

• 论 著 •

早期肺表面活性物质微创给药在早产儿肺透明膜病预防中的应用价值*

刘新建, 闫向真, 韩艳梅, 冉 说, 梁红彦

(中国石油天然气集团公司中心医院儿科, 河北廊坊 065000)

摘要:目的 探究早期肺表面活性物质(PS)微创给药在早产儿肺透明膜病预防中的临床疗效及应用价值。方法 选取 2015 年 2 月至 2016 年 1 月出生的 126 例早产儿为研究对象。采用随机数字表法将其分为对照组和预防组各 63 例, 给予对照组常规机械通气, 预防组在对照组的基础上采用微创给药的方式应用 PS, 比较两组患儿肺透明膜病发生率及 7 d 内病死率, 治疗前、治疗后 24 h 血气分析相关指标变化情况, 机械通气时间、总吸氧时间、住院时间以及并发症发生情况。结果 预防组肺透明膜病发生率及 7 d 内病死率分别为 11.11% 和 6.35%, 显著低于对照组的 53.97% 和 23.81%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后 24 h 两组 PaCO₂ 水平显著降低, PaO₂ 和 pH 水平显著升高, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 预防组治疗后与对照组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 预防组住院时间、吸氧时间、通气时间较对照组显著缩短, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 且并发症发生率较对照组显著降低, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论 早期 PS 微创给药可显著降低早产儿肺透明膜病的发生率及 7 d 病死率, 预防作用显著, 具有临床价值。

关键词:肺表面活性物质; 微创给药; 早产儿; 肺透明膜病; 预防价值

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.09.019 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2017)09-1253-04

Application value of early minimally invasive treatment of pulmonary surfactant in the prevention of premature infants with pulmonary membrane disease*

LIU Xinjian, YAN Xiangzhen, HAN Yanmei, RAN Shuo, LIANG Hongyan

(Department of Pediatrics, China National Petroleum Corporation Central Hospital, Langfang, Hebei 065000, China)

Abstract: Objective To discuss the clinical treatment effect and application value of early minimally invasive treatment of pulmonary surfactant (PS) in the prevention of premature infants with pulmonary membrane disease. **Methods** One hundred and twenty-six cases of premature infants born in our hospital from February 2015 to January 2016 were selected as the research subjects, who were divided into control group and prevention group with 63 cases in each group according to the random digital table method. The control group was given conventional mechanical ventilation, while the prevention group was given early minimally invasive treatment of PS based on the control group. The incidence rates of pulmonary membrane disease and death rates were compared between the two groups, as well as the changes of blood gas analysis related indexes before treatment and after 24 h of treatment, mechanical ventilation time, total oxygen inhalation time, hospital stay and incidence of complications. **Results** The incidence rate of pulmonary membrane disease and death rate in the prevention group were 11.11% and 6.35% respectively, which were significantly lower than those of 53.97% and 23.81% in the control group ($P < 0.05$). The levels of PaCO₂ in the two groups after 24 h of treatment were significantly reduced, while the levels of PaO₂ and pH were significantly increased the control group were statistically significant ($P < 0.05$). The differences of the indicators between the prevention group and the control group were statistically significant ($P < 0.05$). The length of stay, oxygen inhalation time, ventilation time in the prevention group were significantly shorter than those in the control group ($P < 0.05$), and the incidence rate of complications was significantly lower than that of the control group the control group were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Early minimally invasive treatment of PS could significantly reduce the incidence rate and death rate of pulmonary membrane disease in premature infants, which has clinical value.

Key words: pulmonary surfactant; minimally invasive administration; premature infants; prevention value

早产儿由于发育时间较短, 部分器官和功能尚未成熟, 生活能力低下, 易发生各种疾病, 危及患儿生命安全。有关研究指出^[1], 肺泡表面与空气交界面具有表面张力, 压缩肺泡, 正常呼吸时需要一种物质降低这种张力使肺泡张开。而肺表面活性物质(PS)可使肺泡张开, 使机体正常呼吸。早产儿由于 PS 缺乏, 肺泡被压缩, 形成肺不张, 血流通过不张区域, 气体未经氧气交换又重新回到心脏, 导致心肌缺氧, 危及患儿生命安全^[2]。早产儿肺透明膜病为导致早产儿死亡的主要原因之一,

