

孕期和围产期危险因素对儿童发育性运动协调障碍影响的研究

花静 孟炜 吴擢春 张邴君 古桂雄 朱丽萍

【摘要】 目的 探讨发育性运动协调障碍(DCD)的孕产期和围产期危险因素,为其病因学研究以及早期预防提供依据。方法 在苏州市区随机整群抽取15个幼儿园160个班级共4 001名儿童,采用儿童运动成套评估工具(M-ABC)对DCD筛查和确诊,采用多水平logistic回归模型和结构方程模型分析DCD危险因素。结果 多水平logistic回归模型分析显示,在控制班级群内聚集性以及儿童性别、年龄、Kaup指数情况下,急性胎儿宫内窘迫史、早产史、新生儿期病理性黄疸史纳入模型,差异有统计学意义(*OR*值分别为7.030、3.374、1.993, *P*值均<0.001),可能与DCD存在关联。结构方程模型分析显示,轻微脑发育障碍与运动协调能力的相关系数为-0.18,差异有统计学意义(*P*<0.05),提示轻微脑发育障碍对运动协调能力的发育具有不良影响。结论 孕期和围产期危险因素对儿童DCD存在影响。

【关键词】 发育性运动协调障碍;孕产期和新生儿期;危险因素

Prenatal and perinatal risk factors for developmental coordination disorder in children Hua Jing¹, Meng Wei², Wu Zhuochun², Zhang Bijun³, Gu Guixiong³, Zhu Liping¹. 1 Shanghai First Maternity and Infant Hospital, School of Medicine Shanghai, Tongji University, Shanghai 200032, China; 2 Public Health School, Fudan University; 3 Pediatrics Research Institution of Suzhou University

Corresponding authors: Meng Wei, Email: wmeng@shmu.edu.cn; Zhu Liping, Email: lptongxun@163.com

This work was supported by grants from the Science and Technology Commission of Shanghai Municipality (No. 12DZ1202600), the Health and Family Planning Commission of Pudong District, Shanghai (No. PW2013D-9) and the European Commission INCO Programme (No. 015396).

【Abstract】 Objective To explore the prenatal and perinatal risk factors for developmental coordination disorder (DCD) in children so as to provide a basis for etiological studies and early diagnosis on DCD. **Methods** Stratified clustered sampling was used to select 160 classes from randomly selected 15 public nursery schools which were distributed throughout the five main districts in Suzhou city. A total of 4 001 children were included in the study. Multilevel logistic regression and structural equation model (SEM) were used to analyze the risk factors of DCD. **Results** Results from the multilevel logistic regression model showed that when factors as: class internal clustering, children's gender, age and Kaup value *etc.*, were under control, factors as acute fetal distress, premature and newborn pathological jaundice would be included in the model (*OR* values were 7.030, 3.374, 1.993, with all their *P*s<0.001), and showing these variables were related to DCD. Results of SEM showed that the related coefficient between 'Minimal Brain Dysfunction' and 'Motor coordination skill' was -0.18 with statistical significance (*P*<0.05). It also indicated that the minimal brain dysfunction would negatively impact on the children's motor skill. **Conclusion** There were risk factors of DCD noticed during the prenatal and peri-natal periods. Practitioners working at the maternity and child health care areas should improve the skills in assessing and monitoring the prenatal and peri-natal risk factors related to DCD, and to better carry out early screening, diagnosis, treatment and prevention of DCD.

