

# 宫内缺氧对胎儿、新生儿及成年子代心脏功能的影响及相关研究进展

柴因楠<sup>1,2</sup> 张昊<sup>1</sup> 李玲旭<sup>1</sup> 王俊莹<sup>1</sup> 综述 赵雅君<sup>1</sup> 审校

(1. 哈尔滨医科大学病理生理教研室, 黑龙江 哈尔滨 150086; 2. 赤峰学院医学院, 内蒙古 赤峰 024000)

**【摘要】** 宫内缺氧是胚胎发育中的常见综合征, 多见于产前期病理生理高危妊娠, 或由于血管病变使子宫血流减少, 使宫内胎儿供氧减少, 引起胎儿生长迟缓, 严重的可引起胎儿死亡。妊娠期间慢性宫内缺氧可抑制胎儿心脏功能, 改变心脏基因表达, 增加心肌程序性细胞死亡, 还可导致心肌细胞过早退出细胞周期和心肌肥厚, 这些改变不仅在围生期表现明显, 而且可能通过生理和代谢的程序化控制, 引起成年子代心脏结构和功能的改变, 造成成年心脏对缺血-再灌注损伤的易感性增加。现就宫内缺氧对胎儿、新生儿及成年子代心脏功能的影响及相关研究进展进行综述。

**【关键词】** 宫内缺氧; 心脏功能; 胎儿编程; 胎儿、新生儿与成年子代大鼠

**【中图分类号】** R541.6<sup>+</sup>1

**【文献标志码】** A

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2016.04.019

## Research Progress of Effect of Intrauterine Hypoxia on Cardiac Functions of Fetus, Newborn and Adult Offspring

CHAI Nannan<sup>1,2</sup>, ZHANG Hao<sup>1</sup>, LI Lingxu<sup>1</sup>, WANG Junying<sup>1</sup>, ZHAO Yajun<sup>1</sup>

(1. Department of Pathophysiology, Harbin Medical University, Harbin 150086, Heilongjiang, China; 2. Chifeng University, Chifeng 024000, Neimenggu, China)

**【Abstract】** Intrauterine hypoxia is a common syndrome in embryonic development, especially in prenatal period as a result of pathophysiologic high-risk pregnancy or uterine blood flow decrease due to vascular disease, consequently reducing oxygen supply to the fetus and retarding fetal growth or even causing fetus death. Chronic intrauterine hypoxia during pregnancy will inhibit fetal cardiac function, change cardiac gene expressions, increase apoptosis of myocardial cells, and also contribute to premature withdraw of myocardial cells from cell cycle and myocardial hypertrophy. These changes manifest clearly in the perinatal period, and may work via physiological and metabolic program control to change adult cardiac structures and functions as well as increase adult heart susceptibility to ischemia or reperfusion injury. Therefore, it is necessary to review both the effects of intrauterine hypoxia on cardiac functions of fetus, newborn and adult offspring with relevant research.

**【Key words】** Intrauterine hypoxia; Cardiac function; Fetal programming; Fetus, newborn and adult offspring rat

心血管疾病目前已成为威胁人类健康的头号杀手, 流行病学研究显示其发生与遗传、后天生活方式及环境因素密切相关。1989 年 Barker 等研究发现低出生体质量儿与日后成年心血管疾病发生具有相关性, 提出了“心血管疾病的胎儿起源学说”<sup>[1-2]</sup>。宫内缺氧 (intrauterine hypoxia, IUH) 可能是胎儿遭受的最

重要的与临床最为相关的, 对胎儿心脏结构和功能发育产生最为深远影响的应激之一。常见于贫血、妊娠高血压综合征、胎盘功能不良、脐带受压、孕晚期胎盘早剥、胎膜早破、异常分娩等临床疾病, 还与高海拔区妊娠及妊娠期主动及被动吸烟等因素有关。长期慢性宫内缺氧可改变心脏基因表达, 增加心肌程序性细

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (8170178)

