·科研论著·

组织学绒毛膜羊膜炎对早产儿并发症及 1 岁时神经发育的影响

谢海霞，罗洪霞，刘海霞，邵琴楠，冯国隽，文亚兰

江油市人民医院，四川 江油　621700

摘　要：目的　探讨组织学绒毛膜羊膜炎（HCA）对早产儿并发症及 1 岁时神经发育的影响，为围产儿管理及早期干预提供依据。**方法**　选取 2017 年 1 月－2022 年 12 月江油市人民医院出生的 342 例早产儿为研究对象，根据其是否暴露于 HCA 及其严重程度分为对照组 214 例、轻度 HCA 组 38 例、中度 HCA 组 56 例和重度 HCA 组 34 例，比较 4 组早产儿并发症和纠正胎龄 1 岁时神经发育状况，并分析不同程度 HCA 对早产儿神经发育的影响。**结果**　4 组早产儿的胎龄、出生体重、剖宫产和胎膜早破发生率差异有统计学意义（$F=6.546$、14.780、$\chi^2=5.427$、6.215，$P<0.05$）。在并发症方面，4 组早产儿的早发型败血症（EOS）和Ⅱ级以上脑室内出血（IVH）发生率差异有统计学意义（$\chi^2=1.273$、2.457，$P<0.05$）。4 组早产儿纠正胎龄 1 岁时大运动和精细动作发育差异有统计学意义（$F=14.89$、10.23，$P<0.05$）；进一步组间两两比较，与对照组相比，重度 HCA 组适应性、大运动和精细动作发育均落后（$P<0.05$），中度 HCA 组大运动和精细动作落后（$P<0.05$）；与轻度 HCA 组相比，重度 HCA 组适应性和大运动落后（$P<0.05$），中度 HCA 组大运动发育落后（$P<0.05$）；与中度 HCA 组相比，重度 HCA 组大运动发育落后（$P<0.05$）。Logistic 多元回归分析显示，与对照组相比，重度 HCA 组适应性（$OR=1.559$，95%CI：1.084～2.869）和大运动（$OR=2.958$，95%CI：1.824～4.662）发育落后的风险相对较高（$P<0.05$），中度 HCA 组大运动发育落后风险增高（$OR=1.428$，95%CI：1.014～3.752，$P<0.05$）。**结论**　HCA 与早产儿 EOS 和Ⅱ级以上 IVH 的发生有关，且会增加早产儿 1 岁时神经发育异常的风险，尤其是中-重度 HCA。

关键词： 组织学绒毛膜羊膜炎；早产儿；并发症；神经发育

中图分类号：R722.6　**文献标识码：**A　**文章编号：**1008-6579(2024)09-0947-06　doi:10.11852/zgetbjzz2023-1378

Impact of histological chorioamnioitis on complications and neurodevelopment in premature infants at 1 year of age

XIE Haixia, LUO Hongxia, LIU Haixia, SHAO Qinnan, FENG Guojun, WEN Yalan

Jiangyou People's Hospital, Jiangyou, Sichuan 621700, China

Abstract: Objective　To investigate the impact of histological chorioamnioitis (HCA) on complications and neurodevelopment in premature infants at 1 year of age, in order to provide reference for perinatal management and early intervention. **Methods**　A total of 342 premature infants born at Jiangyou People's Hospital from January 2017 to December 2022 were selected as study subjects. Then the participants were divided into a control group ($n=214$), a mild HCA group ($n=38$), a moderate HCA group ($n=56$), and a severe HCA group ($n=34$) based on their exposure to HCA and severity. The complications of premature infants and the neurological development status at corrected gestational age of 1 year were compared among the four groups, and the effects of different degrees of HCA on the neurological development of premature infants were analyzed. **Results**　There were statistically significant differences in gestational age ($F=6.546$), birth weight ($F=14.780$), the rates of cesarean section ($\chi^2=5.427$) and premature rupture of membranes ($\chi^2=6.215$) among the four groups of premature infants ($P<0.05$). In terms of complications, there was significant difference in the incidence of early onset sepsis (EOS) and >grade Ⅱ intraventricular hemorrhage (IVH) among four groups of premature infants ($\chi^2=1.273$, 2.457, $P<0.05$). There were significant differences in gross and fine motor development at 1 year of corrected gestational age among four groups of premature infants ($P<0.05$). Further pairwise comparison between groups showed that compared with the control group, the severe HCA group had delayed adaptability, gross and fine motor development ($P<0.05$), while the moderate HCA group had delayed gross and fine motor development ($P<0.05$); compared with the mild HCA group, the severe HCA group lagged behind in adaptability and gross motor development ($P<$

