

叶酸预防神经管畸形服用方法研究进展

于海涛 程宁 白亚娜

【关键词】 叶酸; 神经管畸形

Progress on using folic acid to prevent neural tube defects

YU Hai-tao¹, CHENG Ning², BAI Ya-na^{2, 3}. 1 Laboratory of Lanzhou University First Hospital, Lanzhou 730000, China; 2 Reproductive Health and Research Center for Birth Defects, Lanzhou University; 3 College of Public Health, Institute of Epidemiology and Health Statistics, Lanzhou University
Corresponding author: CHENG Ning, Email: chengn@lzu.edu.cn
This work was supported by a grant from the National Science and Technology Support Project (No. 2006BAI05A01).

【Key words】 Folic acid; Neural tube defects

神经管畸形(NTDs)是造成孕妇流产、围产儿和婴儿死亡及终身残疾的主要原因之一。NTDs 存活者对家庭和社会造成了严重的经济和社会负担。目前叶酸预防 NTDs 研究取得了较好的成果,但对妇女增补叶酸的最佳时点尚有不同认识^[1]。妇女在正确时间内补充合理剂量的叶酸,对降低 NTDs 的发生和提高叶酸的利用率具有重要现实意义。现将近年来有关研究进展综述如下。

1. 叶酸服用方法的人群干预研究:

(1) 每日服用方法: 多国学者对叶酸的服用方法进行了研究,早在 1992 年 Czeizel 和 Dudas^[2]对孕龄妇女进行的随机对照实验(孕龄妇女至少在孕前 1 个月每天补充富含 0.8 mg 叶酸的多种维生素),结果显示围孕期增补 0.8 mg/d 的叶酸可以降低 NTDs 的初发。英国人 Wald 等^[3]对 13 项关于服用叶酸血清浓度研究的实验结果进行队列分析,结果表明 0.4 mg/d 叶酸可预防 36.0%、1.0 mg/d 叶酸可预防 57.0%、5.0 mg/d 叶酸可预防 85.0% 的 NTDs 胎儿发生,因此建议孕龄妇女服用 5.0 mg/d 叶酸。Wilson 等^[4]建议高风险妇女(怀孕前受影响:有胰岛素依赖型糖尿病家族病史或服用卡马西平与丙戊酸治疗癫痫者)从孕前 3 个月至孕后 12 周每日服用 5.0 mg 叶酸以预防 NTDs 的再发。上述研究表明,每日服用叶酸预防 NTDs 发生的效果与服用叶酸剂量有关。

国内一项研究显示^[5],对于没有生育 NTDs 患儿史的妇女,尽可能采用每日增补方法,即叶酸 0.4 mg/d;在叶酸水

平严重缺乏的地区(如北方农村)可以考虑提高到 0.8 mg/d,最高不超过 1.0 mg/d,对于高风险妇女(以前曾经生育过 NTDs 患儿、近亲中有 NTDs 生育史)增补最低剂量为 0.8 mg/d,最高剂量不超过 5.0 mg/d。从 1993—1995 年对我国北方和南方孕龄妇女服用叶酸预防 NTDs 效果的研究显示,在孕前 1 个月到孕后 3 个月每日服用叶酸 0.4 mg,可减少 85.0% (NTDs 高发区的北方)和 41.0% (NTDs 低发区的南方)的 NTDs 的发生^[6]。我国卫生部建议,所有新婚妇女从结婚(在城市也可以从计划怀孕时)起到孕后 3 个月,应每日服用叶酸 0.4 mg;经产妇再次怀孕时,也应当在孕前开始服用,以预防 NTDs 的发生。

