论著·“神经外科疾病诊疗新进展”重点号

中国神经管畸形防控成效与隐忧并存:基于GBD 2023的1990—2023年疾病负担变迁与未来十年预测

杨逸逍[1,2],高福梅[4],马雨琼[2,3],石洪霞[2,3],李宇磊[2,3],李建婷[2,3] 山西医科大学:[1]医学科学院,[2]煤炭环境致病与防治教育部重点实验室,[3]基础医学院生物化学与分子生物学教研室,出生缺陷与细胞再生山西省重点实验室,山西太原;[4]吕梁市第一人民医院妇科,山西吕梁

[**摘要**] **目的** 神经管畸形(neural tube defects, NTDs)严重威胁围产期存活与远期生存质量。叶酸干预效果显著,但疾病负担的动态演变和残余风险尚未完全明确。通过分析1990—2023年中国NTDs负担的时间趋势、年龄-时期-队列效应及2024—2033年疾病负担预测,可明确干预重点方向。**方法** 基于2023年全球疾病负担研究(Global Burden of Disease Study 2023,GBD 2023)数据库,提取中国NTDs的患病率、死亡率及伤残调整寿命年(disability-adjusted life years,DALYs)数据。采用GBD全球参考人口计算年龄标准化率(age-standardized rate,ASR)。运用Joinpoint回归模型识别时间趋势转折点,计算年度变化百分比(annual percent change,APC)和平均年度变化百分比(average annual percent change,AAPC)及95%*CI*。采用年龄-时期-队列模型,将1994—2023年数据划分为5年间隔(年龄组:<5岁至80~84岁;出生队列:1914—1918年至2019—2023年),评估年龄-时期-队列效应对NTDs患病率变化的贡献。应用自回归移动平均(autoregressive integrated moving average,ARIMA)模型预测2024—2033年中国NTDs的年龄标准化患病率(age-standardized prevalence rate,ASPR)、年龄标准化死亡率(age-standardized mortality rate,ASMR)及年龄标准化DALYs率(age-standardized DALYs rate,ASDR)。**结果** 1990—2023年,中国NTDs的ASPR、ASMR和ASDR的AAPC分别为-0.90%(95%*CI*:-1.01%~-0.78%)、-8.51%(95%*CI*:-8.84%~-8.18%)和-7.89%(95%*CI*:-8.04%~-7.57%),总体呈显著下降趋势。Joinpoint回归显示,ASPR呈三段式波动:1990—2000年持续下降(1990—1995年:APC=-7.98%,*P*<0.05;1995—2000年:APC=-4.80%,*P*<0.05);2000—2019年总体回升(2000—2005年:APC=0.56%,*P*<0.05;2005—2010年:APC=5.18%,*P*<0.05;2010—2015年:APC=0.01%,*P*>0.05;2015—2019年:APC=2.33%,*P*<0.05);2019—2023年再次下降(APC=-0.23%,*P*<0.05)。ASMR和ASDR均呈1990—1997年小幅上升(ASMR:APC=1.57%,*P*<0.05;ASDR:APC=1.44%,*P*<0.05)、1997—2021年持续下降(各阶段*P*均<0.05)、2021—2023年小幅回升(ASMR:APC=1.43%,*P*<0.05;ASDR:APC=0.91%,*P*>0.05)的三阶段特征。性别分层显示,男性ASPR始终高于女性;ASMR和ASDR在2004年前男性高于女性,2004年后女性反超男性。年龄分布方面,患病人数峰值在5~9岁,死亡人数和DALYs数高度集中于新生儿期(<1岁)。年龄-时期-队列模型显示,年龄效应以0~5岁婴幼儿期负担最重,随年龄增长快速下降;时期效应显示1994—2023年整体呈下降趋势,但2015年后效应减弱(*RR*由1999—2003年的0.91升至2019—2023年的1.30);队列效应方面:以1964年为参照,风险于早期队列处于较低水平,随后逐渐升高至1969—1973年达峰值,此后总体波动下降,2004—2008年降至近期低点后再次回升,2019—2023年略有回落。ARIMA模型预测2024—2033年ASPR、ASMR及ASDR均呈小幅上升趋势,至

[**基金项目**] 国家自然科学基金区域创新发展联合基金重点项目(U23A20420);国家自然科学基金青年科学基金项目(82201841);山西省基础研究计划(202403021221156,202303021221135);山西省高等教育“百亿工程”科技引导专项(BYBLD)

[**通信作者**] 李建婷,E-mail:lijianting2021@sxmu.edu.cn

2097-0927/Copyright © 2026,陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循CC BY许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

引用格式:杨逸逍,高福梅,马雨琼,等. 中国神经管畸形防控成效与隐忧并存:基于GBD 2023的1990—2023年疾病负担变迁与未来十年预测[J]. 陆军军医大学学报,2026,48(17):2418-2427. DOI:10.16016/j.2097-0927.202604067.

Citation:Yang Y X,Gao F M,Ma Y Q,*et al*. Achievements and hidden concerns in neural tube defect prevention and control in China:temporal trends in disease burden (1990 to 2023) and a 10-year forecasting based on GBD 2023[J]. J Army Med Univ,2026,48(17):2418-2427. DOI:10.16016/j.2097-0927.202604067.

2033年分别达6.78/10万(95%*CI*:5.11~8.45)、0.12/10万(95%*CI*:-0.60~0.83)及12.37/10万(95%*CI*:-51.15~75.89)。**结论** 1990—2023年中国NTDs疾病负担总体降幅显著,但患病率中期回升及未来预测上升趋势提示防控成效尚不稳固,需针对残余风险精准施策。**对策** 在巩固叶酸普服基础上实施精准分层干预;针对叶酸不应答人群探索肌醇等新型联合干预方式;强化高龄及高危人群围孕期叶酸监测与随访,扩大NTDs产前筛查服务的覆盖范围;在山西等高发省份建设"预防-筛查-干预"一体化示范区;利用队列数据构建风险预警模型,推动从普适增补向分层精准预防转变,并完善监测信息跨部门共享机制。

[**关键词**] 神经管畸形;疾病负担;中国;Joinpoint模型;预测
[**中图法分类号**] R-05;R195.4;R742.89 [**文献标志码**] A

Achievements and hidden concerns in neural tube defect prevention and control in China: temporal trends in disease burden (1990 to 2023) and a 10-year forecasting based on GBD 2023