基金项目：四川省卫计委课题项目(16PJ400)

作者简介：谢海霞(1988-)，女，主治医师，本科学历，主要研究方向为儿童随访保健。

0.05), moderate HCA group lagged behind in gross motor development ($P<0.05$); compared with moderate HCA group, severe HCA group had lower score of gross motor ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that compared with the control group, the severe HCA group had a relatively higher risk in adaptability ($OR=1.559$, 95%CI: 1.084 - 2.869) and gross motor development delay($OR=2.958$, 95%CI: 1.824 - 4.662), while the moderate HCA group had an increased risk of gross motor development delay($OR=1.428$, 95%CI: 1.014 - 3.752, $P<0.05$). **Conclusion** HCA is associated with the occurrence of EOS and IVH above grade Ⅱ in premature infants, and may increase the risk of neurodevelopmental abnormalities in premature infants at 1 year old, especially moderate to severe HCA.

Keywords: histological chorioamnioitis; complications; neurodevelopment; preterm

绒毛膜羊膜炎(chorioamnionitis,CA)是指病原微生物经过胎盘侵及绒毛膜或羊膜所致的急性炎症反应,多伴有未足月胎膜早破的发生,且破膜时间延长,发生率随之增加[1]。根据诊断标准的不同,CA可分为有临床症状的急性绒毛膜羊膜炎和无相关临床症状,只是在病理检查时发现胎盘以及胎膜出现多型核白细胞浸润的组织学绒毛膜羊膜炎(histologic chorioamnionitis,HCA)[2]。研究表明,HCA是早产的主要原因之一,并且与胎儿发育不良及多种严重新生儿并发症有关[3]。然而,HCA是否以及在何种程度上对新生儿神经发育预后产生不良影响尚无明确的定论。因此,本研究回顾性分析孕母合并HCA与新生儿并发症以及早期神经发育预后的关系,为围生期管理及早期干预提供依据。

1 对象和方法

1.1 对象 选取2017年1月—2022年12月江油市人民医院出生的早产儿为研究对象,并根据孕母胎盘组织病理是否诊断HCA及其严重程度分为对照组、轻度HCA组、中度HCA组和重度HCA组。排除先天性代谢障碍、中枢神经系统疾病、严重缺氧缺血性脑病、染色体异常或数据收集不全者。本研究已经江油市人民医院伦理委员会审批(JY-2023-0008)

1.2 资料收集 收集所有研究对象的临床资料:1)早产儿基本信息,包括性别、胎龄、出生体重、分娩方式、Apgar评分及纯母乳喂养时间等;2)孕母情况,包括年龄、受教育程度、有无妊娠高血压、妊娠糖尿病、胎膜早破>18h及产前使用激素等;3)新生儿并发症情况,包括有无合并新生儿呼吸窘迫综合征(neonatal respiratory distress syndrome,NRDS)、新生儿坏死性小肠结肠炎(necrotizing enterocolitis,NEC)≥2期、早产儿视网膜病变(retinopathy of prematurity,ROP)≥Ⅱ期、Ⅱ级以上脑室内出血(intraventricular hemorrhage,IVH)、有血流动力学意义的动脉导管未闭(patent ductus arteriosus,PDA)、新生儿早发型败血症(early onset sepsis,EOS)、支气管肺发育不良(broncho-pulmonary dysplasia,BPD);4)早产儿纠正胎龄6月龄和1岁时神经发育状况。

