

母亲孕前 BMI 和孕期增重与子代孤独症之间关系的研究

凌子羽 王建敏 李侠 钟燕 覃媛媛 谢胜男 杨森培 张静

【摘要】 目的 探讨母亲孕前 BMI 和孕期增重与子代孤独症之间的关系。方法 选取 2013—2014 年经医疗机构确诊的 181 例 1~5 岁孤独症儿童为病例组,采用 1:1 病例对照研究方法选择同地区、同性别、同年龄发育正常的儿童作为对照组。按母亲孕前 BMI 值分为低、正常和高 3 组,孕期增重根据美国医学研究所标准分为低、正常和高 3 组,采用 SPSS 18.0 软件进行 χ^2 检验和 logistic 回归分析。结果 两组儿童年龄和性别分布均衡($\chi^2=0.434, P>0.05$)。病例组母亲孕前 BMI 平均值为 $(21.28 \pm 3.80) \text{ kg/m}^2$, 高于对照组的 $(19.87 \pm 2.83) \text{ kg/m}^2$, 差异有统计学意义($\chi^2=9.580, P<0.05$); 病例组母亲高 BMI 人数(10.5%)多于对照组(2.8%); 随着孕前 BMI 增加, 子代孤独症患病风险逐渐增大, 高 BMI 组子代孤独症发病风险是正常 BMI 组的 3.7 倍($OR=3.71, 95\%CI: 1.34 \sim 10.24$); 病例组正常 BMI 母亲孕期增重过度(44.1%)高于对照组(33.9%); 病例组高 BMI 母亲孕期增重过度(52.6%)明显高于对照组(20.0%), 正常 BMI($\chi^2=8.690, P<0.05$)和高 BMI($\chi^2=4.775, P<0.05$)母亲孕期增重过度与孤独症发病有关。logistic 回归分析显示, 母亲孕前高 BMI(调整前 $OR=1.89, 95\%CI: 1.26 \sim 2.85$; 调整后 $OR=1.52, 95\%CI: 1.19 \sim 2.27$)和孕期增重过度(调整前 $OR=1.63, 95\%CI: 1.08 \sim 1.25$; 调整后 $OR=1.64, 95\%CI: 1.21 \sim 2.21$)是子代孤独症发生的危险因素。结论 母亲孕前超重/肥胖和孕期增重过度与子代孤独症发生有一定的关系, 可能是孤独症的危险因素。

【关键词】 妊娠; 体重指数; 孕期体重; 孤独症

Association between mothers' body mass index before pregnancy or weight gain during pregnancy and autism in children Ling Ziyu¹, Wang Jianmin¹, Li Xia¹, Zhong Yan², Qin Yuanyuan¹, Xie Shengnan¹, Yang Senbei¹, Zhang Jing¹. 1 Department of Maternal and Child Health, School of Public Health, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China; 2 Hunan Children's Hospital
Corresponding author: Zhang Jing, Email: fyejbzj@126.com
This work was supported by a grant from the National Natural Science Foundation of China (No. 81273084).

【Abstract】 **Objective** To explore the relationship between mothers' body mass index (BMI) before pregnancy or weight gain during pregnancy and autism in children. **Methods** From 2013 to 2014, the 181 children with autism and 181 healthy children matched by sex and age from same area were included in this study. According to mothers' BMI before pregnancy, the selected cases were divided into 3 groups: low, normal and high group. Then 3 groups were divided into 3 subgroups based on mother's weight gain during pregnancy: low, normal and high group, according to the recommendations of Institute of Medicine. Logistic regression analysis and χ^2 test were conducted with SPSS 18.0 software to analysis the relationship between mothers' BMI before pregnancy or weight gain during pregnancy and autism in children. **Results** The age and sex distributions of case group and control group were consistent($\chi^2=0.434, P>0.05$). The mothers' BMI before pregnancy of case group was higher than that of control group ($\chi^2=9.580, P<0.05$), which was $(21.28 \pm 3.80) \text{ kg/m}^2$ for case group and $(19.87 \pm 2.83) \text{ kg/m}^2$ for control group. The proportion of cases in high BMI group (10.5%) was much higher than that in control group(2.8%). The risk of children with autism in high

