

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.15.020

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220402.1930.011.html>(2022-04-06)

# 孤立性胼胝体发育异常胎儿临床预后分析\*

余 芹,唐二芳,彭 翠,王 丽,望丹丹,谭卫荷<sup>△</sup>  
(广州医科大学附属第六医院/清远市人民医院妇产科,广东清远 511518)

**[摘要]** **目的** 探讨孤立性胼胝体发育异常(CCA)胎儿临床预后。**方法** 将染色体微阵列分析(CMA)检测结果阴性的孤立性 CCA 患儿设为观察组,选取同期出生的健康婴幼儿作为对照组,采用格塞尔婴幼儿发展量表(Gesell 发育量表)评估两组对象的生长发育情况,并对两组对象 Gesell 发育量表 5 个能区(适应性、大运动、精细运动、语言和个人-社交)的发育商进行比较。**结果** Gesell 评分显示适应性、大运动、精细运动、语言和个人-社交 5 个能区发育临界水平以上的患儿比例分别为 100.00%、75.00%、91.67%、83.33%和 83.33%,且 5 大能区均达到临界水平以上的患儿为 58.33%;与对照组比较,孤立性 CCA 患儿在大运动、精细运动、语言和个人-社交 4 个能区存在不同程度的发育落后;部分型胼胝体缺如(pACC)和完全型胼胝体缺如(cACC)患儿适应性、大运动、精细运动、语言和个人-社交 5 个能区发育商比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 大部分的 CCA 患儿在排除染色体微缺失微重复综合征后预后良好,pACC 与 cACC 患儿预后无明显差异。

**[关键词]** 孤立性;胼胝体发育异常;格塞尔婴幼儿发展量表;发育商;预后  
**[中图法分类号]** R715.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)15-2614-05

## Clinical prognostic analysis of fetuses with isolated corpus callosum development abnormality\*

SHE Qin,TANG Erfang,PENG Cui,WANG Li,WANG Dandan,TAN Weihe<sup>△</sup>  
(Department of Obstetrics and Gynecology,Sixth Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University/Qingyuan People's Hospital,Qingyuan,Guangdong 511518,China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the clinical prognosis of the fetuses with isolated corpus callosum abnormality (CCA). **Methods** The delivered fetuses with negative results of chromosomal microarray analysis (CMA) and isolated corpus callosum abnormality served as the observation group,and the normal neonates born in the same period were selected as the control group. The Gesell developmental scale was used to evaluate the growth and development situation of the subjects in the two groups. The chi-square test was performed by the development quotient from 5 ergoregions (adaptability,gross motor,fine motor,language and personal-social contact) in the Gesell scale. **Results** The Gesell scores showed that the proportions of the infantile patients with above critical level of 5 ergoregions (adaptability,gross motor,fine motor,language and personal-social contact) were 100.00%,75.00%,91.67%,83.33% and 83.33%,respectively,moreover the infantile patients with above critical level in 5 ergoregions accounted for 58.33%;compared with the control group,the infantile patients with CCA had different degrees of developmental lag in gross motor,fine motor,language and personal-social contact. The developmental quotient in the five ergoregions of adaptability,gross motor,fine motor,language and personal-social contact had no significant differences between the infants with partial absence of corpus callosum (pACC) and complete absence of corpus callosum (cACC) ( $P>0.05$ ). **Conclusion** Most of the infantile patients with CCA have good prognosis by excluding chromosomal microdeletion and microrepetition syndrome. The prognosis have no significant difference between the infantile patients with pACC and the infantile patients with cACC.

