·荟萃分析·

父母孕产期及环境危险因素与儿童孤独症发生关系的 Meta 分析

黎帅[1]，黄启军[1]，夏宇[1]，刘振寰[2]

1. 长沙县妇幼保健院儿童康复科，湖南 长沙 410100；2. 广州中医药大学附属南海妇产儿童医院儿童康复科

摘 要：目的 通过 Meta 评价儿童孤独症的父母孕产期及环境高危因素，为儿童孤独症的预防及早期发现提供科学循证依据。**方法** 分别检索万方、维普、CNKI 及 PubMed 数据库中的中英文病例对照研究，评价文献质量，搜集风险条目，运用 Review manager 5.3 软件统计分析数据，计算 *OR* 值及其 95%*CI*。**结果** 最终纳入 15 篇文献，累计观察组病例 1 758 例，对照组健康儿童 7 848 例，涉及 6 个国家。资料分析显示，父亲年龄>35 岁（*OR*=2.60，95%*CI*：1.58～4.61）、母孕期情绪不良史（焦虑、抑郁、压力大）（*OR*=3.06，95%*CI*：2.23～4.20）、母孕期主被动吸烟史（*OR*=3.57，95%*CI*：2.68～4.75）、父亲性格内向（*OR*=2.55，95%*CI*：1.35～4.78）、母亲人工流产史（*OR*=3.76，95%*CI*：2.54～5.57）、母亲职业毒物暴露史（*OR*=2.24，95%*CI*：1.35～3.70）、孕期疾病史（妊娠期高血压、糖尿病、甲减等）（*OR*=2.47，95%*CI*：1.22～4.98）、母亲怀孕 6 月内接触电离辐射（经常使用电脑）（*OR*=2.35，95%*CI*：1.39～3.98）、家族中有精神疾病病史（*OR*=8.26，95%*CI*：2.90～23.50）、母孕期用药史（抗感染药、激素类）（*OR*=5.24，95%*CI*：2.50～10.96）10 项因素与儿童孤独症的发生风险相关（*P*<0.05）。**结论** 父母孕产期及环境不良因素与儿童孤独症的发病密切相关，在母亲孕期应积极监测高危风险因素的暴露，减少、减低患病诱因，对高危群体应早期监测其发育行为发展轨迹，早发现、早干预。

关键词： 儿童孤独症；环境因素；孕产期因素；Meta 分析

中图分类号：R749.94 **文献标识码：**A **文章编号：**1008-6579(2024)10-1122-06 doi:10.11852/zgetbjzz2023-1172

Meta-analysis of the correlation of prenatal, perinatal and environmental risk factors with childhood autism

LI Shuai[1], HUANG Qijun[1], XIA Yu[1], LIU Zhenhuan[2]

1. Department of Children's Rehabilitation, Changsha County Maternal and Child Health Hospital, Changsha, Hunan 410100, China; 2. Department of Children's Rehabilitation, Nanhai Maternity and Children's Hospital Affiliated to Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine

Corresponding author: LIU Zhenhuan, Email: lzh1958424@163.com

Abstract: Objective To assess the association of maternal and environmental factors with the risk of autism in children, thereby informing strategies for prevention and early intervention. **Methods** A comprehensive search was conducted for case-control studies in both Chinese and English, utilizing databases including Wanfang, VIP, CNKI, and PubMed. The quality of the retrieved literature was rigorously assessed, and relevant risk factors were extracted for analysis. Statistical evaluation was performed using Review Manager 5.3, focusing on odds ratios (*OR*) and 95% confidence intervals (*CI*) as primary measures. **Results** Fifteen articles, encompassing a total of 1 758 cases in the observation group and 7 848 healthy children in the control group from six countries, were included in the final analysis. The results indicated significant associations between autism and several factors, including paternal age over 35 years old (*OR*=2.60, 95%*CI*: 1.58 - 4.61), maternal emotional disorders during pregnancy (anxiety, depression, stress) (*OR*=3.06, 95%*CI*: 2.23 - 4.20), maternal smoking (active and passive) during pregnancy (*OR*=3.57, 95%*CI*: 2.68 - 4.75), paternal introversion (*OR*=2.55, 95%*CI*: 1.35 - 4.78), history of maternal induced abortion (*OR*=3.76, 95% *CI*: 2.54 - 5.57), and maternal occupational exposure to toxins (*OR*=2.24, 95%*CI*: 1.35 - 3.70). Additional significant associations were observed with maternal pregnancy-related diseases (hypertension, diabetes, hypothyroidism, etc.) (*OR*=2.47, 95%*CI*: 1.22 - 4.98), maternal exposure to ionizing radiation (including frequent computer use) during the first six months of pregnancy (*OR*=2.35, 95%*CI*: 1.39 - 3.98), family history of mental illness (*OR*=8.26, 95%*CI*: 2.90 - 23.50), and maternal use of certain medications (anti-infective drugs, hormones) (*OR*=5.24, 95%*CI*: 2.50 - 10.96). **Conclusions**

