

母亲妊娠糖尿病与子代孤独症谱系障碍发生风险的关联分析

刘贤^{1,2} 郭程³ 邹明扬¹ 冯芳媚³ 梁思敏³ 陈文雄^{3,4} 武丽杰¹

(1. 哈尔滨医科大学公共卫生学院儿少卫生与妇幼保健学教研室, 黑龙江哈尔滨 150001; 2. 广州医科大学附属妇女儿童医疗中心/广东省儿童健康与疾病临床医学研究中心出生队列, 广东广州 510623; 3. 广州医科大学附属妇女儿童医疗中心/广东省儿童健康与疾病临床医学研究中心神经内科, 广东广州 510623; 4. 广州医科大学附属妇女儿童医疗中心/广东省儿童健康与疾病临床医学研究中心儿童孤独症评估与干预中心, 广东广州 510623)

[摘要] **目的** 探讨母亲妊娠糖尿病暴露与子代孤独症谱系障碍 (autism spectrum disorder, ASD) 发生的关联。**方法** 采用病例对照研究方法, 招募221例ASD儿童与400例健康儿童纳入研究。采用问卷调查及访谈形式收集儿童一般情况、家庭社会经济学特征、母亲孕产史、母亲孕期疾病暴露等情况, 采用多因素logistic回归分析探讨母亲妊娠糖尿病暴露与子代ASD发生的关联, 并探讨子代性别和妊娠糖尿病暴露对子代ASD的发生是否存在交互作用。**结果** ASD组母亲妊娠糖尿病患病比例显著高于对照组 (16.3% vs 9.4%, $P=0.014$)。校正性别、胎龄情况、出生方式、产次、母亲文化程度等变量后, 母亲妊娠糖尿病暴露是子代ASD发生的危险因素 ($OR=2.18$, 95%CI: 1.04~4.54, $P=0.038$); 在校正以上变量的基础上, 进一步校正孕早期复合维生素服用、孕前3个月叶酸服用和辅助生殖等变量后, 结果趋势未发生改变, 但未见统计学意义 ($OR=1.94$, 95%CI: 0.74~5.11, $P=0.183$)。妊娠糖尿病暴露与子代性别对子代ASD的发生存在交互作用 ($P<0.001$); 性别分层分析显示, 仅在妊娠糖尿病母亲的男性子代中ASD发病风险显著增加 ($OR=3.67$, 95%CI: 1.16~11.65, $P=0.027$)。**结论** 母亲妊娠糖尿病暴露可能增加子代ASD的发生风险; 妊娠糖尿病暴露和子代性别对子代ASD的发生存在交互作用。

[中国当代儿科杂志, 2023, 25 (8): 818-823]

[关键词] 孤独症谱系障碍; 妊娠糖尿病; 性别交互; 风险; 病例-对照研究; 儿童

Association between maternal gestational diabetes mellitus and the risk of autism spectrum disorder in offspring

LIU Xian, GUO Cheng, ZOU Ming-Yang, FENG Fang-Mei, LIANG Si-Min, CHEN Wen-Xiong, WU Li-Jie. Department of Maternal and Child Health, School of Public Health, Harbin Medical University, Harbin 150001, China (Wu L-J, Email: wulijehyd@126.com); Department of Neurology/The Assessment and Intervention Center for Autistic Children, Guangzhou Women and Children's Medical Center, Guangzhou Medical University/Guangdong Provincial Clinical Research Center for Child Health, Guangzhou 510623, China (Chen W-X, Email: gzchcwx@126.com)

Abstract: Objective To explore the association between maternal gestational diabetes mellitus (GDM) exposure and the development of autism spectrum disorder (ASD) in offspring. **Methods** A case-control study was conducted, recruiting 221 children with ASD and 400 healthy children as controls. Questionnaires and interviews were used to collect information on general characteristics of the children, socio-economic characteristics of the family, maternal pregnancy history, and maternal disease exposure during pregnancy. Multivariate logistic regression analysis was used to investigate the association between maternal GDM exposure and the development of ASD in offspring. The potential

