

• 科研论著 •

巨细胞病毒感染与神经发育障碍之间的遗传预测因果效应分析

赖乾坤, 李银枝, 黄琦, 郭敬民, 姚清山

福建省妇幼保健院(福建医科大学妇儿临床医学院)儿保科, 福建 福州 350001

摘要: **目的** 探讨巨细胞病毒(CMV)感染与儿童神经发育障碍(NDDs)之间的因果关系,为制定针对性干预措施提供循证依据。**方法** 基于全基因组关联研究(GWAS)数据,采用两样本孟德尔随机化(TSMR)方法,分析 4 种 CMV 抗体与孤独症谱系障碍(ASD)、注意缺陷多动障碍(ADHD)、智力发育障碍(DID)、抽动障碍(TD)之间的因果关联。因果效应评估主要采用逆方差加权法(IVW),通过 Bonferroni 校正确定显著性阈值。运用 Cochran's Q 检验、MR-Egger 回归截距、MR-PRESSO 及留一法验证结果的稳健性,并通过反向孟德尔随机化(MR)排除反向因果干扰。**结果** TSMR 分析结果显示,结合 Bonferroni 校正后,抗 CMV-IgG 与 ASD 风险存在显著正相关($OR=1.333, 95\%CI: 1.103 \sim 1.611, P=0.003$),提示 CMV 感染显著增加 ASD 的发病风险。未发现 CMV 抗体与 ADHD、DID、TD 存在因果关系。Cochran's Q 检验显示不存在异质性,MR-Egger 回归提示不存在水平多效性,MR-PRESSO 检验未发现离群值,留一法支持结果的可靠性。通过反向 MR 排除反向因果干扰。**结论** MR 研究证实 CMV 感染与 ASD 发病存在遗传预测的正向因果关联,提示围生期 CMV 防控可能对降低 ASD 风险具有潜在价值。

关键词: 巨细胞病毒; 神经发育障碍; 孤独症谱系障碍; 孟德尔随机化

中图分类号:R179

文献标识码:A

文章编号:1008-6579(2025)12-1316-07

doi:10.11852/zgetbjzz2025-0416

Genetically predicted causal effects between cytomegalovirus infection and neurodevelopmental disorders

LAI Qiankun, LI Yinzhi, HUANG Qi, GUO Jingmin, YAO Qingshan

*Department of Child Healthcare, Fujian Maternity and Child Health Hospital (College of Clinical Medicine for Obstetrics & Gynecology and Pediatrics, Fujian Medical University), Fuzhou, Fujian 350001, China**Corresponding author: YAO Qingshan, E-mail: yaoqingshan@fjshfy.com*

Abstract: **Objective** To investigate the causal relationship between cytomegalovirus (CMV) infection and neurodevelopmental disorders (NDDs) in children, in order to provide evidence for targeted intervention. **Methods** Using genome-wide association study (GWAS) data, a two-sample Mendelian randomization (TSMR) approach was employed to analyze causal associations between four CMV antibodies and autism spectrum disorder (ASD), attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD), developmental intellectual disability (DID), and tic disorder (TD). The inverse variance weighted (IVW) method was primarily used for causal effect estimation, with Bonferroni correction applied to determine significance thresholds. Robustness of results was validated via Cochran's Q test, MR-Egger regression intercept, MR-PRESSO, and leave-one-out analysis. Reverse MR was conducted to exclude reverse causality. **Results** TSMR analysis under Bonferroni correction revealed a significant positive causal relationship between anti-CMV IgG and ASD risk ($OR=1.333, 95\%CI: 1.103 - 1.611, P=0.003$), indicating that CMV infection significantly increased ASD risk. No causal associations were found between CMV antibodies and ADHD, DID, or TD. Cochran's Q test confirmed no heterogeneity, MR-Egger regression indicated no horizontal pleiotropy, MR-PRESSO detected no outliers, and leave-one-out analysis supported result reliability. Reverse MR excluded reverse causality. **Conclusion** This Mendelian randomization study confirms a genetically predicted positive causal link between CMV infection and ASD risk, suggesting that perinatal CMV prevention may hold potential value for reducing ASD risk.

