

维生素 D 在新生儿早期疾病中的研究进展

冯维¹, 乔茉花², 杜永刚²

1. 长治医学院研究生院, 山西 长治 046000; 2. 长治市人民医院新生儿科, 山西 长治 046000

摘要: 新生儿普遍存在维生素 D 缺乏或不足, 胎龄越小, 其患病率相对越高。既往研究发现维生素 D 水平与新生儿多种疾病密切相关, 例如呼吸窘迫综合征、支气管肺发育不良、新生儿黄疸、新生儿败血症、代谢性骨病等, 因此合理补充维生素 D 很重要。该文将从维生素 D 代谢、新生儿维生素 D 水平现状、早期相关疾病及维生素 D 的补充等方面进行综述, 以期引起临床医师重视新生儿维生素 D 的补充, 减少因维生素 D 缺乏所致的相关疾病的发生。

关键词: 新生儿; 维生素 D 缺乏; 呼吸窘迫综合征; 支气管肺发育不良; 新生儿败血症; 代谢性骨病

中图分类号: R722.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2021)03-0401-04

维生素 D (vitamin D, VD) 缺乏一个全球性健康问题。据报道全球约有 10 亿人存在 VD 不足或缺乏, 而新生儿因其特殊的生理特点使他们成为维生素 D 缺乏 (vitamin D deficiency, VDD) 的高危人群^[1]。研究显示新生儿普遍存在 VDD 或不足 (vitamin D insufficiency, VDI)。VDD 不仅可以影响骨代谢, 导致各种骨骼疾病, 同时也可影响细胞的增殖及免疫调节, 引起非骨骼疾病, 例如新生儿呼吸窘迫综合征、支气管肺发育不良、新生儿脑病、新生儿败血症、新生儿黄疸等^[2-7]。随着对 VD 多种效应的不断研究, 其与新生儿早期疾病的关系成为热点。该文将从 VD 代谢、新生儿水平现状、新生儿早期疾病及 VD 的补充等方面进行综述。

1 VD 代谢

VD 是一种脂溶性类固醇衍生物, 主要包括 VD₂ (麦角钙化醇) 和 VD₃ (胆钙化醇) 两种形式, 其中 VD₃ 是体内主要形式, 但二者均无活性。人体内的 VD 主要来源于皮肤光照合成, 少量食物或 VD 制剂的补充。VD 在体内需要经 2 次羟化作用才能发挥生物活性。VD 首先在肝脏中经 25-羟化酶作用生成 25-(OH)D₃, 然后经血浆中特异性球蛋白转运至肾小管上皮细胞, 在 1- α 羟化酶作用下生成 1, 25-(OH)₂D₃, 即活性 VD₃, 也是评估 VD 状态最可靠的指标。其次活性 VD₃ 通过与细胞核上的 VD 受体 (vitamin D receptor, VDR) 结合后启动并调控钙结合蛋白基因的转录, 继而在人体各脏器和组织中发挥生物学效应, 如调节钙磷平衡, 促进促进肠道钙磷吸收及骨骼和骨骼肌的发育, 参与血管的形成, 细胞增值的分化, 葡萄糖代谢和免疫调节等^[2-3, 8]。

2 新生儿 VD 水平现状

关于新生儿 VD 水平的划分目前尚无统一标准。美国医学研究所 (IOM) 指出, 当血清 25 (OH) D 浓度 < 20 ng/ml 被认

为是成年人和儿童的 VDD 状态^[9], 欧洲内分泌及肾病协会建议将 VD 临界值定位 30 ng/ml, 但均未具体阐述新生儿的 VDD^[10]。我国尚缺乏 VD 诊断标准, 目前多采用 IOM 诊断标准, 将新生儿 VD 水平分为充足: > 75 nmol/L (30 ng/ml), 不足: 50 ~ 75 nmol/L (20 ~ 30 ng/ml), 缺乏: < 50 nmol/L (< 20 ng/ml)。既往研究显示, 新生儿普遍存在 VDD 或 VDI。来自西班牙 560 例新生儿脐血 VD 水平发现, 67.1% 新生儿存在 VDI, 41.3% 存在 VDD^[11]。在我国上海报道的 1 030 名新生儿脐血 25 (OH) D 的中位浓度为 22.4 ng/ml; 其中 84.1% 新生儿存在 VDI, 36.3% 的新生儿 VDD, 进一步表明 VDD 或 VDI 在新生儿中很常见^[12]。新生儿胎龄越小, VDD 越严重, 且具有一定地域性和季节性差异, 北方较南方显著, 冬春季较夏秋季明显, 高纬度较低纬度地区明显推测 VD 的状态可能季节、纬度及日照时间有限相关^[5, 10, 12]。