Yang Yixiao[1,3], Gao Fumei[4], Ma Yuqiong[2,3], Shi Hongxia[2,3], Li Yulei[2,3], Li Jianting[2,3] [1]Medical Science Academy, [2]Key Laboratory for Ministry of Education of Coal Environmental Pathogenicity and Prevention, [3]Department of Biochemistry and Molecular Biology, Shanxi Key Laboratory of Birth Defects and Cell Regeneration, Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi; [4]Department of Gynecology, Lyuliang First People's Hospital, Lyuliang, Shanxi, China

[**Abstract**] Objective Neural tube defects (NTDs) pose a serious threat to perinatal survival and long-term quality of life. Although folic acid intervention has been effective, the dynamic evolution of disease burden and residual risks remain incompletely elucidated. By analyzing the temporal trends of NTDs burden in China from 1990 to 2023, age-period-cohort effects, and projections for 2024-2033, this study aims to identify priority directions for intervention. Methods Data on prevalence, mortality, and disability-adjusted life years (DALYs) of NTDs in China were extracted from the Global Burden of Disease (GBD) 2023 database. Age-standardized rates (ASRs) were calculated using the GBD global reference population. Joinpoint regression was employed to identify turning points in temporal trends, and annual percent change (APC), and average annual percent change (AAPC), with their 95% confidence intervals (*CI*). An age-period-cohort model was applied to data from 1994-2023, stratified into 5-year intervals (age groups: <5 years to 80-84 years; birth cohorts: 1914-1918 to 2019-2023), to assess the contributions of age, period, and cohort effects to changes in NTDs prevalence. An autoregressive integrated moving average (ARIMA) model was employed to predict age-standardized prevalence rate (ASPR), age-standardized mortality rate (ASMR), and age-standardized DALY rate (ASDR) of NTDs in China from 2024 to 2033. Results From 1990 to 2023, the AAPC of ASPR, ASMR, and ASDR for NTDs in China was -0.90% (95%*CI*: -1.01% to -0.78%), -8.51% (95%*CI*: -8.84% to -8.18%), and -7.89% (95%*CI*: -8.04% to -7.57%), respectively, indicating significant overall downward trends. Joinpoint regression analysis revealed a 3-phase fluctuation in ASPR: a continuous decline from 1990 to 2000 (1990-1995: APC=-7.98%, $P<0.05$; 1995-2000: APC=-4.80%, $P<0.05$); an overall rebound from 2000 to 2019 (2000-2005: APC=0.56%, $P<0.05$; 2005-2010: APC=5.18%, $P<0.05$; 2010-2015: APC=0.01%, $P>0.05$; 2015-2019: APC=2.33%, $P<0.05$); and another decline from 2019 to 2023 (APC=-0.23%, $P<0.05$). Both ASMR and ASDR exhibited a 3-stage pattern: a slight increase from 1990 to 1997 (ASMR: APC=1.57%, $P<0.05$; ASDR: APC=1.44%, $P<0.05$), a sustained decline from 1997 to 2021 (all $P<0.05$), and a modest rebound from 2021 to 2023 (ASMR: APC=1.43%, $P<0.05$; ASDR: APC=0.91%, $P>0.05$). Sex-stratified analysis showed that ASPR was consistently higher in males than in females; however, ASMR and ASDR were higher in males before 2004 but reversed to consistently higher in females after 2004. In terms of age distribution, the peak number of prevalent cases occurred in the 5-9 year age group, while deaths and DALYs were highly concentrated in the neonatal period (<1 year). The age-period-cohort model demonstrated

that age effects were heaviest during infancy (0-5 years), declining rapidly with increasing age; period effects showed an overall downward trend from 1994-2023, but weakened after 2015 (relative risk increased from 0.91 in 1999-2003 to 1.30 in 2019-2023); cohort effects, with 1964 as the reference, showed that risk was at a relatively low level in early cohorts, gradually rising to a peak in 1969-1973, followed by an overall fluctuating decline, dropping to a recent low in 2004-2008 before rebounding again, with a slight decline in 2019-2023. The ARIMA model projected a slight upward trend in ASPR, ASMR, and ASDR from 2024 to 2033, reaching 6.78/100 000 (95%*CI*: 5.11 to 8.45), 0.12/100 000 (95%*CI*: -0.60 to 0.83), and 12.37/100 000 (95%*CI*: -51.15 to 75.89), respectively, by 2033. **Conclusion** The overall burden of NTDs in China decreased substantially from 1990 to 2023, but the mid-term rebound in prevalence and the projected upward trend indicate that the gains in prevention and control remain fragile, necessitating targeted interventions addressing residual risks. **Countermeasures** Precision stratified interventions should be implemented on the foundation of consolidated universal folic acid supplementation; novel combined interventions such as inositol should be explored for folic acid non-responders; periconceptional folic acid monitoring and follow-up for advanced maternal age and high-risk populations should be strengthened, and the coverage of prenatal NTDs screening services expanded; integrated demonstration zones for "prevention-screening-intervention" should be established in high-prevalence provinces such as Shanxi; risk prediction models should be constructed using cohort data to promote the transition from universal supplementation to stratified precision prevention, and cross-departmental information sharing mechanisms for surveillance should be improved.

[**Key words**] neural tube defects; disease burden; China; Joinpoint model; forecasting

Supported by the Key Project of Joint Regional Innovation and Development Fund of National Natural Science Foundation of China (U23A20420), the Young Scientists Fund of National Natural Science Foundation of China (82201841), the Project of Basic Research Program of Shanxi Province (202403021221156, 202303021221135), and the "Billion Project" Science and Technology Guidance Project of Higher Education in Shanxi Province (BYBLD). Corresponding author: Li Jianting, E-mail: lijianting2021@sxmu.edu.cn

神经管畸形(neural tube defects,NTDs)是胚胎早期神经胚形成阶段发生的一类严重中枢神经系统畸形,以无脑儿和脊柱裂最为常见[1]。2021年全球疾病负担研究最新数据显示,当年全球新发NTDs病例已达120 932例[2]。尽管孕前及孕期补充叶酸已被证实有助于降低NTDs的发生风险[3],但现有研究提示,NTDs的发生受遗传与环境因素共同影响,且存在叶酸不应答型病例[4],表明单纯依靠叶酸补充难以彻底消除该疾病负担。NTDs可导致终身残疾、高昂的医疗费用,以及围产期和儿童期死亡等严重后果[5]。因此系统评估该疾病负担的动态变化已成为制定出生缺陷领域公共卫生策略的关键前提。

然而,当前关于NTDs疾病负担的研究多聚焦于全球或区域层面的"先天性出生缺陷"宏观图景,主要围绕总体流行趋势、归因风险及未来预测展开[2,6-7],而对单一国家、单一病种的特殊规律缺乏深入剖析。中国作为世界人口最多的发展中国家,地域差异显著,社会经济发展不均衡,城乡之间及不同地区间的医疗服务水平仍存在明显差距[8-9],这使得我国NTDs疾病负担的演变呈现出独特轨迹,亟需开展独立、系统且多维度的专项评估。

