

# 심포지움 초록

1

## 엽산 영양상태의 판정법과 한국인의 엽산영양

한남대학교 가정교육과  
민 혜 선

### 서 론

엽산은 DNA 합성과정 등 단일 탄소기를 전이하는 과정에 필수적인 역할을 하는 수용성 비타민이다. 따라서, 성장과 혈구형성을 위해 일생동안 엽산 영양상태를 양호하게 유지해야 한다. 엽산이 부족할 때는 여러가지 생화학적인 변화가 진행되어 세포분열에 이상이 오게 되며, 거대적아구성 빈혈과 같은 임상적인 결핍증세가 나타난다.

엽산이 부족할 때 닭의 성장저하, 빈혈 등이 나타나며, guinea pig의 경우 혈장과 적혈구의 엽산수준이 저하되고, 백혈구의 수 감소, 성장저하 및 사망 등의 결핍증이 보고되었다. 쥐(rat)의 경우 무엽산식이에 설파제나 항비타민제를 동시에 투여하지 않으면 결핍증이 쉽게 나타나지 않으며, 빈혈이 나타나는 경우는 드물고 백혈구의 수가 감소되는 증세가 자주 나타난다(1, 2).

인체에있어 엽산의 결핍증이 진행되는 순서는 다음과 같다. 엽산 결핍식을 시작한 후 3주후에 혈청의 엽산농도가 정상이하의 수준으로 저하되며, 7주후에 다형핵성 호중구의 핵이 과분절화 (hypersegmentation of the neutrophils)되는 증세가 나타난다. 적혈구의 엽산농도는 서서히 저하되어 엽산 결핍식을 준후 4개월이 되었을 때 정상수준 이하로 감소된다. 이와같이, 엽산 결핍이 4-5개월 진행된 후에 골수에 거대적아구증 (megaloblastosis)이 나타나며, 빈혈증세도 나타난다 (3).

엽산 결핍에 의한 거대적아구성 빈혈은 세계적으로 주요한 건강문제로 다루어지고 있으며, 임신부와 수유부, 조산아, 청소년, 노인, 알코올 중독자, 영양 흡수불량 증세를 가진 사람들에게서 특히 나타나기 쉽다. 최근에 엽산이 태아의 신경관 손상 (neural tube defect)을 감소시키는 것으로 보고되었으며, 임신중의 엽산결핍은 조산, 사산, 저체중아 등의 출산율을 증가시키는 등 임신 결과에 나쁜 영향을 미치는 것으로 조사되었다(4, 5).

엽산은 프테린 (pterin) 화합물로서 프테리딘 (pteridine), 파라-아미노벤조산, 글루탐산이 결합된 구조를 갖는 화합물군이다. 엽산의 가장 단순한 형태인 folic acid (pteroylglutamic acid, PteGlu)는 자연계에서 생성되지 않고, 상업적인 비타민 제제의 원료로 이용되는 인공합성된 형태이다. 이 화합물은 소장에서 흡수된 후 간에서 환원 ( $H_4PteGlu$ ) 및 단일탄소기 결합과정을 거쳐 체내에서 활성을 갖는 조효소로 전환된다.

두개 이상의 글루탐산을 갖는 엽산형태를 folylpolyglutamates ( $H_4PteGlu_n$ )라 부르며, 생체 세포내의 엽산은 대체로 5-6개의 글루탐산을 결합하고 있다 (folylpentaglutamate 또는 folylhexaglutamate). 세포내 엽산의 polyglutamate chain은 여러개의 음전하를 띠는 이온형태이므로 엽산이 세포막을 쉽게 통과하지 못하도록 하여 세포내에 보유되도록하며, 동시에 엽산을 필요로하는 효소들에 엽산이 잘 결합되도록 해주므로써 효소의 촉매효율 (catalytic rate)을 증가시켜주는 기능도 갖는다(6).

