doi：10.7499/j.issn.1008-8830.2506025

论著·临床研究

循环锌和镁等矿物质水平与孤独症谱系障碍的因果关联：一项孟德尔随机化研究

朱冰泉　陈赛景　谷天苗　金思润　姚丹　郑双双　邵洁

（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　310003）

［摘要］**目的**　评估锌、镁等矿物质水平与孤独症谱系障碍（autism spectrum disorder, ASD）的因果关联。**方法**　采用两样本孟德尔随机化（Mendelian randomization, MR）方法，基于欧洲人群全基因组关联研究汇总数据（18 382 例 ASD 患儿和 27 969 例对照）以及 UK Biobank 铁、钙、镁水平遗传数据及澳英联合队列的锌、硒遗传数据，采用 MR 分析框架，筛选 351 个遗传工具变量，使用逆方差加权法为主要分析方法进行因果推断，并采用 Cochran's *Q* 检验、MR-PRESSO 全局检验等方法进行敏感性分析。**结果**　循环锌、镁、钙、硒、铁与 ASD 的因果效应均未显示统计学意义（*P*>0.05），其逆方差加权法分析比值比及 95% 置信区间分别为 0.934（0.869~1.003）、1.315（0.971~1.850）、1.055（0.960~1.159）、1.015（0.953~1.080）和 0.946（0.687~1.303）。敏感性分析表明循环钙与 ASD 的因果关联存在显著异质性（*P*=0.006），但 MR-PRESSO 校正后效应值稳定（*P*=0.487），其余矿物质的因果效应估计具有较好的稳健性。**结论**　该研究未发现显著证据支持循环锌、镁、钙、硒、铁水平与 ASD 风险之间存在因果关联，为 ASD 的病因学研究和精准营养干预提供了重要线索。

［中国当代儿科杂志，2025，27（9）：1098-1104］

［关键词］孤独症谱系障碍；锌；镁；孟德尔随机化；因果关联；儿童

The causal association between circulating zinc, magnesium, and other minerals with autism spectrum disorder: a Mendelian randomization study

ZHU Bing-Quan, CHEN Sai-Jing, GU Tian-Miao, JIN Si-Run, YAO Dan, ZHENG Shuang-Shuang, SHAO Jie. Department of Child Health Care, Children's Hospital of Zhejiang University School of Medicine/National Clinical Research Center for Child Health, Hangzhou 310003, China (Zheng S-S, Email: zhengss@zju.edu.cn)

Abstract: Objective　To evaluate the causal association between circulating levels of zinc, magnesium, and other minerals and autism spectrum disorder (ASD). **Methods**　A two-sample Mendelian randomization (MR) analysis was performed using summary statistics from large-scale genome-wide association studies of European populations, including 18 382 ASD cases and 27 969 controls. Genetic data for iron, calcium, and magnesium were obtained from the UK Biobank, and data for zinc and selenium were sourced from an Australian-British cohort. A total of 351 genetic instrumental variables were selected. Causal inference was performed using inverse-variance weighting as the primary analysis method. Sensitivity analyses were performed by Cochran's *Q* test and MR-PRESSO global test to assess the robustness of the findings. **Results** No statistically significant causal effect was observed for circulating zinc, magnesium, calcium, selenium, or iron levels on ASD risk (all *P*>0.05). The odds ratios and 95% confidence intervals from the inverse-variance weighting analysis were 0.934 (0.869-1.003) for zinc, 1.315 (0.971-1.850) for magnesium, 1.055 (0.960-1.159) for calcium, 1.015 (0.953-1.080) for selenium, and 0.946 (0.687-1.303) for iron. Sensitivity analysis revealed significant heterogeneity in the causal association between circulating calcium and ASD (*P*=0.006), while the effect estimate remained stable after MR-PRESSO correction (*P*=0.487). The causal effect estimates for the remaining minerals demonstrated good robustness. **Conclusions**　This study did not find significant evidence supporting a causal association between circulating zinc, magnesium, calcium, selenium, or iron levels and ASD risk, providing important clues for the etiology of ASD and precision nutritional interventions.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2025, 27(9): 1098-1104]

Key words: Autism spectrum disorder; Zinc; Magnesium; Mendelian randomization; Causal association; Child

