

叶酸水平与孤独症谱系障碍严重程度的相关性分析

刘贝贝, 衣明纪, 胡俊

青岛大学附属医院儿童保健科, 山东 青岛
Email: lbb941007@163.com, yimji@126.com, hjekys@163.com

收稿日期: 2021年4月11日; 录用日期: 2021年4月25日; 发布日期: 2021年5月17日

摘要

目的: 探讨孤独症谱系障碍儿童血清中叶酸水平及其与孤独症谱系障碍严重程度的关联, 为孤独症谱系障碍儿童的防治提供更好的理论依据。方法: 纳入113名2~7岁的孤独症谱系障碍儿童作为ASD组, 同时选用133名性别、年龄相匹配的正常儿童作为对照组, 比较两组儿童血清叶酸水平。同时采用孤独症评定量表(CARS量表)评估孤独症谱系障碍儿童的症状及严重程度, 进一步研究叶酸与孤独症谱系障碍严重程度的相关性。结果: 两组儿童叶酸水平差异具有统计学意义, 其中ASD儿童叶酸水平低于对照组儿童(12.25 ± 4.09 vs. 14.53 ± 2.88 , $P < 0.05$)。据CARS量表评分, 按照总分在30~36分之间为轻中度, ≥ 36 分为重度的标准, 将其分为轻中度组和重度组, 两组间叶酸水平差异具有统计学意义($P < 0.05$), 且重度组叶酸水平要低于轻中度组水平(12.11 ± 3.87 vs. 12.47 ± 4.14)。目前结果可知, ASD儿童的叶酸水平, 与CARS评分呈负性相关($r = -0.002$, $P < 0.05$)。结论: 本次试验纳入研究的孤独症谱系障碍儿童的叶酸水平均低于正常儿童, 且与其严重程度相关($P < 0.05$)。

关键词

孤独谱系障碍, 叶酸, 孤独症评定量表(CARS量表)

Correlation between Folic Acid Level and Severity of Autism Spectrum Disorder

Beibei Liu, Mingji Yi, Jun Hu

Department of Child Health Care, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong
Email: lbb941007@163.com, yimji@126.com, hjekys@163.com

Received: Apr. 11th, 2021; accepted: Apr. 25th, 2021; published: May 17th, 2021

Abstract

Objective: To explore the relationship between serum folic acid level and the severity of autism spectrum disorder in children with autism spectrum disorder, and to provide better theoretical basis for the prevention and treatment of autism spectrum disorder. **Methods:** 113 children with autism spectrum disorder aged 2~7 years were enrolled as ASD group, and 133 normal children matched with gender and age were selected as control group. At the same time, the Autism Rating Scale (CARS) was used to evaluate the symptoms and severity of children with autism spectrum disorders, and to further study the correlation between folic acid and the severity of autism spectrum disorders. **Result:** The folic acid level of ASD children was lower than that of the control group (12.25 ± 4.09 vs. 14.53 ± 2.88 , $P < 0.05$). The current results show that the folic acid level of ASD children is negatively correlated with cars score ($r = -0.002$, $P < 0.05$). **Conclusion:** The folate levels of children with autism spectrum disorders were lower than those of normal children, and were related to the severity of the disease ($P < 0.05$).

Keywords

Autism Spectrum Disorder, Folate, Children Autism Rating Scale (CARS)

Copyright © 2021 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(autistic spectrum disorder, ASD)是一组以社交沟通障碍、兴趣或活动范围狭窄及重复刻板行为为主要特征的神经发育性障碍[1]。2013年5月18日美国精神医学协会在发布的精神障碍诊断与统计手册第五版(DSM-V)中正式提出 ASD 的概念,包括儿童孤独症、Asperger 综合征、Rett 综合征、儿童瓦解性精神障碍、广泛性发育障碍等 5 种亚型[2]。在过去孤独症一直被人们视为罕见病,但现在随着诊断标准等变化,其发生率越来越高。美国疾病控制与预防中心(centers for disease control and prevention, CDC)近年来的数据表明美国 8 岁儿童 ASD 患病率由 2008 年的 1/88 已升至现在的 1/54,也就是说在 54 个儿童中就有一名 ASD 儿童[3]。ASD 儿童的核心症状及伴随症状对儿童本身、家庭及社会均带来沉重负担,改善 ASD 儿童的症状,提高其生活质量至关重要,但目前其发病机制仍不明确,治疗效果欠佳。

近年来叶酸与神经精神疾病的相关性研究越来越多。叶酸作为一种水溶性 B 族维生素,自身不能合成,必须通过外界补充来获得。研究发现叶酸缺乏不光会导致胚胎期神经管发育异常,还可能会影响大脑功能,有研究证实多种精神疾病的发生与体内叶酸水平存在相关性[4]。叶酸在人体内代谢过程比较复杂,在循环或者转运过程中出现问题,均可能与 ASD 发病相关[5]。本文将从叶酸水平与孤独症谱系障碍严重程度的相关性入手,探讨两者之间的关系,更好的改善 ASD 儿童的生活质量。

