

母亲 MTHFR 677C/T 多态性和孕期状况与子代发生先天性心脏病的相关性研究

蒋幼芳 梅瑾 张闻 钱霞 张甦 刘春玲 杨华

【摘要】 目的 探讨母亲孕期 MTHFR 677C/T 多态性、孕期状况在子代先天性心脏病 (CHD) 发生中的相互关系。**方法** 采用病例对照研究, 调查 100 对 CHD 胎儿和无 CHD 胎儿生物学母亲有关人口学、孕期环境相关情况、优生认知, 并检测 MTHFR 677C/T 基因多态性以及血清同型半胱氨酸 (HCY)、叶酸、VitB12 水平, 进行单因素和多因素非条件 logistic 回归分析。**结果** 病例组和对照组 MTHFR 677C/T 基因型和等位基因频率差异无统计学意义 ($\chi^2=1.08, P=0.582$; $\chi^2=0.53, P=0.468$), 血清 HCY 水平两组差异有统计学意义 ($t=-8.14, P=0.000$)。单因素分析, 14 个因素有统计学意义 ($P<0.05$); 多因素 logistic 逐步回归分析, 母亲教育程度 ($OR=3.386, 95\%CI: 1.279 \sim 8.961$)、家庭年收入 ($OR=8.699, 95\%CI: 2.177 \sim 34.765$)、患慢性病 ($OR=0.343, 95\%CI: 0.134 \sim 0.881$)、优生认知得分 ($OR=0.906, 95\%CI: 0.836 \sim 0.981$)、血清 HCY 水平 ($OR=1.734, 95\%CI: 1.458 \sim 1.986$)、异常生育史 ($OR=3.710, 95\%CI: 1.217 \sim 11.308$) 等因素与子代 CHD 相关。**结论** 母亲 MTHFR 677C/T 多态性与子代 CHD 发生未发现关联; 母亲教育程度低、家庭年收入低、异常生育史、优生认知得分低、血清 HCY 水平高可能增加子代 CHD 的发生危险。

【关键词】 先天性心脏病; 亚甲基四氢叶酸还原酶; 基因; 孕期状况

Correlation between offspring congenital heart disease and MTHFR 677C/T polymorphism and general status of pregnant women Jiang Youfang¹, Mei Jin², Zhang Wen², Qian Xia², Zhang Su³, Liu Chunling³, Yang Hua¹. 1 Zhejiang Academy of Medical Science, Hangzhou 310013, China; 2 Hangzhou Obstetrics and Gynecology Hospital; 3 Huzhou Maternity and Child Hospital
Corresponding author: Yang hua, Email: yang5611@21cn.com

This work was supported by grants from the Public Technology Research and Social Development Project of Zhejiang Province (No. 2012C23092) and Medicine and Health Science and Technology Plan Project in Zhejiang Province (No. 2012KYA049).

【Abstract】 Objective To understand the relationship between MTHFR 677C/T polymorphism and general status of pregnant women and offspring congenital heart disease (CHD). **Methods** A case-control study was conducted among the biological mothers of 100 infants with CHD and 100 healthy controls to collect the information about their demographic characteristics, general status during pregnancy and awareness of eugenics. Their MTHFR 677C/T polymorphism and serum homocysteine (HCY), folic acid, vitamin B12 levels were detected. **Results** The differences in MTHFR genotype and allele frequency between the two groups were not statistical significant ($\chi^2=1.08, P=0.582$; $\chi^2=0.53, P=0.468$), but the difference in serum HCY between two groups were statistical significant ($t=-8.14, P=0.000$). Univariate analysis showed that 14 factors had statistical significances ($P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis indicated that mother's educational level ($OR=3.386, 95\%CI: 1.279-8.961$), annual household income ($OR=8.699, 95\%CI: 2.177-34.765$), chronic disease prevalence ($OR=0.343, 95\%CI: 0.134-0.881$), awareness of eugenics ($OR=0.906, 95\%CI: 0.836-0.981$), serum HCY level ($OR=1.734, 95\%CI: 1.458-1.986$) and abnormal reproductive history ($OR=3.710, 95\%CI: 1.217-11.308$) were correlated with offspring CHD. **Conclusion** There was no correlation between MTHFR 677C/T polymorphism of pregnant women and offspring CHD, but low educational level, low annual household income, abnormal reproductive history, low awareness of eugenics and high serum HCY levels of pregnant women might increase the risk of offspring CHD.

