

同型半胱氨酸与妊娠期贫血的相关性分析及其对不良妊娠结局的影响

李芬,郭利红*,安文茜,贺杰,孟圆圆,金丽艳,蔡树梅,王亚敏

基金项目:河北省医学科学研究重点课题计划(项目编号:20150444)

作者单位:056000 河北 邯郸,邯郸市妇幼保健院妇产科

作者简介:李芬,毕业于华北煤炭医学院,硕士,副主任医师,主要研究方向为高危妊娠分层管理

* 通讯作者, E-mail: jiayou052799@ sina. com

【摘要】目的 研究同型半胱氨酸(homocysteine, HCY)与妊娠期贫血的相关性以及对不良妊娠结局的影响。**方法** 选择2015年3月至2018年3月邯郸市妇幼保健院行产检和生产的符合纳入标准的1 903例孕妇为研究对象,根据贫血诊断标准,将研究对象分为正常组(1 261例)、缺铁性贫血组(431例)和巨幼细胞贫血组(211例)。比较HCY水平与妊娠期贫血的关系。根据生产结局,将孕妇分为不良妊娠结局组(191例)和正常妊娠结局组(1 712例),单因素分析两组孕妇基线资料,并对差异有统计学意义的指标行Logistics回归分析,应用ROC曲线评估血清HCY对不良妊娠结局的预测价值。**结果** 3组受试者血清HCY水平差异有统计学意义($P < 0.05$),且巨幼细胞贫血组血清HCY水平明显高于缺铁性贫血组和正常组($P < 0.05$),而缺铁性贫血组和正常组血清HCY差异无统计学意义($P > 0.05$);不良妊娠结局组血清HCY水平明显高于正常妊娠结局组($P < 0.05$);两组在年龄、孕前体质指数、不良孕产史、孕期生殖道感染、孕期被动吸烟及妊娠期贫血等方面比较差异有统计学意义($P < 0.05$);Logistic回归结果显示年龄($OR = 1.820, 95\% CI: 1.157-2.863$)、孕期生殖道感染($OR = 1.305, 95\% CI: 1.048-1.625$)、孕期被动吸烟($OR = 1.664, 95\% CI: 1.029-2.689$)、妊娠期贫血($OR = 1.425, 95\% CI: 1.164-1.743$)和HCY($OR = 2.980, 95\% CI: 1.691-5.251$)是不良妊娠结局的独立危险因素($P < 0.05$);ROC曲线显示,血清HCY诊断的临界值为13.19 mol/L,其对应的灵敏度为69.63%,特异度为69.98%,AUC为0.771($95\% CI: 0.702-0.840$),有评估价值。**结论** 血清HCY与巨幼细胞贫血有一定的关系,监测其水平对孕妇预测妊娠期贫血和不良妊娠结局有重要的临床意义,临床应根据其指标浓度制定适宜干预措施,以降低孕妇妊娠期贫血和不良妊娠结局发生率,提高优生优育。

【关键词】 同型半胱氨酸;妊娠期贫血;不良妊娠结局

【中图分类号】R 715.3

【文献标志码】A

【文章编号】1674-4020(2020)12-088-05

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2020.12.21

Correlation analysis of homocysteine and anemia during pregnancy and its impact on adverse pregnancy outcomes

Li Fen, GUO Lihong*, AN Wenqian, HE Jie, MENG Yuanyuan, JIN Liyan, CAI Shumei, WANG Yamin

Department of Obstetrics and Gynecology, Handan Maternal and Child Health Hospital, Handan Hebei 056000, P. R. China

* Corresponding author, E-mail: jiayou052799@ sina. com

【Abstract】Objective To study the relationship between homocysteine(HCY) and anemia during pregnancy and its impact on adverse pregnancy outcomes. **Methods** From March 2015 to March 2018, 1 903 pregnant women who met the discharge criteria during prenatal check-up and delivery in Handan Maternal and Child Health Hospital were selected as the research subjects. According to the diagnostic criteria for anemia, the research subjects were divided into normal groups ($n = 1\ 261$), iron-deficiency anemia group ($n = 431$) and megaloblastic anemia group ($n = 211$). Compared the relationship between HCY level and anemia during pregnancy.

