

# 围受孕期增补叶酸预防神经管缺陷指南(2017)

围受孕期增补叶酸预防神经管缺陷指南工作组

神经管缺陷(neural tube defects, NTDs), 又称神经管畸形, 是由于胚胎发育早期神经管闭合不全所引起的一类先天缺陷, 主要临床类型包括无脑、脊柱裂和脑膨出。无脑和严重脑膨出常引起死胎、死产, 少数虽可活产, 但存活时间很短; 脊柱裂和轻度脑膨出患儿虽可存活, 但无法治愈, 常导致终身残疾, 表现为下肢瘫痪、大小便失禁、智力低下等。脊柱裂患儿还易并发脑积水, 患儿多过早夭折。因此, NTDs 是重大公共卫生问题, 给患儿家庭带来沉重的精神和经济负担, 消耗有限的社会医疗卫生资源, 影响出生人口素质。

为预防 NTDs, 原国家卫生部于 2009 年 6 月启动了“增补叶酸预防神经管缺陷”重大公共卫生项目, 为农村户籍有生育计划的妇女免费提供叶酸增补剂<sup>[1]</sup>; 此后, 有生育计划的城镇户籍妇女也被纳入叶酸增补剂发放对象。

为了解答妇幼保健人员和公众在增补叶酸预防 NTDs 方面存在的疑问, 中国妇幼保健协会出生缺陷防治与分子遗传分会组成围受孕期增补叶酸预防神经管缺陷工作组, 制定本指南。

本指南是在充分复习国内外文献, 参考其他国家和世界卫生组织的指南或建议, 并结合 NTDs 在中国的分布特点、居民膳食叶酸摄入情况及血液叶酸水平等因素后制定的。

本指南标记的证据强度和推荐分级依据加拿大预防保健专业委员会(The Canadian Task Force on Preventive Health Care)的标准<sup>[2]</sup>, 见表 1 和表 2。

表 1 本指南标记的证据强度<sup>[2]</sup>

证据强度	说明
I	证据来自至少 1 个高质量的随机对照试验。
II-1	证据来自设计良好的非随机对照试验。
II-2	证据来自设计良好的队列研究(前瞻性或回顾性)或者病例对照研究, 最好来自 1 个以上的中心或研究团队。
II-3	证据来自对不同时间或地点的干预或非干预效果的比较研究。
III	权威机构的意见、临床经验、描述性研究或者专家委员会报告等。

表 2 本指南标记的推荐分级<sup>[2]</sup>

推荐分级	说明
A	有充足证据推荐临床应用。
B	有部分证据推荐临床应用。
C	现有证据不一致, 不能做出推荐或不推荐临床应用的建议。
D	有部分证据不推荐临床应用。
E	有充足证据不推荐临床应用。
I	缺乏足够证据给出建议。

## 核心推荐

对每名备孕或孕早期妇女, 应采集夫妻双方的疾病史、生育史、家族史、饮食情况、药物服用情况、行为习惯等信息, 并进行必要的体格检查和实验室检查。根据以下情况, 提出妇女增补叶酸的建议。

1. **无高危因素的妇女:** 建议从可能怀孕或孕前至少 3 个月开始, 每日增补 0.4 mg (II-1A) 或 0.8 mg 叶酸 (IA), 直至妊娠满 3 个月。

2. **有神经管缺陷生育史的妇女:** 建议从可能怀孕或孕前至少 1 个月开始, 每日增补 4 mg 叶酸, 直至妊娠满 3 个月 (IA)。鉴于国内没有 4 mg 而有 5 mg 叶酸剂型, 亦可每日增补 5 mg 叶酸。

3. **夫妻一方患神经管缺陷或男方既往有神经管缺陷生育史的妇女:** 建议从可能怀孕或孕前至少 1 个月开始, 每日增补 4 mg 叶酸, 直至妊娠满 3 个月 (II-2A)。鉴于国内没有 4 mg 而有 5 mg 叶酸剂型, 亦可每日增补 5 mg 叶酸。

作者单位: 中国妇幼保健协会出生缺陷防治与分子遗传分会

通讯作者: 任爱国 (renag@pku.edu.cn) 100191, 北京大学生育健康研究所

4. 患先天性脑积水、先天性心脏病、唇腭裂、肢体缺陷、泌尿系统缺陷,或有上述缺陷家族史,或一、二级直系亲属中有神经管缺陷生育史的妇女:建议从可能怀孕或孕前至少 3 个月开始,每日增补 0.8 ~ 1.0 mg 叶酸,直至妊娠满 3 个月(II - 2A)。

5. 患糖尿病、肥胖或癫痫的妇女:建议从可能怀孕或孕前至少 3 个月开始,每日增补 0.8 ~ 1.0 mg 叶酸,直至妊娠满 3 个月(II - 2A)。

6. 正在服用增加胎儿神经管缺陷风险药物的妇女:正在服用卡马西平、丙戊酸、苯妥英钠、扑米酮、苯巴比妥、二甲双胍、甲氨蝶呤、柳氮磺胺吡啶、甲氧苄啶、氨苯蝶啶、考来烯胺等药物的妇女,建议从可能怀孕或孕前至少 3 个月开始,每日增补 0.8 ~ 1.0 mg 叶酸,直至妊娠满 3 个月(II - 2A)。

7. 患胃肠道吸收不良性疾病的妇女:建议从可能怀孕或孕前至少 3 个月开始,每日增补 0.8 ~ 1.0 mg 叶酸,直至妊娠满 3 个月(II - 2A)。

**个性化增补**

妇女如有以下情况,可酌情增加补充剂量或延长孕前增补时间:①居住在北方,尤其北方农村;②饮食中新鲜蔬菜和水果食用量小;③血液叶酸水平低;④MTHFR 677 位点 TT 基因型;⑤备孕时间短。

对于高同型半胱氨酸血症妇女,建议每日增补至少 5 mg 叶酸,直至血液同型半胱氨酸水平降至正常后再考虑受孕,且持续每日增补 5 mg 叶酸,直至妊娠满 3 个月(II - 3A)。

在建议增补叶酸的同时,应告知妇女多食用富含叶酸的食物,如绿叶蔬菜和新鲜水果;同时,养成健康的生活方式,保持合理体重,采取综合措施,降低胎儿神经管缺陷的风险(II - 2A)。

**一、NTDs 的胚胎发生特点**

正常情况下,人类的胚胎神经管在受孕后第 21 天(相当于末次月经后第 35 天)开始闭合,至第 28 天(相当于末次月经后第 42 天)完成闭合<sup>[3]</sup>。如果在此期间母亲体内叶酸水平不足,胎儿神经管闭合就可能会出现障碍,从而导致 NTDs。神经管前端闭合障碍会导致无脑,后端闭合障碍会导致脊柱裂,前端后部局限性闭合障碍会导致脑膨出,整个神经管闭合障碍将会导致颅脊柱裂(属于无脑的一种类型)。由于胚胎神经管开始闭合时许多妇女并不知道已受孕,而得知受孕后再增补叶酸就错过了预防 NTDs 的最佳时机,因此,增补叶酸应从孕前开始。