[收稿日期] 2023-01-07; [接受日期] 2023-05-26

[基金项目] 广州市科技计划项目 (202102010232)。

[作者简介] 刘贤, 女, 博士研究生。

[通信作者] 武丽杰, 女, 教授, Email: wulijehyd@126.com; 陈文雄, 男, 教授, Email: gzchcwx@126.com。

interaction between offspring gender and maternal GDM exposure on the development of ASD in offspring was explored. **Results** The proportion of maternal GDM was significantly higher in the ASD group compared to the control group (16.3% vs 9.4%, $P=0.014$). After adjusting for variables such as gender, gestational age, mode of delivery, parity, and maternal education level, maternal GDM exposure was a risk factor for ASD in offspring ($OR=2.18$, 95%CI: 1.04-4.54, $P=0.038$). On the basis of adjusting the above variables, after further adjusting the variables including prenatal intake of multivitamins, folic acid intake in the first three months of pregnancy, and assisted reproduction the result trend did not change, but no statistical significance was observed ($OR=1.94$, 95%CI: 0.74-5.11, $P=0.183$). There was an interaction between maternal GDM exposure and offspring gender on the development of ASD in offspring ($P<0.001$). Gender stratified analysis showed that only in male offspring of mothers with GDM, the risk of ASD was significantly increased ($OR=3.67$, 95%CI: 1.16-11.65, $P=0.027$). **Conclusions** Maternal GDM exposure might increase the risk of ASD in offspring. There is an interaction between GDM exposure and offspring gender in the development of ASD in offspring. [Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2023, 25(8): 818-823]

Key words: Autism spectrum disorder; Gestational diabetes mellitus; Sex interaction; Risk; Case-control study; Child

孤独症谱系障碍 (autism spectrum disorder, ASD) 是以社交交流障碍及刻板兴趣和重复性动作为主要特征的神经发育性疾病^[1]。近年来国内外 ASD 的患病率呈显著增长趋势^[2-3]。Maenner 等^[2]报道 2018 年 8 岁以下儿童 ASD 患病率为 1/44, 我国报告的 6~12 岁儿童 ASD 患病率为 7‰^[3]。ASD 患儿往往合并一种或多种共病, 如共患智力障碍。家庭及政府都将承担着严重的疾病负担, 由此带来的社会问题, 已成为全球关注的重大公共卫生问题^[4]。

妊娠糖尿病为在孕期发病或孕期首次发现的葡萄糖耐受不良, 已经成为全球性的健康问题。据报道, 中国大约有 14.2% 的孕妇被诊断患有妊娠糖尿病^[5]。妊娠糖尿病暴露对儿童存在短期及长期的健康风险, 如增加巨大儿、早产、低血糖和儿童期肥胖的发生风险^[6]。妊娠糖尿病通常发生在妊娠中期或晚期, 这可能对胎儿中枢神经系统的发育产生重要影响^[7]。

目前 ASD 的发病机制不明, 研究显示为环境因素和遗传因素共同作用所致^[8]。瑞典的队列研究发现母亲糖尿病暴露显著增加子代 ASD、多动症及精神发育迟滞的风险^[9]。Xiang^[10]研究发现妊娠糖尿病暴露增加子代 ASD 发生风险。胎儿期对于不良环境暴露存在性别差异; 和女性子代相比, 男性子代对妊娠期不良环境暴露的阈值较低^[11]。妊娠糖尿病暴露和子代性别对子代 ASD 的发生是否存在交互作用尚未有研究报道。本研究旨在了解妊娠糖尿病暴露是否增加子代 ASD 的发生风险, 并进一步探讨妊娠糖尿病和子代性别是否对子代 ASD 的发生存在交互作用。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究纳入 2018 年 9 月—2022 年 6 月于广州医科大学附属妇女儿童医疗中心确诊的 221 例 ASD 患儿作为研究对象。ASD 组纳入标准: (1) 符合美国精神病学学会《精神障碍诊断与统计手册》第 5 版诊断标准^[1]。由广州医科大学附属妇女儿童医疗中心神经内科高年资医生按照此诊断标准进行诊断, 并进行多次随访完成了孤独症行为量表 (Autism Behavior Checklist)、儿童孤独症评定量表 (Childhood Autism Rating Scale) 和格塞尔发育量表 (Gesell Developmental Schedule) 或韦氏幼儿智力测试量表第 5 版 (中文版) 及孤独症诊断访谈 (Autism Diagnostic Interview-Revised) 的测评。(2) 排除其他发育行为障碍性疾病及神经精神性疾病、先天遗传性疾病及急慢性感染性疾病。招募 400 例健康儿童作为对照组。本研究已获广州医科大学附属妇女儿童医疗中心伦理委员会审查批准 (批号: 201810116)。所有纳入研究儿童家长均同意参加研究并签署了知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 一般情况调查 采用自制调查问卷对所有入组儿童及其母亲进行问卷调查和访谈, 包括: (1) 儿童一般情况, 如性别、年龄、出生信息等; (2) 母亲情况, 如母亲育龄、社会经济学特征、孕期疾病史、复合维生素服用史、叶酸服用史等。

