

环境暴露与儿童自闭症谱系障碍关联的研究进展

施楚添^{1,2}, 宫一平^{1,2}, 黄俐可^{1,2}, 范兴坤^{1,2}, 丁国栋¹

1. 上海市儿童医院/上海交通大学附属儿童医院呼吸科, 上海 200040

2. 上海交通大学医学院儿科学院, 上海 200001

摘要:

儿童自闭症谱系障碍(ASD)是一种神经发育障碍,近年来其患病率逐渐上升,对患儿的家庭和社会造成了极大的影响。以往的流行病学研究发现,环境暴露会对 ASD 的发病产生重要影响,其中包括农药、重金属、全氟或多氟烷基物质、酚类、空气污染等。本文将从上述几种常见的环境暴露危险因素,重点阐述环境暴露与 ASD 之间的相关性,以期 ASD 的后续研究提供参考。

关键词: 儿童; 自闭症谱系障碍; 环境暴露; 危险因素

Research progress on relationship between environmental exposure and autism spectrum disorder in children SHI Chutian^{1,2}, GONG Yiping^{1,2}, HUANG Like^{1,2}, FAN Xingkun^{1,2}, DING Guodong¹ (1. Department of Respiratory Medicine, Children's Hospital of Shanghai/Children's Hospital of Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200040, China; 2. School of Pediatrics, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200001, China)

Abstract:

Autism spectrum disorder (ASD) is a neurodevelopmental disorder, and its prevalence has been increasing during the recent years, which has posed a great impact on the families of the patients and society. Epidemiological studies have found that environmental exposure factors have an important impact on the occurrence and development of ASD, including pesticides, heavy metals, poly- and perfluoroalkyl substances, phenols, and air pollution. This paper focused on the relationship between environmental exposure to the above mentioned typical environmental exposure factors and the occurrence of ASD, in order to provide reference for related research of ASD.

Keywords: children; autism spectrum disorder; environment exposure; risk factor

自闭症谱系障碍(autism spectrum disorder, ASD)是一种广泛的神经发育障碍,主要表现为社交障碍、兴趣受限和行为重复^[1]。根据最新发布的数据,截至2019年全球共有超过2800万ASD患者,即每千人中有3.7个患者,相比2010年增长了9.1%^[2]。ASD极大地影响了患者及其家人的日常生活,全球的医学专家正迫切地探求各种可能的解释、致病机制和防治要点,但是目前结果甚少。可以确定的是,ASD病因复杂,受各种遗传因素和环境因素的共同作用,同时可能受免疫因素影响。近些年来,环境因素受到了较多关注,越来越多的流行病学研究发现了环境暴露与ASD之间的相关性。本文将具体阐述目前正在研究的可能导致儿童ASD的环境暴露危险因素。

1 农药暴露

农药是一类专为杀死或抑制其他生物而设计的有毒化学物质,最常见的是有机氯、有机磷、拟除虫菊酯类农药。已有研究表明农药可穿过胎盘,对胎儿大脑迅速发育期间有一定的危害性。另外农药可过度刺激发育中大脑的胆碱能靶点,破坏神经细胞增殖分化的正常模式;或通过非胆碱能机制阻断神经细胞



DOI 10.11836/JEOM21164

基金项目

上海市科委青年扬帆计划项目(19YF1440900);上海交通大学医学院大学生创新训练计划(1521Y492)

作者简介

施楚添(2000—),女,本科生;

E-mail: shichutian@sjtu.edu.cn

通信作者

丁国栋, E-mail: dingguodong@shchildren.com.cn

伦理审批 不需要

利益冲突 无申报

收稿日期 2021-04-18

录用日期 2021-08-20

文章编号 2095-9982(2022)02-0212-06

中图分类号 R12

文献标志码 A

引用

施楚添, 宫一平, 黄俐可, 等. 环境暴露与儿童自闭症谱系障碍关联的研究进展 [J]. 环境与职业医学, 2022, 39(2): 212-217.

本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.11836/JEOM21164

Funding

This study was funded.

Correspondence to

DING Guodong, E-mail: dingguodong@shchildren.com.cn

Ethics approval Not required

Competing interests None declared

Received 2021-04-18

Accepted 2021-08-20

To cite

SHI Chutian, GONG Yiping, HUANG Like, et al. Research progress on relationship between environmental exposure and autism spectrum disorder in children[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2022, 39(2): 212-217.

Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.11836/JEOM21164

发育和神经递质系统,具有神经毒性作用^[3]。越来越多的研究表明,农药暴露与 ASD 的发生相关。

1.1 有机氯农药

有机氯农药是一类脂溶性的持久性有机污染物,可通过多种途径如能量代谢变化、与 γ -氨基丁酸受体的相互作用或下丘脑-垂体-甲状腺轴路径来干扰人体内分泌情况等产生不良作用^[4]。

在牙买加地区开展的一项针对 169 对 2~8 岁儿童的病例对照研究^[5],发现儿童体内 2, 2', 4, 4', 5, 5'-六氯联苯($OR=0.44$, 95%CI: 0.23~0.86)和 2, 2', 3, 4, 4', 5, 5'-七氯联苯($OR=0.52$, 95%CI: 0.28~0.95)浓度与 ASD 呈负相关,二氯二苯二氯乙烷浓度(有机氯农药的一种代谢产物)($OR=0.58$, 95%CI: 0.31~1.08)与 ASD 风险之间无关联。然而,2003—2006 年在美国辛辛那提市开展的一项前瞻性出生队列研究发现,175 名孕母亲血清中反式六氯浓度每增加 2 个标准差,其子女在 4~5 岁时 ASD 行为的评分(社交反应量表)增加 4 分($\beta=4.1$, 95%CI: 0.8~7.3)^[6]。由此可见,有机氯农药暴露与儿童患 ASD 的风险目前尚无定论,这可能与地区饮食差异、样本采集时间等影响有关,但孕期及儿童期减少有机氯农药暴露,对预防儿童 ASD 可能有重要作用。

1.2 有机磷农药

有机磷农药作为一种乙酰胆碱酯酶抑制剂,是目前主要使用的杀虫剂,可穿过胎盘,动物研究证据表明生命早期有机磷农药暴露会影响胎儿神经发育^[7]。

1999 年 10 月—2000 年 10 月在美国加利福尼亚州开展的一项前瞻性研究($n=536$)发现,母亲孕期尿液中有机磷的非特异性代谢产物浓度与 14 岁儿童的不良社交行为呈正相关;其浓度每增加 10 倍,儿童的社交反应量表评分增加 2.7(95%CI: 0.9~4.5)分^[8]。在加利福尼亚州进行的另一项研究^[9],收集了 1998—2010 年出生的病例对照样本,涵盖 2961 名儿童 ASD 患者,发现儿童患 ASD 的风险与孕妇产前暴露于草甘膦($OR=1.16$, 95%CI: 1.06~1.27)、毒死蜱($OR=1.13$, 95%CI: 1.05~1.23)、二嗪农($OR=1.11$, 95%CI: 1.01~1.21)、马拉硫磷($OR=1.11$, 95%CI: 1.01~1.22)、阿维菌素($OR=1.12$, 95%CI: 1.04~1.22)和苄氯菊酯($OR=1.10$, 95%CI: 1.01~1.20)有关。但另一项于 2004—2006 年在荷兰鹿特丹的研究未观察到孕妇有机磷农药暴露与 6 岁儿童 ASD($n=622$)之间的相关性^[10]。

目前大部分研究均显示了孕期有机磷农药暴露使后代患有 ASD 风险升高,但也有研究没有得出一致

的结论,这可能与不同研究区域中有机磷农药暴露源、混合暴露情况以及暴露评估方法的差异有关。

1.3 拟除虫菊酯类农药

拟除虫菊酯是一类合成杀虫剂,可作用于神经细胞膜上的电压门控钠通道,引起钠离子通道的持续开放,使更多的钠离子通过并使神经元细胞膜去极化,影响神经系统发育^[11],动物研究发现其能影响神经元基因的表达,类似于 ASD 对患儿神经元基因产生的改变^[12]。一项美国加利福尼亚州的研究于 2007—2014 年招募了 201 位有 ASD 家族史的孕妇,发现相比于孕晚期($n=183$, $RR=1.31$, 95%CI: 0.85~2.02, $P=0.23$),孕中期(14~28 周)暴露于拟除虫菊酯类农药对 3 岁孩子患 ASD 的风险影响更大($n=133$, $RR=1.50$, 95%CI: 0.89~2.51, $P=0.12$)^[13],但结果并不明确,得出的相对危险度的置信区间较宽,且无法解释为何在孕中期的暴露具有更大的影响。而前文提到的另一项美国加利福尼亚州的研究发现产前暴露于苄氯菊酯会轻微升高儿童患 ASD 的风险($OR=1.10$, 95%CI: 1.01~1.20)^[9]。

但关于拟除虫菊酯类农药暴露对儿童 ASD 影响的报道较少,上述研究由于样本量小、纳入研究的拟除虫菊酯类农药种类少等原因,结果仍有局限性,有待进一步验证。

2 重金属污染

重金属及其化合物广泛存在于自然环境中,其化学性质稳定,难以代谢消除,可随食物链富集。重金属具有较大的神经毒性,有研究表明,一定程度的重金属暴露会导致神经受损和行为异常,与儿童神经发育障碍有直接关系。许多研究着眼于 ASD 发病与重金属暴露的相关性,如汞、铅、砷等。

