

营养素治疗对孤独症谱系障碍临床症状影响的研究进展

马慧珠¹, 袁兆红^{2*}

¹济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

²济宁医学院附属医院儿童保健康复科, 山东 济宁

收稿日期: 2023年1月9日; 录用日期: 2023年2月3日; 发布日期: 2023年2月13日

摘要

孤独症谱系障碍(ASD)患者常伴发各种共患病, 营养素的缺乏是常见的共患病之一, 因此许多人尝试应用营养素治疗, 添加或限制某些营养素来改善ASD患者的临床症状。本文主要对ASD患者的维生素、蛋白质、多不饱和脂肪酸等营养素治疗效果的相关文献进行整理和阐述, 为进一步研究提供参考。

关键词

孤独症谱系障碍, 营养治疗, 营养素

Research Progress on the Effect of Nutrient Therapy on Clinical Symptoms of Autism Spectrum Disorder

Huizhu Ma¹, Zhaohong Yuan^{2*}

¹Jining Medical University Clinical Medical College, Jining Shandong

²Department of Child Health Rehabilitation, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

Received: Jan. 9th, 2023; accepted: Feb. 3rd, 2023; published: Feb. 13th, 2023

Abstract

Patients with autism spectrum disorder's disease (ASD) are often accompanied by various comorbidities, and nutrient deficiency is one of the common comorbidities. Therefore, many people try

*通讯作者。

to apply nutrient therapy, adding or limiting some nutrients to improve the clinical symptoms of ASD patients. In this paper, the related literatures on the therapeutic effects of vitamins, protein, polyunsaturated fatty acids and other nutrients in patients with ASD are sorted out and elaborated, so as to provide reference for further research.

Keywords

Autism Spectrum Disorder, Nutritional Therapy, Nutrients

Copyright © 2023 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)是目前全球患病人数增长最快的神经发育障碍疾病,主要表现为社会交往障碍、交流障碍、兴趣狭隘和重复刻板行为。目前 ASD 以非药物治疗为主,缺乏特效治疗方法及特效药物,有研究表明营养素治疗在 ASD 的治疗中发挥了一定的作用,ASD 患者的营养素治疗主要是通过添加或限制某些营养素以达到缓解症状、促进康复以及提高生活质量的目的。下面将对相关营养素的治疗对 ASD 的影响及相关机制进行综述。

2. 维生素

2.1. 维生素 A

维生素 A (Vitamin A, VA)是一种脂溶性物质,在体内以其活性形式全反式视黄酸(atRA)与核受体(RARs)结合发挥各种生理功能,在脑发育过程中起着至关重要的作用。研究发现维生素 A 缺乏症(vitamin A deficiency, VAD)的 ASD 模型大鼠表现出更多的孤独症样行为[1]。其作用机制尚不明确,最新的研究结果显示视黄酸受体 α (retinoic acid receptor α , RAR α)可结合在视皮质轴突蛋白 1 (neurexin 1, NRXN1)基因启动子上调控其 m RNA 表达水平,进而影响大鼠视皮质突触可塑性参与维生素 A 缺乏症大鼠孤独症样行为的形成[2]。另一种观点认为视黄酸作为维生素 A 的活性代谢产物,可以通过与视黄酸核受体 RAR 结合促进 CD38 的通路来提高催产素的水平,进而促进儿童的社交能力[3]。此外在不同 ASD 小鼠模型体内增强 5-羟色胺(5-Hydroxytryptamine, 5-HT)释放或直接激活其受体可以改善核心社交能力缺陷[4]。维生素 A 可能通过改变 5-HT 的浓度从而影响 ASD 的症状[5]。

由于 ASD 儿童饮食行为不当或存在胃肠道问题,使其维生素 A 缺乏率高。对维生素 A 缺乏症的 ASD 儿童采用持续低剂量维生素 A 补充方法,并与 WHO 推荐的一次性高剂量维生素 A 补充方案对比发现持续低剂量维生素 A 补充可降低 ASD 儿童社会反应量表(social responsiveness scale, SRS)总得分,表明持续低剂量维生素 A 补充在纠正 ASD 儿童维生素 A 缺乏的同时,有望改善其社交功能[6]。然而对无维生素 A 缺乏的 ASD 患儿补充维生素 A 后不仅不能改善其症状甚至会增加维生素 A 中毒的风险[7]。从目前研究来看,存在维生素 A 缺乏症的 ASD 儿童可以通过补充维生素 A 来改善 ASD 患儿的社交,但是这并不适用于所有患儿,另外,维生素 A 的补充也应该为低剂量补充,补充过程中需避免过量而中毒。

