

烟草与认知功能关系的研究进展

李伟霞, 郑频频, 傅华*

摘要: 烟草与人们认知功能的关系成为近年国内外学者关注的焦点。为了揭示烟草暴露对人类认知功能的影响, 分别从吸烟与认知功能的关系、被动吸烟与认知功能的关系、孕妇烟草暴露对其子女认知功能的影响等方面进行综述报道。

关键词: 吸烟; 被动吸烟; 认知功能

Advance of the Studies between Tobacco and Cognitive Function LI Wei-xia, ZHENG Pin-pin, FU Hua*
(School of Public Health, Fudan University, Shanghai 200032, China). *Address correspondence to FU Hua; E-mail: hfu@shmu.edu.cn

Abstract: The relationship between tobacco and cognitive function has become a research focus by scholars domestically and internationally in recent years. This paper summarizes the main impacts of tobacco on people's cognitive function based on the literature review on relevant aspects including the relations between smoking and cognitive function, the relations between passive smoking and cognitive function, and the impact of tobacco exposure during pregnancy on the cognitive function development of the offspring.

Key Words: smoking; passive smoking; cognitive function

认知功能由多个认知域组成, 包括记忆、计算、时空间定向、结构能力、执行能力、语言理解和表达及应用等方面。认知功能障碍泛指各种原因导致的各种程度的认知功能损害, 从轻度认知功能损害到阿尔茨海默病 (Alzheimer disease, AD) 及其他类型痴呆。认知功能障碍的危险因素有很多, 如年龄、不健康的行为与生活方式及各种血管性疾病的危险因素等。随着近年来对烟草危害探究的不断深入, 烟草与认知功能的关系已引起了国内外学者的关注, 成为众多学者争议的焦点。尤其在 2002 年, ALMEIDA 等^[1]对早期关于吸烟与 AD 的 21 项病例对照研究和 8 项前瞻性队列研究的成果进行了系统回顾和分析, 结果发现两类研究的结果截然相反, 病例对照研究显示吸烟是 AD 的保护因素, 而前瞻性队列研究结果则显示吸烟是 AD 的危险因素。由于认知功能障碍会严重影响人们生活质量, 因此, 烟草与认知功能的关系急需确认。为此, 笔者试图通过总结近年国内外的相关研究成果, 分别从吸烟与认知功能的关系、被动吸烟与认知功能的关系、孕妇烟草暴露对其子女认知功能发育的影响等方面进一步揭示烟草对人类认知功能的影响。

1 吸烟与认知功能的关系

1.1 儿童青少年

目前, 全球青少年烟草使用率逐渐上升。在美国, 高达 550 万之多的中学生使用烟草, 其中有 450 万抽吸卷烟^[2]。青

少年正处于生长发育期, 也是容易受环境因素影响的时期, 因此, 了解烟草对青少年认知功能的影响十分必要。

SLOTKIN 进行老鼠动物试验模型的研究, 结果提示青春早期尼古丁暴露可能存在神经毒害作用^[3]。JACOBSEN 等^[4]报道了对 41 名青少年每日吸烟者和 32 名青少年非吸烟者的病例对照研究结果, 发现青少年每日吸烟者的工作记忆 (working memory) 受到损害; 开始吸烟年龄越早, 记忆损害越严重; 且青少年在戒烟过程中, 其工作记忆和口头记忆 (verbal memory) 将受到进一步损害, 并伴随认知能力的缓慢下降, 这可能与戒烟过程中的烦躁不安存在一定联系。

1.2 中年

有研究表明, 认知功能损害与随后痴呆的发生有着密切联系^[5-6], 因此, 了解吸烟是否是中年认知功能的危险因素十分重要。回顾分析近年来关于吸烟与中年认知功能关系的多项研究结果^[7-15], 表明吸烟可危害中年认知功能。如 KALMIJN 等^[8]对 1927 名随机抽取的以中年为主的 45~70 岁研究对象进行了长达 5 年的随访队列研究, 进行了广泛的认知功能测试, 并严格控制年龄、性别、受教育程度、饮酒、心血管疾病危险因素等可能的混杂因素, 多元回归分析结果显示, 现在吸烟者的精神运动速度低于从不吸烟者 ($\beta = -0.159$, $P = 0.0003$), 约相当于其年龄增加 4 岁后的认知水平。并且 NOOYENS 等^[14]随访研究发现, 在曾经吸烟者中认知功能的下降幅度随年吸烟量的增大而增大, 提示吸烟与认知功能下降间可能存在剂量-反应关系。而曾经吸烟者在长期戒烟后, 其记忆、词汇量及语言表达流畅度等方面认知功能的下降风险较吸烟时降低^[15], 可能与中年时期戒烟后将同时伴随其他一些健康行为与生活方式的

