DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20250107

孕期重金属暴露对子代神经发育影响的研究进展

程红，杨晓波*

（广西医科大学公共卫生学院，广西 南宁 530021）

【摘要】重金属作为主要的环境污染物，通过多种途径进入妊娠母体并穿过胎盘屏障，进而引发子代的毒性效应。孕期重金属暴露不仅通过影响母体健康间接影响胎儿神经发育，还能穿透血脑屏障对胎儿神经系统产生直接损害，从而导致出生后神经行为和认知功能异常，并增加多种神经系统疾病的发病风险。其机制主要包括神经细胞的氧化损伤、兴奋性毒性、钙离子失衡、线粒体功能障碍，以及表观遗传改变等。本文梳理了孕期铅、镉、汞、砷和锰等重金属暴露对子代神经发育的影响及潜在机制，以期为流行病学研究和实验研究提供部分参考依据。

【关键词】重金属暴露；孕期暴露；子代；神经发育

中图分类号：R114　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：2096−8965（2025）01−0050−08

Research progress on effect of prenatal heavy metal exposure on offspring neurodevelopment

Cheng Hong, Yang Xiaobo*

(School of Public Health, Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi, China)

【**Abstract**】As major environmental pollutants, heavy metals can enter the maternal body through various pathways during pregnancy, cross the placental barrier, and subsequently induce toxic effects in offspring. Prenatal heavy metal exposure not only indirectly impairs fetal neurodevelopment by compromising maternal health, but also directly damages the fetal nervous system by crossing the blood-brain barrier. This can lead to neurobehavioral and cognitive impairments after birth and increase the risk of various neurological disorders. The underlying mechanisms primarily include oxidative damage, excitotoxicity, calcium ion imbalance, mitochondrial dysfunction, and epigenetic modifications. This review summarizes the effects of prenatal exposure to heavy metals, including lead, cadmium, mercury, arsenic, and manganese, on offspring neurodevelopment, and explores the underlying mechanisms, aiming to provide a reference for epidemiological and experimental research.

【**Keywords**】Heavy metal exposure; Prenatal exposure; Offspring; Neurodevelopment

0　前言

随着采矿、化石燃料燃烧和工业制造等人类活动日益频繁，大量金属被排放到环境中[1]。孕妇可通过受污染的空气、水、土壤和食物接触这些金属，并进一步通过胎盘转移到胎儿体内，甚至穿过血脑屏障[2]。胚胎和胎儿期是神经发育的关键阶段，涉及神经元增殖与迁移、轴突和树突分化与生

收稿日期：2025-02-17；**修回日期**：2025-03-03

基金项目：国家自然科学基金项目（U22A20404；82073504；82404313；82160604）；中国博士后科学基金项目（2024MD763950；GZC20230582）

通信作者：杨晓波（1979-），男，湖北人，教授，博士研究生导师，主要从事环境金属暴露与健康方面的研究，E-mail：yangx@gxmu.edu.cn

长、突触形成、神经递质生成，以及细胞内信号传导系统的发展等关键过程[3]。鉴于胎儿神经发育迅速，特别容易受到环境暴露对健康的有害影响，母体暴露于重金属可能会影响胎儿大脑和神经系统发育，包括早期不良影响，如神经发育迟缓、行为问题和学习障碍等，长远影响还包括生命后期的阿尔茨海默病和帕金森病[4]。因此，早期识别神经发育的风险因素，如重金属暴露，对于及时采取干预措施和优化神经发育结果至关重要。

目前，孕期金属暴露评估主要涉及母体的血液、尿液、头发、指甲和母乳样本，胎盘、脐带血，以及新生儿的血液、尿液、毛发和指甲样本。子代神经发育评估主要包括认知、运动和行为3个方面，最常用的评估量表包括贝利婴儿发展量表（Bayley Scales of Infant Development，BSID）、格赛尔发育量表、韦氏儿童智力量表、年龄与发育进程问卷（Ages and Stages Questionnaires，ASQ）和麦卡锡儿童能力量表等。

铅[5]、砷[6]、镉[7]、汞[8]等重金属，为儿童神经发育中的潜在神经毒性物质。其中，铅作为一种公认的有毒重金属，其以剂量依赖性方式降低智商分数[5,9]。即使浓度低于先前美国疾病与预防控制中心制定的儿童血铅浓度参考值5 μg/dL（2021年更新为3.5 μg/dL），也可对认知能力产生不利影响，并且与注意力缺陷及其他行为问题相关[10-11]。但也有很多研究报告了孕期重金属暴露与子代神经发育之间的关联结果存在不一致性。例如，西班牙的一项前瞻性队列研究[12]发现，产前血清锰浓度（1.56±0.60 μg/L）与4岁女孩的认知发展呈正相关关系。研究[13]表明，产前暴露于锰与儿童的神经发育之间可能存在非线性关系。此外，孕期低水平重金属暴露对子代神经发育的影响仍存在争议。上海的一项母婴队列研究[14]发现，脐带血铅浓度（中位数4.4 μg/dL）与男性儿童神经发育BSID各类目评分无关，但与女性儿童的运动能力评分呈负相关关系。在更低的铅暴露水平下，另一项来自日本的队列研究[15]发现，脐带血铅浓度（中位数0.8 μg/dL）仅与男性儿童的语言能力下降有关。因此，本文旨在梳理铅、砷、镉、汞和锰等重金属孕期暴露对子代神经发育影响的最新研究结果，为未来该领域的流行病学和实验研究提供部分参考依据。

