

维生素在孤独症谱系障碍中的作用研究进展

杜春雨¹, 李兴珍^{2*}

¹延安大学延安医学院, 陕西 延安

²延安大学附属医院儿科, 陕西 延安

收稿日期: 2025年7月9日; 录用日期: 2025年8月1日; 发布日期: 2025年8月13日

摘要

孤独症谱系障碍(Autism Spectrum Disorder, ASD)作为一种复杂的以社会沟通和社会互动障碍以及重复刻板行为为主要症状的神经发育障碍性疾病, 其病因和发病机制尚不明确。近年来研究发现, ASD患者体内多种维生素的缺乏, 可能是导致患者认知功能下降和语言功能障碍的重要原因。本文采用PRISMA指南, 系统检索和筛选维生素的基本代谢特点, 维生素A、D、C、E以及维生素B₁、B₂、B₆、B₉、B₁₂缺乏与ASD的关系, 以及补充维生素改善ASD症状等方面的研究, 旨在探讨营养干预措施对提高ASD患儿生活质量的潜在价值, 以期为今后的研究及治疗提供新的思路, 寻找新的作用靶点, 同时为临床实践提供更多的指导, 帮助医生和家长更有效地支持这一特殊群体儿童的健康发展。

关键词

孤独症谱系障碍(ASD), 维生素A, 维生素B, 维生素C, 维生素D, 维生素E

Research Progress on the Role of Vitamins in Autism Spectrum Disorder

Chunyu Du¹, Xingzhen Li^{2*}

¹Yan'an Medical College of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

²Department of Pediatrics, Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an Shaanxi

Received: Jul. 9th, 2025; accepted: Aug. 1st, 2025; published: Aug. 13th, 2025

Abstract

Autism Spectrum Disorder (ASD), as a complex neurodevelopmental disorder with social communication and social interaction disorder and repetitive stereotyped behavior as the main symptoms, its etiology and pathogenesis are not clear. Recent studies have found that the deficiency of multiple vitamins

*通讯作者。

in ASD patients may be an important cause of cognitive decline and language dysfunction in patients. This paper uses the PRISMA guidelines to systematically search for and screen the research on the basic metabolic characteristics of vitamins, as well as the relationship between vitamins A, D, C, E, vitamins B1, B2, B6, B9, B12 deficiency and ASD, and the effects of vitamin supplementation on improving ASD symptoms, aiming to explore the potential value of nutritional interventions to improve the quality of life of children with ASD, in order to provide new ideas for future research and treatment, find new targets, and provide more guidance for clinical practice, to help doctors and parents more effectively support the healthy development of this special group of children.

Keywords

Autism Spectrum Disorder (ASD), Vitamin A, Vitamin B, Vitamin C, Vitamin D, Vitamin E

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

孤独症谱系障碍(Autism Spectrum Disorder, ASD)是一种复杂的以社会沟通和社会互动障碍以及重复刻板行为为主要症状的神经发育障碍性疾病,其病因尚不明确[1]。它不仅涉及孩子们的社交互动模式,还可能与他们的日常行为和感知世界的方式有关。尽管随着国内外专家学者对其认识与研究的不断加深,但其确切的病因以及发病机制尚未明确。近年来,部分研究为我们提供了一些重要线索。其中,尤为引人注目的是维生素和微量元素的代谢紊乱与 ASD 之间存在联系。在一部分基础研究中,我们发现维生素 A、D、B 族维生素(B₁、B₂、B₆、B₉和 B₁₂)和维生素 C、维生素 E,以及其他一些微量元素,在维持神经系统健康中扮演着关键角色。当这些营养素摄入不足时,会导致大脑功能受损,进而影响到患者的认知功能和语言能力。因此,这些营养素的补充对于 ASD 患者来说显得尤为重要。

本文旨在全面综述多种人体必需维生素的代谢特征以及这些维生素缺乏与 ASD 之间的关系,以及通过营养补充改善 ASD 症状的可能性。希望可以从探讨营养干预措施对提高 ASD 患儿生活质量的潜在价值,以期今后的研究及治疗提供新的思路,为药物治疗方案提供新靶点,同时为临床实践提供更多的指导,帮助医生和家长更有效地支持这一特殊群体的健康发展。

2. ASD 的流行病学特点

近年来,ASD 的患病率持续增长,《中国 0~6 岁儿童孤独症谱系障碍筛查患病现状》研究结果指出,中国 0~6 岁 ASD 的患病率为 1.8% (95%CI: 1.7%~2.0%) [2]。根据美国疾病预防控制中心孤独症和发育障碍监测网络发布:截止 2020 年,美国 8 岁儿童中孤独症谱系障碍(Autism Spectrum Disorder, ASD)的患病率高达 1/36,较 2018 年的数据(1/44)增长幅度近 22.38%。研究结果显示,我国患病率虽低于美国,但同样呈现上升趋势,ASD 的高发病率已经成为人们密切关注的危害健康的重大问题之一。因此,开展早期筛查、进行早期诊断以及早期治疗与干预,对个人、家庭和社会都具有重要意义。

3. 检索策略

通过对从多个数据库(PubMed、ScienceDirect、CNKI、Baidu 学术等)检索 2000 年 1 月 1 日至 2024 年 12 月 31 日发表的相关文献。索检词包括“autism spectrum disorder (ASD)”,“vitamin A”,“vitamins

