

- 202102027-009.
- Zhang JS, Li L. Anticoagulant therapy of heparin plus plasmin after Rex shunt for children with extrahepatic portal vein obstruction. J Clin Pediatr Surg[J]. 2022, 21(2): 146-150. DOI:10.3760/cma.j.cn.101785-202102027-009.
- [41] Timothy BL, Stanley TK, James SD, et al. Outcomes of percutaneous interventions for managing stenosis after meso-Rex bypass for extrahepatic portal vein obstruction[J]. J Vasc Interv Radiol, 2012, 23(3): 377-383. DOI: 10.1016/j.jvir.2011.11.030.
- [42] Ketelsen D, Warmann SW, Schaefer JF, et al. Percutaneous revascularization of reoccluded meso-Rex shunts in extrahepatic portal vein obstruction[J]. J Pediatr Surg, 2012, 47(9): E23-E28. DOI:10.1016/j.jpedsurg.2012.04.011.
- [43] Yamoto M, Kim SH, Ishigaki M, et al. Revascularization of occluded meso-Rex shunt[J]. Pediatr Int, 2022, 64(1): e14659. DOI:10.1111/ped.14659.
- [44] Carollo V, Marrone G, Cortis K, et al. Multimodality imaging of the Meso-Rex bypass[J]. Abdom Radiol (NY), 2019, 44(4): 1379-1394. DOI:10.1007/s00261-018-1836-1.
- [45] Zhang JS, Li L, Cheng W. Surgical treatment for rebleeding caused by bypass failure after Rex shunt: re-Rex shunt or Warren shunt? [J]. Pediatr Surg Int, 2018, 34(5): 521-527. DOI:10.1007/s00383-018-4246-0.
- (收稿日期:2021-12-08)

• 综述 •

神经管缺陷的病因学研究进展

周密 翟瑄

重庆医科大学附属儿童医院神经外科, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 儿科学重庆市重点实验室, 重庆 400015

通信作者: 翟瑄, Email: zhaixuan@163.com

【摘要】 神经管缺陷(neural tube defects, NTDs)是中枢神经系统最常见的先天性畸形,由遗传因素和环境因素共同影响。神经管闭合关键信号通路如 SHH 通路和 PCP 通路、叶酸代谢通路及肌醇代谢通路中的重要基因与 NTDs 的发生密切相关,其调控方式包括基因突变、基因间相互作用及表观遗传修饰等。环境因素如营养缺乏、孕期接触等也在 NTDs 发生过程中起着重要的作用。该文就神经管缺陷的病因学研究进展作一综述,以期为 NTDs 发病机制的深入研究、疾病防治提供参考。

【关键词】 神经管缺损; 病因学; 基因; 表观遗传学; 环境

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81971217);国家临床医学研究中心研究项目(NCRC-2019-GP-17)

DOI:10.3760/cma.j.cn421158-20221212-00752

Research advances in the etiology of neural tube defects

Zhou Mi, Zhai Xuan

Department of Neurosurgery, Affiliated Children's Hospital, Chongqing Medical University, National Clinical Research for Children's Health & Disorders, Ministry of Education's Key Laboratory of Children's Development & Disorders, Municipal Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400015, China

Correspondence author: Zhai Xuan, Email: zhaixuan@163.com

【Abstract】 Influenced by a combination of genetic and environmental factors, neural tube defects (NTDs) are the most common congenital malformations of central nervous system. Such important genes in key signaling pathways of neural tube closure as SHH, PCP, folate metabolism and inositol metabolism correlated closely with the occurrence of NTDs. They regulate the occurrence of NTDs through gene mutations, gene interactions and epigenetic modifications. Additionally such environmental factors as nutritional deficiency and exposure during pregnancy play an important role in the occurrence of NTDs. This review focused on the latest etiological researches of NTDs to provide practical references for further researches, preventions and treatments of NTDs.

