

DOI:10.7499/j.issn.1008-8830.2013.08.023

综述

## 维生素 D 与孤独症谱系障碍的关系

段小燕 综述 贾飞勇 姜慧轶 审校

(吉林大学第一医院二部儿科神经康复组, 吉林 长春 130031)

**【摘要】** 孤独症谱系障碍(ASD)是一种复杂的与多个遗传和环境危险因素有关的神经发育障碍。过去几年遗传和环境因素间相互作用已成为研究的热点。最近提出了维生素D缺乏可能是ASD的一个环境危险因素。维生素D在维持大脑内稳态、促进胚胎和神经发育、免疫调节(包括大脑自身的免疫系统)、抗氧化、抗凋亡、影响神经分化及基因调控方面都有独特的作用。多项研究表明ASD患儿血清中维生素D浓度相比健康儿童存在显著降低。因此,母孕期和儿童早期缺乏维生素D可能是引起ASD的环境危险因素之一。

[中国当代儿科杂志, 2013, 15(8): 698-702]

**【关键词】** 孤独症谱系障碍; 孤独症; 维生素D

### Relationship between vitamin D and autism spectrum disorder

DUAN Xiao-Yan, JIA Fei-Yong, JIANG Hui-Yi. Department of Pediatric Neurological Rehabilitation, First Hospital of Jilin University, Changchun 130031, China (Email:876695347@qq.com)

**Abstract:** Autism spectrum disorder (ASD) is a complex neurodevelopmental disorder, with multiple genetic and environmental risk factors. The interplay between genetic and environmental factors has become the subject of intensified research in the last several years. Vitamin D deficiency has recently been proposed as a possible environmental risk factor for ASD. Vitamin D has a unique role in brain homeostasis, embryogenesis and neurodevelopment, immunological modulation (including the brain's immune system), antioxidation, antiapoptosis, neural differentiation and gene regulation. Children with ASD had significantly lower serum levels of 25-hydroxy vitamin D than healthy children. Therefore vitamin D deficiency during pregnancy and early childhood may be an environmental trigger for ASD.

[Chin J Contemp Pediatr, 2013, 15(8): 698-702]

**Key words:** Autism spectrum disorder; Autism; Vitamin D

维生素D(vitamin D, VitD)对人类特别是儿童健康具有重要意义, VitD缺乏性佝偻病是我国重点防治的四病之一。研究发现VitD缺乏性佝偻病除骨骼病变之外, 同时可影响神经、肌肉、造血及免疫等组织器官的功能。孤独症(autism)是一种严重的广泛性发育障碍, 尚无有效的治疗方法, 预后较差, 因此早期诊断及早期干预对于改善患儿的预后具有重要的意义<sup>[1-2]</sup>。孤独症、阿斯伯格综合征和未分类的广泛性发育障碍是一组以社交困难、语言障碍和行为异常为特征的神经营养障碍性疾病, 因共同位于一个连续的疾病谱上, 被称为孤独症谱系障碍(autism spectrum disorders, ASD)<sup>[3]</sup>。1943年美国医生Kanner<sup>[4]</sup>报道了11例患者, 并命名为“早期婴儿孤独症”(early

infantile autism), 从20世纪80年代开始关于孤独症的研究进入了全新阶段。人们开始抛弃所谓“父母抚养方式不当”的病因假说, 从生物学领域探索孤独症的病因。之后, 随着对孤独症研究的深入, 逐步认识到孤独症是一种在一定遗传因素作用下, 受多种环境因子刺激导致的广泛性中枢神经系统发育障碍性疾病。目前研究表明ASD是一种复杂的与多个遗传和环境危险因素有关的神经营养障碍<sup>[5]</sup>。有关孤独症的双生子研究、家系研究、细胞遗传学及分子遗传学研究等都表明遗传因素在孤独症的病因中起着重要作用<sup>[6]</sup>。迄今研究确定的可能增加孤独症风险的环境因素有9项, 其中居民城市化、高纬度地区、高降雨地区和空气污染这四个因素都影响紫外线的辐射量而增加

