

脑性瘫痪的病因学诊断策略专家共识



扫一扫下载指南原文

中华医学会儿科学分会康复学组

通信作者:肖农,重庆医科大学附属儿童医院康复中心 400014, Email: xiaonongwl@163.com; 候梅,青岛大学附属青岛市妇女儿童医院康复科 266034, Email: qdhoum@163.com

Expert consensus on etiological diagnostic strategies for cerebral palsy

The Subspecialty Group of Rehabilitation, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association

Corresponding author: Xiao Nong, Department of Children Rehabilitation, Children Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China, Email: xiaonongwl@163.com; Hou Mei, Department of Rehabilitation Medicine, the Affiliated Women & Children Hospital of Qingdao University, Qingdao 266034, China, Email: qdhoum@163.com

【摘要】 脑性瘫痪(简称脑瘫)是儿童期主要致残性运动障碍性疾病,1/3的患儿存在潜在遗传学病因、神经系统变性病或代谢病,脑瘫的精准管理中越来越强调病因学诊断的重要性。鉴于脑瘫病因学的复杂性,国内尚缺乏可以遵循的一致性可操作的脑瘫病因学诊断流程,中华医学会儿科学分会康复学组成立专家组,讨论并提出中国脑瘫的病因学诊断策略专家共识,以期规范脑瘫的病因学诊断思路及相关医疗行为,指导脑瘫和类脑瘫疾病的科学规范管理、预后评估及遗传咨询。

DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2019.10.004

脑性瘫痪(以下简称脑瘫)是儿童时期最常见的运动障碍性疾病,全球范围内报道的患病率为0.15%~0.40%^[1-3]。临床中发现,脑瘫被普遍作为“中枢性运动和姿势发育障碍”的“伞式”诊断,其中不乏一些原因不明的疾病。尽管早产和缺氧-缺血性脑损伤被公认为脑瘫的病因,但多达1/3的脑瘫患儿缺乏传统高危因素、存在潜在某些神经系统遗传病或代谢病,对这部分患儿需要积极查找、识别和确定病因,避免因延误诊断而造成的不适当管理和不利后果。近年来快速进展的神经科学和遗传学为脑瘫患儿提供了精确诊断、精准治疗和预后判断的机会^[4]。大量文献报道,高达30%的脑瘫患儿存在拷贝数变异(copy number variations, CNVs)或单基因变异,但由于研究的样本量小、验证性研究少以及受遗传异质性的影响,有些变异的致病性还很难得出明确结论^[5-6]。一些临床管理指南并不推荐将遗传学检测作为脑瘫的常规性检测项目^[7],有关脑瘫病因学诊断方面还缺乏一致性的可操作流程。

我国脑瘫防治工作尚在初级阶段,康复机构复杂多样,人员资质和诊疗技术水平参差不齐,特别是在脑瘫的临床规范化诊断及病因研究流程上存

在较多问题。为此,中华医学会儿科学分会康复学组自2018年6月成立专家组,参考近10年来有关脑瘫病因学、遗传和代谢组学技术进展、脑瘫诊断与鉴别诊断等领域的国内外研究进展,历经8个月的时间讨论并提出中国脑瘫的病因学诊断策略专家共识,以期规范脑瘫的诊断和鉴别诊断思路及相关医疗行为,避免漏诊和误诊,指导脑瘫和类脑瘫疾病的科学规范管理、预后评估及遗传咨询。

一、脑瘫的定义、分型及临床诊断信息

脑瘫是一组由于发育中的胎儿或婴儿脑非进行性损伤所引起的持续存在的运动和姿势发育障碍症候群,导致活动受限,常伴有感觉、知觉、认知、沟通和行为障碍以及癫痫和继发性肌肉骨骼问题^[8]。临床上根据神经病理学特点将脑瘫分为以下类型^[8-9]:(1)痉挛型占脑瘫人群的70%~80%,以速度依赖性肌张力增高、痉挛姿势、选择性运动受限和病理性反射为特点,病变位于锥体系通路,根据受累肢体情况可进一步分为单侧性瘫(包括单肢瘫和偏瘫)和双侧性瘫(包括双瘫、三肢瘫、四肢瘫);(2)不随意运动型占10%~20%,以肌张力不稳定、非对称姿势和不随意运动为特点,可以表现为肌张力障碍、舞蹈-手足徐动,病变位于锥体外系的

