

# 全面性发育迟缓患儿的染色体分析及 预后危险因素研究\*

陈玲 崔玲玉 王泽熙 檀晓娜 岳玲

(河北省儿童医院神经康复科, 河北 石家庄 050000)

**【摘要】** 目的 探讨全面性发育迟缓(GDD)患儿染色体特征,并分析患儿预后的影响因素。方法 选取 2018 年 1 月—2021 年 5 月河北省儿童医院收治的 181 例 GDD 患儿作为观察对象,全部患儿均接受全外显子测序+拷贝数变异(CNVs)检测,对患儿染色体进行分析。全部患儿随访 1 年,依据患儿预后将其分为预后不良组与预后良好组,比较两组患儿基线资料,分析 GDD 患儿预后的影响因素。结果 181 例 GDD 患儿中检出非良性 CNVs 59 例,检出率为 32.60%(其中致病性 CNVs 为 25.41%,可能致病性 CNVs 为 5.52%,临床意义不明 CNVs 为 1.66%);良性 CNVs 为 67.40%。随访 1 年,181 例患儿经治疗后预后不良 142 例(78.45%)。预后不良组患儿首诊年龄高于预后良好组,新生儿黄疸、早产、新生儿缺血缺氧性脑病(HIE)、致病性 CNVs 占比高于预后良好组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );两组性别、出生方式、宫内感染等基线资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。经 Logistic 回归分析结果显示,首诊年龄高、新生儿黄疸、早产、HIE、致病性 CNVs 是 GDD 患儿预后不良的危险因素( $OR > 1, P < 0.05$ )。结论 经全外显子测序+CNVs 进行染色体分析可明确 GDD 患儿遗传学病因,且 GDD 患儿预后的可能危险因素为首诊年龄、新生儿黄疸、早产、HIE 及致病性 CNVs。

**【关键词】** 全面性发育迟缓;全外显子测序;拷贝数变异;染色体分析;预后;影响因素

**【中图分类号】** R179 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2023.12.019

## Study on chromosomal analysis and risk factors of prognosis in children with global developmental delay

CHEN Ling, CUI Lingyu, WANG Zexi, TAN Xiaona, YUE Ling

(Department of Neurorehabilitation, Hebei Children's Hospital, Shijiazhuang 050000, China)

**【Abstract】** **Objective** To investigate the chromosomal characteristics of children with global developmental delay (GDD) and analyze the influencing factors of prognosis of children. **Methods** 181 children with GDD admitted to Children's Hospital of Hebei Province from January 2018 to May 2021 were selected as the research subjects. All the children received whole exome sequencing+copy number variations (CNVs) detection, and their chromosomes were analyzed. All children were followed up for 1 year, and were divided into poor prognosis group and good prognosis group according to their prognosis. The baseline data of children in the two groups were compared to analyze the influencing factors of prognosis of GDD children. **Results** CNVs were detected in 59 of 181 children with GDD. The detection rate was 32.60%. Among them, the pathogenic CNVs were 25.41%, the probable pathogenic CNVs were 5.52%, the clinically unknown CNVs were 1.66%, and the benign CNVs were 67.40%. After 1 year follow-up, 142 (78.45%) of 181 children had poor prognosis after treatment. The age of first diagnosis in the poor prognosis group was higher than that in the good prognosis group, and the proportion of neonatal jaundice, premature delivery and neonatal hypoxic ischemic encephalopathy (HIE). The pathogenic CNVs in the poor prognosis group was higher than that in the good prognosis group, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). There was no statistical significant difference in other baseline data between groups ( $P > 0.05$ ). Through Logistic regression analysis, the results showed that, old age at first diagnosis, neonatal jaundice, premature delivery, HIE and pathogenic CNVs were the risk factors for poor prognosis in

基金项目:河北省医学科学课题计划项目(20211006)

通讯作者:岳玲, E-mail: yueling4211@163.com

引用本文:陈玲,崔玲玉,王泽熙,等.全面性发育迟缓患儿的染色体分析及预后危险因素研究[J].西部医学,2023,35(12):1817-1821. DOI:10.

