

环境因素暴露与自闭症谱系障碍相关性的研究进展

张强¹, 郑华军², 李权¹

1. 遵义医科大学附属医院妇产科, 贵州 遵义 563000

2. 上海市计划生育科学研究所生殖生物学研究室, 上海 200032

摘要:

自闭症谱系障碍是一组以语言发育障碍、人际交往缺陷、行为重复刻板 and 兴趣狭窄为主要特征的复杂的神经发育障碍, 给家庭和社会造成沉重负担, 已成为一个全球性的公共卫生问题。迄今, 自闭症谱系障碍的病因尚无定论。随着研究的不断深入, 环境因素被认为是自闭症谱系障碍重要的致病因素之一。众所周知, 妊娠期、围生期及婴幼儿期是胎儿及儿童生长发育的关键时期。此时期暴露于高危环境因素, 可影响胎儿及儿童的中枢神经系统发育, 从而增加儿童罹患自闭症谱系障碍的风险。因此, 本文对妊娠期父母生育年龄、空气氮氧化物污染暴露、母亲药物使用及毒物暴露、妊娠合并症及并发症, 围生期早产、胎儿生长受限或低出生体重儿、剖宫产及催产素暴露, 以及婴幼儿期的婴幼儿疾病、药物使用及毒物暴露、喂养方式及营养、肠道菌群等多种环境因素暴露与自闭症谱系障碍的相关性进行综述, 旨在为自闭症谱系障碍的病因学研究及流行病学调查提供参考, 为自闭症谱系障碍的防治提供新的思路和方法。

关键词: 自闭症谱系障碍; 环境因素; 环境暴露; 神经系统; 生长发育; 研究进展

Research progress on relationships between environmental factor exposure and autism spectrum disorder ZHANG Qiang¹, ZHENG Huajun², LI Quan¹ (1.Department of Obstetrics and Gynecology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi, Guizhou 563000, China; 2.Reproductive Biology Laboratory, Shanghai Institute of Planned Parenthood Research, Shanghai 200032, China)

Abstract:

Autism spectrum disorder is a complex set of neurodevelopmental disorders characterized by deficits in language development and interpersonal communication, as well as restricted and repetitive patterns of behaviors and interests. It has caused a heavy burden on families and society, and has become a global public health problem. So far, the etiology of autism spectrum disorder has not been determined. With the continuous in-depth studies, environmental factors are considered to be one of the important pathogenic factors for autism spectrum disorder. As we all know, pregnancy, peripartum, and infancy are critical periods for the growth and development of fetuses and children. Exposure to high-risk environmental factors during the periods can affect the development of central nervous system of fetuses and children, and thereby may increase the risk of children suffering from autism spectrum disorder. Therefore, this article reviewed the relationships between exposure to environmental factors and autism spectrum disorder. These environmental factors spanned from pregnancy (e.g. parent's childbearing age, ambient nitric oxide exposure, maternal medication use and toxic exposure, and pregnancy complications and comorbidities), perinatal period (e.g. preterm birth, fetal growth restriction or low birth weight infants, cesarean section, and oxytocin exposure), to infancy (e.g. infant diseases, infant medication use and toxic exposure, feeding patterns and nutrition, and intestinal microflora). This article aimed to provide reference for the etiological research and epidemiological investigation of autism spectrum disorder, as well as provide new ideas and methods for the prevention and treatment of the disease.

Keywords: autism spectrum disorder; environmental factor; environmental exposure; nervous system; growth and development; research progress

DOI 10.13213/j.cnki.jeom.2021.20341

基金项目

国家自然科学基金项目 (81860495)

作者简介

张强 (1982—), 男, 硕士生, 主治医师;
E-mail: zhangqiang@zmu.edu.cn

通信作者

李权, E-mail: 1013283493@qq.com
郑华军, E-mail: zhenghj@chgc.sh.cn

伦理审批 不需要

利益冲突 无申报

收稿日期 2020-07-01

录用日期 2020-11-24

文章编号 2095-9982(2021)01-0089-10

中图分类号 R12; R715

文献标志码 A

引用

张强, 郑华军, 李权. 环境因素暴露与自闭症谱系障碍相关性的研究进展 [J]. 环境与职业医学, 2021, 38 (1): 89-98.

本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2021.20341

Funding

This study was funded.

Correspondence to

LI Quan, E-mail: 1013283493@qq.com
ZHENG Huajun, E-mail: zhenghj@chgc.sh.cn

Ethics approval Not required

Competing interests None declared

Received 2020-07-01

Accepted 2020-11-24

To cite

ZHANG Qiang, ZHENG Huajun, LI Quan. Research progress on relationships between environmental factor exposure and autism spectrum disorder[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2021, 38(1): 89-98.

Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2021.20341

自闭症谱系障碍 (autism spectrum disorder, ASD) 是一组复杂的神经发育障碍。临床主要表现为不同程度的语言发育障碍、人际交往障碍、行为方式重复刻板 and 兴趣狭窄^[1]；常伴有不同程度的神经精神症状^[1]及胃肠道症状^[2]。ASD起病于婴幼儿期，可持续至青春期及成年期^[3]。全球每160名儿童中就有1名患ASD^[3]。大部分ASD患者需要家庭及社会的终生照料，给ASD患者及其家庭和社会造成沉重的精神、经济和医疗负担^[3]。ASD的病因及发病机制至今尚不清楚，可能是遗传和环境相互作用的结果^[4]。研究表明，某些基因的突变、缺失或调节异常，均可能导致ASD发生^[5-7]。然而，遗传因素仅能解释少数病例^[8]。随着研究的深入，环境因素也被认为是ASD的发病原因之一^[9]。研究表明，妊娠期、围生期及婴幼儿期暴露于高危环境因素，儿童发生ASD的风险明显增加^[10]。因此，本文将对妊娠期、围生期及婴幼儿期环境因素暴露与ASD相关性的研究进行综述，旨在为ASD的病因学研究及流行病学调查提供参考。

1 妊娠期环境因素暴露与ASD

妊娠期是指从成熟卵子受精至胎儿及其附属物从母体娩出的生理过程^[11]。妊娠期各种有害的环境因素暴露，均可能影响胚胎(胎儿)生长发育及出生后的健康成长，甚至引发畸形或疾病。越来越多的研究表明，妊娠期母亲暴露于高危环境因素(药物^[12]、感染^[13]、肥胖^[14]、高血压^[15]等)，可增加后代发生ASD的风险。

