

医学参考报

儿科学专刊

Pediatrics

第三期 NO.03

开展真实世界的新生儿表型组 - 基因组计划

成都市妇女儿童中心医院新生儿科 肖甜甜
复旦大学附属儿童医院新生儿科 周文浩

专家简介



肖甜甜 副主任医师

成都市妇女儿童中心医院新生儿科医师。

从事新生儿危重症的临床诊治。中国医师协会新生儿科医师分会呼吸专业委员会委员、四川省医师协会新生儿科医师青年委员会委员。曾在加拿大多伦多 Mount Sinai 医院进行为期1年的新生儿专科医师培训。目前以第一作者身份发表SCI论文6篇，在《中华儿科杂志》等核心期刊上发表论文5篇。主持1项中华国际医学会项目。

基因组医学的进步加速了我们对人类疾病的洞察。如千人基因组计划、ENCODE、gnomAD、ExAC、BRAIN Initiative, 以及英国100 000、PFMG2025、中国新生儿基因组项目(CNGP)和美国国立儿童健康与人类发育研究所(NICHHD)的新生儿测序(NSIGHT)等, 这些基因组计划对生物医学研究和临床实践产生重大影响。在上述基因组计划中, 对新生儿人群的研究一直是重点, 因为大多数遗传疾病都是婴幼儿发病, 占5岁以下死亡率的10%。有证据表明, 在生命早期的诊断可给患儿及其家人带来诸多益处。相比之下, 在基因组医学迅速发展的今天, 表型组学的发展相对缓慢。利用传统医学方式能获得的新生儿疾病表型相对少, 且刻画深度不够, 导致目前新生儿表型与基因型之间缺乏有效的对应关系; 另一方面, 高分辨率和多维表型的缺乏亦限制了新生儿疾病机制的探索进程。因此, 在实现新生儿精准诊疗的道路上, 完善表型组的构建, 建立整合表型组和基因组数据融合的平台是关键。

一、新生儿表型组的构建可成为全生命周期精准医疗的基石

临床医生主要以临床表现为导向开展诊疗活动, 因此, 表型是临床决策的关键推动因素。随着临床数据的积累, 借助现有的计算机科学可以发现与疾病危重程度相关的新表型或表型组合, 进一步理解对不同表型间的相互作用, 从而更全面地认识疾病。典型的例子是基于传统表型构建的新生儿败血症预测模型。由美国加利福尼亚州 Kaiser Permanente 开发的新生儿早发性败血症(early onset sepsis, EOS)风险计算器基于608 014例活产儿队列构建。胎龄、产妇产时体温、胎膜破裂持续时间、母亲无乳链球菌定植状态以及产时抗生素的类型和持续时间几大特征是EOS的高危因素。在过去的5年中, 该计算器已被广泛应用于实践, 表明其实施在减少抗生素暴露的同时并不会增加新生儿的死亡率和发病率, 与此同时可减少侵入性诊断检查和母婴分离。其他的典型案例包括: L Nelson Sanchez-Pinto 及其同事根据儿童器官衰竭评分体系, 研究了危重儿童的多器官功能障碍综合征的表型, 发现严重、持续低氧血症和休克的表现具有更高的院内死亡风险。再者是新生儿神经系统疾病。

新生儿脑病是临床诊治的一个难点, 其中很重要的一方面在于难以通过常规体格检查或临床观察进行准确定位和脑功能状态评估, 特别是在患儿病情危重或使用了镇静止惊药物的情况下。近年来, 从高分辨率头颅成像中可提取一些重要的影

像表型特征, 对脑容量、脑结构、神经纤维连接、脑代谢、脑血流等为新生儿脑功能进行系统客观评估。比如, MRI、功能MRI(functional MRI, fMRI)和磁共振波谱(magnetic resonance spectroscopy, MRS)、超快超声成像或近红外光谱、计算机断层扫描、单光子发射断层扫描或正电子发射断层扫描。自2006年以来, 国际大脑发育合作组(Brain Development Cooperative Group)已开始采集正常大脑发育的成像(MRI)进行研究。UNC/UMN 婴儿连接组计划(Baby Connectome Project, BCP)将结合高分辨率结构MRI(T1和T2加权图像)、弥散成像和fMRI静息状态研究出生后5年内婴儿的大脑结构发育和行为发育的功能。

值得一提的是, 微生物组、代谢组、蛋白质组、免疫组和转录组等方面的探索, 也发现了其他高分辨率表型以及新的生物标志物。例如, 研究利用宏基因组测序来绘制呼吸道疾病、胃肠道疾病等新生儿的微生物群分布图, 以预测疾病进展并优化抗菌策略。此外, 体内特定代谢物模式可能反映了疾病的变化过程, 寻找新的生物标志物用于诊断新生儿坏死性小肠结肠炎, 预测新生儿脑病的结局, 了解宫内生长受限的病理生理机制。通过转录组研究新生儿脑病旨在探索新生儿脑病的分层管理和个性化的神经保护策略。然而, 这些组学数据在临床实践中的应用价值仍需得到大量研究的证实。

二、新生儿多维度表型分析技术的创新需求推动了多学科融合发展

新生儿结构化数据可成为表型组和基因组的桥梁, 根据信息科学, 临床数据可分为结构化数据和非结构化数据。非结构化数据通常是临床术语, 即临床医生对疾病认知的描述, 包含大量的信息量。近年来, 通过本体结构实现了对现有临床术语的系统定义和逻辑组织。目前, 使用最广泛的是人类表型本体(human phenotype ontology, HPO)。由于HPO的结构化, 因此允许计算推理和复杂的算法, 支持大数据中的基因组和表型组合分析。一项新生儿癫痫队列研究不仅将从电子病历中提取的临床诊断术语映射到HPO, 而且描绘了随着随访时间变化, HPO的变化情况, 为我们理解疾病的自然病程提供了较为有效的描绘方案。另一方面, 以HPO作为表型驱动诊断遗传性疾病的方式, 已开发了较多的工具, 比如SIFT、PolyPhen、PhenIX等。其他医学领域应用的结构本体还包括国际疾病分类(International Classification of Diseases, ICD)、医学临床术语系统化命名(Systematized Nomenclature of Medicine-Clinical Terms, SNOMED CT)、逻辑观察标识符、名称和代码(Logical Observation Identifiers, Names and Codes, LOINC)(临床和实验室观察术语)、RxNorm(美国标准药物术语)、医学主题词表(MeSH)和国际医学用语词典(MedDRA)等。目前这些标准化词条在新生儿常见相关疾病中的应用价值仍有待研究, 如围产期疾病、新生儿神经系统疾病、先天性代谢障碍、新生儿呼吸系统疾病、新生儿胃肠道疾病和新生儿心血管疾病。

随着材料科学和计算机信息科学的进步, 可穿戴传感设备已逐步走入临床, 辅助探索更多表型, 然而其准确性仍然是目前需要谨慎思考的问题。在大数据分析方面, 机器学习(machine learning, ML)技术已深入到医学各领域。常用的ML算法包括神经网络、深度学习、集成方法、回归算法、正则化方法、聚类方法、降维、规则系统、贝叶斯方法、决策

下转第3版

执行主编简介



周文浩 教授

主任医师, 博士研究生导师。现任复旦大学附属儿科医院副院长。从事新生儿危重症及遗传性疾病的临床评估及诊疗。任中华医学会儿科分会新生儿学组组长, 中国医师协会新生儿神经专委会副主委, 上海医学会罕见病专委会委员、秘书, 上海国产医学学会委员, 上海医学遗传学会委员。获得中华医学科技奖二等奖, 教育部科学技术进步二等奖, 上海市医学科技二等奖。研究成果在国内外期刊发表学术论文300余篇。先后主持国家自然科学基金重点项目、国际合作项目、自然科学基金面上项目10余项。已培养毕业研究生37人。

导读

- 应用快速临床基因组测序提高中国新生儿基因组计划中危重症婴儿的诊断率并改善临床结局 **2版**
- 早产儿天然淋巴样细胞发育受损与婴儿期疾病相关研究 **3版**
- 早产儿脐带血中脂联素、瘦素、胰岛素和饥饿素水平及其与出生指标的关系 **4版**
- 中国极早产儿预后及诊疗现状 **5版**
- 中国早产儿家庭参与式看护的群组随机对照研究 **6版**
- 空气污染暴露增加新生儿高胆红素血症的风险 **7版**
- Connexin 43通道阻断剂Gap26改善高氧暴露新生大鼠肺泡发育 **8版**

应用快速临床基因组测序提高中国新生儿基因组计划中危重症婴儿的诊断率并改善临床结局

专家简介



王慧君 研究员

复旦大学附属儿科医院儿科研究所研究员，博士研究生导师。上海市医学会医学遗传学分会副主任委员、上海市医学会医学罕见病分会委员。从事出生缺陷、罕见病和遗传代谢病的遗传诊断和发病机制研究。已发表SCI论文100余篇。