1 孕期重金属暴露与神经发育迟缓

由于暴露水平较高，早在2000年，铅的神经发育毒性就已引起广泛关注。Bellinger等[16]发现，与脐带血铅浓度较低组（<3 μg/dL）相比，高铅浓度组（≥10 μg/dL）儿童的BSID智力发育指数低4.8分（95%*CI*：2.3~7.3）。深圳的一项出生队列研究[17]报道，产妇妊娠早期血铅浓度（3.98±1.15 μg/dL）与出生3天新生儿的行为神经评估评分呈负相关关系。在相似的铅暴露水平下，墨西哥产妇妊娠晚期血铅浓度（3.90±3.00 μg/dL）与2岁儿童的认知、语言和运动评分均呈负相关关系[18]。近年来，由于公众对铅污染关注度的提升以及治理措施的不断强化，一些国家的铅暴露水平已显著降低。日本环境与儿童研究队列[19]分析了80 759例儿童的脐带血铅浓度对神经发育的影响，结果显示脐带血铅浓度的几何均值为0.5 μg/dL，与1、2、3岁儿童ASQ问卷评分均无显著相关性。然而，武汉的一项母婴队列研究[20]发现，妊娠早期铅暴露（孕妇血铅浓度：0.732±0.012 μg/dL）仍与2岁儿童认知发育迟缓风险增加有关。多项动物实验研究[21-22]也证实，产前铅暴露可影响子代神经发育。广州的一项出生队列研究[23]评估了6~36月龄幼儿的神经发育情况，结果显示脐带血铅水平与心理运动发展指数（Psychomotor Development Index，PDI）评分之间呈显著负相关关系，然而，这种关联可能在未来几年内逐渐减弱。动物实验[24]也表明，终生铅暴露引起的神经退行性损伤最早可追溯至婴儿期，尽管成年期有所缓解，但在老年期会显著加剧。因此，生命早期是预防或干预铅暴露致神经退行性疾病的关键时期。

工业活动和大气中的汞沉积在富含有机物的海洋沉积物中，通过微生物作用转化为甲基汞。该物质易于在鱼类体内蓄积，而食用这些鱼类是人类接触甲基汞的主要途径（约80%），其次为大米[25]。尽管近年来对低水平汞暴露潜在健康风险的关注度不断提高，产前汞暴露对儿童神经发育的影响仍存在争议，特别是食用鱼类有益神经发育的混淆作用[26]。日本环境与儿童健康研究队列[27]分析了3 083例儿童脐带血中汞浓度与其神经发育评分之间的关系。结果显示，鱼类消费与脐带血中甲基汞和无机汞浓度呈正相关关系，然而未发现甲基汞或无机汞暴露与神经发育之间存在显著相关性。同样，在塞舌尔进行的研究[28]也未发现产前甲基汞暴露和7岁时神经发育结局之间的显著关联。加拿大一项出生队列研究[29]对鱼类摄入量进行了分层分析，结果显示，产前低水平汞暴露与产前低鱼类摄入量男童的表现智商评分呈负相关关系，而与产前高鱼类摄入量的女童全面智商和表现智商评分均呈正相关关系。在以食用大米为主要甲基汞暴露来源

的地区，妊娠晚期母亲头发汞含量每增加1倍，幼儿的心理发展指数（Mental Development Index，MDI）评分下降1.3分（95%*CI*：−2.60~−0.14），PDI评分下降1.2分（95%*CI*：−2.60~0.14）[30]。这些差异可能源于研究设计、目标人群多样性、不同地区的鱼类和大米消费模式、鱼类中的有益成分、其他毒性物质的共同暴露，以及遗传变异等因素。动物实验研究能很好地避免上述问题，最新研究[31]表明，孕期甲基汞暴露可使子代大鼠出现认知缺陷，并在海马中观察到病理性损伤和突触毒性。

人体接触镉的主要途径是摄入受污染的食物和水，以及吸入含镉颗粒物，特别是烟草烟雾。根据预测数据，到2040年，中国约41%的人口将面临超过欧洲食品安全局设定的安全阈值的镉暴露风险，尤其对儿童和妇女健康构成严重威胁[32]。研究[7]显示，产前镉暴露与子代神经发育呈负相关关系。然而，产前镉暴露对儿童认知发育的影响存在显著的性别差异，男童相较于女童更容易受到镉暴露导致的认知损害，而女童则表现出异常的亲社会行为[33]。动物实验[34]结果也显示，母体镉暴露可导致雄性后代大鼠出现学习和记忆功能障碍，而雌性后代大鼠未见类似现象。磷脂酶Cβ4蛋白可能在子代雄性大鼠的性别特异性认知缺陷中发挥关键作用。

