

# 母亲孕期被动吸烟和补充叶酸与其子女孤独症行为的交互作用

蒋辉 刘俐 孙灯利 尹晓娜 陈招弟 吴传安 陈维清

510080 广州, 中山大学公共卫生学院医学统计与流行病学系(蒋辉、刘俐、陈维清);

518109 深圳市龙华新区妇幼保健中心/健康教育所(孙灯利、尹晓娜、陈招弟、吴传安)

通信作者: 陈维清, Email: chenwq@mail.sysu.edu.cn; 吴传安, Email: wuca@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2016.07.007

**【摘要】** 目的 探讨母亲孕期被动吸烟和补充叶酸与儿童孤独症行为的交互作用。方法 以 2014 年深圳市龙华新区新入园的小班(3 岁)儿童为研究对象, 由家长填写问卷, 询问儿童年龄、性别、早产、低出生体重、父母学历、父母生育年龄、家庭收入等, 用孤独症行为量表评估儿童孤独症行为, 按筛检界值 31 分和诊断界值 62 分将儿童分为正常组(<31 分)、亚临床组(31~61 分)和疑似临床组( $\geq 62$  分)。控制混杂因素后, 采用多分类 logistic 回归模型, 分析孕期母亲被动吸烟和补充叶酸对儿童孤独症行为的主效应和交互作用。结果 孕期母亲被动吸烟与儿童孤独症行为呈正相关(亚临床组:  $OR=1.48, P<0.05$ ; 疑似临床组:  $OR=2.85, P<0.05$ ), 孕期母亲补充叶酸与儿童孤独症行为的关联无统计学意义(亚临床组:  $OR=1.04, P>0.05$ ; 疑似临床组:  $OR=0.75, P>0.05$ )。分层分析显示, 孕期母亲未被动吸烟的儿童中, 孕期母亲补充叶酸与儿童孤独症行为呈负关联(疑似临床组:  $OR=0.30, P<0.05$ ); 孕期母亲补充叶酸的儿童中, 孕期母亲被动吸烟与儿童孤独症行为显著正关联(亚临床组:  $OR=1.52, P<0.05$ ; 疑似临床组:  $OR=4.45, P<0.05$ )。进一步交互作用分析显示, 孕期母亲被动吸烟和补充叶酸对儿童孤独症行为疑似临床组的交互作用明显( $OR=5.30, P<0.05$ )。结论 孕期母亲被动吸烟和补充叶酸与儿童孤独症行为关联, 且存在交互作用。

**【关键词】** 孤独症; 叶酸; 被动吸烟; 孕期

**Interaction between passive smoking and folic acid supplement during pregnancy on autism spectrum disorder behaviors in children aged 3 years** Jiang Hui, Liu Li, Sun Dengli, Yin Xiaona, Chen Zhaodi, Wu Chuanan, Chen Weiqing

Department of Biostatistics and Epidemiology, School of Public Health, Sun Yat-sen University, Guangzhou, Guangdong 510080, China (Jiang H, Liu L, Chen WQ); Maternal and Child Health Care Center of Longhua New District of Shenzhen, Shenzhen 518109, China (Sun DL, Yin XN, Chen ZD, Wu CA)  
Corresponding authors: Chen Weiqing, Email: chenwq@mail.sysu.edu.cn; Wu Chuanan, Email: wuca@163.com