【Key words】 Congenital heart disease; Methylenetetrahydrofolate reductase; Gene; General status during pregnancy

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.10.008

基金项目: 浙江省公益技术研究社会发展项目 (2012C23092); 浙江省医药卫生一般研究项目 (2012KYA049)

作者单位: 310013 杭州, 浙江省医学科学院 (蒋幼芳、杨华); 杭州市第一人民医院集团杭州市妇幼保健院 (梅瑾、张闻、钱霞); 湖州市妇幼保健院 (张甦、刘春玲)

通信作者: 杨华, Email: yang5611@21cn.com

先天性心脏病(CHD)是导致围产儿和婴幼儿死亡的主要原因,是最常见的出生缺陷之一,Burki和Babar^[1]报道CHD在出生儿中总发病率约为4‰~5‰,我国出生缺陷监测结果显示,CHD发生率已位居我国主要先天畸形的第三位,仅次于神经管缺陷和唇腭裂,人群发病率约为8‰^[2]。CHD病因复杂尚未完全阐明,但多数学者认为,除了少数CHD是单基因突变和染色体畸变引起,大多数CHD是由遗传因素和环境因素相互作用引起的多基因遗传病^[3]。本研究采用病例对照研究,选择100对有CHD和无CHD胎儿的生物学母亲为研究对象,收集生物学母亲怀孕期间的环境相关状况、优生认知、叶酸制剂/微量元素制剂补充情况,结合血清同型半胱氨酸(HCY)、叶酸、VitB12以及HCY代谢关键酶(MTHFR 677C/T)基因多态性检测,从环境、营养、认知、基因多角度来探讨各因素在CHD发生中的关系,为CHD病因研究和干预提供理论和实验室依据。

对象与方法

1. 研究对象:2013年3月至2014年5月,收集在杭州市级某医院和湖州市某妇幼保健院就诊检查的孕妇,经彩色多普勒超声心动图、临床会诊确诊为先天性心脏病(根据出生缺陷监测的23种疾病诊断标准,包括单纯性先天性心脏病和多发畸形中的先天性心脏病)的胎儿生物学母亲100例为病例组;收集同期同医院经临床、B超检查诊断无先心病及其他畸形的同性别同孕龄的胎儿生物学母亲100例为对照组,病例组和对照组的生物学母亲经心脏听诊均无器质性杂音,询问病史均无先天性心脏病家族史。

2. 研究方法:自行设计《围产儿母亲生殖健康KAP问卷》,由受过专职培训的调查员对病例组及对照组的生物学父母进行访谈式问卷调查,调查前向父母提供知情同意书并获签字,保证信息的可靠性和完整性。调查内容包括围产儿一般情况(性别、孕龄、发现CHD时间、CHD类型等),父母一般情况(年龄、教育程度、常住地、民族、职业、家庭年收入、生育史、流产史、既往患病史、先天畸形家族史等),母亲孕前孕期情况(两免参加情况、叶酸制剂及微量元素制剂补充情况、各种食物摄入情况、精神状态、孕早期感冒发热情况、妊娠合并症、宠物接触情况、服药史、X射线接触情况、农药接触情况、吸烟情况、饮酒情况等)、优生知识掌握情况等。调查结束后采集病例组和对照组生物学母亲肘前静脉血7 ml,

2.0 ml 静脉血置EDTA-K₂抗凝管,5 ml 静脉血置促凝管于4℃下1 h内3 000 rpm/min离心5 min分离血清,全血和血清样本均置-80℃冰箱冻存备用。