3 VD 水平与新生儿相关疾病

3.1 骨骼系统疾病 代谢性骨病 (metabolic bone disease, MBP) VD 能促进骨的矿化及新骨生长。临床上早产儿因其先天胎儿储备不足, 胃肠道发育不成熟造成 VD 摄入不足及后天缺乏足够的日光照射致使 VD 生成不足, 而胎儿和新生儿的钙磷及 VD 储备主要发生在妊娠晚期, 故早产儿更易发生 MBP, 尤其胎龄小于 28 周, 出生体重 < 1 500 g 的极低出生体重儿, 生后 8 周 MBP 发生率分别为 16% 和 40%^[13]。另外, 有研究表明依靠母乳喂养的新生儿, 当血清磷酸盐水平低于 3.6 mg/dl, MBP 发生的风险增加, 而当血清磷酸盐水平 < 5.6 mg/dl 可能存在 MBP 影像学表现^[14]。一项纳入 230 名新生儿的研究结果发现, 30.9% 表现出 MBP 的放射学证据, 其中 33.8% 患有自发性骨折^[15]。胎儿宫内 VDD 能够使磷酸盐转运减少, 从而发生骨矿化不良, 最终引起胎儿的皮质骨生长减少, 导致骨强度降低, 增加 MBP 发生风险^[16], 同时, 磷酸盐减

少又可直接刺激肾小管中VD的合成,增加肠道钙的吸收。因此,在保证正常钙磷摄入的情况下,充足的VD对于钙、磷吸收以及维持正常骨钙化是尤其重要的,及时补充VD,保证血清25-(OH)D在适宜水平对于促进早产儿骨发育及预防MBD具有重要意义。

3.2 非骨骼系统疾病

3.2.1 呼吸窘迫综合征(respiratory distress syndrome, RDS)

VD能参与胎肺和新生儿肺的发育和成熟^[2]。来自动物和人类研究已经证实,VD能够降低糖原含量,增加表面活性剂相关磷脂,并刺激Ⅱ型肺细胞分泌表面活性剂,而RDS的发生主要与新生儿肺表面活性物质合成及分泌不足有关,临床上多见于早产儿,且胎龄越小,RDS发生率越高^[17]。多项研究表明,VDD是早产儿RDS发生的独立危险因素^[2,17-18]。韩国学者回顾性分析了188名超低出生体重儿出生时血清VD水平,发现150名(79.8%)早产儿存在VDD,其中83名(44.1%)存在严重VDD,且当血清25(OH)D水平 <20 ng/ml时RDS危险性更高($OR=4.32, P=0.010$)^[19],RDS组新生儿($n=82$)血清VD水平与对照组($n=91$)相比显著降低,且其VDD率显著高于对照组,并提出RDS发生与VDR基因多态性有关^[19]。动物研究表明,VD辅助疗法可用于有早产风险的母亲,以预防或降低RDS的发生和严重程度。

3.2.2 支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia, BPD)

VD能够通过免疫调节作用参与胎儿肺疾病。小鼠实验表明,VDD会导致TGF- β 1和TGF- β 受体表达下降,并在产后8周有明显的气道阻力增加、肺容量减小^[20]。体内研究也证实,VDD能够引起肺活量减少^[3]。Yurt通过给受孕小鼠分别饲以不加VD及含250、500和1000 IU/kg VD添加剂的饮食,测其所产幼鼠血清25-(OH)D水平并评估肺功能,发现孕前及孕期补充VD可以刺激肺泡上皮-间质信号传导促进肺成熟,改变气道的收缩性,降低气道的敏感性,其中以添加500 IU/kg VD组效果显著^[2]。临床研究,通过纳入100例诊断为RDS的早产儿(≤ 32 周),其中31例发展为BPD,且25-(OH)D水平均严重缺乏(<10 ng/ml),经Logistic回归分析证实,孕母及新生儿VD水平是BPD的显著预测因子,证实母体和新生儿25-(OH)D水平较低与BPD的发生有关^[3]。

