

# 陕西省育龄妇女围孕期增补叶酸对新生儿出生体重的影响

李佳媚 屈鹏飞 党少农 李姗姗 柏如海 秦博文 颜虹

710061 西安交通大学医学部流行病与卫生统计学教研室

通信作者:颜虹, Email:yanhonge@mail.xjtu.edu.cn

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2016.07.022

**【摘要】目的** 探讨陕西省育龄妇女围孕期增补叶酸对新生儿出生体重的影响。**方法** 采用分层多阶段随机抽样方法,以问卷调查方式收集2010—2013年陕西省怀孕且结局明确的育龄妇女及其子女的相关信息。将新生儿出生体重和母亲围孕期是否增补叶酸分别以因变量和自变量纳入多重线性回归及分位数回归模型,并控制相关混杂因素。**结果** 多重线性回归结果显示,围孕期增补叶酸者子女的出生体重高于未增补者,平均提高29.56 g ( $B=29.56, t=4.69, P<0.01$ )。分位数回归结果显示,当新生儿出生体重处于 $q=0\sim 0.55, q=0.65, q=0.75\sim 0.80$ 百分位点时,增补过叶酸的母亲所生育子女的出生体重高于未增补者,差异有统计学意义,且体重提高的幅度不一致,随着出生体重百分位点的增高,增补过叶酸的母亲所生育子女的出生体重与未增补者相比提高幅度逐渐减小。**结论** 围孕期增补叶酸可以提高新生儿出生体重,对体重较轻的新生儿影响更大,体重较重的新生儿影响较小甚至无影响。

**【关键词】** 出生体重; 叶酸; 分位数回归

**基金项目:** 国家自然科学基金(81230016)

**Effect of folic acid supplementation in childbearing aged women during pregnancy on neonate birth weight in Shaanxi province** Li Jiamei, Qu Pengfei, Dang Shaonong, Li Shanshan, Bai Ruhai, Qin Bowen, Yan Hong

Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China

Corresponding author: Yan Hong, Email: yanhonge@mail.xjtu.edu.cn

**【Abstract】 Objective** To investigate the effect of folic acid supplementation in childbearing aged women during pregnancy on the birth weight of newborns in Shaanxi province. **Methods** A questionnaire survey was conducted among the childbearing aged women selected through multistage stratified random sampling in Shaanxi during 2010–2013, all of these childbearing aged women were in pregnancy or had definite pregnancy outcomes. The birth weight of newborns and folic acid supplementation during pregnancy were used as the dependent variables and independent variables respectively in multiple linear regression model and quantile regression model and confounding factors were controlled. **Results** Multiple linear regression analysis showed that the birth weight of newborns whose mothers had folic acid supplementation during pregnancy were significantly higher than those whose mothers had no folic acid supplementation during pregnancy, an average increase of 29.56 g ( $B=29.56, t=4.69$  and  $P<0.01$ ). Quantile regression analysis showed from very low to higher percentiles ( $q=0\sim 0.55, q=0.65, q=0.75\sim 0.80$ ), the birth weights of newborns whose mothers supplemented folic acid were higher than those whose mother did not supplement folic acid, the difference was significant, but the increase varied. As the increase of the percentiles of birth weight, the body weight increase declined gradually in those whose mothers had folic acid supplementation compared with those whose mothers had no folic acid supplementation. **Conclusion** Folic acid supplementation during pregnancy can increase the birth weight of newborns, the influence was greater in newborns with lower body weight than in newborns with higher body weight.

**【Key words】** Birth weight; Folic acid; Quantile regression

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81230016)

出生体重是衡量胎儿宫内发育的重要指标<sup>[1]</sup>。出生时低体重且成年后腰围较大的人群罹患心血管疾病(CVD)的风险较高<sup>[3]</sup>。出生体重过高易引发难

低出生体重易发生宫内窘迫、增加新生儿死亡风险<sup>[2]</sup>,

产,导致产妇产后出血、软产道撕伤明显增加,新生儿产伤、窒息增加<sup>[4]</sup>,成年后患乳腺癌、2型糖尿病等的风险增加<sup>[5]</sup>。叶酸是一种低分子量的B族水溶性维生素,作为辅酶在人体代谢中不可缺少,母体在孕期提供足够的叶酸可预防胎儿畸形、宫内发育迟缓等不良结局。围孕期叶酸增补与出生体重之间的关系近年来引起国内外广泛关注<sup>[6-7]</sup>。本研究将多重线性回归及分位数回归应用于2010—2013年陕西省出生缺陷现况及其危险因素调查项目数据,旨在探讨陕西省育龄妇女围孕期是否增补叶酸对新生儿出生体重的影响。