1.2.2 妊娠糖尿病暴露的确定 本研究是通过母亲自我报告的方式收集母亲妊娠糖尿病的暴露情况。问卷设置问题“母亲怀孕期间是否行妊娠

糖尿病相关的实验室检查并被医生明确诊断为妊娠糖尿病?”，如回答“是”，则定义为妊娠糖尿病暴露。

1.2.3 样本量估算 基于文献估计国内 ASD 患儿母亲妊娠糖尿病的发生率为 20%，中国健康儿童母亲妊娠糖尿病的发生率为 10%^[12-13]，行单侧检验， $\alpha=0.05$ ， $\beta=0.20$ ；对照组和 ASD 组病例数比例为 1：1。按照两组率比较的样本量估算公式^[14]计算样本量。病例组 and 对照组至少各需要 196 例，两组共需 392 例。考虑问卷填写有效性，假定两组问卷收集有效率为 95%，则至少需要 412 例，即病例组和对照组分别为 206 例。

1.2.4 质量控制 调查前统一对问卷调查人员进行专业培训，规范问卷调查指导用语。对儿童监护人进行详细知情同意告知，填写注意事项并承诺保密原则，提高研究对象的依从性。对回收问卷进行核查，如存在遗漏信息和逻辑错误信息，现场调查时补充完整。数据录入前对录入人员进行统一培训。

1.3 统计学分析

采用 Epidata 3.1 软件建立数据库进行录入和逻辑核查，采用 SAS 9.3 统计软件对数据进行统计学

分析。计数资料用例数和百分率（%）表示，组间比较采用卡方检验；计量资料用均值 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，组间比较采用成组 t 检验。采用 logistic 回归分析探讨母亲妊娠糖尿病暴露与子代 ASD 发生风险的关联及妊娠糖尿病暴露与子代性别是否对子代 ASD 的发生存在交互作用。如以上交互作用有统计学意义，进一步对子代性别进行分层分析，探讨不同性别亚组妊娠糖尿病暴露对子代 ASD 发生的影响。为避免混杂因素影响，本研究校正胎龄、出生方式、产次、母亲文化程度、复合维生素服用、孕前 3 个月叶酸服用、辅助生殖等变量。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ASD 组和对照组儿童及母亲特征比较

与对照组相比，ASD 组男性比例较高，ASD 组儿童的母亲产次较多，文化程度较低，孕早期复合维生素服用比例较低，孕前 3 个月叶酸服用比例较低，辅助生殖比例较高，妊娠糖尿病的比例较高，差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。两组其他指标的比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 1。

表 1 ASD 组和对照组儿童及母亲基线特征比较[#]

变量	对照组 (n=400)	ASD 组 (n=221)	t/χ ² 值	P 值
儿童特征				
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	4.2 ± 1.5	4.0 ± 2.2	1.23	0.221
性别 [n(%)]				
男性	243(60.8)	186(84.2)	36.09	<0.001
女性	157(39.3)	35(15.8)		
胎龄情况 [n(%)]				
早产儿	29(7.5)	28(13.5)	5.67	0.059
足月儿	333(86.0)	166(79.8)		
过期产儿	25(6.5)	14(6.7)		
出生方式 [n(%)]				
顺产	263(66.4)	126(58.9)	3.41	0.065
剖宫产	133(33.6)	88(41.1)		
产次 ($\bar{x} \pm s$, 次)	1.3 ± 0.5	1.5 ± 0.8	-3.26	0.001
新生儿颅内出血 [n(%)]				
否	368(92.5)	189(89.2)	1.91	0.167
是	30(7.5)	23(10.8)		
母亲特征				
母亲生育年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	30 ± 5	30 ± 4	1.10	0.271
母亲文化程度 [n(%)]				
初中及以下	28(7.1)	62(28.4)	57.95	<0.001
高中 (含中专、大专)	193(48.7)	101(46.3)		

