doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2021.07.001

· 论著 ·

维生素 D 与儿童孤独症谱系障碍关系的 Meta 分析

王月,葛冬梅,程茜,代英(重庆医科大学附属儿童医院,国家儿童健康与疾病临床医学研究中心,儿童发育疾病研究教育部重点实验室,儿科学重庆市重点实验室,重庆 400014)

[摘要]**目的**:采用 Meta 分析法评估血清维生素 D 水平与儿童孤独症谱系障碍(ASD)的相关性。**方法**:计算机全面检索 Medline、EMBase、PubMed、Scopus、the Cochrane Library、EBSCO、Web of Science、中国生物医学文献数据库(CBMdisc)、中国知网(CNKI)、万方数据库、维普等电子数据库,收集与维生素 D 水平与儿童孤独症谱系障碍相关的病例对照研究进行 Meta 分析,以加权均数差(WMD)及其 95% CI 为合并效应量,应用 RevMan 5.3 软件及 Stata 16.0 软件进行 Meta 分析,并进行发表偏倚评估和敏感性分析。**结果**:共纳入 14 篇文献、2 403 例参与者(1 135 例 ASD 患儿和 1 268 例健康对照儿童)。Meta 分析结果显示,总体人群中 ASD 患儿血清 25-羟基维生素 D[25-(OH)D]水平低于对照组(WMD=-8.91,95% CI:-12.45 ~ -5.37,P<0.01)。亚组分析结果显示,中国人群中 ASD 患儿血清 25-(OH)D 水平低于对照组(WMD=-10.81,95% CI:-16.80 ~ -4.82,P<0.01),中东人群中 ASD 患儿血清 25-(OH)D 水平低于对照组(WMD=-9.35,95% CI:-18.09 ~ -0.60,P=0.04),欧美(不含中东国家)人群中 ASD 患儿血清 25-(OH)D 水平与对照组比较差异无统计学意义(WMD=-6.22,95% CI:-12.87 ~ 0.44,P=0.07)。**结论**:维生素 D 缺乏可能是儿童 ASD 孤独症谱系障碍的危险因素。

[关键词]孤独症谱系障碍;儿童;维生素 D;病例对照研究;Meta 分析
[中图分类号]R729 [文献标识码]A [文章编号]1672-108X(2021)07-0001-07

Meta-Analysis of Relationship between Vitamin D and Autism Spectrum Disorder in Children

Wang Yue, Ge Dongmei, Cheng Qian, Dai Ying (*Children's Hospital of Chongqing Medical University, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing* 400014, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To evaluate the relationship between serum vitamin D levels and autism spectrum disorder (ASD) in children by Meta-analysis. **Methods**: Medline, EMBase, PubMed, Scopus, the Cochrane Library, EBSCO, Web of Science, CBMdisc, CNKI, Wanfang database and VIP database were retrieved to collect case-control studies related to vitamin D levels and ASD in children by Meta-analysis. Weighted mean difference (WMD) and 95% CI were used as the combined effect size, and Meta-analysis was performed by using RevMan 5.3 and Stata 16.0 software. Publication bias assessment and sensitivity analysis were performed. **Results**: A total of 14 literature were collected, including 2,403 participants (1,135 children with ASD and 1,268 healthy controls). Meta-Analysis showed that serum 25-hydroxyvitamin D (25-(OH)D) level in children with ASD was significantly lower than that in the control group (WMD=-8.91, 95% CI: from -12.45 to -5.37, P<0.01). The results of subgroup analysis showed that the serum 25-(OH)D level in children with ASD from China was significantly lower than that in the control group (WMD=-10.81, 95% CI: from -16.80 to -4.82, P<0.01), the serum 25-(OH)D level in children with ASD from the Middle East was significantly lower than that in the control group (WMD=-9.35, 95% CI: from -18.09 to -0.60, P=0.04). In European and American countries (except for the Middle East countries), there was no significant difference in serum 25-(OH)D level between children with ASD and the control group (WMD=-6.22, 95% CI: from -12.87 to 0.44, P=0.07). **Conclusion**: Vitamin D deficiency may be a risk factor for ASD in children.

[**Keywords**] autism spectrum disorder; children; vitamin D; case-control study; Meta-analysis

孤独症谱系障碍(autism spectrum disorder,ASD)是一组复杂的神经发育障碍性疾病,其核心症状为社会交流、交往障碍,狭隘兴趣及重复、刻板行为[1]。既往研究认为,在美国每 59 名儿童中就有 1 名儿童患 ASD(患病率约为 1.7%),且近年来患病率有逐渐上升的趋势[2]。ASD 具体病因尚不明确,包括了遗传、环境等因素。2016 年的一份 Meta 分析在对包括患 ASD 双胞胎在内的 6 413 对双胞胎进行研究后,认为遗传因素在 ASD 的发病机制中起到了重要的作用[3]。2017 年,Sandin S 等[4]对在瑞典出生的 37 570 对双胞胎、2 642 064 对全同胞、43 281 对同母异父兄弟姐妹和 445 531 对同父异母兄弟姐妹进行队列研究后发现,ASD 遗传力为 0.83(95% CI:0.79 ~ 0.87);2015 年,一项基于人群的跨国研究结果显示,如果某家庭成员有一个患有 ASD 的年长兄弟姐妹,那么该成员患 ASD 的概率较正常值高出 8.4 倍[5]。说明遗传因素在 ASD 发病机制中起到了重要的作用。但