砷作为对公众健康构成重大威胁的首要化学物质，其暴露已成为一个全球性的公共卫生挑战。人们主要通过饮水和食用大米暴露于无机砷，以及食用鱼类暴露于无毒的有机砷[35]。对于地下水砷浓度较高（≥50 μg/L）地区的研究[36-37]表明，产前及产后砷暴露与儿童神经发育迟缓存在关联。然而，在低水砷浓度（<50 μg/L）地区的研究[38-40]，产前砷暴露与神经发育之间的关系尚未形成一致结论。除总砷水平外，砷的种类和代谢产物也在砷毒性中起作用。砷的代谢过程被认为是一种解毒机制，因为其代谢产物单甲基胂酸和二甲基胂酸的毒性较低，并且能够迅速通过尿液排出体外[41]。目前，仅有两项队列研究系统探讨了产前砷暴露及其代谢产物对神经发育的影响。一项西班牙的研究[42]发现，孕妇尿液中单甲基胂酸浓度与学龄前儿童麦卡锡儿童能力量表评分呈负相关关系，而其他砷化合物未显示出显著关联。武汉的研究[43]则表明，孕妇尿液中无机砷和总砷浓度与儿童MDI评分呈负相关关系，并且仅在妊娠早期，二甲基砷酸、总砷与PDI评分呈负相关关系。因此，在对砷暴露水平进行评估时，应检测不同类型砷和砷的代谢产物水平。

与上述有毒重金属不同，锰是人体必需的微量元素，其生理剂量对大脑发育和神经功能具有重要作用。然而，不同研究中锰暴露水平与认知发展之间的关系存在不一致性。研究[12,44-46]显示，产前孕妇血清、胎盘和牙本质中的锰浓度升高与儿童和青少年的神经发育结局改善有关，包括记忆广度、定量技能、认知和运动功能的提升。然而，过量的锰暴露可能导致神经系统损伤，进而引发神经发育异常[47]。研究[48-49]表明，较高的孕期锰暴露水平与儿童较低的认知功能和行为问题相关，或观察到产前锰暴露与婴儿MDI和PDI评分之间存在倒U型剂量反应关系，即胎儿足月时孕妇血锰浓度<20.0 μg/L或≥30.0 μg/L均对神经发育有不良影响[50]。鉴于不同的暴露介质测量可能对研究结果产生不同影响，来自中国的两项研究均评估了孕妇尿锰浓度对儿童神经发育的影响。一项江苏的研究[51]显示，产前孕妇尿锰浓度（中位数：0.56 μg/L）与儿童较好的认知发展相关；而武汉市的研究[52]（尿锰中位数：1.76 μg/L）则观察到了相反的结果。因此，在适当浓度范围内，锰作为重要的微量元素对神经系统的发育具有关键作用，过低或过高均会对婴儿神经发育产生不利影响。

复合暴露情况下，金属之间的相互作用以及不同阶段胎儿神经发育的敏感性增加了结果解释的复杂性。例如，西班牙的一项队列研究[44]探讨了产前共暴露于砷、镉、汞、锰和铅与4~5岁儿童神经发育的关系，结果显示在一般认知评分方面，锰和铅表现出协同效应，而锰和汞之间则存在拮抗效应。孕中期高浓度的汞和铅共暴露，或汞和砷共暴露，对6~12月龄婴儿的神经发育有负面影响[53]；孕晚期汞和铅共暴露对6月龄婴儿的智力发育有负面影响[54]。此外，上海的一项前瞻性出生队列研究[55]发现，孕晚期母体铬、锰、砷和铅复合暴露会影响子代认知行为发育，并且在精细动作评分上，铬与砷之间和铬与锰之间可能存在协同效应。

2 孕期重金属暴露与神经发育障碍

自闭症谱系障碍（Autism Spectrum Disorder，ASD）和注意缺陷多动障碍（Attention Deficit Hyperactivity Disorder，ADHD）是两种最常见的神经发育障碍[56]。ASD的临床特征包括社会沟通和互动的缺陷，重复模式和智力缺陷；而ADHD则表现为注意力不集中、冲动和多动。相关的行为特征通常会持续到青春期和成年期，影响社会发展，增加药物滥用、成瘾行为的风险，降低生活质量。ASD和ADHD的病因复杂，现有研究[57-58]表明孕期的遗传和环境因素都有影响，鉴于患病率相对较

高，确定相关和可改变的妊娠期危险因素仍然是一项重要任务，孕期金属暴露与ASD和ADHD发病风险的相关研究也正在兴起。

最新的一项系统综述[59]评估了产前和产后汞暴露与儿童ASD之间的关系。现有证据表明，产后汞暴露在ASD病因的异质性中起重要作用。这可能归因于婴儿在发育关键期的易感性，以及ASD患者使用抗生素导致的肠道菌群失调，进而影响其金属排泄能力。美国马萨诸塞州的一项产前队列研究[60]发现，随着妊娠中期母体红细胞铅浓度的增加，儿童情绪问题和计划/组织或转移能力方面有变差的趋势。南加州的一项大型队列研究[61]纳入了444 651例儿童，其中11 466例儿童被诊断为ASD，分析发现妊娠期暴露于$PM_{2.5}$中的钡与儿童患ASD风险呈正相关关系（$OR_{per\ IQR}$=1.29，95%*CI*：1.24~1.34）。丹麦的一项病例对照研究[62]（病例8 842例，对照43 864例）报道，孕妇产前通过自来水摄入锂与子代ASD风险增加有关（*OR*=1.23，95%*CI*：1.17~1.29）。目前，关于孕期金属复合暴露与ASD和ADHD发病风险的研究报道相对有限。挪威的一项病例对照研究[6]发现，妊娠第17周母体全血砷、镉和锰浓度与儿童患ASD的风险增加呈正相关关系，而汞、铯、锌与之呈负相关关系；此外，母体镉和镁浓度与儿童患ADHD的风险增加呈正相关关系，而汞和铜与之呈负相关关系；研究还指出，砷、汞、镁、铅与ASD之间，以及砷、铜、锰、汞和ADHD之间存在非线性关联。

