

孟德尔随机化研究在孤独症谱系障碍中的研究进展

胡云扬^{1,2} 田耕畅^{1,2} 刘蒙^{1,2} 综述 汪鸿² 审校

(1. 武汉科技大学医学部医学院, 湖北武汉 430081;

2. 华中科技大学同济医学院附属湖北妇幼保健院儿童保健科, 湖北武汉 430070)

[摘要] 孤独症谱系障碍 (autism spectrum disorder, ASD) 是一种婴幼儿期起病的广泛神经发育障碍性疾病。孟德尔随机化 (Mendelian randomization, MR) 是一种推导暴露与结局之间因果关系的统计学方法。该文总结有关 ASD 的 MR 研究, 已有研究结果支持 ASD 儿童母亲患有炎症性肠病、父母受教育程度和 ASD 儿童屏幕暴露时间、肥胖、失眠、血清转铁蛋白、血硒、大脑功能磁共振异常信号、白介素-6、磷酸二酯酶 2A、丝裂原激活蛋白激酶激活蛋白激酶 3、线粒体核糖体蛋白 L33、血清素与 ASD 之间的因果关系; 但不支持 ASD 儿童父母患有类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮和 ASD 儿童新生儿黄疸、巨细胞病毒感染、哮喘、口腔溃疡、维生素 D 水平与 ASD 之间的因果关系。该文综述 ASD 和 MR 研究相关的致病因素, 旨在探索和深化对 ASD 病理机制的认识, 为 ASD 的预防和诊疗提供有力的统计学支撑, 也为复杂性状的病因分析提供新的方法和策略。

[中国当代儿科杂志, 2024, 26 (5): 535-540]

[关键词] 孤独症谱系障碍; 孟德尔随机化; 研究进展; 儿童

Advances in Mendelian randomization studies on autism spectrum disorder

HU Yun-Yang, TIAN Geng-Chang, LIU Meng, WANG Hong. Department of Child Health, Maternal and Child Health Hospital of Hubei Province, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430070, China (Wang H, Email: hong7834@163.com)

Abstract: Autism spectrum disorder (ASD) is a pervasive neurodevelopmental disorder with onset in infancy or early childhood. Mendelian randomization (MR) is a statistical method used to infer causal relationships between exposures and outcomes. This article summarizes MR studies related to ASD. Existing research supports a causal relationship between maternal inflammatory bowel disease in children with ASD, parental education levels, screen time exposure, obesity, insomnia, serum transferrin, decreased blood selenium, abnormal signals in brain functional MRI, interleukin-6, phosphodiesterase 2A, mitogen-activated protein kinase kinase 3, mitochondrial ribosomal protein L33, serotonin, and ASD. However, it does not support a causal relationship between parental rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, neonatal jaundice in children with ASD, cytomegalovirus infection, asthma, oral ulcers, vitamin D levels, and ASD. This article reviews the etiological factors related to ASD and MR studies, aiming to explore and deepen the understanding of the pathophysiology of ASD. It provides strong statistical support for the prevention, diagnosis, and treatment of ASD, and offers new methods and strategies for the etiological analysis of complex traits.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2024, 26(5): 535-540]

Key words: Autism spectrum disorder; Mendelian randomization; Research advance; Child

孤独症谱系障碍 (autism spectrum disorder, ASD) 是起病于婴幼儿期的广泛性神经发育障碍性疾病, 是遗传易感性和环境因素相互作用所致的

综合征^[1]。美国疾病预防控制中心发布结果显示, 0~8 岁儿童 ASD 患病率由 2021 年的 1/54^[2] 上升至 2023 年的 1/36^[3]。尽管 ASD 患病率逐年增加, 但

