

## · 现场调查 ·

# 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

张乐 任爱国 李智文 郝玲 田熠华 李竹

**【摘要】** 目的 了解神经管畸形高发区与低发区农村孕早期妇女血液叶酸状况。方法 采用现况调查方法对 2003 年神经管畸形高发与低发两个地区共 688 名农村孕早期妇女的血浆叶酸与红细胞叶酸水平进行研究。结果 高发区农村孕早期妇女血浆叶酸浓度(10.53 nmol/L)与红细胞叶酸浓度(389.2 nmol/L)中位数明显低于低发区妇女(血浆叶酸 30.39 nmol/L, 红细胞叶酸 926.0 nmol/L), 差异有统计学意义; 高发区妇女血浆叶酸缺乏率约为 50%, 红细胞叶酸缺乏率约为 43%, 远高于低发区妇女(血浆叶酸 6%, 红细胞叶酸 4%), 差异有统计学意义; 高、低发区服用叶酸组妇女血浆叶酸水平约为不服用组的 2 倍, 红细胞叶酸水平是不服用组的 1.4 倍, 差异有统计学意义; 高、低发区服用叶酸组孕早期妇女的血浆缺乏率均低于不服用组, 相对危险度(RR)值分别为 0.60(95% CI: 0.36~1.01)与 0.16(95% CI: 0.06~0.44), 差异均有统计学意义; 高、低发区服用叶酸组与不服用组红细胞叶酸缺乏率之间的 RR 值分别为 0.64(95% CI: 0.36~1.13)与 0.39(95% CI: 0.13~1.13), 差异无统计学意义; 服用叶酸的孕早期妇女中, 低发区血浆叶酸水平约为高发区的 1.7~1.9 倍, 红细胞叶酸水平约为高发区的 2 倍, 差异有统计学意义; 服用叶酸的孕早期妇女中, 高发区血浆叶酸与红细胞叶酸缺乏率约为低发区的 10~14 倍, 差异有统计学意义。结论 神经管畸形高发区农村孕早期妇女血液叶酸水平很低, 增补叶酸可有效提高妇女血液叶酸水平、降低妇女叶酸缺乏率, 高发区育龄妇女怀孕前后每日服用 0.4 mg 叶酸的剂量可能不足, 建议增加服用剂量。

**【关键词】** 出生缺陷; 神经管畸形; 孕早期; 叶酸

**Plasma and red blood cell folate levels among women in their first trimester of pregnancy from rural areas with high or low prevalence of neural tube defects, China** ZHANG Le, REN Ai-guo, LI Zhi-wen, HAO Ling, TIAN Yi-hua, LI Zhu. Institute of Reproductive and Child Health, Health Science Center, Peking University, Beijing 100083, China  
Corresponding author: REN Ai-guo, Email: renag@ncmih.bjmu.edu.cn

**【Abstract】** Objective To compare plasma and red blood cell folate levels among women in their first trimester of pregnancy from rural areas with high or low prevalence of neural tube defects. Methods A cross-sectional study was performed, among women in their first trimester of pregnancy from rural areas with high or low prevalence of neural tube defects in 2003. Non-fasting blood sample were collected and analyzed for plasma and red blood cell folate concentrations for 688 women. Results The median plasma (10.53 nmol/L) and red blood cell folate (389.2 nmol/L) among women from the high prevalence rural area were lower than those of women from the low prevalence rural area (plasma folate: 30.39 nmol/L, red blood cell level folate: 926.0 nmol/L). Among women from the high prevalence area, about 50% and 43% were respectively, deficient for plasma and red blood cell folate, compared with 6% and 4% respectively, for women from the low prevalence area. The median plasma folate levels among women who took periconceptional folic acid supplements in both high and low prevalence areas were about twice higher than those who did not take the folic acid. The median red blood cell folate level of the folic acid users was 40% higher than those of the non-users. Among those who took folic acid, women in the low prevalence area had 70%-90% higher plasma folate concentration and twice higher red cell folate concentration than women in the high prevalence area. Conclusion Women from the rural area with a high prevalence of neural tube defects had low plasma and red blood cell folate levels. Periconceptional supplementation with folic acid could substantially improve folate status of reproductive-aged women. However, supplementation with 0.4 mg of folic acid per day might be inadequate for women in the high prevalence rural area.

