLBW 出现视力低下,19% 有屈光不正,而正常出生体质量儿仅 9% 出现视力低下,无屈光不正的发生,且 VLBW 视力低下的程度远较正常出生体质量儿严重,多为立体视力损伤,不易发现及纠正。有学者<sup>[16]</sup>报道,VLBW 中 22% 存在斜视,而正常出生体质量儿仅 4%。远距隐斜视、近距

隐斜视、外隐斜视在 VLBW 中所占比例分别为 16%、9%、15%,而正常出生体质量儿分别为 4%、2%、0%;外隐斜视在 VLBW 所占比例更大,内隐斜视的发生率及严重程度在 VLBW 和正常出生体质量儿间无明显差异。

### 2.2 听觉障碍

VLBW 容易发生严重的听力损害或耳聋。Bielecki I 等<sup>[17]</sup>对 5 282 例新生儿进行耳聋危险因素研究发现,造成耳聋的高危因素主要有耳毒性药物的使用、早产、低出生体质量、重症监护室住院治疗>7 d 等,其所占比例分别为 33.13%、16.21%、12.04%、10.64%。Borkoski-Barreiro S A 等<sup>[18]</sup>对 364 例 VLBW 进行回顾性研究,以瞬间诱发耳声发射(TEOAE)及脑干听觉诱发电位(BSAEP)为检查方法进行听力筛查,发现 2.2% VLBW 诊断为耳聋,感音神经性耳聋(sensorineural hearing loss, SNHL)占 36.4%,87.5% 为双侧,12.5% 为单侧;传导性耳聋(conductive hearing loss, CHL)占 63.6%,28.6% 为双侧,71.4% 为单侧。由此可见,在 VLBW 中,SNHL 治疗效果和治疗后病情缓解程度均较 CHL 差。严重听力损伤尤其是耳聋的患儿,由于缺乏语言刺激和环境,在语言发育最重要的 2 ~ 3 岁内不能建立正常的语言学习,严重者导致聋哑,轻者导致语言和言语障碍、社会适应能力低下、注意力缺陷、学习困难等问题。在听力损伤早期,普遍的筛查、早期诊断,利用大脑可塑性强、代偿性高的特点,及时干预是减少 VLBW 听力损伤导致后期不良预后唯一有效的方法<sup>[19]</sup>。合并 1 ~ 4 种高危因素的儿童其 SNHL 发生率为 3.15% ~ 5.56%,≥5 种高危因素的儿童会使 SNHL 的发生率成倍增加<sup>[17]</sup>,因此,对于合并其他高危因素的 VLBW 更应该加强听力筛查。

## 3 认知障碍

认知障碍在 VLBW 神经系统后遗症中占主导地位<sup>[2]</sup>。VLBW 认知障碍主要表现在智力低下、学习困难。出生体质量、胎龄、家庭社会环境、围产期激素的运用、长期吸氧是引起认知障碍的高危因素<sup>[20]</sup>。而引起认知障碍的神经系统具体损伤机制尚不清楚,早期影像学检查常无异常发现,目前也没有相关的早期检测方法,且长期结局还没有相关文献报道。有研究<sup>[21]</sup>对 148 例平均年龄为 13.4 岁的 VLBW 进行随访,其中,21.3% 存在智力障碍,26.2% 存在学习困难。Hakm M<sup>[2]</sup>也报道,即使排除脑瘫及神经感觉障碍因素,VLBW 和同龄人相比 IQ 分数更低,边缘性 IQ 低下(IQ 分数介于 70 ~ 84 分)发生率更高,约占 42%,而足月儿占 13%。胎龄不足 33 周早产儿 IQ 与其胎龄呈线性关系。胎龄每减少 1 周(从 32 周到 27 周),IQ 分数平均减少 2.5 分,胎龄大于 33 周儿童 IQ 与胎龄却没有这种相关性。胎龄 33 周以前是胎儿大脑发育的重要时期,33 周以前出生的早产儿可能会对以后的认知有更大的影响。因此,建议 VLBW,尤其是胎龄 33 周前出生的儿童,在上学前应先进行 IQ 测试筛查,以便早期发现、早期干预。日本