소장 점막세포에 있는  $\gamma$ -glutamyl carboxypeptidase (일명 folate conjugase)가 결합되어 있어 folylpolyglutamate를 folylmonoglutamate 형태로 가수분해 하여 식품내 엽산의 소화와 흡수를 돕는다. 따라서, 식품중의 엽산은 소장에서 흡수된 후 혈액에는 monoglutamate 형태로 나타나게 된다. 혈청 엽산은 주로 5-methyl-tetrahydropteroylmonoglutamate 형태이다. 식품중의 엽산은 소장 점막세포로 흡수된 후 장점막세포내에서 5-methyl- $H_4PteGlu$  형태로 전환되며, 일부는 간에서 5-methyl- $H_4PteGlu$  형태로

전환된 후 혈액내로 방출된다. 엽산은 생체내에서 환원된 후 polyglutamate chain이 결합된 형태에 5-methyl, 10-formyl, 또는 5,10-methylene기와 같은 단일탄소기를 결합하므로써 아미노산 전이과정이나 thymidylate 합성과정에 단일 탄소기를 전해주는 조효소형태로 전환되기도 한다.

엽산결핍으로 인한 기능적, 임상적 변화가 인체에 나타나기 이전에 엽산의 대사균형이 음의 균형임을 가능한한 빠른 시기에 판정하는 일은 매우 중요하다 하겠다. 따라서, 본 논문에서는 연속선상의 엽산 영양상태의 변화과정에서 엽산 영양상태를 판정할 수 있는 방법을 알아보고, 이들 판정법에 의해 조사된 한국인의 엽산 영양상태를 제한된 자료를 통해서 살펴보고자 한다.

### 엽산 영양상태의 판정법

엽산 영양상태의 판정법에는 몇가지 생화학적 방법이 있다. 이들중 가장 널리 사용되는 유용한 방법은 혈청과 적혈구의 엽산 농도를 직접 측정하는 방법이다. 그외에 엽산의 체내기능과 관련하여 엽산 영양상태를 측정하는 방법으로는 Histidine Load Test와 Deoxyuridine Suppression Test가 있는데 이들 판정법은 제한적으로 사용되고 있다.

그러나, 이들 판정법에 의해 엽산의 기능적 결핍상태(functional deficiency)로 판정되었다 할지라도 그 결핍의 원인이 엽산부족이라고는 결론지을 수 없다. 왜냐하면, 비타민 B<sub>12</sub>가 부족한 경우에도 엽산의 기능적 결핍상태가 되며, 엽산섭취의 부족이나 엽산대사의 이상으로 인한 엽산 결핍상태와 비타민 B<sub>12</sub> 결핍에 의한 엽산 결핍상태가 위에서 언급한 판정법들에 의해 구별될 수 없으므로 비타민 B<sub>12</sub>의 영양상태를 판정하는 검사가 병행되어야 엽산결핍의 원인을 규명할 수 있다.

## 1. 혈청 엽산농도의 측정

### 가) 미생물학적 분석법 (Microbiological assay of folate)

엽산 영양상태를 평가하는 생화학적 방법 가운데 혈청이나 혈장의 엽산농도를 측정하는 방법은 인체의 엽산 영양상태를 판정하는데 널리 사용되어 왔다. 혈청에 들어있는 엽산은 5-methyl-H<sub>4</sub>PteGlu가 주된 형태이며 다른 monoglutamate 유도체도 소량 들어 있다.

혈청의 엽산농도는 미생물학적 분석법에 의해 측정할 수 있다(7). 미생물학적 분석법은 엽산이 박테리아의 성장을 촉진하는 효과를 이용하여 엽산의 농도를 측정하는 방법이며, 혈청 엽산 분석에 적합한 미생물은 5-methyl-H<sub>4</sub>PteGlu를 이용하여 성장하는 *Lactobacillus casei*이다. *Staphylococcus faecalis*나 *Pediococcus cerevisiae*와 같은 미생물은 5-methyl-H<sub>4</sub>PteGlu를 이용하여 잘 성장하지 못하므로 혈청엽산의 분석에는 부적합하며, non-methyl folate나 환원형의 엽산을 분석할 때 사용된다.

혈청엽산농도를 기준으로 엽산 영양상태를 판정할 때, 혈청의 엽산농도가 3 ng/ml 이하이면 결핍상태, 3 - 4.9 ng/ml 사이이면 한계 결핍상태, 5 ng/ml 이상이면 적정 수준으로 평가한다(8). 체내 엽산균형이 음의 균형으로 기울었을 때 초기단계에 혈청 엽산수준이 3 ng/ml로 저하된다. 이는 혈액채취 당시의 엽산균형이 음의 균형을 나타낼 뿐 생화학적 기능을 수행할 수 있는 엽산의 조직내 저장량과 결핍의 진행상태를 정확히 알려주지는 못한다(8). 즉, 혈청의 엽산농도는 비교적 최근의 엽산섭취상태를 반영하며, 적혈구의 엽산농도는 적혈구가 형성되는 시기의 체내 엽산저장량을 반영하므로, 적혈구내의 엽산농도는 최근의 엽산섭취량에 따른 변화가 적은 값이며 혈청내 엽산농도보다 더 정확한 엽산 영양상태의 판정 기준이 된다(9).