3. 实验室检测:①MTHFR 677C/T基因检测采用全血DNA提取试剂盒[生工生物工程(上海)股份有限公司SK8224],MTHFR 677C/T检测采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性(polymerase chain reaction restricted fragment length polymorphism, PCR-RFLP)技术。上游引物为5'-CATCCCTCGCCTTGAACAG-3',下游引物为5'-AACAAACCCCTCAACAGACACT-3'。引物由上海生物工程技术公司合成。PCR反应扩增仪(加拿大BBI公司),PCR反应体系总体积15 μl,包括PCR mix、模板和引物。PCR扩增条件:95℃预变性5 min,20次循环(95℃变性30 s,68℃复性45 s,72℃延伸60 s),再20次循环(95℃变性30 s,58℃复性30 s,72℃延伸60 s),72℃终末延伸6 min,4℃保存。PCR扩增产物经过限制性内切酶Hinf I酶切处理,然后对酶切后的PCR产物片段用3%的琼脂糖凝胶电泳分离,150 V电泳30 min,快速银染法显色,根据不同电泳条带类型确定基因型。②血清HCY、叶酸、VitB12检测采用美国雅培Ci8200全自动生化免疫分析仪定量测定HCY,用罗氏Cobas E602全自动电化学发光分析仪检测叶酸和VitB12,试剂为仪器配套试剂。

4. 统计学分析:共整理100对病例组和对照组完整资料,输入SPSS数据窗口,经检查无逻辑错误,用SPSS 19.0软件进行统计分析。计量资料组间比较用 t 检验或 F 检验,计数资料用 χ^2 检验,采用非条件logistic逐步回归进行多因素分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般情况及遗传平衡检验:病例组100例,生物学母亲年龄21~47岁,平均(28.1±4.46)岁;对照组100例,生物学母亲年龄19~40岁,平均(28.2±2.98)岁,两组人群年龄差异无统计学意义($t=-0.19, P=0.849$),两组人群民族构成差异无统计学意义($\chi^2=0.33, P=0.567$)。Hardy-Weinberg遗传平衡检验表明,病例组($\chi^2=0.13, P>0.05$),对照组($\chi^2=0.30, P>0.05$),样本具有较好的群体代表性。

2. MTHFR 677C/T基因型和等位基因比较:病例组MTHFR 677位点CC、CT、TT基因型频率分别是38.0%、46.0%、16.0%,对照组MTHFR 677位点

CC、CT、TT 基因型频率分别是 41.0%、48.0%、11.0%，病例组和对照组 MTHFR 677C/T 基因型频率比较差异无统计学意义 ($\chi^2=1.08, P=0.582$)。病例组 MTHFR 677 位点 C 等位基因、T 等位基因分别是 123 例 (61.5%)、77 例 (38.5%)，对照组 MTHFR 677 位点 C 等位基因、T 等位基因分别是 130 例 (65.0%)、70 例 (35.0%)，病例组和对照组 MTHFR 677C/T 等位基因频率比较差异无统计学意义 ($\chi^2=0.53, P=0.468$)。见表 1。

表 1 病例组和对照组 MTHFR 677C/T 基因型和等位基因比较

组别	例数	基因型			例数	等位基因	
		CC(%)	CT(%)	TT(%)		C(%)	T(%)
病例组	100	38(38.0)	46(46.0)	16(16.0)	200	123(61.5)	77(38.5)
对照组	100	41(41.0)	48(48.0)	11(11.0)	200	130(65.0)	70(35.0)
合计	200	79(39.5)	94(47.0)	27(13.5)	400	253(63.3)	147(36.7)
χ^2 值		1.08				0.53	
P值		0.582				0.468	

