

儿童自闭症谱系障碍与空气污染物关联性的研究进展

邱荷语^{1,2}, 袁跃勇^{2*}

¹重庆医科大学公共卫生学院, 重庆

²重庆医科大学附属大足医院(重庆市大足区人民医院), 重庆

收稿日期: 2025年6月17日; 录用日期: 2025年7月9日; 发布日期: 2025年7月17日

摘要

在全球范围内, 自闭症谱系障碍(ASD)患儿的数量正以惊人的速度增长, 发病率明显增加, 遗传和环境因素都会促进ASD的发展。近年来, 关于环境污染物与ASD发病之间的关系逐渐引起了广泛关注。现有的大量证据表明, 围产期暴露于环境污染物对儿童ASD的发病影响最大, 而空气污染应被视为其发病的危险因素之一。本文回顾了空气污染物与ASD发病关系的研究成果, 并对其流行病学和发病机制的分子途径分别进行论述, 以便对ASD有更加深入的了解, 并提供新的研究思路。

关键词

自闭症谱系障碍, 空气污染, 颗粒物, 相关性, 机制

Research Progress on the Association between Childhood Autism Spectrum Disorder and Air Pollutants

Heyu Qiu^{1,2}, Yueyong Yuan^{2*}

¹School of Public Health, Chongqing Medical University, Chongqing

²Dazu Hospital Affiliated to Chongqing Medical University (Dazu District People's Hospital of Chongqing), Chongqing

Received: Jun. 17th, 2025; accepted: Jul. 9th, 2025; published: Jul. 17th, 2025

*通讯作者。

文章引用: 邱荷语, 袁跃勇. 儿童自闭症谱系障碍与空气污染物关联性的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(7): 1107-1116. DOI: 10.12677/acm.2025.1572099

Abstract

Globally, the number of children with autism spectrum disorder (ASD) is increasing at an astonishing rate, and the incidence rate is significantly rising. Both genetic and environmental factors can promote the development of ASD. In recent years, the relationship between environmental pollutants and the incidence of ASD has gradually attracted widespread attention. A large amount of existing evidence indicates that perinatal exposure to environmental pollutants has the greatest impact on the onset of ASD in children, and air pollution should be regarded as one of the risk factors for its onset. This article reviews the research results on the relationship between air pollutants and the pathogenesis of ASD, and discusses the molecular pathways of its epidemiology and pathogenesis respectively, in order to have a deeper understanding of ASD and provide new research ideas.

Keywords

Autism Spectrum Disorder, Air Pollution, Particulate Matter, Correlation, Mechanism

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

一直以来, 空气污染都被认为与呼吸系统和心血管系统相关, 但现在越来越多的证据显示空气污染与中枢神经系统相关疾病有关联, 可能导致神经发育障碍性疾病(NDDs), 如自闭症谱系障碍(ASD)、精神分裂症(SCZ), 以及神经退行性疾病(NDGDs), 如阿尔兹海默症(AD)、帕金森病(PD) [1]-[3]。自闭症谱系障碍(Autism spectrum disorder, ASD)是一组在早期发育阶段就可见的神经行为发育异常, 其症状包括社交困难、语言障碍、刻板重复行为, 甚至会出现攻击性行为、自我刺激和自我伤害等[4]。近年来, ASD 发病率显著增长, 成为当今主要的公共卫生问题, 造成了相当大的社会、经济以及医疗负担。许多研究表明, ASD 的病因可能与遗传因素、自身免疫、环境暴露等有关, 其中空气污染在 ASD 的发病中发挥重要作用[5]。因此, 本文就 ASD 与空气污染物相关性及其发病机制的研究进展进行阐述。

2. 空气污染现状

随着工业化和城市化的进程, 空气污染成为全球关注的重要环境问题之一, 据 2020 年全球疾病负担研究(Global Burden of Disease Study 2020, GBD)报道, 空气污染已成为全球过早死亡的第四大风险因素, 仅次于高血压、烟草使用和不良饮食[6]。根据 WHO 报告[6]显示, 截止至 2020 年, 全世界约有 90% 的人口居住地未到达直接组织空气质量指南标准。有研究表明[7][8], 我国每年有近 160 万人因空气污染死亡, 占总人口死亡的 17%。我国空气质量相关研究中, 多个城市(北京、天津、成都和武汉等)的颗粒物年平均浓度远远高于 WHO 限值及欧美等国的暴露水平[9]。最新数据显示, 2017 年中国有 124 万人口死亡可归因于空气污染, 其中 85 万以上人口死亡可归因于颗粒物污染[10]。其中, 细颗粒物作为空气质量的重要指标, 与人体健康密切相关, 引起社会民众的广泛关注, 长期暴露于 PM_{2.5} 浓度较高的空气中可增加集体慢性损伤的风险, 加大空气污染对人体健康影响方向的研究力度已刻不容缓。

3. ASD 患病率的流行病学特征

ASD 是一种多起病于婴幼儿期的终身性发展障碍,是导致世界范围儿童精神残疾的主要原因[11]。根据《精神障碍诊断与统计手册(第五版)》,描述 ASD 核心特征主要为“社会交流困难、语言交流受损、反复出现的不寻常的感觉和运动刻板行为”三联征[12]。不同国家、性别、文化、环境以及社会经济的差异会导致 ASD 不同的患病率。