基金项目：湖南省残联康复课题（2023XK0317，2023XK0328）；湖南省卫生健康委科研项目（D202319017653）；长沙市中医药科研课题（B202206）

作者简介：黎帅（1990-），女，主治医师，硕士学位，主要研究方向为儿童发育行为常见疾病机理与临床研究。

通信作者：刘振寰，E-mail：lzh1958424@163.com

The findings suggest a complex interplay of genetic, environmental and maternal health factors in the etiology of childhood autism. Early identification and mitigation of these risk factors, alongside vigilant monitoring during pregnancy, are imperative for reducing the incidence of autism and improving child health outcomes.

Keywords: childhood autism; environmental factors; maternal factors; Meta-analysis

孤独症谱系障碍(autism spectrum disorder, ASD)是发生于婴幼儿时期的较为严重的一种精神发育障碍性疾病,ASD 的特点是缺乏沟通和社会互动,并存在重复和限制性行为[1]。儿童孤独症是孤独症谱系障碍的一种类型,根据中国残联的数据,儿童孤独症已占我国精神残疾首位,我国最新发布的 6～12 岁儿童患病率数据是 0.7%[2]。而在国际上,据美国疾病预防和控制中心 2020 年的流行病学调查显示,目前美国 8 岁以上儿童孤独症的发病率约为 2.76%,即每 36 个 8 岁儿童中就有 1 个患有孤独症[3]。在这一患病率不断上升的情况下,与之相对的却是家庭及社会治疗孤独症的经济开支的不断增加,在 2015 年,美国社会因孤独症造成的经济负担就高达 268 亿美元,占国内生产总值(Gross Domestic Product, GDP) 的 0.884%～2.009%,而到 2025 年,这个数字预计会达到 461 亿美元,占总 GDP 的 0.982%～3.600%[4-5]。目前,ASD 的临床诊断主要是基于社交、交际和行为缺陷的症状严重程度,尚缺乏有效的客观的影像及生物学检查指标,因而基于对 ASD 发病风险因素的调查是非常有必要的。关于孤独症的发病因素国内外研究进展普遍认为与产前及遗传高危因素的暴露有关[6-7],本文纳入了 2013 年 1 月 1 日—2023 年 8 月 1 日近十年的国内外关于儿童孤独症产前及孕期风险因素的病例对照研究,旨在探索孤独症孕产期、环境可能的高危风险因素,从而为孤独症的早期筛查提供前瞻性的追踪和预警方法。

1　资料与方法

1.1　检索策略　分别在万方数据库、维普数据库、中国期刊全文数据库(China National Knowledge Infrastructure, CNKI)及 PubMed 等数据库中检索父母孕产期及环境因素与儿童孤独症发生的关系的相关研究文献。选用主题词联合自由词的方法进行文献检索。中文检索词为:孤独症谱系障碍、孤独症、自闭症、父母、母亲、父亲、危险因素、环境因素、孕期,同时采用篇名结合关键词、主题词的检索方法。以 CNKI 为例:检索策略为(篇名＝父母 AND 篇名＝孤独症谱系障碍 OR 篇名＝自闭症 AND 篇名＝风险因素 OR 关键词＝高危因素 OR 篇名＝孕产期)。英文检索词为 autism spectrum disorders、autistic spectrum disorder、disorders、autistic spectrum、risk factor、factor、risk、social risk factors、risk scores、risk factor scores、mother、father、parent,例如:("Parents"[MeSH Terms]AND (("autism spectrum disorder"[MeSH Terms]OR ("autism"[Title/Abstract]) AND "spectrum"[All Fields]AND "disorder"[Title/Abstract]) OR "autism spectrum disorder"[All Fields]) OR "risk factors"[Title/Abstract]OR ("risk"[Title/Abstract] AND "factor"[Title/Abstract]) OR "risk factor"[Title/Abstract]。检索式根据不同数据库适当调整,检索日期为 2013 年 1 月 1 日—2023 年 8 月 1 日。

