

围产医学

DOI: 10.11699/cyxb20131006

孕前和孕早期叶酸补充与双胎妊娠率的 Meta 分析

刘怡然, 刘西茹, 漆洪波

(重庆医科大学附属第一医院妇产科, 重庆 400016)

【摘要】目的:本文旨在系统评价孕前和孕早期补充叶酸对双胎妊娠的作用。**方法:**系统收集 1966–2012 年来自 PubMed/Medline、EMBASE、OVID、Cochrane Central Register of Clinical Trials、Google Scholarism、CNKI、维普、万方数据库关于孕前和孕早期补充叶酸的相关文献,并根据预先制定的纳入与排除标准筛选文献,严格评价纳入文献质量,提取数据,RevMan 5.2.1 软件进行 Meta 分析。**结果:**纳入 3 篇随机对照试验,Meta 分析结果示孕前和孕早期补充叶酸与未补充相比双胎妊娠率($RR=1.40$, $95\%CI=0.93\sim2.11$),双卵双生率($RR=1.27$, $95\%CI=0.61\sim2.67$)与单卵双生率($RR=0.91$, $95\%CI=0.68\sim1.21$)的差异均无统计学意义。**结论:**孕前和孕早期补充叶酸与未补充相比,没有提高双胎妊娠率。

【关键词】叶酸补充;双胎妊娠;Meta 分析

【中国图书分类法分类号】R715.3

【文献标志码】A

【收稿日期】2012-12-20

Effects of periconceptional folic acid supplementation on incidences of twin pregnancy: a Meta analysis

LIU Yiran, LIU Xiru, QI Hongbo

(Department of Obstetrics and Gynecology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To use Meta analysis to assess the effects of folic acid supplementation before and during early pregnancy on twin pregnancy. **Methods:** Literatures associated with periconceptional folic acid supplementation between 1966 and 2012 were collected systematically from PubMed/Medline, EMBASE, OVID, Cochrane Central Register of Clinical Trials, Google scholarism, CNKI, VIP, Wanfang databases, then were screened according to the pre-established inclusion and exclusion standards. Quality was evaluated strictly. Data were extracted and Meta analysis was conducted using RevMan 5.2.1 software. **Results:** Three randomized controlled trials (RCTs) were included. Differences in twin pregnancy incidences ($RR=1.40$, $95\%CI=0.93$ to 2.11), dizygotic incidences ($RR=1.27$, $95\%CI=0.61$ to 2.67) and monozygotic incidences ($RR=0.91$, $95\%CI=0.68$ to 1.21) were of no statistically significant between group with folic acid supplementation before and during early pregnancy and control group. **Conclusion:** Folic acid supplementation before and during early pregnancy can not increase incidences of twin pregnancy.

【Key words】 folic acid supplementation; twin pregnancy; Meta analysis

妊娠期,细胞的形成和发展需要足够的叶酸。在核酸合成、细胞分裂、基因表达、氨基酸代谢和神经递质合成中,叶酸亦发挥着重要作用^[1]。1992 年美国公共卫生服务建议:“所有可能怀孕的育龄期妇女每日常规补充 0.4 mg 叶酸以预防脊柱裂或神经管缺陷”^[2]。随后,匈牙利 1 项关于叶酸预防胎儿神经管畸形的研究意外发现妇女补充叶酸可能增加多胎妊娠的危险^[3-4]。美国^[5]、智利^[6]、瑞士^[7]的研究也

得出过类似结论,认为多胎妊娠的增多与孕前及孕早期补充叶酸有关。但是,1 个来自中国的以人群为基础的队列研究发现,妇女每日常规补充 400 μg 叶酸没有增加双胎妊娠的发生^[8]。另外,有研究指出自 1998 年美国开始实施叶酸食品强化以来,其双胎妊娠率也没有出现额外增加^[9-11]。

目前由于缺乏清晰一致的证据,围产期叶酸补充与双胎妊娠间的关系仍存争议^[12]。由于双胎妊娠与单胎妊娠相比,存在更多、更严重的潜在风险,包括贫血、早产、低体质量儿、妊娠高血压疾病、产后出血等;母亲患病率,围生儿患病率及死亡率均高于单胎妊娠^[13]。因此,任何可能导致双胎妊娠增加的

