

• 临床研究 •

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.08.006

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240119.0946.004\(2024-01-19\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240119.0946.004(2024-01-19))

基于孟德尔随机化的 DHA 水平与 ADHD 的关系研究*

张 郑,谭景蓝,罗庆华[△]

(重庆医科大学附属第一医院精神科,重庆 400016)

[摘要] **目的** 基于孟德尔随机化(MR)探讨二十二碳六烯酸(DHA)水平与注意缺陷与多动障碍(ADHD)发病的关系。**方法** 从已发表的全基因组关联研究数据(GWAS)中提取了 DHA 和 ADHD 的工具变量,为了确保研究结果的稳定性,ADHD 数据集选自两个不同的研究。DHA 水平的数据集包括 115 006 例个体,ADHD1 数据集共 55 374 例个体涵盖 20 183 例病例和 35 191 例对照,ADHD2 共 225 534 例个体涵盖 38 691 例病例和 186 843 例对照,进行全面 MR 分析和敏感性分析。应用逆方差加权法(IVW)、MR-Egger 回归分析及加权中位数法(WM)进行 MR 分析,以优势比(OR)和回归系数(β)作为评价指标,对 DHA 与 ADHD 的双向因果关系进行探讨。**结果** DHA 与 ADHD 发病存在因果关系(ADHD1 的 IVW:OR=0.833,95%CI:0.719~0.964, $P=0.014$; ADHD2 的 IVW:OR=0.895,95%CI:0.808~0.992, $P=0.034$)。此外,发现 ADHD 与 DHA 存在反向因果关系(IVW: $\beta=-0.073$,95%CI:-0.103~-0.043, $P<0.001$)。**结论** DHA 水平与 ADHD 存在潜在的双向因果关系。

[关键词] 二十二碳六烯酸;注意缺陷与多动障碍;孟德尔随机化;因果推断;儿童心理**[中图法分类号]** R749.94**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2024)08-1151-06

Study on relationship between docosahexaenoic acid level and attention deficit hyperactivity disorder based on Mendelian randomization*

ZHANG Zheng, TAN Jinglan, LUO Qinghua[△]

(Department of Psychiatry, First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the relationship between docosahexaenoic acid (DHA) level and the onset of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) based on Mendelian Randomization (MR). **Methods** The instrumental variables for DHA and ADHD were extracted from the genome-wide association studies (GWAS) data. To ensure the stability of the study results, the ADHD datasets were selected from two different studies. The dataset for DHA levels included 115,006 individuals, the ADHD1 dataset consisted of 55 374 individuals, including 20 183 cases and 35 191 controls, the ADHD2 dataset consisted of 225 534 individuals, including 38 691 cases and 186 843 controls, the comprehensive MR and sensitivity analyses were performed. The MR analyses were performed by the inverse variance weighted (IVW) method, MR-Egger regression analysis and the weighted median method (WM), utilizing the odds ratio (OR) and effect coefficient (β) as evaluation indicators to explore the bidirectional causal relationship between DHA and ADHD. **Results** There exists a causal link between DHA levels and the onset of ADHD (ADHD1 IVW:OR=0.833,95%CI:0.719-0.964, $P=0.014$; ADHD2 IVW:OR=0.895,95%CI:0.808-0.992, $P=0.034$). Additionally, a reverse causal relationship between ADHD and DHA levels (IVW: $\beta=-0.073$,95%CI:-0.103 to -0.043, $P<0.001$) was found. **Conclusion** The potential bidirectional causal relationship exists between DHA level and ADHD.