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.09.009

基金项目:国家自然科学基金(81273084)

作者单位:430030 武汉,华中科技大学同济医学院公共卫生学院少儿卫生与妇幼保健学系(凌子羽、王建敏、李侠、覃媛媛、谢胜男、杨森培、张静); 湖南省儿童医院(钟燕)

通信作者:张静, Email: fyejbzj@126.com

BMI group was 3.7 times higher than that in normal BMI group ($OR=3.71, 95\%CI: 1.34-10.24$). In normal BMI group, the proportion of mothers who had excessive weight gain during pregnancy was higher in case group (44.1%) than in control group (33.9%). In high BMI group, the proportion of mothers who had excessive weight gain was higher in case group (52.6%) than in control group (20.0%). In normal BMI group ($\chi^2=8.690, P<0.05$) and high BMI group ($\chi^2=4.775, P<0.05$), the weight gain during pregnancy was associated with autism in children. Logistic regression analysis showed that mothers' BMI before pregnancy (unadjusted $OR=1.89, 95\%CI: 1.26-2.85$, adjusted $OR=1.52, 95\%CI: 1.19-2.27$) and weight gain during pregnancy were the risk factors for autism in children (unadjusted $OR=1.63, 95\%CI: 1.08-1.25$, adjusted $OR=1.64, 95\%CI: 1.21-2.21$). **Conclusion** Overweight or obesity before pregnancy and excessive weight gain during pregnancy were associated with autism in children, suggesting that women who plan to be pregnant should pay attention to body weight control.

【Key words】 Pregnancy; Body mass index; Pregnancy; Autism

目前,孤独症病因尚未完全明确^[1]。国外研究显示,人群肥胖率与孤独症患病率有关^[2],随着社会经济发展和生活水平提高,肥胖妇女孕期增重过多的比例也逐年升高^[3]。本研究通过对孤独症和非孤独症儿童母亲孕前及孕期情况回顾性调查,探讨母亲孕前体重和孕期增重与子代孤独症发生的关系。

对象与方法

1. 调查对象:选取2013—2014年在长沙、武汉、厦门和柳州市的医疗保健机构确诊的181例1~5岁孤独症儿童作为病例组,病例组均符合美国精神病学学会《精神障碍诊断和统计手册》第4版(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder 4th, DSM-IV)诊断标准;采用病例对照研究1:1配对设计在上述医疗保健机构的儿童保健门诊选取同地区、同性别、年龄相差不超过3个月且无智力、发育障碍及其他神经精神系统疾病的儿童为对照组。

2. 调查方法:采用自拟的《儿童行为及相关因素调查表》对病例组和对照组儿童的监护人进行问卷调查,内容包括儿童一般情况(性别、年龄、出生情况等)和母亲孕前及孕产期情况等;通过查询孕产妇监测管理系统或查阅孕期保健手册等方式核实母亲的孕前及分娩前体重,数据不详者予以剔除。在调查儿童家长知情同意下,由调查员说明调查事项并完成问卷的填写及核对,对有疑问和漏项的问卷及时询问并加以修正。

3. 孕前BMI及孕期增重划分标准:

(1)孕前BMI划分标准:根据中国成人超重和肥胖症预防控制指南^[4],将母亲孕前BMI(kg/m^2)分为低(<18.5)、正常($18.5\sim 24.9$)和高(≥ 25.0)3组。

(2)孕期增重划分标准:根据美国医学研究所(IOM)制定的母亲孕期增重范围^[5]将孕

期增重分为低、中、高3组。

4. 统计学分析:采用EpiData 3.1软件建立数据库并双份录入数据,经数据唯一性检验和逻辑核查无误后,采用SPSS 18.0软件进行统计学分析,包括 χ^2 检验和logistic回归分析。

