

孤独症谱系障碍患儿 25 羟 维生素 D 水平及其与临床特征的相关性

冯晓薇, 张文, 刘军成, 朱倩芸

湖北省武汉市优抚医院精神科, 430022

【摘要】目的 研究孤独症谱系障碍(ASD)患儿 25 羟维生素 D 水平[25(OH)D]特点及其与临床特征的相关性,为孤独症谱系障碍的病因研究提供数据支撑。**方法** 收集 2017 年 1 月至 2019 年 1 月期间武汉市优抚医院门诊及住院康复训练的 ASD 患儿 196 例为 ASD 组,同时收集同期来院就诊的健康儿童 178 例为健康对照组,比较两组 25(OH)D 水平及一般资料的差异。根据 25(OH)D 水平(≥ 30 ng/mL)将 ASD 组分为 25(OH)D 正常组与异常组,比较两组一般资料、儿童孤独症评定量表(CARS)总分及各因子分的差异,评估 ASD 患儿血清 25(OH)D 水平与 CARS 总分及各因子分的相关性。**结果** ASD 组 25(OH)D 水平低于健康对照组($P < 0.01$),ASD 患儿中睡眠障碍、偏食、呕吐、便秘、腹泻的报告率与健康儿童相比差异有统计学意义(P 值均 < 0.01);25(OH)D 正常组与异常组在母乳喂养、睡眠障碍、偏食、腹泻报告率差异有统计学意义(χ^2 值分别为 4.97, 8.69, 6.67, 3.98, P 值均 < 0.05),在 CARS 总分、人际关系、模仿、情感反应、躯体运用能力、与非生命物体的关系、对环境变化的适应、视觉反应、听觉反应、一般印象 10 个方面差异均有统计学意义(P 值均 < 0.05);ASD 患儿血清 25(OH)D 水平与 CARS 总分呈负相关($r = -0.32, P < 0.01$)。**结论** 母乳喂养可降低 ASD 患儿 25(OH)D 水平异常的风险,25(OH)D 水平降低会引起睡眠障碍、偏食以及胃肠道问题,而偏食及胃肠道问题也会影响 25(OH)D 的摄取和吸收。25(OH)D 与儿童 ASD 的发生可能有一定的关系,可将血清 25(OH)D 水平作为 ASD 患儿病情严重程度的参考指标。

【关键词】 孤独性障碍;维生素 D;血清;病例对照研究;儿童

【中图分类号】 R 446 R 748 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-9817(2020)10-1555-04

Characteristics of 25-hydroxyvitamin D[25(OH)D] level in children with autism spectrum disorder and its correlation with clinical features/FENG Xiaowei, ZHANG Wen, LIU Juncheng, ZHU Qianyun. Department of Psychiatry, Wuhan Youfu Hospital, Wuhan(430050), China

【Abstract】 Objective To investigate the characteristics of 25(OH)D level in children with ASD and its correlation with clinical features. **Methods** A total of 196 children with ASD who received outpatient and inpatient rehabilitation training from January 2017 to January 2019 were included in ASD group, and 178 healthy children who visited the hospital during the same period were included in healthy control group. Differences in 25(OH)D levels and general data between study group and healthy control group were compared. In addition, ASD group was divided into 25(OH)D normal group and abnormal group in accordance with 25(OH)D level (≥ 30 ng/mL). Differences in general data, total score of CARS scale and factor scores were compared between two groups. Finally, the correlation between serum 25(OH)D level and CARS total score and factor scores of children with ASD was evaluated. **Results** 25(OH)D level in ASD group was significantly lower than that in healthy control group ($P < 0.01$). The incidence of sleep disorder, dietary bias, vomiting, constipation and diarrhea in children with ASD was statistically significant compared with that of healthy children ($P < 0.01$); there were statistically significant differences in breastfeeding, sleep disorder, dietary bias and diarrhea between 25(OH)D normal group and abnormal group ($\chi^2 = 4.97, 8.69, 6.67, 3.98, P < 0.05$); there were statistically significant differences in 10 aspects including CARS total score, interpersonal relationship, imitation, emotional response, physical use ability, relationship with inanimate objects, adaptation to environmental changes, visual response, auditory response and general impression ($P < 0.05$); there was a significant negative correlation between serum 25(OH)D level and CARS total score in children with ASD ($r = -0.32, P < 0.01$). **Conclusion** Breastfeeding could reduce the risk of 25(OH)D abnormalities in children with ASD. 25(OH)D reduction would cause sleep disorder, dietary bias and gastrointestinal problems, while dietary bias and gastrointestinal problems would affect 25(OH)D uptake and absorption. 25(OH)D might be related to the occurrence of ASD in children. Serum 25(OH)D level could be used as a reference index for the severity of ASD in children.

