

# 孕妇补充叶酸与唇腭裂畸形发生的关系

喻琼琼 石冰

口腔疾病研究国家重点实验室 华西口腔医院唇腭裂外科（四川大学） 成都 610041

**[摘要]** 叶酸是较为认可的与唇腭裂发病相关的环境因素。有大量研究采用流行病学方法评估了孕妇叶酸补充与唇腭裂畸形发生的关系。然而，这些研究的结果并不完全一致甚至相反。本文就孕妇补充叶酸与唇腭裂发病关系的流行病学研究作简要综述，旨在为进一步理解二者的关系提供参考。

**[关键词]** 唇腭裂；叶酸；孕妇；畸形发生

**[中图分类号]** R 782 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.7518/gjkq.2014.03.029

**Research progress on the relationship between maternal folic acid supplementation and the occurrence of clefts** Yu Qiongqiong, Shi Bing. (State Key Laboratory of Oral Diseases, Dept. of Cleft Lip and Palate Surgery, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

**[Abstract]** Folic acid is a recognized environmental factor associated with the occurrence of cleft lip and palate. Multiple studies have evaluated the relationship between maternal folic acid supplementation and the occurrence of clefts using epidemiological designs. However, the effects of folic acid on cleft lip and palate cited in studies remain generally inconsistent. This paper briefly reviews the epidemiological studies on the effect of maternal folic acid supplementation on cleft lip and palate to provide a reference for further understanding of this relationship.

**[Key words]** cleft lip and palate; folic acid; pregnant woman; occurrence of deformity

唇腭裂 (cleft lip and palate, CLP) 发病率为 1/1 000~1/500<sup>[1]</sup>，现大多认为是遗传因素和环境因素综合作用的结果，其中：叶酸是较为认可的与 CLP 发病相关的环境因素。已有大量研究证实：孕前及孕早期补充叶酸能预防神经管缺陷 (neural tube defect, NTD) 的发生，据估计，母亲补充叶酸能使 NTD 的发病率降低 70%<sup>[2]</sup>，因此，建议妇女从计划怀孕开始到怀孕后 12 周，每天额外补充 400 μg 叶酸；此外，为降低出生缺陷的发生率，应加强饮食中的叶酸补充。

## 1 叶酸药物补充与 CLP 发病的流行病学研究

目前关于叶酸和 CLP 发病的流行病学研究主要包括病例对照研究、队列研究、随机对照试验

研究 (randomized controlled trial, RCT)。

回顾性病例对照研究多采用某一时期某医院或出生缺陷监测中心的 CLP 患儿作为病例组，选择同一时期该地区的正常儿童或患有其他出生缺陷的儿童作为对照组，采用询问、问卷、电话等方式收集叶酸药物补充情况，结果显示研究结果很不一致。Taghavi 等<sup>[3]</sup>和 Jia 等<sup>[4]</sup>分别在伊朗和中国人群的研究均指出孕期补充叶酸可降低 CLP 的患病风险，但未给出叶酸补充量和补充时间。van Rooij 等<sup>[5]</sup>在荷兰人群中的研究结果提示，补充叶酸使 CLP 患病风险降低 47%，当叶酸补充量大于 200 μg·d<sup>-1</sup> 时，患病风险降低更多。该研究的叶酸补充剂量较高，97% 补充者的叶酸补充量为 400 或 500 μg·d<sup>-1</sup>，并且 93% 叶酸补充者仅补充了叶酸，没有其他维生素的干扰。Wilcox 等<sup>[6]</sup>在挪威人群中的研究发现，叶酸补充具有剂量依赖效应，即孕早期补充叶酸大于 400 μg·d<sup>-1</sup> 时可使唇裂伴或不伴腭裂 (cleft lip with/without cleft palate, CL/P) 患病风险降低 39%，而低于 400 μg·d<sup>-1</sup> 时未发现叶酸保护作用，在单纯腭裂 (cleft palate only, CPO)

**[收稿日期]** 2013-10-19；**[修回日期]** 2014-01-22

**[基金项目]** 四川省科技计划项目 (2011SZ0196)

**[作者简介]** 喻琼琼，硕士，Email: yuqiongqiong1012@163.com

**[通讯作者]** 石冰，教授，博士，Email: shibingen@vip.sina.com

组没有发现叶酸的保护作用；也有研究<sup>[7]</sup>未发现叶酸补充可降低CLP的患病风险。总之，病例对照研究的结果很不一致，除了实验方法本身的弊端（非随机性等）外，其原因可能有叶酸补充时间及量的不一致、数据收集和统计分析中的偏倚、样本量的差异、其他因素（如同时补充其他维生素）的混杂等。

