

综述

新生儿重症监护室环境压力对早产儿神经发育的影响及其表观遗传学研究进展

岳少婷 张军 马登慧

(武汉大学健康学院护理系, 湖北 武汉 430071)

[摘要] 新生儿重症监护室(NICU)的不良环境刺激会通过表观遗传修饰影响神经发育,对早产儿长期发育结局有不良影响,发育支持干预能逆转基因表观遗传改变而促进早产儿神经发育。该文就NICU压力环境、发育支持干预对早产儿神经发育的影响及其表观遗传效应做一综述,为开展早产儿表观遗传学研究提供参考。

[中国当代儿科杂志, 2019, 21(11): 1144-1147]

[关键词] 神经发育; 表观遗传; 环境压力; 发育支持; 早产儿

Research advances in the effect of environmental stress in the neonatal intensive care unit on the neurodevelopment of preterm infants and its epigenetics

YUE Shao-Ting, ZHANG Jun, MA Deng-Hui. Department of Nursing, Wuhan University School of Health Sciences, Wuhan 430071, China (Zhang J, Email: 1528161351@qq.com)

Abstract: Adverse environmental stimulation in the neonatal intensive care unit (NICU) can affect neurodevelopment through epigenetic modification and thus has adverse effects on the long-term developmental outcome of preterm infants. Developmental care can reverse epigenetic changes in genes and promote neurodevelopment in preterm infants. This article reviews the influence of environmental stress in the NICU and developmental care on neurodevelopment in preterm infants, as well as related epigenetic effects, in order to provide a reference for epigenetic studies of preterm infants.

[Chin J Contemp Pediatr, 2019, 21(11): 1144-1147]

Key words: Neurodevelopment; Epigenetics; Environmental stress; Developmental care; Preterm infant

世界卫生组织将早产儿定义为妊娠37周前出生的新生儿,将胎龄 ≥ 28 周但 <32 周称为极早产,胎龄 <28 周称为超早产^[1]。世界卫生组织全球早产率的数据表明,2010年全球1.35亿活产婴儿中,有1490万婴儿早产,早产率为11.1%^[2]。其中中国早产儿绝对数量居全球第二。有研究显示,中国2006~2016年间早产儿发生率呈上升趋势^[3]。早产儿易出现脑损伤、脑瘫、认知功能障碍、视听觉障碍等多种不良神经发育结局^[4];注意力不集中、焦虑、感觉障碍等问题亦较足月儿高^[5]。

研究显示,早产儿生后在新生儿重症监护室

(neonatal intensive care unit, NICU)内受到的长期压力刺激,会引起神经功能相关基因发生表观遗传改变而导致大脑发育异常^[6-8]。早期发育支持(developmental care)干预能改善NICU早期环境,提升患儿适应性,促进神经系统发育和减少并发症的发生,其机制亦可能与引起相关基因表观遗传改变有关^[9]。

本文就NICU压力、发育支持干预及早产儿神经脑发育相关基因表观遗传改变的关系进行综述,旨在为早产儿提供最佳照护环境,提供早期干预,促进早产儿神经发育,提高早产儿长期生存质量。

[收稿日期] 2019-06-27; [接受日期] 2019-08-06

[作者简介] 岳少婷,女,硕士研究生。

[通信作者] 张军,女,副教授。Email: 1528161351@qq.com。

1 NICU 环境压力对早产儿神经发育的影响

1.1 NICU 环境

早产儿出生后通常会入住 NICU, NICU 中高强度噪音、强光照、疼痛刺激及母婴分离等形成一种高压环境, 早产儿在这样的压力环境中, 持续处于一种应激状态, 导致应激性激素皮质醇、肾上腺素等分泌增加, 造成心率、呼吸、血压等生理指标的改变, 加之换尿布等常规护理也会引起不良的生理反应^[8,10]。从胎龄 24~28 周到 3 岁, 大脑神经元连接大幅度调整, 突触快速形成、修建、重塑, 是大脑发育的最关键阶段, 神经可塑性的敏感阶段。对于早产儿, 本应在母体子宫内快速发育的脑组织, 不得不在 NICU 压力环境中受到长期慢性刺激, 这种压力刺激易对神经发育产生诸多不良影响^[10]。