基底节区;(3)共济失调型占5%左右,以肌张力低下、平衡和共济障碍、运动启动缓慢和协调不良为特点,病变位于小脑及其联络通路;(4)混合型脑瘫可以是上述两种类型的混合出现。

脑瘫确诊年龄通常为1~2岁,甚至5岁^[9]。近年来随着方法学的进展,可以在校正年龄5月龄之前作出脑瘫诊断或风险预测^[10-11]。校正年龄5月龄之前,预测脑瘫风险的有效工具是校正年龄1月龄时的磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI, 敏感度86%~89%)、Prechtl的全身性运动评估(general movements assessment, GMA, 敏感度98%)和Hammersmith婴儿神经系统检查(the Hammersmith infant neurological examination, HINE, 敏感度90%);校正年龄5月龄及之后,预测脑瘫风险较有效的工具是MRI(敏感度86%~89%)、HINE(敏感度90%)和幼儿发育评估(C指数83%);脑瘫或脑瘫高风险患儿及时转诊至康复专业人员接受特异性早期干预,可以优化运动和认知可塑性、预防继发性并发症、改善预后。

专家共识一:脑瘫是一组永久性运动和姿势发育障碍症候群,诊断脑瘫必须符合定义中的要素,而且要根据症状特点尽可能做到定位和分类诊断;采用颅脑MRI及标准化神经学和运动评估可以在校正年龄5月龄之前作出脑瘫诊断或风险预测。

二、脑瘫的病因

脑瘫的病因学高度复杂,涉及非遗传学和遗传学因素,特别是产前、产时和产后的单个或多个危险因素相互作用^[12-13]。近年来,分子遗传学、代谢组学和蛋白组学等新技术进展为脑瘫的精准诊断和精准治疗带来了机遇,但随之而来的是正确选择脑瘫病因学诊断方法的挑战。

(一)非遗传学病因

产前、产时和产后的生物学和环境因素仍然是脑瘫的主要高危因素。如宫内感染、宫内生长迟缓、绒毛膜羊膜炎、先天性脑发育畸形、早产和低出生体重、各种新生儿脑病、败血症、胎儿或新生儿脑卒中等^[14-16];婴儿期各种脑炎或脑病、中毒、创伤、脑卒中。脑瘫临床诊断中将上述高危因素作为重要参考条件,必须通过详细病史询问获得。

(二)遗传学病因

脑瘫的遗传学病因涉及多种复杂机制,包括易感基因多态性、单基因病、CNVs等。

1. 易感基因:脑瘫易感基因核苷酸多态性因子较多,主要包括载脂蛋白e(apolipoprotein E,

ApoE)、莱顿V因子等血栓形成相关因子、白细胞介素6和8、骨桥蛋白等,这些因子通过血栓形成前状态、早产和过度炎症反应等增加遗传易感性,在某种程度上诱发脑瘫的发生及发展^[17-18]。然而,有些专家对易感基因多态性研究的结果提出质疑,无法得出一致性结论,部分研究结果有待于重复实验验证^[19-20]。

2. 单基因致病性变异:脑瘫患儿携带基因致病性变异的病例比预想的要多^[15-6,21],主要与脑瘫关键神经通路的发育过程有关。正常或非特异性颅脑MRI表现的足月儿脑瘫中致病或可能致病性变异的阳性率高达52.9%^[22],报道的致病性变异包括遗传痉挛性截瘫基因(CYP2U1、SPAST、AMPD2),与早期婴儿癫痫性脑病和神经发育疾病相关的基因(SCN2A、CACNA1A、GNAO1、STXBPI),新发现的基因(CTNNB1),非进展性共济失调基因(ITPR1)^[23],KANK1基因杂合缺失可导致痉挛性四肢瘫痪伴中-重度智力障碍等^[24]。国内外对于脑瘫患儿单基因病的报道逐渐增多,但其中有些基因变异的致病性还需要功能验证和进一步追踪研究,脑瘫患儿送检基因检测以及检测结果的解释均需谨慎。

