

• 儿童孤独症谱系障碍专栏 •

基于孟德尔随机化分析探讨儿童皮质下脑结构与孤独症谱系障碍的因果关系

臧彩红^{1*}, 都斯杰^{2*}, 滕良莹³, 曲秀君¹, 曹建英^{1,4}

1. 潍坊市妇幼保健院药学部, 山东 潍坊 261071; 2. 中部战区总医院医疗保障中心;

3. 潍坊市妇幼保健院超声科; 4. 山东第二医科大学药学院

摘要: **目的** 探讨儿童皮质下脑结构与孤独症谱系障碍(ASD)的因果关系, 为 ASD 的早期诊断提供潜在的生物标志物。**方法** 从全基因组关联研究库(GWAS)的公开数据中提取与儿童皮质下脑结构和 ASD 相关的数据, 采用两样本孟德尔随机化研究方法进行因果推断。主要采用逆方差加权法(IVW), 并结合 MR-Egger 回归法、加权中位数法和加权众数法来消除 IVW 的局限性。以 Cochran's Q 检验、MR-PRESSO 和留一法进行质量控制分析。**结果** 3 种儿童皮质下脑结构表型与 ASD 存在因果关联, 双侧尾状核体积与 ASD 呈正相关(IVW: OR=1.220, 95%CI: 1.088~1.369, P=0.001)、双侧伏隔核体积×产前应激的交互效应与 ASD 呈负相关(IVW: OR=0.850, 95%CI: 0.734~0.983, P=0.029)、双侧颅内体积×出生后应激的交互效应与 ASD 呈负相关(IVW: OR=0.878, 95%CI: 0.780~0.988, P=0.031)。敏感性分析提示结果稳定可靠。**结论** 儿童皮质下脑结构中, 双侧尾状核体积是 ASD 发生的危险生物标志物, 体积的增加可能标志着 ASD 发病风险; 双侧伏隔核体积×产前应激的交互效应、双侧颅内体积×出生后应激的交互效应是 ASD 发生的保护因素, 随着相应交互效应的增强可能降低 ASD 的发病风险。本研究可为 ASD 早期诊断提供参考。

关键词: 儿童皮质下脑结构; 孤独症谱系障碍; 孟德尔随机化

中图分类号: R749.49 文献标识码: A 文章编号: 1008-6579(2026)03-0267-05 doi:10.11852/zgetbjzz2025-0157

Causal relationship between subcortical brain structures and autism spectrum disorder in children based on Mendelian randomization

ZANG Caihong^{1*}, DU Sijie^{2*}, TENG Liangying³, QU Xiujun¹, CAO Jianying^{1,4}

1. Department of Pharmacy, Weifang Maternal and Child Health Hospital, Weifang, Shandong 261071, China;

2. Department of Medical Insurance Center, General Hospital of Central Theater Command;

3. Department of Ultrasound, Weifang Maternal and Child Health Hospital;

4. School of Pharmacy, Shandong Second Medical University

Corresponding author: CAO Jianying, E-mail: byh93@163.com

Abstract: **Objective** To investigate the causal relationship between subcortical brain structures and autism spectrum disorder (ASD) in children, in order to identify potential biomarkers for early ASD diagnosis. **Methods** The data related to children's subcortical brain structure and ASD were extracted from the open data of the genome-wide association study (GWAS), and the two-sample Mendelian randomization method was used for causal inference. The inverse-variance weighted (IVW) method served as the primary analysis, supplemented by MR-Egger regression, weighted median, and weighted mode methods to address IVW limitations. Quality control was conducted using Cochran's Q test, MR-PRESSO, and leave-one-out analysis. **Results** Three subcortical structural phenotypes showed causal associations with ASD: 1) The bilateral caudate nucleus volume was positively correlated with ASD (IVW: OR=1.220, 95%CI: 1.088 - 1.369, P=0.001); 2) the interaction between bilateral nucleus accumbens volume and prenatal stress exhibited a negative association with ASD (IVW: OR=0.850, 95%CI: 0.734 - 0.983, P=0.029); 3) bilateral intracranial volume × postnatal stress interaction was negatively correlated with ASD (IVW: OR=0.878, 95%CI: 0.780 - 0.988, P=0.031). Sensitivity analyses confirmed robust findings. **Conclusions** Increased bilateral caudate nucleus volume may represent a risk biomarker for ASD, while the protective interaction effects of nucleus accumbens volume × prenatal stress and intracranial

