

· 妇幼保健 ·

抗氧化营养素与妊娠并发症的孟德尔随机化研究

王爽, 谭茜蔚, 令焱, 黄瑞贤, 马勇, 孔丹莉, 丁元林

广东医科大学公共卫生学院, 广东 东莞 523808

摘要: **目的** 探讨抗氧化营养素与妊娠并发症的因果关系, 为妊娠并发症防治提供参考。**方法** 通过全基因组关联研究 (GWAS) 目录和芬兰数据库获得维生素A、维生素C、维生素E、硒、锌、铜和铁7种抗氧化营养素, 以及妊娠糖尿病、先兆子痫、自然流产和早产4种妊娠并发症的GWAS数据, 筛选与7种抗氧化营养素存在强相关的27个单核苷酸多态性位点 (SNP) 作为工具变量。采用逆方差加权法 (IVW), 以7种抗氧化营养素为暴露因素, 以4种妊娠并发症为结局变量, 进行孟德尔随机化 (MR) 分析; 采用Cochran Q检验评估异质性, 采用MR-Egger回归法和MR-PRESSO检验水平多效性。**结果** Cochran Q检验显示, 维生素C与妊娠糖尿病、先兆子痫、早产的MR结果存在异质性, 维生素E、铁与妊娠糖尿病的MR结果存在异质性 (均 $P < 0.05$), 采用随机效应模型; 其他结果不存在异质性 (均 $P > 0.05$), 采用固定效应模型。MR分析结果显示, 7种抗氧化营养素与4种妊娠并发症发生风险不存在因果关联 (均 $P > 0.05$)。MR-Egger回归法、MR-PRESSO检验表明工具变量间不存在水平多效性 (均 $P > 0.05$)。**结论** 本研究未发现遗传学预测的抗氧化营养素与妊娠并发症存在关联。

关键词: 抗氧化营养素; 妊娠并发症; 孟德尔随机化

中图分类号: R714.25 **文献标识码:** A **文章编号:** 2096-5087 (2024) 04-0345-05

Association between antioxidant nutrients and pregnancy complications: a Mendelian randomization study

WANG Shuang, TAN Xiwei, LING Yao, HUANG Ruixian, MA Yong, KONG Danli, DING Yuanlin

School of Public Health, Guangdong Medical University, Dongguan, Guangdong 523808, China

Abstract: Objective To investigate the causal relationship between antioxidant nutrients and pregnancy complications, so as to provide the reference for the prevention and treatment of pregnancy complications. **Methods** Data of seven antioxidant nutrients including vitamin A, vitamin C, vitamin E, selenium, zinc, copper and iron were collected from genome-wide association study (GWAS) Catalog database, and data of four pregnancy complications including gestational diabetes mellitus, pre-eclampsia, spontaneous abortion and preterm birth were collected from the Finland database. Single nucleotide polymorphism (SNP) data were collected, and 27 SNPs strongly correlated with seven antioxidant nutrients were selected as instrumental variables. Mendelian randomization (MR) analyses were performed using the inverse-variance weighted (IVW) method with seven antioxidant nutrients as exposures factors and four pregnancy complications as outcome variables. The heterogeneity was assessed using the Cochran's Q test, the horizontal pleiotropy was assessed using the MR-PRESSO test and MR-Egger regression, and the robustness of the results was verified with the leave-one-out. **Results** Cochran's Q test showed heterogeneity of MR results between vitamin C and gestational diabetes mellitus, preeclampsia and preterm birth, between vitamin E and iron and gestational diabetes (all $P < 0.05$), and a random effect model was employed. There was no heterogeneity in other results (all $P > 0.05$), and a fixed effect model was employed. MR analysis results showed that there was no causal association between seven antioxidant nutrients and the risk of

DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2024.04.016

基金项目: 广东医科大学学科建设项目 (4SG21276P); 广东省基础与应用基础研究基金区域联合基金项目 (2020B1515120021)

作者简介: 王爽, 硕士研究生在读, 流行病与卫生统计学专业

通信作者: 丁元林, E-mail: gdmusbd@gdmu.edu.cn

four pregnancy complications (all $P>0.05$). MR-PRESSO test and the MR-Egger regression identified no horizontal pleiotropy of instrumental variables (both $P>0.05$). **Conclusion** This study did not find genetically predicted associations of antioxidant nutrients with pregnancy complications.

