

# 妊娠期危险因素与孤独症发病的相关性分析

刘鹭 张嵘

**【摘要】** 孤独症因其患病率日趋上升而被社会各界关注,然其病因至今尚未明确。妊娠期应激、感染及维生素缺乏等妊娠期危险因素可影响胎儿日后发展为孤独症。

**【关键词】** 孤独症; 妊娠; 危险因素

孤独症谱系障碍 (autism spectrum disorders, ASD) 是一种发生于儿童早期的精神发育障碍性疾病,主要表现为社会交往能力下降、语言障碍和刻板行为及兴趣狭窄<sup>[1]</sup>。此病在婴儿期或出生后次年即有异常的行为表现,在 2~3 岁便会出现典型的孤独症症状<sup>[2]</sup>。孤独症终生不愈,对患者及其家人的生活质量造成极大影响。英国的研究人员曾评估,一个 ASD 患者一生的花费约 2 百万美元<sup>[7]</sup>。在瑞士,政府与其他团体每年对于每个患儿的教育支出超过 5 万美元<sup>[8]</sup>。近几十年来,孤独症的患病率逐年增高。据统计,至 2012 年,美国 ASD 患病率为 1/88<sup>[3]</sup>,而 2002 年这一指标仅为 1/156<sup>[37]</sup>。由于其患病率高、危害大,孤独症日益受到重视,但其病因至今并未明确。近年来人们对于孤独症发病的危险因素研究提出了许多假说,而由于孤独症是神经系统发育性疾病,故关于妊娠期的危险因素更是研究的重中之重。同时,明确此阶段的危险因素也将对孤独症的预防起到很大的指导作用。孤独症的妊娠期危险因素种类繁多,大多与患儿的母亲在妊娠期受外界环境影响有关。尽管大量对于同卵双生子、亲属及基因谱系的调查表明,ASD 的发生与遗传相关性极大,但这些研究中也同样指出,环境因素对于 ASD 的发生起到了至关重要的作用。其中近年来被高度重视和反复研究的危险因素有妊娠期应激、妊娠期感染及妊娠期维生素缺乏。

## 一、妊娠期应激

妊娠期应激是孤独症最受人们关注的危险因素之一,无论是妊娠期的重大不幸事件发生(如丧夫、失业等),还是外周环境的突然改变,都会使孕妇产生沮丧、焦虑的情绪,从而引起应激。虽然应激对神经系统发育影响的病理学机制目前尚不确切,但学界的主流思想依旧认为,妊娠期的应激与包括孤独症在内的许多精神疾病都具有相关性<sup>[4]</sup>,并以不同的方式论证了这一观点。

1. 流行病学研究:孤独症高危因素研究早期,许多流行病学调查对孤独症患者母亲在妊娠期所受不幸事件进行评估,或招募妊娠 18 周以下的孕妇,记录其整个孕期的应激事件,待胎儿出生 2 年后评估其神经系统发育状况<sup>[12]</sup>,发现 ASD 患儿的母亲在妊娠期所承受的应激明显高于正常孩子的母亲<sup>[10]</sup>。流行病学调查结果初步引起了学者们对妊娠期应激因素的重视,但其局限性也很大。首先,由于孤独症的确诊基本要到 3 岁左右,回顾性研究所招募的妇女对其妊娠期间的回忆不够精确。患儿母亲长期受孩子疾病痛楚的影响,可能会夸大自己的不幸程度。前瞻性研究在招募研究对象时并不能确认未来 ASD 患儿的数目,通常筛查出的样本量较小,实验结果说服力较弱。其次,对应激事件的评估是由研究人员人为设定的评分准则,其客观程度有待考察,无法评估其他危险因素的共同作用。例如患儿的父母可能本身存在基因缺陷,表现出紧张焦虑的情绪,患儿并不是由于对这种应激环境作用才患病,而是基于其基因缺陷致病的。

