

孕前及孕期增补叶酸与子痫前期发生风险的研究

韩天碧¹ 郭玲玲¹ 杨飞飞¹ 赵枫¹ 杜文琼¹ 王颖¹ 申嘉欣¹ 冯永亮¹ 杨海澜²
张亚玮³ 郭惟为¹ 王素萍¹

¹山西医科大学公共卫生学院流行病学教研室,太原 030001; ²山西医科大学第一医院妇产科,太原 030001; ³耶鲁大学公共卫生学院环境健康科学系,美国康涅狄格州纽黑文市 06520

通信作者:王素萍, Email: spwang88@163.com

【摘要】 目的 探讨孕前及孕期增补叶酸与子痫前期(PE)发生风险的关系。方法 选取 2012 年 3 月至 2016 年 9 月于山西医科大学第一医院妇产科住院分娩的 9 048 例单胎活产孕妇为研究对象,以 882 例 PE 孕妇为病例组,8 166 例非 PE 孕妇为对照组,收集孕妇的一般人口学特征、孕前及孕期增补叶酸情况、妊娠并发症及相关影响因素等信息。采用非条件 logistic 回归分析增补叶酸与 PE 发生风险的关系及孕前 BMI 对增补叶酸与 PE 关系的影响。结果 调整孕妇年龄、文化程度等因素后,与未增补叶酸者相比,增补叶酸者发生 PE 的风险降低($OR=0.79, 95\%CI: 0.64 \sim 0.96$)。孕前和孕期均增补叶酸可降低 PE 的发生风险($OR=0.63, 95\%CI: 0.49 \sim 0.81$);单纯增补叶酸片及增补叶酸片和含叶酸的复合维生素是 PE 的保护因素($OR=0.81, 95\%CI: 0.66 \sim 0.99$; $OR=0.64, 95\%CI: 0.49 \sim 0.85$),单纯增补含叶酸的复合维生素与 PE 未显示关联;增补叶酸剂量 < 400、400 及 > 400 $\mu g/d$ 与 PE 发生风险降低有关($OR=0.62, 95\%CI: 0.42 \sim 0.91$; $OR=0.81, 95\%CI: 0.66 \sim 0.99$; $OR=0.68, 95\%CI: 0.49 \sim 0.94$)。按孕前 BMI 分层后,孕前 BMI < 24.0 kg/m^2 的孕妇增补叶酸是 PE 的保护因素($OR=0.75, 95\%CI: 0.59 \sim 0.96$);在孕前 BMI $\geq 24.0 kg/m^2$ 的孕妇中未发现增补叶酸与 PE 有关。结论 孕前和孕期均增补叶酸与 PE 发生风险降低有关,且孕前 BMI 可能影响增补叶酸与 PE 的关系,应对不同孕前 BMI 人群分别提出适宜的增补叶酸建议。

【关键词】 叶酸;子痫前期;体质指数

基金项目:国家自然科学基金(81703314);山西省高等学校科技创新项目(2019L0439);山西医科大学十人计划项目

DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20191218-00895

Folic acid supplementation before and during pregnancy and the risk of preeclampsia

Han Tianbi¹, Guo Lingling¹, Yang Feifei¹, Zhao Feng¹, Du Wenqiong¹, Wang Ying¹, Shen Jiixin¹, Feng Yongliang¹, Yang Hailan², Zhang Yawei³, Wu Weiwei¹, Wang Suping¹

¹Department of Epidemiology, School of Public Health, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; ²Obstetrics and Gynecology, The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; ³Division of Environmental Health Sciences, School of Public Health, Yale University, New Haven, Connecticut 06520, USA

Corresponding author: Wang Suping, Email: spwang88@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between folic acid supplementation and the risk of preeclampsia (PE). **Methods** A total of 9 048 pregnant women were selected from the First Hospital of Shanxi Medical University in Taiyuan from March 2012 to September 2016. Among them, 882 pregnant women with PE were divided into case group, and 8 166 pregnant women without PE were divided into control group. Information on demographic characteristics, folic acid supplementation, maternal complications, and other factors were collected by face-to-face interviews after child birth in the hospital. Unconditional logistic regression analyses were used to investigate the relationship between folic acid supplementation and the risk of PE and the effects of pre-pregnancy BMI on the relationship of folic acid supplementation with the risk of PE. **Results** Compared with nonusers, folic acid supplement users had reduced risk of PE ($OR=0.79, 95\%CI: 0.64-0.96$). Folic

