

• 早期发展 • 养育照护专栏 •

基于全基因组关联研究数据分析空气污染物与神经发育障碍的因果关系

黄安琪^{1,2}, 韩雪娇^{1,2}, 关陆阳², 岳增赫², 李锦卉^{1,2}, 柯晓燕^{1,2}

1. 南京大学医学院教学医院南京脑科医院, 江苏 南京 210029;

2. 南京医科大学附属脑科医院儿童心理卫生研究中心, 江苏 南京 210029

摘要: **目的** 探讨主要空气污染物与常见神经发育障碍之间的因果关系, 从遗传学角度分析环境暴露在神经发育障碍发生机制中的作用。 **方法** 本研究采用双样本孟德尔随机化(MR)方法, 基于大样本欧洲人群的公开全基因组关联研究(GWAS)数据进行分析。暴露变量为 5 类空气污染物($PM_{2.5}$ 、 $PM_{2.5-10}$ 、 PM_{10} 、 NO_2 、 NO_x), 结局变量为孤独症谱系障碍(ASD)、注意缺陷多动障碍(ADHD)和抽动秽语综合征(TS)3 种神经发育障碍, 以逆方差加权法(IVW)为主分析方法, 并采用加权中位数法、MR-Egger 回归、简单模式法和加权模式法等方法进行质量控制, 使用异质性检验、水平多效性检验、MR-PRESSO 和留一法方法进行敏感性检验, 验证结果的稳定性和可靠性。 **结果** MR 分析结果显示, $PM_{2.5}$ ($OR=2.63, 95\%CI: 1.73\sim4.01, P<0.01$)、 NO_2 ($OR=1.56, 95\%CI: 1.13\sim2.16, P<0.01$) 和 NO_x ($OR=1.69, 95\%CI: 1.23\sim2.34, P<0.01$) 暴露与 ADHD 的发病风险存在显著正向因果关联, 且在多种补充分析方法中结果方向一致。其余路径(包括 $PM_{2.5-10}$ 和 PM_{10} 与 ADHD, 所有污染物与 ASD 和 TS)未观察到显著因果关系($P>0.05$)。敏感性分析中, MR-Egger 截距检验表明结果不存在水平多效性, 留一法分析支持结果的稳健性, MR-PRESSO 方法提示部分路径存在异质性和潜在异常 SNP, 但失真检验均未提示显著估计偏移($P>0.05$), 支持原始估计结果的稳健性。 **结论** 空气污染物 $PM_{2.5}$ 、 NO_2 及 NO_x 是 ADHD 危险因素, 提示加强对空气污染的控制, 对于神经发育障碍的预防与干预具有重要的公共卫生意义。

关键词: 空气污染; 神经发育障碍; 全基因组关联研究; 孟德尔随机化

中图分类号: R179

文献标识码: A

文章编号: 1008-6579(2026)02-0152-07

doi: 10.11852/zgetbjzz2025-0582

Causal relationships between common ambient air pollutants and neurodevelopmental disorders based on genome-wide association study data

HUANG Anqi^{1,2}, HAN Xuejiao^{1,2}, GUAN Luyang², YUE Zenghe², LI Jinhui^{1,2}, KE Xiaoyan^{1,2}

1. Nanjing Brain Hospital, Clinical Teaching Hospital of Medical School, Nanjing University, Nanjing,

Jiangsu 210029, China; 2. Child Mental Health Research Center, the Affiliated Brain

Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 210029, China

Corresponding author: KE Xiaoyan, E-mail: kexiaoyan@njmu.edu.cn

Abstract: **Objective** To investigate the potential causal relationships between major ambient air pollutants and common neurodevelopmental disorders (NDDs), so as to explore the role of environmental exposure in the pathogenesis of NDDs from a genetic perspective. **Methods** A two-sample Mendelian randomization(MR) design was adopted, drawing on large-scale genome-wide association study (GWAS) summary data from individuals of European ancestry. Five common air pollutants ($PM_{2.5}$, $PM_{2.5-10}$, PM_{10} , NO_2 , NO_x) served as exposures and three major NDDs including autism spectrum disorder (ASD), attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and Tourette syndrome (TS) were considered as outcomes. The inverse-variance weighted (IVW) method was employed as the primary analytical approach, complemented by weighted median, MR-Egger regression, simple mode, and weighted mode estimators to ensure robustness. Sensitivity analysis included heterogeneity testing (Cochran's Q), horizontal pleiotropy assessment (MR-Egger intercept), MR-PRESSO analysis (global test, outlier detection, and distortion test), and leave-one-out analysis to evaluate the stability and reliability of the causal estimates. **Results** The MR analysis showed that exposure to $PM_{2.5}$ ($OR=2.63, 95\%CI: 1.73\sim4.01, P<0.01$), NO_2 ($OR=1.56, 95\%CI: 1.13\sim2.16, P<0.01$) and NO_x ($OR=1.69, 95\%CI: 1.23\sim2.34, P<0.01$) was significantly associated with an increased risk of ADHD, and these associations remained consistent across multiple

基金项目: 江苏省科教能力提升工程(JSDW202219)

作者简介: 黄安琪(1995—), 女, 博士研究生在读, 主要研究方向为儿童青少年精神心理健康的病理机制与干预策略。

通信作者: 柯晓燕, E-mail: kexiaoyan@njmu.edu.cn

complementary analytical methods. No significant causal effects were observed for $PM_{2.5-10}$ or PM_{10} on ADHD, nor for any air pollutants on ASD or TS ($P > 0.05$). Sensitivity analysis indicated no evidence of directional pleiotropy based on the MR-Egger intercepts, and the robustness of the causal estimate was further supported by leave-one-out analysis. While some heterogeneity and potential outlier SNPs were detected, MR-PRESSO distortion tests showed no significant bias in causal estimates ($P > 0.05$), reinforcing the robustness of the original findings. **Conclusion** Air pollutants $PM_{2.5}$, NO_2 and NO_X are confirmed as environmental risk factors contributing to the development of ADHD, indicating the critical public health importance of enhancing air pollution control measures for the prevention and intervention of NDDs.