(2) 每周服用方法: 由于每日服用叶酸费用高、依从性差,因此研究人员开始探讨每周服用一次叶酸的可行性和效果。墨西哥与美国德克萨斯州交界地区为 NTDs 高发区,1999 年 8 月起当地卫生部门为约 25 万名低收入育龄妇女分发 5.0 mg 叶酸片,并建议妇女每周服用 1 片。2001 年无脑畸形发生率从 1999 年的 0.55‰ 降至 0.29‰;脊柱裂发生率从 1999 年的 0.47‰ 降至 0.22‰; NTDs 的预防率接近 50.0%^[7]。一项以 18~40 岁并且红细胞(RBC)浓度在 295~905 nmol/L 的未孕妇女为研究对象的试验,随机将其分成两组进行每周增补 2.8 mg 叶酸和每日增补 0.4 mg 叶酸,在第 12 周时每周服用组的平均叶酸水平从 608(553~668) nmol/L 增加到 900(828~978) nmol/L,其中 49.0% 的妇女 RBC 叶酸浓度 >905 nmol/L;每日服用组平均叶酸水平从 615(560~677) nmol/L 增加到 1053(957~1158) nmol/L,其中 74.0% 的妇女 RBC 叶酸浓度 >905 nmol/L^[8]。2008 年 Rosenthal 等^[9]对 140 名 18~49 岁的妇女随机分配服用叶酸每日 1.0 mg 和每周 5.0 mg 两组,结果显示两种增补方法的妇女血浆叶酸水平和 RBC 叶酸水平在第 12 周时均较试验前的基线水平显著增加,但每日增补组的血清叶酸增高幅度(6.3~14.9 ng/ml)高于每周增补组的增高幅度(6.9~10.1 ng/ml)。因此,每日服用叶酸的方法好于每周服用方法。

2. 叶酸服用方法的研究依据:

(1) 叶酸服用最佳时间: 人类神经系统的发育是从胚胎期第 3 周开始延续至妊娠后第 4 周末。在此期间,所有能阻碍、干扰正常发育过程的因素包括遗传及环境两方面均可使神经管的闭合发生障碍,从而产生 NTDs。一般认为 NTDs 是由于在胚胎发育的第 26~28 天神经管未闭合而造成的头部至脊柱部位,从无脑到轻度脊柱裂不同程度的畸形。

叶酸是一种低分子量不耐热的水溶性维生素,人体自身不能合成,必须完全依赖外源性供给。如果从怀孕以后再增

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2011.08.022

基金项目: 国家科技支撑计划(2006BAI05A01)

作者单位: 730000 兰州大学第一医院检验科(于海涛), 生殖健康与出生缺陷研究中心(程宁、白亚娜), 公共卫生学院流行病与卫生统计学研究所(白亚娜)

通信作者: 程宁, Email: chengn@lzu.edu.cn

补叶酸,由于受孕时间不能马上确定,等到已经确定后再增补为时已晚,同时增补叶酸后,叶酸的血液浓度达到Dudas理想水平也需要一定时间,可能已经对胎儿造成不良后果。

2010年丹麦国家卫生署规定妇女应从计划怀孕开始服用叶酸直至孕后3个月^[10]。2003年4月起在我国枣庄市薛城区推广孕龄妇女服用叶酸增补剂0.4~0.8 mg/d,到2007年4月服用人数达到7200名,其中6209名已生育。通过与同期6300名未服用叶酸增补剂的妇女对比,发现育龄妇女服用叶酸0.4~0.8 mg/d^[11],4周后体内叶酸才能达到正常水平;因此提出预防NTDs应从怀孕前1个月开始服用叶酸至怀孕后3个月止;准备怀孕的妇女最好从孕前3个月服用叶酸0.4 mg/d直至孕后3个月止。

(2)叶酸服用剂量-反应关系:人们通过检测RBC中叶酸的浓度可以有效的评价服用叶酸的效果,当其浓度>906 nmol/L能更好的预防NTDs发生。Bar-Oz等^[12]通过2005—2006年的调查发现,尽管人们食用富含叶酸的面粉及富含叶酸的多种维生素,仍有40.0%的孕龄妇女和36.0%的怀孕妇女体内RBC的叶酸浓度没有达到900 nmol/L。2009年Nguyen等^[13]对未孕妇女分别每天增补5 mg和1.1 mg叶酸,30 d后测定体内RBC的叶酸浓度分别是(2339±782) nmol/L和(1625±339) nmol/L,均达到较好地预防NTDs发生的最低RBC浓度。Brämswig等^[14]对46名未孕妇女连续16周补充叶酸0.8 mg/d,在第4周用微生物方法测得RBC中叶酸浓度(1430±53) nmol/L。上述研究显示,孕龄妇女每天补充0.8 mg叶酸,1个月后体内叶酸浓度即能预防NTDs的发生,而且随着服用叶酸的剂量增加,体内叶酸的浓度也随之增加。

