

孕产妇暴露因素与小于胎龄儿关系的研究现状

靳荣荣 李娟娟 曲翌敏 马良坤 江宇

100730 北京, 中国医学科学院/北京协和医学院公共卫生学院(靳荣荣、李娟娟、曲翌敏、江宇); 100730 北京协和医院妇产科(马良坤)

通信作者: 江宇, Email: jiangyu@pumc.edu.cn

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2016.09.023

【摘要】 本文通过文献研究, 简述了孕产妇暴露因素与小于胎龄儿(SGA)的国内外的研究现状, 分析并总结了 SGA 的结局及其与孕产妇暴露因素之间的关系, 为降低 SGA 的发生、实现优生优育提供重要指导和参考。

【关键词】 孕产妇; 暴露因素; 小于胎龄儿

Relationship between maternal exposure factors and small for gestational age infant Jin

Rongrong, Li Juanjuan, Qu Yimin, Ma Liangkun, Jiang Yu

School of Public Health, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China (Jin RR, Li JJ, Qu YM, Jiang Y); Department of Obstetrics and Gynecology, Peking Union Medical College Hospital, Beijing 100730, China (Ma LK)

Corresponding author: Jiang Yu, Email: jiangyu@pumc.edu.cn

【Abstract】 Through literature study, this paper summarizes the current status of research on the relationship between maternal exposure factors and small for gestational age infant both in China and abroad. And at the same time, the relationship between pregnancy outcome of small for gestational age and maternal exposure factors was analyzed. This might contribute to reduce the incidence of small for gestational age infant and provide important guidance and references for perinatal care.

【Key words】 Pregnant women; Exposure factors; Small for gestational age

随着十八届五中全会“全面两孩”政策的开放, 女性生殖健康和出生人口的健康质量越来越受到关注。近年来现代围生医学不断发展, 小于胎龄儿(small for gestational age, SGA)的发生率和存活率明显增高。SGA 对儿童发育的近期及远期健康影响均较大, 因而 SGA 的研究越来越多。SGA 不仅给家庭和社会带来了沉重的经济负担和心理负担, 也是影响人口健康素质的公共卫生问题。SGA 相关暴露因素的研究能够为孕产妇的孕期管理及新生儿管理、预防 SGA 的发生提供有力的科学依据。本文针对 SGA 相关的孕产妇主要暴露因素进行了综述, 为进一步开展的孕产妇队列相关工作奠定基础。

一、SGA 的概念

SGA 是指因各种因素在宫内生长受到限制, 出生体重低于相同性别、相同胎龄平均体重第 10 个百分位(P_{10})或者低于平均体重 2 个标准差的新生儿。其可以分为早产 SGA、足月 SGA 以及过期 SGA, 一般以足月 SGA 为主。SGA 出生体重多 < 2 500 g, 有较少的轻体重, 尤其缺乏脂肪, 骨矿物质含量也偏低^[1]。

二、SGA 的近期和远期结局

SGA 在全球的发生率为 9.7%^[2], 在中国南部的发生率为 6.4%^[3], 在中低收入国家的发生率为 27%, 而在南亚地区高

达 45%^[4]。近年来 SGA 的发生率逐渐增高、其数量也越来越庞大, 这不仅会增加新生儿死亡风险和疾病负担, 而且会影响其终身健康。SGA 的近期结局较差, 其围产期发病率和死亡率较高; 远期结局也会受到严重的影响, 儿童期会出现发育迟缓, 并且其成年人心血管系统疾病、糖尿病及各种原因所导致的死亡风险也会增加^[5-6]。

1. 围产儿并发症增加: SGA 的围产结局较差, 其胎儿宫内窘迫、新生儿窒息及转入新生儿重症监护室(NICU)治疗的发生率和围产儿死亡率均高于适于胎龄儿(appropriate for gestational age, AGA)^[7]。并且其出现高胆红素血症、低血糖症、颅内出血、贫血、呼吸系统及消化系统并发症的发生率均较高^[8]。

2. 发育迟缓: SGA 存活者可伴有体格和智力发育落后的情况^[9]。大多数 SGA 出生后都伴随着身高和体重的追赶性生长, 这种趋势虽然可以提高其最终身高和体重, 但并不能使其在成年时达到平均水平^[1]。SGA 不仅宫内神经系统的发育受到影响, 而且出生后神经系统发育也会落后, 在儿童期会出现学习困难、语言障碍、神经及行为异常等。Christian^[4]的研究即证明了与足月 AGA 相比, 早产 AGA、足月 SGA、早产 SGA 与发育迟缓的关联强度 OR 值(95%CI)分别为 1.94 (1.59 ~ 2.36)、2.82 (2.40 ~ 3.32) 和 4.98 (3.79 ~ 6.55)。

