

血清 25-(OH)D 和维生素 B12 水平与孤独症谱系障碍儿童病情特征的相关性

黄天然, 刘妹娆, 张艳婷, 岑丽婷, 陆燕珍

肇庆市第一人民医院, 广东 肇庆 526000

摘要: **目的** 探究孤独症谱系障碍(ASD)儿童血清 25-(OH)D 和维生素 B12 水平及其与病情特征的相关性, 为 ASD 的预防及治疗提供科学依据。**方法** 回顾性分析 2019 年 6 月—2021 年 6 月于肇庆市第一人民医院收治的 ASD 儿童 100 例作为观察组, 随机选取在本院体检的健康儿童 100 例为对照组。比较两组患儿血清 25-(OH)D、维生素 B12 水平, 统计两组患儿及母亲孕期维生素 D 及维生素 B12 补充率水平差异, 使用特征(ROC)曲线分析两组患儿血清 25-(OH)D、维生素 B12 水平差异。使用 Spearman 相关性分析血清 25-(OH)D、维生素 B12 水平变化与 ASD 严重程度的相关性。**结果** 观察组患儿血清 25-(OH)D、维生素 B12 水平、患儿及母亲孕期维生素 D 及维生素 B12 补充率均低于对照组($t=9.230, 7.163, \chi^2=16.647, 23.894, 11.524, 4.760, P<0.05$)。血清 25-(OH)D、维生素 B12 水平均具备预测、评估 ASD 的价值($AUC=0.816, 0.761, P<0.05$)。轻中度组患儿血清 25-(OH)D、维生素 B12 水平均高于重度组($P<0.05$)。经 Spearman 相关性分析, ASD 患儿病情严重程度与血清 25-(OH)D、维生素 B12 水平负相关($r_s=-0.328, -0.301, P<0.05$)。**结论** ASD 儿童存在血清 25-(OH)D、维生素 B12 异常, 患儿及母亲孕期维生素 D 及 B12 补充率水平与 ASD 发病存在一定联系。ASD 患儿及母亲孕期补充维生素 D 与 B12 可能对 ASD 的防治有一定效果。

关键词: 孤独症谱系障碍; 25-(OH)D; 维生素 B12

中图分类号: R749.94 **文献标识码:** A **文章编号:** 1008-6579(2024)12-1384-05 **doi:** 10.11852/zgetbjzz2023-0020

Correlation of serum 25-(OH)D and vitamin B12 levels with severity of autism spectrum disorder in children

HUANG Tianran, LIU Shurao, ZHANG Yanting, CEN Liting, LU Yanzhen

The First People's Hospital of Zhaoqing, Zhaoqing, Guangdong 526000, China

Abstract: **Objective** To explore the levels of serum 25-(OH)D and vitamin B12 in children with autism spectrum disorders (ASD) and their correlation with disease characteristics, in order to provide a scientific basis for the prevention and treatment of ASD. **Methods** A total of 100 children with ASD treated in the First People's Hospital of Zhaoqing from June 2019 and June 2021 were retrospectively analyzed, and were selected as observation group. Another 100 healthy children who came to the hospital for physical examination were randomly enrolled as control group. The levels of serum 25-(OH)D and vitamin B12 of the children in two groups were compared, and the differences in supplementation rates of vitamin D and vitamin B12 during childhood and maternal pregnancy were statistically analyzed. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the differences in levels of serum 25-(OH)D and vitamin B12 of children in both groups. Spearman correlation analysis was adopted to explore the correlation between changes of levels of serum 25-(OH)D and vitamin B12 and severity of ASD. **Results** The levels of serum 25-(OH)D and vitamin B12 of children, the supplementation rates of vitamin D and vitamin B12 of children and mothers in the observation group were significantly lower than those in control group ($t=9.230, 7.163, \chi^2=16.647, 23.894, 11.524, 4.760, P<0.05$). The levels of serum 25-(OH)D and vitamin B12 had the value of predicting and evaluating ASD ($AUC=0.816, 0.761, P<0.05$). The levels of serum 25-(OH)D and vitamin B12 of children with mild-to-moderate ASD were higher than those with severe ASD ($P<0.05$). Spearman correlation analysis found that the severity of ASD children was negatively correlated with levels of serum 25-(OH)D and vitamin B12 ($r_s=-0.328, -0.301, P<0.05$). **Conclusions** Children with ASD have abnormal serum 25-(OH)D and vitamin B12. The supplementation rates of vitamin D and vitamin B12 during childhood and maternal pregnancy are related to the incidence of ASD. Vitamin D and B12 supplementation during pregnancy may have a certain effect on preventing the treating of ASD in children.

