

生命早期空气污染物暴露与儿童神经发育障碍的研究进展

姜妍妍, 童娟, 陶芳标

安徽医科大学公共卫生学院儿少卫生与妇幼保健学系/出生人口健康教育部重点实验室/环境与人口健康安徽省重点实验室, 安徽 合肥 230032

摘要:

近年来, 空气污染物对儿童神经发育障碍的影响受到广泛关注。生命早期是大脑快速发育的关键时期, 该时期暴露于空气污染物, 大脑功能可能产生永久性改变。本文主要回顾了近年来国内外有关生命早期空气污染物暴露和儿童神经发育障碍之间关联的流行病学研究, 重点讨论了生命早期室外空气污染物(如 PM_{2.5}、PM₁₀、NO_x、CO 等)和室内空气污染物(如烹饪油烟、烟草和蚊香烟雾、家居装饰产生的甲醛)对儿童神经发育的影响, 归纳了其背后可能的生物学机制。多数研究指出生命早期不同暴露时期和暴露水平的污染物会对儿童神经发育产生负面影响且某些空气污染物与儿童神经发育障碍之间可能存在剂量-反应关系。目前有关室内空气污染物对儿童神经发育障碍的研究集中于烟草烟雾暴露, 其他室内空气污染物如油烟、室内装饰材料产生的有机化合物等报道较少且其潜在的生物学机制尚不明确。提示未来需要进一步的流行病学研究、动物和细胞实验为空气污染物暴露的神经发育毒性提供佐证, 以期对环境优生学提供理论依据, 促进儿童健康发展。

关键词: 神经发育障碍; 儿童; 室外空气污染; 室内空气污染; 生命早期暴露

Research progress on relationship between air pollutant exposure during early life and neurodevelopmental disorders in children JIANG Yanyan, TONG Juan, TAO Fangbiao (Department of Maternal, Child and Adolescent Health, School of Public Health/ Key Laboratory of Population Health Across Life Cycle, Ministry of Education/ Anhui Provincial Key Laboratory of Environment and Population Health Across the Life Course, Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230032, China)

Abstract:

In recent years, the effects of air pollutants on the neurodevelopmental disorders in children have received widespread attention. Early life is a critical period of rapid brain development, and exposure to air pollutants during this period may permanently alter brain function. This paper reviewed the epidemiological studies on the association between exposure to air pollutants during early life and children's neurodevelopmental disorders in recent years, with focus on outdoor air pollutants (e.g., PM_{2.5}, PM₁₀, NO_x, and CO) and indoor air pollutants (e.g., cooking oil fumes, tobacco and mosquito incense smoke, and formaldehyde from home decoration), and summarized their possible biological mechanisms. Most studies indicate that pollutants in different periods and at different levels of exposure during early life can negatively affect children's neurodevelopment and that there may be a dose-response relationship between certain air pollutants and children's neurodevelopment. Current research on the effects of indoor air pollutants on children's neurodevelopment focus on exposure to tobacco smoke, while other indoor air pollutants such as cooking oil fumes and organic compounds produced by interior decorative materials are less well reported and their underlying biological mechanisms are not yet clear. Further epidemiological studies, animal and cellular experiments are needed to provide evidence for the neurodevelopmental toxicity of air pollutant exposure in the future, aiming to provide a theoretical basis for environmental eugenics and promote healthy development of children.

Keywords: neurodevelopmental disorder; child; outdoor air pollution; indoor air pollution; early-life exposure



DOI 10.11836/JEOM23448

基金项目

国家自然科学基金项目(82304167); 安徽省高校自然科学基金项目(2023AH050559)

作者简介

姜妍妍(1996—), 女, 硕士生;
E-mail: 19359122392@163.com

通信作者

童娟, E-mail: tongjuan@ahmu.edu.cn

作者中包含编委会成员 无

伦理审批 不需要

利益冲突 无申报

收稿日期 2023-12-31

录用日期 2024-05-23

文章编号 2095-9982(2024)07-0828-06

中图分类号 R12

文献标志码 A

补充材料

www.jeom.org/article/cn/10.11836/JEOM23448

引用

姜妍妍, 童娟, 陶芳标. 生命早期空气污染物暴露与儿童神经发育障碍的研究进展 [J]. 环境与职业医学, 2024, 41(7): 828-833.

本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.11836/JEOM23448

Funding

This study was funded.

