

· 全科临床研究 ·

MTHFR 基因多态性与胎儿先天性心脏畸形的关系

王勉¹, 吴洁丽¹, 董雪琴², 徐雪琴³, 吕晓娟⁴, 李海峰⁵

1. 温州市中心医院妇产科, 浙江 温州 325000; 2. 温州市中心医院超声科;
3. 温州市产前诊断中心实验室, 浙江 温州 325000; 4. 杭州市儿童医院内三科, 浙江 杭州 311000;
5. 浙江大学医学院附属儿童医院康复科, 浙江 杭州 310003

摘要:目的 研究探讨怀有先天性心脏病胎儿的孕妇叶酸代谢通路基因的多态性, 及其与先天性心脏病 (congenital heart disease, CHD) 易感性之间的关系。方法 按照纳入标准收集产前诊断 B 超彩色多普勒心动图诊断先天性心脏病 320 例, 抽取外周静脉血, 采用 PCR-RELP 方法检测 MTHFR677 位点和 MTHFR1298 位点的基因多态性。结果 ①基因位点多态性: 对照组和病例组的 C 和 T 等位基因、A 和 C 等位基因, 2 组差异均有统计学意义 ($\chi^2 = 16.589, P < 0.001$; $\chi^2 = 5.078, P = 0.020$)。②基因型多态性: 对照组和病例组的 CC、CT、TT 基因型, 2 组差异有统计学意义 ($\chi^2 = 15.282, P < 0.001$), 对照组和病例组的 AA、AC、CC 基因型 2 组差异无统计学意义 ($\chi^2 = 5.092, P = 0.080$)。③分层研究中: 在法洛四联症小组, 病例组的 CC、CT、TT 基因型及 AA、AC、CC 基因型同对照组差异均存在统计学意义 ($\chi^2 = 7.794, P = 0.020$; $\chi^2 = 8.998, P = 0.010$); 在室间隔缺损小组, 病例组的 CC、CT、TT 基因型同对照组差异存在统计学意义 ($\chi^2 = 10.407, P < 0.001$), 而 AA、AC、CC 基因型同对照组差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.667, P = 0.720$)。结论 母亲 MTHFR C677T 多态性与子代先心病发生相关, 且分层研究中提示母亲 MTHFR C677T 多态性与子代法洛四联症、VSD 发生相关。另研究结果示病例组和对照组 MTHFR A1298C 基因型虽然无明显差异, 但等位基因 A/C 差异有统计学意义, 提示等位基因 A/C 为子代发生 CHD 的一个危险因素。

关键词: 亚甲基四氢叶酸还原酶; 先天性心脏畸形; 基因多态性

中图分类号: R541.1 R446.11 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-4152(2018)11-1819-04

DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.000495

Association of fetal congenital heart diseases with methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms

WANG Mian-mian, WU Jie-li, DONG Xue-qin, et al

Department of Obstetrics and Gynecology, Wenzhou Central Hospital, Wenzhou, Zhejiang 325000, China

Abstract: Objective To investigate the polymorphism of folate metabolism pathway genes in pregnant women with congenital heart diseases (CHD), and to explore the relationship between the gene polymorphisms and the susceptibility to CHD. **Methods** According to the inclusion criteria, Collected 320 cases of fetal congenital heart disease diagnosed by color Doppler echocardiography. From peripheral venous blood, PCR-RELP method was used to detect the polymorphism of MTHFR677 and MTHFR1298 loci. **Results** ①Gene loci polymorphism: In the control group and CHD group, C and T allele, A and C alleles all have differences in the 2 groups was statistically significant ($\chi^2 = 16.589, P < 0.001$; $\chi^2 = 5.078, P = 0.020$); ②Genotype polymorphism: In the control group and CHD group, CC, CT, TT genotype have differences in the both groups was statistically significant ($\chi^2 = 15.282, P < 0.001$). AA, AC and CC genotype have no statistically significant difference in 2 groups ($\chi^2 = 5.092, P = 0.080$); ③In the study of stratified: Tetralogy of fallot group CC, CT and TT genotype and AA, AC and CC genotype, with the control group there were statistical significance ($\chi^2 = 7.794, P = 0.020$; $\chi^2 = 8.998, P = 0.010$); Ventricular septal defect group CC, CT, TT genotype, with the control group there were statistical significance ($\chi^2 = 10.407, P < 0.001$), And AA, AC and CC genotype, with the control group there were no statistical significance ($\chi^2 = 0.667, P = 0.720$). **Conclusion** The MTHFR C677T polymorphism of mother is associated with congenital heart disease in children. Hierarchical research tips that the MTHFR C677T polymorphism of mother is associated with occurrence of tetra logy of fallot and ventricular septal defect in children. The other results in the case group and the control group MTHFR A1298C genotype although no obvious difference, but the A/C allele is having the significant difference, prompt allele A/C to children is A risk factor of CHD.

