

DOI : 10.12037/YXQY.2020.11-05

中国临床合理补充叶酸多学科专家共识

中国医药教育协会临床合理用药专业委员会，中国医疗保健国际交流促进会高血压分会，中国妇幼保健协会围产营养与代谢专业委员会，中国药理学会治疗药物监测研究专业委员会，中国医药教育协会神经内科专业委员会，中国营养保健食品协会精准营养专业委员会，中国药师协会居家药学服务药师分会，健康中国研究中心药品和健康产品专家委员会

叶酸是一种水溶性维生素，为人体细胞生长和繁殖所必需，可用于治疗由叶酸缺乏引起的贫血，也是孕妇的营养素补充剂。超过50%的新生儿神经管缺陷（neural tube defects, NTDs）病例与妊娠初期叶酸不足有关，补充叶酸可显著降低NTDs的发生率。长期补充叶酸也有助于降低心脑血管疾病的发生风险。

目前，我国临床实践暴露了对叶酸的价值认识不足的问题。有关叶酸的研究很多，但研究质量和结果参差不齐，针对叶酸缺乏的筛查、预防及补充叶酸的适宜人群、时机、剂量、疗程等缺乏统一的标准和规范，给临床使用叶酸带来困扰。

为规范、合理补充叶酸，中国医药教育协会临床合理用药专业委员会、中国医疗保健国际交流促进会高血压分会、中国妇幼保健协会围产营养与代谢专业委员会、中国药理学会治疗药物监测研究专业委员会、中国医药教育协会神经内科专业委员会、中国营养保健食品协会精准营养专业委员会、中国药师协会居家药学服务药师分会、健康中国研究中心药品和健康产品专家委员会组织多学科专家编写了《中国临床合理补充叶酸多学科专家共识》（以下简称本共识），以探究合理补充叶酸与相关疾病发生、发展的关系，为叶酸在临床中的合理应用提供循证依据和参考。

1 研究方法

1.1 建立共识意见条目和检索策略 依据当前的临床研究结果，包括指南、共识、研究文献，结合

专家意见形成本共识意见条目；针对意见条目，依照患者-干预-比较-结局（patient, intervention, comparison, outcome, PICO）原则制订相应的检索策略，检索所有文献。

1.2 形成推荐意见 对所有的检索文献进行分析和质量评价，形成推荐意见。本共识采用美国心脏协会的证据等级和推荐意见分类，具体见表1和表2。

表1 证据等级

证据等级	表述
A级	来自多项随机临床试验或荟萃分析的数据
B级	单个随机对照研究或非随机研究
C级	专家共识或个案报道

表2 推荐意见分类

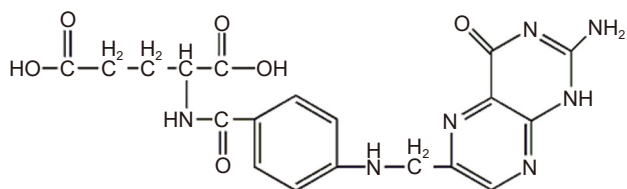
推荐意见分类	表述
I类	有充足的证据证明和/或普遍同意该建议或治疗是有用和有效的
II类	对某一推荐意见或治疗的有效性存在相互矛盾的证据和/或意见分歧的情况
II a类	证据偏向治疗
II b类	证据偏向不治疗
III类	有证据和/或普遍同意该手段或治疗无效或在某些情况下可能有害

2 叶酸的药学特性及其影响因素

2.1 叶酸的药学特性 叶酸分子结构中有3个亚基：6-甲基蝶啶、4-氨基苯甲酸和谷氨酸^[1]，分子量为441.4 kD（图1）。口服后主要以还原型在空肠近端吸收，从空肠到结肠，其吸收率逐渐降低，吸收量为76%~93%，0.5~1.0 h后达到血药峰浓度。贫血患者吸收速度较正常人快。其分布半衰期约为0.7 h，血浆蛋白结合率为50%~64%^[2,3]。叶酸及其降解产物通过尿液排出约62%，粪便排出约38%^[4]。叶

通信作者：陈敦金 E-mail: gzdrchen@gzhmu.edu.cn；陈源源 E-mail: yuanyuandao@sina.com；
李光辉 E-mail: liguanghui2007@163.com；宋海庆 E-mail: songhq@xwhosp.org；
赵志刚 E-mail: 1022zzg@sina.com

酸在人体内的药代动力学过程见图2。



N-[4-[(2-氨基-4-氧代-1,4-二氢-6-嘧啶)氨基]苯甲酰基]-L-谷氨酸

图1 叶酸的分子结构和化学名称

2.2 叶酸与多种药物的相互作用及其处理措施 叶酸与多种药物存在相互作用，但发生机制各不相同，可发生于吸收、分布、代谢和排泄的各个环节。可以采取必要的措施，如增减剂量、避免联用、延长服药间隔时间等进行处理（表3）。

3 叶酸状况评价

推荐意见：

(1) 血清叶酸和红细胞叶酸是评价临床叶酸缺

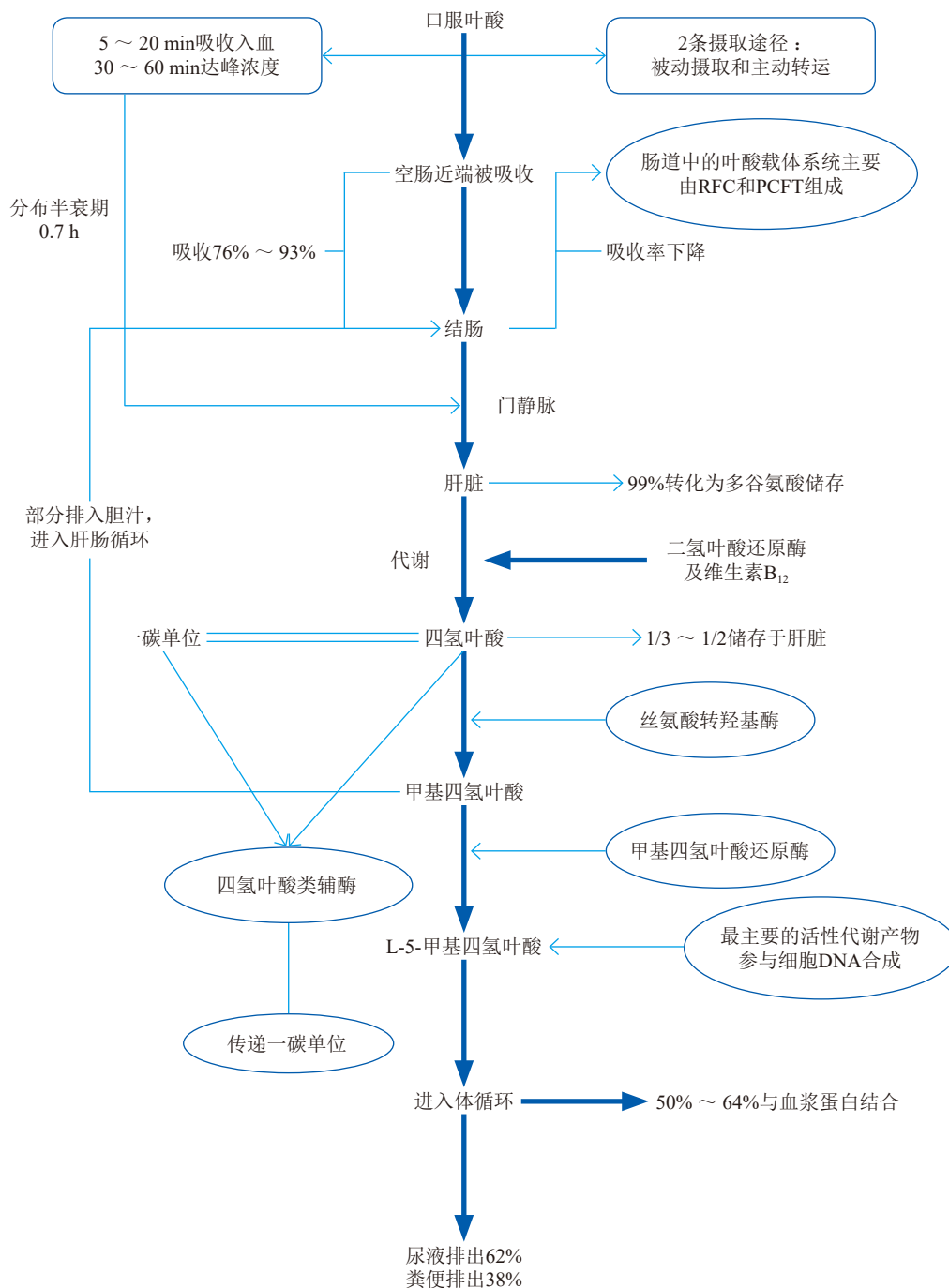


图2 叶酸的体内药代动力学过程^[5-9]

注：RFC为还原叶酸载体；PCFT为质子偶联叶酸转运载体

表3 叶酸与多种药物的相互作用及其处理措施

药物类别	药物名称	相互作用结果	处理措施
抗癫痫药	苯巴比妥、苯妥英钠、扑米酮、卡马西平等	大剂量叶酸可拮抗抗癫痫药的作用，增加癫痫发作频率 ^[10] 。长期应用苯妥英钠或其他乙内酰胺类药物会导致血清叶酸浓度降低	用药期间监测抗癫痫药的血液浓度并调整剂量，叶酸使用剂量不应超过1.0 mg，主张以不超过0.4 mg为宜 ^[11] 。长期应用苯妥英钠或乙内酰胺类药物，需每天补充叶酸0.1 ~ 1.0 mg ^[12]
抗感染药	磺胺类药物：乙胺嘧啶、甲氧苄啶、柳氮磺吡啶	乙胺嘧啶、甲氧苄啶可阻止叶酸转化为四氢叶酸，故与叶酸有拮抗作用，联用可使两药疗效均降低。柳氮磺吡啶可能减少叶酸的胃肠吸收，导致其血液浓度降低 ^[12]	建议对患者进行临床监测，如果给予口服叶酸无效，应增加其剂量或胃肠外给药 ^[13]
	氟喹诺酮类药物：甲氧苄啶、氟喹诺酮	可拮抗叶酸的造血作用 ^[13]	避免联用
抗肿瘤药	喹诺酮类药物：诺氟沙星、莫西沙星等	叶酸可减少喹诺酮类药物的吸收，降低其生物利用度。在喹诺酮类药物中，叶酸与氧氟沙星的相互作用影响最小 ^[13]	应酌情调整剂量或错开使用时间，建议联用时首选氧氟沙星
	甲氨蝶呤	甲氨蝶呤可阻止叶酸转化为四氢叶酸，联用可使两药疗效均降低 ^[12] ；叶酸和亚叶酸补充剂可以减少甲氨蝶呤的胃肠道不良反应 ^[14,15]	服用甲氨蝶呤时每周补充叶酸5 ~ 10 mg，如果给予口服叶酸无效，应增加其剂量或胃肠外给药 ^[13]
	氟尿嘧啶	联用可能增强氟尿嘧啶的毒性作用 ^[16]	应尽可能避免联用，或者考虑适当减少氟尿嘧啶的剂量并进行密切监测 ^[13]
茶碱类药物	雷替曲塞	雷替曲塞与叶酸相关制剂（叶酸、亚叶酸等）联用，雷替曲塞的疗效可能明显降低	雷替曲塞用药前和用药期间禁止使用叶酸相关制剂
	培美曲塞	接受培美曲塞治疗的肿瘤患者应同时应用叶酸和维生素B ₁₂ ，以减轻治疗相关的血液学毒性和胃肠道毒性，但过量的叶酸会与药物竞争结合叶酰多谷氨酸合成酶，从而阻碍其发挥作用	开始用药前1 d口服叶酸至少0.4 mg，并在整个治疗期间持续服用，至治疗结束后20 d
茶碱类药物	茶碱类口服制剂	联用可降低茶碱的口服吸收，降低其哮喘疗效 ^[17]	联用时，应监测血清茶碱浓度，如怀疑有相互作用，应考虑换用快速茶碱吸收片剂或液体制剂，并在其使用前1 h停用叶酸 ^[13]
其他	氨苯蝶啶	氨苯蝶啶以剂量依赖方式抑制肠道内叶酸的吸收 ^[18]	避免联用
	对氨基水杨酸	对氨基水杨酸可能减少叶酸的胃肠吸收，导致其血液浓度降低 ^[12]	建议对患者进行临床监测，如果给予口服叶酸无效，应增加其剂量或胃肠外给药 ^[13]
	甲基多巴	叶酸可致口服甲基多巴吸收大幅度减少，在12 h内减少近23% ^[12]	避免联用
	硫酸铝	联用可能导致胃肠结石形成和食管阻塞，碱化后，可能导致沉淀和黏度增大	在使用硫酸铝治疗前0.5 h建议停用叶酸
	司维拉姆	司维拉姆可能通过抑制叶酸的吸收，使血浆同型半胱氨酸水平升高 ^[19]	避免联用
	维生素C	联用时，维生素C可能抑制叶酸在胃肠道的吸收	谨慎联用，必要时采取对应措施