3969/j.issn.1672-3511.2023.12.019

children with GDD ( $OR > 1, P < 0.05$ ). **Conclusion** Chromosomal analysis by whole exome sequencing + CNVs can identify the genetic etiology of GDD children, and the possible risk factors for the prognosis of GDD children are age at first diagnosis, neonatal jaundice, preterm birth, HIE and pathogenic CNVs.

**【Key words】** Global developmental delay; Whole exome sequencing; Copy number variations; Chromosome analysis; Prognosis; Influencing factor

全面性发育迟缓(Global developmental delay, GDD)是康复儿科常见的疾病之一,是指 5 岁及以下儿童存在 2 个及以上发育领域发育迟滞,如粗大或精细运动、言语及认知等,严重影响儿童的身心健康<sup>[1]</sup>。染色体异常是引起 GDD 的重要原因之一,包括染色体数目、结构异常、染色体拷贝数变异(Copy number variations, CNVs)等,尤其是染色体 CNVs 在遗传易感性、多态性等多方面发挥重要作用,与 GDD 的发生密切相关<sup>[2]</sup>。因此,明确 GDD 患儿染色体特征,早期诊断、治疗对改善 GDD 患儿预后尤为重要。此外,有研究指出,GDD 患儿预后与患儿语言功能、合并症、干预时机等有关<sup>[3-4]</sup>。因此,分析 GDD 患儿预后的危险因素,并采取相应的治疗措施,对改善患儿预后至关重要。基于此,本研究旨在探讨 GDD 患儿的染色体特征及患儿预后的影响因素。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究经河北省儿童医院伦理委员会审批。选取 2018 年 1 月—2021 年 5 月河北省儿童医院收治的 181 例 GDD 患儿作为观察对象。患儿家属签署知情同意书。诊断标准:GDD 符合美国精神病学协会诊断和统计学手册(第 5 版)<sup>[5]</sup>中诊断标准,包括适应能力缺陷与智力缺陷,表现于社交、概念等领域。排除标准:①合并发育协调障碍,表现为运动能力差、动作笨拙,影响生活学习。②合并先天性骨骼肌肉、周围神经疾病。③合并先天性甲状腺功能低下。④合并黏多糖病、苯丙酮尿症等遗传代谢疾病。⑤合并孤独症谱系障碍,以交流障碍、刻板行为、语言障碍为主要表现。⑥明确为脑性瘫痪、发育指标延迟等其他神经发育障碍性疾病。181 例患儿中男性 123 例,女性 58 例;首诊月龄 3~42 月,平均(23.44 ± 6.83)月;出生方式:顺产 107 例,剖宫产 74 例。

### 1.2 方法

1.2.1 染色体分析 于患儿入院当日采集静脉血 4 mL,装于含乙二胺四乙酸的抗凝管中,采用盐析法抽提 DNA,并使用紫外线分光光度计测定 1  $\mu$ L DNA 原液的浓度及光密度(Optical density, OD)值,保证 OD 值在 1.6~1.8 之间。使用美国 Illumina NovaSeq 6000 测序仪(Illumina 公司)进行 CNVs 测序,并将数据与参考基因组对比。参照美国遗传学学会制定的

指南<sup>[6]</sup>将 CNVs 分为良性 CNVs、临床意义不明 CNVs、可能致病性 CNVs、致病性 CNVs。

1.2.2 基线资料收集 临床资料包括患儿年龄、性别(男、女)、出生方式(顺产、剖宫产)、宫内感染(孕妇妊娠期间感染引起的胎儿宫内感染)、早产(孕妇妊娠 28 周但未到 37 周胎儿娩出)、新生儿黄疸(表现为皮肤、巩膜等黄染,出生 24 h 后血清胆红素升高  $> 5$  mg/d,持续时间足月儿超过 2 周,早产儿超过 4 周)、新生儿感染(新生儿呼吸道感染、消化系统感染等)、新生儿缺血缺氧性脑病[(Hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE),符合以下标准:有明确的胎儿宫内窘迫,出生后 1 min 时 Apgar 评分  $\leq 3$  分且 5 min 时  $\leq 5$  分,出生后出现意识改变、原始反射异常等神经系统症状,出现排除产伤、颅内出血等原因引起的抽搐]。

