

• 综 述 •

维生素及微量元素水平与孤独症谱系障碍相关性的研究进展

赵婷婷^{1,2}, 孙昊¹, 张盼盼¹, 肖绪武¹

1. 大连市妇女儿童医疗中心(集团)儿童保健科, 辽宁 大连 116011; 2. 大连医科大学, 辽宁 大连 116000

摘要: 孤独症谱系障碍(ASD)是一系列复杂的神经发育障碍性疾病,目前病因尚未明确。有研究表明 ASD 患儿体内维生素及微量元素含量存在异常,补充相应维生素及微量元素可以在一定程度上改善 ASD 患儿的临床症状,但具体机制尚不明确。本综述从维生素及微量元素的代谢和生理角度出发,整理了国内外关于维生素及微量元素与 ASD 的相关性研究,并探讨维生素及微量元素在 ASD 中的可能作用机制,以期为 ASD 的临床治疗提供新的视角和方向。

关键词: 孤独症谱系障碍; 维生素; 微量元素; 儿童

中图分类号:R749.94 文献标识码:A 文章编号:1008-6579(2025)01-0077-06 doi:10.11852/zgetbjzz2023-1194

Association of vitamins and trace elements level with autism spectrum disorder

ZHAO Tingting^{1,2}, SUN Hao¹, ZHANG Panpan¹, XIAO Xuwu¹

1. Department of Child Health, Dalian Municipal Women and Children's Medical Center (Group), Dalian, Liaoning 116011, China; 2. Dalian Medical University, Dalian, Liaoning 116000, China

Corresponding author: XIAO Xuwu, E-mail: dlxiaoxw@sina.com

Abstract: Autism spectrum disorders (ASD) is a complex neurodevelopmental disorder, and its etiology remains unclear. Some studies have suggested that children with ASD may have abnormal levels of vitamins and trace elements in their bodies, and supplementing the corresponding vitamins and trace elements can improve the clinical symptoms of ASD children to some extent. However, the specific mechanisms are still unknown. From the metabolic and physiological perspectives of vitamins and trace elements, this review combs relevant researches from domestic and international sources on the correlation between ASD and vitamins and trace elements. It further discusses the potential mechanisms of how these vitamins and trace elements act in ASD, aiming to provide new perspectives and directions for the clinical treatment.

Keywords: autism spectrum disorder; vitamins; micronutrient; children

孤独症谱系障碍(autism spectrum disorder, ASD)是一类起病于发育早期,以持续的社交互动与社交交流能力缺陷及受限的、重复的行为模式和兴趣为主要临床特征的神经发育障碍,ASD 包括典型孤独症、阿斯伯格综合征、童年瓦解性障碍和未分类的广泛发育障碍等^[1]。美国最新研究报告显示,8 岁儿童 ASD 患病率高达 1/36^[2]。2023 年,我国一项样本量为 89 475 人的筛查发现,我国 0~6 岁 ASD 的患病率约为 1.8%,其中 0~3 岁儿童患病率为 1.6%,4~6 岁儿童为 2.5%,男童患病率高于女童^[3]。ASD 造成的儿童精神残疾占全国 0~6 岁精神残疾儿童总数的 36.9%,是儿童精神残疾最主要的原因^[3]。

ASD 的病因及发病机制尚不明晰,可能涉及遗传因素、环境因素以及遗传与环境的交互作用等^[1]。

维生素及微量元素作为环境因素的一部分,近年来受到越来越多的关注,已有多项研究表明维生素及微量元素与 ASD 关系密切。

本综述从维生素及微量元素的生理功能和代谢角度出发,整理了国内外关于维生素及微量元素与 ASD 的相关性研究,并探讨维生素及微量元素在 ASD 中的作用机制,以期为 ASD 的预防及治疗提供新的策略。

1 维生素 A 与孤独症谱系障碍

维生素 A(Vitamin A, Vit A)是一种脂溶性维生素,其活性衍生物包括视黄醇、视黄酸及视黄醛。视黄醇与视黄酸受体结合,参与调节中枢神经系统(central nervous system, CNS)的基因表达,神经元发育、增殖和分化,对大脑发育、学习、记忆和认知功

作者简介: 赵婷婷(1997—),女,硕士研究生在读,主要研究方向为儿童保健。

通信作者: 肖绪武, E-mail: dlxiaoxw@sina.com

能具有重要影响^[4]。视黄酸则对于调节海马体等与学习记忆相关的大脑区域可塑性至关重要。Vit A 缺乏时,上述功能可能会退化,使个体更易受到 ASD 相关风险因素的影响^[5]。有研究通过建立妊娠期 Vit A 缺乏大鼠模型发现, Vit A 可能通过调节视黄酸受体 β 、CD38 和催产素的水平参与子代 ASD 样行为的发生发展^[6]。

