

# 基于多变量孟德尔随机化的妊娠期糖尿病与注意力缺陷多动障碍因果关联研究

葛佳瑜, 胥泽文, 李爽, 丛显铸, 慕晓, 石福艳, 孔雨佳, 王素珍

山东第二医科大学公共卫生学院, 山东 潍坊 261053

**摘要:**目的 利用孟德尔随机化 (Mendelian randomization, MR) 方法, 探究妊娠期糖尿病 (Gestational diabetes mellitus, GDM) 与注意力缺陷多动障碍 (Attention Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD) 的因果关系, 为 ADHD 的发病风险提供遗传学证据支持。**方法** 基于全基因组关联分析 (Genome-Wide Association Study, GWAS) 汇总数据, 采用逆方差加权法 (inverse variance weighting, IVW)、MR-Egger 回归、加权中位数法 (Weighted Median, WM) 等五种方法进行 MR 分析, 使用 MR-Egger 回归检验、MR-PRESSO 检验、Cochran Q 检验和留一法进行敏感性分析。利用两样本 MR 分析和验证组分析, 探究 GDM 与 ADHD 之间的因果关系, 利用多变量孟德尔随机化 (Multivariable Mendelian Randomization, MVMR) 探究在调整了肥胖 (Obesity)、孤独症谱系障碍 (Autism Spectrum Disorder, ASD) 因素后 GDM 对 ADHD 直接、独立的因果效应。**结果** 两样本 MR 初步分析 ( $OR = 1.209$ ,  $95\% CI: 1.023 \sim 1.423$ ,  $P = 0.026$ ) 与两样本 MR 验证组分析 ( $OR = 1.030$ ,  $95\% CI: 1.006 \sim 1.055$ ,  $P = 0.015$ ) 均表明 GDM 与 ADHD 的发生存在正向因果关系, GDM 的风险增加会促使 ADHD 的风险增加。MVMR 分析结果表明, 在控制 Obesity 和 ASD 后, GDM 与 ADHD 仍然呈现因果关系 ( $OR = 1.030$ ,  $95\% CI: 1.008 \sim 1.054$ ,  $P = 0.008$ )。**结论** 本研究从遗传学角度证实了 GDM 与 ADHD 之间存在因果关系, 为今后的研究提供参考。

**关键词:** 妊娠期糖尿病; 注意力缺陷多动障碍; 孟德尔随机化; 因果效应

中图分类号: R714.2 文献标志码: A 文章编号: 1003-8507(2025)08-1345-10

DOI: 10.20043/j.cnki.MPM.202412050

## Causal association between gestational diabetes mellitus and attention deficit hyperactivity disorder based on multivariable Mendelian randomization

GE Jia-yu, XU Ze-wen, LI Shuang, CONG Xian-zhu, QI Xiao, SHI Fu-yan, KONG Yu-jia, WANG Su-zhen

School of Public Health, Shandong Second Medical University, Weifang, Shandong 261053, China

**Abstract: Objective** To investigate the causal relationship between gestational diabetes mellitus (GDM) and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) using Mendelian randomization to provide genetic evidence supporting the risk of developing ADHD. **Methods** Based on pooled data from genome-wide association analyses, MR analysis was conducted using five methods, including the inverse variance weighting method, MR-Egger regression, and the weighted median method. Sensitivity analyses were performed using the MR-Egger regression test, the MR-PRESSO test, the Cochran Q test, and the leave-one-out method. Two-sample MR analyses and validation group analyses explored the existence of a causal relationship between GDM and ADHD, while multivariate Mendelian randomization examined the direct, independent causal effect of GDM on ADHD after adjusting for factors such as obesity and autism spectrum disorder (ASD). **Results** The two-sample MR preliminary analysis ( $OR = 1.209$ ,  $95\% CI: 1.023 \sim 1.423$ ,  $P = 0.026$ ) and the validation group analysis ( $OR = 1.030$ ,  $95\% CI: 1.006 \sim 1.055$ ,  $P = 0.015$ ) indicated that GDM had a positive causal relationship with the risk of ADHD, suggesting that an increased risk of GDM contributing to a higher risk of ADHD. The results of MVMR analysis showed that GDM and ADHD still showed a causal relationship after controlling for Obesity and ASD ( $OR = 1.030$ ,  $95\% CI: 1.008 \sim 1.054$ ,  $P = 0.008$ ). **Conclusion** This study confirms the causal relationships between GDM, obesity, and ASD with ADHD from a genetic perspective, providing a reference for future research.

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81872719); 国家自然科学基金青年科学基金项目 (81803337); 山东省科技厅自然科学基金项目 (ZR2019MH034, ZR2023MH313)

作者简介: 葛佳瑜 (2000—), 女, 硕士在读, 研究方向: 流行病与卫生统计学

通信作者: 王素珍, E-mail: wangsz@sdsu.edu.cn

**Keywords:** Gestational diabetes mellitus; Attention Deficit Hyperactivity Disorder; Mendelian Randomization; Causal effect

注意力缺陷多动障碍 (Attention Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD) 是一种以注意力不集中、多动和冲动为特征的神经发育障碍,研究估计影响全球 5% 的儿童和青少年以及 2.5% 的成年人<sup>[1-2]</sup>。有研究表明,儿童 ADHD 患病可持续到青年时期,乃至成年期<sup>[3]</sup>,可能会引起认知缺陷、情绪障碍等问题,对患者的生活造成严重的影响。ADHD 的病因复杂多样,主要包括遗传因素,涉及常见和罕见的遗传变异。此外,多种环境因素和行为生活方式也可能增加患病风险<sup>[4]</sup>。在观察性研究中,ADHD 与肥胖 (Obesity)、孤独症谱系障碍 (Autism Spectrum Disorder, ASD) 之间存在显著关联且可能存在共病已被证实<sup>[5-6]</sup>。

妊娠期糖尿病 (Gestational diabetes mellitus, GDM) 是指妊娠期间发病或首次发现的葡萄糖耐量异常,该疾病的全球标准化患病率约为 14%,近年来呈逐渐上升趋势<sup>[7-8]</sup>。该病会对孕妇及其子代造成不良的健康影响,这些影响可能在短期内显现,也可能在长期内逐渐显现<sup>[9]</sup>。患者后代通常在胎儿期过度生长,出生时肥胖,且未来患肥胖、心血管和精神性疾病的风险也会增加<sup>[10-12]</sup>。有母婴队列研究显示,孕产妇妊娠期糖尿病与后代神经系统发育疾病的风险增加有关,包括 ADHD<sup>[13-14]</sup>。

目前国内外有关 GDM 与 ADHD 之间关系的研究较少,影响机制尚不明确,且因果关系难以确定。本研究基于孟德尔随机化 (Mendelian randomization, MR) 方法对二者的因果关系进行探究,该方法以其天然的随机分配优势,达到类似随机对照试验的效果<sup>[15]</sup>,在无法实施 RCT 时,是研究因果关系的较好备选方案,可以有效减少混杂因素的干扰。MR 方法的

核心,是采用单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNP) 作为工具变量 (instrumental variables, IV),借此探究暴露 GDM 与结局 ADHD 的因果关系。