1.1 父母生育年龄

随着经济和社会的发展，父母高龄生育的比例不断增加，由此引发的优生问题日趋严峻。最近研究表明，新生儿出生时，父母的年龄越大，其发生ASD的风险越高；且祖父母或外祖父母生育其父母时高龄或年龄过小，可通过跨代遗传方式，使孙辈患ASD的风险增加^[16]。Manzouri等^[17]发现，母亲年龄 ≥ 35 岁、父亲年龄 ≥ 40 岁，其所生孩子患ASD的风险较高。此外，Maia等^[18]研究发现，随着父母年龄的增大，所生子女发生ASD风险增加；当父亲 ≥ 45 岁或母亲 ≥ 35 岁，其所生子女患ASD的比值比(odds ratio, OR)为2.87；当父亲 ≥ 45 岁且母亲 ≥ 35 岁，其所生子女患ASD的OR可达到4.22。子女罹患ASD的风险随父母生育年龄的增加而增加，可能与精子、卵子质量随年龄增长而下降有关^[19]，但确切机制有待进一步研究。因此，倡

导回归最佳生育年龄，对预防和减少ASD的发生至关重要。

1.2 空气氮氧化物污染暴露

随着工业的发展及交通的发达，氮氧化物(nitrogen oxide, NO_x)所致空气污染日益严重。最近研究表明，孕期暴露于污染的空气，儿童发生ASD的风险增加。瑞典一项包括48 571名儿童的队列研究表明，母亲妊娠期暴露于 NO_x 污染空气中，其子代罹患ASD的风险增加^[20]。Pagalan等^[21]研究表明，母亲妊娠期暴露于 NO_x 污染空气中，其子女ASD的发生率增高。然而，Gong等^[22]研究发现，母亲妊娠期暴露于 NO_x 与ASD的发生没有关联。由此可见，妊娠期暴露于空气 NO_x 污染是否增加ASD发生风险，目前尚无一致的结论。这可能与空气污染物种类、暴露剂量及暴露时间有关。但妊娠期减少空气污染的暴露，有利于预防或减少儿童ASD的发生。

1.3 母亲药物使用及毒物暴露

研究表明，妊娠期母体暴露于某些药物(如抗抑郁药^[12]、抗癫痫药^[23]等)及毒物(如杀虫剂^[24]、有机磷或有机氯农药^[25-26]等)，其子代发生ASD的风险增加。

1.3.1 抗抑郁药暴露 Boukhris等^[12]研究表明，母亲在妊娠中期和(或)晚期使用单一的选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI)和(或)1种以上的抗抑郁药，其子女发生ASD的风险明显高于未接触该药者的子女。Sujan等^[27]研究表明，母亲妊娠早期暴露于抗抑郁药物，不增加儿童罹患ASD的风险。因此，有关妊娠期抗抑郁药物暴露与ASD的风险，目前尚无定论，可能与抗抑郁药物的种类、暴露时期及剂量有关，需要进一步研究。

1.3.2 抗癫痫药暴露 研究表明，妊娠期使用丙戊酸(valproic acid, VPA)抗癫痫治疗的孕妇，其所生子女发生ASD的风险明显增加^[28]。另一项来自澳大利亚的前瞻性队列研究显示，孕期26例接受VPA(平均剂量 $961.78 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$)单药治疗及15例接受VPA(平均剂量 $1589 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$)联合其他抗癫痫药物治疗的孕妇，其所生子女中，分别有2例及7例被诊断为ASD，表明孕期暴露于高剂量的VPA可增加儿童患ASD的风险；而低剂量暴露与ASD的关系尚不明确^[23]。此外，动物实验研究表明，妊娠期暴露于VPA，其子代中表现出与ASD相关的异常行为增多^[29]，且已成功构建了基于妊娠期VPA暴露的实验动物模型^[30]。然而，不同种类抗

癫痫药物引起ASD的发病机制、暴露剂量及暴露时间的研究尚无统一结论,需进一步研究。

1.3.3 毒物暴露 最近一项包括2961名ASD儿童(其中445人合并智力障碍)的病例对照研究表明,与居住在同一地区的孕妇相比,孕期接触农药(草甘膦、氯吡硫磷、氯菊酯等)的妇女,其所生子女罹患ASD的风险增加,且某些农药还与ASD儿童合并智力障碍相关^[24]。Lyall等^[25]对妊娠15~19周妇女的血样进行检测及分析,结果发现妊娠中期孕妇血清中有机氯农药(多氯联苯)的含量越高,其所生子女发生ASD的风险越高。此外,Sagiv等^[26]通过检测孕妇尿液中磷酸二烷基酯来评估妊娠期间有机磷农药暴露,结果发现妊娠期有机磷农药暴露与儿童ASD的风险增加密切相关。然而, van den Dries等^[31]用同样的方法研究,结果并没有发现妊娠期母亲有机磷农药暴露与儿童ASD之间存在相关性。尽管妊娠期农药暴露增加儿童ASD风险的研究结果之间相互矛盾,但孕期避免或减少农药暴露,对预防ASD非常重要。

1.3.4 其他 研究表明,妊娠期抗生素^[32]、解热镇痛药(对乙酰氨基酚)^[33]等药物暴露与儿童ASD的发生率增高有关。另外,一项来自波士顿医学中心(Boston Medical Center)包括1257对母婴的前瞻性队列研究表明,孕期母亲补充适量(3~5次·周⁻¹)的维生素B12及叶酸,有益于胎儿神经系统的发育,而补充不足(≤ 2 次·周⁻¹)或过量(> 5 次·周⁻¹)均可能引起大脑发育异常。其结果发现,儿童出生时,母亲血浆中的维生素B12浓度过高(≥ 536.8 pmol·L⁻¹)或叶酸水平过高(≥ 60.3 nmol·L⁻¹),均可使其子女发生ASD的风险增加2.5倍^[34]。由此可见,孕期合理用药对胎儿的生长发育至关重要。

1.4 妊娠合并症及并发症

妊娠是一个非常复杂的过程,但母亲和胎儿之间却相互适应。若妊娠期间母亲出现合并症或并发症,则可影响胎儿及儿童的生长发育。

1.4.1 神经精神疾病 越来越多的研究表明,父母有神经精神疾病史,其子女罹患ASD的风险增加。一项包括4713名儿童的病例对照研究表明,父母患有精神分裂症及情感障碍,其子女发生ASD的风险比父母未患病者分别增加2.5倍及2.1倍^[35]。Xie等^[36]研究表明,与正常人群相比,父母患有脑瘫、癫痫、精神分裂症、抑郁症等神经精神疾病,其子女发生ASD的风险明显增加。另有研究表明,母亲妊娠期患有抑郁症,