## 对象与方法

1. 研究对象:2010—2013年陕西省曾怀孕过且明确怀孕结局的15~49岁育龄妇女及其生育子女,包括在该时间段怀孕的现孕妇女(不包括初孕的现孕妇女),同时为本地常住人口(本地户口、或在本地居住12个月以上)。排除末次妊娠结局非单胎、非活产、结局不明确及所调查的非末次结局。

2. 研究方法:本研究为横断面调查,采用分层多阶段随机整群抽样,根据城乡比例,并考虑人口密集度和生育水平,随机抽取陕西省10个城区和20个县,其中陕南地区包括城固县、宁强县、旬阳县、山阳县、镇安县和汉中市汉台区;关中地区包括蓝田县、户县、凤翔县、乾县、礼泉县、彬县、长武县、武功县、蒲城县、西安市新城区、碑林区、莲湖区、灞桥区、雁塔区、宝鸡市渭滨区和渭南市临渭区;陕北地区包括延长县、子长县、甘泉县、神木县、靖边县、清涧县、延安市宝塔区和榆林市榆阳区。抽取的样本县中,每县随机抽取6个乡,每乡随机抽取6个村,每村随机调查30名符合条件的研究对象。抽取的样本区中每区随机抽取3个街道办事处,每个街道办事处随机抽取6个社区(居委会),每个社区(居委会)随机调查60名符合条件的研究对象。采用面对面问卷调查的方式收集育龄妇女的社会人口学信息、生活行为与心理状况、疾病史与用药、环境危险因素、职业危险因素、生育史与孕产期保健、家族遗传史、围孕期微营养素服用情况等资料。

3. 指标定义:①育龄妇女围孕期增补叶酸:育龄妇女在孕前3个月至孕期服用过叶酸/斯利安片;②低出生体重儿:出生1h内体重 $<2\,500\text{ g}$ 的新生儿;③巨大儿:出生1h内体重 $\geq 4\,000\text{ g}$ 的新生儿。④家庭经济情况:家庭校正成年人人数=家庭成年人人数+ $0.5\times$ 家庭子女数,家庭人均年支出=家庭全年

总支出/家庭校正成年人人数,按居住地将家庭经济状况评价方式分为农村户口和城镇户口,分别以两种评价方式的家庭人均年支出的 $P_{25}$ 和 $P_{75}$ ,根据家庭经济状况将研究对象分为贫穷、中等和富裕。

4. 质量控制:选择认真、负责、有一定专业知识的西安交通大学硕士研究生及本科生为调查员,经统一严格培训,熟练掌握询问技巧及调查表各项的填写要求;调查前与调查对象签订知情同意书;现场调查中及时审核问卷,采取自查、交换检查、负责人全面检查的方式,发现遗漏的项目、书写错误和逻辑错误及时更正;采用双录入法对数据进行录入,核对数据并进行逻辑检查,发现有问题的数据及时检查原始记录进行校正。

5. 统计学分析:利用EpiData 3.1软件建立数据库,统计学分析均用SAS 9.2软件完成。采用 $\chi^2$ 检验进行率的比较, $\bar{x}\pm s$ 进行计量资料的描述, $t/F$ 检验进行均数的比较,多因素分析采用多重线性回归及分位数回归模型,后者是将新生儿出生体重和育龄妇女围孕期是否增补叶酸分别作为分位数回归的因变量和自变量,同时控制单因素分析中有统计学意义的因素,使用SAS 9.2软件中的PROC QUANTREG过程,运用内点算法(interior point method)分别拟合出生体重处于不同百分位点( $q=0.05, 0.10, 0.15, 0.20, 0.25, 0.30, 0.35, 0.40, 0.45, 0.50, 0.55, 0.60, 0.70, 0.75, 0.80, 0.85, 0.90, 0.95$ )的分位数回归模型,本研究中出生体重的百分位数切点为极低( $q<0.10$ ),较低( $0.10\leq q<0.40$ ),中等( $0.40\leq q<0.60$ ),较高( $0.60\leq q<0.90$ )和极高( $q\geq 0.90$ )。叶酸增补状况以二分类变量的形式纳入模型,表格中只选取部分百分位点的结果(文中的百分位点均以小数表示,如 $q=0.05$ 表示因变量处于第5百分位点)。

