

围孕期增补叶酸与不良出生结局的队列研究

严双琴 徐叶清 苏普玉 曹慧 潘维君 陶芳标

【摘要】 目的 探讨围孕期增补叶酸与子代不良出生结局的关联。方法 选取马鞍山市 4 家市级医疗卫生机构 2008 年 10 月至 2010 年 10 月孕期保健的孕妇建立孕妇队列。随访期间收集孕妇社会人口统计学资料、妊娠间隔、妊娠并发症、围孕期服用叶酸等情况。追踪随访分娩情况,包括新生儿体重、身长、出生头围、胸围等。共获得有效问卷和出生详细信息的活产单胎儿 4448 人,其中早产 190 人,小于胎龄儿 147 人,低出生体重 104 人。数据使用 Dunnett-*t* 检验、 χ^2 检验和多因素 logistic 回归模型进行分析。结果 围孕期规范增补叶酸,或单纯孕早期增补叶酸其子代出生体重、身长、头围等体格指标明显好于未增补者;控制初次建卡孕龄、孕妇年龄、文化程度、户籍、家庭人均月收入、孕前 BMI、孕周、孕次、产次、妊娠间隔、既往不良孕育史、妊娠合并症后,多因素 logistic 回归模型分析结果显示:规范增补叶酸是不良出生结局的保护因素,可降低小于胎龄儿、早产、低出生体重发生的风险,其 RR 值(95%CI)分别为 0.45(0.24~0.86)、0.52(0.32~0.87)、0.39(0.19~0.80)。而单纯孕前增补、单纯孕早期增补和其他增补叶酸情况对早产、小于胎龄儿和低出生体重的发生率并无明显影响。结论 围孕期增补叶酸是否规范,直接影响子代不良出生结局的发生。

【关键词】 叶酸; 出生结局; 队列

Relationship between folic acid supplements during peri-conceptional period and the adverse pregnancy outcomes: a cohort study YAN Shuang-qin¹, XU Ye-qing¹, SU Pu-yu², CAO Hui¹, PAN Wei-jun¹, TAO Fang-biao². 1 Department of Health Care, Maternal and Child Health Care Centers of Maanshan, Anhui 243000, China; 2 Department of Maternal, Child and Adolescent Health, School of Public Health, Anhui Medical University

Corresponding author: TAO Fang-biao, Email: fbtao@126.com

This work was supported by a grant from the National Key Technology Research and Development Program of China (No. 2006BAI05A03).

【Abstract】 **Objective** To examine the association between folic acid supplements during peri-conception and the related adverse birth outcome. **Methods** Pregnant women who received first prenatal care at 4 municipal-level medical institutions in Maanshan, from Oct. 2008 to Oct. 2010 were selected as the target population. All participants were asked to complete a self-administered questionnaire which including data on demographic characteristics, interval, complications and frequency of taking folic acid etc., during pregnancy. The follow-up-records after delivery would include factors as: fetal weight, height, circumference of head, chest circumference of the neonates. Finally, 4448 valid questionnaires were gathered, including 190 premature, 147 small for gestational age and 104 low birth weight babies. Descriptive statistics and logistic regression models were used for data analysis. **Results** Data showed that the weight, height and head circumference of the fetals at birth among pregnant women who had taken supplementary standard folic acid during peri-conception period or only during the first trimester, were all better than those pregnant women who had not taken the standard folic acid supplements. After adjustment for potential confounders as gestational weeks, maternal age, mother's education level, results from the logistic regression showed that intake of standard folic acid supplements appeared a protective factor for those babies who were smaller than the gestational age ($RR=0.45$, 95% CI: 0.24-0.86), at premature delivery ($RR=0.52$, 95% CI: 0.32-0.87) or with low birth weight ($RR=0.39$, 95% CI: 0.19-0.80). However, data from this study showed that provision of folic acid supplements to the pre-pregnant or at first trimester alone did not

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2013.01.001

基金项目: 国家科技支撑计划(2006BAI05A03)

作者单位: 243000 安徽省马鞍山市妇幼保健院保健部(严双琴、徐叶清、曹慧、潘维君); 安徽医科大学公共卫生学院儿少卫生与妇幼保健学系(苏普玉、陶芳标)

通信作者: 陶芳标, Email: fbtao@126.com

make obvious impact on those babies as prematured, small for gestational age and at low birth weight.

Conclusion Standardized provision of folic acid supplements during peri-conceptional period could improve the outcomes of birth.

