

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2018.05.009

论著·临床研究

父母超重/肥胖与子代孤独症谱系障碍的关系

邱婷 郭冰冰 王丽珍 章恒 许吟 蒋新液

(南京医科大学附属无锡妇幼保健院儿童保健科, 江苏 无锡 214002)

[摘要] **目的** 探讨母孕前父母超重/肥胖与子代孤独症谱系障碍(ASD)发生的关系。**方法** 选取 ASD 儿童 36 名(ASD 组)及性别、年龄与之相匹配的 72 名正常儿童(对照组)纳入研究。采用问卷调查的方式收集母亲孕前两组儿童父母身高、体重以及母亲孕期增重等信息,采用单因素和多因素 logistic 回归法分析母孕前父母超重/肥胖与子代 ASD 的关系。**结果** ASD 组母孕前父亲超重/肥胖的检出率高于对照组(56% vs 32%, $P=0.018$)。单因素和多因素 logistic 回归分析均显示母孕前父亲超重/肥胖是子代发生 ASD 的危险因素(分别 $OR=2.66$ 、 2.58 , $P<0.05$)。**结论** 母孕前父亲超重/肥胖是子代罹患 ASD 的独立危险因素,因此在母亲妊娠前,父亲的体重指数应控制在正常范围内,以减少子代 ASD 的发生。

[中国当代儿科杂志, 2018, 20(5): 383-386]

[关键词] 超重/肥胖; 体重指数; 孤独症谱系障碍; 父母亲; 儿童

Association between overweight/obesity in parents and autism spectrum disorders in offspring

QIU Ting, GUO Bing-Bing, WANG Li-Zhen, ZHANG Heng, XU Yin, JIANG Xin-Ye. Department of Child Health Care, The Affiliated Wuxi Maternity and Child Health Care Hospital of Nanjing Medical University, Wuxi, Jiangsu 214002, China (Jiang X-Y, Email: fjxy2110@163.com)

Abstract: Objective To study the association between overweight/obesity in parents before maternal pregnancy and the development of autism spectrum disorders (ASD) in offspring. **Methods** A total of 36 children who were diagnosed with ASD (ASD group) and 72 normal children matched for sex and age (control group) were enrolled. A questionnaire survey was performed to collect the general information, including body height and body weight of parents before maternal pregnancy and maternal weight gain during pregnancy. Univariate and multivariate logistic regression analyses were used to investigate the association between overweight/obesity in parents before maternal pregnancy and ASD in offspring. **Results** The ASD group had a significantly higher detection rate of overweight/obesity in the father than the control group (56% vs 32%; $P=0.018$) before maternal pregnancy. The univariate and multivariate logistic regression analyses showed that overweight/obesity of the father before maternal pregnancy was a risk factor for ASD in offspring ($OR=2.66$ and 2.58 respectively; $P<0.05$). **Conclusions** Overweight/obesity of the father before maternal pregnancy is an independent risk factor for ASD in offspring, and therefore, it is important for the father to control his body mass index within the normal range before maternal pregnancy.

[Chin J Contemp Pediatr, 2018, 20(5): 383-386]

Key words: Overweight/obesity; Body mass index; Autism spectrum disorder; Parents; Child

孤独症谱系障碍(autism spectrum disorders, ASD)是一种以社交和交流障碍为核心损害的神

经发育障碍。近年来世界各地 ASD 的患病率不

断上升,目前全世界患病率约 1%~2%^[1]。迄今为止 ASD 的病因尚不明确。有研究显示母亲孕期或孕前超重/肥胖以及孕期增重过度可增加子代罹

[收稿日期] 2018-01-13; [接受日期] 2018-03-12

[基金项目] 江苏省妇幼健康科研资助项目(F201729); 无锡市卫计委青年医学项目(Q201639); 无锡市“科教强卫工程”青年医学人才(QNRC056)。

[作者简介] 邱婷,女,硕士,医师。

[通信作者] 蒋新液,女,主任医师。

患 ASD 的风险^[2-7]。2016 年 Wang 等^[8]对母亲孕期体重指数 (BMI) 与子代 ASD 的关联研究进行了荟萃分析, 结果显示母亲孕期超重或肥胖其子代 ASD 发生的风险较孕期正常的子代分别增加 1.28 和 1.36 倍, 大约 BMI 每增加 5 kg/m^2 , 子代发生 ASD 风险增加 16%。还有学者则发现相较于母亲, 父亲肥胖可显著增加子代 ASD 发生的风险^[9]。然而目前大部分相关研究报道集中于欧美国家, 并且增加风险的程度以及关键时间窗 (孕前肥胖还是孕期增重过度) 结论并不一致^[8]。另外, 父亲超重或肥胖与子代 ASD 的关联国内尚未见报道。本研究旨在探讨母孕前父母超重或肥胖对子代 ASD 发生的影响, 从而为 ASD 的预防和治疗提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取在无锡市妇幼保健院儿童心理门诊确诊的 36 名 1.5~5 岁的 ASD 儿童作为研究对象。入组标准: (1) 符合美国精神病学会《精神障碍诊断和统计手册》第 5 版 (DSM-5) 诊断标准^[10];

