

双胞胎神经发育结局的研究进展

王欢, 包蕾*

重庆医科大学附属儿童医院新生儿科, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 儿童神经发育与认知障碍重庆市重点实验室, 重庆

收稿日期: 2025年4月21日; 录用日期: 2025年5月13日; 发布日期: 2025年5月23日

摘要

双胞胎易出现神经系统发育障碍以及心理行为问题, 这可能与双胎妊娠中的合并症或其他生物因素密切相关, 如早产、绒毛膜的性质、宫内生长受限、辅助生殖技术、分娩方式等。随着辅助生殖技术的不断成熟与应用, 双胞胎出生率显著上升, 其神经系统发育结局引起广泛关注。本文对双胞胎神经发育结局、早期预测方法和相关影响因素的研究进展进行综述。

关键词

双胞胎, 神经发育, 预测, 影响因素

Research Progress on the Neurodevelopmental Outcomes of Twins

Huan Wang, Lei Bao*

Department of Neonatology, Children's Hospital of Chongqing Medical University, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Chongqing Key Laboratory of Child Neurodevelopment and Cognitive Disorders, Chongqing

Received: Apr. 21st, 2025; accepted: May 13th, 2025; published: May 23rd, 2025

Abstract

Twins are susceptible to neurological developmental disorders, as well as psychological and behavioral issues, which may be related to the presence of comorbidities during twin pregnancies or other biological factors, including but not limited to preterm birth, chorionicity, intrauterine growth restriction, the utilization of assisted reproductive technology, and the mode of delivery. As assisted reproductive technology has matured and its application has increased, there has

*通讯作者。

文章引用: 王欢, 包蕾. 双胞胎神经发育结局的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(5): 1590-1597.
DOI: 10.12677/acm.2025.1551531

been a corresponding surge in the incidence of twin births and its nervous system development outcome has attracted wide attention. This article provides a review of the research progress on the neurodevelopmental outcomes, early prediction methods and related influencing factors in twins.

Keywords

Twins, Neurodevelopment, Prediction, Influence Factors

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

近二十年,随着生育年龄推迟以及辅助生殖技术日益成熟,双胞胎出生率日益增加。根据全球数据研究室数据,亚洲地区的双胞胎出生率占全球双胎分娩的 42% [1]。双胎妊娠常伴随较高的妊娠、分娩和产后并发症风险,但随着围产医学发展,双胞胎存活率显著提升,双胞胎远期神经发育结局日益成为人们关注的焦点。现就双胞胎的神经发育结局、早期预测方法和相关影响因素的研究进展做一综述,以期对双胞胎神经系统预后咨询及临床决策提供依据,为双胎临床随访管理策略提供思路。

2. 双胞胎神经发育结局

近几十年,由于生育年龄的推迟与医疗辅助生殖技术的广泛使用,全球较为富裕地区的双胞胎出生率持续上升[1]。与单胎妊娠相比,双胎妊娠更易出现早产和低出生体重[2]等影响神经发育结局的重要危险因素[3]。双胞胎在后期生活中更易出现脑性瘫痪、认知功能障碍、视力障碍、听力障碍、行为问题等[4]。近年来,运动发育和语言发育得到了较多研究。Ylijoki 等[5]对 157 名单胎与 66 名双胎 5 岁时的神经发育情况进行比较,发现双胎儿童在语言方面的得分显著低于单胎。而且,双胎与单胎的发育差异可能会随着年龄增长发生变化。Squarza 等[6]对胎龄 ≤ 28 周的 34 名多胎与 52 名单胎随访至 2 岁,并分别在 1 岁和 2 岁时使用格里菲斯心理发展量表进行神经发育评估,结果显示多胎儿童在 1 岁时的大运动和个人-社会发育评分低于单胎,但在 2 岁时,两者之间的差异消失。因此,有必要对双胎进行长期的随访观察。但目前针对双胎和单胎在学龄期及青少年期的神经发育研究有限,尤其在心理和行为方面,尚需大量的临床研究进一步探讨。

值得注意的是,最近一项回顾性队列研究评估了出生胎龄 ≤ 32 周的 189 名单胎和 122 名双胎在矫正年龄 2 岁及实际年龄 5 岁时的神经发育情况,结果显示两者在 2 岁和 5 岁时的神经发育评分无显著差异[7]。然而,由于该研究首个得出双胎与单胎神经发育无显著差异的结论,尚需进一步的大规模临床研究予以佐证。

3. 神经发育结局的预测方法

新生儿颅脑超声是一种无创、无辐射的检测手段,是新生儿脑成像的首选工具,但其对脑微结构成像方面存在一定局限性。相比之下,颅脑核磁共振能够提供比超声更详细的脑结构信息[8]。除了对脑解剖结构的评估外,脑功能监测也成为重要评估部分。脑结构以及脑功能评估的结合可能会更好地识别有神经发育迟缓风险的婴儿[9]。

