

DOI: 10.13376/j.cbls/2023134

文章编号: 1004-0374(2023)09-1215-08

## 环境污染物与孤独症关联及致病机理研究进展

肖亚倩, 马雪睿, 郑艾佳, 高晓杰, 张倪萌, 赵子文, 王 军\*

(湖北工业大学生物工程与食品学院, 武汉 430068)

**摘要:** 孤独症谱系障碍 (ASD) 是一种神经系统失调引发的严重发育障碍性疾病, 是遗传因素和复杂环境因素相互作用的结果。目前, 孤独症在中国的发病率约 1%, 受病群体巨大, 已经成为我国乃至全世界家庭和社会的严重负担。最近的研究表明, 环境污染物 (来自空气、水、土壤) 影响神经元的正常发育, 破坏神经系统的功能, 从而导致行为和认知问题。该文综述了细颗粒物 (fine particulate matter, PM<sub>2.5</sub>)、可吸入颗粒物 (inhalable particulate matter, PM<sub>10</sub>)、微塑料、纳米塑料、氟烷基化合物等环境污染物与孤独症的关联及其致病机理, 分析了环境污染研究方面的不足, 指出现有研究在环境污染物致病机制方面仍有待探索, 同时环境污染的影响在个体间的差异也无法忽视。文章还对未来的研究方向进行展望, 希望未来研究在完善评估方法、多领域联合和高科技创新方面有所突破。

**关键词:** 孤独症谱系障碍; PM<sub>2.5</sub>; PM<sub>10</sub>; 微塑料; 氟烷基化合物; 致病机理

**中图分类号:** R12      **文献标志码:** A

## Research progress on the association between environmental pollutants and ASD and its pathogenesis

XIAO Ya-Qian, MA Xue-Rui, ZHENG Ai-Jia, GAO Xiao-Jie, ZHANG Ni-Meng, ZHAO Zi-Wen, WANG Jun\*

(School of Biological Engineering and Food, Hubei University of Technology, Wuhan 430068, China)

**Abstract:** Autism spectrum disorder (ASD) is a severe developmental disorder caused by a disorder of the nervous system. It is the result of an interaction between genetic factors and complex environmental factors. At present, the incidence rate of ASD in China is about 1%, and the affected groups are huge, which has become a serious burden on families and society in China and even the whole world. Recent studies have shown that environmental pollutants (from air, water, and soil) affect the normal development of neurons and impair nervous system function, leading to behavioral and cognitive problems. This paper reviews the research on the etiology of autism caused by environmental pollutants, including PM<sub>2.5</sub>, PM<sub>10</sub>, microplastics, nanoparticles, fluoroalkyl compounds and analyzes the deficiencies of the research on environmental pollution, points out that the pathogenic mechanism of environmental pollutants remains to be explored, and the differences between individuals in the impact of environmental pollution cannot be ignored. The paper also looks forward to the future research direction, and hopes to make breakthroughs in improving evaluation methods, multi-field collaboration and high-tech innovation.

**Key words:** autism spectrum disorder; PM<sub>2.5</sub>; PM<sub>10</sub>; microplastics; PFAS; pathogenic mechanism

孤独症谱系障碍 (autism spectrum disorder, ASD), 简称孤独症, 是一种发生于儿童早期的神经发育谱系障碍, 其主要特征为社交沟通障碍、兴趣狭隘和重复刻板行为<sup>[1]</sup>。孤独症的患病率逐年上升, 目前在我国的发病率约 1%, 现有 1300 万患者, 包括 300 万儿童患者, 该疾病已成为我国乃至全世界的

家庭和社会严重负担<sup>[2]</sup>。现阶段孤独症的治疗主要采用行为干预或康复治疗, 但迄今尚无特异的药物

收稿日期: 2023-05-14; 修回日期: 2023-06-13

基金项目: 湖北省自然科学基金项目(ZRMS2023001894)

\*通信作者: E-mail: jun\_wang@hbut.edu.cn

可以治愈孤独症的核心症状<sup>[3-6]</sup>。ASD的神经发育障碍是遗传因素、环境因素以及二者之间相互作用的结果。虽然近年来对孤独症的发生发展机理进行了广泛的探究,其致病原因仍未完全了解。但越来越多的证据表明,空气污染物等环境因素对孤独症的发病起了不容忽视的作用<sup>[7-8]</sup>。研究表明妊娠期和哺乳期的大鼠及其后代长期暴露于细颗粒物、可吸入颗粒物等环境污染物可能导致行为和认知障碍<sup>[9]</sup>,这些环境污染物会导致神经系统的损伤和炎症反应,从而损害大鼠的神经发育<sup>[10]</sup>,破坏神经系统的功能,从而导致社交行为和认知问题<sup>[2]</sup>。此外,儿童早期接触微/纳米塑料颗粒物、氮氧化物和重金属等物质,可能会出现沟通困难、社交行为、认知和学习障碍等典型孤独症症状<sup>[11-13]</sup>。这些研究表明环境污染可能是ASD的潜在风险因素之一<sup>[14]</sup>。