2. 前瞻性行为学研究:为了打破流行病学的局限性,设想给予孕妇不同强度和种类的应激刺激,以证明妊娠期应激是 ASD 的危险因素,这显然是违背伦理且难以实现的。然而,研究妊娠期经历了重大自然灾害(如飓风)的妇女巧妙地达到了这一目的。美国学者研究发现,1980—1995 年路易斯安那州经历过飓风的妇女日后生出孤独症患儿的比率明显升高,并与灾难暴露程度呈正相关<sup>[11]</sup>。本文认为,这种研究方式有多方面的好处,自然灾害与研究对象的自身基因型、社会经济水平、精神状态、个性等皆无关系,可以排除许多与个体相关的危险因素的干预,充分说明自然灾害这一单一因素对孤独症的作用。但该类研究仅说明了应激与孤独症的相关性,却并未能对其作用机制进行阐述。

3. 表观遗传学研究:随着表观遗传学的发展,许多学者认为,妊娠期的危险因素会通过表观遗传改变,导致患儿成年后的神经系统疾病。部分研究显示,妊娠期的女性如果长期处于沮丧、焦虑等情绪状态,其胎儿的糖皮质激素受体 (glucocorticoid receptor, GR) 基因将会受到影响。如当妊娠期母鼠处于紧张焦虑状态时,其子代鼠 GR 基因 (Nr3c1) 启动子区域上的 CpG 富集区甲基化程度会大大增加,从而导致子代鼠海马区域的 GR 表达下降,进而影响下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴 (hypothalamus-pituitary-adrenal axis, HPA) 对外

基金项目:国家自然科学基金(J1030831/J0108),国家自然科学基金(81271507)

作者单位:100091 北京大学神经科学研究所,基础医学院神经生物学系,神经科学教育部重点实验室,卫生部神经科学重点实验室,北京大学医学部基础医学院

通讯作者:张嵘(zhangrong@bjmu.edu.cn)

界刺激的敏感性<sup>[5]</sup>,并且这种表观遗传学改变也存在于人类<sup>[6]</sup>。因此,对于胎儿来说,当其母亲在妊娠期第 6~9 个月时处于焦虑、抑郁的状态,胎儿出生后会对外界刺激就会更加敏感,呈现出许多孤独症症状<sup>[9]</sup>。另一方面,婴儿脑内的神经生长因子,如神经生长因子可诱导因子 A (Nerve growth factor inducible factor, NGFI-A) 表达下降,会影响其神经系统的正常发育。此外,这些基因的改变可遗传给下一代,即妊娠期带来的改变影响三代人。

4. 其他声音:尽管人们之前对妊娠期应激投入了大量精力去研究,近几年也有部分学者质疑这一危险因素。2012 年 6 月,英国和瑞士的科学家搜集了大量 ASD 患儿作为研究对象,进行流行病学统计,瑞士采集了 4 429 例 ASD 患儿及 43 277 名正常儿童作为对照,显示妊娠期应激事件的发生与否、数量、严重程度皆与婴儿 ASD 的发生率无关<sup>[13]</sup>。

目前新兴的学说认为,应激并不能单独作用引起孤独症,而是与其他危险因素共同作用,促进孤独症的发生。例如与孤独症密切相关的 5 羟色胺(5-HT),动物模型实验表明,应激与 5-HT 转运蛋白的基因改变共同作用,可以使孤独症发病率升高<sup>[14]</sup>。

英、瑞的研究几乎完全否定了前人的研究,但其可信度却并不能为科学界所忽视。首先,在该实验中,英国的研究对象选取的是 Avon 亲子纵向队列研究(全称 ALSPAC)的研究数据;而瑞士采用的则是斯德哥尔摩青年群体研究(SYC)的研究数据,二者的数据精确度、可信度都非常高,是前人的研究所无法比拟的。其次,由采集数据至今已 20 余年,避免了产妇在回忆中产生的信息偏倚,这项实验在英国和瑞士分别开展,参与研究的青少年总数超过 2 万人,避免了选择偏倚。最后,这项实验对 ASD 患儿的检出采用多学科复合诊断,且具有统一标准。而对于产妇妊娠期应激事件的评估则采用 2 种方式,一种是将妊娠期遇到的各种应激因素进行分级评估;另一种则是将母亲对这些应激因素的感受进行分级,从毫无影响到严重影响日常生活,从而反映应激刺激对妊娠期妇女的作用程度。

