

胎儿神经管畸形的预防与治疗研究进展

张燕秋,黄琬淇,袁正伟,顾 卉

(中国医科大学附属盛京医院国家卫生健康委小儿先天畸形重点实验室,辽宁 沈阳 110004)

[摘要]神经管畸形(NTDs)是胚胎发育过程中因神经管闭合障碍所致的先天性畸形,已成为影响人口质量的重大公共卫生挑战。目前预防策略主要包括叶酸及其他营养素的补充,并强调改善母体生活环境以减少有害暴露。而在治疗方面,产前手术和产后修复手术已取得一定进展,但仍存在技术局限性和并发症风险。未来发展方向包括干细胞疗法和组织工程技术的应用,这些新技术展现出了广阔前景,为NTDs的治疗带来了全新的希望,但仍需进一步研究以实现临床转化。本文综述了胎儿神经管畸形的预防与治疗研究进展,为妇幼保健工作者和研究者提供参考。

[关键词]神经管畸形;预防策略;叶酸;手术治疗;干细胞治疗

Doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2026.05.002

[中图分类号]R174

[文献标识码]A

[文章编号]1673-5293(2026)05-0012-07

Progress in research on prevention and treatment of fetal neural tube defects

ZHANG Yanqiu, HUANG Wanqi, YUAN Zhengwei, GU Hui

(NHC Key Laboratory of Congenital Malformation, Shengjing Hospital of

China Medical University, Liaoning Shenyang 110004, China)

[Abstract] Neural tube defects (NTDs) are congenital malformations caused by failure to neural tube closure during embryonic development, and pose a significant public health challenge that impacts population quality. Current preventive strategies mainly include supplementation of folic acid and other nutrients and emphasizes improving maternal living environment to reduce harmful exposures. In terms of treatment, prenatal and postnatal repair surgeries have achieved some progress, yet technical limitations and complication risks remain. Future treatment directions involve in application of stem cell therapy and tissue engineering technologies, which show broad prospects and offer new hope for the treatment of NTDs, though further researches are needed to realize clinical translation of these new technologies. This article reviews recent advances in research on prevention and treatment of fetal NTDs, so as to provide references for maternal and child health professionals and researchers.

[Key words] neural tube defect; prevention strategy; folic acid; surgical treatment; stem cell therapy

1 前言

神经管畸形(neural tube defects, NTDs)是重大的神经系统先天性结构畸形,也是全球常见的出生缺陷类型之一,起源于胚胎发育过程中神经管未能完全闭合,表现为无脑儿、脊柱裂、脑膨出等^[1]。NTDs发病率受到种族、地域及社会经济等多重因素的影响,并在全球范围内呈现明显差异。在发达国家中,美国和英国的发病率较高,而日本的发病率则相对较低。而在我国,NTDs发病分布同样存在地区差异,这一差异在南北方和城乡地区尤为显著,具体表现为北方地区的发病率显著高于南方,农村地区

显著高于城镇^[2]。NTDs作为一个全球性公共卫生问题,不仅带来沉重的社会经济负担,也构成了持续的临床与公共卫生挑战。2015年全球流行病学数据显示,NTDs的发病例数估计为260 100例,总体发病率为1.9‰^[3]。已有研究表明,尽管在发达国家中NTDs患病率呈持续下降趋势,但许多发展中国家的患病率仍维持在1‰至11‰的高位,是发达国家的四倍多^[4],说明NTDs发病率高可能与地区社会发展水平密切相关。随着生活水平的改善和围孕期及孕早期妇女补充叶酸预防NTDs政策的不断推行,NTDs在我国的发病率大幅降低^[5]。2000年到2023年的数据显示我国围产期NTDs的发生率为

[收稿日期]2025-10-31

[基金项目]国家自然科学基金资助项目(82571960;82502070;82271730)

[作者简介]张燕秋(1998—),女,博士研究生,主要从事神经管畸形研究。

[通讯作者]顾 卉,研究员。

1.28%^[6]。然而,在全球范围内,NTDs 在出生缺陷中的发病率占比依然很高,其公共卫生负担不容忽视,仍需持续予以关注。本文旨在综述胎儿神经管畸形的预防与治疗研究进展,为妇幼保健工作者和相关研究者提供参考。

