·综　　述·

增补叶酸预防神经管缺陷项目实施现状

范思(综述),袁兆康(审校)

摘　要:叶酸对健康的影响,尤其是妊娠并发症和先天畸形的产生,一直受到广泛关注。本文对叶酸的作用、叶酸与神经管缺陷(NTDs)的关系以及育龄妇女增补叶酸预防 NTDs 的研究现状进行综述,分析实施现况存在的问题,为提高叶酸预防 NTDs 措施实施的广泛性和有效性提供参考依据。

关键词:叶酸;神经管缺陷;作用机制;一级预防

中图分类号:R 18　**文献标志码**:A　**文章编号**:1001-0580(2016)10-1422-04　DOI:10.11847/zgggws2016-32-10-33

Implementation of folic acid supplementation project for neural tube defects prevention

FAN Si, YUAN Zhao-kang (*School of Public Health*, *Nanchang University*, *Nanchang*, *Jiangxi Province* 330006, China)

Abstract: The health effect of folic acid, especially on pregnancy complications and birth defects, has been widely studied. In this paper, the effect of folic acid, the relation between folic acid and neural tube defects (NTDs), and the research status of folic acid supplementation to women of childbearing age to prevent NTDs were reviewed and the problems existing in folic acid supplementation were analyzed to provide references for effective and extensive implementation of folic acid supplementation to prevent NTDs.

Key words: folic acid; neural tube defect; functional mechanism; primary prevention

神经管畸形,又称神经管缺陷(neural tube defects, NTDs)是人类一种最常见的出生缺陷。在胚胎的第 15 ~ 17 天,神经系统开始发育,至胚胎 22 d 左右,神经褶的两侧开始互相靠拢,形成 1 个管道,称为神经管,其前端称为神经管前孔,尾端称为神经管后孔,胚胎在 24、25 及 26 d 时,2 孔相继关闭。胎儿神经管畸形主要表现有无脑儿、脑膨出、脑脊髓膜膨出、脊柱裂/隐性脊柱裂、唇裂及腭裂等类型。根据 1988—1992 年 30 个省市、自治区出生缺陷监测资料,中国神经管畸形发生率约为 2.53‰(1988 年)[1]。有研究表明,围产期的妇女对叶酸的需求量会增加,适当增补叶酸对于预防胎儿畸形、减少神经管畸形发生有着非常重要的意义[2]。本文对叶酸的作用、叶酸与 NTDs 的关系以及 NTDs 的一级预防研究现状进行综述,旨在了解叶酸对人群健康的作用、NTDs 的一级预防实施存在的问题,为切实有效的叶酸增补策略实施提供参考依据。

1　叶酸的作用

叶酸又名维生素 B9,是一种水溶性维生素,由蝶啶、对氨基苯甲酸和 L - 谷氨酸组成,也叫蝶酰谷氨酸,是米切尔(Mitchell HK, 1941)从菠菜叶中提取纯化的,因而称为叶酸。在人体中叶酸扮演着重要的角色,作为生化反应中一碳单位转移酶系的辅酶,起着一碳单位传递体的作用,包括嘌呤和胸腺嘧啶的合成,进而合成 DNA 和 RNA;参与氨基酸代谢;参与血红蛋白及甲基化合物如肾上腺素、胆碱、肌酸等的合成。叶酸在人体中不能合成,人体可通过食物或人工合成制剂获得。大量文献显示,叶酸缺乏与一些疾病的发病危险度有关,包括癌症[3],阿尔兹海默症(Alzheimer's disease, AD)[4],高血压[5],巨成红细胞贫血[6-7]。研究还表明,血清叶酸水平与机体的抗氧化防御体系有关,同丙二醛水平呈负相关、同总抗氧化能力呈正相关,叶酸能够改善男性高脂血症患者机体内的氧化应激水平[8]。孕妇缺乏叶酸有可能导致胎儿出生时出现低体重、唇腭裂、心脏缺陷等,如果在怀孕前 3 个月内缺乏叶酸,可能引起胎儿神经管发育缺陷[9]。