表 1 (续)

变量	对照组 (n=400)	ASD 组 (n=221)	χ^2 值	P 值
本科	145(36.6)	48(22.0)	53.10	<0.001
研究生及以上	30(7.6)	7(3.2)		
孕早期复合维生素服用 [n(%)]				
未服用	89(23.3)	85(55.9)	11.22	0.004
偶尔服用	108(28.3)	28(18.4)		
规律服用	185(48.4)	39(25.7)		
孕前 3 个月叶酸服用 [n(%)]			7.21	0.008
未服用	89(23.3)	85(55.9)		
偶尔服用	108(28.3)	28(18.4)		
规律服用	185(48.4)	39(25.7)	1.06	0.302
辅助生殖 [n(%)]				
是	18(4.8)	22(10.8)		
否	354(95.2)	182(97.8)	6.00	0.014
子痫前期 [n(%)]				
是	4(1.1)	4(2.2)		
否	374(98.9)	182(97.8)	0.25	0.618
妊娠糖尿病 [n(%)]				
是	36(9.4)	31(16.3)		
否	349(90.6)	159(83.7)	0.25	0.618
慢性高血压 [n(%)]				
是	1(0.3)	1(0.5)		
否	380(99.7)	190(99.5)		

注：*部分数据存在缺失值。

2.2 妊娠糖尿病暴露与子代 ASD 发生风险分析

未校正的 logistic 回归模型提示母亲妊娠糖尿病暴露是子代 ASD 发生的危险因素 ($OR=1.89$, $95\%CI$: 1.13~3.17, $P=0.016$)。校正性别、胎龄情况、出生方式、产次、母亲文化程度等变量后, 母亲妊娠糖尿病暴露仍是子代 ASD 发生的危险因素 ($OR=2.18$, $95\%CI$: 1.04~4.54, $P=0.038$)；在校正以上变量的基础上, 进一步校正孕早期复合维生素服用、孕前 3 个月叶酸服用和辅助生殖等变量后, 结果趋势未发生改变, 但未见统计学意义 ($OR=1.94$, $95\%CI$: 0.74~5.11, $P=0.183$)。

2.3 妊娠糖尿病暴露和性别交互作用分析

logistic 回归分析显示, 母亲妊娠糖尿病暴露和

子代性别对子代 ASD 的发生存在交互作用 ($P<0.001$)。性别分层分析显示, 仅在男性子代亚组中, 母亲妊娠糖尿病暴露显著增加子代 ASD 的发生风险 ($OR=1.96$, $95\%CI$: 1.09~3.51, $P=0.024$)。校正性别、胎龄、出生方式、产次、母亲文化程度等变量后, 在男性子代亚组中, 母亲妊娠糖尿病暴露仍显著增加子代 ASD 的发生风险 ($OR=3.46$, $95\%CI$: 1.41~8.49, $P=0.007$)；在校正以上变量的基础上, 进一步校正孕早期复合维生素服用、孕前 3 个月叶酸服用和辅助生殖等变量后, 上述趋势未改变, 且仍具有统计学意义 ($OR=3.67$, $95\%CI$: 1.16~11.65, $P=0.027$)。见表 2。

表 2 母亲妊娠糖尿病暴露与子代 ASD 发生关联的性别分层分析

性别	模型 1		模型 2		模型 3	
	$OR(95\%CI)$	P	$OR(95\%CI)$	P	$OR(95\%CI)$	P
男	1.96(1.09~3.51)	0.024	3.46(1.41~8.49)	0.007	3.67(1.16~11.65)	0.027
女	0.79(0.17~3.74)	0.769	0.58(0.09~3.76)	0.563	1.19(0.15~9.50)	0.872

