

## ·综 述·

## 神经管畸形的环境危险因素研究进展

张远,武继磊,裴丽君

北京大学人口研究所 北京 100871

**摘要** 神经管畸形(neural tube defects, NTDs)是出生缺陷中最常见、最严重、病死率最高的缺陷类型,是影响我国出生人口质量的重大公共卫生问题之一。NTDs 为多因素复杂性疾病,阐明 NTDs 发生的作用机制是预防和减少重大出生缺陷发生的关键,也是重大出生缺陷研究的新的发展趋势。该文对 NTDs 的环境危险因素、代谢组学、表观遗传学研究和预防干预现状进行综述,并对未来研究进行展望。

**关键词** 神经管畸形 环境因素 地理空间分析 代谢组学 表观遗传学

中图分类号 R994.6 文献标志码 A 文章编号 :1001-5914(2018)11-1028-06

## Neural tube defects-related environmental risk factors:a review of recent studies

ZHANG Yuan, WU Ji-lei, PEI Li-jun

Institute of Population Research, Peking University, Beijing 100871, China

Corresponding author: PEI Li-jun, E-mail: peilj@pku.edu.cn

**Abstract:** Neural tube defects (NTDs) are one of adverse pregnancy outcomes with the highest incidence rate and fatality rate, and one of the major public health problems affecting the population quality in China. NTDs are the complex diseases resulting from multi-factors. It is the key problem of birth defects prevention to clarify the mechanism, and a new research field of major birth defects research. The environmental risk factors, metabolic genomics, epigenetics, and research advances on prevention and intervention of NTDs were reviewed in the present paper.

**Key words:** Neural tube defects; Environmental risk factors; Geospatial analysis; Metabolomics; Epigenetics

出生缺陷是世界范围的一个重要公共卫生问题,已成为威胁出生人口素质、影响社会发展的重要因素。我国是出生缺陷的高发国家,根据国际权威研究机构对世界各地出生缺陷发生水平的估计,我国出生缺陷总发生率至少为 5%~6%;我国出生缺陷监

测数据显示,每年约有 80 万~120 万出生缺陷患儿出生,占出生人口的 4%~6%<sup>[1]</sup>。神经管畸形(neural tube defects, NTDs)是出生缺陷中最常见、最严重、病死率最高的缺陷类型,我国是世界上已知的 NTDs 高发国家<sup>[2]</sup>,山西贫困地区 NTDs 发生率为 19.94%<sup>[3]</sup>,该病后果极为严重,无脑患儿大多胎死宫内或出生后短时间内死亡,部分脊柱裂患儿虽能存活,但往往发展为终身残疾,给社会和家庭带来沉重的经济和精神负担。经济有效地预防出生缺陷、提高出生人口素质已成为

DOI:10.16241/j.cnki.1001-5914.2018.11.025

基金项目 国家自然科学基金(41871360) 达能营养中心膳食营养研究与宣教基金(DIC2015-05)

作者简介 张远(1987-)女,博士研究生,从事人口健康流行病学研究。

通讯作者 裴丽君 E-mail: peilj@pku.edu.cn

酸[J].中国卫生检验杂志,2014,24(12):1703-1704.

[42] 胡晓宇,傅佳,刘浏,等.测定工作场所空气中丙烯酸根离子色谱法[J].职业与健康,2014,30(21):3048-3050.

[43] Doble P, Haddad PR. Indirect photometric detection of anions in capillary electrophoresis[J]. J Chromat A, 1999, 834:189-212.

[44] Dabek ZE, Aranda RR, Keppel JK. Recent advances in capillary electrophoresis and capillary electrochromatography of pollutants[J]. Electrophoresis, 2001, 22:4262-4280.

[45] Kiss G, Gelencser A, Krivacsy Z, et al. Occurrence and determination of organic pollutants in aerosol, precipitation and sediment samples collected at Lake Balaton[J]. J Chromat A, 1997, 774:349-361.

[46] Dabek ZE, Piechowski M, McGrath M, et al. Determination of low-molecular-mass carboxylic acids in atmospheric aerosol and vehicle emission samples by capillary electrophoresis[J]. J Chromatography A, 2001, 910:331-345.

[47] Souza SR, Tavares MFM, Carvalho LRF. Systematic approach to the separation of mono- and hydroxycarboxylic acids in environmental samples by ion chromatography and capillary electrophoresis[J]. J

Chromat A, 1998, 796:335-346.

[48] Uchiyama S, Matsushima E, Aoyagi S, et al. Simultaneous determination of C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> carboxylic acids and aldehydes using 2,4-dinitrophenylhydrazine-impregnated silica gel and high-performance liquid chromatography[J]. Anal Chem, 2004, 76:5849-5854.

[49] Sravova J, Beranek J, Nelson E P, et al. Limits of detection for the determination of mono- and dicarboxylic acids using gas and liquid chromatographic methods coupled with mass spectrometry[J]. J Chromat B, 2011, 879:1429-1438.