【Key words】 Developmental coordination disorder; Prenatal and perinatal periods; Risk factors

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2014.03.007

基金项目:上海市科学技术委员会重点项目(12DZ1202600);上海市浦东新区卫生和计划生育委员会联合攻关项目(PW2013D-9);欧盟第6框架基金(015396)

作者单位:200032 上海,同济大学附属第一妇婴保健院(花静、朱丽萍);复旦大学公共卫生学院(孟炜、吴擢春);苏州大学儿科医学研究所(张邴君、古桂雄)

通信作者:孟炜, Email:wmeng@shmu.edu.cn; 朱丽萍, Email:lptongxun@163.com

发育性运动协调障碍(DCD)是儿童期以认知-运动障碍为主要表现的高发疾病,可严重影响儿童的生长发育,并可延续到成年,对社会和家庭均造成巨大危害。近年来,愈来愈多的国外学者探讨DCD的病因和危险因素,普遍认为孕产期和新生儿期导致的“轻微脑发育障碍”可造成儿童期的运动协调能力障碍^[1,2]。病例对照研究发现,孕产期的不良因素容易造成中枢神经系统的发育迟滞,从而对DCD造成影响。此后,相继有队列研究报道低体重和围产期有缺氧史的婴儿,进入儿童期后DCD患病率较高^[3-5]。近期有学者研究发现婴儿期内一些可能导致脑部缺氧的疾患也与DCD相关。但DCD的流行病学研究在我国大陆地区尚属起步阶段。为此本研究开展DCD横断面调查,探讨其孕产期和新生儿期危险因素,为病因学研究以及早期预防提供依据。

对象与方法

1. 研究对象:2010年5月至2011年1月在苏州市区随机整群抽取15个幼儿园,以幼儿园和年级为分层依据,随机整群抽取小班至大班共160个活动室(班级)。共发放问卷4 416份,回收问卷4 110份,其中有效问卷4 005份,有效回收率为90.7%。在获取问卷的4 005名儿童中,根据研究对象的纳入和排除标准[儿童智力水平在正常范围(根据幼儿入园体检结果)、近期无影响肢体活动的外伤史、测试前和测试时无身体不适情况]有3名儿童因身体不适未参加测试,1名儿童因在测试过程未遵照规定程序完成测试,最后共4 001名学龄前儿童纳入研究。

2. 研究工具:采用儿童运动协调能力评估工具(Movement Assessment Battery for Children, M-ABC)一阶段测试工具测定儿童运动协调障碍程度。该工具共6个运动测试项目:放置硬币(左右手)、穿线、抓握豆袋、投豆袋、单脚平衡(左右腿)、地毯蹦跳记录的原始数据转化为1~19标准分值,产生手灵巧度、球类运动技巧和平衡能力3个维度,分别代表个体的精细运动、大运动和平衡能力,分量表分值相加为M-ABC总分。该测试工具已由本研究组在国内进行应用性评价,结果显示其信效度良好,各项指标均符合运动心理测量要求,可在我国大陆地区使用^[6]。

采用自行设计孕产期和新生儿期DCD危险因素调查表(自评式父母问卷)。通过查阅国内外文献资料、专家论证和预研究,确定孕产期和新生儿期内可能影响DCD的因素,包括妊娠期抗生素服用史、

急性胎儿宫内窘迫史、早产史、出生低体重、新生儿期病理性黄疸史等。家庭社会经济情况包括家庭结构、父母受教育年限、家庭近一年可支配收入等。儿童基本情况包括年龄、性别、身高、体重等。所涉及的孕产期因素通过文献综述法、专家论证法和预研究结果确定,一定程度上保证了该问卷的表面效度(face validity)和内容效度(content validity)。

3. 测试和调查:M-ABC测试以班级为单位,儿童按顺序逐一完成6项测试。每项运动测试前,测试器具的摆放位置和间隔均严格按照M-ABC使用手册规定执行,每次测试开始前给予儿童一次尝试的机会,整个测试过程<30 min。测试成绩统一记入M-ABC专用记录表,并将原始分转化为标准分值。调查问卷由幼儿园所在班级老师发放至家长,要求由母亲填写该问卷,3 d后回收。发放时对条目内容向家长进行必要解释,家长填写过程中也可通过问卷上的咨询电话直接向课题组人员咨询。回收问卷中缺失值<5%的问卷由课题组成员通过电话访谈将缺失项目补齐。

