

·综述·

糖尿病妊娠诱发神经管缺陷发生机制的研究进展

邹倩倩¹ 综述 蔡春泉² 审校

【摘要】 神经管缺陷(Neural tube defects, NTDs)是由于胚胎发育期神经管闭合不全导致的出生缺陷,是新生儿出生缺陷高发疾病之一。目前已知,针对孕前和孕早期妇女补充叶酸能够降低NTDs的发生率。最新研究表明糖尿病妊娠等其他因素同样能够作用于孕妇,导致胎儿发生NTDs。本文回顾关于糖尿病妊娠诱导新生儿NTDs发生机制的相关文献,为预防NTDs提供新的研究方向。

【关键词】 糖尿病,妊娠;神经管缺损/病因学

【中图分类号】 R726.2 R714.2 R714.256

Research advances in occurring mechanism of neural tube defects induced by diabetic pregnancy. Zou Qianqian¹, Cai Chunquan². 1. Graduate School, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 2. Department of Neurosurgery, Municipal Children's Hospital, Tianjin 300134, China. Corresponding author: Cai Chunquan, Email: tjps@126.com

【Abstract】 Neural tube defects are one of the most common types of neonatal birth defects caused by incomplete neural tube closure during embryonic development. It is currently well-known that supplementing folic acid in women before and during pregnancy can reduce the incidence of neural tube defects. The latest researches show that there are still other factors affecting pregnant women, such as diabetes pregnancy, leading to neural tube defects. This article reviews the relevant literature on neonatal neural tube defects induced by diabetic pregnancy and providing new dimensions for preventing neural tube defects.

【Key words】 Diabetes, Gestational; Neural Tube Defects/ET

神经管缺陷(neural tube defects, NTDs)是由于胚胎发育期神经管闭合不全导致的出生缺陷,是新生儿出生缺陷高发类型之一。目前已知,导致胎儿发生NTDs的因素包括叶酸缺乏、糖尿病妊娠等^[1-3]。根据世界卫生组织发布的《2016年中国糖尿病概况》,我国糖尿病患病率正在呈现逐年上升的趋势,其中约有83%患者为女性^[4]。由于受糖尿病影响的妇女人数众多,因此预防糖尿病妊娠引起的包括NTDs在内的出生缺陷已成为亟待解决的公共卫生问题^[2]。研究发现,妊娠早期糖尿病能够通过扰乱胚胎蛋白质活性诱导氧化应激,导致细胞内质网应激,同时诱发细胞自噬功能损伤,增加神经胚形成所需组织的细胞凋亡,最终引起NTDs^[2,5-10]。本文将从氧化应激、内质网应激、自噬、细胞凋亡4个方

面阐述妊娠期糖尿病诱导NTDs发生的机制。

一、氧化应激

氧化应激是指在一定条件刺激下,机体内产生活性氧(reactive oxygen species, ROS)和活性氮(reactive nitrogen species, RNS),导致细胞和组织发生病理生理反应的过程^[11]。

在糖尿病妊娠患者中,高血糖导致线粒体的形态和功能发生改变,增加胚胎中ROS的水平^[12]。同时,高血糖能够减少内源性抗氧化剂的缓冲作用,其中包括消耗抗氧化剂,降低抗氧化酶的表达和活性,从而导致氧化应激^[13,14]。此外,孕妇高血糖还能够上调一氧化氮合成酶2的表达,进而促进胚胎中NO产生^[14,15]。高水平的NO及相关RNS会增加蛋白质的消化作用,导致蛋白质和细胞器功能异常^[14,15]。NO和RNS同样能够影响线粒体的呼吸作用,导致ROS过度产生^[16]。它们还可以通过在高血糖条件下硝化抗氧化酶等方式减弱细胞抗氧化能力,进一步促进氧化应激的发生^[16-19]。因此,高血糖能够诱导细胞发生氧化应激,破坏线粒体功能,激活内质网(endoplasmic reticulum, ER)应激,进

DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2019.09.017

基金项目:国家自然科学基金(编号:81771589);天津市重大疾病防治科技重大专项(编号:18ZXDBSY00170);天津市卫生行业重点攻关项目(编号:16KCG166)

作者单位:1. 天津医科大学研究生院(天津市,300070);2. 天津市儿童医院神经外科(天津市,300134)

通信作者:蔡春泉,Email:tjps@126.com

而诱发下游级联反应。

二、内质网应激

ER 的主要功能是将新合成的蛋白质进行翻译修饰并适当地折叠成三维结构,维持细胞的正常生理功能^[2]。研究表明,糖尿病妊娠导致的氧化应激能够引起内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)^[20-22]。

(一)内质网应激的作用机制

泛素-蛋白酶体系统介导的信号传导通路:受到氧化应激的影响,ER 不能正确诱导蛋白质折叠,腔中积累大量错误折叠的蛋白质,并导致未折叠蛋白质反应因子上调^[19,23]。通常情况下,通过泛素-蛋白酶体系统(ubiquitin-proteasome system, UPS)能够降解错误折叠的蛋白质^[2]。但是由于高血糖能够损伤 UPS 功能,导致错误折叠的蛋白质无法被降解,从而释放到细胞质中^[2];细胞内错误折叠的细胞毒性蛋白质的积累扰乱了细胞器功能,诱导线粒体产生大量 ROS,进一步加重氧化应激并破坏细胞内信号传导,从而改变细胞活性^[2,24,25];

(二)蛋白质聚集体介导的信号传导通路

错误折叠的蛋白质能够形成对 UPS 降解具有抗性的聚集体,从而扰乱细胞内信号传导和细胞活性^[26]。其中已发现的 α -突触核蛋白(α -Synuclein, α -Syn)、Parkin 和亨廷顿蛋白(Huntingtin, Htt)都能够神经上皮形成过程中表达,其聚集可能会影响神经上皮细胞的正常功能,并且干扰细胞内信号传导^[2]。

1. α -Syn 蛋白质聚集体:包含 α -Syn 的蛋白质聚集体,被称为路易体(Lewy bodies, LBs),常见于多种疾病中,如神经退行性疾病、LBs 痴呆和多系统萎缩^[27]。研究表明, α -Syn 能够与质膜上的磷脂相互作用并参与改变磷脂代谢^[28]。异常的磷脂代谢也被认为是糖尿病妊娠诱导 NTDs 的重要过程^[25]。

磷脂代谢是调控细胞信号传导和活动的重要过程,受磷脂酶(phospholipase, PL) A、C 和 D 家族成员的调控^[29]。目前已知胞质 PLA2(cytosolic PLA2, cPLA2)的活化和花生四烯酸(arachidonic acid, AA)的过氧化作用能够产生异前列腺素(例如 8-异-PGF₂ α),参与糖尿病诱导 NTDs^[30,31]。

PLC 则是参与产生第二信使调节细胞内信号的重要酶,能够作用于磷脂酰肌醇(phosphatidylinositol, PI)单磷酸和 PI 磷酸二酯(PI biphosphate, PIP₂)^[32]。PIP₂ 能够产生第二信使甘油二酯(diaclyglycerol, DG)和三磷酸肌醇(inositol triphosphate,

IP₃),在细胞信号传导中发挥作用^[24]。PIP₂ 还可以进一步磷酸化为三磷酸 PI(PI triphosphate, PIP₃),激活蛋白激酶 Bs(protein kinase Bs, PKBs 或 AKT),进而激活雷帕霉素的机制靶点(mechanistic target of rapamycin, mTOR)来调节细胞存活和增殖^[33]。

当以上的磷脂代谢途径受到大量积累的 α -Syn 蛋白质聚集体影响而发生改变,干扰细胞内的信号传导,导致线粒体产生高水平的 ROS 从而加重氧化应激^[25]。同时,神经上皮细胞不能继续正常存活增殖,发生过度凋亡,诱发 NTDs。

