

出國報告（出國類別：短期研習）

Protecting and Developing the Brain
腦部的保護與發展促進

服務機關：臺北榮民總醫院兒童醫學部
姓名職稱：曹珮真 主治醫師
派赴國家/地區：日本/香川縣
出國期間：5/22~5/25
報告日期：7/25

摘要

早產兒與新生兒的腦部發育從懷孕初期至出生後 3 歲內，在一個不停成長與發展的狀態，尤其在出生後的 12 個月中，大腦可發展出一千多萬個神經突觸與連結。而在這段期間，早產兒與新生兒的大腦卻又是非常脆弱，出生後的環境、營養、腸胃道狀況，遭遇的壓力或不良事件皆會影響其大腦的發展。本次會議從胎兒與新生兒腦部血流的正常生理變化，經由動物實驗、影像學的檢查、及監測腦部血流與神經細胞電位活動，從中得到對腦部基礎生理更多的了解；早產兒與新生兒於出生後所接受的處置，如高濃度氧氣的給予及在產房中急救時進行肺部持續擴張在目前的臨床研究中並未得到正面的結果，甚至對於初生的肺臟造成傷害；在照護的過程中，營養的給予、腸道菌叢的變化、抗生素使用對腸道菌叢的改變導致對營養吸收及大腦的影響，皆有最新的動物實驗與臨床試驗的結果佐證；在腦部受損後，除了低體溫治療降低神經細胞受損程度外，最新的輔佐療法，包括紅血球生成素，He 氣的給予，於動物實驗中仍有爭議，但仍有其值得繼續探討的價值。而動物實驗與臨床研究中的差距，如何將動物實驗的成果實踐在臨床研究上，也是個非常有趣的議題。

本次研討會對於嬰幼兒大腦的發展及在現今研究證據支持下的醫療照護新知，進行了全方位且深入的探討。

關鍵字:早產兒，腸道菌叢，缺血及缺氧性腦病變。

目次

- 一、 目的
- 二、 過程
- 三、 心得
- 四、 建議事項

附錄

一、 目的

本次研討會的內容針對珍貴但易受傷害的早產兒與新生兒腦部的照護，從胎兒時期轉變嬰幼兒時期，其中的變化、環境與營養支持、醫療照護措施的影響，經由動物試驗至臨床研究，對於世界最新的證據與研究成果，進行了廣泛但深入的討論，與世界各國權威的學者進行知識與意見的交流，對於日後臨床的照護與研究有所助益。

二、 過程

於三月得知此研討會將於五月日本四國舉行，其中研討會講者包括如低體溫治療的先驅大師 Prof. Robertson，5月22日抵達日本香川縣高松市，自5月23日至25日，於高松市陀國際會議中心舉行，其中探討的議題包括胎兒和新生兒腦血流動力學功能反應、持續通氣的嬰兒肺試驗、營養和發展中的大腦、神經生理學監測發育中的大腦、監測早產新生兒的腦氧合作用、發育中的大腦和癲癇、紅血球生成素用於新生兒神經保護、缺血缺氧性腦病變的輔助療法等。

三、心得

胎兒與新生兒腦部血流動力學變化，及其與成人疾病之相關

神經與血管在發育過程中，血管周圍的神經細胞作用時，可控制血管舒張或收縮，增加或調節局部血流，稱之為”神經血管耦合作用”(neurovascular coupling)；當腦部血管局部擴張，增加血流目的即為增加局部之充氧血，配合神經細胞的活動提供足夠的氧氣，而此現象可經由 NIRS 或 fMRI 偵測，且已被臨床研究與動物實驗證實存在於成人或兒童的腦部調控，而這功能的存在與否，與理解能力的發展及一些疾病如高血壓、中風有所相關。而於 36-39 周的胎兒研究中也證實此種功能的存在，在出生後，隨著年紀的增加功能日趨成熟；血流與供氧增加的現象會與神經細胞的活躍度有正相關，包括接受體感刺激、嗅覺刺激與聽覺刺激時，動物胎兒的試驗證實相對應腦部血流增加，而重複且較長的刺激會下降這個反應，且會產生血管收縮的相反結果；然而，早產兒缺乏對這種重覆且較長時間的刺激所應該有的反應，即由舒張變為收縮的血管調控能力喪失，對於早產兒，持續的刺激下腦部血管持續舒張轉，增加腦部出血的可能性。