3.2.3 新生儿败血症(neonatal sepsis) 既往研究证明,VD不仅可诱导抗菌肽、组织蛋白酶抑制素基因表达,释放抗菌活性,调节全身炎症反应^[21],同时还能在病原体的局部控制中发挥作用,抑制或灭活与迟发性败血症(late-onset sepsis, LOS)有关的病原体的生长,例如表皮葡萄球菌、金黄色葡萄球菌、化脓性链球菌,肺炎克雷伯菌和大肠杆菌的菌株^[5]。早期VDD已被证明会增加胎儿生长受限和感染的风险^[22]。对60例LOS新生儿和60例健康新生儿进行病例对照发现,VDD新生儿比健康新生儿发生LOS的风险更大,进一步证实VD不足或缺乏与新生儿败血症的发生发展具有相关性^[22]。另一项研究表明,当脐带血25(OH)D水平 <30 ng/ml时早发型败血症风险增加^[23],进一步证实VD可能参与了败血症发生,较低浓度VD可能加重疾病的进程。

3.2.4 新生儿黄疸(neonatal jaundice) 肝脏组织参与VD的合成,并在胆红素转化和高胆红素血症的病理生理学中起重要作用,而新生儿黄疸是胆红素产生和结合不平衡的结果。一项来自伊朗足月新生儿及其母亲的研究发现,新生儿黄疸与母亲的血清VD水平较低,其中血清25-(OH)D <10 ng/ml占85%,且病例组和对照组的新生儿及其母亲的平均血清25-(OH)D水平与他们的血清胆红素水平没有显著相关,提示VD较低可能是高胆红素血症的结果。但是,与非黄疸健康组相比,黄疸组的新生儿VD水平显著降低,并表明间接高胆红素血症与血清VD水平相关^[6]。而同样来自伊朗的另一项研究却表明新生儿VD水平与新生儿间接高胆红素血症无明显关系^[24]。考虑到VD的多种作用,推测VD水平的降低可能与新生儿黄疸有关,但仍需要进行更大的样本量、随访来证实。

3.2.5 新生儿脑病 VD具有神经保护和免疫调节特性^[25]。新的证据表明VD水平与大脑发育有关。小鼠实验发现,VDD小鼠所生的幼崽的大脑皮质薄,侧脑室大小发生了改变,提示大脑结构体受到破坏^[24]。另一项人体实验表明,与VD充足的孕妇相比,VDD孕妇所生的孩子具有更大的脑质量,提示存在大脑神经元受损,VDD或VDI可能导致脑损害,引起新生儿脑病的发生^[4]。有研究表明VD水平与新生儿缺血缺氧性脑病(HIE)的发生有关。该研究中HIE足月新生儿在生后第1天血清25(OH)D浓度均 <20 ng/ml,并表明低浓度的VD与较低的循环抗炎IL-17E有关^[26]。VD作为促炎性Th17淋巴细胞的免疫调节剂和调节因子的意义已证实可能与新生儿脑病有关,VDD或VDI可能会降低Th17的炎症能力,加重脑损害,诱发新生儿脑病的发生^[27]。动物模型实验表明,VD的补充对新生儿脑病患者提供神经保护作用,但补充VD并不会显著改善功能结局^[25]。

3.2.6 新生儿坏死性小肠结肠炎(necrotizing enterocolitis, NEC) VD对肠道黏膜屏障具有保护作用,其保护作用可能通过调节细胞增殖、分化和诱导凋亡实现^[28],而VDD可能会降低结肠清除细菌的能力,增强Th1细胞介导的肠道炎症反应^[29]。VD水平可能与NEC发生有关^[30]。该研究纳入429名胎龄 <36 周的早产儿,分为NEC组($n=22$)和非NEC组($n=407$),比较了两组早产儿及其母亲的血清25-(OH)D水平,结果发现NEC组早产儿及其母亲的血清25-(OH)D水平显著低于非NEC组($P<0.001$),经单因素Logistic回归分析显示,早产儿及其母亲的血清25-(OH)D水平可能与早产儿NEC的发生有关。此外,母亲和早产儿血清25-(OH)D水平每增加1 ng/ml,新生儿NEC风险就分别降低0.751和0.582倍^[31]。由此可见,低血清25-(OH)D水平可能是早产儿NEC的高危因素,提高血清25-(OH)D水平,避免VDD,有利于预防早产儿NEC的发生。

