

• 综述 •

脑性瘫痪共病癫痫的遗传因素、危险因素及发病机制

公超¹, 连贝贝¹, 李雪梅^{1,2}, 张朋^{1,3}, 宋凡旭^{1,2}, 郭津^{1,3}

1. 佳木斯大学康复医学院, 黑龙江 佳木斯 154007;

2. 佳木斯大学第三附属医院小儿脑瘫科; 3. 佳木斯大学第三附属医院小儿神经科

摘要: 相较于一般人群, 癫痫在脑性瘫痪(CP)人群中患病率很高, 是 CP 严重程度的标志, 也是影响 CP 儿童早期生存率和未来生活质量的重要因素, 因此对于 CP 和癫痫的病因研究尤为重要。本研究将从遗传因素、危险因素以及病理生理机制方面总结 CP 和癫痫的共患病因, 以期今后研究提供参考。

关键词: 脑性瘫痪; 癫痫; 遗传因素; 发病机制

中图分类号: R742.1; R742.3 文献标识码: A 文章编号: 1008-6579(2024)02-0174-07 doi:10.11852/zgetbjzz2023-0344

Genetic factors, risk factors and pathogenesis of cerebral palsy comorbid epilepsy

GONG Chao¹, LIAN Beibei¹, LI Xuemei^{1,2}, ZHANG Peng^{1,3}, SONG Fanxu^{1,2}, GUO Jin^{1,3}

1. Rehabilitation Medical College of Jiamusi University, Jiamusi, Heilongjiang 154007, China;

2. Department of Pediatric Cerebral Palsy, The Third Affiliated Hospital of Jiamusi University;

3. Department of Pediatric Neurology, The Third Affiliated Hospital of Jiamusi University

Corresponding author: GUO Jin, E-mail: guojin8002@163.com

Abstract: Compared to the general population, there is a higher prevalence of epilepsy in individuals with cerebral palsy (CP). Epilepsy serves as an indicator of CP severity and has a significant impact on the early survival and future quality of life of children with CP. Therefore, it is crucial to investigate the shared mechanisms underlying CP and epilepsy. This study aims to summarize the comorbidity of CP and epilepsy from genetic factors, risk factors, and pathophysiological mechanisms, in order to provide a reference for further research.

Keywords: cerebral palsy; epilepsy; genetic factors; pathogenesis

脑性瘫痪(cerebral palsy, CP)是一种常见的复杂和多因素慢性神经系统疾病,是由发育中的胎儿或婴幼儿脑部非进行性损伤所引起的姿势控制、肌肉张力和运动异常,多伴有认知、感觉、知觉、交流和行为障碍以及癫痫和继发性肌肉、骨骼等问题^[1]。

癫痫是 CP 儿童的一个独立、重要和常见的临床问题,是 CP 严重程度的标志。癫痫在正常人群的患病率大约为 0.4%~0.8%^[2],而在 CP 儿童中却很普遍。Gong 等^[3]研究表明 CP 的癫痫患病率大致为 31.6%~46.5%,但总结中国地区的研究发现仅为 17.9%^[4]。CP 常与癫痫共同发生,这表明共同的遗传和危险因素引起的病理生理学机制可能介导了这一过程,许多产前、围生期和产后损伤,诸如基因突变、缺氧缺血性脑病(hypoxia ischemic encephalopathy, HIE)、感染和先天性脑发育畸形等事件既可导致 CP,又可引起癫痫^[5]。本综述将从遗

传、危险因素和病理生理机制方面总结 CP 和癫痫发生发展的共同病因,以期今后的研究提供参考。

1 脑性瘫痪和癫痫共同的遗传因素

遗传因素在 CP 和癫痫的发病中起关键作用,数据表明 CP 的总体遗传诊断率为 35.9%,无临床危险因素或有家族史的患者更容易存在遗传危险因素,在伴有智力残疾、癫痫和孤独症谱系障碍的 CP 患者中,遗传分子诊断率明显更高^[6]。与 CP 和癫痫共同相关的基因包括 GAD1、ARNT2、CPLX1、TMX2、CPSF3、NSRP1、CACNA1D、COL4A1、GABRA2、SLC5A6、SCN1A、SCN3B、SCN8A、SPATA5L1、ADD3、CTNNB1、ZDHHC15、KC-NMA1、PCDH12、RARS2 等,但这些基因并不会特异性的导致 CP 和癫痫,患者多同时伴有小头畸形、智力障碍和发育迟缓等神经发育障碍性疾病。而且

基金项目: 黑龙江省自然科学基金项目(LH2020H006);黑龙江省教育厅基本科研业务费基础研究项目(2022-KYYWF-0653);黑龙江省教育厅基本科研业务费基础研究项目(2019-KYYWF-1366)