目前,ASD 的发病率呈逐年上升的趋势[13],根据美国疾病预防控制中心调查结果显示,截至 2014 年,美国每 68 人中就有一人患有 ASD [14]。ASD 在中国经历了由罕见病到流行病的转变,据《中国自闭症儿童发展状况报告》估算,中国 ASD 患者可能超过 1000 万,其中 0~14 岁患儿可能超过 200 万。目前各国 ASD 的患病率报道不一,根据世界卫生组织估计,根据对占全球人口 16% 的国家的研究,全球有 0.76% 的儿童患有自闭[15]。根据来自美国健康访谈调查中有代表性的家庭样本的医生诊断的家长报告,估计 3~17 岁儿童的患病率为 2.47% [16],美国 ASD 患病率从 2008 年的 1.1% 上升到 2018 年的 2.3% [17];芬兰和丹麦已经报告了估计的患病率和患病率随时间的趋势,这两个国家都有登记[18];根据 2009 年英国一项基于学校的调查显示[19],患病率为 1.57%;2011 年在韩国进行的一项总人口调查(55,266 人)报道,7-12 岁儿童的患病率估计为 2.64% [20] [21];2016 年在印度进行了一项大样本流行病学调查,通过问卷调查和家访,估计 1~30 岁人群中 ASD 的患病率为 0.23% [22]。

有流行病学研究[23]表明,全球 ASD 患病风险性别比例高度倾斜,男孩患病的可能性是女孩的四倍。目前,ASD 造成的社会损失日益严重,其危害程度越来越大:根据美国 2023 年的一项关于 ASD 和青少年自杀的调查结果[24]显示,ASD 患者的自杀倾向或故意自伤的趋势更高。据估计,美国每年与 ASD 相关的总成本接近 2500 亿美元,其中终身个体 ASD 相关成本在 150 万至 250 万美元之间[25]。一项预测表明[26],到 2025 年,可归因于 ASD 的总费用将上升到 4500 亿美元以上。但目前 ASD 几乎没有自发缓解可能,总而言之,ASD 不仅对儿童自身不利,还使其父母面临更大的抑郁风险,对整个家庭和社会产生不利的影响。

4. 空气污染暴露与 ASD 相关性

曾经大众认为,ASD 的病因可能与“社会-心理”因素有关,但目前已知 ASD 的成因复杂,可能与基因、免疫、环境及母体等因素相关,是“生物-心理-社会”三个维度综合作用的结果。有研究[27]表明 ASD 患者的自然血亲患病概率明显增加:如果有至少 1 名哥哥或姐姐诊断为 ASD,则其患 ASD 的风险会升高 2~10 倍;且双胞胎患病的遗传力高达 90%。多项证据表明 ASD 具有明显的遗传倾向,遗传力约为 74%~93% [28] [29]。全基因组测序数据分析显示,目前已有 100 多个基因和 ASD 风险有关,多通过神经元信号通路以及基因表达调控等途径影响 ASD 的发生[30]。个体具有遗传致病基因的生物学基础上,疾病症状的出现仍需要环境、免疫等因素触发[31]。基因赋予了个体不同的遗传背景,但母体围产期或子代出生后生长发育阶段暴露于各种不良环境因素时,可能会增加已存在的遗传易感性,加大疾病发生的风险。因此,深入研究与 ASD 密切相关的风险因素,特别是环境危害因素在 ASD 发生发展过程中的作用,进而从风险因素源头采取积极的病因预防措施,对于 ASD 防治具有极其重要的意义。

4.1. 细颗粒物与 ASD

Lizi Lin 等[32]通过 Meta 分析发现孕期或出生后暴露于细颗粒物(Fine particulate matter, PM_{2.5})均与 ASD 患病风险明显相关。McGuinn LA 等[33]研究表明空气污染与 ASD 的关联似乎因暴露的时间段而异,出生后的第一年,PM_{2.5}与 ASD 患病率呈正相关。Jo H 等[34]发现 ASD 与孕前、妊娠早期和晚期以及出生后第一年的 PM_{2.5}有关,但与其他污染物无关。Chen G 等[35]在上海市进行病例对照研究发现,出生后

前 3 年接触 $PM_{2.5}$ 与 ASD 风险增加有关, 并且在出生后第 2 年和第 3 年环境 PM 污染对 ASD 的影响似乎更大。Imbriani G 等[36]通过对 Medline 和 Scopus 上检索的文献发现, 母亲在怀孕期间或孩子出生后的头几年接触颗粒物(PM)与患自闭症的风险有很强的关联。当然也有部分研究显示, $PM_{2.5}$ 与 ASD 相关症状或发病风险无显著相关性。如 Ailshire 等[37]通过阴性对照分析发现, 在以色列出生后暴露于 $PM_{2.5}$ 与 ASD 缺乏关联, 可能是由于以色列 $PM_{2.5}$ 的组成和来源不同; 詹晓玲等[38]研究未发现母亲孕前、孕期和儿童出生后第一年、第二年的 $PM_{2.5}$ 暴露水平与 ASD 相关症状存在关联。

