

孕期母体维生素水平对子代先天性心脏病影响的研究进展

马菲^{1,2} 石彦³ 赵健元³ 孙锬^{4,5}

(1. 温州医科大学医学院, 浙江 温州 325035; 2. 温州医科大学附属第二医院育英儿童医院儿心血管科, 浙江温州 325038; 3. 上海交通大学医学院心血管发育与再生医学研究所, 上海 200090; 4. 上海交通大学医学院, 上海 200030; 5. 上海交通大学医学院附属新华医院儿心血管科, 上海 200092)

【摘要】 先天性心脏病(CHD)目前有多种病因,是遗传因素、孕期母体营养状况、孕前健康以及生活方式之间相互作用的结果。其中母体孕期的维生素水平与子代患CHD密切相关,孕期补充包括维生素在内的微量营养素可降低胎儿发生CHD的风险。目前关于维生素B族可降低后代患病风险的研究较多,其主要是为体内多种反应提供甲基,在心脏的发育过程中起到重要的作用,孕期补充维生素B族可降低心脏圆锥动脉干畸形的发病风险。现就孕期母体维生素水平对子代患CHD的影响进行系统的综述。

【关键词】 维生素B族;先天性心脏病;同型半胱氨酸;心血管疾病

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2025.01.011

Influence of Maternal Vitamin Levels During Pregnancy on Offspring with Congenital Heart Disease

MA Fei^{1,2}, SHI Yan³, ZHAO Jianyuan³, SUN Kun^{4,5}

(1. College of Medicine, Wenzhou Medical University, Wenzhou 325035, Zhejiang, China; 2. Department of Pediatric Cardiology, The Second Affiliated Hospital and Yuying Children's Hospital, Wenzhou Medical University, Wenzhou 325038, Zhejiang, China; 3. Institute for Development and Regenerative Cardiovascular Medicine, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200090, China; 4. College of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200030, China; 5. Department of Pediatric Cardiology, Xinhua Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200092, China)

【Abstract】 Congenital heart disease(CHD) currently has a variety of etiologies, which are the result of the interaction between genetic factors, maternal nutritional status during pregnancy, prepregnancy health, and lifestyle. The vitamin levels in the mother during pregnancy are closely related to the occurrence of CHD in the offspring. Supplementing with micronutrients(including vitamins) during pregnancy can reduce the risk of CHD in the fetus. At present, there are many studies on how the vitamin B family can reduce the risk of disease in offspring. It mainly provides methyl groups for various reactions in the body and plays an important role in the development of the heart. Supplementing with vitamin B family during pregnancy can reduce the risk of developing conotruncal heart defects. A systematic review is conducted on the influence of maternal vitamin levels during pregnancy on the development of CHD in offspring.

【Keywords】 Vitamin B family; Congenital heart disease; Homocysteine; Cardiovascular disease

先天性心脏病(congenital heart disease, CHD)是指出生时心脏或大血管的功能或结构存在异常。CHD是胎儿常见的出生缺陷^[1], 占有先天性缺陷的30%^[2], 而且CHD的发病率在发展中国家高于发达国家^[3]。CHD的病因包括遗传因素、环境因素和与母体相关的多种因素等。目前认为遗传因素和环境因素之间相互作用, 这种作用包括可改变的母体营养和生活方式。既往也有研究^[4]表明母体微量营养素的状

况与后代患CHD的风险有关。微量营养素是生长发育过程中必不可少的元素, 在许多细胞和生理过程中起着重要的作用。妊娠期间生理上的变化使母亲对多种微量营养素的需求增加, 且这种需求增加主要发生在胎儿器官形成时期^[5], 因此孕早期是母体发生微量营养素缺乏的高发时期, 需补充足够的微量营养素以支持胎儿的生长发育。既往报道在众多的维生素中, 母体孕期缺乏维生素A、维生素B族、维生素D和

基金项目: 国家自然科学基金(82130015)