According to the birth outcomes, pregnant women were divided into a bad pregnancy outcome group ($n = 191$) and a normal group ($n = 1\,712$). Used univariate analysis of the baseline data of the two groups of pregnant women, and Logistic regression analysis of statistically significant indicators, The ROC curve was used to evaluate the predictive value of serum HCY for adverse pregnancy outcomes. **Results** There were statistically significant differences in serum HCY levels among the three groups of subjects ($P < 0.05$), and the serum HCY levels in the megaloblastic anemia group were significantly higher than those in the iron-deficiency anemia group and the normal group ($P < 0.05$); There was no statistically significant difference in serum HCY between the iron-deficiency anemia group and the normal group ($P > 0.05$); the serum HCY level in the adverse pregnancy outcome group was significantly higher than that in the normal group ($P < 0.05$); There were significant differences in age, body mass index before pregnancy, adverse pregnancy history, genital tract infection during pregnancy, passive smoking during pregnancy and anemia during pregnancy ($P < 0.05$); Logistic regression results showed age ($OR = 1.820$, 95% $CI: 1.157-2.863$), genital tract infection during pregnancy ($OR = 1.305$, 95% $CI: 1.048-1.625$), passive smoking during pregnancy ($OR = 1.664$, 95% $CI: 1.029-2.689$), anemia during pregnancy ($OR = 1.425$, 95% $CI: 1.164-1.743$) and HCY ($OR = 2.980$, 95% $CI: 1.691-5.251$) were independent risk factors for adverse pregnancy outcomes ($P < 0.05$); ROC curve showed that the critical value of serum HCY diagnosis was 13.19 mol/L, and its corresponding sensitivity was 69.63%, specificity was 69.98%, AUC was 0.771 (95% $CI: 0.702-0.840$), which had evaluation value. **Conclusion** Serum HCY has a certain relationship with megaloblastic anemia. Monitoring its level has important clinical significance for pregnant women to predict pregnancy anemia and adverse pregnancy outcomes. Clinically, appropriate interventions should be formulated according to their index concentrations to reduce pregnant women's gestational anemia and incidence of adverse pregnancy outcomes, thus improves eugenics.

[Key words] homocysteine; gestational anemia; adverse pregnancy outcomes

妊娠期贫血(gestational anemia, GA)是孕妇较为常见的并发症,主要指妊娠期任何阶段血红蛋白水平低于 110 g/L,其病因与生理性因素和饮食结构不良等有关。GA 不仅增加流产、宫内窒息、流产及早产等不良事件,还会影响母体本身生命安全^[1-2],因此早期诊断并对症治疗 GA,对改善妊娠结局和提高优生优育具有重要的临床价值和意义。临床诊断 GA 以血分析、血清铁、叶酸和维生素 B12 等指标为准,其可综合评估孕妇贫血情况并制定相应治疗方案,但上述诸指标仅在贫血发生时有所显著变化,其对疾病的预测能力有一定的局限性^[3]。同型半胱氨酸(homocysteine, HCY)是蛋氨酸和半胱氨酸的代谢产物^[4],已有研究证实其异常升高与糖尿病、肿瘤和心血管疾病等发生、发展有关^[5],但具体应用于预测 GA 及不良妊娠结局的研究相对较少。本研究分析 HCY 与 GA 的相关性及对不良妊娠结局的影响,旨在为临床预测 GA 和不良结局等提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