**【Key words】** Birth defects; Neural tube defects; First trimester; Folate

多项研究表明<sup>[1-3]</sup>,以神经管畸形(NTDs)为主的多种出生缺陷与妇女怀孕早期体内叶酸缺乏存在病因学联系。我国为出生缺陷高发国家,多种重大出生缺陷处于世界高发水平,其中以 NTDs 为最。一项大样本叶酸干预试验表明,妇女妊娠前至妊娠 3 个月时每日服用 0.4 mg 叶酸,在 NTDs 高发的北方地区(河北省)出生患病率由 48/万下降为 7/万,而在 NTDs 相对低发的南方地区(江苏、浙江省)出生患病率由 10/万下降为 6/万<sup>[4]</sup>。该项研究不仅证实了无论在我国北方还是南方,NTDs 发生的主要原因为妇女怀孕期间叶酸缺乏,且得出结论:如某地区 NTDs 发生率 > 5/万,则该地区育龄妇女人群中必然存在叶酸营养不良<sup>[5]</sup>。山西省出生缺陷特别是 NTDs 的患病率多年来一直居全国之首。山西省政府于 1998 年启动了旨在控制该省出生缺陷高发的“削峰”工程,开展健康教育动员妇女在怀孕前后增补叶酸是其中的重要措施之一。经过 5 年的干预,山西省 4 县“削峰”工程监测资料显示,28 周后 NTDs 出生患病率由 1997 年约 120/万下降为 2002 年的 80/万左右,患病率仍然非常高。而且如将 28 周前终止妊娠的 NTDs 病例包括在内,2002 年 NTDs 出生患病率约为 140/万,与 1997 年(包括 28 周前病例,约 170/万)相比,并未呈现明显的下降趋势<sup>[6]</sup>。河北省妇女在怀孕前后服用叶酸,可以降低 85% 的 NTDs 发生,为什么与河北省毗邻的山西省在开展叶酸增补健康教育几年后,NTDs 出生患病率却没有显著下降呢?增补叶酸能否改善山西省育龄妇女群体叶酸营养状况从而降低 NTDs 发生危险?血液叶酸水平及缺乏率为反映机体及群体叶酸营养状况最常用的指标,是预测 NTDs 发生危险较灵敏的生物标志物之一。1991-1992 年有调查显示,山西省婚检人群血液叶酸缺乏情况严重<sup>[7]</sup>。到目前为止,山西省育龄妇女叶酸营养缺乏状况是否有改善,服用叶酸增补剂对于提高妇女血液叶酸水平的效果如何,鲜有报道。因此,我们对 NTDs 高发的山西省某县部分孕早期妇女血液叶酸水平状况进行调查;同时对 NTDs 出生患病率相对较低的江苏省某县部分孕早期妇女进行同样调查,以便进行比较。

### 对象与方法

1. 研究现场:在 NTDs 出生患病率较高的山西省(高发区)和出生患病率相对较低的江苏省(低发区)各选择一个县作为研究现场,即选择山西省平定

县(怀孕 20 周以上 NTDs 出生患病率 146.0/万)作为高发区农村代表,选择江苏省无锡新区(怀孕 20 周以上 NTDs 出生患病率 7.0/万)作为低发区农村代表<sup>[8]</sup>。

2. 研究对象:研究对象入选条件为本地区居住 1 年以上、农业人口、怀孕 3 个月之内的妇女。由于本研究涉及采血过程,难以采用完全随机的抽样方法,根据先来后到的排队原则,入选 2003 年 1 月 1 日至 12 月 31 日期间到研究地区妇幼保健院进行孕期保健的孕早期妇女。截至 2003 年 12 月底,共募集到调查表与血浆叶酸及红细胞叶酸匹配的研究对象 688 人,其中高发区农村 364 人,低发区农村 324 人。

