

台灣國小學童營養健康狀況調查 2001-2002

台灣國小學童葉酸營養狀況

陳冠如^{1,2}，潘文涵^{1,3}，蕭寧馨¹，林璧鳳¹

¹ 國立台灣大學微生物與生化學研究所

² 中華醫事學院食品營養系

³ 中央研究院生物醫學科學研究所

摘 要

為探討台灣學童葉酸營養狀況，本研究以衛生署 2001-2002 年進行的「台灣國小學童營養健康狀況調查 2001-2002」(Elementary School children's Nutrition and Health Survey in Taiwan 2001-2002) 計畫中的 6~13 歲學童為研究對象，男生 1120 人和女生 983 人，共計 2103 人，以全自動冷光分析儀測定血清葉酸濃度，分析之變異係數平均為 8.5%。結果顯示，男生總平均血清葉酸濃度為 8.1 ± 0.2 ng/mL，顯著低於女生的 9.1 ± 0.2 ng/mL。男女生的葉酸缺乏比例皆為 1.3% (血清葉酸 < 3 ng/mL 即 < 6.8 nM)。葉酸瀕臨缺乏比例，男生為 31.0%，高於女生的 25.1% (血清葉酸介於 $3 \sim 6$ ng/mL 即 $6.8 \sim 13.5$ nM)。顯示葉酸不足 (缺乏與瀕臨缺乏) 比例，男女生各高達 32.3% 和 26.4%，國內學童的葉酸營養狀況值得注意。尤其是男生在 12 歲、女生在 11 歲、12 歲正值進入青春發育期的葉酸營養狀況最差，約有 1.5~3.1% 的葉酸缺乏比例和 40~42% 的葉酸瀕臨缺乏比例，使葉酸不足比例高達 43%，應特別注意。在不同地區層的學童葉酸營養狀況，男生的血清葉酸濃度以山地與北部第一層最低，北部第二層最高。女生也以山地最低，北部第二層、中部第三層最高。以不足率評估葉酸營養狀況，男生最差的是北部第一

層，其次是南部第三層；女生最差的是南部第一層，其次是北部第一層。山地和澎湖地區學童的葉酸不足比例高達三分之一，仍應加以注意。中部第三層男女生皆無葉酸缺乏的現象，葉酸瀕臨缺乏比例亦低於其他地區，顯示該區的葉酸營養狀況最佳。本研究顯示國內學童的葉酸營養狀況並不理想，尤其是正值進入青春期的學童，因為成長快速對葉酸需要量的增加，容易導致葉酸營養狀況有缺乏現象，是需要改善之處。

關鍵字：血清葉酸、葉酸營養狀況、葉酸瀕臨缺乏、學童葉酸

前言

葉酸是人體無法合成的水溶性維生素，故葉酸對人體而言是一必需營養素。主要含豐富葉酸的食物來源為肝臟、酵母、綠葉蔬菜、水果等。其活化形式是四氫葉酸(tetrahydrofolic acid)，葉酸的主要生化功能是提供單碳基，扮演輔酶的作用，是合成嘌呤和嘧啶及參與一些胺基酸代謝之輔酵素，與正常 DNA 和細胞分裂有密切關係。缺乏葉酸時會導致巨球型貧血症，葉酸與胎兒神經管缺陷的預防有密切的關係⁽¹⁾，所以葉酸是不容忽視之營養素。美國自 1998 年開始，強制執行穀類食品葉酸強化措施，加拿大也陸續跟進，整體反映葉酸營養的重要性。

