

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021>.

## 孤独谱系障碍营养补充治疗的研究进展

范瑜瑶 综述 仰曙芬 审校

(哈尔滨医科大学附属第二医院儿科, 哈尔滨 150081)

**[摘要]** 孤独谱系障碍(autism spectrum disorder, ASD)是病因复杂的神经发育障碍疾病,患病率逐年增多,成为严重的公共卫生问题。一些营养素可能与ASD发生发展有关,部分营养素缺乏成为ASD发病的潜在危险因素之一,因此,营养补充治疗ASD受到关注。二十二碳六烯酸和二十五碳烯酸、维生素A、维生素B12和叶酸、锌、铁等营养素对脑发育和整个生命周期极为重要,由于ASD的发病机制为环境因素与基因相互作用,且ASD具有较明显的异质性,故这些营养素的缺乏或许是发病的关键因素之一,并能够加重ASD的核心症状。另外,益生菌通过脑-肠轴调节脑功能,若调节失衡可能会导致中枢神经系统疾病。

**[关键词]** 孤独谱系障碍;二十二碳六烯酸和二十碳五烯酸;益生菌;维生素A;维生素B12和叶酸;锌和铁

## Research progress in nutritional supplement therapy for autism spectrum disorders

FAN Yuyao, YANG Shufen

(Department of Pediatrics, Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150081, China)

**Abstract** Autism spectrum disorder (ASD) is a neurodevelopmental disorder with complex etiology. The prevalence of ASD is increasing year by year. It has become a serious public health problem. Some nutrients may be related to the occurrence and development of ASD, and some nutrient deficiency has become one of the potential risk factors of ASD. Therefore, nutritional supplement therapy for ASD has attracted much attention. Docosahexaenoic acid and pentadecenoic acid, vitamin A, vitamin B12, folic acid, zinc, iron and other nutrients are extremely important for brain development and the entire life cycle. The pathogenesis of ASD is the interaction of environmental factors and genes. And ASD has obvious heterogeneity, so the lack of these nutrients may be one of the key factors of the disease, and can aggravate the core symptoms of ASD. In addition, probiotics regulate brain function through the brain-gut axis. If the adjustment is unbalanced, it may cause central nervous system diseases.

**Keywords** autism spectrum disorder; docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid; probiotics; vitamin A; vitamin B12 and folic acid; zinc and iron

收稿日期 (Date of reception): 2020-09-10

通信作者 (Corresponding author): 仰曙芬, Email: yangshufen56@sina.com

孤独谱系障碍(autism spectrum disorder, ASD)被广泛认为是一种复杂的多因素相互作用的神经发育疾病, 基因、环境与免疫因素被认为是与发病相关联的主要因素。ASD主要表现为: 社会沟通和互动障碍, 限制性、重复性行为, 兴趣活动受限, 感觉低敏和/或高敏等, 症状可持续终身<sup>[1]</sup>。在过去的几十年里, ASD患病率显著上升, 据文献[2]报道, 2015年ASD患病率较2002年增加了78%, 其中男孩患病率是女孩的5倍。2018年, 美国疾病控制和预防中心(centers for disease control and prevention, CDC)相关数据调查<sup>[3]</sup>显示: 每59个美国儿童中就有1个受到ASD的影响。2020年的一篇文献[4]报道称: 目前, 我国ASD的患病率约1%, 与世界ASD患病率相近, ASD的高患病率已然成为严重的公共卫生问题。