基金项目: 山东省药品临床综合评价项目(2022YZ028); 潍坊市卫生健康委员会中医药科研项目(WFZY2025-3-009)**作者简介:** 臧彩红(1984—), 女, 主管药师, 硕士学位, 主要研究方向为临床药学及儿童孤独症谱系治疗药物研究; 都斯杰(1988—), 女, 主管药师, 本科学历, 主要研究方向为临床药学及儿童孤独症谱系免疫学研究。

注: * 共同第一作者。

通信作者: 曹建英, E-mail: byh93@163.com

volume $\times$ postnatal stress could mitigate ASD risk. These findings may provide potential neuroanatomical markers for early ASD detection.

Keywords: children's subcortical brain structure; autism spectrum disorder; Mendelian randomization

孤独症谱系障碍 (autism spectrum disorder, ASD) 是一种神经发育障碍性疾病,其特征是在生命早期出现的社交障碍,以及限制性、重复性行为 and 兴趣模式的倾向。在全球范围内,约 1% 的人群深受 ASD 的困扰^[1]。据 2025 年美国疾病控制与预防中心发布的最新数据,美国 8 岁儿童的 ASD 患病率为 3.22% (1/31), 4 岁儿童中 ASD 的患病率为 2.93%^[2]。在中国,6~12 岁儿童的 ASD 障碍患病率为 0.7%^[3]。ASD 患者具有独特的认知模式,其核心特征包括社交认知和感知能力的不足、执行功能的受损以及信息处理方式的异常。此外,ASD 患者还常常合并其他多种疾病,如抑郁症、焦虑症、睡眠障碍、癫痫以及智力障碍等^[4]。ASD 具有复杂的病理生理机制,虽然以往的观察性研究已经表明,儿童的皮层下脑结构与 ASD 之间存在很强的相关性^[5-7],但其神经学基础尚未完全阐明^[7]。因此,有必要进一步研究儿童皮质下脑结构与 ASD 之间的因果关系。

孟德尔随机化 (Mendelian randomization, MR) 分析是一种利用遗传变异作为工具变量来评估因果关系的方法。因遗传变异在受孕时随机分配,不受环境因素和其他混杂因素的干扰,故 MR 分析被广泛应用于流行病学等研究领域^[8-10]。本研究通过提取全基因组关联研究库 (genome-wide association study, GWAS) 的基因数据,使用 MR 分析探讨儿童皮质下脑结构与 ASD 之间的因果关系,并通过关注 ASD 患者不同脑结构及其与环境的相互效应,识别出 ASD 早期生物标志物,有助于实现 ASD 的早期精准诊断。

1 材料和方法

1.1 研究设计 MR 分析用于评估儿童皮质下脑结构和 ASD 之间的因果关系。使用有效的工具变量 (instrumental variables, IVs) 进行 MR 分析,IVs 的选择基于 3 个关键假设:1) 遗传变异和暴露因素 (儿童皮质下脑结构) 有显著关联;2) 遗传变异与潜在混杂因素无关联;3) 遗传变异不应与结局相关,且应仅通过暴露影响结局^[11],不允许存在水平多效性。本研究以公开的 GWAS 数据库为基础,所用数据的原始研究已获得伦理批准和知情同意。

1.2 数据来源 从 GWAS 目录数据库 (GWAS ID: ebi-csbs48-GCST90255778 ~ ebi-csbs48-GCST

90255801; ebi-csbs48-GCST90296636 ~ ebi-csbs48-GCST90296659) 中共获得 48 个儿童皮质下脑结构 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36777645/>)^[12]。这是一项 2022 年发表的在荷兰鹿特丹人群中进行的前瞻性队列研究,共有 2 257 名参与者,其中 55.1% 有欧洲遗传血统,是首个采用全基因组方法来探讨儿童皮层下脑结构的基因与环境交互效应的研究。ASD 数据来源于 FinnGen 数据库 2023 年公布的数据 (GWAS ID: finnngen_R10_KRA_PSY_AUTISM_EXMORE),患者均为欧洲血统,包含 302 525 例患者和 301 879 例对照患者,共计 19 343 191 个变异位点。