Keywords: cytomegalovirus; neurodevelopmental disorders; autism spectrum disorder; Mendelian randomization巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)作为疱疹病毒科 β 亚家族的重要成员,被公认为是全球范围

基金项目:福建省科技创新联合资金项目(2024Y9547)

作者简介:赖乾坤(1984—),男,主治医师,硕士学位,主要研究方向为儿童保健。

通信作者:姚清山, E-mail: yaoqingshan@fjshfy.com

内广泛流行的机会性感染病原体。流行病学数据显示,全球约 83% 的人群存在 CMV 既往感染史^[1]。先天性巨细胞病毒感染(congenital cytomegalovirus infection, cCMV)是导致先天性神经发育缺陷的重要病因,约 10%~15% 的宫内感染胎儿会发展为有症状的先天性疾病^[2]。纵向队列研究揭示,cCMV 感染患儿远期神经功能损害显著:74% 出现感音神经性耳聋,43% 存在智力障碍,27% 伴视力缺陷^[3]。CMV 感染过程中多种病毒蛋白(如 pp28、pp52、pp150)可通过调控宿主细胞周期、免疫逃逸等途径参与病理进程,且血清抗 CMV-IgG 水平常作为评估感染状态与免疫应答强度的重要生物标志物。

儿童神经发育障碍(neurodevelopmental disorders, NDDs)是由遗传、环境或二者交互作用引发的脑功能发育异常综合征,获得性病因尤其是病毒感染可能是 NDDs 重要的致病因素^[4]。近年研究提示,孕期病原体暴露可能是 NDDs 的重要环境诱因,其中 CMV 感染的致畸效应尤为引人关注^[5-6]。然而,现有证据多源于观察性研究,受限于混杂因素干扰(如母体免疫状态、共感染等)、残余偏倚及反向因果关系,尚无法明确 CMV 感染与 NDDs 间的因果关系,亟需更严谨的研究试验予以验证。

孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)分析作为新兴的因果推断方法,利用遗传变异作为工具变量,可有效规避传统观察性研究中的混杂偏倚与反向因果干扰^[7]。本研究基于 GWAS 提供的遗传数据,采用两样本孟德尔随机化(two-sample Mendelian randomization, TSMR)框架,系统探究 CMV 特异性抗体与 NDDs 亚型的因果关联,揭示 CMV 感染在 NDDs 发生中的潜在因果效应,为阐明其病理机制及制定针对性干预策略提供循证依据。

1 资料和方法

1.1 研究与设计 本研究以 4 种 CMV 抗体

(CMV-IgG、pp28、pp52、pp150)为暴露因素,选取与之显著关联的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)作为工具变量,以孤独症谱系障碍(autism spectrum disorder, ASD)、注意缺陷多动障碍(attention-deficit/hyperactivity disorder, ADHD)、智力发育障碍(disorders of intellectual development, DID)、抽动障碍(tic disorder, TD)等 NDDs 为结局变量,采用 TSMR 方法进行因果推断。TSMR 必须满足 3 个关键假设^[8]:1)关联性假设:工具变量与暴露因素(CMV 抗体)之间存在显著关联;2)独立性假设:工具变量独立于混杂因素;3)排他性假设:工具变量仅通过暴露因素对结局产生影响。见图 1。

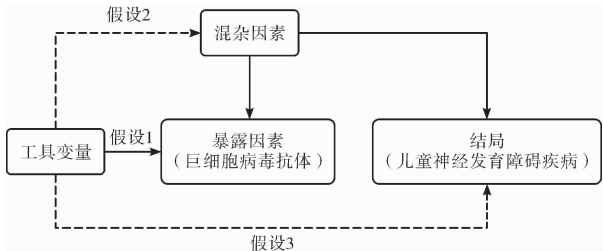


图 1 两样本孟德尔随机化分析示意图

Fig. 1 Schematic diagram of two-sample Mendelian randomization analysis

1.2 数据来源 本研究通过 GWAS Catalog(<https://www.ebi.ac.uk/gwas/>)获得来自欧洲生物信息学研究所的 CMV 抗体相关 GWAS 数据。通过芬兰数据库 R11(<https://www.finngen.fi/en>)获得 NDDs 相关 GWAS 数据。见表 1。本研究是基于公共数据库的二次数据挖掘,所有 GWAS 数据均可在公开访问的数据库中免费下载,不需要额外的伦理批准。

1.3 工具变量选择 该研究根据 $P < 1.0 \times 10^{-6}$ 选择与 CMV 抗体及 NDDs 具有显著意义的 SNPs 位点^[9]。随后过滤连锁不平衡的 SNP 以确保独立性,

表 1 全基因组关联分析数据来源

Tab. 1 Data sources for genome-wide association studies

暴露/结局	人群	样本量	GWAS ID	SNP 数量	时间	数据来源
CMV-IgG	欧洲人	8 735	ebi-a-GCST90006893	9 170 312	2020	GWAS Catalog 数据库
pp28	欧洲人	5 087	ebi-a-GCST90006894	9 170 765	2020	GWAS Catalog 数据库
pp52	欧洲人	5 681	ebi-a-GCST90006895	9 172 314	2020	GWAS Catalog 数据库
pp150	欧洲人	5 136	ebi-a-GCST90006896	9 169 705	2020	GWAS Catalog 数据库
ASD	欧洲人	331 227	finngen_R11_KRA_PSY_AUTISM_EXMORE. gz	NA	2024	FinnGen 数据库
ADHD	欧洲人	449 029	finngen_R11_F5_ADHD. gz	NA	2024	FinnGen 数据库
DID	欧洲人	331 721	finngen_R11_KRA_PSY_MENTALRET_EXMORE. gz	NA	2024	FinnGen 数据库
TD	欧洲人	453 733	finngen_R11_KRA_PSY_TIC. gz	NA	2024	FinnGen 数据库