## 1 资料与方法

**1.1 研究设计** 本研究主要分为三部分,第一部分采用两样本 MR 初步分析,探究 GDM 与 ADHD 的因果关系。第二部分更换数据库进行两样本 MR 验证组分析,以验证 GDM 与 ADHD 因果关系的稳健性。为了进一步得到 GDM 对 ADHD 直接、独立的因果效应,并更全面地探索 ADHD 的多因素因果机制,第三部分进行多变量孟德尔随机化 (Multivariable Mendelian Randomization, MVMR) 分析,从多个与 ADHD 相关的因素中筛选出肥胖和 ASD 两个与 ADHD 可能存在因果关系的变量将二者同时与 GDM 纳入暴露进行分析。

**1.2 数据来源** 本研究基于全基因组关联分析 (Genome-Wide Association Study, GWAS) 汇总数据。两样本 MR 初步分析的 GDM 和 ADHD 的数据均来自 IEU Open GWAS project 数据库,网址: <https://gwas.mrcieu.ac.uk/>。验证组分析的 GDM 与 ADHD 数据分别来自英国生物银行 UK Biobank 数据库<sup>[16]</sup>和精神病基因组学联盟 (Psychiatric Genomics Consortium, PGC)<sup>[17]</sup>,网址 <https://ipsych.dk/en/about-ipsych>。MVMR 中的 GDM 与两样本 MR 验证组分析的 GDM 来源一致,肥胖数据来自 FinnGen 芬兰数据库 R11 版本<sup>[18]</sup>,网址 <https://www.finnngen.fi/>。ASD 数据来自 PGC,见表 1。

表 1 样本数据集的 GWAS 数据汇总信息

Table 1 Summary information on GWAS data for the sample dataset

数据名称	GWAS ID	年份	研究人群	病例数	对照数	总样本量	SNP 数量
GDM	IEU; finn - b - GEST DIABETES	2021	欧洲	5 687	117 892	123 579	16 379 784
	UKB; Data - Field 4041	2021	欧洲	864	6 977	7 841	11 831 065
ADHD	IEU; ebi - a - GCST012597	2017	欧洲	4 945	16 246	21 191	7 392 559
	Catalog; GCST005362	2017	欧洲	14 154	17 948	32 102	7 594 197
Obesity	Finn; R11 Obesity	2024	欧洲	27 711	425 881	453 592	21 306 793
ASD	Catalog; GCST90275138	2023	欧洲	-	-	54 976	8 785 478

注:“-”为缺失数据。

**1.3 工具变量的筛选** 本研究根据 MR 的三大假设进行 IVs 筛选<sup>[15,19]</sup>,相关性假设 (假设一): IVs 与暴露强相关 (基因决定性性状); 独立性假设 (假设二): IVs 与混杂因素无关 (去除基因多效性); 排他性假设

(假设三): IVs 与结局无关 (不能通过其他路径导致结局),各变量间的对应关系见图 1。

①两样本 MR 初步分析以  $P < 5 \times 10^{-8}$  为过滤标准提取与 GDM 强相关的 SNPs。由于 UKB 数据库中

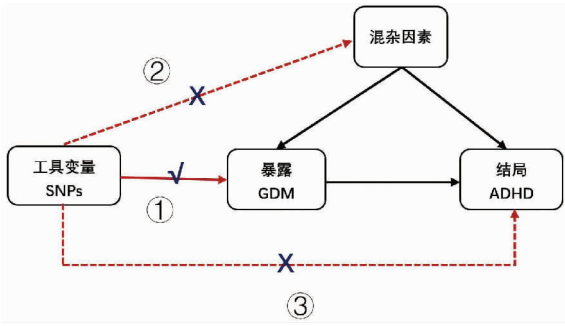


图 1 MR 三大假设

Fig. 1 Three main assumptions of MR

GDM 的样本量较少,故以该标准筛选到的工具变量数量极少,为选取足够的 SNPs 纳入分析,两样本 MR 验证组分析和 MVMR 分析将阈值扩大至  $5 \times 10^{-5}$ [20]。②连锁不平衡 (Linkage Disequilibrium, LD) 是指染色体上位于近邻位置的等位基因因遗传关联而表现出的非随机共现现象。在考虑代表暴露的遗传工具变量时,若两个高度相关的 SNP 能够同时代表暴露,则优选其一。LD 区域中 SNPs 的选择依据两个参数:关联性指标  $r^2$  和连锁不平衡区域的宽度(以 kb 为单位)。随着  $r^2$  的变小与区域宽度的变大,被去除的存在 LD 的 SNP 会越来越多,而最终剩下的工具变量会越来越少。本研究将两样本 MR 初步分析的 LD 设置为  $r^2 = 0.001$ ,区域宽度 = 10 000 kb;两样本 MR 验证组分析和 MVMR 分析的连锁不平衡设置为  $r^2 = 0.01$ ,区域宽度 = 5 000 kb。③F 统计量(公式 1)用来控制弱工具变量,以  $F > 10$  作为筛选标准[21]。其中  $N$  为样本量,  $R^2$  为工具变量解释的表型在总体中的方差,即工具变量对暴露的解释程度,  $k$  为 SNP 个数。  $R^2$  计算方法见公式 2,其中  $MAF$  为次要等位基因频率(minor allele frequency, MAF),  $\beta$  为 SNPs 对暴露的效应量,  $SD$  为标准差,计算方法见公式 3,其中  $SE$  为标准误,  $N$  为样本量。④通过 LDlink 网站(网址 <https://ldlink.nih.gov/>)检索与混杂因素相关的 SNPs 并手动剔除[22]。同时去除 DNA 链上序列在特定方向上对称的回文 SNP。

$$F = \left( \frac{N - k - 1}{k} \right) \left( \frac{R^2}{1 - R^2} \right) \quad (1)$$

$$R^2 = 2 \times (1 - MAF) \times MAF \times \frac{\beta^2}{SD^2} \quad (2)$$

$$SD = SE \times \sqrt{N} \quad (3)$$

**1.4 MR 方法及统计分析** 两样本 MR 中的“两样本”是指暴露 GDM 和结局 ADHD 分别来自两个独立的样本,一个用来确定 SNPs 与暴露 GDM 的关系,另一个用来确定 SNPs 与结局 ADHD 的关系,最终得到的效应值为 SNPs 对 GDM 的效应与 SNPs 对 ADHD

的效应之比。

MVMR 分析,能够在纳入多个暴露变量的情况下,同时控制其他变量对结局的影响,评估每个暴露变量与结局之间的独立因果效应[23]。该方法可以有效降低混杂因素带来的偏倚,进一步验证 GDM 与 ADHD 因果关系的稳健性,并揭示肥胖和 ASD 在 ADHD 发病中的作用。与两样本 MR 不同, MVMR 允许遗传变异与一个或多个暴露相关,即允许基因多效性存在。本研究的 MVMR 因果路径见图 2。

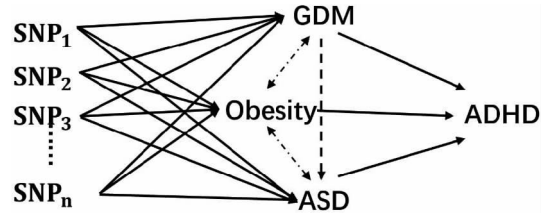


图 2 GDM、Obesity 和 ASD 三个暴露与结局 ADHD 的 MVMR 因果路径图

Fig. 2 MVMR causal pathway plots of the three exposures of GDM, Obesity and ASD with outcome ADHD