［收稿日期］2025-06-05；［接受日期］2025-08-15

［作者简介］朱冰泉，女，博士，副主任医师。

［通信作者］郑双双，女，主治医师。Email：zhengss@zju.edu.cn。

孤独症谱系障碍（autism spectrum disorder, ASD）是一种高度异质性的神经发育性疾病，全球患病率为1%~2%[1]。尽管其病因学尚未完全阐明，但现有证据表明ASD发病是遗传易感性与环境暴露复杂交互作用的结果[2]。近年来，营养代谢异常，特别是矿物质稳态失衡，在ASD得病理机制中的作用日益受到关注。国内一项多中心研究发现，ASD儿童的血清镁、铜和锌水平显著低于健康儿童[3]。矿物质可能通过多种途径参与ASD的发生和发展。锌、铁等作为许多转录因子和酶的结构性组成部分，钙离子则作为关键的信号分子，它们直接或间接参与神经发生、髓鞘形成及突触可塑性调控等关键神经发育过程[4]。锌通过ProSAP/Shank支架蛋白参与神经元的学习记忆过程、突触可塑性调控及神经递质代谢，并与谷氨酸在突触前囊泡中形成复合物，该支架蛋白功能受损会诱发ASD典型行为[5]。

然而，现有观察性研究存在显著局限性：横断面设计难以确定时序关系，病例对照研究易受回忆偏倚影响，且传统统计方法无法有效控制饮食结构、胃肠道共病等混杂因素。虽然全基因组关联研究（genome-wide association study, GWAS）已鉴定出102个与ASD显著相关的遗传位点[6]，但关于循环矿物质水平与ASD因果关联的遗传证据仍存在空白。既往孟德尔随机化（Mendelian randomization, MR）研究提示血锌水平可能与神经系统疾病（如癫痫）相关[7]，但尚未系统评估血锌与ASD的特异性关联。

本研究创新性地采用两样本MR分析框架，基于迄今最大规模的GWAS汇总数据（UK Biobank, *n*=500 000; Psychiatric Genomics Consortium, *n*=46 351），首次全面评估循环锌、镁等矿物质（包括铁、钙、硒）与ASD风险的因果关联。通过整合逆方差加权法（inverse-variance weighting, IVW）、加权中位数估计法（weighted median estimator, WME）和MR-Egger回归等多种分析方法，有效规避多效性偏倚[8]。

1 资料与方法

1.1 研究设计

采用两样本MR设计，通过遗传工具变量推断循环镁、锌等矿物质水平与ASD的因果关系。严格遵循MR三大核心假设：（1）选取与暴露因素（铁、钙、镁、锌、硒等矿物质）显著相关的遗传变异作为工具变量（关联性假设）；（2）确保工具变量独立于潜在混杂因素（独立性假设）；（3）排除遗传变异通过暴露以外的途径影响结局的可能性（排他性假设）[9]。为增强因果推断的可靠性，本研究利用独立人群的暴露与结局数据，避免样本重叠导致的偏倚，并通过跨人群验证提升结果的泛化性。数据分析过程严格遵循STROBE-MR报告规范，采用IVW为主要分析方法，辅以MR-Egger回归、WME和加权众数法（weighted mode, WM）检验结果的稳健性，同时通过多效性检验和留一法敏感性分析确保因果效应的可靠性[10-11]。

1.2 数据来源

ASD疾病结局遗传数据来源于丹麦iPSYCH队列的跨种族全基因组荟萃分析（18 382例病例和27 969例对照）[6]，而暴露因素矿物质水平数据分别来自UK Biobank的循环铁、钙、镁水平遗传数据[12]及澳英联合队列的循环锌、硒遗传数据[13]（表1）。为减少人群分层偏倚，所有单核苷酸多态性（single nucleotide polymorphism, 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。

表1 暴露因素与疾病结局数据概况表[6, 12-13]

暴露因素/疾病结局	数据来源	GWAS编号	样本量 (例)	SNP数量
锌	澳英联合队列	ieu-a-1079	2 603	2 543 610
镁	UK Biobank	ukb-b-7372	64 979	9 851 867
钙	UK Biobank	ebi-a-GCST90013999	357 831	10 783 676
硒	澳英联合队列	ieu-a-1077	2 603	2 543 617
铁	UK Biobank	ukb-b-20447	64 979	9 851 867
孤独症谱系障碍	iPSYCH队列	ieu-a-1185	18 382/27 969#	9 112 386

注：［GWAS］全基因组关联研究；［SNP］单核苷酸多态性。#病例/对照样本量。

1.3 工具变量的选择与验证

工具变量的选择需经过严格筛选：优先选择与暴露达到全基因组显著关联水平的SNP位点（$P<5\times10^{-8}$）。使用PLINK软件进行连锁不平衡分析，以10 000 kb为物理距离窗口、$R^2\geq0.001$为连锁阈值，去除冗余SNP，并对次要等位基因频率≤0.01的低频变异实施严格过滤。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（$R^2>0.8$），同时排除链方向不明的回文SNP（如A/T型）。数据协调阶段通过hg19参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。$F$统计值量>10表明不存在弱工具变量偏差。

