

· 临床研究 ·

# 辅助生殖技术对子代自闭症影响的 Meta 分析

肖巧红<sup>1</sup>, 徐梦瑶<sup>2</sup>, 史晓焯<sup>2</sup>, 王星龙<sup>2</sup>, 胡春卉<sup>3</sup>, 段鹏<sup>1</sup>

1. 湖北医药学院附属襄阳市第一人民医院妇产科, 湖北 襄阳 441000;

2. 湖北医药学院第四临床学院, 湖北 襄阳 441000;

3. 湖北医药学院附属襄阳市第一人民医院检验科, 湖北 襄阳 441000

**摘要:** **目的** 系统评价辅助生殖技术(ART)助孕与其子代自闭症发生的相关性。**方法** 计算机检索 PubMed、Web of Science、CBM、VIP 和 CNKI 数据库, 搜集自建库至 2022 年 4 月 1 日发表的有关 ART 子代自闭症的队列研究。由 4 名研究者独立筛选文献, 提取资料并使用纽卡斯尔-渥太华量表(NOS)评价文献质量后, 采用 Stata 15.1 软件进行 Meta 分析。**结果** 最终纳入 8 篇文献, 包括 335 507 例 ART 子代及 14 233 258 例自然受孕(NC)子代进行 Meta 分析。敏感性分析剔除 1 篇异质性较大的研究后, 结果显示与 NC 子代相比, ART 子代自闭症发生率显著增加[RR=1.06, 95%CI(1.01, 1.11), P<0.05]。亚组分析结果显示, 当数据来源于欧美[RR=1.06, 95%CI(1.01, 1.11), P=0.014], NOS 评分 7~9 分[RR=1.06, 95%CI(1.01, 1.11), P=0.022], ART 样本量>10 000[RR=1.06, 95%CI(1.01, 1.11), P=0.016], 校正因子个数大于 5[RR=1.06, 95%CI(1.01, 1.11), P=0.014]以及控制模型中母亲精神病史[RR=1.06, 95%CI(1.01, 1.11), P=0.022], ART 助孕后的子代自闭症风险高于 NC 子代。**结论** ART 可能会增加子代自闭症的发生风险, 但尚需更多设计严格的队列研究以增加证据的强度。

**关键词:** 辅助生殖技术; 子代; 自闭症; 队列研究; Meta 分析

**中图分类号:** R714.8 R749.94 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2023)05-0715-06

## Impacts of assisted reproductive technology on autism spectrum disorders in offspring: a Meta-analysis

XIAO Qiaohong\*, XU Mengyao, SHI Xiaoxuan, WANG Xinglong, HU Chunhui, DUAN Peng

\* Department of Obstetrics and Gynaecology, Xiangyang No. 1 People's Hospital Affiliated to Hubei University of Medicine, Xiangyang, Hubei 441000, China

Corresponding author: DUAN Peng, E-mail: meduanpeng@163.com

**Abstract: Objective** To systematically evaluate the relationship between assisted reproductive technology (ART) and autism spectrum disorders (ASD) in their offspring. **Methods** Systematic searches of PubMed, Web of Science, CBM, VIP, and CNKI databases were conducted to collect the cohort studies on ASD in ART progeny published from database establishment to April 1, 2022. After four independent reviewers screened the literature, extracted the data and assessed their quality with Newcastle-Ottawa scale (NOS), a Meta-analysis was performed using Stata 15.1 software. **Results** Finally, 8 articles were included to assess the risk of ASD in 335 507 offspring after ART (ART group) and 14 233 258 offspring of natural conception (NC group). After excluding one study with greater heterogeneity by sensitivity analysis, the incidence of child with ASD in ART group was significantly higher than that in NC group (RR=1.06, 95%CI 1.01-1.11, P<0.05). The stratified analysis showed that the risk of ASD in ART offspring was higher than that in NC offspring based on the subgroup analysis on the data from Europe and the United States (RR=1.06, 95%CI 1.01-1.11, P=0.014), Newcastle Ottawa scale (NOS) score 7-9 (RR=1.06, 95%CI 1.01-1.11, P=0.022), ART sample size of more than 10 000 participants (RR=1.06, 95%CI 1.01-1.11, P=0.016), correction factors of more than 5

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2023.05.016

基金项目: 国家自然科学基金(81901567); 湖北省“323”攻坚行动襄阳市第一人民医院重点专项(XYY2022-323)

通信作者: 段鹏, E-mail: meduanpeng@163.com

出版日期: 2023-05-20

( $RR=1.06$ , 95%  $CI$  1.01–1.11,  $P=0.014$ ) and corrected maternal psychiatric morbidity ( $RR=1.06$ , 95%  $CI$  1.01–1.11,  $P=0.022$ ). **Conclusions** Current evidence suggests that ART may increase the risk of autism in offspring, but more rigorous cohort studies need to be designed to increase the strength of the evidence.