[作者简介] 李伟霞 (1982-), 女, 硕士生; 研究方向: 社区健康促进

[*通信作者] 傅华教授; E-mail: hfu@shmu.edu.cn

[作者单位] 复旦大学公共卫生学院, 上海 200032

改善有关。这为戒烟以保护认知功能提供了依据。

1.3 老年

认知功能障碍是影响老年人生活质量的一个重要健康问题,随着老龄化社会的到来,认知功能障碍发病率逐渐上升。因此,急需确认吸烟对老年人认知功能的影响。

早期回顾性调查大多发现吸烟对认知功能具有一定的保护作用,综合分析回顾性资料甚至发现吸烟的保护作用呈剂量-反应关系,如有研究资料^[16]显示,吸烟对 AD 呈临界保护作用($OR = 0.8$, $95\%CI: 0.6 \sim 1.0$), OR 值随吸烟指数增加而降低;ALMEIDA 等^[1]对早期的 21 项病例对照研究综合分析也显示吸烟对 AD 有保护作用($OR = 0.82$, $95\%CI: 0.70 \sim 0.97$)。

但最近一些以老年人群为基础的队列研究未能证实吸烟对认知功能的保护作用,并发现吸烟可增加认知功能损害的危险性。2007 年,ANSTEE 等^[17]汇总了 2005 年 6 月之前发表的 19 项关于吸烟与老年人认知功能关系的前瞻性队列研究,该 19 项队列研究均在基线时进行了痴呆筛检、认知水平检测及吸烟暴露情况的测量,并对研究对象的痴呆、认知水平至少跟踪随访 12 个月,Meta 分析结果显示:与从不吸烟者相比,现在吸烟者发生 AD 和认知功能下降的风险增加 40%~80%,是发生 AD 风险的 1.79 倍、发生血管性痴呆风险的 1.78 倍、发生其他痴呆风险的 1.27 倍,而在随访过程中现在吸烟者的简易智能量表(Mini-Mental State Exam, MMSE)项目评分逐年下降趋势也更为显著($\beta = -0.13$, $95\%CI: -0.18 \sim -0.08$);与曾经吸烟者相比,现在吸烟者发生 AD 和认知功能下降的风险增加;与从不吸烟者和曾吸烟者相比,现在吸烟者发生认知功能下降的风险增加,这些结果均提示:吸烟可能是认知损害及痴呆的一个危险因素。在上述研究基础上,2008 年,PETERS 等^[18]进一步对 1995~2007 年间发表的 28 项相关队列研究结果进行 Meta 分析,以进一步验证在老年人中吸烟与痴呆、认知功能下降间的关系,结果显示:吸烟增加发生 AD 的风险($OR=1.59$, $95\%CI: 1.15 \sim 2.20$),同时,也可能是其他类型痴呆和认知功能下降的危险因素。

由此可见,随着研究的深入和方法学的改进,尤其是 PETERS 的 Meta 分析,证实了吸烟损害老年人认知功能。早年有关吸烟与认知功能关系的流行病学研究结果相互矛盾,横断面研究多提示吸烟与认知功能损害呈负相关,而队列研究则结论相反。分析其原因可能与横断面研究中的生存偏倚有关,由于吸烟者发生认知功能损害后的死亡率较不吸烟者认知功能损害后死亡率高^[19],即吸烟者在发生认知功能损害后将相对早死,故不吸烟的认知功能损害者因生存期长更易进入现况分析及病例对照研究的病例组中,导致认知功能损害者中不吸烟者比例高于吸烟者,从而产生“吸烟是认知功能保护因素”的结论。另一方面可能存在其他的方法学问题,如以医院为基础的病例对照研究中,吸烟的病人较为集中,相对较多,所选对照也可能是因其他烟草相关疾病而入院,导致所选对照组的吸烟率相对偏高^[20],从而使对照组样本不能反映产生病例的对照人群的真实吸烟情况;又如,在匹配病例对照研究时,将伴有心血管疾病的病例排除,而心血管疾病可能是烟草暴露与认知功能损害因果链上的一个中间环节^[21-25],这样就可导致过