学者<sup>[22]</sup>应用儿童学习能力障碍筛查量表(PRS)对VLBW和正常出生体质量儿进行筛查,发现10.7%VLBW存在学习困难(PRS总分<65分),在PRS量表中,VLBW听觉的理解和记忆、会话用语、时间空间知觉、运动能力、社会行为分数5个方面均低于正常出生体质量儿。VLBW的年龄、性别、父母的教育对PRS分数无明显影响。VLBW的学习困难主要表现在数学计算能力、阅读能力、拼写能力的下降<sup>[23]</sup>,且出生体质量越低,学习困难程度越重。

#### 4 心理行为问题

与正常出生体质量儿相比,VLBW存在更多心理行为问题。有研究<sup>[21]</sup>报道,约17.3%VLBW在青少年时期存在行为心理问题,其中注意力-缺陷多动障碍(ADHD)最常见,占19.7%,其次为焦虑症(3.3%)、自闭症(3.3%)。还有许多VLBW儿童存在注意力缺陷问题,但是未能达到ADHD的临床诊断,可能仅仅为亚临床或者非典型的ADHD的表现。很多研究报道,ADHD在男孩多见,可能与定位于X染色体上的大量认知相关的基因遗传缺陷及女性对缺氧的耐受性较强相关<sup>[24-25]</sup>。近期对VLBW心理行为的研究强调自闭症的重要性,VLBW自闭症的发生率较正常出生体质量儿高,占3.65%~8.00%,而在学龄期儿童普遍的发病率仅1.00%,且临床症状轻,在交流能力、想象力、社会技能和注意力等方面优于足月儿中自闭症患儿<sup>[26]</sup>,可能与早产导致自闭症原因不同相关。VLBW自闭症与遗传及人口因素如性别、经济收入、父母教育等无明显相关性,而主要源于早产儿脑损伤及神经发育异常<sup>[27]</sup>。Williamson K E等<sup>[28]</sup>用儿童青少年社会感知评估方法(CASP)、儿童版的孤独系数(AQ)、儿童行为评价系统(BASC-2)3种量表对VLBW自闭症进行评估,发现VLBW自闭症主要表现为缺乏社会情绪的交互关系,对别人情绪的不当反应,或不会根据社会情绪而调整行为,不能适当的整合社会、情绪与沟通行为,而VLBW使用肢体语言表达情感的能力是完善的,VLBW自闭症患儿对视觉场景可准确记忆,推测VLBW可能存在视觉整合缺陷,对于运动的物体存在视觉整合问题,有必要进一步对VLBW自闭症的视觉性和语言性原因进行相关研究。随着年龄的增长,VLBW的自闭症是否会持续存在,或者是仅为发育落后,有逐步恢复趋势,有待进一步对VLBW的自闭症进行纵向研究。

对VLBW进行各种功能锻炼可改善其预后,减少神经系统不良预后的发生并减轻其症状。Vanderveen I J A等<sup>[29]</sup>对国外近20余年72个关于早产儿干预训练效果的相关研究(包括25种神经发育评定量表及3 000余例早产儿)进行Meta分析,分别在6个月、1岁、2岁、3岁、5岁进行评估分析,发现3岁以内,因干预的方法、强度、频率、开始时间及侧重点不同,干预的效果有所差异,但都提示,干预训练对学龄前早产儿的认知、心理行为发

育提高效果显著,但是3岁及3岁以后才开始进行干预的患儿效果不明显,因此早期干预年龄段最好在出生后至3岁以内,且越早越好。干预的主要措施包括建立VLBW的早期评估体系和综合性康复治疗系统。Koldewijn K等<sup>[30-31]</sup>、Van Hus J W等<sup>[32]</sup>用婴儿行为评估及干预系统(IBAIP)对176例VLBW从出院前开始干预至6个月,并对其神经系统预后随访至66个月,发现在VLBW 6个月时干预组智力发育指数(MDI)高7.2分,精神心理发育指数(PDI)分数高6.4分,贝利心理行为评估量表(BRS)分数高19.5分,定向力及情绪调节分数高8.7分;随访至2岁时,PDI仍高出6.4分,但两组间MDI、BRS差异不明显;66个月时,对照组言语和操作IQ<85分的发生率分别为33.3%、21.2%,而干预组分别下降至17.9%、7.5%,词汇量、板块设计、视觉运动整合、目标/抓握运动在也明显高于对照组。但早期干预对学龄期、青春期的干预效果目前国外报道甚少,有待进一步研究。临床上根据不同年龄组儿童制定不同的干预方法:(1)新生儿期针对人体主要感觉器官给予早期附加刺激和(或)环境变更刺激,如视觉、听觉、触觉、前庭运动刺激等。(2)婴幼儿期早期干预的主要内容为感官刺激、语言及运动训练、认知能力、社交能力培养等。目前国外多数学者认为,对VLBW神经系统发育的婴幼儿期干预应侧重于母婴交流(主要为母亲对孩子抚触、眼神及语言交流),且认为是早期干预效果最好的方法<sup>[30]</sup>。Gianni M L等<sup>[33]</sup>对36例VLBW随访至3岁,运用Griffiths精神发育量表进行评估,母婴交流干预组与对照组相比,在个人-社会能区(101.4 vs 92.9)、手眼协调能区(92.7 vs 87.1)、推理能区(98.6 vs 89.4)有明显提升,其结果表明,加强母婴交流对VLBW的生活自理及社会交往能力、视觉感知及手部精细动作的协调能力、逻辑推理能力的提升有很大好处。总之,加强极低出生体质量儿在新生儿期及新生儿期后的随访、筛查及干预,早期发现神经系统的异常表现,最大限度减轻脑损伤,对提高VLBW的生存质量具有重要意义。因此,需要我们共同努力并进一步深入研究,寻找更多早期识别早产儿异常发育及干预的方法。

