

神经管缺陷一级预防措施研究与实施现状

官蕊 王志萍 赵仲堂

【关键词】 神经管缺陷；措施；一级预防

Current situation on primary prevention measures to neural tube defects GONG Rui, WANG Zhi-ping, ZHAO Zhong-tang. Department of Epidemiology and Health Statistics, School of Public Health, Shandong University, Jinan 250012, China

Corresponding author: WANG Zhi-ping, Email: zhipingw@sdu.edu.cn

【Key words】 Neural tube defects; Measures; Primary prevention

神经管缺陷(neural tube defects, NTDs)发生率位居各类出生缺陷前列,一直被视为重要的公共卫生问题。实施孕妇血清学筛查和超声诊断等的 NTDs 二级预防措施可有效降低 NTDs 发生率,但终止妊娠给孕妇带来不同程度的身体和精神损害。自 20 世纪 90 年代以来,世界许多国家与地区致力于推广育龄妇女增补叶酸等的一级预防干预措施。本文对国内外 NTDs 一级预防措施研究与实施现状及其存在问题综述如下。

一、增补叶酸

叶酸是一种含有蝶酰谷氨酸结构的辅酶,人体不能合成;食物中以多谷氨酸形式存在的天然叶酸在小肠上段转化为单谷氨酸后吸收入血,参与体内一碳单位代谢,在细胞 DNA 合成中起重要作用^[1]。因人工合成的叶酸制剂是单谷氨酸形式,其生物利用度较高,预防 NTDs 效果较好^[2]。

1. 增补叶酸的多种维生素制剂:叶酸预防 NTDs 的研究始于 20 世纪 60 年代。Hibbard^[3]研究发现,生育 NTDs 的妇女其尿中亚胺甲基谷氨酸(叶酸代谢障碍的生物标记物)明显升高,体内红细胞叶酸水平显著降低。基于该研究,Smithells 等^[4]于 1983 年首次针对 NTDs 高危妇女补充叶酸以预防 NTDs 再发的小规模观察性研究。随后,于 80 年代针对生育 NTDs 高危妇女开展多项降低再发率的实验研究,施加的干预是补充含有叶酸的多种维生素。由于研究对象的依从性等问题影响到研究结果的可靠性。

90 年代两项标志性试验研究确证叶酸预防 NTDs 的作用。一项是 1991 年英国医学委员会(MRC)以生育 NTDs 高危妇女为研究对象开展的多中心随机对照实验研究。施加

的干预因素分为四组,A 组:叶酸 4 mg/d;B 组:叶酸 4 mg/d 加多种维生素;C 组:不含叶酸的多种维生素;D 组:不予任何维生素。结果显示,补充叶酸的 A、B 两组 NTDs 再发率降低 71% (OR = 0.29, 95% CI: 0.12~0.71),而另外两组 NTDs 再发率无明显变化^[5]。另一项是 1992 年以匈牙利未孕妇女为研究对象开展的预防初发 NTDs 的随机对照实验^[6],干预组妇女在孕前 3 个月服用含 0.8 mg 叶酸的多种维生素,对照组服用不含叶酸的微量元素;结果显示,干预组 2104 次妊娠无 NTDs 发生,对照组发生率为 2.92‰ (6/2052)。随后,Czeizel 等^[7]报道,孕前至孕后服用包括叶酸在内的 12 种维生素和 7 种矿物质及微量元素的 3056 人出现 1 例 NTDs (0.33‰),服用含矿物质和维生素 C 安慰剂的 3056 名对照组发生了 9 例 NTDs (OR = 0.11, 95% CI: 0.01~0.91)。该项研究表明,补充含叶酸的多种维生素对初发性 NTDs 的预防率可达 90%。针对降低再发率的研究中因单独设立了叶酸组,可以确定单纯叶酸的保护作用。

在人群干预实验实施的同时,1992 年美国公共卫生服务部(PHS)和美国医学研究所(IOM)提出所有育龄妇女每日补充含 0.4 mg 叶酸的复合维生素,生育 NTDs 的高危妇女增补叶酸剂量增加到 4 mg。