2. 研究方法

2.1. 研究对象

2.1.1. ASD 儿童组

纳入 2018 年 9 月至 2019 年 9 月来自超然学堂、小蜗牛成长乐园、李沧星语教育中心等培训机构及

就诊于青岛大学附属医院儿童保健科确诊的 ASD 儿童作为 ASD 组。纳入标准：① 符合《美国精神障碍诊断与统计手册》(DSM-V)中 ASD 的诊断标准；② 社交反应量表(Social Responsiveness Scale, SRS)、行为检查量表(Autism Behavior Checklist, ABC)、儿童孤独症评定量表(Childhood Autism Rating Scale, CARS)筛查量表阳性；③ 无神经系统疾病如癫痫等，头颅 MRI、脑电图未见明显异常；④ 年龄在 2~7 岁。排除标准：① 患有精神行为疾病或染色体、遗传代谢性疾病及其他重大躯体疾病者；② 监护人不愿意参加者；③ 近 1 周内患急性疾病或服用药物者。共收集有效问卷 113 例。

2.1.2. 正常对照儿童组

纳入 2018 年 9 月至 2019 年 9 月于青岛大学附属医院儿童保健科进行儿童保健及幼儿园的 2~7 岁正常儿童作为正常对照组。排除标准：① 伴神经发育性疾病及其他急慢性疾病者；② 近 1 周内患急性疾病或服用药物者；③ 监护人不愿意参加者。共收集有效问卷 133 例。

本研究获得医院伦理委员会的同意及批准，所有受调查儿童的家长均签署知情同意书。

2.2. 检测方法

所有研究对象均于清晨采集 3~4 ml 空腹血，置于分离胶普通管中，检测仪器为迈瑞全自动化学发光免疫分析仪，采用化学发光免疫分析方法检测每个研究对象的血清叶酸水平。

2.3. 病情评估量表

儿童孤独症评定量表(CARS 量表)共 15 项，包括人际关系、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、近处感觉反应、焦虑反应、语言交流、非语言交流、活动度、智力功能、总体印象。每个项目 1~4 分不等，总分 15~60 分，总分在 30~36 分之间为轻中度， ≥ 36 分为重度孤独症[6]。其信效度分析均良好[7]。

2.4. 统计学方法

使用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。计量资料符合正态分布，采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm S$)描述，并用独立样本 t 检验进行组间比较；若不符合正态分布，则以中位数(百分位数) [M(P25, P75)]表示，并使用非参数检验比较组间差异。计数资料采用构成比、百分数(%)描述，用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法进行组间比较。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2.5. 质量控制

血清学标本由青岛大学附属医院专业人员统一采集，检测仪器为迈瑞全自动化学发光免疫分析仪，采用化学发光免疫分析方法分析研究对象的叶酸值。儿童孤独症评定量表在青岛大学儿童保健科医生指导下儿童家属填写完成。并向家属介绍调查目的、要求、注意事项及保密原则。填写后由专业人员进行审核，对填写有误、遗漏、信息模糊的内容进行现场更正及补充。

3. 结果

3.1. 两组儿童血清叶酸水平比较

两组儿童叶酸水平差异具有统计学意义，其中 ASD 儿童叶酸水平低于对照组儿童(12.25 ± 4.09 vs. 14.53 ± 2.88 , $P < 0.05$)，见表 1。

3.2. 不同症状严重程度 ASD 儿童血清叶酸水平比较

根据 CARS 量表评分，按照总分在 30~36 分之间为轻中度， ≥ 36 分为重度的标准，将其分为轻中度

组和重度组，两组间叶酸水平差异具有统计学意义($P < 0.05$)，且重度组叶酸水平要低于轻中度组水平(12.11 ± 3.87 vs. 12.47 ± 4.14)，见表 2。

Table 1. Comparison of serum folate levels between the two groups ($\bar{x} \pm S$)

表 1. 两组儿童血清叶酸水平比较($\bar{x} \pm S$)

组别	例数(n)	叶酸指标	z	p
对照组	133	14.53 ± 2.88	-4.785	0.000
ASD 组	113	12.25 ± 4.09		

Table 2. Comparison of serum folate levels in children with ASD of different severity ($\bar{x} \pm S$)

表 2. 不同严重程度症状 ASD 儿童血清叶酸水平比较($\bar{x} \pm S$)