[50] Veres P, Roberts JM, Warneke C, et al. Development of negative-ion proton-transfer chemical-ionization mass spectrometry (NI-PT-CIMS) for the measurement of gas-phase organic acids in the atmosphere[J]. Int J Mass Spect, 2008, 274:48-55.

[51] Lee B, Hwangbo Y, Lee DS. Determination of low molecular weight monocarboxylic acid cases in the atmosphere by parallel plate diffusion scrubber-ion chromatography[J]. J Chromat Sci, 2009, 47:516-522.

收稿日期 2018-06-29 责任编辑 黄丽媛

我国社会经济发展的需要,但出生缺陷为多因素复杂性疾病,涉及医疗卫生、生态环境、社会学、行为科学、生物医学、环境科学等多个领域,需要尽可能多地发现与出生缺陷发病有关的遗传和环境因素,深入了解出生缺陷发生的遗传与环境因素交互作用机制,以便在孕前或孕早期对重大出生缺陷发生的环境因素暴露和遗传易感性做出预测,并针对危险因素采取干预措施,最大限度降低重大出生缺陷发生,提高我国出生人口素质和生命质量。因此,笔者综述了重大出生缺陷 NTDs 的环境危险因素、代谢组学和表观遗传学研究进展及预防干预现状,并对未来研究进行展望。

## 1 NTDs 遗传学研究进展

近 20 年来国内学者对叶酸代谢转运相关基因及发育相关基因给予高度关注,探讨了叶酸代谢通路基因或多种代谢酶基因等遗传易感性与 NTDs 发生风险的病因学机制<sup>[4-8]</sup>,如 *COMT* 和 *MTHFR* 等基因多态性研究<sup>[9]</sup>。许多研究探讨了遗传与环境交互作用在 NTDs 发生中的作用,如还原叶酸载体基因(*RFC1*)纯合突变与母亲孕期叶酸缺乏的交互作用可增加 NTDs 发生危险<sup>[10]</sup>;母亲 *SLC19A1* GG/GA 基因型与其孕早期发热暴露之间存在交互作用,该基因型可能增加孕早期发热的暴露效应<sup>[11]</sup>;母亲叶酸代谢通路基因多态性与饮水砷暴露之间的交互作用、硫酸基转移酶 *SULT1A1* GG 基因型与室内空气污染暴露的交互作用均可增加子代 NTDs 发生风险<sup>[12-13]</sup>。

上述研究探讨了多个基因变异与环境暴露之间的交互作用对 NTDs 发生风险的影响,但关于复杂的多种环境因素对 NTDs 的发生机制尚未做出有效的、全方位的解释。就我国而言,南北方地区饮食习惯存在较大差异,人体叶酸代谢基因多态性分布差异也较明显。叶酸不足或缺乏及叶酸代谢基因多态性只能解释部分出生缺陷相关疾病的发生,尚需在环境与个体基因多态性交互作用方面综合分析致病因素。在一级预防和干预策略中,寻找有针对性、明确的预防措施是目前急需解决的重大人口健康问题,特别是在出生缺陷高发地区,经过较长时间的育龄妇女叶酸补充和围孕保健干预措施后<sup>[14-17]</sup>,高发区的重大出生缺陷 NTDs 发生率仍维持在较高水平<sup>[2]</sup>。显然,在传统生物医学模式下的 NTDs 发生机制研究难以取得突破性进展,其主要原因是由于受到现有分析技术和手段局限,且环境因素对人类疾病发生机制的影响较复杂,对复杂疾病病因难以做出明确的因果推断。

## 2 NTDs 环境危险因素研究进展

环境因素对于胚胎发育的影响是极其复杂的作用过程,正在发育的胚胎暴露于各种环境因素时,是

一个复合的物理、化学因素及生物学暴露或复杂环境与遗传因素交互作用过程。如对山西高发区 NTDs 病例及对照人群的胎盘组织多环芳烃(PAHs)暴露水平研究显示,生育 NTDs 患儿的母亲妊娠期 PAHs 暴露危险是正常对照人群母亲的 8.7 倍(95%CI 2.5~30.1),胎盘 PAH-DNA 加合物与 NTDs 发生风险存在关联( $OR=3.0$ , 95%CI 1.3~7.0),低水平 PAH-DNA 加合物和高水平 PAH 暴露可增加 NTDs 发生风险( $OR=10.0$ , 95%CI 2.8~35.6)<sup>[18]</sup>。母亲硫酸基转移酶 *SULT1A1* 基因多态性与 PAHs 暴露可能存在交互作用<sup>[19]</sup>。上述研究表明母亲 PAHs 暴露对于胎儿生长发育的影响可能是非遗传毒性机制,提示 NTDs 病因机制研究是一个阐明自然环境、社会经济、环境有害物质、营养代谢、行为及遗传等多因素相互作用的复杂过程。因此,阐明 NTDs 发生中的遗传与环境交互作用机制是预防和减少重大出生缺陷发生的关键,也是重大出生缺陷研究新的发展趋势。