2. Parkin 蛋白质聚集体:Parkin 是一种 E3 泛素连接酶,通过介导 UPS 在蛋白质降解中发挥作用^[34]。PARK2 基因突变能够导致机体中 Parkin 聚集、神经元功能丧失,这是帕金森病的标志^[35]。进一步研究发现,来自糖尿病孕鼠胚胎的神经细胞中的 Parkin 同样发生聚集,提示 Parkin 可能参与糖尿病妊娠诱发 NTDs。且 PARKIN 能够与线粒体膜上的同源性磷酸酶-张力蛋白(phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10, PTEN)诱导的蛋白激酶 1(PTEN-induced putative kinase 1, PINK1)相互作用^[2,36]。PARKIN-PINK1 复合物的作用是调节线粒体形态发生改变,并通过自噬-溶酶体系统(autophagic-lysosomal system, ALS)去除受损的线粒体^[37,38]。在糖尿病胚胎中, Parkin 的聚集可能通过损伤细胞自噬功能损害 ALS,干扰线粒体动力学和蛋白质质量控制,从而导致 NTDs^[25]。

3. Htt 蛋白质聚集体:Htt 蛋白质聚集体主要在亨廷顿病中被发现的,作用是激活半胱天冬酶-8(Caspase-8),诱发细胞凋亡途径,导致神经元死亡^[39]。且有研究表明,在糖尿病诱导的 NTDs 中能够观察到 Caspase-8 依赖性细胞凋亡途径。由此可见,内质网应激导致的 Htt 蛋白质聚集体能够在糖尿病妊娠诱导 NTDs 发生中起作用^[2]。

综上,在糖尿病妊娠患者胚胎中,氧化应激诱发的内质网应激能够干扰线粒体功能,促进 ROS 产生,加重氧化应激。同时,内质网应激还能够损伤细胞自噬功能,并导致释放的一系列错误折叠蛋白质不能被正常清除,损伤神经上皮细胞的正常信号传导,诱发细胞凋亡,最终导致 NTDs^[40]。

三、自噬

自噬是一个真核生物体内的自我降解过程,包括细胞组分的基础转换和对营养缺乏或细胞器损伤的应答^[41]。在自噬过程中,受损的线粒体和 ER 等细胞器被自噬体的双膜囊泡隔离,并与溶酶体融

合,然后被降解用于随后的再循环^[6,8]。

1. 自噬的细胞学基础。在神经系统中,自噬对于神经组织的细胞分化和发育起着重要的作用^[42]。研究发现,发育中的神经上皮细胞在神经胚形成时具有高水平的自噬,其能够去除有缺陷的线粒体和错误折叠的蛋白质,从而维持神经上皮细胞功能,预防神经上皮细胞过度凋亡^[8,43]。由此可见,当细胞自噬功能受到损伤,可能影响神经胚形成,导致细胞过度凋亡,进而诱发 NTDs。

2. 自噬的损伤机制。研究发现,细胞自噬功能主要受促凋亡蛋白激酶 C- α (protein kinase C- α , PKC α)、miR-129-2、PGC-1 α 等调控^[29,30]。在糖尿病大鼠胚胎的神经上皮细胞中,高血糖导致的氧化应激通过诱导 PKC α 特异性激活,导致自噬负向调控剂 miR-129-2 表达水平上升^[6]。miR-129-2 则通过降解其 mRNA 并抑制其蛋白翻译直接下调自噬功能正向调节剂 PGC-1 α 的表达,最终减少自噬体数量^[6]。此外,内质网应激积累的大量错误折叠蛋白质也能够进一步损伤细胞的自噬功能。因此,大量的神经上皮细胞由于异常的线粒体、ER 和蛋白质无法被正常清除而发生凋亡,最终影响神经胚形成,诱发 NTDs。