赵思宇等^[6] Meta 分析表明,妊娠期贫血发病率为 8.10%~37.74%,以 30% 计算样本量,简单随机抽样样本量计算方法: $N = Z^2 \times (P \times (1-P)) / E^2$, N : 为样本量; Z : 为统计量,置信度为 95 时, $Z = 1.96$; 当 E 为误差值,一般为 3%; P : 为概率值。计算所得 $N = 896$ 。选择 2015 年 3 月至 2018 年 3 月期间邯郸市妇幼保健院行产检和生产的符合纳入标准的 1 903 例孕妇作为研究对象。研究经本院伦理委员会审批通过,产妇本人及家属知情同意本研究,并签署知情同意书。

纳入标准:① 所有孕妇均于孕 12 周以前来本院建卡,并在本院分娩;② 单胎妊娠;③ 年龄 ≥ 18 岁;④ 所有孕妇病例资料齐全、完整。

排除标准:① 妊娠期前患有贫血症和其他病理性贫血;② 合并肝、肾和心等重要脏器器官严重损害者;③ 合并患有高血压和糖尿病等慢性疾病者;④ 近 3 个月服用免疫抑制剂或激素者;⑤ 不定期产检或不配合者。

1.2 血清同型半胱氨酸水平

所有孕妇入组时,孕周范围 11.5~15.5 周,平均 (13.5 ± 1.0) 周,采集孕妇肘静脉空腹血,应用德国 Hettich 公司 ROTOFIX32A 型号离心机,速度 3 000 rpm,温度 -5°C ,时间 15 min,上清液即为血清样品,应用日本 7180 自动生化分析仪循环酶法测定血清 HCY 浓度。

1.3 妊娠期贫血^[3]

所有入组孕妇分别于建卡后按期产检,贫血诊断标准为血红蛋白不足 110 g/L,只要 1 次诊断出贫血,即可诊断为 GA,本文有 GA 病例 642 例,其中缺铁性贫血 431 例和巨幼细胞贫血 211 例。根据贫血诊断标准,将研究对象分成正常妊娠结局组(1 261 例)、缺铁性贫血组(431 例)和巨幼细胞贫血组(211 例)。缺铁性贫血诊断标准为:血细胞比容 $< 30\%$ 、转铁蛋白饱和度 $< 20\%$ 和网织红细胞 $< 1.5\%$;巨幼细胞性贫血诊断标准为:平均红细胞体积 > 95 fL,骨髓中有较多巨幼红细胞,卵圆形大红细胞数量增加,形态表现为异形或大小不均匀。

1.4 妊娠结局

记录孕妇生产结局,不良妊娠事件主要包括自然流产、早产、胎儿畸形及胎儿低体重等,本文研究对象中,不良妊娠结局有 191 例。

1.5 基线资料收集

研究人员应用问卷收集孕妇基线资料,内容包括年龄、孕前体质质量指数、初潮年龄、居住地、生育次数、月经周期、不良孕产史、学历、服用叶酸、孕期生殖道感染、孕期被动吸烟、GA、妊娠期糖尿病及妊娠期高血压疾病等。

1.6 质量控制

研究人员指导患者或其家属填写相关人口学资料,但不得使用倾向性语言干扰患者及家属的独立性和自主性;血液学指标应用经校验的仪器测定,每名产妇平行测量3次,取平均值,变异度不得超过10%,信息采集结束后,抽查10%的患者,不匹配率不得超过0.5%,以确保基线资料收集的可靠性和准确性。

1.7 统计学方法

采用SPSS 25.0 统计学软件行数据处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行 t 检验;3组及以上行单因素方差分析,组间行Lsd- t 检验;计数资料以例(%)表示,比较采用 χ^2 检验,Logistic 回归分析影响因素, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 同型半胱氨酸与妊娠期贫血的关系

3组受试者血清HCY水平差异有统计学意义($F = 531.234, P < 0.01$);巨幼细胞贫血组患者血清HCY水平明显高于缺铁性贫血组和正常组($P < 0.05$);而缺铁