3.1. 头颅影像学

颅脑超声作为新生儿科常用的脑结构检测工具, 具有简便、快捷、无辐射等优点, 对脑损伤的诊断灵敏度较高。颅脑超声提示中重度脑损伤与不良智力和运动发育有关。Zhang 等[10]对 129 例胎龄小于 28 周的极早产儿进行连续颅脑超声监测, 直至 6 月龄, 在 2 岁时使用贝利婴儿智力发展指数和精神运动发展指数进行评估, 结果显示, 矫正年龄足月时颅脑超声与磁共振检测结果一致性达 88%, 且足月龄时超声提示的中重度脑损伤对预测脑瘫具有较高的敏感性和特异性。另外, 颅脑超声测量的胼胝体长度可能与极早产儿 2 岁时的神经发育结局相关。Beunders 等[11]对 225 例胎龄小于 30 周的早产儿随访至 2 岁, 并分别在出生时及矫正 2 月龄时通过超声测量胼胝体长度, 结果发现, 出生至矫正 2 月龄期间胼胝体长度的快速增长与更好的认知及运动功能预后密切相关。但该类头颅超声指标的相关研究较少, 尚需更大规模的临床研究进一步佐证。

相比之下, 头颅磁共振成像在检测脑损伤方面具有更高的分辨能力。早产儿矫正胎龄至足月时, 其脑灰质容积、皮层厚度以及脑沟深度等结构性指标可能与其神经发育结局有关。Pagnozzi 等[12]对 181 例平均胎龄 28 周的早产儿在矫正胎龄 35 周进行 3.0T 核磁共振成像, 结果发现, 较大的灰质体积、较深的脑沟以及较厚的皮层与 2 岁时较好的神经发育预后相关。此外, 氢质子磁共振波谱成像、动脉自旋标记灌注功能磁共振成像作为新兴技术, 能够监测早产儿颅脑代谢产物及脑血流变化, 有助于预测其不良神经发育结局[13], 但其结果易受扫描时间、技术手段等方面的影响以及价格昂贵等因素, 目前其尚未广泛应用于临床。

3.2. 脑电图

振幅整合脑电图(amplitude integrated electroencephalography, aEEG)已成为广泛应用于新生儿脑功能检测的工具, 其基本指标包括振幅、睡眠-觉醒周期、惊厥、宽带和连续性。目前, 由 Burdjalov 等设计的评分系统仍是评估新生儿脑功能的主要方法[14]。aEEG 在早产儿脑损伤的诊断中具有较高的敏感性和特异性[15], 对早产儿神经发育预后有一定的预测价值。Park 等[16]对 35 名胎龄 ≤ 32 周的早产儿在出生后第 1 至第 7 天进行 aEEG 动态监测, 并随访至矫正胎龄 36 周, 根据 36 周时脑超声结果将研究对象分为预后良好组与预后不良组, 结果发现, 早产儿在生命早期 aEEG 评分的持续下降可能与短期神经预后不良有关。此外, Burger 等[8]延长了动态监测时间和随访时间, 在一项回顾性队列研究中将研究对象根据 2 岁时的神经系统评分分为正常组, 发育延迟组和发育异常组, 比较三组患儿自出生至生后 1 月龄的 aEEG 评分, 结果显示运动发育异常组和发育延迟组的 aEEG 评分均低于正常组。同时, 另有研究表明, 生命前 3 天的 aEEG 监测可能有助于预测胎龄 < 28 周早产儿在 10 至 12 岁时的认知结局[17]。值得注意的是, 有研究表明, 早产的单胎与双胎在生命早期 aEEG 成熟度评分上无显著差异[18][19], 这表明双胎神经发育异常可能更多与其特定的疾病或后天因素相关。但此项研究是回顾性研究, 且目前关于单胎与双胎 aEEG 监测结果的研究较少, 两者是否存在差异以及差异是否随着年龄变化仍需大量研究证实。

3.3. 生物标志物

近年, 一些敏感的生物标记物为早期识别脑损伤提供了可能。Jung 等[20]的一项研究根据新生儿期的颅脑超声结果或 2 岁时神经发育评估结果, 将 20 例平均胎龄为 34 周的双胎婴儿分为神经发育异常组和正常组, 比较了两组出生时脐带血铜蓝蛋白的浓度, 结果显示, 神经发育异常组铜蓝蛋白浓度显著低于正常组。但脐带血铜蓝蛋白浓度易受遗传代谢性疾病、母孕期激素水平、母孕期用药等影响, 因此, 其结果能否真正应用于临床仍需大量的临床研究进一步验证。Perrone 等[21]总结出与早产儿脑损伤有关的多种生物标志物, 如细胞因子, 酸性钙结合蛋白、促红细胞生成素、趋化因子配体, 此类物质为脑损

