

The Research of the Relationship between Folic Acid and Birth Defect

Deying Zhu^{1,2}, Zhiyong Dai^{2,3}, Yong Li^{1,2*}

¹Department of Nutrition and Food Hygiene, School of Public Health, Peking University Health Science Center, Beijing

²Maternal & Infant Nutrition Research Center, School of Public Health, Peking University Health Science Center, Beijing

³Ausnutria Dairy (China) Company Ltd., Changsha
Email: liyong@bjmu.edu.cn

Received: Mar. 1st, 2014; revised: Apr. 2nd, 2014; accepted: Apr. 12th, 2014

Copyright © 2014 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

Abstract

Folic acid, a B-vitamin, is required for the synthesis of DNA and RNA, and plays an important role in the cell growth, differentiation, repairmen and host defense. In recent years, more and more studies show that folic acid has an important role in the birth defects such as congenital disease and neural tube defects. It can effectively reduce the risk of having a baby with birth defects when the pregnant women have appropriate dose of folic acid. This article reviews the relationship between folic acid and birth defects.

Keywords

Folic Acid, Birth Defects, Infants

叶酸与出生缺陷关系的研究进展

祝德营^{1,2}, 戴智勇^{2,3}, 李 勇^{1,2*}

¹北京大学医学部公共卫生学院营养与食品卫生学系, 北京

²北京大学医学部公共卫生学院母婴营养研究中心, 北京

³澳优乳业(中国)有限公司, 长沙

*通讯作者。

Email: *liyong@bjmu.edu.cn

收稿日期: 2014年3月1日; 修回日期: 2014年4月2日; 录用日期: 2014年4月12日

摘要

叶酸属于B族维生素,是DNA和RNA合成过程中不可缺少的重要物质,在细胞生长、分化、修复和宿主防御等方面扮演重要角色。近年来,叶酸在先天性心脏病、神经管畸形等出生缺陷中的作用越来越受到关注。孕妇在妊娠前和妊娠期增补适量叶酸可有效降低出生缺陷疾病的发生率。本文对叶酸与出生缺陷的关系做一简要综述。

关键词

叶酸, 出生缺陷, 婴幼儿

1. 引言

叶酸是人体必不可少的营养物质,属于B族维生素,由喋啶核、对氨基苯甲酸及谷氨酸3部分组成,化学名为蝶酰单谷氨酸。其主要生物学功能是作为甲基供体参与细胞内的甲基化反应和脱氧核糖核酸的合成,叶酸不能被人体直接利用,必须经过一系列活化才能发挥其生理功能。人类自身不能合成叶酸,必须依赖食物供给,从食物中摄取的叶酸主要以蝶酰多谷氨酸的形式存在,需经空肠粘膜刷状缘的 γ -谷氨酰羧基肽酶水解为单谷氨酸才能被小肠吸收,单谷氨酸叶酸在肠道中进一步被叶酸还原酶还原,在维生素C与NADPH参与下,先还原成二氢叶酸,再经二氢叶酸还原酶作用,在NADPH参与下,还原成具有生理作用的四氢叶酸,才能参与氨基酸的相互转换、DNA的合成等人体许多重要化合物的形成和代谢,并在细胞生长、分化、修复和宿主防御等方面发挥重要的作用。叶酸缺乏可导致许多先天性异常的发生率明显上升,特别是神经管畸形(Neural Tube Defects, NTDs)的发生[1]以及其他的出生缺陷,例如先天性心脏病、唇腭裂、以及唐氏综合症[2]等,并可使胎盘发生严重多发畸形,使胚胎在发育早期即死亡[3]。