2 预防策略

2.1 叶酸及其他营养素补充

2.1.1 叶酸

研究发现胎儿神经管闭合需要母体环境提供适量的必需营养素,而孕前及孕早期叶酸摄入量不足与 NTDs 发病率增加有关。叶酸是天然存在的水溶性维生素 B9,是一种人体无法自身合成、必须从外界摄取的必需微量营养素,广泛存在于豆类、绿叶蔬菜、水果、动物肝脏及强化谷物等多种食物中。叶酸能够促进细胞生长分化,并参与红细胞的生成,尤其在妊娠早期对胎儿发育具有重要作用。近年来,叶

酸补充已被证实可显著降低 NTDs 发生风险^[7]。研究表明,自叶酸强化措施推行以来,全球脊柱裂和无脑畸形的患病率从以往的 2.5%显著降低至 0.5%,降幅达到 80%^[8]。而在应对 NTDs 的风险防范上,国内外不同学术团体对 NTDs 的风险分组及一级预防措施存在细微差异,主要是针对备孕或孕早期妇女,系统收集其夫妻双方的疾病史、生育史、家族史、用药史、饮食及行为习惯等信息,并辅以必要的体格与实验室检查。基于以上检查结果,可依据个体情况将妇女划分为 3 个风险组,并制定相应的预防策略^[2,9],见表 1。此外,临床医生还需综合评估女性的膳食叶酸摄入、血液叶酸水平、亚甲基四氢叶酸还原酶(5, 10-methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR)等叶酸代谢关键基因的突变情况以及备孕时间等因素,为孕前及孕早期女性制定个体化的叶酸补充剂量与时限,实现精准预防。

表 1 NTDs 风险分级及叶酸等营养素补充建议

Table 1 Risk stratification for NTDs and supplementation recommendations for folic acid and other nutrients

风险分级	适用人群	孕前至妊娠 12 周补充方案	妊娠 13 周至产后补充方案
低风险女性	健康状态良好,无 NTDs 个人史或家族史	剂量:0.4~0.8 mg 叶酸和 2.6 ug 维生素 B12 时长:至少孕前 3 个月,至妊娠满 3 个月	剂量:0.4~0.8 mg 叶酸和 2.6 ug 维生素 B12 时长:持续整个孕期,至产后 4~6 周或整个母乳喂养期
中风险女性	①患以下一种或多种疾病:癫痫、糖尿病、肥胖或胃肠道吸收不良性疾病。 ②正在服用以下一种或多种药物:卡马西平、丙戊酸、苯妥英钠、扑米酮、苯巴比妥、二甲双胍、甲氨蝶呤等。	剂量:0.8~1.0 mg 叶酸和 2.6 ug 维生素 B12 时长:至少孕前 3 个月,至妊娠满 3 个月	剂量:0.4~1.0 mg 叶酸和 2.6 ug 维生素 B12 时长:持续整个孕期,至产后 4~6 周或整个母乳喂养期
高风险女性	①夫妻双方中有一方患 NTDs 或曾有 NTDs 生育史 ②夫妻双方有一方家族有 NTDs 病史 ③患高同型半胱氨酸血症的女性	剂量:4.0~5.0 mg 叶酸和 2.6 ug 维生素 B12 时长:至少孕前 1 个月,至妊娠满 3 个月 特别建议:高同型半胱氨酸血症妇女需先通过药物治疗,待血液同型半胱氨酸水平降至正常后再计划受孕。	剂量:0.4~1.0 mg 叶酸和 2.6 ug 维生素 B12 时长:持续整个孕期,至产后 4~6 周或整个母乳喂养期