2.2. 维生素 D

维生素 D 作为一种神经类固醇激素,对神经发育至关重要,它在怀孕和儿童早期的缺乏可能会对发

育中的大脑产生重大影响。大量研究已证实母孕期间维生素 D 缺乏会增加儿童期出现 ASD 样症状的风险[8]。也有研究结果表明, ASD 儿童外周血中维生素 D 水平低于健康对照组儿童[9] 且自出生至儿童时期持续存在这一现象。发育期维生素 D 缺乏也可在动物模型中产生与孤独症相关的行为表型[10]。其作用机制目前尚不清楚, 推测可能与基因突变、氧化应激、解毒系统受损、炎症、免疫失调、神经营养因子和神经递质水平异常等有关。

董涵宇[11]等人通过横断面的研究方法, 设置对照实验, 发现维生素 D 水平与孤独症行为量表(autism behavior checklist, ABC)总分、躯体行为、生活自理、语言、交往能区、儿童孤独症评定量表(childhood autism rating scale, CARS)总分、模仿、非语言交流、整体印象能区、社会反应量表(social responsiveness scale, SRS)行为能区、孤独症治疗评估量表(autism treatment evaluation checklist, ATEC)社交能区均呈负相关, 从而得出结论 ASD 患儿血清维生素 D 水平与 ASD 多种核心症状之间存在显著的相关关系。Saad [12]等人对 83 名维生素 D 缺乏 ASD 儿童进行了为期三个月的每日服用维生素 D 治疗, 其中有 80.72% (67/83)的儿童在重复刻板行为、眼神交流以及注意力方面得到显著改善, 当血清维生素 D 水平达到 40 ng/ml 时, 这些症状改善最为明显。对已经生下 ASD 儿童的母亲再次怀孕及哺乳时预防性补充维生素 D, 出生的孩子 ASD 患病率降低 1/4, 但是这一研究结果尚有争议[13]。

可以肯定的是, 维生素 D 的缺乏与 ASD 关系密切, 在母孕期、哺乳期及儿童早期适量补充可能预防 ASD 发生并且改善大部分 ASD 患儿某些孤独症症状, 但是其作用机制及最适宜的血清浓度仍需大量动物和临床实验的论证。

2.3. 维生素 B

2.3.1. 维生素 B6

维生素 B6 可作为辅酶参与多种代谢反应, 参与氨基酸、脂肪酸和神经递质的合成、转化和降解。维生素 B6 可以治疗 ASD 儿童体内受损的 5-羟色胺神经递质系统[14], 并且可以调节 Ephb6 基因缺陷小鼠的内侧前额叶皮层的兴奋/抑制平衡[15], 这是其可能的作用机制。

用维生素 B6 治疗 ASD 始于 60 年代, 对 ASD 患儿许多方面可得到显著改善, 如眼睛目光对视增加, 脾气暴躁减弱, 对外界兴趣增加, 语言交流增加等, 并将这种治疗称为“超剂量维生素疗法”。一项针对 17 例 ASD 患儿补充维生素 B6 实验证明其可改善表达性言语障碍 ASD 儿童的言语功能[16]。

2.3.2. 叶酸

叶酸是人体必需的一种水溶性 B 族维生素, 人体自身不能合成, 但具有广泛的生物学功能。缺乏时会导致神经管畸形、贫血及免疫功能下降。有研究表明孕期叶酸摄入量不足, 可破坏 DNA 的甲基化, 影响基因的表达进而影响胎儿正常的神经系统发育, 而导致 ASD 患儿的产生[17]。另有一些研究则表明补充叶酸在降低生育 ASD 儿童的方面没有显著的作用[18]。James [19]等为研究经代谢前体甲钴胺和叶酸治疗后, 是否会改善 ASD 儿童转甲基/转硫化作用代谢物的血浆浓度及谷胱甘肽氧化还原状态, 设计了一项开放式试验, 结果提示治疗后转甲基作用代谢物和还原的谷胱甘肽血浆浓度显著提高, 表明应用甲钴胺和叶酸针对性的营养干预可能对一些 ASD 儿童有作用。