[收稿日期] 2023-11-07; **[接受日期]** 2024-04-03

[基金项目] 湖北省医学青年拔尖人才项目 (10200112027)。

[作者简介] 胡云扬, 女, 硕士研究生。

[通信作者] 汪鸿, 女, 主任医师。Email: hong7834@163.com。

迄今为止，ASD 确切病因不明确^[4]，因此也缺乏相应的有效治疗。

孟德尔随机化（Mendelian randomization, MR）是利用遗传变异作为工具变量来推导暴露与结局之间因果关系的研究方法^[5]，是基于基因的稳定性和孟德尔的第一及第二遗传定律^[6]构建的。基因分配方式决定基因与结局之间的关系不受出生后环境、社会经济地位、行为因素等混杂因素的干扰，因此 MR 研究推导出的因果关系更具合理性和可靠性。早期的 MR 研究普遍受限于样本量小，且仅涉及少量的遗传变异，这使得 MR 研究的统计效力相对较低。然而，随着全球逐步进行的全基因组关联分析（genome-wide association study, GWAS）数量的指数级增长，陆续公布的数千万个暴露和疾病与遗传变异关系的汇总数据使得 MR 研究的效

力不断增加，MR 研究的准确性得到显著提升。

与传统的观察性研究和随机对照试验（randomized controlled trials, RCTs）相比，MR 研究更具优势^[7]（表 1）。观察性研究一般用于评估暴露对结局影响的因果关系检验^[8]，RCTs 也为因果关系检验提供高水平的证据^[9]。然而，由于需要严格的质量控制、全面的设计、长期的随访、干预的多效性效应、伦理问题和依从性，阐明疾病结局的观察性研究或 RCTs 往往不可行。观察性研究或 RCTs 难以控制所有潜在的混杂因素，而 MR 研究则能更有效地避免这些因素。此外，利用遗传变异的固有特性，MR 研究可以解决观察性研究中常见的反向因果问题，提供更可靠的因果推断。

表 1 观察性研究、随机对照试验和孟德尔随机化研究的对比

方法	观察性研究	随机对照试验	孟德尔随机化
适用范围及样本量	适用范围广，样本量大	适用范围较窄，样本量小	适用范围较广，样本量大
费用及时间	费用低，所需时间短	费用昂贵，所需时间长	费用极低，可快速进行
混杂因素	混杂因素多，且难以分离	混杂因素较少，但试验长期进行时不可避免存在混杂	混杂因素少，遗传变异随机分配，不受后天影响
主要缺点	发现的关联可能没有因果关系	成本高昂，存在伦理问题，研究罕见病或风险因素长期影响时可能样本量不足	研究结果可能受到群体遗传背景的影响，推广到其他人群的能力较弱

检索 2013 年 1 月 1 日—2023 年 10 月 1 日 PubMed、Web of Science、Embase、中国知网和万方数据库基于 MR 方法的 ASD 危险因素研究，纳入符合特定标准的研究。这些标准包括：（1）采用 MR 方法及工具变量分析 ASD 危险因素的研究；（2）基于观察性研究设计进行的相关研究。检索策略和纳入标准经过 2 名独立作者的详尽审查，任何分歧将由第 3 位作者进行裁定。按照上述条件最终纳入 63 篇文献，以下进行分类讨论。

1 产前因素与 ASD

产前因素是影响 ASD 发生的重要因素。研究表明，遗传、孕期并发症、胎儿期生长等产前因素可能与 ASD 的风险增加相关^[10-11]，MR 研究帮助确定这些产前因素与 ASD 之间的关联。Sadik 等^[12]通过对 18 万余对瑞典亲子队列研究发现，子代患 ASD 与父母患炎症性肠病之间存在遗传相关性，

并强调母亲遗传效应大于父亲，后续利用双样本 MR 研究发现父母患有炎症性肠病对子代患 ASD 具有遗传易感性。另一项 MR 研究表明患炎症性肠病儿童患 ASD 风险更高，并且患炎症性肠病母亲的子代更易患 ASD，这表明炎症性肠病遗传易感的亚表型表现，如免疫改变、微量营养素缺乏或贫血，可能会影响宫内环境从而影响胎儿发育^[13]。而 Lee 等^[14]在动物模型中发现，患类风湿性关节炎或系统性红斑狼疮母鼠自身抗体会破坏产前大脑发育并诱发后代的行为问题，提示类风湿性关节炎或系统性红斑狼疮的母鼠与后代患 ASD 风险升高有关，但通过 MR 研究后发现父母患类风湿性关节炎或系统性红斑狼疮和子代患 ASD 之间无因果关系。Yao 等^[15]通过对胎龄与精神疾病的 MR 研究发现，过期产儿与精神分裂症之间存在因果关系，但该研究提示 ASD 与胎龄和孕期并发症无相关性。ASD 发生涉及多因素的相互作用，产前因素是重要一环，仍需进一步深入研究。