3. 中心性肥胖和MS: 几项针对不同地域不同种族的队列研究表明,SGA会通过各种代谢失调途径增加成年人患病的风险^[10]。儿童早期的追赶性生长,往往会造成成年后的慢性疾病包括中心性肥胖、胰岛素抵抗和MS等^[11-12],这与胎儿宫内生长环境和表观遗传学的改变有关。MS包括腰围超过相同年龄、性别和种族的 P_{90} 、高血压、高TG、低水平HDL-C以及葡萄糖耐量异常。在生命早期SGA即可出现胰岛素敏感性降低和胰岛素抵抗。因此,与AGA相比,SGA的肥胖症和2型糖尿病的发病率也更高。

4. 心血管系统疾病: 出生后的加速生长也会使SGA血压水平升高。SGA同时伴随着血管内皮功能和动脉性质的改变,胰岛素和葡萄糖代谢障碍也与心血管损伤密切相关,从而增加心血管疾病(如冠心病等缺血性心脏病)的发病风险^[11]。

三、孕产妇的暴露因素分析

1. 孕产妇自身因素:

(1) 年龄及多胎: 有研究表明,年龄小于20岁或超过35岁的孕产妇所产SGA的发生率会增加,可能由于高龄影响母体血管充分适应胎盘需求的能力,从而降低了胎盘灌注,而低龄合并营养不良时,因其生物不成熟而导致胚胎植入和胎盘形成过程受到影响^[13]。随着全面两孩政策的实施,会有更多的高龄孕产妇。高龄孕产妇生育能力下降,会更普遍地运用辅助生殖技术,双胎乃至多胎的比例会增加,因为辅助生殖技术毕竟不是自然的妊娠过程,母体因涉及促排卵、穿刺取卵等一系列实验室操作和内分泌支持治疗而影响母儿健康、增加SGA等不良妊娠结局的发生风险^[14]。

(2) 孕前体重: 有学者通过研究2001—2012年在日本横滨大学母胎医学中心分娩的8 011例孕前BMI正常和偏低的孕产妇数据,发现孕前BMI偏低者发生SGA的风险增加^[15]。孔丽君等^[7]采用logistic回归分析探讨SGA的危险因素中发现,孕产妇孕前BMI $<18.5\text{ kg/m}^2$ ($aOR=3.42, 95\%CI: 2.96 \sim 4.01$)、身高 $<160\text{ cm}$ ($aOR=1.52, 95\%CI: 1.35 \sim 1.94$)者均会增加SGA的发生风险。而Anderson等^[16]认为与正常体重孕产妇相比,肥胖并不是SGA的保护性因素,反而会增加SGA的发生风险。孕前体重是可以及时干预的因素,应将其控制在最佳水平。

(3) 孕期体重增长: Chung等^[17]在一项涉及1 950例孕产妇的队列研究中发现根据2009年美国医学研究所发布的孕期增重指南,孕期体重增长过少的孕产妇发生SGA的风险增加。早孕期体重的改变对新生儿的影响要大于中孕期和晚孕期^[1]。Fujiwara等^[15]研究发现孕前体重正常伴孕期 $\geq 0.2\text{ kg/周}$ 的体重增长的孕产妇与符合美国医学研究所推荐的体重增长范围($0.35 \sim 0.50\text{ kg/周}$)者相比,SGA的发生率并无明显差异。结果表明,由于种族差异,美国医学研究所对于孕期体重增加的指导方针对日本女性可能缺乏外部有效性。孕期体重增长也是可干预的因素,可将其作为重要的产前保健。

(4) 产科因素: 许多产科因素都能导致SGA的发生,包

括初产妇、怀孕间隔、流产史、SGA生育史、产前出血、胎盘和脐带异常等。Anderson等^[16]通过回顾性队列研究发现初产妇发生SGA的风险较高($aOR=1.13, 95\%CI: 1.04 \sim 1.24$)。Ekin等^[18]通过观察分析发现怀孕间隔 <6 个月与SGA的发生有明显的关联,并发现怀孕间隔短会增加出生缺陷的风险,而怀孕间隔时间长导致的不良妊娠结局可能与高龄产妇有关。孕产妇营养消耗假说认为孕产妇妊娠期和哺乳期会消耗大量的营养物质,怀孕间隔过短会使母亲没有充足的时间来恢复其营养储备以应对再次妊娠,这样就会导致生长受限、早产和出生缺陷等的发生风险增加。1项纳入3 513名孕产妇的国际性多中心前瞻性队列研究发现,有早孕期流产史者SGA的发生率会增加^[19]。流产可能导致子宫内胎盘绒毛广泛性损伤,胎盘绒毛血管变窄,影响胎儿血液供应,导致宫内营养供给不足,使得SGA的发生率增高。SGA生育史、产前出血、胎盘早剥、胎膜早破、脐带异常等因素亦是导致新生儿SGA的重要影响因素^[8,16,18]。