作者简介: 公超(1998-),男,山东人,硕士研究生在读,主要研究方向为脑瘫共病癫痫的病因学。

通信作者: 郭津, E-mail: guojin8002@163.com

大部分基因是通过导致脑结构异常或代谢性疾病继发 CP 和癫痫。例如:1) *GAD1* 突变会导致谷氨酸脱羧酶编码异常,谷氨酸兴奋性抑制减弱,导致运动神经元过度兴奋,引起痉挛和癫痫发作^[7];2) *ARNT2* 基因突变可导致 Webb-Dattani 综合征,导致脑区域发育不良,进而引起垂体和下丘脑功能不全,多发性垂体激素缺乏,出现小头畸形、癫痫发作和痉挛^[8]。3) *COL4A1* 突变可导致脑成像上的脑多孔畸形和裂头畸形,并且还会导致由血管基底膜破坏引起的脑小血管疾病-1,主要表现为血管的脆性增加易破裂出血,导致脑卒中,进而引起偏瘫型 CP,易发生癫痫^[9]。4) *SLC5A6* 突变会导致生物素缺乏,表现为包括生长发育迟缓、神经发育障碍(共济失调、低张力、癫痫、感觉和运动缺陷)^[10];5) *RARS2* 突变导致线粒体精氨酸- tRNA 合成酶缺乏,引起线粒体功能障碍,进而导致痉挛型四肢瘫、智力障碍和癫痫^[11]。

2 脑性瘫痪和癫痫共同的风险因素

2.1 胎儿宫内发育迟缓 胎儿宫内发育迟缓(intrauterine growth retardation, IUGR)通常是由慢性胎盘功能不全引起,导致胎儿的氧气和营养供应不足,进而引起生长发育迟缓,同时也会影响脑的发育,增加 CP、癫痫、学习障碍、行为障碍和精神疾病等长期神经系统疾病的风险^[12]。严重的 IUGR 可使单胎儿童的 CP 风险增加 30 倍,新生儿期出现明显的生长发育迟缓者有 53% 可发展为 CP^[13]。目前 IUGR 与宫内生长受限的神经损伤机制尚不完全明确,许多研究表明神经元凋亡、神经炎症、氧化应激、兴奋性毒性、血脑屏障破坏和表观遗传学可能参与了这一过程^[14]。

2.2 皮质发育畸形 脑发育异常会导致脑回损伤,增加 CP 和癫痫的发作风险,大多与遗传(如 *TMX2*、*COL4A1*)相关,通常来自于产前。大脑皮层的形成始于脑室区干细胞,它们会分化为神经元和神经胶质,迁移到表面,到达目的地形成功能层,其中任何一个步骤异常都会导致皮质发育畸形(malformations of cortical development, MCDs)^[15],主要类型包括:1)神经发生异常;2)神经元迁移异常;3)神经元迁移异常阻滞;4)神经元组织异常;5)小血管病及相关疾病^[16]。根据受影响的皮质发育阶段,这些畸形可导致头部大小异常、脑表面异常和皮质分层异常,并伴有不同程度的神经系统疾病^[16]。MCDs 主要表现为脑部结构异常,可伴有 CP、难治性癫痫、发育迟缓和智力障碍,而癫痫又是其最常出

现的症状,且其中多数都为药物难治性癫痫^[17]。

2.3 围生期窒息 脐带绕颈、胎粪吸入、羊水堵塞等问题均会导致窒息,进而造成脑组织的缺血缺氧,脑细胞水肿、坏死等危害,是在发展中国家中造成 CP 的主要原因^[18]。一项发展中国家的研究报道,在 110 例 CP 儿童中 66.36% 存在癫痫,64.54% 存在围生期窒息问题,是导致 CP 和癫痫的最常见风险因素^[19]。窒息也是导致早期癫痫发作和晚期癫痫的重要危险因素,一项动物实验表明短暂的缺氧不会导致明显的神经元死亡,但暴露于 $P_7 \sim P_{10}$ 之间的全面缺氧的啮齿动物新生儿表现出对诱发性癫痫的高度敏感性,并在缺氧暴露后不久和成年期出现自发性癫痫发作^[20]。

2.4 早产 目前研究表明早产是 CP 发生的最重要风险因素之一,并且与胎龄和出生体重呈反比。早产儿的主要脑部病理改变是以弥漫性反应性胶质增生、小胶质细胞活化和严重的局灶性脑室周围坏死等一系列白质损伤为主要特征的脑室周围白质损伤(periventricular white matter injury, PVWMI),是早产儿获得性脑损伤的一种常见的形式,在妊娠 23~32 周之间达到高峰^[21]。受影响的婴儿在 6~9 个月大时表现出 CP 的明确症状,如痉挛性双瘫或癫痫发作、智力障碍、视觉和听力障碍、脊柱侧弯或大小便失禁^[22]。研究指出, PVWMI 的极早产儿癫痫发病率为 2.8%^[23], CP 早产儿的癫痫发生率为 7.35%^[24]。这可能是在早产儿中,损伤会激活包括局部和全身炎症、氧化应激在内的下游机制,导致多种类型的细胞死亡,并引起发育中的大脑启动细胞凋亡^[25],主要表现为大脑局部坏死、小胶质细胞增生、白质和皮质下方的亚板神经元中的未成熟少突胶质细胞受到自由基、谷氨酸和促炎细胞因子的影响而前体减少并分化停止,导致癫痫发生的可能性增加^[22]。但 Guo 等^[26]研究表明无论是早产还是过期产,都可能与癫痫的无关。Karatoprak 等^[27]研究也表明以白质损伤为主的痉挛型双瘫儿童癫痫发生的可能性较以灰质损伤为主的其它分型少见,这可能是因为癫痫主要发生在皮层的灰质,所以早产对 CP 的癫痫发生影响并不显著。

2.5 缺氧缺血性脑病 HIE 是神经系统疾病的重要病因,其发病机制涉及多种细胞和分子事件,特别是部分由小胶质细胞驱动的神炎症反应^[28]。围生期缺血缺氧(hypoxia ischemic, HI)是大脑供血和/或供氧减少的结果,根据 HI 的严重程度和大脑的成熟状态,可能会遭受终生神经后遗症,如听力和视觉障碍、感觉运动或学习障碍、癫痫发作和