注：模型 1 未校正变量；模型 2 校正了胎龄情况、出生方式、产次、母亲文化程度等变量；模型 3 校正了胎龄情况、出生方式、产次、母亲文化程度、孕早期复合维生素服用、孕前 3 个月叶酸服用、辅助生殖等变量。

3 讨论

本研究发现妊娠糖尿病暴露可能增加子代 ASD 的发生风险,并首次证实妊娠糖尿病暴露和子代性别对子代 ASD 的发生存在交互作用。来自美国加利福尼亚的一项队列研究指出,宫内高糖暴露显著增加子代 ASD 的发生风险^[10]。瑞典的队列研究也发现母亲糖尿病暴露增加子代神经发育障碍性疾病的发生风险,如 ASD、多动症、神经发育迟缓;同时也发现妊娠糖尿病增加子代全面神经发育迟缓的风险^[9]。来源于澳大利亚的一项队列研究表明母亲糖尿病增加了子代 ASD 和癫痫的发生风险^[15]。本研究在校正性别、胎龄情况、出生方式、产次和母亲文化程度等变量后,发现母亲妊娠糖尿病暴露是子代 ASD 发生的危险因素,研究结果与国外多数报道相近^[9-10, 15]。在进一步校正孕早期复合维生素服用、孕前 3 个月叶酸服用和辅助生殖等变量后,母亲妊娠糖尿病暴露增加子代 ASD 发生风险的趋势未变,但未见统计学意义。这可能和进一步纳入的校正变量有关,也可能和样本量不是足够大有关。未来需要增加样本量,并控制可能的混杂因素,进一步探索和验证母亲妊娠糖尿病暴露和子代 ASD 发生风险的关联。

本研究探讨了母亲妊娠糖尿病暴露和子代性别的交互作用,仅在男性子代亚组中发现妊娠糖尿病暴露显著增加 ASD 的发生风险。以往国内外尚未有探讨妊娠糖尿病暴露和子代 ASD 发生风险的性别差异研究。但有研究发现孕期不良环境暴露和子代 ASD 风险的关联存在性别差异^[16-17]。相较于女性人群,在男性子代人群中孕早期母亲空气 PM_{2.5} 不良暴露和子代 ASD 发生风险存在更大的关联^[16-17]。孕晚期母亲臭氧不良暴露增加男性子代 ASD 的发生风险,未增加女性子代 ASD 的发生风险^[16]。动物实验也证实孕期 PM_{2.5} 暴露^[18] 和孕期双酚 A 暴露^[19] 的神经毒性存在性别差异。Schaafsma 等^[20] 提出 ASD 三打击理论,即遗传、环境和性别之间的相互作用共同影响 ASD 发生。相较于女性,男性对不良环境暴露和基因突变的阈值较低^[21]。妊娠糖尿病暴露对子代 ASD 发病的影响可能因性别差异而不同。

孕早期和孕中期均是胎儿大脑发育的敏感期,宫内高血糖不良暴露会导致神经系统发育受损^[22]。孕期高糖环境暴露增加子代 ASD 风险的潜在生物学机制可能与炎症^[23] 和表观遗传学^[24] 等相关。

ASD 具有高度的遗传性,妊娠糖尿病属多基因遗传性疾病;与妊娠糖尿病风险增加的有关基因也参与 ASD 的发病^[25]。遗传、环境和性别之间的相互作用可能共同影响 ASD 的发生,不同性别可能对遗传和不良环境因素的暴露阈值存在差异^[26]。

本研究基于我国本土人群进行研究,显示妊娠糖尿病暴露可能增加子代 ASD 的发生风险,且证实妊娠糖尿病暴露和子代性别对子代 ASD 的发生存在交互作用。基于妊娠糖尿病的发生率较高,识别可能影响子代 ASD 发生的不良孕期高糖环境暴露风险因素,对早期识别 ASD 高风险人群,早期防治具有重要公共卫生学意义。本研究存在一定的局限性:(1) 本研究为病例对照研究,在推断因果关联上受局限;(2) 本研究尽可能控制了混杂因素,但是孕期体重增长资料及母亲孕期子痫、代谢综合征等疾病史未收集,可能存在一定的混杂偏倚;(3) 本研究妊娠糖尿病暴露判定是通过研究对象自我报告,可能存在一定的偏倚;(4) 本研究疾病组和对照组男女性别不均衡,但进行了性别变量校正及进一步的分层分析,尽可能避免可能的混杂因素的影响。未来在大样本人群中开展的研究可汲取本研究经验,并进一步证实本研究的发现,为 ASD 早期预防和识别提供理论基础。