【据《Critical Care Medicine》2021年10月报道】
题：应用快速临床基因组测序提高中国新生儿基因组计划中危重症婴儿的诊断率并改善临床结局（中国复旦大学附属儿科医院儿科研究所 作者吴冰冰，王慧君，周文浩等）

一、多中心危重症婴儿基因组测序的前瞻性研究设计

基因组测序（genome sequencing, GS）几乎可以检测到所有类型的变异，与标准基因检测相比，诊断率更高。同时，对感染的患儿还可以应用GS数据进行宏基因组分析以检测病原微生物。本研究建立了家系快速GS流程（Trio-rGS），招募了2019年4~12月期间中国新生儿基因组计划中来自10个省的13家成员医院的危重症婴儿，为进一步探讨Trio-rGS在危重症婴儿临床诊疗中的应用价值展开调查。本项目将Trio-rGS和先证者临床外显子组测序（proband-only clinical exome sequencing, PoCES）流程同时应用于入组的危重症婴儿，并对两种检测方法的诊断率、检测周期（turnaround time, TAT）进行比较；同时评估Trio-rGS对危重症婴儿临床管理的影响。危重症婴儿纳入标准为临床表现提示存在遗传病（其他标准基因检测策略不能及时、准确解决的疾病），包括中枢神经系统异常、复杂型先天性心脏病、代谢性疾病、反复严重感染、疑似免疫缺陷和多发畸形；排除标准为通过现有临床试验已作出病因诊断或临床表现高度提示已知常见的综合征或某种疾病的患儿。此外，生命体征平稳，非危重症患儿；家属拒绝参加本研究或无法获得家系样本；患儿在实验前死亡或自动出院亦予排除。

二、患儿的一般情况和临床特征

本研究共招募257例出生至13个月的疑似遗传病的危重症婴儿，其中55例被排除在外，因此总计202例婴儿入组。其中，男123例（60.9%），女79例（39.1%）。根据涉及的主要器官系统（1例患者可能涉及多个系统），本项目危重症婴儿最常见的表型依次为神经肌肉疾病（45%）、呼吸系统疾病（22.3%）、免疫/感染性疾病（18.3%）和心血管疾病（17.3%）。

三、Trio-rGS的基因检测情况

202例中有74例患儿明确了基因诊断，总诊断率为36.6%，包括59个单核苷酸变异（single nucleotide variants, SNVs）和16个拷贝数变异（copy number variants, CNVs）（一个病例同时检测到1个SNV和1个CNV）。59个SNVs涉及49个基因。其中，26个SNVs（44%）属于常染色体显性遗传，包含20个新发变异，1个母源MAGEL2基因的印记和5个遗传自单亲的变异；27个SNVs（45.8%）为常染色体隐性遗传，包含23个复合杂合子，3个外显子缺失组合的变异和1个纯合变异；6个SNVs（10.2%）属于X连锁疾病，包含3个遗传自母亲的变异和3个新发变异。16个致病性CNVs中最常见的是15q11-13微缺失（3例），包含2例Prader-Willi综合征和1例Angelman综合征。另有128例婴儿未得到明确的基因诊断，然而在其中的20例婴儿中检测到了临床意义未明的变异。未来需要对未明确诊断的患儿进行随访、收集额外的临床信息，以帮助对这些患儿进行变异解释和及时干预。

四、Trio-rGS和PoCES的比较

Trio-rGS的诊断率显著高于PoCES[36.6%（95%CI 30.1%~43.7%）vs 20.3%

（95%CI 15.1%~26.6%）， $P=0.0004$]。同时，Trio-rGS的平均TAT快于PoCES（7天 vs 20天）（Wilcoxon秩和检验， $P < 2.2 \times 10^{-16}$ ）。与Trio-rGS相比，PoCES得到了41例基因诊断，漏诊33例。在漏诊的33例中，有19例经父母Sanger验证确认变异来源后可明确基因诊断，从而使PoCES的诊断率增加到29.7%。但是，使用Sanger测序确认变异来源将使PoCES的TAT延长。PoCES漏诊的其余14例涉及4个panel设计未涵盖的基因（TBX2、PIEZO1、LZTR1、PACS2）、3个PHOX2B基因上的短串联重复序列、2个基于基因外显子的片段缺失、1个OTC基因深度内含子变异、1个包含CYBB基因的小缺失（~120Kb），和3个15q11-13区域的缺失，PoCES检测无法判断缺失区域的印记来源。

五、宏基因组分析结果

13例疑似脓毒症的患儿血培养结果均为阴性。然而，应用宏基因组分析在其中的6例患儿中发现了致病微生物（3例细菌和3例病毒）。其中，1例患儿腺病毒抗原结果为阳性，与宏基因组分析结果一致。

六、Trio-rGS对患儿临床管理的影响

在74例诊断明确的婴儿中，早期基因诊断影响了40例患儿的临床管理决策，改善了患儿的预后。其中，16例患儿的临床管理策略发生了改变，24例患儿被转诊到了亚临床专科以获得更精确的治疗。同时，宏基因组分析在6例有败血症症状的婴儿中发现了致病或可能的致病微生物，进而指导了抗生素治疗策略。这些结果展示了在危重症婴儿中实施Trio-rGS技术的临床价值。例如，1例患儿因反应不佳、严重肺炎和心功能不全而在NICU接受治疗。但出院2周后，他因贫血、胆汁淤积和心功能不全再次入住NICU。患儿采用了红细胞输注、抗生素和强心利尿药对症处理策略，并进行了骨髓穿刺试验以评估是否存在血液系统疾病。经Trio-rGS检测，患儿明确诊断为甲基丙二酸血症合并同型半胱氨酸血症，由位于MMACHC基因的两个复合杂合致病变异导致。随后，患儿开始使用左旋肉碱、甜菜碱和维生素B₁₂进行治疗，同时监测饮食，恢复良好。6例原发性免疫缺陷病患儿明确诊断后启动了抗菌药物预防、监测轻微感染、避免使用活疫苗以及其他预防难治性感染的治疗策略。此外，对于预后不良的患儿，基因诊断可帮助家庭做出转为姑息治疗的决定，在治疗决策上更侧重于采用支持性、舒适性的策略，避免不必要的检查和侵入性的操作。所有明确基因诊断的婴儿，其家庭都可获得遗传咨询，对有再生育需求的家庭进行再发风险评估，给予产前诊断的指导。

七、总结

本研究基于多中心危重症婴儿队列，建立了Trio-rGS工作流程，评估了Trio-rGS在危重症婴儿中的诊断率、TAT和对临床管理决策的影响。与PoCES相比，Trio-rGS可进行全谱化数据分析（对SNV、CNV、SV、线粒体变异以及宏基因组进行同步检测），具有更高的诊断率和更快的TAT。对于危重症患儿，快速的GS诊断可以实现更精准的医疗干预，减少住院时间，节省医疗费用，并可能带来更好的临床结局。

（吴冰冰 编译）

专家简介



吴冰冰 博士

复旦大学附属儿科医院分子医学中心副主任。上海市医学会分子诊断分会委员，中国妇幼保健协会出生缺陷防治与分子遗传分会委员，上海市遗传学会遗传与分子诊断专委会委员，上海医师协会儿科医师分会小儿临床遗传学组委员、中华医学会儿科学分会罕见病学组秘书。发表学术论文30余篇，总影响因子超过50分。申请专利2项。

医学参考报

理事长兼总编辑：巴德年
副理事长兼副总编辑：曹雪涛等
理事会秘书长：周赞
社长：魏海明
副社长：吕春雷
副社长：周赞

社址：北京市西城区红莲南路30号红莲大厦B0403
邮编：100055 总机：010-63265066
网址：www.yxckb.com

儿科学专刊

名誉主编：张金哲
主编：倪鑫
副主编：王天有 黄国英 杜军保 孙宁 黄松明
常务编委：（按姓氏笔画排序）
邓力 孙银 李龙 李廷玉 邹丽萍
沈颖 宋红梅 陈强 陈博文 赵正言
钱渊

