

中图分类号: R95; R977.2 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)07-0098-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.07.022



不同地区妊娠期妇女补充叶酸与妊娠期糖尿病发病风险关系的 Meta 分析*

何玉莲^{1,2}, 钟文飞^{1,2}, 黄汉辉^{1,2}, 陈美君^{1,2}, 梅峥嵘^{1,2}, 吴仲洪^{1,2}, 严鹏科^{1,2,Δ}

(1. 广州医科大学附属第三医院药学部, 广东 广州 510150; 2. 广东省产科重大疾病重点实验室, 广东 广州 510150)
摘要:目的 系统评价不同地区妊娠期妇女补充叶酸与妊娠期糖尿病(GDM)发病风险的关系。方法 计算机检索 PubMed, Web of Science, The Cochrane Library, Embase, ClinicalTrials. gov, Chinese Clinical Trial Registry 及中国生物医学文献服务系统、中国知网、万方、维普等数据库中自建库起至2022年2月的相关文献,由2名研究员根据纳入及排除标准筛选文献,并提取资料。采用纽卡斯尔-渥太华量表评价纳入文献的质量,采用 RevMan 5.4 软件进行 Meta 分析,采用 Stata 12.0 软件进行 Egger 线性回归分析。结果 共纳入6篇文献,涉及30 027例受试者。Meta 分析结果显示,与未补充叶酸的妊娠期妇女相比,所有地区妊娠期妇女补充叶酸后 GDM 发病风险差异不显著[OR = 1.07, 95%CI(0.75, 1.51), P = 0.72];亚洲地区以外妊娠期妇女补充叶酸可显著降低 GDM 的发病风险[OR = 0.76, 95%CI(0.67, 0.86), P < 0.000 1];亚洲地区妊娠期妇女补充叶酸可显著升高 GDM 的发病风险[OR = 1.49, 95%CI(1.16, 1.91), P = 0.002];亚洲地区妊娠期妇女孕前及孕早、中期补充叶酸有升高 GDM 发病风险的趋势,但差异不显著[OR = 1.39, 95%CI(0.99, 1.96), P = 0.06];亚洲地区妊娠期妇女孕前及孕期补充叶酸可显著升高 GDM 的发病风险[OR = 1.62, 95%CI(1.13, 2.33), P = 0.009]。结论 亚洲地区以外妊娠期妇女补充叶酸可降低 GDM 的发病风险,亚洲地区妊娠期妇女补充叶酸可升高 GDM 的发病风险,且这种趋势会随叶酸补充时间的延长而增强。
关键词:叶酸;妊娠期糖尿病;不同地区;队列研究;Meta 分析

Meta - Analysis of the Association Between Folic Acid Supplementation and Risk of Gestational Diabetes Mellitus in Pregnant Women from Different Regions

HE Yulian^{1,2}, ZHONG Wenfei^{1,2}, HUANG Hanhui^{1,2}, CHEN Meijun^{1,2}, MEI Zhengrong^{1,2}, WU Zhonghong^{1,2}, YAN Pengke^{1,2}

(1. Department of Pharmacy, The Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong, China 510150; 2. Guangdong Provincial Key Laboratory of Major Obstetric Diseases, Guangzhou, Guangdong, China 510150)

Abstract: Objective To evaluate the association between the folic acid supplementation and the risk of gestational diabetes mellitus (GDM) in pregnant women from different regions. **Methods** The relevant studies in the PubMed, Web of Science, The Cochrane Library, Embase, ClinicalTrials. gov, Chinese Clinical Trial Registry, SinoMed, CNKI, WanFang and VIP databases from the inception to February 2022 were searched. The studies were screened according to the inclusion and exclusion criteria and the data were extracted by two researchers. The Newcastle - Ottawa Scale was used to evaluate the quality of included studies, the RevMan 5.4 software was used for Meta - analysis, and the Stata 12.0 software was used for Egger linear regression analysis. **Results** A total of six studies were included, involving 30 027 participants. The results of Meta - analysis showed that compared with that in the pregnant women without folic acid supplementation, there was no significant difference in the risk of GDM in the pregnant women with folic acid supplementation in all regions [OR = 1.07, 95%CI (0.75, 1.51), P = 0.72]; the risk of GDM in the pregnant women with folic acid supplementation outside Asia was significantly lower [OR = 0.76, 95%CI (0.67, 0.86), P < 0.000 1]; while the risk of GDM in the pregnant women with folic acid supplementation in Asia was significantly higher [OR = 1.49, 95%CI (1.16, 1.91), P = 0.002]; the risk of GDM in the pregnant women with folic acid supplementation before pregnancy and in the first and second trimesters of pregnancy in Asia was higher, but the difference was not significant [OR = 1.39, 95%CI (0.99, 1.96), P = 0.06]; the risk of GDM in the pregnant women with folic acid supplementation before and during pregnancy in Asia was significantly higher [OR = 1.62, 95%CI (1.13, 2.33), P = 0.009]. **Conclusion** Folic acid supplementation in the pregnant women outside Asia can decrease the risk of GDM, while that in the pregnant women in Asia can increase the risk of GDM, and this trend will increase with the prolongation of folic acid supplementation.