大多数污染物是以逸散至大气、排泄至水体或土壤表面堆积和填埋的方式进入环境的,环境污染按污染类型可分为大气污染物、水体污染物、土壤污染物。本文将常见的环境污染物分为以下两类:(1)大气污染物,包括PM<sub>2.5</sub>和PM<sub>10</sub>、氮氧化物、挥发性有机物;(2)水体和土壤污染物,即微塑料和纳米塑料、氟烷基化合物。本文将从这两类环境污染物入手,将几种常见的环境污染物与ASD关系的研究进展作一综述。

## 1 大气污染物与ASD的关系

### 1.1 PM<sub>2.5</sub>

细颗粒物(fine particulate matter, PM<sub>2.5</sub>)指直径为2.5 μm或更小的颗粒物,是空气污染的主要组成部分,已被证明对各种器官系统产生有害影响,并与若干疾病有关。Raz等<sup>[15]</sup>研究表明,在相同居住地的女性(160例病例,986例对照)中,孕妇在怀孕期间,尤其是在妊娠晚期,暴露在PM<sub>2.5</sub>环境中会增加孩子患自闭症的几率。Talbot等<sup>[16]</sup>发现从怀孕前3个月到第2年以及第2年单独暴露于PM<sub>2.5</sub>与儿童ASD风险增加相关。研究结果显示,从怀孕前3个月到2岁的平均累积暴露使ASD风险增加了约50%( $p = 0.046$ )。一项在上海的研究显示,儿童在3岁之前接触到PM<sub>1</sub>、PM<sub>2.5</sub>和PM<sub>10</sub>,显著增加了ASD的风险<sup>[17]</sup>。

大多数流行病学研究报告显示PM<sub>2.5</sub>暴露与ASD之间存在正相关。动物和体外研究也表明PM<sub>2.5</sub>暴露可能对发育中的大脑产生有害影响,有可能导致ASD样行为<sup>[18-20]</sup>。Emam等<sup>[21]</sup>通过小鼠

模型的大理石掩埋试验来评估重复行为,在这个测试中,通过量化自我理毛事件和重复挖掘行为的频率,发现颗粒物和气体污染物暴露组(gaseous pollutants exposed, PGE)和仅气体污染物暴露组(gaseous exposure, GE)大鼠的自我理毛时间明显增加;自闭症模型暴露组(autism-like model, ALM)大鼠的挖掘时间较洁净空气暴露组(clean air exposed, CAE)大鼠增加。Ahadullah等<sup>[22]</sup>在啮齿类动物模型中发现了暴露于这些神经毒性物质会诱发炎症,产生活性氧(ROS)并改变基因表达,可能导致ASD。同时,Emam等<sup>[21]</sup>发现胎儿或蹒跚学步儿童的未成熟大脑更容易受到环境有毒物质的影响,这与模型中的未成熟大鼠对环境毒素的脆弱性相似。这些实验结果支持了环境污染和ASD生理病理之间存在病因关联的假说,但环境污染导致的具体致病机理还有待进一步的深入研究。

### 1.2 PM<sub>10</sub>

可吸入颗粒物(inhalable particulate matter, PM<sub>10</sub>)是指直径小于或等于10 μm的颗粒物,主要来源于工业排放、交通尾气、建筑施工、农业活动等。研究表明长期接触高浓度的PM<sub>10</sub>会对人体健康产生不良影响,如引起呼吸系统疾病、心血管疾病、神经性疾病等<sup>[23]</sup>。目前,科学界对PM<sub>10</sub>与孤独症之间的关系还没有明确的结论。然而,有一些研究表明空气污染可能与孤独症的风险有关:一项在加拿大进行的研究发现,妊娠期间暴露于环境污染物中的女性生育的孩子,患有孤独症的风险更高。这些环境污染物包括PM<sub>10</sub>、二氧化氮、硫化物等<sup>[24]</sup>。

Kim等<sup>[25]</sup>于2006—2010年在韩国进行了妊娠期污染物暴露的研究,该研究表明暴露可对出生后24个月内婴幼儿的智力发育产生不良影响,且对出生后早期的影响更为明显。Becerra等<sup>[26]</sup>于1998—2009年在美国洛杉矶进行3~5岁孤独症患儿与妊娠期空气污染暴露关系的1:10病例-对照研究,发现中等教育水平(高中学历)的母亲妊娠期PM<sub>10</sub>暴露浓度每增加1个四分位间距,孩子患ASD的风险增加8%。此外,Becerra通过logistic回归分析研究发现,整个妊娠期暴露于PM<sub>2.5</sub>情况下时,浓度每增加50%时,ASD诊断率增加5%~15%;而在PM<sub>10</sub>的情况下时,浓度每增加50%时,诊断率大约只增加PM<sub>2.5</sub>的一半。加利福尼亚的一项研究显示,妊娠期及出生后早期柴油机尾气的暴露与儿童ASD发病有关<sup>[27]</sup>。Volk等<sup>[28]</sup>采用小样本病例-对照研究(279例病例,245例对照)分析妊娠期和

