

· 综述 ·

婴儿猝死综合征

刘敬 综述 陈自励 审校

(1. 首都医科大学附属北京妇产医院新生儿科, 北京 100026; 2. 北海市妇幼保健院儿科, 广西 北海 536000)

[中图分类号] R720.597 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2007)01-0085-05

婴儿猝死综合征(sudden infant death syndrome, SIDS)是指1岁以内的婴儿和新生儿在睡眠中突然发生的、并且通过对病史、环境的详细调查和尸检等仍不能发现明确原因的意外死亡。SIDS发病在生后1个月内少见,2~3个月达高峰,而后又呈下降趋势,95%的SIDS发生于生后6个月内。

1 发生率

SIDS总的发生率在活产婴儿中约为0.817‰。近年来呈下降趋势:1992年为1.200‰,1995年为0.876‰,1996年为0.835‰,1997年为0.800‰,1998年为0.757‰,2001~2002年为0.560‰~0.570‰^[1,2]。下降的原因除与采取适当的预防措施有关外,疾病分类的改变可能也是重要原因之一。即可能有一些既往诊断为SIDS的病例,以后由于疾病分类的变化而归为其他疾病;或者原来未能发现病因,在以后的检测中却能被发现,如心脏病或其他疾病等,因此,可能并非SIDS发生率的真正下降^[3]。

2 高危因素与发病机制

研究表明有许多高危因素和机制可促成或诱发SIDS,目前SIDS病因的研究已深入到基因水平。

2.1 与母亲和婴儿相关的高危因素

与母亲有关的高危因素包括低龄孕妇、受教育较少、孕期吸烟、胎盘异常、产前检查过迟或缺乏围生期保健等。与婴儿有关的高危因素包括俯卧位或侧卧位睡眠、与他人(往往是母亲)同床睡眠、床上用品过于柔软、早产或低出生体重、小于胎龄、被动吸烟、过热、男性等^[1~4]。其中,侧卧位睡眠可能是早产儿和(或)低出生体重儿发生SIDS的高危因素之一^[5]。多胎也是SIDS的高危因素,双胎发生

SIDS的相对危险度是单胎的两倍,随着出生体重下降,单胎和双胎儿发生SIDS的危险性均增加^[6]。

2.2 种族差异

SIDS在非白种人中,如黑人和美国印地安/阿拉斯加人的发生率是平均水平的2~3倍,是西班牙人和亚洲人的6倍,表明SIDS具有一定的种族易感性^[7]。

2.3 家庭社会经济地位

不良的家庭社会经济背景可增加SIDS发生率^[8]。

2.4 缺氧与高碳酸血症

尸检证实SIDS病例中存在肺、脑干或其他器官的结构和功能改变,近2/3的病例在猝死前具有慢性缺氧或轻度窒息的组织学或生化证据。有研究发现近60%(30/51)的SIDS病例的脑脊液中血管内皮生长因子(VEGF)水平显著升高,由于缺氧是VEGF增加的重要原因,故认为在SIDS发生数小时前有缺氧事件的发生,因为自缺氧开始至VEGF基因转录及VEGF蛋白表达至少需要数小时(组织中VEGF水平在缺氧后6h即可测出,12h达高峰,24h恢复到基础水平)。这些缺氧事件最常见的原因可能是心动过缓、上呼吸道阻塞或周期性呼吸。多种原因引起的通气不足和低氧最终诱发SIDS^[9],产前接触尼古丁的孕妇,在其婴儿发生缺氧/高碳酸血症时,可加重婴儿的心动过缓而促使SIDS的发生^[10]。

2.5 感染

众多研究表明部分SIDS病例在猝死发生前可能存在轻微感染而未被觉察。①病毒感染:SIDS在冬季发病呈高峰,可能与冬季易于遭受轻微病毒感染有关,常轻微到尸检都很难发现^[11]。有作者在62例SIDS病例的心肌标本中检测到25例(41.7%)为病毒阳性,其中肠道病毒14例(22.5%),腺病毒2例