[收稿日期] 2012-11-19; [修回日期] 2013-01-11

[作者简介] 段小燕, 女, 硕士研究生, 住院医师。

了 VitD 缺乏的风险<sup>[7-8]</sup>。这引起了有关学者对 VitD 缺乏与 ASD 可能有关的研究兴趣,现将该方面的研究进展综述如下。

## 1 VitD 的来源和代谢

VitD 是人体必需的营养素,人体自身不能合成,需要通过日光照射或食物摄入获得,而人体中 50% 以上的 VitD 是由皮肤产生的。VitD 本身无生物学活性,而是在户外紫外线 (ultraviolet B, UVB) (290~315 nm) 照射下,皮肤的 7-脱氢胆固醇的 B 环解离自发异构化,产生开环甾体类化合物前体分子维生素 D<sub>3</sub> (vitamin D<sub>3</sub>, VitD<sub>3</sub>)。VitD<sub>3</sub> 在肝脏进一步羟基化形成血清 25-羟基维生素 D<sub>3</sub> (25-hydroxy vitamin D<sub>3</sub>, 25-OH-VitD<sub>3</sub>), 这是一个稳定的前体形式,经常被用来评估人类 VitD 状态<sup>[9-10]</sup>。该步羟基化需要大量的细胞色素 P450 酶催化进行,包括 CYP2RA、CYP27A1、CYP2J2 和 CYP3A4 等,其中 CYP2RA 被认为是主要的酶。25-OH-VitD<sub>3</sub> 随后在细胞色素 P450 酶 CYP27B1 催化下转换为具有最高生物活性的 1,25-二羟基维生素 D<sub>3</sub> [1,25-hydroxy vitamin D<sub>3</sub>, 1,25-(OH)<sub>2</sub>-VitD<sub>3</sub>]。1,25-(OH)<sub>2</sub>-VitD<sub>3</sub> 的灭活则由另一种细胞色素 P450 酶 CYP24A1 调控。大脑神经元中存在着催化及灭活 1,25-(OH)<sub>2</sub>-VitD<sub>3</sub> 的 CYP27B1、CYP24A1。胎儿的大脑神经元以及神经胶质细胞中也发现了 CYP27B1<sup>[11]</sup>。

## 2 VitD 水平与 ASD

Humble 等<sup>[12]</sup>针对成人门诊的一系列精神障碍病人的血清 VitD 水平进行检测,发现孤独症或精神分裂症的患者相比其他人 VitD 水平明显降低,而且这项研究还证实了补充 VitD 治疗对其中一些病人的精神病学症状和抑郁有明显改善,这项研究的缺点是缺少详细记录及对照组。Meguid 等<sup>[13]</sup>在严格选择对照组的条件下,甚至将实验组与对照组的出生季节及月份都考虑在内,对比发现作为实验组的埃及 ASD 患儿存在较低含量的血清 25-OH-VitD<sub>3</sub> (28.5 ng/mL), 1,25-(OH)<sub>2</sub>-VitD<sub>3</sub> (27.1 ng/mL) 以及血钙值。Gallo 等<sup>[14]</sup>研究发现孤独症患儿血清 25-OH-VitD<sub>3</sub> 相比健康儿童显著降低,其中 40% 为 VitD 缺乏 (血清 25-OH-VitD<sub>3</sub> 水平 <10 ng/mL), 48% 为 VitD 不足 (血清 25-OH-VitD<sub>3</sub> 水平 <30 ng/mL)。研究并没有发现孤独症患儿和健康儿童每周接受太阳照射的时间

有明显的区别 ( $P=0.49$ )<sup>[7]</sup>。此外,孤独症儿童的血清 25-OH-VitD<sub>3</sub> 与每周接受太阳照射的时间无显著相关性。尽管严重的孤独症患者与轻度至中度孤独症患儿相比血清 25-OH-VitD<sub>3</sub> 更低,但这种差别并没有统计学意义<sup>[7]</sup>。综上,ASD 患儿相对健康儿童血清 VitD 含量降低,尽管这个结论有待更深入的研究与验证,ASD 与 VitD 的相关性是肯定的。