**[Key words]** isolation;corpus callosum dysplasia;Gesell developmental schedules;developmental quotient;outcome

\* 基金项目:广东省医学科学技术研究基金项目(B2020136);广东省清远市人民医院医学科研基金(20190204)。 作者简介:余芹(1982—),副主任医师,硕士,主要从事围生医学及胎儿医学研究。 <sup>△</sup> 通信作者,E-mail:tan6806@163.com。

胼胝体是大脑皮层重要的信息储存和传导介质,与认知表达能力及智力等有关<sup>[1-5]</sup>。胼胝体发育异常(corpus callosum abnormality, CCA)患儿的临床表型和预后是临床遗传咨询工作中较为常见的内容,但由于 CCA 发病率低,国内外对 CCA 预后的研究报道并不多,且随访病例数很少。有研究报道,CCA 轻症患者可以完全无症状,重症患者可有严重的精神、智力发育迟缓等<sup>[1,6]</sup>。而且不同类型的 CCA 患儿预后也存在一定差异,复杂性 CCA 由于合并其他器官结构畸形,预后较差<sup>[7]</sup>,孤立性 CCA 的预后,由于缺乏大样本前瞻性的研究,目前争议较大,有研究发现,孤立性 CCA 100%预后良好<sup>[8-9]</sup>。BAYRAM 等<sup>[10]</sup>研究认为,20.6%的患儿有不良神经发育结局。CCA 的临床表型及预后复杂多变,加上目前已有的研究对 CCA 的临床表型及预后评估方法也不一致,部分孕妇及家属对其潜在的神经系统不良预后存有顾虑,导致 CCA 的引产率为 60.7%~79.0%<sup>[3,11]</sup>。因此,探索一种高效、均一的评估方法就显得至关重要。

美国耶鲁大学的格塞尔及其同事制订的格塞尔婴幼儿发展量表(Gesell 发育量表)为 CCA 的临床和预后评估带来新的思路。该量表可以反映小儿神经系统不断地完善和功能的成熟过程,并对婴幼儿神经系统发育水平做出评价。本课题对广州医科大学附属第六医院/清远市人民医院产前诊断门诊就诊,以磁共振成像(MRI)诊断为 CCA 的患儿为研究对象,采用 Gesell 发育量表,评估患儿的生长发育尤其是神经系统发育的情况,以为 CCA 的临床咨询及处理提供一定的理论依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2010 年 1 月至 2020 年 12 月在本院产前诊断门诊就诊,染色体微阵列分析(chromosomal microarray analysis, CMA)检测结果阴性、超声及 MRI 诊断为孤立性 CCA 并出生的患儿为研究对象(观察组),选取同期出生,新生儿头颅超声未提示胎儿 CCA 及孕期超声未提示其他器官结构畸形的健康幼儿为对照组。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 基本资料调查

设计基本资料调查表,收集孕妇及胎儿出生后的信息,主要包括:孕妇年龄、文化程度、职业、住址、联系电话、孕期诊断孕周、孕妇孕期合并症及并发症、产时有无特殊、分娩方式、新生儿出生时孕周、体重、Apgar 评分、出生后的儿童保健情况。

#### 1.2.2 Gesell 发育量表测评

儿童的测评均为获得该量表使用资格认证的评估人员完成。评估在安静的环境下进行,在家长的陪

同下完成评估。严格按照 Gesell 发育量表指导手册进行测评。测评的内容包括适应性、大运动、精细运动、言语和个人-社交等 5 个能区。评价结果用发育商(DQ 值)表示。具体评价标准见表 1;诊断标准见表 2<sup>[12]</sup>。

表 1 Gesell 发育量表评价标准

完成能力	测试内容
+	小儿表演的行为模式能在一次或多次场合很好地完成
—	在此项目上,小儿不够成熟,对模式不能表现
±	碰巧完成的模式或刚出现还不够完善的模式
++	更为成熟的模式
N	暂时模式完全被成熟模式所取代

表 2 Gesell 发育量表诊断标准

DQ 值	诊断结果
≥85%	正常
75%~<85%	临界,提示可能有神经系统损伤
<75%	异常,提示有神经系统损伤

### 1.3 统计学处理

数据采用 SPSS22.0 统计学软件进行统计分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,用 Shapiro-Wilk W 检验两组资料的正态性,当两组资料呈正态分布且方差齐时,用两独立样本的  $t$  检验,否则采用 Mann-Whitney 检验;计数资料以率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验及 Fisher 确切概率法,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