心血管疾病是台灣地區重要的十大死因之一，而此疾病形成初期時的動脈損傷在兒童時期即已開始進行。目前已有少數的流行病學研究指出，同半胱胺酸(homocysteine)濃度上升是兒童中風、靜脈栓塞的危險因子⁽²⁻⁴⁾。有關成人同半胱胺酸濃度的預測因子研究頗多⁽⁵⁻⁸⁾，然而兒童的相關研究較少。最近的研究指出兒童的葉酸代謝相關的酵素 MTHFR 基因型與血漿葉酸濃度是同半胱胺酸濃度的重要預測因子⁽⁹⁻¹¹⁾。有研究指出葉酸缺乏與學童的生長發育有關外，尚會影響學童與青少年的認知學習^(12,13)。故葉酸對兒童的正常發育與健康十分重要，有必要了解國小學童之葉酸營養狀況。

由於台灣學童葉酸營養狀況相關資料缺乏，故本研究分析「台灣國小學童營養健康狀況調查 2001-2002」(Elementary School children's Nutrition and Health Survey in Taiwan 2001-2002) 中的 6~13 歲學童的血清葉酸濃度，初步探討台灣國小學童之葉酸營養狀況。

材料與方法

研究對象

本研究的血樣來源是衛生署委辦之「台灣國小學童營養健康狀況調查

2001-2002」(Elementary School children's Nutrition and Health Survey in Taiwan 2001-2002)計畫⁽¹⁴⁾。本研究收集此調查之 6~13 歲具代表性樣本 2103 人之血液，分析血清葉酸濃度。與本研究報告相關的分析變項包括：由問卷資料所得到的性別、年齡、居住地區層別。

血樣收集與分析

本調查收集禁食血液，將採集之血液樣本放置於試管架上，覆以黑布遮光，靜置一小時後離心，分為血清與紅血球，分裝於微量離心管後置於乾冰內，於當日運回中央研究院生醫所之 -70°C 冷凍櫃儲存，於測定分析時取出迅速解凍。此次研究是採用全自動冷光分析儀 (IMMULITE 2000 analyzer, Diagnostic Products Corporation, LA, USA) 分析血清葉酸濃度。

全自動冷光分析儀分析葉酸濃度之原理，為利用試劑的球珠上有葉酸結合蛋白 (folate binding protein, FBP) 單株抗體，此單株抗體對葉酸具有專一性的結合能力。具有配體-標識的葉酸類似物 (ligand-labeled folate analogue)，會與待測樣品中的葉酸互相競爭葉酸結合蛋白的結合位置；若再加入對配體具有專一性結合的 alkaline phosphatase，則可標識在葉酸類似物上。接著再加入冷光劑受質 adamantyl dioxetane 時，使分解而釋放出質子，再以感光器側量質子激發出來的光而得到讀值後，根據標準曲線算出葉酸的濃度。樣品中葉酸量少則測得讀值高；反之樣品葉酸濃度高，則測得讀值低。

葉酸營養狀況的判定標準

本研究中採用之血清葉酸濃度的切點是依據 1987 年 Herbert 及 1961 年 Waters and Mollin 所發表的血清葉酸濃度標準。一般血清葉酸濃度以大於 6ng/mL (13.5 nM) 為正常值，若小於 3ng/mL (6.8 nM) 視為葉酸缺乏，介於 3~6 ng/mL (6.8~13.5 nM) 為葉酸瀕臨缺乏^(15,16)。合計缺乏與瀕臨缺乏定義為葉酸不足。

統計分析

統計分析採用 SAS 程式進行，所有資料皆經過 Survey Data Analysis (SUDAAN)

軟體加權處理，統計顯著性以 $p < 0.05$ 為標準。在此研究中的血清葉酸濃度，以平均值±標準誤 (mean±SE) 表示；各年齡層別男女生的血清葉酸濃度差異性以 Student's test 檢定；葉酸營養狀況差異性以 χ^2 檢定。以線性回歸(linear regression) 進行趨勢分析的檢定。