2.1 汞

汞是一种公认的神​​经毒素,极易通过血脑屏障,并在其中蓄积不可逆地损害脑组织。动物实验研究发现,甲基汞可以通过活性氧介导的内质网应激和大鼠皮层神经元线粒体凋亡通路激活诱导细胞凋亡,从而影响中枢神经功能和发育^[14]。

一项纳入了 1991—1992 年间分娩的英格兰西南部地区的妇女的队列研究($n=4\ 472$)没有发现产前汞暴露与儿童 ASD 之间的相关性($OR=0.89$, 95%CI: 0.65~1.22, $P=0.485$)^[15]。而另一项于 2006—2012 年在韩国进行的纵向研究($n=458$)发现,妊娠晚期($\beta=1.84$, 95%CI: 0.39~3.29)、脐带血($\beta=2.24$, 95%CI: 0.22~4.27)、2 岁($\beta=2.12$, 95%CI: 0.54~3.70)和 3 岁($\beta=2.80$, 95%CI:

0.89~4.72)时的汞暴露与儿童社会反应能力量表得分呈正相关,即怀孕后期,脐带血以及2和3岁时较高的血汞水平与学龄前儿童(5岁)的ASD行为有关^[16]。

暴露于高水平的汞环境中无疑会对人体产生各方面的不利影响,目前大多数采取单一汞水平测量(血汞或发汞)的研究结果表明,怀孕期间和婴幼儿期的环境汞暴露提高了儿童患ASD的风险,但是结果并不是完全一致,这可能是由于环境汞暴露难以直接测量,而单一汞水平测量过于片面所导致。

2.2 铅

铅是引起氧化应激、炎症和线粒体功能障碍的公认神经毒剂,它严重影响神经功能,例如智力、记忆力、语言和运动技能等。小鼠实验发现,较高的铅浓度会导致记忆障碍、胆碱能功能减退、氧化应激升高和神经退行性变等情况出现^[17]。

一项于2005—2010年在韩国进行的队列研究($n=2\,473$)发现,根据自闭症谱系筛查问卷($\beta=0.151$, 95%CI: 0.061~0.242)和社会反应能力量表($\beta=2.489$, 95%CI: 1.378~3.600)得出,在7~8岁时检测出较高血铅浓度的儿童,其在11~12岁时出现ASD相关行为的可能性更高^[18]。但是另一项发表在2019年的荟萃分析研究($n=1\,787$)发现,ASD儿童与健康儿童的头发铅水平在统计学上没有差异(Hedges's $g=0.251$, 95%CI: -0.121~0.623, $P=0.187$),即这项研究不支持儿童发铅水平与ASD的关联性,也不支持累积铅暴露与ASD的发生有关^[19]。

由于血铅或者发铅浓度并不能精准反映铅累积暴露,并且可能受到个人排泄能力和骨骼中残留的铅的影响,目前的研究无法得出明确结论,但可以肯定的是铅暴露会对儿童的生长发育造成损害,要减少孕期和儿童各个时期的铅暴露。

2.3 砷

砷具有有机和无机两种形式,其中无机砷毒性略强。砷暴露会显著影响脑的发育,导致胶质细胞增生,神经元变性,认知能力、注意力、理解力、语言表达能力的下降^[20]。动物实验发现,长期慢性砷暴露可通过干扰皮层和血清氨基酸类代谢和三羧酸循环,导致神经递质合成障碍以及干扰能量代谢而影响中枢神经系统功能^[21]。

一项发表于2019年的荟萃分析研究发现,病例组($n=168$)的头发中平均无机砷浓度为(0.52 ± 0.42) $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$,高于对照组($n=183$)的平均浓度[(0.10 ± 0.05) $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$]($P<0.001$),同样方法得到的病例组($n=318$)的血中平均无

机砷浓度为(1.95 ± 1.49) $\mu\text{g}\cdot\text{dL}^{-1}$,而对照组($n=304$)的平均浓度为(0.37 ± 0.05) $\mu\text{g}\cdot\text{dL}^{-1}$,两组之间有显著性差异($P<0.001$),这表明早期砷暴露与ASD的发生之间存在正相关^[22]。另一项于2009年在牙买加金斯敦进行的病例对照研究(病例组 $n=65$, 对照组 $n=65$)发现,在单变量分析中,ASD患儿的平均血砷浓度低于对照组(病例组为 $4.03\ \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, 对照组为 $4.48\ \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, $P<0.01$),这种差异可以归因于病例组和对照组的饮食习惯和其他砷暴露源之间的差异,在控制混杂因素之后,发现血砷浓度与ASD之间没有相关性(病例组为 $4.36\ \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, 对照组为 $4.65\ \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, $P=0.23$)^[23]。

