

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.29.014

早期间断高容量血液滤过对群蜂蜇伤横纹肌溶解患者预后及炎症因子的影响

陈洪流, 丘 瑛[△], 宁 宗

(广西医科大学第一附属医院急诊科, 南宁 530021)

[摘要] **目的** 探讨早期间断高容量血液滤过对群蜂蜇伤后出现横纹肌溶解患者预后及炎症因子的影响。**方法** 选取 2006 年 1 月至 2014 年 10 月该院急诊科收治的 119 例群蜂蜇伤出现横纹肌溶解的患者分为两组, A 组: 蜂蜇伤 24 h 后接受血液滤过; B 组: 蜂蜇伤后进行早期血液滤过(蜂蜇伤 24 h 内), 比较两组患者的急性肾损伤和多器官功能障碍综合征的发生率、病死率、平均住院时间, 以及蜂蜇伤后第 3、7、10 天血液主要生化指标及炎症因子变化。**结果** 与 A 组比较, B 组急性肾损伤与多器官功能障碍综合征的发生率、病死率明显下降 ($P < 0.05$), 平均住院时间缩短 $[(14.6 \pm 6.3) \text{d vs. } (19.2 \pm 7.1) \text{d}, P < 0.05]$; B 组患者在蜂蜇伤后血清肌酸激酶、肌酸激酶同工酶、肌酐、降钙素原、高迁移率族蛋白 B1、总胆红素及血红蛋白恢复较 A 组快 ($P < 0.01$); B 组患者降钙素原水平与高迁移率族蛋白 B1、肌酸激酶、肌酐、总胆红素呈正相关 ($P < 0.05$)。**结论** 对群蜂蜇伤出现横纹肌溶解的患者进行早期间断高容量血液滤过可降低炎症因子水平及改善预后, 提高生存率。

[关键词] 血液滤过; 群蜂蜇伤; 横纹肌溶解; 降钙素原; 高迁移率族蛋白 B1

[中图分类号] R459.5

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)29-4074-04

Effect of early intermittent high-volume hemofiltration on the prognosis and inflammatory factor of the patients with rhabdomyolysis after massive wasp stings

Chen Hongliu, Qiu Ying[△], Ning Zong

(Department of Emergency, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi 530021, China)

[Abstract] **Objective** To explore the effect of early intermittent high-volume hemofiltration on the prognosis and inflammatory factor of the patients with rhabdomyolysis after massive wasp stings. **Methods** Analysis of 119 patients with rhabdomyolysis after massive wasp stings in our hospital from January 2006 to October 2014. These patients were divided into two groups, group A; hemofiltration treatment after 24 h after massive wasp stings, group B; hemofiltration treatment within 24 h after massive wasp stings. The incidence rate of acute kidney injury, multiple organ dysfunction syndrome and mortality were observed in the two group. The average hospitalization time and serum biochemical data and inflammatory factor in 3, 7, 10 d after massive wasp stings were also collected. **Results** The incidence rate of acute kidney injury and multiple organ dysfunction syndrome and mortality were obviously decreased in group B when compared to group A (all $P < 0.05$). Accordingly, the average hospitalization time in group B was shorter than that in group A $[(14.6 \pm 6.3) \text{d vs. } (19.2 \pm 7.1) \text{d}, P < 0.05]$. Compared with group A, the levels of CK, CK-MB, SCr, PCT, HMGB1, TBIL were recovered better in 3, 7, 10 d after massive wasp stings in group B (all $P < 0.01$). The level of PCT were paralleled to HMGB1, CK, SCr and TBIL ($P < 0.05$). **Conclusion** The early intermittent high-volume hemofiltration can evidently decrease the level of inflammatory factor and improve the prognosis of the patients with rhabdomyolysis after massive wasp stings.