## 结 果

1. 一般情况:共调查2010—2013年陕西省怀孕且怀孕结局明确的15~49岁育龄妇女30 027名,获得活产单胎28 644名,剔除出生体重及叶酸增补情况不详者1 210名,对孕产妇及其子女的情况进行分析。27 434名育龄妇女中,陕南5 505名,陕北7 018名,关中14 911名,99.3%为汉族,近80%为农村妇女,38.4%接受过高中及以上教育,平均年龄为( $26.71\pm 5.60$ )岁,平均怀孕( $1.64\pm 0.80$ )次,平均生育( $1.44\pm 0.56$ )次,其所在家庭平均( $4.39\pm 1.35$ )人,其中平均子女( $1.45\pm 0.56$ )人,城市人均年支出为

14 244.73元,农村人均年支出为6 217.83元。

2. 出生体重及叶酸增补现状:27 434名新生儿平均出生体重为(3 267.17±457.13)g,低出生体重儿发生率为3.4%,巨大儿发生率为6.8%。育龄妇女围孕期增补叶酸18 468名(占67.3%),未增补叶酸者8 966名(占32.7%)。围孕期增补过叶酸的妇女与未增补过的妇女所生育子女出生体重状况分析见表1。

表1 育龄妇女围孕期增补叶酸对子女出生体重影响的分析

叶酸增补	调查人数	低出生体重	正常体重	巨大儿
是	18 468	553(3.0)	16 619(90.0)	1 295(7.0)
否	8 966	375(4.2)	8 003(89.3)	584(6.5)
合计	27 434	928(3.4)	24 622(89.7)	1 879(6.8)
$\chi^2$ 值		27.673	3.484	2.352
P值		<0.001	0.62	0.125

注:括号外数据为人数,括号内数据为发生率(%)

3. 出生体重影响因素的单因素分析:单因素分析显示,新生儿性别、母亲生育时年龄、母亲文化程度、母亲户籍、母亲职业、经济状况、出生季节、母亲被动吸烟、母亲妊高症、早产、围孕期农药接触史、用药史、增补钙剂、铁剂、多维营养素以及叶酸共16个因素对新生儿出生体重的影响有统计学意义(表2)。

4. 增补叶酸对出生体重影响的多因素分析:将出生体重和围孕期是否增补叶酸分别以因变量和自变量纳入多重线性回归及分位数回归模型,并控制单因素分析中有统计学意义的因素。多重线性回归显示,在控制其他混杂因素后,增补叶酸者子女出生体重平均提高29.56g,且有统计学意义( $B=29.56$ ,  $t=4.69$ ,  $P<0.01$ );分位数回归显示,当新生儿出生体重处于 $q=0\sim 0.55$ 、 $q=0.65$ 、 $q=0.75\sim 0.80$ 百分位点时,增补过叶酸的母亲所生育子女的出生体重显著高于未增补者,差异有统计学意义,且体重提高的幅度不一致,随着出生体重百分位点的增高,增补过的母亲所生育子女的出生体重与未增补者相比提高幅度逐渐减小。围孕期增补叶酸对体重较轻的新生儿影响更大,体重较重的新生儿影响较小甚至无影响。见图1,表3。