[收稿日期]2006-08-27;[修回日期]2006-09-12

[作者简介] 刘敬,男,博士,主任医师,教授,硕士研究生导师。主攻方向:新生儿急救与脑损伤。

(3.2%), EB病毒3例(4.8%), 细小病毒B19 7例(11.2%), 而在对照组中未检测到任何病毒。而且SIDS病例的心肌组织内存在明显的炎症细胞浸润。提示心肌病毒性感染可能是SIDS的重要原因^[12]。②细菌感染: 5.1%的SIDS病例有过百日咳杆菌引起的上呼吸道感染病史, 故百日咳杆菌可能是SIDS的原因之一^[13]。Blackwell等^[14]认为潜在的有害细菌定植及炎症反应使缺乏免疫能力的婴儿更易于遭受损害, 细菌毒素引起的促炎细胞因子上调并引起严重炎症反应是SIDS的重要原因。③肺囊虫感染: Chabé等^[15]自SIDS病例的肺组织石蜡包埋切片中发现了肺囊虫, 因此认为肺囊虫感染也可能是SIDS的原因之一。

2.6 宫内不良因素

在妊娠第2, 3个月, 随着孕妇血清中 α -甲胎蛋白(α -AFP)的水平升高, SIDS的危险性逐渐增大。孕妇血清 α -AFP小于等于正常第5百分位(0.77)时, SIDS的发生率是2.7/10万; 当孕妇血清 α -AFP大于第95百分位(1.35)时, SIDS的发生率是7.5/10万, 约为前者的2.8倍, 提示宫内不良因素可能增加婴儿出生后发生SIDS的危险性^[16]。

2.7 舌下神经发育不良和舌下神经核不成熟

一名5个月的女婴, 因胃食管反流和反复发生的吸入性肺炎而最终发生SIDS。形态学检查证实该患儿存在舌下神经发育不良和舌下神经核不成熟, 伴漏斗核的发育不良。这一结果表明舌下神经可能通过损害吞咽功能和反复发生吸入性肺炎而导致SIDS的发生^[17]。

2.8 环境污染

空气污染与SIDS密切相关。Dales等^[18]发现居住环境中一氧化碳(CO)和二氧化硫(SO₂)浓度增高可使SIDS的发生率增加17.7%。Klonoff-Cohen等^[19]发现居住环境中的高二氧化氮(NO₂)浓度与SIDS发生密切相关, 尤其在婴儿发生SIDS的前1天, 其生活环境中的NO₂含量显著增高。

2.9 觉醒障碍

生理学研究发现, SIDS患儿存在唤醒反应缺陷及延髓呼吸中枢成熟延迟, 当这些患儿存在由各种原因引起的缺氧时, 不能及时觉醒, 因而易于发生SIDS^[20]。Kato等^[21]使用多功能睡眠记录仪对婴儿在快动眼睡眠期和非快动眼睡眠期的皮层觉醒状况进行了研究, 结果发现以后发生SIDS的婴儿其皮层觉醒(完全觉醒)次数明显少于对照组($P < 0.05$); 而在快动眼睡眠期皮层下觉醒(非完全觉醒)次数(均 $P < 0.05$)和持续时间均显著多于对照组。在睡眠的第一阶段, 即自9:00 P.M.至0:00 A.M., SIDS患

儿的皮层下活动显著多于对照组($P < 0.05$), 而在后半夜(3:00~6:00 A.M.)皮层觉醒的次数则显著少于对照组($P < 0.05$)。提示SIDS的发生可能与婴儿睡眠时的觉醒障碍有关。

2.10 垂体腺苷酸环化酶激活肽(PACAP)缺乏

PACAP是新生鼠暴露于低氧/高碳酸血后对通气反应具有重要调节作用的激素, 缺乏时可引起呼吸调节障碍。PACAP依赖的信号传导通路的先天性缺陷可导致婴儿呼吸异常, 因而易于发生SIDS^[22]。

2.11 血红蛋白成熟延迟

在妊娠的最后1周, 胎儿的血红蛋白开始从胎儿型向成人型转变。研究表明血红蛋白转变延迟或不能转变与SIDS发生有关, 即成人型血红蛋白水平与SIDS发生呈负相关, 故认为血红蛋白转型延迟可能在SIDS的发病机制中发挥重要作用^[23]。

