

秦巴山区防治弱智儿童生物医学干预措施的研究与实践

张富昌 高晓彩 主 编

弱智儿童 生物医学防治 的方法与技术

李瑞林 李 芬 王振林 编 著

陕西人民出版社

前 言

地处我国中西部的秦巴山区，是国内弱智病症的高发区之一。从 20 世纪 80 年代初开始，这一问题就受到了卫生部和陕西省政府的关注。1981 年，卫生部组织了北京、上海、湖南和西安医学院的多位专家，对陕南柞水县 0—14 岁儿童的弱智患病状况进行了流行病学调查。确定当地儿童的弱智患病率为 3.84%，包括边缘儿童则为 10.86%。这是我国在贫困山区最早开展的儿童弱智的患病状况调查。1987 年，陕西省卫生厅组织西安医学院的多位专家在陕西南部秦巴山区对整体人群进行了大范围的抽样调查，确定整个陕南秦巴山区人群的弱智患病率为 2.70%，其中儿童弱智患病率为 2.78%。这些结果是当时全国 0—14 岁儿童弱智患病状况调查结果中儿童弱智平均患病率的 2—3 倍，是城市儿童弱智患病率的 4—5 倍。陕南秦巴山区弱智患病率高、弱智人数多的实际情况（按 1987 年调查时的总人口推算，当地约有 24 万多弱智人）受到了陕西省委、省政府的高度重视。1995 年，在省委、省政府的支持下，陕西省科委组织了西北大学、西安医科大学、西安交通大学和陕西省地方病防治研究所等单位的有关专家组成的课题组，在陕南秦巴山区开展了为时十年的弱智病因研究与综合防治工作。这项工作先后得到了陕西省科技厅“九五”、“十五”和“十一五”科技攻关计划项目经费的持续支持，也得到了科技部“九五”、“十五”科技攻关项目课题经费的支持。

本书是为在我们选择的实验点和示范区开展弱智儿童防治工作而编写的。依据我们对实验点和示范区弱智病因的调查结果的分析,生物医学因素是影响当地儿童智力、导致儿童弱智的主要因素之一。因此,选择适宜的生物医学干预措施预防和矫治当地弱智儿童,是在秦巴山区开展弱智综合防治工作的一个很重要的方面。我们针对形成秦巴山区儿童弱智的病因类型与具体病因,并按儿童出生前、出生时与出生后的时间顺序,设计与选择了预防弱智儿童出生的围婚、围产期干预措施、防治弱智儿童的婴幼儿与儿童期医疗保健措施、预防弱智儿童的营养干预措施等三类主要措施以及各项具体防治措施。本书的内容主要是围绕着这些措施而编写的。

本书在第一编(1—4章)介绍了儿童神经与精神发育,以及弱智的病因与临床诊断的基础知识,并对秦巴山区儿童弱智的生物医学病因及防治的措施类型进行了说明;第二编(5—8章),介绍了各项围婚、围产期干预措施的相关知识与操作技术;第三编(9—14章),介绍了各项婴幼儿与儿童期医疗保健措施的相关知识与操作技术;第四编(15—17章),介绍了预防弱智儿童的营养干预措施的相关知识。其中的孕期营养以及儿童营养不良相关疾病及其诊治问题在第二编、第三编分别进行了说明,本编主要讲述一般人群营养宣传教育中的营养学知识。考虑到秦巴山区基层医生的文化水平状况,在本书的编写内容中,我们减少了对理论知识的叙述而突出了对操作技术与方法的说明。

本书的主要编写者李瑞林、李芬、王振林等同志都是参加“秦巴山区弱智成因及综合防治研究”项目,并在实验点和示范区从事生物医学干预措施实施的研究人员。他们按本书内容培训的当地医务人员,以及通过这些基层人员实施的生物医学干预措施已在当地的弱智儿童防治中取得了良好的效果。此外,参与生物医学干预措施实施和本书编写、资料收集的主要参加者还有:西北大学的高晓彩、张科进、李静同志;西安交通大学医学院第一附属医院的于学文、张欣文、盛秋、王亚文、史小微、韩蓁、林永洁同志;西安交通大学医

学院第二附属医院的黄绍平、杨琳、周骞平、郭亚乐、侯伟、李占魁、蒋马莉、李静同志；西安交通大学医学院公共卫生学院的王小娟同志等。

本书的编写框架由张富昌、高晓彩同志负责，并与其他同志讨论完成。书在正式出版前，由张富昌、高晓彩同志对各章进行了统稿和定稿。

本书在编写中参考和引用了国内外许多书刊资料，在此谨向原作者深表谢意。

我们还要由衷地感谢西安交通大学医学院第二附属医院的陈征起、和光祖教授，第一附属医院的陈质庵、金辉教授，第四军医大学的皇甫恩教授等，在本项目生物医学干预措施的设计与实施中给我们的指导和帮助。