1.2 NICU 环境压力对早产儿神经系统的影响

疼痛刺激和高强度的物理性刺激对早产儿中枢神经系统和神经内分泌系统有一定的影响^[11-12]。研究显示, 噪音及光照刺激会干扰患儿睡眠状态, 不利于生长发育及神经系统发育; 长期噪音刺激使大脑皮层兴奋和抑制的平衡失调, 导致脑血管张力受损, 引起神经功能紊乱、影响脑发育^[13]; 与出生时无 NICU 住院经历的足月儿相比, 在 NICU 经历过足底穿刺、动静脉穿刺、指尖采血等反复疼痛刺激的早产儿, 2 岁时的大运动、精细运动、适应性、语言及个人社交能力均显著降低^[14]; 早产儿遭受过高疼痛刺激与学龄期额叶和顶叶脑皮质区变薄、颞叶的功能连接改变有关^[15-16]; 母婴分离使早产儿疼痛敏感性升高、神经行为能力下降^[17]、N-甲基-D-天冬氨酸 (NMDA) / 兴奋性氨基酸活性降低及未成熟脑细胞凋亡增加, 可能影响认知、运动等^[18]; 吸痰等侵入性治疗可使血压和颅内压升高、脑灌注压降低、脑血流速度加快, 增加颅内出血的危险性, 对脑功能有不良影响^[19]。

1.3 发育支持干预与早产儿神经发育

1.3.1 发育支持 发育支持是把婴儿看作照护的合作者, 并认为婴儿在周围的人与环境的关系中沿着发育轨迹发育的一种方法, 是对婴儿及其父母提供的针对环境控制的一系列行为措施, 发育支持的实施取决于 NICU 护士及其他医务人员^[20]。其目的是通过控制外部环境及实施鸟巢式护理等措施建立一种良好的 NICU 环境。基于循

证的发育支持干预包含以下 5 个方面: (1) 保护睡眠; (2) 疼痛和压力的评估与管理; (3) 日常照护的发育性照护措施; (4) 以家庭为中心的护理; (5) 建立治愈性环境^[21]。为改善早产儿生存质量, 降低病死率, 国家卫生计生委于 2017 年颁布了《早产儿保健工作规范》, 强调对早产儿实施发育支持, 特别是在矫正 1 月龄内。

1.3.2 发育支持对早产儿神经系统发育的影响

国内外研究结果显示, 发育支持对早产儿神经系统发育有长期影响。Kiechl-Kohlendorfer 等^[22]研究表明, 发育支持可以改善早产儿 2 岁时的精神运动发育, 发育支持水平越高, 早产儿神经行为越稳定, 神经发育成熟度越好; 低水平发育支持与早产儿 18 月龄时神经行为的低适应性有关^[23]。McAnulty 等^[24]发现, 当患儿 8 岁时, 接受发育支持的早产儿右半球和额叶功能在神经心理及神经生理方面都明显优于常规护理组。有研究表明, 早期实施发育支持可提高早产儿正常全身运动发生率、母乳喂养率, 促进神经行为和智能发育^[25-26]。

2 NICU 环境压力引起的相关基因表观遗传改变

2.1 表观遗传学概述

表观遗传学 (epigenetics) 是研究不发生 DNA 序列变化的可遗传的基因表达和功能变化的领域。表观遗传学主要的特点: (1) 无 DNA 序列变化; (2) 可遗传的; (3) 可逆的基因表达调节。表观遗传调控能引起生物体表现型的改变并受环境的影响而改变^[27]。DNA 甲基化和组蛋白乙酰化是最常见的表观遗传修饰, DNA 甲基化是人类研究中最、最稳定的表观遗传修饰^[28]。哺乳动物 DNA 甲基化修饰位点主要发生在基因启动子区中富含胞嘧啶-鸟嘌呤二核苷酸的区域, 也称 CpG 岛。DNA 甲基化对环境刺激和早期经历非常敏感, 能诱导 DNA 可及性降低, 使染色质更紧密, DNA 的转录水平下降。甲基化程度越高, DNA 转录成 mRNA 并翻译成有功能蛋白质的可能性越小^[27-29]。组蛋白可发生乙酰化、甲基化等修饰, 组蛋白的甲基化可以抑制基因表达, 组蛋白乙酰化可使染色质结构松散、转录激活^[30-31]。