3. 血清 HCY、叶酸、VitB12 水平与不同 MTHFR 677C/T 基因型比较: 病例组血清 HCY 水平 $[(10.13 \pm 2.71) \mu\text{mol/L}]$ 高于对照组 $[(7.38 \pm 2.01) \mu\text{mol/L}]$ ，两组差异有统计学意义 ($t=-8.14, P=0.000$)，不同 MTHFR 677C/T 基因型血清 HCY 水平比较，差异无统计学意义 ($F=0.85, P=0.430$)。病例组和对照组血清叶酸水平比较差异无统计学意义 ($t=0.63, P=0.530$)，不同 MTHFR 677C/T 基因型血清叶酸水平比较，差异无统计学意义 ($F=2.15, P=0.119$)。血清 HCY 水平和血清叶酸水平进行 Pearson 相关分析呈负相关关系 ($r=-0.28, P=0.000$)。病例组血清 VitB12 水平 $(208.83 \pm 77.19) \text{pmol/L}$ 低于对照组血清 VitB12 水平 $(239.05 \pm 121.93) \text{pmol/L}$ ，两组差异有统计学意义 ($t=2.09, P=0.038$)，不同 MTHFR 677C/T 基因型血清 VitB12 水平比较，差异无统计学意义 ($F=1.29, P=0.277$)。血清 HCY 水平和血清 VitB12 水平进行 Pearson 相关分析呈负相关关系 ($r=-0.24, P=0.001$)。见表 2。

表 2 不同 MTHFR 677C/T 基因型与血清叶酸/HCY/VitB12 关系分析 ($\bar{x} \pm s$)

基因型	血清叶酸 (nmol/L)	血清 HCY ($\mu\text{mol/L}$)	血清 VitB12 (pmol/L)
CC	33.26 \pm 10.75	8.45 \pm 2.54	230.86 \pm 121.76
CT	33.30 \pm 10.30	8.94 \pm 2.97	226.40 \pm 94.43
TT	28.74 \pm 11.04	9.05 \pm 2.57	194.82 \pm 60.19
r值	-0.28	-0.24	
P值	0.000	0.001	

4. CHD 发生的单因素分析: 对 30 个 CHD 可能危险因素进行单因素分析，分类变量 χ^2 检验，定量变

量 t 检验，赋值为子代先天性心脏病 (有 = 1/无 = 0)、职业 (无固定职业家务务农 = 1/其他 = 0)、常住地 (农村乡镇 = 1/城市 = 0)、年收入 (3 万 ~ 5 万元及以下 = 1/5 万 ~ 10 万元及以上 = 0)、教育程度 (高中或中专及以下 = 1/大专及以上 = 0)，MTHFR 677 基因型 (TT = 1/CC + CT = 0)，经常摄入各类食物 (无 = 1/是 = 0)，其他环境因素 (是 = 1/无 = 0)，定量变量不变，结果母亲教育程度、常住地、职业、孕前孕期房屋装修、患慢性病情、接触农药化肥油漆印刷、食用鱼虾肉蛋豆制品、食用蔬菜水果、食用奶制品、优生认知得分、血清 HCY 水平、血清 VitB12 水平、父亲教育程度、家庭年收入 14 个因素有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

5. CHD 发生的多因素非条件 logistic 逐步回归分析: 子代 CHD 发生作为因变量，将 30 个危险因素进行多因素非条件 logistic 逐步回归分析，采用偏最大似然估计后退法对变量进行逐步筛选，选入标准 $\alpha=0.05$ ，剔除标准 $\alpha=0.05$ ，建立回归方程，经模型似然比检验有显著性意义 ($\chi^2=117.42, P=0.000$)，结果显示: 母亲教育程度、家庭年收入、异常生育史、患慢性病情、优生认知得分、血清 HCY 水平 6 个变量进入回归方程 ($P < 0.05$)。见表 4。