3.3 其他 Konca等^[32]学者研究发现低水平的血清25(OH)D能够增加患新生儿湿肺风险。该研究通过纳入110名新生儿(51例湿肺),发现患有湿肺的新生儿的血清25(OH)D水平显著降低($P<0.01$),推测低水平的VD可能与湿肺的发生

相关,但与其严重程度无明显相关性。也有学者认为,VD水平与新生儿低血糖的发生有关^[33]。此外,有研究认为新生儿期VDD也会进一步影响儿童时期的生长发育,引起儿童VDD相关性疾病,例如自闭症谱系障碍(ASD)、儿童哮喘、过敏性鼻炎等^[34-36]。由此可知,VD水平不仅与新生儿期疾病相关,也可能进一步与儿童时期的生长发育有关。

4 VD补充

随着现代生活水平的提高及孕期VD补充的意识增强,似乎新生儿VD营养状况尚可,但基于久坐、室内工作、遮阳工具的使用等缺乏阳光的现代化生活方式的转变及季节、纬度因素导致新生儿更高的VDD患病率^[10]。此外,新生儿血清25-(OH)D水平与孕母血清25-(OH)D水平呈正相关^[6,10-11]。如孕期不能进行充足的日光照射及适时补充VD制剂,会导致胎儿宫内VD缺乏,从而影响胎儿及新生儿生长发育,甚至会影响儿童的生长发育。因此,合理有效地补充VD至关重要。

关于新生儿VD补充目前尚无统一共识。美国儿科学会指南建议所有儿童生后数天开始补充VD 400 IU/d,并持续至青少年阶段^[37]。欧洲内分泌协会指南建议,1岁以内婴儿每日至少补充400 IU VD,连续应用6周,可改善VD营养状况且不会导致VD过量^[10]。国内学者建议,0~18岁儿童VD每日预防量为400~800 IU/d,早产儿、低出生体重儿、双胎等高危人群出生后应立即补充VD 800~1 000 IU/d,3个月后改为预防量^[38]。

综上所述,新生儿普遍存在VDD或VDI,且VD水平受多种因素。VD水平与新生儿早期多种疾病相关。目前关于新生儿VDD的诊断标准及补充剂量尚缺乏统一指南。生后合理且及时补充VD,对新生儿及儿童长期成长均有重要意义。