Keywords: autism spectrum disorders; 25-(OH)D; vitamin B12

基金项目: 肇庆市科学技术局科技计划项目(202004031001)

作者简介: 黄天然(1983-), 男, 副主任医师, 本科学历, 主要研究方向为主要从事儿科, 小儿神经、发育行为疾病的诊断和治疗。

孤独症谱系障碍 (autism spectrum disorders, ASD) 是一种神经发育障碍性疾病, 其发病特征包括社交、沟通、行为方面的严重缺陷, 多起病于婴幼儿时期^[1]。目前研究表明, ASD 的发病可能是基因及环境因素共同作用导致, 且其病程可持续一生, 对患儿家庭、社会均造成较大负担^[2]。ASD 患儿与正常儿童相比, 存在食物种类挑剔、进食行为刻板的问题, 这一问题对患儿营养水平存在较大影响。有研究证实, ASD 患儿的饮食习惯易导致其营养素缺乏, 不利于患儿大脑结构及功能发育^[3]。25-(OH)D 是调节机体钙磷代谢的重要物质, 与神经系统发育存在密切联系, 其水平缺乏可能导致 ASD 发病^[4]。此外, 研究发现妊娠期未摄入维生素可增加胎儿 ASD 发病风险^[5]。本文旨在探究 ASD 儿童血清 25-(OH)D 和维生素 B12 水平及其与病情特征的相关性, 现报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象 采用回顾性分析, 选取 2019 年 6 月—2021 年 6 月于肇庆市第一人民医院收治的 ASD 儿童 100 例作为观察组, 随机选取在本院体检的健康儿童 100 例为对照组。观察组男 67 例, 女 33 例, 平均年龄为 (5.48±1.13) 岁; 对照组男 62 例, 女 38 例, 平均年龄为 (5.67±1.06) 岁。两组儿童一般临床资料比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性。本研究经患儿家属知情同意, 并通过本院伦理委员会审批 (2020 第 A0D1 号)。

1.2 纳入标准 1) 符合《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) 中的 ASD 诊断标准^[6]者; 2) 年龄≤14 岁者; 3) 初诊者; 4) 患儿监护人充分知情同意。本研究遵循《赫尔辛基宣言》。健康对照组儿童均进行基础筛查, 确认发育正常、生理功能及饮食正常、无遗传缺陷、精神状态良好。

1.3 排除标准 1) 临床资料缺失者; 2) 合并恶性肿瘤或重要脏器严重功能障碍者; 3) 存在头部外伤史或癫痫发作史者; 4) 合并遗传性疾病家族史者; 5) 智力障碍、胃肠道疾病者等; 6) 存在喂养困难者。

1.4 病情严重程度评估方法 使用儿童孤独症评定量表 (Childhood Autism Rating Scale, CARS)^[7] 评估观察组患儿病情严重程度, CARS 涵盖 15 个条目, 每个项目均使用 1~4 分评分, 分数越高表示该儿童的病情越重。本研究以 30~36 分为轻中度患儿, 以 37~60 分为重度患儿。

1.5 观察指标 采集全部患者空腹静脉血 4mL,

采用迈瑞 CL-2000i 全自动化学发光免疫分析仪检测血清 25-(OH)D, 采用 SNIBE-MAGLUMI 系列全自动化学发光免疫分析仪检测维生素 B12 水平。统计两组儿童及母亲孕期维生素 D 及维生素 B12 补充率水平差异, 使用受试者特征 (ROC) 曲线分析两组受试者血清 25-(OH)D、维生素 B12 水平的关系。比较轻中度、重度患儿血清 25-(OH)D、维生素 B12 水平差异, 使用 Spearman 相关性分析探究血清 25-(OH)D、维生素 B12 水平变化与 ASD 严重程度的相关性。