6. CHD 发生危险因素 logistic 相乘模型交互作用分析: MTHFR 677TT 基因型与 CHD 风险的 $OR=1.541(95\%CI: 0.676 \sim 3.512)$ ，将进入回归方程有统计学意义的 6 个因素 (母亲教育程度、家庭年收入、异常生育史、患慢性病情、优生认知得分、血清 HCY 水平) 分别与 MTHFR 677TT 基因型作为交互变量对 CHD 发生与否进行 logistic 相乘模型交互作用分析， OR 值及其 95% CI 分别为 2.812 (0.724 ~ 10.924)、1.702 (0.396 ~ 7.321)、2.579 (0.488 ~ 13.617)、0.320 (0.063 ~ 1.624)、1.002 (0.954 ~ 1.053)、1.100 (0.995 ~ 1.217)。

讨 论

以往研究认为 MTHFR 677 位点纯合突变 TT 基因型是先心病的危险因素，MTHFR 677TT 基因型携带者患 CHD 的风险是 MTHFR 677 位点 CC + CT 基因型的 3.437 倍^[4-5]，也有研究结果提示母亲或父亲 MTHFR 677C/T 多态性与 CHD 发生并无关联^[6]，MTHFR 677C/T 多态性与 CHD 发生关系尚无统一结论。本研究显示 MTHFR 677C/T 基因型和等位基因构成病例组和对照组比较差异无统计学意义 ($\chi^2=1.08, P=0.582; \chi^2=0.53, P=0.468$)，未发现

表3 CHD发生单因素分析

项目	病例组	对照组	合计	χ^2/t 值	P值
母亲教育程度				19.17 ^a	0.000
高中(中专)及以下	47(47.0)	18(18.0)	65(32.5)		
大专及以上	53(53.0)	82(82.0)	135(67.5)		
常住地				16.48 ^a	0.000
农村乡镇	53(53.0)	25(25.0)	78(39.0)		
城市	47(47.0)	75(75.0)	122(61.0)		
职业				8.87 ^a	0.003
家务或农作物	29(29.0)	12(12.0)	41(20.5)		
其他	71(71.0)	88(88.0)	159(79.5)		
父亲教育程度				9.05 ^a	0.003
高中(中专)及以下	37(37.0)	18(18.0)	65(32.5)		
大专及以上	63(63.0)	82(82.0)	135(67.5)		
家庭年收入(万元)				11.48 ^a	0.001
<5	26(26.0)	8(8.0)	34(17.0)		
≥5	74(74.0)	92(92.0)	166(83.0)		
孕前孕期装修房屋				5.19 ^a	0.023
有	27(27.0)	14(14.0)	41(20.5)		
无	73(73.0)	86(86.0)	159(79.5)		
患慢性病				6.67 ^a	0.010
有	14(14.0)	29(29.0)	43(21.5)		
无	86(86.0)	71(71.0)	157(78.5)		
接触农药化肥油漆印刷				6.19 ^a	0.013
有	6(6.0)	0(0.0)	6(3.0)		
无	94(94.0)	100(100.0)	194(97.0)		
食用鱼虾肉蛋豆制品				6.05 ^a	0.014
有	31(31.0)	48(48.0)	79(39.5)		
无	69(69.0)	52(52.0)	121(60.5)		
食用蔬菜水果				5.17 ^a	0.023
有	47(47.0)	63(63.0)	110(55.0)		
无	53(53.0)	37(37.0)	90(45.0)		
食用奶制品				15.39 ^a	0.000
有	25(25.0)	52(52.0)	77(38.5)		
无	75(75.0)	48(48.0)	123(61.5)		
优生认知得分	12.97±5.56	15.86±5.17		-3.81 ^a	0.000
血清HCY水平(μmol/L)	10.13±2.71	7.38±2.01		-8.14 ^a	0.000
血清VitB12水平(pmol/L)	208.83±77.19	239.05±121.93		2.09 ^a	0.038

注：^a P<0.01；^b P<0.05；括号外数据为人数，括号内数据为构成比(%)