1.4 因果效应估计方法

因果效应分析采用多方法相互验证的策略：IVW作为主要分析方法，在所有工具变量均有效的假设下提供无偏估计；WME通过中位数回归提高稳健性，可容忍最多50%的工具变量无效；WM则假设多数SNP的效应值聚集于真实效应；而MR-Egger回归通过引入截距项，能够检测并校正潜在的多效性偏倚。

1.5 敏感性分析与偏倚控制

首先通过Cochran's Q检验检测异质性（$P<0.05$时采用随机效应IVW）；采用MR-Egger截距检验（$P>0.05$说明无显著多效性）与MR-PRESSO全局检验（识别离群SNP）共同评估水平多效性。此外，通过留一法观察单个SNP对整体效应的影响，识别潜在的强影响力变异。

1.6 统计学分析

所有数据分析使用R语言（4.2.1版）的TwoSampleMR包（v0.5.6）和MRPRESSO包（v1.0）完成，并辅以散点图、留一法分析图等可视化呈现。效应值采用比值比（odds ratio, *OR*）和95%置信区间（confidence interval, *CI*）表示。

2 结果

2.1 工具变量的选择结果

对于循环矿物质，初步识别出351个遗传工具变量，排除了21个缺失于ASD数据集的工具变量。通过高连锁不平衡（$R^2>0.8$）的代理SNP填补策略，实现关键位点替换：用rs201503952替换rs12416595。最终经严格质控后的工具变量共260个，锌、镁、钙、硒、铁的SNP分别为8、12、222、6、12个，平均F统计量为32.29，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 循环锌、镁等矿物质水平与ASD的因果关系

IVW分析结果显示，锌、镁、钙、硒和铁与ASD的因果效应均无统计学意义（$P>0.05$），其*OR*及95%*CI*分别为0.934（0.869~1.003）、1.341（0.971~1.850）、1.055（0.960~1.159）、1.015（0.953~1.080）和0.946（0.687~1.303）。WME和WM分析结果与IVW分析一致。MR-Egger回归分析显示各矿物质的截距项均无统计学意义（$P>0.1$），提示工具变量可能满足排他性假设。见表2。散点图显示锌相关SNP负效应集中（图1A）；镁相关SNP效应值分布较广（图1B）；钙相关SNP效应值分布较集中（图1C）；硒（图1D）、铁（图1E）相关SNP效应值在散点图中呈随机分布。

表2 循环锌和镁等矿物质水平与ASD相关基因风险的因果效应分析结果

暴露因素	SNP数量	分析方法	*OR*(95%*CI*)	*P*值
锌	8	IVW	0.934(0.869~1.003)	0.059
	8	MR-Egger回归	0.847(0.659~1.087)	0.239
	8	WME	0.934(0.859~1.015)	0.107
	8	WM	0.928(0.833~1.035)	0.220
镁	12	IVW	1.341(0.971~1.850)	0.075
	12	MR-Egger回归	0.935(0.462~1.895)	0.856
	12	WME	1.279(0.836~1.956)	0.257
	12	WM	1.328(0.685~2.575)	0.418
钙	222	IVW	1.055(0.960~1.159)	0.268
	222	MR-Egger回归	1.024(0.845~1.241)	0.809
	222	WME	1.085(0.933~1.261)	0.290
	222	WM	1.127(0.932~1.363)	0.219
硒	6	IVW	1.015(0.953~1.080)	0.649
	6	MR-Egger回归	0.901(0.786~1.033)	0.209
	6	WME	1.041(0.955~1.134)	0.363
	6	WM	1.044(0.918~1.187)	0.545
铁	12	IVW	0.946(0.687~1.303)	0.735
	12	MR-Egger回归	0.687(0.247~1.911)	0.488
	12	WME	0.916(0.595~1.409)	0.688
	12	WM	0.891(0.428~1.855)	0.764