出生后颗粒物暴露对 ASD 的影响, 结果显示妊娠期及出生后 1 年大气颗粒物的暴露均对儿童 (24~60 个月) ASD 的发生有促进作用。Kalkbrenner 等<sup>[29]</sup>在研究妊娠期及出生后 1 年内 PM10 暴露与儿童 ASD 的关系时发现, 仅有妊娠后期 PM10 暴露与儿童 ASD 之间存在显著关联, 提示妊娠期及出生后早期的 PM10 的暴露均可能是儿童 ASD 发生的危险因素。有研究表明 PM10 可能与原癌基因受体酪氨酸激酶 (MET) 相互作用, 小鼠实验中发现 MET 有助于大脑发育, 小鼠前脑中异常的 MET 信号导致新皮层和海马中间神经元的迁移和分化减少, 引起间歇性癫痫发作、焦虑增加和非典型的社会行为<sup>[30]</sup>。MET 表达减少也会导致颗粒细胞增殖减少和脑部体积减小, 这是人类孤独症的特征之一<sup>[31]</sup>。

### 1.3 氮氧化物

氮氧化物是指一类由氮气和氧气在高温燃烧时生成的化学物质, 包括一氧化氮 (NO)、二氧化氮 (NO<sub>2</sub>) 等。中国的大样本队列研究报告母亲整个妊娠期的 NO<sub>2</sub> 暴露浓度每增加 10 μg/m<sup>3</sup>, 子代 ASD 发病风险升高 33%<sup>[32]</sup>。

氮氧化物在 ASD 中的作用机制还尚未明确, 但张金良等<sup>[33]</sup>研究发现, 氮氧化物会影响以下生命活动: 氮氧化物会导致中枢神经系统不同区域的三酰甘油、自由脂肪酸、酯化脂肪酸、神经节苷脂含量和脂肪酶活性都出现改变, 且与 NO<sub>2</sub> 的吸入浓度显著相关。这些现象与 ASD 发病机理有一定的相似性, 因此有研究者认为氮氧化物在 ASD 的致病机理中起关键作用。

### 1.4 挥发性有机物

挥发性有机物 (total volatile organic compounds, TVOC) 是一类包括甲醛、苯、甲苯、二甲苯等化合物的挥发性化学物质。这些化合物主要来自燃料燃烧和交通运输产生的工业废气、汽车尾气、光化学污染等, 对人体健康可能会产生负面影响。相关研究提出, TVOC 短期和长期暴露都会引发小鼠肺部炎症和氧化应激, 从而介导神经炎症, 这也有可能参与孤独症的发病<sup>[34]</sup>。根据 Volk 等<sup>[28]</sup>的一项基于学龄前儿童孤独症病例的对照研究表明, 孤独症患儿在母亲怀孕期间和出生第 1 年更可能居住在暴露于交通相关空气污染指数最高的地区。具体数据表明, 居住在模拟交通相关空气污染水平最高的家庭中的儿童, 患孤独症的可能性是居住在暴露水平最低的家庭中儿童的 3 倍。

根据毒理学和遗传学的相关研究结果, 交通相

关空气污染中可能含有的柴油废气颗粒及其中的多环芳烃会影响大脑的正常活动和部分功能<sup>[35-36]</sup>, 其中多环芳烃已经被证实可以减少受体酪氨酸激酶基因的表达, 而孤独症患者的大脑中该受体明显减少<sup>[37-38]</sup>。模型小鼠实验研究表明, 胚胎发育阶段接触较高浓度的交通空气污染物可导致幼鼠体重及大脑湿重较低、身长较短、大脑脏器系数偏高等生长发育特征改变。同时, 出生前后较高浓度的交通空气污染物暴露可导致幼鼠出现社交能力下降、社交记忆受损以及社交新颖性减弱等典型孤独症行为<sup>[39]</sup>。

## 2 水体和土壤污染物与 ASD 的关系

### 2.1 微塑料和纳米塑料

微塑料和纳米塑料都是塑料颗粒的类型, 它们的大小分别在 1 μm~5 mm 和 1 nm~100 nm 之间。微塑料和纳米塑料的来源包括废弃物的分解、洗涤衣物、轮胎磨损、道路和建筑工程、船只和航空器使用的塑料和其他塑料制品的生产和使用等, 这些塑料颗粒会进入水体和土壤中, 并对生态系统和人类健康造成潜在危害。调查发现长期暴露在微塑料、纳米塑料环境, 对人类的神经系统有所影响。由于新生儿绝大部分的时间是在室内度过的, 2019 年一项来自澳大利亚的流行病学数据显示, 室内普遍存在微塑料颗粒: 在 32 个空气传播的室内灰尘样本中均发现了微塑料的存在。该调查发现年龄越小, 微塑料吸入量相对越多, 小于 0.5 岁年龄组的吸入量最高<sup>[40]</sup>。据了解, 有团队制作了一个人类的前脑皮层球状体的三维模型, 模拟了人类大脑皮层的早期发育, 结果表明长期暴露于微塑料颗粒会降低神经细胞的活力<sup>[41]</sup>。而且, 随着聚丙烯微塑料颗粒的大小和浓度的变化, DNA 损伤和神经组织模式化的基因表达也发生了改变, 进而对脑组织发育产生不利影响<sup>[42]</sup>。