由于当前相关研究数量有限，且多采用病例对照研究设计，导致相关混杂因素的回顾性偏倚；其次，ASD和ADHD表型的高度异质性也使结果的确定更加复杂化；此外，遗传易感性是这两种疾病的重要致病因素之一。目前，仍缺乏对遗传易感性与孕期金属暴露共同作用的系统性综合分析研究。未来可结合相关基因组学、代谢组学和金属暴露组学，解析遗传与金属暴露之间的交互作用，并开展人群前瞻性队列研究和体内、外实验研究，深入探讨孕期金属暴露对这两种疾病发病机制的影响，这将为制定个性化预防、干预和治疗策略提供重要依据，具有较大的应用潜力。

3 孕期重金属暴露影响子代神经发育的作用机制

孕期重金属暴露会导致子代多种认知和神经行为方面的不良后果，但没有单一的神经毒性机制全面解释这些现象。研究[63-64]表明，主要的分子机制包括氧化损伤、兴奋性毒性、钙离子失衡、线粒体功能障碍、表观遗传改变等。其中氧化损伤尤为关键，具有氧化还原活性的金属，如铁、铜和铬，能够参与氧化还原循环，而不具有氧化还原活性的金属，如铅、镉、汞等，则可能通过耗尽细胞内的主要抗氧化剂，尤其是含硫醇的抗氧化剂和相关酶类，间接影响细胞功能。这两类金属都可能导致活性氧的生成量增加，从而引发氧化应激。在氧化应激状态下，细胞会因活性氧对脂质、蛋白质和DNA造成的损伤而表现出各种功能障碍[65]，如细胞内钙离子[64]和谷氨酸代谢失调[66]，以及线粒体功能障碍[31]，进而诱导神经细胞死亡。

近年来，随着科学技术的不断进步，多种新型研究技术，如多组学整合分析、类器官模型、单细胞测序等，也被应用于探索金属致神经发育毒性的机制研究中。胎儿发育过程中涉及高度敏感的生物学进程（包括细胞分裂、分化及迁移），其对金属的暴露反应远比成人更敏感[3]。神经干细胞作为中枢神经系统各类细胞的起源，在大脑发育过程中起着至关重要的作用。联合体外细胞转录组学分析和人群全基因组关联研究发现，铅暴露可能通过诱导神经干细胞中NRF2依赖的转录反应影响儿童的神经发育[67]。最近，Ma等[68]通过单细胞RNA测序，发现低剂量镉暴露会阻碍小鼠大脑细胞的发育和成熟，特别是对神经祖细胞和少突胶质细胞祖细胞等的影响尤为显著。此外，铅和砷暴露也会影响神经祖细胞的增殖、神经发生和基因表达[69]。

最新研究[70]强调了孕期金属暴露与母亲激素稳态破坏之间的显著相关性，这可能导致新生儿神经发育受损。金属也有可能损害发育中的胎儿激素系统，并通过胎盘影响胎儿的生长和发育[71]。下丘脑–垂体–甲状腺轴在大脑的正常发育过程中起至关重要的作用，尤其是在胎儿和新生儿阶段。该轴系确保了神经元增殖、迁移及分化的精确调控，并涉及神经元连接建立与髓鞘形成的调节。研究[72-74]表明，孕期金属暴露，包括一些稀土元素暴露，与母体甲状腺稳态失调之间存在显著关联，这可能引发新生儿和幼儿神经发育障碍。但目前仍缺乏强有力的流行病学和实验证据，未来的研究可增加孕妇激素水平对重金属暴露致神经发育毒性的中介效应分析。

4 总结

孕期重金属暴露可能对子代神经发育构成潜在威胁，然而，当前的人群流行病学研究尚未得出强有力的结论，特别是在低水平暴露情况下。由于不同研究在研究终点、暴露评估方法、实验室技术、

研究设计、样本量，以及暴露水平测量基质等方面存在差异，导致对于同一金属的人群研究难以进行有效的比较和综合分析。因此，未来迫切需要制定标准化方案整合现有的母婴队列研究数据，并收集新数据，建立统一的队列共享平台及技术规范。目前，美国的“环境对儿童健康结局影响”项目已联合现有的69个队列开展合作研究，以期解决上述问题[75]。加强多中心、大规模队列之间的协作已成为母婴健康领域未来发展的必然趋势。

