

TRAINING FOR THE HEALTH SECTOR

[Date ...Place ...Event...Sponsor...Organizer]

儿童神经发育行为智力障碍 (NDBID)

Children's Health and the Environment

WHO Training Package for the Health Sector

World Health Organization

www.who.int/ceh

October 2011

要点

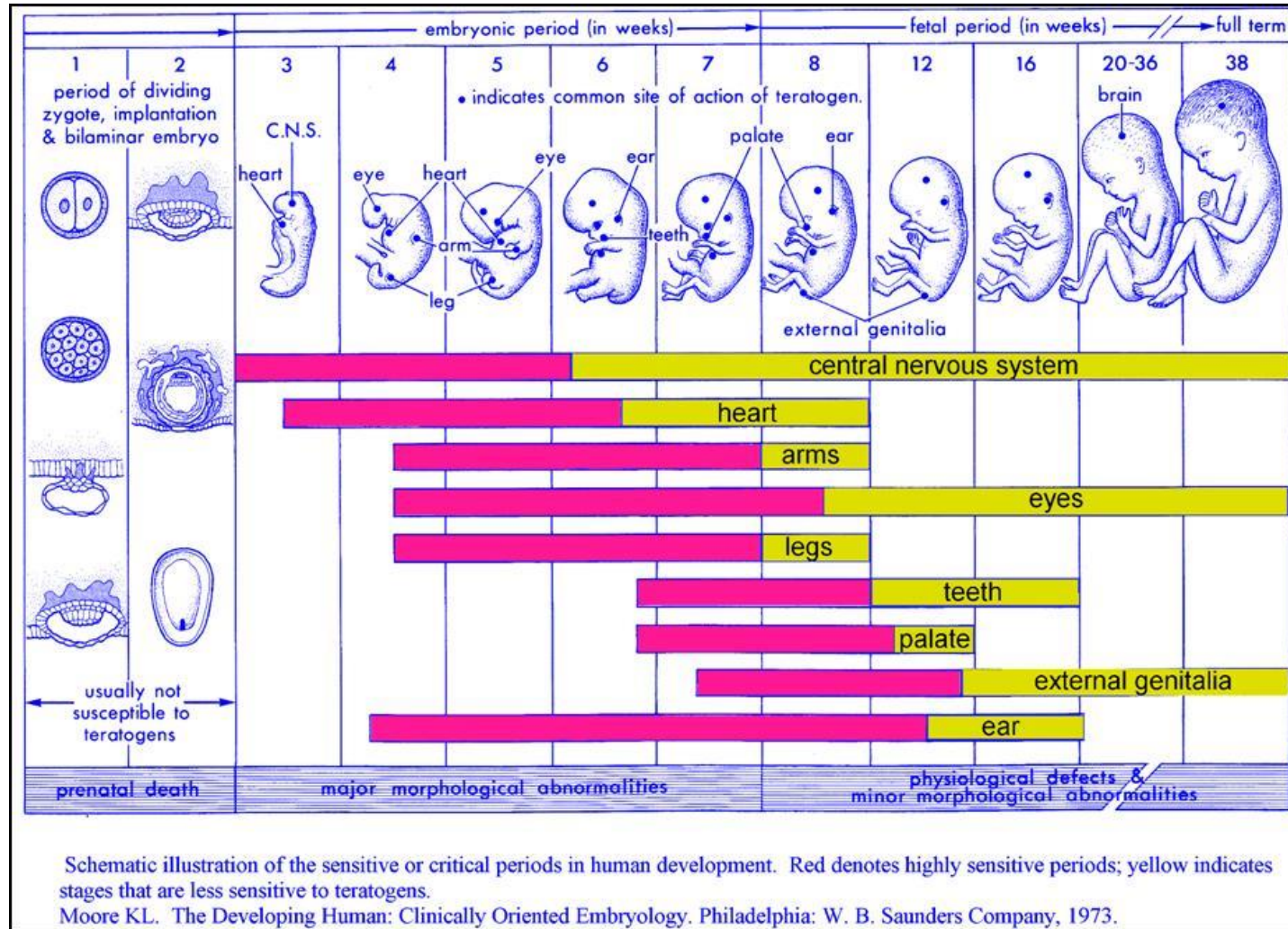
- ❖ 介绍儿童神经发育行为智力障碍的定义、简介及发病率。
- ❖ 从基础科学理论及环境数据方面理解神经发育过程。
- ❖ 讨论针对环境危险因素的重要流行病学研究。
- ❖ 深入探讨环境神经毒素的潜在暴露情况及其复杂成因。

概述

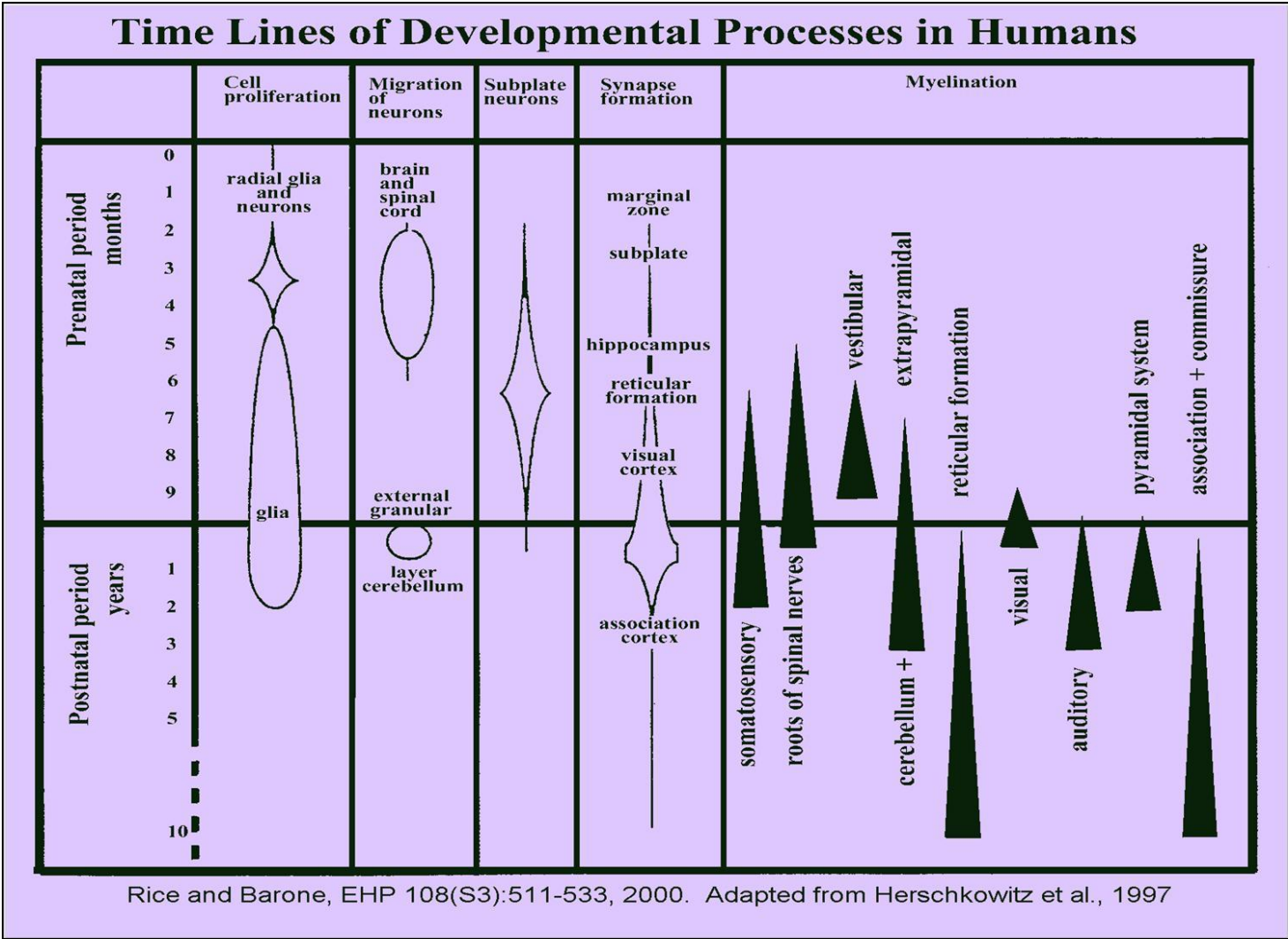
- ❖ 常见神经发育行为智力障碍(NDBID)的描述。
- ❖ **NDBID**的流行病学概况。
- ❖ 介绍神经发育过程。
- ❖ 介绍其与环境因素之间的联系。
- ❖ **NDBID**的影响，及如何降低儿童**NDBID**发病率。