出生缺陷是指由于遗传因素和/环境因素作用于妊娠前或妊娠期,引起胚胎或胎儿在发育过程中的解剖学结构和(或)功能上的异常。出生缺陷可导致死胎、围生儿或婴儿死亡,重大缺陷可导致终身残疾,影响生长、发育以及正常的生活和工作。常见严重性缺陷有神经管缺陷、Down综合征、先天性心脏病、唇腭裂等。在危害人口质量的诸多因素中,出生缺陷是十分突出的问题,并且它逐渐成为全球许多国家和地区围产儿、婴儿残疾和死亡的主要原因,它的发生给家庭乃至社会带来严重影响。我国每年约有20~30万肉眼可见先天畸形儿出生加上出生后数月 and 数年才显现的缺陷先天残疾儿童总数高达80~120万/年占每年出生人口总数的4%~6%[4]。根据中国出生缺陷监测数据显示,我国的出生缺陷总发生率居于世界前列,因环境污染及饮食习惯等问题,山西省又是全国出生缺陷的高发省份[5]。Mosley等人研究证实,妇女围孕期服用叶酸增补剂可以降低胎儿出生缺陷的发病风险[6],并且与围孕期规律服用叶酸相比,不服用叶酸组娩出出生缺陷胎儿的风险增加了2.48倍[7]。故对叶酸与出生缺陷关系的研究越来越引起人们的重视。

2. 叶酸与神经管畸形

NTDs是指由于胚胎在母体内发育至3~4周时,神经管未能闭合所造成的先天缺陷,是一种比较常见的中枢神经系统的先天畸形,主要包括无脑畸形、脊柱裂、脑膜脑膨出等。NTDs是胎儿、围生儿死亡

及终生残疾的重要原因。克拉玛依市人口计生委对本市 0~5 岁儿童出生缺陷状况进行调查的结果显示按发生例数的多少,前 4 位依次排列为先天性心脏病、神经系统缺陷、肢体缺陷、唇腭裂。分别占缺陷总数的 18.175%、17.104%、13.164%、12.150%[8]。章艳珍等为了了解黄山市 0~5 岁儿童出生缺陷的患病率情况,采用流行病学的筛查方法,对黄山市在 2006 年 1 月 1 日~2010 年 12 月 31 日期间出生的围产儿和 0~5 岁户籍儿童进行出生缺陷入户筛查,共筛查出生缺陷儿 981 例出生缺陷发生率为 158.63/万排在前 5 位的是先天性心脏病、肢体畸形、总唇腭裂脑萎缩和先天性脑积水,占总出生缺陷的 60.35%[9]。由此可见,预防 NTDs 对预防出生缺陷有重要的意义。

NTDs 的发生普遍认为是遗传因素和环境因素共同作用的结果,强调在多基因遗传的基础上,胚胎在孕早期受到各种外界致畸因子的影响,导致神经管闭合失常所引起的疾病,但其具体病因及发病机制尚未完全明确,有待进一步深入研究。Wilson 等[10]、Mosley 等[6]和谢华等[11]的研究表明,妊娠妇女体内叶酸缺乏是 NTDs 的一个重要危险因素,母亲在妊娠期胎儿器官形成的关键时期增补叶酸可有效降低胎儿发生 NTDs 的危险性。高光请等[12]和高宝英等[13]的研究显示孕妇缺乏叶酸是妊娠 NTDs 胎儿的独立因素,这与众多研究结果相同。此外,众多的研究都表明,叶酸对 NTDs 的发生有重要的预防作用,可预防 50%~70%NTDs 的发生[14]-[17]。Blom 等研究指出,孕期补充 0.4~5 mg/d 的叶酸,可以使 NTDs 的发生率降低 4 倍[1]。

