

文章编号: 1000-8020(2020)03-0386-07

·调查研究·

## 孕妇血清叶酸浓度对新生儿出生体重的影响



张玉雯<sup>1</sup> 段一凡<sup>1</sup> 杨振宇<sup>1</sup> 刘长青<sup>2</sup> 赵永丽<sup>2</sup> 张翠<sup>2</sup>  
韩金桥<sup>3</sup> 王敏伦<sup>3</sup> 谷旭阳<sup>3</sup> 赖建强<sup>1</sup>

1 中国疾病预防控制中心营养与健康所,北京 100050;  
2 河北省疾病预防控制中心,石家庄 050021;  
3 武强县疾病预防控制中心,衡水 053300

**摘要:**目的 研究孕妇血清叶酸浓度对新生儿出生体重的影响。方法 采用前瞻性队列研究,选取2016年6月—2018年8月在河北省某县产检、分娩的490名18~45岁孕妇及其新生儿纳入研究。孕妇均于孕20周前纳入并采集静脉血,收集基本情况及叶酸补充剂服用情况;分娩时收集新生儿性别、分娩孕周、出生体重等基本信息。测定孕妇血清叶酸值,以孕妇血清叶酸四分位数为切点,将孕妇分为4组,采用一般线性模型及多因素非条件 Logistic 回归分析研究4组孕妇血清叶酸对新生儿出生体重的影响。结果 孕妇年龄为(27.9±4.1)岁,血清叶酸 P50(P25, P75)为12.3(9.0, 14.5) ng/mL;叶酸检测时间为孕(13.7±2.6)周;49.3%(242/490)的新生儿为男性,婴儿分娩孕周为(39.1±1.0)周,出生体重为(3403±425)g。4组孕妇的新生儿出生体重分别为(3408±456)、(3405±450)、(3427±418)和(3374±378)g。一般线性模型分析发现,血清叶酸浓度对新生儿出生体重影响差异无统计学意义[血清叶酸值<9.0 ng/mL( $\beta=32.24, P=0.55$ ),血清叶酸值9.0~12.2 ng/mL( $\beta=18.01, P=0.74$ ),血清叶酸值12.3~14.4 ng/mL( $\beta=42.27, P=0.43$ )]。多因素非条件 Logistic 回归分析结果显示,相较于血清叶酸9.0~12.4 ng/mL的孕妇,血清叶酸 $\geq 14.5$  ng/mL可降低小于胎龄儿发生风险( $P=0.02, OR=0.08, 95\% CI 0.01\sim 0.61$ ),但是血清叶酸浓度与大于胎龄儿发生风险差异无统计学意义。结论 孕妇血清叶酸浓度与新生儿出生体重不存在显著关联,但较高浓度叶酸可以降低小于胎龄儿发生风险。

**关键词:** 孕妇 血清叶酸 出生体重 新生儿

中图分类号: Q563.8 R715.3 R446.11

文献标志码: A

DOI: 10.19813/j.cnki.weishengyanjiu.2020.03.007

## Effect of pregnant serum folate concentration on newborn's birth weight

Zhang Yuwen<sup>1</sup>, Duan Yifan<sup>1</sup>, Yang Zhenyu<sup>1</sup>, Liu Changqing<sup>2</sup>, Zhao Yongli<sup>2</sup>, Zhang Cui<sup>2</sup>,  
Han Jinqiao<sup>3</sup>, Wang Minlun<sup>3</sup>, Gu Xuyang<sup>3</sup>, Lai Jianqiang<sup>1</sup>

1 National Institute for Nutrition and Health, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100050, China; 2 Hebei Provincial Center for Disease Control and Prevention, Shijiazhuang 050021, China;  
3 Wuqiang County Center for Disease Control and Prevention, Hengshui 053300, China

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To study the effect of pregnant serum folate concentrations on the birth weight. **METHODS** This study was a prospective cohort study. Pregnant women aged 18–45 who were examined and delivered in a county in Hebei Province from June 2016 to August 2018 and their newborns were included in the

基金项目:北京市自然科学基金-三元联合资助项目(No. S160002)