Keywords: air pollution; neurodevelopmental disorders; genome-wide association study; Mendelian randomization

神经发育障碍(neurodevelopmental disorders, NDDs)是一类起始于儿童早期的复杂神经精神状态^[1],常包括孤独症谱系障碍(autism spectrum disorder, ASD)、注意缺陷多动障碍(attention-deficit/hyperactivity disorder, ADHD)和抽动秽语综合征(Tourette syndrome, TS)等。近年来,NDDs的识别率不断上升,成为全球公共卫生重点关注的议题之一。既往研究显示,全球约有 1.0%~1.5%的人群符合 ASD 诊断^[2],ADHD 的识别比例可达 8%^[3],TS 则在学龄期儿童中约为 1%^[4]。目前干预仍以行为和教育支持为主,缺乏基于病因机制的有效治疗手段^[1]。

明确病因机制是实现有效预防与干预的基础。尽管 NDDs 的成因尚未完全阐明,研究提示其发生受到遗传与环境因素的共同影响^[5-6]。空气污染作为一种可干预的环境暴露因素,逐渐引起高度重视。主要污染物包括颗粒物(particulate matter, PM)和氮氧化物(nitrogen oxides, NO_X),其中 PM 按直径可分为 PM_{10} 、 $PM_{2.5-10}$ 及 $PM_{2.5}$ ^[7]。已有调查发现, $PM_{2.5}$ 暴露与 ASD 发生风险升高^[8-9]、 NO_2 与 ADHD 发生风险增加有关^[10],亦有研究提示 $PM_{2.5}$ 可诱发 TS 相关症状^[11]。但观察性研究难以排除混杂偏倚,尚不足以确立稳健的因果推论。孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)通过遗传变异在个体间的自然随机分配,降低混杂因素的干扰,用于探索暴露与结局之间的潜在因果关系^[12-13]。基于此,本研究采用双样本 MR 法,系统评估 $PM_{2.5}$ 、 $PM_{2.5-10}$ 、 PM_{10} 、 NO_2 与 NO_X 5 类空气污染物与 ASD、ADHD 及 TS 3 种常见 NDDs 之间的潜在因果关联,旨在从遗传学角度探讨环境暴露在 NDDs 发生机制中的作用。

1 对象和方法

1.1 数据 本研究所使用的数据均来自已公开发表的全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS),研究对象均为欧洲血统个体。暴

露因素包括 5 类常见空气污染物: $PM_{2.5}$ 、 $PM_{2.5-10}$ 、 PM_{10} 、 NO_2 、 NO_X 。所用数据选自迄今为止样本量最大的相关 GWAS 研究,均采用英国医学研究委员会整合流行病学单位(Medical Research Council-Integrative Epidemiology Unit, MRC-IEU)基于土地利用回归模型进行估算,样本量范围为 423 796~456 380 人。见表 1。结局变量为 3 种主要 NDDs (ASD、ADHD、TS),均来自精神病基因组学联盟(Psychiatric Genomics Consortium, PGC),样本量分别为 10 610 例^[14]、43 350 例^[15]和 14 307 例^[16]。所有原始 GWAS 研究均已通过相应伦理委员会审批,并获得研究参与者的知情同意。样本采集流程、质量控制和统计分析方法详见原始研究文献。

表 1 MR 分析使用 GWAS 数据集的详细信息

Tab. 1 Detailed information on GWAS datasets used in the MR analysis

变量	类型	人种	样本量	SNP 数量	联盟
$PM_{2.5}$	暴露	欧洲人	423 796	9 851 867	MRC-IEU
$PM_{2.5-10}$	暴露	欧洲人	423 796	9 851 867	MRC-IEU
PM_{10}	暴露	欧洲人	455 314	9 851 867	MRC-IEU
NO_2	暴露	欧洲人	456 380	9 851 867	MRC-IEU
NO_X	暴露	欧洲人	456 380	9 851 867	MRC-IEU
ASD	结局	欧洲人	10 610	9 499 589	PGC
ADHD	结局	欧洲人	43 350	9 112 386	PGC
TS	结局	欧洲人	14 307	8 265 318	PGC

1.2 方法

1.2.1 研究设计 本研究采用双样本 MR 设计,将主要空气污染物作为暴露因素,ASD、ADHD 和 TS 作为结局变量,探讨其潜在的因果关系。通过 GWAS 公开数据库选取与暴露因素显著相关的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)作为工具变量(instrumental variables, IVs),并使用 TwoSampleMR 和 MR-PRESSO 软件包进行分析。MR 方法的核心在于构建符合因果推断前提的 IVs,需同时满足以下 3 项基本假设:1)相关性,即 IVs 须与暴露因素显著相关;2)独立性,即 IVs 不受任何潜在混杂因素的影响;3)排他性,即