基金项目:重庆市卫生计生委医学科研项目,编号 2015ZDXM014。
作者简介:王月(1995.06-),男,硕士,主要从事儿童保健临床工作,E-mail:swan18@foxmail.com。
通讯作者:代英(1978.11-),女,博士,副教授,主要从事儿童保健临床工作,E-mail:dai@hospital.cqmu.edu.cn。

也有报告指出,母亲孕期的各种环境事件(如暴露于药物等)是 ASD 的危险因素[6]。ASD 核心症状暂无特效治疗药物,目前治疗上主要以教育及行为干预为主[7]。

维生素 D 是一种常见的脂溶性维生素,主要作用为调节钙磷代谢,从而影响骨骼的生长和发育。目前研究发现,人体内各种组织细胞中广泛分布着维生素 D 受体,维生素 D 通过与维生素 D 受体结合后,除维持矿物质动态平衡外,还起到了促进神经元增殖和分化、调节脑内钙信号以及营养和保护神经等作用[8]。2008 年,Cannell J J[9]在一项流行病学调查中指出,美国人 ASD 患病率逐年增高,且维生素 D 水平逐年降低,考虑到维生素 D 对大脑发育的影响,提出了维生素 D 缺乏可能导致 ASD 发病的假说。随后,多项研究的结果支持了维生素 D 可能在 ASD 的发病中起作用的观点,也有研究认为对维生素 D 不足或缺乏的 ASD 患儿行补充维生素 D 治疗后可以改善 ASD 的核心症状。鉴于调查 ASD 患者维生素 D 水平的研究数量较多,本研究采用 Meta 分析法,综合国内外 2010–2019 年有关维生素 D 水平与 ASD 关系的病例对照研究,评估维生素 D 水平与儿童 ASD 的相关性。

1　资料与方法

1.1　资料来源

系统检索 Medline、EMBase、PubMed、Scopus、the Cochrane Library、EBSCO、Web of Science、中国生物医学文献数据库(CBMdisc)、中国知网(CNKI)、万方数据库、维普等电子数据库,检索词为孤独症和维生素 D,检索时限为 2010 年 1 月 1 日至 2019 年 12 月 31 日。中英文检索采用主题词、自由词和布尔逻辑运算符相结合的方式进行检索,其中文检索式(以 CNKI 为例)为“维生素 D”并且“孤独症”或“自闭症”;英文检索式(以 PubMed 为例)为“25-hydroxyvitamin D” OR “vitamin D” AND “ASD” OR “autism” OR “autism spectrum disorder”。剔除重复文献。所检索文献限中、英文报道,同时追溯所搜集相关文献的参考文献,搜索可能符合收录标准的文献。

1.2　文献纳入标准

所有直接调查 ASD 患儿和健康对照儿童血清维生素 D 水平的临床试验都被考虑纳入。(1)研究类型限定为病例对照研究;(2)研究对象年龄为 0 ~ 18 岁;(3)纳入文献的患儿均确诊为 ASD,诊断标准符合美国精神障碍诊断统计手册第四版或第五版(DSM-Ⅳ或 DSM-Ⅴ);(4)以健康儿童作为对照组;(5)文献探讨了维生素 D 与 ASD 之间的关系,且明确报道了实验组及对照组血清 25-羟基维生素 D[25-(OH)D]水平的均数和标准差、样本量和 P 值。血清 25-(OH)D 水平的检测方式包括液相色谱-串联质谱法、酶联免疫吸附试验法、化学发光法等;(6)对同一作者的多篇文献报道,只选取发表时间较晚的文献。

1.3　文献排除标准

(1)无健康对照组;(2)研究中包括任何可能影响血清维生素 D 水平的疾病;(3)病例报道、综述、评论性文章;(4)重复文献。

1.4　数据提取

按照纳入标准和排除标准筛选文献后,对作者、发表年份、国家、研究类型、样本特征(样本量、年龄)等资料进行提取。另外,将每个合格研究的维生素 D 水平数据(包括样本量、均数、标准差和 P 值)也进行提取,以上数据均提取到 Excel 电子表格中。

1.5　文献质量评估

使用纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa quality assessment scale, NOS)对纳入的所有研究进行质量评估。NOS 量表包括三个方面:(1)选择;(2)可比性;(3)暴露。NOS 评分从 0 分(最低)到 9 分(最高),根据评分结果可将研究分为两类:低质量研究(0 ~ 6 分)和高质量研究(7 ~ 9 分)。

1.6　数据分析

按照 Meta 分析要求整理文献,采用 RevMan 5.3 软件和 Stata 16.0 软件汇集来自符合条件的文献的所有数据,以进行数据分析。在每个符合条件的研究中,使用加权均数差(WMD)及其 95% 可信区间(95% CI)来描述 ASD 组和对照组之间维生素 D 平均水平差异的总体效应大小。若各个研究间异质性显著(P<0.10),则使用随机效应模型(倒方差法),若各个研究间异质性不显著(如 I^2>75%),则使用固定效应模型。为了评估单个数据集对合并的 WMD 的影响,通过一次删除一项研究的方法进行单向敏感性分析,并绘制漏斗图直观检测发表偏倚,以及使用 Egger's test 进一步评价可能的发表偏倚。