(5) 妊娠期并发症: 孕产妇妊娠期疾病对其自身及胎儿体重均有较大影响: ① 心血管疾病: 在一项回顾性队列研究中,Leary等^[20]研究发现患有心脏疾病的孕产妇与无此类疾病者相比,发生SGA的归因危险度为62/1 000。另有研究发现,患有慢性高血压病的孕产妇发生早产SGA和足月产SGA的风险分别是正常血压孕产妇的5.5倍、1.5倍^[13],可能与慢性高血压引起的血管内皮细胞功能障碍,继而导致胎盘的病理改变和功能障碍有关,这需更进一步的研究。Zetterström等^[21]完成的一项队列研究同样证明了妊娠期高血压疾病是SGA发生的独立危险因素,并且先兆子痫是其强有力的中介因素。② 糖代谢异常: Shinohara等^[22]通过回顾性队列研究发现在控制了孕产妇年龄、孕前体重、孕期体质量增长及妊娠期高血压综合征等混杂因素后,50 g葡萄糖耐量试验结果低的孕产妇发生SGA的风险增加($OR=1.66, 95\%CI: 1.14 \sim 2.42$)。他们认为妊娠前半期孕产妇从饮食中获得的能量被储存在体内,然而在晚孕期,增加的胰岛素抵抗会触发脂肪储存停止,导致游离脂肪酸从这些脂肪储备中释放出来,血清葡萄糖水平降低;然而,另有学者认为SGA母体胰岛素敏感性增加,可能会干扰正常的糖代谢和脂代谢,导致母体内血清葡萄糖水平降低。由于葡萄糖是胎儿宫内生长主要的能量来源,葡萄糖通过浓度依赖机制穿过胎盘传递给胎儿,因此母体低血糖症可能会限制胎儿葡萄糖供给并最终导致胎儿宫内生长迟缓^[23]。而妊娠期糖尿病或1型糖尿病则会降低SGA的发病风险^[16,24]。③ 甲状腺功能障碍: 一项在西班牙开展的前瞻性队列研究表明,早、中孕期血清游离甲状腺素(FT_4)和促甲状腺激素(TSH)水平与出生体重呈负相关,高水平 FT_4 可以使SGA的发生率增加($OR=1.28, 95\%CI: 1.08 \sim 1.51$)^[25]。另外,高水平促甲状腺激素合并甲状腺自身免疫者($RR=3.1, 95\%CI: 1.2 \sim 8.0$)、单纯性低甲状腺素血症($aOR=3.55, 95\%CI: 1.01 \sim 12.83$)的孕产妇SGA的发生率也会显著增高^[26-27],研究认为甲状腺激素对于胎儿生长发育是必不可少的,通过直接作用于母胎新陈代谢影响胎

儿生长,但母体血清高水平甲状腺激素可能会直接诱导胎儿处于分解代谢状态;其供给不足会对胎儿垂体-甲状腺轴产生负面影响,从而干扰宫内胎儿心血管系统稳态、影响胎儿生长。④贫血、精神疾病及其他:妊娠期贫血可导致胎盘氧供应不足,易出现胎儿宫内窘迫、发育受限,Haider 等^[28]完成的一项系统综述显示了孕期贫血可增加低出生体重儿的发生率。Hoirisch-Clapauch 等^[29]回顾分析了可能会影响新生儿结局的母亲精神障碍方面的因素,发现孕产妇患有焦虑症、精神分裂症或抑郁症者发生 SGA 的风险较高,他们认为患有精神障碍的孕产妇体内凝血活性增强、纤溶活性减弱,导致胎盘血管血栓形成,影响胎儿宫内生长。此外,孕母患有肾脏疾病、抗磷脂综合征、疟疾及 HIV 感染均会增加 SGA 的发生风险^[30-31]。

2. 外部因素:

(1) 饮食营养状况:孕产妇的营养状况与新生儿的体重密切相关,对胎儿生长发育直至其成年后的健康以及自身健康均会产生重要影响。合理的营养对保证孕产妇和胎儿的健康有重要意义。①饮食模式:研究表明饮食模式在整个孕期是相对恒定的,因此可采用某个孕期来代表全孕期的饮食模式^[32]。Knudsen 等^[5]对丹麦全国出生队列的 44 612 例中孕期孕产妇进行饮食频率的调查发现,与以红肉及加工肉制品、高脂肪等西方膳食模式的妇女相比,以鱼、禽、蔬菜和水果等健康膳食模式和介于二者之间的混合膳食模式的妇女发生 SGA 的风险降低。研究者认为健康膳食模式的孕产妇会摄入更多的维生素和矿物质,其对胎儿的生长发育至关重要;西方膳食模式的孕产妇蛋白质供能比低,会摄入较多的饱和脂肪酸和反式脂肪酸,而反式脂肪酸与出生体重呈负相关。另有研究表明孕期牛奶的摄入可以使新生儿出生体重增加,降低 SGA 的发生风险^[33],因牛奶中的蛋白质能促进胎儿生长,并且牛奶中的类胰岛素一号增长因子(IGF-I)或其他肽类激素也可能与出生体重相关;另外现代生产加工的牛奶雌激素含量高,对胎儿生长具有促进作用。②宏量营养素:宏量营养素主要包括碳水化合物、脂类和蛋白质。Makrides 等^[34]完成了一项关于孕产妇随机对照营养干预试验的系统综述发现,与对照组相比,全孕期孕产妇饮食中蛋白质的供能比小于总能量 25%(平衡的蛋白质能量供给)者可以使 SGA 的发生风险降低 31%~32%、出生体重增加 38~60 g。而 n-3 系列长链多不饱和脂肪酸(n-3 LCPUFA)补充剂并不能降低 SGA 新生儿的比例,因为 n-3 LCPUFA 通过抑制前列腺素 $F_2\alpha$ 和 E_2 的产生而抑制宫颈成熟及延缓分娩,从而使胎龄延长、出生体重增高。另有一项研究发现高蛋白质补充剂(补充剂中蛋白质的供能比超过总能量的 25%)并不是有益的,反而会增加 SGA 发生风险($RR=1.58$, 95% CI : 1.03~2.41)^[35]。目前关于碳水化合物、脂质与 SGA 关系的研究较少,需要更进一步的研究。③微量营养素:与 SGA 密切相关的微量营养素包括维生素 D、B12、叶酸等维生素和铁、硒等矿物质,虽然需要量很少,但对孕产妇及胎儿的健康影响重大。一项包含 3 658 例中国妇女儿童出生队列研

究发现早孕期维生素 D 缺乏和不足的孕产妇,SGA 的发生风险(aRR)分别为 8.75、2.99,中、晚孕期者 SGA 的发生风险分别为 5.58、1.65^[36],目前认为孕产妇和胎盘炎症(如慢性绒毛炎和慢性绒毛膜羊膜炎等)与胎儿宫内发育迟缓相关,而维生素 D 具有抗炎活性,在调节胎盘炎症上发挥着重要作用。Dwarkanath 等^[37]在一项前瞻性队列研究中发现早、中孕期维生素 B12 和总叶酸摄入量过低是 SGA 的独立危险因素,且中孕期二者摄入不平衡(维生素 B12 与叶酸的比值较低)者也会增加 SGA 的发生风险,而晚孕期维生素 B12 和总叶酸摄入量与 SGA 的发生无统计学意义。由于血清叶酸水平低会导致高同型半胱氨酸血症,或叶酸补充过多会导致维生素 B12 缺乏,也会增加血浆同型半胱氨酸的水平而干扰胎儿正常生长;维生素 B12 严重缺乏者会通过减慢蛋氨酸循环的甲基化速率而影响胎儿 DNA 的甲基化;而维生素 B12 过多会损害胎儿髓鞘碱性蛋白的甲基化,使脊髓和周围神经发生亚急性联合变性,在胎儿发育早期即可影响其神经组织的树突分支、突触连接和神经递质浓度。另外,孕产妇血液中硒水平低也会增加 SGA 的发生风险,可能由于血硒含量降低会对抗氧化硒蛋白的功能活动产生不利影响,从而使胎盘的抗氧化应激能力降低,直接影响胎儿生长^[38]。

(2) 孕期运动情况:Gollenberg 等^[39]完成的一项队列研究表明,孕前和早孕期体力活动与 SGA 的发生之间没有统计学关联,中孕期总体力活动量大是 SGA 的保护性因素,而中孕期高强度体力活动量大则会增加 SGA 的发生风险。适当的体力活动是有益的,可以增加心输出量和血液中营养物质的运送、抑制炎症因子的释放,从而改善胎盘功能、促进胎儿生长发育。Campbell 和 Mottola^[40]完成的一项病例对照研究表明,与晚孕期 3~4 次/周结构化运动(以锻炼为目的的运动如有氧运动、跳舞等)相比,晚孕期 1~2 次/周结构化运动($aRR=2.64$, 95% CI : 1.29~5.39)和 ≥ 5 次/周结构化运动($aRR=4.61$, 95% CI : 1.73~12.32)的孕产妇发生低出生体重的风险增加,但本研究并没有得出休闲活动(如保龄球、休闲散步等)频率与新生儿出生体重间存在统计学关联。过度运动可能会使孕产妇体内血液重分配,导致骨骼肌血流量增加,子宫胎盘血流量相应减少,或者运动期间体温升高,为保护胎儿免受过热的影响而降低子宫血流量,从而使运送到胎儿体内营养物质和氧的含量降低;而运动过少与运动适中者相比可能其一般健康状况较差。