(2) 排除明确的颅脑外伤史、神经系统疾病和严重的躯体疾病史及 Rett 综合征患儿。同时在无锡市妇幼保健院普通健康体检门诊选取 72 名年龄、性别与 ASD 组匹配的正常儿童为对照组, 排除神经系统与躯体疾病史。本研究所有入组儿童的监护人均同意参加本次研究, 并签署知情同意书。

1.2 一般情况调查

采用自制的调查问卷对所有入组儿童父母进行调查, 包括: (1) 儿童的一般情况: 姓名、年龄、出生时情况; (2) 父母的体格状况: 母孕前父母身高和体重, 计算其体重指数 (BMI); (3) 母亲孕产信息: 怀孕年龄、孕期疾病史、服药史; (4) 母亲孕期增重情况。

1.3 ASD 临床诊断及评估

由两名高年资儿童精神科医生根据 DSM-5 中有关 ASD 的诊断标准^[10] 诊断入组, 诊断不一致者不入组。采用儿童期孤独症评定量表 (Childhood Autism Rating Scale, CARS) 评估 ASD 症状的严重程度。该量表由 15 项内容组成, 分别评估人际

关系、模仿、情感反应、躯体运用能力、与非生命物体的关系等, 由专业人员评定。每一项按照严重程度 1~4 级评分, 每一级有具体的描述性说明。最高分为 60 分。总分 30 分以下为非 ASD, 总分 30~36 分, 且 >3 分的低于 5 项, 为轻-中度 ASD; 总分 >36 分并且至少有 5 项评分 ≥ 3 分, 则为严重 ASD^[11]。

1.4 父母超重/肥胖及母孕期增重的划分标准

根据“中国成人超重和肥胖症预防控制指南”推荐的体重判定标准^[12]: $\text{BMI} < 18.5 \text{ kg/m}^2$ 为体重过低; $18.5 \text{ kg/m}^2 \leq \text{BMI} < 24.0 \text{ kg/m}^2$ 为体重正常; $24.0 \text{ kg/m}^2 \leq \text{BMI} < 28.0 \text{ kg/m}^2$ 为超重; $\text{BMI} \geq 28.0 \text{ kg/m}^2$ 为肥胖。目前我国尚无统一的孕期增重适宜标准。2009 年美国医学研究所推荐的孕期体重增长标准为: 孕前体重过低的孕妇, 孕期体重增加的适宜范围为 12.5~18 kg; 孕前体重正常的孕妇, 增重适宜范围为 11.5~16 kg; 孕前超重的孕妇, 增重适宜范围为 7~11.5 kg; 孕前肥胖的孕妇, 增重适宜范围为 5~9 kg^[13]。本研究参考此孕期体重增长标准将母亲孕期增重划分为增重不足、增重适宜、增重过度 3 种类型。

1.5 统计学分析

采用 EpiData 进行资料录入和逻辑检查等, 用 SAS 9.2 统计软件对数据进行统计学分析。计量资料和计数资料分别用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 和百分率 (%) 表示, 组间比较分别采用成组 t 检验和 χ^2 检验。应用非条件 logistic 回归分析探讨母孕前父母 BMI 以及母亲孕期增重与子代 ASD 发生的关联, 计算比率比 (OR) 和 95% 的可信区间 (95% CI)。采用 Pearson 相关分析法分析父母 BMI 以及孕期增重与 ASD 严重程度的关系。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组儿童一般情况的比较

共纳入 36 名 ASD 儿童以及 72 名正常对照儿童, 年龄范围 1.5~5 岁。两组儿童年龄、性别、出生体重、胎龄以及母亲年龄差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

表1 两组儿童一般情况的比较

组别	例数	胎龄 ($\bar{x} \pm s$, 周)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 月)	性别 (男/女, 例)	出生体重 ($\bar{x} \pm s$, kg)	母亲年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)
对照组	72	39.1 $\pm$ 1.3	20.6 $\pm$ 3.2	61/11	3.4 $\pm$ 0.4	29 $\pm$ 5
ASD组	36	38.6 $\pm$ 1.9	21.8 $\pm$ 2.8	33/3	3.4 $\pm$ 0.5	30 $\pm$ 4
$t(\chi^2)$ 值		-1.21	1.88	(1.03)	-0.44	0.63
P 值		0.227	0.064	0.311	0.965	0.529

