

微量元素与早产婴幼儿生长发育的相关性

曹淑艳, 闫 芳*

(沧州市人民医院, 沧州 061000)

摘 要: 早产是新生儿和 5 岁以下儿童死亡的主要原因, 同时作为一种常见的临床不良妊娠结局, 不仅增加了母婴短期和长期并发症的风险, 而且给个人、家庭和社会造成巨大负担, 其发病原因及机制较为复杂, 其中母体血液微量元素变化对胎儿发育有着非常重要的影响, 微量元素的不平衡, 可能导致不良妊娠结局。关于微量元素对早产婴幼儿的作用研究甚少, 故本文结合近些年国内外关于微量元素应用的研究, 综述了微量元素(铁、铜、锌、硒、锰 5 种)与早产婴幼儿生长发育的关系, 以及微量元素影响早产发生的作用机制(炎症反应、氧化应激、内分泌调节机制), 以期对微量元素在早产婴幼儿的生长发育研究中提供一定的理论指导依据。

关键词: 微量元素; 早产婴幼儿; 生长发育

Research progress on the correlation between trace elements and growth and development of premature infants

CAO Shu-Yan, YAN Fang*

(Cangzhou People's Hospital, Cangzhou 061000, China)

ABSTRACT: Preterm birth is the main cause of death of newborn and children under 5 years old. At the same time, as a kind of common clinical adverse pregnancy outcomes, it not only increases the risk of maternal and infant short-term and long-term complications, but also poses a great burden to individuals, families and society. Its etiology and mechanism are more complex, and the changes of maternal blood trace elements changes have a very important impact on fetal development. The imbalance of trace elements may lead to adverse pregnancy outcomes. There are few researches on the effect of trace elements on premature infants. Combined with the research on trace elements application at home and abroad in recent years, this paper reviewed the relationship between trace elements (iron, copper, zinc, selenium, manganese) and the growth and development of premature infant, and the mechanism of trace elements affecting the occurrence of preterm birth (inflammation, oxidative stress, endocrine regulation mechanism), in order to provide some theoretical guidance for the study of trace elements effect in the preterm infant's growth.

KEY WORDS: trace elements; premature infants; growth and development

1 引 言

早产是指在怀孕 37 周前出生的婴儿。根据胎龄, 早

产分为以下几类: 极早产(少于 28 周)、早期早产(28~32 周)、中度至晚期早产儿(32~37 周); 根据病因可分为: 自发性早产(spontaneous preterm birth, SPB)与医源性早产

基金项目: 河北省卫计委 2018 年度医学科学研究课题(20181534)

Fund: Supported by the 2018 Medical Science Research Project of Hebei Provincial Commission of Health and Family Planning(20181534)

*通讯作者: 闫芳, 硕士, 副主任医师, 主要研究方向为双胎妊娠的管理。E-mail: yanfang@163.com

*Corresponding author: YAN Fang, Master, Associate Professor, Cangzhou People's Hospital, Cangzhou 061000, China. E-mail: yanfang@163.com

(iatrogenic premature birth, IPB)^[1]。据世界卫生组织统计(World Health Organization, WHO), 每年约有 1500 万早产婴儿出生, 这一比例超过了 10%, 其中每年约有 100 万儿童死于早产并发症^[2]。许多幸存者面临终生残疾, 包括学习障碍、视力和听力问题。在全球范围内, 早产是 5 岁以下儿童死亡的主要原因^[3]。而微量元素是胎儿发育中必不可少的营养成分^[4]。据国外报道, 母体血液微量元素变化对胎儿发育有着非常重要的影响。微量元素的不平衡, 可能导致不良妊娠结局(流产、早产、死胎、宫内发育不良、畸形、胎膜早破等)^[5]。关于微量元素对早产婴幼儿的作用研究甚少, 故本文结合近些年国内外关于微量元素应用的研究, 综述了微量元素(铁、铜、锌、硒、锰 5 种元素)与早产婴幼儿生长发育的关系, 以及微量元素影响早产发生的作用机制, 以期对微量元素在早产婴幼儿的生长发育研究中提供一定的理论指导依据。

