

论著·临床研究

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

余晓芳¹ 李梅¹ 郑艳²

(1. 石河子大学医学院第一附属医院儿科, 新疆 石河子 832008;
2. 湖北医药学院附属人民医院护理部, 湖北 十堰 442000)

[摘要] **目的** 定量综合分析母亲孕期补充叶酸与其子女孤独症谱系障碍(ASD)发病风险的相关性。**方法** 计算机全面检索 PubMed、Embase、Scopus、Cochrane Library、EBSCO、中国知网、万方、维普及中国生物医学文献数据库等电子数据库, 收集有关母亲孕期叶酸补充与儿童 ASD 发病风险的文献, 以 OR 及其 95%CI 为合并效应量, 运用 Stata 12.0 软件进行 Meta 分析, 并进行发表偏倚评估和敏感性分析。**结果** 根据纳入及排除标准共纳入 10 篇文献, 包含 15 项研究, 累计病例 4459 例, 对照 1225835 例。Meta 分析结果显示, 总体人群中母亲孕期补充叶酸可显著降低其子女 ASD 发病风险 ($OR=0.798$, 95%CI: 0.669~0.952, $P=0.012$)。亚组分析结果显示, 亚洲人群中母亲孕期补充叶酸可能与其子女 ASD 发病风险降低有关 ($OR=0.664$, 95%CI: 0.428~1.032), 但未达到统计学意义 ($P=0.069$); 西方人群中母亲孕期补充叶酸可降低其子女 ASD 发病风险 ($OR=0.817$, 95%CI: 0.671~0.996, $P=0.045$)。**结论** 母亲孕期补充叶酸可能降低其子女 ASD 发病风险, 在西方人群中效果较明显。
[中国当代儿科杂志, 2017, 19(3): 286-291]

[关键词] 叶酸; 孤独症谱系障碍; 孕期; Meta 分析; 儿童

Association between maternal folate supplementation during pregnancy and the risk of autism spectrum disorder in the offspring: a Meta analysis

YU Xiao-Fang, LI Mei, ZHENG Yan. Department of Pediatrics, First Affiliated Hospital, School of Medicine, Shihezi University, Shihezi, Xinjiang 832008, China (Zheng Y, Email: qxyqby@126.com)

Abstract: Objective To quantitatively and comprehensively investigate the association between maternal folate supplementation during pregnancy and the risk of autism spectrum disorder (ASD) in the offspring. **Methods** PubMed, Embase, Scopus, Cochrane Library, EBSCO, CNKI, Wanfang Data, VIP Database, and Chinese Biomedical Database were searched to collect the articles on maternal folate supplementation during pregnancy and the risk of ASD in children. Odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI) were used to determine the effect size. Stata 12.0 software was used for the Meta analysis. Publication bias evaluation and sensitivity analysis were also performed. **Results** A total of 10 articles were included according to the inclusion and exclusion criteria, including 15 studies which involved 4459 cases and 1225835 controls. The Meta analysis showed that maternal folate supplementation during pregnancy significantly reduced the risk of ASD in the offspring in the total population ($OR=0.798$, 95%CI: 0.669-0.952, $P=0.012$). The subgroup analysis revealed that maternal folate supplementation during pregnancy was associated with a reduced risk of ASD in the offspring in both the Asian population ($OR=0.664$, 95%CI: 0.428-1.032, $P=0.069$) and the Western population ($OR=0.817$, 95%CI: 0.671-0.996, $P=0.045$). **Conclusions** Maternal folate supplementation during pregnancy may reduce the risk of ASD in the offspring, especially in the Western population.

[Chin J Contemp Pediatr, 2017, 19(3): 286-291]