通信作者: 孙锬, E-mail: sunkun@xinhumed.com.cn

维生素 E 与增加后代患 CHD 的风险有关。

1 维生素 A

维生素 A 包括两种形式,即存在于动物性食物中的视黄醇类和存在于植物性食物中维生素 A(如 β -胡萝卜素),哺乳动物体内不能直接合成维生素 A,需外源补充。维生素 A 在体内通过结合视黄醇结合蛋白经跨膜蛋白 STRA6 转运到胞质后,在乙醇脱氢酶或视黄醇脱氢酶催化作用下生成视黄醛,视黄醛可经过视黄醛脱氢酶作用生成视黄酸,后者通过结合视黄酸结合蛋白进入细胞核后,再结合到视黄酸反应元件调节基因转录。

根据以往研究,脊椎动物心脏的形成在整个胚胎和胎儿发育过程中高度依赖视黄酸信号转导,胎儿的正常发育需母体饮食中充足但不过量的维生素 A 前体,孕期维生素 A 缺乏或过量可造成不同类型的 CHD。动物实验表明,大鼠中孕母维生素 A 缺乏会导致胚胎出现心室小梁形成异常,并且胚胎大鼠心肌中 GATA4 出现异常甲基化,可能是导致胚胎出现 CHD 表型的原因之一^[6];通过构建视黄醛脱氢酶基因敲除小鼠影响内源视黄酸通路活化,导致胚胎发育异常,并在妊娠中期(E10.5)致死,但过量的视黄酸在胚胎发育过程中也会导致不同程度的心脏发育异常,如出现心脏循环异常、主动脉弓畸形、大动脉转位、右心室双出口、法洛四联症等心脏缺陷^[7]。研究表明妊娠期间摄入动物来源的视黄醇类维生素 A 超过每日推荐摄入量(2 500 IU/d)的 4 倍,可导致与神经嵴发育受损相关的出生缺陷显著增加^[8],但对于植物来源的胡萝卜素目前尚未报道。

2 维生素 B 族

维生素 B 族主要包括维生素 B₆、叶酸和维生素 B₁₂。

2.1 维生素 B₆

维生素 B₆ 是一组由 6 种水溶性化合物组成的水溶性维生素,其活性形式是磷酸吡哆醛(pyridoxal phosphate, PLP),参与体内 100 多种酶促反应,包括碳水化合物、氨基酸和核酸的转化。血浆 PLP 在怀孕期间降低,妊娠第 28 周的母体血浆 PLP 水平的高低可预测婴儿体内维生素 B₆ 水平。有研究^[9]观察到产后 6 周~6 个月的婴儿维生素 B₆ 水平与母体血浆 PLP 水平呈正相关。众多的队列研究表明维生素 B₆ 缺乏是心血管疾病的危险因素^[10-12],这些心血管疾病(如冠心病和心肌梗死)主要是与成人相关,其作用机制主要是降低慢性炎症抑制氧化应激和影响同型半胱氨酸代谢两个方面^[13]。

对于 CHD 患儿,维生素 B₆ 的作用可能是通过影

响同型半胱氨酸代谢过程来发挥保护作用,同型半胱氨酸通过转硫途径降解为半胱氨酸,此途径依赖维生素 B₆,补充维生素 B₆ 后血浆同型半胱氨酸的水平会降低。目前维生素 B₆ 常和叶酸合用来治疗高血压合并高同型半胱氨酸血症患者。有研究^[14]表明,补充维生素 B₆ 可能有助于降低孕期母体恶心的严重程度,降低子痫前期的风险以及减少早产和感染的发生,提高后代的出生率。对于维生素 B₆ 可降低心血管畸形的发生风险^[15] 仅有少量的研究报道,但孕期如果不补充维生素 B₆,其水平会大幅下降。一项关于美国妇女最佳产前补充剂的建议^[14],维生素 B₆ 摄入量至少 10 mg/d,这是保持维生素 B₆ 水平在怀孕期间下降所需的剂量。