伤发生过程中各级联反应产物。但目前相关研究较多为动物实验,且各类物质的敏感性与特异性可能受采样时间、采样方法等因素影响,因此,其是否可推广于临床尚待研究。

4. 双胎神经发育的影响因素

双胎及多胎妊娠通常伴随多种并发症,包括早产、单绒毛膜性妊娠、双胎输血综合征、出生体重不一致、宫内生长受限、小于胎龄儿以及双胎之一宫内死亡,此外,辅助生殖技术的应用和分娩顺序也对双胎的神经发育有一定的影响。除了生物因素外,双胎妊娠还对父母与婴儿的情感提出了挑战。

4.1. 早产

早产儿中约 20%是双胎,其中在 37 周和 32 周之前出生的双胎分别占 60%和 10.7% [22]。妊娠中晚期是胎儿大脑发育的关键时期,在此期间,大脑体积显著增加。早产不仅中断了这一重要的大脑发育过程,且早产后的外界环境刺激也会进一步影响大脑的正常发育。此外,围产期的并发症,如坏死性小肠结肠炎、败血症、动脉导管未闭、支气管肺发育不良,都与不良的神经发育结局相关[23]。早产儿相关并发症可通过炎症反应和脑部血流动力学不稳定两种机制导致不良神经发育结局。全身炎症反应引起免疫系统激活,外周炎症介质穿过血脑屏障进入中枢神经系统,激活小胶质细胞,经过细胞内级联炎症反应,释放细胞因子、趋化因子、活性氧等,这些物质诱导少突胶质细胞凋亡,导致髓鞘形成减少[24],造成脑白质损伤;另外大脑中星形胶质细胞亦受小胶质细胞或炎症因子激活,成为反应性星形胶质细胞,其可诱导神经元死亡[25],各类炎症反应导致脑白质损伤,表现为脑室周围脑白质软化[21]。早产儿脑血管调节系统不成熟,缺乏在机体血压变化时维持恒定脑血流量的能力,不稳定的脑血流量引起脑缺血、脑出血,进一步导致脑损伤。因此,有学者提出脑血流量监测有助于预测早产儿脑损伤的假设[26]。

4.2. 绒毛膜性质

双胎妊娠可根据绒毛膜性质分为双绒毛膜性和单绒毛膜性。单绒毛膜性双胎与双胎输血综合征、胎儿宫内生长受限等疾病相关,具有较高的发病率与死亡率[27]。对于存活的双胎,其后期神经发育情况及生活质量是父母关心的重点。Prasa 等[28]对 117 名伴有合并症(包括双胎输血综合征、胎儿生长受限)的单绒毛膜性双胎与 210 名双绒毛膜性双胎和无并发症的单绒毛膜性双胎(对照组)进行对比,随访两组儿童至 5 岁,发现伴有合并症的单绒毛膜性双胎大运动发育迟缓的发生率显著高于对照组。

单绒毛膜性双胎中约 15%会发生双胎输血综合征[29],未经治疗的双胎输血综合征患儿死亡率可达 50%~90% [26],且随着其病情分期的增加而升高。既往研究表明,未经治疗的双胎输血综合征的患儿神经系统障碍的发病率最高可达 56% [30],且供体胎儿神经发育异常的风险较受体胎儿更高[28]。胎儿镜激光治疗是目前最有效的治疗方法,不仅显著降低双胎输血综合征患儿的死亡率,也降低了其神经发育障碍的发病风险。有研究显示,接受胎儿镜激光治疗的儿童后期脑瘫的发病率约 10.2% [31]。Rüegg 等[32]对 42 名接受胎儿镜激光治疗的单绒毛膜性双胎与 32 名双绒毛膜性双胎分别在 2 岁和 5 岁时进行神经发育评估,发现无论是无事件生存率还是学业等方面的评分,两者均无差别。但是单绒毛膜性与双绒毛膜性胎儿基线风险不同,因此,Chimenea 等[33]进行一项回顾性观察研究,比较了胎儿镜激光治疗双胎输血综合征的双胎与无并发症单绒毛膜性的双胎在 2 岁时的神经发育情况,结果显示两者在 2 岁时神经发育障碍的发生率相当。基于此,该研究团队进一步探索了不同分期的双胎输血综合征胎儿镜治疗后的神经发育结局,特别是 I 期双胎输血综合征的治疗策略。因此开展了一项回顾性研究[34],比较了胎儿镜激光治疗的 I 期与晚期双胎输血综合征患儿和无并发症单绒毛膜性双胎在 2 岁时的神经发育情况,发现经过胎儿镜激光治疗的 I 期患儿的神经发育与无并发症的单绒毛膜性双胎相似,而晚期双胎输血综合征患儿