1.3 HCA诊断标准 绒毛膜、羊膜、脐带任一组织中出现炎症细胞浸润(每高倍镜视野下炎症细胞数量≥5个),孕妇无临床表现[4]。分级标准为:根据中性粒细胞数量分3级:Ⅰ级,5～10个/HP;Ⅱ级,11～30个/HP;Ⅲ级,>30个/HP。分级代表炎症严重程度[5]。

1.4 神经发育评估 所有早产儿出院后2天开始定期在本院儿童保健门诊规律随访,在纠正胎龄40周、6个月前每个月随访1次,后半年可依个体情况而定,每2～3个月随访1次,直到纠正胎龄满1周岁。每次随访测量身高、体重和头围,并在早产儿纠正胎龄1岁时采用Gesell发育量表进行神经发育评估,内含适应性、大运动、精细运动、语言和个人社交5项指标,并综合评出发育商(development business,DQ)。DQ≥85分归纳为正常神经发育,反之则为异常神经发育。随访过程中若发现异常,及时查找原因,有针对性地指导和干预。

1.5 统计学方法 应用SPSS 27.0统计软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以$\bar{x}\pm s$表示,多组间比较采用单因素方差分析,并采用LSD-t检验进行组间两两比较;计数资料以例数(%)表示,组间比较采用χ^2检验。采用Logistic多元回归分析HCA对早产儿神经发育的影响。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般情况 共纳入342例早产儿,包括对照组214例,HCA组128例,其中轻度HCA组38例、中度HCA组56例和重度HCA组34例。4组早产儿的胎龄、出生体重、剖宫产和胎膜早破发生率差异有统计学意义($P<0.05$),其余因素差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

表 1　轻度 HCA 组、中度 HCA 组、重度 HCA 组和对照组一般情况比较(例,%)

Tab. 1　Comparison of general characteristics among the mild-HCA group, moderate-HCA group, severe-HCA group and the control group (n, %)

项目	轻度 HCA 组 (n=38)	中度 HCA 组 (n=56)	重度 HCA 组 (n=34)	对照组 (n=214)	χ^2/F 值	P 值
男性	17(44.74)	39(69.64)	18(52.94)	105(49.07)	3.140[a]	0.162
剖宫产	19(50.00)	30(53.57)	23(67.65)	85(39.72)	5.427[a]	<0.001
胎龄(周,$\bar{x}\pm s$)	31.0±1.5	30.6±0.8	29.2±1.4	34.4±1.7	6.546[b]	0.001
出生体重(g,$\bar{x}\pm s$)	1 970±288	1 394±296	1 250±310	2 106±234	14.780[b]	0.030
1min Apgar 评分<7 分	11(28.95)	24(42.86)	17(50.00)	66(30.84)	0.012[a]	0.412
产前使用激素	12(31.58)	19(33.93)	16(47.06)	59(27.57)	4.762[a]	0.124
妊娠期血糖病	8(21.05)	11(19.64)	6(17.65)	38(17.76)	1.506[a]	0.269
妊娠期高血压	3(7.89)	4(7.14)	3(8.82)	17(7.94)	0.974[a]	0.325
胎膜早破	12(31.58)	33(58.93)	25(73.53)	14(6.54)	6.215[a]	<0.001
宫内窘迫	6(15.79)	12(21.14)	10(29.41)	16(7.48)	6.754[a]	0.097
孕母年龄≥35 岁	4(10.53)	7(12.50)	5(14.70)	29(13.55)	1.314[a]	0.395
纯母乳喂养>6 月	11(28.95)	14(25.00)	11(32.35)	80(37.38)	0.042[a]	0.512
孕母学历本科及以上	18(47.37)	30(53.57)	18(52.94)	101(47.20)	2.132[a]	0.868

注:[a]χ^2 值,[b]F 值。

2.2　早产儿并发症发生情况　4 组早产儿合并Ⅱ级以上脑室内出血和新生儿早发型败血症的发生率差异有统计学意义(P<0.05),其余并发症发生情况差异无统计学意义(P>0.05)。见表 2。

表 2　轻度 HCA 组、中度 HCA 组、重度 HCA 组和对照组早产儿并发症发生情况比较(例,%)