虽然可以确定砷暴露会影响神经发育和认知能力,但是目前关于砷和ASD相关性的研究较少,且样本量少,局限性较大,上述研究结果参考价值并不显著,有待日后进行更严格的控制变量和扩大样本量的研究加以明确。

3 酚类

3.1 双酚 A

双酚 A (bisphenol A, BPA)应用广泛,如塑料和金属材质的食品包装盒^[24]。有动物研究^[25]发现,低剂量的围产期 BPA 暴露会影响 CD-1 小鼠幼仔的能量代谢和脑功能。2013 年在美国新泽西州开展的一项病例对照研究^[26]招募了 46 名 ASD 儿童及 52 名对照儿童,采用 Mann-Whitney U 检验分析,发现两组的总 BPA ($U=848$, $P=0.01$)和结合 BPA 占比($U=901$, $P=0.04$)有统计学差异($P<0.05$)。这意味着 ASD 可能与 BPA 暴露呈正相关。据报道^[24],孕期或围产期的 BPA 暴露可能导致幼儿 5-羟色胺能系统发育异常而诱发 ASD。因此,ASD 的发生与 BPA 暴露呈正相关,可能与机体内各种神经递质的代谢异常有关。

3.2 邻苯二甲酸酯

邻苯二甲酸酯广泛应用于个人护理产品以及室内住宅装修材料中,对成人和儿童的健康可能会产生影响。相关小鼠研究表明邻苯二甲酸酯具有神经发育毒性,并与神经行为结果相关^[27]。一项于 2006—2014 开展的研究在北加州等地招募了 201 位有较高分娩 ASD 婴儿风险的孕妇,发现孕妇妊娠第 2 个月时暴露于邻苯二甲酸酯会降低后代患 ASD 风险($RR=0.53$, 95%CI: 0.32~0.87),另外未能证实妊娠中期和晚期的暴露会增加后代患 ASD 的风险(所有 $P>0.05$)^[28]。这一结果可能与邻苯二甲酸酯会影响孕妇的甲状腺激素平衡^[29]有关,但目前对产前暴露于邻苯二甲酸酯与

后代患 ASD 风险之间的相关性的研究尚少,关于孕妇的邻苯二甲酸酯暴露与后代患 ASD 之间相关性的具体机制还须进一步探索。

一项研究于 2015—2016 年在墨西哥湾沿岸阿拉巴马州招募了 30 例 2~8 岁的 ASD 患儿,发现其尿液中邻苯二甲酸酯代谢物的含量与对照组没有差异($P \geq 0.27$)^[30];但另一项 2012—2013 年在土耳其开塞利开展的研究招募了 48 例 3~12 岁 ASD 患儿和 41 例健康儿童,发现 ASD 患儿血清中邻苯二甲酸酯代谢产物含量更高^[31]。关于儿童期暴露的研究样本量均较小,可能存在选择偏见,结论都具有局限性,故儿童期邻苯二甲酸酯暴露与 ASD 的相关性还须进一步探索。

4 全氟或多氟烷基物质

全氟或多氟烷基物质是在工业和商品生产中被广泛应用的化学物质。动物研究发现全氟或多氟烷基物质高剂量暴露会使甲状腺激素水平降低^[32]。在美国加利福尼亚州进行的一项病例对照研究^[33]调查了 2002—2003 年出生的患有 ASD 的儿童($n=553$)和一般人群($n=433$),结果并不足以支持产前暴露于全氟或多氟烷基物质与儿童 ASD 呈正相关。一项研究^[34]于 2009 年开始招募来自加利福尼亚州的 453 对母子对,儿童被确认患 ASD($n=239$)或典型发育($n=214$)。该研究观察到产前孕妇全氟己烷磺酸盐($OR=1.46$, 95%CI: 0.98~2.18)和全氟辛烷磺酸盐($OR=1.03$, 95%CI: 0.99~1.08)暴露使儿童患 ASD 概率增加。另一项来自加利福尼亚州的针对具有高危因素孕妇的研究($n=54$)却发现产前全氟己烷磺酸盐暴露会降低后代患 ASD 的风险($RR=0.88$, 95%CI: 0.77~1.01)^[35]。

