

• 科研论著 •

孟德尔随机化法分析循环氨基酸与孤独症谱系障碍的因果关系研究

朱冰泉¹, 吕丽娜¹, 齐晔¹, 陈赛景¹, 刘丹²1. 浙江大学医学院附属儿童医院儿童保健科, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心,
浙江 杭州 310006; 2. 绍兴市妇幼保健院

摘要: **目的** 分析循环氨基酸水平与孤独症谱系障碍(ASD)的因果关系, 为 ASD 的精准干预策略提供遗传学证据。**方法** 基于欧洲人群全基因组关联研究(GWAS)汇总数据, 采用两样本孟德尔随机化(MR)框架, 纳入 18 381 例 ASD 患者和 27 969 例对照。筛选 441 个遗传工具变量(SNP), 涵盖 20 种循环氨基酸。采用逆方差加权法(IVW), 辅以加权中位数(WME)、MR-Egger 回归及加权众数法(WM)评估因果效应, 通过 Cochran's Q 检验及 MR-PRESSO 方法验证结果的敏感性和多效性。**结果** 因果分析结果显示, 遗传预测的循环氨基酸水平与 ASD 风险无显著因果关联(IVW $P > 0.05$), 这一发现在 MR-Egger 回归、WME、WM 分析中得到验证, 经过 MR-PRESSO 异常值校正同样支持这一结论。但 Cochran's Q 检验结果表明赖氨酸($Q=24.037, P=0.045$)与亮氨酸($Q=23.713, P=0.049$)存在显著异质性。MR-PRESSO 检出色氨酸(全局 $P=0.001$)与赖氨酸(全局 $P=0.046$)存在水平多效性, 但校正异常值后无显著的因果关联(校正后色氨酸 $\beta=-0.07, P=0.21$, 赖氨酸 $\beta=0.12, P=0.09$)。色氨酸、赖氨酸、蛋氨酸、精氨酸、苏氨酸的 MR Egger 回归或 WM 95%CI 异常宽泛。**结论** 遗传预测的循环氨基酸水平与 ASD 无直接因果关系, 但色氨酸、赖氨酸、蛋氨酸、精氨酸、苏氨酸、亮氨酸的结果稳健性不足, 结果需谨慎解释。

关键词: 孤独症谱系障碍; 孟德尔随机化; 循环氨基酸; 因果关系; 遗传工具变量

中图分类号: R179 文献标识码: A 文章编号: 1008-6579(2025)09-0954-05 doi:10.11852/zgetbjzz2025-0503

Causal relationship between circulating amino acids and autism spectrum disorder based on Mendelian randomization

ZHU Bingquan¹, LYU Lina¹, QI Ye¹, CHEN Saijing¹, LIU Dan²1. Department of Child Health Care, Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine,
National Clinical Research Center for Child Health, Hangzhou, Zhejiang 310006, China;

2. Maternal and Children's Hospital of Shaoxing

Abstract: **Objective** To analyze the causal relationship between circulating amino acid levels and autism spectrum disorder (ASD), in order to provide genetic evidence for precision intervention strategies in ASD. **Methods** Based on summary data from genome-wide association studies (GWAS) in European populations, a two-sample Mendelian randomization (MR) framework was employed, incorporating 18 381 ASD cases and 27 969 controls. A total of 441 genetic instrumental variables (SNPs) were selected, covering 20 circulating amino acids. The inverse-variance weighted (IVW) method was used as the primary analysis, supplemented by weighted median (WME), MR-Egger regression, and weighted mode (WM) methods to assess causal effects. Sensitivity and pleiotropy were evaluated using Cochran's Q test and MR-PRESSO. **Results** The causal analysis revealed no significant association between genetically predicted circulating amino acid levels and ASD risk (IVW $P > 0.05$), this finding was consistent across MR-Egger regression, WME, and WM analysis. This conclusion remained robust after outlier correction via MR-PRESSO. However, Cochran's Q test indicated significant heterogeneity for lysine ($Q=24.037, P=0.045$) and leucine ($Q=23.713, P=0.049$). MR-PRESSO detected horizontal pleiotropy for tryptophan (global $P=0.001$) and lysine (global $P=0.046$), but no significant causal associations persisted after outlier correction (corrected tryptophan $\beta=-0.07, P=0.21$, lysine $\beta=0.12, P=0.09$). The 95% confidence intervals for tryptophan, lysine, methionine, arginine, and threonine were exceptionally wide in MR-Egger regression or WM analysis. **Conclusions** Genetically predicted circulating amino acid levels show no direct causal relationship with ASD. However, the robustness of results for tryptophan, lysine, methionine, arginine, threonine, and leucine was limited, warranting cautious interpretation.

