

• 综 述 •

外周生物标志物对神经发育障碍性疾病的诊断价值

赵庭皎, 魏华

重庆医科大学附属儿童医院精神心理科, 儿童青少年健康与疾病国家临床医学研究中心, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 儿童神经发育与认知障碍重庆市重点实验室, 重庆 401122

摘要: 神经发育障碍是一类严重影响儿童健康的慢性疾病, 在临床上有较高的患病率, 其病因及发病机制尚不完全明确, 且易合并其他共患病, 导致临床诊断困难。国内现行诊断体系主要依赖临床和行为评估, 其存在主观、诊断延迟、资源限制等诸多弊端。这些挑战凸显了对客观生物标志物的迫切需求, 以实现精确和及时的临床决策。相对于需有创操作获取的生物标志物, 通过微创或无创操作获取外周生物样本显得更加安全、经济、可行, 且唾液、尿液、粪便等已成为近期研究热点引起广泛关注。本文将对常见儿童神经发育障碍类疾病的外周生物标志物进行综述。

关键词: 神经发育障碍性疾病; 生物标志物; 诊断价值

中图分类号: R179

文献标识码: A

文章编号: 1008-6579(2026)05-0561-05

doi: 10.11852/zgetbjzz2025-0775

Diagnostic value of peripheral blood biomarkers in neurodevelopmental disorders

ZHAO Tingjiao, WEI Hua

Department of Psychiatry and Psychology, Children's Hospital of Chongqing Medical University; National Clinical Research Center for Children and Adolescents' Health and Diseases, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Chongqing Key Laboratory of Child Neurodevelopment and Cognitive Disorders, Chongqing 401122, China

Corresponding author: WEI Hua, E-mail: weihua6280@163.com

Abstract: Neurodevelopmental disorders are a group of chronic conditions that severely affect children's health and are associated with a high clinical prevalence. Their etiology and pathogenesis remain incompletely understood, and frequent comorbidities further complicate clinical diagnosis. In China, the current diagnostic system mainly relies on expert clinical judgment and behavioral assessment, which is limited by subjectivity, delayed diagnosis, and resource constraints. These challenges underscore the urgent need for objective biomarkers to support accurate and timely clinical decision-making. Compared with biomarkers obtained through invasive procedures, minimally invasive or noninvasive peripheral biospecimens is relatively safe, economical, and feasible for clinical application. Meanwhile, such as saliva, urine, and feces, have also emerged as major focuses of recent research and attracted increasing attention. This review summarizes recent advances in peripheral biomarkers for pediatric neurodevelopmental disorders and discusses their potential value in early diagnosis and clinical application.

Keywords: neurodevelopmental disorders; biomarkers; diagnostic value

儿童神经发育障碍(neurodevelopmental disorders, NDDs)是以神经发育异常为特征, 在发育早期出现的慢性脑功能障碍疾病群^[1]。该疾病谱系涵盖注意缺陷多动障碍(attention-deficit/hyperactivity disorder, ADHD)、孤独症谱系障碍(autism spectrum disorder, ASD)、智力障碍(intellectual disability, ID)、特定学习障碍(specific learning disorder, SLD)、抽动障碍(tic disorders, TD)以及运动协调障碍(dyspraxia)等临床亚型。其核心病理特征表现为认知功能、运动协调、社会适应及行为调控等

多维度功能障碍, 具有显著的临床异质性和复杂的病因学机制。现行诊断体系依据《精神疾病诊断与统计手册(第5版)》(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, DSM-5)及《国际疾病分类》第十一版(International Classification of Diseases, 11th Revision, ICD-11)双标准框架, 采用多模态评估策略: 包括详尽的发育史追溯、系统性体格检查、准确的行为观察、标准化心理测评工具以及必要的实验室辅助检查^[1]。

NDDs 具有高度异质性和复杂病因, 且易与其

基金项目: 国家重点研发计划(2024YFC2707800)

作者简介: 赵庭皎(1999—), 女, 硕士在读, 主要研究方向为孤独症谱系障碍的发病机制及干预。

通信作者: 魏华, E-mail: weihua6280@163.com

他疾病共患,导致传统诊断模式面临早期识别困难、鉴别诊断模糊等核心挑战^[2]。近年来,外周生物标志物研究为突破现有诊断瓶颈提供了新思路。这类可量化检测的生物分子存在于血液、唾液、尿液、粪便等样本中,其优势体现在客观量化、动态监测、病理机制解析、检测便捷性等方面^[3]。本研究通过系统检索中英文数据库近 10 年以涵盖 NNDs 领域的经典与最新研究,纳入涉及儿童神经发育障碍性疾病、环境流行病学、外周生物标志物等的原创研究、综述或荟萃分析,从神经免疫与炎症、代谢产物、氧化应激、肠道微生物群、微量营养素等方面汇总分析 NDDs 生物标志物的研究进展。