在现实生活中，孕妇通常会接触多种金属的混合物，而非单一金属。目前，大多数研究主要集中在评估单个金属或有限金属组合对神经发育的影响，而忽略了金属之间的相互作用（如协同或拮抗效应）。此外，除了铅、汞、镉、砷等已知具有神经毒性的金属外，随着新型污染物出现、微量元素检测技术发展以及流行病学数据分析方法改进，一些稀有金属在复合暴露分析中也显现出对神经发育的潜在毒性影响。例如，队列研究[76]表明，产前锂、铝和铁共暴露对20~40月龄幼儿认知综合得分影响最大，锌、银、锑共暴露对运动综合得分影响最大。妊娠中晚期暴露于$PM_{2.5}$成分中的铅、铝、钒和钛与2~6月龄儿童ASQ量表中的沟通、问题解决和个人–社会领域评分下降有关[77]。因此，未来的研究可考虑纳入更多的金属元素，以全面了解孕期金属暴露对子代神经发育的影响。

然而，不同研究在混合暴露分析中得出的金属组合存在差异，这为后续实验研究有效开展带来了极大挑战。传统的大、小鼠动物实验模型可以提供较全面的生理和行为学数据，但相比之下，秀丽隐杆线虫和斑马鱼等替代模型由于繁殖速度快、操作简便、成本较低、易于进行基因编辑和高通量筛选等优势，在初期探索金属混合暴露对神经发育的影响及金属之间的相互作用方面更具可行性。因此，未来的研究可以考虑多种生物模型相结合的实验验证方法，开展从分子水平到整体水平的多层次研究，更全面地阐明孕期金属暴露对子代神经发育影响的机制，从而为预防和治疗提供更有力的科学依据。

参考文献

[1] ANYANWU B O, EZEJIOFOR A N, IGWEZE Z N, et al. Heavy metal mixture exposure and effects in developing nations: An update[J]. Toxics, 2018, 6(4): 65.

[2] ISSAH I, DUAH M S, ARKO-MENSAH J, et al. Exposure to metal mixtures and adverse pregnancy and birth outcomes: A systematic review[J]. Sci Total Environ, 2024, 908: 168380.

[3] RICE D, BARONE S, JR. Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: Evidence from humans and animal models[J]. Environ Health Perspect, 2000, 108 (Suppl 3): 511-533.

[4] DOREA J G. Environmental exposure to low-level lead (Pb) co-occurring with other neurotoxicants in early life and neurodevelopment of children[J]. Environ Res, 2019, 177:108641.

[5] SEARLE A K, BAGHURST P A, VAN HOOFF M, et al. Tracing the long-term legacy of childhood lead exposure: A review of three decades of the port Pirie cohort study[J]. Neurotoxicology, 2014, 43: 46-56.

[6] SKOGHEIM T S, WEYDE K V F, ENGEL S M, et al. Metal and essential element concentrations during pregnancy and associations with autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder in children[J]. Environ Int, 2021, 152: 106468.

[7] LIU Z, CAI L, LIU Y, et al. Association between prenatal cadmium exposure and cognitive development of offspring: A systematic review[J]. Environ Pollut, 2019, 254(Pt B): 113081.

[8] DACK K, FELL M, TAYLOR C M, et al. Prenatal mercury exposure and neurodevelopment up to the age of 5 years: A systematic review[J]. Int J Environ Res Public Health, 2022, 19(4): 1976.

[9] BUDTZ-JORGENSEN E, BELLINGER D, LANPHEAR B, et al. An international pooled analysis for obtaining a benchmark dose for environmental lead exposure in children[J]. Risk Anal, 2013, 33(3): 450-461.

[10] NATIONAL TOXICOLOGY P. NTP monograph on health effects of low-level lead[J]. NTP Monogr, 2012, (1): xiii, xv-148.

[11] VARELA R L. The CDC's updated blood lead reference value and community implications in pediatrics[J]. Nurse Pract, 2023, 48(3): 6-9.

[12] IRIZAR A, MOLINUEVO A, ANDIARENA A, et al. Prenatal manganese serum levels and neurodevelopment at 4 years of age[J]. Environ Res, 2021, 197: 111172.

[13] VALERI L, MAZUMDAR M M, BOBB J F, et al. The joint effect of prenatal exposure to metal mixtures on neurodevelopmental outcomes at 20~40 months of age: Evidence from rural Bangladesh[J]. Environ Health Perspec, 2017, 125(6): 067015.

[14] LU A X, WANG S S, XU X, et al. Sex-specific associations between cord blood lead and neurodevelopment in early life: The mother-child cohort (Shanghai, China)[J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2023, 249: 114337.

[15] TATSUTA N, NAKAI K, KASANUMA Y, et al. Prenatal and postnatal lead exposures and intellectual development

among 12-year-old Japanese children[J]. Environ Res, 2020, 189: 109844.

[16] BELLINGER D, LEVITON A, WATERNAUX C, et al. Longitudinal analyses of prenatal and postnatal lead exposure and early cognitive development[J]. N Engl J Med, 1987, 316(17): 1037-1043.

[17] LIU J, GAO D, CHEN Y, et al. Lead exposure at each stage of pregnancy and neurobehavioral development of neonates[J]. Neurotoxicology, 2014, 44: 1-7.

