

从发育可塑性视角拓展早期成长逆境与青少年健康的关联

孙莹^{1,2}, 陶芳标^{1,2}

1.安徽医科大学公共卫生学院儿少卫生与妇幼保健学系,合肥 230032;2.人口健康与优生安徽省重点实验室

【摘要】 早期成长逆境与个体多系统功能失调与受损的关联在发育科学领域被广泛证实。该文强调进化发育视角审视早期成长逆境健康危害效应,分析早期成长逆境不同维度、暴露时相与持续时间的健康效应及其特定的生物学作用机制,提出识别早期成长逆境健康危害效应的保护和调节因素,可为儿童青少年健康的社会决定因素研究开辟新空间,也为预防早期成长逆境带来的终身健康危害提供理论指导和干预框架。

【关键词】 生长和发育;精神卫生;青少年

【中图分类号】 G 444 R 179 G 478 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-9817(2019)05-0645-05

Association between early life adversity and life course health outcomes from an evolutionary developmental perspective/
SUN Ying, TAO Fangbiao. Department of Maternal, Child & Adolescent Health, School of Public Health, Anhui Medical University, Hefei(230032), China

【Abstract】 Objective Existing research has demonstrated that exposure to early life adversity is associated with elevated risk for multiple adverse health outcomes. Drawing on developmental plasticity theory, the current paper reframes adverse health outcomes resulting from early life adversity as strategic calibration of physiological systems to best adapt to, survive, and reproduce in response to demands of specific developmental contexts. We further discuss the role of epigenetic and other molecular processes in the biological embedding of early adversity. In particular, use of a consistent definition and identification of distinct dimensions, as well as exposure timing and duration of early life adversity that differentially influence development are required to uncover mechanisms that explain how early life adversity is associated with numerous health outcomes and identify moderators that shape divergent trajectories following early life adversities. Greater understanding of these pathways and identification of protective factors that buffer children from developmental disruptions following exposure to adversity is essential to guide the development of interventions to promote life course health following early life adversities.

【Key words】 Growth and development; Mental health; Adolescent

早期成长逆境(early life adversity)健康效应研究起源于“自然实验性质”的回顾性调查,即二战期间成长于孤儿院、亲子分离或国际收养经历儿童,成年后精神健康、心血管代谢和免疫系统疾病风险较高。进入 21 世纪后,早期成长逆境带来的终身健康危害已成为当前世界各国公共卫生主要经济负担之一^[1]。据美国疾病预防控制中心(Centers for Disease Control and Prevention, CDC)估计,儿童虐待受害者终身经济负担超过 1 240 亿美元^[2],高于所有其他儿童健康问题(包括孤独症、哮喘、恶性肿瘤、肥胖等)经济支出的总和。早期成长逆境相关危害可能传递至下一代,受影响人群及经济负担将会成倍增加^[3]。儿童青少年正处于脑结构与功能发育及其适应性受到经验的塑

造这一具高度发育可塑性的敏感期,成长逆境将给多系统造成广泛、持久的影响,包括内分泌系统、免疫系统、脑结构与功能等^[4]。理解早期成长逆境以何种生物学作用机制(biological embedding)改变发育进程与轨迹,导致个体终身健康危害,是亟待揭开的关键科学问题,也成为当前儿童青少年卫生研究的热点问题^[5]。

1 区分早期成长逆境维度和暴露时相等关键信息

当前关于“早期成长逆境”尚无统一的定义。逆境(adversity)是指一种比较严重的环境事件,或一系列事件持续较长时间。McLaughlin^[6]提出,早期成长逆境是正常儿童成长过程中所经历,需要个体在心理、社会、神经生物学层面做出极大适应性改变,与预期相偏离的环境。这种预期环境指能为脑正常发育提供一系列输入性刺激的环境,包括感觉输入、语言输入、敏感且积极响应的抚育方式^[7]。