4.2. 可吸入颗粒物与 ASD

可吸入颗粒物(Inhalable particulate matter, PM_{10})是指直径小于或等于 $10\ \mu m$ 的颗粒物, 主要来源于工业排放、交通尾气、建筑施工、农业活动等。研究表明长期接触高浓度的 PM_{10} 会对人体健康产生不良影响, 如引起呼吸系统疾病、心血管疾病、神经性疾病等[39]。目前, 各种研究证据对 PM_{10} 与 ASD 之间的关系还没有明确的定论, 然而, 有一些研究表明 PM_{10} 可能与 ASD 的发病风险有关: 一项在加拿大进行的研究发现, 妊娠期间暴露于环境污染物的女性生育的孩子, 患有孤独症的风险更高, 这些环境污染物包括 PM_{10} 、二氧化氮、硫化物等[40]。Chen G 等[35]在上海市进行病例对照研究发现, 出生后前 3 年接触 PM_{10} 与 ASD 风险增加有关, 并且在出生后第 2 年和第 3 年环境 PM 污染对 ASD 的影响似乎更大。Becerra 等[41]通过 logistic 回归分析研究发现, 整个妊娠期暴露于 PM_{10} 的情况下时, 浓度每增加 50% 时, ASD 诊断率大约增加 2%~7.5%。

4.3. 氮氧化物与 ASD

氮氧化物(Nitrogen oxides, NO_x)目前是空气污染物的重要组成部分之一, 是指一类由氮气和氧气在高温燃烧时生成的化学物质, 包括一氧化氮(NO)、二氧化氮(NO_2)等。Clifford 等人[42]的研究评估了 NO_2 暴露与 ASD 风险增加之间的可能关系, 获得的数据表明, 在整个怀孕期间暴露于二氧化氮会增加诊断为 ASD 的风险。中国的大样本队列研究报道母亲整个妊娠期的 NO_2 暴露浓度每增加 $10\ \mu g/m^3$, 子代 ASD 发病风险升高 33% [43]。2018 年, 一项针对以色列人口的研究招募了 2098 例病例和 54191 例对照, 使用离散模型评估了母亲在怀孕期间和孩子生命的前 9 个月的暴露情况, 研究结果表明出生后暴露于 NO_2 与 ASD 诊断风险增加有关[44]。

4.4. 臭氧与 ASD

臭氧(O_3)是一种光化学污染物, 由挥发性有机化合物和 NO_x 在阳光下反应形成。

Davis 等人[45]研究了 O_3 暴露与 ASD 发病之间的关系, 发现两者呈正相关。 O_3 与 ASD 的关系因暴露时间而异, 在妊娠晚期观察到更强的关联。另一项研究调查了 ASD 与母亲在怀孕期间和孩子出生头两年接触的 O_3 浓度之间的联系, 结果显示, 这与生命第二年暴露于高水平的 O_3 有关[46]。2013 年在台湾进行的一项队列研究得出了生命前四年接触 O_3 与 ASD 诊断风险增加之间存在关联的积极证据[47]。然而, 2019 年在加州进行的另一项队列研究并未发现显著关联[48]。

4.5. 挥发性有机物与 ASD

挥发性有机物(Total volatile organic compounds, VOC)是一组挥发性化学物质, 包括甲醛、苯、甲苯和二甲苯等化合物。这些化合物主要由燃料燃烧、工业和运输排放、汽车尾气、光化学污染等产生, 会对人体健康造成不良影响。相关研究表明, 短期和长期接触挥发性有机物会诱发小鼠肺部炎症和氧化应激, 导致神经炎症, 这可能与自闭症的发病机制有关[49]。根据 Volk 等人[50]的一项病例对照研究表明, 自闭症儿童更有可能在母亲怀孕期间和出生后第一年生活居住在交通相关空气污染水平最高的地区, 生活

在交通相关空气污染水平最高的家庭的儿童患自闭症的几率是生活在交通相关空气污染水平低的家庭的儿童的 3 倍。

4.6. 重金属与 ASD

重金属是指密度超过 $4.5 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ 的金属, 通常以蒸汽形式与空气中的悬浮颗粒结合[51]。目前, 铅、锌、铜、铬、镍、锰、镉和铁等重金属已被证明是空气中颗粒物的重要成分。与颗粒物结合的重金属如果超过一定浓度, 就会对人体健康造成严重损害[51][52]。Qin 等人[53]的横断面研究发现与正常儿童相比, ASD 儿童的血液标本显示较高的铅水平。Saghazadeh 等[54]经过荟萃分析后发现, ASD 患儿血铅浓度总体上较正常儿童偏高, 且发展中国家 ASD 患者头发中的铅水平普遍较发达国家患者中更高, 提示 ASD 患儿的铅暴露水平可能与相关国家及地区的污染程度有关。有研究者发现, ASD 患儿的镉暴露水平可能与相关国家及地区的污染程度有关, 发达国家 ASD 患者的头发镉浓度较发展中国家患者偏低[55]。

5. 空气污染导致 ASD 发病的机制

近年来的一系列研究证据已经将 ASD 的发病机制指向了炎症、氧化应激、小胶质细胞激活、神经递质分泌异常和突触异常等[56]。关于空气污染在 ASD 中的假设作用的研究表明[57], 在怀孕前、妊娠期以及产后早期暴露, 各种可能的易感性窗口通过不同的暴露途径和生物机制起作用: 在怀孕前, 突变的积累可能导致异常的大脑发育; 在妊娠期, 母体免疫激活、全身炎症或超细颗粒渗透到胎儿大脑等机制可诱发神经炎症, 从而导致自闭症; 在产后早期暴露期, 婴儿直接吸入被污染的空气, 可通过全身炎症或颗粒渗透到大脑, 可能通过嗅觉途径诱发神经炎症。