本书在编写与出版过程中，得到了陕西人民出版社的许晓光、易玉秦、翟竞、贾小萍、樊翠几位同志的大力支持和帮助，我们在此表示感谢。由于我们水平有限，错误、疏漏、不当之处在所难免，恳请读者批评指正。

编 者

2007 年 11 月 20 日

目 录

第一编 绪 论

1. 儿童神经与精神发育概述	(3)
1.1 脑发育的主要程序	(3)
1.2 未成熟脑的易损性	(7)
1.3 未成熟脑的神经可塑性	(10)
1.4 儿童神经与精神发育	(13)
1.5 儿童心理与行为的发展	(17)
2. 弱智的病因与临床诊断	(21)
2.1 弱智的一般概念	(21)
2.2 弱智儿童的心理发育特点	(24)
2.3 弱智儿童的病因	(25)
2.4 弱智的病因诊断与鉴别诊断	(28)
2.5 弱智儿童的预防和治疗	(30)
3. 秦巴山区儿童弱智的生物医学病因分析	(34)
3.1 秦巴山区儿童弱智的病因诊断	(34)
3.2 秦巴山区儿童弱智常见临床医学病因分析	(37)
3.3 秦巴山区儿童弱智的碘缺乏病因	(39)

3.4 秦巴山区儿童弱智的遗传病因	(42)
4. 秦巴山区弱智儿童的生物医学防治措施	(44)
4.1 基层医疗卫生资源状况	(44)
4.2 适宜于秦巴山区弱智儿童的生物医学防治措施	(47)
4.3 弱智儿童生物医学防治措施的组织与实施	(48)

第二编 秦巴山区预防弱智儿童出生的 围婚、围产期干预措施

5. 秦巴山区弱智儿童出生前、出生时病因与防治措施选择	(53)
5.1 弱智儿童的出生前与出生时常见临床医学病因因素及其位次	(53)
5.2 影响儿童智力发育的围婚、围产期因素分析	(54)
5.3 针对弱智儿童的出生前与出生时病因的预防措施	(55)
6. 婚前及孕前基础知识	(59)
6.1 婚前健康检查	(59)
6.2 新婚期优生知识	(62)
6.3 环境与优生	(66)
6.4 遗传咨询与产前诊断	(83)
6.5 生殖健康与妇女保健	(86)
7. 孕期保健及高危妊娠处理	(91)
7.1 早孕期保健	(91)
7.2 中孕期保健	(93)
7.3 晚孕期保健	(95)
7.4 孕期营养的合理膳食	(96)

7.5	孕期用药	(97)
7.6	孕期常见并发症及宫内感染的防治方法	(100)
7.7	秦巴山区妇女围产期监护适宜技术与方法	(126)
7.8	秦巴山区乡村妇女高危妊娠筛查与处理	(129)
8.	产时、产后保健与新生儿窒息处理方法	(133)
8.1	产时保健	(133)
8.2	产褥期保健	(148)
8.3	新生儿窒息的复苏	(152)

第三编 秦巴山区防治儿童弱智的 婴幼儿、儿童期医疗保健措施

9.	秦巴山区弱智儿童出生后病因及防治措施选择	(159)
9.1	弱智儿童出生后常见临床医学病因因素及其位次	(159)
9.2	婴幼儿、儿童期医疗保健状况	(160)
9.3	针对弱智儿童出生后病因的婴幼儿、儿童期医疗保健措施	(163)
10.	弱智及高危婴儿的早期发现、早期诊断及早期干预	(166)
10.1	早期发现、早期诊断和早期干预的意义	(166)
10.2	弱智及高危婴儿早期发现的线索	(168)
10.3	弱智及高危婴儿早期发现的方法	(169)
11.	儿童保健与疾病防治基础知识	(171)
11.1	儿童保健的意义与内容	(171)
11.2	儿童体格发育保健与监测	(173)
11.3	儿童各期保健与疾病防治原则	(185)