Tab. 2　Comparison of preterm complications among the mild-HCA group, moderate-HCA group, severe-HCA group and the control group(n, %)

项目/组别	轻度 HCA 组(n=38)	中度 HCA 组(n=56)	重度 HCA 组(n=34)	对照组(n=214)	χ^2 值	P 值
NRDS	12(31.58)	18(32.14)	11(32.35)	55(25.70)	1.436	0.652
PDA	6(15.79)	10(17.86)	7(20.58)	41(19.16)	0.964	0.828
IVH	6(15.79)	12(21.14)	8(23.53)	29(13.55)	2.457	0.010
NEC	3(7.89)	5(8.93)	4(11.76)	13(6.07)	1.684	0.058
BPD	5(13.16)	10(17.86)	7(20.59)	30(14.02)	5.052	0.140
ROP	7(18.42)	9(16.07)	6(17.65)	28(13.08)	0.778	0.324
EOS	6(15.79)	11(19.64)	10(29.41)	32(14.95)	1.273	0.035

注:新生儿呼吸窘迫综合征(NRDS)、动脉导管未闭(PDA)、脑室内出血(IVH)、新生儿坏死性小肠结肠炎(NEC)、支气管肺发育不良(BPD)、早产儿视网膜病变(ROP)、新生儿早发型败血症(EOS)。

2.3　早产儿神经发育状况　4 组早产儿纠正胎龄 1 岁时大运动和精细动作发育及最终 DQ 差异有统计学意义(P<0.05);进一步组间两两比较,与对照组相比,重度 HCA 组适应性、大运动和精细动作发育均落后(P<0.05),中度 HCA 组大运动和精细动作落后(P<0.05),轻度 HCA 组差异无统计学意义(P>0.05);与轻度 HCA 组相比,重度 HCA 组适应性和大运动落后(P<0.05),中度 HCA 组大运动发育落后(P<0.05);重度 HCA 组大运动发育较中度 HCA 组落后(P<0.05)。见表 3。

表 3　轻度 HCA 组、中度 HCA 组、重度 HCA 组和对照组早产儿神经发育比较($\bar{x}\pm s$)

Tab. 3　Comparison ofneurodevelopment between the mild-HCA group, moderate-HCA group, severe-HCA group and the control group($\bar{x}\pm s$)

项目	轻度 HCA 组 (n=38)	中度 HCA 组 (n=56)	重度 HCA 组 (n=34)	对照组 (n=214)	F 值	P 值
适应性	89±14	87±14	85±17[ab]	92±12	10.45	0.069
大运动	88±17	84±13[ab]	81±19[abc]	90±14	14.89	<0.001
精细动作	87±12	85±10[a]	83±19[a]	90±13	10.23	0.031
语言	88±16	87±16	85±17	87±15	4.79	0.658
个人社交	91±16	89±15	89±16	92±14	6.18	0.087
DQ	88±15	86±14	85±18	90±13	8.26	0.004

注:[a]与对照组比较,P<0.05;[b]与轻度 HCA 比较,P<0.05;[c]与中度 HCA 比较,P<0.05。

2.4 HCA 对早产儿纠正胎龄 1 岁时神经发育的影响 Logistic 多元回归分析发现，矫正胎龄、出生体重、胎膜早破等混杂因素后，与对照组相比，重度 HCA 组大运动和适应性发育落后的风险均增高（$P<0.05$），中度 HCA 组大运动发育落后的风险增高（$P<0.05$），而轻度 HCA 组 5 个能区发育均不存在落后风险（$P>0.05$）。见表 4。

表 4 HCA 对早产儿 1 岁时神经发育异常的影响 Logistic 回归分析[*OR* 值(95%*CI*)]

Tab. 4 Logistic regression analysis of theimpact of HCA on neurodevelopmental abnormalities in preterm infants at 1 year of age[*OR*(95%*CI*)]