IVs 对结局变量的作用完全通过暴露路径实现,而不直接影响结局本身。研究的具体分析流程见图 1。

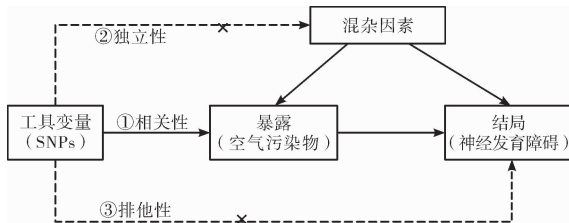


图 1 MR 分析的研究设计

Fig. 1 Study design of the MR analysis

1.2.2 工具变量的筛选 根据研究设计,本研究首先筛选与各暴露因素在全基因组水平上显著相关的 SNPs ($P < 5 \times 10^{-6}$) 作为初步 IVs。为满足独立性假设,避免因连锁不平衡(linkage disequilibrium, LD)造成偏倚,设置 LD 剪枝参数为 $r^2 < 0.001$ 、遗传距离阈值为 10 000 kb,以保证所选 SNP 之间相互独立。并对暴露与结局数据进行等位基因协调处理,统一效应方向,同时剔除中等等位基因频率的回文 SNP。为防止弱 IVs 偏倚,本研究计算 F 统计量 ($F = \beta^2 / \text{se}^2$),并以 F 值大于 10 作为筛选标准,以确保 IVs 具有足够的解释力和估计稳定性^[17]。

1.3 质量控制 通过 Cochran's Q 检验评估 IVs 之间的异质性,若 $P < 0.05$,提示存在显著异质性,则报告逆方差加权法(inverse variance weighting, IVW)随机效应模型结果;反之,则采用固定效应模型结果。水平多效性通过 MR-Egger 回归模型的截距项进行检验,若截距项接近 0 且 $P > 0.05$,则提示未检测到显著的水平多效性。此外,采用 MR-PRESSO 方法对所有路径进行多效性敏感性分析,包括全局检验、异常 SNP 识别及畸变检验,置换次数设为 5 000,显著性阈值为 0.05。若未检出显著异常 SNP,则不对因果估计结果进行修正,保留原始 IVW 模型结果作为主分析^[18]。为判断模型对个别 IVs 的依赖性,还实施留一法(leave-one-out)分析,即逐一剔除每个 SNP,重新计算其余 SNP 的合并效应,以判断是否存在单一 SNP 对整体因果估计产生显著影响。

1.4 统计学方法 通过 R4.2.1 软件,借助 TwoSampleMR 和 MR-PRESSO 软件包进行数据分析。分别应用 IVW、MR-Egger 回归、加权中位数法(weighted median, WM)、加权模式法(weighted mode)及简单模式法(simple mode)5 种方法,评估

空气污染物与 NDDs 之间的因果关系。所有方法的效应值均以比值比(odds ratio, OR)及其 95% 置信区间(95% confidence interval, 95% CI)表示。鉴于 IVW 法具有较高的敏感性及应用基础,当各方法结果不一致时,本研究以 IVW 法的结果为最终判断依据^[19]。

