

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.01.019

## 25OH 维生素 D 水平检测与自闭症评定量表(CARS)评分的相关性及预测模型研究\*

梁 希 杨 婷 李 婷 何 雪 周 妍 王 亚<sup>△</sup>

(安徽省儿童医院儿童保健科 安徽 合肥 230051)

**摘要** 目的:探究 25OH 维生素 D(25(OH) D)水平检测与自闭症评定量表(CARS)评分的相关性及其评估自闭症严重程度的价值。方法:选取 2020 年 4 月~2022 年 3 月在我院确诊的自闭症谱系障碍(ASD)患儿 67 例作为 ASD 组,并按照病情严重程度将所有患儿分为轻中度组 46 例,重度组 36 例。另募集来我科就诊无精神病史及家族史的健康查体儿童 93 例作为对照组。对比 ASD 组与对照组、ASD 患儿轻中度组与重度组 25(OH) D 水平差异,分析 ASD 组患儿 25(OH)D 水平的影响因素,比较 ASD 组不同 25(OH)D 水平患儿 CARS 评分差异性,分析 ASD 患儿血清 25(OH)D 水平与 CARS 评分的相关性,并采用 ROC 曲线评估血清 25(OH)D 水平预估 ASD 严重程度的效能。结果:ASD 组患儿血清 25(OH) D 水平显著低于对照组( $P<0.05$ )。相较于轻中度组,重度孤独症组患儿血清 25(OH) D 水平显著降低( $P<0.05$ )。25(OH) D 异常组患儿中母乳喂养、偏食及腹泻发生率显著高于 25(OH) D 正常组( $P<0.05$ )。25(OH) D 异常组患儿中 CARS 评分中的人际关系、模仿、情感反应、肢体动作、使用物体、对变化的适应、视觉反应、听觉反应及总分显著高于 25(OH) D 正常组( $P<0.05$ )。CARS 总分与血清 25(OH)D 水平的成负相关性( $r=-0.367$ ,  $P=0.004$ )。血清 25(OH)D 水平预估 ASD 严重程度的 AUC 为 0.716,敏感度为 72.48%,特异度为 78.65%。结论:血清 25(OH)D 在 ASD 患儿中成低表达,而且不同严重程度患儿血清 25(OH)D 差异表达,而且血清 25(OH)D 水平与 CARS 总分成负相关性,其作为评估 ASD 严重程度的生物标志物具有一定价值。

**关键词:** 25(OH)D; ASD; CARS; 预测价值

**中图分类号:** R749 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2023)01-98-05

## Study on the Correlation and Prediction Model between 25oh Vitamin D Level and Autism Rating Scale (CARS)\*

LIANG Xi, YANG Ting, LI Ting, HE Xue, ZHOU Yan, WANG Ya<sup>△</sup>

(Department of Child Health Care, Anhui Children's Hospital, Hefei, Anhui, 230051, China)

**ABSTRACT Objective:** To explore the correlation between the level of 25oh vitamin D (25 (OH) d) and the score of Autism Rating Scale (cars) and its value in assessing the severity of autism. **Methods:** 67 children with autism spectrum disorder (ASD) diagnosed in our hospital from April 2020 to March 2022 were selected as ASD group, and all children were divided into mild to moderate group (46 cases) and severe group (36 cases) according to the severity of the disease. In addition, 93 healthy children without mental history and family history were recruited as the control group. To compare the difference of 25 (OH) d level between ASD group and control group, mild to moderate ASD group and severe ASD group, analyze the influencing factors of 25 (OH) d level of children in ASD group, compare the difference of cars score of children with different 25 (OH) d levels in ASD group, analyze the correlation between serum 25 (OH) d level and cars score of children with ASD, and evaluate the efficacy of serum 25 (OH) d level in predicting the severity of ASD by ROC curve. **Results:** The level of serum 25 (OH) d in ASD group was significantly lower than that in control group ( $P<0.05$ ). The serum 25 (OH) d level in severe autism group was significantly lower than that in mild and moderate autism group ( $P<0.05$ ). The incidence of breast feeding, partial feeding and diarrhea in 25 (OH) d abnormal group was significantly higher than that in 25 (OH) d normal group ( $P<0.05$ ). In the 25 (OH) d abnormal group, the scores of interpersonal relationship, imitation, emotional response, limb movement, use of objects, adaptation to changes, visual response, auditory response and total scores in the cars score were significantly higher than those in the 25 (OH) d normal group ( $P<0.05$ ). The total score of cars was negatively correlated with serum 25 (OH) d level ( $r=-0.367$ ,  $P=0.004$ ). The AUC of serum 25 (OH) d level to predict the severity of ASD was 0.716, the sensitivity was 72.48%, and the specificity was 78.65%. **Conclusion:** The expression of serum 25 (OH) d is low in children with ASD, and the expression of serum 25 (OH) d is different in children with different severity. Moreover, the level of serum 25 (OH) d is negatively correlated with the total score of cars. It has a certain value as a biomarker to evaluate the severity of ASD.