度匹配而较多的纳入不吸烟病例;在获取病例吸烟史时,病因因重病、高龄或死亡等原因不能直接回答而由其配偶、子女或其他亲属代理时,所获信息的准确性受到被询问代理者的记忆和对研究对象的了解程度的影响,由此而导致代理者偏倚,从而影响研究的有效性。多数队列研究对于研究对象吸烟状况的评定是采用基线时的测量数据,较少考虑随访过程中可能出现的吸烟状况的变化,缺乏对吸烟暴露情况的重复测量,因此研究也可能存在一定的偏倚。但队列研究偏倚相对较少,且病因发生在前,疾病发生在后,故其检验病因假说的能力较强,研究结果更有助于阐明吸烟对认知功能的影响,因此,吸烟对老年人认知功能的损害基本得到了证实。

2 被动吸烟与认知功能的关系

被动吸烟是指不吸烟者吸入吸烟者呼出的烟雾及卷烟燃烧产生的烟雾,也称“非自愿吸烟”或“吸二手烟”。被动吸烟对健康的主要危害众所周知:增加罹患肺癌、糖尿病、心血管疾病、高血压、脑卒中等疾病及早逝的风险。研究显示被动吸烟增加心血管病的发生风险^[21-22],而心血管病又可能增加认知损害和痴呆的风险^[22-25]。另一项研究发现短期被动吸烟有害于动脉血管内皮细胞的功能,从而迅速危及心血管系统^[26],而动脉血管内皮细胞功能异常可导致血管收缩、动脉粥样硬化形成和血管栓塞,并因此损害大脑的血液供应。假如被动吸烟是心血管病、脑卒中等认知损害的危险因素这一关系成立,那么被动吸烟将成为认知损害的一个可预防危险因素。

2.1 儿童及青少年

早期研究表明,儿童和青少年较差的认知能力表现可能与被动吸烟有关^[27-28]。2005 年,YOLTON 等^[29]利用血清可替宁(cotinine)作为被动吸烟的生物标志物,以美国第三次国内保健和营养测试调查中全部合格的 6~16 岁儿童及青少年作为研究对象,对其进行血清可替宁水平的测定和各项认知能力的测试,并依据其烟草暴露是发生于出生前抑或出生后分成次级样本进行分析。统计分析结果显示,血清可替宁含量与阅读积分、计算积分以及模仿建筑设计积分之间均有显著的负相关关系,即被动吸烟与认知功能积分呈负相关关系。此研究结果与其他研究相结合,暗示了被动吸烟可能与儿童和青少年认知功能下降之间存在因果关系。但采用血清可替宁的测量来估计被动吸烟,仅能反映近期内的暴露情况(血清可替宁半衰期为 48~72 h),因为它是最近几天的暴露标志物。在未来的研究中,还需进一步评估被动吸烟长期暴露的生物标志物与儿童、青少年认知功能的关系。

2.2 成年人

虽然,早期研究提示成年人被动吸烟可能会引起心血管疾病和脑卒中,而这些疾病自身与认知功能下降有关^[22, 25]。然而,至今关于被动吸烟危害成年人脑的猜测尚未得到科学证实。

2009 年,LLEWELLYN 等^[30]采用生物标志物(唾液可替宁)对人群样本被动吸烟情况进行测量,并通过神经心理学测试来判断认知功能损害,在严格控制混杂因素的条件下,对被动吸烟暴露的生物标志物(唾液可替宁)与认知功能损害间的关系进行了评估。研究发现在控制过去吸烟史和其他可能的混

杂变量后,高浓度的唾液可替宁与认知功能损害风险增加之间存在着一定关系,即可替宁浓度和认知功能损害之间存在着剂量-反应关系,提示两者之间存在因果关系的可能性。此外,该研究还显示被动吸烟也可增加曾经吸烟者发生认知功能损害的风险,且吸烟者也可能因被动吸烟而发生健康损害;这一发现与近期一项关于吸烟者和非吸烟者在苏格兰实施禁烟之后因被动吸烟减少而患急性冠脉综合征的风险下降的研究结果^[31]一致。但此研究也存在一定的不足之处,唾液可替宁测量只能反映近期(2~3 d)的被动吸烟情况,而认知功能损害是多年逐渐形成的,理想的暴露测量指标应是能够反映生命全程累计暴露量的指标。因此,虽然该研究再次提出了被动吸烟导致认知功能下降的可能性,但两者之间因果关系的确定还需要进一步的研究。