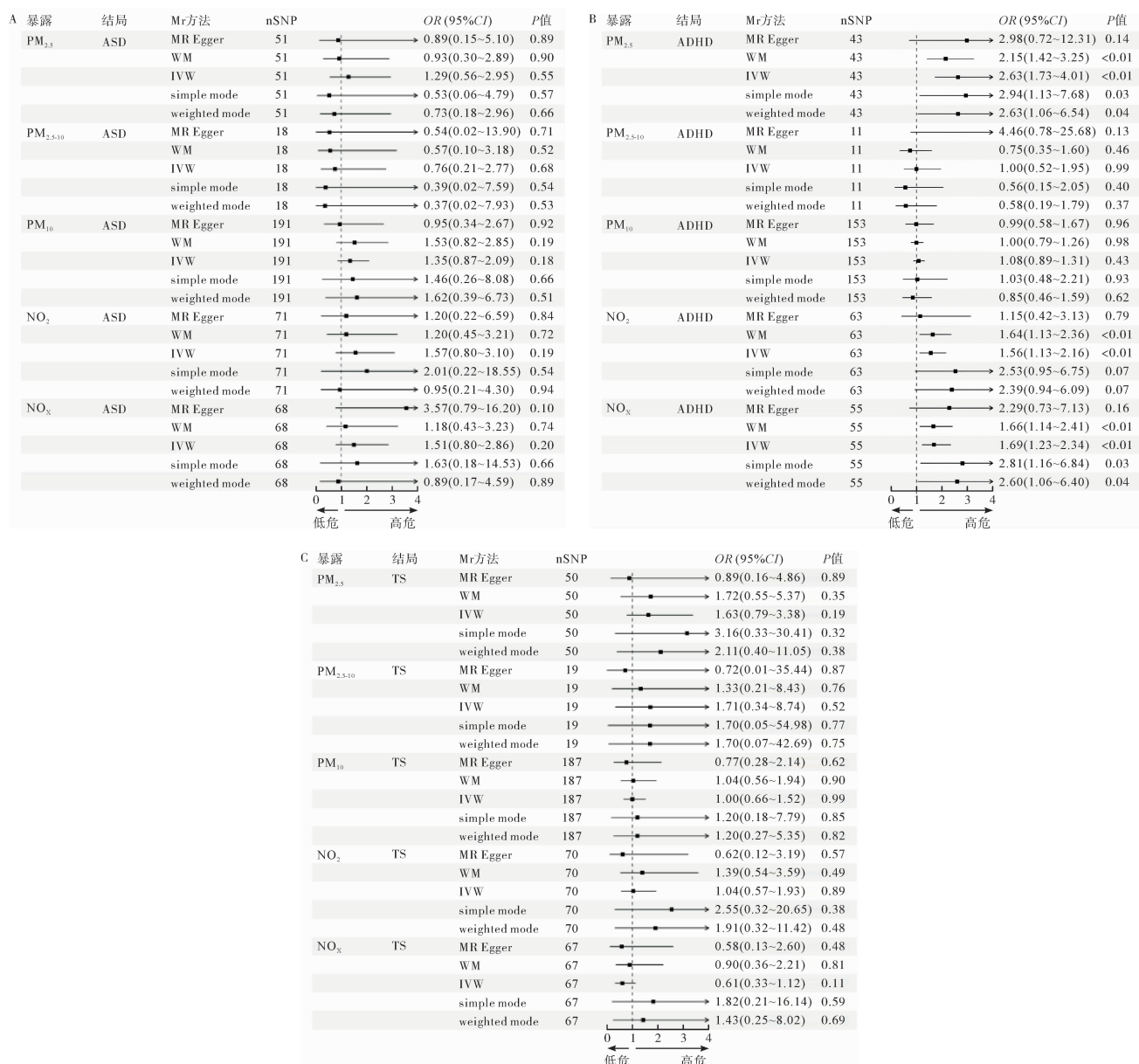
2 结果

2.1 工具变量 本研究根据 IVs 选取标准,所有纳入 SNPs 的 F 值均大于 10,表明各 IVs 与暴露变量之间存在较强相关性,不存在弱 IVs 偏倚的风险。最终纳入分析的 SNPs 详细数量见图 2。

2.2 MR 分析 IVW 分析结果显示 $\text{PM}_{2.5}$ ($\text{OR} = 2.63, 95\% \text{CI}: 1.73 \sim 4.01, P < 0.01$)、 NO_2 ($\text{OR} = 1.56, 95\% \text{CI}: 1.13 \sim 2.16, P < 0.01$)和 NO_x ($\text{OR} = 1.69, 95\% \text{CI}: 1.23 \sim 2.34, P < 0.01$)暴露与 ADHD 发病存在显著因果关系,提示三者均会增加 ADHD 的发病风险。其中, $\text{PM}_{2.5}$ 和 NO_x 暴露与 WM、简单模式法及加权模式法中亦得到支持($P < 0.05$), NO_2 在 WM 法中的效应方向与 IVW 一致,且具有统计学意义($P < 0.05$),其余方法结果亦呈相同趋势,提示 IVW 的分析结果具有良好的稳健性。此外, $\text{PM}_{2.5-10}$ 和 PM_{10} 与 ADHD 之间未观察到显著因果关联($P > 0.05$),5 种空气污染物与 TS、ASD 之间,IVW 方法均未检出统计学意义的因果关系($P > 0.05$),提示其因果关系尚不明确。见图 2。

2.3 异质性检验及多效性检验 MR-Egger 回归结果显示,各路径的截距项均接近 0 且 $P > 0.05$,未检出显著的水平多效性。Cochran's Q 检验结果显示 $\text{PM}_{2.5}$ 、 PM_{10} 、 NO_2 、 NO_x 与 ADHD ($P < 0.01$), $\text{PM}_{2.5}$ 与 ASD ($P = 0.01$), $\text{PM}_{2.5-10}$ 与 TS ($P = 0.01$)之间存在异质性,因此上述路径的因果估计采用 IVW 随机效应模型以增强稳健性。MR-PRESSO 分析结果显示 $\text{PM}_{2.5}$ 、 PM_{10} 、 NO_2 、 NO_x 与 ADHD 的因果路径在全局检验中均达到统计学意义($P < 0.01$),并在异常值检测中识别出 1~3 个潜在异常 SNP。失真检验结果显示,异常 SNP 剔除前后因果效应估计之间的差异无统计学意义($P > 0.05$),表明在当前模型假设下,剔除个别异常 IVs 并未显著改变因果效应方向与效应量大小,说明原始 MR 估计具有较强的稳健性。见表 2。

2.4 敏感性分析 留一法分析结果显示,去除任何 SNP 后,其余 SNP 合并效应估计与总体结果方向一致,且效应范围相近,未观察到对因果效应产生显著影响的单一 SNP。见图 3。



注:A为空气污染物与ASD的MR结果;B为空气污染物与ADHD的MR结果;C为空气污染物与TS的MR结果。

图2 空气污染物与NDDs的MR分析结果森林图

Fig. 2 Forest plot of MR analysis results for associations between air pollutants and NDDs

3 讨论

本研究基于双样本MR方法,系统评估了PM_{2.5}、PM_{2.5-10}、PM₁₀、NO₂、NO_x等主要空气污染物与常见NDDs(ADHD、ASD、TS)之间的潜在因果关系。结果显示,PM_{2.5}、NO₂和NO_x暴露与ADHD风险呈现出显著正向因果效应,主要分析模型(IVW)结果具有统计学意义,且在WM法、加权模式法等多种估计方法中方向一致。相较之下,空气污染物与ASD、TS的因果关联未达到统计学意义。本研究从遗传流行病学视角拓展了空气污染对NDDs影响的研究证据,为公共卫生政策制定和儿