四、细胞凋亡

细胞凋亡是指细胞程序性死亡,其与细胞增殖形成了一个动态平衡,在神经胚形成过程中起着重要作用^[44]。在糖尿病妊娠患者胚胎的神经上皮细胞中,自噬功能受到损伤,大量异常细胞因子无法被正常清除。这些细胞因子能够通过以下 3 种途径诱导神经胚形成所需组织的细胞凋亡,导致神经管无法正常闭合,最终引起 NTDs^[2,5-9]。

(一) 细胞凋亡死亡受体机制

目前已知,细胞膜表面的死亡受体 (Death receptor, DR) 包括肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor receptor, TNFR)、Fas、DR3、DR4、DR5、DR6、EDAR 及神经生长因子受体 (nerve growth factor receptor, NGFR) 等^[45]。在糖尿病妊娠患者胚胎的神经上皮细胞中,这些死亡受体受到错误折叠的蛋白质刺激,通过与相应配体结合,能够招募受体分子 (Fas-associating protein with a novel death domain, FADD) 传递凋亡信号,进而激活 Caspase-8 及其下游的 Caspase-3,引起 Caspase 级联反应,最终导致神经上皮细胞过度凋亡^[46]。

(二) 线粒体途径

细胞凋亡的内在途径很大程度上受线粒体调

控^[47]。线粒体含有许多促凋亡蛋白,如细胞凋亡诱导因子 (apoptosis inducing factor, AIF) 和细胞色素 c (cytochrome c, Cytc) 等^[45]。当神经上皮细胞受到高血糖诱导的氧化应激等凋亡信号的刺激,被称为 B 细胞淋巴瘤-2 (human B-cell leukemia/lymphoma 2, Bcl-2) 家族的促细胞凋亡成员被激活,继而导致线粒体膜上形成渗透性转换孔 (permeability transition pore, PT 孔)^[46]。通过 PT 孔,线粒体释放导致凋亡体形成的促细胞凋亡蛋白。凋亡体形成后激活 Caspase-9,继而导致 Caspase-3 的激活并因此诱导神经上皮细胞过度凋亡^[47,48]。线粒体在通过 DR 途径参与启动凋亡的过程中也起重要作用。DR 募集的 caspase-8 能够反向激活 Bcl-2 家族促凋亡蛋白,继而诱导线粒体途径的神经上皮细胞凋亡发生^[49]。

(三) 内质网应激途径

1. CHOP/GADD153 基因的激活转录通路。当神经上皮细胞受到高血糖刺激,处于应激状态下,ER 应激信号通路蛋白 (激酶样内质网激酶 (PKR-like ER kinase, PERK)、1 型 ER 转膜蛋白激酶 (type-1 ER transmembrane protein kinase, IRE-1) 和转路激活因子 (activating transcription factor 6, ATF6) 被活化,从而诱导 C/EBP 同源蛋白 (C/EBP-homologous protein, CHOP) 大量表达并聚集在细胞核内,进而促进细胞凋亡。CHOP 通路是 ERS 诱导神经上皮细胞凋亡的主要途径,且 CHOP 还能够激活 DR5 等凋亡反应蛋白,诱发神经上皮细胞过度凋亡^[50,51]。

2. Caspase-12 的激活通路:Caspase-12 是介导 ER 凋亡的关键分子,在 ERS 状态下被活化,与其他 ERS 分子协同激活 Caspase-9,再通过 Caspase-3 途径诱导神经上皮细胞凋亡^[51]。

3. c-Jun 氨基端激酶 ((c-Jun N-terminal kinase, JNK) 的激活通路。JNK 属于丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPKs) 家族。MKK4 和 MKK7 激酶在氧化应激条件刺激活化后,激活 JNK,使后者从细胞质转移到细胞核内,通过激活相关转录因子 C-jun、EIK-1、c-Fos 等调节下游凋亡靶基因表达,最终导致神经上皮细胞过度凋亡^[52]。