**2.1 出生缺陷发生的宏观地理空间分析研究** 在出生缺陷病因研究中,地理空间分析方法已被广泛应用。国外学者于 1998 年利用缓冲区分析手段发现,居住在离化学垃圾填埋场 3 km 范围内的母亲生育出生缺陷患儿的危险增加( $OR=1.33$ , 95%CI 1.11~1.59)<sup>[20]</sup>;2008 年 Hemmi<sup>[21]</sup>利用 Bayesian 分层分析方法识别出生缺陷监测中的空间分布规律。我国在该领域研究起步较早,1986—1987 年在全国 29 个省(市、自治区)945 家医院对 120 多万围产儿开展出生缺陷调查,该研究出版了我国出生缺陷地图集<sup>[22]</sup>,初步探讨了我国不同区域出生缺陷患病率分布特征。近年来,国内出生缺陷地理空间分析研究进展迅速,有研究利用小波分析法对出生缺陷发生率的长期变化趋势进行时空分布分析<sup>[23]</sup>;亦有研究采用贝叶斯方法分析出生缺陷的地质环境因素,发现随着缓冲距离的增加 NTDs 率降低,提示地质环境与出生缺陷风险存在关联<sup>[24]</sup>。采用空间过滤模型分析山西高发区 NTDs 分布的时空变化,结果显示产煤区的分布与 NTDs 高发区分布一致<sup>[25]</sup>,提示地矿煤炭开采可能导致育龄妇女体内 PAHs 内暴露水平升高而使其子代 NTDs 发生,初步揭示叶酸补充后仍发生 NTDs 的可能环境因素。为扩展空间分析尺度、提高检验效率,各种新的空间分析技术被引入到出生缺陷发生机制研究中,如 Wang 等<sup>[26]</sup>利用地理探测器将智能算法与空间分析方法相结合,成功预测了研究地区的 NTDs 发生风险,并采用多种空间分析技术预测和评估出生缺陷发生风险的相关环境危险因素,为出生缺陷病因研究开辟了新的研究思路,也是出生缺陷发生环境危险因素研究的新的发展趋势。

**2.2 NTDs 与环境有机污染物的关系研究** 由于出生缺陷发生机制的复杂性,环境与遗传因素可能起重要



作用且存在复杂的交互作用。NTDs 是早期胚胎发育异常的典型临床表型,阐明 NTDs 的发生机制可以预防多种类型的出生缺陷发生,NTDs 被认为是环境和遗传交互作用所导致的多因素复杂疾病。环境有害物质、环境因素与遗传因素交互作用对于早期胚胎发育的影响是一个极其复杂的作用过程,是解释 NTDs 病因发生机制的重要内容。近年来环境持久性有机污染物(POPs)与 NTDs 发生风险的关系研究逐渐引起人们关注。PAHs 是 POPs 中的一类重要有机污染物,有研究通过宏观地理空间分析研究提供的线索,发现母亲孕早期暴露于 PAHs 污染可能与后代发生 NTDs 及其他先天畸形存在关联<sup>[27-28]</sup>。在我国出生缺陷高发区农村地区开展的燃煤致室内空气污染与 NTDs 发生危险关联的研究发现,室内燃煤空气污染指数(IAPCC)与 NTDs 发生危险存在关联( $OR=1.6$ ,  $95\%CI:1.1\sim2.1$ )。随着 IAPCC 的升高,NTDs 发生危险升高,呈剂量-反应关系<sup>[29]</sup>。在同一地区对母亲血清 PAHs、胎儿胎盘内 PAHs 暴露水平的病例-对照研究显示,PAHs 浓度可增加子代 NTDs 的发生危险<sup>[30-31]</sup>,且 PAHs 水平与 NTDs 发生危险之间存在剂量-反应关系。多氯联苯(PCBs)和多溴联苯醚(PBDEs)是持久性有机污染物,但未发现胎盘 PCBs 和 PBDEs 与 NTDs 发生风险有关<sup>[32]</sup>。上述 POPs 可能的外暴露与内暴露水平研究为进一步开展 POPs 与胚胎早期神经管发育的损伤机制提供了依据。

**2.3 NTDs 与环境重金属污染的关系研究** 妇女孕早期有毒重金属暴露与 NTDs 发生危险的关联一直备受关注。多项动物实验研究表明,孕期暴露于汞(Hg)或甲基汞、铅(Pb)、镉(Cd)和砷(As)可诱导胚胎 NTDs,且减少胚胎神经管发育期间的细胞增殖,提示重金属可能是具有神经毒性的致畸物。然而重金属在人类 NTDs 研究中的结果并不一致。美国一项针对母亲围孕期环境与职业暴露的 NTDs 病例-对照研究显示,血 Pb 和尿 Hg、Cd、As 水平在病例与对照人群之间无明显差异,NTDs 母亲尿 Hg 升高可能与燃烧木材导致的 Hg 的职业暴露有关( $OR=4.2$ ,  $95\%CI:1.1\sim16.0$ )<sup>[33]</sup>。国内一项 NTDs 病例-对照胎盘 Hg 暴露研究显示,胎盘较高水平 Hg 与 NTDs 发生存在关联( $OR=3.64$ ,  $95\%CI:1.66\sim7.99$ )<sup>[34]</sup>。Hg 在人类 NTDs 和诱导动物 NTDs 中的研究结果一致,特别是甲基汞对胚胎发育毒性的证据较充足,动物实验显示甲基汞诱导神经发育的毒性机制是通过改变基因表达水平、提高神经胚对甲基汞的易感性而实现生物学过程<sup>[35]</sup>。甲基汞可通过胎盘屏障和血脑屏障进入胎儿体内,并侵入胎儿脑组织,对胎儿中枢神经系统造成广泛损伤,影响胎儿听视觉功能及神经行为发育。砷是一种被确认的致癌物,胚胎对砷毒性的易感性可能与营养状态有关,代谢酶活力降低或甲基化低下可增加胚胎对砷毒性的易感性<sup>[36]</sup>。镉