作者介绍:刘怡然,Email:yiran_liu888@sina.cn,

研究方向:妇产科学。

通信作者:漆洪波,Email:qihongbo@sina.com。

基金项目:国家临床重点专科建设资助项目(编号:2011010KZD)。

因素一直受到医学界和全社会的关注。但目前大部分相关研究存在样本较小,质量参差不齐等问题,有必要用 Meta 分析对已知研究进行系统定量的综合分析,评估叶酸补充与双胎妊娠间可能存在的关系,以期围孕期营养方案的选择提供循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 文献纳入标准

1.1.1 研究类型 随机对照试验,无语种限制。

1.1.2 研究对象 研究对象需为育龄期妇女,种族不限。自愿参加试验,入试验时未怀孕、未自行补充叶酸制剂。有不孕病史、癫痫病史,使用叶酸作为抗癫痫药治疗或已使用辅助生殖技术治疗的妇女均需排除。

1.1.3 干预措施 试验组孕前 4 周左右开始每日补充叶酸,一直持续至孕后 12 周左右,至少包括排卵前期、围受孕期、孕早期 3 个时期。对照组服用安慰剂或服用其他不含叶酸的多种维生素补充剂、或不服用补充剂,其余干预措施一致。

1.1.4 评价指标 记录随访后 2 组双胎妊娠的例数、双卵双生的例数、单卵双生的例数,比较 2 组的双胎妊娠率,及双胎妊娠中的双卵双生率与单卵双生率。

1.2 文献排除标准

叶酸强化食品的研究;非随机对照试验;叙述性文献综述或系统评价;回顾性试验;个案报道;未提供足够的信息资料以计算双胎妊娠率;动物试验。

1.3 检索策略

参考 Cochrane Handbook 5.0^[4],由 2 名独立的检索员分别用检索词“folic acid”、“folvite”、“folacin”、“folate”、“peteroyl-glutamin acid”、“vitamin B9”、“vitamin M”、“vitamin Bc”、“vitamin B complex”、“twin”、“twins”、“twin pregnancy”、“twin pregnancies”、“pregnancies, twin”、“双胎”、“叶酸”及“随机”计算机检索 1966–2012 年 PubMed/Medline、EMBASE、OVID、Cochrane Central Register of Clinical Trials、Google scholarism、中国知网、维普资讯中文科技期刊、万方数字资源系统的全部相关文献,再人工查阅相关文献综述、系统评价及检出论文的参考文献等作为补充。收录中出现的分歧由团队讨论解决,提取的数据记录在预设计的表格中。

1.4 质量评价及资料提取

由 2 名分析员分别独立根据 Cochrane Handbook 5.0^[4]对纳入文献进行偏倚风险评价,评价内容包括以下 6 个方面:①随机分配方法;②分配方法隐藏;③盲法;④结果数据的完整性;⑤选择性报告研究结果;⑥其他偏倚来源。再分别独立提取数据资料,并记录在预先设计的表格中,包括:第一作者、年份、国家、参与人数、随访人数、叶酸剂量、服用疗程、双胎妊娠例数等。如遇分歧,经商讨讨论裁定或请教相关专家解决。

1.5 统计分析

通过网上免费下载 Cochrane 协作网制定的 Review Manager Version 5.2.1 软件进行 Meta 分析,采用 RR 值作为合并

效应量分析结果指标双胎妊娠率,以 95%CI 表示。使用 Mantel-Haenszel Q 进行异质性检验(检验水准为 $\alpha=0.10$),如无异质性,采用固定效应模型。如研究间存在异质性,则采用随机效应模型,并对可能导致异质性的因素进行敏感性分析或亚组分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 文献筛选

严格按照检索策略检索,共检出文献 661 篇。通过剔除重复文献、非原始研究文献,筛选题目、摘要排除不相关文献,共 645 篇。再进一步阅读全文排除不符合纳入标准的 13 篇文献,最终有 3 篇符合条件的文献纳入^[4,15-16]。见图 1。