3. 叶酸与先天性心脏病

先天性心脏病是指胎儿在宫内发生的心脏或大血管机构异常,对心功能产生了实际或潜在影响的一组出生缺陷,在所有出生缺陷中占最大比例[8] [9],也是导致死胎、死产和新生儿死亡的首要原因,主要类型包括房间隔缺损、室间隔缺损和动脉导管未闭等。国内外的研究很多,普遍认为先天性心脏病是一组有遗传因素和环境因素共同作用的疾病,但目前为止其病因尚不明确。叶酸与先天性心脏病的研究尚在不断积累阶段,多数研究表明,叶酸缺乏增加先天性心脏病的发病率。LiD 等利用鼠进行研究,雌性 Mthfr+/+ 和 Mthfr+/- 鼠在与雄性 Mthfr+/- 交配之前被分组分别给予正常饮食和叶酸缺乏饮食,雌鼠孕 14.5 d 时,对胎鼠的生长发育状况、多发性先天性异常的发生情况进行检查,发现胎鼠生长发育迟缓度、心脏异常的发生率等指标 Mthfr+/- 组与 Mthfr+/+ 相比有明显升高,叶酸缺乏饮食组与正常对照组相比也有明显升高。这说明 MTHFR 活性降低或予以低叶酸饮食都可以增加胚胎的流产率、使胚胎发育迟缓、并有心脏发育的异常[18]。Shaw 等调查母亲围产期应用叶酸后改善患儿先天性异常的状况发现,应用叶酸后可以减少包括室间隔缺损在内的畸形的发生[19]。另外,亚特兰大一项人群病例对照研究表明,补充含叶酸的多种维生素可以显著减少非综合征先天性心脏病[20]。Botto 等进行的配对巢式病例对照研究研究发现,单纯补充 0.4 mg/d 的叶酸制剂可以使先天性心脏病发病危险下降 35.5%[21]。

4. 叶酸与唇腭裂

唇腭裂主要是在怀孕第 4 周到第 10 周期间颌腭组织发育不全或受阻而引起的一组颌面部先天畸形,主要包括唇裂、腭裂和唇裂合并腭裂。据有关部门调查,近年来我国唇腭裂发病率呈上升趋势。阐明唇腭裂的病因和发病机制,以便有效地预防和治疗,对提高人口素质有重大意义。叶酸与唇腭裂关系的研究目前尚存在争议,有待进一步深究。李勇等以全反式视黄酸(RA)诱导 CLP 小鼠模型,发现 CLP 小鼠腭板闭合和骨化延迟,腭板间质细胞的增殖和分化受到抑制;细胞停留在 G0/G1 期,并出现过度的细胞凋亡;周期蛋白 D 和 E 的表达受到抑制,Rb 磷酸化降低;ed k4 和 cd k2 激酶活性降低,体外全胚胎培养结果显示, 10^{-4} ~ 10^{-3} mol/L 叶酸能够明显拮抗 RA 的致畸性,主要表现为鳃弓和下颌突的发育改善[22]。Wilcox 等报道,妊娠早期补充叶酸可以减少 1/3 的唇腭裂畸形儿的出生,而补充时间晚于妊娠后 1 个月

则没有保护效应[23]。Canfield 等报道,美国在妊娠前的妇女推广叶酸的强化食品后,唇裂的发生率下降了 12%[24]。Munger 等分别对居住于菲律宾的黑人和当地土著人妇女对照研究,观察维生素 B6 及叶酸缺乏对非综合性唇腭裂发病的影响,结果显示维生素 B6 缺乏对两类人群唇腭裂发病均表现出强烈的相关性,而叶酸缺乏对黑人唇腭裂的发病风险降低,对当地土著人则发病风险增加,作者认为其间的分歧与维生素 B6 摄入的交互作用及特定人群特征不同有关[25]。Bower 等进行的病例对照研究显示,妊娠早期补充超过 0.2 mg/d 叶酸组唇腭裂畸形的发生率比未补充叶酸组低,但无统计学意义[26]。研究结果的不一致可能与样本量大小、干预剂量的不同、研究对象种族差异以及畸形发病率高低等因素有关。