Key words: folic acid; gestational diabetes mellitus; different region; cohort study; Meta - analysis

*基金项目: 广东省自然科学基金面上项目[2022A1515010199]。

第一作者: 何玉莲, 女, 硕士研究生, 主管药师, 研究方向为糖尿病及相关并发症, (电子信箱)heyulian020@163.com。

Δ通信作者: 严鹏科, 男, 博士研究生, 教授, 主任药师, 研究方向为动脉粥样硬化发病机制与新药研发, (电子信箱)Yanpk988@126.com。

妊娠期糖尿病(GDM)是指妇女在妊娠期首次诊断高血糖。GDM属高危妊娠,不仅与孕产妇及围产儿不良妊娠结局风险的增加相关^[1],还与产后妇女及其后代远期患代谢综合征的风险增加相关^[2]。叶酸是个体必需的维生素。妊娠期为了维持胎儿神经管的发育,妇女体内的叶酸被大量消耗,可引起叶酸水平的不足甚至缺乏,服用叶酸制剂是预防妊娠期叶酸缺乏的重要途径。叶酸还可预防孕产妇贫血、产后败血症、新生儿低出生体质量、早产等^[3],但补充叶酸是否增加GDM的患病风险仍存在不一致的观点。研究表明,妊娠中期妇女体内高浓度的叶酸水平与GDM风险增加相关^[4];一项临床研究显示,妊娠早期每天补充叶酸会增加罹患GDM风险^[5]。但也有研究认为,未补充叶酸的妊娠期妇女比规律补充叶酸的妊娠期妇女GDM发生率更高^[6]。近年来,国内外发表的关于补充叶酸与GDM发病风险间的临床研究以小样本居多,且结果各不相同。2021年,国际糖尿病联盟发布的《全球糖尿病地图(第10版)》指出,全球妊娠期妇女的GDM发病率存在地区差异^[7]。本研究中对目前已发表的关于妊娠期妇女补充叶酸对GDM影响的队列研究开展Meta分析,评价了不同地区妊娠期妇女补充叶酸对GDM发病风险的影响,以为妊娠期妇女科学使用叶酸提供指导,也为研究GDM发病风险因素提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 文献纳入与排除标准

纳入标准:1)研究类型为队列研究,包括前瞻性队列研究和回顾性队列研究;2)研究对象为接受过GDM(有明确诊断标准)筛查的妊娠期妇女;3)干预措施为暴露组妊娠期妇女在孕前及(或)孕期补充固定剂量的叶酸(包括单纯叶酸和含叶酸的复合维生素),对照组妊娠期妇女未补充任何剂量的叶酸;4)结局指标为GDM发病率。

排除标准:1)孕前患糖尿病、高血压或其他严重疾病;2)重复发表的文献;3)不能有效提取结局指标等相关数据,如会议摘要;4)纽卡斯尔-渥太华量表(NOS)评分为低质量、数据不完整、统计方法错误及缺失的文献;5)非中、英文文献。