有团队通过建立动物模型, 对 BALB/c 小鼠进行纳米聚苯乙烯塑料 (PS-NPs) 灌胃操作、RAW264.7 巨噬细胞暴露, 来研究纳米塑料急、慢性暴露时的体内分布规律和细胞动态应激响应规律。实验中通过 PS-NPs 的流体动力学分析、荧光法观察其在小鼠体内的分布规律 (图 1), 通过 PS-NPs 诱导 RAW264.7 细胞氧化应激损伤等分析, 证明 PS-NPs 在进入细胞后会刺激细胞产生氧化应激损伤及炎症反应, 并在 12 h 内与 PS-NPs 浓度成正相关, 随后 ROS 水平下降。虽然目前纳米塑料在动物体内中研究较少, 但研究者推测其通过这种方式对大脑造成

了不可逆影响而导致神经性疾病。近年来,在市售的瓶装矿泉水、海鲜、海盐和饮用茶包中均发现塑料颗粒,动物模型已经证实通过饮食途径摄入的微/纳米塑料颗粒不仅会在肠道大量沉积,影响肠道结构功能,还会在肝脏、肾脏和肺积累,造成脏器的损伤,尤其纳米塑料极小,能透过生殖屏障和血脑屏障<sup>[43]</sup>。

## 2.2 氟烷基化合物

氟烷基化合物(perfluorinated alkyl substances, PFAS)是一类在20世纪50年代初首次制造的人造氟化有机材料,通常被用作工业溶剂、清洗剂和泡沫剂的原料<sup>[44]</sup>。在这些化合物中,全氟辛烷磺酸(PFOS)和全氟辛酸(PFOA)因其在环境基质、人类和野生动物中的普遍和长期存在而受到科学家和监管机构的极大关注,它们存在于世界各地的人和动物的血液中,并且以低水平存在于各种食品和环境。随着时间的推移反复接触,一些PFAS会在人和动物体内积聚<sup>[45]</sup>。流行病学研究发现氟烷基化合物具有一定的毒性,可能会对人体内分泌系统、免疫系统、神经系统等产生负面影响。例如,有研究表明氟烷基化合物可能会对胎儿发育产生不良影响,可能会导致儿童智力低下、神经系统损伤等问题<sup>[46]</sup>。

关于氟烷基化合物对孤独症的影响,目前并没有足够的科学研究来做出确定的结论。一方面来讲,有研究表明长期暴露于有机氟化合物可能会对神经系统产生负面影响,包括影响行为、学习和记忆等方面<sup>[47]</sup>。一些早期的研究也曾经发现孤独症患者的血液中存在较高水平的有机氟化合物<sup>[48]</sup>。另一方面来说,近年来,一些研究表明氟烷基化合物可能对孤独症有一定的疗效。氟烷基化合物可被用作药物

和麻醉剂,其研究主要集中在谷氨酸拮抗剂如甲基蓝(methylene blue),它可以改善孤独症患者的行为和注意力<sup>[49]</sup>。一些临床试验表明,这些氟烷基化合物可能对孤独症的症状有所改善。但是,这些结果需要进行更多的研究来证实和进一步理解它们的意义。

## 3 小结与展望

本文综述了环境污染物与ASD的关系,其中PM2.5和ASD研究的证据较多,其他环境热点因素与ASD的研究还相对较少,关于ASD环境因素的认识还处于初步阶段,未来还需进一步研究。

### 3.1 目前对ASD环境因素的认识

ASD病因学具有高异质性和复杂性,很多病例病因还不清楚,现只有15%的孤独症变量与基因突变有关,双生子研究显示ASD的遗传因素对于其发病有较大的贡献,这是目前科学界的共识<sup>[50]</sup>。然而,并不是所有遗传因素都会导致ASD的发病,环境因素也会影响ASD的发病。

目前,科学界对ASD环境因素的研究仍在不断发展之中,研究证实空气中高浓度的PM2.5和PM10与ASD的发病率增加有关,而且孕期暴露于这些污染物可使胎儿患上ASD的风险增加<sup>[17,23]</sup>。PM2.5和PM10都是空气中的微小颗粒物,但由于它们的大小不同,它们对人体健康的影响也有所不同。PM2.5可能比PM10更能影响神经系统的发育,这可能会导致孤独症等神经发育障碍的发生。这是因为PM2.5颗粒物更小,可以穿过人体的血脑屏障,直接进入大脑,对神经元和突触结构造成损害。另一方面,PM10颗粒物更容易引起炎症反应,这可能会导致免疫系统的异常激活和神经元损伤,从而增加孤独症的风险。目前的研究还无法证实氮