【Key words】 Folic acid; Birth outcomes; Cohort study

叶酸是人体自身细胞不能合成,需要从食物中摄取的一种水溶性B族维生素,其对围孕期的重要作用已得到广泛关注。越来越多的研究显示,准备怀孕前3个月至整个孕早期增补叶酸对预防神经管畸形等出生缺陷有一定的作用^[1-3],对预防其他不良妊娠结局也有益^[4-6]。我国各地城市育龄妇女孕前和孕早期增补叶酸并不平衡,为此本研究比较有无增补叶酸行为对不良妊娠结局的影响。

对象与方法

1. 研究对象:选取2008年10月1日至2010年10月30日在马鞍山市4家市级医疗卫生机构进行孕期保健的孕妇,建立孕妇队列。纳入标准:①知情同意愿意参加本次研究;②在本地居住时间长达半年以上非迁移性人口;③无神经精神性疾患,表达和理解能力正常。共募集孕妇5084人,失访202人(失访率为3.97%),获得有妊娠结局的4882人。其中自然流产92人,死胎、死产、治疗性引产55人,问卷信息、出生信息资料不完善和孕妇信息与儿童信息无法对应的287人。最终获得分析的有效问卷为4448份。

2. 研究方法:运用《孕产期母婴健康记录表》分别在孕早期、分娩时对孕妇进行问卷调查,收集相关社会人口统计学特征(年龄、孕周、文化程度、户籍、家庭人均月收入等)、既往妊娠史[孕次、产次、既往不良孕育史(自然流产、药物流产、人工流产、早产、死胎、死产等)]、妊娠合并症(妊娠高血压、妊娠肝内胆汁淤积综合征、妊娠糖尿病、妊娠缺铁性贫血等)、妊娠间隔(初次怀孕及<3、4~6、7~12个月和≥2年)。

(1)围孕期增补叶酸:根据孕前和孕早期增补叶酸情况分为5种类型。①未增补叶酸定义为孕前和孕早期均未增补叶酸;②单纯孕前增补叶酸定义为仅孕前增补叶酸坚持1个月以上,而孕早期未增补叶酸;③单纯孕早期增补叶酸定义为仅孕早期增补叶酸坚持1个月以上,而孕前未增补叶酸;④规范增补叶酸定义为孕前增补叶酸坚持1个月以上,且孕早期继续坚持增补叶酸1个月以上;⑤除以上4种情况的其他叶酸增补情况。

(2)不良出生结局:①以我国15城市不同胎龄

新生儿出生体重为参照标准^[7],低于同孕龄第10百分位数(P_{10})为小于胎龄儿(small for gestational age, SGA);位于同孕龄 $P_{10} \sim P_{90}$ 之间的为适于胎龄儿(appropriate for gestational age, AGA);高于同孕龄 P_{90} 以上的为大于胎龄儿(large for gestational age, LGA)。②根据我国产科学的定义,出生体重<2500g的新生儿即低出生体重儿(LBW),出生体重≥4000g的新生儿为巨大儿。③据WHO定义,在怀孕29~37周间发生的分娩为早产。

3. 统计学分析:资料采用EpiData 3.0软件双录入建立数据库,运用SPSS 13.0软件分析数据。均数的两两比较选择Dunnnett-*t*检验法,率的比较用 χ^2 检验;分别以不同的不良出生结局为应变量,用多因素logistic回归模型估计分析围孕期增补叶酸情况与不良出生结局的关联。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 孕妇队列及叶酸增补情况:在纳入分析的4448份调查表中,平均建卡孕龄为(12.61±3.79)周,孕妇年龄主要在25~29岁(56.6%),以城市户口者居多,家庭人均月收入多集中在1000~3999元,文化程度大专及以上学历者占47.2%,且大部分孕妇(72.9%)孕前体重在正常范围。初次、2次、3次以上怀孕的孕妇分别为2213人(49.8%)、1322人(29.7%)和913人(20.5%);初产妇和经产妇分别为4341人(97.6%)和107人(2.4%)。有既往不良孕育史和妊娠合并症的孕妇分别为2140人(48.1%)和4189人(94.2%)。未增补叶酸者1164人(26.2%)、单纯孕前增补25人(0.6%)、单纯孕早期增补1249人(28.1%)、规范增补798人(17.9%)、其他1212人(27.2%)(表1)。