2　结果

2.1　纳入文献基本特征

通过确定的搜索策略以及全文评估,共检索到相关文献 309 篇,包括 31 篇中文文献和 278 篇英文文献。阅读剔除重复文献,剩余 297 篇。阅读题目及摘要后初步排除不相干文献,得到 20 篇文献。再次阅读全文排除 6 篇(2 篇血清维生素 D 含量不明确,1 篇无健康对照组,1 篇数据不全,1 篇为同一试验不同时期的结果,1 篇研究对象年龄不符合标准),最终纳入 14 篇文献[10-23],文献具体筛选流程见图 1。其中中文文献 3 篇,英文文献 11 篇,且全部为已正式发表的文献。14 篇文献均为病例对照研究,其中 8 篇为 1∶1 配比的病例对照研究。研究对象共 2 403 例(1 135 例 ASD 患儿和 1 268 例健康对照儿童),其中研究对象为中东人群的文献 6 篇,中国人群的文献 4 篇,欧美地区(不含中东地区)的文献 4 篇。各研究设计实验组与对照组时均考虑了患儿性别与年龄分布,两组患儿年龄与性别差异均无统计学意义。使用 NOS 量表对纳入的 14 篇文献进行质量评价,结果显示 8 篇文献 7 分,6 篇文献 8 分,即所有纳入文献均为高质量文献。纳入研究的基本情况见表 1。

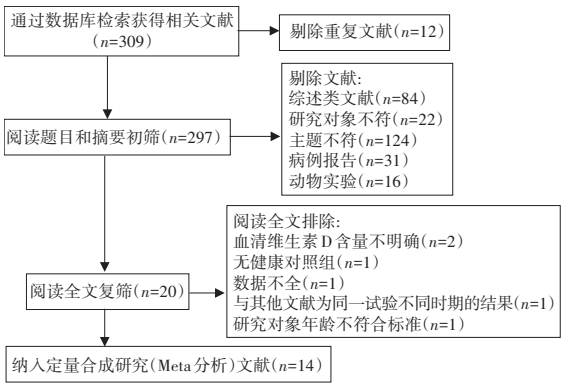


图 1　文献筛选流程

2.2　ASD 与血清 25-(OH)D 水平的关系

纳入的文献中共有 14 项[10-23]病例对照研究评估了 ASD 患儿和对照组的血清 25-(OH)D 水平。总体人群异质性检验结果显示，纳入的各研究间存在高度统计学异质性（$\chi^2=485.91$，$P<0.01$，$I^2=97\%$），因此采用随机效应模型进行分析。合并效应量结果显示，在纳入的 14 篇文献中，有 13 篇文献[10,12-23]认为 ASD 患儿的 25-(OH)D 水平明显低于对照组，1 篇文献认为两者之间无显著差异[11]。合并资料显示，ASD 组与对照组血清维生素 D 含量比较差异有统计学意义（WMD = −8.91，95% CI：−12.45 ~ −5.37，$P<0.01$）。见图 2。

表 1　纳入文献的基本特征

作者（年份，国家）	性别（男/女）	研究例数		年龄/岁		诊断标准	25-(OH)D/(ng/mL)		P	NOS 评分/分
		ASD 组	对照组	ASD 组	对照组		ASD 组	对照组		
Meguid N A 等[10]（2010，埃及）	不详	70	42	5.3±2.8	6.1±1.8	DSM-Ⅳ	28.50±16.40	40.10±11.80	<0.01	7
Adams J B 等[11]（2011，美国）	88/11	55	44	5 ~ 16		未明确指出	29.90 ± 8.40	28.60 ± 8.40	>0.05	7
Mostafa G A 等[12]（2012，沙特）	63/17	50	30	5 ~ 12		DSM-Ⅳ	18.50±14.00	33.00±11.00	<0.01	8
Neumeyer A M 等[13]（2012，美国）	27/10	18	19	8 ~ 14		DSM-Ⅳ	26.70±1.90	31.70±1.60	>0.05	7
Tostes M 等[14]（2012，巴西）	36/12	24	24	7.4±2.7	7.2±1.8	DSM-Ⅳ	26.48±3.48	40.52±3.13	<0.01	7
Gong Z L 等[15]（2014，中国）	80/16	48	48	3.67±1.21		DSM-Ⅳ	19.90±3.80	22.60±4.50	<0.01	8
Uğur C 等[16]（2014，土耳其）	94/14	54	54	3.0 ~ 5.5		DSM-Ⅳ	25.12±11.28	21.11±9.65	>0.05	8
Fernell E 等[17]（2015，瑞典）	75/40	58	57	1.5 ~ 4.1		临床/神经评估	24.00±19.60	31.90±27.70	<0.05	8
杜琳等[18]（2015，中国）	159/67	117	109	4.1±2.2	3.9±2.0	DSM-Ⅴ	19.00±9.00	36.00±13.00	<0.01	8
Saad K 等[19]（2016，埃及）	不详	122	100	3 ~ 9		DSM-Ⅳ	18.02±8.75	42.51±9.48	<0.01	7
Bener A 等[20]（2017，卡塔尔）	290/326	308	308	3 ~ 8		ADOS	18.79±8.35	22.18±9.00	<0.01	8
董涵宇等[21]（2017，中国）	324/64	87	301	4 ~ 6		DSM-Ⅴ	21.00±8.00	36.00±16.00	<0.01	7
Arastoo A A 等[22]（2018，伊朗）	54/8	31	31	5 ~ 12		DSM-Ⅳ	9.03±4.14	15.25±7.89	<0.01	7
马燕等[23]（2019，中国）	113/80	93	100	3 ~ 10		DSM-Ⅴ	26.29±4.01	35.77±4.90	<0.01	7