乏/不足的特异性指标（I类推荐，B级证据）。

（2）血浆同型半胱氨酸（homocysteine, Hcy）是评价叶酸功能性缺乏的非特异性指标（IIa类推荐，C级证据）。

叶酸不足/缺乏一般要历经膳食叶酸摄入不足或需要量增加→血清叶酸水平下降→红细胞叶酸水平下降、血清Hcy水平升高→骨髓和其他快速增殖组织巨细胞改变→巨幼红细胞性贫血等多个阶段^[20-22]。因此，膳食调查、实验室生化检测、体格检查、临床症状和体征等是综合评价个体叶酸状况的主要手段。一般可通过检测血清/血浆、红细胞和尿液中的叶酸水平来评价机体叶酸状况。

血清叶酸被认为是反映近期叶酸营养状况的指标，单独检测血清叶酸水平并不能区分一过性膳食

叶酸摄入不足和慢性叶酸缺乏状态；而红细胞叶酸水平可反映慢性或长期（4个月内）叶酸营养状况，更适合于评价叶酸干预效果^[23]。叶酸检测方法较多，其中最经典、最可靠的是微生物法^[24]，其分析性能受叶酸标准物质和所用微生物菌种的影响。其他的叶酸检测方法还包括经典的高效液相色谱法、免疫法、离子捕获法等，其中免疫化学发光法是当前较为便捷的检测方法之一，其可以同时测定血清叶酸和红细胞叶酸水平，测值可溯源至美国国家标准与技术研究院（National Institute of Standards and Technology, NIST）国家标准品。

叶酸缺乏会导致高同型半胱氨酸血症（hyperhomocysteinemia, 高Hcy血症），后者可作为评价叶酸缺乏的非特异性指标。需注意的是，血清Hcy水平

升高受多因素影响（如代谢酶基因变异，维生素B₂、维生素B₆、维生素B₁₂缺乏，肾功能不全等），如图3所示，而且不同种族、性别人群血清Hcy水平亦不相同，因此不能将其作为评价叶酸状况的特异性指标，且缺乏统一的判定标准。美国疾病预防控制中心推荐将Hcy水平 > 13 μmol/L作为判定叶酸功能性缺乏的非特异性指标^[25]；美国心脏协会在《缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作预防指南》中将Hcy水平 > 10 μmol/L作为高Hcy血症的诊断标准^[26]，与我国《H型高血压诊断与治疗专家共识》建议的诊断标准相同^[27]；《中国高血压防治指南（2018年修订版）》将高Hcy血症的诊断标准修订为Hcy水平 ≥ 15 μmol/L^[28]。

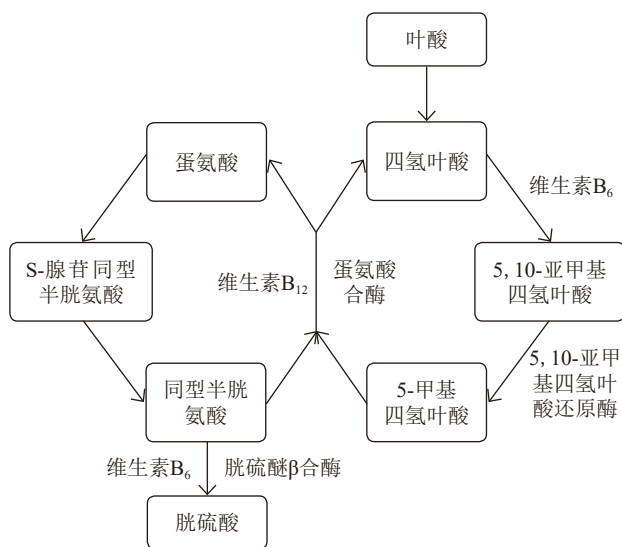


图3 同型半胱氨酸代谢过程示意图

由于叶酸缺乏可能带来不同的健康风险，据此提出针对不同健康结局目标的叶酸缺乏/不足判定依据^[24,25,29,30]，如表4所示。由于叶酸不足并非导致胎儿NTDs的唯一原因，因此红细胞叶酸水平仅能用于评价备孕女性群体叶酸不足^[24]，不能用于评价个体风险。

血清/红细胞叶酸和血浆Hcy水平是评价叶酸状况的常用指标，但目前仍存在判定标准不同、缺乏叶酸过量评价、测定方法有待确认、缺乏针对不同健康结局目标的判定依据、缺乏人群叶酸状况监测数据等问题。个体叶酸状况与遗传、生理状态（如孕期、哺乳期）、行为（如饮酒、膳食叶酸和相关营养素摄入）、疾病（如胃肠道疾患）、药物（拮抗

叶酸代谢）等多因素有关^[20,31-33]，因此需进行综合评价。建立可以预测和识别叶酸代谢异常的指标集/结构方程、建立组学标志物等，是未来的发展方向。

表4 叶酸缺乏/不足判定依据*

血清/血浆叶酸 ng/ml (nmol/L)	红细胞叶酸 ng/ml (nmol/L)	叶酸状况判定
以预防巨幼红细胞性贫血为目标（微生物法） ^[29]		
> 20 (45.3)	—	升高
6 ~ 20 (13.5 ~ 45.3)	—	正常范围
3 ~ 5.9 (6.8 ~ 13.4)	—	可能缺乏
< 3 (6.8)	< 100 (226.5)	缺乏 [#]
以预防高Hcy血症为目标（放射免疫法） ^[29,30]		
< 4 (10)	< 151 (340)	缺乏
以降低备孕人群胎儿神经管畸形风险（群体风险，非个体风险）为目标 ^[24,30]		
—	< 400 (906)	不足

注：Hcy为同型半胱氨酸；*叶酸单位转换为1 ng/ml = 2.265 nmol/L；[#]美国疾病预防控制中心推荐临床叶酸缺乏的判定依据为血清叶酸水平 < 2 ng/ml、红细胞叶酸水平 < 95 ng/ml^[25]

4 叶酸营养状况改善

推荐意见：

(1) 平衡膳食是改善叶酸营养状况的首选措施（I类推荐，B级证据）。

(2) 对于叶酸缺乏高危人群和特殊人群，可进一步采取叶酸补充或强化食物等措施改善叶酸营养状况（IIa类推荐，B级证据）。

4.1 膳食叶酸参考摄入量 叶酸推荐摄入量（recommended nutrient intake, RNI）为个体摄入叶酸的目标值，涵盖普通食物中的天然叶酸以及强化食物和营养素补充剂中的化学合成叶酸，二者在体内生物利用率不同，因此需统一转换为膳食叶酸当量（dietary folate equivalent, DFE）。不同生理状态人群的叶酸RNI不一致（附录1）。

4.2 叶酸食物来源 对于叶酸缺乏/不足的个体，首先推荐通过平衡膳食改善叶酸营养状况。绿叶蔬菜、豆制品、动物肝脏、瘦肉、蛋类等是叶酸的良好食物来源。依据《预包装食品营养标签通则》（GB 28050-2011）规定，食品中叶酸含量 ≥ 120 μgDFE/100g（固体）或 ≥ 60 μgDFE/100ml（液体）即可称为“高或富含叶酸”食品，叶酸含量 ≥ 60 μgDFE/100g（固体）或 ≥ 30 μgDFE/100ml（液体）即可称为“含有叶酸”或“叶酸来源”食品^[34]。据此标准，富含叶酸的食物包括藜麦、干大豆或杂豆、腐竹、菠菜、茴香、苋菜、动物肝脏、瘦肉、鸭蛋

等（附录2）。

4.3 叶酸补充和强化食物 虽然天然食物中的叶酸相对安全，但由于其结构不稳定（食品加工过程中容易被破坏）、生物利用率较低，且其在体内的吸收利用受药物、酒精、其他营养素缺乏等因素影响，即使对于一般人群，叶酸摄入量也较难满足RNI；尤其对于叶酸缺乏高危人群，如中国北方地区、贫困农村、冬/春季、孕妇/乳母、长期服用拮抗叶酸代谢药物、大量饮酒、某些疾病、叶酸代谢基因变异等特征人群，应进一步采用叶酸补充或强化食物等措施，以改善叶酸缺乏/不足状况^[20,27,35-52]。

一般人群叶酸补充的有效且安全剂量为0.4 ~ 1.0 mg/d^[20,34,35]。高危人群、特殊人群及以预防和控制临床疾病为目标的叶酸补充在本共识相关章节中有详述。需注意的是，长期大剂量（> 1 mg/d）补充叶酸（包括叶酸强化食物）有可能产生健康风险，如增加某些癌症（如结直肠癌、前列腺癌）风险、掩盖维生素B₁₂缺乏的早期表现、加重神经系统退行性病变、与其他药物相互干扰、影响锌吸收、降低叶酸吸收率、降低免疫力等^[20,41]。

综上，平衡膳食、合理使用叶酸补充剂和强化食物是改善叶酸营养状况的有效措施。即使选择叶酸补充剂或强化食物，也应建立在平衡膳食的基础上。叶酸在体内的代谢受多因素影响，在制订叶酸补充方案时（补充剂量、时间、类型等），需考虑遗传（*MTHFR* C677T基因型）^[53]、生理状态（年龄、性别）、疾病、用药、生活方式（膳食叶酸摄入、饮酒）、其他相关营养素状况等，做到个性化补充^[54]，并避免过量补充带来的健康风险。

5 叶酸在备孕和孕产期人群中的应用

叶酸参与氨基酸和核酸的代谢，对细胞增殖、组织分化和机体生长发育均具有重要作用。叶酸在人体内不能合成，仅能从食物中摄取，孕期母体生理性变化和胎儿生长发育等导致对叶酸的需量增加。

5.1 备孕、孕早期妇女

5.1.1 一般人群

推荐意见：

（1）无高危因素的妇女，建议从可能妊娠或孕前至少3个月开始，增补叶酸0.4 mg/d或0.8 mg/d，直至妊娠满3个月（I类推荐，A级证据）。

（2）个性化增补：存在以下情况的妇女，可酌情增加补充剂量或延长孕前增补时间，①居住在北方地区，尤其北方农村地区；②新鲜蔬菜和水果食用量小；③血液叶酸水平低；④备孕时间短（I类推荐，B级证据）。

（3）建议备孕和孕早期妇女多食用富含叶酸的食物如绿叶蔬菜和新鲜水果，养成健康的生活方式，保持合理体重，从而降低胎儿NTDs的发生风险（I类推荐，B级证据）。

围受孕期叶酸缺乏显著增加NTDs的发生风险^[55]。NTDs是指胚胎发育过程中因神经管闭合失败而导致的中枢神经系统出生缺陷，胎儿发病率为1‰ ~ 1%，其形成机制非常复杂，是遗传因素和环境因素共同作用的结果。母体叶酸水平不足可能引起胎儿神经管闭合障碍，导致NTDs。多项随机对照试验和系统综述结果表明：孕前和孕期补充叶酸可显著降低NTDs发生风险^[56-59]。一项在德国育龄女性中开展的随机对照试验发现，每日服用叶酸0.8 mg，在4 ~ 8周内可达到预防NTDs水平，而每日服用0.4 mg则无法在同样时间内达到该水平^[60]。我国北方农村地区妇女血液叶酸水平较低^[61,62]，一项随机对照试验结果显示，我国北方农村地区育龄妇女服用叶酸0.4 mg/d，至少需要3个月，红细胞叶酸水平才能达到预防NTDs的水平^[63]。此外，多项病例对照研究结果提示：提高膳食叶酸摄入量，也可使胎儿NTDs发生风险降低30% ~ 60%^[64,65]。

