

孕中晚期妊娠相关焦虑与幼儿18月龄孤独症样行为的队列研究

邵珊珊 黄锟 严双琴 尤优 潘维君 陈星 曹慧 朱鹏 郝加虎 陶芳标

230032 合肥,安徽医科大学公共卫生学院儿少卫生与妇幼保健学系人口健康与优生
安徽省重点实验室(邵珊珊、黄锟、尤优、陈星、朱鹏、郝加虎、陶芳标); 243000 安徽省
马鞍山市妇幼保健院(严双琴、潘维君、曹慧)

通信作者:陶芳标, Email:fbtao@126.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2018.06.025

【摘要】目的 探讨孕中晚期妊娠相关焦虑与其子女18月龄时孤独症样行为的关系。**方法** 应用前瞻性队列研究设计,分别在孕中期、孕晚期采用《妊娠相关焦虑量表》评定孕妇妊娠相关焦虑症状,在儿童18月龄时运用《婴幼儿孤独症筛查表-23》A部分评定幼儿孤独症样行为。使用多项logistic回归法分析孕期妊娠相关焦虑对幼儿孤独症样行为的影响。**结果** 控制协变量后,与无孤独症样行为组相比,孕中晚期均有妊娠相关焦虑者子女比2个孕期均无妊娠相关焦虑者子女更容易发生较多孤独症样行为($RR=2.43, 95\%CI: 1.21 \sim 4.86$)。但按主要带养人是否为幼儿母亲进行分层后发现,仅在主要带养人为母亲情况下,孕中晚期均有妊娠相关焦虑组子女18月龄时发生较多孤独症样行为的风险,显著高于孕中晚期均无妊娠相关焦虑组($RR=4.22, 95\%CI: 1.73 \sim 10.32$),在主要带养人不是母亲情况下并不显著。**结论** 孕中晚期妊娠相关焦虑与幼儿孤独症样行为的关系并不强劲,受儿童带养人情况的影响。

【关键词】 妊娠相关焦虑;孤独症样行为;带养人;队列研究

基金项目:国家重点研发计划(2016YFC1000204-2)

Association between pregnancy-related anxiety of pregnant women and autism-like behavior in their offspring at 18 months of age Shao Shanshan, Huang Kun, Yan Shuangqin, You You, Pan Weijun, Chen Xing, Cao Hui, Zhu Peng, Hao Jiahua, Tao Fangbiao

Department of Maternal, Child and Adolescent Health, School of Public Health, Anhui Medical University, Anhui Provincial Key Laboratory of Population Health and Aristogenics, Heifei 230032, China (Shao SS, Huang K, You Y, Chen X, Zhu P, Hao JH, Tao FB); Maternal and Child Health Care Center of Ma' anshan, Ma' anshan 243000, China (Yan SQ, Pan WJ, Cao H)

Corresponding author: Tao Fangbiao, Email:fbtao@126.com

[Abstract] **Objective** To investigate the relationship of pregnancy-related anxiety of pregnant women in second/third trimesters and autism-like behaviors in their offspring at 18 months of age. **Methods** Based on a prospective cohort study design, we evaluated the situation of pregnancy-related anxiety of women during second and third trimesters through a Pregnancy-Related Anxiety Questionnaire. Subjects under study were classified into three groups, 1) those with pregnancy-related anxiety during both trimesters, 2) those with pregnancy-related anxiety at one trimester and 3) those without pregnancy-related anxiety in either trimester. When their children were 18 months, autism-like behaviors (ALB) were evaluated, using the part A of Checklist for Autism in Toddlers-23, and then classified into three groups as non-ALB group, minor ALB group and major ALB group. Multi-nominal logistic Regression was used to analyze the relationship of pregnancy-related anxiety with autism-like behaviors. **Results** Compared with non-ALB group, children whose mother with pregnancy-related anxiety during both trimesters presented significant higher risk on ALB than children whose mother without pregnancy-related anxiety in these two periods (relative risk, $RR=2.43, 95\% CI: 1.21 \sim 4.86, P=0.012$), major factors as pregnant women's IQ and gestational diabetes mellitus, premature delivery and education levels of fosterers on these pregnant women were under control. Our results from the stratified analysis showed: when in the subgroup that mother was the main fosterer of the child, there was an significant increase of risk in children whose mothers with pregnancy-related anxiety during both trimesters ($RR=4.22, 95\% CI: 1.73 \sim 10.32, P=0.002$). **Conclusion** The association between pregnancy-related anxiety and autism-like behavior was not

strong but influenced by the fosterer of the child.