与回顾性病例对照研究相比，队列研究的结果更有说服力：早在1982年，Tolarova<sup>[8]</sup>就发现，在围孕期补充含有高剂量（10 mg·d<sup>-1</sup>）叶酸的维生素能降低CLP的再发率；Kelly等<sup>[9]</sup>发现，孕后的前3个月补充叶酸可降低CLP的患病风险，但没有提供叶酸补充量；Bille等<sup>[10]</sup>发现叶酸补充量大于400 μg·d<sup>-1</sup>时和CLP的患病风险降低相关，小于400 μg·d<sup>-1</sup>时则无关；Li等<sup>[11]</sup>也发现，400 μg·d<sup>-1</sup>的叶酸补充量和CL/P发病风险的减低相关，而与CPO无关，并指出只有末次月经前开始补充叶酸才能发挥其保护作用，其原因可能是：孕后的14~60 d是颌面部发育的关键时刻，而妇女发现自己怀孕时常常已实际怀孕超过1个月，因此，应当从计划怀孕（末次月经前）就开始增补叶酸，使妇女体内叶酸水平在怀孕前就已达到较高水平，否则，可能无法发挥叶酸的保护作用。

RCT的论证强度最高，目前关于叶酸补充和CLP发病关系的RCT研究并不多，结果也不一致。Czeizel等<sup>[12]</sup>进行了大样本量RCT后发现，孕前和孕早期补充生理剂量（<1 mg·d<sup>-1</sup>）叶酸未降低CLP的发病率，并且指出似乎只有补充高剂量（>6 mg·d<sup>-1</sup>）的叶酸能减少CLP的发生，提出叶酸的作用具有剂量依赖效应。Ulrich等<sup>[13]</sup>却发现，CLP的发病率在2.5 mg·d<sup>-1</sup>叶酸补充组最高，未补充组次之，1.0 mg·d<sup>-1</sup>补充组最低。最近，Wehby等<sup>[14]</sup>进行的随机对照双盲研究发现，0.4和4 mg·d<sup>-1</sup>叶酸补充组的再发率分别是2.9%和2.5%，与历史数据6.3%相比，均有显著减低，但两组间没有显著差别，这可能是因为样本量小所导致的统计检验效能低。此外，叶酸补充可能有一定的不良反应，如掩盖维生素B<sub>12</sub>的缺乏、神经损害、习惯性流产、多胎妊娠、影响胎儿发育等，因此，有学者研究认为成人每天摄入合成叶酸的最高上限是1 mg，这似乎可以解释Ulrich等<sup>[13]</sup>和Wehby等<sup>[14]</sup>的研究中叶酸补充量大于1 mg时，叶酸没有发挥明显的保护作用甚至起反作用。

围孕期妇女叶酸药物补充与CLP发病的流行

病学研究结果很不一致，其原因可能有叶酸补充时间及量的不一致、其他因素的混杂、样本量的影响、数据收集和统计分析过程中的偏移、实验方法本身的弊端等，但总体来说，补充较大剂量的叶酸似乎可降低CLP的发病率。

## 2 饮食中叶酸增强和CLP发病的流行病学研究

van Rooij等<sup>[5]</sup>在荷兰的研究发现，饮食摄入叶酸可降低CLP的发病率，并有剂量依赖效应：即母亲饮食叶酸摄入量越高，后代患病的风险越低；Yazdy等<sup>[15]</sup>分析了1990—2002年美国45个州出生证明上的数据后发现，增强饮食中叶酸的摄入后，CLP的患病率降低了6%。Johnson等<sup>[16]</sup>的Meta分析结果提示，饮食中叶酸增强可使CL/P和CPO患病率分别降低7%和8%。Wallenstein等<sup>[17]</sup>在美国加利福尼亚州采用食物频率问卷调查的方式估计饮食中叶酸量也发现，饮食中较高的叶酸摄入可使CLP患病率降低60%。

然而也有不少研究<sup>[5, 18]</sup>未发现叶酸饮食加强和CLP发病率的联系，Botto等<sup>[19]</sup>在11个国家和15个检测系统中进行了一个国际化的评估，也未发现二者的联系，仅在其中的3个检测系统和美国的亚历山大发现CLP的发病率显著降低，其可能原因是不同国家和地区的食物中的叶酸增强量不一致，整体分析时存在不同人群的混杂。

## 3 其他研究

Munger等<sup>[20]</sup>在菲律宾2个人群中进行病例对照研究，抽取静脉血以红细胞叶酸为指标，结果显示：红细胞叶酸的增加可降低西内格罗省人群的患病风险，却增加了达沃人群的患病风险，该结果可能是人群差异造成的。