4. 筛查和诊断:根据M-ABC疑似病例的筛查界值(前期研究中确定^[7]),筛选出疑似DCD病例,再由工作年限>10年的主治医师以上儿童保健专业人员根据美国精神病学诊断手册第4版(DSM-IV)^[8]确诊,该标准主要同时符合以下内容:①与年龄、智力不相符的动作协调障碍;②只有当障碍表现影响学业及日常生活能力时;③排除广泛性发育障碍(pervasive developmental disorder)和其他器质性疾病(如脑瘫、偏瘫或肌肉萎缩)。

5. 质量控制:对问卷发放和回收的幼儿园老师统一培训,使其明确调查目的和意义,并了解儿童运动协调能力发育的相关知识,统一指导语,并在应对家长咨询中可作必要的解释。考虑调查问卷以回顾性自填方式完成,容易造成回忆偏倚,随机抽取了10%问卷,由项目调查员利用幼儿园家长会以访谈形式进行重复调查,对前后不符合的题项进行矫正。M-ABC测试由项目负责人进行专项培训,使测试人员能够明确测试的目的和意义、熟练掌握测试方法,并了解儿童运动协调能力发育的相关知识。每一个测试项目均由专人(儿童保健医师)统一负责。测试场地要求光线充足、具有足够空间以及无风力影响,测试时周围环境保持安静,保证测试儿童的情绪稳定和运动能力的充分发挥。每项运动测试成绩由专人统一收集并核实分值明显偏离正常水平的记录,对遗漏项目进行补测。本研究获得复旦大学伦

理学委员会批准(批准号#09-03-0160),项目组获得受试儿童家长知情同意后再开展问卷调查和M-ABC测试。

6. 统计学分析:现场调查问卷经统一编号并核对后,采用EpiData 3.1软件双份录入资料,并进行逻辑核查。应用SAS 9.2的NLmixed程序完成多水平模型的参数估计,应用AMOS 17.0完成结构方程模型分析。本研究根据国内Kaup指数常模确定的肥胖筛查界值18作为分组界值^[9]。Kaup指数计算公式:

$$Kaup = \frac{\text{体重(kg)}}{\text{身高(cm)}^2} \times 10^4。$$

根据本研究整群抽样的框架,考虑儿童的运动协调能力可能存在群内(幼儿园或班级)的聚集性,因此先分别拟合幼儿园或班级作为高水平,个体为低水平的空模型分析组内相关系数(intraclass correlation coefficient, ICC),如果ICC具有统计学意义,则提示幼儿园或班级水平存在群内聚集性,应采用多水平logistic回归模型的方法进行分析。分析前将连续变量进行中心化处理,将一水平解释变量作为固定效应纳入模型拟合随机截距模型^[10],最后对一水平解释变量进行随机斜率检验,如果具有统计学意义,则确定该解释变量的斜率为随机系数,采用随机截距-斜率模型,并可进一步对其层间交互作用进行分析,采用“后退法”对变量进行筛选。

根据文献资料构建的孕产期影响因素结构方程理论模型,可反映由孕产期因素导致的“轻微脑发育障碍”通过影像学手段也较难测量的变量(“隐变量”)对DCD的影响,模型的拟合度评价指标主要为^[11-13]: χ^2 检验、拟合优度指数(good-of-fit index, GFI)、调整拟合优度指数(adjusted goodness-of-fit index, AGFI)、正规拟合指数(normed fit index, NF)、比较拟合指数(comparative fit index, CFI)、近似误差均方根(root mean square error of approximation, RMSEA)。GFI、AGFI、NFI、IFI、CFI>0.9, RMSEA<0.05可认为模型拟合效果较好。

结 果

1. 基本特征:4 001名研究对象共确诊(按M-ABC筛查、DSM-IV标准确诊)DCD 330例(8.3%)。DCD儿童与非DCD儿童基本特征比较显示:父母受教育年限、家庭近一年人均可支配收入无明显差别(χ^2 值分别为0.195、1.875、0.894,均 $P>0.05$),在两组间分布均衡。但性别、年龄和不同Kaup指数在两组间分布不均衡,根据研究目的作为