Keywords: antioxidant nutrient; pregnancy complication; Mendelian randomization

妊娠并发症是孕产妇死亡的主要原因之一^[1]。氧化应激可参与妊娠免疫耐受、胎盘血供等环节，氧化应激失衡与多种妊娠并发症的易感性有关^[2-4]。维生素 A、维生素 C、维生素 E、硒、锌、铜和铁是重要的抗氧化营养素，在妊娠期提供必要的物质保障，对多个过程起关键性调节作用^[5]。尽管许多研究发现单个抗氧化营养素与妊娠并发症之间的关系，但大多来自观察性研究^[6-8]，暴露因素和疾病的先后顺序难以确定，且易受到多种混杂因素的影响，无法明确其因果关联。孟德尔随机化 (Mendelian randomization, MR) 研究是近年来应用于流行病学病因推断的主要分析方法^[9]。本研究采用两样本 MR 探究体内抗氧化营养素水平与妊娠并发症的因果关联，为妊娠并发症防治提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

抗氧化营养素的全基因组关联研究 (genome-wide association study, GWAS) 汇总数据来自 GWAS 目录数据库，包括维生素 A (8 902 名欧洲样本)、维生素 C (52 018 名欧洲样本)、维生素 E (5 006 名欧洲样本)、硒 (9 639 名欧洲样本)、铁 (48 972 名欧洲样本)、锌和铜 (2 603 名澳大利亚和英国样本)^[10-13]。妊娠并发症 GWAS 数据来自芬兰数据库，包括妊娠糖尿病 (9 370 例病例和 164 376 名对照)、先兆子痫 (5 265 例病例 160 670 名对照)、自然流产 (13 354 例病例和 124 574 名对照) 和早产 (8 108 例病例和 135 806 名对照)。

1.2 方法

1.2.1 研究设计

本研究采用两样本 MR 分析，有效工具变量的选择必须满足以下条件：(1) 工具变量与暴露因素强相关；(2) 工具变量与暴露-结局关联之外的任何混杂因素无关；(3) 工具变量除通过暴露影响结局外，不能通过任何途径影响结局。

1.2.2 工具变量的筛选

从抗氧化营养素的 GWAS 数据中筛选出有意义的 ($P<5\times 10^{-8}$) 单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP)，使用欧洲千人基因组项目的全基因组信息作为参考来估计 SNP 之间的连锁不平衡

(linkage disequilibrium, LD)，筛选独立 SNP ($r^2<0.1$ ，距离 $>10\ 000$ kb) 作为工具变量。为保证纳入的 SNP 仅通过暴露与结局关联，使用人类基因型-表型关联数据库 PhenoScanner 对每个 SNP 进行筛查。进一步验证关联性假设，通过计算 F 统计量评估工具变量的强度，计算公式为 $F=\beta^2/SE^2$ ，其中 β 为等位基因效应值， SE 为标准误。 $F>10$ 表示工具变量与抗氧化营养素之间存在强相关性。在结局中缺失的 SNP，使用与其存在高度连锁性的 SNP 代替，同时删除无替代位点的 SNP。

在 4 种妊娠并发症的 GWAS 中，硒的 2 个 SNP (rs6586282, rs1789953) 和维生素 C 的 1 个 SNP (rs13028225) 缺失，未找到 rs6586282 和 rs1789953 的合适代理 SNP，故将其排除，采用 rs13029731 作为 rs13028225 的代理 SNP。最终，本研究纳入 27 个 SNP，包括与维生素 A 相关的 2 个 SNP，与维生素 C 相关的 10 个 SNP，与维生素 E 相关的 3 个 SNP，与硒相关的 5 个 SNP，与锌相关的 2 个 SNP，与铜相关的 2 个 SNP，以及与铁相关的 3 个 SNP。

1.2.3 MR 分析

采用逆方差加权 (inverse variance weighted, IVW) 法作为主要研究方法。同时，采用加权中位数法、MR-Egger 回归法和稳健的调整曲线评分法 (MR-robust adjusted profile score, MR-RAPS) 作为补充分析。IVW 的特点是回归时不考虑截距项的存在，并且用结局方差的倒数作为权重进行拟合^[14]。MR-Egger 回归法和 IVW 的区别是前者在回归中考虑了截距项的存在^[15]。加权中位数法在无效工具变量比例高达 50% 且工具变量间估计的精度差异较大时，仍能提供一致的效应估计值^[16]。MR-RAPS 能在存在弱工具变量的情况下给出稳健估计，并且增大统计效力^[17]。