逆境事件很少单独发生,当前较为多见的早期成长逆境评估方法是采用累积风险,计算不同逆境的数

【基金项目】 国家自然科学基金项目(81872638)。

【作者简介】 孙莹(1980—),女,安徽芜湖人,博士,教授,主要研究方向为儿童青少年卫生。

【通讯作者】 陶芳标, E-mail: fbtiao@ahmu.edu.cn。

DOI: 10.16835/j.cnki.1000-9817.2019.05.003

量,创建风险评分,但难以区分不同逆境类型,最大程度的模糊化,难以阐明机制。McLaughlin 等^[8]首次提出以应激观点看待早期成长逆境,并以此联结早期经历与下游健康结局的关联。如图 1 所示,将复杂的早期逆境拆分为 2 种核心维度:(1)威胁性(threat),即伤害或伤害威胁,包括目睹暴力、长期躯体虐待的受害者;(2)剥夺性(deprivation),即缺乏预期的环境输入,包括贫困、忽视、机构抚育等。探讨早期成长逆境不同维度(成分)是否存在生物学特质的差别,如躯体伤害相关的逆境与缺乏良好抚育经历或缺乏安全家庭环境的逆境,健康效应是否一致;在面对多种逆境的并存时,这些效应如何累积并造成多系统终身健康风险。Sumner 等^[9]探讨了 8~16 岁儿童青少年中 2 种维度的早期逆境与生物学老化加速和内外化行为问题的关联,结果提示,威胁性而非剥夺性早期逆境与青少年生物学老化加速相关,可能是逆境与抑郁症状关联的机制之一。

Kuhlman 等^[10]提出了早期成长逆境的另一种分类模式,根据不同逆境成分的生物学特性及其潜在的生理结局分为 3 类:躯体创伤、不良抚育经历和不可预测性环境,见图 2。

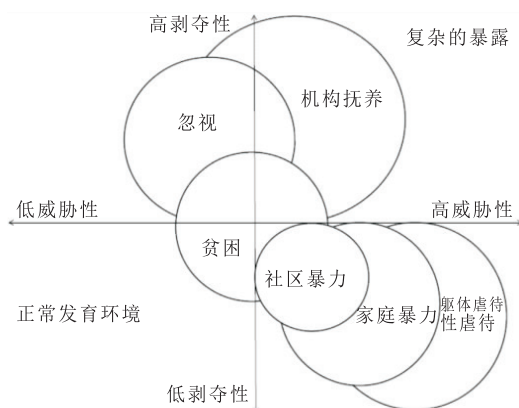


图 1 早期成长逆境 2 维度分类法

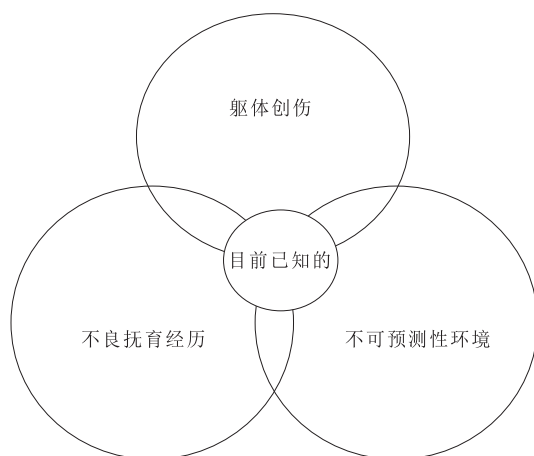


图 2 早期成长逆境 3 维度分类法

反复暴露于任何一种类型可能导致不同生理进程,如抑制情绪性应答、快速应答躯体威胁等下丘脑—垂体—肾上腺轴(HPA 轴)激活模式、免疫系统应答等^[11-12],有助于探讨早期成长逆境的类型和暴露时相在早期成长逆境与终身健康关联中的重要意义。

2 从发育可塑性视角看待早期成长逆境

应激与健康/疾病领域有两大理论框架,即源于生物学和神经科学研究的“非稳态负荷模型(allostatic load model)”和源于进化发育视角的“适应性校准模型(adaptive calibration model)”。2 种理论框架均认同生命早期逆境可编程应激系统功能,塑造有机体对未来环境的应答方式,区别在于前者将应激系统功能变化视为病理性非适应过程,而后者则将此视为发育可塑性和条件适应性的表现^[13-14]。