分组	N	叶酸指标	H	P
轻 - 中度组	73	12.47 ± 4.14	0.177	0.015
重度组	40	12.11 ± 3.87		

3.3. ASD 儿童叶酸水平与 CARS 评分的相关性分析

目前结果可知，ASD 儿童的叶酸水平，与 CARS 评分呈负性相关。 $(r = -0.002, P < 0.05)$ ，见表 3。

Table 3. Correlation between folic acid level and CARS score in children with ASD

表 3. ASD 儿童叶酸水平与 CARS 评分的相关性

CARS 分组	相关系数	叶酸指标
	P	-0.002
		0.004

4. 讨论

目前孤独症谱系障碍的病因不明，人们认为是遗传基因、社会环境等综合因素所致。多项研究发现患有孤独症谱系障碍的儿童叶酸水平常低于正常儿童。孙彩虹等人在孤独症儿童膳食与营养研究中发现 ASD 儿童的叶酸水平低于正常组[8]，马燕等人也发现 ASD 儿童的叶酸水平低于正常儿童，且与 ASD 儿童的疾病严重程度相关[9]。在本研究中 ASD 儿童的血清叶酸水平低于对照组(12.25 ± 4.09 vs. $14.53 \pm 2.88, P < 0.05$)，与既往研究结果相一致。

有研究认为叶酸缺乏会影响神经精神的发育，可能是孤独症谱系障碍的发病的原因之一[10]。叶酸究竟是通过什么途径来影响儿童的神经发育的呢？目前很多研究从叶酸代谢、叶酸转运等多个代谢步骤做出解释。叶酸作为 B 族水溶性维生素，因不能在体内合成，通过外界补充进入肠道后需要相应的载体进入血液，并在还原性载体(reduced folate carrier, RFT)及叶酸受体(folate receptor, FR)作用下进入血脑屏障[11]，进一步发挥作用。最近脑叶酸缺乏症(CFD)被认为与孤独症谱系障碍(ASD)的发病有关[12]。国外研究进一步证实叶酸是胎儿和婴儿发育期间必不可少的营养素，其认为抗叶酸受体 α 的自身抗体可以阻止叶酸从母亲向胎儿以及婴儿向大脑的运输，在对患有 ASD 的儿童及其直系亲属评估后发现自身抗体在患病家庭中非常普遍[13]。叶酸和维生素 B12 依赖性酶蛋氨酸合酶(MS)对细胞氧化状态高度敏感，较低的 MS 活性会增加抗氧化剂谷胱甘肽的产量，同时会减少 200 多个甲基化反应，从而广泛影响代谢活性[14]。亚甲基四氢叶酸还原酶(methyleneter-hydrofolate reductase, MTHFR)作为叶酸代谢的关键酶，在蛋氨酸循环中起着重要作用，赵栋等人发现 ASD 儿童 MTHFR 基因 C677T 点突变率明显高于正常儿童[15]，另有研

究证实了 MTHFR 基因突变在中国汉族中与孤独症患病风险相关联[16] [17], 考虑 MTHFR 基因突变影响 DNA 甲基化, 进一步影响孤独症的患病风险。

本文中研究还发现 ASD 儿童叶酸水平与 CARS 评分呈负性相关, 进一步说明叶酸与 ASD 儿童病情程度相关性, 这也为我们预防或改善 ASD 提供了一定的思路。国外一项研究发现母亲孕期高摄入量叶酸可降低 ASD 发病的风险[18]。李楠楠等人发现 ASD 儿童在参与结构化教学的同时补充叶酸, 对认知和语言交流的改善作用优于单纯参与结构化教学[19]。有研究通过大鼠实验得出叶酸受体 α (FR α)自身抗体与胎儿异常和脑叶酸缺乏的发育障碍有关。超过 70%的孤独症谱系障碍(ASD)儿童这些自身抗体呈阳性, 而高剂量亚叶酸对治疗这些儿童有益, 研究发现使用高剂量亚叶酸进行治疗以及降低自身抗体滴度的其他干预措施是可以降低患有发育缺陷儿童风险的有效策略[20]。国外一项针对伴有语言障碍的 ASD 儿童研究中发现与安慰剂相比, 用高剂量亚叶酸治疗 12 周可改善交流能力, 特别是那些对叶酸受体- α 自身抗体(FRAAs)呈阳性的儿童[21]。

总之, 孤独症谱系障碍儿童的叶酸水平均低于正常儿童, 且与其严重程度相关。目前对叶酸影响 ASD 的发病及严重程度和补充叶酸是否改善 ASD 儿童的症状的研究尚不充分, 仍需要我们继续研究两者的临床关系, 为找到 ASD 发病的原因找到更强有力证据。