2.2 叶酸

叶酸即维生素 B₉,由对氨基苯甲酸、蝶啶和谷氨酸 3 种成分组成。叶酸在人体内不能合成,需从食物中获得。叶酸在人体内可为核苷酸合成、DNA 修复和生物甲基化反应提供甲基供体^[16]。叶酸是心血管发育的关键因素,一些研究表明膳食叶酸摄入量较低与 CHD 风险较高有关^[17],且患有 CHD 的新生儿母亲的血清叶酸水平较低。并且也有研究^[18]表明在孕早期母体暴露于叶酸拮抗剂后,子代患 CHD 的风险增加。孕妇补充叶酸以及母体较高的叶酸状态对子代出生缺陷的不良后果具有保护作用,如神经管发育缺陷、先天性心脏缺陷,低出生体重和早产^[19-20];对于先天性心脏缺陷的婴儿和儿童也发现有叶酸代谢紊乱的发生,有些患儿会出现低水平叶酸、高水平同型半胱氨酸或低水平维生素 B₁₂ 等^[21]。

在动物实验^[22]中叶酸水平降低和同型半胱氨酸水平增高可导致心脏发育异常。叶酸水平降低与同型半胱氨酸水平增高的原因是叶酸摄入不足和体内叶酸代谢异常。叶酸代谢通路相关酶的基因突变会导致酶活性降低,影响叶酸的摄取、转运以及利用。人体吸收叶酸后,在二氢叶酸还原酶的作用下生成四氢叶酸,四氢叶酸可经丝氨酸羟甲基转移酶作用生成 5,10-亚甲基四氢叶酸,最后在亚甲基四氢叶酸还原酶(methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR)的作用下生成 5-甲基四氢叶酸(5-methyltetrahydrofolic acid, 5-mTHF)。5-mTHF 可通过甲基化反应,在甲硫氨酸合成酶(methionine synthetase, MTR)的作用下将甲基转移给同型半胱氨酸生成甲硫氨酸和四氢叶酸。叶酸代谢通路上一些核心代谢酶的基因突变能增加 CHD 的发病率,如 MTHFR 的突变(MTHFR 677C>T 和 1298A>C),MTHFR 异常导致 5-mTHF 合成受阻进而影响四氢叶酸循环和同型半胱氨酸代谢^[23]。MTR 的

突变(MTR 189G>T 和 905G>A)和甲硫氨酸合酶还原酶(methionine synthase reductase, MTRR)编码基因 MTRR(56+781A>C)中,由于非编码基因变异导致基因转录减少和同型半胱氨酸累积,从而增加 CHD 的风险^[24];MTRR 与维生素 B₁₂ 共同作用可激活 MTR, MTR 是胚胎早期体内转化 5-mTHF 的唯一方式。还有其他酶如亚甲基四氢叶酸脱氢酶(methylenetetrahydrofolate dehydrogenase, MTHFD)编码基因的突变(MTHFD 653R>Q)导致酶活性受损而增加患 CHD 的风险^[25],通过构建 MTHFD1S^{+/-}基因敲除小鼠的胚胎组织学发现, MTHFD 基因的缺失能增加室间隔缺损的发生风险。还有一些可增强叶酸代谢的基因,如胱硫氨酸 β-合成酶编码基因 CBS, 该基因的 CBS 551C>G 突变可增加同型半胱氨酸的消耗,降低 CHD 的患病风险^[26]。

通常孕期叶酸的摄入包括膳食摄入和叶酸补充剂。因此母亲在孕期要通过膳食补充叶酸,而且除了膳食摄入外,世界上大多数国家都建议妇女在计划怀孕时和怀孕的前 3 个月每天服用叶酸补充剂^[2]。与受孕后才开始补充的妇女相比,受孕前开始补充的妇女发生胎儿 CHD 的风险较低。母亲应用含叶酸的复合维生素补充剂可预防 40% 的 CHD^[27],且对最严重的 CHD 保护作用最强^[28-29]。