编委：（按姓氏笔画排序）
王玉 巩纯秀 任少敏 任晓旭 刘智胜

刘翠青 米杰 许春娣 孙军 杜立中 李梅
李亚蕊 李志辉 陈艳妮 尚云晓 封志纯 赵顺英
侯广军 唐锁勤 黄燕 焦传家

编辑部主任：蒂丽热芭
编辑：谷奕 韩形立 李凯菲 刘春艳 卢璐
韩书婧

投稿邮箱：yxckb_ek@163.com

早产儿天然淋巴样细胞发育受损与婴儿期疾病相关研究



邢燕 副教授

【据《Science Bulletin》2021年4月报道】题：早产儿天然淋巴样细胞发育受损与婴儿期患病相关（中国北京大学第三医院 作者邢燕、童笑梅等）

天然淋巴样细胞（innate lymphoid cells, ILCs）是近十年新定义的免疫细胞，被认为是T辅助细胞的天然对应细胞，分为ILC1s（产生干扰素- γ ）、ILC2s（产生白介素-5、13）和ILC3s（产生白介素22）三种类型，对于机体维持组织稳态和防御病原体至关重要，同时也积极参与了各种炎症性和过敏性疾病。迄今关于儿童，尤其是早产儿ILCs的研究较少；早产是否会影响ILCs的发育尚不清楚。为阐明早产儿ILCs的发育情况，本研究纳入2018年至2019年在北京大学第三医院出生的新生儿103例，分为超早产儿（extremely preterm, EPT）（出生胎龄 < 28 周， $n=18$ ）、极早产儿（very preterm, VPT）（出生胎龄 ≥ 28 周且 < 33 周， $n=39$ ）、晚期早产儿（late preterm, LPT）（出生胎龄 ≥ 33 周且 < 37 周， $n=27$ ）和足月儿（出生胎龄 ≥ 37 孕周， $n=19$ ）4组进行对照分析。出生后第7天留取外周血标本提取外周血单个核细胞（peripheral blood mononuclear cell, PBMCs），通过流式细胞术检测T细胞、B细胞、ILCs数量及分类，测定了ILCs分泌的IFN γ 、TNF α 、IL-5、IL-13、IL17A和IL-22的水平。收集入组新生儿在出生后1月内

和出生后1年内呼吸道感染和特应性皮炎的发病情况。通过分析早产儿与足月儿三种ILCs数量及比例的差异以及与婴儿期呼吸道感染和特应性皮炎发病之间的关系，了解早产儿ILCs的发育特征以及对婴儿健康的影响。

一、出生胎龄、分娩方式对PBMCs中ILCs影响的初步论证

本研究比较了足月儿和早产儿T细胞和B细胞水平，发现早产儿T细胞和B细胞发育成熟度与足月儿相似。还比较了不同出生胎龄新生儿ILCs的数量和比例，发现与足月儿相比，EPT、VPT和LPT儿的ILC1s、ILC2s和ILC3s均显著减少。PBMCs中ILC1s、ILC2s和ILC3s的数量与胎龄呈正相关，胎龄越小，ILCs数量越少。为了分析母亲阴道菌群是否会影响新生儿免疫系统的发育，本研究分析了不同分娩方式对各型ILCs占比的影响，结果显示分娩方式并不影响各型ILCs的数量，表明母亲阴道菌群与ILCs的早期发育并不相关。通过分析新生儿出生后早期PBMCs中T细胞、B细胞和ILCs的数量和类型，发现出生胎龄对于ILCs的充分发育至关重要，但并不影响T细胞和B细胞的数量。

二、体外培养ILC祖细胞对出生胎龄与ILCs的关联进一步论证

为进一步了解早产对ILCs发育的影响，从出生后3d内的PBMCs中分离了ILC祖细胞（ILC progenitor, ILCPs）进行体外培养，结果显示与足月儿相比，早产儿尤其是EPT和VPT的ILCPs分化成各型ILCs的比例显著减少，LPT中的ILCPs仅表现出较低的ILC3s

分化能力，这表明ILC3s的完全发育相比于ILC1s和ILC2s，可能需要更长的妊娠期。此外，ILC3s是LPT和足月儿ILCPs分化后的主要ILCs类型，而在EPT和VPT组中并非主要ILCs类型，由此提示胎儿先天免疫类型的偏斜可能发生在妊娠晚期。

三、通过细胞因子水平论证出生胎龄与ILCs的关联

ILCs通过分泌细胞因子来实现其对机体免疫功能的影响。本研究进一步测试了ILCs产生的标志细胞因子在不同胎龄组的水平，发现细胞因子的产生情况与早产儿ILCs发育受损相一致，ILC1分泌的IFN γ 和TNF α 、ILC2分泌的IL-5和IL-13以及ILC3分泌的IL17A和IL-22水平，在早产儿体内（特别是在EPT和VPT组）均被下调。上述结果充分证实早产干扰了ILCs的发育。

四、不同出生胎龄对新生儿期和婴儿期呼吸道感染和特应性皮炎发病情况的影响

本研究随访入组患儿至出生后1岁，收集了出生后1个月或1年内被医生诊断为呼吸道感染（respiratory tract infections, RTI，包括上呼吸道感染、支气管炎、肺炎和喉炎）和特应性皮炎的发病频率。在出生后1个月内，与足月儿相比，EPT和VPT儿发生RTI的概率更高，而特应性皮炎的发病率相当。在出生后1年内，与足月儿相比，EPT和VPT儿RTI的发生频率相当，而特应性皮炎的发病率反而降低。这一结果可能与早产儿ILC3和ILC2数量少有关；动物实验证明，小鼠ILC3s可保护宿主免受新生儿肺炎，而ILC2s可促进过敏反应。

五、ILCs发育与婴儿期疾病发生相关性的进一步研究

为了进一步分析ILCs发育与婴儿疾病间的相关性，本研究比较了患病或未患病新生儿的ILCs亚群。结果显示出生后1个月或1年内患过RTI的婴儿在出生后早期ILC3的比例较低，与未发生过特应性皮炎的婴儿相比，患过特应性皮炎的婴儿在生命早期的ILC2比例增加。新生儿期患过RTI的婴儿在出生后1个月内的ILC1s表达也降低。本研究并未观察到患过或未患过RTI或特应性皮炎的婴儿之间PBMCs中CD4⁺T细胞、CD8⁺T细胞或B细胞的比例存在差异。与非特应性皮炎对照组相比，特应性皮炎患儿还表现出更多的II型细胞因子产生（例如IL-5、13）。上述结果显示ILC3s和ILC1s与RTI发生呈负相关，ILC2s与特应性皮炎发生呈正相关，早产引起的ILCs发育受损与早产儿高的RTI发生率和低的特应性皮炎发生率相关。

六、总结

本研究采用流式细胞学技术检测了不同出生胎龄的新生儿出生后早期PBMCs中ILCs水平和分化情况，结果显示足月儿ILCs数量比早产儿多，早产干扰了ILCs的发育，母亲肠道菌群对这种差异未造成影响。采用体外培养技术检测了出生后早期ILCPs的分化情况，发现与足月儿相比，EPT和VPT组ILCPs对所有ILCs均表现出较低的分化能力，而LPT的ILCPs表现出较低的ILC3s分化能力，说明ILC3s的完全发育相比于ILC1s和ILC2s，可能需要更长的妊娠期。通过对ILCs分泌细胞因子的分析，亦提示早产干扰了ILCs的发育。虽

专家介绍



童笑梅 主任医师

博士研究生导师。北京大学第三医院儿科主任。从事新生儿危重症及儿童早期发展与随访的诊疗与研究，担任中华医学会儿科分会委员兼新生儿学组秘书，中国医师协会新生儿专科分会副会长，中国营养学会妇幼营养分会常委，北京医学会早产与早产儿医学分会候任主委等学会任职，以及《中华儿科杂志》《中华新生儿科杂志》等7家国内核心期刊编委。先后主持和参加国家和北京市自然科学基金课题5项，发表中英文学术论文200余篇。主编《新生儿重症监护医学》等专著9部，参编《实用新生儿学》等著作17部。

然ILCs在出生后第7天被测定，但它们与RTI和特应性皮炎的相关性在出生后1个月甚至1年之内均可体现，由此提示生命早期的免疫系统发育受损可能会影响到整个生命周期的疾病发生情况。本研究结果提示足月妊娠对于婴儿ILCs的发展至关重要，而早产可能导致免疫系统发育受损，进而影响到生命早期呼吸道感染和特应性皮炎的发病率。

（邢燕 编译）

上接第1版

树方法和自然语言处理。新生儿医学中ML相关的文献最多（87/363，24%），研究集中在高收入国家和神经系统疾病。多维度表型和基因型数据的整合可以互为补充，达到全面解析生命状态的效果。Yu-Chung Lin及其同事使用临床变量和出生时的几种基因变异开发并验证了囊性纤维化相关糖尿病（cystic fibrosis-related diabetes, CRFD）的预测模型，帮助临床医生监测和治疗具有CRFD风险的患者。Alban-Elouen Baruteau及其同事分析了442例患有SCN5A基因变异的新生儿和儿童，并确定了遗传和表型风险因素，包括诊断年龄 ≤ 1 岁、基因型以及具有功能获得和功能丧失的突变预测这些患者远期的心血管事件发生情况。其他类似的研究还包括对支气管肺发育不良进行分层分析，确定新生儿苯巴比妥药代动力学的

最佳预测因子，在生命早期预测有代谢性肥胖风险的儿童，但是这种整合模式在新生儿真实临床中的应用还为数较少。另外，还需要谨慎思考如何构建最佳的多模态数据的平台，如何合理使用多模态数据，如何采用最佳的多模态数据分析技术，多模态数据的参考标准是什么以及如何解释基于多模态数据的研究结果等。

三、结论

基因组学的进步为揭示疾病的潜在机制作出了巨大贡献，但整合多维度表型和基因型数据可以加速生物医学的进步，进而提高我们对疾病机制的理解，采取最佳的诊断决策和治疗干预策略。成年人相关研究和新生儿队列研究为我们提供了范例，但仍存在较多的数据缺口以及未探索的疾病领域。