【Key words】 Neural tube defects; Etiology; Genes; Epigenetics; Environment

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81971217); National Clinical Research Center Project (NCRC-2019-GP-17)

DOI:10.3760/cma.j.cn421158-20221212-00752

神经管缺陷(neural tube defects, NTDs)是一组胚胎发育早期神经管闭合失败引起的严重的中枢神经系统先天性畸形,是仅次于先天性心脏病的第二大出生缺陷,主要包括无脑畸形、脊髓脊膜膨出等表型^[1]。NTDs 的全球患病率为 0.5%~10%^[2],我国自 2009 年实施全国范围的叶酸补充计划后,5 年内患病率从 7.8%下降至 3.1%^[3]。许多研究均已证实,围孕期加强叶酸摄入可降低 NTDs 的发生率和复发率^[4],但叶酸不能预防所有类型的 NTDs,因此阐明该病的病因对推进其诊疗和研究具有重要意义。

目前的研究认为人类的 NTDs 遵循多因素阈值模型,在该模型中,单个因素可能并不足以扰乱正常的神经管闭合,而是由多个遗传因素与环境因素之间的复杂相互作用来调节疾病的发生率和严重程度。遗传因素方面,NTDs 主要与神经管闭合关键信号通路、叶酸及肌醇代谢通路中的重要基因密切相关,其调控方式包括基因突变、基因间相互作用及表观遗传修饰等。环境因素包括营养缺乏、孕期接触等。

一、遗传因素

目前在小鼠模型中已发现超过 250 种与 NTDs 相关的候选基因,但其中只有少数基因与人类 NTDs 有关,它们高度聚集在发育相关信号通路上,特别是平面细胞极性(planar cell polarity, PCP)通路、叶酸代谢通路^[4]。下一代测序技术(next-generation sequencing, NGS)开始揭示越来越多的 NTDs 风险基因,但一些基因突变本身不会导致 NTDs,在双基因、多基因组合中才导致 NTDs,且受表观遗传调控和环境影响。

(一)关键信号通路相关基因

神经管闭合是一个具有强时效性、精准调控的复杂过程,需经历神经板汇聚延伸、神经板卷曲和神经褶融合的发展阶段^[5],该生物过程受多种关键信号通路的调节。

1. SHH 信号通路 SHH 信号通路涉及神经板卷曲、神经管中背腹轴的形成,在人类中,该通路的几个负向调节因子的基因突变与 NTDs 有关,包括 PTCH1、PKA 等,发生突变时通路活性增加,抑制神经板折叠过程中脊髓外侧铰链点(DLHP)的形成,最终导致 NTDs^[2]。GPR161 是一种纤毛 G 蛋白耦联受体,其突变引起小鼠 SHH 和 Wnt 信号传导失调导致 NTDs, Kim 等^[6]在人类 NTDs 队列中也发现了 2 个罕见的破坏性 GPR161 突变,其转录失调与 GPR161 基因敲除小鼠的 RNA 序列分析一致,故 GPR161 的罕见突变可能是人类 NTDs 的危险因素。

2. PCP 信号通路 PCP 信号通路是人类 NTDs 中研究最广泛的途径,其通过控制神经板汇聚延伸直接参与神经管闭合。PCP 通路的核心蛋白构成一个复杂的膜复合体,其信号传递与蛋白的数量及亚细胞分布密切相关。配体结合启动该途径,触发几种相互作用的跨膜蛋白(FZD、VANGL、CELSR1-3)和细胞质蛋白(DVL、DIVERSIN、PK、Scrib)的复合体形成和亚细胞定位,下游信号涉及 Rho-GTP 酶以及 JNK 激酶和支架蛋白 DAAM1 的激活,进一步导致肌动蛋白和微管细胞骨架成分的多种转录和细胞骨架变化。

在动物模型中已证实 PCP 通路的核心基因 Vangl2、Celsr1、Fz3/Fz6、Dvl1/Dvl2、Ptk7^[7]以及非核心基因 SHROOM3^[9]突变会引起 NTDs,这为人类 NTDs 中 PCP 信号通路的遗传学研究提供了理论基础。目前已知 ANKRD6^[9]、CELSR1-3^[10]、DVL2/3^[10-11]、FZD6^[12]、PK1^[13]、ANGL1/2^[14-15]、LRP6^[16]、PTK7^[17]、SCRIB1^[11]、SHROOM2^[18]的破坏性罕见基因突变是人类 NTDs 的风险因素。