鉴于许多妊娠并非计划之中,所以建议可能怀孕的育龄妇女均应每日增补叶酸。

**二、NTDs 在中国的分布特征**

NTDs 患病率分布在中国呈现北方高于南方的特点。原国家卫生部 1986 ~ 1987 年间对全国 29 个省、自治区和直辖市的出生缺陷发生情况进行了调查,结果显示,除西藏自治区外,长江流域以北 15 个省、自治区、直辖市的 NTDs 围产期患病率平均为 4.5‰,最高为 10.5‰;长江流域以南 13 个省、自治区、直辖市的 NTDs 围产期患病率平均为 1.1‰,最低为 0.7‰<sup>[4]</sup>。可见,NTDs 患病率在中国北方和南方之间差异巨大。NTDs 患病率地域之间的差异至今仍然存在<sup>[5]</sup>。中国 NTDs 患病率分布的另一个特点为农村高于城镇。根据全国出生缺陷监测网的数据,2006 ~ 2008 年全国城镇居民的 NTDs 围产期患病率为 1.0‰,农村居民为 2.2‰;这一差距在北方地区更明显,分别为 1.2‰和 3.0‰<sup>[5]</sup>。如果将因产前诊断而引产的 NTDs 病例计算在内,2014 年北方部分农村地区的 NTDs 总患病率高达 31.5‰<sup>[6]</sup>。

**三、叶酸的生物利用率及需要量**

叶酸又称维生素 B<sub>9</sub>,在人体内不能合成,只能外源性摄入。深绿色蔬菜、柑橘类水果、豆类、坚果、动物肝脏等食物内富含天然叶酸(folate)。药物、增补剂、强化食品内添加的叶酸多为人工合成叶酸(folic acid)。天然叶酸的生物利用率低,只有人工合成叶酸的 60% 左右。在估计叶酸总摄入量时,以 1μg 天然叶酸为 1 个单位的膳食叶酸当量,将增补的人工合成叶酸进行折算:1μg 人工合成叶酸按 1.7μg 膳食叶酸当量计算。总膳食叶酸当量(μg) = 膳食叶酸(μg) + 1.7 × 合成叶酸(μg)<sup>[7]</sup>。

非妊娠妇女的叶酸平均需要量(estimated average requirement, EAR)为每日 320 μg 膳食叶酸当量,推荐摄入量(recommended dietary allowance, RDA 或 recommended nutrient intake, RNI)为每日 400 μg;妊娠妇女的 EAR 为每日 520 μg, RDA 为每日 600 μg<sup>[8]</sup>。平均需要量指的是满足一半(50%)妇女所需的剂量,而推荐摄入量指满足绝大多数(97% ~ 98%)妇女所需的剂量<sup>[8]</sup>。可能怀孕或有生育计划的妇女,应通过食用富含叶酸食品(芦笋、菠菜、西兰花、黄豆、柑橘类水果、干果等)达到推荐摄入量。

妊娠期从增补剂或强化食品获取的叶酸可耐受最高摄入量 (tolerable upper intake level, UL) 为每日 1 mg。UL 是平均每日可以摄入某种营养素的最高量, 这一剂量对一般人群中的几乎所有个体都不至于产生健康损害<sup>[8]</sup>。

#### 四、不同地区育龄妇女的膳食叶酸摄入量和血液叶酸水平

中国北方地区育龄妇女膳食叶酸摄入量低于南方地区育龄妇女; 在北方地区, 农村育龄妇女膳食叶酸摄入量低于城镇妇女; 在南方地区, 农村育龄妇女的膳食叶酸摄入量接近或略高于城镇妇女<sup>[9]</sup>。

在北方 NTDs 高发的农村地区调查发现, 婚检妇女每日叶酸摄入量中位数 (四分位间距) 为 103  $\mu\text{g}$  (69 ~ 147  $\mu\text{g}$ ), 不及 EAR (320  $\mu\text{g}$ ) 的 1/3; 99% 的妇女每日叶酸摄入量达不到 EAR, 所有妇女每日叶酸摄入量均未达到 RDA (400  $\mu\text{g}$ )<sup>[10]</sup>。

血液叶酸水平与膳食叶酸摄入量的分布相似, 即北方地区育龄妇女血液叶酸水平低于南方地区育龄妇女; 北方农村育龄妇女血液叶酸水平低于城镇妇女<sup>[9,11]</sup>; 在南方, 农村育龄妇女血液叶酸水平低于城镇妇女<sup>[11]</sup>, 但亦有前者高于后者的报道<sup>[9]</sup>。最近调查发现, 在中国北方某神经管缺陷高发地区, 近期有生育计划的妇女中, 88% 血浆叶酸浓度低于 18 nmol/L<sup>[12]</sup>; 46% 孕早中期妇女的红细胞叶酸浓度低于 906 nmol/L (未发表资料)。因此, 对于生活在北方, 尤其是生活在北方农村地区的育龄妇女, 可以适当提高叶酸增补剂量。

#### 五、妇女膳食叶酸摄入量高可降低胎儿 NTDs 风险

美国南卡罗来纳州的一项以人群为基础的病例对照研究发现, 在调整混杂因素后, 与膳食叶酸摄入量最低四分位组相比, 摄入量最高四分位组的 NTDs 风险降低 60% ( $OR = 0.40, 95\% CI: 0.19 \sim 0.84$ )<sup>[13]</sup>。美国加利福尼亚州的另一项病例对照研究也获得了类似结果, 与膳食叶酸摄入量最低四分位组相比, 最高四分位组 NTDs 风险降低 31% ( $OR = 0.69, 95\% CI: 0.47 \sim 1.0$ )<sup>[14]</sup>。因此, 通过改变膳食结构, 增加叶酸摄入量, 具有降低胎儿 NTDs 风险的作用 (II-2A)。

#### 六、围受孕期叶酸缺乏增加胎儿 NTDs 风险

妊娠妇女血液叶酸水平与胎儿 NTDs 风险之间存在密切的负相关。比如, 红细胞叶酸浓度

< 340 nmol/L 时, NTDs 发病率为 6.6%, 而当红细胞叶酸浓度升高至 906 nmol/L 以上时, NTDs 发病率降低至 0.8%<sup>[15]</sup>, 表明妇女围受孕期血液叶酸浓度低, 生育 NTDs 患儿的风险增加。