早期成长逆境个体健康风险并不均等。动物研究提示,生命早期中等强度社会心理应激可使大鼠成年后获得良好的应激应答模式^[15]。Berghänel 等^[16]在 21 种哺乳动物的 719 项研究中观察到,妊娠早期的宫内应激暴露可促进子代断奶后生长加速,表现出适应性生长可塑性(adaptive growth plasticity)。因此,哺乳动物中生命早期应激的健康危害效应并不能简单理解为总体应激负荷的累积,应从发育可塑性视角将其视为有机体暴露于不良环境线索中的最优化策略,即进化适应性的生命史权衡(life history trade-off)^[17]。基于“健康与疾病的发育起源”(DOHaD)理论核心观点——预置适应性应答(predictive adaptive response),成长于逆境的个体对未来环境条件的预期是不稳定且匮乏的,因而强调短期效应,通过改变解剖结构、生理应答和行为学表型,以期与外在环境和内在条件相匹配,换取生存及繁衍后代的成功率,确保基因传递至下一代。尽管该策略使个体在生命早期即存在易损性,但却能提高个体生存的适合度(fitness)。

3 拓展早期成长逆境健康效应生物学作用机制研究

研究提示,早期成长逆境显著增加童年期、青少年期及成年期疾病与死亡风险,包括心血管疾病、精神疾病、肥胖、癌症、糖尿病、免疫系统疾病,最终导致寿命损失^[18-20]。当前探讨早期成长逆境健康效应生物学机制,从对脑结构与功能、神经内分泌应激调节异常和慢性炎症^[21]的关注,逐渐转移到对 HPA 轴功能的表观遗传调节效应的探讨^[22],表观遗传学的分子机制可视作环境与遗传交互效应的生物学表征。表观遗传修饰包括 DNA 甲基化,代表了环境对人类疾病的一种潜在机制。DNA 甲基化受环境因素的影响,是环境累积性暴露的一种持久性标志物^[23]。因此多数

研究特别关注与 HPA 轴生理可塑性相关基因的甲基化水平,包括糖皮质激素受体基因核受体亚家族 3、组 C、成员 1 (Nuclear Receptor Subfamily 3, Group C, Member 1, NR3C1)^[24], FK506 结合蛋白 5 基因 (FK506 Binding Protein 5, FKBP5)^[25], 脑源性神经营养因子 (Brain-derived Neurotrophic Factor, BDNF) 等,也包括部分脑组织中多巴胺受体 D1 基因 (Dopamine Receptor D1, DRD1)^[26]。

研究不仅关注宫内和生命最初几个月的逆境,也聚焦于童年中晚期与青少年期的逆境经历。孕母慢性产前应激与战争创伤经历与新生儿脐血 NR3C1,促肾上腺皮质激素释放激素 (corticotropin releasing hormone, CRH) 和 FKBP5 甲基化增加相关,可预测子代低出生体重^[27];胎盘 NR3C1 甲基化增加与婴儿期注意和自控能力提高相关^[28]。Cicchetti 等^[29]发现,经历躯体虐待的儿童相比于无虐待经历儿童表现出更多的 NR3C1 外显子 1F 甲基化 (神经生长因子诱导蛋白 A 结合位点)。近年来的研究越来越清晰地表明这一效应延伸到儿童行为发展的影响。NR3C1 外显子 1D 和 1F 甲基化可介导早期逆境 (包括虐待经历、创伤性生活事件等) 对学龄前儿童内化行为问题的不良效应^[30]。

童年期逆境也会造成持续至成年期的永久性 DNA 甲基化改变,因此从候选基因甲基化到全基因组甲基化模式的研究,近年来随着 DNA 甲基化芯片技术的发展渐成热点^[31]。借助英国埃文郡亲子纵向队列 (ALSPAC) 和英国 MRC 国家健康与发育研究 (NSHD) 数据, Houtepen 等^[32]探讨了 7 种童年期不良经历 (父母生理疾病、父母精神疾病、父母死亡、父母离异/分居、与母亲关系恶劣、童年期疾病和童年期虐待) 与全基因组甲基化模式异常的关联,结果表明,父母生理与精神疾病、父母死亡分别与 3 个区域甲基化模式异常相关。总体阐明了表观遗传调节可能是理解早期成长逆境影响终身健康的关键。