以逆方差加权(inverse variance weighting, IVW)法为主进行 MR 分析,估计因果效应[24]。MR - Egger 法、加权中位模型(Weighted Median, WM)、加权模型(Weighted mode)、简单模型(Simple mode)四种方法作为 IVW 方法的补充,以比值比(odds ratio, OR)评估 GDM 与结局 ADHD 之间的因果关系。双侧检验水准  $\alpha = 0.05$ 。

IVW 法能够有效整合多个工具变量的信息,被认为是最稳健的评估因果关系的方法。MR - Egger 法考虑截距项(即混杂因素的效应值)的存在,并可以评估多效性[25]。WM 法[26]通过计算 IVs 的效应估计的加权中位数来减少 IVs 的效应估计偏倚的影响。两样本 MR 与 MVMR 均采用 R 4.3.3 中 Mendelian Randomization 和 TwoSample MR 软件包进行。

**1.5 敏感性分析** 采用 MR - Egger 和 MR - PRESSO 法[27]进行基因多效性检验,检验水准  $\alpha = 0.05$ 。MR - Egger 法可以识别并调整水平多效性对效应估计的偏倚。MR - PRESSO 法通过检测和校正异常值 SNP 进一步验证结论是否稳健。Cochran Q 检验用于异质性检验,评估潜在异质性,检验水准  $\alpha = 0.05$ ,采用固定效应模型分析,反之,采用随机效应模型分析[28]。Leave - one - out 留一法分析评估 MR 对特定 SNP 的依赖性,该检验是通过逐个剔除每个 SNP 后,计算剩余 SNP 的合并效应,观察剔除某个 SNP 后结果是否发生变化[29]。

## 2 结果

**2.1 两样本 MR 初步分析结果** 通过提取与暴露 GDM 强相关的 SNP 并去除连锁不平衡,最终筛选到 4 个工具变量,  $F$  值在 32.1 ~ 67.0 之间,均  $> 10$ 。IVW 法结果显示 GDM 与 ADHD 的发生存在因果关系, GDM 是 ADHD 发生的危险因素 ( $OR = 1.209, P = 0.026 < 0.05$ )。5 种方法的分析结果见图 3,可视化

呈现见图 4,每个 SNP 对 ADHD 的因果效应见图 5。

异质性检验中 IVW 法的  $Q = 2.190, P = 0.533 > 0.05$ ,即不存在异质性,因此采用固定效应模型。多效性检验中 MR - Egger 法的回归截距接近 0,  $P = 0.813 > 0.05$ ; MR - PRESSO 法的  $\beta = 0.105, SD = 0.033, P = 0.549 > 0.05$ ,提示没有遗传多效性且不存在离群的 SNP。剔除某个 SNP 后的留一法结果见图 6。

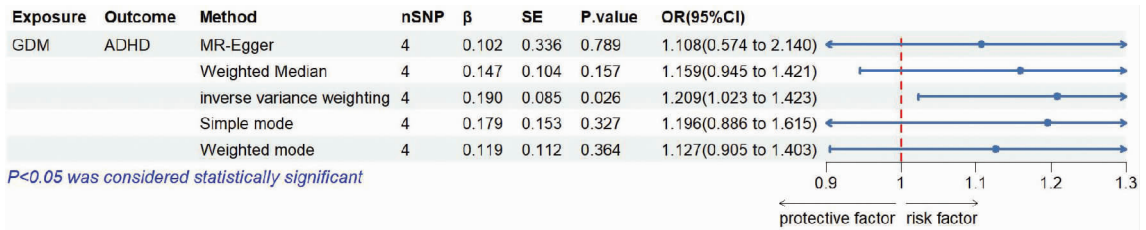


图 3 GDM 与 ADHD 的两样本 MR 初步分析

Fig. 3 Preliminary MR analysis of two samples of GDM and ADHD

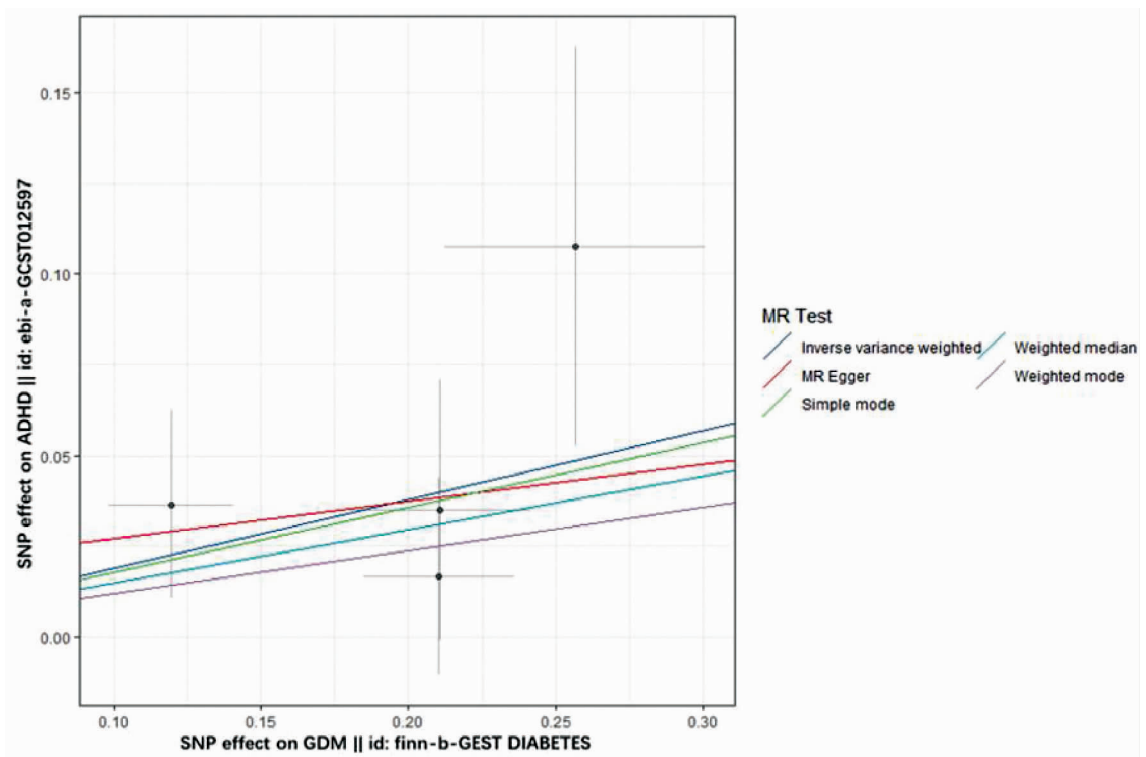


图 4 两样本 MR 初步分析散点图

Fig. 4 Scatterplot of two - sample MR preliminary analysis

**2.2 两样本 MR 验证组分析结果** 通过提取与暴露 GDM 强相关的 SNP 并去除连锁不平衡,最终筛选到 50 个 SNP。通过 LDlink 筛查出 5 个与 ADHD 有关的混杂因素 SNP 并剔除 ( $rs13333054, rs142780398, rs6735470, rs75910690, rs9874537$ ),同时剔除了 8 个回文 SNP ( $rs112827156, rs114221312, rs1687844,$

