

儿童注意缺陷多动障碍相关危险因素的研究进展

李赛, 樊秋月, 刘旭华, 姜永红

基金项目:上海市“十三五”临床重点专科中医儿科项目(shslcdzk04102);上海市进一步加快中医药传承创新发展三年行动计划(2021~2023年)(ZY[2021-2023]-0206-01);上海市卫生健康委员会临床研究专项(202240158)

作者单位:200032 上海,上海中医药大学 2021 级中医儿科学专业研究生(李赛);上海中医药大学附属龙华医院儿科(樊秋月,刘旭华,姜永红)

作者简介:李赛(1997—),女,上海中医药大学 2021 级硕士研究生在读。研究方向:儿童神经发育性疾病的中医药防治

通讯作者:姜永红, E-mail: jyh203225@126.com

【摘要】 注意缺陷多动障碍(ADHD)是儿童和青少年时期最常见的慢性神经发育性疾病,是一种高度可遗传的疾病,但并非所有的危险因素都是遗传引起的,据估计,有 10%~40% 的差异是由环境因素造成的,是由遗传和环境共同作用引起的,目前仍不清楚具体发病机制,但多种危险因素可以导致其发生率增高,因此研究其发病的危险因素对儿童 ADHD 的早期诊断和预防有重要的意义。本文从孕期父母年龄及受孕前母体肥胖、孕期母亲精神障碍、发热、甲状腺功能异常、先兆子痫及哮喘,孕期、学龄前期物质暴露、父母受教育水平低、家庭收入低、教养方式不合理、轻微脑损伤等方面论述其与 ADHD 发病之间的联系,旨在指导临床减少暴露,以期后续研究提供借鉴。针对以上高危因素,加强孕期保健、构建和谐的家庭关系、避免学龄前儿童脑功能损害及相关物质暴露、治疗原发病等措施是降低儿童及青少年 ADHD 发病率的必要举措,ADHD 是由多因素共同作用的结果,从多角度审视 ADHD 的发生是亟须面对的。

【关键词】 注意缺陷多动障碍; 危险因素; 儿童

doi:10.3969/j.issn.1674-3865.2023.05.010

【中图分类号】 R749.94 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-3865(2023)05-0410-06

Advances in the study of risk factors associated with attention deficit hyperactivity disorder in children

LI Sai, FAN Qiuyue, LIU Xuhua, JIANG Yonghong. Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

【Abstract】 Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) is a most common chronic neurodevelopmental disease in children and adolescents. It is a highly genetic disease, but not all risk factors are genetic. It is estimated that 10% to 40% differences are related to environmental factors, and are the result of the co-action of genetic and environmental factors. At present, the specific pathogenesis is still not clear, but multiple risk factors can lead to the increase of its incidence. Therefore, it is of great significance to the early diagnosis and prevention of ADHD to study the risk factors of its incidence. This paper discusses the association between incidence of ADHD and the following factors: parents' age at pregnancy and mothers being obese before pregnancy, mental disorder of mothers during pregnancy, fever, abnormal thyroid function, preeclampsia and asthma, material exposure during pregnancy and preschool period, low education level of parents, low family income, improper raising and educational methods, and mild brain damage. The aim is to guide the clinicians to reduce exposure and provide references for the later studies. Regarding the above-mentioned high-risk factors, the necessary measures to reduce the incidence of ADHD in children and adolescents include: to strengthen health care during pregnancy, to build harmonious family relationship, to avoid brain function damage and exposure of related materials in preschool period, and to treat primary diseases. ADHD is the result of multiple factors acting together, so it is necessary to manage the incidence of ADHD from multiple aspects.

【Keywords】 Attention deficit hyperactivity disorder; Risk factors; Children

注意缺陷多动障碍(attention deficit hyperactivity disorder, ADHD)又称多动症,是儿童和青少年时期最常见的慢性神经发育性疾病,主要表现为与同龄儿童相比注意力集中困难、注意力持续时间短、活动过度等。ADHD 在全球的患病率为 3%~7%^[1],我国患病率已达 6.26%^[2]。ADHD 是一种高度可遗传的疾病,但并非所有的风险因素都是遗传引起的,据估计,有 10%~40% 的差异是由环境因素造成的^[3]。大量研究表明,ADHD 的发病与孕期母体的疾病、物质滥用等有关,也与婴幼儿时期的家庭及环境因素息息相关,本文通过对 ADHD 患儿孕期、围生期及幼儿时期相关危险因素的文献进行总结归纳,为未来研究提供参考。