**【Abstract】 Objective** To explore the interaction between passive smoking and folic acid supplement during pregnancy on children autism spectrum disorder (ASD) behaviors. **Methods** Children aged about 3 years were enrolled at kindergarten entrance in Longhua district of Shenzhen in 2014. Self-administered questionnaires were completed by their primary caregivers and the information about children's age, gender, history of preterm birth and low birth weight, parents' education level, parents' reproductive age and family income were collected. The children ASD behaviors were assessed with Autism Behavior Checklist (ABC). According to the cut point of ABC, the children were divided into normal group with score less than 31, sub-clinical group with score ranging from 31 to 61 and suspect clinical group with score no less than 62. After controlling for potential confounders, multivariate logistic regression analysis was performed to evaluate the main effects and the interaction between passive smoking and folic acid supplement during pregnancy on children ASD behaviors. **Results** Maternal passive smoking during pregnancy was significantly associated with children ASD behaviors (sub-clinical group:  $OR=1.48$ ; suspect clinical group:  $OR=2.85$ ), and maternal folic acid supplement during pregnancy was not related to children ASD behaviors

(sub-clinical group:  $OR=1.04$ ; suspect clinical group:  $OR=0.75$ ). Stratified analysis showed that folic acid supplement during pregnancy was negatively associated with children ASD behaviors (suspect clinical group:  $OR=0.30$ ) among children without mothers' passive smoking during pregnancy, and that mothers' passive smoking during pregnancy was positively associated with children ASD behaviors (sub-clinical group:  $OR=1.52$ ; suspect clinical group:  $OR=4.45$ ) among the children whose mothers had folic acid supplement during pregnancy. Furthermore, an interaction effect on children ASD behaviors was found between passive smoking and folic acid supplement during pregnancy (suspect clinical group:  $OR=5.30$ ). **Conclusion** Passive smoking and folic acid supplement during pregnancy were related to children ASD behaviors and had an interaction on children ASD behaviors.

**【Key words】** Autism spectrum disorder; Folic acid; Passive smoking; Pregnancy

孤独症谱系障碍 (autism spectrum disorder, ASD) 是一类神经发育障碍性疾病, 主要表现为社会交往障碍、语言障碍、兴趣狭窄和行为异常, 是常见的儿童神经行为异常疾患<sup>[1]</sup>。近年来, 孤独症的患病率呈上升趋势, 20世纪60年代美国的患病率仅为4.5/10 000<sup>[2]</sup>, 最近的一项研究显示, 全球范围内其患病率达62/10 000<sup>[3]</sup>。国内一篇文献报道我国儿童孤独症患病率为2.55%<sup>[4]</sup>。国内多个研究显示孕期母亲被动吸烟可增加儿童患孤独症的风险<sup>[5-9]</sup>。国外两项研究显示孕期母亲补充叶酸可预防儿童孤独症的发生<sup>[10-11]</sup>, 但有研究显示服用高剂量叶酸会对儿童的精神运动系统造成损害<sup>[12]</sup>。另一研究表明, 吸烟与体内叶酸水平之间存在关联, 吸烟孕妇的血清叶酸及红细胞叶酸水平均较不吸烟孕妇低<sup>[13]</sup>。本研究探讨孕期母亲被动吸烟和补充叶酸是否对儿童孤独症存在交互作用。

## 对象与方法

1. 研究对象: 以2014年深圳市龙华新区辖区内新入幼儿园的小班(3岁)儿童为研究对象, 由其家长完成调查问卷, 收集研究对象的年龄、性别、早产和低出生体重史、父母文化程度、父母生育年龄、家庭月收入等一般情况, 孕期母亲被动吸烟和补充叶酸, 以及儿童的孤独症行为等。调查了8 842名儿童和家長。本研究得到中山大学公共卫生学院伦理委员会的批准, 并获得家長签署的知情同意书。

### 2. 主要相关测量:

(1) 孕期母亲被动吸烟: 通过询问母亲在此次怀孕期间, 与其共同生活的家人是否当面吸烟, 如回答“有”, 则定义为“孕期母亲被动吸烟”。

(2) 孕期母亲补充叶酸: 通过询问母亲在此次怀孕期间, 是否服用过叶酸, 如回答“有”, 则定义为“孕期母亲补充叶酸”。

(3) 孤独症行为: 采用孤独症行为量表 (Autism Behavior Checklist, ABC) 测量, 该量表由 Krug 等<sup>[14]</sup> 编制, 共包含57个条目。每项按1、2、3、4四级评分,