2.3 维生素 B₁₂

叶酸和维生素 B₁₂ 是同型半胱氨酸代谢过程中重要的辅因子,对生产 S-腺苷甲硫氨酸(体内主要的甲基供体)很重要。体内缺乏叶酸和维生素 B₁₂ 会导致轻度高同型半胱氨酸血症,高同型半胱氨酸血症与多种疾病相关,如高血压、心血管疾病、脑卒中等^[30]。高水平的同型半胱氨酸目前被认为是 CHD 的独立危险因素。动物研究^[22]表明,高水平同型半胱氨酸对胚胎心脏有致畸作用,表现为心房缺损、室间隔缺损等。其可影响神经嵴细胞的形成和迁移,使神经嵴细胞在分化为心脏流出道细胞及细胞心肌化的过程受到影响,从而干扰心脏的发育。大多数 CHD 是心脏神经嵴发育异常的结果,对叶酸和同型半胱氨酸高度敏感^[31]。正常妊娠时机体处于氧化与抗氧化平衡状态,高水平同型半胱氨酸还可通过产生活性氧引起氧化应激而对心脏造成损伤。

由于维生素 B₁₂ 是同型半胱氨酸途径中重要的决定因素,并且有遗传证据表明 cubilin 编码基因 CUBN 的 rs11254363 突变体可通过增高循环中维生素 B₁₂ 的水平来降低 CHD 的发病风险^[32],因此在怀孕期间摄入更多的叶酸和维生素 B₁₂ 可降低子代患 CHD 的风险^[2],尤其在心脏发育的敏感期^[33]。同时叶酸和维生素 B₁₂ 对降低女性不孕、流产、妊娠期糖尿病、先兆子

痫和早产的风险非常重要^[33],建议女性食用富含维生素 B₁₂ 的食物,并在围孕期补充维生素 B₁₂ 和叶酸,以达到最佳维生素 B₁₂ 状态。

3 维生素 D

维生素 D 是一种多效性激素,可参与调节包括神经、内分泌、免疫和心血管系统在内的多种器官和系统的生物学过程。维生素 D 与维生素 D 结合蛋白结合后在肝脏 25-羟化酶的催化下变成 25-羟基维生素 D [25(OH)D],是体内维生素 D 的主要贮存形式。随后 25(OH)D 可在肾脏 1α-羟化酶的作用下生成体内维生素 D 的主要活性代谢产物,即 1,25-二羟基维生素 D₃[1,25-dihydroxy-vitamin D₃, 1,25(OH)₂D₃]。血清 25(OH)D 水平是反映机体维生素 D 营养状况的最佳指标,它是一种脂溶性维生素,在太阳紫外线辐射的影响下可在皮肤中合成,参与骨骼生长^[34]。

维生素 D 对骨骼生长和免疫功能具有重要意义,维生素 D 的降低可导致生长迟缓和骨骼变形,但有动物研究表明活性的 1,25(OH)₂D₃ 及其受体可参与心脏的发育^[35]。维生素 D 发挥作用主要是依靠其维生素 D 受体(vitamin D receptor, VDR), VDR 分为核受体和膜受体两种,膜受体主要是协调维生素 D 参与维持钙磷的代谢,核受体可调控某些蛋白质的合成参与免疫调节的作用。VDR 主要参与维生素 D 代谢途径中部分基因的调控^[36],介导维生素 D 发挥其生理作用。VDR 几乎存在于所有细胞中,一旦被激活,就会在许多生理病理过程中发挥作用,尤其在妊娠 2~7 周胚胎发育和心脏发育过程中,对相关基因的精确调控极其重要^[37]。VDR 在心室心肌细胞和成纤维细胞中表达,目前尚不清楚维生素 D 信号转导的具体分子功能。