结果

1. 两组儿童性别和年龄分布:共调查181对儿童,其中男童158对(87.3%),女童23对(12.7%),性别比为6.87:1。年龄分布在1~5岁之间,以3~4岁居多,占37.29%,年龄 M 为3.5岁。

2. 母亲孕前BMI比较:病例组母亲孕前BMI平均值为(21.28 ± 3.80) kg/m^2 ,高于对照组的(19.87 ± 2.83) kg/m^2 ,差异有统计学意义($\chi^2=9.580, P<0.05$)。病例组母亲高BMI($BMI\geq 25.0\text{ kg}/\text{m}^2$)人数占10.5%,高于对照组(2.8%),低BMI($BMI<18.5\text{ kg}/\text{m}^2$)人数占19.3%,低于对照组(28.7%),高BMI组子代患孤独症的风险是正常BMI组的3.7倍($OR=3.71, 95\%CI: 1.34\sim 10.24$)。见表1。

3. 母亲孕期增重情况:低BMI母亲孕期过度增重与子代孤独症发病无关($\chi^2=0.411, P>0.05$);病例组正常BMI母亲孕期增重均值为(16.00 ± 4.72) kg ,高于对照组的(14.75 ± 5.23) kg ,病例组母亲孕期高增重占44.1%,高于对照组(33.9%)。病例组高BMI母亲孕期增重均值为(7.60 ± 4.09) kg ,高于对照组的(5.17 ± 4.10) kg ,病例组母亲孕期高增重占52.6%,高于对照组(20.0%)。正常BMI组和高BMI

表1 孤独症儿童和对照组儿童母亲孕前BMI($\text{kg}/\text{m}^2, \bar{x}\pm s$)

母亲孕前BMI	病例组		对照组		OR值(95%CI)
	人数	母亲BMI	人数	母亲BMI	
低	35(19.3)	17.74 \pm 7.58	52(28.7)	17.15 \pm 0.98	0.65(0.40~1.07)
正常	127(70.2)	21.10 \pm 1.87	124(68.5)	20.61 \pm 1.53	1.00
高	19(10.5)	29.79 \pm 6.23	5(2.8)	29.50 \pm 5.78	3.71(1.34~10.24)
合计	181(100.0)	21.28 \pm 3.80	181(100.0)	19.87 \pm 2.83	

注:括号外数据为人数,括号内数据为构成比(%); $\chi^2=9.580, P=0.002$

组中,母亲孕期增重程度与孤独症发病有关(正常 BMI 组 $\chi^2=8.690, P=0.003$, 高 BMI 组 $\chi^2=4.775, P=0.04$)。见表 2。

表 2 孤独症儿童和对照组儿童母亲孕期增重情况

母亲孕期增重	低 BMI 组		正常 BMI 组		高 BMI 组	
	病例组	对照组	病例组	对照组	病例组	对照组
低	13(37.1)	23(44.2)	22(17.3)	46(37.1)	2(10.5)	3(60.0)
正常	14(40.0)	19(36.5)	49(38.6)	36(29.0)	7(36.8)	1(20.0)
高	8(22.9)	10(19.2)	56(44.1)	42(33.9)	10(52.6)	1(20.0)
具体值 (kg, $\bar{x} \pm s$)	14.81 ± 5.07	14.18 ± 4.86	16.00 ± 4.72	14.75 ± 5.23	7.60 ± 4.09	5.17 ± 4.10

注: 低 BMI 组 $\chi^2=0.411, P=0.522$; 正常 BMI 组 $\chi^2=8.690, P=0.003$; 高 BMI 组 $\chi^2=4.775, P=0.040$; 其余同表 1

