diagnosis and treatment of drug-induced liver injury [J]. Hepato Int, 2017, 11(3): 221-241.
[8] TILG H, CANI P D, MAYER E A. Gut micmbiome and liver diseases [J]. Gut, 2016, 65(12): 2035-2044.
[9] CHEN Y F, YANG F L, LU H F, et al. Characterization of fecal microbial communities in patients with liver cirrhosis [J]. Hepatology, 2011, 54(2): 562-572.
[10] TILG H, CANI P D, MAYER E A. Gut micmbiome and liver diseases [J]. Gut, 2016, 65(12): 2035-2044.
[11] 中华医学会感染病学分会, 肝脏炎症及其防治专家共识专家委员会. 肝脏炎症及其防治专家共识[J]. 中华肝脏病杂志, 2014, 22(2): 94-103.
[12] XIAO X H, TANG J Y, MAO Y M, et al. Guidance for the clinical evaluation of traditional Chinese medicine-induced liver injury [J]. Acta Pharm Sin B, 2019, 9(3): 648-658.
[13] ZHOU Y, YANG L, LIAO Z, et al. Epidemiology of drug-induced liver injury in China: a systematic analysis of the Chinese literature including 21,789 patients [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2013, 25(7): 825-829.
[14] SHEN T, LIU Y, SHANG J, et al. Incidence and etiology of drug-induced liver injury in mainland China [J]. Gastroenterology, 2019, 156(8): 2230-2241.

(编辑:杨丹)
(收稿日期:2020-06-11 修回日期:2020-08-21)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2022.11.009

· 论著 ·

维生素 A、D、E 与抽动障碍的相关性研究

王爱珍,张振宇,李亚群,田云龙 (泰州市中医院,江苏泰州 225300)

[摘要]**目的**:探讨抽动障碍(TD)患儿血清中维生素 A(VA)、维生素 D(VD)、维生素 E(VE)水平及其与抽动障碍的临床亚型、抽动症状严重程度的相关性,为临床更好地防治 TD 提供参考。**方法**:选取 2018 年 1 月至 2020 年 7 月泰州市中医院儿科门诊收治的 TD 患儿 198 例为 TD 组,同期就诊的健康儿童 50 例为对照组,检测 VA、VD、VE 水平并分析其与抽动症状的持续时间、严重程度的相关性。**结果**:TD 组 VA、VD 水平均低于对照组,VA、VD 缺乏或不足比例均高于对照组(P 均<0.05);TD 组 VE 水平与对照组比较差异无统计学意义,VE 缺乏或不足比例与对照组比较差异无统计学意义(P 均>0.05)。根据病程及抽动形式,TD 可分为抽动秽语综合征(TS)、慢性抽动障碍(CTD)、短暂性抽动障碍(TTD)3 个临床亚型。TS 组 VA 水平低于 CTD 组及 TTD 组;TS 组及 CTD 组 VD 水平低于 TTD 组;不同组间 VE 水平比较差异无统计学意义(P>0.05)。根据耶鲁综合抽动严重程度量表(YGTSS),将 TD 组分为轻度 TD 组和中重度 TD 组。轻度 TD 组、中重度 TD 组与对照组 VA、VD 水平比较差异有统计学意义(P<0.05);中重度 TD 组 VA、VD 水平低于轻度 TD 组和对照组(P<0.05);轻度 TD 组、中重度 TD 组与对照组 VE 水平比较差异无统计学意义(P>0.05)。TD 患儿 VA、VD 水平与抽动症状严重程度呈负相关(P<0.05)。**结论**:TD 患儿存在 VA、VD 缺乏或不足,TD 患儿血清 VA、VD 水平与抽动障碍的临床亚型、抽动症状的严重程度具有相关性。

[关键词]抽动障碍;维生素 A;维生素 D;维生素 E;儿童
[中图分类号]R749.94 [文献标识码]A [文章编号]1672-108X(2022)11-0031-05

Correlation between Vitamin A, D and E and Severity of Tic Disorder

Wang Aizhen, Zhang Zhenyu, Li Yaqun, Tian Yunlong (*Taizhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jiangsu Taizhou* 225300, *China*)