在 2 岁时神经发育障碍的发生率较高, 虽然其与对照组无统计学差异, 但是这项研究样本量少, 且为回顾性研究, 因此, 是否应对 I 期双胎输血综合征患儿积极采取胎儿镜激光治疗以防止其进行至晚期, 仍需通过大规模的前瞻性研究进一步探索。

选择性宫内生长受限的定义是一胎胎儿估计体重小于第 10 百分位, 且两胎儿体重相差大于 25% [31]。这是单绒毛膜性双胎的一种严重并发症, 也是双胎神经发育迟缓的危险因素之一。Huang 等[35]研究了 31 对选择性宫内生长受限的单绒毛膜性双胎, 将双胎中较低出生体重组的新生儿纳入低出生体重组, 较高出生体重者则纳入高出生体重组, 并在 1 岁时对其生长发育和神经发育进行评估。结果显示低出生体重组在体格生长和神经发育方面均较高出生体重组差。同样, Groene 等[36]将随访年龄延长至 11 岁, 仍然得出相同的结论。这表明, 选择性宫内生长受限对双胎的影响可能持续至青春前期, 因此需对该类患儿进行长期随访, 并提供喂养指导。但是否这种差异会在青春期减弱或消失, 需要进一步研究证实。

4.3. 辅助生殖技术

近年来, 随着辅助生殖技术的不断成熟, 其使用率不断增加。人工授精、体外受精、胞浆内单精子注射和胚胎移植以及相关技术的应用日益广泛。这些辅助生殖技术涉及刺激排卵、体外受精、胞浆内单精子注射、精子和卵母细胞的冷冻保存等一系列非生理过程。这些干预发生在配子和胚胎发育的关键时期, 可能会对胚胎发育及神经系统的远期预后产生影响[37]。一项大型回顾性队列研究[38]分析了 111,844 名通过辅助生殖技术出生的儿童和 4679,351 名自然受孕儿童的健康数据, 结果显示前者脑瘫发生率大于后者。Lefebvre 等人[39]的研究通过年龄阶段问卷比较了胎龄 <34 周的早产儿在 4 岁时的神经发育情况, 发现辅助生殖技术组至少在两个领域的发育异常率较低。但研究中使用的年龄阶段问卷主要由家长填写完成, 其主观性较强, 研究结论尚需客观类量表的验证。此外, 通过辅助生殖技术出生的单胎与双胎在神经发育结局上可能存在差异。Cavero-Iribicu 等[40]对 16 项研究进行 Meta 分析, 发现辅助生殖技术组的儿童脑瘫发病风险较自然受孕组高, 且单胎儿童的脑瘫风险更高, 而双胎的风险则有所降低。相反, 最近在我国华东地区进行的一项前瞻性研究指出, 1 岁时辅助生殖技术组的单胎儿童在社会行为评分上略高于双胎儿童[41]。总之, 现有研究普遍认为辅助生殖技术可能会影响胎儿出生后的神经发育结局, 但双胎与单胎之间的具体差异尚有争议, 仍需更多多中心的大规模研究加以验证。

4.4. 分娩方式和分娩顺序

近年, 随着双胎妊娠率的增加, 双胎剖宫产的趋势也在逐步上升。最近一项系统评价指出阴道分娩和剖宫产分娩的双胎在新生儿期的发病率和死亡率相当[42]。但是, 关于分娩方式以及分娩顺序对双胎长期神经发育影响的研究仍然有限。Chimenea 等[43]进行的一项回顾性队列研究, 将 72 对胎龄在 32 至 37 周的无并发症单绒毛膜性双胎根据产前评估的分娩方式分为计划阴道分娩组与计划剖宫产组, 结果显示, 计划剖宫产组的双胎在 2 岁时神经发育障碍的发生率高于计划阴道分娩组, 但两者之间未达到统计学显著差异。尽管该研究结果表明计划阴道分娩是安全的, 但计划阴道分娩组包含了阴道分娩、阴道和剖宫产联合分娩以及紧急剖宫产三种情况(而计划剖宫产组则全部采用剖宫产)。若要探讨阴道分娩与剖宫产对胎儿后期神经发育的影响, 建议进一步将紧急剖宫产组纳入计划剖宫产组进行统计学分析。Mok 等[44]的研究则解决了这一问题, 纳入了 227 对计划阴道分娩的双胎, 根据第二个双胎的分娩方式分为阴道 - 阴道分娩组与阴道 - 剖宫产组, 主要探讨分娩方式对第二个双胎神经发育的影响。结果显示, 与阴道 - 阴道分娩组相比, 阴道 - 剖宫产组的第二个双胎不良神经发育结局没有显著增加。该研究进一步将第二个双胎分为神经发育预后不良组与神经发育正常组, 进行单因素分析, 发现双胎间分娩间隔时间大于 30 分钟与第二个双胎的不良神经发育结局显著相关。但该项研究中阴道 - 剖宫产组仅有 10 例, 可能难以揭