文献显示目前治疗ASD的方法有多种: 药物治疗, 行为治疗和营养饮食治疗。药物治疗包括精神兴奋药、非典型抗精神病药和抗抑郁药<sup>[5]</sup>, 这些药物对于控制ASD精神症状和治疗共患病效果明确, 但存在较严重的不良反应。在某种程度上, 药物不良反应会加重ASD儿童胃肠功能障碍, 甚至出现其他新的行为症状。其他药物, 如 $\alpha 2$ 肾上腺素能受体激动剂, 和催产素或加压素受体拮抗剂, 现阶段研究发现这2种药物在治疗ASD方面有积极前景, 但未被广泛使用。就目前而言, 对于ASD儿童是否全部需要接受药物治疗尚无统一结论<sup>[6]</sup>。行为疗法包括音乐疗法、认知行为疗法和社会行为疗法等, 目前研究<sup>[5]</sup>表明: 行为疗法对于ASD儿童在社交互动和社会交流方面的结论是积极的, 但对于其他症状的改善还需要进一步研究确认。因ASD儿童存在能量摄入减少, 胃肠功能障碍, 消化吸收不良等问题, 所以其营养不良的风险增加<sup>[7]</sup>。国内有报道<sup>[8]</sup>称: ASD儿童营养素, 如维生素A、维生素D、维生素B12和叶酸、铁摄入较健康儿童减少。同时, 国外的一项研究<sup>[9]</sup>发现: 在ASD人群中使用维生素(维生素A, C, D, B6, B12, E, K)、矿物质(锌、铁、镁、硒)和益生菌营养补充治疗能改善其认知功能, 减轻胃肠道炎症反应, 缓解睡眠障碍。因ASD发病机制尚未明确, 目前尚无一种普遍有效的方法治疗所有患ASD的人, 不同研究对于不同的治疗方法显示出不同的结论, 不同研究采用相同的方法治疗ASD也存在结果差异, 本综述就目前研究现状选择二十二碳六烯酸(docosahexaenoic acid, DHA)和二十碳五烯酸(eicosapentaenoic acid, EPA)、益生菌、维生素A、维生素B12和叶酸、锌、铁这些营养物质对

ASD营养补充治疗进行相关综述, 为辅助临床治疗ASD患儿提供帮助。

## 1 DHA和EPA在ASD营养补充治疗中的作用

DHA和EPA参与众多神经发育过程, 如诱导神经发生, 促进突触传递, 参与髓鞘形成, 调节信号转导及突触可塑性, 发挥膜受体功能, 调节基因表达, 维持神经元细胞膜稳定, 减轻炎症损伤, 是维持大脑结构和功能所必需的营养素之一, 在整个生命周期中发挥积极作用<sup>[10]</sup>。国外文献[11-12]显示: DHA的缺乏及其与其他脂肪酸比率失衡是精神分裂症、双相情感障碍、ASD等疾病发生的危险因素之一<sup>[11]</sup>, 较高的DHA摄入可降低ASD等神经发育障碍疾病的发生风险<sup>[12]</sup>。

最早进行补充DHA治疗ASD的Amminge团队<sup>[13]</sup>给予13名5~17岁ASD患儿每日补充0.84 g DHA + 0.7 g EPA, 口服6周补充剂后, 评估者发现患儿在多动、刻板行为方面有明显改善。Yui等<sup>[14]</sup>设计的小型双盲随机对照试验发现: 6名ASD患儿接受DHA+EPA治疗6周后, 患儿在感觉、行为、情绪等方面较前好转。2017年, Parellada等<sup>[15]</sup>在68名学龄儿童和青春期儿童随机试验中发现: 每日分别给予学龄儿童DHA 962 mg和青少年儿童DHA 1 155 mg 8周后, 患儿在社会动机和社会沟通方面较对照组显著改善。2017年, 国外一项荟萃分析<sup>[16]</sup>显示: ASD患儿血清DHA和EPA水平低于健康儿童, 接受DHA+EPA补充治疗后, 患儿在社会交往, 重复性/限制性行为和兴趣方面有明显改善。2019年, 新西兰的一项研究<sup>[17]</sup>发现: 29名ASD患儿每日食用DHA 722 mg, 补充12个月后, 与安慰剂组相比, 试验组患儿的社会沟通、认知及感觉等核心症状改善较前好转。另外, 该研究<sup>[18]</sup>还发现: ASD患儿在补充DHA后, 其多动、嗜睡症状有所缓解。从Fraguas等<sup>[19]</sup>对ASD饮食干预荟萃分析中可知: 补充DHA对治疗刻板印象、限制性和重复性行为、改善语言和社会缺陷是有益处的。

然而, 一些研究显示与上述结论相反的结果。Politi等<sup>[20]</sup>研究发现: 19名重度ASD患儿6周内每天服用DHA 0.3 g, 6周后重新评估发现, 患儿在行为方面无任何改变。Voigt等<sup>[21]</sup>的研究报告显示: 48名ASD儿童每日口服DHA 200 mg, 6个月后再次评估发现, 其核心症状无任何变化。