2 儿科常见疾病与ASD

观察性研究发现某些儿科疾病与ASD之间存在着复杂联系。ASD可能通过不同的机制加剧这些相关疾病的发生概率。新生儿黄疸是新生儿期常见疾病，胆红素沉积导致小脑和海马的神经病理学变化^[16]，相同的小脑和海马的神经病理学改变也在ASD儿童脑部中发现^[17]。因此，过去常认为新生儿黄疸与ASD之间可能存在关联。Chen等^[18]通过MR研究发现新生儿黄疸与ASD之间没有因果关系。巨细胞病毒（cytomegalovirus, CMV）是影响儿童中枢神经系统的常见病毒，CMV感染长期以来被认为是ASD的危险因素^[19]，但Zhang等^[20]对ASD和CMV感染的相关抗体进行3次MR研究，证实CMV感染不会增加ASD风险，并且这一证据比观察性研究更有力。哮喘是由一系列的炎症和免疫反应引起的慢性呼吸系统疾病，Zhu等^[21]通过MR研究发现哮喘与ASD无关，这与既往的研究的结果^[22]不一致。同样地，既往观察性研究^[23]表明ASD儿童更易发生口腔问题，且部分研究人员认为口腔问题与ASD的发生有关^[24]，但Wang等^[25]进行MR分析后发现口腔溃疡与ASD无关。MR研究结果提示，分析危险因素与ASD之间的关联时应更加谨慎，未来还需更多MR研究确定这些关联。

3 养育方式与ASD

在ASD儿童的成长过程中，家庭养育方式对ASD儿童的预后具有决定性作用，多项临床实践和研究支持这一发现，并指出父母的教育背景和行为都会对ASD儿童疾病的进展和预后产生影响^[26-27]。Kendler等^[28]发现父母受教育程度越高，后代患ASD的风险越高，而Dardani等^[29]通过MR研究发现ASD儿童与其父母受教育程度之间存在因果关系，但目前对ASD的社会人口学、社会经济和教育因素的研究少，因此得出的结论势必存在选择偏倚，需综合社会学背景推断结果可能的解释和潜在原因。韩路等^[30]采用MR分析发现屏幕暴露与ASD之间存在因果关系，提示屏幕暴露可能是ASD发病的潜在环境危险因素之一。研究表明体重指数和肥胖会增加ASD风险^[31]。Ding等^[32]采用MR研究确定肥胖和ASD之间存在因果关系。此外，Gao等^[33]通过MR研究发现失眠对

ASD有显著因果影响，提示未来ASD疾病模型可将治疗失眠作为干预措施。管理ASD儿童的饮食、睡眠、学习、娱乐和运动，以及采用适当的支持和干预措施，帮助ASD家庭提高生活质量。

4 营养物质与ASD

维生素和矿物质维持神经系统和免疫系统正常功能，一些营养物质具有抗氧化和抗炎作用，可减轻炎症反应和促进组织修复。观察性研究表明遗传预测的ASD与25-(OH)D水平存在关联^[34]。Feng等^[35]发现血清25-(OH)D水平低与ASD症状严重程度增加存在相关性，补充维生素D可改善刻板行为和注意力持续时间。但Yu等^[36]采用MR研究发现25-(OH)D与ASD之间不存在因果关系，这与Jiang等^[37]的结果相似。观察性研究表明，铁、铜、锌、硒、镍、锰、铝等微量元素的不平衡与ASD风险密切相关^[38]。Chen等^[39]采用MR研究发现血清转铁蛋白下降与ASD风险增加有关，但血清铁、铁蛋白和转铁蛋白饱和度与ASD无关。Guo等^[40]采用MR研究提示硒影响ASD。治疗ASD时，营养管理应被视为治疗的一部分。对于ASD儿童，存在营养不良或营养素缺乏时，应咨询医生或营养师制定合适的饮食计划来补充营养物质。