利益冲突声明:所有作者声明无利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders[M]. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2013.
- [2] Maenner MJ, Shaw KA, Bakian AV, et al. Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 years: autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2018[J]. MMWR Surveill Summ, 2021, 70(11): 1-16. PMID: 34855725. PMCID: PMC8639024. DOI: 10.15585/mmwr.ss7011a1.
- [3] Zhou H, Xu X, Yan W, et al. Prevalence of autism spectrum disorder in China: a nationwide multi-center population-based study among children aged 6 to 12 years[J]. Neurosci Bull, 2020, 36(9): 961-971. PMID: 32607739. PMCID: PMC7475160. DOI: 10.1007/s12264-020-00530-6.
- [4] Li YA, Chen ZJ, Li XD, et al. Epidemiology of autism spectrum disorders: global burden of disease 2019 and bibliometric analysis of risk factors[J]. Front Pediatr, 2022, 10: 972809. PMID: 36545666. PMCID: PMC9760802. DOI: 10.3389/fped.2022.972809.

- [5] Qiu X, Lu JH, He JR, et al. The born in Guangzhou cohort study (BIGCS) [J]. *Eur J Epidemiol*, 2017, 32(4): 337-346. PMID: 28321694. DOI: 10.1007/s10654-017-0239-x.
- [6] Mistry SK, Das Gupta R, Alam S, et al. Gestational diabetes mellitus (GDM) and adverse pregnancy outcome in South Asia: a systematic review[J]. *Endocrinol Diabetes Metab*, 2021, 4(4): e00285. PMID: 34505412. PMCID: PMC8502223. DOI: 10.1002/edm2.285.
- [7] Thirumoorthy C, Deepa M, Srikumar BN, et al. Altered levels of neurobiological biomarkers at the interface of depression and gestational diabetes mellitus in Asian Indian women[J]. *Neuropeptides*, 2022, 93: 102245. PMID: 35461022. DOI: 10.1016/j.npep.2022.102245.
- [8] Cheroni C, Caporale N, Testa G. Autism spectrum disorder at the crossroad between genes and environment: contributions, convergences, and interactions in ASD developmental pathophysiology[J]. *Mol Autism*, 2020, 11(1): 69. PMID: 32912338. PMCID: PMC7488083. DOI: 10.1186/s13229-020-00370-1.
- [9] Chen S, Zhao S, Dalman C, et al. Association of maternal diabetes with neurodevelopmental disorders: autism spectrum disorders, attention-deficit/hyperactivity disorder and intellectual disability[J]. *Int J Epidemiol*, 2021, 50(2): 459-474. PMID: 33221916. PMCID: PMC8128461. DOI: 10.1093/ije/dyaa212.
- [10] Xiang AH. Association of maternal diabetes with autism in offspring[J]. *JAMA*, 2017, 317(5): 537-538. PMID: 28170476. DOI: 10.1001/jama.2016.20122.
- [11] Ferri SL, Abel T, Brodtkin ES. Sex differences in autism spectrum disorder: a review[J]. *Curr Psychiatry Rep*, 2018, 20(2): 9. PMID: 29504047. PMCID: PMC6477922. DOI: 10.1007/s11920-018-0874-2.
- [12] Wang H, Li N, Chivese T, et al. IDF diabetes atlas: estimation of global and regional gestational diabetes mellitus prevalence for 2021 by International Association of Diabetes in Pregnancy Study Group's Criteria[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 183: 109050. PMID: 34883186. DOI: 10.1016/j.diabres.2021.109050.
- [13] Connolly N, Anixt J, Manning P, et al. Maternal metabolic risk factors for autism spectrum disorder: an analysis of electronic medical records and linked birth data[J]. *Autism Res*, 2016, 9(8): 829-837. PMID: 26824581. DOI: 10.1002/aur.1586.