2 微量元素与早产婴幼儿生长发育的关系

占人体总重量万分之一以下的矿物质称为微量元素^[6]。对成人来说, 必需的微量元素有 14 种, 包括铁(Fe)、锌(Zn)、铜(Cu)、硒(Se)、锰(Mn)、钼(Mo)、铬(Cr)、碘(I)、镍(Ni)、钴(Co)、氟(F)、锡(Sn)、硅(Si)和钒(V)^[7]。它们具有高度的生物活性; 维持着正常的生命活动, 但是却不提供能量。微量元素在生物体内须保持一定的浓度范围才能有益于健康, 缺乏可引起机体生化紊乱、生理异常、结构改变等; 过量则可能导致不同程度毒性反应, 甚至死亡^[8]。而妊娠所必需的微量元素包括铁、锌、铜、硒、锰等^[9], 这些微量元素对于维持妊娠和胚胎的正常发育十分重要, 孕妇对微量元素摄入不足或者过量时又会影响胚胎生长发育, 甚至引起流产、早产、死胎、宫内发育不良、畸形、胎膜早破等不良的妊娠结局^[10]。因此, 在妊娠期合理的摄入微量元素, 对于胎儿今后的生长发育有着极其重要的作用。

2.1 铁元素对早产的影响

铁是一种对于早产婴幼儿非常重要的两面性微量元素。一方面, 铁是许多基本生理功能的重要组成部分, 如 DNA 复制、细胞代谢和氧转运。缺铁影响红细胞生成、神经发育、心脏和骨骼功能以及胃肠功能^[11]。另一方面, 未与蛋白质结合的游离铁与氧反应, 产生氧自由基, 会干扰细胞膜代谢, 导致细胞死亡。同时铁元素过量也会导致脑细胞损伤和肝、心脏功能衰竭^[12]。孕期铁需求量逐渐增加, 国内孕早、孕中和孕晚期铁的每日推荐摄入量分别为 20、24 和 29 mg^[13]。Joy 等^[14]对早产极低出生体重(very low birth weight, VLBW)婴儿在出生后 2 周(早期)以及 6 周(晚期)进行铁元素(2 mg/kg·d)的补充, 发现早期补充铁元素的婴儿血清铁蛋白水平明显提高。潘丽怡^[15]对早产儿在出生后 8 d, 给予铁营养支持治疗, 通过与对照组对比, 补充了

铁营养的早产儿, 在日平均体重增加、出生后 7 d 热卡、出生后 7 d PA 水平均高于对照组, 证明铁元素的补充, 能有效促进患者的生长发育。Scholl 等^[16]在研究中表明, 妊娠早期的缺铁性贫血会使早产风险增加 2 倍。因此, 当母亲缺铁时, 补充铁可能改善妊娠结局, 同样的, 补充铁也会改善早产儿的生长发育; 但如果母亲没有缺铁或缺铁性贫血, 预防性补充铁可能会增加风险。

2.2 锌元素对早产的影响

锌是生长发育的关键元素, 也是人体内最丰富的微量元素之一^[17]。在中国, 锌的每日推荐摄入量为 9.5 mg^[18]。锌对于大多数蛋白质(即酶、膜蛋白、基因调节蛋白和激素受体)的主要代谢途径具有活性作用^[19]。在功能上, 锌参与细胞分裂和生长、肠道电解质吸收、神经传递、免疫反应等。因此, 人类的许多功能都受到缺锌的影响, 特别是在新陈代谢增加的时期。与许多其他营养素一样, 由于存在某种程度的变异性, 人类除了足月出生的新生儿可以从整个妊娠期积累的肝脏中提取锌外, 没有功能储备或体内可利用锌的储存。这些方面对早产儿尤为重要^[20]。Wang 等^[21]对安徽 3081 对母婴, 采用火焰原子吸收光谱法研究了孕妇妊娠期血清锌浓度(serum zinc concentration, SZC)与早产风险之间的关系, 结果显示, 与血清锌高水平组相比, 血清锌低水平组和中水平组发生早产风险的 OR 值(95% CI)分别为间距 2.41(1.57 ~ 3.70)和 1.97(1.27 ~ 3.05)。有研究者对 NICU 的 105 例早产儿在出生后 14 d 开始经口补充锌, 结果表明, 排除胎龄的影响, 锌摄入量增加可显著促进早产儿体重增长以及头围的增长^[22]。此外, Dey 等^[23]在研究中证明, 与血清锌水平正常的新生儿相比, 血清锌水平低的新生儿患神经管缺陷(neural tube defect, NTD)的可能性提高 9.186 倍。