[Key words] hemofiltration; massive wasp stings; rhabdomyolysis; procalcitonin; high-mobility group box 1

在我国, 群蜂蜇伤导致的多器官功能障碍综合征 (multiple organs dysfunction syndrome, MODS) 较为常见, 其中, 急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 是最为突出的临床表现, 而横纹肌溶解是引起 AKI 最主要的原因^[1]。血液滤过治疗对群蜂蜇伤导致的 AKI 及 MODS 有确切疗效, 然而, 当患者已出现严重并发症再进行血液滤过干预, 治疗效果不佳, 病死率高。因此, 早期识别潜在可能出现严重并发症的群蜂蜇伤患者, 对其进行早期血液滤过治疗非常关键。研究表明, 在蜂蜇伤导致的 MODS 患者中, 大部分存在横纹肌溶解, 且血清肌酸激酶 (creatinine kinase, CK) 升高的幅度越大, 患者预后越差^[2]。近年来, 本院对群蜂蜇伤后横纹肌溶解的患者在常规治疗的基础上进行早期间断高容量血液滤过治疗, 取得了良好效果, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2006 年 1 月至 2014 年 10 月本院共收治群蜂蜇伤患者 119 例, 其中, 男 81 例, 女 38 例, 年龄 15~71 岁, 平均 (49.7 ± 13.8) 岁。入选病例均为蜂蜇伤大于 10 处, 符合横纹肌溶解特征^[3]: (1) 血清 CK 明显增高大于或等于正常峰值 5 倍 ($\geq 1000 \text{ U/L}$); (2) 尿肌红蛋白检测阳性; (3) 排除急性心肌梗死, 多发性肌炎, 外伤等疾病。

1.2 方法

1.2.1 分组 入院病例分为 2 组 (其中, 19 例蜂蜇伤 24 h 后由外院转入患者纳入对照组), 对照组 (A 组) 57 例: 蜂蜇伤 24 h 后进行血液滤过治疗, 其中, 男 40 例、女 17 例, 平均 (47.5 ± 16.9) 岁; 早期血液滤过治疗组 (B 组) 62 例: 蜂蜇伤 24 h 内进行血液滤过治疗, 其中, 男 41 例、女 21 例, 平均 (51.6 ± 15.3)

岁。两组年龄及性别构成的差异无统计学意义 ($P>0.05$)。两组患者血液滤过治疗前平均动脉压、主要生化指标及急性生理与慢性健康 (APACHE-II) 评分比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。两组患者血液滤过开始时间比较差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 1。分组治疗均征得患者或家属同意。排除标准: (1) 入院即需要机械通气患者; (2) 入院即存在循环衰竭, 需要使用升压药患者。

1.2.2 常规治疗 (1) 局部处理: 清理伤口, 拔除残留毒刺, 消毒, 中和毒素; (2) 糖皮质激素: 地塞米松; (3) 适当补液, 碱化尿液; (4) 脏器功能的保护及抗过敏治疗。

1.2.3 间断高容量血液滤过治疗 采用间断高容量血液滤过方式, 血滤时间每次为 4~6 h, 使用欧赛 150 血液滤过器, 采用前稀释法输入, 置换量为 $80\sim 100\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$, 超滤量根据肾功能、尿量等情况决定。无出血倾向使用低分子肝素抗凝, 有出血倾向采用无肝素化。每天进行血滤 1~2 次, 连续 3 d, 平均 (3.2±1.7) 次, 随后根据患者病情决定是否继续血滤或变更血液净化方式。