研究表明,孤独症患儿 VitD 缺乏的可能因素有: (1) 孤独症患儿多数存在食物摄入的高度选择性<sup>[15]</sup>,孤独症患儿往往因为食物的外观、口感、材质而拒绝摄入多样化的食物,相较正常发育儿童明显摄入更少的钙及维生素,增加了孤独症患儿 VitD 缺乏的风险; (2) 高纬度地区的黑色人种移民所生儿童孤独症患病率明显较高<sup>[16-17]</sup>,黑色人种需要大约 5~10 倍的光照时间才能产生和其他人种等量的 VitD,当黑色人种迁移到高纬度地区时,紫外线的辐射量有限,影响了皮肤合成内源性 VitD,大大增加了 VitD 不足的风险; (3) 近 30% 的 ASD 患儿在儿童期或青春期会出现一种或更多种类型的癫痫发作,部分发作伴或不伴全身发作为其主要发作类型<sup>[18]</sup>,且服用抗癫痫药物的母亲所生儿童的孤独症患病率增高<sup>[19]</sup>,抗癫痫药物是为数不多的几类会显著持续影响 VitD 代谢的药物之一,动物研究也证明了抗癫痫药物和血清 25-OH-VitD<sub>3</sub> 水平呈负相关性<sup>[19]</sup>。

## 3 VitD 缺乏对 ASD 患儿脑的稳态、免疫和发育的影响

VitD 在维持大脑内稳态、促进胚胎和神经发育、免疫调节 (包括大脑自身的免疫系统)、抗氧化、抗凋亡、影响神经分化及基因调控方面都有独特的作用<sup>[19]</sup>。母孕期和儿童早期缺乏 VitD 可能是引起 ASD 的环境危险因素之一<sup>[20]</sup>。

大量的研究支持 VitD 在众多的细胞功能中的重要作用,特别是细胞分化、神经营养因子的表达、细胞因子的调节、神经递质合成、细胞内钙信号和抗氧化作用。在动物实验中已经证实 VitD 能够改善由于兴奋性毒性作用和脑部炎症引起的脑损伤,增加细胞水平的谷胱甘肽,参与神经元分化、结构形成和新陈代谢及基因和蛋白质的表达<sup>[21-23]</sup>。VitD 参与 DNA 损伤修复过程,促进抗炎因子 IL-10、IL-4 和 TGF- $\beta$  1 的产生,此外,VitD 能够刺激胶质细胞源性神经营养因子 (glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF) 的产生,参与消

除自由基和螯合重金属的毒性。最近的回顾研究认为各种环境毒素(包括汞)有启动和加剧脑部炎症的作用,因此,VitD可以作为一种神经保护剂,在中枢神经系统发挥营养作用及上调 VitD 受体(vitamin D receptor, VDR)水平,进而保护大脑皮层神经元、避免谷氨酸的兴奋性毒性<sup>[21]</sup>。

VitD 通过与 VDR 结合来发挥相应的生物作用。人体尸检研究表明大脑边缘系统、垂体、黑质、间脑、皮层和白质等都存在高浓度的 VDR 和合成 1,25-(OH)<sub>2</sub>-VitD<sub>3</sub> 必需的酶。在胎儿大脑发育的超早期阶段就存在高水平的 VDR,且随胎龄增加而增多,也证明了 VitD 对神经发育的作用。动物研究表明,早期 VitD 缺乏将导致永久性大脑发育异常,如侧脑室增大,神经生长因子(nerve growth factor, NGF)表达减少,许多参与神经结构或神经传递的基因表达减少,例如:抑制 DNA 损伤诱导基因 45 $\alpha$  (growth arrest and DNA damage 45 $\alpha$ , GADD45 $\alpha$ )表达下调,导致细胞停滞于 G2/M 期;D 型细胞周期蛋白与细胞周期蛋白依赖性激酶 4 (cyclin-dependent kinases 4, CDK4)、CDK6 活性激酶复合物、E 型周期蛋白、CDK2、A 型细胞周期蛋白、细胞周期蛋白依赖的激酶抑制物 p21<sup>waft</sup>、p27<sup>kipl</sup>、P53、INK4 以及调控其它细胞周期的 CDK 复合物合成减少等<sup>[24-25]</sup>。

