

• 儿童孤独症谱系障碍专栏 •

新烟碱类杀虫剂与孤独症谱系障碍 风险的关联性研究

张彭^{1,2}, 曹中强², 张雨辰², 樊怡薇^{1,2}, 李瑞珍²

1. 武汉科技大学医学部医学院, 湖北 武汉 430070; 2. 华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院, 湖北 武汉 430014

摘要: **目的** 探讨儿童新烟碱类农药(NEOs)暴露与孤独症谱系障碍(ASD)发生风险的关联性。**方法** 本研究采用病例对照设计,选取武汉儿童医院的30名ASD患儿以及28名正常儿童作为研究对象。采用液相色谱串联质谱法检测其血浆样本中NEOs及其代谢物浓度,使用多元logistic回归模型评估单一NEO暴露与ASD发病相关性,采用加权分位数和(WQS)模型分析NEOs混合暴露和ASD风险的关联性。**结果** 病例组中5-羟基吡虫啉(5OHIMI),去甲基噻虫嗪(NTHM),氟啶虫胺胍(SFX)浓度较对照组明显升高($t=6.964, 2.276, 2.182, P<0.05$),且多元logistic回归分析显示,5OHIMI和NTHM暴露与ASD发生风险呈正相关($OR=47.738, 3.263, P<0.05$)。WQS模型分析显示,每增加一个单位的NEOs混合暴露浓度,ASD风险增加7.83倍[$OR(95\%CI)=7.83(0.480\sim15.180)$]。**结论** 本研究发现NEOs暴露与ASD风险存在显著相关性,但其对ASD产生影响的具体作用机制仍待进一步研究。

关键词: 孤独症谱系障碍; 新烟碱类杀虫剂; 暴露

中图分类号:R749.94 文献标识码:A 文章编号:1008-6579(2026)03-0272-06 doi:10.11852/zgetbjzz2025-0745

Association between neonicotinoid insecticides and autism spectrum disorder risk

ZHANG Peng^{1,2}, CAO Zhongqiang², ZHANG Yuchen², FAN Yiwei^{1,2}, LI Ruizhen²

1. School of Medicine, Wuhan University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430070, China;

2. Wuhan Children's Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and
Technology, Wuhan, Hubei 430014, China

Corresponding author: LI Ruizhen, E-mail: dr_lrz@163.com

Abstract: **Objective** To analyze the association between childhood exposure to neonicotinoid pesticides (NEOs) and the risk of autism spectrum disorder (ASD). **Methods** This case-control study enrolled 30 children with ASD and 28 typically developed children from Wuhan Children's Hospital. Serum concentrations of NEOs and their metabolites were measured using liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). Multivariate logistic regression models were used to assess the association between individual NEO exposure and ASD risk, and the weighted quantile sum (WQS) regression model was employed to analyze the association between mixed NEO exposure and ASD risk. **Results** Concentrations of 5-hydroxy-imidacloprid (5-OH-IMI), desmethyl-thiamethoxam (NTHM), and sulfoxaflor (SFX) were significantly higher in the ASD group compared to controls ($t=6.964, 2.276, 2.182, P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis revealed that 5-OH-IMI and NTHM were significantly associated with increased ASD risk ($OR=47.738, 3.263, P<0.05$). WQS analysis indicated that mixed NEO exposure was positively associated with ASD risk ($OR=7.83, 95\% CI: 0.48-15.18$). **Conclusions** This study found a significant association between NEO exposure and increased ASD risk. However, the specific mechanisms underlying this association require further investigation.

Keywords: autism spectrum disorder; neonicotinoid insecticides; exposure

孤独症谱系障碍(autism spectrum disorder, ASD)是一组高度异质性的神经发育障碍性疾病,其临床表现主要是社会交往障碍,兴趣狭隘和重复刻板行为^[1]。近年来全球ASD患病率持续上升,美国

8岁儿童的患病率在2018到2023年间从1:44^[2]上升到1:36^[3]。我国ASD患者超1000万,儿童占比超过20%^[4]。ASD的发病机制复杂,除遗传因素的重要作用外^[5],研究证实环境污染物如空气污染

基金项目:湖北省中央引导地方科技发展专项基金(2019ZYD051)**作者简介:**张彭(2000—),女,硕士学位,主要研究方向为儿童保健学。**通信作者:**李瑞珍, E-mail: dr_lrz@163.com