(3)叶酸服用安全性:多年来人们在肯定叶酸预防NTDs效果的同时,对其安全性一直存在疑问;认为增补叶酸尤其是大剂量的服用叶酸可能掩盖VB₁₂的缺乏,增加因VB₁₂缺乏而造成永久性神经损坏的危险性。2009年Wolff等^[15]指出,孕龄期补充叶酸不能阻止由于VB₁₂缺乏而引起的神经系统后遗症。2003年Li等^[16]对242 015名服用0.4 mg/d叶酸的孕龄妇女进行队列研究,结果显示育龄妇女服用0.4 mg/d叶酸不能增加多胞胎的出生率。Gindler等^[17]针对23 806名妇女研究服用叶酸与其发生流产风险关系,结果显示服用叶酸0.4 mg/d并不能增加发生流产的风险。Zeng等^[18]对中国西北部地区5228名怀孕妇女进行随机队列研究发现,服用含铁叶酸比单独服用叶酸能更好的减少新生儿死亡率;服用多种微量元素相对于单独服用叶酸虽然可轻微的增加新生儿的体重,但不能降低新生儿的死亡率。近来美国的一份相关研究显示,在人体服用高剂量叶酸增补剂时,当体内VB₁₂的含量不足时,高剂量叶酸与胎儿贫血和认知障碍有关;当体内VB₁₂的含量正常时,高剂量叶酸可以预防胎儿的认知障碍发生^[19]。

Stevens等^[20]对1992年收集到的70 656名饮食信息的绝经后妇女(其中3898名妇女在随后的13年间患乳腺癌疾病)进行前瞻性队列研究,发现高蛋氨酸浓度可以降低绝经后妇女乳腺癌的发生;而相对低剂量服用叶酸者,高剂量服用者

乳腺癌发病率更高,因此推断叶酸的大量摄入可能会增加与绝经后乳腺癌的发生。

3. 影响叶酸服用效果的因素:

(1)叶酸服用的依从性:有研究显示孕前3个月至孕后3个月的怀孕妇女单纯增补叶酸或叶酸联合其他维生素的营养增补剂能够显著地降低新生儿NTDs的发生率,然而连续6个月服用是否能够坚持,即营养增补剂服用者依从性的好坏将会影响其预防效果。2008年Garikapaty等^[21]调查显示,65.0%的美国密苏里州围孕期妇女没有规律地服用复合维生素。而澳大利亚的研究显示只有30.0%孕龄妇女完全按照政府规定叶酸的服用时间和剂量来执行,43.0%的妇女间断服用,27.0%的妇女没有服用^[22]。2008年荷兰的研究显示37.0%的育龄妇女在怀孕前没有补充足够的叶酸,其主要原因是意外怀孕(OR值9.5CI:7.2~12.4, P<0.001)、低教育水平(OR值2.5CI:1.8~3.6, P<0.001)和西方人的种族(OR值3.5CI:2.9~4.3, P<0.001)^[23]。Ren等^[24]调查了我国某地推广叶酸计划10年后人群对叶酸的知晓情况,发现妇女叶酸知晓率为36.0%,服用率为15.0%。在不按正常程序服用叶酸的情况下,妇女体内血清叶酸和RBC叶酸不能维持在较高水平,效果大打折扣甚至起不到任何作用。

(2)健康教育效果评价:教育程度的高低直接影响到叶酸的服用效果。有报道受到良好教育的人能够相对比较好的服用叶酸^[10];而低教育水平的人则更应该加强其叶酸的服用意识。BlancoMunoz等^[25]利用流行病学监测系统登记的NTDs患儿进行病例对照研究发现,NTDs主要高发生在文化程度低、经济收入状况差及职业在农村、工厂和经商的女性人群中。国内李常惠等^[26]报道NTDs的发病率特点是城镇低于农村、女性高于男性,多胎是单胎患NTDs的2.38倍。