結 果

(一) 台灣國小學童之血清葉酸濃度

本研究測得台灣國小學童血清葉酸濃度百分位值如表一所示。結果顯示血清葉酸濃度之中位數，男生為 7.1 ng/mL，女生為 7.9 ng/mL。25 百分位值及 75 百分位值，男生為 (5.6 ng/mL，9.3 ng/mL)，女生為 (6.0 ng/mL，10.4 ng/mL)。不同性別、年齡層國小學童之平均血清葉酸濃度如表二所示。學童之血清葉酸濃度，男生平均為 8.1 ± 0.2 ng/mL (18.4 ± 0.5 nM)，女生平均為 9.1 ± 0.2 ng/mL (20.7 ± 0.5 nM)，男生之血清葉酸濃度平均值顯著低於女生 ($p < 0.01$)。將男女生由 6~13 歲各自分為七個年齡層，結果顯示，男生在 7 歲，8 歲，9 歲等年齡別之血清葉酸濃度平均值顯著地低於女生，其他年齡層之血清葉酸濃度平均值，男女生並無顯著性差異。經由趨勢分析結果顯示，男女生之血清葉酸濃度，有隨著年齡增加而減少的趨勢 ($p \text{ trend} = 0.0001$)。

表一 台灣國小學童血清葉酸濃度百分位值¹

性別	血清葉酸濃度百分位值 (ng/mL)												
	5 th	10 th	15 th	20 th	25 th	30 th	40 th	50 th	60 th	75 th	85 th	95 th	99 th
男性	4.0	4.6	5.0	5.3	5.6	5.8	6.1	7.1	8.0	9.3	11.1	15.6	26.4
女性	4.1	4.6	5.1	5.5	6.0	6.4	7.1	7.9	8.8	10.4	12.7	17.2	32.0

¹ 所有資料皆經 Survey Data Analysis(SUDAAN)加權處理。

表二 不同性別、年齡層之國小學童血清葉酸濃度^{1,2}

年齡層 (歲)	男生		女生	
	樣本數 (人)	血清葉酸濃度 (ng/mL)	樣本數(人)	血清葉酸濃度 (ng/mL)
6	87	9.5±0.9	75	10.1±0.7
7	202	8.4±0.3*	158	10.9±0.7
8	175	8.4±0.5*	161	10.3±0.5
9	183	7.8±0.2*	159	9.3±0.5
10	186	8.2±0.4	177	8.4±0.4
11	206	7.8±0.4	165	7.1±0.4
12	81	6.5±0.3	88	7.0±0.3
總計	1120	8.1±0.2*	983	9.1±0.2
<i>p</i> -trend for age		0.0001		0.0001

¹所有資料皆經 Survey Data Analysis (SUDAAN) 加權處理。

²血清葉酸濃度以平均值±標準誤(mean±SE)表示。

* 與女生比較, 血清葉酸濃度有顯著性差異($p < 0.01$)。

(二) 台灣國小學童之葉酸缺乏狀況

不同性別、年齡層之台灣國小學童的葉酸缺乏及瀕臨缺乏比例列於表三。台灣男女學童的葉酸缺乏比例(血清葉酸濃度 < 3 ng/mL 即 < 6.8 nM)皆為 1.3%；葉酸瀕臨缺乏比例(血清葉酸濃度 $3\sim 6$ ng/mL 即 $6.8\sim 13.5$ nM)，男生為 31.0%，高於女生的 25.1%。故總合的葉酸不足比例，男生高達 32.3%，女生為 26.4%。就整體的葉酸營養狀況而言，男生顯著較女生差 ($p < 0.05$)，在 7 歲及 8 歲，男生顯著較女生差 ($p < 0.05$)。葉酸營養狀況最差的年齡層，男生在 12 歲，約有 3.1%的葉酸缺乏比例和 39.6%的葉酸瀕臨缺乏比例，葉酸不足比例高達 42.7%。女生在 11 歲及 12 歲葉酸不足比例亦高達 43%，其中約有 1.5~2.2%的葉酸缺乏比例和 41~42%的葉酸瀕臨缺乏比例。由於男生在 12 歲，女生在 11 歲及 12 歲的年齡層，正值進入青春發育期，故國小學童在發育期階段的葉酸營養狀況，應加以關注。經由趨勢分析結果顯示男女學童的葉酸營養狀況，有隨年齡增加而變差的趨勢 (p trend =0.007,男生； p trend < 0.0001 ,女生)。