1.3 工具变量的选择 为了识别与儿童皮质下脑结构强相关的单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNPs),对 SNPs 筛选阈值设置为 $P < 1.0 \times 10^{-5}$ 。为消除遗传学中连锁不平衡可能引起的偏差,设置参数 $r^2 = 0.001$ 和千碱基对 $K_b = 10\ 000$ 的阈值^[13-15]。此外,对每个 SNP 的工具变量效应进行 F 检验,当 $F > 10$ 时,表明无明显弱 IVs^[16]。用同样的方法筛选出与 ASD 相关的 IVs,最后将与儿童皮质下脑结构和 ASD 相关的工具变量数据合并,同时排除了回文 SNPs。

1.4 MR 分析方法 使用 R 4.3.3 软件包进行 MR 分析,主要使用 4 种不同的方法,包括逆方差加权 (inverse variance weighted, IVW) 法、MR Egger 回归法、加权中位数 (weighted median, WME) 法和加权众数 (weighted mode, WM) 法^[16],来检验儿童皮质下脑结构与 ASD 是否存在因果关联。IVW 法是利用遗传变异的随机分配特性,能够有效减少混杂因素的影响和规避内生性偏倚问题。由于 IVW 方法在存在水平多效性或工具变量无效的情况下,其统计功效可能会显著下降,因此采用 MR-Egger 法、WME 法和 WM 法作为补充提供综合评价^[17-18]。

1.5 质量控制 异质性分析、敏感性分析和水平多效性分析是确保研究结果可靠性和稳健性的重要环节。采用 Cochran's Q 统计量来检验异质性,当 $P > 0.05$ 时无异质性。留一法敏感性分析用来评估单个 SNP 可能引入的潜在偏倚^[19]。采用 MR-Egger 回归方法排除水平多效性的影响,如果发现截距项具有统计学显著性,则表明该方法具有水平多效性^[20]。此外,采用 MR 多效残差和离群值 (MR pleiotropy residual sum and outlier, MR- PRESSO) 方

法识别和排除任何提示水平多效性的潜在离群值。

2 结果

2.1 工具变量 经过筛选获得 94、39、40 个 SNP，分别与双侧尾状核体积、双侧伏隔核体积和产前应激的交互效应、双侧颅内体积和出生后应激的交互效应存在因果关系的工具变量。 F 检验显示每个 SNP 的 F 值均大于 10，提示无弱工具变量。

2.2 儿童皮质下脑结构与 ASD 的因果关系 将儿童皮质下脑结构作为暴露变量，ASD 作为结果变量，进行 MR 分析。结果表明 3 种儿童皮质下脑结

构与 ASD 存在因果关联。IVW 法分析显示，双侧尾状核体积与 ASD 呈正相关($OR=1.220, 95\%CI: 1.088\sim1.369, P=0.001$)、双侧伏隔核体积 $\times$ 产前应激的交互效应与 ASD 呈负相关($OR=0.850, 95\%CI: 0.734\sim0.983, P=0.029$)、双侧颅内体积 $\times$ 出生后应激的交互效应与 ASD 呈负相关($OR=0.878, 95\%CI: 0.780\sim0.988, P=0.031$)。见图 1。以下 4 种不同分析方法中，上述 3 种皮质下脑结构的所有 β 值方向相同。见图 2。在反向分析中，当使用 ASD 作为暴露因素，儿童皮质下脑结构作为结局因素时，没有找到合适的工具变量。

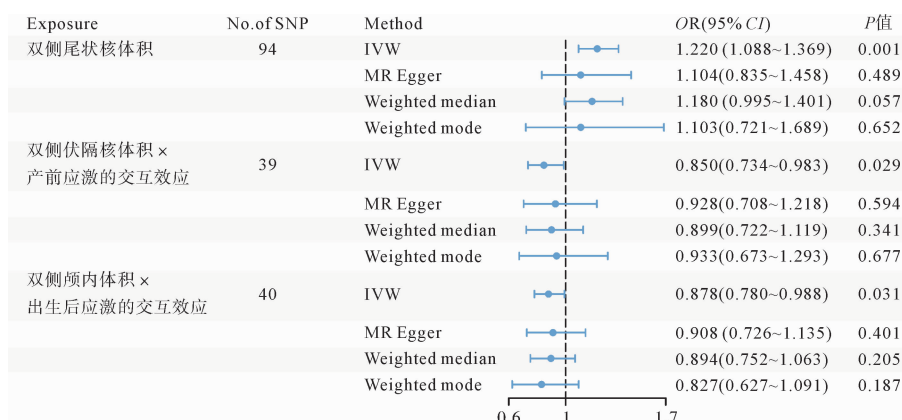


图 1 与 ASD 相关儿童皮质下脑结构的森林图

Fig. 1 Forest plot shows the causal associations between subcortical brain structure and ASD