【Key words】 Pregnancy-related anxiety; Autism-like behavior; Fosterer; Cohort study

Fund program: The National Key Research and Development Program of China (2016YFC1000204-2)

妊娠相关焦虑是指孕妇对胎儿健康、对自身健康与外表,以及对怀孕分娩养育相关的医疗、经济和社会支持等问题具有神经质般的担忧和存在的躯体症状^[1]。孕期妊娠相关焦虑普遍存在^[2]。已有较多研究显示孕期不良应激与情绪会造成后代的心理行为问题^[3],包括孤独症^[4]。有研究认为妊娠相关焦虑与其子女结局之间的相关性,可能更强于孕期及产后一般焦虑(state, or generalized, anxiety)^[5]。孤独症样行为者存在许多社会心理学问题,严重影响生活质量,给家庭和社会带来巨大负担^[6],是值得关注的一种儿童心理行为问题。为此本文利用前瞻性队列研究探讨孕期妊娠相关焦虑是否会增加儿童孤独症样行为的发生风险,以及产后带养在其中起的作用。

对象与方法

1. 研究对象:源自马鞍山优生优育队列(M-ABC队列)。该队列纳入2013年5月至2014年9月在马鞍山市妇幼保健院建立围产保健手册,并计划在该院分娩的3 474名孕妇(纳入标准见参考文献[7]),随访了孕妇孕期及其子女出生即刻、出生后42 d以及3、6、12、18个月的信息。本次分析排除了双胎、胚停、自然流产、治疗性引产、死胎死产、宫外孕以及孕中晚期妊娠相关焦虑和18月龄孤独症样行为评估数据缺失者共240例,最后纳入分析的单胎活产共3 234例。所有研究对象均签署知情同意书。

2. 研究方法:

(1)一般情况调查:包括孕妇年龄、文化程度、家庭人均月收入、孕妇智商、妊娠期糖尿病、妊娠期高血压疾病、分娩时孕周;儿童性别、18月龄时主要带养人及其文化程度。其中孕妇智商评定采用《简式韦氏成人智力测试量表》(WAIS-S)^[8],以IQ值反映孕妇智商。

(2)孕中晚期妊娠相关焦虑评估:采用课题组编制的妊娠相关焦虑量表(Pregnancy-Related Anxiety Questionnaire)分别于孕中期(M 值为孕26周)、孕晚期(M 值为孕34周)评估妊娠相关焦虑情况。该量表包含13个条目,分为关注自我、担心胎儿健康、担心分娩3个因子,采用4级评分法,总分为52分,得分越高表示妊娠相关焦虑水平越高。量表信效度良好,重测相关系数和Cronbach α 系数分别为0.79和0.81^[9]。根据前期大样本研究结果^[2],以24分为界,