物^[6]、双酚 A^[7]、全氟化合物^[8]、有机氯农药^[9]、有机磷农药^[10]等均与 ASD 发病密切相关。

新烟碱类杀虫剂 (neonicotinoid insecticides, NEOs) 作为替代传统农药的新型神经毒性杀虫剂, 通过靶向作用于昆虫烟碱乙酰胆碱受体 (nAChR) 实现高效杀虫^[11], 已广泛应用于农业生产。近年研究表明, NEOs 在各种食品和环境介质中普遍检出, 提示其可能通过呼吸^[12]、水源^[13]、土壤^[14]及食物链^[15-17]等多种途径导致人群暴露。现有研究表明, NEOs 可通过免疫激活^[18]、氧化应激^[19]、神经递质紊乱^[20]等途径对哺乳动物产生神经毒性, 且孕期暴露还与子代的神经发育异常相关^[21]。动物实验也证实 NEOs 暴露可诱发学习及记忆能力改变, 并且还会出现社交障碍^[22]等类似 ASD 的表现。然而目前尚未有关于 NEOs 暴露水平与儿童 ASD 风险的流行病学研究。本研究采用病例对照设计, 分析儿童血浆中 7 种 NEOs 的暴露水平, 探讨其与 ASD 风险的相关性, 为揭示 NEOs 暴露对人类神经发育的影响提供流行病学依据。

1 对象和方法

1.1 对象 本研究采用病例对照设计, 于 2021 年 1—6 月在武汉儿童医院孤独症康复训练中心招募 30 名 2~6 岁 ASD 儿童作为病例组, 在武汉市儿童医院体检中心招募 28 名 2~6 岁正常儿童作为对照组。ASD 儿童的诊断依据《精神障碍诊断与统计手册第五版》(the diagnostic and statistical manual of mental disorder, fifth edition, DSM-V), 经 3 位神经心理学专家进行不少于 30min 的行为观察, 并且使用儿童孤独症评定量表 (Childhood Autism Rating Scale, CARS) 评估确认。CARS 量表作为经典评估工具, 具有极高的内部一致性信度, Cronbach's 系数为 0.90, 且效标效度良好。排除标准包括头部外伤史、神经系统疾病、听力障碍、遗传代谢病史、先天性疾病或其他慢性疾病等; 在标本采集前两周服药者亦排除。所有受试者的家长均签署了知情同意书。本研究已获得武汉儿童医院、华中科技大学同济医学院的医学伦理委员会批准 (批号: 2020R112-E04)。

1.2 方法 采取问卷调查的方式收集了参与者的年龄、性别、出生身长、出生体重、分娩方式、喂养方式、饮食习惯、父亲教育水平、母亲教育水平和居住地等基本信息。所有研究对象在武汉儿童医院儿童保健科采集静脉血 2~3mL, 置于抗凝管中, 经 3 000r/min 离心 5min 后取上清液, 分装后存于 -80℃ 冰箱用于 NEOs 检测。

1.3 质量控制

1.3.1 样本预处理 将 200μL 的血样, 加入 20μL 的 100ppb 混合内标, 涡旋 30s 混匀后加入 200μL 超纯水和 1mL 乙腈, 超声处理 10min。再加入 3mL 己烷, 振荡 10min, 3 000rpm 离心 10min 后取上清液。上清液中加入 1mL 乙腈和 3mL 三氯甲烷-正己烷 (1:1) 混合液, 重复萃取 1 次。最后氮吹干燥, 用 200μL 乙腈复溶, 经 0.22μm 有机滤膜过滤后待测。

1.3.2 样本检测 检测样本中 7 种 NEOs 的浓度, 分别是 5-羟基吡虫啉 (5OHIMI)、吡虫啉 (IMI)、去甲基噻虫嗪 (NTHM)、噻虫嗪 (THM)、氟啶虫胺胍 (SFX)、啉虫脒 (ACE) 和呋虫胺 (DNT)。采用液相色谱-质谱联用系统 (AB Sciex Qtrap 5500) 进行 NEOs 分析。色谱分离使用 Waters ACQUITY UPLC HSS T3 色谱柱 (1.8μm, 2.1×100mm), 柱温 55℃, 流速 0.5mL/min。流动相 A 为含 0.1% 甲酸水溶液, B 为乙腈, 进行梯度洗脱。质谱采用电喷雾离子源 (electrospray ionization, ESI) 正离子模式, 离子源温度 600℃, 喷雾电压 5 500V。