3. 知情同意:本研究方案通过北京大学医学伦理委员会批准,采取书面知情同意方式。

### 4. 研究方法:

(1)问卷调查:调查内容包括一般情况(孕妇基本信息、婚育史、生育畸形史等)、孕期叶酸增补剂服用情况等。采用面对面调查方法,对 NTDs 高、低发区孕早期妇女进行调查。调查问卷关键项目做了定义和填写说明,在调查前进行了预试验,由统一培训的调查员对孕早期妇女进行调查。

(2)血标本采集:由统一培训的实验室化验员,采集孕早期妇女肘静脉血 4 ml,40 分钟内离心分离血浆和血细胞,冻存于 -20℃ 冰箱。所有标本用干冰运至北京大学生育健康研究所后, -70℃ 冻存。

(3)血液叶酸检测:应用改良微生物法对血浆和红细胞两种生物标本进行叶酸水平检测<sup>[9]</sup>。目前,国际上没有微生物法测定叶酸的界值标准,本次研究中红细胞叶酸界值采用放射免疫法的标准, < 362.6 nmol/L 可认为红细胞叶酸水平过低;卫生部生育健康重点实验室对放射免疫法与微生物法进行了血浆叶酸测定的相关性研究<sup>[10]</sup>,对应于放射免疫法 6.8 nmol/L 的界值标准,微生物法界值为 10.5 nmol/L,本次研究采用该研究结果,低于该界值可认为血浆叶酸水平过低。

5. 统计学分析:应用 SPSS 10.0 软件进行数据统计分析。分类变量采用  $\chi^2$  检验,正态分布的数值变量采用 *t* 检验,偏态分布的数值变量采用秩和检验进行统计。根据高、低发区孕早期妇女服用叶酸组和未服用组的血浆叶酸缺乏率和红细胞叶酸缺乏率,分别计算了叶酸服用因素的相对危险度(RR)值及其 95% 可信区间(95% CI)。

## 结 果

1. 研究对象基本情况: 高发区农村研究对象的平均年龄与 BMI 高于低发区农村, 平均孕周低于低发区农村, 差异有统计学意义。高、低发区孕早期妇女大专及以上文化程度比例差异无统计学意义。高发区孕早期妇女叶酸增补剂服用率低于低发区, 差异有统计学意义。高发区服用叶酸增补剂的妇女较少, 但是服用者中, 多数能在 10 天中服用达 8 天以上, 高、低发区叶酸增补剂服用的依从性差异无统计学意义(表 1)。

2. 血液叶酸水平与缺乏情况: 高、低发区研究对象血浆与红细胞叶酸频数为正偏态分布。研究对象血浆与红细胞叶酸进行自然对数转换后趋近正态分布, 二者呈正相关, 相关系数为 0.626。

高、低发区孕早期妇女血浆叶酸水平及红细胞叶酸水平差别较大: 高发区孕早期妇女血浆叶酸与红细胞叶酸中位数低于低发区, 低发区血浆叶酸水平约为高发区的 3 倍, 红细胞叶酸水平约为高发区的 2.4 倍, 差异有统计学意义(表 2)。

高发区血浆叶酸 < 10.5 nmol/L 的比例约为 50%, 红细胞叶酸 < 362.6 nmol/L 的比例约为 43%, 而低发区血浆叶酸缺乏率约为 6%, 红细胞叶酸缺乏率为 4%, 高发区血液叶酸缺乏率高于低发区, 差异有统计学意义(表 2)。

3. 叶酸增补剂服用与血液叶酸水平: 无论高发区, 还是低发区, 服用叶酸组孕早期妇女的血液叶酸平均水平明显高于未服用组, 服用叶酸组妇女血浆叶酸水平约为未服用组的 2 倍, 红细胞叶酸水平是未服用组的 1.4 倍, 差异有统计学意义(表 3)。

无论服用叶酸组, 还是不服用叶酸组, 高发区孕早期妇女血浆叶酸与红细胞叶酸中位数明显低于低发区, 低发区血浆叶酸水平约为高发区的 1.7~1.9 倍, 红细胞叶酸水平约为高发区的 2 倍, 差异有统计学意义(表 3)。