3. CNVs:可解释10%~20%不明病因的脑瘫病例^[25-26],结构性重排致病性较强,少见或新发的CNVs看起来与更严重的功能障碍相关^[27]。染色体异常如2p25.3微缺失,22q11.2微缺失或重复,Xp单体等可见于脑瘫^[28]。

4. 候选基因:全外显子组测序(whole exome sequencing, WES)研究发现,在非选择的脑瘫队列中,14%的患儿检测到致病性变异,还发现了多个新的脑瘫候选基因^[24],包括TUBA1A、SCN8A、KDM5C、AGAP1、JHDM1D、MAST1、NAA35、RFX2和WIPI2基因的新生杂合变异,L1CAM、PAK3、CD99L2和TENM1基因中半合子X-连锁变异等,这些候选基因在脑瘫致病性和发病机制中的作用有待于进一步证实。

专家共识二:脑瘫的病因高度复杂,非遗传学病因仍然是主要高危因素;遗传因素占脑瘫病因的20%~30%;脑瘫的遗传学病因检测处于发展初期,遗传变异在脑瘫发病中的致病性和机制需要谨慎判断、进一步功能验证或研究证实。

三、脑瘫的病因学评估方法与推荐

1. 临床评估在脑瘫病因学诊断中的价值:众所周知,脑发育成熟过程具有阶段性和锁时关系,不

同发育阶段的病因引起不同的脑部病理学异常和临床表现型。若能根据患儿的运动和姿势特点、神经系统体征和受累肢体情况进行脑瘫分类诊断,结合相应的危险因素,则可以推测出脑瘫的病因。例如痉挛型四肢瘫见于足月儿严重窒息、早产儿重度脑病、双侧弥漫性巨脑回或多小脑回畸形;痉挛型双瘫是早产儿缺氧缺血或出血性脑损伤后的经典脑瘫类型;上肢优势型偏瘫见于足月儿脑卒中或单侧先天性脑畸形;下肢优势型偏瘫见于非对称性或单侧早产儿脑室周围白质软化;不随意运动型脑瘫见于足月或早产儿胆红素脑病、足月儿严重缺氧缺血性脑病,少数见于双侧基底节发育异常;伴有小头的痉挛型四肢瘫往往见于重度窒息、宫内感染或先天性脑畸形;失调型脑瘫大多数为遗传因素,包括 Joubert 综合征、Dandy-Walker 畸形综合征、小脑半球发育不全。痉挛和不随意运动的混合型脑瘫,常伴有癫痫、小头畸形、视觉障碍和智力障碍等多重残疾,见于足月儿或极度未成熟儿严重缺氧缺血性脑损伤。

2. 颅脑 MRI 特点在脑瘫病因诊断中的价值:颅脑 MRI 检查可以很好地显示脑结构形成、髓鞘化进程和灰白质损伤情况,具有良好定位和定性作用,有助于脑瘫诊断与分型以及预后预测,因此,脑瘫诊断中首选头颅 MRI 检查^[29-30],CT 可作为 MRI 检查存在禁忌时的替代方案,或作为颅内钙化或出血急性期的补充检查手段。MRI 弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)和弥散张量纤维束成像(diffusion tensor tractography, DTT)可更敏锐发现神经传导束的病变,对于认知、运动能力等发育情况具有更好的预测价值。脑瘫患儿颅脑 MRI 异常率高达 86%,且具有脑瘫特异性。这些异常改变有助于推测脑瘫的致病因素和脑损伤时期^[7,31]。例如全前脑畸形提示胎儿 4~6 周神经前体细胞增殖期的损伤;无脑回、多细小脑回、灰质异位等提示胎儿 20 周前神经元移行和皮层构筑阶段的病损;脑室周围白质软化(periventricular leukomalacia, PVL)或脑室周围-脑室内出血后遗改变提示致病因素发生在母孕后期病损,是早产儿痉挛型脑瘫的特征性改变;壳核、丘脑损伤提示足月儿重度窒息;对称性苍白球 T₂加权高信号提示新生儿核黄疸。

3. 非遗传性病因的实验室检测及推荐:病史中提供的高危因素结合脑瘫类型特点和头颅 MRI 特点,可以帮助明确大多数脑瘫非遗传性病因。考虑到鉴别诊断的必要性和少数患儿非遗传学病因的