作者简介:张玉雯,女,硕士研究生,研究方向:妇幼营养,E-mail:zyw490082412@hotmail.com

通信作者:赖建强,男,博士,研究员,研究方向:妇幼营养,E-mail:jq\_lai@126.com

study. A total of 490 women were recruited and collected venous blood before the 20th week of pregnancy. Basic information of women as well as their use of folic acid supplements was collected at the same time. Newborns' basic information, such as sex and birth weight, had been collected after delivery. The chemiluminescence method was used to determine the serum folate concentrations. Folate concentrations quartile were used as the cut-off point to divide subjects into four groups. The general linear model and multivariate unconditional Logistic regression analysis were used to study the effect of different serum folate concentrations on the infant birthweight. **RESULTS** The age of 490 pregnant women was  $(27.9 \pm 4.1)$  years. The serum folate value P50 (P25, P75) was 12.3 (9.0, 14.5) ng/mL and its' detection time was  $(13.7 \pm 2.6)$  weeks. 49.3% (242/490) newborns were male. The average gestational age of the newborns was  $(39.1 \pm 1.0)$  weeks and the average birth weight was  $(3403 \pm 425)$  g. The birth weight of four groups' newborns were  $(3408 \pm 456)$  g,  $(3405 \pm 450)$  g,  $(3427 \pm 418)$  g and  $(3374 \pm 378)$  g, respectively. General linear model analysis showed that there was no significant difference in the effect of serum folate levels before the 20th week of gestation on the birth weight (serum folate concentration  $< 9.0$  ng/mL ( $\beta = 32.24$ ,  $P = 0.55$ ), serum folate concentration 9.0 - 12.2 ( $\beta = 18.01$ ,  $P = 0.74$ ), serum folate concentration 12.3 - 14.4 ( $\beta = 42.27$ ,  $P = 0.43$ ]). Multivariate unconditional Logistic regression analysis showed that the group with folate concentration above 14.5 ng/mL can reduce the risk of small for gestational age (SGA) [ $P = 0.02$ ,  $OR = 0.08$  (95%  $CI$  0.01 - 0.61)]. Comparing with the pregnant women whose serum folate concentration was in 9.0 - 12.4 ng/mL. However, there was no significant difference between the pregnant serum folate levels and large for gestational age (LGA). **CONCLUSION** There was no significant correlation between serum folate concentrations and the birth weight. But higher folate level may reduce the risk of SGA.

**KEY WORDS:** pregnant women, serum folate, birth weight, newborn

叶酸参与核酸与蛋白质的合成、DNA 甲基化及同型半胱氨酸代谢<sup>[1]</sup>。为满足自身和胎儿生长发育需要,妊娠期妇女的叶酸需要量增加,世界卫生组织建议所有妇女从准备怀孕到孕 12 周每天均应补充 400  $\mu\text{g}$  叶酸以预防婴儿神经管畸形,并推荐孕妇孕期每日口服补充铁和叶酸预防产妇产贫血、出生体重过低及早产等。孕前和孕早期叶酸补充在预防婴儿神经管畸形方面的作用已被证实。也有越来越多的证据表明,孕期的叶酸浓度还与其他多种妊娠结局相关<sup>[2]</sup>,如先兆子痫<sup>[3]</sup>、妊娠期糖尿病<sup>[4]</sup>、自发性流产<sup>[5]</sup>等。

出生体重是反映宫内生长发育及新生儿生长发育的重要指标。研究表明,小于胎龄儿成年期高血压、心血管代谢性疾病发病风险上升<sup>[6]</sup>;而婴儿出生体重越大,食物过敏与过敏性皮炎的发病风险越高<sup>[7]</sup>。适宜的出生体重对于儿童甚至成人期健康都非常重要。

有研究显示,孕期叶酸状态与出生体重相关。低叶酸浓度与低出生体重相关<sup>[2]</sup>,孕期或孕前补

充叶酸可以显著降低小于胎龄儿的发生风险<sup>[8-10]</sup>,但高剂量叶酸补充( $> 1000 \mu\text{g}/\text{d}$ )会增加低出生体重风险<sup>[11]</sup>;而在孕中晚期持续补充叶酸或高红细胞叶酸水平会增加大于胎龄儿的风险<sup>[12-13]</sup>。因此,不同血清叶酸浓度是否对婴儿的出生体重存在影响尚不明确,与孕期叶酸相关的多种妊娠结局会对出生体重存在一定影响。本研究通过前瞻性队列研究,探讨孕妇血清叶酸浓度对新生儿出生体重的影响。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