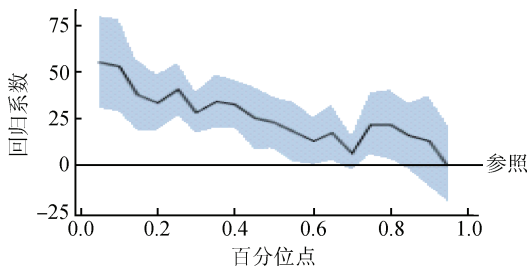


图1 孕期增补叶酸对不同百分位点新生儿出生体重的影响

表2 陕西省活产单胎儿出生体重影响因素单因素分析

变量	分组	体重(g, $\bar{x}\pm s$ )	t/F值	P值
新生儿性别	男	3 321.74±455.73	21.81	<0.01
	女	3 202.05±450.24		
母亲生育年龄(岁)	<20	3 204.09±460.90	10.95	<0.01
	20~	3 269.35±448.47		
	≥30	3 271.21±482.13		
母亲文化程度	小学及以下	3 197.98±490.10	92.81	<0.01
	初中	3 250.83±450.34		
	高中及以上	3 309.89±451.23		
母亲户籍	城镇	3 334.72±465.25	12.35	<0.01
	农村	3 249.38±453.50		
母亲职业	农民/家务	3 247.40±457.23	-9.58	<0.01
	其他	3 302.39±454.85		
经济状况	贫穷	3 231.64±459.42	54.12	<0.01
	中等	3 261.21±455.39		
	富裕	3 318.86±452.87		
出生季节	春	3 275.70±456.30	4.28	0.005
	夏	3 272.49±449.55		
	秋	3 270.21±455.18		
	冬	3 250.60±466.52		
母亲被动吸烟	否	3 273.96±454.74	4.39	<0.01
	是	3 242.24±466.14		
母亲妊高症	否	3 269.49±454.82	5.68	<0.01
	是	3 098.66±578.18		
早产	否	3 282.50±440.54	23.31	<0.01
	是	2 716.38±657.84		
围孕期农药接触史	否	3 268.54±456.74	4.90	<0.01
	是	3 133.76±476.31		
用药史	否	3 270.42±454.26	2.60	0.009
	是	3 250.54±471.28		
增补铁剂	否	3 263.88±457.63	-5.08	<0.01
	是	3 326.88±443.90		
增补钙剂	否	3 253.08±453.99	-4.41	<0.01
	是	3 277.75±454.26		
增补多维营养素	否	3 264.59±458.23	-3.83	<0.01
	有	3 307.18±437.95		
增补叶酸	否	3 234.51±468.67	-8.14	<0.01
	是	3 283.03±450.59		

表3 陕西省育龄妇女增补叶酸与不同百分位点新生儿出生体重的关系

出生体重	q值	$\beta$ 值	$s_e$	$\beta$ 值95%CI	t值	P值
极低	0.05	55.20	13.45	28.85~81.57	4.11	<0.01
较低	0.10	53.13	12.39	28.85~77.40	4.29	<0.01
	0.35	33.93	6.92	20.36~47.49	4.90	<0.01
中等	0.40	32.69	7.76	17.48~47.91	4.21	<0.01
	0.55	16.89	7.61	1.97~31.80	2.22	0.03
较高	0.60	13.00	6.91	-0.54~26.54	1.88	0.06
	0.85	15.79	9.41	-2.65~34.23	1.68	0.09
极高	0.90	13.24	11.04	-8.41~34.88	1.20	0.23
	0.95	0.00	10.92	-21.41~21.41	0.00	1.00
OLS		29.56	6.30	17.21~41.90	4.69	<0.01

注:OLS:最小二乘法;多重线性回归及分位数回归模型调整的主要因素包括新生儿性别、母亲生育时年龄、母亲文化程度、母亲户籍、母亲职业、经济状况、出生季节、被动吸烟、妊高症、早产、围孕期农药接触史、用药史、增补钙剂、铁剂、多维营养素



## 讨 论

出生体重是衡量胎儿宫内发育情况的重要指标,也是反映一个国家经济状况的指标之一。对于出生体重的分析,传统线性回归只能研究影响因素与出生体重平均水平之间的关系,本研究同时采用分位数回归,可以研究影响因素与不同百分位点上出生体重的关系,更加稳定地展示我们极其关注的分布两端低出生体重儿及巨大儿出生体重受自变量影响的情况。避免基于最小二乘法(OLS)的传统线性回归低估或者高估自变量对低体重及极高体重的影响可能得出无统计学意义的结论<sup>[8]</sup>。

多重线性回归结果显示,围孕期增补叶酸者的子女出生体重高于未增补者,平均提高 29.56 g( $t=4.69, P<0.01$ )。与国内外相关文献报道的结果一致,匈牙利的一项病例对照研究显示<sup>[9]</sup>,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。国内施晓燕等<sup>[10]</sup>的相关研究也显示,新生儿出生体重与孕妇血清叶酸水平呈正相关,与同型半胱氨酸(Hcy)水平呈显著负相关。