Children & neurodevelopmental behavioural intellectual disorders

发育关键期



神经发育过程



神经发育过程

大脑皮质在**5到20岁**间逐渐成熟，在这个过程中，未形成突触的神经联系进行“突触修剪”

- ❖ 神经细胞成熟过程异常可能是神经发育障碍的基础。
- ❖ 突触修剪过多导致儿童期的精神分裂症，而过少则导致自闭症。

神经发育过程 发育里程碑



WHO

神经发育过程 发育里程碑

- 竖头稳，可用前臂支撑



4个月

- 可追物，对周围感兴趣的事情追视

WHO

- 追声
- 咿呀学语

Children & neurodevelopmental behavioural intellectual disorders

神经发育过程 发育里程碑

9个月



WHO

MN. Brune



WHO

- 坐，腿部可以承受重量
- 视觉和听觉达到成人水平

- 能发辅音、元音，能调节音调和音量

- 手指夹物

神经发育过程 发育里程碑

18 个月



WHO

- 上楼梯
- 自己脱鞋袜
- 打开盒子, 可以把玩具放进去、拿出来
- 说10-20个单词, 了解短句意思

神经发育过程 发育里程碑

3 岁

- 骑三轮车
- 能完整说出句子(主语, 动词, & 宾语)
- 提出疑问 (谁? 哪里? 怎么了?)
- 明白三点



WHO

神经发育过程 发育里程碑

4 岁



WHO

- 单足跳
- 爬梯子
- 提出疑问（谁？哪里？如何？）
- 了解反义词
- 明白四点

神经发育行为智力障碍

术语和定义不一致

欧洲对**NDIB**的定义：

神经发育障碍是一系列脑功能受损的疾病，可以影响儿童行为、记忆力和学习能力，包括精神发育迟滞、读写困难、注意缺陷多动障碍、学习困难和自闭症。

Draft Baseline Report on Neurodevelopmental Disorders in the Framework of the European Environment and Health Strategy, 2003

神经发育行为和智力障碍

发达国家**6**个儿童中有**1**个:

- 脑瘫
- 低 IQ
- 学习困难
- 注意缺陷多动障碍(ADHD)
- 自闭症
- 发育落后

大多有出生时异常
具体病因不明

神经发育行为和智力障碍 - 定义

注意缺陷多动障碍(ADHD)

- ❖ 7岁前出现的精神障碍症状，包括注意力缺陷、冲动、多动。

自闭症

- ❖ 3岁内出现的发育障碍，可影响大脑功能，导致社交功能异常。

神经发育行为和智力障碍 - 发病率

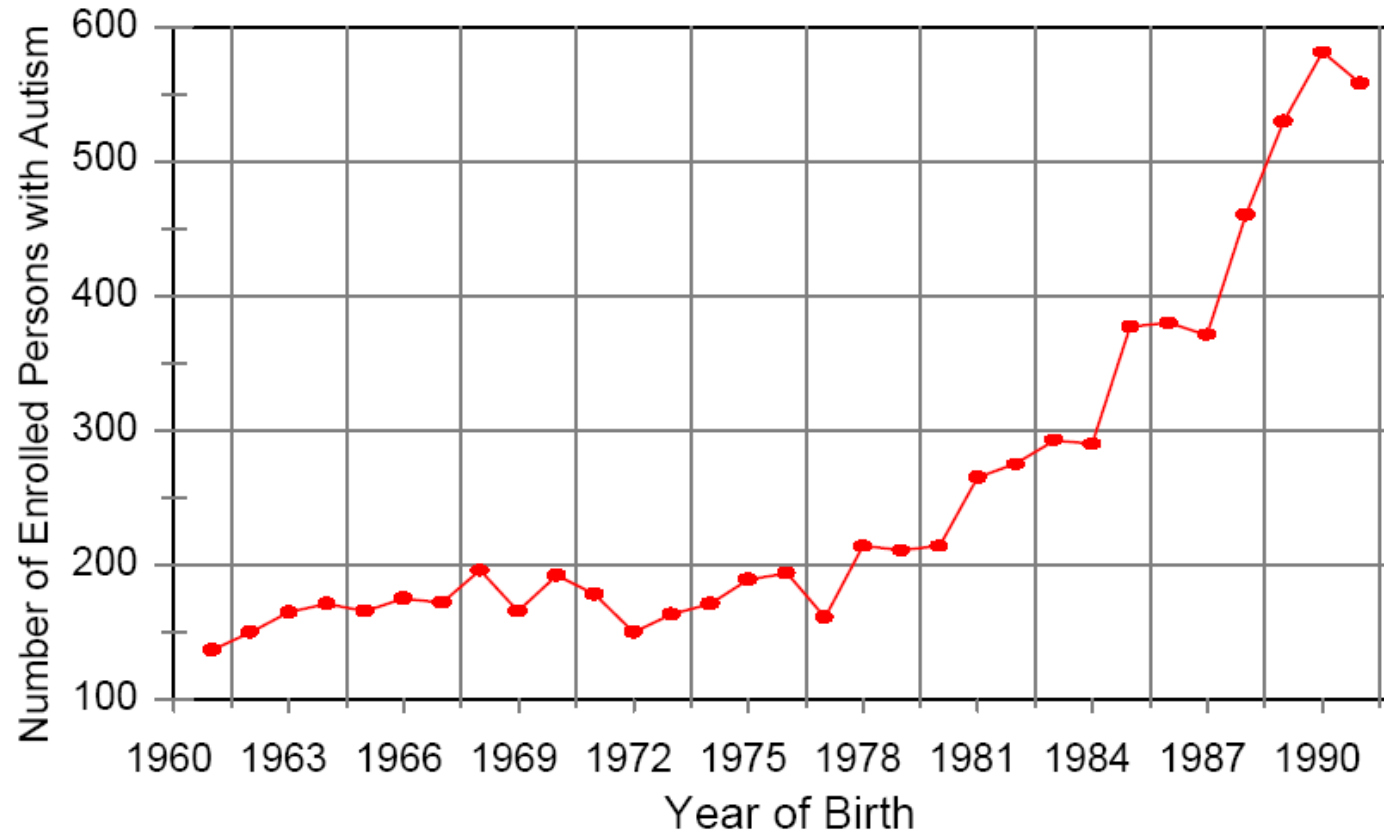
在不同研究及地区报道的发病率不一，但这些研究均显示ADHD和自闭症的发病率在过去20年内有增加趋势。

- ❖ NBID— 欧洲和美国儿童患病率为3 – 8% 。
- ❖ 6-12岁儿童ADHD发病率从 4% 到 12% 不等。
- ❖ 加拿大本土儿童ADHD 的发病率为 22.7% 。

ADHD: Attention Deficit Hyperactivity Disorder,
注意力缺陷多动障碍

- 1) Gurney JG, 2003
- 2) Charman T, 2002
- 3) Weiss B, 2000
- 4) Brown RT, 2001
- 5) Baydala L, 2006

