

维生素 D 在孤独症谱系障碍发病机制中的作用研究进展

刘姿懿, 金宇

中山大学公共卫生学院妇幼卫生学系/儿童青少年心理行为发育研究中心, 广东 广州 510080

【摘要】 为从新的视角探讨孤独症谱系障碍(ASD)的发病机制, 研究通过文献整理发现维生素 D(Vit D)可能通过抑制儿童早期大脑过度生长、调节中枢神经系统代谢, 调节免疫、抗炎及影响基因组稳定对 ASD 的发生发展产生重要作用。对 ASD 人群进行 Vit D 补充发现可改善相关症状, 然而至今 Vit D 对 ASD 的作用机制尚不明确, Vit D 治疗对 ASD 的症状改善结果也因样本量、检测方法、剂量及混杂因素等原因尚存争议。未来可通过进一步多中心、大样本的随机对照试验和 Vit D 缺乏的 ASD 动物模型探索 Vit D 在 ASD 发病和治疗中的具体作用, 为 ASD 早发现、早干预、早治疗提供可靠的证据。

【关键词】 维生素 D; 孤独性障碍; 研究; 儿童

【中图分类号】 R 591.44 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-9817(2025)02-0300-05

Research progress on the pathogenesis of vitamin D in autism spectrum disorder/LIU Zizi, JIN Yu. Department of Maternal and Child Health/Research Center of Child and Adolescent Psychological and Behavioral Development, School of Public Health, Sun Yat-sen University, Guangzhou (510080), Guangdong Province, China

【Abstract】 In order to explore the pathogenesis of autism spectrum disorder (ASD) from a new perspective, it is found through literature review that vitamin D(Vit D) may play a significant role in the onset and development of ASD by inhibiting early brain overgrowth, regulating metabolism of central nervous system, modulating immune responses, reducing inflammation and influencing genome stability. Furthermore, Vit D supplementation in individuals with ASD has shown to alleviate symptoms. However, the mechanisms by which Vit D affects ASD remains unclear, and the effectiveness of Vit D treatment in improving ASD symptoms remains controversial due to variations in sample sizes, detection methods, dosage and confounding factors. Future research needs to focus on multi-center, large-scale randomized controlled trials and ASD animal models with Vit D deficiency to further explore the specific role of Vit D in the pathogenesis and treatment of ASD, which could provide reliable evidence for the early detection, intervention and treatment of ASD.

【Keywords】 Vitamin D; Autistic disorder; Research; Child

孤独症谱系障碍 (autism spectrum disorder, ASD) 是一种以社会交往和沟通障碍、兴趣范围狭窄及重复刻板行为为主要特征的神经发育障碍, 其发病与遗传成分及其他原因有关^[1]。往往发病早、终生存在社交困难和适应困难, 使得家庭和社会经济负担沉重。近年来 ASD 患病率不断攀升, 2021 年全球年龄标准化患病率为 788.3/10 万^[2], 2017—2023 年中国 ASD 患病率约为 0.7%^[3], 已由最初认为的罕见病成为严重影响儿童健康的重大公共卫生问题^[4]。随着对 ASD 的深入研究, 学者发现 ASD 是一种由遗传和环境因素共同作用引起的神经发育障碍。目前很多研究表明环境因素在 ASD 发病机制中的作用不容忽视, 包括父母生育年龄偏高, 妊娠期维生素 D(vitamin D, Vit D) 等微量元素缺乏等营养性因素, 妊娠期疾病、感染、药物使用、围生期风险因素等^[5-6]。