Key words: Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene; Congenital heart diseases; Polymorphisms

先天性心脏病 (congenital heart disease, CHD) 是指在怀孕前 6 周由于各种原因所导致心脏未能完全发育, 从而对心功能产生实际或潜在影响的一组先天畸形, 是排名第一的出生缺陷, 全世界每 1 000 名新生儿

中会有 19 ~ 75 例 CHD 发生^[1]。我国每年有 12 万 ~ 20 万的先天性心脏病患儿出生, 是新生儿及儿童期的主要死亡原因之一。科学家们经过多年临床研究和流行病学调查, 得出了叶酸缺乏倾向与 CHD 的发生成正相关的结果^[2]。而叶酸代谢通路基因中最重要的基因是 5,10-亚甲基四氢叶酸还原酶。本研究将探讨怀有 CHD 胎儿的孕妇叶酸代谢通路基因的多态性, 及其与

基金项目: 浙江省温州市科技局研究项目 (Y20170575); 浙江省医药卫生科技计划项目 (2014KYB144)

通信作者: 吴洁丽, E-mail: yeyu991398@163.com

CHD 易感性之间的关系。

1 资料与方法

1.1 临床资料 收集 2013 年 6 月—2017 年 6 月在温州市中心医院就诊,年龄在 18~42 岁,平均(26.70±7.08)岁,孕周 18~28 周,经由 2 名高年资经过专业培训的产前诊断 B 超医师出具彩色多普勒心动图诊断先天性心脏病孕妇病例 320 例(包括法洛四联症 58 例、室间隔缺损 64 例、大动脉转位 24 例、右室双流出道 10 例、永存主动脉干 5 例、右心发育不良 14 例、左心发育不良 22 例、二尖瓣狭窄 8 例、主动脉瓣狭窄 30 例、单心室 8 例、心内膜垫缺失 20 例、其他 57 例)。排除标准:胎儿合并其他部位畸形,孕妇有先心家族史,胎儿为染色体异常者,孕妇孕早期接触放射线,孕妇有糖尿病病史且血糖控制不良者。对照组按 1:1 配对随机选取在同一时间在同一医院分娩,随访 6 个月健康,无遗传和出生缺陷疾病、患其他与出生缺陷无关疾病婴儿的孕妇 320 例,平均年龄(26.40±6.20)岁。所有纳入研究者抽取外周静脉血 5 ml。研究经院伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。

1.2 检测方法

1.2.1 外周血标本的处理 采集外周血于 EDTA 抗凝管中,4℃ 1 600×g 高速离心机 10 min,小心吸取上层血浆置于无菌 EP 管,再次离心 10 min,吸取上层血浆置于无菌 EP 管。

1.2.2 血浆总 DNA 的提取 血浆总游离 DNA 的提取(参考 Hipure Blood DNA Kit)。

1.2.3 PCR 的扩增 应用聚合酶链反应限制性片段长度多态性(PCR-RELP)分析,C677T 扩增引物上游:5'-TGAAGGAGAAGGTGTCTGCCGCA-3',扩增引物下游:5'-AGGACGGTCCGGTGAGAGTG-3',MTHFR A1298C 扩增引物上游:5'-GGTCCCCACTTCCAG-CATC-3'。扩增体系为 50 μl:基因组 DNA 2 μl,10×buffer 5 μl,dNTP 3 μl,引物 1.5 μl,Taq 酶 0.5 μl。

1.2.4 基因组测序 取 20 μl 扩增产物放置 PyroMark Q24 测序仪。

1.3 统计学方法 应用 SPSS 19.0 统计软件分析数据,计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基因位点多态性 对照组的 C 和 T 等位基因分别占 63.28% 和 36.72%,先心组的 C 和 T 等位基因分别占 52.03% 和 47.97%,2 组差异有统计学意义($\chi^2 = 16.589, P < 0.001$),见表 1;对照组的 A 和 C 等位基因分别占 75.31% 和 24.69%,先心组的 A 和 C 等位基因分别占 69.69% 和 30.31%,2 组差异有统计学意义($\chi^2 = 5.078, P = 0.020$),见表 2。

