

86例宫内生长受限足月新生儿的左心结构及功能分析

李墨琦¹ 丁瑛雪¹ 崔红¹ 姜丽娜¹ 王子威¹ 来艳如¹ 李白虹¹ 丁文虹²

(1.首都医科大学附属北京友谊医院儿科, 北京 100050;

2.首都医科大学附属北京安贞医院小儿心脏科, 北京 100029)

[摘要] **目的** 分析宫内生长受限 (intrauterine growth restriction, IUGR) 足月新生儿的左心结构及功能特点。**方法** 选取2019年1月—2022年1月在首都医科大学附属北京友谊医院新生儿病房收治的86例IUGR足月新生儿为IUGR组, 随机选取同期出生的86例非IUGR足月适于胎龄儿为非IUGR组, 比较分析两组新生儿临床数据及超声心动图结果。**结果** 两组新生儿左心结构及功能分析显示, IUGR组新生儿的左心室质量、左室舒张末期内径、左室收缩末期内径、左房内径、舒张末期室间隔厚度、左室后壁厚度、左室舒张末期容积、左室收缩末期容积、每搏输出量低于非IUGR组 ($P<0.05$), 舒张末期室间隔相对厚度 (舒张末期室间隔厚度与左室后壁厚度比值)、二尖瓣血流E峰与A峰比值 ≥ 1 比例、心脏指数则高于非IUGR组 ($P<0.05$)。Spearman秩相关分析结果显示, 每搏输出量与出生体重及体表面积呈正相关 (分别 $r_s=0.241$ 、 0.241 , $P<0.05$), 舒张末期室间隔相对厚度与出生体重及体表面积呈负相关 (分别 $r_s=-0.229$ 、 -0.225 , $P<0.05$)。**结论** IUGR新生儿左心室的收缩功能与非IUGR新生儿无明显差异。IUGR新生儿的室间隔相对更厚, 此变化与出生体重及体表面积呈负相关。IUGR新生儿存在左心室舒张功能受损的情况。

[中国当代儿科杂志, 2023, 25 (10): 1016-1021]

[关键词] 宫内生长受限; 左心结构; 左心功能; 超声心动图; 病例对照研究; 新生儿

Characteristics of the left heart structure and function in 86 term neonates with intrauterine growth restriction

LI Mo-Qi, DING Ying-Xue, CUI Hong, JIANG Li-Na, WANG Zi-Wei, LAI Yan-Ru, LI Bai-Hong, DING Wen-Hong.
Department of Pediatrics, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China (Ding Y-X,
Email: D-yingxue@126.com)

Abstract: Objective To study the left heart structure and functional characteristics of term neonates with intrauterine growth restriction (IUGR). **Methods** This study included 86 term neonates with IUGR admitted to the Neonatal Ward of Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University from January 2019 to January 2022 as the IUGR group, as well as randomly selected 86 term neonates without IUGR born during the same period as the non-IUGR group. The clinical data and echocardiographic data were compared between the two groups. **Results** The analysis of left heart structure and function showed that compared with the non-IUGR group, the IUGR group had significantly lower left ventricular mass, left ventricular end-diastolic diameter, left ventricular end-systolic diameter, left atrial diameter, end-diastolic interventricular septal thickness, left ventricular posterior wall thickness, left ventricular end-diastolic volume, left ventricular end-systolic volume, and stroke volume ($P<0.05$) and significantly higher ratio of end-diastolic interventricular septal thickness to left ventricular posterior wall thickness, proportion of neonates with a mitral peak E/A ratio of ≥ 1 , and cardiac index ($P<0.05$). The Spearman correlation analysis suggested that stroke volume was positively correlated with birth weight and body surface area ($r_s=0.241$ and 0.241 respectively; $P<0.05$) and that the ratio of end-diastolic interventricular septal thickness to left ventricular posterior wall thickness was negatively correlated with birth weight and body surface area ($r_s=-0.229$ and -0.225 respectively; $P<0.05$). **Conclusions** The left ventricular systolic function of neonates with IUGR is not significantly different from that of neonates without IUGR. However, the

[收稿日期] 2023-04-12; **[接受日期]** 2023-08-16

[基金项目] 首都卫生发展科研专项项目 (2022-1-2111)。

[作者简介] 李墨琦, 女, 硕士研究生, 住院医师。

[通信作者] 丁瑛雪, 女, 主任医师, 副教授。Email: D-yingxue@126.com。

ventricular septum is thicker in neonates with IUGR. This change is negatively correlated with birth weight and body surface area. The left ventricular diastolic function may be impaired in neonates with IUGR.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2023, 25(10): 1016-1021]