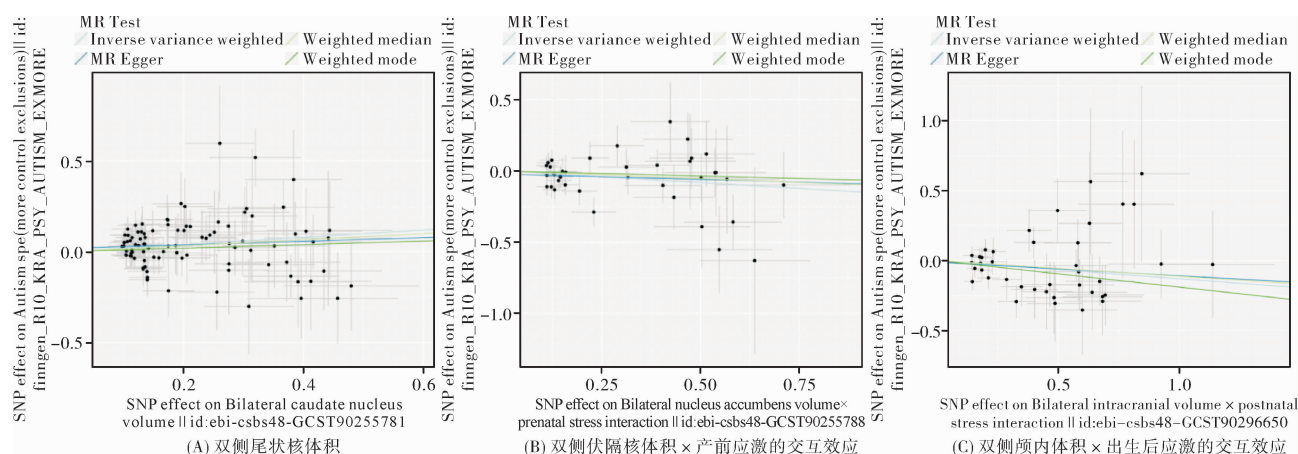


图 2 与 ASD 相关儿童皮质下脑结构的散点图

Fig. 2 Scatter diagram shows the causal associations between subcortical brain structure and ASD

2.3 质量控制

2.3.1 敏感性分析 利用“留一法”进行分析，结果未发现对分析结果影响较大的 SNP。见图 3。表明无特定的 SNP 驱动儿童皮质下脑结构和 ASD 之间的关联，提示分析结果稳定。

2.3.2 异质性检验和多效性检验 异质性分析主

要采用 Cochran's Q 法，当 IVW 的 $P>0.05$ 时，提示结果无异质性。采用 MR-Egger 进行水平多效性验证，当 $P>0.05$ 时认为没有水平多效性。提示结果不存在水平多效性。3 种阳性结果均通过 MR-PRESSO 全程检验，进一步排除了水平多效性的可能。见表 1。