1 ADHD 发病因素中母体孕期的相关研究

1.1 年龄及体质量 Min 等^[4] Meta 分析中纳入 11 篇文献,参与者共 4 417 148 名,其中 ADHD 患儿 111 101 名,与正常儿童相比,孕期父母年龄与后代 ADHD 风险增加呈非线性关系,其中孕期父母年龄小于 20 岁的后代 ADHD 的风险最高,31~35 岁父母后代的 ADHD 风险最低,而在 35 岁之后,二者则呈正相关关系。另一项对丹麦 81 892 对母子的出生队列研究中,与受孕前体质量正常的母亲相比,母亲超重(HR=1.28)、肥胖(HR=1.47)或严重肥胖(HR=1.95),其子女患 ADHD 的风险会显著增加^[5]。

1.2 孕期母体患病 意大利一项对 3 634 名 4 岁儿童调查中,其中共有 402 名(11.1%)儿童的母亲患有至少一种精神障碍,通过《精神障碍与统计手册》第五版评估儿童注意力及多动情况,去除孕期吸烟、喝酒等干扰因素后,孕期母亲患精神障碍种类越多,其子女 ADHD 相关症状得分越高^[6]。Sair 等^[7]应用汉密尔顿量表对 ADHD 患儿及其母亲的病例对照研究中,ADHD 组母亲量表平均分为 10.52,对照组仅有 2.14,即母亲患精神类疾病与后代 ADHD 息息相关。对挪威患者登记处的超过 114 000 名儿童的分析中,Logistic 回归显示孕期母体发热一次后代患 ADHD 的可能性增高 1.31 倍,发热两次或更多风险呈递进增高趋势^[8]。而孕期血清 C 反应蛋白水平的增高则与后代 ADHD 无明显关联^[9]。纳入 29 篇文献的 Meta 分析发现母体甲状腺功能亢进症与 ADHD 相关(OR=1.18),母亲甲状腺功能减退也与后代 ADHD 风险增加(OR=1.14)^[10]。Liu 等^[11]研究了 1997~2012 年在丹麦出生的儿童($n=961\ 202$)的出生队列,并随访到 2016 年底,其中 83 266 名(8.7%)儿童的父母患有哮喘,有 27 780 名(2.9%)

儿童被诊断为 ADHD, Cox 回归模型提示父母产前哮喘病史,则后代 ADHD 风险增加 1.56 倍,而哮喘发作次数与其并无明显关联。

瑞典一项纳入出生于 1990~2010 年儿童($n=2\ 047\ 619$)的队列研究中,随访至 2016 年 12 月,其中 1 149 354 名(5.6%)患有 ADHD,在调整母亲年龄、吸烟、情绪障碍、家庭收入等 Cox 模型中,先兆子痫与 ADHD 的可能性增加相关(HR:1.15)^[12]。英国的研究也表明先兆子痫与后代 ADHD 风险增加近三倍有关^[13]。瑞典调查了全国医院就诊的父母患 1 型糖尿病的儿童 15 615 名,与父母未患 1 型糖尿病的儿童 1 380 829 名对比,其中,父母患 1 型糖尿病组其后代有 367(2.4%)名诊断为 ADHD,对照组则仅有 1.5% 诊断为 ADHD,与一般人群相比,父母诊断为 1 型糖尿病的后代患 ADHD 的风险高 1.29 倍^[14]。另一项纳入 15 篇相关文献的 Meta 分析中发现妊娠糖尿病与 ADHD 风险增高无明显相关^[15]。Böhm 等^[16]针对 2001~2002 年出生于爱尔兰的 13 192 名儿童,随访至 2008 年,总共有 1 069 名(7.9%)母亲患有妊娠高血压,166 名(1.2%)儿童被诊断为 ADHD。调整家庭收入、吸烟、饮酒等混杂因素后,母体妊娠高血压与异常 SDQ 评分风险之间存在小但不显著的关联(OR=1.22)。家族遗传性的 Logistic 回归分析显示父母双方有任何一方患有 ADHD,其后代发病概率明显增加,母亲有 ADHD 病史者概率更大^[17]。