而子宮內感染，意即所謂的羊膜絨毛膜炎，大約會發生在 40% 的出生小於 32 周之早產兒，當羊膜絨毛膜炎發生時，會導致早產兒的心臟輸出量下降，但大腦血管的血流量與供氧量上升，此一現象可能是由於發炎反應所導致；而出生患有羊膜絨毛膜炎之早產兒若併發腦室內出血，其大腦氧氣消耗量會較無腦室內出血之個案明顯增加，動物實驗發現，患有羊膜絨毛膜炎之早產個案，神經刺激後血管收縮或舒張的調控能力消失，而當患有羊膜絨毛膜炎之早產個案接受刺激後血管無法擴張，但腦部的氧氣與血流量需求增加，將導致局部腦部缺氧。

而醫療人員提供照護，避免負面的事件影響腦部發展導致長期健康問題，需要從幾方面著手：提供適當的環境，確認危險因子，早期確認問題的發生，早期介入與轉診。子宮內發展遲滯已被許多研究提出，其與許多日後發生的成人疾病有正相關，如高血壓、中風、糖尿病、腎臟衰竭、即肥胖等；這種相關讓醫學開始研究，是否

從胎兒時期，環境刺激與營養的支持久經開始影響個體基因的表現與發展，即所謂的 Barker Hypothesis，個體代謝狀況的調整可能在母體內就已經開始進行。動物實驗發現，當母體營養中的蛋白質來源受限，母體內的 glucocorticoid 濃度上升，而在已知的賀爾蒙中，glucocorticoid 是最主要影響器官發育與生長的激素。第三孕程至出生後一歲是早期神經系統發展對於外界刺激最敏感發展最迅速的時期，包括學習與記憶能力的發展，神經髓鞘化的速度，與反饋系統(Dopamin/Serotonin)的建立，且為後續更高階的神經系統發展的基石。足夠的營養、減少有害的刺激、成長環境的豐富性是重要的且可被人為調控，而在早期腦部快速成長的發育時期也是最易受傷的時期，因此不論是正面或負面的事件，對於這個時期的大腦影響程度有 3 個因素：發生的時間，事件的嚴重度、與事件持續的時間長短，舉例來說，由於大腦並不是個均質的器官，而神經突觸髓鞘化與神經傳導物質的濃度變化也會隨著時間改變，這些發育皆有其不同的軌跡，因此事件發生的時間不同對於腦部的影響亦不同；發育中的大腦容易受傷，但可塑性亦較大，而隨著個體長大，腦部的易受損性會下降，但同時會喪失神經系統的可塑性及修復能力，可能導致腦部可塑性下降的理論包括胎兒或新生兒時期遭受的壓力、生長遲滯、對神經元發展重要的長鏈脂肪酸缺乏、鐵質缺乏皆會降低神經突觸的可塑性與其調控基因的表現；舉例來說，不同營養素的缺乏影響不同區域的腦部發展(表一)，而有研究發現，長期壓力與慢性發炎會導致海馬迴萎縮，體重過輕的新生兒對於壓力導致體內可體松分泌的反應也較體重正常的新生兒為高。

營養素與腸道菌叢相對腦發育的影響

由於腦部在懷孕後期與嬰幼兒早期快速發展，對於營養素的缺乏非常敏感，包括常見已知的大分子營養素，如蛋白質、長鏈不飽和脂肪酸、醣類，及一些微量但很重要的小分子營養素，如鐵質、鋅、銅、與碘，還有多種維生素，這些營養素的缺乏會導致長期腦部與其他器官功能失調。舉例來說，對於神經元的成長與維持有所影響的是蛋白質、脂質、鐵質、鋅、與膽鹼；對神經傳導物質的形成、傳導等功能有影響的包括蛋白質、鐵質、鋅、與膽鹼；與神經細胞代謝有關的營養素有醣類、蛋白質、鐵質、鋅、與膽鹼。早產兒或一些出生後營養不良的子宮外成長遲滯