这几项研究均没有得出一致的结论,这可能与全氟或多氟烷基物质的暴露途径较为多样导致在分析数据时存在未经测定的混杂因素有关,并受调查的人群的遗传因素的影响。因此还需要更完善、样本量更大的研究来确认全氟或多氟烷基物质暴露是否会影响儿童患 ASD 的风险。

5 多氯联苯和多溴联苯醚

5.1 多氯联苯

多氯联苯是一类持久性的环境污染物,可以在富含脂质的组织中生物蓄积,破坏内分泌和神经递质系统以及细胞内信号传导途径^[36]。一项于 2000—2003 年在南加州进行的包括 545 名 ASD 患者和 418 名一般

人群的病例对照研究,发现孕妇血清中较高水平的多氯联苯会增加后代患 ASD 的风险,尤其是 2, 2', 3, 4, 4', 5'-六氯联苯/2, 3, 3', 4, 4', 6-六氯联苯($OR=1.79$, 95%CI: 1.10~2.71)、2, 2', 4, 4', 5, 5'-六氯联苯($OR=1.82$, 95%CI: 1.10~3.02),未发现较高水平的 2, 2-双(4-氯苯基)-1, 1-二氯乙烯 [2,2-bis(4-chlorophenyl)-1, 1-dichloroethene, p,p'-DDE] 与 ASD 的相关性^[37]。而一项来自芬兰的匹配了 1987 年至 2005 年在芬兰出生的 778 对病例对照的队列研究^[38]表明,生下患有 ASD 后代的孕妇的血清中 p,p'-DDE 水平明显较高,当该水平到达 75%时风险提高 32%,突破阈值后风险提高 121%,未观察到母体总多氯联苯水平与儿童 ASD 之间的联系。

这两项研究结论不同可能是因化学混合物暴露情况和接触环境的差异引起的,但都发现了孕妇多氯联苯类物质暴露会使后代患 ASD 风险升高。尽管多氯联苯暴露增加患 ASD 风险的机制还需进一步研究,但动物研究表明其易穿过胎盘,具有神经发育毒性^[39],故减少接触多氯联苯类物质有利于胎儿健康。

5.2 多溴联苯醚

多溴联苯醚是一类能够破坏机体的内分泌功能并影响儿童神经系统发育的化学物质。有研究发现,多溴联苯醚暴露与儿童尤其是男孩的认知缺陷、行为障碍和注意力问题有关^[40]。

加利福尼亚州的一项病例对照研究^[41]招募了出生于 2000—2003 年的 1 144 名 4.5~7 岁的儿童,包括 545 名 ASD 儿童。研究发现,不同种类的多溴联苯醚对 ASD 的发生有不同程度的影响。2, 2', 4, 4', 5, 5'-六溴联苯醚(2, 2', 4, 4', 5, 5'-hexabromodiphenyl ether, BDE-153)暴露与 ASD 表现出稍强的负相关性($OR=0.56$, 95%CI: 0.38~0.84);而 2, 4, 4'-三溴联苯醚($OR=2.58$, 95%CI: 0.86~7.79)和 2, 2', 4, 4'-四溴联苯醚($OR=2.64$, 95%CI: 0.97~7.19)则表现出显著的正相关性。而在 2003—2006 年从俄亥俄州大辛辛那提市招募了 468 名妊娠(16±3)周的孕妇,研究发现从孕妇开始妊娠到子女 5 岁, BDE-153 浓度持续增加,随着 BDE-153 浓度的增加,使用持续操作测验评估的得分也升高,在 3 岁和 5 岁时,分别为 4.0(95%CI: -2.4~10.5)分和 4.6(95%CI: -2.8~12.0)分,意味着儿童更易受干扰而注意力不集中^[42]。因此, BDE-153 是否对 ASD 具有保护作用,需要更进一步的研究提供证据,以探索 BDE-153 是否与其他同源物存在本质上的不同以及其在体内的作用机制。

6 空气污染

小鼠动物实验发现,怀孕期间高水平颗粒物暴露可能会导致大脑皮质结构的细微变化,神经炎症反应增加引发神经元损伤^[43]。2019年发表的一项荟萃研究发现孕妇PM_{2.5}暴露可能会增加ASD的风险($OR=1.06$, 95%CI: 1.01~1.11)^[43],但有关O₃、PM₁₀和NO₂对ASD影响的证据却很少或有限,这可能与空气污染物暴露时间差异、ASD病因和机制的复杂性相关,还需要更大数量的荟萃分析来证明产前暴露与ASD的关联。