孕期叶酸缺乏还增加流产、早产、死胎、巨幼细胞贫血、子痫前期等疾病发生风险^[66,67]，而补充叶酸可降低流产等风险^[68]。叶酸是细胞DNA合成过程中的重要辅酶，叶酸缺乏会影响幼红细胞核DNA的合成，使细胞核的成熟和分裂延缓、停滞，同时因红细胞核浆发育失衡，胞体变大而导致巨幼细胞贫血^[66]。叶酸还是蛋氨酸脱甲基形成半胱氨酸时的重要辅酶，其含量与Hcy水平呈负相关。Hcy可通过胎盘影响胎儿的生长发育，诱导胎盘内皮细胞损伤，甚至诱发子痫前期^[67]。另一方面，叶酸使用过量存在增加妊娠期高血压的潜在风险。有队列研究显示，孕早期至孕中期大剂量（≥ 0.8 mg/d）补充叶酸会增加罹患妊娠期高血压和妊娠期糖尿病的风险^[69,70]。

母体叶酸水平还可能与子代孤独症谱系障碍

(autism spectrum disorder, ASD) 的发生风险相关。观察性研究表明, 孕前4周至妊娠8周内补充叶酸可降低子代ASD发生风险^[71-73]。也有研究认为母体高血叶酸水平和叶酸不足均可能增加ASD风险^[74]。此外, 有研究显示母体叶酸水平与产后抑郁相关, 但目前结论并不一致。

综上, 备孕和孕早期叶酸营养状况对母婴健康结局至关重要^[39,75-79]。

5.1.2 特殊人群

推荐意见:

(1) NTDs生育史妇女建议从可能妊娠或孕前至少1个月开始, 增补叶酸4 mg/d, 直至妊娠满3个月; 因国内剂型原因, 可增补叶酸5 mg/d (I类推荐, A级证据)。

(2) 夫妻一方患NTDs, 或男方既往有NTDs生育史, 建议备孕妇女从可能妊娠或孕前至少1个月开始, 增补叶酸4 mg/d, 直至妊娠满3个月; 因国内剂型原因, 可增补叶酸5 mg/d (I类推荐, B级证据)。

(3) 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NTDs生育史的妇女, 建议从可能妊娠或孕前至少3个月开始, 增补叶酸0.8 ~ 1.0 mg/d, 直至妊娠满3个月 (I类推荐, B级证据)。

(4) 患糖尿病、肥胖、癫痫、胃肠道吸收不良性疾病, 或正在服用增加胎儿NTDs发生风险药物的妇女, 如卡马西平、丙戊酸、苯妥英钠、扑米酮、苯巴比妥、二甲双胍、甲氨蝶呤、柳氮磺吡啶、甲氧苄啶、氨苯蝶啶、考来烯胺等, 建议从可能妊娠或孕前至少3个月开始, 增补叶酸0.8 ~ 1.0 mg/d, 直至妊娠满3个月 (I类推荐, B级证据)。

(5) 高Hcy血症妇女, 建议增补叶酸至少5 mg/d, 且在血清Hcy水平降至正常后再受孕, 并持续增补叶酸5 mg/d, 直至妊娠满3个月 (I类推荐, B级证据)。

(6) *MTHFR* 677位点TT基因型妇女, 可根据个体情况酌情增加补充剂量或延长孕前增补时间 (I类推荐, B级证据)。

特殊人群在备孕和孕早期对叶酸的需求量不同于一般孕妇。存在NTDs生育史、夫妻一方为

NTDs, 或存在其他NTDs一级、二级亲属者, 其胎儿发生NTDs的风险显著升高^[80]。英国一项多中心随机对照试验结果显示, 对于前次妊娠为NTDs的妇女, 孕前至孕12周增补大剂量叶酸 (4 mg/d) 可降低72%的NTDs再发风险, 同时未发现不良反应^[81]。另外一项英国预防NTDs再发的随机对照试验显示, 研究组妇女从孕前开始增补叶酸5 mg/d, 直至妊娠满3个月, 也未发现不良反应^[82]。

叶酸代谢通路关键酶, 如亚甲基四氢叶酸还原酶 (methylene tetra hydrofolate reductase, *MTHFR*) 的基因突变影响叶酸的吸收和代谢^[83]。*MTHFR* 677位点TT纯合突变与高Hcy血症有关^[84], 增加NTDs及其他不良妊娠结局的发生风险^[85]。针对多项临床试验的荟萃分析结果显示, 每日增补0.5 ~ 5.0 mg叶酸可使血Hcy水平降低约25%^[86]。

研究表明, 孕早期服用某些抗惊厥药、降糖药、抗菌药、利尿药、调血脂药等均能增加胎儿NTDs的发生风险^[87-90]。抗癫痫药如苯妥英钠、卡马西平、丙戊酸钠等均可降低血清叶酸水平。观察性研究表明, 癫痫妇女孕前补充叶酸可降低其后代发生孤独症的风险^[91], 但能否提高子代智商结论并不一致^[92,93]。孕前肥胖和孕前糖尿病也增加胎儿NTDs及其他先天缺陷的发生风险^[94-97], 而增补叶酸可降低胎儿NTDs的发生风险^[95,97]。

孕前和孕期的药物和毒物暴露也增加子代罹患ASD的风险, 而补充叶酸可降低相关风险。孕期每日摄入0.8 mg叶酸且同时有室内农药暴露史的孕妇, 其子代出生后患ASD的风险是无农药暴露史孕妇的1.7倍, 而叶酸摄入量不足0.8 mg/d的孕妇, 其子代患ASD的风险增加了2.5倍^[98]。

综上, 特殊人群的备孕和孕早期需根据具体情况个性化叶酸补充。

5.2 孕中、晚期妇女

推荐意见:

推荐孕中、晚期妇女除经常摄入富含叶酸的食物外, 继续增补叶酸 (I类推荐, B级证据)。

孕中、晚期叶酸增补剂量建议为0.4 mg/d (II类推荐, C级证据)。

妊娠中后期, 随着胎儿的生长, 营养需求随之增加。研究表明, 孕期合理补充叶酸对预防巨幼细

胞贫血、子痫前期和子代ASD均有一定作用（见5.1.1部分）。研究表明，妊娠期高血压及子痫前期的发生风险随孕期叶酸补充时间延长而降低^[99]。亦有研究指出孕中期补充叶酸可降低子痫前期发生风险^[100]。

5.3 哺乳期妇女

推荐意见：

推荐哺乳期妇女除经常摄入富含叶酸的食物外，继续增补叶酸（I类推荐，C级证据）。

哺乳期叶酸增补剂量建议为0.4 mg/d（II a类推荐，C级证据）。

由于泌乳需要，哺乳期妇女对营养素的需求普遍增加，因此，相较于正常成人，乳母更易缺乏叶酸。研究显示，哺乳期妇女血液叶酸水平低于未哺乳妇女^[101]。横断面研究结果显示，在资源匮乏地区，50%以上的产妇存在叶酸缺乏^[102]，另一项研究指出，即使食用叶酸强化食品，仍有约32%的妇女存在哺乳期叶酸缺乏^[103]。我国2013年一项全国性调查研究发现，乳母血清叶酸状况总体改善，但居住在北方农村地区、少数民族、哺乳初期、收入较低、食用过多薯类和较少谷米类的乳母叶酸缺乏风险较高^[32]。观察性研究表明，未补充叶酸的孕妇和哺乳期妇女叶酸相关性贫血（巨幼细胞贫血）的发生率高于叶酸补充人群^[104]。一项随机对照试验结果显示，哺乳期补充叶酸可提高红细胞叶酸和血红蛋白水平，并防止Hcy水平升高^[105]。WHO也建议应补充叶酸至产后3个月^[106]。

目前各国推荐哺乳期补充叶酸时，普遍根据母体自身需求和泌乳量，衡量叶酸生物利用率、变异系数得出RNI^[104]。根据《中国居民膳食营养素参考摄入量（2013版）》^[107]，按泌乳消耗叶酸约0.065 mg/d^[105]、叶酸生物利用率为50%计算，哺乳期需由膳食额外提供叶酸130 μgDFE/d，加上成年女性叶酸平均需要量为320 μgDFE/d，计算哺乳期叶酸需要量为450 μgDFE/d，按变异系数=10%计算RNI并修约后为550 μgDFE/d。考虑国内没有相关剂型，建议增补叶酸0.4 mg/d。

6 叶酸多学科临床应用

6.1 叶酸和心血管疾病

推荐意见：

（1）尽管现有的循证医学证据尚不足以证明补

充叶酸可以降低心血管事件的发生风险，但叶酸水平降低导致的Hcy水平升高仍是心血管疾病的危险因素。目前不推荐使用叶酸来预防心血管疾病，但对于合并高Hcy血症的心血管高危人群和高血压患者推荐补充叶酸，以降低Hcy水平（II a类推荐，A级证据）。

（2）对于伴有高血压的高Hcy血症患者，为降低首次卒中发生风险，可以采用叶酸单药或包含叶酸的固定复方制剂（I类推荐，A级证据）。

（3）每日服用0.8 mg叶酸或联合服用维生素B₁₂可以达到最佳的降低Hcy水平的效果（II a类推荐，A级证据）。

叶酸缺乏导致Hcy水平升高被认为是动脉粥样硬化和心血管疾病的独立危险因素。Hcy水平升高可导致冠状动脉和降主动脉钙化加重^[108-110]。流行病学研究显示，当Hcy水平≥16 μmol/L时，心血管疾病发生风险明显增加，降低25%的Hcy水平，可以降低11%的冠心病发生风险和19%的卒中发生风险^[111]。关于Hcy与心血管疾病发生的机制，可能与Hcy直接或间接导致血管内皮细胞损伤、促进血管平滑肌细胞增殖、影响低密度脂蛋白氧化、增强血小板功能和促进血栓形成等有关^[112-114]。因此，理论上，补充叶酸使Hcy水平下降可以预防和降低心血管事件的发生风险^[112,115-117]。

从循证医学角度看，补充叶酸能否带来心血管获益目前并没有获得一致结果，这些研究来源于前瞻性的病例分析、随机安慰剂对照试验和荟萃分析。一项通过食物问卷调查随访14年的一级预防研究发现：食物补充叶酸、维生素B₆和维生素B₁₂，与男性心力衰竭的死亡率和女性脑卒中、冠心病和心血管疾病总死亡率均呈负相关^[118]。另一项纳入14项研究的荟萃分析显示：食物摄入叶酸或血中叶酸水平与冠心病程度呈负相关，补充叶酸可使冠心病相对风险降低12%^[119]。而多数二级预防研究如VISP研究^[120]、HOPE2研究^[121]、NORVIT研究^[122]及其他研究等^[123]均发现，冠心病、急性心肌梗死患者补充叶酸，在降低Hcy水平的同时，并未带来更多的心血管获益。但一项荟萃分析发现，终末期肾衰竭或严重肾脏疾病患者通过补充叶酸使血Hcy水平降低，其主要心血管事件减少15%，分析显示：补充

叶酸时间越长、Hcy水平降低越明显和居民食物中无叶酸强化或仅部分叶酸强化地区,心血管获益越大^[124]。另一些荟萃分析显示,与对照组相比,既往有心脑血管疾病或肾脏疾病患者补充叶酸或维生素B族后,其心血管事件和全因死亡率之间差异并无统计学意义,但脑卒中的发生风险降低10%^[125,126]。

我国研究显示,高血压人群叶酸缺乏率高于非高血压人群^[127,128],提示叶酸缺乏可能与血压升高相关。另有研究显示,每日服用0.8 mg叶酸可以达到最佳的降低Hcy水平的作用。叶酸联合维生素B₁₂可进一步降低Hcy水平^[129]。

6.2 叶酸与脑卒中

推荐意见:

(1) 高Hcy血症是脑卒中明确的危险因素(A级证据)。对于单纯高Hcy血症患者,为降低首次脑卒中发生风险,可以考虑每日补充叶酸0.8 mg,也可叶酸联合维生素B₆、维生素B₁₂治疗(II a类推荐, B级证据)。

(2) 对于近期发生缺血性脑卒中或短暂性脑缺血发作且Hcy水平轻至中度升高的患者,可以考虑使用叶酸、维生素B₆及维生素B₁₂降低脑卒中复发风险(II b类推荐, B级证据)。

叶酸可能部分通过降低Hcy水平影响脑卒中的发病。一项包含了9项前瞻性研究共13 284例受试者的荟萃分析显示,与较低Hcy水平组相比,高Hcy水平组患者缺血性脑卒中的累积相对风险为1.69^[130],其Hcy水平降低25%,脑卒中风险降低19%^[111,131]。Framingham后代队列研究发现,将Hcy等4项生物学标志物纳入Framingham脑卒中风险量表评分,可以提高其预测能力^[132]。