【Key words】 Autistic disorder; Vitamin D; Serum; Case-control studies; Child

孤独症谱系障碍(autism spectrum disorder, ASD)是一种复杂的神经和发育障碍,定义为社会、沟通和

行为领域的严重缺陷^[1]。2019 年美国疾病控制与预防中心公布孤独症患病率从 1/68 增长到 1/59,患病率明显增长可能由于对疾病认识的提高、诊断标准的扩大、定义的改变以及筛查和鉴定的改进等^[2]。维生素 D 是一种调节大脑功能的类固醇激素,在儿童的生长发育中起到重要作用,25 羟维生素 D[25(OH)D]是维生素 D 在体内的主要存在形式,临床多用来反映

【基金项目】 湖北省卫生健康科研基金项目(WJ2019M035)。

【作者简介】 冯晓薇(1982-),女,湖北武汉人,大学本科,主治医师,主要研究方向为重性精神病及儿童精神病。

【通信作者】 朱倩芸, E-mail: 570403917@qq.com。

DOI: 10.16835/j.cnki.1000-9817.2020.10.030

维生素 D 水平。近年来有研究表明,维生素 D 缺乏是 ASD 的潜在环境危险因素^[3],维生素 D 缺乏在孤独症儿童中有过报道^[4]。本研究试图通过病例对照研究,评估 ASD 患儿 25(OH)D 水平与健康儿童的差异、ASD 患儿 25(OH)D 的影响因素,以及维生素 D 缺乏与孤独症临床特征、严重程度之间的关系。

1 对象与方法

1.1 对象 收集 2017 年 1 月至 2019 年 1 月期间武汉市优抚医院门诊及住院康复训练的 196 例 ASD 患儿为 ASD 组,其中男生 143 例,女生 53 例,年龄(5.9±1.8)岁,同时收集同期来院就诊的健康儿童 178 例为健康对照组,其中男生 131 名,女生 47 名,年龄(6.2±1.7)岁。纳入标准:(1)由专业精神科医师在配备相应年龄段游戏材料的房间里与父母和孩子进行至少 1 h 的结构化访谈,符合《精神疾病诊断与统计手册》第 5 版(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-5)^[5]中关于孤独症谱系障碍的诊断标准;(2)儿童孤独症评定量表(Childhood Autism Rating Scale, CARS 量表)^[6]≥30 分;(3)年龄 3~9 岁。排除标准:(1)严重畸形、精神发育迟滞、脑瘫及其他发育障碍性疾病;(2)其他躯体疾病者;(3)已明确与遗传有关的孤独障碍,如脆性 X 综合征、Rett 综合征。两组年龄、性别差异无统计学意义(t/χ^2 值分别为 0.02, 1.33, P 值均>0.05)。入组儿童家属均签署知情同意书,且通过武汉市优抚医院医学伦理委员会批准(伦理编号:20180801)。

1.2 方法

1.2.1 一般资料 包括性别、年龄、出生日期、生产方式、是否足月、身高、体重、母孕期健康状况、是否母乳喂养、既往史、睡眠情况、胃肠道症状,以及是否有偏食、呕吐、便秘、腹泻等。为保证问卷设计和数据收集的稳定性和可靠性,采用再测法,15 h 后在小范围内追踪第 1 次填写问卷的受试者再进行一次问卷填写,求得 2 次调查结果的稳定系数,并进行显著性检验,得到问卷的信度值为 0.87,信度较好。聘请专家对本问卷进行效度检验,认定问卷效度较好。

1.2.2 25 羟维生素 D 检测 空腹采集两组儿童外周静脉血 2 mL,室温下放置 3 h,离心 15 min,将分离的血清置于-20℃冰箱保存待检,使用 25-OH 维生素 D

ELISA 试剂盒(德国 Immundiagnostik AG)检测 25(OH)D 的血清水平。25(OH)D≥30 ng/mL 为正常水平,20~<30 ng/mL 为不足,<20 ng/mL 为缺乏^[7]。

