

文章编号:2095-7386(2020)01-0072-05

DOI:10.3969/j.issn.2095-7386.2020.01.014

# 孕妇硒营养状态及其与妊娠结局的关系

张梦甜,夏 昶,齐 玲,明 钰,刘苑霞,王 鑫,张红菱  
(武汉轻工大学 医学技术与护理学院,湖北 武汉 430023)

**摘 要:**微量元素硒在维持正常妊娠功能中发挥着重要的作用。对近年来孕妇硒营养状态的流行现状及不同孕期硒营养状态对妊娠结局的影响进行回顾和分析,以期为孕期硒营养的研究提供帮助。现有的研究大多阐明了妊娠期某一时间点的硒营养状态,尚未能全面反映妊娠期硒营养状态变化对妊娠结局的影响,妊娠期孕妇硒营养状态与妊娠结局的相关性还有待进一步深入研究。

**关键词:**硒;孕妇;营养状态;妊娠结局

**中图分类号:**R 715.3

**文献标识码:**A

## The associated relationship between selenium nutritional status of pregnant women and pregnancy outcome

ZHANG Meng-tian, XIA Chang, QI Ling, MING Yu, LIU Yuan-xia, WANG Xin, ZHANG Hong-ling  
(School of Health Science and Nursing, Wuhan Polytechnic University, Wuhan 430023, China)

**Abstract:** Trace element selenium plays an important role in maintaining normal pregnancy function. This paper reviews the prevalence of selenium nutritional status in pregnant women in recent years and the influence of different selenium nutritional status during pregnancy on pregnancy outcome, in order to provide help for the study of selenium nutritional status during pregnancy. Most of the existing studies have clarified the nutritional status of selenium at a certain point during pregnancy, but they have not fully reflected the impact of the change of nutritional status of selenium during pregnancy on pregnancy outcome, and the correlation between the nutritional status of selenium and pregnancy outcome of pregnant women during pregnancy needs to be further studied.

**Key words:** selenium; pregnant women; nutritional status; pregnancy outcome

## 1 引言

1973 年美国的 Rotruck 等人和德国的 Flohé 等人在两个实验室里分别发现硒是谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GPX, GSH-Px) 的必需组分。1975 年 Awasthi 等分离纯化了人红细胞 GPX。

1979 年中国发表补硒可有效预防克山病的研究,奠定了硒是人体必需的微量元素的基础<sup>[1]</sup>。联合国粮食及农业组织/国际原子能机构/世界卫生组织联合组织人体营养专家委员会于 1990 年将硒明确列入“人体必需微量元素”,并于 1996 年公布<sup>[2]</sup>。进入体内的硒与蛋白质结合后称为“硒蛋白”,人体内

收稿日期:2019-10-25.

作者简介:张梦甜(1996-),女,硕士研究生,E-mail:1379022630@qq.com.

通信作者:张红菱(1965-),女,教授,E-mail:zh1965@whpu.edu.cn.

基金项目:环境与健康教育部重点实验室开放基金(2017GWKFJJ04).

的硒主要以“硒蛋白”的形式存在并作用于人体。人体硒营养状态可以通过硒摄入量与血硒浓度很好地反映<sup>[3]</sup>。不同性别、年龄及生理状况人群的膳食硒摄入量标准可参考我国卫计委 2017 年发布、2018 年实施的卫生行业标准(WS/T 578.3)<sup>[4]</sup>。虽然目前我国并没有发布硒相关生化指标参考值的行业标准,但是《中国营养科学全书》给出了全血硒、血浆硒、尿硒、发硒和指(趾)甲硒在缺乏、不足、正常、过多、中毒危险时的参考范围,以及全血、血浆、红细胞 GPX 缺乏和正常的参考范围<sup>[5]</sup>。恩施州疾控中心的陈思强等<sup>[6]</sup>提出人体硒生理需要量(以 GPX 达到饱和为正常生理功能指标)为 40  $\mu\text{g}/\text{d}$ (全血硒为 100  $\mu\text{g}/\text{L}$ )、全血硒浓度在 100~400  $\mu\text{g}/\text{L}$  范围内为硒营养状态良好。