2.1.2 其他营养素

维生素 B12,又称钴胺素,是一种人体必需的水溶性维生素,在个体的神经髓鞘形成、大脑发育及机体生长过程中发挥着关键作用。围孕期及妊娠阶段维持充足的维生素 B12 水平对胎儿发育尤为重要。研究指明,人体摄入的叶酸需经由维生素 B12 作为辅酶,转化为活性形式 5-甲基四氢叶酸才能在人体发挥生理功能,为确保叶酸在预防 NTDs 中充分发挥作用,必须同时保证充足的维生素 B12 水平^[10]。因此,在围孕期选择同时含有叶酸与维生素 B12 的

补充剂,通过二者的协同作用,能够显著优于单一补充的预防效果^[11],见表 1。

肌醇,又称维生素 B8/Bh,是一种糖醇类物质。研究表明,肌醇既是细胞膜结构组分,也是重要的细胞内信使。尽管叶酸是当前 NTDs 预防的基础手段,但仍有部分 NTDs 无法通过叶酸预防,这类 NTDs 被归类为叶酸抵抗型或叶酸不敏感型^[12]。Leung 和 Rajesh 等人的研究结果均表明,在小鼠或斑马鱼体内提高肌醇含量能够降低 NTDs 的发病率,说明通过补充肌醇可显著降低叶酸不敏感型

NTDs 的发生风险^[13-14]。流行病学进一步分析发现,孕妇血清肌醇水平低与胎儿 NTDs 风险升高呈正相关,此外,脊柱裂患儿与健康新生儿相比,其血清肌醇浓度也明显偏低^[15]。同时,现有的临床试验也显示,相较于单独补充叶酸,高风险孕妇联合补充肌醇与叶酸可进一步降低 NTDs 发生率,且无明显不良妊娠反应^[16]。综上,孕前或孕早期补充肌醇可能对预防 NTDs 具有一定潜力,但目前相关临床证据依然有限。同时,受限于高风险孕妇对随机分组方案的接受度,未来仍需开展更多随机对照试验,以验证肌醇对 NTDs 的实际预防效果,为解析叶酸抵抗型/叶酸不敏感型 NTDs 提供理论及实验依据。

2.2 生活环境

母体环境暴露,是除遗传与营养因素外对 NTDs 发生较为重要的风险因素。根据暴露途径,可分为两大类:一是经母体摄入或接触后进入体内

的物质,如特定药物、酒精及烟雾等。二是直接作用于母体的外源性因素,如高温、环境污染物等。这些有害物质可穿过胎盘屏障,干扰胚胎正常发育过程,从而增加 NTDs 发生风险。近年来,越来越多研究表明,母体内纳米塑料积累可引发胎儿 NTDs^[17],但均聚焦于浅层的表型研究,对其具体致病机制仍研究较少,尚需进一步探讨。此外,职业暴露也是不可忽视的风险来源。Kim 团队针对德克萨斯州的一项研究发现,女性从事商业/金融、医疗实践及清洁/维护等领域的职业,其子代患 NTDs 的风险显著升高^[18]。综上,孕妇的生活与职业环境对胎儿神经管发育具有重要影响。在孕前及孕早期阶段,通过主动远离污染物、改善不良物理环境并建立健康生活习惯,可有效降低 NTDs 发生风险,为胎儿正常发育提供保障(表 2)。

表 2 NTDs 环境风险与防护建议

Table 2 Environmental risks and protection recommendations for NTDs

风险类型	主要环境风险因素	防护建议
有害化学物暴露	农药、除草剂、杀虫剂、杀菌剂等有毒药物 ^[19] 二氯二苯基三氯乙烷、多氯联苯和多溴二苯醚等有机污染物 ^[20-21]	孕前及孕期应尽量远离农药喷洒环境、食用充分清洗的果蔬,避免食用污染水域的鱼类
	烟雾(多环芳烃、尼古丁、一氧化碳等) ^[22]	严格戒烟并规避二手烟,避免室内煤炉取暖
	酒精过量摄入 ^[23]	备孕期间父母双方均应避免酗酒
重金属暴露	砷、铅、汞、镉、铬等 ^[24]	妊娠期应尽可能避免暴露于皮革业、电镀业、铬盐与铬矿冶炼业等重金属暴露环境
物理环境	电离辐射、紫外线、高温暴露 ^[25-27]	妊娠早期尽量避免放射性检查,如必须进行,应告知医生怀孕情况并采取防护措施 妊娠早期避免长时间暴露于紫外线 妊娠早期避免使核心体温过度升高,避免长时间泡温泉、蒸桑拿