Entringer 等^[33]提出,端粒生物学是早期成长逆境健康危害效应的另一种生物学机制之一。早期成长逆境个体端粒长度的缩短、端粒酶表达的降低,与多种疾病如心血管疾病、糖尿病、肥胖与精神疾病关联密切^[34]。早期成长逆境与端粒生物学动态平衡紊乱的关联,进一步支持早期逆境加速生物学老化进程的理论^[9,35]。生物学老化 (biological aging) 受到细胞水平的分子学变化,包括端粒缩短和线粒体 DNA (mtDNA) 突变、DNA 损伤和线粒体功能失调。以上改变导致了细胞的衰老、凋亡和癌症风险,炎症增加,最终引起器官功能障碍和年龄相关疾病风险。该机制从生物学上似乎验证了进化发育视角下,早期逆境以寿命

损失为代价提高生存与繁衍成功率。

目前尚未见描绘早期成长逆境暴露后不同调节系统生物学作用轨迹、暴露年龄、暴露类型及对下一代影响的研究。可借助儿童青少年发育可塑性的优势,制定预防、代偿或拮抗早期逆境生物学作用机制的新策略,降低易损性并使之朝向更健康的生命轨迹发展。

4 重视早期抚育方式对成长逆境危害效应的缓冲作用

感觉输入、语言输入、敏感且积极响应的抚育方式是人类脑正常发育的基本需求^[7]。丰富感官刺激干预可逆转早期成长逆境行为学和神经内分泌的不良效应。Kentner 等^[36]开展了一项模拟“新生儿重症监护病房 (Neonatal Intensive Care Unit, NICU) 住院应激”小鼠模型,包括亲子分离、噪音、强光等,给予小鼠触觉、听觉和嗅觉刺激,未接受干预组小鼠表现为青春期发育提前、社交能力发育延迟、HPA 轴功能异常;而接受干预组青春期发育提前现象消失、海马糖皮质激素受体表达增加。

美国 CDC 指出,打破童年期虐待等早期成长逆境所致健康危害效应,提供安全、稳定和温暖的关系联结是最重要的公共卫生策略之一。在生态—生物—发育学框架的视角下,强调家庭与儿童健康的关联,家庭环境既是潜在的应激源,也是提供支持缓冲的来源。

早期不良抚育表现为无响应、恐吓性和/或不稳定的养育方式。Bucharest 早期干预研究 (Bucharest Early Intervention Project) 是一项收养严重忽视孤儿院幼儿的随机化干预研究,通过家庭收养,接受稳定且响应性抚养方式,相比依然在孤儿院的对照组儿童,接受收养的儿童脑电图显示的皮质功能轨迹逐渐正常化^[37]。很多针对早期成长逆境的干预项目远期效果不理想。对于婴幼儿而言,抚育环境是发育的根本,而主要照料者是儿童经历的信息传递者 (gatekeepers)。由于儿童近乎完全依赖于照料者,应激缓冲、情感与认知刺激、幼儿接受的抚育质量的改善带来的效益可能是全方位的。Bernard 等^[38]针对忽视经历父母开展的依恋与生物行为追赶性干预 (Attachment and Biobehavioral Catch-up intervention, ABC 干预),通过派驻治疗师进入家庭、提供父母温暖抚育行为指导、促进亲子依恋建立。该家庭访视框架嵌合于英国“家庭护士”计划中,成为非常有前景的方案之一。最近一项研究对儿童保护机构转诊的虐待婴幼儿及其家庭开展了 ABC 干预,干预结束 5~7 年后随访表明,接受干预儿童脑电图静息态 α 波与 β 波节律增强,即脑

功能恢复正常化的积极效应持续存在^[39]。这一结果不仅证明了 ABC 干预的有效性,也为以依恋为导向的干预促进健康的长期效应指出了潜在机制^[40]。

5 结语

从发育可塑性视角审视早期成长逆境的健康危害效应,探索早期成长逆境健康效应的生物学作用机制,早期识别个体自身与社会环境中可能的保护因素或调节因素,可为儿童青少年健康的社会决定因素研究开辟新空间,也为早期预防早期成长逆境带来的终身健康危害提供理论指导和干预框架。

