

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.06.028

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.06.028

南京市雨花台区孕早期红细胞叶酸水平参考范围的建立

谢开鹏¹, 白静², 林萍², 张金红³, 王向红⁴, 张爱君³, 郭锡熔¹, 季晨博¹, 丁慧²

- (1. 南京医科大学附属妇产医院医学研究中心, 南京市妇幼保健院, 南京 210004; 2. 南京市雨花台区妇幼保健所群体保健科, 南京 210029; 3. 南京市雨花台区妇幼保健所妇女保健科, 南京 210029; 4. 南京市雨花台区妇幼保健所检验科, 南京 210029)

[摘要] **目的:** 了解南京市雨花台区孕早期妇女红细胞叶酸水平, 建立南京市雨花台区孕早期妇女红细胞叶酸水平参考范围。**方法:** 选择2013年5月至2014年8月在南京市雨花台区妇幼保健中心正常体检的1 793例孕早期妇女作为研究对象, 年龄20~40岁。应用化学发光免疫手段检测孕妇红细胞叶酸水平, 建立南京市雨花台区红细胞叶酸参考范围, 比较不同年龄段及不同季节红细胞叶酸水平的差异。**结果:** 纳入的孕早期人群红细胞叶酸参考水平为748.13(384.71~1 322.38)ng/mL, 有58例(3.23%)低于预防神经管畸形(neural tube defects, NTDs)的最低水平906 nmol/L。不同年龄段和不同季节的人群红细胞叶酸水平差异有统计学意义(均 $P < 0.001$)。在不同年龄段, 红细胞叶酸水平随年龄增长而递增; 在不同季节中, 秋冬季红细胞叶酸水平低于预防NTDs最佳水平的比例相对较高(依次为6.00%和5.76%)。**结论:** 南京市雨花台地区孕早期妇女红细胞叶酸低于预防NTDs最佳水平比例相对较低, 在制订南京市雨花台区孕期妇女增补叶酸计划时, 应结合年龄和季节因素给予孕妇补充不同水平的叶酸。

[关键词] 孕早期; 红细胞叶酸水平; 参考范围

Establishment of reference range of red blood cell folate levels in first-trimester of pregnant women in the Yuhuatai area of Nanjing

XIE Kaipeng¹, BAI Jing², LIN Ping², ZHANG Jinhong³, WANG Xianghong⁴, ZHANG Aijun³, GUO Xirong¹,
JI Chenbo¹, DING Hui²

(1. Medical Research Center, Affiliated Obstetrics and Gynecology Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing Maternity and Child Health Care Hospital, Nanjing 210004; 2. Department of Group Health Care, Yuhuatai District Maternity and Child Health Care Hospital, Nanjing 210029; 3. Department of Women Health Care, Yuhuatai District Maternity and Child Health Care Hospital, Nanjing 210029; 4. Department of Clinical laboratory, Yuhuatai District Maternity and Child Health Care Hospital, Nanjing 210029, China)

收稿日期 (Date of reception): 2018-03-14

通信作者 (Corresponding author): 丁慧, Email: 670135681@qq.com

基金项目 (Foundation item): 国家 973 计划 (2013CB530604), 南京市医学科技发展项目 (YKK13223)。This work was supported by the National Key Basic Research Program (2013CB530604) and the Medical Science and Technology Development Foundation of Nanjing (YKK13223), China.

Abstract **Objective:** To understand the red blood cell (RBC) folate levels in first-trimester of pregnant women in the Yuhuatai area of Nanjing and to establish reference range of folate levels in erythrocytes. **Methods:** A total of 1 793 pregnancy women aged 20~44 years old during first-trimester were recruited in Nanjing Yuhuatai maternity and child care center from May 2013 to August 2014. We measured RBC folate concentrations by chemiluminescence immune assay, established the reference range of RBC folate and analyzed the folate levels in difference age groups and seasons. **Results:** There were 58 subjects (3.23%) with RBC folate level of < 906 nmol/L, which was now accepted as the optimal folate concentration to minimize the occurrence of neural tube defects (NTDs). The levels of folate were significantly different in different age groups and seasons (all $P < 0.001$). There was an increased tendency between age and folate levels. High proportion of women with RBC folate level of < 906 nmol/L was observed in autumn (6.00%) and winter (5.76%). **Conclusion:** The proportion of women with RBC folate level of < 906 nmol/L in the Yuhuatai area of Nanjing is low. It is reasonable to formulate the local folic acid supplementation policy considering the age and seasons factors.