1.2.3 儿童孤独症评定量表(CARS)评估 CARS 是目前使用最广的孤独症测试评定量表之一,适用于 2 岁以上儿童,效度较好^[8]。本研究中,量表信度为 0.78,信度较好。该量表从 14 个领域评估了孤独症患儿的严重行为问题,加上孤独症的一个普遍的印象类别,共 15 项。目的是确定孤独症儿童,并区别于其他发展障碍,以及判断疾病的严重程度。每个领域根据严重程度不同设置为 1~4 分:1 分表示适合相应年龄水平的行为,4 分表示与正常的年龄行为水平严重偏离。单个项目的分数加在一起为 CARS 量表总分,分为非孤独症(<30 分)、轻中度孤独症(30~36 分)以及重度孤独症(>36 分)^[9]。此项由专业精神科医师对每位 ASD 患儿进行 2 h 的评估,进而得出总分及各项因子分。

1.3 统计学方法 所有结果均采用 SPSS 20.0 统计软件进行分析,采用 Shapiro-wilk 检验对数据进行正态性检验,计数资料以百分率的形式表示,用($\bar{x}\pm s$)表示服从正态分布的计量资料、用 $M(P_{25}\sim P_{75})$ 表达呈偏态分布的计量资料,如果符合正态分布,组间计量资料比较用独立样本 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验,ASD 患儿血清 25(OH)D 水平与 CARS 评分相关性分析使用 Pearson 相关法;如果不符合正态分布,组间两两比较采用秩和检验,相关性分析则使用 Spearman 秩相关法进行,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 ASD 儿童与健康儿童一般情况比较 ASD 组 25(OH)D 水平低于健康对照组[(28.6±12.7)(48.6±17.2)ng/mL]($t=-12.92, P<0.01$)。196 例 ASD 患儿中出现睡眠障碍 86 例(43.9%)、偏食 90 例(45.9%)、呕吐 14 例(7.1%)、便秘 94 例(48.0%)、腹泻 57 例(29.0%),报告率与健康儿童相比差异均有统计学意义(P 值均<0.01);196 例 ASD 患儿中早产 20 例(10.2%)、顺产 86 例(43.9%)、母乳喂养 168 例(85.7%),报告率与健康儿童相比差异无统计学意义(P 值均>0.05)。见表 1。

表 1 ASD 儿童与健康儿童一般情况报告率比较

| 组别 | 人数 | 早产 | 剖腹产 | 母乳喂养 | 睡眠障碍 | 偏食 | 呕吐 | 便秘 | 腹泻 |
|------------|-----|----------|-----------|-----------|----------|----------|---------|----------|----------|
| 健康组 | 178 | 13(7.3) | 93(52.2) | 161(90.4) | 23(12.9) | 35(19.7) | 2(1.1) | 44(24.7) | 5(2.8) |
| ASD 组 | 196 | 20(10.2) | 110(56.1) | 168(85.7) | 86(43.9) | 90(45.9) | 14(7.1) | 94(48.0) | 57(29.0) |
| χ^2 值 | | 0.98 | 0.57 | 1.98 | 43.29 | 28.90 | 8.25 | 21.64 | 46.56 |
| P 值 | | 0.54 | 0.69 | 0.16 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |

注:()内数字为报告率/%。

2.2 ASD 儿童 25(OH)D 水平的影响因素 将 ASD 儿童中 109 例 25(OH)D 水平 <30 ng/mL 者纳入为异常组,87 例 25(OH)D 水平 \geq 30 ng/mL 者纳入为正常组。25(OH)D 正常组与异常组在母乳喂养、睡眠障

碍、偏食、腹泻报告率差异有统计学意义(P 值均 < 0.05), 早产、顺产/剖腹产、呕吐、便秘报告率差异无统计学意义(P 值均 >0.05)。见表 2。

表 2 ASD 儿童 25(OH)D 水平的影响因素分析

| 组别 | 人数 | 早产 | 剖腹产 | 母乳喂养 | 睡眠障碍 | 偏食 | 呕吐 | 便秘 | 腹泻 |
|------------|-----|----------|----------|----------|----------|----------|--------|----------|----------|
| 正常 | 87 | 8(9.2) | 45(51.7) | 80(89.7) | 28(32.2) | 31(35.6) | 6(6.9) | 38(43.7) | 19(21.8) |
| 异常 | 109 | 12(11.0) | 65(59.6) | 88(82.6) | 58(53.2) | 59(54.1) | 8(7.3) | 56(51.4) | 38(34.9) |
| χ^2 值 | | 0.17 | 1.23 | 4.97 | 8.69 | 6.67 | 0.01 | 1.15 | 3.98 |
| P 值 | | 0.76 | 0.21 | 0.03 | <0.01 | <0.01 | 0.86 | 0.25 | <0.05 |