Sun [20]等人给予 ASD 儿童叶酸补充后, 其社交、认知语言、接受性语言、情感表达和沟通均有明显效果, 代谢水平也得到一定的纠正。对于叶酸受体 α 自身抗体(folic acid receptor α autoantibody, FRAA)阳性的 ASD 儿童在接受叶酸治疗后语言交流方面得到明显改善[21]。目前人们大多已在孕前及孕早期有意识地常规补充叶酸, 这可以一定程度上减少后代不良结局的发生。

2.3.3. 维生素 B12

维生素 B12 是一种卟啉类化合物, 通过氨基酸的相互转换、甲基化反应以及神经元轴突的髓鞘化等

对调节中枢神经的发育起着重要作用。维生素 B12 缺乏患者具有神经功能障碍的特征, 例如运动障碍、认知障碍、易怒等[22]。Hendren [23]等人纳入了 57 例样本, 探究 75 微克(比该组建议的膳食摄入量高出约 63%)维生素 B12 (以甲基钴胺素的形式)对改善 ASD 儿童症状的影响, 结果表明, 甲钴胺治疗提高了 ASD 儿童总体印象并且与转甲基化代谢的改善有关。

在一项动物研究中, 补充维生素 B6、叶酸和 B12 可显著减少 ASD 小鼠的神经行为障碍, 包括减少社交沟通障碍、减少刻板的重复行为以及减少学习和空间记忆障碍[24]。尽管一些结论争议较大, 但是 B 族维生素, 特别是维生素 B6、叶酸和 B12, 可通过氨基酸代谢对中枢神经系统功能产生影响, 因此合理的补充, 保证蔬菜、水果、乳制品等富含 B 族维生素食品的摄入对于预防及治疗 ASD 起着重要作用。

3. 无麸质(谷蛋白)和酪蛋白(Gluten-Free and Casein-Free, GFCF)

有研究发现 ASD 患者尿中含有一些因蛋白质未被彻底分解成氨基酸而形成的短肽片段, 这些异常片段主要成分是谷蛋白(主要来源于谷类植物麸质)和酪蛋白(主要来源于牛奶或奶制品) [25], 过量的麸质及酪蛋白分解可产生类鸦片活性肽, 这类活性肽会导致行为异常, 包括 ASD 患儿所表现出的言语、社交障碍、重复刻板行为等, 在饮食中回避这两种蛋白, 理论上可以减轻相应的临床症状。

Lucarell [26]等对 36 名牛奶喂养的 ASD 儿童进行了为期 8 周的停用牛奶实验, 发现停用牛奶后, 这些患儿的异常行为有明显改善, 提出 ASD 与食物过敏有关。Dohan FC [27]等人也发现限制麸质和牛奶饮食会使 ASD 行为障碍有明显改善和恢复。近期, Chidambaram [28]等人为确定无麸质和(或)无酪蛋白饮食是否可以改善 ASD 患者行为、认知和社会功能, 进行了一项实验, 实验将受试对象随机分为 3 组, 第一组饮食中消除谷蛋白, 第二组消除酪蛋白, 第三组同时消除谷蛋白和酪蛋白, 其中第三组自闭症特征减少, 表明无麸质和无酪蛋白饮食有显著治疗效果。同时 Mari Bauset [29]等人发现禁食谷蛋白和酪蛋白的 ASD 患儿体重指数及钙、磷和钠的摄入都较低, 所以建议对这些儿童同时补充维生素 D。另有些实验结论则完全相反, 他们认为这种饮食模式对 ASD 核心症状并没有改善[30] [31]。Hyman 等[32]研究显示 GFCF 饮食对 ASD 儿童语言能力、大便性状、胃肠道运动均无明显改善作用。一项对照试验也表明实施 GFCF 饮食干预前后实验组与对照组之间差异无统计学意义[33]。