无论是否使用抗抑郁药治疗,其所生子女发生ASD的风险均高于未患该病者^[37]。父母患有神经精神疾病可增加儿童ASD发生的风险,其机制可能与疾病本身影响儿童神经系统发育有关,也可能与遗传因素有关,确切的机制有待进一步研究。

1.4.2 高血压 最近研究表明,母亲患有先兆子痫,其所生儿童ASD发病率增加^[38]。一项来自美国的包括698名ASD儿童及979名正常儿童的病例对照研究表明,母亲怀孕期间合并高血压与儿童ASD的发生密切相关^[15]。另一项大样本的前瞻性队列研究显示,妊娠期母亲罹患子痫前期,其子女发生ASD的风险明显增加^[39]。此外,一项包括13192名英国儿童的历史性队列研究表明,母亲妊娠期患高血压可明显增加子代患ASD的风险($aOR=2.10$)^[40]。妊娠期高血压增加儿童患ASD的风险,其可能的机制为全身小血管痉挛影响子宫胎盘灌注,从而导致胎儿缺血缺氧,最终引起胎儿神经系统损伤。

1.4.3 糖尿病 一项大样本的历史性队列研究表明,妊娠早、中期母亲患糖尿病,其后代发生ASD的风险明显高于无糖尿病者^[41]。Panjwani等^[42]的一项前瞻性队列研究发现,母亲妊娠期患糖尿病,且血浆支链氨基酸水平升高,则可进一步增加男童患ASD的风险。此外,美国一项历史性队列研究表明,母亲妊娠24周之前诊断为妊娠期糖尿病,其所生子女患ASD的风险增加,且可能与妊娠期糖尿病增加儿童对产前臭氧相关ASD风险的易感性有关^[43]。然而,Cordero等^[15]研究表明,ASD的发生与妊娠期糖尿病无明显相关性。糖尿病与ASD风险增加的研究结果存在不一致性,这可能与暴露时间及其他混杂因素影响有关,需进一步研究其可能的机制。

1.4.4 肥胖 一项大样本的病例对照研究表明,孕期体重过度增加与子代ASD存在较强的关联,而妇女孕前超重或肥胖则可能使这种关联进一步增强^[14]。Varcin等^[44]对1238名孕前肥胖母亲所生子女进行ASD样特征的分析,结果表明母亲孕前肥胖与后代发生ASD密切相关。然而,一项来自中国汉族人口(其中ASD儿童705名,正常儿童2236名)的病例对照研究表明,母亲孕前的体重指数与ASD的患病风险无关,但孕期体重过度增加(> 18 kg)则可增加儿童患ASD的风险^[45]。目前,关于肥胖与ASD的研究结果不完全一致,这可能与种族、民族及地域差异有关,需进一步开展大样本多中心的前瞻性研究证实。但是,孕前及妊娠期体

重控制,对改善妊娠结局和预防 ASD 的发生具有重要的现实意义。

1.4.5 甲状腺功能异常 一项来自丹麦的大样本队列研究表明,妊娠期患有甲状腺功能减退(甲减)或甲状腺功能亢进(甲亢)的母亲所生子女发生 ASD 的风险明显增高^[46]。Getahun 等^[47]研究表明,妊娠期母亲患甲减,可增加儿童患 ASD 的风险,而予以抗甲减治疗后可改善儿童患 ASD 的风险。最近的研究表明,患有甲减的母亲所生子女患 ASD 的风险明显增高,但与甲亢之间的关系尚不明确,且该风险的增高与甲状腺激素及母亲是否使用抗甲减药物无关^[48]。妊娠期母亲甲状腺功能异常使儿童患 ASD 的风险增加,可能与该类疾病影响胎儿神经系统发育有关。因此,积极治疗母亲甲状腺功能异常,对预防 ASD 发生具有积极的作用。

1.4.6 母亲感染及发热 近年来,研究表明 ASD 的发生与母亲妊娠期感染及发热相关。Joseph 等^[49]研究表明,妊娠期母亲生殖系统感染可增加儿童患 ASD 的风险。一项来自挪威的前瞻性队列研究表明,母亲妊娠中期发热,其所生子女发生 ASD 的风险较孕期无发热者增加 1.4 倍;且孕中期以后母亲反复(≥ 3 次)发热,其儿童 ASD 发生的风险增加超过 3 倍^[50]。此外,Croen 等^[13]研究发现,母亲妊娠中期出现感染伴发热,其所生子女发生 ASD 的风险较无感染及发热者增加 2 倍。其可能的致病机制系感染及发热引起母体免疫激活,进而影响胎儿神经系统的发育,最终导致 ASD^[51]。目前,已有采用细菌模拟物脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)及病毒模拟物聚肌苷:聚胞苷酸[polyinosinic-polycytidylic acid, poly(I:C)]诱导母体免疫激活而获得的 ASD 动物模型^[52]。这为进一步研究 ASD 致病机制打下了良好的基础。

2 围生期环境因素暴露与 ASD

Williams Obstetrics 将围生期定义为妊娠满 20 周至产后 4 周(即胎儿体重 ≥ 500 g)^[11]。研究表明,围生期某些高危因素的暴露与儿童 ASD 发生密切相关。

2.1 早产

早产是指妊娠满 20 周(国内妊娠满 28 周)至不满 37 周分娩者,此时期分娩的新生儿称为早产儿^[11]。最近研究表明,早产儿发生 ASD 的比例明显高于足月产儿。一项多中心出生队列研究表明,胎龄 23~27 周的新生儿,其 ASD 发生率明显增高^[49]。一项前瞻性研究表

明,极早产(胎龄 <32 周,体重 <1500 g)儿童 ASD 的发生率较高^[53]。Brumbaugh 等^[54]研究表明,早产儿发生 ASD 的风险明显高于足月出生的儿童。此外,Talmi 等^[55]研究发现,出生时胎龄 <29 周的儿童患病率高达 1.9%。众所周知,早产儿因各器官发育尚不成熟,死亡率高,并发症多。因此,早产增加儿童发生 ASD 的风险,可能与早产儿自身中枢神经系统发育不健全有关。