混杂因素在模型中进行控制(表1)。

表1 DCD和非DCD儿童特征比较

特征	总人群 (n=4001)	DCD儿童 (n=330)	非DCD儿童 (n=3 671)	P值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	4.949±0.883	4.970±0.886	4.760±0.822	<0.001 ^a
性别				<0.001 ^a
男	2 067(51.7)	207(62.7)	1 860(50.7)	
女	1 934(48.3)	123(37.3)	1 811(49.3)	
Kaup指数				0.018 ^a
≤18	3 392(84.8)	265(80.3)	3 127(85.2)	
>18	609(15.2)	65(19.7)	544(14.8)	
受教育年限				
母亲				0.392 ^a
≤6	87(2.2)	10(3.0)	77(2.1)	
7~	1 451(36.3)	112(33.9)	1 339(36.5)	
>12	2 463(61.6)	208(63.0)	2 255(61.4)	
父亲				0.594 ^a
≤6	40(1.0)	4(1.2)	36(1.0)	
7~	1 241(31.0)	109(33.0)	1 132(30.8)	
>12	2 720(68.0)	217(65.8)	2 503(68.2)	
家庭近一年人均可支配收入(元)				0.658 ^a
<26 320	1 736(43.4)	147(44.5)	1 589(43.3)	
≥26 320	2 265(56.6)	183(55.5)	2 082(56.7)	

注:括号外数据为人数,括号内数据为构成比(%);^a两独立样本t检验;^b Pearson χ^2 检验;^c Fisher 精确法

2. DCD孕期和围产期影响因素的多水平logistic回归模型分析:本研究以幼儿园为高水平、个体为低水平,因变量为是否患DCD,拟合不纳入任何解释变量的空模型,分析结果显示空模型随机截距方差 $\sigma_u^2 = 0.130$, ICC=0.038(95%CI: -0.003 ~ 0.079),差异无统计学意义,提示幼儿园水平的群内聚集性较小。而以班级为高水平时,拟合空模型获得的随机截距方差 $\sigma_u^2 = 0.593$, ICC=0.150(95%CI: 0.091 ~ 0.210),差异有统计学意义,提示班级水平存在群内聚集性,在结局变量中总变异的15%是由班级不同造成的,因此需要采用多水平模型进行分析,控制班级水平的群内聚集性。

本研究采用随机-截距模型(由于各变量随机斜率均无统计学意义,均 $P>0.05$),结果显示控制儿童性别、年龄、Kaup指数和班级群内聚集性后,在孕期和围产期因素中将急性胎儿宫内窘迫史、早产史、新生儿期病理性黄疸史纳入模型,差异有统计学意义(OR值分别为7.030、3.374、1.993,均 $P<0.001$)(表2)。以上因素可能与DCD的发生存在关联。

3. 孕期和围产期因素对儿童DCD的结构方程模型分析:根据运动学“动力系统”理论构建儿童运动协调能力孕产期因素的初始模型,标准化参数结

果见图1。该模型的结果显示 $\chi^2=56.797, df=31, \chi^2/df=1.832$ 。由于本研究样本量较大可造成模型拟合的 χ^2 值偏大, 所以模型的优劣参照其他拟合指标, GFI 为 0.993 和 AGFI 为 0.988 (均 > 0.9), NFI 为 0.950、CFI 为 0.976 (均近似 0.9), RMSEA 为 0.049 (< 0.05), 提示模型拟合较理想。鉴于模型的参数估计中, “抗生素服用”因素载荷较小仅为 0.07, 故将该路径去除后进行拟合, 获得模型的结果显示 $\chi^2=44.83, df=23, \chi^2/df=1.949$, 其他拟合指标 GFI 为 0.995、AGFI 为 0.990 (均 > 0.9), NFI 为 0.960、CFI 为 0.980 (均近似 0.9), RMSEA 为 0.049 (< 0.05), 提示模型拟合较理想。标准化参数路径图见图2, 其中“轻微脑发育障碍→协调结构”的相关系数估计值为 -2.587, 差异有统计学意义 ($t=4.954, P<0.001$), 标准化估计值为 -0.18, 提示“轻微脑发育障碍”对运动协调能力的发育具有不良影响, 其他路径参数的差异也均有统计学意义 ($t=4.209 \sim 9.010, P<0.05$)。