Key words: Folate; Autism spectrum disorder; Pregnancy; Meta analysis; Child

[收稿日期] 2016-10-11; **[接受日期]** 2016-12-13

[作者简介] 余晓芳, 女, 硕士, 主管护师。

[通信作者] 郑艳, 女, 主管护师。

孤独症谱系障碍 (autism spectrum disorder, ASD) 是一类以社会交往障碍、语言沟通障碍、兴趣狭窄及重复刻板的异常行为模式为基本特征的神经发育性疾病^[1]。该病常起源于婴幼儿期, 严重影响儿童的身心发育, 给社会及家庭造成严重负担^[2]。据报道, 我国儿童 ASD 患病率约为 1.18‰, 且近年来逐渐上升, 与国外流行趋势相似^[3]。然而, 该病的确切病因不明, 遗传和环境因素及其交互作用可能与该病的发生发展有关, 目前尚无特殊的治疗药物^[4]。叶酸是人体必需的一种 B 族维生素, 在胚胎发育过程中具有重要作用, 叶酸缺乏可能引起胎儿大脑发育障碍, 进而影响其出生后神经系统的发育, 与儿童 ASD 发病密切相关^[5]。近年来母亲孕期叶酸营养状况与其子女 ASD 发病风险的关系受到广泛关注, 国内外已有多项研究显示母亲孕期补充叶酸可能降低其子女罹患 ASD 的风险^[2,6]。然而部分研究报道孕期补充叶酸与子女 ASD 发病风险无明显相关性^[7-8]。既往研究结果的不一致可能与各研究的样本量不同及人种差异等因素有关。本研究采用 Meta 分析的方法旨在明确母亲孕期补充叶酸与其子女 ASD 发病风险的关联, 为儿童 ASD 的预防提供可靠的证据。

1 资料与方法

1.1 文献检索

全面系统检索 PubMed、Embase、Scopus、Cochrane Library、EBSCO、中国知网 (CNKI)、万方 (Wanfang Data)、维普 (VIP) 及中国生物医学文献数据库 (CBD) 等电子数据库, 收集有关母亲孕期叶酸补充与儿童 ASD 发病风险的文献。其中文检索策略为: “叶酸” AND [“孤独症” OR “自闭症” OR “孤独症谱系障碍”]; 英文检索策略为: [“folate” OR “folic acid”] AND [“Autism” OR “Autism spectrum disorder” OR “ASD”]。所搜索文献限中、英文报道, 同时追溯所搜集相关文献的参考文献。

1.2 纳入研究的选择标准

纳入标准: (1) 有关母亲孕期叶酸补充与其子女 ASD 发病风险的文献 (叶酸补充定义为母亲孕期自行或根据预防保健机构建议口服叶酸药物或摄入高叶酸饮食); (2) 所有病例均有国际认

可或专家共识的诊断参考标准; (3) 各纳入研究的设计、研究方法类似; (4) 文献数据完整或者根据报告结果能够推算出 Meta 分析所需数据。排除标准: (1) 同组研究对象反复报道、研究质量差 (样本数 <30, 未讨论可能重要的偏倚因素, 或研究对象随访时间 <1 年)、文献数据报告不完整或无法根据报告获得必要的的数据; (2) 病例报道、综述、评论性文章; (3) 中、英文以外语种发表的文献。

1.3 文献质量评价及资料提取

所纳入研究严格参照英国牛津循证医学中心文献严格评价项目 (Oxford Critical Appraisal Skill Program, Oxford CASP, 2004, <http://www.casp-uk.net/>) 进行质量评价: (1) 实验设计的科学性; (2) 研究对象的纳入标准、诊断标准及基本构成特征是否明确; (3) 统计学方法是否适合; (4) 干预因素及方法是否准确; (5) 是否讨论了研究可能的偏倚。以上 5 项, 每合格一项记 1 分, 总分 ≥ 3 分者视为质量合格。由两名研究员依据统一标准进行文献质量评价及资料提取, 然后进行交叉核对, 意见不统一者通过讨论解决或者咨询第三名研究员。文献资料提取主要包含以下信息: 第一作者、发表年份、国家、人群、样本量、相关风险比 (OR) 及其 95% 可信区间 (95%CI) 等, 其中 OR 及其 95%CI 可从文献报告计算, 或直接从文中提取, 若同时报告了校正 OR 及其 95%CI, 则采用校正后的效应量。

1.4 统计学分析

采用 Stata 12.0 软件进行统计学分析, 以 OR 及 95%CI 为合并效应量。首先进行异质性检验 (Q 检验), 各研究间不存在明显统计学异质性时 ($P>0.1$), 采用固定效应模型进行合并分析, 否则采用随机效应模型合并, I^2 衡量异质性大小^[9-11]。Z 检验分析合并结果, $P<0.05$ 认为结果具有统计学意义^[10]。用 Stata 12.0 软件进行分析, 根据森林图的结果分析合并效应量及异质性情况, 并绘制漏斗图直观检测发表偏倚, 并运用 Begg's 及 Egger's test 进一步评价可能的发表偏倚^[12-13], $P<0.05$ 认为结果具有统计学意义。采用逐一剔除的方法进行敏感性分析。