ASD 患儿可能存在消化道的病理改变, 不能将谷蛋白和酪蛋白彻底分解, 而形成许多短肽片段, 这些片段会影响中枢神经系统功能, 使大脑功能失调, 产生 ASD 症状, 理论上来说当限制谷蛋白、酪蛋白摄入后, 可改善症状。而在临床实验中争议很大。由于 GFCF 饮食实行简单, 没有明显毒副作用, 且对某些 ASD 个体而言确实能改善相关症状, 被许多患儿父母接受并使用, 但是它尚缺乏循证医学证据, 况且 ASD 儿童普遍存在挑食、偏食等饮食问题, 若再进行饮食限制是否更加加重营养问题仍需考虑。在谷物及奶制品中不仅含有麸质及酪蛋白也含有其他人体所必需的维生素、矿物质等, 因此不建议推荐使用 GFCF 饮食疗法。未来尚需更多大样本长周期的临床实验提供更可靠的循证医学证据。

4. n-3 多不饱和脂肪酸或 ω -3 脂肪酸(n-3 PUFA, Omega-3 PUFA)

多不饱和脂肪酸不仅为营养所必需, 而且与儿童生长发育、智力发育、记忆等生理功能有密切关系。此外, 其在神经元存活、减弱神经退行性病变、神经突触的生长、神经传递、膜流动性、内皮功能等过程中, 也扮演重要的角色。有研究发现其与多种精神类疾病相关, 如注意力缺陷多动障碍、ASD、精神分裂症、抑郁症等。与正常儿童相比, ASD 患儿血清中多数多不饱和脂肪酸均降低[34]。且脂肪酸的代谢酶表达水平与 ASD 症状呈正相关, 这可能是未来具有重要诊断及检测价值的生物标志物[35]。脂肪酸代谢途径的改变也可能是 ASD 的发病机制[36]。

在 ASD 小鼠模型中, 从妊娠期到成年早期饮食中缺乏 n-3 多不饱和脂肪酸会导致发育迟缓和社交能

力改变[37]。Brigandi [38]等发现, 在 ASD 儿童中, n-6 和 n-3 多不饱和脂肪酸水平明显降低, 其代谢产物增加, 提示 ASD 儿童脂质代谢异常。Bent [39]等人发现补充 n-3 多不饱和脂肪酸可减少 ASD 儿童刻板行为、不恰当的语言和极度活跃的行为。一项随机临床试验观察到补充 n-3 多不饱和脂肪酸(722 mg/d 的 DHA, 持续 12 个月)可以使 2.5~8 岁 ASD 儿童的易怒和嗜睡症状有所改善[40]。Doaei [41]等人对 54 名 ASD 儿童进行了一项双盲、随机临床试验研究发现 ω -3 脂肪酸治疗在刻板行为和社会交流方面有改善。方乐[42]等人发现 ω -3 脂肪酸能有效改善 ASD 患儿的焦虑表现, 其机制可能与 ω -3 脂肪酸促进血清素的释放有关, 还发现 ω -3 脂肪酸能够改善 ASD 患儿视觉反应及听觉反应, 这可能与 ω -3 脂肪酸能够改善大脑视听神经系统的功能有关。而另有一些研究则发现, 补充 n-3 多不饱和脂肪酸对 ASD 儿童的行为、适应性及语言没有效果, 不支持对年幼的 ASD 儿童补充大剂量的 n-3 多不饱和脂肪酸[43] [44]。

根据目前的证据, 不推荐补充 n-3 多不饱和脂肪酸作为 ASD 儿童行为疗法的替代方案。然而, 由于它具有长期的耐受性和可接受性, 可作为其他治疗方法的一种补充疗法。

5. 其他

除上述营养素外, Geng Lisa [45]等人在给 88 位 ASD 患者添加维生素, 矿物质和鱼油补充剂后发现 85.7% 的受试者的表达性言语得到改善, 发声(声音、单词)因子的增加在所有言语/交流因子中表现出最高的改善(88.1%)。在所有其他类别中, 超过 67% 的调查参与者在演讲、口头运动技能、接受能力、专注、运动规划、情绪、社交技能和身体/行为健康方面都得到不同程度改善。钾、钠、钙、镁、锌等碱性矿物质, 是大脑发育和维持大脑功能必不可少的, 这些物质的缺乏对儿童 ASD 的发生发展起着推波助澜的作用。也有研究表明西兰花、甘蓝、豆瓣菜中的提取物萝卜硫素或可帮助治疗 ASD。萝卜硫素可以促进并刺激细胞的保护功能, 帮助 ASD 患者与他人正常交流。