1.3 GDD 患儿预后判定及分组 全部患儿随访 1 年,参照文献<sup>[5]</sup>评估患儿预后,将治疗后适应能力、智力恢复正常的患儿判定为预后良好,将治疗后仍为 GDD,或发展为智力障碍、脑性瘫痪等疾病的患儿判定为预后不良。根据预后情况将 181 例患儿分为预后不良组与预后良好组。

1.4 统计学分析 用 SPSS 25.0 统计学软件进行统计学分析,用 Shapiro-Wilk 正态分布检验计量资料正态性,符合正态分布用( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较行独立样本  $t$  检验;计数资料采用(%)表示,用  $\chi^2$  检验;用 Logistic 回归分析检验 GDD 患儿预后的影响因素。以  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 GDD 患儿 CNVs 检出情况 181 例 GDD 患儿中共检出非良性 CNVs 59 例,检出率为 32.60%(59/181),其中致病性 CNVs 为 25.41%(46/181),可能致病性 CNVs 为 5.52%(10/181),临床意义不明 CNVs 为 1.66%(3/181);检出良性 CNVs 122 例,检出率为 67.40%(122/181)。见图 1。

2.2 非良性 CNVs 患儿染色体分析 59 例非良性 CNVs 患儿中 CNVs 位于 7 号、14 号染色体各 10 例,位于 15 号染色体 9 例,位于 10 号染色体 6 例,位于 22 号染色体 5 例,位于 2 号、4 号、11 号染色体各 4 例,位于 12 号、13 号染色体各 2 例,位于 16 号、17 号、18 号染色体各 1 例。59 例患儿中 CNVs 缺失 32 例

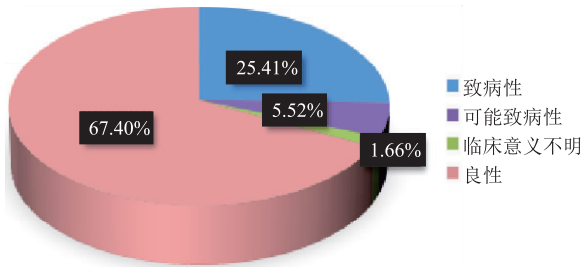


图 1 GDD 患儿 CNVs 检出情况

Figure 1 CNVs detection in children with GDD

(54.24%), CNVs 重复 11 例 (18.64%), CNVs 嵌合缺失 3 例 (5.08%), CNVs 缺失伴嵌合重复 4 例 (6.78%), CNVs 同时缺失重复 5 例 (8.47%), 非整倍体重复 4 例 (6.78%)。见图 2。

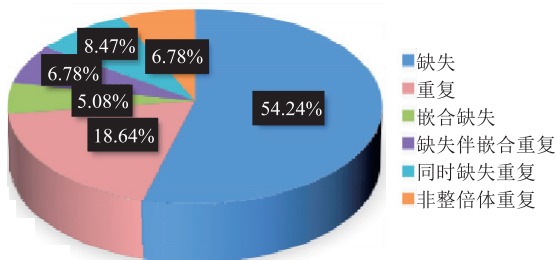


图 2 患儿 CNVs 类型分布

Figure 2 Distribution of CNVs types in children

2.3 181 例 GDD 患儿预后情况 随访 1 年, 181 例患儿经治疗后预后良好 39 例 (21.55%), 预后不良 142 例 (78.45%)。预后不良患儿中 99 例 (54.70%) 仍为 GDD, 较治疗前有所改善, 25 例 (13.81%) 发展为智力障碍, 18 例 (9.94%) 发展为脑性瘫痪。

2.4 不同预后 GDD 患儿基线资料比较 预后不良组患儿首诊年龄高于预后良好组, 新生儿黄疸、早产、HIE、致病性 CNVs 占比高于预后良好组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 两组间性别、出生方式、宫内感染等基线资料比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 1。

