

• 科研论著 •

肠道菌群与注意缺陷多动障碍和孤独症谱系障碍的孟德尔随机化分析

姜含笑¹, 乔艺², 屈艳琳³

1. 济宁医学院临床医学院, 山东 济宁 272067; 2. 济宁医学院公共卫生学院; 3. 济宁医学院基础医学院

摘要: **目的** 采用孟德尔随机化评估肠道菌群(GM)与注意缺陷多动障碍(ADHD)以及孤独症谱系障碍(ASD)之间的潜在因果关系。**方法** 利用全基因组关联分析(GWAS)公共数据进行双样本 MR 分析,探讨肠道菌群与 ADHD、ASD 之间的关系。据预设的阈值($P < 10^{-5}$)提取与 211 种肠道菌群相对丰度显著相关的独立遗传位点作为工具变量(IVs)。采用逆方差加权法等多种方法进行分析,根据效应指标优势比(OR)和 95% 置信区间(95% CI)评估结果。使用留一法、异质性检验、水平基因多效性检验来验证结果的稳定性和可靠性。**结果** 脱硫弧菌属(*Desulfovibrio*)、紫单胞菌科(Porphyromonadaceae)、厚壁菌门(Firmicutes)丰度的升高可以降低 ADHD 的患病风险,其优势比与置信区间分别为:OR=0.742 (95% CI: 0.595~0.925)、OR=0.761 (95% CI: 0.585~0.989)、OR=0.799 (95% CI: 0.646~0.988),而双歧杆菌目(Bifidobacteriales)为 ADHD 的潜在危险性因素,其丰度的增高会增加 ADHD 的患病风险(OR=1.335, 95% CI: 1.111~1.605);瘤胃球菌属(*Ruminococcus*)、革兰氏阴性杆菌(Gram negative bacillus)、革兰氏阳性厌氧菌(Gram Positive bacillus)丰度升高可以降低 ASD 的患病风险,其优势比与置信区间分别为:OR=0.778 (95% CI: 0.671~0.901)、OR=0.821 (95% CI: 0.684~0.987)、OR=0.811 (95% CI: 0.686~0.959),普雷沃氏菌属(*Prevotella*)丰度升高会增加 ASD 的患病风险(OR=1.238, 95% CI: 1.091~1.404)。留一法分析显示结果稳定,不存在对结果有强影响的工具变量,且可以剔除异质性和水平基因多效性对因果效应估计产生的影响。**结论** 肠道菌群与 ADHD 和 ASD 之间存在潜在联系,并提供可供进一步研究的菌群信息,具有重要意义。

关键词: 肠道菌群; 孟德尔随机化; 注意缺陷多动障碍; 孤独症谱系障碍; 因果关系

中图分类号: R179 文献标识码: A 文章编号: 1008-6579(2025)07-0707-08 doi:10.11852/zgetbjzz2024-1270

Mendelian randomization analysis on the association between gut microbiota and attention deficit/hyperactivity disorder with autism spectrum disorder

JIANG Hanxiao¹, QIAO Yi², QU Yanlin³

1. Clinical Medical College, Jining Medical University, Jining, Shandong 272067, China;

2. Public Health College, Jining Medical University; 3. School of Basic Medical Sciences, Jining Medical University

Corresponding author: QU Yanlin, E-mail: 2753167672@qq.com

Abstract: **Objective** To analyze the potential causal relationship between gut microbiota (GM) and two common neurodevelopmental disorders, attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and autism spectrum disorder (ASD) using Mendelian randomization (MR). **Methods** A two-sample MR analysis was conducted using publicly available genome-wide association study (GWAS) data to explore the relationship between gut microbiota and ADHD/ASD. Independent genetic loci significantly associated with the relative abundance of 211 gut microbiota taxa were selected as instrumental variables (IVs) based on a predefined threshold ($P < 10^{-5}$). Multiple methods, including the inverse-variance weighted (IVW) method, were employed for analysis, with results evaluated using odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs). Sensitivity analysis, including leave-one-out analysis, heterogeneity testing, and horizontal pleiotropy testing, were performed to ensure the stability and reliability of the results. **Results** Increased abundance of *Desulfovibrio* (OR=0.742, 95% CI: 0.595 - 0.925), Porphyromonadaceae (OR=0.761, 95% CI: 0.585 - 0.989), and Firmicutes (OR=0.799, 95% CI: 0.646 - 0.988) was associated with a reduced risk of ADHD. In contrast, increased abundance of Bifidobacteriales was identified as a potential risk factor for ADHD (OR=1.335, 95% CI: 1.111 - 1.605). For ASD, increased abundance of *Ruminococcus* (OR=0.778, 95% CI: 0.671 - 0.901), Gram-negative bacillus (OR=0.821, 95% CI: 0.684 - 0.987), and Gram-positive anaerobic bacteria (OR=0.811, 95% CI: 0.686 - 0.959) was

基金项目: 国家自然科学基金(31600947)

作者简介: 姜含笑(2004—), 女, 本科学历, 主要研究为儿童心理学、精神病学。

通信作者: 屈艳琳, E-mail: 2753167672@qq.com

associated with a reduced risk, while increased abundance of *Prevotella* was associated with an increased risk of ASD (OR=1.238, 95%CI: 1.091 - 1.404). Leave-one-out analysis confirmed the stability of the results, with no strong influential IVs detected. Heterogeneity and horizontal pleiotropy were ruled out as confounding factors. **Conclusions** This study demonstrates a potential causal link between gut microbiota and two common childhood psychiatric disorders, ADHD and ASD. It provides valuable insights into specific microbial taxa that may influence disease risk, offering a foundation for further research and potential therapeutic targets.