[Key words] docosahexaenoic acid; attention deficit hyperactivity disorder; Mendelian randomization; causal inference; child psychology

注意缺陷与多动障碍(attention deficit hyperactivity disorder, ADHD)是最常见的儿童神经发育障

碍之一,其特点是持续注意力不集中、难以控制冲动行为或过度活跃,常发病于 7~12 岁,男孩的发病率

是女孩的 3 倍,影响着世界 5%~7% 的儿童^[1]。与其他精神疾病相同,遗传因素发挥了重要的病因作用,但其他外部环境因素,如怀孕期间接触酒精、烟草或毒素、情绪障碍、早产、低出生体重和产前或产后脑损伤等也被证明是 ADHD 的致病原因^[2]。

Omega-3 多不饱和脂肪酸(Omega-3 polyunsaturated fatty acids, n-3PUFAs)在大脑功能和神经细胞膜结构及髓鞘和视网膜的发育中发挥着核心作用^[3],特别是二十二碳六烯酸(docosahexaenoic acid, DHA)构成了人类大脑中 90% 的 n-3PUFAs 和总脂质的 10%~20%^[4],对母婴健康有许多积极的影响^[5],其主要是通过食用富含脂肪的鱼类和其他海鲜摄入。有研究表明,ADHD 患儿血清中 DHA 和 n-3PUFAs 水平较正常对照组低^[6]。还有研究发现,较高的 DHA 摄入量可以降低精神分裂症、双相情感障碍、抑郁、焦虑和行为障碍的风险,而较低的 DHA 水平似乎是精神疾病的潜在风险因素^[7]。此外,DHA 对于神经发育的改善,尤其是认知功能的改善仍存在争议,需要进一步证明^[8]。

观察性研究因难以准确考虑所有的混杂因素,很容易受到混杂偏倚的影响。相比之下,孟德尔随机化(mendelian randomization, MR)分析将遗传变异作为工具变量,规避了混杂因素或反向因果关系的影响,并可用于研究影响人群健康的风险因素^[9]。目前还没有研究采用 MR 方法来探究 DHA 对 ADHD 发病风险是否存在因果效应,或 ADHD 和 DHA 水平的因

果关系。基于此,本研究设计并完成了一项双向 MR 分析,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究中,DHA 的遗传汇总数据来自 RICHARDSON 等^[10]进行的关于脂蛋白、脂质的研究,所筛选的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNP)从 115 006 例英国生物库(UK Biobank, UKB)参与者的全基因组关联研究(genome-wide association studies, GWAS)数据中获得。两组 ADHD 汇总数据分别来自精神病基因组学联盟(psychiatric genomics consortium, PGC)2019、2022 年两项研究^[11-12]。为了避免人群偏倚,采用欧洲人群的 GWAS 数据,所有研究对象均通过了研究注册地伦理审查,并签署了知情同意书,见表 1。

1.2 方法

1.2.1 MR 研究 3 个假设

SNP 作为代理表型的遗传工具变量(instrumental variables, IVs)被用来进行双样本 MR 研究。所筛选的 SNP 应满足 MR 的 3 个主要假设:(1)假设一,工具变量应与相应的表型具有强相关;(2)假设二,工具变量不受与结局有关联的潜在混杂因素的影响;(3)假设三,工具变量和结果之间没有直接关系^[9]。通过 MR 分析来评估 DHA 与 ADHD 之间的双向因果关系,流程见图 1。

表 1 MR 研究中 GWAS 数据库的简要信息

表型	数据源	样本量(n)	病例数(n)	对照数(n)	SNP(n)	人种	PubMed 或 GWAS 编号
DHA	UKB	115 006			11 590 399	欧洲	35213538
ADHD1	PGC2019	55 374	20 183	35 191	8 094 094	欧洲	30478444
ADHD2	PGC2022	225 534	38 691	186 843	6 774 224	欧洲	36702997

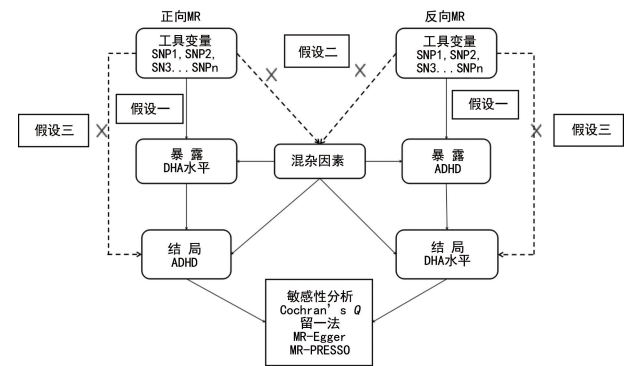


图 1 MR 研究 3 个假设的示意图

1.2.2 工具变量的选择

所选用于代理 DHA 工具变量的 SNP 均满足全基因组统计显著性阈值($P<5\times 10^{-8}$),以满足假设

一,为了获得独立的 SNP,进行了去连锁不平衡 LD ($r^2<0.001, kb=10\ 000$)^[13]。为了进一步评价工具变量强度(R^2),计算了每个 SNP 的 F 统计量,其中 $F<10$ (视为弱工具变量)的工具变量被剔除^[14],具体计算公式如下:

$$F=[(N-k-1)/k]\times[R^2/(1-R^2)]^{[15]} \quad ①$$

R^2 通过以下公式计算得来:

$$R^2=2\times(1-MAF)\times MAF\times(\beta/SD)^2^{[16-17]} \quad ②$$

公式中的 N 代表所选取数据集的样本量, k 是选择用于 MR 分析的 SNP 总数, MAF 是次要等位基因频率, β 是 SNP 对 DHA 的效应估计值, SD 是 β 的标准差。

此外,进行反向 MR 分析,以验证 ADHD 对 DHA 是否存在因果关系。同样从数据集中筛选了全基因组显著($P<5\times 10^{-8}$)和独立遗传($r^2<0.001$)且

无 LD 的 SNP,通过上述标准筛选的 SNP 用作 MR 分析的最终工具变量。

1.2.3 去除混杂和回文 SNP

为了满足 MR 假设二,在 PhenoScannerV2 数据库 (<http://www.phenoscanter.medschl.cam.ac.uk/>) 评估了每个 SNP 及其相关表型,并在 $r^2>0.80$ 的阈值上剔除了与 ADHD 相关性状的 SNP^[18-19]。通过上述选择的 SNP 去除具有中间等位基因频率的所有回文 SNP 来协调 DHA 和 ADHD 的数据^[20],回文 SNP 定义为具有 A/T 或 G/C 等位基因的 SNP,且中间等位基因频率为 0.01~0.30^[21]。

1.2.4 效应统计和敏感性分析

采用逆方差加权法 (inverse-varianceweighted, IVW)作为主要的统计分析方法,该方法通过应用 Wald 比率结合了 SNP 特异性估计,通过 meta 分析法综合了 DHA 对 ADHD 的汇总因果效应^[22]。并使用了加权中位数法 (weighted median, WM)、MR-Egger 回归和 MR 多效性残差和离群值 (MR-PRESSO)模型作为补充分析方法。MR-Egger 截距的 P 值用于指示定向多效性,MR-PRESSO 法用于检测并去除异常值后再生成估计值,以区分去除异常值前后

估计值之间的差异^[23]。此外,使用 Cochran's Q 值来表示 DHA 所用的工具变量之间的异质性^[24]。此后,在反向 MR 分析中使用与上述相同的 MR 方法。用效应指标优势比 (odds ratio, OR) 和 95%CI 报告效应估计值,若 $OR>1$,说明暴露对结局可能是一个危险因素,增加了该结局发生的可能性;若 $OR>0\sim<1$,则说明暴露对结局存在潜在保护作用。

1.3 统计学处理

采用 R4.1.0 进行数据分析,计数资料以例数或百分比表示,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 正向 MR 分析

经过上述筛选标准 ($P<5\times10^{-8}$, $r^2<0.001$, $F>10$),并排除与结局存在潜在关联的混杂因素后,共纳入 37 个 SNP 作为 DHA 的工具变量。分别与 ADHD1、ADHD2 数据集进行同方向纠正,并剔除回文 SNP 后确定了两组工具变量,包括 19 个来自 PGC2019 和 15 个来自 PGC2022 的 SNP,且筛选出的 SNP 具有较强的统计强度, F 为 398.1~441.5,超过了常规阈值 10,见表 2。

表 2 基于 IVW 模型的 DHA 对 ADHD 风险的因果效应

暴露	结局	SNP(n)	OR(95%CI)	P	R^2 (%)	F
DHA	ADHD1	19	0.833(0.719~0.964)	0.014	0.804	441.5
DHA	ADHD2	15	0.895(0.808~0.992)	0.034	0.740	398.1
ADHD	DHA	20	-0.073(-0.103~-0.043)	<0.001	0.171	401.4