讨 论

本研究结果显示, 在控制因整群抽样所造成群内聚集性以及儿童性别、年龄、Kaup 指数等混杂后, “急性胎儿宫内窘迫史”与 DCD 关联性较高, 即具有宫内窘迫史的儿童在幼儿期患 DCD 的风险是无宫内窘迫史儿童的 7.03 倍。此结果与国外研究一致^[14]。动物实验研究亦发现绵羊孕期内的短暂缺氧史可导致其胎羔小脑皮层 purkinje 细胞减少, 小脑神经系统发育迟滞和血管分化减少, 认为个体在子宫内的缺氧史可造成小脑发

表2 DCD 孕期和围产期影响因素的多水平 logistic 回归模型分析(n=4 001)

因素 ^a	β 值	s_e	t 值	P 值	OR 值(95%CI)
固定效应					
截距项(γ_{00})	-3.167 7	0.131	24.11	<0.001	
急性胎儿宫内窘迫史					
无(参照)					
有	1.950	0.368	5.30	<0.001	7.030(3.398 ~ 14.543)
是否早产					
否(参照)					
是	1.216	0.246	4.95	<0.001	3.374(2.076 ~ 5.482)
新生儿病理性黄疸史					
无(参照)					
有	0.690	0.187	3.68	<0.001	1.993(1.377 ~ 2.884)
随机效应					
截距项($\sigma_{\alpha_0j}^2$)	0.541	0.170	3.20	0.002	

注: ^a模型控制变量为儿童性别、年龄、Kaup 指数

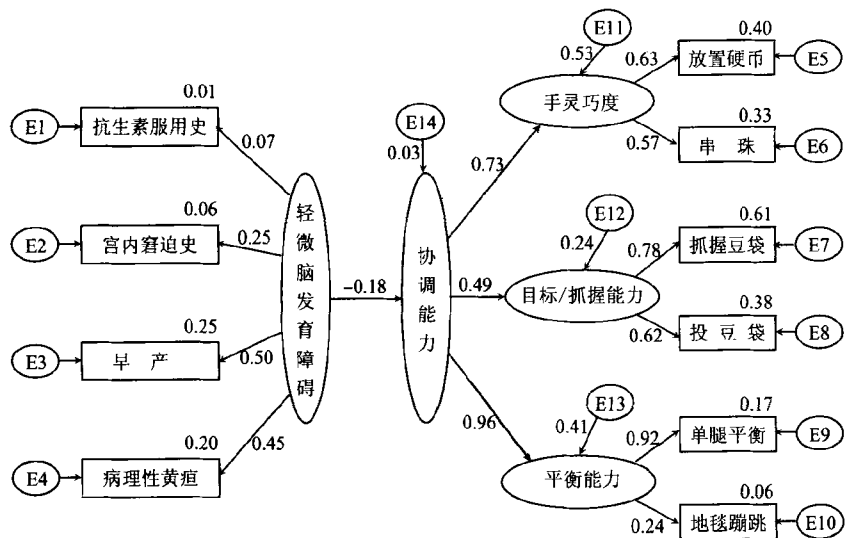


图1 儿童运动协调能力孕产期影响因素结构方程初始模型的标准化参数(n=4 001)