注:()内数字为报告率/%。

2.3 25(OH)D 是否异常 ASD 患儿 CARS 评分比较 25(OH)D 正常组与异常组在 CARS 总分、人际关系、模仿、情感反应、躯体运用能力、与非生命物体的关

系、对环境变化的适应、视觉反应、听觉反应、一般印象 10 个方面差异均有统计学意义(P 值均 <0.05)。见表 3。

表 3 25(OH)D 是否异常患儿 CARS 评分比较($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | 人数 | CARS 总分 | 人际关系 | 模仿 | 情感反应 | 躯体运用能力 | 与非生命物体的关系 | 对环境变化的适应 | 视觉反应 |
|-------|-----|----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| 正常 | 87 | 33.1 \pm 2.4 | 2.3 \pm 1.7 | 2.2 \pm 0.8 | 1.5 \pm 1.1 | 1.5 \pm 1.7 | 1.0 \pm 0.8 | 1.9 \pm 0.9 | 2.4 \pm 1.2 |
| 异常 | 109 | 35.0 \pm 3.3 | 3.0 \pm 1.6 | 3.0 \pm 1.0 | 2.3 \pm 1.6 | 1.9 \pm 1.0 | 1.4 \pm 1.1 | 2.0 \pm 1.3 | 2.8 \pm 1.0 |
| t 值 | | -4.46 | -5.79 | -5.42 | -4.89 | -2.95 | -3.82 | -3.21 | -2.74 |
| P 值 | | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 |
| 组别 | 人数 | 听觉反应 | 近处感觉反应 | 焦虑反应 | 语言交流 | 非语言交流 | 活动水平 | 智力功能 | 一般印象 |
| 正常 | 87 | 1.5 \pm 1.6 | 2.0 \pm 1.1 | 2.5 \pm 0.7 | 2.6 \pm 1.1 | 2.0 \pm 1.9 | 1.9 \pm 0.9 | 2.6 \pm 1.2 | 2.5 \pm 0.9 |
| 异常 | 109 | 1.9 \pm 1.0 | 2.0 \pm 1.3 | 2.6 \pm 0.8 | 2.7 \pm 1.1 | 2.0 \pm 2.0 | 2.0 \pm 0.9 | 2.7 \pm 1.3 | 3.2 \pm 1.1 |
| t 值 | | -2.36 | -1.43 | -1.51 | -1.14 | -1.06 | -1.02 | -1.13 | -6.15 |
| P 值 | | <0.05 | 0.10 | 0.08 | 0.12 | 0.24 | 0.38 | 0.15 | <0.01 |

2.4 ASD 患儿血清 25(OH)D 水平与 CARS 评分相关性分析 ASD 患儿血清 25(OH)D 水平与 CARS 总分呈负相关($r = -0.32, P < 0.01$), ASD 患儿血清 25(OH)D 水平与 CARS 量表各因子分及年龄等因素相关无统计学意义。

3 讨论

本研究发现,ASD 患儿总体 25(OH)D 水平低于同龄健康儿童,与国内外研究一致^[10]。有学者认为,体内 25(OH)D 低水平与孤独症的发生、发展有关^[11]。25(OH)D 是维生素 D 在体内存在的主要形式,可以参与钙磷代谢、参与氧化应激、抑制炎症反应,保护重要脏器功能以及影响神经电冲动的传递^[12]。本研究调查发现,ASD 患儿在睡眠、偏食、便秘、腹泻、呕吐方面与健康儿童相比差异有统计学意义,与陈正莉等^[13]的研究一致,该研究还指出,ASD 患儿在给予维生素 D 治疗后,睡眠障碍和胃肠道反应均可得到改善。有研究显示,ASD 患儿出现睡眠障碍的比例为 42.9%^[14],与本调查基本一致。胃肠道功能紊乱,如挑食、便秘、腹泻、呕吐和胃食管反流等在 ASD 患儿中普遍存在,从侧面反映 ASD 患儿消化吸收功能和肠道菌群的状况。有证据显示,25(OH)D 对胃肠

道黏膜屏障有一定的保护作用,可对免疫细胞进行调节,进而影响细胞因子和抗微生物肽的分泌^[15]。故 ASD 患儿与健康儿童在睡眠、胃肠道反应方面的差异可能与 25(OH)D 水平有关。