早产儿脐带血中脂联素、瘦素、胰岛素和饥饿素水平及其与出生指标的关系

专家简介



王丹华 教授

北京协和医院儿科主任医师, 博士研究生导师。中华医学会儿科学分会新生儿学组委员, 中华医学会儿科学分会新生儿复苏学组委员, 中国妇幼保健协会儿科疾病与保健分会副主任委员, 中国妇幼保健协会高危儿健康管理专业委员会副主任委员。担任《中华新生儿科杂志》副总编、《中华儿科杂志》《中华围产医学杂志》《中国当代儿科杂志》等杂志编委。

【据《Frontiers in Endocrinology》2021年9月报道】题: 早产儿脐带血中脂联素、瘦素、胰岛素和饥饿素水平及其与出生指标的关系(中国清华大学第一附属医院 作者韩露艳; 中国北京协和医院 作者李博, 黎明, 王丹华等)

一、背景及研究目的

流行病学调查资料显示, 早产儿/低出生体重儿在成年期发生肥胖、糖尿病、高血压等代谢疾病的风险明显升高, 这可能与脂肪组织功能障碍有关。脂肪因子是衡量脂肪组织功能的潜在标志物。本研究旨在探究早产儿和足月儿的脐带血中脂联素、瘦素、胰岛素和胃饥饿素水平的差异, 评估这些代谢激素之间的相关性, 并阐明这些激素与胎儿生长指标之间的联系。

二、方法

纳入共计149对母婴(早产儿组100对, 足月组49对)。收集新生儿脐带血, 记录新生儿出生参数。早产儿根据其出生体重、胎龄、适于胎龄儿(AGA)/小于胎龄儿(SGA)分为亚组并比较各亚组之间的激素水平。探究脐带血中激素水平的影响因素以及激素水平与新生儿出生指标的关系。

三、结果

早产组脐带血中脂联素、瘦素及饥饿素水平均低于足月组, 两组胰岛素水平无明显差异。进一步根据不同胎龄、不同出生体重以及AGA/SGA分组比较脂肪因子、胰岛素及胃饥饿素: 脐血中脂联素和瘦素水平在出生体重 ≤ 1500 g组均明显低于其他出生体重组, SGA组也明显低于AGA组。胰岛素水平在不同胎龄、不同出生体重组及AGA/SGA组比均无明显差异。相反, 饥饿素水平在出生体重 ≤ 1500 g组明显高于其他出生体重组, 在SGA组也明显高于AGA组。

进一步分析分别来自脂肪、胰岛和胃肠道的这些激素之间的相互关系, 发现在体重 < 2000 g的早产儿中, 这些激素之间未见相关性; 而在体重 > 2000 g的婴儿和足月儿中, 脐带血瘦素与胰岛素水平开始呈现正相关; 在足月儿中, 还发

现瘦素与脂联素呈正相关。

继而分析这些激素与出生指标的关系, 在校正胎龄、性别、分娩方式、母亲孕前及孕期BMI后, 脐带血中瘦素与新生儿的出生体重、身长、头围呈正相关, 饥饿素与新生儿的出生体重、身长、头围呈负相关, 脂联素、胰岛素与新生儿出生指标未表现出相关性。

四、结论

脐带血中瘦素、脂联素和饥饿素水平的变化可能与早产导致的胎儿脂肪组织和胃肠道成熟不足有关。早产儿这些激素的失调, 可能是影响胎儿生长以及将来发生代谢性疾病的危险因素。

五、总结

人类健康和疾病发展起源学说认为, 生命早期的代谢紊乱可能影响代谢编程, 并且这种影响可能持续到成年期。宫内环境和出生后早期营养状态被认为是发生成年期疾病风险的必要决定因素。早产/低出生体重预示宫内环境不良, 与多种成年慢病发生有关, 包括2型糖尿病、高血压、高血脂以及心脑血管疾病等, 这可能与胰岛素抵抗及脂质代谢异常有关。脂肪组织被认为是重编程重要的靶器官, 同时脂肪分布以及分泌的脂肪因子也在代谢性疾病中发挥着十分重要的作用。

在这个早产儿的横断面样本中, 我们不仅比较了早产儿和足月儿脐带血中分别来自脂肪组织的瘦素、脂联素, 胰岛分泌的胰岛素以及和胃肠分泌的饥饿素等4种激素水平, 同时还将早产儿根据不同胎龄、不同出生体重、是否是SGA进行分亚组比较。结果发现早产儿脐带血中脂联素、瘦素、饥饿素水平均低于足月儿, 其中瘦素、饥饿素与宫内胎儿生长密切相关。我们的结果提示这些在代谢调控中发挥重要作用的激素水平的变化, 不仅关乎胎儿生长, 而且可能是该类人群将来发生代谢性疾病的原因之一。

激素介导的内分泌器官之间的对话被认为与胎儿生长发育有关。我们的研究发现在出生体重 > 2000 g的早产儿同足月儿一样, 脐带血瘦素和胰岛素之间已然存在显著相关性, 而在出生体重 < 2000 g的早产儿中未见关联性, 提示“胰岛-脂肪轴”可能是在早期宫内环境中存在, 但在更低出生体重的早产儿中尚未建立, 其潜在临床意义值得进一步挖掘。

该研究不足之处在于样本量偏少, 缺乏纵向研究, 若能进行随访, 监测早产儿后期生长发育情况, 则可提供更多的循证依据。

(韩露艳 编译)



韩露艳 主治医师

SEN1-SIRT1 通路在高氧诱导肺泡上皮细胞损伤中的作用

专家简介



董文斌 教授

西南医科大学儿科系主任, 西南医科大学附属医院新生儿科主任, 博士研究生导师。

中华医学会儿科分会新生儿学组委员, 中国医师协会新生儿医师分会委员, 中国研究型医院学会儿科专业委员会委员, 中国医促会妇幼分会神经重症学组副组长。《中国当代儿科杂志》《西部医学杂志》等杂志编委。承担国家自然科学基金、中华儿科基金、四川省杰出青年基金等科研课题16项, 获省市科技进步奖7项次。国内外核心期刊发表学术论文150余篇。参与编写医学专著17部。培养研究生80余人。

【据《Free Radical Biology and Medicine》2021年9月报道】题: SEN1-SIRT1通路在高氧诱导肺泡上皮细胞损伤中的作用(中国西南医科大学附属医院 作者董文斌等)

支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia, BPD)是早产儿常见的并发症, 其主要发病机制包括氧化应激。大量研究表明, 沉默信息调节因子1(SIRT1)在氧化应激中起保护作用。SUMO特异性蛋白酶1(SEN1)在应激下SIRT1的核质分布中至关重要。然而, SEN1-SIRT1通路是否参与高氧肺

损伤尚不清楚。因此, 本研究旨在探讨SEN1-SIRT1通路在高氧肺损伤中的作用及相关机制。

一、BPD组ROS水平升高, SEN1 mRNA表达上调, SIRT1 mRNA表达下调

本研究采用早产儿外周血单个核细胞(PBMCs)作为研究载体, 研究者发现随着BPD程度加重, PBMCs活性氧水平逐渐升高, 并且伴随SEN1 mRNA表达上调和SIRT1 mRNA表达下调。

二、BPD细胞核SIRT1蛋白表达减少, 胞质SIRT1蛋白、总SEN1和Ac-p53蛋白表达增加

研究者分别提取PBMCs核蛋白和胞质蛋白, 检测SIRT1的表达。发现BPD组中SIRT1蛋白在细胞核中的表达减少, 而在胞质中的表达增加。在BPD组中SEN1和Ac-p53的表达显著增加。

三、SEN1沉默降低了高氧诱导产生的ROS和细胞凋亡

研究者同样在人肺泡上皮细胞(HPAEpiCs)中观察到高氧可诱导ROS水平升高, 而沉默SEN1后则减轻了这一改变。本研究同时采用流式细胞术检测细胞凋亡, 研究者发现高氧可诱导细胞凋亡, 但沉默SEN1后则具有抗高氧促凋亡作用。

四、沉默SEN1可降低高氧诱导的蛋白表达变化

研究者发现在沉默SEN1的HPAEpiCs中恢复了高氧诱导的蛋白表达变化, 包括核SIRT1表达下调、胞质SIRT1表达上调, 以及SEN1、Ac-p53和BAX表达上调。这一改变与研究者在PBMCs中观察到的一致, 同时也说明沉默SEN1在高氧中发挥着保护作用, 并且通过SIRT1介导。

下转第8版

中国极早产儿预后及诊疗现状

【据《JAMA Network Open》2021年8月报道】题：中国极早产儿预后及诊疗现状（中国复旦大学附属儿科医院作者曹云等）

本研究旨在描述中国新生儿协作网57家NICU 2019年收治的极早产儿预后和诊疗实践现状。

一、极早产儿人群特征

研究共纳入9 552例极早产儿，平均胎龄29.5（1.7）周，平均出生体重1 321（321）g。所有收治患儿中，3.7%（353）的患儿胎龄≤25周，13.5%（1 293）胎龄26~27周，33.5%（3 207）胎龄28~29周，49.2%（4 699）胎龄30~31周；因此国内NICU救治极早产儿中，仍以28~31周较大胎龄患儿为主。有30%（2 870）为多胞胎，36.5%（3 482）在非围产中心分娩。