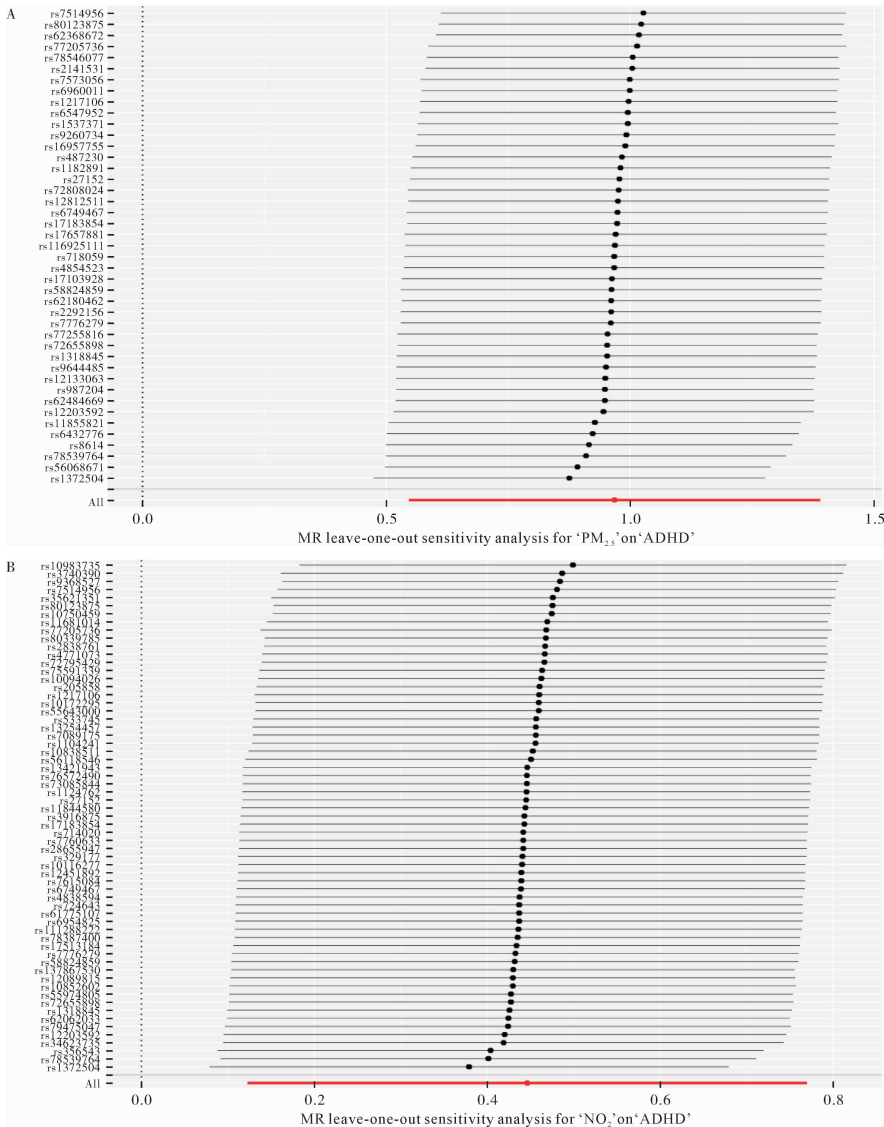
童早期发展环境的优化提供理论依据。

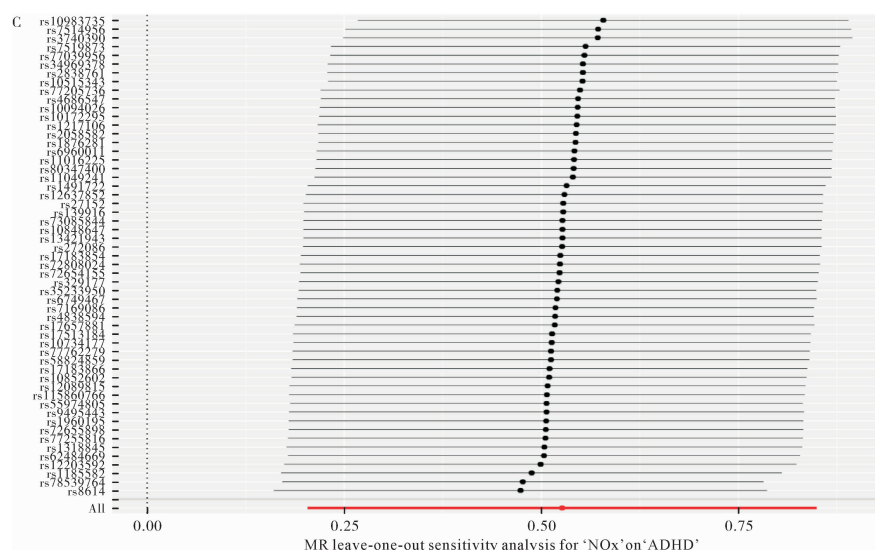
3.1 PM_{2.5}与ADHD的因果关联及潜在机制 本研究结果与多项系统综述一致,从遗传因果层面支持PM_{2.5}作为ADHD风险因素的角色^[20-21]。观察性研究亦表明,产前及儿童早期PM_{2.5}暴露水平越高,ADHD发病风险越高^[20-21]。基于中国学龄期儿童的横断面研究亦提示,长期PM_{2.5}暴露与ADHD症状呈正向关联^[22-23]。在潜在作用路径上,PM_{2.5}因其粒径微小、穿透力强,可通过肺泡进入血液循环,跨越血脑屏障,作用于包括前额叶皮层在内的注意调节脑区;也可经嗅神经途径由鼻腔直接进入中枢神经系统^[24]。动物研究显示,PM_{2.5}可通过多种神