1.3 孕期母体物质暴露 韩国一项通过问卷获取孕期二手烟暴露信息的病例对照研究中,结果显示 ADHD 组有 48.6% 有产后二手烟暴露,对照组仅有 30.37%;产前 ADHD 组二手烟暴露有 67.29%,对照组为 53.27%,均高于对照组,其中产后二手烟暴露与多动/冲动有更强关联^[18]。此外,受孕时父亲吸烟的 ADHD 患儿(35%)比例也明显高于正常儿童(23%)^[19]。另一项关于母体孕期吸烟的研究,其后代有 26.9% 的儿童具有 ADHD 相关症状及行为问题,高于吸入二手烟的 18%^[20]。Sundquist 等^[21]发现,与父母没有乙醇使用障碍的儿童相比,有乙醇使用障碍病史的父母后代 ADHD 升高 2.19 倍。

台湾针对 4 750 名新生儿的研究中,母亲在孕期使用对乙酰氨基酚与其子女患 ADHD 的可能性增加 33% 相关^[22]。另一项挪威的研究也发现母亲产前使用对乙酰氨基酚与 ADHD 之间存在剂量反应关系^[23]。而孕期接触糖皮质激素与后代患 ADHD 风险无关^[24]。一项纳入了 7 篇文献的 Meta 分析中,结果显示与孕期母亲未使用抗抑郁剂的儿

童相比,服用抗抑郁剂的儿童患 ADHD 的风险为 1.2~1.6 倍,其中三环类抗抑郁药物(1.1~1.8)高于 5-羟色胺再摄取抑制剂(0.91~1.66)及选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂(1.1~1.4)^[25]。Lemelin 等^[26]对加拿大 166 047 名儿童的研究中,其中 ADHD 患儿 25 454 名(15.3%),调整环境、孕期烟酒接触等混杂因素后,发现孕期暴露于 ADHD 药物与儿童 ADHD 风险增加 2 倍相关。丹麦一项全国性研究调查了 913 000 名儿童,发现产前接触抗癫痫药物 2-丙基戊酸盐与后代 ADHD 风险增加 50% 相关^[27],而其他药物,如拉莫三嗪,其后代则不存在 ADHD 显著风险^[28]。包含 1998~2014 年出生于丹麦的儿童($n=1\,056\,846$)队列研究中,随访至 2015 年底,期间被诊断为 ADHD 的儿童有 23 380 名(2.2%),与母亲未服用过激素避孕的儿童(0.2%)相比,受孕 3 个月前母亲使用激素避孕的儿童 ADHD 的 HR 升高 1.36,受孕前 3 个月内使用的 HR 升高 1.35,在受孕期间使用口服避孕激素产品的母亲后代患 ADHD 的 HR 为 1.88,使用非口服仅含孕激素产品的 HR 进一步增加;3 个月前使用为 1.90,孕前 3 个月内使用为 2.23,孕期使用为 3.10^[29]。即在受孕前或受孕期间使用任何类型的激素避孕药都会增加后代患 ADHD 的风险,非口服含孕激素产品的风险高于其他类型的激素避孕药。

2 ADHD 发病因素中围生期的相关研究

西班牙包含 168 名 ADHD 患儿及 310 名正常儿童的研究中,ADHD 组有 9 名(5.4%)有围生期缺氧病史,而对照组仅有 7 名(2.3%)儿童有缺氧病史^[30],围生期缺氧通过影响基因表达从而导致胎儿脑细胞及脑组织结构改变,使得儿童 ADHD 发病率增加。Le Ray 等^[31]研究了 1992~2000 年在瑞典出生的儿童($n=814\,420$)的出生队列,其中同胞兄弟姐妹 384 290 名,并跟踪到 2009 年底,调整混杂因素后,结果提示人群水平上,患有非溶血性黄疸的儿童患 ADHD 的比例增加了约 43%,溶血性黄疸则无明显关联。在兄弟姐妹比较中,新生儿黄疸与 ADHD 之间没有明确的关联($HR=1.03$)。也有其他研究报告了新生儿黄疸与 ADHD 之间的关联,RR 为 1.08~1.80^[32-34]。但新生儿黄疸与 ADHD 之间的关联是由黄疸本身造成的或者由家庭因素,如遗传或生活方式等,目前仍不清楚。另一项爱尔兰 573 名儿童(ADHD 患儿 44 名)的研究中也发现,出生 1 min Apgar 评分低于 7 分与儿童患 ADHD 的风险明显相关^[35]。Lipińska 等^[36]也有类似的观点。