注:NA 为未提供。

将参数设置为 $R^2 < 0.001$ 和 $kb = 10\ 000$ 并且删除重复的 SNP 和回文 SNP。为了避免弱工具变量偏差对因果推理的影响,该研究计算了每个遗传变异的 F 统计量, $F = R^2(N-2)/(1-R^2)$, R^2 是每个 SNP 解释的变异程度, N 是样本总量。 R^2 的具体计算方法如下: $R^2 = 2 \times (1 - \text{MAF}) \times \text{MAF} \times \beta^2$, MAF 表示次等位基因频率,选择 F 统计量值大于 10 的 SNP,以确保结果的有效性^[10-11]。

1.4 统计学方法 本研究采用 TSMR 方法,探究 CMV 抗体与 NDDs 之间的潜在因果关联。在 TSMR 的初步分析中,采用逆方差加权法(inverse variance weighted, IVW)作为主要研究方法,结合 MR-Egger 回归法、加权中位数(weighted median)法、简单模型(simple mode)法和加权模型(weighted mode)法分析结果,以增加 MR 分析结果的稳健性,确保 IVW 结果满足 $P < 0.05$ 的标准^[12]。多重检验校正采用 Bonferroni 法(阈值 = $0.05/16 = 0.003\ 13$)。

使用 IVW 的 Cochran's Q 检验评估遗传变异之间的异质性。Cochran's Q 检验 $P < 0.05$ 表明存在异质性^[13]。MR-Egger 回归截距用于检测平均水平多效性^[14],采用 MR-pleiotropy residual sum and outlier (MR-PRESSO)方法评估 IVs 之间的整体水平多效性并识别导致多效性的异常值^[15]。对于 MR-Egger 回归和 MR-PRESSO 方法, $P > 0.05$ 表明不存在多效性,反之则存在水平多效性。使用留

一法(leave-one-out)进行敏感性分析,探索潜在异常遗传变异的影响,通过依次删除单个 SNP 计算剩余 SNPs 的合并效应值,以此判断每个 SNP 对因果关系的影响^[16]。所有统计分析均在 R 语言(版本 4.2.1)中,使用 Two Sample MR 包、MR-PRESSO 包进行。

2 结果

2.1 工具变量 经过筛选后,使用 CMV-IgG、pp28、pp52、pp150 及 NDDs 的 SNP 作为工具变量,SNP 数量分别为 283、158、336、1 884、269 个。MR 结果中纳入分析的每个 SNP 的 F 统计量均超过 10 为强工具变量,在结局中未发现弱偏倚 IVs,因此本研究的结论被认为是可靠的。

2.2 TSMR 分析 TSMR 分析结果,CMV-IgG 与 ASD 风险呈显著正相关($OR = 1.333$, 95% CI : 1.103~1.611, $P = 0.003$),且通过 Bonferroni 校正后仍保持统计学意义,提示 CMV 感染可能显著增加 ASD 发病风险。CMV-IgG 与 ADHD ($OR = 1.091$, 95% CI : 1.005~1.184, $P = 0.037$)、CMV-IgG 与 DID ($OR = 1.202$, 95% CI : 1.010~1.430, $P = 0.039$)存在潜在关联,但 Bonferroni 校正后均无显著统计学意义。pp52 抗体与 ADHD ($OR = 1.164$, 95% CI : 1.032~1.312, $P = 0.013$)存在关联,同样未通过多重检验校正。未观察到 CMV 抗体与 DID、TD 之间存在因果关联。见图 2。

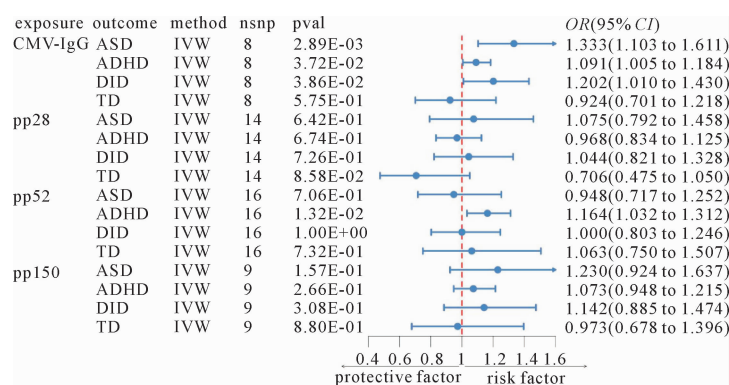


图 2 巨细胞病毒抗体与儿童神经发育障碍的 MR 分析结果

Fig. 2 Mendelian randomization analysis results of CMV antibody and neurodevelopmental disorders in children