Keywords: gut microbiota; Mendelian randomization; attention-deficit/hyperactivity disorder; autism spectrum disorder; causality

注意缺陷多动障碍 (attention-deficit/hyperactivity disorder, ADHD) 是一种常见的神经发育障碍性疾病,其核心症状是注意力不集中、多动和冲动,男童的患病率多于女童,且近年来有逐渐上升的趋势^[1]。ADHD 的确切致病因素尚不明确,其发病机制也非常复杂,不及时对幼年 ADHD 患者进行治疗和干预,可能会导致多种功能损伤,并增加成年期的精神与心理健康风险^[2]。孤独症谱系障碍 (autism spectrum disorder, ASD) 是一组起源于儿童早期的异质性神经发育疾病,特征是早发性社交困难以及异常受限的重复行为和兴趣^[3]。ASD 对男性的影响多于女性,合并症很常见 (>70% 的患者并发)^[4],ASD 患者具有非典型认知特征,例如社会认知和社会感知受损、执行功能障碍以及非典型知觉和信息处理^[5]。ADHD 与 ASD 都属于儿童神经发育障碍,其临床表现和生物学机制之间可能存在某种程度的重叠或联系,将 ADHD 和 ASD 一起研究不仅具有合理性,而且有助于深入理解儿童神经发育障碍的本质和机制。

肠道菌群是定植在人体肠道内的庞大微生物群落,对人体的代谢、抵御外来致病菌以及调节免疫机制等方面发挥重要作用,能维持肠道功能和身体健康^[6],在儿童发育的关键时期,肠道菌群群落和数量的任何不平衡都可能影响构成微生物肠脑轴的中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 和肠神经系统 (enteric nervous system, ENS)^[7]。近年来肠道菌群逐渐成为研究热点,学者们发现其与多种神经性疾病相关,如抑郁症、阿尔茨海默病、帕金森病和偏头痛等^[8],然而肠道菌群与 ADHD 和 ASD 的因果关系尚未明确。

孟德尔随机化 (Mendelian randomization analysis, MR) 是利用遗传变异作为工具变量来识别危险因素与疾病之间因果关系的有效方法^[9],这种方法可以减少潜在的偏倚和混杂因素的影响,提高因果推断的准确性^[10]。

1 数据和方法

1.1 数据 肠道菌群遗传数据从 MiBioGen 联盟

获得,该研究包括来自 24 个队列的 18 340 个个体,其中大多数具有欧洲血统 ($n=13\ 266$),以丰富菌群微生物组成并使用直接分类法进行分类。通过英国布里斯托尔大学 (University of Bristol) 的 IEU GWAS 数据库 (<https://gwas.mrcieu.ac.uk/terms/>) 获取结局变量 ADHD 的样本 (GWAS ID: ebi-a-GCST005362),结局数据样本量为 32 102, SNP 数量为 7 414 807,所有参与者均为欧洲血统。

1.2 方法

1.2.1 研究设计 本研究选择肠道菌群作为暴露因素,选择与其相关的单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNPs) 作为工具变量 (instrumental variables, IVs),ADHD 和 ASD 作为结局变量。使用双样本 MR 分析的方法进行孟德尔随机化分析,并利用 Cochran's Q 与 MR Egger 法检验评估异质性与水平多效性,最后进行敏感度分析来验证结果的稳定性。

MR 分析需要满足 3 个关键假设^[11]:1) IVs 与肠道菌群之间存在显著关联;2) IVs 与肠道菌群-ADHD 的所有混淆因素都不相关;3) IVs 不能直接作用于结果,只能通过暴露因素间接影响结果。见图 1。

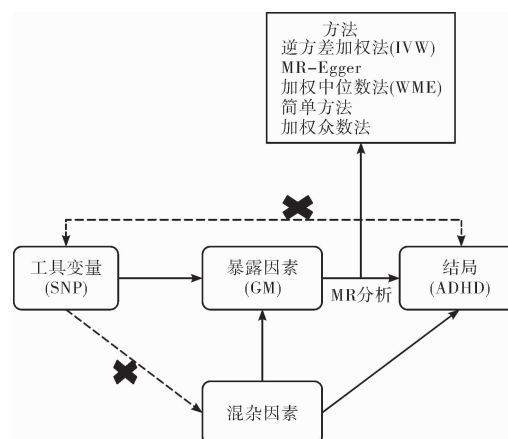


图 1 两样本孟德尔随机化模型示意图

Fig. 1 Schematic diagram of two sample Mendelian randomization models

1.2.2 工具变量选择 在 GM 样本数据集中,以

$P < 10^{-5}$ 为阈值,选择与肠道菌群具有显著意义的 SNPs 位点^[12],设置参数 R^2 阈值 0.001,等位基因距离大于 10 000 kb,以排除连锁不平衡(LD)的干扰^[13]。把肠道菌群的 GWAS 数据和结局中的 GWAS 结果中具有相同等位基因的 SNPs 协同整理,使暴露和结局的效应值相对应(harmonization)^[14]。

1.3 统计学方法 本研究使用 RStudio 软件中的 TwoSampleMR 包进行数据分析,结果用 β 值以及相应的 95% CI 来解释 GM 对 BMD 的影响, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。以逆方差加权法(inverse variance weighting, IVW)、MR-Egger 回归、加权中位数法(weighted median method, WME)、单纯模型和加权模型为 5 种方法进行 MR 分析,检验肠道菌群与 ADHD 和 ASD 之间是否存在因果关系。由于 IVW 法比其他两种方法检验效能更高,因此本研究采取 IVW 法作为主效分析^[15]。总 F 计算公式为 $F = \frac{R^2}{1-R^2} \times \frac{N-k-1}{k}$,其中 N 为所纳入肠道菌群患者的样本量, k 为 SNPs 的个数, R^2 为肠道菌群数据库中由 SNPs 解释的变异所占的比例; R^2 的计算公式为 $R^2 = 2 \times \text{EAF} \times (1 - \text{EAF}) \times \beta^2$,其中 EAF 为效应等位基因频率, β 为等位基因效应值^[16]。 F 值是用来评估弱工具变量效应的统计量,研究单一 SNP 对应的 F 值均 > 10 ,这表明结果不存在弱的 IVs 偏倚。