在 ASD 的诸多影响因素中, 母亲孕期以及儿童出生后的饮食摄入是可干预的因素, 值得深入研究。已有研究表明, 孕期和出生后的某些营养素摄入不足或过量与 ASD 的发生发展有关^[7]。其中 Vit D 作为一种神经活性类固醇, 因具有促进中枢神经系统发育和功能完善的骨外作用而得到较多关注, 如调节神经元分化、调节神经递质、抗氧化、调节免疫等作用^[8]。已有研究发现母亲妊娠期和儿童早期发育时缺乏 Vit D 是 ASD 发生发展的环境危险因素之一, 但其机制尚不明确, Vit D 对 ASD 的疗效也存在争议。为此, 本文通过文献整理归纳 Vit D 与 ASD 发病机制的研究进展, 以为 ASD 早发现、早干预、早治疗提供依据。

1 Vit D 与 ASD 的关联

研究发现无论母孕期还是生长发育阶段的儿童,

【基金项目】 广东省自然科学基金项目(2023A1515012442)

【作者简介】 刘姿懿(1998-), 女, 云南省人, 在读硕士, 主要研究方向为儿童孤独症谱系障碍。

【通信作者】 金宇, E-mail:jinyu@mail.sysu.edu.cn

低水平 Vit D 都与 ASD 发生或其行为症状相关。有研究报道产前母亲 Vit D 缺乏可能会对后代社交行为、注意力、执行功能、运动功能等发育产生负面影响^[9-11], 与后代患 ASD 的风险增加相关; 但也有研究认为母体 Vit D 状况影响后代神经发育或 ASD 的证据不足^[12]。来自不同国家、不同种族的研究表明, ASD 群体外周血 Vit D 水平低于普通人群^[13], 且 Vit D 水平与孤独症行为评定问卷(Autism Behavior Checklist, ABC)、儿童孤独症评定量表(Childhood Autism Rating Scale, CARS) 等孤独症行为评定量表分数密切相关^[14]。由此可见, 母亲孕期和儿童出生后 Vit D 水平较低可能与 ASD 相关^[9,15], 未来可以在不同妊娠阶段进行连续纵向监测以明确产前 Vit D 水平与后代 ASD 的关联性。

2 Vit D 在 ASD 发病机制中的作用

当前研究领域已开展了 Vit D 参与 ASD 发病机制的初步探索, Vit D 的作用包括调节脑生长和代谢功能、免疫调节和抗炎作用、基因多态性和基因突变等几个主要方面。

2.1 Vit D 通过抑制早期大脑过度生长和调节中枢神经系统代谢参与 ASD 发病 有学者认为 ASD 病理学的一个重要特征是发育早期大脑过度生长, 动物实验中大鼠模型研究提示, 当胎儿缺乏 Vit D 时, 新生大鼠表现出与 ASD 潜在相关的神经发育改变^[16], 如出生时脑体积增大、细胞增殖增加等^[17]。研究发现 Vit D 可以通过抑制增殖细胞核抗原和细胞周期蛋白 D1, 及诱导产生周期蛋白依赖性激酶抑制剂 p21 和 p27 控制细胞周期, 抑制细胞增殖, 防止发育早期大脑过度生长^[18]。因此, Vit D 可能通过调节神经细胞生长发育周期改善 ASD 症状。

此外, Vit D 也可以通过调节 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、γ-氨基丁酸(γ-aminobutyric acid, GABA)、谷氨酸(glutamate, Glu)、多巴胺(dopamine, DA) 等神经递质水平参与 ASD 的发病。神经生物学研究发现, 与典型发育期儿童相比, ASD 儿童大脑中 5-HT 降低, 也会存在 GABA 与 Glu/谷氨酰胺的比率升高^[19-20], 这些变化与认知、学习、记忆和重复刻板行为均有关联。在个体发育未成熟时 GABA 影响神经元的增殖、迁移、分化和死亡, GABA 和 Glu 能系统改变导致神经系统兴奋性/抑制性平衡破坏, 进而造成新信息处理和社会行为功能障碍^[21]; 动物研究发现 Vit D 缺乏时会引起兴奋/抑制性神经传递功能障碍, 补充 Vit D₃ 后 GABA 释放的转变在很大程度上逆转, 谷氨酸能系统的损伤部分恢复, 提示 Vit D 可以调节 GABA/Glu 平衡^[22], 但目前尚无 Vit D 改善 ASD 患者体内 GABA/Glu 平衡的干预研究。