3 治疗策略

NTDs 的临床治疗已形成从产前到产后的完整诊疗体系。根据疾病类型和严重程度,临床均可提供个体化的治疗方案。在 2021 年,加拿大妇产科医师协会发布的一项指南明确指出,对于孤立性的开放性 NTDs,医生应向家庭提供产前修复、产后修复或终止妊娠三种选择,并协助家庭做出最适合的选择^[28]。截止目前,临床上针对 NTDs 的治疗主要围绕两个方向:一是产前通过手术在母体内直接修复胎儿脊柱缺陷,从源头阻止神经进一步受损;二是产后采用更精细的手术治疗方式,最大程度保护神经

功能。

3.1 产前手术治疗

产前胎儿修复术是一种针对胎儿在母体内存在的结构异常或疾病进行干预的手术,是开放性脊柱裂病例的重要治疗方案,其中脊髓脊膜膨出是主要适应证。需要特别强调的是,并非所有脊髓脊膜膨出病例都适合接受产前修复术,其适用性需通过多学科评估,综合考虑病变位置、孕周、是否合并其他畸形及母体状况等因素。脊髓脊膜膨出产前修复手术主要包括开放式胎儿修补术和胎儿宫内微创修补术,手术适宜窗口通常为妊娠 19 至 26 周^[29]。目前全球约有 50 家医疗机构提供产前修复手术^[30]。早

年间的随机对照试验已明确看到,开放式子宫内修复可以改善 Arnold-Chiari II 畸形、降低脑室腹腔分流率,同时改善远端神经功能^[31]。胎儿镜双层修补术是胎儿宫内微创修补术的新型方式,在 2017—2024 年纳入研究的 50 例开放性 NTDs 中,利用胎儿镜双层修补术进行的手术没有新生儿死亡病例的报道,并且其所带来的产科及围产期结局与开放式手术效果相当^[32]。

实际上,这两种产前修复手术都伴随着一系列围产期风险,在需要引产的病例中,胎盘早剥的发生率在开放式胎儿手术组为 4.51%,而在宫腔镜胎儿

手术组为 1.66%。而术中轻度并发症(包括术中出血、感染及围术期输血)的发生率在两组间也存在显著差异,宫腔镜手术组为 4.33%,而开放式胎儿手术组则高达 16.26%。此外,开放式胎儿手术可能增加后续妊娠子宫破裂或开裂的风险,而此类并发症在宫腔镜手术后的报道较为罕见^[33]。目前,尽管两种产前修复手术存在差异(表 3)^[29-30,34-36],但相关研究仍在持续进行。可以预见的是,从现在到未来,医学界将逐步完善技术方案,找到既能最大限度保障胎儿健康,又能将母体风险降至最低的更优解决方案。

表 3 产前开放式与胎儿镜手术对比总结

Table 3 Comparison of prenatal open intrauterine fetal repair surgery and prenatal fetoscopic double-layer closure surgery

要素	开放式手术	胎儿镜手术
手术适应证	孕周 19~26 周 ^[30] 病变水平 T1-S1 ^[29-30] 存在 Chiari II 畸形 ^[29-30] 正常核型 ^[29-30]	基本与开放手术相同 ^[29-30,35] 部分中心对孕周要求更宽松(如可至 28 周) ^[35]
母体近期风险	手术创伤大 ^[30-31] 术中出血风险稍高 ^[34] 术后恢复较慢 ^[34]	手术创伤小 ^[29-30] 胎膜早破风险高(尤其经皮法) ^[29-30] 宫内感染风险略高 ^[34]
母体远期影响	子宫必有瘢痕,34%-49%出现薄弱或裂开 ^[34-35] 所有后续妊娠必须剖宫产 ^[30,35] 未来有约 10%的子宫破裂风险 ^[35]	子宫基本无瘢痕 ^[35] 可尝试阴道分娩 ^[35] 对未来生育几乎无影响 ^[36]
胎儿/新生儿预后	显著降低脑积水分流率($\approx 40\%$) ^[30,35] 显著改善运动功能 ^[30,35]	疗效与开放手术相当 ^[35-36] 分流率和运动功能改善程度相似 ^[35] 修补处裂开风险略高 ^[35]