本研究是以社区为基础的前瞻性队列研究,调查对象为 2016 年 6 月—2018 年 8 月在河北省某县怀孕产检,并在县医院分娩的全部孕妇及其新生儿 773 人,孕妇的纳入标准为:①年龄 18 ~ 45 岁,且孕周  $< 20$  周;②孕妇为单胎妊娠;③无既往糖尿病、高血压史;④无习惯性流产史;⑤四肢健全,无重大特殊疾病,如精神系统疾病、癌症及

其他恶性消耗性疾病等。排除纳入后未抽血的孕妇 142 人,未收集到孕妇孕期信息 51 人,孕妇基本信息错误或重复 81 人,最终采血时间大于孕 20 周 11 人,最终纳入 490 人。

该项目通过中国疾病预防控制中心营养与健康所医学伦理委员会审查(No. 2017-017),所有调查对象均签署知情同意书。

## 1.2 调查方法

(1) 资料收集:采用电子问卷调查收集孕妇基本情况,包括年龄、职业、叶酸补充剂服用情况等;在婴儿出生后,收集产妇及新生儿相关信息,包括孕妇孕期并发症、新生儿性别、分娩孕周、出生体重等;(2) 血样的采集与处理:在孕妇纳入时采集其空腹静脉血 8 mL,放置 20~30 min,3000 r/min 离心 15 min 后,分离血清,置于 -20 °C 保存,7 天内冷链配送至指定地点进行检测;(3) 检测方法:采用化学发光法(雅培,2000SR)检测血清叶酸浓度,高、低水平质控均值为 4.0 和 18.5 ng/mL,2SD 分别为  $\pm 0.5$  和  $\pm 1.8$  ng/mL。(4) 质量控制:现场调查人员接受统一培训,使用统一电子问卷、统一设备进行调查及样品检测;专人进行问卷的核查与数据清理。

## 1.3 判定标准

血清叶酸 <5 ng/mL 为缺乏,5~16 ng/mL 为正常, $\geq 16$  ng/mL 为过量<sup>[1]</sup>,以评价研究人群叶酸营养状况。

血清叶酸浓度分组:使用研究人群的血清叶酸值四分位数切点,将孕妇分为 4 组,孕妇血清叶酸值范围分别为 <9.0、9.0~12.2、12.3~14.4 及  $\geq 14.5$  ng/mL。

孕期增重情况:根据美国医学研究所发布的孕期增重指南,孕前低体重(BMI <18.5)、正常体重(BMI 18.5~24.9)、超重(BMI 24.9~29.9)、肥胖(BMI  $\geq 30.0$ ) 增加范围分别在 12.5~18.0、11.5~16.0、7.0~11.5 和 5.0~9.0 kg 为增重适宜,低于范围低值为增重过少,高于范围高值为增重过多<sup>[14]</sup>。

婴儿出生体重在对应胎龄出生体重 10% 以下为小于胎龄儿(small for gestational age, SGA),10%~90% 为适宜胎龄儿(appropriate for gestational age, AGA),90% 以上为大于胎龄儿(large for gestational age, LGA)<sup>[15]</sup>。

## 1.4 统计学分析

采用 SAS 9.4 软件进行数据整理与分析。孕妇血清叶酸浓度呈非正态分布,以 P50(P25, P75) 表示;采用方差分析分别比较孕期不同叶酸

浓度、不同人口学特征、孕期不同增重水平、不同孕期健康状况的孕妇间新生儿出生体重的差异,将  $P < 0.20$  的变量纳入到一般线性模型中,进行多因素分析,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义,并采用非条件多因素 Logistic 回归分析探究不同叶酸浓度与胎龄别体重之间的关系。