#### 参考文献:

- [1] CARLO W A, MCDONALD S A, FANAROFF A A, et al. Association of antenatal corticosteroids with mortality and neurodevelopmental outcomes among infants born at 22 to 25 weeks' gestation [J]. JAMA, 2011, 306(21): 2348-2358.
- [2] HACK M. Young adult outcomes of very-low-birth-weight children [J]. Seminars in fetal & neonatal medicine, 2006, 11(2): 127-137.
- [3] WILSON-COSTELLO D. Is there evidence that long-term outcomes have improved with intensive care? [J]. Seminars fetal & neonatal medicine, 2007, 12(5): 344-354.
- [4] PYHÄLÄ R, LAHTI J, HEINONEN K, et al. Neuro-cognitive abilities in young adults with very low birth weight [J].

- Neurology, 2011, 77(23): 2052-2060.
- [5] SAIGA S. Quality of life of former premature infants during adolescence and beyond [J]. Early Hum Dev, 2013, 89(4): 209-213.
- [6] JOHNSON S, WOLKE D. Behavioural outcomes and psychopathology during adolescence [J]. Early Hum Dev, 2013, 89(4): 199-207.
- [7] OSKOU M, COUTINHO F, DYKEMAN J, et al. An update on the prevalence of cerebral palsy: a systematic review and meta-analysis [J]. Developmental medicine & child neurology, 2013, 55(6): 509-519.
- [8] ROSENBAUM P, PANETH N, LEVITON A, et al. A report the definition and classification of cerebral palsy April 2006 [J]. Developmental medicine & child neurology, 2007, 49(6): 8-14.
- [9] KRÄGELOH -MANN I, CANS C. Cerebral palsy update [J]. Brain & development, 2009, 31(7): 537-544.
- [10] LEVITON A, ALLRED E N, KUBAN K C, et al. Microbiologic and histologic characteristics of the extremely preterm infant's placenta predict white matter damage and later cerebral palsy [J]. Pediatr Res, 2010, 67(1): 95-101.
- [11] KAUKOLA T, KALLANKARI H, TUIMLA J, et al. Perinatal immunoproteins predict the risk of cerebral palsy in preterm children [J]. Annals of medicine, 2013, 45(1): 57-65.
- [12] INGRAM COOKE R W. Does neonatal and infant neurodevelopmental morbidity of multiples and singletons differ? [J]. Seminars in fetal & neonatal medicine, 2010, 15(6): 362-366.
- [13] ROZE E, VAN BRAECKEL K N, VAN DER VEERE C N, et al. Functional outcome at school age of preterm infants with periventricular hemorrhagic infarction [J]. Pediatrics, 2009, 123(6): 1493-1500.
- [14] FLECK B W, MCLINTOSH N. Pathogenesis of retinopathy of prematurity and preventive strategies [J]. Early Hum Dev, 2008, 84(2): 83-88.
- [15] LINDQVIST S, SKRANES J, EIKENES L, et al. Visual function and white matter microstructure in very-low-birth-weight (VLBW) adolescents-A DTI study [J]. Vision Res, 2011, 51(18): 2063-2070.
- [16] HELLGREN K, ARING E, JACOBSON L, et al. Visuospatial skills, ocular alignment, and magnetic resonance imaging findings in very low birth weight adolescents [J]. Journal of american association for pediatric ophthalmology and strabismus, 2009, 13(3): 273-279.
- [17] BIELECKI I, HORBULEWICZ A, WOLAN T. Risk factors associated with hearing loss in infants: An analysis of 5 282 referred neonates [J]. International journal of pediatric otorhinolaryngology, 2011, 75(7): 925-930.
- [18] BORKOSKI-BARREIRO S A, FALCON-GONZALEZ J C, LIMINANA-CANAL J M, et al. Evaluation of very low birth weight ( $\leq 1500$  g) as a risk indicator for sensorineural hearing loss [J]. Acta otorrinolaringologica espanola, 2013, 64(6): 403-408.