1 注意缺陷多动障碍外周生物标志物的诊断价值

ADHD 是一种常见的 NND,其特征为持续的注意力不集中、多动和冲动行为。ADHD 中是 NDDs 中研究较为深入的疾病之一。研究者已经探索了多种潜在的外周生物标志物,包括代谢物、炎症标志物、营养素和神经营养因子等^[4]。然而,目前尚无单一生物标志物能够满足高敏感性和特异性的要求。

1.1 神经营养因子 神经营养因子在众多神经精神疾病中扮演了重要角色,在 ADHD 起作用的主要是脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、胶质源性神经营养因子(glial cell-line-derived neurotrophic factor, GDNF)与神经营养因子-3(neurotrophin-3, NTF3)。BDNF 对多巴胺能神经元具有调节作用,可能通过影响神经发育和突触可塑性参与 ADHD 发病^[5]。有研究显示 ADHD 患者血浆 BDNF 水平显著高于对照组,其水平与注意力不集中症状的严重程度呈显著正相关^[6]。但部分研究发现 ADHD 患儿的血清 BDNF 水平与对照组无显著差异^[7]。GDNF 因其抗炎抗氧化作用,对神经元的维护和生存具有重要作用,有报道发现 ADHD 患儿外周循环中 GDNF 含量较对照组高。此外 NTF3 除了在 ADHD 患者外周循环中的含量增加,亦与 ADHD 症状严重程度相关^[8]。

1.2 下丘脑-垂体-肾上腺轴 在相关研究中发现 ADHD 儿童普遍存在下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴活动低下,且对应激呈皮质醇低反应性,提示其存在 HPA 轴的调节功能紊乱^[9-10]。报道表明,ADHD 组和 ADHD 各亚型儿童的血清皮质醇水平均低于健康儿童^[9]。同时唾液皮质醇水平也可以代表 HPA 轴的活性,ADHD 儿童应激后唾液皮质醇水平较对照组低^[10]。

1.3 免疫炎症 ADHD 患者外周血中促炎细胞因

子的表达模式异常,提示慢性低度炎症可能与神经发育异常相关^[11]。研究显示,ADHD 患者血清 IL-6 水平较对照组升高,TNF- α 水平降低^[9]。且 IL-13 和 IL-16 水平升高与 ADHD 严重程度呈正相关,IL-13 水平升高与注意力不集中症状相关,而 IL-16 水平升高与出现多动和对立行为相关^[12]。

1.4 营养素 近年研究表明,某些营养元素的缺乏或补充可能通过调节神经发育、炎症反应、氧化应激及神经递质功能等机制影响 ADHD 的病程和症状。有学者发现,ADHD 儿童血清维生素 D 水平常低于健康儿童,且低水平与症状严重程度相关^[13]。一项随机对照试验显示,补充高剂量维生素 D 可显著降低 ADHD 评分,尤其是注意缺陷亚型^[14]。这提示营养状态可能在疾病发生中起调控作用。

1.5 尿液标志物 尿液作为代谢的终末产物,能够反映机体多系统功能的整体状态,是理想的生物标志物来源。有研究显示,ADHD 儿童的注意力不集中症状和连续性能测试表现与尿液中某些有机磷阻燃剂代谢物呈正相关^[15]。双酚 A 是一种广泛用于塑料制品的内分泌干扰物,可诱导 ADHD 表型,8-羟基-2'-脱氧鸟苷是 DNA 氧化损伤标志物。有研究发现,ADHD 儿童尿液 8-羟基-2'-脱氧鸟苷及双酚 A 浓度较对照组显著升高,且双酚 A 的暴露水平与 8-羟基-2'-脱氧鸟苷水平之间存在显著关系^[16]。

1.6 肠道菌群 肠道微生物可能通过肠脑轴影响神经发育和行为。多项研究表明,ADHD 患者的肠道微生物组成与健康对照组存在显著差异,且不同 ADHD 表型可能对应不同的菌群特征^[17]。此外有研究发现,ADHD 和 ASD 患者的肠道微生物组成在 α -和 β -多样性上高度相似,通过破坏肠道屏障及引起免疫炎症失调参与 ADHD 及 ASD 的发病^[18]。