加州儿童自闭症的发生率



www.dds.ca.gov/Autism/docs/autism_report_1999.pdf

神经发育行为和智力障碍

共患率和成人期结局

- ❖ 焦虑/抑郁, 对立违抗性障碍, 皮质功能异常, 抽动秽语综合征。
- ❖ 药物滥用, 反社会行为, 甚至持续到成年期的犯罪行为

神经发育过程及环境中的相关因素

❖ 增生

- 酒精
- 水银
- 毒死蜱（一种农药）

❖ 迁移

- X线
- 酒精
- 水银

神经发育过程及环境中的相关因素

❖ 神经母细胞分化

- 乙醇
- 尼古丁
- 水银
- 铅

❖ 胶质细胞再生及髓鞘形成

- 产后营养不良
- 甲状腺激素/ 内分泌异常
- 酒精
- 铅

神经发育过程及环境中的相关因素

❖ 突触形成

- 乙醇
- 铅,水银
- 多氯联苯
- 三乙基锡
- 对硫磷,合成除虫菊脂
- 血清素拮抗剂

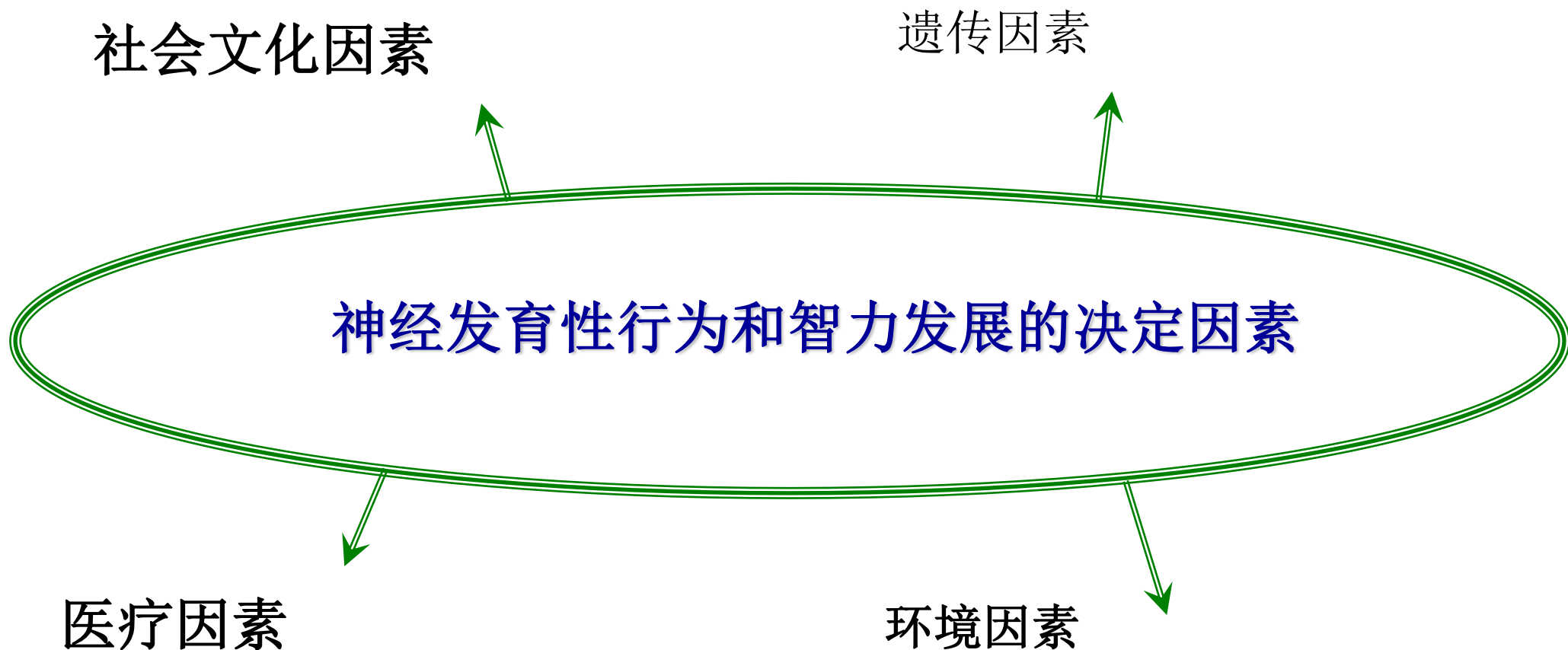
❖ 细胞凋亡

- 乙醇
- 铅, 水银
- 毒死蜱

❖ 神经迁移过程

- 胆碱酯酶抑制剂
- 乙醇
- 水银
- 铝
- 针对特定神经递质的药物及农药

神经发育过程

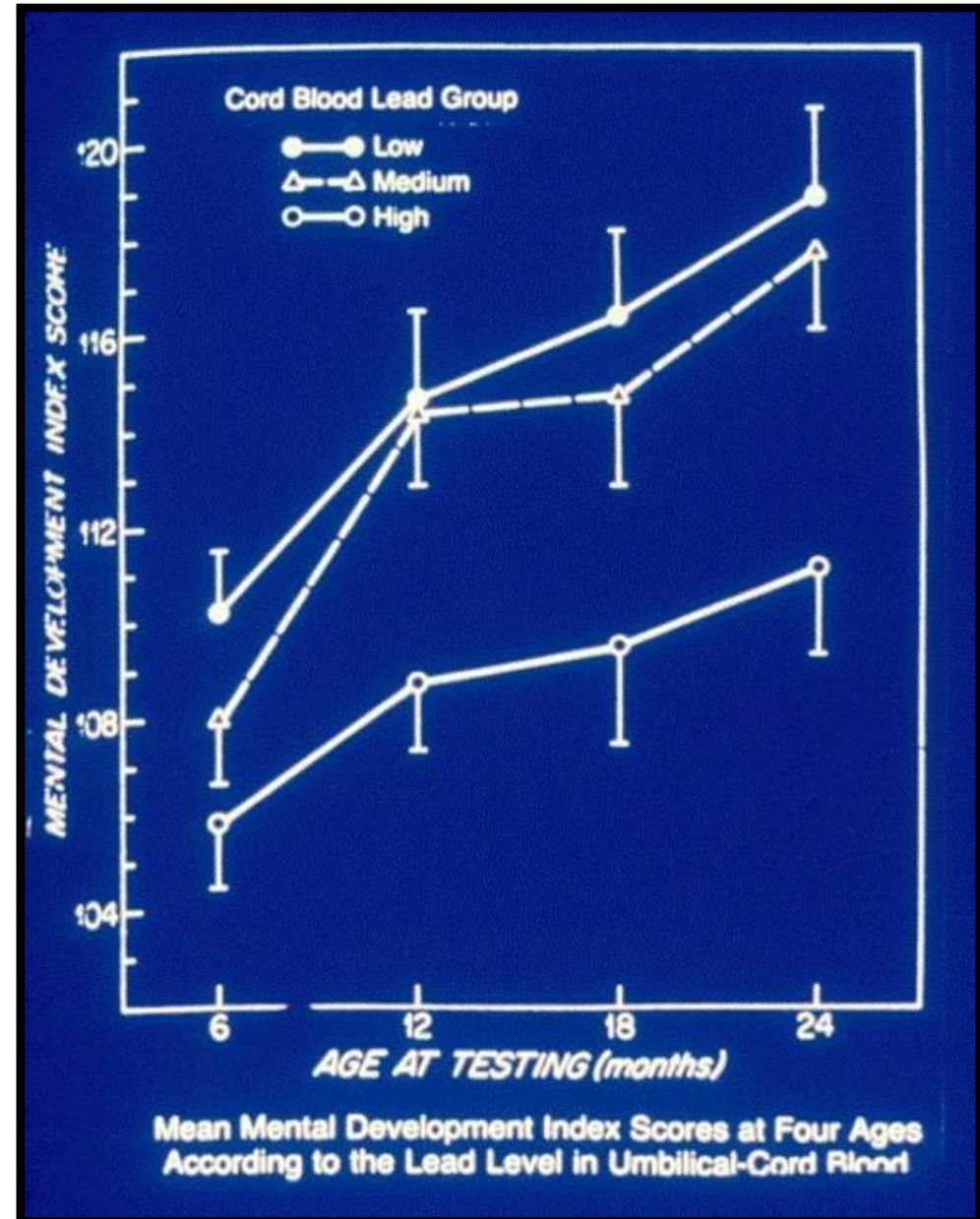


神经发育过程及环境中的危险因素

国家对儿童和亲少年的纵向调查

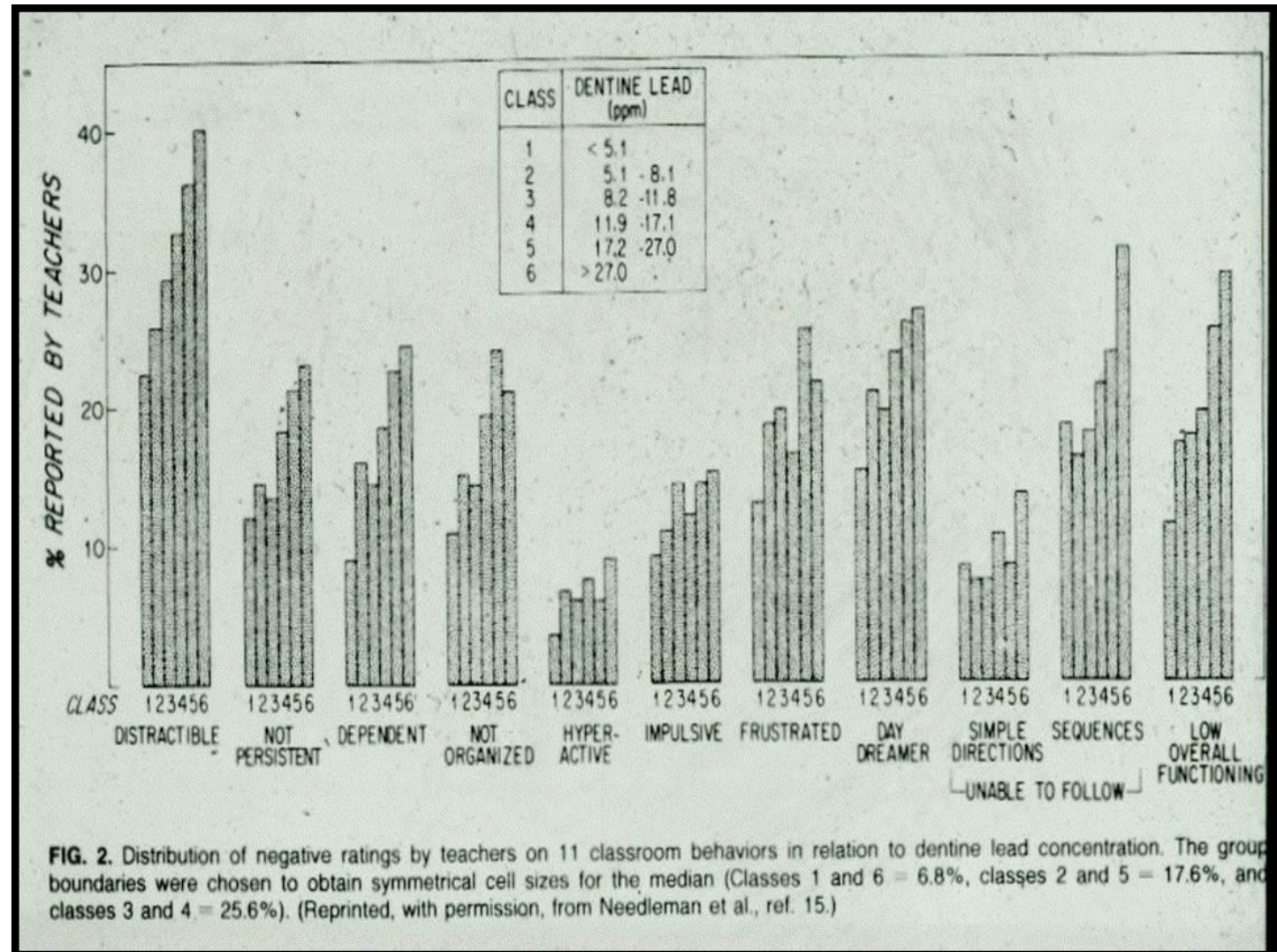