5-HT 在大脑早期发育中同样起非常重要的作用, 如调节大脑的记忆、学习、情绪和睡眠等功能, 此前已有发现 ASD 患者和正常人相比颅内 5-HT 水平低而外周水平高, 5-HT 能系统的失调可能与 ASD 的认知缺陷等行为相关^[23]。研究发现普通儿童幼年时 5-HT 合成增加, 青春期下降, 而 ASD 儿童合成 5-HT 能力并没有随着时间的推移而下降, 与普通儿童相比, 其在 2~5 岁时的 5-HT 水平明显较低, 随着年龄的增长略有上升^[19]。Vit D 也能调节体内 5-HT 水平, 研究发现活性 Vit D 可以通过诱导色氨酸羟化酶 2 基因表达、下调 5-HT 再摄取转运蛋白和单胺氧化酶-A 的表达, 增加颅内 5-HT 产生的同时减少其再摄取, 总体提高颅内游离 5-HT 水平, 进而改善 ASD 的重复刻板行为, 同时, Vit D 也能下调色氨酸羟化酶 1 基因表达, 一定程度上减少外周 5-HT 水平, 提示 Vit D 能调节颅内外 5-HT 水平, 为 ASD 的治疗提供了新的方向和思路^[24-25]。

另外, ASD 中的一个亚型可能与 DA 能系统功能障碍有关, 中脑皮质-纹状体通路和黑质-纹状体通路障碍或许是 ASD 患者社交障碍和出现刻板行为的原因之一, 而 Vit D 对 DA 能系统的分化有调节作用, 胚胎时期 Vit D 缺乏会增加 DA 能神经元 miR-181c-5p 的表达, 延缓其分化^[26], 出生后 Vit D 可通过调节颅内儿茶酚-O-甲基转移酶的表达调节 DA 的生成, 也能增加胶质细胞源性神经营养因子的表达维持 DA 能神经元的存活^[27]。

Vit D 因其受体在大脑中广泛存在, 可通过限速酶或增殖分化相关基因表达的调节直接或间接对 5-HT、GABA、Glu、DA 等神经递质进行调节, 以此影响大脑生长发育和 ASD 的发生发展。

2.2 Vit D 通过调节免疫、抗炎和抗氧化应激作用参与 ASD 发病 ASD 发病的危险因素之一是免疫激活, Vit D 调节免疫的功能或许能预防免疫激活引起的 ASD 相关行为。ASD 儿童体内抗髓鞘相关糖蛋白、抗核抗体、抗神经节苷脂 M1 抗体等自身免疫标志物水平较高, 而 Vit D 可通过抑制 Th17 细胞、增加调节性 T 细胞的比例和白介素-10(Interleukin-10, IL-10) 水平降低自身免疫攻击的强度, 对神经系统有一定的保护作用^[28]。

Vit D 也可以通过抗炎作用参与 ASD 的发病。ASD 儿童体内干扰素-γ、白介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF-α) 等炎症因子水平升高, 且与 ASD 的认知功能受损相关^[29]。而 Vit D 调节免疫功能, 维持躯体健康免疫环境, 可以下调辅助 T1 细胞介导的免疫反应, 从而抑制 IL-6、TNF-α 等促炎细胞因子的产生; 也可以抑制 Th17 细胞和增加 Treg 细胞的能力, 提高 IL-10 水平,

增强保护性免疫反应并减少炎症反应,减少相关的神经炎症来保护脑组织^[30-31]。有动物实验研究发现产前给予 Vit D 消除了母体免疫激活暴露的小鼠模型后代的社交障碍和刻板等行为缺陷,然而产前给予 Vit D 对母鼠或胎儿大脑中的促炎细胞因子水平没有影响,表明 Vit D 的抗炎作用可能不是其在该 ASD 动物模型中起预防作用的关键机制^[32]。