Key words: Intrauterine growth restriction; Left heart structure; Left heart function; Echocardiography; Case-control study; Neonate

胎儿宫内生长受限 (intrauterine growth restriction, IUGR) 是由于母体因素、子宫胎盘因素及胎儿因素等多种病理因素导致的胎儿在宫内未达到遗传的生长潜能, 导致胎儿大小异常, 其发生率为8%~10%。IUGR会增加胎儿宫内窘迫、新生儿窒息、持续性肺动脉高压的发生风险^[1-3]。有文献报道, IUGR胎儿心脏收缩及舒张功能紊乱, 脐血B型钠尿肽显著升高, 并且IUGR与成年后心血管疾病有着密切联系^[4-5]。目前国内外研究表明, IUGR对胎儿期心功能及生后远期心血管系统发育产生不良影响^[6-7], 但对患儿围生期心功能变化的研究仍然有限。研究表明, IUGR患儿出生时心脏的收缩功能及舒张功能受损, 心脏形态更趋向于球形, 为了维持正常射血, 其每搏输出量和心输出量出现代偿性升高^[8], 但目前关于生后心脏功能及结构的变化尚无一致定论。本研究旨在通过对比IUGR足月新生儿与非IUGR足月适于胎龄儿的左心功能及结构, 探究IUGR足月新生儿的左心功能及结构特点, 分析IUGR新生儿体重、体表面积与左心功能及结构变化间的关系, 以期为预后评估提供指导。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2019年1月—2022年1月在北京首都医科大学附属北京友谊医院出生的IUGR足月新生儿为IUGR组, 并随机选取同期出生的非IUGR足月适于胎龄儿为非IUGR组。

IUGR诊断标准: 受病理因素影响 (母体、胎儿、胎盘疾病等), 胎儿生长未达到其遗传潜能, 超声估测胎儿体重或腹围低于相应胎龄第10百分位数^[9-10]。

排除标准: 患有先天性心脏病 (不包括卵圆孔未闭)、原发性肺动脉高压的新生儿, 有窒息史的新生儿 (Apgar评分1 min≤7分, 或5 min≤7分, 并且均伴有脐动脉血pH<7.2), 以及伴其他严重并发症的新生儿。本研究已获得首都医科大学附属北京友谊医院医学伦理委员会批准 (2022-KY-030-

01), 新生儿家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 基线数据采集

采集IUGR组及非IUGR组的孕母及新生儿的相关临床资料, 包括孕母年龄、孕次、产次, 以及新生儿出生时心率、血压等资料。

1.3 超声心动图数据采集

两组患儿超声数据均采用Philips-EPIQ 7C超声诊断仪, S12-4探头, 频率为4~12 MHz。受检者平卧位、安静状态下测量。在胸骨长轴切面采用M型超声测量左室舒张末期内径 (left ventricular end-diastolic diameter, LVEDD)、左室收缩末期内径 (left ventricular end-systolic diameter, LVESD)、舒张末期室间隔厚度 (interventricular septal end-diastolic thickness, IVSd)、左室后壁厚度 (left ventricular posterior wall depth, LVPWd)。根据二维超声测量左房内径 (left atrial diameter, LAD), 双平面法测量左室舒张末期容积 (left ventricular end-diastolic volume, LVEDV) 及左室收缩末期容积 (left ventricular end-systolic volume, LVESV)。彩色多普勒评估二尖瓣血流E峰和A峰, 以及评估是否存在卵圆孔未闭。

左心室质量 (left ventricular mass, LVM) 根据Devereux等^[11]研究的公式计算: $LVM = 0.8 \times 1.04 [(LVEDD + IVSd + LVPWd)^3 - LVEDD^3] + 0.6$ 。左室短轴缩短率 (left ventricular fractional shortening, LVFS) 及左室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF) 根据以下公式计算: $LVFS = (LVEDD - LVESD) / LVEDD \times 100$, $LVEF = (LVEDV - LVESV) / LVEDV \times 100$ 。左室壁相对厚度 (left ventricular relative wall thickness, LVRWT) 用以下公式计算: $LVRWT = (2 \times LVPWd) / LVEDD$ 。每搏输出量 (stroke volume, SV)、心输出量 (cardiac output, CO) 及心脏指数 (cardiac index, CI) 均根据LVEDV及LVESV计算获得。