表 2 MR 敏感性分析
Tab. 2 MR sensitivity analyses

结局	暴露	多效性检验		异质性检验		MR-PRESSO 分析		
		Egger 截距	P 值	Q	P 值	全局检验 P 值	异常 SNP	失真检验 P 值
ASD	PM _{2.5}	<0.01	0.64	75.52	0.01	0.02	NA	NA
	PM _{2.5-10}	<0.01	0.82	7.16	0.98	0.98	NA	NA
	PM ₁₀	<0.01	0.46	213.26	0.12	0.05	NA	NA
	NO ₂	<0.01	0.73	82.14	0.15	0.18	NA	NA
	NO _X	-0.01	0.22	68.91	0.41	0.42	NA	NA
ADHD	PM _{2.5}	<0.01	0.86	102.82	<0.01	<0.01	rs1372504 rs56068671 rs78539764	0.08
	PM _{2.5-10}	-0.03	0.11	15.20	0.13	0.17	NA	NA
	PM ₁₀	<0.01	0.71	239.74	<0.01	<0.01	rs1381273	0.88
	NO ₂	<0.01	0.53	123.11	<0.01	<0.01	rs1372504 rs75359967 rs78539764 rs10983735	0.16
	NO _X	<0.01	0.59	95.30	<0.01	<0.01		0.73
TS	PM _{2.5}	0.01	0.44	56.16	0.22	0.11	NA	NA
	PM _{2.5-10}	0.02	0.64	34.01	0.01	0.01	NA	NA
	PM ₁₀	<0.01	0.58	206.96	0.14	0.06	NA	NA
	NO ₂	<0.01	0.51	69.67	0.45	0.40	NA	NA
	NO _X	<0.01	0.94	54.98	0.83	0.79	NA	NA

注:NA 表示未检测出异常 SNP 或未满足检验条件。





注:A 为 $PM_{2.5}$ 与 ADHD 留一法检验结果;B 为 NO_2 与 ADHD 留一法检验结果;C 为 NO_x 与 ADHD 留一法检验结果。

图 3 $PM_{2.5}$ 、 NO_2 、 NO_x 与 ADHD 留一法检验结果

Fig. 3 Leave-one-out analysis results for the associations between $PM_{2.5}$, NO_2 , NO_x exposure and ADHD

经毒性机制干扰神经发育过程,包括诱导神经炎症、活性氧生成、白质损伤、DNA 甲基化改变、神经元凋亡及神经递质系统紊乱等^[24-25]。

3.2 氮氧化物(NO_2 、 NO_x)与 ADHD 的因果关联及潜在机制 在本研究中, NO_2 和 NO_x 均与 ADHD 风险呈显著正向因果关联,提示对于相关环境污染源应予以高度关注。既往研究发现 NO_2 暴露水平升高增加 ADHD 的发病风险,且呈现出一定的剂量-反应关系,提示其可能具有复杂的非线性影响机制^[26-27]。 NO_2 暴露被证实与儿童注意力功能受损密切相关,长期处于高浓度 NO_2 环境中的儿童在视觉注意任务中表现较差,短期暴露则与执行功能下降及错误率上升显著相关^[10]。 NO_2 吸入可诱发氧化应激,促进活性氧生成并损害脑组织结构^[28]。该过程常伴随线粒体功能障碍,干扰神经元能量代谢,影响神经元正常活动,尤其是注意调节与冲动控制相关神经环路的功能^[29]。而且氮氧化物与其他 NO_x 组分可与空气中的挥发性有机化合物反应生成二次颗粒物,进一步增强其神经毒性潜势^[29]。因此, NO_x 可与 $PM_{2.5}$ 形成协同效应,共同介入 ADHD 的发生与进展,增加神经发育系统的毒理负荷与易感性。

3.3 ASD 和 TS 未发现显著因果效应的解释 本研究未发现常见空气污染物与 ASD 或 TS 之间存在显著因果效应,与既往文献结论中不一致的现象相符。部分观察性研究支持其相关性^[30],亦有研究未发现关联^[31]。神经机制的差异性是导致因果效应缺失的重要原因之一。ASD 涉及突触可塑性受损、神经网络连接异常及感知觉整合障碍^[1,32],而 TS 主

要表现为皮质-基底节-丘脑回路的运动节律异常^[4],其易感脑区与 PM 或 NO_x 主要作用区域或存在差异。此外,本研究使用的暴露指标为长期平均水平,难以捕捉胎儿期、突触修剪期等关键发育窗口的高敏感暴露效应^[33-34],从而限制了对潜在因果关联的探测。

3.4 环境干预与儿童公共卫生政策的启示 本研究揭示,空气污染(尤其是 $PM_{2.5}$ 和氮氧化物)与 ADHD 之间存在潜在因果关系,为儿童发育环境管理与风险干预提供重要的理论依据。鉴于空气污染具备高度可干预性,公共卫生政策应聚焦于发育敏感期的暴露控制,推动城市空气质量改善、儿童暴露防护与环境监测体系建设,促进健康友好型养育环境的形成,以促进儿童神经健康与认知发展。

本研究存在以下局限性:一是 GWAS 数据来源于欧洲人群,遗传结构与环境暴露差异可能影响结果的外推性。二是 MR 方法估计的是长期平均暴露效应,难以反映高敏感窗口期的短时暴露影响。未来研究应扩大样本覆盖范围,纳入多民族、多地区人群,以提升研究结论的普适性与现实应用价值。同时可聚焦不同 NDD 亚型的暴露敏感窗口,结合更高时空分辨率的暴露评估及基因-环境交互模型,提升因果推断的精准性。联合多维度数据探索更为精细的病因图谱,推动从风险识别到机制解析再到干预路径的系统性研究。

参考文献

- [1] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5[M]. 5th ed. Washington