2. 增补单纯叶酸制剂:中国学者于 1993 年开始与美国疾病预防控制中心(CDC)联合开展 NTDs 的病因研究和用小剂量叶酸增补剂的较大规模人群干预研究。北方和南方地区 NTDs 的发生率分别为 4.8‰ 和 1.0‰,以孕前至孕早期增补叶酸 0.4 mg/d 干预后,北方(130 142 名)和南方(117 689 名)NTDs 的发生率分别降至 1.0‰ 和 0.6‰。其中,高发区的北方其 NTDs 预防率为 79% (95% CI: 0.57~0.90),服用率 > 80% 时,预防率达 85% (95% CI: 0.62~0.94);低发区的南方其预防率为 41% (95% CI: 0.03~0.64)。研究表明,NTDs 的高发地区和低发地区妇女在妊娠前后每天服用叶酸 0.4 mg 可有效降低发生 NTDs 的危险性^[8]。“妇女增补叶酸预防神经管畸形”于 1993 年被卫生部列入 10 年百项科研成果推广计划,向农村和基层推广;1995 年将此项技术推向全国,其效果目前正在评价之中。

3. 叶酸干预措施实施过程中的相关问题:

(1) 叶酸增补的剂量:虽然 20 世纪 60 年代发现叶酸与 NTDs 之间的相关关系,继而在人群中推广增补叶酸计划,但仍需进一步探讨叶酸增补剂量的相关问题,如目前国内、外应用的 0.8 mg/d 或 0.4 mg/d 叶酸是否是合理而有效的增补剂量;0.35 mg/d 叶酸是抑制血液高浓度同型半胱氨酸(Hcy)的最低剂量,但是否是预防 NTDs 的合适剂量;作为营养素之

基金项目:国家“十一五”科技支撑计划资助项目(2006BAI05A01)

作者单位:250012 济南,山东大学公共卫生学院流行病学与卫生统计学研究所

通信作者:王志萍,Email:zhipingw@sdu.edu.cn

一的叶酸,其药用剂量多大时才不会从降低胚胎 NTDs 的发病风险转化为增加成年人恶性贫血的发病风险^[9],或增加慢性心血管疾病的发病风险等^[10]。

(2) 叶酸增补剂的成分: Lamers 等^[2] 双盲随机对照实验研究结果显示,叶酸的衍生物[6s]-5-甲基四氢叶酸,与叶酸相比,可明显增高血液红细胞中叶酸盐浓度;维生素 A、B₁、B₆、C、E,以及钙和镁对叶酸的吸收均有一定的促进作用^[11];增补剂中增加维生素 B₁₂ 可显著降低 Hcy 浓度,并增强叶酸预防 NTDs 效果^[12];孕早期锌缺乏可能是 NTDs 的发病原因之一^[13],增补剂中是否应添加锌元素。另有学者提出需要进一步用随机对照实验验证单独增补叶酸的保护作用^[14]。可见,叶酸增补剂的成分与 NTDs 预防效果之间关系尚需进一步研究。

(3) 叶酸预防 NTDs 机制:增补叶酸制剂降低 NTDs 发生危险性的效应是确切的,但其保护效应的作用机制尚不明确。探明体内叶酸水平与神经管关闭障碍之间关系,有助于完善 NTDs 的预防措施。我国 NTDs 发生率北方明显高于南方^[8],育龄妇女体内叶酸水平北方明显低于南方^[15],在生态学上提示机体低叶酸水平与 NTDs 相关;在叶酸水平不同的南北地区人群中实施的随机对照实验研究表明,叶酸的保护率不同^[8],均提示机体叶酸水平与 NTDs 的发生相关联。但叶酸水平的差异是否是导致 NTDs 的原因以及叶酸、Hcy 与维生素 B₁₂ 在 NTDs 发生中相对和相互作用,尚需深入研究。最近一项生态学研究结果表明,所属省的海拔高度、煤炭储量等地理因素与监测区内 NTDs 发生率密切相关,其相关性大于行政区域(不同省份)NTDs 的聚集性^[16],为揭示 NTDs 发病机制拓展了新的研究思路。