**Keywords:** Assisted reproductive technology; Offspring; Autism spectrum disorders; Cohort study; Meta-analysis

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China(81901567); Key Special Project of Xiangyang No. 1 People's Hospital in Hubei "323" Campaign(XYY2022-323)

随着现代医学的进步,越来越多的夫妇通过辅助生殖技术(assisted reproductive technology, ART)解决了不孕不育问题。ART助孕是指采用促排卵药物、经阴道取卵、体外受精等辅助手段将人类配子早期发育转移至体外进行,随后再将胚胎移植到子宫内成功妊娠的技术<sup>[1-2]</sup>。随着ART技术迅猛发展和推广应用,ART是否会对子代发育和健康产生影响仍存在争议。有多项研究显示,ART子代多系统疾病(如自闭症、脑瘫、运动障碍、哮喘和癌症等)发生风险高于自然受孕(naturally conceived, NC)子代<sup>[3-7]</sup>。尤其是,Andreadou等<sup>[8]</sup>纳入8篇病例对照研究和7篇队列研究行Meta分析,发现ART子代自闭症发生风险高于NC子代。但是,最新一篇高质量队列研究证据发现ART助孕对其子代自闭症发生无影响<sup>[9]</sup>。因此,本研究对队列研究行Meta分析,分析ART与NC子代自闭症发生风险的差异性,发现ART助孕可增加其子代自闭症发生风险,为更深入认识ART安全性等方面提供了最新循证医学证据。

## 1 资料与方法

**1.1 文献检索策略** 计算机检索数据库,包括PubMed、Web of Science等英文数据库和中国生物医学数据库(CBM)、维普数据库(VIP)和中国知网数据库(CNKI)等中文数据库,搜集有关ART子代与NC子代自闭症发生风险的队列研究,检索时限均从建库至2022年4月1日。检索采用主题词与自由词相结合的方式,并根据各数据库特点进行调整。同时检索纳入研究的参考文献,以补充获取相关资料。中文检索词包括:辅助生殖、体外受精、胞浆内精子注射、胚胎移植、人工授精、自闭症、出生缺陷、神经发育、荟萃分析等;英文检索词包括:Assisted Reproductive、In Vitro Fertilization、IVF、Intracytoplasmic Sperm Injection、ICSI、Embryo Transfer(s)、Artificial Insemination、Autism、Autistic Disorder、Birth Defect(s)、Neurodevelopment、Meta。

**1.2 纳入和排除标准** 纳入标准:(1)研究类型为国内外公开发表的关于ART助孕与子代自闭症患者

的队列研究;(2)研究对象为ART子代确诊为自闭症的患者,种族、国籍、年龄和性别不受限制;(3)根据受孕方式不同分为ART受孕组和NC受孕组;(4)研究内容为涉及ART助孕与子代自闭症的关系,文章的原始资料提供的数据应足以计算相对危险度( $RR$ )及95% $CI$ ;(5)结局指标为子代自闭症的发生率。排除标准:(1)病例对照研究和横断面研究;(2)研究中受试者和参数等相关信息不完整或无法获取有效数据的研究;(3)文献类型为个案报道、会议摘要、综述、编辑信、非观察性研究以及重复报道或发表等其他类型的文献;(4)生育治疗方式不明的研究。

**1.3 文献筛选和资料提取** 由4名研究者独立筛选文献、提取资料并交叉核对。如有分歧,则通过讨论或与第三方协商解决。文献筛选时首先阅读文题,在排除明显不相关的文献后,进一步阅读摘要和全文以确定是否纳入。如有需要,通过邮件、电话联系原始研究作者获取未确定但对本研究非常重要的信息。资料提取内容包括第一作者、发表年份、国家、治疗方式、数据来源、随访时间、研究对象的基线特征、校正因素、效应值及可信区间等。