Correspondence to

TONG Juan, E-mail: tongjuan@ahmu.edu.cn

Editorial Board Members' authorship No

Ethics approval Not required

Competing interests None declared

Received 2023-12-31

Accepted 2024-05-23

Supplemental material

www.jeom.org/article/en/10.11836/JEOM23448

To cite

JIANG Yanyan, TONG Juan, TAO Fangbiao. Research progress on relationship between air pollutant exposure during early life and neurodevelopmental disorders in children[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2024, 41(7): 828-833.

Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.11836/JEOM23448

儿童神经发育障碍(neurodevelopmental disorders, NDDs)是由多种遗传性或获得性病因导致的一组慢性发育性脑功能障碍性疾病, 主要包括智力发育障碍

(intellectual disability, ID)、发育性言语或语言障碍、孤独症谱系障碍(autism spectrum disorder, ASD)、发育性学习障碍、注意力缺陷多动障碍(attention deficit hyperactivity disorder, ADHD)、抽动障碍和其他类型的神经发育障碍^[1]。全球约有 8.0%(5 300 万)的儿童患有某种形式的 NDDs^[2],其中 ADHD 和 ASD 较为常见,二者发病率分别约为 7.6%^[3]和 1.0%^[4],给个体、家庭及社会带来沉重负担。NDDs 的病因复杂,涉及遗传、环境、免疫、代谢及其他因素,其中环境因素日益突出。随着全球在共同推动空气污染治理进程的背景下,空气污染物对儿童 NDDs 的影响也逐渐受到广泛关注,尤其是处于大脑快速发育的生命早期。空气污染物的种类繁多,包括室外空气污染物(如 PM_{2.5}、PM₁₀、NO_x)和室内空气污染物(如烹饪油烟、烟草烟雾以及室内装饰材料产生的有机化合物)等。然而,目前生命早期空气污染物暴露与 NDDs 相关研究侧重点不同,且研究结论不一致。因此,本文就生命早期空气污染物暴露与 NDDs 关联及其潜在机制做一综述,以评估空气污染物的儿童神经发育毒性效应,环境优生学意义显著。

1 空气污染物暴露与 NDDs 的流行病学研究

本研究基于中国知网、万方、PubMed 数据库,检索了建库以来至 2023 年 8 月国内外公开发表的关于空气污染与儿童神经发育障碍之间关系的文献,中英文关键词包括空气污染物(air pollutant)、颗粒物(particulate matter)、氮氧化物(nitrogen oxides)、油烟(lampblack)、二手烟(second-hand smoke)、儿童神经发育障碍(child neurodevelopment disorder)、ADHD、ASD、ID、孕妇(pregnant woman)等。检索结果显示有关空气污染对儿童 NDDs 的研究在不同国家之间起步存在差异,不同类型空气污染物与 NDDs 的研究数量和研究结论不一致。室外空气污染物与儿童 NDDs 的文献共检索到 22 篇,主要关注颗粒物和气态污染物,如 PM_{2.5}、PM₁₀、NO₂、SO₂ 和 CO 等污染物;室内空气污染物与儿童 NDDs 的文献仅检索到 8 篇,多集中于烟草烟雾暴露。目前研究起步较早的国家主要集中在欧美等发达国家,大多数研究都控制了孕产妇教育、家庭收入、胎儿性别等混杂因素。其中,有 7 项研究结论并不一致,认为产前暴露于空气污染物与儿童 ADHD、ASD 发生风险之间的关联无统计学意义。其研究结果不一致可能是受样本量大小、评价工具、儿童年龄差异、模型中校正的协变量或空气污染物水平不同

的影响。所纳入 30 篇文献的具体信息见补充材料表 S1。

1.1 室外空气污染物与 NDDs

空气污染物是指由于人类活动或自然过程排入大气并对人类及环境产生有害影响的物质,主要由气态污染物(NO_x、SO₂、CO 等)和颗粒物(PM)组成^[5]。PM 按其空气动力学直径大小又可被分为可吸入颗粒物 PM₁₀(直径 < 10 mm)、粗颗粒物 PM_{2.5-10}(直径 < 2.5~10 mm)、细颗粒物 PM_{2.5}(直径 < 2.5 mm)和超细颗粒物 UFPs(直径 < 0.1 mm)等^[6]。研究表明多数颗粒物和气态污染物可以通过血脑屏障进入到子代体内,并对子代健康产生影响。同时,不同组分空气污染物、不同暴露时期对儿童神经发育影响程度不一。