2.2 五羟色胺转运体基因

Fumagalli 等^[7]发现, NICU 相关压力越高, 五羟色胺转运体 (SLC6A4) 基因 CpG 位点甲基化程度越大, 极早产儿双侧大脑前颞叶体积越小。且前颞叶体积缩小与极早产儿矫正 12 月龄时社会情绪发展低于最佳水平有关。Provenzi 等^[32]通过比较低水平疼痛早产儿组、高水平疼痛早产儿组、足月儿组脐带血中 SLC6A4 基因甲基化水平发现, 早产儿与足月儿 SLC6A4 基因 CpG 位点甲基化程度差异无统计学意义, 证明早产不会影响 SLC6A4 甲基化, 且 SLC6A4 甲基化程度与 NICU 疼痛刺激水平呈正相关, SLC6A4 甲基化与矫正 3 月龄时的性情障碍有关^[33]。

2.3 糖皮质激素受体基因

Kantake 等^[34]研究了护理质量对新生儿表观遗传修饰的作用。足月新生儿接受常规产后护理, 早产儿出生后进入 NICU 并至少经历母婴分离 4 d, 采集出生当天和生后 4 d 的外周血检测糖皮质激素受体基因 (NR3C1) 启动子区的甲基化率。结果显示, 早产儿出生当天至产后第 4 天, NR3C1 甲基化率显著增加, 而足月儿保持稳定。特定位点的甲基化率与 NICU 等因素有关, 其中母亲分离时间与甲基化率比值呈正相关。NR3C1 甲基化会导致糖皮质激素相对不足, 从而引起与糖皮质激素缺乏相关的并发症。

2.4 11 β -羟基类固醇脱氢酶 2 基因

11 β -羟基类固醇脱氢酶 2 (11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2, HSD11B2) 能催化血液循环中有活性的皮质醇代谢为无活性的皮质酮, 与早产儿神经内分泌系统和下丘脑-垂体-肾上腺 (hypothalamo-pituitary-adrenal, HPA) 轴功能相关。NICU 压力刺激可能会改变 HSD11B2 的表观遗传修饰。Lester 等^[35]在早产儿出院前 3~4 d 将其分为低风险组和高风险组, 并取口腔颊细胞进行 HSD11B2 基因甲基化检测。结果表明, HSD11B2 基因 CpG3 位点的甲基化程度较低与早产儿较高的神经行为风险有关, 且 HSD11B2 DNA 甲基化水平降低导致失活的皮质酮增加, 这可能破坏 HPA 轴的活性。

2.5 发育支持能逆转 NICU 压力刺激引起的基因表观遗传改变

动物母性行为与发育支持类似, 是一种爱护幼体的行为, 包括哺乳、舔拭幼体身体等^[36]。

Zhang 等^[37]发现, 高母性行为使幼鼠谷氨酸脱羧酶 1 (GAD1) 甲基化水平降低及组蛋白 H3 第 9 位赖氨酸乙酰化水平 (H3K9ac) 增加, 影响抑制性神经递质 γ -氨基丁酸 (GABA) 能神经系统的发育。研究表明, 高母性行为的幼鼠 NR3C1 甲基化水平降低, 利于降低急性应激反应且能够逆转早期不良经历导致的表观遗传改变^[38]。Lester 等^[39]研究发现, 由 NICU 刺激导致的 NR3C1 甲基化率增加可通过母乳喂养逆转: 高水平母乳喂养 (婴儿出生后前 5 个月持续母乳喂养) 的健康足月儿较低水平母乳喂养 (没有进行母乳喂养或母乳喂养不足 3 周) 的健康足月儿 NR3C1 启动子区甲基化程度低, HPA 轴对压力的反应性降低。以上研究提示, 发育支持干预在 NICU 压力刺激引起基因表观遗传改变中有一定作用。

3 小结

国外研究表明, NICU 环境压力会引起基因表观遗传改变, 对早产儿造成不良的神经发育结局。高母性行为 and 母乳喂养亦可使基因发生表观遗传改变并可逆转由早期不良刺激引起的表观遗传改变, 但发育支持干预促进早产儿神经发育的作用机制尚不明确。国内就 NICU 压力刺激与早产儿神经发育的关系研究较少, 且表观遗传学多在肿瘤、精神、发育源性疾病等领域中研究, 在早产儿领域较少涉及。