(3) 吸烟:Xaverius 等^[24]在一项回顾性队列研究中证明了孕产妇在妊娠期吸烟会增加 SGA 的发生风险($aOR=1.92$, 95% CI : 1.83~2.02)。孕产妇二手烟的暴露也是 SGA 的危险因素,并且二手烟的暴露所导致的胎盘重量降低有可能是 SGA 发生的中介变量^[6]。研究表明香烟中的有毒物质如尼古丁、一氧化碳(CO)、多环芳烃等可通过胎盘屏障进入血液循环直接影响胎儿;同时尼古丁可引起胎盘血管损伤、血管内皮功能障碍,继而损害胎盘的结构和功能,导致胎盘不能向胎儿运输足够的养分和氧气,从而间接影响胎儿生长^[6,13]。另有学者认为孕产妇吸烟与 SGA 的之间的关联与胎儿生长

基因IGF2DMR的甲基化水平降低有关,香烟烟雾已被证实含有高浓度的活性氧,DNA氧化应激损伤能干扰DNA甲基转移酶与DNA的结合,导致DNA甲基化水平降低^[41]。

(4)饮酒:目前孕产妇饮酒与SGA关联的研究结果不一致,可能是由于孕妇饮酒量的评估方法、研究设计和调整的混杂因素的差异造成的。Miyake等^[42]的前瞻性队列研究中没有发现孕产妇孕期饮酒与SGA之间存在显著关联。Patra等^[43]完成了一项包含36篇相关研究的系统综述发现,与未饮酒者相比,孕前每天饮酒量(纯酒精)高达18 g者SGA的发生风险会增加,孕期重度饮酒者会增加SGA的发生风险,而轻中度饮酒者(≤ 10 g/d)SGA的发生风险并不增加。而另有研究表明孕产妇孕期饮酒则可以降低SGA的发生风险^[44],一些无法测量的混杂因素如传统酒精饮料中有益的营养成分或者酒精本身可能对胎儿生长产生积极的影响。

(5)有毒化学物接触:一项包含了62 941例挪威妇女的队列研究表明,鱼和海鲜类食物的摄入量与汞的暴露量呈正相关,中孕期高汞暴露(汞暴露量 $\geq P_{95}$)与低汞暴露(汞暴露量 $\leq P_3$)者相比,SGA的发生风险增加0.19倍($aOR=1.19$, $95\%CI:1.08\sim 1.30$),汞极易穿过胎盘屏障并蓄积于脑组织,干扰中枢神经系统的发育,且破坏宫内环境,进而导致胎儿生长受限^[45]。铅暴露主要源于环境中的汽油和工业污染源,Zhang等^[46]在一项病例对照研究中发现高铅暴露(产妇产时尿铅含量 $\geq 11.67\mu\text{g/g}$ 肌酐)与低铅暴露(产妇产时尿铅含量 $< 5.41\mu\text{g/g}$ 肌酐)相比,可使早产低出生体重(PLBW)的发生率增高($aOR=2.96$, $95\%CI:1.49\sim 5.87$),他们发现病例组母亲尿液中雌二醇含量低于对照组,而尿液雌二醇含量与铅暴露量呈负相关,因而结果显示低水平的雌二醇可增加PLBW的发生风险,并且铅与钙竞争性的沉积于骨骼,使胎儿正常骨骼发育受损,抑制胎儿生长发育。此外,孕产妇接触较高水平的塑料制品中的内分泌干扰物双酚A也会增加SGA的发生率^[47]。

(6)环境污染及其他:有研究发现,孕产妇在孕期暴露于可吸入颗粒物(PM_{10})、细颗粒物($\text{PM}_{2.5}$)、二氧化氮(NO_2)、CO等大气污染物超标的空气中会使SGA的发生率增加^[48]。一项包含18项关于孕产妇咖啡因的摄入量与SGA关系的系统综述发现孕产妇每天每增加100 mg咖啡因的摄入量就会使SGA的发生风险增加10%^[49]。此外,孕产妇的教育程度、产前保健、居住地、家庭财富及孕期接触毒品(如可卡因、鸦片制剂、安非他明、甲基苯丙胺)等也是SGA的影响因素^[24,30,50]。

综上所述,孕产妇的多种暴露因素均与SGA的发生密切相关,而且有许多是可以干预的因素。孕产妇孕前体质量及孕期体质量增量是SGA的影响因素;高龄、双胎也会对其产生一定的影响;妊娠期高血压疾病可以增加SGA的发生风险;孕产妇的营养状况、运动情况对孕产妇自身及胎儿体重都影响较大;吸烟是SGA的重要的危险因素。目前的研究大多是国外的数据,针对中国人群的研究较少,由于这些研究相互独立,大多数研究的样本量不足,而且有些研究结

