

微量元素硒与儿童孤独症谱系障碍关联的 Meta分析

孙敏 王宇 郭玉成 刘思瑾 吴洪梅

150081 哈尔滨医科大学护理学院

通信作者: 吴洪梅, Email: woom@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2022.03.002

【摘要】 目的 探究微量元素硒与儿童孤独症谱系障碍的关系。方法 检索PubMed、Embase、Cochrane Library、Web of Science、维普数据库、万方数据知识服务平台、中国知网及中国生物医学文献数据库,检索时限为建库至2021年10月,全面收集硒与儿童孤独症谱系障碍关系的研究,采用纽卡斯尔-渥太华量表(NOS)进行方法学质量评价。应用RevMan 5.3和Stata 16软件进行Meta分析。结果 计算机检索出1 225篇文献,共纳入20篇病例对照研究,包括2 119例研究对象。病例组血清、指甲、尿液硒水平低于对照组,差异有统计学意义[$SMD_{血清}=-1.08, 95\%CI(-1.61 \sim -0.54), P < 0.01$; $SMD_{指甲}=-1.28, 95\%CI(-2.41 \sim -0.14), P=0.03$; $SMD_{尿液}=-0.24, 95\%CI(-0.46 \sim -0.03), P=0.03$]。病例组头发、红细胞、血浆硒水平与对照组比较差异无统计学意义[$SMD_{头发}=0.46, 95\%CI(-0.49 \sim 1.40), P=0.34$; $SMD_{红细胞}=-0.39, 95\%CI(-1.76 \sim 0.98), P=0.58$; $SMD_{血浆}=-0.09, 95\%CI(-1.39 \sim 1.20), P=0.89$]。结论 血清、尿液、指甲中硒水平与儿童孤独症谱系障碍相关。因此,帮助儿童养成良好的进食习惯对预防孤独症谱系障碍具有一定的参考意义。

【关键词】 儿童; 孤独症谱系障碍; 硒元素; Meta分析; 病例对照研究

基金项目: 国家自然科学基金项目(81803255)

A Meta-analysis of the relationship between trace element selenium and childhood autism spectrum disorder

Sun Min, Wang Yu, Guo Yucheng, Liu Sijin, Wu Hongmei

Nursing School of Harbin Medical University, Harbin 150081, China

Corresponding author: Wu Hongmei, Email: woom@163.com

【Abstract】 **Objective** To explore the relationship between selenium and childhood autism spectrum disorder. **Methods** PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Science, VIP, Wanfang Data, CNKI, and CBM were searched to collect studies of the relationship between Se and childhood autism from the establishment of the databases up to October 2021. Newcastle-Ottawa scale (NOS) was used to evaluate the quality of methodology. RevMan 5.3 and Stata 16 softwares were used to conduct a Meta-analysis of the extracted data. **Results** Totally 1 225 literatures were retrieved by computer, and including 20 case-control studies involving 2 119 subjects. The level of selenium from serum, nail and urine in the autism group were much lower than those in the control group [$SMD_{serum}=-1.08, 95\%CI(-1.61, -0.54), P < 0.01$; $SMD_{nails}=-1.28, 95\%CI(-2.41, -0.14), P=0.03$; $SMD_{urine}=-0.24, 95\%CI(-0.46, -0.03), P=0.03$], and the differences were statistically significant. The level of selenium from hair, red cell and plasma in the autism group were not significantly different from those of the control group [$SMD_{hair}=0.46, 95\%CI(-0.49, 1.40), P=0.34$; $SMD_{red cell}=-0.39, 95\%CI(-1.76, 0.98), P=0.58$; $SMD_{plasma}=-0.09, 95\%CI(-1.39, 1.20), P=0.89$]. **Conclusions** Selenium levels in serum, urine and nails are associated with autism spectrum disorders in children. Therefore, helping children develop good eating habits has a certain reference significance for the prevention of autism spectrum disorders.

【Key words】 Children; Autistic spectrum disorder; Selenium; Meta-analysis; Case-control study

Fund program: National Natural Science Foundation of China(81803255)

孤独症谱系障碍(autism spectrum disorders, ASD)是一组以社会交往障碍、重复刻板行为和兴趣范围狭窄三大核心症状为主的典型性神经发育障碍性疾病^[1],其患病率约是10/10 000,综合性精神发育障碍的患病率为27.5/10 000^[2],男性患病率约是女性的4倍^[3]。ASD作为一种预后差、需终生照护的精神疾病,给个体、家庭和社会带来沉重的经济负担^[4],探究其发病机制对于改善患者预后至关重要。硒是与钙、镁一齐应用于ASD患儿治疗的一种人体必需微量元素^[5]。某些研究推荐微量元素硒应用于ASD患儿,但缺乏循证指南。研究表明,ASD患儿指甲中的硒水平低于对照组,可在红细胞、尿液中发现相似结果^[6-8]。也有一项Meta分析指出,ASD患儿与对照组儿童的头发、红细胞中的硒水平比较无显著差异^[9],或ASD患儿头发硒水平高于对照组^[10]。由于ASD病因的异质性和复杂性,目前关于ASD患儿体内硒水平的研究尚未得到一致结论,本研究旨在综合硒与ASD的有关研究,通过Meta分析明确硒与ASD的相关性以补充ASD潜在发病原因,并为后期干预提供依据。