挪威、澳大利亚基于人群的大样本研究都发现早产与 ADHD 风险之间存在关联,风险随着胎龄的降低而增加,其中,妊娠 33~37 周出生的儿童中,风险估计范围从 $HR=0.96$ 到 $RR=1.3$,而<29 周出生的儿童中,风险估计范围从 $OR=1.2$ 到 $RR=5.0$ ^[37-38]。而 Hanc 等^[39]对 ADHD 患儿 132 名及 146 名正常儿童的对照分析中,则发现 ADHD 患儿过期产(12.12%)较正常儿童(0.68%)常见。早产与过期产与 ADHD 相关可能是因为神经发育时间过少或迟缓、缺氧等,但这种关联也可能通过多种机制发挥作用。

3 ADHD 发病因素中学龄前期的相关研究

3.1 家庭因素 家庭氛围对 ADHD 患儿至关重要,研究发现不良的家庭环境会导致儿童的行为问题,一项调查发现,父母关系差与 ADHD 发病密切相关,父母关系不良易导致家庭冲突,而频繁的家庭冲突容易引发儿童的心理问题^[40]。张亚峰等^[41]对 16 篇($n_1=2\,167, n_2=2\,148$)涉及中国儿童 ADHD 相关危险因素的文章进行 Meta 分析,表明父母关系差($OR=1.90$)是 ADHD 的危险因素,良好的教养方式、核心家庭、母亲性格外向是儿童 ADHD 的保护因素。

Hegelund 等^[42]对哥本哈根出生于 1976~1996 年的儿童($n=9\,648, 51.3\%$ 男性)的研究中,追踪至 2013 年,期间有 205 名确诊为 ADHD,调整地区、父母年龄、父母精神病史等混杂因素之后,Cox 分析提示低和中等教育水平母亲的后代诊断 ADHD 的风险分别高 5.04 倍和 2.59 倍,中低教育水平父亲的后代分别高出 3.07 倍和 2.51 倍。而 Meta 分析发现,与教育水平较高的父亲的后代相比,教育水平较低的父亲的后代诊断 ADHD 的概率高 2.10 倍^[43]。对马鞍山市及土耳其的研究也都说明了同样的结果^[7,44]。另一项针对韩国 18 000 名儿童的全国性队列研究发现,家庭收入水平较低与 ADHD 发病率的增加有关^[45],瑞典也报告了类似的结果^[46]。

德国对 13 488 名儿童的研究中,其中 ADHD 患儿 660 名,发现与独生子女相比,有弟弟妹妹的儿童患 ADHD 的风险更高;有一个弟弟妹妹的儿童患 ADHD 的风险是 1.52[95%CI(1.05, 2.19)],有两个或更多弟弟妹妹的头生子女高出 1 倍。长子患 ADHD 的风险随着弟弟妹妹的数量而增加^[47]。另一项文献回顾中提示 ADHD 患儿的兄弟姐妹患病的可能性更高,其概率为 11.4~13.5,在这些兄弟姐妹中,ADHD 的发病率为 26%~45.2%^[48]。各种家庭因素对儿童的影响呈递进累积模式。

3.2 物质暴露 Huang 等^[49]对 9 项研究进行的 Meta 分析中,提示婴幼儿时期接触二手烟的儿童患 ADHD 的风险是未接触儿童的 1.6 倍,暴露于二手烟的儿童有轻微的行为问题风险($OR=1.33$),而与儿童同伴关系问题之间无明显关联($OR=1.14$)。埃及的研究也表明 ADHD 患儿有更多的二手烟暴露^[50]。一项韩国使用 ADHD 评定量表对 428 名 6~10 岁儿童的病例对照研究中,ADHD 组血铅水平的平均值为 1.65,高于对照组的 1.49,尿液中可替宁的水平也明显高于对照组(分别是 1.79、1.19)^[18]。

对德国儿童及青少年的横断面调查中发现,血清中高水平三碘甲腺原氨酸及低水平的促甲状腺激素与儿童 ADHD 密切相关^[51]。土耳其对 60 名 3~6 岁儿童($n=30$, ADHD)的研究中,具有轻微脑损伤(摔倒、交通事故等)的儿童精神症状全面量表总评分(21.36 ± 13.74)分,明显高于对照组(7.86 ± 7.01)分^[52]。台湾一项纳入 726 名患有低血糖症和 2 852 名无低血糖症的儿童和青少年的研究中,结果提示与无低血糖症的队列相比,有低血糖症的队列中 ADHD 的总发病密度明显增加($4.74/1\ 000$ 人年 *vs.* $1.65/1\ 000$ 人年),调整后的 HR 为 2.73。有过低血糖昏迷史的队列患 ADHD 的风险明显更高($HR=6.54, 95\%CI:1.89 \sim 22.7$)^[53]。