注：［SNP］单核苷酸多态性；［IVW］逆方差加权法；［WME］加权中位数估计法；［WM］加权众数法。

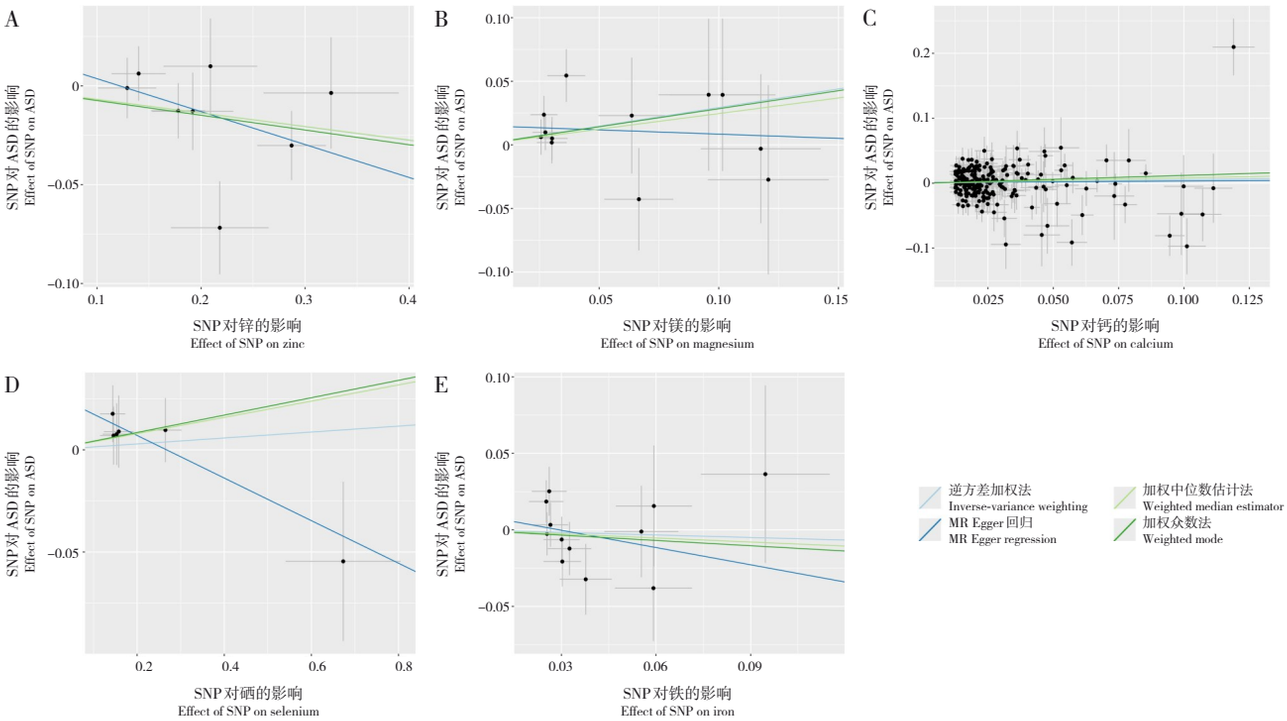


图1　循环锌、镁等矿物质水平与孤独症谱系障碍因果关系的孟德尔随机化分析散点图　各图中横轴表示SNP对矿物质水平的效应值，纵轴表示SNP对ASD的效应值，拟合线代表不同方法的因果效应估计。图A、B、C、D、E分别为循环锌、镁、钙、硒、铁与孤独症谱系障碍因果关系的孟德尔随机化分析散点图。散点图显示：锌相关SNP负效应集中（图A）；镁相关SNP效应值分布较广（图B）；钙相关SNP效应值分布较集中（图C）；硒（图D）、铁（图E）相关SNP效应值在散点图中呈随机分布。

2.3　敏感性分析

Cochran's *Q*检验结果显示，钙存在显著异质性（*Q*=277.930，*P*=0.006），其余4种矿物质无显著异质性（均*P*>0.05）。MR-PRESSO分析和MR-Egger回归分析显示锌、镁、钙、硒和铁的*P*值均>0.05，表明结果无水平多效性。见表3。留一法分析显示，5种矿物质在剔除单个SNP后效应值仍位于主效应线的同侧，未发生显著偏移，提示对整体MR分析结果不会产生较大影响，见图2。这些结果共同表明，除钙存在异质性信号外，其余矿物质的因果效应估计具有较好的稳健性。

