

红细胞叶酸水平和孕期增补叶酸对子代神经发育与智力发育的影响

王桂杰, 于晓, 张园园, 张艳*

德州市妇幼保健院产科, 山东 德州 253000

DOI:10.61369/MRP.2025120006

摘要 : 目的 探讨母亲孕前及孕早期不同叶酸剂量与时长对婴儿6月龄时神经心理及智力发育的影响。方法 本研究纳入234对母婴对的回顾性队列数据。根据母亲孕前及孕期叶酸服用情况, 将研究对象分为五组: 未服用组 (n=141)、短期低剂量组 (n=49)、长期低剂量组 (n=10)、短期高剂量组 (n=34) 和长期高剂量组 (n=0)。所有孕妇在妊娠6~13+6周时检测了红细胞叶酸水平。在婴儿6月龄时, 采用婴儿神经心理发育诊断量表和韦氏智力量表进行发育评估。采用多元线性回归模型分析不同补充模式与发育得分的关联, 并采用ROC曲线评估红细胞叶酸水平对发育迟缓的预测价值。结果 本研究结果表明, 长期低剂量补充是实现并维持体内高水平叶酸状态的最有效策略。长期低剂量组的红细胞叶酸水平显著高于其他各组。未服用组的水平最低, 事后两两比较显示, 任意两组间的差异均具有统计学意义 ($P<0.05$) , 与未补充者相比, 短期低剂量、短期高剂量、长期低剂量其子代在6月龄时的神经发育结局均更优。ROC分析进一步证实, 孕早期红细胞叶酸水平是预测子代神经发育风险的有效生物标志物, 具有一定的临床预警价值 ($AUC=0.652$)。结论 本研究结果表明, 孕前开始并持续至孕早期的足量叶酸补充是促进子代早期神经发育的关键, 相较于孕期才开始或高剂量的叶酸补充效果更优, 孕早期红细胞叶酸水平可作为预测子代神经发育风险的有效生物标志物, 建议为优化子代神经发育制定更高的叶酸营养目标。

关键词 : 红细胞叶酸水平; 叶酸; 子代; 神经发育; 智力发育

Effects of Maternal Preconception and Early Pregnancy Folic Acid Levels and Supplementation on Offspring Neurodevelopment and Cognitive Development

Wang Guijie, Yu Xiao, Zhang Yuanyuan, Zhang Yan*

Department of Obstetrics, Dezhou Maternal and Child Health Hospital, Dezhou, Shandong 253000

Abstract : Objective To investigate the effects of different folate doses and duration during preconception and early pregnancy on infants' neuropsychological and intellectual development at 6 months of age. Methods This retrospective cohort study included 234 mother-infant pairs. Participants were categorized into five groups based on maternal folic acid intake before and during pregnancy: no intake group (n=141), short-term low-dose group (n=49), long-term low-dose group (n=10), short-term high-dose group (n=34), and long-term high-dose group (n=0). Red blood cell folate levels were measured in all pregnant women between 6 and 13+6 weeks of gestation. At 6 months of age, infants underwent developmental assessment using the Infant Neuropsychological Developmental Diagnostic Scale and the Wechsler Intelligence Scale. Multivariate linear regression models analyzed associations between supplementation patterns and developmental scores, while ROC curves evaluated the predictive value of red blood cell folate levels for developmental delay. Results: Findings indicate that long-term low-dose supplementation is the most effective strategy for achieving and maintaining high folate status. The long-term low-dose group exhibited significantly higher red blood cell folate levels than all other groups. The non-supplemented group had the lowest levels. Post-hoc pairwise comparisons revealed statistically significant differences between any two groups ($P<0.05$). Compared to offspring of non-supplemented mothers, those of mothers receiving short-term low-dose, short-term high-dose, and long-term low-dose supplementation demonstrated superior neurodevelopmental outcomes at 6 months of age. ROC analysis further confirmed that early pregnancy red blood cell folate levels serve as an effective biomarker for predicting offspring neurodevelopmental risk,

demonstrating clinical predictive value (AUC = 0.652). Conclusion: These findings indicate that adequate folate supplementation initiated before conception and continued through early pregnancy is crucial for promoting early offspring neurodevelopment. Compared to supplementation initiated during pregnancy or high-dose supplementation, this approach yields superior outcomes. Early pregnancy red blood cell folate levels can serve as an effective biomarker for predicting offspring neurodevelopmental risk. Higher folate nutritional targets are recommended to optimize offspring neurodevelopment.