2.2 两组儿童母孕前父母 BMI 及母孕期增重情况

ASD 组母孕前父亲 BMI 为 $24.5 \pm 4.0 \text{ kg/m}^2$, 对照组为 $23.6 \pm 3.4 \text{ kg/m}^2$ 。ASD 组母孕前父亲超重/肥胖率高于对照组, 差异有统计学意义 ($P=0.018$), 见表 2。

ASD 组母孕前母亲 BMI 为 $20.7 \pm 2.6 \text{ kg/m}^2$,

对照组为 $20.3 \pm 2.3 \text{ kg/m}^2$ 。ASD 组母亲超重/肥胖率高于对照组, 但差异未达统计学意义 ($P=0.115$), 见表 2。

ASD 组和对照组母亲孕期增重情况比较差异无统计学意义 ($P=0.697$), 见表 2。

表2 两组儿童母孕前父母超重/肥胖率及母孕期增重情况的比较 [例(%)]

组别	例数	孕前		孕期		
		父亲超重/肥胖	母亲超重/肥胖	增重不足	增重适宜	增重过度
对照组	72	23(32)	5(7)	32(44)	27(38)	13(18)
ASD组	36	20(56)	6(17)	13(36)	15(42)	8(22)
χ^2 值		5.58	2.48		0.72	
P 值		0.018	0.115		0.697	

2.3 母孕前父母超重/肥胖和母孕期增重与子代 ASD 关系的 logistic 回归分析

单因素 logistic 回归分析显示: 母孕前父亲超重/肥胖是子代 ASD 患病的危险因素, 母亲孕期补充叶酸是 ASD 患病的保护因素, 而孕前母亲超重/肥胖及孕期增重、母亲年龄、子代出生胎龄及出生体重均对 ASD 患病无显著影响, 见表 3。

表3 母孕前父母超重/肥胖及母孕期增重与子代 ASD 关系的单因素 logistic 回归分析

变量	B	SE	Wald χ^2	P	$OR(95\%CI)$
父亲超重/肥胖	0.98	0.42	5.43	0.019	2.66(1.17~6.07)
母亲超重/肥胖	0.99	0.64	2.34	0.126	2.68(0.76~9.45)
孕期增重不足	-0.31	0.46	0.46	0.497	0.73(0.29~1.80)
孕期增重过度	0.10	0.55	0.03	0.853	1.11(0.36~3.27)
母亲年龄	0.03	0.05	0.40	0.526	1.03(0.94~1.12)
出生体重	-0.10	0.22	0.24	0.627	0.90(0.57~1.38)
出生胎龄	-0.16	0.13	1.45	0.228	0.85(0.66~1.10)
孕期补充叶酸	-1.88	0.71	6.97	0.008	0.15(0.04~0.62)

多因素 logistic 回归分析显示: 以单因素分析所得关联因素为基础, 进行非条件多因素 logistic 回归分析, 发现母孕前父亲超重/肥胖 ($OR=2.58$) 是子代 ASD 患病的独立危险因素, 母亲孕期补充叶酸 ($OR=0.20$) 是子代 ASD 患病的独立保护因素, 见表 4。

表4 母孕前父母超重/肥胖及母孕期增重与子代 ASD 关系的多因素 logistic 回归分析

变量	B	SE	Wald χ^2	P	$OR(95\%CI)$
常数项	2.55	6.35	0.16	0.688	
父亲超重/肥胖	0.95	0.47	4.08	0.044	2.58(1.03~6.52)
孕期补充叶酸	-1.62	0.73	4.87	0.027	0.20(0.05~0.83)

2.4 母孕前父母 BMI 和母孕期增重与子代 ASD 严重程度的相关分析

母孕前父亲和母亲 BMI 与子代 CARS 分数均无显著相关关系 (分别 $r=0.058$ 、 -0.172 ; $P=0.736$ 、 0.315); 母亲孕期增重与子代 CARS 分数亦无显著相关关系 ($r=0.147$, $P=0.392$)。

3 讨论

本研究中 ASD 组母孕前父母超重和肥胖检出率均高于正常对照组,其中父亲超重和肥胖检出率两组间差异达到统计学意义,这表明相较于正常对照儿童,ASD 儿童母孕前父母超重和肥胖的情况更加严重。

Bilder 等^[4]发现母亲孕期增重可增加子代 ASD 发生的风险。加拿大的一项研究发现母亲孕期体重 >90 kg 是子代 ASD 发生的独立风险因素^[5]。本研究并未发现母亲孕期增重对子代 ASD 发生的影响。本研究结果与上述研究有差异,是否与本研究样本量较小有关有待扩大样本量进一步深入研究。另外,本研究也未发现母亲孕前超重/肥胖与子代 ASD 患病的关系。而国内有研究表明,母亲孕前高 BMI 组其子代患孤独症的风险是正常 BMI 组的 3.7 倍^[14]。该研究采用的超重的诊断标准及 ASD 诊断标准与本研究有所不同。