通过各国开展叶酸预防NTDs的成果推广和健康教育活动,有关叶酸和NTDs知识的知晓率和叶酸增补剂服用率有了一定的提高。调查美国密歇根州东南部160名19~50岁的拉丁裔育龄妇女中,114人(71.0%)听说过叶酸,84人(74.0%)知道叶酸预防出生缺陷,63人(55.0%)了解服用叶酸的关键时间,76人(67.0%)可以找到至少一种富含叶酸的食物^[27];在对她们进行教育活动后,136人(85%)提出吃更多的叶酸和/或补充富含叶酸食物的想法。Chan等^[28]对1994年10月至1995年8月在澳大利亚南部进行的一项以人群为基础的健康促进活动的效果评价显示,通过该活动人群的叶酸知识水平、妊娠前后服用叶酸的妇女比例、卫生服务人员、计划怀孕的妇女服用叶酸的的比例均显著增加,叶酸片的销售量增加了一倍;NTDs的患病率由1996年的2.0‰下降至1999年的1.0‰,说明短期健康促进活动以较少的经费成功地提高了人群叶酸的知识水平。李竹等^[29]的研究发现,在中国部分地区,随着叶酸片的发放数量增加,NTDs的发生率呈下降趋势。因此,提高人群服用叶酸的知识水平,可以降低NTDs胎儿的出生。

综上所述,关于叶酸和NTDs关系的研究已取得较大的进展,但目前研究人员对妇女服用叶酸最佳时间和具体剂量问题仍没有完全达成一致意见。应大力宣传服用叶酸的重

要性及增强人们服用叶酸的意识,可提高服用叶酸的依从性;孕龄妇女增加服用叶酸的剂量和提高有效服用率(从孕前 1 个月至孕后 2 个月每天服用 0.4~0.8 mg 叶酸)可能会更好地预防 NTDs 的发生^[30]。