3.2 产后手术治疗

产前胎儿修复手术为脊髓脊膜膨出的治疗带来了突破,但其应用有特定指征,存在一定的限制。对于选择继续妊娠但未进行或不适于该手术的病例,产后治疗仍是不可或缺的主要方案^[37]。当前,对于无法进行产前手术的脊髓脊膜膨出患儿,主张在出生后 12~48 小时内进行修复手术,可一定程度上提高患儿的生存率和改善器官功能水平。尽管手术干预率略有改善,但生存期还相对较低。除脊髓脊膜膨出外,临床实践针对部分脑膨出类型也能够进行产后手术治疗,其手术核心原则包括疝囊切除与硬膜缺损修补。在实际操作过程中,由于不同类型脑

膨出的病理特点及临床表现存在显著差异,手术时机与具体术式的选择仍需遵循个体化原则进行综合判断^[38]。近年来,尽管通过高分辨率成像、充分和适当的手术治疗以及全面的术后护理等手段,新生儿脑膨出的死亡率已显著改善,但脑积水、Chiari 畸形等伴发疾病仍对疾病的预后有着不利影响^[36]。

现阶段,虽然产前或产后修复手术为众多患儿提供了生存希望,但其总体疗效仍有待提升,且术后长期管理充满挑战。因此,针对不同的患病类型,制定个体化的综合治疗策略显得尤为重要。

3.3 新兴治疗技术

近年来,多能干细胞疗法和组织工程技术的兴

起为 NTDs 治疗带来了突破。这些创新方法不仅在疾病模型和机制研究层面展现出了巨大潜力,更在临床治疗上开辟了新途径。干细胞治疗作为再生医学的核心,在 NTDs 治疗中展现出新的价值。基础研究为干细胞治疗的可行性提供了重要依据:在鸡胚模型中,羊膜腔内注射人胚胎干细胞可显著提升手术诱导的脊柱神经管缺损的再闭合能力^[39]。笔者研究团队开展的动物实验进一步证实,通过羊膜腔递送骨髓来源的间充质干细胞可有效修复多个组织缺损,并显著恢复神经功能^[40]。研究表明,间充质干细胞介导的宫内修复能显著改善动物模型的运动功能,为临床转化提供了重要的实验支撑^[41]。

基于临床前的研究结果,干细胞治疗已逐步迈向临床应用探索阶段。早期临床研究表明,在产后修复手术的同时,将自身骨髓干细胞注入脊髓和骶尾部,最终使约 50% 的脊髓脊膜膨出患儿的肌力得到改善,其中 22% 的患儿显著恢复肌力^[42]。这一人体实验证据为干细胞治疗的临床转化提供了初步证据。而基于组织工程技术的 NTDs 治疗方案则通常包含三个核心组件:支架材料、干细胞与生长因子。在巴西的 CECAM 临床试验中,10 例胎儿接受了纤维素补片胎儿镜手术,该方式无需缝合硬脑膜而是直接将补片覆盖于缺损处,取得了令人满意的初步效果^[43]。生物纤维素是一种具有良好生物相容性的天然材料,Lapa 等人的研究结果显示,生物纤维素在绵羊胎儿及人类病例中可诱导新生硬脊膜形成,有效隔离神经组织与周围组织粘连,显著降低了术后脊髓栓系的发生率(仅 4.4%)^[44]。针对较大面积的胎膜缺损,有研究报道,采用由硅胶层和真皮基质组成的双层皮肤替代物覆盖在生物纤维素补片表面,可实现缺损区域的完全封闭,为复杂缺损修复提供了新的技术思路^[45]。