6. 总结

ASD 患者在不同程度上都存在某些营养素的缺乏并且一些营养素确定与 ASD 的临床症状有相关性, 因此在对 ASD 患者进行行为干预的同时要关注其营养缺乏情况, 适当地添加或限制某些营养素来帮助改善临床症状。但是由于二者之间确切关系和机制目前尚不完全清楚, 国内外这方面的研究还很少, 选取的样本量也较少, 样本与总体之间可能存在较大偏差。应用饮食疗法时应格外谨慎, 未来需加大对 ASD 患者营养素治疗效果的研究, 扩大样本量, 探究其作用机制及最安全、适宜的剂量, 为 ASD 患者的康复提供新的思路和方法。

参考文献

- [1] Cheng, B., Zhu, J., Yang, T., *et al.* (2020) Vitamin A Deficiency Exacerbates Autism-Like Behaviors and Abnormalities of the Enteric Nervous System in a Valproic Acid-Induced Rat Model of Autism. *Neurotoxicology*, **79**, 184-190. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2020.06.004>
- [2] 李莉莎, 张倩, 刘欢, 吴琼辉, 杨亭, 陈洁, 李廷玉. 视黄酸受体 α 通过调控视皮质轴突蛋白 1 参与维生素 A 缺乏大鼠孤独症样行为的机制研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2022(8): 928-935.
- [3] Jin, D., Liu, H.X., Hirai, H., *et al.* (2007) CD38 Is Critical for Social Behaviour by Regulating Oxytocin Secretion. *Nature*, **446**, 41-45. <https://doi.org/10.1038/nature05526>
- [4] Walsh, J.J., Llorach, P., Cardozo Pinto, D.F., *et al.* (2021) Systemic Enhancement of Serotonin Signaling Reverses Social Deficits in Multiple Mouse Models for ASD. *Neuropsychopharmacology*, **46**, 2000-2010. <https://doi.org/10.1038/s41386-021-01091-6>
- [5] Guo, M., Zhu, J., Yang, T., *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>
- [6] 赖茜, 李廷玉. 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]: [博士学位论文]. 重庆: 重庆医