**1.4 纳入研究的偏倚风险评价** 由4名研究者独立评价纳入研究的偏倚风险,并交叉核对结果。偏倚风险评价采用纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle Ottawa Scale, NOS)进行评估,评分0~3分为低质量,4~6分为中等质量,7~9分为高质量,如有分歧通过协商及与通信作者取得共识和仲裁解决。

**1.5 统计学方法** 采用Stata 15.1软件分析数据。采用 $RR$ 和95% $CI$ 分析ART助孕与子代自闭症发生风险之间的关系。采用 $Q$ 检验和 $I^2$ 评估各研究间的异质性大小,若各研究间 $I^2 \leq 50\%$ ,则采用固定效应模型,如果 $I^2 > 50\%$ 则提示异质性较大,使用随机效应模型,并进一步采用敏感性分析、Meta回归分析探索异质性的来源。采用地区、随访时间、数据来源、NOS评分、ART样本量、ART类型、效应指标、校正因素个数、是否控制模型中亲代教育水平、孕期吸烟及母亲精神病史进行亚组分析。用漏斗图及Begg's检验、Egger's检验评估发表偏倚。 $P < 0.05$ 为

差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 文献筛选流程及结果 经过逐层筛选后,共纳入8篇队列研究的英文文献<sup>[9-16]</sup>,敏感性分析剔除1篇<sup>[11]</sup>异质性较大的研究后,最终纳入7篇队列研究的英文文献。文献筛选流程及结果见图1。

2.2 纳入文献的基本特征及质量评价 纳入文献的基本信息见表1,其中共包括ART子代335 507例,NC子代14 233 258例。运用NOS进行文献质量评价,所纳入文章中,3篇文献<sup>[13-15]</sup>质量中等(评分5~6分),其余5篇文献<sup>[9-12,16]</sup>为高质量文献(评分7~9分)。见表1。

### 2.3 Meta分析结果

2.3.1 ART子代自闭症发生风险 共纳入8个队列研究<sup>[9-16]</sup>,各研究结果间具有异质性( $P < 0.05$ ,  $I^2 = 90.7%$ ),采用随机效应模型分析,Meta分析结果显示ART与其子代自闭症的发生无明显关联性 [ $RR = 1.15$ ,  $95\%CI(0.95, 1.38)$ ,  $P > 0.05$ ] (图2A)。采用逐一剔除单个研究的方法进行敏感性分析,发现剔除Fountain等<sup>[11]</sup>文献对合并效应量的结果影响较大(图2B)。剔除Fountain等<sup>[11]</sup>文献后,共纳入7篇文献,发现各研究结果间无异质性 ( $I^2 = 0.00%$ ,  $P = 0.85$ ),本研究可选择固定效应模型进行Meta分析,结果显示ART与其子代自闭症的发生有关联性 [ $RR = 1.06$ ,  $95\%CI(1.01, 1.11)$ ,  $P < 0.05$ ] (图3A)。再对所纳入的7篇文献行敏感性分析,Meta分析结果较为稳定(图3B)。

2.3.2 亚组分析 按地区、随访时间、数据来源、NOS评分、ART样本量、辅助生殖技术方式、效应指标、校正因子个数以及是否控制模型中母亲精神病史进行

亚组分析,Meta分析结果显示,当数据来源于欧美 [ $RR = 1.06$ ,  $95\%CI(1.01, 1.11)$ ,  $P = 0.014$ ],随访时间大于8年 [ $RR = 1.06$ ,  $95\%CI(1.00, 1.12)$ ,  $P = 0.064$ ],数据来源于登记册 [ $RR = 1.06$ ,  $95\%CI(1.01, 1.11)$ ,  $P = 0.020$ ],NOS评分7~9 [ $RR = 1.06$ ,  $95\%CI(1.01, 1.11)$ ,  $P = 0.022$ ],ART样本量>10 000 [ $RR = 1.06$ ,  $95\%CI(1.01, 1.11)$ ,  $P = 0.016$ ],辅助生殖技术类型为ART [ $RR = 1.06$ ,  $95\%CI(1.01, 1.11)$ ,  $P = 0.014$ ],效应指标为HR [ $RR = 1.06$ ,  $95\%CI(1.01, 1.11)$ ,  $P = 0.014$ ],校正因子个数大于5 [ $RR = 1.06$ ,  $95\%CI(1.01, 1.11)$ ,  $P = 0.014$ ]以及控制模型中母亲精神病史 [ $RR = 1.06$ ,  $95\%CI(1.01, 1.11)$ ,  $P = 0.022$ ]时,ART均会增加子代自闭症发生风险。见表2。