2.3 异质性和水平多效性检验 Cochran's Q 检验未发现异质性效应($P > 0.05$),未发现 SNP 间存在异质性。MR-Egger 截距测试未发现水平多效性($P > 0.05$),同时 MR-PRESSO 全局检验所得 P 值均大于 0.05,提示暴露因素的 IVs 不存在水平多效性。见表 2。留一法分析结果显示,CMV 抗体包含

的 SNPs 对结果不敏感,CMV 抗体与 ASD 之间的因果效应不受任何单个 SNP 的驱动。见图 3。CMV 抗体与 ASD 之间 5 种 MR 方法的组合效应和单个 SNP 效应的可视化。见图 4。漏斗图中 SNPs 总体左右对称分布,结果较稳定。见图 5。

2.4 反向 MR 分析 采用反向 MR 分析避免反向

因果关系的影响。分析前计算 NDDs 每个 SNP 的 F 值大于 10。通过对正向 MR 分析中与 NDDs 存在显著或潜在因果关系的 2 种 CMV 抗体进行反向 MR 分析,未发现 NDDs 与上述 CMV 抗体具有因果关联($P > 0.05$)。

表 2 异质性和水平多效性检验
Tab. 2 Heterogeneity and horizontal pleiotropy tests

暴露	结局	异质性检验		多效性检验	
		Cochran's Q <i>P</i> 值	MR-Egger 截距 <i>P</i> 值	MR-Egger 截距 <i>P</i> 值	MR-PRESSO <i>P</i> 值
CMV-IgG	ASD	0.653	0.085	0.175	0.729
	ADHD	0.781	-0.025	0.336	0.692
	DID	0.219	0.066	0.218	0.280
	TD	0.203	-0.035	0.705	0.228
pp28	ASD	0.944	0.030	0.643	0.937
	ADHD	0.205	-0.010	0.758	0.202
	DID	0.738	0.019	0.707	0.752
	TD	0.370	-0.029	0.737	0.394
pp52	ASD	0.917	-0.028	0.545	0.919
	ADHD	0.882	0.006	0.767	0.892
	DID	0.901	-0.023	0.527	0.887
	TD	0.881	0.004	0.951	0.897
pp150	ASD	0.938	-0.060	0.295	0.850
	ADHD	0.539	0.029	0.236	0.562
	DID	0.254	0.048	0.337	0.318
	TD	0.698	0.007	0.918	0.730

3 讨 论

3.1 CMV 感染通过关键信号网络诱导早期神经发育异常 CMV 又称为人类疱疹病毒 5 型,该病毒在人群中普遍易感,但健康个体多呈无症状潜伏感染,其特征是一旦感染将终生潜伏,并在宿主免疫系统减弱时重新激活,值得注意的是,CMV 的嗜神经性使其与多种神经系统疾病有关,包括先天性脑发育畸形及神经发育障碍^[17]。目前,具体的致病机制仍在探索当中。近年来研究通过多细胞脑类器官模型揭示了 CMV 感染的中枢致病机制:感染可导致神经元形成与分化异常,其特征性改变表现为关键发育调控蛋白—双特异性酪氨酸磷酸化调节激酶(Dual-specificity tyrosine-(Y)-phosphorylation regulated kinase, DYRK)和音猬因子信号分子(sonic hedgehog signaling molecule, SHH)的亚细胞定位紊乱^[2]。特别值得关注的是,DYRK 亚型 DYRK1A 单倍体不足已被证实与小头畸形、智力障碍等神经发育缺陷直接相关^[18-19];而 SHH 信号通路异常则与前脑无裂畸形等严重脑结构异常存在基因型-表型关联^[20]。这些发现提示,CMV 可能通过干扰

