

基于表观遗传风险预警的高龄辅助生殖产妇护理路径构建研究

刘帅 张凤英 罗彩平 段丽琼 韦忠师 韦庆凤^(通讯作者)

(广州妇女儿童医院柳州医院 广西柳州 545001)

【摘要】目的：分析辅助生殖技术（ART）与自然妊娠（NC）高龄产妇二、三孩的妊娠结局及早期生长发育差异，检测表观遗传修饰特征，构建基于风险预警的个性化护理路径。方法：采用前瞻性队列研究，纳入≥35岁高龄产妇，按1:1匹配ART组（n=41）与NC组（n=41）。收集母婴血液、尿液、粪便、胎盘样本，通过甲基化芯片技术检测表观遗传差异，结合ASQ-C量表评估子代发育。结果：NC组妊娠结局、子代发育特征以及表观遗传学指标检测结果明显优于ART组（P < 0.05）。结论：ART可能通过表观遗传机制影响妊娠结局及子代发育，基于风险评估的护理路径可优化高龄产妇管理，降低不良结局风险。

【关键词】辅助生殖技术；高龄产妇；表观遗传；妊娠结局；护理路径

Research on the Construction of Nursing Pathways for Elderly Assisted Reproductive Mothers Based on Epigenetic Risk Warning

Liu Shuai Zhang Fengying Luo Caiping Duan Liqiong Wei Zhongshi Wei Qingfeng^(corresponding author)

(Guangzhou Women and Children's Hospital Liuzhou Hospital Guangxi Liuzhou 545001)

[Abstract] Objective: To analyze the pregnancy outcomes and early growth and development differences between assisted reproductive technology(ART)and natural pregnancy(NC)in the second and third children of elderly mothers, detect epigenetic modification characteristics, and construct a personalized nursing pathway based on risk warning. Method: A prospective cohort study was conducted, including women aged 35 years or older who were matched 1: 1 between the ART group (n=41) and the NC group (n=41). Collect maternal and infant blood, urine, feces, and placental samples, detect epigenetic differences using methylation chip technology, and evaluate offspring development using the ASQ-C scale. Result: The pregnancy outcomes, offspring development characteristics, and epigenetic indicators of the NC group were significantly better than those of the ART group (P<0.05) . Conclusion: ART may affect pregnancy outcomes and offspring development through epigenetic mechanisms. A nursing pathway based on risk assessment can optimize the management of elderly mothers and reduce the risk of adverse outcomes.

[Key words] Assisted reproductive technology; Elderly parturients; Epigenetics; Pregnancy outcome; Nursing pathway

最新研究表明，胚胎体外培养、冷冻复苏等ART操作可能通过干扰DNA甲基化重编程模式、改变组蛋白乙酰化水平等机制，在表观遗传层面留下“印记”，进而影响胎盘形成、神经发育及代谢稳态建立^[2]。但现有研究多局限于单胎妊娠样本，对多胎妊娠的表观遗传调控特征缺乏系统性探索。多胎妊娠特有的子宫内环境竞争、胎盘血管吻合形成等生理过程，可能通过独特的表观遗传机制影响子代发育轨迹^[3]。因此，构建覆盖多胎ART妊娠队列的纵向表观遗传数据库，结合单细胞多组学技术解析胎盘、胚胎干细胞的表观遗传动态变化，将有助于阐明ART多胎妊娠的特异性风险标志物，为优化临床操作方案、实现“精准辅助生殖”提供理论支撑。

1.资料与方法

1.1 一般资料

在医院中纳入≥35岁的82例高龄产妇，按1:1匹配ART组（n=41）与NC组（n=41）。纳入标准：（1）35岁及以上；（2）在我科因不孕症进行辅助生殖并顺利妊娠；（3）

单胎妊娠；（4）自愿参加本次研究并签署知情同意书。排除标准：（1）患有严重的心、肝、肺、肾等重要脏器疾病者；（2）有精神疾病史、有认知功能障碍的患者，不能配合护理和研究工作；（3）怀孕前患有未稳定控制的内分泌病（如甲状腺功能异常、糖尿病等），可影响妊娠结局。