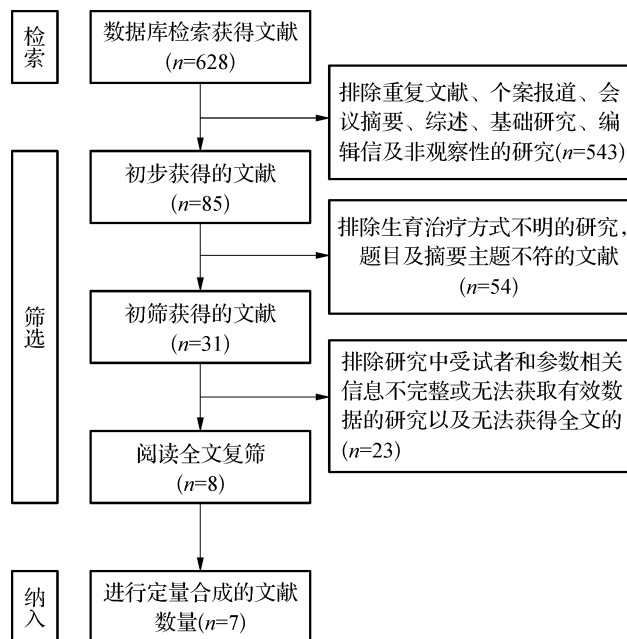


图1 文献筛选流程图

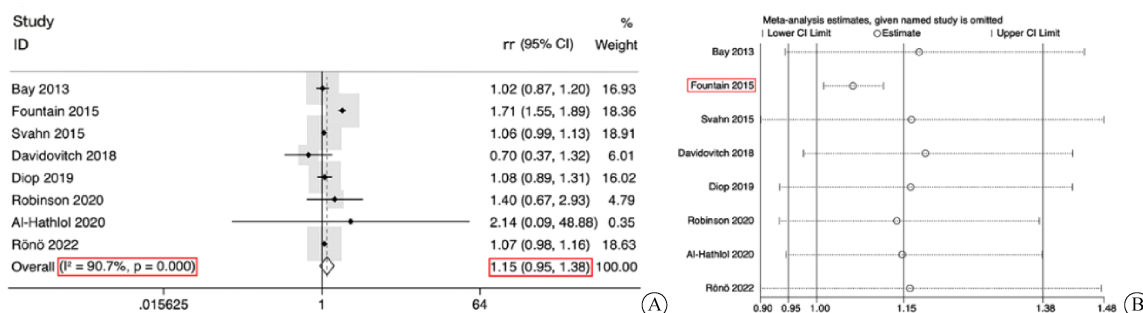
Fig. 1 Flow chart of literature screening

表1 纳入研究的基本信息及质量评价

Tab. 1 Basic information and quality assessment of the included studies

纳入研究	国家	ART类型/总数	数据来源	RR(95%CI)	随访年限(年)	调整因素	NOS评分
Bay 2013 <sup>[10]</sup>	丹麦	ART/33 139	登记册	1.02(0.87, 1.20)	8~17	③⑥⑦⑧⑩⑪⑬	9
Fountain 2015 <sup>[11]</sup>	美国	ART/48 865	登记册	1.71(1.55, 1.89)	10	②⑥⑩⑬	7
Svahn 2015 <sup>[12]</sup>	丹麦	ART/124 269	登记册	1.06(0.99, 1.13)	37	③④⑧⑩⑪⑬	8
Davidovitch 2018 <sup>[13]</sup>	以色列	IVF/975	登记册	0.70(0.38, 1.32)	14	②③⑥⑬⑯	5
Diop 2019 <sup>[14]</sup>	美国	ART/10 147	人群	1.08(0.89, 1.31)	12	②④⑤⑥⑦⑨⑪⑫⑬⑰⑱	6
Robinson 2020 <sup>[15]</sup>	美国	ART/684	人群	1.40(0.67, 2.93)	1.5~2	②③⑤⑥⑦⑬⑭⑮⑰⑲	6
Robinson 2020 <sup>[15]</sup>	美国	ICSI/440	人群	1.09(0.50, 2.39)	1.5~2	②③④⑤⑥⑦⑰⑲⑳	6
Al-Hathlol 2020 <sup>[16]</sup>	沙特阿拉伯	IVF/79	人群	2.14(0.11, 57.4)	8~16	—	9
Rönö 2022 <sup>[9]</sup>	丹麦、芬兰、瑞典、挪威	ART/116 909	登记册	1.07(0.98, 1.16)	7.8	①③⑦⑧⑩⑪⑬	9