资料与方法

1. 检索策略:采用主题词与自由词相结合的方法,利用“OR”“AND”“NOT”等布尔逻辑运算符和“*”等截词符在各数据库检索。英文数据库检索Web of Science、PubMed、Cochrane Library和Embase数据库,英文检索词为essential element、trace element、selenium、SE、selenium exposure、selenium-80、selenium 80、autistic disorder、disorder、autistic、disorders、autistic、kanner's syndrome、kanner syndrome、kanners syndrome、autism、infantile、infantile autism、autism、autism, early infantile、early infantile autism、infantile autism, early等。中文数据库检索中国知网、维普数据库、万方数据知识服务平台、中国生物医学文献数据库,中文检索词为硒、硒暴露、孤独症、孤独症谱系障碍、自闭症、孤独性障碍、肯纳症,检索时限为建库至2021年10月。

2. 文献纳入标准:(1)研究对象。①病例组符合ICD-10、美国精神病学学会《精神障碍诊断与统计手册第4版》标准或临床医生确诊的ASD患者;②对照组为认知功能正常且未患其他精神疾病的人群;③研究对象年龄 ≤ 14 岁;④暴露因素为微量元素硒,样本来源包括头发、血清、指甲、尿液等。(2)研究类型。病例对照研究、队列研究。(3)暴露因素。体内硒水平,

包括头发、血清、尿液、指甲、红细胞、血浆。(4)结局指标。是否发生ASD。

3. 文献排除标准:(1)综述、系统综述,会议、个案研究、动物实验等;(2)重复发表;(3)非中、英文;(4)数据缺失或不全;(5)不能获取全文;(6)与研究内容不符;(7)与研究类型不符。

4. 文献筛选:由2名研究人员分别进行筛选,当筛选结果不同时由第3名研究人员协商解决。文献筛选过程分2步完成:初筛,阅读题目和摘要完成首次筛选;全文筛选,阅读全文后再次进行筛选,并确定最终纳入文献。

5. 质量评价:本研究选择纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa Scale, NOS)标准完成质量评价过程。NOS包括研究对象的选择、组间可比性及暴露3个维度,NOS评分 < 4 分为低质量文献,4~6分为中等质量文献, ≥ 7 分为高质量文献^[11]。

6. 数据提取:(1)一般资料。纳入文献的第一作者、发表年份、国家;(2)数据资料。年龄、硒来源、样本量、硒浓度测量方法、效应量平均值、标准化均数差(standard mean difference, SMD)、95%置信区间(confidence interval, CI)及P值;(3)质量评价资料。

7. 统计学方法:采用Revman 5.3及Stata 16.0软件进行Meta分析。计量资料的综合效应采用SMD及95%CI表示。异质性采用Q检验进行分析,根据 I^2 值判断异质性的程度。当 $P > 0.1$, $I^2 \leq 50\%$ 时,各研究间存在同质性,选用固定效应模型进行Meta分析;若 $P \leq 0.1$, $I^2 > 50\%$,各研究间存在异质性,采用随机效应模型进行Meta分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 文献检索结果:检索获得1 225篇文献;使用Endnote X9软件去重后获得文献801篇;阅读文题和摘要初筛获得84篇文献;最终筛选出20篇文献^[6, 10, 12-29]纳入本研究。文献筛选流程见图1。

2. 纳入文献的基本特征及质量评价:纳入20篇文献均为英文文献,研究类型均为病例对照研究,包括1 063例ASD患儿和1 056名健康儿童。纳入文献的NOS得分为4~8分,4分有2篇^[10, 12],5分有7篇^[6, 13-14, 19, 21-22, 29],6分有2篇^[15, 20],7分有6篇^[16-17, 23-24, 27-28],8分有3篇^[18, 25-26],质量均达到中等及以上。见表1。

3. 头发硒水平的Meta分析结果:(1)异质性分析。共纳入12篇文献^[6, 10, 12, 14, 16, 19-21, 24-25, 28-29],包括1 182例研究对象。异质性检验发现各研究间存