1.3 质量控制 留一法通过逐个剔除某个工具变量来探讨是否存在单个 SNPs 驱动因果关联,如果剔除单个 SNPs 后对 MR 分析影响较大,则表明 MR 分析受单个工具变量的干扰。其次,MR-Egger 截距用于评估 IVs 与其他潜在混杂因素间的多效性关系,确保选择的 IVs 不会通过除暴露因素以外的途径影响结局变量。若 MR-Egger 截距分析表明存在明显的统计学意义($P < 0.05$),则表明存在水平多效性^[16]。最后,本研究还使用 Cochran's Q 统计量来进行异质性检验。若 Cochran's Q 统计量检验具有统计学意义($P < 0.05$),则证明分析结果具有显著异质性^[17]。

2 结果

2.1 工具变量 本研究选择了 211 种肠道菌群的 GWAS 数据作为研究暴露,其中包括 9 个门、16 个纲、20 个目、35 个科和 131 个属^[18],并根据 $P < 1 \times 10^{-5}$ 以及连锁不平衡分析的阈值等筛选标准,得到不同数目的 SNPs。分析结果以 IVW 法为主,并使用 FDR 法对结果进行分级校正。

2.2 孟德尔随机化结果 图 2 结果表明 4 种肠道

菌群与 ADHD 存在关联:其中脱硫弧菌属(*Desulfovibrio*)($OR = 0.742, 95\% CI: 0.595 \sim 0.925, P = 0.008$)、紫单胞菌科(Porphyromonadaceae)($OR = 0.761, 95\% CI: 0.585 \sim 0.989, P = 0.041$)和厚壁菌门(Firmicutes)($OR = 0.799, 95\% CI: 0.646 \sim 0.988, P = 0.038$)是 ADHD 的保护性因素,对 ADHD 呈抑制性作用;而双歧杆菌目(Bifidobacteriales)($OR = 1.335, 95\% CI: 1.111 \sim 1.605, P = 0.002$)为 ADHD 的潜在危险性因素,会加剧 ADHD 的状况。图 3 结果表明 4 种肠道菌群与 ASD 存在关联:其中瘤胃球菌属(*Ruminococcus*)($OR = 0.778, 95\% CI: 0.671 \sim 0.901, P = 0.001$)、革兰氏阴性杆菌(Gram negative bacillus)($OR = 0.821, 95\% CI: 0.684 \sim 0.987, P = 0.036$)、革兰氏阳性厌氧菌(Gram positive bacillus)($OR = 0.811, 95\% CI: 0.686 \sim 0.959, P = 0.014$)对 ASD 能起到抑制作用,而普雷沃氏菌属(*Prevotella*)($OR = 1.238, 95\% CI: 1.091 \sim 1.404, P = 0.001$)则是 ASD 的潜在危险因素,会加剧 ASD 的状况。表 1、表 2 显示 5 种 MR 分析方法的具体数值。

