

从表观遗传学角度探讨孤独症谱系障碍的发病机制

邬雨欣¹, 季由由¹, 李雨桐¹, 吴奕楠¹, 许榕霖², 钟艺¹, 肖彬³

1. 上海中医药大学针灸推拿学院, 上海 201203; 2. 上海中医药大学中医学院

3. 上海中医药大学针灸推拿学院推拿治疗学教研室

摘要: 孤独症谱系障碍(ASD)作为一种复杂的神经发育疾病,其病因涉及遗传与环境交互作用下的表观遗传调控失衡。本文系统探讨了自然环境、化学环境与生物环境对 ASD 风险的影响,同时分析了父母职业、年龄及代谢性疾病史等父母因素潜在作用。研究聚焦 DNA 甲基化、组蛋白修饰及非编码 RNA 等表观遗传机制,揭示其在神经发育中的调控异常与 ASD 社交障碍、重复行为等核心症状的关联,为深入解析 ASD 发病机制及开发靶向干预策略提供了理论依据。

关键词: 孤独症谱系障碍; 表观遗传学; DNA 甲基化; 组蛋白修饰

中图分类号: R179

文献标识码: A

文章编号: 1008-6579(2026)02-0222-05

doi: 10.11852/zgetbjzz2025-0118

Pathogenesis of autism spectrum disorder from an epigenetic perspective

WU Yuxin¹, JI Youyou¹, LI Yutong¹, WU Yinan¹, XU Ronglin², ZHONG Yi¹, XIAO Bin³

1. School of Acupuncture-Moxibustion and Tuina, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai

201203, China; 2. School of Traditional Chinese Medicine, Shanghai University of Traditional

Chinese Medicine; 3. Department of Tuina Therapeutics, School of Acupuncture-

Moxibustion and Tuina, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine

Corresponding author: XIAO Bin, E-mail: xiaobin@shutcm.edu.cn

Abstract: Autism spectrum disorder (ASD) is a heterogeneous neurodevelopmental condition with complex etiology involving dysregulated epigenetic mechanisms arising from gene-environment interactions. This review systematically examines the contributions of natural, chemical, and biological environmental exposures to ASD risk. It further analyzes the potential role of parental factors such as parental occupation, age, and history of metabolic diseases. The review focuses on three major epigenetic mechanisms: DNA methylation, histone modifications, and non-coding RNA dysregulation, elucidating their aberrant regulation during critical neurodevelopmental windows and their associations with core ASD symptoms, including social communication deficits and restricted repetitive behaviors, which provides a theoretical basis for the in-depth analysis of the pathogenesis of ASD and the development of targeted intervention strategies.

Keywords: autism spectrum disorder; epigenetics; DNA methylation; histone modification

孤独症谱系障碍(autism spectrum disorder, ASD)是一种普遍性的神经发育障碍,主要特征为社交互动和沟通困难,以及重复行为或刻板兴趣^[1]。

表观遗传学主要研究在基因的核苷酸序列不发生改变的情况下,基因表达的可遗传的变化。表观遗传学在 ASD 研究中具有重要意义,其涉及 DNA 甲基化、组蛋白修饰和非编码 RNA 等机制,这些机制影响着 ASD 的早期发展和进程。深入了解表观遗传学在 ASD 中的作用,有助于揭示疾病的发病机制,为诊断和治疗提供新的思路和方法。

1 环境对孤独症谱系障碍的影响

1.1 自然环境 重金属污染与 ASD 相关基因的表达

观遗传调控异常存在显著关联。铅污染可诱导特定基因位点,如维生素 D 代谢关键基因 *CYP24A1* 的 DNA 高甲基化,这种表观遗传失调可能干扰神经发育信号通路^[2]。此外,Omotosho 等^[3]发现 ASD 患儿血液中汞、铅及铝等重金属浓度显著升高,表明重金属污染会通过表观遗传修饰破坏神经发育。

