



儿童神经管缺陷的病因及危险因素分析

李 旭 综述 梁 平 审校

神经管畸形(Neural Tube Defects, NTDs)是神经管发育过程中闭合失败导致的一种先天性畸形,是小儿神经系统的常见畸形,我国每年约有 8 ~ 10 万人次发生。其病因不清,为多因素共同致病,现就其病因及危险因素的研究进展综述如下。

一、叶酸因素

据统计产妇围孕期补充叶酸可降低 70% ~ 90% 的神经管畸形发生率^[1]。叶酸是豆科植物、新鲜蔬菜中含量最为丰富的 B 族维生素,它不能由人体自身合成,必须通过食物摄取,在体内被还原为四氢叶酸等形式才能发挥生物作用^[2]。但在食物的储存、加工等过程中,大部分叶酸已经损失,仅凭食物不能满足其生理需要,可通过叶酸制剂进行补充,推荐剂量为 0.4 mg/d,但如果孕产妇既往有神经管缺陷胎/患儿,剂量可增加至 4 mg/d。目前全球范围内都把围孕期妇女补充叶酸视为预防神经管缺陷的重要手段,且在这一预防性措施实施后,临床发病率确实有所下降。但经过 40 年的深入研究,叶酸保护作用背后的生化机制仍不甚明了。

叶酸是核糖核酸(RNA)和脱氧核糖核酸(DNA)合成中所需酶的辅助因子,为核苷酸的合成提供所需一碳单位;叶酸在氨基酸的甲基化循环中参与甲基转运,在同型半胱氨酸向蛋氨酸的转化中起到重要作用^[3]。大多数研究表明神经管缺陷的发生是叶酸缺乏导致核苷酸合成和甲基化循环受到限制所致。

临床上可以通过测定孕母血清叶酸的浓度和红细胞的叶酸浓度来评估患儿发生神经管缺陷的风险。在中国、美国以及爱尔兰的病例数据均表明,红细胞内的叶酸浓度为 1 000 nmol/L 是发生神经管缺陷的阈值^[4]。其较血清中叶酸水平更能准确表明红细胞整个生命期内叶酸水平的高低,但由于检测需要专业的实验室,所以临床应用受到一定限制。

在补充叶酸的同时,Burren KA^[5]研究发现,大

豆异黄酮作为抗氧化剂,可以一定程度上增加叶酸的抗细胞凋亡能力,对神经管缺陷的预防起到重要作用,因此妊娠期可以联合补充大豆异黄酮以达到更好的预防作用。

尽管全民补充叶酸的意识逐渐加强,也取得了巨大成就,但神经管缺陷仍然是全球围产期胎儿死亡的主要原因之一,所以在神经管缺陷的发生中,必然有其它致病因素存在。

二、遗传学因素

目前发现有 200 种以上与神经管闭合不全相关的基因,可能通过叶酸/糖/核酸代谢或细胞凋亡等途径致病,但这些基因究竟是如何通过转录再表达后引起神经管缺陷发生的,仍在不断探索中。近年来发现的作用在平面细胞极性(PCP)的基因与之有至关重要的关系,PCP 是 Wnt 信号,在原肠胚和神经胚的形成过程中发挥重要作用,其中包括 Vangl 基因的突变等^[5]。在人类,Vangl 存在两个亚型,即 Vangl1 和 Vangl2,特别是 Vangl1 的错义突变与神经管缺陷有显著关联,在脊椎动物的胚胎发育中,Vangl 蛋白发挥重要作用,Iliescu A^[6]等发现作为 Vangl 蛋白的同源物 R181、R274,对 Vangl 蛋白的功能也起到至关重要的作用,R181 和 R274 突变也将导致人类神经管缺陷的发生。Murdoch JN^[7]等发现 PCP 基因之间的相互作用也会导致不同类型的神经管畸形,包括无脑畸形和脊柱裂等。