研究 NICU 压力与早产儿表观遗传学, 有利于 NICU 医务人员从分子生物学的角度深入理解环境因素诱导的表观遗传学改变在早产儿神经发育中的病理生理学作用, 增强医务人员对改善 NICU 环境及对早产儿实施早期干预和围产期保健的认识, 有利于科学地制定针对性、目的性、系统规范的照护措施, 这对于改善早产儿早期生活经历、促进早产儿神经系统发育和提高早产儿长期生存质量具有重要意义。

[参 考 文 献]

- [1] Blencowe H, Cousens S, Chou D, et al. Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births[J]. *Reprod Health*, 2013, 10(Suppl 1): S2.
- [2] Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, et al. National,

- regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications[J]. *Lancet*, 2012, 379(9832): 2162-2172.
- [3] 闫俊梅, 黄辉, 李倩倩, 等. 2006~2016年11年间早产儿发生率及病死率的单中心研究[J]. *中国当代儿科杂志*, 2018, 20(5): 368-372.
- [4] 王晶晶, 陈超. 早产儿脑病发生率的流行病学研究进展[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2015, 30(10): 796-798.
- [5] 曹云. 极早和超早产儿神经发育结局[J]. *中国儿童保健杂志*, 2019, 27(2): 119-122.
- [6] Sparrow S, Manning JR, Cartier J, et al. Epigenomic profiling of preterm infants reveals DNA methylation differences at sites associated with neural function[J]. *Transl Psychiatry*, 2016, 6: e716.
- [7] Fumagalli M, Provenzi L, De Carli P, et al. From early stress to 12-month development in very preterm infants: preliminary findings on epigenetic mechanisms and brain growth[J]. *PLoS One*, 2018, 13(1): e0190602.
- [8] Filippa M, Poisbeau P, Mairesse J, et al. Pain, parental involvement, and oxytocin in the neonatal intensive care unit[J]. *Front Psychol*, 2019, 10: 715.
- [9] Montirosso R, Provenzi L. Implications of epigenetics in developmental care of preterm infants in the NICU: preterm behavioral epigenetics[M]. Cham: Springer International Publishing, 2017: 295-310.
- [10] Samra HA, McGrath JM, Wehbe M, et al. Epigenetics and family-centered developmental care for the preterm infant[J]. *Adv Neonatal Care*, 2012, 12 (Suppl 5): S2-S9.
- [11] Grunau RE. Neonatal pain in very preterm infants: long-term effects on brain, neurodevelopment and pain reactivity[J]. *Rambam Maimonides Med J*, 2013, 4(4): e0025.
- [12] Duerden EG, Grunau RE, Guo T, et al. Early procedural pain is associated with regionally-specific alterations in Thalamic development in preterm neonates[J]. *J Neurosci*, 2018, 38(4): 878-886.
- [13] Venkataraman R, Kamaluddeen M, Amin H, et al. Is less noise, light and parental/ caregiver stress in the neonatal intensive care unit better for neonates?[J]. *Indian Pediatr*, 2018, 55(1): 17-21.
- [14] 陈梦莹, 夏冬晴, 闵翠婷, 等. 早产儿新生儿期反复操作性疼痛与幼儿行为发育的关系[J]. *中国儿童保健杂志*, 2018, 26(1): 59-63.
- [15] Ranger M, Chau CM, Garg A, et al. Neonatal pain-related stress predicts cortical thickness at age 7 years in children born very preterm[J]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e76702.
- [16] Smith GC, Gutovich J, Smyser C, et al. Neonatal intensive care unit stress is associated with brain development in preterm infants[J]. *Ann Neurol*, 2011, 70(4): 541-549.
- [17] Als H, 曹云, Sizonenko S, 等. 新生儿重症监护病房照护模式与早产儿神经发育结局[J]. *中国循证儿科杂志*, 2015, 10(5): 321-327.
- [18] 李旭阳. 母婴分离对新生儿疼痛反应及神经行为的影响[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2018, 18(95): 61.