12. 小儿中枢神经系统感染性疾病的诊治	(190)
12.1 中枢神经系统病毒感染	(190)
12.2 细菌性脑膜炎	(203)
12.3 免疫介导性急性脱髓鞘病	(219)
13. 小儿高热惊厥性疾病的诊治	(228)
13.1 高热诊断与防治	(228)
13.2 惊厥诊断与处理	(232)
13.3 秦巴山区小儿惊厥预防措施	(236)
14. 影响儿童脑与智力发育的其他疾病的诊治	(238)
14.1 新生儿疾病	(238)
14.2 遗传性疾病	(249)
14.3 小儿脑性瘫痪	(254)
14.4 营养性疾病	(261)
14.5 甲状腺功能不足	(272)
14.6 免疫缺陷性疾病	(278)
14.7 神经皮肤综合征	(282)
14.8 小儿其他常见疾病与急症	(286)

第四编 预防儿童弱智的营养干预措施

15. 小儿生长发育需要的热能及营养素	(323)
15.1 热能和生热营养素	(323)
15.2 无机盐与微量元素	(329)
15.3 维生素	(336)
16. 各类食物的营养素含量特点及平衡膳食	(345)

16.1	各类食物的营养素含量特点	(345)
16.2	食物的合理加工与烹调	(355)
16.3	平衡膳食	(357)
17.	小儿的合理喂养	(360)
17.1	乳母营养与膳食	(360)
17.2	婴幼儿的合理喂养	(366)
17.3	学龄期儿童和青春期少年的营养	(393)
17.4	小儿营养状况的评价	(397)
主要参考文献		(401)

第一编

绪 论



1. 儿童神经与精神发育概述

人的大脑像宇宙一样浩瀚无穷，神秘莫测，随着现代分子生物学的进展，新的神经影像技术的使用，人类才开始探索脑的奥秘，才对脑发育的过程有了较多的了解。目前已知，脑在结构和功能上都是一个高度复杂的系统。人脑至少有 1000 亿个神经元，50 万亿个突触及神经胶质细胞，每个神经元都是一个微型电脑，可以和其他 5 万个神经细胞相联结，构成一个复杂独特的神经网络。在功能上，神经系统调节人体所有的生理功能以及学习、记忆和思维等高级神经活动，脑的结构和功能在很大程度上受到胚胎早期发育生长过程的影响，脑的基因表达是编码在基因上的信息与外界因素相互作用的结果。神经系统与精神如何发育并行使功能以及发育过程中的主要影响因素，这些问题也已被逐步揭晓。

1.1 脑发育的主要程序

人类神经系统发育的主要程序包括诱导及原始神经胚形成（发生高峰于妊娠 3—4 周）、前脑发育（发生高峰在 2—3 个月）、神经细胞繁殖与分化（发生高峰在妊娠 3—4 个月）、神经细胞移行与分化（发生高峰于妊娠 3—5 个月）、神经组织过程包括突触连接及神经回路建立、树突发芽、膜兴奋性形成（发生高峰于妊娠 5 个月至出生后数年）、成髓鞘（发生高峰在出生至生后

数年)。

1.1.1 诱导及神经胚形成

人类胚胎发育的第3周,外胚层在脊索中胚层的诱导下分化为神经外胚层,神经外胚层通过细胞增殖、增厚而形成神经板,进而向内凹陷形成神经沟,神经沟闭合形成神经管,然后神经管脱离覆盖其上的外胚层。与此同时,沿神经板内陷的每侧边缘处出现神经嵴。神经管内液体压力升高,使前端膨胀成三个囊,渐成前、中、后脑。以后发育成中枢神经系统和周围神经系统的一部分。神经嵴则主要发育为脑神经节、脊神经和植物神经系统。新形成的神经原基对周围组织亦有诱导作用。

1.1.2 前脑发育

前脑发育主要通过脊索前中胚叶的诱导相互作用而发生,高峰期为妊娠2—3个月,诱导影响前脑及大部分面部的形成,所以在该时期出现的严重脑发育异常,多伴有显著面部异常。前脑发育包括:①前脑形成,自妊娠1月末或2月开始;②前脑分裂,高峰发生于妊娠5—6周,主要包括水平方面形成一对视囊、嗅球、嗅径;横贯分开端脑及间脑;矢状面从端脑形成一对大脑半球、侧脑室及基底节;③前脑中线发育,高峰发生在妊娠2—3月后,此时从背至腹、面的三个组织板联合、交叉及下丘脑已发育,是形成胼胝体、透明隔、视交叉及下丘脑结构的重要基础。胼胝体形成最早发生在妊娠第9周,12周前已可分辨,20周时完全形成,以后在“组织”阶段不断加厚。