6 参考文献

- [1] FANG X, FRY D A, JI K, et al. The burden of child maltreatment in China: a systematic review [J]. Bull World Health Organ, 2015, 93 (3): 176-185.
- [2] FANG X, BROWN D S, FLORENCE C S, et al. The economic burden of child maltreatment in the United States and implications for prevention [J]. Child Abuse Negl, 2012, 36 (2): 156-165.
- [3] BUSS C, ENTRINGER S, MOOG N K, et al. Intergenerational transmission of maternal childhood maltreatment exposure: implications for fetal brain development [J]. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2017, 56 (5): 373-382.
- [4] MERRICK M T, FORD D C, PORTS K A, et al. Prevalence of adverse childhood experiences from the 2011-2014 behavioral risk factor surveillance system in 23 states [J]. JAMA Pediatr, 2018, 172 (11): 1038-1044.
- [5] HOWE L D, TILLING K, LAWLOR D A. Studying the life course health consequences of childhood adversity: challenges and opportunities [J]. Circulation, 2015, 131 (19): 1645-1647.
- [6] MCLAUGHLIN K A. Future directions in childhood adversity and youth psychopathology [J]. J Clin Child Adolesc Psychol, 2016, 45 (3): 361-382.
- [7] FOX S E, LEVITT P, NELSON C A 3rd. How the timing and quality of early experiences influence the development of brain architecture [J]. Child Dev, 2010, 81 (1): 28-40.
- [8] MCLAUGHLIN K A, SHERIDAN M A. Beyond cumulative risk: a dimensional approach to childhood adversity [J]. Curr Dir Psychol Sci, 2016, 25 (4): 239-245.
- [9] SUMNER J A, COLICH N L, UDDIN M, et al. Early Experiences of threat, but not deprivation, are associated with accelerated biological aging in children and adolescents [J]. Biol Psychiatry, 2019, 85 (3): 268-278.
- [10] KUHLMAN K R, CHIANG J J, HORN S, et al. Developmental psychoneuroendocrine and psychoneuroimmune pathways from childhood adversity to disease [J]. Neurosci Biobehav Rev, 2017, 80: 166-184.
- [11] NUSSLOCK R, MILLER G E. Early-life adversity and physical and emotional health across the lifespan: a neuroimmune network hypothesis [J]. Biol Psychiatry, 2016, 80 (1): 23-32.
- [12] BAUMEISTER D, AKHTAR R, CIUFOLINI S, et al. Childhood trauma and adulthood inflammation: a meta-analysis of peripheral C-reactive protein, interleukin-6 and tumour necrosis factor- α [J]. Mol Psychiatry, 2016, 21 (5): 642-649.
- [13] HOSTINAR C E, GUNNAR M R. The developmental effects of early life stress: an overview of current theoretical frameworks [J]. Curr Dir Psychol Sci, 2013, 22 (5): 400-406.
- [14] ELLIS B J, DEL GIUDICE M. Developmental adaptation to stress: an evolutionary perspective [J]. Annu Rev Psychol, 2019, 70: 111-139.
- [15] SANTARELLI S, ZIMMERMANN C, KALIDERIS G, et al. An adverse early life environment can enhance stress resilience in adulthood [J]. Psychoneuroendocrinology, 2017, 78: 213-221.