B”, “vitamin C”, “vitamin D”, “vitamin E”, “nutrition intervention”。检索式为: ((autism spectrum disorder [Title/Abstract]) AND (vitamin A [Title/Abstract] OR vitamin B [Title/Abstract] OR vitamin C [Title/Abstract] OR vitamin D [Title/Abstract] OR vitamin E [Title/Abstract]) OR (nutrition intervention [Title/Abstract]))。流程图见图 1。

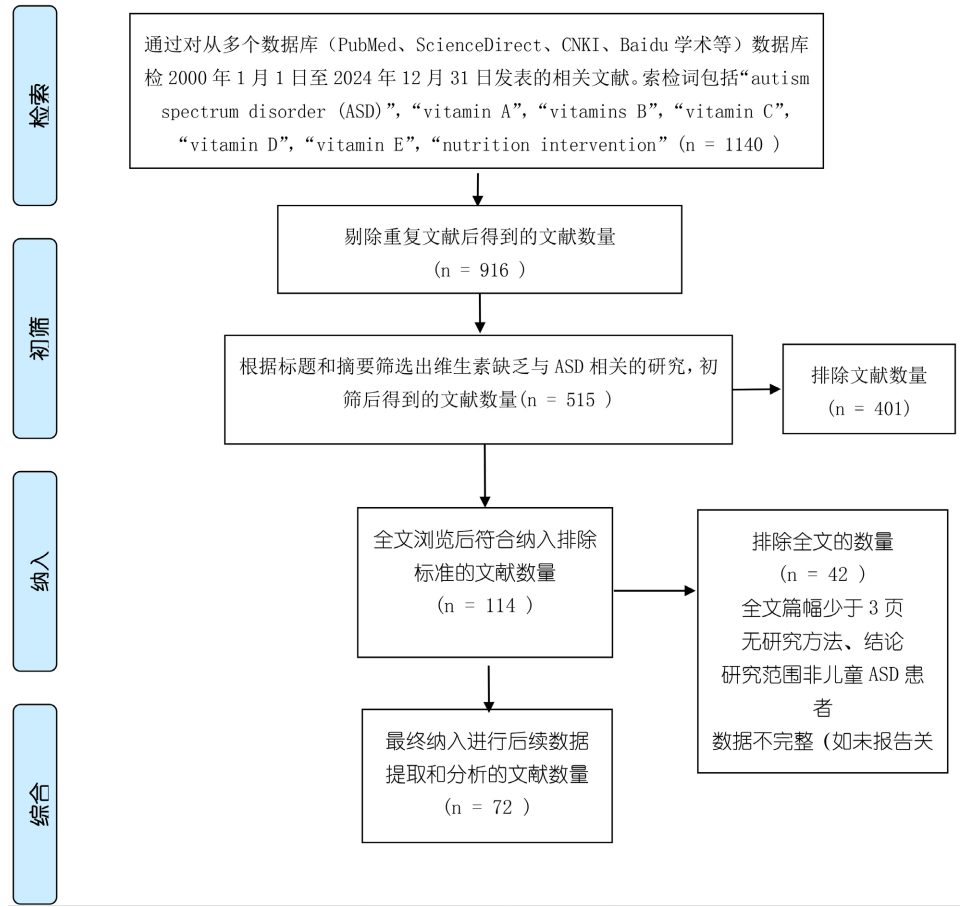


Figure 1. PRISMA flow diagram
图 1. PRISMA 流程图

4. 维生素对 ASD 的影响

维生素 A、B₁、B₂、B₆、B₉、B₁₂、维生素 C、维生素 D、维生素 E, 是人体常见必需的维生素, 它们在人体内的合成代谢主要发生在细胞层面上, 同时可以通过日常饮食摄入而被人体吸收。这些维生素对于神经系统的正常运作不可或缺, 它们不仅是神经递质合成过程中不可缺少的原料, 还作为这些神经递质的重要载体参与其中, 对神经传导起到了关键性作用。

4.1. 维生素 A 对 ASD 的影响

维生素 A 缺乏对 ASD 患者的神经系统功能有多方面的影响。首先, 维生素 A 及其活性代谢物如视黄酸是调节神经发生、神经元存活和突触可塑性的重要因素[3]。有基础研究显示: 在成年小鼠中, 维生素 A 的逐渐耗竭会导致海马 CA1 区长期增强和长期抑制的显著损害, 这些损害通过饮食补充维生素 A 或直接应用全反式视黄酸到急性海马切片上是完全可逆的[4]。这表明维生素 A 对于成人脑中的长期突

触可塑性至关重要。此外, 维生素 A 缺乏还会影响中枢神经系统的髓鞘化过程。在大鼠的研究中, 维生素 A 缺乏期间, 整个大脑中硫酸盐的沉积显著减少, 可能会影响神经信号的传递速度和效率, 从而影响注意力和行为控制[5] [6]。血维生素 A 水平异常与孤独症谱系障碍(ASD)、注意缺陷多动障碍(ADHD)、精神分裂症和广泛性焦虑症有关[7]-[9]。Bandini 等人和 Hyman 等人的报告指出, 营养素不足(包括维生素 A、维生素 D、维生素 E、钙等)在自闭症儿童中比在典型发育中的儿童中更常见[10] [11]。同样, 有研究报道发现, 77.9%的自闭症儿童缺乏维生素 A, 维生素 A 的浓度与 CARS 评分呈负相关[12], 我国黑龙江、重庆以及海南等地多项研究同样得出了类似的结论, 均发现 ASD 患儿维生素 A 的缺乏率明显高于正常发育同龄儿[12]-[16]。还有研究提示, 维生素 A 与认知功能、空间学习和记忆有关[17] [18]。Yang 团队研究指出, 自闭症儿童的血清维生素 A 水平明显低于正常儿童。血清维生素 A 水平 ASD 男孩 CBNS-R2016 评分的 SRS、CARS 和沟通行为呈负相关。在男孩的发育商方面, 血清维生素 A 水平与 ASD 男孩的一般商、语言商、总运动商和个人社会商正相关[19]。而在补充维生素 A 后, ASD 儿童的自闭症症状得到明显改善, 其血清视黄醇浓度明显增加, 血清 5-羟色胺水平下降, 表明补充维生素 A 至少对一部分自闭症儿童是一种合理的治疗方法[20]。