5.1. 炎症

神经系统中的神经胶质细胞具有支持和引导神经元迁移的作用, 参与神经系统的修复和再生, 并参与中枢免疫反应。然而, 过度活跃的神经胶质细胞会分泌大量炎症细胞因子, 导致中枢神经系统出现炎症反应, 从而损害神经系统的修复和再生。在神经发育过程中, 细胞因子在祖神经细胞的分化、迁移和突触形成过程中发挥重要作用, 这些作用使细胞因子成为免疫细胞之间交流的纽带, 尤其是促炎细胞因子。促炎因子(如 IL-6, IL-1 β , TNF- α)穿过发育中不成熟的血脑屏障或通过激活脑内皮细胞, 影响胎儿/婴儿大脑。这些因子干扰关键的神经发育过程: 神经祖细胞增殖分化失衡、神经元迁移路径错误、轴突导向异常、突触形成修剪障碍(如过度修剪或修剪不足)、影响神经递质系统(如谷氨酸能、GABA 能平衡)。例如, 高水平的 IL-6 已被证明在动物模型中能改变神经元连接并导致 ASD 样行为。慢性神经炎症(小胶质细胞/星形胶质细胞持续激活)破坏神经微环境稳态, 阻碍正常神经环路发育和可塑性。

5.2. 氧化应激损伤

氧化应激(Oxidative stress)是由自由基在体内产生的一种负面作用, 在这种状态下, 体内氧化与抗氧化作用趋于失衡, 活性氧的不断增加压倒了机体的抗氧化保护, 机体倾向于氧化, 导致中性粒细胞炎性浸润, 蛋白酶分泌增加, 产生大量氧化中间产物, 继而引起表观遗传改变, 导致 DNA 损伤、脂质过氧化、蛋白质修饰和其他影响, 同时一些细胞因子和其他转录因子的产生, 进而影响细胞内信号通路[41]。重金属以直接或间接形式破坏氧化可能会导致氧化应激从而产生过多的活性氧(ROS), 包括超氧阴离子($\cdot\text{O}_2^-$)、羟自由基($\cdot\text{OH}$)和过氧化氢(H_2O_2)等。以铅为代表的金属通过消耗抗氧化剂而对生物体产生毒性, 镉则通过替代铁和铜的能力间接产生活性氧[45]。ROS 攻击神经元和胶质细胞的脂质膜(脂质过氧化)、蛋白质(羰基化、失活)、线粒体 DNA 和核 DNA(链断裂、碱基修饰), 导致细胞功能障碍和凋亡。研究表明, 无机砷诱导的氧化应激会引起大脑细胞凋亡, 并激活 p38 和 ERK1/2 信号传导[36], 进一步放大炎症反应和细

胞损伤。最近的一项研究分析了超表达和缺失抗氧化剂超氧化物歧化酶和过氧化氢酶的成年果蝇的铅浓度、生物化学和行为, 结果表明, 铅在果蝇大脑中的积累会引发氧化应激, 导致与人类自闭症相似的行为, 如攀爬减少和毛发梳理增多[37]。

5.3. 小胶质细胞激活

一些研究报告称, ASD 患者的背外侧前额叶皮层存在小胶质细胞激活[38], PET 成像研究也显示其他脑区存在小胶质细胞激活[45]。对 ASD 患者的尸检也显示大脑中的小胶质细胞被激活, 其密度也增加[33]。同样, 在 ASD 模型动物的海马和小脑中观察到了小胶质细胞的激活[53]。此外, 有研究表明, 金属铅在神经胶质细胞活化过程中诱导促炎细胞因子(TNF- α 、MCP-1、IL-6、COX-2)的产生并上调 ERK、Akt 和 NF- κ B 信号通路, 进而导致神经元死亡。环境污染物会导致小胶质细胞从静息态转变为活化态(促炎 M1 型), 释放更多炎症因子和神经毒性物质(如 ROS, NO), 并吞噬功能异常(如过度修剪突触)。

5.4. 神经递质分泌异常

目前, 神经递质的改变已被认为可能是导致 ASD 发病的重要因素。谷氨酸(Glutamic acid, Glu)是一种替代性兴奋神经递质, 不仅参与各种代谢途径, 还介导正常的大脑功能, 如运动协调、情绪和认知功能。目前, 有研究者怀疑重金属污染(如汞)会抑制神经细胞中谷氨酸的转运[31]。此外, 动物研究表明, 在发育过程中接触多氯联苯会以性别依赖的方式改变青春期大鼠的神经免疫和多巴胺能功能、5-羟色胺能功能和促性腺激素信号转导[52]。

5.5. 突触异常

ASD 患者的大脑皮层、海马和杏仁核等脑区存在各种形式的发育异常, 这些脑区的突触数量过多。在神经系统的快速发育过程中, 大脑在形成神经回路的过程中会产生大量冗余的不成熟突触[27], 机体可以通过促进细胞的程序性死亡来减少神经元细胞的数量, 消除这些冗余突触, 维持正常的突触功能。突触是神经元相互连接和传递信息的关键部分。突触数量过多, 会导致局部区域神经网络过度连接; 神经元在神经系统早期发育过程中迁移异常, 导致神经元定位异常; 不同区域兴奋-抑制神经元失衡, 导致相应神经网络调节异常。婴儿期是中枢神经系统快速发育的关键时期, 此时大脑容易受到环境有害因素的干扰[37]。此时, 外来毒素引起的细胞过度活化和异常炎症细胞因子阻碍了大脑的正常发育, 导致突触发育异常, 这可能是 ASD 的主要发病机制之一。