2.2 胎儿生长受限或低出生体重儿

研究表明,严重的胎儿生长受限与 ASD 发生密切相关($OR=9.9$)^[49]。Padilla 等^[56]对 13 名胎儿生长受限的婴儿、19 名小于胎龄儿及 19 名足月婴儿进行功能性核磁共振扫描研究发现,与足月儿相比,胎儿生长受限的婴儿语言、注意力等功能网络连接减少,且患 ASD 的风险最高。此外,Zavadenko 等^[57]研究发现,与正常出生体重的儿童相比,低出生体重儿 ASD 的发病率更高。Talmi 等^[55]研究发现,低出生体重儿发生 ASD 的风险是出生体重在 3001~3500 g 儿童的 2.5 倍。胎儿生长受限或低出生体重儿可增加儿童 ASD 的发病率,其机制可能与胎儿生长受限本身的神经系统发育障碍及行为异常等有关。

2.3 剖宫产

近年来,随着剖宫产(cesarean section, CS)率的不断攀升,与之相伴的母婴并发症也不断增多。许多研究表明,CS 出生的儿童,发生 ASD 的风险高于经阴道分娩者。一项多中心大样本的队列研究表明,与阴道分娩相比,CS 出生的儿童发生 ASD 的风险较高^[58]。Al-Zalabani 等^[59]通过病例对照研究发现,CS 是 ASD 的高危因素,与 ASD 的发生密切相关。此外,Huberman Samuel 等^[60]研究发现,CS 与 ASD 风险增加相关,且这种相关性可能与 CS 术中实施全身麻醉有关。最近,Menashe 等^[61]研究表明,在 CS 术中使用全身麻醉与 ASD 风险的增加相关。然而,Creagh 等^[62]研究表明,胎儿宫内以及儿童 2 岁前暴露于全身麻醉下,不增加 ASD 或其他严重疾病的风险。但是,不管全身麻醉是否增加 ASD 的发生风险,避免非医学指征的 CS,可有利于预防或减少 ASD。

2.4 催产素暴露

催产素(oxytocin, OXT)是由垂体后叶分泌的一种肽类激素,也可通过人工合成。临床上主要用于引产、催产,以及因宫缩乏力所致产后出血的治疗。总体而言,OXT 对母婴是有益的。但最近研究表明,分娩期母亲使用 OXT 对儿童的神经系统发育不利,可增

加儿童罹患 ASD 的风险^[63-64], 其机制可能与 OXT 引起表观遗传改变有关^[65]。Kobylinska 等^[63]检测 31 名 ASD 儿童血浆中的 OXT 水平, 结果发现血浆 OXT 浓度与 ASD 严重程度密切相关, 表明 OXT 可能参与 ASD 的发生发展过程。此外, 丹麦一项包括 557 040 名儿童的历史性队列研究表明, 分娩期 OXT 暴露与男童患 ASD 的风险增加有关, 其风险比 (hazard ratio, HR) 为 1.13, 而与女童无关 (HR=0.99)^[64]。然而, 最近的几项研究表明, 应用 OXT 鼻喷雾剂对 ASD 患者进行治疗, 结果 ASD 的某些核心症状获得明显改善, 且不同的给药频率及途径, 其治疗效果也不同^[66-68]。上述研究结果不尽相同, 可能与 OXT 的暴露时间、暴露剂量等因素有关, 确切的机制有待进一步研究。

3 婴幼儿期环境因素暴露与 ASD

婴幼儿期是指从出生到 3 周岁的一段时间, 是儿童生长发育最为迅速的时期。研究表明, 婴幼儿期环境因素暴露, 其发生 ASD 的风险较高。

3.1 婴幼儿疾病

近年来, 许多研究表明, 婴幼儿期罹患某些疾病可增加儿童 ASD 发生风险。一项包括 35 040 名 (其中 ASD 儿童 8 760 名) 参与者的历史性队列研究表明, ASD 的发生与新生儿感染、窒息及婴儿癫痫等疾病均存在相关性, 其中婴儿癫痫与 ASD 的相关性更加密切 (OR=7.57, 95% CI: 5.68~10.07)^[10]。巴西一项包括 253 名自闭症儿童及 886 名正常儿童的病例对照研究表明, ASD 的发生风险与新生儿窒息、黄疸及婴幼儿癫痫发作等并发症密切相关, 且并发症越多, 关联程度越大^[69]。此外, 丹麦一项包括 780 547 名儿童的队列研究表明, 患有中耳炎的儿童发生 ASD 的风险 (HR=1.83, 95% CI: 1.71~1.95) 高于未患该病者^[70]。Bittker 等^[71]调查发现, 儿童 2 岁内发生耳部感染的次数越多, 其发生 ASD 的风险越高。这些疾病与 ASD 的关联, 可能是疾病本身影响了儿童中枢神经系统的发育, 也可能是疾病促进了 ASD 的发生发展, 确切机制需进一步研究。

3.2 婴幼儿药物使用及毒物暴露

3.2.1 抗生素暴露 婴幼儿期抗生素暴露与 ASD 风险之间的关联, 目前尚无完全统一的结论。美国一项包括 1 515 名儿童 (其中 ASD 儿童 1 001 名) 的病例对照研究显示, 儿童 2 岁内抗生素使用的疗程越多, 其发生 ASD 的风险越高^[71]。丹麦一项包括 780 547 名

儿童 (其中 ASD 儿童 9 352 名) 的队列研究表明, 与未使用抗生素的儿童相比, 广谱抗生素暴露者 10 岁前发生 ASD 的绝对风险明显增加 (HR=1.29, 95% CI: 1.17~1.43)^[70]。其致病机制可能是儿童早期抗生素暴露引起肠道菌群及其代谢产物的变化^[72], 进而通过“微生物-肠-脑”轴来影响脑的发育和成熟, 最终导致 ASD。然而, 加拿大一项包括 214 834 名儿童的队列研究表明, 婴儿期抗生素暴露与儿童发生 ASD 的风险之间没有关联^[73]。因此, 婴幼儿时期抗生素暴露与 ASD 的关系, 尚需进一步研究证实。

3.2.2 对乙酰氨基酚暴露 对乙酰氨基酚是常用的解热镇痛药, 广泛用于感冒发热、关节痛、神经痛及术后镇痛。最近研究表明, 婴幼儿使用对乙酰氨基酚与 ASD 的风险增加密切相关。一项来自美国的流行病学调查显示, 婴幼儿 2 岁前对乙酰氨基酚暴露是美国男童发生 ASD 风险的重要因素 (约占 40%)^[74]。Bittker 等^[71]行流行病学调查发现, 儿童在 2 岁前对乙酰氨基酚暴露, 其发生 ASD 的风险增加, 且与暴露剂量呈正相关。此外, Good 等^[73]研究表明, 婴幼儿使用对乙酰氨基酚, 可消耗体内解毒所需的硫酸盐和谷胱甘肽, 从而使机体抗氧化应激和抗炎能力下降, 并抑制脱氢表雄酮向雌激素转化, 进而引起中枢神经系统损伤或发育障碍, 最终导致 ASD。因此, 婴幼儿是否可以使用对乙酰氨基酚解热和镇痛, 值得进一步研讨。