\* 基金项目:安徽省 2021 年度卫生健康委科研项目(AHWJ2021b101);安徽医科大学校科研基金(2020xkj077)

作者简介:梁希(1987-),女,本科,主治医师,研究方向:儿童营养方向,E-mail: Liangxi2643@163.com

△ 通讯作者:王亚(1981-),女,本科,副主任医师,研究方向:儿童心理行为,E-mail: 22891588@qq.com

(收稿日期:2022-04-28 接受日期:2022-05-24)

**Key words:** 25 (OH)D; ASD; CARS; Predictive value

**Chinese Library Classification(CLC):** R749 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2023)01-98-05

## 前言

自闭症谱系障碍(autism spectrum disorder, ASD)是一种神经发育障碍,可导致严重的社会行为困难,主要表现为社会交往和互动障碍及重复的、刻板的行为。近年来,自闭症的患病率逐年上升,已从一种罕见病发展为儿童发育障碍中的高发疾病。ASD的发病机制被认为是遗传和环境因素的相互作用<sup>[1]</sup>。越来越多的证据表明,怀孕和儿童早期缺乏维生素D会导致ASD的发生。维生素D是人体必需的营养素,维生素D3通过7-脱氢胆固醇于UVB辐射反应下在皮肤中合成<sup>[2]</sup>。研究表明,维生素D干预可以显著改善ASD的症状<sup>[3]</sup>,但其潜在机制仍不清楚。所以,探索维生素D(25(OH)D)对ASD的神经保护机制是当前基础和临床研究人员的研究热点,对于临床推广和优化维生素D治疗ASD具有重要意义。本研究进一步阐明25(OH)D与ASD及严重程度之间的关系,以及明确25OH维生素D水平检测在辅助评估自闭症谱系障碍严重程度的价值。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2020年4月~2022年3月在我院确诊的ASD患儿67例作为ASD组,并按照病情严重程度将所有患儿分为轻中度组46例,重度组36例;其中男性43例,女性39例,平均年龄( $4.79 \pm 0.67$ )岁。

纳入标准:(1)均符合第5版《精神疾病诊断与统计手册》中关于孤独症的诊断标准;(2)初诊确诊;(3)年龄 $\leq 12$ 岁;(4)患儿家属已同意并签订知情同意书;(5)向医院提出申请并获批准。

排除标准:(1)诊断未明确者;(2)患有其他精神障碍疾病者;(3)心肝肾等脏器功能异常者;(4)头部外伤或癫痫发作史患者;(5)合并恶性肿瘤及严重免疫疾病患者。

另募集来我科就诊无精神病史及家族史的健康查体儿童93例作为对照组,其中男性48例,女性45例,平均年龄( $4.82 \pm 0.76$ )岁。两组实验对象在一般资料方面差异无显著性( $P > 0.05$ )。

### 1.2 方法

实验组于门诊就诊次日,对照组于健康查体时分别采集空腹静脉血,静置后放入离心机(浙江浙风科技有限公司生产)以 $3000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心10 min,分离血清,最后放入 $-20^\circ\text{C}$ 冰箱(北京福意联医疗设备公司生产)保存。