3.3 营养因素 孙桂香等^[54]对国内 17 项文献进行的 Meta 分析中,包括 ADHD 病例 2 177 例,对照 2 900 例,结果表明 ADHD 组儿童血清锌水平明显低于正常对照组($SMD=-1.33$),另两项研究也报告了类似的结果^[55-56]。而另一项围绕 Conners 父母问卷的研究中,多动评分与铁蛋白含量密切相关^[57],纳入 11 项研究的 Meta 分析中,其中在 1 196 名 ADHD 患儿中,血清铁蛋白水平较正常儿童低($SMD=-0.40$),而血清铁水平与 ADHD 之间没有明显相关性($SMD=-0.026$)^[58]。对就诊于苏州儿童医院的 195 名 ADHD 患儿的研究中,提示 ADHD 组血清维生素 D 水平低于正常儿童^[59],对于广东及北京市儿童的相关研究也显示相似的结果^[60-61],王媛媛等^[62]对 8 篇包含 ADHD 患儿 2 279 名的文献进行的 Meta 分析中,其中 ADHD 组血清 25(OH)D 较对照组低 $6.5\ \mu g/L$ ($WMD=-6.52, 95\%CI:-8.40 \sim -4.64$)。血铜的浓度则与 ADHD 无明显联系^[63],Skalny 等^[64]也发现 Cu/Zn 的与其相关度更高。各个研究对元素与 ADHD 关系的研究结果都有不一致的表现,这可能由研究人群、接受的治疗、摄入量等的不可控因素导致,对于

此类营养元素缺乏的患儿,治疗首选补充微量元素,但有关补充各种要素的证据研究十分缺乏,可作为日后研究的重点。

综上所述,母体孕期相关危险因素主要有孕期父母年龄,受孕前母体肥胖、孕期母亲罹患精神障碍、发热、甲状腺功能异常、先兆子痫、糖尿病及哮喘等,此外,孕期二手烟暴露、药物的服用均与 ADHD 发病相关;围生期有缺氧病史、早产等也与其相关;学龄前期物质暴露、父母受教育水平低、家庭收入低、教养方式不合理、轻微脑损伤等均为 ADHD 相关危险因素。针对以上高危因素,加强孕期保健、避免不良物质接触、构建和谐的家庭关系保持孕期好心境、避免学龄前儿童脑功能损害及相关物质暴露、治疗原发病等措施均是降低儿童及青少年 ADHD 发病率的必要举措,ADHD 的发病是由多因素共同作用的结果,从多角度审视 ADHD 的发生是亟须面对的。目前,对儿童及青少年 ADHD 的关注和研究越来越多,未来在理解和预防 ADHD 方面仍有很大进步空间。

参考文献

- [1] Singh A, Yeh CJ, Verma N, et al. Overview of Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Young Children[J]. Health Psychol Res, 2015, 3(2): 2115.
- [2] Wang T, Liu K, Li Z, et al. Prevalence of attention deficit/hyperactivity disorder among children and adolescents in China: a systematic review and meta-analysis[J]. BMC Psychiatry, 2017, 17(1): 32.
- [3] Banerjee TD, Middleton F, Faraone SV. Environmental risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder[J]. Acta Paediatr, 2007, 96(9): 1269-1274.
- [4] Min X, Li C, Yan Y. Parental age and the risk of ADHD in offspring: a systematic review and meta-analysis[J]. Int J Environ Res Public Health, 2021, 18(9): 4939.
- [5] Andersen CH, Thomsen PH, Nohr EA, et al. Maternal body mass index before pregnancy as a risk factor for ADHD and autism in children[J]. Eur Child Adolesc Psychiatry, 2018, 27(2): 139-148.
- [6] Vizzini L, Popovic M, Zugna D, et al. Maternal anxiety, depression and sleep disorders before and during pregnancy, and preschool ADHD symptoms in the NINFEA birth cohort study[J]. Epidemiol Psychiatr Sci, 2019, 28(5): 521-531.
- [7] Şair YB, Sevinçok D, Kutlu A, et al. The affective temperament traits and pregnancy-related depression in mothers may constitute risk factors for their children with attention deficit and hyperactivity disorder[J]. J Obstet Gynaecol, 2020, 40(8): 1079-1084.
- [8] Gustavson K, Ask H, Ystrom E, et al. Maternal fever during pregnancy and offspring attention deficit hyperactivity disorder