2　神经管缺陷发生的原因与叶酸的作用机制

NTDs 的发生主要是环境因素和遗传因素相互作用的结果。目前,认为叶酸代谢异常(包括与叶酸受体及叶酸代谢相关的酶代谢缺陷或基因突变)是神经管缺陷发生的主要机制[10]。Steeger 等[11](1994 年)发现部分生育过 NTDs 妇女血中同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)水平明显升高。由图 1

作者单位:南昌大学公共卫生学院,江西 南昌 330006
作者简介:范思(1990 -),女,江西南昌人,硕士在读,研究方向:流行病与卫生统计学、妇幼保健卫生。
通讯作者:袁兆康,E-mail:yuanzhaokang@126.com
数字出版日期:2015 - 10 - 16 14:24
数字出版网址:http://www.cnki.net/kcms/detail/21.1234.R.20151016.1424.002.html

合成叶酸(pteroylmonoglutamic acid, PteGlu)的代谢途径[12]可知,Hcy 是体内甲硫氨基酸(methionine)的中间代谢产物,Hcy 2 条代谢途径:(1)维生素 B6 参与下胱硫醚 - B 合成酶催化 Hcy 和丝氨酸缩合成胱硫醚,进而生成半胱氨酸和 A - 酮丁酸;(2)以甲硫氨酸合成酶、维生素 B_{12} 为辅酶、以 N - 5 甲基四氢叶酸为甲基供体将 Hcy 重新合成为甲硫氨酸。这 2 条途径 3 个关键酶(5 - 10 亚甲基四氢叶酸、蛋氨酸合成酶、胱硫醚 - B 合成酶),与这些相关酶或基因的突变可引起 Hcy 水平升高。然而,高 Hcy 血症对细胞和神经具有毒性,严重影响胎儿的心血管及神经系统的发育。同时,在遗传因素的基础上,胚胎在神经管闭合前遇到不良环境因子,如缺乏足够的叶酸、维生素 B_{12} 物质合成 DNA,当其中一者或两者缺乏时,使细胞分裂与成熟无法正常进行,最终可能导致 NTDs。自 80 年代以来,世界各国学者根据动物实验、流行病学研究和临床的提示,研究了环境因素对 NTDs 发生的影响,妇女体内叶酸缺乏是 NTDs 发生的主要病因得到证实,这为增补叶酸预防 NTDs 提供了证据[13]。

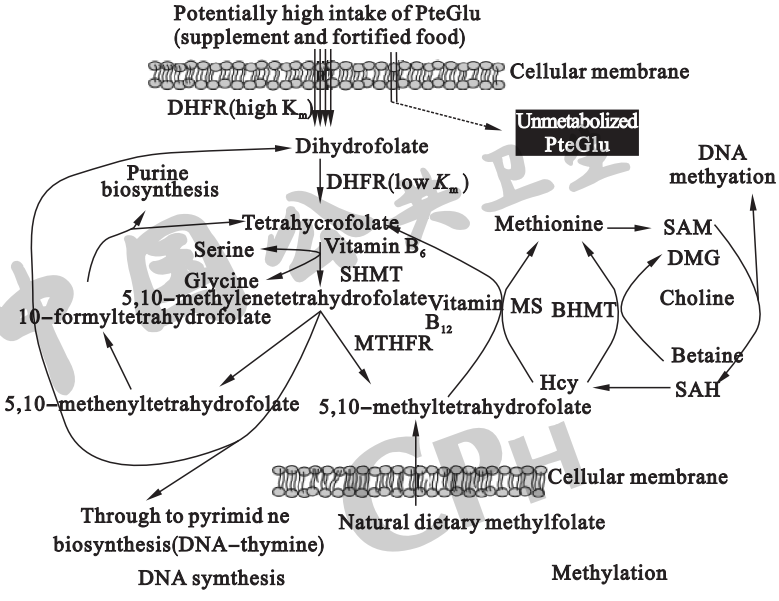

图 1　叶酸的不同代谢过程

3　育龄妇女增补叶酸预防神经管缺陷的实施现状

从上世纪 90 年代开始,世界许多国家与地区致力于育龄妇女增补叶酸等的一级预防干预措施的推广。2000 年 1 月,智利卫生部规定,小麦面粉添加叶酸以减少神经管缺陷发生的风险。根据 Cortés 等[14]研究表明,政策实施 1 年后,使女性血清和红细胞的叶酸水平显著提高;基于智利医院的 NTDs 发生率的监测结果显示,实施增补计划之前(1999—2000 年)调查的 120 566 个出生胎儿中 NTD 发生率为 17.1/万,实施之后(2001—2009 年)调查的489 915个出生胎儿中 NTD 发生率降为 8.6/万,预防 NTD 发生率达 50%(RR = 0.5, 95% CI = 0.42 ~ 0.59)。