表三 不同性別、年齡層之國小學童葉酸營養狀況¹

性別	年齡層 (歲)	樣本數 (人)	葉酸營養狀況					
			缺乏 (< 3 ng/mL)		瀕臨缺乏(3-6 ng/mL)		正常 (> 6 ng/mL)	
			人數	比例%	人數	比例%	人數	比例%
男生	6	87	0	0	21	23.2	66	76.8
	7	202	1	0.5	51	26.6	150	72.9*
	8	175	2	2.2	50	30.6	123	67.2*
	9	183	3	1.2	55	31.9	125	66.9
	10	186	2	0.8	61	31.7	123	67.5
	11	206	4	1.8	71	33.1	131	65.1
	12	81	1	3.1	31	39.6	49	57.3
	總計	1120	13	1.3	340	31.0	767	67.7*
女生	6	75	0	0	11	16.6	64	83.4
	7	158	2	1.1	22	11.5	134	87.4
	8	161	0	0	25	12.4	136	87.6
	9	159	2	3.1	34	25.6	123	71.3
	10	177	2	1	60	29.9	115	69.1
	11	165	4	2.2	62	41.1	99	56.7
	12	88	2	1.5	35	41.9	51	56.6
	總計	983	12	1.3	249	25.1	722	73.6

¹所有資料皆經 Survey Data Analysis (SUDAAN) 加權處理。

* 與女生比較, 此年齡層的葉酸營養狀況有顯著性差異 (以 Chi-square test 分析, $p < 0.05$)。

(三) 各地區分層之台灣國小學童血清葉酸濃度

各地區分層之台灣國小學童血清葉酸濃度列於表四。依性別分別探討各區層之平均血清葉酸濃度, 男生在山地(7.3 ± 0.4 ng/mL)及北部第一層(7.3 ± 0.5 ng/mL)最低; 北部第二層(9.0 ± 0.9 ng/mL)最高。女生在山地(7.2 ± 0.5 ng/mL)最低; 北部第二層(10.7 ± 0.9 ng/mL)、中部第三層(10.5 ± 1.4 ng/mL)最高; 南部第二層(9.8 ± 0.9 ng/mL)、客家(9.2 ± 0.5 ng/mL)及中部第一層(9.0 ± 0.7 ng/mL)次高。其中, 中部第三層的血清葉酸濃度, 男生顯著低於女生外($p < 0.01$)。同時若以各地區層男女生的血清葉酸濃度, 與人口密度高與較都市化的北部第一層之血清葉酸濃度比較, 皆無顯著性差異。

表四 各地區分層之國小學童血清葉酸濃度¹

地區層別	男生		女生	
	樣本數 (人)	血清葉酸濃度 (ng/mL)	樣本數 (人)	血清葉酸濃度 (ng/mL)
客家	84	8.5±0.3	79	9.2±0.5
山地	75	7.3±0.4	88	7.2±0.5
東部	84	7.7±0.5	92	8.9±0.7
澎湖	93	7.8±0.3	76	8.3±0.8
北部第一層	72	7.3±0.5	63	8.2±0.7
北部第二層	79	9.0±0.9	65	10.7±0.9
北部第三層	88	8.1±0.6	75	8.7±0.8
中部第一層	87	8.2±0.3	79	9.0±0.7
中部第二層	99	7.8±0.4	80	8.9±0.4
中部第三層	95	8.8±0.4*	63	10.5±1.4
南部第一層	87	7.8±0.6	74	8.7±1.3
南部第二層	84	8.1±0.6	77	9.8±0.9
南部第三層	93	7.9±0.9	72	8.1±0.6