本文基于2023年全球疾病负担(Global Burden of Disease Study 2023, GBD 2023)最新数据,系统分析1990—2023年中国NTDs疾病负担的变化,旨在为出生缺陷领域的卫生决策者提供实证证据,助力我国差异化防控策略的制定和公共卫生资源的公平配置。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究所使用的数据均来源于GBD 2023数据库(https://vizhub.healthdata.org/gbd-results)。GBD 2023主要依据《国际疾病分类》第10版对疾病进行分类,本研究提取了1990—2023年中国NTDs的患病率、死亡率及伤残调整寿命年(disability-adjusted life years, DALYs),对应的ICD-10编码范围为Q00-Q01.9及Q05-Q05.9。所有估计值附带95%不确定区间(95% uncertainty interval, 95%*UI*),以反映统计建模中的不确定性。

1.2 疾病负担估算

在GBD 2023涵盖的多维度指标体系中,本研究重点提取患病率、死亡率和DALYs 3项核心指标。DALYs作为综合疾病负担指标,由早死导致的寿命损失年(years of life lost, YLL)和伤残导致的健康寿命损失年(years lived with disability, YLD)构成。为便于跨

时间与人群比较,本研究采用GBD全球参考人口计算年龄标准化患病率(age standardized prevalence rate, ASPR)、年龄标准化死亡率(age standardized mortality rate, ASMR)和年龄标准化DALYs率(age standardized DALYs rate,ASDR)。

1.3 统计学分析

采用Joinpoint 5.4.0计算1990—2023年中国NTDs疾病负担指标的年度变化百分比(annual percent change,APC)和平均年度变化百分比(average annual percent change,AAPC)及其95%*CI*,并分析其时间变化趋势[10-12];若95%*CI*均>0,则判定为显著上升趋势,若95%*CI*均<0则为显著下降趋势,若95%*CI*包含0则视为趋势稳定、无统计学意义。为解析疾病负担随年龄、时期及出生队列的变化规律,本研究采用年龄-时期-队列模型,将1994—2023年数据划分为连续5年间隔,年龄按每5岁进行分组(<5岁至80~84岁),相应出生队列从1914—1918年至2019—2023年,采用R4.5.2软件及年龄-时期-队列模型网络工具(http://analysistools.nci.nih.gov/apc/)进行建模与可视化[13-16]。采用自回归移动平均(autoregressive integrated moving average,ARIMA)模型对2024—2033年中国NTDs的ASPR、ASMR及ASDR趋势进行预测,采用R 4.5.2软件中的forecast包自动选择最优模型参数。*P*<0.05表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 1990—2023年中国NTDs负担变化趋势

1990—2023年中国NTDs的ASPR呈先降后升的U型变化趋势:1990—2002年持续下降,2002—2020年逐步回升,2020年后再次小幅下降。尽管中期出现反弹,但总体负担仍呈显著下降趋势(AAPC=-0.90%,95%*CI*:-1.01%~-0.78%,图1A)。ASMR变化趋势与患病率有所不同:1990—1996年呈上升态势,此后持续下降至2023年,总体下降趋势显著(AAPC=-8.51%,95%*CI*:-8.84%~-8.18%,图1B)。ASDR的变化趋势与ASMR一致,总体亦呈显著下降(AAPC=-7.89%,95%*CI*:-8.04%~-7.57%),见图1、表1。

2.2 中国NTDs负担的Joinpoint回归分析

Joinpoint回归分析显示,1990—2023年中国NTDs的ASPR呈现三段式变化(图2A)。其中1990—1995年

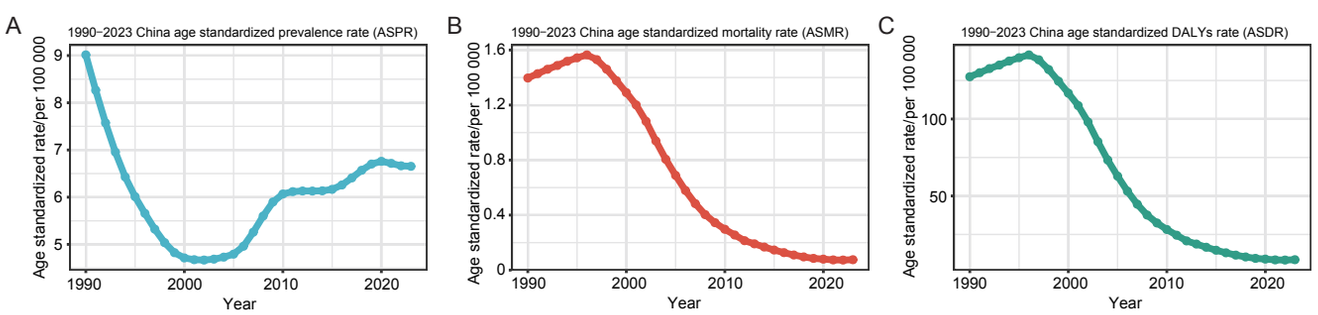


图1 1990—2023年中国神经管畸形的ASPR(A)、ASMR(B)和ASDR(C)的变化情况

Figure 1 Temporal trends in the age standardized prevalence rate (ASPR, A), age standardized mortality rate (ASMR, B), and age standardized DALYs rate (ASDR, C) for neural tube defects(NTDs) in China, 1990 to 2023

表1 1990—2023年中国神经管畸形的患病人数、死亡人数、DALYs数及其标化率的变化趋势

Table 1 Trends in the number of cases, deaths, DALYs, and their respective age-standardized rates for NTDs in China, 1990 to 2023

Measure	1990		2023		1990—2023 AAPC (95%*CI*)
	All-ages cases(95%*UI*)	Age standardized rates per 100 000 people(95%*UI*)	All-ages cases(95%*UI*)	Age standardized rates per 100 000 people(95%*UI*)	
Prevalence	108 818.21 (83 544.31—139 848.11)	9.01(6.91—11.56)	71 879.03 (59 349.41—86 825.24)	6.65(5.49—7.98)	-0.90% (-1.01%—-0.78%)
Deaths	15 262.52 (8 072.40—24 418.02)	1.40(0.74—2.24)	412.14 (285.19—571.82)	0.08(0.05—0.11)	-8.51% (-8.84%—-8.18%)
DALYs	1 395 231.66 (764 333.02—2 213 112.67)	127.44(69.40—202.51)	55 856.18 (41 741.37—71 690.96)	8.60(6.22—11.60)	-7.89% (-8.04%—-7.57%)