2.3 铜元素对早产的影响

铜作为多种酶的重要辅助因子, 参与许多维持生命的主要代谢过程。新生儿体内铜的储存对其健康生长发育至关重要^[24]。孕妇在妊娠最后的 10~12 周之内, 会使新生儿肝脏中铜的含量从约 2.5 mg 增加到 9 mg^[25]。因此, 早产的婴幼儿由于没有完全经历宫内发育阶段, 肝脏合成铜蓝蛋白的能力不足, 母亲的胎盘运输系统功能可能不足, 以及母亲铜营养状况不佳, 导致早产婴幼儿很可能出现铜元素的缺乏^[26]。据相关研究者对华西、四川省 2 所妇女儿童医院的 60 对早产儿与母亲病例进行研究, 并与足月儿及其母亲作对照, 结果发现, 早产婴幼儿铜营养状况明显低于足月儿($P < 0.05$), 且早产婴儿胎龄越小, 铜元素的存储量越少。同时早产婴儿母亲体内铜元素的含量也是小于足月母亲($P < 0.05$), 且早产儿胎龄越小, 其母亲体内铜元素含量越低^[27]。刘兆敏等^[28]对 326 例孕妇作为研究对象, 通过研究得出, 铜元素缺乏的孕妇, 早产儿更容易患背景胎

儿生长受限症(fetal growth restriction, FGR)。因此, 不管是妊娠期, 还是胎儿生长发育阶段, 必须保证孕妇与产儿生体中铜元素的含量。

2.4 硒元素对早产的影响

硒是一种人类必不可少的微量元素, 在谷胱甘肽过氧化物酶和碘甲状腺原氨酸脱碘酶合成的过程中扮演重要的角色, 参与对过氧化物解毒、消除自由基和活化甲状腺素的过程^[29]。硒含量降低存在于多种妊娠相关并发症, 如流产、子痫前期、早产等, 也可以对胎儿造成神经及免疫系统的损害^[30]。硒已被证明具有抗氧化特性, 最近的一些研究表明, 使用它可以降低新生儿的脓毒症死亡率。Aggarwal 等^[31]研究分析了 90 例体重<1500 g、妊娠期<32 周、出生时无症状、出生后 12 h 入住新生儿重症监护室(neonatal intensive care unit, NICU)且无产妇产败血症危险因素的新生儿, 结果发现, 极低体重早产儿出生时缺乏硒, 每天补充 10 μg 硒, 可使硒水平达到可接受的正常水平, 并降低新生儿脓毒症的发生率。Rayman 等^[32]研究中发现, 早产妇女在妊娠 12 周时的血清硒浓度显著低于足月分娩的妇女, 平均为 0.96 $\mu\text{mol/L}$ (标准差=0.14), 并证明孕期母体硒含量低可能增加早产胎膜早破的风险。李艳琴等^[33]探讨补硒干预对单纯甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibodies, TPOAb)阳性孕妇妊娠结局的影响, 结果显示, 补硒干预能显著降低 TPOAb 浓度水平, 并能在一定程度上改善不良妊娠结局。此外, 维持机体内标准水平的硒营养含量, 对于支气管肺发育不良、早产儿视网膜病变发病率的降低都有显著影响。贾秀荣等^[34]探讨孕妇外周血微量元素含量与早产儿视网膜病变的关系, 结果表明, 母体硒含量的不足, 将会增大早产儿视网膜病变的可能性。

2.5 锰元素对早产的影响

锰元素在人体中主要储存在大脑、肾脏、胰腺、肝脏中, 其中脑垂体中含量最高。而锰元素在人体中来源很广, 与其他元素相比不易缺乏^[35]。产前锰暴露可能影响胎儿和婴儿的神经发育, 但关于子宫内锰暴露和婴儿神经发育的报道很少。Chung 等^[36]研究了母体血液锰含量与 6 月龄婴儿神经发育的关系, 结果指出, 产妇产血液锰含量与婴儿的智力和运动发展指数遵循倒“U”性曲线。当母体血液中锰浓度为 24~28 $\mu\text{g/L}$ 时, 2 种指数的相关性从正变为负, 结论虽然尚未确定锰中毒的临界值, 但血液中锰含量的高低可能与婴儿的神经行为功能有关。