2. 围孕期增补叶酸对子代出生体格发育的影响:孕前和孕早期规范增补叶酸或单纯孕早期增补叶酸,其子代出生时的体重、身长和头围指标明显好于未增补叶酸者,差异有统计学意义(P 值均<0.05)。而与未增补叶酸者相比,单纯孕前增补叶酸者子代出生时的体格发育指标差异无统计学意义(P 值均>0.05)(表2)。

3. 围孕期增补叶酸对不良出生结局发生率的影

表 1 马鞍山市 4448 名孕妇的基本特征及叶酸增补情况

变量	分组	人数	构成比(%)
初建卡孕周	≤12	2494	56.1
	13~28	1954	43.9
孕妇年龄(岁)	<25	1135	25.5
	25~29	2519	56.6
	≥30	794	17.9
文化程度	初中及以下	1107	24.9
	高中	1243	27.9
	大专及以上	2098	47.2
户籍地	农村	935	21.0
	城市	3513	79.0
家庭人均月收入(元)	<1000	532	12.0
	1000~	3562	80.1
	≥4000	354	7.9
孕前 BMI(kg/m ²)	<18.5	1016	22.8
	18.5~	3243	72.9
	≥25	189	4.2
怀孕次数	初次	2213	49.8
	2	1322	29.7
	≥3	913	20.5
产次	初次	4341	97.6
	≥2	107	2.4
妊娠间隔(年)	初孕	2212	49.7
	<1	746	16.8
	≥1	1490	33.5
既往不良孕育史	无	2308	51.9
	有	2140	48.1
妊娠合并症	无	259	5.8
	有	4189	94.2
叶酸增补情况分组	未增补	1164	26.2
	仅孕前增补	25	0.6
	仅孕早期增补	1249	28.1
	规范增补	798	17.9
	其他	1212	27.2

响:4448 名孕妇中其子代为 SGA 147 人, LGA 1183 人, 早产 190 人, LBW 104 人, 巨大儿 495 人。由表 3 可见, 围孕期规范增补叶酸的孕妇其子代 SGA、早产和 LBW 的发生率均低于未增补叶酸者, 差异有统计学意义(χ^2 值分别为 7.76、4.96 和 8.00, P 值均 < 0.05)。而单纯孕前或单纯孕早期增补叶酸分别与未增补相比, 其子代 SGA、早产和 LBW 发生的差异

并无统计学意义(P 值均 > 0.05)。

4. 围孕期增补叶酸与不良出生结局的多因素 logistic 回归分析: 调整了初次建卡孕周、年龄、文化程度、户籍、家庭人均月收入、孕前 BMI、孕次、产次、妊娠间隔、既往不良孕育史、妊娠合并症等因素后, 规范增补叶酸是不良出生结局的保护因素, 可降低 SGA、早产、LBW 发生的风险, 其 RR 值(95% CI) 分别为 0.45(0.24~0.86)、0.52(0.32~0.87)、0.39(0.19~0.80)。而单纯孕前增补、单纯孕早期增补和其他增补叶酸情况对早产、SGA 和 LBW 的发生率并无明显影响(表 4)。

讨 论

叶酸是人体必需维生素, 在核酸、蛋白合成及氨基酸转化过程中起到重要作用。研究发现, 孕妇叶酸营养状况与胎儿生长发育密切相关。一项病例对照研究发现, 孕期增补叶酸其子代的出生体重比对照组平均重 37 g, 出生孕周平均延长 0.3 周^[4]; 一项回顾性病例对照研究和一项双盲实验研究均显示, 孕早期增补叶酸可显著增加胎儿出生体重^[5,6]; 国内相关研究也表明, 新生儿出生体重与孕妇叶酸水平呈正相关, 与同型半胱氨酸(Hcy)水平呈显著负相关^[8,9]。本研究显示, 孕前、孕早期持续增补叶酸(规范增补)和单纯性孕早期增补叶酸能提高出生体重、身长、头围水平, 而仅孕前增补叶酸其子代出生体格的发育无明显影响; 本研究在控制初次建卡孕周、年龄、文化程度、户籍、家庭人均月收入、孕前 BMI、孕次、产次、妊娠间隔、既往不良孕育史、妊娠合并症等因素, 多因素 logistic 回归分析显示孕妇规范增补叶酸可有效降低 SGA、LBW 和早产等不良结局的发生。Furness 等^[6]研究显示, 叶酸缺乏的孕妇发生 SGA ($OR=6.9$, 95% CI : 2.0~24.3)、早产 ($OR=5.4$, 95% CI : 1.4~21.2) 的风险较高, 叶酸不足的孕妇发生 SGA ($OR=3.0$, 95% CI : 1.3~7.7) 的风险也较高, 且孕早期增补叶酸可延长孕周。可见, 孕前和孕早期规范增补叶酸对胎儿的生长发育具有明显