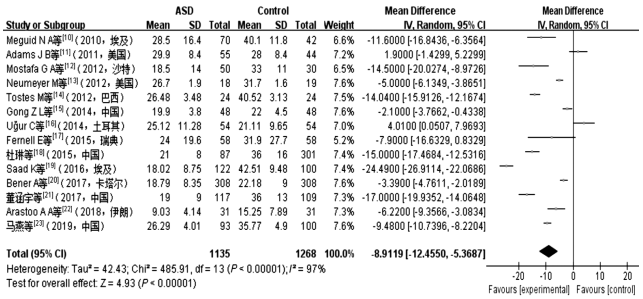


图 2　维生素 D 与儿童孤独症谱系障碍关系 Meta 分析的森林图

2.3　ASD 与血清 25-(OH)D 水平关于不同人种的亚组分析

对研究对象所属地理位置按照中国、中东、欧美（不含中东国家）进行亚组分析。亚组分析结果显示，中国及中东亚组分析结果均支持 ASD 组与对照组血清维生素 D 含量存在差异，欧美（不含中东国家）亚组分析结果认为 ASD 组与对照组血清维生素 D 含量差异无统计学意义。中国亚组的 WMD 及其 95% CI 为 −10.81（−16.80 ~ −4.82），$P<0.01$；中东亚组的 WMD 及其 95% CI 为 −9.35（−18.09 ~ −0.60），$P=0.04$；欧美（不含中东国家）亚组的 WMD 及其 95% CI 为 −6.22（−12.87 ~ 0.44），$P=0.07$。见表 2。

2.4　敏感性分析

使用 RevMan 5.3 软件进行敏感性分析。采用逐一剔除的方法进行敏感性分析，结果显示依次剔除任意一项研究后，Meta 分析合并效应量均未发生明显变化。同时使用 Stata 16.0 软件进行敏感性分析，其中数值为 −1.23 的垂直线表示总的合并效应量，左右两条垂直线（−1.71，−0.75）则分别表示总的合并效应量 95% CI 的上下限；每项研究对应的横线表示删除该研究后剩余其他研究的合并效应量。结果发现，去掉任意一项研究，对总体合并效应量均无明显影响，见图 3。综上所述，可以认为本研究结果较为稳定。

表 2　研究对象所属地理位置不同的亚组分析结果

地区	文献数	异质性检验			模型	合并效应量		
		χ^2	P	I^2/%		WMD	95% CI	P
中国	4	117.45	<0.01	97	随机效应模型	−10.81	−16.80 ~ −4.82	<0.01
中东	6	265.05	<0.01	98	随机效应模型	−9.35	−18.09 ~ −0.60	>0.05
欧美	4	93.34	<0.01	97	随机效应模型	−6.22	−12.87 ~ 0.44	>0.05

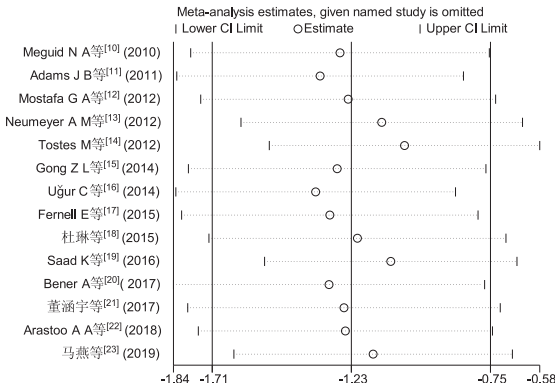


图 3　敏感性分析

2.5　发表偏倚分析

使用 RevMan 5.3 软件绘制漏斗图，结果显示这 14 项研究的漏斗图图形略有不对称。进一步采用 Egger's test 进行发表偏倚分析，结果显示 $P=0.131$（>0.05），即认为在这项 Meta 分析中不存在明显的发表偏倚。见图 4。

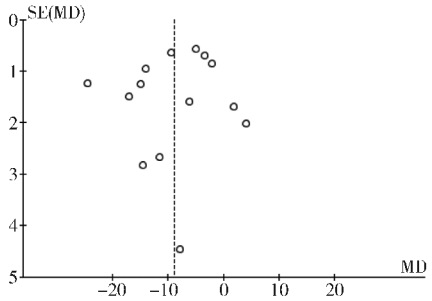


图 4　维生素 D 与儿童孤独症谱系障碍关系 Meta 分析的漏斗图

3　讨论

本研究采用 Meta 分析法，共纳入 14 项研究，定量分析了血清维生素 D 水平与 ASD 发病风险的相关性，结果表明与对照组相比，ASD 患儿的 25-(OH)D 血清浓度显著降低。亚组分析结果显示，中国及中东人群中 ASD 患儿的 25-(OH)D 血清浓度较对照组显著降低（$P_{\text{中国人群}}<0.01$，$P_{\text{中东人群}}=0.04$），欧美（不含中东地区）人群中 ASD 儿童的 25-(OH)D 血清浓度较对照组也有降低，但差异无统计学意义（$P=0.07$）。这提示 ASD 患儿维生素 D 水平降低与种族有一定关联。因此，ASD 可能引起患儿维生素 D 水平降低，原因可能与环境和（或）遗传因素有关，具体机制可以通过维生素 D 摄入量减少、生成不足及消耗量增加来解释。ASD 患儿常有兴趣狭隘，这使得他们可能不喜欢含维生素 D 较高的食物从而导致摄入量减少；ASD 患儿可能不喜欢户外活动，导致维生素 D 合成减少；又或者胃肠道疾病在 ASD 患儿中较常见[24-25]，消化、吸收维生素 D 的能力减弱，最终导致 ASD 患儿体内维生素 D 水平较低。目前 ASD 引起维生素 D 缺乏这一结论仍然缺乏临床证据支持，仍需进一步完善相关科学实验以进一步探究。