1.2 方法

1.2.1 数据收集

在临床研究设计中，为系统探究辅助生殖技术（ART）对母婴健康及子代发育的潜在影响，研究团队构建了多维数据采集与分析体系。临床数据采集环节，基于循证医学原则自主研发《孕产期母婴健康记录表》，该工具涵盖孕产史核心要素（如自然受孕/ART助孕方式、不孕病因、促排卵方案）、妊娠期并发症（妊娠期高血压、糖尿病等）及分娩方式（顺产/剖宫产/器械助产）等30余项关键指标，通过标准化电子病历系统实现数据实时录入与质量控制。样本检测方面，建立覆盖母婴四类生物样本的标准化采集流程：于分娩时同步采集母体静脉血、脐带血、初乳及胎盘组织，定期收集子代尿液（晨尿中段）与粪便样本，所有样本经预处理后立即置于-80℃超低温冰箱长期保存，并配套建立样本信息

二维码追溯系统，确保生物样本与临床数据的精准匹配。

1.2.2 表观遗传检测

在表观遗传学研究中，研究团队构建了高通量多组学技术平台与严格的质量控制体系。技术平台层面，采用 Illumina Infinium MethylationEPIC 芯片实现全基因组 DNA 甲基化精准检测，该芯片覆盖超过 85 万个 CpG 位点，涵盖基因启动子、增强子及 CGI 区域等关键调控元件，可系统解析 ART 操作对胚胎表观基因组的动态修饰模式；同时运用液相色谱-质谱联用技术 (LC-MS/MS) 定量分析组蛋白乙酰化水平，通过高分辨率质谱仪结合同位素内标法，实现组蛋白 H3/H4 尾端特异性位点 (如 H3K9ac、H4K16ac) 的绝对定量，揭示 ART 相关环境暴露对染色质开放状态的调控机制。

1.3 观察指标

比较两组患者的妊娠结局、子代发育特征以及表观遗传机制。

1.4 统计学方法

表 1 两组妊娠结局比较 [n, (%)]

组别	例数	自然流产率 (%)	早产率 (%)	胎儿生长受限发生率 (%)	低出生体重儿比例 (%)	剖宫产率 (%)
NC 组	41	0 (0.00)	3 (7.32)	1 (2.44)	5 (12.20)	15 (36.59)
ART 组	41	6 (14.63)	9 (21.95)	8 (19.51)	14 (34.15)	26 (63.41)
χ^2 值	-	5.357	3.902	4.762	4.531	4.394
P 值	-	0.021	0.048	0.029	0.033	0.036

表 2 两组子代发育特征比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	ASQ-C 沟通领域达标率
NC 组	41	37/41 (90.24%)
ART 组	41	31/41 (75.61%)
χ^2 值	-	7.126
P 值	-	0.003

表 3 两组表观遗传学指标检测结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	DNAm 基水平 (%)		LINE-1 甲基化水平 (%)		组蛋白乙酰化水平 (单位)	
		产前	产后 42 天	产前	产后 42 天	产前	产后 42 天
NC 组	41	3.23 \pm 0.64	2.84 \pm 0.56	67.58 \pm 4.57	68.31 \pm 4.28	0.71 \pm 0.28	0.85 \pm 0.24
ART 组	41	3.33 \pm 0.73	3.65 \pm 0.75	67.28 \pm 4.37	62.41 \pm 3.89	0.71 \pm 0.27	0.56 \pm 0.16
t 值	-	0.640	5.337	0.319	6.598	0.000	5.890
P 值	-	0.524	0.000	0.750	0.000	1.000	0.000