空气污染,如 NO_2 、 O_3 和 $\text{PM}_{2.5}$,与 ASD 相关的 DNA 甲基化变化密切相关^[4]。Ladd-Acosta 等^[5]发现孕期接触 NO_2 和 O_3 可导致与 ASD 相关的 *CYP2E1* 等重要基因甲基化缺失。Lee 等^[6]发现怀孕期间暴露于 CO 或 NO_2 会显著增加 ASD 的风险,指出空气污染物可以诱导神经发育相关基因的表观遗传修饰。Zhao 等^[7]指出,孕期母体暴露于

基金项目:国家自然科学基金(82105041);上海市大学生创新创业训练计划(202410268202)

作者简介:邬雨欣(2004—),女,硕士研究生在读,主要研究方向为孤独症的发病机制。

通信作者:肖彬, E-mail: xiaobin@shutcm.edu.cn

1-硝基蒽会改变胎儿大脑 DNA 羟甲基化调控,破坏中间神经元迁移相关基因表达,从而诱发 ASD 样行为。

1.2 化学环境

1.2.1 吸烟与大麻 孕期吸烟与后代表观遗传异常存在显著关联。母体吸烟可影响 *AHRR*、*OXTR* 等关键基因的甲基化模式或水平,与胎儿组织、胎盘和脐带血的表观遗传变化产生关联,导致后代运动发育受限,发生重复动作等 ASD 行为^[8-10]。其次,孕期大麻使用会引发 *LZTS2*、*DOCK8* 等神经发育相关基因的持续性甲基化变异,影响胎儿神经发育与突触可塑性,可能增加 ASD 等神经发育障碍疾病的发病风险^[11]。

基于 ASD 相关精子表观遗传标记的研究则发现,大麻使用者精子在 *DLGAP2* 基因区段呈现 9 个簇状 CpG 位点的低甲基化特征^[12]。Schrott 等^[13]发现,大麻不仅影响神经发育相关基因的表观遗传调控,还与 ASD 候选基因和生精干细胞中母系印记基因的 DNA 甲基化变化有关。

1.2.2 药物使用 孕期使用药物对 ASD 发病有一定影响。妊娠期间,孕妇可能出现焦虑、抑郁等负面情绪,需要通过服用对症药物进行治疗。Wiggs 等^[14]证实孕期使用丙戊酸盐(valproic acid, VPA)与后代 ASD 风险显著增加有关。Dorsey 等^[15]发现 VPA 通过抑制组蛋白去乙酰化酶活性从而导致组蛋白在启动子区域的乙酰化增加。此外, VPA 暴露还导致多个参与细胞粘附和迁移的基因出现差异性表达,其中包括与 ASD 显著相关的接触蛋白相关蛋白 2 基因^[16]。有 40 多个已知调控胚胎神经发生的基因同样出现显著表达,由于这些基因的异常表达会导致大脑发育紊乱,影响大脑的连接性,从而导致 ASD 的发生。

1.3 生物环境

1.3.1 母体免疫及感染 母体免疫激活(maternal immune activation, MIA)对于 ASD 的发病风险有重要影响。Tioleco 等^[17]发现母体感染或发热会导致后代患 ASD 的风险增加 32%,较长时间的发热也会显著增加 ASD 风险。Yin 等^[18]证明了 MIA 通过干扰免疫和代谢途径的基因表达和甲基化水平导致胚胎神经发育异常,增加后代患 ASD 的风险,其机制部分通过表观遗传调控实现。王璿等^[19]发现, MIA 能够显著改变子代大脑中的 DNA 甲基化状态。组蛋白修饰在 MIA 与 ASD 的关联中也发挥重要作用,组蛋白乙酰化失调可能是 MIA 在发育中的胎儿大脑中影响的主要分子机制^[20]。而不同赖氨

酸残基中不同的组蛋白甲基化模式可促进转录抑制或激活,并与 ASD 有关^[21]。

1.3.2 营养因素 叶酸在 DNA、RNA 和蛋白质甲基化以及核酸合成等细胞途径中起关键作用。孕期母体叶酸摄入量不足会导致 DNA 甲基化水平降低,影响胎儿神经系统的正常发育,增加 ASD 的风险。而部分动物实验表明^[22],孕期母体叶酸摄入量过高会引起血清中高浓度未代谢叶酸^[23],可能导致细胞中 5-甲基四氢叶酸浓度较低、甲硫氨酸转化减少以及大脑甲基化过程改变,与 ASD 发生呈正相关。