另外，维生素 D 缺乏可能是 ASD 的病因。美国一项儿童孤独症环境和遗传风险（childhood autism risks from genetics and the environment，CHARGE）研究[26]结果表明，部分与维生素 D 代谢相关的基因异常不仅仅会引起维生素 D 水平降低，还会增加 ASD 的发病率。澳大利亚的一项研究[27]发现，怀孕 18 周时，孕妇体内 25-(OH)D 浓度降低可能导致后代患 ASD 的风险显著增加。无独有偶，鹿特丹市的一项研究[28]表明，孕妇在妊娠中期维生素 D 缺乏可导致子代患 ASD 的风险增加 2 倍以上。另有一项流行病学研究[29]表明，居住在紫外线渗透率较低地区的儿童患 ASD 的概率较居住在阳光充足地区的儿童高出 3 倍左右，而阳光中的紫外线照射是人体合成维生素 D 的重要条件之一。这都为维生素 D 参与 ASD 的发病机制提供了依据。维生素 D 水平降低参与 ASD 的发病机制的方式存在以下几种可能。

（1）维生素 D 缺乏可能影响儿童大脑早期发育。有研究表明，怀孕期间血清 25-(OH)D 水平较低的母亲，其子代从怀孕中期到出生时的头围均低于正常值[30]。另有研究指出，孕妇在孕期的维生素 D 缺乏会对子代在幼儿期的运动及个人-社会能区发育产生负面影响[31]，且如果孕妇从怀孕中期到分娩期间长期处于维生素 D 缺乏状态，则子代更易出现 ASD 相关临床特征[32]。在作用机制方面，有学者认为维生素 D 缺乏可能会削弱周围神经网的完整性，从而扰乱神经回路功能，并阻碍学习和记忆等认知过程[33]。综上所述，有理由认为维生素 D 缺乏可以导致儿童大脑发育异常。

（2）维生素 D 缺乏可能对 ASD 患者的免疫反应造成影响。有研究认为，部分 ASD 患儿的大脑和外周免疫系统存在持续的免疫功能障碍[33]，同时一些炎症标志物（干扰素-γ、白介素-1β、白介素-6、白介素-12 和肿瘤坏死因子-α 等）的含量也被发现在 ASD 患儿中明显升高[34]。一项动物研究[35]表明，长期缺乏维生素 D 会导致小胶质细胞活化，最终引起炎症反应。另有研究[36]指出，补充维生素 D 能够改善 ASD 患儿的社交和沟通功能，并调节他们体内的炎症状态。综上所述，有理由认为维生素 D 缺乏可以影响患儿免疫反应，从而参与 ASD 的发病机制。

（3）维生素 D 缺乏可能与线粒体功能障碍和氧化应激有关。有研究已经确认，ASD 患儿的线粒体功能障碍的频率明显高于普通人群，这提示线粒体功能在 ASD 的发病机制中起作用。而线粒体不仅可以提供三磷酸腺苷（ATP），还通过 ATP 的产生调节钙稳态，并清除活性氧（ROS）[37]。与此同时，ASD 患儿的淋巴细胞和粒细胞的线粒体 H_2O_2 产量均明显高于健康儿童[38]，这表明 ASD 患儿的大脑更易暴露在氧化应激中。另有研究表明，*FoxO1* 基因过表达可导致线粒体功能障碍并产生 ROS，而维生素 D 可以沉默 *FoxO1* 基因，并减轻或者逆转 ROS 诱导的细胞凋亡[39]。综上所述，维生素 D 缺乏可能导致大脑内线粒体功能障碍和更高水平的氧化应激，这有可能参与了 ASD 的发病机制。

（4）维生素 D 缺乏可能会影响 5-羟色胺（5-HT）的

生成。5-HT 是一种重要的神经递质,有研究指出,22%~29% 的 ASD 患者被报道有高 5-HT 血症,且血清 5-HT 水平与 ASD 的严重程度相关,因而 5-HT 被认为是具有特征性的 ASD 生物标志物。同时,ASD 患儿大脑内 5-HT 水平偏低,可能与 5-HT 不能越过血脑屏障有关[40]。而 1,25-二羟基维生素 D_3 不仅可以诱导 5-HT 的合成,提高颅内的 5-HT 水平,还能促进神经细胞表达色氨酸羟化酶 2(TPH2),并反过来影响外周组织中 5-HT 的生成[41]。综上所述,维生素 D 缺乏可能导致血清或大脑中的 5-HT 水平异常,并参与了 ASD 的发病机制。

(5)维生素 D 缺乏可能会导致类固醇代谢异常。既往研究表明,在 ASD 儿童出生时的羊水中观察到包括孕酮、17α-羟孕酮、雄烯二酮、睾酮和皮质醇在内的多种类固醇水平升高,且 ASD 患儿出生后唾液中的雄激素水平明显高于对照组。有学者提出假设:产前雄激素暴露与幼儿 ASD 的发展有关[27]。而维生素 D 已被证明可以调节许多类固醇的表达和合成。在体外试验中,维生素 D 已被证明能够调节类固醇生成酶的表达,包括减少雄烯二酮、脱氢表雄甾酮(DHEA)、DHEA-硫酸盐和皮质酮的合成;上调睾酮分解代谢酶 HSD17β2;对睾酮的主要分解代谢酶——芳香化酶的表达有组织特异性影响[42]。综上所述,维生素 D 缺乏可能导致类固醇代谢异常,从而参与 ASD 的发病机制。

(6)维生素 D 缺乏可能增加遗传突变的风险。既往研究认为,新生突变是影响 ASD 的重要遗传因素,而维生素 D 缺乏会下调 DNA 修复基因的表达,因此可能阻碍适当的 DNA 修复[43]。因此,有理由推测 ASD 患儿的新发基因突变与维生素 D 缺乏有关。