acid supplementation before and during pregnancy were negatively related with the risk of PE ($OR=0.63$, 95% $CI: 0.49-0.81$). Pregnant women who used folic acid tablets only or used both folic acid tablets and multivitamin containing folic acid had reduced risk of PE ($OR=0.81$, 95% $CI: 0.66-0.99$; $OR=0.64$, 95% $CI: 0.49-0.85$). No significant relationship was observed in the multivitamin group. Supplemental folic acid doses of <400 , 400 , and >400 $\mu\text{g}/\text{d}$ were related with reduced risk of PE ($OR=0.62$, 95% $CI: 0.42-0.91$; $OR=0.81$, 95% $CI: 0.66-0.99$; $OR=0.68$, 95% $CI: 0.49-0.94$). After stratified by pre-pregnancy BMI, pregnant women who used folic acid supplementation, those with pre-pregnancy BMI <24.0 kg/m^2 had reduced risk of PE ($OR=0.75$, 95% $CI: 0.59-0.96$). However, no significant relationship was observed in women with pre-pregnancy BMI ≥ 24.0 kg/m^2 . **Conclusions** Folic acid supplementation before and during pregnancy were related with reduced risk of PE. Pre-pregnancy BMI might affect the relationship between folic acid supplementation and the risk of PE. Appropriate folic acid supplementation should be recommend for women with different pre-pregnancy BMI.

【Key words】 Folic acid; Preeclampsia; Body mass index

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (81703314); Scientific and Technological Innovation Project of Higher Education Institutions in Shanxi Province (2019L0439); The 10 Talents Program of Shanxi Medical University
DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20191218-00895

子痫前期(preeclampsia, PE)是常见的妊娠特异性疾病,主要特征为妊娠20周后出现新发的高血压和蛋白尿^[1],是孕产妇及新生儿发病率和死亡率的主要原因^[2]。据估计,全球2%~8%的孕妇被诊断为PE,且PE的发生率呈上升趋势,严重威胁孕妇和胎儿的健康^[3]。国内外研究提示,孕期增补叶酸可能是PE的保护因素,但结论并不一致^[4],且多数研究仅关注某一时期的增补叶酸情况。此外,较少有研究进一步探讨增补叶酸类型及剂量与PE发生风险的关系^[5]。有研究显示孕前BMI增加与血清叶酸水平降低有关^[6],且孕前超重或肥胖是诱发PE的危险因素^[7],提示孕前BMI可能影响增补叶酸对PE的保护作用。因此,本研究在调整膳食叶酸摄入量的基础上,从增补叶酸的时期、类型、剂量3个角度探讨不同孕前BMI人群增补叶酸与PE发生风险的关系,以期预防PE的发生提供参考依据。

对象与方法

1. 研究对象:2012年3月至2016年9月于山西医科大学第一医院妇产科住院分娩的孕妇为研究对象,共10319例。纳入标准:知情同意,自愿参加。排除标准:死胎、死产、多胎,孕周 <20 周,孕前及孕期增补叶酸信息缺失,除PE外的妊娠期高血压疾病(妊娠期高血压、子痫、妊娠合并慢性高血压、慢性高血压并发子痫前期)。根据纳入排除标准,本研究最终纳入9048例孕妇,以882例PE孕妇作为病例组,8166例非PE孕妇作为对照组。本研究经山西医科大学伦理委员会审查批准(批准文号:2014092),所有研究对象均签署知情同意书。

2. 研究方法:采用标准化的结构式调查问卷,由

培训合格的调查员于孕妇分娩后进行面对面问卷调查,并查阅相关病历信息。问卷调查内容包括一般人口学特征、孕期生活方式、既往妊娠史、疾病史、孕前1年及孕期增补叶酸情况(包括叶酸补充剂的类型、摄入时间及每周摄入频率)等信息。根据补充剂的叶酸含量及摄入频率来估算每日增补叶酸剂量。通过半定量食物频数表收集孕前1年及孕期饮食信息,并根据中国食物成分表估算每日膳食叶酸、能量摄入量。