综合考虑2个孕期的评定结果,将孕妇分为3个组,即2个孕期均无妊娠相关焦虑组、仅1个孕期有妊娠相关焦虑组和2个孕期均有妊娠相关焦虑组。

(3)孤独症样行为评估:婴幼儿孤独症筛查表-23(Checklist for Autism in Toddlers, CHAT-23)是在CHAT和M-CHAT基础上的进一步修订^[10],已用于我国18~24月龄幼儿孤独症筛查。该量表包含A、B两部分,A部分是监护人自填问卷,B部分由医生观察评估。研究发现^[10],若仅用A部分进行孤独症筛查,灵敏度为99%,特异度为65%;若仅用B部分进行孤独症筛查,灵敏度为74%,特异度为91%,因此建议使用两阶段筛查方法进行孤独症的判定,即先使用A部分进行评估,阳性者再进行B部分的评估。本研究考虑到现场实施的难度,仅使用A部分进行孤独症的评估,因此对孤独症评定的灵敏度较高,但特异度不高。为此本研究采用“孤独症样行为”而非“孤独症”对量表评估结果进行表述。CHAT-23 A部分包含23个条目(其中有7个是核心条目),主要根据18~24月龄幼儿的孤独症样表现而设计,涉及社会交往(对别的孩子感兴趣吗、会模仿吗)、联合注意(会用食指指东西吗、你指东西孩子会看吗)等维度。首先根据量表本身设定,将总分<6分且核心条目分<2分归为“无孤独症样行为组”,总分≥6分或核心条目分≥2分归为“有孤独症样行为组”,然后以孤独症发病率约1.47%为参照^[11],根据以上两组得分的频率分布(总分≥10分或核心条目分≥4分的个体所占比例为1.5%,详细频率分布表略),将“有孤独症样行为组”中总分≥10分或核心条目分≥4分的个体进一步归为“孤独症样行为较多组”,其余为“孤独症行为较少组”。

3. 统计学分析:采用频数法描述研究对象的基本特征;采用 χ^2 检验进行18月龄孤独症样行为单因素分析;采用多项logistic回归法控制单因素分析有统计学意义的变量后,分析孕中晚期妊娠相关焦虑对18月龄孤独症样行为的影响;并根据18月龄时主要带养人是否为母亲进行分层,进一步分析孕中晚期妊娠相关焦虑对孤独症样行为的影响。数据分析采用SPSS 18.0软件,以双侧 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 基本特征:见表1。

表1 3 234名研究对象的基本特征

特征	人数(构成比, %)
年龄组(岁)	
<25	948(29.4)
25~	1 712(52.9)
>29	574(17.7)
文化程度	
初中及以下	643(19.9)
高中或中专	725(22.4)
大专	1 009(31.2)
本科及以上	857(26.5)
家庭人均月收入(元)	
<1 000	53(1.7)
1 000~	806(24.9)
2 501~	1 381(42.7)
>4 000	994(30.7)
孕中晚期妊娠相关焦虑	
2个孕期均无	2 325(78.6)
仅1个孕期有	364(12.3)
2个孕期均有	269(9.1)
儿童18月龄孤独症样行为	
无	2 567(84.4)
较少	418(13.7)
较多	57(1.9)

2. 孕中晚期妊娠相关焦虑与18月龄孤独症样行为的关系:由表2多项logistic回归分析结果可知,18月龄孤独症行为较少组与无孤独症行为组相比,孕妇孕中晚期妊娠相关焦虑情况对其子女发生较少孤独症样行为的风险无显著影响(仅1个孕期有: $RR=0.95, 95\%CI: 0.67 \sim 1.34, P=0.762$;2个孕期均有: $RR=1.18, 95\%CI: 0.82 \sim 1.70, P=0.384$);18月龄孤独症行为较多组与无孤独症行为组相比,孕中晚期均有妊娠相关焦虑者的子女比2个孕期均无妊娠相关焦虑者的子女更容易发生较多的孤独症样行为($RR=2.75, 95\%CI: 1.38 \sim 5.49, P=0.004$),控制单因素分析差异有统计学意义的变量(孕妇智商、妊娠期糖尿病、早产、主要带养人文化程度)后依然具有统计学意义($RR=2.43, 95\%CI: 1.21 \sim 4.86, P=0.012$);但孕中晚期仅1个孕期有妊娠相关焦虑对子女发生较多的孤独症样行为无显著作用($RR=0.71, 95\%CI: 0.25 \sim 1.70, P=0.523$)。

按18月龄主要带养人是否为幼儿母亲进行分层发现,孤独症行为较多组与无孤独症行为组相比,在主要带养人为母亲情况下,孕中晚期均有妊娠相关焦虑组子女18月龄时发生较多孤独症样行为的