综上所述,在糖尿病妊娠患者的胚胎细胞中,高血糖导致细胞氧化应激,进而诱发 ERS,形成了大量异常的线粒体、ER 和蛋白质。而 ERS 又能够损伤细胞的自噬功能,导致一系列异常的细胞物质无法被正常清除,最终神经上皮细胞发生过度凋亡。因此,神经胚由于形成所需的神经上皮细胞不足从

而无法正常闭合,最终导致NTDs形成。

五、小结

NTDs是一种严重的出生缺陷,给患儿家庭及社会造成了巨大的经济负担。而糖尿病妊娠诱发的NTDs更应该引发社会的高度关注。目前已知妊娠早期糖尿病能够通过氧化应激,进一步诱发ERS,损伤细胞自噬功能,通过多种途径增加神经胚形成所需组织的细胞过度凋亡,最终引起NTDs。其发病机制仍有许多未知内容,需要进一步研究。因此,深入了解糖尿病妊娠如何诱发NTDs发生的过程将会为预防这一出生缺陷的发生带来新的研究方向。

参考文献

- Wang L, Chang S, Wang Z, et al. Altered GNAS imprinting due to folic acid deficiency contributes to poor embryo development and may lead to neural tube defects[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(67): 110797-110810. DOI: 10.18632/oncotarget.22731.
- Zhao Z, Cao L, Reece EA. Formation of neurodegenerative aggregates and death-inducing signaling complex in maternal diabetes-induced neural tube defects[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114(17): 4489-4494. DOI: 10.1073/pnas.1616119114.
- 高俣娉, 鲍南. 神经管缺陷的病因、治疗及未来展望[J]. *临床小儿外科杂志*, 2013, 12(2): 146-148. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2013.02.022.
- Gao PP, Bao N. Causes, treatment and future prospects of neural tube defects[J]. *J Clin Ped Sur*, 2013, 12(02): 146-148. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2013.02.022.
- Organization WH. Diabetes country profiles 2016-China, 2016 [DB/OL]. http://www.who.int/diabetes/country-profiles/chn_zh.pdf?ua=1.
- Kim G, Cao L, Reece EA, et al. Impact of protein O-GlcNAcylation on neural tube malformation in diabetic embryopathy[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 11107. DOI: 10.1038/s41598-017-11655-6.
- Wang F, Xu C, Reece EA, et al. Protein kinase C- α suppresses autophagy and induces neural tube defects via miR-129-2 in diabetic pregnancy[J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 15182. DOI: 10.1038/ncomms15182.
- Wu Y, Wang F, Fu M, et al. Cellular stress, excessive apoptosis, and the effect of metformin in a mouse model of type 2 diabetic embryopathy[J]. *Diabetes*, 2015, 64(7): 2526-2536. DOI: 10.2337/db14-1683.
- Xu C, Li X, Wang F, et al. Trehalose prevents neural tube defects by correcting maternal diabetes-suppressed autophagy and neurogenesis[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2013, 305(5): E667-E678. DOI: 10.1152/ajpendo.00185.2013.
- Ornoy A, Reece EA, Pavlinkova G, et al. Effect of maternal diabetes on the embryo, fetus, and children: congenital anomalies, genetic and epigenetic changes and developmental outcomes[J]. *Birth Defects Res C Embryo Today*, 2015, 105(1): 53-72. DOI: 10.1002/bdrc.21090.
- 李旭, 梁平. 儿童神经管缺陷的病因及危险因素分析[J]. *临床小儿外科杂志*, 2015, 14(3): 241-243. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2015.03.022.
- Li X, Liang P. Analysis of etiologies and risk factors of neural tube defects in children[J]. *J Clin Ped Sur*, 2015, 14(3): 241-243. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2015.03.022.
- García-Sanz P, Mirasierra M, Moratalla R, et al. Embryonic defence mechanisms against glucose-dependent oxidative stress require enhanced expression of Alx3 to prevent malformations during diabetic pregnancy[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 389. DOI: 10.1038/s41598-017-00334-1.
- Zhao Y, Dong D, Reece EA, et al. Oxidative stress-induced miR-27a targets the redox gene nuclear factor erythroid 2-related factor 2 in diabetic embryopathy[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2018, 218(1): 136.e1-136.e10. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.10.040.
- Yang P, Reece EA, Wang F, et al. Decoding the oxidative stress hypothesis in diabetic embryopathy through proapoptotic kinase signaling[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2015, 212(5): 569-579. DOI: 10.1016/j.ajog.2014.11.036.
- Cao L, Tan C, Meng F, et al. Amelioration of intracellular stress and reduction of neural tube defects in embryos of diabetic mice by phytochemical quercetin[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 21491. DOI: 10.1038/srep21491.
- Ghimire K, Altmann HM, Straub AC, et al. Nitric oxide: what's new to NO[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2017, 312(3): C254-C262. DOI: 10.1152/ajpcell.00315.2016.
- Kumar S, Stokes J, Singh UP, et al. Prolonged exposure of resveratrol induces reactive superoxide species-independent apoptosis in murine prostate cells[J]. *Tumour Biol*, 2017, 39(10): 1010428317715039. DOI: 10.1177/1010428317715039.
- Zhao Z, Reece EA. New concepts in diabetic embryopathy[J]. *Clin Lab Med*, 2013, 33(2): 207-233. DOI: 10.1016/j.cll.2013.03.017.
- Stepien KM, Heaton R, Rankin S, et al. Evidence of oxidative stress and secondary mitochondrial dysfunction in metabolic and non-metabolic disorders[J]. *J Clin Med*, 2017, 6(7): E71. DOI: 10.3390/jcm6070071.
- Zhong J, Xu C, Gabbay-Benziv R, et al. Superoxide dis-

