

儿童健康促进应始于生命的孕育阶段

陶芳标

【摘要】 儿童的健康问题深刻影响了儿童的生长发育, 出生缺陷、心理行为问题、神经发育障碍、健康危险行为等层出不穷。孕前和围生期环境暴露对儿童健康的负面效应已经被证实, 提示在生命早期发育阶段预防儿童未来可能出现的健康问题是社会最好的投资。

【关键词】 儿童; 健康促进; 环境暴露; 孕前保健

基金项目: 国家科技支撑计划(2006BAI05A03); 国家自然科学基金(81330068)

Early life opportunities for promotion of children health Tao Fangbiao, Department of Maternal, Child and Adolescent Health, School of Public Health, Anhui Medical University; Anhui Provincial Laboratory of Population Health and Eugenics, Hefei 230032, China

Corresponding author: Tao Fangbiao, Email: fbtao@126.com

【Abstract】 This editorial highlights some of the emerging threats and risks to children health, including birth defects, psychological behavioral problems, neurodevelopmental disorders and health risk behaviors, which will continue to have increased impact on healthy growth and development. Mounting evidence has confirmed the adverse effects of environmental exposure during preconception and pregnancy on children's health, which suggests that one of the best investments we can make to achieve lasting progress in global health is the prevention of children's health problems during the first thousand days of life and beyond.

【Key words】 Child; Health promotion; Environmental exposure; Preconception care

Fund program: National Science and Technology Infrastructure Program (2006BAI05A03); National Natural Science Foundation of China (81330068)

儿童健康的定义从过去“没有疾病”到当前的“身体、精神和社会全面健康的状态”, 意味着对其健康促进的范畴扩大。近 30 年来, 世界范围内儿童的健康问题发生了很大的变化, 遗传性疾病、先天性畸形、新生儿疾病、感染和寄生虫病、营养不良等依然存在, 神经发育障碍和心理行为问题、伤害与暴力、肥胖及代谢性障碍、儿童虐待与忽视、青少年物质滥用、新发传染病等成为新的健康威胁。从儿童当下的环境及生活方式干预对维护和促进儿童健康有现实意义, 但从生命孕育阶段预防儿童在未来的生命历程中出生的健康问题则更有深远的价值。

一、儿童健康新问题

1. 出生缺陷影响人口质量: 出生缺陷不仅可导致孕妇孕早期流产, 还可发生死胎、死产及新生儿死亡等, 存活患儿显著增加社会和家庭的负担, 其

对个体、家庭以及社会造成长远的健康损害和经济负担, 已成为紧迫的全球性健康问题。出生缺陷是全球婴儿死亡率的重要原因之一, 5 岁以下儿童每年有超过 300 万人死于出生缺陷, 中低收入国家出生缺陷发病率和死亡率是发达国家的两倍^[1]。出生缺陷死亡的背后是大量的、生命质量受到严重影响的非致死性出生缺陷患儿。最近的一份关于全球疾病负担的报道称, 以全人群的伤残调整寿命年 (disability-adjusted life years, DALYs) 计, 出生缺陷位居第 17 位, 累计造成 3 900 万 DALYs, 比 20 世纪 90 年代累计造成 5 400 万 DALYs 有所下降^[2]。我国也是出生缺陷高发国家, 以医院为基础的出生缺陷监测表明, 2012 年全国围生儿出生缺陷总发生率为 1 456.4/10 万, 城市 (1 602.7/10 万) 高于农村 (1 301.3/10 万)。实际上, 以孕妇队列进行的出生缺陷监测其发生率远高于以医院为基础的监测率^[3]。2012 年由高龄产妇 (≥35 岁) 所分娩的婴儿比例占 8.95%, 其分娩婴儿出生缺陷发生率高达 1 751.6/10 万。2012 年前 5 位高发出生缺陷依次为