表3　循环锌和镁等矿物质水平与ASD相关基因风险的异质性和水平多效性分析结果

暴露因素	Cochran's *Q*检验		MR-Egger回归分析		MR-PRESSO全局检验	
	*Q*检验	*P*值	截距	*P*值	*OR*(95%*CI*)	*P*值
钙	277.930	0.006	0.001	0.729	1.033(0.944~1.130)	0.487
硒	4.517	0.478	0.028	0.128	1.015(0.956~1.077)	0.652
锌	9.231	0.237	0.020	0.453	0.934(0.869~1.003)	0.101
铁	10.235	0.509	0.011	0.533	0.946(0.695~1.288)	0.732
镁	9.480	0.578	0.015	0.288	1.341(0.994~1.808)	0.081

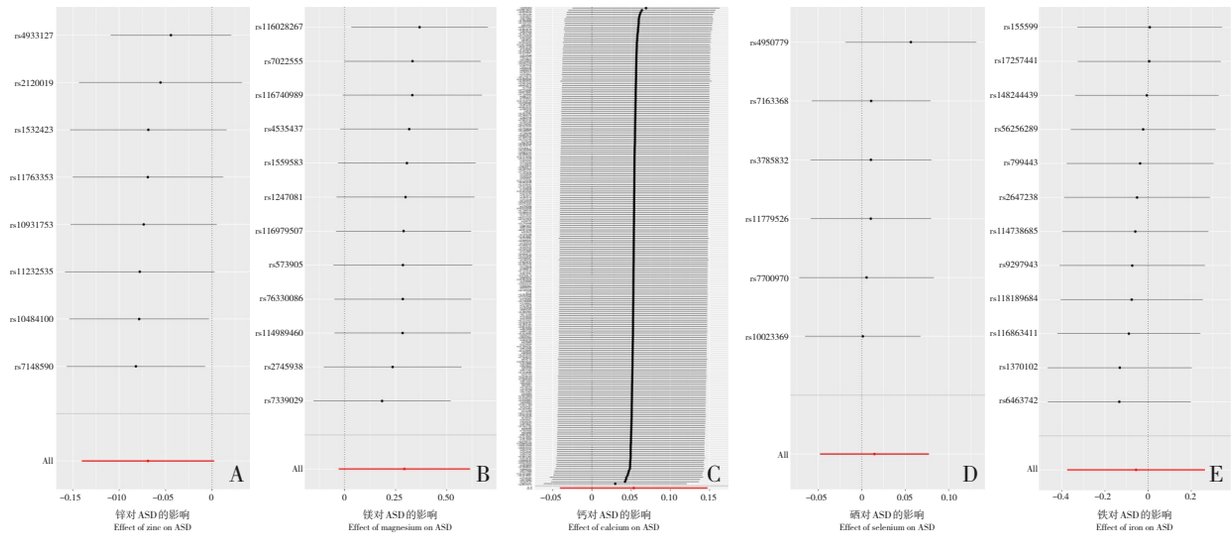


图 2　循环锌、镁等矿物质水平与孤独症谱系障碍因果关系的留一法敏感性分析图　线段中的圆点为效应值，红色圆点代表某一矿物质 SNP 的综合效应值，黑色圆点代表去除对应的 SNP 后的剩余 SNP 的合并效应值。图 A、B、C、D、E 分别为循环锌、镁、钙、硒、铁与孤独症谱系障碍因果关系的留一法敏感性分析。留一法分析显示，5 种矿物质在剔除单个 SNP 后效应值均位于主效应线同侧，对整体 MR 分析结果未产生较大影响。

3　讨论

本研究采用两样本 MR 方法，评估了循环锌、镁等矿物质水平与 ASD 的因果关系。虽然既往观察性研究发现矿物质水平与 ASD 存在相关性[3-5]，但本研究显示锌、镁、钙、硒和铁与 ASD 的因果效应无统计学意义，提示既往研究发现的这些关联可能是由环境混杂因素或反向因果关系所致，而非矿物质本身的因果作用。例如，ASD 患儿的饮食偏好、胃肠道共病等因素可能导致其矿物质水平异常，而非矿物质失衡直接引发 ASD。值得注意的是，矿物质在人体内具有多途径、多靶点的生物学特性，其作用可能呈现组织特异性（如血液循环水平不能完全反映脑内浓度）或剂量依赖性（如 U 型效应），这些因素均可能影响 MR 分析对因果效应的捕捉精度。