CP^[20]。新生儿 HIE 后的临床特征和严重程度在 CP 和癫痫的发生中起着重要作用^[29], Kukec 等^[30]研究表明 HIE 后并发癫痫和 CP 的可能性较高, 在 44 例 HIE Ⅲ级患者中, 81.8% 为癫痫, 90.9% 为 CP, 72.7% 为两者兼有。

2.6 新生儿低血糖 新生儿低血糖是新生儿脑损伤的一个重要的, 也是唯一容易预防的危险因素。重度或持续性低血糖可导致新生儿脑组织中葡萄糖浓度下降, 脑组织耗氧量增大, 引起脑损伤, 最终可导致发育迟缓、CP、智力障碍、癫痫和失明等长期神经损伤^[31]。Kapoor 等^[32]对 170 名因低血糖脑病而发生癫痫的儿童进行研究发现, 48.7% 的儿童存在 CP, 并且 68.2% 患儿为耐药癫痫。

2.7 高胆红素血症 当新生儿发生高胆红素血症时, 血液中非结合胆红素可自由通过血脑屏障, 凭借其神经细胞毒性与脑细胞结合, 损害大脑的多个部分, 特别是基底节和声核, 发生胆红素脑病, 其主要后遗症是不随意运动型 CP、癫痫和听力障碍^[33]。血液中高水平的胆红素是导致癫痫发作的重要因素, Zhang 等^[34]研究表明总血清胆红素水平 $>425\mu\text{mol/L}$ 的高水平胆红素血症患者有显著的癫痫发作风险, 并可选择性诱发颞叶和枕叶癫痫发作。

2.8 围生期脑卒中 围生期脑卒中包括出血性和缺血性脑卒中, 大多数幸存者患有后遗症, 最常见的是偏瘫型脑瘫, 大约 50% 的围生期脑卒中新生儿在出生后的前几天伴有癫痫发作, 被称为急性症状性围生期脑卒中^[35]。其中, 围生期动脉缺血性卒中(perinatal arterial ischemic stroke, PAIS)是最常见的类型, 由大脑动脉阻塞引起, 多发生在大脑中动脉(middlecerebral artery, MCA)^[35], 癫痫发病率为 10%~54%^[36-38]。Vojcek 等^[39]研究表明 MCA 卒中的婴儿总体不良结局风险增加, CP 风险很高, 当有炎症/感染的临床证据时, 主分支 MCA 或多发性卒中存在时发生癫痫的风险更高。炎症相关的细胞因子、趋化因子和其他局部因子的释放可能导致选择性颅内动脉炎的发展, 增加了脑卒中的严重程度和/或影响出生后的脑发育^[40]。卒中发生后, 由于缺氧、代谢功能障碍、低灌注/高灌注、离子通道功能紊乱和急性期血脑屏障功能障碍等因素导致早期癫痫发作; 对于晚期癫痫发作, 可能继发于胶质瘢痕的形成、慢性炎症刺激、新血管的生成、神经退行性变等原因^[41]。

2.9 中枢神经系统感染 中枢神经系统感染(central nervous system infection, CNSI)绝大多数来自于围生期/新生儿期, 是 CP 足月儿较为多见的损伤

方式。CNSI 可通过破坏脑组织引起广泛的神经元损伤, 进而导致脑萎缩、小头畸形, 所以 CP 和癫痫的患病率均较高^[42]。CNSI 患者发生癫痫的可能性约为一般人群的 16 倍, 促炎细胞因子的受体呈现低组成性表达, 在感染和癫痫发作之间的潜伏期, 大脑会发生各种生理性变化, 包括血脑屏障受损、神经元的过度兴奋、神经元丢失以及胶质增生, 最终可能导致反复癫痫发作^[41]。

3 脑性瘫痪和癫痫共同的发病机制

3.1 炎症 在围生期, 炎症在大脑中起着重要的作用, 并可能促进 CP 和癫痫发生。炎症相关损伤后的大脑发育是一个复杂的动态过程, 在整个生命周期中涉及多种细胞和分子级联。炎症和感染会促进围生期脑损伤, 促炎细胞因子具有神经毒性, 其水平持续升高与 CP 相关^[43]。过度的炎症反应会导致脑反复的损伤, 神经元间突触联系的重组, 神经网络的结构异常和功能永久性受损, 这是慢性癫痫反复发作的重要潜在原因^[44], 也可能是脑瘫易发生癫痫的重要因素。

3.1.1 转录调节因子核因子 κB 转录调节因子核因子 κB (transcriptional regulatory factor nuclear factor κB , NF- κB)的激活是炎症的标志, 经典的 NF- κB 信号通路是小胶质细胞炎症的主要调节因子, 是促炎细胞因子相关基因表达的关键诱导因子, 参与癫痫炎症和神经元损伤, 早产儿白质损伤和 HIE 过程^[22]。NF- κB 可促进星形胶质细胞和小胶质细胞的促炎细胞因子释放, 调节趋化因子、酶和粘附分子的基因表达, 诱导胶质细胞一氧化氮合酶合成增加, 导致一氧化氮及相关神经毒性氧化物过量表达, 促使神经元死亡^[22]。Zaghloul 等^[22]证明了小胶质细胞 NF- κB 活化在未成熟脑 HI 的发病机制中起重要作用, 特别是参与早产儿的脑白质损伤。Wu 等^[45]研究表明 TLR4/NF- κB 信号通路可能参与癫痫小胶质细胞的激活和极化, 以及过度的突触修剪, 导致癫痫的发生和加重, 从而加重癫痫后脑损伤。