### 1.3 观察指标

(1)血清25(OH)D水平测定 采用高效液相色谱-串联质谱分析法(TripleTOF系统及其配套试剂)检测两组受试者血清25(OH)D水平。

(2)病情评估 采用自闭症评定量表(Childhood Autism Rating Scale, CARS)评估自闭症患儿的病情严重程度,CARS共分为15个项目,分别为与他人的关系、模仿、情绪反应、肢体动作、使用物体、对变化的适应、视觉反应、听觉反应、近距离感觉反应、焦虑反应、言语交流、非言语交流、活动水平、智力功能、总体印象,每个项目依据严重程度设置为1-4分,其中1分表示正常的年龄行为,4分表示严重偏离相应年龄段的行为。15项总分合计15-60分,其中 $< 30$ 分为非孤独症,30-36分为轻中度孤独症,而 $> 36$ 分为重度孤独症。本项目由2位专业精神科医师对每位孤独症患儿进行评估,当分值不一致时,重新测评,直至结果一致。

### 1.4 统计学方法

本研究数据均采用SPSS20.0软件包进行统计学数据分析,计量资料比较采用( $\bar{x} \pm s$ )表示,血清25(OH)D呈正态分布或方差齐时,组间比较采用t检验;计数资料均采用百分比表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验。采用Pearson线性相关分析各因子水平变化的相关性。采用ROC曲线分析血清25(OH)D水平预估ASD严重程度的效能。统计所得结果以 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组受试者血清25(OH)D水平比较

ASD组患儿血清25(OH)D水平显著低于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表1。

表1 两组血清25(OH)D水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of serum 25 (OH) d levels between the two groups( $\bar{x} \pm s$ )

| Groups        | n  | 25(OH) D(ng/mL)   | t     | P         |
|---------------|----|-------------------|-------|-----------|
| ASD group     | 82 | $27.58 \pm 11.32$ | 8.761 | $< 0.001$ |
| Control group | 93 | $46.84 \pm 16.83$ |       |           |

### 2.2 不同严重程度孤独症患儿血清25(OH)D水平比较

相较于轻中度组,重度孤独症组患儿血清25(OH)D水平显著降低,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表2。

### 2.3 ASD组患儿25(OH)D水平的影响因素分析

依据25(OH)D水平将ASD儿童分为异常组( $< 30 \text{ ng/mL}$ )

和正常组( $\geq 30 \text{ ng/mL}$ ),对比两组ASD儿童临床指标差异,发现25(OH)D异常组患儿中母乳喂养、偏食及腹泻发生率显著高于25(OH)D正常组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表3。

### 2.4 ASD组不同25(OH)D水平患儿CARS评分差异性分析

25(OH)D异常组患儿中CARS评分中的人际关系、模仿、

情感反应、肢体动作、使用物体、对变化的适应、视觉反应、听觉 (P<0.05)。其他各项评分两组间无统计学差异(P>0.05)。见表4。反应及总分显著高于 25(OH) D 正常组,差异具有统计学意义

表 2 不同程度孤独症患儿血清 25(OH) D 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of serum 25 (OH) d levels in children with different degrees of autism( $\bar{x} \pm s$ )

| Groups        | n  | 25(OH) D( ng/mL) | t     | P      |
|---------------|----|------------------|-------|--------|
| ASD group     | 46 | 31.65± 12.47     | 3.804 | <0.001 |
| Control group | 36 | 22.38± 8.61      |       |        |

表 3 ASD 组患儿 25(OH)D 水平的影响因素分析(n)

Table 3 Analysis of influencing factors on 25 (OH) d level of children in ASD group( n)

| Groups        | n  | Caesarean section | Premature delivery | Breast feeding | Sleep disorder | Partial feeding | Diarrhea |
|---------------|----|-------------------|--------------------|----------------|----------------|-----------------|----------|
| ASD group     | 34 | 18                | 3                  | 31             | 10             | 10              | 4        |
| control group | 48 | 30                | 5                  | 35             | 15             | 25              | 15       |
| $\chi^2$      |    | 0.749             | 0.057              | 4.225          | 0.031          | 4.181           | 4.244    |
| P             |    | 0.386             | 0.810              | 0.039          | 0.858          | 0.040           | 0.039    |