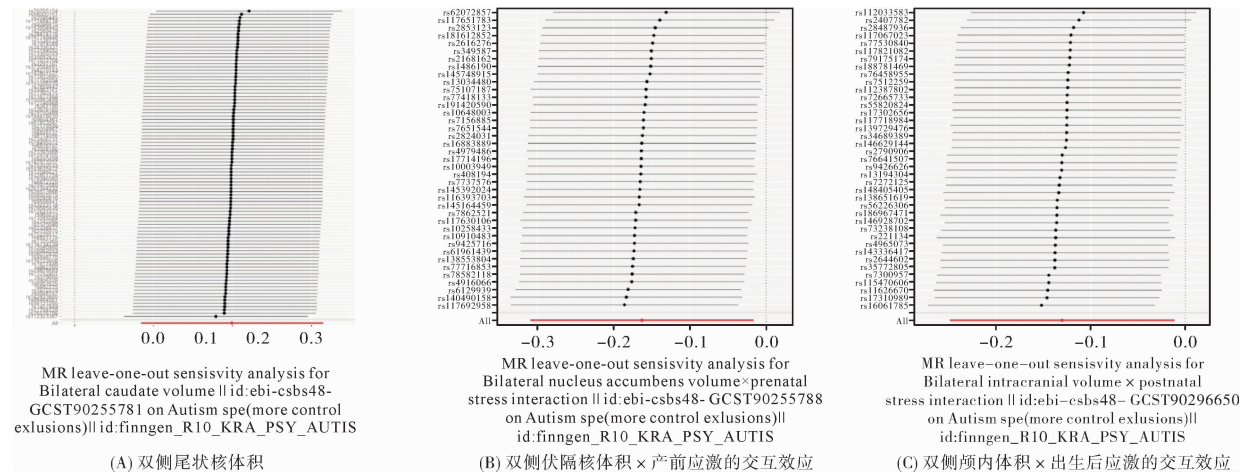


图 3 与 ASD 相关儿童皮质下脑结构的敏感性分析结果

Fig. 3 Sensitivity analysis results of subcortical brain structure associated with ASD

表 1 与 ASD 存在因果关系的儿童皮质下脑结构的质量控制结果

Tab. 1 Quality control results of subcortical brain structure with causal relationship to ASD

暴露因素	异质性			水平多效性		MR-PRESSO
	方法	Q 值	P 值	Egger 截距	P 值	P 值
双侧尾状核体积	MR Egger	87.566	0.611	0.018	0.440	0.631
	IVW	88.169	0.622			
双侧伏隔核体积 × 产前应激的交互效应	MR Egger	37.064	0.466	-0.022	0.454	0.502
	IVW	37.638	0.486			
双侧颅内体积 × 出生后应激的交互效应	MR Egger	39.816	0.389	-0.012	0.729	0.435
	IVW	39.943	0.428			

3 讨论

ASD 是一种神经发育障碍,其特征是社会互动、沟通以及刻板和重复行为方面的缺陷。ASD 的发病涉及多种神经生物学机制^[21],其中基因与环境的交互效应是影响 ASD 神经生物学发育的关键因素。交互效应是指两个或多个因素(如基因、环境因素、药物、生活方式等)之间相互作用对结果产生的影响^[22]。探究 ASD 儿童大脑皮质相关基因与环境的交互效应能够为 ASD 的诊断和预防提供可能性。近年的研究表明,与神经正常儿童相比,ASD 儿童的多个大脑皮质区域存在显著的结构和功能改变^[23]。皮质下脑结构中的纹状体负责调节运动、认知以及学习和记忆过程,纹状体在 ASD 限制性重复行为(restricted and repetitive behaviors, RRBs)的形成中起着关键作用^[24-25]。RRBs 是 ASD 的核心症状之一,也是诊断的重要依据^[26]。Sato 等^[27]发现,作为纹状体的重要部分,尾状核的体积扩张与 ASD 儿童的重复和刻板行为的强度呈正相关。研究显示尾状核头部微结构的改变会影响儿童的语言发育^[28]。Estes 等^[29]通过对 3~4 岁 ASD 儿童与正常发育儿童比较,发现 ASD 儿童双侧壳核及左侧尾状核体积增大。另有研究者利用磁共振成像观察

到,随着年龄的增长,正常发育儿童的尾状核体积有逐渐缩小的趋势。相反,在 ASD 患者中尾状核体积呈逐渐增加的趋势^[30]。此外,皮质下脑结构中的伏隔核是大脑中与奖赏、动机和社会行为密切相关的重要结构,其功能异常与 ASD 的多种核心症状有关。研究表明,与同龄正常儿童相比,ASD 患儿表现出伏隔核体积减小以及双侧脑室、第三脑室和第四脑室的扩大^[31]。因此伏隔核和脑室的体积可作为基于磁共振成像的早期生物学指标,用于预测 ASD 的发病。Nolvi 等^[22]探讨了产前应激和产后应激如何影响后代大脑发育。产前应激是指母亲在怀孕期间经历的心理或生理压力,这些压力可以通过多种机制影响胎儿的大脑发育^[32];产后应激是指女性在分娩后经历的一系列生理、心理和社会压力,这些压力可能影响母亲的健康行为以及婴儿的发育^[33]。研究发现,产前应激可能导致儿童伏隔核的体积减小,这种变化可能与神经元的分化和突触形成的减少有关,进而可能增加儿童期行为问题的风险^[33]。当产前应激作为独立环境因素时,ASD 儿童的母亲产前应激事件的发生率高于其他组别,尤其在怀孕 25~28 周时,ASD 儿童的母亲产前发生应激事件达到峰值,而其他组别并未观察到这一现象^[34]。Chan 等^[35]对 351 名女性及其子女参与的队