- der[J]. *Sci Rep*,2019,9(1):9519.
- [9] Chudal R,Brown AS,Gyllenberg D,et al. Maternal serum C-reactive protein (CRP) and offspring attention deficit hyperactivity disorder(ADHD)[J]. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2020,29(2):239-247.
- [10] Ge GM,Leung MTY,Man KKC,et al. Maternal thyroid dysfunction during pregnancy and the risk of adverse outcomes in the offspring:a systematic review and meta-analysis[J]. *J Clin Endocrinol Metab*,2020,105(12):dgaa555.
- [11] Liu X,Dalsgaard S,Munk-Olsen T,et al. Parental asthma occurrence,exacerbations and risk of attention-deficit/hyperactivity disorder[J]. *Brain Behav Immun*,2019,82:302-308.
- [12] Maher GM,Dalman C,O'Keeffe GW,et al. Association between preeclampsia and attention-deficit hyperactivity disorder;a population-based and sibling-matched cohort study[J]. *Acta Psychiatr Scand*,2020,142(4):275-283.
- [13] Dachew BA,Scott JG,Mamun A,et al. Pre-eclampsia and the risk of attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring: Findings from the ALSPAC birth cohort study[J]. *Psychiatry Res*,2019,272:392-397.
- [14] Ji J,Chen T,Sundquist J,et al. Type 1 diabetes in parents and risk of attention deficit/hyperactivity disorder in offspring:a population-based study in Sweden[J]. *Diabetes Care*,2018,41(4):770-774.
- [15] Rowland J,Wilson CA. The association between gestational diabetes and ASD and ADHD:a systematic review and meta-analysis[J]. *Sci Rep*,2021,11(1):5136.
- [16] Böhm S,Curran EA,Kenny LC,et al. The effect of hypertensive disorders of pregnancy on the risk of ADHD in the offspring[J]. *J Atten Disord*,2019,23(7):692-701.
- [17] Agha SS,Zammit S,Thapar A,et al. Are parental ADHD problems associated with a more severe clinical presentation and greater family adversity in children with ADHD[J]? *Eur Child Adolesc Psychiatry*,2013,22(6):369-377.
- [18] Joo H,Lim MH,Ha M,et al. Secondhand smoke exposure and low blood lead levels in association with attention-deficit hyperactivity disorder and its symptom domain in children;a community-based case-control study[J]. *Nicotine Tob Res*, 2017,19(1):94-101.
- [19] Biederman J,Fitzgerald M,Spencer TJ,et al. Is paternal smoking at conception a risk for ADHD? A controlled study in youth with and without ADHD[J]. *J Atten Disord*,2020, 24(11):1493-1496.
- [20] Minatoya M,Araki A,Itoh S,et al. Prenatal tobacco exposure and ADHD symptoms at pre-school age:the Hokkaido Study on Environment and Children's Health[J]. *Environ Health Prev Med*,2019,24(1):74.
- [21] Sundquist J,Sundquist K,Ji J. Autism and attention-deficit/hyperactivity disorder among individuals with a family history of alcohol use disorders[J]. *Elife*,2014,3:e02917.
- [22] Chen MH,Pan TL,Wang PW,et al. Prenatal exposure to acetaminophen and the risk of attention-deficit/hyperactivity disorder;a nationwide study in Taiwan[J]. *J Clin Psychiatry*, 2019,80(5):18m12612.