4. 叶酸增补剂服用与血液叶酸缺乏率: 无论高发区, 还是低发区, 服用叶酸组孕早期妇女的血浆缺乏率均低于不服用组, RR 值分别为 0.60 (95% CI: 0.36~1.01) 与 0.16 (95% CI: 0.06~0.44), 差异有统计学意义; 叶酸服用组孕早期妇女的红细胞叶酸缺乏率也均低于不服用组, RR 值分别为 0.64 (95% CI: 0.36~1.13) 与 0.39 (95% CI: 0.13~1.13), 但差异无统计学意义(表 4)。

无论服用叶酸组, 还是不服用叶酸组, 高发区孕早期妇女的血浆叶酸与红细胞叶酸缺乏率均明显高于低发区, 未服用叶酸组血浆叶酸与红细胞叶酸缺乏率约为低发区的 4~6 倍, 服用叶酸组血浆叶酸与红细胞叶酸缺乏率约为低发区的 10~14 倍, 差异有统计学意义(表 4)。

## 讨 论

国际上衡量人体叶酸营养状况最常用的生化指标为血浆(清)叶酸与红细胞叶酸, 血浆(清)叶酸反映机体近期内叶酸营养状况, 易受近期膳食等因素影响; 而红细胞叶酸则代表机体叶酸贮存状况, 比较稳定。NTDs 高发区孕早期妇女血浆叶酸与红细胞叶酸平均水平均较低, 血浆叶酸缺乏率高达 50.3%, 红细胞叶酸缺乏率(以放射免疫法参考值为缺乏下限)高达 42.6%。微生物法检测血液叶酸的原理是将多谷氨酸叶酸水解为单谷氨酸叶酸后测定, 检测所得叶酸值高于放射免疫法。以放射免疫法的界值作为微生物法红细胞叶酸缺乏标准, 计算所得叶酸缺乏率会比实际缺乏率低。对微生物法与放射免疫法测量血浆叶酸的相关性研究显示<sup>[10]</sup>, 微生物法检测值约为放射免疫法的 1.5 倍, 如果两种方法对红细胞叶酸测量结果对应关系也如此, 微生物法的红细胞叶酸界值标准将约为 540 nmol/L, 高发区孕早期妇女红细胞叶酸缺乏率会更高。

本研究中 NTDs 高发区妇女血浆叶酸与红细胞叶酸缺乏率是低发区的 10 倍以上, 这一比例与 2000

表 1 研究对象人口社会学特征和叶酸服用情况

组别	人数	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$ )	BMI <sup>*</sup> (M)	大专及以上学历 文化程度 <sup>#</sup>	孕周 ( $\bar{x} \pm s$ )	服用叶酸 增补剂 <sup>#</sup>	服用叶酸增补剂 <sup>△</sup> ( $\geq 8$ d/10 d)
高发区农村	364	28.1	22.0	25(6.9)	8.1 ± 2.5	32(8.2)	28(87.5)
低发区农村	324	23.7	20.0	28(8.6)	10.6 ± 2.7	223(69.5)	167(74.9)
Z/ $\chi^2$ 值	-	-9.50	-11.44	0.76	-12.27	264.9	2.47
P 值	-	0.000	0.000	0.384	0.000	0.000	0.116

\* 秩和检验; # 括号外数据为人数, 括号内数据为百分比(%); △ 分母为叶酸增补剂服用人数

**表2 高、低发区妇女血浆叶酸与红细胞叶酸水平及缺乏状况**

组别	人数	血浆叶酸		红细胞叶酸	
		M(nmol/L)	缺乏率 <sup>#</sup>	M(nmol/L)	缺乏率 <sup>#</sup>
高发区农村	364	10.53	183(50.3)	389.2	155(42.6)
低发区农村	324	30.39	19(5.9)	926.0	13(4.0)
Z <sup>*</sup> /χ <sup>2</sup> 值	-	-16.40	163.0	-16.73	138.2
P 值	-	0.000	0.000	0.000	0.000