作者简介: 柴因楠 (1980—), 讲师, 在读硕士, 主要从事心血管病研究。Email: cennn@163.com

通信作者: 赵雅君, 研究员、博士生导师, 博士, 主要从事心血管病研究。Email: zhaoyajun1964@163.com

胞死亡,抑制胎儿心脏功能,使高度分化心肌细胞过早退出细胞周期,停止出生后增殖,减少心肌层功能单位进而影响新生儿代心功能,这些改变可能在器官永久存在,引起心脏结构和功能的改变,增加了成年期心脏对心肌缺血-再灌注损伤的易感性,减少缺血后左心室功能恢复。现就宫内缺氧对胎儿、新生儿与成年子代心脏功能的影响进行综述,介绍与之相关的研究进展,探讨宫内缺氧在成年心血管疾病发生中的作用。

## 1 宫内缺氧对胎儿心脏功能的影响及相关研究

胎儿时期动脉导管及卵圆孔开放,使胎儿心内血流动力学不同于出生后的新生儿,主要表现为左右心室容积和压力基本相等。随着孕周的增加,胎儿心脏不断增大,心室容积增加,心肌收缩力加强。同时随着心肌细胞的不断发育,心肌细胞顺应性增加,心室舒张功能也逐渐加强。

各种原因引起胎儿缺氧时,胎儿血液会重新分配,大脑和心脏的血流量会增加,以保证生命重要器官的血供;但是增多的心脏血流量使胎儿心脏前后负荷增加,长时间的慢性宫内缺氧会导致胎儿心脏功能下降。研究发现,在高海拔地区,胚胎期缺氧绵羊的心功能有明显改变,表现为心排血量减少,心肌收缩力下降,他们认为胎儿心脏功能的下降可能与心肌细胞内钙稳态失衡、腺苷三磷酸(ATP)利用减少以及镁离子激活肌原纤维 ATP 酶活性降低有关<sup>[3]</sup>。另一项对宫内缺氧鸟类胎儿心脏功能的研究显示,鸟类母体缺氧导致胎鸟心脏功能异常,表现为心室 + dp/dt 峰值压力减少,心室收缩末期容积增加,后负荷升高及左心室射血分数降低<sup>[4]</sup>。此外,通过心脏超声检查宫内缺氧胎羊的心脏时也发现,缺氧早期胎羊心室舒张指数与二尖瓣环舒张早期峰值速度 Ea 降低,二尖瓣环舒张晚期速度峰值 Aa 没有明显改变,说明心脏舒张功能在等容舒张期以及早期充盈阶段是降低的,提示宫内缺氧明显影响胎羊心脏的舒张功能<sup>[5]</sup>。临床研究中也观察到,宫内缺氧胎儿早期可表现为心率增加,严重者甚至出现死亡<sup>[6]</sup>。

双核心肌细胞的形成是心肌细胞成熟分化的标志,双核细胞已经退出细胞周期,丧失了分化与增殖的能力。文献报道,宫内缺氧不仅引起胎儿心肌程序性细胞死亡,还可增加双核化心肌细胞的数量,提示宫内缺氧可直接造成胎儿心肌细胞成熟障碍<sup>[7]</sup>。另有研究显示,胎儿早期缺氧,可使胎儿心脏质量小于正常,而妊娠晚期出现的缺氧则会造成与体质不相适应的胎儿心脏扩大或者肥大<sup>[8]</sup>,提示宫内缺氧可能

过早中断了正常心肌细胞的增殖,心肌细胞为了代偿细胞数量的减少而转变为肥厚性生长。心肌细胞在应对胎儿缺氧的适应性反应中所发生的增殖及纤维化是心肌重构的主要病理生理基础,心肌重构改变了胎儿心脏的结构和基因表达,使心肌工作负荷增加,造成心脏舒张和收缩功能障碍。