1.2　文献标准　1)纳入标准　①研究设计:国内外发表的基于回顾性病例对照的针对典型儿童孤独症的相关父母家族史、父母患病史、生活习惯、生活环境、母孕期患病及父母性格、情绪高危风险因素的研究;②研究对象:观察组为孤独症儿童,对照组为健康正常儿童;③诊断标准:儿童孤独症的诊断标准至少有美国精神疾病诊断与统计手册(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM)的诊断标准第 4 版或第 5 版(DSM-Ⅳ或 DSM-5)、疾病和有关健康问题的国际统计分类(International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, ICD)做的诊断标准第 9 版或第 10 版(ICD-9 或 ICD-10)中的一项;④结局指标:运用统计学方法,有明确的病例组和对照组样本量或优势比值(odds ratio, OR)值及置信区间(confidence interval, *CI*),并得出一定的研究结论。2)排除标准　①临床诊断与治疗相关文献;②与本研究无关的危险因素;③硕博士学位论文、会议论文、综述类文献;④无法阅读全文的文献;⑤重复文献。

1.3　文献筛选　由双人独立从国内外各数据库运用检索词进行文献检索,纳入符合文献,全文阅读,将符合的文献进行数据资料的提取。运用 Microsoft Excel 2016 软件,对入选文章的作者、发表年份、地区、诊断标准、各因素中病例组和对照组的人数,以及各因素的分类标准进行数据汇总录入。提取后再双方进行检查核对,对有异议文献资料由第 3 位再次进行审查、校对。

1.4　文献质量分析　对所有纳入的文献采用病例对照研究的文献质量评分 NOS 评价标准(Newcas-

tle Ottawa Scale)[8],评估纳入文献的偏倚风险。

1.5 统计学方法 应用 Review manager 5.3 软件对已经提取的数据进行录入和分析,对各危险因素进行单独的 Meta 分析,以 OR 值及其 95%*CI* 为观察指标。分别进行异质性检验、合并效应量分析、发表偏倚评估、敏感性分析、亚组分析。异质性分析默认为固定效应模型,若异质性≥50%,$P<0.05$,改用随机效应模型分析,运用 Meta 分析,调节变量进行敏感性分析,寻找异质性来源。运用漏斗图对纳入文献进行发表偏倚判断,对研究地区予以区分,进行亚组分析。$P<0.05$ 为有统计学意义。

2 结 果

2.1 纳入文献流程情况 本次研究共纳入中英文文献共计 585 篇,剔除不合标准和重复文献,最后纳入 15 篇文献,其中中文文献 9 篇,英文文献 6 篇。文献筛选流程详见图 1。

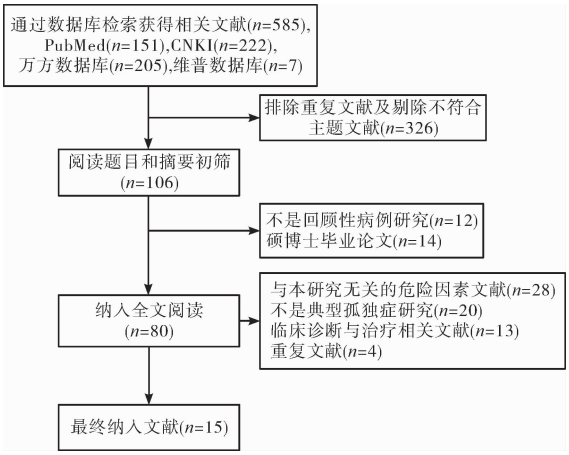


图 1 按照 PRISMA 指南的文献检索流程

Fig. 1 Literature retrieval process according to PRISMA guidelines

2.2 纳入研究基本情况 纳入研究全部为回顾性病例对照研究,共纳入 15 篇文献[9-23],纳入观察组病例 1 758 例,对照组健康儿童 7 848 例。

NOS 文献质量评价结果显示,研究文献存在有一定偏倚,主要偏倚原因是实验过程选择对象的偏倚和被调查对象回忆的偏倚,以及无有效应答即未记录随访结果。见表 1。

2.3 各危险因素异质性检验及 Meta 分析结果 对纳入 12 条危险因素进行异质性检验。结果显示:“母亲孕期年龄>35 岁”等 3 项因素存在高度异质性($I^2>50\%$,$P<0.05$);“父亲年龄>35 岁”等 9 条因素不存在异质性($I^2<50\%$,$P>0.05$)。进一步进行合并效应量分析发现,“母亲孕期年龄>35 岁”、“家庭月收入低于 3 000 元或没有小汽车(低收入家庭)”差异无统计学意义($P>0.05$),其他 10 项因素均有统计学意义($P<0.05$),是儿童孤独症父母孕产期及环境的高危风险因素。见表 2。