IVW 结果显示,DHA 对 ADHD 存在潜在因果效应,两组 MR 分析结果均说明 DHA 是 ADHD 的潜在保护因素;此外,WM 分析也得出了一致的结论,但结果显示差异无统计学意义 ($P>0.05$),见表 3。然而,在 PGC2019 数据集中 MR-Egger 方法得到了相反的结论,但结果显示差异无统计学意义 ($P>0.05$),见图 2。

2.2 反向 MR 分析

在满足上述阈值 ($P<5\times10^{-8}$, $r^2<0.001$, $F>$

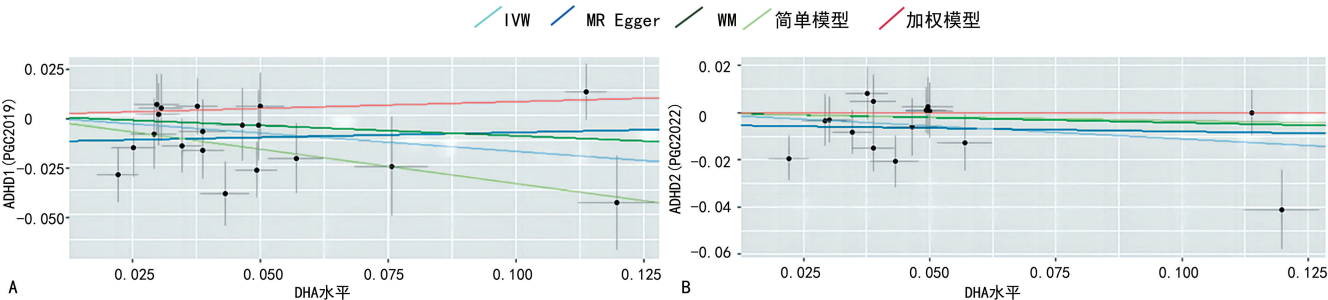
10)下,来自 PGC2019 数据集的 ADHD1 未找到足够的 SNP,因此反向 MR 共纳入了来自 PGC2022 数据集的 27 个 SNP 作为 ADHD 的工具变量,与 DHA 数据集进行同方向纠正,并剔除回文 SNP 后确定 20 个 SNP,结果显示 ADHD 对 DHA 存在潜在因果效应,IVW 和 WM 提示 ADHD 患者体内 DHA 水平低于健康人群 ($P<0.05$),见表 4。此外,MR-Egger 分析也得出了一致的结论,但结果显示差异无统计学意义 ($P>0.05$),见图 3。

表 3 基于 3 种 MR 方法的 DHA 与 ADHD 风险因果关系

暴露	结局	方法	SNP(n)	OR(95%CI)	P
DHA	ADHD1	IVW	19	0.833(0.719~0.964)	0.014
		MR-Egger	19	1.050(0.783~1.409)	0.747
		WM	19	0.901(0.731~1.111)	0.331
DHA	ADHD2	IVW	15	0.895(0.808~0.992)	0.034
		MR-Egger	15	0.972(0.780~1.212)	0.806
		WM	15	0.957(0.834~1.099)	0.534

表 4 基于 3 种 MR 方法的 ADHD 与 DHA 风险因果关系

暴露	结局	方法	SNP(<i>n</i>)	β (95%CI)	<i>P</i>
ADHD1	DHA	IVW	20	-0.073(-0.103~-0.043)	<0.001
		MR-Egger	20	-0.147(-0.158~0.063)	0.187
		WM	20	-0.072(-0.112~-0.0319)	0.001



A: ADHD1 与 DHA 水平分析;B: ADHD2 与 DHA 水平分析;水平 X 轴: DHA 遗传效应;垂直 Y 轴: ADHD 遗传效应;黑点: MR 分析中使用的 SNP;由于 IVW 和 WM 在分析中估计值相似,图片视觉上显示重叠。