在妊娠前3个月易致脑脊膜膨出、无脑畸形、先天性脑积水、胼胝体发育不良、透明中隔发育不良。

1.1.3 神经细胞增殖与分化

人类胚胎发育的第3至4月是神经元增殖的主要时期,此后至出生1年后小脑外颗粒层细胞仍在继续增殖。早期神经管壁的神经上皮细胞具有高度的有丝分裂能力,所以又称原生基质的生发细胞,其有丝分裂周期随着胎龄的增长

而延长。细胞不断地分裂,细胞形状不断地改变,胞核处于升降运动中,因而形成了典型的假复层柱状上皮。神经上皮最初只含未分化干细胞,以后全部细胞进入神经元及胶质细胞干细胞谱系。后来简单增殖的方式停止,代之以分化性的有丝分裂,一个生发细胞分裂成多个未成熟的神经细胞,或者分裂为一个生发细胞和一个未成熟的神经细胞,后者失去有丝分裂能力,但其细胞核内携带有全部遗传信息,使其能发育成长,在整个神经系统中承担起指定给它的任务。细胞脱离有丝分裂周期而走向“分化”的诱导因素被认为是神经营养因子。神经营养因子(NTFs)是能够影响神经发育、维持神经元存活的蛋白质,具有以下特征:能够维持发育中神经元存活,促进神经元生长,并调节神经发育中正常死亡过程;促进分化,促进神经突生长;其不仅源于靶细胞,而且来源于传入神经元及神经髓鞘细胞,甚至来源于支配神经元自身;其作用方式是多样性、多效性,在特定情况下具有特异性。

1.1.4 神经细胞的移行与分化

神经细胞突起的生长,决定中枢神经系统(CNS)最终细胞结构及神经回路,其突起伸展的分支决定细胞形态表型,并参与局部及全部网络。平均每10亿神经细胞形成多于1万个特异的相互连接。这种形态分化过程需要严格定向性,因为大量神经突起生长至多个特异性靶器官,多数距细胞体甚远。调控轴突、树突的最后长度及区域的决定因素、环境信号及分子机制是什么?与细胞移行的调控是否有关?研究证实二者有密切关系,那些调节细胞增殖、存活及移行的可溶性基质成分,也可调节体内神经突起的生长。

神经系统发育过程中,神经细胞往往从其“出发地”出发,经过长短不等的路程,迁移到预定的位置。这对于从一个薄壁的神经管演化成体积剧增、结构复杂的脑是十分必要的。脑发育的程序按照一个紧凑的时刻表进行,轴突极有目的地以惊人的速度延伸,最终抵达靶细胞,出生时脑的大多数神经元已经增生到合适的脑区,一旦到达目的地,每个神经元有效地扎根下来,通过

建立突触回路启动与相邻神经元的通讯。

神经细胞是怎样移行？有学者观察到神经纤维末端膨大，称之为“生长锥”，并设想以阿米巴运动而达到预定地点。近来的研究表明，生长锥的运动系利用一些微细的突起（微穗）与周围的结构接触并拉动生长锥前进。生长锥及其突起内含微丝网，其中含有肌动蛋白，具有收缩性，使得生长锥和细胞的其余部分产生运动，沿着辐射状胶质细胞的突起迁移到其预定的位置。

在妊娠3—5个月易致头小畸形、无脑回、小而多脑回、神经元异位。

1.1.5 脑发育的“组织”过程

这个过程十分复杂，从妊娠5个月直至出生后数年仍在继续，包括板下神经元发育、板层结构形成、神经突生长、突触与神经回路、细胞凋亡等。

神经系统构筑的基础是正常突触的建立和正常神经元回路的形成。在极其复杂的神经系统中，神经细胞是怎样互相识别的？怎样有条不紊地进行联系的？脑是在遗传编码的控制下，通过复杂的化学编码，自我装配，自我构筑形成复杂的神经元回路的，神经元在发育早期即已获得个性标志，据此可以互相识别。神经纤维在发育过程中伸出一种探针式的化学触觉系统，当神经纤维面临岔道时，化学触觉系统通过分子的选择性趋向，使神经纤维抵达合适的脑区，通过建立突触回路启动与相邻神经元间的通讯，在新生脑发育的整个时期，神经元的轴突一直向外生长，与其他神经元形成联系。脑内神经元一直在进行着一份竞争生长的战斗，称为“竞争生长优势”。如果一个新的神经元未与靶神经元建立联系，或者缺乏足够的刺激，那么它就死去，脑内神经元活动与生长是携手共进，“用进废退”及“尽多使用”。

大多数大脑皮层树突分支及突触形成发生在妊娠6—9个月及早期。出生时人脑有1000亿个神经元，出生后神经元数目不会再增加。出生时共有50万个突触，2岁时突触与出生时比较增加了20倍。