上述研究因样本量大小不同, 补充剂量不统一, 入组标准的差别, 统计方法和评估结果的工具差异等因素影响而得出截然不同的结论; 此

外,若ASD患儿存在共患病,补充治疗的效果可能也会随着共患病症状的存在而发生变化,不能根据现有的结论明确DHA+EPA对治疗ASD的利弊,还需大规模深入研究。

## 2 益生菌在ASD营养补充治疗中的作用

近年来,大量研究阐明了肠道微生物在中枢神经系统、神经内分泌系统和神经免疫系统中发挥关键作用。肠道菌群通过胃肠道和神经系统之间的双向生化通讯(脑-肠轴)调节脑功能,若脑-肠轴发生变化,可能会导致一系列疾病,如自身免疫性疾病和中枢神经系统疾病。从现阶段肠道菌群对大脑功能调节机制的研究中可知,肠道微生物及其代谢产物影响5-羟色胺(5-HT)和 $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)等神经递质的表达。其次,肠道屏障紧密连接的完整性可以改变下丘脑-垂体-肾上腺轴的功能。另外,一些种类的益生菌可调节肠道感觉活动。此外,肠道菌群通过影响黏膜免疫进而改变脑-肠轴肠功能状态。这些机制均可能在ASD的发病中发挥作用<sup>[22]</sup>。

胃肠道疾病是ASD患者多种并发症中最常见的一种。从Kohane等<sup>[23]</sup>对15 000名ASD患者的多病例分析中可知,几乎12%的ASD患者合并有胃肠道疾病。

Romeo等<sup>[24]</sup>给22名~10岁的ASD患儿口服益生菌胶囊(含有 $5 \times 10^9$  CFU/g的嗜酸乳杆菌),2次/d,2个月后评估发现:这些患儿在专注力和遵循指示方面较前改善明显,但是在与他人眼神交流等行为反应方面无改善。另一项随机双盲对照试验<sup>[25]</sup>将3~16岁的ASD儿童随机分为对照组和试验组,试验组患儿每日服用 $4.5 \times 10^{10}$  CFU/g植物乳杆菌,6周后发现:试验组患儿的破坏力减弱,焦虑状态得到缓解,社会交往和沟通能力有提升。从Pärtty等<sup>[26]</sup>的一项前瞻性研究中可知:安慰剂组的35名疑似ASD儿童中有6名儿童在13年后被确诊为ASD,而试验组(给予鼠李糖乳酸杆菌)的35名儿童13年后无人被确诊为ASD。该试验表明:鼠李糖乳酸杆菌的早期干预可降低ASD发生风险。目前,肠道菌群如何参与ASD病理生理机制尚不明确,益生菌治疗ASD的效果仍需试验进一步验证,不同种类益生菌对ASD的疗效差异也需明确。此外,早期服用益生菌预防ASD发病仍需进行更多前瞻性试验。

## 3 维生素A在ASD营养补充治疗中的作用

ASD儿童限于食用具有特定口味、质地或特

殊类型的食物<sup>[8]</sup>,因此,部分A患儿存在维生素缺乏<sup>[27]</sup>。2018年的一项研究<sup>[28]</sup>显示:ASD儿童血清维甲酸(retinoic acid, RA)水平明显低于健康对照儿童。缺乏维生素A及其活性代谢产物RA会使RA信号通路转导减弱,影响CD38 mRNA基因表达,降低血清催产素水平,导致孤独症样表现<sup>[29]</sup>。此外,RA信号通路转导减弱可使E3泛素连接酶(ubiquitin-protein ligase E3A, UBE3A)活性亢进,过量的UBE3A可损害突触可塑性和长时程增强,出现学习记忆和认知障碍<sup>[30]</sup>。从目前机制来看,维生素A缺乏(vitamin A deficiency, VAD)与ASD发病相关联,故补充维生素A对治疗ASD是有意义的。同样,一些临床研究<sup>[31-32]</sup>显示:补充维生素A对改善ASD症状是有帮助的。