二、围产期诊疗

所有患儿中，75.6%接受了产前糖皮质激素治疗；胎龄越小，产前激素治疗比例越低（≤23周37%，24~25周68.1%，26~27周73.7%，28~31周76.5%）。有54.8%的极早产儿经剖宫产分娩。

在产房复苏方面，仅有12.1%的患儿在产房中接受任意形式的持续气道正

压通气治疗；有26.7%的极早产儿在产房内插管；产房内的呼气末正压和无创通气的给予，可能是后续极早产儿产房救治中需要改进的一个问题。延迟脐带结扎率也较低，为22.8%。

在积极治疗患儿中，52.7%的极早产儿接受了肺表面活性物质的治疗，胎龄越小，治疗比例越高，但在30~31周较大患儿中治疗比例也相对较高（40.8%）。共有38.8%的患儿出生后接受了有创机械通气的治疗，在30~31周患儿中这一比例为29.1%。任意量母乳喂养率在极早产儿中达到了70.8%。

三、极早产儿出院预后

所有极早产儿中85.5%在NICU中接受完整治疗，14.5%的患儿未接受完整治疗自动出院。

完整治疗患儿的出院存活率高（95.4%），≤25周、26~27周、28~29周和30~31周早产儿存活率分别为65.6%、89.0%、94.9%和98.3%。但完整治疗患儿的无严重并发症存活率较低，仅57.2%，≤25周、26~27周、28~29周和30~31周早产儿无严重并发症存活率分别为10.5%、26.8%、51.1%和69.3%。严重并发症发生率分别为支气管肺发育不良（29.2%）、

专家简介

博士研究生导师，复旦大学附属儿科医院新生儿科主任医师。中国新生儿协作网秘书长，中华医学会围产医学分会常委、副秘书长，上海医学会围产医学分会主任主委。具有丰富的多中心协作网及临床研究经验，共牵头全国多中心临床研究4项。近15年致力于临床质量改善研究，在国内NICU率先引入并实施持续质量改善，完成国内新生儿领域首个25家医院多中心协作性质量改善整群随机对照试验。发表论文78篇。



曹云 主任医师

重度脑室内出血/脑室旁白质软化（10.4%）、败血症（9.4%）、坏死性小肠结肠炎（4.9%）和严重早产儿视网膜病（4.3%）。

在自动出院患儿中，58.1%预计在出院后死亡，占到总死亡人数的67.9%。包括自动出院患儿在内的所有极早产儿存活率为67.7%，无严重并发症存活率为51.8%。

四、总结

本研究应用了目前国内最大样本的住院极早产儿队列，详细描述了极早产儿在中国大型NICU中的救治现状和预后，结果证实中国极早产儿存

活率和无并发症存活率在显著改善中，但仍有较大的改进空间。这些数据为后续的临床质量改进和全国NICU进行对标提供了必要的基线数据。中国新生儿协作网作为全国性NICU临床质量改进、临床研究的共同协作平台，将：①继续应用与国际接轨的高质量临床数据库监测中国极早产儿救治情况；②开展一系列针对性质量改进项目，均质化全国NICU诊疗，改善极早产儿预后；③在此基础上开展适合中国国情的多中心、前瞻性临床研究，进一步提升国内新生儿诊疗和临床研究水平。（曹云编译）

2010—2019年中国超早产儿早期预后的多中心调查

专家简介

主任医师，博士研究生导师，复旦大学附属儿科医院新生儿科主任。主要从事新生儿呼吸疾病、新生儿重症监护和急救、早产儿救治与管理等。现任安徽省儿童医院执行院长，国家卫生健康委员会新生儿疾病重点实验室副主任，中国医师协会新生儿科医师分会副会长，中国新生儿协作网主席，上海市医师协会理事。曾获第二届国家名医卓越建树奖、中国医师协会新生儿科医师奖、上海市杰出专科技师奖、上海市科技进步二等奖。先后主持国家自然科学基金课题6项，“211”和“985”课题3项，原卫生部临床医学重点项目2项以及上海市科委重点项目，上海市卫生局“百人计划”课题，美国CMB项目等。已发表论文250多篇。



陈超 教授

【据《JAMA Network Open》2021年5月报道】题：2010—2019年中国超早产儿早期预后的多中心调查（中国复旦大学附属儿科医院作者朱志成，陈超等）

超早产儿指胎龄<28周的早产儿，仅占早产儿总数的5.2%，针对超早产儿早期预后，我们开展全国多中心调查，纳入31个省、自治区、直辖市68家NICU，回顾性研究2010—2019年出院的超早产儿救治资料，分析10年间中国超早产儿出院时存活率和重大疾病患病率。

一、围产期特点

纳入胎龄21⁺~27⁺周超早产儿8 814例，平均出生体重（967±181）g，男性5 295例（62.2%），小于胎龄儿116例（2.0%）。10年间，小胎龄组患儿的占比越来越高，小于26周患儿的比例从13.7%上升至19.5%。此外，超早产儿占新生儿科出院总人数的比例也呈逐年上升趋势，从2010年0.15%增加至2019年0.69%。

分析围产期资料，试管婴儿占26.4%（2 139/8 093），单胎61.9%（5 085/8 221），高龄产妇18.2%（1 408/7 740），剖宫产率19.4%（1 605/8 264）。2010—2019年间，高龄产妇、试管婴儿、剖宫产的比例均呈上升趋势。孕母并发症方面，胎膜早破

发生率33.0%（2 706/8 201），绒毛膜羊膜炎2.0%（159/8 110），胎盘早剥或前置胎盘9.0%（729/8 110），妊娠期高血压疾病8.3%（680/8 208），妊娠期糖尿病10.8%（885/8 208）。产前激素使用率为47.6%（3 920/8 242），且逐年上升，从2010年24.2%增加至2019年58.0%。

二、存活率

超早产儿出院时总体存活率达62.3%。6 277例接受积极救治的患儿中，5 302例（84.5%）存活。存活患儿的中位住院天数为68（53~85）天。胎龄越大，存活率越高，分别为22周4.8%（1/21），23周18.3%（13/71），24周35.3%（144/408），25周48.6%（480/987），26周61.0%（1 423/2 331），27周69.1%（3 241/4 692）。4例胎龄21周的患儿均死亡。10年间，超早产儿的存活率逐年增加，从56.4%上升至67.1%。此外，不同地区患儿存活率具有显著差异，华北地区（76.9%）是西北地区（39.7%）的近2倍。

三、重大疾病患病率

分析超早产儿重大疾病患病率，分别为支气管肺发育不良74%，Ⅲ-Ⅳ度脑室内出血13.7%，早产儿脑白质损伤16.7%，Ⅱ-Ⅲ期新生儿坏死性小肠结肠炎6.5%，败血症36.3%，严重早产儿视网膜病18.8%。10年间，除了严重早产儿视网膜病，其余各重大疾病患病率均呈上升趋势。

总的来说，72.4%超早产儿住院期间至少发生上述一种重大疾病，无重大疾病存活率仅9.4%。而且，重大疾病患病率从2010年52%上升至2019年82%。同时，无重大疾病存活率从2010年21.5%下降至2019年5.6%。

四、存活相关围产期危险因素

对接受积极救治的患儿开展多因素分析，结果显示，男性、小于胎龄儿、多胎、孕母妊娠期糖尿病、5分钟Apgar评分≤7分是早期不良预后的危险因素，而胎龄、出生体重、胎膜早破、产前激素属于保护性因素。

五、总结

研究发现，中国超早产儿死亡率及患病率较高。尽管2010—2019年间超早产儿存活率逐年增加，但重大疾病患病率仍不断升高，尤其对于胎龄25~27周的超早产儿，需要寻求更为积极有效的救治措施。（朱志成编译）



朱志成 博士

中国早产儿家庭参与式看护的群组随机对照研究

专家简介



黑明燕 教授

主任医师，博士研究生导师，首都医科大学附属北京儿童医院新生儿中心主任。

中华医学会儿科分会新生儿学组委员、中国医师协会新生儿分会常委，海峡两岸医药促进会新生儿专业委员会副主任委员，中国妇幼保健协会医院感染控制专业委员会常委，北京市医学会儿科学分会委员及新生儿学组副组长等。先后主持国家自然科学基金课题面上项目、美国中华医学会公开竞标课题、加拿大健康卫生研究院母婴团队建设课题、北京市自然科学基金面上项目、首都发展特色专项课题等9项。发表文章66篇，其中SCI科研论著19篇。已培养毕业硕士及博士研究生共17人。

【据《Journal of Pediatrics》2021年1月报道】题：中国早产儿家庭参与式看护的群组随机对照研究（中国首都医科大学附属北京儿童医院 作者黑明燕等）