列研究发现,产前应激压力(如表观基因组、催产素等)与右侧伏隔核之间存在显著的交互效应,产前应激水平与后代伏隔核的树突复杂性增加相关,孕前期母亲的应激会加速子宫内胎儿伏隔核的发育,从而降低后期儿童出现外化行为问题的风险。Nolvi 等^[22]研究表明,产后应激和大脑结构的交互效应揭示了产后应激可通过影响大脑发育来影响 ASD 的发生,如高质量的照护和环境丰富化可能逆转产前应激对后代大脑结构和功能的负面影响。

本研究揭示了儿童皮质下脑结构与 ASD 的因果关联:1) 双侧尾状核体积与 ASD 正相关,表明 ASD 患儿的尾状核体积大于正常同龄儿童,与既往研究^[28-29]的观点相一致。2) 双侧伏隔核体积 $\times$ 产前应激的交互效应与 ASD 的风险呈负相关,产前应激水平能够刺激新生儿大脑伏隔核的增大,降低 ASD 的发生风险,提示产前应激压力管理可能对降低 ASD 风险具有潜在的预防作用,与 Antonacci 等^[32]的研究相一致。但与产前应激作为独立环境因素^[33]时对 ASD 的影响不同。3) 双侧颅内体积 $\times$ 出生后应激的交互效应与 ASD 呈负相关,表明颅内体积的变化 $\times$ 出生后应激的交互效应对 ASD 的发生风险有降低的效果。尚未见基因-产后应激对儿童大脑体积影响的相关文献研究。

本研究的局限性在于:1) 纳入的 ASD GWAS 数据均为欧洲人群,缺乏其它地区种族人群的数据;儿童皮质下脑结构 GWAS 数据中 55.1% 为欧洲遗传血统。鉴于不同种族可能存在遗传异质性,故结论外推性可能不够全面。2) 本研究反向分析以 ASD 作为暴露,儿童皮质下脑结构作为结局时,未发现阳性结果,尚不能说明 ASD 对大脑皮层的作用,仅表明单向分析具有临床参考意义。3) 纳入的数据库资料仅为部分人群数据,尚不能完全体现两者的因果关联,需要进一步充实数据库、扩充样本量。

综上,有关儿童皮质下脑结构及其和环境的交互作用与儿童 ASD 发病相关研究较少,本研究为儿童 ASD 的预防、诊断和治疗策略提供了基因分子层面的新依据,具有一定的理论和实践意义。

参考文献

- [1] Lai MC, Lombardo MV, Baron-Cohen S. Autism[J]. Lancet, 2014, 383(9920):896-910.
- [2] Shaw KA, Williams S, Patrick ME, et al. Prevalence and early identification of autism spectrum disorder among children aged 4 and 8 years - autism and developmental disabilities monitoring network, 16 Sites, United States, 2022[J]. MMWR Surveill Summ, 2025, 74(2):1-22.
- [3] Zhou H, Xu X, Yan W, et al. Prevalence of autism spectrum disorder in China: A nationwide multi-center population-