1.6 统计学方法 采用统计学软件 SPSS 19.0 对数据进行分析处理, 维生素 D 及维生素 B12 补充情况以例数 (%) 表示, 进行 χ^2 检验, 血清 25-(OH)D、维生素 B12 水平以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验, 使用 ROC 曲线分析两组受试者血清 25-(OH)D、维生素 B12、患儿及母亲孕期维生素 D 及维生素 B12 补充率水平的关系, 使用 Spearman 相关性血清 25-(OH)D、维生素 B12 水平变化与 ASD 严重程度的相关性。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 观察组与对照组血清 25-(OH)D、维生素 B12 比较 观察组患儿血清 25-(OH)D、维生素 B12 水平 [(29.03±5.56) ng/mL、(356.29±62.74) pmol/L] 均低于对照组 [(36.36±5.67) ng/mL、(431.23±83.72) pmol/L], 差异有统计学意义 ($t=9.230$ 、 7.163 , $P<0.05$)。

2.2 患儿及母亲孕期维生素 D 及维生素 B12 补充率比较 观察组患儿及母亲孕期维生素 D 及维生素 B12 补充率均低于对照组 ($P<0.05$)。见表 1。

表 1 观察组与对照组儿童及母亲孕期维生素 D 及维生素 B12 补充率比较 (例, %)

Tab. 1 Comparison of supplementation rates of vitamin D and vitamin B12 during childhood and maternal pregnancy between observation group and control group (n, %)

组别	例数	患儿		母亲孕期	
		维生素 D 补充率	维生素 B12 补充率	维生素 D 补充率	维生素 B12 补充率
观察组	100	22(22.00)	24(24.00)	59(59.00)	64(64.00)
对照组	100	54(54.00)	58(58.00)	81(81.00)	78(78.00)
χ^2 值		16.647	23.894	11.524	4.760
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	0.029

2.3 ASD 与血清 25-(OH)D 水平、维生素 B12 水平、患儿及母亲孕期维生素 D 及维生素 B12 补充率水平的关系 血清 25-(OH)D、维生素 B12 水平均

具备预测、评估 ASD 的价值 ($AUC=0.816, 0.761$, $P<0.05$)。见表 2、图 1。

表 2 ASD 与血清 25-(OH)D、维生素 B12 水平的关系

Tab. 2 Relationship between ASD and levels of serum 25-(OH)D and vitamin B12

指标	最佳预测临界点	AUC	95%CI	敏感性(%)	特异性(%)	P 值
25-(OH)D	34.98	0.816	0.756~0.867	64.00	90.00	<0.05
维生素 B12	372.14	0.761	0.696~0.819	78.00	66.00	<0.05

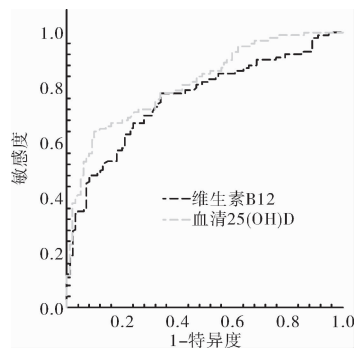


图 1 ASD 与血清 25-(OH)D、维生素 B12 水平的 ROC 曲线图

Fig. 1 ROC curves of ASD, serum 25-(OH)D and vitamin B12

2.4 不同病情严重程度 ASD 患儿血清 25-(OH)D、维生素 B12 比较 轻中度组患儿血清 25-(OH)D、维生素 B12 水平分别为 (30.42 ± 4.66) ng/mL、 (370.68 ± 58.01) pmol/L 均高于重度组的 (26.67 ± 6.21) ng/mL、 (331.79 ± 63.63) pmol/L ($t=4.830$, 4.517 , $P<0.05$)。

2.5 ASD 患儿血清 25-(OH)D、维生素 B12 和 CARS 得分的相关分析 经 Spearman 相关性分析, ASD 患儿病情严重程度与血清 25-(OH)D、维生素 B12 水平负相关 ($r_s=-0.328, -0.301$, $P<0.01$)。