1.2.4 敏感性分析

采用 Cochran Q 检验、MR-Egger 回归法和 MR-PRESSO 法进行敏感性分析。Cochran Q 检验判断 SNP 的异质性^[18]，若 $P>0.05$ ，表明结果不存在异质性，采用固定效应 IVW 法；反之，采用随机效应 IVW 法。MR-Egger 回归法检验工具变量的水平多效性。采用 MR-PRESSO 识别异常值，确定去除异常值前后的因果关系是否存在实质性变化^[19]。

1.3 统计分析

采用 R 4.2.3 软件中的 TwoSampleMR 包和 MR-PRESSO 程序包统计分析, 检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 抗氧化营养素与妊娠糖尿病的因果关联

IVW 结果显示, 维生素 A、维生素 C、维生素 E、硒、锌、铜、铁与妊娠糖尿病无因果关联, 补充方法与 IVW 结果一致 (均 $P>0.05$), 见表 1 和表 2。Cochran Q 检验结果显示, 维生素 C、维生素 E、铁与妊娠糖尿病的 MR 结果存在异质性 (均 $P<0.05$), 采用随机效应模型。MR-Egger 回归法未观察到水平多效性 (均 $P>0.05$)。MR-PRESSO 检验结果显示, 维生素 C 与 GDM 存在 1 个异常值, 去除后维生素 C 与妊娠糖尿病仍无因果关联 ($OR=1.055$, $95\%CI: 0.809\sim 1.375$)。

表 1 抗氧化营养素与妊娠并发症关联的 IVW 分析结果

Table 1 IVW analysis of the association between antioxidant nutrients and pregnancy complications

结局	暴露	OR 值	95%CI	P 值	
妊娠糖尿病	维生素 A	1.730	0.813~3.684	0.155	
	维生素 C	0.942	0.715~1.241	0.671	
	维生素 E	1.288	0.330~5.034	0.716	
	硒	0.927	0.856~1.004	0.062	
	锌	0.935	0.842~1.038	0.209	
	铜	1.041	0.939~1.153	0.446	
	铁	0.983	0.756~1.278	0.899	
	先兆子痫	维生素 A	1.337	0.501~3.567	0.562
		维生素 C	1.203	0.818~1.770	0.348
维生素 E		0.642	0.255~1.620	0.348	
硒		0.987	0.889~1.094	0.798	
锌		0.974	0.850~1.116	0.704	
铜		1.021	0.894~1.167	0.758	
铁		1.087	0.926~1.276	0.308	
自然流产		维生素 A	1.161	0.613~2.197	0.647
		维生素 C	1.058	0.916~1.223	0.441
	维生素 E	1.154	0.633~2.104	0.641	
	硒	1.047	0.978~1.120	0.186	
	锌	1.021	0.935~1.116	0.637	
	铜	0.958	0.878~1.044	0.327	
	铁	1.006	0.906~1.116	0.914	
	早产	维生素 A	0.974	0.437~2.172	0.949
		维生素 C	1.072	0.789~1.457	0.656
维生素 E		0.832	0.390~1.772	0.633	
硒		1.003	0.921~1.091	0.947	
锌		0.948	0.849~1.059	0.343	
铜		1.085	0.973~1.209	0.142	
铁		1.042	0.914~1.188	0.539	

2.2 抗氧化营养素与先兆子痫的因果关联

IVW 结果显示, 维生素 A、维生素 C、维生素 E、硒、锌、铜、铁与先兆子痫不存在因果关联, 补充方法与 IVW 结果一致 (均 $P>0.05$), 见表 1 和表 2。Cochran Q 检验结果显示, 维生素 C 与先兆子痫的 MR 结果存在异质性 ($P<0.05$), 采用随机效应模型。MR-Egger 回归法未发现水平多效性 (均 $P>0.05$)。MR-PRESSO 检测到维生素 C 的 2 个异常值, 去除后维生素 C 与先兆子痫仍无因果关联 ($OR=0.816$, $95\%CI: 0.596\sim 1.118$)。