表 2 围孕期增补叶酸与子代出生体格发育指标的分布特征

叶酸增补情况分组	体重			身长			头围			胸围		
	人数	I-J	P 值	人数	I-J	P 值	人数	I-J	P 值	人数	I-J	P 值
未增补	1164	1.000		1158	1.000		979	1.000		789	1.000	
单纯孕前增补	25	-4.146	0.876	25	0.078	0.779	23	0.277	0.324	21	-0.134	0.951
单纯孕早期增补	1248	64.462	0.001	1244	0.167	0.017	1090	0.166	0.001	829	0.066	0.463
规范增补	797	79.622	<0.001	797	0.202	0.009	711	0.221	<0.001	515	0.151	0.108
其他	1212	39.607	0.064	1206	0.101	0.184	1067	0.124	0.019	816	0.035	0.679

注: I-J 为均数间差值

表 3 围孕期规范增补叶酸与不良出生结局的关联分析

叶酸增补情况分组	小于胎龄儿组		大于胎龄儿组		早产组		低出生体重组		巨大儿组	
	AGA	SGA	AGA	LGA	足月	早产	正常体重	低体重	正常体重	巨大儿
未增补	831(94.5)	48(5.5)	831(74.5)	285(25.5)	1080(94.6)	62(5.4)	1004(96.2)	40(3.8)	1004(89.3)	120(10.7)
单纯孕前增补	15(88.2)	2(11.8)	15(65.2)	8(34.8)	23(92.0)	2(8.0)	20(90.9)	2(9.1)	20(87.0)	3(13.0)
单纯孕早期增补	856(95.7)	38(4.3)	856(70.7)	355*(29.3)	1178(95.6)	54(4.4)	1068(97.6)	26(2.4)	1068(87.3)	155(12.7)
规范增补	560(97.6)	14*(2.4)	560(71.4)	224(28.6)	766(96.7)	26*(3.3)	703(98.5)	11*(1.5)	703(89.3)	84(10.7)
其他	856(95.0)	45(5.0)	856(73.4)	311(26.6)	1137(96.1)	46(3.9)	1054(97.7)	25*(2.3)	1054(88.8)	133(11.2)
χ^2 值	10.29		5.64		6.78		13.46		3.07	
P 值	0.036		0.228		0.148		0.009		0.547	

注:分别将单纯孕前增补与未增补、单纯孕早期与未增补、规范增补与未增补、其他与未增补进行两两比较, * $P < 0.05$

表 4 围孕期增补叶酸与不良出生结局的多因素 logistic 回归分析

增补叶酸情况分组	SGA		早产		LBW	
	RR 值(95%CI)	P 值	RR 值(95%CI)	P 值	RR 值(95%CI)	P 值
未增补	1.00		1.00		1.00	
单纯孕前增补	2.34(0.52 ~ 10.94)	0.262	1.18(0.26 ~ 5.42)	0.835	2.37(0.50 ~ 11.25)	0.277
单纯孕早期增补	0.79(0.50 ~ 1.25)	0.308	0.77(0.52 ~ 1.14)	0.187	0.62(0.36 ~ 1.05)	0.072
规范增补	0.45(0.24 ~ 0.86)	0.015	0.52(0.32 ~ 0.87)	0.012	0.39(0.19 ~ 0.80)	0.011
其他	0.94(0.60 ~ 1.46)	0.777	0.65(0.43 ~ 0.99)	0.042	0.59(0.34 ~ 1.00)	0.052

注:多因素 logistic 回归模型调整的主要因素包括初次建卡孕周、年龄、文化程度、户籍、家庭人均月收入、孕前 BMI、孕次、产次、妊娠间隔、既往不良孕育史、妊娠并发症

的促进作用。

本研究表明,单纯孕前或单纯孕早期增补叶酸对不良出生结局无明显影响。有报道孕期理想的叶酸摄入量为 0.66 mg/d^[10],是通常膳食中摄取(0.18 mg/d)的 4 倍^[11],即孕妇叶酸的需要量大幅增加。提示,仅孕前增补叶酸,且孕期仅靠膳食补充,基本不能满足妊娠后叶酸的需求。而仅孕早期增补叶酸者,往往在妊娠明确诊断后,即孕 6 周前后才开始增补叶酸。另有研究表明,叶酸增补 2 周后,血浆的叶酸水平才明显增加,4 周后妇女体内叶酸缺乏的状态得以纠正^[12]。而我国叶酸缺乏在育龄妇女中较为常见,如安徽地区 23% 的育龄妇女显示体内叶酸缺乏^[13],北京地区 16.8% 孕妇血清叶酸水平低于正常值^[14]。可见仅在孕早期增补叶酸,尤其是孕前叶酸缺乏的妇女,往往不能收到理想的效果,而早期补充叶酸,对胎儿的体格发育则有明显的促进作用^[15]。