2.12 遗传变异

2.12.1 遗传变异可导致婴儿猝死 研究表明多种基因变异与SIDS发生相关, 如编码MCAD基因、糖代谢基因、心肌离子通道基因及与血栓形成的相关基因等。①脂肪酸代谢酶相关基因^[24]: SIDS患儿脂肪酸代谢障碍曾被广泛研究, 其中研究最多的是中链乙酰辅酶A脱氢酶(medium-chain acyl-CoA dehydrogenase, MCAD), MCAD缺乏是一种相对常见的先天性脂肪酸代谢障碍, 在应激状态下可能更明显。但如没有被发现, 则可能致命。MCAD基因变异至少有20种, 但目前尚无这些基因变异与SIDS肯定有关的确切证据。②糖代谢酶相关基因^[24]: 严重低血糖可导致婴儿死亡, 但很难证实其为SIDS的原因, 因在尸检时血糖浓度很难准确测定。推测调节糖代谢关键基因的变异可能参与SIDS的发生。一名一直被认为是“健康”的3月婴儿, 直至在家中猝死才发现该婴患有McArdle's病(糖原贮积病V型)。死后尸体解剖证实它具有与SIDS相关的最常见的基因变异, 即肌磷酸化酶基因密码子49的C/T变异。③心肌离子通道基因^[20, 24]: 一项综合研究表明, 在生后1年内发病的长QT间期综合征(LQTS)与SIDS发生有关。LQTS发病与心肌细胞膜钠通道的基因缺陷有关, 这些基因包括KVLQT1, HERG, SNC5A, KCNE1和KCNE2, 甚至发现在同一病例同时有两种基因变异。有发现一病例存在KV-LQT1基因C350T变异, 这一变异在另一LQTS家族中也被发现。还发现在SIDS病例有SCNA5基因中G1 876A, G2 989T, G5 477A和G4 138C位点的变异。对93例SIDS的分子遗传学分析发现, 2%的患儿具有明显的钠通道基因缺陷, 表明心肌离子通道

基因的突变可导致致死性心律失常而引起 SIDS。
④血栓形成相关基因^[24]:有认为婴儿脑干易受缺血损伤而与猝死有关,此与遗传因素导致脑血栓形成、在生后 1 月内引起脑干微小梗死的观点一致。但丹麦的一项对 121 例 SIDS 病例的研究表明,虽然 SIDS 患儿凝血因子 V 基因 G1 691 A 变异的频率轻微升高,但其引起的静脉血栓形成并非是导致 SIDS 的主要原因。

2.12.2 特定情况下,基因多态性使婴儿易于发生猝死

①补体 C4 基因^[20,24]:约有半数的 SIDS 病例在发生猝死前存在轻微上呼吸道感染,这些婴儿存在 C4A 或 C4B 基因的缺失,提示 C4 基因部分缺失的婴儿伴上呼吸道感染是 SIDS 的重要高危因素。
②HLA-DR 基因^[24]:一项调查报告显示在 16 名 SIDS 病例中出现 HLA-DR2 频率的显著降低,但另外的两个报告则未发现 SIDS (79 名) 病例的 HLA-DR 与对照组之间有差异。
③IL-10 基因^[20,24]:IL-10 是一种重要的免疫调节因子,在感染性疾病的发生发展中发挥重要作用。约 50% ~ 75% 的 IL-10 变异由遗传因素引起,主要是 IL-10 基因启动子的多态性,即单核苷酸碱基 -1 082, -819, -592 和称为 IL-10R 及 IL-10G 的两种微卫星体 (microsatellites) 的多态性所引起。这些多态性组成的单倍体决定 IL-10 的生成。有报道^[24]在 23 名 SIDS 病例中发现该病与 ATA 单倍体和 -592A 等位基因有关,但 Opdal^[24]在 214 例 SIDS 患儿中未发现相同的证据;但他们均发现 ATA 单倍体和 ATA/ATA 与感染造成的死亡之间有关联。关于微卫星体,死于感染的婴儿在 IL-10G 区, G21/G22 和 G21/G23 两种基因型的出现频率高于 SIDS 患儿;而 SIDS 患儿 G21/G22 基因型出现的频率高于对照组。表明在某些特定条件下,异常的 IL-10 基因型表达异常的 IL-10 产物,即 IL-10 基因启动子的多态性可降低 IL-10 的浓度,延迟机体产生保护性抗体或降低机体产生抑炎因子的能力,从而在 SIDS 发病中发挥作用。
④5-羟色胺 (5-HT) 转运基因^[20,24]:SIDS 与 5-HT 基因内含子 2 的 12 重复等位基因变异有关。5-HT 转运蛋白基因至少有 2 个区调节基因表达,即位于基因启动子区的可变串联重复区 (VNTR) 和内含子 2 区的 VNTR。研究表明 5-HT 长等位基因与 SIDS 有关,这些等位基因被命名为 L 和 XL。美国报道这两种等位基因在 SIDS 病例中出现的频率高达 73%, 日本报道约 25%, 均显著高于对照组。此外,白种人和非洲裔美国人 SIDS 病例内含子 2 区的 VNTR 基因型分布明显升高,尤其是 12/12 和 12 重复等位基因。含有 12 重复等位基因和启动子 L 等位基因的非洲裔美