2 结果

2.1 文献检索结果

根据确定的检索策略初检出相关文献 177 篇, 根据标题和摘要初步剔除与研究主题不相关的文献 136 篇, 进一步查找并阅读全文后排除 31 篇, 包括综述性文章 16 篇, 会议论文 2 篇, Meta 分析 1 篇, 其他维生素与 ASD 关系 5 篇, 叶酸治疗 ASD 效果 7 篇, 最终纳入 10 篇文献^[2,6-8,14-19] (表 1)。对于重复发表的研究, 选取样本量最大及文献报告结果最详细者。所纳入的 10 篇文献中, 英

文文献 6 篇, 中文文献 4 篇; 研究对象为西方及亚洲人群各 5 篇。因 Nilsen 等^[17]的研究中包含两项独立队列研究, Schmidt 等^[16]的研究根据不同叶酸摄入量进行了分层分析且报道了校正后的 *OR* 及 95%*CI*, 蒋辉等^[7]的研究中包含两个不同类型 ASD, 均视为独立研究, 故本次 Meta 分析共纳入原始文献 10 篇, 包含独立研究 15 项, 累计病例 4459 例, 对照 1225835 例。所纳入文献中 3 篇为病例-对照研究, 7 篇为队列研究。根据文献质量评价标准, 所有纳入研究质量合格 (总分 >3 分)。所纳入各研究的基本情况见表 1。

表 1 纳入研究的基本情况

纳入研究	国家	人群	样本数 (病例/对照)	叶酸补充时间	叶酸补充方式	文献质量评价 (分)
李侠 2015 ^[2]	中国	亚洲	181/181	孕前及孕早期	口服叶酸	5
Suren 2013 ^[6]	挪威	西方	114/85 176	孕前 4 周至产后 8 周	口服叶酸 [#]	5
蒋辉 2016 ^[7]	中国	亚洲	767/8075	孕前及产后	口服叶酸	4
Virk 2016 ^[8]	美国	西方	246/15 246	孕前 4 周至产后 8 周	口服叶酸	5
Steenweg-de 2015 ^[14]	荷兰	西方	72/3893	孕前及产后 10 周内或 10 周后	口服叶酸	4
Al-Farsi 2013 ^[15]	阿曼	亚洲	40/40	孕期	饮食补充叶酸	4
Schmidt 2012 ^[16]	美国	西方	429/278	孕前 3 个月至孕期	饮食补充叶酸	5
Nilsen 2013 ^[17]	挪威	西方	2306/1 101 170	孕前和 / 或孕期	口服叶酸	5
孙艳丽 2016 ^[18]	中国	亚洲	290/7036	孕早期	口服叶酸	4
陈强 2014 ^[19]	中国	亚洲	14/4 740	孕前和 / 或孕期	口服叶酸	4

注: [#] 指口服叶酸剂量为 400 μg/d, 其余文献文中未报道具体剂量。

2.2 Meta 分析结果

总体人群异质性检验结果显示, 纳入的各研究间存在统计学异质性 ($P=0.001$, $I^2=60\%$), 故采用随机效应模型合并。Meta 分析结果显示, 总体人群中, 母亲孕期补充叶酸可显著降低其子女 ASD 发病风险 ($OR=0.798$, 95%*CI*: 0.669~0.952, $P=0.012$)。按来自不同种族的人群进行亚组分

析显示, 亚洲人群中, 母亲孕期补充叶酸可能与其子女 ASD 发病风险降低有关 ($OR=0.664$, 95%*CI*: 0.428~1.032), 但无统计学意义 ($P=0.069$); 西方人群中, 母亲孕期补充叶酸可降低其子女 ASD 发病风险 ($OR=0.817$, 95%*CI*: 0.671~0.996, $P=0.045$)。Meta 分析主要结果见表 2 和图 1。