果并不明确或不一致,各因素的作用机制并不是很清楚。因此有必要对中国孕产妇的暴露因素与SGA的关联进行深入的研究,为实现优生优育、二胎政策的安全落地提供重要指导和参考。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Bergmann RL, Bergmann KE, Dudenhausen JW. Undernutrition and growth restriction in pregnancy [J]. Nestlé Nutr Workshop Ser Pediatr Program, 2008, 61: 103-121. DOI: 10.1159/0000113181.
- [2] Ding G, Tian Y, Zhang Y, et al. Application of a global reference for fetal-weight and birthweight percentiles in predicting infant mortality [J]. BJOG, 2013, 120(13): 1613-1621. DOI: 10.1111/1471-0528.12381.
- [3] He JR, Xia HM, Liu Y, et al. A new birthweight reference in Guangzhou, southern China, and its comparison with the global reference [J]. Arch Dis Child, 2014, 99(12): 1091-1097. DOI: 10.1136/archdischild-2013-305923.
- [4] Christian P. Fetal growth restriction and preterm as determinants of child growth in the first two years and potential interventions [J]. Nestlé Nutr Inst Workshop Ser, 2014, 78: 81-91. DOI: 10.1159/000354943.
- [5] Knudsen VK, Orozova-Bekkevold IM, Mikkelsen TB, et al. Major dietary patterns in pregnancy and fetal growth [J]. Eur J Clin Nutr, 2008, 62(4): 463-470. DOI: 10.1038/sj.ejcn.1602745.
- [6] Niu Z, Xie C, Wen X, et al. Placenta mediates the association between maternal second-hand smoke exposure during pregnancy and small for gestational age [J]. Placenta, 2015, 36(8): 876-880. DOI: 10.1016/j.placenta.2015.05.005.
- [7] 孔丽君,周莉,杨丽,等. 足月单胎小于胎龄儿的围产结局及危险因素分析 [J]. 现代医学, 2015, 43(10): 1230-1234. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7562.2015.10.007.
- [8] Kong LJ, Zhou L, Yang L, et al. Perinatal outcomes of small for gestational age and its risk factors [J]. Mod Med J, 2015, 43(10): 1230-1234. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7562.2015.10.007.
- [8] 祝捷,马军,徐萍,等. 小于胎龄儿健康状况及其影响因素的流行病学调查 [J]. 中国儿童保健杂志, 2012, 20(3): 228-230.
- [9] Zhu J, Ma J, Xu P, et al. Epidemiological study on health and influencing factors of the small for gestational age infants [J]. Chin J Child Health Care, 2012, 20(3): 228-230.
- [9] 黎萍,钟鑫琪,梁少珍. 小于胎龄儿危险因素550例分析 [J]. 中国儿童保健杂志, 2014, 22(7): 773-775. DOI: 10.11852/zgetbjzz2014-22-07-35.
- [10] Li P, Zhong XQ, Liang SZ. Analysis of risk factors of 550 small for gestational age newborns [J]. Chin J Child Health Care, 2014, 22(7): 773-775. DOI: 10.11852/zgetbjzz2014-22-07-35.
- [10] Varvarigou AA. Intrauterine growth restriction as a potential risk factor for disease onset in adulthood [J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2010, 23(3): 215-224. DOI: 10.1515/JPEM.2010.23.3.215.
- [11] Hernández MI, Mericq V. Metabolic syndrome in children born small-for-gestational age [J]. Arq Bras Endocrinol Metabol, 2011, 55(8): 583-589. DOI: 10.1590/S0004-27302011000800012.
- [12] Ibáñez L, Ong K, Dunger DB, et al. Early development of adiposity and insulin resistance after catch-up weight gain in small-for-gestational-age children [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91(6): 2153-2158. DOI: 10.1210/jc.2005-2778.
- [13] Catov JM, Nohr EA, Olsen J, et al. Chronic hypertension related to risk for preterm and term small-for-gestational-age births [J]. Obstet Gynecol, 2008, 112(2 Pt 1): 290-296. DOI: 10.1097/AOG.0b013e31817f589b.
- [14] 石一复. 开放“二胎”政策与妇产科的重任 [J]. 中国计划生育和妇产科, 2014, 6(2): 3-5, 9. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4020.2014.02.01.
- [14] Shi YF. The task of two child policy and obstetrics and gynecology [J]. Chin J Family Planning Genecotokol, 2014, 6(2): 3-5, 9. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4020.2014.02.01.
- [15] Fujiwara K, Aoki S, Kurasawa K, et al. Associations of maternal pre-pregnancy underweight with small-for-gestational-age and spontaneous preterm birth, and optimal gestational weight gain in Japanese women [J]. J Obstet Gynaecol Res, 2014, 40(4): 988-994. DOI: 10.1111/jog.12283.