2.2 基因型多态性 对照组的 CC、CT、TT 基因型分别占 41.56%、43.44%、15.00%,先心组的 CC、CT、TT 基因型分别占 29.69%、44.69%、25.62%,2 组差异有统计学意义($\chi^2 = 15.282, P < 0.001$)。对照组的 AA、AC、CC 基因型分别占 56.87%、36.87%、6.26%,先心组的 AA、AC、CC 基因型分别占 48.44%、42.50%、9.06%,2 组差异无统计学意义($\chi^2 = 5.092, P = 0.080$),见表 3~4。

2.3 分层研究 法洛四联症小组 CC、CT、TT 基因型分别占 25.86%、46.55%、27.59%,AA、AC、CC 基因型分别占 36.21%、51.72%、12.07%,同对照组均存在统计学意义($\chi^2 = 7.794, P = 0.020; \chi^2 = 8.998, P = 0.010$);室间隔缺损小组 CC、CT、TT 基因型分别占 25.00%、45.31%、29.69%,同对照组均存在统计学意义($\chi^2 = 10.407, P < 0.001$),而 AA、AC、CC 基因型分别占 51.56%、42.19%、6.25%,同对照组无统计学意义($\chi^2 = 0.667, P = 0.720$),见表 3~4。

表 1 MTHFR C677T 基因两等位基因位点多态性比较

组别	C		T		χ^2 值	P 值
	基因数	频率(%)	基因数	频率(%)		
病例组	333	52.03	307	47.97	16.589	<0.001
对照组	405	63.28	235	36.72		

表 2 MTHFR A1298C 基因两等位基因位点多态性比较

组别	A		C		χ^2 值	P 值
	基因数	频率(%)	基因数	频率(%)		
病例组	446	69.69	194	30.31	5.078	0.020
对照组	482	75.31	158	24.69		

表 3 MTHFR C677T 基因多态与 CHD 的关系(例)

组别	例数	基因型			χ^2 值	P 值
		CC	CT	TT		
法洛四联症	58	15	27	16	7.794	0.020
室间隔缺损	64	16	29	19	10.407	<0.001
总病例数	320	95	143	82	15.282	<0.001
对照组	320	133	139	48		

表 4 MTHFR A1298C 基因多态与 CHD 的关系(例)

组别	例数	基因型			χ^2 值	P 值
		AA	AC	CC		
法洛四联症	58	21	30	7	8.998	0.010
室间隔缺损	64	33	27	4	0.667	0.720
总病例数	320	155	136	29	5.092	0.080
对照组	320	182	118	20		

3 讨论

3.1 MTHFR 基因的多态性及应用 研究发现人体 MTHFR 基因存在 29 种突变,其中最常见的是 C677T 和 A1298C 突变,等位基因的突变频率具有种族差异。欧洲人 T 等位基因频率在 22%~44% 之间,且 677TT 纯合子频率达 18%^[3]。一项对非洲撒哈拉地区 234 例黑人的研究发现,T 等位基因频率为 7% 且未发现纯合子突变^[4]。在亚洲阿拉伯国家,C 等位基因频率为

34.8%。在中国 C 等位基因频率为 23.7%^[5]。MTHFR 基因 C677T 突变位点位于 MTHFR 基因第 4 外显子的叶酸结合部位,即胸腺嘧啶(T)置换了胞嘧啶(C),使得编码的缬氨酸替代了丙氨酸。此位点可用多聚酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)检测并被 I 限制酶特异性地识别。677C→T 突变可使 MTHFR 活性下降,并产生不耐热性。677T 纯合子和杂合子变异可使酶的活性分别降低 30%~40% 和 60%~70%。Wang Q 等^[6]发现 T/T 基因型的个体如果同时伴有低叶酸水平,可以导致高同型半胱氨酸血症,其发生可能与同型半胱氨酸代谢的甲基化或转硫作用的异常相关。MTHFR 基因 A1298C 突变位点位于 MTHFR 基因调节区域外显子 7 位点上,即胞嘧啶(C)替换了腺嘌呤(A),使得编码的丙氨酸替换了谷氨酸。该位点可用 PCR 检测并被 Mbo II 限制性酶特异性识别。A1298C 等位基因的功能与 C677T 突变相比,在体内影响酶的功能处于相对次要的地位,并可能和 C677T 联合下起作用。纯合突变使酶的活性降低 30%~40%,但不能使 MTHFR 产生酶的热不稳定性,是否导致高同型半胱氨酸血症各文献报道不一,A1298C 突变纯合子编码的酶活性只有野生型活性的 60%。陈雪等^[7]研究发现,MTHFR 基因 A1298C 位点的多态性对 Hcy 含量影响不大。