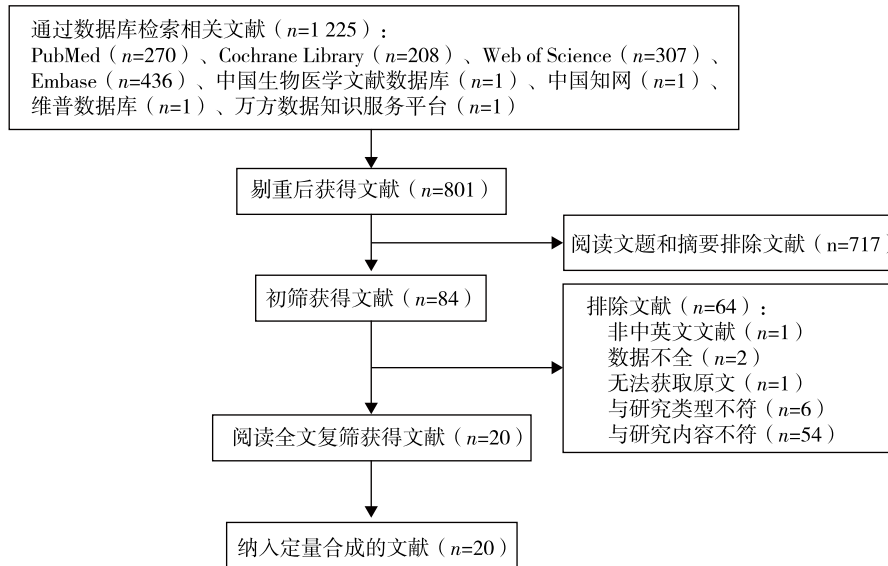


图1 文献筛选流程图

表1 20篇纳入文献的基本特征

纳入文献 (第一作者)	发表 年份	国家	诊断标准	年龄(岁)	硒来源	样本量		硒浓度测量 方法	NOS评分 (分)
						病例组(例)	对照组(名)		
Lakshmi Priya ^[6]	2011	印度	CARS	4~12	①②	45	50	①	5
Skalny ^[10]	2017	俄罗斯	临床诊断	5~9	①	74	74	②	4
Skalny ^[12]	2017	俄罗斯	DSM-IV	3~8	①	33	33	②	4
Błażewicz ^[13]	2020	波兰	DSM-5A	8.09	②③④	152	135	②	5
Skalny ^[14]	2017	俄罗斯	临床诊断	2~10	①④	70	70	②	5
Skalny ^[15]	2017	俄罗斯	临床诊断	6.7	④	48	48	②	6
Tinkov ^[16]	2019	俄罗斯	临床诊断	4.7	①④	30	30	②	7
Ma ^[17]	2021	中国	DSM-IV	2~8	④	92	91	②	7
Qin ^[18]	2018	中国	临床诊断	3~5	⑤	34	38	②	8
Lubkowska ^[19]	2009	波兰	DSM-IV	4.8	①	56	48	②	5
Skalny ^[20]	2020	俄罗斯	ICD-10	5.18	①	53	52	②	6
Al-Ayadhi ^[21]	2005	沙特阿拉伯	临床诊断	0~14	①	64	80	①	5
Jory ^[22]	2008	加拿大	DSM-IV	3.90±1.68	⑥	20	15	②	5
Adams ^[23]	2011	美国	临床诊断	5~16	⑥	55	44	②	7
Blaurock ^[24]	2011	沙特阿拉伯	临床诊断	3~9	①③	25	25	②	7
De Plama ^[25]	2012	意大利	DSM-IV、CARS	2~17	①	44	61	②	8
Kondolot ^[26]	2016	土耳其	DSM-5、CARS	5.8±2.5	⑤	48	48	①	8
El-Ansary ^[27]	2017	沙特阿拉伯	DSM-IV-TR	3~12	④	35	30	①	7
Domingues ^[28]	2016	意大利	DSM-IV-TR、CARS	6.0±0.509	①	21	19	②	7
Mehta ^[29]	2021	美国	临床诊断	2~4	①②④	64	65	②	5

注: CARS 儿童自闭症评定量表; DSM 精神疾病诊断与统计手册; ICD-10 世界卫生组织国际疾病分类; 硒来源: ①头发; ②指甲; ③尿液; ④血清; ⑤血浆; ⑥红细胞; 硒浓度测量方法: ①原子荧光光谱法; ②电感耦合等离子体质谱法; NOS 纽卡斯尔-渥太华量表

在高异质性($I^2=98\%$, $P<0.01$), 选择随机效应模型进行 Meta 分析。随机效应结果显示, 病例组与对照组的头发硒水平比较差异无统计学意义 [$SMD_{头发}=0.46$, $95\%CI(-0.49 \sim 1.40)$, $P=0.34$], 见图 2。(2) 敏感性分析。对 12 篇文献逐一进行敏感性分析, 结果未发生变化, 提示 Meta 分析结果稳定。(3) Meta 回归及亚组分

析。以效应量为因变量, 年龄、地区、检测方法 3 个亚组为自变量进行 Meta 回归。年龄、地区、检测方法与效应量与无显著关联, 继续进行亚组分析, 各亚组组内仍存在高异质性, 提示可能存在其他异质性来源。

4. 血清硒水平的 Meta 分析结果: (1) 异质性分析。共纳入 7 篇文献^[13-17, 27, 29], 包括 1 483 例研

研究对象。异质性检验发现各研究间存在高异质性 ($I^2=92\%$, $P<0.01$), 选择随机效应模型进行 Meta 分析。随机效应结果显示, ASD 病例组血清硒水平低于对照组, 差异有统计学意义 [$SMD_{血清}=-1.08$, $95\%CI(-1.61 \sim -0.54)$, $P<0.01$], 见图 3。(2) 敏感性分析。对 7 篇文献进行敏感性分析。敏感性分析剔除 2 篇文献^[13, 27]后各研究间无异质性 ($I^2=18\%$, $P=0.30$), 选择固定效应模型分析, 结果未发生变化, ASD 病例组血清硒水平仍低于对照组, 差异具有统计学意义 [$SMD_{血清}=-0.59$, $95\%CI(-0.76 \sim -0.41)$, $P<0.01$], 提示本研究结果稳定。(3) Meta 回归及亚组分析。以效应量为因变量, 年龄、地区、检测方法 3 个亚组为自变量进行 Meta 回归。观察可得, 检测方法可能显著影响效应量 ($P<0.05$); 年龄、地区则与效应量无关, 见表 2。继续进行亚组分析, 观察可得, 年龄 <6 岁的研究组内无异质性 ($I^2=0$, $P=0.502$), 提示研究对象的年龄可能会影响 Meta 分析结果, 见表 3。使用固定模型进行 Meta 分析结果显示, 病例组血清硒水平低于对照组, 差异具有统计学意义 [$SMD_{血清}=-0.52$, $95\%CI(-0.74 \sim -0.29)$,