该病病死率较高, 预后较差, 临床上积极采取预防性措施对挽救早产儿生命具有重要意义。目前对于该病的预防常规方法为机械通气, 通过改善通气, 纠正缺氧, 达到改善氧合的目的^[3]。然而该方法并不能从根本上缓解患者 PS 缺乏, 因此, 采用外源性 PS 替代治疗成为预防该病的特殊方法。为探究其具体预防价值, 特选取 126 例患儿做进一步研究, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 2 月至 2016 年 1 月于本院出生

* 基金项目: 河北省廊坊市科学技术研究和计划(2016013002)。

作者简介: 刘新建, 男, 副主任医师, 主要从事新生儿疾病方面的研究。

的 126 例早产儿为研究对象,采用随机数字表法将其分为对照组和预防组各 63 例,两组患儿临床资料比较差异无统计学意

义($P>0.05$)。本研究已经本院伦理委员会批准同意。见表 1。

表 1 两组患儿一般资料比较结果

组别	<i>n</i>	男/女(<i>n/n</i>)	胎龄(周, $\bar{x}\pm s$)	体质量(g, $\bar{x}\pm s$)	羊水异常[<i>n</i> (%)]	胎膜早破[<i>n</i> (%)]	剖宫产[<i>n</i> (%)]
预防组	63	41/22	31.21±1.25	1 526.84±402.35	21(33.33)	26(41.27)	37(58.73)
对照组	63	38/25	31.41±1.32	1 605.74±368.87	24(30.10)	23(36.51)	41(65.08)
χ^2/t		0.136	0.873	1.147	0.138	0.134	0.303
<i>P</i>		0.713	0.384	0.253	0.710	0.715	0.582

1.2 纳入标准和排除标准 纳入标准:(1)胎龄小于 34 周,且符合机械通气指征;(2)孕妇产前未使用肾上腺皮质激素;(3)患儿家属自愿签订知情同意书,配合研究。排除标准:(1)先天性心脏病、食道闭锁或先天性膈疝等先天畸形;(2)伴有其他呼吸困难症状的非肺透明膜病的呼吸系统疾病;(3)伴有新生儿慢性肺疾病;(4)伴有实验室依据的严重感染;(5)高度怀疑为先天代谢性疾病。

1.3 方法 两组患者均给予生命体征监测、保温、纠正酸中毒、吸氧、控制感染等常规综合治疗。在此基础上给予对照组常规机械通气,具体操作方法如下:使用婴儿流量呼吸机进行鼻塞式持续气道正压通气,设置参数为氧气浓度 35%~60%,流量 6~8 L/min,根据血气分析结果对呼吸机相关参数进行适当调整,使氧饱和度(SaO₂)>90%,氧分压(PO₂)>60 mm Hg。根据患儿实际情况撤机。预防组采用 PS 联合机械通气急性预防,其中机械通气方法参照对照组,肺表面活性物质(固尔苏,意大利凯西制药公司,规格:1.5 mL,120 mg;进口药品注册证号:H20080429),给药方式:在确认气管导管位置正确后,吸净气管内分泌物,将 PS 于注射器连接的细硅胶管经气管插管插入顶端,患儿取仰卧位,将预先温化至 37℃左右的药液全部注入肺部。注射完成后用气囊加压给氧 1~2 min 以保证药液在肺部均匀分布。注药后 6 h 内不易作翻身拍背或气管内吸收。用药时间和次数:患儿出生后 0.2~6 h 内用药,使用次数均为 1 次。

1.4 观察指标 (1)统计比较两组患儿肺透明膜病的发生率,以及 7 d 内死亡人数,计算病死率。(2)比较两组患儿治疗前、治疗后 24 h 血气分析结果,相关指标主要包括二氧化碳分压(PaCO₂)、动脉血氧分压(PaO₂)、酸碱度(pH)值。其正常值参考范围分别为 35~45 mm Hg、80~100 mm Hg、7.35~7.45。(3)比较两组患儿机械通气时间、总吸氧时间、住院时间。(4)观察治疗期间两组患儿肺出血、肺炎、颅内出血、呼吸衰竭以及上消化道出血等并发症发生情况。