(4) 食物中强化叶酸:美国和加拿大分别从 1996 年和 1998 年实施面粉中强化叶酸。美国 CDC 调查发现,在育龄妇女中推广增补叶酸使 NTDs 下降了 50%~70% 的基础上,实施面粉强化叶酸后人群中 NTDs 的发生率又降低 26%^[17],强化叶酸预防 NTDs 的效果不容忽视。但一些研究表明,强化叶酸是否能导致维生素 B₁₂ 缺乏、促进癌前病变的发展^[18,19]、异卵双胞胎比率增加^[20]等潜在不良反应的发生尚需进一步评价。

二、婚前和孕前保健中 NTDs 知识干预

在人群中推广实施叶酸计划,其干预效果受人群 NTDs 相关知识的知晓率、服用叶酸的依从性等因素的影响。研究发现,单纯依靠在人群中推荐使用叶酸,能够服从此建议的妇女不足 30%^[21,22]。针对该问题,许多国家通过婚前保健和孕前保健以卫生宣教形式对育龄妇女实施 NTDs 一级预防干预。

1. 婚前保健中 NTDs 知识干预:国外关于婚前保健的研究报道较少。既往我国主要在婚前健康检查、婚前咨询等婚前保健工作中进行预防 NTDs 的卫生宣传教育。20 世纪 50 年代我国提出婚前健康检查的概念,80 年代设立婚前保健门诊开展婚前咨询和婚前健康检查工作^[23]。1994 年颁布的

《中华人民共和国母婴保健法》规定包括婚前医学检查、婚前医学咨询以及婚前卫生服务等法定婚前保健服务内容。婚检机构医生通过对婚检夫妇宣传 NTDs 相关知识,提高妇女孕前叶酸服用率实施 NTDs 一级预防。2003 年颁布的新《婚姻登记条例》将婚前检查变为个人自愿行为,全国婚检率从 97.12% 降至 10% 以下^[24];叶酸的知晓率和服用率分别从 66.67% 和 62.67% 降至 42.31% 和 44.23%^[25];监测资料同时显示,2004 年孕 20 周以后 NTDs 发生率(46.03/万)明显高于 2003 年 NTDs 发生率(33.86/万)^[26]。

有多项研究探讨其他 NTDs 知识干预模式的作用和效果。仇小强等^[27]报道,从妇幼保健院婚育知识学习班中随机选取 500 名育龄妇女,将其分两组;250 名对照组妇女不接受任何干预措施,仅填写 NTDs 认知程度调查表,250 名干预组妇女在接受 NTDs 相关知识培训后填写该调查表。结果显示,干预组妇女叶酸知晓率为 98.4% (对照组为 48%),叶酸正确用法知晓率为 92.4% (对照组为 14.3%),孕前计划使用率为 78.4% (对照组为 23.6%),说明对新婚妇女进行短期培训可显著提高 NTDs 和叶酸相关知识的知晓率。杨柳等^[28]调查在婚前保健门诊增加孕前准备门诊服务项目的可行性,发现通过针对性地开展健康教育和体检,可在一定程度上弥补因婚检率降低导致叶酸知晓率、服用率下降的问题。Ren 等^[29]分析我国北方地区实施叶酸推广计划的效果,发现推广干预措施 10 年后妇女对叶酸知晓率为 36%,叶酸服用率为 15%,其中在末次月经前服用叶酸的妇女为 34.3%,由此可见,虽然我国北方地区已实施叶酸推广计划,但人群叶酸知晓率及服用率仍较低。