- [16] BERGHÄNEL A, HEISTERMANN M, SCHÜKE O, et al. Prenatal stress accelerates offspring growth to compensate for reduced maternal investment across mammals [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2017, 114 (50): E10658-E10666.
- [17] HANSON M, GLUCKMAN P. Commentary: developing the future: life course epidemiology, DOHaD and evolutionary medicine [J]. Int J Epidemiol, 2016, 45 (4): 993-996.
- [18] SU S, WANG X, POLLOCK J S, et al. Adverse childhood experiences and blood pressure trajectories from childhood to young adulthood: the Georgia stress and Heart study [J]. Circulation, 2015, 131 (19): 1674-1681.
- [19] NELSON C A 3rd. Hazards to early development: the biological embedding of early life adversity [J]. Neuron, 2017, 96 (2): 262-266.
- [20] WILLIAMS J, BUCCI S, BERRY K, et al. Psychological mediators of the association between childhood adversities and psychosis: a systematic review [J]. Clin Psychol Rev, 2018, 65: 175-196.
- [21] BERENS A E, JENSEN S K G, NELSON C A 3rd. Biological embedding of childhood adversity: from physiological mechanisms to clinical implications [J]. BMC Med, 2017, 15 (1): 135.
- [22] HEIM C M, ENTRINGER S, BUSS C. Translating basic research knowledge on the biological embedding of early-life stress into novel approaches for the developmental programming of lifelong health [J]. Psychoneuroendocrinology. DOI: 10.1016/s.psyneae.2018.12.011.
- [23] FEIL R, FRAGA M F. Epigenetics and the environment: emerging patterns and implications [J]. Nat Rev Genet, 2012, 13 (2): 97-109.
- [24] WATKEYS O J, KREMERSKOTHE K, QUIDÉ Y, et al. Glucocorticoid receptor gene (NR3C1) DNA methylation in association with trauma, psychopathology, transcript expression, or genotypic variation: a systematic review [J]. Neurosci Biobehav Rev, 2018, 95: 85-122.
- [25] TYRKA A R, RIDOUT K K, PARADE S H. Childhood adversity and epigenetic regulation of glucocorticoid signaling genes: associations in children and adults [J]. Dev Psychopathol, 2016, 28 (4pt2): 1319-1331.
- [26] TOMASSI S, TOSATO S. Epigenetics and gene expression profile in first-episode psychosis: the role of childhood trauma [J]. Neurosci Biobehav Rev, 2017, 83: 226-237.
- [27] KERTES D A, KAMIN H S, HUGHES D A, et al. Prenatal maternal stress predicts methylation of genes regulating the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system in mothers and newborns in the democratic republic of congo [J]. Child Dev, 2016, 87 (1): 61-72.
- [28] STROUD L R, PAPANDONATOS G D, SALISBURY A L, et al. Epigenetic regulation of placental NR3C1: mechanism underlying prenatal programming of infant neurobehavior by maternal smoking? [J]. Child Dev, 2016, 87 (1): 49-60.