[**Abstract**]**Objective**: To explore the serum levels of vitamin A (VA), vitamin D (VD) and vitamin E(VE) in children with tic disorder (TD) and its correlation with clinical subtypes and severity of tic symptoms, so as to provide evidence for better prevention and treatment of TD. **Methods**: From Jan. 2018 to Jul. 2020, 198 children with TD in the pediatric outpatient department of Taizhou Hospital of Traditional Chinese Medicine were extracted as the TD group, and 50 healthy children in the same period were selected as the control group. The levels of VA, VD and VE were detected and its correlations with the duration and severity of tic symptoms were analyzed. **Results**: The levels of VA and VD in TD group were significantly lower than those in control group, and the proportion of children with VA and VD deficiency or insufficiency was higher than that in control group (P<0.05). There was no significant difference in the levels of VE between TD group and control group, and there was no significant difference in the proportion of VE deficiency or insufficiency between TD group and control group (P>0.05). Based on the duration of disease and form of TD, TD could be divided into three clinical subtypes: tic-syndrome (TS), chronic tic disorder (CTD) and transient tic disorder (TTD). The levels of VA in TS group were lower than those in CTD group and TTD group, the levels of VD in TS group and CTD group were lower than those in TTD group, there was no significant difference in the levels of VE among different groups (P>0.05). According to the Yale Global Tic

基金项目:江苏省高层次卫生人才"六个一工程"拔尖人才项目,编号 LGY2017034。
作者简介:王爱珍(1972.12-),女,硕士,主任医师,主要从事儿科临床工作,E-mail: 657730195@qq.com。

Severity Scale (YGTSS), the TD group was divided into the mild TD group and moderate-to-severe TD group. There were statistically significant differences in serum levels of VA and VD among the mild TD group, moderate-to-severe TD group and control group ($P<0.05$). The levels of VA and VD in the moderate-to-severe TD group were lower than those in the mild TD group and control group ($P<0.05$). There was no significant difference in serum levels of VE among the mild TD group, moderate-to-severe TD group and control group ($P>0.05$). The levels of VA and VD in TD children were negatively correlated with the severity of symptoms ($P<0.05$). **Conclusion**: Children with TD have deficiency or insufficiency of VA and VD. The serum levels of VA and VD in children with TD are correlated with the clinical subtypes of TD and severity of TD symptoms.

[**Keywords**] tic disorder; vitamin A; vitamin D; vitamin E; children

抽动障碍(tic disorder,TD)是一种起病于儿童时期的慢性神经精神障碍性疾病,临床主要表现为不自主的、突发的、快速重复的非节律性肌肉抽动,发作时常伴随异常发声。TD 发病率为 0.3%~1.0%,且近年来呈上升趋势,多见于 5~10 岁儿童,其中 10~12 岁较严重,男童发病率明显高于女童[1]。根据临床特点及病程,TD 分为短暂性抽动障碍(transient tic disorder,TTD)、慢性运动或发声抽动障碍(chronic motor or vocaltic disorder,CTD)、抽动秽语综合征(tourette syndrome,TS)[1]。TD 发病原因及机制尚未明确,主要与遗传、神经生化异常、脑功能异常、免疫与感染等因素相关[2],仍需进一步研究。

维生素 A(VA)、维生素 D(VD)、维生素 E(VE)与神经系统疾病的相关性近年来备受临床关注。有研究[2-4]表明,VA、VD、VE 参与脑内神经递质、神经系统发育、免疫系统功能调节等。VA、VD 不足可能与 TD 的发生有关[5]。但目前尚无证据证实 VA、VD、VE 与 TD 的发生是否存在关联。因此,本研究通过检测 TD 患儿及非 TD 儿童 VA、VD、VE 水平,探讨其与 TD 临床亚型、抽动症状严重程度的相关性,从而有针对性地辅以 TD 患儿的营养管理,为临床改善 TD 治疗效果提供参考。

1　资料和方法

1.1　一般资料

选取 2018 年 1 月至 2020 年 7 月泰州市中医院儿科门诊收治的 TD 患儿 200 例为 TD 组,因脱落 2 例,实际纳入 198 例,其中男 157 例(79.3%),女 41 例(20.7%),年龄(10.52±3.78)岁。对照组为同期就诊的健康儿童 50 例,其中男 40 例(80.0%),女 10 例(20.0%),年龄(9.87±2.92)岁。两组儿童性别、年龄比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2　诊断标准