除了上述两个作用,Vit D 抗氧化应激作用可能也会影响 ASD 的发生发展。此前有研究发现 ASD 患者体内存在丙二醛、脂质过氧化物、一氧化氮(Nitric Oxide, NO)水平增高和一些抗氧化剂的减少,这种普遍存在的氧化应激和线粒体功能障碍可以通过氧化损伤干扰大脑发育,出现 ASD 的临床症状^[33-34],而 Vit D 可通过抑制一氧化氮合酶、促进谷氨酸半胱氨酸连接酶和谷胱甘肽还原酶减少 NO 水平,进而减少脑内氧化应激^[35]。也有研究发现 Vit D 可以上调超氧化物歧化酶、硫氧还蛋白还原酶等抗氧化剂相关基因,对大脑起到保护作用^[36]。免疫炎症反应以及氧化应激往往交叉存在,是 ASD 发病机制的主要研究方向之一,但因为这些生理过程在体内非常复杂,目前 Vit D 对其的调节作用依赖于体外实验和动物实验,将实验结果扩展到人体内需要谨慎。

2.3 Vit D 及其受体基因多态性以及 Vit D 对基因突变的影响 研究发现 Vit D 代谢途径的基因多态性可能与儿童 ASD 相关。*VDR* 基因(*ApaI*) rs7975232 与 ASD 风险降低有关;拥有 *GC* rs7041C 等位基因和 *GC1s* 基因型(rs7041C/rs4588G)的个体对 ASD 的易感性增加且严重程度更高,rs731236 的 T/C 表型与 Vit D 缺乏症的组合与儿童 ASD 风险增加有关^[37-38]。Vit D 的抗氧化作用还可以促进 DNA 修复,目前发现超过 5 个全时 DNA 突变修复蛋白的基因具有 Vit D 依赖性^[39]。Vit D 可能会改变直接或间接影响 DNA 甲基化的基因表达进而影响基因组稳定性,当 Vit D 缺乏时,DNA 修复基因表达会受到影响,进而抑制 DNA 从头突变的修复^[40],推测 Vit D 缺乏可能导致 ASD 儿童出现新的基因突变。但 Vit D 相关代谢基因对 ASD 的具体影响尚不清楚,还需要进一步扩大样本量进行研究。总之,Vit D 可能通过调节脑生长和代谢功能、免疫调节和抗炎作用、基因多态性和基因突变作用参与 ASD 的发病,但目前对 Vit D 与 ASD 发病机制的探索比较浅薄,一些机制的提出基于其他神经系统疾病病因进行推演,由于体内环境的复杂性,大多数研究还停留在细胞实验、动物实验,在人群中进行相关机制研究难度较大。

3 Vit D 治疗对 ASD 症状改善的研究

学术界通过探究 Vit D 对神经系统正常发育和功

能的影响提出了其对 ASD 发病的各种可能机制,也有一系列 Vit D 补充治疗对 ASD 临床症状改善的研究。诸多研究发现 Vit D 补充可以改善 ASD 患者或者 ASD 动物模型的发育行为和刻板行为、社会意识等临床症状^[41-43],但结果显示其改善效果可能需要维持外周血 Vit D 水平,同时也与受试者年龄、体内炎症状态有关^[44-46]。除了受到样本量较小、血清含量和受试者年龄的限制,分组非完全随机、家庭康复水平和治疗时长不一等混杂因素使得结果外推受限。也有研究发现 Vit D 对 ASD 的疗效有限,如 Li 等^[47]研究发现 Vit D 补充对 ASD 患者的主要症状没有影响,对其自我护理有所改善但作用有限。对于 Vit D 治疗的安全性研究,程爽等^[48]的 Meta 分析结果显示,Vit D 治疗 ASD 的相关不良反应较少,有团队报道了皮疹、瘙痒、腹泻、多动和睡眠减少的情况,总体来说未发现 Vit D 导致中毒现象,多数患儿耐受性好,提示 Vit D 治疗安全性较高。