表 1 纳入研究基本情况

Tab. 1 Basic information of the included study

作者	发表年份	诊断标准	病例组	对照组	研究类型	研究地区	NOS 评分
冼丹霞[9]	2014	DSM-Ⅳ	165	320	1∶2病例对照	广东省广州市	8
董静怡[10]	2023	DSM-5	21	2 081	1∶10 病例对照	河北省唐山市	7
郑艳[11]	2014	ICD-10	52	52	1∶1病例对照	新疆维吾尔族自治区 乌鲁木齐市	7
郑冬梅[12]	2015	DSM-5	80	80	1∶1病例对照	黑龙江省佳木斯市	7
袁嫣[13]	2018	DSM-5	102	102	1∶1病例对照	陕西省西安市	6
毛燕燕[14]	2022	DSM-5	101	149	成组病例对照	上海市	7
李辉[15]	2023	DSM-5	25	3 798	成组病例对照	浙江省湖州市	6
钟丽霞[16]	2019	DSM-5	100	100	1∶1病例对照	湖南省长沙市	7
黄小玲[17]	2021	DSM-5	100	100	1∶2病例对照	广东省东莞市	7
Lubna Qutranji[18]	2021	DSM-5	56	85	成组病例对照	土耳其 北塞浦路斯	7
Perla Gerges[19]	2020	DSM-5	100	100	1∶1病例对照	黎巴嫩	7
Imen Hadjkacema[20]	2016	DSM-5	50	51	1∶1病例对照	突尼斯	7
Guiqin Duan[21]	2014	DSM-5	286	286	1∶1病例对照	中国郑州	9
Zenghua Yong[22]	2021	DSM-5	177	201	1∶2病例对照	中国徐州	7
Sepideh Saroukhani[23]	2020	DSM-5	343	343	1∶1病例对照	美国、牙买加	9

2.4 敏感性分析和发表偏倚分析 采用模型转换和依次剔除单个研究方法进行敏感性分析,发现“母亲孕期年龄>35 岁”、“父亲性格内向”、家庭月收入低于 3 000 元或没有小汽车(低收入家庭)、“孕期疾病史(妊娠期高血压、糖尿病、甲减等)”,各有 1 项研究被剔除后会对结果产生影响,森林图的方向发生本质性的改变,提示 3 项因素结果稳定性差,数据敏感性高,其余 8 项因素结果稳定性好,见表 3。研究进行发表偏倚漏斗图分析发现:除“母孕期情绪不良

史”因素分布在漏斗图的 95%*CI* 之外，其余 11 条因素漏斗图两侧基本是对称的，提示该项因素可能存在发表偏倚。

表 2　各危险因素异质性检验及 Meta 分析结果

Tab. 2　Methods of heterogeneity test and Meta-analysis of risk factors for childhood autism

危险因素	文献数	异质性检验			模型	合并效应量分析	有效性	
		χ^2 值	I^2 值(%)	*P* 值		*OR* 值(95%*CI*)	*Z* 值	*P* 值
母亲孕期年龄＞35 岁	7	73.11	90.0	＜0.01	随机	2.18(1.00～4.95)	1.97	0.05
父亲年龄＞35 岁	2	0.55	0.0	0.46	固定	2.60(1.58～4.27)	3.78	＜0.01
母孕期情绪不良史(焦虑、抑郁、压力大)	7	8.54	41.0	0.13	固定	3.06(2.68～4.75)	6.92	＜0.01
母孕期主被动吸烟史	5	6.97	43.0	0.14	固定	3.57(2.68～4.75)	8.72	＜0.01
父亲性格内向	4	5.94	66.0	0.04	随机	2.55(1.35～4.78)	2.9	0.04
母亲人工流产史	2	0.76	0.0	0.38	固定	3.76(2.54～5.57)	6.62	＜0.01
母亲职业毒物暴露史	3	2.10	5.0	0.35	固定	2.24(1.35～3.70)	3.14	＜0.01
母亲孕期疾病史(妊娠期高血压、糖尿病、甲减等)	2	1.95	49.0	0.16	固定	2.47(1.22～4.98)	2.52	0.01
家庭收入低于 3 000 元或没有小汽车(低收入家庭)	3	19.99	90.0	＜0.01	随机	4.37(0.97～19.83)	1.91	0.06
母亲怀孕 6 月内接触电离辐射，经常使用电脑	2	0.21	0.0	0.65	固定	2.35(1.39～3.98)	3.19	＜0.01
家族中有精神疾病病史	3	0.96	0.0	0.62	固定	8.26(2.90～23.50)	3.96	＜0.01
母孕期用药史(抗感染药、激素类)	2	0.19	0.0	0.66	固定	5.24(2.50～10.96)	4.39	＜0.01