风险显著高于孕中晚期均无妊娠相关焦虑组子女($RR=4.60, 95\%CI: 1.92 \sim 11.01, P=0.001$),控制单因素分析差异有统计学意义的变量(孕妇智商、妊娠期糖尿病、早产、主要带养人文化程度)后差异依然有统计学意义($RR=4.22, 95\%CI: 1.73 \sim 10.32, P=0.002$)。而在主要带养人为非母亲情况下,孕中晚期均有妊娠相关焦虑组子女18月龄时发生较多孤独症样行为的风险,与孕中晚期均无妊娠相关焦虑组的差异无统计学意义(表3)。

讨 论

本研究发现孕中晚期均有妊娠相关焦虑的孕妇,其所生子女在18月龄发生较多孤独症样行为的风险显著增加,但按18月龄时主要带养人是否为母亲分层后,孕中晚期均有妊娠相关焦虑的孕妇所生子女发生较多孤独症样行为的风险仅在主要带养人是母亲组显著,即孕中晚期均有妊娠相关焦虑对孤独症样行为发生风险的影响仅在母亲带养的情况下起作用。

对以上结果的可能解释是,孕中晚期均有妊娠相关焦虑的孕妇很可能产后依然存在情绪问题(如带养压力大、产后抑郁),并造成儿童早期不良成长环境(如缺乏母子依恋),从而影响儿童心理行为的发育^[12]。妊娠相关焦虑对18个月孤独症样行为的影响,更大程度上取决于带养人情况。近期一项队列研究也得出类似结论^[13],该研究是对孕17、30周以及出生后0.5、1.5、3.0、5.0岁进行随访,虽然初步分析结果显示以上各时点母亲抑郁均与儿童内外化行为相关,但是经过与兄弟姐妹比较法控制遗传和共享环境因素后,发现仅产后母亲抑郁对儿童行为问题有影响,而产前抑郁对儿童行为问题的影响并不显著。其研究结果也不支持产前情绪问题对儿童行为问题有特别影响,相反更加支持产后幼儿带养人情况给儿童心理行为发展的影响,提示产后母亲情绪状况值得关注。但这并不表明产前情绪问题可以不予关注,恰恰相反,由于产前情绪问题对产后情绪常具有一定的预测和导向性,有必要早期预防和干预。

母亲情绪障碍导致儿童心理行为问题的代际传递机制,可能来自遗传,也可能来自共享家庭环境因

表2 孕中晚期妊娠相关焦虑与18月龄孤独症样行为的关系

妊娠相关焦虑	孤独症样行为分组 ^a			RR_1 值(95%CI)	RR_1 值(95%CI) ^b	RR_2 值(95%CI)	RR_2 值(95%CI) ^b
	无	较少	较多				
2个孕期均无	1 853(84.7)	299(13.7)	37(1.7)	1.00	1.00	1.00	1.00
仅1个孕期有	281(85.7)	43(13.1)	4(1.2)	0.95(0.67 ~ 1.34)	0.88(0.62 ~ 1.25)	0.71(0.25 ~ 1.70)	0.66(0.23 ~ 1.86)
2个孕期均有	200(80.3)	38(15.3)	11(4.4)	1.18(0.82 ~ 1.70)	1.11(0.77 ~ 1.62)	2.75(1.38 ~ 5.49)	2.43(1.21 ~ 4.86)

注: RR_1 值(95%CI)为孤独症样行为较少组与无孤独症样行为组的比较; RR_2 值(95%CI)为孤独症样行为较多组与无孤独症样行为组的比较;^a括号外数据为人数,括号内数据为构成比(%);^b控制了孕妇智商、妊娠期糖尿病、早产、主要带养人文化程度后的比较