总分为158分。杨晓玲等<sup>[15]</sup>对该量表的中文版进行了评价, 有较好的信效度, 并建议ABC量表得分 $\geq 31$ 为筛查界值分,  $\geq 62$ 为诊断界值分。据此, 根据ABC得分, 将调查对象分为正常组( $<31$ )、亚临床组(31~61)和疑似临床组( $\geq 62$ )。

3. 质量控制: 调查方案和各种调查表格均经过相关专业人员反复讨论修订和预调查。问卷回收时, 由专人对调查问卷进行检查, 并纠错补漏, 确保信息的完整性和准确性。

4. 统计学分析: 用构成比描述分类变量, 采用 $\chi^2$ 检验分析三组间各个变量分布的差异。在控制性别、低出生体重、早产、父母文化程度、父母生育年龄和家庭月收入等因素后, 采用多分类 logistic 回归, 分析孕期母亲被动吸烟和补充叶酸与儿童孤独症行为的关系。统计学分析采用 SPSS 20.0 软件, 检验水准 $\alpha=0.05$ 。

## 结 果

1. 社会人口学特征与孤独症行为的关系: 父母文化程度、生育年龄、家庭月收入及孕期母亲被动吸烟的分布在不同孤独症行为得分组间差异有统计学意义( $P<0.001$ ), 见表1。

2. 孕期被动吸烟和孕期补充叶酸与孤独症行为的关系: 在控制性别、低出生体重、早产、父母文化程度、父母生育年龄和家庭月收入等因素, 采用多分类 logistic 回归分析孕期母亲被动吸烟和孕期母亲补充叶酸与孤独症行为的关系, 结果显示, 孕期母亲被动吸烟与孤独症行为呈正关联, 亚临床组  $OR=1.48$  (95%CI: 1.26~1.74), 疑似临床组  $OR=2.85$  (95%CI: 1.45~5.61), 孕期母亲补充叶酸与儿童孤独症行为的关联无统计学意义, 见表2。

按孕期母亲是否补充叶酸分层, 在控制性别、低出生体重、早产、父母文化程度、父母生育年龄和家庭月收入等因素, 进行多分类 logistic 回归分析, 结果显示在孕期母亲补充叶酸的儿童中, 孕期母亲被动吸烟与孤独症行为呈正关联, 亚临床组  $OR=1.52$

表1 人口学特征与孤独症行为的关系

自变量	合计	孤独症行为得分			$\chi^2$ 值	P值
		正常组(<31)	亚临床组(31~61)	疑似临床组( $\geq$ 62)		
性别					4.86	0.088
男	4 810(54.4)	4 365(54.1)	421(57.8)	24(63.2)		
女	4 032(45.6)	3 710(45.9)	308(42.2)	14(36.8)		
低出生体重					0.33	0.849
是	298(3.4)	270(3.3)	27(3.7)	1(2.6)		
否	8 544(96.6)	7 805(96.7)	702(96.3)	37(97.4)		
早产					5.04	0.080
是	637(7.2)	567(7.0)	65(8.9)	33(86.8)		
否	8 205(92.8)	7 508(93.0)	664(91.1)	5(13.2)		
母亲文化程度					73.60	<0.001
初中及以下	1 586(17.9)	1 367(16.9)	206(28.3)	13(34.2)		
高中或中专	2 718(30.8)	2 470(30.6)	235(32.2)	13(34.2)		
大专及以上学历	4 538(51.3)	4 238(52.5)	288(39.5)	12(31.6)		
父亲文化程度					79.06	<0.001
初中及以下	1 253(14.2)	1 073(13.3)	167(22.9)	13(34.2)		
高中或中专	2 192(24.8)	1 976(24.5)	205(28.1)	8(21.1)		
大专及以上学历	5 397(61.0)	5 023(62.2)	357(49.0)	17(44.7)		
母亲生育年龄(岁)					11.05	0.004
<35	8 459(95.7)	7 716(95.6)	710(97.4)	33(86.8)		
$\geq$ 35	383(4.3)	359(4.4)	19(2.6)	5(13.2)		
父亲生育年龄(岁)					16.65	<0.001
<35	7 680(86.9)	6 980(86.4)	667(91.5)	33(86.8)		
$\geq$ 35	1 162(13.1)	1 095(13.6)	62(8.5)	5(13.2)		
家庭月收入(元)					32.42	<0.001
<10 000	4 223(47.8)	3 782(46.8)	417(57.2)	24(63.2)		
$\geq$ 10 000	4 619(52.2)	4 293(53.2)	312(42.8)	14(36.8)		
孕期母亲被动吸烟					66.73	<0.001
是	2 764(31.3)	2 428(30.1)	313(42.9)	23(60.5)		
否	6 078(68.7)	5 647(69.9)	416(57.1)	15(39.5)		
孕期母亲补充叶酸					3.98	0.112
是	7 723(87.3)	7 068(87.5)	625(85.7)	30(78.9)		
否	1 119(12.7)	1 007(12.5)	104(14.3)	8(21.1)		