DALYs: disability-adjusted life years; AAPC: average annual percent change

下降最快(APC=-7.98%，*P*<0.05)，此后降幅逐渐收窄(1995—2000年：APC=-4.80%，*P*<0.05)。2000—2019年转为显著上升趋势，在2005—2010年间上升幅度最大(APC=5.18%，*P*<0.05)，2010—2015年趋于平稳(APC=0.01%，*P*>0.05)，2015—2019年再次上升(APC=2.33%，*P*<0.05)。2019—2023年ASPR再次出现小幅下降(APC=-0.23%，*P*>0.05)。

ASMR的变化趋势与ASPR不同。1990—1997年呈小幅上升(APC=1.57%，*P*<0.05)；1997—2021年呈持续显著下降(各阶段APC均有统计学意义，*P*<0.05)；2021—2023年再次出现小幅上升(APC=1.43%，*P*>0.05)。ASDR的整体趋势与ASMR相似：1990—1997年小幅上升(APC=1.44%，*P*<0.05)，1997—2021年显著下降(各阶段*P*<0.05)，在2021—2023年期间又有小幅上升(APC=0.91%，*P*>0.05)。见图2B、C。

性别分层分析显示，1990—2023年间，男性NTDs的ASPR始终高于女性。但在ASMR和ASDR方面，性别负担发生了动态转变：2004年之前男性负担高于女性，而2004年之后女性负担超过男性，并持续至2023年(图2)。

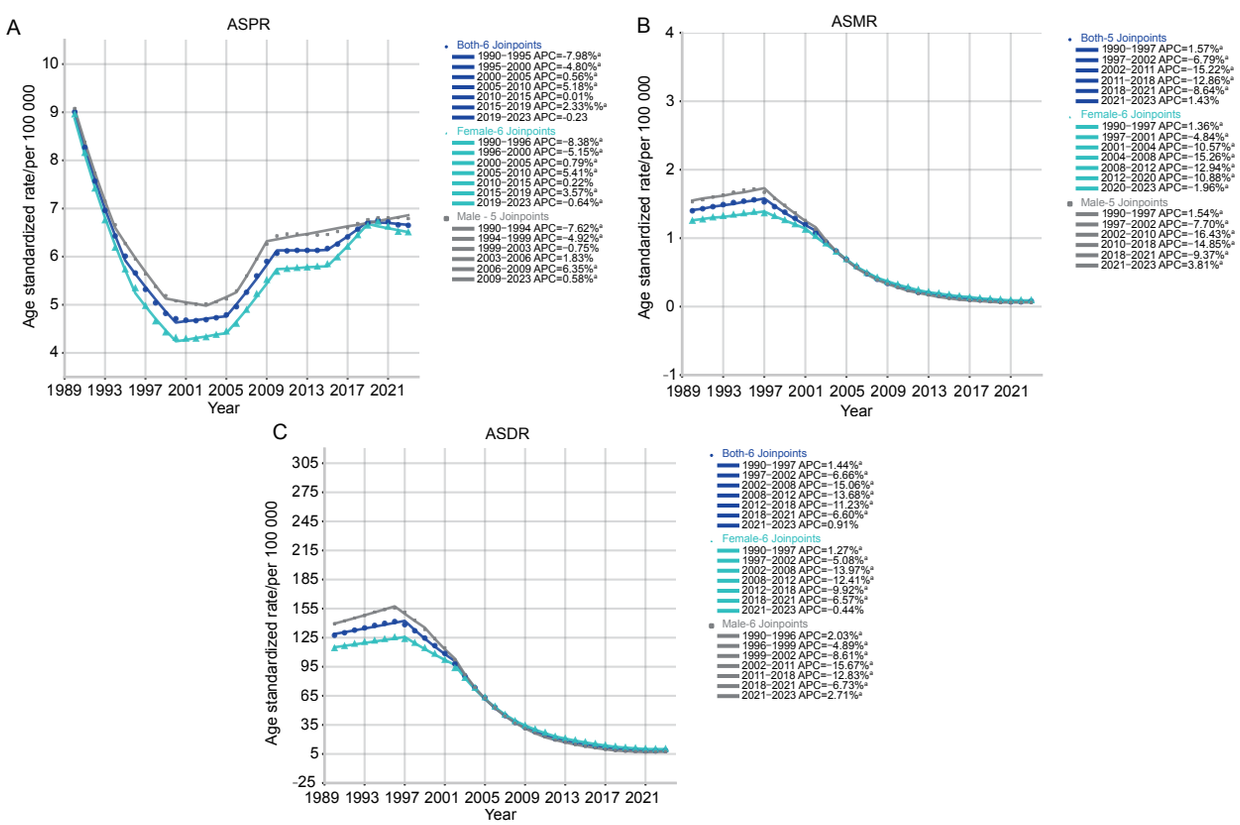
2.3　1990年和2023年中国各年龄段NTDs负担

从年龄分布来看，1990年和2023年中国NTDs的患病人数均呈现随年龄增长先升后降的趋势，峰值均出现在5~9岁年龄组。然而，死亡人数和DALYs数量的年龄分布特征与患病人数不同：1990年和2023年的死亡和DALYs负担均高度集中于新生儿期(<1岁)，该年龄组的死亡人数和DALYs数量均高于其他任何年龄组(图3)。

2.4　1994—2023年中国NTDs的年龄-时期-队列模型分析

年龄-时期-队列模型分析显示，从出生至54岁左右，NTDs患病率随年龄增长呈显著下降趋势。校正年龄与队列效应后，患病率的时期效应呈现先降后升态势(图4A)：相对风险RR值由1994—1998年的1.11(95%*CI*：1.02~1.20)降至1999—2003年的0.91(95%*CI*：0.86~0.97)，随后持续攀升，至2019—2023年达到1.30(95%*CI*：1.17~1.44)，见图4B。