表3 主要带养人是否为母亲对孕中晚期妊娠相关焦虑与18月龄孤独症样行为关系的影响

母亲为带养人/妊娠相关焦虑	孤独症样行为分组 ^a			RR ₁ 值(95%CI)	RR ₁ 值(95%CI) ^b	RR ₂ 值(95%CI)	RR ₂ 值(95%CI) ^b
	无	较少	较多				
是							
2个孕期均无	929(86.1)	134(12.4)	16(1.5)	1.00	1.00	1.00	1.00
仅1个孕期有	134(85.9)	20(12.8)	2(1.3)	1.04(0.63~1.71)	0.96(0.57~1.60)	0.87(0.20~3.81)	0.80(0.18~3.55)
2个孕期均有	101(80.2)	17(13.5)	8(6.3)	1.17(0.68~2.01)	1.07(0.61~1.86)	4.60(1.92~11.01)	4.22(1.73~10.32)
否							
2个孕期均无	922(83.2)	165(14.9)	21(1.9)	1.00	1.00	1.00	1.00
仅1个孕期有	146(85.9)	22(12.9)	2(1.2)	0.84(0.52~1.36)	0.84(0.52~1.36)	0.60(0.14~2.59)	0.57(0.13~2.45)
2个孕期均有	99(80.5)	21(17.1)	3(2.4)	1.19(0.72~1.95)	1.15(0.69~1.90)	1.33(0.39~4.54)	1.16(0.34~4.00)

注:RR₁值(95%CI)为孤独症样行为较少组与无孤独症样行为组的比较;RR₂值(95%CI)为孤独症样行为较多组与无孤独症样行为组的比较;^a括号外数据为人数,括号内数据为构成比(%);^b控制了孕妇智商、妊娠期糖尿病、早产、主要带养人文化程度后的比较

素^[14]。本研究结果(孕中晚期均有妊娠相关焦虑对较多孤独症样行为发生风险的影响仅在母亲带养的情况下起作用)更趋向于支持母亲情绪障碍导致儿童孤独症样行为的机制更多的来源于共享家庭环境因素的观点,比如带养人的带养方式、带养压力等。这些因素潜移默化的感染可能对儿童心理行为的发育更具影响力^[15]。双生子研究(同卵双胎对比异卵双胎)、收养研究(养父母对比生父母)、人工受精研究(亲缘亲子对对比非亲缘亲子对)在不同程度控制遗传因素作用的情况下,均揭示出了家庭环境因素在神经精神行为类疾病代际传递机制中的作用^[16~18]。儿童带养人应保持积极乐观的心态、注意带养方式,尽可能为儿童营造良好的成长环境。