#### 七、围受孕期增补叶酸降低胎儿 NTDs 风险

20 世纪 80 年代初, 英国医学研究会 (British Medical Research Council) 在 7 个国家的 33 所医院, 开展了一项多中心随机对照临床试验, 以验证增补大剂量叶酸是否能够预防 NTDs 的再发 (前次妊娠为 NTDs 的妇女再次生育 NTDs 患儿)。1 817 名高危妇女被随机分为 4 组: 单纯叶酸 (4 mg)、多种维生素 (维生素 A、D、B<sub>1</sub>、B<sub>2</sub>、B<sub>6</sub>、C 以及烟酰胺)、含叶酸多种维生素、无维生素 (硫酸铁及磷酸二钙)。从妊娠之前开始服用, 直至妊娠满 12 周。1 195 名妇女有完整妊娠结局资料, 且知道胎儿是否患 NTDs。共发生 27 例 NTDs 病例, 其中 6 例在叶酸组 (单纯叶酸组与含叶酸多种维生素组), 21 例在非叶酸组 (多种维生素组与无维生素组)。增补叶酸可降低 72% 的 NTDs 再发风险; 全程服药可降低 83% 的再发风险; 不含叶酸的多种维生素无预防作用<sup>[16]</sup>。证明每日增补 4 mg 叶酸可有效降低 NTDs 的再发风险 (IA)。

同期, 在匈牙利进行了一项增补叶酸预防 NTDs 初发的随机对照研究。计划怀孕的妇女 (大多数为初次怀孕) 被随机分配到含叶酸维生素组 (0.8 mg 叶酸和 11 种其他维生素、4 种矿物质、3 种微量元素) 或微量元素组 (含铜、锌和很低剂量的维生素 C), 从妊娠前至少 28 天开始每日服用 1 次, 直至妊娠满 2 个月。4 753 名妇女确诊妊娠, 其中含叶酸维生素组 2 104 名和微量元素组 2 052 名妇女的妊娠结局明确。微量元素组发生 NTDs 6 例, 含叶酸维生素组无 NTDs 病例。两组之间 NTDs 发病率差异具有统计学意义 ( $P = 0.029$ ); 另外, 含叶酸维生素组的总先天畸形发病率 (13.3%) 低于微量元素组 (22.9%)<sup>[17]</sup>。该研究证明, 围受孕期每日增补含 0.8 mg 叶酸的多种微量营养素可降低 NTDs 的初发风险 (IA)。

20 世纪 90 年代, 原北京医科大学和美国疾病控制中心在中国河北、江苏和浙江 3 省进行了一项叶酸预防 NTDs 的大规模人群干预试验。对接受婚前医学检查或产前检查的妇女, 建议每日增补

0.4 mg 的单纯叶酸增补剂,直至妊娠满 3 个月。共确认了 247 831 名妇女的妊娠结局和孕期叶酸增补情况。以未服用叶酸增补剂和募集时妊娠已满 3 个月的妇女作为对照。在 NTDs 高发的北方地区,服用叶酸组的 NTDs 发病率为 1.3‰,未服叶酸组为 6.5‰,叶酸降低 79% 的 NTDs 风险;在南方地区,服用叶酸组的 NTDs 发生率为 0.7‰,未服用组为 0.8‰,降低 16% 的 NTDs 风险。如果将依从性好(实际服用叶酸片数 > 应服片数的 80%)组妇女与未服用叶酸组妇女比较,在北方地区,服用叶酸增补剂可以降低 85% 的 NTDs 风险;在南方地区,可降低 41% 的 NTDs 风险<sup>[18]</sup>。证明围受孕期每日增补 0.4 mg 单纯叶酸可有效降低胎儿 NTDs 的风险(II-1A)。

#### 八、药物、疾病与 NTDs 风险

某些抗惊厥药,如卡马西平、丙戊酸、苯妥英钠、扑米酮、苯巴比妥;降糖药,如二甲双胍;抗癌药,如甲氨蝶呤;抗菌药,如柳氮磺胺吡啶和甲氧苄啶;利尿药,如氨苯蝶啶;降血脂药,如考来烯胺,妊娠早期服用会增加胎儿 NTDs 的风险<sup>[19-22]</sup>。孕前糖尿病增加胎儿 NTDs 和先天性心脏病等多种先天缺陷的风险<sup>[23-26]</sup>,而膳食叶酸摄入量高或增补叶酸,有助于降低妇女生育 NTDs 患儿的危险<sup>[23,25]</sup>。因此,具有上述危险因素的妇女,应在增加膳食叶酸摄入的同时,每日增补 0.8 ~ 1.0 mg 叶酸(II-2A)。妇女肥胖也与胎儿 NTDs 风险升高存在关联性<sup>[27-29]</sup>,因此也应每日增补 0.8 ~ 1.0 mg 叶酸(II-2A)。

#### 九、叶酸增补剂服用方案与血液叶酸浓度

通过口服叶酸增补剂提高血液叶酸水平取决于基础血液叶酸水平、增补剂量和增补时间。在中国北方农村地区自然居住非妊娠育龄妇女中所做的一项随机对照实验发现,0.4 mg 叶酸,每日 1 次,服用至 3 个月时,平均红细胞叶酸浓度达到 914 nmol/L (880 ~ 950 nmol/L);4 mg 叶酸,每日 1 次,服用至 1 个月时,平均红细胞叶酸浓度为 866 nmol/L (820 ~ 914 nmol/L),接近 906 nmol/L。每日增补 0.1 mg 叶酸,服用至 6 个月时,平均红细胞叶酸浓度仍未达到 906 nmol/L<sup>[30]</sup>。该研究证明,每日服用 1 片 0.4 mg 叶酸,至少需要服用 3 个月,红细胞叶酸浓度才能达到预防 NTDs 的有效水平(IA);每日服用 4 mg 叶酸,需要服用 1 个月以上(IA)。

一项在德国非妊娠育龄妇女中所做的随机对照

试验发现,每日增补含 0.4 mg 叶酸的多种微量营养素,4 周后平均红细胞叶酸浓度为 805 nmol/L,尚未达到 906 nmol/L;只有每日增补含 0.8 mg 叶酸的多种微量营养素,4 周后平均红细胞叶酸浓度才能达到 906 nmol/L<sup>[31]</sup>。该研究所用多种微量营养素内所含叶酸为 1:1 的合成叶酸与 5-甲基四氢叶酸。德国妇女的基线红细胞叶酸浓度高于中国妇女,表明对叶酸营养状况相对较好的妇女,每日增补 0.8 mg 叶酸,需要增补 1 个月的时间,红细胞叶酸浓度才能达到有效预防 NTDs 的水平(IA)。