## 2 结果

### 2.1 孕妇及新生儿基本情况

490 位孕妇年龄为(27.9  $\pm$  4.1) 岁,孕期血清叶酸浓度 P50(P25, P75) 为 12.3(9.0, 14.5) ng/mL;叶酸检测时间为(13.7  $\pm$  2.6) 周;叶酸缺乏率为 5.5%(27/490),过量 11.8%(58/490);叶酸补充率为 69.8%(338/490)。新生儿出生体重为(3403  $\pm$  425) g,分娩孕周(39.1  $\pm$  1.0) 周;其中男婴占 49.3%(242/490);SGA 5.1%(25/490),LGA 12.7%(62/490)。4 组孕妇的血清叶酸值分别为 6.5(5.3, 8.2)、10.7(9.9, 11.6)、13.5(12.8, 14.0) 和 15.8(15.1, 16.8) ng/mL。

### 2.2 出生体重相关的单因素分析

将孕期不同叶酸浓度、不同人口学特征、孕期不同增重水平、孕妇孕期并发症逐一进行单因素分析,结果由表 1 可见,经方差分析发现,不同血清叶酸浓度组新生儿出生体重均值分别为 3408、3405、3427 和 3374 g,差异无统计学意义。新生儿出生体重可能与孕妇的产次、年龄、孕期增重情况、妊娠期糖尿病、妊娠期高血压、妊娠合并贫血相关,既往产次  $\geq 1$  次的孕妇新生儿出生体重均值为 3430 g,高于初产妇 3343 g;  $\geq 30$  岁的孕妇新生儿出生体重均值为 3447 g,高于 18~30 岁的产妇 3384 g;出生体重还随孕期增重情况递增,增重过少、适宜、过多的孕妇新生儿出生体重均值分别为 3233、3321 和 3489 g;患有妊娠期糖尿病孕妇的新生儿出生体重均值为 3830 g,高于未患病孕妇新生儿(3385 g);患有妊娠期高血压孕妇新生儿出生体重均值为 3227 g,低于未患病孕妇新生儿(3407 g)。

### 2.3 血清叶酸浓度对出生体重的影响

经单因素分析后,将  $P < 0.20$  的单因素作为自变量,纳入一般线性模型进行多因素分析。以产次、孕妇年龄、孕期增重情况、妊娠期高血压、妊娠期糖尿病、妊娠合并贫血以及孕期血清叶酸浓度分组作为自变量纳入一般线性模型后,结果由表 2 可见,在调整了孕妇的产次以及年龄后,仅可见不同孕期增重水平、既往产次及妊娠期糖尿病与新生儿体重可能相关,而血清叶酸浓度与新生儿出生体重未见相关( $P > 0.05$ )。

表 1 出生体重相关因素的方差分析( $\bar{x} \pm s$ )

出生体重相关因素	样本数	出生体重/g	F 值	P 值
既往产次				
0	153	3343 ± 422	4.44	0.04
≥1 次	337	3430 ± 424		
孕妇年龄/岁				
18 ~ 29	343	3384 ± 412	2.30	0.13
≥30	147	3447 ± 451		
孕期增重情况				
过少	69	3233 ± 408	14.61	<0.01
适宜	146	3321 ± 357		
过多	275	3489 ± 441		
妊娠期糖尿病				
是	20	3830 ± 450	22.01	<0.01
否	470	3385 ± 414		
妊娠期高血压				
是	10	3227 ± 634	1.76	0.19
否	480	3407 ± 419		
妊娠合并贫血				
是	166	3462 ± 438	4.96	0.03
否	324	3372 ± 415		

表 2 血清叶酸对出生体重影响的一般线性模型

因素	β 值	标准误	t 值	P 值	因素	β 值	标准误	t 值	P 值
血清叶酸浓度/(ng/mL)					孕妇年龄/岁				
<9.0	20.67	53.43	0.39	0.70	18 ~ 29	-22.32	43.72	-0.51	0.61
9.0 ~ 12.2	24.48	51.65	0.47	0.64	≥30	ref			
12.3 ~ 14.4	47.08	51.56	0.91	0.36	妊娠期糖尿病				
≥14.5	ref				是	-423.35	93.08	-4.55	<0.01
既往产次					否	ref			
0	-86.50	42.64	-2.03	0.04	妊娠期高血压				
≥1 次	ref				是	192.54	129.27	1.49	0.14
孕期增重情况					否	ref			
过少	-256.96	54.38	-4.73	<0.01	妊娠合并贫血				
适宜	-144.71	41.71	-3.47	0.01	是	-72.08	38.82	-1.86	0.06
过多	ref				否	ref			