国人发生 SIDS 的危险性增加。
⑤热休克蛋白基因^[24]:热休克蛋白的缺乏导致体温调节失常与 SIDS 有关。热休克蛋白对维持细胞正常生理功能有重要作用,并参与维持体温平衡、修复变性蛋白质和促进细胞内跨膜转运等。一项关于热休克蛋白 60, 70 和 90 的研究揭示,热休克蛋白 60 基因 MspI 片段的特异性与 SIDS 密切相关,但被调查的病例只有 12 名。
⑥线粒体 DNA (mtDNA) 基因^[24]:mtDNA 是由 16 569 个碱基对组成的封闭基因组,位于线粒体内,编码参与电子传递链的 13 种多肽,除 tRNAs 和 rRNAs 外,还参与线粒体的翻译系统。mtDNA 还含有被称为 HVR-I 和 HVR-II 的调节区,mtDNA 变异与人类多种疾病有关。研究发现 SIDS 病例在 mtDNA 的 HVR-I 区有较高的替换频率和不同的替换形式。虽然这种变异本身并不致命,但较高的 HVR-I 替换频率表明 mtDNA 的不稳定性及可能存在于其他部位存在有害变异。在一个家族中发现了 mtDNA 编码区 A10 044G 位点的变异,其中 1 名婴儿死亡,另外 6 名具有一些综合症状。此外,在两个家族中还发现了 T3 250C 位点的变异,其中 7 名婴儿发生不明原因的猝死。但大样本的调查 (挪威 180 例、瑞士 20 例) 虽然发现存在 mtDNA 编码区的变异,却未证实这两种变异与 SIDS 有确切关联。
⑦植物神经系统基因的多态性:Weese-Mayer 等^[26]研究了植物神经系统在早期胚胎发育中有关的基因,包括 MASH1, BMP2, PHOX2a, PHOX2b, RET, ECE1, EDN1, TLX3 和 EN1,在 92 名先证者中有 14 例的 PHOX2a, RET, ECE1, TLX3 和 EN1 等几种基因存在 11 种少见变异,而对照组只有 2 例存在 TLX3 一种基因的变异,而且这些变异主要见于黑种人。在 SIDS 病例中 BMP2 等位基因多态性具有种族特异性;而在对照组中 BMP2 和 ECE1 等位基因的多态性则具有种族差异。该研究进一步证实了基因变异在 SIDS 发病中起重要作用。

总之,目前认为 SIDS 的发生是遗传与环境因素共同作用的结果,易于发生猝死的婴儿可能存在“SIDS 基因”并操纵着多基因遗传,在环境危险因素的共同作用下,如轻微感染、俯卧位睡眠、环境过热等时,即可触发恶性循环和死亡机制,包括高热、呼吸不规则、缺氧及自我复苏能力缺陷等,最终导致 SIDS 的发生。

3 诊断与分型

3.1 诊断

对 SIDS 作出诊断必须建立在充分调查死亡发

生的环境、对病例的体格检查、影像学及放射学检查、内窥镜检查与摄影,以及组织学、微生物学、毒理学、生物化学、代谢性疾病筛查和遗传学检查等基础上^[26]。曾有建议用“婴儿不明原因猝死”(sudden unexplained infant death)代替SIDS,但未被接受。但可用于那些不符合SIDS I型或II型标准或未作尸检的病例,这些猝死病例,既无确切的死因但又排除了SIDS。随着诊断技术的进步,一些既往和目前诊断为SIDS的病例,以后有可能被诊断为代谢性疾病、心脏疾病或其他疾病。