程波利等^[4]研究发现, ASD 患儿血清 Vit A 水平低于健康儿童,且症状严重程度与 Vit A 缺乏呈正相关。该研究进一步指出, Vit A 缺乏若伴随胃肠道问题,可能会加剧 ASD 核心症状,如社交障碍、沟通困难等。Guo 等^[7]团队在重庆对 332 例 ASD 患儿进行研究,发现 77.9% 存在 Vit A 缺乏,并且这种缺乏与 ASD 的严重程度呈现显著正相关。他们对 33 例 ASD 患儿进行为期 6 个月的 Vit A 治疗后发现,补充 Vit A 可以改善 ASD 样行为。不仅如此,补充 Vit A 还能有效修复肠神经系统损伤,调节 ASD 患儿肠道微生态,并对早期 ASD 患儿出现的社交及情绪障碍表现出积极影响^[8]。考虑到 Vit A 在治疗 ASD 患儿中的有效性,补充 Vit A 可能成为一种可靠的辅助治疗选择。

2 维生素 D 与孤独症谱系障碍

维生素 D (Vitamin D, Vit D) 是人体必需的脂溶性类固醇,主要活化形式为 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 。Vit D 可以调节肾脏和小肠对钙磷的吸收,维持血钙和血磷平衡,促进骨骼生长发育和重构。Vit D 在神经系统发育中也发挥重要作用,参与神经细胞增殖分化、神经递质代谢和氧化应激等过程^[9]。

已有大量研究表明, Vit D 缺乏与 ASD 密切相关。缺乏 Vit D 的幼鼠具有刻板重复行为、运动发育迟缓、运动控制受损及社会互动障碍等一系列 ASD 样行为特征^[10]。Sourander 等^[11]发现母体 $25(\text{OH})\text{D}$ 水平不足会增加后代罹患 ASD 风险,而提高母体 $25(\text{OH})\text{D}$ 水平可显著降低后代 ASD 风险。另有研究表明,新生儿 Vit D 水平与 ASD 和智力残疾的风险显著相关^[12]。董涵宇等^[13]研究表明, ASD 患儿的血清 Vit D 水平相较于健康儿童有所降低。更重要的是,随着 Vit D 水平的下降, ASD 的核心症状呈现出加重的趋势, Vit D 水平与孤独症行为量表 (Autism Behavior Checklist, ABC) 得分、儿童孤独症评定量表 (Childhood Autism Rating Scale, CARS) 得分呈负相关。这一研究结果表明, Vit D 缺乏与 ASD 的多种核心症状之间存在密切关联。值得一提的是, Feng 等^[14]对 37 名 ASD 患儿进行了

为期 3 个月的 Vit D_3 干预后发现,补充 Vit D_3 可以降低 ASD 患儿 ABC 及 CARS 得分,尤其对年龄越小的患儿效果更显著,这一现象可能与该年龄段神经网络发育不完全,而补充 Vit D 对神经发育具有一定保护作用相关^[14]。这些研究为理解 Vit D 在 ASD 发病机制及治疗中的潜力提供了科学依据。关于 Vit D 缺乏引起 ASD 风险增加的机制, Tragia 等^[15]发现: GC 基因中 RS4588 编码 Vit D 及功能的结合蛋白与 Vit D 水平具有相关性,提示 GC 基因可能通过影响 Vit D 合成的相关蛋白参与到 ASD 的发生发展中。此外, Vit D 还负责维持低静息水平的 Ca^{2+} 稳定性。 Ca^{2+} 在神经系统发育中起着重要的调节作用,而 Vit D 的缺乏可能导致 Ca^{2+} 水平异常,缺乏 Vit D 可能通过改变 Ca^{2+} 动力学或 Ca^{2+} 信号传导而参与 ASD 的形成^[16]。因此,进一步的多中心大样本 Vit D 干预研究有助于明确其治疗作用,为 ASD 的治疗和预防提供新思路。