$rs1907734, rs274485, rs3737015, rs61414544, rs77281163$ ),最终得到 37 个 SNP 用于 MR 分析,见表 2。  $F$  值在 16.49 ~ 26.44 之间,均  $> 10$ 。IVW 法结果显示 GDM 与 ADHD 的发生存在因果关系, GDM 是 ADHD 发生的危险因素 ( $OR = 1.030, P = 0.015$ )。5 种方法的分析结果见图 7,可视化呈现见图 8,每个

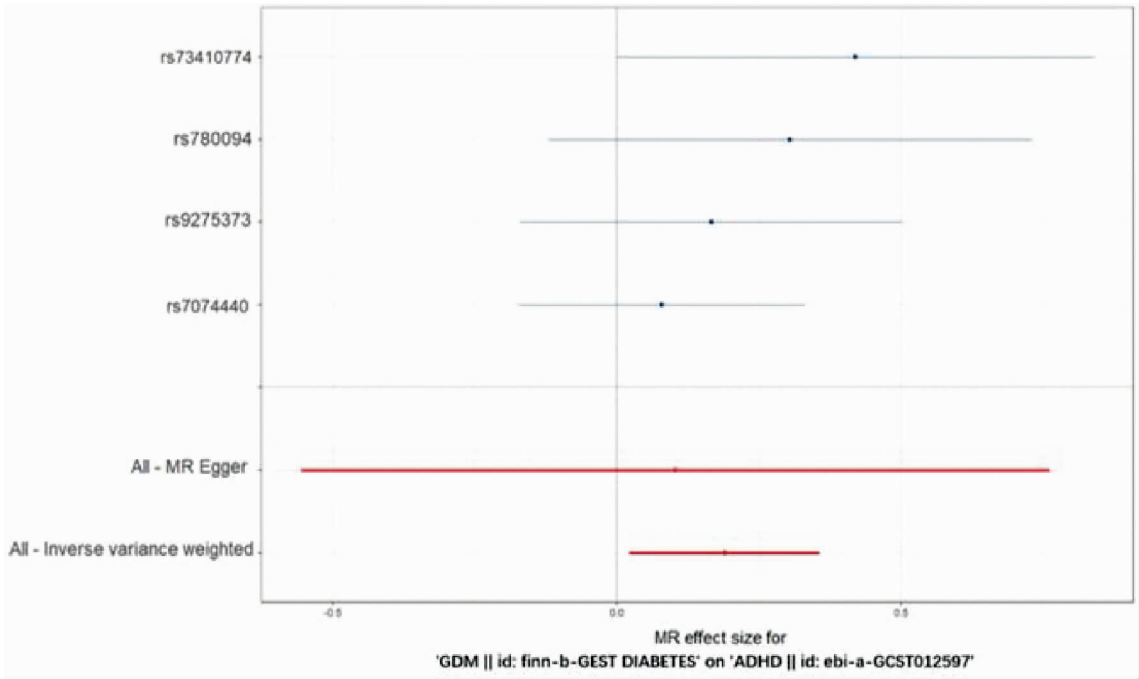


图 5 两样本 MR 初步分析森林图

Fig. 5 Forest plot of two - sample MR preliminary analysis

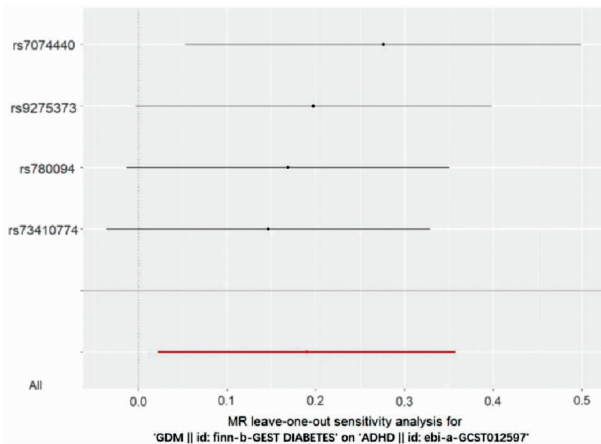


图 6 两样本 MR 初步分析留一法图

Fig. 6 Leave - one - out of two - sample MR preliminary analysis

SNP 对 ADHD 的因果效应见图 9。

异质性检验中 IVW 法的  $Q = 22.586, P = 0.960$

$> 0.05$ , 提示没有异质性, 因此采用固定效应模型。多效性检验中 MR - Egger 法的回归截距接近 0,  $P = 0.797 > 0.05$ , MR - PRESSO 法的  $\beta = 0.029, SD = 0.010, P = 0.963 > 0.05$ , 提示没有遗传多效性且不存在离群的 SNP。剔除某个 SNP 后的留一法结果见图 10。

**2.3 MVMR 分析结果** 采用 MVMR 分析方法, 以 GDM、肥胖和 ASD 三个变量为暴露, ADHD 为结局进行联合分析。最终得到 589 个 SNP。结果显示, 在控制肥胖和 ASD 的影响后, IVW 法得出的 GDM 与 ADHD 的因果关系仍然显著 ( $OR = 1.030, P = 8.23 \times 10^{-3}$ ), 表明 GDM 对 ADHD 的因果效应具有稳健性。与此同时, 肥胖 ( $OR = 1.033, P = 4.04 \times 10^{-3}$ ) 和 ASD ( $OR = 0.617, P = 5.11 \times 10^{-8}$ ) 与 ADHD 的因果关系也具有统计学意义, 见表 3。这表明 ADHD 的发生受多种因素的独立影响。

表 2 与 ADHD 相关的 SNPs

Table 2 SNPs related to ADHD

SNP	EA	OA	$\beta$ 值	SE	P 值	F 值
rs112485858	A	C	0.017	0.064	0.791	19.474
rs113947030	A	G	0.070	0.053	0.186	18.772
rs114406182	T	C	-0.003	0.043	0.943	19.166
rs116847631	C	T	0.036	0.024	0.136	26.446
rs11737203	G	A	0.007	0.019	0.729	17.550
rs12402318	T	C	0.021	0.020	0.286	16.954
rs13014907	T	C	-0.090	0.089	0.314	16.565
rs1321530	G	T	0.073	0.060	0.225	20.545

(续表)