队列效应分析显示，早期出生队列(1914—1918年)的风险最低(*RR*=0.12，95%*CI*：0.000 1~219.10)，随后逐渐上升，至1969—1973年出生队列的风险达到



a：*P*<0.05

图2　中国神经管畸形ASPR(A)、ASMR(B)和ASDR(C)的Joinpoint分析

Figure 2　Joinpoint analysis of ASPR (A), ASMR (B) and ASDR (C) of NTDs in China

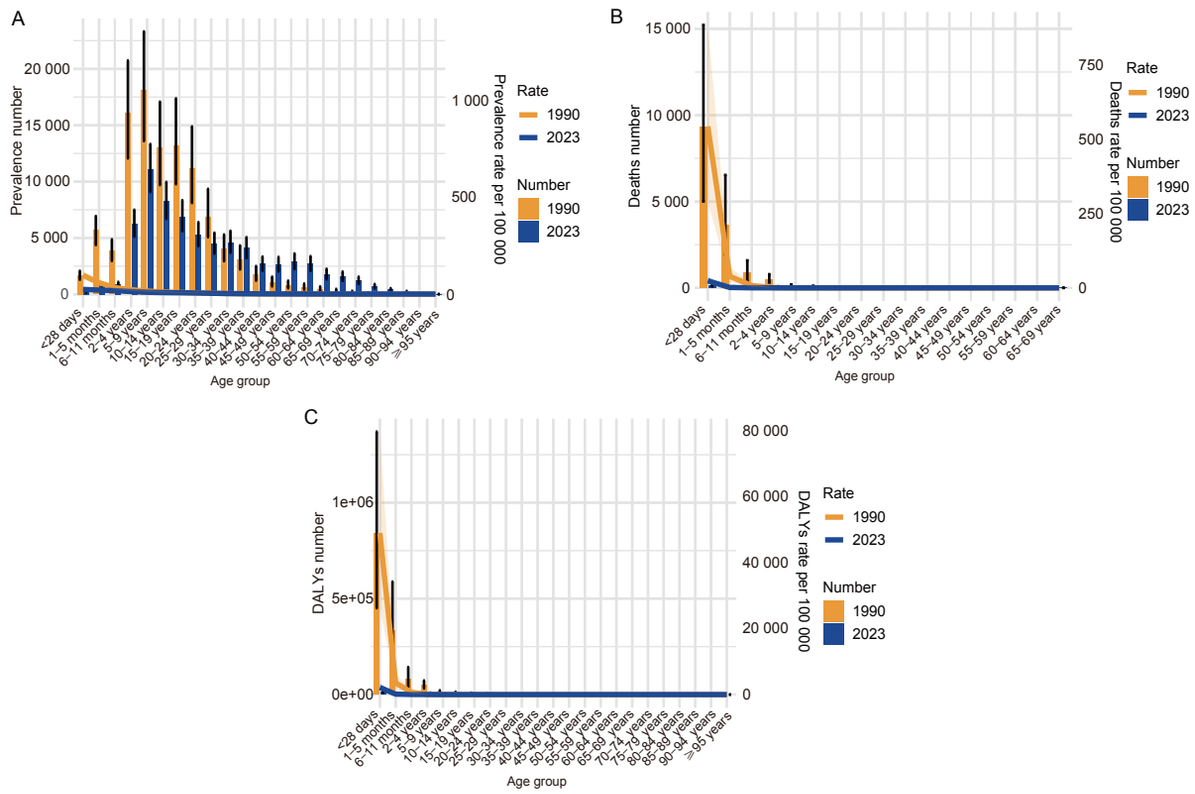
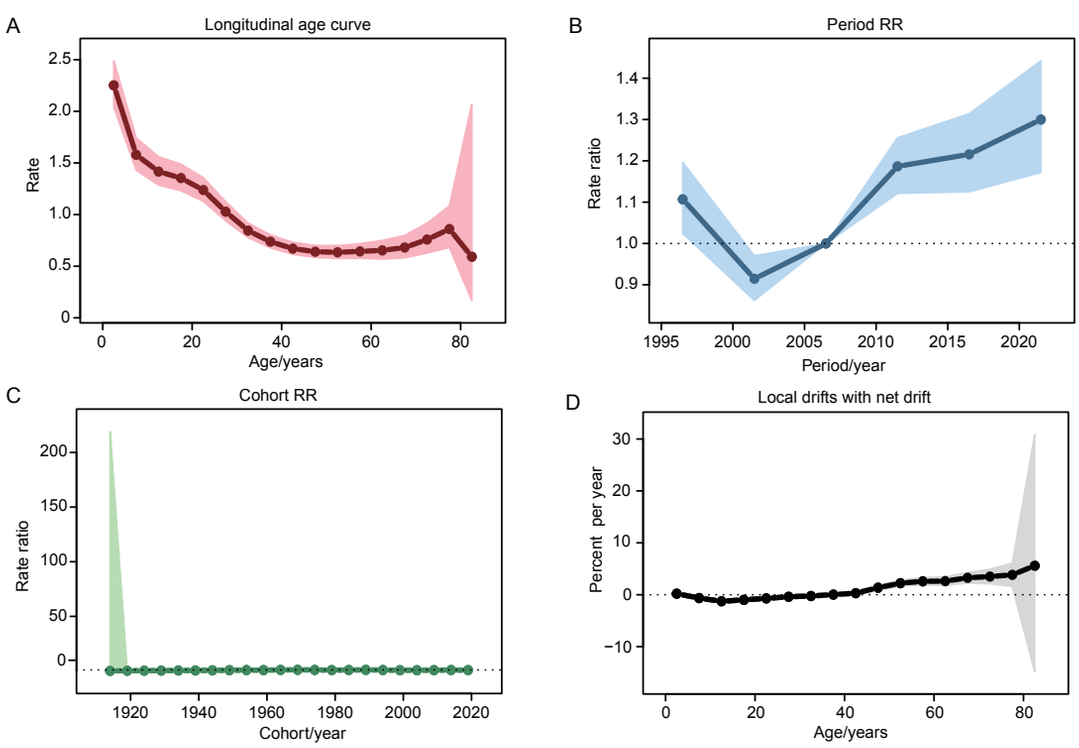


图3　1990年和2023年中国各年龄组的患病人数(A)、死亡数(B)和DALYs数量(B)及其粗率比较

Figure 3　Comparison of the number of cases (A), deaths (B), and DALYs (C) and corresponding crude rates by age group in China between 1990 and 2023



A: Longitudinal age curve; B: Period rate ratios; C: Cohort rate ratios; D: Local drifts and net drift

图4　1994—2023年中国神经管畸形患病率的年龄-时期-队列模型

Figure 4　Age-period-cohort model of NTDs prevalence in China, 1994 to 2023

峰值(*RR*=1.06，95%*CI*：0.98~1.16)，此后呈波动下降趋势。近期队列风险呈回升态势，*RR*值由2004—2008年的0.71(95%*CI*：0.64~0.79)上升至2014—2018年的0.88(95%*CI*：0.79~0.98)，而2019—2023年队列略有回落(*RR*=0.82，95%*CI*：0.72~0.93)，见图4C。