1.2 文献检索

计算机检索PubMed, Web of Science, The Cochrane Library, Embase, ClinicalTrials. gov, Chinese Clinical Trial Registry 及中国生物医学文献服务系统、中国知网、万方、维普等数据库中自建库起至2022年2月的相关文献,采用主题词与关键词相结合的方法检索。英文检索词为“Diabetes, Gestational”“pregnancy diabetes mellitus”“Diabetes Mellitus Gravidarum”“diabetes, pregnancy”“Gestational Diabetes”“Gestational Diabetes Mellitus”“Pregnancy Diabetes”“Diabetes, Pregnancy Induced”“Pregnancy Induced Diabetes”“Diabetes Mellitus, Gesta-

tional”“GDM”“folic acid”“acido folico”“Folacin”“Folate”“folate acid”“pteroylglutamate”“Pteroyl glutamic acid”“pteroylmonoglutamic acid”“pteroylmonoglutamate”“vitamin bc”“Vitamin M”“Vitamin B₉”“Folvite”;中文检索词为“糖尿病,妊娠”“妊娠糖尿病”“妊娠合并糖尿病”“妊娠期糖尿病”“糖尿病,妊娠引致”“叶酸”“蝶酰谷氨酸”“维生素M”“维生素B₉”。

1.3 文献筛选与资料提取

由2名研究者按文献纳入和排除标准筛选文献,并交叉核对;若有分歧则讨论或咨询第三方解决。文献筛选时首先阅读题目和摘要,排除不相关文献;再进一步阅读全文,以确定最终是否纳入本研究。根据研究目的提取并制订数据信息表,内容包括第一作者、发表时间、国家、GDM诊断标准、研究方法、暴露组和对照组总人数、GDM患者人数。

1.4 纳入文献质量评价

采用NOS评价纳入文献的质量,采用9分制的星级系统的半量化原则,包括研究人群选择(4分)、可比性(2分)和结果评价(3分)3个方面^[8]。NOS评分0~4分为低质量文献,5~9分为高质量文献。每步均进行交叉核对,若有分歧可进一步讨论或由第三方再次评价。

1.5 统计学处理

采用RevMan 5.4软件进行Meta分析,计算比值比(OR)及95%置信区间(95%CI)。异质性检验采用Q检验,并结合I²值确定纳入文献的异质性。若I² < 50%且P > 0.05,则采用固定效应模型分析;否则采用随机效应模型分析。依次排除单篇文献后重新估计OR,以检验结果的敏感性。绘制并观察倒漏斗图,根据其对称性初步判断变量是否存在发表偏倚。采用Stata 12.0软件进行Egger线性回归分析,进一步评估文献的发表偏倚,P < 0.05为发表偏倚显著。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

共检索到1 774篇文献,去重后获得1 356篇文献,阅读题目和摘要初筛、剔除不符合要求的文献1 334篇,阅读全文复筛,纳入分析文献7篇,剔除低质量文献(NOS评分为4分)1篇^[9],最终纳入Meta分析的文献6篇^[6,10-14]。筛选流程见图1。

2.2 纳入文献的基本信息及质量评价

6篇文献中,中文文献1篇^[12],英文文献5篇^[6,10-11,13-14];涉及30 027例受试者,其中未补充叶酸11 945例,补充叶酸18 082例。详见表1。NOS评分为9分的1篇^[11],8分的2篇^[6,12],7分的3篇^[10,13-14]。

2.3 Meta分析

2.3.1 所有地区(变量A)

纳入的6篇文献^[6,10-14]有显著异质性(I² = 78%,

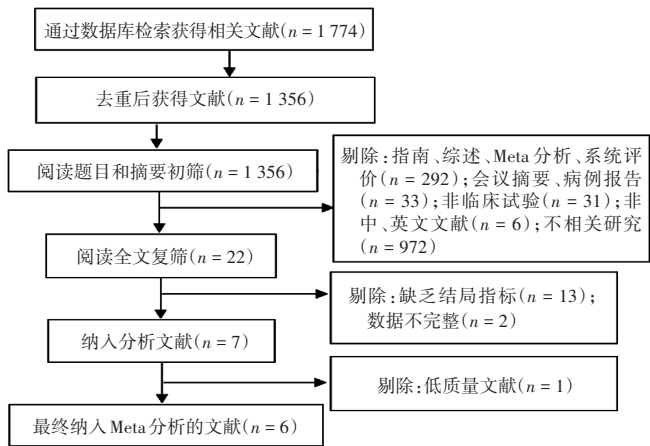


图1 文献筛选流程

Fig. 1 Flow chart of study screening

$P = 0.0004$),故采用随机效应模型进行合并分析。结果显示,与未补充叶酸的妊娠期妇女相比,所有地区妊娠期妇女补充叶酸后GDM发病风险差异不显著 $[OR = 1.07, 95\%CI(0.75, 1.51), P = 0.72]$ 。由于研究对象人种的不同及叶酸补充时间的不同,研究结果可能存在差异,故需对上述影响因素进行亚组分析。