锌通过参与锌指蛋白的 DNA 结合过程调控基因表达,并在胎儿及儿童发育中起关键作用^[24]。锌缺乏与锌过量均影响胎儿神经发育,提示锌稳态对神经发育具有精确调控需求。而妊娠期母体铁摄入量低与后代患 ASD 的风险增加有关,胎儿期铁缺乏可损害海马神经元分化,干扰脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)功能,导致 ASD 样行为^[25]。

2 父母因素对孤独症谱系障碍的影响

2.1 父母职业 父母的职业差异与其压力、工作收入和社会地位直接关联。Gerges 等^[26]发现孕期压力大的母亲所生子女患 ASD 的风险是普通人群的 6.339 倍。Nutor 等^[27]证实孕期母亲的压力水平,包括孕期困扰、种族歧视和较低的社会经济地位,或致儿童 ASD 相关行为风险增加。侯伟鹏等^[28]发现儿童 ASD 发病的影响因素包括母亲职业为专业技术人员、家庭经济较差等。

2.2 父母亲年龄 Myat 等^[29]的研究发现高龄产妇比适龄产妇生下 ASD 患儿的几率高出 23%,而产妇年龄每增加 10 岁,子代患 ASD 的几率增加 18%。Aitken 等^[30]指出,随着父亲年龄的增长,其精子中 DNA 损伤和表观遗传修饰的风险显著增加。脑富集鸟苷酸激酶相关(*BEGAIN*)基因在 ASD 儿童大脑中呈现低甲基化,其启动子区域是重点研究方向。Potabattula 等^[31]的研究发现 *BEGAIN* 启动子区域与父体年龄呈显著负相关,且雄性后代的脐带血中可以观察到父系 *BEGAIN* 等位基因的低甲基化。

2.3 父母亲疾病史

2.3.1 父母亲精神疾病史 父母精神疾病与其子代患 ASD 的风险之间存在潜在关联。Yin 等^[32]通过一项基于人群队列的调查发现,20%的 ASD 患儿父母中至少有一方患有精神疾病。Oh 等^[33]通过对

ASD 先证者及其未患病同胞血液样本的研究发现, 母体产前心理压力过大可能导致胎儿 *NR3C1* 基因多个 CpG 位点甲基化增加, 破坏下丘脑-垂体-肾上腺轴, 增加后代发生 ASD 刻板行为的风险。此外少数研究表明^[34-35], 妊娠期间精神创伤可能导致胎盘神经内分泌应激生理改变, 其子代在成年后 *FKBP5* 基因表达增强、甲基化水平降低, 影响糖皮质激素敏感性, 并对神经发育产生负面影响。

2.3.2 父母亲代谢性疾病史

2.3.2.1 糖尿病与肥胖 Liu 等^[36]的研究表明, 高血糖大鼠的后代通过催产素受体的表观遗传改变和氧化应激增加而出现类似于 ASD 中的社交缺陷。Howe 等^[37]发现, 妊娠糖尿病状态下, *OR2L13* 启动子区和 *CYP2E1* 基因导致体内脐带血甲基化水平下降, 两者都与 ASD 的社交障碍等表现相关。

母源性肥胖可诱导子代基因启动子区 DNA 低甲基化, 涉及多巴胺转运体、5-羟色胺及阿片受体信号通路相关基因的表观遗传调控异常^[38]。父源性肥胖通过破坏肠道菌群稳态、激素平衡及精子表观遗传修饰, 或通过表观遗传信息传递机制介导父亲代谢状态, 对子代神经发育及脑功能产生跨代影响^[39]。