\* 秩和检验; # 同表 1

年两地 NTDs 发生状况(山西省 60.88/万;江苏省 3.90/万)一致<sup>[11]</sup>,也与本研究同时进行的山西省 1 市 4 县和无锡 1 市 1 县以人群为基础的出生缺陷监测系统监测结果(山西省 4 县 138.7/万,无锡锡山市 4.8/万)类似<sup>[6]</sup>。有研究显示<sup>[12]</sup>,妇女红细胞叶酸最佳水平为 >400 ng/ml(894.4 nmol/L,放射免疫法测定值),处于该水平之上的妇女,其 NTDs 发生的危险性将大大降低。本次研究中,NTDs 高发区农村孕早期妇女红细胞叶酸平均水平仅为该标准的 43%,高发区孕早期妇女叶酸缺乏情况令人堪忧。

以往研究结果显示,中国南北地区(NTDs 高、低发区)婚检妇女以及 35~64 岁妇女的血浆以及红细胞叶酸水平存在地区差别,低发区城、乡人群血液叶酸水平显著高于高发区,差别原因主要为低发区人群膳食叶酸摄入量远高于高发区<sup>[7,13]</sup>。本次研究中 NTDs 高、低发区农村孕早期妇女血液水平也存在差别,低发区血浆叶酸水平约为高发区的 3 倍,红细胞叶酸水平约为高发区的 2.4 倍,地区分布特点与以往研究一致。但与 1991-1992 年农村婚检妇女研究结果相比,本次研究高、低发区之间血液叶酸水平差距更大,血浆叶酸差距由 1.3 倍上升为 3 倍,红细胞叶酸差距由 1.9 倍上升为 2.4 倍。在 1993 年前我国卫生部尚未出台妇女孕期前后增补叶酸建

议<sup>[14]</sup>,保守推断当时全国不论南方还是北方育龄妇女叶酸服用率低于 10%。而本研究结果显示,2003 年高发区叶酸服用率仍然低于 10%,而低发区服用率达 70%左右。显然,本研究中高、低发区孕早期妇女血液叶酸水平差距增大的主要原因很可能为近 10 年来高、低发区妇女叶酸增补剂服用率差距不断扩大的缘故。

本研究结果显示,服用叶酸增补剂可以有效提高妇女血液叶酸水平,降低叶酸缺乏率,“孕期前后增补叶酸”是一项 NTDs 预防的有效人群策略。高、低发区增补叶酸的孕早期妇女,血浆叶酸水平是未服用叶酸增补剂者的 2 倍,红细胞叶酸水平提高 40%;高发区服用叶酸增补剂的妇女血浆叶酸缺乏率是未服用组的 60%(RR=0.60),而低发区服用组血浆叶酸缺乏率下降更为明显,是未服用组的 16%(RR=0.16)。但与低发区相比,高发区叶酸增补组与未增补组间有更大的率差(AR:21.2% vs. 11.7%),显示增补叶酸对于高发区有更重要的公共卫生学意义。本次研究中高、低发区服用叶酸的孕早期妇女红细胞叶酸缺乏率有了一定的降低,但 P 值在 0.05 附近波动,未显示有统计学意义,原因可能为:本研究中的妇女多从怀孕前一个月开始服用叶酸增补剂,服用时间基本在 90-120 天内,而红细胞叶酸是红细胞生成时在细胞内与血红蛋白结合的叶酸,已形成的红细胞叶酸水平在红细胞 120 天的生命周期中比较稳定,受近期叶酸增补剂和膳食摄入的影响较小<sup>[15]</sup>。本研究结果显示,低发区孕早期妇女叶酸增补剂服用率可达到 70%之高,表明“孕期前后增补叶酸”是一个可行而有效的人群策略,但该策略需要长期且有力的健康教育措施支持。

**表3 高、低发区服用与不服用叶酸妇女的血液叶酸中位数水平**

组别	血浆叶酸(M, nmol/L)		Z 值 <sup>*</sup>	P 值	红细胞叶酸(M, nmol/L)		Z 值 <sup>*</sup>	P 值
	服用叶酸	未服用叶酸			服用叶酸	未服用叶酸		
高发区农村	21.41	10.18	-4.11	0.000	508.1	384.9	-2.12	0.034
低发区农村	36.84	19.28	-8.33	0.000	1005.7	738.5	-6.13	0.000
Z 值 <sup>*</sup>	-2.95	-8.72	-	-	-5.40	-9.45	-	-
P 值	0.003	0.000	-	-	0.000	0.000	-	-