注:括号外数据为人数,括号内数据为构成比(%)

表2 孕期母亲被动吸烟和补充叶酸与孤独症行为的关系 [OR值<sup>a</sup>(95%CI)]

自变量	孤独症行为得分		
	正常组(<31)	亚临床组(31~61)	疑似临床组( $\geq$ 62)
孕期母亲被动吸烟	1.00	1.48(1.26~1.74) <sup>b</sup>	2.85(1.45~5.61) <sup>c</sup>
孕期母亲补充叶酸	1.00	1.04(0.83~1.31)	0.75(0.33~1.69)

注:<sup>a</sup>校正性别、低出生体重、早产、父母文化程度、父母生育年龄和家庭月收入;<sup>b</sup> $P<0.001$ ;<sup>c</sup> $P<0.01$

(95% CI: 1.28~1.81)和疑似临床组OR=4.45(95% CI: 2.03~9.73),见表3。

按孕期母亲是否被动吸烟分层,控制性别、低出生体重、早产、父母文化程度、父母生育年龄和家庭月收入等因素,进行多分类logistic回归分析,结果显示,在孕期母亲未被动吸烟的儿童中,孕期母亲补充叶酸与孤独症行为疑似临床组呈负关联(OR=0.30,95%CI:0.09~0.93),见表4。

控制性别、低出生体重、早产、父母文化程度、父母生育年龄和家庭月收入等因素后,进一步的交互作用分析结果提示,孕期母亲被动吸烟与孕期母亲补充叶酸对孤独症行为存在交互作用,在疑似临床组的OR=5.30(95%CI:1.03~27.14),见表5。

### 讨 论

国内多项研究一致报道,孕期母亲被动吸烟可增加儿童患孤独症的风险<sup>[5-9]</sup>。本研究也显示,孕期母亲被动吸烟与儿童3岁时的孤独症行为显著关联,进一步按照孕期母亲补充叶酸情况后,在补充叶酸组孕期母亲被动吸烟与儿童孤独症行为的关联强度显著增加,未补充叶酸组的儿童孕期母亲被动吸烟与儿童患孤独症行为的关联无统计学意义。孕期母亲被动吸烟引起儿童孤独症,可能与香烟烟雾中含的一些有害成分(如尼古丁、一氧化碳、铅、镉等)