另外有动物实验表明,空气污染物如CO、氮氧化物、颗粒物等会影响神经系统发育,导致侧脑室容积减小,与ASD患儿的大脑发育情况相似^[44]。

2000—2010年中国台湾地区开展的一项包含49 073名年龄小于3岁儿童的队列研究表明,O₃浓度增加21.4 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$, ASD患病风险增加59%(95%CI: 42%~79%); CO浓度增加125 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$, 风险增加37%(95%CI: 31%~44%); NO₂浓度增加20.5 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$, 风险增加340%(95%CI: 231%~485%); SO₂浓度增加2.9 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$, 风险增加17%(95%CI: 9%~27%)^[45]。另一项来自丹麦的研究对1989—2013年出生的15 387名ASD儿童和68 139名对照人群进行病例对照研究,发现婴儿早期(出生后9个月)暴露于空气污染物会增加患ASD的风险,其中NO₂、PM_{2.5}、PM₁₀、SO₂与ASD呈正相关[OR: NO₂为1.08(95%CI: 1.01~1.15), PM_{2.5}为1.06(95%CI: 1.01~1.11), PM₁₀为1.04(95%CI: 1.00~1.09), SO₂为1.21(95%CI: 1.13~1.29)]^[46]。2014年一项在中国上海进行的横断面研究招募6~12岁儿童,得到124例ASD病例和1 240例健康对照。该研究发现出生后3年中PM₁、PM_{2.5}和PM₁₀的OR(95%CI)分别为1.86(1.09~3.17)、1.78(1.14~2.76)和1.68(1.09~2.59),可见在生命的前三年中,PM₁、PM_{2.5}和PM₁₀的暴露会增加ASD的风险^[47]。

尽管不同地区的调查得出的影响程度不同,但多项研究都表明了空气污染会增加儿童ASD的发生风险,因此防治空气污染对减少和预防儿童ASD的发生有着积极作用。

7 结论

综上所述,在儿童ASD的发生发展中,环境暴露因素具有重要影响,其中目前常见的环境污染物如农药、重金属、全氟化物、酚类、空气污染等都可能增加儿童ASD发生的风险,但并不是所有的流行病学研究都得出了一致的结论。然而,对一些其他的常见环境污染物,如拟除虫菊酯类农药、双酚A的研究相对较

少;且不同的研究关注的暴露窗口期有差异,如产前或者儿童期,难以进行研究之间结果的比较。现有的研究大多数还存在小样本、回顾性设计等缺点,因此,需进一步扩大样本、设计前瞻性研究以探究环境暴露因素对儿童ASD的影响及其作用机制,为儿童ASD的预防和治疗提供新的思路。

参考文献

- [1] HODGES H, FEALCO C, SOARES N. Autism spectrum disorder: definition, epidemiology, causes, and clinical evaluation[J]. *Transl Pediatr*, 2020, 9(S1): S55-S65.
- [2] GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019[J]. *Lancet*, 2020, 396(10258): 1204-1222.
- [3] RICHARDSON JR, FITSANAKIS V, WESTERINK RH S, et al. Neurotoxicity of pesticides[J]. *Acta Neuropathol*, 2019, 138(3): 343-362.
- [4] MAKRI S, CHROUSOS GP, ANESIADOU S, et al. Serum concentrations and detection rates of selected organochlorine pesticides in a sample of Greek school-aged children with neurodevelopmental disorders[J]. *Environ Sci Pollut Res*, 2019, 26(23): 23739-23753.
- [5] BACH MA, SAMMS-VAUGHAN M, HESSABI M, et al. Association of polychlorinated biphenyls and organochlorine pesticides with autism spectrum disorder in Jamaican children[J]. *Res Autism Spectr Disord*, 2020, 76: 101587.
- [6] BRAUN JM, KALKBRENNER AE, JUST AC, et al. Gestational exposure to endocrine-disrupting chemicals and reciprocal social, repetitive, and stereotypic behaviors in 4- and 5-year-old children: the HOME study[J]. *Environ Health Perspect*, 2014, 122(5): 513-520.
- [7] BERG EL, CHING TM, BRUUN DA, et al. Translational outcomes relevant to neurodevelopmental disorders following early life exposure of rats to chlorpyrifos[J]. *J Neurodev Disord*, 2020, 12(1): 40.
- [8] SAGIV SK, HARRIS MH, GUNIER RB, et al. Prenatal organophosphate pesticide exposure and traits related to autism spectrum disorders in a population living in proximity to agriculture[J]. *Environ Health Perspect*, 2018, 126(4): 047012.
- [9] VON EHRENSTEIN OS, LING C, CUI X, et al. Prenatal and infant exposure to ambient pesticides and autism spectrum disorder in children: population based case-control study[J]. *BMJ*, 2019, 364: I962.
- [10] VAN DEN DRIES MA, GUXENS M, PRONK A, et al. Organophosphate pesticide metabolite concentrations in urine during pregnancy and offspring attention-deficit hyperactivity disorder and autistic traits[J]. *Environ Int*, 2019, 131: 105002.
- [11] HOŁYŃSKA-IWAN I, SZEWCZYK-GOLEC K. Pyrethroids: how they affect human and animal health?[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2020, 56(11): 582.
- [12] SIMON JM, PARANJPE SR, WOLTER JM, et al. High-throughput screening and classification of chemicals and their effects on neuronal gene expression using RASL-seq[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 4529.
- [13] BARKOSKI JM, PHILIPPAT C, TANCREDI D, et al. In utero pyrethroid pesticide exposure in relation to autism spectrum disorder (ASD) and other neurodevelopmental outcomes at 3 years in the MARBLES longitudinal cohort[J]. *Environ Res*, 2021, 194: 110495.
- [14] LIU W, YANG T, XU Z, et al. Methyl-mercury induces apoptosis through ROS-mediated endoplasmic reticulum stress and mitochondrial apoptosis pathways activation in rat cortical neurons[J]. *Free Rad Res*, 2019, 53(1):