Keywords first-trimester of pregnancy; red blood cell folate levels; reference range

叶酸是一种水溶性B族维生素, 在核苷酸合成以及DNA甲基化发生过程中提供一碳单位, 具有促进细胞分裂、分化和修复作用, 是胚胎发育必不可少的物质^[1]。研究^[2]表明: 孕期妇女对叶酸的需求量是非孕期妇女的5~10倍, 因此孕期妇女更易出现叶酸缺乏。大量研究^[3-5]表明: 孕期体内缺乏叶酸会引起胚胎细胞分裂障碍, 导致胎儿神经管畸形(neural tube defects, NTDs)以及巨幼红细胞性贫血, 甚至出现流产、胎儿生长受限和早产等不良妊娠结局。因此, 监测孕妇妊娠期叶酸水平变化对保证胎儿正常发育以及预防和减少不良妊娠结局的发生具有重要意义。本研究通过对南京市雨花台区孕早期妊娠妇女的红细胞叶酸水平进行检测, 旨在建立南京市雨花台区孕早期妇女红细胞叶酸水平的参考范围, 观察其低于预防NTD最低水平(<906 nmol/L)的人群比例, 为南京市雨花台区孕期妇女增补叶酸预防NTD等出生缺陷的方案提供科学依据。

1 对象与方法

1.1 对象

收集2013年5月至2014年8月南京市雨花台区妇幼保健所就诊并建立产前保健卡的1 793例正常孕早期妇女, 年龄20~40岁。所有研究对象无慢性肝、肾疾病以及血液病等。排除异位妊娠、葡萄胎、胚胎停止发育等孕期妇女。本研究经南京市妇幼保健院医学伦理委员会批准, 研究对象均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 标本收集

研究对象均空腹抽取肘静脉血3 mL于EDTA-K2抗凝管, 采血后4 h内进行前处理, 取50 μ L全血标本加入1 mL红细胞裂解液中, 静置90 min, 待红细胞充分裂解后上机检测。

1.2.2 叶酸测定

红细胞叶酸浓度检测采用UniCel DxI 800 Access全自动微粒子化学发光仪(美国贝克曼库尔特公司), 具体操作按仪器操作规程使用, 在仪器经校正和每日室内质控通过后进行实验。叶酸检测试剂均采用美国贝克曼库尔特公司提供的试剂盒(包括检测试剂、叶酸定标品、冲洗缓冲液、红细胞缓冲液、底物和质控品等)。采用国际通用标准, 红细胞叶酸<906 nmol/L(400 ng/mL)判定为低于预防NTDs最佳水平^[6]。

1.3 统计学处理

采用Rstudio(version 3.2.1)统计软件进行数据分析。采用Shapiro-Wilk检验进行数据正态性检验。非正态分布资料以中位数及百分位数($P_{2.5} \sim P_{97.5}$)表示其参考范围。非正态分布数据的多组间比较采用的非参数Kreuskal-Wallis检验; 两两比较采用完全随机化设计多组比较秩和检验的多重比较法(R语言Agricolae包); 多组间率的比较采用 χ^2 检验, 若不满足 χ^2 检验条件, 采用确切概率法。设定检验水准 $\alpha = 0.05$, 双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 孕早期妇女红细胞叶酸水平的参考值范围

经Shapiro-Wilk检验, 1 793例孕早期妇女的红细胞叶酸数据呈偏态分布($P < 0.001$), 故采用百分位数法($P_{2.5} \sim P_{97.5}$)制定南京市雨花台区孕早期妇女红细胞叶酸水平95%参考范围为748.13(384.71~1 322.38) ng/mL(表1)。

2.2 不同年龄段的红细胞叶酸水平

每5岁划分为1个年龄组, 观察各年龄组中红细胞叶酸水平。不同年龄段孕早期妇女红细胞叶酸水平百分位点分布见表1。各个年龄组的红细胞叶酸水平参考范围依次为: 20~25岁为687.33(354.78~1 280.77) ng/mL; 26~30岁为752.50(391.71~1 281.14) ng/mL; 31~35岁为777.87(390.29~1 382.85) ng/mL; 36~40岁为902.65(568.61~1 376.86) ng/mL。红细胞叶酸水平随年龄增长而增加, 不同年龄组红细胞叶酸水平差异有统计学意义($P < 0.001$)。进一步两两比较结果显示: 除26~30岁组和31~35岁组差异无统计学