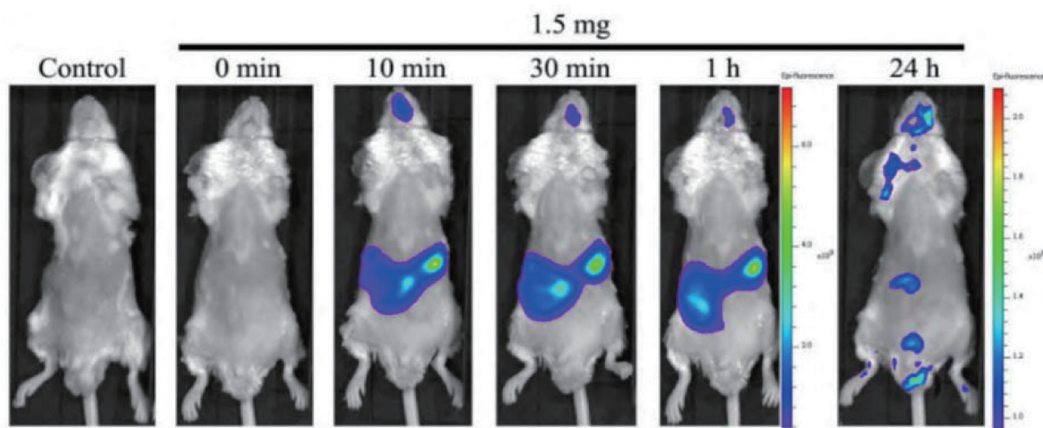


图1 PS-NPs在小鼠体内的分布和转移规律(参考文献[43]所著)

氧化物与 ASD 的致病机制关系, 但有研究表明环境污染中的氮氧化物可能会对大脑发育和功能产生负面影响, 从而导致孤独症的风险增加。氮氧化物可以影响神经发育和行为, 导致条件反射的延迟和自发运动的减少, 与 ASD 发病机理有一定相似性<sup>[33]</sup>。TVOC 在短期和长期暴露后, 都会引发炎症和氧化应激, 从而介导神经系统疾病, 这也有可能参与孤独症的发病机制<sup>[34]</sup>。目前尚无关于微塑料和纳米塑料与 ASD 之间的直接关联研究, 但有研究表明, 微塑料和纳米塑料可以穿过血脑屏障, 进入大脑, 且会对神经系统和行为产生不良影响, 这些颗粒物对神经系统和大脑发育产生负面影响, 因此不能排除其与 ASD 之间的潜在关系<sup>[41,43]</sup>。氟烷基化合物可以对神经系统产生毒性作用, 导致认知和行为问题, 存在导致 ASD 的风险, 但还需要更多研究来确定二者之间的因果关系<sup>[48]</sup>; 除此之外, 氟烷基化合物也可用于 ASD 的治疗药物研究中<sup>[50]</sup>。

除本文综述的几种环境污染物之外, 还有其他环境因素可能与孤独症的发病有关。母亲怀孕时暴露于化学物质: 一些化学物质, 如汞、砷等重金属和某些农药, 被认为可能会对胎儿大脑的发育产生负面影响<sup>[51]</sup>, 例如无机砷诱导的氧化应激可导致大

脑细胞凋亡, 并且激活 p38 和 ERK1/2 信号转导, 从而增加孤独症的风险<sup>[52]</sup>。母亲妊娠期间感染: 有研究表明, 孕妇感染某些病毒, 如风疹病毒通过肝功能损伤和过量维生素 A 暴露而导致儿童患退行性孤独症的几率增加<sup>[53]</sup>。出生时的并发症: 早产、低出生体重和缺氧等并发症可能增加患孤独症的风险<sup>[54]</sup>。社会环境: 孤独症与社会环境有关, 家庭环境、教育环境等社会环境对孩子的行为、性格有重要的影响。

总的来说, 科学界关于 ASD 环境因素的认识还处于初步阶段(表 1), 对于 ASD 的发病机制仍需更加深入的研究和探索。

### 3.2 目前 ASD 环境因素研究存在的不足

虽然越来越多的研究表明, 环境污染物是 ASD 的一个潜在危险因素, 但目前研究还存在许多不足之处, 主要包括以下几点。(1) 环境污染物对 ASD 的作用机制尚不清楚。虽然已经有一些研究表明, 环境污染物可能通过干扰胎儿或儿童的大脑发育, 从而增加 ASD 的风险, 但具体的作用机制还需要更深入的研究。(2) 大多数研究是基于观察性研究设计, 难以确定因果关系。由于人体伦理限制, 很难进行随机对照试验来确定环境污染物对 ASD