1.1.1 颗粒物与 NDDs 有研究指出 PM_{2.5} 暴露与 NDDs 之间存在显著的窗口时期。在一项病例对照研究中发现孕晚期较高水平的 PM₁₀ 与儿童 ASD 发生风险升高呈显著正相关^[7]。同时,来自美国护士健康队列 II 中的一项巢式病例对照研究也发现孕妇在妊娠期间,尤其是在孕晚期暴露于 PM_{2.5} 的水平越高,儿童患 ASD 的风险就越大^[8]。Jo 等^[9]的研究发现孕早期、孕晚期 PM_{2.5} 暴露会增加儿童患 ASD 的风险。然而,Volk 等^[10]的研究结果表明儿童出生后第一年暴露于 PM_{2.5} 与儿童患 ASD 增加有关。同样,一项针对 2003—2006 年在美国出生的儿童的多中心病例对照研究发现,儿童出生后第一年 PM_{2.5} 暴露与 ASD 发病数增加有关^[11]。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 PM_{2.5}、PM₁₀ 与 ASD 呈正相关^[12]。Chen 等^[13]研究发现在生命的前三年中,PM₁、PM_{2.5} 和 PM₁₀ 的暴露会增加患 ASD 的风险。来自中国一项包含 425 736 名儿童的研究表明,在怀孕前 3 个月和出生早期暴露于 PM_{2.5} 会增加儿童患 ADHD 的风险^[14]。以上研究提示颗粒物不同暴露时期对儿童神经发育影响不同,未来应该更加关注生命早期空气污染物暴露的窗口期。

此外,多项研究发现颗粒物暴露会增加 NDDs 的风险。2000—2001 年中国台湾地区开展的一项包含 49 073 名 1~13 岁儿童的队列研究表明,O₃ 浓度增加 21.4 μg·m⁻³, ASD 患病风险增加 59%(95%CI: 42%~79%); CO 浓度增加 125 μg·m⁻³, 风险增加 37%(95%CI: 31%~44%); NO₂ 浓度增加 20.5 μg·m⁻³, 风险增加 340%(95%CI: 231%~485%); SO₂ 浓度增加 2.9 μg·m⁻³, 风险增加 17%(95%CI: 9%~27%)^[15]。来自美国的一项研究表明,产前

暴露于 $PM_{2.5}$ 会影响自闭症儿童的神经发育和行为^[16]。Carter 等^[17]在对孕期超细颗粒物暴露研究中发现孕期暴露于飞机排放的 $PM_{0.1}$ 与儿童 ASD 诊断风险增加有关。来自韩国一项为期 10 年的出生队列研究发现孕期暴露于 PM_{10} 、 NO_2 与儿童期 ADHD 发生风险有关^[18]。同样, Thygesen 等^[19]发现孕期暴露于 NO_2 和 $PM_{2.5}$ 与儿童期 ADHD 发生风险有关。通过国内外多项研究表明, 孕期颗粒物暴露会增加儿童神经发育受损的风险。因此, 防治空气污染对减少和预防儿童 NDDs 的发生有着积极作用。

1.1.2 气态污染物与 NDDs 空气中的气态污染物如 NO_2 、 SO_2 和 CO 等也会对儿童神经发育产生不良影响。在瑞典一项包含 48 571 名儿童的队列研究表明, 母亲妊娠期暴露于 NO_x , 其子代罹患 ASD 的风险增加^[20]。同样在中国台湾一项研究中发现孕早、中、晚期暴露于 CO、 NO_2 与 ASD 发病风险增加有关^[21]。根据美国护士健康队列 II 研究报告结果显示, 围产期暴露于 PM 和 NO 可能会增加儿童 ASD 的风险^[22]。Volk 等^[23]观察到与交通相关的空气污染会增加儿童患 ASD 的风险。Carter 等^[24]研究报道称在子宫内暴露于道路附近的空气污染, 特别是来自非高速公路来源的空气污染, 可能会增加儿童的 ASD 风险。然而, 四项欧洲儿童队列研究发现, 孕产妇在妊娠期间接触 NO 和 PM 与 4~10 岁儿童的自闭症特征之间的关联无统计学意义^[25]。同样在瑞典一项包含 3 426 对双胞胎的研究中没有发现出生前和出生后暴露于 NO_x 和 PM_{10} 与 NDDs 有关^[26]。另一项在美国基于人群的巢式病例对照研究发现妊娠中期空气污染暴露与任何神经发育结局均无关^[27]。一项囊括八个欧洲出生队列 29 127 对母子的研究发现没有证据表明 3~10 岁儿童的 ADHD 症状风险会随着产前空气污染水平的增加而增加^[28]。上述结果不一致的原因可能是受样本量、评价工具、纳入的混杂因素的影响, 因此有关气态污染物与 NDDs 的研究定论还需持保留态度。