图 2 DHA 和两组 ADHD 之间关联的 MR 分析散点图(正向)

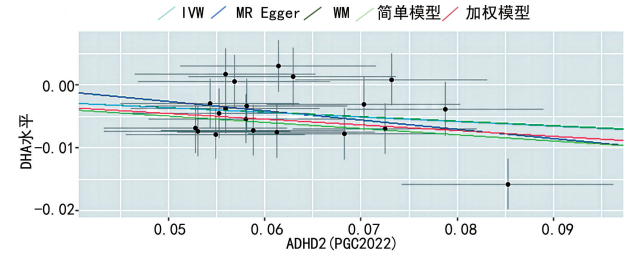
2.3 敏感性与多效性分析

正向 MR 分析中,MR-Egger 未显示任何多效性($P>0.05$);对于反向 MR 分析,MR-Egger 也未显示存在任何多效性($P>0.05$)。使用 Cochran’s *Q* 检验

评估每个数据集内部异质性,检验数据集内无明显的异质性证据($P>0.05$)。此外,还进行了 MR-PRESSO 检验,得到一致结果,均未发现存在定向多效性和离群 SNP,见表 5。

表 5 敏感性分析结果的总结

暴露	结局	MR-Egger		Cochran’s <i>Q</i>		MR-PRESSO
		Egger 截距	<i>P</i>	<i>Q</i>	<i>P</i>	Global test <i>P</i>
DHA	ADHD1	-0.013	0.096	19.790	0.345	0.225
DHA	ADHD2	-0.005	0.421	14.483	0.414	0.360
ADHD2	DHA	0.005	0.493	20.945	0.340	0.367



水平 X 轴: ADHD 遗传效应;垂直 Y 轴: DHA 遗传效应;黑点: MR 分析中使用的 SNP;由于 IVW 和 WM 在分析中估计值相似,图片视觉上显示重叠。

图 3 ADHD 和 DHA 之间关联的 MR 分析散点图(反向)

3 讨 论

本研究从遗传角度发现 DHA 和 ADHD 存在双向因果关联,为 ADHD 的早期预防提供了依据,有助于为孕产妇饮食摄入提供指导,以降低 ADHD 的发病风险。

正向 MR 分析结果显示,DHA 是 ADHD 发病的潜在保护因素。有研究表明,DHA 在妊娠晚期至儿

童 2 岁时被迅速融入视网膜和脑神经组织中^[25],由于胎儿 DHA 的自主合成较低,母体 DHA 的摄入和胎盘的转运功能对胎儿获取 DHA 至关重要^[26]。存在多项流行病学证据表明 DHA 水平与注意力呈正相关,与 ADHD 的严重程度呈负相关^[27],而 DHA 补充剂有助于改善 7~14 岁儿童的心理社会功能、注意力集中及情绪问题^[28]。此外,产前补充 DHA 同样有益于学龄前儿童的注意力和执行能力^[29],尤其是早产儿^[30],这与本研究结果一致。有学者认为,这可能是因胎儿较低的 DHA 水平导致脑白质完整性缺陷和额底神经胶质回路的功能连接降低,进而增加儿童患 ADHD 症状的风险^[31]。还有研究表明,DHA 可能通过抑制核因子- κ B 活性,促进过氧化物酶体增殖物激活受体- γ (PPAR- γ)的活性,进而起到抗炎作用来控制 ADHD 症状^[32]。目前来说,DHA 影响 ADHD 的具体机制尚不明确,其可能还与皮层多巴胺神经递质的改变^[25]及脑-肠轴有关^[33]。

反向 MR 分析结果显示,ADHD 患者具有较低

的 DHA 水平,这与既往研究^[34]结论一致,ADHD 儿童在红细胞膜上呈现独特的脂肪酸谱,DHA 水平明显低于健康儿童。

本研究优势在于使用 MR 来研究 DHA 与 ADHD 之间的双向因果效应,由于遗传信息在时间顺序上先于出生后环境因素的暴露,故而避免了观察性研究中混杂因素带来的偏倚,相比于随机对照试验的成本和伦理问题,更高效地探讨了二者的因果关系。当然,本研究也存在一定的局限性,研究对象为欧洲人群,其他种族能否得出相同的结论有待进一步研究。