总之,流行病学与行为学研究粗浅的说明了应激与 ASD 具有相关性,却无法对这种精神因素产生的病理变化做出解释。表观遗传学的研究初步为其作用机制提供了某些假说,但仍不明确,而近些年又有一些新的声音让应激与 ASD 的关系变得更模棱两可,也给予了更开阔的思路。本文认为,在孤独症精神因素的研究中,对于其作用脑核团的定位及神经电活动改变的测量是必不可少的,不能仅凭流行病学和行为学的实验来进行判断,找到应激作用的生理机制才是关键。随着表观遗传学的发展,人们对于精神疾病的认识也在不断改变,未来更多的实验方法的介入会使这种精神因素的作用机制更加明确。

## 二、妊娠期感染

感染-免疫性因素在许多神经精神疾病的病因中都起到重要作用。在人体发育早期,脆弱的大脑更易受到外界因素

的影响,脑部发育紊乱,长期影响智力发展,造成不可逆的损害。妊娠期感染的假说始于上世纪末,它与孤独症及精神分裂症发生的相关性极大,胎儿对于子宫内感染的免疫应答会损伤其大脑发育从而引起神经系统的异常<sup>[15]</sup>。研究人员发现,风疹、囊尾蚴、巨细胞病毒等大量不同类型的病原体皆能使孤独症的发病率提高。近期丹麦的一项关于 10 000 例孤独症患者的调查显示,妊娠期女性在怀孕的前 3 个月受病毒感染,在 3~6 个月受细菌感染,其胎儿患孤独症的比率显著增加<sup>[22]</sup>。对于感染后的作用机制,人们以不同水平提出了几种假说。

1. 生化因子水平:感染刺激免疫细胞释放的大量炎症细胞因子及其他介质是作用的关键。在成人的中枢神经系统中,细胞因子及其受体主要是由神经胶质细胞和神经元表达的,因此细胞因子的表达可能会对中枢神经系统起到一定影响<sup>[16]</sup>。而在中枢神经系统的发育阶段,胎儿的多种细胞因子及其受体刚刚开始合成,这从某种意义上说明了细胞因子对人脑发育可能起到了某种调节作用<sup>[17]</sup>。为了证明炎症因子对孤独症的作用,研究人员做了大量动物实验,结果提示当妊娠期雌性动物被人为暴露于炎症因子中,其子代会引起与孤独症相关的永久性脑损伤及行为异常<sup>[19]</sup>。这一理论也被反向证实,当研究者阻断炎症因子(如 IL-6)的活性<sup>[20]</sup>或者给予抗炎因子(如 IL-10)时<sup>[21]</sup>,子代脑发育受损及行为异常的现象将得以改善。

2007 年有学者提出细胞因子,特别是炎症因子的出现会对多种神经系统发育过程、神经元成型以及神经元存活产生影响<sup>[18]</sup>。生化检测发现,许多孤独症患儿的脑脊液含有大幅度提高的细胞因子<sup>[23]</sup>。相对非孤独症儿童,孤独症幼儿(2~5 岁)的血液中与炎症相关的细胞因子(如 IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 和 IL-12p40 等)水平也有显著提高,而这些升高与患儿的语言交流障碍、社会交往能力低下明显相关<sup>[24]</sup>。

2. 组织水平:为了进一步解释细胞因子假说,研究者引入了母亲免疫激活(Maternal immune activation, MIA)的概念,提出 MIA 是通过丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路作用于孤独症的。研究者建立了一个小鼠模型,为怀孕 9 天的雌性小鼠注射病毒类似物(PolyI:C),之后检测其子代鼠大脑,发现纹状体内有 11 种蛋白表达上调,4 种蛋白下调;在前额叶皮层(prefrontal cortex, PFC)有 10 种蛋白表达上调,7 种蛋白下调。这些蛋白的异常表达会导致胎儿 MAPK 通路的信号紊乱,从而使胎儿脑内额叶皮层下环路受损,神经生长发育受限,引起一些神经系统发育紊乱疾病,例如孤独症、精神分裂症等<sup>[25]</sup>。