6. 讨论

根据以往的研究, 虽然有一些证据表明, 母亲暴露于 PM_{2.5} 可能会增加 ASD 的风险, 但 PM₁₀、O₃、NO₂ 和 SO₂ 对 ASD 的影响似乎较弱或有限。在未来, 荟萃分析研究数量的增加将提高识别空气污染物与 ASD 之间关联的统计能力。此外, 了解单个污染物以及污染物混合物(通常污染环境、食物链, 还可能污染羊水或胎盘)的累积负荷的贡献可能也很有意义。因此, 未来的工作应包括改进的时空估计暴露于空气中的有毒物质, 考虑计算流体动力学模型对社区居民的日常生活。事实上, 自闭症症状通常出现在出生后的第二年, 有时甚至是第一年, 这表明自闭症很可能起源于产前和产后早期, 在妊娠期, 胎儿的神经系统以惊人的速度发生变化, 平均每分钟可产生 250,000 个新神经元, 直至出生时可达 1000 亿个神经元, 其中大多数神经元的生长发生在妊娠晚期, 此时每分钟可形成 40,000 个突触[45]。此外, 大脑发育包括一系列具有时间重叠的性质不同的过程: 神经管形成、细胞增殖和分化、迁移、树突树枝状化、突触发生、凋亡、皮质微柱的形成和连接以及髓鞘形成[57]。故可以把妊娠期当作一个关键的“时间窗口期”, 即在这个时期暴露于环境污染物是最敏感的。

现实环境中的空气污染通常是多种污染物(如 PM_{2.5} 与吸附的重金属/PAHs、PM_{2.5} 与 O₃ 或 NO_x、多种重金属共存)的复杂混合物。现有研究多聚焦于单一污染物, 忽视了联合暴露可能产生的协同、相加)或拮抗效应。例如: 重金属协同: 铅和镉(联合暴露可能通过协同诱导氧化应激(如共同耗竭 GSH、抑制抗氧化酶)或协同激活炎症通路, 对神经发育产生比单一暴露更严重的损害[55]。颗粒物作为载体: PM_{2.5}/PM₁₀ 作为载体吸附并运输多种有毒物质进入体内甚至大脑, 形成“混合物暴露包”[21], 其生物效应远非单一成分可比。这些成分可能在细胞/分子水平相互作用(如过渡金属催化 PAHs 生成更具毒性的代谢物并增强 ROS 产生)。二次污染物形成: 大气中污染物间存在化学反应(如 NO_x、VOCs 在光照下生成 O₃), 导致暴露成分的动态变化和复杂化。近年来, 有关空气污染与神经发育障碍之间关系的证据急剧增加。许多研究调查了当儿童(或其母亲)暴露于高水平的空气污染物时, 除 ASD 外, 还发生其他障碍的风险, 如学习障碍、注意力缺陷和多动症(ADHD), 显示了可能的联系[41]。

7. 总结

目前诸多研究提示空气污染被视为 ASD 的新风险因素之一。在本综述分析的研究中确定的空气污染物与 ASD 之间的关系需通过进一步的流行病学研究进行确认, 并对室内和室外暴露测量进行更个性化的评估(即通过暴露的生物标志物), 包括更多的混杂因素, 并使用单一污染物和多种污染物的统计模型。此外, 还需要进行毒理学研究, 以了解哪些分子途径参与了 ASD 的发展, 以及暴露于特定污染物后是否会导致改变。现有研究中, 一些机制的具体作用方式、相互影响及转化机制仍未完全明晰, 故进一步研究 ASD 的发病机制和探索治疗方法具有重要的现实意义, 可为阐明 ASD 的发病原因提供重要理论依据。