3 维生素 B 与孤独症谱系障碍

3.1 叶酸与孤独症谱系障碍 叶酸是一种水溶性 B 族维生素,其生物活性形式为 5-甲基四氢叶酸 (5-methyltetrahydrofolic acid, 5-MTHF), 是甲基的间接供体。5-MTHF 参与甲基转移合成 S-腺苷甲硫氨酸 (S-adenosylmethionine, SAM)。SAM 是细胞内 DNA、RNA、蛋白质、磷脂和神经递质等甲基化反应的直接供体,参与甲基化以及嘌呤、嘧啶合成过程。此外,叶酸还参与谷胱甘肽 (Glutathione, GSC) 的代谢, GSH 具有抗氧化作用,可维持细胞内氧化还原微环境^[17]。因此,叶酸与细胞内氧化应激相关。叶酸对神经系统发育过程中的甲基化过程至关重要,叶酸缺乏可能损害这些甲基化过程,进而对神经系统的正常发育产生不良影响。

叶酸受体 (folate receptor, FR) 是介导叶酸进入细胞内的主要载体^[18]。Zhou 等^[19]发现 ASD 患儿血清存在叶酸受体自身抗体 (folate receptor alpha autoantibodies, FRAA) 的频率 (77.5%) 显著高于健康儿童 (54.8%), 提示 FRAA 可能在 ASD 的发病机制中扮演着重要角色。具体而言, FRAA 能够与 FR 结合, 阻断叶酸与 FR 的正常结合过程, 干扰叶酸向细胞内的转移与利用, 从而影响叶酸在细胞内的正常代谢和功能^[18]。此外, FRAA- α 通过引发与炎症密切相关的免疫反应, 对叶酸的代谢过程产生显著影响。尤为重要的是, 这种免疫反应可能是导致叶酸向神经系统转运减少的关键环节^[20]。Sequeira 等^[20]进行的动物实验也提供了有力证据: 妊

娠期和断奶前暴露于 FRAA- α 的子鼠有类似 ASD 刻板行为、严重的学习缺陷及认知障碍,进一步证实 FRAA- α 与 ASD 发病之间的关联。另一项研究也表明:叶酸向神经系统转运减少的重要机制可能与 FRAA- α 所触发的免疫反应相关,且这一机制多见于早发型低功能 ASD 儿童^[21]。叶酸与 ASD 发病机制之间的关系错综复杂。一些研究表明,ASD 易感性与部分叶酸通路遗传突变相关,如亚甲基四氢叶酸还原酶 C677T 位点及 A1298C 位点、氨基酸羧肽酶 IIC1561T 位点、还原型叶酸载体 G80A 位点、蛋氨酸合成酶 A2756G 位点突变等^[17]。这些发现为深入理解 ASD 的发病机制提供了新的视角。

流行病学研究表明:产前补充叶酸可有效降低后代罹患 ASD 的风险^[22]。海南的一项研究显示:ASD 患儿叶酸水平较正常儿童低,且与 ASD 适应性行为、大运动、精细动作、语言以及个人-社会行为评分均呈正相关^[23]。因此,在妊娠期应密切监测血清叶酸水平并适当补充叶酸,以降低后代 ASD 的易感性。

3.2 维生素 B₁₂ 与孤独症谱系障碍

维生素 B₁₂ (Vitamin B₁₂, Vit B₁₂) 在宫内胎儿发育中起关键作用,主要参与负责视觉和听觉的大脑皮质生长、髓鞘形成、神经发生和突触连接。因此,妊娠期 Vit B₁₂ 水平下降会影响胎儿早期认知发育,从而对后续记忆、语言、视觉和听觉的处理产生影响^[24]。

Cruz-Rodriguez 等^[24] 调查了地中海地区妊娠早期和晚期母体 Vit B₁₂ 水平与出生后 40d 婴儿的神经发育水平的相关性,该研究显示妊娠早期 Vit B₁₂ 水平与婴儿的运动、语言和认知能力呈正相关。亦有研究发现 26~28 周妊娠期母体 Vit B₁₂ 缺乏与 24 个月婴儿认知测评得分较低呈正相关^[25]。这些发现均强调了母体妊娠期 Vit B₁₂ 水平对婴儿神经发育的重要性。在探讨 ASD 与 Vit B₁₂ 水平之间的关系时,不同研究得出了不同的结论。Nesa 等^[26] 研究显示,ASD 患儿血清中的 Vit B₁₂ 水平较健康儿童明显降低。这一发现与吴梅荣等^[27] 之前的研究结果相一致,后者进一步发现 ASD 患儿 Vit B₁₂ 水平的下降与患儿的临床症状、病情严重程度、智力之间存在正相关关系。这表明在 ASD 患儿中,Vit B₁₂ 的缺乏可能与病情的严重程度和智力发展受阻有关。然而,蔡小凡等^[23] 研究则得出了不同的结论,其发现 ASD 患儿与健康儿童之间的 Vit B₁₂ 水平并无显著差异,且 Vit B₁₂ 水平与 ASD 患儿的适应性行为、大运动、精细动作、语言等方面不相关。这种差异可能是由于不同研究之间的地域、样本大小、疾病严重程度、以及实验方法和测量手段的差异所致。