3 讨论

ASD 是一种多起病于婴幼儿时期的较严重的神经发育障碍性疾病,又称为孤独症或自闭症,患儿主要表现为交流障碍、刻板重复行为、兴趣范围狭窄^[8-9]。目前,临床尚无治疗 ASD 的方法,主要通过应用行为分析等方法干预患儿核心症状及使用药物对患儿的特殊症状和共病进行治疗。近年来,ASD 患儿发病率较既往逐渐上升,已成为全球性的重大公共卫生问题^[10]。但临床尚未完全阐明 ASD 病因及发病机制,目前普遍认为 ASD 是由遗传、免疫、生化及环境因素相互作用导致的^[11]。机体的营养代谢失衡与注意缺陷障碍、学习障碍、智力发育障碍等神经发育性疾病可能存在一定联系,ASD 患儿存在的炎症、免疫失调等病理改变可能是其行为改变的生物学基础^[12]。既往研究主要分析 ASD 患儿发病与维生素 D、维生素 B12 的联系,本研究将 ASD 患

儿及母亲孕期的两种维生素补充情况纳入分析,探究 ASD 患儿的维生素补充情况及预防 ASD 的可能措施。

3.1 ASD 患儿血清 25-(OH)D、维生素 B12 水平低于正常儿童 25-(OH)D 是维生素 D 在体内的主要存在形式,临床多用其来反映机体维生素 D 水平,对神经营养、神经保护、神经传递、突触可塑性等均有影响。国外研究表明,在孕期、婴儿期、幼儿期补充维生素 D 可能有助于降低 ASD 发病率^[13]。维生素 B12 是机体蛋氨酸转甲基化及转硫代谢过程中的一个必须辅助因子,存在甲钴胺素及腺苷钴胺素两种存在形式,其水平不足可增加贫血及认知受损发生风险。国内研究显示,ASD 儿童的血清维生素 B12 水平显著下降,且与患儿病情严重程度相关^[14]。本研究中 ASD 患儿血清 25-(OH)D、维生素 B12 水平更低,此结果可能与下列因素相关:1) ASD 患儿普遍存在对食物种类偏好、刻板的进食行为,导致患儿难以从饮食、维生素补充剂中补充 25-(OH)D、维生素 B12;2) 由于 ASD 患儿的行为改变,患儿长时间居家缺乏光照,因此可能导致 25-(OH)D 水平降低。有研究认为,ASD 患儿与正常儿童相比,存在血清 25-(OH)D、维生素 B12 水平降低^[15-16],本研究结果与之一致。

3.2 ASD 患儿及母亲孕期维生素 D 及维生素 B12 补充率较低 从两组受试者患儿及母亲孕期维生素 D 及维生素 B12 补充率比较结果来看,ASD 患儿不同时期维生素 D 及维生素 B12 补充率均较低,究其原因可能与下列因素相关:1) ASD 患儿刻板的进食行为导致维生素 D 及维生素 B12 水平异常,但由于疾病导致的行为异常,使患儿不愿意接受维生素补充剂;2) 母亲孕期维生素 D 及维生素 B12 水平缺乏可能影响胎儿的正常发育,最终导致 ASD 发生。此前有研究证实,母亲孕期维生素缺乏可能导致 ASD 发生^[17],本研究佐证了这一观点。另一方面,ROC 分析显示,患儿血清 25-(OH)D 和维生素 B12 水平对 ASD 的发生有一定的预测作用,且说明在母亲孕期进行维生素 D 及维生素 B12 补充对预防 ASD 发生有一定效果。

3.3 ASD 患儿病情严重程度与血清 25-(OH)D 和维生素 B12 水平呈负相关 本研究结果显示,轻中度组患儿血清 25-(OH)D、维生素 B12 水平均高于重度组,推测其原因可能与轻中度组 ASD 患儿挑食、进食的刻板行为较重度患儿轻,重度患儿摄入食物的多样性受影响更大,导致自身血清 25-(OH)D、维生素 B12 水平受影响更大。有研究认为,在孕期及新生儿出生早期,大脑发育受营养素及生长因子等多种因素影响^[18],而营养素缺乏可导致发育中的大脑受影响,进而加重 ASD 患儿症状^[19]。经 Spearman 相关性分析,ASD 患儿病情严重程度与血清 25-(OH)D、维生素 B12 水平负相关,说明 ASD 患儿存在的拒绝摄入新食物的问题,可能导致 25-(OH)D、维生素 B12 缺乏。胡晓等^[20]研究亦证实,ASD 患儿病情严重程度与维生素 B12 水平相关,与本研究结果一致。因此,需对 ASD 患儿进行 25-(OH)D、维生素 B12 水平监测,提升 ASD 患儿 25-(OH)D、维生素 B12 水平可能对疾病康复有一定效果。