参考文献

- [1] Cory-Slechta, D.A., Merrill, A. and Sobolewski, M. (2023) Air Pollution-Related Neurotoxicity across the Life Span. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, **63**, 143-163. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-051921-020812>
- [2] Costa, L.G., Cole, T.B., Dao, K., Chang, Y., Coburn, J. and Garrick, J.M. (2020) Effects of Air Pollution on the Nervous System and Its Possible Role in Neurodevelopmental and Neurodegenerative Disorders. *Pharmacology & Therapeutics*, **210**, Article ID: 107523. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107523>
- [3] Liu, F., Liu, C., Liu, Y., Wang, J., Wang, Y. and Yan, B. (2023) Neurotoxicity of the Air-Borne Particles: From Molecular Events to Human Diseases. *Journal of Hazardous Materials*, **457**, Article ID: 131827. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2023.131827>
- [4] Korteniemi, J., Karlsson, L. and Aatsinki, A. (2023) Systematic Review: Autism Spectrum Disorder and the Gut Microbiota. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, **148**, 242-254. <https://doi.org/10.1111/acps.13587>
- [5] Magen-Molho, H., Weisskopf, M.G., Nevo, D., Shtein, A., Chen, S., Broday, D., et al. (2021) Air Pollution and Autism Spectrum Disorder in Israel: A Negative Control Analysis. *Epidemiology*, **32**, 773-780. <https://doi.org/10.1097/ede.0000000000001407>
- [6] Varghese, M., Keshav, N., Jacot-Descombes, S., Warda, T., Wicinski, B., Dickstein, D.L., Harony-Nicolas, H., De Rubeis, S., Drapeau, E., Buxbaum, J.D. and Hof, P.R. (2017) Autism Spectrum Disorder: Neuropathology and Animal Models. *Acta Neuropathologica*, **134**, 537-566. <https://doi.org/10.1007/s00401-017-1736-4>
- [7] Shaddick, G., Thomas, M.L., Amini, H., Broday, D., Cohen, A., Frostad, J., et al. (2018) Data Integration for the Assessment of Population Exposure to Ambient Air Pollution for Global Burden of Disease Assessment. *Environmental Science & Technology*, **52**, 9069-9078. <https://doi.org/10.1021/acs.est.8b02864>
- [8] Rohde, R.A. and Muller, R.A. (2015) Air Pollution in China: Mapping of Concentrations and Sources. *PLOS ONE*, **10**, e0135749. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0135749>
- [9] 王跃思, 李文杰, 高文康, 等. 2013-2017 年中国重点区域颗粒物质量浓度和化学成分变化趋势[J]. 中国科学: 地球科学, 2020, 50(4): 453-468.
- [10] Yin, P., Brauer, M., Cohen, A.J., Wang, H., Li, J., Burnett, R.T., et al. (2020) The Effect of Air Pollution on Deaths, Disease Burden, and Life Expectancy across China and Its Provinces, 1990-2017: An Analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet Planetary Health*, **4**, e386-e398. [https://doi.org/10.1016/s2542-5196\(20\)30161-3](https://doi.org/10.1016/s2542-5196(20)30161-3)

- [11] Li, Y., Chen, Z., Li, X., Gu, M., Xia, N., Gong, C., *et al.* (2022) Epidemiology of Autism Spectrum Disorders: Global Burden of Disease 2019 and Bibliometric Analysis of Risk Factors. *Frontiers in Pediatrics*, **10**, Article 972809. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.972809>
- [12] Lord, C., Elsabbagh, M., Baird, G. and Veenstra-Vanderweele, J. (2018) Autism Spectrum Disorder. *The Lancet*, **392**, 508-520. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)31129-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)31129-2)
- [13] Naigles, L.R., Cheng, M., Xu Rattanasone, N., Tek, S., Khetrapal, N., Fein, D., *et al.* (2016) “You’re Telling Me!” the Prevalence and Predictors of Pronoun Reversals in Children with Autism Spectrum Disorders and Typical Development. *Research in Autism Spectrum Disorders*, **27**, 11-20. <https://doi.org/10.1016/j.rasd.2016.03.008>
- [14] Delli, C.K.S., Polychronopoulou, S.A., Kolaitis, G.A. and Antoniou, A.S.G. (2018) Review of Interventions for the Management of Anxiety Symptoms in Children with ASD. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, **95**, 449-463. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.10.023>
- [15] Baxter, A.J., Brugha, T.S., Erskine, H.E., Scheurer, R.W., Vos, T. and Scott, J.G. (2014) The Epidemiology and Global Burden of Autism Spectrum Disorders. *Psychological Medicine*, **45**, 601-613. <https://doi.org/10.1017/s003329171400172x>
- [16] Xu, G., Strathearn, L., Liu, B. and Bao, W. (2018) Corrected Prevalence of Autism Spectrum Disorder among US Children and Adolescents. *JAMA*, **319**, 505. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.0001>
- [17] Hirota, T. and King, B.H. (2023) Autism Spectrum Disorder: A Review. *JAMA*, **329**, 157-168. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.23661>
- [18] Schendel, D.E., Bresnahan, M., Carter, K.W., Francis, R.W., Gissler, M., Grønberg, T.K., *et al.* (2013) The International Collaboration for Autism Registry Epidemiology (iCARE): Multinational Registry-Based Investigations of Autism Risk Factors and Trends. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, **43**, 2650-2663. <https://doi.org/10.1007/s10803-013-1815-x>
- [19] Baron-Cohen, S., Scott, F.J., Allison, C., Williams, J., Bolton, P., Matthews, F.E., *et al.* (2009) Prevalence of Autism-Spectrum Conditions: UK School-Based Population Study. *British Journal of Psychiatry*, **194**, 500-509. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.108.059345>
- [20] Kim, Y.S., Leventhal, B.L., Koh, Y., Fombonne, E., Laska, E., Lim, E., *et al.* (2011) Prevalence of Autism Spectrum Disorders in a Total Population Sample. *American Journal of Psychiatry*, **168**, 904-912. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.10101532>
- [21] Charman, T. (2011) The Highs and Lows of Counting Autism. *American Journal of Psychiatry*, **168**, 873-875. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.11060897>
- [22] Poovathinal, S.A., Anitha, A., Thomas, R., Kaniyammattam, M., Melempatt, N., Anilkumar, A., *et al.* (2016) Prevalence of Autism Spectrum Disorders in a Semiurban Community in South India. *Annals of Epidemiology*, **26**, 663-665.e8. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2016.07.003>
- [23] Lyall, K., Croen, L., Daniels, J., Fallin, M.D., Ladd-Acosta, C., Lee, B.K., *et al.* (2017) The Changing Epidemiology of Autism Spectrum Disorders. *Annual Review of Public Health*, **38**, 81-102. <https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-031816-044318>
- [24] Cervantes, P.E., Brown, D.S. and Horwitz, S.M. (2022) Suicidal Ideation and Intentional Self-Inflicted Injury in Autism Spectrum Disorder and Intellectual Disability: An Examination of Trends in Youth Emergency Department Visits in the United States from 2006 to 2014. *Autism*, **27**, 226-243. <https://doi.org/10.1177/13623613221091316>
- [25] Buescher, A.V.S., Cidav, Z., Knapp, M. and Mandell, D.S. (2014) Costs of Autism Spectrum Disorders in the United Kingdom and the United States. *JAMA Pediatrics*, **168**, 721-728. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2014.210>
- [26] Leigh, J.P. and Du, J. (2015) Brief Report: Forecasting the Economic Burden of Autism in 2015 and 2025 in the United States. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, **45**, 4135-4139. <https://doi.org/10.1007/s10803-015-2521-7>
- [27] Castelbaum, L., Sylvester, C.M., Zhang, Y., Yu, Q. and Constantino, J.N. (2019) On the Nature of Monozygotic Twin Concordance and Discordance for Autistic Trait Severity: A Quantitative Analysis. *Behavior Genetics*, **50**, 263-272. <https://doi.org/10.1007/s10519-019-09987-2>
- [28] Fordyce, T.A., Leonhard, M.J. and Chang, E.T. (2017) A Critical Review of Developmental Exposure to Particulate Matter, Autism Spectrum Disorder, and Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Journal of Environmental Science and Health, Part A*, **53**, 174-204. <https://doi.org/10.1080/10934529.2017.1383121>
- [29] Lam, J., Sutton, P., Kalkbrenner, A., Windham, G., Halladay, A., Koustas, E., *et al.* (2016) A Systematic Review and Meta-Analysis of Multiple Airborne Pollutants and Autism Spectrum Disorder. *PLOS ONE*, **11**, e0161851. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161851>
- [30] Ritz, B., Liew, Z., Yan, Q., Cuia, X., Virk, J., Ketzell, M., *et al.* (2018) Air Pollution and Autism in Denmark. *Environmental Epidemiology*, **2**, e028. <https://doi.org/10.1097/ee9.0000000000000028>
- [31] Genovese, A. and Butler, M.G. (2020) Clinical Assessment, Genetics, and Treatment Approaches in Autism Spectrum