动物实验表明,补充叶酸和 Vit B₁₂ 可以显著减少 ASD 小鼠的 ASD 样症状,包括社交障碍、刻板重复行为、学习和空间记忆障碍等^[28]。此外,近期的一项荟萃分析也证实,Vit B₁₂ 对改善 ASD 样症状如沟通能力、社交能力及个人和家庭日常生活技能等方面均有积极效果^[29]。目前关于 Vit B₁₂ 与 ASD 的相关性研究仍然较少,由于结论尚存矛盾,因此后期需要足够的大样本量研究来明确两者之间的确切联系。

3.3 吡哆素与孤独症谱系障碍

吡哆素 (Vitamin B₆, Vit B₆) 的活性代谢形式为 5'-磷酸吡哆醛,是人体脂类、碳水化合物和氨基酸代谢的重要辅酶。Vit B₆ 参与氨基酸的合成与降解、单碳代谢、脂质代谢、糖异生、血红素及神经递质合成等。Vit B₆ 通过转硫途径将同型半胱氨酸 (homocysteine, HCY) 转化为半胱氨酸,若缺乏 Vit B₆,将导致 HCY 累积。高水平的 HCY 具有神经毒性,诱导神经细胞凋亡、参与氧化应激、导致线粒体功能障碍、并影响 DNA 甲基化等^[30]。

Belardo 等^[31] 研究发现缺乏 Vit B₆ 的 ASD 患儿尿液中 HCY 浓度较高,GSH、SAM 浓度较低,这为 ASD 患儿蛋白质和 DNA 甲基化减少提供了合理性。Barnhill 等^[32] 一项病例对照研究发现 ASD 患儿 Vit B₆ 水平显著降低。这可能与许多 ASD 患儿存在腹泻、反流、便秘、腹痛等胃肠道症状及肠道菌群失衡相关。肠道菌群失衡影响膳食营养素吸收和利用,从而导致 B 族维生素的合成减少。据报道,肠道中的一些细菌,主要包括脆弱拟杆菌、普雷沃氏菌和双歧杆菌等,能够通过多种途径合成 Vit B₆^[33]。然而,Vit B₆ 缺乏可能会反过来影响肠道微生态,进而加剧 ASD 的症状。Mayengbam 等^[34] 进行的动物实验表明,Vit B₆ 缺乏的小鼠肠道内拟杆菌属丰度下降。缺乏 Vit B₆ 不仅会导致多种对 Vit B₆ 依赖的代谢反应受到严重损害,而且会显著改变肠道微生物的组成。多项研究发现 ASD 患儿存在肠道微生态失衡,主要表现为普雷沃氏菌、双歧杆菌水平下降^[35]。这与 Vit B₆ 缺乏所致的肠道微生态特征具有高度一致性。

动物实验表明:缺乏 *EPHB₆* 的 ASD 模型小鼠,具有刻板行为和社交缺陷等 ASD 样行为及肠道微生态失衡,并表明肠道微生物介导的 Vit B₆ 缺乏与 ASD 小鼠的社交缺陷之间存在相关性^[36]。*EPHB₆* 是一个与 ASD 相关的候选基因,在部分 ASD 患者中发生突变。这一基因在肠上皮发育和上皮稳态中发挥着至关重要的作用,并参与调节肠道微生态。进一步研究发现,给予此类小鼠 Vit B₆ 腹腔注射不

仅可以改善其肠道菌群结构,还能显著缓解其社交缺陷^[36]。因此,可以推测 Vit B₆ 的缺乏可能通过影响肠道微生物,进而参与 ASD 的社交缺陷的发生和发展。

3.4 硫胺素与孤独症谱系障碍 硫胺素(Vitamin B₁, Vit B₁)在维持线粒体功能和能量代谢中起着至关重要的作用。其活性形式硫胺素焦磷酸(thiamine pyrophosphate, TPP)是参与线粒体能量产生的多种酶的关键辅助因子^[37]。线粒体 ATP 的产生在调节神经元突触功能和蛋白质稳态中起着至关重要的作用,线粒体活性受损可导致神经突分支异常、突触功能障碍、退化和再生减少,目前发现线粒体缺陷出现在多种 CNS 疾病当中^[38]。