母孕期缺乏 VitD 可能是儿童自闭症的一个危险因素,可能会影响胎儿的脑部发育以及怀孕期间母亲免疫系统的状态<sup>[26-27]</sup>。VitD 通过辅助性 T 细胞和 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> 调节性 T 细胞(regulatory T cells, Tregs)发挥免疫调节作用<sup>[28]</sup>。Tregs 在免疫耐受的过程中发挥重要作用<sup>[29]</sup>,Tregs 通过抑制 Th17 细胞防止自身免疫的发生<sup>[30]</sup>。最近的一项研究报告表明,73.3% 的 ASD 患儿 Tregs 水平低下<sup>[31]</sup>。一些孤独症患儿由于缺乏 Tregs 而产生大脑自身特殊抗体,而 VitD 缺乏可能是这一过程的危险因素。VitD 不足已经被认为是多发性硬化和系统性红斑狼疮等自身免疫疾病的危险因素<sup>[32-35]</sup>。Mostafa 等<sup>[36]</sup>发现,70% 孤独症患儿被检测出血清抗髓磷脂相关糖蛋白自身抗体(anti-myelin-associated glycoprotein, anti-MAG)水平升高,血清 25-OH-VitD<sub>3</sub> 水平与 anti-MAG 有显著的负相关性,提示一些孤独症患儿 25-OH-VitD<sub>3</sub> 缺乏可能是促进 anti-MAG 升高的一个因素;严重的孤独症患儿与轻度至中度孤独症患儿相比 anti-MAG 明显更高( $P<0.001$ )。严重孤独症患儿的 anti-MAG 阳性率(90.6%)明显高于轻度至中度孤独症患儿(33.3%),提示 anti-MAG 的水平可能与孤独症的严重程度有关。Anti-MAG 在

大脑损伤的机制中可能发挥作用,而大脑损伤的程度可能决定了孤独症的临床严重程度<sup>[37]</sup>。

#### 4 VitD 对 ASD 儿童基因的调控

到目前为止,VitD 已被证明能够与 2700 个基因结合、并调控超过 200 个基因的表达<sup>[38]</sup>。VitD 可以修复 DNA 损伤和防止氧化应激,而氧化应激是引起 DNA 损伤的一个关键原因。孤独症患儿存在氧化应激增加的情况,VitD 缺乏可导致 DNA 的高变异率和影响 DNA 损伤修复<sup>[39]</sup>。VDR 主要通过影响基因转录而调控相应蛋白的合成。实验表明维生素 D 在参与以下三个环节中起重要作用:(1)树突棘发育,细胞间相互作用和突触功能;(2)神经元迁移和增长;(3)兴奋和抑制性神经传递。VitD 缺乏导致 DNA 的高变异率可影响这些大脑正常功能<sup>[40-41]</sup>。

当 VitD 的血清含量低于 20 ng/mL (50 nmol/L) 时,人体摄取或皮肤产生的 VitD 大部分是立即转向代谢需求即骨形成,而供给大脑、免疫系统、或基因调控这些高级功能的 VitD 则不足。充分发挥 VitD 促进肠道钙吸收这一生物学效应的血清 VitD 最低浓度是 34 ng/mL<sup>[42]</sup>;血清 VitD 浓度不低于 38 ng/mL 时才能充分发挥其神经免疫功能<sup>[43]</sup>,专家建议血清 VitD 浓度应不低于 40 ng/mL<sup>[44]</sup>,同时有研究表明,光照充足地区人群的平均血清 VitD 含量为 40~70 ng/mL<sup>[45]</sup>。VitD 的推荐摄入量在婴幼儿是每日给予 400~800 IU,治疗 VitD 缺乏的成人患者应根据 VitD 缺乏的严重程度每日给予 2000~7000 IU 的 VitD 才足以维持血清 VitD 在 40~70 ng/mL 的水平;而缺乏日光照射地区的 VitD 缺乏儿童则需要每日给予约 67 IU/kg 才足以维持血清 VitD 50 ng/mL 的水平<sup>[45]</sup>。VitD 的补充上限 0~12 个月是 1000 IU/d,1~16 岁是 4000 IU/d。孤独症患儿应该补充较高剂量的 VitD<sub>3</sub> 及更长时间的日光照射<sup>[46]</sup>。