4.2. B 族维生素对 ASD 的影响

4.2.1. 维生素 B₁ (硫胺素)

维生素 B₁ (硫胺素)作为第一个发现的 B 族维生素[21], 它不仅作为辅酶参与人体的能量代谢, 还可支持血清素、谷氨酸和乙酰胆碱等神经递质的合成, 进而影响神经元细胞的生长和兴奋性以及神经髓鞘的合成与维护, 并通过参与前列腺素、活性氧物种、一氧化氮合酶、线粒体功能障碍等途径减轻氧化应激反应[22]。部分研究发现, ASD 儿童血浆和尿液中硫胺素水平明显低于健康对照组[23]。在一项开放试验中显示, 高剂量(100~600 mg/天)硫胺素可能改善 ASD 儿童的社交互动和语言能力[24]。ASD 患者往往存在线粒体能量代谢的异常, 维生素 B₁ 的活性形式 TPP 依赖性酶的活性下降可能导致神经元的能量供应不足, 进而影响神经发育[25]。由此我们可以推测维生素 B₁ 可能参与 ASD 的病理过程, 但证据尚有限, 未来可通过利用动物模型等方式探索维生素 B₁ 与 ASD 相关基因表达的影响。

4.2.2. 维生素 B₂ (核黄素)

维生素 B₂ (核黄素)在体内主要以其活性形式(黄素单核苷酸(FMN)和黄素腺嘌呤二核苷酸(FAD))在氧化还原反应以及脂质和氨基酸的代谢中发挥重要作用[26]。早期有基础研究显示, ASD 患者谷胱甘肽(GSH)水平降低可能与其过程中依赖 FAD 的谷胱甘肽还原酶活性减低有关, 进而导致氧化损伤[27]。维生素 B₂ 作为辅酶参与电子传递链支持参与线粒体的能量代谢, 近年有研究探讨线粒体病与 ASD 症状的临床重叠, 其中提出核黄素代谢干预的潜在应用价值[28]。近年来, 大量专家通过在 ASD 患者脑-肠轴研究中发现, 人类粪便微生物群移植(FMT)已成为改善自闭症症状的潜在干预措施, 一项小鼠模型试验分析将 FMT 治疗后 BTBR 小鼠社交缺陷的改善与线粒体功能的恢复和维生素 B₆ 代谢的调节联系起来[29]。

4.2.3. 维生素 B₆ (吡哆醇)

维生素 B₆ (吡哆醇)是参与蛋白质和核酸的代谢非常重要的辅因子, 与氨基酸、脂肪酸和神经递质的合成、转换和降解有关。 γ -氨基丁酸(GABA)、多巴胺、去甲肾上腺素、组胺、血清素等都需要维生素 B₆ 作为辅酶的合成, 参与神经兴奋性的调节以及神经递质的平衡[30] [31]。其活性形式吡哆醛-5'-磷酸盐(PLP)在早期研究中被指出在部分 ASD 患者血清中浓度显著降低[32]。亦有研究显示, 维生素 B₆ 缺乏可加剧 ASD 患者线粒体复合物功能障碍, 进而影响神经细胞的能量代谢[28]。但在补充维生素 B₆

方面尚存在争议, 有研究指出, 包含维生素 A、B₂、B₅、B₆、镁等的复合营养干预可以显著改善 ASD 儿童胃肠道症状以及多动行为[33]。而有系统的综述中指出, 维生素 B₆/Mg 对 ASD 的症状无明显改善, 因此, 维生素 B₆ 在 ASD 患儿的作用及影响有待进一步探索[34]。

4.2.4. 维生素 B₉ (叶酸)

维生素 B₉ (叶酸) 同样在人体内发挥多种生理功能。已有多项研究进行了 ASD 患者与叶酸的关联, 大多数 ASD 患者存在叶酸摄入量不足的情况[35]。多项研究表明, 19 bp 缺失的二氢叶酸还原酶(DHFR)、甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)基因 C677T 与 ASD 发病风险增加密切相关[36]-[39]。DHFR 是唯一将叶酸还原成 DHF 再转变成 THF 的还原酶, 因此其对于维持叶酸还原状态起着非常重要的作用[40]。研究表明, 婴幼儿、青少年、孕产妇和老年人等特殊人群对叶酸的需要量明显高于正常人, 孕期缺乏叶酸或在出生后早期膳食中摄入不足, 会导致胎儿神经管发育缺陷和儿童生长发育障碍, 进而引发 ASD 的发生, 但在母体内已补充足够剂量的叶酸不会导致这些风险增加[41]-[43]。因此, 我们可以推测适当补充叶酸有助于神经细胞的稳定, 进而使 ASD 患儿的神经症状有所改善。