5 生物标志物与ASD

在疾病的早期诊断、预后评估、治疗监控以及药物研发等过程中，生物标志物发挥着关键作用。Chambers等^[41]回顾人脑体积的GWAS和既往的脑部功能磁共振数据，对其进行MR研究，发现ASD儿童小脑存在异常信号的富集，并确定小脑体积相关的独立单核苷酸多态性和独特的候选基因。Williams等^[42]对炎症因子与脑部功能磁共振的MR研究中发现，白介素-6水平与颞中回关联最强，同时发现ASD的大脑结构存在炎症相关基因的差异表达。Jiang等^[43]通过MR研究发现磷酸二酯酶2A（phosphodiesterase 2A, PDE2A）在ASD脑部的额叶、顶叶和颞叶皮质显著表达。PDE2A是磷酸二酯酶同工酶之一，对细胞中的第二信使环磷酸腺苷（cyclic adenosine monophosphate, cAMP）或环磷酸鸟苷（cyclic guanosine monophosphate, cGMP）有水解作用，神经系统内cAMP和cGMP水平之间的平衡对于学习、记忆和神经元回路的建立至关重要。以上发现^[41-43]说明通过MR研究、

计算建模以及深入的临床前模型研究，能逐步揭示 ASD 的发病机制和分子生物学机制。MR 研究提供对大脑共同等位基因结构和基因表达有更深刻的认识，并为后续深入研究其神经生物化学基础及其与 ASD 的潜在联系奠定了坚实的基础。

2018 年一项 GWAS 建立人血浆蛋白质组的大型基因组图谱^[44]，为遗传流行病学策略识别与疾病相关的标志性蛋白提供了依据。Yang 等^[45]通过 MR 研究发现丝裂原活化蛋白激酶活化蛋白激酶 3 (mitogen-activated protein kinase-activated protein kinase 3, MAPKAPK3) 和线粒体核糖体蛋白 L33 (mitochondrial ribosomal protein L33, MRPL33) 水平的增加与 ASD 风险的增加有因果关系。MAPKAPK3 属于丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶家族，其功能为丝裂原活化蛋白激酶。而 MRPL33 是另一种与 ASD 有因果关系的蛋白质，MRPL33 是一种线粒体核糖体蛋白，参与线粒体内的蛋白质合成。通过上述研究^[45]发现线粒体生物能量缺陷是 ASD 的致病因素，且发现相关信号通路和线粒体功能障碍在 ASD 发病机制中的作用。Liu 等^[46]则通过评估肠道血液学代谢物与 ASD 之间的因果关系发现血清素可能增加 ASD 风险。上述有关生物化学特

征的 MR 研究提高识别潜在生物标志物的能力，可推动 ASD 的诊疗不断前进。

6 总结与展望

MR 方法被证实是研究 ASD 潜在因果风险因素的强大工具。然而，仍需谨慎认识其结果，特别是关于其推广性、暴露时期敏感性、诊断亚型特异性，以及确立真正因果性所面临的限制。许多 MR 分析主要采用欧洲和北美的 GWAS 数据，相应结论对于中国等亚洲人群的通用性存疑。未来 MR 研究应更加注重多样化的人群样本，细化分析特定生命阶段的效应，并引入更完整的临床数据，以增强 MR 研究的结论可靠性和推广性。

综上所述，本文回顾对 ASD 进行的 MR 研究 (图 1)，MR 研究不仅有效推动 ASD 领域的研究进展，为预防和治疗 ASD 提供科学依据，而且更通过其精准的数据分析，为因果关系的推断提供了强有力的循证医学证据，为未来的临床试验、药物研发提供坚实的理论基础，更为临床和公共卫生决策提供可靠的理论基础。