[18] TAMAYO Y O M, TELLEZ-ROJO M M, TREJO-VALDIVIA B, et al. Maternal stress modifies the effect of exposure to lead during pregnancy and 24-month old children's neurodevelopment[J]. Environ Int, 2017, 98: 191-197.

[19] INOUE H, SANEFUJI M, SONODA Y, et al. No association between prenatal lead exposure and neurodevelopment during early childhood in the Japan environment and children's study[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 15305.

[20] JIA Z, ZHANG H, YU L, et al. Prenatal lead exposure, genetic factors, and cognitive developmental delay[J]. JAMA Netw Open, 2023, 6(10): e2339108.

[21] HUA H, HUANG L, YANG B, et al. The mediating role of gut microbiota in the associations of prenatal maternal combined exposure to lead and stress with neurodevelopmental deficits in young rats[J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2023, 255: 114798.

[22] ZOU R X, GU X, HUANG C, et al. Chronic Pb exposure impairs learning and memory abilities by inhibiting excitatory projection neuro-circuit of the hippocampus in mice[J]. Toxicology, 2024, 502: 153717.

[23] LIU J, CHEN Y, GAO D, et al. Prenatal and postnatal lead exposure and cognitive development of infants followed over the first three years of life: A prospective birth study in the Pearl River Delta region, China[J]. Neurotoxicology, 2014, 44: 326-334.

[24] FENG C, LIU S, ZHOU F, et al. Oxidative stress in the neurodegenerative brain following lifetime exposure to lead in rats: Changes in lifespan profiles[J]. Toxicology, 2019, 411: 101-109.

[25] YANG S, WANG B, QIN C, et al. Compound-specific stable isotope analysis provides new insights for tracking human monomethylmercury exposure sources[J]. Environ Sci Technol, 2021, 55(18): 12493-12503.

[26] TRIVEDI R, SPILL M K, SAHA S, et al. Seafood toxicant exposure during pregnancy, lactation, and childhood and child outcomes: A scoping review[J]. Adv Nutr, 2025, 16(1): 100353.

[27] KURAOKA S, ODA M, OHBA T, et al. Association between prenatal mercury exposure and pediatric neurodevelopment: The Japan environment and children's study [J]. Sci Total Environ, 2024, 957: 177489.

[28] STRAIN J J, LOVE T M, YEATES A J, et al. Associations of prenatal methylmercury exposure and maternal polyunsaturated fatty acid status with neurodevelopmental outcomes at 7 years of age: Results from the seychelles child development study nutrition cohort 2[J]. Am J Clin Nutr, 2021, 113(2): 304-313.

[29] PACKULL-MCCORMICK S, ASHLEY-MARTIN J, SINGH K, et al. Prenatal and concurrent blood mercury concentrations and associations with IQ in Canadian preschool children[J]. Environ Res, 2023, 233: 116463.

[30] ROTHENBERG S E, KORRICK S A, LIU J, et al. Maternal methylmercury exposure through rice ingestion and child neurodevelopment in the first three years: A prospective cohort study in rural China[J]. Environ Health, 2021, 20(1): 50.

[31] HU Y, ZHANG L, TIAN C, et al. Molecular crosstalk and putative mechanisms underlying mitochondrial quality control: The hidden link with methylmercury-induced cognitive impairment[J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2024, 278: 116360.

[32] YANG Y, GU Y, ZHANG Y, et al. Spatial-temporal mapping of urine cadmium levels in China during 1980—2040: Dietary improvements lower exposure amid rising pollution[J]. J Hazard Mater, 2024, 473: 134693.

[33] GUSTIN K, TOFAIL F, VAHTER M, et al. Cadmium exposure and cognitive abilities and behavior at 10 years of age: A prospective cohort study[J]. Environ Int, 2018, 113: 259-268.

[34] WANG Y, PENG D, ZHANG X, et al. PLCbeta4 driven by cadmium-exposure during gestation and lactation contributes to cognitive deficits by suppressing PIP2 / PLCgamma1 / CREB / BDNF signaling pathway in male offspring[J]. J Hazard Mater, 2024, 474: 134756.

[35] CHEN Q Y, COSTA M. Arsenic: A global environmental challenge[J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2021, 61: 47-63.

[36] TSUJI J S, GARRY M R, PEREZ V, et al. Low-level arsenic exposure and developmental neurotoxicity in children: A systematic review and risk assessment[J]. Toxicology, 2015, 337: 91-107.

[37] VAHTER M, SKRÖDER H, RAHMAN S M, et al. Prenatal and childhood arsenic exposure through drinking water and food and cognitive abilities at 10 years of age: A prospective cohort study[J]. Environ Int, 2020, 139: 105723.

[38] LIANG C, WU X, HUANG K, et al. Domain - and sex-specific effects of prenatal exposure to low levels of arsenic on children's development at 6 months of age: Findings from the Ma'anshan birth cohort study in China [J]. Environ Int, 2020, 135: 105112.

[39] SOLER-BLASCO R, MURCIA M, LOZANO M, et al. Prenatal arsenic exposure, arsenic methylation efficiency, and neuropsychological development among preschool children in a Spanish birth cohort[J]. Environ Res, 2022, 207:112208.