3. 标准及分组:PE诊断标准参照《妊娠期高血压疾病诊治指南(2015)》^[8]。妊娠20周后出现SBP ≥ 140 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)和(或)DBP ≥ 90 mmHg,且伴有下列任一项:尿蛋白 ≥ 0.3 g/24 h,或尿蛋白/肌酐比值 ≥ 0.3 ,或随机尿蛋白 $\geq (+)$ (无法进行尿蛋白定量时的检查方法);无蛋白尿但伴有以下任何一种器官或系统受累:心、肺、肝、肾等重要器官,或血液系统、消化系统、神经系统的异常改变,胎盘-胎儿受到累及等。根据有无服用叶酸片(FA)或含叶酸的复合维生素(MV)情况分为未增补叶酸(孕前及孕期均未服用)和增补叶酸(孕前和/或孕期服用)2种类型。根据中国成人适宜BMI(kg/m^2)范围标准^[9]分组:体重过低组(BMI <18.5);体重正常组($18.5\leq\text{BMI}<24.0$);超重/肥胖组(BMI ≥ 24.0)。鉴于孕前BMI可能影响增补叶酸与PE的关系,本研究根据孕前BMI进行分层分析,分为 <24.0 和 ≥ 24.0 kg/m^2 。此外,考虑到研究对象来自一所省级综合性三甲医院,较多PE病例可能从本市之外的农村地区转诊而来(病例组中农村孕妇占48.9%,而对照组中农村孕妇仅占19.4%),可能产生转诊偏倚,故进一步按居住地进行分层分析。

4. 统计学分析:采用EpiData 3.1软件建立数据库并录入问卷,应用SAS 9.4软件进行数据清理及统计学分析。单因素分析采用 χ^2 检验,多因素分析采用非条件logistic回归,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般情况及增补叶酸情况:

共纳入孕妇9 048例,其中确诊为PE者882例。孕妇年龄为(29.5 ± 4.5)岁,47.8%的孕妇文化程度为大学及以上,人均月收入集中于2 000~4 000元(56.4%)。88.1%的孕妇增补叶酸(7 975/9 048),其中仅在孕期增补者4 963例(54.9%),单纯增补FA者5 851例(64.7%),增补剂量以400 $\mu\text{g}/\text{d}$ 为主(69.1%)。

2. 单因素分析:孕妇年龄、文化程度、人均月收入、居住地、孕前BMI、孕期增重、产次、孕期被动吸烟、孕期体育活动、妊娠期糖尿病、高血压家族史、膳食总能量摄入及是否增补叶酸与PE的发生有关,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

3. 增补叶酸情况与PE关系的多因素分析:调整孕妇年龄、文化程度等混杂因素后,非条件logistic回归分析显示,与未增补叶酸者相比,增补叶酸者发生PE的风险降低($OR = 0.79$, $95\%CI: 0.64 \sim 0.96$)。进一步对增补叶酸的时期、类型及剂量分析结果显示,孕前和孕期均增补叶酸,单纯增补FA、增补FA + MV,增补叶酸剂量 < 400 、 400 及 $> 400 \mu\text{g}/\text{d}$ 是PE的保护因素。见表2。

4. 不同孕前BMI孕妇增补叶酸与PE关系的多因素分析:调整孕妇年龄、文化程度等混杂因素后,非条件logistic回归分析显示,孕前超重/肥胖是PE的危险因素($OR = 1.77$, $95\%CI: 1.50 \sim$

2.09)。按孕前BMI分层后结果显示,孕前BMI $< 24.0 \text{ kg}/\text{m}^2$ 的孕妇增补叶酸可降低PE的发生风险($OR = 0.75$, $95\%CI: 0.59 \sim 0.96$),孕前和孕期均增补叶酸、增补FA + MV、增补叶酸剂量 $\leq 400 \mu\text{g}/\text{d}$ 是PE的保护因素。在孕前BMI $\geq 24.0 \text{ kg}/\text{m}^2$ 的孕妇中尚未发现增补叶酸与PE有关。见表3。