- based study among children aged 6 to 12 years[J]. Neurosci Bull, 2020, 36(9):961-971.
- [4] Lord C, Elsabbagh M, Baird G, et al. Autism spectrum disorder[J]. Lancet, 2018, 392(10146):508-520.
- [5] Libero LE, Reid MA, White DM, et al. Biochemistry of the cingulate cortex in autism: An MR spectroscopy study[J]. Autism Res, 2016, 9(6):643-657.
- [6] Wang H, Ma ZH, Xu LZ, et al. Developmental brain structural atypicalities in autism: A voxel-based morphometry analysis[J]. Child Adolesc Psychiatry Ment Health, 2022, 16(1):7.
- [7] Habata K, Cheong Y, Kamiya T, et al. Relationship between sensory characteristics and cortical thickness/volume in autism spectrum disorders[J]. Transl Psychiatry, 2021, 11(1):616.
- [8] Burgess S, Davey Smith G, Davies NM, et al. Guidelines for performing Mendelian randomization investigations: Update for summer 2023[J]. Wellcome Open Res, 2023, 4:186.
- [9] Richmond RC, Davey Smith G. Mendelian randomization: Concepts and scope[J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2022, 12(1):a040501.
- [10] Zheng J, Baird D, Borges MC, et al. Recent developments in Mendelian randomization studies[J]. Curr Epidemiol Rep, 2017, 4(4):330-345.
- [11] Power GM, Sanderson E, Pagoni P, et al. Methodological approaches, challenges, and opportunities in the application of Mendelian randomisation to lifecourse epidemiology: A systematic literature review[J]. Eur J Epidemiol, 2024, 39(5):501-520.
- [12] Bolhuis K, Mulder RH, de Mol CL, et al. Mapping gene by early life stress interactions on child subcortical brain structures: A genome-wide prospective study[J]. JCPP Adv, 2022, 2(4):e12113.
- [13] Burgess S, Small DS, Thompson SG. A review of instrumental variable estimators for Mendelian randomization[J]. Stat Methods Med Res, 2017, 26(5):2333-2355.
- [14] Miao JP, Gu XY, Shi RZ. COVID-19 is associated with the risk of cardiovascular disease death: A two-sample Mendelian randomization study[J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 9:974944.
- [15] Cupido AJ, Kraaijenhof JM, Burgess S, et al. Genetically predicted neutrophil-to-lymphocyte ratio and coronary artery disease: Evidence from Mendelian randomization[J]. Circ Genom Precis Med, 2022, 15(1):e003553.
- [16] Lü X, Hu Z, Liang F, et al. Causal relationship between ischemic stroke and its subtypes and frozen shoulder: A two-sample Mendelian randomization analysis[J]. Front Neurol, 2023, 14:1178051.
- [17] Bowden J, Holmes MV. Meta-analysis and Mendelian randomization: A review[J]. Res Synth Methods, 2019, 10(4):486-496.
- [18] Bowden J, Davey Smith G, Haycock PC, et al. Consistent estimation in Mendelian randomization with some invalid instruments using a weighted median estimator[J]. Genet Epidemiol, 2016, 40(4):304-314.
- [19] Burgess S, Thompson SG. Interpreting findings from Mendelian randomization using the MR-Egger method[J]. Eur J Epidemiol, 2017, 32(5):377-389.

(下转第 283 页)

- 467-478.
- [12] Delara M, McMillan DE, Nickel NC, et al. Early life exposure to antibiotics and the risk of mood and anxiety disorders in children and adolescents: A population-based cohort study[J]. *J Psychiatr Res*, 2021, 137: 621-633.
- [13] Margetaki K, Stratakis N, Roumeliotaki T, et al. Prenatal and infant antibiotic exposure and childhood growth, obesity and cardiovascular risk factors: The Rhea mother-child cohort study, Crete, Greece[J]. *Pediatr Obes*, 2022, 17(1):e12843.
- [14] Slob EMA, Brew BK, Vijverberg SJH, et al. Early-life antibiotic use and risk of attention-deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorder: Results of a discordant twin study[J]. *Int J Epidemiol*, 2021, 50(2): 475-484.
- [15] Bistoletti M, Caputi V, Baranzini N, et al. Antibiotic treatment-induced dysbiosis differently affects BDNF and TrkB expression in the brain and in the gut of juvenile mice[J]. *PLoS One* 2019, 14(2):e0212856.
- [16] Guida F, Turco F, Iannotta M, et al. Antibiotic-induced microbiota perturbation causes gut endocannabinoidome changes, hippocampal neuroglial reorganization and depression in mice[J]. *Brain Behav Immun*, 2018, 67: 230-245.
- [17] Vargason T, McGuinness DL, Hahn J. Gastrointestinal symptoms and oral antibiotic use in children with autism spectrum disorder: Retrospective analysis of a privately insured U. S. population[J]. *J Autism Dev Disord*, 2019, 49(2): 647-659.
- [18] Chaaban H, Patel MM, Burge K, et al. Early antibiotic exposure alters intestinal development and increases susceptibility to necrotizing enterocolitis: A mechanistic study[J]. *Microorganisms*, 2022, 10(3):519.
- [19] Volkova A, Ruggles K, Schulfer A, et al. Effects of early-life penicillin exposure on the gut microbiome and frontal cortex and amygdala gene expression[J]. *iScience*, 2021, 24(7):102797.
- [20] Shi F, Huang Y, Yang M, et al. Antibiotic-induced alterations in gut microflora are associated with the suppression of immune-related pathways in grass carp (*Ctenopharyngodon idellus*) [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 970125.
- [21] Dash S, Syed YA, Khan MR. Understanding the role of the gut microbiome in brain development and its association with neurodevelopmental psychiatric disorders [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 880544.