参考文献

- [1] Bendik I, Friedel A, Roos FF, et al. Vitamin D: a critical and essential micronutrient for human health [J]. *Front Physiol*, 2014, 5: 248.
- [2] Boskabadi H, Mamoori G, Khatami SF, et al. Serum level of vitamin D in preterm infants and its association with premature-related respiratory complications: a case-control study [J]. *Electron Physician*, 2018, 10(1): 6208-6214.
- [3] Çetinkaya M, Çekmez F, Erener-Ercan T, et al. Maternal/neonatal vitamin D deficiency: a risk factor for bronchopulmonary dysplasia in preterms? [J]. *J Perinatol*, 2015, 35(10): 813-817.
- [4] Stessman LE, Peebles ES. Vitamin D and its role in neonatal hypoxic-ischemic brain injury [J]. *Neonatology*, 2018, 113(4): 305-312.
- [5] Behera CK, Sahoo JP, Patra SD, et al. Is lower vitamin D level associated with increased risk of neonatal sepsis? A prospective cohort study [J]. *Indian J Pediatr*, 2020, 87(6): 427-432.
- [6] Aletayeb SM, Dehdashtiyani M, Aminzadeh M, et al. Comparison between maternal and neonatal serum vitamin D levels in term jaundiced and nonjaundiced cases [J]. *J Chin Med Assoc*, 2016, 79(11): 614-617.
- [7] Arman D, Çetiner Z. The relationship between serum vitamin D levels and intima-media thickness in term infants [J]. *Eur J Pediatr*, 2019, 178(7): 1087-1093.
- [8] van Schoor NM, Comijs HC, Llewellyn DJ, et al. Cross-sectional and longitudinal associations between serum 25-hydroxyvitamin D and cognitive functioning [J]. *Int Psychogeriatr*, 2016, 28(5): 759-768.
- [9] Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(7): 1911-1930.
- [10] Hajizadeh S, Rankin Shary J, Gayle Reed S, et al. The prevalence of hypovitaminosis D and its risk factors in pregnant women and their newborns in the Middle East: a systematic review [J]. *Int J Reprod Biomed*, 2019, 17(10): 685-708.
- [11] Blarduni E, Arrospide A, Galar M, et al. Factors associated with the prevalence of hypovitaminosis D in pregnant women and their newborns [J]. *Anales De Pediatría Engl Ed*, 2019, 91(2): 96-104.
- [12] Yu X, Wang W, Wei Z, et al. Vitamin D status and related factors in newborns in Shanghai, China [J]. *Nutrients*, 2014, 6(12): 5600-5610.
- [13] Yu L, Guo Y, Ke HJ, et al. Vitamin D status in pregnant women in Southern China and risk of preterm birth: a large-scale retrospective cohort study [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 7755-7762.
- [14] Faienza MF, D'Amato E, Natale MP, et al. Metabolic bone disease of prematurity: diagnosis and management [J]. *Front Pediatr*, 2019, 7: 143.
- [15] Catache M, Leone C. Role of plasma and urinary calcium and phosphorus measurements in early detection of phosphorus deficiency in very low birthweight infants [J]. *Acta Paediatrica*, 2003, 92(1): 76-80.
- [16] Tong LT, Gopal-Kothandapani JS, Offiah AC. Feasibility of quantitative ultrasonography for the detection of metabolic bone disease in preterm infants-systematic review [J]. *Pediatr Radiol*, 2018, 48(11): 1537-1549.
- [17] Rehman MU, Narchi H. Metabolic bone disease in the preterm infant: Current state and future directions [J]. *World J Methodol*, 2015, 5(3): 115-121.
- [18] Lykkedegn S, Sorensen GL, Beck-Nielsen SS, et al. The impact of vitamin D on fetal and neonatal lung maturation. A systematic review [J]. *Am J Physiol-Lung Cell Mol Physiol*, 2015, 308(7): L587-L602.
- [19] Kim I, Kim SS, Song JI, et al. Association between vitamin D level at birth and respiratory morbidities in very-low-birth-weight infants [J]. *Korean J Pediatr*, 2019, 62(5): 166-172.
- [20] Ustun N, Eyerci N, Karadag N, et al. Association of vitamin D receptor gene FokI and TaqI polymorphisms and risk of RDS [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2020, 33(21): 3640-3646.
- [21] Yurt M, Liu J, Sakurai R, et al. Vitamin D supplementation blocks pulmonary structural and functional changes in a rat model of perinatal vitamin D deficiency [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2014, 307(11): L859-L867.