表1 病例组与对照组孕妇基本特征比较

变 量	合计($n=9\ 048$)		病例组($n=882$)		对照组($n=8\ 166$)		χ^2 值	P值
	人数	构成比(%)	人数	构成比(%)	人数	构成比(%)		
孕妇年龄组(岁)							39.317	0.000
<25	974	10.8	146	16.5	828	10.1		
25~	4 097	45.3	343	38.9	3 754	46.0		
≥ 30	3 977	43.9	393	44.6	3 584	43.9		
文化程度							364.100	0.000
初中及以下	1 565	17.3	334	37.9	1 231	15.1		
高中/中专/大专	3 158	34.9	341	38.6	2 817	34.5		
大学及以上	4 325	47.8	207	23.5	4 118	50.4		
人均月收入(元)							132.519	0.000
<2 000	1 520	16.8	249	28.2	1 271	15.5		
2 000~	5 100	56.4	506	57.4	4 594	56.3		
$\geq 4\ 000$	2 428	26.8	127	14.4	2 301	28.2		
居住地							398.862	0.000
城市	7 032	77.7	451	51.1	6 581	80.6		
农村	2 016	22.3	431	48.9	1 585	19.4		
孕前BMI(kg/m^2)							176.043	0.000
<18.5	1 220	13.5	64	7.3	1 156	14.2		
18.5~	6 077	67.2	504	57.1	5 573	68.2		
≥ 24.0	1 751	19.3	314	35.6	1 437	17.6		
孕期增重							91.004	0.000
不足	1 542	17.0	109	12.4	1 433	17.6		
适宜	3 630	40.1	262	29.7	3 368	41.2		
过多	3 876	42.9	511	57.9	3 365	41.2		
产次							20.330	0.000
初产	6 801	75.2	608	68.9	6 193	75.8		
经产	2 247	24.8	274	31.1	1 973	24.2		
孕期被动吸烟							24.738	0.000
是	1 195	13.2	164	18.6	1 031	12.6		
否	7 853	86.8	718	81.4	7 135	87.4		
孕期体育活动							7.671	0.006
是	8 367	92.5	795	90.1	7 572	92.7		
否	681	7.5	87	9.9	594	7.3		
妊娠期糖尿病							8.948	0.003
是	1 325	14.6	159	18.0	1 166	14.3		
否	7 723	85.4	723	82.0	7 000	85.7		
高血压家族史							62.496	0.000
是	1 432	15.8	221	25.1	1 211	14.8		
否	7 616	84.2	661	74.9	6 955	85.2		
膳食叶酸摄入($\mu\text{g}/\text{d}$)							6.335	0.096
Q1(< 124.0)	2 283	25.2	252	28.6	2 031	24.9		
Q2($124.0 \sim$)	2 259	25.0	207	23.5	2 052	25.1		
Q3($162.1 \sim$)	2 260	25.0	219	24.8	2 041	25.0		
Q4(≥ 214.2)	2 246	24.8	204	23.1	2 042	25.0		
膳食总能量摄入(Kcal/d)							35.742	0.000
Q1($< 1\ 075.3$)	2 340	25.9	299	33.9	2 041	25.0		
Q2($1\ 075.3 \sim$)	2 239	24.7	197	22.3	2 042	25.0		
Q3($1\ 248.6 \sim$)	2 252	24.9	211	23.9	2 041	25.0		
Q4($\geq 1\ 587.0$)	2 217	24.5	175	19.9	2 042	25.0		
增补叶酸							59.572	0.000
是	7 975	88.1	707	80.2	7 268	89.0		
否	1 073	11.9	175	19.8	898	11.0		

表2 增补叶酸与子痫前期关系的非条件 logistic 回归分析

变 量	病例人数/对照人数	子痫前期 发生率(%)	OR 值(95%CI)	OR 值(95%CI) ^a
增补叶酸				
未增补	175/898	16.3	1.00	1.00
增补	707/7 268	8.9	0.50(0.42 ~ 0.60)	0.79(0.64 ~ 0.96)
增补时期				
未增补	175/898	16.3	1.00	1.00
单纯孕前	36/312	10.3	0.59(0.40 ~ 0.87)	0.99(0.66 ~ 1.50)
单纯孕期	504/4 459	10.2	0.58(0.48 ~ 0.70)	0.83(0.67 ~ 1.02)
孕前+孕期	167/2 497	6.3	0.34(0.27 ~ 0.43)	0.63(0.49 ~ 0.81)
增补类型				
未增补	175/898	16.3	1.00	1.00
单纯FA	569/5 282	9.7	0.55(0.46 ~ 0.66)	0.81(0.66 ~ 0.99)
单纯MV	26/291	8.2	0.46(0.30 ~ 0.71)	0.77(0.49 ~ 1.22)
FA+MV	112/1 695	6.2	0.34(0.26 ~ 0.44)	0.64(0.49 ~ 0.85)
增补剂量(μg/d)				
未增补	175/898	16.3	1.00	1.00
<400	41/542	7.0	0.39(0.27 ~ 0.55)	0.62(0.42 ~ 0.91)
400	596/5 658	9.5	0.54(0.45 ~ 0.65)	0.81(0.66 ~ 0.99)
>400	70/1 068	6.2	0.34(0.25 ~ 0.45)	0.68(0.49 ~ 0.94)

注:FA:叶酸片;MV:含叶酸的复合维生素;FA+MV:叶酸片和含叶酸的复合维生素;^a调整因素包括孕妇年龄、文化程度、人均月收入、居住地、孕前BMI、孕期增重、产次、孕期被动吸烟、孕期体育活动、妊娠期糖尿病、高血压家族史、膳食叶酸摄入量、膳食总能量摄入