表 2 母亲孕期叶酸补充与子女 ASD 发病风险的 Meta 分析结果

纳入研究	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>	<i>P</i>	异质性		效应模型
				<i>P</i>	I^2	
全部 15 项研究	0.798	0.669~0.952	0.012	0.001	60%	随机效应
亚洲 6 项研究	0.664	0.428~1.032	0.069	0.004	71%	随机效应
西方 9 项研究	0.817	0.671~0.996	0.045	0.027	54%	随机效应

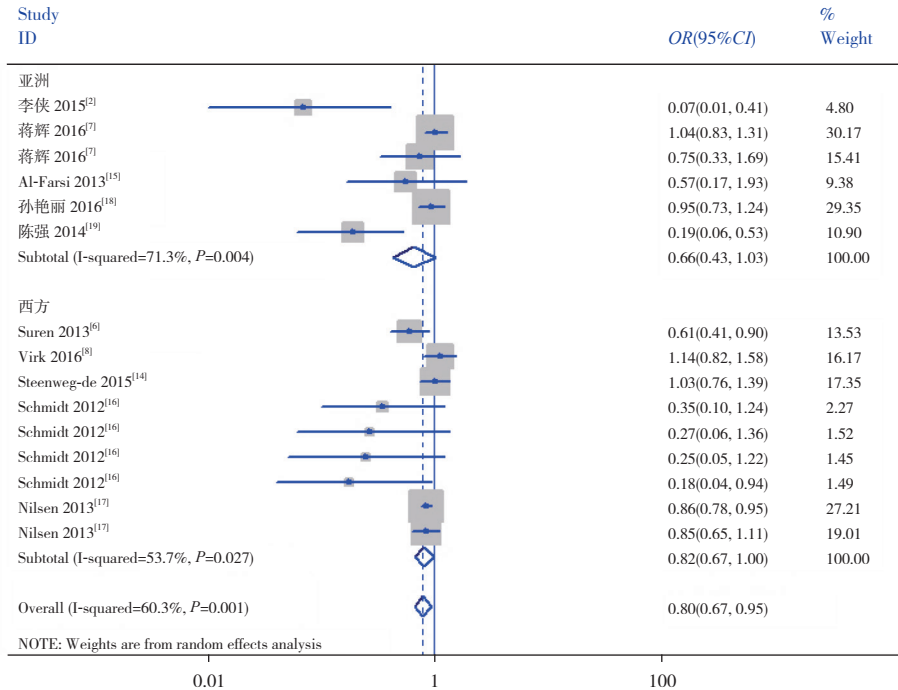


图 1 母亲孕期叶酸补充与子女 ASD 发病风险的 Meta 分析森林图 注: 蒋辉 2016^[7] 包含两个不同类型 ASD, 均视为独立研究; Schmidt 2012^[16] 根据不同叶酸摄入量进行了分层分析; Nilsen 2013^[17] 包含两项独立队列研究。

2.3 敏感性分析

采用逐一剔除的方法进行敏感性分析, 结果显示依次剔除任意一项研究后, Meta 分析合并效应量均未发生明显变化, 敏感性分析结果见图 2, 提示本研究结果较为稳定。

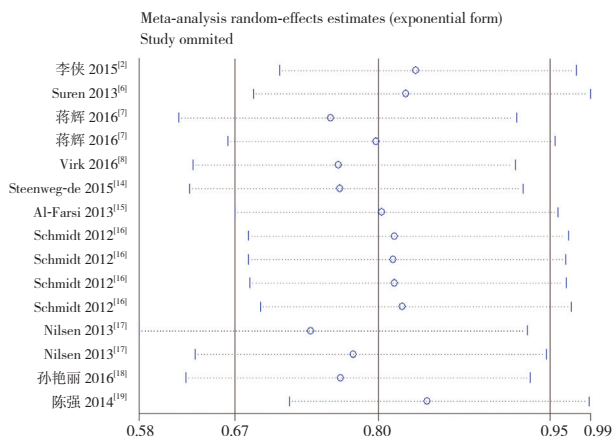


图 2 敏感性分析

2.4 发表偏倚分析

绘制漏斗图并采用 Begg's test 检测发表偏倚, 结果纳入研究完整出现在漏斗图上 (图 3), 且大多数以效应量为中心散在分布 (Begg's test $Z=2.77$, $P=0.006$)。进一步采用 Egger's test 进行