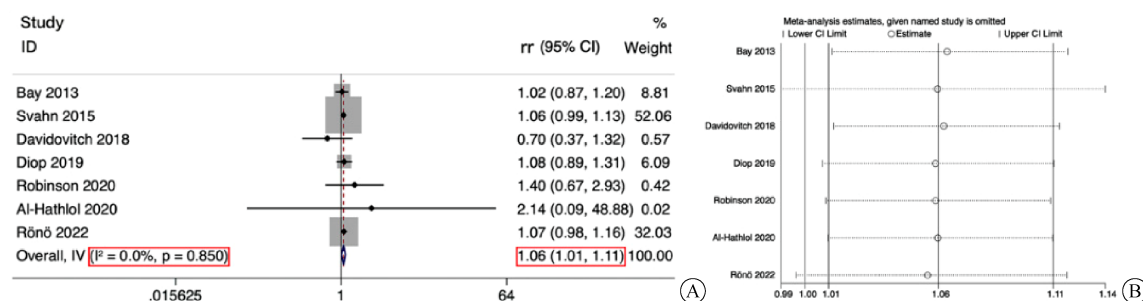
注:ART,人类辅助生殖技术;IVF,体外受精;ICSI,卵胞浆内单精子显微注射;NOS,文献质量评价量表;—,未报道。调整因素① 国家;② 种族;③ 母亲年龄;④ 父亲年龄;⑤ 婚姻状况;⑥ 教育水平;⑦ 孕妇吸烟;⑧ 父母精神障碍史;⑨ 高血压、糖尿病史;⑩ 婴儿出生年份;⑪ 胎次;⑫ 分娩方式;⑬ 婴儿性别;⑭ 婴儿出生体重;⑮ 胎龄;⑯ 出生指数;⑰ 保险;⑱ 产前护理;⑲ 臀位;⑳ 5 min Apgar评分;㉑ PCOS;㉒ 汤森指数。