4 研究中的不足与展望

ASD 由于不断攀升的发病率、干预成本高以及预后不良,已成为亟待解决的公共卫生问题。目前认为 ASD 为遗传和环境因素共同作用,但相关病因学研究结果并不能合理解释其流行病学特征,基于各种现有发病机制假说开发的药物也尚无足够证据,总的来说国内外对 ASD 及其动物模型的了解比较有限,需要从新的角度探讨 ASD 的病因和发病机制,为 ASD 的早识别、早治疗提供新途径。

近年来对 Vit D 骨外作用的研究使得众多学者开始探究其水平与 ASD 患病的关联,及其对 ASD 的作用,体外、体内实验和人群流行病调查为 Vit D 对 ASD 病理生物学的众多作用提供了证据和新的问题。一些研究发现对 Vit D 缺乏的 ASD 儿童进行 Vit D 补充,其 ASD 相关症状会有所改善,但对于这些研究结果应谨慎解释:(1)大多研究的样本量小、缺乏代表性,研究方法和评估工具也不同;(2)在一些随机对照试验中存在抽样偏倚、缺乏对照组、没有用盲法导致的干扰和沾染、高失访等;(3)诸如地理位置、季节、阳光照射、户外体育活动等混杂因素以及 *VDR* 的基因多态性也可能会增加结果的异质性,因此得出的结果不一致。未来有必要进一步开展多中心、大样本的随机对照双盲试验,比较补充不同浓度 Vit D 对 ASD 行为的改善作用,检测 Vit D 的不同代谢物,以寻找关于补充 Vit D 对 ASD 症状改善效果的有力证据。同时,未来可以扩展 Vit D 缺乏的 ASD 动物模型,研究 Vit D 缺乏动物后代的行为,也可以通过严格的临床干预研究探究 Vit D 及其上下游成员在 ASD 患者体内发生发