2.3.2.2 妊娠期高血压疾病 妊娠期高血压疾病包括慢性高血压、妊娠高血压和先兆子痫 3 种类型, 它们可能与子代神经发育障碍相关。其中, 母体早发性先兆子痫可能引起严重胎盘缺陷, 增加儿童患 ASD 的风险^[40]。对此, Lim 等^[41]发现, 轻度早发性子痫前期的胎盘绒毛膜绒毛样本普遍存在 DNA 低甲基化的现象, 而在较为严重的子痫母体样本中, 大多数 CpG 位呈高甲基化状态。Hofsink 等^[42]利用来自分娩胎盘的羊膜样本研究进一步提出, 暴露于先兆子痫母体环境的胎儿 DNA 甲基化状态改变会刺激神经发生变化, 影响胎儿脑功能。

3 孤独症谱系障碍的表观遗传机制分析

3.1 DNA 甲基化与 ASD 症状和神经发育的关联

ASD 的表观遗传机制涉及多基因调控异常。Andari 等^[43]发现, 催产素受体基因内含子 1 区域的高甲基化状态与社交行为缺陷呈正相关。遗传和表观遗传缺陷都会导致甲基化 CpG 结合蛋白 2 表达降低, 影响神经元的正常活动, 导致大脑神经回路发育异常^[44], 进而出现社交障碍等 ASD 症状^[45]。络丝蛋白基因甲基化异常影响神经元迁移和突触可塑性, 可能引发 ASD 患者的重复刻板行为^[46]。

在神经发育早期, DNA 甲基化模式的动态变化

对神经元的分化、迁移和突触形成至关重要。如 *BDNF* 基因甲基化异常干扰神经元的正常分化和成熟过程, 进而影响整个神经发育进程, 增加 ASD 的发病风险^[47]。在大脑发育过程中, 神经元的兴奋抑制平衡对正常神经回路的形成至关重要。谷氨酸脱羧酶 1 基因甲基化异常影响抑制性神经递质 γ -氨基丁酸水平, 打破神经元的兴奋抑制平衡, 干扰神经回路的正常发育, 导致 ASD 患者出现多种神经发育异常相关症状^[48]。

3.2 非编码 RNA 与 ASD 症状及神经发育的关联

多项研究表明, 微核糖核酸(miRNA)在 ASD 患者脑内表达失调与社交行为障碍密切相关。如 miR-146a 在 ASD 患者颞叶皮质异常高表达, 影响神经元分化相关基因表达, 且 ASD 患者大脑中的 miR-146a 过度表达在胚胎发育时期出现, 并贯穿整个发育过程, 损害患者社交互动能力, 使其难以理解和响应他人情感及社交信号^[49]。环状核糖核酸(circRNA)与 miRNA 相互作用对神经发育意义重大。Chen 等^[50]确定了 8 170 个 ASD 相关的 circRNA-miRNA-mRNA 相互作用。在 ASD 患者额叶和颞叶皮质, 存在 60 个差异表达的 circRNA, 影响下游靶基因表达, 干扰神经发育相关基因调控网络, 影响神经发育进程。

3.3 组蛋白修饰与 ASD 症状及神经发育的关联

组蛋白修饰在 ASD 发病机制中对突触功能有多方面影响, 涉及多种修饰形式, 且各修饰异常均与 ASD 患者突触功能改变密切相关。Qin 等^[51]的研究发现, 组蛋白赖氨酸甲基转移酶缺陷使组蛋白 H3 赖氨酸 4 三甲基化减少, 引起代谢型谷氨酸受体 2 和脑突触素等基因下调, 影响谷氨酸能突触传递效率及突触形态稳定性, 共同导致突触传递失衡。组蛋白 H3 赖氨酸 4 单甲基化富集减少与神经发育缺陷有关, 可能影响突触早期发育进程。赖氨酸甲基转移酶 2C 则调节组蛋白 H3 赖氨酸 4 二甲基化, 赖氨酸甲基转移酶 2C 单倍体不足是 ASD 的既定致病危险因素^[52]。

本研究聚焦 ASD 与表观遗传学的关联, 揭示了 ASD 发病受多因素影响的复杂机制。环境因素在 ASD 的发生中具有重要作用, 环境污染物如重金属和空气污染等, 能够通过表观遗传机制干扰神经发育, 增加 ASD 风险。此外, 孕期吸烟、大麻使用、药物使用、母体免疫激活以及营养因素等, 可能通过影响 DNA 甲基化、组蛋白修饰和非编码 RNA 等表观遗传途径, 改变基因表达模式, 从而影响胎儿的神经发育。然而, 目前的研究主要集中在母体因素上, 而