1990—2023年中国NTDs患病率的净漂移率为1.05%(95%*CI*：0.42%~1.69%)。局部漂移值在0~14岁呈下降趋势，随后持续上升，于80~84岁年龄段达最大值5.58(95%*CI*：-14.82~30.88)，35~39岁年龄段后局部漂移值大于0，见图4D。

2.5　2024—2033年中国NTDs负担趋势预测

本研究采用ARIMA模型对2024—2033年的中国NTDs的疾病负担变化趋势进行预测。结果显示，2024—2033年中国NTDs的ASPR、ASMR及ASDR均呈上升趋势。与2023年相比，预测期末2033年各指标均有所增加，其中ASPR预计升至6.78(95%*CI*：5.11~8.45)，ASMR预计升至0.12(95%*CI*：-0.60~0.83)，ASDR预计升至12.37(95%*CI*：-51.15~75.89)，见图5。

3　讨论

3.1　NTDs疾病负担变化趋势

本研究基于2023年GBD数据，系统分析了1990—2023年中国NTDs的疾病负担趋势、年龄-时期-队列效应及2024—2033年的疾病负担预测。结果显示，与1990年相比，2023年中国NTDs负担显著下降，这一发现与既往研究一致。Lu[17]报道，1990—2019年全球NTDs的ASPR、ASMR及ASDR分别下降23%、49%和48%，其中中国发病率降幅达68%，为全球降幅最大国家之一。Wu等[18]基于GBD 2021的年龄-时期-队列模型进一步证实，1992—2021年全球NTDs相关DALYs及其年龄标准化率下降约47%，中国DALYs降幅高达92.35%。这一成就主要归功于国家主导的大规模围孕期叶酸补充项目[19]，以及产前诊断(2023年产前筛查率达91.3%)与新生儿外科治疗水平的持续提升[20]。

值得注意的是，本研究发现2002—2019年间NTDs患病率的出现阶段性反弹，可能与以下几个因素有关：首先，NTDs的发生受多种危险因素影响，除叶酸缺乏外，还包括遗传因素、母亲营养状况[21]、孕前糖尿病和肥胖[22-23]、妊娠早期接触丙戊酸[24]以及农药暴露[25]等，这些非叶酸相关风险因素的持续存在可能部分抵消了叶酸干预的收益；其次，部分地区叶酸增补项目的执行力度不一致，如何进一步宣传推广叶酸补充剂、确保项目的全面落实仍是重要挑战；再次，21世纪初我国出生缺陷监测体系尚未发展成熟，产前与产后筛查、诊断能力相对较低，可能导致早期病例检出不足或登记不全；最后，随着叶酸强化政策的广泛实施，叶酸敏感性NTDs被有效预防，叶酸不应答型病例在剩余病例中的构成比相对上升，其发生不依赖于叶酸摄入水平，可能使预防策略难以进一步降低剩余病例负担。

3.2　NTDs性别差异的特征

从性别维度看，本研究发现一个关键转折：1990—2023年间，男性NTDs的ASPR始终略高于女性，但2004年之后，女性的ASMR与ASDR反超男性。这一看似矛盾的现象可从发病风险、亚型特异性偏好及干预效应3个层面加以解释。在发病风险层面，女性实际具有更高的生物学易感性。我国北方五县及南美洲叶酸

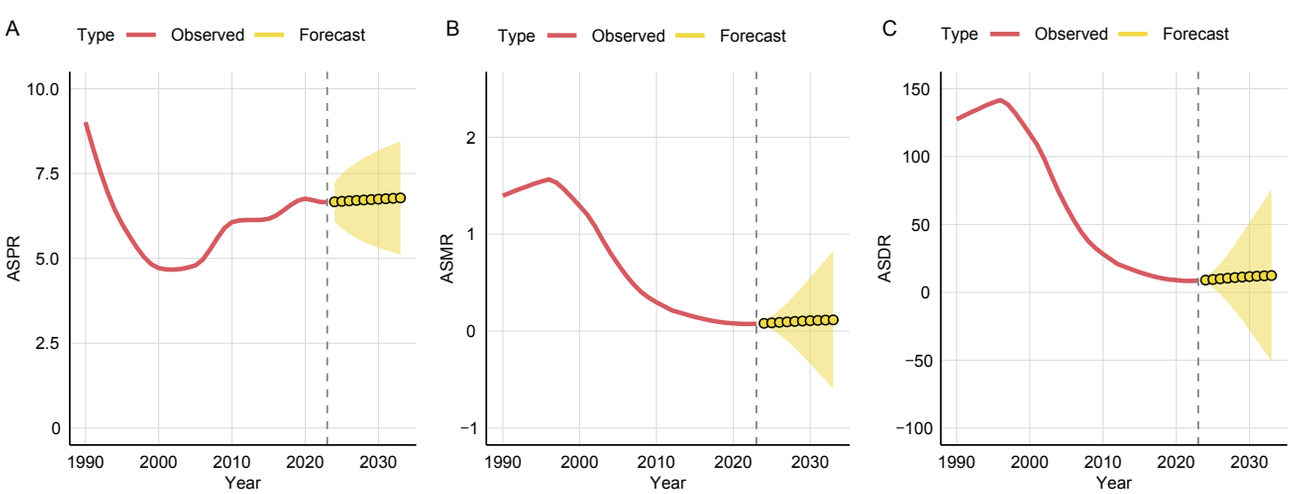


图5　2024—2033年中国神经管畸形ASPR(A)、ASMR(B)和ASDR(C)的预测趋势

Figure 5　Projected trends in ASPR(A), ASMR(B) and ASDR(C) of NTDs in China over the next decade (2024 to 2033)

强化前数据显示,NTDs总体呈现女性优势[26-27]。然而,这一总体优势主要由致死性亚型驱动,不同NTDs亚型存在显著的性别偏好差异,且呈现部位依赖性。基于人类神经管多部位闭合假说的研究证实,女性更易发生颅部缺陷如无脑畸形及高位胸部脊柱裂等,而男性更易发生低位腰骶部脊柱裂[28]。Maiz等[29]开展的一项为期12年、涵盖247例产前诊断脊柱裂胎儿的观察性队列研究报告,虽未发现性别与围产期结局显著相关,但观察到女性胸部病变较多的非显著倾向。Liu等[30]基于30 801例单胎活产的前瞻性队列研究进一步发现,女性无脑畸形风险约为男性的3倍。全球证据同样支持这一结论:Deak等[31]纳入1 467例NTDs患者的大型队列研究显示,发生在脊柱的高位NTDs以及无脑畸形患儿中,男女比为0.62。