- [14] 吕亚奇, 冯国双. 医学研究中常见的样本量估算方法[J]. *慢性病学杂志*, 2016, 17(4): 359-361. DOI: 10.16440/j.cnki.1674-8166.2016.04.001
- [15] Leonard H, de Klerk N, Bourke J, et al. Maternal health in pregnancy and intellectual disability in the offspring: a population-based study[J]. *Ann Epidemiol*, 2006, 16(6): 448-454. PMID: 16182562. DOI: 10.1016/j.annepidem.2005.05.002.
- [16] Rahman MM, Shu YH, Chow T, et al. Prenatal exposure to air pollution and autism spectrum disorder: sensitive windows of exposure and sex differences[J]. *Environ Health Perspect*, 2022, 130(1): 17008. PMID: 35040691. PMCID: PMC8765363. DOI: 10.1289/EHP9509.
- [17] Jo H, Eckel SP, 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(Pt A): 113010. PMID: 31554142. PMCID: PMC6764604. DOI: 10.1016/j.envpol.2019.113010.
- [18] Bolton JL, Huff NC, Smith SH, et al. Maternal stress and effects of prenatal air pollution on offspring mental health outcomes in mice[J]. *Environ Health Perspect*, 2013, 121(9): 1075-1082. PMID: 23823752. PMCID: PMC3764088. DOI: 10.1289/ehp.1306560.
- [19] Thongkorn S, Kanlayaprasit S, Panjabud P, et al. Sex differences in the effects of prenatal bisphenol A exposure on autism-related genes and their relationships with the hippocampus functions[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 1241. PMID: 33441873. PMCID: PMC7806752. DOI: 10.1038/s41598-020-80390-2.
- [20] Schaafsma SM, Gagnidze K, Reyes A, et al. Sex-specific gene-environment interactions underlying ASD-like behaviors[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(6): 1383-1388. PMID: 28115688. PMCID: PMC5307430. DOI: 10.1073/pnas.1619312114.
- [21] Jacquemont S, Coe BP, Hersch M, et al. A higher mutational burden in females supports a "female protective model" in neurodevelopmental disorders[J]. *Am J Hum Genet*, 2014, 94(3): 415-425. PMID: 24581740. PMCID: PMC3951938. DOI: 10.1016/j.ajhg.2014.02.001.
- [22] 李占魁, 白瑞苗. 妊娠期高血糖暴露对子代神经发育结局的影响[J]. *中国儿童保健杂志*, 2022, 30(10): 1045-1048. DOI: 10.11852/zgetbjzz2022-1061.
- [23] Salinas-Roca B, Rubió-Piqué L, Montull-López A. Polyphenol intake in pregnant women on gestational diabetes risk and neurodevelopmental disorders in offspring: a systematic review[J]. *Nutrients*, 2022, 14(18): 3753. PMID: 36145129. PMCID: PMC9502213. DOI: 10.3390/nu14183753.
- [24] Howe CG, Cox B, Fore R, et al. Maternal gestational diabetes mellitus and newborn DNA methylation: findings from the pregnancy and childhood epigenetics consortium[J]. *Diabetes Care*, 2020, 43(1): 98-105. PMID: 31601636. PMCID: PMC6925578. DOI: 10.2337/dc19-0524.
- [25] Tylee DS, Sun J, Hess JL, et al. Genetic correlations among psychiatric and immune-related phenotypes based on genome-wide association data[J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2018, 177(7): 641-657. PMID: 30325587. PMCID: PMC6230304. DOI: 10.1002/ajmg.b.32652.
- [26] Tisato V, Silva JA, Longo G, et al. Genetics and epigenetics of one-carbon metabolism pathway in autism spectrum disorder: a sex-specific brain epigenome? [J]. *Genes (Basel)*, 2021, 12(5): 782. PMID: 34065323. PMCID: PMC8161134. DOI: 10.3390/genes12050782.

(本文编辑: 邓芳明)

(版权所有©2023 中国当代儿科杂志)