研究发现,ASD 患儿 25(OH)D 正常组与异常组在早产、顺产/剖腹产、呕吐、便秘方面差异无统计学意义。虽然早产儿在婴幼儿时期维生素 D 缺乏严重^[16],但随着年龄增长,膳食营养的结构以及肠道吸收功能的逐渐完善,维生素 D 缺乏的现象慢慢改善,因此早产并不是导致 25(OH)D 降低的原因。本研究还发现,ASD 患儿 25(OH)D 正常组与异常组在母乳喂养、睡眠障碍、偏食、腹泻方面差异有统计学意义。配方奶中维生素 D 含量虽然高于母乳^[17],但研究显示母乳对预防 ASD 高危患儿胃肠道症状有关^[18],因此本研究母乳喂养的 ASD 患儿 25(OH)D 正常者高于异常者可能与早期母乳改善胃肠道功能有关。有研究总结了 ASD 儿童存在的饮食问题,对食物种类、餐具的摆放以及质地、颜色等存在一定的偏好,总结原因可能与感觉异常、刻板行为以及胃肠道疾病有关^[19]。有学者指出,ASD 患儿普遍存在便秘、腹泻、呕吐、腹痛、腹胀、胃食管反流、胃肠道炎症等胃肠道症状,其中最常见的是便秘和腹泻^[20]。故母乳喂养可降

低 ASD 患儿出现 25(OH)D 异常的风险, 25(OH)D 降低会引起睡眠障碍、偏食以及胃肠道问题, 而偏食及胃肠道问题反之又会影响到 25(OH)D 的摄取和吸收, 两者相互影响, 互为因果。

CARS 评分是评估孤独症谱系障碍病情及严重程度的常用指标, 本研究发现, ASD 患儿 25(OH)D 异常组 CARS 总分及其部分因子分高于 25(OH)D 正常组, 差异有统计学意义。董涵宇等^[12]研究发现, 重度孤独症谱系障碍患儿血清 25(OH)D 水平低于轻中度患儿。徐宁安等^[21]研究发现, ASD 患儿血清 25(OH)D 水平比健康儿童低约 45%, 特别是在合并明显脑功能障碍或者学习能力较差的患儿中 25(OH)D 降低更为明显。合并胃肠道症状的 ASD 患儿多表现为焦虑、躯体症状和行为异常, 可能与肠道菌群的变化、肠道上皮屏障通透性增加、消化酶活性含量的降低以及免疫功能异常有关^[20]。提示血清 25(OH)D 水平与 ASD 患儿病情严重程度有关, 原因可能是体内 25(OH)D 水平的降低已经失去了诱导神经元分化和成熟的能力, 还会使神经元细胞抗氧化和抗炎反应减弱^[12], 导致神经元鞘膜组织细胞损伤^[22], 影响神经元细胞兴奋传递的完整性, 从而影响神经电冲动的传递, 导致病情进展。

本研究发现, ASD 患儿血清 25(OH)D 水平与 CARS 评分呈负相关。Mostafa 等^[23]报告也发现, 25(OH)D 水平与自闭症评分量表上的严重程度呈反比。Gong 等^[10]指出, 孤独症儿童血清 25(OH)D 水平低于正常儿童, 循环血清 25(OH)D 水平与 ASD 严重程度呈负相关。说明体内 25(OH)D 水平与 ASD 患儿病情程度呈负相关^[24], 血清 25(OH)D 水平越低, ASD 患儿临床症状严重程度越高, 因此可将血清 25(OH)D 水平作为 ASD 患儿病情严重程度的参考指标、孤独症患儿定期检查项目, 辅助临床。本研究是一项横断面研究, 如果要确定维生素 D 缺乏是否是 ASD 的风险因素, 以及补充维生素 D 是否能改善孤独症症状, 还需要进一步的队列研究证实。另外, 基于实际情况, 本研究病例与对照的选择并非完全匹配, 存在一定混杂因素, 是本实验的不足之处, 在今后实验设计中将尽量在样本量足够的基础上减少混杂偏倚, 兼顾两者。

4 参考文献

[1] 方玲玲, 高慧, 吴德, 等. 孤独症谱系障碍的发育神经生物学研究进展[J]. 中国康复医学杂志, 2020, 35(5): 613-617.

[2] FOMBONNE E. Epidemiology of pervasive developmental disorders [J]. *Pediatr Res*, 2009, 65(6): 591-598.