1992 年,英国伦敦卫生部专家咨询组建议,所有计划生育的妇女应该口服叶酸预防神经管畸形[15]。6 年后,根据沃尔夫森预防医学研究所医院筛选结果,1 238 名妇女中有 523 名(42%)妇女怀孕前口服了叶酸,相比之前,1993 年叶酸服用率 1.8%、1994 年 18.2%、1995 年 27%、1997 年 30.6%,实施公共教育明显提高了叶酸服用率;但是研究表明,大部分孕产妇对于服用时间不是很清楚[16]。Bestwick 等[17]收集 466 860 名沃尔夫森预防医学研究所医院筛选资料,评价 1999—2012 年之间叶酸增补情况,发现所有育龄妇女中增补叶酸比例从 1999—2001 年 35% 下降为 31%,实施效果不是很好,并且发现不同年龄和种族的人增补叶酸比例不同,35 ~ 39 岁孕前增补率为 40%,而 20 岁以下育龄妇女增补率为 6%;白种人增补率为 35%,而加勒比黑人增补率仅为 17%,结果显示叶酸增补政策实施没有达到公平,仍需要继续改善和大力开展叶酸增补工作。

自 2003 年实施自愿婚检以来,中国婚检率明显下降,随之育龄妇女对于预防 NTDs 的优生优育知识的掌握程度也直线下降,导致 NTDs 发病率上升。为加强出生缺陷干预工作,降低中国 NTDs 发生率,提高出生人口素质,国家卫生和计划生育委员会(原卫生部)2009 年 6 月起,针对全国农村育龄妇女中开展增补叶酸预防神经管缺陷项目。实施 6 年以来,各省针对其效果一直在评价中。甘肃省在 2009

年 6 月对 1 396 名孕产妇(410 名接受过叶酸干预;986 名未接受)进行关于叶酸知识和增补行为的问卷调查,结果显示,免费增补叶酸能改善甘肃省农村地区孕产妇关于叶酸的认知并进一步提高其叶酸服用率[18]。河北省 2009—2012 年对 164 个县为 320.1 万名农村育龄妇女于孕前和孕早期 3 个月全部免费给予小剂量(0.4 mg/d)叶酸补充,李进华等[19]对其增补叶酸预防出生缺陷进行效果评价,采用出生医院监测资料分析增补叶酸与 NTDs 发生率变化的关系,结果显示,育龄妇女妊娠前、后 3 个月增补叶酸对降低 NTDs 发生效果明显。湖南省长沙县 2013 年 7 月针对 10 个乡镇 60 个村进行"增补叶酸预防神经管缺陷项目"调查,发现长沙县农村村医、村计划生育专干的叶酸相关知识水平较低,与较高的自我报告叶酸政策执行力度脱节,叶酸项目培训可有效提高其叶酸相关知识的掌握程度[20]。

4　育龄妇女增补叶酸预防神经管缺陷项目的实施过程中存在的问题

近年来,国内外通过健康教育、孕前保健、围产期增补含叶酸的复合营养素、产前诊断以及出生缺陷监测等方法降低神经管缺陷的发生,随着这些卫生政策和干预项目的推行,世界范围内的一些地区 NTDs 的发病率出现下降趋势[21]。尽管如此,叶酸干预措施在推广实施过程中仍然存在一些困难与问题。