**表3** 按孕期母亲补充叶酸分层分析孕期母亲被动吸烟与孤独症行为的关系

孕期母亲被动吸烟	补充叶酸人数			未补充叶酸人数		
	正常组	亚临床组	疑似临床组	正常组	亚临床组	疑似临床组
否	5 023	363	10	624	53	5
是	2 045	262	20	383	51	3
OR值 <sup>a</sup> (95%CI)	1.00	1.52(1.28 ~ 1.81) <sup>b</sup>	4.45(2.03 ~ 9.73) <sup>b</sup>	1.00	1.23(0.80 ~ 1.89)	0.67 (0.15 ~ 2.97)

注：<sup>a</sup>校正性别、低出生体重、早产、父母文化程度、父母生育年龄和家庭月收入；<sup>b</sup>P<0.001

**表4** 按孕期母亲被动吸烟分层分析孕期母亲补充叶酸与孤独症行为的联系

孕期母亲补充叶酸	被动吸烟人数			未被动吸烟人数		
	正常组	亚临床组	疑似临床组	正常组	亚临床组	疑似临床组
否	383	51	3	624	53	5
是	2 045	262	20	5 023	363	10
OR值 <sup>a</sup> (95%CI)	1.00	1.13(0.81 ~ 1.58)	1.76(0.50 ~ 6.20)	1.00	0.97 (0.72 ~ 1.33)	0.30 (0.09 ~ 0.93) <sup>b</sup>

注：<sup>a</sup>校正性别、低出生体重、早产、父母文化程度、父母生育年龄和家庭月收入；<sup>b</sup>P<0.05

**表5** 孕期母亲被动吸烟和补充叶酸与孤独症行为的交互作用 [OR值<sup>a</sup>(95%CI)]

变 量	正常组(<31)	亚临床组(31 ~ 61)	疑似临床组(≥62)
孕期母亲被动吸烟	1.00	1.35(0.90 ~ 2.04)	0.77(0.18 ~ 3.27)
孕期母亲补充叶酸	1.00	1.00(0.73 ~ 1.36)	0.31(0.10 ~ 0.94) <sup>b</sup>
孕期母亲被动吸烟×孕期母亲补充叶酸		1.12(0.72 ~ 1.74)	5.30(1.03 ~ 27.14) <sup>b</sup>

注：<sup>a</sup>校正性别、低出生体重、早产、父母文化程度、父母生育年龄和家庭月收入；<sup>b</sup>P<0.05

具有一定的神经毒性有关,这些有毒物质可通过胎盘屏障,进入胎儿体内,对胎儿的神经发育产生不良影响,例如尼古丁可干扰胎儿脑细胞的形成与分化<sup>[16]</sup>,造成神经发育障碍<sup>[17]</sup>,而导致儿童孤独症的发生。

挪威一项回顾性儿童队列研究发现,孕前4周至怀孕后第8周补充叶酸可以降低儿童患孤独症的风险<sup>[11]</sup>,国内研究发现叶酸对孤独症儿童的辅助治疗有一定效果<sup>[18]</sup>,但也有研究并未发现孕期补充叶酸和儿童患孤独症有关<sup>[19]</sup>,另有研究提示孕期补充过量叶酸是儿童发生孤独症的危险因素<sup>[20]</sup>。本研究未将调查对象按照孕期母亲被动吸烟情况分层前,孕期母亲补充叶酸与儿童孤独症行为的关联无统计学意义,分层分析显示,在孕期母亲有被动吸烟儿童的孤独症行为与孕期母亲补充叶酸的关联依然无统计学意义,未被动吸烟组的儿童孤独症行为与孕期母亲补充叶酸呈显著负关联,提示有保护作用。出现上述不一致的结果,可能与各个研究叶酸补充量和时间不同、研究对象的种族存在差异、以及是否控制了混杂因素等有关。孕期补充叶酸降低儿童患孤独症风险的机制,可能是叶酸可以促进神经干细胞的增殖及向神经元分化<sup>[21]</sup>、促进胎儿的神经发育、降低出生后罹患孤独症的风险。