父亲相关因素的研究相对较少。未来的研究应加强对父亲疾病史、父体表观遗传因素等方面的研究,以更全面地理解 ASD 的发病机制,并为预防和治疗提供新的靶点和策略。

参考文献

- [1] Hirota T, King BH. Autism spectrum disorder: A review [J]. *JAMA*, 2023, 329(2):157-168.
- [2] Aung MT, Bakulski KM, Feinberg JI, et al. Maternal blood metal concentrations and whole blood DNA methylation during pregnancy in the Early Autism Risk Longitudinal Investigation (EARLI) [J]. *Epigenetics*, 2022, 17:253-268.
- [3] Omotosho IO, Akinade AO, Lagunju IA, et al. Oxidative stress indices in ASD children in Sub-Sahara Africa [J]. *J Neurodev Disord*, 2021, 13:50.
- [4] Kuodza GE, Kawai R, LaSalle JM. Intercontinental insights into autism spectrum disorder: A synthesis of environmental influences and DNA methylation [J]. *Environ Epigenet*, 2024, 10(1): dvae023.
- [5] Ladd-Acosta C, Feinberg JI, Brown SC, et al. Epigenetic marks of prenatal air pollution exposure found in multiple tissues relevant for child health [J]. *Environ Int*, 2019, 126: 363-376.
- [6] Lee KS, Min WK, Choi YJ, et al. The effect of maternal exposure to air pollutants and heavy metals during pregnancy on the risk of neurological disorders using the national health insurance claims data of South Korea [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2023, 59:951.
- [7] Zhao T, Huang CQ, Zhang YH, et al. Prenatal 1-nitropyrene exposure causes autism-like behavior partially by altering DNA hydroxymethylation in developing brain [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11(28): e2306294.
- [8] Hashem S, Nisar S, Bhat AA, et al. Genetics of structural and functional brain changes in autism spectrum disorder [J]. *Transl Psychiatry*, 2020, 10(1): 229.
- [9] Hertz-Picciotto I, Korrick SA, Ladd-Acosta C, et al. Maternal tobacco smoking and offspring autism spectrum disorder or traits in ECHO cohorts [J]. *Autism Res*, 2022, 15(3): 551-569.
- [10] Kim B, Ha M, Kim YS, et al. Prenatal exposure to paternal smoking and likelihood for autism spectrum disorder [J]. *Autism*, 2021, 25(7): 1946-1959.
- [11] Noble AJ, Adams AT, Satsangi J, et al. Prenatal cannabis exposure is associated with alterations in offspring DNA methylation at genes involved in neurodevelopment, across the life course [J]. *Mol Psychiatry*, 2025, 30(4): 1418-1429.
- [12] Schrott R, Acharya K, Itchon-Ramos N, et al. Cannabis use is associated with potentially heritable widespread changes in autism candidate gene DLGAP2 DNA methylation in sperm [J]. *Epigenetics*, 2020, 15(1-2):161-173.
- [13] Schrott R, Greeson KW, King D, et al. Cannabis alters DNA methylation at maternally imprinted and autism candidate genes in spermatogenic cells [J]. *Syst Biol Reprod Med*, 2022, 68(5-6):357-369.
- [14] Wiggs KK, Rickert ME, Suján AC, et al. Antiseizure medication use during pregnancy and risk of ASD and ADHD in children [J]. *Neurology*, 2020, 95(24):e3232-e3240.
- [15] Dorsey SG, Mucci E, Lane MV, et al. Rapid effects of valproic acid on the fetal brain transcriptome: Implications for brain development and autism? [J]. *Transl Psychiatry*, 2024, 14(1):482.
- [16] Zarate-Lopez D, Torres-Chávez AL, Gálvez-Contreras AY, et al. Three decades of valproate: A current model for studying autism spectrum disorder [J]. *Curr Neuropsychopharmacol*, 2024, 22(2): 260-289.
- [17] Tioleco N, Silberman AE, Stratigos K, et al. Prenatal maternal infection and risk for autism in offspring: A Meta-analysis [J]. *Autism Res*, 2021, 14(6):1296-1316.