有研究发现,ASD 患儿 Vit B₁ 水平较低,补充 Vit B₁ 可降低 ASD 儿童的氧化应激、增加其血浆中 ATP 含量、促进烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine nucleotide phosphate, NADPH)的产生^[32]。人体内约 90% 的 Vit B₁ 以 TPP 的形式存在,并发挥着至关重要的作用。TPP 不仅参与 NADPH 的产生,还参与核糖 5-磷酸(ribose 5-phosphate, R5P)的合成。NADPH 是生物合成反应中的关键还原剂,而 R5P 在 DNA 及 RNA 的生物合成中具有举足轻重的地位。此外, Vit B₁ 的缺乏还可能导致氧化应激增加,细胞增殖减慢,从而对大脑发育产生不良后果^[39]。因此,缺乏 Vit B₁ 可能通过降低血清中 TPP 含量以及参与机体氧化应激反应对 ASD 产生影响。

4 微量元素(锌 Zn、铜 Cu、镁 Mg、铅 Pb)与孤独症谱系障碍

微量元素在维持人体健康方面发挥重要的作用,参与人体许多活动,目前研究表明,微量元素失衡参与神经系统疾病的发生发展,与 ASD 的发生发展存在一定的关系。

Zn 和 Cu 从生命早期就参与 CNS 稳态的维持。Zn 参与基因表达、细胞发育和复制、DNA 和 RNA 合成,对细胞生长、分化和代谢至关重要^[40]。生命早期的 Zn 缺乏不仅会影响认知功能的形成,还可能诱发 ASD 的发生^[41]。病例对照研究证实,ASD 患儿尿 Zn 水平明显低于健康儿童,且尿 Zn 水平与 ASD 的发生率及其核心症状之间存在负相关关系^[42]。与此同时, Cu 在生理过程中也发挥着不可或缺的作用,它参与产生多巴胺、去甲肾上腺素以及细胞色素 C 氧化酶等,对线粒体能量产生至关重要^[40]。Lakshmi 等^[43]发现,与健康对照组相比,ASD 患儿头发和指甲样本中的 Cu 含量较高,且 Cu

含量与 ASD 患儿病情严重程度具有相关性。值得注意的是,过量的血浆 Cu 水平可能会扰乱 Zn 的稳态,这进一步强调了 Zn 和 Cu 之间微妙的平衡关系在 ASD 发病机制中的重要性。ASD 患儿血浆中的 Zn 缺乏可能是由其他代谢紊乱导致线粒体自由基产生增加的继发性后果,而 Cu 的过量则可能与氧化应激增加和肝脏中铜蓝蛋白合成增加相关的细胞因子水平异常升高有关。研究还发现,血清 Zn 水平较低与 Cu 水平较高及 Cu 毒性增加之间存在相关性^[44]。一项国内研究发现,ASD 患儿血清 Zn、Cu 含量低于健康儿童,血清 Zn 水平与交往能力及躯体运动得分呈负相关,血清 Zn 水平与 ASD 儿童核心症状具有一定的关联^[45]。综上所述, Zn 和 Cu 的异常代谢可能与 ASD 的发生和发展密切相关。

Mg 参与人体数百种酶促反应、细胞传递、髓鞘形成、突触形成和维持、调节血清素能、多巴胺及胆碱能传递,对人体细胞的正常运作至关重要^[46]。儿童体内 Mg 缺乏会引起焦虑、抑郁、多动、激动、幻觉、易怒、紧张、攻击性、慢性压力、学习障碍和记忆障碍等症状^[45]。一项针对马来西亚学龄前期儿童的研究发现,ASD 患儿头发和指甲中的 Mg 含量显著低于健康儿童^[43]。进一步的研究还发现,血清中 Mg 水平的降低与 ASD 患儿的 CARS 评分、交往能力及躯体运动得分均呈现负相关关系^[47]。这意味着 Mg 的缺乏可能与 ASD 患儿的社交和运动能力下降有关。此外, Mg 还参与激活细胞释放的铜锌超氧化物歧化酶,这种物质具有抗氧化和清除细胞内有害自由基的作用,从而保护细胞免受氧化损伤^[42]。因此, Mg 缺乏可能导致 ASD 患儿抗氧化能力下降而加重病情。