따라서, 어떤 집단을 대상으로 혈청의 엽산농도 한가지만을 측정해서는 엽산섭취가 일시적으로 낮은 경우와 만성적인 엽산 섭취부족으로 인한 엽산저장고의 고갈로 인해 혈청엽산농도가 저하된 경우를 구별 할 수 없다.

## 나) Radioassay 법

혈청엽산농도를 측정하기 위해 새로이 개발된 방법은 Radioassay법(8)에 의한 엽산 분석 방법이다. Radioassay kits가 시판되고 있으며, 여러 임상실험실에서는 이를 이용하여 혈청엽산을 측정하고 있다.

엽산 결합단백질 (folate binding protein)에 시료의 엽산과  $^3\text{H}$ -folate가 경쟁적으로 결합되는 원리를 이용하여 엽산농도를 측정하는 이 방법은 시료내의 항생제에 의해 영향을 받지 않으므로, 항생제 복용시 미생물학적 분석법에 의해 측정된 엽산 분석치가 크게 저하되는 현상과 같은 문제점은 없다. 그러나, 이 결합단백질에 대한 엽산의 친화도(affinity)가 monoglutamate 유도체의 종류에 따라 차이가 있으므로, 한가지 형태의 엽산만 들어있는 혈청이나 혈장 시료의 엽산분석에만 이용될 수 있다는 제한점을 갖는다(10, 11). 또한 시판되는 Radioassay kits를 사용하였을 때, 각 회사제품마다 상당한 범위에 걸쳐 엽산분석치에 차이가 나타나므로 엽산결핍을 판정하기 위한 절대 기준치를 설정하기 어렵다. 따라서, 각 실험실에서는 정상인을 대표하는 집단으로부터 상당수의 실험대상자를 선정하여 엽산결핍을 규정할 수 있는 최저치를 결정하는 작업을 해야한다.

적혈구의 엽산농도가 혈청의 엽산 농도의 약 30배 정도 높으므로 미생물학적 분석법이나 Radioassay법을 이용하여 혈청엽산치를 측정할 때에는 혈액시료의 용혈이 일어나지 않도록 세심한 주의를 기울여야한다. 또한, 혈청엽산을 분석하는 과정에서 엽산이 산화, 분해되는 것을 방지하기 위해 전과정에 ascorbic acid와 같은 환원제를 사용해야한다

## 2. 적혈구 엽산농도의 측정

엽산균형이 음의 균형이 된후 시간이 경과함에 따라 조직내 엽산이 고갈되어 엽산 저장량이 저하되는데, 이러한 변화과정은 적혈구 엽산수준을 측정하므로써 판정될 수

있다. 적혈구 엽산농도는 적혈구가 형성될 당시의 엽산저장고를 반영하는 수치이다.

엽산영양상태가 음의 균형상태로 일정기간 계속되면 적혈구 엽산농도가 서서히 저하되어 엽산 결핍식이 준 후 4개월이 되었을 때 정상수준 이하로 저하되며 약4-5개월 후에는 골수에 거대적아구증과 빈혈증세가 나타난다(3). 이와같이, 적혈구 엽산농도가 저하되기까지는 시간이 다소 지체되지만, 일단 적혈구 엽산농도가 낮게 측정되면 엽산 결핍상태임을 확실하게 판정할 수 있다.

간의 엽산저장량이 고갈되어 생화학적 이상현상이 나타나기까지 약 4개월이 소요되며, 적혈구의 수명 역시 120일로 일치하므로 조직내 엽산저장량의 저하와 적혈구 엽산수준의 저하는 병행하여 진행된다. 골수에서 DNA를 합성하고 있는 가장 어린 적혈구 아세포만이 엽산을 이용하므로 적혈구의 엽산농도를 통해 적혈구가 형성된 당시의 실제 엽산영양상태를 판정할 수 있다.