3.2 分型

目前把SIDS分为以下四型。

I型:又分为两个亚型:

IA型:除需具备SIDS的一般特点外,尚需满足以下特点:(1)临床:①年龄>21 d<9月;②临床上无异常病史,包括足月妊娠(胎龄≥37周);③生长发育正常;④同胞中无类似死亡,包括近亲、或其他在同一监护人监护下的婴儿。(2)死亡环境:①环境因素调查结果不能解释死亡原因。②睡眠环境安全,没有证据表明其能够导致死亡。(3)尸检:①没有潜在的病理状况,轻微的呼吸系统炎症浸润可以接受,胸腺的点状出血有支持意义但非确证证据。②没有创伤、虐待、忽视或非故意伤害的证据。③没有胸腺应激反应的证据(胸腺<15g或/和中~重度皮质淋巴细胞缺失)。④毒理学、微生物学、代谢、化学、放射学等检查结果均阴性。

IB型:符合SIDS的定义(条件)及IA型,除以下几点之外的条件:可能导致死亡的环境因素未被除外;和(或)毒理学、微生物学、代谢、化学、放射学等检查中的一项以上未能施行。

II型SIDS:除外下列各项之一,其余均符合I型SIDS的标准。

(1)临床:①年龄不在I型SIDS的范围内,即<21 d或>9月。②同胞、近亲或在相同监护人监护下的婴儿有类似死亡,但除外自杀或遗传性疾病。③已经除外与新生儿或围生期异常可能有关的(如可导致早产的各种危险因素等)死亡。(2)死亡环境:除外因包裹过多导致的机械性窒息。(3)尸检:①生长发育异常,但与死亡无关。②虽有明显的炎症变化或异常,但不足以解释死因。

分类不明的婴儿猝死:指那些不符合I型或II型SIDS的标准,但其死亡的自然或非自然条件不明确,包括未作尸检等。

复苏后病例:被发现时处于濒死状态,虽经复苏但最终死亡。

4 预防

SIDS协作研究小组提出以下预防建议^[2]:

4.1 仰卧睡眠(Back to sleep)

自从开展“仰卧睡眠”运动以后,SIDS发生率显著下降。如有报道^[27]在新生儿期(0~28 d)下降了6.6%,1~6月的婴儿下降了9.0%,7~11月的婴儿下降了6.1%。在寒冷季节平均每个季节下降了11.2%。

4.2 避免婴儿俯卧位和侧卧位睡眠

俯卧位和侧卧位是婴儿易于发生SIDS的体位,应避免。

4.3 使用硬的床面

避免在婴儿床上放置柔软的床上用品,如枕头、棉被、羊毛围巾、羊皮毯、充填性玩具等,以防婴儿面部被它们包裹或盖住。推荐在婴儿的硬床垫上覆盖一层床单作为婴儿睡眠之用。

4.4 避免孕期吸烟和婴儿被动吸烟

孕期吸烟及在婴儿居住的环境中吸烟均是SIDS的独立高危因素,应避免。

4.5 推荐婴儿与母亲在同一房间内、但非同床睡眠

生后20周以内与母亲同床是SIDS的重要高危因素,但对20周以后的婴儿影响不大^[28]。

4.6 使用安慰奶头

使用安慰奶头能降低SIDS发生率,尤其在长睡眠期使用。如果婴儿拒绝或婴儿已熟睡后,则无必要使用。安慰奶头减少SIDS发生的机制可能与降低觉醒阈值有关。使用安慰奶头的副作用是婴儿咬合不正的发生率增高,但停用后可恢复;长期使用的婴儿发生中耳炎、肠道感染和口腔内念珠菌定植的几率增高^[29,30]。

4.7 避免婴儿过热

婴儿应在凉爽的环境中睡眠,不应穿、盖过多,抚触婴儿时如感过热则不合适。

4.8 不推荐使用家庭监护装置

尚无证据表明家庭内使用的心肺监护仪能减少SIDS的发生。但对存在明显的威胁生命事件的婴儿,加强家庭监护仍有重要意义^[31],这些事件包括伴有呼吸暂停(中枢性或偶发梗阻)、肤色改变(通常指青紫、苍白,偶有红斑或多血征)、明显的肌张力改变(尤其是降低)、呼吸不畅和呕吐等症状的突发事件,这时家庭内监护有助于迅速认识呼吸暂停、气道梗阻、呼吸衰竭、辅助供氧中断和呼吸支持失败等。