总之,ASD 患儿维生素 D 水平较低的具体原因还需进一步探究。尽管本 Meta 分析包含的 14 篇研究主要探究维生素 D 水平与儿童 ASD 的关系,但仍有 1 篇探讨了维生素 D 对儿童 ASD 的干预治疗效果。Saad K 等[19]在对 83 例合并维生素 D 缺乏的 ASD 患儿进行了长达 3 个月的口服维生素 D_3(5 000 IU/d)治疗,结果显示 80.72% 的 ASD 患儿在补充维生素 D 后,其儿童孤独症评定量表(childhood autism rating scale, CARS)总分较治疗前显著下降,提示补充维生素 D(2 000 IU/d)对改善 ASD 患儿核心症状有效。Mazahery H 等[44]在 2018 年的一份 RCT 中证实,补充维生素 D 能减轻合并维生素 D 缺乏的 ASD 患儿易怒和过度活动的临床症状。Feng J 等[45]在 2017 年的研究中表明,在对存在维生素 D 缺乏或者维生素 D 不足的 ASD 患儿补充维生素 D(肌肉注射 15 万 IU/月,以及口服 400 IU/d)后,孤独症患儿行为检查表(autism behavior checklist, ABC)总分及 CARS 总分均较治疗前显著下降,这提示患儿 ASD 核心症状得到改善。但也有 RCT 研究补充维生素 D 后未观察到 ASD 核心症状的有意义变化[46]。维生素 D 对儿童 ASD 的干预治疗效果尚需进一步论证。

本研究仍存在一定的局限性。纳入的 14 篇文献之间异质性仍然显著,这提示不能排除可能存在的选择性偏倚。分析具体原因,可能是各研究之间测量血清维生素 D 浓度不同、各研究之间研究对象的人种不同、各研究之间研究对象所处地理位置以及光照强度存在差异等。其次,本研究只包含了中文及英文文献,这可能会导致一定的发表性偏倚。尽管如此,Meta 分析结果仍然显示,ASD 患儿中存在不同程度的维生素 D 缺乏,提示有必要对临床诊断 ASD 的患儿检测血清维生素 D 含量,并评估是否需要补充维生素 D 制剂。虽然本研究提示 ASD 患儿血清维生素 D 含量普遍较低,但现今维生素 D 充足的标准仍然有待商榷。目前认为血清 25-(OH)D 浓度介于 30~50 ng/mL 可判定维生素 D 含量充足[47],而针对 ASD 患儿,是否需要在维生素 D 含量充足的情况下补充维生素 D 制剂,还需要进一步的研究。

参考文献:

[1] BRUCHHAGE M M K, BUCCI M P, BECKER E B E. Cerebellar involvement in autism and ADHD [J]. Handb Clin Neurol, 2018(155): 61-72. doi: 10.1016/B978-0-444-64189-2.00004-4.

[2] HYMAN S, LEVY S, MYERS S. Identification, evaluation, and management of children with autism spectrum disorder [J]. Pediatrics, 2019(145): e20193447. doi: 10.1542/peds.2019-3447.

[3] TICK B, BOLTON P, HAPPÉ F, et al. Heritability of autism spectrum disorders: a meta-analysis of twin studies [J]. Journal of child psychology and psychiatry, 2015, 57(5): 585-595.

[4] SANDIN S, LICHTENSTEIN P, KUJA-HALKOLA R, et al. The heritability of autism spectrum disorder [J]. JAMA, 2017, 318(12): 1182-1184.

[5] HANSEN S N, SCHENDEL D E, FRANCIS R W, et al. Recurrence risk of autism in siblings and cousins: a multi-national, population-based study [J]. Journal of the American academy of child & adolescent psychiatry, 2019, 58(9): 866-875.

[6] BASTAKI K N, ALWAN S, ZAHIR F R. Maternal prenatal exposures in pregnancy and autism spectrum disorder: an insight into the epigenetics of drugs and diet as key environmental influences [J]. Adv Neurobiol, 2020(24): 143-162. doi: 10.1007/978-3-030-30402-7_5.

[7] 中华医学会儿科学分会发育行为学组, 中国医师协会儿科分会儿童保健专业委员会, 儿童孤独症诊断与防治技术和标准研究项目专家组. 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.

[8] CUI X, GOOCH H, PETTY A, et al. Vitamin D and the brain: genomic and non-genomic actions [J]. Molecular and cellular endocrinology, 2017(453): 131-143. doi: 10.1016/j.mce.2017.05.035.

[9] CANNELL J J. Autism and vitamin D [J]. Med Hypotheses, 2008, 70(4): 750-759.

[10] MEGUID N A, HASHISH A F, ANWAR M, et al. 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.

[11] ADAMS J B, AUDHYA T, MCDONOUGH-MEANS S, et al. Nutritional and metabolic status of children with autism *vs.*