$P<0.01$]。以地区及检测方法为亚组进行亚组分析, 各分亚组内仍为高异质性, 使用随机效应模型进行 Meta 分析, 结果未发生改变。

5. 指甲硒水平的 Meta 分析结果: 共纳入 3 篇文献^[6, 13, 29], 包括 511 例研究对象。异质性检验发现各研究间存在高异质性 ($I^2=96\%$, $P<0.01$), 选择随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示, 病例组指甲硒水平低于对照组, 差异有统计学意义 [$SMD_{指甲}=-1.28$, $95\%CI(-2.41 \sim -0.14)$, $P=0.03$], 见图 4。敏感性分析后去掉 1 篇文献^[29]后各研究间有低异质性 ($I^2=38\%$, $P=0.21$), 使用固定效应模型进行 Meta 分析, 结果显示, 病例组指甲水平仍低于对照组 [$SMD_{指甲}=-1.81$, $95\%CI(-2.04 \sim -1.57)$, $P<0.01$], 结果与原效应结果一致。

6. 尿液硒水平的 Meta 分析结果: 共纳入 2 篇文献^[13, 24], 包括 337 例研究对象。异质性检验发现各研究间无异质性 ($I^2=0$, $P=0.58$), 选择固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示, 病例组尿液硒水平低于对照组, 差异有统计学意义 [$SMD_{尿液}=-0.24$, $95\%CI(-0.46 \sim -0.03)$, $P=0.03$], 见图 5。

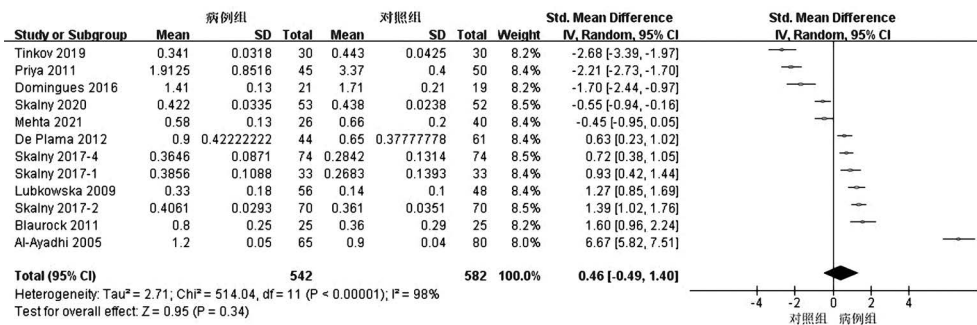


图2 头发硒水平与孤独症谱系障碍相关性 Meta 分析的森林图

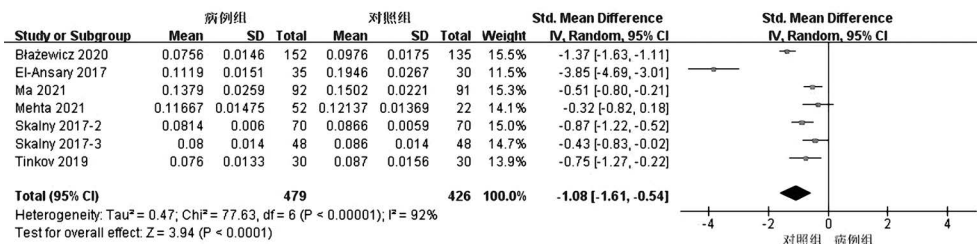


图3 血清硒水平与孤独症谱系障碍相关性 Meta 分析的森林图

表2 血清硒水平与孤独症谱系障碍相关性 Meta 分析的 Meta 回归分析

项目	比值比	标准误	t 值	P 值	95%CI
年龄	0.349	0.312	-1.17	0.293	0.035 ~ 3.492
地区	3.810	3.590	1.42	0.215	0.338 ~ 42.963
检测方法	0.966	13.714	5.42	0.003	5.271 ~ 105.225

7. 红细胞硒水平的Meta分析结果: 共纳入2篇文献^[22-23], 包括134例研究对象。异质性检验发现结果各研究间存在高异质性($I^2=91%$, $P < 0.01$), 选择随机效应模型进行Meta分析。结果显示, 病例组红细胞硒水平与对照组差异无统计学意义 [$SMD_{\text{红细胞}} = -0.39$, $95\%CI(-1.76 \sim 0.98)$, $P=0.58$], 见图6。

8. 血浆硒水平的Meta分析结果: 共纳入2篇文章^[18, 26], 包括168例研究对象。异质性检验发现各研究间存在高异质性($I^2=94%$, $P < 0.01$), 选择随机

效应模型进行Meta分析。结果显示, 病例组红细胞硒水平与对照组差异无统计学意义 [$SMD_{\text{血浆}} = -0.09$, $95\%CI(-1.39 \sim 1.20)$, $P=0.89$], 见图7。

9. 发表偏倚: 本研究以SMD值作为X轴, 以SMD的标准误作为Y轴, 用Stata 16.0软件进行发表偏倚分析。对纳入研究文献 ≥ 10 篇^[30]的指标(头发硒水平)作图, 见图8。结果显示, 漏斗图对称性好, Begger秩相关法($Z=0.34$, $P=0.732$)和Egger回归($t=-0.04$, $P=0.973$)均提示本研究不存在发表偏倚。