1.1.6 髓鞘

髓鞘发生在出生后至出生后数年，由遗传基因调节，取决于胶质细胞的

分化与成熟,以及脂类的可利用度,标志着脑功能的成熟。3岁时,脑的大小是成人的80%,4岁时,脑的代谢达到高峰,随着传导通道增长,脑逐渐成熟,脑对能量的利用率更有效。学龄前和学龄期进入“修剪”过程,一些突触消失,未使用的传导通道被淘汰,保留下来的构成有效的神经回路网络、神经信息高速公路。这种淘汰与保留决定于环境因素的刺激,哪些“连续”存留和哪些“连接”被淘汰,这取决于环境对这些“连接”刺激的频率。

1.2 未成熟脑的易损性

1.2.1 发育中脑的易损性

(1) 特殊类型的脑易损性

未成熟脑在胎儿及生后发育过程中,其结构组织方面经历了显著的改变。发育中脑含有一些结构及细胞成份是成熟脑所缺少的,如原生基质和脑白质缺乏。发育中的这些变化导致了脑的特殊易损性,创造了发育中脑对损伤脆弱性的“门户”。原生基质是早、中期妊娠时,神经元及胶质细胞的发源地,分布有丰富的脆性毛细血管床,因此早产儿或新生儿遭遇到损伤、缺氧或惊厥,引起脑血流(CBF)的增加可致这些毛细血管床的破裂,发生脑室内出血或出血脑梗塞。加之早产儿脑血流自我调节功能不成熟,对脑灌注的异常波动更加易感,产生了发生颅内出血的脆弱性。随着脑发育的逐步成熟,这种脆弱性就逐渐减少。发育中脑的易损性“门户”是基于细胞和血管的因素。发育中的白质可以说是位于一种血管分水岭区域,当婴儿大脑血管系统压力减少时,该区很容易发生血流不足。动物实验证明,缺氧可致CBF增加,白质CBF增加不如灰质显著;CBF增加导致代偿性能量利用,因此缺氧可造成更严重的白质损伤。从细胞因素而言,形成髓鞘的少突胶质细胞当发育未成熟时,对氧应激及过多形成的自由基损伤十分敏感,从而促使发育中的脑白质对其他非缺血性因素如细菌内毒素损伤也更敏感。快速分化的少突胶质细胞,在缺少糖及能量供

应时特别脆弱，对“兴奋毒”具有明显易损性。这种脆弱性在人类发育中脑白质以妊娠 32 周左右最显著，此期间对于缺氧缺血或代谢性损伤十分敏感。大多数大脑皮层树突分支及突触形成发生在妊娠 6—9 个月及早婴期，这是发育中脑在出生后（尤其是早产儿），对中毒、缺氧缺血、代谢紊乱等导致的损伤特别易感的重要原因。新生儿大脑半球中白质可完全不带髓鞘，出生后第一个月髓鞘即开始出现，在 3—13 个月快速增加。神经轴索与髓鞘有极密切关系，所以致病因子常造成共同损害，髓鞘的损害常较轴索为重，更易受损，髓鞘完全受损则不能再生。

（2）脑能量代谢不足所致的易损性

当发育中脑白质对缺氧缺血损伤的易损性在妊娠 32 周开始减少时，大脑皮层和基底节的大部分脑区的神经元的脆弱性却增加，可持续到出生后数月。发育中脑最显著的改变是轴突、树突连接的突触增加，从而增加了大脑葡萄糖的代谢率，2 岁时突触增加了 20 倍，对葡萄糖的需求峰值可达成成年水平的 2 倍。突触发育的完善及能量离子泵的发展是保持突触活性所必需的。

未成熟脑内葡萄糖转运、己糖激酶活性、葡萄糖利用限速酶的能力均较低，因此，葡萄糖对脑持续能量需求十分重要，充足的葡萄糖供应可以防止窒息后脑氧代谢率下降，以及防止脑损伤神经病理改变恶化。目前研究显示，最致死性的神经元损伤是由于过量谷氨酸积聚加“能量短缺”而减少线粒体的功能所造成。

（3）“兴奋毒”所致的易损性

在发育中脑内突触增加的同时，突触末端的一些神经介质及神经介质受体显著改变其组织结构，这种组织结构是未成熟的突触结构。脑内与神经元损伤脆弱性最有紧密联系的神经介质是兴奋性氨基酸。过度兴奋称为“兴奋毒”，可以刺激离子流通过突触膜上的离子通道损伤神经元；“突触超载”尤其倾向发生在缺血或其他型能量衰竭的时期内，过多兴奋性神经介质释放出来，而神