3.2.3 毒物暴露 研究表明, 婴幼儿暴露于农药、重金属等有毒物质, 其罹患 ASD 的风险增加。一项包括 2 961 名 ASD 儿童 (其中 445 人合并智力障碍) 的病例对照研究表明, 婴儿期农药暴露的儿童发生 ASD 的风险较未接触者增加, 且某些农药可使 ASD 儿童并发智力障碍的风险增加 50%^[24]。Good 等^[73]研究表明, 杀虫剂 (草甘膦) 暴露可通过影响肠道菌群的组成来抑制蛋氨酸、色氨酸等细菌代谢产物的合成, 进而影响脑的发育及功能, 最终引起 ASD。此外, 一项包括 458 对母子的前瞻性队列研究表明, 幼儿重金属汞暴露与儿童 ASD 行为密切相关^[75]。Fiore 等^[76]通过检测 48 例 2~17 岁 ASD 患者头发中的金属元素来评估金属元素与 ASD 的关系, 结果发现, 头发中铅、铝、砷和镉浓度越高, ASD 患者的社会交往障碍、重复性、限制性行为越严重。由此可见, 婴幼儿期毒物暴露与 ASD 的发生发展密切相关, 其机制可能与这些有毒物质的神经毒性有关, 需进一步研究证实。

3.3 喂养方式及营养

3.3.1 母乳喂养 母乳是婴儿最佳的天然食物,对婴儿的健康和生长发育具有不可替代的作用。合理的母乳喂养对母亲和婴儿的健康均有益。最近研究表明,人工喂养或母乳喂养时间短,均可增加儿童患 ASD 的风险。一项包括 1515 名儿童(其中 ASD 儿童 1001 名)的流行病学研究显示,儿童全人工喂养及母乳喂养 ≤ 3 月、3~6月、6~12月和 >12 月者发生 ASD 的 OR 分别为 1.935、2.076、0.907、0.863 和 0.407,表明儿童患 ASD 的风险与母乳喂养的时间呈负相关^[71]。另一项包括 76322 名儿童的前瞻性队列研究发现,全人工喂养的儿童发生 ASD 的风险($HR=1.8$, 95% $CI: 1.3\sim 2.4$)明显高于母乳喂养 ≥ 6 个月的儿童($HR=1.1$, 95% $CI: 0.8\sim 1.5$),且母乳喂养时间越短,儿童发生 ASD 的风险越高^[77]。因此,若无哺乳禁忌或其他异常,倡导纯母乳喂养 6 个月以上,对降低 ASD 的发生风险是有帮助的。

3.3.2 维生素 D 缺乏 维生素 D 是一种与大脑发育和免疫系统调节密切相关的重要物质。最近研究表明,幼儿期维生素 D 缺乏可能会对儿童的中枢神经系统产生不良影响,最终导致 ASD 等神经系统发育障碍^[78]。美国一项流行病学研究表明,儿童发生 ASD 的风险与其 2 岁内补充维生素 D 的持续时间及剂量呈负相关^[71]。El-Ansary 等^[79]研究发现,与正常儿童相比,ASD 患儿血浆中维生素 D 质量浓度明显降低(ASD 患儿: $38\mu g\cdot L^{-1}$; 正常儿童: $56\mu g\cdot L^{-1}$),提示维生素 D 缺乏可能是 ASD 的病因之一,且与 ASD 严重程度密切相关。此外,有研究表明,补充维生素 D 可使 ASD 儿童的某些症状及行为获得明显改善^[80-81]。因此,维生素 D 缺乏可能是儿童 ASD 的病因,但确切致病机制有待进一步研究。

3.4 肠道菌群

肠道菌群是重要的环境因素之一,直接或间接地参与 ASD 的发生发展过程^[4]。研究发现,大多数 ASD 患者常合并便秘、腹泻等类似的胃肠道症状^[4],且这些症状与 ASD 的严重程度呈正相关^[2]。尽管肠道菌群并非遗传因素,但却可能通过“遗传方式”影响子代的行为^[82]。过去,人们普遍认为胎粪、胎儿及其附属物是无菌的,但经研究证实,胎盘、羊水及胎粪中存在细菌,且与母体菌群的特征极为相似^[83],表明细菌在出生前就已定植于胎儿肠道中。这些肠道菌群的定植,可影响儿童一生的健康^[82]。Dan 等^[84]研究

发现,与正常儿童相比,ASD 儿童肠道菌群的多样性降低,萨特菌(*Sutterella*)、普雷沃菌(*Prevotella*)及拟杆菌(*Bacteroides*)等菌群的丰度减少,且相应代谢产物(如 5-羟色胺、多巴胺、组氨酸和 γ -氨基丁酸等神经递质)的浓度也发生了改变;这些改变可能与 ASD 的发生密切相关。Sharon 等^[85]发现移植了 ASD 儿童肠道菌群的无菌小鼠表现出重复行为增多,而交流、活动等行为减少;且大脑中与自闭症行为相关的基因发生了大量可变剪接,说明特定的肠道菌群会直接引发 ASD。此外,研究表明,通过补充益生菌^[15]或行微生物群转移疗法^[86]可使 ASD 儿童的某些行为和症状获得明显改善。最近研究表明,饮食结构的变化可影响肠道菌群的组成,从而在 ASD 的发生发展及治疗方面发挥重要的作用^[87]。因此,进一步研究肠道菌群与 ASD 之间的相关性,可为 ASD 患者提供基于肠道菌群的饮食调节、益生菌补充及抗生素干预的依据。

4 结语及展望

综上所述,ASD 是一组病因不明、发病机制不清的神经系统发育障碍。妊娠期、围生期及婴幼儿期环境因素暴露在 ASD 的发生和发展过程中起着极其重要的作用,且这些环境因素并非独立存在,而是相互作用、互为因果,很多因素可能通过影响肠道菌群的变化而参与 ASD 的发生和发展。目前,有关环境因素暴露与 ASD 相关性的研究,大部分都是基于流行病学的研究,且许多研究存在样本量小、动物实验及临床研究缺乏等局限性。因此,在未来的研究中,可以开展更多的动物实验及大样本、多中心、前瞻性的临床研究,以进一步明确这些环境因素是否与 ASD 的发生存在因果关系(即病因学研究),以及各因素是如何导致 ASD 的发生(即致病机制或分子机制研究),并在此基础上,针对潜在的治疗靶点进行相应的干预,为 ASD 的预防和治疗提供新的思路和方法。

参考文献

- [1] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM 5 [M] . 5th ed. Washington : American Psychiatric Publishing, 2013 : 50-59.
- [2] FULCERI F, MORELLI M, SANTOCCHI E, et al. Gastrointestinal symptoms and behavioral problems in preschoolers with Autism Spectrum Disorder [J] . Dig Liver Dis, 2016, 48 (3) : 248-254.