3 微量元素影响早产发生的作用机制

由于早产儿在后期的生长发育过程较为缓慢, 同时会有一些并发症的可能性, 因此了解早产发生的作用机制, 对于预防早产以及使早产儿健康生长发育都有着重要

的作用。早产的发病原因及发病机制通常较为复杂, 导致早产的病因较多, 母体、胎儿自身、基因遗传、炎症反应、免疫反应、应激反应、氧化反应、内分泌机制, 以及微生物、精神心理、环境、机械刺激等改变均可引起早产^[37,38]。而人体中微量元素含量的改变, 会导致炎症反应、氧化应激、内分泌调节机制发生变化, 从而对妊娠产生影响^[39]。

3.1 炎症反应机制

炎症反应是导致早产发生的重要机制已经在医学界达成共识, 参与炎症反应的因子主要有细胞因子、Toll 样受体、基质金属蛋白酶^[40]。胡彦等^[41]在研究中发现, 早产妇女的羊水中白细胞介素(IL)-1、IL-6、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)的浓度和生物活性均比足月孕产的妇女要高。同样有研究表明, Toll 样受体在被激活后, 由于能够刺激下游炎症的级联反应, 从而导致炎性介质的产生, 并激活炎性细胞, 使妊娠期妇女提前发生子宫收缩, 发生早产或胎膜早破^[42]。Wang 等^[43]在研究中发现, 硒可以通过 Toll 样受体、NF- κB 和 MAPK 信号通路降低金黄色葡萄球菌诱导的 bMECs 炎症介质 TNF- α 、IL-1 和 IL-6 的表达, 从而起到抗炎作用。刘婧昀等^[44]则通过对国内外文献的综述, 指出微量元素铜、锌、硒和铁均会抑制下游炎症因子的生成, 调控相关酶的表达和活性。因此, 孕妇需要保持体内一定浓度的微量元素, 从而维持正常免疫水平, 减少早产的发生。

3.2 氧化应激

自由基的产生与抗氧化防御机制之间存在着一种平衡。当机体中自由基产物和抗氧化能力不平衡时, 就会发生氧化应激反应(oxidative stress, OS), 正常足月和自发性早产被证明与氧化应激有关, OS 损伤会影响胎儿细胞中的所有主要细胞成分, 这种损伤会促进胎儿细胞衰老, 感应细胞产生促子宫收缩的生物分子信号, 触发分娩过程^[45]。当机体遭受到有害刺激时, 会产生大量的活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)和活性氮自由基(reactive nitrogen species, RNS), 这些自由基正常情况下会被人体中的金属酶: 铜-锌超氧化物歧化酶(Cu-Zn-superoxide dismutase, Cu-Zn-SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)、锰超氧化物歧化酶等清除^[46,47]。而微量元素铜、锌、硒、锰则是构成这些酶的主要组成成分, 微量元素的含量影响着金属酶的表达^[48]。Huang 等^[49]在研究中证明, ROS 会受到硒蛋白活性和浓度的调控, 硒蛋白 TXNRD1 能降低 H_2O_2 中化学键的连接, 并使其稳定性受到破坏, 从而降低氧化应激的损伤。Olechnowicz 等^[50]指出, 锌是组成金属硫蛋白(metalloprotease, MT)的成分, MT 在机体中可以起到可以高效清除自由基、保护心血管的作用, 故补充一定剂量的锌可以促进金属硫蛋白的表达, 从而使氧化应激对机体的损伤降低。

3.3 内分泌的调节机制

有研究指出,孕激素在子宫静息期时具有维持作用,分娩会随着孕激素的下降或撤退而发生^[51]。随着胎龄的增加,胎儿逐渐成熟,其“丘脑-垂体-肾上腺轴”功能逐渐摆脱了母亲的控制。在促肾上腺皮质激素(corticotropin releasing hormone, CRH)的作用下,胎儿肾上腺自身不断产生皮质醇,脱氢表雄酮水平升高,进而刺激胎盘中 17- α 水解酶减少孕酮的生成,促进雌激素的合成,从而激活蜕膜形成大量细胞因子,这也是由于前列腺素的作用,加速宫颈成熟和宫缩,最终使其分娩^[52]。Gyamfannerman 等^[53] 在新英格兰医学杂志上发表了一项随机对照研究,妊娠 34~36 周出生的新生儿(晚期早产儿)比妊娠 37 周或更晚出生的新生儿有更大的早产儿呼吸窘迫综合征(respiratory distress syndrome, RDS)和其他后果并发症的风险,而在 34~36 周使用糖皮质激素可以降低新生儿近期并发症的发生率和死亡率。相关研究指出,铜缺乏的女性容易出现卵巢功能障碍和不育症,这是因为铜元素不仅影响卵巢的血氧供应,还影响肾上腺皮质激素和孕酮的合成^[54];而缺锌可影响促性腺激素的分泌,降低卵巢功能,引起闭经、排卵停止,同样影响男女性功能^[55]。