的新生兒，常常會表現出體重增加不良，甚至頭圍發展不足的現象，而這些現象也在世代研究中被證實，與青少年時的神經認知功能有明顯相關，對於動作發展與認知發展都有明顯較差。而在早產兒的成長指標中，體重的增加已經不是一個最好的指標，去脂肪體重(lean body mass)的增加對日後的智能表現是更重要的指標，這當中，除了營養素缺乏的影響外，抗生素的使用(發炎反應與腸道菌相的改變)、其他合併症如慢性肺病，皆會影響到個體的線性成長與神經學發展。近幾年來，由於基因醫學的進步，越來越多的研究發現，腸道菌相的變化不只是腸胃道的功能問題，與腦部發育也有相關，腸道內含有超過千萬的細菌體，是人體一個龐大的免疫反應系統，腸道菌相的改變反應著個體代謝、營養吸收、與免疫反應的變化；近年來一個有趣的研究，讓老鼠接受肥胖或纖瘦的人體糞便萃取物，接受相同的食物供給，但老鼠會產生不同的體型變化(接受肥胖個體糞便的老鼠明顯比接受纖瘦個體糞便萃取物來的肥胖)，顯示不同的腸道狀態，對於個體的營養吸收與生長是有影響的。胎兒與新生兒的體內菌相及免疫反應可能來自於母體口腔與腸道菌叢經胎盤轉移至羊水或血液中所影響，研究發現，新生兒剛出生時胎便內菌相有 50%與羊水內菌相是相同的，因此母體的腸道菌相是胎兒與新生兒的腸道細菌的主要來源，而母親的腸道菌相促進新生兒早期的先天免疫系統發展，而接受第三孕期的母體腸道菌的老鼠明顯漲得比接受第一孕期母體腸道菌的老鼠肥胖，且有胰島素去敏感化的現象，證明母體腸道菌相影響胎兒成長；腸道微生態失調(dysbiosis)，如接受抗生素治療時，腸道菌相的多樣性喪失，改變 TLR 訊號的傳遞，導致免疫調節功能失調，研究發現，腸道微生物失調可能造成維生素 B6 吸收不良，導致神經與行為疾病，免疫耐受度消失，與一些自體免疫疾病的發生，如多發性硬化症相關，另外在動物實驗發現，腸道菌相的變化影響一些焦慮行為的發生，有些研究指出自閉症，思覺功能失調症與腸道某些特定細菌的存在有關。腸道菌從與腦部功能的訊號傳遞機制主要可能經由迷走神經刺激、循環系統的荷爾蒙或神經傳導物質的傳遞、與免疫系統的變化(圖一、圖二)，而神經免疫功能的反應經由樹突細胞與吞噬細胞經由腸道菌相的刺激產生 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等發炎物質經由通過腦血障蔽，傳導並刺激神經細胞的血清素接受器等受體，造成情緒與心理上的抑制，出現憂鬱、疲乏、喪失社會化互動等現象。動物實驗也證實，無菌老鼠接受外界壓力後，體內 ACTH 與 Corticosterone 的濃度會顯著過高，其下丘腦-垂體-腎上腺系統的功能可被再植入之腸道菌叢所抑制。生產前與產後的抗生素使用影響新生兒腸道菌叢的表現，而且其影響可持續至出生後 8 週，而母乳哺餵可幫助新生兒腸道菌相的重建；2016 年英國一項研究發現，產前紅黴素的給予，與孩童成長至 7 歲時的學習功能有負面的影響，但在 11 歲時的學業成績並無法看出差異。

缺血缺氧性腦病變的輔助療法

每年缺血缺氧性腦病變的發生率為先進國家的每 1-2.5/1000 活產，與落後國家的 10-25/1000 活產，男性發生率較女性高，低體溫療法的應用從動物實驗到 2015 年