收稿日期:2024-10-30 修回日期:2025-02-28 本文编辑:杨媛媛

(上接第 271 页)

- [20] Verbanck M, Chen CY, Neale B, et al. Detection of widespread horizontal pleiotropy in causal relationships inferred from Mendelian randomization between complex traits and diseases[J]. *Nat Genet*, 2018, 50(5):693-698.
- [21] 肖乐,叶小娜. 重视孤独症谱系障碍发生的神经生物学机制[J]. *中国儿童保健杂志*, 2024, 32(12):1277-1281.
- Xiao L, Ye XS. Emphasizing the neurobiological mechanisms of autism spectrum disorder[J]. *Chin J Child Health Care*, 2024, 32(12):1277-1281. (in Chinese)
- [22] Nolvi S, Merz EC, Kataja EL, et al. Prenatal stress and the developing brain: Postnatal environments promoting resilience[J]. *Biol Psychiatry*, 2023, 93(10):942-952.
- [23] Ong LT, Fan SWD. Morphological and functional changes of cerebral cortex in autism spectrum disorder[J]. *Innov Clin Neurosci*, 2023, 20(10-12):40-47.
- [24] Yoo T, Kim SG, Yang SH, et al. A DLG2 deficiency in mice leads to reduced sociability and increased repetitive behavior accompanied by aberrant synaptic transmission in the dorsal striatum[J]. *Mol Autism*, 2020, 11(1):19.
- [25] Langen M, Bos D, Noordermeer SD, et al. Changes in the development of striatum are involved in repetitive behavior in autism[J]. *Biol Psychiatry*, 2014, 76(5):405-411.
- [26] Tian J, Gao X, Yang L. Repetitive restricted behaviors in autism spectrum disorder: From mechanism to development of therapeutics[J]. *Front Neurosci*, 2022, 16:780407.
- [27] Sato W, Kubota Y, Kochiyama T, et al. Increased putamen volume in adults with autism spectrum disorder[J]. *Front Hum Neurosci*, 2014, 8:957.
- [28] Tan AP, Ngoh ZM, Yeo SSP, et al. Left lateralization of neonatal caudate microstructure affects emerging language development at 24-months[J]. *Eur J Neurosci*, 2021, 54(2):4621-4637.
- [29] Estes A, Shaw DW, Sparks BF, et al. Basal ganglia morphometry and repetitive behavior in young children with autism spectrum disorder [J]. *Autism Res*, 2011, 4(3): 212-220.
- [30] Langen M, Schnack HG, Nederveen H, et al. Changes in the developmental trajectories of striatum in autism[J]. *Biol Psychiatry*, 2009, 66(4):327-333.
- [31] Shiohama T, Ortug A, Warren JLA, et al. Small nucleus accumbens and large cerebral ventricles in infants and toddlers prior to receiving diagnoses of autism spectrum disorder[J]. *Cereb Cortex*, 2022, 32(6):1200-1211.
- [32] Antonacci C, Buthmann JL, Borchers LR, et al. Nucleus accumbens volume mediates the association between prenatal adversity and attention problems in youth[J]. *Dev Psychopathol*, 2025, 15:1-13.
- [33] Walker LO, Murry N. Maternal stressors and coping strategies during the extended postpartum period: A retrospective analysis with contemporary implications[J]. *Womens Health Rep*, 2022, 3(1):104-114.
- [34] Beversdorf DQ, Manning SE, Hillier A, et al. Timing of prenatal stressors and autism[J]. *J Autism Dev Disord*, 2005, 35(4):471-478.
- [35] Chan SY, Low XZ, Ngoh ZM, et al. Neonatal nucleus accumbens microstructure modulates individual susceptibility to preconception maternal stress in relation to externalizing behaviors[J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2024, 63(10):1035-1046.

收稿日期:2025-02-25 修回日期:2025-07-10 本文编辑:杨媛媛