3. 基因水平:另外也有人提出,MIA 导致的胚胎大脑蛋白表达异常是普遍而广泛的,其中最具有特殊意义的是晶体蛋白基因的改变。2012 年上半年,KA Garbett 等人设计了一个动物模型来研究 MIA 对孤独症的作用机制,发现各种外源性感染物质和内源性感染物质引起的妊娠期母亲免疫激活能对胚胎大脑基因表达起到常见的、强烈的改变,更重

要的是实验中胚胎大脑内出现了一次  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$  晶体蛋白基因家族短暂、急性的上调过程,而其表达程度与 MIA 的严重程度(利用胎盘重量测量)有高度相关性,推测这种蛋白过度表达的基因是发育中大脑对炎症刺激的一种神经保护的代偿反应,但过度表达的蛋白反而加重了神经元和轴突的发育异常<sup>[26]</sup>。

目前,妊娠期炎症的作用机制还停留在以动物模型为主的研究层面,但不可否认的是,妊娠期妇女所受炎症感染会对胎儿的神经系统发育产生巨大影响,特别是临床上孕妇的感染常为隐性感染,不易查出,导致胚胎受到严重影响。因此,对妊娠前和妊娠期妇女的相关免疫检查(如 Toxoplasma, Gondii, Rubella virus, Cytomegalo virus, Herpes simplex virus, TORCH 等)和及时治疗十分必要,以尽可能避免胎儿神经系统发育的损害。

### 三、妊娠期维生素缺乏

维生素缺乏是近年来新提出的一种孤独症危险因素。有研究指出,妊娠期前 3 个月维生素不足可致母亲 MTHFR 677 TT, CBS rs234715 GT + TT 基因型和胎儿 COMT 472 AA 基因型的出现,从而增加孤独症发生率<sup>[35]</sup>。目前学者对妊娠期危险因素的讨论主要围绕维生素 D(VitD)缺乏。

大量孤独症流行病学研究显示,相比较于紫外线辐射(UVB)较高的低纬度地区,高纬度地区人群的孤独症发病率较高;而处于同一纬度地区的人,特别是高纬度人群, VitD 合成效率更高的浅肤色者患病率要低于深肤色者<sup>[27]</sup>。后又有人提出,孤独症是否与肤色相关<sup>[28]</sup>,从而引发了学者对 VitD 的关注。人体 VitD 的产生与皮肤肤色及照射 UVB 强度相关。近年来有许多研究显示, VitD 活性对神经健康起到显著效应<sup>[29]</sup>。有研究进一步指出,妊娠期 VitD 缺乏对于胎儿孤独症发生率起正性相关作用<sup>[30]</sup>。研究者利用大量动物模型来模仿人类妊娠期女性 VitD 缺乏的情况,发现当子宫内 VitD 水平过低时,胎儿出现一些脑发育异常的情况,例如头围增大,心室肥厚,神经生长因子的脑含量下降等<sup>[31]</sup>。活化的 VitD 属于类固醇激素,与其他类固醇激素相似, VitD 作为一个分子开关,调控着人体中超过 200 条靶基因的表达<sup>[33]</sup>。人体内 VitD 的一大重要功能是抗氧化,而 DNA 的氧化损害就是基因突变的主要诱因之一。因此人们推测,当胚胎处于低 VitD 水平时,脑内 DNA 损害得不到有效恢复,从而引起突变,增加了孤独症的发病率<sup>[32]</sup>。在容易导致突变的候选基因中,最突出的是 Slc25a12 基因<sup>[34]</sup>。虽然流行病学研究显示 VitD 缺乏与孤独症具有相关性,但 VitD 的具体作用机制目前还不明确,且就现今研究来看, VitD 缺乏对胎儿体内基因表达的改变是普遍而广泛的,究竟其如何特殊作用于神经系统发育相关的基因尚未可知。另一方面,服用维生素进行治疗的孤独症患儿在谷胱甘肽、三磷酸腺苷(ATP)、还原型辅酶 I(NADH)和还原型辅酶 II(NADPH)合成方面都有显著改善<sup>[36]</sup>,同样说明了维生素与孤独症的相关性。