2.3 抗氧化营养素与自然流产的因果关联

IVW 结果显示, 维生素 A、维生素 C、维生素 E、硒、锌、铜、铁与自然流产不存在因果关联, 补充方法与 IVW 结果一致 (均 $P>0.05$), 见表 1 和表 2。Cochran Q 检验结果显示不存在异质性 (均 $P>0.05$), 采用固定效应模型。MR-Egger 回归法和 MR-PRESSO 检验结果显示无水平多效性, MR 分析结果稳健 (均 $P>0.05$)。

2.4 抗氧化营养素与早产的因果关联

IVW 结果显示, 维生素 A、维生素 C、维生素 E、硒、锌、铜、铁与早产不存在因果关联, 补充方法与 IVW 结果一致 (均 $P>0.05$), 见表 1 和表 2。Cochran Q 检验结果显示, 维生素 C 与早产的 MR 结果存在异质性 ($P<0.05$), 采用随机效应模型。MR-Egger 回归法未观察到水平多效性 (均 $P>0.05$), MR-PRESSO 检测到维生素 C 的 1 个异常值, 去除后维生素 C 与早产仍无因果关联 ($OR=1.135$, $95\%CI: 0.858\sim 1.501$)。

3 讨论

本研究采用 MR 方法分析表明, 7 种抗氧化营养素与 4 种妊娠并发症不存在因果关联。

本研究未发现维生素 A、C、E 与妊娠糖尿病、先兆子痫、自然流产和早产发生风险之间的因果关联。一项涉及 24 300 名女性的 Meta 分析结果也不支持将维生素 C 与其他膳食补充剂结合使用或单独用于预防早产或先兆子痫^[20]。氧化应激为多种妊娠并发症前期病理生理过程的重要环节, 但并不是多种妊娠并发症发生的主要原因, 妊娠并发症是由多种因素造成的结局, 所以补充抗氧化剂可能不能影响妊娠并发症的发生。

微量元素硒、锌、铜和铁作为重要抗氧化酶的辅助因子, 发挥着抗氧化作用^[21], 可能在妊娠并发症发生过程中产生作用。但是, 相关观察性研究的结果并不一致^[22-23], 可能是观察性研究方法本身的不足

表 2 抗氧化营养素与妊娠并发症关联的补充 MR 分析结果

Table 2 Complementary MR analyses of the association between antioxidant nutrients and pregnancy complications

结局	暴露	加权中位数法		MR-Egger		MR-RAPS	
		OR 值 (95%CI)	P 值	OR 值 (95%CI)	P 值	OR 值 (95%CI)	P 值
妊娠糖尿病	维生素 A ^①	—	—	—	—	1.730 (0.791~3.787)	0.170
	维生素 C	1.060 (0.810~1.386)	0.673	0.926 (0.559~1.532)	0.772	0.940 (0.792~1.116)	0.480
	维生素 E	0.682 (0.262~1.771)	0.431	0.015 (0.000~719.883)	0.585	1.311 (0.638~2.693)	0.461
	硒	0.952 (0.866~1.046)	0.304	1.417 (0.848~2.366)	0.275	0.926 (0.853~1.005)	0.065
	锌 ^①	—	—	—	—	0.935 (0.840~1.041)	0.219
	铜 ^①	—	—	—	—	1.041 (0.937~1.157)	0.458
	铁	1.035 (0.885~1.210)	0.665	1.592 (0.383~6.624)	0.638	0.983 (0.869~1.113)	0.787
先兆子痫	维生素 A ^①	—	—	—	—	1.337 (0.487~3.671)	0.573
	维生素 C	1.274 (0.878~1.848)	0.202	1.774 (0.974~3.233)	0.098	1.211 (0.974~1.507)	0.085
	维生素 E	0.838 (0.265~2.645)	0.763	2.127 (0.000~162 120.179)	0.917	0.635 (0.244~1.654)	0.353
	硒	0.985 (0.874~1.109)	0.798	1.198 (0.615~2.330)	0.632	0.987 (0.888~1.096)	0.801
	锌 ^①	—	—	—	—	0.974 (0.848~1.119)	0.711
	铜 ^①	—	—	—	—	1.021 (0.891~1.171)	0.763
	铁	1.083 (0.904~1.298)	0.386	0.906 (0.429~1.914)	0.839	1.087 (0.926~1.277)	0.309
自然流产	维生素 A ^①	—	—	—	—	1.162 (0.605~2.233)	0.651
	维生素 C	1.043 (0.851~1.278)	0.683	1.186 (0.924~1.522)	0.217	1.059 (0.915~1.227)	0.443
	维生素 E	1.317 (0.675~2.571)	0.420	0.185 (0.002~14.254)	0.586	1.155 (0.619~2.155)	0.651
	硒	1.054 (0.973~1.142)	0.197	1.109 (0.719~1.710)	0.673	1.047 (0.977~1.121)	0.194
	锌 ^①	—	—	—	—	1.022 (0.933~1.118)	0.643
	铜 ^①	—	—	—	—	0.958 (0.876~1.047)	0.340
	铁	1.051 (0.925~1.195)	0.446	1.209 (0.513~2.848)	0.740	1.006 (0.906~1.116)	0.914
早产	维生素 A ^①	—	—	—	—	0.974 (0.427~2.221)	0.951
	维生素 C	1.176 (0.895~1.545)	0.244	0.924 (0.535~1.595)	0.783	1.075 (0.896~1.290)	0.437
	维生素 E	0.847 (0.360~2.014)	0.706	6.747 (0.028~1 600.577)	0.618	0.831 (0.379~1.822)	0.644
	硒	0.957 (0.858~1.066)	0.423	0.889 (0.483~1.636)	0.731	1.003 (0.920~1.093)	0.948
	锌 ^①	—	—	—	—	0.948 (0.846~1.062)	0.354
	铜 ^①	—	—	—	—	1.085 (0.969~1.214)	0.156
	铁	1.036 (0.885~1.213)	0.659	1.429 (0.776~2.634)	0.457	1.042 (0.914~1.188)	0.539