1.4 统计学分析

采用SPSS 24.0统计学软件分析数据。符合正态分布的计量资料采用均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用两样本t检验。不符合正态分布的计量资料采用中位数 (四分位数间距) [M

(*IQR*)] 表示, 两组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。相关性分析采用 Spearman 秩相关检验。计数资料采用频数和百分率 (%) 表示, 两组间比较采用卡方检验、连续校正卡方检验或 Fisher 确切概率法。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组孕母及新生儿资料的比较

本研究共纳入 86 例 IUGR 足月新生儿和 86 例非 IUGR 足月适于胎龄儿。IUGR 组双胎妊娠、孕母患有妊娠高血压、羊水过少、羊水Ⅲ度污染比例高于非 IUGR 组, 新生儿的胎龄、出生体重、出生身长、出生时体表面积低于非 IUGR 组

($P<0.05$)。IUGR 组新生儿生后收缩压及平均血压低于非 IUGR 组 ($P<0.05$), 但两组心率比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 1。

2.2 两组左心结构分析

IUGR 组患儿 LVM、LAD、IVSd、LVPWd 低于非 IUGR 组, 新生儿的舒张末期室间隔相对厚度 (IVSd/LVPWd) 高于非 IUGR 组 ($P<0.05$)。两组患儿 LVRWT 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 2。

2.3 两组左心功能分析

IUGR 组患儿 LVEDD、LVESD、SV 低于非 IUGR 组, E/A ≥ 1 比例、CI 高于非 IUGR 组 ($P<0.05$)。IUGR 组患儿 LVEDV 与 LVESV 均低于非 IUGR 组, 但两组患儿 LVFS、LVEF 比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 3。

表 1 两组一般情况的比较

项目	非 IUGR 组 ($n=86$)	IUGR 组 ($n=86$)	$t/\chi^2/Z$ 值	P 值
孕母情况				
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	33 $\pm$ 4	32 $\pm$ 3	-0.16	0.871
双胎妊娠 [例(%)]	2(2)	17(20)	-	<0.001
孕次 [$M(IQR)$, 次]	1(1, 2)	1(1, 2)	-	0.121
产次 [$M(IQR)$, 次]	1(1, 1)	1(1, 1)	-	0.861
妊娠高血压 [例(%)]	10(12)	25(29)	8.07	0.004
妊娠糖尿病 [例(%)]	16(19)	24(28)	2.08	0.149
妊娠期甲状腺功能减低症 [例(%)]	12(14)	13(15)	0.05	1.000
桥本甲状腺炎 [例(%)]	3(3)	0(0)	-	0.246
新生儿情况				
男性 [例(%)]	50(58)	38(44)	3.35	0.067
胎龄 [$M(IQR)$, 周]	39.7(38.6, 40.4)	37.0(37.0, 38.0)	11.18	<0.001
剖宫产 [例(%)]	43(50)	55(64)	3.42	0.065
羊水过少 [例(%)]	1(1)	11(13)	-	0.005
羊水Ⅲ度污染 [例(%)]	5(6)	16(19)	6.56	0.010
胎盘异常 [例(%)]	9(10)	7(8)	0.28	0.794
脐带异常 [例(%)]	18(21)	23(27)	0.80	0.474
出生体重 [$M(IQR)$, g]	3 300(3 100, 3 500)	2 200(2 100, 2 400)	23.88	<0.001
出生身长 [$M(IQR)$, cm]	50(49, 51)	46(45, 47)	15.18	<0.001
出生体表面积 [$M(IQR)$, m^2]	0.216(0.209, 0.225)	0.179(0.174, 0.184)	23.50	<0.001
心率 [$M(IQR)$, 次/min]	134(126, 140)	132(124, 140)	1.23	0.222
收缩压 [$M(IQR)$, mmHg]	66(61, 70)	61(56, 68)	3.86	<0.001
舒张压 [$M(IQR)$, mmHg]	33(30, 36)	44(41, 47)	0.98	0.329
平均血压 [$M(IQR)$, mmHg]	44(41, 47)	42(39, 46)	2.44	0.016
卵圆孔未闭 [例(%)]	61(71)	51(59)	2.56	0.110