妊娠期按照《妇产科学》人卫第 9 版分为早期妊娠(妊娠未达 14 周)、中期妊娠(14~27 周)、晚期妊娠(28 周及其后)<sup>[7]</sup>,孕妇自身生理变化和胎儿生长发育需求使得硒营养状态随妊娠周期发生变化。妊娠期间,由于母体血容量扩张,血液稀释,无论是否存在妊娠并发症,母体血硒浓度都会降低<sup>[8,9]</sup>,且硒蛋白通过主动转运的方式从母体运送到胎盘和胎儿<sup>[9]</sup>。2010—2012 年中国营养与健康调查(CNHS 2010—2012)发现孕妇血清硒浓度随妊娠时间的延长会显著下降,其中年龄在  $27.0 \pm 4.5$  岁内的孕妇血清硒参考值范围为 39.9~111.6  $\mu\text{g}/\text{L}$ <sup>[10]</sup>。Wilson 等<sup>[11]</sup>已经证实孕妇血清硒浓度在妊娠期下降了 20%。Mihailovic 等<sup>[12]</sup>进一步发现,血硒浓度在妊娠的中晚期以及分娩期间显著下降。

越来越多的研究表明<sup>[13-17]</sup>,孕妇硒营养状态与妊娠结局密切相关。妊娠结局包括围生儿结局及孕母严重并发症的发生情况<sup>[18]</sup>。一些研究认为孕期微量元素的变化会造成不同程度的妊娠不良结局<sup>[19,20]</sup>。由于地域、膳食模式等不同会导致居住环境和饮食摄入的硒含量不同,孕妇的硒营养状态会具有较大的差异,孕前及早中晚期孕妇硒营养状态的不同变化对妊娠结局会产生不同影响。

## 2 我国孕妇硒营养状态的流行现况

董彩霞等<sup>[21]</sup>通过回顾近十年来我国孕妇营养状况后提出我国城乡孕妇微量营养素缺乏或不平衡的现象较为常见。根据我国最新的营养数据年鉴,1992—2012 年我国居民硒的平均摄入量均低于成人硒平均需要量和推荐摄入量,反映我国孕妇在怀孕前处于硒平均摄入量不足的基础状态。中国疾控

中心营养与健康所的一项研究显示,2010—2012 年我国贫困农村孕妇及儿童血清硒含量均显著低于大城市、中小城市、普通农村地区( $P < 0.0001$ )<sup>[22]</sup>。Wang X 等<sup>[23]</sup>的研究显示,孕妇的社会经济状况也可能影响孕妇的硒营养状态,文化程度较高和家庭收入较高的孕妇可能在孕期对饮食和营养需求更加关注,膳食营养更加合理,尿硒浓度相对较高。

## 3 孕前及不同期孕妇硒营养状态与妊娠结局的相关性

### 3.1 孕前及妊娠早期硒营养状态与流产、复发性流产的相关性

多项回顾性研究发现硒在维持妊娠中起重要作用,如 Barrington 等研究发现,孕前缺硒可能与复发性流产有关<sup>[24]</sup>;Abdulah 等的研究表明,妊娠早期低血硒或缺硒易导致流产或复发性流产<sup>[25]</sup>;Al-Kunani 等的研究表明,复发性流产组的患者体内平均发硒浓度显著降低<sup>[26]</sup>;Kumar 等研究发现,与正常女性相比,有反复流产史的非妊娠女性体内的红细胞硒浓度显著降低<sup>[27]</sup>。Zachara 等<sup>[28]</sup>的母羊补硒实验和 Kamada 等<sup>[29]</sup>的母牛补硒实验研究表明,硒有助于维持妊娠功能。低血清硒浓度和流产的相关性主要与以下因素有关:硒元素相关的抗氧化功能下降,导致细胞膜和 DNA 损伤<sup>[30]</sup>;缺硒导致血浆抗凝血酶 III 活性降低<sup>[31]</sup>;具有酶活性的硒蛋白活性降低,而硒蛋白可以下调与不良妊娠结局相关的促炎基因的表达<sup>[32]</sup>。目前,如何评估硒在人群复发性流产病因学中的作用以及补充硒的最佳时机仍有待进一步研究。