综上所述,ASD 可导致患儿血清 25-(OH)D、维生素 B12 降低,影响患儿维生素 D 及维生素 B12 补充率,且母亲孕期维生素 D 及维生素 B12 补充率对 ASD 发生有一定影响,ASD 患儿病情严重程度与血清 25-(OH)D、维生素 B12 水平相关,ASD 患儿可尝试使用维生素补充剂进行辅助治疗,或可选择调节饮食、增加患儿户外活动,以期对 ASD 患儿营养及代谢情况进行改善。本研究不足之处在于:属于单中心研究,患儿选择具有局限性,有待联合国内其他单位进行多中心研究,以期提升结果的科学性。

参考文献

- [1] Mercati O, Huguet G, Danckaert A, et al. CNTN6 mutations are risk factors for abnormal auditory sensory perception in autism spectrum disorders[J]. *Molecular Psychiatry*, 2016, 22(4):625-633.
- [2] Sachin A, Rao SC, Bulsara MK, et al. Prevalence of autism spectrum disorder in preterm infants: A Meta-analysis[J]. *Pediatrics*, 2018(142):e20180134.
- [3] 段小燕. 维生素 D 与孤独症谱系障碍的关系[J]. *中国当代儿科杂志*, 2013, 15(8):698-702.
Duan XY. Relationship between vitamin D and autism spectrum disorder[J]. *Chin Contemp Pediatr*, 2013, 15(8):698-702. (in Chinese)
- [4] 王萍, 钟建民. 维生素 D 在孤独症谱系障碍发病机制中的研究进展[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2021, 36(2):158-160.
Wang P, Zhong JM. Advance on vitamin D in the pathogenesis of autism spectrum disorders[J]. *Chin J Appl Clin Pediatr*, 2021, 36(2):158-160. (in Chinese)
- [5] Morales DR, Slattery J, Evans S, et al. Antidepressant use during pregnancy and risk of autism spectrum disorder and attention deficit hyperactivity disorder: Systematic review of observational studies and methodological considerations[J]. *BMC Medicine*, 2018(16):6.
- [6] 中华医学会儿科学分会发育行为学组, 中国医师协会儿科分会儿童保健专业委员会, 儿童孤独症诊断与防治技术和标准研究项目专家组. 孤独症谱系障碍患儿常见共患问题的识别与处理原则[J]. *中华儿科杂志*, 2018, 56(3):174-178.
Developmental Behavioral Group of Pediatrics Society of Chinese Medical Association, Professional Committee of Child Health Care of Pediatrics Society of Chinese Medical Doctor Association, Research Project Expert Group on Diagnosis and Treatment Technology and Standard of Childhood Autism. Principles of identification and management of common comorbidity problems in children with autism spectrum disorder [J]. *Chin J Pediatr*, 2018, 56(3):174-178. (in Chinese)
- [7] 应艳红, 袁飒, 鲜丹. 孤独症谱系障碍儿童语言障碍的现状与影响因素分析[J]. *中国听力语言康复科学杂志*, 2020, 18(3):208-210.
Ying YH, Yuan S, Xian D. The status and factors of language impairment in children with autism spectrum disorder [J]. *Chinese Scientific Journal of Hearing and Speech Rehabilitation*, 2020, 18(3):208-210. (in Chinese)
- [8] Doenys C. Gut microbiota, inflammation, and probiotics on neural development in autism spectrum disorder[J]. *Neuroscience*, 2018(374):271-286.
- [9] Zhou T, Wang Y, Yi C. Affiliate stigma and depression in caregivers of children with autism spectrum disorders in China: Effects of self-esteem, shame and family functioning[J]. *Psychiatry Research*, 2018(264):260-265.
- [10] 冯俊燕, 李洪华, 单玲, 等. 维生素 D3 联合早期介入丹佛模式治疗幼儿孤独症谱系障碍的疗效[J]. *中国当代儿科杂志*, 2019, 21(4):337-341.
Feng JY, Li HH, Shan L, et al. Clinical effect of vitamin D3 combined with the Early Start Denver Model in the treatment of autism spectrum disorder in toddlers[J]. *Chin J Contemp Pediatr*, 2019, 21(4):337-341. (in Chinese)
- [11] 钟丽霞, 熊喜悦. 儿童孤独症谱系障碍人口统计学特征及相关危险因素分析[J]. *中国儿童保健杂志*, 2019, 27(1):94-97.
Zhong LX, Xiong XY. Demographic characteristics and related risk factors of children with autism spectrum disorder [J]. *Chin J Child Health Care*, 2019, 27(1):94-97. (in Chinese)
- [12] 林晶晶, 欧建君, 陈琛. 孕产期应激与孤独症谱系障碍: 炎症反应的中介作用[J]. *国际精神病学杂志*, 2019, 46(4):590-593.
Lin JJ, Ou JJ, Chen C. Maternal stress and autism spectrum disorders: The mediating role of inflammatory response [J]. *Journal of International Psychiatry*, 2019, 46(4):590-593. (in Chinese)
- [13] Cannell JJ. Vitamin D and autism, what's new? [J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2017, 18(2):183-193.
- [14] 吴梅荣, 熊忠贵, 金正江, 等. 25-羟维生素 D 维生素 B12 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 JJ, et al. Effects of 25-hydroxyvita-