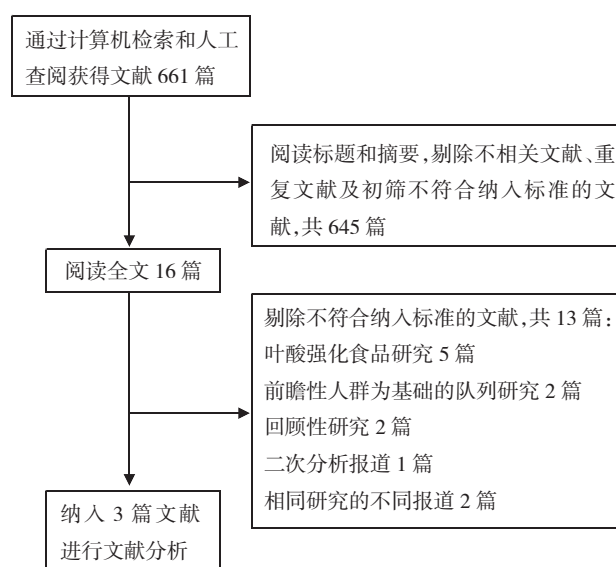


图 1 文献检索筛选流程

Fig.1 Process of literature screening

2.2 纳入研究的基本特征及质量评价

本研究共纳入 3 篇随机对照试验,基本信息见表 1。根据 Cochrane Handbook 5.0^[4],对纳入文献进行质量评价。其中有 1 篇文献未报道随机方法,但在同一研究的其他报道中有叙述^[17-18]。纳入文献的质量分析见表 2。由于目前符合纳入标准的研究仍较少,故对其发表偏倚进行漏斗图分析意义不大。

2.3 补充叶酸与未补充叶酸双胎妊娠率的比较

对纳入的 3 篇文献进行异质性检验,结果 $P=1.00$,提示各纳入研究无异质性,故采用固定效应模型进行统计学分析。合并统计量 $RR=1.40$, $95\%CI=0.93\sim 2.11$,2 组间双胎妊娠率差异无明显统计学意义($P=0.11$),提示围孕期补充叶酸没有增加双胎妊娠发生率(图 2)。

2.4 补充叶酸与未补充叶酸双胎妊娠卵型的比较

仅有 1 篇文献提供相关数据,对围孕期补充与未补充叶酸产生双胎妊娠的不同卵型进行亚组分析:2 组间双卵双生率($RR=1.27$, $95\%CI=0.61\sim 2.67$)、单卵双生率($RR=0.91$, $95\%CI=0.68\sim 1.21$)差异均无明显统计学意义(图 3)。

表 1 纳入研究的一般情况						
Tab.1 General condition of the included researches						
纳入研究	参与者	平均年龄 (岁)	总人数 (n)	双胎妊娠率 (n, %)	叶酸剂量 (mg)	干预措施
Czeizel 1994 ^[14]	小于 35 岁 自愿参加匈牙利最优计划生育项目 停止避孕 1 年 未怀孕 未补充维生素	26.9	5 502	8/4 767(1.6%)	0.80	2 819 人 多维生素+叶酸;2 683 人 微量元素安慰剂;孕前至少 28 d 起服用,持续至至少第 2 个停经周期
Kirke 1992 ^[15]	未怀孕 计划怀孕	31.3	354	4/281(1.4%)	0.36	115 人 叶酸;119 人 多维生素;120 人 叶酸 + 多维生素;孕前至少 2 个月起服用,直至第 3 个停经周期
MRC 1991 ^[16]	计划怀孕 未补充维生素 除外梅克尔综合征(常染色体显性) 除外癫痫	26.9	1 817	12/1 195(1.0%)	4.00	1 817 人随机分为 4 组:叶酸,其他维生素,两者同时使用,两者都不使用。至试验结束前,有 1 195 人怀孕。孕前至少 14 d 起服用,直至孕 12 周

表 2 纳入研究的质量评价						
Tab.2 Quality evaluation of the included researches						
纳入研究	随机分配方法	分配方法隐藏	盲法	结果数据的完整性	选择性报告研究结果	其他偏倚来源
Czeizel 1994 ^[14]	正确	不清楚	正确	完整	无	无
Kirke 1992 ^[15]	正确	完善	正确	完整	无	无
MRC 1991 ^[16]	正确	完善	正确	完整	无	无