表3 血清硒水平与孤独症谱系障碍相关性Meta分析的亚组分析

项目	纳入研究数	异质性检验结果		效应模型	Meta分析结果	
		P值	I ² 值(%)		效应量(95%CI)	P值
年龄(岁)						
< 6	3 ^[16, 17, 29]	0.502	0	固定	-0.52(-0.74 ~ -0.29)	< 0.001
≥ 6	4 ^[13-15, 27]	< 0.001	94.9	随机	-1.55(-2.42 ~ -0.68)	< 0.001
地区						
亚洲	2 ^[17, 27]	< 0.001	98.2	随机	-2.18(-5.49 ~ 1.14)	0.270
欧美	5 ^[13-16, 29]	< 0.001	82.8	随机	-0.78(-1.19 ~ -0.36)	< 0.001
检测方法						
电感耦合等离子体质谱法	6 ^[13-17, 29]	< 0.001	95.4	随机	-0.73(-1.09 ~ -0.37)	< 0.001
原子荧光光谱法	1 ^[27]	< 0.001	99.4	随机	-3.89(-4.73 ~ -3.06)	< 0.001

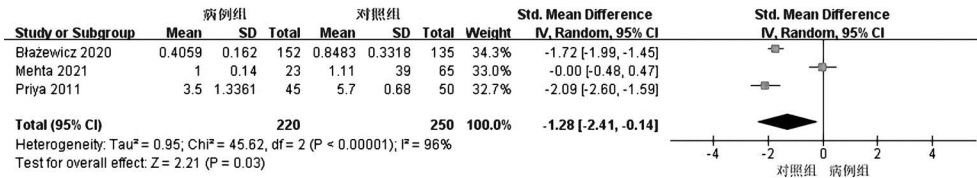


图4 指甲硒水平与孤独症谱系障碍相关性Meta分析的森林图

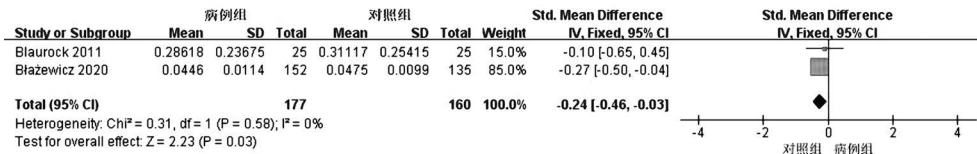


图5 尿液硒水平与孤独症谱系障碍相关性Meta分析的森林图

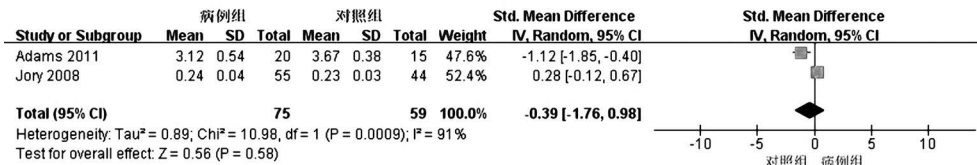


图6 红细胞硒水平与孤独症谱系障碍相关性Meta分析的森林图

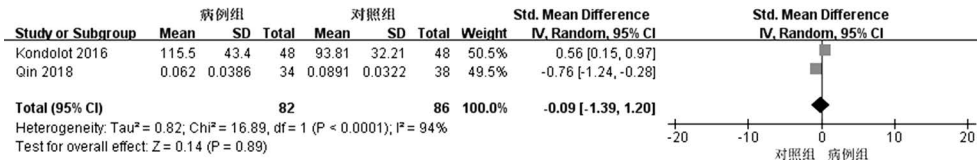


图7 血浆硒水平与孤独症谱系障碍相关性Meta分析的森林图

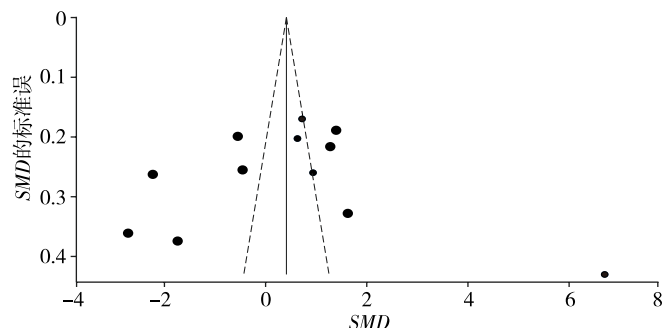


图8 头发硒水平与孤独症谱系障碍相关性Meta分析的漏斗图

讨 论

多数研究表明, ASD患儿生物底物中的硒水平显著低于对照组。本研究结果也显示, 与对照组相比, 血清、指甲、尿液中硒水平在ASD组中降低 [$SMD_{\text{血清}} = -1.08$, $95\%CI(-1.61 \sim -0.54)$, $P < 0.01$; $SMD_{\text{指甲}} = -1.28$, $95\%CI(-2.41 \sim -0.14)$, $P = 0.03$; $SMD_{\text{尿液}} = -0.24$, $95\%CI(-0.46 \sim -0.03)$, $P = 0.03$]。硒在大脑中的作用主要与其在硒蛋白中的作用介导, 尤其是甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPX)、硒蛋白P和抗氧化酶^[31]。