补充叶酸等维生素可以降低Hcy水平,但能否降低脑卒中风险,各项研究结果并不一致。NORVIT研究入组3749例急性心肌梗死患者,平均随访4个月,接受叶酸和维生素B₁₂治疗后脑卒中风险并未下降^[122]。SEARCH研究入组12 064例心肌梗死患者,随访6.7年,与安慰剂对照组相比,叶酸联合维生素B₁₂治疗组患者的脑卒中发生率也无明显变化^[123]。

HOPE2研究纳入了5522例年龄≥55岁既往有心血管疾病或糖尿病病史患者,随访5年,与安慰剂对照组相比,叶酸、维生素B₆和维生素B₁₂治疗

组患者主要终点事件(心血管源性死亡、心肌梗死和脑卒中的复合终点)无明显减少,但治疗组患者脑卒中发生率(4.0%)较安慰剂对照组(5.3%)降低25%,差异有统计学意义^[121]。无论患者既往是否有脑卒中或短暂性脑缺血发作病史,联合应用维生素B族均可降低脑卒中发生风险^[133]。

我国高血压患者Hcy水平较高,研究显示高血压伴高Hcy者发生脑卒中的比率明显高于高血压无高Hcy者,降压的同时补充叶酸有利于预防脑卒中。中国脑卒中一级预防研究(the China stroke primary prevention trial, CSPPT)纳入20 702例无脑卒中或心肌梗死病史的高血压患者,入选患者被随机分为依那普利联合叶酸治疗组(单片固定复方制剂)和单纯依那普利治疗组,随访4.5年,前者首次脑卒中发生率明显低于后者(2.7% : 3.4%, $HR = 0.79$, $95\%CI : 0.68 \sim 0.93$)^[134]。与之一致,在中国不同地区进行的多项随机对照临床研究及荟萃分析表明,中国高血压人群使用包含叶酸的固定复方制剂较单纯降压治疗能够显著降低心脑血管事件发生风险^[135]。

多项荟萃分析结果表明,低叶酸水平地区、未接受叶酸强化饮食地区、基线维生素B₁₂水平低(<384 pg/ml)的人群获益较多。另外,Hcy水平下降≥25%的人群获益也较大^[136,137]。

叶酸剂量不同或是否联用其他维生素B族对脑卒中事件的影响存在差异。荟萃分析显示,每日服用≤0.8 mg叶酸的患者脑卒中发生率显著降低($RR = 0.78$, $95\%CI : 0.69 \sim 0.88$);而每日服用>0.8 mg叶酸的患者脑卒中发生率却无明显下降($RR = 1.00$, $95\%CI : 0.85 \sim 1.18$),提示服用小剂量叶酸可能获益更多。单独使用叶酸治疗的患者脑卒中发生率显著降低($RR = 0.79$, $95\%CI : 0.68 \sim 0.92$),而服用叶酸、维生素B₆和/或维生素B₁₂联合治疗的患者脑卒中发生率却无明显下降($RR = 0.90$, $95\%CI : 0.79 \sim 1.02$),提示单独服用叶酸可能获益更充分。进一步分析表明,在纳入高血压患者比例较高的研究中,叶酸治疗显著降低脑卒中发生风险($RR = 0.77$, $95\%CI : 0.67 \sim 0.90$),在纳入高血压患者比例较低的研究中,接受此治疗的患者无显著获益($RR = 0.94$, $95\%CI : 0.82 \sim 1.09$)^[14]。

VITATOPS研究入组了8164例7个月内发生卒中或短暂性脑缺血发作的患者，随机分为维生素B族治疗组和安慰剂治疗组，平均随访3.4年。维生素B族治疗组和安慰剂治疗组主要终点事件（卒中、心肌梗死或血管死亡的复合事件）发生率分别为15%和17%（ $RR = 0.91, 95\%CI: 0.82 \sim 1.00, P = 0.05$ ）^[138,139]。

综上，针对增加叶酸等维生素B族降低Hcy水平能否降低脑卒中发生风险，研究结果并不一致。主要影响因素包括：地区食物叶酸强化状态、治疗持续时间和Hcy水平下降程度等。降低Hcy水平能否减少脑卒中复发，目前仍缺乏足够证据。未来还需要深入研究Hcy引起动脉粥样硬化的作用和机制，进一步开展设计良好的大样本随机对照试验非常必要。

6.3 叶酸与认知障碍

推荐意见：

（1）认知障碍患者无叶酸缺乏证据时不提倡长期持续服用叶酸（Ⅲ类推荐，A级证据）。

（2）认知障碍患者应常规检测叶酸和维生素B₁₂的水平，合并叶酸缺乏者，可予以补充叶酸0.8 mg/d（Ⅱa类推荐，C级证据）。

补充叶酸可有效降低血浆Hcy水平，Hcy不仅是心脑血管疾病的危险因素，还是阿尔茨海默病（Alzheimer's disease, AD）和血管性痴呆的独立危险因素^[140-144]。其中代表性研究是Seshadri等^[140]对平均年龄为76岁的1092例无痴呆患者（667例女性，425例男性）进行的一项前瞻性研究，平均随访8年，调整年龄、性别、载脂蛋白E基因型和血管危险因素后发现，血浆Hcy水平 $> 14 \mu\text{mol/L}$ 时，AD发生风险增加1倍。近年发表的荟萃分析纳入了多项前瞻性队列研究，也验证了高Hcy水平与痴呆和AD的相关性^[145,146]。推测其机制除与血管因素所致的神经毒性作用相关外，还与tau蛋白活化异常聚集、抑制甲基化反应等相关^[143]。其中一些横断面研究和前瞻性队列研究支持叶酸缺乏与认知功能降低相关，低水平叶酸与AD发生有关^[140,141,143,147,148]。

补充叶酸能降低血浆Hcy水平。Durga等^[149]在荷兰进行的一项前瞻性队列研究共纳入818例50～70岁的受试者，进行为期3年的随访，每日服用叶

酸0.8 mg的受试者血浆Hcy水平降低了26%。虽然认知功能随着年龄增长均有下降趋势，但服用叶酸组受试者在记忆、信息处理速度和感觉运动速度方面均明显优于安慰剂组。然而，还有一些临床研究发现，补充叶酸即使降低了Hcy水平，也未能影响认知功能。目前尚没有足够证据表明补充叶酸能改善认知障碍^[150,151]。对心血管疾病高危患者和轻、中度AD患者联合补充叶酸和维生素B₁₂的随访观察揭示：与对照组相比，补充叶酸并未明显提高患者的平均认知功能^[152,153]，但在摄入维生素B族低的女性亚组中观察到认知功能下降延缓^[152]。2年的随访研究发现，每日联合补充叶酸0.4 mg和维生素B₁₂ 0.1 mg，能够在一定程度上改善抑郁症成人患者的认知功能评分，尤其是记忆功能的改善更为明显^[154]。多数研究者均认为单独补充叶酸或联合补充维生素B₁₂和维生素B₆对认知功能正常或有认知功能障碍的个体均无改善作用^[155-157]。一项囊括了11项随机对照试验、超过20 000例老年人群的荟萃分析表明：联合补充叶酸、维生素B₁₂和维生素B₆能明显降低Hcy水平，但对老年人总体认知功能和特定认知分区并无影响^[158]。

综上，补充叶酸能有效降低Hcy水平，高Hcy血症是痴呆的独立危险因素。但目前的循证医学证据尚不能证明补充叶酸可以明显改善认知功能，未来开展研究深入探索叶酸和Hcy在认知障碍中的作用和机制十分必要。

6.4 叶酸与精神行为异常疾病

6.4.1 叶酸与ASD

推荐意见：

叶酸缺乏可能与ASD相关，计划妊娠的育龄妇女常规补充叶酸0.8 mg/d能降低子代ASD的患病风险（Ⅰ类推荐，A级证据），但ASD患儿通过服用叶酸改善ASD症状的循证医学证据不足（Ⅲ类推荐，C级证据）。

ASD的病因和发病机制尚不清楚，目前认为是基因和环境共同作用的结果。孕前和孕期补充叶酸可降低出生儿童罹患ASD的风险。研究认为ASD患儿同样存在不同程度的叶酸代谢异常：一方面，很多ASD患儿有挑食、偏食、异食癖等不良饮食行为，且多合并胃肠道疾病，影响叶酸的摄入和

吸收;另一方面,在一些关于ASD患儿的病例对照研究中发现了叶酸相关代谢水平异常与叶酸通路相关的基因突变有关。有研究应用7个叶酸相关代谢指标联合诊断ASD的灵敏度和特异度均在95%以上^[159],这些异常表达的叶酸代谢产物作为诊断和预测ASD的生物标志物有潜在的临床应用价值。部分脑叶酸缺乏症儿童[即血液中的5-甲基四氢叶酸(5-methyltetrahydrofolate, 5-MTHF)水平正常,而脑脊液中5-MTHF水平很低的儿童]同时患有ASD。 α 型叶酸受体是叶酸转运至大脑的主要转运体,在部分ASD患儿中发现了 α 型叶酸受体自身抗体(folate receptor- α autoantibody, FRAA)^[160],导致脑脊液中5-MTHF水平降低。通过高剂量亚叶酸治疗12周,ASD患儿语言交流能力明显改善,尤其是FRAA阳性患儿,对亚叶酸治疗的反应性更好^[161]。虽然仍有类似研究发现补充叶酸可改善ASD症状^[162],但目前尚缺乏大规模临床研究证据支持叶酸在ASD治疗中的作用。

综上,部分ASD患儿存在叶酸代谢异常,这些患儿补充叶酸可能对ASD有益,但尚需进一步研究叶酸代谢基因和叶酸相关抗体在ASD中的作用及机制,并针对ASD患儿叶酸缺乏的不同亚型进行随机对照试验以明确治疗效果。

6.4.2 叶酸与抑郁症

推荐意见:

抑郁症患者在应用抗抑郁药尤其是5-羟色胺再摄取抑制剂的基础上,合理补充叶酸(建议0.5~2.5 mg/d)可提高治疗的反应性(II a类推荐, B级证据)。

最近的一些研究发现叶酸缺乏与抑郁症和对抗抑郁药的低反应性相关,其机制可能涉及多个方面。首先,叶酸在体内转化为甲基活性成分方能通过血-脑脊液屏障,在脑内通过调控多巴胺和5-羟色胺的重要辅因子,间接影响这些神经递质的水平,从而参与抑郁症的发病^[163,164]。其次,高Hcy血症与抑郁症相关,而叶酸能降解Hcy,从而与抑郁症相关。再次,在一些存在与抑郁症相关的继发因素(如不健康饮食、酒精或药物依赖等)人群中也能观察到低叶酸水平,表明其与抑郁症有相关性^[165]。

美国进行的2项数千人参与的观察性研究发现,

抑郁症患者的叶酸水平明显低于无抑郁症者^[165],高血清叶酸水平与低抑郁症发生率相关^[163]。但加拿大一项共纳入1368例年龄67~84岁健康人群的研究中并未发现叶酸摄入量与抑郁症存在明显的相关性^[164]。

此外,一些临床研究表明叶酸单药和联合应用抗抑郁药对抑郁症有治疗作用。英国一项纳入127例患者的队列研究中,抑郁症患者应用氟西汀联合叶酸治疗对比氟西汀联合安慰剂治疗10周,结果发现联合叶酸治疗的女性患者汉密尔顿评分明显降低,在服用叶酸的女性患者中,有93.9%对氟西汀反应良好(评分降低50%),对照组仅为61.1%^[166]。而英国一项纳入475例中、重度抑郁症患者的随机对照试验发现,与联合安慰剂组相比,试验组患者采用抗抑郁药联合5 mg叶酸治疗12周,并未明显改善抑郁症状^[167]。还有一些小样本的随机双盲对照试验提出补充叶酸能明显改善5-羟色胺再摄取抑制剂的抗抑郁效果^[168]。一项荟萃分析对4项叶酸临床试验(2项试验叶酸剂量<5 mg/d,另2项试验叶酸剂量为5 mg/d)进行系统性分析,得出结论:每日补充<5 mg的叶酸可能是5-羟色胺再摄取抑制剂治疗的有益补充,但亦强调这只是基于低证据级别的推荐^[169]。2015年英国精神药理协会修订的抑郁症治疗指南^[170]和加拿大抑郁焦虑治疗网络^[171]均推荐了叶酸可能作为5-羟色胺再摄取抑制剂治疗抑郁症的补充。

综上,叶酸缺乏与抑郁症相关,低叶酸水平与抗抑郁药低反应性相关。叶酸单药和联合抗抑郁药对抑郁症的治疗效果虽然尚存争议,但目前证据支持在抗抑郁药的基础上联合叶酸能提高抑郁症患者治疗的反应性,其机制尚待进一步研究。