1.2 室内空气污染物与 NDDs

除颗粒物和气态污染物外, 有限的研究提示室内空气污染物如烟草烟雾、烹饪油烟与儿童神经发育受损亦有关联。来自中国的一项横断面研究表明产前暴露于二手烟与 16~30 月龄幼儿患 ASD 风险较高有关^[29]。Hultman 等^[30]在瑞典进行的一项病例对照研究中发现孕期母亲吸烟与子代 ASD 风险增加有关。一项包含 4 779 名儿童的前瞻性队列研究发现产前和产后烟草烟雾暴露可能与儿童 ASD 有关^[31]。另外来自英国一项包

含 1 452 对双胞胎的研究发现母亲在怀孕期间吸烟似乎与后代 ADHD 症状相关^[32]。Chaumette 等^[33]也发现孕期母亲吸烟与后代 ADHD 风险增加有关。然而, 有关孕期吸烟对 NDDs 的结论并不一致, 英国埃文郡亲子纵向队列研究在对 11 946 对母子对进行的研究中并没有发现孕期吸烟与子代 ASD 之间的因果关系^[34]。美国一项包含 633 989 名儿童的大规模研究中也发现母亲在怀孕期间吸烟与 ASD 之间通常没有显著的关联^[35]。Lee 等^[36]在瑞典一项病例对照研究中发现未经调整的分析中, 产前暴露于母亲吸烟的儿童患 ASD 风险增加, 这些关联在调整父母年龄和胎次后仍然存在, 但在调整父母的教育、职业和收入后消失。关于这些结论不一致的原因可能归因于社会人口学因素的混杂、部分研究对母亲吸烟存在错误分类(即产妇吸烟的定义是根据第一次产前检查时的自我报告, 而不是整个怀孕期间)。此外, 部分研究中未考虑孕期父亲吸烟情况, 这可能会减弱母亲吸烟与 ASD 之间的关联。因此, 有必要进一步研究孕产妇吸烟暴露窗口期, 以及孕期母亲和父亲吸烟对 ASD 风险的相对和联合贡献。同时, 应该规范烟草烟雾暴露的评估手段以增加不同研究结果的可比性。

2 作用机制

目前, 空气污染物的神经发育毒性机制尚不明确, 对生物学机制的研究大多集中在颗粒物上。大量的毒理学研究、动物研究证明 $PM_{2.5}$ 可进入中枢神经系统, 显著增加神经系统疾病的发病风险^[37-39]。现有证据表明, 空气污染物可能主要通过诱导氧化应激和神经炎症反应、损害血脑屏障完整性、抑制神经发育相关基因表达、引起 DNA 甲基化水平改变等机制影响大脑的正常发育, 进而导致后代神经发育受损^[40-56]。

2.1 氧化应激和神经炎症反应

空气污染物被认为是活性氧和神经炎症的慢性来源, 而活性氧和神经炎症会导致神经病理学和中枢神经系统疾病^[41]。一项来自美国的研究通过评估血液和脑脊液中细胞因子(如白细胞介素-1 β 、白细胞介素-6 和肿瘤坏死因子 α) 的水平, 发现人脑中存在上述细胞因子的特异性受体, 后者可以穿过血脑屏障, 进入大脑的发育区域, 并可能会向神经元和相关免疫细胞发出信号, 从而促进炎症的发生^[42]。Fagundes 等^[43]发现, 持续性暴露于 $PM_{2.5}$, 大脑不同区域(海马、小脑及嗅球等区域)的抗氧化酶活性会显著降低, 机体抗氧化能力随之下降, 间接增强了活性氧对靶细胞的氧化损

伤能力。Kang 等^[44]的研究结果显示 $PM_{2.5}$ 可以穿过血脑屏障进入大脑直接诱发神经炎症反应。一项动物研究发现暴露于 CO 会引起氧化应激, CO 与血红蛋白结合的亲和力高于氧气, 会导致组织缺氧, 这可能会在脑部复氧后产生部分还原氧, 从而损害神经元^[45]。一项动物实验将小鼠暴露于柴油废气颗粒物, 观察到暴露于柴油废气颗粒物会损伤小鼠的空间学习能力及对新物体的识别能力, 同时, 实验组小鼠脑区炎症因子水平和氧化应激指标水平相比于对照组小鼠显著增加, 提示柴油废气颗粒物导致的小鼠神经发育受损可能与氧化应激诱导的神经炎症有关^[46]。