基金项目: 国家卫生健康委妇幼健康中心母婴营养与健康研究项目(2024FYH02); 绍兴市卫生健康科技计划(2024SKY053)**作者简介:** 朱冰泉(1981—), 女, 副主任医师, 博士学位, 主要研究方向为儿童保健。

Keywords: autism spectrum disorder; Mendelian randomization; circulating amino acids; causal relationship; genetic instrumental variables

孤独症谱系障碍 (autism spectrum disorder, ASD) 是一种以社交互动缺陷、沟通障碍及刻板重复行为为核心特征的神经发育性疾病, 全球患病率约为 1%^[1-2]。研究表明, ASD 受遗传、环境和营养等多因素影响^[3], 其中循环氨基酸水平异常 (缺乏或过量) 可能因干扰神经递质和突触可塑性导致认知障碍^[4-5], 并可能影响 ASD 的发病及严重程度^[6-7], 但相关机制仍需进一步阐明。循环氨基酸水平存在显著的个体间变异, 其浓度受到膳食摄入、遗传背景以及生活方式等多重因素的共同调控^[9-11], 因此其与 ASD 之间的关联研究面临巨大的方法学挑战。孟德尔随机化 (Mendelian randomization, MR) 法利用遗传变异作为工具变量, 能够有效控制混杂因素^[12], 探明循环氨基酸与 ASD 的因果关系, 为精准营养干预策略提供遗传学证据。

1 对象和方法

1.1 研究设计 本研究全程遵循《流行病学观察性研究孟德尔随机化报告规范》(Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology Using Mendelian Randomisation, STROBE-MR) 指南^[13-14], 收集已发表研究中与循环氨基酸和 ASD 相关的遗传变异作为工具变量 (instrumental variable, IV), 其筛选严格遵循三大核心假设: 1) 单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 与循环氨基酸存在强关联; 2) SNP 独立于已知混杂因素; 3) SNP 仅通过影响循环氨基酸水平作用于 ASD。具体研究方法详见图 1。

1.2 数据源 ASD 遗传数据源自丹麦人群的全基因组荟萃分析, 包含 18 381 例患者及 27 969 例对照^[15]。循环氨基酸的遗传数据来自两项独立的全基因组关联研究 (Genome-Wide Association Studies, GWAS), 纳入人数分别为 7 824 人^[16] 和 24 925 人^[17]。为减少人群分层偏倚, 所有 SNP 及汇总数据均严格限定于欧洲血统人群。因数据来源于公开数据库或符合《赫尔辛基宣言》伦理标准的 GWAS 研究, 本研究无需额外伦理审批。

1.3 筛选整理 本研究优先选择全基因组显著 SNP (显著性阈值 $P < 5 \times 10^{-8}$), 对遗传信号较弱的代谢物 (如羟脯氨酸、瓜氨酸) 放宽至 ($P < 5 \times 10^{-6}$), 确保每种氨基酸至少包含 3 个独立 SNP。使用 PLINK 软件进行连锁不平衡 (LD) 分析, 以 10 000 kb 为物理距离窗口、 $R^2 \geq 0.001$ 为连锁阈值,