表 3　各危险因素敏感性分析结果[*OR*(95%*CI*)]

Tab. 3　Sensitivity analysis results of risk factors for childhood autism[*OR*(95%*CI*)]

危险因素	固定效应模型	随机效应模型	剔除文献后
母亲孕期年龄＞35 岁	1.33 (1.08～1.64)	2.18 (1.00～4.75)	2.73 (2.06～3.62)
父亲年龄＞35 岁	2.60 (1.58～4.27)	2.60 (1.58～4.28)	2.90 (1.63～5.16)
母孕期情绪不良史(焦虑、抑郁、压力大)	3.06 (2.23～4.20)	3.25 (2.13～4.95)	3.11 (2.16～4.47)
母孕期主被动吸烟史	3.57 (2.68～4.75)	3.84 (2.58～5.70)	3.48 (2.60～4.66)
父亲性格内向	2.35 (1.74～3.17)	2.55 (1.35～4.78)	3.89 (0.58～25.98)
母亲人工流产史	3.76 (2.54～5.57)	3.79 (2.57～5.61)	2.83 (1.31～6.10)
母亲职业毒物暴露史	2.24 (1.35～3.70)	2.32 (1.39～3.87)	2.51 (1.40～4.50)
孕期疾病史(妊娠期高血压、糖尿病、甲减等)	2.47 (1.22～4.98)	3.07(0.72～13.15)	1.89 (0.87～4.10)
家庭收入低于 3 000 元或没有小汽车(低收入家庭)	1.91 (1.44～2.54)	4.37(0.97～19.83)	8.93 (4.13～19.34)
母亲怀孕 6 月内接触电离辐射，经常使用电脑	2.35 (1.39～3.98)	2.35 (1.39～3.98)	2.86 (1.06～7.69)
家族中有精神疾病，包括 ADHD、ASD 病史遗传史	8.26(2.90～23.50)	7.57(2.62～21.90)	12.23(2.84～52.59)
母孕期用药史(抗感染药、激素类)	5.24(2.50～0.96)	5.11(2.44～10.70)	4.67 (2.01～10.86)

2.5　亚组分析　亚组分析按地区因素，划分为中国地区，以及非中国地区(美国、土耳其、牙买加、黎巴嫩)两个亚组进行研究。结果显示所有纳入的危险因素无明显变化，表明地区因素与孤独症高危因素呈现的结果不相关。

3　讨　论

儿童孤独症是 DSM-5 诊断标准中广泛性发育障碍的一种亚型，多项研究表明[24-25]，发育早期的遗传和环境因素在孤独症的病因中起着至关重要的作用，健康和疾病的发育起源假说也认为环境对精神病理的影响可能起源于产前，因而研究胎儿暴露机制和其他围生期环境因素在早期神经发育中影响是非常重要的。本 Meta 分析全面纳入了父母孕产期及环境因素对孤独症发生风险的回顾性病例对照研究，通过纳入 15 篇孤独症风险因素分析，结果显示“父亲年龄＞35 岁”等 10 项危险因素差异有统计学意义。

3.1　各危险因素与孤独症的关系

3.1.1　父母年龄等人口学危险因素与孤独症的关系　研究中发现“父亲年龄＞35 岁”与子代患 ASD 风险之间存在相关性，这种风险的增加在统计学上是有意义的，这也增加了父亲对于子代遗传的影响率，其原因可能是与父亲年龄增长有关的新生突变理论相关[26]。家庭经济收入水平的高低对于孤独症患病风险因素的影响，一直存在争议，钟丽霞