性贫血组和正常组血清HCY比较差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表1。

2.2 妊娠不良结局与血清同型半胱氨酸关系

不良妊娠结局组患者血清HCY水平明显高于正常妊娠结局组,差异有统计学意义($t = 6.365, P < 0.001$),详见表2。

2.3 妊娠不良结局单因素分析

不良妊娠结局组与正常妊娠结局组在年龄、孕前体质质量指数、不良孕产史、孕期生殖道感染、孕期被动吸烟及妊娠期贫血等方面比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),详见表3。

表1 同型半胱氨酸与妊娠期贫血的关系($\bar{x} \pm s$)

组别	HCY(mol/L)
巨幼细胞贫血组($n = 211$)	24.94 ± 3.96
缺铁性贫血组($n = 431$)	10.89 ± 1.72 *
正常妊娠结局组($n = 1\,261$)	10.77 ± 2.28 *

注:与巨幼细胞贫血组相比,* $P < 0.05$ 。

表2 妊娠不良结局与血清同型半胱氨酸关系($\bar{x} \pm s$)

组别	HCY(mol/L)
不良妊娠结局组($n = 191$)	15.55 ± 7.44
正常妊娠结局组($n = 1\,712$)	12.05 ± 4.63

表3 妊娠不良结局单因素分析[例(%)]

因素		正常妊娠结局组($n = 1\,712$)	不良妊娠结局组($n = 191$)	χ^2 值	P 值
年龄(岁)	≥30岁	567(33.12)	94(49.21)	19.636	<0.001
	<30岁	1 145(66.88)	97(50.79)		
	<18.5	393(22.96)	43(22.51)		
孕前体质质量指数(kg/m ²)	18.5~24.0	1 011(59.05)	79(41.36)	37.931	<0.001
	>24.0	308(17.99)	69(36.13)		
	<13	582(30.84)	68(35.60)		
初潮年龄(岁)	≥13	1 130(69.16)	123(64.40)	0.197	0.657
	城镇	981(57.30)	112(58.64)		
居住地	农村	731(42.70)	79(41.36)	0.126	0.723
	初产妇	1 181(68.98)	124(64.92)		
生育次数	经产妇	531(31.02)	67(35.08)	1.316	0.251
	21~35	1 231(71.90)	132(69.11)		
月经周期(d)	>36或不规律	481(28.10)	59(30.89)	0.660	0.416
	不良孕产史	171(9.99)	38(19.90)		
学历	小学	303(17.70)	35(18.32)	1.248	0.536
	中学	1 211(70.74)	129(67.54)		
	大专及以上	198(11.56)	27(14.14)		
服用叶酸		1 335(77.98)	141(73.82)	1.706	0.192
孕期生殖道感染		162(9.46)	37(19.37)	18.019	<0.001
孕期被动吸烟		158(9.23)	42(21.99)	29.749	<0.001
妊娠期贫血		565(33.00)	77(40.31)	4.109	0.043
妊娠期糖尿病		51(2.98)	4(2.09)	0.479	0.489
妊娠期高血压疾病		158(9.23)	19(9.95)	0.105	0.746

2.4 妊娠不良结局 Logistic 回归分析

为排除妊娠期糖尿病和高血压等混杂因素的干扰,本文应用基线资料中全部指标作为自变量,以妊娠结局是否良好为因变量,行非条件 Logistic 回归分析,结果显示年龄($OR = 1.820, 95\% CI: 1.157-2.863$)、孕期生殖道感染($OR = 1.305, 95\% CI: 1.048-1.625$)、孕期被动吸烟($OR = 1.664, 95\% CI: 1.029-2.689$)、妊娠期贫血($OR = 1.425, 95\% CI: 1.164-1.743$)和 HCY($OR = 2.980, 95\% CI: 1.691-5.251$)是不良妊娠结局的独立危险因素($P < 0.05$),详见表 4。