- ❖ 在低收入人群、低教育母亲和移民母亲家庭中，神经发育和环境危险因子的关联最强并持久，这也提示我们要加强对这部分群体进行评估及提供相应服务。
- ❖ 母亲有抑郁症状、文化程度低、或是移民、经济条件的家庭，儿童在1-5岁时发育落后的风险增加。

脐带血铅水平与智力发育的关系



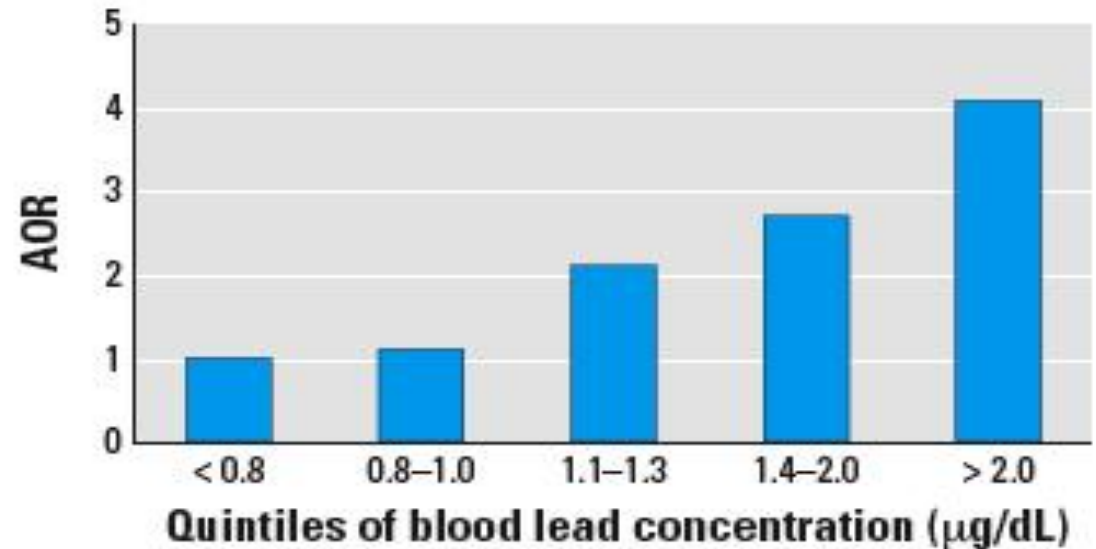
Bellinger, N Eng J Med. (1987)316:1037

牙组织铅水平 与课堂行为间的 关系



神经发育过程及环境中的危险因素

铅与注意力缺陷多动
综合征(ADHD)



AOR for ADHD among U.S. children, NHANES 1999–2002, by blood lead concentration (µg/dL). The model was adjusted for child's age, sex, race/ethnicity, preschool attendance, serum ferritin, prenatal ETS exposure, smoker in the household, and insurance status.

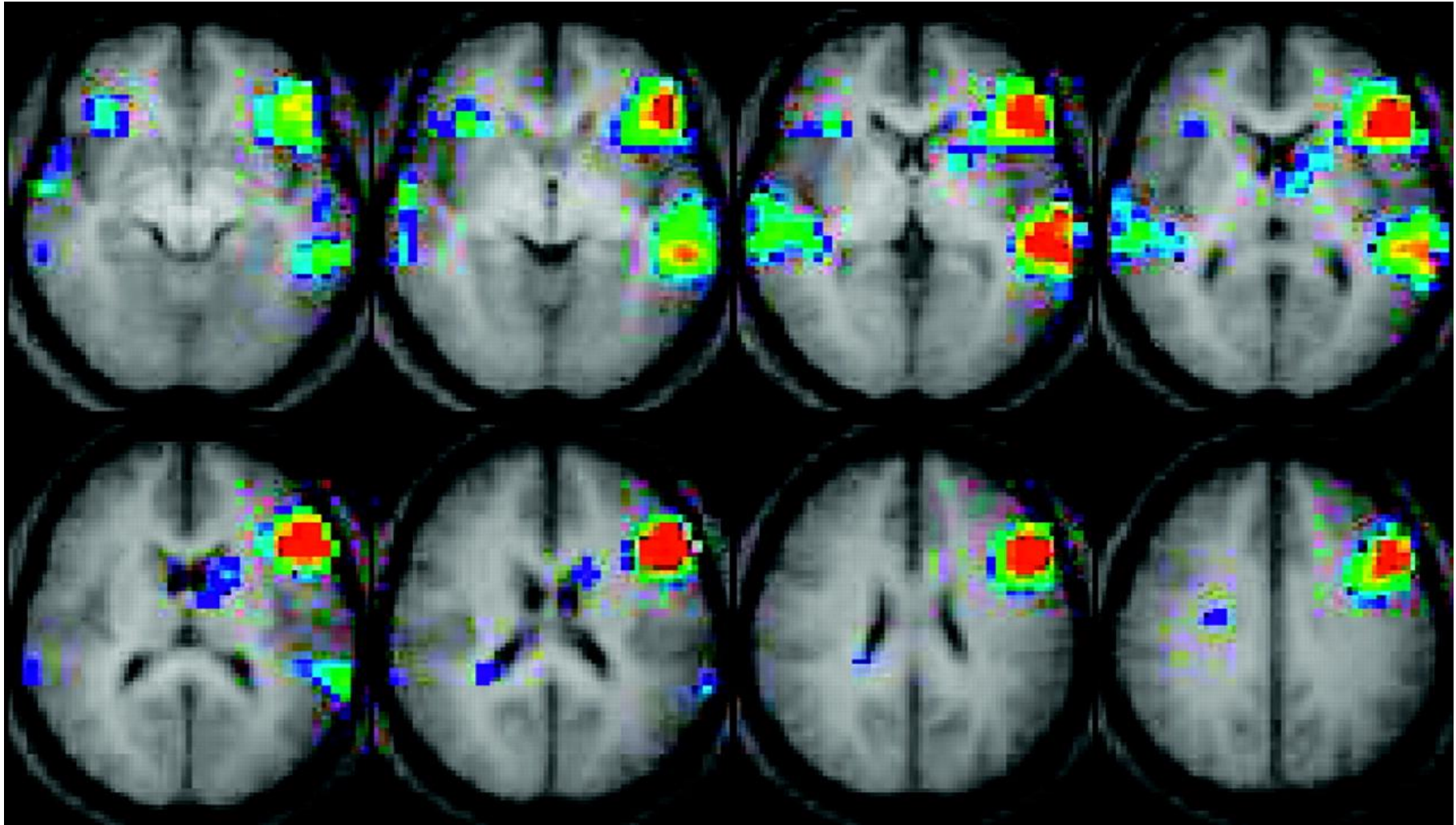
p-value for trend = 0.012.