注: [IUGR] 宫内生长受限。

表2 两组左心结构的比较

项目	非IUGR组 (n=86)	IUGR组 (n=86)	t/Z值	P值
LVM [M(IQR), g/m ²]	7.33(6.64, 8.23)	5.63(4.68, 6.21)	-8.08	<0.001
LVRWT [M(IQR)]	0.35(0.33, 0.38)	0.37(0.34, 0.40)	-1.51	0.467
LAD ($\bar{x} \pm s$, mm)	11.0 $\pm$ 2.0	10.2 $\pm$ 1.7	2.82	0.005
IVSd [M(IQR), mm]	3.20(3.00, 3.50)	3.00(2.88, 3.20)	-3.35	0.001
LVPWd [M(IQR), mm]	3.00(2.88, 3.20)	2.70(2.40, 3.00)	-5.58	<0.001
IVSd/LVPWd [M(IQR)]	1.07(1.00, 1.16)	1.15(1.00, 1.15)	-2.52	0.032

注：[IUGR] 宫内生长受限；[LVM] 左心室质量；[LVRWT] 左室壁相对厚度；[LAD] 左房内径；[IVSd] 舒张末期室间隔厚度；[LVPWd] 左室后壁厚度。

表3 两组左心功能的比较

项目	非IUGR组 (n=86)	IUGR组 (n=86)	t/Z/ χ^2 值	P值
LVEDD ($\bar{x} \pm s$, mm)	17.6 $\pm$ 1.7	15.6 $\pm$ 1.3	9.22	<0.001
LVESD ($\bar{x} \pm s$, mm)	11.5 $\pm$ 1.3	10.1 $\pm$ 1.1	7.76	<0.001
LVFS [M(IQR)]	0.35(0.32, 0.37)	0.35(0.32, 0.38)	-0.59	0.334
LVEF [M(IQR)]	67 $\pm$ 5	69 $\pm$ 5	-1.98	0.050 3
E/A $\geq$ 1 [例(%)]	58(67)	70(81)	4.40	0.036
LVEDV [M(IQR), mL]	7.98(6.92, 9.10)	7.17(6.31, 8.26)	-3.28	<0.001
LVESV [M(IQR), mL]	2.53(2.11, 3.14)	2.34(1.73, 2.68)	-3.01	<0.001
SV [M(IQR), mL]	5.21(4.43, 6.25)	4.86(4.10, 5.57)	-2.27	0.012
CO [M(IQR), L/min]	0.66(0.57, 0.82)	0.63(0.52, 0.75)	-1.48	0.070
CI [M(IQR), L/(min·m ²)]	3.06(2.46, 3.95)	3.54(2.92, 4.20)	-2.70	0.039

注：[IUGR] 宫内生长受限；[LVEDD] 左室舒张末期内径；[LVESD] 左室收缩末期内径；[LVFS] 左室短轴缩短率；[LVEF] 左室射血分数；[E/A] 二尖瓣血流E峰与A峰比值；[LVEDV] 左室舒张末期容积；[LVESV] 左室收缩末期容积；[SV] 每搏输出量；[CO] 心输出量；[CI] 心脏指数。

2.4 IUGR组新生儿情况与左心结构、功能间的关系

Spearman秩相关检验结果显示，IVSd/LVPWd与出生体重 ($r_s=-0.229$, $P=0.034$) 及体表面积

($r_s=-0.225$, $P=0.037$) 呈负相关 (图1A~B)，SV与出生体重 ($r_s=0.241$, $P=0.025$) 及体表面积 ($r_s=0.241$, $P=0.025$) 呈正相关 (图1C~D)。