实验室支持证据,推荐脑瘫患儿进行下列实验室检测,(1)常规性实验室检查,包括血常规、尿常规、血生化、心肌酶谱、乳酸、血氨、酮体、甲状腺功能测定等,适合所有脑瘫患儿,特别是早期低张力伴有全面性发育迟缓的患儿;(2)病毒学检测,适用于合并先天性肝脾肿大、皮疹、小头畸形、颅内钙化、视听觉障碍,怀疑弓形虫、风疹病毒、巨细胞、单纯疱疹病毒(toxoplasma, rubella virus, cytomegalo virus, herpes virus, TORCH)感染者^[32],推荐 6 月龄内尽早进行病原体抗原或 IgM 或 IgG 抗体检测,可疑宫内巨细胞病毒感染者应在出生后 3 周内采集尿液、唾液或血液进行实时 PCR 检测^[33];(3)血尿有机酸、氨基酸、脂肪酸等遗传代谢病检测适用于伴有新生儿期喂养困难、代谢紊乱、肝功能异常或其他脏器受累、特殊气味、皮肤和毛发异常、特殊面容的患儿,推荐用于病因学鉴别诊断。

专家共识三:致病因素作用于不同脑发育阶段时,可以引起特征性脑损伤病理学和症状学不同类型,脑瘫特异性颅脑 MRI 异常可以预测脑损伤时间和性质,因此,脑瘫病因学检测策略的首要推荐是根据脑瘫的临床分型、颅脑影像学特点结合脑损伤高危因素推测病因,少数提示宫内感染或可疑代谢性病因者,需要进行相关的实验室检测明确病因;首要推荐适合于大多数脑瘫患儿。

4. 遗传学病因检测及推荐:脑瘫遗传学病因分为两种情况:(1)遗传性病因导致非进行性脑发育异常从而表现为脑瘫;(2)遗传易感性导致患儿更容易在特定情况下出现脑损伤从而表现为脑瘫。遗传性病因及易感性与脑瘫类型密切相关^[34-35]。尽管遗传学检测在脑瘫病因诊断的地位和价值越来越受到重视,但脑瘫诊断评估指南不推荐常规进行遗传检测^[7,36]。临床医生需要根据患儿的表型特点选择适当的检测方法。如头颅影像学显示先天脑发育畸形者推荐脑畸形基因包的检测;共患智力障碍、小头和多发畸形时推荐选择 CNVs 检测有利于提高诊断率;具有家族史、缺乏高危因素、正常或非特异性 MRI 改变的脑瘫患儿,推荐送检特定的单基因病检测或三人 WES。推荐小尺度变异的检测采用家系 WES。而全基因组测序(whole-genome sequencing, WGS)检测数据量巨大且数据注释不成熟,不作为优先推荐,可应用于研究目的或具有强烈寻因需求的患儿^[37]。一旦发现可疑的易感或致病基因,需要根据遗传模式、对蛋白翻译的作用结合计算机生物学预测工具等测量基因和变异位点

的保守性和功能缺失,依照美国医学遗传学与基因组学学会(the American college of medical genetics and genomics, ACMG)指南进行致病性分析;并进行 OMIM、Decipher、PubMed 等数据库的检索,进一步进行 Sanger 测序的验证,根据临床表型和基因型高度吻合的原则谨慎确定脑瘫的致病或可能致病基因,必要时需要进一步进行功能验证或更深入研究。

专家共识四:首要推荐无法明确病因的脑瘫患儿需积极寻找遗传学病因。推荐以下患儿进行遗传学检测,存在脑瘫家族史、不明原因死胎或流产史,多系统受累,特殊面容,家长有强烈遗传检测意愿,颅脑 MRI 无异常,缺乏明确危险因素者;需根据临床表型选择适当的遗传学检测方法,遗传学检测结果的解释必须结合临床资料综合分析。