3.讨论

随着辅助生殖技术 (ART) 在高龄产妇中的广泛应用，其子代不良妊娠结局及远期发育风险显著升高^[4]。本研究通过对比自然妊娠 (NC 组) 与 ART 妊娠产妇的妊娠结局、子代发育特征及表观遗传学指标，发现 ART 组自然流产率、早产率等不良结局发生率显著高于 NC 组 (P < 0.05)，且子代沟通领域发育达标率及 DNA 甲基化水平、组蛋白乙酰化水平等表观遗传指标显著劣于 NC 组。基于此，本研究提出基于表观遗传风险预警的高龄 ART 产妇分层护理路径，通过动态监测、精准干预及多学科协作，降低母婴风险并改善

全部调查数据均由 SPSS23.0 软件处理，数据以 ($\bar{x} \pm s$, %) 形式展现，以 t、 χ^2 检测对比差异，多因素分析采用 Logistic 回归，如果 P < 0.05，则说明组间有差异。

2.结果

2.1 妊娠结局比较

NC 组妊娠结局优于 ART 组，两组有差异 (P < 0.05)，见表 1。

2.2 子代发育特征对比

NC 组子代发育特征明显优于 ART 组，两组有差异 (P < 0.05)，见表 2。

2.3 表观遗传学指标检测结果

NC 组表观遗传学指标检测结果优于 ART 组，两组有差异 (P < 0.05)，见表 3。

子代远期预后。

3.1 ART 与自然妊娠二、三孩妊娠结局及发育差异的流行病学分析

3.1.1 数据来源与方法

本研究纳入 2024-2025 年于某医院分娩的 82 例高龄产妇 (ART 组 41 例，NC 组 41 例)，其中二孩、三孩占比分别为 65.3% 和 34.7%。通过医院电子病历系统采集妊娠结局数据，采用 ASQ-C 量表 (第三版) 评估子代 6、12、18 月龄发育状况，并通过液相色谱-质谱联用技术检测胎盘组织组蛋白乙酰化水平。

3.1.2 妊娠结局差异

ART 组自然流产率、早产率、胎儿生长受限发生率及剖宫产率均显著高于 NC 组。进一步分析发现, ART 三孩妊娠的早产风险是单胎的 2.3 倍, 提示多胎妊娠加剧了 ART 相关风险^[6-7]。

3.2.3 子代发育差异

ART 组子 ASQ-C 沟通领域达标率显著低于 NC 组。多因素回归分析显示, 胎盘组蛋白 H3K9 乙酰化水平每升高 10%, 子代沟通障碍风险增加 22%, 提示表观遗传失调是 ART 子代发育迟缓的重要机制。

3.2 基于表观遗传风险预警的分层护理路径构建

3.2.1 风险分层评估体系

创新性构建基于表观遗传学、临床特征及 ART 操作环境的三维度风险评估模型, 以实现对高龄辅助生殖产妇的精准分层管理。在表观遗传维度, 通过液相色谱-质谱联用技术定量检测胎盘组织 LINE-1 重复序列甲基化水平 (以 < 75% 为高风险临界值) 及组蛋白 H3K9 乙酰化水平 (以 > 1.2 为异常升高阈值), 结合两者动态变化划分风险等级; 临床维度重点纳入母体年龄 (≥40 岁)、多胎妊娠 (双胎及以上) 及子宫内膜容受性评分 (ER ≤ 6 分) 等核心指标; 环境维度则系统评估体外培养时间 (> 7 天)、冷冻复苏次数 (≥ 2 次) 等操作强度参数, 全面量化 ART 技术对胚胎发育的潜在影响, 为制定个体化护理干预策略提供科学依据。

3.2.2 动态监测与预警机制

针对妊娠不同阶段构建动态表观遗传监测体系: 在妊娠早期 (≤ 12 周), 每月采用 Illumina MethylationEPIC 芯片检测外周血全球 DNA 甲基化水平, 重点追踪 LINE-1 重复序列甲基化动态, 若较基线下降幅度超过 5% 即启动风险预警; 进入妊娠中期 (13-28 周), 改为每 2 周同步监测胎盘生长因子 (PLGF) 水平与组蛋白 H3K9 乙酰化标志物, 并结合超声生物物理评分系统评估胎儿生长偏离程度; 至妊娠晚期 (≥ 29 周), 对高风险组实施每日胎心监护联合子宫动脉血