GPX活性与神经元自身免疫、神经炎症有关^[32], GPX活性低的儿童ASD患病率为35.7%, ASD患儿中红细胞和血浆中的GPX活性均高于对照组。硒介导的氧化应激调节可能是硒在ASD中神经保护作用的关键机制。氧化应激会引发线粒体功能障碍、神经元功能障碍^[31]、免疫功能障碍和炎症^[33]。硒通过调节抗氧化活性和神经元细胞中的胞质 Ca^{2+} 内流来减轻氧化应激^[34]。兴奋性毒性是ASD神经元功能障碍的关键机制之一^[35], 硒的神经保护作用也可通过抑制谷氨酸诱导的NF- κ B和激活蛋白-1(AP-1)上调, 而硒缺乏会增加诱导谷氨酸兴奋性毒性的易感性。

突触功能障碍也被证明在ASD发病机制中起着重要作用^[36], 突触膜的合成也需要足够的营养硒供应^[37], 硒还可以防止铅暴露对突触形态的不良影响, 增加突触活性区、铅暴露动物的神经元和突触的数量^[38]。预防重金属毒性可能是硒对ASD的保护作用之一, 持久性有机污染物和重金属均可以促进ASD的发展^[39-40], 硒能显著降低铅和汞的神经毒性^[27, 41]。同时硒和持久性有机污染物存在一定的拮抗作用^[42], 但硒能否有效减轻持久性有机污染物的神经毒性尚不清楚。因此, 由于硒可能抑制氧化应激、神经炎症、兴奋性毒性、突触功能障碍, 推测

硒可能在ASD中具有神经保护作用。然而, 还需要进一步的研究来强调硒在ASD中潜在的神经保护作用的机制。

与其他底物结果不同, 本研究结果显示, 头发中硒水平在病例组与对照组的比较中差异无统计学意义 [$SMD_{\text{头发}} = 0.46$, $95\%CI(-0.49 \sim 1.40)$, $P = 0.34$]。相关研究指出, 年龄会显著影响ASD儿童的硒代谢^[10], 5~8岁、2~4岁ASD患儿的头发硒水平分别增加高于对照组^[14]。本研究对血清硒水平纳入研究进行亚组分析后, 年龄 < 6 岁的儿童组内无异质性, 提示年龄可能会影响研究结果。同时, ASD儿童中头发和血清硒水平具有特异性。对照组中2个底物的硒水平无显著关系, ASD组中2个底物的硒水平呈显著正相关^[12], 即头发硒水平高而血清硒水平低。这可能是由于头发是一种排泄通路, ASD儿童头发硒流失增加^[43]。还有研究指出, 头发底物检测结果有差异与实验室设备较差及操作技术不规范有关^[44]。红细胞及血浆硒水平研究结果与头发一致 [$SMD_{\text{红细胞}} = -0.39$, $95\%CI(-1.76 \sim 0.98)$, $P = 0.58$; $SMD_{\text{血浆}} = -0.09$, $95\%CI(-1.39 \sim 1.20)$, $P = 0.89$]。但纳入数量较少(2篇), 需要更多研究进行进一步探究。

本研究的局限性: (1) 对照组的选择多数为同一医院或学校的健康对照组, 缺少对应答率的解释; (2) 20篇文献中有11篇质量评价等级为中等; (3) 红细胞、血浆仅纳入2篇文献。以上均会影响Meta分析结果。

综上所述, 当前证据证实血清、尿液、指甲中硒水平与ASD相关, 为ASD的发病机制研究提供了一定的理论依据。硒主要来源于膳食摄取, ASD患儿挑食、偏食、拒食等饮食问题可能是硒水平降低的原因之一。硒缺乏可能会破坏机体潜在的神经保护作用机制, ASD患儿摄入的微量元素硒较少^[45], 补充硒可明显改善儿童孤独症的严重程度以及社交障

碍、睡眠问题、攻击性行为等异常行为^[46]。故保证良好的生活环境、控制儿童饮食和鼓励儿童进食帮助儿童养成良好的进食习惯对预防ASD具有一定的参考意义。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 文章的构思与设计、质量控制及审校为吴洪梅, 论文撰写为孙敏, 可行性分析、数据收集与统计学处理为孙敏、刘思瑾, 论文修订为王宇、郭玉成, 对文章整体负责、监督管理为孙敏、吴洪梅