3.1.2 转化生长因子 β 活化激酶 1 转化生长因子 β 活化激酶 1(transforming growth factor-beta-activated kinase 1, TAK1)是 NF- κB 上游通路中的一种中心酶, 已知在神经退行性疾病中促进神经炎症发挥核心作用。Khan 等^[46]的数据表明 TAK1 依赖的小胶质细胞激活有助于慢性癫痫的发病机制。王钦宇等^[47]通过制备缺血缺氧性 CP 模型, 发现 HI 诱导了 TAK1 的表达、神经元凋亡及神经炎症, 且神经炎症进一步加重神经元凋亡。

3.1.3 促炎细胞因子 肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和白细胞介素 (interleukin, IL) 是 CNS 中主要由星形胶质细胞、小胶质细胞、血源性巨噬细胞和血管内皮细胞产生的细胞因子,在免疫调节、炎症反应、细胞增殖和凋亡等过程中起重要作用。目前大量研究已证实高水平的促炎细胞因子参与了各种类型的癫痫发作过程^[48],而高水平的促炎细胞因子在 CP 中同样常见。证据表明围生期危险因素可能会引起炎症反应,导致促炎细胞因子在 CP 中持续升高。例如 IUGR 可通过提高孕妇和胎儿血清炎症标志物(包括 TNF- α 、IL-6 和 C 反应蛋白)的浓度而增加全身炎症^[49];出生时患有 PVWMI 继发 CP 的早产学龄儿童血浆 TNF- α 水平与正常发育儿童相比显著升高^[50]。

研究表明脐带血或羊水中 IL-1 β 、IL-6、IL-8 和 TNF- α 等促炎细胞因子的增加与 CP 相关^[51]。脑损伤会激活小胶质细胞,导致其释放 TNF- α 引起血脑屏障功能障碍,参与脑水肿的发生^[52]。刘洪俊等^[53]研究表明 CP 组患儿血清中促炎细胞因子 TNF- α 、IL-6、IL-10 的水平明显高于正常对照组,提示这三种细胞因子可能参与了 CP 患儿脑损伤的发生;CP 组中婴儿组与幼儿组血清中 TNF- α 、IL-6、IL-10 水平无明显变化,提示这三种细胞因子在 CP 患儿体内持续表达,炎症反应在 CP 的发病中可能持续存在。Wang 等^[54]的 Meta 分析结果也表明,血液中 TNF- α 水平与 CP 呈显著正相关,与年龄无关。基于三级损伤机制的参与^[55]和多重损伤模型^[56],脑损伤过程可以持续数月或数年,这涉及包括小胶质细胞激活和凋亡干扰,导致少突胶质细胞成熟受阻,神经发生、轴突生长和突触发生受损^[56]。反复或长期的慢性刺激可导致小胶质细胞聚集,持续激活并释放多种促炎细胞因子,并激活其他小胶质细胞,放大炎症级联反应,产生“瀑布”效应,导致脑损伤发生恶性循环^[54]。星形胶质细胞也会对受损神经元或活化小胶质细胞释放的信号做出反应,成为反应性星形胶质细胞,释放多种生长因子和细胞因子,如 IL-1 β 和 TNF- α ,进一步加重脑损伤^[57]。在创伤性脑损伤的动物模型中,小胶质细胞反应延长和细胞因子表达增加,并且在 CP 患者的脑损伤后,异常的炎症反应至少持续 7 年^[55]。此外,CP 患者血浆 IL-10 水平升高,是因为机体无法清除抗原,从而导致重复抗原刺激和 IL-10 诱导,其方式与慢性感染相似^[58]。在最新一篇针对癫痫的血液生物标志物的综述中,总结了包括 IL-1 β 、IL-6、IL-8、IL-10 和 TNF- α 在内的促炎细胞因子水平的上调参与了癫痫的发作

过程,是癫痫长期发作的重要生物标志物^[48]。

3.2 线粒体功能障碍 线粒体在能量代谢、Ca²⁺ 缓冲和稳态,以及信号传递方面具有重要功能。大脑是人体能量代谢最为旺盛的器官,线粒体含量丰富,对线粒体的依赖最强,线粒体功能异常会对大脑产生重要的影响^[59]。目前围生期脑损伤的机制尚不完全清楚,但线粒体不仅在代谢中具有中心功能,而且由于许多具有细胞凋亡相关功能的蛋白质位于线粒体中,因此在脑损伤的机制中也发挥着突出的作用^[60]。CP 儿童的线粒体功能存在一定程度的功能障碍,Dayanidhi 等^[61]研究发现,与正常儿童相比,虽然 CP 儿童的线粒体数量无明显改变,但线粒体酶活性受损。CP 的线粒体功能障碍可能与患儿早期脑损伤引起的线粒体编码基因突变存在一定关系^[62]。逯军等^[59]研究发现在 102 名无明显病因的 CP 儿童中,29 名存在线粒体基因突变,几乎所有患儿均伴有不同程度的智力低下,少部分患儿存在语言发育落后、精神异常和癫痫。