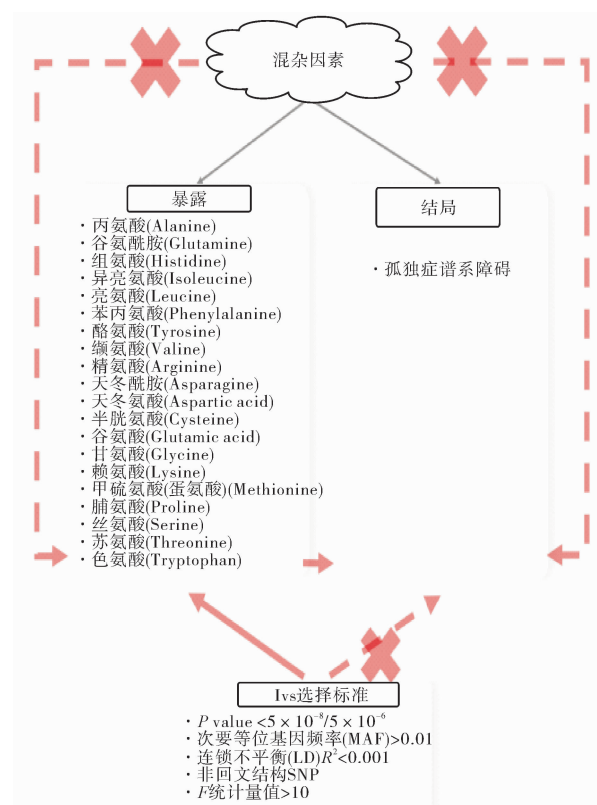


图 1 研究方法示意图

Fig. 1 Schematic diagram of research methods

去除冗余 SNP, 并排除低频变异 ($MAF \leq 0.01$)。针对结局数据中缺失的 SNP, 采用 LDlink 工具匹配高连锁代理位点 ($R^2 > 0.8$), 同步排除链方向不明的回文 SNP (如 A/T 型)。数据协调阶段通过 hg19/GRCh37 参考基因组进行等位基因对齐, 移除 12% 的模糊或重复 SNP。使用 F 统计量评估工具强度, 计算方法如下: $F = \frac{R^2 \times (N-2)}{(1-R^2)}$ 。其中 R^2 为回归

方程中 SNP 解释的暴露变异比例, N 为 GWAS 样本量。 F 统计值 > 10 表明不存在弱工具偏差^[18]。

1.4 统计学方法 因果效应评估主要采用逆方差加权法 (Inverse-Variance Weighted, IVW), 通过计算各 SNP 效应量的逆方差加权平均值来估计总体因果效应, 同步应用 MR-Egger 回归、加权中位数法 (Weighted Median Estimator, WME)、加权众数法 (Weighted Mode Estimator, WM) 验证结果的稳健性, MR-Egger 通过引入截距项校正定向多效性, 采用 Cochran's Q 检验异质性、MR 多效性残差和及离群值检验 (Mendelian Randomization Pleiotropy RESidual Sum and Outlier test, MR-PRESSO) 方法

用于识别异常 SNP(即 $P < 0.05$ 的位点),剔除异常值后重新估计因果关联并校正水平多效性。所有分析均通过 R 语言(4.0.5 版本)的 TwoSampleMR 软件包实现。

2 结 果

2.1 工具变量的选择 本研究针对循环氨基酸共筛选出 441 个遗传工具变量,其中 19 个因在 ASD 数据集中缺失被排除。通过高连锁不平衡($R^2 > 0.8$)代理 SNP 填补策略,实现关键位点替换:rs9572772 由 rs201470420 替代,rs117353345 由 rs76597339 替代。经严格质控后的工具变量平均 F

统计量达 30.80(范围 18.5~45.2),显著高于弱工具变量阈值($F > 10$),证实工具强度满足 MR 分析要求。

2.2 因果效应分析 IVW 分析显示,所有循环氨基酸均未显示出与 ASD 风险有显著统计学因果关联($P > 0.05$),MR-Egger、WME 及 WM 的分析结果一致支持该结论。见表 1。精氨酸 IVW 分析显示 OR 为 1.896,上限超过 1.5,苯丙氨酸 WME 分析 P 值接近显著,可能有潜在影响。大多数 OR 值的 95%CI 包含 1,表明缺乏显著效应。色氨酸、赖氨酸、蛋氨酸、精氨酸、苏氨酸的 95%CI 异常宽泛,尤其是 MR Egger 分析。

表 1 循环氨基酸与 ASD 相关基因风险的因果效应分析结果
Tab. 1 Causal effect analysis results of circulating amino acids on ASD