2.4 血清叶酸浓度对胎龄别体重的影响

将出生体重相关因素及血清叶酸浓度作为自变量,以胎龄别体重作为因变量,进一步分析血清叶酸浓度与胎龄别体重的关系。分别比较 SGA 与 AGA、AGA 与 LGA 之间各变量的单因素分析,并将  $P < 0.20$  的变量作为协变量纳入多因素非条件 Logistic 回归模型中进行分析,以 AGA 为参考,分别探讨不同叶酸浓度对 SGA 及 LGA 的影响。

比较 SGA 与 AGA 两组时,单因素分析结果表明,血清叶酸浓度、孕期被动吸烟及妊娠合并贫血可能与 SGA 的发生相关( $P < 0.20$ ),将三者纳入多因素非条件 Logistic 回归模型进一步分析,结果由表 3 可见,相比于叶酸浓度为 9.0 ~ 12.2 ng/mL 组,叶酸浓度为 ≥14.5 ng/mL 组的孕妇发生 SGA 的风险较低( $OR = 0.08, 95\% CI$

0.01 ~ 0.61),其他因素差异无统计学意义。

比较 AGA 与 LGA 两组时,单因素分析结果表明,既往产次、孕职业、配偶职业、被动吸烟、孕妇年龄、孕期增重情况、妊娠期糖尿病及妊娠合并贫血可能与 LGA 的发生相关( $P < 0.20$ ),将所有相关因素与血清叶酸浓度纳入多因素非条件 Logistic 回归模型进一步分析,结果由表 4 可见,血清叶酸浓度与 LGA 发生风险差异无统计学意义。

3 讨论

本研究结果显示,血清叶酸浓度对于出生体重影响不存在统计学意义,而相较于叶酸浓度为 9.0 ~ 12.2 ng/mL 的孕妇,叶酸浓度为 ≥14.5 ng/mL 的孕妇发生 SGA 的风险较低,但是血清叶酸浓度对于 LGA 的发生影响差异不存在统计

表 3 血清叶酸浓度与 SGA 与 AGA 关系的多因素 Logistic 回归模型分析

出生体重相关因素	$\beta$ 值	SE 值	Wald $\chi^2$ 值	OR( 95% CI)	P 值
血清叶酸浓度/( ng/mL)					
<9.0	-0.22	0.50	0.19	0.80( 0.30 ~ 2.15)	0.66
9.0 ~ 12.2				1.00	
12.3 ~ 14.4	-0.70	0.55	1.66	0.49( 0.17 ~ 1.44)	0.20
$\geq 14.5$	-2.58	1.06	5.90	0.08( 0.01 ~ 0.61)	0.02
被动吸烟					
否				1.00	
是	-0.81	0.52	2.43	0.44( 0.16 ~ 1.23)	0.12
妊娠合并贫血					
否				1.00	
是	-1.20	0.56	4.51	0.30( 0.10 ~ 0.91)	0.03