- [22] Dhandai R, Jajoo M, Singh A, et al. Association of vitamin D deficiency with an increased risk of late-onset neonatal Sepsis[J]. *Paediatr Int Child Health*, 2018, 38(3): 193 – 197.
- [23] Cizmeci MN, Kanburoglu MK, Akelma AZ, et al. Cord-blood 25-hydroxyvitamin D levels and risk of early-onset neonatal sepsis: a case-control study from a tertiary care center in Turkey[J]. *Eur J Paediatr*, 2015, 174(6): 809 – 815.
- [24] Cui XY, McGrath JJ, Burne THJ, et al. Maternal vitamin D depletion alters neurogenesis in the developing rat brain[J]. *Int J Dev Neurosci*, 2007, 25(4): 227 – 232.
- [25] Lowe DW, Hollis BW, Wagner CL, et al. Vitamin D insufficiency in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. *Pediatr Res*, 2017, 82(1): 55 – 62.
- [26] Mehrpisheh S, Memarian A, Mahyar A, et al. Correlation between serum vitamin D level and neonatal indirect hyperbilirubinemia [J]. *BMC Pediatr*, 2018, 18: 178.
- [27] 陈晓利, 仰曙芬. 孕期维生素 D 水平与新生儿不良健康结果关系的研究进展[J]. *中国儿童保健杂志*, 2018, 26(3): 276 – 278.
- [28] Masri OA. Role of vitamins in gastrointestinal diseases[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(17): 5191.
- [29] De-Regil LM, Palacios C, Lombardo LK, et al. Vitamin D supplementation for women during pregnancy[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016(1): CD008873.
- [30] 杨玲蓉, 李桦, 张彤, 等. 维生素 D 缺乏与早产儿坏死性小肠结肠炎的相关性[J]. *中国当代儿科杂志*, 2018, 20(3): 178 – 183.
- [31] Cetinkaya M, Erener-Ercan T, Kalayci-Oral T, et al. Maternal/neonatal vitamin D deficiency: a new risk factor for necrotizing enterocolitis in preterm infants? [J]. *J Perinatol*, 2017, 37(6): 673 – 678.
- [32] Konca C, Kahramaner Z, Bulbul M, et al. Association between serum 25-hydroxyvitamin D levels and TTN[J]. *Horm Res Paediatr*, 2014, 81(6): 397 – 401.
- [33] Weinert LS, Reichelt AJ, Schmitt LR, et al. Vitamin D deficiency increases the risk of adverse neonatal outcomes in gestational diabetes [J]. *PLoS One*, 2016, 11(10): e0164999.
- [34] Windham GC, Pearl M, Anderson MC, et al. Newborn vitamin D levels in relation to autism spectrum disorders and intellectual disability: a case-control study in California[J]. *Autism Res*, 2019, 12(6): 989 – 998.
- [35] Thorsteinsdottir F, Cardoso I, Keller A, et al. Neonatal vitamin D status and risk of asthma in childhood: results from the D-tect study [J]. *Nutrients*, 2020, 12(3): 842.
- [36] Bunyavanich S, Rifas-Shiman SL, Platts-Mills TA, et al. Prenatal, perinatal, and childhood vitamin D exposure and their association with childhood allergic rhinitis and allergic sensitization[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 137(4): 1063 – 1070.
- [37] Konstantinopoulou S, Tapia IE. Vitamin D and the lung[J]. *Paediatr Respir Rev*, 2017, 24: 39 – 43.
- [38] 仰曙芬, 吴光驰. 维生素 D 缺乏及维生素 D 缺乏性佝偻病防治建议解读[J]. *中国儿童保健杂志*, 2015, 23(7): 680 – 683.

收稿日期: 2020-08-20 编辑: 王国品

(上接第 400 页)

- [35] Hernandez-Diaz S, Toh S, Cnattingius S. Risk of pre-eclampsia in first and subsequent pregnancies: prospective cohort study [J]. *BMJ*, 2009, 338(jun18 1): b2255.
- [36] Riise HKR, Sulo G, Tell GS, et al. Association between gestational hypertension and risk of cardiovascular disease among 617 589 Norwegian women[J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(10): e008337.
- [37] Peraçoli JC, Borges VTM, Ramos JGL, et al. Pre-eclampsia/Eclampsia[J]. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 2019, 41(5): 318 – 332.
- [38] Magee LA, Pels A, Helewa M, et al. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary[J]. *J Obstet Gynaecol Can*, 2014, 36(5): 416 – 438.
- [39] Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women—2011 update: a guideline from the American Heart Association [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57(12): 1404 – 1423.
- [40] Visintin C, Muggleston MA, Almerie MQ, et al. Management of hypertensive disorders during pregnancy: summary of NICE guidance [J]. *BMJ*, 2010, 340: e2207.
- [41] American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy [J]. *Obstet Gynecol*, 2013, 122(5): 1122 – 1131.
- [42] Regitz-Zagrosek V. 'Ten Commandments' of the 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(35): 3269.
- [43] Bushnell C, McCullough LD, Awad IA, et al. Guidelines for the prevention of stroke in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2014, 45(5): 1545 – 1588.
- [44] Coca Payeras A, Williams B, Mancia G. Response to 'Comment on 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension' [J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(25): 2093.
- [45] Lowe SA, Bowyer L, Lust K, et al. The SOMANZ guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2014 [J]. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2015, 55(1): 11 – 16.
- [46] Benschop L, Bergen NE, Schalekamp-Timmermans S, et al. Steegers EAP and Roeters van Lennep JE. Maternal lipid profile 6 years after a gestational hypertensive disorder [J]. *J Clin Lipidol*, 2018, 12(2): 428 – 436.

收稿日期: 2020-06-08 修回日期: 2020-07-23 编辑: 石嘉莹