近年来，人群及动物研究均提示循环锌水平与 ASD 的发生及症状严重程度具有相关性。多项病例对照研究显示，ASD 患儿血清锌水平显著低于健康对照组（P<0.001），且锌缺乏程度与症状严重性呈正相关[3, 14]。动物实验证实，锌补充剂改善了 ASD 动物模型的听觉恐惧和社交互动损害[15]。从分子机制来看，锌作为 300 多种酶的辅因子，在神经发育过程中通过调节 Shank3 蛋白稳定性、合成突触小泡及介导抗氧化防御发挥多重作用[16-18]。本研究未发现锌水平与 ASD 存在显著性因果关联（IVW OR=0.934，P=0.059），但是散点图显示部分 SNP 负效应集中。本研究使用的锌 GWAS 数据的研究工具变量数量有限（n=8）[13]，因此，这一结果需更多工具变量的 GWAS 数据验证。

Strambi 等[19]研究显示，ASD 患儿红细胞镁离子浓度显著高于健康对照组（P=0.030），且镁水平升高与社交障碍严重程度呈正相关（β=0.42，P=0.008）。我国一项多中心研究也发现，血镁水平与 ASD 儿童的核心症状具有一定关联[3]。从分子机制来看，N-甲基-D-天冬氨酸受体作为突触可塑性的关键分子，其功能受镁离子的电压依赖性阻断与电压非依赖的变构调控[20]；Mg^{2+}可阻断微胶质细胞经 P2X7/P2Y 受体介导的 Ca^{2+}内流，抑制核因子-κB 核转位，进而减少脂多糖诱导的肿瘤坏死因子-α、白细胞介素-1β、白细胞介素-6 等促炎因子的释放[21]。本研究结果显示镁与 ASD 因果效应未达统计学意义（IVW OR=1.341，P=0.075），该结论需要更多工具变量的 GWAS 数据验证，未来也需结合血镁浓度分层进行分析。

本研究中，循环钙与 ASD 的因果分析呈现出显著异质性（Q=277.93，P=0.006），这一现象值得深入探讨。虽然整体未发现显著关联（IVW OR=1.055，P=0.268），但既往研究发现某些钙信号通路可能与 ASD 风险相关，全外显子测序研究已发现 ASD 患者中钙通道基因的罕见变异显著富集（OR=2.6，P=3.2 × 10^{-6}）[22]。这种异质性可能反映了钙信号通路的组织特异性：神经元树突棘内 Ca^{2+}

信号通过 CaMKII-Cdc42-Rac 通路调控 F-肌动蛋白重塑，从而决定突触强度与可塑性，神经胶质细胞中细胞因子的产生很大程度上取决于 Ca^{2+} 依赖性蛋白磷酸酶钙调蛋白[23-24]。动物实验表明，发育期特异性敲除神经元钙调蛋白可导致类似 ASD 的社会行为缺陷，而这一表型可通过钙通道阻滞剂部分逆转[25]。这些发现提示，未来研究需要更精细地区分不同细胞类型中钙信号的作用。

本研究中，循环硒和铁与 ASD 的因果关联分析未发现显著关联。Meta 分析发现，ASD 患儿血清、指甲及尿液硒水平显著低于对照，而较多患有 ASD 的儿童伴有不良的饮食行为，这可能导致他们摄入硒等矿物元素不足[26-27]。同样，铁与 ASD 的阴性因果关系亦非常重要，既往观察性研究常发现 ASD 患儿铁储存异常[28]，本研究分析结果提示铁储存异常可能是 ASD 导致的继发性改变而非病因，补充铁不能预防 ASD 的发生。

本研究的优势在于：（1）创新性地采用遗传工具变量为分析工具，有效控制了观察性研究中常见的混杂偏倚；（2）整合多种分析方法（IVW、MR-Egger 回归、WME 等），结果具有良好的一致性；（3）样本量大（ASD 病例 18 382 例），统计功效充足。然而，本研究也存在以下局限：（1）欧洲血统样本限制了结果对其他种族的推广性；（2）MR 分析默认线性假设可能掩盖 U 型或阈值型剂量–效应关系，如铁代谢异常与神经发育的复杂非线性关联已被动物实验提示[29]；（3）循环矿物质水平可能无法准确反映脑内浓度，并可能存在脑区特异性改变，未来需要结合神经影像或脑脊液数据进行验证[29-30]；（4）本研究使用的遗传工具变量主要基于成年人群（如 UK Biobank）的暴露数据，而 ASD 的发病机制可能涉及发育早期的微量元素稳态失衡。