6.5 叶酸与慢性肾脏病

推荐意见:

(1) 不建议将叶酸常规用于延缓慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)进展;建议可考虑给叶酸偏低或缺乏的伴高血压的CKD患者使用叶酸单药(0.8 mg/d)或包含叶酸的固定复方制剂,这可能对延缓CKD进展有益(II a类推荐, B级证据)。

(2) 建议可考虑将叶酸常规用于伴高Hcy水平的CKD患者脑血管病的预防(II a类推荐, A级证据)。

(3) CKD饮食配方可满足日常叶酸摄入量需求。叶酸补充可作为重组人红细胞生成素(recombinant human erythropoietin, rhEPO)治疗肾性贫血的辅助手段;对于有叶酸缺乏证据的患者,补充叶酸有助于提高血红蛋白对rhEPO的反应性(II a类推荐, B级证据)。

CKD时Hcy排泄障碍,加之饮食限制增加叶酸和维生素B₁₂缺乏的发生风险^[172],导致高Hcy在CKD患者中十分常见^[173-175]。

补充叶酸可降低Hcy水平,但对于其是否可以延缓CKD进展,目前的研究结论不一致。HOST研究显示补充中高剂量叶酸不能延缓CKD进展^[176],而DIVINE研究则得出服用叶酸患者CKD进展更快的结论^[177]。CSPPT的肾脏亚组研究显示,与单纯降压治疗相比,同时补充叶酸(0.8 mg/d)可降低CKD进展风险^[174];在治疗前已有CKD的患者降低更明显。同时可显著降低糖尿病患者新发蛋白尿风险^[178]。导致上述研究结论差异的可能原因是不同研究的基线叶酸水平不同,HOST和DIVINE研究人群均已食用强化叶酸食物,对于未进行强化食物补充叶酸的基线水平低的人群来说,补充叶酸可能有益于延缓CKD进展。

目前对补充叶酸是否可降低CKD患者的脑血管疾病风险仍存争议。虽然一些研究表明补充叶酸并不能降低CKD患者脑血管疾病的发病率和死亡率^[176,177,179],但也有荟萃分析结果表明补充叶酸可降低CKD患者脑血管疾病发生风险,尤其是当Hcy水平较高时更为明显^[124,180]。

补充叶酸可作为rhEPO治疗肾性贫血的辅助手段。当有红细胞体积增大、血清叶酸水平降低等叶酸缺乏证据且血红蛋白对rhEPO反应不佳时,补充叶酸有助于纠正肾性贫血并可能有助于减少rhEPO的使用剂量^[181]。

CKD患者和血液透析或腹膜透析患者叶酸缺乏的主要原因是饮食摄入叶酸不足。如果叶酸自饮食的摄入不足,在准确评估叶酸状态后,可通过药物补充^[182]。

6.6 风湿免疫性疾病和叶酸补充

推荐意见:

服用小剂量甲氨蝶呤的患者应补充叶酸(5~

10 mg/w)(I类推荐, A级证据)。

6.6.1 甲氨蝶呤治疗与叶酸补充 甲氨蝶呤广泛用于风湿免疫性疾病的治疗,是类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)治疗首选^[183]。但即使采用小剂量(≤ 30 mg/w)甲氨蝶呤治疗,不良反应仍然常见^[184]。在Cochrane系统综述中,补充叶酸或甲酰四氢叶酸使肝损伤(转氨酶水平升高)发生风险降低16.8%和15.2%,也显著降低甲氨蝶呤停药发生率(分别降低14.2%和16.2%)。补充叶酸或甲酰四氢叶酸也能减少胃肠道不良反应(恶心、呕吐、腹痛)和口腔溃疡的发生,但均未达统计学意义。而补充叶酸或甲酰四氢叶酸对RA疾病活动度无显著影响^[185]。一项临床试验显示,每周补充10 mg或30 mg叶酸,甲氨蝶呤不良反应发生率比较差异无统计学意义,提示更大剂量的叶酸补充不能使患者进一步获益^[186]。服用甲氨蝶呤数小时后服用甲酰四氢叶酸有可能降低甲氨蝶呤疗效^[187]。有学者建议将甲酰四氢叶酸作为甲氨蝶呤过量中毒的解救用药,所有服用甲氨蝶呤的患者均补充叶酸5~10 mg/w可减少不良反应的发生^[188]。

6.6.2 RA患者高Hcy血症与叶酸补充 RA患者出现心血管事件相关死亡的风险是普通人群的2倍,高Hcy水平是RA患者心脑血管死亡增加的危险因素之一^[189]。高Hcy水平在RA患者中常见,与脑血管疾病的发生相关^[190]。一项前瞻性队列研究提示,高Hcy水平是所有致死/非致死动脉血栓事件(心肌梗死、缺血性心脏病、脑卒中、短暂性脑缺血发作、深静脉血栓/肺栓塞)的危险因素($OR = 1.96$)^[191]。一项1999—2014年对美国普通人群的调查显示,除处方叶酸制剂患者后,对于应用改变病情抗风湿药治疗的RA患者每日膳食叶酸补充 > 0.5 mg,可显著降低脑血管病发生风险($OR = 0.15$),提示RA患者膳食补充叶酸可能获益^[192],但补充叶酸对RA患者脑血管病的预防作用尚缺乏干预性临床试验的验证。

综上,每周服用1次小剂量甲氨蝶呤的患者补充叶酸可减少不良反应的发生,推荐剂量为5~10 mg/w。应重视RA患者高Hcy血症的发生,但补充叶酸对RA患者心脑血管疾病的预防作用尚待随机对照临床试验进行研究。

7 结语

人体叶酸缺乏可能带来不同的健康风险, 中国人群对补充叶酸仍存在一些认识上的误区和不足。虽然国内外对于叶酸的研究非常多, 但临床上对于叶酸缺乏的判断标准和治疗仍缺乏统一规范。本共识基于现有研究证据, 针对临床叶酸缺乏的筛查与预防及补充叶酸的适应人群、时机、剂量与疗程、联合用药等进行了统一和规范, 通过多学科专家的研讨和大量循证医学证据的筛选, 总结补充叶酸的推荐建议和证据等级, 同时明确叶酸与其他药物的相互作用及相应的处理措施。未来随着研究的不断深入和更多证据的产生, 本共识将定期更新或转换为临床指南。

《中国临床合理补充叶酸多学科专家共识》

编写专家组

指导单位

中国医药教育协会

学术指导专家

孙宁玲 北京大学人民医院心脏中心

王玉平 首都医科大学宣武医院神经内科

联合组长(以姓氏拼音为序)

陈敦金 广州医科大学附属第三医院产科

陈源源 北京大学人民医院心脏中心

李光辉 首都医科大学附属北京妇产医院围产医学部

宋海庆 首都医科大学宣武医院神经内科

赵志刚 首都医科大学附属北京天坛医院药学部

编写专家组(以姓氏拼音为序)

贺芳 广州医科大学附属第三医院产科

蒋真斌 北京大学人民医院肾内科

刘蔚 北京医院心血管内科

秦海强 首都医科大学附属北京天坛医院神经病学中心

王乔宇 首都医科大学附属北京天坛医院药学部

王文志 北京市神经外科研究所

王志坚 南方医科大学南方医院妇产科

武明芬 首都医科大学附属北京天坛医院药学部

岳伟 天津市环湖医院神经内科

郑薇 首都医科大学附属北京妇产医院围产医学部

周炜 首都医科大学附属北京天坛医院风湿免疫科

朱文丽 北京大学公共卫生学院

左力 北京大学人民医院肾内科

咨询专家组(以姓氏拼音为序)

曹引丽 西北妇女儿童医院产科

陈孝 中山大学附属第一医院药学部

陈会生 北部战区总医院神经内科

楚兰 贵州医科大学附属医院神经内科

杜光 华中科技大学同济咸宁医院

姜一农 大连医科大学附属第一医院高血压与心力衰竭中心

李丽 吉林省人民医院神经内科

李国忠 哈尔滨医科大学附属第一医院神经内科

李南方 新疆维吾尔自治区人民医院高血压中心

李智文 北京大学生育健康研究所

刘皋林 上海市第一人民医院临床药学科

刘凯波 首都医科大学附属北京妇产医院围产保健科

柳鹏 北京大学人民医院临床营养科

缪丽燕 苏州大学附属第一医院药学部

童荣生 四川省人民医院药学部

王翠兰 山东大学齐鲁医院神经内科

武新安 兰州大学第一医院药剂科

许予明 郑州大学第一附属医院神经内科

荫士安 中国疾病预防控制中心营养与健康所

于红 东南大学附属中大医院妇产科

袁洪 中南大学湘雅三医院临床药理中心

张毅 甘肃省人民医院神经内科

张新军 四川大学华西医院老年医学中心

参考文献

- [1] KAMOUN E A, ABU-SAIED M A, DOMA A S, et al. Influence of degree of substitution and folic acid coinitiator on pullulan-HEMA hydrogel properties crosslinked under visible-light initiating system[J]. Int J Biol Macromol, 2018, 116:1175-1185.
- [2] ELSBORG L. Binding of folic acid to human plasma proteins[J]. Acta Haematol, 1972, 48(4):207-212.
- [3] JOHNS D G, SPERTI S, BURGEN A S. The metabolism of tritiated folic acid in man[J]. J Clin Invest, 1961, 40(9):1684-1695.
- [4] LIN Y, DUEKER S R, FOLLETT J R, et al. Quantitation of in vivo human folate metabolism[J]. Am J Clin Nutr, 2004, 80(3):680-691.
- [5] AHN E, KAPUR B, KOREN G. Study on circadian variation