#### 十、血液叶酸浓度的正常值及叶酸测定方法

血液叶酸浓度包括血清(血浆)叶酸浓度和红细胞叶酸浓度。前者反映近期膳食叶酸摄入量,而红细胞叶酸浓度反映近 3 个月内的膳食叶酸摄入量<sup>[32]</sup>。临床上,血液叶酸浓度的正常值是为预防巨幼细胞贫血而制定的,血清叶酸浓度 < 6.8 nmol/L (< 3 ng/ml) 或红细胞叶酸浓度 < 226.5 nmol/L (< 100 ng/ml) 为叶酸缺乏<sup>[7]</sup>。当用于预防 NTDs 时,红细胞叶酸浓度 < 906 nmol/L (< 400 ng/ml) 为叶酸缺乏。事实上,红细胞叶酸浓度升高至 1292 nmol/L 时 NTDs 风险更低,但由于观察人数少,尚不能将这一浓度作为叶酸缺乏的界值<sup>[15]</sup>。有研究建议将 1000 nmol/L 作为预防 NTDs 的“最佳”红细胞叶酸浓度<sup>[33]</sup>。目前,尚无针对预防 NTDs 的血清叶酸浓度界值<sup>[7]</sup>。在 Daly 的研究中,血清叶酸浓度 16 nmol/L 组的 NTDs 发病风险为 0.9‰,与红细胞叶酸浓度 906 nmol/L 组的 NTDs 风险 0.8‰ 相似<sup>[15]</sup>。同样,尚未观察到将 NTDs 风险降低至最低时的最高血清叶酸浓度。有研究认为,血清叶酸浓度 > 18.0 nmol/L 时,对 NTDs 的预防作用“最佳”<sup>[34]</sup>。

血液叶酸测定的金标准是微生物法,但临床上多利用叶酸结合蛋白原理的各种高通量自动化检测方法,如化学发光免疫法或放射性蛋白结合法。对比研究发现,化学发光免疫法所测血清叶酸浓度比微生物法低 48%,而红细胞叶酸浓度则比微生物法高 17%<sup>[35]</sup>;放射性蛋白结合法所测血清叶酸浓度比微生物法低 29%<sup>[36]</sup>。906 nmol/L 的红细胞叶酸浓度界值是采用微生物检测法确定的,因此,在解读血液叶酸浓度及应用叶酸缺乏界值时,应注意所用的检测方法。

## 十一、含叶酸复合微量营养素

服用含叶酸的多种微量营养素对预防 NTDs 也有效,但应服用针对育龄或妊娠妇女的多种微量营养素,叶酸含量不低于 0.4 mg。多种微量营养素内的某些其他营养素对预防 NTDs 可能也有一定的效果。

### 1. 维生素 B<sub>12</sub>

叶酸和同型半胱氨酸在体内的代谢过程中,需要维生素 B<sub>12</sub> 的参与。理论上,维生素 B<sub>12</sub> 有助于增加体内活性叶酸水平,降低同型半胱氨酸水平,进而有利于降低 NTDs 的风险。有研究发现,妇女血浆叶酸水平和维生素 B<sub>12</sub> 水平是 NTDs 的独立危险因素<sup>[37]</sup>。妇女血清维生素 B<sub>12</sub> 水平低于 185 pmol/L,生育脊柱裂后代的风险增加 2.5 倍<sup>[38]</sup>。NTDs 胎儿的羊水内维生素 B<sub>12</sub> 浓度低于健康胎儿<sup>[39,40]</sup>。还有研究发现,与转钴胺素 II (transcobalamin II) 结合的维生素 B<sub>12</sub> 减少,增加 NTDs 发生的风险。因此,在增补叶酸的基础上补充维生素 B<sub>12</sub>,有助于预防 NTDs<sup>[41]</sup>。

对 12 项叶酸降低同型半胱氨酸的临床试验进行综合分析<sup>[42]</sup>,结果发现,在每日增补 0.5~5.0 mg 叶酸降低血液同型半胱氨酸水平 25% 的基础上,每日补充维生素 B<sub>12</sub> 0.5 mg 可进一步降低同型半胱氨酸水平 7%。因此,同时增补叶酸与维生素 B<sub>12</sub> 可能比单纯增补叶酸预防 NTDs 的作用更强<sup>[43]</sup>。

### 2. 维生素 B<sub>6</sub>

维生素 B<sub>6</sub> 参与体内同型半胱氨酸的代谢,而同型半胱氨酸水平升高与 NTDs 和多种其他不良妊娠结局的风险增加存在关联性。但在对 12 项研究进行综合分析后<sup>[42]</sup>,未发现在增补叶酸的基础上再补充维生素 B<sub>6</sub> 有助于进一步降低同型半胱氨酸水平。

英国医学研究会预防 NTDs 再发的研究中,所使用的增补剂内含维生素 B<sub>6</sub> 1.0 mg 和 5 种其他维生素<sup>[16]</sup>,但既未发现多种维生素具有预防 NTDs 的作用,也未发现维生素 B<sub>6</sub> 能够增强叶酸的作用。因此,尚缺乏增补维生素 B<sub>6</sub> 能够增强叶酸预防 NTDs 作用的直接证据。

### 3. 其他微量营养素

妊娠中后期,随着胎儿的生长,对铁的需要量增加。而妊娠前和妊娠早期母体适宜的铁储备可以降低母亲铁缺乏和贫血的风险。因此,同时增补叶酸

和铁既可预防 NTDs,又可预防贫血。世界卫生组织推荐育龄和妊娠妇女同时增补铁和叶酸<sup>[44]</sup>。

## 十二、围受孕期增补叶酸的安全性

增补叶酸的潜在健康危害是科学界和公众非常关心的问题,主要有以下几个方面。

### 1. 大剂量增补叶酸的安全性

在前述应用 4 mg 叶酸预防 NTDs 再发的随机对照研究中<sup>[16]</sup>,未发现任何不良反应。最近,在英国完成的一项肌醇预防 NTDs 再发的随机对照研究中,肌醇组和非肌醇组妇女均从妊娠之前开始每日服用 5 mg 叶酸,直至妊娠满 3 个月,未发现不良反应<sup>[45]</sup>。对高危妇女,美国和加拿大等国家建议每日服用 4 mg 叶酸;英国、法国、西班牙、巴西等国家以及世界卫生组织建议每日服用 5 mg 叶酸<sup>[46,47]</sup>。

有研究人员为 25 名复发性流产(3~5 次)伴高同型半胱氨酸血症,并携带 *MTHFR* 基因 TT 纯合突变的妇女每日服用 15 mg 叶酸及 750 mg 维生素 B<sub>6</sub>。1 个月后,大多数妇女的血液同型半胱氨酸浓度降至正常。同型半胱氨酸浓度降至正常后的 3 个月内,22 名妇女怀孕。妊娠满 3 个月后,改服每日 5 mg 叶酸,并停用维生素 B<sub>6</sub>。其中 2 名妇女在妊娠 8~16 周流产,其余 20 名妇女怀孕至分娩。共发生 4 例早产,其中 2 例非重度宫内发育迟缓。未发现母亲和胎儿其他不良反应<sup>[48]</sup>。因此,孕前及孕早期每日服用 5 mg 叶酸对具有高危因素的妇女是安全的。