目前对于人群中维生素 D 水平的研究,国内外研究^[36-38]均报道孕妇及新生儿的维生素 D 缺乏或不足比较普遍。女性由于怀孕初期对一些营养物质的需求增加,维生素 D 水平会大幅降低,并且在怀孕期间保持较低水平。研究发现 1,25(OH)₂D₃ 在妊娠早期生理浓度增加 100%~200%,在怀孕的第 1 周,维生素 D 对心脏发育的作用就已开始,这就需母亲在孕前有足够水平的维生素 D,如果怀孕期间缺乏维生素 D,导致 25(OH)D 水平不足时,转化为活性 1,25(OH)₂D₃ 的量可能减少,基因调控发生改变,从而影响胎儿心脏的发育,也可增加子痫前期、早产、剖腹产的发生风险。

维生素 D 的水平与光照时间、营养状况和机体代谢、吸收能力有关,新生儿因为活动受限,光照时间不足以及器官发育成熟对其需求量增加等原因造成维

生素 D 缺乏。对于 CHD 患儿,因心脏负荷比正常儿童重,存在吃奶费力、蛋白质-能量营养不良等,维生素 D 缺乏更为普遍,缺乏率为 40%~50%^[39],并且在经过手术治疗的患儿中缺乏更为严重。既往来自中国兰州的一项病例对照研究^[39]显示,孕早期孕母 25(OH)D 水平与子代 CHD 的发病呈负相关,孕母维生素 D 水平降低与子代 CHD 患病率增加约 2 倍有关,在动脉干畸形、法洛四联症和大动脉转位中表现明显。因此孕早期补充适量的维生素 D 对孕母和胎儿有非常重要的意义。中国维生素 D 临床应用专家达成共识^[40],建议新生儿出生后 1 周开始补充维生素 D 400~800 U/d。美国内分泌学会建议妊娠和哺乳期妇女至少需 600 IU/d 的维生素 D,并认识到为了维持血清浓度>75 nmol/L,可能需 1 500~2 000 IU/d 的维生素 D^[34]。值得注意的是,维生素 D 的补充量也有一定的限制,过量的维生素 D 会引发中毒反应。婴幼儿每日 2 000 U/kg 连续 1~3 个月会引发急性维生素 D 中毒,出现呕吐、腹痛等胃肠道症状,多尿、脱水、高钠血症、低镁血症等肾脏代谢失衡的症状和嗜睡、注意力不集中等中枢神经系统症状,因此要严格控制孕母和婴幼儿的维生素 D 补充量^[40]。

4 维生素 E

维生素 E 包括 α 、 β 、 γ 、 δ 等多种形式的生育酚(tocopherol, TOH)和生育三烯^[41],其中 α -TOH 在人体内含量最丰富,具有抗炎和抗氧化作用。在强氧化的条件下, α -TOH 是最重要的脂溶性自由基断链抗氧化剂,在体外可保护细胞膜中的磷脂和血浆脂蛋白免受多不饱和脂肪酸过氧化的影响^[42]。人体不能合成 α -TOH,胚胎和胎儿所需的 α -TOH 依赖母血和母乳,在怀孕的第 2 个月,较低的维生素 E 摄入量与怀孕后期的高血糖症和胰岛素抵抗有关^[43],这可能是由于胰岛素可作为促氧化剂通过消耗维生素 E 来缓冲胰岛素诱导的过氧化氢的产生。维生素 E 的摄入量低还可导致后代出现早产、胎膜早破、胎盘早剥等,且维生素 E 水平低的妇女后代出现喘息(儿童期)^[44]、口唇裂和严重心脏缺陷的风险增加。