表3 不同孕前BMI孕妇增补叶酸与子痫前期关系的非条件 logistic 回归分析

变 量	BMI<24.0 kg/m ²		BMI≥24.0 kg/m ²	
	病例人数/对照人数	OR 值(95%CI) ^a	病例人数/对照人数	OR 值(95%CI) ^a
增补叶酸				
未增补	109/716	1.00	66/182	1.00
增补	459/6 013	0.75(0.59 ~ 0.96)	248/1 255	0.88(0.61 ~ 1.25)
增补时期				
未增补	109/716	1.00	66/182	1.00
单纯孕前	24/267	0.92(0.56 ~ 1.51)	12/45	1.29(0.60 ~ 2.80)
单纯孕期	321/3 657	0.79(0.61 ~ 1.02)	183/802	0.93(0.65 ~ 1.34)
孕前+孕期	114/2 089	0.62(0.46 ~ 0.84)	53/408	0.65(0.41 ~ 1.03)
增补类型				
未增补	109/716	1.00	66/182	1.00
单纯FA	372/4 377	0.78(0.61 ~ 1.01)	197/905	0.89(0.62 ~ 1.28)
单纯MV	15/233	0.65(0.37 ~ 1.18)	11/58	1.11(0.52 ~ 2.38)
FA+MV	72/1 403	0.60(0.43 ~ 0.84)	40/292	0.75(0.46 ~ 1.23)
增补剂量(μg/d)				
未增补	109/716	1.00	66/182	1.00
<400	25/455	0.56(0.35 ~ 0.90)	16/87	0.80(0.41 ~ 1.55)
400	383/4 676	0.77(0.60 ~ 0.99)	213/982	0.91(0.63 ~ 1.30)
>400	51/882	0.70(0.48 ~ 1.03)	19/186	0.62(0.34 ~ 1.14)

注:FA:叶酸片;MV:含叶酸的复合维生素;FA+MV:叶酸片和含叶酸的复合维生素;^a调整因素包括孕妇年龄、文化程度、人均月收入、居住地、孕期增重、产次、孕期被动吸烟、孕期体育活动、妊娠期糖尿病、高血压家族史、膳食叶酸摄入量、膳食总能量摄入

5. 不同居住地孕妇增补叶酸与PE关系的多因素分析:按孕妇居住地分层,调整孕妇年龄、文化程度等混杂因素后,非条件 logistic 回归分析显示,农村孕妇增补叶酸可降低PE的发生风险($OR=0.72$, $95\%CI:0.55 \sim 0.94$),单纯孕期增补叶酸、孕前和孕期均增补叶酸,单纯增补FA、增补FA+MV,增补叶酸剂量 $\leq 400 \mu g/d$ 是PE的保护因素。在城市孕妇

中尚未发现增补叶酸与PE有关。见表4。

讨 论

孕期增补叶酸对PE的保护作用尚存在争议^[4],且孕前BMI可能影响增补叶酸与PE的关系。本研究结果显示,孕前和孕期均增补叶酸可降低PE的发生风险,其保护作用主要见于孕前BMI<24.0 kg/m²的孕妇。

本研究发现增补叶酸是PE的保护因素。Wang等^[10]研究显示,与未增补叶酸者相比,增补叶酸者发生PE的风险降低($OR=0.61$, $95\%CI:0.43 \sim 0.87$);Kim等^[11]研究表明,增补叶酸是PE的保护因素($OR=0.27$, $95\%CI:0.09 \sim 0.76$)。均与本研究结果一致,提示增补叶酸可降低PE的发生风险。其可能机制是增补叶酸通过促进胎盘发育、改善内皮功能和降低同型半胱氨酸水平预防PE的发生。PE可能是一种两阶段疾病^[12]:第一阶段为胎盘植入异常,胎盘血流灌注减少;第二阶段为出现继发于全身内皮功能障碍的PE母体综合征。充足的细胞叶酸供应是DNA和蛋白质合成的基础,对胎盘的植入和发育起重要作用^[13]。叶酸还可以通过改善全身内皮功能障碍来预防PE的发生^[14]。此外,有研究显示,PE患者血液中同型半胱氨酸水平显著升高^[15],高同型半胱氨酸血症可诱发母体内皮功能障碍^[16]。叶酸可以为同型半胱氨酸提供甲基,使其甲基化形成蛋氨酸,降低体内同型半胱氨酸水平^[17],进而降低PE的发生风险。