表 1 两组患者临床资料比较

项目	A 组(n=57)	B 组(n=62)	χ^2/t	P
年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)	47.5±16.9	51.6±15.3	1.389 0	>0.05
性别(男/女, n/n)	40/17	41/21	0.223 7	>0.05
平均动脉压($\bar{x}\pm s$, mm Hg)	92.3±17.5	98.6±21.2	1.759 1	>0.05
发病至首次血液滤过时间($\bar{x}\pm s$, h)	43.6±15.5	16.4±7.2	10.485 9	<0.05
PCT($\bar{x}\pm s$, ng/mL)	13.8±8.3	15.2±7.3	0.978 8	>0.05
HMGB1($\bar{x}\pm s$, ng/mL)	45.7±27.2	50.1±33.8	0.778 1	>0.05
Hb($\bar{x}\pm s$, g/L)	110.5±18.7	107.3±21.6	0.860 6	>0.05
TBIL ($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{mol/L}$)	28.6±18.3	26.7±16.5	0.595 6	>0.05
APACHE-II 评分($\bar{x}\pm s$, 分)	10.04±2.88	9.67±2.65	0.729 9	>0.05
CK-MB($\bar{x}\pm s$, U/L)	93±57	89±62	0.365 4	>0.05
SCr ($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{mol/L}$)	214±102	198±89	0.913 6	>0.05
CK($\bar{x}\pm s$, U/L)	5 928±3 652	6 201±3 486	0.417 1	>0.05

CK-MB: 肌酸激酶同工酶; SCr: 肌酐; PCT: 降钙素原; HMGB1: 高迁移率族蛋白; Hb: 血红蛋白; TBIL: 总胆红素。

1.2.4 观察指标 观察两组患者在蜂蜇伤后第 3、7、10 天的 CK、CK-MB、SCr、Hb、TBIL 及炎症因子 PCT、HMGB1 的变化; 并比较两组患者 AKI 和 MODS 发生率、病死率、平均住院时间。AKI 诊断标准: 根据急性肾损伤网络 (AKIN) 2005 年的

分期标准, 本研究剔除肾脏替代治疗作为分期标准, 以血 SCr 和尿量作为诊断 AKI 的标准^[4]。MODS 诊断标准依据急诊内科学第 2 版(2007 年)中修正的 Fry-MODS 诊断标准^[5]。

1.3 统计学处理 采用 SPSS16.0 统计软件进行分析, 计数资料以率表示, 采用 χ^2 检验; 计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示, 两组间比较, 采用 t 检验; 进行 Spearman 相关分析, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者 AKI 及 MODS 发生率、病死率比较 两组患者 AKI 1 期、AKI 2 期发生率比较差异无统计学意义 ($P>0.05$); AKI 3 期及总 AKI 发生率两组间比较差异有统计学意义 ($P<0.05$); 两组患者 MODS 发生率、病死率比较差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 2。

2.2 两组并发 MODS 患者器官功能障碍数及 APACHE-II 评分比较 两组并发 MODS 患者器官功能障碍数及 APACHE-II 评分比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 3。

表 2 两组患者 AKI 及 MODS 发生率、病死率比较[n(%)]

组别	n	AKI 1 期	AKI 2 期	AKI 3 期	AKI	MODS	病死率
A 组	57	7(12.3)	14(24.7)	23(40.2)	44(77.2)	35(61.4)	9(15.8)
B 组	62	9(14.5)	12(19.4)	11(17.7)	32(51.6)	23(37.1)	2(3.2)
P		>0.05	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 3 两组并发 MODS 患者器官功能障碍数及 APACHE-II 评分比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	器官功能障碍数	APACHE-II 评分(分)
A 组	35	3.26±0.89	19.54±6.23
B 组	23	2.68±0.61	15.27±3.84
P		<0.05	<0.05

2.3 两组患者平均住院时间比较 B 组平均住院时间 (14.6±6.3)d, A 组平均住院时间 (19.2±7.1)d, 两组比较差异有统计学意义 ($t=3.2721, P<0.05$)。

2.4 两组患者各项生化指标比较 蜂蜇伤后 3、7、10 d, 两组间各项生化指标比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 4。以入院 28 d 为研究终点, A 组: 发病 3 d 内死亡 4 例, 3~7 d 死亡 4 例, 10 d 以上死亡 1 例, 其中, 7 例院内死亡, 2 例自动出院后随访死亡; B 组: 发病 3 d 内死亡 1 例, 3~7 d 死亡 1 例; A 组 10 d 内好转出院 7 例, B 组 10 d 内好转出院 17 例。