1.4 统计学方法 使用 SPSS 27.0 和 R (版本 4.4.3) 软件进行数据分析。所有变量均进行正态性检验, 符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 比较采用独立样本 t 检验分析差异。不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 采用非参数检验进行比较; 分类资料以频数 (%) 表示, 两组间采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法分析差异。检验水准 $\alpha = 0.05$ (双侧)。NEOs 浓度数据通过自然对数转换为正态计量资料后分析, 在单一污染物分析中, 通过多元 logistic 回归分析各暴露变量与结局的关联, 并统一调整性别、年龄、出生身长、出生体重、早产、分娩方式、父母教育程度、喂养方式及居住地等协变量。在混合污染物分析中, 使用 R 软件的 gWQS 包进行加权分位数和模型 (weighted quantile sum, WQS) 分析, 并调整前述相同协变量。单独暴露和混合暴露效应量以比值比 (OR) 及其 95% 置信区间 (95% CI) 表示。NEOs 之间的相关性通过 Spearman 秩相关系数分析。

2 结果

2.1 研究人群的基本信息 本研究中共纳入 58 名受试者, 其中 ASD 病例组有 30 人, 正常对照组有 28 人。病例组患儿平均年龄 (3.44 ± 0.85) 岁; 男女比例为 2:1。对照组儿童平均年龄 (3.33 ± 0.63) 岁, 男女比例为 5:2。两组在出生身长 ($t = -2.524$) 和

居住地($\chi^2 = 8.347$)方面差异有统计学意义($P < 0.05$)。在年龄、性别、出生体重和父母受教育水平等人口统计学特征差异无统计学意义($P > 0.05$)。研究参与者的基本信息见表 1。

表 1 社会人口学特征及生活方式 (例, %)
Tab. 1 Social demographic characteristics and lifestyle (n, %)

变量	分组	对照组(n=28)	病例组(n=30)	χ^2/Z 值	P 值
性别	男性	20(71.4)	20(66.7)	0.153 ^a	0.695
	女性	8(28.6)	10(33.3)		
年龄[岁, $M(P_{25}, P_{75})$]		3.00(3.00, 4.00)	3.30(2.91, 4.22)	0.557 ^b	0.580
出生身长[cm, $M(P_{25}, P_{75})$]		50.00(50.00, 51.75)	50.00(50.00, 50.00)	-2.524 ^b	0.014
出生体重[kg, $M(P_{25}, P_{75})$]		3.28(3.20, 3.58)	3.28(3.05, 3.82)	0.041 ^b	0.967
是否早产	早产	1(3.6)	2(6.7)		0.595 ^c
	足月	27(96.4)	28(93.3)		
出生方式	剖腹产	7(25.0)	13(43.3)	2.155 ^a	0.142
	自然产	21(75.0)	17(56.7)		
母亲文化程度	高中及以下	4(14.3)	9(30)	5.530 ^c	0.060
	大学/大专	20(71.4)	21(70)		
	硕士及以上	4(14.3)	0		
父亲文化程度	高中及以下	4(14.3)	8(26.7)	3.817 ^c	0.145
	大学/大专	19(67.8)	21(70.0)		
	硕士及以上	5(17.9)	1(33.3)		
喂养方式	母乳喂养	4(14.3)	4(13.3)	1.266 ^c	0.544
	人工喂养	13(46.4)	18(60.0)		
	混合喂养	11(39.3)	8(26.7)		
居住地	城市	27(96.4)	20(66.7)	8.347 ^a	0.004
	农村	1(3.6)	10(33.3)		
饮食习惯	挑食	20(71.4)	14(46.7)	3.661 ^a	0.056
	不挑食	8(28.6)	16(53.3)		

注:^a χ^2 值, ^b t 值, ^cFisher 精确概率法。

2.2 新烟碱类物质暴露情况 病例组与对照组血浆中 NEOs 浓度比较结果见表 2。病例组中 5OHIMI、NTHM 和 SFX 的浓度显著高于对照组($P < 0.05$),而 ACE、IMI、THM 的浓度显著均低于对照组($P < 0.001$)。DNT 浓度在两组间的差异无统计学意义($P = 0.154$)。见表 2。