4 结 语

早产作为一种常见的临床不良妊娠结局,不仅增加了母婴短期和长期并发症的风险,而且给个人、家庭和社会造成巨大负担,其发病原因及机制较为复杂,其中母体血液微量元素变化对胎儿发育有着非常重要的影响,微量元素的失衡,可能导致不良妊娠结局。近些年,国内外微量元素与早产发生风险的研究有了一定进展,但结论尚不明确。除了铁、锌、铜、硒、锰以外的另 9 种微量元素相对研究较少,另外还应深入研究微量元素与早产发生风险的相关机制。在临床上,微量元素在人体内的正向和负向双面作用应该引起医生的高度重视,并制定出相应的预防早产措施,从而提高中国新生儿的健康水平。

参考文献

- [1] Fritz T, Källén K, Maršál K, *et al.* Outcome of extremely preterm infants after iatrogenic or spontaneous birth [J]. *Acta Obstet Gyn Scan*, 2018, 97(11): 1388–1395.
- [2] Liu L, Oza S, Hogan DR, *et al.* Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–15: An updated systematic analysis with implications for the sustainable development goals [J]. *Lancet*, 2016, 388(10063): 3027–3035.
- [3] 连冬梅. 早产病因及发病机制的研究进展[J]. 广西医科大学学报, 2014, 31(6): 1037–1039.
Lian DM. Research progress on the etiology and pathogenesis of premature delivery [J]. *J Guangxi Med Univ*, 2014, 31(6): 1037–1039.
- [4] 韩琼飞, 李茜. 早产儿出院后不同喂养方式对其生长发育的影响[J]. 中国医药科学, 2020, 10(10): 68–70, 155.
- [5] Han QF, Li Q. Effects of different feeding patterns on growth and development of preterm infants after discharge [J]. *Chin Med Pharm*, 2020, 10(10): 68–70, 155.
- [6] Bocca B, Ciccarelli S, Agostino R, *et al.* Trace elements, oxidative status and antioxidant capacity as biomarkers in very low birth weight infants [J]. *Environ Res*, 2017, 156: 705–713.
- [7] Mehri A. Trace elements in human nutrition (ii)—An update [J]. *Int J Prev Med*, 2020, 11(1): 2.
- [7] 魏淑丽, 姚跃英, 黄雪玲. 微量元素在低出生体质量儿生长发育过程中的状况研究[J]. 川北医学院学报, 2019, 34(5): 589–592.
Wei SL, Yao YY, Huang XL. Study on trace elements in the growth and development of low-birth-weight infant within 1 years of age [J]. *J North Sichuan Med Coll*, 2019, 34(5): 589–592.
- [8] Llabjani V, Hoti V, Pouran HM, *et al.* Bimodal responses of cells to trace elements: Insights into their mechanism of action using a biospectroscopy approach [J]. *Chemosphere*, 2014, 112: 377–384.
- [9] Bocca B, Ruggieri F, Pino A, *et al.* Human biomonitoring to evaluate exposure to toxic and essential trace elements during pregnancy Part A concentrations in maternal blood, urine and cord blood [J]. *Environ Res*, 2019, 1: 1–3.
- [10] 林佳君, 汤庆娅. 早产儿宫外生长发育迟缓原因剖析及营养摄入现状 [J]. 临床儿科杂志, 2016, 34(9): 714–717.
Lin JJ, Tang QY. Analysis of causes of extrauterine growth restriction in premature infants and the status of nutritional intake [J]. *J Clin Pediatr*, 2016, 34(9): 714–717.
- [11] Lakhallittleton S. Cardiomyocyte hepcidin: From intracellular iron homeostasis to physiological function [J]. *Vitamin Horm Seri*, 2019, 110: 189–200.
- [12] Kang, Jihee L, Park, *et al.* Iron released from reactive microglia by noggin improves myelin repair in the ischemic brain [J]. *Neuropharmacology*, 2018, 133: 202–215.
- [13] 中国营养学会. 中国居民膳食营养素参考摄入量(2013 版)[M]. 北京: 科学出版社, 2014.
Chinese Nutrition Society. Dietary nutrient reference intake of Chinese residents (2013 edition) [M]. Beijing: Science Press, 2014.
- [14] Joy R, Krishnamurthy S, Bethou A, *et al.* Early versus late enteral prophylactic iron supplementation in preterm very low birth weight infants: A randomised controlled trial [J]. *Arch Dis Childhood*, 2014, 99(2): 105–109.
- [15] 潘丽怡. 铁营养支持在极低早产儿生长发育护理中的效果[J]. 实用临床护理学电子杂志, 2020, 5(12): 15, 41.
Pan LY. Effect of iron nutrition support on growth and development care of very low preterm infant [J]. *J Pract Clin Nurs*, 2020, 5(12): 15, 41.
- [16] Scholl TO. Iron status during pregnancy: setting the stage for mother and infant [J]. *Am J Clin Nutr*, 2005, 81(5): 1218.
- [17] Michalina B, Aleksandra Z. The biomedical role of zinc in the functioning of the human organism [J]. *Polish J Publ Health*, 2019, 124(3): 160–163.
- [18] Wilson RL, Biancomiotto T, Leemaqz S, *et al.* Early pregnancy maternal trace mineral status and the association with adverse pregnancy outcome in a cohort of Australian women [J]. *J Trace Elem Med Biol*, 2018, 46: 103–109.
- [19] Vallee BL, Auld DS. Zinc coordination, function, and structure of zinc