- Disorder (ASD). *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 4726. <https://doi.org/10.3390/ijms21134726>
- [32] Lin, L., Zhan, X., Jin, C., Liang, J., Jing, J. and Dong, G. (2022) The Epidemiological Evidence Linking Exposure to Ambient Particulate Matter with Neurodevelopmental Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Environmental Research*, **209**, Article ID: 112876. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2022.112876>
- [33] McGuinn, L.A., Windham, G.C., Kalkbrenner, A.E., Bradley, C., Di, Q., Croen, L.A., *et al.* (2020) Early Life Exposure to Air Pollution and Autism Spectrum Disorder: Findings from a Multisite Case-Control Study. *Epidemiology*, **31**, 103-114. <https://doi.org/10.1097/ede.0000000000001109>
- [34] Jo, H., Eckel, S.P., Chen, J., Cockburn, M., Martinez, M.P., Chow, T., *et al.* (2019) Gestational Diabetes Mellitus, Prenatal Air Pollution Exposure, and Autism Spectrum Disorder. *Environment International*, **133**, Article ID: 105110. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.105110>
- [35] Chen, G., Jin, Z., Li, S., Jin, X., Tong, S., Liu, S., *et al.* (2018) Early Life Exposure to Particulate Matter Air Pollution (PM_i, PM_{2.5} and PM₁₀) and Autism in Shanghai, China: A Case-Control Study. *Environment International*, **121**, 1121-1127. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.10.026>
- [36] Imbriani, G., Panico, A., Grassi, T., Idolo, A., Serio, F., Bagordo, F., *et al.* (2021) Early-Life Exposure to Environmental Air Pollution and Autism Spectrum Disorder: A Review of Available Evidence. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **18**, Article 1204. <https://doi.org/10.3390/ijerph18031204>
- [37] Ailshire, J.A. and Crimmins, E.M. (2014) Fine Particulate Matter Air Pollution and Cognitive Function among Older US Adults. *American Journal of Epidemiology*, **180**, 359-366. <https://doi.org/10.1093/aje/kwu155>
- [38] 詹晓玲, 陈宇靖, 欧晓璇, 等. 生命早期细颗粒物暴露与学龄期儿童孤独症谱系障碍患病风险的关联[J]. 中国学校卫生, 2023, 44(2): 195-199.
- [39] Donaldson, K., Stone, V., Borm, P.J.A., Jimenez, L.A., Gilmour, P.S., Schins, R.P.F., *et al.* (2003) Oxidative Stress and Calcium Signaling in the Adverse Effects of Environmental Particles (PM₁₀). *Free Radical Biology and Medicine*, **34**, 1369-1382. [https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(03\)00150-3](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(03)00150-3)
- [40] Pagalan, L., Bickford, C., Weikum, W., Lanphear, B., Brauer, M., Lanphear, N., *et al.* (2019) Association of Prenatal Exposure to Air Pollution with Autism Spectrum Disorder. *JAMA Pediatrics*, **173**, 86-92. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2018.3101>
- [41] Becerra, T.A., Wilhelm, M., Olsen, J., Cockburn, M. and Ritz, B. (2013) Ambient Air Pollution and Autism in Los Angeles County, California. *Environmental Health Perspectives*, **121**, 380-386. <https://doi.org/10.1289/ehp.1205827>
- [42] Clifford, A., Lang, L., Chen, R., Anstey, K.J. and Seaton, A. (2016) Exposure to Air Pollution and Cognitive Functioning across the Life Course—A Systematic Literature Review. *Environmental Research*, **147**, 383-398. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2016.01.018>
- [43] Yan, F., Liu, H., Zhang, H., Yi, L., Wu, Y., Deng, C., *et al.* (2021) Association between Maternal Exposure to Gaseous Pollutants and Atrial Septal Defect in China: A Nationwide Population-Based Study. *Environmental Research*, **200**, Article ID: 111472. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.111472>
- [44] Goodrich, A.J., Volk, H.E., Tancredi, D.J., McConnell, R., Lurmann, F.W., Hansen, R.L., *et al.* (2017) Joint Effects of Prenatal Air Pollutant Exposure and Maternal Folic Acid Supplementation on Risk of Autism Spectrum Disorder. *Autism Research*, **11**, 69-80. <https://doi.org/10.1002/aur.1885>
- [45] Davis, E.P. and Pfaff, D. (2014) Sexually Dimorphic Responses to Early Adversity: Implications for Affective Problems and Autism Spectrum Disorder. *Psychoneuroendocrinology*, **49**, 11-25. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.06.014>
- [46] Kaufman, J.A., Wright, J.M., Rice, G., Connolly, N., Bowers, K. and Anixt, J. (2019) Ambient Ozone and Fine Particulate Matter Exposures and Autism Spectrum Disorder in Metropolitan Cincinnati, Ohio. *Environmental Research*, **171**, 218-227. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.01.013>
- [47] Jung, C., Lin, Y. and Hwang, B. (2013) Air Pollution and Newly Diagnostic Autism Spectrum Disorders: A Population-Based Cohort Study in Taiwan Region. *PLOS ONE*, **8**, e75510. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0075510>
- [48] Jo, H., Eckel, S.P., Wang, X., Chen, J., Cockburn, M., Martinez, M.P., *et al.* (2019) Sex-Specific Associations of Autism Spectrum Disorder with Residential Air Pollution Exposure in a Large Southern California Pregnancy Cohort. *Environmental Pollution*, **254**, Article ID: 113010. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2019.113010>
- [49] Wang, F., Li, C., Liu, W. and Jin, Y. (2013) Oxidative Damage and Genotoxic Effect in Mice Caused by Sub-Chronic Exposure to Low-Dose Volatile Organic Compounds. *Inhalation Toxicology*, **25**, 235-242. <https://doi.org/10.3109/08958378.2013.779767>
- [50] Volk, H.E., Hertz-Picciotto, I., Delwiche, L., Lurmann, F. and McConnell, R. (2011) Residential Proximity to Freeways and Autism in the CHARGE Study. *Environmental Health Perspectives*, **119**, 873-877. <https://doi.org/10.1289/ehp.1002835>
- [51] Yang, Q., Liu, G., Falandysz, J., Yang, L., Zhao, C., Chen, C., *et al.* (2024) Atmospheric Emissions of Particulate Matter-