目前研究已开始使用 NGS 寻找 PCP 通路中富集的新单核苷酸变异(single-nucleotide variants, SNVs),再进行后续功能分析;也通过全外显子测序来比较 NTDs 观察组与对照组中有害突变的频率差异。Lemay 等^[19]通过分析 8 组有多名 NTDs 成员家庭的全外显子测序数据,在与 NTDs 相关的 3 个基因(MTHFR、DLC1、ITGB1)中发现了 4 种新的功能丧失(LOF)变异,并发现了一种参与细胞骨架重构的新候选基因 MYO1E 变异的富集,强调了进一步研究肌动蛋白-肌球蛋白动力学调节基因对 NTDs 病因研究的重要性。Beaumont 等^[20]使用 NGS 发现了新基因 FREM2 和 DISP1 的变异, FREM2 蛋白在神经管形成过程中促进细胞重排,小鼠模型中的 FREM2 基因丢失会引起 NTDs; DISP1 已被证明其通过影响 SHH 通路引起前脑畸形^[21],故该两种基因变异与 NTDs 的发生有关。Wang 等^[11]采用 NGS 对 510 名 NTDs 病例的 WNT/PCP 基因进行测序,发现个别病例含有 CELSR1 和 Scrib、CELSR1 和 DVL3、PTK7 和 Scrib 的双基因变异体,可作为 NTDs 存在双基因交互作用的证据。

(二)叶酸代谢相关基因及表观调控修饰

在遗传易感个体中,许多叶酸相关机制可能与神经管闭合失败有关,包括影响核苷酸合成、破坏组蛋白甲基化、干扰竞争性叶酸依赖途径之间一碳单位的产生和流动、破坏细胞内同型半胱氨酸的加工,造成同型半胱氨酸的堆积^[22]。

MTHFR 基因在叶酸代谢过程中起关键作用, MTHFR C677T 突变与 NTDs 的发生密切相关,女性存在该突变将导致下一代 NTDs 患病率显著升高^[23]。MTRR 基因多态性的变异可通过降低组织表达,影响叶酸摄取和代谢而引起后代 NTDs^[24]。最近国内一项研究表明 APE1/Ref-1 基因的多态性与 NTDs 的发生有显著关系^[25]。此外,叶酸载体基因突变也可影响人体叶酸浓度导致 NTDs。Findley 等^[26]在 348 个脊髓脊膜膨出病例中确定了 8 个叶酸转运体(SLC19A1)和 12 个叶酸受体(FOLR1、FOLR2、FOLR3)新的基因突变,加强了叶酸细胞内转运和 NTDs 风险之间的联系。Kim 等^[27]发现小鼠线粒体叶酸转运体 SLc25a3 失活会导致叶酸抵抗型的 NTDs,并且在人类 NTDs 病例中也观察到了这种现象。

表观遗传修饰是受环境因素影响的、对基因表达有调节作用的一种调控机制,包括但不限于 DNA 甲基化、组蛋白修饰等。还原型叶酸载体(reduced folate carrier, RFC)是小肠组织中的叶酸运输到细胞所必需的叶酸载体,已证实 RFC A80G 多态性影响 RFC 基因的甲基化,增加 NTDs 风险^[28]。最近一项研究表明,当人脑细胞同型半胱氨酸水平

升高时, 染色质调节剂组蛋白 3 (H3) 在赖氨酸 79 (H3K79Hcy) 上发生同型半胱氨酸化, H3K79Hcy 水平升高导致与神经管闭合相关的基因 (CECR2、SMARCA4、Dnmt3b) 表达减少, NTDs 风险增高^[29]。其他的表观遗传机制, 如组蛋白泛素化和 HOX 基因表达中断, 正在成为潜在的 NTDs 危险因素^[30]。

(三) 肌醇代谢相关基因

流行病学研究表明, NTDs 患儿及孕母的血清肌醇水平明显低于健康对照组, 且补充肌醇可预防叶酸抵抗型 NTDs, 提示肌醇与 NTDs 的发生密切相关。研究发现, IT-PK1 基因表达异常可影响肌醇多聚磷酸衍生物的合成, 导致神经系统发育障碍形成 NTDs^[31]。INPP5E 基因调节胚胎神经发育过程, 其异常表达水平可能导致 NTDs, 但具体功能作用仍不清楚^[32]。目前在欧洲进行的一些初步研究表明, 肌醇与叶酸联合服用具有保护作用^[33], 但仍需要更大规模的研究来证实补充肌醇和叶酸是否比单独使用叶酸能更有效地预防 NTDs。

二、环境因素

1. 营养缺乏 胚胎形成和胎儿快速生长发育过程中需要大量核酸和蛋白质, 叶酸与维生素 B₁₂ 参与一碳单位的合成, 其作为合成嘌呤和嘧啶的原料, 影响单核苷酸的生物合成。因此若孕期叶酸、维生素 B₁₂ 等营养物质缺乏或吸收障碍, 可导致 NTDs 的发生^[34]。