被列入新生兒急救常規治療項目，經歷了 20 年的研究，經由體溫降低，減少腦部的發炎物質，降低神經細胞的凋亡發生比例與氧化物質的生成，減少癲癇的發生，替腦部組織爭取修復的時間，從 aEEG、灰白質 Lac/NAA 的比例 (MRS)、及病理的切片染色皆可發現低體溫療法可減少神經細胞的受損，改善預後。但除了低體溫療法，目前有許多的研究正在進行，期望發現可輔助低體溫療法幫助病人的治療方式，其中較有正面發現之一為褪黑激素，其在中風病人的神經保護有明顯的幫助；2019 年對於褪黑激素使用在胎兒窘迫的動物實驗也發現，同時接受低體溫療法與褪黑激素個案腦波恢復速度較快，Lac/NAA 較低，神經細胞凋亡的比例降低；紅血球生成素在以往的動物實驗發現，合併低體溫療法可有神經保護作用，目前 EMPATHY study 正在嘗試使用紅血球生成素加上褪黑激素，合併低體溫療法，期望能得到更好的神經保護效果；氫氣與氫氣也有研究在進行中，但需要更多的研究證據支持其效果。間質幹細胞治療是近年來被熱烈討論的話題，在 2015，2018 的共三篇研究中，依據不同的給予途徑(腦室內注射與鼻腔內給予)，與不同的給予時間(事件發生的 6 小時至 72 小時內)，合併低體溫療法有不一致的研究結果；而在 2019 年的先期動物實驗，比較靜脈內注射或鼻腔內給予間質幹細胞合併低體溫療法，發現鼻腔內給予可以得到最明顯的腦波改善，MRS 檢查也表現出最低的發炎或代謝異常狀況，病理染色的細胞凋亡現象在腦室旁白質與內囊體(internal capsule)有明顯減少。

四、 建議事項

此次會議針對新生兒與早產兒的腦部發育、腦部受傷的風險因子、影響腦部發育的因素、及腦部受損後的治療方式，進行了完整且最新的知識傳遞，能與各個國家在基礎研究與臨床研究照護的專家，甚至大師，能夠進行意見交換與學習，^職覺得是一次非常寶貴的經驗，在此會議也遇見了台大、林口長庚、台北馬偕，高雄義大的新生兒加護病房主任一起與會，之中也對於病人臨床照護有許多的交流，收穫良多，對於醫院能夠支持參與這類的新知學習的意見交流，個人相信對於本身的