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2016.02.001

作者单位: 230032 合肥, 安徽医科大学公共卫生学院儿少卫生与妇幼保健学系 安徽人口健康与优生省级实验室

通信作者: 陶芳标, Email: fbtao@126.com

先天性心脏病、多指(趾)、总唇裂、先天性脑积水和马蹄内翻足。

2. 神经发育障碍和心理行为问题凸显:对儿童健康问题不仅要关注其生存及身体的生长,还要包括神经发育障碍和心理行为问题。全球每年有 1/4 或 1/5 的儿童发生至少一种神经发育障碍或行为问题^[4]。美国 CDC 研究表明,3~17 岁儿童神经发育障碍主要包括注意缺陷多动障碍、品行问题、焦虑、抑郁以及孤独症谱系障碍等,而 12~17 岁青少年的心理行为问题主要是物质滥用、酗酒、吸烟等^[5]。青少年时期也是精神疾病易于显现的时期,包括精神分裂症、焦虑和恐惧症,自杀是 12~17 岁青少年死亡的第二大原因,估计全球每年仅因自杀而丧生的青少年即达 9 万名。神经发育障碍和青少年行为问题往往还对成年人健康及其家庭功能和社会适应产生负性影响,因此预防和控制儿童青少年神经发育障碍和心理行为问题对个人和社会都会产生长期影响。

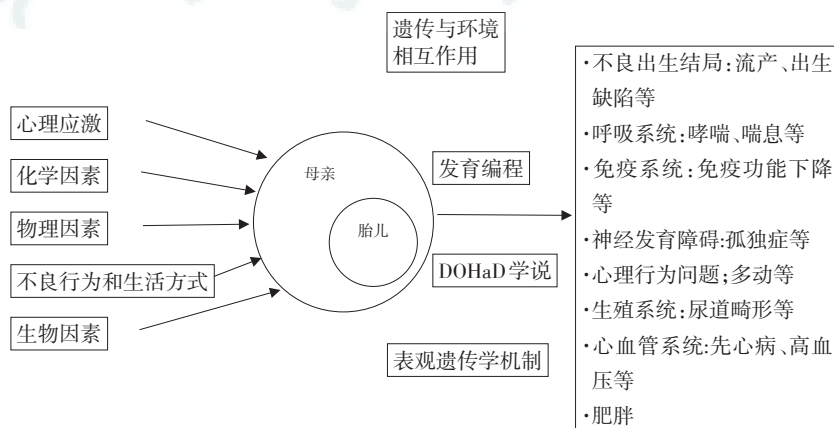
3. 肥胖问题日益严重:世界经济全球化的同时,儿童肥胖率正以惊人的速度增长,尤其是在低收入和中等收入国家,成为全球性公共卫生问题。高能量、低营养食物的摄入和缺乏体力活动为主的生活方式助长了肥胖的流行。2014 年,华盛顿大学健康指标与评估研究所的研究团队在《柳叶刀》上发表文章指出,30 年来世界范围内儿童超重和肥胖率已经增长至 47.1%^[6]。WHO 数据显示,全球 5 岁以下儿童肥胖率已从 1990 年的 4.2% 增长到 2010 年的 6.7%,预计截止到 2020 年,将达到 9.1%,肥胖人数达到 6 000 万。发展中国家近 20 年的相对增长率(65%)更是超过了发达国家(48%)^[7]。童年期肥胖不仅会影响儿童的正常成长,对当前和终生健康造成严重影响,比如糖尿病、心血管疾病及各种癌症,也会给家庭和社会带来沉重的经济负担。

4. 伤害威胁儿童生存:儿童是意外伤害的高发人群,意外伤害死亡已成为儿童死亡的重要原因之一。2010 年全球疾病负担估计,溺水、交通伤、跌落伤、中毒以及烧伤已经占中国 0~19 岁儿童青少年死亡的 73%。据 2008 年 WHO 报告,意外伤害最常见的 5 大原因有交

通伤、跌落伤、烧烫伤、溺水、中毒,在全部儿童青少年伤害致死原因中占 60%^[8]。目前,有超过 95% 的儿童青少年伤害死亡发生在低收入和中等收入国家,尽管发达国家中儿童青少年伤害死亡率较低,但依然是引起死亡的主要原因之一,占儿童青少年死亡的 40%。例如,在欧洲地区,每 10 名 15 岁以下儿童死亡中,就有 3~4 名是死于伤害。