2. 孕前保健中 NTDs 知识干预:在 20 世纪八九十年代初期,美国、英国、匈牙利等国家将孕前保健作为优先考虑的卫生服务内容,近几年得到较快发展。目前,孕前保健已是国外许多国家 NTDs 预防中优先采用的卫生服务理念。de Weerd 等^[30]探讨孕前保健咨询对 NTDs 预防效果,他们选取 111 名育龄妇女,按孕前是否服用叶酸分两组,前瞻随访其孕前保健咨询的情况并测定其体内叶酸水平;结果显示,咨询前未服叶酸的妇女咨询后叶酸服用率和体内叶酸水平均有显著性升高;咨询前服用叶酸的妇女咨询后能坚持服用一年且体内叶酸水平亦有显著性升高。可见开展孕前保健咨询能有效提高妇女叶酸服用率和体内叶酸水平。Morin 等^[31]研究发现,增补叶酸的消耗量、相关知识知晓率以及接受叶酸增补的态度均与计划怀孕相关联,其关联强度分别为 1.06、1.11、1.56。因此,加拿大在孕前保健指导工作中提倡计划怀孕,以促进育龄妇女主动获取 NTDs 相关知识,从而提高人群中叶酸的知晓率和服用率。美国通过孕前保健宣传 NTDs 相关知识,宣教后妇女对叶酸的知晓率可达 88%^[32]。同时,美国 PHS 在加利福尼亚南部实施皇族基金保健政策(包括与 NTDs 预防相关的多种措施,如供给叶酸等多种维生素以及相关知识的宣传教育等),近 40 万育龄妇女接受了此项保健^[33]。拉丁美洲也开展预防 NTDs 知识的

干预,宣教前叶酸正确用法的知晓率为 55%,宣教后为 85%^[34]。这说明 NTDs 知识干预取得显著的效果。

据 2005 年资料显示,欧洲有 18 个国家实施孕前叶酸补贴政策,有 13 个国家政府提出育龄妇女应当正确补充叶酸,其中 7 个国家同时开展对育龄妇女知识干预,该措施使 NTDs 的发生率在原来基础上下降 30%^[35]。

3. NTDs 知识干预中的相关问题:

(1) 育龄妇女对 NTDs 相关知识的知、信、行有待提高。虽然妇女对子代健康尤为重视,但其对如何避免此类出生缺陷(包括 NTDs)的相关知识掌握不足,迫切需要探索顺应大众需求的叶酸强化方式,以提高叶酸的知晓率和服用率。有研究显示,NTDs 知识干预后虽然妇女对叶酸的知晓率有所提高,但仅有 58% 的妊娠妇女知晓叶酸的正確用法,7% 的妇女知晓在妊娠时机体对叶酸的需求量增高^[32]。无论是增补叶酸还是含有叶酸的多种维生素,估计有 50% 的孕妇没有得到正确的叶酸增补。

(2) 相关工作人员 NTDs 专业知识不足。Bener 等^[36]报道,63.4% 的妇女从卫生专业人员获取 NTDs 相关知识,仅 23.7% 来自书报杂志等。说明卫生专业人员在推广 NTDs 相关知识方面起主要作用。Williams 等^[37]报道,在美国仍有 42% 的专业人员(妇产科医生、家庭医生、助理医师、护士和助产士)不知道叶酸的正確用法。我国计划生育技术人员叶酸知晓率为 53.8%,叶酸最佳增补时间知晓率为 45.8%,正确用法知晓率仅为 30%^[38]。因此,相关工作人员是否正确掌握预防 NTDs 相关知识,对于预防 NTDs 作用不容忽视。

(3) NTDs 知识干预的有效模式尚需进一步探讨。诸多研究结果提示,实行新《婚姻登记条例》后,婚前保健服务工作受到影响^[39],对人群中叶酸的知晓率和服用率产生间接影响^[25]。2008 年起部分地市试行政府买单免费婚前保健的政策,但对 NTDs 的预防效果尚需进一步评价。我国目前对孕前保健在 NTDs 一级预防作用方面缺乏系统研究。因此,如何提高育龄妇女对叶酸知晓率、服用率和依从性,通过何种途径、何种方式开展卫生宣教效果更好亦值得进一步研究。