2 孤独症谱系障碍的外周生物标志物

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、兴趣或活动为主要临床特征的神经发育障碍。国内现行治疗主要为行为干预治疗^[19],早期的行为治疗可以提高疗效,目前国内外尚未发现可确切用于临床的有效的 ASD 生物标志物以辅助早期诊断。

2.1 营养素 全反式维甲酸(all-trans retinoic acid, atRA)是维生素 A 的一种活性代谢产物,在神经系统中具有多方面的作用,包括对血脑屏障的影响、神经保护、调节神经干细胞分化等。研究表明,ASD 患儿血清 atRA 降低,伴随 atRA 合成酶下调。

此外,相比血清维生素 A,血清 atRA 水平与 ASD 核心症状和神经发育水平的相关性更强^[20]。近年来发现维生素 D 对脑发育及 ASD 的发生发展也有重要意义。研究显示,ASD 组血清维生素 D 浓度低于对照组。经过维生素 D3 的补充治疗后,ASD 儿童的症状得到显著改善,且易激惹程度降低^[21]。B 族维生素在中枢神经系统的发育、分化和功能中也发挥重要的作用。有研究发现,ASD 儿童血清维生素 B12 水平与症状严重程度呈负相关,而社会适应性与维生素 B9 和维生素 B12 水平显著相关^[22]。

2.2 免疫炎症反应 大量研究显示,ASD 患者的免疫系统存在显著异常,包括外周组织和中枢神经系统中的免疫失调及炎症反应。脑内小胶质细胞的异常激活被认为是 ASD 的重要特征。髓细胞触发受体 2 (triggering receptor expressed on myeloid cells 2, TREM-2) 在脑内主要表达于小胶质细胞和巨噬细胞。TREM-2 可以抑制促炎细胞因子的分泌,并调节小胶质细胞活化、吞噬和表型转化等^[23]。动物研究发现 ASD 模型大鼠的大脑前额叶皮层 TREM-2 降低,给予过表达 TREM-2 后 ASD 模型大鼠的 ASD 样行为得到了改善^[24]。TREM-2 的胞外域可被酶切割,释放出可溶性 TREM-2。TREM-2 被认为是脑内巨噬细胞、小胶质细胞活化的生物标志物,其是否能反映脑内免疫炎症水平,并成为反映 ASD 神经损伤的免疫生物标志物,仍需大量实验来验证。关于外周血细胞因子的研究表示 ASD 儿童血清促炎细胞因子如 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 水平升高,抗炎细胞因子如 IL-10、TGF- β 水平降低。血浆粒细胞集落刺激因子 (granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF) 浓度的增加与儿童罹患 ASD 的风险增加有关^[25]。还有研究发现,脐带血中 G-CSF 升高和 IL-1 α 、IL-1 β 降低可能与 ASD 早期风险相关^[26]。

2.3 代谢通路失调 ASD 病因涉及遗传、环境和肠道微生物的复杂相互作用,代谢组学为理解其病理机制和寻找生物标志物提供了独特视角。近年研究表明,神经递质前体代谢失衡也参与 ASD 的发生,色氨酸是 5-羟色胺的前体,其代谢途径异常与 ASD 密切相关,但一项荟萃分析发现 ASD 患者血浆色氨酸水平与正常儿童并无显著差异^[27]。氨基酸在神经递质合成、突触功能和整体神经发育中起着至关重要的作用。通过血清代谢组学分析发现天冬氨酸、谷氨酸、苯丙氨酸和亮氨酸/异亮氨酸与 ASD 的严重程度呈显著正相关,色氨酸和缬氨酸与 ASD 的严重程度呈显著负相关^[28]。

2.4 氧化应激 目前为止,许多研究已经报道了 ASD 患者的氧化应激是增加的,在外周体液中发现的氧化应激标志物与 ASD 的严重程度相关。谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 是体内重要的抗氧化剂。一些研究发现 ASD 患者的 GSH 水平较对照组低。血浆中氧化型谷胱甘肽 (L-glutathione Oxidized, GSSG)、总谷胱甘肽、GSH/GSSG 比值在 ASD 儿童中显著降低^[29]。ASD 患儿尿液中乙酰赖氨酸和 8 羟基脱氧鸟苷的水平升高也可作为 ASD 的潜在诊断指标^[30],反映脂质过氧化和 DNA 氧化损伤,且与病程、严重程度和阳性家族史呈显著正相关。