展以及防治中分子水平的具体作用机制,进一步阐明 Vit D 与 ASD 的关系,为 ASD 的防治开辟一条新途径。

利益冲突声明 所有作者声明无利益冲突。

参考文献

- [1] LORD C, ELSABBAGH M, BAIRD G, et al. Autism spectrum disorder[J]. *Lancet*, 2018, 392(10146):508–520.
- [2] Global Burden of Disease Study 2021 Autism Spectrum Collaborators. The global epidemiology and health burden of the autism spectrum: findings from the Global Burden of Disease Study 2021 [J]. *Lancet Psychiatry*, 2025, 12(2):111–121.
- [3] JIANG X, CHEN X, SU J, et al. Prevalence of autism spectrum disorder in mainland China over the past 6 years:a systematic review and Meta-analysis[J]. *BMC Psychiatry*, 2024, 24(1):404.
- [4] HARRIS J. Leo kanner and autism;a 75-year perspective[J]. *Int Rev Psychiatry*, 2018, 30(1):3–17.
- [5] MASINI E, LOI E, VEGA-BENEDETTI A F, et al. An overview of the main genetic, epigenetic and environmental factors involved in autism spectrum disorder focusing on synaptic activity [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(21):8290.
- [6] ABDELKADER A, ALRADINI F, ALOSAIMI A, et al. Unveiling the influences of prenatal and maternal factors on the journey of an autistic child[J]. *Front Psychiatry*, 2024, 15:1467821.
- [7] PERETTI S, MARIANO M, MAZZOCCHETTI C, et al. Diet;the key-stone of autism spectrum disorder? [J]. *Nutr Neurosci*, 2019, 22(12):825–839.
- [8] ALTUN H, KURUTAŞ E B, ŞAHİN N, et al. The levels of vitamin D, vitamin D receptor, homocysteine and complex B vitamin in children with autism spectrum disorders[J]. *Clin Psychopharmacol Neurosci*, 2018, 16(4):383–390.
- [9] GARCÍA-SERNA A M, MORALES E. Neurodevelopmental effects of prenatal vitamin D in humans;systematic review and Meta-analysis [J]. *Mol Psychiatry*, 2020, 25(10):2468–2481.
- [10] BROUWER-BROLSSMA E M, VRIJKOTTE T G M, FESKENS E J M. Maternal vitamin D concentrations are associated with faster childhood reaction time and response speed, but not with motor fluency and flexibility, at the age of 5–6 years;the Amsterdam born children and their development (ABCD) study[J]. *Br J Nutr*, 2018, 120(3):345–352.
- [11] CHIEN M C, HUANG C Y, WANG J H, et al. Effects of vitamin D in pregnancy on maternal and offspring health-related outcomes;an umbrella review of systematic review and Meta-analyses[J]. *Nutr Diabetes*, 2024, 14(1):35.
- [12] SASS L, VINDING R K, STOKHOLM J, et al. High-dose vitamin D supplementation in pregnancy and neurodevelopment in childhood;a prespecified secondary analysis of a randomized clinical trial[J]. *JAMA Netw Open*, 2020, 3(12):e2026018.
- [13] ARASTOO A A, KHOJASTEHKIA H, RAHIMI Z, et al. Evaluation of serum 25-hydroxy vitamin D levels in children with autism spectrum disorder[J]. *Ital J Pediatr*, 2018, 44(1):150.
- [14] ZHANG M, WU Y, LU Z, et al. Effects of vitamin D supplementation on children with autism spectrum disorder;a systematic review and Meta-analysis [J]. *Clin Psychopharmacol Neurosci*, 2023, 21(2):240–251.
- [15] CUI J, ZHAI Z, WANG S, et al. The role and impact of abnormal vitamin levels in autism spectrum disorders[J]. *Food Funct*, 2024, 15(3):1099–1115.
- [16] YE X, ZHOU Q, REN P, et al. The synaptic and circuit functions of vitamin D in neurodevelopment disorders [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2023, 19:1515–1530.
- [17] SAILIKE B, ONZHANOVA Z, AKBAY B, et al. Vitamin D in central nervous system;implications for neurological disorders[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(14):7809.
- [18] LO C S, KIANG K M, LEUNG G K. Anti-tumor effects of vitamin D in glioblastoma;mechanism and therapeutic implications[J]. *Lab Invest*, 2022, 102(2):118–125.
- [19] RAHDAR M, DAVOUDI S, DEHGHAN S, et al. Reversal of electrophysiological and behavioral deficits mediated by 5-HT7 receptor up-regulation following LP-211 treatment in an autistic-like rat model induced by prenatal valproic acid exposure [J]. *Neuropharmacology*, 2024, 257:110057.
- [20] DEMAYO M M, HARRIS A D, SONG Y J C, et al. Age-related parietal GABA alterations in children with autism spectrum disorder[J]. *Autism Res*, 2021, 14(5):859–872.
- [21] MAROTTA R, RISOLEO M C, MESSINA G, et al. The neurochemistry of autism[J]. *Brain Sci*, 2020, 10(3):163.
- [22] KASATKINA L A, TARASENKO A S, KRUPKO O O, et al. Vitamin D deficiency induces the excitation/inhibition brain imbalance and the proinflammatory shift [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2020, 119:105665.
- [23] PIZZELLA A, PENNA E, LIU Y, et al. Alterations of synaptic plasticity in Angelman syndrome model mice are rescued by 5-HT7R stimulation[J]. *Prog Neurobiol*, 2024, 242:102684.
- [24] PATRICK R P, AMES B N. Vitamin D hormone regulates serotonin synthesis. Part 1;relevance for autism[J]. *Faseb J*, 2014, 28(6):2398–2413.
- [25] DE MARZIO M, LASKY-SU J, CHU S H, et al. The metabolic role of vitamin D in children's neurodevelopment;a network study[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1):16929.
- [26] APARECIDA NEDEL PERTILE R, KILTSCHEWSKIJ D, GEAGHAN M, et al. Developmental vitamin D-deficiency increases the expression of microRNAs involved in dopamine neuron development[J]. *Brain Res*, 2022, 1789:147953.
- [27] DICARLO G E, WALLACE M T. Modeling dopamine dysfunction in autism spectrum disorder;from invertebrates to vertebrates[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2022, 133:104494.
- [28] TORDJMAN S, CHARRIER A, KAZATCHKINE M, et al. Natural IgG anti-f (ab') (2) autoantibody activity in children with autism [J]. *Biomedicines*, 2023, 11(3):715.
- [29] LONG J, DANG H, SU W, et al. Interactions between circulating inflammatory factors and autism spectrum disorder;a bidirectional Mendelian randomization study in European population[J]. *Front Immunol*, 2024, 15:1370276.
- [30] EL-SHARKAWY A, MALKI A. Vitamin D signaling in inflammation and cancer;molecular mechanisms and therapeutic implications [J]. *Molecules*, 2020, 25(14):3219.
- [31] SASSI F, TAMONE C, D'AMELIO P. Vitamin D;nutrient, hormone, and immunomodulator[J]. *Nutrients*, 2018, 10(11):1656.
- [32] VUILLERMOT S, LUAN W, MEYER U, et al. Vitamin D treatment