发表偏倚分析, 结果显示纳入合并分析的研究存在一定的发表偏倚 ($t=-2.97$, $P=0.011$)。经公式法定量进行发表偏倚分析结果显示, 需要增加 146 个无意义的研究才能使合并结果发生改变, 提示发表偏倚对合并结果的影响较小^[20]。

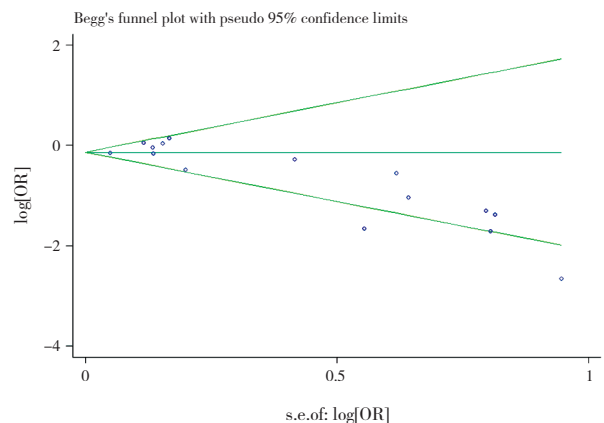


图 3 母亲孕期叶酸补充与子女 ASD 发病风险的 Meta 分析漏斗图

3 讨论

ASD 是世界范围内儿童精神障碍的重要原因, 给儿童身心健康造成重大伤害, 目前尚无特殊的治疗药物^[5]。ASD 病因及发病机制复杂, 既往研

究发现一些围产期因素如妊娠期疾病、药物使用不当及父母年龄等可能与其子女 ASD 发病风险有关,然而具体机制不明^[21]。近期研究发现,母亲孕期血液叶酸浓度较低,其子女罹患 ASD 的概率显著增加,提示孕期叶酸缺乏可能增加子女 ASD 的患病风险^[22]。既往研究证实,叶酸作为一碳单位的载体参与基因甲基化过程,是人体核苷酸合成的重要元素,胎儿早期发育时基因合成旺盛,适量的叶酸可诱导胚胎神经干细胞增殖并促进其向神经元分化,并增强 γ -氨基丁酸(A型) $\beta 1$ 受体(GABRB1)的表达,促进胎儿神经系统的发育^[23],反之,叶酸缺乏可破坏 DNA 的正常甲基化并影响基因的正常功能,进而影响胎儿神经系统的发育,因而可能增加儿童 ASD 易感性^[1]。此外,国内外多项研究也证实,ASD 患儿给予叶酸辅助治疗可改善其认知及语言交流障碍^[24-26]。基于此,国内外多项研究试图验证母亲孕期补充叶酸与其子女 ASD 发病风险间的关联,然而研究结果不尽一致。挪威的一项大型研究结果发现母亲孕期补充叶酸可明显降低子女 ASD 发病风险^[6],陈强等^[19]针对中国人群的研究也发现了类似结果;然而,Virk 等^[8]研究显示在丹麦及美洲人群中,母亲孕期叶酸补充与儿童 ASD 发病风险无显著关联,孙艳丽等^[18]流行病学研究也发现,中国人群中母亲孕早期补充叶酸与其子女 ASD 易感性无明显相关性。

本研究采用 Meta 分析的方法,共纳入 15 项研究,定量分析了母亲孕期叶酸补充与儿童 ASD 发病风险的相关性,结果表明母亲孕期补充叶酸可降低其子女 ASD 发病风险。由于种族可能对结果具有重要影响,因此本研究根据来自不同种族的人群进行了亚组分析,结果显示,在亚洲人群中母亲孕期补充叶酸可能可降低其子女 ASD 易感性,但未达到统计学意义;而在西方人群中,母亲孕期补充叶酸可降低其子女 ASD 发病风险,有统计学意义。研究结果在不同种族人群间的差异性可能与东西方生活饮食习惯不同有关,叶酸主要富含于植物性饮食中,亚洲人群生活以植物性饮食为主,其中叶酸含量较为充足,而西方人群以动物性饮食为主,人体叶酸可能相对缺乏,故而西方人群中母亲孕期补充叶酸对其子女罹患 ASD 的预防作用可能更为明显。此外,本研究对合并分析结果进行了敏感性分析,结果发现总效