Eide 和 Showalter<sup>[11]</sup>曾对人群特征和孕期内母亲的各种行为对婴儿出生体重的影响进行研究,结果显示,种族、教育和产前保健等因素对体重较轻的婴儿有更大影响,对体重较重的婴儿则相对较小甚至无影响,这种影响在 OLS 结果中被低估。本研究分位数回归结果显示,增补叶酸对出生体重处于不同百分位点上人群的影响不一致。当出生体重处于  $q=0.60$ 、 $q=0.70$ 、 $q=0.85 \sim 1.00$  百分位点时,增补者所生育新生儿的出生体重与未增补者差异无统计学意义;在  $q=0 \sim 0.55$ 、 $q=0.65$ 、 $q=0.75 \sim 0.80$  百分位点,增补过的母亲所生育新生儿的出生体重高于未增补者,当新生儿出生体重处于  $q=0 \sim 0.55$ 、 $q=0.65$ 、 $q=0.75 \sim 0.80$  百分位点时,增补过叶酸的母亲所生育子女的出生体重高于未增补者,差异有统计学意义,且体重提高的幅度不一致,随着出生体重百分位数的增高,增补过的母亲所生育子女的出生体重与未增补者相比提高幅度逐渐减小。围孕期增补叶酸对体重较轻的新生儿影响更大,体重较重的新生儿影响较小甚至无影响。

利益冲突 无

## 参 考 文 献

- [1] 宋丹. 低体重儿、巨大儿影响因素的病例对照研究[D]. 天津: 天津医科大学, 2008.  
Song D. A case-control study of influencing factors of low birth weight and macrosomia[D]. Tianjin: Tianjin Medical University, 2008.
- [2] Shah R, Sharma B, Khanal V, et al. Factors associated with neonatal deaths in Chitwan district of Nepal [J]. BMC Res Notes, 2015, 8: 818. DOI: 10.1186/S13104-015-1807-3.
- [3] Arnold LW, Hoy WE, Wang ZQ. Low birth weight and large adult waist circumference increase the risk of cardiovascular disease in remote indigenous Australians-An 18 year cohort study [J]. Int J Cardiol, 2015, 186: 273-275. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.03.209.
- [4] Ezegwui HU, Ikeako LC, Egbuji C. Fetal macrosomia: obstetric outcome of 311 cases in UNTH, Enugu, Nigeria [J]. Niger J Clin Pract, 2011, 14(3): 322-326. DOI: 10.4103/1119-3077.86777.
- [5] Wang Y, Gao E, Wu J, et al. Fetal macrosomia and adolescence obesity: results from a Longitudinal cohort study [J]. Int J Obes, 2009, 33(8): 923-928. DOI: 10.1038/ijo.2009.131.
- [6] 宫相君. 孕期增补微量营养素的影响因素及其与妊娠结局关联的队列研究[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2012.  
Gong XJ. Influencing factors of maternal micronutrient supplementation and the effects on the pregnant outcomes: the C-ABC study[D]. Hefei: Anhui Medical University, 2012.
- [7] Timmermans S, Jaddoe VWV, Hofman A, et al. Periconception folic acid supplementation, fetal growth and the risks of low birth weight and preterm birth: The Generation R Study [J]. Br J Nutr, 2009, 102(5): 777-785. DOI: 10.1017/S0007114509288994.
- [8] 裴耀. 分位数回归及其应用[D]. 武汉: 华中师范大学, 2014.  
Pei Y. Quantile regression and its application [D]. Wuhan: Central China Normal University, 2014.
- [9] 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 [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2010, 148 (2): 135-140. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2009.10.016.
- [10] 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 [J]. 中国实用医药, 2008, 3(24): 104-105. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7555.2008.24.069.  
Shi XY, Fan JY, Shao J, et al. Impact of acid and homocysteine in late pregnant women on fetal growth and development [J]. China Prac Med, 2008, 3 (24): 104-105. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7555.2008.24.069.
- [11] Eide E, Showalter MH. The effect of school quality on student performance: A quantile regression approach [J]. Econom Lett, 1998, 58(3): 345-350. DOI: 10.1016/S0165-1765(97)00286-3.

(收稿日期: 2016-01-06)

(本文编辑: 万玉立)