注：^①表示由于工具变量不足而缺少数据。

造成的，包括反向因果关系、样本量小等，也与研究对象的种族、基础营养水平的差异有关。

本研究仍存在不足之处。首先，一些抗氧化营养素的统计功效在分析中不够高，特别是维生素 A，纳入的 SNP 仅解释了体内维生素 A 中方差的小部分 ($R^2=1.3\%$)，故不能忽视体内维生素 A 水平与 4 种妊娠并发症之间弱关联的可能性。其次，纳入分析的 GWAS 数据主要为欧洲人群，限制了研究结果在其他人群中的普适性。未来还需通过大样本研究进一步探索和验证。

参考文献

[1] ALKEMA L, CHOU D, HOGAN D, et al. Global, regional, and national levels and trends in maternal mortality between 1990 and 2015, with scenario-based projections to 2030: a systematic analysis by the UN Maternal Mortality Estimation Inter-Agency Group

[J]. Lancet, 2016, 387 (10017): 462-474.
 [2] YEUNG H Y, DENDROU C A. Pregnancy immunogenetics and genomics: implications for pregnancy-related complications and autoimmune disease [J]. Annu Rev Genomics Hum Genet, 2019, 20: 73-97.
 [3] 张芝银, 李秀央, 郑国英, 等. 不良妊娠结局的影响因素分析 [J]. 预防医学, 2020, 32 (1): 94-97.
 [4] ZHAO N, WU W W, CUI S W, et al. Effects of Benzo [a] pyrene-DNA adducts, dietary vitamins, folate, and carotene intakes on preterm birth: a nested case-control study from the birth cohort in China [J]. Environ Health, 2022, 21 (1): 55-56.
 [5] OH C, KEATS E C, BHUTA Z A. Vitamin and mineral supplementation during pregnancy on maternal, birth, child health and development outcomes in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis [J/OL]. Nutrients, 2020, 12 (2) [2024-03-20]. <https://doi.org/10.3390/nu12020491>.
 [6] VESTERGAARD A L, CHRISTENSEN M, ANDREASEN M F, et al. Vitamin D in pregnancy (GRAVID) - a randomized con-