2. 多环芳烃 (PAHs) 是常见的环境污染物, 有研究表明 NTDs 患儿胎盘中的 PAH 浓度明显高于对照组, 母体血清中多环芳烃高浓度是 NTDs 风险因素。致病机制可能是引起 DNA 甲基化异常而导致 NTDs^[35]。

3. 砷 是一种自然环境污染物质, 作为杀虫剂或除草剂在农业上应用广泛, 具有众所周知的致畸性和毒性, 可抑制 DNA 甲基化、DNA 修复; 通过产生活性氧和抑制抗氧化酶导致直接细胞毒性; 损伤微血管胎盘结构, 从而破坏营养运输等。孟加拉国是世界上 NTDs 患病率最高的国家之一^[36], 且大部分人口因饮用井水而过度接触砷, 故在孟加拉国进行的研究尤其具有参考价值^[37]。一项孟加拉国的病例对照研究发现^[38], 父母接触砷与儿童 NTDs 的风险增加有关。

4. 母体高热 许多研究报告了高热对 NTDs 的影响, 大脑在妊娠早期对高热极为敏感, 动物研究和病例报告表明其有致畸和致突变作用, Waller 等^[39]研究证实, 女性孕早期发烧与 NTDs 有显著关联, 但机制至今尚未完全阐明。

5. 药物 红霉素、磺胺类抗生素被证明可能导致无脑畸形。抗癫痫药物中, 卡马西平与丙戊酸钠可显著增加 NTDs 的风险, 丙戊酸钠可能通过破坏胚胎发育过程重要的氧化还原过程而导致 NTDs^[40]。2017 年美国疾控中心的一项研究表明^[41], 与单独使用止痛药物相比, 同时使用非甾体抗炎药和阿片类药物缓解疼痛会增高脊柱裂的发生率。

NTDs 是严重的先天性畸形, 对患儿及家庭影响深远。与 NTDs 相关的环境危险因素众多, 避免接触可有效降低其发病率。未来应借助 NGS、全基因组测序等方法研究人类

NTDs 的遗传基础, 进一步将遗传数据、环境因素和表观遗传修饰相结合, 以获得对 NTDs 病因及发病机制更全面的认识, 有望为 NTDs 提供最佳的预防方案、遗传咨询、治疗策略。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Avagliano L, Massa V, George TM, et al. Overview on neural tube defects: from development to physical characteristics[J]. Birth Defects Res, 2019, 111(19): 1455-1467. DOI: 10. 1002/bdr2. 1380.
- [2] Wolujewicz P, Ross ME. The search for genetic determinants of human neural tube defects[J]. Curr Opin Pediatr, 2019, 31(6): 739-746. DOI: 10. 1097/mop. 0000000000000817.
- [3] Liu JF, Zhang L, Li ZW, 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 Clin Mol Teratol, 2016, 106(4): 267-274. DOI: 10. 1002/bdra. 23486.
- [4] Dean JH, Pauly R, Stevenson RE. Neural tube defects and associated anomalies before and after folic acid fortification[J]. J Pediatr, 2020, 226: 186-194. e4. DOI: 10. 1016/j. jpeds. 2020. 07. 002.
- [5] Shimada IS, Mukhopadhyay S. G-protein-coupled receptor signaling and neural tube closure defects[J]. Birth Defects Res, 2017, 109(2): 129-139. DOI: 10. 1002/bdra. 23567.
- [6] Kim SE, Lei YP, Hwang SH, et al. Dominant negative GPR161 rare variants are risk factors of human spina bifida[J]. Hum Mol Genet, 2019, 28(2): 200-208. DOI: 10. 1093/hmg/ddy339.
- [7] Wang MQ, Marco P, Capra V, et al. Update on the role of the non-canonical Wnt/planar cell polarity pathway in neural tube defects[J]. Cells, 2019, 8(10): 1198. DOI: 10. 3390/cells8101198.
- [8] Deshwar AR, Martin N, Shannon P, et al. A homozygous pathogenic variant in SHROOM3 associated with anencephaly and cleft lip and palate[J]. Clin Genet, 2020, 98(3): 299-302. DOI: 10. 1111/cge. 13804.
- [9] Allache R, Wang MQ, De Marco P, et al. Genetic studies of ANKRD6 as a molecular switch between Wnt signaling pathways in human neural tube defects[J]. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2015, 103(1): 20-26. DOI: 10. 1002/bdra. 23273.
- [10] Chen ZZ, Lei YP, Cao XY, et al. Genetic analysis of Wnt/PCP genes in neural tube defects[J]. BMC Med Genom, 2018, 11(1): 1-9. DOI: 10. 1186/s12920-018-0355-9.
- [11] Wang L, Xiao Y, Tian T, et al. Digenic variants of planar cell polarity genes in human neural tube defect patients[J]. Mol Genet Metab, 2018, 124(1): 94-100. DOI: 10. 1016/j. ymgme. 2018. 03. 005.
- [12] Tian T, Lei YP, Chen YY, et al. Somatic mutations in planar cell polarity genes in neural tissue from human fetuses with neural tube defects[J]. Hum Genet, 2020, 139(10): 1299-1314. DOI: 10. 1007/s00439-020-02172-0.
- [13] Bosoi CM, Capra V, Allache R, et al. Identification and characterization of novel rare mutations in the planar cell polarity gene PRICKLE1 in human neural tube defects[J]. Hum Mutat, 2011, 32(12): 1371-1375. DOI: 10. 1002/humu. 21589.
- [14] Cheng C, Zhao S, Zhu X, et al. The VANGL1 P384R variant