本研究进一步探讨了增补叶酸的时期、类型及剂量与PE的关系。对增补叶酸时期分析后发现,孕前和孕期均增补叶酸是PE的保护因素。Wen等^[18]研究报道,孕中期增补MV可降低PE的发生风险;而Timmermans等^[19]未发现围孕期增补叶酸与PE有关。以上研究结果不一致且仅对某一时期的增补叶

表 4 不同居住地孕妇增补叶酸与子痫前期关系的非条件 logistic 回归分析

变 量	城市		农村	
	病例人数/对照人数	OR 值(95%CI) ^a	病例人数/对照人数	OR 值(95%CI) ^a
增补叶酸				
未增补	65/577	1.00	110/321	1.00
增补	386/6 004	0.85(0.63 ~ 1.15)	321/1 264	0.72(0.55 ~ 0.94)
增补时期				
未增补	65/577	1.00	110/321	1.00
单纯孕前	15/270	0.76(0.41 ~ 1.39)	21/42	1.49(0.82 ~ 2.73)
单纯孕期	258/3 545	0.90(0.66 ~ 1.23)	246/914	0.74(0.56 ~ 0.98)
孕前+孕期	113/2 189	0.74(0.52 ~ 1.05)	54/308	0.52(0.36 ~ 0.77)
增补类型				
未增补	65/577	1.00	110/321	1.00
单纯FA	293/4 243	0.88(0.65 ~ 1.19)	276/1 039	0.75(0.57 ~ 0.98)
单纯MV	19/250	0.96(0.55 ~ 1.68)	7/41	0.49(0.21 ~ 1.16)
FA+MV	74/1 511	0.72(0.49 ~ 1.05)	38/184	0.58(0.37 ~ 0.90)
增补剂量(μg/d)				
未增补	65/577	1.00	110/321	1.00
<400	29/456	0.84(0.52 ~ 1.35)	12/86	0.36(0.18 ~ 0.71)
400	307/4 567	0.86(0.64 ~ 1.17)	289/1 091	0.75(0.57 ~ 0.99)
>400	50/981	0.78(0.52 ~ 1.18)	20/87	0.57(0.32 ~ 1.01)

注:FA:叶酸片;MV:含叶酸的复合维生素;FA+MV:叶酸片和含叶酸的复合维生素;
^a调整因素包括孕妇年龄、文化程度、人均月收入、孕前BMI、孕期增重、产次、孕期被动吸烟、
 孕期体育活动、妊娠期糖尿病、高血压家族史、膳食叶酸摄入量、膳食总能量摄入

酸情况进行了探讨,未能全面反映孕前及孕期增补叶酸与PE的关系,本研究提示孕前和孕期均增补叶酸可降低PE的发生风险。将增补叶酸类型分组后发现,单纯增补FA、增补FA+MV是PE的保护因素,未发现单纯增补MV与PE有关。Vanderlelie等^[20]报道孕早期增补含800 μg叶酸的MV可降低PE的发生风险;Catov等^[21]研究显示,围孕期增补含200 μg叶酸的MV是PE的保护因素;本研究未发现增补MV与PE的关系,可能是不同人群增补MV种类不一,其所含叶酸剂量存在差异。对增补叶酸剂量分析后发现,不同增补叶酸剂量均与PE发生风险降低有关。Li等^[22]研究指出,孕早期每日摄入400 μg FA不能预防PE的发生;而Kim等^[11]的研究显示,孕前2~3个月至整个孕期增补含400~1 000 μg叶酸的MV是PE的保护因素,各研究结果不一致可能与研究对象的差异及是否调整膳食叶酸摄入量等因素有关。

孕前BMI增加与血清叶酸水平降低有关^[6],且孕前超重/肥胖是PE的危险因素^[7],提示孕前BMI可能影响增补叶酸对PE的保护作用,因此我们探讨了不同孕前BMI人群中增补叶酸与PE的关系。按孕前BMI分层后发现,孕前BMI<24.0 kg/m²的孕妇增补叶酸是PE的保护因素,在孕前BMI≥24.0 kg/m²的孕妇中尚未发现增补叶酸与PE有关。Bodnar等^[23]研究显示,围孕期规律服用MV与PE发生风险降低有关,且这种关系仅限于孕前BMI<25.0 kg/m²的孕