- enzymes and other proteins [J]. *Biochemistry*, 1990, 29(24): 5647–5659.
- [20] Terrin G, Canani RB, Chiara MD, *et al.* Zinc in early life: A key element in the fetus and preterm neonate [J]. *Nutrients*, 2015, 7(12): 10427–10446.
- [21] Wang H, Hu Y, Hao J, *et al.* Maternal serum zinc concentration during pregnancy is inversely associated with risk of preterm birth in a Chinese population [J]. *J Nutr*, 2016, 146(3): 509–515.
- [22] 石永言. 住院早产儿早期经口补锌可促进体重增长[J]. *国际儿科学杂志*, 2019, (11): 781.
- Shi YY. Oral zinc supplementation in early hospitalized premature infants can promote weight gain [J]. *Int J Pediatr*, 2019, (11): 781.
- [23] Dey AC, Shahidullah M, Mannan MA, *et al.* Maternal and neonatal serum zinc level and its relationship with neural tube defects [J]. *J Health Popul Nutr*, 2010, 28(4): 343–350.
- [24] Gupta K, Wang H, Amin SB, *et al.* Copper supplementation in premature infants with parenteral nutrition—Associated cholestasis [J]. *Nutr Clin Pract*, 2018, 33(5): 718–724.
- [25] 李朋朋. 儿童微量营养素检测结果分析及饮食指导[J]. *母婴世界*, 2018, (9): 87.
- Li PP. Analysis of micronutrient test results and dietary guidance for children [J]. *World Mother Infant*, 2018, (9): 87.
- [26] Kizilgun M, Takci S, Erkekoglu P, *et al.* Copper, zinc and iron levels in premature infants following red blood cell transfusion [J]. *J Trace Element Med Biol*, 2016, 38: 126–130.
- [27] 中国营养学会. 早产儿铜营养状况的病例—对照研究[C]. //中国营养学会第七届理事会青年工作委员会第一次学术交流会议论文集, 2010. China Nutrition Society. Case control study on copper nutrition status of preterm infants [C]. // *Proceedings of the first Academic Exchange Meeting of youth Working Committee of the Seventh Council*, 2010.
- [28] 刘兆敏, 蒲元林, 吴慧捷, 等. 不同孕期微量元素水平对胎儿生长受限的预测作用[J]. *中国全科医学*, 2020, 23(32): 4059–4063.
- Liu ZM, Pu YL, Wu HJ, *et al.* The Predictive value of four microelements levels in different trimesters for fetal growth restriction [J]. *Chin Gen Pract*, 2020, 23(32): 4059–4063.
- [29] Hubalewska-dydejczyk A, Duntas LH, Gilisjanuszewska A, *et al.* Pregnancy, thyroid, and the potential use of selenium [J]. *Hormones (Greece)*, 2020, 19(1): 47–53.
- [30] 秦智慧, 施帅, 吴春风, 等. 硒在子痫前期发病中的研究进展[J]. *中国生育健康杂志*, 2016, 27(4): 392–393.
- Qin ZH, Shi S, Wu CF, *et al.* Progress of selenium in the pathogenesis of preeclampsia [J]. *Chin J Reprod Health*, 2016, 27(4): 392–393.
- [31] Aggarwal R, Gathwala G, Yadav S, *et al.* Selenium supplementation for prevention of late—Onset sepsis in very low birth weight preterm neonates [J]. *J Trop Pediatrics*, 2016, 62(3): 185–193.
- [32] Rayman MP, Wijnen HA, Vader HL, *et al.* Maternal selenium status during early gestation and risk for preterm birth [J]. *Can Med Assoc J*, 2011, 183(5): 549–555.
- [33] 李艳琴, 王洋. 补硒干预对单纯甲状腺过氧化物酶抗体阳性孕妇妊娠结局的影响[J]. *中国计划生育和妇产科*, 2019, 11(3): 35–37.
- Li YQ, Wang Y. The influence of selenium treatment on pregnancy outcome in pregnant women with thyroid peroxidase autoantibodies [J]. *J Fam Plan Reprod H*, 2019, 11(3): 35–37.
- [34] 贾秀荣, 魏建和, 杜红莲. 孕妇微量元素水平对早产儿视网膜病变的影响[J]. *临床和实验医学杂志*, 2015, (1): 67–69.