[40] WANG B, LIU J, LIU B, et al. Prenatal exposure to arsenic and neurobehavioral development of newborns in China[J]. Environ Int, 2018, 121(Pt 1): 421-427.

[41] GARBINSKI L D, ROSEN B P, CHEN J. Pathways of arsenic uptake and efflux[J]. Environ Int, 2019, 126: 585-597.

[42] SOLER-BLASCO R, LLOP S, RIUTORT-MAYOL G, et al. Genetic susceptibility to neurotoxicity related to prenatal inorganic arsenic exposure in young Spanish children[J]. Environ Sci Technol, 2023, 57(41): 15366-15378.

[43] CHEN H, ZHANG H, WANG X, et al. Prenatal arsenic exposure, arsenic metabolism and neurocognitive development of 2-year-old children in low-arsenic areas[J]. Environ Int, 2023, 174: 107918.

[44] FREIRE C, AMAYA E, GIL F, et al. Prenatal co-exposure to neurotoxic metals and neurodevelopment in preschool children: The environment and childhood(INMA) project [J]. Sci Total Environ, 2018, 621: 340-351.

[45] FRIEDMAN A, SCHILDROTH S, BAUER J A, et al. Early-life manganese exposure during multiple developmental periods and adolescent verbal learning and memory [J]. Neurotoxicol Teratol, 2023, 100: 107307.

[46] MORA A M, ARORA M, HARLEY K G, et al. Prenatal and postnatal manganese teeth levels and neurodevelopment at 7, 9, and 10.5 years in the CHAMACOS cohort[J]. Environ Int, 2015, 84: 39-54.

[47] KIM H, HARRISON F E, ASCHNER M, et al. Exposing the role of metals in neurological disorders: A focus on manganese[J]. Trends Mol Med, 2022, 28(7): 555-568.

[48] MORA A M, CORDOBA L, CANO J C, et al. Prenatal mancozeb exposure, excess manganese, and neurodevelopment at 1 year of age in the infants' environmental health (ISA) study[J]. Environ Health Perspect, 2018, 126(5): 057007.

[49] YAMAMOTO M, EGUCHI A, SAKURAI K, et al. Longitudinal analyses of maternal and cord blood manganese levels and neurodevelopment in children up to 3 years of age: The Japan environment and children's study (JECS)[J]. Environ Int, 2022, 161: 107126.

[50] CHUNG S E, CHEONG H K, HA E H, et al. Maternal blood manganese and early neurodevelopment: The mothers and children's environmental health (MOCEH) study[J]. Environ Health Perspect, 2015, 123(7): 717-722.

[51] QIU Y, LIU Y, GAN M, et al. Association of prenatal multiple metal exposures with child neurodevelopment at 3 years of age: A prospective birth cohort study[J]. Sci Total Environ, 2024, 942: 173812.

[52] LI C, XIA W, JIANG Y, et al. Low level prenatal exposure to a mixture of Sr, Se and Mn and neurocognitive development of 2-year-old children[J]. Sci Total Environ, 2020, 735: 139403.

[53] NYANZA E C, BERNIER F P, MARTIN J W, et al. Effects of prenatal exposure and co-exposure to metallic or metalloid elements on early infant neurodevelopmental outcomes in areas with small-scale gold mining activities in Northern Tanzania[J]. Environ Int, 2021, 149: 106104.

[54] SHAH-KULKARNI S, LEE S, JEONG K S, et al. Prenatal exposure to mixtures of heavy metals and neurodevelopment in infants at 6 months[J]. Environ Res, 2020, 182: 109122.

[55] 徐祖婧, 江怡宁, 徐健. 出生前母体重（类）金属复合暴露与子代认知和气质发育的相关性研究[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2024, 44(12): 1570-1578.

[56] GBD 2019 MENTAL DISORDERS COLLABORATORS. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990—2019: A systematic analysis for the global burden of disease study 2019[J]. Lancet Psychiatry, 2022, 9(2): 137-150.

[57] ZEIDAN J, FOMBONNE E, SCORAH J, et al. Global prevalence of autism: A systematic review update[J]. Autism Res, 2022, 15(5): 778-790.

[58] SAYAL K, PRASAD V, DALEY D, et al. ADHD in children and young people: Prevalence, care pathways, and service provision[J]. The Lancet Psychiatry, 2018, 5 (2): 175-186.

[59] NETTO B B, DA SILVA E P, DE AGUIAR DA COSTA M, et al. Critical period of exposure to mercury and the diagnostic of autism spectrum disorder: A systematic review[J]. J Neurochem, 2024, 168(9): 2092-2104.

[60] FRUH V, RIFAS-SHIMAN S L, AMARASIRIWARDENA C, et al. Prenatal lead exposure and childhood executive function and behavioral difficulties in project viva[J]. Neurotoxicology, 2019, 75: 105-115.

[61] O'SHARKEY K, MENG Q, MITRA S, et al. Associations between brake and tire wear-related $PM_{2.5}$ metal components, particulate oxidative stress potential, and autism spectrum disorder in Southern California[J]. Environ Int, 2024, 185: 108573.

[62] LIEW Z, MENG Q, YAN Q, et al. Association between estimated geocoded residential maternal exposure to lithium in drinking water and risk for autism spectrum disorder in offspring in denmark[J]. JAMA Pediatr, 2023, 177(6): 617-624.