表 2 血液样本中新烟碱类杀虫剂浓度比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]
Tab. 2 Comparison of neonicotinoid insecticide concentrations in blood samples $M(P_{25}, P_{75})$

新烟碱类物质	对照组	病例组	t 值	P 值
5OHIMI	0.10(0.10, 0.10)	0.20(0.20, 0.30)	6.964	<0.001
ACE	10.90(10.20, 11.68)	9.05(8.50, 9.42)	-7.521	<0.001
DNT	0.60(0.40, 0.88)	0.80(0.40, 1.13)	1.444	0.154
THM	8.20(7.90, 8.73)	6.40(5.63, 7.10)	-6.368	<0.001
IMI	0.80(0.70, 0.90)	0.50(0.40, 0.70)	-4.014	<0.001
NTHM	1.05(0.90, 1.30)	1.25(1.00, 2.40)	2.276	0.030
SFX	32.68(22.45, 44.45)	41.35(31.03, 64.73)	2.182	0.035

注:NEOs 原始浓度呈偏态分布,采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 描述,数据经对数转换后满足正态分布,采用独立样本 t 检验进行组间比较。

2.3 新烟碱类杀虫剂单独暴露效应 NEOs 浓度数据经自然对数转换后纳入多元 logistic 回归模型进行分析,其中因变量 ASD(0 = 对照组, 1 = 病例组)纳入模型。在调整出生身长,居住地等潜在混杂因素后,结果显示,5OHIMI($OR = 47.738$, 95% CI : 4.029~565.641, $P = 0.002$)和 NTHM($OR = 3.263$, 95% CI : 1.233~8.633, $P = 0.017$)与 ASD 风险呈显著正相关,而 ACE、THM 和 IMI 的浓度升高与 ASD 风险降低相关(均 $OR < 1$, $P < 0.05$)。DNT、SFX 与 ASD 的相关性无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。采用 Sperman 秩相关系数分析评估了不同新烟碱类物质之间的相关性。21 对新烟碱类物质中有 7 对呈正相关,其中 ACE 与 THM 显著正相关($r_s = 0.59$, $P = 0.002$),而与 5OHIMI 显著负相关($r_s = -0.67$, $P = 0.001$)。见图 1。

表 3 新烟碱类杀虫剂暴露与 ASD 风险多元 logistic 回归分析

Tab. 3 Logistic regression analysis of the association between neonicotinoid insecticide exposure and ASD risk

单独暴露效应	B 值	S _e 值	Wald χ^2 值	OR(95%CI) 值	P 值
5OHIMI	3.866	1.261	9.393	47.738(4.029~565.641)	0.002
DNT	-0.015	0.376	0.002	0.985(0.470~2.059)	0.967
THM	-0.227	0.667	11.563	0.797(0.700~0.908)	<0.001
ACE	-0.482	0.170	8.007	0.618(0.442~0.862)	0.004
NTHM	1.183	0.496	5.677	3.263(1.233~8.633)	0.017
IMI	-0.164	0.054	9.233	0.849(0.764~0.943)	0.002
SFX	0.473	0.388	1.483	1.605(0.749~3.436)	0.223