二、围孕期和围生期环境暴露与儿童健康

1. 围孕期和围生期环境暴露的广泛性:围孕期和围生期,包括孕前准备阶段以及产前、产时和产后一段时间,对妇女和儿童都是一个特殊的阶段,这一时期,妇女从生理和心理上发生变化,是胎儿身体各器官、组织、细胞分化形成和发育的关键时期。随着母源性疾病、健康与疾病的发育起源(developmental origins of health and disease, DOHaD)以及代际因素概念和学说的提出、丰富和发展,越来越多的人关注到围孕期和围生期母亲环境因素暴露对儿童健康的影响。大量的流行病学资料以及动物实验研究显示,环境因素通过宫内和生命早期的发育编程效应、生命历程中的关键期和累积效应引起长远的影响。胎儿发育阶段,环境中化学、物理、生物因素可对子代产生明显的影响,主要取决于暴露的时间,这一影响可能是长期甚至永久性的,有的存在性别差异^[9]。大量的人群流行病学资料及动物实验研究结果显示,生命早期经历不良的物理、化学、生物因素以及心理应激、生活行为方式等,不仅损害出生前和出生后的生长发育,与先天畸形、低出生体重、早产等不良出生结局密切相关,而且影响儿童呼吸系统、免疫系统、生殖系统等多个系统发育,对成年后的健康和生活质量产生远期乃至终生影响。详见图 1。



DOHaD: 健康与疾病的发育起源

图 1 围孕期和围生期环境暴露与儿童健康

胎儿在母体内生长发育过程,母亲环境影响胎儿的生长环境,母体是胎儿唯一暴露的环境。国内外的研究结果一致认为,孕产妇接触有毒有害的化学物质可导致胎儿功能紊乱和畸形,增加子代不良出生结局、神经心理发育以及认知发育异常的风险。某化学物质的风险取决于其理化性质、暴露剂量、途径以及暴露时间点,另外还与是否同时暴露于其他环境因素以及母亲和胎儿的生物易感性有关。

2. 宫内编程的机制揭示:儿童生长发育是整合遗传和环境因素的编程过程,是机体各个组织、器官相互链接形成复杂的系统。围孕期和围生期不同环境暴露对儿童健康影响的机制目前尚不明确,可能与宫内发育编程有关。Barker 等^[10]研究指出,宫内发育损害的影响可能会持续到成年期;胎儿对宫内营养不良的反应使得其自身代谢和器官的组织结构发生变化,如果营养不良得不到及时纠正,这种导致包括血管、胰腺、肝脏和肺脏等机体组织和器官在代谢功能上的永久性的变化,进而演变为成年期疾病。在此认识的基础上,Barker 提出了 DOHaD 学说。胎儿暴露于宫内有害因素时,胎儿会做出适应性反应,优先保证重要器官如大脑等发育,其次是次要的器官发育。这种适应性反应可导致个体的结构、生理、生化发生改变,甚至引发各种成年期疾病(如心血管疾病、呼吸系统疾病等)。由此提出“节约表型假说”,这也表明了胎儿期发育可塑性或重编程^[11]。发育可塑性能够促使机体适应生存环境,但表观遗传修饰的异常会导致细胞、组织、器官,甚至整个机体结构和功能的改变,最终导致胚胎发育异常。研究表明,孕期营养不良、有毒有害物质暴露和孕期感染等可通过 DNA 甲基化、组蛋白修饰以及其他机制改变表观遗传水平,影响胎儿发育;发育编程对子代效应主要取决于暴露类型、时间以及剂量^[12-13]。此外,近期的研究者开始关注到人类胎盘特定区域基因甲基化情况可能影响儿童神经行为结局^[14]。Bromer 等^[15]研究健康新生儿的胎盘糖皮质激素受体基因发现,该基因甲基化水平与婴儿运动及注意力相关,作者指出两者之间存在潜在的复杂的表观遗传学效应。