Guo等<sup>[31]</sup>的一项临床试验发现:33名VAD的ASD患儿单次补充20万U维生素A 6个月后复测血清RA水平发现,ASD患儿血清RA水平显著高于基线水平( $P < 0.001$ );孤独症评定量表(Childhood Autism Rating Scale, CRAS)总分较补充前有提高( $P = 0.0141$ ),患儿的情感反应及感觉能力等较前好转。国内的另一研究<sup>[32]</sup>也支持补充维生素A能够改善ASD症状:试验组的36名VAD患儿持续低剂量补充维生素A(3 022 U/d)6个月后血清RA水平高于对照组,患儿社会反应量表(Social Responsiveness Scale, SRS)得分( $P = 0.0162$ )较对照组明显提高,这表明补充维生素A有益于提升ASD儿童的社会行为和社会交往能力。

然而,有研究<sup>[32]</sup>结果显示:单次大剂量补充维生素A对改善ASD症状无帮助。试验组40名ASD患儿一次口服维生素A 20万U,6个月后患儿SRS、CRAS和孤独症行为量表(Autism Behaviour Checklist, ABC)得分较前无变化,即补充大剂量维生素A对改变ASD儿童的刻板行为、社会沟通等是无效的。同样,从Karhu等<sup>[33]</sup>2019年的一项关于ASD儿童膳食补充剂的纵向研究( $n = 2 288$ )中可知:对于维生素A水平正常的ASD儿童,给予维生素A补充后可致体内出现维生素A水平过高情况,这不仅不能改善ASD儿童的症状,还可影响其生长发育,甚至增加维生素A中毒的风险,故大剂量补充维生素A治疗ASD是不可取的。

现阶段,维生素A和ASD之间联系的机制并不肯定。从目前的研究来看,对VAD的ASD患儿补充维生素A可能有助于自闭症状的改善,但这并不适用于所有ASD患儿。在未来的研究中,需要更大样本量和更长时间来证明维生素A对ASD治疗的有效性,并提供最佳治疗剂量信息。

## 4 维生素B12和叶酸在ASD营养补充治疗中的作用

ASD儿童的诸多代谢过程受损, 细胞甲基化缺失和蛋氨酸转化/转硫代谢途径受损降低了谷胱甘肽水平, 改变了氧化应激状态, 由此增加ASD发生风险。由维生素B12和叶酸转化形成的甲基谷胺(甲基B12)和5-甲基四氢叶酸(5-methyltetrahydrofolate, 5-MTHF)可以为细胞甲基化和蛋氨酸再生提供甲基, 促进甲基化循环, 降低同型半胱氨酸水平, 提高谷胱甘肽水平, 提升抗氧化能力, 降低ASD发生风险, 这为维生素B12和叶酸营养补充治疗ASD提供了理论依据<sup>[34-35]</sup>。

2010年, Bertoglio等<sup>[36]</sup>的一项小型随机对照试验表明: 与安慰剂组比较, 甲基B12补充组的ASD儿童孤独样症状得到缓解。Hendren等<sup>[37]</sup>的另一项随机对照安慰剂试验将57名ASD儿童随机分2组, 试验组每3天皮下注射甲基B12 75 μg/kg, 连续注射8周, 对照组以同样方式注射生理盐水。8周后, 治疗组患儿在刻板行为、限制性活动和多动等方面有所好转。然而, Nguyen<sup>[38]</sup>等提出: 补充维生素B12与认知测试得分无相关性。

同样, 叶酸对ASD的疗效也存在分歧。国外的一项双盲对照试验<sup>[39]</sup>将23名患有ASD和语言障碍的儿童随机分为2组, 试验组接受高剂量叶酸(2 mg/kg/d, 最多50 mg/d), 治疗12周后发现: 与安慰剂组相比, 试验组患儿的言语交流和刻板行为症状有显著改善。Ramaekers等<sup>[40]</sup>的研究发现: 脑脊液中L-5-MTHF水平低的ASD患儿补充叶酸(1 mg/kg/d)治疗后, 其孤独样症状有好转。但是, James等<sup>[41]</sup>的一项开放性试验发现: 接受400 μg叶酸(2次/天)治疗的ASD患儿, 其症状无任何改善。

各研究因样本量、干预治疗剂量等方面的差异显示出不同的结果, 目前也尚无明确结论证实补充维生素B12和叶酸对ASD的肯定疗效, 未来仍需大样本量长期研究进一步评估。