5. 叶酸与其他出生缺陷

除了与上述神经管畸、形先天性心脏病和唇腭裂方面的密切相关外,叶酸缺乏也可以导致其他出生缺陷的发生率上升,例如唐氏综合症、脐膨出、肛门闭锁等。

Down 综合征(DS)又称 21 三体综合征或先天愚型,是发病率最高的常染色体病,也是引起人类智力低下最常见的遗传性疾病。James 等人首先提出,由于叶酸代谢相关基因的缺陷致叶酸代谢障碍引起 DNA 低甲基化导致染色体不分离,可能是 Down 综合征发生的危险因素,并从饮食习惯的问卷调查发现,生育 DS 患儿的母亲叶酸摄入量均低于 400 Lg/d[27],说明叶酸的影响不容忽视。胎儿脐膨出多为先天性腹壁发育不全,是一种较为少见的先天性畸形,其发生几率约为 1/4000~1/5000[28]。美国在推广使用叶酸强化食品后脐膨出的发生率下降了 21%[21],并有类似研究得同样结论,由此可见叶酸的补充可有效降低脐膨出畸形发生的危险性。先天性肛门直肠畸形是小儿最常见的消化道畸形,是世界卫生组织常规监测的先天畸形之一,发病率约为 1/1000~1/1500,国内统计为 1:2800,28%~72%伴发其他畸形,有 1/3 的病例术后存在不同程度的排便功能障碍,严重影响患儿的生活质量和心理发育,多数需要终生进行治疗,给患儿、家长和社会带来沉重的负担[29]。Myers 等研究结果显示,单纯叶酸干预组肛门闭锁的发生率为 0.31%,而对照组为 0.16%,调整母亲年龄后 OR 值为 0.59(95% CI: 0.33~1.07),即妊娠前后补充 0.4 mg/d 的叶酸可使肛门闭锁发生危险性下降 41%[30],同样叶酸的影响不容忽视。

综上所述,目前相关研究提示孕妇叶酸缺乏对出生缺陷起着重要作用,在今后的一段时间内,叶酸将会成为医学、生物和化学研究的共同关注焦点。虽然许多研究发现妊娠前后口服叶酸能降低出生缺陷的发病率和复发率,并且已有许多国家开展了各种公共卫生项目来推动孕期叶酸等营养补充剂的使用,但其机制目前尚不完全清楚。今后有关叶酸的研究应集中在叶酸预防出生缺陷及各种疾病的机制方面。可以相信,随着研究的进一步深入,叶酸将会对人类做出更大的贡献。

参考文献 (References)

- [1] Blom, H.J. (2009) Folic acid, methylation and neural tube closure in humans. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*, **85**, 295-302.
- [2] Blehaut, H., Mircher, C., Ravel, A., et al. (2010) Effect of leucovorin (folinic acid) on the developmental question of children with Down's syndrome (trisomy 21) and influence of thyroid status. *Plos One*, **5**, e8394.
- [3] Williams, P.J., Bulmer, J.N., Innes, B.A., et al. (2011) Possible roles for folic acid in the regulation of trophoblast invasion and placental development in normal early human pregnancy. *Biology of Reproduction*, **84**, 1148-1153.
- [4] 何晓蓉 (2013) 叶酸补充在出生缺陷一级预防措施中的应用. *求医问药(下半月)*, **11**, 30-31.
- [5] 张红, 王芳芳, 郭兴萍 (2012) 山西省六县(市)主要出生缺陷影响因素分析. *中华全科医师杂志*, **11**, 369-371.
- [6] Mosley, B.S., Hobbs, C.A., Flowers, B.S., et al. (2007) Folic acid and the decline in neural tube defects in Arkansas. *The Journal of the Arkansas Medical Society*, **103**, 247-250.
- [7] 王珊, 潘新娟, 余增丽 (2012) 妊早期妇女血清叶酸水平与胎儿出生缺陷发病关系的队列研究. *中国妇幼保健*, **27**, 5266-5268.
- [8] 李明辉, 黄雪松, 吴雪艳, 等 (2009) 克拉玛依市 0~5 岁儿童出生缺陷调查. *中国生育健康杂志*, **20**, 103-105.