总之,VitD 孤独症理论并不与孤独症遗传易感性理论相矛盾。VitD 缺乏在儿童乃至成人较为普遍,然而 VitD 缺乏合并孤独症的患儿只占一小部分,若没有孤独症遗传倾向,孕产妇或儿童早期严重 VitD 缺乏可能仅引起骨骼异常,却没有证据表明会引起孤独症,孤独症患儿 VitD 缺乏的高发病率提示孕产妇和儿童早期缺乏 VitD 可能诱导孤独症遗传基因的表达。因此,可以认为 VitD 缺乏是引起儿童孤独症发生的一个环境危险因素,这需要更深入的研究与临床验证。对孤独症患儿可以进行



常规 VitD 缺乏的筛查, 加强饮食监管, 强调 VitD 补充及较长时间日光照射的重要性。如果 VitD 与孤独症的关系被进一步确定, 将会为孤独症的预防与治疗开辟一条简单、廉价、安全的新路径。

#### 【参 考 文 献】

- [1] 郝春艳, 麻宏伟, 华天懿, 赵云静. 孤独症患儿婴儿时期的行为特征研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2006, 8(6): 470-472.
- [2] 李建华, 钟建民, 蔡兰云, 陈勇, 周末芝. 三种儿童孤独症行为评定量表临床应用比较[J]. 中国当代儿科杂志, 2005, 7(2): 59-61.
- [3] Molloy CA, Kalkwarf HJ, Manning-Courtney P, Mills JL, Hediger ML. Plasma 25-OH-D concentration in children with autism spectrum disorder[J]. Dev Med Child Neurol, 2010, 52(10): 969-971.
- [4] Kanner L. Autistic disturbances of affective contact[J]. Acta Paedopsychiatr, 1968, 35(4): 100-136.
- [5] Currenti SA. Understanding and determining the etiology of autism[J]. Cell Mol Neurobiol, 2010, 30(2): 161-171.
- [6] Muhle R, Trentacoste SV, Rapin I. The genetics of autism[J]. Pediatrics, 2004, 113(5): e472-e486.
- [7] Grant WB, Soles CM. Epidemiologic evidence supporting the role of maternal vitamin D deficiency as a risk factor for the development of infantile autism[J]. Dermato-Endocrinology, 2009, 1(4): 223-228.
- [8] Cannell JJ. Autism and vitamin D[J]. Med Hypotheses, 2008, 70(4): 750-759.
- [9] Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic and consequences for nonskeletal health: Mechanisms of action[J]. Mol Aspects Med, 2008, 29(6): 361-368.
- [10] Cantorna MT, Zhu Y, Froicu M, Wittke A. Vitamin D status, 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>, and the immune system[J]. Am J Clin Nutr, 2004, 80(6): 1717S-1720S.
- [11] Kesby JP, Eyles DW, Burne TH, McGrath JJ. The effects of vitamin D on brain development and adult brain function[J]. Mol Cell Endocrinol, 2011, 347(1-2): 121-127.
- [12] Humble MB, Gustafsson S, Bejerot S. Low serum levels of 25-hydroxyvitamin D (25-OH-D) among psychiatric out-patients in Sweden: Relations with season, age, ethnic origin and psychiatric diagnosis[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2010, 121(1-2): 467-470.
- [13] Meguid NA, Hashish AF, Amwar M, Sidhom G. Reduced serum levels of 25-hydroxy and 1,25-dihydroxy vitamin D in Egyptian children with autism[J]. J Altern Complement Med, 2010, 16(6): 641-645.
- [14] Gallo S, Jean PS, Rodd C, Weiler HA. Vitamin D supplementation of Canadian infants: practices of Montreal mothers[J]. Appl Physiol Nutr Metab, 2010, 35(3): 303-309.
- [15] Herndon AC, DiGuseppi C, Johnson SL, Leiferman J, Reynolds A. Does nutritional intake differ between children with autism spectrum disorders and children with typical development?[J]. J Autism Dev Disord, 2009, 39(2): 212-222.
- [16] Bakare MO, Munir KM. Autism spectrum disorders (ASD) in Africa: a perspective[J]. Afr J Psychiatry, 2011, 14(3): 208-210.
- [17] Atladottir HO, Parner ET, Schendel D, Dalsgaard S, Thomsen PH, Thorsen P. Time trends in reported diagnoses of childhood neuropsychiatric disorders: a Danish cohort study[J]. Arch Pediatr Adolesc Med, 2007, 161(2): 193-198.