4.9 尽量勿用次级照护人(secondary caregivers)

在美国大约有20%的SIDS发生于非父母看护

的婴儿。这些婴儿往往由较大的儿童、儿童保育员、亲属(如祖父母、养父母)或临时保姆看护。

[参 考 文 献]

- [1] Getahun D, Amre D, Rhoads GG, Demissie K. Maternal and obstetric risk factors for sudden infant death syndrome in the United States[J]. *Obstet Gynecol*, 2004, 103 (4): 646-652.
- [2] Task Force on Sudden Infant Death Syndrome. The changing concept of sudden infant death syndrome: diagnostic coding shifts, controversies regarding the sleeping environment, and new variables to consider in reducing risk[J]. *Pediatrics*, 2005, 116 (5): 1245-1255.
- [3] Shapiro-Mendoza CK, Tomashek KM, Anderson RN, Wingo J. Recent national trends in sudden, unexpected infant deaths; more evidence supporting a change in classification or reporting[J]. *Am J Epidemiology*, 2006, 163 (8): 762-769.
- [4] Li DK, Petitti DB, Willinger M, McMahon R, Odouli R, Vu H, et al. Infant sleeping position and the risk of sudden infant death syndrome in California, 1997-2000[J]. *Am J Epidemiol*, 2003, 157 (5): 446-455.
- [5] Blair PS, Platt MW, Smith IJ, Fleming PJ, the Cesdi Sudi Research Group. Sudden infant death syndrome and sleeping position in pre-term and low birth weight infants; an opportunity for targeted intervention[J]. *Arch Dis Child*, 2006, 91 (2): 101-106.
- [6] Platt MJ, Pharoah PO. The epidemiology of sudden infant death syndrome[J]. *Arch Dis Child*, 2003, 88 (1): 27-29.
- [7] Mathews TJ, Menacker F, MacDorman MF. Infant mortality statistics from the 2001 period linked birth/infant death data set[J]. *Natl Vital Stat Rep*, 2003, 52 (1): 1-28.
- [8] Spencer N, Logan S. Sudden unexpected death in infancy and socioeconomic status: a systematic review[J]. *J Epidemiol Commun Health*, 2004, 58 (5): 366-373.
- [9] Jones KL, Krous HF, Nadeau J, Blackburn B, Zielke HR, Gozal D. Vascular endothelial growth factor in the cerebrospinal fluid of infants who died of sudden infant death syndrome: evidence for antecedent hypoxia[J]. *Pediatrics*, 2003, 111 (2): 358-363.
- [10] Zheng GH, Wang X, Dergacheva O, Mendelowitz D. Prenatal nicotine exposure recruits an excitatory pathway to brainstem parasympathetic cardioinhibitory neurons during hypoxia/hypercapnia in the rat: implications for sudden infant death syndrome[J]. *Pediatr Res*, 2005, 58 (3): 562-567.
- [11] David TM. Seasonal variation of sudden infant death syndrome in Hawaii[J]. *J Epidemiol Commun Health*, 2004, 58 (11): 912-916.
- [12] Dettmeyer R, Baasner A, Schlamann M, Padosch SA, Haag C, Kandolf R, et al. Role of virus-induced myocardial affections in sudden infant death syndrome; a prospective postmortem study[J]. *Pediatr Res*, 2004, 55 (6): 947-952.
- [13] Heininger U, Kleemann WJ, James D. A controlled study of the relationship between bordetella pertussis infections and sudden unexpected deaths among german infants[J]. *Pediatrics*, 2004, 114 (1): e9-e15.
- [14] Blackwell CC, Moscovis SM, Gordon AE, Osama M, Madani AL, Hall ST, et al. Cytokine responses and sudden infant death syndrome: genetic, developmental, and environmental risk factors[J]. *J Leukocyte Bio*, 2005, 78 (6): 1242-1254.
- [15] Chabé M, Vargas SL, Eyzaguirre I, Aliouat EM, Follet-Dumoulin A, Creusy C, et al. Molecular typing of pneumocystis jirovecii found in formalin-fixed paraffin-embedded lung tissue sections from sudden infant death victims[J]. *Microbiology*, 2004, 150 (5): 1167-1172.