研究^[45]表明食用高剂量的维生素 E(约 675 IU/d)可降低早产的发生率,但另一项荷兰的研究^[46]表明孕妇膳食维生素 E 摄入量过高,会增加子代患 CHD 的风险,尤其在围孕期服用维生素 E 补充剂的风险最高,过高剂量的维生素 E(400 IU)和维生素 C 结合使用会出现一些不好的结果,如围产期死亡、腹痛、足月胎膜早破。目前荷兰卫生委员会将孕期维生素 E 摄入量的上限定为 300 mg/d(约 450 IU/d),关于维生素 E 摄入量与 CHD 的发病风险还需进一步的研究^[47]。

建议孕期妇女可使用含维生素 E 的复合维生素,目前大多数含维生素 E 的补充剂同时含有叶酸,但维生素 E 摄入的这种不利影响与围孕期叶酸补充无关^[14]。

5 总结与展望

CHD 是婴儿常见的出生缺陷之一,孕期母体的维生素水平与子代 CHD 的发生密切相关,叶酸对胚胎发育过程中胎儿神经管的作用是已知的,孕期补充叶酸可降低胎儿 CHD 的发病风险,同时其他维生素如维生素 A、维生素 B₁₂ 和维生素 D 也有类似的作用,母亲在孕前补充有利于降低胎儿出生后的不良后果发生率。维生素 B₆ 和维生素 E 对子代患 CHD 的风险目前研究较少,且已有的各项研究所得结论有所不一;在中国人群中维生素 E 摄入量过多对子代的影响有待进一步研究,但早期补充适量的复合维生素对胎儿降低 CHD 的风险是有利的,因此推荐孕早期母亲补充适量的维生素,可根据缺乏程度进行个体化治疗。

参考文献

- [1] Zhang X, Liu L, Chen WC, et al. Gestational leucylation suppresses embryonic T-box transcription factor 5 signal and causes congenital heart disease[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2022, 9(15): 2201034.
- [2] Zhang R, Guo L, Zhao D, et al. Maternal B-vitamin intake and B-vitamin supplementation during pregnancy in relation to neonatal congenital heart defects: a case-control study with propensity score matching[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2021, 75(5): 782-791.
- [3] Tyagi R, Verma S, Dash N, et al. Folate deficiency: a possible association with congenital heart defects[J]. *Indian J Pediatr*, 2022, 89(10): 1013-1015.
- [4] Elizabeth KE, Praveen SL, Preethi NR, et al. Folate, vitamin B12, homocysteine and polymorphisms in folate metabolizing genes in children with congenital heart disease and their mothers[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2017, 71(12): 1437-1441.
- [5] Gildestad T, Bjørge T, Haaland ØA, et al. Maternal use of folic acid and multivitamin supplements and infant risk of birth defects in Norway, 1999-2013[J]. *Br J Nutr*, 2020, 124(3): 316-329.
- [6] Feng Y, Zhao LZ, Hong L, et al. Alteration in methylation pattern of GATA-4 promoter region in vitamin A-deficient offspring's heart[J]. *J Nutr Biochem*, 2013, 24(7): 1373-1380.
- [7] Sugrue KF, Zohn IE. Reduced maternal vitamin A status increases the incidence of normal aortic arch variants[J]. *Genesis*, 2019, 57(11-12): e23343.
- [8] Kominarek MA, Rajan P. Nutrition recommendations in pregnancy and lactation[J]. *Med Clin North Am*, 2016, 100(6): 1199-1215.
- [9] Bjørke-Monsen AL, Varsi K, Sakkestad ST, et al. Assessment of vitamin B6 status in never-pregnant, pregnant and postpartum women and their infants[J]. *Eur J Nutr*, 2023, 62(2): 867-878.
- [10] Pusceddu I, Herrmann W, Kleber ME, et al. Subclinical inflammation, telomere shortening, homocysteine, vitamin B6, and mortality: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study[J]. *Eur J Nutr*, 2020, 59(4): 1399-1411.
- [11] Minović I, Kieneker LM, Gansevoort RT, et al. Vitamin B6, inflammation, and cardiovascular outcome in a population-based cohort: The Prevention of Renal and Vascular End-Stage Disease (PREVEND) study[J]. *Nutrients*, 2020, 12(9): 2711.
- [12] Jayedi A, Zargar MS. Intake of vitamin B6, folate, and vitamin B12 and risk of coronary heart disease: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2019, 59(16):