- Jia XR, Wei JH, Du HL. Effect of microelement levels in the pregnant women on the retinopathy of prematurity [J]. *J Clin Exper Med*, 2015, (1): 67–69.
- [35] 吴望舒, 朱欣烨, 蒋晨依, 等. 微量元素对妊娠和胚胎发育的影响[J]. *国际妇产科学杂志*, 2020, 47(1): 56–60.
- Wu WS, Zhu XY, Jiang CY, *et al.* Effects of trace elements on pregnancy and fetal development [J]. *J Int Obstet Gynecol*, 2020, 47(1): 56–60.
- [36] Chung SE, Cheong H, Ha E, *et al.* Maternal blood manganese and early neurodevelopment: the mothers and children's environmental health (MOCEH) study [J]. *Environ Health Persp*, 2015, 123(7): 717–722.
- [37] 赵慧娜, 古航, 倪鑫, 等. 早产病因及发病机制的研究现状[J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(3): 582–584.
- Zhao HN, Gu H, Ni X, *et al.* Present research status of etiology and pathogenesis of premature [J]. *Birth Prog Mod Biomed*, 2017, 17(3): 582–584.
- [38] 付锦娴, 陈友鹏, 陈新. 早产的发生机制及预测因子新进展[J]. *暨南大学学报*, 2019, 40(4): 334–338.
- Fu JX, Chen YP, Chen X. Recent advance and review of the pathogenesis and predictors of preterm birth [J]. *J Jinan Univ*, 2019, 40(4): 334–338.
- [39] İlkbal TY, Berna AÇ, Nadiye K, *et al.* Inflammatory marker YKL—40 levels in intrahepatic cholestasis of pregnancy [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2019, 35(7): 635–637.
- [40] Cappelletti M, Bella SD, Ferrazzi E, *et al.* Inflammation and preterm birth [J]. *J Leukocyte Biol*, 2016, 99(1): 67–78.
- [41] 胡彦, 李岚, 刘彤, 等. 白细胞介素—6、肿瘤坏死因子— α 、基质金属蛋白酶—8与胎膜早破早产及宫内感染的关系[J]. *中国妇幼保健*, 2018, 33(7): 1463–1465.
- Hu Y, Li L, Liu T, *et al.* Relationship between interleukin—6, tumor necrosis factor— α , matrix metalloproteinase 8 and premature birth and intrauterine infection [J]. *Chin J Mater Child Health*, 2018, 33(7): 1463–1465.
- [42] Karody V, Reese S, Kumar N, *et al.* A toll—like receptor 9 (rs352140) variant is associated with placental inflammation in newborn infants [J]. *J Matern-Fetal Neo M*, 2015, 29(13): 2210–2216.
- [43] Wang H, Bi C, Wang Y, *et al.* Selenium ameliorates *Staphylococcus aureus*—induced inflammation in bovine mammary epithelial cells by inhibiting activation of TLR2, NF— κ B and MAPK signaling pathways [J]. *BMC Vet Res*, 2018, 14(1): 1–8.
- [44] 刘婧昀, 左群. 微量元素铜、锌、硒、铁在机体氧化应激与炎症状态下的变化及机制研究进展[J]. *中国运动医学杂志*, 2019, 38(2): 159–164.
- Liu JY Zuo Q. Changes and mechanism of trace elements copper, zinc, selenium and iron under oxidative stress and inflammation [J]. *Chin J Sport Med*, 2019, 38(2): 159–164.
- [45] 许凡萍, 汪启兵, 刘艳玲, 等. 氧化应激与妊娠疾病的相关性研究[J]. *生命的化学*, 2016, 36(6): 929–933.
- Xu FP, Wang QB, Liu YL, *et al.* Association of oxidative stress and pregnancy disease [J]. *Chem Life*, 2016, 36(6): 929–933.
- [46] 门光国, 王丽丽, 王凤敏. 氧化应激相关的早产儿和新生儿疾病研究进展[J]. *中国全科医学*, 2018, 21(12): 1503–1507.
- Men GG, Wang LL, Wang FM. Research advances in oxidative stress—related disease in premature and newborn infants [J]. *Chin Gen Prac*, 2018, 21(12): 1503–1507.
- [47] Huang J, Ren F, Jiang Y, *et al.* Selenoproteins protect against avian