## 2.5 ASD 患儿血清 25(OH)D 水平与 CARS 评分的相关性分析

采用 Pearson 线性相关分析 ASD 患儿 CARS 评分各项评分及总分与血清 25(OH)D 水平的相关性,结果显示 ASD 患儿

CARS 评分各项评分与血清 25 (OH)D 水平的相关性无统计学意义,而 CARS 总分与血清 25 (OH)D 水平的成负相关性( $r=-0.367, P=0.004$ )。

表 4 ASD 组不同 25(OH)D 水平患儿 CARS 评分差异性分析( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Difference analysis of cars scores of children with different 25 (OH) d levels in ASD group( $\bar{x} \pm s$ )

| Groups        | n  | Interpersonal relationship | Imitation  | Emotional response | Body movements | Use of objects | Adaptation to change |
|---------------|----|----------------------------|------------|--------------------|----------------|----------------|----------------------|
| ASD group     | 34 | 2.38± 1.24                 | 2.27± 1.18 | 1.65± 0.85         | 1.58± 0.76     | 1.04± 0.73     | 1.86± 1.11           |
| Control group | 48 | 3.14± 1.32                 | 3.08± 1.41 | 2.46± 0.97         | 2.47± 1.32     | 1.49± 0.85     | 2.45± 1.36           |
| t             |    | 2.661                      | 2.822      | 4.007              | 3.855          | 2.567          | 2.084                |
| P             |    | 0.007                      | 0.005      | 0.001              | 0.001          | 0.010          | 0.040                |

  

| Groups        | n  | Visual response | Auditory response | Proximity sensory response | Anxiety response | Verbal communication |
|---------------|----|-----------------|-------------------|----------------------------|------------------|----------------------|
| ASD group     | 34 | 2.27± 1.41      | 1.49± 0.73        | 2.24± 1.34                 | 2.54± 1.23       | 2.67± 1.36           |
| Control group | 48 | 2.96± 1.54      | 2.16± 1.26        | 2.37± 1.28                 | 2.67± 1.36       | 2.82± 1.42           |
| t             |    | 2.069           | 2.784             | 0.444                      | 0.443            | 0.479                |
| P             |    | 0.041           | 0.007             | 0.658                      | 0.658            | 0.632                |

  

| Groups        | n  | Nonverbal communication | Activity level | Intellectual function | Overall impression | Total score |
|---------------|----|-------------------------|----------------|-----------------------|--------------------|-------------|
| ASD group     | 34 | 2.16± 1.17              | 1.93± 0.96     | 2.64± 1.07            | 2.70± 1.46         | 34.68± 2.84 |
| control group | 48 | 2.28± 1.34              | 2.06± 1.07     | 2.78± 1.32            | 3.41± 1.52         | 36.54± 2.96 |
| t             |    | 0.420                   | 0.565          | 0.510                 | 2.117              | 2.850       |
| P             |    | 0.675                   | 0.573          | 0.611                 | 0.037              | 0.006       |

## 2.6 血清 25(OH)D 水平预估 ASD 严重程度的效能

以轻中度组为参照,以重度组为目标对象,进行 ROC 曲线分析,血清 25 (OH)D 水平预估 ASD 严重程度的 AUC 为 0.716,敏感度为 72.48%,特异度为 78.65%。见表 5。

## 3 讨论

多条证据表明 ASD 涉及失调的 5- 羟色胺能、催产素能和多巴胺能等神经递质系统<sup>[4]</sup>。这些系统在神经传递、大脑成熟、

表 5 血清 25(OH)D 水平预估 ASD 严重程度的效能  
Table 5 Efficacy of serum 25 (OH) d level in predicting ASD severity

| Index   | AUC   | 95%CI       | Sensitivity | Specificity |
|---------|-------|-------------|-------------|-------------|
| 25(OH)D | 0.716 | 0.608-0.803 | 72.48%      | 78.65%      |