- during pregnancy prevents autism-related phenotypes in a mouse model of maternal immune activation [J]. Mol Autism, 2017, 8(9).
- [33] BJØRKlund G, MEGUID N A, EL-BANA M A, et al. Oxidative stress in autism spectrum disorder [J]. Mol Neurobiol, 2020, 57(5): 2314–2332.
- [34] ERDOGAN M A, NESIL P, ALTUNTAS I, et al. Amelioration of propionic acid-induced autism spectrum disorder in rats through dapagliflozin: the role of IGF-1/IGFBP-3 and the Nrf2 antioxidant pathway [J]. Neuroscience, 2024, 554: 16–25.
- [35] ABDOU H M, SAAD A M, ABD ELKADER H A E, et al. Role of vitamin D (3) in mitigating sodium arsenite-induced neurotoxicity in male rats [J]. Toxicol Res (Camb), 2024, 13(6): tfae203.
- [36] DELUCA H F. Vitamin D: historical overview [J]. Vitam Horm, 2016, 100: 1–20.
- [37] SAECHUA C, SARACHANA T, CHONCHAIYA W, et al. Impact of gene polymorphisms involved in the vitamin D metabolic pathway on the susceptibility to and severity of autism spectrum disorder [J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 28333.
- [38] ZHANG Z, LIU J, JIANG G, et al. Vitamin D receptor gene variants and serum vitamin D in childhood autism spectrum disorder [J]. Mol Biol Rep, 2022, 49(10): 9481–9488.
- [39] JEON S M, SHIN E A. Exploring vitamin D metabolism and function in cancer [J]. Exp Mol Med, 2018, 50(4): 1–14.
- [40] ONG L T C, BOOTH D R, PARNELL G P. Vitamin D and its effects on DNA methylation in development, aging, and disease [J]. Mol Nutr Food Res, 2020, 64(23): e2000437.
- [41] SAAD K, ABDEL-RAHMAN A A, ELSEROGY Y M, et al. Vitamin D status in autism spectrum disorders and the efficacy of vitamin D supplementation in autistic children [J]. Nutr Neurosci, 2016, 19(8): 346–351.
- [42] MORADI H, SOHRABI M, TAHERI H, et al. Comparison of the effects of perceptual-motor exercises, vitamin D supplementation and the combination of these interventions on decreasing stereotypical behavior in children with autism disorder [J]. Int J Dev Disabil, 2018, 66(2): 122–132.
- [43] PRINCIPI N, ESPOSITO S. Vitamin D deficiency during pregnancy and autism spectrum disorders development [J]. Front Psychiatry, 2019, 10: 987.
- [44] MAZAHERY H, CONLON C A, BECK K L, et al. Inflammation (IL-1 β) modifies the effect of vitamin D and Omega-3 long chain polyunsaturated fatty acids on core symptoms of autism spectrum disorder: an exploratory pilot study [J]. Nutrients, 2020, 12(3): 661.
- [45] JIA F, SHAN L, WANG B, et al. Fluctuations in clinical symptoms with changes in serum 25(OH) vitamin D levels in autistic children: three cases report [J]. Nutr Neurosci, 2019, 22(12): 863–866.
- [46] FENG J, SHAN L, DU L, et al. Clinical improvement following vitamin D3 supplementation in autism spectrum disorder [J]. Nutr Neurosci, 2017, 20(5): 284–290.
- [47] LI B, XU Y, ZHANG X, et al. The effect of vitamin D supplementation in treatment of children with autism spectrum disorder; a systematic review and Meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Nutr Neurosci, 2022, 25(4): 835–845.
- [48] 程爽, 熊振芳, 蔡艺, 等. 维生素 D 治疗孤独症谱系障碍患儿疗效及安全性的 Meta 分析 [J]. 药物流行病学杂志, 2021, 30(12): 801–805, 826.
- CHENG S, XIONG Z F, CAI Y, et al. Meta-analysis on the efficacy and safety of vitamin D therapy on children with autism spectrum disorder [J]. Chin J Pharmac Epidemiol, 2021, 30(12): 801–805, 826. (in Chinese)