### 2. 掩盖维生素 B<sub>12</sub> 缺乏

由于维生素 B<sub>12</sub> 缺乏和叶酸缺乏均可引起巨幼细胞贫血,增补叶酸可能使因维生素 B<sub>12</sub> 缺乏而导致的巨幼细胞贫血血常规得以改善,掩盖维生素 B<sub>12</sub> 缺乏的症状,使这些患者不能得到及时发现和治疗,从而使因维生素 B<sub>12</sub> 缺乏而导致的神经损害进行性发展,甚至加重<sup>[49]</sup>。但这种情况只可能出现在长期、大剂量增补叶酸且维生素 B<sub>12</sub> 缺乏的个体。由于维生素 B<sub>12</sub> 缺乏多见于老年人<sup>[50]</sup> 和严格素食人群<sup>[51]</sup>,因而对短期增补叶酸的育龄妇女造成危害的可能性极小。

### 3. 增加结肠癌风险

一项长期(3~5 年)、大剂量(每日 1 mg)增补叶酸预防结直肠腺瘤再发的临床试验发现,与安慰剂组相比,叶酸无预防结直肠腺瘤再发的作用。进

一步分析发现,增补叶酸可能增加恶性腺瘤、3 个以上腺瘤及除结直肠癌外的其他癌症的风险<sup>[52]</sup>。随后,有报道认为,美国和加拿大分别自 1996 年和 1998 年开始,结直肠癌发病率结束了之前多年持续下降趋势,转而开始上升,认为可能与这两个国家实施叶酸强化面粉有关(1996 年开始自愿添加叶酸,1998 年强制添加叶酸)<sup>[53]</sup>。有研究人员对这 2 篇报道提出了不同的意见<sup>[54,55]</sup>,认为随机对照研究的结果基于的是二次亚组分析,样本量小,不能排除机会的作用;另外,大规模叶酸强化自 1998 年 1 月开始,1996 年或 1998 年结肠癌发病率的一过性升高与叶酸强化在时间上并不一致,且结直肠癌的死亡率没有上升。因此,发病率的上升可能与结肠镜检查率升高,检出增多有关。最近一项 Meta 分析显示,增补叶酸与结直肠癌风险无关联性<sup>[56]</sup>。有观点认为,对于无癌症病灶的人来说,增补叶酸具有预防癌症的作用;而对于已患癌者,增补叶酸则可能促进癌的进展<sup>[57]</sup>。

#### 4. 增加儿童期哮喘风险

最初,研究人员对一个小规模出生队列数据分析发现,母亲孕晚期(孕 30 ~ 34 周)增补叶酸,后代 3.5 岁时哮喘的风险增加 26% (95% CI: 1.08 ~ 1.43)<sup>[58]</sup>。随后的报道结果并不一致<sup>[59,60]</sup>。一项研究发现,母亲孕晚期(平均孕 35 周)血液叶酸水平与哮喘等过敏性疾病的风险之间无关联性;相反,母亲血液叶酸水平与后代 6 ~ 7 岁时的哮喘风险存在负相关,且呈剂量反应关系<sup>[61]</sup>。也有研究显示,母亲孕期每日服用 5 mg 叶酸<sup>[62]</sup>,或孕期总服用剂量 > 72 mg(相当于每日 0.4 mg,服用天数 180 天以上)与后代哮喘的风险增加存在关联性<sup>[63]</sup>;而孕期总服用剂量 < 36 mg(相当于每日 0.4 mg,服用天数低于 90 天)与后代哮喘风险降低存在关联性<sup>[63]</sup>。因此,尚无确凿证据表明围受孕期增补叶酸增加后代哮喘的风险。

#### 十三、个性化增补

叶酸代谢通路关键酶(如 MTHFR)的基因突变影响叶酸的吸收和代谢<sup>[64]</sup>。MTHFR 677 位点 TT 纯合突变及血液叶酸浓度低与血液同型半胱氨酸浓度升高有关<sup>[65,66]</sup>,而高同型半胱氨酸血症增加 NTDs 及其他多种不良妊娠结局的风险<sup>[67,68]</sup>。因此,医生可根据妇女的膳食叶酸摄入量、血液叶酸浓

度、血液同型半胱氨酸浓度、叶酸代谢酶关键基因的突变情况、服用药物情况、慢性病患病情况及备孕时间长短等因素,对叶酸增补剂量和增补期限进行个性化调整。对无 NTDs 高危因素的妇女,每日增补剂量不宜超过 1.0 mg。

有研究报道,对于高同型半胱氨酸血症并携带 MTHFR 677 位点 TT 纯合突变的妇女,孕前及孕早期叶酸增补剂量每日高达 15 mg<sup>[48]</sup>。因此,对高同型半胱氨酸血症妇女,建议每日增补至少 5 mg 叶酸,直至血液同型半胱氨酸水平降至正常后再考虑受孕,且持续每日增补 5 mg 叶酸,直至妊娠满 3 个月(II-3A)。

对预防神经管缺陷而言,增补叶酸至妊娠满 3 个月已经足够。但由于叶酸对孕妇或胎儿有其他益处,中国和国外的某些学术团体建议,无高危因素的妇女可每日增补 0.4 mg 叶酸至妊娠结束,甚至持续整个哺乳期;对具有高危因素的妇女,可每日增补 0.8 ~ 1.0 mg 叶酸,直至妊娠结束。医生可根据妇女的具体情况给出妊娠 3 个月之后的增补建议。

#### 十四、其他国家及世界卫生组织的相关建议

针对低风险或一般风险妇女,大多数国家的政府部门或学术机构推荐的叶酸增补剂量为每日 0.4 mg,但美国预防服务专业委员会(US Preventive Services Task Force)推荐的剂量为每日 0.4 ~ 0.8 mg<sup>[69]</sup>。开始增补时点从孕前 4 周 ~ 孕前 3 个月不等;增补结束时点为妊娠 8 ~ 12 周不等。有组织建议增补更长时间,如中国营养学会《中国居民膳食指南(2016)》建议增补叶酸持续整个孕期<sup>[70]</sup>;加拿大妇产科学会建议,增补叶酸持续整个孕期,并至产后 4 ~ 6 周,或持续整个哺乳期<sup>[71]</sup>。

对于高风险妇女,英国<sup>[72]</sup>、法国<sup>[73]</sup>等国家和世界卫生组织<sup>[74]</sup>建议每日增补 5 mg 叶酸。每日增补 5 mg 叶酸的主要考虑是,包括中国在内的很多国家没有 4 mg 叶酸剂型,而有 5 mg 剂型。如果每次服用 10 片 0.4 mg 叶酸,由此带来的不便可能会影响依从性,花费也会相应增加。而就吸收和效果而言,4 mg 和 5 mg 两种剂量无明显差异。高危妇女服用叶酸的结束时间为妊娠满 12 周或 3 个月。同样,加拿大妇产科学会建议,大剂量增补至妊娠满 12 周后,每日继续增补 0.4 ~ 1.0 mg 至分娩,并可进一步增补至产后 4 ~ 6 周或持续整个哺乳期<sup>[71]</sup>。