- [19] Perlman JM, Volpe JJ. Suctioning in the preterm infant: effects on cerebral blood flow velocity, intracranial pressure, and arterial blood pressure[J]. *Pediatrics*, 1983, 72(3): 329-334.
- [20] Macho P. Individualized developmental care in the NICU: a concept analysis[J]. *Adv Neonatal Care*, 2017, 17(3): 162-174.
- [21] Craig JW, Glick C, Phillips R, et al. Recommendations for involving the family in developmental care of the NICU baby[J]. *J Perinatol*, 2015, 35(Suppl 1): S5-S8.
- [22] Kiechl-Kohlendorfer U, Merkle U, Deufert D, et al. Effect of developmental care for very premature infants on neurodevelopmental outcome at 2 years of age[J]. *Infant Behav Dev*, 2015, 39: 166-172.
- [23] Montirosso R, Giusti L, De Carli P, et al. Developmental care, neonatal behavior and postnatal maternal depressive symptomatology predict internalizing problems at 18 months for very preterm children[J]. *J Perinatol*, 2018, 38(2): 191-195.
- [24] McAnulty GB, Duffy FH, Butler SC, et al. Effects of the newborn individualized developmental care and assessment program (NIDCAP) at age 8 years: preliminary data[J]. *Clin Pediatr (Phila)*, 2010, 49(3): 258-270.
- [25] 李艳. 探讨发育支持护理对新生儿监护病房早产儿的影响[J]. *实用临床护理学电子杂志*, 2017, 2(11): 119.
- [26] 顾臻, 仲越, 李双双, 等. 新生儿重症监护病房的早期干预在极低出生体重儿中的应用[J]. *中国儿童保健杂志*, 2017, 25(2): 167-170.
- [27] 蒋雪, 臧艺玫. 表观遗传概述[J]. *生物学教学*, 2015, 40(4): 2-4.
- [28] 王冲. 表观遗传修饰对突触可塑性的调控作用研究进展[J]. *动物医学进展*, 2018, 39(9): 83-86.
- [29] Gudsnuk KM, Champagne FA. Epigenetic effects of early developmental experiences[J]. *Clin Perinatol*, 2011, 38(4): 703-717.
- [30] 龙颖, 谌威霖, 杜倩, 等. 系统性硬化症的表观遗传学研究进展[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2018, 43(12): 1369-1375.
- [31] 张凯琳, 唐北沙, 徐倩. 帕金森病表观遗传学研究进展[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2018, 44(12): 757-760.
- [32] Provenzi L, Fumagalli M, Sirgiovanni I, et al. Pain-related stress during the neonatal intensive care unit stay and SLC6A4 methylation in very preterm infants[J]. *Front Behav Neurosci*, 2015, 9: 99.
- [33] Montirosso R, Provenzi L, Fumagalli M, et al. Serotonin transporter gene (SLC6A4) methylation associates with neonatal intensive care unit stay and 3-month-old temperament in preterm infants[J]. *Child Dev*, 2016, 87(1): 38-48.
- [34] Kantake M, Yoshitake H, Ishikawa H, et al. Postnatal epigenetic modification of glucocorticoid receptor gene in preterm infants: a prospective cohort study[J]. *BMJ Open*, 2014, 4(7): e005318.
- [35] Lester BM, Marsit CJ, Giarraputo J, et al. Neurobehavior related to epigenetic differences in preterm infants[J]. *Epigenomics*, 2015, 7(7): 1123-1136.
- [36] 王燕. 幼鼠陪伴对产后母鼠条件恐惧的影响以及条件恐惧对产后母鼠母性行为的影响[D]. 重庆: 西南大学, 2018.
- [37] Zhang TY, Hellstrom IC, Bagot RC, et al. Maternal care and DNA methylation of a glutamic acid decarboxylase 1 promoter in rat hippocampus[J]. *J Neurosci*, 2010, 30(39): 13130-13137.
- [38] Provenzi L, Guida E, Montirosso R. Preterm behavioral epigenetics: a systematic review[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2018, 84: 262-271.
- [39] Lester BM, Conratt E, LaGasse LL, et al. Epigenetic programming by maternal behavior in the human infant[J]. *Pediatrics*, 2018, 142(4): pii: e20171890.

(本文编辑: 邓芳明)