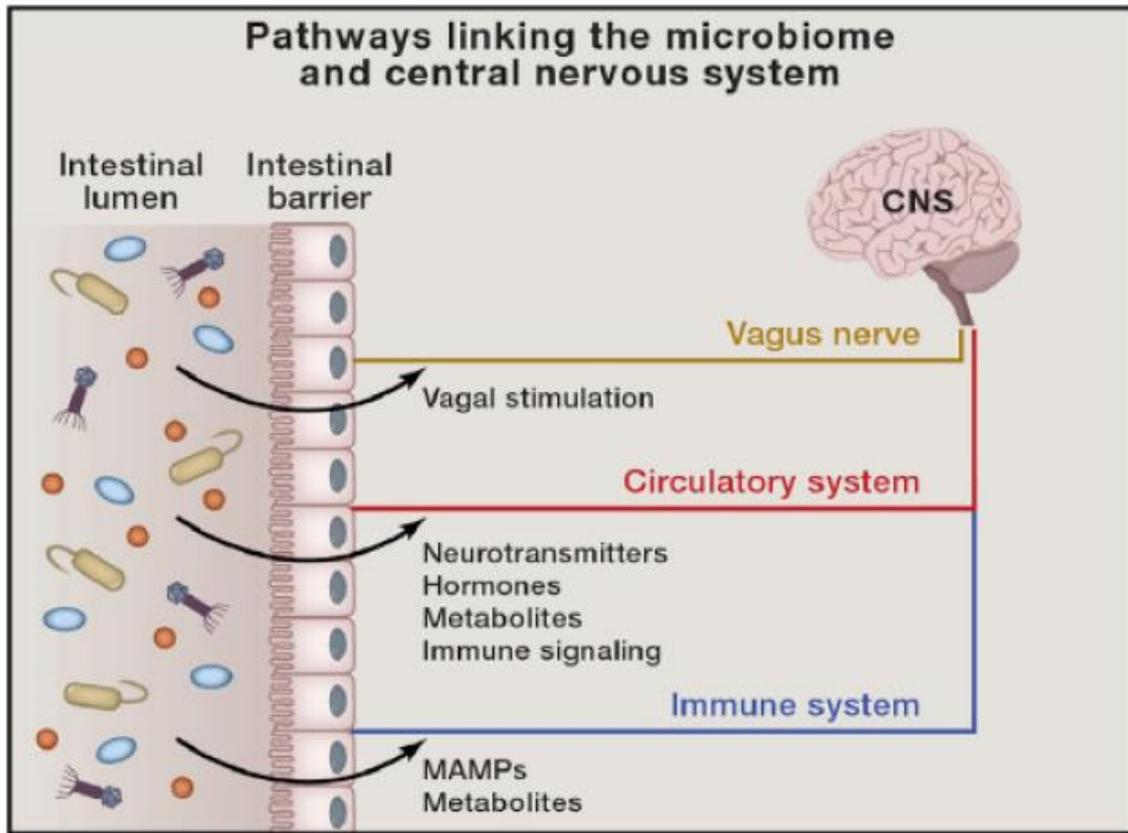
臨床照護能力與實驗研究發想有所助益與啟發。

全文完

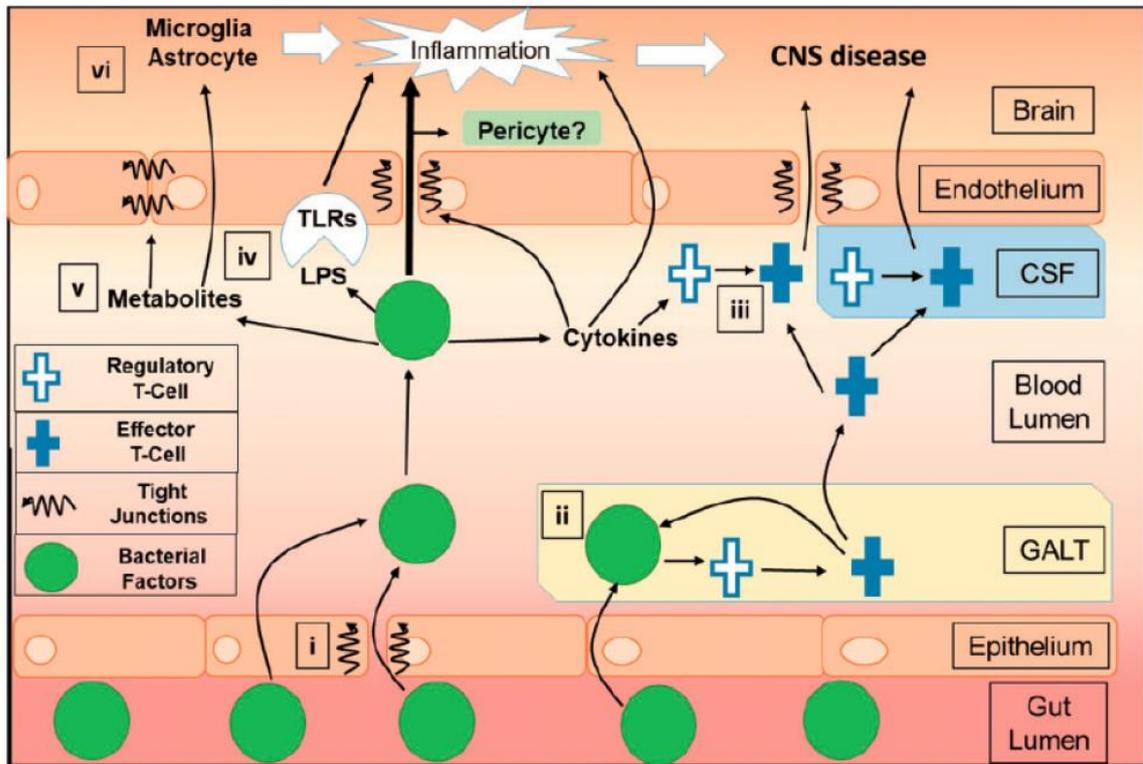
表一、營養素與周產期腦部發育的關聯

Nutrient	Brain Requirement for Nutrient	Affected Areas
Protein-Energy	Cell Proliferation, Cell Differentiation Synaptogenesis, Growth Factors	Global Cortex Hippocampus
Iron	Myelin Dopamine Energy	White Matter Striatal-Frontal Hippocampal-Frontal
Zinc	DNA Neurotransmitter release	Autonomic NS Hippocampus Cerebellum
LC-PUFAs	Synaptogenesis Myelin	Eye Cortex

圖一、腸道訊號傳遞至中樞神經之主要機制



圖二、腸道菌相、腸道、與腦部之間的互動



Logsdon, A., et al. Experimental Medicine and Biology 2018