示一些罕见的神经发育评估结果。另外, 上述两项研究均存在选择偏倚, 临床医生根据临床检验、检查以及经验主动将分娩风险较高的病例纳入计划剖宫产组, 而将风险较低者纳入计划阴道分娩组。因此, 目前亟需大型前瞻性的随机对照研究来验证这些结论。综上所述, 目前尚无确定的双胞胎分娩最佳方式, 临床上应整合与双胞胎妊娠分娩方式相关的并发症资源、并进行综合分析, 以提供科学的分娩咨询。

4.5. 家庭环境

双胞胎或多胞胎的诞生对父母与婴儿的情感关系提出诸多挑战。双胎母亲在照顾孩子方面面临的压力显著高于单胎母亲, 因此, 难以对每个双胎都投入足够的情感关注。一项比较双胎母亲与单胎母亲及其与婴儿互动的研究发现, 双胎婴儿在敏感性和反应速度上表现得较迟钝[45]。因此, 双胎在运动发育与个人-社会发展等方面的表现可能逊色于单胎。Squarza 等人[6]将 86 例胎龄小于 28 周的早产儿分为多胎组(34 例)与单胎组(52 例), 并在 1 岁和 2 岁时使用格里菲斯心理发展量表评估神经发育情况, 结果显示, 在 1 岁时, 多胎组在运动能力和个人-社会评分上均低于单胎组。这是因为养育双胎不仅削弱了母亲对每个婴儿的照顾能力, 而且多子女的情况导致父母的照顾时间被分散, 从而减少了与每个孩子一对一互动的机会。但是, 目前双胎家庭中出现了多位家庭成员共同照顾双胎的现象, 因此, 是否双胎家庭中其他成员所表现出对双胎婴儿的关注可以减轻母亲不良情绪对双胎婴儿发育的影响, 仍需进一步研究加以证实。

5. 总结与展望

综上所述, 双胞胎妊娠因其复杂的生理特性, 相较于单胎妊娠更易发生神经发育障碍, 故应对双胎儿进行长期随访, 以便早期发现可能存在发育障碍的患儿, 并及时为其提供干预, 改善预后, 提高生存质量。然而近年, 随着家庭环境因素的转变, 双胎神经发育结局是否有所变化, 有待更多的临床研究验证。

参考文献

- [1] Monden, C., Pison, G. and Smits, J. (2021) Twin Peaks: More Twinning in Humans than Ever Before. *Human Reproduction*, **36**, 1666-1673. <https://doi.org/10.1093/humrep/deab029>
- [2] Yang, M., Fang, L., Wang, Y., Li, X., Cao, Y., Sun, J., et al. (2023) Perinatal Characteristics and Neonatal Outcomes of Singletons and Twins in Chinese Very Preterm Infants: A Cohort Study. *BMC Pregnancy and Childbirth*, **23**, Article No. 89. <https://doi.org/10.1186/s12884-023-05409-8>
- [3] Faramarzi, R., Darabi, A., Emadzadeh, M., Maamouri, G. and Rezvani, R. (2023) Predicting Neurodevelopmental Outcomes in Preterm Infants: A Comprehensive Evaluation of Neonatal and Maternal Risk Factors. *Early Human Development*, **184**, Article 105834. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2023.105834>
- [4] Rees, P., Callan, C., Chadda, K.R., Vaal, M., Diviney, J., Sabti, S., et al. (2022) Preterm Brain Injury and Neurodevelopmental Outcomes: A Meta-Analysis. *Pediatrics*, **150**, e2022057442. <https://doi.org/10.1542/peds.2022-057442>
- [5] Ylijoki, M., Haataja, L., Lind, A., Ekholm, E. and Lehtonen, L. (2019) Neurodevelopmental Outcome of Preterm Twins at 5 Years of Age. *Pediatric Research*, **87**, 1072-1080. <https://doi.org/10.1038/s41390-019-0688-x>
- [6] Squarza, C., Gardon, L., Gianni, M.L., Frigerio, A., Gangi, S., Porro, M., et al. (2020) Neurodevelopmental Outcome and Adaptive Behavior in Preterm Multiples and Singletons at 1 and 2 Years of Corrected Age. *Frontiers in Psychology*, **11**, Article 1653. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.01653>
- [7] Fontana, C., Schiavolin, P., Ardemani, G., Amerotti, D.A., Pesenti, N., Bonfanti, C., et al. (2023) To Be Born Twin: Effects on Long-Term Neurodevelopment of Very Preterm Infants—A Cohort Study. *Frontiers in Pediatrics*, **11**, Article 1217650. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1217650>
- [8] Burger, C., Hammerl, M., Neubauer, V., Pupp Peglow, U., Kiechl-Kohlendorfer, U. and Griesmaier, E. (2020) Early Preterm Infants with Abnormal Psychomotor Neurodevelopmental Outcome at Age Two Show Alterations in Amplitude-Integrated Electroencephalography Signals. *Early Human Development*, **141**, Article 104935. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2019.104935>
- [9] Griesmaier, E., Schreiner, C., Winkler, I., Posod, A., Sappeler, M., Kiechl-Kohlendorfer, U., et al. (2023) Association of