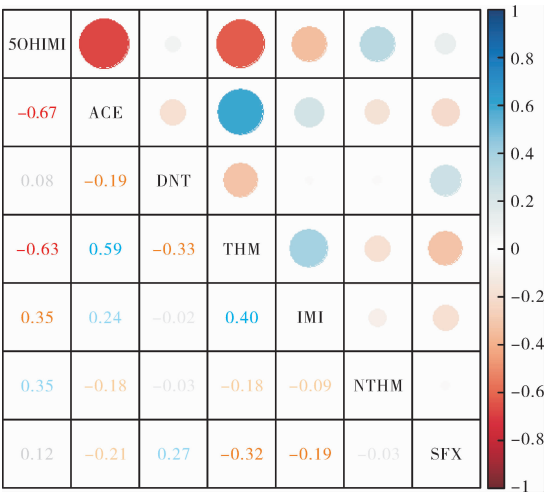


图 1 新烟碱类杀虫剂之间相关性分析

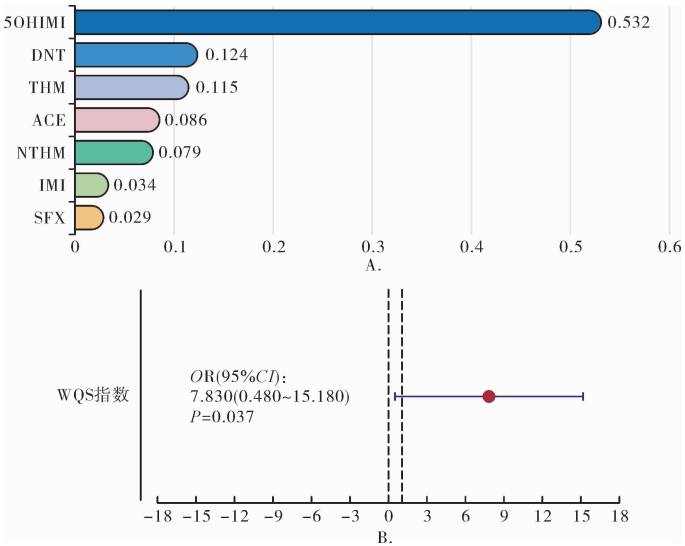
Fig. 1 Spearman rank correlation coefficients between neonicotinoid insecticides

2.4 新烟碱类杀虫剂混合暴露效应 在调整多个混杂因素后,WQS 模型分析显示每增加一个单位的新烟碱类物质混合暴露浓度,孤独症的风险增加 7.83 倍[OR(95%CI)=7.830(0.480~15.180)].在 WQS 模型中 5OHIMI 权重贡献最大(权重=0.532)。见图 2。

3 讨论

3.1 NEOs 与 ASD 风险的关联性分析 本研究通过病例对照设计揭示了 ASD 患儿血清中新烟碱类杀虫剂代谢产物 5OHIMI 和 NTHM 与 ASD 风险呈正相关,而 ACE、THM 及 IMI 与 ASD 风险呈负相关,同时 NEOs 混合暴露显著增加 ASD 风险[OR(95%CI)=7.83(0.48~15.18)]。病例组与对照组在出生身长和地理分布上的显著差异,提示环境暴露源的异质性可能通过生物蓄积或代谢差异影响毒性效应,与 Gunier 等^[23]关于居住邻近杀虫剂使用区不利于儿童神经发育的结果一致。

5OHIMI 是 IMI 在人体内经 CYP450 酶羟基化作用产生的主要代谢产物,本研究显示其与 ASD 的发生风险高度正相关,尽管国内外关于 5OHIMI 对 ASD 影响的研究较少,但有研究证实 IMI 暴露与



注:图 A 为单一新烟碱类杀虫剂所占权重值;图 B 为 ASD 风险的校正 OR 值(95%CI)。

图 2 NEOs 混合暴露与 ASD 风险的 WQS 分析

Fig. 2 WQS analysis of the association between neonicotinoid insecticides mixture exposure and ASD risk

ASD 的临床表现相关^[24],提示 IMI 可能通过 5OHIMI 发挥神经毒性作用。此外,国内研究发现 5OHIMI 结合态与氧化应激标志物 8-OHdG 显著正相关^[25],结合本研究结果提示 NEOs 可能通过诱导氧化应激参与 ASD 病理过程。NTHM 是 THM 通过 N-脱甲基化代谢生成,本研究发现其与 ASD 风险存在显著正向关联,而 THM 与 ASD 风险呈现负向关联,因此推测 THM 可能通过代谢为 NTHM 后发挥毒性效应,影响神经发育,进而增加 ASD 风险。这与国外研究一致,即 THM 暴露可损害感觉、运动发育^[26-27]及记忆能力^[28],而感觉统合失调正是 ASD 患儿常见的核心症状之一,这进一步为推论提供了证据支撑。

然而与既往研究结果^[24]相悖的是,本研究中 ACE、IMI 这类 NEOs 和 ASD 风险呈负相关,结合 ACE、IMI 在病例组浓度较对照组显著降低,提示环境低浓度暴露可能与 ASD 风险降低存在统计学关联。这一矛盾可由毒物兴奋效应解释,即某些化学物质在低剂量下表现出保护作用,高剂量下则呈现