3.2 母源性 MTHFR 基因多态性与 CHD 的关系 孕妇的基因及其所经受的环境因素可以影响胎儿的生长发育。其可能的机制:神经管和早期胚胎心脏都来自神经嵴细胞,而母体 MTHFR 基因缺陷可以导致 5-甲基四氢叶酸合成减少,同型半胱氨酸(Hcy)甲基化受阻,造成高同型半胱氨酸血症。当血液中 Hcy 浓度升高,可以造成人体血管堵塞、血管内皮损伤,甚至血压增高。对于器官形成期的心脏也有明显致畸作用,实验显示存在剂量反应关系^[8]。另外,Hcy 可产生三磷酸肌醇,心脏神经嵴细胞内钙离子浓度增加,并干扰细胞内钙离子介导的信号传导通路,从而发挥致畸效应^[9]。Hcy 能降低心肌细胞活力,诱发细胞膜膜磷脂双态稳定的逆转,从而引起心肌细胞凋亡。

Li CX 等^[10-11]通过 Meta 分析,亚洲儿童患先天性心脏病和母体人群的 MTHFR C677T 基因多态性遗传显著性关联。Patil AS 等^[12]研究发现 MTHFR C677T 变异会增加子代圆锥动脉干畸形的发生率,并且在分层研究中发现会增加法洛四联症和大动脉转位的风险。Chen KB 等^[13]研究提示 MTHFR C677T 多态性与 VSD、ASD、法洛四联症、右心室双出口及 PDA 患儿存在相关性。Olshaker H 等^[14]在 2013 年报道 2 位 C677T 和 A1298C 点的突变等位基因携带型其发生先心病的几率是对照组的 2 倍。Beyza D 等^[2]研究 79 例

先天性心脏病和 99 例圆锥动脉干畸形心脏病,认为 MTHFR C677T 和 A1298C 点的突变均可增加其发病率增加。Chaudhuri M 等^[15]研究发现 MTHFR A1298C 变异是一种保护因素,与 CHD 的发病风险降低可能相关。Safari-Arababadi A 等^[16-17]对国内外 24 篇文献 Meta 分析得出 MTHFR A1298C 基因多态性可能不是先天性心脏病的致病因素。蒋幼芳等^[17]研究报道母亲 MTHFR 677C/T 多态性与子代先心病发生未见关联。本研究结果示病例组和对照组与 MTHFR C677T 在基因型和等位基因上均存在显著差异,与 Li CX 等^[10,14]大多数的 Meta 分析结果相符合,显示母亲 MTHFR C677T 多态性与子代先心病发生相关,且分层研究中提示母亲 MTHFR C677T 多态性与子代法洛四联症、VSD 发生相关。另研究结果示病例组和对照组 MTHFR A1298C 基因型虽然无明显差异,但等位基因 A/C 还是存在差异显著性的,提示等位基因 A/C 为子代发生 CHD 的一个危险因素,此结论同 Goldmuntz 等不符合,这可能和该基因的地区差异性有关。分层研究中的大动脉转位、右室双流出道、永存主动脉干、左/右心室发育不良、二尖瓣重度狭窄、主动脉瓣重度狭窄、单心室、心内膜垫缺失等分层研究因病例数尚不足,无法作出统计学研究,有待进一步收集病例再行可行性研究。

综上所述,5,10-亚甲基四氢叶酸还原酶多态性与子代先心病发生相关。且该基因检测方便、快捷,有较高的临床应用价值,以期指导更加合理的叶酸的个体化补充,以减少先天性心脏病患儿的产生及出生。与先天性心脏病相关的基因还有亚甲基四氢叶酸脱氢酶 G1958A 基因多态性,同型半胱氨酸,CBS 基因,Akt 基因多态性,HoxC5 基因多态性,TBX1 基因多态性,蛋氨酸合酶(MS)等。但上述基因目前仍处于实验研究阶段。本文下一步研究将同孕妇孕期生活事件,如发热、感染等因素做关联分析。