### 2.1 两组对象基本资料比较

观察组共有 12 例孤立性 CCA 胎儿出生并进行 Gesell 发育量表评分。其中 11 例(11/12, 91.67%)为足月分娩,出生体重均大于或等于 2.5 kg;仅 1 例(1/12, 8.33%)为早产,出生孕周为 35 周,体重 1.92 kg。12 例均行 CMA 检测,结果均为阴性。12 例孤立性 CCA 患儿中,男 11 例(11/12, 91.67%),女 1 例(1/12, 8.33%)。平均年龄( $23.48 \pm 18.63$ )个月,平均出生体重( $3.16 \pm 0.54$ )kg,平均出生孕周( $39.73 \pm 1.70$ )周。对照组 12 例婴幼儿平均年龄( $22.30 \pm 12.37$ )个月,平均出生体重( $3.18 \pm 0.54$ )kg,平均出生孕周( $38.80 \pm 1.40$ )周。该 12 例婴幼儿中,有 2 例在产前行 CMA 检查,7 例行无创性产前诊断,3 例行唐氏联合筛查,结果均正常。两组对象均无产时窒息史。两组对象性别、年龄、出生体重及出生孕周比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。截止随访日期,观察组患儿均未发现癫痫等并发症出现。

### 2.2 两组对象 Gesell 发育量表 5 个能区 DQ 值分布情况比较

采用 Gesell 发育量表对观察组患儿进行评分。适应性、大运动、精细运动、语言、个人-社交 5 个能区发育迟缓的患儿例数分别为 0 例、3 例(25.00%)、1 例(8.33%)、2 例(16.67%)、2 例(16.67%);发育正常或者临界的患儿例数分别为 12 例(100.00%)、9 例(75.00%)、11 例(91.67%)、10 例(83.33%)、10 例(83.33%)。5 个能区均达到临界水平以上的患儿的比例为 58.33%(7/12)。两组对象 Gesell 发育量表 5 个能区 DQ 值分布情况见表 3。

**2.3 两组对象 Gesell 发育量表 5 个能区 DQ 值比较**

观察组患儿适应 DQ 均值为(88.91±10.69)%,大运动 DQ 均值为(84.08±14.88)%,精细运动 DQ

均值为(85.42±8.13)%,语言 DQ 均值为(82.03±9.93)%,个人-社交 DQ 均值为(85.98±10.21)%。对照组婴幼儿大运动、精细运动、语言和个人-社交均优于观察组患儿,两组比较差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。两组对象在适应性 DQ 值比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 4。

**2.4 完全型胼胝体缺如(cACC)和部分型胼胝体缺如(pACC)患儿 Gesell 发育量表 5 个能区 DQ 值比较**

观察组患儿中,共有 10 例 cACC 患儿,2 例 pACC 患儿,无胼胝体发育不良患儿。cACC 与 pACC 患儿 Gesell 发育量表 5 个能区 DQ 值比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 5。

表 3 两组对象 Gesell 发育量表 5 个能区 DQ 值分布情况[ $n(\%)$ , $n=12$ ]

能区	观察组			对照组		
	<75%	75%~<85%	≥85%	<75%	75%~<85%	≥85%
适应性	0	5(41.67)	7(58.33)	1(8.33)	2(16.67)	9(75.00)
大运动	3(25.00)	6(50.00)	3(25.00)	1(8.33)	2(16.67)	9(75.00)
精细运动	1(8.33)	5(41.67)	6(50.00)	1(8.33)	1(8.33)	10(83.33)
语言	2(16.67)	5(41.67)	5(41.67)	1(8.33)	4(33.33)	7(58.33)
个人-社交	2(16.67)	4(33.33)	6(50.00)	1(8.33)	2(16.67)	9(75.00)

表 4 两组幼儿 Gesell 发育量表 5 个能区 DQ 值比较( $\bar{x}\pm s$ , $n=12$ ,%)

组别	适应	大运动	精细运动	语言	个人-社交
观察组	88.91±10.69	84.08±14.88	85.42±8.13	82.03±9.93	85.98±10.21
对照组	97.23±13.51	97.68±14.53	98.09±10.82	98.54±23.64	103.16±22.34
F	−1.62	−2.25	3.24	2.23	2.42
P	0.11 <sup>a</sup>	0.02 <sup>a</sup>	<0.01	0.04	0.02