- mutase 2 overexpression alleviates maternal diabetes-induced neural tube defects, restores mitochondrial function and suppresses cellular stress in diabetic embryopathy [J]. *Free Radic Biol Med*, 2016, 96:234-244. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2016.04.030.
- 20 Dong D, Reece EA, Yang P. The Nrf2 activator vinylsulfone reduces high glucose-induced neural tube defects by suppressing cellular stress and apoptosis [J]. *Reprod Sci*, 2016, 23(8):993-1000. DOI:10.1177/1933719115625846.
- 21 Wang F, Fisher SA, Zhong J, et al. Superoxide dismutase 1 in vivo ameliorates maternal diabetes mellitus-induced apoptosis and heart defects through restoration of impaired Wnt signaling [J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2015, 8(5):665-676. DOI:10.1161/CIRCGENETICS.115.001138.
- 22 Dong D, Reece EA, Lin X, et al. New development of the yolk sac theory in diabetic embryopathy: molecular mechanism and link to structural birth defects [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2016, 214(2):192-202. DOI:10.1016/j.ajog.2015.09.082.
- 23 Chen X, Shen WB, Yang P, et al. High glucose inhibits neural stem cell differentiation through oxidative stress and endoplasmic reticulum stress [J]. *Stem Cells Dev*, 2018, 27(11):745-755. DOI:10.1089/scd.2017.0203.
- 24 Cao L, Liu P, Gill K, et al. Identification of novel cell survival regulation in diabetic embryopathy via phospholipidomic profiling [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 470(3):599-605. DOI:10.1016/j.bbrc.2016.01.098.
- 25 Pani L, Horal M, Loeken MR. Polymorphic Susceptibility to the Molecular Causes of Neural Tube Defects During Diabetic Embryopathy [J]. *Diabetes*, 2002, 51(9):2871. DOI:10.2337/diabetes.51.9.2871.
- 26 Bragoszewski P, Turek M, Chacinska A. Control of mitochondrial biogenesis and function by the ubiquitin-proteasome system [J]. *Open Biol*, 2017, 7(4). DOI:10.1098/rsob.170007.
- 27 Colla E, Panattoni G, Ricci A, et al. Toxic properties of microsome-associated alpha-synuclein species in mouse primary neurons [J]. *Neurobiol Dis*, 2018, 111:36-47. DOI:10.1016/j.nbd.2017.12.004.
- 28 Samuel F, Flavin WP, Iqbal S, et al. Effects of Serine 129 Phosphorylation on α -Synuclein Aggregation, Membrane Association, and Internalization [J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(9):4374-4385. DOI:10.1074/jbc.M115.705095.
- 29 Dowhan W. Understanding phospholipid function: Why are there so many lipids [J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(26):10755-10766. DOI:10.1074/jbc.X117.794891.
- 30 Leslie CC. Cytosolic phospholipase A: physiological function and role in disease [J]. *J Lipid Res*, 2015, 56(8):1386-402. DOI:10.1194/jlr.R057588.
- 31 Hsieh HL, Yang CM. Role of redox signaling in neuroinflammation and neurodegenerative diseases [J]. *Biomed Res Int*, 2013, 2013:484613. DOI:10.1155/2013/484613.
- 32 Seo JB, Jung SR, Huang W, et al. Charge shielding of PIP2 by cations regulates enzyme activity of phospholipase C [J]. *PLoS One*, 2015, 10(12):e0144432. DOI:10.1371/journal.pone.0144432.
- 33 Hemmings BA, Restuccia DF. The PI3K-PKB/Akt pathway [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2015, 7(4):pii:a026609. DOI:10.1101/cshperspect.a026609.
- 34 Walinda E, Morimoto D, Sugase K, et al. Dual function of phosphoubiquitin in E3 activation of Parkin [J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(32):16879-16891. DOI:10.1074/jbc.M116.728600.
- 35 Gupta A, Anjomani-Virmouni S, Koundouros N, et al. PARK2 loss promotes cancer progression via redox-mediated inactivation of PTEN [J]. *Mol Cell Oncol*, 2017, 4(6):e1329692. DOI:10.1080/23723556.2017.1329692.
- 36 Ham SJ, Lee SY, Song S, et al. Interaction between RING1 (R1) and the ubiquitin-like (UBL) domains is critical for the regulation of Parkin activity [J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(4):1803-1816. DOI:10.1074/jbc.M115.687319.
- 37 Han JY, Kang MJ, Kim KH, et al. Nitric oxide induction of Parkin translocation in PTEN-induced putative kinase 1 (PINK1) deficiency: functional role of neuronal nitric oxide synthase during mitophagy [J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(16):10325-10335. DOI:10.1074/jbc.M114.624767.
- 38 Lee S, Zhang C, Liu X. Role of glucose metabolism and ATP in maintaining PINK1 levels during Parkin-mediated mitochondrial damage responses [J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(2):904-917. DOI:10.1074/jbc.M114.606798.
- 39 Zhang X, Wan JQ, Tong XP. Potassium channel dysfunction in neurons and astrocytes in Huntington's disease [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2018, 24(4):311-318. DOI:10.1111/cns.12804.
- 40 Katsuragi Y, Ichimura Y, Komatsu M. p62/SQSTM1 functions as a signaling hub and an autophagy adaptor [J]. *FEBS J*, 2015, 282(24):4672-4678. DOI:10.1111/febs.13540.
- 41 Kulkarni VV, Maday S. Compartment-specific dynamics and functions of autophagy in neurons [J]. *Dev Neurobiol*, 2018, 78(3):298-310. DOI:10.1002/dneu.22562.
- 42 Ravanan P, Srikumar IF, Talwar P. Autophagy: The spotlight for cellular stress responses [J]. *Life Sci*, 2017, 188:53-67. DOI:10.1016/j.lfs.2017.08.029.
- 43 Avagliano L, Doi P, Tosi D, et al. Cell death and cell prolifer