注: SGA: 小于胎龄儿; AGA: 适宜胎龄儿

表 4 血清叶酸浓度与 AGA 与 LGA 关系的多因素非条件 Logistic 回归模型分析

出生体重相关因素	$\beta$ 值	SE 值	Wald $\chi^2$ 值	OR( 95% CI)	P 值
血清叶酸浓度/( ng/mL)					
<9.0	-0.40	0.43	0.84	0.67( 0.29 ~ 1.57)	0.36
9.0 ~ 12.2				1.00	
12.3 ~ 14.4	0.08	0.39	0.04	1.01( 0.51 ~ 2.30)	0.84
$\geq 14.5$	-0.64	0.44	2.16	0.53( 0.22 ~ 1.24)	0.14
既往产次					
0				1.00	
$\geq 1$ 次	0.64	0.38	2.85	1.90( 0.90 ~ 4.00)	0.09
孕妇职业					
农民				1.00	
家务或待业	0.63	0.64	0.96	1.88( 0.53 ~ 6.64)	0.32
其他	0.48	0.68	0.50	1.62( 0.43 ~ 6.15)	0.48
配偶职业					
农民				1.00	
家务或待业	-0.28	0.67	0.18	0.75( 0.20 ~ 2.81)	0.67
其他	0.11	0.61	0.04	1.12( 0.34 ~ 3.67)	0.85
被动吸烟					
否				1.00	
是	0.33	0.32	1.03	1.39( 0.74 ~ 2.60)	0.30
孕妇年龄/岁					
18 ~ 29				1.00	
$\geq 30$	0.11	0.34	0.10	1.11( 0.58 ~ 2.16)	0.75
孕期增重情况					
过少	-0.75	0.71	1.12	0.47( 0.12 ~ 1.90)	0.29
适宜				1.00	
过多	0.92	0.38	5.90	2.52( 1.20 ~ 5.30)	0.02
妊娠期糖尿病					
否				1.00	
是	2.26	0.52	19.00	9.62( 3.48 ~ 26.65)	<0.01
妊娠合并贫血					
否				1.00	0.13
是	0.46	0.30	2.29	1.58( 0.87 ~ 2.88)	

注: AGA: 适宜胎龄儿; LGA: 大于胎龄儿

学意义。在本研究人群中,叶酸的补充率为 69.8% ,血清叶酸浓度  $\geq 16$  ng/mL 的孕妇占 11.8% , $\leq 5$  ng/mL 的孕妇占 5.5% ,存在部分缺

乏和过量问题。有研究显示 ,DNA 甲基化可能是影响出生体重的潜在机制。在一项对表观遗传基因组的 Meta 分析中显示 ,新生儿血液中的 914 个

位点的DNA甲基化与出生体重相关,DNA甲基化每变化10%,出生体重会改变-183g至178g<sup>[16]</sup>。参与DNA甲基化是叶酸的重要功能之一,因此血清叶酸浓度可能会影响婴儿出生体重。

目前已有研究发现,血清叶酸浓度与婴儿出生体重相关<sup>[17]</sup>。Jiang等<sup>[18]</sup>在孕妇入院后3天内采集孕妇静脉血,测量血清叶酸值,发现产前血清叶酸值与婴儿出生体重呈正相关( $r=0.45$ , $P=0.039$ )。这一结果与本研究发现不一致,提示血清叶酸对于出生体重的影响可能与孕周相关。在另一包含了5项试验,涉及625位孕妇的综述中显示,孕期叶酸补充对于降低低出生体重风险并无影响,但可以改善平均出生体重(MD=135.75,95%CI 47.85~223.68)<sup>[19]</sup>。

孕妇血清叶酸浓度与SGA及低出生体重发生风险相关<sup>[20]</sup>。Jiang等<sup>[18]</sup>研究亦发现,生长受限的新生儿母亲的血清叶酸浓度明显低于AGA与LGA婴儿母亲的血清叶酸浓度,这一结果与本研究结果一致,初步提示血清叶酸浓度与SGA的发生可能相关且不受血清叶酸采集孕周的影响。而另外一项巢式病例对照研究发现,孕妇孕早期与孕晚期血清叶酸浓度与低出生体重发生风险无关,而孕中期低叶酸浓度会增加低出生体重的风险( $OR=1.67$ ,95%CI 1.02~2.73, $P=0.042$ )<sup>[20]</sup>,本研究测量孕20周前血清叶酸浓度,此结果与本研究结果基本一致。

本研究也存在一定的局限性,在本研究人群中孕期血清叶酸浓度P50(P25,P75)为12.3(9.0,14.5)ng/mL,新生儿SGA发生率为5.1%,LGA发生率为12.7%,整体人群的营养健康状况良好,因此针对叶酸营养状况不佳的人群仍需进一步开展相关专项研究;考虑到现场工作的实际情况,要求纳入时采集空腹静脉血,但部分研究对象纳入当天可能不满足空腹及其他采血要求,因此再约采血时间,导致血样采集和叶酸检测时间延后,为涵盖大多数研究对象,故本研究纳入时间点截至孕20周。数据显示,孕妇血清叶酸检测时间为(13.7±2.6)周,大多数孕妇可以保证孕早期采血及检测叶酸,因此结果可以代表研究人群孕早期的叶酸浓度。未来可考虑研究孕早、中、晚期及临产前孕妇血清叶酸浓度对于出生体重的影响,以提供更多相关证据。