- 科大学, 2019.
- [7] Karhu, E., Zukerman, R., Eshraghi, R.S., *et al.* (2020) Nutritional Interventions for Autism Spectrum Disorder. *Nutrition Reviews*, **78**, 515-531. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuz092>
- [8] Vinkhuyzen, A.A.E., Eyles, D.W., Burne, T.H.J., *et al.* (2018) Gestational Vitamin D Deficiency and Autism-Related Traits: The Generation R Study. *Molecular Psychiatry*, **23**, 240-246. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.213>
- [9] Fernell, E., Bejerot, S., Westerlund, J., *et al.* (2015) Autism Spectrum Disorder and Low Vitamin D at Birth: A Sibling Control Study. *Molecular Autism*, **6**, 3. <https://doi.org/10.1186/2040-2392-6-3>
- [10] Ali, A., Vasileva, S., Langguth, M., *et al.* (2019) Developmental Vitamin D Deficiency Produces Behavioral Phenotypes of Relevance to Autism in an Animal Model. *Nutrients*, **11**, 1187. <https://doi.org/10.3390/nu11051187>
- [11] 董涵宇, 王冰, 李洪华, 单玲, 贾飞勇. 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(12): 916-919.
- [12] Saad, K., Abdel-Rahman, A.A., Elserogy, Y.M., *et al.* (2016) Vitamin D Status in Autism Spectrum Disorders and the Efficacy of Vitamin D Supplementation in Autistic Children. *Nutritional Neuroscience*, **19**, 346-351. <https://doi.org/10.1179/1476830515Y.0000000019>
- [13] Principi, N. and Esposito, S. (2020) Vitamin D Deficiency during Pregnancy and Autism Spectrum Disorders Development. *Frontiers in Psychiatry*, **10**, 987. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00987>
- [14] 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>
- [15] Li, Y., Luo, Z.Y., Hu, Y.Y., *et al.* (2020) The Gut Microbiota Regulates Autism-Like Behavior by Mediating Vitamin B6 Homeostasis in EphB6-Deficient Mice. *Microbiome*, **8**, 120. <https://doi.org/10.1186/s40168-020-00884-z>
- [16] Obara, T., Ishikuro, M., Tamiya, G., *et al.* (2018) Potential Identification of Vitamin B6 Responsiveness in Autism Spectrum Disorder Utilizing Phenotype Variables and Machine Learning Methods. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 14840. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-33110-w>
- [17] Ornoy, A., Weinstein-Fudim, L. and Ergaz, Z. (2015) Prenatal Factors Associated with Autism Spectrum Disorder (ASD). *Reproductive Toxicology*, **56**, 155-169. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2015.05.007>
- [18] Steenweg-de Graaff, J., Ghassabian, A., Jaddoe, V.W., *et al.* (2015) Folate Concentrations during Pregnancy and Autistic Traits in the Offspring. The Generation R Study. *European Journal of Public Health*, **25**, 431-433. <https://doi.org/10.1093/eurpub/cku126>
- [19] James, S.J., Melnyk, S., Fuchs, G., *et al.* (2009) Efficacy of Methylcobalamin and Folinic Acid Treatment on Glutathione Redox Status in Children with Autism. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **89**, 425-430. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2008.26615>
- [20] Sun, C., Zou, M., Zhao, D., *et al.* (2016) Efficacy of Folic Acid Supplementation in Autistic Children Participating in Structured Teaching: An Open-Label Trial. *Nutrients*, **8**, 337. <https://doi.org/10.3390/nu8060337>
- [21] Frye, R.E., Slattey, 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>
- [22] Kennedy, D.O. (2016) B Vitamins and the Brain: Mechanisms, Dose and Efficacy—A Review. *Nutrients*, **8**, 68. <https://doi.org/10.3390/nu8020068>
- [23] Hendren, R.L., James, S.J., Widjaja, F., *et al.* (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>
- [24] Wang, T., Zhang, T., Sun, L., *et al.* (2019) Gestational B-Vitamin Supplementation Alleviates PM2.5-Induced Autism-Like Behavior and Hippocampal Neurodevelopmental Impairment in Mice Offspring. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, **185**, Article ID: 109686. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2019.109686>
- [25] Reichelt, K.L., Hole, K., Hamberger, A., *et al.* (1981) Biologically Active Peptide-Containing Fractions in Schizophrenia and Childhood Autism. *Advances in Biochemical Psychopharmacology*, **28**, 627-643.
- [26] Lucarelli, S., Frediani, T., Zingoni, A.M., *et al.* (1995) Food Allergy and Infantile Autism. *Panminerva Medica*, **37**, 137-141.
- [27] Dohan, F.C. and Grasberger, J.C. (1973) Relapsed Schizophrenics: Earlier Discharge from the Hospital after Cereal-Free, Milk-Free Diet. *American Journal of Psychiatry*, **130**, 685-688. <https://doi.org/10.1176/ajp.130.6.685>
- [28] Chidambaram, S.B., Bhat, A., Mahalakshmi, A.M., *et al.* (2020) Protein Nutrition in Autism. In: Essa, M.M. and Qoronfleh, M.W., Eds., *Personalized Food Intervention and Therapy for Autism Spectrum Disorder Management*, Springer International Publishing, Cham, 573-586. https://doi.org/10.1007/978-3-030-30402-7_20