由此可见,生命早期不良环境暴露可通过表观遗传修饰使个体表型发生显著改变。围孕期和围生期妇女对环境化学因素、物理因素以及生物因素的易感性可因先天遗传不同产生差异。因此,环境因素与遗传共同作用决定潜在疾病的表观遗传学风险。

三、关注母源性疾病对后代健康影响

母源性疾病会对胚胎或胎儿产生损害,如母源性苯丙酮尿症(phenylketonuria, PKU)、妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)等。

1. PKU:PKU 是由于 12 号染色体的苯丙氨酸氨化酶基因突变导致的常染色体隐性遗传性疾病。女性 PKU 患者如结婚生子,胎儿暴露于母体的高浓度苯丙氨酸,则可引起胎儿严重致畸(如小头畸形、先天性心脏病、颌面畸形、宫内生长迟缓等),90% 以上的儿童出生后伴智力发育障碍、癫痫、孤独症谱系障碍(autism spectrum disorders, ASDs)和严重的学习障碍^[16-17]。这种由于母亲 PKU 引起的儿童致畸和神经系统发育的多种损害称之为母源性 PKU (maternal phenylketonuria, MPKU)。在妊娠前或不迟于妊娠第一周内通过低苯丙氨酸饮食治疗可降低胎儿不良结局发育的风险。

2. 孕妇甲状腺功能异常:孕早期和孕 20 周前胎儿需要依赖母体提供甲状腺素。孕期甲状腺功能减退症和亚临床甲状腺功能减退症的发生率分别为 1.0%~1.5%^[18]和 5%~8%^[19],孕妇甲状腺功能减退症对孕妇和儿童的影响包括贫血、子痫前期、胎儿窘迫、死胎、低出生体重以及儿童先天性甲状腺功能低下症和神经认知缺陷。亚临床甲状腺功能减退症与早产和低 Apgar 评分等不良出生结局关联^[20]。孕妇中甲状腺功能亢进症和亚临床甲状腺功能亢进症发生率分别为 0.2%~0.8%和 0.4%~1.0%^[18],孕妇甲状腺功能亢进症可能引发早产、宫内生长受限^[20]。研究还发现孕妇的甲状腺功能障碍对儿童神经发育的影响,包括语言、视力和听力损伤、ASDs、注意缺陷多动障碍(attention deficit hyperactivity disorder, ADHD)、焦虑障碍等^[21-23]。

3. GDM:GDM 是指妊娠期发生或首次识别的不同糖耐量降低或异常。由于育龄妇女肥胖发生率的增加和妊娠年龄的推迟,GDM 的发病率在世界范围内都在显著增加^[24]。即使产前保健发展完善的地区,GDM 仍给胎儿和儿童带来不利的健康影响,包括围生儿死亡率增加、新生儿低血糖、高胆红素血症、巨大儿、早产、宫内生长受限、呼吸窘迫综合征、黄疸、红细胞增多症、电解质紊乱及产伤^[25]。其他的产后并发症如二尖瓣闭锁、肺动脉闭锁、法洛四联症和心肌肥厚等心血管系统^[26]和中枢神经系统的异常^[27],而胎儿器官先天畸形发生率高达 6%~10%,是非 GDM 的孕妇发生胎儿器官先天畸形的 2~5 倍^[24]。GDM 长远的健康影响包括儿童总

体发育得分降低,ADHD在内的神经发育障碍发生风险增加^[28]。

四、儿童健康促进应始于生命的孕育阶段

1. 将孕产期保健提前到孕前:疾病的发生是一个累积的过程,仅在妊娠期实施保健措施是不够的。考虑到围生期环境暴露以及母源性疾病的不利影响,孕前的健康促进更应得到重视^[29]。孕前保健包含在孕前优化妇女健康的一系列举措,通过识别和改善与妇女健康或孕期结局相关的生物医学、行为和社会危险因素,旨在促进母婴及儿童健康(maternal, newborn and child health, MNCH)。孕前保健弥补了保健连续体(continuum of care)间的裂隙,降低了孕前健康风险和健康问题对母婴健康可能的风险。因此孕前保健具有进一步降低全球母婴死亡率和患病率的极大潜力,特别是在孕期相关死亡与疾病负担较高的中低收入国家^[30]。