三、孕前 NTDs 易感性筛查

NTDs 是一种由多种环境因素和多个基因共同作用引起的复杂疾病,遗传因素作用约占 60%。因此,单纯依靠补充叶酸的干预措施不可能对所有人有效。与 NTDs 相关的遗传因素包括细胞增值因子、转录因子和影响叶酸代谢的关键酶基因^[40]。基因突变、缺失或表达异常等都可致 NTDs 发生。通过检测计划怀孕夫妻双方基因变异情况可以预测子代发生 NTDs 的危险性。

1. 遗传易感性研究:NTDs 的主要致病基因目前尚未确证。Herbig 等^[41]研究发现,叶酸代谢的重要限速酶 5,10-亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)和甲硫氨酸合酶还原酶(MTRR)是 NTDs 遗传基础的主要因子之一。研究发现,MTHFR 基因定位于染色体 1p36.3,其多态性位点 C677T 的

突变可增加 NTDs 的易患风险^[42]。病例对照研究发现,生育 NTDs 的母亲体内低红细胞叶酸水平($< 160 \text{ ng/ml}$)的比例增高(病例组:对照组为 75%:51.2%),677T 纯合子比例增高(39.6%:9.1%),677T 纯合子与 677C 纯合和杂合子之和的比值比(OR)为 6.1(95% CI:1.56~23.6);病例组中,677C 纯合子母亲叶酸水平明显低于 677C/677T 杂合母亲,提示 MTHFR 基因多态性与低叶酸水平相关^[43]。目前已克隆出定位于 5p15.2-p15.3 的 MTRR 基因,其多态性位点 A66G 的突变促使血浆 Hcy 增高,基因型为 MTRR66GG 和 MTRR66AG 的孕妇或胎儿,其 NTDs 易患风险增高^[44]。

此外,与叶酸吸收相关的叶酸受体(FRs)和叶酸载体(RFC)也可能是 NTDs 的遗传基础。de Marco 等^[45]对 FR α 基因分子变异与 NTDs 关系的研究显示,在 50 例患儿中发现 4 例 FR α 基因第 7 外显子和 3'UTR(非翻译区)存在假基因特异性突变(pseudogene-specific mutations),导致新合成的蛋白质羧基末端或 GPI(糖基磷脂酰肌醇)锚定区氨基酸变异,150 名对照组仅发现 1 名婴儿携带该基因。提示 FR α 基因分子变异与 NTDs 相关,可作为人类 NTDs 的危险基因。裴丽君等^[46]研究发现,RFC₁ 基因位点 A80G 突变可引起叶酸转运障碍,可能会导致 NTDs 患病风险增加。

Rampersaud 等^[47]采用微卫星研究方法发现 7 号和 10 号同源染色体的多极优势对数评分(multipoint lod scores, Mlod)有意义。其中,在 7 号染色体 D7S3056 和 D7S3051 之间的 24 cM 上 Mlod 最高,筛选出 Meox2 和 Twist1 两个候选基因与 NTDs 相关;10 号同源染色体的 D10S1731 的 Mlod 为 2.25,FGFR2、GFRA1、Pax2 三个候选基因与 NTDs 相关。Stamm 等^[48]采用 SNP 标记法发现 7p21.1-pter 和 2q33.1-q35 可能是 NTDs 的易感基因。

叶酸代谢酶、受体、载体基因位点的多态性研究和致病基因的鉴定,可为孕前 NTDs 易感性的筛检和继后的基因治疗提供理论基础。

2. 血浆 Hcy 和红细胞叶酸水平测定:叶酸代谢酶异常可导致血浆叶酸水平降低,伴有血浆 Hcy 升高。Hcy 升高到一定程度可引起同型半胱氨酸血症及蛋氨酸缺乏。因此,血浆总 Hcy 可作为临床叶酸缺乏症的早期诊断指标,其正常参考值范围为 5~15 $\mu\text{mol/L}$,升高程度与机体叶酸缺乏相关,可用于孕前筛查高危妇女。