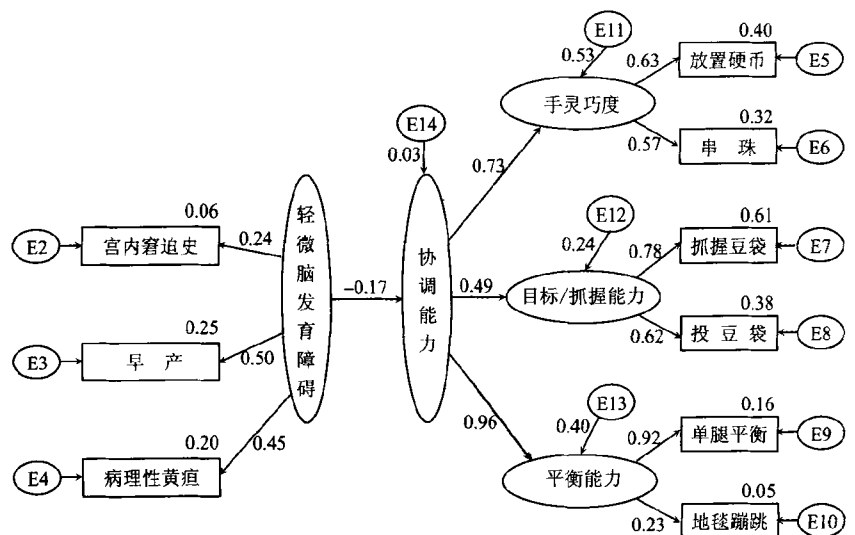


图2 儿童运动协调能力孕产期影响因素结构方程最终模型的标准化参数路径(n=4 001)

育不良,从而导致出生后的运动能力障碍。而在临产因素中,本研究结果同时显示“早产”也与DCD存在关联性(多水平模型, $OR=3.424$),此结果亦与国外研究一致。如Lingam等^[15]分析了母亲生育年龄、胎龄(≥ 37 周和 ≤ 36 周)、出生体重($> 2\ 500$ g和 $\leq 2\ 500$ g)等因素对DCD的影响,发现其中仅胎龄($P=0.01$)和出生体重($P<0.001$)差异有统计学意义; Davis等^[16]研究298名极低出生体重儿($<1\ 000$ g)或者 <28 周的早产儿,发现其DCD的发病率(9.5%)高于正常出生体重儿($>2\ 499$ g)的2%。分析其病理学基础, Davis认为,低出生体重儿或早产儿可出现“脑白质软化”(diffuse white matter)的等异常病理表现,此类情况若存在于小脑、基底节等部位,可导致发生DCD。

本研究结果还显示“新生儿病理性黄疸史”与DCD存在关联性,前者患DCD的危险性为无该病史者的1.993倍。已有研究证实病理性黄疸可造成机体神经系统损害,致精神神经发育异常,其中游离胆红素水平是造成神经损害的关键^[17,18]。因此早期预防和治疗新生儿期病理性黄疸尤为重要。

此外,尽管大多数学者认为小脑、基底节等“轻微发育障碍”是导致DCD发生的病理学基础,孕期和围产期的危险因素主要通过对胎儿或新生儿神经系统的轻微损伤,从而导致在儿童期出现认知-运动功能障碍。然而,由于“轻微脑发育障碍”很难被MRI等影像学技术检测到,较难分析孕期和围产期危险因素对“轻微脑发育障碍”的影响效应,也很难测算“轻微脑发育障碍”对儿童运动功能的直接效应。本研究运用统计学分析,利用结构方程模型将“轻微脑发育障碍”列为隐变量,探讨三者间的关联。结果显示,由急性胎儿宫内窘迫史、早产史、新生儿期病理性黄疸史所导致的“轻微脑发育障碍”对机体“协调结构”功能(反映机体大运动、精细运动和平衡运动能力的综合变量)存在影响,“轻微脑发育障碍”程度的增加可导致运动协调能力的下降。该结果为DCD的病因学研究提供一定的依据。

综上所述,急性胎儿宫内窘迫史、早产史、新生儿期病理性黄疸史等孕期和围产期危险因素对儿童发育性运动协调障碍存在影响。为预防该病的发生,对孕期和围产期危险因素的早期筛查、早期诊断和治疗显得尤为重要。

参 考 文 献

[1] McGraw MB. The Neuromuscular Maturation of the Human Infant [M]. New York: Hafner Press, 1943.