皮质组织及社交和重复行为中发挥关键作用。维生素 D 相关的神经递质调节学习、记忆和情绪。大脑中抑制性神经递质  $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)的缺乏与 ASD 相关。研究发现,长期用维生素 D 治疗啮齿动物,可以促进脑组织中 GABA 的合成<sup>[5]</sup>。维生素 D 影响多巴胺的合成和代谢以及神经胶质细胞系衍生的神经生长因子 (GDNF)的表达。GDNF 对多巴胺能神经元的存活至关重要,维生素 D 的缺乏可能与多巴胺信号转导有关<sup>[6]</sup>。据报道,自闭症谱系障碍患者的大脑和血脑屏障外组织中血浆催产素水平较低和血清素浓度异常<sup>[7]</sup>。研究表明,ASD 患者大脑中的 5-HT 浓度较低,而外周血中的 5-HT 浓度较高<sup>[8]</sup>。维生素 D 可以增加参与多巴胺合成的酪氨酸羟化酶的表达;维生素 D 还可以增加色氨酸羟化酶 2 的转录,从而促进 5-HT 合成酶的合成。5-HT 是一种单胺类神经递质,在社会决策中对调节情绪具有重要作用。同时,适量的维生素 D 可以抑制外周组织中色氨酸羟化酶 1 的转录,从而解释了自闭症患者外周血清素升高而中枢血清素降低的原因<sup>[9]</sup>。

免疫激活可能是 ASD 的危险因素。缺乏维生素 D 可能会改变 ASD 患者的免疫反应,而维生素 D 可能会预防由免疫激活引起的 ASD 相关行为障碍。研究表明,ASD 患者的自身免疫标志物水平较高,如抗核抗体、抗神经节苷脂 M1 抗体、抗 MPB 自身抗体和抗核小体特异性抗体。而这些标志物的水平与 ASD 的严重程度呈显著正相关<sup>[10]</sup>。维生素 D 通过辅助 T 细胞和 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> 发挥免疫调节作用调节性 T 细胞和调节性 T 细胞通过抑制 Th17 细胞来预防自身免疫。补充维生素 D 可以增加体内调节性 T 细胞的比例,上调树突状细胞的产生,上调白细胞介素(IL)-10,从而降低自身免疫攻击的强度,抑制对组织的损伤。免疫细胞,并降低自身免疫性疾病的严重程度<sup>[11]</sup>。研究发现 70% 的 ASD 儿童具有较高的抗髓鞘相关糖蛋白 (anti-MAG) 水平,研究表明血清 25(OH)D 水平与抗 MAG 水平呈显著负相关。由于抗 MAG 水平与 ASD 的严重程度相关,这一发现表明,一些 ASD 儿童的 25(OH)D 缺乏可能是促进抗 MAG 水平升高的一个因素,而抗 MAG 可能起到在 ASD 儿童脑损伤中的作用<sup>[12,13]</sup>。维生素 D 还可以改变参与髓鞘形成的相关基因的表达。这些发现表明,维生素 D 在自身抗体产生和 ASD 发病机制中起着至关重要的作用,其方式可能与多发性硬化症和系统性红斑狼疮等其他自身免疫性疾病相似<sup>[14]</sup>。

ASD 是一种炎症相关疾病<sup>[15]</sup>。一些研究认为,维生素 D 具有免疫调节作用,可以增强保护性免疫反应并减少炎症反应<sup>[16]</sup>。维生素 D 对大脑具有不同的抗炎作用,包括减少有害的炎症细胞因子和由氧化剂和毒素引起的神经炎症。ASD 个体的免疫功能异常与维生素 D 缺乏症患者相似,例如炎症细胞因子水平升高<sup>[17]</sup>。有证据表明,患有 ASD 的儿童在不同组织中的促炎细胞因子水平升高,包括 IL-6、肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 和干扰素  $\gamma$ <sup>[18-20]</sup>。当升高时,它与 ASD 的认知障碍密切相关。维生

素 D 代谢物已被证明可减少 IL-6 和 TNF- $\alpha$  的分泌,增强活化 B 细胞中抗炎细胞因子如白细胞介素 10 (IL-10) 的表达,并将树突状细胞导向更具耐受性状态。维生素 D 激素(骨化三醇)的激活通过降低炎症细胞因子水平来保护脑组织<sup>[21]</sup>。