毒性作用的双相剂量反应关系^[29]。并且也可能与它们在人体内的代谢途径有关。氰基类的 NEOs, 例如 ACE, 更易在肝脏蓄积; 而硝基类的 NEOs, 比如 IMI, 则经尿液快速排出体外^[11], 生物可利用性的差异可能导致风险差异。此外, 本研究未区分 NEOs 的游离态与结合态也可能是原因之一。有研究表明 NEOs 的结合态可能通过诱导氧化应激发挥作用, 而游离态则因快速代谢排出降低毒性^[25]。

3.2 NEOs 暴露通过氧化应激-线粒体损伤机制增加 ASD 风险 NEOs 暴露与 ASD 之间存在潜在关联, 其形成可能涉及多种生物学机制的共同作用。NEOs 可干扰关键代谢通路, 引发细胞功能障碍, 进而通过氧化应激-线粒体损伤这一连锁反应导致神经毒性。现有神经元细胞模型研究证实, NEOs 能够干扰甘油磷脂及鞘磷脂代谢通路^[30], 这两类脂质不仅是细胞膜结构的基本构成部分, 还在信号传导、物质运输等关键生理过程中发挥重要作用^[31]。此外, NEOs 还会扰乱谷胱甘肽代谢系统^[30], 谷胱甘肽作为抗氧化剂, 其对维持细胞内氧化还原稳态有着极其重要的调控作用^[32]。基于上述代谢紊乱, 脂代谢异常可能损害线粒体膜结构完整性, 谷胱甘肽耗竭则削弱抗氧化防御能力, 二者协同作用最终导致线粒体功能障碍和活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 累积, 这种氧化应激状态与 ASD 患者中氧化应激标志物升高的报道相一致^[33]。Martelli 等^[34]在果蝇模型中观察到低剂量吡虫啉可诱导活性氧生成, 进而导致脑功能受损, 这为本研究关于 NEOs 通过氧化应激通路影响 ASD 风险的推测给予了证据支持。线粒体作为细胞能量中枢, 其功能障碍与 ROS 过量产生可形成恶性循环: 结构损伤导致电子传递链异常, 加剧 ROS 产生; 而过度累积的 ROS 又通过脂质过氧化、蛋白质氧化修饰等进一步破坏线粒体的完整性。这种连锁反应最终可能引发 DNA 损伤、蛋白质变性等氧化损伤, 从而诱发神经元的异常凋亡。除此之外, 表观遗传调控可能在此过程中发挥协同作用, 有研究发现 NEOs 代谢中间产物 (如羟胺类化合物) 能够诱导 DNA 甲基化异常^[35]。还有一项研究证实 DNA 甲基化与 ASD 之间存在密切关联^[36], 提示 NEOs 暴露可能通过诱导 DNA 甲基化等表观遗传学改变参与 ASD 的发展进程。

3.3 动物模型中的神经行为异常与病理基础 近年多项动物实验进一步证实 NEOs 对神经系统发育存在负面影响。研究显示吡虫啉暴露可降低大鼠脑内多巴胺、血清素和 γ -氨基丁酸水平^[20], 这种多递质系统受损的特征与 ASD 神经化学异常相似。果蝇实验也发现吡虫啉暴露可引起多巴胺水平下降并诱发过度活跃、社交行为异常等类 ASD 行为^[24], 表明 NEOs 暴露可能干扰社会行为相关神经调控机

制。除此之外, 与 ASD 患儿常见感觉统合失调类似, NEOs 暴露可导致小鼠发育期感觉与运动功能受损^[26-27], 并引发突触蛋白表达异常、神经丝结构破坏与小胶质细胞过度激活^[18], 表明发育期暴露于 NEOs 可能导致神经结构异常和免疫微环境紊乱。Ozdemir 等^[28]的研究进一步揭示, NEOs 可通过激活小胶质细胞等非海马依赖性通路损害记忆巩固功能, 说明小胶质细胞异常激活导致的神经免疫反应可能是 NEOs 神经毒性的关键机制之一。

3.4 本研究的意义及不足 综合现有证据表明, NEOs 暴露可能通过氧化应激、表观遗传学调控、神经递质紊乱、影响神经突触发育以及激活神经免疫反应等诸多途径影响中枢神经系统, 而这些病理改变和 ASD 的核心症状之间存在多处关联。

目前 NEOs 暴露带来的健康风险引发社会广泛关注, 但其对 ASD 风险及机制研究却寥寥无几, 且多局限于体外实验和动物模型。本研究采用人类病例对照的研究设计, 通过 WQS 模型分析, 更为准确地评估多种污染物的混合暴露效应, 进而为 NEOs 暴露与 ASD 发生风险存在相关性这一结论提供初步证据, 弥补了当前研究的空白。