3 孕妇烟草暴露与其子女认知功能的关系

孕妇烟草暴露引起的各种神经生物学毒害作用已基本明确^[32-34],而此时正是处于发育中的胎儿极易受到影响的时期,可能危害胎儿的生长发育。因此,探讨孕妇烟草暴露对其子女认知功能的影响成为许多学者关注的焦点。

早期多项纵向研究对孕妇吸烟与其子女认知神经精神发育间的关系进行了探讨,其中逾半数研究^[35-45]显示母亲孕期吸烟的儿童在不同认知方面劣于母亲孕期不吸烟的儿童,尤其是孕妇吸烟与其子女 12 岁以下时的认知功能存在显著联系,而其他队列研究未发现孕妇吸烟与其子女认知功能间的关系。近期的一项病例对照研究也未发现孕妇吸烟与其子女认知功能间的关系^[46]。但也有一些流行病学研究报道了孕妇吸烟与其子女儿童期注意缺陷多动症、攻击性等精神行为障碍间的联系^[47-50]。因此,孕妇烟草暴露可能是胎儿并发症、儿童及青少年行为认知后遗症的危险因素,无论从母亲或者子女的健康出发,都应保护孕妇免受烟草暴露的危害。

综上所述,烟草暴露与认知功能损害密切相关,在生命各个阶段,认知功能损害与主、被动吸烟均有关联。认知功能障碍的发展是个长期的过程,潜伏期长,且病程多不可逆转,目前临床尚无特效疗法,严重影响了人们的生活质量。因此,了解烟草与认知功能间的关系,增加对烟草危害的认知,减少烟草暴露对认知功能障碍的早期预防和干预具有重要意义。

参考文献:

- [1] ALMEIDA O P, HULSE G K, LAWRENCE D, et al. Smoking as a risk factor for Alzheimer's disease: contrasting evidence from a systematic review of case-control and cohort studies[J]. *Addiction*, 2002, 97(1): 15-28.
- [2] No authors listed. Youth tobacco surveillance—United States, 2000 [J]. *MMWR CDC Surveill Summ*, 2001, 50(4): 1-84.
- [3] SLOTKIN T A. Nicotine and the adolescent brain: insights from an animal model.[J]. *Neurotoxicol Teratol*, 2002, 24(3): 369-384.
- [4] JACOBSEN L K, KRYSTAL J H, MENCL W E, et al. Effects of smoking and smoking abstinence on cognition in adolescent tobacco smokers[J]. *Biol Psychiatry*, 2005, 57(1): 56-66.
- [5] PETERSEN R C, DOODY R, KURZ A, et al. Current concepts in mild cognitive impairment[J]. *Arch Neurol*, 2001, 58(12): 1985-1992.
- [6] MORRIS J C, STORANDT M, MILLER J P, et al. Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer disease[J]. *Arch Neurol*, 2001, 58(3): 397-405.
- [7] CERHAN J R, FOLSOM A R, MORTIMER J A, et al. Correlates of cognitive function in middle-aged adults[J]. *Gerontology*, 1998, 44(2): 95-105.
- [8] KALMIJN S, VAN BOXTEL M P, VERSCHUREN M W, et al. Cigarette smoking and alcohol consumption in relation to cognitive performance in middle age[J]. *Am J of Epidemiol*, 2002, 156(10): 936-944.
- [9] RICHARDS M, JARVIS M J, THOMPSON N, et al. Cigarette smoking and cognitive decline in midlife: evidence from a prospective birth cohort study[J]. *Am J Public Health*, 2003, 93(6): 994-998.
- [10] STARR J M, DEARY I J, FOX H C, et al. Smoking and cognitive change from age 11 to 66 years: a confirmatory investigation[J]. *Addict Behav*, 2007, 32(1): 63-68.
- [11] WHALLEY L J, FOX H C, DEARY I J, et al. Childhood IQ, smoking, and cognitive change from age 11 to 64 years[J]. *Addict Behav*, 2005, 30(1): 77-88.
- [12] KNOPMAN D, BOLAND L L, MOSLEY T, et al. Cardiovascular risk factors and cognitive decline in middle-aged adults[J]. *NEUROLOGY*, 2001, 56(1): 42-48.
- [13] HILL R D, NILSSON L G, NYBERG L, et al. Cigarette smoking and cognitive performance in healthy Swedish adults[J]. *Age Ageing*, 2003, 32(5): 548-550.
- [14] NOOYENS A C, VAN GELDER B M, VERSCHUREN W M. Smoking and cognitive decline among middle-aged men and women: the doetinchem cohort study[J]. *Am J of Public Health*, 2008, 98(12): 2244-2250.
- [15] SABIA S, MARMOT M, DUFOUIL C, et al. Smoking history and cognitive function in middle age from the Whitehall II study[J]. *Arch Intern Med*, 2008, 168(11): 1165-1173.
- [16] LAUNER L J, ANDERSEN K, DEWEY M E, et al. Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease: results from EURODEM pooled analyses[J]. *Neurology*, 1999, 52(1): 78-84.
- [17] ANSTEY K J, VON SANDEN C, SALIM A, et al. Smoking as a risk factor for dementia and cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies[J]. *Am J Epidemiol*, 2007, 166(4): 367-378.
- [18] PETERS R, POULTER R, WARNER J, et al. Smoking, dementia and cognitive decline in the elderly, a systematic review.[J]. *BMC Geriatr*, 2008, 8: 36.
- [19] WANG H X, FRATIGLIONI L, FRISONI G B, et al. Smoking and the occurrence of Alzheimer's disease: cross-sectional and longitudinal data in a population-based study[J]. *Am J Epidemiol*, 1999, 149(7): 640-644.
- [20] MORABIA A, STELLMAN S D, WYNDER E L. Smoking prevalence in neighborhood and hospital controls: implications for hospital-based case-control studies.[J]. *J Clin Epidemiol*, 1996, 49(8): 885-889.
- [21] PENN A, CHEN L C, SNYDER C A. Inhalation of steady-state