表 4 两组患者蜂蜇伤第 3、7、10 d 主要生化指标比较($\bar{x}\pm s$)

时间	组别	n	CK(U/L)	CK-MB(U/L)	SCr($\mu\text{mol/L}$)	PCT(ng/mL)	HMGB1(ng/mL)	Hb(g/L)	TBIL($\mu\text{mol/L}$)
3 d	A 组	53	13 562.0±5 475.0	247.0±63.0	516.0±179.0	22.6±13.4	62.5±29.4	85.6±16.4	37.1±17.2
	B 组	61	5 443.0±3 124.0*	101.0±48.0*	215.0±88.0*	16.7±8.2*	44.7±27.6*	96.8±15.7*	24.6±15.1*
7 d	A 组	49	8 744.0±3 263.0	146.0±32.0	498.0±224.0	17.3±10.5	53.9±31.3	82.2±14.2	36.6±16.4
	B 组	60	3 174.0±1 659.0▲	68.0±30.0▲	176.0±63.0▲	10.8±9.3▲	32.9±24.5▲	98.6±16.3▲	19.7±11.2▲
10 d	A 组	42	3 445.0±1 726.0	54.0±26.0	364.0±185.0	11.5±7.6	38.8±20.1	86.7±13.8	31.4±11.5
	B 组	43	964.0±452.0◆	27.0±11.0◆	143.0±47.0◆	6.2±5.7◆	24.3±17.9◆	103.3±17.2◆	17.1±13.6◆

*: $P<0.05$, ▲: $P<0.05$, ◆: $P<0.05$, 与 A 组比较。

2.5 B 组 PCT 与 HMGB1、CK、SCr、TBIL 的相关性分析 B 组,血清 PCT 水平与 HMGB1、CK、SCr、TBIL 呈正相关($r=0.906, 0.928, 0.874, 0.856, P<0.05$)。

3 讨 论

广西是山地丘陵地区,山多树多,群蜂蜇伤在广西较为常见。蜂毒成分复杂,主要由胺类(组胺、5-羟色胺、乙酰胆碱)、多肽类(蜂毒肽、黄蜂激肽)、生物酶(磷脂酶 A、透明质酸酶、蛋白酶)等组成,其中蜂毒肽含量最高,约占干蜂的 50%,是主要致病因素。蜂毒肽、磷脂酶 A 及透明质酸酶能直接损伤细胞膜,导致横纹肌溶解发生^[6]。人类对蜂毒的反应主要分为两大类,一类是免疫球蛋白 E(IgE)介导的过敏反应,另一类是蜂毒的直接作用。研究发现,群蜂蜇伤的数量对预后的影响是至关重要的,群蜂蜇伤较易进展成 MODS^[1]。群蜂蜇伤后大量炎症介质的释放以及大量蜂毒的直接细胞毒性,可产生严重并发症包括横纹肌溶解、血管内溶血、肝损伤、急性肾损伤、休克、迟发性脑病及急性肺水肿等。群蜂蜇伤导致死亡的主要原因为 MODS^[1,7]。