2.5 神经营养因子 ASD 相关基因多与突触功能相关,而 BDNF 通过调控突触可塑性影响神经发育,其水平变化可能与 ASD 的社交和认知缺陷相关。研究表明,ASD 患者外周血中 BDNF 水平显著升高^[31]。

2.6 金属代谢 环境重金属暴露及金属代谢异常可能也参与 ASD 的发生。工业化与城市化导致的环境重金属污染是 ASD 的重要环境驱动因素。多项实验发现,ASD 患者的血铅水平、头发铅水平和尿液铅水平显著高于对照组^[32]。此外,ASD 患者血汞、尿砷和尿铝等水平也显著升高^[33]。重金属的联合暴露可能通过协同毒性加剧神经发育损伤。还有研究发现 ASD 儿童血液金属也存在明显差异。表现为 ASD 组中铬、砷显著降低,Mg 显著升高,而且观察到 Zn/Cu 比值明显较低。同时发现血清中的铜同位素组成 ($\delta^{65}\text{Cu}$) 在 ASD 组显著富集,提示铜代谢异常可能与神经炎症或蛋白分布改变相关^[34]。

3 抽动障碍的外周生物标志物

TD 是一种以多种运动和发声为特征的神经发育性疾病。针对该疾病的诊断目前主要依靠详细临床病史采集及评估,生物标志物研究较少^[35]。

近年来一项系统综述与 Meta 分析首次系统证实了外周生物标志物与 TD 的关联性,包括 CD3⁺/CD4⁺ T 细胞比例下降、NK 细胞升高、谷氨酸和天冬氨酸水平异常,以及铁、Zn 缺乏和铅暴露等微量元素失衡。另外,BDNF 降低和链球菌抗体阳性率升高也被识别为重要特征,提示神经免疫交互作用的关键地位^[36]。另一项代谢组学研究发现,天冬氨酸代谢通路在 TD 患者血浆中显著富集,其中 L-苦果酸的 AUC 值达 80.3%,成为首个被验证的 TD 代谢标志物,其机制可能通过调节 γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA) 能系统影响皮质-纹状体-丘脑-皮质环路功能^[37]。Wu 等^[38]从环境暴露角

度补充了生物标志物研究,发现饮食炎症指数与 TD 严重程度和复发呈正相关,促炎饮食通过升高 IL-6、CRP 和 TNF- α 等炎症因子,可能加剧神经递质失衡和血脑屏障通透性改变。另有研究显示 TD 患者的肠道促炎细菌属丰度增加,进而加重抽动症状。通过物理治疗后可以显著降低抽动表现,并且治疗后患者的肠道微生物组成与未经任何治疗的患者不同,表明 TD 中存在肠脑轴的双向通讯^[39]。总的来说目前尚无单一生物标志物可用于临床诊断,但多学科研究为分型、预后评估及个体化治疗提供了潜力。

4 其他

ID 和 SLD 的诊断仍主要依赖行为学评估及神经心理学测试。尽管中枢神经系统病理机制研究取得进展(如突触可塑性异常、神经递质失衡),但外周液体中稳定且特异性的生物标志物尚未明确。现有研究聚焦于基因组学(如拷贝数变异)、代谢组学(如线粒体功能相关代谢物)及表观遗传学(如 DNA 甲基化模式),结果异质性强,且常与其他疾病共患,难以区分 IDD/SLD 亚型或与其他神经发育障碍鉴别。

5 从生物标志物到临床诊断路径的挑战

神经发育障碍的生物标志物研究虽已识别出众多潜在靶点,但其迈向临床诊断的道路仍面临多重挑战。首要障碍是疾病的高度异质性与复杂病因,导致单一生物标志物敏感性与特异性不足。其次,研究间存在样本、方法学的差异,结果常不一致,缺乏标准化,且儿童发育的动态性进一步增加了标志物解读的复杂性。此外,外周标志物能否准确反映中枢神经系统的变化,以及如何区分共病影响,亦是关键难题。最终,将实验室发现转化为成本效益高、易于操作且经前瞻性研究验证的客观诊断工具,仍需跨越从基础研究到临床实践的鸿沟。

尽管现有研究提供了一些有前景的候选生物标志物,但将其做为适用于临床诊断的生物标志物仍面临多重挑战。未来研究需整合多模态数据(基因组、表观组、蛋白质组)以构建综合生物标志物图谱,并利用机器学习解析多维数据的交互模式。纵向队列研究可揭示标志物随年龄和干预的变化轨迹。同时,探索跨诊断共性标志物可能为共病机制提供新见解。最终,外周标志物的临床转化需兼顾灵敏度、成本效益及伦理问题,以实现早期筛查和个体化治疗靶点的精准定位。