<sup>a</sup>:数据不满足正态分布,采用 Mann-Whitney 检验。

表 5 cACC 和 pACC 患儿 Gesell 发育量表 5 个能区 DQ 值比较[ $n(\%)$ ]

组别	适应		大运动		精细运动		语言		个人-社交	
	<85%	≥85%	<85%	≥85%	<85%	≥85%	<85%	≥85%	<85%	≥85%
cACC 组	4(40.00)	6(60.00)	7(70.00)	3(30.00)	5(50.00)	5(50.00)	6(60.00)	4(40.00)	5(50.00)	5(50.00)
pACC 组	1(50.00)	1(50.00)	2(100.00)	0	1(50.00)	1(50.00)	1(50.00)	1(50.00)	1(50.00)	1(50.00)
P	1.000 <sup>*</sup>		1.000 <sup>*</sup>		1.000 <sup>*</sup>		1.000 <sup>*</sup>		1.000 <sup>*</sup>	

<sup>\*</sup>:不止一项理论频数小于 5,采用 Fisher 确切概率法。

3 讨 论

CCA 是胎儿期神经系统发育常见的畸形,其预后与产前咨询及出生后的随访和康复训练密切相关。目前,由于对 CCA 预后认识的局限性,大部分 CCA 胎儿在产前诊断后引产。为了进一步对 CCA 的预后进行评估,给临床咨询及出生后的随访和康复训练提供理论指导,本课题首次应用 Gesell 发育量表对 CCA 患儿进行了量化评分。

在本研究中,共有 12 例 CCA 患儿在出生后进行

了详细的评估。通过统计分析,发现在 CMA 检测结果阴性时,有 58.33%的 CCA 患儿 Gesell 发育量表 5 个能区(适应性、大运动、精细运动、语言和个人-社交)均达临界水平以上、预后良好。所有的 CCA 患儿,截止随访日期,均未发现癫痫等并发症出现。本研究结果显示,CCA 患儿的预后大部分良好,与 MOU-TARD 等<sup>[4]</sup>报道一致。

在发育迟缓的 CCA 患儿中,大运动发育迟缓的最多见(3/12,25.00%),其次是语言(2/12)、个人-社

交(2/12)及精细运动(1/12, 8.33%)。另外,与对照组比较,CCA 患儿在大运动、精细运动、语言和个人-社交方面均存在不同程度的发育落后,与文献报道相符<sup>[13]</sup>。大运动发育落后考虑与胼胝体缺如或部分缺如,影响了左右大脑半球信息的交通所致。大运动主要包括走、跑、跳和爬的能力,其发育落后会影响儿童的社会性、情感和身体的发展<sup>[14]</sup>,在今后的产前咨询及出生后康复训练过程中,应更加关注对大运动发育迟缓的解释及训练。精细运动指手或手部小肌肉的灵活性和精确性的活动能力如用剪刀剪切或扣纽扣等活动,是神经系统发育的重要指标。精细运动发育与大脑认知发育在时间和空间上存在重合,因此,精细运动发育有助于大脑结构和功能的成熟,可以促进认知水平的发展<sup>[15-16]</sup>。有研究显示,精细运动的发育与大脑、小脑及基底节有关,其中,小脑被认为是精细运动发育的控制中枢;CCA 患儿精细运动发育相对落后,考虑可能与胼胝体缺如后小脑与大脑等的信息链接受到影响有关<sup>[17-18]</sup>。在本研究中,发现 CCA 患者出现语言发育迟缓,与 PAUL 等<sup>[19]</sup>研究一致,语言发育除了考虑与父母的教育相关,主要考虑 CCA 影响了左侧大脑半球功能性侧化,有研究表明随着胼胝体的增大,左侧大脑半球功能性侧化会加强<sup>[20]</sup>。由于语言发育迟缓可导致书写言语障碍,对儿童的发育及学习造成不同程度的影响,有可能出现性格孤僻或自闭等情况,因此,对于语言发育迟缓者,应建议语言治疗。在个人-社交方面,2014,ROXANAS 等<sup>[21]</sup>研究发现,CCA 患者会出现社会行为异常,在本研究中也发现 CCA 患儿个人-社交较对照组发育迟缓,本研究结果再次证实 CCA 患儿可能会出现个人-社交发育异常。由于个人-社交发育迟缓可能导致抑郁、躁狂、多动等社交缺陷,所以在产前咨询及出生后的康复训练中,也应加以重视,早期发现、早期诊断、早期治疗和预防。