1.5 评定标准 肺透明膜病诊断标准:参照《实用新生儿学》^[4]中关于早产儿肺透明膜病的诊断标准。(1)出生 6 h 内出现进行性呼吸困难、并伴有呼气呻吟,呼吸不规则,低氧血症等;(2)胸片显示肺透光度降低和呈细颗粒状,或出现支气管充气征甚至白肺;(3)X 线检查显示单叶肺透明亮度增加、血管纹理明显稀薄或散开。

1.6 统计学处理 利用统计学软件 SPSS20.0 对本实验所得数据进行分析处理,计数资料以百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验;血气分析结果及住院时间、吸氧时间、通气时间等计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间及组内差异符合正态分布行 *t* 检验,不符合正态分布行秩和检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 肺透明膜病发生率及 7 d 内病死率比较 预防组肺透明膜病发生率及 7 d 内病死率分别为 11.11%、6.35%,显著低于对照组的 53.97%、23.81%,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组患儿肺透明膜病发生及 7 d 内病死结果[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	肺透明膜病	7 d 内病死情况
预防组	63	7(11.11)	4(6.35)
对照组	63	34(53.97)	15(23.81)
χ^2		24.441	6.198
<i>P</i>		0.000	0.013

2.2 两组患儿治疗前、治疗后 24 h 血气分析结果比较 治疗前两组患儿 PaCO₂、PaO₂、pH 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后 24 h 两组 PaCO₂ 水平显著降低,PaO₂、pH 水平显著升高,预防组治疗后与对照组比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 3 两组患儿治疗前、治疗后 24 h 血气分析结果($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	PaO ₂ (mm Hg)		<i>t</i>	<i>P</i>	PaCO ₂ (mm Hg)		<i>t</i>	<i>P</i>	pH		<i>t</i>	<i>P</i>
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
预防组	63	60.32±14.21	76.25±11.03	7.911	0.000	50.14±6.21	40.21±5.24	9.700	0.000	7.18±0.16	7.35±0.05	8.049	0.000
对照组	63	61.25±11.03	68.15±10.24	3.639	0.000	50.32±5.32	46.22±4.25	10.746	0.000	7.20±0.18	7.32±0.08	6.373	0.000
<i>t</i>				0.410	5.326			0.175	7.070			0.659	2.524
<i>P</i>				0.682	0.000			0.863	0.000			0.511	0.013

2.3 住院时间、吸氧时间、通气时间比较 预防组住院时间、吸氧时间、通气时间较对照组显著缩短, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 4 两组患儿住院时间、吸氧时间、通气时间比较结果 ($d, \bar{x} \pm s$)

组别	n	住院时间	吸氧时间	通气时间
预防组	63	26.35 ± 6.21	9.26 ± 3.21	5.14 ± 1.32
对照组	63	35.21 ± 5.12	12.65 ± 3.51	7.01 ± 2.36
t		8.738	5.657	5.489
P		0.000	0.000	0.000

2.4 并发症比较 预防组肺出血发生率显著低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 肺炎颅内出血、呼吸衰竭、上消化道出血发生率与对照组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 预防组与对照组并发症总发生率分别为 26.98%、52.38%, 预防组显著低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 5。

表 5 两组患儿并发症发生率比较结果 [$n(\%)$]

组别	n	肺出血	肺炎	颅内出血	呼吸衰竭	上消化道出血	总发生
预防组	63	1(1.59)	7(11.11)	4(6.35)	3(4.76)	2(3.17)	17(26.98)
对照组	63	8(12.70)	11(17.46)	6(9.52)	5(7.94)	3(4.76)	33(52.38)
χ^2		4.308	0.583	0.109	0.133	0.000	7.461
P		0.038	0.445	0.742	0.715	1.000	0.006