- sidestream smoke from one cigarette promotes arteriosclerotic plaque development[J]. *Circulation*, 1994, 90(3): 1363-1367.
- [22] IRIBARREN C, DARBINIAN J, KLATSKY A L, et al. Cohort study of exposure to environmental tobacco smoke and risk of first ischemic stroke and transient ischemic attack[J]. *Neuroepidemiology*, 2004, 23(1-2): 38-44.
- [23] NEWMAN A B, FITZPATRICK A L, LOPEZ O, et al. Dementia and Alzheimer's disease incidence in relationship to cardiovascular disease in the Cardiovascular Health Study cohort[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2005, 53(7): 1101-1107.
- [24] OTSUKA R, WATANABE H, HIRATA K, et al. Acute effects of passive smoking on the coronary circulation in healthy young adults[J]. *JAMA*, 2001, 286(4): 436-441.
- [25] VAN DIJK E J, PRINS N D, VROOMAN H A, et al. Progression of cerebral small vessel disease in relation to risk factors and cognitive consequences: Rotterdam Scan study[J]. *Stroke*, 2008, 39(10): 2712-2719.
- [26] HACHINSKI V. The 2005 Thomas Willis Lecture: stroke and vascular cognitive impairment: a transdisciplinary, translational and transactional approach[J]. *Stroke*, 2007, 38(4): 1396.
- [27] BAUMAN K E, FLEWELLING R L, LAPRELLE J. Parental cigarette-smoking and cognitive performance of children[J]. *Health Psychol*, 1991, 10(4): 282-288.
- [28] RUSH D, CALLAHAN K R. Exposure to passive cigarette-smoking and child-development[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 1989, 562: 74-100.
- [29] YOLTON K, DIETRICH K, AUINGER P, et al. Exposure to environmental tobacco smoke and cognitive abilities among US children and adolescents[J]. *Environ Health Perspect*, 2005, 113(1): 98-103.
- [30] LLEWELLYN D J, LANG I A, LANGA K M, et al. Exposure to secondhand smoke and cognitive impairment in non-smokers: national cross sectional study with cotinine measurement[J]. *BMJ*, 2009, 338: b462.
- [31] PELL J P, HAW S, COBBE S, et al. Smoke-free legislation and hospitalizations for acute coronary syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(5): 482-491.
- [32] FRIED P A, WATKINSON B, GRAY R. Differential effects on cognitive functioning in 13-to 16-year-olds prenatally exposed to cigarettes and marihuana[J]. *Neurotoxicol Teratol*, 2003, 25(4): 427-436.
- [33] BUKA S L, SHENASSA E D, NIAURA R. Elevated risk of tobacco dependence among offspring of mothers who smoked during pregnancy: a 30-year prospective study[J]. *Am J Psychiatry*, 2003, 160(11): 1978-1984.
- [34] OLDS D. Tobacco exposure and impaired development: a review of the evidence[J]. *MENT Retard Dev Disabil Res Rev*, 1997, 3(3): 257-269.
- [35] BUTLER N R, GOLDSTEIN H. Smoking in pregnancy and subsequent child development[J]. *Br Med J*, 1973, 4(5892): 573-575.
- [36] FOGELMAN K. Smoking in pregnancy and subsequent development of the child[J]. *Child Care Health Dev*, 1980, 6(4): 233-249.