暴露因素	SNP 数量	IVW		MR Egger		WME		WM	
		OR 值(95%CI)	P 值	OR 值(95%CI)	P 值	OR 值(95%CI)	P 值	OR 值(95%CI)	P 值
色氨酸	103	1.412(0.750~2.659)	0.285	0.673(0.009~52.738)	0.859	1.276(0.550~2.961)	0.570	1.539(0.192~12.346)	0.686
苏氨酸	13	0.878(0.387~1.994)	0.757	1.842(0.116~29.359)	0.674	1.092(0.408~2.917)	0.861	1.058(0.307~3.643)	0.930
赖氨酸	15	1.237(0.319~4.793)	0.758	239.041(0.431~132 593.073)	0.113	1.849(0.386~8.865)	0.442	2.608(0.300~22.663)	0.400
蛋氨酸	12	1.266(0.345~4.649)	0.722	0.508(0.012~22.031)	0.732	1.455(0.253~8.381)	0.675	2.266(0.186~27.565)	0.534
精氨酸	11	1.896(0.829~4.335)	0.130	1.856(0.147~23.410)	0.644	1.553(0.611~3.949)	0.355	1.639(0.476~5.640)	0.452
苯丙氨酸	19	1.105(0.922~1.323)	0.279	1.038(0.662~1.627)	0.873	1.232(0.997~1.524)	0.054	1.303(0.937~1.812)	0.142
谷氨酸	7	1.153(0.349~3.806)	0.815	0.967(0.114~8.213)	0.977	1.090(0.240~4.948)	0.911	1.110(0.229~5.385)	0.901
脯氨酸	23	1.130(0.659~1.939)	0.656	1.057(0.429~2.605)	0.905	1.074(0.555~2.076)	0.833	1.073(0.553~2.081)	0.837
天冬氨酸	11	1.128(0.582~2.185)	0.722	1.869(0.304~11.478)	0.622	1.137(0.502~2.577)	0.758	1.159(0.475~2.828)	0.776
半胱氨酸	18	1.003(0.641~1.569)	0.990	0.999(0.491~2.034)	0.998	0.766(0.432~1.360)	0.363	0.921(0.470~1.804)	0.815
丝氨酸	12	0.883(0.497~1.569)	0.671	1.556(0.376~6.435)	0.550	0.818(0.379~1.768)	0.609	0.826(0.325~2.099)	0.693
甘氨酸	26	0.961(0.631~1.461)	0.851	0.943(0.500~1.781)	0.861	0.942(0.643~1.381)	0.759	0.954(0.638~1.427)	0.823
天冬酰胺	25	0.744(0.454~1.218)	0.239	0.878(0.341~2.264)	0.790	0.727(0.361~1.467)	0.374	0.578(0.233~1.436)	0.249
丙氨酸	24	1.020(0.919~1.133)	0.704	1.126(0.845~1.501)	0.427	1.027(0.889~1.186)	0.721	1.034(0.841~1.271)	0.752
谷氨酰胺	23	1.064(0.966~1.171)	0.212	1.043(0.858~1.268)	0.679	1.029(0.894~1.185)	0.689	1.018(0.876~1.182)	0.821
组氨酸	12	1.066(0.963~1.181)	0.218	1.120(0.837~1.498)	0.453	1.064(0.926~1.224)	0.380	1.148(0.928~1.420)	0.217
异亮氨酸	15	0.900(0.775~1.045)	0.167	0.984(0.707~1.371)	0.928	0.943(0.764~1.163)	0.582	1.011(0.779~1.313)	0.936
亮氨酸	13	1.053(0.902~1.229)	0.513	1.037(0.693~1.551)	0.863	1.018(0.855~1.211)	0.843	1.034(0.842~1.269)	0.756
酪氨酸	21	0.934(0.834~1.047)	0.241	0.930(0.736~1.176)	0.553	0.985(0.833~1.164)	0.857	0.978(0.738~1.297)	0.879
缬氨酸	7	1.027(0.927~1.138)	0.606	1.006(0.800~1.266)	0.957	0.995(0.863~1.147)	0.942	0.974(0.794~1.194)	0.802

2.3 敏感性分析 Cochran's Q 检验结果表明,赖氨酸与亮氨酸的关联存在显著异质性($P < 0.05$),而其他氨基酸未显示异质性。由于本研究中 IVW 采用随机效应模型,可容纳一定程度的异质性。MR-Egger 截距回归未发现氨基酸存在整体水平多效性($P > 0.05$)。MR-PRESSO 全局检验提示色氨酸与赖氨酸存在多效性。见表 2。在排除 MR-PRESSO 识别的异常值后,色氨酸及赖氨酸与 ASD 的关联无统计学意义(校正后色氨酸 $\beta = -0.07$, $P = 0.21$;赖氨酸 $\beta = 0.12$, $P = 0.09$)。上述结果表明,循环氨基酸对 ASD 的因果效应缺乏稳健性支持。