2.3.2 亚组分析

亚洲地区以外妊娠期妇女补充叶酸(变量B):纳入的2篇文献^[10-11]无显著异质性($I^2 = 0, P = 0.75$),故采

用固定效应模型进行合并分析。结果显示,与未补充叶酸的妊娠期妇女相比,亚洲地区以外妊娠期妇女补充叶酸可显著降低GDM的发病风险 $[OR = 0.76, 95\%CI(0.67, 0.86), P < 0.0001]$ 。

亚洲地区妊娠期妇女补充叶酸(变量C):纳入的4篇文献^[6,12-14]无显著异质性($I^2 = 0, P = 0.91$),故采用固定效应模型进行合并分析。结果显示,与未补充叶酸的妊娠期妇女相比,亚洲地区妊娠期妇女补充叶酸可显著升高GDM的发病风险 $[OR = 1.49, 95\%CI(1.16, 1.91), P = 0.002]$ 。

亚洲地区妊娠期妇女孕前及孕早、中期补充叶酸(变量D):纳入的2篇文献^[6,14]无显著异质性($I^2 = 0, P = 0.78$),故采用固定效应模型进行合并分析。结果显示,与未补充叶酸的妊娠期妇女相比,亚洲地区妊娠期妇女孕前及孕早、中期补充叶酸有升高GDM发病风险的趋势,但差异不显著 $[OR = 1.39, 95\%CI(0.99, 1.96), P = 0.06]$ 。

亚洲地区妊娠期妇女孕前及孕期补充叶酸(变量E):纳入的2篇文献^[12-13]无显著异质性($I^2 = 0, P = 0.92$),故采用固定效应模型进行合并分析。结果显示,与未补充叶酸的妊娠期妇女相比,亚洲地区妊娠期妇女孕前及孕期补充叶酸可显著升高GDM的发病风险 $[OR =$