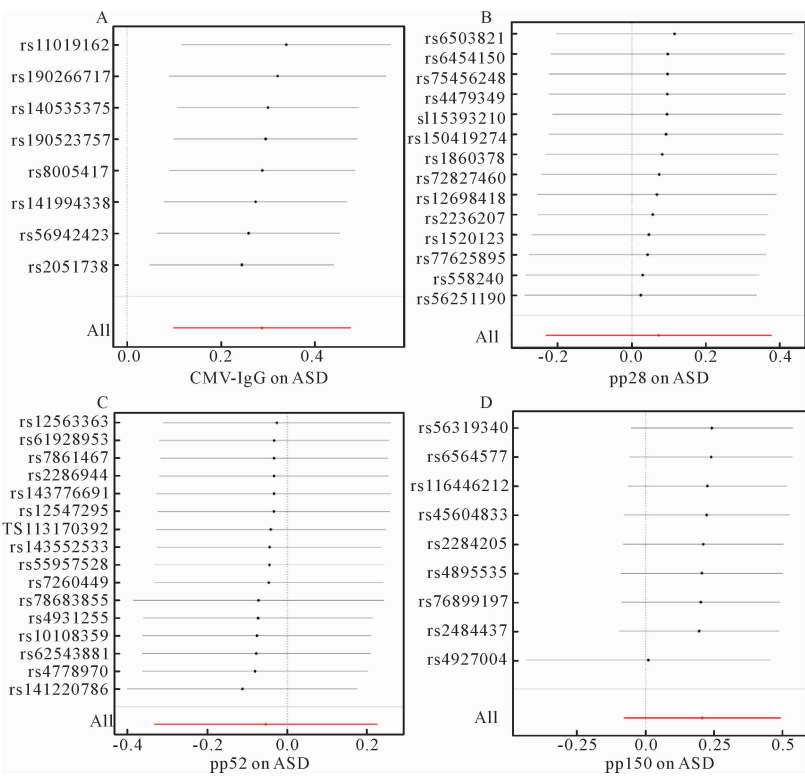


图 3 巨细胞病毒抗体与 ASD 的留一法分析结果

Fig. 3 Sensitivity analysis of cytomegalovirus antibody and autism spectrum disorder association using leave-one-out approach

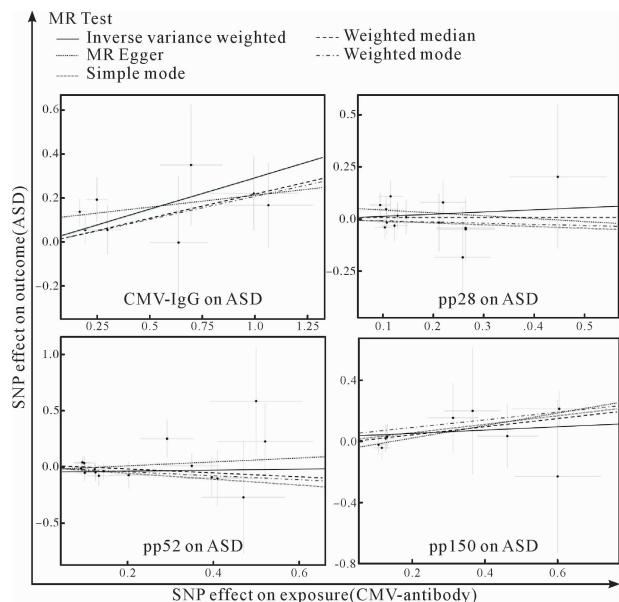


图 4 巨细胞病毒抗体与 ASD 的效应散点图分析结果

Fig. 4 Scatter plot of causal effect sizes between cytomegalovirus antibody and autism spectrum disorder

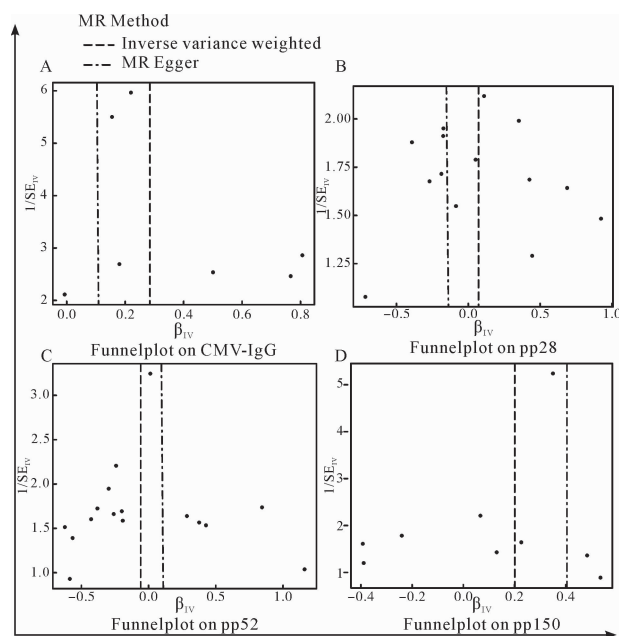


图 5 巨细胞病毒抗体与 ASD 异质性检验漏斗图

Fig. 5 Funnel plot for heterogeneity assessment between cytomegalovirus antibody and autism spectrum disorder