缺氧诱导因子-1 (hypoxia inducible factor-1, HIF-1),是一种异源二聚体,主要由 120 kD ( $\approx 1.2 \times 10^5$ ) 的 HIF-1 $\alpha$  和 91 ~ 94 kD ( $\approx 9.1 \sim 9.4 \times 10^4$ ) 的 HIF-1 $\beta$  两个亚单位组成,HIF-1 $\beta$  亚基在细胞浆中稳定表达,而 HIF-1 $\alpha$  亚基在翻译后即被泛素-蛋白酶水解降解。因此,在正常氧饱和度下的细胞中基本检测不到 HIF-1 $\alpha$ ,但是在缺氧状态下,该亚基的降解被抑制,1 $\alpha$  和 1 $\beta$  亚基形成有活性的 HIF-1,转移到细胞核内调节多种基因的转录。正常情况下,鸟类或哺乳动物在双循环系统建立过程中,心脏流出道通过程序性细胞死亡完成流出道缩短与旋转重塑过程。宫内缺氧时鸟类胎儿心脏流出道心肌程序性细胞死亡数量明显增加,在流出道重塑阶段,心肌细胞核 HIF-1 表达增加,宫内缺氧可能通过上调 HIF-1 $\alpha$  参与了心脏流出道重塑<sup>[9]</sup>。有研究显示,HIF-1 $\alpha$  敲除的孕鼠,胎鼠心脏发育不良,表现为心脏循环异常、胎鼠主动脉流出道异常重构,与野生鼠相比暴露于宫内缺氧的胎鼠心率减少 35% ~ 40%。另有研究发现,胎儿心肌细胞可通过 HIF 依赖糖酵解基因葡萄糖转运蛋白 1、醛缩酶 A、烯醇化酶 1、乳酸脱氢酸 A 和磷酸甘油酸盐酯激酶 1 表达增强,提高在无氧代谢中的生存能力<sup>[10]</sup>。缺氧时 HIF-1 $\alpha$  上调,无论是直接由 HIF-1 反应元件(HRE)结合启动子或间接通过影响其他的转录因子都可促进细胞存活。这些研究说明,在胎儿心脏发育过程中,对缺氧环境的适应是需要 HIF-1 信号转导的;但也有研究证实,心肌细胞中 HIF-1 $\alpha$  可上调促程序性细胞死亡基因 BNIP3 和 Bax 的表达。在宫内缺氧对胎儿脑发育的研究中也发现,HIF-1 通过调节死亡基因 BNIP3、caspase-3 和 p53 的稳定表达介导胎儿脑损伤<sup>[11]</sup>。由此可见,在宫内缺氧环境中,HIF-1 的调节具有双重角色,这可能和 HIF-1 与 HRE 的结合位点有关,或者与缺氧持续的时间和程度有关。再进一步研究发现,围生期心脏线粒体生物合成、融合、分裂受到氧环境与 HIF-1 的调控影响<sup>[12]</sup>,但 HIF-1 在宫内缺氧胎儿心脏发育中的作用具体是通过调节哪些下游基因起作用还需要进一步研究。

## 2 宫内缺氧对新生儿心脏功能的影响及相关研究

胎儿出生后,动脉导管和卵圆孔关闭,伴随呼吸

及肺循环的建立,形成了新生儿的两大循环体系。出生后由于左心室后负荷的增加,左心室的收缩及舒张功能与胎儿时期相比明显加强,而右心室功能在出生前后无明显变化。新生儿的心脏功能与心脏在宫内发育的成熟度和新生儿循环系统是否顺利从右心优势过渡到左心优势密切相关。此外,出生体质量、胎龄、出生后日龄也是影响新生儿心室功能的重要因素。

一项对子痫前期胎儿产前与产后心功能的追踪调查发现,轻度子痫前期组与重度子痫前期组胎儿 Tei 指数均明显高于对照组;两组早产儿左、右心室 Tei 指数也均明显高于对照组,具有明显统计学意义<sup>[13]</sup>,说明妊娠子痫对胎儿心脏功能的损害延续到新生儿期,导致新生儿心功能发生明显改变。胎儿宫内窘迫是围产期最常见危急病症,胎儿在宫内主要表现为缺氧和酸中毒,短期缺氧对新生儿心脏的影响只表现为心肌酶谱的升高、心肌收缩功能下降,长时间缺氧可引起心脏储备功能降低,心排血量下降,心肌细胞发生缺血性坏死,患儿出现心音低钝、心率先快后慢的改变等。目前已有研究显示胎儿宫内窘迫与患儿日后成年心血管疾病的发病存在密切联系。