值得注意的是,包括美国、加拿大、智利、澳大利亚等在内的 87 个国家和地区实施了叶酸强化主粮措施<sup>[75]</sup>。澳大利亚妇女从强化面粉内每日额外摄取约 160  $\mu\text{g}$  叶酸<sup>[76]</sup>;美国妇女从强化面粉内每日摄取约 200  $\mu\text{g}$  叶酸<sup>[77]</sup>。在这些采取叶酸强化主粮措施的国家,同样建议可能怀孕的育龄妇女每日服用叶酸增补剂。

### 十五、健康教育和指导

妇幼保健人员应告知备孕及孕早期妇女,每人都生育 NTDs 患儿的危险;曾经生育过 NTDs 患儿的妇女再次妊娠,生育 NTDs 患儿的危险更高。增补叶酸可有效降低生育 NTDs 患儿的初发和再发风险。

在建议增补叶酸的同时,应告知育龄妇女多食用富含叶酸的食物,养成健康的生活方式,保持合理体重,预防孕早期高热,采取综合措施,降低胎儿 NTDs 风险。

有些综合征或染色体异常也会表现有 NTDs。因此,增补叶酸不能预防所有的 NTDs。如果全程增补叶酸的妇女生育了 NTDs 患儿,应建议其去做遗传咨询,并进行必要的实验室检查,以明确病因。

执笔:任爱国,张雪娟,刘慧姝,朱丽萍,刘凯波,贾艳菊

指南工作组成员(按姓氏笔画排序):

吕康模(四川省成都市妇女儿童中心医院)

朱丽萍(上海市妇幼保健中心)

任爱国(北京大学生育健康研究所/卫生部生育健康重点实验室)

刘凯波(北京妇产医院北京妇幼保健院)

刘慧姝(广东省广州市妇女儿童医疗中心)

李进华(河北省妇幼保健中心)

李练兵(重庆市人口和计划生育科学技术研究院)

吴青青(北京妇产医院)

张雪娟(山西省妇幼保健院)

张 霆(首都儿科研究所)

陈耀勇(广州医科大学第三附属医院)

贾政军(湖南省妇幼保健院)

贾艳菊(天津市中心妇产科医院)

高华方(国家卫生计生委科学技术研究所)

龚 波(上海市长宁区妇幼保健院)

蔡 艳(山东省济南市妇幼保健院)

冀小平(内蒙古自治区妇幼保健院)

## Guideline for the Prevention of Neural Tube Defects by Periconceptional Folic Acid Supplementation (2017)

*The Folic Acid Supplementation Working Group, Birth Defects Prevention and Molecular Genetics Branch, China Maternal and Child Health Association*

Corresponding author:REN Ai-guo (renag@bjmu.edu.cn)

### Key Recommendations

During preconception care or in clinical encounters with women who are capable of becoming pregnant, information on personal medical history, reproduction, family disease history, diet, medication, and lifestyles should be collected. Physical examination and laboratory assessment may also be conducted as necessary. The following recommendations regarding folic acid supplementation should be provided based on the information gathered.

1. Women without known risk factors for neural tube defects should take a daily supplement containing 0.4 mg (II-1A\*) or 0.8 mg (IA) folic acid whenever pregnancy is possible or at least 3 months before pregnancy until the end of the third month of pregnancy.

2. Women with a previous pregnancy affected by a neural tube defect should take 4 mg folic acid daily whenever pregnancy is possible or at least 1 month before pregnancy until the end of the third month of pregnancy (IA). Because no supplements containing 4 mg folic acid are available, the prescription form of 5 mg folic acid may be used.

3. Women or their partners with a personal neural tube defect, or women whose partners have had a previous pregnancy affected by a neural tube defect should take 4 mg folic acid daily whenever pregnancy is possible or at least 1 month before pregnancy until the end of the third month of pregnancy (II-2A). Because no supplements containing 4 mg folic acid are available, the prescription form of 5 mg folic acid may be used.

4. Women who have congenital hydrocephaly, congenital heart defects, orofacial clefts, defects of the urinary tract or a positive family history of these defects, or a family history of neural tube defects in first- or second-degree relatives should take a daily supplement containing 0.8 mg to 1.0 mg folic acid whenever pregnancy is possible or at least 3 months before pregnancy until the end of the third month of pregnancy (II-2A).

5. Women with diabetes or epilepsy, or who are obese, should take a daily supplement containing 0.8 mg to 1.0 mg folic acid whenever pregnancy is possible or at least 3 months

before pregnancy until the end of the third month of pregnancy (II-2A).

6. Women who are taking teratogenic medications, such as carbamazepine, valproic acid, phenytoin, primidone, phenobarbital, metformin, methotrexate, sulfasalazine, triamterene, trimethoprim, and cholestyramine, should take a daily supplement containing 0.8 mg to 1.0 mg folic acid whenever pregnancy is possible or at least 3 months before pregnancy until the end of the third month of pregnancy (II-2A).

7. Women with gastrointestinal malabsorption conditions should take a daily supplement containing 0.8 mg to 1.0 mg folic acid whenever pregnancy is possible or at least 3 months before pregnancy until the end of the third month of pregnancy (II-2A).

#### *Personalized supplementation*

A higher dose or extended use of folic acid supplements may be considered if women 1) live in one of the northern provinces, especially in northern rural areas; 2) have a diet containing inadequate amounts of fresh fruit or vegetables; 3) have a low blood folate concentration; 4) carry a homozygous mutation at the 677 locus of the *MTHFR* gene; or 5) have a short interval of pre-pregnancy preparation.

Women with hyperhomocysteinemia should take 5 mg folic acid daily until their homocysteine concentration is normalized, and continue through the end of the third month of pregnancy (II-3A).

#### *Comprehensive measures for the prevention of neural tube defects*

In addition to taking a folic acid supplement, women should consume a folate-rich diet, adopt healthy lifestyles, and maintain a healthy body weight. These measures help to reduce the risk of fetal neural tube defects as well (II-2A).

\* Quality of evidence and classification of recommendations.

### 参 考 文 献

- 1 中华人民共和国卫生部. 卫生部关于印发《增补叶酸预防神经管缺陷项目管理方案》的通知. <http://www.nhpc.gov.cn/zhuzhan/wsbmgz/201304/02c3c3d51117464aa054c08de04b0468.shtml>. 2009-09-14.
- 2 Canadian Task Force on Preventive Health C. New grades for recommendations from the Canadian Task Force on Preventive Health Care. *CMAJ*, 2003, 169:207-208.
- 3 Blom HJ, Shaw GM, den Heijer M, et al. Neural tube defects and

folate; case far from closed. *Nat Rev Neurosci*, 2006, 7:724-731.