2.2 血脑屏障受损

据报道, 血脑屏障受损可能是大气污染物损伤中枢神经系统的重要环节之一。对于胎儿和婴幼儿而言, 由于缺乏完整血脑屏障的保护作用, 大气颗粒物等有害物质更容易进入大脑^[47]。动物实验和体外研究提示, 大气污染物可能损伤大脑微血管内皮细胞之间的连接, 导致血脑屏障的渗透性异常升高从而增加有害物质进入大脑的可能性^[47]。Suwannasual 等^[48]在一项针对 C57BL/6 野生型小鼠的动物实验中发现, 交通相关空气污染物可以通过促进血凝素样氧化低密度脂蛋白受体-1 的表达和增加基质金属蛋白酶-9 活性, 导致野生型动物模型血脑屏障的完整性受损。Oppenheim 等^[49]也发现, 暴露于交通相关空气污染物会引起大脑毛细血管中基质金属蛋白酶活性升高, 促进紧密连接蛋白的降解, 导致血脑屏障的通透性增强以及炎症标志物的表达增加。

2.3 神经发育相关基因和 DNA 甲基化水平改变

人群和动物研究发现孕期持续暴露于高浓度颗粒物中可能会引起神经发育相关基因改变, 进而影响神经发育^[50-51]。动物研究通过对长期暴露于 $PM_{2.5}$ 母鼠的大脑皮层和海马体样本中 mRNA 水平的变化分析, 发现其 miR-338-5p 和 let-7e-5p 的表达降低, 二者与智力发育有关。此外, $PM_{2.5}$ 暴露使 miR-99b-5p, miR-92b-5p, 和 miR-99a-5p 降低, 导致 *KBTBD8* 和 *ADAM11* 表达降低, 从而降低细胞有丝分裂、迁移和分化, 抑制胎儿的学习能力和运动协调能力^[50]。同时分子流行病学证据发现孕早期母亲 $PM_{2.5}$ 暴露每增加 $5 \mu g \cdot m^{-3}$, 与出生时胎盘脑源性神经营养因子蛋白表达减少 15.9% 和突触素 I 表达减少 24.3% 相关^[51]。

DNA 甲基化是表观遗传调控机制之一, 为大气污染物神经发育毒性的生物学机制提供了一个新视角^[52]。Zhao 等^[53]利用出生队列研究数据分析孕期 $PM_{2.5}$ 暴露

水平与胎盘总的 DNA 甲基化之间的关联, 结果表明孕早期 $PM_{2.5}$ 暴露与胎盘组织较低的 DNA 甲基化水平存在显著关联。已知胎盘是神经递质的主要来源, 对妊娠早期胎儿的大脑发育至关重要。有研究指出胎盘甲基化水平的改变可能会对胎儿大脑神经元的甲基化状态产生影响, 而低甲基化神经元会引起树突状树化和神经元兴奋性受损进而损伤大脑^[54]。此外, 中国的一项研究发现孕早期和孕中期暴露于 PM_{10} 会增加 *11 β -羟基类固醇脱氢酶 2 (HSD11B2)* 基因甲基化的程度, 而 *HSD11B2* 基因甲基化程度与婴儿发生不良神经行为的风险呈正相关^[55-56]。上述研究提示 DNA 甲基化可能是生命早期大气污染物暴露导致神经发育受损过程中的重要生物学机制。

3 小结

综上所述, 生命早期不同暴露时期和暴露水平的空气污染物多与儿童 NDDs 发生风险相关且某些空气污染物与儿童 NDDs 可能存在剂量-反应关系。其中, 室外空气污染物与儿童 NDDs 的关联较明确, 而室内空气污染物与儿童 NDDs 的关联尚不清晰, 尤其缺乏烹饪油烟和室内装饰材料产生的有机化合物等相关研究, 未来需要进一步深入探索。生命早期是神经元细胞形成、神经元迁移和神经元成熟的关键时期, 进一步确定空气污染物对儿童神经发育影响的窗口期对于尽早开展公共预防和干预工作以降低神经发育迟缓的发生风险至关重要。同时, 现有流行病学研究对儿童出生后空气污染物暴露水平评估有限, 可能会对生命早期空气污染物的神经发育毒性结果产生影响, 后期需要将出生后空气污染物暴露水平纳入考虑, 以明确生命早期空气污染物暴露与 NDDs 之间的因果关系。