- in folate pharmacokinetics[J]. *Can J Clin Pharmacol*, 2005, 12(1):e4-e9.
- [6] WRIGHT A J, DAINTY J R, FINGLAS P M. Folic acid metabolism in human subjects revisited: potential implications for proposed mandatory folic acid fortification in the UK[J]. *Br J Nutr*, 2007, 98(4):667-675.
- [7] CABO R, HERNES S, SLETTAN A, et al. Effect of genetic polymorphisms involved in folate metabolism on the concentration of serum folate and plasma total homocysteine (p-tHcy) in healthy subjects after short-term folic acid supplementation: a randomized, double blind, crossover study[J]. *Genes Nutr*, 2015, 10(3):456.
- [8] SCHMITZ J C, STUART R K, PRIEST D G. Disposition of folic acid and its metabolites: a comparison with leucovorin[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1994, 55(5):501-508.
- [9] PIETRZIK K, BAILEY L, SHANE B. Folic acid and L-5-methyltetrahydrofolate: comparison of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2010, 49(8):535-548.
- [10] CARL G F, ETO I, KRUMDIECK C L. Chronic treatment of rats with primidone causes depletion of pteroylpentaglutamates in liver[J]. *J Nutr*, 1987, 117(5):970-975.
- [11] NATION R L, EVANS A M, MILNE R W. Pharmacokinetic drug interactions with phenytoin (Part II)[J]. *Clin Pharmacokinet*, 1990, 18(2):131-150.
- [12] 汤光. 药物相互作用速查手册[M]. 北京:化学工业出版社, 2005: 95-243.
- [13] 陈新谦, 金有豫, 汤光. 新编药理学[M]. 17版. 北京:人民卫生出版社, 2011.
- [14] PINCUS T. Folic and folinic acid supplementation reduces methotrexate gastrointestinal side effects in rheumatoid arthritis[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 1998, 16(6):667-668.
- [15] ORTIZ Z, SHEA B, SUAREZ-ALMAZOR M E, et al. The efficacy of folic acid and folinic acid in reducing methotrexate gastrointestinal toxicity in rheumatoid arthritis. A metaanalysis of randomized controlled trials[J]. *J Rheumatol*, 1998, 25(1):36-43.
- [16] MORAN R G, KEYOMARSI K. Biochemical rationale for the synergism of 5-fluorouracil and folinic acid[J]. *NCI Monogr*, 1987(5):159-163.
- [17] KEATING E, LEMOS C, GONCALVES P, et al. Acute and chronic effects of some dietary bioactive compounds on folic acid uptake and on the expression of folic acid transporters by the human trophoblast cell line BeWo[J]. *J Nutr Biochem*, 2008, 19(2):91-100.
- [18] ZIMMERMAN J, SELHUB J, ROSENBERG I H. Competitive inhibition of folic acid absorption in rat jejunum by triamterene[J]. *J Lab Clin Med*, 1986, 108(4):272-276.
- [19] GOTO S, FUJII H, KIM J I, et al. Homocysteine and folic acid levels in hemodialysis patients treated with sevelamer hydrochloride[J]. *Clin Nephrol*, 2010, 73(6):420-425.
- [20] NADERI N, HOUSE J D. Recent Developments in Folate Nutrition[J]. *Adv Food Nutr Res*, 2018, 83:195-213.
- [21] World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United Nations. Vitamin and mineral requirements in human nutrition (2nd)[M]. Rome: World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United Nations, 2004.
- [22] Food and Nutrition Board. Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B₆, folate, vitamin B₁₂, pantothenic acid, biotin, and choline[M]. Washington, DC: National Academy Press, 1998.
- [23] SOBCZYŃSKA-MALEFORA A, HARRINGTON D J. Laboratory assessment of folate (vitamin B₉) status[J]. *J Clin Pathol*, 2018, 71(11):949-956.
- [24] WHO. Optimal serum and red blood cell folate concentrations in women of reproductive age for prevention of neural tube defects[M]. Geneva: World Health Organization, 2015.
- [25] PFEIFFER C M, STERNBERG M R, SCHLEICHER R L, et al. The CDC's Second National Report on Biochemical Indicators of Diet and Nutrition in the U.S. Population is a valuable tool for researchers and policy makers[J]. *J Nutr*, 2013, 143(6):938S-947S.
- [26] SACCO R L, ADAMS R, ALBERS G, et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline[J]. *Stroke*, 2006, 37(2):577-617.
- [27] 李建平, 卢新政, 霍勇, 等. H型高血压诊断与治疗专家共识[J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2016, 8(5): 23-28.
- [28] 中国高血压防治指南修订委员会, 高血压联盟(中国)中华医学会心血管病学分会, 中国医师协会高血压专业委员会, 等. 中国高血压防治指南(2018年修订版)[J]. *中国心血管杂志*, 2019, 24(1): 24-56.
- [29] WHO. Serum and red blood cell folate concentrations for assessing folate status in populations. Vitamin and Mineral Nutrition Information System[M]. Geneva: World Health Organization, 2015.
- [30] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 中华人民共和国卫生行业标准 WS/T 600-2018. 人群叶酸缺乏筛查方法[S/OL]. (2018-04-27) [2020-08-06]. <http://www.nhc.gov.cn/ewebeditor/uploadfile/2018/05/20180516113350605.pdf>.
- [31] 霍文华, 周玉博, 王斌, 等. 妊娠期妇女血液叶酸水平及影响因素分析[J]. *中国生育健康杂志*, 2019, 30(2): 101-105.
- [32] 毕焯, 段一凡, 王杰, 等. 2013年中国乳母叶酸缺乏状况及其影响因素[J]. *中华预防医学杂志*, 2016, 50(12): 1050-1055.
- [33] 何宇纳, 王竹, 赵丽云, 等. 2010~2012年中国居民膳食维生素摄入状况[J]. *营养学报*, 2017, 39(2): 112-115.
- [34] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 预包装食品营养标签通则(GB 28050-2011)[S/OL]. (2012-07-09)[2020-08-06]. <http://www.nhc.gov.cn/sps/s3594/201207/182d969878cd4d55b2fc8426fe6fbd34.shtml>.
- [35] WHO. Guidelines on food fortification with micronutrients[M].

- Geneva: World Health Organization, 2006.
- [36] VISWANATHAN M, TREIMAN K A, KISH DOTO J, et al. Folic Acid Supplementation: An Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force[EB/OL]. [2020-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28151610/>.
- [37] WHO. WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience[M]. Geneva: World Health Organization, 2016.
- [38] 围受孕期增补叶酸预防神经管缺陷指南工作组. 围受孕期增补叶酸预防神经管缺陷指南(2017)[J]. 中国生育健康杂志, 2017, 28(5): 401-410.
- [39] 中国营养学会妇幼营养分会. 中国妇幼人群膳食指南(2016)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
- [40] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 孕前和孕期保健指南(2018)[J]. 中华妇产科杂志, 2018, 53(1): 7-13.
- [41] DE-REGIL L M, PEÑA-ROSAS J P, FERNÁNDEZ-GAXIOLA A C, et al. Effects and safety of periconceptional oral folate supplementation for preventing birth defects[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, (12):CD007950.
- [42] 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[J]. *Public Health Nutr*, 2016, 19(1):176-189.
- [43] LASSI Z S, SALAM R A, HAIDER B A, et al. Folic acid supplementation during pregnancy for maternal health and pregnancy outcomes[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, (3):CD006896.
- [44] KEATS E C, HAIDER B A, TAM E, et al. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 3(3):CD004905.
- [45] BOURASSA M W, OSENDARP S J M, ADU-AFARWUAH S, et al. Review of the evidence regarding the use of antenatal multiple micronutrient supplementation in low- and middle-income countries[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2019, 1444(1):6-21.
- [46] MARTÍ-CARVAJAL A J, SOLÀ I, LATHYRIS D, et al. Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 8(8):CD006612.
- [47] RUTJES A W, DENTON D A, DI NISIO M, et al. Vitamin and mineral supplementation for maintaining cognitive function in cognitively healthy people in mid and late life[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 12(12):CD011906.
- [48] MCCLEERY J, ABRAHAM R P, DENTON D A, et al. Vitamin and mineral supplementation for preventing dementia or delaying cognitive decline in people with mild cognitive impairment[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 11(11): CD011905.
- [49] DALZIEL K, SEGAL L, KATZ R. Cost-effectiveness of mandatory folate fortification v. other options for the prevention of neural tube defects: results from Australia and New Zealand[J]. *Public Health Nutr*, 2010, 13(4):566-578.
- [50] CENTENO TABLANTE E, PACHÓN H, GUETTERMAN H M, et al. Fortification of wheat and maize flour with folic acid for population health outcomes[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 7(7):CD012150.
- [51] SUCHDEV P S, PEÑA-ROSAS J P, DE-REGIL L M. Multiple micronutrient powders for home (point-of-use) fortification of foods in pregnant women[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, (6):CD011158.
- [52] HERRMANN W, OBEID R. The mandatory fortification of staple foods with folic acid: a current controversy in Germany[J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2011, 108(15):249-254.
- [53] ANDERSON C A, BERESFORD S A, MCLERRAN D, et al. Response of serum and red blood cell folate concentrations to folic acid supplementation depends on methylenetetrahydrofolate reductase C677T genotype: results from a crossover trial[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2013, 57(4):637-644.
- [54] OBEID R, SCHÖN C, WILHELM M, et al. Response of Red Blood Cell Folate to Supplementation in Nonpregnant Women is Predictable: A Proposal for Personalized Supplementation[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2018, 62(4):1700537.
- [55] DALY L E, KIRKE P N, MOLLOY A, et al. Folate levels and neural tube defects. Implications for prevention[J]. *JAMA*, 1995, 274(21):1698-1702.
- [56] LAURENCE K M, JAMES N, MILLER M H, et al. Double-blind randomised controlled trial of folate treatment before conception to prevent recurrence of neural-tube defects[J]. *Bri Med J*, 1981, 282(6275):1509-1511.
- [57] BERRY R J, LI Z, ERICKSON J D, et al. Prevention of neural-tube defects with folic acid in China. China-U.S. Collaborative Project for Neural Tube Defect Prevention[J]. *N Engl J Med*, 1999, 341(20):1485-1490.
- [58] SMITHELLS R W, NEVIN N C, SELLER M J, et al. Further experience of vitamin supplementation for prevention of neural tube defect recurrences[J]. *Lancet*, 1983, 1(8332):1027-1031.
- [59] CASTILLO-LANCELOTTI C, TUR J A, UAUY R. Impact of folic acid fortification of flour on neural tube defects: a systematic review[J]. *Public Health Nutr*, 2013, 16(5):901-911.
- [60] 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[J]. *Eur J Nutr*, 2018, 57(5):1771-1780.
- [61] 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[J]. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2015, 103(6):501-508.
- [62] 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[J]. *Birth Defects Res*, 2017, 109(13):1039-1047.
- [63] HAO L, YANG Q H, 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[J]. *Am J Clin Nutr*, 2008, 88(2):448-457.
- [64] THOMPSON S J, TORRES M E, STEVENSON R E, et al. Periconceptional multivitamin folic acid use, dietary folate, total folate and risk of neural tube defects in South Carolina[J]. *Ann Epidemiol*, 2003, 13(6):412-418.

- [65] SHAW G M, SCHAFFER D, VELIE E M, et al. Periconceptional vitamin use, dietary folate, and the occurrence of neural tube defects[J]. *Epidemiology*, 1995, 6(3):219-226.
- [66] KOURY M J, PONKA P. New insights into erythropoiesis: the roles of folate, vitamin B₁₂, and iron[J]. *Annu Rev Nutr*, 2004, 24:105-131.
- [67] WADHWANI N S, PATIL V V, MEHENDEALE S S, et al. Increased homocysteine levels exist in women with preeclampsia from early pregnancy[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2016, 29(16):2719-2725.
- [68] GINDLER J, LI Z, BERRY R, et al. Folic acid supplements during pregnancy and risk of miscarriage[J]. *Lancet*, 2001, 358(9284):796-800.
- [69] LI Q, XU S, CHEN X, et al. Folic Acid Supplement Use and Increased Risk of Gestational Hypertension[J]. *Hypertension*, 2020, 76(1):150-156.
- [70] LI Q, ZHANG Y, HUANG L, et al. High-Dose Folic Acid Supplement Use From Prepregnancy Through Midpregnancy Is Associated With Increased Risk of Gestational Diabetes Mellitus: A Prospective Cohort Study[J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(7):e113-e115.
- [71] SURÉN P L, ROTH C, BRESNAHAN M, et al. Association Between Maternal Use of Folic Acid Supplements and Risk of Autism Spectrum Disorders in Children[J]. *JAMA*, 2013, 309(6):570-577.
- [72] LEVINE S Z, KODESH A, VIKTORIN A, et al. Association of Maternal Use of Folic Acid and Multivitamin Supplements in the Periods Before and During Pregnancy With the Risk of Autism Spectrum Disorder in Offspring[J]. *JAMA Psychiatry*, 2018, 75(2):176-184.
- [73] SCHMIDT R J, TANCREDI D J, OZONOFF S, et al. Maternal periconceptional folic acid intake and risk of autism spectrum disorders and developmental delay in the CHARGE (Childhood Autism Risks from Genetics and Environment) case-control study[J]. *Am J Clin Nutr*, 2012, 96(1):80-89.
- [74] RAGHAVAN R, RILEY A W, VOLK H, et al. Maternal Multivitamin Intake, Plasma Folate and Vitamin B₁₂ Levels and Autism Spectrum Disorder Risk in Offspring[J]. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 2018, 32(1):100-111.
- [75] MINAKAMI H, MAEDA T, FUJII T, et al. Guidelines for obstetrical practice in Japan: Japan Society of Obstetrics and Gynecology (JSOG) and Japan Association of Obstetricians and Gynecologists (JAOG) 2014 edition[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2014, 40(6):1469-1499.
- [76] HANSON M A, BARDSLEY A, DE-REGIL L M, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) recommendations on adolescent, preconception, and maternal nutrition: "Think Nutrition First"[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2015, 131 Suppl 4:S213-S253.
- [77] Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Practice Bulletin No. 187: Neural Tube Defects[J]. *Obstet Gynecol*, 2017, 130(6):e279-e290.
- [78] FRAYNE D J, VERBIEST S, CHELMOW D, et al. Health Care System Measures to Advance Preconception Wellness: Consensus Recommendations of the Clinical Workgroup of the National Preconception Health and Health Care Initiative[J]. *Obstet Gynecol*, 2016, 127(5):863-872.
- [79] 中国营养学会膳食指南修订专家委员会妇幼人群膳食指南修订专家工作组. 孕期妇女膳食指南(2016)[J]. *中华围产医学杂志*, 2016, 19(9):641-648.
- [80] FIRTH H H J, HALL J A. Oxford desk reference. Clinical genetics and Genomics[M]. Oxford: Oxford University Press, 2006.
- [81] No authors listed. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. MRC Vitamin Study Research Group[J]. *Lancet*, 1991, 338(8760):131-137.
- [82] GREENE N D, LEUNG K Y, GAY V, et al. Inositol for the prevention of neural tube defects: a pilot randomised controlled trial[J]. *Br J Nutr*, 2016, 115(6):974-983.
- [83] FROSST P, BLOM H J, MILOS R, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase[J]. *Nat Genet*, 1995, 10(1):111-113.
- [84] CRIDER K S, ZHU J H, 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[J]. *Am J Clin Nutr*, 2011, 93(6):1365-1372.
- [85] DODDS L, FELL D B, DOOLEY K C, et al. Effect of homocysteine concentration in early pregnancy on gestational hypertensive disorders and other pregnancy outcomes[J]. *Clin Chem*, 2008, 54(2):326-334.
- [86] Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomised trials. Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration[J]. *BMJ*, 1998, 316(7135):894-898.
- [87] LINDHOUT D, OMTZIGT J G, CORNEL M C. Spectrum of neural-tube defects in 34 infants prenatally exposed to antiepileptic drugs[J]. *Neurology*, 1992, 42(4 Suppl 5):111-118.
- [88] ROSA F W. Spina bifida in infants of women treated with carbamazepine during pregnancy[J]. *N Engl J Med*, 1991, 324(10):674-677.
- [89] RUSSELL R M, GOLNER B B, KRASINSKI S D, et al. Effect of antacid and H₂ receptor antagonists on the intestinal absorption of folic acid[J]. *J Lab Clin Med*, 1988, 112(4):458-463.
- [90] WARKANY J. Aminopterin and methotrexate: folic acid deficiency[J]. *Teratology*, 1978, 17(3):353-357.
- [91] BJORK M, RIEDEL B, SPIGSET O, et al. Association of Folic Acid Supplementation During Pregnancy With the Risk of Autistic Traits in Children Exposed to Antiepileptic Drugs In Utero[J]. *JAMA Neurol*, 2018, 75(2):160-168.
- [92] MEADOR K J, BAKER G A, BROWNING N, et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(3):244-252.
- [93] BAKER G A, BROMLEY R L, BRIGGS M, et al. IQ at 6 years after in utero exposure to antiepileptic drugs: a controlled cohort study[J]. *Neurology*, 2015, 84(4):382-390.
- [94] STOTHARD K J, TENNANT P W, BELL R, et al. Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA*, 2009,