注:A为森林图;B为敏感性分析。

图2 采用随机效应模型的8篇Meta分析

Fig. 2 Random effect model Meta-analyze of 8 included studies



注:A为森林图;B为敏感性分析。

图3 采用固定效应模型的7篇Meta分析

Fig. 3 Fixed effect model Meta-analyze of 7 included studies

表2 亚组分析结果

Tab. 2 Subgroup analysis results

亚组	纳入研究数	异质性检验结果		效应模型	Meta分析结果		Meta 回归 P 值	
		I <sup>2</sup> 值 (%)	P 值		RR (95% CI)	P 值		
地区	欧美	5 <sup>[9-10,12,14-15]</sup>	0.0	0.933	固定	1.06 (1.01, 1.11)	0.014	0.509
	西亚	2 <sup>[13,16]</sup>	0.0	0.495	固定	0.74 (0.40, 1.36)	0.329	
随访时间 (年)	0~8	3 <sup>[9,13,15]</sup>	8.9	0.334	固定	1.07 (0.98, 1.16)	0.132	0.724
	>8	4 <sup>[10,12,14,16]</sup>	0.0	0.932	固定	1.06 (1.00, 1.12)	0.064	
数据来源	普查	2 <sup>[15-16]</sup>	0.0	0.796	固定	1.43 (0.70, 2.94)	0.327	0.448
	登记册	5 <sup>[9-10,12-14]</sup>	0.0	0.751	固定	1.06 (1.01, 1.11)	0.020	
NOS 评分 (分)	0~6	3 <sup>[13-15]</sup>	9.1	0.333	固定	1.06 (0.89, 1.27)	0.528	0.997
	7~9	4 <sup>[9-10,12,16]</sup>	0.0	0.927	固定	1.06 (1.01, 1.11)	0.022	
ART 样本量 (例)	≤10 000	3 <sup>[13,15-16]</sup>	8.5	0.335	固定	0.96 (0.60, 1.54)	0.862	0.695
	>10 000	4 <sup>[9-10,12,14]</sup>	0.0	0.960	固定	1.06 (1.01, 1.11)	0.016	
ART 类型	IVF	2 <sup>[13,16]</sup>	0.0	0.495	固定	0.74 (0.40, 1.36)	0.329	0.297
	ART	5 <sup>[9-10,12,14-15]</sup>	0.0	0.933	固定	1.06 (1.01, 1.11)	0.014	
效应指标	HR	3 <sup>[9-10,12]</sup>	0.0	0.875	固定	1.06 (1.01, 1.11)	0.022	0.837
	RR	1 <sup>[13]</sup>	0.0	—	固定	0.70 (0.37, 1.32)	0.275	
	OR	3 <sup>[14-16]</sup>	0.0	0.734	固定	1.10 (0.91, 1.33)	0.313	
校正因素 (个)	0~5	2 <sup>[13,16]</sup>	0.0	0.495	固定	0.74 (0.40, 1.36)	0.329	0.873
	>5	5 <sup>[9-10,12,14-15]</sup>	0.0	0.933	固定	1.06 (1.01, 1.11)	0.014	
控制模型中亲代的教育水平	是	4 <sup>[10,13-15]</sup>	0.0	0.513	固定	1.04 (0.92, 1.17)	0.548	0.719
	否	3 <sup>[9,12,16]</sup>	0.0	0.895	固定	1.06 (1.01, 1.12)	0.019	
控制模型中孕期吸烟	是	4 <sup>[9-10,14-15]</sup>	0.0	0.841	固定	1.06 (0.99, 1.14)	0.078	0.873
	否	3 <sup>[12-13,16]</sup>	0.0	0.407	固定	1.06 (0.99, 1.13)	0.107	
控制模型中母亲精神病史	是	3 <sup>[9-10,12]</sup>	0.0	0.875	固定	1.06 (1.01, 1.11)	0.022	0.983
	否	4 <sup>[13-16]</sup>	0.0	0.495	固定	1.06 (0.89, 1.27)	0.511	

2.4 发表偏倚 漏斗图基本呈对称分布 (Begg's test,  $P=0.548$ ; Egger's test,  $P=0.921$ ), 提示不存在明显的发表偏倚。见图 4。

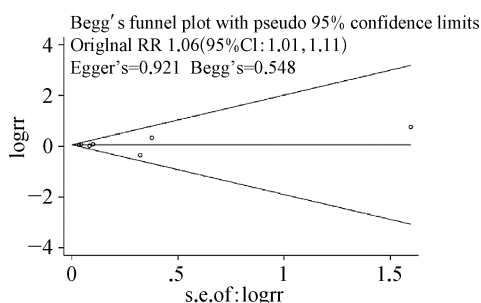


图 4 漏斗图检测发表偏倚  
Fig. 4 Funnel chart test for publication bias

### 3 讨论

最近的研究报告显示, 自闭症患病率超过 2%, 已成为全球严重的公共健康问题<sup>[17]</sup>。ART 子代自闭症与遗传、内分泌、围生因素 (早产、低出生体重) 以及各种环境因素 (父母年龄、文化程度、吸烟等) 有关<sup>[11,18-19]</sup>。其可能的发病机制为一系类易感基因降低了 ART 子代自闭症发病阈值, 各种环境内分泌物的干扰影响大脑性激素信号轴, 围生因素损伤特定的脑结构或脑功能, 导致大脑发育异常, 进而触发 ART 子代自闭症的发生, 而 ART 中相关操作, 如卵泡刺激激素的使用、配子胚胎的冷冻及解冻过程、技术中机械操作等都会对胚胎质量造成一定的影响, ICSI 助孕技术在逃避了自然选择优势卵泡的同时, 也可能对卵子造成损伤, 影响胚胎质量及子代健康。前期队列研究的 Meta 分析显示, ART 与自闭症的关联性存在不一致的结论<sup>[20-21]</sup>。