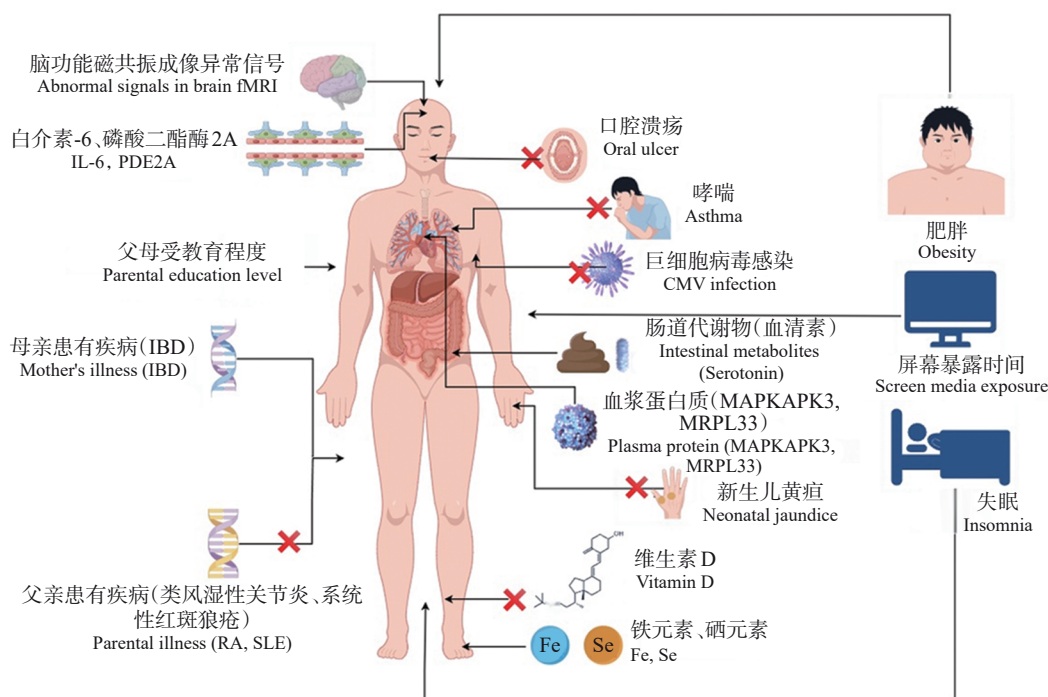


图 1 MR 研究中 ASD 的风险因素 黑色“→”代表 ASD 可能对风险因素存在因果关系；红色“×”则表示不支持两者间的因果关系。[IL-6] 白介素-6；[PDE2A] 磷酸二酯酶 2A；[IBD] 炎症性肠病；[RA] 类风湿性关节炎；[SLE] 系统性红斑狼疮；[CMV] 巨细胞病毒；[MAPKAPK3] 丝裂原活化蛋白激酶活化蛋白激酶 3；[MRPL33] 线粒体核糖体蛋白 L33。