- [19] BAILEY H D, BOWER C, KRISHNASEAMY J, et al. Newborn hearing screening in Western Australia [J]. Med J Aust, 2002, 177(4): 180-185.
- [20] FILY A, PIERRAT V, DELPORTE V, et al. Factors associated with neurodevelopmental outcome at 2 years after very preterm birth: the population-based Nord-Pas-de-Calais EPIPAGE cohort [J]. Pediatrics, 2006, 117(2): 357-366.
- [21] YANG P, CHEN Y H, YEN C F, et al. Psychiatric Diagnoses, Emotional-Behavioral Symptoms and Functional Outcomes in Adolescents Born Preterm with Very Low Birth Weights [J]. Child Psychiatry Hum Dev, 2015, 46(3): 358-366.
- [22] TANABE K, TAMAKOSHI K, KICUCHI S, et al. Learning Disability in 10- to 16-Year-Old Adolescents with Very Low Birth Weight in Japan [J]. Tohoku journal experimental medicine, 2014, 232(1): 27-33.
- [23] AARNOUDSE-MOENS C S, WEISQLAS-KUPERUS N, VAN GOUDOEVEER J B, et al. Meta-Analysis of Neurobehavioral Outcomes in Very Preterm and/or Very Low Birth Weight Children [J]. Pediatrics, 2009, 124(2): 717-728.
- [24] TURKHEIMER F E, BODINI B, POLITIS M, et al. The X-linked hypothesis of brain disorders: can gender ratios tell us anything about cellular etiology of neurodegenerative and psychiatric diseases? [J]. Neuroscientist, 2015, 21(6): 589-598.
- [25] MAGE D T, DONNER M. Female resistance to hypoxia: does it explain the sex difference in mortality rates? [J]. Journal of women's health, 2006, 15(6): 786-794.
- [26] INDREDAVIK M S, VIK T, SKRANES J, et al. Positive screening results for autism in ex-preterm infants [J]. Pediatrics, 2008, 122(1): 222.
- [27] JOHNSON S, MARLOW N. Preterm birth and childhood psychiatric disorders [J]. Pediatric research, 2011, 69(5): 11-18.
- [28] WILLIAMSON K E, JAKOBSON L S. Social perception in children born at very low birth weight and its relationship with social/behavioral outcomes [J]. Journal of child psychology and psychiatry, 2014, 55(9): 990-998.
- [29] VANDERVEEN J A, BASSLER D, ROBERTSON C M, et al. Early interventions involving parents to improve neurodevelopmental outcomes of premature infants: a meta-analysis [J]. Journal of perinatology, 2009, 29(5): 343-351.
- [30] KOLDEWIJN K, WOLF M J, VAN WASSENAER A, et al. The infant behavioral assessment and intervention program for very Low birth weight infants at 6 months corrected age [J]. The journal of pediatrics, 2009, 154(1): 33-38.
- [31] KOLDEWIJN K, VAN WASSENAER A, WOLF M J, et al. A neurobehavioral intervention and assessment program in very low birth weight infants: outcome at 24 months [J]. The journal of pediatrics, 2010, 156(3): 359-365.
- [32] VAN HUS J W, JEUKENS-VISSER M, KOLDEWIJN K, et al. Sustained developmental effects of the infant behavioral assessment and intervention program in very low birth weight infants at 5.5 years corrected age [J]. The journal of pediatrics, 2013, 162(6): 1112-1119.
- [33] GIANNI M L, PICCIOLINI O, RAVASI M, et al. The effects of an early developmental mother-child intervention program on neurodevelopment outcome in very low birth weight infants: a pilot study [J]. Early human development, 2006, 82(10): 692-695.

(编辑:王乐乐)

(收稿日期:2014-10-15 修回日期:2014-11-03)