Herbert(8)는 미생물학적 분석법에 의해 측정된 적혈구 엽산농도를 기준으로 엽산영양상태를 판정할 때, 적혈구의 엽산농도가 120 ng/ml 이하이면 결핍상태, 120-159 ng/ml 사이이면 한계 결핍상태, 160 ng/ml 이상이면 적정수준으로 평가할 것을 제안하였다. 그러나, 일부 연구들 (12, 13)에서는 적혈구의 엽산농도가 140 ng/ml 이하일 때를 결핍상태의 기준으로 사용하고 있다.

적혈구내의 엽산은 주로 polyglutamate 유도체이므로 미생물학적 분석법이나 Radioassay법에 의해 분석하기 전에 monoglutamate 형태로 가수분해되어야 한다. 혈액(전혈)의 엽산은 대부분이 적혈구에 들어 있으므로, 전혈을 시료로 사용하여 적혈구 엽산 농도를 측정하며, 전혈을 folate conjugase로 처리하여 polyglutamate 유도체를 monoglutamate 형태로 가수분해한다. 혈청엽산을 측정할 때와 마찬가지로 시료를 conjugase로 가수분해하는 과정에서도 환원제인 ascorbic acid를 사용하여 엽산 유도체를 보호해야한다. 적혈구의 엽산농도는 측정된 전혈의 엽산농도로 부터 다음과 같은 공식에 의해 구할 수 있다.

$$\text{RBC folate(ng/ml)} = \frac{\text{whole blood folate} - \text{serum folate} + \text{serum folate} \times \frac{\text{hematocrit}(\%)}{100}}{\frac{\text{hematocrit}(\%)}{100}}$$

### 3. Histidine Load Test (히스티딘 부하 검사)

포유동물의 세포내에서 히스티딘이 분해되는 과정에서 엽산이 부족하면 중간 분해 산물인 formimonglutamate (Figlu)의 생성량이 증가된다. 정상적인 히스티딘의 대사 과정에서는 Figlu가 tetrahydrofolate formiminotransferase에 의해 5-formimino-H<sub>4</sub>PteGlu 와 글루탐산으로 분해되지만, 엽산이 부족하면 Figlu가 잘 대사되지않고 소변으로 배설된다. 이때, Figlu의 소변 배설량은 히스티딘을 투여하면 현저히 증가되므로 엽산의 결핍여부를 진단할 수 있다.

그러나, 소변내 Figlu량은 엽산이 결핍되었을 때 뿐 아니라 비타민 B<sub>12</sub>가 결핍되었을 때, 갑상선 기능이 항진된 경우, 알코올 중독이나 간경변으로 인한 간장질환시, 유아의 단백질 결핍시, 선천적으로 formiminotransferase가 결핍된 경우에도 증가되며, 엽산결핍을 판정할 수 있는 소변내 Figlu량의 기준이 다소 차이가 있으므로 이 검사법에 의해 엽산 결핍상태를 정확히 판정할 수 없기 때문에 혈액의 엽산수준을 측정하는 방법보다 그 사용이 제한된다 (14).

### 4. Deoxyuridine (dU) Suppression Test (디옥시유리딘 억제 검사)

DNA 합성에 필요한 thymidylate (dTMP)는 Uridylate (dUMP)가 메틸화되는 반응에 의해 생성된다. 이 메틸화반응은 엽산을 조효소로 필요로 하는 단일탄소기 전이 반응이다. dU suppression test는 dUMP의 메틸화반응이 정상적인 속도로 일어나는지를 측정하는 검사법이다 (15).

골수세포를 부유하여 준비한 현탁액에 deoxyuridine을 첨가하여 배양하면, 정상적

인 골수세포에서는 deoxyuridine이 dUMP로 인산화된 후 dTMP로 메틸화되어 DNA 합성에 이용된다. 이때, 배양액에  $^3\text{H-dTMP}$ 를 첨가하여 다시 배양하면  $^3\text{H-dTMP}$ 가 DNA의 합성에 이용되는데, 이 경우  $^3\text{H-dTMP}$ 가 DNA에 결합되는 양은 골수세포의 unlabeled dTMP 합성능력에 따라 달라진다. 즉, 정상적인 골수세포에서는 첨가한  $^3\text{H-dTMP}$ 의 10% 미만이 DNA에 결합되는 반면, 거대적아구상태의 골수세포에서는 thymidylate synthase의 기능이 저조한 상태이므로 dUMP를 dTMP로 메틸화하는 과정이 효율적으로 일어나지 않게되어, 보다 많은 양의  $^3\text{H-dTMP}$  (10% 이상)가 DNA상에 결합하게 된다.