[63] PAN J, LI X, WEI Y, et al. Advances on the influence of methylmercury exposure during neurodevelopment[J].

Chem Res Toxicol, 2022, 35(1): 43-58.
[64] PARITHATHVI A, CHOUDHARI N, DSOUZA H S. Prenatal and early life lead exposure induced neurotoxicity [J]. Hum Exp Toxicol, 2024, 43: 9603271241285523.
[65] ERCAL N, GURER-ORHAN H, AYKIN-BURNS N. Toxic metals and oxidative stress part I: Mechanisms involved in metal-induced oxidative damage[J]. Curr Top Med Chem, 2001, 1(6): 529-539.
[66] NAM S M, SEO J S, GO T H, et al. Ascorbic acid supplementation prevents the detrimental effects of prenatal and postnatal lead exposure on the purkinje cell and related proteins in the cerebellum of developing rats [J]. Biol Trace Elem Res, 2019, 190(2): 446-456.
[67] WAGNER P J, PARK H R, WANG Z, et al. In vitro effects of lead on gene expression in neural stem cells and associations between up-regulated genes and cognitive scores in children[J]. Environ Health Perspect, 2017, 125 (4): 721-729.
[68] MA Q, YANG Z, YANG C, et al. A single-cell transcriptomic landscape of cadmium-hindered brain development in mice[J]. Commun Biol, 2024, 7(1): 997.
[69] PARK H R, AZZARA D, COHEN E D, et al. Identification of novel NRF2-dependent genes as regulators of lead and arsenic toxicity in neural progenitor cells[J]. J Hazard Mater, 2024, 463: 132906.
[70] MERCED-NIEVES F M, EITENBICHLER S, GOLDSON B, et al. Associations between a metal mixture and infant negative affectivity: Effect modification by prenatal cortisol and infant sex[J]. Child Dev, 2024, 95 (1): e47-e59.
[71] WEN Y, HU L, LI J, et al. Exposure to two-dimensional ultrathin Ti(3)C(2) (MXene) nanosheets during early pregnancy impairs neurodevelopment of offspring in mice [J]. J Nanobiotechnology, 2022, 20(1): 108.
[72] YU L, ZHANG H, LIU J, et al. Thyroid-stimulating hormone (TSH) mediates the associations between maternal metals and neurodevelopment in children: A prospective cohort study[J]. Environ Pollut, 2024, 363(Pt 1): 125150.
[73] LIU Y, WU M, ZHANG L, et al. Prenatal exposure of rare earth elements cerium and ytterbium and neonatal thyroid stimulating hormone levels: Findings from a birth cohort study[J]. Environ Int, 2019, 133(Pt B): 105222.
[74] WANG S, LI J, WU Y, et al. Modifying effects of prenatal exposure to rare earth elements on birth outcomes through maternal thyroid function in early pregnancy[J]. Environ Pollut, 2025, 366: 125507.
[75] KNAPP E A, KRESS A M, PARKER C B, et al. The environmental influences on child health outcomes (ECHO)-wide cohort[J]. Am J Epidemiol, 2023, 192(8): 1249-1263.
[76] WEI L, HUANG H, CHEN X, et al. Umbilical cord serum elementomics of 52 trace elements and early childhood neurodevelopment: Evidence from a prospective birth cohort in rural Bangladesh[J]. Environ Int, 2022, 166: 107370.
[77] WANG P, ZHOU Y, ZHAO Y, et al. Prenatal fine particulate matter exposure associated with placental small extracellular vesicle derived microRNA and child neurodevelopmental delays[J]. Sci Total Environ, 2022, 841: 156747.

（上接第42页）

microRNA *mir-38* in *C. elegans*[J]. J Hazard Mater, 2022, 437: 129302.
[35] HUA X, ZHANG L, WANG D. Nanoplastic at environmentally relevant concentrations activates a germline *mir-240-rab-5* signaling cascade to affect the secreted ligands associated with transgenerational toxicity induction in *C. elegans*[J]. Environ Sci-Nano, 2024, 11(8): 3615-3624.
[36] ZHAO Y, XU R, HUA X. Multi-walled carbon nanotubes induce transgenerational toxicity associated with activation of germline long non-coding RNA *linc-7* in *C. elegans*[J]. Chemosphere, 2022, 301: 134687.
[37] LIU H, WU Y, WANG Z. Long-term exposure to polystyrene nanoparticles at environmentally relevant concentration causes suppression in heme homeostasis signal associated with transgenerational toxicity induction in *Caenorhabditis elegans*[J]. J Hazard Mater, 2023, 459: 132124.
[38] LIU Z, WANG Y, BIAN Q, et al. Transgenerational response of germline nuclear hormone receptor genes to nanoplastics at predicted environmental doses in *Caenorhabditis elegans*[J]. Toxics, 2024, 12(6): 420.
[39] WU J, SHAO Y, HUA X, et al. Nanoplastic at environmentally relevant concentrations induces toxicity across multiple generations associated with inhibition in germline G protein-coupled receptor CED-1 in *Caenorhabditis elegans*[J]. Chemosphere, 2024, 364: 143011.