亦是环境中广泛存在的有毒重金属,妊娠期暴露会影响子代免疫功能,影响部分金属(如锌)的转运,可能导致神经管发育异常<sup>[37]</sup>。

**2.4 NTDs 与其他环境危险因素关系的研究** 大量流行病学和动物实验研究表明,其他环境因素如孕早期营养缺乏、孕妇感染、感冒发热<sup>[38]</sup>、慢性疾病、药物使用、不良生活方式、行为因素等在出生缺陷发生中发挥重要作用。孕早期被动吸烟、维生素 B<sub>6</sub> 及 B<sub>12</sub> 缺乏<sup>[39]</sup>、肌醇水平低<sup>[40]</sup>、缺锌和高血糖与 NTDs 发生风险存在明显关联<sup>[41-42]</sup>。联合补充肌醇与叶酸比单纯补充叶酸可预防更多的 NTDs 发生<sup>[43]</sup>。孕期补充维生素 D<sub>3</sub> 可能通过改善胎盘叶酸转运而降低 NTDs 发生风险<sup>[44]</sup>。母亲糖尿病与叶酸缺乏同时存在可明显增加胎儿发生 NTDs 的风险( $OR=3.95$ ,  $95\%CI:1.56\sim10.00$ )<sup>[45]</sup>。孕早期必需微量元素镍、钼、锌、锡的缺乏可能与胎儿 NTDs 有关,并存在剂量-反应关系<sup>[46]</sup>。孕期睡眠不足与 NTDs 风险存在关联( $OR=4.1$ ,  $95\%CI:1.9\sim8.8$ )<sup>[47]</sup>。动物实验发现,褪黑素对于妊娠期糖尿病小鼠预防子代 NTDs 具有一定的保护作用<sup>[48]</sup>。妇女孕早期服用抗惊厥药物丙戊酸可增加 NTDs 发生风险,孕早期补充叶酸对暴露于丙戊酸的妇女无保护作用( $OR=1.0$ ,  $95\%CI:0.1\sim7.6$ )<sup>[49]</sup>。

环境污染物可能导致 DNA 甲基化模式改变。环境苯并芘、砷、镉可通过干扰 DNA 甲基化而发挥毒性作用<sup>[50-52]</sup>。同样,一些重要的细胞生理或病理反应过程如氧化还原稳态或氧化应激也可通过改变 DNA 甲基化模式而发挥作用,该过程可能涉及 DNA 甲基转移酶(DNMT1)、沉默调节蛋白(SIRT1)和 Polycomb 家族等<sup>[53]</sup>。丙戊酸是组蛋白去乙酰化酶的强抑制剂,可能通过打破蛋白乙酰化和去乙酰化之间的平衡而导致神经管不能闭合,提示环境因素的作用可能通过影响表观遗传调控对早期胚胎发育产生影响。

### 3 NTDs 的代谢组学和表观遗传学研究进展

**3.1 NTDs 的代谢组学研究** 目前国际上对 NTDs 的代谢组学研究给予了高度关注,代谢组学可将具有微小变化的基因和蛋白表达在代谢物上放大,机体代谢物的改变是反映环境因素影响极为敏感的指标,代谢紊乱可以反映环境暴露对于早期胚胎发育的作用和影响,虽然不同致病因素的影响可能发生在不同环节,但最终均可通过改变代谢过程而导致早期胚胎发育障碍,增加 NTDs 发生风险。环境因素如何影响机体代谢而导致 NTDs 发生风险增加,是一直以来困扰人们阐明出生缺陷发生机制的难题之一,也是对以往补充叶酸不能预防全部 NTDs 发生的关键突破点。

除了叶酸缺乏与 NTDs 发生危险密切相关外,胆碱、维生素 B<sub>12</sub>、甜菜碱及其他甲基化供体均与 NTDs 有关<sup>[54]</sup>。在美国叶酸强化人群中,测定由磷脂酰胆碱组