3 讨论

早产儿肺透明膜病又称早产儿呼吸窘迫综合征, 多发于早产儿, 其主要表现为进行性呼吸困难, 血气分析特点为低氧血症。该病进展快, 严重者可因肺不张逐渐加重, 引发呼吸衰竭, 而在出生 3 d 后死亡^[5-6]。导致该病发生的主要原因为早产儿肺发育不成熟, PS 缺乏。当 PS 缺乏时, 可造成肺泡压缩, 形成肺不张, 气体未经氧气交换直接回到心脏, 形成肺内短路, 造成氧合功能低下, 血氧下降。而机体在缺氧的状态下进行代谢, 则增加酸性产物的产生, 引发机体酸中毒^[7-8]。另一方面, 由于 PS 缺乏可导致肺血管渗透性增加, 增加出现肺水肿的可能性。缺氧、酸中毒和肺水肿共同作用对肺血管造成严重损伤, 降低一氧化氮产量, 血管不易扩张, 增加肺部血流阻力, 升高右心压力, 在一定程度上导致动脉导管和卵圆孔再度开放, 形成相反的分流, 导致婴儿出现明显青紫^[9-10]。进入肺的流量减少后, 导致肺灌注量不足, 进一步增加血管渗透性, 血浆内容物外渗, 而纤维蛋白原的沉着和渗出的细胞、损伤肺组织结合在一起形成肺透明膜, 出现肺透明膜病^[11]。

肺透明膜病是围产期常见的危重急症, 同时也是导致婴儿死亡的主要原因, 临床上对于该病的治疗以预防为主。目前, 临床较为常用的为肾上腺糖皮质激素类药物, 此类药物可刺激 II 型肺泡细胞分化, 产前服用此类药物可增加新生儿肺顺应性和肺容量, 在一定程度上减少肺透明膜病的发生, 但仍有半数患儿难以幸免^[12]。另有研究指出^[13], 产前服用地塞米松可降低新生儿肺透明膜病的发生, 地塞米松为脂溶性药物, 由于分子量较小, 因此可通过胎盘进入胎儿体内, 刺激胎儿肺 II 型细胞产生磷脂和小分子蛋白, 降低肺内毛细血管通透性, 减少肺水肿, 从而降低肺透明膜病的发生。

针对新生儿预防肺透明膜病的主要方法为改善通气、纠正缺氧状态、改善氧和作用从而达到预防作用。临床上采用机械通气的方法改善患儿通气, 预防并发症的发生。有关研究表明^[14], 机械通气用于治疗早产儿肺透明膜病, 治愈率可达 60%, 但其并发症、病死率较高。此外, 机械通气仅仅为对症治疗, 改善患儿通气, 并不能从根本上改变患儿 PS 缺乏现状, 因此, 治疗不彻底, 疗效不理想。在本研究中, 对照组患儿肺透明膜病发生率及 7 d 内病死率较高, 且血气分析相关指标虽较治疗前有所改善, 但仍未达到正常范围。且并发症发生率为 52.38%, 严重影响患儿恢复。该结果提示, 仅仅采用机械通气预防早产儿肺透明膜病效果不理想, 短时间的通气可使血 PaCO₂ 下降、PaO₂ 升高、pH 趋于中性, 改善缺氧的同时纠正酸中毒。但治疗时间较长, 易对患儿造成肺损伤, 导致肺泡上皮细胞和毛细血管内皮细胞损伤, 制造利于细菌繁殖的环境, 引发呼吸机相关肺炎, 等并发症^[15]。同时延长住院时间和吸氧时间, 不仅增加患儿痛苦, 给患儿家庭造成沉重经济负担。

PS 预防肺透明膜病为针对该病的特殊疗法, 来源可将 PS 分为两大类, 天然 PS 和合成 PS。其中天然 PS 主要从异种动物的肺脏中提取获得, 多采用猪肺和牛肺, 同时加入少量棕榈酸和三棕榈精制作而成。合成 PS 主要由 9% 16 烷醇、6% 四丁酚醛以及 85% 二棕榈酰磷脂酰胆碱配制而成。由于合成 PS 不含蛋白质, 疗效远不及天然 PS, 使用天然 PS 后 1~2 h 可见早产儿症状缓解, 若使用合成 PS 则 12~18 h 才可见症状缓解^[16-17]。在本研究中使用的 PS 为天然制剂, 是从猪肺匀浆中提取出的自然肺表面活性制剂。有关研究表明^[18-19], PS 具有降低肺泡表面张力, 复张已萎缩的肺泡, 改善肺通气血流比例失调, 进而对肺通气和换气功能进行改善。此外, PS 可维持呼吸道稳定、抗水肿、促液体弥散、促纤毛运动, 抗菌、抗炎、松弛平滑肌等作用。另有研究表明^[20], 早期(出生后 8 h)采用微创方式给药 PS 可显著降低患儿颅内出血、血压下降等风险。提示, 在肺部未出现严重病变时给药, 可显著提高疗效, 且可减少并发症的发生。其主要原因为早期应用 PS 可使萎缩尚不严重的肺泡不再进行性萎缩不张, 提高肺泡氧和功能, 改善肺的顺应性, 及时纠正缺氧和酸中毒, 降低机械通气条件, 保护各个脏器不受损伤, 减少脑出血、肺出血等并发症的发生。