#### 参考文献

- [1] 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,2014.
- [2] CROTT J W. Effects of altered parental folate and one-carbon nutrient status on offspring growth and metabolism [J]. *Mol Aspects Med*, 2017, 53: 28-35.
- [3] WEN S W, GUO Y F, RODGER M, et al. Folic acid supplementation in pregnancy and the risk of pre-eclampsia: a cohort study [J]. *PLoS One*, 2016, 11(2): e149818.
- [4] ZHU B B, GE X, HUANG K, et al. Folic acid supplement intake in early pregnancy increases risk of gestational diabetes mellitus: evidence from a prospective cohort study [J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(3): e36-e37.
- [5] GASKINS A J, RICH-EDWARDS J W, HAUSER R, et al. Maternal prepregnancy folate intake and risk of spontaneous abortion and stillbirth [J]. *Obstet Gynecol*, 2014, 124(1): 23-31.
- [6] ERKAMP J S, JADDOE V W V, J MULDER A G M G, et al. Customized versus population birth weight charts for identification of newborns at risk of long-term adverse cardio-metabolic and respiratory outcomes: a population-based prospective cohort study [J]. *BMC Med*, 2019, 17(1).
- [7] WOOLDRIDGE A L, MCMILLAN M, KAUR M, et al. Relationship between birth weight or fetal growth rate and postnatal allergy: a systematic review [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 14(11): 11-20.
- [8] HODGETTS V A, MORRIS R K, FRANCIS A, et al. Effectiveness of folic acid supplementation in pregnancy on reducing the risk of small-for-gestational age neonates: a population study, systematic review and meta-analysis [J]. *BJOG*, 2015, 122(4): 478-490.
- [9] LI N, LI Z W, YE R W, et al. Impact of periconceptional folic acid supplementation on low birth weight and small-for-gestational-age infants in china: a large prospective cohort study [J]. *J Pediatr*, 2017(187): 105-110.
- [10] 常雪凝,李瑞珍,徐顺清. 孕期服用膳食补充剂与低出生体重关系的前瞻性研究[J]. *中华预防医学杂志*, 2018, 52(10): 1003-1007.
- [11] NAVARRETE-MUÑOZ E M, VALERA-GRAN D, DE LA HERA M G, et al. High doses of folic acid in the periconceptional period and risk of low weight for gestational age at birth in a population based cohort study [J]. *Eur J Nutr*, 2019, 58(1): 241-251.
- [12] WANG S F, GE X, ZHU B B, et al. Maternal continuing folic acid supplementation after the first trimester of pregnancy increased the risk of large-for-gestational-age birth: a population-based birth cohort study [J]. *Nutrients*, 2016, 8(8): 493.

(下转第396页)