- [3] World Health Organization. Autism spectrum disorders [EB/OL]. [2020-09-12]. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders>.
- [4] ALMANDIL N B, ALKUROUD D N, ABDULAZEEZ S, et al. Environmental and genetic factors in autism spectrum disorders : special emphasis on data from Arabian studies [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2019, 16 (4) : 658.
- [5] HNOONUAL A, GRAIDIST P, KRITSANEPAIBOON S, et al. Novel compound heterozygous mutations in the *TRAPPC9* gene in two siblings with autism and intellectual disability [J]. *Front Genet*, 2019, 10 : 61.
- [6] CUPOLILLO D, HOXHA E, FARALLI A, et al. Autistic-like traits and cerebellar dysfunction in Purkinje cell *PTEN* knock-out mice [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2016, 41 (6) : 1457-1466.
- [7] VELMESHEV D, SCHIRMER L, JUNG D, et al. Single-cell genomics identifies cell type-specific molecular changes in autism [J]. *Science*, 2019, 364 (6441) : 685-689.
- [8] SCHERER S W, DAWSON G. Dawson G. Risk factors for autism :translating genomic discoveries into diagnostics [J]. *Hum Genet*, 2011, 130 (1) : 123-148.
- [9] YU L, WU Y, WU B L. Genetic architecture, epigenetic influence and environment exposure in the pathogenesis of Autism [J]. *Sci China Life Sci*, 2015, 58 (10) : 958-967.
- [10] HISLE-GORMAN E, SUSI A, STOKES T, et al. Prenatal, perinatal, and neonatal risk factors of autism spectrum disorder [J]. *Pediatr Res*, 2018, 84 (2) : 190-198.
- [11] CUNNINGHAM FG, LEVENO KJ, BLOOM SL, et al. Williams obstetrics [M]. 25th ed. New York : McGraw-Hill Education/Medical, 2018.
- [12] BOUKHRIS T, SHEEHY O, MOTTRON L, et al. Antidepressant use during pregnancy and the risk of autism spectrum disorder in children [J]. *JAMA Pediatr*, 2016, 170 (2) : 117-124.
- [13] CROEN LA, QIAN Y, ASHWOOD P, et al. Infection and fever in pregnancy and autism spectrum disorders : findings from the study to explore early development [J]. *Autism Res*, 2019, 12 (10) : 1551-1561.
- [14] WINDHAM G C, ANDERSON M, LYALL K, et al. Maternal pre-pregnancy body mass index and gestational weight gain in relation to autism spectrum disorder and other developmental disorders in offspring [J]. *Autism Res*, 2019, 12 (2) : 316-327.
- [15] CORDERO C, WINDHAM G C, SCHIEVE LA, et al. Maternal diabetes and hypertensive disorders in association with autism spectrum disorder [J]. *Autism Res*, 2019, 12 (6) : 967-975.
- [16] GAO Y, YU Y, XIAO J, et al. Association of grandparental and parental age at childbirth with autism spectrum disorder in children [J]. *JAMA Netw Open*, 2020, 3 (4) : e202868.
- [17] MANZOURI L, YOUSEFIAN S, KESHTKARI A, et al. Advanced parental age and risk of positive autism spectrum disorders screening [J]. *Int J Prev Med*, 2019, 10 (1) : 135.
- [18] MAIA FA, ALMEIDA MT, ALVES MR, et al. Autism spectrum disorder and parents' age :a case-control study in Brazil [J]. *Cad Saude Publica*, 2018, 34 (8) : e00109917.
- [19] SHARMA R, AGARWAL A, ROHRA V K, et al. Effects of increased paternal age on sperm quality, reproductive outcome and associated epigenetic risks to offspring [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2015, 13 : 35.
- [20] OUDIN A, FRONDELIUS K, HAGLUND N, et al. Prenatal exposure to air pollution as a potential risk factor for autism and ADHD [J]. *Environ Int*, 2019, 133 : 105149.
- [21] PAGALAN L, BICKFORD C, WEIKUM W, et al. Association of prenatal exposure to air pollution with autism spectrum disorder [J]. *JAMA Pediatr*, 2019, 173 (1) : 86-92.
- [22] GONG T, DALMAN C, WICKS S, et al. Perinatal exposure to traffic-related air pollution and autism spectrum disorders [J]. *Environ Health Perspect*, 2017, 125 (1) : 119-126.
- [23] WOOD AG, NADEBAUM C, ANDERSON V, et al. Prospective assessment of autism traits in children exposed to antiepileptic drugs during pregnancy [J]. *Epilepsia*, 2015, 56 (7) : 1047-1055.
- [24] VON EHRENSTEIN O S, 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.
- [25] LYALL K, CROEN LA, 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.
- [26] SAGIV S K, HARRIS M H, GUNIER R B, 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.
- [27] SUJAN A C, RICKERT M E, OBERG A S, et al. Associations of maternal antidepressant use during the first trimester of pregnancy with preterm birth, small for gestational age, autism spectrum disorder, and attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring [J]. *JAMA*, 2017, 317 (15) : 1553-1562.
- [28] SMITH V, BROWN N. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism [J]. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*, 2014, 99 (5) : 198.
- [29] ZHAO H, WANG Q, YAN T, et al. Maternal valproic acid exposure leads to neurogenesis defects and autism-like behaviors in non-human primates [J]. *Transl Psychiatry*, 2019, 9 (1) : 267.
- [30] SCHIAVI S, IEZZI D, MANDUCA A, et al. Reward-related behavioral, neurochemical and electrophysiological changes in a rat model of autism based on prenatal exposure to valproic acid [J]. *Front Cell Neurosci*, 2019, 13 : 479.
- [31] VAN DEN DRIES M A, 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.
- [32] HAMAD A F, ALESSI-SEVERINI S, MAHMUD S M, et al. Prenatal antibiotics exposure and the risk of autism spectrum disorders : a population-based cohort study [J]. *PLoS One*, 2019, 14 (8) : e0221921.
- [33] JI Y, AZUINE R E, ZHANG Y, et al. Association of cord plasma biomarkers of in utero acetaminophen exposure with risk of attention-deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder in childhood [J]. *JAMA Psychiatry*, 2019, 77 (2) : 180-189.
- [34] RAGHAVAN R, RILEY A W, VOLK H, et al. Maternal multivitamin intake, plasma folate and vitamin B12 levels and autism spectrum disorder risk in offspring [J]. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 2018, 32 (1) : 100-111.
- [35] JOKIRANTA E, BROWN A S, HEINIMAA M, et al. Parental psychiatric disorders and autism spectrum disorders [J]. *Psychiatry Res*, 2013, 207 (3) : 203-211.
- [36] XIE S, KARLSSON H, DALMAN C, et al. Family history of mental and neurological disorders and risk of autism [J]. *JAMA Netw Open*, 2019, 2 (3) : e190154.
- [37] HAGBERG K W, ROBIJN A L, Jick S. Maternal depression and antidepressant use during pregnancy and the risk of autism spectrum disorder in offspring [J]. *Clin Epidemiol*, 2018, 10 : 1599-1612.
- [38] GUMUSOGLU S B, CHILUKURI A S, SANTILLAN D A, et al. Neurodevelopmental outcomes of prenatal preeclampsia exposure [J]. *Trends Neurosci*, 2020, 43 (4) : 253-268.
- [39] SUN B Z, MOSTER D, HARMON Q E, et al. Association of preeclampsia in term births with neurodevelopmental disorders in offspring [J]. *JAMA Psychiatry*, 2020, 77 (8) : 823-829.
- [40] CURRAN E A, O'KEEFE G W, LOONEY A M, et al. Exposure to hypertensive disorders of pregnancy increases the risk of autism spectrum disorder in affected offspring [J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55 (7) : 5557-5564.
- [41] XIANG A H, WANG X, MARTINEZ M P, et al. Maternal type 1 diabetes and risk of autism in offspring [J]. *JAMA*, 2018, 320 (1) : 89-91.
- [42] PANJWANI A A, JI Y, FAHEY J W, et al. Maternal obesity/diabetes, plasma branched-chain amino acids, and autism spectrum disorder risk in urban low-income children : evidence of sex difference [J]. *Autism Res*, 2019, 12 (10) : 1562-1573.
- [43] JO H, ECKEL S P, CHEN J C, et al. Gestational diabetes mellitus, prenatal air pollution exposure, and autism spectrum disorder [J]. *Environ Int*, 2019, 133 : 105110.
- [44] VARCIN K J, NEWNHAM J P, WHITEHOUSE A J. Maternal pre-pregnancy weight and autistic-like traits among offspring in the general population [J]. *Autism Res*, 2019, 12 (1) : 80-88.
- [45] SHEN Y, DONG H, LU X, et al. Associations among maternal pre-pregnancy body mass index, gestational weight gain and risk of autism in the Han Chinese population [J]. *BMC Psychiatry*, 2018, 18 (1) : 11.
- [46] ANDERSEN S L, ANDERSEN S, VESTERGAARD P, et al. Maternal thyroid function in early pregnancy and child neurodevelopmental disorders : a Danish nationwide case-cohort study [J]. *Thyroid*, 2018, 28 (4) : 537-546.
- [47] GETAHUN D, JACOBSEN S J, FASSETT M J, et al. Association between maternal hypothyroidism and autism spectrum