Keywords : erythrocyte folate level; folate; offspring; neurodevelopment; intellectual development

前言

胎儿大脑发育与功能的建立与营养密切相关，尤其叶酸、蛋白质的补充不足或缺乏，直接影响脑细胞的形成和发育。其中叶酸是作为关键微量营养素，在细胞增殖、促进人体生长发育及维护人体健康中具有重要作用，可以保证蛋白质与DNA的合成，研究已证实其在预防出生缺陷^[1]、心血管疾病^[2]、肿瘤^[3]和神经退行性疾病^[4]中的关键作用。神经管缺陷（neuraltubedefects, NTDs），又称神经管畸形，是胚胎发育早期神经管闭合不全所引起的一类先天缺陷，研究表明妊娠妇女血液叶酸水平与胎儿NTDs风险之间存在密切的负相关^[5]。越来越多的证据表明，孕期补充叶酸还可能对子代的神经心理发育，如认知能力、智力及行为表现，产生积极的促进作用^[6]。当前临床研究的重点多放在是否补充叶酸对子代的影响，而对叶酸的剂量以及时长并未做深入的研究，基于此，本研究旨在系统阐明不同叶酸补充模式对子代早期神经智力发育的差异性影响，旨在为优化育龄妇女的叶酸补充策略提供高级别的循证医学证据。

一、资料和方法

（一）患者一般资料

依据在德州市妇幼保健院内就诊产妇中，将孕早期并办理《孕产妇保健手册》的孕妇作为目标人群，选取研究对象。本研究共纳入234名处于妊娠早期的孕妇，根据其孕前及孕期叶酸补充的剂量与时长，将所有参与者分为五组：未服用组（n=141）、短期低剂量组（n=49）、长期低剂量组（n=10）、短期高剂量组（n=34）和长期高剂量组（n=0）。

入组标准：已确诊妊娠妇女；孕妇纳入时年龄满18岁；初次产检的孕周在14周以内；中国国籍；山东省常驻人口；怀孕后定期在定点的医院做产检和分娩；无阅读和交流障碍；无严重心、肝、肾、血液等系统疾病、先天性疾病等重大疾病；无精神疾病史；知情同意并愿意配合本项目。

排除标准：孕前合并其他疾病者，如甲亢，甲减、代谢性疾病、传染性疾病、心血管疾病等严重合并症及服用影响叶酸代谢药物等；孕早期严重呕吐者；孕妇依从性差；患有严重的精神疾患。

分组标准：未服用组：从未服用叶酸，或每日剂量<400 μg，或总服用时长<4周。短期低剂量组：每日剂量为400–800 μg，且总服用时长>16周，但未达到孕前连续服用>4周。长期低剂量组：每日剂量为400–800 μg，且孕前已连续服用>4周，且总服用时长≥16周。短期高剂量组：每日剂量≥800 μg，且总服用时长>16周，但未达到孕前连续服用>4周。长期高剂量组：每日剂量≥800 μg，且孕前已连续服用>24周。

周，且总服用时长≥16周。

（二）方法

本研究为一项回顾性队列研究，由经过统一培训的研究人员使用标准化问卷，在孕妇首次产检时进行面对面访谈，收集社会人口学信息、生活方式、既往史及孕前、孕期营养素补充情况。为确保数据质量，所有调查员和发育评估员均接受了严格项目培训，并通过一致性考核，以确保问询和评估方式的标准化。采用双人独立录入数据，并通过系统逻辑校验功能对比两份数据，任何不一致之处均通过核对原始资料进行修正。

所有孕妇在首次产检时采集空腹静脉血，采用化学发光免疫分析法定量检测红细胞叶酸浓度。所有血样采集、处理和储存遵循标准操作程序。红细胞叶酸等生化指标检测均使用品牌试剂，并在实验室内执行严格的室内质控程序。