¹所有資料皆經 Survey Data Analysis (SUDAAN) 加權處理。

* 與女生比較，血清葉酸濃度有顯著性差異 ($p < 0.01$)。

(四) 各地區分層之台灣國小學童葉酸缺乏狀況

各地區分層之國小學童葉酸缺乏狀況的結果如表五所示。在客家與中部第三層的葉酸瀕臨缺乏比例，男生顯著較高於女生 ($p < 0.05$)。整體而言，男生葉酸營養狀況最差的是北部第一層，約有 3.3% 的葉酸缺乏比例和 40.7% 的葉酸瀕臨缺乏比例，葉酸不足比例高達 44%。其次是南部第三層，雖無葉酸缺乏現象，但葉酸瀕臨缺乏比例為 37.4%。女生葉酸營養狀況最差的是南部第一層，約有 5.1% 的葉酸缺乏比例和 41.4% 的葉酸瀕臨缺乏比例，葉酸不足比例高達 46.5%。其次是北部第一層，雖無葉酸缺乏現象，但葉酸瀕臨缺乏比例為 37.5%。此外山地和澎湖地區男女學童的葉酸不足比例高達三分之一，仍應加以注意。另一方面，男女生的葉酸瀕臨缺乏比例，中部第三層 (23.1%，9.5%) 低於其他地區，且亦無葉酸缺乏的現象，顯示該區男女生的葉酸營養狀況最佳。

表五、不同性別、地區層之國小學童葉酸營養狀況¹

性別	地區層別	樣本數 (人)	葉酸營養狀況					
			缺乏 (< 3 ng/mL)		瀕臨缺乏 (3-6 ng/mL)		正常 (> 6 ng/mL)	
			人數	比例%	人數	比例%	人數	比例%
男生	客家	84	0	0	26	30.9	58	69.1*
	山地	75	0	0	29	36.8	46	63.2
	東部	84	1	1	24	29.7	59	69.3
	澎湖	93	1	1.1	33	35.4	59	63.5
	北部第一層	72	2	3.3	29	40.7	41	56.0
	北部第二層	79	0	0	21	26.3	58	73.7
	北部第三層	88	0	0	27	30.5	61	69.5
	中部第一層	87	0	0	24	27.8	63	72.2
	中部第二層	99	2	1.9	27	28.2	70	69.9
	中部第三層	95	0	0	22	23.1	73	76.9*
	南部第一層	87	6	7.3	25	29.0	56	63.7
	南部第二層	84	1	1.5	19	23.6	64	74.9
南部第三層	93	0	0	34	37.4	59	62.6	
女生	客家	79	0	0	14	18.1	65	81.9
	山地	88	2	2.1	30	33.4	56	64.5
	東部	92	0	0	18	20.2	74	79.8
	澎湖	76	0	0	23	31.7	53	68.3
	北部第一層	63	0	0	24	37.5	39	62.5
	北部第二層	65	0	0	14	20.7	51	79.3
	北部第三層	75	1	1.0	23	27.5	51	71.5
	中部第一層	79	1	1.3	15	19.2	63	79.5
	中部第二層	80	1	1.2	19	23.7	60	75.1
	中部第三層	63	0	0	6	9.5	57	90.5
	南部第一層	74	4	5.1	28	41.4	42	53.5
	南部第二層	77	0	0	14	17.6	63	82.4
南部第三層	72	3	5.3	21	27.1	48	67.6	

¹所有資料皆經 Survey Data Analysis (SUDAAN) 加權處理。

*與女生比較，此區層的葉酸營養狀況有顯著性差異 (以 Chi-square test 分析, $p < 0.05$)。

若以各地區都市化程度的觀點來探討葉酸營養狀況，男生與女生在北部地區的葉酸不足比例，有相同的趨勢，以第一層 $>$ 第三層 $>$ 第二層，顯示該區都市化

程度較高的第一層，男女生的葉酸營養狀況最差。女生在南部地區的葉酸不足比例，亦呈現與北部地區相同的趨勢，男生則無。男女生在中部地區的葉酸不足比例有相同的趨勢，以第二層 > 第一層 > 第三層，此結果與南、北部的趨勢不同。