- 20-22.
- [4] 胡漫丽,秦蕊,林小芳,等. 2015—2016 年中国五城市哺乳期妇女膳食状况[J]. 卫生研究,2019,48(2):220-225.
- [5] 海玉龙,耿春梅,杨苒,等. 哺乳期乳母膳食情况调查[C]. 北京:中国营养学会第十三届全国营养科学大会暨全球华人营养科学家大会,2017.
- [6] 杨月欣,王光亚,潘兴昌. 中国食物成分表[M]. 北京:北京大学医学出版社,2009.
- [7] 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:北京标准出版社,2014.
- [8] 海玉龙,耿春梅,李广强,等. 内蒙古中西部地区348例乳母膳食营养调查[J]. 营养学报,2018,40(1):90-92.
- [9] 冯荔,刘雅娟,李永进,等. 北京市顺义区产后4~12月乳母膳食营养分析[J]. 中国妇幼保健,2012(24):3784-3786.
- [10] 中国营养学会膳食指南修订专家委员会妇幼人群指南修订专家工作组. 哺乳期妇女膳食指南[J]. 临床儿科杂志,2016,34(12):958-960.
- [11] 张晓阳,周美龄,徐幽琼. 福州市哺乳期妇女膳食营养调查研究[J]. 现代预防医学,2015,42(15):2722-2725.
- [12] 龚华虹,刘海静,闫晓燕,等. 钙营养和运动指导对产后妇女骨密度的影响[J]. 中国妇幼保健,2013,28(25):4128-4129.
- [13] 孙长颢,凌文华,黄国伟,等. 营养与食品卫生学[M]. 北京:人民卫生出版社,2017.
- [14] ALLEN L H. B vitamins in breast milk: relative importance of maternal status and intake, and effects on infant status and function[J]. Adv Nutr,2012,3(3):362-369.
- [15] 王静. 母乳营养成分纵向调查及其影响因素[D]. 苏州:苏州大学,2015.
- [16] 林芝淇,张谈文. 长春地区哺乳期妇女产后42天乳汁营养成分分析[J]. 中国妇幼保健,2016,31(17):3451-3452.
- [17] 杨华,张璐,刘黎明. 母乳成分与婴儿体格发育分析[J]. 中国妇幼保健研究,2016,27(2):154-156.
- [18] MOHAMMAD M A, SUNEHAG A L, HAYMOND M W. Effect of dietary macronutrient composition under moderate hypocaloric intake on maternal adaptation during lactation[J]. Am J Clin Nutr,2009,89(6):1821-1827.
- [19] FORSUM E, LONNERDAL B. Effect of protein intake on protein and nitrogen composition of breast milk[J]. Am J Clin Nutr,1980,33(8):1809-1813.
- [20] 王维清,刘黎明,孙晓勉,等. 陕西澄城县农村乳母膳食与乳汁营养素的调查分析[J]. 中国临床营养杂志,2006(3):171-175.
- [21] BALLARD O, MORROW A L. Human milk composition: nutrients and bioactive factors[J]. Pediatr Clin North Am,2013,60(1):49-74.
- [22] QUINN E A, LARGADO F, POWER M, et al. Predictors of breast milk macronutrient composition in Filipino mothers[J]. Am J Hum Biol,2012,24(4):533-540.
- [23] 何必子,刘燕萍,李珊珊,等. 早产产妇膳食营养摄入及与母乳成分相关性[J]. 协和医学杂志,2014,5(4):376-378.

收稿日期:2019-07-25

(上接第391页)

- [13] XIE K P, FU Z Y, LI H, et al. High folate intake contributes to the risk of large for gestational age birth and obesity in male offspring[J]. J Cell Physiol,2018,233(12):9383-9389.
- [14] IOM. Weight gain during pregnancy; reexamining the guidelines[M]. Washington DC: National Academies Press,2009.
- [15] 朱丽,张蓉,张淑莲,等. 中国不同胎龄新生儿出生体重曲线研制[J]. 中华儿科杂志,2015,53(2):97-103.
- [16] KÜPERS L K, MONNEREAU C, SHARP G C, et al. Meta-analysis of epigenome-wide association studies in neonates reveals widespread differential DNA methylation associated with birthweight[J]. Nature Commun,2019,10(1):1893.
- [17] RELTON C L, PEARCE M S, PARKER L. The influence of erythrocyte folate and serum vitamin B<sub>12</sub> status on birth weight[J]. Br J Nutr,2005,93(5):593-599.
- [18] JIANG H L, CAO L Q, CHEN H Y. Blood folic acid, vitamin B<sub>12</sub>, and homocysteine levels in pregnant women with fetal growth restriction[J]. Genet Mol Res,2016,15(4):gmr15048890.
- [19] LASSI Z S, SALAM R A, HAIDER B A. Folic acid supplementation during pregnancy for maternal health and pregnancy outcomes (review)[J]. Cochrane Database Syst Rev,2013(3):CD006896.
- [20] ZHU X J, WEI L Y, CAO D H, et al. Low serum folate status in the second trimester increase the risk of low birthweight in Chinese women[J]. J Obstet Gynaecol Res,2018,44(11):2037-2044.

收稿日期:2019-12-26