2.5 血清同型半胱氨酸预测妊娠不良结局诊断效能

以血清 HCY 水平作为检验变量,以妊娠结局是否良好为状态标量,以敏感度为 X 轴,以“1-特异性”为 Y 轴绘制得 ROC 曲线(见图 1)。根据 ROC 曲线可得,血清 HCY 诊断的临界值为 13.19 mol/L ,其对应的灵敏度为 69.63% ,特异度为 69.98% ,AUC 为 $0.771(95\% CI: 0.702-0.840)$,有评估价值。

3 讨论

GA 是产妇最常见的内科并发症,多发于妊娠晚期,其临床表现为头晕、全身水肿及消化道反应等症状,轻

者经对症治疗后预后较好,而重度贫血者则会诱发不良妊娠结局^[6-7]。GA 是孕期各类疾病的基础,缺乏叶酸、维生素 B12 等会限制胎儿正常发育、生长,增加低体重和早产儿的发生率,甚至还会诱发胎盘早剥、宫内窒息等不良事件,威胁母体生命安全,因而早期预防、预测、诊断及治疗 GA,对降低 GA 发生率、减少胎儿出生缺陷率及提高新生儿素质等具有重要的临床价值和意义^[8]。目前临床针对妊娠贫血以早发现、早治疗为主要目标^[9],血常规分析及定期产检可在一定程度上提高临床贫血阳性检出率,但其灵敏度极低,仅在病后发挥作用,对早期预防和防治等方面存在一定的缺陷^[10]。Kharb S 等^[11]研究表明,HCY 与胎盘早剥、妊娠期高血压疾病等妊娠期疾病的发生、发展有一定关系,且叶酸和维生素 B12 等在 HCY 的合成、分泌和代谢等过程中发挥关键性作用^[12-13],因而推测 HCY 与 GA 的发生存在一定关系,但其具体应用于 GA 和不良妊娠结局的预测研究相对较少。为降低 GA 发病率,减少不良妊娠结局,提高优生优育,本研究分析 HCY 与 GA 的相关性和不良妊娠结局的预测,旨在为临床研究提供依据。

本研究结果显示,不良妊娠结局组和正常妊娠结局组在年龄、孕前体质质量指数、不良孕产史、孕期生殖道感染、孕期被动吸烟及妊娠期贫血等方面存在显著差异,进一步多因素 Logistics 回归分析显示,年龄、孕期生殖道感染、孕期被动吸烟和妊娠期贫血等指标是不良妊娠结局的独立危险因素。分析认为,女性 32 岁后生殖能力明显降低,其卵子老化和染色体异常发生率显著增加,易造成胎儿先天性畸形。姚雪梅等^[13]研究 2 168 例孕妇表明,高龄产妇出现妊娠合并症和新生儿体重异常的概率明显高于育龄期产妇。女性妊娠期常伴有激素水平和阴道上皮细胞糖原浓度增加等方面的变化,且其免疫机能降低而增加病原感染概率,诱发生殖道感染^[14]。吴燕等^[15]研究发现,生殖道感染不仅降低母体本身生存条件,而且不同病毒、细菌等感染还会增加胎儿感染、宫内窒息甚至死亡等危险。被动吸烟和主动吸烟危害一样,烟雾中尼古丁和一氧化氮等物质会促进血管和子宫的收缩程度,致使胎儿生长受限甚至死亡,且烟雾中铅和镉等重金属,可影响胎儿神经系统的正常发育^[16]。徐一鸣等^[17]研究妊娠期早期暴露结果表明,每日