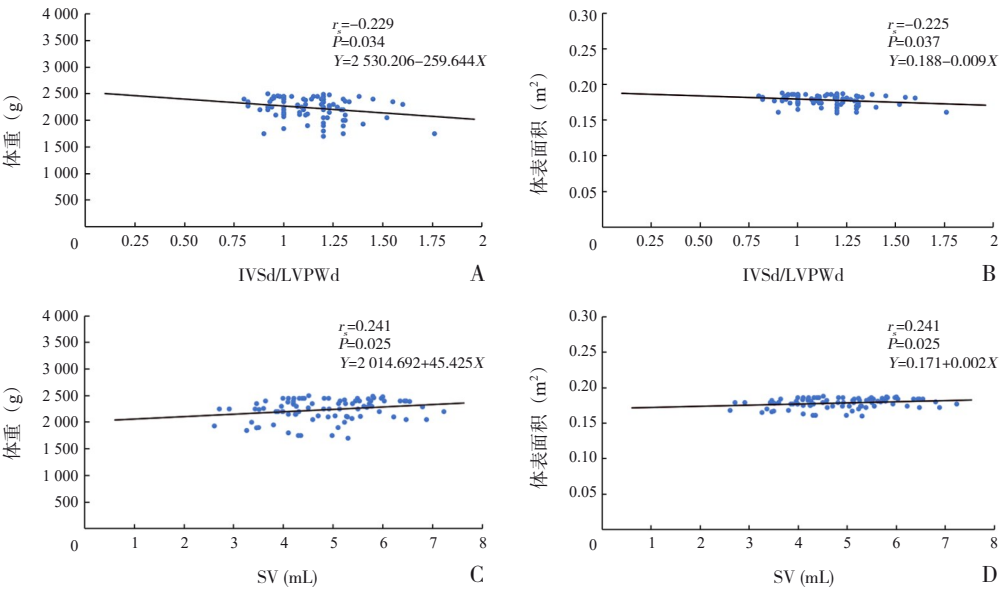


图1 IUGR组患儿IVSd/LVPWd、SV与出生体重、体表面积的相关性

3 讨论

研究表明, IUGR会在胎儿期造成宫内慢性缺氧及营养供给不足, 慢性缺氧会引起胎儿血液循环的再次分配, 为了满足大脑及心肌的氧需求, 机体会选择性地收缩血管, 增加大脑及心肌的血供, 致使胎儿心脏压力及容量负荷升高。随之作用在心肌纤维上的室壁压力升高, 引起心脏重塑以对抗局部压力^[12-13]。但因为IUGR患儿存在慢性缺氧及营养供给不足的情况, 心肌组织不能进行正常的肥厚性改变, 使得心脏的局部曲率半径发生变化, 导致心腔趋向于球形^[8, 14]。对胚胎动物的研究显示, IUGR组会出现左室扩张、心肌蛋白中心肌肌球蛋白重链和肌联蛋白数量减少、心肌细胞和组织减少、左室壁厚度减低、细胞凋亡及糖原增加等变化^[15-16]。

本研究结果显示, IUGR患儿的心肌质量与体格情况有关, 其生后心脏几何形态不同于非IUGR组, 其左室后壁相对较薄, 但室间隔却相对肥厚。并且, IVSd/LVPWd与出生体重及体表面积呈负相关, 说明出生时体重越低、体表面积越低, 其室间隔相对肥厚的程度越大。Fouzas等^[17]研究也发现, 为了适应生后的循环系统变化, IUGR患儿的心室形态发生了室间隔相对肥厚的改变, 并且存在亚临床心功能受损。但本研究结果显示, IUGR患儿LVFS及LVEF与非IUGR组比较, 差异无统计学意义, 提示IUGR组新生儿左心室收缩功能正常。另外, 本研究中IUGR组SV明显低于非IUGR组, 并且与出生体重及体表面积呈正相关, 说明出生体重越低、体表面积越小, 其SV越小, 但CI较非IUGR组却显著升高。CI反映单位体表面积心脏的射血量, 提示IUGR组为了维持足够的CO, 每平方米体表面积心脏的泵血效率提高, 做功增加, 即IUGR组左心室收缩功能的表现更好。这种变化一方面是由主动脉重塑及周围动脉张力的改变所致, 另一方面是由交感神经刺激的增加引起患儿心脏的后负荷增加所致^[18-19]。

E/A比值可以评估心室舒张期的充盈情况, E/A<1可作为心力衰竭证据。与成人或年长儿不同, 胎儿心脏顺应性较低, A峰大于E峰, 胎儿期心力衰竭可表现为E/A比值增高^[20]。研究显示, IUGR患儿在胎儿期及生后的E/A比值显著升高, 在生后6个月时降至正常水平^[12, 21-22]。本研究结果与之一致, IUGR组新生儿E/A≥1比例明显高于非

IUGR组, 提示其心室顺应性降低, 心室舒张功能表现为假性正常状态。这是由于IUGR新生儿生后时间短, 心脏运动受胎儿期循环系统特点的影响, 但其具体机制还需进一步探究。