- nutritional muscular dystrophy by metabolizing peroxides and regulating redox/apoptotic signaling [J]. *Free Radical Biol Med*, 2015, 1: 129–138.
- [48] 胡明月. 微量营养素在预防自由基损伤中的作用[C]. //中国营养学会. 中国营养学会第十三次微量元素营养学术会议论文集, 2016.
- Hu MY. The role of micronutrients in the prevention of free radical damage [C]. // Chinese Society of Nutrition. Proceedings of the 13th Academic Conference on Micronutrient Nutrition of Chinese Nutrition Society, 2016.
- [49] Huang Z, Rose AH, Hoffmann P, *et al.* The role of selenium in inflammation and immunity: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities [J]. *Antioxid Redox Sign*, 2012, 16(7): 705–743.
- [50] Olechnowicz J, Tinkov AA, Skalny AV, *et al.* Zinc status is associated with inflammation, oxidative stress, lipid, and glucose metabolism [J]. *J Physiol Sci*, 2018, 68(1): 19–31.
- [51] 冉雨鑫, 尹楠林, 漆洪波. 早产发病机制的新进展[J]. *实用妇产科杂志*, 2019, 35(7): 481–483.
- Ran YX, Yin NL, Qi HB. New progress in the pathogenesis of premature birth [J]. *J Pract Obstet Gynecol*, 2019, 35(7): 481–483.
- [52] Mohamed SA, Andaloussi AE, Alhendy A, *et al.* Vitamin D and corticotropin—releasing hormone in term and preterm birth: potential contributions to preterm labor and birth outcome [J]. *J Matern-Fetal Neo M*, 2018, 31(21): 2911–2917.
- [53] Gyamfibannerman C, Thom E, Blackwell SC, *et al.* Antenatal betamethasone for women at risk for late preterm delivery [J]. *New Eng J Med*, 2016, 374(14): 1311–1320.
- [54] 王廷超. 微量元素与孕育[J]. *解放军健康*, 2001, (1): 22.
- Wang TC. Trace elements and gestation [J]. *PLA Health*, 2001, (1): 22.
- [55] Budko YV, Yampolsky LM, Fedorov YO, *et al.* The trace element zinc in the composition of native chorionic gonadotropin [J]. *Crit Rev Eukar Gene*, 2017, 28(4): 337–342.

(责任编辑: 于梦娇)

作者简介

曹淑艳, 主要研究方向为双胎妊娠的管理。

E-mail: caoshuyan@163.com

闫芳, 硕士, 副主任医师, 主要研究方向为双胎妊娠的管理。

E-mail: yanfang@163.com