参 考 文 献

- [1] Fiore M, Barone R, Copat C, et al. Metal and essential element levels in hair and association with autism severity[J]. *J Trace Elem Med Biol*, 2020, 57: 126409. DOI: 10.1016/j.jtemb.2019.126409.
- [2] Williams JG, Higgins JP, Brayne CE. Systematic review of prevalence studies of autism spectrum disorders[J]. *Arch Dis Child*, 2006, 91(1): 8-15. DOI: 10.1136/adc.2004.062083.
- [3] Rossignol DA, Genuis SJ, Frye RE. Environmental toxicants and autism spectrum disorders: a systematic review[J]. *Transl Psychiatry*, 2014, 4(2): e360. DOI: 10.1038/tp.2014.4.
- [4] Smith T, Iadarola S. Evidence base update for autism spectrum disorder[J]. *J Clin Child Adolesc Psychol*, 2015, 44(6): 897-922. DOI: 10.1080/15374416.2015.1077448.
- [5] Wong HH, Smith RG. Patterns of complementary and alternative medical therapy use in children diagnosed with autism spectrum disorders[J]. *J Autism Dev Disord*, 2006, 36(7): 901-909. DOI: 10.1007/s10803-006-0131-0.
- [6] Lakshmi Priya MD, Geetha A. Level of trace elements (copper, zinc, magnesium and selenium) and toxic elements (lead and mercury) in the hair and nail of children with autism[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2011, 142(2): 148-158. DOI: 10.1007/s12011-010-8766-2.
- [7] Patel K, Curtis LT. A comprehensive approach to treating autism and attention-deficit hyperactivity disorder: a prepilot study[J]. *J Altern Complement Med*, 2007, 13(10): 1091-1097. DOI: 10.1089/acm.2007.0611.
- [8] 张鑫慧, 杨亭, 陈洁, 等. 孤独症谱系障碍儿童血清微量元素水平与核心症状间关系的全国多中心调查[J]. *中国当代儿科杂志*, 2021, 23(5): 445-450. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2101163.
Zhang XH, Yang T, Chen J, et al. Association between serum trace elements and core symptoms in children with autism spectrum disorder: a national multicenter survey[J]. *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*, 2021, 23(5): 445-450.
- [9] 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. DOI: 10.1515/revneuro-2017-0015..
- [10] Skalny AV, Simashkova NV, Klyushnik TP, et al. Hair toxic and essential trace elements in children with autism spectrum disorder[J]. *Metab Brain Dis*, 2017, 32(1): 195-202. DOI: 10.1007/s11011-016-9899-6.
- [11] Aung K, Htay T. Thiazide diuretics and the risk of hip fracture[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011(10): D5185. DOI: 10.1002/14651858.
- [12] Skalny AV, Simashkova NV, Klyushnik TP, et al. Analysis of hair trace elements in children with autism spectrum disorders and communication disorders[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2017, 177(2): 215-223. DOI: 10.1007/s12011-016-0878-x.
- [13] Błażewicz A, Szymańska I, Dolliver W, et al. Are obese patients with autism spectrum disorder more likely to be selenium deficient? Research findings on pre- and post-pubertal children[J]. *Nutrients*, 2020, 12(11): 3581. DOI: 10.3390/nu12113581.
- [14] Skalny AV, Simashkova NV, Skalnaya AA, et al. Assessment of gender and age effects on serum and hair trace element levels in children with autism spectrum disorder[J]. *Metab Brain Dis*, 2017, 32(5): 1675-1684. DOI: 10.1007/s11011-017-0056-7.
- [15] Skalny AV, Simashkova NV, Klyushnik TP, et al. Assessment of serum trace elements and electrolytes in children with childhood and atypical autism[J]. *J Trace Elem Med Biol*, 2017, 43: 9-14. DOI: 10.1016/j.jtemb.2016.09.009.
- [16] Tinkov AA, Skalnaya MG, Simashkova NV, et al. Association between catatonia and levels of hair and serum trace elements and minerals in autism spectrum disorder[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 109: 174-180. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.10.051.
- [17] Ma J, Wu J, Li H, et al. Association between essential metal elements and the risk of autism in Chinese Han population[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2021. DOI: 10.1007/s12011-021-02690-6.
- [18] Qin YY, Jian B, Wu C, et al. A comparison of blood metal levels in autism spectrum disorder and unaffected children in Shenzhen of China and factors involved in bioaccumulation of metals[J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2018, 25(18): 17950-17956. DOI: 10.1007/s11356-018-1957-7.
- [19] Lubkowska A, Sobieraj W. Concentrations of magnesium, calcium, iron, selenium, zinc and copper in the hair of autistic children[J]. *Trace Elements and Electrolytes*, 2009, 26(2): 72-77.
- [20] Skalny AV, Mazaletskaia AL, Ajsuvakova OP, et al. Hair trace element concentrations in autism spectrum disorder (ASD) and attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) [J]. *J Trace Elem Med Biol*, 2020, 61: 126539. DOI: 10.1016/j.jtemb.2020.126539.
- [21] Al-Ayadhi LY. Heavy metals and trace elements in hair samples of autistic children in central Saudi Arabia[J]. *Neurosciences (Riyadh)*, 2005, 10(3): 213-218.
- [22] Jory J, McGinnis WR. Red-cell trace minerals in children with autism[J]. *Am J Biochem Biotechnol*, 2008, 4(2): 101-104.
- [23] Adams JB, Audhya T, McDonough-Means S, et al. Nutritional and metabolic status of children with autism v.s. neurotypical children, and the association with autism severity[J]. *Nutr Metab(Lond)*, 2011, 8(1): 34. DOI: 10.1186/1743-7075-8-34.
- [24] Blaurock-Busch E, Amin OR, Rabah T. Heavy metals and trace elements in hair and urine of a sample of arab children with autistic spectrum disorder[J]. *Maedica (Bucur)*, 2011, 6(4): 247-257.
- [25] De Palma G, Catalani S, Franco A, et al. Lack of correlation between metallic elements analyzed in hair by ICP-MS and autism[J]. *J Autism Dev Disord*, 2012, 42(3): 342-353. DOI: 10.1007/s10803-011-1245-6.
- [26] Kondolot M, Ozmert EN, Asci A, et al. Plasma phthalate and bisphenol a levels and oxidant-antioxidant status in autistic