作者贡献声明：胡云扬负责资料收集和文章撰写；刘蒙和田耕畅负责资料收集；汪鸿负责指导和修改。

利益冲突声明：所有作者均声明无利益冲突。

【参 考 文 献】

- [1] Eigsti IM, Girolamo T, Fein D. Neurodiversity and early autism[J]. JAMA Pediatr, 2022, 176(12): 1272. PMID: 36315139. PMCID: PMC10421597. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2022.4141.
- [2] Maenner MJ, Shaw KA, Bakian AV, et al. Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 years: Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 sites, United States, 2018[J]. MMWR Surveill Summ, 2021, 70(11): 1-16. PMID: 34855725. PMCID: PMC8639024. DOI: 10.15585/mmwr.ss7011a1.
- [3] Maenner MJ, Warren Z, Williams AR, et al. Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 years: Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 sites, United States, 2020[J]. MMWR Surveill Summ, 2023, 72(2): 1-14. PMID: 36952288. PMCID: PMC10042614. DOI: 10.15585/mmwr.ss7202a1.
- [4] Mottron L, Bzdok D. Autism spectrum heterogeneity: fact or artifact? [J]. Mol Psychiatry, 2020, 25(12): 3178-3185. PMID: 32355335. PMCID: PMC7714694. DOI: 10.1038/s41380-020-0748-y.
- [5] Hu X, Zhao J, Lin Z, et al. Mendelian randomization for causal inference accounting for pleiotropy and sample structure using genome-wide summary statistics[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2022, 119(28): e2106858119. PMID: 35787050. PMCID: PMC9282238. DOI: 10.1073/pnas.2106858119.
- [6] Boehm FJ, Zhou X. Statistical methods for Mendelian randomization in genome-wide association studies: a review[J]. Comput Struct Biotechnol J, 2022, 20: 2338-2351. PMID: 35615025. PMCID: PMC9123217. DOI: 10.1016/j.csbj.2022.05.015.
- [7] Ference BA, Holmes MV, Smith GD. Using Mendelian randomization to improve the design of randomized trials[J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2021, 11(7): a040980. PMID: 33431510. PMCID: PMC8247560. DOI: 10.1101/cshperspect.a040980.
- [8] Hernán MA, Wang W, Leaf DE. Target trial emulation: a framework for causal inference from observational data[J]. JAMA, 2022, 328(24): 2446-2447. PMID: 36508210. DOI: 10.1001/jama.2022.21383.
- [9] Broglio K. Randomization in clinical trials: permuted blocks and stratification[J]. JAMA, 2018, 319(21): 2223-2224. PMID: 29872845. DOI: 10.1001/jama.2018.6360.
- [10] Han VX, Patel S, Jones HF, et al. Maternal immune activation and neuroinflammation in human neurodevelopmental disorders[J]. Nat Rev Neurol, 2021, 17(9): 564-579. PMID: 34341569. DOI: 10.1038/s41582-021-00530-8.
- [11] Doi M, Usui N, Shimada S. Prenatal environment and neurodevelopmental disorders[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 860110. PMID: 35370942. PMCID: PMC8964779. DOI: 10.3389/fendo.2022.860110.
- [12] Sadik A, Dardani C, Pagoni P, et al. Parental inflammatory bowel disease and autism in children[J]. Nat Med, 2022, 28(7): 1406-1411. PMID: 35654906. PMCID: PMC9307481. DOI: 10.1038/s41591-022-01845-9.
- [13] Anon. Uncovering links between parental inflammatory bowel disease and autism in children[J]. Nat Med, 2022, 28(7): 1353-1354. PMID: 35831517. PMCID: PMC9281236. DOI: 10.1038/s41591-022-01884-2.
- [14] Lee YH, Song GG. Mendelian randomization research on the relationship between rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus and the risk of autistic spectrum disorder[J]. J Rheum Dis, 2022, 29(1): 46-51. PMID: 37476700. PMCID: PMC10324916. DOI: 10.4078/jrd.2022.29.1.46.
- [15] Yao Y, Li C, Meng P, et al. An atlas of genetic correlations between gestational age and common psychiatric disorders[J]. Autism Res, 2022, 15(6): 1008-1017. PMID: 35384380. DOI: 10.1002/aur.2719.
- [16] Thomas M, Greaves RF, Tingay DG, et al. Current and emerging technologies for the timely screening and diagnosis of neonatal jaundice[J]. Crit Rev Clin Lab Sci, 2022, 59(5): 332-352. PMID: 35188857. DOI: 10.1080/10408363.2022.2038074.
- [17] Kujabi ML, Petersen JP, Pedersen MV, et al. Neonatal jaundice and autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis[J]. Pediatr Res, 2021, 90(5): 934-949. PMID: 33526883. DOI: 10.1038/s41390-020-01272-x.
- [18] Chen LW, Zhang Y, Xu DD, et al. Causal relationships of neonatal jaundice, direct bilirubin and indirect bilirubin with autism spectrum disorder: a two-sample Mendelian randomization analysis[J]. Front Public Health, 2023, 11: 1137383. PMID: 37124814. PMCID: PMC10133461. DOI: 10.3389/fpubh.2023.1137383.
- [19] Yang XY, Wang YY, Zhou YP, et al. Postnatal *Cytomegalovirus* infection may increase the susceptibility of tuberous sclerosis complex to autism spectrum disorders[J]. Microbiol Spectr, 2022, 10(3): e0186421. PMID: 35467404. PMCID: PMC9241718. DOI: 10.1128/spectrum.01864-21.
- [20] Zhang M, Ming Y, Du Y, et al. Two-sample Mendelian randomization study does not reveal a significant relationship between *Cytomegalovirus* (CMV) infection and autism spectrum disorder[J]. BMC Psychiatry, 2023, 23(1): 559. PMID: 37533011. PMCID: PMC10394766. DOI: 10.1186/s12888-023-05035-w.
- [21] Zhu Z, Zhu X, Liu CL, et al. Shared genetics of asthma and mental health disorders: a large-scale genome-wide cross-trait analysis[J]. Eur Respir J, 2019, 54(6): 1901507. PMID: 31619474. DOI: 10.1183/13993003.01507-2019.
- [22] Gong T, Lundholm C, Lundström S, et al. Understanding the