表1 环境污染物在ASD中的相关研究

| 环境污染物   | 研究对象      | 关联结果                       | 参考文献             |
|---------|-----------|----------------------------|------------------|
| PM2.5   | 婴幼儿       | 大脑易受环境有毒物质影响               | [15,17-21]       |
|         | 啮类动物      | 诱发炎症, 产生活性氧                |                  |
|         | 大鼠模型      | MAPK信号通路激活, 脑组织出现氧化应激和神经炎症 |                  |
|         | 小鼠模型      | 行为异常                       |                  |
|         | 斑马鱼模型     | 氧化应激和DNA甲基化, 基因表达改变        |                  |
| PM10    | 线虫模型      | 出现氧化应激和行为异常                | [17,25-26,29-31] |
|         | 妊娠期母亲和婴幼儿 | 随污染物浓度增加, 患病几率升高           |                  |
|         | 儿童ASD患者   | 妊娠后期PM10暴露与ASD显著关联         |                  |
|         | 病例-对照研究   | PM10暴露对ASD有促进作用            |                  |
| 氮氧化物    | 小鼠模型      | 与受体酪氨酸激酶基因相互作用             | [32-33]          |
|         | 病例-对照研究   | 粒细胞增殖减少, 脑体积减少             |                  |
| 挥发性有机物  | 雄性豚鼠      | 条件反射延迟, 自发运动减少             | [34,36-38]       |
|         | 儿童        | 中枢神经系统物质含量和酶活性改变           |                  |
| 微塑料纳米塑料 | 小鼠模型      | 引发炎症和氧化应激, 介导神经系统疾病        | [42-44]          |
|         | 模拟人脑三维模型  | 引发炎症和氧化应激, 介导神经系统疾病        |                  |
|         | 小鼠模型      | 引发炎症和氧化应激, 介导神经系统疾病        |                  |
|         | 斑马鱼       | 引发炎症和氧化应激, 介导神经系统疾病        |                  |
|         | 小鼠模型      | 引发炎症和氧化应激, 介导神经系统疾病        |                  |
| 氟烷基化合物  | 小鼠模型      | 引发炎症和氧化应激, 介导神经系统疾病        | [48-50]          |
|         | 斑马鱼       | 引发炎症和氧化应激, 介导神经系统疾病        |                  |
|         | 小鼠神经细胞    | 引发炎症和氧化应激, 介导神经系统疾病        |                  |
| 氟烷基化合物  | ASD患者     | 引发炎症和氧化应激, 介导神经系统疾病        | [48-50]          |
|         | 胎儿        | 引发炎症和氧化应激, 介导神经系统疾病        |                  |

的影响,因此大多数研究是基于观察性,这种研究设计只能发现相关性,而不能确定因果关系。(3) 环境污染物与 ASD 之间的关系可能受到多种因素的干扰。除了环境污染物,ASD 的发生还受到遗传因素、生活环境、营养等多种因素的影响,因此,确定环境污染物对 ASD 的影响需要控制其他影响因素的干扰。(4) 环境污染物对 ASD 的影响可能存在个体差异。不同人对环境污染物的敏感程度不同,因此需要进一步研究不同人群暴露于环境污染物后 ASD 风险的变化情况。

### 3.3 未来展望

未来在 ASD 与环境污染研究方面的发展趋势可能包括以下方向:(1) 基于更精细的暴露评估方法,进一步探索不同污染物对 ASD 的影响。目前的研究大多基于环境污染物的浓度、种类等因素进行暴露评估,未来可以探索更精细的暴露评估方法,例如考虑不同时间段和不同场所的暴露情况。(2) 研究环境污染物导致 ASD 的作用机理。了解污染物如何通过及存在哪些生物学途径影响胎儿或儿童大脑发育,是未来研究的重要方向。(3) 开展长期追踪研究,探索污染物与 ASD 之间的因果关系。由于 ASD 的发生受到多种因素的影响,未来需要开展长期追踪研究,以确立污染物对 ASD 的影响是否具有因果关系。(4) 探索其他污染物对 ASD 的影响。除了环境污染物外,水污染、土壤污染等其他污染物也可能对 ASD 的发生产生影响,因此未来的研究也需要关注这些污染物对 ASD 的影响。

随着对 ASD 定义的深入理解和《精神疾病诊断与统计手册》第 5 版(DSM-5)诊断标准的统一,未来的 ASD 研究将更有针对性和可比性。基于这些进展,未来可以开展大样本、多中心的科学研究,以进一步了解 ASD 的病因、发病机制和干预措施等方面的问题。这些研究可以利用先进的技术手段,例如脑影像、基因测序和生物标记物等技术,深入探究 ASD 的生物学基础,并针对不同的环境因素进行研究,包括空气污染、水污染、土壤污染等,以期提高我们对 ASD 的认识和管理能力。此外,多学科的合作和交流也是未来 ASD 研究的趋势,例如心理学、神经科学、流行病学、环境科学等多学科的交叉合作将有助于深入探索 ASD 的病因和治疗方案,以期提高 ASD 患者的生活质量。