中国新生儿重症监护病房（NICU）早产儿的救治近年来已取得了巨大的进步，但是NICU看护和管理模式却没有随着救治技术的进步而同步改进。大部分情况下，NICU患儿的家长依然不能进入病房，因此患儿住院期间的所有治疗和生活照护都依赖新生儿专科医生和护士来完成。家庭参与式看护（family integrated care, FICare）模式是加拿大NICU医护团队最先倡导的早产儿住院期间的看护模式，核心思想是让家长成为早产儿住院期间的看护团队成员之一，而不仅仅只是孩子住院期间的探访者。加拿大的研究结果显示，FICare可有效改善早产儿的预后，同时可有效促进患儿父母更好地担负自己的社会和家庭责任。

一、研究目的及注册

本研究的目的是验证早产儿FICare是否也能在中国NICU实施，并改善早产儿的住院结局和促进其出院后体格增长。该研究在中国临床试验中心完成了注册（<http://www.chictr.org.cn> 注册号：ChiCTR-TRC-14004736），并在中南大学湘雅三医院伦理委员会通过了伦理审查（2013-CSU-Ethic S123）。

二、研究对象及方法

本研究是一项前瞻性、多中心、群组随机对照研究。参与本研究的是来自8个省的11个三甲医院NICU。11个NICU的床位数、收治患儿疾病谱、医护人员资质组成、平均住院日等均无显著差异，均为三甲医院。11个医院按群组随机对照的分组原则分为FICare组（ $n=6$ ，实施FICare模式）和对照组（ $n=5$ ，

沿用既往模式）。患儿的纳入标准是：①出生胎龄28~35周，且②开始肠内喂养的时间>24小时，且③生命体征稳定时间持续>24小时。排除标准是：①正在接受气管插管的患儿；或②需要外科干预的患儿；或③接受安慰性治疗的患儿；或④患儿家长存在语言交流障碍或存在其他社会因素；⑤预计在1周之内出院的患儿；或⑥家长无法每日在病房逗留6小时以上；或⑦家长不签署书面知情同意书；或⑧出生体重<400g。出院标准是：①每日奶量>160ml/(kg·d)且无喂养不耐受的表现；且②体重已达2kg；且③生命体征稳定；且④无需静脉输液或吸氧治疗；且⑤连续3天有体重增长；且⑥家长认为自己有信心带患儿出院回家。

本研究的主要结局指标是NICU住院时间（日），次要结局指标是体重增长速率、母乳喂养率（指每日的母乳喂养量不低于当日总肠内喂养量的1/2）、院内感染发生率、氧疗时间和抗生素暴露天数占住院时间的比率、出院后随访率及体格发育情况等。

三、FICare的方法

对实施FICare的NICU医护人员统一进行课题研究方案、家长宣教内容、医护人员FICare手册的发放和方法学培训。具体实施FICare时仅邀请患儿母亲进入病房参与看护工作。母亲每日在病房逗留的时间为6小时，可在医护日常查房时参与对患儿病情和诊治的讨论，母亲的其他主要职责是在医护人员的专门指导下学习和完成对患儿非医疗侵袭性的生活照护（手卫生、正确摆放患儿体位、母乳或奶瓶或经置胃管的肠内喂养、观察患儿活力和肤色等）。每日有责任护士对患儿母亲给予照护技能的培训和随时指导。NICU定期为家长安排床旁小讲课和操作培训课。

四、FICare有利于改善早产儿的住院结局和18月龄内体格发育

共601例早产儿纳入本研究，其中FICare组298例，对照组303例。FICare组vs对照组的NICU住院时间，在数据未校正时分别为30.81d vs 30.26d（ $P=0.85$ ），而去除混杂因素并校正后则分别为28.26d vs 35.04d（ $P<0.01$ ），说明在同胎龄体重、同性别情况下，FICare组早产儿的住院时间明显缩短且差异有统计学意义。去除混杂因素并校正后，FICare的次要结局指标的结果均显著优于对照组，即住院费（37586.49元 vs 54469.71元），体重增长速度（15.73g/d vs 10.30g/d），氧疗时长（13.11d vs 21.42d），院感发生率（4.13/1000住院日 vs 5.84/1000住院日），抗生素暴露时间比值（38.63/100住院日 vs 57.32/100住院日），母乳喂养率（87.25% vs 55.78%）和住院后1个月的再入院率（3.65% vs 7.48%）。出院后FICare组患儿6月龄内的母乳喂养率和1、3、6、12、18月龄的体格增长显著优于对照组。

五、总结

对早产儿实施FICare照护模式在中国重症监护病房具有可行性，有助于降低平均住院日，减少住院费用开支，并改善预后、减轻患儿不良结局的发生率。

（黑明燕 编译）

NICU自动出院极早产儿预后预测

【据《JAMA Network Open》2021年6月报道】题：NICU自动出院极早产儿预后预测（中国复旦大学附属儿科医院作者蒋思远，严卫丽，曹云等）

自动出院指的是患者在医生建议出院之前停止治疗出院。自动出院导致医疗提前中断，对患者预后造成危害。目前中国新生儿重症监护病房（NICU）中有近15%的极早产儿在未完整治疗的情况下自动出院。对于这些最脆弱早产儿，自动出院导致的死亡率更高，其死亡在极早产儿整体死亡中占了很大的比例。2007—2017年的数个研究报道，自动出院后的死亡占中国NICU早产儿死亡的53%~92%。如果接受完整治疗，许多死亡可能会避免。因此，减少自动出院是降低中国早产儿死亡率的

一项重要干预措施。尚没有研究分析自动出院早产儿如果接受完整治疗，其预后如何。本项研究应用2015—2018年25家三级NICU收治的14083例极早产儿队列，通过倾向性评分方法将接受完整治疗极早产儿与自动出院极早产儿进行配对，使用配对完整治疗患儿的预后来预测自动出院患儿如果在NICU中接受治疗，其生存率和无并发症生存率如何。我们假设有一部分自动出院的极早产儿，如果能够接受完整治疗则将存活下来。

一、自动出院率

一共纳入14083例极早产儿，其中86.7%接受完整治疗，13.3%自动出院。胎龄越小，自动出院率越高：24周（18.5%）、25周（27.8%）、26周（26.7%）、27周（22.5%）、

28周（16.5%）、29周（15.1%）、30周（10.7%）、31周（9.1%）。所有自动出院患儿中，72.9%在出院时需要呼吸机呼吸支持、血管活性药物应用或全静脉营养治疗等高级别生命支持，预计将在出院后死亡。

与完整治疗患儿相比，自动出院患儿出生胎龄和体重更小，更可能为女性、小于胎龄儿、Apgar评分低、顺产出生、母亲为接受产检和产前激素治疗。

二、预后预测

共有1473例自动出院早产儿成功与完整治疗早产儿通过倾向性评分方法1:1匹配。匹配的完整治疗患儿的存活率达82.2%，26~27周、28~29周和30~31周患儿的存活率分别达到68.3%、84.1%和92.4%。共有59.2%的匹配患儿无并发症存活，胎龄28~29周和30~

31周的匹配早产儿无并发症存活率达到59.3%和72.5%。

三、总结

本研究结果证实与以往研究相比，国内NICU的自动出院率正在逐渐下降，但仍有13.3%的极早产儿不能得到完整救治，这些患儿中有超过70%预计在出院后死亡。然而，通过与完整治疗患儿的匹配，研究者发现超过4/5的自动出院患儿如果能接受完整治疗将得以存活，而3/5的患儿可能无并发症存活。因此，通过降低自动出院率，将可能对中国NICU治疗的极早产儿预后产生重大影响。之后的研究需要进一步明确导致极早产儿自动出院的原因，采取针对性干预措施，使所有极早产儿获得其所需的医疗救治。

（蒋思远 编译）

专家简介



蒋思远 博士

硕士研究生导师，复旦大学附属儿科医院新生儿科副主任医师。从事新生儿临床流行病学研究。中国新生儿协作网执行委员会委员、秘书长助理。近3年以第一作者或通讯作者发表论文14篇，SCI 10篇。

空气污染暴露增加新生儿高胆红素血症的风险



庄佳璐

【据《Environmental Research》2022年4月报道】题：妊娠期间和出生后接触空气污染物增加罹患新生儿高胆红素血症的风险（中国上海交通大学医学院上海儿童医学中心 作者庄佳璐，胡杰，孙建华等）

有研究显示，直接接触空气污染可能通过促进红细胞的破坏和影响胆红素代谢而增加血清胆红素浓度。然而，产前或出生后空气污染与新生儿高胆红素血症风险之间的关系尚不清楚。

一、临床高危因素筛选

本研究纳入10 140例于2017年7月至2018年12月期间参与一项多中心人群队列的新生儿（胎龄 \geq 35周、出生体重 \geq 2 000 g，排除出生