成的血清总胆碱水平发现,妊娠妇女血清胆碱水平低下与 NTDs 危险增加存在关联<sup>[55]</sup>。在我国出生缺陷高发区 NTDs 代谢组学的研究结果显示,NTDs 病例和对照人群在 20 种代谢产物上存在差异,这些化合物被认为在功能上与机体内抗氧化能力有关<sup>[56]</sup>。另一项生育 NTDs 患儿的母亲与正常对照母亲的孕期血清代谢组学研究发现,NTDs 母亲体内代谢标志物特征为线粒体呼吸功能、神经递质  $\gamma$ -氨基丁酸和蛋氨酸循环受损<sup>[57]</sup>。血清中琥珀酸增加而延胡索酸减少,提示琥珀酸脱氢酶受到抑制,线粒体发生缺陷。虽然线粒体损伤对于胚胎发育可能的作用机制尚未建立,但孕妇血清代谢产物组学研究为探讨人类 NTDs 潜在的影响机制及其预防提供了新认识。因此,代谢组学研究在探讨 NTDs 病因机制研究中发挥重要作用。

**3.2 NTDs 的表观遗传学研究** 表观调控因子在 NTDs 发生中发挥重要的调控作用。实验研究表明,NTDs 发生与胚胎甲基化紊乱有关,DNA 甲基化可受到环境因素或膳食中甲基供体如叶酸、胆碱、维生素 B<sub>12</sub> 等摄入量影响,甲基供体不足可改变 DNA 甲基化水平,从而可能增加出生缺陷的发生风险<sup>[58]</sup>。分子流行病学等研究可为 NTDs 甲基化研究提供依据,在我国出生缺陷高发区开展的人类 NTDs 甲基化研究发现,NTDs 病例脑组织全基因组 DNA 甲基化和重复序列反转录转座子(LINE-1)甲基化水平明显降低,且甲基化降低程度与 NTDs 的临床表型严重程度有关联( $OR=5.246$ ,  $95\%CI$  1.519~18.124)<sup>[59]</sup>。硫氧化物基因 *SOX18* 低甲基化对脊髓脊膜膨出的发生有重要影响<sup>[60]</sup>。NTDs 病例和对照人群的胎盘叶酸受体  $\alpha$  基因(*FOLR1*)、偶联质子叶酸转运基因(*PCFT*)和还原叶酸载体基因(*RFC1*)的组织特异性差异及甲基化区域(TDMRs)研究发现,较高的 TDMRs 甲基化片段与 *FOLR1* 和 *RFC1* 基因的 mRNA 低水平表达有关,提示 TDMRs 参与了 *FOLR1* 和 *RFC1* 表达调控, *RFC1*(G80A)多态性在其 DNA 甲基化中发挥了基因-营养交互作用,且在高同型半胱氨酸情况下更明显<sup>[61]</sup>。类胰岛素生长因子基因(*IGF2*)在胚胎发育中发挥关键作用, *IGF2* 转录同样受到 DMRs 调控,DMR0 高甲基化与 NTDs 发生风险增加有关,提示 *IGF2* DMR0 高甲基化可能是 NTDs 的潜在危险因素<sup>[62]</sup>。上述研究提示补充叶酸预防 NTDs 是通过刺激细胞甲基化反应实现的。

组蛋白修饰是表观遗传修饰的另一种类型。近年来,NTDs 发生机制研究也关注组蛋白甲基化、乙酰化及去乙酰化作用。组蛋白修饰在胎儿发育基因调控中发挥重要作用,有研究发现,敲除不同基因型小鼠的组蛋白乙酰转移酶(HATs),其结局为死胎、严重颅神经管闭合缺陷及露脑畸形<sup>[63]</sup>。低水平叶酸可能减弱组蛋白 H3 赖氨酸 79(H3K79)复甲基化,进而影响靶基

因调控活性,最终干扰早期胚胎发育,导致 NTDs 发生<sup>[64]</sup>,而 NTDs 异常组蛋白修饰的潜在作用为其病因学研究提供依据。

表观遗传修饰中的各种表观调控方式是在多层次上完成,各种修饰之间相互关联、相互调控,形成表观修饰调控网络,进而调控基因表达及其生物功能。几乎所有胚胎发育异常和重大疾病发生均与表观遗传调控异常有关<sup>[40]</sup>。阐明环境内外暴露与表观遗传调控之间的关联机制是一个有待解决的关键问题。

#### 4 NTDs 预防干预现状

到目前为止,国内外开展了大量出生缺陷流行病学、表观遗传、代谢组学及实验动物学等多学科研究,寻找和探讨与出生缺陷发生环境危险因素密切相关的标志物,争取在未来作为有效的预防和干预措施在育龄人群中实施。1993—1996 年在我国开展了妇女妊娠前后补充单纯叶酸对 NTDs 预防效果的评价研究,证实了妊娠前后每天补充 400  $\mu g$  叶酸可有效预防 NTDs 发生,并将该研究成果作为一级预防措施在准备妊娠的育龄妇女中推广应用,目前已取得良好效果<sup>[65]</sup>。同时,通过孕前咨询和健康教育,采取适宜的一级干预措施如婚前检查、遗传咨询、选择最佳生育年龄等孕前-孕早期保健措施来进行干预;而二级预防主要是针对已经发生的出生缺陷做到早发现、早诊断并及早采取终止妊娠的措施,避免重大出生缺陷儿的出生<sup>[66]</sup>。出生缺陷预防的目标不应仅局限于减少出生缺陷儿的出生,更重要的是降低出生缺陷的发生,从源头预防出生缺陷。然而,许多重大出生缺陷的病因仍然尚未明确,因此,阐明出生缺陷病因和发病机制是预防出生缺陷的关键,遗传与环境因素的相互作用仍将是重大出生缺陷研究的发展趋势之一。