两项研究发现与正常组相比,CP 组的静脉血 Ca²⁺ 水平显著降低^[63],血氧自由基水平明显增高^[64],但目前机制尚不清楚,推测线粒体功能障碍可能参与了这一过程。在正常情况下,线粒体 Ca²⁺ 单向转运体调节 Ca²⁺ 进入线粒体基质,而 CP 儿童由于早产、缺氧、感染或脑发育不良等原因,在最初的脑损伤和脑组织再灌注后,细胞代谢有一个短暂的恢复,这一时期后是葡萄糖代谢的继发性下降和高能磷酸盐的缺乏,导致细胞内脑组织能量代谢异常,引起氧自由基增多,线粒体对应激条件做出反应,破坏细胞内外游离 Ca²⁺ 平衡,调节位置以满足能量或 Ca²⁺ 缓冲,短暂快速的 Ca²⁺ 内流增多会产生广泛而持续的神经元去极化,对兴奋性谷氨酸盐产生异常反应,从而诱导这些神经元死亡,加重 CP 患儿已有的皮质损害并引起癫痫^[29]。因此,线粒体功能障碍引起的 Ca²⁺ 平衡和脑内兴奋-抑制平衡失衡会增加大脑神经元的兴奋性而诱发癫痫,长期持续细胞内钙超载,也会引起细胞结构及功能发生可塑性改变,从而影响神经元的兴奋性和突触传递,最终导致癫痫发作^[65]。并且由于大脑是高耗氧的组织,线粒体氧化应激产生的大量自由基会严重损害神经元的活性,导致神经元凋亡或死亡进而增加癫痫的易感性,加重癫痫造成的神经损伤。此外,癫痫发作还会加重线粒体的损害,从而形成癫痫发作与线粒体病之间的恶性循环。

总之,CP 是癫痫的高发人群,与共同的遗传因素、危险因素和病理生理机制相关。目前针对 CP

共病癫痫人群的研究多局限于危险因素方面,对于两者共患的遗传学和病理生理机制,由于 CP 共病癫痫的细胞和动物模型造模困难等原因而缺乏研究。因此,对于 CP 和癫痫的共患机制研究具有巨大的潜力。

参考文献

- [1] Rosenbaum P, Paneth N, Leviton A, et al. A report: The definition and classification of cerebral palsy April 2006[J]. Erratum in: *Dev Med Child Neurol*, 2007, 49(6): 480.
- [2] Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: A practical clinical definition of epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2014, 55(4): 475-482.
- [3] Gong C, Liu A, Lian B, et al. Prevalence and related factors of epilepsy in children and adolescents with cerebral palsy: A systematic review and meta-analysis[J]. *Front Pediatr*, 2023, 11: 1189648.
- [4] Gong C, Liu X, Fang L, et al. Prevalence of cerebral palsy comorbidities in China: A systematic review and meta-analysis[J]. *Front Neurol*, 14: 1233700.
- [5] Hanci F, Türay S, Dilek M, et al. Epilepsy and drug-resistant epilepsy in children with cerebral palsy: A retrospective observational study [J]. *Epilepsy Behav*, 2020, 112: 107357.
- [6] Mei H, Yang L, Xiao T, et al. Genetic spectrum identified by exome sequencing in a Chinese pediatric cerebral palsy cohort[J]. *J Pediatr*, 2022, 242: 206-212.
- [7] Neuray C, Maroofian R, Scala M, et al. Early-infantile onset epilepsy and developmental delay caused by biallelic GAD1 variants[J]. *Brain*, 2020, 143(8): 2388-2397.
- [8] Webb EA, AlMutair A, Kelberman D, et al. ARNT2 mutation causes hypopituitarism, post-natal microcephaly, visual and renal anomalies [J]. *Brain*, 2013, 136 (Pt10): 3096-3105.
- [9] Yoneda Y, Haginoya K, Arai H, et al. De novo and inherited mutations in COL4A2, encoding the type IV collagen $\alpha 2$ chain cause porencephaly[J]. *Am J Hum Genet*, 2012, 90(1): 86-90.
- [10] Subramanian VS, Constantinescu AR, Benke PJ, et al. Mutations in SLC5A6 associated with brain, immune, bone, and intestinal dysfunction in a young child[J]. *Hum Genet*, 2017, 136(2): 253-261.
- [11] Li N, Zhou P, Tang H, et al. In-depth analysis reveals complex molecular aetiology in a cohort of idiopathic cerebral palsy[J]. *Brain*, 2022, 145(1): 119-141.
- [12] Wixey JA, Chand KK, Colditz PB, et al. Review: Neuroinflammation in intrauterine growth restriction[J]. *Placenta*, 2017, 54: 117-124.
- [13] Blair EM, Nelson KB. Fetal growth restriction and risk of cerebral palsy in singletons born after at least 35 weeks gestation[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2015, 212(4): 520. e1-520. e7.
- [14] Wan L, Luo K, Chen P. Mechanisms underlying neurologic injury in intrauterine growth restriction[J]. *J Child Neurol*, 2021, 36(9): 776-784.
- [15] Wiszniewski W, Gawlinski P, Gambin T, et al. Comprehensive genomic analysis of patients with disorders of cerebral cortical development[J]. *Eur J Hum Genet*, 2018, 26(8): 1121-1131.
- [16] Papaioannou G, Garel C. The fetal brain: Migration and gyration anomalies - pre- and postnatal correlations[J]. *Pediatr Radiol*, 2023, 53(4): 589-601.
- [17] Wiszniewski W, Gawlinski P, Gambin T, et al. Comprehensive genomic analysis of patients with disorders of cerebral cortical development[J]. *Eur J Hum Genet*, 2018, 26(8): 1121-1131.
- [18] Mangamba DCK, Enyama D, Foko LPK, et al. Epidemiological, clinical, and treatment-related features of children with cerebral palsy in Cameroon: A hospital-based study [J]. *Arch Pediatr*, 2022, 29(3): 219-224.
- [19] Chaudhary S, Bhatta NK, Poudel P, et al. Profile of children with cerebral palsy at a tertiary hospital in eastern Nepal[J]. *BMC Pediatr*, 2022, 22(1): 415.
- [20] Brégère C, Schwendele B, Radanovic B, et al. Microglia and atem-cell mediated neuroprotection after neonatal hypoxia-ischemia[J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2022, 18(2): 474-522.
- [21] Marefi A, Husein N, Dunbar M, et al. Risk factors for term-born periventricular white matter injury in children with cerebral palsy: A case-control study[J]. *Neurology*, 2022, 99(22): e2485-e2493.
- [22] Zaghloul N, Kurepa D, Bader MY, et al. Prophylactic inhibition of NF- κ B expression in microglia leads to attenuation of hypoxic ischemic injury of the immature brain[J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 365.
- [23] Tu YF, Wang ST, Shih HI, et al. Epilepsy occurrence after neonatal morbidities in very preterm infants[J]. *Epilepsia*, 2019, 60(10): 2086-2094.
- [24] Shang Q, Ma CY, Lv N, et al. Clinical study of cerebral palsy in 408 children with periventricular leukomalacia[J]. *Exp Ther Med*, 2015, 9(4): 1336-1344.
- [25] Gonzalez FF, Ferriero DM. Neuroprotection in the newborn infant[J]. *Clin Perinatol*, 2009, 36(4): 859-880.
- [26] Guo X, Tang P, Zhang L, et al. Mendelian randomization approach shows no causal effects of gestational age on epilepsy in offspring[J]. *Epilepsy Res*, 2023, 191: 107102.
- [27] Karatoprak E, Sözen G, Saltık S. Risk factors associated with epilepsy development in children with cerebral palsy [J]. *Childs Nerv Syst*, 2019, 35(7): 1181-1187.
- [28] Nyman J, Mikkonen K, Metsäranta M, et al. Poor aEEG background recovery after perinatal hypoxic ischemic encephalopathy predicts postneonatal epilepsy by age 4 years [J]. *Clin Neurophysiol*, 2022, 143: 116-123.
- [29] Novak CM, Ozen M, Burd I. Perinatal brain injury: Mechanisms, prevention, and outcomes [J]. *Clin Perinatol*, 2018, 45(2): 357-375.
- [30] Kukec E, Goricar K, Dolžan V, et al. HIF1A polymor-