后入住重症监护病房、出生后72小时内接受光疗、母亲年龄小于18岁、母亲怀孕期间未接受定期检查，以及母婴临床数据不完整者）。高胆红素血症的诊断标准为血清总胆红素水平超过新生儿小时胆红素列线图的第95百分位。其中共有1 089例诊断为新生儿高胆红素血症，占10.7%。采集引起高胆红素血症常见的高危因素，并对纳入人群进行分析后发现，诊断为新生儿高胆红素血症的患儿与同期健康新生儿相比，其胎龄、出生体重、喂养方式、生产方式及可能存在的母孕期感染等有显著差异。

二、空气污染物暴露特征筛选

共有5项主要的空气污染物被纳入研究，分别是PM_{2.5}、PM₁₀、SO₂、NO₂和CO。在既往的相关研究中已证实，这些空气污染物会影响暴露人群的健康。在本研究中，我们记录孕产妇及新生儿居住地附近地区不同时间的空气污染物指标。根据孕期及生后的不同阶

段对污染物变量进行分组，随后通过机器学习进行变量筛选，提取并生成属于每个患儿的空气污染暴露特征，从而探索空气污染物暴露与新生儿高胆红素血症之间的关系。

三、新生儿高胆红素血症风险因素新模型构建

将纳入研究的人群随机分为两组，分别为训练组（7 148例）和验证组（2 992例）。训练组与验证组之间的临床基础数据无统计学差异。基于筛选后的临床高危因素及空气污染物暴露特征，在训练组中构建了基于空气污染物暴露的新生儿高胆红素血症风险新模型。该模型随后在验证组患儿中得到验证，并绘制了列线图。

四、新旧新生儿高胆红素血症风险因素模型对比

新生儿高胆红素血症是一个新生儿期常见的疾病，既往已有很多关于该疾病的高危因素研究，其中也不乏风险因素模型的构建。因此，为了进一步证明空气污染物暴露与新生儿高胆红素血症的相关性，我们将

添加空气污染暴露因素后的新风险因素模型与未添加空气污染暴露因素的风险因素模型进行对比。旧模型的C统计量为0.654，而新模型的C统计量为0.675，这表明与旧模型相比，添加空气污染暴露因素可以优化模型，提升模型的预测效能。

五、总结

本研究来源于一项多中心、大规模人群队列研究，为了揭示新生儿高胆红素血症与空气污染暴露之间的关系，我们构建并验证了一个基于空气质量的新型新生儿高胆红素血症风险因素模型。列线图的验证表明，它具有良好的识别和校准能力。添加空气质量后，与之前没有空气污染数据的模型相比，模型的可预测性有所提高。这一证据支持空气污染物暴露增加新生儿高胆红素血症风险的设想。本次研究观察到空气污染暴露与新生儿高胆红素血症风险增加之间存在关联。该结果可能有助于我们对新生儿黄疸发生、发展更为全面的认识。

（庄佳璐 编译）

专家简介



孙建华 主任医师

硕士研究生导师，2010—2020年担任上海交通大学医学院上海儿童医学中心新生儿科/NICU主任。主攻新生儿危重症诊治，早产儿综合管理。中华医学会围产医学分会委员、中华医学会儿科医学分会新生儿学组委员、上海市儿科学分会新生儿学组副组长、中国医师协会新生儿科医师分会常委兼新生儿循环专委会主委等。发表文章10余篇。

咖啡因可以通过纠正小胶质细胞极化失衡减轻新生大鼠缺氧缺血致脑白质损伤



杨柳 主治医师

【据《Pediatric Research》2022年2月报道】题：咖啡因可以通过纠正小胶质细胞极化失衡减轻新生大鼠缺氧缺血致脑白质损伤（中国医科大学附属盛京医院 作者杨柳，富建华等）

早产儿脑白质损伤是导致早产儿脑瘫和认知障碍的原因之一。目前，早产儿脑白质损伤的发病机制主要集中在氧化应激学说、氨基酸毒性学说以及细胞因子毒性学说，炎症反应常伴发其中。小胶质细胞介导的神经炎症是目前防治早产儿脑白质损伤发生和发展的主要关注途径。小胶质细胞激活可分为两种主要形式，即M1型（促炎）和M2型（抗炎），

在脑白质损伤的发展过程中起着重要作用，且与脑白质损伤的严重程度有关。咖啡因在新生儿重症监护病房中用于治疗早产儿呼吸暂停已超过30年。近年来，有研究认为咖啡因可以改善早产儿神经系统远期预后。早期应用咖啡因的极低出生体重儿，近期及远期的神经结局均有所改善。实验研究也表明，咖啡因可以减少发育中脑神经元的凋亡，增强突触活性，改善髓鞘形成障碍，改善早产儿脑白质损伤。然而，咖啡因是否可以通过调节小胶质细胞对缺氧缺血致脑白质损伤的发挥直接保护作用尚不清楚。本研究通过使用新生大鼠模型研究了咖啡因的抗神经炎症作用，可能是一种针对早产儿缺氧缺血性脑白质损伤的神经保护策略。

通过Morris水迷宫实验测试发现，咖啡因组大鼠比对照组大鼠的认知功能提高，表明咖啡因改善了缺氧缺血致脑白质损伤新生大鼠的认知功能障碍。缺氧缺血后7~21天，应

用咖啡因后髓鞘蛋白髓磷脂碱性蛋白组织密度有所增加，蛋白表达水平均有所改善。表明咖啡因改善了缺氧缺血致脑白质损伤大鼠的髓鞘发育障碍。在缺氧缺血后7天、14天和21天，与对照组相比，咖啡因组脑室旁区Iba-1蛋白表达水平均降低。同时咖啡因组大鼠左侧胼胝体区和脑室旁区的小胶质细胞标志物Iba-1的阳性细胞面积百分比均有减少。表明咖啡因可以减少缺氧缺血损伤后的小胶质细胞数量。同时通过分析脑室旁区小胶质细胞的形态发现咖啡因对缺氧缺血后的小胶质细胞形态改变不明显。免疫荧光共定位分析发现，缺氧缺血后14天，与对照组相比，咖啡因组双标记的M1表型小胶质细胞CD86/Iba-1数量减少，M2表型小胶质细胞CD206/Iba-1数量增多。缺氧缺血后7~21天，咖啡因组小胶质细胞M1表型的标志物CD86、iNOS蛋白表达均下降，小胶质细胞M2表型的标志物CD206、Arg-1蛋白表达均上升。这表明，

咖啡因可以抑制小胶质细胞向M1表型转化，并促进其向M2表型转化，纠正缺氧缺血致脑白质损伤新生大鼠的小胶质细胞极化失衡。在缺氧缺血后7天、14天和21天，与对照组相比，咖啡因组大鼠脑组织匀浆中的IL-1 β 、TNF- α 水平均下降，但IL-10和TGF- β 水平却显著升高。这表明，咖啡因能抑制M1表型相关促炎因子的释放，并促进M2表型相关抗炎因子的释放。

在这项研究中，作者证实了咖啡因可以促进小胶质细胞向M2表型极化，并减轻新生大鼠缺氧缺血所致的脑白质损伤。表明咖啡因是一种很有前景的治疗手段，可以纠正小胶质细胞极化失衡，改善髓鞘化障碍及认知功能，这些发现都为咖啡因的临床应用提供了新的科学依据。然而，未来还需要进一步的研究来确定咖啡因发挥脑保护作用的相关机制，以及小胶质细胞极化失衡与髓鞘化发育障碍之间的关系。

（杨柳 编译）

专家简介



富建华 教授

博士，主任医师，博士研究生导师，就职于中国医科大学附属盛京医院第一新生儿病房。中华医学会儿科分会委员，中华医学会儿科分会新生儿学组副组长，中华医学会儿科分会围产医学委员会副主任委员，中国医师协会新生儿专委会转化医学委员会副主委。主持国家自然科学基金5项及省部级课题5项，发表学术论文百余篇，其中发表SCI论文30余篇，获宋庆龄儿科医学奖1项、辽宁省科学技术进步二等奖1项等。

Connexin 43 通道阻断剂 Gap26 改善高氧暴露新生大鼠肺泡发育

【据《Frontiers in Pharmacology》2021年7月报道】题：Connexin 43 通道阻断剂 Gap26 改善高氧暴露新生大鼠肺泡发育（中国医科大学附属盛京医院 作者蔡清等）

支气管肺发育不良（BPD）是严重威胁早产儿生命和影响其生活质量的慢性肺疾病，肺泡发育不良作为 BPD 的典型病理改变，严重影响 BPD 婴儿肺功能。氧化应激诱导细胞凋亡异常增多是 BPD 肺泡发育不良的关键致病机制之一。细胞间通讯在机体应对各种应激反应、掌握细胞命运中起到重要作用。机体为了应对急性或轻度应激，会迅速调动细胞间通讯网络，以多细胞整体来“稀释”受损细胞的毒性，有利于受损细胞存活。但当应激严重或持续时，细胞间通讯网络则成为传播和放大细胞毒性的媒介，导致更多的细胞损伤甚至死亡。缝隙连接通道（GJCs）是介导细胞间通讯的最常见形式之一，GJCs 可在细胞间传播和放大多种应激