本 Meta 分析最终纳入了 7 项 ART 与子代自闭症发生风险相关的队列研究, 均为英文文献, NOS 文献质量评分均为中高质量文献 (评分结果  $\geq 5$  分)。结果表明, ART 可能与自闭症的发生存在相关性。亚组分析结果均显示 ART 与子代自闭症的发生相关, 其中当数据来源于欧美人群风险高于亚洲人群, 说明不同种族人群的 ART 与自闭症发生的相关程度可能不一致, 究其原因可能是不同地区研究对象的人口学特征 (如年龄、文化、收入和种族等) 不同, 并且不同地区的科研条件与水平也不一致所致。另外, 随访时间  $>8$  年的亚组各研究间 ART 子代自闭症发生风险也与整体一致, 这可能是因为随着随访周期的延长, 研究者们可以观察到更多患儿的自闭症结局, 导致 ART 与子代自闭症关联程度不一致。本研究中,

NOS 评分 7~9 分, ART 样本量  $>10\,000$  以及校正因子个数  $>5$  的 ART 子代自闭症发生风险更高, 这可能是由于大样本及高质量文献, 使得结果的可信度增高, 更多混杂因素的校正, 减小了选择性偏倚对结果的影响。许多研究表明, 亲代患有各种精神疾病 (如情绪障碍、精神分裂症、焦虑和人格障碍等) 的后代患自闭症的风险增加, 这与本研究中控制母亲精神疾病后观察到的子代自闭症风险增加是一致的<sup>[22]</sup>。对这些发现有许多解释: (1) 自闭症和精神疾病可能有共同的病因<sup>[22-23]</sup>。(2) 患有精神障碍的父母与子女之间的互动可能较差<sup>[22]</sup>。(3) 表观遗传学的改变, 包括 DNA 甲基化和组蛋白改变<sup>[24]</sup>。(4) 精神障碍患者可能有更大的共病药物使用机会<sup>[25]</sup>。(5) 精神障碍与更高的出生缺陷风险有关<sup>[26]</sup>。

本研究的局限性: (1) 本研究纳入的文献数目少, 且均为英文文献, 可能存在语种偏倚; (2) 纳入资料均为公开数据, 文献检索可能不全; (3) 本研究未把父母双方的不孕因素及子代胎数纳入分析; (4) 未对 ASD 检测时间进行统一, 可能存在 ART 助孕的患者较 NC 的检出率更高。

综上所述, ART 治疗可增加子代自闭症的发生风险。由于纳入研究的数量有限, 这一结论仍需更多高质量、多中心、前瞻性研究进一步验证及探讨。

利益冲突 无

### 参考文献

- [1] Okhovati M, Zare M, Zare F, et al. Trends in global assisted reproductive technologies research: a scientometrics study [J]. *Electron Physician*, 2015, 7(8): 1597-1601.
- [2] 黄巧瑶, 梁晓, 游慧娴, 等. 不同辅助生殖技术助孕后的妊娠状况的调查分析 [J]. *中国优生与遗传杂志*, 2022, 30(2): 259-264. Huang QY, Liang X, You HX, et al. Investigation of pregnancy status after different pregnancy assisted reproductive techniques [J]. *Chin J Birth Heal & Hered*, 2022, 30(2): 259-264.
- [3] Zheng Z, Chen LT, Yang TB, et al. Multiple pregnancies achieved with IVF/ICSI and risk of specific congenital malformations: a meta-analysis of cohort studies [J]. *Reprod Biomed Online*, 2018, 36(4): 472-482.
- [4] Hansen M, Greenop KR, Bourke J, et al. Intellectual disability in children conceived using assisted reproductive technology [J]. *Pediatrics*, 2018, 142(6): e20181269.
- [5] Farhi A, Glasser S, Gabis LV, et al. How are they doing? Neurodevelopmental outcomes at school age of children born following assisted reproductive treatments [J]. *J Child Neurol*, 2021, 36(4): 262-271.
- [6] Sánchez-Soler MJ, López-González V, Ballesta-Martínez MJ, et al. Assessment of psychomotor development of Spanish children up to 3