- min D, B, and folic acid on intelligence and core symptoms of 2~6 years' old children with autism spectrum disorder[J]. *Maternal and Child Health Care of China*, 2021, 36(11): 2443-2446. (in Chinese)
- [15] 黄冠群, 韩丁丁, 仇慎峰, 等. 孤独症谱系障碍发病机制的研究进展[J]. *中国实用儿科杂志*, 2019, 34(8): 622-628.
- Huang GQ, Han DD, Qiu SF, et al. Research progress in mechanisms underlying autism spectrum disorders[J]. *Chinese Journal of Practical Pediatrics*, 2019, 34(8): 622-628. (in Chinese)
- [16] 张静, 王凯旋, 盛放, 等. 维生素 D 对孤独症谱系障碍儿童血清 25-(OH)D 水平肠道症状及肠道菌群失调的影响[J]. *中国妇幼保健*, 2020, 35(23): 4493-4495.
- Zhang J, Wang KX, Sheng F, et al. Effects of vitamin D on serum 25-(OH)D level, intestinal symptoms and intestinal flora disorder in children with autism spectrum disorder[J]. *Maternal and Child Health Care of China*, 2020, 35(23): 4493-4495. (in Chinese)
- [17] 邓成, 陈昂, 顾莉萍, 等. 中山市学龄前儿童孤独症谱系障碍及其影响因素调查[J]. *中国妇幼健康研究*, 2017, 28(12): 1537-1541.
- Deng C, Chen A, Gu LP, et al. A survey of autism spectrum disorder and its influencing factors among preschool children in Zhongshan City[J]. *Chinese Journal of Woman and Child Health Research*, 2017, 28(12): 1537-1541. (in Chinese)
- [18] 刘丹, 余红. 儿童孤独症谱系障碍环境危险因素研究进展[J]. *中国儿童保健杂志*, 2017, 25(5): 490-492.
- Liu D, Yu H. Research progress of environmental risk factors of children's autism spectrum disorder[J]. *Chin J Child Health Care*, 2017, 25(5): 490-492. (in Chinese)
- [19] 余晓芳, 李梅, 郑艳. 母亲孕期补充叶酸与其子女孤独症谱系障碍发病风险的 Meta 分析[J]. *中国当代儿科杂志*, 2017, 19(3): 286-291.
- Yu XF, Li M, Zheng Y. Association between maternal folate supplementation during pregnancy and the risk of autism spectrum disorder in the offspring: A Meta analysis[J]. *Chin J Contemp Pediatr*, 2017, 19(3): 286-291. (in Chinese)
- [20] 胡晓, 徐海青. 自闭症谱系障碍患儿血清维生素 B12、同型半胱氨酸水平及其与病情严重程度的关系[J]. *广西医学*, 2020, 42(21): 2768-2770.
- Hu X, Xu HQ. Serum vitamin B12 and homocysteine levels and their relation with severity of disease in children with autism spectrum disorder[J]. *Guangxi Medical Journal*, 2020, 42(21): 2768-2770. (in Chinese)
- 收稿日期: 2023-01-04 修回日期: 2023-07-18 本文编辑: 李少闻