4.1　*叶酸增补剂的成分选择*　Ray 等[22]病例对照研究结果发现,在低维生素 B_{12} 水平孕产妇中的 NTDs 发生率是正常水平对照组的 3 倍,其建议在现行预防项目中的叶酸中添加合成维生素 B_{12}。另外,一项对 12 个叶酸降低同型半胱氨酸的临床试验的综合分析结果显示,同时补充叶酸 0.5 ~ 5.0 mg/d 和 0.5 mg/d 维生素 B_{12} 可降低同型半胱氨酸水平 32%(单独增补叶酸降低 25%),可看出添加维生素 B_{12} 有增强叶酸预防 NTDs 发生的作用[23]。叶酸缺乏的人群往往同时伴有铁缺乏,因此,将叶酸和铁制成合剂,既可预防 NTDs 又可预防贫血。维生素 A、B_1、B_6、C、E、以及钙和镁对叶酸的吸收均有一定的促进作用,日常多种维生素使用的健康饮食加之 0.4 ~ 0.8 mg/d 叶酸增补能够很好预防出生缺陷[24]。至于增补剂中是否添加这些元素需要进一步探讨。在先前综合分析中,未发现在增补叶酸的基础上再补充维生素 B_6 有助于降低同型半胱氨酸水平[23],并且在叶酸增补剂中添加其他成分应考虑到经济成本问题,育龄妇女是否能够承受。

4.2　*叶酸增补剂的剂量确定*　1992 年,匈牙利 center for disease control(CDC)基于随机对照试验和一些观察性研究,提出"所有育龄妇女应该摄入 0.4 mg/d 叶酸以降低脊柱裂或其他 NTD 的发生率",并且这一剂量被很多国家采纳。1992 年,美国健康与人类服务部公共卫生司也建议摄入剂量为 0.4 mg/d(最高不超过 1 mg/d)[25]。中国 1992 年,卫生部、计划生育委员会和全国妇联联合倡导育龄妇女至少孕前 1 个月至孕后 3 个月服用小剂量(0.4 mg/d)叶酸增补剂,卫生部办公厅于 2010 年印发并执行《2010 年增补叶酸预防神经管缺陷项目管理方案》,全国 31 个省(区、市)为准备怀孕的农村妇女免费增补叶酸按每人每天 1 片(0.4 mg)发放,在孕前 3 个月至孕早期 3 个月服用,预防神经管缺陷[26]。但在人群推广过程中,叶酸增补剂量的相关问题尚需进一步探讨。Daly 等[27]完全随机临床研究显示,摄入 0.2 mg/d 叶酸能够有效降低 NTD 的发生并且对于一般人群更安全。基于对 13 个增补叶酸与血清叶酸水平的研究和 1 个叶酸水平与 NTDs 关系的队列研究定量分析结果发现,增补叶酸剂量分别为 0.2、0.4、0.8、1.0、4.0、5.0 mg/d 时,对应降低 NTDs 的发生危险性为 23%、36%、52%、57%、82%、85%。可见,育龄妇女每日增补叶酸剂量为 5 mg 能最大限度地降低 NTDs 发生危险度[28]。另外,有研究表明,当血红细胞叶酸浓度 ≥ 906 nmol/L时,出生儿发生 NTDs 的危险降至最低,若增补叶酸 0.4 mg/d,4 周后还不能使其血红细胞叶酸浓度达到 906 nmol/L,而增补 0.8 mg/d,血红细胞中的叶酸浓度能够在 4 周内超过 906 nmol/L,因此,他们认为增补叶酸预防 NTDs 的剂量采用 0.8 mg/d 比较合适[29]。

4.3　*NTDs 知识干预模式的完善*　人群 NTDs 相关知识的知晓率、服用叶酸的依从性等因素对干预效果有重要影响。首先,育龄妇女对 NTDs 相关知识的知、信、行有待提高;沈丽娟的报道,浙江余姚地区部分妇女文化程度低,对增补叶酸的意义认识不清;部分妇女认为免费的无好货,盲目在药店买不正规的叶酸服用;还有一些由于工作或其他原因忘记服用[29]。其次,保健工作人员对 NTDs 专业知识水平亦需增强;郑鑫等[30]研究发现,县、乡医务人员对富含叶酸食物的认知率较低(分别是 24.90%、15.98%),对提倡妇女孕前补充叶酸的原因回答正确率分别为 48.13% 和 39.05%,造成医务人员认知程度不高问题的主要原因是其参加相关专业知识培训的机会较少以及县、乡级对于传播媒体的利用率不高,总之,县、乡医务人员的综合能力有待提高。所以,NTDs 知识干预模式尚需进一步探讨,应加大项目的健康教育力度并形成长效机制;发挥计生、妇幼保健医院、社区卫生服务中心(乡镇卫生院)、村卫生室的各级网络优势。最后,中国孕产妇大部分