- [18] Lewine JD, Andrews R, Chez M, Patil AA, Devinsky O, Smith M, et al. Magnetoencephalographic patterns of epileptiform activity in children with regressive autism spectrum disorders[J]. Pediatrics, 1999, 104(3): 405-418.
- [19] Kalueff AV, Minasyan A, Keisala T, Kuuslahti M, Miettinen S, Tuohimaa P. The vitamin D neuroendocrine system as a target for novel neurotropic drugs[J]. CNS Neurol Disord Drug Targets, 2006, 5(3): 363-371.
- [20] McGrath J, Feron F, Eyles D, Mackay SA. Vitamin D: the neglected neurosteroid?[J]. Trends Neurosci, 2001, 24(10): 570-572.
- [21] Kocovska E, Fernell E, Billstedt E, Minnis H, Gillberg C. Vitamin D and autism: Clinical review[J]. Res Dev Disabil, 2012, 33(5): 1541-1550.
- [22] 崔健, 陈虹, 黄秉仁. 维生素D受体最新研究进展[J]. 生理科学进展, 2011, 42(2): 95-99.
- [23] Gao L, Tao Y, Zhang L, Jin Q. Vitamin D receptor genetic polymorphisms and tuberculosis: updated systematic review and meta-analysis[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2010, 14(1): 15-23.
- [24] Samuel S, Sitrin MD. Vitamin D's role in cell proliferation and differentiation[J]. Nutr Rev, 2008, 66(10 Suppl 2): S116-S124.
- [25] Bohnsack BL, Hirschi KK. Nutrient regulation of cell cycle progression[J]. Annu Rev Nutr, 2004, 24(10): 433-453.
- [26] Grant WB, Soles CM. Epidemiologic evidence supporting the role of maternal vitamin D deficiency as a risk factor for the development of infantile autism[J]. Endocrinology, 2009, 1(4): 223-228.
- [27] Evatt ML, DeLong MR, Grant WB, Cannell JJ, Tangpricha V. Autism spectrum disorders following in utero exposure to antiepileptic drugs[J]. Neurology, 2009, 73(12): 997.
- [28] Chambers ES, Hawrylowicz CM. The impact of vitamin D on regulatory T cells[J]. Curr Allergy Asthma Rep, 2011, 11(1): 29-36.
- [29] Vignali DA, Collison LW, Workman CJ. How regulatory T cells work[J]. Nat Rev Immunol, 2008, 8(7): 523-532.
- [30] Bettelli E, Korn T, Oukka M, Kuchroo VK. Induction and effector functions of T(H)17 cells[J]. Nature, 2008, 453(7198): 1051-1057.
- [31] Mostafa GA, Shehab AA, Fouad NR. Increased frequency of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup> regulatory T cells in the peripheral blood of Egyptian children with autism[J]. J Child Neurol, 2010, 25(3): 328-335.
- [32] Jones AP, Tulic MK, Rueter K, Prescott SL. Vitamin D and allergic disease: sunlight at the end of the tunnel?[J]. Nutrients, 2012, 4(1): 13-28.
- [33] Zhang HL, Wu J. Role of vitamin D in immune responses and autoimmune diseases, with emphasis on its role in multiple sclerosis[J]. Neurosci Bull, 2010, 26(6): 445-454.
- [34] Hamza RT, Awwad KS, Ali MK, Hamed AI. Reduced serum concentrations of 25-hydroxy vitamin D in Egyptian patients with systemic lupus erythematosus: relation to disease activity[J]. Med Sci Monit, 2011, 17(12): CR711-CR718.
- [35] Wattjes MP, Doepp F, Bendzus M, Fiehler J. Chronic cerebrospinal venous insufficiency in multiple sclerosis-is multiple sclerosis a disease of the cerebrospinal venous outflow system?[J]. Fortschr Rontgenstr, 2011, 183(6): 523-530.
- [36] Mostafa GA, AL-Ayadhi LY. Reduced serum concentrations of 25-hydroxy vitamin D in children with autism: Relation to