SNP	EA	OA	$\beta$ 值	SE	P 值	F 值
rs138195044	A	G	0.015	0.040	0.712	22.719
rs144239028	T	C	0.009	0.084	0.919	19.694
rs144564570	A	C	0.106	0.067	0.114	16.609
rs149431593	T	C	0.052	0.055	0.345	16.974
rs1712427	C	T	-0.037	0.029	0.197	17.752
rs1776356	C	A	0.008	0.020	0.670	16.874
rs1940366	T	C	-0.013	0.018	0.485	18.167
rs2012241	A	C	0.028	0.024	0.234	17.538
rs2462452	G	A	-0.007	0.038	0.861	18.006
rs2555033	A	C	0.008	0.017	0.630	17.063
rs28829341	G	A	0.037	0.031	0.235	20.292
rs34329665	T	C	-0.023	0.019	0.240	17.306
rs34659031	A	C	0.001	0.021	0.967	16.933
rs4368621	A	G	-0.007	0.020	0.728	19.921
rs4461603	A	G	0.031	0.030	0.301	17.444
rs4492433	C	T	0.023	0.017	0.180	18.551
rs58956809	T	C	0.005	0.018	0.769	16.493
rs60058643	G	A	0.005	0.018	0.772	17.391
rs62277797	T	C	0.005	0.018	0.796	22.849
rs6585732	A	G	0.004	0.019	0.819	16.930
rs71645033	A	G	-0.013	0.019	0.507	22.324
rs72747793	C	T	-0.069	0.078	0.378	16.841
rs75910415	T	C	-0.026	0.060	0.662	17.829
rs77489099	T	C	-0.056	0.044	0.198	18.259
rs78299350	G	A	-0.055	0.047	0.244	17.641
rs78409576	C	T	-0.065	0.071	0.355	20.165
rs932726	T	C	0.004	0.021	0.861	19.493
rs9394878	A	G	-0.022	0.020	0.269	17.128
rs9507884	T	C	0.015	0.020	0.464	19.477

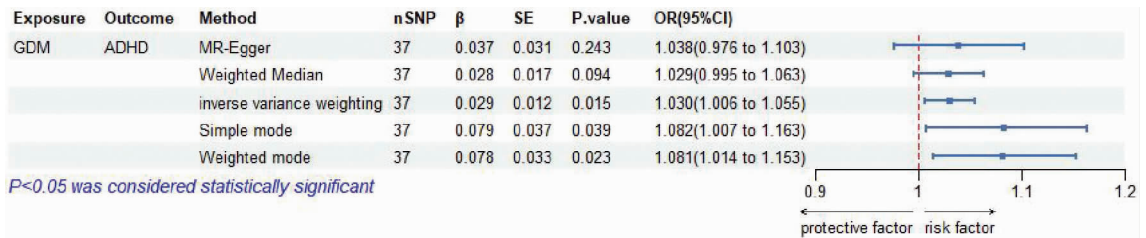


图 7 GDM 与 ADHD 的两样本 MR 验证组分析

Fig. 7 Two - sample MR validation group analysis of GDM and ADHD

表 3 不同暴露与结局 ADHD 的 MVMR

Table 3 MVMR of different exposures with outcome ADHD

暴露	$\beta$	SE	OR(95% CI)	P
GDM	0.030	0.011	1.030 ( 1.008 - 1.054 )	$8.23 \times 10^{-3}$
Obesity	0.032	0.011	1.033 ( 1.010 - 1.056 )	$4.04 \times 10^{-3}$
ASD	-0.483	0.089	0.617 ( 0.519 ~ 0.734 )	$5.11 \times 10^{-8}$

### 3 讨论

ADHD 作为儿童最常见的神经发育障碍,由于其症状在成年后持续存在,且易与其他心理疾病产生共患,近年来受学术界、公共卫生领域和制药公司的关注度持续上升<sup>[30]</sup>。本研究利用 MR 方法证实了 GDM

与 ADHD 的因果关系。一项 Meta 分析结果显示<sup>[31]</sup>, GDM 与儿童不良神经行为的发生有关,包括 ADHD 和 ASD,这与本研究结果基本一致。患有 GDM 的妇女发生先兆子痫、围产期死亡率和早产等不良产科结局的风险更大<sup>[32]</sup>,这可能会增加后代神经发育障碍的风险<sup>[33]</sup>。GDM 对胎儿神经发育的影响是多方面