意义($P = 0.057$)外, 其余各组间比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 不同季节的红细胞叶酸水平

红细胞叶酸水平在不同季节差异有统计学意义($P < 0.001$, 表2)。夏季红细胞叶酸水平最高, 与秋、冬季比较, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.001$)。春季红细胞叶酸水平高于秋冬季, 但低于夏季, 差异有统计学意义($P_{春vs秋} = 0.0001$, $P_{春vs冬} < 0.001$, $P_{春vs夏} = 0.001$)。秋季和冬季红细胞叶酸水平差异无统计学意义($P = 0.397$)。

2.4 不同红细胞叶酸水平在年龄段和季节之间的比较

以预防NTDs最佳水平(400 ng/mL)为准, 本组研究对象红细胞叶酸水平低于NTDs最佳水平的百分比为3.23%(58/1793)。红细胞叶酸水平未达到预防NTDs最佳水平的比例在各个年龄组中分布无差异($P = 0.219$), 但在不同季节的分布差异有统计学意义($P = 0.004$); 秋季和冬季红细胞叶酸水平低于预防NTDs最低水平的比例相对较大, 依次为6.00%和5.76%(表3)。

表1 不同年龄段孕早期妇女红细胞叶酸水平百分位点分布

Table 1 Percentile distribution of maternal RBC folate levels in early pregnancy women at different ages

年龄/岁	n	红细胞叶酸水平/(ng·mL ⁻¹)											P
		1%	2.5%	5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%	97.5%	99%	
20~25	341	306.21	354.78	405.42	451.53	549.23	687.33	906.92	1 053.01	1 181.88	1 280.77	1 391.92	<0.001
26~30	1 052	343.53	391.71	440.64	502.09	609.53	752.50	919.18	1 075.57	1 179.19	1 281.14	1 439.82	—
31~35	362	336.47	390.29	439.31	494.63	626.20	777.87	979.02	1 134.11	1 236.57	1 382.85	1 495.60	—
36~40	38	509.49	568.61	609.02	618.09	780.78	902.65	1 016.74	1 179.38	1 326.48	1 376.86	1 410.75	—
合计	1 793	327.90	384.71	425.38	489.61	598.77	748.13	932.15	1 090.82	1 198.48	1 322.38	1 464.98	—

表2 不同季节孕早期妇女红细胞叶酸水平百分位点分布

Table 2 Percentile distribution of maternal RBC folate levels in early pregnancy women at different seasons

季节	n	红细胞叶酸水平/(ng·mL ⁻¹)											P
		1%	2.5%	5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%	97.5%	99%	
春季	678	307.32	404.14	455.39	512.29	626.82	758.85	944.93	1 090.50	1 208.77	1 304.39	1 451.10	<0.001
夏季	631	366.82	407.15	479.57	525.61	664.85	814.05	990.40	1 134.00	1 235.20	1 393.00	1 500.93	—
秋季	50	341.54	367.84	388.63	435.38	496.46	631.92	769.54	912.28	973.26	1 002.63	1 069.26	—
冬季	434	328.72	359.15	391.92	436.61	530.03	646.42	800.69	974.82	1 098.22	1 202.17	1 314.93	—

表3 不同红细胞叶酸水平在年龄段和季节之间的比较

Table 3 Comparison of between maternal RBC folate levels ≤ 400 ng/mL and levels >400 ng/mL

红细胞叶酸 浓度/(ng·mL ⁻¹)	不同年龄段/[例(%)]				P ^a	季节/[例(%)]				P ^a
	20~25	26~30	31~35	36~40		春季	夏季	秋季	冬季	
≤ 400	17 (4.98)	31 (2.95)	10 (2.76)	0 (0.00)	0.219	16 (2.36)	14 (2.22)	3 (6.00)	25 (5.76)	0.004
>400	324 (95.01)	1 021 (97.05)	352 (97.24)	38 (100.00)	—	662 (97.64)	617 (97.78)	47 (94.00)	409 (94.24)	—

^a确切概率法。

^aExact propability.