#### 5 NTDs 研究展望

综上所述,由于出生缺陷发生机制的复杂性,环境与遗传因素可能起重要作用,且存在复杂的交互作用。出生缺陷发生机制研究需要以孕前或孕早期各种环境暴露因素为基础数据,建立前瞻性早期胚胎发育队列,利用多学科交叉研究手段,整合多层次暴露数据,阐明环境因素-代谢物改变-表观遗传调控在重大出生缺陷发生中的作用机制及作用途径,发现与出生缺陷高度关联、明确的环境危险因素,其对于预防和减少出生缺陷、提高出生人口素质具有重要的公共卫生学意义。

#### 参考文献

- [1] Dai L, Zhu J, Liang J, et al. Birth defects surveillance in China[J]. World J Pediatr. 2011, 7: 302-310.



- [2] Li Z, Ren A, Zhang L, et al. Extremely high prevalence of neural tube defects in a 4-county area in Shanxi province, China[J]. Birth Defects Res A 2017, 76: 237–240.
- [3] Gu X, Lin L, Zheng X, et al. High prevalence of NTDs in Shanxi province: a combined epidemiological approach[J]. Birth Defects Res 2007, 79: 702–707.
- [4] Etheredge AJ, Finnell RH, Carmichael SL, et al. Maternal and infant gene-folate interactions and the risk of neural tube defects[J]. Am J Med Genet A 2012, 158: 2439–2446.
- [5] Barber R, Shalat S, Hendricks K, et al. Investigation of folate pathway gene polymorphisms and the incidence of neural tube defects in a Texas hispanic population[J]. Mol Genet Metab 2000, 70: 45–52.
- [6] Pei L, Zhu H, Ren A, et al. Reduced folate carrier gene is a risk factor for neural tube defects in a Chinese population[J]. Birth Defects Res A 2005, 73: 430–433.
- [7] Seo JH, Zilber Y, Babayeva S, et al. Mutations in the planar cell polarity gene *fuzzy* are associated with neural tube defects in humans[J]. Hum Mol Genet 2011, 20: 4324–4333.
- [8] Yadav U, Kumar P, Yadav SK, et al. Polymorphisms in folate metabolism genes as maternal risk factor for neural tube defects: an updated meta-analysis[J]. Metab Brain Dis 2015, 30: 7–24.
- [9] Liu J, Zhang Y, Jin L, et al. Erratum to variants in maternal *COMT* and *MTHFR* genes and risk of neural tube defects in offspring[J]. Metab Brain Dis 2015, 30: 507–513.
- [10] Pei L, Liu J, Zhang Y, et al. Association of reduced folate carrier gene polymorphism and maternal folic acid use with neural tube defects[J]. Am J Med Genet B 2009, 150: 874–878.
- [11] Pei L, Zhu H, Ye R, et al. Interaction between the *SLC19A1* gene and maternal first trimester fever on offspring neural tube defects[J]. Birth Defects Res A 2015, 103: 3–11.
- [12] Mazumdar M, Valeri L, Rodrigues EG, et al. Polymorphisms in maternal folate pathway genes interact with arsenic in drinking water to influence risk of myelomeningocele[J]. Birth Defects Res A 2015, 103: 754–762.
- [13] Wang L, Jin L, Liu J, et al. Maternal genetic polymorphisms of phase II metabolic enzymes and the risk of fetal neural tube defects[J]. Birth Defects Res A 2014, 100: 13–21.
- [14] Liu J, Jin L, Meng Q, et al. Changes in folic acid supplementation behaviour among women of reproductive age after the implementation of a massive supplementation programme in China[J]. Public Health Nutr 2015, 18: 582–588.
- [15] Jufen L, Lili G, Yali Z, et al. Plasma folate levels in early to mid pregnancy after a nation-wide folic acid supplementation program in areas with high and low prevalence of neural tube defects in China[J]. Birth Defects Res A 2015, 103: 501–508.
- [16] Liu J, Zhang L, Li Z, et al. Prevalence and trend of neural tube defects in five counties in Shanxi province of Northern China, 2000 to 2014[J]. Birth Defects Res A 2016, 106: 267–274.
- [17] 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 2015, 64: 421–423.
- [18] Yuan Y, Jin L, Wang L, et al. Levels of PAH-DNA adducts in placental tissue and the risk of fetal neural tube defects in a Chinese population[J]. Reprod Toxicol 2013, 37: 70–75.
- [19] Wang L, Jin L, Liu J, et al. Maternal genetic polymorphisms of phase II metabolic enzymes and the risk of fetal neural tube defects[J]. Birth Defects Res A 2014, 100: 13–21.
- [20] Dolk H, Vrijheid M, Armstrong B, et al. Risk of congenital anomalies near hazardous-waste landfill sites in Europe: the EUROHAZCON study[J]. Lancet 1998, 352: 423–427.
- [21] Hemmi I. Bayesian estimation of the incidence rate in birth defects monitoring[J]. Congenit Anom 2010, 28: 103–109.