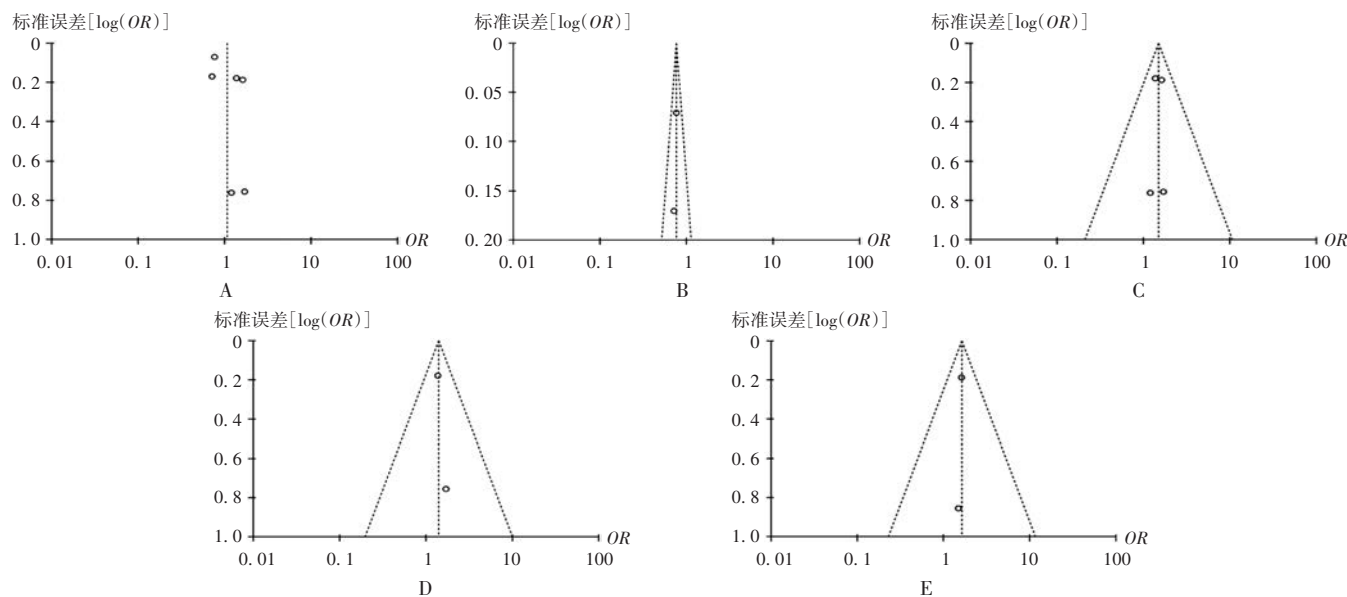
表1 纳入文献的基本信息

Tab. 1 Basic information of included studies

第一作者及发表年份	城市	GDM诊断标准	研究方法	分组	总例数	患GDM例数
王敏 ^[12] 2018	中国句容	妊娠合并糖尿病诊治指南(2014)	回顾性队列研究	孕后补充叶酸组	326	13
				孕前及孕期补充叶酸组	96	5
				未补充叶酸组	56	2
HUANG ^[6] 2019	中国合肥	国际糖尿病与妊娠研究组标准(2010)	前瞻性队列研究	孕前及孕早期补充叶酸(1~60 d)组	98	5
				孕前及孕早期补充叶酸(61~90 d)组	98	7
				孕前及孕早期补充叶酸(91~360 d)组	98	18
				未补充叶酸组	32	2
LI ^[14] 2019	中国武汉	国际糖尿病与妊娠研究组标准(2010)	前瞻性队列研究	孕前及孕早、中期短期*补充叶酸(400~800 μg)组	1 597	128
				孕前及孕早、中期短期*补充叶酸(400~800 μg)组	548	44
				孕前及孕早、中期短期*补充叶酸(≥800 μg)组	1 300	115
				孕前及孕早、中期长期*补充叶酸(≥800 μg)组	349	50
				未补充叶酸组	559	37
SALMENHAARA ^[10] 2010	芬兰坦佩雷	Carpenter - Constan标准	回顾性队列研究	孕期补充叶酸组	1 305	51
				未补充叶酸组	2 308	123
LI ^[11] 2019	美国波士顿	美国国家糖尿病数据组标准	前瞻性队列研究	孕前补充叶酸(1~399 μg)组	5 831	230
				孕前补充叶酸(400~599 μg)组	4 064	141
				孕前补充叶酸(≥600 μg)组	1 654	48
				孕前未补充叶酸组	8 650	405
CHEN ^[13] 2021	中国上海	国际糖尿病与妊娠研究组标准(2010)	前瞻性队列研究	孕前及孕期补充叶酸组	718	137
				未补充叶酸组	340	43

注:*指连续服用叶酸孕前少于4周和/或孕期少于16周,#指连续服用叶酸孕前至少4周和孕期至少16周。

Note:* refers to taking folic acid continuously for less than four weeks before pregnancy and/or less than 16 weeks during pregnancy, and # refers to taking folic acid continuously for at least four weeks before pregnancy and at least 16 weeks during pregnancy.



A. 变量 A B. 变量 B C. 变量 C D. 变量 D E. 变量 E

图 2 不同变量与 GDM 发病风险关系的 Meta 分析倒漏斗图

A. Variable A B. Variable B C. Variable C D. Variable D E. Variable E

Fig. 2 Inverted funnel plot for Meta-analysis of the association between different variables and risk of GDM

1.62, 95%CI(1.13, 2.33), $P = 0.009$ 。

2.4 发表偏倚分析

为评价结果的稳定性,依次排除单篇文献进行敏感性分析。结果显示,去除任一文献后对 OR 值影响不大,提示本研究结果稳定。除变量 A 与 GDM 发病风险关系的 Meta 分析倒漏斗图(图 2 A)外,变量 B 至变量 E 的倒漏斗图均对称(图 2 B 至图 2 E),提示变量 B 至变量 E 均不存在发表偏倚。

为进一步探讨所有地区妊娠期妇女补充叶酸发表文献的偏倚,采用 Egger 线性回归法进行定量评价。结果显示,发表偏倚不显著($t = 1.42, P = 0.229$)。详见图 3。

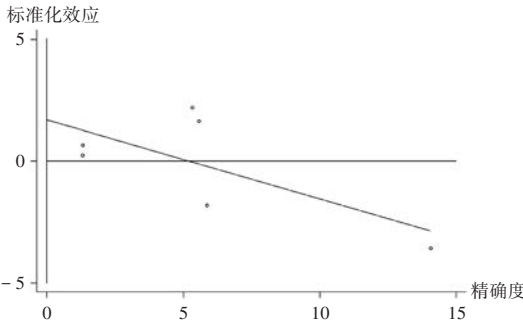


图 3 所有地区妊娠期妇女补充叶酸的 Egger 线性回归分析
Fig. 3 Egger linear regression analysis of folic acid supplementation for pregnant women in all regions