此外,Yadav U^[8]等通过流行病学分析发现孕产妇亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)基因 C677T 和蛋氨酸合成酶还原酶(MTRR)基因 A66G 的多态性与神经管缺陷的发生相关。Liu J^[9]等分析了我国 576 例神经管缺陷胎儿后发现,C677T 和儿茶酚-O-甲基转移酶(COMT)基因 G158A 与之有关。Soldano KL 等^[10]发现一氧化氮合成酶 3(NOS3)基因 G594T 的多态性与脊柱裂发生有关,且该单核苷酸的基因多态性和亚甲基四氢叶酸还原酶基因 C677T 的多态性之间的相互作用也得到证实,并通过对 3 种一氧化氮合成酶基因(NOS1, NOS2 和 NOS3)的研究,得出结论:它们可以独立或通过亚甲基四氢叶酸还原酶基因之间相互作用后使神经管缺陷的发

生风险大大增加。除了四氢叶酸还原酶, A66G MTRR (甲硫氨酸合成酶还原酶) 基因, A2756G MTRR (甲硫氨酸合成酶) 基因, 以及 A80G RFC-1 (还原型叶酸载体) 的基因等, 目前已证实 MTHFD1 G1958A 与神经管畸形发生风险增加显著相关^[12]。

其次, Wang L^[13] 通过单基因分析发现, 与代谢性疾病 (如肥胖等) 相关的基因也可增加神经管畸形的发生风险。其次如 ZIC2 基因、PAX 基因、PAX-1 基因、LP 鼠基因发生突变、缺失或表达异常以及 22q11 的缺失等, 都可以导致神经管缺陷的发生^[3]。

三、环境因素

目前环境因素已经成为危害健康的重大隐患, 日常生活中很难规避的一些致畸因素应引起人们足够的重视。Wang L^[13] 等研究发现孕产妇接触多芳烃 (例如空气污染、吸烟、装修材料、汽车尾气等) 会导致胎儿神经管缺陷, 可能与体内清除这些物质的过程中产生的某些中间代谢产物有关。Makelarski JA^[14] 等发现孕母从事的工作若接触诸如杀虫剂、除草剂等农毒类药物可以导致胎儿神经管缺陷的发生。另外通过动物实验表明, 出生前暴露于汞、铅、镉、砷可诱导胎儿发生神经管畸形。Jin L^[15] 等通过测定目前血清浓度后发现: 汞浓度过高与煤的燃烧有关, 汞、砷在母血过高则与进食鱼、虾、贝类以及猪、牛、羊肉有关, 进一步指出高血锰和神经管畸形的风险之间表现出明显的剂量-反应关系。曾有人针对神经管缺陷患儿头发中的无机元素进行检测, 发现铝、银等元素增加, 且它们的神经毒性还可能参与了神经管缺陷病情的发展。

日常生活中孕产妇饮用茶叶, 可能增加神经管缺陷的发生, 可能是因为儿茶酚-O-甲基转移酶 (COMT) 参与茶多酚的甲基化代谢, 从而引起该病的发生。

Bond S^[16] 发现孕产妇使用阿片类药物, 也可能增加发生神经管缺陷的风险, 其原因可能与其作为镇痛药, 它的阿片受体参与脑及器官发育中细胞的增值和 DNA 合成, 并发挥负性生长调节剂的作用有关。Wang M^[17] 等通过对我国山西、山东两省 459 位产妇分析后发现, 妊娠前 3 个月孕妇感冒或发烧以及使用退热药都会增加神经管缺陷的发生率。其次, 孕期使用抗癫痫药物 (如丙戊酸等) 更是一个危险因素, 原因可能是它特异性抑制组蛋白脱乙酰基酶, 改变神经管发育过程中相关基因的表达^[18]。另外一些细胞毒类药物、磺胺类药物、抗生素、避孕药、止吐药等也可能对神经管缺陷的发生有促进作用^[19]。