2.5 GDD 患儿预后的影响因素分析 将 GDD 患儿预后作为因变量 (1 = 预后不良, 0 = 预后良好), 将首诊时间、新生儿黄疸、早产、HIE、CNVs 作为自变量 (表 2), 经单项 Logistic 回归分析, 将  $P$  值放宽至  $< 0.1$ , 纳入符合条件的因素, 行多项 Logistic 回归分析

表 1 不同预后 GDD 患儿基线资料比较 [ $(\bar{x} \pm s), n (\times 10^{-2})$ ]

Table 1 Comparison of baseline data of GDD children with different prognosis

项目	预后不良组 (n=142)	预后良好组 (n=39)	t/ $\chi^2$	P
首诊年龄(月)	25.43±6.86	19.85±5.37	3.850	<0.001
性别			0.936	0.333
男	94(66.20)	29(74.36)		
女	48(33.80)	10(25.64)		
出生方式			0.571	0.450
顺产	86(60.56)	21(53.85)		
剖宫产	56(39.44)	18(46.15)		
宫内感染			0.519	0.471
有	15(10.56)	2(5.13)		
无	127(89.44)	37(94.87)		
新生儿黄疸			8.159	0.004
有	61(42.96)	7(17.95)		
无	81(57.04)	32(82.05)		
新生儿感染			1.340	0.247
有	21(14.79)	3(7.69)		
无	121(85.21)	36(92.31)		
早产			4.159	0.041
是	41(28.87)	5(12.82)		
否	101(71.13)	34(87.18)		
HIE			5.645	0.018
有	36(25.35)	3(7.69)		
无	106(74.65)	36(92.31)		
CNVs			8.708	0.033
良性	89(62.68)	33(84.62)		
临床意义不明	2(1.41)	1(2.56)		
可能致病性	9(6.34)	1(2.56)		
致病性	42(29.58)	4(10.26)		

结果显示, 首诊年龄高、新生儿黄疸、早产、HIE、致病性 CNVs 是 GDD 患儿预后不良的危险因素 ( $OR > 1, P < 0.05$ )。见表 3。

表 2 变量赋值说明

Table 2 Variable assignment description

相关因素	变量说明	赋值说明
首诊年龄	连续变量	—
新生儿黄疸	分类变量	1=有, 0=无
早产	分类变量	1=是, 0=否
HIE	分类变量	1=有, 0=无
CNVs	分类变量	1=良性, 2=临床意义不明, 3=可能致病性, 4=致病性

表 3 GDD 患儿预后影响因素的回归分析

Figure 3 Regression analysis of prognostic factors in children with GDD

相关因素	$\beta$	标准误	Wald $\chi^2$ 值	P	OR	95%CI
首诊年龄	0.124	0.034	13.296	<0.001	1.132	1.059~1.211
新生儿黄疸	1.344	0.507	7.028	0.008	3.835	1.420~10.360
早产	1.419	0.586	5.856	0.016	4.132	1.310~13.037
HIE	1.461	0.712	4.212	0.040	4.310	1.068~17.394
临床意义不明	-0.717	1.440	0.248	0.619	0.488	0.029~8.216
可能致病性	1.412	1.120	1.589	0.208	4.105	0.457~36.892
致病性	1.495	0.614	5.939	0.015	4.460	1.340~14.847
常量	-2.673	0.822	10.580	0.001	—	—

### 3 讨论

GDD 是婴幼儿时期常见的神经系统疾病,表现为社会适应能力、智力等方面的缺陷,对患儿未来的成长造成严重影响<sup>[7]</sup>。GDD 的病因包括环境因素、遗传因素,其中遗传因素在重度 GDD 中占比更高,尤其随着围产保健的水平提高,染色体异常所致的 GDD 占比显著升高<sup>[8]</sup>。因此,关注 GDD 患儿染色体特征,推进产前筛查,并加强遗传学检查的宣传,以降低 GDD 的患病风险,是目前临床研究的重点之一。