目前,研究表明氧化应激和线粒体功能障碍在 ASD 中普遍存在,氧化应激可能是 ASD 的普遍特征。抗氧化剂尤其是谷胱甘肽是早期神经存活的关键。大脑中氧化应激水平升高会损害或干扰大脑发育并导致类似 ASD 的症状<sup>[22]</sup>。已发现 ASD 儿童血浆中氧化型谷胱甘肽的浓度增加,这些个体的氧化应激浓度同样因 ASD 而增加。维生素 D 具有抗氧化作用,可抑制一氧化氮合酶的合成,上调谷胱甘肽,减少神经胶质细胞活化和神经炎症,在神经保护和神经调节中发挥重要作用<sup>[23]</sup>。也有报道称,维生素 D 可以直接上调某些抗氧化相关基因。现有证据还表明,25(OH)D 浓度与健康成年人群中的谷胱甘肽水平显著正相关<sup>[24]</sup>。因此,认为补充维生素 D 可以降低氧化应激水平,对大脑起到保护作用。

可见 ASD 是遗传与环境共同作用的结果,ASD 发病涉及神经递质系统、免疫激活、炎症反应及氧化应激,而 25(OH)D 广泛参与其中,血清 25(OH)D 水平与 ASD 密切相关<sup>[25-27]</sup>。本研究发现 ASD 组患儿中不同严重程度患儿血清 25 (OH) D 水平显著不同。而且 CARS 总分与血清 25(OH)D 水平的成负相关性( $r=-0.367$ ,  $P=0.004$ )。基于上述研究,通过进行 ROC 曲线分析发现血清 25 (OH)D 水平预估 ASD 严重程度的 AUC 为 0.716,敏感度为 72.48%,特异度为 78.65%,说明血清 25(OH)D 水平可作为评估 ASD 严重程度的生物标志物。

综上所述,血清 25(OH)D 在 ASD 患儿中成低表达,而且不同严重程度患儿血清 25(OH)D 差异表达,而且血清 25(OH)D 水平与 CARS 总分成负相关性,其作为评估 ASD 严重程度的生物标志物具有一定价值。

#### 参 考 文 献 (References)

- [1] Nermin E, Mohammed A H, Adel S, et al. Current Enlightenment About Etiology and Pharmacological Treatment of Autism Spectrum Disorder[J]. Frontiers in Neuroscience, 2018, 12: 304
- [2] Ali Asghar Arastoo, Hesam Khojastehkia, Zahra Rahimi, et al. Evaluation of serum 25-Hydroxy vitamin D levels in children with autism Spectrum disorder[J]. Italian Journal of Pediatrics, 2018, 44(1): 150
- [3] Azzam H, Sayyah H, Youssef S, et al. Autism and vitamin D [J]. Middle East Current Psychiatry, 2015, 22(1): 9-14
- [4] 李康伟, 颜玲, 张才, 等. 海马对慢性应激模型小鼠抑郁行为及神经递质含量的影响[J]. 广东海洋大学学报, 2018, 38(006): 76-82
- [5] Wouter G Staal, Mariken de Krom, Maretha V de Jonge. Brief Report: The Dopamine-3-Receptor Gene (DRD3) is Associated with Specific Repetitive Behavior in Autism Spectrum Disorder (ASD)[J]. Journal of Autism & Developmental Disorders, 2012, 42(5): 885-888
- [6] Pertile R, Cui X, Hammond L, et al. Vitamin D regulation of GDNF/Ret signaling in dopaminergic neurons [J]. Faseb Journal,