我国的孕前保健发展处于初级阶段,目前的主要政策项目为免费婚前医学检查和发放叶酸,并在一定程度上取得成效。自2010年实施国家免费孕前优生健康检查项目以来,为符合条件的人群提供服务,有效降低了出生缺陷的发生风险^[31]。中华医学会妇产科学分会产科学组制定了《孕前和孕期保健指南》^[32],需要更多的实证研究完善这一指南。我国孕前保健的系统并未完善,未来发展策略可以借鉴国外基本模式,综合我国的基本国情,推出中国特色孕前保健体系。

2. 积极预防和控制母源性因素或疾病:MPKU被认为是最强的致畸综合征之一,监测孕妇血液苯丙氨酸水平已经成为发达国家质谱分析技术应用指南明确推荐的指征^[33]。有关内分泌协会建议,高危孕妇的甲状腺功能筛查纳入常规孕检项目^[34],孕产妇甲状腺功能低下的及时诊断于治疗。孕期补充维生素D的效益正在评估之中^[35]。合理的进行孕前和孕期体重管理,能够降低妊娠糖尿病的发病率,减少剖宫产率,预防新生儿不良出生结局的发生,也是童年期和成年期肥胖、糖尿病的生命早期预防可行措施之一^[36]。重视母源性疾病的预防,大力普及公众的认识程度,提高公众和相关工作人员的警觉性,将母源性疾病的研究和实践纳入新生儿科及相关科学工作者的自觉行动。

3. 推进孕期可控性环境因素研究:大多数疾病的机制都是遗传和环境共同作用的结果,相对于遗传因素复杂的致病机制和难以控制性,一些环境因素具有可控性。针对孕期这一特定阶段,制定相关

政策或开展某些项目可以在一定程度上预防出生缺陷和儿童发育与行为障碍。越来越多的研究揭示环境污染物(如环境内分泌干扰物、PM_{2.5}、重金属等)直接和间接作用对生殖与发育影响的显著影响,相信随着大气、水、土壤污染的防治生态文明建设提高到国家战略以及更为严格的环境污染治理政策和措施得以实现,妇女和儿童这两个脆弱人群将会受益。

发育期不良环境暴露不仅影响儿童健康,更危害全社会的福祉。2015年美国国立卫生研究院(National Institutes of Health, NIH)正在起草一项大型、长期的研究计划——环境对儿童健康结局的影响(Environmental Influences on Child Health Outcomes, ECHO)^[37]。提出了四个公共卫生研究领域:上下呼吸道疾病(如哮喘与过敏性疾病)、肥胖及其相关健康问题(如糖尿病与代谢综合征)、孕期-围生期-产后结局(包括出生缺陷)、神经发育与相关健康问题(如孤独症谱系障碍、行为和认知发育障碍)。在每个领域均评价标准化的核心成分,包括人口统计学信息、生长发育、睡眠、营养和活动模式,同时也增加了新的指标,如微生物组学和表观遗传学对儿童发育的影响。

总之,从生命孕育阶段入手,研究可控制的环境因素与胎儿、婴幼儿以及青少年健康的关系,并将研究成果转化政策乃至生态文明国家战略,转化为妇幼保健实践,必将贡献于儿童健康促进,也是对人类终身健康的最好投资。

参 考 文 献

- [1] Kancherla V, Oakley GP Jr, Brent RL. Urgent global opportunities to prevent birth defects[J]. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2014, 19(3): 153-160. DOI: 10.1016/j.siny.2013.11.008.
- [2] Murray CJ, Lopez AD. Measuring the global burden of disease [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(5): 448-457. DOI: 10.1056/NEJMr1201534.
- [3] Tao FB, Hao JH, Huang K, et al. Cohort Profile: the China-Anhui Birth Cohort Study[J]. *Int J Epidemiol*, 2013, 42(3): 709-721. DOI: 10.1093/ije/dys085.
- [4] Patel V, Flisher AJ, Hetrick S, et al. Mental health of young people: a global public-health challenge[J]. *Lancet*, 2007, 369(9569): 1302-1313. DOI:10.1016/S0140-6736(07)60368-7.
- [5] Perou R, Bitsko RH, Blumberg SJ, et al. Mental health surveillance among children--United States, 2005-2011[J]. *MMWR Surveill Summ*, 2013, 62 Suppl 2: 1-35.
- [6] Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013[J]. *Lancet*, 2014, 384(9945): 766-781. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60460-8.