神经发育过程及环境中的危险因素

- ❖ 儿童期铅暴露会对语言中枢的发育造成影响
- ❖ 大脑会调动其他大脑区域以代偿语言中枢的功能，但并不能完全代偿

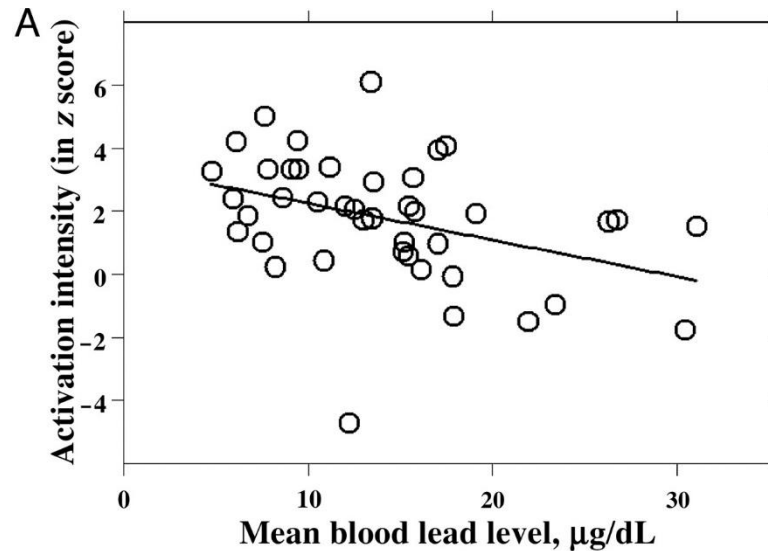
Children & neurodevelopmental behavioural intellectual disorders

在儿童期有铅暴露的成人在动词生成任务中的功能磁共振动态成像图



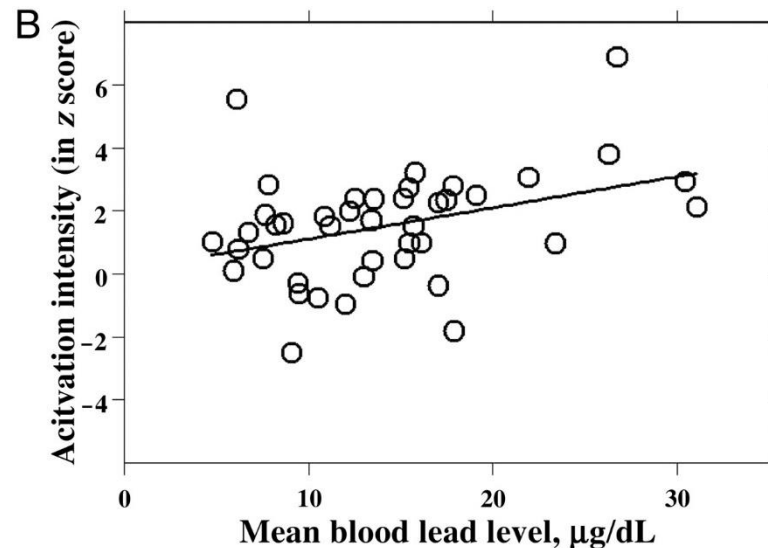
Children & neurodevelopmental behavioural intellectual disorders

高浓度的血铅与左半球语言中枢活动减少相关



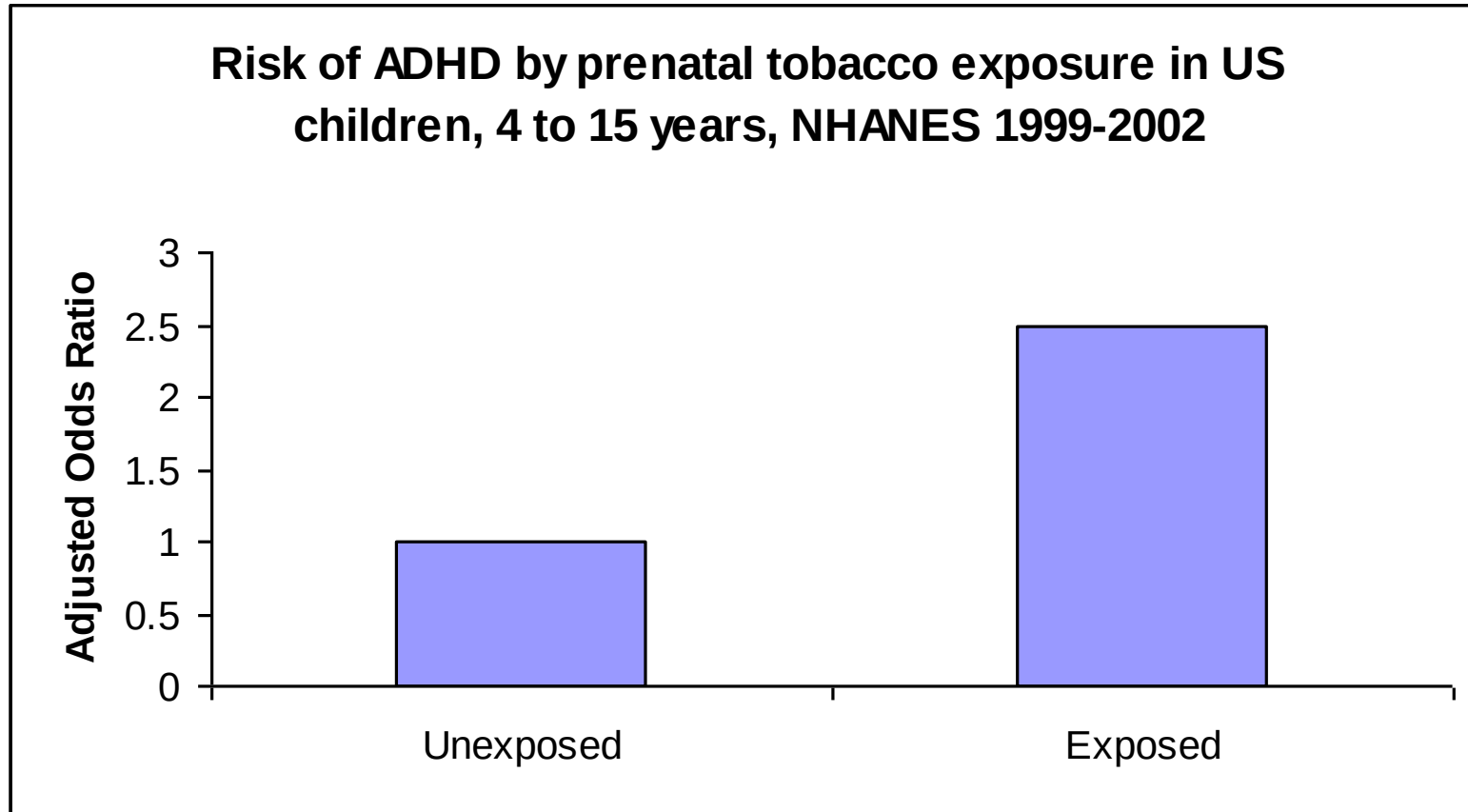
A, Multivariate linear regression of brain activation in left inferior frontal gyrus (ROI_1) versus childhood mean blood lead level adjusted for confounders.