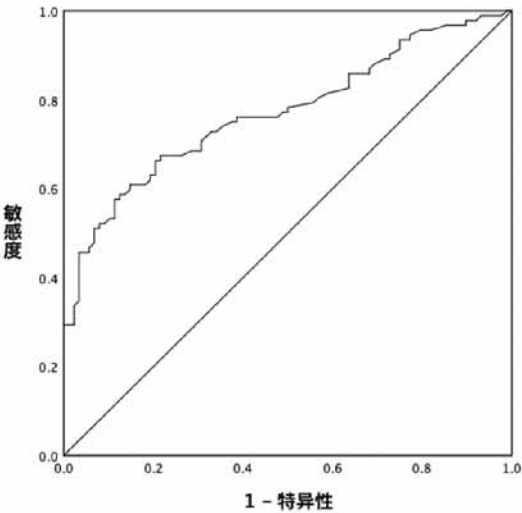


图 1 血清 HCY 预测妊娠不良结局
诊断效能 ROC 曲线图

表 4 Logistic 回归分析结果

自变量	回归系数 β	标准误 $S.E.$	Wald 值	P 值	OR	95% CI
年龄	0.599	0.231	6.724	0.010	1.820	1.157-2.863
孕期生殖道感染	0.266	0.112	5.641	0.018	1.305	1.048-1.625
孕期被动吸烟	0.509	0.245	4.316	0.038	1.664	1.029-2.689
妊娠期贫血	0.354	0.103	11.812	0.001	1.425	1.164-1.743
血清 HCY	1.092	0.289	14.277	<0.001	2.980	1.691-5.251
常数项	-1.974	0.812	5.910	0.015	-	-

被动吸烟超过 3 h 发生不良妊娠结局的概率是未暴露者的 3.113 倍,严重威胁胎儿生命安全。

本研究 3 组受试者血清 HCY 水平差异有统计学意义,且巨幼细胞贫血组患者血清 HCY 水平明显高于缺铁性贫血组和正常组,提示血清 HCY 可应用于预测巨幼细胞性贫血。王亮等^[18]研究证实,HCY 与叶酸和维生素 B12 呈负相关,其高水平可应用于预测巨幼细胞性贫血,与本文研究结果一致。而不良妊娠结局组患者血清 HCY 水平明显高于正常妊娠结局组,且 Logistics 回归分析血清 HCY 是不良妊娠结局的独立危险因素。HCY 是蛋氨酸代谢产物,而维生素 B12 和叶酸是 HCY 代谢的重要辅助物质,且亦可表征体内贫血症状,若二者异常变化,不仅诱发贫血,还会影响胎儿正常的生长发育进程^[11]。同时高水平 HCY 会破坏机体正常血管内皮细胞功能,导致纤溶系统和凝血功能紊乱,进而影响正常代谢功能,且高 HCY 会诱发胎盘微血栓现象,破坏胎盘正常血运机能,增加流产和宫内窒息等不良妊娠结局发生率^[19]。根据 ROC 曲线可得,血清 HCY 诊断的临界值为 13.19 mol/L,其对应的灵敏度为 69.63%,特异度为 69.98%,AUC 为 0.771(95% CI:0.702-0.840),有评估价值。因而针对上述诸指标,临床需制定适宜的干预措施,以降低 GA 发生率,改善孕妇生产结局。首先加强社区医院宣传教育,倡导定期产检和优生优育等。高龄产妇需综合评估母体健康状况,并可适当提高产检频次,及早发现妊娠期风险;妊娠期需适度进行体育锻炼,增强孕妇免疫机能,同时可服用增强免疫力的相关补充剂,同时避免长期被动吸烟,降低感染或致畸事件发生率;高 HCY 可在一定程度上预知 GA 发生率,积极筛查,降低 GA 对母体和胎儿的伤害,以改善母体生命安全。本研究例数和样本来源均存在一定局限性,仍需进一步纳入多中心大样本量,以验证 HCY 与 GA 和不良妊娠结局的关系,为临床提供证据。

综上所述,血清 HCY 与巨幼细胞贫血有一定的关系,监测其水平对预测孕妇 GA 和不良妊娠结局有重要的临床意义,临床应根据其指标浓度制定适宜干预措施,以提高优生优育。