在子代6月龄时，由两名经过统一培训的工作人员，在标准化的评估环境下使用婴儿神经心理发育诊断量表和韦氏智力量表对子代进行发育评估。

（三）观察指标

人口学特征：母亲年龄、孕前体重、文化程度。

既往史与生活方式：既往贫血史、其他慢性疾病史、月经是否规律、孕前及孕早期吸烟与饮酒史。

孕期情况：孕期是否服用其他营养素补充剂、是否使用保胎药物、孕早期收缩压和舒张压。

实验室指标：孕早期血红蛋白（Hb）、促甲状腺激素（TSH）水平。

子代神经发育与智力发育情况：使用格塞尔发育诊断量表

(GDSS) 评估, < 75 分被定义为发育迟缓。

为具有统计学意义。

(四) 统计学方法

所有统计分析使用 SPSS27.0 完成, 符合正态分布的连续变量以 ($\pm s$) 表示, 组间比较采用单因素方差分析 (ANOVA), 分类变量以例数 (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验。采用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析孕早期红细胞叶酸浓度对子代神经发育迟缓的预测价值, 计算曲线下面积 (AUC) 并根据约登指数最大化原则确定最佳临界值及其对应的灵敏度和特异度, $P < 0.05$ 被认为

二、结果

(一) 研究人群的基线特征

孕妇的基线特征详见表 1。组间比较显示, 五组在年龄、孕前身体质量指数 (BMI) 、文化程度、既往贫血史等基本人口学特征上差异均无统计学意义 ($P < 0.05$), 表明各组基线资料均衡可比。

表 1 研究人群的基线特征 ($\bar{x} \pm s$) / [n/ (%)]

特征	总体 (n=234)	未服用组 (n=141)	短期低剂量组 (n=49)	长期低剂量组 (n=10)	短期高剂量组 (n=34)	长期高剂量组 (n=0)	F/X^2	p
年龄	31.03 \pm 5.12	30.77 \pm 5.22	31.12 \pm 4.8	33.6 \pm 5.93	31.24 \pm 4.93	/	0.986	0.4
体重 kg	63.12 \pm 15.23	62.27 \pm 13.68	66.61 \pm 20.95	65.1 \pm 14.67	61.03 \pm 10.95	/	1.28	0.282
舒张压	117.61 \pm 76.89	121.12 \pm 95.51	111.03 \pm 10.67	115.8 \pm 6.21	109.06 \pm 10.61	/	0.23	0.875
收缩压	70.09 \pm 8.45	69.84 \pm 9.34	70.44 \pm 6.73	73.9 \pm 4.28	68.63 \pm 7	/	0.89	0.447
文化程度								
高中及以下	73(31.20)	49(34.75)	11(22.45)	3(30.00)	10(29.41)	/	6.705	0.349
大专或本科	146(62.39)	83(58.87)	37(75.51)	6(60.00)	20(58.82)	/		
硕士及以上	15(6.41)	9(6.38)	1(2.04)	1(10.00)	4(11.76)	/		
既往贫血	17(7.26)	11(7.80)	3(6.12)	0(0.00)	3(8.82)	/	1.061	0.786
既往患有其他慢性疾病	9(3.85)	4(2.84)	1(2.04)	0(0.00)	4(11.76)	/	6.985	0.072
月经规律	167(71.37)	102(72.34)	37(75.51)	7(70.00)	21(61.76)	/	2.02	0.568
孕前服用铁剂	2(0.85)	0(0.00)	2(4.08)	0(0.00)	0(0)	/	7.616	0.055
孕前服用复合维生素	21(8.97)	11(7.80)	4(8.16)	2(20.00)	4(11.76)	/	2.089	0.554
孕前服用维生素 D	4(1.71)	1(0.71)	2(4.08)	0(0.00)	1(2.94)	/	2.962	0.398
孕前服用钙片	1(0.43)	1(0.71)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	/	0.662	0.882

(二) 不同叶酸补充模式下的红细胞叶酸水平比较

五组孕妇在孕早期的红细胞叶酸浓度存在显著差异 ($P < 0.001$)。长期低剂量组的红细胞叶酸水平显著高于其他各组。未服用组的水平最低, 事后两两比较显示, 任意两组间的差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 不同叶酸补充模式下的红细胞叶酸水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	红细胞叶酸水平 (ng/ml)
未服用组 (n=141)	345.68 \pm 87.88# @
短期低剂量组 (n=49)	631.92 \pm 121.02# @
长期低剂量组 (n=10)	1062.97 \pm 310.96*# @
短期高剂量组 (n=34)	761.06 \pm 312.44*#
长期高剂量组 (n=0)	/
F	127.142
P	<0.001