综上所述,本研究基于双向 MR,利用遗传数据进行了 DHA 与 ADHD 的双向因果推断,结果发现 DHA 水平对 ADHD 的发病存在潜在保护作用,同时 ADHD 患儿具有较低的 DHA 水平。但二者之间具体的作用机制尚不明确,仍需进一步研究。

参考文献

- [1] CORTESE S, CASTELLANOS F X. Chapter 4: attention deficit/hyperactivity disorder [M]//ZIGMOND M J, ROWLAND L, COYLE J T. Neurobiology of brain disorders. San Diego: Academic Press, 2015: 42-58.
- [2] GUNEY E, CETIN F H, ISERI E, et al. The role of environmental factors in etiology of attention-deficit hyperactivity disorder [M]//NORVILITIS J M. ADHD-new directions in diagnosis and treatment. London: IntechOpen, 2015.
- [3] VAN ELST K, BRUINING H, BIRTOLI B, et al. Food for thought: dietary changes in essential fatty acid ratios and the increase in autism spectrum disorders[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2014, 45: 369-378.
- [4] WEISER M J, BUTT C M, MOHAJERI M H. Docosahexaenoic acid and cognition throughout the lifespan[J]. Nutrients, 2016, 8(2): 99.
- [5] MORGESE M G, TRABACE L. Maternal malnutrition in the etiopathogenesis of psychiatric diseases: role of polyunsaturated fatty acids[J]. Brain Sci, 2016, 6(3): 24.
- [6] MAZAHERY H, STONEHOUSE W, DELSHAD M, et al. 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[J]. Nutrients, 2017, 9(2): 155.
- [7] BOZZATELLO P, BRIGNOLO E, DE GRANDI E, et al. Supplementation with omega-3 fatty acids in psychiatric disorders: a review of literature data[J]. J Clin Med, 2016, 5(8): 67.
- [8] OSENDARP S. The role of omega-3 fatty acids in child development [EB/OL]. [2023-10-15]. https://www.researchgate.net/publication/287469318_The_role_of_omega-3_fatty_acids_in_child_development.
- [9] DAVIES N M, HOLMES M V, DAVEY SMITH G. Reading Mendelian randomisation studies: a guide, glossary, and checklist for clinicians [J]. BMJ, 2018, 362: k601.
- [10] RICHARDSON T G, LEYDEN G M, WANG Q, et al. Characterising metabolomic signatures of lipid-modifying therapies through drug target mendelian randomisation [J]. PLoS Biol, 2022, 20(2): e3001547.
- [11] DEMONTIS D, WALTERS G B, ATHANASIADIS G, et al. Genome-wide analyses of ADHD identify 27 risk loci, refine the genetic architecture and implicate several cognitive domains [J]. Nat Genet, 2023, 55(2): 198-208.
- [12] DEMONTIS D, WALTERS R K, MARTIN J, et al. Discovery of the first genome-wide significant risk loci for attention deficit/hyperactivity disorder [J]. Nat Genet, 2019, 51(1): 63-75.
- [13] SHEN J, ZHOU H, LIU J, et al. A modifiable risk factors atlas of lung cancer: a mendelian randomization study [J]. Cancer Med, 2021, 10(13): 4587-4603.
- [14] BURGESS S, LABRECQUE J A. Mendelian randomization with a binary exposure variable: interpretation and presentation of causal estimates [J]. Eur J Epidemiol, 2018, 33(10): 947-952.
- [15] BURGESS S, THOMPSON S G, CRP CHD Genetics Collaboration. Avoiding bias from weak instruments in Mendelian randomization studies [J]. Int J Epidemiol, 2011, 40(3): 755-764.
- [16] YUAN S, XIONG Y, LARSSON S C. An atlas on risk factors for multiple sclerosis: a Mendelian randomization study [J]. J Neurol, 2021, 268(1): 114-124.
- [17] WU P F, ZHANG W, ZHANG X, et al. Application and interpretation of Mendelian randomization approaches in exploring the causality between folate and coronary artery disease [J].