- eration in human spina bifida[J]. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2016, 106(2): 104-113 DOI: 10. 1002/bdra. 23466.
- 44 Lin S, Ren A, Wang L, et al. Oxidative stress and apoptosis in benzo[a]pyrene-induced neural tube defects[J]. Free Radic Biol Med, 2018, 116: 149-158. DOI: 10. 1016/j. freeradbiomed. 2018. 01. 004.
- 45 赵美玲, 季宇彬, 毕明刚. 细胞凋亡的死亡受体途径[J]. 黑龙江医药, 2013, 26(2): 196-199. DOI: 1006-2882(2013)02-196-04.
Zhao ML, Ji YB, Bi MG. Death receptor pathway of cell apoptosis[J]. Heilongjiang Medicine Journal, 2013, 26(2): 196-199. DOI: 1006-2882(2013)02-196-04.
- 46 Liang Y, Xu W, Liu S, et al. N-acetyl-glucosamine sensitizes non-small cell lung cancer cells to TRAIL-induced apoptosis by activating death receptor 5[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 45(5): 2054-2070. DOI: 10. 1159/000488042.
- 47 Giampazolias E, Tait SW. Mitochondria and the hallmarks of cancer[J]. FEBS J, 2016, 283(5): 803-14. DOI: 10. 1159/000488042.
- 48 Zhang M, Zheng J, Nussinov R, et al. Release of cytochrome C from Bax pores at the mitochondrial membrane[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 2635. DOI: 10. 1038/s41598-017-02825-7.
- 49 Bhola PD, Letai A. Mitochondria-judges and executioners of cell death sentences[J]. Mol Cell, 2016, 61(5): 695-704. DOI: 10. 1016/j. molcel. 2016. 02. 019.
- 50 Ge HW, Hu WW, Ma LL, et al. Endoplasmic reticulum stress pathway mediates isoflurane-induced neuroapoptosis and cognitive impairments in aged rats[J]. Physiol Behav, 2015, 151: 16-23. DOI: 10. 1016/j. physbeh. 2015. 07. 008.
- 51 Kong FJ, Ma LL, Guo JJ, et al. Endoplasmic reticulum stress/autophagy pathway is involved in diabetes-induced neuronal apoptosis and cognitive decline in mice[J]. Clin Sci, 2018, 132(1): 111-125. DOI: 10. 1042/CS20171432.
- 52 Chen X, Li X, Zhang W, et al. Activation of AMPK inhibits inflammatory response during hypoxia and reoxygenation through modulating JNK-mediated NF- κ B pathway[J]. Metabolism, 2018, 83: 256-270. DOI: 10. 1016/j. metabol. 2018. 03. 004.