- aEEG and Brain Injury Severity on MRI at Term-Equivalent Age in Preterm Infants. *Acta Paediatrica*, **113**, 229-238. <https://doi.org/10.1111/apa.17017>
- [10] Zhang, X., Chen, W., Gao, X., Li, Y., Cao, J. and Qiu, S. (2021) Predicting the Developmental Outcomes of Very Premature Infants via Ultrasound Classification. *Medicine*, **100**, e25421. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000025421>
 - [11] Beunders, V.A.A., Roelants, J.A., Suurland, J., Dudink, J., Govaert, P., Swarte, R.M.C., *et al.* (2022) Early Ultrasonic Monitoring of Brain Growth and Later Neurodevelopmental Outcome in Very Preterm Infants. *American Journal of Neuroradiology*, **43**, 639-644. <https://doi.org/10.3174/ajnr.a7456>
 - [12] Pagnozzi, A.M., van Eijk, L., Pannek, K., Boyd, R.N., Saha, S., George, J., *et al.* (2023) Early Brain Morphometrics from Neonatal MRI Predict Motor and Cognitive Outcomes at 2-Years Corrected Age in Very Preterm Infants. *NeuroImage*, **267**, Article 119815. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2022.119815>
 - [13] 侯新琳. 早产儿脑损伤监测技术进展[J]. 中华新生儿科杂志(中英文), 2024, 39(3): 132-135.
 - [14] Burdjalov, V.F., Baumgart, S. and Spitzer, A.R. (2003) Cerebral Function Monitoring: A New Scoring System for the Evaluation of Brain Maturation in Neonates. *Pediatrics*, **112**, 855-861. <https://doi.org/10.1542/peds.112.4.855>
 - [15] Variante, G.F.T., Rodrigues, D.P., Pietrobon, R.F.R., França, C.N., Netto, A. and Magalhães, M. (2022) Newborns at High Risk for Brain Injury: The Role of the Amplitude-Integrated Electroencephalography. *Jornal de Pediatria*, **98**, 565-571. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2021.10.008>
 - [16] Park, K.H., Kim, Y.M., Lee, Y., Bae, M.H., Lee, N.R., Han, Y.M., *et al.* (2020) Predictive Value of an Early Amplitude-Integrated Electroencephalogram for Short-Term Neurologic Outcomes in Preterm Infants. *The Turkish Journal of Pediatrics*, **62**, 367-378. <https://doi.org/10.24953/turkjped.2020.03.003>
 - [17] Nordvik, T., Schumacher, E.M., Larsson, P.G., Pripp, A.H., Løhaugen, G.C. and Stiris, T. (2022) Early Spectral EEG in Preterm Infants Correlates with Neurocognitive Outcomes in Late Childhood. *Pediatric Research*, **92**, 1132-1139. <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01915-7>
 - [18] Schreiner, C., Staudt, A., Kiechl-Kohlendorfer, U. and Griesmaier, E. (2024) Amplitude-Integrated Electroencephalography Showed No Differences in Cerebral Activity between Preterm Singletons and Twins in the First 4 Weeks of Life. *Acta Paediatrica*, **113**, 1356-1363. <https://doi.org/10.1111/apa.17190>