- relationship between asthma and autism spectrum disorder: a population-based family and twin study[J]. *Psychol Med*, 2023, 53(7): 3096-3104. PMID: 35388771. PMCID: PMC10235668. DOI: 10.1017/S0033291721005158.
- [23] 魏灿灿, 李然, 江瑾, 等. 孤独症谱系障碍儿童的唾液微生物群落研究[J]. *口腔生物医学*, 2022(2): 86-91. DOI:10.3969/j.issn.1674-8603.2022.02.004.
- [24] 李圆圆, 于情, 黄明欣, 等. 基于"口腔—肠—脑轴"理论探讨微生物对孤独症谱系障碍的影响[J]. *医学理论与实践*, 2024, 37(1): 26-28. DOI:10.19381/j.issn.1001-7585.2024.01.008.
- [25] Wang K, Ding L, Yang C, et al. Exploring the relationship between psychiatric traits and the risk of mouth ulcers using bi-directional Mendelian randomization[J]. *Front Genet*, 2020, 11: 608630. PMID: 33424931. PMCID: PMC7793678. DOI: 10.3389/fgene.2020.608630.
- [26] 钱晟, 徐勇, 颜博秋, 等. 家庭养育环境与儿童孤独症特质的关系[J]. *中国儿童保健杂志*, 2020, 28(1): 82-85. DOI:10.11852/zghebjzz2019-1044.
- [27] 翁婷婷, 王琼瑶. 孤独症儿童家庭养育环境特征及与神经心理发育相关性[J]. *中国儿童保健杂志*, 2021, 29(10): 1130-1132. DOI:10.11852/zghebjzz2020-1884.
- [28] Kendler KS, Ohlsson H, Keefe RSE, et al. The joint impact of cognitive performance in adolescence and familial cognitive aptitude on risk for major psychiatric disorders: a delineation of four potential pathways to illness[J]. *Mol Psychiatry*, 2018, 23(4): 1076-1083. PMID: 28416810. PMCID: PMC5647225. DOI: 10.1038/mp.2017.78.
- [29] Dardani C, Riglin L, Leppert B, et al. Is genetic liability to ADHD and ASD causally linked to educational attainment? [J]. *Int J Epidemiol*, 2022, 50(6): 2011-2023. PMID: 34999873. PMCID: PMC8743131. DOI: 10.1093/ije/dyab107.
- [30] 韩路, 蔚然, 关陆阳, 等. 屏幕暴露与孤独症谱系障碍因果关系的孟德尔随机化研究[J]. *临床精神医学杂志*, 2023, 33(5): 346-350. DOI: 10.3969/j.issn.1005-3220.2023.05.003.
- [31] 李尧, 崔庭凯, 张欣. 儿童青少年孤独症谱系障碍与肥胖关联的累积 Meta 分析[J]. *中国学校卫生*, 2022, 43(6): 912-915. DOI:10.16835/j.cnki.1000-9817.2022.06.027.
- [32] Ding H, Ouyang M, Wang J, et al. Shared genetics between classes of obesity and psychiatric disorders: a large-scale genome-wide cross-trait analysis[J]. *J Psychosom Res*, 2022, 162: 111032. PMID: 36137488. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2022.111032.
- [33] Gao X, Meng LX, Ma KL, et al. The bidirectional causal relationships of insomnia with five major psychiatric disorders: a Mendelian randomization study[J]. *Eur Psychiatry*, 2019, 60: 79-85. PMID: 31234011. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2019.05.004.
- [34] Mansur JL, Oliveri B, Giacoia E, et al. Vitamin D: before, during and after pregnancy: effect on neonates and children[J]. *Nutrients*, 2022, 14(9): 1900. PMID: 35565867. PMCID: PMC9105305. DOI: 10.3390/nu14091900.
- [35] 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. PMID: 26783092. DOI: 10.1080/1028415X.2015.1123847.
- [36] Yu G, Xu M, Chen Y, et al. 25(OH)vitamin D and autism spectrum disorder: genetic overlap and causality[J]. *Genes Nutr*, 2023, 18(1): 8. PMID: 37101109. PMCID: PMC10134540. DOI: 10.1186/s12263-023-00727-0.