尽管这些新兴治疗技术具有广阔前景,但目前仍处于探索阶段。干细胞治疗在动物实验与早期临床研究之间存在转化技术鸿沟,向脊髓部位注射自身骨髓干细胞等治疗方法在人体中的长期安全性、最佳细胞来源与递送时间方式等具体方案还需要进一步研究;组织工程技术也存在胎膜早破、支架降解与组织再生不匹配等风险^[43]。未来需要开展更多高质量的长期随访研究和随机对照试验,以优化这些技术方案,推动其从实验研究向安全有效的临床

应用转化。

4 总结与展望

NTDs 作为全球持续关注的重大公共卫生问题,其防治与治疗仍面临严峻挑战。在预防方面,主要有以下四点,一是育龄妇女叶酸水平不足及叶酸不敏感性 NTDs 缺乏有效干预手段、二是基于基因特征的个体化预防策略的缺失,三是意外妊娠和环境暴露风险。在治疗方面,现有的方法存在显著的局限:产前修复手术伴随母体子宫破裂、大出血及胎儿早产、脑损伤等高风险;而产后修复手术则难以逆转已形成的神经功能损伤,且术后感染、脑脊液漏等并发症高发,严重影响患儿的远期预后^[46]。

为突破上述局限,未来应聚焦两大核心方向。一是提升预防策略的精准化。侧重研究非叶酸敏感性 NTDs 的病因,通过大队列研究和多中心临床试验验证如肌醇等新型预防方案的有效性,并开发整合遗传、营养与环境信息的个体化风险评估工具,以弥补当前的研究局限。二是治疗手段的突破。重点探索干细胞治疗、组织工程生物材料等再生医学策略,不再局限于传统解剖结构的修复,而是致力于实现神经功能的根本性恢复。

NTDs 的预防与治疗依赖于跨学科的合作,需要构建一个涵盖基础研究、临床医学与公共卫生的新体系,将前沿科学的发现快速转化为临床方案与公共政策。通过精准医学与前沿生物技术的结合,有望实现 NTDs 发生率及致死率的进一步降低,改善患儿预后及长期生活质量。

[参考文献]

- [1]Greene N D, Copp A J. Neural tube defects[J]. *Ann Rev Neurosci*, 2014, 37: 221-242.
- [2]Finnell R H, Caiaffa C D, Kim S E, et al. Gene environment interactions in the etiology of neural tube defects [J]. *Front Genet*, 2021, 12: 659612.
- [3]Blencowe H, Kancherla V, Moorthie S, et al. Estimates of global and regional prevalence of neural tube defects for 2015: a systematic analysis[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2018, 1414(1): 31-46.
- [4]Bitew Z W, Worku T, Alebel A, et al. Magnitude and associated factors of neural tube defects in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Glob Pediatr*