非常有意义的是,本研究显示孕期母亲被动吸烟与补充叶酸对儿童孤独症行为存在交互作用,二者同时存在与儿童孤独症行为的关联强度显著增加。孕期母亲被动吸烟和补充叶酸同时存在时,是通过何种机制使儿童孤独症行为发生的风险显著增

加,尚不清楚,有待进一步探讨。

本研究存在不足。首先,本研究采用问卷调查,回忆偏倚难于避免。其次,孕期母亲被动吸烟和补充叶酸只进行了定性探讨,未搜集暴露的剂量和暴露时间等信息,不能评价剂量效应关系和识别最佳窗口期。再者,本研究中使用的ABC量表是用来筛查孤独症,不具备诊断能力,筛检阳性者需做进一步的诊断,而本研究直接用筛查结果进行分析,可能存在错误分类偏倚。最后,严重的孤独症儿童未上幼儿园,不能纳入本研究,可能带来选择性偏倚,降低了暴露与效应的联系强度。

综上所述,孕期母亲被动吸烟和补充叶酸可影响儿童患孤独症行为的发生,且二者间存在正交互作用。

志谢 感谢深圳市龙华新区公共事业局的资金支持;感谢深圳市龙华新区妇幼保健中心/健康教育所工作人员的大力配合;感谢中山大学公共卫生学院流行病学系研究生赵绍娟、赵善露同学参与现场调查

利益冲突 无

参 考 文 献

[1] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorder[M]. 4<sup>th</sup> ed. Washington DC: American Psychiatric Press Inc., 1994.

[2] Wing JK, O' Connor N, Lotter V. Autistic conditions in early childhood: a survey in Middlesex [J]. Br Med J, 1967, 3(5562): 389-392. DOI:10.1136/bmj.3.5562.389.

[3] Elsabbagh M, Divan G, Koh YJ, et al. Global prevalence of autism and other pervasive developmental disorders [J]. Autism