根据以上研究进展和专家共识,制定脑瘫病因学诊断流程见图 1。

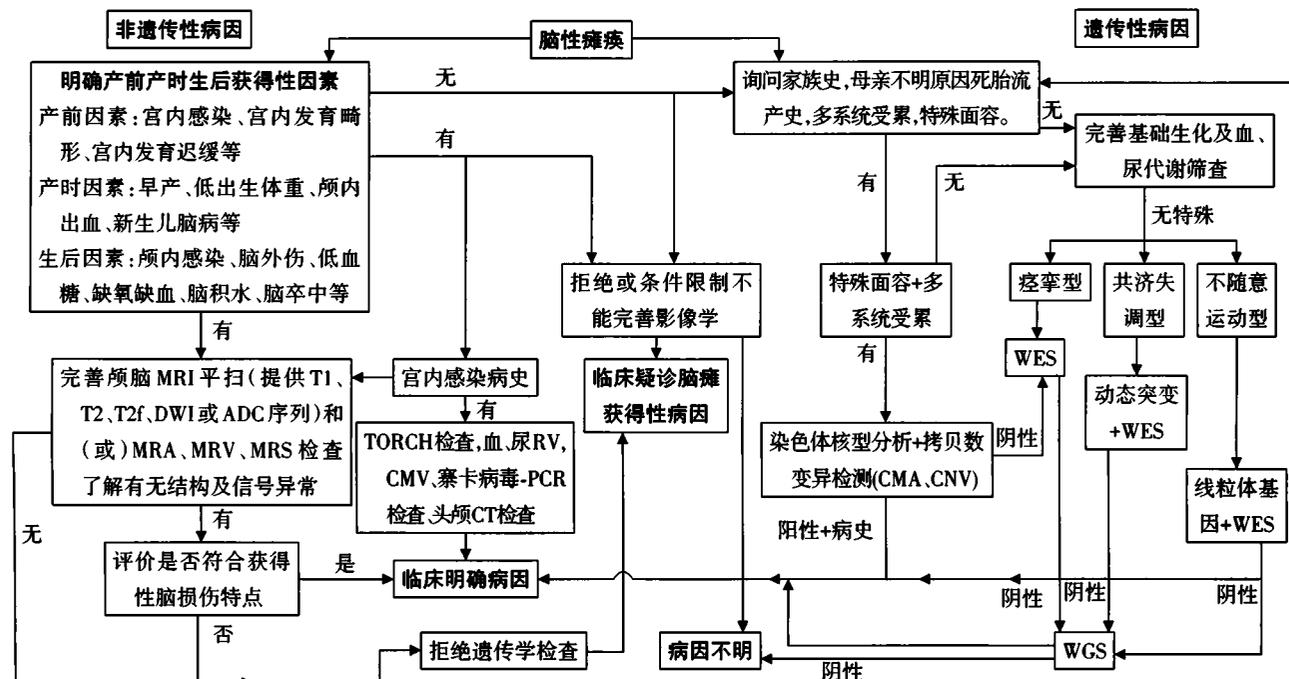
四、类脑瘫疾病的识别

脑瘫病因学诊断中的一大挑战是如何识别类脑瘫疾病^[36-37],这些早期起病的神经系统遗传病和代谢病症状学特点酷似脑瘫,但病因、病程特点、治疗和预后方面均与脑瘫不同^[38-39]。有些类脑瘫疾病是可以治疗的,一旦确诊及时治疗可以阻断疾病

进展、改善预后,有些虽然是不能治疗的,但早期确诊有利于了解疾病状况、预测预后、制定科学合理的管理方案,避免盲目治疗和不必要的花费,更有利于遗传咨询和优生优育。因此,脑瘫诊断过程中类脑瘫疾病的识别至关重要。常见类脑瘫疾病的警示线索包括^[36,39]:(1)颅脑 MRI 正常;(2)影像学显示孤立的苍白球异常;(3)非特征性的不同类型脑瘫颅脑 MRI 病变;(4)缺乏围生期脑损伤病史的严重临床症状;(5)疾病的遗传家族史阳性或近亲婚育史;(6)神经发育倒退或临床症状进展性恶化;(7)除了中枢神经系统外,一个或更多器官的先天异常;(8)孤立的肌肉张力降低;(9)僵直;(10)截瘫。脑瘫诊断中一旦发现以上线索,则需进一步的遗传代谢检测和(或)基因组或染色体组检测或验证治疗以明确诊断。脑瘫病因学诊断流程同样适合类脑瘫疾病的病因学诊断。