注: *与未服用组比较 $P < 0.05$, #与短期低剂量组比较 $P < 0.05$, @与长期低剂量组比较 $P < 0.05$ 。

(三) 不同叶酸补充模式与子代神经发育情况的关联

不同叶酸补充模式子代 6 月龄时神经发育情况显著差异, 未服用组低于短期低剂量组、短期高剂量组和长期高剂量组, $P < 0.05$, 见表 3。

表 3 不同叶酸补充模式与子代神经发育情况的关联

组别	发育迟缓
未服用组 (n=141)	66(46.80)

(一) 研究人群的基线特征

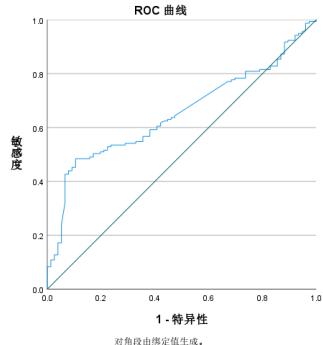
孕妇的基线特征详见表 1。组间比较显示, 五组在年龄、孕前身体质量指数 (BMI) 、文化程度、既往贫血史等基本人口学特征上差异均无统计学意义 ($P < 0.05$), 表明各组基线资料均衡可比。

(四) 红细胞叶酸水平对神经发育迟缓的预测价值

ROC 曲线分析表明, 孕早期红细胞叶酸水平对预测子代 6 月龄神经发育迟缓具有良好的价值, AUC 为 0.652, 在此临界值下, 预测的特异度为 89.5%, 灵敏度为 48.4%, 见图 2。

表 4 红细胞叶酸水平对神经发育迟缓的预测价值

变量	AUC	标准错误	渐近显著性	95% CI	Cut-off	约登指数
红细胞叶酸定量	0.652	0.036	0.000	0.582 ~0.722	508.715	0.379



三、讨论

本研究发现母亲孕前及孕早期的叶酸补充模式对其体内的红细胞叶酸营养状况产生了截然不同的影响，结果显示长期低剂量补充是实现并维持孕早期理想叶酸水平的最有效策略，其红细胞叶酸浓度显著高于其他所有补充模式组。这表明叶酸的补充时长是决定产妇体内的红细胞叶酸营养状况的一个独立于剂量的关键因素。短期高剂量补充组的红细胞叶酸水平低于长期低剂量组，这证实体内叶酸的积累是一个渐进的过程，需要足够的时间来达到饱和与稳定。由此可见，并非仅在妊娠后才开始补充叶酸，在孕前采取叶酸补充措施也尤为重要，神经管闭合发生在受孕后的第3至4周，而此时孕妇的妊娠反应并不明显，因此只有在妊娠前储备充足的叶酸，才能更好地为妊娠早期为胎儿的神经发育提供保障^[7]。其次，所有补充组的红细胞叶酸水平均显著高于未服用组，且任意两组间均存在差异，这表明补充叶酸是孕前必要的举措，但同时，组间显著的梯度差异也说明，仅仅就具有服用叶酸的意识并不是关键的，如何尽早开始并长期维持足量补充才是关注重点。

本研究结果显示，与未补充叶酸的母亲相比，任何剂量的孕期叶酸补充其子代在6月龄时均表现出更优的神经发育状况。胎儿期是大脑发育最旺盛的时期，这一过程需要大量合成DNA与RNA。叶酸是合成胸苷酸的必需辅酶，任何程度的叶酸缺乏都可能直接导致神经元增殖周期受阻或凋亡增加，尤其会影响神经管闭合以及后续大脑皮层、海马体等关键脑区的发育，直接影响胎儿神经发育^[8]。同型半胱氨酸是甲硫氨酸循环中的中间产物，叶酸缺乏会导致其蓄积，形成高同型半胱氨酸血症，高水平的同型半胱氨酸会促进神经元凋亡和神经炎症，直接损害发育中的脆