3 讨论

我国于2009年发布的《增补叶酸预防神经管缺陷项目管理方案》^[7]中建议所有孕龄期妇女从怀孕前3个月至怀孕后3个月每天服用叶酸400 μg 以预防新生儿出生缺陷和NTDs。鉴于叶酸在妊娠期的重要性, 孕期检测叶酸水平具有重要意义。然而, 由于叶酸水平测定的方法较多, 且不同种族、饮食习惯和地理位置等因素可以影响体内叶酸水平^[8-9], 因此各个地区应根据自己所使用试剂建立本地区叶酸参考值范围。

血清/血浆叶酸和红细胞叶酸水平是衡量机体叶酸营养状况最常用的2项检测指标。血清/血浆叶酸水平反映体内短期水平叶酸的储量, 且易受近期叶酸摄入量的影响; 红细胞叶酸水平能稳定保持3~4个月, 不受饮食影响, 更能反映个体长期水平叶酸储量^[10]。本研究检测了南京市雨花台区1 793例孕早期妇女的红细胞叶酸水平, 其中位数为748.13 ng/mL。国内部分地区人群的红细胞叶酸水平均低于南京市雨花台区人群红细胞叶酸水平。王征桦等^[11]报道的安徽贵池地区182例孕早期妇女红细胞叶酸中位数为327.48 ng/mL。王瑛^[12]报道的三亚地区黎族孕早期妇女红细胞叶酸中位数为256 ng/mL。因此, 南京市雨花台区孕早期妇女红细胞叶酸的营养水平相对较好。

在本研究中, 南京市雨花台区红细胞叶酸水平在不同年龄段差异有统计学意义, 并随年龄增长而增加, 这与国内针对部分地区人群叶酸水平研究^[13]的结果相一致, 其主要原因可能是随着年龄增长和阅历的增加, 高年龄段孕妇饮食结构方面趋于均衡, 对保健知识认知程度较高, 更易选择科学、健康的生活和饮食习惯。本研究结果还显示: 雨花台地区红细胞叶酸水平与季节有关, 夏季和春季红细胞叶酸水平较高, 冬季和秋季红细胞叶酸水平较低。这与国内有关研究^[14]结果一

致。任爱国等^[14]研究表明: 无锡地区的红细胞叶酸水平在7月份最高, 在1月份和2月份呈现一个明显低谷, 这种季节间差异可能与人群食用富含叶酸食物的频率有关, 冬季孕期妇女可能摄入的水果和蔬菜响度夏季较少。提示应根据不同季节摄入不同水平的叶酸量, 尤其是冬季孕期妇女人群要注意多摄入富含叶酸的食物或补充叶酸。本研究中, 有58例(3.23%)低于预防NTDs的最低水平906 nmol/L, 低于国内其他地区的报道^[14]。在不同季节中, 秋冬季的红细胞叶酸水平未达到预防NTDs最佳水平的比例相对较高, 因此秋冬季要加强叶酸摄入将可以降低NTDs发生。

本研究尚有几处不足之处: 一方面, 本研究缺乏研究人群的膳食调查资料, 不能进一步分析不同人群叶酸水平产生差异的原因; 另一方面, 本研究是单中心研究, 只能反应南京市雨花台区人群的孕早期红细胞叶酸水平。未来需开展多中心、大样本的调查研究, 为制定符合我国国情叶酸补充方案提供合理的科学依据。

综上所述, 南京市雨花台区孕早期妇女红细胞叶酸营养状况相对较好, 年龄和季节可对红细胞叶酸水平产生影响, 因此需结合年龄和季节因素, 针对不同人群特点实施生活方式干预, 从而提高叶酸水平, 预防NTDs发生。

参考文献

1. Tamura T, Picciano MF. Folate and human reproduction[J]. Am J Clin Nutr, 2006, 83(5): 993-1016.
2. Antony AC. In utero physiology: role of folic acid in nutrient delivery and fetal development[J]. Am J Clin Nutr, 2007, 85(2): 598S-603S.
3. De-Regil LM, Peña-Rosas JP, Fernández-Gaxiola AC, et al. Effects and safety of periconceptional oral folate supplementation for preventing birth defects[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2015(12): CD007950.