\* 秩和检验

**表4 高、低发区服用与不服用叶酸妇女的血液叶酸缺乏率及 RR 值**

组别	血浆叶酸缺乏 <sup>#</sup>		χ <sup>2</sup> 值	P 值	RR 值 (95% CI)	红细胞叶酸缺乏 <sup>#</sup>		χ <sup>2</sup> 值	P 值	RR 值 (95% CI)
	服用叶酸	未服用叶酸				服用叶酸	未服用叶酸			
高发区农村	10(31.3)	173(52.1)	5.08	0.024	0.60(0.36~1.01)	9(28.1)	146(44.0)	3.00	0.083	0.64(0.36~1.13)
低发区农村	5(2.2)	14(13.9)	17.00	0.000	0.16(0.06~0.44)	6(2.7)	7(6.9)	3.25	0.071*	0.39(0.13~1.13)
χ <sup>2</sup> 值	42.53	46.12	-	-	-	32.70	46.51	-	-	-
P 值	0.000*	0.000	-	-	-	0.000*	0.000	-	-	-

\* Fisher 精确概率法; # 同表 1

高、低发区孕早期妇女都能坚持服用叶酸增补剂,服用叶酸依从性差别不大,服用叶酸增补剂者血液叶酸水平比不服用者大大提高,血浆叶酸和红细胞叶酸缺乏率下降。但是在服用者中,高、低发区孕早期妇女血液叶酸缺乏率和血液水平之间还有差别(血浆叶酸: 21.41 nmol/L vs. 36.84 nmol/L, 31.3% vs. 2.2%; 红细胞叶酸: 508.1 nmol/L vs. 1005.7 nmol/L, 52.1% vs. 13.9%),只能达到或甚至不及低发区不服用叶酸组的水平。有干预研究和数学模型显示<sup>[16,17]</sup>,不同叶酸背景值的人群,在增补同等剂量的叶酸情况下,血清叶酸水平增幅相同;血清叶酸背景值相同的人群,增补不同剂量的叶酸,血清叶酸水平增加程度不同。本研究结果中高、低发区孕早期妇女增补叶酸后血液水平增加程度虽然与上述规律不完全一致,但两地血液叶酸水平差别较大的原因仍可能为高发区孕早期妇女血液叶酸背景值远低于低发区之故(高发区不服用叶酸增补剂的妇女血浆叶酸水平约为低发区的二分之一),提示高发区妇女的血液叶酸水平如果想达到低发区服用组的水平,每日服用0.4 mg叶酸的剂量可能不足,需加大叶酸增补剂量。

本研究由于涉及人体生物标本,对被调查者进行了知情同意,所以调查对象不属于完全随机的样本,高、低发区募集妇女在年龄、体重指数(BMI)、孕周等方面存在差别,这几个因素可影响血液叶酸水平,有可能对于研究结论产生影响。虽然妇女怀孕期间由于子宫扩大、胎盘形成、血容量增加及胎儿组织的快速生长,导致血液叶酸水平低于非孕期。但在孕早期上述组织增长速度并不快,期间血液叶酸水平下降并不明显,6-9周与10-13周间血清叶酸水平相差仅为0.5 ng/ml(1.13 nmol/L)<sup>[18]</sup>,高、低发区平均孕周差别对于血液叶酸水平的影响很微弱;年龄差别对于血液叶酸的影响也较微弱,15~24岁组与25~34组妇女血清叶酸水平相差仅为0.4 nmol/L<sup>[19]</sup>;当育龄妇女的BMI<27时,不同BMI妇女的血浆叶酸水平差别为0.3 ng/ml(0.68 nmol/L),红细胞叶酸水平差别为2 ng/ml(4.54 nmol/L)<sup>[20]</sup>,对于血液叶酸水平的影响微乎其微,对于血液叶酸缺乏率的影响相应地也较为有限。综上所述,虽然本研究不是随机抽样调查,高、低发区被调查妇女人口学特征不一致,但这些差别对于研究结果影响轻微,并不影响研究结论的真实性。