DYRK/SHH 蛋白网络的时空表达模式,破坏神经发育的精确调控,从而为 cCMV 感染相关脑畸形的病理机制提供了分子层面的解释。进一步的动物实验证据显示,CMV 感染新生小鼠模型可重现典型脑结构异常,包括脑室扩张及皮质萎缩;组织学分析表明,这种损伤与胚胎期及出生后神经祖细胞的增殖-迁移程序受损密切相关;致病机制上,感染可引发中枢强烈炎症反应,表现为促炎细胞因子风暴、白细胞

浸润以及小胶质细胞/星形胶质细胞的异常激活^[21]。值得注意的是,更昔洛韦的早期干预不仅能有效抑制病毒复制,还可显著改善神经功能预后并减轻脑结构损伤($P < 0.01$)^[21],这为抗病毒治疗的时间窗选择提供了关键实验依据。

3.2 CMV 感染与 ASD 的遗传预测因果效应分析

ASD 作为 NDDs 的核心疾病之一,其病因的异质性已引发广泛关注。流行病学数据显示,美国孤独症和发育障碍监测网络(ADDM)的最新评估表明,每 36 名儿童中即有 1 名可能罹患 ASD^[22]。尽管遗传与环境因素共同参与其发病,但感染因素,尤其是 CMV 感染在 ASD 病理机制中的作用逐渐成为研究焦点^[23]。多项临床观察表明,妊娠期 CMV 感染的孕妇所生育的子代 ASD 风险显著升高。例如,Slawinski 等^[24]为探讨血清中的 CMV-IgG 阳性与血清呈阴性的母亲对后代 ASD 影响,采用 ASD 症状的社会反应量表第二版(Social Responsiveness Scale, Second Edition, SRS-2)作为调查方法,结果发现 CMV-IgG 阳性母亲所生的儿童得分较对照组高 3.6~4.2 分,提示母体 CMV 感染可能与子代神经行为异常相关。此外,婴儿期 CMV 感染可能增加癫痫与 ASD 的共病风险,尤其是 2 岁以下的患儿^[25]。在分子机制层面,研究指出 CMV 可能通过调控 DYRK1A 和 SHH 蛋白表达失调,干扰神经发育的关键信号通路^[26-27]。突触的稳态对于维持神经元连接至关重要,这种稳态的失调会增加 ASD 的风险,ASD 风险基因突变会损害突触功能及其患病率,从而导致非典型神经元连接,而突触功能异常已被证实是 ASD 的核心病理特征之一^[28]。值得注意的是,CMV 诱导的与突触功能相关的 GO 富集和 KEGG 通路富集基因失调表明,CMV 感染后神经元及突触损伤的可能机制类似于 ASD 样表型中观察到的病理机制,包括突触组织、突触活性调节、突触组装以及多巴胺能突触功能的显著异常^[2]。这些发现为 CMV 感染参与 ASD 发病提供了潜在的分子桥梁。本研究通过 MR 分析进一步证实,CMV-IgG 抗体水平升高与 ASD 风险存在正向因果关联($OR = 1.333, 95\% CI: 1.103 \sim 1.611, P = 0.003$),且该关联在 Bonferroni 多重校正后仍保持统计学意义,为 CMV 感染在 ASD 中的致病作用提供了遗传学证据。

3.3 CMV 感染与其他 NDDs 的遗传预测因果效应分析

ADHD 是一种通常在儿童时期发现的神经发育障碍性疾病,其与 CMV 感染的关系尚存争议。

既往观察研究性发现 CMV 感染与 ADHD 之间存在关系。丹麦一项队列研究检测了 1 679 例 ADHD 病例血清,结果发现高抗 CMV-IgG ($OR=1.30$, $95\%CI:1.09\sim1.55$, $P=0.015$)与 ADHD 的新生儿之间存在关联,并存在剂量反应关联,升高的阳性抗病毒滴度会增加以后被诊断为 ADHD 的风险 ($P=0.01$),作者认为病毒感染后免疫系统在出生前或出生时越活跃,以后被诊断为 ADHD 的风险就越高^[6]。另外一项纵向队列研究显示,与对照组相比,患无症状 cCMV 的儿童注意力不集中或多动的风险并未增加,患有症状 cCMV 的儿童注意力不集中和多动的患病率有所增加^[29]。但是关于 CMV 感染与 ADHD 之间的结论仍存在争议,一些研究观察到正相关,而另一些研究发现二者不相关^[25]。但目前为止,都缺乏详细的机制研究,CMV 和 ADHD 之间的复杂关系,需要进行体外和体内实验来验证潜在的机制。本研究结果显示,CMV-IgG 与 ADHD ($OR=1.091$, $95\%CI:1.005\sim1.184$, $P=0.037$)存在关联,但在 Bonferroni 校正后失去显著性,提示既往观察性研究可能受残余混杂或样本选择偏倚影响。