4.2.5. 维生素 B₁₂

维生素 B₁₂ 是重要的神经递质和神经元修复因子, 维生素 B₁₂ 缺乏的情况下, 可能会影响大脑的某些区域, 特别是涉及认知功能和行为控制的大脑区域。此外, 维生素 B₁₂ 缺乏可能通过抑制谷胱甘肽(GSH)的合成加剧 ASD 患者脑内氧化损伤, 亦可通过 NF κ B 通路促进神经炎症, 进而导致神经传导速度减慢, 从而影响神经信号的传递。当维生素 B₁₂ 缺乏时, 可能间接影响中枢神经系统的稳定, 如出现平衡和反射异常、感觉和记忆丧失、认知障碍等[44]-[46]。根据 Hendren 等人的研究报道, 维生素 B₁₂ 对甲基化过程、抗氧化剂的潜力和 GSH 神经递质有益影响[47]。有研究指出, ASD 儿童维生素 B₁₂ 水平明显缺乏[48]。有研究表明, 孕期维生素 B₁₂ 和叶酸的适当补充有益于降低子代 ASD 的风险, 同时提出母体多维生素补充频率与 ASD 风险之间存在“U 型”关系且极高的母体血浆叶酸和 B₁₂ 水平与自闭症风险相关[49]。

4.3. 维生素 C 对 ASD 的影响

维生素 C 在大脑中的生物学意义与神经元的发育、功能成熟和抗氧化反应有关。当维生素 C 缺乏时, 神经元的生长和活性下降, 对氧化损伤的敏感性增加。有研究表明, 氧化应激可能是 ASD 的病因机制之一。血浆中还原谷胱甘肽(GSH)的消耗会增加氧化/还原谷胱甘肽(二硫化谷胱甘肽(GSSG)/GSH)的比例, GSH 可通过氧化应激途径参与神经保护, 而维生素 C 的代谢中 GSH 是必不可少的环节之一。同时, 许多研究报告中提出, 线粒体功能障碍和 ASD 患者血液和大脑尸检中三磷酸腺苷(ATP)的异常水平, 可能提示线粒体功能障碍致使能量代谢功能受损后, ASD 患者对氧化应激的易感性增加[50]。近年来, 有研究显示, 在患有自闭症的儿童中观察到坏血病的流行率增加[51]。这种情况可能是由维生素 C 吸收不良和/或蔬菜和水果摄入量低引起的。此外, 与健康对照组相比, 自闭症儿童的血液中观察到维生素 C 水平较低[52] [53]。

4.4. 维生素 D 对 ASD 的影响

维生素 D 不仅与钙、磷代谢有关, 在维持神经精神系统正常生理功能中也发挥着重要作用。维生素 D 作为神经活性的类固醇激素, 而 VDR 在人体各年龄阶段及不同组织均有表达, 可参与调节神经干细胞的增殖和分化、促进多巴胺能神经元的发育分化、神经生长因子的表达、调节 5-羟色胺及 γ 氨基丁酸(GABA)等神经递质的合成等[54] [55]。多种神经精神疾病, 如孤独症、多动症、精神分裂症等, 经常伴随有维生素 D 的缺乏。Cannell 提出, 维生素 D 的补充可以降低 ASD 风险, 之后陆续有多项研究表明, 在 ASD 患儿中维生素 D 水平明显降低[56] [57]。全基因组研究发现, VDR 结合位点富集于自身免疫相关

基因邻近区域[58], 因此推测维生素 D 还可能参与调节细胞因子、细胞内钙离子信号和抗氧化作用等方式, 进而影响脑-肠轴的功能[59] [60]。

4.5. 维生素 E 对 ASD 的影响

作为抗氧化剂, 维生素 E 可以有效减少代谢产生的自由基在人体内的活动, 有助于减少肌肉和 DNA 的损伤, 同时维生素 E 同样参与细胞氧化应激反应, 有研究认为生育酚可作为某种信号分子保护神经元免受损害[61]-[63]。目前虽然没有明确的研究表明各种形式的维生素 E 的作用, 但少数研究报道血液中维生素 E 的浓度降低, 并与自闭症患者的自闭症样行为有关。Alabdal 等人的研究中指出, ASD 患者的血清维生素 E 水平明显减低[64]。同时, Herndon 等人[65] [66]还发现, 自闭症患者的维生素 E 水平下降。其代谢参与多种生理生化反应, 而且亚型结构较多, 尚不能明确哪种结构产生的相关作用, 该类研究尚待继续。

这几种维生素存在于人体内广泛的组织结构中, 并且由于它们之间可以进行相互转化, 当某一种维生素缺乏时, 很容易通过代谢途径影响到其他维生素的平衡。大量研究表明, 如果体内缺少任何一种维生素, 可能会导致其他几种维生素供应不足, 从而引发一系列健康问题。特别值得关注的是, 孤独症谱系障碍(ASD)患儿体内如果缺乏上述维生素, 可能会出现包括认知功能障碍在内的一系列症状。因此, 及时补充这些维生素, 对于预防和治疗儿童的认知发展障碍具有重要意义。