表4 CHD发生多因素logistic逐步回归分析

项目	β	s_e	Wald χ^2 值	P值	OR值(95%CI)
母亲教育程度	1.220	0.497	6.031	0.014	3.386(1.279 ~ 8.961)
家庭年收入	2.163	0.707	9.365	0.002	8.699(2.177 ~ 34.765)
异常生育史	1.311	0.569	5.315	0.021	3.710(1.217 ~ 11.308)
慢性病	-1.070	0.481	4.949	0.026	0.343(0.134 ~ 0.881)
优生认知得分	-0.099	0.041	5.940	0.015	0.906(0.836 ~ 0.981)
血清HCY水平	0.749	0.114	42.884	0.000	1.734(1.458 ~ 1.986)

MTHFR 677C→T突变与CHD发生存在关联。有资料显示在我国不同地区不同民族MTHFR基因也存在明显差异^[7],这种差异导致不同地区不同种族人群对MTHFR基因相关疾病易感性也存在差异。因此,需扩大样本量了解不同地域不同民族MTHFR基因多态性分布情况并进行与CHD等MTHFR基因相关疾病的关系研究。

本研究发发现血清HCY水平与CHD发生存在

关联($t=-8.14, P=0.000$),CHD多因素logistic回归分析显示血中高HCY可增加CHD发生的可能性($OR=1.734, 95\% CI: 1.458 \sim 1.986$),与既往研究结果一致^[8-12]。血清HCY水平升高主要受遗传和营养因素影响,有研究发现MTHFR 677C/T基因突变是引起HCY水平改变的主要遗传因素,两者呈正相关关系^[13-14]。本研究显示不同MTHFR 677C/T基因型血清HCY水平差异无统计学意义($P>0.05$),但从表2可以看出血清HCY水平TT>CT>CC,与文献报道一致^[15]。血清HCY水平与血清叶酸水平呈负相关关系($r=-0.28, P=0.000$);血清HCY水平和血清VitB12水平呈负相关关系($r=-0.24, P=0.001$)。既往研究认为叶酸是血浆HCY代谢途径中重要的甲基供体^[16],VitB12参与甲基供体转移,叶酸/VitB12缺乏使HCY不能甲基化为蛋氨酸,从而导致高HCY血症,本次研究也支持这个结论。母亲叶酸制剂和VitB12制剂的补充可以提高母亲血清叶酸水平和VitB12水平从而预防高HCY血症出现,对子代CHD的发生起到间接预防作用。

本研究显示母亲教育程度低可以增加CHD发病风险($OR=3.386, 95\% CI: 1.279 \sim 8.961$),而优生认知得分高可以减少CHD发生的风险($OR=0.906, 95\% CI: 0.836 \sim 0.981$),说明教育可以提高人们对CHD疾病的认识,提高自我保护意识,从而采取有效的防范措施做到事先预防,这符合健康教育的知-信-行模式,因此对育龄妇女做好孕前孕期出生缺陷优生优育知识的宣教工作非常重要,是减少CHD发生的有效措施。母亲孕期患慢性病是子代患CHD的保护因素($OR=0.343, 95\% CI: 0.134 \sim 0.881$),本次调查中孕期所患慢性病主要是指糖尿病、甲状腺疾病、慢性肾炎、贫血等,其中以贫血为主。多数学者认为孕期患慢性病不仅疾病本身可导致自身激素、营养等方面的改变而干扰胎儿生存环境,对胎儿生长发育产生不良影响,而且慢性病往往需要服药治疗,已经证实可导致出生缺陷的药物有:激素类药物、解热镇痛抗炎药以及某些心血管药物等^[16]。本次研究结果与既往研究结论不一致,

各个体情况复杂,慢性病与CHD的关系有待进一步研究。

本研究显示有异常生育史可增加子代发生CHD的风险($OR=3.710, 95\%CI: 1.217 \sim 11.308$),与已有研究结论一致^[17]。本次研究列入的异常生育包括死胎死产和自然流产,有学者认为自然流产和死胎是对有缺陷胎儿的自然淘汰^[18],大多是由遗传基因缺陷引起。因此对有异常生育史的育龄妇女要做好孕前遗传咨询和产前筛查工作以预防各类先天性疾病患儿的出生。家庭年收入低的孕母人群OR值在各危险因素中最高($OR=8.699, 95\%CI: 2.177 \sim 34.765$),究其原因可能是由于家庭经济原因导致孕母得不到很好的孕前孕期保健医疗服务和营养支持,在其他文献中有关于居住在农村的妇女是CHD发生的危险因素^[15],本研究单因素分析居住地与CHD发病有统计学意义,多因素分析居住地未进入回归方程($P>0.05$),CHD各危险因素中显示家庭年收入对孕母CHD发生影响更大,因此在预防CHD发生中应更关注低收入人群。