[3] FERNELL E, BARNEVIK-OLSSON M, BAGENHOLM G, et al. Serum levels of 25-hydroxyvitamin D in mothers of swedish and of somali origin who have children with and without autism [J]. *Acta Paediatr*, 2010, 99(5): 743-747.

[4] DUAN X Y, JIA F Y, JIANG H Y. Relationship between vitamin D and autism spectrum disorder [J]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*, 2013, 15(8): 698-702.

[5] American Psychiatric Association DSM-Task Force Arlington VA US. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5 (5th ed.) [J]. *Codas*, 2013, 25(2): 191

[6] EAVES R, MILNER B. The criterion-related validity of the childhood autism rating scale and the autism behavior checklist [J]. *J Abnorm Child Psychol*, 1993, 21(5): 481-491.

[7] 杨慧, 闫思雨, 曹曹华, 等. 某高校大学新生维生素 D 营养状况 [J]. *中国学校卫生*, 2019, 40(1): 119-121.

[8] 钟霞, 李维君, 刘美华, 等. 2 种儿童孤独症行为评定量表的临床应用比较 [J]. *南昌大学学报 (医学版)*, 2012, 52(7): 81-83.

[9] RELLINI E, TORTOLANI D, TRILLO S, et al. Childhood autism rating scale (CARS) and autism behavior checklist (ABC) correspondence and conflicts with DSM-IV criteria in diagnosis of autism [J]. *J Autism Dev Disord*, 2004, 34(6): 703-708.

[10] GONG Z L, LUO C M, WANG L, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels in Chinese children with autism spectrum disorders [J]. *Neuroreport*, 2014, 25(1): 23-27.

[11] 孙彩虹, 邹明扬, 李卓影, 等. 叶酸对孤独症谱系障碍儿童甲基化水平和氧化应激状态的影响 [J]. *中国学校卫生*, 2018, 39(3): 338-342.

[12] 董涵宇, 王冰, 李洪华, 等. 孤独症谱系障碍患儿维生素 D 水平与孤独症核心症状相关性研究 [J]. *中华儿科杂志*, 2017, 55(12): 916-919.

[13] 陈正莉, 莫巧字. 营养相关因素与儿童孤独症关系的研究进展 [J]. *中国儿童保健杂志*, 2008, 16(5): 557-559.

[14] 李诗韵, 金宇, 静进, 等. 孤独症谱系障碍儿童的睡眠行为 [J]. *中国心理卫生杂志*, 2012, 26(6): 471-475.

[15] KONSTANTINOPOULOU S, TAPIA I E. Vitamin D and the lung [J]. *Paediatr Respir Rev*, 2017, 9(24): 39-43.

[16] 刘颖, 翟岩, 郭金和, 等. 早产儿维生素 D 补充效果及骨代谢指标的随访研究 [J]. *中国全科医学*, 2016, 19(7): 790-793.

[17] 南晓琴, 张丽中, 傅葵, 等. 住院新生儿维生素 D 水平及其相关因素 [J]. *中华围产医学杂志*, 2017, 20(9): 684-688.

[18] PENN A H, CARVER L J, HERBERT C A, et al. Breast milk protects against gastrointestinal symptoms in infants at high risk for autism during early development [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2016, 62(2): 317-327.

[19] 寿小婧, 张嵘. 孤独症儿童的饮食问题 [J]. *中国儿童保健杂志*, 2010, 18(10): 779-781.

[20] 张梦想, 王娟. 孤独症谱系障碍与胃肠道疾病研究进展 [J]. *生理科学进展*, 2016, 47(4): 300-304.

[21] 徐宁安, 钟燕, 赵莎, 等. 孤独症谱系障碍患儿维生素 D 水平及其与临床症状关系的研究 [J]. *医学临床研究*, 2017, 34(3): 421-423.

[22] 单玲, 胡晓兰, 王冰, 等. 维生素 D 在孤独症谱系障碍中的作用研究进展 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2016, 18(2): 183-188.

[23] MOSTAFA G A, AL-AYADHI L Y. Reduced serum concentrations of 25-hydroxy vitamin D in children with autism: relation to autoimmunity [J]. *J Neuro Inflammation*, 2012, 17(9): 201.

[24] 马燕, 汪学静, 韩洁, 等. 孤独症谱系障碍患儿血清 25 羟维生素 D 和叶酸水平变化及意义 [J]. *山东医药*, 2019, 59(10): 75-77.