- phisms do not modify the risk of epilepsy nor cerebral palsy after neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. *Brain Res*, 2021, 1757: 147281.
- [31] Tam EWY, Widjaja E, Blaser SI, et al. Occipital lobe injury and cortical visual outcomes after neonatal hypoglycemia[J]. *Pediatrics*, 2008, 122: 507-512.
- [32] Kapoor D, Sidharth, Sharma S, et al. Electroclinical spectrum of childhood epilepsy secondary to neonatal hypoglycemic brain injury in a low resource setting: A 10-year experience[J]. *Seizure*, 2020, 79: 90-94.
- [33] 蔡小兰, 孙群英. 儿童脑性瘫痪的病因研究进展[J]. *山东医药*, 2020, 60(32): 104-107.
- Cai XL, Sun QY. Research progress on the etiology of cerebral palsy in children[J]. *Shandong Med*, 2020, 60(32): 104-107. (in Chinese)
- [34] Zhang L. Severe neonatal hyperbilirubinemia induces temporal and occipital lobe seizures[J]. *PLoS One*, 2018, 13(5): e0197113.
- [35] Dunbar M, Kirton A. Perinatal stroke: Mechanisms, management, and outcomes of early cerebrovascular brain injury[J]. *Lancet Child Adolesc Health*, 2018, 2(9): 666-676.
- [36] Shellhaas RA, Chang T, Wusthoff CJ, et al. Treatment duration after acute symptomatic seizures in neonates: A multicenter cohort study[J]. *J Pediatr*, 2017, 181: 298-301.
- [37] Suppiej A, Mastrangelo M, Mastella L, et al. Pediatric epilepsy following neonatal seizures symptomatic of stroke[J]. *Brain Dev*, 2016, 38(1): 27-31.
- [38] Fox CK, Mackay MT, Dowling MM, et al. Prolonged or recurrent acute seizures after pediatric arterial ischemic stroke are associated with increasing epilepsy risk[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2017, 59(1): 38-44.
- [39] Vojcek E, Jermendy A, Laszlo AM, et al. The role of brain territorial involvement and infection/inflammation in the long-term outcome of neonates with arterial ischemic stroke: A population-based cohort study[J]. *Early Hum Dev*, 2021, 158: 105393.
- [40] Guiraut C, Cauchon N, Lepage M, et al. Perinatal arterial ischemic stroke is associated to materno-fetal immune activation and intracranial arteritis[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(12): 1980.
- [41] 张萌, 王兰桂. 癫痫发病机制的研究进展[J]. *中西医结合心血管病电子杂志*, 2020, 8(35): 31-32.
- Zhang M, Wang LG. Research progress in the pathogenesis of epilepsy[J]. *Cardiovascular Disease Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine (Electronic)*, 2020, 8(35): 31-32. (in Chinese)
- [42] Yulianti R, Gunawan PI, Saharso D. Comparison of clinical characteristics and neuroimaging of cerebral palsy with and without epilepsy in children[J]. *Indian J Forensic Med Toxicol*, 2021, 15(1): 1442-1450.
- [43] Zareen Z, Strickland T, Fallah L, et al. Cytokine dysregulation in children with cerebral palsy[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2021, 63(4): 407-412.
- [44] Vezzani A, Balosso S, Ravizza T. The role of cytokines in the pathophysiology of epilepsy[J]. *Brain Behav Immun*, 2008, 22(6): 797-803.
- [45] Wu Q, Wang H, Liu X, et al. Microglial activation and over pruning involved in developmental epilepsy[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2023, 82(2): 150-159.
- [46] Khan D, Bedner P, Müller J, et al. TGF- β Activated Kinase 1 (TAK1) is activated in microglia after experimental epilepsy and contributes to epileptogenesis[J]. *Mol Neurobiol*, 2023, 60(6): 3413-3422.
- [47] 王钦宇. TAK1 调节神经免疫微环境和神经元凋亡在脑瘫疾病模型中的作用及机制研究[D]. 南通: 南通大学, 2021.
- Wang QY. The role and mechanism of TAK1 in regulating neuroimmune microenvironment and neuronal apoptosis in cerebral palsy disease model[D]. Nantong: Nantong Univ, 2021. (in Chinese)
- [48] Banote RK, Akel S, Zelano J. Blood biomarkers in epilepsy[J]. *Acta Neurol Scand*, 2022, 146(4): 362-368.
- [49] Kaur C, Sivakumar V, Ang LS, et al. Hypoxic damage to the periventricular white matter in neonatal brain: Role of vascular endothelial growth factor, nitric oxide and excitotoxicity[J]. *J Neurochem*, 2006, 98(4): 1200-1216.
- [50] Lin CY, Chang YC, Wang ST, et al. Altered inflammatory responses in preterm children with cerebral palsy[J]. *Ann Neurol*, 2010, 68(2): 204-212.
- [51] McAdams RM, Juul SE. The role of cytokines and inflammatory cells in perinatal brain injury[J]. *Neurol Res Int*, 2012, 2012: 561494.
- [52] Wu J, Li X. Plasma tumor necrosis factor- α (TNF- α) levels correlate with disease severity in spastic diplegia, tri-plegia, and quadriplegia in children with cerebral Palsy[J]. *Med Sci Monit*, 2015, 21: 3868-3874.
- [53] 刘洪俊. IL-6、IL-10 和 TNF- α 参与脑性瘫痪患儿脑损伤的相关性研究[D]. 新乡: 新乡医学院, 2017.
- Liu HJ. Correlation study of IL-6, IL-10 and TNF- α involved in brain injury in children with cerebral palsy[D]. Xinxian: Xinxian Med Univ, 2017. (in Chinese)
- [54] Wang B, Wang F, Wu D, et al. Relationship between TNF- α and the risk of cerebral palsy: A systematic review and meta-analysis[J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 929280.
- [55] Fleiss B, Gressens P. Tertiary mechanisms of brain damage: A new hope for treatment of cerebral palsy[J]. *Lancet Neurol*, 2012, 11(6): 556-566.
- [56] Mor O, Stavsky M, Yitshak-Sade M, et al. Early onset preeclampsia and cerebral palsy: A double hit model[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2016, 214(1): 105.e1-9.
- [57] Wan L, Luo K, Chen P. Mechanisms underlying neurologic injury in intrauterine growth restriction[J]. *J Child Neurol*, 2021, 36(9): 776-784.
- [58] Moore KW, de Waal Malefyt R, Coffman RL, et al. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor[J]. *Annu Rev Immunol*, 2001, 19: 683-765.
- [59] 逯军, 潘翔, 陈伟, 等. 102 例不明原因脑瘫患儿线粒体基