血浆和血清中的叶酸水平只能反映叶酸的吸收和利用或暂存状况,并不能准确反映体内叶酸的真正水平。20 世纪 60 年代 Hibbard^[3]在检测 NTDs 高危妇女体内叶酸状态时发现红细胞中叶酸浓度相对稳定,可以客观反映体内叶酸的真正状况。北京大学生育健康研究所 2004 年对全国数十个城市 1964 名育龄妇女叶酸水平检测数据显示,红细胞叶酸缺乏率为 29.6%;其中北方和南方地区红细胞叶酸缺乏率分别为 54.9% 和 7.8%,红细胞叶酸正常值为 318 $\mu\text{mol/L}$ ^[49]。红细胞叶酸浓度可作为 NTDs 高危妇女的孕前筛查指标。

四、结语

NTDs 一级预防措施的实施可降低 NTDs 发生率,但其预防效果尚未得到科学评价。为进一步完善干预措施并提高其有效性,尚需进一步研究地域、膳食因素、体内叶酸水平以及叶酸吸收、转运、代谢相关酶的功能状态和是否携带 NTDs 致病基因等因素对增补叶酸制剂预防 NTDs 效果的影响,增补叶酸后对妊娠结局及人群有关慢性疾病发病风险的影响等问题。另外,需将婚前和孕前保健真正纳入 NTDs 一级预防措施之中;利用婚前和孕前保健,实施遗传易感性检测、红细胞叶酸水平和血浆 Hcy 的测定、危险因素的纠正以及 NTDs 相关知识干预,筛选 NTDs 高危妇女进行重点干预以期降低其患病风险。同时,应重视非计划怀孕对干预效果的影响。目前,许多妇女的妊娠是非计划怀孕的。由于神经管的关闭是在孕第 4 周左右,该时间段多数妇女还未意识到自己已经受孕,待临床确诊妊娠时已经错过补充叶酸的最佳时机。