 - [19] Li, F., Zhong, C., Ouyang, X., Zhao, Q., Zhang, L. and Wang, B. (2023) Developmental Characteristics of Early Electroencephalography in Preterm Neonates: Differences between Twins and Singletons. *Pediatrics & Neonatology*, **64**, 442-449. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2022.09.020>
 - [20] Jung, Y.M., Lee, S.M., Oh, S., Shin, H., Park, C., Park, J.S., *et al.* (2022) Cord Blood Proteomic Biomarkers for Predicting Adverse Neurodevelopmental Outcomes in Monoamniotic Twins. *Reproductive Sciences*, **29**, 1756-1763. <https://doi.org/10.1007/s43032-021-00825-7>
 - [21] Perrone, S., Grassi, F., Caporilli, C., Boscarino, G., Carbone, G., Petrolini, C., *et al.* (2023) Brain Damage in Preterm and Full-Term Neonates: Serum Biomarkers for the Early Diagnosis and Intervention. *Antioxidants*, **12**, Article 309. <https://doi.org/10.3390/antiox12020309>
 - [22] Roman, A. (2023) Screening and Prevention of Preterm Birth in Twin Pregnancies. *Clinical Obstetrics & Gynecology*, **66**, 804-824. <https://doi.org/10.1097/grf.0000000000000822>
 - [23] Spoto, G., Nicotera, A.G., Butera, A. and Di Rosa, G. (2024) Editorial: Neurodevelopment and Preterm Birth. *Frontiers in Neurology*, **15**, Article 1412711. <https://doi.org/10.3389/fneur.2024.1412711>
 - [24] Niño, D.F., Zhou, Q., Yamaguchi, Y., Martin, L.Y., Wang, S., Fulton, W.B., *et al.* (2018) Cognitive Impairments Induced by Necrotizing Enterocolitis Can Be Prevented by Inhibiting Microglial Activation in Mouse Brain. *Science Translational Medicine*, **10**, eaan023. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aan0237>
 - [25] Knoop, M., Possovre, M., Jacquens, A., Charlet, A., Baud, O. and Darbon, P. (2022) The Role of Oxytocin in Abnormal Brain Development: Effect on Glial Cells and Neuroinflammation. *Cells*, **11**, Article 3899. <https://doi.org/10.3390/cells11233899>
 - [26] Rajaram, A., Milej, D., Suwalski, M., Kebaya, L., Kewin, M., Yip, L., *et al.* (2022) Assessing Cerebral Blood Flow, Oxygenation and Cytochrome C Oxidase Stability in Preterm Infants during the First 3 Days after Birth. *Scientific Reports*, **12**, Article No. 181. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-03830-7>
 - [27] Hoarau, D., Tosello, B., Blanc, J., *et al.* (2023) Chorionicity and Neurodevelopmental Outcomes at 5½ Years among Twins Born Preterm: The EPIPAGE2 Cohort Study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, **130**, 1047-1058. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.17460>
 - [28] Prasad, S., Beg, S., Badran, D., Masciullo, L., Huddy, C. and Khalil, A. (2024) Neurodevelopmental Outcome in Complicated Twin Pregnancy: Prospective Observational Study. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, **63**, 189-197. <https://doi.org/10.1002/uog.27448>
 - [29] Kajiwara, K., Ozawa, K., Wada, S. and Samura, O. (2022) Molecular Mechanisms Underlying Twin-to-Twin Transfusion