5. 小结

虽然目前对于 ASD 的治疗主要依赖药物和行为疗法, 但由于这些方法可能伴随副作用和长期使用的安全性问题, 许多家庭希望可以寻求其他替代治疗方法。在这种背景下, 营养补充剂, 包括维生素、微量元素, 成为了一个潜在的治疗选项。近年来的研究表明, 维生素等营养素与孤独症谱系障碍之间存在一定的关联。ASD 患儿由于疾病特有刻板的行为习惯, 往往存在更多的进食行为问题[67], 从而对食物多样性以及营养素的补充产生不利影响, 造成营养素缺乏, 进而对大脑的结构和功能造成不利影响。而且食物的首要和基本作用是为身体提供营养素(即碳水化合物、蛋白质、脂肪、维生素和矿物质), 此外, 食物中含有的纤维、益生菌、抗氧化剂和生物活性分子等非营养素, 它们虽然不是直接需要支持生物体的基本功能, 但它们的存在有利于促进机体健康生长。通过合理的饮食调整, 增加富含这些维生素的食物摄入, 如绿叶蔬菜、鱼类、肉类以及乳制品等, 可以有效地预防和治疗因维生素不足引起的相关健康问题。因此, 对每个患者进行个体化的营养评估可以有利于选择合适的干预策略来抵消患儿类似 ASD 的行为。这为维生素的补充在 ASD 治疗中的应用提供了一定的理论基础。

多项研究表明, ASD 患者可能存在营养缺乏、代谢障碍(特别是肠道微生物组)和营养不良等问题[68], 进而加剧 ASD 的症状, 包括认知功能障碍和语言功能障碍。而维生素的作用不仅限于提供营养, 还在许多重要生理功能例如神经系统发育、免疫功能和抗感染等方面起着重要作用。因此, 医生和营养专家建议对 ASD 患者补充适量高质量的维生素。维生素的补充不仅有助于改善患者的认知功能和语言功能, 还能够帮助他们更好地管理自己的日常生活, 提高生活质量。在日常的诊疗中, 维生素 D 作为目前 ASD 研究的热点领域之一, 提供了多种干预途径, 且已取得了一定成效, 然而维生素 A、维生素 B、维生素 C、维生素 E 等领域仍存在许多疑问和争议尚待解决。首先, 由于研究的有限性以及研究间的异质性, 已有研究结论并不一致。其次, 各种维生素及其衍生物或代谢产物在机体代谢中作用机制相互交叉, 尚不能独立明确该因素对 ASD 的影响价值。因此, 在临床工作中我们要注意观察研究儿童的维生素代谢特点, 了解其对维生素的需要量以及营养状况, 并根据患者的情况和临床需求给予合适的维生素补充剂, 以预防和改善 ASD 患者的症状, 保证患者的身体健康和生活质量。总之, 未来仍需要进一步研究其机制, 在临床应用中权衡利弊, 把握合理的剂量使用, 以提供更加明确且更精准的治疗方案。