4 参考文献

- [1] UNAIDS. Youth and HIV: mainstream a three-lens approach to youth participation[EB/OL].[2018-09-22].<http://www.unaids.org/en/resources/documents/2018/youth-and-hiv>.
 - [2] UNFPA. Girlhood, not motherhood: preventing adolescent pregnancy[EB/OL].[2018-09-22].<https://www.unfpa.org/publications/girlhood-not-motherhood>.
 - [3] LEEN E, SORBRING E, MAWER M, et al. Prevalence, dynamic risk factors and the efficacy of primary interventions for adolescent dating violence: an international review[J]. *Aggress Viol Behav*, 2013, 18(1):159-174.
 - [4] 吴尊友. 我国学校艾滋病防控形势及策略[J]. *中国学校卫生*, 2015, 36(11):1604-1605.
 - [5] 郭帅军, 余小鸣, 孙玉颖. 中国青少年高危性行为的 Meta 分析[J]. *中国性科学*, 2012, 21(10):69-71.
 - [6] 郑晓瑛, 陈功. 中国青少年生殖健康可及性调查基础数据报告[J]. *人口与发展*, 2010, 16(3):2-16.
 - [7] FONNER V A, ARMSTRONG K S, KENNEDY C E, et al. School based sex education and HIV prevention in low-and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3):e89692.
 - [8] KIRBY D B, LARIS B A, ROLLERI L A. Sex and HIV education programs for teens: their impact on sexual behavior, pregnancy, and sexually transmitted disease[J]. *Ann Rev Sex Res*, 2007, 18(1):143-177.
 - [9] 赵瑞, 武俊青, 周颖, 等. 上海市中学生性与生殖健康相关知识干预效果评价[J]. *中国公共卫生*, 2018. DOI: 10.11847/zgggws1118375.
 - [10] UNESCO. International technical guidance on sexuality education: an evidence-informed approach for schools, teachers and health educators[EB/OL].[2018-09-22].<https://en.unesco.org/themes/health-education/resources>.
 - [11] 国家教育委员会, 国家计划生育委员会. 关于在中学开展青春期教育的通知[Z]. 1984-08-24.
 - [12] 教育部. 中小学健康教育指导纲要[M]. 北京: 人民教育出版社, 2009.
 - [13] 教育部. 义务教育体育与健康课程标准[M]. 北京: 北京师范大学出版社, 2011.
 - [14] 余春华, 冼伟铨. ISM 教材分析法及其个案研究[J]. *软件导刊(教育技术)*, 2010, 9(2):24-26.
 - [15] 张庭浩, 余小鸣, 石琰琴. 我国义务教育阶段课程中性教育内容框架分析[J]. *中国学校卫生*, 2017, 38(8):1127-1130.
 - [16] 国务院办公厅. 中国遏制与防治艾滋病“十三五”行动计划[EB/OL].[2018-11-14].https://www.chinaaids.cn/xgx/czwj/201702/t20170206_137874.htm.
 - [17] 季为民, 沈杰, 杨斌艳, 等. 中国未成年人互联网运用和阅读实践报告(2017—2018)[M]. 北京: 社会科学文献出版社, 2018.
- 收稿日期: 2019-01-28; 修回日期: 2019-02-02
- +++++
- (上接第 648 页)
- [29] CICCHETTI D, HETZEL S, ROGOSCH F A, et al. An investigation of child maltreatment and epigenetic mechanisms of mental and physical health risk[J]. *Dev Psychopathol*, 2016, 28(4pt2):1305-1317.
 - [30] PARADE S H, RIDOUT K K, SEIFER R, et al. Methylation of the glucocorticoid receptor gene promoter in preschoolers: links with internalizing behavior problems[J]. *Child Dev*, 2016, 87(1):86-97.
 - [31] BUSH N R, EDGAR R D, PARK M, et al. The biological embedding of early-life socioeconomic status and family adversity in children's genome-wide DNA methylation[J]. *Epigenomics*, 2018, 10(11):1445-1461.
 - [32] HOUTEPEN L C, HARDY R, MADDOCK J, et al. Childhood adversity and DNA methylation in two population-based cohorts[J]. *Transl Psychiatry*, 2018, 8(1):266.
 - [33] ENTRINGER S, DE PUNDER K, BUSS C, et al. The fetal programming of telomere biology hypothesis: an update[J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2018, 373(1741). pii: 20170151.
 - [34] RIDOUT K K, KHAN M, RIDOUT S J. Adverse childhood experiences run deep: toxic Early life stress, telomeres, and mitochondrial DNA copy number, the biological markers of cumulative stress[J]. *Bioessays*, 2018, 40(9):e1800077.
 - [35] EPEL E S, PRATHER A A. Stress, telomeres, and psychopathology: toward a deeper understanding of a triad of early aging[J]. *Ann Rev Clin Psychol*, 2018, 14:371-397.
 - [36] KENTNER A C, SCALIA S, SHIN J, et al. Targeted sensory enrichment interventions protect against behavioral and neuroendocrine consequences of early life stress[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2018, 98:74-85.
 - [37] WADE M, FOX N A, ZEANA H C H, et al. Long-term effects of institutional rearing, foster care, and brain activity on memory and executive functioning[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(5):1808-1813.
 - [38] BERNARD K, SIMONS R, DOZIER M. Effects of an attachment-based intervention on child protective services-referred mothers' event-related potentials to children's emotions[J]. *Child Dev*, 2015, 86(6):1673-1684.
 - [39] BICK J, PALMWOOD E N, ZAJAC L, et al. Early parenting intervention and adverse family environments affect neural function in middle childhood[J]. *Biol Psychiatry*, 2019, 85(4):326-335.
 - [40] HUMPHREYS K L. Early caregiving intervention holds promise for long-term improvements in neural function following adversity[J]. *Biol Psychiatry*, 2019, 85(4):e15-e16.
- 收稿日期: 2019-02-12; 修回日期: 2019-02-20