- [37] Jiang M, Yan W, Li X, et al. Calcium homeostasis and psychiatric disorders: a Mendelian randomization study[J]. *Nutrients*, 2023, 15(18): 4051. PMID: 37764834. PMCID: PMC10535008. DOI: 10.3390/nu15184051.
- [38] Baj J, Flieger W, Flieger M, et al. Autism spectrum disorder: trace elements imbalances and the pathogenesis and severity of autistic symptoms[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2021, 129: 117-132. PMID: 34339708. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2021.07.029.
- [39] Chen L, Guo X, Hou C, et al. The causal association between iron status and the risk of autism: a Mendelian randomization study[J]. *Front Nutr*, 2022, 9: 957600. PMID: 36407516. PMCID: PMC9669792. DOI: 10.3389/fnut.2022.957600.
- [40] Guo X, Tang P, Hou C, et al. Mendelian randomization investigation highlights different roles of selenium status in mental disorders[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2023, 122: 110694. PMID: 36521586. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2022.110694.
- [41] Chambers T, Escott-Price V, Legge S, et al. Genetic common variants associated with cerebellar volume and their overlap with mental disorders: a study on 33,265 individuals from the UK-biobank[J]. *Mol Psychiatry*, 2022, 27(4): 2282-2290. PMID: 35079123. PMCID: PMC9126806. DOI: 10.1038/s41380-022-01443-8.
- [42] Williams JA, Burgess S, Suckling J, et al. Inflammation and brain structure in schizophrenia and other neuropsychiatric disorders: a Mendelian randomization study[J]. *JAMA Psychiatry*, 2022, 79(5): 498-507. PMID: 35353173. PMCID: PMC8968718. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2022.0407.
- [43] Jiang M, Yan W, Zhang Y, et al. Phosphodiesterase and psychiatric disorders: a two-sample Mendelian randomization study[J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 560. PMID: 37605207. PMCID: PMC10441701. DOI: 10.1186/s12967-023-04368-0.
- [44] Sun BB, Maranville JC, Peters JE, et al. Genomic atlas of the human plasma proteome[J]. *Nature*, 2018, 558(7708): 73-79. PMID: 29875488. PMCID: PMC6697541. DOI: 10.1038/s41586-018-0175-2.
- [45] Yang J, He X, Qian L, et al. Association between plasma proteome and childhood neurodevelopmental disorders: a two-sample Mendelian randomization analysis[J]. *EBioMedicine*, 2022, 78: 103948. PMID: 35306338. PMCID: PMC8933670. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.103948.
- [46] Liu D, Bu D, Li H, et al. Intestinal metabolites and the risk of autistic spectrum disorder: a two-sample Mendelian randomization study[J]. *Front Psychiatry*, 2022, 13: 1034214. PMID: 36713927. PMCID: PMC9877426. DOI: 10.3389/fpsy.2022.1034214.

(本文编辑: 王颖)

(版权所有©2024 中国当代儿科杂志)