[2] Cantin N, Polatajko HJ, Thach WT, et al. Developmental coordination disorder: exploration of a cerebellar hypothesis [J]. Hum Mov Sci, 2007, 26(3): 491-509.

[3] Marlow N, Roberts B, Cooke R. Motor skills in extremely low birth weight children at the age of 6 years [J]. Arch Dis Child, 1989, 64(4): 839-847.

[4] Marlow N, Roberts L, Cooke R. Outcome at 8 years for children with birth weights of 1 250 g or less [J]. Arch Dis Child, 1993, 8(6): 286-290.

[5] Hall A, McLeod A, Counsell C, et al. School attainment, cognitive ability and motor function in a total Scottish very-low-birth weight population at eight years: a controlled study [J]. Dev Med Child Neurol, 1995, 37(8): 1037-1050.

[6] Hua J, Wu ZC, Gu GX, et al. Assessment on the application of 'Movement Assessment Battery' for children [J]. Chin J Epidemiol, 2012, 33(10): 1021-1026. (in Chinese) 花静, 吴耀春, 古桂雄, 等. 儿童运动协调能力成套评估工具的应用性评价 [J]. 中华流行病学杂志, 2012, 33(10): 1021-1026.

[7] Hua J, Wu ZC, Gu GX, et al. The movement assessment battery for children-second edition: exploring its usefulness in China Mainland [J]. Res Devel Disab, 2013, 34: 801-808.

[8] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed) [M]. Washington DC, 2000: 115-119.

[9] Ding ZY, Du LR. Use of BMI/Kaup index to assess obesity in pediatrics [J]. Chin J Pediatr, 2002, 40(4): 222-224. (in Chinese) 丁宗一, 杜丽蓉. 167 065名中国0~7岁儿童BMI/Kaup指数研究 [J]. 中华儿科杂志, 2002, 40(4): 222-224.

[10] Wan JC, Xie HY, Jiang BF. Multilevel models: methods and applications [M]. Beijing: Higher Education Press, 2008. (in Chinese) 王济川, 谢海义, 江宝法. 多层统计分析模型: 方法与应用 [M]. 北京: 高等教育出版社, 2008.

[11] Kanioglou A, Tsorbatzoudis H, Barkoukis V. Socialization and behavioral problems of elementary school pupils with developmental coordination disorder [J]. Percept Mot Skills, 2005, 101(1): 163-173.

[12] Rasmussen P, Gillberg C. Natural outcome of ADHD with developmental coordination disorder at age 22 years: a controlled, longitudinal, community-based study [J]. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2000, 39(8): 1424-1431.

[13] Maruff P, Wilson P, Trebilcock M, et al. Abnormalities of imagined motor sequences in children with developmental coordination disorder [J]. Neuropsychologia, 1999, 37(11): 1317-1324.

[14] Arnaud C, Daubisse-Marliac L, White-Koning M, et al. Prevalence and associated factors of minor neuromotor dysfunctions at age 5 years in prematurely born children the EPIPAGE study [J]. Arch Pediatr Adolesc Med, 2007, 161(11): 1053-1061.

[15] Lingam R, Hunt L, Golding J, et al. Prevalence of developmental coordination disorder using the DSM-IV at 7 years of age: a UK population based study [J]. Pediatrics, 2009, 123: 693-700.

[16] Davis NM, Ford GW, Anderson PJ, et al. Developmental coordination disorder at 8 years of age in a regional cohort of extremely-low-birthweight or very preterm infants [J]. Devel Med Child Neurol, 2007, 49: 325-330.

[17] Ostrow JD, Pascolo L, Shapiro SM, et al. Assessment of the unbound concentrations of unconjugated bilirubin in relation to neurotoxicity in vitro [J]. Pediatr Res, 2003, 54(1): 98-104.

[18] Daood MJ, Watchko JF. Calculated in vivo free bilirubin levels in the central nervous system of Gunn rat pups [J]. Pediatr Res, 2006, 60(1): 44-49.

(收稿日期: 2013-09-04)

(本文编辑: 张林东)