参 考 文 献

- [1] Fang YX, Ye RW, Zhao YL, et al. The best point for women to add folic acid to prevent neural tube defects. *Chin Maternal Child Health*, 2009, 24(2): 223-227. (in Chinese)
方玉霞, 叶荣伟, 赵亚玲, 等. 妇女增补叶酸预防神经管畸形发生的最佳时点. *中国妇幼保健*, 2009, 24(2): 223-227.
- [2] Czeizel AE, Dudas I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med*, 1992, 327: 1832-1835.
- [3] Wald NJ, Law MR, Morris JK, et al. Quantifying the effect of folic acid. *Lancet*, 2001, 358(9298): 2069-2073.
- [4] Wilson RD, Johnson JA, Wyatt P, et al. Pre-conceptional vitamin/folic acid supplementation 2007: the use of folic acid in combination with a multivitamin supplement for the prevention of neural tube defects and other congenital anomalies. *J Obstet Gynaecol Can*, 2007, 29(12): 1003-1026.
- [5] Ren AG, Zhang L, Li ZW, et al. Periconceptional prevention of fetal neural tube defects folic acid dose and safety. *J Reproductive Health*, 2004, 15(4): 365-367. (in Chinese)
任爱国, 张乐, 李智文, 等. 围孕早期预防胎儿神经管畸形增补叶酸的剂量和安全性. *中国生育健康杂志*, 2004, 15(4): 365-367.
- [6] Berry RJ, Li Z, Erickson JD, et al. Prevention of neural-tube defects with folic acid in China. *N Engl J Med*, 1999, 341(20): 1485-1490.
- [7] Martinez V, Perez JZ, Vazquez PA, et al. Decline of neural tube defects cases after a folic acid campaign in Nuevo Leon, Mexico. *Teratology*, 2002, 66: 249-256.
- [8] Norsworthy B, Skeaff CM, Adank C, et al. Effects of once-a-week or daily folic acid supplementation on red blood cell folate concentrations in women. *Eur J Clin Nutr*, 2004, 58(3): 548-554.
- [9] Rosenthal J, Milla G, Flores A, et al. Effect of different dosage and administration schedules of folic acid on blood folate levels in a population of Honduran women of reproductive age. *Public Health Nutr*, 2008, 11(8): 822-830.
- [10] Rasmussen MM, Clemmensen D. Folic acid supplementation in pregnant women. *Ugeskr Laeger*, 2010, 172(8): 613.
- [11] Cao JL. Small dose of folic acid to prevent neural tube defects Effect. *J Reproductive Health*, 2008, 19(4): 235-236. (in Chinese)
曹敬亮. 小剂量叶酸预防神经管畸形效果观察. *中国生育健康杂志*, 2008, 19(4): 235-236.
- [12] Bar-Oz B, Koren G, Nguyen P, et al. Folate fortification and supplementation—are we there yet? *Reprod Toxicol*, 2008, 25(4): 408-412.
- [13] Nguyen P, Tam C, O'Connor DL, et al. Steady state folate concentrations achieved with 5 compared with 1.1 mg folic acid supplementation among women of childbearing age. *Am J Clin Nutr*, 2009, 89(3): 844-852.
- [14] Brämwig S, Prinz-Langenohl R, Lamers Y, et al. Supplementation with a multivitamin containing 800 microg of folic acid shortens the time to reach the preventive red blood cell folate concentration in healthy women. *Int J Vitam Nutr Res*, 2009, 79(2): 61-70.
- [15] Wolff T, Witkop CT, Miller T, et al. Folic acid supplementation for the prevention of neural tube defects: an update of the evidence for the U.S. preventive services task force. *Annals Internal Med*, 2009, 150: 632-639.
- [16] Li Z, Gindler J, Hong W, et al. Folic acid supplements during early pregnancy and likelihood of multiple births: a population-based cohort study. *Lancet*, 2003, 361: 380-384.
- [17] Gindler J, Li Z, Berry RJ, et al. Folic acid supplements during pregnancy and risk of miscarriage. *Lancet*, 2001, 358: 796-800.
- [18] Zeng L, Dibley MJ, Cheng Y, et al. Impact of micronutrient supplementation during pregnancy on birth weight, duration of gestation, and perinatal mortality in rural western China: double blind cluster randomised controlled trial. *BMJ*, 2008, 337: a2001.
- [19] 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.
- [20] Stevens VL, McCullough ML, Sun JZ, et al. Folate and other one-carbon metabolism-related nutrients and risk of postmenopausal breast cancer in the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort 1, 2. *Am J Clin Nutr*, 2010, 91: 1708-1715.
- [21] Garikapaty VP, Feyerharm R, Zhu B. Folic acid consumption among Missouri women in the periconceptional period. *Mo Med*, 2008, 105(6): 504-509.
- [22] Conlin ML, MacLennan AH, Broadbent JL. Inadequate compliance with periconceptional folic acid supplementation in South Australia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2006, 46(6): 528-533.
- [23] Timmermans S, Jaddoe VW, Mackenbach JP, et al. Determinants of folic acid use in early pregnancy in a multi-ethnic urban population in the Netherlands: the generation R study. *Prev Med*, 2008, 47(4): 427-432.
- [24] 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.
- [25] Blane Munoz J, Laeasana M, Borja Aburto VH, et al. Socioeconomic factors and the risk of anencephaly in a Mexican population: a case-control study. *Public Health Rep*, 2005, 120(1): 39-45.
- [26] Li CH, Shang T, Tian CY. 309 cases of neural tube defects related factors of perinatal. *Chin Maternal Child Health*, 2004, 19(24): 69-71. (in Chinese)
李常惠, 尚涛, 田崇阳. 309 例神经管缺陷围产儿相关因素研究. *中国妇幼保健*, 2004, 19(24): 69-71.
- [27] Kannan S, Menotti E, Scherer HK. 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.
- [28] Chan A, Pickering J, Haan E, et al. Folate before pregnancy: the impact on women and health professionals of a population-based health promotion campaign in South Australia. *Med J Aust*, 2001, 174(12): 631-636.
- [29] Li Z, Chen X, Zhao P, et al. Women folic acid to prevent neural tube defects and work to promote the results of five-year summary. *Chin Public Health*, 2001, 17(8): 725-727. (in Chinese)
李竹, 陈新, 赵平, 等. 妇女增补叶酸预防神经管畸形推广研究五年成果和工作总结. *中国公共卫生*, 2001, 17(8): 725-727.
- [30] Bai YN, Zhu J, Wang MZ, et al. The compliance behavior status of pregnant women taking folic acid in Gansu province and the research of folic acid compliance definition. *J Hyg Res*, 2011, 40(2): 183-186. (in Chinese)
白亚娜, 朱军, 王敏珍, 等. 甘肃省围孕期妇女服用叶酸依从行为现状及叶酸依从性的界定研究. *卫生研究*, 2011, 40(2): 183-186.

(收稿日期: 2011-02-25)

(本文编辑: 尹廉)