等[16]认为，家庭月收入高，是孤独症的保护因素，收入低的家庭，在培养儿童成长发育方面受经济条件限制，可能增加 ASD 的发病风险。但一项关于牙买加[19]各教区的孤独症患病情况研究发现，家庭收入与孤独症的患病仍存在不均衡性。母亲人工流产史这一因素纳入的文献为 2 篇，由于流产史涉及药物的使用和宫内环境改变，这一因素对 ASD 患病风险的影响权重仍需进一步研究。

3.1.2 父母围孕期生活习惯及环境因素与孤独症的关系 母孕期主被动吸烟、母孕期有毒物接触史对孤独症发生的影响存在一部分争议，纳入研究文献分别为 5 篇和 3 篇，这些因素从环境角度提示 ASD 发病的环境相关性，但鉴于研究样本量的原因，这一结论仍停留在流行病学调查的理论分析层面，仍需要大量前瞻性队列研究证实。较以往研究相比，本次研究评价分析新发现的高危患病因素是“母亲怀孕 6 月内接触电离辐射，经常使用电脑”。一项来自丹麦的大型前瞻性队列研究表明[27]，在怀孕期间更经常使用手机的母亲更有可能生下 7 岁以前出现行为问题的幼儿，这也被认为可能是子代患 ASD 的证据。母孕期使用药物（$OR=5.24$）与孤独症患病显著相关，这种影响可能不直接来源于抗感染药物的使用，而来源于母孕期遭受的感染包括细菌、病毒或其他病原微生物。迪拜一项基于人群的横断面研究发现[28]，妊娠中期母亲发热、感染与 ASD 显著相关，这表明母亲免疫激活的严重程度，特别是激活的时间与子代患 ASD 密切相关，但目前尚缺乏多中心大样本的机制性的研究，这表明母孕期应最好保健和防护，减少感染及患病药物使用。

3.1.3 父母性格、情绪及遗传因素与孤独症的关系 家族中有精神疾病病史因素的 OR 值达 8.26，这也与遗传易感性一直是孤独症的重要因素的研究结果一致。2019 年一项多中心研究分析来自 5 个国家超过两百万人的人群数据[29]发现，孤独症的遗传度为 80%左右，患有精神疾病的家族其子代患 ASD 的风险增高数倍，其心理健康结局也较差。母亲情绪不良史一直以来被认为是孤独症患儿患病的孕期高度相关危险因素，持续暴露于抑郁、焦虑及压力大的情绪环境中，也会使胎儿增加患 ASD 的易感性，有报道发现，在 2 岁儿童中，较高水平的母亲压力与较高水平的 ASD 行为报告相关[30]。

总之，本研究提示遗传及环境仍然是孤独症谱系障碍患病的高危风险因素，这也与以往的研究结果一致[31-32]。因而在卫生保健系统及公共卫生系统，对于高危风险家庭、社区，可提倡在孕前及孕期通过监测风险因素，减少、减低患病诱因，避免高危风险因素暴露，设置随访机构，建立孤独症谱系障碍疾病预警系统，监测子代患病情况，早发现、早预防。

4 本研究的局限性

该研究存在以下局限性：1）针对孤独症的风险因素目前文献研究主要采用的是病例对照设计的回顾性研究，使得部分横断面的队列研究和前瞻性研究未被纳入进来，对研究质量产生一定影响；2）纳入的文献研究部分指标定义及指标量化欠清晰；3）部分国外文献报道的风险因素条目较少，这对临床资料的异质性产生了一定影响；4）在针对有关中国的风险因素的研究文献分析，主要集中在中东部地区，西部地区的研究论文较少，这也影响了部分因素的代表性和样本量的选择。因而未来有必要建立一个多中心、大样本的前瞻性队列研究，规范风险因素条目及指标的判定，建立长程的随访机制，为临床研究提供更加可靠的证据。

参考文献

[1] Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders 5thed[M]. Arlington: American psychiatric publishing. 2013.

[2] 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.

[3] Maenner MJ, Warren Z, Williams AR, et al. Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 years-autism and developmental disabilities monitoring network, 11 Sites, United States, 2020[J]. MMWR Surveill Summ, 2023, 72(2): 1-14.