发育能区	对照组	轻度 HCA 组	中度 HCA 组	重度 HCA 组
适应性				
未矫正	1	1.693(0.914～2.998)	1.786(1.146～3.012)[a]	1.856(1.128～3.021)[a]
矫正后	1	1.595(0.496～3.091)	1.302(0.678～2.219)	1.559(1.084～2.869)[a]
大运动				
未矫正	1	1.664(1.114～2.627)[a]	2.516(1.823～4.314)[a]	3.436(1.968～6.745)[a]
矫正后	1	1.756(0.852～2.968)	1.428(1.014～3.752)[a]	2.958(1.824～4.662)[a]
精细运动				
未矫正	1	1.457(0.807～3.628)	3.242(0.698～5.572)	2.237(1.795～4.165)[a]
矫正后	1	1.795(0.424～2.743)	2.786(0.728～4.594)	2.205(0.731～3.068)
语言				
未矫正	1	4.327(2.154～8.657)[a]	2.356(1.964～4.134)[a]	1.229(1.064～2.642)[a]
矫正后	1	5.026(0.124～13.264)	1.024(0.763～1.857)	1.061(0.884～1.441)
个人社交				
未矫正	1	3.822(0.985～5.075)	2.169(1.258～4.326)[a]	2.754(1.736～4.247)[a]
矫正后	1	2.521(0.853～4.257)	1.532(0.758～3.698)	1.566(0.614～2.311)

注：校正胎龄、出生体重、胎膜早破等混杂因素。[a]$P<0.05$。

3 讨 论

3.1 HCA 对早产儿并发症的影响 HCA 是关于宫内炎症状态的概念，在未足月胎膜早破孕母中检出率为 50%[6]，可影响胎儿汲取孕母体内养分，导致组织器官发育不良[7]。并且，HCA 所释放的炎症因子可引发新生儿呼吸窘迫综合征、支气管肺发育不良、脑室内出血和脑室周围白质软化等严重损害[8]。本研究结果显示，HCA 组新生儿胎膜早破发生率更高、胎龄更小、出生体重更低。同时，HCA 组的早发型败血症和Ⅱ级以上脑室内出血的发生率高于对照组（$P<0.05$），且表现为重度 HCA 组＞中度 HCA 组＞轻度 HCA 组＞对照组的趋势，与张勇等[9]的研究结果一致。提示暴露于 HCA 的早产儿发生宫内感染及严重脑室内出血的风险更高，且与 HCA 严重程度呈正相关。Rallis 等[10]的研究表明，HCA 是新生儿早发型败血症发生的独立危险因素，并且增加了不同程度脑室内出血的发生风险[11]。研究发现，暴露于 HCA 的脑损伤患儿脐血中 IL-1、IL-6、IL-8 等炎症因子水平明显高于对照组[12]，由此可见，胎儿炎症反应综合征可能是导致早产儿脑损伤的重要因素。炎症因子的存在可引起胎盘血管发育异常，导致胎盘血管面积下降和数量减少，造成胎盘-脑血流灌注不足，从而加重新生儿颅内出血的易感性[13]。同时，HCA 也可通过诱导未足月胎膜早破，直接或间接增加早产儿出血性脑损伤的风险[14]。

3.2 HCA 与早产儿 1 岁时神经发育的关系 本研究结果还显示，HCA 组早产儿纠正胎龄 1 岁时神经发育水平落后于对照组，并且在校正胎龄、出生体重以及新生儿主要并发症等混杂因素影响后发现，重度 HCA 组早产儿适应性和大运动发育落后的风险分别增高到 1.559 和 2.958 倍，而中度 HCA 组大运动发育落后风险也增高到 1.428 倍，说明中-重度 HCA 是影响新生儿神经发育的独立危险因素，可直接增加早产儿早期神经发育异常的风险。Kaukola 等[15]研究也表明，暴露于 HCA 合并胎盘受损的胎龄＜30 周早产儿在其纠正胎龄 2 岁时神经功能障碍和认知发育不良的风险明显增加。近期一项前瞻性多中心队列研究纳入了 353 例胎龄＜32 周，且暴露于中-重度 HCA 的早产儿，研究发现，HCA 组早产儿脑发育异常评分显著高于对照组，并且 50%患儿的脑发育异常是由于早产的间接影响，剩余 50%则是受中-重度 HCA 的直接影响[16]。目前研究倾向于利用炎症因子介导的脑损伤机制来解释 HCA 与早产儿神经发育异常的关联[14]。卢慧英等[17]的研究表明，HCA 可能通过调节 NLRP3 上下游炎症细胞因子，进而影响早产儿的出生结局和远期的运动和智力发育水平。炎症因子具有直接的神经毒性，