neurotypical children, and the association with autism severity [J]. Nutrition and metabolism, 2011, 8(1): 34.
[12] MOSTAFA G A, AL-AYADHI L Y. Reduced serum concentrations of 25-hydroxy vitamin D in children with autism: relation to autoimmunity [J]. Journal of neuroinflammation, 2012, 9(1): 201.
[13] NEUMEYER A M, GATES A, FERRONE C, et al. Bone density in peripubertal boys with autism spectrum disorders [J]. Journal of autism and developmental disorders, 2013, 43(7): 1623-1629.
[14] TOSTES M, POLONINI H, GATTAZ W, et al. Low serum levels of 25-hydroxyvitamin D (25-OHD) in children with autism [J]. Trends in psychiatry and psychotherapy, 2012(34): 161-163. doi: 10.1590/s2237-60892012000300008.
[15] GONG Z L, LUO C M, WANG L, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels in Chinese children with autism spectrum disorders [J]. Neuroreport, 2014, 25(1): 23-27.
[16] UĞUR C, GURKAN K. Serum vitamin D and folate levels in children with autism spectrum disorders [J]. Research in autism spectrum disorders, 2014, 8(9): 1641-1647.
[17] FERNELL E, BEJEROT S, WESTERLUND J, et al. Autism spectrum disorder and low vitamin D at birth: a sibling control study [J]. Molecular autism, 2015, 6(1): 3.
[18] 杜琳, 单玲, 王冰, 等. 孤独症谱系障碍患儿血清25(OH)D水平的检测[J]. 中国当代儿科杂志, 2015, 17(1): 68-71.
[19] SAAD K, ABDEL-RAHMAN A, ELSEROGY Y, et al. Vitamin D status in autism spectrum disorders and the efficacy of vitamin D supplementation in autistic children [J]. Nutritional neuroscience, 2016(19): 346-351. doi: 10.1179/1476830515Y.0000000019.
[20] BENER A, KHATTAB A, BHUGRA D, et al. Iron and vitamin D levels among autism spectrum disorders children [J]. Ann African Med, 2017(16): 186. doi: 10.4103/aam.aam_17_17.
[21] 董涵宇, 王冰, 李洪华, 等. 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, 55(12): 916-919.
[22] ARASTOO A A, KHOJASTEHKIA H, RAHIMI Z, et al. Evaluation of serum 25-hydroxy vitamin D levels in children with autism spectrum disorder [J]. Italian journal of pediatrics, 2018, 44(1): 150.
[23] 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.
[24] ALZGHOUL L, AL-EITAN L N, ALADAWI M, et al. The association between serum vitamin D_3 levels and autism among jordanian boys [J]. Journal of autism and developmental disorders, 2020, 50(9): 3149-3154.
[25] HOLINGUE C, NEWILL C, LEE L C, et al. Gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder: a review of the literature on ascertainment and prevalence [J]. Autism Research, 2018, 11(1): 24-36.
[26] SCHMIDT R J, HANSEN R L, HARTIALA J, et al. Selected vitamin D metabolic gene variants and risk for autism spectrum disorder in the CHARGE Study [J]. Early human development, 2015, 91(8): 483-489.
[27] MACOVA L, BICIKOVA M, OSTATNIKOVA D, et al. Vitamin D, neurosteroids and autism [J]. Physiol Res, 2017, 66(Suppl 3): S333-S340.
[28] VINKHUYZEN ANNA E, EYLES D W, BURNE T H J, et al. Gestational vitamin D deficiency and autism spectrum disorder [J]. B J Psych Open, 2017, 3(2): 85-90.
[29] ALZGHOUL L. Role of vitamin D in autism spectrum disorder [J]. Curr Pharm Des, 2019, 25(41): 4357-4367.
[30] MILIKU K, VINKHUYZEN A, BLANKEN L M, et al. Maternal vitamin D concentrations during pregnancy, fetal growth patterns, and risks of adverse birth outcomes [J]. Am J Clin Nutr, 2016, 103(6): 1514-1522.
[31] DARLING A L, RAYMAN M P, STEER C D, et al. Association between maternal vitamin D status in pregnancy and neurodevelopmental outcomes in childhood: results from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC) [J]. Br J Nutr, 2017, 117(12): 1682-1692.
[32] VINKHUYZEN ANNA E, EYLES D W, BURNE T H J, et al. Gestational vitamin D deficiency and autism-related traits: the Generation R Study [J]. Mol Psychiatry, 2018, 23(2): 240-246.
[33] MATTA S M, HILL-YARDIN E L, CRACK P J. The influence of neuroinflammation in autism spectrum disorder [J]. Brain Behav Immun, 2019(79): 75-90. doi: 10.1016/j.bbi.2019.04.037.
[34] SHEN L, FENG C, ZHANG K, et al. Proteomics study of peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) in autistic children [J]. Front Cell Neurosci, 2019(13): 105. doi: 10.3389/fncel.2019.00105.
[35] MORGESE M G, SCHIAVONE S, MAFFIONE A B, et al. Depressive-like phenotype evoked by lifelong nutritional omega-3 deficiency in female rats: crosstalk among kynurenine, Toll-like receptors and amyloid beta oligomers [J]. Brain, behavior, and immunity, 2020(87): 444-454. doi: 10.1016/j.bbi.2020.01.015.
[36] MAZAHERY H, CONLON C A, BECK K L, et al. Inflammation (IL-1beta) modifies the effect of vitamin D and omega-3 long chain polyunsaturated fatty acids on core symptoms of autism spectrum disorder-an exploratory pilot study (double dagger) [J]. Nutrients, 2020, 12(3): 661. doi: 10.3390/nu12030661.
[37] HOLLIS F, KANELLOPOULOS A K, BAGNI C. Mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorder: clinical features and perspectives [J]. Current opinion in neurobiology, 2017(45): 178-187. doi: 10.1016/j.conb.2017.05.018.
[38] ROSE S, NIYAZOV D M, ROSSIGNOL D A, et al. Clinical and molecular characteristics of mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorder [J]. Molecular diagnosis & therapy, 2018, 22(5): 571-593.
[39] CHEN C, LUO Y, SU Y, et al. The vitamin D receptor (VDR) protects pancreatic beta cells against Forkhead box class O1 (*FOXO1*)-induced mitochondrial dysfunction and cell apoptosis [J]. Biomedicine & pharmacotherapy, 2019(117): 109-170. doi: 10.1016/j.biopha.2019.109170.
[40] ABDULAMIR H A, ABDUL-RASHEED O F, ABDULGHANI E A. Serotonin and serotonin transporter levels in autistic children [J]. Saudi medical journal, 2018, 39(5): 487-494.
[41] SABIR M S, HAUSSLER M R, MALLICK S, et al. Optimal vitamin D spurs serotonin: 1, 25-dihydroxyvitamin D represses

serotonin reuptake transport (SERT) and degradation (MAO-A) gene expression in cultured rat serotonergic neuronal cell lines [J]. Genes & nutrition, 2018(13): 19. doi: 10.1186/s12263-018-0605-7.