Pb 暴露会对儿童 CNS 产生诸多不良影响,增加儿童发育迟缓、智力和行为缺陷、多动、社交退缩、大运动和精细运动表现缺陷以及智商下降的风险,可引起广泛的神经发育障碍。研究发现,与正常儿童相比,ASD 患儿尿中 Pb 水平显著低于对照组,血 Pb 浓度明显高于对照组。这也表明 ASD 患儿 Pb 排泄较正常儿童下降。在人体中,抗氧化剂可以与重金属,如 Pb 等形成稳定配合物,促进 Pb 的排泄。由于 ASD 患儿存在抗氧化剂水平的降低,导致 Pb 的排泄下降,从而进一步加重了 Pb 对 CNS 的损害,加重 ASD 患儿的病情^[42]。因此,对于 ASD 患儿,关注其抗氧化剂水平和 Pb 暴露情况,采取适当的干预措施以降低 Pb 负荷并提升抗氧化能力,对于改善其神经发育和整体健康状况至关重要。

越来越多的研究证明,维生素及微量元素失衡

参与了 ASD 的发生发展,对于 ASD 患儿来说,适当补充维生素及微量元素对 ASD 样行为具有积极作用。因此,定期检测维生素及微量元素水平并适当补充相关元素对 ASD 患儿具有重要意义,以期减轻 ASD 患儿症状、减轻家庭和社会负担。

参考文献

- [1] King DL, Delfabbro PH. The cognitive psychology of Internet gaming disorder[J]. Clin Psychol Rev, 2014, 34(4): 298-308.
- [2] 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.
- [3] 中华人民共和国卫生部. 儿童孤独症诊疗康复指南(卫办医政发[2010]123 号)[J]. 中国儿童保健杂志, 2011, 19(3): 289-294.
Chinese Ministry of Health. Guidelines for Diagnosis, Treatment, and Rehabilitation of Autism in Children (Health Office Medical and Political Affairs [2010] No. 123)[J]. Chin J Child Health Care, 2011, 19(3): 289-294. (in Chinese)
- [4] 程波利. 维生素 A 对孤独症儿童肠神经系统及胃肠功能的影响及可能机制[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2020.
Cheng BL The effects and possible mechanisms of vitamin A on the intestinal nervous system and gastrointestinal function in children with autism[D]. Chongqing: Chongqing Medical University, 2020. (in Chinese)
- [5] Wołoszynowska-Fraser MU, Kouchmeshky A, McCaffery P. Vitamin A and retinoic acid in cognition and cognitive disease[J]. Annu Rev Nutr, 2020, 40: 247-272.
- [6] Lai X, Wu X, Hou N, et al. Vitamin A deficiency induces autistic-like behaviors in rats by regulating the RAR β -CD38-Oxytocin axis in the hypothalamus[J]. Mol Nutr Food Res, 2018, 62(5): 1700754.
- [7] Guo M, Zhu J, Yang T, et al. Vitamin A and vitamin D deficiencies exacerbate symptoms in children with autism spectrum disorders[J]. Nutr Neurosci, 2019, 22(9): 637-647.
- [8] Cheng B, Zhu J, Yang T, et al. Vitamin A deficiency exacerbates autism-like behaviors and abnormalities of the enteric nervous system in a valproic acid-induced rat model of autism[J]. Neurotoxicology, 2020, 79: 184-190.
- [9] 柯海劲, 邓钰红, 吴春艳, 等. 儿童早期维生素 D 水平与神经发育的关系[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(15): 3463P-3465.
Ke HJ, Deng YH, Wu CY, et al. The relationship between early vitamin D levels and neurodevelopment in children[J]. Maternal and Child Health Care of China, 2018, 33(15): 3463-3465. (in Chinese)
- [10] Ali A, Vasileva S, Langguth M, et al. Developmental vitamin D deficiency produces behavioral phenotypes of relevance to autism in an animal model[J]. Nutrients, 2019, 11(5): 1187.
- [11] Sourander A, Upadhyaya S, Surcel H M, et al. Maternal vitamin D levels during pregnancy and offspring autism spectrum disorder[J]. Biol Psychiatry, 2021, 90(11): 790-797.