- Am J Clin Nutr, 2020, 111(6):1299-1300.
- [18] KAMAT M A, BLACKSHAW J A, YOUNG R, et al. PhenoScanner V2: an expanded tool for searching human genotype-phenotype associations[J]. Bioinformatics, 2019, 35(22):4851-4853.
- [19] STALEY J R, BLACKSHAW J, KAMAT M A, et al. PhenoScanner: a database of human genotype-phenotype associations[J]. Bioinformatics, 2016, 32(20):3207-3209.
- [20] LUKKUNAPRASIT T, RATTANASIRI S, ONGPHIPHADHANAKUL B, et al. Causal associations of urate with cardiovascular risk factors: two-sample Mendelian randomization[J]. Front Genet, 2021, 12:687279.
- [21] CUI Z, HOU G, MENG X, et al. Bidirectional causal associations between inflammatory bowel disease and ankylosing spondylitis: a two-sample Mendelian randomization analysis[J]. Front Genet, 2020, 11:587876.
- [22] BOWDEN J, SPILLER W, DEL GRECO M F, et al. Improving the visualization, interpretation and analysis of two-sample summary data Mendelian randomization via the Radial plot and Radial regression[J]. Int J Epidemiol, 2018, 47(4):1264-1278.
- [23] VERBANCK M, CHEN C Y, NEALE B, et al. Detection of widespread horizontal pleiotropy in causal relationships inferred from Mendelian randomization between complex traits and diseases[J]. Nat Genet, 2018, 50(5):693-698.
- [24] BOWDEN J, DEL GRECO M F, MINELLI C, et al. A framework for the investigation of pleiotropy in two-sample summary data Mendelian randomization[J]. Stat Med, 2017, 36(11):1783-1802.
- [25] CARDOSO C, AFONSO C, BANDARRA N M. Dietary DHA, bioaccessibility, and neurobehavioral development in children[J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2018, 58(15):2617-2631.
- [26] JIANG Y, CHEN Y, WEI L, et al. DHA supplementation and pregnancy complications[J]. J Transl Med, 2023, 21(1):394.
- [27] VON SCHACKY C. Importance of EPA and DHA blood levels in brain structure and function[J]. Nutrients, 2021, 13(4):1074.
- [28] CRIPPA A, TESEI A, SANGIORGIO F, et al. Behavioral and cognitive effects of docosahexaenoic acid in drug-naïve children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled clinical trial[J]. Eur Child Adolesc Psychiatry, 2019, 28(4):571-583.
- [29] RAMAKRISHNAN U, GONZALEZ-CASANOVA I, SCHNAAS L, et al. Prenatal supplementation with DHA improves attention at 5 y of age: a randomized controlled trial[J]. Am J Clin Nutr, 2016, 104(4):1075-1082.
- [30] GOULD J F, MAKRIDES M, GIBSON R A, et al. Neonatal docosahexaenoic acid in preterm infants and intelligence at 5 years[J]. N Engl J Med, 2022, 387(17):1579-1588.
- [31] MCNAMARA R K, ASCH R H, LINDQUIST D M, et al. Role of polyunsaturated fatty acids in human brain structure and function across the lifespan: an update on neuroimaging findings[J]. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 2018, 136:23-34.
- [32] ZGÓRZYŃSKA E, STULCZEWSKI D, DZI-EDZIC B, et al. Docosahexaenoic fatty acid reduces the pro-inflammatory response induced by IL-1 β in astrocytes through inhibition of NF- κ B and AP-1 transcription factor activation[J]. BMC Neurosci, 2021, 22(1):4.
- [33] GOULD J F, TREYVAUD K, YELLAND L N, et al. Seven-year follow-up of children born to women in a randomized trial of prenatal DHA supplementation[J]. JAMA, 2017, 317(11):1173-1175.
- [34] CHANG J P, SU K P, MONDELLI V, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in youths with attention deficit hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis of clinical trials and biological studies[J]. Neuropsychopharmacology, 2018, 43(3):534-545.

(收稿日期:2023-08-25 修回日期:2023-12-22)

(编辑:袁皓伟)