- 301(6):636-650.
- [95] PARKER S E, YAZDY M M, TINKER S C, et al. The impact of folic acid intake on the association among diabetes mellitus, obesity, and spina bifida[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2013, 209(3):239. e1-e8.
- [96] GARNE E, LOANE M, DOLK H, et al. Spectrum of congenital anomalies in pregnancies with pregestational diabetes[J]. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2012, 94(3):134-140.
- [97] CORREA A, GILBOA S M, BOTTO L D, et al. Lack of periconceptional vitamins or supplements that contain folic acid and diabetes mellitus-associated birth defects[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2012, 206(3):218. e1-e13.
- [98] SCHMIDT R J, KOGAN V, SHELTON J F, et al. Combined Prenatal Pesticide Exposure and Folic Acid Intake in Relation to Autism Spectrum Disorder[J]. *Environ Health Perspect*, 2017, 125(9):097007.
- [99] DE OCAMPO M P G, ARANETA M R G, MACERA C A, et al. Folic acid supplement use and the risk of gestational hypertension and preeclampsia[J]. *Women Birth*, 2018, 31(2):e77-e83.
- [100] WEN S W, CHEN X K, 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-e7.
- [101] TAMURA T, PICCIANO M F. Folate and human reproduction[J]. *Am J Clin Nutr*, 2006, 83(5):993-1016.
- [102] ARIMOND M, WIESMANN D, BECQUEY E, et al. Simple food group diversity indicators predict micronutrient adequacy of women's diets in 5 diverse, resource-poor settings[J]. *J Nutr*, 2010, 140(11):2059S-2069S.
- [103] SHERWOOD K L, HOUGHTON L A, TARASUK V, et al. One-third of pregnant and lactating women may not be meeting their folate requirements from diet alone based on mandated levels of folic acid fortification[J]. *J Nutr*, 2006, 136(11):2820-2826.
- [104] STAMM R A, HOUGHTON L A. Nutrient intake values for folate during pregnancy and lactation vary widely around the world[J]. *Nutrients*, 2013, 5(10):3920-3947.
- [105] MACKEY A D, PICCIANO M F. Maternal folate status during extended lactation and the effect of supplemental folic acid[J]. *Am J Clin Nutr*, 1999, 69(2):285-292.
- [106] WHO G S E. Integrated management of pregnancy and childbirth: pregnancy, childbirth, postpartum and newborn care: a guide for essential practice 2003[EB/OL]. <https://agris.fao.org/agris-search/search.do?recordID=XF2015007762>.
- [107] 中国营养学会. 中国居民膳食营养素参考摄入量(2013版)[M]. 北京: 科学出版社, 2013.
- [108] NYGARD O, NORDREHAUG J E, REFSUM H, et al. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease[J]. *N Engl J Med*, 1997, 337(4):230-236.
- [109] SCHAFFER A, VERDOIA M, CASSETTI E, et al. Relationship between homocysteine and coronary artery disease. Results from a large prospective study[J]. *Thromb Res*, 2014, 134(2):288-293.
- [110] KARGER A B, STEFFEN B T, NOMURA S O, et al. Association Between Homocysteine and Vascular Calcification Incidence, Prevalence, and Progression in the MESA Cohort[J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(3):e013934.
- [111] CLARKE R, COLLINS R, ARNESEN E, et al. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis[J]. *JAMA*, 2002, 288(16):2015-2022.
- [112] ZHANG S, YONG Y B, LUO I M, et al. Association between serum homocysteine and arterial stiffness in elderly: a community-based study[J]. *J Geriatr Cardiol*, 2014, 11(1):32-38.
- [113] WELCH G N, LOSCALZO J. Homocysteine and atherothrombosis[J]. *N Engl J Med*, 1998, 338(15):1042-1050.
- [114] TAWAKOL A, OMLAND T, GERHARD M, et al. Hyperhomocysteinemia is associated with impaired endothelium-dependent vasodilatation in humans[J]. *Circulation*, 1997, 95(5):1119-1121.
- [115] WALD D S, LAW M, MORRIS J K. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis[J]. *BMJ*, 2002, 325(7374):1202-1206.
- [116] MCCULLY K S, RAGSDALE B D. Production of arteriosclerosis by homocysteinemia[J]. *Am J Pathol*, 1970, 61(1):1-11.
- [117] WILCKEN D E, WILCKEN B. The pathogenesis of coronary artery disease. A possible role for methionine metabolism[J]. *J Clin Invest*, 1976, 57(4):1079-1082.
- [118] CUI R, ISO H, DATE C, et al. Dietary folate and vitamin B₆ and B₁₂ intake in relation to mortality from cardiovascular diseases. Japan collaborative cohort study[J]. *Stroke*, 2010, 41(6):1285-1289.
- [119] WANG Z M, ZHOU B, NIE Z L, et al. Folate and risk of coronary heart disease: a meta-analysis of prospective studies[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2012, 22(10):890-899.
- [120] TOOLE J F, MALINOW M R, CHAMBLESS L E, et al. Lowering Homocysteine in Patients With Ischemic Stroke to Prevent Recurrent Stroke, Myocardial Infarction, and Death. The Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) Randomized Controlled Trial[J]. *JAMA*, 2004, 291(5):565-575.
- [121] LONN E, YUSUF S, ARNOLD M J, et al. Homocysteine Lowering with Folic Acid and B Vitamins in Vascular Disease[J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(15):1567-1577.
- [122] BØNAA K H, NJØLSTAD I, UELAND P M, et al. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction[J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(15):1578-1588.
- [123] ARMITAGE J M, BOWMAN L, CLARKE R J, et al. Effects of homocysteine lowering with folic acid plus vitamin B₁₂ vs placebo on mortality and major morbidity in myocardial infarction survivors: a randomized trial[J]. *JAMA*, 2010, 303(24):2486-2494.
- [124] QIN X, HUO Y, LANGMAN C B, et al. Folic Acid Therapy and Cardiovascular Disease in ESRD or Advanced Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011, 6(3):482-488.
- [125] MEI W, RONG Y, JINMING L, et al. Effect of homocysteine intervention on the risk of cerebrovascular events: a meta-analysis of randomised controlled trials[J]. *Int J Clin Pract*, 2010, 64(2):208-215.
- [126] LI Y, HUANG T, ZHENG Y, et al. Folic acid supplementation and the risk of cardiovascular diseases: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Am Heart Assoc*, 2016,

- 5(8):e003768.
- [127] 汪国海, 霍勇, 王梦德, 等. 中国六城市轻中度高血压患者血清叶酸水平的调查[J]. 卫生研究, 2007, 36(3): 305-307.
- [128] 潘凤瑜, 周玲, 木拉力别克·黑扎提, 等. 新疆农牧区人群叶酸缺乏情况及与高血压的相关性[J]. 海南医学院学报, 2019, 25(23): 1780-1786.
- [129] Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. Dose-dependent effects of folic acid on blood concentrations of homocysteine: a meta-analysis of the randomized trials[J]. *Am J Clin Nutr*, 2005, 82(4):806-812.
- [130] HE Y, LI Y, CHEN Y, et al. Homocysteine level and risk of different stroke types: a meta-analysis of prospective observational studies[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2014, 24(11):1158-1165.
- [131] WALD D S, LAW M, MORRIS J K. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis[J]. *BMJ*, 2002, 325(7374):1202.
- [132] SHOAMANESH A, PREIS S R, BEISER A S, et al. Circulating biomarkers and incident ischemic stroke in the Framingham Offspring Study[J]. *Neurology*, 2016, 87(12):1206-1211.
- [133] SAPOSNIK G, RAY J G, SHERIDAN P, et al. Heart Outcomes Prevention Evaluation I. Homocysteine-lowering therapy and stroke risk, severity, and disability: additional findings from the HOPE 2 trial[J]. *Stroke*, 2009, 40(4):1365-1372.
- [134] HUO Y, LI J, QIN X, et al. Efficacy of folic acid therapy in primary prevention of stroke among adults with hypertension in China: the CSPPT randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2015, 313(13):1325-1335.
- [135] WANG W W, WANG X S, ZHANG Z R, et al. A Meta-Analysis of Folic Acid in Combination with Anti-Hypertension Drugs in Patients with Hypertension and Hyperhomocysteinemia[J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8:585.
- [136] TIAN T, YANG K Q, CUI J G, et al. Folic Acid Supplementation for Stroke Prevention in Patients With Cardiovascular Disease[J]. *Am J Med Sci*, 2017, 354(4):379-387.
- [137] ZHAO M, WU G, LI Y, et al. Meta-analysis of folic acid efficacy trials in stroke prevention: Insight into effect modifiers[J]. *Neurology*, 2017, 88(19):1830-1838.
- [138] HANKEY G J, EIKELBOOM J W, YI Q, et al. Antiplatelet therapy and the effects of B vitamins in patients with previous stroke or transient ischaemic attack: a post-hoc subanalysis of VITATOPS, a randomised, placebo-controlled trial[J]. *Lancet Neurol*, 2012, 11(6):512-520.
- [139] VITATOPS Trial Study Group. B vitamins in patients with recent transient ischaemic attack or stroke in the VITamins TO Prevent Stroke (VITATOPS) trial: a randomised, double-blind, parallel, placebo-controlled trial[J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(9):855-865.
- [140] SESHADRI S, BEISER A, SELHUB J, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease[J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(7):476-483.
- [141] RAVAGLIA G, FORTI P, MAIOLI F, et al. Homocysteine and folate as risk factors for dementia and Alzheimer disease[J]. *Am J Clin Nutr*, 2005, 82(3):636-643.
- [142] CLARKE R. B-vitamins and prevention of dementia[J]. *Proc Nutr Soc*, 2008, 67(1):75-81.
- [143] SMITH A D, REFSUM H. Homocysteine, B Vitamins, and Cognitive Impairment[J]. *Annu Rev Nutr*, 2016, 36:211-239.
- [144] SMITH A D, REFSUM H, BOTTIGLIERI T, et al. Homocysteine and Dementia: An International Consensus Statement[J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 62(2):561-570.
- [145] LOURES C M G, DUARTE R C F, SILVA M V F, et al. Hemostatic Abnormalities in Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2019, 45(5):514-522.
- [146] ZHOU F, CHEN S. Hyperhomocysteinemia and risk of incident cognitive outcomes: An updated dose-response meta-analysis of prospective cohort studies[J]. *Ageing Res Rev*, 2019, 51:55-66.
- [147] CASTILLO-LANCELLOTTI C, MARGOZZINI P, VALDIVIA G, et al. Serum folate, vitamin B₁₂ and cognitive impairment in Chilean older adults[J]. *Public Health Nutr*, 2015, 18(14):2600-2608.
- [148] HOOSHMAND B, SOLOMON A, KÄREHOLT I, et al. Associations between serum homocysteine, holotranscobalamin, folate and cognition in the elderly: a longitudinal study[J]. *J Intern Med*, 2012, 271(2):204-212.
- [149] DURGA J, BOXTEL M P J V, SCHOUTEN E G, et al. Effect of 3-year folic acid supplementation on cognitive function in older adults in the FACIT trial: a randomised, double blind, controlled trial[J]. *Lancet*, 2007, 369(9557):208-216.
- [150] EUSSEN S J, DE GROOT L C, JOOSTEN L W, et al. Effect of oral vitamin B-12 with or without folic acid on cognitive function in older people with mild vitamin B-12 deficiency: a randomized, placebo-controlled trial[J]. *Am J Clin Nutr*, 2006, 84(2):361-370.
- [151] VAN DER ZWALUW N L, DHONUKSHE-RUTTEN R A, VAN WIJNGAARDEN J P, et al. Results of 2-year vitamin B treatment on cognitive performance: secondary data from an RCT[J]. *Neurology*, 2014, 83(23):2158-2166.
- [152] KANG J H, COOK N, MANSON J, et al. A trial of B vitamins and cognitive function among women at high risk of cardiovascular disease[J]. *Am J Clin Nutr*, 2008, 88(6):1602-1610.
- [153] AISEN P S, SCHNEIDER L S, SANO M, et al. High-dose B vitamin supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2008, 300(15):1774-1783.
- [154] WALKER J G, BATTERHAM P J, MACKINNON A J, et al. Oral folic acid and vitamin B-12 supplementation to prevent cognitive decline in community-dwelling older adults with depressive symptoms--the Beyond Ageing Project: a randomized controlled trial[J]. *Am J Clin Nutr*, 2012, 95(1):194-203.
- [155] BALK E M, RAMAN G, TATSIONI A, et al. Vitamin B₆, B₁₂, and folic acid supplementation and cognitive function: a systematic review of randomized trials[J]. *Arch Intern Med*, 2007, 167(1):21-30.
- [156] MALOUF R, EVANS J G. Folic acid with or without vitamin B₁₂ for the prevention and treatment of healthy elderly and demented people[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008, (4):CD004514.