- 4 中国出生缺陷监测协作组. 中国出生缺陷地图集. 成都: 成都地图出版社, 1992.
- 5 Li X, Zhu J, Wang Y, et al. Geographic and urban-rural disparities in the total prevalence of neural tube defects and their subtypes during 2006-2008 in China: a study using the hospital-based birth defects surveillance system. *BMC Public Health*, 2013, 13:161.
- 6 Liu J, Zhang L, Li Z, et al. Prevalence and trend of neural tube defects in five counties in Shanxi province of Northern China, 2000 to 2014. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2016, 106:267-274.
- 7 WHO. Guideline: optimal serum and red blood cell folate concentrations in women of reproductive age for prevention of neural tube defects. Geneva: World Health Organization, 2015.
- 8 Institute of Medicine. Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin, and choline. Washington, D. C. : National Academy Press, 2000.
- 9 Zhao Y, Hao L, Zhang L, et al. Plasma folate status and dietary folate intake among Chinese women of childbearing age. *Matern Child Nutr*, 2009, 5:104-116.
- 10 Meng Q, Zhang L, Liu J, et al. Dietary folate intake levels in rural women immediately before pregnancy in Northern China. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2015, 103:27-36.
- 11 Liu J, Gao L, Zhang Y, et al. Plasma folate levels in early to mid pregnancy after a nation-wide folic acid supplementation program in areas with high and low prevalence of neural tube defects in china. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2015, 103:501-508.
- 12 Ma R, Wang L, Jin L, et al. Plasma folate levels and associated factors in women planning to become pregnant in a population with high prevalence of neural tube defects. *Birth Defects Res*, 2017, DOI:10.1002/bdr2.1040.
- 13 Thompson SJ, Torres ME, Stevenson RE, et al. Periconceptional multivitamin folic acid use, dietary folate, total folate and risk of neural tube defects in South Carolina. *Ann Epidemiol*, 2003, 13:412-418.
- 14 Shaw GM, Schaffer D, Velie EM, et al. Periconceptional vitamin use, dietary folate, and the occurrence of neural tube defects. *Epidemiology*, 1995, 6:219-226.
- 15 Daly LE, Kirke PN, Molloy A, et al. Folate levels and neural tube defects. Implications for prevention. *JAMA*, 1995, 274:1698-1702.
- 16 MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet*, 1991, 338:131-137.
- 17 Czeizel AE, Dudás I. Prevention of the First Occurrence of Neural Tube Defects by Periconceptional Vitamin Supplementation. *N Engl J Med*, 1992, 327:1832-1835.
- 18 Berry RJ, Li Z, Erickson JD, et al. Prevention of neural-tube defects with folic acid in China. China-U. S. Collaborative Project for Neural Tube Defect Prevention. *N Engl J Med*, 1999, 341:1485-1490.
- 19 Lindhout D, Omtzigt JG, Cornel MC. Spectrum of neural-tube defects



- in 34 infants prenatally exposed to antiepileptic drugs. *Neurology*, 1992,42:111-118.
- 20 Rosa FW. Spina bifida in infants of women treated with carbamazepine during pregnancy. *N Engl J Med*, 1991,324:674-677.
- 21 Russell RM, Golner BB, Krasinski SD, et al. Effect of antacid and H<sub>2</sub> receptor antagonists on the intestinal absorption of folic acid. *J Lab Clin Med*, 1988,112:458-463.
- 22 Warkany J. Aminopterin and methotrexate: folic acid deficiency. *Teratology*, 1978,17:353-357.
- 23 Parker SE, Yazdy MM, Tinker SC, et al. The impact of folic acid intake on the association among diabetes mellitus, obesity, and spina bifida. *Am J Obstet Gynecol*, 2013,209:239. e231-238.
- 24 Garne E, Loane M, Dolk H, et al. Spectrum of congenital anomalies in pregnancies with pregestational diabetes. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2012,94:134-140.
- 25 Correa A, Gilboa SM, Botto LD, et al. Lack of periconceptional vitamins or supplements that contain folic acid and diabetes mellitus-associated birth defects. *Am J Obstet Gynecol*, 2012,206:218. e211-213.
- 26 Ray JG, Vermeulen MJ, Meier C, et al. Risk of congenital anomalies detected during antenatal serum screening in women with pregestational diabetes. *QJM*, 2004,97:651-653.
- 27 McMahon DM, Liu J, Zhang H, et al. Maternal obesity, folate intake, and neural tube defects in offspring. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2013,97:115-122.
- 28 Gao LJ, Wang ZP, Lu QB, et al. Maternal overweight and obesity and the risk of neural tube defects: a case-control study in China. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2013,97:161-165.
- 29 Stothard KJ, Tennant PW, Bell R, et al. Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2009,301:636-650.
- 30 Hao L, Yang QH, Li Z, et al. Folate status and homocysteine response to folic acid doses and withdrawal among young Chinese women in a large-scale randomized double-blind trial. *Am J Clin Nutr*, 2008,88:448-457.
- 31 Obeid R, Schon C, Wilhelm M, et al. The effectiveness of daily supplementation with 400 or 800 microg/day folate in reaching protective red blood folate concentrations in non-pregnant women: a randomized trial. *Eur J Nutr*, 2017, DOI: 10.1007/s00394-017-1461-8.
- 32 Chanarin I. Folate deficiency. In: Blakley RL, Whitehead VM, eds. *Folates and pterins. Volume 3. Nutritional, pharmacological, and physiological aspects.* New York: John Wiley & Sons, 1986:75-146.
- 33 Crider KS, Devine O, Hao L, et al. Population red blood cell folate concentrations for prevention of neural tube defects: Bayesian model. *BMJ*, 2014,349:g4554.
- 34 Obeid R, Koletzko B, Pietrzik K. Critical evaluation of lowering the recommended dietary intake of folate. *Clin Nutr*, 2014,33:252-259.
- 35 Nakazato M, Maeda T, Emura K, et al. Blood folate concentrations analyzed by microbiological assay and chemiluminescent immunoassay methods. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*, 2012,58:59-62.
- 36 Pfeiffer CM, Hughes JP, Durazo-Arvizu RA, et al. Changes in measurement procedure from a radioassay to a microbiologic assay necessitate adjustment of serum and RBC folate concentrations in the U. S. population from the NHANES 1988-2010. *J Nutr*, 2012,142:894-900.
- 37 Kirke PN, Molloy AM, Daly LE, et al. Maternal plasma folate and vitamin B12 are independent risk factors for neural tube defects. *QJM*, 1993,86:703-708.
- 38 Groenen PM, van Rooij IA, Peer PG, et al. Marginal maternal vitamin B12 status increases the risk of offspring with spina bifida. *Am J Obstet Gynecol*, 2004,191:11-17.
- 39 Gardiki-Kouidou P, Seller MJ. Amniotic fluid folate, vitamin B12 and transcobalamins in neural tube defects. *Clin Genet*, 1988,33:441-448.
- 40 Steen MT, Boddie AM, Fisher AJ, et al. Neural-tube defects are associated with low concentrations of cobalamin (vitamin B12) in amniotic fluid. *Prenat Diagn*, 1998,18:545-555.
- 41 Afman LA, Van Der Put NM, Thomas CM, et al. Reduced vitamin B12 binding by transcobalamin II increases the risk of neural tube defects. *QJM*, 2001,94:159-166.
- 42 Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomised trials. *BMJ*, 1998,316:894-898.
- 43 Refsum H. Folate, vitamin B12 and homocysteine in relation to birth defects and pregnancy outcome. *Br J Nutr*, 2001,85 Suppl 2: S109-S113.
- 44 WHO. *Guideline: Daily iron and folic acid supplementation in pregnant women.* Geneva: World Health Organization, 2012.
- 45 Greene ND, Leung KY, Gay V, et al. Inositol for the prevention of neural tube defects: a pilot randomised controlled trial. *Br J Nutr*, 2016,115:974-983.
- 46 Gomes S, Lopes C, Pinto E. Folate and folic acid in the periconceptional period: recommendations from official health organizations in thirty-six countries worldwide and WHO. *Public Health Nutr*, 2016,19:176-189.
- 47 Cawley S, Mullaney L, McKeating A, et al. A review of European guidelines on periconceptional folic acid supplementation. *Eur J Clin Nutr*, 2016,70:143-154.
- 48 Quere I, Mercier E, Bellet H, et al. Vitamin supplementation and pregnancy outcome in women with recurrent early pregnancy loss and hyperhomocysteinemia. *Fertil Steril*, 2001,75:823-825.
- 49 Rush D. Periconceptional folate and neural tube defect. *Am J Clin Nutr*, 1994,59:511S-515S.
- 50 Lindenbaum J, Rosenberg IH, Wilson PW, et al. Prevalence of cobalamin deficiency in the Framingham elderly population. *Am J Clin Nutr*, 1994,60:2-11.