- Health, 2020, 7: 2333794X20939423.
- [5] 于敏, 刘楚阳, 宋晖, 等. 西安市围产儿 NTDs 率数学模型预测及比较分析[J]. 中国妇幼健康研究, 2020, 31(12): 1612-1618.
- [6] Kang L Y, Guo Z R, Shang W J, et al. Perinatal prevalence of birth defects in the mainland of China, 2000-2021: a systematic review and meta-analysis[J]. World J Pediatr, 2024, 20(7): 669-681.
- [7] 杨晓二, 王慧, 朱晓琴. 淮安地区围产儿出生缺陷现状及育龄女性叶酸补充情况[J]. 中国妇幼健康研究, 2022, 33(12): 90-94.
- [8] Wagh K, Kancherla V, Dorsey A, et al. A global update on the status of prevention of folic acid-preventable spina bifida and anencephaly in year 2022 [J]. Birth Defects Res, 2024, 116(5): e2343.
- [9] 围受孕期增补叶酸预防神经管缺陷指南(2017)[J]. 临床医学研究与实践, 2017, 2(34): 201.
- [10] Finkelstein J L, Fothergill A, Venkatramanan S, et al. Vitamin B12 supplementation during pregnancy for maternal and child health outcomes [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2024, 1(1): CD013823.
- [11] Nie L, Liu X, Li X, et al. Beyond folate: the emerging role of maternal vitamin B12 in neural tube development[J]. Nutrients, 2025, 17(12): 2040.
- [12] Bupp C P, Sarasua S M, Dean J H, et al. When folic acid fails: insights from 20 years of neural tube defect surveillance in South Carolina[J]. Am J Med Genet A, 2015, 167A(10): 2244-2250.
- [13] Rajesh V, Karthi S, Kumudhavalli M V. Protective effect of myo-inositol against decitabine-induced neural tube defects in embryonic zebrafish[J]. Neurotox Res, 2025, 43(2): 14.
- [14] Leung K Y, Weston E, De Castro S C P, et al. Association of embryonic inositol status with susceptibility to neural tube defects, metabolite profile, and maternal inositol intake[J]. FASEB J, 2024, 38(11): e23738.
- [15] Groenen P M, Kloosterman R, Schijvenaars M M, et al. Spina bifida and genetic factors related to myo-inositol, glucose, and zinc[J]. Mol Genet Metab, 2004, 82(2): 154-161.
- [16] Greene N D, Leung K Y, Gay V, et al. Inositol for prevention of neural tube defects: a pilot randomized controlled trial-CORRIGENDUM[J]. Br J Nutr, 2016, 115(9): 1697.
- [17] Wang M, Rücklin M, Poelmann R E, et al. Nanoplastics causes extensive congenital malformations during embryonic development by passively targeting neural crest cells[J]. Environ Int, 2023, 173: 107865.
- [18] Kim J, Langlois P H, Mitchell L E, et al. Maternal occupation and the risk of neural tube defects in offspring [J]. Arch Environ Occup Health, 2018, 73(5): 304-312.
- [19] Felisbino K, Milhorini S D S, Kirsten N, et al. A systematic review of parental occupational pesticide exposure and geographical proximity to agricultural fields in association with neural tube defects[J]. Toxics, 2025, 13(1): 34.
- [20] Jia X Q, Li Y, Jin L, et al. Association of co-exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and metal (loid) s with the risk of neural tube defects: a case-control study in Northern China[J]. Biomed Environ Sci, 2025, 38(2): 154-166.
- [21] 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]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011, 108(31): 12770-12775.
- [22] Chen H, Zhang Y, Zhang L, et al. Indoor air pollution from coal combustion and tobacco smoke during the periconceptional period and risk for neural tube defects in offspring in five rural counties of Shanxi Province, China, 2010-2016[J]. Environ Int, 2023, 171: 107728.
- [23] Jarmasz J S, Basalah D A, Chudley A E, et al. Human brain abnormalities associated with prenatal alcohol exposure and fetal alcohol spectrum disorder[J]. J Neuropathol Exp Neurol, 2017, 76(9): 813-833.
- [24] Huang W, Fu J, Yuan Z, Gu H. Impact of prenatal exposure to metallic elements on neural tube defects: insights from human investigations[J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2023, 255: 114815.
- [25] Atlaw D, Tekalegn Y, Sahledengle B, et al. Magnitude and determinants of neural tube defect in Africa: a systematic review and meta-analysis[J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2021, 21(1): 426.
- [26] Potischman N, Fang L, Hao L, et al. The Chinese Children and Families Cohort Study: the nutrition, physical activity, and ultraviolet radiation data collection [J]. Nutr Today, 2018, 53(3): 104-114.
- [27] Auger N, Fraser W D, Arbour L, et al. Elevated ambient temperatures and risk of neural tube defects[J]. Occup