A, Multivariate linear regression of brain activation in left inferior frontal gyrus (ROI_1) versus childhood mean blood lead level adjusted for confounders. Partial $R = -0.328$; $P = .039$. B, Multivariate linear regression of brain activation in right middle temporal gyrus (ROI_2) versus childhood mean blood lead level adjusted for confounders. Partial $R = 0.354$; $P = .025$.



Compensatory activity of contralateral regions

神经发育过程及环境中的危险因素



神经发育过程及环境中的危险因素

汞

- ❖ 母亲摄入过多汞污染鱼类可导致儿童智力低下、学习困难、行为异常。
- ❖ 汞是儿童期神经发育性行为障碍的重要因素。

神经发育过程及环境中的危险因素

- ❖ 对1022名在1986-1987年出生的儿童的研究
- ❖ 母亲有汞暴露:
 - 鲸肉- 间断性, 但浓度高
 - 鱼肉摄入- 持续性, 但浓度低
- ❖ 神经性精神失调(7岁)
 - 语言
 - 注意力
 - 记忆力
- ❖ 神经生理性异常(14岁)
 - 脑干听觉诱发电位的延迟
 - 自主心率变异性降低
- ❖ 由于产前暴露

Faroe Islands study
Mercury

神经发育过程及环境中的危险因素

❖ 779对母亲及其儿童为研究对象

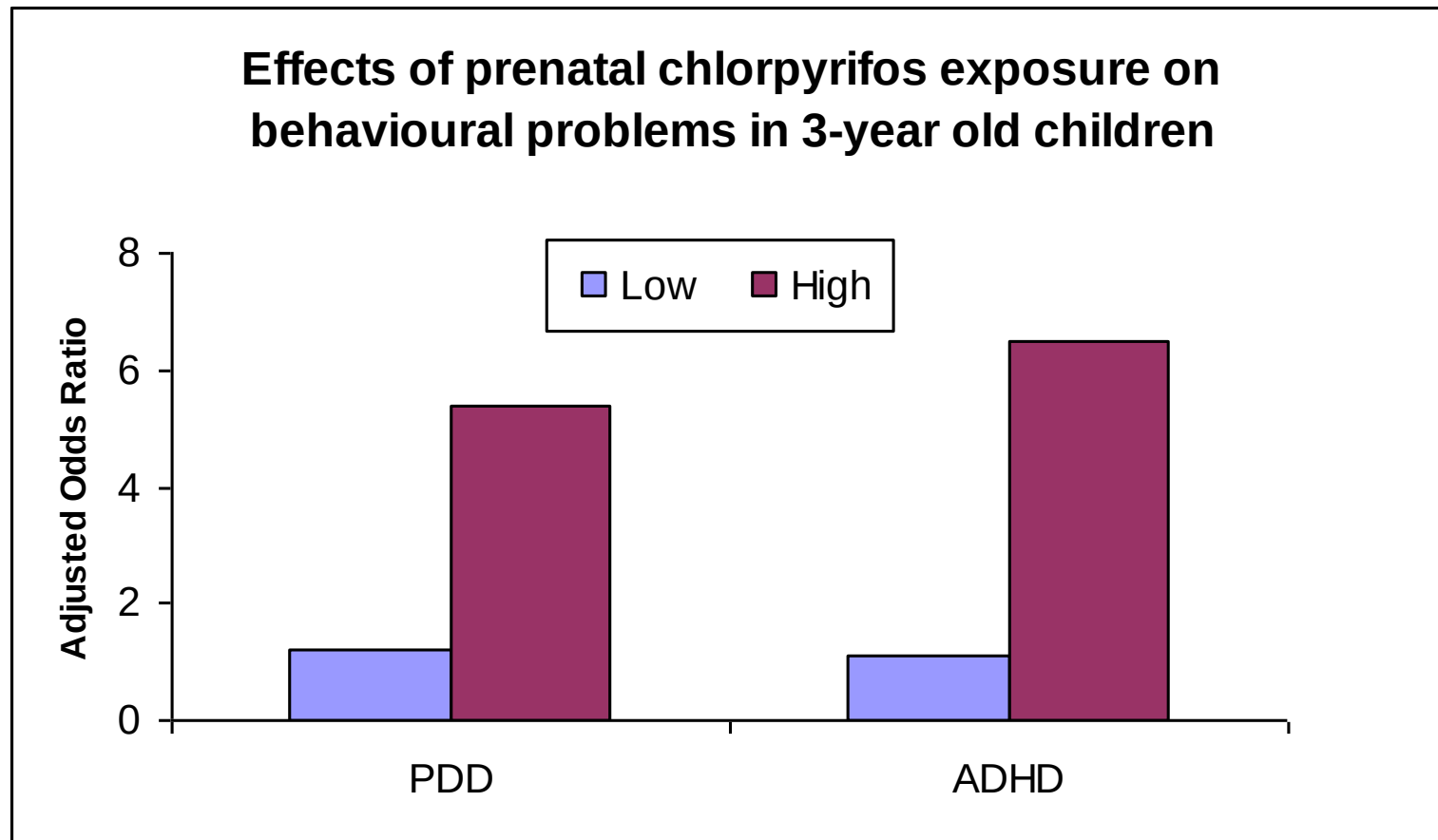
**Seychelles study
Mercury**

❖ 由于母亲的高鱼类饮食摄入而暴露

❖ 9岁时: 进行神经心理测试

❖ 产前汞暴露对神经发育的影响不明显

神经发育过程及环境中的危险因素



Based on Rauh V. *Pediatrics*. 2006;118(6):e1845-e1859

PDD: 广泛性发育异常

ADHD: 注意力缺陷多动症

毒死蜱

神经发育过程及环境中的危险因素

队列研究证实了产前PCBs暴露可导致儿童认知功能障碍。

脐带血PCBs浓度高的儿童语言测评得分低。

尽管母乳中可能含有PCBs，但仍建议母乳喂养。

Jacobson JL, 1990

**Polychlorinated biphenyls
(PCBs)**

神经发育过程及环境中的危险因素

锰与注意力下降

加拿大一项对**247**名孕妇及他们婴儿的前瞻性调查证实，孕期锰暴露（含甲基环戊二烯三羰基锰**MMT**的汽油导致的大气污染）可导致儿童注意力下降。

Takser, 2003

神经发育过程及环境中的危险因素

自闭症可能与金属沉积相关，可能为某种溶剂,这些污染物弥漫在住宅区空气中而导致居民暴露。这需要在未来研究中进行确认，并进行更明确的暴露评估。

Windham GC, 2006

神经发育过程及环境中的危险因素

大气污染

纽约地区存在多环芳烃化合物污染，这种化合物的产前暴露可对儿童3岁时的认知发展造成不利影响，同时也可对儿童在学校的表现也存在影响。

Perera FP. *Environ Health Perspect.* 2006; 114(8):1287-1292.