在预后与负担层面,上述亚型特异性性别偏好直接决定了疾病负担的性别分布差异。女性中比例更高的无脑畸形等高位缺陷绝大多数无法存活至分娩或出生后短期内死亡,而男性中比例更高的低位脊柱裂虽可致终身残疾,但早期存活率相对较高。因此,在患病率监测中,由于男性更易罹患可存活的亚型,呈现出男性患病率略高的特征;而在死亡率与DALYs率中,由于女性更易罹患致死性亚型,呈现出女性负担反超的格局。在干预效应层面,叶酸强化政策进一步重塑了性别分布格局。研究表明,叶酸补充后女性NTDs及无脑畸形的降幅均大于男性,且强化后性别比由女性优势转为平衡甚至男性略高[26-27,30]。在我国NTDs负担大幅下降的背景下,叶酸干预对女性致死性亚型的更大幅度降低,可能是导致男性标准化患病率相对凸显的重要原因。

3.3 ARIMA预测解读与防控启示

ARIMA模型预测2024—2033年中国NTDs的ASPR、ASMR及ASDR均呈小幅上升趋势。需强调的是,该上升并不等同于发病率恶化,而主要受脊柱裂患者生存期延长[32-36]及产前筛查检出率提高等结构性因素影响;我国叶酸补充政策并未撤除,已取得的低发病水平不会出现历史性反弹。然而,历史数据显示2002—2019年间患病率已出现阶段性回升,年龄-时期-队列模型的时期效应亦在2015年后转为上升(*RR*由0.91升至1.30),提示在叶酸普服的巨大成效之下,残余风险仍不容忽视。

我国已形成覆盖“预防-筛查-干预”全链条的政策框架:免费叶酸增补已纳入国家基本公共卫生服务项目,累计惠及超1亿农村育龄妇女;2023年产前筛查率达91.3%[17-18,20]。《出生缺陷防治能力提升计划(2023—2027年)》进一步提出到2027年婚前医学检查率和孕前优生健康检查目标人群覆盖率分别保持在70%和80%以上。但政策落地仍存在短板:叶酸增补在部分地区覆盖不均衡;现行方案缺乏对叶酸不应答及高龄群体的差异化干预路径;产前筛查在部分省份尚未实现免费全覆盖;监测数据跨部门共享机制不完善,制约风险预警能力。

建议在现有政策框架下重点推进,对叶酸不应答人群探索肌醇等协同营养素联合干预;将围孕期叶酸监测与随访纳入高危孕产妇专案管理;推动更多省份将产前筛查纳入政府民生工程;在山西等高发省份建设“预防-筛查-干预”一体化示范区,完善监测信息跨部门共享,利用队列数据构建风险预警模型,推动从普适增补向分层精准预防转变。

利益冲突 本文所有作者声明不存在利益冲突

参考文献:

[1] Greene N D E, Copp A J. Neural tube defects[J]. Annu Rev Neurosci, 2014, 37: 221-242. DOI: 10.1146/annurev-neuro-062012-170354.

[2] Liu H J, Chen K B, Wang T T, *et al*. Emerging trends and cross-country health inequalities in congenital birth defects: insights from the GBD 2021 study[J]. Int J Equity Health, 2025, 24(1): 50. DOI: 10.1186/s12939-025-02412-7.

[3] MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: Results of the Medical Research Council Vitamin Study[J]. Lancet, 1991, 338(8760): 131-137. DOI: 10.1016/0140-6736(91)90133-A.

[4] 任文彬, 李建婷, 解军. 神经管闭合的新见解: 叶酸不应答型神经管畸形[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2024, 40(5): 575-587. DOI: 10.13865/j.cnki.cjbmb.2024.03.1012.
Ren W B, Li J T, Xie J. New insights into neural tube closure: folic acid non-responsive neural tube defects[J]. Chin J Biochem Mol Biol, 2024, 40(5): 575-587. DOI: 10.13865/j.cnki.cjbmb.2024.03.1012.

[5] Kancherla V. Neural tube defects: a review of global prevalence, causes, and primary prevention[J]. Childs Nerv Syst, 2023, 39(7): 1703-1710. DOI: 10.1007/s00381-023-05910-7.

[6] Zhang X L, Feng Y X, Ren J J, *et al*. Global, regional, and national burden of congenital heart disease, 1990—2021: a systematic analysis for the global burden of disease study 2021[J]. Eur J Pediatr, 2025, 184(4): 253. DOI: 10.1007/s00431-025-06085-w.

[7] Bai Z H, Han J R, An J, *et al*. The global, regional, and

national patterns of change in the burden of congenital birth defects, 1990—2021: an analysis of the global burden of disease study 2021 and forecast to 2040 [J]. EClinicalMedicine, 2024, 77: 102873. DOI: 10.1016/j.eclinm.2024.102873.

[8] Yang L, Wang H M, Xue L. What about the health workforce distribution in rural China? An assessment based on eight-year data[J]. Rural Remote Health, 2019, 19(3): 4978. DOI:10.22605/RRH4978.

[9] Liu W, Liu Y, Twum P, *et al*. National equity of health resource allocation in China: data from 2009 to 2013[J]. Int J Equity Health, 2016, 15: 68. DOI: 10.1186/s12939-016-0357-1.

[10] Kim H J, Fay M P, Feuer E J, *et al*. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates [J]. Stat Med, 2000, 19(3): 335-351. DOI: 10.1002/(sici)1097-0258(20000215)19:3<335::aid-sim336>3.0.co;2-z.

[11] 曾四清. Joinpoint回归模型及其在传染病流行趋势分析中的应用[J]. 中国卫生统计, 2019, 36(5): 787-791.
Zeng S Q. Joinpoint regression model and its application in the analysis of infectious disease epidemic trends [J]. Chin J Heal Stat, 2019, 36(5): 787-791.

[12] 赵惠亮, 陈隆, 刘子豪, 等. 青少年与女性: 中美焦虑障碍与进食障碍疾病负担的共同高危人群: 基于GBD 2023的三十年趋势与预测分析[J]. 陆军军医大学学报, 2026, 48(11): 1607-1618. DOI: 10.16016/j.2097-0927.202601040.
Zhao H L, Chen L, Liu Z H, *et al*. Adolescents and women: shared high-risk populations for the burden of anxiety disorders and eating disorders in China and the United States: a 30-year trend and predictive analysis based on GBD 2023[J]. J Army Med Univ, 2026, 48(11): 1607-1618. DOI:10.16016/j.2097-0927.202601040.

[13] Holford T R. The estimation of age, period and cohort effects for vital rates[J]. Biometrics, 1983, 39(2): 311. DOI:10.2307/2531004.