- [7] de Onis M, Blossner M, Borghi E. Global prevalence and trends of overweight and obesity among preschool children[J]. *Am J Clin Nutr*, 2010, 92(5) : 1257-1264. DOI: 10.3945/ajcn.2010.29786.
- [8] Peden M, Oyegbite K, Ozanne-Smith J, et al. World Report on Child Injury Prevention[R]. Geneva: World Health Organization, 2008.
- [9] Grandjean P, Weihe P. Developmental origins of environmentally induced disease and dysfunction International Conference on Foetal Programming and Developmental Toxicity, Tórshavn, Faroe Islands, 20-24 May, 2007[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2008, 102(2) : 71-72. DOI: 10.1111/j.1742-7843.2007.00169.x.
- [10] Barker DJ, Bagby SP, Hanson MA. Mechanisms of disease: in utero programming in the pathogenesis of hypertension[J]. *Nat Clin Pract Nephrol*, 2006, 2(12) : 700-707. DOI:10.1038/ncpneph0344.
- [11] Hochberg Z, Feil R, Constancia M, et al. Child health, developmental plasticity, and epigenetic programming[J]. *Endocr Rev*, 2011, 32(2) : 159-224. DOI: 10.1210/er.2009-0039.
- [12] Russ SA, Larson K, Tullis E, et al. A lifecourse approach to health development: implications for the maternal and child health research agenda[J]. *Matern Child Health J*, 2014, 18(2) : 497-510. DOI: 10.1007/s10995-013-1284-z.
- [13] Kundakovic M, Champagne FA. Early-life experience, epigenetics, and the developing brain[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2015, 40(1) : 141-153. DOI: 10.1038/npp.2014.140.
- [14] Lester BM, Marsit CJ, Conradt E, et al. Behavioral epigenetics and the developmental origins of child mental health disorders [J]. *J Dev Orig Health Dis*, 2012, 3(6) : 395-408. DOI: 10.1017/S2040174412000426.
- [15] Bromer C, Marsit CJ, Armstrong DA, et al. Genetic and epigenetic variation of the glucocorticoid receptor (NR3C1) in placenta and infant neurobehavior[J]. *Dev Psychobiol*, 2013, 55(7) : 673-683. DOI: 10.1002/dev.21061.
- [16] Waisbren SE, Rohr F, Anastasoie V, et al. Maternal phenylketonuria: Long-term outcomes in offspring and post-pregnancy maternal characteristics[J]. *JIMD Rep*, 2015, 21:23-33. DOI: 10.1007/8904_2014_365.
- [17] Prick BW, Hop WC, Duvekot JJ. Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia in pregnancy: pregnancy complications and neonatal sequelae in untreated and treated pregnancies[J]. *Am J Clin Nutr*, 2012, 95(2) : 374-382. DOI: 10.3945/ajcn.110.009456.
- [18] Karakosta P, Alegakis D, Georgiou V, et al. Thyroid dysfunction and autoantibodies in early pregnancy are associated with increased risk of gestational diabetes and adverse birth outcomes[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(12) : 4464-4472. DOI: 10.1210/jc.2012-2540.
- [19] Sahu MT, Das V, Mittal S, et al. Overt and subclinical thyroid dysfunction among Indian pregnant women and its effect on maternal and fetal outcome[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2010, 281(2) : 215-220. DOI: 10.1007/s00404-009-1105-1.
- [20] Männistö T, Väärasmäki M, Pouta A, et al. Thyroid dysfunction and autoantibodies during pregnancy as predictive factors of pregnancy complications and maternal morbidity in later life[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(3) : 1084-1094. DOI: 10.1210/jc.2009-1904.
- [21] Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S, et al. Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(6) : 493-501. DOI: 10.1056/NEJMoa1106104.