其次如在孕早期感染 CMV (巨细胞病毒)、风疹病毒、弓形虫等都可能引起神经管缺陷的发生。

四、孕妇的身体因素

妊娠期糖尿病可能引起胎儿神经管缺陷^[20]。高血糖会下调胚泡细胞的抗凋亡基因 Bax, 同时还会上调促凋亡基因 Bcl-2, 以此引起细胞凋亡; 并通过 Caspase-8 激活促凋亡基因 Bid 和 Caspase-9 的裂解, 促进细胞凋亡, 与此同时, 高血糖还会使胚泡细胞的氧化应激加强, 从而促进 C-Abl 表达, c-Abl 与 p53 蛋白结合后, p53 核内表达增加, 又促进细胞凋亡, 由此导致神经管发育异常, 从而引起各种类型的神经管缺陷^[21-23]。当然也可能是由于高血糖抑制了神经管闭合所需基因的表达, 如 PAX3。

其次孕妇肥胖也是发生神经管缺陷的危险因素, Rasmussen SA^[24] 通过病例研究得出结论: 孕妇超重、肥胖、严重肥胖者生出神经管缺陷后代的概率分别是正常孕妇的 1.22 倍、1.70 倍和 3.11 倍。且超重/肥胖的母亲 (BMI ≥ 24.0) 通过补充叶酸的预防作用较低体重/正常体重的母亲 (BMI < 24.0) 作用为弱。

当然, 例如多胎妊娠、接触烟酒、多食泡菜等腌渍类食品等, 也可能与神经管缺陷的发生有关, 其中多胎妊娠可能与孕妇营养需求相应增加有关, 而后两者则可能由于其中含有致畸物所致。

五、其他因素

除上述因素外, 微量元素、VitB₆、VitB₁₂ 的缺失也可能会影响胚胎的发育^[25]。母孕期摄入胆碱和甜菜碱的含量过低, 也是一个危险因素^[26]。另外, 伏马毒素 B1 (FB1) 存在于以玉米为原料的食品中, 可能会阻断叶酸在体内的运输而引起神经管缺陷^[27]。也有报道称, 缺碘或可为一个危险因素, 对于碘缺乏地区孕前、孕期补碘可以预防神经管缺陷的发生。

综上所述, 神经管缺陷的病因是遗传因素与环境因素共同作用的结果, 一旦发生, 致死致残率极高, 早期预防是重点, 做好孕前准备、孕期产检及规避生活中的危险因素, 养成良好的生活习惯可以预防该病的发生。而目前该病多为外科手术治疗, 许多科学家认为基因治疗可以从根本上治疗疾病, 并正在加强这方面的研究工作^[28], 希望未来可以成为减少该病的重要手段。