叶酸拮抗剂可阻碍叶酸吸收、促进叶酸降解、影响叶酸代谢过程中的酶活性，包括2大类：二氢叶酸还原酶抑制剂和抗癫痫药。Hernández-Díaz等<sup>[21]</sup>评估了1 962个CLP患儿和8 387个对照婴幼儿的母亲在怀孕期间叶酸拮抗剂的暴露情况，通过非条件逻辑回归分析发现，叶酸拮抗剂的使用可增加患病风险；有学者研究了拉莫三嗪（抗癫痫药）和CLP患病风险的关系，结果显示：该药可增加CLP尤其是CPO的患病风险，实验组患病风险是对照组的10.4倍。

#### 4 参考文献

- [1] Murray JC. Face facts: genes, environment, and clefts[J]. *Am J Hum Genet*, 1995, 57(2):227-232.
- [2] Beaudin AE, Stover PJ. Insights into metabolic mechanisms underlying folate-responsive neural tube defects: a minireview[J]. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2009, 85(4):274-284.
- [3] Taghavi N, Mollaian M, Alizadeh P, et al. Orofacial clefts and risk factors in tehran, iran: a case control study[J]. *Iran Red Crescent Med J*, 2012, 14(1):25-30.
- [4] Jia ZL, Shi B, Chen CH, et al. Maternal malnutrition, environmental exposure during pregnancy and the risk of non-syndromic orofacial clefts[J]. *Oral Dis*, 2011, 17(6):584-589.
- [5] van Rooij IA, Ocké MC, Straatman H, et al. Periconceptional folate intake by supplement and food reduces the risk of nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate[J]. *Prev Med*, 2004, 39(4):689-694.
- [6] Wilcox AJ, Lie RT, Solvoll K, et al. Folic acid supplements and risk of facial clefts: national population based case-control study[J]. *BMJ*, 2007, 334(7591):464.
- [7] Golalipour MJ, Kaviani N, Qorbani M, et al. Maternal risk factors for oral clefts: a case-control study[J]. *Iran J Otorhinolaryngol*, 2012, 24(69):187-192.
- [8] Tolarova M. Periconceptional supplementation with vitamins and folic acid to prevent recurrence of cleft lip[J]. *Lancet*, 1982, 2(8291):217.
- [9] Kelly D, O'Dowd T, Reulbach U. Use of folic acid supplements and risk of cleft lip and palate in infants: a population-based cohort study[J]. *Br J Gen Pract*, 2012, 62(600):e466-e472.
- [10] Bille C, Olsen J, Vach W, et al. Oral clefts and life style factors—a case-cohort study based on prospective Danish data[J]. *Eur J Epidemiol*, 2007, 22(3):173-181.
- [11] Li S, Chao A, Li Z, et al. Folic acid use and nonsyndromic orofacial clefts in China: a prospective cohort study[J]. *Epidemiology*, 2012, 23(3):423-432.
- [12] Czeizel AE, Timár L, Sárközi A. Dose-dependent effect of folic acid on the prevention of orofacial clefts[J]. *Pediatrics*, 1999, 104(6):e66.
- [13] Ulrich M, Kristoffersen K, Rolschau J, et al. The influence of folic acid supplement on the outcome of pregnancies in the county of Funen in Denmark. Part II. Congenital anomalies. A randomised study[J]. *Eur J ObstetGynecol Reprod Biol*, 1999, 87(2):111-113.
- [14] Wehby GL, Félix TM, Goco N, et al. High dosage folic acid supplementation, oral cleft recurrence and fetal growth[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2013, 10(2):590-605.
- [15] Yazdy MM, Honein MA, Xing J. Reduction in orofacial clefts following folic acid fortification of the U.S. grain supply[J]. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2007, 79(1):16-23.
- [16] Johnson CY, Little J. Folate intake, markers of folate status and oral clefts: is the evidence converging[J]. *Int J Epidemiol*, 2008, 37(5):1041-1058.
- [17] Wallenstein MB, Shaw GM, Yang W, et al. Peri-conceptional nutrient intakes and risks of orofacial clefts in California[J]. *Pediatr Res*, 2013, 74(4):457-465.
- [18] Little J, Gilmour M, Mossey PA, et al. Folate and clefts of the lip and palate—a U.K.-based case-control study: Part I: dietary and supplemental folate[J]. *Cleft Palate Craniofac J*, 2008, 45(4):420-427.
- [19] Botto LD, Lisi A, Bower C, et al. Trends of selected malformations in relation to folic acid recommendations and fortification: an international assessment [J]. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2006, 76(10):693-705.
- [20] Munger RG, Sauberlich HE, Corcoran C, et al. Maternal vitamin B-6 and folate status and risk of oral cleft birth defects in the Philippines[J]. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2004, 70(7):464-471.
- [21] Hernández-Díaz S, Werler MM, Walker AM, et al. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects[J]. *N Engl J Med*, 2000, 343(22):1608-1614.