在中国,群蜂蜇伤的临床表现主要是蜂毒导致的毒性反应和多器官功能损害,过敏反应相对较少^[1]。对于群蜂蜇伤导致急性肾损伤及 MODS 患者,除了常规的脏器功能保护和激素治疗外,采取血液净化治疗是一个共识。但是当患者已经出现严重并发症才开始血液净化治疗,治疗时间长,花费大,病残、病死率增高。因此,早期识别有可能出现严重并发症的群蜂蜇伤患者,采取有效的治疗措施防止脏器功能损害的发生是治疗的关键。研究发现,群蜂蜇伤的患者中 53.7% 存在 CK 的增高,急性肾损伤是最突出的临床表现,而横纹肌溶解是引起急性肾损伤最主要的因素。此外,急性溶血也是导致急性肾损伤较为重要的原因^[1]。在蜂蜇伤导致的 MODS 患者中,绝大部分存在 CK 明显增高,CK 增高的幅度越大,患者预后越差^[2]。此外研究还发现,蜂蜇伤患者体内肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素(IL)-6、IL-8 等炎症因子水平显著增高,且与病情及预后相关。而朱平等^[8]研究,发现蜂蜇伤急性肾损伤的患者 HMGB1 水平明显增高,且与血清 CK 呈正相关。由此可见蜂蜇伤后出现横纹肌溶解的患者,同时也伴随着显著的炎症反应,其发生急性肾衰竭及 MODS 的可能性增大,因此,进行早期血液净化干预是必要的。目前有多种血液净化治疗方式。血液透析通过溶质弥散清除小分子药物或毒物,对中大相对分子质量的物质无效。蜂毒肽及肌红蛋白为中大分子物质,血液透析不适用于群蜂蜇伤患者的早期治疗,临床上常用于已经并发急性肾衰竭的患者。血液灌流通过灌流器的特异性吸附作用,可吸附蜂毒及横纹肌溶解产生的肌红蛋白等中大分子毒物,但不能清除免疫炎症因子,不能调节水、电解质平衡。血液滤过治疗不仅能清除蜂毒及免疫炎症因子,调节水、电解质、酸碱平衡,还能清除横纹肌溶解及急性溶血产生的肌红蛋白和游离的 Hb。因此,对群蜂蜇伤后出现横纹肌溶解的患者进行早期血液滤过治疗是较好的选择。血液滤过分为连续性及间断性。已有报道连续性静脉静脉血液滤过能有效减轻群蜂蜇伤并 MODS 患者的脏器功能损伤^[9]。而白云^[10]研究发现间断短时血液滤过能下调重症胰腺炎患者 TNF- α 、IL-6、IL-8 水平,改善患者预后。由于连续性静脉静脉血液滤过易导致矫枉过正,引起以免疫抑制占主导的代偿性抗炎反应综合征,且对设

备人员要求高,费用高,基层医院难以普及。而间断高容量血液滤过是血液净化治疗的成熟方法之一,从治疗时间及费用来说,患者及家属易于接受,且在一般的基层医院即可开展,可以对潜在可能出现严重并发症的患者进行早期干预,从而不延误治疗时机。

众多研究表明,PCT 和 HMGB1 是新发现的重要炎症因子。PCT 不仅在严重感染时增高,在一些非感染的全身炎症反应也观察到 PCT 的增高,而且 PCT 可作为评估 MODS 严重程度的参考指标^[11]。HMGB1 是一种重要的晚期炎症因子,它与严重全身炎症反应综合征及多器官功能障碍等病理过程密切相关。阻断 HMGB1 的表达或抑制 HMGB1 的活性可明显减轻炎症反应和组织损伤^[12]。HMGB1 与糖基化终产物受体(RAGE)和 Toll 样受体(TLR)相结合,进而激活核因子- κ B(NF- κ B)、JAK/STAT 和丝裂原激活蛋白激酶(MAPK)等多条细胞信号转导通路而发挥生物学效应^[13]。研究表明,PCT 可通过提高 MAPK、NF- κ B 的磷酸化水平,刺激 THP-1 细胞和外周血单核细胞释放炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 及 HMGB1,从而放大炎症反应^[14]。Sun 等^[15]在动物研究中发现持续静脉-静脉滤过可下调脓毒症动物体内的 HMGB1、TLR4、NF- κ B 水平。