本研究结果显示MTHFR 677TT基因型与各危险因素相乘交互作用后均无统计学意义($P>0.05$),MTHFR 677TT基因型与CHD发病的关联强度OR值为1.541($95\%CI: 0.676 \sim 3.512$),说明本次研究人群MTHFR 677TT基因型不是CHD发病的危险因素,生物学交互作用是指两因素皆为病因的前提下在疾病发生的生物机制上相互联系,包括协同作用和拮抗作用^[19]。

随着人类基因组测序的完成,下一代基因组测序技术的出现并日益发展成熟,检测费用的下降,将有可能对CHD病例进行全基因组测序,进一步促进对CHD未知致病基因的发现,与环境因素的交互作用分析,也为CHD的病因学预防提供理论依据。

参 考 文 献

- [1] Burki MK, Babar GS. Prevalence and pattern of congenital heart disease in Hazara[J]. J Ayub Med Coll Abbottabad, 2001, 13(4): 16-18.
- [2] Yang XY, Li XF, Lyu XD, et al. Incidence of congenital heart disease in Beijing, China[J]. Chin Med J (Engl), 2009, 122(10): 1128-1132.
- [3] Zhang J. The research progress of the cause and prevention of congenital heart disease[J]. Chin J Evid Based Pediatr, 2012, 7(3): 231-238. (in Chinese)
张婧. 先天性心脏病病因和预防的研究进展[J]. 中国循证儿科杂志, 2012, 7(3): 231-238.
- [4] Li D, Ji L, Liu YZ, et al. Correlation between congenital heart disease and MTHFR gene as well as illness during pregnancy: a case-control study[J]. Chin Prev Med, 2013, 14(8): 586-589. (in Chinese)
李栋, 纪龙, 刘一志, 等. 孕期疾病与5, 10-亚甲基四氢叶酸还原酶基因对先天性心脏病影响的病例-对照研究[J]. 中国预防医学杂志, 2013, 14(8): 586-589.
- [5] Jing XA, Wang HY, Li D, et al. Association of MTHFR gene polymorphism and environmental factors with congenital heart disease[J]. Chin J Public Health, 2013, 29(3): 347-349. (in Chinese)
景学安, 王华义, 李栋, 等. MTHFR 基因多态性及环境因素与先天性心脏病的关系[J]. 中国公共卫生, 2013, 29(3): 347-349.
- [6] van Beynum IM, den Heijer M, Blom HJ, et al. The MTHFR 677C→T polymorphism and the risk of congenital heart defects: a literature review and meta-analysis[J]. QJM, 2007, 100(12): 743-753.
- [7] Wang LN, Zhou SY. MTHFR gene mutation in the research development of congenital heart disease pathogenesis[J]. J Clin Experi Med, 2012, 11(17): 1430-1431. (in Chinese)
王莉娜, 周世媛. MTHFR 基因突变在先天性心脏病发病机制中的研究进展[J]. 临床和实验医学杂志, 2012, 11(17): 1430-1431.
- [8] Liu J, Xu Y, Gao X, et al. Impact of hyper-homocysteinemia on coronary endothelial function in patients with essential hypertension[J]. Chin Circul J, 2013, 28(8): 576-580. (in Chinese)
刘佳, 徐媛, 高霞, 等. 高同型半胱氨酸血症对原发性高血压患者冠状动脉内皮功能的影响[J]. 中国循环杂志, 2013, 28(8): 576-580.
- [9] Lin XH, Liu KX, Zeng AY, et al. Study of plasma homocysteine levels and methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism in patients with hypertension[J]. Practic J Card Cerebr Pneu Vasc Dis, 2012, 20(5): 777-779. (in Chinese)
林小慧, 刘开祥, 曾爱源, 等. 高血压患者血浆同型半胱氨酸水平及亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性的研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2012, 20(5): 777-779.