(候梅 孙克兴 江伟 孙殿荣 肖农 执笔)

参与本共识制定的专家(按单位和姓氏拼音排序):北京大学第一医院(黄真);重庆医科大学附属儿童医院(江伟、肖农);广州市妇女儿童医疗中心(徐开寿);湖南省儿童医院(胡继红);昆明医科大学附属儿童医院(刘芸);南京医科大学附属儿童医院(张跃、赵晓科);青岛大学附属青岛市妇女儿童医院(候梅、李永库、孙殿荣);上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心(孙克兴);上海交通大学医学院附属新华医院(杜青);苏州大学附属儿童医院(顾琴);天津市儿童医院(赵澎);武汉儿童医院(毕博、林俊);西安交通大



MRI 为磁共振成像;DWI 为弥散加权成像;ADC 为表观弥散系数;MRA 为磁共振血管造影;MRV 为磁共振静脉造影;MRS 为磁共振波谱分析;TORCH 为弓形虫、风疹病毒、巨细胞病毒、单纯疱疹病毒;RV 为风疹病毒;CMV 为巨细胞病毒;CMA 为染色体微阵列分析;CNV 为拷贝数变异;WES 为全外显子组测序;WGS 为全基因组测序

图 1 脑性瘫痪的病因学检测流程图

学附属儿童医院 西安市儿童医院(陈艳妮);浙江大学医学院附属儿童医院(李海峰);郑州大学第三附属医院(朱登榜)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Downs J, Blackmore AM, Epstein A, et al. The prevalence of mental health disorders and symptoms in children and adolescents with cerebral palsy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2018, 60(1): 30-38. DOI: 10.1111/dmcn.13555.
- [2] Hollung SJ, Vik T, Wiik R, et al. Completeness and correctness of cerebral palsy diagnoses in two health registers: implications for estimating prevalence[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2017,59(4):402-406. DOI: 10.1111/dmcn.13341.
- [3] Tseng SH, Lee JY, Chou YL, et al. Association between socioeconomic status and cerebral palsy[J]. *PLoS One*, 2018, 13(1):e0191724. DOI: 10.1371/journal.pone.0191724.
- [4] van Karnebeek C, Wortmann SB, Tarailo-Graovac M, et al. The role of the clinician in the multi-omics era: are you ready? [J]. *J Inher Metab Dis*, 2018, 41(3):571-582. DOI: 10.1007/s10545-017-0128-1.
- [5] Kruer MC, Jepperson T, Dutta S, et al. Mutations in γ adducin are associated with inherited cerebral palsy[J]. *Ann Neurol*, 2013,74(6):805-814. DOI: 10.1002/ana.23971.
- [6] Fahey MC, MacLennan AH, Kretschmar D, et al. The genetic basis of cerebral palsy[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2017,59(5): 462-469. DOI: 10.1111/dmcn.13363.
- [7] Shaunak M, Kelly VB. Cerebral palsy in under 25 s: assessment and management (NICE Guideline NG62)[J]. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*, 2018,103(4):189-193. DOI: 10.1136/archdischild-2017-312970.
- [8] 中国康复医学会儿童康复专业委员会, 中国残疾人康复协会小儿脑性瘫痪康复专业委员会. 《中国脑性瘫痪康复指南》编委会. 中国脑性瘫痪康复指南(2015):第一部分[J]. *中国康复医学杂志*, 2015, 30(7): 747-754. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1242.2015.07.028.
- [9] Rosenbaum P, Paneth N, Leviton A, et al. A report: the definition and classification of cerebral palsy April 2006[J]. *Dev Med Child Neurol Suppl*, 2007,109:8-14.
- [10] Kwong A, Fitzgerald TL, Doyle LW, et al. Predictive validity of spontaneous early infant movement for later cerebral palsy: a systematic review[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2018, 60(5): 480-489. DOI: 10.1111/dmcn.13697.
- [11] Novak I, Morgan C, Adde L, et al. Early, accurate diagnosis and early intervention in cerebral palsy: advances in diagnosis and treatment[J]. *JAMA Pediatr*, 2017, 171(9): 897-907. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2017.1689.
- [12] 赵会玲, 李晓捷. 脑性瘫痪的病因学研究进展[J]. *中国康复医学杂志*, 2018, 33(3): 369-373. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1242.2018.03.027.