应量未发生明显变化,提示研究结果较为可靠。此外,本研究还进行了发表偏倚分析,结果提示可能存在一定的发表偏倚,但经过公式法分析结果显示发表偏倚对合并分析的结果影响较小,也说明本研究结果较为可靠。

尽管本研究通过 Meta 分析的方法扩大了样本量,提高了统计效能,但仍存在一定的局限性:

(1)有研究报道围孕期叶酸补充剂的最佳摄入量是 0.66 mg/d ^[27],过高或过低摄入均不利于胎儿发育^[28],如 Raghavan 等^[29]最近发现孕期母亲血液叶酸浓度过高($>59 \text{ nmol/L}$)可能增加子女 ASD 发病风险。而本 Meta 分析所纳入的原始文献较少根据母亲叶酸摄入量进行分层分析,可能影响研究结果的准确性。(2)ASD 是基因与环境交互作用的结果^[30],参与叶酸代谢的关键酶如 MTHFR 的活性水平及其基因多态性可能影响叶酸在 ASD 中的作用^[31],但所纳入的原始文献未对此进行分析。(3)有研究指出儿童 ASD 发病率存在一定性别差异,男孩发病率高于女孩^[32],然而由于原始文献数据的限制,本研究未分析性别差异。(4)所纳入的多项研究均采用自我报告而非生物指标的形式评估母亲孕期的叶酸摄入情况,其结果可能存在报告偏倚。(5)叶酸与 ASD 的关系可能受多种混杂因素的影响,如叶酸的补充剂量、方式、时间以及 ASD 的诊断标准、随访时间,由于原始文献数据的限制,相关信息无法完整知晓,其采用的基线标准可能不完全一致。

综上,本 Meta 分析结果显示,母亲孕期补充叶酸可能可降低其子女 ASD 发病风险,这种作用在西方人群中明显一些。考虑到本研究的局限性,期待未来开展更多高质量、同质性较好、设计更为严密的大样本研究,以进一步准确科学地评价母亲孕期补充叶酸对儿童 ASD 的预防作用,为 ASD 的临床预防提供更加可靠的证据。

[参 考 文 献]

- [1] Ornoy A, Weinstein-Fudim L, Ergaz Z. Prenatal factors associated with autism spectrum disorder (ASD)[J]. *Reprod Toxicol*, 2015, 56: 155-169.
- [2] 李侠,凌子羽,王建敏,等. 儿童孤独症围孕期危险因素的 1:1 配对病例对照研究[J]. *华中科技大学学报(医学版)*, 2015, 44(3): 357-361.
- [3] Sun X, Allison C, Matthews FE, et al. Prevalence of autism in