基金项目

中华国际科学交流基金会“检验检测科技”专项基金项目(Z2023LSXB001)。

参考文献

- [1] 刘芸, 李志斌, 徐开寿. 2019 年加拿大儿科学会立场声明《孤独症谱系障碍诊断性评估标准》解读[J]. 中国全科医学, 2020, 23(8): 893-900.
- [2] 赵亚楠, 李智文, 李琳, 等. 中国 0-6 岁儿童孤独症谱系障碍筛查患病现状[J]. 中国生育健康杂志, 2023, 34(5): 423-428.
- [3] 张明. 维生素 A 缺乏对神经精神系统影响的蛋白质组学研究[D]: [博士学位论文]. 上海: 上海交通大学, 2009.
- [4] Elibol-Can, B., Simsek-Ozek, N., Severcan, F., Severcan, M. and Jakubowska-Dogru, E. (2014) Vitamin a Deficiency Induces Structural and Functional Alterations in the Molecular Constituents of the Rat Hippocampus. *British Journal of Nutrition*, **113**, 45-55. <https://doi.org/10.1017/s0007114514003432>
- [5] Olson, C.R. and Mello, C.V. (2010) Significance of Vitamin A to Brain Function, Behavior and Learning. *Molecular Nutrition & Food Research*, **54**, 489-495. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200900246>
- [6] Poudineh, M., Parvin, S., Omidali, M., Nikzad, F. and Nikzad, F. (2023) The Effects of Vitamin Therapy on ASD and ADHD: A Narrative Review. *CNS & Neurological Disorders Drug Targets*, **22**, 711-735.
- [7] 刘婧. 健康教育干预对预防儿童维生素 A 缺乏的效果观察[J]. 临床医药文献电子杂志, 2015, 2(2): 264.
- [8] 王斯. 维生素 A 缺乏对孤独症模型大鼠运动协调功能的影响及可能机制[D]: [博士学位论文]. 重庆: 重庆医科大学, 2021.
- [9] 周永华. 维生素 A 缺乏与疾病的关系及作用机理研究[J]. 重庆医学, 1996(6): 325.
- [10] Bandini, L.G., Anderson, S.E., Curtin, C., Cermak, S., Evans, E.W., Scampini, R., *et al.* (2010) Food Selectivity in Children with Autism Spectrum Disorders and Typically Developing Children. *The Journal of Pediatrics*, **157**, 259-264. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.02.013>
- [11] Hyman, S.L., Stewart, P.A., Schmidt, B., Cain, U., Lemcke, N., Foley, J.T., *et al.* (2012) Nutrient Intake from Food in Children with Autism. *Pediatrics*, **130**, S145-S153. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-09001>
- [12] Liu, X., Liu, J., Xiong, X., Yang, T., Hou, N., Liang, X., *et al.* (2016) Correlation between Nutrition and Symptoms: Nutritional Survey of Children with Autism Spectrum Disorder in Chongqing, China. *Nutrients*, **8**, Article 294. <https://doi.org/10.3390/nu8050294>
- [13] Sun, C., Xia, W., Zhao, Y., *et al.* (2024) Nutritional Status Survey of Children with Autism and Typically Developing Children Aged 4-6 Years in Heilongjiang Province, China. *Journal of Nutritional Science*, **2**, e16.
- [14] Guo, M., Li, L., Zhang, Q., Chen, L., Dai, Y., Liu, L., *et al.* (2018) Vitamin and Mineral Status of Children with Autism Spectrum Disorder in Hainan Province of China: Associations with Symptoms. *Nutritional Neuroscience*, **23**, 803-810. <https://doi.org/10.1080/1028415x.2018.1558762>
- [15] Cheng, B., Zhu, J., Yang, T., Guo, M., Lai, X., Li, Q., *et al.* (2020) Vitamin A Deficiency Increases the Risk of Gastrointestinal Comorbidity and Exacerbates Core Symptoms in Children with Autism Spectrum Disorder. *Pediatric Research*, **89**, 211-216. <https://doi.org/10.1038/s41390-020-0865-y>
- [16] Zhu, J., Guo, M., Yang, T., Lai, X., Tang, T., Chen, J., *et al.* (2020) Nutritional Status and Symptoms in Preschool Children with Autism Spectrum Disorder: A Two-Center Comparative Study in Chongqing and Hainan Province, China. *Frontiers in Pediatrics*, **8**, Article 469. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00469>
- [17] Jiang, W., Yu, Q., Gong, M., Chen, L., Wen, E.Y., Bi, Y., *et al.* (2012) Vitamin A Deficiency Impairs Postnatal Cognitive Function via Inhibition of Neuronal Calcium Excitability in Hippocampus. *Journal of Neurochemistry*, **121**, 932-943. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2012.07697.x>
- [18] Hou, N., Ren, L., Gong, M., Bi, Y., Gu, Y., Dong, Z., *et al.* (2014) Vitamin A Deficiency Impairs Spatial Learning and Memory: The Mechanism of Abnormal CBP-Dependent Histone Acetylation Regulated by Retinoic Acid Receptor Alpha. *Molecular Neurobiology*, **51**, 633-647. <https://doi.org/10.1007/s12035-014-8741-6>
- [19] Yang, T., Chen, L., Dai, Y., Jia, F., Hao, Y., Li, L., *et al.* (2022) Vitamin A Status Is More Commonly Associated with Symptoms and Neurodevelopment in Boys with Autism Spectrum Disorders—A Multicenter Study in China. *Frontiers in Nutrition*, **9**, Article 851980. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.851980>
- [20] Guo, M., Zhu, J., Yang, T., Lai, X., Liu, X., Liu, J., *et al.* (2018) Vitamin A Improves the Symptoms of Autism Spectrum Disorders and Decreases 5-Hydroxytryptamine (5-HT): A Pilot Study. *Brain Research Bulletin*, **137**, 35-40. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2017.11.001>