- [18] Yin H, Wang Z, Liu J, et al. Dysregulation of immune and metabolism pathways in maternal immune activation induces an increased risk of autism spectrum disorders [J]. *Life Sci*, 2023, 324:121734.
- [19] 王璉, 沈珂馨, 陈洁, 等. 孕期免疫激活致子代孤独症谱系障碍发生机制的研究进展 [J]. *中国儿童保健杂志*, 2025, 33(11):1252-1255.
Wang J, Shen KX, Chen J, et al. Advances in mechanisms underlying autism spectrum disorder in offspring induced by maternal immune activation [J]. *Chin J Child Health Care*, 2025, 33(11):1252-1255. (in Chinese)
- [20] Vacharasin JM, Ward JA, McCord MM, et al. Neuroimmune mechanisms in autism etiology-untangling a complex problem using human cellular models [J]. *Oxf Open Neurosci*, 2024, 3: kvae003.
- [21] Ritchie FD, Lizarraga SB. The role of histone methyltransferases in neurocognitive disorders associated with brain size abnormalities [J]. *Front Neurosci*, 2023, 17: 989109.
- [22] Hoxha B, Hoxha M, Domi E, et al. Folic acid and autism: A systematic review of the current state of knowledge [J]. *Cells*, 2021, 10(8): 1976.
- [23] Mills JL, Molloy AM. Lowering the risk of autism spectrum disorder with folic acid: Can there be too much of a good thing? [J]. *Am J Clin Nutr*, 2022, 115(5): 1268-1269.
- [24] Yoon SH, Choi J, Lee WJ, et al. Genetic and epigenetic etiology underlying autism spectrum disorder [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(4):966.
- [25] Rodolaki K, Pergialiotis V, Iakovidou N, et al. The impact of maternal diabetes on the future health and neurodevelopment of the offspring: A review of the evidence [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14:1125628.
- [26] 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.
- [27] 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.
- [28] 侯伟鹏, 庞丹丹, 陈宝芝. 儿童孤独症的心理行为特征及其影响因素[J]. *国际精神病学杂志*, 2020, 47(4): 726-729.
- Hou WP, Pang DD, Chen BZ. The psychological and behavioral characteristics and influencing factors of childhood autism[J]. *J Int Psychiatry*, 2020, 47(4): 726-729. (in Chinese)
- [29] Myat P, John JR, Montgomery A, et al. Sociocultural and perinatal health factors associated with autism spectrum disorder (ASD) in children[J]. *Compr Psychiatry*, 2025, 138: 152576.
- [30] Aitken RJ, Baker MA. The role of genetics and oxidative stress in the etiology of male infertility—a unifying hypothesis? [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 581838.
- [31] Potabattula R, Prell A, Dittrich M, et al. Effects of paternal and chronological age on BEGAIN methylation and its possible role in autism[J]. *Aging (Albany NY)*, 2023, 15(22): 12763-12779.
- [32] Yin W, Pulakka A, Reichenberg A, et al. Association between parental psychiatric disorders and risk of offspring autism spectrum disorder: A Swedish and Finnish population-based cohort study[J]. *Lancet Reg Health Eur*, 2024, 40: 100902.
- [33] Oh M, Yoon NH, Kim SA, et al. Epigenetic insights into autism spectrum disorder: DNA methylation levels of NR3C1, ASCL1, and FOXO3 in Korean autism spectrum disorder sibling pairs [J]. *Clin Psychopharmacol Neurosci*, 2024, 22(4): 635-645.
- [34] Bierer LM, Bader HN, Daskalakis NP, et al. Intergenerational effects of maternal holocaust exposure on FKBP5 methylation [J]. *Am J Psychiatry*, 2020, 177(8): 744-753.
- [35] Breton CV, Landon R, Kahn LG, et al. Exploring the evidence for epigenetic regulation of environmental influences on child health across generations[J]. *Commun Biol*, 2021, 4(1): 769.