本研究结果提示,应采取更有力措施,在神经管畸形高发区向育龄妇女加强推广增补叶酸,以期在短期内提高妇女体内叶酸水平,降低胎儿神经管畸形发病危险性。

(本文现场工作得到了山西省卫生厅及江苏省无锡市妇幼保健院、无锡市新区妇幼保健院和平定县妇幼保健院的大力支持;血标本采集与问卷调查工作得到山西省各级妇幼保健部门的郭湛英、金永生、翟秀琴、周林籽、王秀平、郭润清及无锡市妇幼保健院章斐然、童玉瑛等老师的支持,谨此致谢)

## 参 考 文 献

- 1 Czeizel A, Dudas I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med*, 1992, 327: 1832-1835.
- 2 Tolarova M, Harris J. Reduced recurrence of orofacial clefts after periconceptional supplementation with high-dose folic acid and multivitamins. *Teratology*, 1995, 51: 71-72.
- 3 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.
- 4 Berry RJ, Li Z, Erickson JD, et al. Prevention of neural tube defects with folic acid in China. *N Engl J Med*, 1999, 20: 1485-1490.
- 5 Oakley GP. Folate deficiency is an "imminent health hazard" causing a worldwide birth defects epidemic. *Birth Defects Research (Part A)*, 2003, 67: 903-904.
- 6 李智文, 任爱国, 张乐, 等. 中国 2003 年出生缺陷高发区和低发区重大体表畸形患病率监测. *中华流行病学杂志*, 2005, 26: 252-257.
- 7 刘向东. 中国神经管畸形高低发地区 and 不同季节里婚检妇女叶酸营养状况的对比研究. 公共卫生学院. 北京: 北京医科大学, 1992.
- 8 李智文. 山西省出生缺陷持续高发的流行病学特征及危险因素研究. 公共卫生学院. 北京: 北京大学, 2004.
- 9 O' Broin SD, Kelleher BP. Optimization of erythrocyte folate extraction. *Clin Chem*, 2001, 47: 2181-2182.
- 10 郝玲, 郑俊池, 田熠华, 等. 血浆叶酸两种常用检测方法检验结果的比较. *北京大学学报(医学版)*, 2004, 36: 210-214.
- 11 代礼, 朱军, 周光萱, 等. 1996-2000 年全国神经管缺陷的动态监测. *中华预防医学杂志*, 2002, 36: 402-405.
- 12 Daly LE, Kirke PN, Molloy A, et al. Folate levels and neural tube defects: implications for prevention. *JAMA*, 1995, 274: 1698-1702.
- 13 Hao L, Ma J, Meir JS, et al. Geographical, seasonal and gender differences in folate status among Chinese adults. *J Nutr*, 2003, 133: 3630-3635.
- 14 卫生部科技教育司. 卫生部十年 100 项成果推广项目汇编(上册). 北京: 红旗出版社, 1996.
- 15 FAO/WHO expert consultation on human vitamin and mineral requirements. *Folate and folic acid*, 2000.
- 16 Brown JE, Jacobs DR, Hartman TJ, et al. Predictors of red cell folate level in women attempting pregnancy. *JAMA*, 1997, 277: 548-552.
- 17 Wald N, Law M, Morris J, et al. Quantifying the effect of folic acid. *Lancet*, 2001, 358: 2069-2073.
- 18 高树生, 洪渝, 刘月旺, 等. 正常妊娠血清叶酸和维生素 B12 水平的动态变化. *中华围产医学杂志*, 2002, 5: 56-57.
- 19 周丽南, 卢玉英, 赖永榕, 等. 广西毛南族农村妇女血清叶酸水平调查. *广州医科大学学报*, 1995, 12: 467-468.
- 20 Ramin M. Body mass index and serum folate in childbearing age women. *Eur J Epidemiol*, 2004, 19: 1029-1036.

(收稿日期: 2005-12-22)

(本文编辑: 张林东)