- Res, 2012, 5(3): 160-179. DOI: 10.1002/aur.239.
- [4] 俞蓉蓉, 林良华, 许丹, 等. 我国儿童孤独症患病情况分析[J]. 中国妇幼保健, 2011, 26(29): 4563-4565.
- Yu RR, Lin LH, Xu D, et al. Analysis on the prevalence of autism among children in China [J]. *Matern Child Health Care China*, 2011, 26(29): 4563-4565.
- [5] Zhang X, Lv CC, Tian J, et al. Prenatal and perinatal risk factors for autism in China [J]. *J Autism Dev Disord*, 2010, 40(11): 1311-1321. DOI: 10.1007/s10803-010-0992-0.
- [6] Duan GQ, Yao ML, Ma YT, et al. Perinatal and background risk factors for childhood autism in central China [J]. *Psychiatry Res*, 2014, 220(1/2): 410-417. DOI: 10.1016/j.psychres.2014.05.057.
- [7] 苏媛媛, 张欣, 李爱月, 等. 天津市婴幼儿孤独症患病率与危险因素[J]. 中国妇幼保健, 2011, 26(32): 5004-5007.
- Su YY, Zhang X, Li AY, et al. Prevalence and risk factors of infantile autism in Tianjin [J]. *Matern Child Health Care China*, 2011, 26(32): 5004-5007.
- [8] 刘丹, 詹建英, 邵洁. 儿童孤独症谱系障碍的环境危险因素研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2015, 17(11): 1147-1153. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2015.11.001.
- Liu D, Zhan JY, Shao J. Environmental risk factors for autism spectrum disorders in children [J]. *Chin J Contemp Pediatr*, 2015, 17(11): 1147-1153. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2015.11.001.
- [9] 洗丹霞, 金宇, 谢笑英, 等. 儿童孤独症发病危险因素病例对照研究[J]. 中国儿童保健杂志, 2014, 22(1): 24-27.
- Xian DX, Jin Y, Xie XY, et al. Case-control study on risk factors of childhood autism [J]. *Chin J Child Health Care*, 2014, 22(1): 24-27.
- [10] Schmidt RJ, Tancredi DJ, Ozonoff S, et al. Maternal periconceptional folic acid intake and risk of autism spectrum disorders and developmental delay in the CHARGE (Childhood Autism Risks from Genetics and Environment) case-control study [J]. *Am J Clin Nutr*, 2012, 96(1): 80-89. DOI: 10.3945/ajcn.110.004416.
- [11] Surén P, Roth C, Bresnahan M, et al. Association between maternal use of folic acid supplements and risk of autism spectrum disorders in children [J]. *JAMA*, 2013, 309(6): 570-577. DOI: 10.1001/jama.2012.155925.
- [12] Valera-Gran D, García de la Hera M, Navarrete-Muñoz EM, et al. Folic acid supplements during pregnancy and child psychomotor development after the first year of life [J]. *JAMA Pediatr*, 2014, 168(11): e142611. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2014.2611.
- [13] McDonald SD, Perkins SL, Jodouin CA, et al. Folate levels in pregnant women who smoke: an important gene/environment interaction [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2002, 187(3): 620-625. DOI: 10.1067/mob.2002.125239.
- [14] Krug DA, Arick J, Almond P. Behavior checklist for identifying severely handicapped individuals with high levels of autistic behavior [J]. *J Child Psychol Psychiatry*, 1980, 21(3): 221-229. DOI: 10.1111/j.1469-7610.1980.tb01797.x.
- [15] 杨晓玲, 黄悦勤, 贾美香, 等. 孤独症行为量表试测报告[J]. 中国心理卫生杂志, 1993, 7(6): 275, 279-280.
- Yang XL, Huang YQ, Jia MX, et al. Test report of autism behavior scales [J]. *Chin Ment Health J*, 1993, 7(6): 275, 279-280.
- [16] Slotkin TA, Pinkerton KE, Seidler FJ. Perinatal environmental tobacco smoke exposure in rhesus monkeys: critical periods and regional selectivity for effects on brain cell development and lipid peroxidation [J]. *Environ Health Perspect*, 2006, 114(1): 34-39.
- [17] Luck W, Nau H. Nicotine and cotinine concentrations in serum and urine of infants exposed via passive smoking or milk from smoking mothers [J]. *J Pediatr*, 1985, 107(5): 816-820. DOI: 10.1016/S0022-3476(85)80427-3.
- [18] 李楠楠, 夏薇, 孙彩虹, 等. 叶酸对孤独症儿童的辅助治疗效果研究[J]. 中国儿童保健杂志, 2013, 21(1): 13-15, 19.
- Li NN, Xia W, Sun CH, et al. Efficacy of folic acid supplementation as an adjuvant therapy in treatment of children with autism [J]. *Chin J Child Health Care*, 2013, 21(1): 13-15, 19.
- [19] Virk J, Liew Z, Olsen J, et al. Preconceptional and prenatal supplementary folic acid and multivitamin intake and autism spectrum disorders [J]. *Autism*, 2015. DOI: 10.1177/1362361315604076.
- [20] Beard CM, Panser LA, Katusic SK. Is excess folic acid supplementation a risk factor for autism? [J]. *Med Hypotheses*, 2011, 77(1): 15-17. DOI: 10.1016/j.mehy.2011.03.013.
- [21] 王虹, 王芳, 范利军, 等. 叶酸通过调节 p53/p21 (waf1/cip1) 信号途径促进小鼠神经干细胞增殖和分化 [J]. 神经解剖学杂志, 2012, 28(3): 247-252.
- Wang H, Wang F, Fan LJ, et al. Folic acid promote proliferation and differentiation of neural stem cells via regulation p53/p21 (waf1/cip1) pathway in mice [J]. *Chin J Neuroanat*, 2012, 28(3): 247-252.

(收稿日期: 2016-02-29)

(本文编辑: 万玉立)