- 2697-2707.
- [13] Zhang P, Tsuchiya K, Kinoshita T, et al. Vitamin B₆ prevents IL-1 β protein production by inhibiting NLRP3 inflammasome activation [J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(47):24517-24527.
- [14] Adams JB, Kirby JK, Sorensen JC, et al. Evidence based recommendations for an optimal prenatal supplement for women in the US: vitamins and related nutrients [J]. *Matern Health Neonatol Perinatol*, 2022, 8(1):4.
- [15] Czeizel AE, Puhó E, Bánhidý F, et al. Oral pyridoxine during pregnancy: potential protective effect for cardiovascular malformations [J]. *Drugs R D*, 2004, 5(5):259-269.
- [16] Caffrey A, McNulty H, Irwin RE, et al. Maternal folate nutrition and offspring health: evidence and current controversies [J]. *Proc Nutr Soc*, 2019, 78(2):208-220.
- [17] Mao B, Qiu J, Zhao N, et al. Maternal folic acid supplementation and dietary folate intake and congenital heart defects [J]. *PLoS One*, 2017, 12(11):e0187996.
- [18] Newman RD, Parise M, Nahlen B. Folic acid antagonists during pregnancy and risk of birth defects [J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(12):934.
- [19] Feng Y, Wang S, Chen R, et al. Maternal folic acid supplementation and the risk of congenital heart defects in offspring: a meta-analysis of epidemiological observational studies [J]. *Sci Rep*, 2015, 5:8506.
- [20] Obeid R, Holzgreve W, Pietrzik K. Folate supplementation for prevention of congenital heart defects and low birth weight: an update [J]. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2019, 9(suppl 2):S424-S433.
- [21] Liu S, Joseph KS, Luo W, et al. Effect of folic acid food fortification in Canada on congenital heart disease subtypes [J]. *Circulation*, 2016, 134(9):647-655.
- [22] Boot MJ, Steegers-Theunissen RP, Poelmann RE, et al. Folic acid and homocysteine affect neural crest and neuroepithelial cell outgrowth and differentiation in vitro [J]. *Dev Dyn*, 2003, 227(2):301-308.
- [23] Xuan C, Li H, Zhao JX, et al. Association between MTHFR polymorphisms and congenital heart disease: a meta-analysis based on 9,329 cases and 15,076 controls [J]. *Sci Rep*, 2014, 4:7311.
- [24] Zhao JY, Qiao B, Duan WY, et al. Genetic variants reducing MTR gene expression increase the risk of congenital heart disease in Han Chinese populations [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(11):733-742.
- [25] Christensen KE, Rohlicek CV, Andelfinger GU, et al. The MTHFD1 p.Arg653Gln variant alters enzyme function and increases risk for congenital heart defects [J]. *Hum Mutat*, 2009, 30(2):212-220.
- [26] Zhao JY, Yang XY, Shi KH, et al. A functional variant in the cystathionine β -synthase gene promoter significantly reduces congenital heart disease susceptibility in a Han Chinese population [J]. *Cell Res*, 2013, 23(2):242-253.
- [27] Czeizel AE, Dudás I, Vereczkey A, et al. Folate deficiency and folic acid supplementation: the prevention of neural-tube defects and congenital heart defects [J]. *Nutrients*, 2013, 5(11):4760-4775.
- [28] Qu Y, Lin S, Zhuang J, et al. First-trimester maternal folic acid supplementation reduced risks of severe and most congenital heart diseases in offspring: a large case-control study [J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(13):e015652.