3 讨 论

3.1 遗传预测的循环氨基酸与 ASD 之间无显著因果关系 本研究采用两样本 MR 方法,系统评估了 20 种循环氨基酸与 ASD 的潜在因果关系。基于 441 个遗传工具变量的因果分析结果显示,遗传预测的循环氨基酸水平与 ASD 风险无显著因果关联,大多数 OR 值的 95%CI 包含 1,表明缺乏显著效应,这一发现均在 MR-Egger 回归、WME、WM 分析中得到验证,经过 MR-PRESSO 异常值校正后同样支持这一结论。

既往多项观察性研究发现循环氨基酸水平与

表 2 循环氨基酸与 ASD 相关基因风险的异质性和水平多效性分析结果
Tab. 2 Heterogeneity and horizontal pleiotropy of circulating amino acids and genetic risk on ASD

暴露因素	异质性		水平多效性		MR-PRESSO
	Cochran's Q	P 值	MR-Egger 截距	P 值	全局检验 P 值
谷氨酸	1. 703	0. 945	0. 002	0. 854	0. 959
色氨酸	121. 007	0. 096	0. 004	0. 737	0. 001
苏氨酸	17. 093	0. 146	−0. 012	0. 593	0. 166
赖氨酸	24. 037	0. 045	−0. 051	0. 119	0. 046
蛋氨酸	8. 862	0. 635	0. 009	0. 624	0. 636
精氨酸	15. 535	0. 114	0. 000	0. 987	0. 153
脯氨酸	32. 405	0. 071	0. 001	0. 855	0. 104
天冬氨酸	1. 639	0. 441	−0. 017	0. 658	NA
半胱氨酸	9. 812	0. 457	0. 000	0. 989	0. 507
丝氨酸	9. 857	0. 909	−0. 008	0. 405	0. 931
甘氨酸	17. 147	0. 104	0. 001	0. 940	0. 272
天冬酰胺	22. 829	0. 588	−0. 002	0. 690	0. 595
丙氨酸	13. 252	0. 962	−0. 008	0. 479	0. 968
谷氨酰胺	15. 171	0. 888	0. 002	0. 821	0. 908
组氨酸	22. 870	0. 409	−0. 004	0. 725	0. 377
异亮氨酸	7. 802	0. 731	−0. 007	0. 566	0. 737
亮氨酸	23. 713	0. 049	0. 001	0. 935	0. 066
苯丙氨酸	20. 962	0. 051	0. 005	0. 771	0. 065
酪氨酸	18. 271	0. 438	0. 000	0. 968	0. 416
缬氨酸	13. 953	0. 833	0. 002	0. 846	0. 825

注:NA 为纳入的 SNPs 不足,无法完成 MR-PRESSO 全域检验。

ASD 存在显著关联^[7-8]。然而,本研究采用 MR 分析并未证实这些关联的因果性。这种差异可能反映了方法学的本质区别:传统观察性研究易受混杂因素和反向因果关系的影响。约 60%~90% 的 ASD 患儿存在严重的膳食结构异常^[20],表现为对高碳水化合物、低蛋白食物的偏好,这种营养摄入不均衡可能导致继发性氨基酸代谢改变。MR 通过使用遗传变异作为工具变量,有效规避了这些偏倚,提示观察性研究发现的氨基酸异常更可能是 ASD 的结果而非原因。

3.2 个别氨基酸与 ASD 之间的因果关系分析需谨慎解释 比较不同氨基酸与 ASD 因果关系的分析结果,色氨酸、赖氨酸、蛋氨酸、精氨酸、亮氨酸和苯丙氨酸等存在显著异质性、多效性或 95%CI 异常宽泛等情况,尽管经过校正后的 MR-PRESSO 分析提示稳定阴性因果关联,结果解释仍需谨慎。其余氨基酸均显示出较高的稳健性。