妇。Martinussen等^[24]发现孕前BMI<25.0 kg/m²的孕妇在妊娠前一个月服用叶酸补充剂后发生PE的风险降低,而孕前BMI≥25.0 kg/m²的孕妇服用叶酸补充剂与PE的发生无关。以上研究均表明,不同孕前BMI人群增补叶酸对PE的保护作用存在差异。Mojtabai^[6]的研究显示,孕前BMI>30.0 kg/m²的孕妇每天需要额外补充350 μg叶酸来达到与孕前BMI<20.0 kg/m²的孕妇相同血清叶酸水平。提示与孕前BMI<24.0 kg/m²的孕妇增补相同剂量的叶酸,孕前BMI≥24.0 kg/m²的孕妇血清叶酸水平可能不足以降低PE的发生风险,孕前BMI≥24.0 kg/m²的孕妇在增补叶酸的同时,也应控制

体重来预防PE的发生。

在本研究中,近一半的PE病例来自农村,而对照组中农村孕妇仅占18.9%,提示较多PE病例从农村地区转诊而来,这可能影响增补叶酸与PE的关系。因此,我们按居住地进行了分层分析。结果显示,增补叶酸可降低农村孕妇发生PE的风险,在城市孕妇中尚未发现增补叶酸与PE有关。值得注意的是,我们发现城乡两组间孕妇增补叶酸与PE的关联具有相似的效应方向,只是城市组孕妇的关联强度稍弱。城市孕妇增补叶酸与PE的关联不显著可能与血浆叶酸水平有关。Zhang等^[25]的研究显示,我国农村妇女血浆叶酸不足的比例高于城市妇女,本研究也发现农村孕妇膳食叶酸摄入量低于城市孕妇。相对于城市孕妇,农村缺乏叶酸的孕妇可能更多,因此,增补叶酸对PE的保护作用在农村孕妇中更显著。此外,城市组孕妇增补叶酸与PE关联无统计学意义也可能与样本量有关。虽然我们在较大样本量基础上探讨了增补叶酸与PE的关系,但在城市和农村各层下,进一步对增补叶酸的方式分组后,各组间的样本量较小,统计效能相对有限。在本研究中,虽然PE患者的城乡分布存在差异,但我们观察到城乡孕妇增补叶酸均与PE有相似的关联性,这一结果支持了增补叶酸对PE的保护作用。