对于 pACC 和 cACC 患儿的预后目前尚存在争议。2016 年,D'ANTONIO 等<sup>[1]</sup>通过对 27 项研究、484 例胎儿进行荟萃分析显示,在孤立性 CCA 患者中,pACC 预后较 cACC 预后差。但也有研究发现,胼胝体的缺失程度并不会直接影响患者结局<sup>[22-23]</sup>,CCA 的功能部位也没有对其神经功能造成明显不同的影响<sup>[1]</sup>。在本研究中,通过对 pACC 和 cACC 患儿进行 Gesell 发育量表评分,发现 Gesell 发育量表 5 个能区 DQ 值比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),与文献<sup>[22-23]</sup>的研究结果相符,但与 D'ANTONIO 等<sup>[1]</sup>的研究结果不相符,可能原因:(1)本研究纳入的样本量较少有关;(2)文献中对患儿的预后评估方式和本课题的评估方法不同,文献中主要通过观察患儿有无癫痫、智力低下等并发症,而本文采用 Gesell 发育量表

进行评估。

本研究的不足:(1)由于大部分 CCA 患儿在孕期发现后就被引产,导致出生的患儿很少,样本量的不足导致研究的结果可能存在一定的偏倚,因此,在今后的研究中,应该增加样本量进行前瞻性研究;(2)本课题纳入的研究对象均为行介入性产前诊断 CMA 检测结果阴性的胎儿,对于合并有致病基因的胎儿,由于均已在孕期被引产,无病例纳入研究。所以,对于合并致病基因的 CCA 胎儿,预后究竟如何,尚无定论。

综上所述,本研究通过采用 Gesell 发育量表,以胼胝体发育正常的婴幼儿为对照,对 12 例 CCA 患儿的预后进行了量化评估,发现 CMA 结果未见异常时,有 58.33% 的 CCA 胎儿病例预后良好。CCA 患儿的运动、语言及个人-社交发育较健康婴幼儿落后。pACC 与 cACC 患儿预后无明显差异。在今后的产前咨询及出生后的随访及康复训练中,应针对性地进行病情解释及训练。

## 参考文献

- [1] D'ANTONIO F, PAGANI G, FAMILIARI A, et al. Outcomes associated with isolated agenesis of the corpus callosum: a meta-analysis[J]. *Pediatrics*, 2016, 138(3): e20160445.
- [2] FOLLIOT-LE D L, CHADIE A, BRASSEUR-DAUDRUY M, et al. Neurodevelopmental outcome in prenatally diagnosed isolated agenesis of the corpus callosum[J]. *Early Hum Dev*, 2018, 116: 9-16.
- [3] SOTIRIADIS A, MAKRYDIMAS G. Neurodevelopment after prenatal diagnosis of isolated agenesis of the corpus callosum: an integrative review[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2012, 206(4): 330-337.
- [4] MOUTARD M L, KIEFFER V, FEINGOLD J, et al. Isolated corpus callosum agenesis: a ten-year follow-up after prenatal diagnosis (how are the children without corpus callosum at 10 years of age?) [J]. *Prenat Diagn*, 2012, 32(3): 277-283.
- [5] LÁBADI B, BEKE A M. Mental state understanding in children with agenesis of the corpus callosum [J]. *Front Psychol*, 2017, 8: 94.
- [6] HEIDE S, KEREN B, BILLETTE DE VILLEMEUR T, et al. Copy number variations found in patients with a corpus callosum abnormality