参 考 文 献

[1] Tinker SC, Cogswell ME, Devine O, et al. Folic acid intake among U.S. women aged 15–44 years, National Health and Nutrition Examination Survey, 2003–2006. *Am J Prev Med*, 2010, 38(5): 534–542.

[2] Blencowe H, Cousens S, Modell B, et al. Folic acid to reduce neonatal mortality from neural tube disorders. *Int J Epidemiol*, 2010, 39 Suppl 1: i110–121.

[3] Czeizel AE. Primary prevention of neural-tube defects and some other major congenital abnormalities: recommendations for the appropriate use of folic acid during pregnancy. *Paediatr Drugs*, 2000, 2(6): 437–449.

[4] Czeizel AE, Puhó EH, Langmar Z, et al. Possible association of folic acid supplementation during pregnancy with reduction of preterm birth: a population-based study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2010, 148(2): 135–140.

[5] Rolschau J, Kristoffersen K, Ulrich M, et al. The influence of folic acid supplement on the outcome of pregnancies in the county of Funen in Denmark. Part I. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1999, 87(2): 105–110.

[6] Furness DL, Yasin N, Dekker GA, et al. Maternal red blood cell folate concentration at 10–12 weeks gestation and pregnancy outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2012, 25(8): 1423–1427.

[7] Liu XY. *Children Health Science*. 3rd ed. Nanjing: Jiangsu Science and Technology Press, 2005: 367–368. (in Chinese)

刘湘云. 儿童保健学. 3 版. 南京: 江苏科学技术出版社, 2005: 367–368.

[8] Sun H, Wang LD. Associations between serum folic acid level in pregnancy and premature, fetal birth weight. *Chongqing Med J*, 2002, 31(7): 598–599. (in Chinese)

孙红, 王留娣. 孕期血清叶酸水平与早产、婴儿出生体重的关系. *重庆医学*, 2002, 31(7): 598–599.

[9] Shi XY, Fan JY, Shao J, et al. Impact of folic acid and homocysteine in late pregnant women on fetal growth and development. *Chin J Pract Med*, 2008(24): 104–105. (in Chinese)

施晓燕, 范建英, 邵俊, 等. 妊娠晚期孕妇叶酸和同型半胱氨酸对胎儿生长发育的影响. *中国实用医药*, 2008(24): 104–105.

[10] McPartlin J, Halligan A, Scott JM, et al. Accelerated folate breakdown in pregnancy. *Lancet*, 1993, 341(8838): 148–149.

[11] Czeizel AE, Susanszky E. Diet intake and vitamin supplement use of Hungarian women during the preconceptional period. *Int J Vitam Nutr Res*, 1994, 64(4): 300–305.

[12] Li Z, Yan RY, Qin XH, et al. Discussion on the necessity and timing of achievements promotion about folic acid supplementation in women for the prevention of neural tube defects. *Chin J Healthy Birth Child Care*, 1994, 5(1): 33–37. (in Chinese)

李竹, 严仁英, 秦新华, 等. 论在我国推广“妇女增补叶酸预防神经管畸形”成果的必要性和适时性. *中国优生优育*, 1994, 5(1): 33–37.

[13] Liang AF, Wang XF, Zhang H. Observe folate nutritional status in 109 mothers and children. *Chin J Pediatr Blood*, 1996, 1(3): 97–99. (in Chinese)

梁爱芳, 王雪芬, 张惠. 109 对母婴叶酸营养状况观察. *中国小儿血液*, 1996, 1(3): 97–99.

[14] El-Khairi L, Vollset SE, Refsum H, et al. Plasma total cysteine, pregnancy complications, and adverse pregnancy outcomes: the Hordaland Homocysteine Study. *Am J Clin Nutr*, 2003, 77(2): 467–472.

[15] Rolschau J. A prospective study of the placental weight and content of protein, RNA and DNA. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1978, 72 Suppl: S28–43.

(收稿日期: 2012-07-29)

(本文编辑: 张林东)