### 3.2 妊娠早期孕妇硒营养状态与早产、低出生体重、儿童心理发育的相关性

Rayman 等研究发现,早产孕妇在孕期第 12 周血清硒浓度显著低于足月分娩者,妊娠早期低血清硒浓度与早产有关<sup>[33]</sup>。Tara 等的研究显示,从妊娠早期开始每日补充 100  $\mu\text{g}$  硒可显著降低胎膜早破的发生率<sup>[34]</sup>。Gupta 等的研究表明,胎龄越小、出生体重越轻的早产儿血清硒浓度越低,且随着孕龄增加,新生儿血清硒浓度逐渐增加,这可能是由于妊娠 30 周之前出生的早产儿从母体被动获得的硒的总量低于妊娠 32 周之后出生的早产儿<sup>[35]</sup>。

此外,妊娠早期低血清硒浓度已被视为新生儿低出生体重的预测因子<sup>[36]</sup>。研究表明,孕期叶酸、铁或锌缺乏会增加早产的风险,从而间接导致新生儿低出生体重<sup>[37-39]</sup>。Bogden 等<sup>[36]</sup>研究发现,低

血清硒预示低出生体重与早产无关。出生体重的下降与低血清硒直接相关,其下降幅度相当大,约为260~270 g。如这一因果关系得到肯定,可以推测在妊娠早期及时纠正低血清硒可能会降低新生儿出生体重过低的风险。

多项研究结果显示孕母硒浓度的增加对儿童语言、心理、运动的发育具有改善作用。洪良利等<sup>[40]</sup>利用纯系 F344 大鼠建立了低硒动物模型,发现母代硒缺乏会影响子一代的神经发育。一项波兰母婴队列的研究表明,硒在大脑和行为发展中起重要作用,妊娠早期血硒浓度与儿童前2年的心理运动能力呈正相关<sup>[41]</sup>。Skroder 等<sup>[42]</sup>也得出了一致的结论。

### 3.3 妊娠中期孕妇硒营养状态与妊娠期糖尿病的相关性

一些研究表明孕妇硒营养状态不良与妊娠期糖尿病(Gestational diabetes mellitus, GDM)的发生率有关,如 Kong 等<sup>[43]</sup>和 Askari 等<sup>[44]</sup>的 meta 分析结果均显示,GDM 患者血清硒浓度低于血糖正常组。Askari 等<sup>[44]</sup>的研究还表明,GDM 孕妇在妊娠中期和晚期血清硒浓度均低于正常孕妇,糖耐量异常的孕妇体内血清硒浓度低于血糖正常的孕妇。Asemi 等<sup>[45]</sup>的研究表明,硒可能会对妊娠期糖尿病患者起到保护性作用,GDM 孕妇从孕期的24~28周开始每天补充200 μg 硒对改善糖代谢、降低超敏C反应蛋白和氧化应激生物标志物的水平均有显著作用,该项研究还证实补硒对 GDM 孕妇无任何副作用。与上一项研究结论一致,Jamilian 等<sup>[46]</sup>发现 GDM 患者在接受连续6周补硒治疗后,TNF-α 和 TGF-β 基因表达可显著降低,血管内皮生长因子基因在淋巴细胞中的表达显著增加,而 IL-1β 和 IL-8 基因表达的含量则无明显改变,这提示补硒可能成为 GDM 患者治疗的新方向,而硒元素在改善 GDM 愈后的具体机制及风险性还有待进一步评估。

### 3.4 妊娠晚期孕妇硒营养状态与妊娠期高血压疾病的相关性

一项追溯20年的系统评价和 meta 分析研究表明,妊娠晚期孕妇血硒浓度与妊娠期高血压疾病(gestational hypertension, GH)的发病率之间存在显著的相关性<sup>[47]</sup>,这项研究对纳入的观察性研究进行 meta 分析后显示:在亚洲,与健康孕妇相比,GH 孕妇妊娠晚期的血硒浓度有显著差异( $P=0.006$ ),而在欧洲则没有显著差异( $P=0.52$ ),这与不同国家人群硒的摄入量有明显差异有关。此外,Vanderlelie 等<sup>[48]</sup>统计了除南极洲以外的六大洲共45个代表地