- [12] Wu DM, Wen X, Han XR, et al. Relationship between neonatal vitamin D at birth and risk of autism spectrum disorders: The NBSIB study[J]. J Bone Miner Res, 2018, 33(3): 458-466.
- [13] 董涵宇, 王冰, 李洪华, 等. 孤独症谱系障碍患儿维生素 D 水平与孤独症核心症状相关性研究[J]. 中华儿科杂志, 2017, 55(12): 916-919.
Dong HY, Wang B, Li HH, et al. A study on the correlation between vitamin D levels and core symptoms of autism in children with autism spectrum disorder[J]. Chin J Pediatr, 2017, 55(12): 916-919. (in Chinese)
- [14] Feng J, Shan L, Du L, et al. Clinical improvement following vitamin D₃ supplementation in autism spectrum disorder[J]. Nutr Neurosci, 2017, 20(5): 284-290.
- [15] Traglia M, Windham G C, Pearl M, et al. Genetic contributions to maternal and neonatal vitamin D levels[J]. Genetics, 2020, 214(4): 1091-1102.
- [16] Yu GS, Xu MZ, Chen Y, et al. 25 (OH) Vitamin D and autism spectrum disorder: Genetic overlap and causality[J]. Genes Nutr, 2023, 18(1): 8.
- [17] 邹明扬, 武丽杰. 叶酸与儿童孤独症谱系障碍关联的循证医学证据[J]. 中国学校卫生, 2018, 39(3): 473-476.
Zou MY, Wu LJ. Evidence based medicine for the association between folic acid and autism spectrum disorders in children[J]. Chin J Sch Health, 2018, 39(3): 473-476. (in Chinese)
- [18] 王琳琳, 任爱国. 叶酸受体抗体与出生缺陷[J]. 中国生育健康杂志, 2011, 22(1): 60-61, 64.
Wang LL, Ren AG. Folate receptor antibodies and birth defects[J]. Chinese Journal of Reproductive Health, 2011, 22(1): 60-61, 64. (in Chinese)
- [19] Zhou J, Liu A, He F, et al. High prevalence of serum folate receptor autoantibodies in children with autism spectrum disorders[J]. Biomarkers, 2018, 23(7): 622-624.
- [20] Sequeira JM, Desai A, Berrocal-Zaragoza MI, et al. Exposure to folate receptor alpha antibodies during gestation and weaning leads to severe behavioral deficits in rats: A pilot study[J]. PLoS One, 2016, 11(3): e0152249.
- [21] Hoxha B, Hoxha M, Domi E, et al. Folic acid and autism: A systematic review of the current state of knowledge[J]. Cells, 2021, 10(8): 1976.
- [22] Liu X, Zou M, Sun C, et al. Prenatal folic acid supplements and offspring's autism spectrum disorder: A meta-analysis and meta-regression[J]. J Autism Child Schizophr, 2022: 1-18.
- [23] 蔡小凡, 郭敏, 刘李燕, 等. 叶酸和维生素 B12 与孤独症谱系障碍儿童症状和发育水平相关性研究[J]. 中国实用儿科杂志, 2021, 36(7): 514-517.
Cai XF, Guo M, Liu LY, et al. A study on the correlation between folic acid and vitamin B12 with symptoms and developmental levels in children with autism spectrum disorders[J]. Chin J Prac Pediatr, 2021, 36(7): 514-517. (in Chinese)
- [24] Cruz-Rodríguez J, Díaz-López A, Canals-Sans J, et al. Maternal vitamin B12 Status during pregnancy and early infant neurodevelopment: The ECLIPSES Study[J]. Nutrients, 2023, 15(6): 1529.