本研究发现,B 组 AKI 发生率低于 A 组,其中,AKI 3 期发生率明显低于 A 组。B 组 MODS 发生率及病死率低于 A 组。并发 MODS 的 B 组 APEACHE II 评分及脏器功能损害数低于 A 组。由此可见,与 A 组相比,B 组病情较轻,脏器功能损害少,预后较好,住院时间明显缩短。群蜂蜇伤后出现横纹肌溶解的两组患者血清 PCT 及 HMGB1 明显上升,可能机制为群蜂蜇伤后大量蜂毒产生直接细胞毒性,损伤组织细胞,由受损的细胞释放 HMGB1 及 PCT;此外,蜂毒还可能通过激活单核巨噬细胞系统,引起炎症因子释放,促进及放大炎症反应,进一步损伤组织器官。与 A 组相比,B 组从第 3 天起,PCT 和 HMGB1 开始明显下降,其水平与血清 CK、SCr、TBIL 呈正相关;随着 PCT、HMGB1 的下降,其他促炎因子 TNF- α 、IL-6 等也随之下降,过度炎症反应得到控制^[15],机体的免疫功能将逐渐恢复稳态,从而减少 MODS 的发生,改善 MODS 患者的预后。对群蜂蜇伤出现横纹肌溶解的患者进行早期血液滤过治疗,可通过以下多方面作用减轻脏器的损害,改善预后:首先可以通过清除蜂毒,减少蜂毒对组织细胞的直接毒性作用,减轻脏器损害;其次可以通过清除横纹肌溶解产生的肌红蛋白及溶血产生的游离 Hb,减少它们对肾小管的阻塞及毒性作用,降低肾小管坏死的发生率,减轻或避免出现肾脏的损害;此外,还可以通过下调炎症因子 HMGB1 及 PCT 水平,从而可能通过阻断 MAPK、NF- κ B 信号通路,抑制瀑布效应,防止炎症反应级联放大,避免过度炎症反应对组织器官的损害。对于群蜂蜇伤横纹肌溶解患者,虽然早期间断高容量血液滤过治疗可以减少脏器损害,改善预后,但是 AKI 发生率 51.6%,MODS 发生率 37.1%,仍处于较高水平。是否可以对群蜂蜇伤横纹肌溶解患者进行危险分级,对不同级别的患者采取更有针对性的血液净化及其他综合治疗方式,进一步减少 AKI、MODS 发生率,有待于进一步的研究。

参考文献

[1] Xie C, Xu S, Ding F, et al. Clinical features of severe wasp

- Sting patients with dominantly toxic reaction; analysis of 1091 cases[J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e83164.
- [2] 李天星, 李伟荣, 蔡婷婷, 等. 蜂毒致心肌损伤的临床分析[J]. *山东医药*, 2013, 53(9): 59-60.
- [3] Khan FY. Rhabdomyolysis: a review of the literature[J]. *Neth J Med*, 2009, 67(9): 272-283.
- [4] Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute kidney injury network; report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury[J]. *Crit Care*, 2007, 11(2): R31.
- [5] 张文武. 急诊内科学[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 430.
- [6] Radhakrishnan H. Acute kidney injury and rhabdomyolysis due to multiple wasp stings[J]. *Indian J Crit Care Med*, 2014, 18(7): 470-472.
- [7] Kularatne K, Kannangare T, Jayasena A, et al. Fatal acute pulmonary oedema and acute renal failure following multiple wasp/hornet (*vespa affinis*) stings in Sri Lanka: two case reports[J]. *J Med Case Rep*, 2014, 8(6): 188.
- [8] 朱平, 谢莉, 杨林. 蜂蜇伤致急性肾损伤患者高迁移率族蛋白 B1 的水平及意义[J]. *广东医学*, 2014, 35(19): 3007-3009.
- [9] Paudel B, Paudel K. A study of wasp bites in a tertiary hospital of western Nepal[J]. *Nepal Med Coll J*, 2009, 11(1): 52-56.
- [10] 白云. 间断短时血液滤过对重症急性胰腺炎患者血浆炎性细胞因子的影响[J]. *免疫学杂志*, 2011, 27(6): 550-552.
- [11] Matsumura Y, Nakada TA, Abe R, et al. Serum procalcitonin level and SOFA score at discharge from the intensive care unit predict post-intensive care unit mortality: a prospective study[J]. *PLoS One*, 2014, 9(12): e114007.
- [12] Luan ZG, Zhang H, Ma XC, et al. Role of high-mobility group box 1 protein in the pathogenesis of intestinal barrier injury in rats with severe acute pancreatitis[J]. *Pancreas*, 2010, 39(2): 216-223.
- [13] Nogueira-Machado JA, De oliveira volpe CM, chaves MM. HMGB1, TLR and RAGE: a functional tripod that leads to diabetic inflammation[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2011, 15(8): 1023-1035.
- [14] Murakami K, Suzuki C, Fujii A, et al. Intravenous immunoglobulin preparation prevents the production of pro-inflammatory cytokines by modulating NF κ B and MAPKs pathways in the human monocytic THP-1 cells stimulated with procalcitonin[J]. *Inflamm Res*, 2014, 63(9): 711-718.
- [15] Sun J, Shi S, Wang Q, et al. Continuous hemodiafiltration therapy reduces damage of multi-organs by ameliorating of HMGB1/TLR4/NF κ B in a dog sepsis model[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(2): 1555-1564.