## 5 锌在ASD营养补充治疗中的作用

锌是脑内最常见的金属离子之一, 参与神经发生、神经元迁移和分化的调节, 被认为是认知发展、维持正常神经功能的关键, 大脑对锌缺乏的敏感性增加是某些神经系统疾病发生的危险因素之一<sup>[42-43]</sup>。国外的一项研究结果<sup>[44]</sup>表明: 缺锌增加了ASD的发生率。2019年国外的一项研究<sup>[45]</sup>

发现: 30名3~8岁ASD患儿接受补锌治疗12周后认知运动能力较前增强。同样, 另一项研究<sup>[46]</sup>结果显示: ASD患者补锌治疗后, 其注意力较前提升, 多动症状较前减轻, 触觉敏感性等症状也有所改善。

然而, 国外有文献<sup>[47]</sup>显示: 多数ASD儿童接受补锌治疗可致锌摄入过量, 导致锌铜比率改变, 出现金属中毒现象, 这无益于患儿症状改善和生长发育。目前, 关于补充锌剂治疗ASD尚无统一结论, 不能根据现有的研究结果单纯肯定或否定锌剂的作用。

## 6 铁在ASD营养补充治疗中的作用

铁是儿童发育的基本元素之一, 不仅参与血红蛋白合成、抗氧化及基因修复等重要生理过程, 在中枢神经系统发育中也发挥积极作用。铁摄入不足或缺铁可导致髓鞘和突触形成受损<sup>[48]</sup>, 也可损害单胺类神经系统发育和功能<sup>[49]</sup>。有研究<sup>[50-52]</sup>显示: ASD患儿血清铁水平( $P=0.003$ )显著低于健康对照组<sup>[50-51]</sup>, 缺铁增加了ASD患病风险[优势率(odds ratio, OR)=3.08, 95%置信区间(confidence interval, CI): 1.79~5.28]<sup>[52]</sup>。

有文献<sup>[53]</sup>报道称: ASD儿童存在睡眠障碍, 低水平铁蛋白与睡眠障碍有相关性, 口服铁剂后患儿睡眠障碍得到改善, 睡眠障碍的发生率较前降低。但是其他研究<sup>[54]</sup>结果表明: 补充铁剂对ASD儿童睡眠障碍无效。Belinda等<sup>[54]</sup>2017年的一项荟萃分析显示: 补充铁剂治疗后, ASD患儿睡眠障碍未得到明显改善。

不同试验提供了相互矛盾的疗效结果, 其原因是铁剂干预对睡眠障碍治疗有效可能是针对特定的表型亚组, 而不是针对整个ASD人群。铁代谢失衡在ASD异常脑发育中的潜在病理生理机制尚不完全清楚, 现阶段铁营养补充治疗ASD的疗效, 以及对患儿睡眠障碍的治疗效果仍未形成统一, 需要大型临床对照试验进一步验证。

## 7 小结与展望

从现阶段研究可知, 其他营养物质, 如胆碱, 维生素C, D, E, K, B1, B6, 矿物质镁、硒等均与ASD神经病理有密切联系, 大量试验表明, 补充这些营养物质有助于ASD儿童社会行为, 语言沟通, 刻板行为, 感觉异常, 便秘等症状改善。由于有些研究得出与之相反的结论, 加之ASD病理

生理机制不清楚, 所以目前对于这些营养物质不能给予简单的褒贬评价。

综上所述, 虽然部分研究发现ASD患儿存在DHA和EPA、维生素A、维生素B12和叶酸、锌及铁缺乏, 但这与ASD之间的因果关联尚未得到证实。另外, 由于ASD的异质性和病理生理机制不明确, 营养素对ASD的潜在治疗效果或许仅局限于特定的患者亚型。从目前研究来看, 临床医生和患儿父母在决定是否将服用营养素作为一种安全有效的替代方法来逆转和改善自闭症之前应慎重考虑。未来研究需要更大的样本量和更长的随访时间来证明营养补充治疗在ASD患儿中是否有效, 进一步明确营养补充治疗ASD的局限性, 并提供相应的剂量反应信息。ASD的高患病率会对整个社会及家庭带来沉重的经济负担, 为ASD儿童寻求经济有效且相对适合的治疗方案仍需努力, 营养补充治疗ASD不失为一种积极手段。期望本文能为临床医生在了解ASD儿童饮食基础上采取适当的筛查和预防措施, 给予ASD儿童更有效的个体治疗方案提供帮助。