参考文献

- [1] 徐秀, 邹小兵, 李廷玉. 孤独症谱系障碍儿童早期识别筛查和早期干预专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2017, 55(12): 890-897.
- [2] Ousley, O. and Cermak, T. (2014) Autism Spectrum Disorder: Defining Dimensions and Subgroups. *Current Developmental Disorders Reports*, **1**, 20-28. <https://doi.org/10.1007/s40474-013-0003-1>
- [3] Maenner, M.J., Shaw, K.A., Baio, J., et al. (2020) Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years—Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2016. *MMWR Surveillance Summaries*, **69**, 1-12. <https://doi.org/10.15585/mmwr.ss6904a1>
- [4] 程冬梅, 武江, 丁新. 叶酸缺乏与常见精神疾病关系研究进展[J]. 中国药理学杂志, 2020, 55(14): 1143-1147.
- [5] Cosar, A., Ipcioglu, O.M., Ozcan, O. and Gültepe, M. (2014) Folate and Homocysteine Metabolisms and Their Roles in the Biochemical Basis of Neuropsychiatry. *Turkish Journal of Medical Sciences*, **44**, 1-9. <https://doi.org/10.3906/sag-1211-39>
- [6] 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.
- [7] 卢建平, 杨志伟, 舒明耀, 等. 儿童孤独症量表评定的信度、效度分析[J]. 中国现代医学杂志, 2004, 14(13): 119-121, 123.
- [8] 孙彩虹, 李楠楠, 赵栋, 等. 孤独症儿童膳食及营养状况的对比研究[J]. 中国儿童保健杂志, 2013, 21(6): 581-583, 590.
- [9] 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.
- [10] Rogers, E.J. (2008) Has Enhanced Folate Status during Pregnancy Altered Natural Selection and Possibly Autism Prevalence? A Closer Look at a Possible Link. *Medical Hypotheses*, **71**, 406-410. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2008.04.013>
- [11] Desai, A., Sequeira, J.M. and Quadros, E.V. (2016) The Metabolic Basis for Developmental Disorders Due to Defective Folate Transport. *Biochimie*, **126**, 31-42. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2016.02.012>
- [12] Krsička, D., Geryk, J., Vlčková, M., et al. (2017) Identification of Likely Associations between Cerebral Folate Deficiency and Complex Genetic- and Metabolic Pathogenesis of Autism Spectrum Disorders by Utilization of a Pilot Interaction Modeling Approach. *Autism Research*, **10**, 1424-1435. <https://doi.org/10.1002/aur.1780>
- [13] Quadros, E.V., Sequeira, J.M., Brown, W.T., et al. (2018) Folate Receptor Autoantibodies Are Prevalent in Children Diagnosed with Autism Spectrum Disorder, Their Normal Siblings and Parents. *Autism Research*, **11**, 707-712. <https://doi.org/10.1002/aur.1934>
- [14] Muratore, C.R., Hodgson, N.W., Trivedi, M.S., et al. (2013) Age-Dependent Decrease and Alternative Splicing of

- Methionine Synthase mRNA in Human Cerebral Cortex and an Accelerated Decrease in Autism. *PLoS One*, **8**, e56927. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056927>
- [15] 赵栋, 夏薇, 孙彩虹, 等. 孤独症儿童亚甲基四氢叶酸还原酶基因 C677T 多态性分析[J]. 中国儿童保健杂志, 2012, 20(7): 585-587, 590.
- [16] 张会春, 尚清, 高超, 等. MTHFR 基因 C677T 位点、5-HTTLPR 基因多态性与汉族儿童孤独症的相关性[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(1): 80-85.
- [17] 张纪水, 王芳, 苏怡, 等. 孤独症患者亚甲基四氢叶酸还原酶基因 C677T 多态性、出生体质量与患病风险的关联研究[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2019, 28(8): 673-677.
- [18] Goodrich, A.J., Volk, H.E., Tancredi, D.J., *et al.* (2018) Joint Effects of Prenatal Air Pollutant Exposure and Maternal Folic Acid Supplementation on Risk of Autism Spectrum Disorder. *Autism Research*, **11**, 69-80. <https://doi.org/10.1002/aur.1885>
- [19] 李楠楠, 夏薇, 孙彩虹, 等. 叶酸对孤独症儿童的辅助治疗效果研究[J]. 中国儿童保健杂志, 2013, 21(1): 13-15, 19.
- [20] Desai, A., Sequeira, J.M. and Quadros, E.V. (2017) Prevention of Behavioral Deficits in Rats Exposed to Folate Receptor Antibodies: Implication in Autism. *Molecular Psychiatry*, **22**, 1291-1297. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.153>
- [21] Frye, R.E., Slattery, J., Delhey, L., *et al.* (2018) Folinic Acid Improves Verbal Communication in Children with Autism and Language Impairment: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *Molecular Psychiatry*, **23**, 247-256. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.168>