(收稿日期: 2018-04-04)

本文引用格式: 邹倩倩, 蔡春泉. 糖尿病妊娠诱发神经管缺陷发生机制的研究进展[J]. 临床小儿外科杂志, 2019, 18(9): 789-794. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6353. 2019. 09. 017.

Citing this article as: Zou QQ, Cai CQ. Research advances in occurring mechanism of neural tube defects induced by diabetic pregnancy[J]. J Clin Ped Sur, 2019, 18(9): 789-794. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6353. 2019. 09. 017.

临床研究中的多学科参与

随着当下临床科研工作的不断成熟, 临床研究已经从医务人员的个人行为转变为有计划有组织的集体行为; 研究模式已经从个人组织实施研究、研究小组组织实施研究向多个单位多类人员参与组织实施研究的模式转变。随着临床研究模式转变, 多学科参与临床研究已经成为临床研究发展的方向。现代临床研究中的重要工作已开始从医务人员手中分离出来, 由相关专业人员承担, 如建立数据库、统计分析、质量控制、伦理管理等。这些变化将医务人员从大量繁琐的重复性工作中解放出来, 使他们能够将有限的时间精力投入到最重要的关键环节, 从而提高临床研究的质量和效率。多学科人员参与既有利于将不同学科的理论、方法和技术融入临床研究, 又有利于通过人力资源优化配置提高临床研究整体效率, 是临床研究组织形式的发展方向。