综上所述,孕前和孕期均增补叶酸可降低PE的发生风险,且其保护作用在不同孕前BMI孕妇中存

在差异,提示应针对不同人群分别提出适宜的增补叶酸建议,以预防PE的发生。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Mol BWJ, Roberts CT, Thangaratnam S, et al. Pre-eclampsia[J]. *Lancet*, 2016, 387(10022): 999–1011. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00070-7.
- [2] MacKay AP, Berg CJ, Atrash HK. Pregnancy-related mortality from preeclampsia and eclampsia[J]. *Obstet Gynecol*, 2001, 97(4): 533–538. DOI: 10.1016/s0029-7844(00)01223-0.
- [3] Abalos E, Cuesta C, Grosso AL, et al. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2013, 170(1): 1–7. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2013.05.005.
- [4] Bulloch RE, Lovell AL, Jordan VMB, et al. Maternal folic acid supplementation for the prevention of preeclampsia: A systematic review and Meta-analysis[J]. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 2018, 32(4): 346–357. DOI: 10.1111/ppe.12476.
- [5] Yang XR, Chen H, Du YH, et al. Periconceptional folic acid fortification for the risk of gestational hypertension and pre-eclampsia: a Meta-analysis of prospective studies[J]. *Matern Child Nutr*, 2016, 12(4): 669–679. DOI: 10.1111/mcn.12209.
- [6] Mojtabai R. Body mass index and serum folate in childbearing age women[J]. *Eur J Epidemiol*, 2004, 19(11): 1029–1036. DOI: 10.1007/s10654-004-2253-z.
- [7] Villamor E, Cnattingius S. Interpregnancy weight change and risk of adverse pregnancy outcomes: a population-based study[J]. *Lancet*, 2006, 368(9542): 1164–1170. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69473-7.
- [8] 杨孜, 张为远. 妊娠期高血压疾病诊治指南(2015)[J]. *中华产科急救电子杂志*, 2015, 4(4): 206–213. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3259.2015.04.004.
Yang Z, Zhang WY. Guidelines for diagnosis and treatment of hypertensive disorders in pregnancy (2015)[J]. *Chin J Obstet Emerg (Electr Edit)*, 2015, 4(4): 206–213. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3259.2015.04.004.
- [9] 中国肥胖问题工作组数据汇总分析协作组. 我国成人超重指数和腰围对相关疾病危险因素异常的预测价值: 适宜体重指数和腰围切点的研究[J]. *中华流行病学杂志*, 2002, 23(1): 5–10. DOI: 10.3760/j.issn:0254-6450.2002.01.003.
Data Collection and Analysis Collaboration Group of China Obesity Working Group. Predictive values of body mass index and waist circumference to risk factors of related diseases in Chinese adult population[J]. *Chin J Epidemiol*, 2002, 23(1): 5–10. DOI: 10.3760/j.issn:0254-6450.2002.01.003.
- [10] Wang Y, Zhao N, Qiu J, et al. Folic acid supplementation and dietary folate intake, and risk of preeclampsia[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2015, 69(10): 1145–1150. DOI: 10.1038/ejcn.2014.295.
- [11] Kim MW, Ahn KH, Ryu KJ, et al. Preventive effects of folic acid supplementation on adverse maternal and fetal outcomes[J]. *PLoS One*, 2014, 9(5): e97273. DOI: 10.1371/journal.pone.0097273.
- [12] Steegers EAP, Von Dadelszen P, Duvekot JJ, et al. Pre-eclampsia[J]. *Lancet*, 2010, 376(9741): 631–644. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60279-6.
- [13] Williams PJ, Bulmer JN, Innes BA, et al. Possible roles for folic acid in the regulation of trophoblast invasion and placental development in normal early human pregnancy[J]. *Biol Reprod*, 2011, 84(6): 1148–1153. DOI: 10.1095/biolreprod.110.088351.
- [14] Doshi SN, McDowell IFW, Moat SJ, et al. Folate improves endothelial function in coronary artery disease: an effect mediated by reduction of intracellular superoxide? [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001, 21(7): 1196–1202. DOI: 10.1161/hq0701.092000.
- [15] López-Alarcón M, Montalvo-Velarde I, Vital-Reyes VS, et al. Serial determinations of asymmetric dimethylarginine and homocysteine during pregnancy to predict pre-eclampsia: a longitudinal study[J]. *BJOG*, 2015, 122(12): 1586–1592. DOI: 10.1111/1471-0528.13516.
- [16] Powers RW, Evans RW, Majors AK, et al. Plasma homocysteine concentration is increased in preeclampsia and is associated with evidence of endothelial activation[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1998, 179(6): 1605–1611. DOI: 10.1016/S0002-9378(98)70033-X.
- [17] Krishnaswamy K, Nair KM. Importance of folate in human nutrition[J]. *Br J Nutr*, 2001, 85 Suppl 2: S115–124. DOI: 10.1079/BJN2000303.
- [18] Wen SW, Chen XK, Rodger M, et al. Folic acid supplementation in early second trimester and the risk of preeclampsia[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2008, 198(1): 45.e1–45.e7. DOI: 10.1016/j.ajog.2007.06.067.
- [19] Timmermans S, Jaddoe VWV, Silva LM, et al. Folic acid is positively associated with uteroplacental vascular resistance: the Generation R study[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2011, 21(1): 54–61. DOI: 10.1016/j.numecd.2009.07.002.
- [20] Vanderlelie J, Scott R, Shibl R, et al. First trimester multivitamin/mineral use is associated with reduced risk of pre-eclampsia among overweight and obese women[J]. *Matern Child Nutr*, 2016, 12(2): 339–348. DOI: 10.1111/mcn.12133.
- [21] Catov JM, Nohr EA, Bodnar LM, et al. Association of periconceptional multivitamin use with reduced risk of preeclampsia among normal-weight women in the Danish National Birth Cohort[J]. *Am J Epidemiol*, 2009, 169(11): 1304–1311. DOI: 10.1093/aje/kwp052.
- [22] Li ZW, Ye RW, Zhang L, et al. Folic acid supplementation during early pregnancy and the risk of gestational hypertension and preeclampsia[J]. *Hypertension*, 2013, 61(4): 873–879. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00230.
- [23] Bodnar LM, Tang G, Ness RB, et al. Periconceptional multivitamin use reduces the risk of preeclampsia[J]. *Am J Epidemiol*, 2006, 164(5): 470–477. DOI: 10.1093/aje/kwj218.
- [24] Martinussen MP, Bracken MB, Triche EW, et al. Folic acid supplementation in early pregnancy and the risk of preeclampsia, small for gestational age offspring and preterm delivery[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2015, 195: 94–99. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2015.09.022.
- [25] Zhang XJ, Liu JF, Jin YS, et al. Folate of pregnant women after a nationwide folic acid supplementation in China[J]. *Matern Child Nutr*, 2019, 15(4): e12828. DOI: 10.1111/mcn.12828.

(收稿日期: 2019-12-18)

(本文编辑: 万玉立)