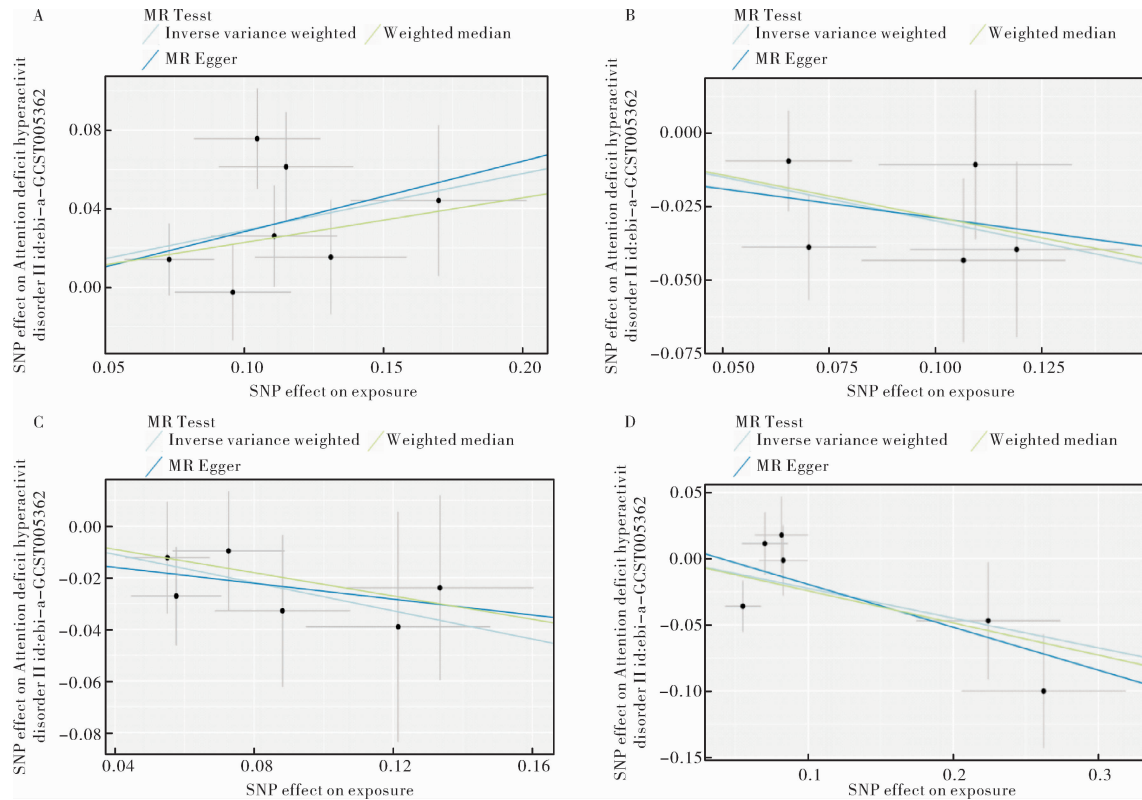
2.3 质量控制

2.3.1 敏感性分析 “leave-one-out”分析结果显示,纳入的 IVs 的效应值和总效应值大小较为接近,未发现对因果关联估计值影响较大的 SNPs;通过 MR-PRESSO 方法对离群值进行检测,结果显示 $P > 0.05$,未检测到离群值,见图 4、图 5。

2.3.2 异质性检验及多效性检验 通过 Cochran's Q 统计量进行异质性检验,提示 $P > 0.05$,表明各合并的工具变量间无异质性,IVW 均采用固定效应模型;通过 MR-Egger 进行水平多效性检验, $P > 0.05$,结果均未显示出水平多效性,见表 3、表 4。

3 讨论

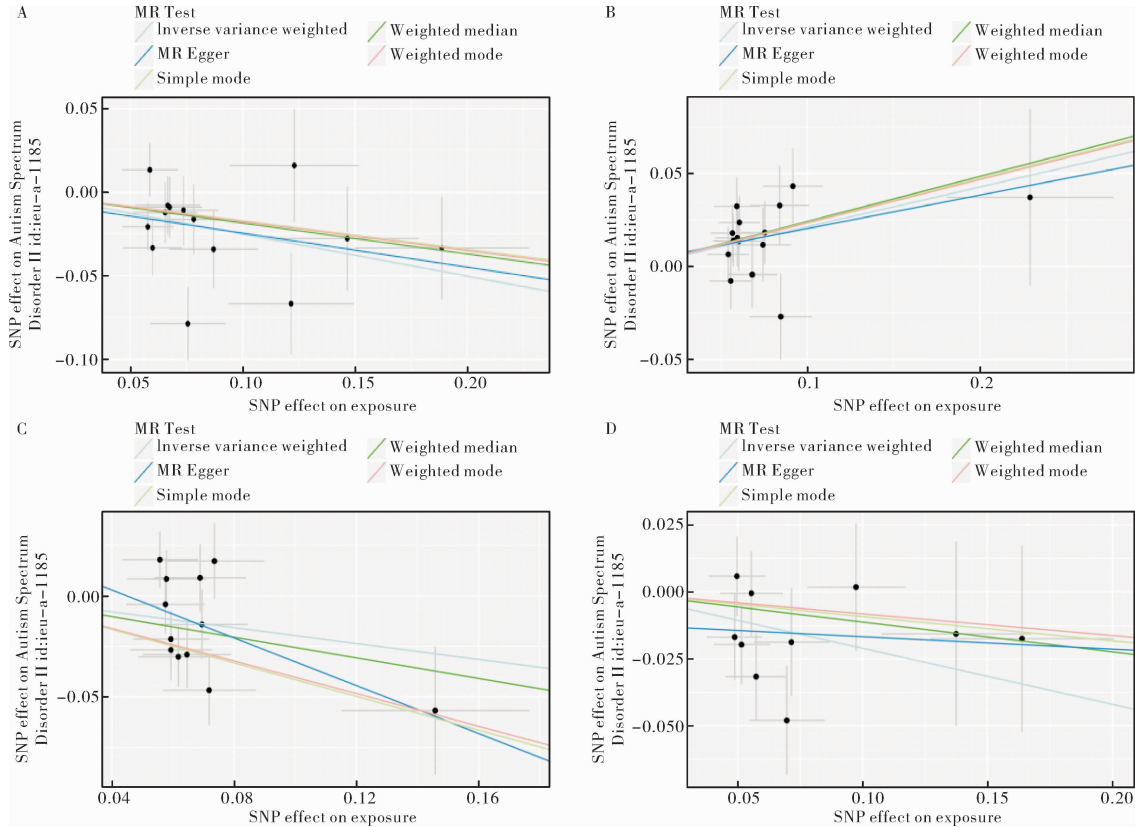
本研究利用 MR 方法探究肠道菌群与两种儿童常见神经发育障碍性疾病(ADHD 和 ASD)之间的因果关系,分析结果显示:脱硫弧菌属、紫单胞菌科和厚壁菌门丰度的升高可以降低 ADHD 的患病风险,双歧杆菌目为 ADHD 的潜在危险性因素,其丰度的升高会增加 ADHD 的患病风险;瘤胃球菌属、革兰氏阴性杆菌和革兰氏阳性杆菌丰度升高可以降低 ASD 的患病风险,普雷沃氏菌属丰度的升高会增加 ASD 的患病风险。Kurilshikov 等^[19]实验结果显示,在 ADHD 患者中,放线菌门的数量相对更丰富,其中包括双歧杆菌;而厚壁菌门的丰度却有所降低;Pärtty 等^[20-21]的研究发现,早期给予鼠李糖乳杆菌