- [23] Ystrom E,Gustavson K,Brandlistuen RE,et al. Prenatal Exposure to Acetaminophen and Risk of ADHD[J]. *Pediatrics*, 2017,140(5):e20163840.
- [24] Laugesen K,Byrjalsen A,Frøsløv T,et al. Use of glucocorticoids during pregnancy and risk of attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring:a nationwide Danish cohort study [J]. *BMJ Open*,2017,7(9):e016825.
- [25] Uguz F. Maternal antidepressant use during pregnancy and the risk of attention-deficit/hyperactivity disorder in children: a systematic review of the current literature[J]. *J Clin Psychopharmacol*,2018,38(3):254-259.
- [26] Lemelin M,Sheehy O,Zhao JP,et al. Maternal ADHD medication use during pregnancy and the risk of ADHD in children:Importance of genetic predispositions and impact of using a sibling analysis[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*,2021, 44:66-78.
- [27] Christensen J,Pedersen L,Sun Y,et al. Association of prenatal exposure to valproate and other antiepileptic drugs with risk for attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring [J]. *JAMA Netw Open*,2019,2(1):e186606.
- [28] Vaccaro C,Shakeri A,Czaplinski E,et al. New-generation antiepileptic drugs during pregnancy and the risk of attention-deficit hyperactivity disorder:A scoping review[J]. *J Popul Ther Clin Pharmacol*,2020,27(4):e1-18.
- [29] Hemmingsen CH,Kjaer SK,Jezek AH,et al. Maternal use of hormonal contraception and risk of childhood ADHD;a nationwide population-based cohort study[J]. *Eur J Epidemiol*, 2020,35(9):795-805.
- [30] Roigé-Castellvi J,Morales-Hidalgo P,Voltas N,et al. Prenatal and perinatal factors associated with ADHD risk in school-children:EPINED epidemiological study[J]. *Eur Child Adolesc Psychiatry*,2021,30(3):347-358.
- [31] Le Ray I,Wang C,Almqvist C,et al. Neonatal jaundice,attention deficit hyperactivity disorder and familial effects: A Swedish register study with sibling analysis[J]. *Acta Paediatr*,2021,110(2):473-479.
- [32] Kuzniewicz M,Escobar GJ,Newman TB. No association between hyperbilirubinemia and attention-deficit disorder[J]. *Pediatrics*,2009,123(2):e367-368.
- [33] Jangaard KA,Fell DB,Dodds L,et al. Outcomes in a population of healthy term and near-term infants with serum bilirubin levels of $\geq$ 325 micromol/L ($\geq$ 19 mg/dL) who were born in Nova Scotia, Canada, between 1994 and 2000 [J]. *Pediatrics*,2008,122(1):119-124.
- [34] Hokkanen L,Launes J,Michelsson K. Adult neurobehavioral outcome of hyperbilirubinemia in full term neonates-a 30 year prospective follow-up study[J]. *Peer J*,2014,2:e294.
- [35] Schwenke E,Fasching PA,Faschingbauer F,et al. Predicting attention deficit hyperactivity disorder using pregnancy and birth characteristics[J]. *Arch Gynecol Obstet*,2018,298(5): 889-895.
- [36] Lipińska E,Słopeń A,Pytlińska N,et al. The role of factors