参考文献

- [1] Zhang Q, Zha D, Dong P, et al. Association analysis between MTHFR genetic polymorphisms and the risk of congenital heart diseases in Chinese Han population[J]. Royal Pharmac Soci, 2014, 14(66): 1259-1264.
- [2] Sayin Kocakap BD, Sanli C, Cabuk F, et al. Association of MTHFR A1298C polymorphism with conotruncal heart disease[J]. Cardiol Young, 2015, 20(25): 1326-1331.
- [3] Lyng TH, Jeppesen AG, Winkel BG, et al. Nationwide Study of Sudden Cardiac Death in People With Congenital Heart Defects Aged 0 to 35 Years[J]. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2018, 11(6): e005757.
- [4] Grabowski K, Karolczak MA, Zacharska-Kokot E, et al. Anomalous origin of the right coronary artery from the main pulmonary artery treated surgically in a 6-week-old infant. A case report and review of the literature[J]. J Ultrason, 2018, 18(72): 71-76.
- [5] Turhan U, Yilmaz E, Gul M, et al. Investigation of the effect of gestational diabetes on fetal cardiac tissue in streptozotocin induced in rats[J]. Acta Cir Bras, 2018, 33(4): 306-313. (下转第 1867 页)

心交感、胃、脾、内分泌,进行耳穴压豆疗法,本病所选神门穴为镇静安神止痛之第一要穴,临床用于失眠,各种痛症的治疗,并选用子宫、皮质下等与子宫密切相关的穴位进行刺激,可有效提高患者的抗疼痛能力^[16]。同时,于术前 10 min 开始给予耳穴电针治疗,直至取卵结束,可有效防止手术过程中疼痛的发生,结果显示,治疗组苏醒时间、丙泊酚用量及术后疼痛评分均显著优于对照组,而 2 组实验室获卵率、受精率、卵裂率、临床妊娠率及流产率差异均无统计学意义。提示耳穴疗法辅助进行麻醉或镇痛,可有效减少麻醉药物用量,缩短术后苏醒时间,减轻术后疼痛程度,且不良反应较少,对患者的卵泡质量影响较小,临床安全性较高。

临床研究发现,在 IVF-ET 经阴道穿刺取卵手术中,机体处于应激状态,IL-6、IL-8 及 TNF- α 等炎症因子表达可反应性的增高。其中 IL-6、IL-8 均属于炎症反应介质的关键成分,其可对 B 淋巴细胞进行诱导进而产生抗体,并加重免疫损伤程度;TNF- α 属于炎症反应的启动者,可对 IL-6、IL-8 及前列腺素等炎症介质进行激活^[12]。上述炎症因子均可有效反映组织损伤的程度,取卵手术作为一种有创性操作,可使机体的炎症因子反应增高,加重组织应激损伤,不利于获得高质量的卵子。本研究结果显示,2 组 IL-6、IL-8 及 TNF- α 水平均明显高于治疗前,但治疗组治疗后明显低于对照组。提示耳穴疗法有效降低了机体炎症因子的升高,减轻了因取卵术对机体的应激损伤,更有利于患者获得更高质量的卵子。

参考文献

[1] 夏桂芬,戴雪,王春香,等.脉冲式卵泡冲洗方法在不孕行经阴道穿刺取卵术患者中的应用[J].解放军护理杂志,2016,33(15):

72-74.