精氨酸的 IVW 分析 OR 为 1. 896,点估计值提示潜在的中等效应强度。精氨酸是精氨酸加压素的前体,精氨酸-血管加压素(arginine vasopressin, AVP)系统与 ASD 的社交功能障碍存在显著关联,鼻吸入 AVP 能显著改善 ASD 儿童的社交反应能力,降低重复行为和焦虑^[21]。本研究中精氨酸分析的 MR-Egger 可信区间相对宽泛(95%CI:0. 147~23. 410),可能与有限的工具变量数量(仅 11 个 SNP)导致的统计效能不足有关。

苯丙氨酸的 WME 分析虽然未显示出显著性的关联($OR=1. 232, P=0. 054$),但 P 值接近 0. 05,其关联值得关注和进一步验证。研究发现 79% 的苯丙酮尿症晚期确诊患者表现出 ASD 症状,且其严重程度与治疗延迟相关^[22],而本研究的 MR 结果进一步提示这种关联可能存在因果基础。

色氨酸存在显著的多效性(MR-PRESSO 全局检验 $P=0. 001$),且 MR Egger 回归的可信区间异常宽泛(95%CI:0. 009~52. 738),提示色氨酸可能通过复杂途径影响 ASD 风险。色氨酸是神经递质 5-羟色胺(5-HT)的前体,其水平异常会影响认知功能、记忆形成、情绪调节和社交行为等核心症状,ASD 儿童外周血色氨酸水平呈下降趋势^[23]。而约 30% 的 ASD 患儿表现出脑脊液 5-HT 水平降低,这一现象可能与基因多态性导致的血脑屏障转运障碍有关^[24]。

赖氨酸分析亦显示出显著异质性($Q=24. 037, P=0. 045$)和异常值问题(MR-PRESSO $P=0. 046$),其 MR Egger 可信区间呈现极端波动(95%CI:0. 431~132 593. 073)。动物试验发现,SLC7A5 (LAT1)转运体表达下调导致 ASD 小鼠血脑屏障赖氨酸转运障碍,脑脊液赖氨酸下降^[25];伴严重胃肠症状的 ASD 亚组赖氨酸水平降低,则可能与肠道吸收障碍有关^[26]。这些差异化的作用路径共同解释了 MR 分析中赖氨酸关联的宽泛可信区间。

苏氨酸和蛋氨酸均未表现出与 ASD 风险的显

著因果关联,且均未检测到显著异质性或多效性。然而,MR Egger 估计值的可信区间均较宽泛,这可能反映工具变量数量有限(苏氨酸 13 个 SNP,蛋氨酸 12 个 SNP)或暴露-结局的遗传关联较弱。

3.3 研究意义及不足 本研究通过 MR 厘清了循环氨基酸与 ASD 的因果关联边界,为重新定向营养干预研究提供方法论范式,但是也存在一定不足。研究需要通过扩大样本量、增加工具变量数量以及开展机制研究来验证部分潜在关联。未来需融合多模态生物数据与因果推断模型,如整合基因、表观遗传、膳食调查、肠道菌群及血液和脑脊液代谢组数据,构建“基因-代谢-脑功能”跨组学 MR 模型,揭示 ASD 代谢紊乱的深层调控机制。同时,本研究仅基于欧洲人群开展分析,未来需建立亚洲人群 ASD 代谢遗传数据库,以验证代谢相关因果关联的跨人群普适性。