染色体异常是导致 GDD 的重要遗传因素,由于染色体中亚显微结构缺失或重复,可导致人类遗传的多态性,增加神经性发育障碍相关疾病的易感性<sup>[9]</sup>。其中致病性 CNVs 可引起 2q37 微缺失综合征、1p36 缺失综合征、9p 三体等,均可导致不同程度的 GDD<sup>[10]</sup>。本研究结果显示,181 例 GDD 患儿非良性 CNVs 检出率为 32.60%,其中致病性 CNVs 检出率为 25.41%,59 例 CNVs 患儿 CNVs 主要位于 7 号、14 号、15 号染色体;59 例患儿中 CNVs 缺失 32 例, CNVs 重复 11 例, CNVs 嵌合缺失 3 例, CNVs 缺失伴嵌合重复 4 例, CNVs 同时缺失重复 5 例,非整倍体重复 4 例。本研究中有 3 例患儿为临床意义不明 CNVs,对于这 3 例患儿仍需要定期随访,根据临床与基因组数据,进一步重新对其分类。因此,应加强孕妇产检时的遗传咨询,重点关注胎儿细胞遗传性染色体的分析,早期筛查染色体异常,降低 GDD 患儿的出生率。

徐艳红<sup>[11]</sup> 研究中 185 例 GDD 患儿治疗后 78.38% 未恢复正常。本研究中 181 例 GDD 患儿预后不良率为 78.45%,与上述研究相近。说明 GDD 患儿经治疗后预后并不理想,仍有大部分患儿无法恢复正常。因此,分析与 GDD 患儿预后有关的因素,对改善患儿预后具有重要意义。本研究结果显示,GDD 患儿预后不良可能受首诊年龄、新生儿黄疸、早产、HIE、致病性 CNVs 的影响。分析原因在于:①首诊年龄。早期干预通常指 GDD 患儿出生至 2 周岁期间实施的综合性治疗,包括哺乳、游戏等多种训练,可刺激患儿声音、语言能力,促进患儿生长发育<sup>[12]</sup>。研究证实,在儿童出生后半年内是神经细胞发育的最佳时期,神经细胞的代偿能力、可塑性最强,随着年龄的增长,其神经细胞发育逐渐减弱<sup>[13]</sup>。在早期对 GDD 患儿进行综合性的治疗,可改善患儿脑部能量供应,更好地促进患儿的运动功能、语言功能的发展<sup>[14]</sup>。并且在早期采取有效的治疗措施能促进 GDD 患儿的体重、身长等发育,有助于患儿早期追赶性生长,避免了因生长发育落后导致的智力障碍、运动功能障碍<sup>[15]</sup>。因此,在临

床中应加强对患儿家属的健康教育,重视对儿童生长发育的评估,早期诊断 GDD,并尽早采取治疗干预措施,有利于改善患儿的预后。②新生儿黄疸。出生时患有新生儿黄疸的 GDD 患儿胆红素会通过血脑屏障对神经元细胞造成损伤,即使经过蓝光照射治疗后神经系统的损伤也不可逆,且残留的胆红素也会持续损害神经系统,加重 GDD 患儿的病情程度,影响患儿预后<sup>[16-17]</sup>。此外,低水平的游离胆红素也会损伤神经细胞,轻度的黄疸也会引起暂时性或永久性的神经系统后遗症,进一步影响 GDD 患儿的智能发育,导致患儿预后不良<sup>[18]</sup>。因此建议针对存在早产、胎膜早破、红细胞增多等新生儿黄疸高危因素的 GDD 患儿,应积极采取有效治疗措施降低患儿胆红素水平,以减轻后续神经元持续损害,减轻对患儿智能发育的影响,进而改善患儿预后。③早产。由于早产儿过早的脱离母体,胎儿神经细胞髓鞘未完全形成,脑发育不成熟,导致神经系统发育受阻,即使在出生后未发生脑损伤,神经行为发育仍低于足月儿<sup>[19]</sup>。存在早产的 GDD 患儿中枢神经系统发育更差,尤其是灰白质比例较低,小脑、小海马异常,均会严重影响患儿的认知功能,并持续损伤患儿的智能发育,影响患儿预后<sup>[20]</sup>。此外,早产儿出生体重低,在生长发育时需要更多的能量追赶生长,易导致出生后持续较长的时间落后于同龄儿童,影响患儿的社会适应能力,加重患儿智力发育落后、行为障碍等,影响患儿预后<sup>[21]</sup>。④HIE。新生儿的大脑为代谢最旺盛的器官,其能量占全身的 50%,脑的能源主要来自葡萄糖,但脑内糖原含量少,主要通过血液供给获取<sup>[22]</sup>。而出生时患有 HIE 的 GDD 患儿脑代谢功能受到影响,在脑缺氧的情况下,丙酮酸会在糖酵解作用下还原为乳酸,引起严重的细胞内酸中毒,导致脑损伤,加重患儿脑发育障碍,影响患儿预后<sup>[23]</sup>。同时,患有 HIE 的 GDD 患儿在围生期脑血流灌注量减少,会导致局部脑组织缺血,导致脑实质损害与脑损伤,经治疗后仍难以恢复正常,预后较差<sup>[24]</sup>。因此,针对出生时患有 HIE 或早产的 GDD 患儿,应尽早评估患儿的生长发育水平,做到早期评估、早期治疗,针对患儿的病情制定个体化的综合康复治疗方案,如早产患儿则可强化作业疗法、引导式教育,改善患儿的认知功能;出生时患有 HIE 的患儿则建议加强肢体按摩、理疗等,有利于改善 GDD 患儿的预后。⑤致病性 CNVs。研究证实致病性 CNVs 是导致 GDD 的重要遗传因素<sup>[25]</sup>。但关于致病性 CNVs 与 GDD 患儿治疗预后的相关研究鲜有报道,而本研究也为观察性研究,无法深入明确致病性 CNVs 对 GDD 患儿预后的作用,仍需要大量研究实验进一步明