[42] ALI A, CUI X, EYLES D. Developmental vitamin D deficiency and autism: putative pathogenic mechanisms [J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2018(175): 108-118. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.12.018.

[43] LI J, WANG L, YU P, et al. Vitamin D-related genes are subjected to significant de novo mutation burdens in autism spectrum disorder [J]. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 2017, 174(5): 568-577.

[44] MAZAHERY H, CONLON C A, BECK K L, et al. 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 [J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2019(187): 9-16. doi: 10.1016/j.jsbmb.2018.10.017.

[45] FENG J, SHAN L, DU L, et al. Clinical improvement following vitamin D_3 supplementation in autism spectrum disorder [J]. Nutr Neurosci, 2017, 20(5): 284-290.

[46] KERLEY C P, POWER C, GALLAGHER L, et al. Lack of effect of vitamin D_3 supplementation in autism: a 20-week, placebo-controlled RCT [J]. Arch Dis Child, 2017, 102(11): 1030-1036.

[47] HAQ A, WIMALAWANSA S J, PLUDOWSKI P, et al. Clinical practice guidelines for vitamin D in the United Arab Emirates [J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2018, 175(9): 4-11.

(编辑:杨丹)

(收稿日期:2020-06-23 修回日期:2020-12-16)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2021.07.002

·论著·

抗菌药物对蒙古族、汉族婴幼儿肠道菌群的影响

武书丽,白玉新,朱华 (内蒙古自治区人民医院,内蒙古呼和浩特 010010)

[摘要]**目的**:研究蒙古族、汉族婴幼儿肠道菌群的动态变化,以及使用抗菌药物后对肠道菌群的影响。**方法**:收集 2016 年 1 月至 2018 年 6 月在内蒙古自治区人民医院出生的母乳喂养婴幼儿,分为蒙古族、汉族健康婴幼儿和蒙古族、汉族生后 2~42 d 曾给予抗菌药物治疗的婴幼儿,分别进行生后 3 h、生后 7 d、生后 42 d 内的粪便培养,采用聚合酶链式反应检测乳酸杆菌和双歧杆菌的数量。**结果**:随着日龄的增加,双歧杆菌和乳酸杆菌在蒙古族、汉族婴幼儿体内均逐渐增加($P<0.05$),其中在生后 7 d、42 d 蒙古族婴幼儿体内的两种菌的增长速度高于汉族婴幼儿($P<0.05$)。而在同日龄的蒙古族和汉族婴幼儿中,乳酸杆菌在未使用抗菌药物和使用抗菌药物后的数量无明显变化($P>0.05$),而双歧杆菌则在使用抗菌药物后减少($P<0.05$)。**结论**:在蒙古族婴幼儿的肠道中乳酸杆菌和双歧杆菌的数量较高,而当使用了抗菌药物后,双歧杆菌的数量明显下降。

[关键词]婴幼儿;肠道菌群;抗菌药物;蒙古族;汉族

[中图分类号]R725.7 [文献标识码]A [文章编号]1672-108X(2021)07-0007-03

Effects of Antibiotics on Intestinal Flora in Infants of Mongolian and Han Nationality

Wu Shuli, Bai Yuxin, Zhu Hua (*Inner Mongolia People's Hospital, Hohhot Inner Mongolia* 010010, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To study the dynamic changes of intestinal flora in infants of Mongolian and Han nationality, and the effects of antibiotics on intestinal flora. **Methods**: Breast-Fed infants born in Inner Mongolia People's Hospital from Jan. 2016 to Jun. 2018 were collected. All children were divided into the healthy infants of Mongolian and Han nationality and infants who had been treated with antibiotics for 2 to 42 d after birth. Stool cultures were performed within 3 h, 7 d and 42 d after birth. The quantity of *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* was detected by polymerase chain reaction (PCR). **Results**: With the increase of age, *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* increased in infants of Mongolian and Han nationality ($P<0.05$). On the 7th and 42nd d after birth, the growth rates of two kinds of bacteria in infants of Mongolian were significantly higher than that in infants of Han nationality ($P<0.05$). In infants of Mongolian and Han nationality of the same age, the number of *Lactobacillus* did not change significantly after the use of antibiotics ($P>0.05$), while *Bifidobacterium* decreased significantly after the use of antibiotics ($P<0.05$). **Conclusion**: The number of *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* is higher in the intestine of infants of Mongolian, while the number of *Bifidobacterium* is in a decreasing tendency when antibiotics are used.

[**Keywords**] infants; intestinal flora; antibiotics; Mongolian; Han nationality

基金项目:内蒙古自治区自然科学基金,编号 2017MS(LH)0854。

作者简介:武书丽(1976.06-),女,硕士,主任医师,主要从事儿科疾病研究,E-mail: 2389570362@qq.com。

通讯作者:朱华(1965.04-),女,硕士,教授,主要从事儿科疾病研究,E-mail: zhuhua122@126.com。