討 論

目前探討青少年葉酸營養狀況的研究較多，然而有關國小學童葉酸營養狀況的研究資料，國內外皆相當缺乏。由於「第一次國民營養健康狀況變遷調查 I—1993~1996」(NAHSIT 1993-1996) 所調查的國小學童樣本數較少，故需進一步對國小學童的葉酸營養狀況做更詳細的評估。我們重新分析 NAHSIT 1993-1996 的資料，初步結果顯示 6~13 歲學童平均血漿葉酸濃度，男生 9.8 ± 0.3 ng/mL，女生 11.0 ± 0.7 ng/mL；葉酸營養狀況女生優於男生，女生的葉酸不足比例約 15.9%，男生的葉酸不足比例約 27.3%。此次台灣國小學童的調查結果，平均血清葉酸濃度，男生 8.1 ± 0.2 ng/ml，女生 9.1 ± 0.2 ng/mL；葉酸營養狀況亦是女生優於男生，女生的葉酸不足比例約 26.4%，男生的葉酸不足比例約 32.3%。與 NAHSIT 1993-1996 的 6~13 歲學童數值相比，男女生血清葉酸濃度平均數值約低 1.7~1.9 ng/mL，葉酸不足比例較前次調查的學童約高 5~10%。由於血清/血漿葉酸濃度是反映近日葉酸攝取狀況，無法評估體內之葉酸儲存量，當血清/血漿葉酸濃度低時，紅血球葉酸濃度是否仍在正常範圍內⁽¹⁸⁾，有無葉酸缺乏現象⁽¹⁹⁾，仍待進一步的確認。此外，有可能此次學童調查有更多樣本數較具有代表性，也可能是台灣國小學童的葉酸營養狀況在近十年來確實變差，或是因為血清值本身偏低而較無法與血漿值比較？因此，宜待分析紅血球葉酸濃度，以了解學童體內葉酸儲存狀況而評估判定。

在相同的性別與年齡條件下，比較台灣與其他國家學童血清葉酸濃度，結果顯示台灣 10.5~13 歲學童的血清葉酸濃度平均值，低於希臘⁽¹¹⁾；6~13 歲學童的血清葉酸濃度平均值，高於荷蘭⁽²⁰⁾。在男女差異方面，台灣 10.5~13 歲學童的

血清葉酸濃度平均值，雖然男生數值略高，但並無性別差異（男生 7.4 ng/mL，女生 7.1 ng/mL）；與希臘的結果相似。台灣男女學童之血清葉酸濃度，有隨著年齡增加而減少的趨勢；此現象與 NAHSIT 1993-1996⁽¹⁷⁾、荷蘭⁽²⁰⁾、挪威⁽²¹⁾的調查結果亦相似。

依各年齡層來看，男生在 6 歲，7 歲，8 歲等年齡別之血清葉酸濃度平均值顯著低於女生。在 7 歲及 8 歲組之個別葉酸營養狀況，男生較女生差。顯示台灣地區 7~9 歲男生的葉酸營養狀況較女生不理想，但進入青春發育期後，男女生的葉酸營養狀況並無差異。整體而言，男生在 12 歲、女生在 11 歲、12 歲正值進入青春發育期的葉酸營養狀況最差，約有 1.5~3.1%的葉酸缺乏比例和 40~42%的葉酸瀕臨缺乏比例，葉酸不足比例高達 43%。由於葉酸營養對於發育期階段相當重要，故此階段學童的葉酸營養狀況更應加以關注。此外我們的結果顯示學童的血清葉酸濃度有隨著年齡增加而減少，葉酸營養狀況隨著年齡增加而變差的趨勢，推測可能是青春期男女生的生長速度增快，對葉酸的需要量增加所致。