## 参考文献

1. Masi A, DeMayo MM, Glozier N, et al. An overview of autism spectrum disorder heterogeneity and treatment options[J]. *Neurosci Bull*, 2017, 33(2): 183-193.
2. Ranjan S, Nasser JA. Nutritional status of individuals with autism spectrum disorders: Do we know enough?[J]. *Adv Nutr*, 2015, 6(4): 397-407.
3. Center for Disease Control and Prevention (2018). Data and statistics. Available online: <http://www.cdc.gov/ncbddd/autism/data.html>
4. 夏阳, 仰曙芬. 维生素D在孤独症谱系障碍中作用的研究进展[J]. *中国儿童保健杂志*, 2020, 28(10): 1122-1125.  
XIA Yang, YANG Shufen. Research progress of vitamin D in autism spectrum disorders[J]. *Chinese Journal of Child Health Care*, 2020, 28(10): 1122-1125.
5. Sharma SR, Gonda X, Tarazi FI. Autism spectrum disorder: Classification, diagnosis and therapy[J]. *Pharmacol Ther*, 2018, 190: 91-104.
6. Accordino RE, Kidd C, Politte LC, et al. Psychopharmacological interventions in autism spectrum disorder[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2016;17(7): 937-952.
7. Sharp WG, Postorino V, McCracken CE, et al. Dietary intake, nutrient status, and growth parameters in children with autism spectrum disorder and severe food selectivity: An electronic medical record review[J]. *J Acad Nutr Diet*, 2018, 118(10): 1943-1950.
8. Liu X, Liu J, Xiong X, et al. Correlation between nutrition and symptoms: nutritional survey of children with autism spectrum disorder in Chongqing, China[J]. *Nutrients*, 2016, 8(5): 294.
9. Cekici H, Sanlier N. Current nutritional approaches in managing autism spectrum disorder: A review[J]. *Nutr Neurosci*, 2019, 22(3): 145-155.
10. Schwarzenberg SJ, Georgieff MK; Committee on Nutrition. Advocacy for improving nutrition in the first 1000 days to support childhood development and adult health[J]. *Pediatrics*, 2018, 141(2): e20173716.
11. Schuchardt JP, Huss M, Stauss-Grabo M, et al. Significance of long-chain polyunsaturated fatty acids (PUFAs) for the development and behaviour of children[J]. *Eur J Pediatr*, 2010, 169(2): 149-164.
12. Bozzatello P, Brignolo E, De Grandi E, Bellino S. Supplementation with omega-3 fatty acids in psychiatric disorders: A review of literature data[J]. *J Clin Med*, 2016, 5(8): 67.
13. Amminger GP, Berger GE, Schäfer MR. Omega-3 fatty acids supplementation in children with autism: A double-blind randomized, placebo-controlled pilot study[J]. *Biol Psychiatry*, 2007, 61(4): 551-553.
14. Yui K, Koshiba M, Nakamura S, et al. Effects of large doses of arachidonic acid added to docosahexaenoic acid on social impairment in individuals with autism spectrum disorders: A double-blind, placebo-controlled, randomized trial[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2012, 32(2): 200-206.
15. Parellada M, Llorente C, Calvo R, et al. Randomized trial of omega-3 for autism spectrum disorders: Effect on cell membrane composition and behavior[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2017, 27(12): 1319-1330.
16. Mazahery H, Stonehouse W, Delshad M, et al. Relationship between long chain n-3 polyunsaturated fatty acids and autism spectrum disorder: Systematic review and meta-analysis of case-control and randomised controlled trials[J]. *Nutrients*, 2017, 9(2): 155.
17. Mazahery H, Conlon CA, Beck KL, et al. A randomised-controlled trial of vitamin D and omega-3 long chain polyunsaturated fatty acids in the treatment of core symptoms of autism spectrum disorder in children[J]. *J Autism Dev Disord*, 2019, 49(5): 1778-1794.
18. Cheng YS, Tseng PT, Chen YW, et al. Supplementation of omega 3 fatty acids may improve hyperactivity, lethargy, and stereotypy in children with autism spectrum disorders: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2017, 13: 2531-2543.
19. Fraguas D, Díaz-Caneja CM, Pina-Camacho L, et al. Dietary interventions for autism spectrum disorder: A meta-analysis[J]. *Pediatrics*, 2019, 144(5): e20183218.
20. Politi P, Cena H, Comelli M, et al. Behavioral effects of omega-3 fatty acid supplementation in young adults with severe autism: an open label study[J]. *Arch Med Res*, 2008, 39(7): 682-685.