- [21] Carpenter, K.J. (2012) The Discovery of Thiamin. *Annals of Nutrition and Metabolism*, **61**, 219-223. <https://doi.org/10.1159/000343109>
- [22] Luong, K.V.Q. (2013) The Role of Thiamine in Autism. *American Journal of Psychiatry and Neuroscience*, **1**, 22-37. <https://doi.org/10.11648/j.ajpn.20130102.11>
- [23] Adams, J.B., Audhya, T., McDonough-Means, S., Rubin, R.A., Quig, D., Geis, E., *et al.* (2011) Nutritional and Metabolic Status of Children with Autism vs. Neurotypical Children, and the Association with Autism Severity. *Nutrition & Metabolism*, **8**, Article No. 34. <https://doi.org/10.1186/1743-7075-8-34>
- [24] Lonsdale, D., Shamberger, R.J. and Audhya, T. (2002) Treatment of Autism Spectrum Children with Thiamine Tetrahydrofurfuryl Disulfide: A Pilot Study. *Neuro Endocrinology Letters*, **23**, 303-308.
- [25] Rossignol, D.A. and Frye, R.E. (2011) Mitochondrial Dysfunction in Autism Spectrum Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Molecular Psychiatry*, **17**, 290-314. <https://doi.org/10.1038/mp.2010.136>
- [26] 王宇平, 郭长江, 杨继军, 等. 维生素 B₂ 抗急性低氧作用的代谢组学分析[J]. 营养健康新观察, 2012(1): 17-22.
- [27] James, S.J., Melnyk, S., Jernigan, S., Cleves, M.A., Halsted, C.H., Wong, D.H., *et al.* (2006) Metabolic Endophenotype and Related Genotypes Are Associated with Oxidative Stress in Children with Autism. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, **141**, 947-956. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30366>
- [28] Frye, R.E. (2020) Mitochondrial Dysfunction in Autism Spectrum Disorder: Unique Abnormalities and Targeted Treatments. *Seminars in Pediatric Neurology*, **35**, Article ID: 100829. <https://doi.org/10.1016/j.spen.2020.100829>
- [29] Zheng, L., Jiao, Y., Zhong, H., Tan, Y., Yin, Y., Liu, Y., *et al.* (2024) Human-Derived Fecal Microbiota Transplantation Alleviates Social Deficits of the BTBR Mouse Model of Autism through a Potential Mechanism Involving Vitamin B6 Metabolism. *mSystems*, **9**, e00257-24. <https://doi.org/10.1128/msystems.00257-24>
- [30] Parra, M., Stahl, S. and Hellmann, H. (2018) Vitamin B6 and Its Role in Cell Metabolism and Physiology. *Cells*, **7**, Article 84. <https://doi.org/10.3390/cells7070084>
- [31] Sato, K. (2018) Why Is Vitamin B6 Effective in Alleviating the Symptoms of Autism? *Medical Hypotheses*, **115**, 103-106. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2018.04.007>
- [32] Adams, J.B., Audhya, T., McDonough-Means, S., Rubin, R.A., Quig, D., Geis, E., *et al.* (2011) Effect of a Vitamin/Mineral Supplement on Children and Adults with Autism. *BMC Pediatrics*, **11**, Article No. 111. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-11-111>
- [33] James, B., *et al.* (2018) Comprehensive Nutritional and Dietary Intervention for Autism Spectrum Disorder—A Randomized, Controlled 12 Month Trial. *Nutrients*, **10**, Article 369.
- [34] Li, Y.-J., Li, Y.-M. and Xiang, D.-X. (2017) Supplement Intervention Associated with Nutritional Deficiencies in Autism Spectrum Disorders: A Systematic Review. *European Journal of Nutrition*, **57**, 2571-2582. <https://doi.org/10.1007/s00394-017-1528-6>
- [35] Vasconcelos, C., Perry, I.S., Gottfried, C., Riesgo, R. and Castro, K. (2024) Folic Acid and Autism: Updated Evidences. *Nutritional Neuroscience*, **28**, 273-307. <https://doi.org/10.1080/1028415x.2024.2367855>
- [36] Adams, M., Luccock, M., Stuart, J., Fardell, S., Baker, K. and Ng, X. (2007) Preliminary Evidence for Involvement of the Folate Gene Polymorphism 19bp Deletion-DHFR in Occurrence of Autism. *Neuroscience Letters*, **422**, 24-29. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2007.05.025>
- [37] Sener, E.F., Oztup, D.B. and Ozkul, Y. (2014) MTHFR Gene C677T Polymorphism in Autism Spectrum Disorders. *Genetics Research International*, **2014**, Article ID: 698574.
- [38] Rai, V. (2016) Association of Methylentetrahydrofolate Reductase (MTHFR) Gene C677T Polymorphism with Autism: Evidence of Genetic Susceptibility. *Metabolic Brain Disease*, **31**, 727-735. <https://doi.org/10.1007/s11011-016-9815-0>
- [39] Pu, D., Shen, Y. and Wu, J. (2013) Association between MTHFR Gene Polymorphisms and the Risk of Autism Spectrum Disorders: A Meta-Analysis. *Autism Research*, **6**, 384-392. <https://doi.org/10.1002/aur.1300>
- [40] 何一, 王娟. 孤独症谱系障碍与叶酸代谢的研究进展[J]. 国际儿科学杂志, 2018, 45(11): 880-883.
- [41] Magnus, P., Birke, C., Vejrup, K., Haugan, A., Alsaker, E., Daltveit, A.K., *et al.* (2016) Cohort Profile Update: The Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa). *International Journal of Epidemiology*, **45**, 382-388. <https://doi.org/10.1093/ije/dyw029>
- [42] Liu, X., Zou, M., Sun, C., Wu, L. and Chen, W. (2021) Prenatal Folic Acid Supplements and Offspring's Autism Spectrum Disorder: A Meta-Analysis and Meta-Regression. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, **52**, 522-539. <https://doi.org/10.1007/s10803-021-04951-8>
- [43] 余晓芳, 李梅, 郑艳. 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[J]. 中国当代儿科杂志, 2017, 19(3): 286-291.
- [44] Hunt, A., Harrington, D. and Robinson, S. (2014) Vitamin B12 Deficiency. *BMJ*, **349**, g5226.