注: A 为双歧杆菌目, B 为脱硫弧菌属, C 为紫单胞菌科, D 为厚壁菌门

图 2 肠道菌群与 ADHD 的散点图

Fig. 2 Scatter Plot of Gut Microbiota and ADHD



注: A 瘤胃球菌属, B 为普雷沃氏菌属, C 为革兰氏阴性杆菌, D 为革兰氏阳性厌氧菌

图 3 肠道菌群与 ASD 的散点图

Fig. 3 Scatter plot of gut microbiota and ASD

表 1 与 ADHD 有显著相关性的肠道菌群 MR 分析结果

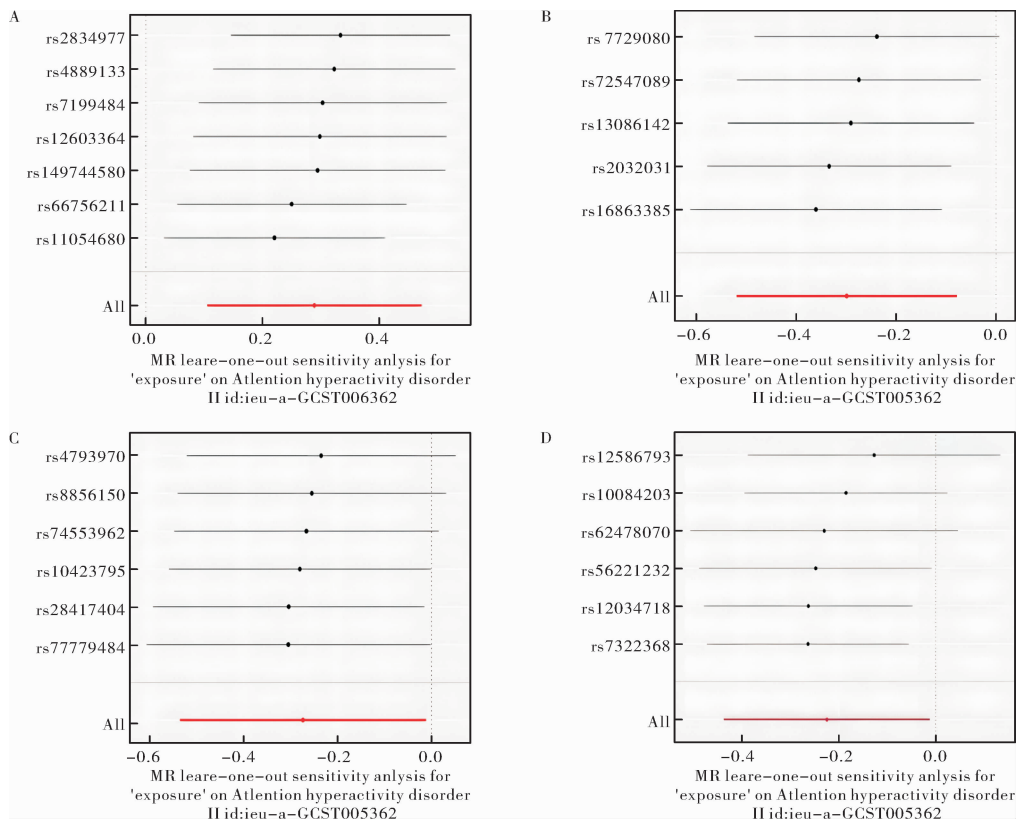
Tab. 1 MR effect size of gut microbiota with significant association to ADHD

暴露	方法	工具变量(<i>n</i>)	<i>S</i> _x 值	β 值	OR 值(95%CI)	<i>P</i> 值
双歧杆菌目	MR Egger	7	0.359	0.431	1.432(0.615~3.335)	0.443
	加权中位数法		0.227	0.124	1.255(0.989~1.593)	0.061
	逆方差加权法		0.289	0.094	1.335(1.111~1.605)	0.002
脱硫弧菌属	MR Egger	5	0.456	−0.197	0.821(0.336~2.009)	0.696
	加权中位数法		0.149	−0.285	0.752(0.563~1.004)	0.055
	逆方差加权法		0.112	−0.299	0.742(0.595~0.925)	0.008
紫单胞菌科	MR Egger	6	0.421	−0.154	0.857(0.376~1.956)	0.733
	加权中位数法		0.161	−0.226	0.798(0.581~1.096)	0.162
	逆方差加权法		0.134	−0.273	0.761(0.585~0.989)	0.041
厚壁菌门	MR Egger	6	0.213	−0.324	0.723(0.477~1.097)	0.202
	加权中位数法		0.137	−0.243	0.784(0.595~1.034)	0.077
	逆方差加权法		0.109	−0.225	0.799(0.646~0.988)	0.038