参考文献

- [1] 朱红敏, 袁纯辉, 刘智胜. 儿童神经发育障碍疾病研究进展[J]. 中国当代儿科杂志, 2023, 25(1): 91-97.
ZHU HM, YUAN CH, LIU ZS. Recent research on neurodevelopmental disorders in children[J]. Chin J Contemp Pediatr, 2023, 25(1): 91-97.
- [2] PALLANTI S, SALERNO L. Neurodevelopmental disorders (NDDs): beyond the clinical definition and translational approach[J]. Children (Basel), 2023, 10(1): 99.
- [3] SALARI N, GHASEMI H, ABDOLI N, et al. The global prevalence of ADHD in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis[J]. Ital J Pediatr, 2023, 49(1): 48.
- [4] ZEIDAN J, FOMBONNE E, SCORAH J, et al. Global prevalence of autism: a systematic review update[J]. Autism Res, 2022, 15(5): 778-790.
- [5] COHEN AJ, BRAUER M, BURNETT R, et al. Estimates and 25-year trends of

- the global burden of disease attributable to ambient air pollution: an analysis of data from the global burden of diseases study 2015 [J]. *Lancet*, 2017, 389(10082): 1907-1918.
- [6] KIM K H, KABIR E, KABIR S. A review on the human health impact of airborne particulate matter [J]. *Environ Int*, 2015, 74: 136-143.
- [7] KALKBRENNER A E, WINDHAM G C, SERRE M L, et al. Particulate matter exposure, prenatal and postnatal windows of susceptibility, and autism spectrum disorders [J]. *Epidemiology*, 2015, 26(1): 30-42.
- [8] RAZ R, ROBERTS A L, LYALL K, et al. Autism spectrum disorder and particulate matter air pollution before, during, and after pregnancy: a nested case-control analysis within the nurses' health study II cohort [J]. *Environ Health Perspect*, 2015, 123(3): 264-270.
- [9] JO H, ECKEL S P, WANG X, et al. Sex-specific associations of autism spectrum disorder with residential air pollution exposure in a large Southern California pregnancy cohort [J]. *Environ Pollut*, 2019, 254: 113010.
- [10] VOLK H E, LURMANN F, PENFOLD B, et al. Traffic-related air pollution, particulate matter, and autism [J]. *JAMA Psychiatry*, 2013, 70(1): 71-77.
- [11] MCGUINN L A, WINDHAM G C, KALKBRENNER A E, et al. Early life exposure to air pollution and autism spectrum disorder: findings from a multisite case-control study [J]. *Epidemiology*, 2020, 31(1): 103-114.
- [12] RITZ B, LIEW Z, YAN Q, et al. Air pollution and autism in Denmark [J]. *Environ Epidemiol*, 2018, 2(4): e028.
- [13] 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(Pt 2): 1121-1127.
- [14] CHANG Y C, CHEN W T, SU S H, et al. PM_{2.5} exposure and incident attention-deficit/hyperactivity disorder during the prenatal and postnatal periods: a birth cohort study [J]. *Environ Res*, 2022, 214(Pt 1): 113769.
- [15] 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, 25,8(9): e75510.
- [16] FRYE R E, CAKIR J, ROSE S, et al. Prenatal air pollution influences neurodevelopment and behavior in autism spectrum disorder by modulating mitochondrial physiology [J]. *Mol Psychiatry*, 2021, 26(5): 1561-1577.
- [17] CARTER S A, RAHMAN M M, LIN J C, et al. Maternal exposure to aircraft emitted ultrafine particles during pregnancy and likelihood of ASD in children [J]. *Environ Int*, 2023, 178: 108061.
- [18] MIN J Y, MIN K B. Exposure to ambient PM₁₀ and NO₂ and the incidence of attention-deficit hyperactivity disorder in childhood [J]. *Environ Int*, 2017, 99: 221-227.
- [19] THYGESEN M, HOLST G J, HANSEN B, et al. Exposure to air pollution in early childhood and the association with attention-deficit hyperactivity disorder [J]. *Environ Res*, 2020, 183: 108930.
- [20] OUDIN A, FRONDELIS 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] WANG S Y, CHENG Y Y, GUO H R, et al. Air Pollution during pregnancy and childhood autism spectrum disorder in Taiwan [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(18): 9784.
- [22] ROBERTS A L, LYALL K, HART J E, et al. Perinatal air pollutant exposures and autism spectrum disorder in the children of nurses' health study II participants [J]. *Environ Health Perspect*, 2013, 121(8): 978-984.