- 2018, 32(2): 819-828
- [7] Garbarino VR, Gilman TL, Daws LC, et al. Extreme enhancement or depletion of serotonin transporter function and serotonin availability in autism spectrum disorder[J]. *Pharmacol Res*, 2019, 140: 85-99
- [8] Chakraborti B, Verma D, Guhathakurta S, et al. Gender-Specific Effect of 5-HT and 5-HIAA on Threshold Level of Behavioral Symptoms and Sex-Bias in Prevalence of Autism Spectrum Disorder [J]. *Front Neurosci*, 2020, 13: 1375
- [9] Patrick R P, Ames B N. Vitamin D hormone regulates serotonin synthesis. Part 1: relevance for autism [J]. *Faseb Journal*, 2014, 28(6): 2398-2413
- [10] Wang T, Shan L, Du L, et al. Serum concentration of 25-hydroxyvitamin D in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis [J]. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 2016, 25(4): 341-350
- [11] Bent S, Ailarov A, Dang K T, et al. Open-Label Trial of Vitamin D3 Supplementation in Children with Autism Spectrum Disorder [J]. *Journal of Alternative & Complementary Medicine*, 2017, 23(5): 394-395
- [12] Abou-Donia MB, Suliman HB, Siniscalco D, et al. De novo Blood Biomarkers in Autism: Autoantibodies against Neuronal and Glial Proteins[J]. *Behav Sci (Basel)*, 2019, 9(5): 47
- [13] Hughes HK, Mills Ko E, Rose D, et al. Immune Dysfunction and Autoimmunity as Pathological Mechanisms in Autism Spectrum Disorders[J]. *Front Cell Neurosci*, 2018, 13(12): 405
- [14] Biswas S, Kanwal B, Jeet C, et al. Fok-I, Bsm-I, and Taq-I Variants of Vitamin D Receptor Polymorphism in the Development of Autism Spectrum Disorder: A Literature Review [J]. *Cureus*, 2018, 10(8): e3228
- [15] Basheer S, Natarajan A, Van Amelsvoort T, et al. Vitamin D status of children with Autism Spectrum Disorder: Case-control study from India[J]. *Asian Journal of Psychiatry*, 2017, 30: 200
- [16] El-Sharkawy A, Malki A. Vitamin D Signaling in Inflammation and Cancer: Molecular Mechanisms and Therapeutic Implications [J]. *Molecules*, 2020, 25(14): 3219
- [17] Mazahery H, Camargo CA Jr, Conlon C, et al. Vitamin D and Autism Spectrum Disorder: A Literature Review[J]. *Nutrients*, 2016, 8(4): 236
- [18] Guloksuz SA, Abali O, Aktas Cetin E, et al. Elevated plasma concentrations of S100 calcium-binding protein B and tumor necrosis factor alpha in children with autism spectrum disorders [J]. *Braz J Psychiatry*, 2017, 39(3): 195-200
- [19] Ghaffari MA, Mousavinejad E, Riahi F, et al. Increased Serum Levels of Tumor Necrosis Factor-Alpha, Resistin, and Visfatin in the Children with Autism Spectrum Disorders: A Case-Control Study[J]. *Neurol Res Int*, 2016, 9060751
- [20] Zhao H, Zhang H, Liu S, et al. Association of Peripheral Blood Levels of Cytokines With Autism Spectrum Disorder: A Meta-Analysis [J]. *Front Psychiatry*, 2021, 12: 670200
- [21] M Hamza, S Halayem, R Mrad, et al. Epigenetics' implication in autism spectrum disorders: A review [J]. *Lencephale*, 2017, 43(4): 374-381
- [22] Jia F, Shan L, Wang B, et al. Bench to bedside review: Possible role of vitamin D in autism spectrum disorder [J]. *PSYCHIATRY RESEARCH*, 2018, 260: 360-365
- [23] Deluca H F. Vitamin D: Historical Overview [J]. *Vitamins & Hormones*, 2016, 100: 1
- [24] Peng J, Zhan Y, Liu Y, et al. Plasma VDBP, 25(OH)D, and GSH levels predict surgical outcome in patients with cervical spondylotic myelopathy[J]. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, 2019, 35
- [25] 冯晓薇, 张文, 刘军成, 等. 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[J]. *中国学校卫生*, 2020, 41(10): 4
- [26] 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): 4
- [27] 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(10): 3

## • 重要信息 •

### 《现代生物医学进展》2023 年封面设计说明

未来医学的发展,将取决于多学科领域的综合研究与分析,新兴前沿多学科交叉综合,将极大促进医学的进步,为人类战胜疾病,解开人体奥秘做出巨大贡献。因此,刊物新封面采用了一个抽象的现代生物医学实验图,寓意着现代生物医学进展是一个不断探索摸索前进的过程。