表 2 与 ASD 有显著相关性的肠道菌群 MR 分析结果

Tab. 2 MR effect size of gut microbiota with significant association to ASD

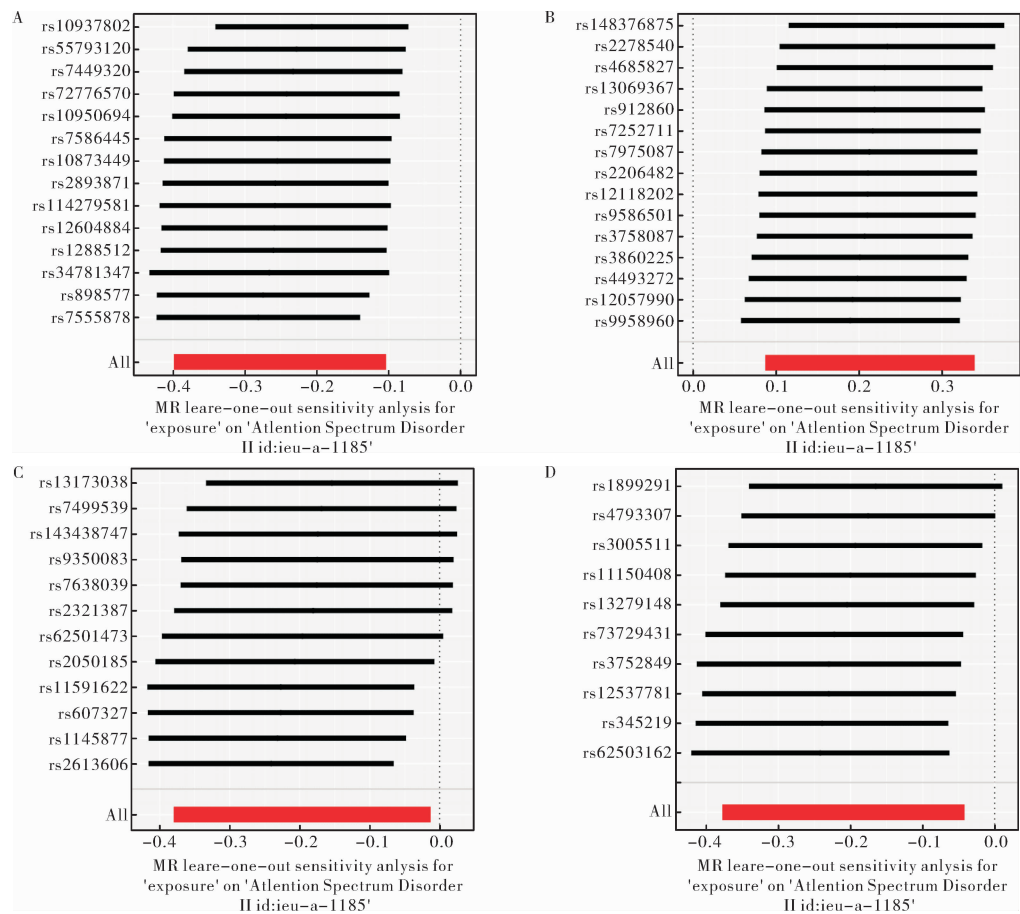
暴露	方法	工具变量(<i>n</i>)	<i>S</i> _x 值	β 值	OR 值(95%CI)	<i>P</i> 值
瘤胃球菌属	MR Egger	14	0.223	−0.204	0.816(0.527~1.263)	0.379
	加权中位数法		0.094	−0.185	0.831(0.692~0.999)	0.049
	逆方差加权法		0.075	−0.251	0.778(0.671~0.901)	0.001
普雷沃氏菌属	MR Egger	15	0.236	0.179	1.197(0.753~1.901)	0.461
	加权中位数法		0.089	0.242	1.273(1.065~1.522)	0.008
	逆方差加权法		0.064	0.213	1.238(1.091~1.404)	0.001
革兰氏阴性杆菌	MR Egger	12	0.468	−0.591	0.554(0.221~1.387)	0.236
	加权中位数法		0.105	−0.259	0.774(0.630~0.951)	0.015
	逆方差加权法		0.094	−0.197	0.821(0.684~0.987)	0.036
革兰氏阳性杆菌	MR Egger	10	0.236	−0.047	0.955(0.601~1.517)	0.849
	加权中位数法		0.115	−0.112	0.894(0.713~1.122)	0.334
	逆方差加权法		0.086	−0.210	0.811(0.686~0.959)	0.014



注：A 为双歧杆菌目，B 为脱硫弧菌属，C 为紫单胞菌科，D 为厚壁菌门

图 4 肠道菌群与 ADHD 的逐一性分析图

Fig. 4 Pairwise analysis plot of gut microbiota and ADHD



注: A 瘤胃球菌属, B 为普雷沃氏菌属, C 为革兰氏阴性杆菌, D 为革兰氏阳性厌氧菌

图 5 肠道菌群与 ASD 的逐一性分析图

Fig. 5 Case-by-case analysis of the relationship between Gut Microbiota and ASD

表 3 肠道菌群与 ADHD 的敏感性分析结果

Tab. 3 Sensitivity analysis results of gut microbiota and ADHD

菌群	多效性检测		异质性检测			
	截距	P 值	MR-EggerQ 值	MR-EggerP 值	逆方差加权法 Q 值	逆方差加权法 P 值
双歧杆菌目	-0.008	0.870	6.530	0.260	6.560	0.36
脱硫弧菌属	-0.009	0.830	2.210	0.530	2.260	0.690
紫单胞菌科	-0.010	0.780	0.710	0.950	0.800	0.980
厚壁菌门	0.013	0.610	5.330	0.260	5.750	0.330

表 4 肠道菌群与 ASD 的敏感性分析结果

Tab. 4 Sensitivity analysis results of gut microbiota and ASD

菌群	多效性检测		异质性检测			
	截距	P 值	MR-EggerQ 值	MR-EggerP 值	逆方差加权法 Q 值	逆方差加权法 P 值
瘤胃球菌属	-0.004	0.820	16.500	0.170	16.570	0.220
普雷沃氏菌属	0.002	0.890	11.100	0.600	11.110	0.680
革兰氏阴性杆菌	0.026	0.410	18.070	0.050	19.410	0.050
革兰氏阳性杆菌	-0.012	0.480	7.110	0.520	7.660	0.570

GG 株可能降低 ADHD 的风险。这些临床研究结果与本研究结果一致。本研究阐明了肠道菌群在 ASD 与 ADHD 发展中的因果关系,对儿童常见神经发育障碍性疾病的研究治疗具有重要意义。

肠道是人体最大且最直接的外环境之一,肠道菌群在维持人体健康及疾病进程中发挥了重要作用^[22]。已有实验证实肠道菌群与神经递质(乙酰胆碱、去甲肾上腺素等)和受体(短链脂肪酸)合成有