(收稿日期: 2016-02-26 修回日期: 2016-04-15)

(上接第 4073 页)

- [5] Chevalier N, Letur H, Lelannou D, et al. Materno-Fetal cardiovascular complications in turner syndrome after oocyte donation: insufficient prepregnancy screening and pregnancy Follow-Up are associated with poor outcome[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(2): E260-267.
- [6] Carmen Collado M, Isolauri E, Laitinen KA. Effect of mother's weight on infant's microbiota acquisition, composition, and activity during early infancy a prospective follow-up study initiated in early pregnancy[J]. *Am J Clin Nutr*, 2010, 92(5): 1023-1030.
- [7] 陈露露, 刘杰, 康喻, 等. 孕前体重指数及孕期增长与母婴结局的关系[J]. *重庆医学*, 2014, 43(10): 1178-1180.
- [8] Gillman MW. Gestational weight gain now and the future[J]. *Circulation*, 2012, 125(11): 1339-1340.
- [9] Koepf UM, Andersen LF, Dahl-Joergensen K, et al. Maternal pre-pregnant body mass index, maternal weight change and offspring birthweight[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2012, 91(2): 243-249.
- [10] 王桂喜, 杜鹃. 孕期肥胖与妊娠结局研究关系进展[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2010, 26(7): 558-560.
- [11] 王文鹏, 陈芳芳, 米杰, 等. 孕妇孕期适宜体质量增加范围的探讨及其与新生儿出生体质量的关系[J]. *中华妇产科杂志*, 2013, 48(5): 321-325.
- [12] 杜鹃, 奚琦, 刘学敏, 等. 我国北方地区单胎足月初产孕妇孕期体质量增长适宜范围[J]. *中国妇幼保健*, 2011, 26(14): 2112-2114.
- [13] 崔宝奎, 樊萍, 马晓东, 等. 孕妇孕前期体质量指数、孕期体质量增加与新生儿出生体质量及非选择性剖宫产的关系[J/CD]. *中华妇幼临床医学杂志(电子版)*, 2011, 7(5): 452-454.
- [14] Hendler I, Goldenberg RL, Mercer BM, et al. The preterm prediction study: association between maternal body mass index and spontaneous and indicated preterm birth[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2005, 192(3): 882-886.
- [15] McDonald SD, Han Z, Mulla S, et al. Overweight and obesity in mothers and risk of preterm birth and low birthweight infants: systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ*, 2010(34): 3428-3447.

(收稿日期: 2016-02-22 修回日期: 2016-04-10)