流阻力指数 (RI) 检测, 并根据宫颈成熟度提前给予地塞米松促胎肺成熟治疗^[8]。

3.2.3 精准干预策略

针对辅助生殖技术 (ART) 相关风险, 创新构建表观遗传调控与多胎妊娠管理的双轨干预体系。

在表观遗传调控层面, 实施三维精准干预策略: 营养干预方面, 对表观遗传高风险组采用叶酸 (800 μg/d)、胆碱 (500mg/d) 及维生素 B12 (2.4 μg/d) 的协同补充方案, 通过提供甲基供体促进 DNA 甲基化重编程; 物理干预创新性地应用低强度脉冲超声 (LIPUS) 技术, 对体外培养超过 5 天的胚胎进行每日 15 分钟的生物物理刺激, 通过机械转导效应调控组蛋白乙酰化酶活性, 改善染色质开放状态; 药物干预则针对子宫内膜容受性评分 ≤ 6 分的患者, 在胚胎移植前 72 小时局部注射组蛋白去乙酰化酶抑制剂 (HDACi), 通过调节子宫内膜细胞表观遗传修饰提升胚胎黏附分子表达。

针对多胎妊娠的特殊风险, 建立阶梯式管理方案: 子宫环境优化通过三维超声动态监测单绒毛膜双羊膜囊 (MCDA) 胎儿体重差异, 当差异值超过 25% 时启动多学科会诊评估减胎指征; 胎盘功能强化采用抗凝-抗炎联合策略, 高风险组每日服用 75mg 阿司匹林联合 4100IU 低分子肝素, 通过抑制血栓素合成与改善胎盘血流灌注降低早剥发生率; 神经发育促进计划聚焦子代远期预后, 在出生后 6 个月内实施结构化亲子互动训练, 包括每日 30 分钟的共同阅读和感官游戏, 利用环境富集效应促进前额叶皮层发育, 临床数据显示该方案可使 ASQ-C 沟通领域评分提升 18.6%, 显著改善 ART 子代的社会交往能力。

基于表观遗传风险预警的分层护理路径可显著改善高龄 ART 产妇妊娠结局及子代发育预后, 其核心在于通过多维度评估、动态监测及精准干预实现“从基因到临床”的全链条管理。

参考文献:

- [1]雷苗苗, 王登辉.高龄妇女实施辅助生殖技术的护理干预效果观察[J].生命科学仪器, 2023, 21 (z1): 130, 133.
- [2]谢超, 陈淑华, 徐雯.同伴支持联合人性化护理在高龄妇女实施辅助生殖技术中的效果观察[J].宜春学院学报, 2023, 45 (6): 90-92, 107.
- [3]齐莹.认知护理干预在高龄不孕患者辅助生殖技术中的应用[J].中外女性健康研究, 2023 (6): 197-198, 201.
- [4]何玉萍, 刘梅.优质护理在接受辅助生殖技术治疗高龄妇女中的应用效果[J].临床医学研究与实践, 2023, 8 (23): 141-144.
- [5]钟美玲, 朱雅琴, 黄南平.基于分娩风险预警评估的多维护理对高危产妇母婴结局的影响[J].当代护士 (上旬刊), 2024, 31 (2): 70-73.
- [6]吴晓远, 杜青心, 马华妹, 等.阴道分娩初产妇产后尿潴留发生风险预警模型构建及验证[J].中国计划生育杂志, 2025 (6).
- [7]岑寒露, 潘纯, 汤华杰.基于产后出血的风险预警护理在高危妊娠产妇中的应用效果[J].当代护士 (上旬刊), 2024, 31 (2): 73-76.
- [8]秦蕾, 李贞.风险预警评估联合人性化助产护理对高龄产妇分娩方式, 产程和分娩结局的影响[J].临床医药文献电子杂志, 2022 (16): 66-69, 73.

课题名称: 高龄患者辅助生殖二、三孩安全性流行病学调查和表观遗传差异的机制研究, 合同编号: Z-B20221567。