的,涉及一系列复杂的生物学机制。首先,GDM 孕妇中普遍存在胰岛素抵抗,它会使孕妇血糖升高,引发

胎盘和胎儿代谢紊乱,尤其是在胎儿神经元的增殖、迁移和突触形成过程中。而胎儿脑内糖代谢水平异

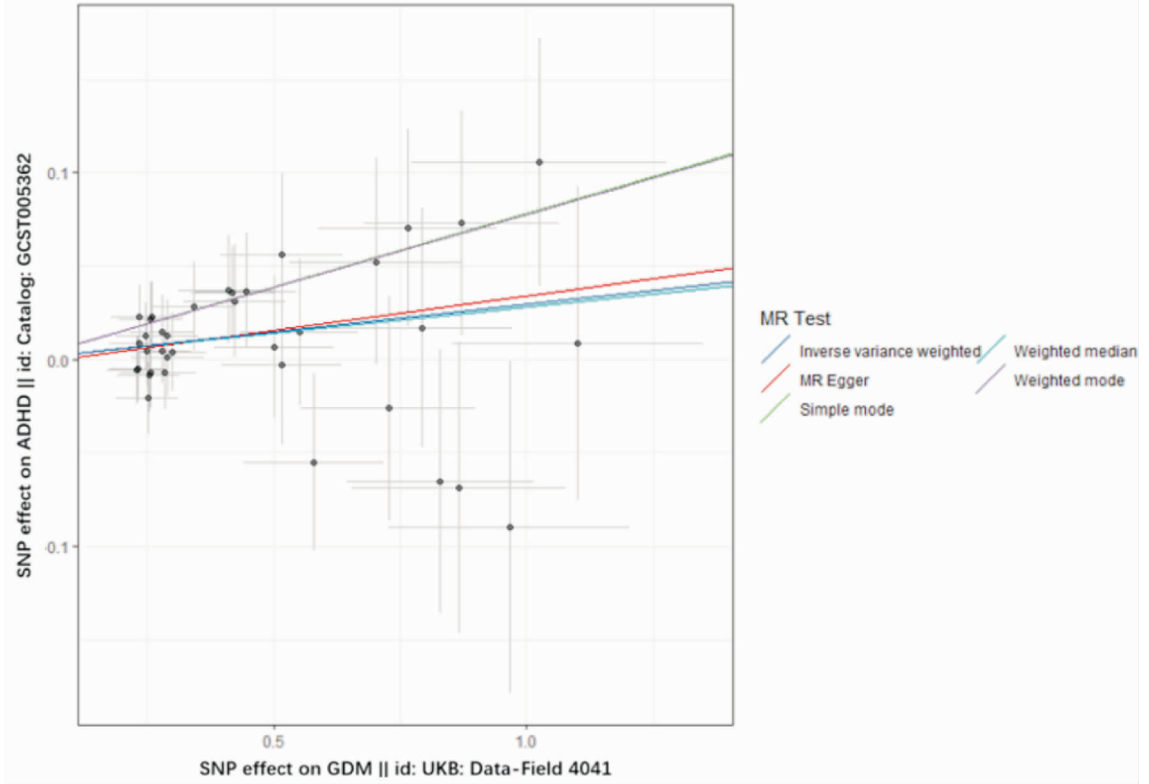


图 8 两样本 MR 验证组分析散点图

Fig. 8 Scatter plot of two - sample MR validation set analysis

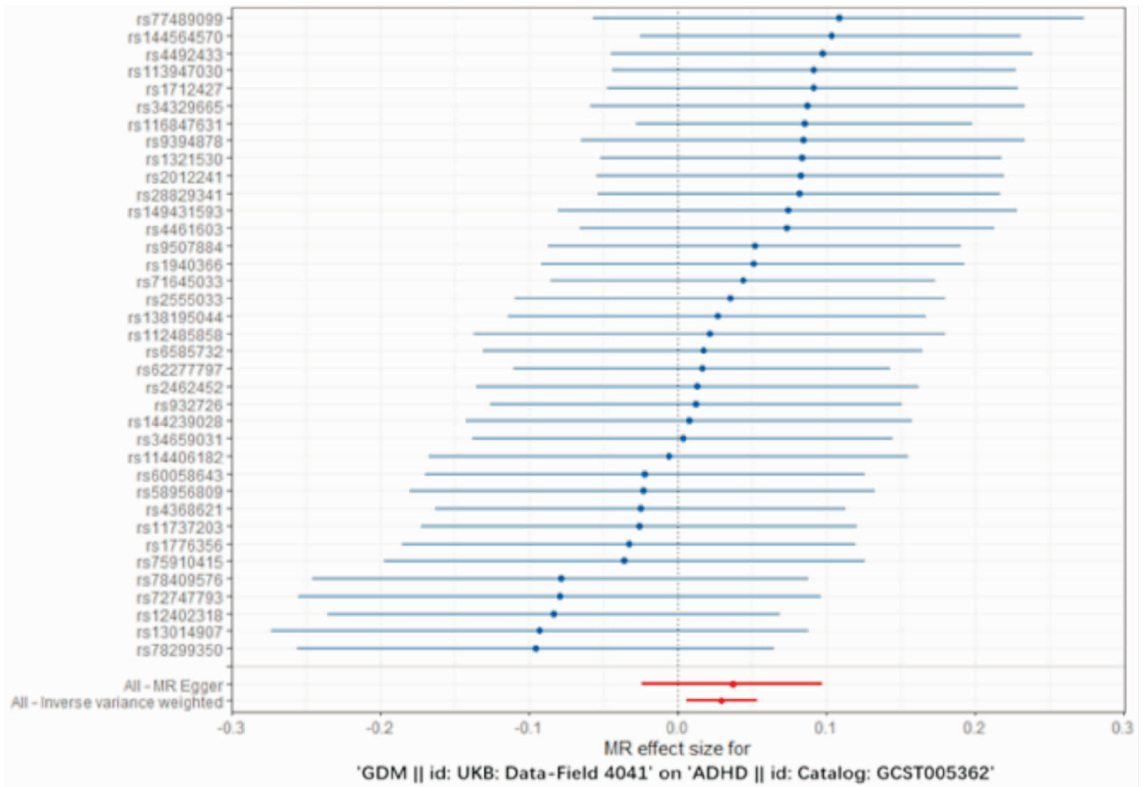


图 9 两样本 MR 验证组分析森林图

Fig. 9 Forest plot of two - sample MR validation set analysis

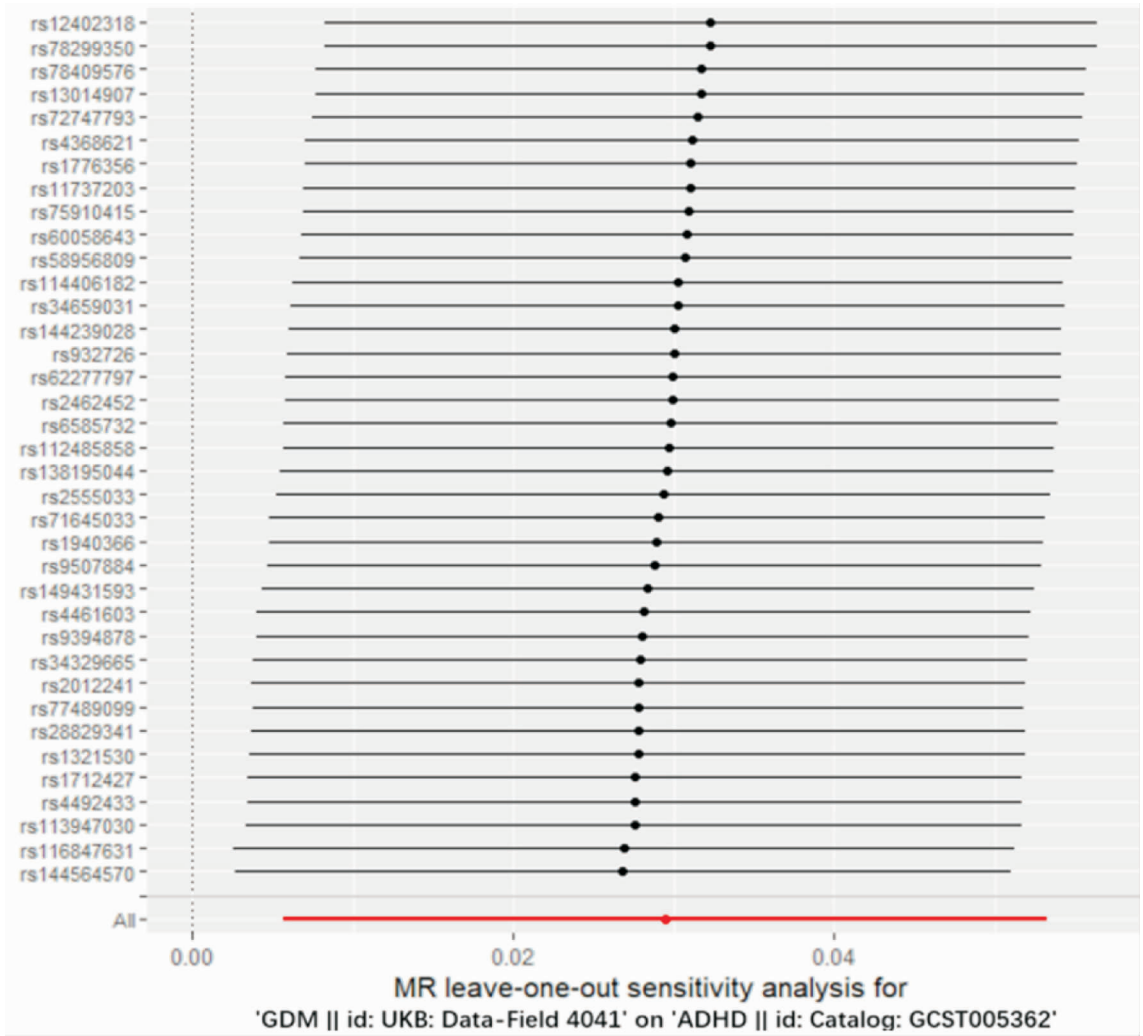


图 10 两样本 MR 验证组分析留一法图

Fig. 10 Leave - one - out of two - sample MR validation set analysis

常会促使神经系统发育缺陷<sup>[34]</sup>。氧化应激是 GDM 患者容易产生的一种体内氧化与抗氧化作用失衡状态, GDM 患者机体内复杂过量的活性氧种类会破坏细胞膜和 DNA, 使神经发育过程中的细胞损伤甚至死亡。也会使得胎儿前额叶皮层的结构和功能异常, 而前额叶皮层在注意力调节、执行功能和自我控制等 ADHD 发育异常的方面起到关键作用<sup>[35]</sup>。GDM 还会引起胎盘功能障碍, 随着胎盘血流的改变, 胎儿产生氧气不足。它通过破坏神经元的存活而损伤大脑发育, 抑制大脑皮层的正常生长<sup>[36]</sup>。慢性低度炎症是 GDM 的另一个并发症, 慢性炎症反应通过促炎因子的释放进入胎儿体内, 可能影响胎儿神经系统中的自我控制和情绪调节相关脑区<sup>[37]</sup>。这些都可能是 ADHD 疾病形成的重要生物学基础。有研究还调查了肥胖和社会经济地位作为 GDM 与神经发育障碍之间关系的效应调节因素的作用。肥胖在暴露于 GDM 后增加了 ASD<sup>[38]</sup> 和 ADHD<sup>[38-39]</sup> 的风险, 低社会经济地位已被证明会进一步增加暴露于 GDM 后患 ADHD