- disorders in children [J]. *Pediatr Res*, 2018, 83 (3) : 580-588.
- [48] ROTEM RS, CHODICK G, SHALEV V, et al. Maternal thyroid disorders and risk of autism spectrum disorder in progeny [J]. *Epidemiology*, 2020, 31 (3) : 409-417.
- [49] JOSEPH RM, KORZENIEWSKI SJ, ALLRED EN, et al. Extremely low gestational age and very low birthweight for gestational age are risk factors for autism spectrum disorder in a large cohort study of 10-year-old children born at 23-27 weeks' gestation [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2017, 216 (3) : 304.e1-304.e16.
- [50] HORNIG M, BRESNAHAN MA, CHE X, et al. Prenatal fever and autism risk [J]. *Mol Psychiatry*, 2018, 23 (3) : 759-766.
- [51] GUMA E, PLITMAN E, CHAKRAVARTY MM. The role of maternal immune activation in altering the neurodevelopmental trajectories of offspring : a translational review of neuroimaging studies with implications for autism spectrum disorder and schizophrenia [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2019, 104 : 141-157.
- [52] KOWASH HM, POTTER HG, EDYE ME, et al. Poly (I : C) source, molecular weight and endotoxin contamination affect dam and prenatal outcomes, implications for models of maternal immune activation [J]. *Brain Behav Immun*, 2019, 82 : 160-166.
- [53] CHEN LW, WANG ST, WANG LW, et al. Behavioral characteristics of autism spectrum disorder in very preterm birth children [J]. *Mol Autism*, 2019, 10 : 32.
- [54] BRUMBAUGH JE, WEAVER AL, MYERS SM, et al. Gestational age, perinatal characteristics, and autism spectrum disorder : a birth cohort study [J]. *J Pediatr*, 2020, 220 : 175-183.e8.
- [55] TALMI Z, MANKUTA D, RAZ R. Birth weight and autism spectrum disorder : a population-based nested case-control study [J]. *Autism Res*, 2020, 13 (4) : 655-665.
- [56] PADILLA N, FRANSSON P, DONAIRE A, et al. Intrinsic functional connectivity in preterm infants with fetal growth restriction evaluated at 12 months corrected age [J]. *Cereb Cortex*, 2017, 27 (10) : 4750-4758.
- [57] ZAVADENKO NN, DAVYDOVA LA. Neurological and neurodevelopmental disorders in preterm-born children (with extremely low, very low or low body weight) [J]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 2019, 119 (12) : 12-19.
- [58] YIP BH, LEONARD H, STOCK S, et al. Cesarean section and risk of autism across gestational age : a multi-national cohort study of 5 million births [J]. *Int J Epidemiol*, 2017, 46 (2) : 429-439.
- [59] AL-ZALABANI AH, AL-JABREE AH, ZEIDAN ZA. Is cesarean section delivery associated with autism spectrum disorder? [J]. *Neurosciences (Riyadh)*, 2019, 24 (1) : 11-15.
- [60] HUBERMAN SAMUEL M, MEIRI G, DINSTEIN I, et al. Exposure to general anesthesia may contribute to the association between cesarean delivery and autism spectrum disorder [J]. *J Autism Dev Disord*, 2019, 49 (8) : 3127-3135.
- [61] MENASHE I, DINSTEIN I, FLUSSER H, et al. False interpretation of scientific data leads to biased conclusions about the association between cesarean deliveries under general anesthesia and risk of autism spectrum disorder [J]. *J Autism Dev Disord*, 2020, 50 (7) : 2283-2286.
- [62] CREAGH O, TORRES H, RIVERA K, et al. Previous exposure to anesthesia and autism spectrum disorder (ASD) : a Puerto Rican population-based sibling cohort study [J]. *Bol Asoc Med P R*, 2016, 108 (2) : 73-80.
- [63] KOBYLINSKA L, PANAITESCU AM, GABREANU G, et al. Plasmatic levels of neuropeptides, including oxytocin, in children with autism spectrum disorder, correlate with the disorder severity [J]. *Acta Endocrinol (Buchar)*, 2019, 15 (1) : 16-24.
- [64] WEISMAN O, AGERBO E, CARTER CS, et al. Oxytocin-augmented labor and risk for autism in males [J]. *Behav Brain Res*, 2015, 284 : 207-212.
- [65] KROL KM, PUGLIA MH, MORRIS JP, et al. Epigenetic modification of the oxytocin receptor gene is associated with emotion processing in the infant brain [J]. *Dev Cogn Neurosci*, 2019, 37 : 100648.
- [66] KONG XJ, LIU J, LI J, et al. Probiotics and oxytocin nasal spray as neuro-social-behavioral interventions for patients with autism spectrum disorders : a pilot randomized controlled trial protocol [J]. *Pilot Feasibility Stud*, 2020, 6 : 20.
- [67] ALAERTS K, BERNAERTS S, PRINSEN J, et al. Oxytocin induces long-lasting adaptations within amygdala circuitry in autism : a treatment-mechanism study with randomized