- and intellectual disability[J]. *J Pediatr*, 2017, 185:160-166.
- [7] VASUDEVAN C, MCKECHNIE L, LEVENE M. Long-term outcome of antenatally diagnosed agenesis of corpus callosum and cerebellar malformations [J]. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2012, 17(5):295-300.
  - [8] FRANCESCO P, MARIA-EDGARDA B, GIOVANNI P, et al. Prenatal diagnosis of agenesis of corpus callosum: what is the neurodevelopmental outcome? [J]. *Pediatr Int*, 2006, 48(3): 298-304.
  - [9] RAMELLI G, ZANDA N, WYTTEBACH M, et al. The prognosis of agenesis of the corpus callosum might mostly be favourable[J]. *Swiss Med Wkly*, 2006, 136(25/26):404-405.
  - [10] BAYRAM A K, KÜTÜK M S, DOGANAY S, et al. An analysis of 109 fetuses with prenatal diagnosis of complete agenesis of corpus callosum[J]. *Neurol Sci*, 2020, 41(6):1521-1529.
  - [11] FRATELLI N, PAPAGEORGHIU A T, PREFUMO F, et al. Outcome of prenatally diagnosed agenesis of the corpus callosum[J]. *Prenat Diagn*, 2007, 27(6):512-517.
  - [12] LIU Z, HAN J, FU F, et al. Outcome of isolated enlarged cisterna magna identified in utero: experience at a single medical center in mainland China[J]. *Prenat Diagn*, 2017, 37(6):575-582.
  - [13] MANGIONE R, FRIES N, GODARD P, et al. Neurodevelopmental outcome following prenatal diagnosis of an isolated anomaly of the corpus callosum[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2011, 37(3):290-295.
  - [14] BARNETT L M, HNATIUK J A, SALMON J, et al. Modifiable factors which predict children's gross motor competence: a prospective cohort study[J]. *Int J Behav Nutr Phys Act*, 2019, 16(1):129-139.
  - [15] GONZALEZ S L, ALVAREZ V, NELSON E L. Do gross and fine motor skills differentially contribute to language outcomes? A systematic review [J]. *Front Psychol*, 2019, 10: 2670-2686.
  - [16] DONEY R, LUCAS B R, WATKINS R E, et al. Fine motor skills in a population of children in remote Australia with high levels of prenatal alcohol exposure and Fetal Alcohol Spectrum Disorder[J]. *BMC Pediatr*, 2017, 17(1):193-203.
  - [17] SGAMBATO V, MINASSIAN R, NAIRN A C, et al. Regulation of ania-6 splice variants by distinct signaling pathways in striatal neurons[J]. *J Neurochem*, 2003, 86(1):153-164.
  - [18] COLOMBO P J, BRIGHTWELL J J, COUNTRYMAN R A. Cognitive strategy-specific increases in phosphorylated cAMP response element-binding protein and c-Fos in the hippocampus and dorsal striatum [J]. *J Neurosci*, 2003, 23(8):3547-3554.
  - [19] PAUL L K, LANCKER-SIDTIS L D, SCHIEFFER B, et al. Communicative deficits in agenesis of the corpus callosum: nonliteral language and affective prosody[J]. *Brain Lang*, 2003, 85(2):313-324.
  - [20] JOSSE G, SEGHIER M L, KHERIF F, et al. Explaining function with anatomy: language lateralization and corpus callosum size [J]. *J Neurosci*, 2008, 28(52):14132-14139.
  - [21] ROXANAS M G, MASSEY J S, CHAGANTI J. Antisocial behaviour and lying: a neuropsychiatric presentation of agenesis of the corpus callosum [J]. *Australas Psychiatry*, 2014, 22(5):461-466.
  - [22] MARGARI L, PALUMBI R, CAMPA M G, et al. Clinical manifestations in children and adolescents with corpus callosum abnormalities [J]. *J Neurol*, 2016, 263(10):1939-1945.
  - [23] DES PORTES V, ROLLAND A, VELAZQUEZ-DOMINGUEZ J, et al. Outcome of isolated agenesis of the corpus callosum: a population-based prospective study [J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2018, 22(1):82-92.

(收稿日期:2021-11-25 修回日期:2022-03-29)