- [2] 李欣,陈娟,徐鸿毅,等.经阴道穿刺取卵(OPU)术中卵泡冲洗次数与卵母细胞回收情况的分析[J].生殖与避孕,2015,35(8):575-578.
- [3] 胡丰美,王丽卿,聂渝琼,等.瑞芬太尼、芬太尼分别复合丙泊酚用于经阴道穿刺取卵术的临床观察及护理[J].中国基层医药,2014,21(3):471-473.
- [4] 刘娟,张红云,谭宗建,等.丙泊酚复合芬太尼静脉麻醉在无痛阴道取卵术中的应用[J].医学临床研究,2013,30(4):712-714.
- [5] 曾琼芳,段金良.体外受精-胚胎移植后宫内妊娠合并子宫切口妊娠 1 例治疗分析[J].生殖与避孕,2014,34(7):607-610.
- [6] 蔡少彦,张蕾,魏喏,等.不同剂量舒芬太尼复合丙泊酚用于超声引导下经阴道穿刺取卵术的有效性及安全性[J].广东医学,2018,39(2):296-298.
- [7] 胡帅.不同药物在经阴道穿刺取卵术麻醉中的应用效果[J].中国当代医药,2018,25(3):54-56.
- [8] 张平,李艳,周丹丹,等.丙泊酚复合右美托咪啶用于无痛取卵的效果观察[J].中国妇幼保健研究,2017,28(11):1457-1459.
- [9] 于海,马欣,宋琳,等.丙泊酚复合瑞芬太尼用于经阴道取卵术麻醉的药效学[J].临床麻醉学杂志,2017,33(6):562-566.
- [10] 张文龙,施彬彬,周然宓.论提高肌肉运动的协同性是针灸镇痛的重要机制之一[J].中国针灸,2016,32(2):200-202.
- [11] 章沁丹,尹卫娟,杨慧慧,等.耳穴在老年腰椎术后患者的镇痛疗效及神经相关肽和心脏功能的研究[J].世界中医药,2017,12(12):3089-3092.
- [12] 陈月峰,陈卫衡,李葵,等.耳穴埋豆治疗骨科术后疼痛的疗效观察[J].中医临床研究,2014,6(4):1-3.
- [13] 林宣晨.耳穴压豆对妇科腹腔镜术后恶心呕吐及镇痛效果的影响[J].浙江中西医结合杂志,2017,27(2):144-146.
- [14] 李莉,姚晓玲.耳穴按压联合穴位注射用于产痛 25 例的临床疗效观察[J].世界中西医结合杂志,2015,10(11):1559-1562.
- [15] 卢璇.中医定向透药疗法结合耳穴压豆对减轻下肢闭合性骨折患者疼痛疗效的研究[J].中医临床研究,2015,7(22):134-136.
- [16] 司建洛,杨木强,司马靓杰,等.经皮电刺激耳神门穴对全膝关节置换后镇痛效果的影响[J].中国组织工程研究,2017,21(27):4294-4299.

(本文编辑:谢飞凤)

收稿日期:2018-04-20

(上接第 1821 页)

- [6] Wang Q, Zhu X, Lv B, et al. The association between c. 1333C4T genetic polymorphism of MTHFR gene and the risk of congenital heart diseases [J]. Biomarkers, 2014, 19(1): 77-80.
- [7] 陈雪,郝胜菊,张翰儒,等.孕期妇女 MTHFR、MTRR 基因多态性与同型半胱氨酸水平的关系[J].中国优生与遗传杂志,2017,25(7):23-26.
- [8] Sewell EK, Keene S. Perinatal Care of Infants with Congenital Birth Defects[J]. Clin Perinatol, 2018, 45(2): 213-230.
- [9] Kimberly J, Sprong MD, Anthony D, et al. Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T; Hypoplastic Left Heart and Thrombosis[J]. World J Pediatr Congenit Heart Surg, 2015, 6(4): 643-645.
- [10] Li CX, Li H. Association Between MTHFR Polymorphisms and Congenital Heart Disease: A Meta-analysis based on 9, 329 cases and 15, 076 controls[J]. Sci Rep, 2014, 11(4): 1-13.
- [11] Li Z, Jun Y, Zhong R, et al. Association between MTHFR C677T polymorphism and congenital heart disease A family-based meta-analysis [J]. Herz, 2015, 40(Suppl 2): 161-167.
- [12] Patil AS, Nguyen C, Groff K, et al. Severity of congenital heart defects associated with assisted reproductive technologies: Case series and re-

view of the literature [J]. Birth Defects Res, 2018, 110(8): 654-661.

- [13] Chen KB, Gu Q, Xia T, et al. Three-vessel-trachea view in the diagnosis of fetal cardiac great vessel malformation [J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2018, 32(2): 351-355.
- [14] Olshaker H, Ber R, Hoffman D, et al. Volumetric Brain MRI Study in Fetuses with Congenital Heart Disease [J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2018, 39(6): 1164-1169.
- [15] Chaudhuri M, Iyengar SS. Dilated superior vena cava in fetal echocardiographic three-vessel view; what lies ahead [J]. Heart Asia, 2018, 10(1): e010998.
- [16] Safari-Arababadi A, Behjati-Ardakani M, Kalantar SM, et al. Silencing mutations in JAG1 gene may play crucial roles in the pathogenesis of Tetralogy of Fallot [J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 2018, 64(4): 103-107.
- [17] 蒋幼芳,梅瑾,张闻,等.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[J].中华流行病学杂志,2015,36(14):1072.

(本文编辑:谢飞凤)

收稿日期:2018-05-12