可降低缺血缺氧引起的胎儿神经细胞凋亡的阈值，同时炎症因子的存在可增加新生儿脑代谢负荷，导致缺血缺氧的风险增高[18]。此外，发育中的少突胶质细胞会遭受到少突胶质细胞谷氨酸兴奋性毒性，以及小胶质细胞活化产生的活性氧/氮的损伤，并且活化的小胶质细胞可产生自由基，诱导缺乏抗氧化剂的未成熟少突胶质细胞凋亡，从而损害新生儿神经发育[8]。然而，各个研究中关于 HCA 对早产儿神经发育预后的影响相关结论也不尽相同。Bierstone 等[19]的研究显示，校正围生期混杂因素后，HCA 与早产儿脑室内出血或局灶性脑白质损伤的发生无关，与纠正胎龄 1.5～2 岁时较差的认知功能或运动发育也无关。Strunk 等[20]的研究也显示，暴露于 HCA，尤其是中-重度 HCA，虽与新生儿发病率相关，但与其 2 岁时神经发育不良结局无关。针对部分研究并不支持 HCA 是早产儿神经发育异常的危险因素，其原因可能是越来越多的孕母产前抗生素和糖皮质激素的广泛使用减轻了胎儿宫内炎症反应，一定程度上消除了 HCA 与患儿神经发育之间的关联。并且，HCA 的分期或严重程度不同，胎儿受累的程度也可能不同[9,16]，这也解释了为什么部分临床研究并未观察到 HCA 和早产儿神经发育不良结局之间的关联性。

综上所述，HCA 与早产儿的新生儿早发型败血症和Ⅱ级以上脑室内出血的发生有关，且可增加早产儿 1 岁时神经发育异常的风险，尤其是中-重度 HCA。但本研究为单中心小样本研究，今后需更大样本量的多中心研究来进一步评估 HCA 对早产儿神经发育预后的影响。

参考文献

[1] 远敏，肖云山，郭孝君，等. 未足月胎膜早破合并组织型绒毛膜羊膜炎的危险因素及预测模型的建立[J]. 中国实用妇科与产科杂志，2020，36(10)：971-975.
Yuan M，Xiao YS，Guo XJ，et al. Risks factors of histological chorioamnionitis after preterm premature rupture of membranes and the establishment of prediction model[J]. Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics，2020，36(10)：971-975. (in Chinese)

[2] Jain VG，Willis KA，Jobe A，et al. Chorioamnionitis and neonatal outcomes[J]. Pediatr Res，2022，91(2)：289-296.

[3] Levy M，Mor L，Kovo M，et al. Histologic chorioamnionitis in pregnancies complicated by preeclampsia and the effect on neonatal outcomes[J]. Reproductive Sciences，2021，28(7)：2029-2035.

[4] 刘亚敏，漆洪波. 羊膜腔感染的病因及诊治[J]. 中国实用妇科与产科杂志，2023，39(12)：1183-1185.
Liu YM，Qi HB. Cause，diagnosis and treatment of intra amniotic infection[J]. Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics，2023，39(12)：1183-1185. (in Chinese)

[5] 韩彤妍，杨孜，朴梅花. 绒毛膜羊膜炎与胎儿及新生儿疾病[J]. 中国实用妇科与产科杂志，2016，32(6)：529-534.
Han TY，Yang Z，Pu MH，Chorioamnionitis and fetal and neonatal diseases[J]. Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics，2016，32(6)：529-534. (in Chinese)

[6] Cobo T，Kacerovsky M，Palacio M，et al. A prediction model of histological chorioamnionitis and funisitis in preterm prelabor rupture of membranes：Analyses of multiple proteins in the amniotic fluid[J]. J Matern Fetal Neonatal Med，2012，25(10)：1995-2001.