区的 GH 发病率和硒营养状态相关指标,研究显示地区平均每日硒摄入量或血浆硒浓度的增加与 GH 发病率降低有关,当区域平均血硒浓度 $\geq 95 \mu\text{g/L}$ 时能够显著降低 GH 的整体发病率( $P=0.0007$ )。有限的孕妇补硒干预试验研究表明,从妊娠早期开始适量补硒,孕妇 GH 的发生率会显著降低<sup>[49,50]</sup>。然而,孕期硒的补充时机、剂量、方式与 GH 发生之间的病因学机制仍有待进一步的临床研究。

## 4 结论

有研究表明孕妇硒营养状态与妊娠结局之间有相关性,但目前证据有限,孕妇硒营养状态在妊娠结局病因中的作用尚未完全确定,孕妇硒营养状态可能与妊娠结局的因果过程有关,也可能只是母体为应对氧化应激状态增加的生理反应,因此评估孕妇不同妊娠期的硒营养状态对进一步明确硒与妊娠结局的相关性是十分重要的。

由于硒的安全含量范围十分狭窄,科学安全有效地补硒十分重要。未来针对我国硒资源分布图谱和膳食结构组成,监测地方区域性孕前及早中晚期孕妇硒营养状态,制定区域性、时期性孕妇补硒指导标准,根据孕妇自身硒营养状态及长居住地饮食偏好提供个性化的建议等,对维持孕妇不同妊娠期的硒营养状态、保持孕妇及胎儿的健康具有重要意义。

### 参考文献:

- [1] 夏弈明. 中国人体硒营养研究回顾[J]. 营养学报,2011,33(4):329-334.
- [2] WHO, Food and Agriculture Organisation, International Atomic Energy Agency expert group. Trace elements in human nutrition and health [M]. Geneva: WHO, 1996.
- [3] Nations. W H O A. Vitamin and mineral requirements in human nutrition [M]. World Health Organization, 2004.
- [4] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 中国居民膳食营养素参考摄入量:第3部分 微量元素:WS/T 578.3—2017[S]. 2017:9.
- [5] 葛可佑. 中国营养科学全书 [M]. 北京:人民卫生出版社,2004.
- [6] 陈思强,彭再生,何晓宏,等. 恩施州不同环境硒水平和人体硒营养状态[J]. 公共卫生与预防医学,2018,29(1):112-115.
- [7] 谢幸等. 妇产科学 [M]. 北京:人民卫生出版社,2018.