孤独症虽然是一种与遗传高度相关的疾病,但环境因素对它的作用也不容小觑,也可以说,环境因素引起或加重了胎儿神经系统发育基因的突变。随着这一领域的不断开展及新技术的广泛使用,孤独症妊娠期的危险因素会研究得更明朗,从而对孤独症的预防和治疗起到积极作用。

### 参 考 文 献

- Baird G, Simonoff E, Pickles A, et al. Prevalence of disorders of the autism spectrum in a population cohort of children in South Thames: the Special Needs and Autism Project (SNAP). *Lancet*, 2006, 368: 210-215.
- Xin Zhang, Cong-Chao Lv, Jiang Tian, et al. Prenatal and Perinatal Risk Factors for Autism in China. *J Autism Dev Disord*, 2010, 40: 1311-1321.
- Centers for Disease Control and Prevention (2012) Prevalence of Autism Spectrum Disorders - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 14 Sites, United States, 2008. Retrieved from [http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/ss/ss6103\\_61\(3\)\\_2-19](http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/ss/ss6103_61(3)_2-19).
- Kinney DK, Miller AM, Crowley DJ, et al. Autism prevalence following prenatal exposure to hurricanes and tropical storms in Louisiana. *J Autism Dev Disord*, 2008, 38: 481-488.
- Liu D, Diorio J, Tannenbaum B, et al. Maternal care, hippocampal glucocorticoid receptors, and hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. *Science*, 1997, 277: 1659-1662.
- Oberlander TF, Weinberg J, Papsdorf M, et al. Prenatal exposure to maternal depression, neonatal methylation of human glucocorticoid receptor gene (NR3C1) and infant cortisol stress responses. *Epigenetics*, 2008, 3: 97-106.
- Jarbrink K, Knapp M. The economic impact of autism in Britain. *Autism*, 2001, 5: 7-22.
- Jarbrink K. The economic consequences of autistic spectrum disorder among children in a Swedish municipality. *Autism*, 2007, 11: 453-463.
- Kinney DK, Munir KM, Crowley DJ, et al. Prenatal Stress and Risk for Autism. *Neurosci Biobehav Rev*, 2008, 32: 1519-1532.
- Beversdorf DQ, Manning SE, Hillier A, et al. Timing of prenatal stressors and autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 2005, 35: 471-478.
- Kinney DK, Miller AM, Crowley DJ, et al. Autism prevalence following prenatal exposure to hurricanes and tropical storms in Louisiana. *J Autism Dev Disord*, 2008, 38: 481-488.
- Angelica Ronaldi, Craig E. Pennell and Andrew J. O. Whitehouse. Prenatal maternal stress associated with ADHD and autistic traits in early childhood. *Psychology* 19 January 2011
- Rai D, Golding J, Magnusson C, et al. Prenatal and Early Life Exposure to Stressful Life Events and Risk of Autism Spectrum Disorders: Population-Based Studies in Sweden and England. *PLoS One*, 2012, 7: e38893.
- Jones KL, Smith RM, Edwards KS, et al. Beversdorf. Combined effect of maternal serotonin transporter genotype and prenatal stress in