- [10] Verkleij-Hagoort A, Bliëk J, Sayed-Tabatabaei F, et al. Hyperhomocysteinemia and MTHFR polymorphisms in association with orofacial clefts and congenital heart defects: a meta-analysis[J]. Am J Med Genet A, 2007, 143A(9): 952-960.
- [11] Verkleij-Hagoort AC, Verlinde M, Ursem NTC, et al. Maternal hyperhomocysteinemia is a risk factor for congenital heart disease[J]. BJOG, 2006, 113(12): 1412-1418.
- [12] Brouns R, Ursem N, Lindemans J, et al. Polymorphisms in genes related to folate and cobalamin metabolism and the associations with complex birth defects[J]. Prenat Diagn, 2008, 28(6): 485-493.
- [13] Yu ZB, Han SP, Guo XR. Meta-analysis of the association between 5, 10-Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T Polymorphisms and congenital heart disease[J]. Chin J Evid Based Pediatr, 2009, 4(3): 253-262. (in Chinese)
余章斌, 韩树萍, 郭锡榕. 5, 10-亚甲基四氢叶酸还原酶基因C677T多态性与先天性心脏病的Meta分析[J]. 中国循证儿科杂志, 2009, 4(3): 253-262.
- [14] Mandala E, Lafaras C, Tsioni C, et al. Prevalence of thrombophilic mutations in patients with unprovoked thromboembolic disease. A comparative analysis regarding arterial and venous disease[J]. Hippokratia, 2012, 16(3): 250-255.
- [15] Gong T, Li F, Shi J, et al. Relationship between risk factors during pregnancy, maternal MTHFR gene 677C→T, plasma HCY levels and congenital heart disease in children[J]. Mat Child Health Care China, 2009, 24(22): 3117-3121. (in Chinese)
宫婷, 李芬, 石建, 等. 孕期环境危险因素以及母亲MTHFR677C→T. 血浆HCY与儿童先天性心脏病的关系[J]. 中国妇幼保健, 2009, 24(22): 3117-3121.
- [16] Shen LP, Qiu XQ. Relationship between MTHFR gene polymorphism, Folate, HCY and NTDs[J]. Chin J Epidemiol, 2004, 25(10): 908-910. (in Chinese)
沈立萍, 仇小强. 亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性、叶酸、同型半胱氨酸与神经管缺陷的关系[J]. 中华流行病学杂志, 2004, 25(10): 908-910.
- [17] Kjaer D, Horvath-Puhó E, Christensen J, et al. Use of phenytoin, Phenobarbital, or diazepam during pregnancy and risk of congenital abnormalities: a case-time-control study[J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2007, 16(2): 181-188.
- [18] Li X, Xie SN, Wang Y, et al. 1 : 2 matched case control study on the risk factors related to congenital heart disease during the periconceptional period[J]. Chin J Epidemiol, 2014, 35(9): 1024-1027. (in Chinese)
李侠, 谢胜男, 王寅, 等. 围孕期先天性心脏病危险因素的1 : 2 配比病例对照研究[J]. 中华流行病学杂志, 2014, 35(9): 1024-1027.
- [19] Liu F, Tao FB, Yan SQ, et al. Parental environmental exposure and occurrence of congenital heart disease in the children[J]. J Clin Pediatr, 2009, 27(5): 424-428. (in Chinese)
刘凤, 陶芳标, 严双琴, 等. 父母环境因素与胎儿先心病病因关系探讨[J]. 临床儿科杂志, 2009, 27(5): 424-428.

(收稿日期: 2015-03-06)

(本文编辑: 王岚)