流行病学调查显示,围产期缺氧及其并发症是导致新生儿窒息甚至死亡的重要原因,窒息后心功能损害的发生率达 20%~51%,其中 9%~21% 的病例发展为心力衰竭<sup>[14]</sup>。心肌属于高度需氧组织,线粒体占心脏质量的 30%~40%,为心肌提供超过 90% 的能量。正常心肌组织通过氧化磷酸化产生 ATP 为组织供能,同时在呼吸链电子传递过程中有少量自由基产生,被机体的抗氧化系统清除掉,不会对机体造成损伤;但是严重缺氧缺血导致心肌细胞氧供不足,线粒体氧化磷酸化受阻,导致自由基大量产生和线粒体钙超载,这些又进一步加重心肌线粒体的损伤,使 ATP 合成障碍,心肌能量供应不足,心肌细胞发生程序性细胞死亡或坏死,出现一系列窒息新生儿心脏损害的临床表现<sup>[15]</sup>。因此,缺氧所致的心肌线粒体损伤在新生儿窒息后心脏损害中发挥非常重要的作用。

基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 是一族结构与功能上相关的内肽水解酶类,其催化活性依赖于金属离子,参与调控细胞外基质降解与重建。有文献报道,宫内缺氧改变了胎鼠及新生儿代心脏 MMPs 与金属蛋白酶组织抑制剂 (TIMPs) 的表达,导致心肌细胞胶原含量异常增加,发生心脏重构<sup>[16]</sup>。另有研究显示,暴露于宫内缺氧的胎鼠心脏 MMPs-1 表达降低,胎鼠心脏未见由 MMPs 介导的胶原

沉积,而新生仔鼠心肌 MMPs-1 表达增加,胶原蛋白 I 表达增加,作者认为新生仔鼠心脏由胶原介导的心肌代偿性重构可能存在窗口期<sup>[17]</sup>。Xu 等<sup>[18]</sup>的研究发现,宫内缺氧导致发育中的仔鼠心脏 MMP-2 表达增加,胶原积累增加,左心室肥厚,僵硬程度增加,心室舒张功能障碍,4~6 个月龄成年鼠心脏对缺血性损伤的易感性增加。这些研究提示,鼠母体缺氧介导的胎鼠与新生鼠心脏重塑,可能与宫内缺氧导致胎鼠心脏在发育的关键时期发生异常编程有关,MMPs 可能在这一过程中发挥重要作用。

### 3 宫内缺氧对成年子代心脏功能的影响及相关研究

流行病学对胎儿期处于宫内不良环境的人群调查显示,胎儿心脏在缺氧时期的适应性变化可能会使其成年后罹患心血管疾病,如高血压和冠心病的危险性增加有关,并加重缺血性疾病对心肌的损伤。动物实验研究也提示这种关联性的存在。研究发现,暴露于宫内缺氧的 6 个月龄子代大鼠心脏对缺血-再灌注损伤刺激的敏感性比对照组明显增强,表现为缺血后心脏功能恢复能力下降,心肌梗死面积增加,并可观察到心肌细胞增大<sup>[19]</sup>。对暴露于宫内缺氧的 4 个月龄子代大鼠心脏的研究发现,左心室质量与体质量比与右心室质量与体质量相比较均增加, $\beta/\alpha$  肌球蛋白重链比值增高,离体灌流心脏经缺血-再灌注处理后,暴露于宫内缺氧的子代大鼠左心室舒张末压增加,左心室收缩压下降, + dp/dt 降低,冠状动脉流出量降低。这些研究提示,慢性宫内缺氧的成年后代心脏对缺血-再灌注损伤的敏感性增加。