- [8] Ferrer E, Alegría A, Barberá R, et al. Whole blood selenium content in pregnant women [J]. *Science of the total environment*, 1999, 227 (2-3): 139-143.
- [9] Kantola M, Purkunen R, Kröger P, et al. Selenium in pregnancy: is selenium an active defective ion against environmental chemical stress? [J]. *Environmental research*, 2004, 96(1): 51-61.
- [10] Liu X, Zhang Y, Piao J, et al. Reference values of 14 serum trace elements for pregnant Chinese women: a cross - sectional study in the China Nutrition and Health Survey 2010—2012 [J]. *Nutrients*, 2017, 9(3): 309.
- [11] Wilson D C, Tubman R, Bell N, et al. Plasma manganese, selenium and glutathione peroxidase levels in the mother and newborn infant [J]. *Early human development*, 1991, 26(3): 223-226.
- [12] Mihailovi M, Cvetkovi M, Ljubi A, et al. Selenium and malondialdehyde content and glutathione peroxidase activity in maternal and umbilical cord blood and amniotic fluid [J]. *Biological trace element research*, 2000, 73 (1): 47-54.
- [13] Rayman M P. Food-chain selenium and human health: emphasis on intake [J]. *British journal of nutrition*, 2008, 100(2): 254-268.
- [14] Vunta H, Davis F, Palempalli U D, et al. The anti-inflammatory effects of selenium are mediated through 15-deoxy -  $\Delta$ 12, 14-prostaglandin J2 in macrophages [J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2007, 282(25): 17964-17973.
- [15] Moses E K, Johnson M P, Tømmersdal L, et al. Genetic association of preeclampsia to the inflammatory response gene SEPS1 [J]. *American journal of obstetrics and gynecology*, 2008, 198(3): 336. e1-336. e5.
- [16] Negro R, Greco G, Mangieri T, et al. The influence of selenium supplementation on postpartum thyroid status in pregnant women with thyroid peroxidase autoantibodies [J]. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2007, 92(4): 1263-1268.
- [17] Mariath A B, Bergamaschi D P, Rondó P H C, et al. The possible role of selenium status in adverse pregnancy outcomes [J]. *British journal of nutrition*, 2011, 105 (10): 1418-1428.
- [18] 李春芳, 苟文丽, 贾亮. 早发型重度子痫前期期待治疗时间及妊娠结局 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2009, 25(4): 293-294.
- [19] 王惠清. 孕期微量元素变化与妊娠不良结局相关性研究 [J]. *中国实用医刊*, 2014, 41 (20): 66-68.
- [20] 曹翠娟. 妊娠期糖尿病患者微量元素含量的动态观察 [J]. *疑难病杂志*, 2011, 10 (12): 938-939.
- [21] 董彩霞, 蒯士安. 中国孕妇营养与健康状况十年回顾 [J]. *中华预防医学杂志*, 2018, 52 (1): 94-100.
- [22] 刘小兵, 朴建华, 李敏, 等. 中国 4 类地区孕妇和儿童血清硒含量及其潜在健康风险分析 [C] // 中国营养学会. 第十二次全国营养科学大会论文集. 北京: 中国学术期刊电子出版社, 2015: 63-63.
- [23] Wang X, Qi L, Peng Y, et al. Urinary concentrations of environmental metals and associating factors in pregnant women [J]. *Environmental Science and Pollution Research*, 2019, 26(13): 13464-13475.
- [24] W BARRINGTON M TAYLOR S SMITH and P BOWEN SIMPKINS J. Selenium and recurrent miscarriage [J]. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 1997, 17(2): 199-200.
- [25] Abdulah R, Noerjasin H, Septiani L, et al. Reduced serum selenium concentration in miscarriage incidence of Indonesian subjects [J]. *Biological trace element research*, 2013, 154(1): 1-6.
- [26] Al - Kunani A S, Knight R, Haswell S J, et al. The selenium status of women with a history of recurrent miscarriage [J]. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2001, 108 (10): 1094-1097.
- [27] Kumar K S D, Kumar A, Prakash S, et al. Role of red cell selenium in recurrent pregnancy loss [J]. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2002, 22(2): 181-183.
- [28] Zachara B A, Dobrzyński W, Trafikowska U, et