4. 母亲孕前 BMI 和孕期增重与孤独症关系的 logistic 回归分析: 先以是否患孤独症为因变量, 分别以母亲孕前 BMI 和孕期增重为自变量进行单因素 logistic 回归分析, 结果显示, 母亲孕前高 BMI ($OR=1.89, 95\% CI: 1.26 \sim 2.85$) 和孕期增重过度 ($OR=1.63, 95\% CI: 1.08 \sim 1.25$) 是子代孤独症患病的危险因素; 再以是否患孤独症为因变量, 母亲文化程度、年龄、胎次、先兆流产、孕期营养、疾病史、药物史等可能影响分析结果的变量作为调整因素等进行多因素 logistic 回归分析, 结果显示, 孕前高 BMI ($OR=1.52, 95\% CI: 1.19 \sim 2.27$) 和孕期增重过度 ($OR=1.64, 95\% CI: 1.21 \sim 2.21$) 是子代孤独症患病的危险因素。见表 3。对孕前 BMI 和孕期增重过度进行交互作用的分析, 显示二者存在较低交互作用 ($OR=1.004, 95\% CI: 1.001 \sim 1.006$)。

表 3 母亲孕前 BMI 和孕期增重情况与孤独症关系的 logistic 回归分析

影响因素	β 值	s_e	Wald χ^2 值	P值	OR值(95%CI)
调整前					
母亲孕前 BMI	0.638	0.209	9.336	0.002	1.89(1.26 ~ 2.85)
母亲孕期增重	0.486	0.134	13.079	0.000	1.63(1.08 ~ 1.25)
调整后					
母亲孕前 BMI	0.307	0.249	9.521	0.002	1.52(1.19 ~ 2.27)
母亲孕期增重	0.504	0.159	10.049	0.002	1.64(1.21 ~ 2.21)

讨 论

孤独症是一种病因未明的发育障碍性疾病。本研究显示, 母亲孕前超重/肥胖和孕期增重过度可能增加子代患孤独症发病风险, 高 BMI 组其子代患孤独症的风险是正常 BMI 组的 3.7 倍, 高于国外研究结果^[6-7], 且随着母亲孕前 BMI 增加, 子代孤独症患病风险逐渐增大。正常 BMI 和高 BMI 中, 母亲孕期增重程度与孤独症发病有关, 病例组母亲孕期高增

重比例大于对照组。logistic 回归分析也显示, 母亲孕前高 BMI 和孕期增重过度是子代孤独症发生的危险因素。

母亲孕前及孕期体重变化对孤独症的影响可能与遗传和胎儿神经系统发育有一定关系^[8]。研究显示, 孕前肥胖的母亲可能携带有 16p11.2 异常基因组并传给子代, 16p11.2 基因组的缺失与重复不仅会导致神经系统发育异常^[8-11], 还能造成肥胖^[12]。研究显示携带有该异常基因的人群所表现出的症状可能会完全不同, 在某些外部因素的作用下, 使子代呈现出孤独症相关症状^[8]。流行病学研究显示, 孕期过度增重对子代神经精神发育产生潜在的长期不良影响^[13-14], 孕期增重过度与摄入高脂膳食密切相关, 高脂饮食能导致后代海马氧化应激和炎症反应增强^[14], 造成多巴胺能神经元和 5-羟色胺合成失调^[15], 增加胎儿神经系统发育异常的风险^[16]。动物实验表明, 母亲肥胖对子代神经系统的损害可能来自于肥胖引起的瘦素抵抗机制^[17]。瘦素对维持正常生殖功能和胎儿生长发育有重要作用^[18]。动物实验表明, 先天或后天肥胖的啮齿类动物血液中瘦素呈现较高水平^[19], 人体内瘦素水平与 BMI 和脂肪含量呈正相关, 约 95% 的超重/肥胖者存在高瘦素血症^[20], 较高的瘦素水平会导致大脑发育受损, 引起语言、社交和运动技能等多方面障碍^[18]。