胎儿期生长受限所导致的变化对心血管系统影响深远。在胎儿期, 过高的压力及容量负荷会导致血管壁压力升高, 内膜及中膜层增厚。在患儿生后的生长发育过程中, 由于血管外周阻力升高, 主动脉释放的结缔组织生长因子增加, 血管壁弹性蛋白物质减少, 进一步增加血管壁压力, 最终导致左心肥厚及其他心血管问题^[18, 23-24]。此外, IUGR儿童的生后追赶生长还与远期糖耐量受损、肥胖和非酒精性脂肪肝密切相关^[25-27]。

综上所述, IUGR新生儿的心脏结构及功能在胎儿期即出现了一系列病理性改变, 对生后的左心结构及功能影响深远。IUGR对儿童生后循环系统的影响及与心肺血管疾病之间的关系还需进行大样本数据统计分析研究, 从而为患儿达到理想生长提供更多指导。

利益冲突声明: 所有作者声明无利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] Aplin JD, Myers JE, Timms K, et al. Tracking placental development in health and disease[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2020, 16(9): 479-494. PMID: 32601352. DOI: 10.1038/s41574-020-0372-6.
- [2] Fetal growth restriction: ACOG practice bulletin, number 227[J]. *Obstet Gynecol*, 2021, 137(2): e16-e28. PMID: 33481528. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004251.
- [3] Araujo Júnior E, Zamarian AC, Caetano AC, et al. Physiopathology of late-onset fetal growth restriction[J]. *Minerva Obstet Gynecol*, 2021, 73(4): 392-408. PMID: 33876907. DOI: 10.23736/S2724-606X.21.04771-7.
- [4] Guitart-Mampel M, Juarez-Flores DL, Youssef L, et al. Mitochondrial implications in human pregnancies with intrauterine growth restriction and associated cardiac remodelling[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(6): 3962-3973. PMID: 30941904. PMCID: PMC6533501. DOI: 10.1111/jcmm.14282.
- [5] Katz J, Lee AC, Kozuki N, et al. Mortality risk in preterm and small-for-gestational-age infants in low-income and middle-income countries: a pooled country analysis[J]. *Lancet*, 2013, 382(9890): 417-425. PMID: 23746775. PMCID: PMC3796350. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60993-9.
- [6] Amruta N, Kandikattu HK, Intapad S. Cardiovascular dysfunction in intrauterine growth restriction[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2022, 24(12): 693-708. PMID: 36322299. DOI: 10.1007/s11906-022-01228-y.