- mainland China, Hong Kong and Taiwan: a systematic review and meta-analysis[J]. *Mol Autism*, 2013, 4(1): 7.
- [4] Ornoy A, Weinstein-Fudim L, Ergaz Z. Genetic syndromes, maternal diseases and antenatal factors associated with autism spectrum disorders (ASD)[J]. *Front Neurosci*, 2016, 10: 316.
- [5] Neggers Y. The relationship between folic acid and risk of autism spectrum disorders[J]. *Healthcare (Basel)*, 2014, 2(4): 429-444.
- [6] Suren P, Roth C, Bresnahan M, et al. Association between maternal use of folic acid supplements and risk of autism spectrum disorders in children[J]. *JAMA*, 2013, 309(6): 570-577.
- [7] 蒋辉, 刘俐, 孙灯利, 等. 母亲孕期被动吸烟和补充叶酸与其子女孤独症行为的交互作用[J]. *中华流行病学杂志*, 2016, 37(7): 940-944.
- [8] Virk J, Liew Z, Olsen J, et al. Preconceptional and prenatal supplementary folic acid and multivitamin intake and autism spectrum disorders[J]. *Autism*, 2016, 20(6): 710-718.
- [9] Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, et al. Measuring inconsistency in meta-analyses[J]. *BMJ*, 2003, 327(7414): 557-560.
- [10] Dersimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials[J]. *Control Clin Trials*, 1986, 7(3): 177-188.
- [11] Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis[J]. *Stat Med*, 2002, 21(11): 1539-1558.
- [12] Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias[J]. *Biometrics*, 1994, 50(4): 1088-1101.
- [13] Egger M, Davey Smith G, Schneider M, et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test[J]. *BMJ*, 1997, 315(7109): 629-634.
- [14] Steenweg-de Graaff J, Ghassabian A, Jaddoe VW, et al. Folate concentrations during pregnancy and autistic traits in the offspring. The Generation R Study[J]. *Eur J Public Health*, 2015, 25 (3): 431-433.
- [15] Al-Farsi YM, Waly MI, Deth RC, et al. Low folate and vitamin B₁₂ nourishment is common in Omani children with newly diagnosed autism[J]. *Nutrition*, 2013, 29(3): 537-541.
- [16] Schmidt RJ, Tancredi DJ, Ozonoff S, et al. Maternal periconceptional folic acid intake and risk of autism spectrum disorders and developmental delay in the CHARGE (Childhood Autism Risks from Genetics and Environment) case-control study[J]. *Am J Clin Nutr*, 2012, 96(1): 80-89.
- [17] Nilsen RM, Suren P, Gunnes N, et al. Analysis of self-selection bias in a population-based cohort study of autism spectrum disorders[J]. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 2013, 27(6): 553-563.
- [18] 孙艳丽, 邵婷, 姚余有, 等. 母亲妊娠特有焦虑与学龄前儿童孤独症样行为关系的出生队列研究[J]. *中华预防医学杂志*, 2016, 50(2): 118-122.
- [19] 陈强, 黄丽霞, 徐文娟, 等. 珠海市1.5~3岁孤独症谱系障碍患病率及危险因素研究[J]. *中国儿童保健杂志*, 2014, 22(6): 649-651.
- [20] 康德英, 洪旗, 刘关键, 等. Meta分析中发表性偏倚的识别与处理[J]. *中国循证医学杂志*, 2003, 3(1): 45-49.
- [21] Castro K, Klein Lda S, Baronio D, et al. Folic acid and autism: What do we know?[J]. *Nutr Neurosci*, 2016, 19(7): 310-317.
- [22] Devilbiss EA, Gardner RM, Newschaffer CJ, et al. Maternal folate status as a risk factor for autism spectrum disorders: a review of existing evidence[J]. *Br J Nutr*, 2015, 114(5): 663-672.
- [23] Vasquez K, Kuizon S, Junaid M, et al. The effect of folic acid on GABA(A)-B 1 receptor subunit[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2013, 775: 101-109.
- [24] Sun C, Zou M, Zhao D, et al. Efficacy of folic acid supplementation in autistic children participating in structured teaching: an open-label trial[J]. *Nutrients*, 2016, 8(6): E337.
- [25] 李楠楠, 夏薇, 孙彩虹, 等. 叶酸对孤独症儿童的辅助治疗效果研究[J]. *中国儿童保健杂志*, 2013, 21(1): 13-15.
- [26] James SJ, Melnyk S, Fuchs G, et al. Efficacy of methylcobalamin and folic acid treatment on glutathione redox status in children with autism[J]. *Am J Clin Nutr*, 2009, 89(1): 425-430.
- [27] 衣明纪, 王薇, 李音. 生命早期叶酸营养状况与孤独症发病风险[J]. *中国儿童保健杂志*, 2014, 22(6): 614-616.
- [28] Beard CM, Panser LA, Katusic SK. Is excess folic acid supplementation a risk factor for autism?[J]. *Med Hypotheses*, 2011, 77(1): 15-17.
- [29] Raghavan R, Fallin MD, Wang XB. Maternal plasma folate, vitamin B₁₂ levels and multivitamin supplementation during pregnancy and risk of autism spectrum disorder in the Boston birth cohort[J]. *FASEB J*, 2016, 30(1): S151-S156.
- [30] Schaevitz LR, Berger-Sweeney JE. Gene-environment interactions and epigenetic pathways in autism: the importance of one-carbon metabolism[J]. *ILAR J*, 2012, 53(3-4): 322-340.
- [31] Pu D, Shen Y, Wu J. Association between MTHFR gene polymorphisms and the risk of autism spectrum disorders: a meta-analysis[J]. *Autism Res*, 2013, 6(5): 384-392.
- [32] 王馨, 杨文翰, 金宇, 等. 广州市幼儿园儿童孤独症谱系障碍患病率和相关因素[J]. *中国心理卫生杂志*, 2011, 25(6): 401-408.

(本文编辑: 邓芳明)