反应诱导的细胞损伤，甚至导致细胞死亡。GJCs 由缝隙连接蛋白（connexins, Cxs）组装而成。Cxs 共有 21 种亚型，Cx43 是哺乳动物表达最普遍的，Cx43 介导的缝隙连接通道可简称为 Cx43 通道（Cx43-GJCs）。Cx43 及 Cx43 通道参与多种肺部疾病的发生发展，如急性肺损伤、哮喘、囊性肺炎、纤维化等。然而，Cx43 及 Cx43 通道在 BPD 中的作用尚不清楚。Gap26 是一种人工合成的 Cx43 模拟肽，作为 Cx43 通道阻断剂发挥作用。

一、高氧暴露上调氧化应激水平、Cx43 表达及 Cx43 通道介导的细胞间通讯能力

本研究将新生大鼠于出生后 12 小时内放置于高氧环境（85% O₂）14 天，HE 染色证实其肺组织病理改变符合 BPD 肺泡发育不良的特点。高氧暴露上调新生大鼠肺组织 ROS 水平。同时，高氧暴露新生大鼠肺组织中 Cx43 表达随高氧暴露时间的延长而逐渐升高。在肺组织总蛋白水平，高氧暴露 7 天和

14 天组肺组织的 Cx43 蛋白表达显著升高；而高氧暴露 1 天后肺组织 Cx43 膜蛋白表达水平即显著升高，且持续至高氧暴露 14 天。高氧组 Cx43 mRNA 水平随高氧暴露时间的延长而逐渐升高。将大鼠肺泡上皮细胞（RLE-6TN 细胞系）暴露于高氧环境下（85% O₂）48 小时，结果证实高氧暴露上调细胞 ROS 水平，且 Cx43 mRNA、总蛋白及膜蛋白表达均显著升高。

二、氧化应激、Cx43 表达及 Cx43 通道介导的细胞间通讯能力之间存在交互调控

首先，将 RLE-6TN 细胞暴露于 85% 氧气中 48 小时，并给予 NAC（ROS 清除剂）处理。NAC 下调高氧环境下 RLE-6TN 细胞的 ROS 水平，同时降低了 Cx43 mRNA、总蛋白和膜蛋白的表达。以上这些结果表明在高氧环境下，氧化应激上调 Cx43 表达。Dye-Coupling 实验结果表明氧化应激增强 RLE-6TN 细胞间通讯能力。

其次，将 RLE-6TN 细胞

暴露于 85% 氧气中 48 小时，并给予 Gap26（Cx43 通道阻断剂）处理。结果表现在高氧暴露的 RLE-6TN 细胞，Cx43 表达上调，细胞间通讯能力随之增强；Gap26 阻断过度增强的细胞间通讯能力，抑制 ASK1-JNK/p38 信号通路活性，降低 ROS 水平及细胞凋亡水平。以上结果表明氧化应激上调 Cx43 表达；Gap26 下调氧化应激水平，反馈性下调 Cx43 表达。氧化应激、Cx43 表达及 Cx43 通道介导的细胞间通讯能力之间可能存在交互调控的关系。

三、Gap26 改善高氧暴露新生大鼠肺泡发育

将新生大鼠暴露于 85% 氧气环境中 14 天，并从出生后第 1 天到第 14 天连续给予 Gap26 治疗。结果表明，高氧暴露和 Gap26 处理的新生大鼠细胞凋亡水平显著下降，ROS 含量减少，ASK1-JNK/p38 信号通路活性下调，Cx43 mRNA、总蛋白和膜蛋白的表达也被显著下调。HE 染色结果显示，高氧暴露



蔡清 主治医师

和 Gap26 处理的大鼠肺泡化增加，具有更高的辐射状肺泡计数，且肺泡壁厚度降低。这表明 Gap26 治疗可改善高氧暴露新生大鼠肺泡发育。

四、总结

氧化应激上调 Cx43 表达且增强 Cx43 通道介导的细胞间通讯能力；而增强的 Cx43 通道介导的细胞间通讯能力反过来上调 ROS 水平，激活 ASK1-JNK/p38 信号通路，增加细胞凋亡水平。Gap26 治疗改善高氧暴露新生大鼠肺泡发育。Cx43 可能是 BPD 肺泡发育不良的新靶点，Gap26 可能是 BPD 防治的新策略。

（蔡清 编译）



中国新生儿协作网
Chinese Neonatal Network

中国新生儿协作网

2018 年 5 月，中国新生儿协作网（Chinese Neonatal Network, CHNN）成立。中国新生儿协作网以开展高质量合作性临床研究，提高中国及国际新生儿-围产健康及医疗质量使命和宗旨。具体目标包括：①建立中国新生儿-围产医学临床研究者协作研究平台，开展中国新生儿研究能力建设；②建立及维护高质量新生儿临床队列和数据库，建立有利于合作性临床研究的基础设施；③开展高质量、高度可信、前沿和创新的临床研究，以获得国际认可；④使中国成为新生儿研究和质量改进的世界级中心。

中国新生儿协作网 2018—2019 年由全国 25 个省级行政区的 58 家主要 NICU 共同组

建，2020 年、2021 年、2022 年增至 72 家、79 家和 88 家，覆盖全国所有省级行政区域。CHNN 组织架构明确，聘请加拿大卫生健康研究院（Canadian Institutes of Health Research, CIHR）儿童与青少年健康研究所主任，加拿大新生儿协作网创始人、多伦多大学 Shoo Lee 教授担任外方主席，复旦大学附属儿科医院陈超教授担任中方主席，复旦大学附属儿科医院周文浩教授、浙江省儿童医院杜立中教授担任共同主席，各由 11 名专家分别组成专家委员会和执行委员会行使顾问和管理职能。CHNN 在复旦大学附属儿科医院建立协调中心及数据中心，配备临床团队、专职流行病学和统计学方法团队、信息团队、协作支持团

队和协调管理团队，为 CHNN 的运营提供专业保障。

CHNN 成立至今，已稳步实现多项目目标，初现成果如下。

1. 建成全国最大样本、最大覆盖面的极早产儿队列：CHNN 前瞻性极早产儿队列于 2019 年 1 月 1 日正式开始持续纳入患者，三年多来每年纳入 > 10 000 例极早产儿，是国际范围内年纳入人数最多的极早产儿队列。应用标准化数据库进行数据收集，严格把控数据质量。自 2019 年起每年发布中国极早产儿救治报告，为了解中国早产儿救治现状提供真实准确数据，也为临床研究成功搭建高质量、国际接轨的数据平台。

2. 开展高质量临床研究：应用 CHNN 队列数据，从各

个角度详细描述中国早产儿救治预后和临床实践现状，并开展真实世界研究。目前已在 JAMA Network Open、《中华儿科杂志》等国内外杂志发表研究论文 11 篇，在国内外学术界展示中国数据和证据。目前在研究 23 项，各协作单位均有负责的研究项目。

3. 实施临床质量改进，切实提升新生儿医疗质量：医疗质量改进和患者预后的改善是 CHNN 最重要的目标之一。CHNN 引入加拿大新生儿协作网“基于循证的协作性质量改进”系统方法，结合现况数据中展现出的实际问题，从院内感染、脑损伤、呼吸管理、早产儿视网膜病防治、降低死亡率这几个存在突出问题的方面，在协作单位内开展持续质量改

进，以达到国内极早产儿救治均质化的目标。同时“CHNN 家庭为中心医疗”“CHNN 母乳库项目”“CHNN 床旁超声项目”和“CHNN 极早产儿随访项目”也在设计或实施过程中，从各个层次促进 CHNN 协作单位医疗质量提升。

4. 开展多层次人才培养：CHNN 制定了多层次新生儿人才培养计划，包括新生儿高级临床科学家计划、青年研究人才孵育计划、中加国际新生儿围产医学学术提升项目以及国际新生儿专科护士培训项目。

经过 3 年多的发展，CHNN 在全国协作单位的共同努力下，已经建成一个蓬勃发展、协作紧密的临床、科研合作平台。

（周文浩 报道）

上接第 4 版

五、总结

本研究通过使用 PBMCs 和 HPAEpiCs 作为研究载体，分别研究体内和体外 SENP1-SIRT1 通路在高氧损伤中发挥作用的机制。本研究表明在高氧暴露下两种模型中 SIRT1 在细胞核和细胞质中的表达都发生了改变，且伴随 SENP1 表达升高，因此，研究者推测高氧诱导的 SIRT1 的亚细胞分布改变可能

由 SENP1 介导。为了进一步研究其背后的机制，研究者构建了 SENP1 沉默的慢病毒载体，结果表明沉默 SENP1 后，可恢复高氧诱导的 SIRT1 亚细胞分布，并伴随氧化应激和凋亡的减轻。本研究提示 SENP1 可以调节 SIRT1 的表达和核质分布，抑制其去乙酰化酶活性，进而促进细胞凋亡。因此，SENP1 可能成为未来 BPD 的潜在干预目标。

（董文斌 编译）