### 【参 考 文 献】

- [1] Kodak T, Bergmann S. Autism spectrum disorder: characteristics, associated behaviors, and early intervention. *Pediatr Clin North Am*, 2020, 67: 525-35
- [2] Lord C, Elsabbagh M, Baird G, et al. Autism spectrum disorder. *Lancet*, 2018, 392: 508-20
- [3] Berer K, Krishnamoorthy G. Microbial view of central nervous system autoimmunity. *FEBS Lett*, 2014, 588: 4207-13
- [4] Morais LH, Schreiber HL 4th, Mazmanian SK. The gut microbiota-brain axis in behaviour and brain disorders. *Nat Rev Microbiol*, 2021, 19: 241-55
- [5] Ochoa-Repáraz J, Mielcarz DW, Begum-Haque S, et al. Gut, bugs, and brain: role of commensal bacteria in the control of central nervous system disease. *Ann Neurol*, 2011, 69: 240-7
- [6] Russo R, Cristiano C, Avagliano C, et al. Gut-brain axis: role of lipids in the regulation of inflammation, pain and CNS diseases. *Curr Med Chem*, 2018, 25: 3930-52
- [7] Kim YS, Leventhal BL. Genetic epidemiology and insights into interactive genetic and environmental effects in autism spectrum disorders. *Biol Psychiatry*, 2015, 77: 66-74
- [8] Pujol J, Martínez-Vilavella G, Macià D, et al. Traffic pollution exposure is associated with altered brain connectivity in school children. *Neuroimage*, 2016, 129: 175-84
- [9] Nephew BC, Nemeth A, Hudda N, et al. Traffic-related particulate matter affects behavior, inflammation, and neural integrity in a developmental rodent model. *Environ Res*, 2020, 183: 109242
- [10] MohanKumar SM, Campbell A, Block M, et al. Particulate matter, oxidative stress and neurotoxicity. *Neurotoxicology*, 2008, 29: 479-88
- [11] Sripada K, Wierzbicka A, Abass K, et al. A children's health perspective on nano- and microplastics. *Environ Health Perspect*, 2022, 130: 15001
- [12] Yao L, Cai K, Mei F, et al. Urine nitric oxide is lower in parents of autistic children. *Front Psychiatry*, 2021, 12: 607191
- [13] Skogheim TS, Weyde KVF, Engel SM, et al. Metal and essential element concentrations during pregnancy and associations with autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder in children. *Environ Int*, 2021, 152: 106468
- [14] Dutheil F, Comptour A, Morlon R, et al. Autism spectrum disorder and air pollution: a systematic review and meta-analysis. *Environ Pollut*, 2021, 278: 116856
- [15] Raz R, Roberts AL, Lyall K, et al. Autism spectrum disorder and particulate matter air pollution before, during, and after pregnancy: a nested case-control analysis within the Nurses' Health Study II Cohort. *Environ Health Perspect*, 2015, 123: 264-70
- [16] Talbott EO, Arena VC, Rager JR, et al. Fine particulate matter and the risk of autism spectrum disorder. *Environ Res*, 2015, 140: 414-20
- [17] Chen G, Jin Z, Li S, et al. Early life exposure to particulate matter air pollution (PM1, PM2.5 and PM10) and autism in Shanghai, China: a case-control study. *Environ Int*,