至於葉酸營養狀況是否隨著地區或都市化程度不同而有所差別，此次學童調查結果指出，男女生的葉酸營養狀況，以較都市化的第一層（男生在北部第一層，女生在南部第一層）最差，故推測葉酸營養狀況可能隨著都市化程度不同而有所差別。進一步分析結果顯示，北部地區男女生以及南部地區女生的葉酸不足比例，在都市化程度較高的第一層高於都市化程度較低的第三層。顯示國小學童的葉酸營養狀況有地區性差異。因此國小學童葉酸營養狀況受到城鄉差距的哪些因子影響，值得探討。NAHSIT 1993-1996 的學童族群有效樣本數較少，無法進行地區分層分析，但是針對 4 歲以上國人調查指出，山地及澎湖地區的葉酸營養狀況最差，此次調查顯示山地和澎湖地區男女學童的葉酸不足比例高達三分之一，故仍應加以注意。另一方面，中部第三層男女生的葉酸營養狀況最佳，不但葉酸瀕臨缺乏比例低於其他地區，亦無葉酸缺乏的現象，故該區學童的飲食型態值得深入探討。

雖然只有少數的流行病學研究指出，同半胱胺酸濃度上升是兒童中風、靜脈

栓塞的危險因子⁽²⁻⁴⁾。但是已有許多研究報告指出兒童葉酸在降低血中同半胱胺酸濃度上，扮演重要的角色⁽⁹⁻¹¹⁾。最近國內研究以 12~15 歲學童為研究對象，亦指出血漿同半胱胺酸濃度，隨著血漿葉酸濃度的增加而下降⁽²²⁾。雖然台灣的葉酸食物來源豐富，然而此次調查指出國內國小學童的葉酸營養狀況並不理想，約有 1.3% 的葉酸缺乏比例與 25~31% 的葉酸瀕臨缺乏比例。尤其是正值進入青春期的學童，因為成長快速對葉酸需要量的增加，容易導致葉酸營養狀況有缺乏現象，是需要改善之處。因此，應進一步評估國小學童的葉酸攝取狀況，並探討飲食型態對葉酸營養與攝取狀況的影響，作為未來對國小學童進行營養教育時的參考。

參考文獻

1. Milunsky A and Jick SS (1989) Multivitamin/folic acid supplementation in early pregnancy reduce the prevalence of neural tube defects. *JAMA* 262:2847-2852.
2. Cardo E, Vilaseca MA, Campistol J, Artuch R, Colome C and Pineda M (1999) Evaluation of hyperhomocysteinaemia in children with stroke. *Eur J Paediatr Neurol* 3:113-117.
3. Cardo E, Monros E, Colome C, Artuch R, Campistol J, Pineda M and Vilaseca MA (2000) Children with stroke: polymorphism of the MTHFR gene, mild hyperhomocysteinemia, and vitamin status. *J Child Neurol* 15:295-298.
4. Koch HG, Nabel P, Junker R, Auberger K, Schobess R, Homberger A, Linnebank M and Nowak-Gottl U (1999) The 677T genotype of the common MTHFR thermolabile variant and fasting homocysteine in childhood venous thrombosis. *Eur J Pediatr* 158 Suppl 3:S113-116.
5. Ueland PM, Refsum H, Stabler SP, Malinow MR, Andersson A and Allen RH (1993) Total homocysteine in plasma or serum: methods and clinical applications. *Clin Chem* 39:1764-1779.
6. Kluijtmans LA, Young IS, Boreham CA, Murray L, McMaster D, McNulty H, Strain JJ, McPartlin J, Scott JM and Whitehead AS (2003) Genetic and nutritional factors contributing to hyperhomocysteinemia in young adults. *Blood* 101:2483-2488.
7. Minet JC, Bisse E, Aebischer CP, Beil A, Wieland H and Lutschg J (2000) Assessment of vitamin B-12, folate, and vitamin B-6 status and relation to sulfur