本研究属于小样本量的横断面研究, 在因果关系的推断方面存在局限。虽然当前的样本量能够满足初步分析的需要, 但未来仍需开展大规模前瞻性队列研究, 结合多时间点生物样本与环境监测数据, 深化暴露评估和机制探索, 为环境政策优化和个性化预防提供依据。

参考文献

- [1] 中华医学会儿科学分会发育行为学组, 中国医师协会儿科学分会儿童保健专业委员会, 儿童孤独症诊断与防治技术和标准研究项目专家组. 孤独症谱系障碍儿童早期识别筛查和早期干预专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2017, 55(12): 890-897. The Subspecialty Group of Developmental and Behavioral Pediatrics, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association; The Subspecialty Group of Primary Health Care, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Doctor Association; Project Expert Group of Diagnosis, Prevention and Therapy Techniques and Standards of Childhood Autism Spectrum Disorders. Consensus on early identification screening and early intervention for autism spectrum disorder[J]. Chin J Pediatr, 2017, 55(12): 890-897. (in Chinese)
- [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.
- [3] 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, 2020[J]. MMWR Surveill Summ, 2023, 72(2): 1-14.

- [4] Zhang ZC, Han J. The first national prevalence of autism spectrum disorder in China[J]. *Neurosci Bull*, 2020,36(9):959-960.
- [5] Taylor MJ, Rosenqvist MA, Larsson H, et al. Etiology of autism spectrum disorders and autistic traits over time[J]. *JAMA Psychiatry*, 2020,77(9):936-943.
- [6] Yu X, Rahman MM, Carter SA, et al. Prenatal air pollution, maternal immune activation, and autism spectrum disorder[J]. *Environ Int*, 2023,179:108148.
- [7] Hansen JB, Bilenberg N, Timmermann CAG, et al. Prenatal exposure to bisphenol A and autistic- and ADHD-related symptoms in children aged 2 and 5 years from the Odense Child Cohort[J]. *Environ Health*, 2021,20(1):24.
- [8] Shin HM, Bennett DH. Modeled prenatal exposure to per- and polyfluoroalkyl substances in association with child autism spectrum disorder: A case-control study[J]. *Environ Res*, 2020,186:109514.
- [9] Desalegn AA, van der Ent W, Lenters V, et al. Perinatal exposure to potential endocrine disrupting chemicals and autism spectrum disorder: From Norwegian birth cohort to zebrafish studies[J]. *Environ Int*, 2023,181:108271.
- [10] Von Ehrenstein OS, Ling C, Cui X, et al. Prenatal and infant exposure to ambient pesticides and autism spectrum disorder in children: Population based case-control study [J]. *BMJ*, 2019,364:1962.
- [11] Xu L, Xu X, Guo L, et al. Potential environmental health risk analysis of neonicotinoids and a synergist[J]. *Environ Sci Technol*, 2021,55(11):7541-7550.
- [12] Wang A, Mahai G, Wan Y, et al. Neonicotinoids and carbendazim in indoor dust from three cities in China: Spatial and temporal variations [J]. *Sci Total Environ*, 2019, 695:133790.
- [13] Wan Y, Wang Y, Xia W, et al. Neonicotinoids in raw, finished, and tap water from wuhan, central China: Assessment of human exposure potential[J]. *Sci Total Environ*, 2019,675:513-519.
- [14] Cimino AM, Boyles AL, Thayer KA, et al. Effects of neonicotinoid pesticide exposure on human health: A systematic review[J]. *Environ Health Perspect*, 2017,125(2):155-162.
- [15] Frank SD, Tooker JF. Opinion: Neonicotinoids pose undocumented threats to food webs[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020,117(37):22609-22613.
- [16] Lu C, Chang CH, Palmer C, et al. Neonicotinoid residues in fruits and vegetables: An integrated dietary exposure assessment approach[J]. *Environ Sci Technol*, 2018,52(5): 3175-3184.
- [17] Wang X, Goulson D, Chen L, et al. Occurrence of neonicotinoids in Chinese apiculture and a corresponding risk exposure assessment[J]. *Environ Sci Technol*, 2020,54(8): 5021-5030.
- [18] Mariani A, Comolli D, Fanelli R, et al. Neonicotinoid pesticides affect developing neurons in experimental mouse models and in human induced pluripotent stem cell (iPSC)-derived neural cultures and organoids[J]. *Cells*, 2024,13 (15):1295.