[7] Doyle RM，Harris K，Kamiza S，et al. Bacterial communities found in placental tissues are associated with severe chorioamnionitis and adverse birth outcomes[J]. PLoS One，2017，12(7)：e180167.

[8] 方欣，鲁元元，赵小林，等. 绒毛膜羊膜炎与早产儿不良结局的研究进展[J]. 发育医学电子杂志，2021，9(2)：151-155.
Fang X，Lu YY，Zhao XL，et al. Research progress of chorioamniotic inflammation and adverse outcomes in premature infants[J]. J Dev Med (Electronic Version)，2021，9(2)：151-155. (in Chinese)

[9] 张勇，刘德松，廖志，等. 不同程度组织学绒毛膜羊膜炎对极早产儿的影响[J]. 中国计划生育和妇产科，2017，9(9)：48-50.
Zhang Y，Liu DS，Liao Z，et al. Effects of different degrees of histological chorioamnionitis on very preterm infants[J]. Chinese Journal of Family Planning & Gynecotokology，2017，9(9)：48-50. (in Chinese)

[10] Rallis D，Lithoxopoulou M，Pervana S，et al. Clinical chorioamnionitis and histologic placental inflammation：Association with early-neonatal sepsis[J]. J Matern Fetal Neonatal Med，2022，35(25)：8090-8096.

[11] Huang J，Meng J，Choonara I，et al. Antenatal infection and intraventricular hemorrhage in preterm infants：A meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore)，2019，98(31)：e16665.

[12] Lu HY，Zhang Q，Wang QX，et al. Contribution of histologic chorioamnionitis and fetal inflammatory response syndrome to increased risk of brain injury in infants with preterm premature rupture of membranes[J]. Pediatr Neurol，2016，61：94-98.

[13] Szabova L，Son MY，Shi J，et al. Membrane-type MMPs are indispensable for placental labyrinth formation and development[J]. Blood，2010，116(25)：5752-5761.

[14] 王静，李树敏，刘海枝，等. 胎盘组织学绒毛膜羊膜炎与未足月胎膜早破后早产儿脑损伤关系[J]. 现代生物医学进展，2021，21(2)：374-377.
Wang J，Li SM，Liu HZ，et al. The Relationship between placental histology chorioamnionitis and brain damage in preterm infants after preterm rupture of membranes[J]. Progress in Modern Biomedicine，2021，21(2)：374-377. (in Chinese)

[15] Kaukola T，Herva R，Perhomaa M，et al. Population cohort associating chorioamnionitis，cord inflammatory cytokines

and neurologic outcome in very preterm, extremely low birth weight infants[J]. Pediatr Res, 2006, 59(3): 478-483.

[16] Jain VG, Kline JE, He L, et al. Acute histologic chorioamnionitis independently and directly increases the risk for brain abnormalities seen on magnetic resonance imaging in very preterm infants[J]. Am J Obstet Gynecol, 2022, 227(4): 621-623.

[17] 卢慧英,范海玲,王丽珍. 绒毛膜羊膜炎相关炎性指标的检测及对早产儿结局的观察[J]. 中国妇幼保健, 2023, 38(11): 1990-1993.
Lu HY, Fan HL, Wang LZ. Observation of outcome in premature infants with exposure to chorioamnionitis and detection of related inflammatory indexes[J]. Maternal and Child Health Care of China, 2023, 38(11): 1990-1993. (in Chinese)

[18] 唐思,高喜容,吴运芹. 早产儿颅内出血的危险因素及预防进展[J]. 中华新生儿科杂志(中英文), 2020, 35(1): 65-68.
Tang S, Gao XR, Wu YQ. Risk factors and prevention progress of intracranial hemorrhage in premature infants[J]. Chin J Neonatol, 2020, 35(1): 65-68. (in Chinese)

[19] Bierstone D, Wagenaar N, Gano DL, et al. Association of histologic chorioamnionitis with perinatal brain injury and early childhood neurodevelopmental outcomes among preterm neonates[J]. JAMA Pediatr, 2018, 172(6): 534-541.