3 讨论

本研究结果显示,亚洲地区以外妊娠期妇女补充叶酸后 GDM 的发病风险显著降低,亚洲地区妊娠期妇女补充叶酸后 GDM 的发病风险显著升高;且亚洲地区妇女孕前及孕期补充叶酸发生 GDM 的风险高于孕前及孕早、中期,故亚洲地区妊娠期妇女 GDM 发生风险与叶

酸补充时间相关,可能与亚洲地区以外的研究过少、补充叶酸的时间不同有关。ZHAO 等^[15]在厦门市以孕前补充叶酸作为独立因素,通过列线图预测模型建模,发现孕前补充叶酸可使 GDM 风险降低 27%。故单纯孕前补充叶酸可能会降低 GDM 的发病风险,但由于这类临床研究较少,无法就仅孕前补充叶酸与 GDM 发病风险的关系进行分析。

CHENG 等^[16]的研究指出,孕前或孕期补充叶酸时间超过 3 个月的妇女的 GDM 风险较补充时间少于 3 个月的妇女升高。HUANG 等^[6]的研究发现,妇女在孕前及孕早期长期(90~360 d)补充叶酸导致其 GDM 发病风险增加可能与血脂紊乱相关。JIN 等^[17]的研究发现,血脂紊乱与 GDM 发病高风险相关。叶酸作为甲基供体,其浓度是影响脂蛋白合成的关键,且妊娠期妇女叶酸浓度与血清总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇浓度呈正相关^[18]。故长期补充叶酸引起的高水平叶酸可能通过紊乱血脂水平而导致妊娠期妇女罹患 GDM 的风险升高。

育龄妇女每天补充 400 μg 叶酸,持续 12~14 周才能使血清或血浆叶酸浓度达到有效水平和稳定状态。胚胎神经管分化发生在 4~6 孕周,通常在第 5 孕周或更晚发现怀孕,此时补充叶酸预防胎儿神经管畸形为时已晚。《备孕妇女膳食指南》(简称《指南》)中指出,必须从孕前 3 个月开始每天补充 400 μg 叶酸,并持续整个孕期,以保证胚胎早期有良好的叶酸营养状态^[19-20]。但部分备孕失败的妇女 3 个月后是否应继续服用,《指南》中未给出明确方案,若继续服用叶酸,该妇女叶酸补充时间将延长,其 GDM 发病风险可能升高。世界卫生组织(WHO)于 2011 年提出,计划怀孕的妇女应间断性

每周1次服用2.8 mg叶酸,即每补充3个月应停用3个月,随后再次开始补充^[21]。孕前间断性补充叶酸可能是解决孕前叶酸需求与过长时间补充叶酸带来的GDM高发风险矛盾的关键。

综上所述,基于现有证据表明,亚洲地区以外妊娠期妇女补充叶酸可能降低GDM发病风险,亚洲地区妊娠期妇女补充叶酸可能增加GDM发病风险,且这种趋势可能会随补充叶酸时间的延长而增强。但存在以下4点局限性:1)本研究是单因素Meta分析,观察性研究具有局限性,不能明确合适的补充叶酸时长;2)纳入亚洲以外地区少,相关结论需大样本、多中心的临床研究来验证;3)未控制潜在混杂因素,结果可能会出现偏倚;4)目前相关临床研究较少,个别文献无法获得具体数据用于分析,无法探讨仅孕前补充叶酸或补充叶酸剂量与GDM发病风险间的具体关系。