- [22] McPartland J, Volkmar FR. Autism and related disorders[J]. *Handb Clin Neurol*, 2012, 106 : 407-418. DOI: 10.1016/B978-0-444-52002-9.00023-1.
- [23] Vaidya CJ. Neurodevelopmental abnormalities in ADHD[J]. *Curr Top Behav Neurosci*, 2012, 9 : 49-66. DOI: 10.1007/7854_2011_138.
- [24] Page KA, Romero A, Buchanan TA, et al. Gestational diabetes mellitus, maternal obesity, and adiposity in offspring[J]. *J Pediatr*, 2014, 164(4) : 807-810. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.11.063.
- [25] Nordin NM, Wei JW, Naing NN, et al. Comparison of maternal-fetal outcomes in gestational diabetes and lesser degrees of glucose intolerance[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2006, 32(1) : 107-114. DOI: 10.1111/j.1447-0756.2006.00360.x.
- [26] Lisowski LA, Verheijen PM, Copel JA, et al. Congenital heart disease in pregnancies complicated by maternal diabetes mellitus. An international clinical collaboration, literature review, and meta-analysis[J]. *Herz*, 2010, 35(1) : 19-26. DOI: 10.1007/s00059-010-3244-3.
- [27] Ornoy A, Reece EA, Pavlinkova G, et al. Effect of maternal diabetes on the embryo, fetus, and children: congenital anomalies, genetic and epigenetic changes and developmental outcomes[J]. *Birth Defects Res C Embryo Today*, 2015, 105(1) : 53-72. DOI: 10.1002/bdrc.21090.
- [28] Nomura Y, Marks DJ, Grossman B, et al. Exposure to gestational diabetes mellitus and low socioeconomic status: effects on neurocognitive development and risk of attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring[J]. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2012, 166(4) : 337-343. DOI: 10.1001/archpediatrics.2011.784.
- [29] 陶芳标. 生命历程理论整合于孕前和孕期保健研究与实践 [J]. *中国公共卫生*, 2013, 29(7) : 937-939. DOI: 10.11847/zgggws2013-29-07-01.
- [30] Dean SV, Lassi ZS, Imam AM, et al. Preconception care: closing the gap in the continuum of care to accelerate improvements in maternal, newborn and child health[J]. *Reprod Health*, 2014, 11 Suppl 3 : S1. DOI: 10.1186/1742-4755-11-S3-S1.
- [31] 国家卫生计生委. 国家免费孕前优生项目实现农村全覆盖 [EB/OL]. [2014-04-18]. http://www.gov.cn/xinwen/2014-04/17/content_2661612.htm.
- [32] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 孕前和孕期保健指南 [J]. *中华儿科杂志*, 2011, 46(2) : 150-153. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2011.02.018.
- [33] Waisbren SE, Rohr F, Anastasoie V, et al. Maternal phenylketonuria: long-term outcomes in offspring and post-pregnancy maternal characteristics[J]. *JIMD Rep*, 2015, 21 : 23-33. DOI: 10.1007/8904_2014_365.
- [34] Vandana, Kumar A, Khatuja R, et al. Thyroid dysfunction during pregnancy and in postpartum period: treatment and latest recommendations[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2014, 289(5) : 1137-1144. DOI: 10.1007/s00404-014-3159-y.
- [35] Schwalfenberg GK, Genies SJ. Vitamin D, Essential Minerals, and Toxic Elements: Exploring Interactions between Nutrients and Toxicants in Clinical Medicine[J]. *Scientific World Journal*, 2015, 2015 : 318595. DOI: 10.1155/2015/318595.
- [36] 葛星, 陶芳标. 妇女孕前肥胖、孕期过度增重与儿童神经精神发育损伤 [J]. *中华预防医学杂志*, 2014, 48(7) : 644-646. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2014.07.023.
- [37] Schmidt CW. Growing a new study: environmental influences on child health outcomes[J]. *Environ Health Perspect*, 2015, 123(10) : A260-3. DOI: 10.1289/ehp.123-A260.

(收稿日期: 2015-11-04)

(本文编辑: 吕相征)