利益冲突声明 本文不存在利益冲突

数据可用性声明 本研究未生成新的数据,对于纳入的每项

研究均已在参考文献列表中列出。

参考文献

- [1] Thapar A, Cooper M, Rutter M. Neurodevelopmental disorders[J]. *Lancet Psychiatry*, 2017, 4(4): 339-346.
- [2] 朱红敏,袁纯辉. 儿童神经发育障碍疾病研究进展[J]. *中国当代儿科杂志*, 2023, 25(1): 91-97.
Zhu HM, Yuan CH. Recent research on neurodevelopmental disorders in children[J]. *Chin J Contemp Pediatr*, 2023, 25(1): 91-97. (in Chinese)
- [3] McPartland JC. Considerations in biomarker development for neurodevelopmental disorders[J]. *Curr Opin Neurol*, 2016, 29(2): 118-122.
- [4] Faraone SV, Bellgrove MA, Brikell I, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2024, 10: 11.
- [5] Jung DH, Ahn SM, Pak ME, et al. Therapeutic effects of anodal transcranial direct current stimulation in a rat model of ADHD[J]. *eLife*, 2020, 9: e56359.
- [6] Shim SH, Hwangbo Y, Kwon YJ, et al. Increased levels of plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in children with attention deficit-hyperactivity disorder (ADHD)[J]. *Prog Neuro Psychopharmacol Biol Psychiatry*, 2008, 32(8): 1824-1828.
- [7] Scassellati C, Zanardini R, Tiberti A, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in attention deficit-hyperactivity disorder (ADHD)[J]. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2014, 23(3): 173-177.
- [8] Bilgiç A, Toker A, Işık Ü, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor, glial-derived neurotrophic factor, nerve growth factor, and neurotrophin-3 levels in children with attention-deficit/hyperactivity disorder[J]. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2017, 26(3): 355-363.
- [9] Chang JP, Mondelli V, Satyanarayanan SK, et al. Cortisol, inflammatory biomarkers and neurotrophins in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in Taiwan[J]. *Brain Behav Immun*, 2020, 88: 105-113.
- [10] Bernhard A, Mayer JS, Fann N, et al. Cortisol response to acute psychosocial stress in ADHD compared to conduct disorder and major depressive disorder: A systematic review[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2021, 127: 899-916.
- [11] Misiak B, Wójta-Kempa M, Samochowiec J, et al. Peripheral blood inflammatory markers in patients with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): A systematic review and Meta-analysis[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2022, 118: 110581.
- [12] Oades RD, Myint AM, Dauvermann MR, et al. Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) and glial integrity: An exploration of associations of cytokines and kynurenine metabolites with symptoms and attention[J]. *Behav Brain Funct*, 2010, 6(1): 32.
- [13] Zhou QL, Ye D, Ren PC, et al. A multi-omics analysis reveals vitamin D supplementation since childhood modulates