(上接第 1383 页)

- 表型与基因型研究[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2020, 35(9): 686-690.
- Tao HH, Chen X, Tan XR, et al. Analysis of clinical phenotype and genotype in patients with 21-hydroxylase deficiency in Hunan[J]. *Chin J Appl Clin Pediatr*, 2020, 35(9): 686-690. (in Chinese)
- [11] Haider S, Islam B, D'atri V, et al. Structure-phenotype correlations of human CYP21A2 mutations in congenital adrenal hyperplasia[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(7): 2605-2610.
- [12] Wang C, Pallan PS, Zhang W, et al. Functional analysis of human cytochrome P45021A2 variants involved in congenital adrenal hyperplasia[J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(26): 10767-1078.
- [13] Li Z, Huang L, Du C, et al. Analysis of the screening results for congenital adrenal hyperplasia involving 7.85 million newborns in China: A systematic review and Meta-analysis[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021(12): 624507.
- [14] Navarro-zambrana AN, Sheets LR. Ethnic and national differences in congenital adrenal hyperplasia incidence: A systematic review and Meta-analysis[J]. *Horm Res Paediatr*, 2022, 96(3): 249-258.
- [15] 舒剑波, 张新杰, 徐晓薇, 等. 21-羟化酶缺乏症 CYP21A2 基因突变及表型分析[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2019, 35(1): 21-25.
- Shu JB, Zhang XJ, Xu XW, et al. Analysis of CYP21A2 gene mutation and phenotype in patients with 21-hydroxylase deficiency[J]. *Chin J Endocrinol Metab*, 2019, 35(1): 21-25. (in Chinese)
- [16] 廖相云, 张雅芬, 顾学范. 21-羟化酶缺乏症患者 CYP21 基因点突变研究[J]. *中华儿科杂志*, 2003, 41(9): 670-674.
- Liao XY, Zhang YF, Gu XF. CYP21 gene point mutations study in 21-hydroxylase deficiency patients[J]. *Chin J Pediatr*, 2003, 41(9): 670-674. (in Chinese)
- [17] 兰天, 姚辉. 经典型 21-羟化酶缺乏症患者基因型预测临床分型的研究[J]. *医学研究生学报*, 2020, 33(10): 1056-1060.
- Lan T, Yao H. Clinical phenotype of genotype prediction in children with 21-hydroxylase deficiency[J]. *Journal of Medical Postgraduates*, 2020, 33(10): 1056-1060. (in Chinese)
- [18] New MI, Abraham M, Gonzalez B, et al. Genotype-phenotype correlation in 1,507 families with congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(7): 2611-2616.
- [19] Zhao Z, Gao Y, Lu L, et al. The underlying cause of the simple virilizing phenotype in patients with 21-hydroxylase deficiency harboring P31L variant[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022(13): 1015773.
- [20] Wedell A, Luthman H. Steroid 21-hydroxylase (P450c21): A new allele and spread of mutations through the pseudogene[J]. *Hum Genet*, 1993, 91(3): 236-240.
- [21] Dolzan V, Solyom J, Fekete G, et al. Mutational spectrum of steroid 21-hydroxylase and the genotype-phenotype association in Middle European patients with congenital adrenal hyperplasia[J]. *Eur J Endocrinol*, 2005, 153(1): 99-106.
- [22] Fox DA, Ronsley R, Khowaja AR, et al. Clinical impact and cost efficacy of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia[J]. *J Pediatr*, 2020(220): 101-108. e2.
- 收稿日期: 2024-01-11 修回日期: 2024-05-20 本文编辑: 李少闻