- associated with the course of pregnancy and childbirth in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) [J]. *Psychiatr Pol*, 2021, 55(3): 659-673.
- [37] Silva D, Colvin L, Hagemann E, et al. Environmental risk factors by gender associated with attention-deficit/hyperactivity disorder [J]. *Pediatrics*, 2014, 133(1): e14-22.
- [38] Halmøy A, Klungsøyr K, Skjærven R, et al. Pre- and perinatal risk factors in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder [J]. *Biol Psychiatry*, 2012, 71(5): 474-481.
- [39] Hanć T, Szwed A, Słopeń A, et al. Perinatal risk factors and ADHD in children and adolescents: a hierarchical structure of disorder predictors [J]. *J Atten Disord*, 2018, 22(9): 855-863.
- [40] 宗金莎, 李雪平. 亲子关系对 3-7 岁儿童问题行为的调查报告 [J]. *教育科学论坛*, 2013, 27(10): 77-79.
- [41] 张亚峰, 孙桂香. 儿童注意缺陷多动障碍家庭危险因素 Meta 分析 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2015, 17(7): 721-725.
- [42] Hegelund ER, Flensborg-Madsen T, Vassard D, et al. Parental socioeconomic position and risk of ADHD in offspring: a cohort study of 9648 individuals in Denmark 1976-2013 [J]. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2019, 28(5): 685-693.
- [43] Russell AE, Ford T, Williams R, et al. The association between socioeconomic disadvantage and attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): a systematic review [J]. *Child Psychiatry Hum Dev*, 2016, 47(3): 440-458.
- [44] Yan SQ, Cao H, Gu CL, et al. Potential interaction effect on attention-deficit/hyperactivity disorder between mother's educational level and preschoolers' dietary pattern [J]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*, 2018, 39(4): 464-468.
- [45] Choi Y, Shin J, Cho KH, et al. Change in household income and risk for attention deficit hyperactivity disorder during childhood: A nationwide population-based cohort study [J]. *J Epidemiol*, 2017, 27(2): 56-62.
- [46] Larsson H, Chang Z, D'Onofrio BM, et al. The heritability of clinically diagnosed attention deficit hyperactivity disorder across the lifespan [J]. *Psychol Med*, 2014, 44(10): 2223-2229.
- [47] Reimelt C, Wolff N, Hölling H, et al. Siblings and Birth Order Are They Important for the Occurrence of ADHD [J]? *J Atten Disord*, 2021, 25(1): 81-90.
- [48] Hidalgo-López C, Gómez-Álzate AM, García-Valencia J, et al. Risk of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) and Other Psychiatric Disorders in Siblings of ADHD Probands [J]. *Rev Colomb Psiquiatr (Engl Ed)*, 2019, 48(1): 44-49.
- [49] Huang A, Wu K, Cai Z, et al. Association between postnatal second-hand smoke exposure and ADHD in children: a systematic review and meta-analysis [J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2021, 28(2): 1370-1380.
- [50] Abdel Hamed NA, Hammad EEM, Salama RH, et al. Secondhand smoke as a risk factor for attention deficit hyperactivity disorder in children [J]. *Inhal Toxicol*, 2019, 31(11-12): 420-427.
- [51] Albrecht D, Ittermann T, Thamm M, et al. The association between thyroid function biomarkers and attention deficit hyperactivity disorder [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 18285.
- [52] Altun H, Altun İ. Risk of mild head injury in preschool children: relationship to attention deficit hyperactivity disorder symptoms [J]. *Childs Nerv Syst*, 2018, 34(7): 1353-1359.
- [53] Lin SY, Lin CL, Hsu WH, et al. Association of attention deficit hyperactivity disorder with recurrent hypoglycemia in type 1 diabetes mellitus [J]. *Pediatr Diabetes*, 2019, 20(2): 189-196.
- [54] 孙桂香, 王炳花, 张亚峰. 血清锌与儿童注意缺陷多动障碍关系的 Meta 分析 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2015, 17(9): 980-983.
- [55] Scassellati C, Bonvicini C, Faraone SV, et al. Biomarkers and attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analyses [J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2012, 51(10): 1003-1019.
- [56] Arnold LE, Hurt E, Lofthouse N. Attention-deficit/hyperactivity disorder: dietary and nutritional treatments [J]. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, 2013, 22(3): 381-402.
- [57] Oner O, Oner P, Bozkurt OH, et al. Effects of zinc and ferritin levels on parent and teacher reported symptom scores in attention deficit hyperactivity disorder [J]. *Child Psychiatry Hum Dev*, 2010, 41(4): 441-447.
- [58] Wang Y, Huang L, Zhang L, et al. Iron status in attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and Meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2017, 12(1): e0169145.
- [59] 沈玲, 蔡世忠, 季忆婷, 等. 注意缺陷多动障碍儿童血清维生素 D 水平分析 [J]. *右江民族医学院学报*, 2021, 43(3): 373-375.
- [60] 李海深, 卢金芳. 血清微量元素和维生素水平与儿童注意缺陷多动障碍关系分析 [J]. *医学理论与实践*, 2022, 35(12): 2092-2094.
- [61] 郭蕾蕾, 李静, 曾慧慧, 等. 注意缺陷多动障碍儿童血清维生素及微量元素营养水平分析 [J]. *当代医学*, 2021, 27(18): 112-115.
- [62] 王媛媛, 崔俊岭, 张会丰. 儿童 25 羟维生素 D 水平与注意缺陷多动障碍关系的系统评价和 Meta 分析 [J]. *中国循证儿科杂志*, 2018, 13(4): 248-252.
- [63] Yang R, Zhang Y, Gao W, et al. Blood levels of trace elements in children with attention-deficit hyperactivity disorder: results from a case-control study [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2019, 187(2): 376-382.
- [64] Skalný AV, Mazaletskaya AL, Ajsuvakova OP, et al. Serum zinc, copper, zinc-to-copper ratio, and other essential elements and minerals in children with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) [J]. *J Trace Elem Med Biol*, 2020, 58: 126445.

(收稿日期: 2023-05-26)

(本文编辑: 刘颖; 外审专家: 韩颖)