- 2018, 121: 1121-7
- [18] Woodward N, Finch CE, Morgan TE. Traffic-related air pollution and brain development. *AIMS Environ Sci*, 2015, 2: 353-73
- [19] Allen JL, Oberdorster G, Morris-Schaffer K, et al. Developmental neurotoxicity of inhaled ambient ultrafine particle air pollution: parallels with neuropathological and behavioral features of autism and other neurodevelopmental disorders. *Neurotoxicology*, 2017, 59: 140-54
- [20] Costa LG, Chang YC, Cole TB. Developmental neurotoxicity of traffic-related air pollution: focus on autism. *Curr Environ Health Rep*, 2017, 4: 156-65
- [21] Emam B, Shahsavani A, Khodagholi F, et al. Effects of PM<sub>2.5</sub> and gases exposure during prenatal and early-life on autism-like phenotypes in male rat offspring. *Part Fibre Toxicol*, 2020, 17: 8
- [22] Ahadullah, Yau SY, Lu HX, et al. PM<sub>2.5</sub> as a potential risk factor for autism spectrum disorder: its possible link to neuroinflammation, oxidative stress and changes in gene expression. *Neurosci Biobehav Rev*, 2021, 128: 534-48
- [23] Choudhury AH, Gordian ME, Morris SS. Associations between respiratory illness and PM<sub>10</sub> air pollution. *Arch Environ Health*, 1997, 52: 113-7
- [24] Pagalan L, Bickford C, Weikum W, et al. Association of prenatal exposure to air pollution with autism spectrum disorder. *JAMA Pediatr*, 2019, 173: 86-92
- [25] Kim E, Park H, Hong YC, et al. Prenatal exposure to PM<sub>10</sub> and NO<sub>2</sub> and children's neurodevelopment from birth to 24 months of age: Mothers and Children's Environmental Health (MOCEH) study. *Sci Total Environ*, 2014, 481: 439-45
- [26] Becerra TA, Wilhelm M, Olsen J, et al. Ambient air pollution and autism in Los Angeles county, California. *Environ Health Perspect*, 2013, 121: 380-6
- [27] Windham GC, Zhang L, Gunier R, et al. Autism spectrum disorders in relation to distribution of hazardous air pollutants in the Sanfrancisco bay area. *Environ Health Perspect*, 2006, 114: 1438-44
- [28] Volk HE, Hertz-Picciotto I, Delwiche L, et al. Residential proximity to freeways and autism in the CHARGE study. *Environ Health Perspect*, 2011, 119: 873-7
- [29] Kalkbrenner AE, Windham GC, Serre ML, et al. Particulate matter exposure, prenatal and postnatal windows of susceptibility, and autism spectrum disorders. *Epidemiology*, 2015, 26: 30-42
- [30] Beilmann M, Odenthal M, Jung W, et al. Neoeexpression of the c-met/hepatocyte growth factor-scatter factor receptor gene in activated monocytes. *Blood*, 1997, 90: 4450-8
- [31] Powell EM, Mars WM, Levitt P. Hepatocyte growth factor/scatter factor is a motogen for interneurons migrating from the ventral to dorsal telencephalon. *Neuron*, 2001, 30: 79-89
- [32] Yan F, Liu H, Zhang H, et al. Association between maternal exposure to gaseous pollutants and atrial septal defect in China: a nationwide population-based study. *Environ Res*, 2021, 200: 111472
- [33] 张金良, 吴海磊, 张瀚迪. 低浓度一氧化碳和氮氧化物对神经行为的影响. *环境与职业医学*, 2005, 22: 4
- [34] Wang F, Li C, Liu W, et al. Oxidative damage and genotoxic effect in mice caused by sub-chronic exposure to low-dose volatile organic compounds. *Inhal Toxicol*, 2013, 25: 235-42
- [35] Ntziachristos L, Ning Z, Geller MD, et al. Particle concentration and characteristics near a major freeway with heavy-duty diesel traffic. *Environ Sci Technol*, 2007, 41: 2223-30
- [36] Perera FP, Rauh V, Whyatt RM, et al. Effect of prenatal exposure to airborne polycyclic aromatic hydrocarbons on neurodevelopment in the first 3 years of life among inner-city children. *Environ Health Perspect*, 2006, 114: 1287-92
- [37] Levitt P, Campbell DB. The genetic and neurobiologic compass points toward common signaling dysfunctions in autism spectrum disorders. *J Clin Invest*, 2009, 119: 747-54
- [38] Campbell DB, D'Oronzio R, Garbett K, et al. Disruption of cerebral cortex MET signaling in autism spectrum disorder. *Ann Neurol*, 2007, 62: 243-50
- [39] 田宇, 徐晨露, 黄丹妮, 等. 交通空气污染对大鼠子代发育及社交行为的影响. *生态毒理学报*, 2020, 15: 104-12
- [40] Soltani NS, Taylor MP, Wilson SP. Quantification and exposure assessment of microplastics in Australian indoor house dust. *Environ Pollut*, 2021, 283: 117064
- [41] Hua T, Kiran S, Li Y, et al. Microplastics exposure affects neural development of human pluripotent stem cell-derived cortical spheroids. *J Hazard Mater*, 2022, 435: 128884
- [42] 张雪怡, 张亚昱, 李佳. 微塑料对新生儿健康影响的研究. *中国儿童保健杂志*, 2023, 31: 399-403
- [43] 陈焯威, 许健, 陈瑾. 聚苯乙烯纳米塑料在小鼠组织和细胞水平的累积分布规律及动态毒性响应. *生态毒理学报*, 2023, 18: 351-60
- [44] Varsi K, Huber S, Averina M, et al. Quantitation of linear and branched perfluoroalkane sulfonic acids (PFASs) in women and infants during pregnancy and lactation. *Environ Int*, 2022, 160: 107065
- [45] Jian JM, Chen D, Han FJ, et al. A short review on human exposure to and tissue distribution of per-and polyfluoroalkyl substances (PFASs). *Sci Total Environ*, 2018, 636: 1058-69
- [46] Zhang YZ, Zeng XW, Qian ZM, et al. Perfluoroalkyl substances with isomer analysis in umbilical cord serum in China. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2017, 24: 13626-37
- [47] Roth N, Wilks MF. Neurodevelopmental and neurobehavioural effects of polybrominated and perfluorinated chemicals: a systematic review of the epidemiological literature using a quality assessment scheme. *Toxicol Lett*, 2014, 230: 271-81
- [48] Liu D, Tang B, Nie S, et al. Distribution of per- and polyfluoroalkyl substances and their precursors in human blood. *J Hazard Mater*, 2023, 441: 129908
- [49] Chain G, Kalia M, Kestenbaum K, et al. A novel case of

- prolonged Ifosfamide encephalopathy and long-term treatment with methylene blue: a case report and review of literature. *BMC Pediatr*, 2022, 22: 76
- [50] Taylor MJ, Rosenqvist MA, Larsson H, et al. Etiology of autism spectrum disorders and autistic traits over time. *JAMA Psychiatry*, 2020, 77: 936-43
- [51] 赵启源, 冉秀芳, 王苏苏, 等. 环境污染物暴露与儿童自闭症的研究进展. *中国妇幼健康研究*, 2023, 34: 60-6
- [52] Yen CC, Ho TJ, Wu CC, et al. Inorganic arsenic causes cell apoptosis in mouse cerebrum through an oxidative stress-regulated signaling pathway. *Arch Toxicol*, 2011, 85: 565-75
- [53] Mawson AR, Croft AM. Rubella virus infection, the congenital rubella syndrome, and the link to autism. *Int J Environ Res Public Health*, 2019, 16: 3543
- [54] Wang C, Geng H, Liu W, et al. Prenatal, perinatal, and postnatal factors associated with autism: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96: e6696