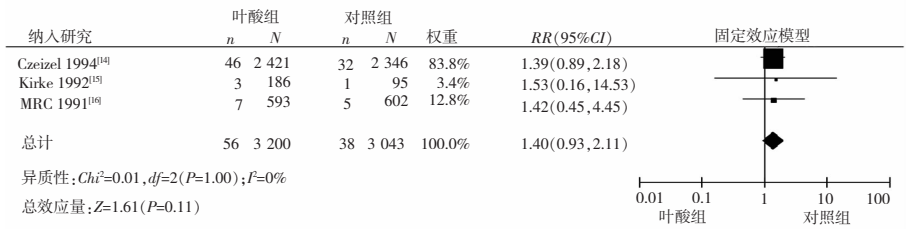


图 2 围孕期补充与未补充叶酸双胎妊娠率的比较

Fig.2 Comparison of twin pregnancy incidences between those with periconceptional folic acid supplementation and those without

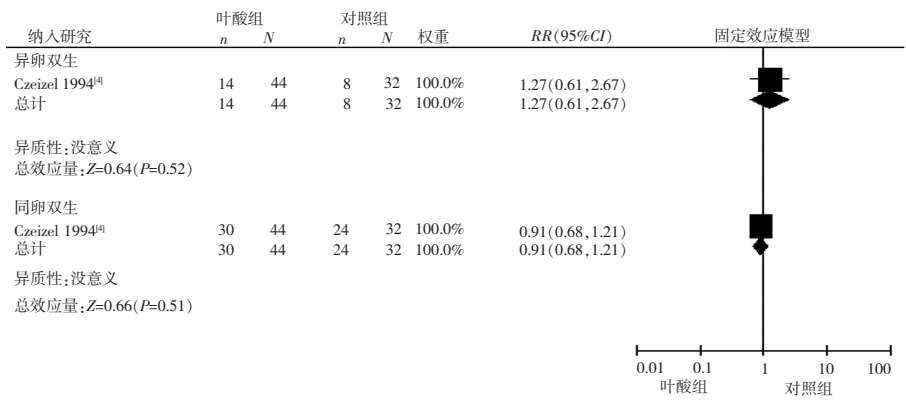


图 3 围孕期补充与未补充叶酸双胎妊娠卵型的比较

Fig.3 Comparison of zygote of twin pregnancy between those with periconceptional folic acid supplementation and those without

3 讨 论

大量研究已证实补充叶酸能增加动物的多胎

妊娠率。有报道称,食物中补充叶酸可增加母猪的受孕率^[19],血清中叶酸水平高可刺激母猪排卵^[20-21]。然而,在人类研究中围孕期补充叶酸能否增加双胎妊娠率仍然争议不断。自世界公共卫生组织推荐围

孕期常规补充叶酸以降低神经管畸形风险后,许多相关研究发现多胎妊娠率随之上升,而双胎妊娠相比单胎妊娠面临更多的高风险。因此,对补充叶酸这一简单的干预措施进行澄清和有效的质量评估显得很有必要。

然而,目前这方面的研究质量参差不齐,严格符合本文纳入标准的文献只有 3 篇,报道第一结局为双胎妊娠的研究也仅有 1 个,各研究的样本量也较小,合并分析后的结局受样本量大的研究影响更多。虽然本次研究通过严格筛选纳入符合标准的随机对照试验,并进行异质性检验,结果提示各研究没有异质性,但仍存在以下一些问题:第一,很难衡量叶酸补充剂与双胎妊娠之间的剂量-效应关系:纳入研究的每日叶酸补充剂量不统一,分别为 0.80、0.36、4.00 mg。第二,不能完全区分叶酸与其他维生素联合补充后的混合作用与协同效应,纳入研究的对照干预不统一。第三,尚存混杂因素。匈牙利的研究中,有 6.5% 的妇女曾接受过克罗米芬促排卵治疗,虽然为此作者按照使用与未使用克罗米芬进行了分层分析,并发现 2 组的多胎妊娠率均增加 40%,但其 2 组的双胎妊娠率均高于匈牙利的全国水平^[4]。

尽管本次 Meta 分析结果显示并没有发现围孕期补充叶酸能增加双胎妊娠率的相关证据,但未来需要更多严格按照临床流行病学和循证医学的原理和方法设计的有针对性的样本量足够的深入研究,才能更有效地评估叶酸补充与双胎妊娠间的剂量-效应关系。后续研究中应注意,参与者不能接受任何辅助生殖技术治疗,并统一按每日推荐剂量 0.4 mg 服用叶酸,避免摄入叶酸强化的食品。另外,在今后的试验设计中应慎重选择试验组与对照组的干预措施,排除其他维生素或微量元素制剂混合作用或协同效应,使研究结果更有针对性地指导临床。本文只是对现有资料进行系统量化分析,随着新的临床证据的出现,其结论应加以更新。