- [22] 中国出生缺陷监测协作组. 中国出生缺陷地图集[M]. 成都: 成都地图出版社, 1992.
- [23] Wu JL, Chen G, Song XM, et al. Spatiotemporal property analysis of birth defects in Wuxi, China[J]. Biomed Environ Sci 2008, 21: 432–437.
- [24] Li X, Wang J, Liao Y, et al. A geological analysis for the environmental cause of human birth defects based on GIS[J]. Toxicol Environ Chem 2006, 88: 551–559.
- [25] Liao Y, Wang J, Wu J, et al. Spatial analysis of neural tube defects in a rural coal mining area[J]. Int J Environ Heal R 2010, 20: 439–450.
- [26] Wang JF, Li XH, Christakos G, et al. Geographical detectors-based health risk assessment and its application in the neural tube defects study of the Heshun region, China[J]. Int J Geogr Inf Sci 2010, 24: 107–127.
- [27] Suarez L, Brender JD, Langlois PH, et al. Maternal exposures to hazardous waste sites and industrial facilities and risk of neural tube defects in offspring[J]. Ann Epidemiol 2007, 17: 772–777.
- [28] Li X, Wang J, Liao Y, et al. A geological analysis for the environmental cause of human birth defects based on GIS[J]. Toxicol Environ Chem 2006, 88: 551–559.
- [29] Li Z, Zhang L, Ye R, et al. Indoor air pollution from coal combustion and the risk of neural tube defects in a rural population in Shanxi province, China[J]. Am J Epidemiol 2011, 174: 451–458.
- [30] Ren A, Qiu X, Jin L, et al. Association of selected persistent organic pollutants in the placenta with the risk of neural tube defects[J]. P Natl Acad Sci USA 2011, 108: 12770–12775.
- [31] Wang B, Jin L, Ren A, et al. Levels of polycyclic aromatic hydrocarbons in maternal serum and risk of neural tube defects in offspring[J]. Environ Sci Technol 2015, 49: 588–596.
- [32] Ma J, Qiu X, Ren A, et al. Using placenta to evaluate the polychlorinated biphenyls (PCBs) and polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) exposure of fetus in a region with high prevalence of neural tube defects[J]. Ecotox Environ Safe 2012, 86: 141–146.
- [33] Brender JD, Suarez L, Felkner M, et al. Maternal exposure to arsenic, cadmium, lead, and mercury and neural tube defects in offspring[J]. Environ Res 2006, 101: 132–139.
- [34] Jin L, Liu M, Zhang L, et al. Exposure of methyl mercury in utero and the risk of neural tube defects in a Chinese population[J]. Reprod Toxicol 2016, 61: 131–135.
- [35] Robinson JF, Griffith WC, Yu X, et al. Methylmercury induced toxicogenomic response in C57 and SWV mouse embryos undergoing neural tube closure[J]. Reprod Toxicol 2010, 30: 284–291.
- [36] Kaushal A, Zhang H, Karmaus WJJ, et al. Genome-wide DNA methylation at birth in relation to in utero arsenic exposure and the associated health in later life[J]. Environ Health Glob 2017, 16: 50–61.
- [37] Zhang GB, Wang H, Hu J, et al. Cadmium-induced neural tube defects and fetal growth restriction: association with disturbance of placental folate transport[J]. Toxicol Appl Pharmacol 2016, 306: 79–85.
- [38] Li Z, Ren A, Liu J, et al. Maternal flu or fever, medication use, and neural tube defects: a population-based case-control study in northern China[J]. Birth Defects Res A 2007, 79: 295–300.
- [39] Copp AJ, Fleming A, Greene NDE. Embryonic mechanisms underlying the prevention of neural tube defects by vitamins[J]. Ment Retard Dev 2015, 4: 264–268.
- [40] Greene NDE, Leung KY, Gay V, et al. Inositol for the prevention of neural tube defects: a pilot randomised controlled trial[J]. Brit J Nutr 2016, 115: 1–10.
- [41] Hoyt AT, Canfield MA, Romitti PA, et al. Associations between maternal periconceptional exposure to secondhand tobacco smoke and major birth defects[J]. Am J Obstet Gynecol 2016, 215: 611–613.
- [42] Zhang T, Xin R, Gu X, et al. Maternal serum vitamin B<sub>12</sub>, folate and homocysteine and the risk of neural tube defects in the offspring in a high-risk area of China[J]. Public Health Nutr 2009, 12: 680–686.
- [43] Greene ND, Leung KY, Copp AJ. Inositol, neural tube closure and the prevention of neural tube defects[J]. Birth Defects Res A 2016,