进一步研究发现,产前宫内缺氧对成年子代心肌的损伤可能存在性别依赖性,有研究显示,只有雄性成年子代大鼠心脏表现出对缺血-再灌注损伤易感,这种表现与鼠母体缺氧导致胎儿心脏蛋白激酶 C $\epsilon$  (PKC $\epsilon$ ) 基因程序化有关<sup>[20]</sup>。也有文献报道,产前缺氧通过减少左心室热休克蛋白 70 (HSP70) 和 PKC $\epsilon$  的表达,使成年子代心脏对缺血-再灌注损伤应激的保护作用降低<sup>[21]</sup>;暴露于宫内缺氧的成年子代大鼠心肌 caspase-3 表达增加,HSP70 与内皮型一氧化氮合酶表达减少<sup>[22-23]</sup>;妊娠早期或中期开始的缺氧对成年子代大鼠心脏肾素-血管紧张素系统具有程序化调控作用,使血管紧张素转换酶-血管紧张素 II 1 型受体轴活化<sup>[24]</sup>,血管紧张素 II 通过磷酸化细胞外调节蛋白激酶 1/2 促进胶原蛋白 I 和胶原蛋白 III 合成,导致胶原沉积<sup>[25]</sup>。宫内缺氧对成年子代心脏的这些影响可能与产前缺氧使胎儿心脏在生理、形态和代谢方面发生程序控制,进而使心脏产生永久性改变有关。

胎儿在母体子宫内的生长发育需要充足的氧气供应,缺氧会对胎儿的心脏发育产生不良影响。目前的研究显示,宫内缺氧可引起胎儿、新生儿及成年子代心脏收缩与舒张功能下降,新生儿及成年子代心肌细胞氧化应激增加,程序性细胞死亡增加,心肌发生重构以及心脏的程序化编程,但其准确的发生机制尚不十分明确,正处于探索中。本文就宫内缺氧对胎儿、新生儿及成年子代心脏功能的影响及相关研究进展进行综述,从心脏发育视角认识不良宫内环境导致成年心脏对缺血等应激的敏感性增高,可能是缺血性心脏疾病高发的重要机制之一。明确其机制有利于在临床工作中更好地治疗具有慢性宫内缺氧病史的患者;但宫内缺氧对心脏的影响是多方面的,除心脏本身起决定性作用外,与神经-内分泌调节系统等持久的改变也有密切关系。近年来表观遗传的调控机制在胎儿来源的成人心血管疾病中的作用备受学者们关注,是研究热点之一。总之,该领域的相关机制较为复杂,仍需进一步研究探索。