- cause both neural tube defect and Klippel-Feil syndrome[J]. *Mol Genet Genom Med*, 2021, 9 (7): e1710. DOI: 10. 1002/mgg3. 1710.
- [15] Nychyk O, Galea GL, Molè M, et al. Vangl2-environment interaction causes severe neural tube defects, without abnormal neuroepithelial convergent extension [J]. *Dis Model Mech*, 2022, 15 (1): dmm049194. DOI: 10. 1242/dmm. 049194.
- [16] Lei YP, Fathe K, McCartney D, et al. Rare LRP6 variants identified in spina bifida patients[J]. *Hum Mutat*, 2015, 36 (3): 342-349. DOI: 10. 1002/humu. 22750.
- [17] Lei YP, Kim SE, Chen ZZ, et al. Variants identified in PTK7 associated with neural tube defects [J]. *Mol Genet Genom Med*, 2019, 7 (4): e00584. DOI: 10. 1002/mgg3. 584.
- [18] Chen ZZ, Kuang LL, Finnell RH, et al. Genetic and functional analysis of SHROOM1-4 in a Chinese neural tube defect cohort [J]. *Hum Genet*, 2018, 137 (3): 195-202. DOI: 10. 1007/s00439-017-1864-x.
- [19] Lemay P, De Marco P, Traverso M, et al. Whole exome sequencing identifies novel predisposing genes in neural tube defects[J]. *Mol Genet Genom Med*, 2019, 7 (1): e00467. DOI: 10. 1002/mgg3. 467.
- [20] Beaumont M, Akloul L, Carré W, et al. Targeted panel sequencing establishes the implication of planar cell polarity pathway and involves new candidate genes in neural tube defect disorders[J]. *Hum Genet*, 2019, 138 (4): 363-374. DOI: 10. 1007/s00439-019-01993-y.
- [21] Mouden C, Dubourg C, Carré W, et al. Complex mode of inheritance in holoprosencephaly revealed by whole exome sequencing[J]. *Clin Genet*, 2016, 89 (6): 659-668. DOI: 10. 1111/cge. 12722.
- [22] Molloy AM, Pangilinan F, Brody LC. Genetic risk factors for folate-responsive neural tube defects[J]. *Annu Rev Nutr*, 2017, 37: 269-291. DOI: 10. 1146/annurev-nutr-071714-034235.
- [23] Nasri K, Midani F, Kallel A, et al. Association of MTHFR C677T, MTHFR A1298C, and MTRR A66 G polymorphisms with neural tube defects in Tunisian parents[J]. *Pathobiology*, 2019, 86 (4): 190-200. DOI: 10. 1159/000499498.
- [24] Wang YX, Liu Y, Ji WY, et al. Analysis of MTR and MTRR polymorphisms for neural tube defects risk association [J]. *Medicine*, 2015, 94 (35): e1367. DOI: 10. 1097/MD. 0000000000001367.
- [25] Wang XW, Yue HX, Li S, et al. Genetic polymorphisms in DNA repair gene APE1/ref-1 and the risk of neural tube defects in a high-risk area of China[J]. *Reproductive Sci*, 2021, 28 (9): 2592-2601. DOI: 10. 1007/s43032-021-00537-y.
- [26] Findley TO, Tenpenny JC, O'Byrne MR, et al. Mutations in folate transporter genes and risk for human myelomeningocele [J]. *Am J Med Genet A*, 2017, 173 (11): 2973-2984. DOI: 10. 1002/ajmg. a. 38472.
- [27] Kim J, Lei YP, Guo J, et al. Formate rescues neural tube defects caused by mutations in Slc25a32[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115 (18): 4690-4695. DOI: 10. 1073/pnas. 1800138115.
- [28] 张瑞苹, 崔华雷, 蔡春泉. 神经管缺陷的表观遗传学研究进展 [J]. *中华小儿外科杂志*, 2017, 38 (10): 790-794. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253-3006. 2017. 10. 015.
- Zhang RP, Cui HL, Cai CQ. Progress in epigenetics of neural tube defects[J]. *Chin J Pediatr Surg*, 2017, 38 (10): 790-794. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253-3006. 2017. 10. 015.