- [29] Wang D, Jin L, Zhang J, et al. Maternal periconceptional folic acid supplementation and risk for fetal congenital heart defects [J]. *J Pediatr*, 2022, 240:72-78.
- [30] Verkleij-Hagoort AC, van Driel LM, Lindemans J, et al. Genetic and lifestyle factors related to the periconception vitamin B₁₂ status and congenital heart defects: a Dutch case-control study [J]. *Mol Genet Metab*, 2008, 94(1):112-119.
- [31] Rosenquist TH. Folate, homocysteine and the cardiac neural crest [J]. *Dev Dyn*, 2013, 242(3):201-218.
- [32] Wang J, Zhao JY, Wang F, et al. A genetic variant in vitamin B12 metabolic genes that reduces the risk of congenital heart disease in Han Chinese populations [J]. *PLoS One*, 2014, 9(2):e88332.
- [33] Shaw GM, O'Malley CD, Wasserman CR, et al. Maternal periconceptional use of multivitamins and reduced risk for conotruncal heart defects and limb deficiencies among offspring [J]. *Am J Med Genet*, 1995, 59(4):536-545.
- [34] Mokhtar WA, Fawzy A, Allam RM, et al. Maternal vitamin D level and vitamin D receptor gene polymorphism as a risk factor for congenital heart diseases in offspring: An Egyptian case-control study [J]. *Genes Dis*, 2018, 6(2):193-200.
- [35] Kwon HJ. Vitamin D receptor signaling is required for heart development in zebrafish embryo [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 470(3):575-578.
- [36] Koster MPH, van Duijn L, Krul-Poel YHM, et al. A compromised maternal vitamin D status is associated with congenital heart defects in offspring [J]. *Early Hum Dev*, 2018, 117:50-56.
- [37] Brade T, Pane LS, Moretti A, et al. Embryonic heart progenitors and cardiogenesis [J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2013, 3(10):a013847.
- [38] Saraf R, Morton SM, Camargo CA, et al. Global summary of maternal and newborn vitamin D status—a systematic review [J]. *Matern Child Nutr*, 2016, 12(4):647-668.
- [39] 吴桂琴. 孕妇维生素 D 水平与新生儿先天性心脏病的相关性研究 [D]. 兰州: 兰州大学, 2023.
- [40] 中华预防医学会儿童保健分会. 中国儿童维生素 A、维生素 D 临床应用专家共识 [J]. *中国儿童保健杂志*, 2024, 32(4):349-358, 361.
- [41] Azzi A. Many tocopherols, one vitamin E [J]. *Mol Aspects Med*, 2018, 61:92-103.
- [42] Ziegler M, Wallert M, Lorkowski S, et al. Cardiovascular and metabolic protection by vitamin E: a matter of treatment strategy? [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9(10):935.
- [43] Ley SH, Hanley AJ, Sermer M, et al. Lower dietary vitamin E intake during the second trimester is associated with insulin resistance and hyperglycemia later in pregnancy [J]. *Eur J Clin Nutr*, 2013, 67(11):1154-1156.
- [44] Beckhaus AA, Garcia-Marcos L, Forno E, et al. Maternal nutrition during pregnancy and risk of asthma, wheeze, and atopic diseases during childhood: a systematic review and meta-analysis [J]. *Allergy*, 2015, 70(12):1588-1604.
- [45] Bártfai L, Bártfai Z, Nedeczky I, et al. Rate of preterm birth in pregnant women with vitamin E treatment: a population-based study [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2012, 25(6):575-580.
- [46] Smedts HP, de Vries JH, Rakhshandehroo M, et al. High maternal vitamin E intake by diet or supplements is associated with congenital heart defects in the offspring [J]. *BJOG*, 2009, 116(3):416-423.
- [47] Wang T, Xu L. Circulating vitamin E levels and risk of coronary artery disease and myocardial infarction: a Mendelian randomization study [J]. *Nutrients*, 2019, 11(9):2153.

收稿日期: 2024-06-18