[4] Leigh JP, Du J. Briefreport: forecasting the economic burden of autism in 2015 and 2025 in the United States[J]. J Autism Dev Disord, 2015, 45(12): 4135-4139.

[5] 静进. 孤独症谱系障碍的治疗干预现状与建议[J]. 中国儿童保健杂志, 2023, 31(9): 939-944.
Jing J. Status quo and suggestions on treatment and intervention of autism spectrum disorder[J]. Chin J Child Health Care, 2019, 31(9): 939-944. (in Chinese)

[6] 柯晓燕. 孤独症谱系障碍早期识别与早期诊断的现状与挑战[J]. 中国儿童保健杂志, 2023, 31(3): 238-240.
Ke XY. Status and challenges of early recognition and diagnosis of autism spectrum disorders[J]. Chin J Child Health Care, 2019, 31(3): 238-240. (in Chinese)

[7] Salgado-Cacho JM, Moreno-Jiménez MDP, de Diego-Otero Y. Detection of early warning signs in autism spectrum disorders: A systematic review[J]. Children (Basel), 2021, 8(2): 253-276.

[8] Luchini C, Stubbs B, Solmi M, et al. Assessing the quality of studies in meta-analyses: Advantages and limitations of the newcastle ottawa scale[J]. World J Meta-Anal, 2017, 5(4): 80-84.

[9] 冼丹霞, 金宇, 谢笑英, 等. 儿童孤独症发病危险因素的病例

对照研究[J]. 中国儿童保健杂志，2014，22(1)：24-27.
Xian DX，Jin Y，Xie XY，et al. A case-control study of risk factors for autism in children[J]. Chin J Child Health Care，2014，22(1)：24-27. (in Chinese)

[10] 董静怡，杜文冉，崔立华等. 儿童孤独症谱系障碍行为的孕前和孕期危险因素研究[J]. 中国妇幼健康研究，2023，34(1)：5-9.
Dong JY，Du W，Cui LH et al. Preconception and prenatal risk factors for autism spectrum disorder behavior in children[J]. Chin Jwoman. and Child Health Res，2019，34(1)：5-9. (in Chinese)

[11] 郑艳，沈妙文. 儿童孤独症与母亲怀孕前后相关影响因素的调查研究[J]. 中国妇幼保健，2014，29(28)：4609-4610.
Zheng Y，Shen MW. Investigation on the related influencing factors of autism in children and mothers before and after pregnancy[J]. Matern Child Health Care China，2014，29(28)：4609-4610. (in Chinese)

[12] 郑冬梅，吕莹，孙彩虹，等. 母孕产期环境因素与孤独症谱系障碍的关联研究[J]. 哈尔滨医科大学学报，2015，49(6)：524-527.
Zheng DM，Lyu Y，Sun CH，et al. Association between maternal environmental factors and autism spectrum disorders[J]. J Harbin Med Univ，2015，49(6)：524-527. (in Chinese)

[13] 袁嫣，宋虎杰，赵宁侠，等. 孤独症谱系障碍危险因素的临床调查研究[J]. 河北中医，2018，40(1)：18-22.
Yuan Y，Song H J，Zhao N X，et al. Clinical investigation on risk factors of autism spectrum disorder[J]. Hebeii J Tradit Chin Med，2018，40(1)：18-22. (in Chinese)

[14] 毛燕燕，胡宏，陈东燕，等. 父母亲生育年龄等围孕期因素与儿童孤独症谱系障碍的关联性[J]. 中华生殖与避孕杂志，2022，42(4)：372-378.
Mao YY，Hu H，Chen DY，et al. The association between perinatal factors such as parental reproductive age and autism spectrum disorders in children[J]. Chin J Reprod Contracept，2022，42 (4)：372-378. (in Chinese)

[15] 李辉，潘黎明，戚锋锋，等. 湖州市婴幼儿孤独症谱系障碍患病率及危险因素调查分析[J]. 中国妇幼保健，2023，38(11)：2049-2053.
Li H，Pan LM，Qi FF，et al. Investigation and analysis of the prevalence and risk factors of autism spectrum disorder in infants and young children in Huzhou city[J]. Matern Child Health Care China，2023，38 (11)：2049-2053. (in Chinese)

[16] 钟丽霞，熊喜悦. 儿童孤独症谱系障碍人口统计学特征及相关危险因素分析[J]. 中国儿童保健杂志，2019，27(1)：94-97.
Zhong LX，Xiong XY. Demographic characteristics and related risk factors analysis of autism spectrum disorder in children[J]. Chin J Child Health Care，2019，27(1)：94-97. (in Chinese)