目前, 国内有关母亲孕前及孕期体重与子代孤独症发生关系的研究较少, 本次研究样本量偏小, 存在一定局限性, 有待进一步扩大样本量深入研究。

参 考 文 献

- [1] Tan JJ, Gao XP, Su LY. Children with autism etiology research progress[J]. Chin Pract J Pediatrics, 2013, 28(2): 143-146. (in Chinese)
- [2] 谭晶晶, 高雪屏, 苏林雁. 儿童孤独症病因学研究进展[J]. 中国实用儿科杂志, 2013, 28(2): 143-146.
- [3] Robinson HE, O'Connell CM, Joseph KS, et al. Maternal outcomes in pregnancies complicated by obesity[J]. Obstet Gynecol, 2005, 106(6): 1357-1364.
- [4] Wang GX. The research progress between obesity pregnancy and outcome during pregnancy[J]. Chin J Pract Gynecol Obstetrics, 2010, 26(7): 558-560. (in Chinese)
- [5] 王桂喜. 孕期肥胖与妊娠结局关系研究进展[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2010, 26(7): 558-560.
- [6] Disease Control Division, Ministry of Health, The People's Republic of China. The guidelines of Chinese adults overweight and obesity prevention[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2006: 3-4. (in Chinese)
- [7] 中华人民共和国卫生部疾病控制司. 中国成人超重和肥胖症预

防控制指南[M].北京:人民卫生出版社,2006:3-4.

[5] Rasmussen KM, Yaktine AL. Weight gain during pregnancy: reexamining the guidelines [M]. Washington D.C.: National Academies Press, 2009: 160.

[6] Krakowiak P, Walker CK, Bremer A A, et al. Maternal metabolic conditions and risk for autism and other neurodevelopmental disorders[J]. *Pediatrics*, 2012, 129(5): e1121-1128.

[7] Bilder DA, Bakian AV, Viskochil J, et al. Maternal prenatal weight gain and autism spectrum disorders[J]. *Pediatrics*, 2013, 132(5): e1276-1283.

[8] Ning YF, Miao JY. Overview on the etiology of autism[J]. *Guide Sci Educ*, 2013(2): 209-210. (in Chinese)
宁亚飞, 苗静宇. 孤独症的病因学研究进展[J]. *科教导刊*, 2013(2): 209-210.

[9] Sebat J, Lakshmi B, Malhotra D, et al. Strong association of de novo copy number mutations with Autism[J]. *Science*, 2007, 316(5823): 445-449.

[10] Kumar RA, KaraMohamed S, Sudi J, et al. Recurrent 16p11.2 microdeletions in autism [J]. *Hum Mol Genet*, 2008, 17(4): 628-638.

[11] Tabet AC, Pilorge M, Delorme R, et al. Autism multiplex family with 16p11.2p12.2 microduplication syndrome in monozygotic twins and distal 16p11.2 deletion in their brother[J]. *Eur J Hum Genet*, 2012, 20(5): 540-546.

[12] Jacquemont S, Reymond A, Zufferey F, et al. Mirror extreme BMI phenotypes associated with gene dosage at the chromosome 16p11.2 locus[J]. *Nature*, 2011, 478(7367): 97-102.

[13] Rofey DL, Kolko RP, Iosif AM, et al. A longitudinal study of childhood depression and anxiety in relation to weight gain [J]. *Child Psychiatry Hum Dev*, 2009, 40(4): 517-526.

[14] Sullivan EL, Nousen EK, Chamblou KA. Maternal high fat diet consumption during the perinatal period programs offspring behavior[J]. *Physiol Behav*, 2014, 123: 236-242.

[15] Rodriguez A, Miettunen J, Henriksen TB, et al. Maternal adiposity prior to pregnancy is associated with ADHD symptoms in offspring: evidence from three prospective pregnancy cohorts [J]. *Int J Obes*, 2008, 32(3): 550-557.

[16] Bagot RC, van Hasselt FN, Champagne DL, et al. Maternal care determines rapid effects of stress mediators on synaptic plasticity in adult rat hippocampal dentate gyrus [J]. *Neurobiol Learn Mem*, 2009, 92(3): 292-300.