神经发育过程及环境中的危险因素

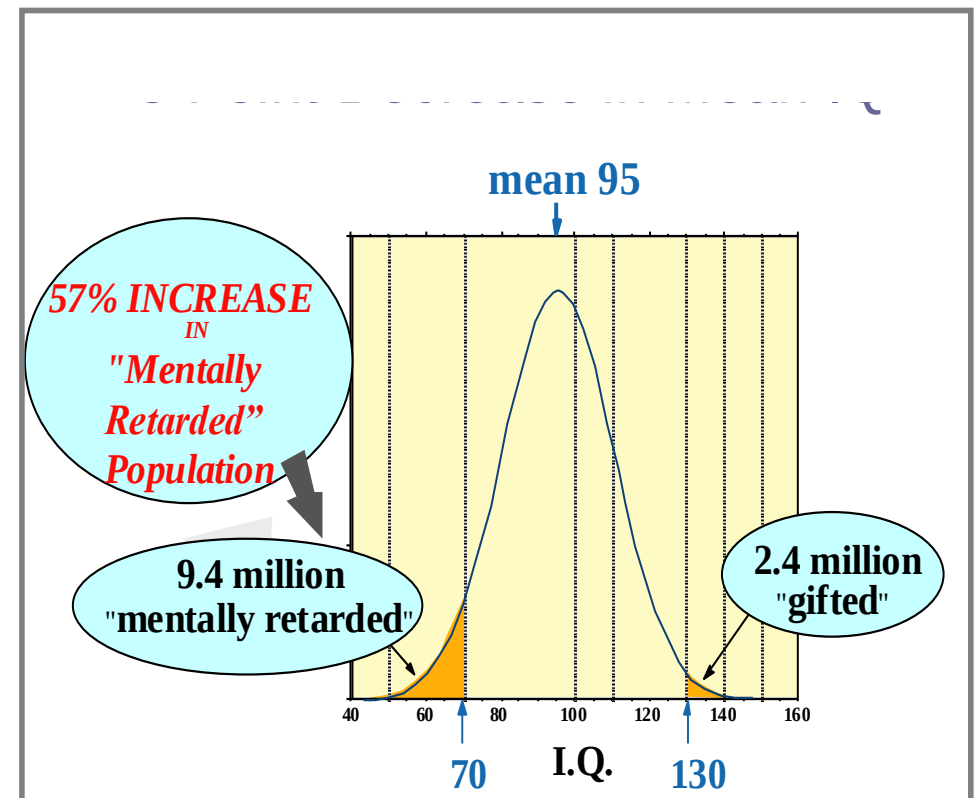
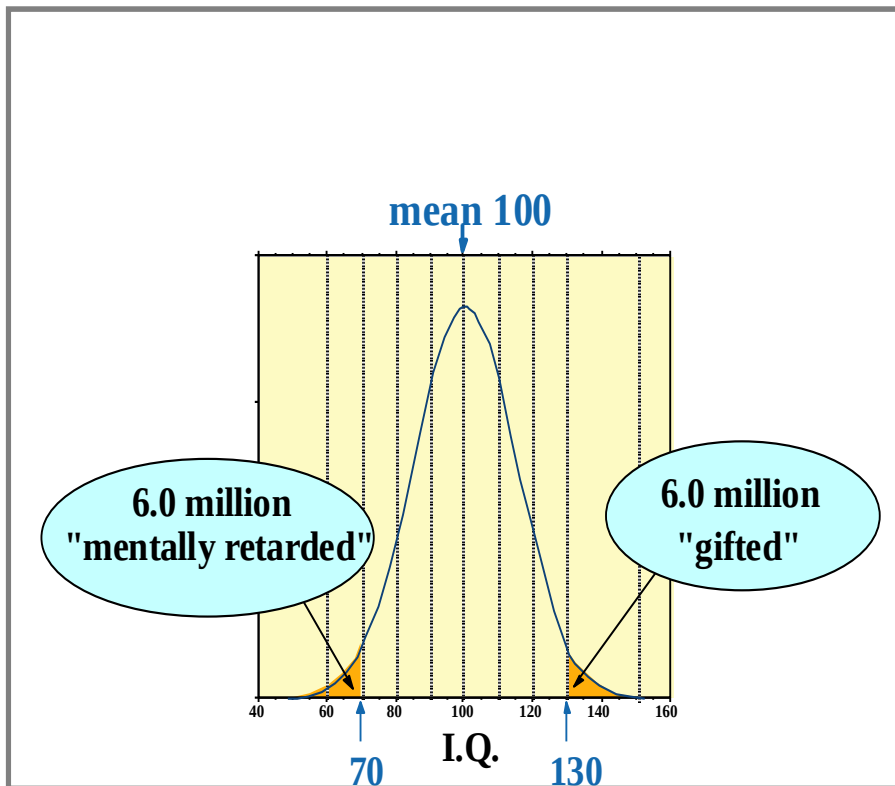
食物

- ❖ ω -3脂肪酸的替代物与注意力缺陷多动症、读写困难、及自闭症相关。
- ❖ 食物中的色素可导致儿童多动症状增加。

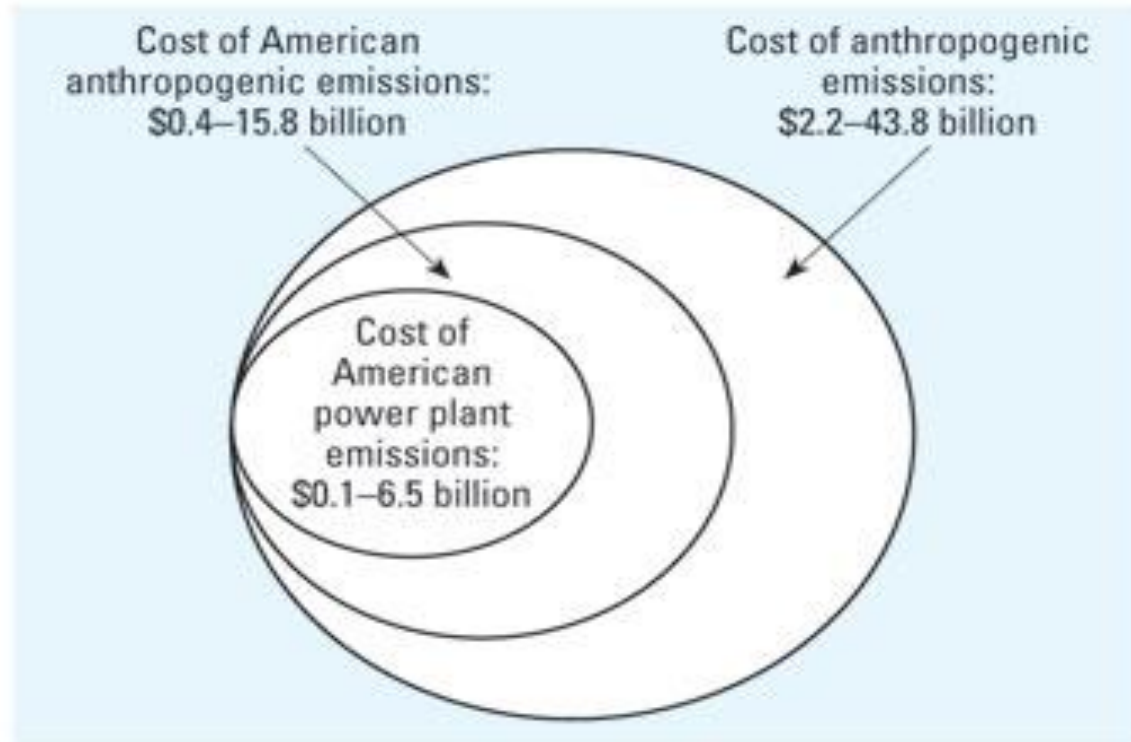
Richardson AJ, 2006
McCann D, 2007
Schab DW, 2004
Bateman B, 2004

神经发育过程及环境中的危险因素

IQ显著降低5个百分点



NBID的影响及挑战



汞对发育中大脑的毒性
对公共卫生及经济造成的影响

Portions of cost of methyl mercury exposure attributed to sources. Assumptions: 18–36% attributable to American sources; 41% of American emissions attributable to American power plants.