- 因变异筛查[J]. 中国热带医学, 2020, 20(9): 839-842,848.
- Lu J, Pan X, Chen W, et al. Screening of mitochondrial genetic variation in 102 children with unexplained cerebral palsy[J]. Chin Tropical Med, 2020, 20(9): 839-842,848. (in Chinese)
- [60] Rodriguez J, Li T, Xu Y, et al. Role of apoptosis-inducing factor in perinatal hypoxic-ischemic brain injury[J]. Neural Regen Res, 2021, 16(2): 205-213.
- [61] Dayanidhi S, Buckner EH, Redmond RS, et al. Skeletal muscle maximal mitochondrial activity in ambulatory children with cerebral palsy[J]. Dev Med Child Neurol, 2021, 63(10): 1194-1203.
- [62] Sen A, Gurdziel K, Liu J, et al. Smooth, an hnRNP-L homolog, might decrease mitochondrial metabolism by post-transcriptional regulation of isocitrate dehydrogenase (Idh) and other metabolic genes in the sub-acute phase of traumatic brain injury[J]. Front Genet, 2017, 8: 175.
- [63] Pingel J, Vandenrijt J, Kampmann ML, et al. Altered gene expression levels of genes related to muscle function in adults with cerebral palsy[J]. Tissue Cell, 2022, 76: 10174.
- [64] Aycicek A, Iscan A. Oxidative and antioxidative capacity in children with cerebral palsy[J]. Brain Res Bull, 2006, 69(6): 666-668.
- [65] 杨海燕, 吴丽文. 线粒体功能障碍与癫痫发病机制[J]. 中风与神经疾病杂志, 2018, 35(8): 766-768.
- Yang HY, Wu LW. Mitochondrial dysfunction and pathogenesis of epilepsy[J]. J Apoplexy Nerv Dis, 2018, 35(8): 766-768. (in Chinese)
- 收稿日期:2023-04-09 修回日期:2023-06-25 本文编辑:杨媛媛