- molecules for signal transductions in the mouse striatum [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 178: 117145.
- [14] Dehbokri N, Noorazar G, Ghaffari A, et al. Effect of vitamin D treatment in children with attention-deficit hyperactivity disorder[J]. *World J Pediatr*, 2019, 15(1): 78-84.
- [15] Wang LJ, Chao HR, Chen CC, et al. Effects of urinary organophosphate flame retardants in susceptibility to attention-deficit/hyperactivity disorder in school-age children [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2024, 287: 117281.
- [16] Li Y, Zhang H, Kuang H, et al. Relationship between bisphenol A exposure and attention-deficit/ hyperactivity disorder: A case-control study for primary school children in Guangzhou, China [J]. *Environ Pollut*, 2018, 235: 141-149.
- [17] Li Y, Sun H, Huang Y, et al. Gut metagenomic characteristics of ADHD reveal low bacteroides ovatus-associated host cognitive impairment[J]. *Gut Microbes*, 2022, 14(1): 2125747.
- [18] Bundgaard-Nielsen C, Lauritsen MB, Knudsen JK, et al. Children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorder share distinct microbiota compositions[J]. *Gut Microbes*, 2023, 15(1): 2211923.
- [19] Hirota T, King BH. Autism spectrum disorder: A review [J]. *JAMA*, 2023, 329(2): 157-168.
- [20] Feng YR, Zhang Q, Miao JK, et al. Association of the retinol to all-trans retinoic acid pathway with autism spectrum disorder[J]. *World J Pediatr*, 2024, 20(10): 1043-1058.
- [21] Qi X, Yang T, Chen J, et al. Vitamin D status is primarily associated with core symptoms in children with autism spectrum disorder: A multicenter study in China[J]. *Psychiatry Res*, 2022, 317: 114807.
- [22] Liu Q, Yu D. Interaction and association between multiple vitamins and social adaptability and severity of autism: A large-scale retrospective study from China[J]. *Autism Res*, 2025, 18(6): 1195-1205.
- [23] Deczkowska A, Weiner A, Amit I. The physiology, pathology, and potential therapeutic applications of the TREM2 signaling pathway [J]. *Cell*, 2020, 181(6): 1207-1217.
- [24] Luo L, Chen J, Wu Q, et al. Prenatally VPA exposure is likely to cause autistic-like behavior in the rats offspring via TREM2 down-regulation to affect the microglial activation and synapse alterations[J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2023, 99: 104090.
- [25] Belica I, Janšáková K, Celušáková H, et al. Plasma cytokine concentrations of children with autism spectrum disorder and neurotypical siblings [J]. *Cytokine*, 2023, 170: 156333.
- [26] Moreno RJ, Rose DR, Tancredi DJ, et al. Cord blood cytokine profiles in children later diagnosed with autism spectrum disorder: Results from the prospective MARBLES study[J]. *Brain Behav Immun*, 2024, 122: 339-344.
- [27] Almulla AF, Thipakorn Y, Tunvirachaisakul C, et al. The tryptophan catabolite or kynurenine pathway in autism spectrum disorder: A systematic review and Meta-analysis [J]. *Autism Res*, 2023, 16(12): 2302-2315.
- [28] 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.
- [29] Frye RE, DeLaTorre R, Taylor H, et al. Redox metabolism abnormalities in autistic children associated with mitochondrial disease[J]. *Transl Psychiatry*, 2013, 3(6): e273.
- [30] Yui K, Tanuma N, Yamada H, et al. Decreased total antioxidant capacity has a larger effect size than increased oxidant levels in urine in individuals with autism spectrum disorder [J]. *Environ Sci Pollut Res*, 2017, 24(10): 9635-9644.
- [31] Qin XY, Feng JC, Cao C, et al. Association of peripheral blood levels of brain-derived neurotrophic factor with autism spectrum disorder in children: A systematic review and Meta-analysis [J]. *JAMA Pediatr*, 2016, 170(11): 1079-1086.
- [32] Rezaei M, Rezaei A, Esmaeili A, et al. A case-control study on the relationship between urine trace element levels and autism spectrum disorder among Iranian children [J]. *Environ Sci Pollut Res*, 2022, 29(38): 57287-57295.
- [33] Nabgha-E-Amen, Eqani SAMAS, Khuram F, et al. Environmental exposure pathway analysis of trace elements and autism risk in Pakistani children population[J]. *Sci Total Environ*, 2020, 712: 136471.
- [34] Ling W, Zhao G, Wang W, et al. Metallomic profiling and natural copper isotopic signatures of childhood autism in serum and red blood cells [J]. *Chemosphere*, 2023, 330: 138700.
- [35] 卢青, 孙丹, 刘智胜. 中国抽动障碍诊断和治疗专家共识解读[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2021, 36(9): 647-653.
- Lu Q, Sun D, Liu ZS. Interpretation of expert consensus for diagnosis and treatment of tic disorders in China[J]. *Chin J Appl Clin Pediatr*, 2021, 36(9): 647-653. (in Chinese)
- [36] Jiang Y, Li Y, Chen X, et al. Biomarkers and Tourette syndrome: A systematic review and Meta-analysis[J]. *Front Neurol*, 2024, 15: 1262057.
- [37] Xi L, Zhou F, Ji W, et al. Potential plasma metabolic biomarkers of Tourette syndrome discovery based on integrated nontargeted and targeted metabolomics screening plasma metabolic biomarkers of TS[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 5080282.
- [38] Wu XP, Fang RR, Ji TT. Dietary inflammatory index and its impact on severity and recurrence of Tourette syndrome in children [J]. *World J Psychiatry*, 2024, 14(8): 1208-1215.
- [39] Bao C, Wei M, Pan H, et al. A preliminary study for the clinical effect of one combinational physiotherapy and its potential influence on gut microbial composition in children with Tourette syndrome[J]. *Front Nutr*, 2023, 10: 1184311.