- DC; American Psychiatric Pub, 2013; 50-59.
- [2] Sigurdardottir KR, Hannesdottir DK, Hauksdottir B, et al. Incidence, co-occurring psychiatric conditions, and sex differences in young people without intellectual impairment who are autistic, ADHD, or autistic-ADHD: A population-based cross-sectional study in Iceland[J]. *Lancet Child Adolesc Health*, 2025, 9(7): 459-469.
 - [3] Ayano G, Demelash S, Gizachew Y, et al. The global prevalence of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: An umbrella review of Meta-analyses[J]. *J Affect Disord*, 2023, 339: 860-866.
 - [4] Johnson KA, Worbe Y, Foote KD, et al. Tourette syndrome: Clinical features, pathophysiology, and treatment[J]. *Lancet Neurol*, 2023, 22(2): 147-158.
 - [5] Gidziela A, Ahmadzadeh YI, Michelini G, et al. A Meta-analysis of genetic effects associated with neurodevelopmental disorders and co-occurring conditions[J]. *Nat Hum Behav*, 2023, 7(4): 642-656.
 - [6] Marshall M. The hidden links between mental disorders[J]. *Nature*, 2020, 581(7806): 19-21.
 - [7] 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.
 - Jiang YY, Tong J, Tao FB. Research progress on early-life exposure to air pollutants and neurodevelopmental disorders in children[J]. *Environ Occup Med*, 2024, 41(7): 828-833. (in Chinese)
 - [8] O'Sharkey K, Mitra S, Chow T, et al. Air pollution and autism spectrum disorder: Unveiling multipollutant risks and sociodemographic influences in California[J]. *Environ Health Perspect*, 2025, 133(6): 67010.
 - [9] Murphy MS, Abdulaziz KE, Lavigne É, et al. Association between prenatal air pollutant exposure and autism spectrum disorders in young children: A matched case-control study in Canada[J]. *Environ Res*, 2024, 261: 119706.
 - [10] Compa M, Baumbach C, Kaczmarek-Majer K, et al. Air pollution and attention in Polish schoolchildren with and without ADHD[J]. *Sci Total Environ*, 2023, 892: 164759.
 - [11] Chang YT, Jung CR, Chang YC, et al. Prenatal and postnatal exposure to PM_{2.5} and the risk of tic disorders[J]. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 2023, 37(3): 191-200.
 - [12] Skrivankova VW, Richmond RC, Woolf BAR, et al. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology using mendelian randomization: The STROBE-MR statement[J]. *JAMA*, 2021, 326(16): 1614-1621.
 - [13] Wootton RE, Jones HJ, Sallis HM. Mendelian randomisation for psychiatry: How does it work, and what can it tell us? [J]. *Mol Psychiatry*, 2022, 27(1): 53-57.
 - [14] Autism Spectrum Disorders Working Group of The Psychiatric Genomics Consortium. Meta-analysis of GWAS of over 16 000 individuals with autism spectrum disorder highlights a novel locus at 10q24.32 and a significant overlap with schizophrenia[J]. *Mol Autism*, 2017, 8: 21.
 - [15] Demontis D, Walters GB, Athanasiadis G, et al. Genome-wide analyses of ADHD identify 27 risk loci, refine the genetic architecture and implicate several cognitive domains [J]. *Nat Genet*, 2023, 55(2): 198-208.
 - [16] Yu D, Sul JH, Tsetsos F, et al. Interrogating the Genetic determinants of Tourette's syndrome and other Tic disorders through genome-wide association studies [J]. *Am J Psychiatry*, 2019, 176(3): 217-227.
 - [17] Garfield V, Salzmänn A, Burgess S, et al. A guide for selection of genetic instruments in mendelian randomization studies of type 2 diabetes and HbA1c: Toward an integrated approach[J]. *Diabetes*, 2023, 72(2): 175-183.
 - [18] Burgess S, Foley CN, Allara E, et al. A robust and efficient method for Mendelian randomization with hundreds of genetic variants[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 376.
 - [19] Lin Z, Deng Y, Pan W. Combining the strengths of inverse-variance weighting and Egger regression in Mendelian randomization using a mixture of regressions model[J]. *PLoS Genet*, 2021, 17(11): e1009922.
 - [20] Chen WJ, Rector-Houze AM, Guxens M, et al. Susceptible windows of prenatal and postnatal fine particulate matter exposures and attention-deficit hyperactivity disorder symptoms in early childhood[J]. *Sci Total Environ*, 2024, 912: 168806.
 - [21] Zhao J, He T, Wang F, et al. Association of prenatal and postnatal exposure to air pollution with clinically diagnosed attention deficit hyperactivity disorder: A systematic review [J]. *Front Public Health*, 2024, 12: 1396251.
 - [22] Chen YC, Gui ZH, Bao WW, et al. Chronic exposure to indoor air pollutants in association with attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in Chinese schoolchildren: A cross-sectional study [J]. *Neurotoxicology*, 2023, 94: 182-190.
 - [23] Zeng HX, Meng WJ, Zeng QG, et al. Long-term effects of PM(2.5) constituents on childhood attention deficit hyperactivity disorder: Evidence from a large population-based study in the Pearl River Delta Region, China[J]. *Environ Res*, 2025, 277: 121641.
 - [24] Chauhan R, Dande S, Hood DB, et al. Particulate matter 2.5 (PM_{2.5})-associated cognitive impairment and morbidity in humans and animal models: A systematic review[J]. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*, 2025, 28(4): 233-263.
 - [25] Liu F, Liu C, Liu Y, et al. Neurotoxicity of the air-borne particles: From molecular events to human diseases[J]. *J Hazard Mater*, 2023, 457: 131827.
 - [26] Thygesen M, Holst GJ, 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.
 - [27] Min JY, Min KB. Exposure to ambient PM₁₀ and NO₂ and the incidence of attention-deficit hyperactivity disorder in childhood[J]. *Environ Int*, 2017, 99: 221-227.
 - [28] Dang J, Wang Y, Ma N, et al. The impact of long-term exposure to NO₂, O₃, and their oxidative potential on adolescents' mental health, and the protective role of school-based greenness[J]. *Environ Int*, 2025, 195: 109212.