- modulating offspring social interaction. *Int J Dev Neurosci*, 2010, 28: 529-536.
- 15 Dammann O, Leviton A. Role of the fetus in perinatal infection and neonatal brain damage. *Curr Opin Pediatr*, 2000, 12: 99-104.
  - 16 Benveniste EN. Cytokine actions in the central nervous system. *Cytokine Growth Factor Rev*, 1998, 9: 259-275.
  - 17 Mehler MF, Kessler JA. Hematolymphopoietic and inflammatory cytokines in neural development. *Trends Neurosci*, 1997, 20: 357-365.
  - 18 Bauer S, Kerr BJ, Patterson PH. Theneuroipoietic cytokine family in development, plasticity, disease and injury. *Nat Rev Neurosci*, 2007, 8: 221-232.
  - 19 Patterson PH. Immune involvement in schizophrenia and autism: etiology, pathology and animal models. *Behav Brain Res*, 2009, 204: 313-321.
  - 20 Smith SE, Li J, Garbett K, et al. Maternal immune activation alters fetal brain development through interleukin-6. *J Neurosci*, 2007, 27: 10695-10702.
  - 21 Meyer U, Murray PJ, Urwyler A, et al. Adult behavioral and pharmacological dysfunctions following disruption of the fetal brain balance between proinflammatory and IL-10-mediated anti-inflammatory signaling. *Mol Psychiatry*, 2008, 13: 208-221.
  - 22 Atladóttir HO, Thorsen P, Østergaard L, et al. Maternal infection requiring hospitalization during pregnancy and autism spectrum disorders. *J Autism Devel Dis*, 2010, 40: 1423-1430.
  - 23 Chez MG, Dowling T, Patel PB, et al. Elevation of tumor necrosis factor-alpha in cerebrospinal fluid of autistic children. *Pediatr Neurol*, 2007, 36: 361-365.
  - 24 Ashwood P, Krakowiak P, Hertz-Picciotto I, et al. Elevated plasma cytokines in autism spectrum disorders provide evidence of immune dysfunction and are associated with impaired behavioral outcome. *Brain Behav Immun*, 2011, 25: 40-45.
  - 25 Deng MY, Lam S, Meyer U, et al. Frontal-Subcortical Protein Expression following Prenatal Exposure to Maternal Inflammation. *PLoS One*, 2011, 6: e16638.
  - 26 KAGarbett, EY Hsiao, S Kálmán, et al. Effects of maternal immune activation on gene expression patterns in the fetal brain. *Transl Psychiatry*, 2012, 2: e98.
  - 27 Cannell JJ. Autism and Vitamin-D. *MedHypothesis*, 2008, 70: 750-759.
  - 28 Eyles DW. Vitamin-D and autism; does skin colour modify risk? *Acta Paediatr*. May, 2010, 99: 645-647.
  - 29 Humble MB. Vitamin-D, light and mental health. *JPhotochem Photobiol B*, 2010, 101: 142-149.
  - 30 Meguid NA, Hashish AF, Anwar M, et al. Reduced serum levels of 25-dihydroxy Vitamin-D in Egyptian children with autism. *J Altern Complement Med*, 2010, 16: 641-645.
  - 31 Eyles DW, Feron F, Cui X, et al. Developmental vitamin-D deficiency causes abnormal brain development. *Psychoneuro endocrinology*, 2009, 34: S247-257.
  - 32 Cannell JJ, Hollis BW. Use of vitamin-D in clinical practice. *Altern Med Rev*, 2008, 13: 6-20.
  - 33 Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin-D. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2005, 289: F8-F28.
  - 34 Sakurai T, Ramoz N, Barreto M, et al. Slc25a12 disruption alters myelination and neurofilaments; a model for a hypomyelination syndrome and childhood neurodevelopmental disorders. *Biol Psychiatry*, 2010, 67: 887-894.
  - 35 Schmidt RJ, Hansen RL, Hartiala J, et al. Prenatal vitamins, one-carbon metabolism gene variants, and risk for autism. *Epidemiology*, 2011, 22: 476-85.
  - 36 Adams JB, Audhya T, McDonough-Means S, et al. Effect of a vitamin/mineral supplement on children and adults with autism. *BMC Pediatrics*, 2011, 11: 111.
  - 37 Centers for Disease Control and Prevention. Prevalence of autism spectrum disorders--Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 14 sites, United States, 2008. *MMWRSurveill Summ*, 2012, 61: 1-19.

(收稿日期: 2013-11-14)

(编辑: 车艳)