参 考 文 献

- [1] Stanger O. Physiology of folic acid in health and disease[J]. *Curr Drug Metab*, 2002, 3(2): 211-223.
- [2] Center for Disease Control. Recommendations for the use of folic acid to reduce the number of cases of spina bifida and other neural tube defects[J]. *Mmrw Morbid Mortal Wkly Rep*, 1992, 41(RR-14): 1-7.
- [3] Czeizel A E, Metneki J, Dudás I. Higher rate of multiple births after periconceptional vitamin supplementation[J]. *N Engl J Med*, 1994, 330(23): 1687-1688.

- [4] Czeizel A E, Metneki J, Dudás I. The higher rate of multiple births after periconceptional multivitamin supplementation: an analysis of causes[J]. *Acta Genet Med Gemellol(Roma)*, 1994, 43(3-4): 175-184.
- [5] Werler M M, Cragan J D, Wasserman C R, et al. Multivitamin supplementation and multiple births[J]. *Am J Med Genet*, 1997, 71(1): 93-96.
- [6] Nazer H J, Aguila R A, Cifuentes O L. The frequency of twin pregnancies increased in a Chilean hospital associated with periconceptional folic acid supplementation[J]. *Rev Med Chil*, 2006, 134(1): 48-52.
- [7] Ericson A, Källén B, Aberg A. Use of multivitamins and folic acid in early pregnancy and multiple births in Sweden[J]. *Twin Res*, 2001, 4(2): 63-66.
- [8] Li Z, Gindler J, Wang H, et al. Folic acid supplements during early pregnancy and likelihood of multiple births: a population-based cohort study[J]. *Lancet*, 2003, 361(9355): 380-384.
- [9] Waller D K, Tita A T, Annegers J F. Rates of twinning before and after fortification of foods in the US with folic acid, Texas, 1996 to 1998[J]. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 2003, 17(4): 378-383.
- [10] Williams L J, Mai C T, Edmonds L D, et al. Prevalence of spina bifida and anencephaly during the transition to mandatory folic acid fortification in the United States[J]. *Teratology*, 2002, 66(1): 33-39.
- [11] Signore C, Mills J L, Cox C, et al. Effects of folic acid fortification on twin gestation rates[J]. *Obstet Gynecol*, 2005, 105(4): 757-762.
- [12] Levy T, Blickstein I. Does the use of folic acid increase the risk of twinning?[J]. *Int J Fertil Womens Med*, 2006, 51(3): 130-135.
- [13] Martin J A, Park M M. Trends in twin and triplet births: 1980-97[J]. *Natl Vital Stat Rep*, 1999, 47(24): 1-16.
- [14] Jadad A R, Moore R A, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?[J]. *Control Clin Trials*, 1996, 17(1): 1-12.
- [15] Kirke P N, Daly L E, Elwood J H. A randomized trial of low dose folic acid to prevent neural tube defects[J]. *Arch Dis Child*, 1992, 67(12): 1442-1446.
- [16] Wald N, Sneddon J, Pense J, et al. No authors listed. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. MRC Vitamin Study Research Group[J]. *Lancet*, 1991, 338(8760): 131-137.
- [17] Czeizel A E, Dudás I. Prevention of the first occurrence of neural tube defects by periconceptional vitamin supplementation[J]. *N Engl J Med*, 1992, 327(26): 1832-1835.
- [18] Czeizel A E, Dudás I, Métneki J. Pregnancy outcomes in a randomised controlled trial of periconceptional multivitamin supplementation[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 1994, 255(3): 131-139.
- [19] Lindemann M D, Kornegay E T. Folic acid supplementation to diets of gestating-lactating swine over multiple parities[J]. *J Anim Sci*, 1989, 67(2): 459-464.
- [20] Tremblay G F, Matte J J, Dufour J J, et al. Survival rate and development of fetuses during the first 30 days of gestation after folic acid addition to a swine diet[J]. *J Anim Sci*, 1989, 67(3): 724-732.
- [21] Matte J J, Girard C L. Effects of intramuscular injections of folic acid during lactation on folates in serum and milk and performance of sows and piglets[J]. *J Anim Sci*, 1989, 67(2): 426-431.

(责任编辑:冉明会)