[20] Strunk T, Campbell C, Burgner D, et al. Histological chorioamnionitis and developmental outcomes in very preterm infants[J]. J Perinatol, 2019, 39(2): 321-330.

收稿日期:2023-12-26 **修回日期**:2024-04-19 **本文编辑**:李少闻

(上接第 936 页)

[4] Lima JG, Helena C Nobrega L, Moura Bandeira FT, et al. A novel GPIHBP1 mutation related to familial chylomicronemia syndrome: A series of cases[J]. Atherosclerosis, 2021, 322: 31-38.

[5] Cao C, Liu Y, Liu L, et al. Identification of a compound heterozygous lmf1 variants in a patient with severe hypertriglyceridemia - Case report and literature review[J]. J Atheroscler Thromb, 2024, 31(7): 1106-1111.

[6] Jiang J, Wang Y, Ling Y, et al. A novel *APOC2* gene mutation identified in a Chinese patient with severe hypertriglyceridemia and recurrent pancreatitis[J]. Lipids Health Dis, 2016, 15: 12.

[7] Perera SD, Wang J, McIntyre AD, et al. Variability of longitudinal triglyceride phenotype in patients heterozygous for pathogenic APOA5 variants[J]. J Clin Lipidol, 2023, 17(5): 659-665.

[8] Kuthiroly S, Yesodharan D, Radhakrishnan N, et al. Lipoprotein lipase deficiency[J]. Indian J Pediatr, 2021, 88(2): 147-153.

[9] Falko JM. Familialchylomicronemia syndrome: A clinical guide for endocrinologists[J]. Endocr Pract, 2018, 24(8): 756-763.

[10] Scherer J, Singh VP, Pitchumoni CS, et al. Issues in hypertriglyceridemic pancreatitis: An update[J]. J Clin Gastroenterol, 2014, 48(3): 195-203.

[11] Wang Q, Wang G, Qiu Z, et al. Elevated serum triglycerides in the prognostic assessment of acute pancreatitis: A systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. J Clin Gastroenterol, 2017, 51(7): 586-593.

[12] 何文华,祝荫,朱勇,等. 高 TG 血症与其他病因所致急性胰腺炎的病情严重程度及预后比较[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(32): 2569-2572.

[13] Pascual I, Sanahuja A, García N, et al. Association of elevated serum triglyceride levels with a more severe course of acute pancreatitis: Cohort analysis of 1457 patients[J]. Pancreatology, 2019, 19(5): 623-629.

[14] Gouni-Berthold I, Schwarz J, Berthold HK. Updates in drug treatment of severe hypertriglyceridemia[J]. Curr Atheroscler Rep, 2023, 25(10): 701-709.

[15] Williams L, Rhodes KS, Karmally W, et al. Familial chylomicronemia syndrome: Bringing to life dietary recommendations throughout the life span[J]. J Clin Lipidol, 2018, 12(4): 908-919.

[16] Williams L, Wilson DP. Editorial commentary: Dietary management of familial chylomicronemia syndrome[J]. J Clin Lipidol, 2016, 10(3): 462-465.

[17] Gallo A, Béliard S, D'Erasmo L, et al. Familial chylomicronemia syndrome (FCS): Recent data on diagnosis and treatment[J]. Curr Atheroscler Rep, 2020, 22(11): 63.

[18] Xia Y, Zheng W, Du T, et al. Clinical profile, genetic spectrum and therapy evaluation of 19 Chinese pediatric patients with lipoprotein lipase deficiency[J]. J Clin Lipidol, 2023, 17(6): 808-817.

[19] Aljouda L, Nagy L, Schulze A. Long-term treatment of lipoprotein lipase deficiency with medium-chain triglyceride-enriched diet: A case series[J]. Nutrients, 2023, 15(16): 3535.

[20] Davidson M, Stevenson M, Hsieh A, et al. The burden of familial chylomicronemia syndrome: Results from the global IN-FOCUS study[J]. J Clin Lipidol, 2018, 12(4): 898-907.

收稿日期:2024-07-25 **修回日期**:2024-08-05 **本文编辑**:李少闻