- [29] Mari-Bauset, S., Llopis-González, A., Zazpe, I., *et al.* (2016) Nutritional Impact of a Gluten-Free Casein-Free Diet in Children with Autism Spectrum Disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, **46**, 673-684. <https://doi.org/10.1007/s10803-015-2582-7>
- [30] González-Domenech, P.J., Díaz Atienza, F., García Pablos, C., *et al.* (2020) Influence of a Combined Gluten-Free and Casein-Free Diet on Behavior Disorders in Children and Adolescents Diagnosed with Autism Spectrum Disorder: A 12-Month Follow-Up Clinical Trial. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, **50**, 935-948. <https://doi.org/10.1007/s10803-019-04333-1>
- [31] González-Domenech, P.J., Díaz Atienza, F., García Pablos, C., *et al.* (2019) Influence of a Gluten-Free, Casein-Free Diet on Behavioral Disturbances in Children and Adolescents Diagnosed with Autism Spectrum Disorder: A 3-Month Follow-Up Pilot Study. *Journal of Mental Health Research in Intellectual Disabilities*, **12**, 256-272. <https://doi.org/10.1080/19315864.2019.1654574>
- [32] Hyman, S.L., Stewart, P.A., Foley, J., *et al.* (2016) The Gluten-Free/Casein-Free Diet: A Double-Blind Challenge Trial in Children with Autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, **46**, 205-220. <https://doi.org/10.1007/s10803-015-2564-9>
- [33] Navarro, F., Pearson, D.A., Fatheree, N., *et al.* (2015) Are “Leaky Gut” and Behavior Associated with Gluten and Dairy Containing Diet in Children with Autism Spectrum Disorders? *Nutritional Neuroscience*, **18**, 177-185. <https://doi.org/10.1179/1476830514Y.0000000110>
- [34] 潘丽珠, 胡韶华, 马晨欢, 朱佩滢, 储莉婷, 王瑜. 孤独症谱系障碍儿童血清多不饱和脂肪酸水平的研究[J]. 中国儿童保健杂志, 2022, 30(1): 72-75.
- [35] 陈建玲, 傅迎美, 禹顺英, 陈静, 杜亚松. 脂肪酸代谢酶的表达异常对孤独症的诊断意义[J]. 基础医学与临床, 2020, 40(4): 479-482.
- [36] Yui, K., Imataka, G. and Yoshihara, S. (2022) Lipid-Based Molecules on Signaling Pathways in Autism Spectrum Disorder. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, 9803. <https://doi.org/10.3390/ijms23179803>
- [37] van Elst, K., Brouwers, J.F., Merkens, J.E., *et al.* (2019) Chronic Dietary Changes in n-6/n-3 Polyunsaturated Fatty Acid Ratios Cause Developmental Delay and Reduce Social Interest in Mice. *European Neuropsychopharmacology*, **29**, 16-31. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2018.11.1106>
- [38] Brigandi, S.A., Shao, H., Qian, S.Y., *et al.* (2015) Autistic Children Exhibit Decreased Levels of Essential Fatty Acids in Red Blood Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, **16**, 10061-10076. <https://doi.org/10.3390/ijms160510061>
- [39] Bent, S., Bertoglio, K., Ashwood, P., *et al.* (2011) A Pilot Randomized Controlled Trial of Omega-3 Fatty Acids for Autism Spectrum Disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, **41**, 545-554. <https://doi.org/10.1007/s10803-010-1078-8>
- [40] Mazahery, H., Conlon, C.A., Beck, K.L., *et al.* (2019) A Randomised Controlled Trial of Vitamin D and Omega-3 Long Chain Polyunsaturated Fatty Acids in the Treatment of Irritability and Hyperactivity among Children with Autism Spectrum Disorder. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, **187**, 9-16. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2018.10.017>
- [41] Doaei, S., Bourbour, F., Teymoori, Z., *et al.* (2021) The Effect of Omega-3 Fatty Acids Supplementation on Social and Behavioral Disorders of Children with Autism: A Randomized Clinical Trial. Wpływ suplementacji kwasów tłuszczowych omega-3 na zaburzenia społeczne i behawioralne u dzieci z autyzmem: badanie kliniczne z randomizacją. *Pediatric Endocrinology, Diabetes and Metabolism*, **27**, 12-18. <https://doi.org/10.5114/pedm.2020.101806>
- [42] 方乐, 蒋雪明, 等. 维生素 D 联合 ω -3 脂肪酸治疗儿童孤独症的疗效[J]. 药学服务与研究, 2018, 18(5): 347-350.
- [43] De Crescenzo, F., D’Alò, G.L., Morgano, G.P., *et al.* (2020) Impact of Polyunsaturated Fatty Acids on Patient-Important Outcomes in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review. *Health and Quality of Life Outcomes*, **18**, 28. <https://doi.org/10.1186/s12955-020-01284-5>
- [44] Mazahery, H., Stonehouse, W., Delshad, M., *et al.* (2017) 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. *Nutrients*, **9**, 155. <https://doi.org/10.3390/nu9020155>
- [45] Geng, L., Hamel, F. and Lewis, D. (2021) Results of a Consumer Survey on the Effectiveness of a Nutritional Blend Reported on Autism Spectrum Disorder Symptoms, Apraxia, and Other Conditions Involving Motor and Speech Delays. *Alternative Therapies in Health and Medicine*, **27**, 11-20.