相对于母亲,父亲 BMI 对子代 ASD 发生影响的研究较少。本研究发现母孕前父亲超重/肥胖可增加子代 ASD 发生的风险。这与 Surén 等^[9]发现相较于母亲,父亲超重或肥胖对子代 ASD 发生的影响更大的结果一致。因此为了减小子代 ASD 患病的风险,在母亲妊娠前,父亲的体重需要控制在正常范围。目前其影响机制尚不明确。Surén 等^[9]认为肥胖父亲与子代 ASD 之间可能存在两种基因关联,一是突变的基因从肥胖父亲遗传给了子代,引起 ASD 的发生,16P11.2 基因突变同时与 ASD 以及肥胖相关;还有可能在表观遗传学方面,肥胖可引起基因的 DNA 甲基化,从而影响子代的神经系统发育,但目前具体影响机制尚未定论。值得一提的是,本研究多因素回归分析还发现叶酸是子代 ASD 患病的保护因素,因此在母亲妊娠前,需要补充一定的叶酸。

此外,本研究并未发现母孕前父母 BMI 以及母亲孕期增重与 ASD 严重程度的相关性,这表明父母 BMI 值对子代 ASD 影响的复杂性,并不是简单的相关关系。本研究基于既往文献报告,纳入母亲年龄、出生体重、胎龄、叶酸补充史等可能影响子代 ASD 发生的因素^[15-16],对父母超重/肥胖与子代 ASD 的关系进行初探,未来的研究需要扩大样本量,并纳入父亲的疾病史、吸烟史、年龄等因素,进一步前瞻性地对父亲 BMI 与子代

ASD 的发生以及严重程度关系进行研究,并对其可能的机制进行探讨,从而为 ASD 的预防提供更多的理论依据。

[参 考 文 献]

- [1] Lai MC, Lombardo MV, Baron-Cohen S. Autism[J]. Lancet, 2014, 383(9920): 896-910.
- [2] Reynolds LC, Inder TE, Neil JJ, et al. Maternal obesity and increased risk for autism and developmental delay among very preterm infants[J]. J Perinatol, 2014, 34(9): 688-692.
- [3] Gardner RM, Lee BK, Magnusson C, et al. Maternal body mass index during early pregnancy, gestational weight gain, and risk of autism spectrum disorders: results from a Swedish total population and discordant sibling study[J]. Int J Epidemiol, 2015, 44(3): 870-883.
- [4] Bilder DA, Bakian AV, Viskochil J, et al. Maternal prenatal weight gain and autism spectrum disorders[J]. Pediatrics, 2013, 132(5): e1276-e1283.
- [5] Dodds L, Fell DB, Shea S, et al. The role of prenatal, obstetric and neonatal factors in the development of autism[J]. J Autism Dev Disord, 2011, 41(7): 891-902.
- [6] Krakowiak P, Walker CK, Bremer AA, et al. Maternal metabolic conditions and risk for autism and other neurodevelopmental disorders[J]. Pediatrics, 2012, 129(5): e1121-e1128.
- [7] Li M, Fallin MD, Riley A, et al. The association of maternal obesity and diabetes with autism and other developmental disabilities[J]. Pediatrics, 2016, 137(2): e20152206.
- [8] Wang Y, Tang S, Xu S, et al. Maternal body mass index and risk of autism spectrum disorders in offspring: a Meta-analysis[J]. Sci Rep, 2016, 6: 34248.
- [9] Surén P, Gunnes N, Roth C, et al. Parental obesity and risk of autism spectrum disorder[J]. Pediatrics, 2014, 133(5): e1128-e1138.
- [10] American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition (DSM-5)[M]. Arlington, VA: American Psychiatry Publishing, 2013: 50-58.
- [11] 郝春艳, 华天懿, 赵云静, 等. 孤独症患儿发育倒退特征的研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2010, 12(10): 781-783.
- [12] 陈春明, 孔灵芝. 中国成人超重和肥胖症预防控制指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 1-35.
- [13] Institute of Medicine (US) and National Research Council (US) Committee to Reexamine IOM Pregnancy Weight Guidelines; Rasmussen KM, Yaktine AL. Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines[M]. Washington D.C.: National Academies Press, 2009: 16.
- [14] 凌子羽, 王建敏, 李侠, 等. 母亲孕前 BMI 和孕期增重与子代孤独症之间关系的研究[J]. 中华流行病学杂志, 2015, 36(9): 949-952.
- [15] 余晓芳, 李梅, 郑艳. 母亲孕期补充叶酸与其子女孤独症谱系障碍发病风险的 Meta 分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2017, 19(3): 286-291.
- [16] 吴丹, 王嘉淇, 周丽, 等. 孕产期环境因素与儿童孤独症关系的 Meta 分析[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(18): 3870-3872.

(本文编辑: 邓芳明)