- <https://doi.org/10.1136/bmj.g5226>
- [45] Green, R., Allen, L.H., Bjørke-Monsen, A.L., Brito, A., Guéant, J.L., Miller, J.W., *et al.* (2017) Vitamin B12 Deficiency. *Nature Reviews Disease Primers*, **3**, Article No. 17040.
 - [46] Green, R. and Miller, J.W. (2022) Vitamin B12 Deficiency. *Vitamins and Hormones*, **119**, 405-439.
 - [47] Hendren, R.L., James, S.J., Widjaja, F., Lawton, B., Rosenblatt, A. and Bent, S. (2016) Randomized, Placebo-Controlled Trial of Methyl B12 for Children with Autism. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, **26**, 774-783. <https://doi.org/10.1089/cap.2015.0159>
 - [48] Metyas, M.M., Abdelhakim, A.S. and Ghandour, H.H. (2020) Screening of Vitamin B12 in Children Diagnosed as Autism Spectrum Disorder. *QJM: An International Journal of Medicine*, **113**, hcaa063.006. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcaa063.006>
 - [49] Raghavan, R., Riley, A.W., Volk, H., Caruso, D., Hironaka, L., Sices, L., *et al.* (2017) Maternal Multivitamin Intake, Plasma Folate and Vitamin B12 levels and Autism Spectrum Disorder Risk in Offspring. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, **32**, 100-111. <https://doi.org/10.1111/ppe.12414>
 - [50] El-Ansary, A., Bjørklund, G., Chirumbolo, S. and Alnakhl, O.M. (2017) Predictive Value of Selected Biomarkers Related to Metabolism and Oxidative Stress in Children with Autism Spectrum Disorder. *Metabolic Brain Disease*, **32**, 1209-1221. <https://doi.org/10.1007/s11011-017-0029-x>
 - [51] Kothari, P., Tate, A., Adewumi, A., Kinlin, L.M. and Ritwik, P. (2020) The Risk for Scurvy in Children with Neurodevelopmental Disorders. *Special Care in Dentistry*, **40**, 251-259. <https://doi.org/10.1111/scd.12459>
 - [52] Meguid, N.A., Anwar, M., Bjørklund, G., Hashish, A., Chirumbolo, S., Hemimi, M., *et al.* (2017) Dietary Adequacy of Egyptian Children with Autism Spectrum Disorder Compared to Healthy Developing Children. *Metabolic Brain Disease*, **32**, 607-615. <https://doi.org/10.1007/s11011-016-9948-1>
 - [53] Mari-Bauset, S., Llopis-González, A., Zazpe-García, I., Mari-Sanchis, A. and Morales-Suárez-Varela, M. (2014) Nutritional Status of Children with Autism Spectrum Disorders (ASDs): A Case-Control Study. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, **45**, 203-212. <https://doi.org/10.1007/s10803-014-2205-8>
 - [54] 白瑜, 冯自立. 维生素 D 受体(VDR)对中枢神经系统功能作用的研究进展[J]. 生命科学, 2018, 30(7): 716-722.
 - [55] 王萍, 钟建民. 维生素 D 在孤独症谱系障碍发病机制中的研究进展[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2021, 36(2): 158-160.
 - [56] Cannell, J.J. (2017) Vitamin D and Autism, What's New? *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, **18**, 183-193. <https://doi.org/10.1007/s11154-017-9409-0>
 - [57] Kittana, M., Ahmadani, A., Stojanovska, L. and Attlee, A. (2021) The Role of Vitamin D Supplementation in Children with Autism Spectrum Disorder: A Narrative Review. *Nutrients*, **14**, Article 26. <https://doi.org/10.3390/nu14010026>
 - [58] Ali, A., Cui, X. and Eyles, D. (2018) Developmental Vitamin D Deficiency and Autism: Putative Pathogenic Mechanisms. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, **175**, 108-118. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.12.018>
 - [59] Pulikkan, J., Maji, A., Dhakan, D.B., Saxena, R., Mohan, B., Anto, M.M., *et al.* (2018) Gut Microbial Dysbiosis in Indian Children with Autism Spectrum Disorders. *Microbial Ecology*, **76**, 1102-1114. <https://doi.org/10.1007/s00248-018-1176-2>
 - [60] Yamamoto, E. and Jørgensen, T.N. (2019) Immunological Effects of Vitamin D and Their Relations to Autoimmunity. *Journal of Autoimmunity*, **100**, 7-16. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2019.03.002>
 - [61] Atkinson, J., Epand, R.F. and Epand, R.M. (2008) Tocopherols and Tocotrienols in Membranes: A Critical Review. *Free Radical Biology and Medicine*, **44**, 739-764. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2007.11.010>
 - [62] Zingg, J. and Azzi, A. (2004) Non-Antioxidant Activities of Vitamin E. *Current Medicinal Chemistry*, **11**, 1113-1133. <https://doi.org/10.2174/0929867043365332>
 - [63] Azzi, A. (2007) Molecular Mechanism of α -Tocopherol Action. *Free Radical Biology and Medicine*, **43**, 16-21. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2007.03.013>
 - [64] Alabdali, A., Al-Ayadhi, L. and El-Ansary, A. (2014) A Key Role for an Impaired Detoxification Mechanism in the Etiology and Severity of Autism Spectrum Disorders. *Behavioral and Brain Functions*, **10**, Article No. 14. <https://doi.org/10.1186/1744-9081-10-14>
 - [65] Herndon, A.C., Diguseppi, C. and Johndon, S.L. (2008) Dose Nutritional Intake Differs between Children with Autism Spectrum Disorder and Children with Typical Development? *Journal of Autism and Developmental Disorders*, **6**, 341-349.
 - [66] da Cunha Germano, B.C., de Moraes, L.C.C., Idalina Neta, F., Fernandes, A.C.L., Pinheiro, F.I., do Rego, A.C.M., *et al.* (2023) Vitamin E and Its Molecular Effects in Experimental Models of Neurodegenerative Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 11191. <https://doi.org/10.3390/ijms241311191>
 - [67] Modabbernia, A., Velthorst, E. and Reichenberg, A. (2017) Environmental Risk Factors for Autism: An Evidence-Based Review of Systematic Reviews and Meta-Analyses. *Molecular Autism*, **8**, Article No. 13.

<https://doi.org/10.1186/s13229-017-0121-4>

- [68] Bjørklund, G., Meguid, N.A., Dadar, M., Pivina, L., Kałużna-Czaplińska, J., Jóźwik-Pruska, J., *et al.* (2020) Specialized Diet Therapies: Exploration for Improving Behavior in Autism Spectrum Disorder (ASD). *Current Medicinal Chemistry*, **27**, 6771-6786. <https://doi.org/10.2174/0929867327666200217101908>