21. Voigt RG, Mellon MW, Katusic SK, et al. Dietary docosahexaenoic acid supplementation in children with autism[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2014, 58(6): 715-722.
22. Fattorusso A, Di Genova L, Dell'Isola GB, et al. Autism spectrum disorders and the gut microbiota[J]. *Nutrients*, 2019, 11(3): 521.
23. Kohane IS, McMurry A, Weber G, et al. The co-morbidity burden of children and young adults with autism spectrum disorders[J]. *PLoS One*, 2012, 7(4): e33224.
24. Romeo MG, Romeo DM, Trovato L, et al. Role of probiotics in the prevention of the enteric colonization by *Candida* in preterm newborns: Incidence of late-onset sepsis and neurological outcome[J]. *J Perinatol*, 2011, 31(1): 63-69.
25. Parracho H, Gibson GR, Knott FJ, et al. A double-blind, placebo-controlled, crossover-designed probiotic feeding study in children diagnosed with autistic spectrum disorders[J]. *Int J Probiotics Prebiotics* 2010, 5(2): 69-74.
26. Pärtty A, Kalliomäki M, Wacklin P, et al. A possible link between early probiotic intervention and the risk of neuropsychiatric disorders later in childhood: A randomized trial[J]. *Pediatr Res* 2015, 77(6): 823-828.
27. Sweetman DU, Sweetman SM, Annette L, et al. Zinc and vitamin A deficiency in a cohort of children with autism spectrum disorder[J]. *Child Care Health Dev*, 2019, 45(3): 380-386.
28. Zhou W, Li S. Decreased levels of serum retinoic acid in Chinese children with autism spectrum disorder[J]. *Psychiatry Res*, 2018, 269: 469-473.
29. Maes M, Anderson G, Betancort Medina SR, et al. Integrating autism spectrum disorder pathophysiology: Mitochondria, vitamin A, CD38, oxytocin, serotonin and melatonergic alterations in the placenta and gut[J]. *Curr Pharm Des*, 2019, 25(41): 4405-4420.
30. Xu X, Li C, Gao X, et al. Excessive UBE3A dosage impairs retinoic acid signaling and synaptic plasticity in autism spectrum disorders[J]. *Cell Res*, 2018, 28(1): 48-68.
31. Guo M, Zhu J, Yang T, et al. Vitamin A improves the symptoms of autism spectrum disorders and decreases 5-hydroxytryptamine (5-HT): A pilot study[J]. *Brain Res Bull*, 2018, 137: 35-40.
32. 赖茜. 维生素A对孤独症谱系障碍儿童社交功能的影响及可能机制[D]. 重庆医科大学, 2019.
- LAI Qian. Effect of vitamin A on social function of children with autism spectrum disorder and its possible mechanism[D]. Chongqing Medical University, 2019.
33. Karhu E, Zukerman R, Eshraghi RS, et al. Nutritional interventions for autism spectrum disorder[J]. *Nutr Rev*, 2020, 78(7): 515-531.
34. Kalinina EV, Chernov NN, Novichkova MD. Role of glutathione, glutathione transferase, and glutaredoxin in regulation of redox-dependent processes[J]. *Biochemistry (Mosc)*, 2014, 79(13): 1562-1583.
35. James SJ, Melnyk S, Jernigan S, et al. Abnormal transmethylation/transsulfuration metabolism and DNA hypomethylation among parents of children with autism[J]. *J Autism Dev Disord*, 2008, 38(10): 1966-1975.
36. Bertoglio K, Deprey L, Brule N, et al. Pilot study of the effect of methyl B12 treatment on behavioral and biomarker measures in children with autism[J]. *J Altern Complement Med*, 2010, 16(5): 555-560.
37. Hendren RL, James SJ, Widjaja F, et al. Randomized, placebo-controlled trial of methyl B12 for children with autism[J]. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2016, 26(9): 774-783.
38. Nguyen CT, Gracely EJ, Lee BK. Serum folate but not vitamin B-12 concentrations are positively associated with cognitive test scores in children aged 6-16 years[J]. *J Nutr*, 2013, 143(4): 500-504.
39. Frye RE, Slattery J, Delhey L, et al. Folinic acid improves verbal communication in children with autism and language impairment: A randomized double-blind placebo-controlled trial[J]. *Mol Psychiatry*, 2018, 23(2): 247-256.
40. 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.
41. James SJ, Melnyk S, Fuchs G, et al. Efficacy of methylcobalamin and folinic acid treatment on glutathione redox status in children with autism[J]. *Am J Clin Nutr*, 2009, 89(1): 425-430.
42. Vela G, Stark P, Socha M, et al. Zinc in gut-brain interaction in autism and neurological disorders[J]. *Neural Plast*, 2015, 2015: 972791.
43. Crăciun EC, Björklund G, Tinkov AA, et al. Evaluation of whole blood zinc and copper levels in children with autism spectrum disorder[J]. *Metab Brain Dis*, 2016, 31(4): 887-890.
44. Pfaender S, Grabrucker AM. Characterization of biometal profiles in neurological disorders[J]. *Metallomics*, 2014, 6(5): 960-977.
45. Meguid NA, Björklund G, Gebriel OH, et al. The role of zinc supplementation on the metallothionein system in children with autism spectrum disorder[J]. *Acta Neurol Belg*, 2019, 119(4): 577-583.
46. Russo AJ, Devito R. Analysis of copper and zinc plasma concentration and the efficacy of zinc therapy in individuals with Asperger's syndrome, pervasive developmental disorder not otherwise specified (PDD-NOS) and autism[J]. *Biomark Insights*, 2011, 6: 127-133.
47. Stewart PA, Hyman SL, Schmidt BL, et al. Dietary supplementation in children with autism spectrum disorders: Common, insufficient, and excessive[J]. *J Acad Nutr Diet*, 2015, 115(8): 1237-1248.
48. Franco PG, Pasquini LA, Pérez MJ, et al. Paving the way for adequate myelination: The contribution of galectin-3, transferrin and iron[J]. *FEBS Lett*, 2015, 589(22): 3388-3395.
49. Doom JR, Georgieff MK. Striking while the iron is hot: Understanding the biological and neurodevelopmental effects of iron deficiency to