CMVpp52 是一种病毒蛋白,作为 DNA 聚合酶的辅助亚基,辅助 DNA 聚合^[30]。巨细胞病毒 pp28 是由 (HCMV) UL99 编码产生,该蛋白对于 CMV 的包膜产生以及复制有重要作用^[31]。巨细胞病毒 pp150 含有 Cyclin A2 依赖的 RXL 结合基序,可被 Cyclin A2/CDK 复合物磷酸化;当该结合位点突变失活时,病毒即可逃逸细胞 S/G2 期的 CDK 介导阻滞,在不恰当的细胞周期相位启动 IE 基因转录,启动病毒复制^[32]。但这些蛋白是否通过特定机制干扰神经发育仍需进一步实验验证。本研究结果显示,虽然 CMV-IgG 与 DID 存在潜在关联,但 Bonferroni 校正后均无显著统计学意义,pp52 抗体与 ADHD 存在关联,同样未通过多重检验校正,未发现 CMV 感染与 TD 有遗传学上的关联。在反向 MR 分析中,未发现 NDDs 与 CMV 抗体水平之间存在因果关联。

本研究采用 TSMR 法,规避了观察性研究常见的问题如混杂因素和反向因果关系等偏倚,从而明确暴露与结局间的因果关联。本研究也存在局限:主要使用了来自欧洲人群的数据,这可能会限制研究结果对其他种族群体的适用性。其次,本研究使用的是汇总数据而非分层数据,限制探究亚组内(如基于性别、年龄和遗传易感性)因果关系的能力。尽

管存在这些局限性,本研究仍为 CMV 感染与 ASD 之间的潜在关联提供了有价值的见解,为后续相关研究工作的开展奠定了基石。总之,本研究揭示 CMV 感染与 ASD 之间存在遗传预测的正向因果关系,并支持早期的观察性研究,表明二者之间存在病理生理学相互作用。然而,其具体调控机制(如病毒蛋白与宿主互作靶点)尚未阐明。未来需结合多组学技术(单细胞测序、空间转录组)及类器官模型解析 CMV 感染时空特异性对神经发育的影响,以推动高危人群的早期筛查、靶向干预及围生期 CMV 防控策略的制定。

参考文献

- [1] Zuhair M, Smit GSA, Wallis G, et al. Estimation of the worldwide seroprevalence of cytomegalovirus: A systematic review and Meta-analysis [J]. *Rev Med Virol*, 2019, 29 (3): e2034.
- [2] Egilmez E, Hamilton ST, Foster CSP, et al. Human cytomegalovirus (CMV) dysregulates neurodevelopmental pathways in cerebral organoids [J]. *Commun Biol*, 2024, 7 (1): 340.
- [3] Lanzieri TM, Leung J, Caviness AC, et al. Long-term outcomes of children with symptomatic congenital cytomegalovirus disease [J]. *J Perinatol*, 2017, 37(7): 875-880.
- [4] Al-Haddad BJS, Oler E, Armistead B, et al. The fetal origins of mental illness [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2019, 221 (6): 549-562.
- [5] Keymeulen A, De Leenheer E, Casaer A, et al. Neurodevelopmental outcome in children with congenital cytomegalovirus infection: A prospective multicenter cohort study [J]. *Early Hum Dev*, 2023, 182: 10577.
- [6] Borbye-Lorenzen N, Holmgaard S, Ottosson F, et al. High level of immunoglobulin G targeting mycoplasma or cytomegalovirus in the newborn increases risk of ADHD [J]. *Brain Behav Immun*, 2025, 123: 99-107.
- [7] Swerdlow DI, Kuchenbaecker KB, Shah S, et al. Selecting instruments for Mendelian randomization in the wake of genome-wide association studies [J]. *Int J Epidemiol*, 2016, 45 (5): 1600-1616.
- [8] Emdin CA, Khera AV, Kathiresan S. Mendelian randomization [J]. *JAMA*, 2017, 318(19): 1925-1926.
- [9] Park S, Lee S, Kim Y, et al. Atrial fibrillation and kidney function: A bidirectional Mendelian randomization study [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(29): 2816-2823.
- [10] PAdimitriou N, Dimou N, Tsilidis KK, et al. Physical activity and risks of breast and colorectal cancer: A Mendelian randomisation analysis [J]. *Nat Commun*, 2020, 11 (1): 597.
- [11] 王格宇, 孙瑛玮, 孙晓宇, 等. 基于两样本孟德尔随机化研究免疫细胞与脑膜瘤的双向因果关系 [J]. *中华神经外科*