- 109 68–80.
- [44] Chen YH ,Yu Z ,Fu L et al. Supplementation with vitamin D<sub>3</sub> during pregnancy protects against lipopolysaccharide-induced neural tube defects through improving placental folate transportation[J]. Toxicol Sci 2015 ,145 :90–97.
- [45] Parker SE ,Yazdy MM ,Tinker SC et al. The impact of folic acid intake on the association among diabetes mellitus ,obesity and spina bifida[J]. Am J Obstet Gynecol 2013 ,209 :1–8.
- [46] Yan L ,Wang B ,Li Z et al. Association of essential trace metals in maternal hair with the risk of neural tube defects in offspring[J]. Birth Defects Res 2016 ,109 :234–243.
- [47] Li Z ,Zhang L ,Jin L et al. Poor sleep during the periconceptional period increases risk for neural tube defects in offspring[J]. Birth Defects Res A 2015 ,103 :780–786.
- [48] Liu S ,Guo Y ,Yuan Q et al. Melatonin prevents neural tube defects in the offspring of diabetic pregnancy[J]. J Pineal Res 2015 ,59 :508–517.
- [49] Jentink J ,Bakker MK ,Nijenhuis CM et al. Does folic acid use decrease the risk for spina bifida after in utero exposure to valproic acid[J]. Pharmacoevidem Dr S 2010 ,19 :803–807.
- [50] Tommasi S ,Kim SI ,Zhong X et al. Investigating the epigenetic effects of a prototype smoke-derived carcinogen in human cells[J]. PloS One 2010 ,5 :10594.
- [51] Pilsner JR ,Hall MN ,Liu X et al. Associations of plasma selenium with arsenic and genomic methylation of leukocyte DNA in bangladesh[J]. Environ Health Persp 2011 ,119 :113–118.
- [52] Hossain MB ,Vahter M ,Concha G et al. Low-level environmental cadmium exposure is associated with DNA hypomethylation in argentinean women[J]. Environ Health Persp 2012 ,120 :879–884.
- [53] Hagan HM ,Wang W ,Sen S et al. Oxidative damage targets complexes containing DNA methyltransferases ,SIRT1 and polycomb members to promoter CpG islands[J]. Cancer Cell 2011 ,20 :606–619.
- [54] Imbard A ,Benoist JF ,Blom HJ. Neural tube defects ,folic acid and methylation[J]. Inter J Env Res Pub Hea 2013 ,10 :4352–4389.
- [55] Shaw GM ,Finnell RH ,Blom HJ et al. Choline and risk of neural tube defects in a folate-fortified population[J]. Epidemiology 2009 ,20 :714–719.
- [56] Jiang Z ,Liang Q ,Wang Y et al. Metabonomic study on women of reproductive age treated with nutritional intervention :screening potential biomarkers related to neural tube defects occurrence[J]. Biomed Chromatog 2011 ,25 :767–774.
- [57] Zheng X ,Su M ,Pei L et al. Metabolic signature of pregnant women with neural tube defects in offspring[J]. J Proteome Res 2016 ,10 :4845–4854.
- [58] Finnell RH ,Blom HJ ,Shaw GM. Does global hypomethylation contribute to susceptibility to neural tube defects[J]. Am J Clin Nutr , 2010 ,91 :1153–1154.
- [59] Wang L ,Wang F ,Guan J et al. Relation between hypomethylation of long interspersed nucleotide elements and risk of neural tube defects [J]. Am J Clin Nutr 2010 ,91 :1359–1367.
- [60] Rochtus A ,Winand R ,Laenen G et al. Methylome analysis for spina bifida shows SOX18 hypomethylation as a risk factor with evidence for a complex (epi)genetic interplay to affect neural tube development[J]. Clin Epigenetics 2016 ,8 :108.
- [61] Farkas SA ,Tiger AK ,Isaksson HS et al. Epigenetic alterations in folate transport genes in placental tissue from fetuses with neural tube defects and in leukocytes from subjects with hyperhomocysteinemia[J]. Epigenetics US 2013 ,8 :303–316.
- [62] Wu L ,Li W ,Shangguan S et al. Altered methylation of IGF2 DMR0 is associated with neural tube defects[J]. Mol Cell Biochem 2013 ,380 :33–42.
- [63] Bu P ,Evrard YA ,Lozano G et al. Loss of Gcn5 acetyltransferase activity leads to neural tube closure defects and exencephaly in mouse embryos[J]. Mol Cell Biol 2007 ,27 :3405–3416.
- [64] Zhang Q ,Xue P ,Li H et al. Histone modification mapping in human brain reveals aberrant expression of histone H3 lysine 79 dimethylation in neural tube defects[J]. Neurobiol Dis 2013 ,54 :404–413.
- [65] Berry RJ ,Li Z ,Erickson JD et al. Prevention of neural-tube defects with folic acid in China[J]. New Engl J Med ,1999 ,341 :1485–1490.
- [66] Ren AG. Prevention of neural tube defects with folic acid :the Chinese experience[J]. World J Clin Pediatr 2015 ,4 :41–44.

收稿日期 2017-05-25 责任编辑 黄丽媛