- Environ Med, 2017, 74(5):315-320.
- [28] Wilson R D, Van Mieghem T, Langlois S, et al. Guideline No. 410: Prevention, screening, diagnosis, and pregnancy management for fetal neural tube defects[J]. J Obstet Gynaecol Can, 2021, 43(1):124-139. e8.
- [29] Meller C, Covini D, Aiello H, et al. Update on prenatal diagnosis and fetal surgery for myelomeningocele[J]. Arch Argent Pediatr, 2021, 119(3):e215-e228.
- [30] Lee S Y, Papanna R, Farmer D, et al. Fetal repair of neural tube defects[J]. Clin Perinatol, 2022, 49(4):835-848.
- [31] Fichter M A, Dornseifer U, Henke J, et al. Fetal spina bifida repair — current trends and prospects of intrauterine neurosurgery[J]. Fetal Diagn Ther, 2008, 23(4):271-286.
- [32] Giné C, Arévalo S, Maiz N, et al. Fetoscopic two-layer closure for open neural tube defects: prospective study of obstetric, surgical and perinatal outcomes in the first 50 cases[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2025, 66(4):453-461.
- [33] Zepf J, Vonzun L, Krähenmann F, et al. Subsequent pregnancy outcomes after open in utero spina bifida repair[J]. Fetal Diagn Ther, 2022, 49(9-10):442-450.
- [34] Mikulski M F, Well A, Beckerman Z, et al. Open and endoscopic fetal myelomeningocele surgeries display similar in-hospital safety profiles in a large, multi-institutional database[J]. Am J Obstet Gynecol MFM, 2023, 5(3):100854.
- [35] Sanz Cortes M, Chmait R H, Lapa D A, et al. Experience of 300 cases of prenatal fetoscopic open spina bifida repair: report of the International Fetoscopic Neural Tube Defect Repair Consortium [J]. Am J Obstet Gynecol, 2021, 225(6):678. e1-678. e11.
- [36] Akyol M E, Çelegen I, Basar I, et al. Hydrocephalus in encephalocele[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2022, 26(15):5399-5405.
- [37] Adapa A R, Teasley D E, Fogel H, et al. Foundations of myelomeningocele management: history, embryology, diagnosis, and treatment of myelomeningoceles through the Sheffield Study[J]. World Neurosurg, 2025, 199:123984.
- [38] Arifin M, Suryaningtyas W, Bajamal A H. Frontoethmoidal encephalocele: clinical presentation, diagnosis, treatment, and complications in 400 cases[J]. Childs Nerv Syst, 2018, 34(6):1161-1168.
- [39] Lee G, Papapetrou E P, Kim H, et al. Modelling pathogenesis and treatment of familial dysautonomia using patient-specific iPSCs[J]. Nature, 2009, 461(7262):402-406.
- [40] Wei X, Ma W, Gu H, et al. Transamniotic mesenchymal stem cell therapy for neural tube defects preserves neural function through lesion-specific engraftment and regeneration[J]. Cell Death Dis, 2020, 11(7):523.
- [41] Steele J W, Bayliss S, Bayliss J, et al. Heritable spina bifida in sheep: a potential model for fetal repair of myelomeningocele[J]. J Pediatr Surg, 2020, 55(3):475-481.
- [42] Gupta D K, Sharma S, Venugopal P, et al. Stem cells as a therapeutic modality in pediatric malformations[J]. Transplant Proc, 2007, 39(3):700-702.
- [43] Pedreira D A, Zanon N, Nishikuni K, et al. Endoscopic surgery for the antenatal treatment of myelomeningocele: the CECAM trial[J]. Am J Obstet Gynecol, 2016, 214(1):111. e1-111. e11.
- [44] Lapa D A, Callado G Y, Catissi G, et al. The impact of a biocellulose-based repair of fetal open spina bifida on the need to untether the cord: is it time to unify techniques for prenatal repair? [J]. Einstein (Sao Paulo), 2024, 22:eAO0557.
- [45] Lapa Pedreira D A, Acacio G L, Gonçalves R T, et al. Percutaneous fetoscopic closure of large open spina bifida using a bilaminar skin substitute[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2018, 52(4):458-466.
- [46] Soltani Khaboushan A, Shakibaei M, Kajbafzadeh A M, et al. Prenatal neural tube anomalies: a decade of intrauterine stem cell transplantation using advanced tissue engineering methods[J]. Stem Cell Rev Rep, 2022, 18(2):752-767.
- [专业责任编辑:杨文方]
[中文编辑:杨 寅;英文编辑:杨周岐]