- controlled trial identifying associations and mechanisms linking maternal vitamin D deficiency to placental dysfunction and adverse pregnancy outcomes—study protocol [J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2023, 23 (1): 177–187.
- [7] DANESHZAD E, TEHANI H, BELLISSIMO N, et al. Dietary total antioxidant capacity and gestational diabetes mellitus: a case-control study [J/OL]. *Oxid Med Cell Longevity*, 2020, 10 [2024-03-20]. <https://doi.org/10.1155/2020/5471316>.
- [8] HOLMQUIST E, BRANTSÆTER A L, MELTZER H M, et al. Maternal selenium intake and selenium status during pregnancy in relation to preeclampsia and pregnancy-induced hypertension in a large Norwegian Pregnancy Cohort Study [J/OL]. *Sci Total Environ*, 2021, 798 [2024-03-20]. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.149271>.
- [9] SMITH G D, EBRAHIM S. 'Mendelian randomization': can genetic epidemiology contribute to understanding environmental determinants of disease? [J]. *Int J Epidemiol*, 2003, 32 (1): 1–22.
- [10] EVANS D M, ZHU G, DY V, et al. Genome-wide association study identifies loci affecting blood copper, selenium and zinc [J]. *Hum Mol Genet*, 2013, 22 (19): 3998–4006.
- [11] BENYAMIN B, ESKO T, RIED J S, et al. Novel loci affecting iron homeostasis and their effects in individuals at risk for hemochromatosis [J/OL]. *Nat Commun*, 2014, 5 [2024-03-20]. <https://doi.org/10.1038/ncomms5926>.
- [12] CORNELIS M C, FORNAGE M, FOY M, et al. Genome-wide association study of selenium concentrations [J]. *Hum Mol Genet*, 2015, 24 (5): 1469–1477.
- [13] ZHENG J S, LUAN J, SOFIANOPOULOU E, et al. Plasma vitamin C and type 2 diabetes: genome-wide association study and Mendelian randomization analysis in European populations [J]. *Diabetes Care*, 2021, 44 (1): 98–106.
- [14] BURGESS S, BOWDEN J, FALL T, et al. Sensitivity analyses for robust causal inference from Mendelian randomization analyses with multiple genetic variants [J]. *Epidemiology*, 2017, 28 (1): 30–42.
- [15] BOWDEN J, DAVEY SMITH G, BURGESS S. Mendelian randomization with invalid instruments: effect estimation and bias detection through Egger regression [J]. *Int J Epidemiol*, 2015, 44 (2): 512–525.
- [16] BOWDEN J, DAVEY SMITH G, HAYCOCK P C, et al. Consistent estimation in Mendelian randomization with some invalid instruments using a weighted median estimator [J]. *Genet Epidemiol*, 2016, 40 (4): 304–314.
- [17] ZHAO Q Y, CHEN Y, WANG J S, et al. Powerful three-sample genome-wide design and robust statistical inference in summary-data Mendelian randomization [J]. *Int J Epidemiol*, 2019, 48 (5): 1478–1492.
- [18] VERBANCK M, CHEN C Y, NEALE B, et al. Detection of widespread horizontal pleiotropy in causal relationships inferred from Mendelian randomization between complex traits and diseases [J]. *Nat Genet*, 2018, 50 (5): 693–698.
- [19] BOWDEN J, HEMANI G, DAVEY SMITH G. Invited commentary: detecting individual and global horizontal pleiotropy in Mendelian randomization—a job for the humble heterogeneity statistic? [J]. *Am J Epidemiol*, 2018, 187 (12): 2681–2685.
- [20] RUMBOLD A, OTA E, NAGATE C, et al. Vitamin C supplementation in pregnancy [J/OL]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, (9) [2024-03-20]. <https://doi.org/10.1002/14651858>.
- [21] 何梦洁, 苏丹婷, 邹艳, 等. 浙江省居民膳食硒摄入量与高血压的关系研究 [J]. *预防医学*, 2019, 31 (1): 5–9.
- [22] IQBAL S, ALI I. Effect of maternal zinc supplementation or zinc status on pregnancy complications and perinatal outcomes: an umbrella review of meta-analyses [J/OL]. *Heliyon*, 2021, 7 (7) [2024-03-20]. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e07540>.
- [23] CHEN Y, OU Q X, CHEN Y, et al. Association between trace elements and preeclampsia: a retrospective cohort study [J/OL]. *J Trace Elem Med Biol*, 2022, 72 [2024-03-20]. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2022.126971>.

收稿日期: 2023-12-08 修回日期: 2024-03-20 本文编辑: 刘婧出