[14] Luo L Y. Assessing validity and application scope of the intrinsic estimator approach to the age-period-cohort problem [J]. Demography, 2013, 50(6): 1945-1967. DOI:10.1007/s13524-013-0243-z.

[15] Rosenberg P S, Check D P, Anderson W F. A web tool for age-period-cohort analysis of cancer incidence and mortality rates [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2014, 23(11): 2296-2302. DOI:10.1158/1055-9965.EPI-14-0300.

[16] Yu K Y, Cao C, An F L, *et al*. Analysis and contrast of psoriasis disease burden trends in China and globally from 1990 to 2021[J]. Front Public Health, 2025, 13: 1541292. DOI:10.3389/fpubh.2025.1541292.

[17] Lu V M. Global, regional, and national epidemiological trends in neural tube defects between 1990 and 2019: a summary[J]. Child's Nerv Syst, 2023, 39(11): 3103-3109. DOI:10.1007/s00381-023-05985-2.

[18] Wu Y H, Chen L Z, Wang T T. Neural tube defects burden from 1992 to 2021: a global, regional, and national age-period-cohort analysis of disability-adjusted life years[J]. BMC Pediatr, 2026, 26(1): 418. DOI: 10.1186/s12887-026-06587-y.

[19] Crider K S, Qi Y P, Yeung L F, *et al*. Folic acid and the prevention of birth defects: 30 years of opportunity and controversies [J]. Annu Rev Nutr, 2022, 42: 423-452. DOI:10.1146/annurev-nutr-043020-091647.

[20] 吕华胜, 冀伟, 孙丰宇, 等. 1990—2021年全球与中国新生儿先天性出生缺陷疾病负担趋势分析[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2025, 46(6): 1045-1052. DOI: 10.7652/jdyxb202506023.
Lyu H S, Ji W, Sun F Y, *et al*. Trends in the disease burden of neonatal congenital birth defects in China and the globe, 1990—2021[J]. J Xi'an Jiaotong Univ Med Sci, 2025, 46(6): 1045-1052. DOI:10.7652/jdyxb202506023.

[21] Agopian A J, Tinker S C, Lupo P J, *et al*. Proportion of neural tube defects attributable to known risk factors [J]. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2013, 97(1): 42-46. DOI:10.1002/bdra.23100.

[22] Correa A, Gilboa S M, Besser L M, *et al*. Diabetes mellitus and birth defects[J]. Am J Obstet Gynecol, 2008, 199(3): 237.e1-237.e9. DOI:10.1016/j.ajog.2008.06.028.

[23] Parker S E, Yazdy M M, Tinker S C, *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(3): 239.e1-239.e8. DOI:10.1016/j.ajog.2013.05.047.

[24] Tanoshima M, Kobayashi T, Tanoshima R, *et al*. Risks of congenital malformations in offspring exposed to valproic acid *in utero*: a systematic review and cumulative meta-analysis[J]. Clin Pharma And Therapeutics, 2015, 98(4): 417-441. DOI:10.1002/cpt.158.

[25] 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. DOI:10.3389/fgene.2021.659612.

[26] Poletta F A, Rittler M, Saleme C, *et al*. Neural tube defects: Sex ratio changes after fortification with folic acid [J]. PLoS One, 2018, 13(3): e0193127. DOI: 10.1371/journal.pone.0193127.

[27] Liu J F, Xie J, Li Z W, *et al*. Sex differences in the prevalence of neural tube defects and preventive effects of folic acid (FA) supplementation among five counties in

northern China: results from a population-based birth defect surveillance programme[J]. BMJ Open, 2018, 8(11): e022565. DOI:10.1136/bmjopen-2018-022565.

[28] Seller M J. Sex, neural tube defects, and multisite closure of the human neural tube[J]. Am J Med Genet, 1995, 58(4): 332-336. DOI:10.1002/ajmg.1320580406.

[29] Maiz N, Arévalo S, Rodó C, *et al*. Investigating sex-based disparities in fetal spinal neural tube defects: an observational 12 Years-long study[J]. Early Hum Dev, 2026, 217: 106520. DOI: 10.1016/j. earlhumdev. 2026. 106520.

[30] Liu J F, Li Z W, Ye R W, *et al*. Periconceptional folic acid supplementation and sex difference in prevention of neural tube defects and their subtypes in China: results from a large prospective cohort study[J]. Nutr J, 2018, 17(1): 115. DOI:10.1186/s12937-018-0421-3.

[31] Deak K L, Siegel D G, George T M, *et al*. Further evidence for a maternal genetic effect and a sex-influenced effect contributing to risk for human neural tube defects[J]. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2008, 82(10): 662-669. DOI:10.1002/bdra.20511.

[32] Bendt M, Gabrielsson H, Riedel D, *et al*. Adults with spina *Bifida*: a cross-sectional study of health issues and living conditions[J]. Brain Behav, 2020, 10(8): e01736. DOI: 10.1002/brb3.1736.

[33] Lundberg Larsen K, Maalen-Johansen I K, Rennie L, *et al*. Gait function in adults aged 50 years and older with spina *Bifida*[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2021, 102(4): 702-708. DOI:10.1016/j.apmr.2020.10.118.

[34] Gattaz L, Ouellet M C, Turcotte S, *et al*. Changes and needs experienced by people aging with spina *Bifida* and *Hydrocephalus*[J]. Gerontologist, 2025, 65(6): gnaf101. DOI:10.1093/geront/gnaf101.

[35] 沈愉歆, 何守玉, 邓闽军, 等. Wiltse入路经椎弓根椎体内植骨治疗胸腰椎退行性病变后凸畸形的矢状位脊柱平衡重建及临床疗效[J]. 空军军医大学学报, 2025, 46(9): 1195-1201, 1210. DOI: 10.13276/j. issn. 2097-1656. 2025.09.014.
Shen Y X, He S Y, Deng M J, *et al*. Wiltse approach *via* pedicle screw intra vertebral bone grafting for sagittal spinal balance reconstruction and clinical efficacy in thoracolumbar degenerative kyphotic deformity[J]. J Air Force Med Univ, 2025, 46(9): 1195-1201, 1210. DOI:10.13276/j.issn.2097-1656.2025.09.014.

[36] Williams V J, Treble-Barna A, Ware A L, *et al*. Spina *Bifida* and other neural tube defects[M]//APA handbook of neuropsychology, Volume 1: Neurobehavioral disorders and conditions: Accepted science and open questions (Vol. 1). Washington: American Psychological Association, 2023: 227-248. DOI:10.1037/0000307-011.

(**收稿**:2026-04-18;**修回**:2026-06-17)

(编辑 严 涵)