确其作用机制。

#### 4 结论

GDD 患儿预后不良可能受首诊年龄、新生儿黄疸、早产、HIE、致病性 CNVs 的影响。因此,应加强孕妇产检时的遗传咨询,重点关注胎儿细胞遗传性染色体的分析,早期筛查染色体异常,降低 GDD 患儿的出生率;同时针对存在高危因素的 GDD 患儿,应早期采取综合性的治疗干预措施,促进患儿运动功能、语言能力与智力的发育,以改善患儿预后。

#### 【参考文献】

- [1] VALLANCE H, SINCLAIR G, RAKIC B, *et al.* Diagnostic yield from routine metabolic screening tests in evaluation of global developmental delay and intellectual disability[J]. *Paediatr Child Health*, 2020, 26(6): 344-348.
- [2] STOJANOVIC J R, MILETIC A, PETERLIN B, *et al.* Diagnostic and Clinical Utility of Clinical Exome Sequencing in Children With Moderate and Severe Global Developmental Delay/Intellectual Disability[J]. *J Child Neurol*, 2019, 35(2): 116-131.
- [3] 杜文威,程茜. 儿童语言发育迟缓预后及影响因素的研究进展[J]. *中国儿童保健杂志*, 2015, 23(10): 1060-1062.
- [4] GOWDA V K, SRINIVASAN V M. A Treatable Cause of Global Developmental Delay with Autism Spectrum Disorder Due to Cobalamin Related Remethylation Disorder[J]. *Indian J Pediatr*, 2022, 89(8): 832.
- [5] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5[M]. 5th ed. Washington D, 2016, 54(5): 342-353.
- [6] Working Group of the American College of Medical Genetics Laboratory Quality Assurance Committee. American College of Medical Genetics standards and guidelines for interpretation and reporting of postnatal constitutional copy number variants[J]. *Genet Med*, 2011, 13(7): 680-685.
- [7] KHANDELWAL N, MANDLIYA J, NIGAM K, *et al.* Determinants of motor, language, cognitive, and global developmental delay in children with complicated severe acute malnutrition at the time of discharge: An observational study from Central India[J]. *PloS one*, 2020, 15(6): e233949.
- [8] KARAM S M, BARROS A, MATIJASEVICH A, *et al.* Intellectual Disability in a Birth Cohort: Prevalence, Etiology, and Determinants at the Age of 4 Years[J]. *Public Health Genomics*, 2016, 19(5): 290-297.
- [9] PALUMBO P, MURO E D, ACCADIA M, *et al.* Whole Exome Sequencing Reveals a Novel AUTS2 In-Frame Deletion in a Boy with Global Developmental Delay, Absent Speech, Dysmorphic Features, and Cerebral Anomalies[J]. *Genes*, 2021, 12(2): 229.