关:双歧杆菌能影响乙酰胆碱和 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)的合成,链球菌、肠球菌和大肠杆菌则能影响 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、多巴胺和去甲肾上腺素的合成^[23~24];同时短链脂肪酸(丁酸、丙酸、乙酸和戊酸)的产生与厚壁菌门瘤胃球菌科、毛螺菌属有关(如 *Roseburia* spp.、*Eubacterium rectale*、*Coprococcus* spp)、*Erysipelotrichaceae* 和 *Clostridiaceae* 有关^[25~26]。上类某些菌群与本研究结果的 8 种菌群存在相关性和重叠性。短链脂肪酸能维持血脑屏障的完整性,充当神经活性分子调控大脑活动^[27];神经递质(GABA、乙酰胆碱、多巴胺等)和受体蛋白也与神经系统有密切关系^[28~30]。据此推测,肠道菌群可能通过内分泌途径,调控某些神经递质和受体的合成,影响神经系统的生长发育,进而影响 ADHD 和 ASD 的发展。

本研究深化了对 ADHD 与 ASD 发病机制的研究,从肠道菌群-肠道-大脑轴的角度对结果提出合理性推测,其肠道菌群丰度变化可作为预测这两种疾病风险的重要指标,为早期诊断与干预开辟了新视角,对开发创新疗法及药物具有重要价值,具有重要的医学和社会意义。

在孟德尔随机化分析时,还需要综合考虑 Beavis 效应和发展补偿等因素。首先应该谨慎选择和使用 MR 工具变量,确保其满足关联性和独立性等条件;其次需要关注 GWAS 结果的可靠性和稳健性,避免由于 Beavis 效应导致的偏差;最后,需要充分考虑发展补偿的影响,以更全面地理解遗传变异对疾病的影响机制。

本研究的优势在于利用孟德尔随机化的方法,减少了混杂因素与反向因果的影响,同时为临床实验做了补充,极大地提高了研究结果的可信度。当然本研究还存在一定局限性:第一,纳入研究的数据库来自于欧洲血统,还需亚洲、非洲等其他入种的数据库进行扩大研究,以获得更有力证据;第二,两样本 MR 方法是一种理论的因果关系分析方法,还需开展动物试验对因果关系进行更深入的证明。

参考文献

- [1] 冯璐,王琳琳. 中医疗法与心理疗法相结合治疗学前儿童多动症[J]. 辽宁中医杂志, 2010, 37(9): 1766-1767.
Feng L, Wang LL. Combining traditional Chinese medicine therapy with psychotherapy for the treatment of preschool children with attention deficit hyperactivity disorder[J]. Liaoning Journal of Traditional Chinese Medicine, 2010, 37(9): 1766-1767. (in Chinese)
- [2] 黄娟. 学龄期 6~11 岁注意缺陷多动障碍儿童行为问题分析[D]. 成都: 成都医学院, 2023.

- Huang J. Analysis of behavioral problems in school-age children (6-11 years old) with attention deficit hyperactivity disorder[D]. Chengdu: Chengdu Medical College, 2023. (in Chinese)
- [3] Gyawali S, Patra BN. Trends in concept and nosology of autism spectrum disorder: A review[J]. Asian J Psychiatr, 2019, 40: 92-99.
- [4] Lasheras I, Seral P, Latorre E, et al. Microbiota and gut-brain axis dysfunction in autism spectrum disorder: Evidence for functional gastrointestinal disorders[J]. Asian J Psychiatry, 2020, 47: 101874.
- [5] Habata K, Cheong Y, Kamiya T, et al. Relationship between sensory characteristics and cortical thickness/volume in autism spectrum disorders[J]. Transl Psychiatry, 2021, 11(1): 616.
- [6] Gershon MD, Margolis KG. The gut, its microbiome, and the brain: Connections and communications[J]. J Clin Invest, 2021, 131(18): e143768.
- [7] Averina OV, Kovtun AS, Polyakova SI, et al. The bacterial neurometabolic signature of the gut microbiota of young children with autism spectrum disorders[J]. J Med Microbiol, 2020, 69: 558-571.
- [8] Arzani M, Jahromi SR, Ghorbani Z, et al. Comprehensive research progress of the gut-brain axis and migraine[J]. Headache Pain, 2020, 21(1): 15.
- [9] Wan XK, Yu SC, Mei SQ, et al. Application of mendelian randomization analysis in investigating the genetic background of blood biomarkers for colorectal cancer[J]. Yi Chuan, 2024, 46(10): 833-848.
- [10] Dodhia SA, West NX, Thomas SJ, et al. Examining the causal association between 25-hydroxyvitamin D and caries in children and adults: A two-sample mendelian randomization approach[J]. Wellcome Open Res, 2021, 5: 281.
- [11] Yang H, Jin C, Li J, et al. Causal relationship between bladder cancer and gut microbiota contributes to the gut-bladder axis: A two-sample mendelian randomization study[J]. Urol Oncol, 2024. doi: 10.1016/j.urolonc. 2024. 10.014.
- [12] Shin H. XGBoost regression of the most significant photoplethysmogram features for assessing vascular aging[J]. IEEE J Biomed Health Inform, 2022, 26(7): 3354-3361.
- [13] Xie F, Feng Z, Xu B. Metabolic characteristics of gut microbiota and insomnia: Evidence from a mendelian randomization analysis[J]. Nutrients, 2024, 16(17): 2943.
- [14] Xiang Y, Zhang C, Wang J, et al. Identification of host gene-microbiome associations in colorectal cancer patients using mendelian randomization[J]. J Transl Med, 2023, 21(1): 535.
- [15] Bowden J, Davey Smith G, Haycock PC, et al. Consistent estimation in mendelian randomization with some invalid instruments using a weighted median estimator[J]. Genet Epidemiol, 2016, 40(4): 304-314.
- [16] Mao D, Tao B, Sheng S, et al. Causal effects of gut microbiota on age-related macular degeneration: A mendelian randomization study[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2023,