- Bound Heavy Metals from Industrial Sources. *Science of The Total Environment*, **947**, Article ID: 174467. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2024.174467>
- [52] Li, C., Du, D., Gan, Y., Ji, S., Wang, L., Chang, M., *et al.* (2022) Foliar Dust as a Reliable Environmental Monitor of Heavy Metal Pollution in Comparison to Plant Leaves and Soil in Urban Areas. *Chemosphere*, **287**, Article ID: 132341. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.132341>
- [53] Qin, Y., Jian, B., Wu, C., Jiang, C., Kang, Y., Zhou, J., *et al.* (2018) A Comparison of Blood Metal Levels in Autism Spectrum Disorder and Unaffected Children in Shenzhen of China and Factors Involved in Bioaccumulation of Metals. *Environmental Science and Pollution Research*, **25**, 17950-17956. <https://doi.org/10.1007/s11356-018-1957-7>
- [54] Saghazadeh, A. and Rezaei, N. (2017) Systematic Review and Meta-Analysis Links Autism and Toxic Metals and Highlights the Impact of Country Development Status: Higher Blood and Erythrocyte Levels for Mercury and Lead, and Higher Hair Antimony, Cadmium, Lead, and Mercury. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, **79**, 340-368. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.07.011>
- [55] Ou, J., Zheng, L., Tang, Q., Liu, M. and Zhang, S. (2021) Source Analysis of Heavy Metals in Atmospheric Particulate Matter in a Mining City. *Environmental Geochemistry and Health*, **44**, 979-991. <https://doi.org/10.1007/s10653-021-00983-2>
- [56] 龙莎莎, 周浩, 王艺. 大气颗粒物污染与孤独症谱系障碍发病的相关性研究进展[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2018, 33(24): 1910-1912.
- [57] Frost, J.L. and Schafer, D.P. (2016) Microglia: Architects of the Developing Nervous System. *Trends in Cell Biology*, **26**, 587-597. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2016.02.006>