综上所述，本研究通过大规模遗传证据系统评估了矿物质与 ASD 的因果关联，未发现锌、镁、钙、硒和铁与 ASD 存在统计学意义上的因果效应。这一发现具有重要启示：（1）观察性研究中发现的锌、镁、钙、硒和铁与 ASD 的相关性需谨慎解读，遗传学方法有助于厘清复杂的因果关系；（2）本研究结果为 ASD 病因学研究提供了重要信息，表明循环锌、镁、钙、硒、铁水平不太可能是 ASD 的主要致病因素；（3）基于对这些循环元素水平调控的精准营养干预策略用于 ASD 预防或治疗的潜在效果，可能缺乏强有力的遗传流行病学证据支持。未来研究需建立基于中国儿童的出生队列或纵向追踪平台，整合基因–环境交互项模型，并嵌入随机化干预模块，以系统性解析 ASD 异质性背后的营养–遗传协同机制。

作者贡献声明：朱冰泉负责研究设计和文章撰写；郑双双负责研究设计、数据统计与分析；陈赛景负责作图；谷天苗和金思润负责数据整理；姚丹和邵洁参与论文修改。

利益冲突声明：所有作者声明无利益冲突。

［参　考　文　献］

[1] Maenner MJ, Shaw KA, Bakian AV, et al. Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 years: autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2018[J]. MMWR Surveill Summ, 2021, 70(11): 1-16. PMID: 34855725. PMCID: PMC8639024. DOI: 10.15585/mmwr.ss7011a1.

[2] Modabbernia A, Velthorst E, Reichenberg A. Environmental risk factors for autism: an evidence-based review of systematic reviews and meta-analyses[J]. Mol Autism, 2017, 8: 13. PMID: 28331572. PMCID: PMC5356236. DOI: 10.1186/s13229-017-0121-4.

[3] 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. PMID: 34020731. PMCID: PMC8140341. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2101163.

[4] 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. PMID: 34339708. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2021.07.029.

[5] Conti MV, Santero S, Luzzi A, et al. Exploring potential mechanisms for zinc deficiency to impact in autism spectrum disorder: a narrative review[J]. Nutr Res Rev, 2024, 37(2): 287-295. PMID: 37728060. DOI: 10.1017/S0954422423000215.

[6] Grove J, Ripke S, Als TD, et al. Identification of common genetic risk variants for autism spectrum disorder[J]. Nat Genet, 2019, 51(3): 431-444. PMID: 30804558. PMCID: PMC6454898. DOI: 10.1038/s41588-019-0344-8.

[7] Huang S, Gao Y, Chen Y, er al . Association between dietary zinc intake and epilepsy: findings from NHANES 2013-2018 and a Mendelian randomization study[J]. Front Nutr, 2024, 11: 1389338. PMID: 39050137. PMCID:PMC11267886. DOI: 10.3389/fnut.2024.1389338.

[8] 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. PMID: 26050253. PMCID: PMC4469799. DOI: 10.1093/ije/dyv080.

[9] Emdin CA, Khera AV, Kathiresan S. Mendelian randomization [J]. JAMA, 2017, 318(19): 1925-1926. PMID: 29164242. DOI: 10.1001/jama.2017.17219.

[10] Skrivankova VW, Richmond RC, Woolf BAR, et al. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology using mendelian randomisation (STROBE-MR): explanation and elaboration[J]. BMJ, 2021, 375: n2233. PMID: 34702754. PMCID: PMC8546498. DOI: 10.1136/bmj.n2233.

[11] Skrivankova VW, Richmond RC, Woolf BAR, et al. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology using Mendelian randomization: the STROBE-MR statement[J]. JAMA, 2021, 326(16): 1614-1621. PMID: 34698778. DOI: 10.1001/jama.2021.18236.

[12] 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 Med, 2015, 12(3): e1001779. PMID: 25826379. PMCID: PMC4380465. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001779.

[13] Evans DM, Zhu G, Dy V, et al. Genome-wide association study identifies loci affecting blood copper, selenium and zinc[J]. Hum Mol Genet, 2013, 22(19): 3998-4006. PMID: 23720494. PMCID: PMC3766178. DOI: 10.1093/hmg/ddt239.

[14] Yasuda H, Yoshida K, Yasuda Y, et al. Infantile zinc deficiency: association with autism spectrum disorders[J]. Sci Rep, 2011, 1: 129. PMID: 22355646. PMCID: PMC3216610. DOI: 10.1038/srep00129.

[15] Lee K, Jung Y, Vyas Y, et al. Dietary zinc supplementation rescues fear-based learning and synaptic function in the Tbr1$^{+/-}$ mouse model of autism spectrum disorders[J]. Mol Autism, 2022, 13(1): 13. PMID: 35303947. PMCID: PMC8932001. DOI: 10.1186/s13229-022-00494-6.