- 26-44.
- [15] GOLDING J, RAI D, GREGORY S, et al. Prenatal mercury exposure and features of autism: a prospective population study[J]. *Mol Autism*, 2018, 9: 30.
- [16] RYU J, HA E H, KIM B N, et al. Associations of prenatal and early childhood mercury exposure with autistic behaviors at 5 years of age: the Mothers and Children's Environmental Health (MOCEH) study[J]. *Sci Total Environ*, 2017, 605-606: 251-257.
- [17] IQBAL G, AHMED T. Co-exposure of metals and high fat diet causes aging like neuropathological changes in non-aged mice brain[J]. *Brain Res Bull*, 2019, 147: 148-158.
- [18] KIM K N, KWON H J, HONG Y C. Low-level lead exposure and autistic behaviors in school-age children[J]. *NeuroToxicology*, 2016, 53: 193-200.
- [19] GUO B Q, LI H B, LIU Y Y. Association between hair lead levels and autism spectrum disorder in children: a systematic review and meta-analysis[J]. *Psychiatry Res*, 2019, 276: 239-249.
- [20] FIŁON J, USTYMOWICZ-FARBISZEWSKA J, KRAJEWSKA-KUŁAK E. Analysis of lead, arsenic and calcium content in the hair of children with autism spectrum disorder[J]. *BMC Public Health*, 2020, 20(1): 383.
- [21] 代华, 夏茵茵, HAN T L, 等. 慢性砷暴露对小鼠脑和血清代谢组学的影响[J]. *南方医科大学学报*, 2016, 36(9): 1192-1197.
DAI H, XIA Y Y, HAN T L, et al. Effects of chronic arsenic exposure on brain and serum metabonomics in mice[J]. *J South Med Univ*, 2016, 36(9): 1192-1197.
- [22] WANG M, HOSSAIN F, SULAIMAN R, et al. Exposure to inorganic arsenic and lead and autism spectrum disorder in children: a systematic review and meta-analysis[J]. *Chem Res Toxicol*, 2019, 32(10): 1904-1919.
- [23] RAHBAR M H, SAMMS-VAUGHAN M, ARDJOMAND-HESSABI M, et al. The role of drinking water sources, consumption of vegetables and seafood in relation to blood arsenic concentrations of Jamaican children with and without Autism Spectrum Disorders[J]. *Sci Total Environ*, 2012, 433: 362-370.
- [24] SARROUILHE D, DEJEAN C. Autism spectrum disorders and bisphenol A: is serotonin the lacking link in the chain? [J]. *L'Encéphale*, 2017, 43(4): 402-404.
- [25] CABATON N J, CANLET C, WADIA P R, et al. Effects of low doses of bisphenol A on the metabolome of perinatally exposed CD-1 mice[J]. *Environ Health Perspect*, 2013, 121(5): 586-593.
- [26] STEIN T P, SCHLUTER M D, STEER R A, et al. Bisphenol A exposure in children with autism spectrum disorders[J]. *Autism Res*, 2015, 8(3): 272-283.
- [27] FENG W, WU X, MAO G, et al. Neurological effects of subchronic exposure to diethyl phthalate (DEHP), lead, and arsenic, individual and mixtures, in immature mice[J]. *Environ Sci Pollut Res*, 2020, 27(9): 9247-9260.
- [28] SHIN H M, SCHMIDT R J, TANCREDI D, et al. Prenatal exposure to phthalates and autism spectrum disorder in the MARBLES study[J]. *Environ Health*, 2018, 17(1): 85.
- [29] GAO H, WU W, XU Y, et al. Effects of prenatal phthalate exposure on thyroid hormone concentrations beginning at the embryonic stage[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 13106.
- [30] RAHBAR M H, SWINGLE H M, CHRISTIAN M A, et al. Environmental exposure to dioxins, dibenzofurans, Bisphenol A, and phthalates in children with and without autism spectrum disorder living near the gulf of Mexico[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2017, 14(11): 1425.
- [31] KARDAS F, BAYRAM A K, DEMIRCI E, et al. Increased serum phthalates (MEHP, DEHP) and Bisphenol A concentrations in children with autism spectrum disorder: the role of endocrine disruptors in autism etiopathogenesis[J]. *J Child Neurol*, 2016, 31(5): 629-635.