- interaction in mother-twin infant dyads and maternal mental health[J]. Arch Womens Ment Health, 2020, 23(5): 665-671.
- [11] 张建端.《12~36 月龄幼儿情绪社会性评估量表》修订研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2008.
- Zhang JD. Revision of the Social-Emotional Assessment Scale for 12-36 months old children[D]. Wuhan: Huazhong University of Science and Technology, 2008. (in Chinese)
- [12] 任文香. 幼儿母亲亲职压力、因应策略与亲子关系满意之间关系研究[D]. 中国台湾: 台湾师范大学, 1995.
- Ren WX. A study on the relationship between parenting stress, coping strategies and parent-child relationship satisfaction among young mothers[D]. Taiwan: Taiwan Normal University, 1995. (in Chinese)
- [13] 黄楹, 张海峰, 童连. 婴幼儿回应性照护评价量表的初步编制与评价[J]. 中国儿童保健杂志, 2022, 30(4): 386-391.
- Huang Y, Zhang HF, Tong L. Development and evaluation of the Responsive Caregiving Assessment Scale for infants and young children[J]. Chin J Child Health Care, 2022, 30(4): 386-391. (in Chinese)
- [14] Eisenberg N. Findings, issues, and new directions for research on emotion socialization[J]. Dev Psychol, 2020, 56: 664-670.
- [15] World Health Organization. Nurturing care for early childhood development: A framework for helping children survive and thrive to transform health and human potential: Executive summary[M]. Geneva: World Health Organization, 2018: 12.
- [16] 于海燕, 王瑞玲, 郑硕, 等. 回应性照护在母亲反思功能与幼儿社会情绪能力间的中介作用[J]. 中国儿童保健杂志, 2024, 32(12): 1294-1299.
- Yu HY, Wang RL, Zheng S, et al. Mediating effect of responsive caregiving between maternal reflective functioning and young children's social-emotional competence[J]. Chin J Child Health Care, 2024, 32(12): 1294-1299. (in Chinese)
- [17] 祁月, 张羽頔, 蒋子晗, 等. 2 月龄时回应性照护对婴儿 6 个月内发育影响的出生队列研究[J]. 中国儿童保健杂志, 2020, 28(1): 23-27.
- Qi Y, Zhang YD, Jiang ZH, et al. Effects of responsive caregiving at 2 months of age on infant development within 6 months: A birth cohort study[J]. Chin J Child Health Care, 2020, 28(1): 23-27. (in Chinese)
- [18] Wang X. Maternal parenting stress, children's social competence, and externalizing problems: A three-wave longitudinal study in intimate partner violence affected families[J]. Child Abuse Negl, 2025, 166: 107525.
- [19] Lin SC, Kehoe C, Pozzi E, et al. Research review: Child emotion regulation mediates the association between family factors and internalizing symptoms in children and adolescents-a Meta-analysis[J]. J Child Psychol Psychiatry, 2024, 65(3): 260-274.
- [20] Pan B, Gong Y, Wang Y, et al. The impact of maternal parenting stress on early childhood development: The mediating role of maternal depression and the moderating effect of family resilience[J]. BMC Psychol, 2025, 13: 277.
- [21] Marsh S, Dobson R, Maddison R. The relationship between household chaos and child, parent, and family outcomes: A systematic scoping review[J]. BMC Public Health, 2020, 20(1): 513.
- [22] Wang B, Chen L, Hu C, et al. Parenting styles and adolescent coping methods: A comparative study of non-suicidal self-injury and distinct groups[J]. BMC Psychiatry, 2025, 25(1): 611.
- [23] Pedro MF, Ribeiro T, Shelton KH. Marital satisfaction and partners' parenting practices: The mediating role of coparenting behavior[J]. J Fam Psychol, 2012, 26(4): 509-522.
- [24] Zou S, Zou X, Zhang R, et al. Maternal depression and early childhood development among children aged 24 - 59 months: The mediating effect of responsive caregiving[J]. Ann Gen Psychiatry, 2024, 23(1): 30.
- [25] Ward KP, Lee SJ. Mothers' and fathers' parenting stress, responsiveness, and child wellbeing among low-income families[J]. Child Youth Serv Rev, 2020, 116: 105218.
- [26] Piccolo LR, Roby E, Canfield CF, et al. Supporting responsive parenting in real-world implementation: Minimal effective dose of the video interaction project[J]. Pediatr Res, 2024, 95(5): 1295-1300.

收稿日期: 2025-05-20 修回日期: 2025-12-03 本文编辑: 李少闻

(上接第 158 页)

- [29] Lane M, Oyster E, Luo Y, et al. The effects of air pollution on neurological diseases: A narrative review on causes and mechanisms[J]. Toxics, 2025, 13(3): 207.
- [30] 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.
- [31] 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.
- [32] Hirota T, King BH. Autism spectrum disorder: A review[J]. JAMA, 2023, 329(2): 157-168.
- [33] Ha S. Air pollution and neurological development in children[J]. Dev Med Child Neurol, 2021, 63(4): 374-381.
- [34] Morrel J, Dong M, Rosario MA, et al. A systematic review of air pollution exposure and brain structure and function during development[J]. Environ Res, 2025, 275: 121368.

收稿日期: 2025-05-30 修回日期: 2025-10-11 本文编辑: 李少闻