- [16] Anderson NH, Sadler LC, Stewart AW, et al. Independent risk factors for infants who are small for gestational age by customised birthweight centiles in a multi-ethnic New Zealand population [J]. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2013, 53 (2) : 136–142. DOI: 10.1111/ajo.12016.
- [17] Chung JGY, Taylor RS, Thompson JMD, et al. Gestational weight gain and adverse pregnancy outcomes in a nulliparous cohort [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2013, 167 (2) : 149–153. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2012.11.020.
- [18] Ekin A, Gezer C, Taner CE, et al. Impact of interpregnancy interval on the subsequent risk of adverse perinatal outcomes [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2015, 41 (11) : 1744–1751. DOI: 10.1111/jog.12783.
- [19] McCowan LME, Roberts CT, Dekker GA, et al. Risk factors for small-for-gestational-age infants by customised birthweight centiles: data from an international prospective cohort study [J]. *BJOG*, 2010, 117 (13) : 1599–1607. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2010.02737.x.
- [20] Leary PJ, Leary SES, Stout KK, et al. Maternal, perinatal, and postneonatal outcomes in women with chronic heart disease in Washington State [J]. *Obstet Gynecol*, 2012, 120 (6) : 1283–1290. DOI: http://10.1097/AOG.0b013e3182733d56.
- [21] Zetterström K, Lindeberg SN, Haglund B, et al. Chronic hypertension as a risk factor for offspring to be born small for gestational age [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2006, 85 (9) : 1046–1050. DOI: 10.1080/00016340500442654.
- [22] Shinohara S, Hirai M, Hirata S, et al. Relation between low 50-g glucose challenge test results and small-for-gestational-age infants [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2015, 41 (11) : 1752–1756. DOI: 10.1111/jog.12794.
- [23] Dalfrà MG, Pacini G, Parretti E, et al. Elevated insulin sensitivity and β -cell function during pregnancy in mothers of growth-restricted newborns [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2011, 301 (1) : E25–30. DOI: 10.1152/ajpendo.00024.2011.
- [24] Xavierius PK, Salas J, Woolfolk CL, et al. Predictors of size for gestational age in St. Louis City and County [J]. *BioMed Res Int*, 2014, 2014 : 515827. DOI: 10.1155/2014/515827.
- [25] León G, Murcia M, Rebagliato M, et al. Maternal thyroid dysfunction during gestation, preterm delivery, and birthweight. The infancia y medio ambiente cohort, Spain [J]. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 2015, 29 (2) : 113–122. DOI: 10.1111/ppe.12172.
- [26] Karakosta P, Alegakis D, Georgiou V, et al. Thyroid dysfunction and autoantibodies in early pregnancy are associated with increased risk of gestational diabetes and adverse birth outcomes [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97 (12) : 4464–4472. DOI: 10.1210/jc.2012-2540.
- [27] Su PY, Huang K, Hao JH, et al. Maternal thyroid function in the first twenty weeks of pregnancy and subsequent fetal and infant development: a prospective population-based cohort study in China [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96 (10) : 3234–3241. DOI: 10.1210/jc.2011-0274.
- [28] Haider BA, Olofin I, Wang M, et al. Anaemia, prenatal iron use, and risk of adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis [J]. *BMJ*, 2013, 346 : f3443. DOI: 10.1136/bmj.f3443.
- [29] Hoirisch-Clapauch S, Brenner B, Nardi AE. Adverse obstetric and neonatal outcomes in women with mental disorders [J]. *Thromb Res*, 2015, 135 Suppl 1 : S60–63. DOI: 10.1016/S0049-3848(15)50446-5.
- [30] McCowan L, Horgan RP. Risk factors for small for gestational age infants [J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2009, 23 (6) : 779–793. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2009.06.003.
- [31] Antoniou T, Zagorski B, Macdonald EM, et al. Trends in live birth rates and adverse neonatal outcomes among HIV-positive women in Ontario, Canada, 2002–2009: a descriptive population-based study [J]. *Int J STD AIDS*, 2014, 25 (13) : 960–966. DOI: 10.1177/0956462414526861.
- [32] Thompson JMD, Wall C, Becroft DMO, et al. Maternal dietary patterns in pregnancy and the association with small-for-gestational-age infants [J]. *Br J Nutr*, 2010, 103 (11) : 1665–1673. DOI: 10.1017/S0007114509993606.
- [33] Olsen SF, Halldorsson TI, Willett WC, et al. Milk consumption during pregnancy is associated with increased infant size at birth: prospective cohort study [J]. *Am J Clin Nutr*, 2007, 86 (4) : 1104–1110.