- [32] MATSSON A, SJÖBERG S, KÄRRMAN A, et al. Developmental exposure to a mixture of perfluoroalkyl acids (PFAAs) affects the thyroid hormone system and the bursa of Fabricius in the chicken[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 19808.
- [33] LYALL K, YAU V M, HANSEN R, et al. Prenatal maternal serum concentrations of per- and polyfluoroalkyl substances in association with autism spectrum disorder and intellectual disability[J]. *Environ Health Perspect*, 2018, 126(1): 017001.
- [34] SHIN H M, BENNETT D H, CALAFAT A M, et al. Modeled prenatal exposure to per- and polyfluoroalkyl substances in association with child autism spectrum disorder: a case-control study[J]. *Environ Res*, 2020, 186: 109514.
- [35] OH J, BENNETT D H, CALAFAT A M, et al. Prenatal exposure to per- and polyfluoroalkyl substances in association with autism spectrum disorder in the MARBLES study[J]. *Environ Int*, 2021, 147: 106328.
- [36] PANESAR H K, KENNEDY C L, KEIL STIETZ K P, et al. Polychlorinated Biphenyls (PCBs): risk factors for autism spectrum disorder? [J]. *Toxics*, 2020, 8(3): 70.
- [37] LYALL K, CROEN L A, SJÖDIN A, et al. Polychlorinated biphenyl and organochlorine pesticide concentrations in maternal mid-pregnancy serum samples: association with autism spectrum disorder and intellectual disability[J]. *Environ Health Perspect*, 2017, 125(3): 474-480.
- [38] BROWN A S, CHESLACK-POSTAVA K, RANTAKOKKO P, et al. Association of maternal insecticide levels with autism in offspring from a national birth cohort[J]. *Am J Psychiatry*, 2018, 175(11): 1094-1101.
- [39] PESSAH I N, LEIN P J, SEEGAL R F, et al. Neurotoxicity of polychlorinated biphenyls and related organohalogens[J]. *Acta Neuropathol*, 2019, 138(3): 363-387.
- [40] AZAR N, BOOIJ L, MUCKLE G, et al. Prenatal exposure to polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) and cognitive ability in Early Childhood[J]. *Environ Int*, 2021, 146: 106296.
- [41] LYALL K, CROEN L A, WEISS L A, et al. Prenatal serum concentrations of brominated flame retardants and autism spectrum disorder and intellectual disability in the early markers of autism study: a population-based case-control study in California[J]. *Environ Health Perspect*, 2017, 125(8): 087023.
- [42] VUONG A M, YOLTON K, POSTON K L, et al. Prenatal and postnatal polybrominated diphenyl ether (PBDE) exposure and measures of inattention and impulsivity in children[J]. *Neurotoxicol Teratol*, 2017, 64: 20-28.
- [43] CHUN H, LEUNG C, WEN S W, et al. Maternal exposure to air pollution and risk of autism in children: a systematic review and meta-analysis[J]. *Environ Pollut*, 2020, 256: 113307.
- [44] PATTEN K T, GONZÁLEZ E A, VALENZUELA A, et al. Effects of early life exposure to traffic-related air pollution on brain development in juvenile Sprague-Dawley rats[J]. *Transl Psychiatry*, 2020, 10(1): 166.
- [45] JUNG C R, LIN Y T, HWANG B F. Air pollution and newly diagnostic autism spectrum disorders: a population-based cohort study in Taiwan[J]. *PLoS One*, 2013, 8(9): e75510.
- [46] RITZ B, LIEW Z, YAN Q, et al. Air pollution and autism in Denmark[J]. *Environ Epidemiol*, 2018, 2(4): e028.
- [47] CHEN G, JIN Z, LI S, et al. Early life exposure to particulate matter air pollution (PM₁, PM_{2.5} and PM₁₀) and autism in Shanghai, China: a case-control study[J]. *Environ Int*, 2018, 121: 1121-1127.

(英文编辑: 汪源; 责任编辑: 陈焱)