(上接第 158 页)

- [J]. 临床与病理杂志, 2021, 41(3): 663-672.
- Hong M, Zhang FL, Dai HL. The role of MiRNAs in adult neurogenesis[J]. J Clin Pathol Res, 2021, 41(3): 663-672. (in Chinese)
- [6] Mathoux J, Henshall DC, Brennan GP. Regulatory mechanisms of the RNA modification m6A and significance in brain function in health and disease[J]. Front Cell Neurosci, 2021, 15: 671932.
- [7] 丁敬, 冷在华, 张秀琼. 人参皂苷 Re 通过内质网应激通路对妊娠期糖尿病大鼠妊娠结局的影响及相关机制[J]. 临床和实验医学杂志, 2021, 20(8): 804-808.
- Ding J, Leng ZH, Zhang XQ. The effect of ginsenoside Re on the pregnancy outcome of pregnant diabetes rats through endoplasmic reticulum stress pathway and related mechanisms[J]. J Lab Clin Med, 2021, 20(8): 804-808. (in Chinese)
- [8] 刘侃, 王秋明, 宋婉玉, 等. 口服益生菌对妊娠期糖尿病小鼠肠道菌群及调节性免疫细胞的影响[J]. 中国微生态学杂志, 2020, 32(2): 166-171.
- Liu K, Wang QM, Song WY, et al. Effects of oral probiotics on intestinal flora and regulatory immune cells in pregnant diabetes mice[J]. Chin J Microecol, 2020, 32(2): 166-171. (in Chinese)
- [9] Nguyen CL, Pham NM, Binns CW, et al. Prevalence of gestational diabetes mellitus in eastern and southeastern Asia: A systematic review and meta-analysis[J]. J Diabetes Res, 2018, 2018: 6536974.
- [10] American Diabetes Association 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes—2020 [J]. Diabetes Care, 2020, 43(Suppl): 14-31.
- [11] Vounzoulaki E, Khunti K, Abner SC, et al. Progression to type 2 diabetes in women with a known history of gestational diabetes: Systematic review and Meta-analysis[J]. BMJ, 2020, 369: m1361.
- [12] Li C, Zhou P, Cai Y, et al. Associations between gestational diabetes mellitus and the neurodevelopment of offspring from 1 month to 72 months: Study protocol for a cohort study[J]. BMJ Open, 2020, 10(11): e040305.
- [13] Veena SR, Krishnaveni GV, Srinivasan K, et al. Childhood cognitive ability: Relationship to gestational diabetes mellitus in India [J]. Diabetologia, 2010, 53(10): 2134-2138.
- [14] Lester BM, Marsit CJ. Epigenetic mechanisms in the placenta related to infant neurodevelopment[J]. Epigenomics, 2018, 10(3): 321-333.
- [15] Channakkar AS, Singh T, Pattnaik B, et al. MiRNA-137-mediated modulation of mitochondrial dynamics regulates human neural stem cell fate[J]. Stem Cells, 2020, 38(5): 683-697.
- [16] Wang X, Chen S, Ni J, et al. miRNA-3473b contributes to neuroinflammation following cerebral ischemia [J]. Cell Death & Disease, 2018, 9(1): 1-13.
- [17] Yang X, Xie J, Jia L, et al. Analysis of miRNAs involved in mouse brain damage upon enterovirus 71 infection[J]. Front Cell Infect Mi, 2017, 7: 133.
- [18] Cao S, Yang Y, Yu Q, et al. Electroacupuncture alleviates ischaemic brain injury by regulating the miRNA-34/Wnt/autophagy axis[J]. Br J Med, 2021, 170: 155-161.
- [19] Lv Q, Zhong Z, Hu B, et al. MicroRNA-3473b regulates the expression of TREM2/ULK1 and inhibits autophagy in inflammatory pathogenesis of Parkinson disease[J]. J Neurochem, 2021, 157(3): 599-610.
- [20] Wu C, Xue Y, Wang P, et al. IFN- γ primes macrophage activation by increasing phosphatase and tensin homolog via downregulation of miR-3473b [J]. J Immunol, 2014, 193(6): 3036-3044.
- [21] Andrea L, Silvia AC, Murdocca M, et al. A perturbed microRNA expression pattern characterizes embryonic neural stem cells derived from a severe mouse model of spinal muscular atrophy (SMA)[J]. Int J Mol Sci, 2015, 16: 18312-18327.
- [22] Park So-Yeon, Kim Da-Seul, Kim Hyun-Mun, et al. Human mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles promote neural differentiation of neural progenitor cells[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23: 7047.
- 收稿日期:2023-01-31 修回日期:2023-04-03 本文编辑:杨媛媛