- [9] 章艳珍, 章世妹, 胡红喜 (2013) 黄山市 0~5 岁儿童出生缺陷调查报告. *黄山学院学报*, **15**, 103-106.
- [10] Wilson, R.D., Davies, G., Desilets, V., et al. (2003) The use of folic acid for the prevention of neural tube defects and other congenital anomalies. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, **25**, 959-973.
- [11] 谢华, 任玉秀, 梁晋魁, 等 (2010) 孕妇血清叶酸和维生素 B12 水平与子代神经管畸形发生的关系. *中华围产医学杂志*, **13**, 303-306.
- [12] 高光清, 卢晓琳, 白继保, 等 (2010) 妊娠神经管畸形孕妇血清叶酸与同型半胱氨酸水平分析. *中国妇幼保健*, **3**, 1903-1905.
- [13] 高宝英, 吴丽华, 刘清爱 (2009) 孕妇血清叶酸、同型半胱氨酸水平与胎儿神经管畸形危险性研究. *中国生育健康杂志*, **20**, 200-203.
- [14] Berry, R.J. and Li, Z. (2002) Folic acid alone prevents neural tube defects: Evidence from the China study. *Epidemiology*, **13**, 114-116.
- [15] Stevenson, R.E., Allen, W.P., Pai, G.S., et al. (2000) Decline in prevalence of neural tube defects in a high-risk region of the United States. *Pediatrics*, **106**, 677-683.
- [16] Simmons, C.J., Mosley, B.S., Fulton-Bond, C.A., et al. (2004) Birth defects in Arkansas: Is folic acid fortification making a difference. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*, **70**, 559-564.
- [17] Says, A.-R., Pattinson, D.B.R., Nixon, J., et al. (2008) Decline in the prevalence of neural tube defects following folic acid fortification and its cost-benefit in South Africa birth defects research part A. *Clinical and Molecular Teratology*, **82**, 211-216.
- [18] Li, D., Pickell, L., Liu, Y., Wu, Q., Cohn, J.S. and Rozen, R. (2005) Maternal methylenetetrahydrofolate reductase deficiency and low dietary folate in mice. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **82**, 188-195.
- [19] Shaw, G.M., Zhu, H., Lammer, E.J., Yang, W. and Finnell, R.H. (2003) Genetic variation of infant reduced folate carrier (A80G) and risk of orofacial and conotruncal heart defects. *American Journal of Epidemiology*, **58**, 747-752.
- [20] Botto, L.D., Mulinare, J. and Erickson, J.D. (2000) Occurrence of congenital heart defects in relation to maternal multivitamin use. *American Journal of Epidemiology*, **151**, 874-884.
- [21] Botto, L.D., Mulinare, J. and Erickson, J.D. (2003) Do multivitamin or folic acid supplements reduce the risk for congenital heart defects? Evidence and gaps. *American Journal of Medical Genetics Part A*, **121A**, 95-101.
- [22] 李勇 (2005) 叶酸、维生素 B12 与人类常见出生缺陷的发生及远期影响. *达能营养中心第八次学术年会会议论文集*, 24-31.
- [23] Wilcox, A.J., Lie, R.T., Solvoll, K., et al. (2007) Folic acid supplements and risk of facial clefts: National population based case-control study. *BMJ*, **334**, 464-470.
- [24] Canfield, M.A., Collins, J.S., Botto, L.D., et al. (2005) Changes in the birth prevalence of selected birth defects after a multi-state population-based study. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*, **73**, 679-689.
- [25] Munger, R.G., Sauberlich, H.E., Corcoran, C., et al. (2004) Maternal Vitamin B6 and folate status and risk of oral cleft birth defects in the Philippines. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*, **70**, 464-471.
- [26] Bower, C., Miller, M., Payne, J., et al. (2006) Folate intake and the birth primary prevention of non-neural birth defects. *Australian and New Zealand Journal of Public Health*, **30**, 258-261.
- [27] James, S.J., Pogribna, M., Pogribny, I.P., et al. (1999) Abnormal folate metabolism and mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene may be maternal risk factors for Down syndrome. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **70**, 495-501.
- [28] 陈基强, 李运芳 (2013) 胎儿脐膨出的产前超声检查价值分析. *吉林医学*, **34**, 1219-1220.
- [29] 王维林 (2006) 先天性肛门直肠畸形基础与临床研究. *继续医学教育*, **20**, 22-24.
- [30] Myer, M.F., Li, S., Correa, V.A., et al. (2001) Folic acid supplementation and risk for imperforate anus in China. *American Journal of Epidemiology*, **154**, 1051-1056.