- years of age conceived by assisted reproductive techniques: prospective matched cohort study [J]. *An Pediatr (Engl Ed)*, 2020, 92(4): 200-207.
- [7] Djuwantono T, Aviani JK, Permadi W, et al. Risk of neurodevelopmental disorders in children born from different ART treatments: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Neurodev Disord*, 2020, 12(1): 33.
- [8] Andreadou MT, Katsaras GN, Talimtzis P, et al. Association of assisted reproductive technology with autism spectrum disorder in the offspring: an updated systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Pediatr*, 2021, 180(9): 2741-2755.
- [9] Rönö K, Rissanen E, Bergh C, et al. The neurodevelopmental morbidity of children born after assisted reproductive technology: a Nordic register study from the Committee of Nordic Assisted Reproductive Technology and Safety group[J]. *Fertil Steril*, 2022, 117(5): 1026-1037.
- [10] Bay B, Mortensen EL, Hvidtjørn D, et al. Fertility treatment and risk of childhood and adolescent mental disorders: register based cohort study[J]. *BMJ*, 2013, 347: f3978.
- [11] Fountain C, Zhang YJ, Kissin DM, et al. Association between assisted reproductive technology conception and autism in California, 1997-2007[J]. *Am J Public Health*, 2015, 105(5): 963-971.
- [12] Svahn MF, Hargreave M, Nielsen TSS, et al. Mental disorders in childhood and young adulthood among children born to women with fertility problems[J]. *Hum Reprod*, 2015, 30(9): 2129-2137.
- [13] Davidovitch M, Chodick G, Shalev V, et al. Infertility treatments during pregnancy and the risk of autism spectrum disorder in the offspring[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2018, 86: 175-179.
- [14] Diop H, Cabral H, Gopal D, et al. Early autism spectrum disorders in children born to fertile, subfertile, and ART-treated women[J]. *Matern Child Health J*, 2019, 23(11): 1489-1499.
- [15] Robinson SL, Parikh T, Lin T, et al. Infertility treatment and autism risk using the Modified Checklist for Autism in Toddlers(M-CHAT)[J]. *Hum Reprod*, 2020, 35(3): 684-693.
- [16] Al-Hathlol K, Al-Obaid OM, Al-Gholaiqa TS, et al. School performance and long-term outcomes of very preterm children conceived via in vitro fertilization[J]. *JBRA Assist Reprod*, 2020, 24(1): 61-65.
- [17] Taylor MJ, Rosenqvist MA, Larsson H, et al. Etiology of autism spectrum disorders and autistic traits over time [J]. *JAMA Psychiatry*, 2020, 77(9): 936-943.
- [18] Windham GC, Lyall K, Anderson M, et al. Autism spectrum disorder risk in relation to maternal mid-pregnancy serum hormone and protein markers from prenatal screening in California[J]. *J Autism Dev Disord*, 2016, 46(2): 478-488.
- [19] Goisis A, Remes H, Martikainen P, et al. Medically assisted reproduction and birth outcomes: a within-family analysis using Finnish population registers[J]. *Lancet*, 2019, 393(10177): 1225-1232.
- [20] Liu L, Gao JW, He X, et al. Association between assisted reproductive technology and the risk of autism spectrum disorders in the offspring: a meta-analysis[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 46207.
- [21] Schieve LA, Drews-Botsch C, Harris S, et al. Maternal and paternal infertility disorders and treatments and autism spectrum disorder: findings from the study to explore early development[J]. *J Autism Dev Disord*, 2017, 47(12): 3994-4005.
- [22] Ayano G, Maravilla JC, Alati R. Risk of autistic spectrum disorder in offspring with parental mood disorders: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Affect Disord*, 2019, 248: 185-197.
- [23] Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Lee SH, Ripke S, et al. Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs[J]. *Nat Genet*, 2013, 45(9): 984-994.
- [24] Nardone S, Sams DS, Reuveni E, et al. DNA methylation analysis of the autistic brain reveals multiple dysregulated biological pathways [J]. *Transl Psychiatry*, 2014, 4(9): e433.
- [25] Assanangkornchai S, Edwards JG. Clinical and epidemiological assessment of substance misuse and psychiatric comorbidity[J]. *Curr Opin Psychiatry*, 2012, 25(3): 187-193.
- [26] Männistö T, Mendola P, Kiely M, et al. Maternal psychiatric disorders and risk of preterm birth[J]. *Ann Epidemiol*, 2016, 26(1): 14-20.

收稿日期: 2022-09-17 修回日期: 2022-11-06 编辑: 王海琴