- [25] Ars CL, Nijs IM, Marroun HE, et al. Prenatal folate, homocysteine and vitamin B12 levels and child brain volumes, cognitive development and psychological functioning: The Generation R Study[J]. *Br J Nutr*, 2019, 122(Suppl 1): 1-9.
- [26] Nesa A, Sultana GS. Study of homocysteine, vitamin B12 and folate in children with autism spectrum disorder[J]. *Bangladesh Med Res Counc Bull*. 2023;127-132.
- [27] 吴梅荣, 熊忠贵, 金正江, 等. 25-羟维生素 D 维生素 B (12) 及叶酸对 2~6 岁孤独症谱系障碍儿童智力及核心症状的影响[J]. *中国妇幼保健*, 2021, 36(11): 2443-2446.
- Wu MR, Xiong ZG, Jin ZJ, et al The effects of 25 hydroxyvitamin D, vitamin B (12), and folic acid on intelligence and core symptoms in children with autism spectrum disorder aged 2-6 years old[J]. *Maternal and Child Health Care of China*, 2021, 36 (11): 2443-2446. (in Chinese)
- [28] Wang T, Zhang T, Sun L, et al. Gestational B-vitamin supplementation alleviates PM2. 5-induced autism-like behavior and hippocampal neurodevelopmental impairment in mice offspring [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2019, 185: 109686.
- [29] Rossignol DA, Frye RE. The effectiveness of cobalamin (B12) treatment for autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Pers Med*, 2021, 11(8): 784.
- [30] Ueland P M, McCann A, Midttun Ø, et al. Inflammation, vitamin B6 and related pathways[J]. *Mol Aspects Med*, 2017, 53: 10-27.
- [31] Belardo A, Gevi F, Zolla L. The concomitant lower concentrations of vitamins B6, B9 and B12 may cause methylation deficiency in autistic children[J]. *J Nutr Biochem*, 2019, 70: 38-46.
- [32] Barnhill K, Gutierrez A, Ghossainy M, et al. Dietary status and nutrient intake of children with autism spectrum disorder: A case-control study[J]. *Res Autism Spectr Disord*, 2018, 50: 51-59.
- [33] Hossain KS, Amarasekera S, Mayengbam S. B vitamins and their roles in gut health[J]. *Microorganisms*, 2022, 10 (6): 1168.
- [34] Mayengbam S, Chleilat F, Reimer RA. Dietary vitamin B6 deficiency impairs gut microbiota and host and microbial metabolites in rats[J]. *Biomedicine*, 2020, 8(11): 469.
- [35] Fattorusso A, Di Genova L, Dell'Isola GB, et al. Autism spectrum disorders and the gut microbiota[J]. *Nutrients*, 2019, 11(3): 521.
- [36] Li Y, Luo ZY, Hu YY, et al. The gut microbiota regulates autism-like behavior by mediating vitamin B6 homeostasis in EphB6-deficient mice[J]. *Microbiome*, 2020, 8: 1-23.
- [37] Janssen JJE, Grefte S, Keijer J, et al. Mito-nuclear communication by mitochondrial metabolites and its regulation by B-vitamins[J]. *Front Physiol*, 2019, 10: 78.
- [38] Rangaraju V, Lewis TL, Hirabayashi Y, et al. Pleiotropic mitochondria: the influence of mitochondria on neuronal development and disease[J]. *J Neurosci*, 2019, 39 (42): 8200-8208.
- [39] Dhir S, Tarasenko M, Napoli E, et al. Neurological, psychiatric, and biochemical aspects of thiamine deficiency in children and adults[J]. *Front Psychiatry*, 2019, 10: 207.
- [40] Scassellati C, Bonvicini C, Benussi L, et al. Neurodevelopmental disorders: Metallomics studies for the identification of potential biomarkers associated to diagnosis and treatment[J]. *J Trace Elem Med Biol*, 2020, 60: 126499.
- [41] Russo AJ, Devito R. Analysis of copper and zinc plasma concentration and the efficacy of zinc therapy in individuals with Asperger's syndrome, pervasive developmental disorder not otherwise specified (PDD-NOS) and autism[J]. *Biomarker insights*, 2011, 6:S7286.
- [42] Abd Wahil MS, Ja'afar MH, Md Isa Z. Assessment of urinary Lead (Pb) and essential trace elements in autism spectrum disorder: A case-control study among preschool children in Malaysia[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2022, 200(1): 97-121.
- [43] Lakshmi Priya MD, Geetha A. Level of trace elements (copper, zinc, magnesium and selenium) and toxic elements (lead and mercury) in the hair and nail of children with autism [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2011, 142: 148-158.
- [44] Baj J, Flieger W, Flieger M, et al. Autism spectrum disorder: Trace elements imbalances and the pathogenesis and severity of autistic symptoms[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2021, 129: 117-132.
- [45] 张羽珊, 于梦雪, 阿斯木古丽·克力木. 孤独症谱系障碍儿童全血多种元素水平分析与诺模图的构建[J]. *教育生物学杂志*, 2021, 9(2): 109-113, 134.
- Zhang YS, Yu MX, Asmuguli KLM. Analysis of multiple element levels in whole blood of children with autism spectrum disorder and construction of a nomogram[J]. *J Educational Biology*, 2021, 9(2): 109-113, 134. (in Chinese)
- [46] Botturi A, Ciappolino V, Delvecchio G, et al. The role and the effect of magnesium in mental disorders: A systematic review[J]. *Nutrients*, 2020, 12(6): 1661.
- [47] 张鑫慧, 杨亭, 陈洁, 等. 孤独症谱系障碍儿童血清微量元素水平与核心症状间关系的全国多中心调查[J]. *中国当代儿科杂志*, 2021, 23(5): 445-450.
- Zhang XH, Yang T, Chen J, et al. A national multicenter survey on the relationship between serum trace element levels and core symptoms in children with autism spectrum disorder[J]. *Chin J Contemp Pediatr*, 2021, 23(5): 445-450. (in Chinese)

收稿日期: 2023-11-15 修回日期: 2024-04-12 本文编辑: 杨媛媛