- [37] GUSELLA J L, FRIED P A. Effects of maternal social drinking and smoking on offspring at 13 months[J]. *Neurobehav Toxicol Teratol*, 1984, 6(1): 13-17.
- [38] FRIED P A, WATKINSON B. 36- and 48-month neurobehavioral follow-up of children prenatally exposed to marijuana, cigarettes, and alcohol[J]. *J Dev Behav Pediatr*, 1990, 11(2): 49-58.
- [39] FRIED P A, O'CONNELL C M, WATKINSON B. 60-and 72-month follow-up of children prenatally exposed to marijuana, cigarettes, and alcohol: cognitive and language assessment[J]. *J Dev Behav Pediatr*, 1992, 13(6): 383-391.
- [40] FRIED P A, WATKINSON B. Visuo-perceptual functioning differs in 9-to 12-year olds prenatally exposed to cigarettes and marihuana[J]. *Neurotoxicol Teratol*, 2000, 22(1): 11-20.
- [41] RANTAKALLIO P. A follow-up study up to the age of 14 of children whose mothers smoked during pregnancy[J]. *Acta Paediatr Scand*, 1983, 72(5): 747-753.
- [42] SEXTON M, FOX N L, HEBEL J R. Prenatal exposure to tobacco: II. Effects on cognitive functioning at age three[J]. *Int J Epidemiol*, 1990, 19(1): 72-77.
- [43] CORNELIUS M D, RYAN C M, DAY N L, et al. Prenatal tobacco effects on neuropsychological outcomes among preadolescents[J]. *J Dev Behav Pediatr*, 2001, 22(4): 217-225.
- [44] LAMBE M, HULTMAN C, TORRÅNG A, et al. Maternal smoking during pregnancy and school performance at age 15[J]. *Epidemiology*, 2006, 17(5): 524-530.
- [45] JULVEZ J, RIBAS-FITÓ N, TORRENT M, et al. Maternal smoking habits and cognitive development of children at age 4 years in a population-based birth cohort[J]. *Int J Epidemiol*, 2007, 36(4): 825-832.
- [46] KAFOURI S, LEONARD G, PERRON M, et al. Maternal cigarette smoking during pregnancy and cognitive performance in adolescence[J]. *Int J Epidemiol*, 2009, 38(1): 158-172.
- [47] HUIJBREGTS S C, SÉGUIN J R, ZOCCOLILLO M, et al. Associations of maternal prenatal smoking with early childhood physical aggression, hyperactivity-impulsivity, and their co-occurrence[J]. *J Abnorm Child Psychol*, 2007, 35(2): 203-215.
- [48] WEITZMAN M, BYRD R S, ALIGNE C A, et al. The effects of tobacco exposure on children's behavioral and cognitive functioning: implications for clinical and public health policy and future research[J]. *Neurotoxicol Teratol*, 2002, 24(3): 397-406.
- [49] LINNET K M, DALSGAARD S, OBEL C, et al. Maternal lifestyle factors in pregnancy risk of attention deficit hyperactivity disorder and associated behaviors: review of the current evidence[J]. *Am J Psychiatry*, 2003, 160(6): 1028-1040.
- [50] HUIZINK A C, MULDER E J. Maternal smoking, drinking or cannabis use during pregnancy and neurobehavioral and cognitive functioning in human offspring[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2006, 30(1): 24-41.

(收稿日期: 2009-05-07)

(编辑: 洪琪; 校对: 吴德才)