4. Zheng JS, Guan Y, Zhao Y, et al. Pre-conceptional intake of folic acid supplements is inversely associated with risk of preterm birth and small-for-gestational-age birth: a prospective cohort study[J]. *Br J Nutr*, 2016, 115(3): 509-516.
5. Gaskins AJ, Rich-Edwards JW, Hauser R, et al. Maternal prepregnancy folate intake and risk of spontaneous abortion and stillbirth[J]. *Obstet Gynecol*, 2014, 124(1): 23-31.
6. Cordero AM, Crider KS, Rogers LM, et al. Optimal serum and red blood cell folate concentrations in women of reproductive age for prevention of neural tube defects: World Health Organization guidelines[J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2015, 64(15): 421-423.
7. 卫生部关于印发《增补叶酸预防神经管缺陷项目管理方案》的通知(卫妇社发[2009]60号)[J]. *中国生育健康杂志*, 2009, 20(4): 198-199.
Notice of the Ministry of Health on issuing "The roject management of folic acid supplementation for preventing neural tube defects" [No. 60 (2009) of the MCH Institutes][J]. *Chinese Journal of Reproductive Health*, 2009, 20(4): 198-199.
8. Hao L, Ma J, Stampfer MJ, et al. Geographical, seasonal and gender differences in folate status among Chinese adults[J]. *J Nutr*, 2003, 133(11): 3630-3635.
9. Yang T, Gu Y, Wei X, et al. Periconceptional folic acid supplementation and vitamin B12 status in a cohort of Chinese early pregnancy women with the risk of adverse pregnancy outcomes[J]. *J Clin Biochem Nutr*, 2017, 60(2): 136-142.
10. Shane B. Folate status assessment history: implications for measurement of biomarkers in NHANES[J]. *Am J Clin Nutr*, 2011, 94(1): 337S-342S.
11. 王征桦, 李明月, 冯敏. 贵池区部分孕早期妇女血浆和红细胞叶酸水平及其影响因素分析[J]. *安徽预防医学杂志*, 2014, 20(2): 140-141.
WANG Zhenghua, LI Mingyue, FENG Min. Plasma and red blood cell folate concentrations and related influence factors in early pregnancy women in Guichi area[J]. *Anhui Journal of Preventive Medicine*, 2014, 20(2): 140-141.
12. 王瑛. 三亚地区黎族孕妇叶酸水平及相关因素调查[J]. *中国热带医学*, 2013, 13(3): 358-359.
WANG Ying. Survey of folic acid level and influencing factors among Li nationality pregnant women in Sanya[J]. *China Tropical Medicine*, 2013, 13(3): 358-359.
13. 谢钱茹, 傅苏林, 郭锋, 等. 围孕期妇女叶酸水平及其季节变化特征[J]. *现代预防医学*, 2015, 42(1): 61-63.
XIE Qianru, FU Sulin, GUO Feng, et al. Blood folic acid concentration and seasonal variations among progestational and pregnant women[J]. *Modern Preventive Medicine*, 2015, 42(1): 61-63.
14. 任爱国, 章斐然, 张乐, 等. 无锡地区早期妊娠妇女血液叶酸浓度季节变化趋势及影响因素[J]. *中国生育健康杂志*, 2006, 17(2): 71-75.
REN Aiguo, ZHANG Feiran, ZHANG Le, et al. Blood folate concentrations, seasonal variations and associated factors among women in their first trimester of pregnancy in Wuxi, China[J]. *Chinese Journal of Reproductive Health*, 2006, 17(2): 71-75.

本文引用: 谢开鹏, 白静, 林萍, 张金红, 王向红, 张爱君, 郭锡熔, 季晨博, 丁慧. 南京市雨花台区孕早期红细胞叶酸水平参考范围的建立[J]. *临床与病理杂志*, 2018, 38(6): 1312-1316. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.06.028

Cite this article as: XIE Kaipeng, BAI Jing, LIN Ping, ZHANG Jinhong, WANG Xianghong, ZHANG Aijun, GUO Xirong, JI Chenbo, DING Hui. Establishment of reference range of red blood cell folate levels in first-trimester of pregnant women in the Yuhuatai area of Nanjing[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2018, 38(6): 1312-1316. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.06.028