- optimize intervention in early childhood[J]. *Curr Pediatr Rep*, 2014, 2(4): 291-298.
50. Bener A, Khattab AO, Bhugra D, et al. Iron and vitamin D levels among autism spectrum disorders children[J]. *Ann Afr Med*, 2017, 16(4): 186-191.
51. Saghazadeh A, Ahangari N, Hendi K, et al. Status of essential elements in autism spectrum disorder: Systematic review and meta-analysis[J]. *Rev Neurosci*, 2017, 28(7): 783-809.
52. Chen MH, Su TP, Chen YS, et al. Association between psychiatric disorders and iron deficiency anemia among children and adolescents: A nationwide population-based study[J]. *BMC Psychiatry*, 2013, 13: 161.
53. Malow BA, Connolly HV, Weiss SK, et al. The pediatric sleep clinical global impressions scale-A new tool to measure pediatric insomnia in autism spectrum disorders[J]. *J Dev Behav Pediatr*, 2016, 37(5): 370-376.
54. Cuomo BM, Vaz S, Lee EAL, et al. Effectiveness of sleep-based interventions for children with autism spectrum disorder: A meta-synthesis[J]. *Pharmacotherapy*, 2017, 37(5): 555-578.

本文引用: 范瑜瑶, 仰曙芬. 孤独谱系障碍营养补充治疗的研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2021. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.

**Cite this article as:** FAN Yuyao, YANG Shufen. Research progress in nutritional supplement therapy for autism spectrum disorders[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2021. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.