- [13] Himmelmann K, Ahlin K, Jacobsson B, et al. Risk factors for cerebral palsy in children born at term[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2011, 90(10): 1070-1081. DOI: 10.1111/j.1600-0412.2011.01217.x.
- [14] 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. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3182a265ab.
- [15] 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. DOI: 10.1111/dmcn.12430.
- [16] Stavsky M, Mor O, Mastrolia SA, et al. Cerebral palsy-trends in epidemiology and recent development in prenatal mechanisms of disease, treatment, and prevention[J]. *Front Pediatr*, 2017,5:21. DOI: 10.3389/fped.2017.00021.
- [17] 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. DOI: 10.1542/peds.2011-0739.
- [18] Blackman JA, Gordish-Dressman H, Bao Y, et al. The apolipoprotein gene and recovery from brain injury among extremely preterm infants[J]. *Neonatology*, 2014, 105(3): 227-229. DOI: 10.1159/000357700.
- [19] Stoknes M, Lien E, Andersen GL, et al. Child apolipoprotein E gene variants and risk of cerebral palsy: estimation from case-parent triads[J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2015, 19(3): 286-291. DOI: 10.1016/j.ejpn.2014.12.017.
- [20] Shang Q, Zhou C, Liu D, et al. Association between osteopontin gene polymorphisms and cerebral palsy in a Chinese population[J]. *Neuromolecular Med*, 2016, 18(2): 232-238. DOI: 10.1007/s12017-016-8397-7.
- [21] 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. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.05.034.
- [22] Takezawa Y, Kikuchi A, Haginoya K, et al. Genomic analysis identifies masqueraders of full-term cerebral palsy[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2018, 5(5): 538-551. DOI: 10.1002/acn3.551.
- [23] Das J, Lilleker J, Shereef H, et al. Missense mutation in the ITPR1 gene presenting with ataxic cerebral palsy: description of an affected family and literature review[J]. *Neurol Neurochir Pol*, 2017, 51(6): 497-500. DOI: 10.1016/j.pjnns.2017.06.012.
- [24] 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. DOI: 10.1038/mp.2014.189.
- [25] McMichael G, Girirajan S, Moreno-De-Luca A, et al. Rare copy number variation in cerebral palsy[J]. *Eur J Hum Genet*, 2014,22(1):40-45. DOI: 10.1038/ejhg.2013.93.
- [26] Oskoui M, Gazzellone MJ, Thiruvahindrapuram B, et al. Clinically relevant copy number variations detected in cerebral palsy[J]. *Nat Commun*, 2015,6:7949. DOI: 10.1038/ncomms8949.
- [27] Segel R, Ben-Pazi H, Zeligson S, et al. Copy number variations in cryptogenic cerebral palsy[J]. *Neurology*, 2015,84(16):1660-1668. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001494.
- [28] Corbett MA, van Eyk CL, Webber DL, et al. Pathogenic copy number variants that affect gene expression contribute to genomic burden in cerebral palsy[J]. *NPJ Genom Med*, 2018,3: 33. DOI: 10.1038/s41525-018-0073-4.
- [29] Gosling AS. Recent advances in the neuroimaging and neuropsychology of cerebral palsy[J]. *Appl Neuropsychol Child*, 2017,6(1):55-63. DOI: 10.1080/21622965.2015.1074914.
- [30] George JM, Pannek K, Rose SE, et al. Diagnostic accuracy of early magnetic resonance imaging to determine motor outcomes in infants born preterm: a systematic review and