- [7] Zanardo V, Fanelli T, Weiner G, et al. Intrauterine growth restriction is associated with persistent aortic wall thickening and glomerular proteinuria during infancy[J]. *Kidney Int*, 2011, 80(1): 119-123. PMID: 21490588. PMCID: PMC3257045. DOI: 10.1038/ki.2011.99.
- [8] Patey O, Carvalho JS, Thilaganathan B. Perinatal changes in cardiac geometry and function in growth-restricted fetuses at term[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2019, 53(5): 655-662. PMID: 30084123. DOI: 10.1002/uog.19193.
- [9] Bullough S, Navaratnam K, Sharp A. Investigation and management of the small for gestational age fetus[J]. *Obstet Gynaecol Reprod Med*, 2021, 31(1): 1-7. DOI: 10.1016/j.ogrm.2020.11.002.
- [10] 中华医学学会围产医学分会胎儿医学学组, 中华医学学会妇产科学分会产科学组. 胎儿生长受限专家共识(2019版)[J]. *中国产前诊断杂志(电子版)*, 2019, 11(4): 78-98. DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2019.04.017.
- [11] Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings[J]. *Am J Cardiol*, 1986, 57(6): 450-458. PMID: 2936235. DOI: 10.1016/0002-9149(86)90771-x.
- [12] Chassen S, Jansson T. Complex, coordinated and highly regulated changes in placental signaling and nutrient transport capacity in IUGR[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2020, 1866(2): 165373. PMID: 30684642. PMCID: PMC6650384. DOI: 10.1016/j.bbdis.2018.12.024.
- [13] Cruz-Lemini M, Crispi F, Valenzuela-Alcaraz B, et al. Fetal cardiovascular remodeling persists at 6 months in infants with intrauterine growth restriction[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2016, 48(3): 349-356. PMID: 26415719. DOI: 10.1002/uog.15767.
- [14] Crispi F, Crovetto F, Gratacos E. Intrauterine growth restriction and later cardiovascular function[J]. *Early Hum Dev*, 2018, 126: 23-27. PMID: 30206007. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2018.08.013.
- [15] Frasch MG, Giussani DA. Impact of chronic fetal hypoxia and inflammation on cardiac pacemaker cell development[J]. *Cells*, 2020, 9(3): 733. PMID: 32192015. PMCID: PMC7140710. DOI: 10.3390/cells9030733.
- [16] Botting KJ, Loke XY, Zhang S, et al. IUGR decreases cardiomyocyte endowment and alters cardiac metabolism in a sex- and cause-of-IUGR-specific manner[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2018, 315(1): R48-R67. PMID: 29561647. DOI: 10.1152/ajpregu.00180.2017.
- [17] Fouzas S, Karatza AA, Davlouros PA, et al. Neonatal cardiac dysfunction in intrauterine growth restriction[J]. *Pediatr Res*, 2014, 75(5): 651-657. PMID: 24522102. DOI: 10.1038/pr.2014.22.
- [18] Vangrieken P, Remels AHV, Al-Nasiry S, et al. Placental hypoxia-induced alterations in vascular function, morphology, and endothelial barrier integrity[J]. *Hypertens Res*, 2020, 43(12): 1361-1374. PMID: 32733105. DOI: 10.1038/s41440-020-0528-8.
- [19] Vangrieken P, Al-Nasiry S, Janssen GMJ, et al. The direct and sustained consequences of severe placental hypoxia on vascular contractility[J]. *PLoS One*, 2018, 13(8): e0202648. PMID: 30142162. PMCID: PMC6108468. DOI: 10.1371/journal.pone.0202648.
- [20] Mahle WT, Rychik J, Tian ZY, et al. Echocardiographic evaluation of the fetus with congenital cystic adenomatoid malformation[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2000, 16(7): 620-624. PMID: 11169367. DOI: 10.1046/j.1469-0705.2000.00254.x.
- [21] Crispi F, Hernandez-Andrade E, Pelsers MM, et al. Cardiac dysfunction and cell damage across clinical stages of severity in growth-restricted fetuses[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2008, 199(3): 254.e1-254.e8. PMID: 18771973. DOI: 10.1016/j.ajog.2008.06.056.
- [22] Naujorks AA, Zielinsky P, Beltrame PA, et al. Myocardial tissue Doppler assessment of diastolic function in the growth-restricted fetus[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2009, 34(1): 68-73. PMID: 19565528. DOI: 10.1002/uog.6427.
- [23] Li W, Mata KM, Mazzuca MQ, et al. Altered matrix metalloproteinase-2 and -9 expression/activity links placental ischemia and anti-angiogenic sFlt-1 to uteroplacental and vascular remodeling and collagen deposition in hypertensive pregnancy[J]. *Biochem Pharmacol*, 2014, 89(3): 370-385. PMID: 24704473. PMCID: PMC4034157. DOI: 10.1016/j.bcp.2014.03.017.
- [24] Martyn CN, Greenwald SE. Impaired synthesis of elastin in walls of aorta and large conduit arteries during early development as an initiating event in pathogenesis of systemic hypertension[J]. *Lancet*, 1997, 350(9082): 953-955. PMID: 9314885. DOI: 10.1016/s0140-6736(96)10508-0.
- [25] Goedegebuure WJ, Van der Steen M, Smeets CCJ, et al. SGA-born adults with postnatal catch-up have a persistently unfavourable metabolic health profile and increased adiposity at age 32 years[J]. *Eur J Endocrinol*, 2022, 187(1): 15-26. PMID: 35521698. DOI: 10.1530/EJE-21-1130.
- [26] Sebastiani G, Díaz M, Bassols J, et al. The sequence of prenatal growth restraint and post-natal catch-up growth leads to a thicker intima-media and more pre-peritoneal and hepatic fat by age 3-6 years[J]. *Pediatr Obes*, 2016, 11(4): 251-257. PMID: 26132470. DOI: 10.1111/ijpo.12053.
- [27] Díaz M, Campderrós L, Guimaraes MP, et al. Circulating growth-and-differentiation factor-15 in early life: relation to prenatal and postnatal growth and adiposity measurements[J]. *Pediatr Res*, 2020, 87(5): 897-902. PMID: 31645058. DOI: 10.1038/s41390-019-0633-z.

(本文编辑: 王颖)

(版权所有©2023中国当代儿科杂志)