- 64(12):32.
- [17] Gala H, Tomlinson I. The use of mendelian randomisation to identify causal cancer risk factors: Promise and limitations[J]. *J Pathol*, 2020, 250(5):541-554.
- [18] Li K, Liu P, Wang X, et al. Causal role of gut microbiota, serum metabolites, immunophenotypes in myocarditis: A mendelian randomization study[J]. *Front Genet*, 2024, 15: 1382502.
- [19] Kurilshikov A, Medina-Gomez C, Bacigalupe R, et al. Large-scale association analyses identify host factors influencing human gut microbiome composition[J]. *Nat Genet*, 2021, 53(2):156-165.
- [20] Korver DR. Intestinal nutrition: Role of vitamins and bio-factors and gaps of knowledge[J]. *Poult Sci*, 2022; 101(4):101665.
- [21] Pärtty A, Kalliomäki M, Wacklin P, et al. A possible link between early probiotic intervention and the risk of neuropsychiatric disorders later in childhood: A randomized trial [J]. *Pediatr Res*, 2015, 77:823-828.
- [22] Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, et al. The impact of the gut microbiota on human health: An integrative view [J]. *Cell*, 2012, 148(6):1258-1270.
- [23] Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, et al. Ingestion of lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108:16050-16055.
- [24] Saurman V, Margolis KG, Luna RA. Autism spectrum disorder as a brain-gut-microbiome axis disorder[J]. *Dig Dis Sci*, 2020, 65(3):818-828.
- [25] Parada Venegas D, De la Fuente MK, Landskron G, et al. Shortchain fatty acids (SCFAs)-mediated gut epithelial and immune regulation and its relevance for inflammatory bowel diseases[J]. *Front Immunol*, 2019, 10:277.
- [26] Silva YP, Bernardi A, Frozza RL. Therole of short-chain fatty acids from gut microbiota in gut-brain communication [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11:25.
- [27] Botti G, Dalpiaz A, Pavan B. Targetingsystems to the brain obtained by merging prodrugs, nanoparticles, and nasal administration[J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(8):1144.
- [28] Mackintosh AJ, de Bock R, Lim Z, et al. Psychotic disorders, dopaminergic agents and EEG/MEG resting-state functional connectivity: A systematic review[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2021, 120:354-371.
- [29] Eickhoff S, Franzen L, Korda A, et al. Thebasal forebrain cholinergic nuclei and their relevance to schizophrenia and other psychotic disorders [J]. *Front Psychiatry*, 2022, 13:909961.
- [30] Xia G, Han Y, Meng F, et al. Reciprocal control of obesity and anxiety-depressive disorder via a GABA and serotonin neural circuit [J]. *Mol Psychiatry*, 2021, 26(7): 2837-2853.

收稿日期:2024-10-22 修回日期:2025-01-23 本文编辑:杨媛媛

(上接第 706 页)

- [15] Motttron L, Dawson M, Isabelle S, et al. Enhanced perceptual functioning in autism: An update, and eight principles of autistic perception[J]. *J Autism Dev Disord*, 2006, 36(1):27-43.
- [16] Motttron L, Desrosiers J, Gagnon D, et al. 孤独症“特殊能力”新理论研究进展[J]. *新医学*, 2024, 55(12):957-959. Motttron L, Desrosiers J, Gagnon D, et al. New theoretical advances in the understanding of autistic "special abilities" [J]. *Journal of New Medicine*, 2024, 55(12):957-959. (in Chinese)
- [17] Ewa JA, Nanjwan JD, Enweazu I, et al. Implications of savant syndrome for cognitive neuroscience and education: Bridging insights from extraordinary abilities to learning enhancement[J]. *EPRA IJRD*, 2024, 9(6):646-649
- [18] Greenberg DM, Warriier V, Allison C, et al. Testing the empathizing-systemizing theory of sex differences and the extreme male brain theory of autism in half a million people [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2018, 48(115):12152-12157.
- [19] Pan N, Auyeung B, Wang X, et al. Empathizing, systemizing, empathizing-systemizing difference and their association with autistic traits in children withautism spectrum disorder, with and without intellectual disability[J]. *Autism Res*, 2022, 15(7):1348-1357.
- [20] 曹颜颜. 基于高度系统化理论的孤独症儿童孤岛能力研究[D]. 杭州:浙江师范大学, 2017. Cao YY. Research on the island abilities of children with autism based on the theory ofhyper-systematization [D]. Hangzhou: Zhejiang Normal University, 2017. (in Chinese)
- [21] Hughes JEA, Ward J, Gruffydd E, et al. Savant syndrome has a distinct psychological profile in autism[J]. *Mol Autism*, 2018, 9(53):1-5.
- [22] Itzhak EB, Aviva B, Zachor DA. Are special abilities in autism spectrum disorder associated with a distinct clinical presentation? [J]. *J Autism Dev Disord*, 2013, 7(9): 1122-1128.
- [23] Bennett E, Heaton P. Defining the clinical and cognitive phenotype of child savants with autism spectrum disorder [J]. *Curr Pediatr Res*. 2017, 21(1):140-147.
- [24] Navarro-Pardo E, Alonso-Esteban Y, Alcantud-Marin F, et al. Do savant syndrome and autism spectrum disorders share sex differences? A comprehensive review[J]. *J Kor Acad Child Ado*, 2023, 34(2):117-124.

收稿日期:2024-06-04 修回日期:2025-01-08 本文编辑:杨媛媛