- meta-analysis[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2018,60(2):134-146. DOI: 10.1111/dmcn.13611.
- [31] Krägeloh-Mann I, Horber V. The role of magnetic resonance imaging in elucidating the pathogenesis of cerebral palsy: a systematic review[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2007, 49(2): 144-151. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2007.00144.x.
- [32] Neu N, Duchon J, Zachariah P. TORCH infections[J]. *Clin Perinatol*, 2015, 42(1): 77-103, viii. DOI: 10.1016 / j. clp.2014.11.001.
- [33] Rawlinson WD, Boppana SB, Fowler KB, et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy[J]. *Lancet Infect Dis*, 2017, 17(6): e177-188. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30143-3.
- [34] Diaz Heijtz R, Almeida R, Eliasson AC, et al. Genetic variation in the dopamine system influences intervention outcome in children with cerebral palsy[J/OL]. *EBioMedicine*, 2018, 28: 162-167. (2018-02) [2019-05-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5835543>. DOI: 10.1016 / j. ebiom.2017.12.028.
- [35] Cagnoli C, Brussino A, Mancini C, et al. Spinocerebellar ataxia tethering PCR: a rapid genetic test for the diagnosis of spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, 6, and 7 by PCR and capillary electrophoresis[J]. *J Mol Diagn*, 2018,20(3):289-297. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2017.12.006.
- [36] Lee RW, Poretti A, Cohen JS, et al. A diagnostic approach for cerebral palsy in the genomic era[J]. *Neuromolecular Med*, 2014,16(4):821-844. DOI: 10.1007/s12017-014-8331-9.
- [37] van Eyk CL, Corbett MA, MacLennan AH. The emerging genetic landscape of cerebral palsy[J]. *Handb Clin Neurol*, 2018, 147: 331-342. DOI: 10.1016 / B978-0-444-63233-3.00022-1.
- [38] Leach EL, Shevell M, Bowden K, et al. Treatable inborn errors of metabolism presenting as cerebral palsy mimics: systematic literature review[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2014,9: 197. DOI: 10.1186/s13023-014-0197-2.
- [39] Mathews AM, Blydt-Hansen I, Al-Jabri B, et al. Atypical cerebral palsy: genomics analysis enables precision medicine [J]. *Genet Med*, 2019, 21(7): 1621-1628. DOI: 10.1038 / s41436-018-0376-y.

(收稿日期:2019-05-31)

(本文编辑:李伟)

·作者须知·

中华医学会系列杂志论文作者署名规范

为尊重作者的署名权,弘扬科学道德和学术诚信精神,中华医学会系列杂志论文作者署名应遵守以下规范。

一、作者署名

中华医学会系列杂志论文作者姓名在题名下按序排列,排序应在投稿前由全体作者共同讨论确定,投稿后不应再作改动,确需改动时必须出示单位证明以及所有作者亲笔签名的署名无异议的书面证明。

作者应同时具备以下4项条件:(1)参与论文选题和设计,或参与资料的分析与解释;(2)起草或修改论文中关键性理论或其他主要内容;(3)能对编辑部的修改意见进行核修,对学术问题进行答辩,并最终同意该文发表;(4)除了负责本人的研究贡献外,同意对研究工作各方面的诚信问题负责。仅参与获得资金或收集资料者不能列为作者,仅对科研小组进行一般管理也不宜列为作者。

二、通信作者

每篇论文均需确定一位能对该论文全面负责的通信作者。通信作者应在投稿时确定,如在来稿中未特殊标明,则视第一作者为通信作者。集体署名的文章应将对该文负责的关键人物列为通信作者。规范的多中心或多学科临床随机对照研究,如主要责任者确实超过一位的,可酌情增加通信作者。

无论包含几位作者,均需标注通信作者,并注明其Email地址。

三、同等贡献作者

不建议著录同等贡献作者,需确定论文的主要责任者。确需著录时可在脚注作者项后另起一行著录“前×位作者对本文有同等贡献”,英文为“×× and ×× contributed equally to the article”。

同一单位同一科室作者不宜著录同等贡献。作者申请著录同等贡献时需提供全部作者的贡献声明,期刊编辑委员会进行核查,必要时作者贡献声明可刊登在论文结尾处。

四、志谢

对给予实质性帮助而又不能列为作者的单位或个人应在文后给予志谢。但必须征得志谢人的书面同意。被志谢者包括:(1)对研究提供资助的单位和个人、合作单位;(2)协助完成研究工作和提供便利条件的组织和个人;(3)协助诊断和提出重要建议的人;(4)给予转载和引用权的资料、图片、文献、研究思想和设想的所有者;(5)做出贡献又不能成为作者的人,如提供技术帮助和给予财力、物力支持的人,此时应阐明其支援的性质;(6)其他。不宜将应被志谢人放在作者的位置上,混淆了作者和被志谢者的权利和义务。