在本研究中, 预防组患儿肺透明膜病发生率及 7 d 内病死率显著低于对照组, 用药后 24 h 血气分析相关指标逐渐好转, 血 PaCO₂ 下降、PaO₂ 升高、pH 趋于中性, 上述指标均趋于正常值, 改变幅度显著优于对照组。提示, 早期 PS 用药可显著改善患儿通气, 纠正酸中毒及缺氧, 进而对肺透明膜病起到预防作用。此外, 在本研究中预防组住院时间、吸氧时间以及通气时间较对照组显著缩短, 提示, 早期用药 PS 起效快, 在肺部未发生严重病变时, 通过用药改善肺通气效果显著, 且本研究中所有 PS 为天然 PS 进一步缩短见效时间。在本研究中并发症发生率显著低于对照组, 提示, 采用早期微创方式给药 PS 可提高预防肺透明膜病的同时减少并发症, 疗效显著, 能够有效维持大小肺泡容量的稳定性。推测其作用机制可能有以下几点: (1) 由于 PS 的密度会随着肺泡半径的变小而增加(或随着半径的增加而变小), 因此在小肺泡或呼气时, PS 密度会增加, 达到降低肺泡表面张力的作用, 当肺泡表面张力变小时, 则肺回缩压也变化, 最终达到防止肺泡塌陷作用; 而在大肺泡或呼气时, PS 物质密度会减少, 肺泡表面张力增加, 可有效防止肺泡过度膨胀, 保持肺泡容量的稳定性。 (2) PS 能够有效维持

肺组织适当的扩张和回缩,同时其也能够减少表面张力对肺毛细血管总液体的吸引作用,从而达到防止肺间质和肺泡内组织液增多,降低肺水肿等并发症的发生,保证肺泡的相对干燥。

综上所述,预防性补充外源 PS 可有效降低肺透明膜病的发生率,缩短病程,减少与机械通气和氧疗相关的潜在并发症。早期应用 PS 可减少用药次数,缩短机械通气和氧疗时间,提高患儿生存质量,减轻患儿家属经济负担。故早期预防性补充 PS 对预防肺透明膜病疗效显著,具有临床推广价值。

参考文献

[1] 戴月映. 肺表面活性物质治疗新生儿肺透明膜病给药方法的研究现状[J]. 右江民族医学院学报, 2012, 34(5): 665-666.

[2] 程卡米,朱绪亮,张俊,等. 肺表面活性物质联合盐酸氨溴索防治早产儿肺透明膜病的临床研究[J]. 中国现代医生, 2012, 50(28): 131-132.

[3] 姚彦莉. 肺表面活性物质联合机械通气治疗高原地区新生儿肺透明膜病的临床观察[J]. 中国妇幼保健, 2013, 28(15): 2387-2389.

[4] 邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕. 实用新生儿学[M]. 4 版. 人民卫生出版社, 2011: 456-457.

[5] Van't Veen A, Mouton JW, Gommers D, et al. Pulmonary surfactant as vehicle for intratracheally instilled tobramycin in mice infected with *Klebsiella pneumoniae*[J]. *Br J Pharmacol*, 2012, 119(6): 1145-1148.

[6] 周玉祥,程传虎,肖俊强,等. 新生儿肺透明膜病的计算机 X 线摄影表现与临床分析[J]. 中国现代医药杂志, 2011, 13(10): 55-58.

[7] 朱良梅,李晓春,孔少云,等. 早产儿肺透明膜病发病及预后的高危因素分析[J]. 安徽卫生职业技术学院学报, 2014, 13(4): 45-46.

[8] 韩梅盈,邹卉,梁莹莹,等. 早产儿新生儿肺透明膜病高危因素的研究进展[J]. 山东医药, 2015, 55(37): 101-103.