- [29] Zhang Q, Bai BL, Mei XY, et al. Elevated H3K79 homocystinylation causes abnormal gene expression during neural development and subsequent neural tube defects[J]. *Nat Commun*, 2018, 9 (1): 3436. DOI: 10. 1038/s41467-018-05451-7.
- [30] Lin Y, Yu J, Wu JX, et al. Abnormal level of CUL4B-mediated histone H2A ubiquitination causes disruptive HOX gene expression[J]. *Epigenetics Chromatin*, 2019, 12 (1): 22. DOI: 10. 1186/s13072-019-0268-7.
- [31] Guan Z, Liang YC, Zhu ZQ, et al. Genetic effects of ITPK1 polymorphisms on the risk of neural tube defects: a population-based study[J]. *Reprod Sci*, 2022, 2: 134-136. DOI: 10. 1007/s43032-022-01116-5.
- [32] Yue HX, Zhu XT, Li S, et al. Relationship between INPP5E gene expression and embryonic neural development in a mouse model of neural tube defect[J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 2053-2059. DOI: 10. 12659/msm. 906095.
- [33] Greene NDE, Leung KY, Copp AJ. Inositol, neural tube closure and the prevention of neural tube defects [J]. *Birth Defects Res*, 2017, 109 (2): 68-80. DOI: 10. 1002/bdra. 23533.
- [34] Ayaz R, Asoglu MR. Neural tube defects in eastern Turkey; Is low folate status or vitamin B₁₂ deficiency or both associated with a high rate of NTDs? [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2020, 33 (22): 3835-3840. DOI: 10. 1080/14767058. 2019. 1623778.
- [35] Huang Y, Lin SS, Jin L, et al. Decreased global DNA hydroxymethylation in neural tube defects: association with polycyclic aromatic hydrocarbons [J]. *Epigenetics*, 2019, 14 (10): 1019-1029. DOI: 10. 1080/15592294. 2019. 1629233.
- [36] Mazumdar M. Does arsenic increase the risk of neural tube defects among a highly exposed population? A new case-control study in Bangladesh [J]. *Birth Defects Res*, 2017, 109 (2): 92-98. DOI: 10. 1002/bdra. 23577.
- [37] Obyrcki JF, Lee JJ, Kapur K, et al. A case-control analysis of maternal diet and risk of neural tube defects in Bangladesh [J]. *Birth Defects Res*, 2019, 111 (14): 967-981. DOI: 10. 1002/bdr2. 1505.
- [38] Tindula G, Mukherjee SK, Ekramullah SM, et al. Parental metal exposures as potential risk factors for spina bifida in Bangladesh [J]. *Environ Int*, 2021, 157: 106800. DOI: 10. 1016/j. envint. 2021. 106800.
- [39] Waller DK, Hashmi SS, Hoyt AT, et al. Maternal report of fever from cold or flu during early pregnancy and the risk for noncardiac birth defects, National Birth Defects Prevention Study, 1997-2011 [J]. *Birth Defects Res*, 2018, 110 (4): 342-351. DOI: 10. 1002/bdr2. 1147.
- [40] Piorczynski TB, Lapehn S, Ringer KP, et al. NRF₂ activation inhibits valproic acid-induced neural tube defects in mice [J]. *Neurotoxicol Teratol*, 2022, 89: 107039. DOI: 10. 1016/j. ntt. 2021. 107039.
- [41] Interrante JD, Ailes EC, Lind JN, et al. Risk comparison for prenatal use of analgesics and selected birth defects, National Birth Defects Prevention Study 1997-2011 [J]. *Ann Epidemiol*, 2017, 27 (10): 645-653. e2. DOI: 10. 1016/j. annepidem. 2017. 09. 003.

(收稿日期: 2022-12-12)