收稿日期: 2024-10-18 修回日期: 2025-01-12 本文编辑: 孙曼莉

(上接第 299 页)

- [49] SIMARD M, RAHME E, CALFAT A C, et al. Multimorbidity measures from health administrative data using ICD system codes: a systematic review [J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2022, 31(1): 1–12.
- [50] HO I S, AZCOAGA-LORENZO A, AKBARI A, et al. Examining variation in the measurement of multimorbidity in research: a systematic review of 566 studies [J]. Lancet Public Health, 2021, 6(8): e587–e597.
- [51] LEE Y A J, XIE Y, LEE P S S, et al. Comparing the prevalence of multimorbidity using different operational definitions in primary care in Singapore based on a cross-sectional study using retrospective, large administrative data [J]. BMJ Open, 2020, 10(12): e039440.
- [52] PRIOR A, FENGER-GRØN M, LARSEN K K, et al. The association between perceived stress and mortality among people with multimorbidity: a prospective population-based cohort study [J]. Am J Epidemiol, 2016, 184(3): 199–210.
- [53] HAUSWALDT J, SCHMALSTIEG-BAHR K, HIMMEL W. Different definitions of multimorbidity and their effect on prevalence rates: a retrospective study in German general practices [J]. Prim Health Care Res Dev, 2022, 23: e25.
- [54] LOW L L, KWAN Y H, KO M, et al. Epidemiologic characteristics of multimorbidity and sociodemographic factors associated with multimorbidity in a rapidly aging Asian country [J]. JAMA Netw Open, 2019, 2(11): e1915245.
- [55] EXCOFFIER S, HERZIG L, NGORAN A A, et al. Prevalence of multimorbidity in general practice: a cross-sectional study within the Swiss sentinel surveillance system (Sentinella) [J]. BMJ Open, 2018, 8(3): e019616.
- [56] WETTERLING T. Pathogenesis of multimorbidity: what is known? [J]. Z Gerontol Geriatr, 2021, 54(6): 590–596.
- [57] JAIN S, ROSENBAUM P R, REITER J G, et al. Defining multimorbidity in older patients hospitalized with medical conditions [J]. J Gen Intern Med, 2023, 38(6): 1449–1458.
- [58] JOHNSTON M C, CRILLY M, BLACK C, et al. Defining and measuring multimorbidity: a systematic review of systematic reviews [J]. Eur J Public Health, 2019, 29(1): 182–189.
- 收稿日期: 2024-11-26 修回日期: 2024-12-24 本文编辑: 孙曼莉