[9] 任志华. 肺表面活性物质联合辅助通气治疗新生儿肺透明膜病 223 例疗效观察[J]. 当代医学, 2012, 18(20): 85-86.

[10] Schurch S, Lee M, Gehr P. Pulmonary surfactant: Surface

properties and function of alveolar and airway surfactant [J]. *Pure & Applied Chem*, 2013, 64(11): 1745-1750.

[11] 兰琳. 盐酸氨溴索注射液及肺表面活性物质在防治新生儿肺透明膜病中的临床比较分析[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2011, 32(19): 3096-3097.

[12] Mohapatra M, Mishra AK. Photophysical behavior of 8-Anilino-1-naphthalenesulfonate in vesicles of pulmonary surfactant dipalmitoylphosphatidylcholine (DPPC) and its sensitivity toward the bile salt-vesicle Interaction [J]. *Langmuir*, 2013, 29(36): 11396.

[13] 金玲桂,谢立华,杨舜龙. 产前应用地塞米松预防新生儿肺透明膜病变的分析[J]. 当代医学, 2010, 16(12): 97.

[14] 陈铮铮. 氨溴索联合新型经鼻塞持续气道正压通气治疗 55 例新生儿肺透明膜病的临床分析[J]. 中国医药导报, 2014, 11(14): 38-41.

[15] 符宗敏,夏晓玲,赵琳,等. 经鼻持续气道正压通气联合肺泡表面活性物质与大剂量盐酸氨溴索防治新生儿肺透明膜病的疗效观察[J/CD]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版), 2011, 7(3): 214-217.

[16] 马晓贞. 固尔苏联合机械通气治疗新生儿肺透明膜病 100 例临床观察[J]. 中国现代药物应用, 2013, 7(24): 52-53.

[17] Veen A, Gommers D, Mouton JW, et al. Exogenous pulmonary surfactant as a drug delivering agent: influence of antibiotics on surfactant activity [J]. *Br J Pharmacol*, 2012, 118(3): 593-598.

[18] 黄新宇. 肺表面活性物质治疗新生儿肺透明膜病的疗效观察[J]. 中国医药科学, 2014, 4(23): 52-54.

[19] 刘忠雁,刘丽华,杨艾红. 肺表面活性物质治疗新生儿肺透明膜病的疗效观察与护理[J]. 长江大学学报(自然科学版), 2014, 11(18): 85-87.

[20] 黄宏坤,廖克准,韦海林,等. 肺表面活性物质治疗早产儿呼吸窘迫综合征给药时间的研究概况[J]. 中国临床新医学, 2016, 9(5): 458-461.

(收稿日期:2016-12-23 修回日期:2017-01-21)

(上接第 1252 页)

al. Thyroid (dys-)function in normal and disturbed pregnancy[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2013, 287(1): 1-7.

[4] Dosiou C, Medici M. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE; Isolated maternal hypothyroxinemia during pregnancy: Knowns and unknowns[J]. *Eur J Endocrinol*, 2017, 176(1): R21-R38.

[5] Hu X, Wang R, Shan Z, et al. Perinatal Iron Deficiency-Induced Hypothyroxinemia Impairs Early Brain Development Regardless of Normal Iron Levels in the Neonatal Brain[J]. *Thyroid*, 2016, 26(7): 891-900.

[6] Han C, Li C, Mao J, et al. High Body Mass Index Is an Indicator of Maternal Hypothyroidism, Hypothyroxinemia, and Thyroid-Peroxidase Antibody Positivity during Early

Pregnancy[J]. *Biomed Res Int*, 2015(3): 351831.

[7] Wang PP, Gao J, Zhao SH, et al. Maternal thyroxine levels during pregnancy and outcomes of cognitive development in children[J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(4): 2241-2248.

[8] Khalil A, Syngelaki A, Maiz N, et al. Maternal age and adverse pregnancy outcome: a cohort study[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2013, 42(6): 634-643.

[9] Kenny LC, Lavender T, McNamee R, et al. Advanced maternal age and adverse pregnancy outcome: evidence from a large contemporary cohort[J]. *PLoS One*, 2013, 8(2): e56583.

(收稿日期:2016-12-22 修回日期:2017-02-16)