NBID的影响及挑战

可能的环境毒物暴露

- 对成人的神经毒性作用已被确认
- 300高剂量的工业化学物排放入大气
- 动物实验已确定其神经毒性作用

化学物排放对神经发育的潜在危害

- 毒性物质暴露与宫内发育迟缓有关
- 毒性物质分子量小、蛋白结合率低、脂溶性、非极性

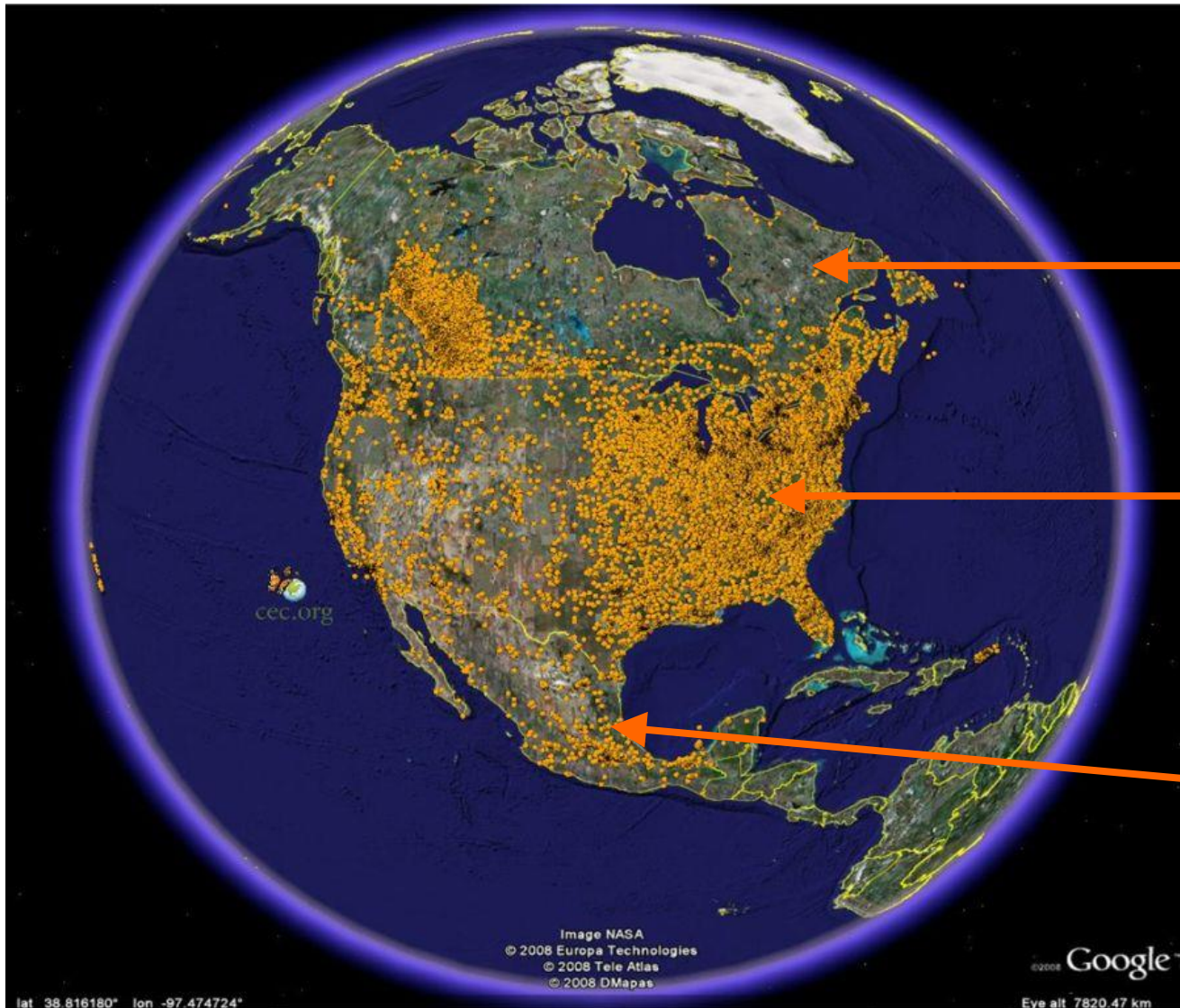
目前NBID所面临的挑战

避免有毒农药的暴露

- 大多数农药是针对害虫的神经系统来起效的。
- 目前已提出的观点表明，发育中的脑组织更易受到有毒农药的损伤

Bjoling-Poulsen M, 2008

目前NBID所面临的挑战



设备排放量报告

国家污染物排放

毒物排放

排放物和污染物转换区域

www.cec.org/

Children & neurodevelopmental behavioural intellectual disorders

目前NBID所面临的挑战



联合国环境规划署确立控制汞污染的合作关系

首要目标是保护人类和环境免受汞及其化合物的污染



UNEP Global Mercury Partnership www.chem.unep.ch/mercury

减少含铅涂料的使用

减少含铅涂料的主要途径

- a) 提高人们关于毒物及其替代物对人类健康和环境影响的认识;
- (b) 指导及帮助确认潜在的铅暴露;
- (c) 对行业提供援助 (制造业, 经销商和零售商);
- (d) 提出避免暴露的预防措施;
- (e) 完善国家监管系统。

现存神经发育疾病面临的挑战

大多数神经发育性疾病是可预防的。国家可施行:

- ❖ 更好的监测

- 监测环境数据

- ❖ 适当的公共卫生干预措施

- 建立健康相关性数据库, 确认各种危险因子, 并对其采取相应措施

- ❖ 协同研究

- 病因, 基础科学, 流行病学, 定性分析

- ❖ 适当的风险评估, 注重管理和沟通

- ❖ 国家性的, 区域性的, 全球性策略

总结

1. 在发达国家NBID是常见疾病。
2. 神经发育是精细、易感的复杂过程，他会受到多种遗传及环境因素的影响。
3. NBID对社会经济和情感造成巨大影响。
4. 对有潜在致NBID的环境化学物暴露的认识仍较少。
5. 通过一系列协同方案确定并减少危险因子，可预防大部分的NBID。

Children & neurodevelopmental behavioural intellectual disorders

ACKNOWLEDGEMENTS

WHO is grateful to the US EPA Office of Children's Health Protection for financial support that made this project possible and for some of the data, graphics and text used in preparing these materials for a broad audience. Further support was kindly provided by the UK Department of Health.

First draft prepared by Irena Buka MD (Canada)

With the advice of the Working Group Members on the Training Package for the Health Sector: Cristina Alonzo MD (Uruguay); Yona Amitai MD MPH (Israel); Stephan Boese-O'Reilly MD MPH (Germany); Stephania Borgo MD (ISDE, Italy); Irena Buka MD (Canada); Ernesto Burgio (ISDE, Italy); Lilian Corra MD (Argentina); Ligia Fruchtengarten MD (Brazil); Amalia Laborde MD (Uruguay); Jenny Pronczuk MD (WHO) Christian Schweizer TO (WHO/EURO); Kathy Shea MD (USA).

Reviewers: Dr Huw Brunt (UK), Prof Gary Coleman (UK), Dr Raquel Duarte-Davidson (UK), Dr Elaine Lynch Farmery (UK), Alison M Good BSc Dip Med Tox MSc (UK), Dr Mark Griffiths (UK), Dr John Thompson (UK), Dr Laura Yates (UK)

**WHO Project coordination: Ruth A. Etzel, MD PhD
Marie-Noël Bruné, MSc**

Latest update: October 2011

Children & neurodevelopmental behavioural intellectual disorders

DISCLAIMER

- ❑ The designations employed and the presentation of the material in this publication do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.
- ❑ The mention of specific companies or of certain manufacturers' products does not imply that they are endorsed or recommended by the World Health Organization in preference to others of a similar nature that are not mentioned. Errors and omissions excepted, the names of proprietary products are distinguished by initial capital letters.
- ❑ The opinions and conclusions expressed do not necessarily represent the official position of the World Health Organization.
- ❑ This publication is being distributed without warranty of any kind, either express or implied. In no event shall the World Health Organization be liable for damages, including any general, special, incidental, or consequential damages, arising out of the use of this publication
- ❑ The contents of this training module are based upon references available in the published literature as of its last update. Users are encouraged to search standard medical databases for updates in the science for issues of particular interest or sensitivity in their regions and areas of specific concern.
- ❑ If users of this training module should find it necessary to make any modifications (abridgement, addition or deletion) to the presentation, the adaptor shall be responsible for all modifications made. The World Health Organization disclaims all responsibility for adaptations made by others. All modifications shall be clearly distinguished from the original WHO material.

Children & neurodevelopmental behavioural intellectual disorders

本翻译工作受国际儿科学会（IPA）、中国女医师协会
儿童健康专业委员会以及中华医学会儿科学分会委托

此部分内容由首都儿科研究所附属儿童医院

李涛 翻译

由北京大学第一医院

李珊 校对

2014年8月