- 51 Campbell NR. How safe are folic acid supplements? *Arch Intern Med*,1996,156:1638-1644.
- 52 Cole BF,Baron JA,Sandler RS,et al. Folic acid for the prevention of colorectal adenomas:a randomized clinical trial. *JAMA*,2007,297:2351-2359.
- 53 Mason JB,Dickstein A,Jacques PF,et al. A temporal association between folic acid fortification and an increase in colorectal cancer rates may be illuminating important biological principles: a hypothesis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*,2007,16:1325-1329.
- 54 Bayston R,Russell A,Wald NJ,et al. Folic acid fortification and cancer risk. *Lancet*,2007,370:2004.
- 55 Bayston R,Russell A,Wald NJ,et al. Folic acid fortification and cancer risk: Authors' reply. *Lancet*,2008,371:1335-1336.
- 56 Qin T,Du M,Du H,et al. Folic acid supplements and colorectal cancer risk: meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep*,2015,5:12044.
- 57 Kim YI. Folate, colorectal carcinogenesis, and DNA methylation: lessons from animal studies. *Environ Mol Mutagen*,2004,44:10-25.
- 58 Whitrow MJ,Moore VM,Rumbold AR,et al. Effect of supplemental folic acid in pregnancy on childhood asthma: a prospective birth cohort study. *Am J Epidemiol*,2009,170:1486-1493.
- 59 Martinussen MP, Risnes KR, Jacobsen GW, et al. Folic acid supplementation in early pregnancy and asthma in children aged 6 years. *Am J Obstet Gynecol*,2012,206:72. e71-77.
- 60 Veeranki SP,Gebretsadik T,Mitchel EF,et al. Maternal Folic Acid Supplementation During Pregnancy and Early Childhood Asthma. *Epidemiology*,2015,26:934-941.
- 61 Magdelijns FJ, Mommers M, Penders J, et al. Folic acid use in pregnancy and the development of atopy, asthma, and lung function in childhood. *Pediatrics*,2011,128:e135-144.
- 62 Zetstra-van der Woude PA,De Walle HE,Hoek A,et al. Maternal high-dose folic acid during pregnancy and asthma medication in the offspring. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*,2014,23:1059-1065.
- 63 Yang L, Jiang L, Bi M, et al. High dose of maternal folic acid supplementation is associated to infant asthma. *Food Chem Toxicol*,2015,75:88-93.
- 64 Frosst P,Blom HJ,Milos R,et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet*,1995,10:111-113.
- 65 Jacques PF,Bostom AG,Williams RR,et al. Relation between folate status, a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase, and plasma homocysteine concentrations. *Circulation*,1996,93:7-9.
- 66 Crider KS, Zhu JH, Hao L, et al. MTHFR 677C->T genotype is associated with folate and homocysteine concentrations in a large, population-based, double-blind trial of folic acid supplementation. *Am J Clin Nutr*,2011,93:1365-1372.
- 67 Mills JL,McPartlin JM,Kirke PN,et al. Homocysteine metabolism in pregnancies complicated by neural-tube defects. *Lancet*,1995,345:149-151.
- 68 Dodds L, Fell DB, Dooley KC, et al. Effect of homocysteine concentration in early pregnancy on gestational hypertensive disorders and other pregnancy outcomes. *Clin Chem*,2008,54:326-334.
- 69 Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, et al. Folic Acid Supplementation for the Prevention of Neural Tube Defects: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*,2017,317:183-189.
- 70 中国营养学会. 中国居民膳食指南 2016. 北京: 人民卫生出版社,2016.
- 71 Wilson RD, Audibert F, Brock JA, et al. Pre-conception Folic Acid and Multivitamin Supplementation for the Primary and Secondary Prevention of Neural Tube Defects and Other Folic Acid-Sensitive Congenital Anomalies. *J Obstet Gynaecol Can*,2015,37:534-552.
- 72 National Health Services. Vitamins, supplements and nutrition in pregnancy. <http://www.nhs.uk/conditions/pregnancy-and-baby/pages/vitamins-minerals-supplements-pregnant.aspx#close>. 2015-02-03.
- 73 Goujard J,Robert-Gnansia E. Report on periconceptional supplementation for France. <http://www.eurocat-network.eu/content/NTD-Dec2007-France.pdf>. 2009-02-03.
- 74 WHO. 1.5 Prevention of neural tube defects. Standards for maternal and neonatal care. Geneva: World Health Organization,2006:1-4.
- 75 Food Fortification Initiative. Global Progress. [http://www.ffinetwork.org/global\\_progress/](http://www.ffinetwork.org/global_progress/). 2017-05-07.
- 76 Dugbaza J, Cunningham J. Estimates of total dietary folic Acid intake in the Australian population following mandatory folic Acid fortification of bread. *J Nutr Metab*,2012,2012:492353.
- 77 Dwyer JT, Woteki C, Bailey R, et al. Fortification: new findings and implications. *Nutr Rev*,2014,72:127-141.

(收稿日期:2017-07-13)