参考文献

- [1] LI MF, MA L, YU TP, et al. Adverse maternal and neonatal outcomes in pregnant women with abnormal glucose metabolism[J]. Diabetes Research and Clinical Practice, 2020, 161: 108085.
- [2] MASLOVA E, HANSEN S, GRUNNET LG, et al. Maternal glycemic index and glycemic load in pregnancy and offspring metabolic health in childhood and adolescence — a cohort study of 68,471 mother – offspring dyads from the Danish National Birth Cohort[J]. European Journal of Clinical Nutrition, 2019, 73(7): 1049 – 1062.
- [3] LI N, LI Z, YE R, et al. Impact of Periconceptional Folic Acid Supplementation on Low Birth Weight and Small – for – Gestational – Age Infants in China: A Large Prospective Cohort Study[J]. Journal of Pediatrics, 2017, 187: 105 – 110.
- [4] XIE KP, XU PF, FU ZY, et al. Association of maternal folate status in the second trimester of pregnancy with the risk of gestational diabetes mellitus[J]. Food Science & Nutrition, 2019, 7(11): 3759 – 3765.
- [5] ZHU BB, GE X, HUANG K, et al. Folic Acid Supplements Intake in Early Pregnancy Increases Risk of Gestational Diabetes Mellitus: Evidence From a Prospective Cohort Study[J]. Diabetes Care, 2016, 39(3): e36 – e37.
- [6] HUANG LL, YU XL, LI L, et al. Duration of periconceptional folic acid supplementation and risk of gestational diabetes mellitus[J]. Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition, 2019, 28(2): 321 – 329.
- [7] International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas (10th edition)[EB/OL]. (2021 – 12 – 06)[2022 – 05 – 13]. <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>.
- [8] 曾宪涛,刘 慧,陈 曦,等. Meta分析系列之四:观察性研究的质量评价工具[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2012, 4(4): 297 – 299.
- [9] 韩颜丽,赵占景,张晓英,等. 河北省部分地区孕前女性服用叶酸与妊娠结局相关性分析[J]. 中国保健营养, 2020, 30(10): 8.
- [10] SALMENHAARA M, UUSITALO L, UUSITALO U, et al. Diet and weight gain characteristics of pregnant women with gestational diabetes [J]. European Journal of Clinical Nutrition, 2010, 64(12): 1433 – 1440.
- [11] LI MY, LI SS, CHAVARRO JE, et al. Prepregnancy habitual intakes of total, supplemental, and food folate and risk of gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study [J]. Diabetes Care, 2019, 42(6): 1034 – 1041.
- [12] 王 敌. 孕期补充叶酸对不良妊娠结局及婴儿智力发育影响的队列研究[D]. 南京:东南大学, 2018.
- [13] CHEN XT, ZHANG Y, CHEN HY, et al. Association of maternal folate and vitamin B₁₂ in early pregnancy with gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study [J]. Diabetes Care, 2021, 44(1): 217 – 223.
- [14] LI Q, ZHANG Y, HUANG L, et al. High – dose folic acid supplement use from prepregnancy through midpregnancy is associated with increased risk of gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study [J]. Diabetes Care, 2019, 42(7): e113 – e115.
- [15] ZHAO M, YANG SY, HUNG TC, et al. Association of pre – and early – pregnancy factors with the risk for gestational diabetes mellitus in a large Chinese population [J]. Scientific Reports, 2021, 11(1): 7335.
- [16] CHENG G, SHA TT, GAO X, et al. The associations between the duration of folic acid supplementation, gestational diabetes mellitus, and adverse birth outcomes based on a birth cohort[J]. International Journal of Environmental Research and Public Health, 2019, 16(22): 4511.
- [17] JIN WY, LIN SL, HOU RL, et al. Associations between maternal lipid profile and pregnancy complications and perinatal outcomes: a population – based study from China [J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2016, 16: 60.
- [18] SILVA MT, MUJICA – COOPMAN MF, FIGUEIREDO ACC, et al. Maternal plasma folate concentration is positively associated with serum total cholesterol and low – density lipoprotein across the three trimesters of pregnancy [J]. Scientific Reports, 2020, 10(1): 20141.
- [19] 中国营养学会膳食指南修订专家委员会妇幼人群膳食指南修订专家工作组. 备孕妇女膳食指南[J]. 中华围产医学杂志, 2016, 19(8): 561 – 564.
- [20] 中国营养学会膳食指南修订专家委员会妇幼人群膳食指南修订专家工作组. 孕期妇女膳食指南[J]. 中华围产医学杂志, 2016, 19(9): 641 – 648.
- [21] DE – REGIL LM, HARDING KB, ROCHE ML. Preconceptional Nutrition Interventions for Adolescent Girls and Adult Women: Global Guidelines and Gaps in Evidence and Policy with Emphasis on Micronutrients[J]. J Nutr, 2016, 146(7): 1461S – 1470S.

(收稿日期:2022 – 07 – 21;修回日期:2022 – 11 – 21)