- al. Blood selenium and glutathione peroxidases in miscarriage[J]. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2001, 108(3): 244-247.
- [29] Kamada H, Nonaka I, Takenouchi N, et al. Effects of selenium supplementation on plasma progesterone concentrations in pregnant heifers [J]. *Animal science journal*, 2014, 85(3): 241-246.
- [30] Barrington J W, Lindsay P, James D, et al. Selenium deficiency and miscarriage: a possible link? [J]. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 1996, 103(2): 130-132.
- [31] Aursnes I, Smith P, Arnesen H, et al. Correlation between plasma levels of selenium and antithrombin-III[J]. *European journal of haematology*, 1988, 40(1): 7-11.
- [32] Moses E K, Johnson M P, Tømmerdal L, et al. Genetic association of preeclampsia to the inflammatory response gene SEPS1[J]. *American journal of obstetrics and gynecology*, 2008, 198(3): 336. e1-336. e5.
- [33] Rayman M P, Wijnen H, Vader H, et al. Maternal selenium status during early gestation and risk for preterm birth [J]. *Cmaj*, 2011, 183(5): 549-555.
- [34] Tara F, Rayman M P, Boskabadi H, et al. Selenium supplementation and premature (pre-labour) rupture of membranes: a randomised double-blind placebo-controlled trial[J]. *Journal of obstetrics and gynaecology*, 2010, 30(1): 30-34.
- [35] Gupta A, Kumar M, Tripathi S, et al. Selenium levels in hospitalized preterm very low birth weight neonates in North India [J]. *Indian Journal of Child Health*, 2019, 6(1): 35-38.
- [36] Bogden J D, Kemp F W, Chen X, et al. Low-normal serum selenium early in human pregnancy predicts lower birth weight[J]. *Nutrition research*, 2006, 26(10): 497-502.
- [37] Scholl T O, Hediger M L, Schall J I, et al. Low zinc intake during pregnancy: its association with preterm and very preterm delivery [J]. *American journal of epidemiology*, 1993, 137(10): 1115-1124.
- [38] Scholl T O, Hediger M L, Schall J I, et al. Dietary and serum folate: their influence on the outcome of pregnancy[J]. *The American journal of clinical nutrition*, 1996, 63(4): 520-525.
- [39] Scholl T O. High third-trimester ferritin concentration: associations with very preterm delivery, infection, and maternal nutritional status [J]. *Obstetrics & Gynecology*, 1998, 92(2): 161-166.
- [40] Hong L L, Tian D P, Su M, et al. Effect of selenium deficiency on the F344 inbred line offspring rats' neuro-behavior, ability of learning and memory[J]. *Wei sheng yan jiu = Journal of hygiene research*, 2006, 35(1): 54-58.
- [41] Polanska K, Krol A, Sobala W, et al. Selenium status during pregnancy and child psychomotor development-Polish Mother and Child Cohort study [J]. *Pediatric research*, 2016, 79(6): 863.
- [42] Skróder H M, Hamadani J D, Tofail F, et al. Selenium status in pregnancy influences children's cognitive function at 1.5 years of age [J]. *Clinical nutrition*, 2015, 34(5): 923-930.
- [43] Kong F J, Ma L L, Chen S P, et al. Serum selenium level and gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis [J]. *Nutrition journal*, 2016, 15(1): 94.
- [44] Askari G, Iraj B, Salehi - Abargouei A, et al. The association between serum selenium and gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis [J]. *Journal of trace elements in medicine and biology*, 2015, 29(7): 195-201.
- [45] Asemi Z, Jamilian M, Mesdaghinia E, et al. Effects of selenium supplementation on glucose homeostasis, inflammation, and oxidative stress in gestational diabetes: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Nutrition*, 2015, 31(10): 1235-1242.

(下转第 81 页)

- 140-141.
- [4] 关子辰. 7 天连锁酒店被曝存在卫生问题 [N/OL]. 2019-02-10 [2019-02-11] <https://news.sina.cn/gn/2019-02-11/detail-ihrfqz-ka4754737.d.html>.
- [5] 吕薇. 经济连锁酒店网络营销渠道管理研究 [J]. 旅游纵览, 2017, 12: 67-68.
- [6] 程丛喜, 陈彤敏, 郑静. 基于“互联网+”视角的乡村旅游产品营销 [J]. 武汉轻工大学学报, 2017, 04: 75-76.
- [7] Xi Leung, Billy Bai, Mehmet Erdem. Hotel Social Media Marketing: A Study on Message Strategy and Its Effectiveness [J]. Journal of Hospitality and Tourism Technology, 2017, 07: 239-255.
- [8] 北京盛世卓杰文化传媒有限公司. 互联网+酒店: 传统酒店的战略转型、营销变革与管理重构 [M]. 北京: 人民邮电出版社. 2017: 98.

(上接第 76 页)

- [46] Jamilian M, Samimi M, Ebrahimi F A, et al. Effects of selenium supplementation on gene expression levels of inflammatory cytokines and vascular endothelial growth factor in patients with gestational diabetes [J]. Biological trace element research, 2018, 181 (2): 199-206.
- [47] Xu M, Guo D, Gu H, et al. Selenium and preeclampsia: a systematic review and meta-analysis [J]. Biological trace element research, 2016, 171 (2): 283-292.
- [48] Vanderlelie J, Perkins A V A. Selenium and preeclampsia: a global perspective [J]. Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health, 2011, 1 (3-4): 213-224.
- [49] Tara F, Maamouri G, Rayman M P, et al. Selenium supplementation and the incidence of preeclampsia in pregnant Iranian women: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial [J]. Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology, 2010, 49 (2): 181-187.
- [50] Catov J M, Nohr E A, Bodnar L M, et al. Association of periconceptional multivitamin use with reduced risk of preeclampsia among normal-weight women in the Danish National Birth Cohort [J]. American journal of epidemiology, 2009, 169 (11): 1304-1311.