- [10] ZHANG D, ZHU Y, FENG X, *et al.* A novel case of global developmental delay syndrome with microdeletion at 10p14-p15.3 and microduplication at 18p11.31-p11.32[J]. *Medicine*, 2019, 98(15): e15146.
- [11] 徐艳红,李静,唐久来. 儿童全面性发育落后的高危因素、临床特征和预后[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2016, 31(10): 783-786.
- [12] 江晓阳,邵子瑜,孙瑜,等. 合肥市城区低出生体重儿婴儿期体格发育生长速率的纵向研究[J]. *西部医学*, 2021, 33(11): 1647-1654, 1659.
- [13] TAMAI K, YORIFUJI T, TAKEUCHI A, *et al.* Associations of Birth Weight for Gestational Age with Child Health and Neurodevelopment among Term Infants: A Nationwide Japanese Population-Based Study[J]. *J Pediatr*, 2020, 226(1): 135-141.
- [14] 尹绪凤,雷勋明,陈少军,等. 营养支持方案对改善早产儿宫外神经发育迟缓的影响[J]. *西部医学*, 2017, 29(9): 1288-1290.
- [15] 罗美芳,曹牧青,郭翠华,等. 孤独症与语言发育迟缓儿童在年龄与发育进程问卷中的表现特征及差异[J]. *中国儿童保健杂志*, 2017, 25(12): 1200-1202, 1210.
- [16] 余倩,郭金珍. 儿童广泛性发育障碍影响因素及其与新生儿高胆红素血症相关性分析[J]. *陕西医学杂志*, 2021, 50(9): 1090-1093.
- [17] 兰婷婷,邓全敏,詹璐. 蓝光光疗对新生儿黄疸的临床疗效及其对生长发育的影响[J]. *川北医学院学报*, 2020, 35(2): 305-308.
- [18] TSAO P C, YEH H L, SHIAU Y S, *et al.* Long-term neurodevelopmental outcomes of significant neonatal jaundice in Taiwan from 2[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 11374.
- [19] 王丹,宋丹阳,田晓博. 早期头颅超声检查对早产儿诊断 PIVH、PWMD 及运动和智力发育迟缓的意义[J]. *国际儿科学杂志*, 2019, 46(11): 852-853-854.
- [20] 梁玉美,杨松媚,延新新. 桂滇黔交界地区不同胎龄早产儿宫内宫外生长发育迟缓发生状况分析[J]. *中国妇幼保健*, 2019, 34(2): 321-324.
- [21] 周凤娟,屠思,刘贤,等. 不同出生胎龄早产儿的智能发育水平分析[J]. *中国儿童保健杂志*, 2019, 27(4): 429-432.
- [22] 齐文芹. 早期血清和肽素、神经元特异性烯醇化酶水平在预测新生儿缺氧缺血性脑病远期神经发育中的意义[J]. *神经损伤与功能重建*, 2020, 15(9): 550-552.
- [23] 邹佳,潘雪,杨涌涛. 缺氧缺血性脑病早产儿尿 NGF、BDNF 与产后 42 天大脑发育及 9 个月神经发育结局的关系[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2021, 29(10): 1407-1411.
- [24] GOSWAMI I, GUILLOT M, TAM E. Predictors of Long-Term Neurodevelopmental Outcome of Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Treated with Therapeutic Hypothermia[J]. *Semin Neurol*, 2020, 40(4): 322-334.
- [25] 陈露露,童光磊,周陶成,等. 安徽省 120 例智力障碍/发育迟缓儿童基因拷贝数变异检出情况调查及临床表型分析[J]. *中国儿童保健杂志*, 2021, 29(11): 1172-1175, 1180.

(收稿日期: 2022-08-08; 修回日期: 2023-09-20; 编辑: 黎仕娟)