따라서, 골수세포가 스스로 unlabeled dTMP를 합성하는 능력이 충분하면 unlabeled dTMP가  $^3\text{H-dTMP}$ 와 경쟁적으로 작용하여  $^3\text{H-dTMP}$ 가 DNA에 결합되는 것을 억제 (suppression)하는 결과가 되므로 거대적아구세포보다 적은 비율의  $^3\text{H-dTMP}$ 가 DNA에 결합하게 된다. 이 때, 골수세포에 unlabeled deoxyuridylate를 넣어 배양하는 첫과정을 생략하고 직접  $^3\text{H-dTMP}$ 를 배양액에 첨가하여 배양한 후 골수세포의 DNA 추출액이 함유하는  $^3\text{H-dTMP}$ 량을 측정하여 control 값 (100%)으로 사용한다.

거대적아구성으로 판정된 골수세포의 배양액에 엽산을 첨가하여 suppression율이 증가하면 엽산결핍성 거대적아구증으로 판정하며, 비타민 B<sub>12</sub>를 첨가하여 suppression율이 증가하면 비타민 B<sub>12</sub>결핍성 거대적아구증으로 판정하는 실험을 병행할 수도 있는 장점이 있다(16).

거대적아구증환자의 dU suppression test의 검사치는 control 값의 10-60% 범위에 걸쳐 나타난다. 이 검사법은 실험실에서 이용되는 방법이나, 골수를 채취하는데에 어려움이 따르고 환자의 골수를 일상적으로 채취하여 검사하는 것은 바람직하지 않으므로 일상적으로 널리 이용하기에는 적합치 않다.



## 5. 혈구의 형태학적 변화

인체에 엽산이 결핍되면 다형핵성 호중구의 핵이 과분절화되는 증세가 나타난다. 거대적아구성 빈혈이 진행됨에 따라 4 개 또는 그 이상으로 분절된 핵을 갖는 호중구의 수가 점진적으로 증가된다. 따라서, 다형핵성 호중구의 평균 핵분절 수나, 5개 이상의 핵 분절을 갖는 호중구의 비율을 측정함으로써 엽산의 결핍상태를 판정할 수 있다 (17).

그러나, 다형핵성 호중구의 핵분절수가 임신중에는 감소되는 경향이 있으므로 임신부의 다형핵성 호중구의 핵분절화와 거대적아구성 변화는 일치하지 않는 경우가 많기 때문에 임신부의 엽산 영양상태 판정에는 적합하지 않다. 이와 대조적으로, 만성신장 질환 환자나 선천적으로 다형핵성 호중구의 핵분절수가 많은 사람도 핵분절수가 엽산 영양과 관계없이 많으므로 이 방법이 적합치 않다.

엽산 결핍시 골수세포를 염색하여 준비한 도말표본을 관찰함으로써 골수세포의 거대적아구성 변화를 확인 할 수 있다. 그러나, 골수세포에 거대적아구성 변화가 뚜렷하게 나타나기까지는 19주 정도가 소요되므로, 엽산 결핍상태가 수개월 진행된 후에 판정할 수 있게 된다. 또한, 엽산 뿐아니라 철분이 동시에 결핍된 경우에는 엽산 결핍시 나타나는 전형적인 거대적아구성 변화가 나타나지 않는 경우도 있다.

## 한국인의 엽산 영양상태

한국인의 엽산 영양상태에 관한 연구(18-20)는 매우 적으나, 제한된 자료들을 다음과 같이 정리하였다.

혈청 엽산수준의 평균값은 정상 성인여성 7.06 ng/ml , 임신부 5.42 ng/ml, 수유부 4.41 ng/ml, 사춘기 여학생 5.56 ng/ml 로 조사되었다. 혈청 엽산수준이 3 ng/ml 이하의 위험수준을 나타낸 비율은 정상 성인여성 40.7%, 임신부 26.2%, 수유부 36.0%, 사춘기 여학생 4.5%로 정상 성인여성이 가장 불량한 혈청 엽산수준을 보였고, 사춘기 여학생의 혈청 엽

산수준이 가장 양호한 것으로 나타났다(18, 19).