中国公共卫生 CPH

是未计划怀孕,当她们发现自己怀孕时往往是在怀孕后第 15 天以后,这时候神经管的关闭已经启动,明显降低了推广叶酸预防神经管缺陷的效果。因此,在改善推广叶酸预防神经管缺陷的效果过程中,非计划怀孕的育龄妇女成为关注点。匈牙利人 Holzgreve[31] 2010 年在峰会中提出将叶酸与口服避孕药结合,来提高非计划怀孕产妇的叶酸服用率,并且近来美国食品药品监督局提出了一种新避孕药,其由屈螺酮及乙炔雌二醇(避孕成分)与叶酸钙(叶酸成分)[32]组成。中国或许可以吸取国外的经验,结合国内国情,增补叶酸预防神经管缺陷从新婚夫妇源头抓起,探讨出降低非计划怀孕妇女神经管缺陷儿出生率的良好干预模式。

5　小　结

NTDs 一级预防措施的实施可降低 NTDs 发生率,为进一步完善干预措施并提高其有效性,需进一步研究体内叶酸吸收、转运、代谢机制、膳食因素、及人群有关慢性疾病发病风险的影响等问题。同时,对育龄妇女及妇幼保健工作者的 NTDs 相关知识干预及培训必须真正纳入 NTDs 一级预防措施,加大教育及宣传力度,充分发挥各级部门网络优势,使增补叶酸预防神经管畸形深入每一个育龄妇女当中。另外,由于神经管的关闭是在怀孕 28 d 左右,该时间段多数妇女还未意识到自己已经受孕,因此应该将非计划怀孕妇女作为干预项目的重点。对于如何降低非计划怀孕妇女神经管畸形儿出生率问题,将是日后进一步研究及探索的另一重要方面。

参考文献

[1] 王艳萍,朱军,吴艳乔,等. 1988—1992 年中国神经管缺陷发生率的动态变化[J]. 中华预防医学杂志,2005,39(4):296.

[2] 喻佳洁. 叶酸防治神经管缺陷效果的 meta 分析[J]. 攀枝花学院学报,2011,28(6):69 – 74.

[3] Yang D, Baumgartner RN, Slattery ML, et al. Dietary intake of folate, B-vitamins and methionine and breast cancer risk among Hispanic and non-Hispanic white women[J]. PLoS One, 2013, 8(2): e54495.

[4] Marzena Z, Jerzy L. The importance of folic acid deficiency in the pathogenesis of vascular, mixed and Alzheimer's disease dementia[J]. Pol Merkur Lekarski, 2013, 35(208): 205 – 209.

[5] Xun P, Liu K., Loria CM, et al. Folate intake and incidence of hypertension among American young adults: a 20-y follow-up study[J]. Am J Clin Nutr, 2012, 95(5): 1023 – 1030.

[6] Hibbard BM. The role of folic acid in pregnancy: with particular reference to anaemia, abruption and abortion [J]. J Obstet Gynaecol Br Commonw, 1964, 71: 529 – 542.

[7] 陈守琼. 孕早期缺乏叶酸对孕妇及胎儿可能产生的影响[J]. 中国保健营养,2013,23(1):9.

[8] 贾慧影,罗廷光,沈天行,等. 男性高脂血症患者氧化应激水平叶酸干预评价[J]. 中国公共卫生,2012,28(5):600 – 602.

[9] Gaskins AJ, Afeiche MC, Wright DL, et al. Dietary folate and reproductive success among women undergoing assisted reproduction[J]. Obstet Gynecol, 2014, 124(4): 801 – 809.

[10] 谷茜,刘佳琦,何达,等. 神经管缺陷发生原因的循证医学研究[J]. 中国妇幼保健,2011,26(24):3825 – 3829.

[11] Steegers-Theunissen RPM, Boers GHJ, Trijbels FJM, et al. Maternal hyperhomocysteinemia: a risk factor for neural-tube defects? [J]. Metabolism, 1994, 43(12): 1475 – 1480.