参考文献

- [1] Zeidan J, Fombonne E, Scora J, et al. Global prevalence of autism: A systematic review update[J]. *Autism Res*, 2022, 15: 778-790.
- [2] Chen M, Wei H, Chen L, et al. Autistic spectrum disorder, attention deficit hyperactivity disorder, and psychiatric comorbidities: A nationwide study [J]. *Research in Autism Spectrum Disorder*, 2015, 10: 1-6.
- [3] Picardi A, Gigantesco A, Tarolla E, et al. Parental burden and its correlates in families of children with autism spectrum disorder: A multicentre study with two comparison groups [J]. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*, 2018, 14: 143.
- [4] Nogueira-de-Almeida C, Zotarelli-Filho I, Nogueira-de-Almeida M et al. Neuronutrients and central nervous system: A systematic review[J]. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem*, 2023, 23: 1-12.
- [5] Li J, Zhai P, Bi L, et al. Associations between amino acid levels and autism spectrum disorder severity[J]. *BMC Psychiatry*, 2025, 25(1):332.
- [6] He W, Wu G. Metabolism of amino acids in the brain and their roles in regulating food intake[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1265:167-185.
- [7] Hosseini S, Panahi-Azar A, Sheybani-Arani M, et al. Vitamins, minerals and their maternal levels' role in brain development: An updated literature-review [J]. *Clin Nutr ESPEN*, 2024, 63:31-45.
- [8] Chen W, Chen Y, Peng M, et al. Plasma amino acid profile in children with autism spectrum disorder in Southern China: Analysis of 110 cases[J]. *J Autism Dev Disord*, 2024, 54(4):1567-1581.
- [9] Hou Y, Wu G. Nutritionally essential amino acids[J]. *Adv Nutr*, 2018, 9: 849-851.
- [10] Ng E, Lind P, Lindgren C, et al. Genome-wide association study of toxic metals and trace elements reveals novel associations[J]. *Hum Mol Genet*, 2015, 24: 4739-4745.
- [11] Rodríguez-Pérez C, Vrhovnik P, González-Alzaga B, et al. Socio-demographic, lifestyle, and dietary determinants of essential and possibly-essential trace element levels in adipose tissue from an adult cohort[J]. *Environ Pollut*, 2018, 236: 878-888.
- [12] Emdin C, Khera A, Kathiresan S. Mendelian randomization [J]. *JAMA*, 2017, 318: 1925-1926.
- [13] Skrivankova V, Richmond R, Woolf B, et al. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology using mendelian randomisation (STROBE-MR): Explanation and elaboration[J]. *BMJ*, 2021, 375: n2233.
- [14] skrivankova V, richmond R, woolf B, et al. strengthening the reporting of observational studies in epidemiology using mendelian randomization: The STROBE-MR statement [J]. *JAMA*, 2021, 326: 1614-1621.
- [15] Grove J, Ripke S, Als T, et al. Identification of common genetic risk variants for autism spectrum disorder [J]. *Nat Genet*, 2019, 51: 431-444.
- [16] Shin S, Fauman E, Petersen A, et al. An atlas of genetic influences on human blood metabolites[J]. *Nat Genet*, 2014, 46: 543-550.
- [17] Kettunen J, Demirkan A, Würtz P, et al. Genome-wide study for circulating metabolites identifies 62 loci and reveals novel systemic effects of LPA [J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 11122.
- [18] Burgess S, Small DS, Thompson SG. A review of instrumental variable estimators for Mendelian randomization[J]. *Stat Methods Med Res*, 2017, 26: 2333-2355.
- [19] Burgess S, Thompson SG. Interpreting findings from Mendelian randomization using the MR-Egger method[J]. *Eur J Epidemiol*, 2017, 32: 377-389.
- [20] Olson A, Krall JR, Baranova A, et al. Nutritional intake and sensory processing in school-aged children with autism spectrum disorder[J]. *Nutrients*, 2025, 17(4):604.
- [21] Hendaus MA, Jomha FA, Alhammadi AH. Vasopressin in the amelioration of social functioning in autism spectrum disorder[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(7):1061.
- [22] Khemir S, Halayem S, Azzouz H, et al. Autism in Phenylketonuria patients: From clinical presentation to molecular defects[J]. *J Child Neurol*, 2016, 31(7):843-849.
- [23] Boccuto L, Chen CF, Pittman AR, et al. Decreased tryptophan metabolism in patients with autism spectrum disorders [J]. *Mol Autism*, 2013, 4(1):16.
- [24] Ramaekers VT, Sequeira JM, Thöny B, et al. Oxidative stress, folate receptor autoimmunity, and csf findings in severe infantile autism[J]. *Autism Res Treat*, 2020, 2020: 9095284.
- [25] Tărlungeanu DC, Deliu E, Dotter CP, et al. Impaired amino acid transport at the blood brain barrier is a cause of autism spectrum disorder[J]. *Cell*, 2016, 167(6):1481-1494.
- [26] Ferguson BJ, Marler S, Altstein LL, et al. Psychophysiological associations with gastrointestinal symptomatology in autism spectrum disorder [J]. *Autism Res*, 2017, 10(2): 276-288.

收稿日期:2025-05-12 修回日期:2025-07-08 本文编辑:李少闻