[17] Ashwood P, Kwong C, Hansen R, et al. Brief report: plasma leptin levels are elevated in autism: association with early onset phenotype? [J]. *J Autism Dev Disord*, 2008, 38(1): 169-175.

[18] Mellati AA, Mazloomzadeh S, Anjomshoaa A, et al. Multiple correlations between cord blood leptin concentration and indices of neonatal growth [J]. *Arch Med Res*, 2010, 41(1): 26-32.

[19] El-Hasehimi K, Pierroz DD, Hileman SM, et al. Two defects contribute to hypothalamic leptin resistance in mice with diet-induced obesity [J]. *J Clin Invest*, 2000, 105(12): 1827-1832.

[20] Sinha MK. Human leptin: the hormone of adipose tissue [J]. *Eur J Endocrinol*, 1997, 136(5): 461-464.

(收稿日期: 2015-01-28)

(本文编辑: 万玉立)

中华流行病学杂志第七届编辑委员会成员名单

(按姓氏汉语拼音排序)

名誉总编辑	郑锡文(北京)	王滨有(黑龙江)	乌正赉(北京)	张孔来(北京)	赵仲堂(山东)	庄辉(北京)
顾问	曲成毅(山西)	冯子健(北京)	顾东风(北京)	何耀(北京)	贺雄(北京)	姜庆五(上海)
总编辑	李立明(北京)	徐建国(北京)	詹思延(北京)	曹务春(北京)	陈峰(江苏)	陈坤(浙江)
副总编辑	曹务春(北京)	蔡琳(福建)	曹广文(上海)	杜建伟(海南)	段广才(河南)	方向华(北京)
编辑委员	汪华(江苏)	陈维清(广东)	程锦泉(广东)	郭志荣(江苏)	何耀(北京)	何剑峰(广东)
	毕振强(山东)	龚向东(江苏)	顾东风(北京)	胡永华(北京)	胡志斌(江苏)	贾崇奇(山东)
	陈可欣(天津)	胡东生(广东)	胡国良(江西)	康德英(四川)	李丽(宁夏)	李群(北京)
	冯子健(北京)	姜庆五(上海)	阚飙(北京)	廖苏苏(北京)	刘静(北京)	刘民(北京)
	贺雄(北京)	李俊华(湖南)	李立明(北京)	陆林(云南)	栾荣生(四川)	罗会明(北京)
	姜宝法(山东)	刘天锡(宁夏)	卢金星(北京)	孟蕾(甘肃)	米杰(北京)	潘凯枫(北京)
	李敬云(北京)	吕筠(北京)	马文军(广东)	仇小强(广西)	沈洪兵(江苏)	施榕(上海)
	刘殿武(河北)	乔友林(北京)	邱洪斌(黑龙江)	谭红专(湖南)	唐金陵(香港)	汪华(江苏)
	吕繁(北京)	时景璞(辽宁)	苏虹(安徽)	王鸣(广东)	王定明(贵州)	王建华(天津)
	祁禄(美国)	王蓓(江苏)	王岚(北京)	吴先萍(四川)	吴尊友(北京)	夏洪波(黑龙江)
	施小明(北京)	王素萍(山西)	吴凡(上海)	徐建国(北京)	许汴利(河南)	闫永平(陕西)
	汪宁(北京)	徐飏(上海)	徐爱强(山东)	于普林(北京)	于雅琴(吉林)	余宏杰(北京)
	王全意(北京)	杨维中(北京)	叶冬青(安徽)	张博恒(上海)	张建中(北京)	张顺祥(广东)
项永兵(上海)	詹思延(北京)	张瑜(湖北)	赵亚双(黑龙江)	周宝森(辽宁)	周晓农(上海)	
严延生(福建)	赵方辉(北京)	赵根明(上海)				
俞敏(浙江)	庄贵华(陕西)					
张作风(美国)						
朱谦(河南)						