- [16] Smith GCS, Wood AM, Pell JP, White IR, Crossley JA, Dobbie R. Second-trimester maternal serum levels of alpha-fetoprotein and the subsequent risk of sudden infant death syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2004, 351 (10): 978-986.
- [17] Ottaviani G, Maturri L, Mingrone R, Lavezzi AM. Hypoplasia and neuronal immaturity of the hypoglossal nucleus in sudden infant death[J]. *J Clin Pathology*, 2006, 59 (5): 497-500.
- [18] Dales R, Burnett RT, Smith-Doiron M, Stieb DM, Brook JR. Air pollution and sudden infant death syndrome [J]. *Pediatrics*, 2004, 113 (6): e628-e631.
- [19] Klonoff-Cohen H, Lam PK, Lewis A. Outdoor carbon monoxide, nitrogen dioxide, and sudden infant death syndrome[J]. *Arch Dis Child*, 2005, 90 (7): 750-753.
- [20] Hunt CE. Gene-environment interactions: implications for sudden unexpected deaths in infancy [J]. *Arch Dis Child*, 2005, 90 (1): 48-53.
- [21] Kato I, Franco P, Groswasser J, Scaillet S, Kelmanson I, Togari H, et al. Incomplete arousal processes in infants who were victims of sudden death[J]. *Am J Res Cri Car Med*, 2003, 168 (11): 1298-1303.
- [22] Cummings KJ, Pendlebury JD, Sherwood NM, Wilson RJA. Sudden neonatal death in PACAP-deficient mice is associated with reduced respiratory chemoresponse and susceptibility to apnoea[J]. *J Physiol*, 2004, 555 (1): 15-26.
- [23] Richardson DB, Wing S, Lorey F, Hertz-Picciotto I. Adult hemoglobin levels at birth and risk of sudden infant death syndrome [J]. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2004, 158 (4): 366-371.
- [24] Opdal SH, Rognum TO. The sudden infant death syndrome gene: Does it exist? [J]. *Pediatrics*, 2004, 114 (4): e506-e512.
- [25] Weese-Mayer DE, Berry-Kravis EM, Zhou L, Maher BS, Curran ME, Silvestri JM, et al. Sudden infant death syndrome: case-control frequency differences at genes pertinent to early autonomic nervous system embryologic development[J]. *Pediatr Res*, 2004, 56 (3): 391-395.
- [26] Krous HF, Beckwith JB, Byard RW, Rognum TO, Bajanowski T, Corey T, et al. Sudden infant death syndrome and unclassified sudden infant deaths: A definitional and diagnostic approach[J]. *Pediatrics*, 2004, 114 (1): 234-238.
- [27] Malloy MH, Freeman DH. Age at death, season, and day of death as indicators of the effect of the back to sleep program on sudden infant death syndrome in the United States, 1992-1999[J]. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2004, 158 (4): 359-365.
- [28] McGarvey C, McDonnell M, Chong A, O'Regan M, Matthews T. Factors relating to the infant's last sleep environment in sudden infant death syndrome in the Republic of Ireland[J]. *Arch Dis Child*, 2003, 88 (12): 1058-1064.
- [29] Hauck FR, Omojokun OO, Siadaty MS. Do pacifiers reduce the risk of sudden infant death syndrome? A meta-analysis[J]. *Pediatrics*, 2005, 116 (5): e716-e723.
- [30] Li DK, Willinger M, Petitti DB, Odouli R, Liu L, Hoffman HJ. Use of a dummy (pacifier) during sleep and risk of sudden infant death syndrome (SIDS): population based case-control study[J]. *BMJ*, 2006, 332 (1): 18-22.
- [31] Vennemann M, Fischer D, Jorch G, Bajanowski T. Prevention of sudden infant death syndrome (SIDS) due to an active health monitoring system 20 years prior to the public "Back to Sleep" campaigns[J]. *Arch Dis Child*, 2006, 91 (4): 324-326.

(本文编辑:吉耕中)