- amino acid metabolism in neonates. *Am J Clin Nutr.* 72:751-757.
8. Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, Rogers G, Bowman BA, Gunter EW, Wright JD and Johnson CL (1999) Serum total homocysteine concentrations in the third National Health and Nutrition Examination Survey (1991-1994): population reference ranges and contribution of vitamin status to high serum concentrations. *Ann Intern Med* 131:331-339.
 9. Ueland PM and Mosen AL (2003) Hyperhomocysteinemia and B-vitamin deficiencies in infants and children. *Clin Chem Lab Med.* 41:1418-1426.
 10. Delvin EE, Rozen R, Merouani A, Genest J Jr and Lambert M (2000) Influence of methylenetetrahydrofolate reductase genotype, age, vitamin B-12, and folate status on plasma homocysteine in children. *Am J Clin Nut* 72:1469-1473.
 11. Papoutsakis C, Yiannakouris N, Manios Y, Papaconstantinou E, Magkos F, Schulpis KH, Zampelas A and Matalas AL (2005) Plasma homocysteine concentrations in Greek children are influenced by an interaction between the methylenetetrahydrofolate reductase C677T genotype and folate status. *J Nutr* 135:383-388.
 12. Bryan J, Osendarp S, Hughes D, Calvaresi E, Baghurst K and van Klinken JW (2004) Nutrients for cognitive development in school-aged children. *Nutr Rev* 62:295-306.
 13. Barbaux S, Plomin R and Whitehead AS (2000) Polymorphisms of genes controlling homocysteine/folate metabolism and cognitive function. *Neuroreport* 11:1133-1136.
 14. 潘文涵、杜素豪 (2004) 台灣地區國小學童營養健康狀況調查 2001-2002 研究設計、內容、及執行機制。國小學童營養調查結果學術研討會。
 15. Waters AH, Mollin DL, Pope J and Towler T (1961) Studies on the folic acid activity of human serum. *J Clin Pathol* 14:335-351.
 16. Herbert, V (1987) The 1986 Herman Award Lecture. Nutrition science as a continually unfolding story : the folate and vitamin B-12 paradigm. *Am J Clin. Nutr* 46:387-402.
 17. Lin BF, Lin RF, Yeh WT and Pan WH (1999) The folate status in Taiwan population from the NAHSIT1993-1996. *Nutr Sci J* 115:99-117.
 18. Bain BJ, Wickramasinghe SN, Broom GN, Litwinczuk RA and Sims J (1984) Assessment of the value of a competitive protein binding radioassay of folic acid in the detection of folic acid deficiency. *J Clin Pathol* 37:888-894.
 19. British Committee for Standards in Haematology (1994) Guidelines on the investigation and diagnosis of cobalamin and folate deficiencies. A publication of the British Committee for Standards in Haematology. BCSH General Haematology Test Force. *Clin Lab Haematol* 16:101-115.
 20. van Beynum IM, den Heijer M, Thomas CM, Afman L, Oppenraay-van Emmerzaal D and Blom HJ (2005) Total homocysteine and its predictors in Dutch

- children. *Am J Clin Nutr* 81:1110-1116.
21. Mosen AL, Refsum H, Markestad T and Ueland PM (2003) Cobalamin status and its biochemical markers methylmalonic acid and homocysteine in different age groups from 4 days to 19 years. *Clin Chem* 49:2067-2075.
 22. Shen MH, Chu NF, Wu DM and Chang JB (2002) Plasma homocyst(e)ine, folate and vitamin B(12) levels among school children in Taiwan: The Taipei Children Heart Study. *Clin Biochem* 35(6):495-498.