- [23] VOLK H E, HERTZ-PICCIOTTO I, DELWICHE L, et al. Residential proximity to freeways and autism in the CHARGE study [J]. *Environ Health Perspect*, 2011, 119(6): 873-877.
- [24] CARTER S A, RAHMAN M M, LIN J C, et al. *In utero* exposure to near-roadway air pollution and autism spectrum disorder in children [J]. *Environ Int*, 2022, 158: 106898.
- [25] GUXENS M, GHASSABIAN A, GONG T, et al. Air pollution exposure during pregnancy and childhood autistic traits in four European population-based cohort studies: the ESCAPE project [J]. *Environ Health Perspect*, 2016, 124(1): 133-140.
- [26] GONG T, ALMQVIST C, BÖLTE S, et al. Exposure to air pollution from traffic and neurodevelopmental disorders in Swedish twins [J]. *Twin Res Hum Genet*, 2014, 17(6): 553-562.
- [27] VOLK H E, PARK B, HOLLINGUE C, et al. Maternal immune response and air pollution exposure during pregnancy: insights from the early markers for autism (EMA) study [J]. *J Neurodev Disord*, 2020, 12(1): 42.
- [28] FORNS J, SUNYER J, GARCIA-ESTEBAN R, et al. Air pollution exposure during pregnancy and symptoms of attention deficit and hyperactivity disorder in children in Europe [J]. *Epidemiology*, 2018, 29(5): 618-626.
- [29] LIN L Z, OU X X, ZHAN X L, et al. Pre-conceptional and prenatal exposure to secondhand smoke and autism spectrum disorder: a national multi-center study in China [J]. *World J Pediatr*, 2023, 19(8): 761-769.
- [30] HULTMAN C M, SPARÉN P, CNATTINGIUS S. Perinatal risk factors for infantile autism [J]. *Epidemiology*, 2002, 13(4): 417-423.
- [31] LARSSON M, WEISS B, JANSON S, et al. Associations between indoor environmental factors and parental-reported autistic spectrum disorders in children 6-8 years of age [J]. *Neurotoxicology*, 2009, 30(5): 822-831.
- [32] THAPAR A, FOWLER T, RICE F, et al. Maternal smoking during pregnancy and attention deficit hyperactivity disorder symptoms in offspring [J]. *Am J Psychiatry*, 2003, 160(11): 1985-1989.
- [33] CHAUMETTE B, GRIZENKO N, FAGEERA W, et al. Correlation of the methyloic signature of smoking during pregnancy with clinical traits in ADHD [J]. *J Psychiatry Neurosci*, 2023, 48(5): E390-E399.
- [34] CARAMASCHI D, TAYLOR A E, RICHMOND R C, et al. Maternal smoking during pregnancy and autism: using causal inference methods in a birth cohort study [J]. *Transl Psychiatry*, 2018, 8(1): 262.
- [35] KALKBRENNER A E, BRAUN J M, DURKIN M S, et al. Maternal smoking during pregnancy and the prevalence of autism spectrum disorders, using data from the autism and developmental disabilities monitoring network [J]. *Environ Health Perspect*, 2012, 120(7): 1042-1048.
- [36] LEE B K, GARDNER R M, DAL H, et al. Brief report: maternal smoking during pregnancy and autism spectrum disorders [J]. *J Autism Dev Disord*, 2012, 42(9): 2000-2005.
- [37] FORMAN H J, FINCH C E. A critical review of assays for hazardous components of air pollution [J]. *Free Radic Biol Med*, 2018, 117: 202-217.
- [38] AJMANI G S, SUH H H, PINTO J M. Effects of ambient air pollution exposure on olfaction: a review [J]. *Environ Health Perspect*, 2016, 124(11): 1683-1693.
- [39] COSTA L G, COLE T B, DAO K, et al. Effects of air pollution on the nervous system and its possible role in neurodevelopmental and neurodegenerative disorders [J]. *Pharmacol Ther*, 2020, 210: 107523.
- [40] COSTA L G, COLE T B, COBURN J, et al. Neurotoxicants are in the air: convergence of human, animal, and *in vitro* studies on the effects of air pollution on the brain [J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 736385.
- [41] SUNYER J, DADVAND P. Pre-natal brain development as a target for urban air pollution [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2019, 125(S3): 81-88.
- [42] JONES K L, CROEN L A, YOSHIDA C K, et al. Autism with intellectual disability is associated with increased levels of maternal cytokines and chemokines during gestation [J]. *Mol Psychiatry*, 2017, 22(2): 273-279.
- [43] FAGUNDES L S, DA SILVEIRA FLECK A, ZANCHI A C, et al. Direct contact