- autoimmunity[J]. J Neuroinflammation, 2012, 9(17): 201-211.
- [37] Steck AJ, Stalder AK, Renaud S. Anti-myelin-associated glycoprotein neuropathy[J]. Curr Opin Neurol, 2006, 19(5): 458-463.
- [38] Humblea MB, Gustafsson S, Bejerot S. Low serum levels of 25-hydroxyvitamin D (25-OH-D) among psychiatric out-patients in Sweden: Relations with season, age, ethnic origin and psychiatric diagnosis[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2010, 121(1-2): 467-470.
- [39] Kinney DK, Barch DH, Chayka B, Napoleon S, Munir KM. Environmental risk factors for autism: do they help cause de novo genetic mutations that contribute to the disorder?[J]. Med Hypotheses, 2010, 74(1): 102-106.
- [40] Harms LR, Burne TH, Eyles DW, McGrath JJ. Vitamin D and the brain[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2011, 25(4): 657-669.
- [41] Eyles D, Burne T, McGrath J. Vitamin D in fetal brain development[J]. Semin Cell Dev Biol, 2011, 22(6): 629-636.
- [42] Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, Bendich A. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D[J]. J Am Coll Nutr, 2003, 22(2): 142-146.
- [43] Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Hu FB, Zhang Y, Karlson EW, et al. Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged  $\geq 60$  y[J]. Am J Clin Nutr, 2004, 80(3): 752-758.
- [44] Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes[J]. Am J Clin Nutr, 2006, 84(1): 18-28.
- [45] Cannell JJ, Hollis WB. Use of vitamin D in clinical practice[J]. Altern Med Rev, 2008, 13(1): 6-20.
- [46] Cannell JJ. On the aetiology of autism[J]. Acta Paediatr, 2010, 99(8): 1128-1130.

(本文编辑: 万静)

· 消息 ·

## 欢迎订阅 2014 年《中华实用儿科临床杂志》

《中华实用儿科临床杂志》(原《实用儿科临床杂志》)是由中国科学技术协会主管、中华医学会主办的中华系列杂志。以贯彻党和国家的卫生工作方针、政策,贯彻理论与实践、普及与提高相结合的方针,反映国内外儿科医疗、科研等方面的新理论、新技术、新成果、新进展,促进学术交流为办刊宗旨。辟有专家论坛、学术争鸣、热点、论著、小儿神经基础与临床、中西医结合、实验研究、儿童保健、误诊分析、药物与临床、综述、小儿外科、病例(理)讨论、儿科查房、病例报告、临床应用研究、英文原著、诊断标准·治疗方案、继续教育等栏目。本刊为儿科学类核心期刊、中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊), RCCSE 中国核心学术期刊, 中国科学引文数据库(CSCD)来源期刊, 中国科学技术协会精品科技期刊, 被 WHO 西太平洋地区医学索引(WPRIM)、中国生物医学文献数据库(CBMdisc)、Quick 全文资料管理系统(FTME)、中文科技期刊数据库、中国学术期刊(光盘版)、万方数据、美国《化学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》、波兰《哥白尼文摘》、美国《乌利希斯期刊指南》等国内外数十家权威数据库收录。欢迎广大儿科医务工作者和医学科教研人员踊跃投稿, 本刊对国家级、省部级科研课题和基金资助项目论文发表开辟绿色通道。本刊为半月刊, 大 16 开本, 80 页, 铜版纸印刷, 每月 5、20 日出版。CN 10-1070/R, ISSN 2095-428X, CODEN SELZBJ, Dewey #:618.92。国内外公开发行, 国内邮发代号: 36-102, 国外邮发代号: SM 1763。欢迎广大儿科医务工作者和医学科教研人员, 全国各高等医学院校, 各省、市、自治区、县医院和基层医疗单位, 各级图书馆(室)、科技情报研究院(所)通过全国各地邮局订阅, 也可与本刊编辑部直接联系订阅邮购。国内定价: 10.00 元/期, 240.00 元/年; 国外定价: 10.00 美元/期, 240 美元/年。联系地址: 453003 河南省新乡市金穗大道 601 号新乡医学院《中华实用儿科临床杂志》编辑部。联系电话: 0373-3029144, 0373-3831456; 传真: 0373-3029144; E-mail: syqk@chinajournal.net.cn; syqk@xxmu.edu.cn。

《中华实用儿科临床杂志》编辑部  
2013 年 7 月