- [19] Wei F, Cheng F, Li H, et al. Imidacloprid affects human cells through mitochondrial dysfunction and oxidative stress [J]. *Sci Total Environ*, 2024,951:175422.
- [20] Abd-Elhakim YM, Mohammed HH, Mohamed WAM. Imidacloprid impacts on neurobehavioral performance, oxidative stress, and apoptotic events in the brain of adolescent and adult rats[J]. *J Agric Food Chem*, 2018,66(51): 13513-13524.
- [21] Wang A, Wan Y, Mahai G, et al. Association of prenatal exposure to organophosphate, pyrethroid, and neonicotinoid insecticides with child neurodevelopment at 2 years of age: A prospective cohort study[J]. *Environ Health Perspect*, 2023,131(10):107011.
- [22] Ongono JS, Béranger R, Baghdadli A, et al. Pesticides used in Europe and autism spectrum disorder risk: Can novel exposure hypotheses be formulated beyond organophosphates, organochlorines, pyrethroids and carbamates? - A systematic review[J]. *Environ Res*, 2020,187:109646.
- [23] Gunier RB, Bradman A, Harley KG, et al. Prenatal residential proximity to agricultural pesticide use and IQ in 7-year-old children[J]. *Environ Health Perspect*, 2017,125 (5):057002.
- [24] Janner DE, Gomes NS, Poetini MR, et al. Oxidative stress and decreased dopamine levels induced by imidacloprid exposure cause behavioral changes in a neurodevelopmental disorder model in *Drosophila melanogaster* [J]. *Neurotoxicology*, 2021,85:79-89.
- [25] Yao YN, Song S, Huang Y, et al. Insights into free and conjugated forms of neonicotinoid insecticides in human serum and their association with oxidative stress[J]. *Environ Health*, 2023,1(2):121-129.
- [26] Tanaka T. Effects of maternal clothianidin exposure on behavioral development in F₁ generation mice[J]. *Toxicol Ind Health*, 2012,28(8):697-707.
- [27] Tanaka T. Reproductive and neurobehavioral effects of clothianidin administered to mice in the diet[J]. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*, 2012,95(2):151-159.
- [28] Ozdemir HH, Kara M, Yumrutas O, et al. Determination of the effects on learning and memory performance and related gene expressions of clothianidin in rat models [J]. *Cogn Neurodyn*, 2014,8(5):411-416.
- [29] Calabrese EJ, Mattson MP. Hormesis provides a generalized quantitative estimate of biological plasticity[J]. *J Cell Commun Signal*, 2011,5(1):25-38.
- [30] Wang X, Qiu J, Xu Y, et al. Integrated non-targeted lipidomics and metabolomics analyses for fluctuations of neonicotinoids imidacloprid and acetamiprid on Neuro-2a cells [J]. *Environ Pollut*, 2021,284:117327.
- [31] Morita SY, Ikeda Y. Regulation of membrane phospholipid biosynthesis in mammalian cells [J]. *Biochem Pharmacol*, 2022,206:115296.
- [32] Chen TH, Wang HC, Chang CJ, et al. Mitochondrial glutathione in cellular redox homeostasis and disease manifestation[J]. *Int J Mol Sci*, 2024,25(2):1314.
- [33] Davinelli S, Medoro A, Siracusano M, et al. Oxidative stress response and NRF2 signaling pathway in autism spectrum disorder[J]. *Redox Biol*, 2025,83:103661.
- [34] Martelli F, Zhongyuan Z, Wang J, et al. Low doses of the neonicotinoid insecticide imidacloprid induce ROS triggering neurological and metabolic impairments in *Drosophila* [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020,117(41):25840-25850.
- [35] Xu L, Xu X, Guo L, et al. Potential environmental health risk analysis of neonicotinoids and a synergist[J]. *Environ Sci Technol*, 2021,55(11):7541-7550.
- [36] Ladd-Acosta C, Hansen KD, Briem E, et al. Common DNA methylation alterations in multiple brain regions in autism [J]. *Mol Psychiatry*, 2014,19(8):862-871.