- with particulate matter increases oxidative stress in different brain structures[J]. *Inhal Toxicol*, 2015, 27(10): 462-467.
- [44] KANG Y J, TAN H Y, LEE C Y, et al. An air particulate pollutant induces neuroinflammation and neurodegeneration in human brain models[J]. *Adv Sci (Weinh)*. 2021, 8(21): e2101251.
- [45] ZHANG J, PIANTADOSI CA. Mitochondrial oxidative stress after carbon monoxide hypoxia in the rat brain[J]. *J Clin Invest*, 1992, 90(4): 1193-1199.
- [46] HARTZ A M S, BAUER B, BLOCK M L, et al. Diesel exhaust particles induce oxidative stress, proinflammatory signaling, and P-glycoprotein up-regulation at the blood-brain barrier[J]. *FASEB J*, 2008, 22(8): 2723-2733.
- [47] COSTA LG, COLE T B, DAO K, et al. Developmental impact of air pollution on brain function[J]. *Neurochem Int*, 2019, 131: 104580.
- [48] SUWANNASUAL U, LUCERO J, MCDONALD J D, et al. Exposure to traffic-generated air pollutants mediates alterations in brain microvascular integrity in wildtype mice on a high-fat diet[J]. *Environ Res*, 2018, 160: 449-461.
- [49] OPPENHEIM H A, LUCERO J, GUYOT A C, et al. Exposure to vehicle emissions results in altered blood brain barrier permeability and expression of matrix metalloproteinases and tight junction proteins in mice[J]. *Part Fibre Toxicol*. 2013, 10: 62.
- [50] CHAO M W, YANG C H, LIN P T, et al. Exposure to PM_{2.5} causes genetic changes in fetal rat cerebral cortex and hippocampus[J]. *Environ Toxicol*, 2017, 32(4): 1412-1425.
- [51] SAENEN N D, PLUSQUIN M, BIJNENS E, et al. *In utero* fine particle air pollution and placental expression of genes in the brain-derived neurotrophic factor signaling pathway: an ENVIRONAGE birth cohort study[J]. *Environ Health Perspect*. 2015, 123(8): 834-840.
- [52] MORALES-SUÁREZ-VARELA M, PERAITA-COSTA I, LLOPIS-GONZÁLEZ A. Systematic review of the association between particulate matter exposure and autism spectrum disorders[J]. *Environ Res*, 2017, 153: 150-160.
- [53] ZHAO Y, WANG P, ZHOU Y, et al. Prenatal fine particulate matter exposure, placental DNA methylation changes, and fetal growth[J]. *Environ Int*, 2021, 147: 106313.
- [54] MOORE LD, LE T, FAN G. DNA methylation and its basic function[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2013, 38(1): 23-38.
- [55] CAI J, ZHAO Y, LIU P, et al. Exposure to particulate air pollution during early pregnancy is associated with placental DNA methylation[J]. *Sci Total Environ*. 2017, 607-608: 1103-1108.
- [56] MARSIT C J, MACCANI M A, PADBURY J F, et al. Placental 11-beta hydroxysteroid dehydrogenase methylation is associated with newborn growth and a measure of neurobehavioral outcome[J]. *PLoS One*. 2012, 7(3): e33794.

(英文编辑: 汪源; 责任编辑: 赵芸稼, 丁瑾瑜)

(上接第 827 页)

- [18] RAFIEE A, DELGADO-SABORIT J M, SLY P D, et al. Health consequences of disinfection against SARS-CoV-2: exploring oxidative stress damage using a biomonitoring approach[J]. *Sci Total Environ*, 2022, 814: 152832.
- [19] 周全, 黄国阳, 徐伟刚. 细胞活性氧荧光探针研究现状[J]. *军事医学*, 2018, 42(1): 72-76.
- ZHOU Q, HUANG G Y, XU W G. Current development of fluorescent probes for cellular reactive oxygen species[J]. *Mil Med Sci*, 2018, 42(1): 72-76.
- [20] PISOSCHI A M, POP A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: a review[J]. *Eur J Med Chem*, 2015, 97: 55-74.
- [21] DE ARAÚJO SILVA D N, DA SILVA N T, SENA I A D A, et al. Efficacy of antimicrobial Photodynamic therapy with chloro-aluminum Phthalocyanine on Periodontal clinical Parameters and salivary GSH and MDA levels in Patients with Periodontitis[J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2020, 31: 101843.

(英文编辑: 汪源; 责任编辑: 顾心怡, 汪源)