- 疾病研究杂志, 2024, 18(6): 15-21.
- Wang GY, Sun YW, Sun XY, et al. Causal association between immune cells and meningioma based on bidirectional twosample Mendelian randomization analysis[J]. Chin J Neurosurg Dis Res, 2024, 18(6): 15-21. (in Chinese)
- [12] Burgess S, Davey Smith G, Davies NM, et al. Guidelines for performing Mendelian randomization investigations[J]. Wellcome Open Res, 2020, 4:186.
- [13] Greco MF, Minelli C, Sheehan NA, et al. Detecting pleiotropy in Mendelian randomisation studies with summary data and a continuous outcome[J]. Stat Med, 2015, 34(21): 2926-2940.
- [14] Bowden J, Davey Smith G, Burgess S. Mendelian randomization with invalid instruments: Effect estimation and bias detection through Egger regression[J]. Int J Epidemiol, 2015, 44(2): 512-525.
- [15] 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]. Nat Genet, 2018, 50(5): 693-698.
- [16] Hemani G, Zheng J, Elsworth B, et al. The MR-Base platform supports systematic causal inference across the human phenome[J]. Elife, 2018, 7:e34408.
- [17] Sanami S, Shamsabadi S, Dayhimi A, et al. Association between cytomegalovirus infection and neurological disorders: A systematic review[J]. Rev Med Virol, 2024, 34(3): e2532.
- [18] Cheeran MCJ, Lokensgard JR, Schleiss MR. Neuropathogenesis of congenital cytomegalovirus infection: Disease mechanisms and prospects for intervention[J]. Clin Microbiol Rev, 2009, 22(1): 99-126.
- [19] Ji J, Lee H, Argiropoulos B, et al. DYRK1A haploinsufficiency causes a new recognizable syndrome with microcephaly, intellectual disability, speech impairment, and distinct facies[J]. Eur J Hum Genet, 2015, 23(11): 1473-1481.
- [20] Bae G-U, Domené S, Roessler E, et al. Mutations in CDON, encoding a hedgehog receptor, result in holoprosencephaly and defective interactions with other hedgehog receptors [J]. Am J Hum Genet, 2011, 89(2): 231-240.
- [21] Zhou Y-P, Mei M-J, Wang X-Z, et al. A congenital CMV infection model for follow-up studies of neurodevelopmental disorders, neuroimaging abnormalities, and treatment[J]. JCI Insight, 2022, 7(1): e152551.
- [22] Maenner MJ, Warren Z, Williams AR, et al. Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 years - autism and developmental disabilities monitoring network, 11 Sites, United States, 2020[J]. MMWR Surveill Summ, 2023, 72(2): 1-14.
- [23] Pesch MH, Leung J, Lanzieri TM, et al. Autism spectrum disorder diagnoses and congenital cytomegalovirus[J]. Pediatrics, 2024, 153(6): e2023064081.
- [24] Slawinski BL, Talge N, Ingersoll B, et al. Maternal cytomegalovirus sero-positivity and autism symptoms in children [J]. Am J Reprod Immunol, 2018, 79(5): e12840.
- [25] Lin C-H, Chou IC, Lee I-C, et al. Cytomegalovirus infection in infancy may increase the risk of subsequent epilepsy and autism spectrum disorder in childhood[J]. Children (Basel), 2021, 8(11):1040.
- [26] Raveau M, Shimohata A, Amano K, et al. DYRK1A-haploinsufficiency in mice causes autistic-like features and febrile seizures[J]. Neurobiol Dis, 2018, 110: 180-191.
- [27] Al-Ayadhi LY. Relationship between sonic hedgehog protein, brain-derived neurotrophic factor and oxidative stress in autism spectrum disorders[J]. Neurochem Res, 2011, 37(2): 394-400.
- [28] Kong C, Bing Z, Yang L, et al. Transcriptomic evidence reveals the dysfunctional mechanism of synaptic plasticity control in ASD[J]. Genes (Basel), 2024, 16(1):11.
- [29] Topham JD, Miller JA, Wright GW, et al. Inattention and hyperactivity in children with symptomatic and asymptomatic congenital cytomegalovirus[J]. J Dev Behav Pediatr, 2019, 40(9): 743-750.
- [30] Busse C, Strubel A, Schnitzler P. Combination of native and recombinant cytomegalovirus antigens in a new ELISA for detection of CMV-specific antibodies[J]. J Clin Virol, 2008, 43(2): 137-141.
- [31] Seo J-Y, Heo J A, Britt WJ. Phosphorylation of tegument protein pp28 contributes to trafficking to the assembly compartment in human cytomegalovirus infection[J]. J Microbiol, 2020, 58(7): 624-631.
- [32] Bogdanow B, Weisbach H, von Einem J, et al. Human cytomegalovirus tegument protein pp150 acts as a cyclin A2-CDK-dependent sensor of the host cell cycle and differentiation state[J]. P Natl Acad Sci Usa, 2013, 110(43): 17510-17515.

收稿日期:2025-04-21 修回日期:2025-09-29 本文编辑:李少闻