[16] Liu CX, Peng XL, Hu CC, et al. Developmental profiling of ASD-related shank3 transcripts and their differential regulation by valproic acid in zebrafish[J]. Dev Genes Evol, 2016, 226(6): 389-400. PMID: 27562614. PMCID: PMC5099374. DOI: 10.1007/s00427-016-0561-4.

[17] Grabrucker AM, Rowan M, Garner CC. Brain-delivery of zinc-ions as potential treatment for neurological diseases: mini review [J]. Drug Deliv Lett, 2011, 1(1): 13-23. PMID: 22102982. PMCID: PMC3220161. DOI: 10.2174/2210303111101010013.

[18] Pfaender S, Sauer AK, Hagmeyer S, et al. Zinc deficiency and low enterocyte zinc transporter expression in human patients with autism related mutations in SHANK3[J]. Sci Rep, 2017, 7: 45190. PMID: 28345660. PMCID: PMC5366950. DOI: 10.1038/srep45190.

[19] Strambi M, Longini M, Hayek J, et al. Magnesium profile in autism[J]. Biol Trace Elem Res, 2006, 109(2): 97-104. PMID: 16443999. DOI: 10.1385/BTER:109:2:097.

[20] Huang X, Sun X, Wang Q, et al. Structural insights into the diverse actions of magnesium on NMDA receptors[J]. Neuron, 2025, 113(7):1006-1018.e4. PMID: 40010346. DOI: 10.1016/j.neuron.2025.01.021.

[21] Maier JAM, Locatelli L, Fedele G, et al. Magnesium and the brain: a focus on neuroinflammation and neurodegeneration[J]. Int J Mol Sci, 2022, 24(1): 223. PMID: 36613667. PMCID: PMC9820677. DOI: 10.3390/ijms24010223.

[22] Satterstrom FK, Kosmicki JA, Wang J, et al. Large-scale exome sequencing study implicates both developmental and functional changes in the neurobiology of autism[J]. Cell, 2020, 180(3): 568-584.e23. PMID: 31981491. PMCID: PMC7250485. DOI: 10.1016/j.cell.2019.12.036.

[23] Merriam EB, Millette M, Lumbard DC, et al. Synaptic regulation of microtubule dynamics in dendritic spines by calcium, F-actin, and drebrin[J]. J Neurosci, 2013, 33(42): 16471-16482. PMID: 24133252. PMCID: PMC3797370. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0661-13.2013.

[24] Sama DM, Norris CM. Calcium dysregulation and neuroinflammation: discrete and integrated mechanisms for age-related synaptic dysfunction[J]. Ageing Res Rev, 2013, 12(4): 982-995. PMID: 23751484. PMCID: PMC3834216. DOI: 10.1016/j.arr.2013.05.008.

[25] Krey JF, Dolmetsch RE. Molecular mechanisms of autism: a possible role for Ca^{2+} signaling[J]. Curr Opin Neurobiol, 2007, 17(1): 112-119. PMID: 17275285. DOI: 10.1016/j.conb.2007.01.010.

[26] 孙敏, 王宇, 郭玉成, 等. 微量元素硒与儿童孤独症谱系障碍关联的 Meta 分析[J]. 神经疾病与精神卫生, 2022, 22(3): 158-165. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2022.03.002.

[27] Zhang J, Li X, Shen L, et al. Trace elements in children with autism spectrum disorder: a meta-analysis based on case-control studies[J]. J Trace Elem Med Biol, 2021, 67: 126782. PMID: 34049201. DOI: 10.1016/j.jtemb.2021.126782.

[28] Reynolds A, Krebs NF, Stewart PA, et al. Iron status in children with autism spectrum disorder[J]. Pediatrics, 2012, 130(Suppl 2): S154-S159. PMID: 23118246. PMCID: PMC4536584. DOI: 10.1542/peds.2012-0900M.

[29] Perng V, Li C, Klocke CR, et al. Iron deficiency and iron excess differently affect dendritic architecture of pyramidal neurons in the hippocampus of piglets[J]. J Nutr, 2021, 151(1): 235-244. PMID: 33245133. DOI: 10.1093/jn/nxaa326.

[30] Barks A, Beeson MM, Hallstrom TC, et al. Developmental iron deficiency dysregulates TET activity and DNA hydroxymethylation in the rat hippocampus and cerebellum[J]. Dev Neurosci, 2022, 44(2): 80-90. PMID: 35016180. PMCID: PMC8983444. DOI: 10.1159/000521704.

（本文编辑：邓芳明）

（版权所有©2025 中国当代儿科杂志）