的风险。

一项跨国队列研究显示, 与未暴露的儿童相比, 怀孕期间患有糖尿病的母亲所生的孩子患 ADHD 的风险更高<sup>[40]</sup>, 但 GDM 与 ADHD 的关联可能不是因果关联。基于此, 本研究就 GDM 与 ADHD 的因果关系做出了阐述和佐证, 而对于 GDM 介导 ADHD 的因素没有进一步分析, 有学者从产科和新生儿并发症出发, 探究其中介作用<sup>[13]</sup>。由于 GDM 属于代谢系统疾病, 未来研究还可以从代谢组学的基因角度入手, 进一步深入探索血液、尿液代谢物对于二者是否存在直接或间接的中介机制。

与以往妊娠期糖尿病与注意力缺陷多动障碍的关联研究相比, 本研究具有以下优势。首先, 本研究利用 MR 法研究二者的因果关系, 一定程度上避免了传统流行病学研究中混杂因素和反向因果关系的干扰。第二, 研究中 GDM 汇总数据来自 UK Biobank 数据库, ADHD 的汇总数据来自精神病基因组学联盟 (PGC), 暴露和结局样本不重叠, 更能模拟理想的因

果试验环境,避免因果混淆。肥胖因素数据来自 FinnGen 数据库 R11 版本,数据新,样本量大,结果的准确性和可靠性更高。第三,本研究的研究设计较为缜密,从两样本 MR 初步分析到两样本 MR 验证组分析,再到 MVMR 排除 Obesity、ASD 两个混杂因素后得到 GDM 对 ADHD 直接且独立的因果效应,进一步深化了 GDM 与 ADHD 的因果推断,同时扩展了 ADHD 多因素分析的视角,强调了肥胖和 ASD 在 ADHD 因果研究中的影响,为更全面地理解 ADHD 的病因网络提供了新方向。从不同数据库验证了二者的因果关系,因果关系的稳健性高。

本研究的局限性表现在:一是 MR 本身的局限性,基于 GDM 与 ADHD 之间的线性关系假设得出结论,若二者实际存在非线性关系,则当前的线性 MR 模型可能无法准确捕捉因果效应,进而导致效应估计偏倚。二是本研究只能通过基因层面说明二者的因果关系。尽管两样本 MR 可以通过不同人群的数据来提高因果推断的稳健性,但在母亲-子代研究中,由于暴露变量来自母亲而结局变量关注子代,无法直接将母亲的基因作为工具变量来推断子代的健康结局。无法类比队列研究,实现母子群体的匹配。

尽管如此,本研究仍为妊娠期糖尿病和注意力缺陷多动障碍之间的因果关系提供了有力见解,为有 GDM 病史的母亲及其子代制定个体化的监测和干预计划,响应精准医学的治疗理念。同时在制定孕期管理政策时,帮助公共卫生部门将 GDM 纳入 ADHD 的高危因素考虑。未来研究可从二者的生物学机制入手,以新的研究方向揭示 GDM 如何影响胎儿大脑发育或神经系统功能,为 ADHD 的发病机制和靶向治疗开发产生推动作用。

**利益冲突声明** 本研究不存在任何利益冲突

## 参考文献

- [1] Polanczyk G, De lima MS, Horta BL, et al. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis[J]. *The American Journal of Psychiatry*, 2007, 164(6): 942-948.
- [2] Simon V, Czobor P, Bálint S, et al. Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis[J]. *The British Journal of Psychiatry: the Journal of Mental Science*, 2009, 194(3): 204-211.
- [3] Lara C, Fayyad J, De graaf R, et al. Childhood predictors of adult attention-deficit/hyperactivity disorder: results from the World Health Organization World Mental Health Survey Initiative [J]. *Biological Psychiatry*, 2009, 65(1): 46-54.
- [4] van Egmond - Fröhlich AW, Weghuber D, de Zwaan M. Association of symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder with physical activity, media time, and food intake in children and adolescents[J]. *PLoS One*, 2012, 7(11): e49781.

- [5] Cortese S, Angriman M, Maffei C, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and obesity: a systematic review of the literature[J]. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2008, 48(6): 524-537.
- [6] Cortese S, Angriman M. Attention-deficit/hyperactivity disorder, Iron deficiency, and obesity: is there a Link? [J]. *Postgraduate Medicine*, 2014, 126(4): 155-170.
- [7] Sweeting A, Wong J, Murphy HR, et al. A clinical update on gestational diabetes mellitus [J]. *Endocrine Reviews*, 2022, 43(5): 763-793.
- [8] Wang H, Li NH, Chivese T, et al. IDF diabetes Atlas: estimation of global and regional gestational diabetes mellitus prevalence for 2021 by international association of diabetes in pregnancy study group's criteria [J]. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2022, 183: 109050.
- [9] Zhang C, Catalano P. Screening for gestational diabetes [J]. *JAMA: the Journal of the American Medical Association*, 2021, 326(6): 487-489.
- [10] McIntyre HD, Catalano P, Zhang CL, et al. Gestational diabetes mellitus[J]. *Nature Reviews. Disease Primers*, 2019, 5(1): 47.
- [11] Buchanan TA, Xiang AH. Gestational diabetes mellitus [J]. *Journal of Clinical Investigation*, 2005, 115(3): 485-491.
- [12] Lowe WL Jr, Lowe LP, Kuang A, et al. Maternal glucose levels during pregnancy and childhood adiposity in the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Follow-up Study [J]. *Diabetologia*, 2019, 62(4): 598-610.
- [13] Chen S, Wang X, Lee BK, et al. Associations between maternal metabolic conditions and neurodevelopmental conditions in offspring: the mediating effects of obstetric and neonatal complications[J]. *BMC Medicine*, 2023, 21(1): 422.
- [14] Havdahl A, Wootton RE, Leppert B, et al. Associations between pregnancy-related predisposing factors for offspring neurodevelopmental conditions and 13parental genetic liability to Attention-Deficit/hyperactivity disorder, autism, and schizophrenia: the Norwegian Mother, Father and Child Cohort Study (MoBa)[J]. *JAMA Psychiatry*, 2022, 79(8): 799-810.
- [15] Larsson SC, Butterworth AS, Burgess S. Mendelian randomization for cardiovascular diseases: principles and applications [J]. *European Heart Journal*, 2023, 44(47): 4913-4924.
- [16] Sudlow C, Gallacher J, Allen N, et al. UK biobank: an open access resource for identifying the causes of a wide range of complex diseases of middle and old age [J]. *PLOS Medicine*, 2015, 12(3): e1001779.
- [17] Martin J, Walters RK, Demontis D, et al. A genetic investigation of sex bias in the prevalence of Attention-Deficit/hyperactivity disorder[J]. *Biological Psychiatry*, 2018, 83(12): 1044-1053.
- [18] Kurki MI, Karjalainen J, Palta P, et al. FinnGen provides genetic insights from a well-phenotyped isolated population [J]. *Nature*, 2023, 613(7944): 508-518.
- [19] Emdin CA, Khera AV, Kathiresan S. Mendelian randomization [J]. *JAMA: the Journal of the American Medical Association*, 2017, 318(19): 1925-1926.
- [20] Brion MJA, Shakhbazov K, Visscher PM. Calculating statistical power in Mendelian randomization studies [J]. *International Journal of Epidemiology*, 2013, 42(5): 1497-1501.