- [157] DANGOUR A D, WHITEHOUSE P J, RAFFERTY K, et al. B-vitamins and fatty acids in the prevention and treatment of Alzheimer's disease and dementia: a systematic review[J]. *J Alzheimers Dis*, 2010, 22(1):205-224.
- [158] CLARKE R, BENNETT D, PARISH S, et al. Effects of homocysteine lowering with B vitamins on cognitive aging: meta-analysis of 11 trials with cognitive data on 22,000 individuals[J]. *Am J Clin Nutr*, 2014, 100(2):657-666.
- [159] HOWSMON D P, VARGASON T, RUBIN R A, et al. Multivariate techniques enable a biochemical classification of children with autism spectrum disorder versus typically-developing peers: A comparison and validation study[J]. *Bioeng Transl Med*, 2018, 3(2):156-165.
- [160] FRYE R E, DELHEY L, SLATTERY J, et al. Blocking and Binding Folate Receptor Alpha Autoantibodies Identify Novel Autism Spectrum Disorder Subgroups[J]. *Front Neurosci*, 2016, 10:80.
- [161] FRYE R E, SLATTERY J, DELHEY L, et al. Folinic acid improves verbal communication in children with autism and language impairment: a randomized double-blind placebo-controlled trial[J]. *Mol Psychiatry*, 2018, 23(2):247-256.
- [162] SUN C, ZOU M, ZHAO D, et al. Efficacy of Folic Acid Supplementation in Autistic Children Participating in Structured Teaching: An Open-Label Trial[J]. *Nutrients*, 2016, 8(6):337.
- [163] HUANG X, FAN Y, HAN X, et al. Association between Serum Vitamin Levels and Depression in U.S. Adults 20 Years or Older Based on National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2018, 15(6):1215.
- [164] GOUGEON L, PAYETTE H, MORAIS J A, et al. Intakes of folate, vitamin B₆ and B₁₂ and risk of depression in community-dwelling older adults: the Quebec Longitudinal Study on Nutrition and Aging[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2016, 70(3):380-385.
- [165] MORRIS M S, FAVA M, JACQUES P F, et al. Depression and folate status in the US Population[J]. *Psychother Psychosom*, 2003, 72(2):80-87.
- [166] COPPEN A, BAILEY J. Enhancement of the antidepressant action of fluoxetine by folic acid: a randomised, placebo controlled trial[J]. *J Affect Disord*, 2000, 60(2):121-130.
- [167] BEDSON E, BELL D, CARR D, et al. Folate Augmentation of Treatment--Evaluation for Depression (FoLATED): randomised trial and economic evaluation[J]. *Health Technol Assess*, 2014, 18(48):vii-viii, 1-159.
- [168] PAPAKOSTAS G I, SHELTON R C, ZAJECKA J M, et al. L-methylfolate as adjunctive therapy for SSRI-resistant major depression: results of two randomized, double-blind, parallel-sequential trials[J]. *Am J Psychiatry*, 2012, 169(12):1267-1274.
- [169] ROBERTS E, CARTER B, YOUNG A H. Caveat emptor: Folate in unipolar depressive illness, a systematic review and meta-analysis[J]. *J Psychopharmacol*, 2018, 32(4):377-384.
- [170] CLEARE A, PARIANTE C M, YOUNG A H, et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines[J]. *J Psychopharmacol*, 2015, 29(5):459-525.
- [171] RAVINDRAN A V, BALNEAVES L G, FAULKNER G, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 5. Complementary and Alternative Medicine Treatments[J]. *Can J Psychiatry*, 2016, 61(9):576-587.
- [172] VAN GULDENER C. Why is homocysteine elevated in renal failure and what can be expected from homocysteine-lowering?[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2006, 21(5):1161-1166.
- [173] CIANCIOLO G, DE PASCALIS A, DI LULLO L, et al. Folic Acid and Homocysteine in Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease Progression: Which Comes First?[J]. *Cardiorenal Med*, 2017, 7(4):255-266.
- [174] XU X, QIN X, LI Y, et al. Efficacy of Folic Acid Therapy on the Progression of Chronic Kidney Disease: The Renal Substudy of the China Stroke Primary Prevention Trial[J]. *JAMA Intern Med*, 2016, 176(10):1443-1450.
- [175] YE Z, ZHANG Q, LI Y, et al. High Prevalence of Hyperhomocysteinemia and Its Association with Target Organ Damage in Chinese Patients with Chronic Kidney Disease[J]. *Nutrients*, 2016, 8(10):645.
- [176] JAMISON R L, HARTIGAN P, KAUFMAN J S, et al. Effect of homocysteine lowering on mortality and vascular disease in advanced chronic kidney disease and end-stage renal disease: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2007, 298(10):1163-1170.
- [177] HOUSE A A, ELIASZIW M, CATTRAN D C, et al. Effect of B-vitamin therapy on progression of diabetic nephropathy: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2010, 303(16):1603-1609.
- [178] LI Y, LIANG M, WANG G, et al. Effects of Folic Acid Therapy on the New-Onset Proteinuria in Chinese Hypertensive Patients[J]. *Hypertension*, 2017, 70(2):300-306.
- [179] ZOUNGAS S, MCGRATH B P, BRANLEY P, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Atherosclerosis and Folic Acid Supplementation Trial (ASFAST) in chronic renal failure: a multicenter, randomized, controlled trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 47(6):1108-1116.
- [180] QIN X, HUO Y, XIE D, et al. Homocysteine-lowering therapy with folic acid is effective in cardiovascular disease prevention in patients with kidney disease: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Clin Nutr*, 2013, 32(5):722-727.
- [181] PRONAI W, RIEGLER-KEIL M, SILBERBAUER K, et al. Folic acid supplementation improves erythropoietin response[J]. *Nephron*, 1995, 71(4):395-400.
- [182] CAPELLI I, CIANCIOLO G, GASPERONI L, et al. Folic Acid and Vitamin B₁₂ Administration in CKD, Why Not?[J]. *Nutrients*, 2019, 11(2):383.
- [183] SMOLEN J S, LANDEWE R, BREEDVELD F C, et al. EULAR recommendation for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update[J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(3):492-509.
- [184] WANG W, ZHOU H, LIU L. Side effects of methotrexate

therapy for rheumatoid arthritis: a systemic review[J]. Eur J Med Chem, 2018, 158:502-516.

[185] SHEA B, SWINDEN M V, TSNJONH GHOGOMU E, et al. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis[J]. J Rheumatol, 2014, 41(6):1049-1060.

[186] DHIR V, SANDHU A, KAUR J, et al. Comparison of two different folic acid doses with methotrexate—a randomized controlled trial (FOLVARI study)[J]. Arthritis Res Ther, 2015, 17(1):156.

[187] JOYCE D A, WILL R K, HOFFMAN D M, et al. Exacerbation of rheumatoid arthritis in patients treated with methotrexate after administration of folinic acid[J]. Ann Rheum Dis, 1991, 50(12):913-914.

[188] WHITTLE S L, HUGHES R A. Folate supplementation and methotrexate treatment in rheumatoid arthritis: a review[J]. Rheumatology, 2004, 43(3):267-271.

[189] MEUNE C, TOUZE E, TRINQUART L, et al. Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systemic review and meta-analysis of conort studies[J]. Rheumatology (Oxford), 2009, 48(10):1309-1313.

[190] ESSOUMA M, NOUBIAP J J N. Therapeutic potential of folic acid supplementation for cardiovascular disease prevention through homocysteine lowering and blockade in rheumatoid arthritis patients[J]. Biomarker Res, 2015, 3:24.

[191] BERGLUND S, SÖDERGREN A, JONSSON S W, et al. Atherothrombotic events in rheumatoid arthritis are predicted by homocysteine—a six-year follow-up study[J]. Clin Exp Rheumatol, 2009, 27(5):822-825.

[192] SONAWANE K, CHHATWAL J, DESHMUKH A A. Folic acid-containing dietary supplement consumption and risk of cardiovascular diseases in rheumatoid arthritis: NHANES 1999-2014[J]. J Gen Intern Med, 2018, 34(1):15-16.

[193] 杨月欣. 中国食物成分表(标准版):第2册[M]. 6版. 北京: 北京大学医学出版社, 2019.

附表1 膳食叶酸参考摄入量

组别	EAR (μgDFE/d)		RNI (μgDFE/d)		UL (μg/d) ^c
	FAO/WHO ^a	中国 ^b	FAO/WHO ^a	中国 ^b	中国 ^b
0~6月龄	65	—	80	65 (AI)	—
7~12月龄	65	—	80	100 (AI)	—
1~3岁	120	130	150	160	300
4~6岁	160	150	200	190	400
7~10岁	250 (7~9岁)	210	300 (7~9岁)	250	600
11~13岁	330 (10~13岁)	290	400 (10~13岁)	350	800
14~17岁	330 (14~18岁)	320	400 (14~18岁)	400	900
18~49岁	320 (19~49岁)	320	400 (19~49岁)	400	1000
50~64岁	320	320	400	400	1000
65~79岁	320	320	400	400	1000
≥80岁	320	320	400	400	1000
孕早期	520	520	600	600	1000
孕中期	520	520	600	600	1000
孕晚期	520	520	600	600	1000
哺乳期	450	520	500	550	1000

注：EAR为平均需要量；RNI为推荐摄入量；AI为适宜摄入量；UL为可耐受最高摄入量；膳食叶酸当量(DFE)=天然叶酸+化学合成叶酸×1.7；^a FAO/WHO专家推荐值是在美国国家科学院1998年提出的参考摄入量基础上，经过充分论证并认可，同时推荐将1000 μg/d定为成年人的UL^[21,22]；^b 中国居民膳食营养素参考摄入量(2013版)^[107]；^c UL仅针对化学合成叶酸(强化食物和叶酸补充剂)，未见过量摄入普通食物中的天然叶酸对机体产生不良效应

附表2 常见食物中叶酸含量(μgDFE/100g)^[193]

食物名称	叶酸含量	食物名称	叶酸含量
黄豆	210.1	青稞	61.0
豆腐皮	90.2	藜麦粉	127.8
腐竹	147.6	核桃	102.6
蒜苗	90.9	花生米	107.5
菠菜	169.4	猪肝	353.4
油菜	107.6	羊肝	226.5
茴香	120.9	鸡肝	1172.2
红苋菜	419.8	鸡蛋	113.3
茼蒿	114.3	鸭蛋	125.4

注：DFE为膳食叶酸当量

收稿日期：2020-09-08

本文编辑：李大鑫