参考文献

- of the MTHFR gene to identify variants associated with myelomeningocele[J]. Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology, 2012, 94(2): 84-90.
- 2 Imbard A, Benoist J F, Blom H J. Neural tube defects, folic acid and methylation[J]. International journal of environmental research and public health, 2013, 10(9): 4352-4389.
- 3 尤胜, 罗淄资. 神经管缺陷的病因, 预防与产前控制[J]. 医学与哲学: 临床决策论坛版, 2007, 28(3): 13-15.
- 4 Crider KS, Devine O, Hao L, et al. Population red blood cell folate concentrations for prevention of neural tube defects: Bayesian model[J]. BMJ, 2014, 349: g4554.
- 5 诸静其, 金惠明, 施诚仁. 小儿脊髓纵裂诊治的进展[J]. 临床小儿外科杂志, 2003, 2(1).
- 6 Burren KA, Savary D, Massa V, et al. Gene-environment interactions in the causation of neural tube defects: folate deficiency increases susceptibility conferred by loss of Pax3 function[J]. Human molecular genetics, 2008, 17(23): 3675-3685.
- 7 Iliescu A, Gravel M, Horth C, et al. Independent Mutations at Arg181 and Arg274 of Vangl Proteins That Are Associated with Neural Tube Defects in Humans Decrease Protein Stability and Impair Membrane Targeting [J]. Biochemistry, 2014, 53(32): 5356-5364.
- 8 Murdoch JN, Damrau C, Paudyal A, et al. Genetic interactions between planar cell polarity genes cause diverse neural tube defects in mice[J]. Disease models & mechanisms, 2014, 7(10): 1153-1163.
- 9 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]. Metabolic brain disease, 2014, 30(1): 7-24.
- 10 Liu J, Zhang Y, Jin L, et al. Variants in maternal COMT and MTHFR genes and risk of neural tube defects in offspring [J]. Metabolic brain disease, 2014, 30(2): 507-513.
- 11 Soldano KL, Garrett ME, Cope HL, et al. Genetic Association Analyses of Nitric Oxide Synthase Genes and Neural Tube Defects Vary by Phenotype [J]. Birth Defects Research Part B: Developmental and Reproductive Toxicology, 2013, 98(5): 365-373.
- 12 Jiang J, Zhang Y, Wei L, et al. Association between MTHFD1 G1958A polymorphism and neural tube defects susceptibility: a meta-analysis[J]. 2014.
- 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 Research Part A: Clinical and Molecular Teratology, 2014, 100(1): 13-21.
- 14 Makelarski JA, Romitti PA, Rocheleau CM, et al. Maternal periconceptional occupational pesticide exposure and neural tube defects [J]. Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology, 2014, 100(11): 877-886.
- 15 Jin L, Liu J, Ye B, et al. Concentrations of selected heavy metals in maternal blood and associated factors in rural areas in Shanxi Province, China[J]. Environment international, 2014, 66: 157-164.
- 16 Bond S. Maternal Use Of Opioids Near Conception May Increase Risk Of Neural Tube Defects [J]. Journal of Midwifery & Women's Health, 2014, 59(1): 101-103.
- 17 Wang M, Wang ZP, Gong R, et al. Maternal flu or fever, medications use in the first trimester and the risk for neural tube defects: a hospital-based case-control study in China [J]. Child's Nervous System, 2014, 30(4): 665-671.
- 18 Ornoy A. Valproic acid in pregnancy: how much are we endangering the embryo and fetus? [J]. Reproductive Toxicology, 2009, 28(1): 1-10.
- 19 Rasmussen SA. Maternal obesity and risk of neural tube defects [J]. Am J Obstet Gynecol, 2008, 198(6): 611-618.
- 20 Yang P, Li X, Xu C, et al. Maternal Hyperglycemia Activates an ASK1 - FoxO3a - Caspase 8 Pathway That Leads to Embryonic Neural Tube Defects [J]. Science signaling, 2013, 6(290): ra74-ra74.
- 21 官臻, 王建华, 牛勃. 细胞凋亡与神经管畸形 [J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2012, 2: 016.
- 22 Zhao Z, Yang P, Eckert RL, et al. Caspase-8: a key role in the pathogenesis of diabetic embryopathy [J]. Birth Defects Research Part B: Developmental and Reproductive Toxicology, 2009, 86(1): 72-77.
- 23 García G D, García D R. [Recent advances in the pathogenesis of diabetic embryopathy] [J]. Revista medica de Chile, 2009, 137(12): 1627-1635.
- 24 谷茜, 刘佳琦, 何达, 等. 神经管缺陷发生原因的循证医学研究 [J]. 中国妇幼保健, 2011, 26(24): 3825-3829.
- 25 Cetin I, Berti C, Calabrese S. Role of micronutrients in the periconceptional period [J]. Human reproduction update, 2010, 16(1): 80-95.
- 26 Lavery AM, Brender JD, Zhao H, et al. Dietary intake of choline and neural tube defects in Mexican Americans [J]. Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology, 2014, 100(6): 463-471.
- 27 Voss KA, Riley RT, Gelineau-van Waes J. Fumonisin B1 induced neural tube defects were not increased in LM/Bc mice fed folate - deficient diet [J]. Molecular nutrition & food research, 2014, 58(6): 1190-1198.
- 28 刘福云, 胡廷泽. 基因治疗在神经干细胞研究中的应用 [J]. 临床小儿外科杂志, 2002, 1(5): 352-356.