[12] Choi JH, Yates Z, Veysey M, et al. Contemporary issues surrounding folic acid fortification initiatives[J]. Prev Nutr Food Sci, 2014, 19(4): 247 – 260.

[13] 陈新,李竹,孙尚拱,等. 妇女增补叶酸预防神经管畸形成果推广的成本 – 效果分析[J]. 中华医学科研管理杂志,2001,14(2):90 – 92.

[14] Cortes F, Mellado C, Pardo RA, et al. Wheat flour fortification with folic acid: changes in neural tube defects rates in Chile[J]. Am J Med Genet A, 2012, 158A(8): 1885 – 1890.

[15] Glanville NT, Cook HW. Folic acid and prevention of neural tube defects[J]. CMAJ, 1992, 146(1): 39.

[16] Huttly WJ, Wald NJ, Walters JC. Folic acid supplementation before pregnancy remains inadequate[J]. BMJ, 1999, 319(7223): 1499.

[17] Bestwick JP, Huttly WJ, Morris JK., et al. Prevention of neural tube defects: a cross-sectional study of the uptake of folic acid supplementation in nearly half a million women[J]. PLoS One, 2014, 9(2): e89354.

[18] 达振强,白亚娜,李连升,等. 甘肃省农村孕产妇免费增补叶酸干预效果评价[J]. 中国公共卫生,2011,27(1):118 – 119.

[19] 李进华,张英奎,范松丽,等. 河北省农村育龄妇女增补叶酸预防出生缺陷效果评价[J]. 中国妇幼保健,2013,28(30):4936 – 4938.

[20] 李方. 长沙县农村育龄妇女叶酸营养教育干预效果评价[D]. 长沙:中南大学公共卫生与预防医学,2014.

[21] 毛宝宏,白亚娜,程宁. 神经管畸形卫生政策干预研究进展[J]. 中国公共卫生,2013,29(10):1559 – 1560.

[22] Ray JG, Wyatt PR, Thompson MD, et al. Vitamin B_{12} and the risk of neural tube defects in a folic-acid-fortified population [J]. Epidemiology, 2007, 18(3): 362 – 366.

[23] Clarke R. Lowering blood homocysteine with folic acid-based supplements: meta-analysis of randomised trials[J]. Indian Heart J, 2000, 52(7 Suppl): S59 – S64.

[24] Czeizel AE., Dudas I, Paput L, et al. Prevention of neural-tube defects with periconceptional folic acid, methylfolate, or multivitamins? [J]. Ann Nutr Metab, 2011, 58(4): 263 – 271.

[25] Recommendations for the use of folic acid to reduce the number of cases of spina bifida and other neural tube defects[J]. MMWR Recomm Rep, 1992, 41(RR – 14): 1 – 7.

[26] 卫生部办公厅关于印发《2010 年增补叶酸预防神经管缺陷项目管理方案》的通知[J]. 中国医药生物技术,2010(04):292.

[27] Daly S, Mills JL, Molloy AM, et al. Minimum effective dose of folic acid for food fortification to prevent neural-tube defects [J]. Lancet, 1997, 350(9092): 1666 – 1669.

[28] Wald NJ. Folic acid and the prevention of neural-tube defects [J]. N Engl J Med, 2004, 350(2): 101 – 103.

[29] 沈丽娟. 余姚地区妇女增补叶酸预防神经管缺陷项目实施效果分析[J]. 中国优生与遗传杂志,2014(05):107 – 108.

[30] 郑鑫,杜蔚云,刘佳微,等. 基层医务人员为育龄妇女增补叶酸预防神经管缺陷 KAP 分析[J]. 中国优生优育,2013,19(1):58 – 60.

[31] Holzgreve W. Adding folate to the pill to prevent neural tube defects[C]//Gynaecol. Forum, 2010, 15: 4 – 8.

[32] Czeizel AE, Dudas I, Vereczkey A, et al. Folate deficiency and folic acid supplementation: the prevention of neural-tube defects and congenital heart defects[J]. Nutrients, 2013, 5(11): 4760 – 4775.

收稿日期: 2015 – 07 – 17　　(郑新编辑　解学魁校对)