- Syndrome. *Cells*, **11**, Article 3268. <https://doi.org/10.3390/cells11203268>
- [30] Korsakissok, M., Groussolles, M., Dicky, O., Alberge, C., Casper, C. and Azogui-Assouline, C. (2018) Mortality, Morbidity and 2-Years Neurodevelopmental Prognosis of Twin-to-Twin Transfusion Syndrome after Fetoscopic Laser Therapy: A Prospective, 58 Patients Cohort Study. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*, **47**, 555-560. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2018.04.003>
 - [31] Mesbah, N., Marsousi, V., Eslamian, L., Montazerlotfelahi, H., Shamshirsaz, A.A., Hessami, K., *et al.* (2022) Infantile Neurodevelopmental Outcome after Fetoscopic Laser Photocoagulation for Twin-to-Twin Transfusion Syndrome: The First Prospective Experience from Iran. *BMC Pregnancy and Childbirth*, **22**, Article No. 458. <https://doi.org/10.1186/s12884-022-04793-x>
 - [32] Rüegg, L., Hüsler, M., Krähenmann, F., Zimmermann, R., Natalucci, G. and Ochsenbein-Kölbl, N. (2020) Long-Term Outcome of Monochorionic Twins after Fetoscopic Laser Therapy Compared to Matched Dichorionic Twins. *Fetal Diagnosis and Therapy*, **47**, 947-954. <https://doi.org/10.1159/000509400>
 - [33] Chimenea, Á., García-Díaz, L. and Antiñolo, G. (2023) Two Year Neurodevelopmental Outcome after Fetoscopic Laser Therapy for Twin-Twin Transfusion Syndrome: Comparison with Uncomplicated Monochorionic Diamniotic Twins. *Children*, **10**, Article 1250. <https://doi.org/10.3390/children10071250>
 - [34] Chimenea, A., García-Díaz, L. and Antiñolo, G. (2024) Long-Term Neurodevelopmental Outcome after Selective Fetoscopic Laser Therapy for Stage I Twin-Twin Transfusion Syndrome. *Clinical Pediatrics*, **63**, 1528-1536. <https://doi.org/10.1177/00099228241227087>
 - [35] Huang, X., Xiang, H., Bao, J., Zhu, J., Chen, J., Zhou, P., *et al.* (2022) The Effects of Intrauterine Growth on Physical and Intellectual Development of One-Year-Old Infants: A Study on Monochorionic Twins with Selective Intrauterine Growth Restriction. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, **43**, Article 2125300. <https://doi.org/10.1080/01443615.2022.2125300>
 - [36] Groene, S.G., Stegmeijer, K.J.J., Tan, R.N.G.B., Steggerda, S.J., Haak, M.C., Slaghekke, F., *et al.* (2022) Long-Term Effects of Selective Fetal Growth Restriction (LEMON): A Cohort Study of Neurodevelopmental Outcome in Growth Discordant Identical Twins in the Netherlands. *The Lancet Child & Adolescent Health*, **6**, 624-632. [https://doi.org/10.1016/s2352-4642\(22\)00159-6](https://doi.org/10.1016/s2352-4642(22)00159-6)
 - [37] Zeng, Z., Wang, Z., Yu, P., Wang, Y., Pei, Y., Dai, Y., *et al.* (2024) The Association between Assisted Reproductive Technologies and Neurodevelopmental Disorders in Offspring: An Overview of Current Evidence. *Journal of Integrative Neuroscience*, **23**, Article 15. <https://doi.org/10.31083/j.jin2301015>
 - [38] Spangmose, A.L., Christensen, L.H., Henningsen, A.A., Forman, J., Opdahl, S., Romundstad, L.B., *et al.* (2021) Cerebral Palsy in ART Children Has Declined Substantially over Time: A Nordic Study from the Conartas Group. *Human Reproduction*, **36**, 2358-2370. <https://doi.org/10.1093/humrep/deab122>
 - [39] Lefebvre, T., Flamant, C., Olivier, M., Gascoin, G., Bouet, P., Roze, J., *et al.* (2023) Assisted Reproductive Techniques Do Not Impact Late Neurodevelopmental Outcomes of Preterm Children. *Frontiers in Pediatrics*, **11**, Article 1123183. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1123183>
 - [40] Cavero-Ibiricu, A., Canelas-Fernández, J., Gómez-Acebo, I., Alonso-Molero, J., Martínez-Jiménez, D., Llorca, J., *et al.* (2024) Association between Assisted Reproductive Technology and Cerebral Palsy: A Meta-Analysis. *Pediatric Neurology*, **152**, 115-124. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2023.12.019>
 - [41] Li, W., Zhao, J., Ni, M., Zhang, Q., Shen, Q., Li, H., *et al.* (2023) Assisted Reproductive Technology and Neurodevelopmental Outcomes in Offspring: A Prospective Birth Cohort Study in East China. *Reproductive BioMedicine Online*, **46**, 983-994. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2023.02.006>
 - [42] Liu, S., Wang, L., Gao, M., Zhang, X. and Cui, H. (2023) Mode of Delivery and Neonatal Outcomes in Preterm Twins Less than 32 Weeks of Gestation or Birthweight under 1500 G: A Systematic Review and Meta-Analyses. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, **309**, 1219-1226. <https://doi.org/10.1007/s00404-023-07307-y>
 - [43] Chimenea, A., García-Díaz, L. and Antiñolo, G. (2022) Mode of Delivery, Perinatal Outcome and Neurodevelopment in Uncomplicated Monochorionic Diamniotic Twins: A Single-Center Retrospective Cohort Study. *BMC Pregnancy and Childbirth*, **22**, Article No. 89. <https://doi.org/10.1186/s12884-022-04425-4>
 - [44] Mok, S.L. and Lo, T.K. (2020) Long Term Outcome of Second Twins Born to Mothers Who Attempted Vaginal Delivery a Retrospective Study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, **254**, 1-5. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.08.049>
 - [45] Riva Crugnola, C., Ierardi, E., Prino, L.E., Brustia, P., Cena, L. and Rollè, L. (2020) Early Styles of Interaction in Mother-Twin Infant Dyads and Maternal Mental Health. *Archives of Women's Mental Health*, **23**, 665-671. <https://doi.org/10.1007/s00737-020-01037-9>