[17] 黄小玲，张玉琼，唐玉文，等. 学龄前孤独症谱系障碍儿童相关危险因素的调查分析[J]. 神经损伤与功能重建，2021，16(4)：213-215.
Huang XL，Zhang YQ，Tang YW，et al. Investigation and analysis of risk factors related to autism spectrum disorder in preschool children[J]. Neural Injury and Functional Reconstruction，2021，16 (4)：213-215. (in Chinese)

[18] Qutranji L，Alkayyali T，Alkhateeb W，et al. Evaluation of the relationship between environmental factors，nutrition，and metabolic changes in children diagnosed with autism in north cyprus：A case-control study. [J]. Cureus，2021，13(8)：e17016.

[19] Gerges P，Bitar T，Hawat M，et al. Risk and protective factors in autism spectrum disorders：A case control study in the Lebanese population[J]. Int J Environ Res Public Health，2020，17(17)：6323.

[20] Hadjkacem I，Ayadi H，Turki M，et al. Prenatal，perinatal and postnatal factors associated with autism spectrum disorder[J]. J Pediatr (Rio J)，2016，92(6)：595-601.

[21] Duan G，Yao M，Ma Y，et al. Perinatal and background risk factors for childhood autism in central China[J]. Psychiatry Res，2014，220(1-2)：410-417.

[22] Yong Z，Dou Y，Gao Y，et al. Prenatal，perinatal，and postnatal factors associated with autism spectrum disorder cases in Xuzhou，China[J]. Transl Pediatr，2021，10(3)：635-646.

[23] Saroukhani S，Samms-Vaughan M，Lee M J，et al. Perinatal factors associated with autism spectrum disorder in Jamaican children[J]. J Autism Dev Disord，2020，50(9)：3341-3357.

[24] Zavaleta-Ramírez P，Rosetti M F，Albores-Gallo L，et al. Pathways to a diagnosis of autism spectrum disorder[J]. Psychiatr Serv，2020，71(11)：1120-1126.

[25] Höfer J，Hoffmann F，Kamp-Becker I，et al. Pathways to a diagnosis of autism spectrum disorder in Germany：A survey of parents[J]. Child Adolesc Psychiatry Ment Health，2019，13(1)：1-10.

[26] Al-Mamari W，Idris AB，Aala′A AZ，et al. Parental age and the risk of autism spectrum disorder in Oman：A case-control study[J]. Sultan Qaboos Univ Med J，2021，21(3)：465-471.

[27] Çöl N，Kömürcü-Karuserci Ö，Demirel C. The possible effects of maternal electronic media device usage during pregnancy on children′s sleep patterns[J]. Turk Arch Pediatr，2021，56(3)：254-260.

[28] Adamjee Burhani H，Hussain S，Lakshmanan J，et al. Perinatal risk factors in children diagnosed with autism spectrum disorder in Dubai：A case-control study[J]. Dubai Med J，2023，6(3)：155-162.

[29] Bai D，Yip BHK，Windham GC，et al. Association of genetic and environmental factors with autism in a 5-country cohort[J]. JAMA Psychiatry，2019，76(10)：1035-1043.

[30] Nutor C，Dunlop A，Sadler O，et al. Prenatal cannabis use and offspring autism-related behaviors：Examining maternal stress as a moderator in a black American cohort[J]. J Autism Dev Disord，2023，4(25)：1-13.

[31] 殷道根，何珍，段学燕，等. 中国人群儿童孤独症危险因素的 Meta 分析[J]. 中国妇幼保健，2018，33(12)：2877-2879.
Yin DG，He Z，Duan XY，et al. Meta analysis of risk factors for autism in Chinese children[J]. Matern Child Health Care China，2018，33 (12)：2877-2879. (in Chinese)

[32] 钱晟，李佳钰，李静，等. 儿童孤独症的妊娠期和围产期危险因素 Meta 分析[J]. 中国妇幼健康研究，2021，32(3)：430-435.
Qian S，Li JY，Li J，et al. Meta analysis of pregnancy and perinatal risk factors for autism in children[J]. Chin J Woman Child Health Res，2021，32 (3)：430-435. (in Chinese)

收稿日期：2023-11-09　**修回日期**：2024-01-04　**本文编辑**：杨媛媛