- [36] Liu J, Liang Y, Jiang X, et al. Maternal diabetes-induced suppression of oxytocin receptor contributes to social deficits in offspring[J]. *Front Neurosci*, 2021, 15: 634781.
- [37] Howe CG, Cox B, Fore R, et al. Maternal gestational diabetes mellitus and newborn DNA methylation: Findings from the pregnancy and childhood epigenetics consortium [J]. *Diabetes Care*, 2020, 43(1): 98-105.
- [38] Zhang S, Lin T, Zhang Y, et al. Effects of parental overweight and obesity on offspring's mental health: A Meta-analysis of observational studies [J]. *PLoS One*, 2022, 17(12): e0276469.
- [39] Billah MM, Khawiwada S, Morris MJ, et al. Effects of paternal overnutrition and interventions on future generations [J]. *Int J Obes (Lond)*, 2022, 46(5): 901-917.
- [40] Villamor E, Susser ES, Cnattingius S. Defective placental syndromes and autism spectrum disorder in the offspring: Population-based cohort and sibling-controlled studies[J]. *Eur J Epidemiol*, 2022, 37(8): 827-836.
- [41] Lim JH, Kang YJ, Bak HJ, et al. Epigenome-wide DNA methylation profiling of preeclamptic placenta according to severe features[J]. *Clin Epigenetics*, 2020, 12(1): 128.
- [42] Hofsink N, Dijkstra DJ, Stojanovska V, et al. Preeclampsia-induced alterations in brain and liver gene expression and DNA methylation patterns in fetal mice[J]. *J Dev Orig Health Dis*, 2023, 14(1): 146-151.
- [43] Andari E, Nishitani S, Kaundinya G, et al. Epigenetic modification of the oxytocin receptor gene: Implications for autism symptom severity and brain functional connectivity [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2020, 45(7): 1150-1158.
- [44] D'Mello SR 3rd. MECP2 and the biology of MECP2 duplication syndrome[J]. *J Neurochem*, 2021, 159: 29-60.
- [45] Xu M, Qi S, Calhoun V, et al. Aberrant brain functional and structural developments in MECP2 duplication rats[J]. *Neurobiol Dis*, 2022, 173: 105838.
- [46] Scala M, Grasso EA, Di Cara G, et al. The pathophysiological link between Reelin and autism: Overview and new insights[J]. *Front Genet*, 2022, 13: 869002.
- [47] Sahay A, Kale A, Joshi S. Role of neurotrophins in pregnancy and offspring brain development[J]. *Neuropeptides*, 2020, 83: 102075.
- [48] Meguid N, Ismail SR, Anwar M, et al. Gamma-aminobutyric acid and glutamate system dysregulation in a small population of Egyptian children with autism spectrum disorder[J]. *Metab Brain Dis*, 2025, 40(3): 146.
- [49] Nguyen LS, Fregeac J, Bole-Feysot C, et al. Role of miR-146a in neural stem cell differentiation and neural lineage determination: Relevance for neurodevelopmental disorders [J]. *Mol Autism*, 2018, 9: 38.
- [50] Chen YJ, Chen CY, Mai TL, et al. Genome-wide, integrative analysis of circular RNA dysregulation and the corresponding circular RNA-miRNA-mRNA regulatory axes in autism[J]. *Genome Res*, 2020, 30: 375-391.
- [51] Qin L, Williams JB, Tan T, et al. Deficiency of autism risk factor ASH1L in prefrontal cortex induces epigenetic aberrations and seizures[J]. *Nat Commun*, 2021, 12: 6589.
- [52] Nakamura T, Yoshihara T, Tanegashima C, et al. Transcriptomic dysregulation and autistic-like behaviors in Kmt2c haploinsufficient mice rescued by an LSD1 inhibitor [J]. *Mol Psychiatry*, 2024, 29: 2888-2904.

收稿日期: 2025-02-13 修回日期: 2025-06-13 本文编辑: 李少闻