- Shandong province[J]. Chinese Journal of Public Health, 2021, 37(11): 1594 - 1596. (In Chinese)
- [12] 四川省人民政府办公厅. 四川省人民政府办公厅关于印发四川省防治慢性病中长期规划(2017—2025 年)的通知[EB/OL]. [2025 - 03 - 16]. <https://www.sc.gov.cn/10462/c103046/2017/7/1/3990aa8fccf14f1a89324f0805414937.shtml>. General Office of the People's Government of Sichuan Province. Notice of the General Office of the Sichuan Provincial People's Government on issuing the Medium and Long-term Plan for the Prevention and Treatment of Chronic Diseases in Sichuan Province (2017 - 2025)[EB/OL]. [2025 - 03 - 16]. <https://www.sc.gov.cn/10462/c103046/2017/7/1/3990aa8fccf14f1a89324f0805414937.shtml>. (In Chinese)
- [13] 李芬,高向东. 健康促进:家庭经济水平对中老年健康的影响[J]. 云南民族大学学报:哲学社会科学版,2020,37(3):124 - 132.
- Li F, Gao XD. A study of the impact of family economic level on the health of middle-aged and elderly People in China from the perspective of health promotion[J]. Journal of Yunnan Nationalities University (Social Sciences Edition), 2020, 37(3): 124 - 132. (In Chinese)
- [14] 陈卫民,张奇. 中国基层医疗服务发展对老年人健康的影响[J]. 人口学刊,2024,46(2):93 - 107.
- Chen WM, Zhang Q. The impact of the development of primary medical services on the health of the elderly in China [J]. Population Journal, 2024, 46(2): 93 - 107. (In Chinese)
- [15] 佚名. 2023 年我国卫生健康事业发展统计公报[J]. 中国农村卫生,2024,16(9):6 - 14, 33.
- Anonym. Statistical bulletin on the development of health and wellness in China 2023[J]. Chinese Rural Health, 2024, 16(9): 6 - 14, 33. (In Chinese)

收稿日期:2024-11-13

## (上接第 1353 页)

- [21] Burgess S, Thompson SG, CRP CHD Genetics Collaboration. Avoiding bias from weak instruments in Mendelian randomization studies[J]. International Journal of Epidemiology, 2011, 40(3): 755 - 764.
- [22] Myers TA, Chanock SJ, Machiela MJ. LDlinkR: an R package for rapidly calculating linkage disequilibrium statistics in diverse populations[J]. Frontiers in Genetics, 2020, 11: 157.
- [23] Sanderson E. Multivariable mendelian randomization and mediation [J]. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine, 2021, 11(2): a038984.
- [24] Slob EAW, Burgess S. A comparison of robust Mendelian randomization methods using summary data [J]. Genetic Epidemiology, 2020, 44(4): 313 - 329.
- [25] Bowden J, Davey smith G, Burgess S. Mendelian randomization with invalid instruments: effect estimation and bias detection through Egger regression [J]. International Journal of Epidemiology, 2015, 44(2): 512 - 525.
- [26] Bowden J, Davey smith G, Haycock PC, et al. Consistent estimation in Mendelian randomization with some invalid instruments using a weighted median estimator [J]. Genetic Epidemiology, 2016, 40(4): 304 - 314.
- [27] Verbanck M, Chen CY, Neale B, et al. Detection of widespread horizontal pleiotropy in causal relationships inferred from Mendelian randomization between complex traits and diseases [J]. Nature Genetics, 2018, 50(5): 693 - 698.
- [28] Greco m FD, Minelli C, Sheehan NA, et al. Detecting pleiotropy in Mendelian randomisation studies with summary data and a continuous outcome[J]. Medicine Statistics, 2015, 34(21): 2926 - 2940.
- [29] Burgess S, Bowden J, Fall T, et al. Sensitivity analyses for robust causal inference from Mendelian randomization analyses with multiple genetic variants[J]. Epidemiology, 2017, 28(1): 30 - 42.
- [30] Cortese S, Coghill D. Twenty years of research on attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): looking back, looking forward[J]. Evidence-based Mental Health, 2018, 21(4): 173 - 176.
- [31] Rowland J, Wilson CA. The association between gestational diabetes and ASD and ADHD: a systematic review and meta-analysis[J]. Scientific Reports, 2021, 11(1): 5136.
- [32] Billionnet C, Mitanchez D, Weill A, et al. Gestational diabetes and adverse perinatal outcomes from 716,152 births in France in 2012[J]. Diabetologia, 2017, 60(4): 636 - 644.
- [33] Schieve LA, Tian LH, Rankin K, et al. Population impact of preterm birth and low birth weight on developmental disabilities in US children[J]. Annals of Epidemiology, 2016, 26(4): 267 - 274.
- [34] Landau Z, Pinhas - Hamiel O. Attention deficit/hyperactivity, the metabolic syndrome, and type 2 diabetes [J]. Current Diabetes Reports, 2019, 19(8): 46.
- [35] Garre - Morata L, de Haro T, Villén RG, et al. Changes in cortisol and in oxidative/nitrosative stress indicators after ADHD treatment [J]. Antioxidants, 2024, 13(1): 92.
- [36] Arnsten AFT. Toward a new understanding of attention-deficit hyperactivity disorder pathophysiology: an important role for prefrontal cortex dysfunction[J]. CNS Drugs, 2009, 23 Suppl 1: 33 - 41.
- [37] Ray GW, Zeng Q, Kusi P, et al. Genetic and inflammatory factors underlying gestational diabetes mellitus: a review[J]. Frontiers in Endocrinology, 2024, 15: 1399694.
- [38] Kong LH, Norstedt G, Schalling M, et al. The risk of offspring psychiatric disorders in the setting of maternal obesity and diabetes [J]. Pediatrics, 2018, 142(3): e20180776.
- [39] Mina TH, Lahti M, Drake AJ, et al. Prenatal exposure to very severe maternal obesity is associated with adverse neuropsychiatric outcomes in children[J]. Psychological Medicine, 2017, 47(2): 353 - 362.
- [40] Chan AYL, Gao L, Hsieh MHC, et al. Maternal diabetes and risk of attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring in a multinational cohort of 3.6 million mother-child pairs [J]. Nature Medicine, 2024, 30(5): 1416 - 1423.

收稿日期:2024-12-03