#### [ 参 考 文 献 ]

- [1] Nicoletto SF, Rinaldi A. In the womb's shadow. The theory of prenatal programming as the fetal origin of various adult diseases is increasingly supported by a wealth of evidence[J]. *EMBO Rep*, 2011, 12(1):30-34.
- [2] Giussani DA, Davidge ST. Developmental programming of cardiovascular disease by prenatal hypoxia[J]. *J Dev Orig Health Dis*, 2013, 4(05):328-337.
- [3] Kamitomo M, Onishi J, Gutierrez I, et al. Effects of long-term hypoxia and development on cardiac contractile proteins in fetal and adult sheep[J]. *J Soc Gynecol Investig*, 2002, 9(6):335-341.
- [4] Sharma SK, Lucitti JL, Nordman C, et al. Impact of hypoxia on early chick embryo growth and cardiovascular function[J]. *Pediatr Res*, 2006, 59(1):116-120.
- [5] Acharya G, Rasanen J, Makikallio K, et al. Metabolic acidosis decreases fetal myocardial isovolumic velocities in a chronic sheep model of increased placental vascular resistance[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2008, 294(1):498-504.
- [6] Ream M, Ray AM, Chandra R, et al. Early fetal hypoxia leads to growth restriction and myocardial thinning[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2008, 295(2):583-595.
- [7] Giussani DA, Niu Y, Herrera EA, et al. Heart disease link to fetal hypoxia and oxidative stress[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2014, 814:77-87.
- [8] Bassareo PP, Marras AR, Cugusi L, et al. The reasons why cardiologists should consider prematurity at birth and intrauterine growth retardation among risk factors[J]. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2016, 17(5):323-329.
- [9] Liu H, Fisher SA. Hypoxia-inducible transcription factor-1alpha triggers an autocrine survival pathway during embryonic cardiac outflow tract remodeling[J]. *Circ Res*, 2008, 102(11):1331-1339.
- [10] Gordan JD, Simon MC. Hypoxia-inducible factors: central regulators of the tumor phenotype[J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2007, 17(1):71-77.
- [11] Chen W, Ostrowski RP, Obenaus A, et al. Prodeath or prosurvival: two facets of hypoxia inducible factor-1 in perinatal brain injury[J]. *Exp Neurol*, 2009, 216(1):7-15.
- [12] Neary MT, Ng K, Ludtmann MHR, et al. Hypoxia signaling controls postnatal changes in cardiac mitochondrial morphology and function[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2014, 74:340-352.
- [13] 李伟娟, 张燕宏, 陈桂红, 等. 应用 Tei 指数对子痫前期胎儿产前产后心功能的追踪观察[J]. *现代中西医结合杂志*, 2014, 23(17):1839-1842.
- [14] Doroszko A, Polewicz D, Cadete VJ, et al. Neonatal asphyxia induces the nitration of cardiac myosin light chain 2 that is associated with cardiac systolic dysfunction[J]. *Shock*, 2010, 34(6):592-600.
- [15] Simovic AM, Kosutic J, Prijic SM, et al. The role of biochemical markers as early indicators of cardiac damage and prognostic parameters of perinatal asphyxia[J]. *Vojnosanit Pregl*, 2014, 71(2):149-155.
- [16] Tong W, Xue Q, Li Y, et al. Maternal hypoxia alters matrix metalloproteinase expression patterns and causes cardiac remodeling in fetal and neonatal rats[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011, 301(5):H2113-2121.
- [17] Parthasarathy A, Gopi V, Umadevi S, et al. Suppression of atrial natriuretic peptide/natriuretic peptide receptor-A-mediated signaling upregulates angiotensin-II-induced collagen synthesis in adult cardiac fibroblasts[J]. *Mol Cell Biochem*, 2013, 378(1-2):217-228.
- [18] Xu Y, Williams SJ, O'Brien D, et al. Hypoxia or nutrient restriction during pregnancy in rats leads to progressive cardiac remodeling and impairs postischemic recovery in adult male offspring[J]. *FASEB J*, 2006, 20(8):1251-1253.
- [19] Rueda-Clausen CF, Morton JS, Lopaschuk GD, et al. Long-term effects of intrauterine growth restriction on cardiac metabolism and susceptibility to ischaemia/reperfusion[J]. *Cardiovasc Res*, 2011, 90(2):285-294.
- [20] Xue Q, Zhang L. Prenatal hypoxia causes a sex-dependent increase in heart susceptibility to ischemia and reperfusion injury in adult male offspring: role of protein kinase C epsilon[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2009, 330(2):624-632.
- [21] Inagaki K, Churchill E, Mochly-Rosen D. Epsilon protein kinase C as a potential therapeutic target for the ischemic heart[J]. *Cardiovasc Res*, 2006, 70(2):222-230.
- [22] Bae S, Xiao Y, Li G, et al. Effect of maternal chronic hypoxic exposure during gestation on apoptosis in fetal rat heart[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2003, 285(3):983-990.
- [23] Li G, Bae S, Zhang L. Effect of prenatal hypoxia on heat stress-mediated cardioprotection in adult rat heart[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2004, 286(5):1712-1719.
- [24] Yan X, Schuldt AJ, Price RL, et al. Pressure overload-induced hypertrophy in transgenic mice selectively overexpressing AT2 receptors in ventricular myocytes[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2008, 294(3):1274-1281.
- [25] Han YS, Lan L, Chu J, et al. Epigallocatechin gallate attenuated the activation of rat cardiac fibroblasts induced by angiotensin II via regulating beta-arrestin1[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2013, 31(2-3):338-346.

收稿日期:2016-01-03 修回日期:2016-02-25