弱脑组织，充足的叶酸通过促进同型半胱氨酸再甲基化为甲硫氨酸，有效降低其血浓度，从而发挥间接的神经保护作用^[9]。

本研究ROC曲线分析孕早期红细胞叶酸水平对预测子代6月龄神经发育迟缓的AUC为0.652，尽管红细胞叶酸并非一个完美的预测指标，但作为一项低成本、易获取的客观生物标志物，它对于在人群层面进行早期风险评估和营养干预指导仍具有重要的公共卫生意义。本研究发现的最佳临界值为508.7 ng/ml，高于世界卫生组织推荐的用于预防神经管缺陷的临界值^[10]，子代大脑的神经发生、迁移和突触形成是一个漫长而复杂的过程，其对于母体叶酸缺乏可能远比神经管闭合的时间更长，因此为优化子代神经发育而非仅仅是预防出生缺陷，可能需要设定更高的母体叶酸营养目标。在此临界值下，预测的特异度为89.5%，这表明，该指标可用于有效识别出子代神经发育低风险的孕妇群体。然而，由于其灵敏度相对较低，它不适合作为单一的筛查工具来排除所有高风险病例，在临床实际应用中常常需要结合其他的指标进行进一步判断。有研究表明^[11]，胎儿神经发育受多因素的影响，产母孕期胎膜早破、动脉导管延迟关闭都是导致其不良神经发育预后的危险因素，红细胞叶酸是胎儿神经发育不良的重要的生物因素，但并非唯一决定因素，因此，即使叶酸水平充足，也无法完全抵消其他负面风险因素的影响，这与本研究结果相同。

综上所述，本研究表明补充持续时间是决定孕早期红细胞叶酸浓度的关键因素，在子代神经发育结局方面，任何形式的叶酸补充均能显著改善子代6月龄时的神经发育状况，同时孕早期红细胞叶酸水平是预测子代神经发育风险的有效生物标志物。在公共卫生宣传应推广孕前开始、足量长期补充的规范化方案，有助于预防出生缺陷，对提升子代神经认知发展潜能及促进人口健康素养均具有重要意义，值得推广。

参考文献

- [1] 金蕾,王程,张杰,等.妇女围受孕期叶酸服用情况及其对胎儿神经管缺陷的预防效果[J].北京大学学报(医学版),2020,52(04):719-725.DOI:10.19723/j.issn.1671-167X.2020.04.024.
- [2] 史菲,龙森,张娜,等.血清同型半胱氨酸、叶酸、维生素B12水平与冠心病患者冠状动脉病变程度的相关性[J].中国老年学杂志,2020,40(21):4484-4486.
- [3] 周霄,曾越灿.叶酸及维生素B12与肿瘤治疗的关系及研究进展[J].现代肿瘤医学,2022,30(02):352-354.
- [4] 邬建飞,谭友果,蔡端芳,等.常见维生素和铁、铜、锌元素治疗阿尔茨海默病的研究进展[J].中国比较医学杂志,2025,35(02):124-130.
- [5] 围受孕期增补叶酸预防神经管缺陷指南(2017年)[J].临床医学研究与实践,2017,2(34):201.
- [6] 杨季,李霞,周丽霞,等.母亲叶酸补充方式与其子代神经心理发育的关联性研究[J].现代医学,2024,52(08):1241-1248.
- [7] 任文彬,李建婷,解军.神经管闭合的新见解:叶酸不应答型神经管畸形(英文)[J].中国生物化学与分子生物学报,2024,40(05):575-587.DOI:10.13865/j.cnki.cjbmb.2024.03.1012.
- [8] 张国权,任庆涵,常红,等.亲代叶酸缺乏对子代大鼠脑组织尿嘧啶错误掺入的影响[J].营养学报,2024,46(04):348-355.DOI:10.13325/j.cnki.acta.nutr.sin.2024.04.005.
- [9] 胡蕊,鹿璐,潘丽娜,等.孕期叶酸摄入与新生儿脐带血叶酸代谢水平的关系研究[J/OL].营养学报,1-6[2025-09-21].<https://doi.org/10.13325/j.cnki.acta.nutr.sin.20240717.001>.
- [10] 围受孕期增补叶酸预防神经管缺陷指南(2017年)[J].临床医学研究与实践,2017,2(34):201.
- [11] 慈岳.中晚期早产儿18月神经发育及与围产期相关影响因素的研究[D].大连医科大学,2024.DOI:10.26994/d.cnki.gdlyu.2024.001161.