参 考 文 献

- [1] Beaudin AE, Stover PJ. Folate-mediated one-carbon metabolism and neural tube defects: balancing genome synthesis and gene expression. *Birth Defects Res C Embryo Today*, 2007, 81(3):183-203.
- [2] Lamers Y, Prinz-Langenohl R, Brämswig S, et al. Red blood cell folate concentrations increase more after supplementation with [6s]-5-methyl-tetra-hydrofolate than with folic acid in women of childbearing age. *Am J Clin Nutr*, 2006, 84(1):156-161.
- [3] Hibbard BM. The role of folic acid in pregnancy with particular reference to anaemia, abortion and abortion. *J Obstet Gynaecol Br Commonw*, 1964, 71:529-542.
- [4] Smithells RW, Nevin NC, Seller MJ, et al. Further experience of vitamin supplementation for prevention of neural tube defect recurrences. *Lancet*, 1983, 1(8332):1027-1031.
- [5] Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council vitamin study. *Lancet*, 1991, 338(8760):131-137.
- [6] Czeizel AE, Dudás I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by pre-conceptual vitamin supplementation. *N Engl J Med*, 1992, 327(26):1832-1835.
- [7] Czeizel AE, Dobo M, Vargha P. Hungarian cohort-controlled trial of periconceptual multivitamin supplementation shows a reduction in certain congenital abnormalities. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2004, 70(11):853-861.
- [8] 李竹, Berry RJ, 李松, 等. 中国妇女妊娠前后单纯服用叶酸对神经管畸形的预防效果. *中华医学杂志*, 2000, 80(7):493-498.
- [9] Morris MS, Jacques PF, Rosenberg IH, et al. Folate and vitamin B-12 status in relation to anemia, macrocytosis, and cognitive impairment in older Americans in the age of folic acid fortification. *Am J Clin Nutr*, 2007, 85(1):193-200.
- [10] McNulty H, Cuskelly GJ, Ward M. Response of red blood cell folate to intervention: implications for folate recommendations for the prevention of neural tube defects. *Am J Clin Nutr*, 2000, 71(5):1308S-1311S.
- [11] Hatzis CM, Bertisias GK, Linardakis M, et al. Dietary and other lifestyle correlates of serum folate concentrations in a healthy adult population in Crete, Greece: a cross-sectional study. *Nutr*, 2006, 5:5.
- [12] Bronstrup A, Hages M, Prinz-Langenohl R, et al. Effects of folic acid and combinations of folic acid and vitamin B-12 on plasma homocysteine concentrations in healthy, young women. *Am J Clin Nutr*, 1998, 68(5):1104-1110.
- [13] 张卫, 任爱国, 裴丽君, 等. 微量元素与神经管畸形关系的病例对照研究. *中华流行病学杂志*, 2005, 26(10):772-776.
- [14] Turner LA, Morrison H, Prabhakaran VM. Do we need another randomized controlled trial of folic acid alone? *Epidemiology*, 2001, 12(2):262-265.
- [15] 张乐, 任爱国, 李智文, 等. 神经管畸形高、低发区农村孕早期妇女血液叶酸水平比较研究. *中华流行病学杂志*, 2006, 27(8):659-663.
- [16] 乔乐, 袁萍. 神经管畸形的地理影响因素分析. *中华流行病学杂志*, 2007, 28(9):930-931.
- [17] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of dietary supplements containing folic acid among women of childbearing age — United States, 2005. *MMWR*, 2005, 54(38):955-958.
- [18] Cornel MC, de Smit DJ, de Jong-van den Berg LT. Folic acid — the scientific debate as a base for public health policy. *Reprod Toxicol*, 2005, 20(3):411-415.
- [19] Cole BF, Baron JA, Sandler RS. Folic acid for the prevention of colorectal adenomas: a randomized clinical trial. *JAMA*, 2007, 297:2351-2359.
- [20] Källén B. Use of folic acid supplementation and risk for dizygotic twinning. *Early Hum Dev*, 2004, 80(2):143-151.
- [21] Botto LD, Lisi A, Bower C, et al. Trends of selected malformations in relation to folic acid recommendations and fortification: an international assessment. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2006, 76(10):693-705.
- [22] Houghton LA, Sherwood KL, O'Connor DL. How well do blood folate concentrations predict dietary folate intakes in a sample of Canadian lactating women exposed to high levels of folate? An observational study. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2007, 7:25.
- [23] 高燕秋, 王克让. 我国婚前保健工作发展回顾及对策研究. *人口研究*, 2005, 29(1):58-65.
- [24] 徐希. 新《婚姻登记条例》实施后婚前保健工作情况和对策. *中国妇幼保健*, 2007, 22(23):3190-3192.
- [25] 张乐, 任爱国, 李智文, 等. 新《婚姻登记条例》实施前后孕早期妇女叶酸知识和增补率的变化. *中国妇幼保健*, 2005, 20(21):2750-2753.
- [26] 钟新艳. 太原市 1997-2004 年围产儿出生缺陷监测分析. *中国健康教育*, 2005, 21(10):790-792.
- [27] 仇小强, 沈立群, 曾小云, 等. 广西柳州市部分育龄妇女神经管畸形认知度和干预现状调查. *中华流行病学杂志*, 2005, 26(3):225-226.
- [28] 杨柳, 崔琴子, 王涛, 等. 出生缺陷一级预防新模式的探讨. *中*