사춘기 여학생의 평균 적혈구 엽산농도는 180.3 ng/ml 이었고, 사춘기 여학생의 4.5%가 거대적아구성 빈혈로 판정될 수 있는 120 ng/ml 이하의 적혈구 엽산농도를 나타냈으며, 40.2%가 한계결핍수준 (120 ng/ml 이상 160ng/ml 이하)에 있었다(18, 19). 또한, 우리나라 임신부, 수유부 및 정상성인 여성의 식품 섭취를 통한 엽산섭취량은 권장량보다 낮은 것으로 조사되었다(20).

### References

1. Stokstad ELR, Manning PDV. Evidence of a new growth factor required by chicks. J Biol Chem 132 : 507, 1940
2. Brody T, Shane B, Stokstad ELR. Folic acid. In: Handbook of Vitamins. Machlin LJ ed. Marcel Dekker Inc pp 459-496, 1984
3. Herbert V. Experimental nutritional folate deficiency in man. Trans Assoc Am Physicians 75 : 307-320, 1962
4. Rush D. Periconceptional folate and neural tube defect. Am J Clin Nutr 59 (suppl) : 511S - 6S, 1994
5. Pietrzik K, Prinz R, Reusch K, Bung P, Mallmann P, Chronides A. Folate nutrition and pregnancy outcome. Ann NY Acad Sci 669 : 371-373, 1992
6. MacKenzie RE, Baugh CM. Tetrahydropteroylpolyglutamate derivatives as substrates of two multifunctional proteins with folate-dependent enzyme activities. Biochim Biophys Acta 611 : 187-195, 1980
7. Bird OD, McGlohon VM, Vaitkus JW. Naturally occurring folates in the blood and

- liver of the rat. *Anal Biochem* 12 : 18-35, 1965
8. Herbert V. The 1986 Herman Award Lecture. Nutrition science as a continually unfolding : the folate and vitamin B-12 paradigm. *Am J Clin Nutr* 48 : 387-402, 1987
  9. Chanarin I. Folate in blood, cerebrospinal fluid and tissues. In: Chanarin I. ed. *The megaloblastic anemias*. Oxford: Blackwell Scientific Publications, p 187, 1979
  10. Shreiber c, Waxman S. Measurement of red cell folate levels by  $^3\text{H}$ -Pteroylglutamic acid ( $^3\text{H}$ -PteGlu) radioassay. *Br J Haematol* 27 : 551-558, 1974
  11. Shane B, Tamura T, Stokstad ELR. Foate assay: a comparison of radioassay and microbiological methods. *Clinica Chimica Acta* 100 : 13-19, 1980
  12. Clark AJ, Mossholder S, and Gates R. Folacin status in adolescent females. *Am J Clin Nutr* 46 : 302-306, 1987
  13. Bailey LB, Wagner PA, Christakis GJ, et al. Folacin and iron status and hematological findings in Black and Spanish-American adolescents from urban low-income households. *Am J Clin Nutr* 35 : 1023-1032, 1982
  14. Rabinowitz JC, Tabor M. The urinary excretion of formic adni and formiminoglutamic acid in folic acid deficiency. *J Biol Chem* 233 : 252-255, 1958
  15. Killman SA. Effect of deoxyuridine on incorporation of tritiated thymidine : difference between normoblasts and megaloblasts. *Acta Med Scand* 175 : 483-488, 1965
  16. Metz K, Kelly A, Swett VC, Waxman S, Herbert V. Deranged DNA synthesis by bone marrow from vitamin B<sub>12</sub>-deficient humans. *Br J Haematol* 14 : 575-

592, 1968

17. Kende G, Ramot B, Grossowicz N. Blood folic acid and vitamin B<sub>12</sub> activities in healthy infants and in infants with nutritional anaemias. Br J Haematol 9 : 328-335, 1963
18. 장남수 · 강명화 · 백희영 · 김익환 · 조용 · 박상철 · 신영우. 임신부, 수유부의 혈청 엽산과 철 수준에 관한 연구. 한국영양학회지 26 : 67-75, 1993
19. 민혜선 · 김천길. 사춘기 여학생의 혈액엽산수준에 관한 연구. 한국영양학회지 28 : 104-111, 1996
20. 강명화 · 장남수. 임신부와 수유부의 엽산섭취량이 혈청엽산농도에 미치는 영향. 한국영양학회지 26(4) : 433-442, 1993