- placebo-controlled design [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2020, 45 (7) : 1141-1149.
- [68] OWADA K, OKADA T, MUNESUE T, et al. Quantitative facial expression analysis revealed the efficacy and time course of oxytocin in autism [J]. *Brain*, 2019, 142 (7) : 2127-2136.
- [69] MAIA FA, OLIVEIRA LM, ALMEIDA MT, et al. Autism spectrum disorder and postnatal factors : a case-control study in Brazil [J]. *Rev Paul Pediatr*, 2019, 37 (4) : 398-405.
- [70] WIMBERLEY T, AGERBO E, PEDERSEN CB, et al. Otitis media, antibiotics, and risk of autism spectrum disorder [J]. *Autism Res*, 2018, 11 (10) : 1432-1440.
- [71] BITTKER SS, BELL KR. Acetaminophen, antibiotics, ear infection, breastfeeding, vitamin D drops, and autism : an epidemiological study [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2018, 14 : 1399-1414.
- [72] GOOD P. Evidence the U.S. autism epidemic initiated by acetaminophen (*Tylenol*) is aggravated by oral antibiotic amoxicillin/clavulanate (*Augmentin*) and now exponentially by herbicide glyphosate (*Roundup*) [J]. *Clin Nutr ESPEN*, 2018, 23 : 171-183.
- [73] HAMAD AF, ALESSI-SEVERINI S, MAHMUD SM, et al. Early childhood antibiotics use and autism spectrum disorders : a population-based cohort study [J]. *Int J Epidemiol*, 2018, 47 (5) : 1497-1506.
- [74] BITTKER SS, BELL KR. Postnatal acetaminophen and potential risk of autism spectrum disorder among males [J]. *Behav Sci (Basel)*, 2020, 10 (1) : 26.
- [75] RYU J, HA EH, KIM BN, 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.
- [76] FIORE M, BARONE R, COPAT C, et al. Metal and essential element levels in hair and association with autism severity [J]. *J Trace Elem Med Biol*, 2020, 57 : 126409.
- [77] LEMCKE S, PARNER ET, BJERRUM M, et al. Early regulation in children who are later diagnosed with autism spectrum disorder. A longitudinal study within the Danish national birth cohort [J]. *Infant Ment Health J*, 2018, 39 (2) : 170-182.
- [78] SIRACUSANO M, RICCIONI A, ABATE R, et al. Vitamin D deficiency and autism spectrum disorder [J]. *Curr Pharm Des*, 2020, 26 (21) : 2460-2474.
- [79] EL-ANSARY A, CANNELL JJ, BJØRKLUND G, et al. In the search for reliable biomarkers for the early diagnosis of autism spectrum disorder : the role of vitamin D [J]. *Metab Brain Dis*, 2018, 33 (3) : 917-931.
- [80] MAZAHERY H, CONLON CA, BECK KL, et al. Inflammation (IL-1 β) modifies the effect of vitamin D and omega-3 long chain polyunsaturated fatty acids on core symptoms of autism spectrum disorder—an exploratory pilot study [J]. *Nutrients*, 2020, 12 (3) : 661.
- [81] MAZAHERY H, CONLON CA, BECK KL, et al. A randomised controlled trial of vitamin D and omega-3 long chain polyunsaturated fatty acids in the treatment of irritability and hyperactivity among children with autism spectrum disorder [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2019, 187 : 9-16.
- [82] ZHUANG L, CHEN H, ZHANG S, et al. Intestinal microbiota in early life and its implications on childhood health [J]. *Genomics Proteomics Bioinform*, 2019, 17 (1) : 13-25.
- [83] COLLADO MC, RAUTAVA S, AAKKO J, et al. Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid [J]. *Sci Rep*, 2016, 6 : 23129.
- [84] DAN Z, MAO X, LIU Q, et al. Altered gut microbial profile is associated with abnormal metabolism activity of Autism Spectrum Disorder [J]. *Gut Microbes*, 2020, 11 (5) : 1246-1267.
- [85] SHARON G, CRUZ NJ, KANG DW, et al. Human gut microbiota from autism spectrum disorder promote behavioral symptoms in mice [J]. *Cell*, 2019, 177 (6) : 1600-1618.e17.
- [86] KANG DW, ADAMS JB, GREGORY AC, et al. Microbiota Transfer Therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms : an open-label study [J]. *Microbiome*, 2017, 5 (1) : 10.
- [87] SIVAMARUTHI BS, SUGANTHY N, KESIKA P, et al. The role of microbiome, dietary supplements, and probiotics in autism spectrum disorder [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17 (8) : 2647.

(英文编辑：汪源；责任编辑：丁瑾瑜)