- children[J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2016, 43: 149-158. DOI: 10.1016/j.etap.2016.03.006.
- [27] El-Ansary A, Bjørklund G, Tinkov AA, et al. Relationship between selenium, lead, and mercury in red blood cells of Saudi autistic children[J]. *Metab Brain Dis*, 2017, 32(4): 1073-1080. DOI: 10.1007/s11011-017-9996-1.
- [28] Domingues VF, Nasuti C, Piangerelli M, et al. Pyrethroid pesticide metabolite in urine and microelements in hair of children affected by autism spectrum disorders: a preliminary investigation[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2016, 13(4): 388. DOI: 10.3390/ijerph13040388.
- [29] Mehta SQ, Behl S, Day PL, et al. Evaluation of Zn, Cu, and Se levels in the north American autism spectrum disorder population[J]. *Front Mol Neurosci*, 2021, 14: 665686. DOI: 10.3389/fnmol.2021.665686.
- [30] 邹浩, 刘杨, 姜东旭, 等. 肌少症影响因素 Meta 分析[J]. *中国预防医学杂志*, 2021, 22(2): 86-92. DOI: 10.16506/j.1009-6639.2021.02.002.
- Zou H, Liu Y, Jiang DX, et al. Influential factors for sarcopenia: a Meta-analysis[J]. *China Preventive Medicine*, 2021, 22(2): 86-92.
- [31] Steinbrenner H, Sies H. Selenium homeostasis and antioxidant selenoproteins in brain: implications for disorders in the central nervous system[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2013, 536(2): 152-157. DOI: 10.1016/j.abb.2013.02.021.
- [32] El-Ansary A. Data of multiple regressions analysis between selected biomarkers related to glutamate excitotoxicity and oxidative stress in Saudi autistic patients[J]. *Data Brief*, 2016, 7: 111-116. DOI: 10.1016/j.dib.2016.02.025.
- [33] Rossignol DA, Frye RE. Evidence linking oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and inflammation in the brain of individuals with autism[J]. *Front Physiol*, 2014, 5: 150. DOI: 10.3389/fphys.2014.00150.
- [34] Demirci S, Kutluhan S, Naziroğlu M, et al. Effects of selenium and topiramate on cytosolic Ca²⁺ influx and oxidative stress in neuronal PC12 cells[J]. *Neurochem Res*, 2013, 38(1): 90-97. DOI: 10.1007/s11064-012-0893-z.
- [35] Essa MM, Braidy N, Vijayan KR, et al. Excitotoxicity in the pathogenesis of autism[J]. *Neurotox Res*, 2013, 23(4): 393-400. DOI: 10.1007/s12640-012-9354-3.
- [36] Bourgeron T. From the genetic architecture to synaptic plasticity in autism spectrum disorder[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2015, 16(9): 551-563. DOI: 10.1038/nrn3992.
- [37] de Wilde MC, Kamphuis PJ, Sijben JW, et al. Utility of imaging for nutritional intervention studies in Alzheimer's disease[J]. *Eur J Pharmacol*, 2011, 668 Suppl 1: S59-S69. DOI: 10.1016/j.ejphar.2011.07.011.
- [38] Han XJ, Xiao YM, Ai BM, et al. Effects of organic selenium on lead-induced impairments of spatial learning and memory as well as synaptic structural plasticity in rats[J]. *Biol Pharm Bull*, 2014, 37(3): 466-474. DOI: 10.1248/bpb.b13-00892.
- [39] Bjørklund G, Skalny AV, Rahman MM, et al. Toxic metal(loid)-based pollutants and their possible role in autism spectrum disorder[J]. *Environ Res*, 2018, 166: 234-250. DOI: 10.1016/j.envres.2018.05.020.
- [40] Kern JK, Geier DA, Sykes LK, et al. The relationship between mercury and autism: a comprehensive review and discussion[J]. *J Trace Elem Med Biol*, 2016, 37: 8-24. DOI: 10.1016/j.jtemb.2016.06.002.
- [41] Wang M, Fu H, Xiao Y, et al. Effects of low-level organic selenium on lead-induced alterations in neural cell adhesion molecules[J]. *Brain Res*, 2013, 1530: 76-81. DOI: 10.1016/j.brainres.2013.07.028.
- [42] Ravoori S, Srinivasan C, Pereg D, et al. Protective effects of selenium against DNA adduct formation in Inuit environmentally exposed to PCBs[J]. *Environ Int*, 2010, 36(8): 980-986. DOI: 10.1016/j.envint.2009.08.001.
- [43] Han XJ, Xiao YM, Ai BM, et al. Effects of organic selenium on lead-induced impairments of spatial learning and memory as well as synaptic structural plasticity in rats[J]. *Biol Pharm Bull*, 2014, 37(3): 466-474. DOI: 10.1248/bpb.b13-00892.
- [44] Chojnacka K, Zielińska A, Górecka H, et al. Reference values for hair minerals of Polish students[J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2010, 29(3): 314-319. DOI: 10.1016/j.etap.2010.03.010.
- [45] Adams JB, Holloway CE, George F, et al. Analyses of toxic metals and essential minerals in the hair of Arizona children with autism and associated conditions, and their mothers[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2006, 110(3): 193-209. DOI: 10.1385/BTER:110:3:193.
- [46] Esteban-Figuerola P, Canals J, Fernández-Cao JC, et al. Differences in food consumption and nutritional intake between children with autism spectrum disorders and typically developing children: a Meta-analysis[J]. *Autism*, 2019, 23(5): 1079-1095. DOI: 10.1177/1362361318794179.

(收稿日期: 2021-08-09)

(本文编辑: 赵金鑫)