- 国妇幼保健, 2007, 22(15): 2019-2020.
- [29] Ren A, Zhang L, Li Z, et al. Awareness and use of folic acid, and blood folate concentrations among pregnant women in northern China — an area with a high prevalence of neural tube defects. *Reprod Toxicol*, 2006, 22(3): 431-436.
- [30] de Weerd S, Thomas CM, Cikot RJ, et al. Preconception counseling improves folate status of women planning pregnancy. *Obstet Gynecol*, 2002, 99(1): 45-50.
- [31] Morin P, De Wals P, St-Cyr-Tribble D, et al. Pregnancy planning: a determinant of folic acid supplements use for the primary prevention of neural tube defects. *Can J Public Health*, 2002, 93(4): 259-263.
- [32] Canfield MA, Anderson JL, Waller DK, et al. Folic acid awareness and use among women with a history of a neural tube defect pregnancy — Texas, 2000 — 2001. *MMWR Recomm Rep*, 2002, 51(RR-13): 16-19.
- [33] Lawrence JM, Watkins ML, Ershoff D, et al. Design and evaluation of interventions promoting periconceptional multivitamin use. *Am J Prev Med*, 2003, 25(1): 17-24.
- [34] Kannan S, Menotti E, Scherer HK, et al. Folic acid and the prevention of neural tube defects: A survey of awareness among Latina women of childbearing age residing in southeast Michigan. *Health Promot Pract*, 2007, 8(1): 60-68.
- [35] Busby A, Abramsky L, Dolk H, et al. Preventing neural tube defects in Europe: population based study. *BMJ*, 2005, 330(7491): 574-575.
- [36] Bener A, Al Maadid MG, Al-Bast DA, et al. Maternal knowledge, Attitude and practice on folic acid intake among Arabian Qatari women. *Reprod Toxicol*, 2006, 21(1): 21-25.
- [37] Williams JL, Abelman SM, Fassett EM, et al. Health care provider knowledge and practices regarding folic acid, United States, 2002 — 2003. *Matern Child Health J*, 2006, 10(5 Suppl): S67-72.
- [38] 李科生, 蒲玮, 朱军. 计划生育技术人员有关增补叶酸预防胎儿神经管畸形的调查分析. *中国妇幼保健*, 2005, 20: 1008-1009.
- [39] 张华伟, 焦玲艳, 于雷. 现行婚前医学检查制度的政策视角. *中国初级卫生保健*, 2006, 20(8): 11-12.
- [40] 曲梅, 李竹. 神经管畸形相关基因的研究. *遗传学杂志*, 2002, 24(6): 695-698.
- [41] Herbig K, Chiang EP, Lee LR, et al. Cytoplasmic serine hydroxymethyltransferase mediates competition between folate-dependent deoxyribonucleotide and S-adenosylmethionine biosyntheses. *J Biol Chem*, 2002, 277(41): 38381-38389.
- [42] Goyette P, Sumner JS, Milos R, et al. Human methylenetetrahydrofolate reductase: isolation of cDNA, mapping and mutation identification. *Nat Genet*, 1994, 7(2): 195-200.
- [43] Martínez de Villarreal LE, Delgado-Enciso I, Valdéz-Leal R, et al. Folate levels and N(5), N(10)-methylene tetrahydrofolate reductase genotype (MTHFR) in mothers of offspring with neural tube defects: a case-control study. *Arch Med Res*, 2001, 32(4): 277-282.
- [44] Leclerc D, Wilson A, Dumas R, et al. Cloning and mapping of a cDNA for methionine synthase reductase, a flavoprotein defective in patients with homocystinuria. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95(6): 3059-3064.
- [45] de Marco P, Moroni A, Merello E, et al. Folate pathway gene alterations in patients with neural tube defects. *Am J Med Genet*, 2000, 95(3): 216-223.
- [46] 裴丽君, 李智文, 张卫. 神经管畸形与还原叶酸载体基因多态性及可疑危险因素流行病学研究. *北京大学学报(医学版)*, 2005, 37(4): 341-345.
- [47] Rampersaud E, Bassuk AG, Enterline DS, et al. Whole genome-wide linkage screen for neural tube defects reveals regions of interest on chromosomes 7 and 10. *J Med Genet*, 2005, 42(12): 940-946.
- [48] Stamm DS, Rampersaud E, Slifer SH, et al. High-density single nucleotide polymorphism screen in a large multiplex neural tube defect family refines linkage to loci at 7p21.1-pter and 2q33.1-q35. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2006, 76(6): 499-505.
- [49] 戴美珍. 叶酸及其在产科的应用. *中国实用妇科与产科杂志*, 2004, 4: 251-252.

(收稿日期: 2008-02-21)

(本文编辑: 尹廉)