- [34] Makrides M, Anderson A, Gibson RA. Early influences of nutrition on fetal growth [J]. *Nestlé Nutr Inst Workshop Ser*, 2013, 71 : 1–9. DOI: 10.1159/000342500.
- [35] Ota E, Tobe-Gai R, Mori R, et al. Antenatal dietary advice and supplementation to increase energy and protein intake [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, (9) : CD000032. DOI: 10.1002/14651858.CD000032.pub2.
- [36] Chen YH, Fu L, Hao JH, et al. Maternal vitamin D deficiency during pregnancy elevates the risks of small for gestational age and low birth weight infants in Chinese population [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100 (5) : 1912–1919. DOI: 10.1210/jc.2014-4407.
- [37] Dwarkanath P, Barzilay JR, Thomas T, et al. High folate and low vitamin B-12 intakes during pregnancy are associated with small-for-gestational age infants in South Indian women: a prospective observational cohort study [J]. *Am J Clin Nutr*, 2013, 98 (6) : 1450–1458. DOI: 10.3945/ajcn.112.056382.
- [38] Mistry HD, Kurlak LO, Young SD, et al. Maternal selenium, copper and zinc concentrations in pregnancy associated with small-for-gestational-age infants [J]. *Matern Child Nutr*, 2014, 10 (3) : 327–334. DOI: 10.1111/j.1740-0095.2012.00430.x.
- [39] Gollenberg AL, Pekow P, Bertone-Johnson ER, et al. Physical activity and risk of small-for-gestational-age birth among predominantly Puerto Rican women [J]. *Matern Child Health J*, 2011, 15 (1) : 49–59. DOI: 10.1007/s10995-009-0563-1.
- [40] Campbell MK, Mottola MF. Recreational exercise and occupational activity during pregnancy and birth weight: a case-control study [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2001, 184 (3) : 403–408. DOI: 10.1067/mob.2001.109392.
- [41] Bouwland-Both MI, van Mil NH, Tolhoek CP, et al. Prenatal parental tobacco smoking, gene specific DNA methylation, and newborns size: the Generation R study [J]. *Clin Epigenetics*, 2015, 7 (1) : 83. DOI: 10.1186/s13148-015-0115-z.
- [42] Miyake Y, Tanaka K, Okubo H, et al. Alcohol consumption during pregnancy and birth outcomes: the Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study [J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2014, 14 (1) : 79. DOI: 10.1186/1471-2393-14-79.
- [43] Patra J, Bakker R, Irving H, et al. Dose-response relationship between alcohol consumption before and during pregnancy and the risks of low birthweight, preterm birth and small for gestational age (SGA) - a systematic review and meta-analyses [J]. *BJOG*, 2011, 118 (12) : 1411–1421. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2011.03050.x.
- [44] Isaksen AB, Østbye T, Mmbaga BT, et al. Alcohol consumption among pregnant women in Northern Tanzania 2000–2010: a registry-based study [J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2015, 15 (1) : 205. DOI: 10.1186/s12884-015-0630-0.
- [45] Vejrup K, Brantsæter AL, Knutsen HK, et al. Prenatal mercury exposure and infant birth weight in the Norwegian Mother and Child Cohort Study [J]. *Public Health Nutr*, 2014, 17 (9) : 2071–2080. DOI: 10.1017/S1368980013002619.
- [46] Zhang B, Xia W, Li YY, et al. Prenatal exposure to lead in relation to risk of preterm low birth weight: a matched case-control study in China [J]. *Reprod Toxicol*, 2015, 57 : 190–195. DOI: 10.1016/j.reprotox.2015.06.051.
- [47] Chou WC, Chen JL, Lin CF, et al. Biomonitoring of bisphenol A concentrations in maternal and umbilical cord blood in regard to birth outcomes and adipokine expression: a birth cohort study in Taiwan [J]. *Environ Health*, 2011, 10 (1) : 94. DOI: 10.1186/1476-069x-10-94.
- [48] Hannam K, McNamee R, Baker P, et al. Air pollution exposure and adverse pregnancy outcomes in a large UK birth cohort: use of a novel spatio-temporal modelling technique [J]. *Scand J Work Environ Health*, 2014, 40 (5) : 518–530. DOI: 10.5271/sjweh.3423.
- [49] Greenwood DC, Thatcher NJ, Ye J, et al. Caffeine intake during pregnancy and adverse birth outcomes: a systematic review and dose-response meta-analysis [J]. *Eur J Epidemiol*, 2014, 29 (10) : 725–734. DOI: 10.1007/s10654-014-9944-x.
- [50] Sebayang SK, Dibley MJ, Kelly PJ, et al. Determinants of low birthweight, small-for-gestational-age and preterm birth in Lombok, Indonesia: analyses of the birthweight cohort of the SUMMIT trial [J]. *Trop Med Int Health*, 2012, 17 (8) : 938–950. DOI: 10.1111/j.1365-3156.2012.03039.x.

(收稿日期: 2016-02-29)

(本文编辑: 王岚)