【参考文献】

- [1] Dennis E M, Yun Hao, Mabella T, et al. Tuberculosis during pregnancy in the United States: Racial/ethnic disparities in pregnancy complications and in-hospital death [J]. *PLOS One*, 2018, 13(3): e 0194836.
- [2] Ajibola I A, Park S, Ripp K, et al. Anemia of inflammation during human pregnancy does not affect newborn Iron endowment [J]. *The Journal of Nutrition*, 2018, 148(3): 427-436.
- [3] 齐薇薇,邵宗鸿.《妊娠期铁缺乏和缺铁性贫血诊治指南》解读 [J]. *中国实用内科杂志*, 2015, 35(2): 136-138.
- [4] 张俊.亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性及同型半胱氨酸与心血管疾病相关性研究进展 [J]. *中国心血管病研究*, 2018, 16(12): 1065-1068, 1094.
- [5] Dardiotis E, Arseniou S, Sokratous M, et al. Vitamin B12, folate, and homocysteine levels and multiple sclerosis: A meta-analysis [J]. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 2017, 17: 190-197.
- [6] 赵思宇,景文展,刘珏,等.中国妇女 2012—2016 年妊娠期贫血患病状况的 Meta 分析 [J]. *中华预防医学杂志*, 2018, 52(9): 951-957.
- [7] Baghli S, Abendroth C, Farooq U, et al. Atypical presentation of pregnancy-related hemolytic uremic syndrome [J]. *American Journal of Kidney Diseases*, 2018, 72(3): 451-456.
- [8] De Sa S A, Willner E, Duraes Pereira T A, et al. Anemia in pregnancy: impact on weight and in the development of anemia in newborn [J]. *Nutricion Hospitalaria*, 2015, 32(5): 2071-2079.
- [9] 何芳,冯小凤,徐义琴,等.健脾生血片对妊娠合并缺铁性贫血患者妊娠结局的影响 [J]. *四川医学*, 2019, 40(5): 508-512.
- [10] 周士华,杜景云,李亚梅,等.可溶性转铁蛋白受体、膜铁转运蛋白 1、铁幼素对妊娠妇女缺铁性贫血的诊断价值 [J]. *标记免疫分析与临床*, 2019, 26(3): 464-467, 472.
- [11] Kharb S, Nanda S. Patterns of biomarkers in cord blood during pregnancy and preeclampsia [J]. *Current Hypertension Reviews*, 2017, 13(1): 57-64.
- [12] Gholinezhad-Chari M, Esmailzadeh S, Ghadimi R. The effect of metformin treatment on the serum levels of homocysteine, folic acid, and vitamin B12 in patients with polycystic ovary syndrome [J]. *Journal of Human Reproductive Sciences*, 2017, 10(2): 95.
- [13] 姚雪梅,丁桂凤.产妇高龄对妊娠合并症及妊娠结局影响的研究 [J]. *实用预防医学*, 2017, 24(10): 1200-1204.
- [14] Alistair R L, Amery-Gale J, Lynch M, et al. Variation in the microbiome of the urogenital tract of Chlamydia-free female koalas (*Phascolarctos cinereus*) with and without "wet Bottom" [J]. *PLOS One*, 2018, 13(3): e 0194881.
- [15] 吴燕,吴庆珠,周爱梅.孕产妇胎膜早破并发生殖道感染影响因素分析 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2019, 29(6): 929-932.
- [16] Tehranifar P, Wu Huichen, McDonald J A, et al. Maternal cigarette smoking during pregnancy and offspring DNA methylation in midlife [J]. *Epigenetics*, 2018, 13(2): 129-134.
- [17] 徐一鸣,刘琰,韩宁.不良妊娠结局与孕早期不良暴露的相关性 [J]. *实用预防医学*, 2015, 22(1): 79-81.
- [18] 王亮,司玉玲,庞华,等.同型半胱氨酸在巨幼细胞贫血诊断中的临床意义 [J]. *中国现代医学杂志*, 2015, 25(1): 63-65.
- [19] Stephen W D, Solanky N, Guarino J, et al. Human placental arterial distensibility, birth weight, and body size are positively related to fetal homocysteine concentration [J]. *Reproductive Sciences*, 2017, 24(7): 1070-1078.

(收稿日期:2020-02-05 编辑:舒砚)