本研究存在不足。首先,未对母亲产后的情绪情况或者带养人的情绪进行评估,无法对产后情绪问题对孤独症样行为影响进行直接评估;其次,18月龄主要带养人与出生至18月龄的主要带养人不能等同,但本研究数据显示18月龄主要带养人是否为母亲与产后42 d以及3、6月龄主要带养者是否为父母均显著相关,可以在一定程度上认为,当18月龄幼儿的主要带养人是母亲时,其出生至18月龄,母亲参与带养的比例也较大;此外研究中仅采用了CHAT-23量表的A部分进行孤独症的评估,灵敏度较高(99%),但特异度不理想(65%)^[10]。还需更严谨的研究设计探讨母亲产后情绪或儿童带养人情绪对儿童孤独症样行为的影响。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Bayrampour H, Ali E, McNeil DA, et al. Pregnancy-related anxiety: A concept analysis [J]. Int J Nurs Stud, 2016, 55: 115~130. DOI: 10.1016/j.ijnurstu.2015.10.023.
- [2] 章景丽,郝加虎,陶芳标,等.孕早期妊娠相关焦虑影响因素分析[J].中国公共卫生,2011,27(8):969~971. DOI: 10.11847/zggws-2011-27-08-13.
Zhang JL, Hao JH, Tao FB, et al. Influencing factors of pregnancy-related anxiety in first trimester of pregnancy [J]. Clin J Public Health, 2011, 27(8): 969~971. DOI: 10.11847/zggws-2011-27-08-13.
- [3] van den Bergh BRH, Mulder EJH, Mennes M, et al. Antenatal maternal anxiety and stress and the neurobehavioural development of the fetus and child: links and possible mechanisms. A review [J]. Neurosci Biobehav Rev, 2005, 29(2):
- [4] Beversdorf DQ, Manning SE, Hillier A, et al. Timing of prenatal stressors and autism [J]. J Autism Dev Disord, 2005, 35 (4): 471~478. DOI: 10.1007/s10803-005-5037-8.
- [5] Blair MM, Glynn LM, Sandman CA, et al. Prenatal maternal anxiety and early childhood temperament [J]. Stress, 2011, 14 (6): 644~651. DOI: 10.3109/10253890.2011.594121.
- [6] Ou JJ, Shi LJ, Xun GL, et al. Employment and financial burden of families with preschool children diagnosed with autism spectrum disorders in urban China: results from a descriptive study [J]. BMC Psychiatry, 2015, 15: 3. DOI: 10.1186/s12888-015-0382-4.
- [7] 葛星,徐叶清,黄三唤,等.妊娠期肝内胆汁淤积症对分娩结局影响的出生队列研究[J].中华流行病学杂志,2016,37(2):187~191. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2016.02.007.
Ge X, Xu YQ, Huang SH, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and fetal outcomes: a prospective birth cohort study [J]. Chin J Epidemiol, 2016, 37 (2): 187~191. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2016.02.007.
- [8] 龚耀先,戴晓阳.韦氏智力量表的简式用法[J].湖南医学院学报,1984,9(4):393~401.
Gong YX, Dai XY. Application of the short forms of wechsler intelligence scale [J]. Bull Hunan Med Coll, 1984, 9 (4): 393~401.
- [9] 肖利敏,陶芳标,章景丽,等.妊娠相关焦虑量表编制及信度评价[J].中国公共卫生,2012,28(3):275~277. DOI: 10.11847/zggws2012-28-03-08.
Xiao LM, Tao FB, Zhang JL, et al. Development and reliability evaluation of a Pregnancy-Related Anxiety Questionnaire [J]. Clin J Public Health, 2012, 28 (3): 275~277. DOI: 10.11847/zggws2012-28-03-08.
- [10] Wong V, Hui LHS, Lee WC, et al. A modified screening tool for autism (Checklist for Autism in Toddlers [CHAT-23]) for Chinese children [J]. Pediatrics, 2004, 114 (2): e166~176. DOI: 10.1542/peds.114.2.e166.
- [11] Christensen DL, Baio J, van Naarden Braun K, et al. Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 years—Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2012 [J]. Surveill Summ, 2016, 65 (3): 1~23. DOI: 10.15585/mmwr.ss6503a1.
- [12] Dubber S, Reck C, Müller M, et al. Postpartum bonding: the role of perinatal depression, anxiety and maternal-fetal bonding during pregnancy [J]. Arch Womens Ment Health, 2015, 18 (2): 187~195. DOI: 10.1007/s00737-014-0445-4.
- [13] Gjerde LC, Eilertsen EM, Reichborn-Kjennerud T, et al. Maternal perinatal and concurrent depressive symptoms and child behavior problems: a sibling comparison study [J]. J Child Psychol Psychiatry, 2017, 58 (7): 779~786. DOI: 10.1111/jcpp.12704.
- [14] Meyer JM, Rutter M, Silberg JL, et al. Familial aggregation for conduct disorder symptomatology: the role of genes, marital discord and family adaptability [J]. Psychol Med, 2000, 30 (4): 759~774. DOI: 10.1017/S0033291799002408.
- [15] Park H, Walton-Moss B. Parenting style, parenting stress, and children's health-related behaviors [J]. J Dev Behav Pediatr, 2012, 33 (6): 495~503. DOI: 10.1097/DBP.0b013e318258bdb8.
- [16] Kerr DCR, Leve LD, Harold GT, et al. Influences of biological and adoptive mothers' depression and antisocial behavior on adoptees' early behavior trajectories [J]. J Abnorm Child Psychol, 2013, 41 (5): 723~734. DOI: 10.1007/s10802-013-9711-6.
- [17] Lewis G, Rice F, Harold GT, et al. Investigating environmental links between parent depression and child depressive/anxiety symptoms using an assisted conception design [J]. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2011, 50 (5): 451~459.e1. DOI: 10.1016/j.jaac.2011.01.015.
- [18] Silberg JL, Maes H, Eaves LJ. Genetic and environmental influences on the transmission of parental depression to children's depression and conduct disturbance: an extended children of twins study [J]. J Child Psychol Psychiatry, 2010, 51 (6): 734~744. DOI: 10.1111/j.1469-7610.2010.02205.x.

(收稿日期:2017-09-28)

(本文编辑:张林东)