诊断符合美国《精神疾病诊断与统计手册》第 5 版(DSM-Ⅴ)中 TD 诊断标准[6]。TTD:(1)1 种或多种运动性抽动和/或发声性抽动;(2)病程<1 年;(3)18 岁前起病;(4)排除某些药物或内科疾病所致;(5)不符合慢性 TD 或 TS 诊断标准。CTD:(1)1 种或多种运动性抽动或发声性抽动,病程中仅出现 1 种抽动形式;(2)首发抽动以来,抽动频率可增多或减少,病程>1 年;(3)18 岁前起病;(4)排除某些药物或内科疾病所致;(5)不符合 TS 诊断标准。TS:(1)具有多种运动性抽动及 1 种或多种发声性抽动,但二者不一定同时出现;(2)首发抽动后,抽动频率可增多或减少,病程>1 年;(3)18 岁前起病;(4)排除某些药物或内科疾病所致。

1.3　纳入标准和排除标准

TD 组患儿纳入标准:(1)符合 DSM-Ⅴ[6]中关于 TD 的诊断标准,其中 TTD 病程>3 个月;(2)年龄 4~18 岁;(2)正常参加学校或家庭活动;(4)近 3 个月未服用含有 VA、VD、VE 等维生素及微量元素补充剂。排除标准:(1)诊断不明确,患有其他遗传、神经精神系统疾病和躯体器质性疾病;(2)临床资料不全。本研究已通过泰州市中医院医院伦理委员会审批,患儿监护人均自愿参与本临床试验并签署知情同意书。

1.4　研究方法

耶鲁综合抽动严重程度量表(YGTSS)是用于评估抽动症状严重程度的临床评定量表[6]。由统一培训的儿科医师询问 TD 组患儿或其监护人后填写 YGTSS 量表。YGTSS 量表总分为 0~100 分。内容包括抽动种类、频度、强度、复杂性和影响 5 个部分,分值 0~50 分;此外,还纳入以抽动相关影响为重点的功能损害即缺损的评分,主要是对心理、家庭生活、社交、学习或工作造成的影响,分值 0~50 分。按照患儿抽动症状严重程度可分为 3 个等级:轻度(<25 分)、中度(25~50 分)、重度(>50 分)。依据 YGTSS 量表评估抽动症状严重程度,其中轻度 TD 患儿纳入轻度 TD 组($n=98$),中度 TD 患儿纳入中度 TD 组($n=92$),重度 TD 患儿纳入重度 TD 组($n=8$)。根据 DSM-Ⅴ关于 TD 分型标准,将 198 例 TD 患儿中 TTD 患儿纳入 TTD 组($n=80$),CTD 患儿纳入 CTD 组($n=40$),TS 患儿纳入 TS 组($n=78$)。

1.4.1　血清 VA、VD、VE 检测　所有儿童均采集外周静脉血 2 mL,2 h 避光条件下分离血清,血清避光冻存于-80 ℃冰箱待检。由北京和合医学诊断技术股份有限公司中心实验室采用美国 Sigma 公司标准品,利用高效液相色谱(HPLC)法测定血清中 VA、VE 水平,单位为 mg/L(1 mg/L 相当于 3.5 μmol/L)。由泰州市中医院检验科采用迈瑞 CL-6000i 发光仪,化学发光法定量检测血清 25-羟维生素 D[25(OH)D]水平,单位为 ng/mL(1 ng/mL 相当于 2.494 nmol/L)。

1.4.2　VA、VD、VE 营养状况判定标准　参考《诸福棠实用儿科学》(第 8 版)、《儿科学》(第 9 版)、2021 年中华预防医学会儿童保健分会发布的《中国儿童维生素 A、维生素 D 临床应用专家共识》中推荐的维生素营养状况的判定标准,即 VA<0.70 μmol/L(0.2 mg/L)为缺乏,0.70~1.05 μmol/L(0.2~0.3 mg/L)为不足,>1.05

μmol/L(0.3 mg/L)为正常[7-9]。血清 25(OH)D<30 nmol/L(12 ng/mL)为缺乏,30~50 nmol/L(12~20 ng/mL)为不足,>50 nmol/L(20 ng/mL)为正常[7,9]。VE<5 mg/L 为缺乏,5~7 mg/L 为不足,>7 mg/L 为正常[8]。

1.5 统计学方法

应用 SPSS 22.0 统计学软件,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 SNK-t 检验。计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验。对血清 VA、VD、VE 水平与抽动症状严重程度进行 Spearman 相关分析。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 TD 组与对照组儿童血清 VA、VD、VE 水平比较

与对照组比较,TD 组患儿血清 VA、VD 水平低于对照组,差异有统计学意义(P<0.05),TD 组 VA、VD 缺乏或不足比例高于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。两组儿童血清 VE 水平比较差异无统计学意义(P>0.05),TD 组患儿 VE 缺乏或不足比例与对照组比较差异无统计学意义(P>0.05)。见表 1。

表 1 TD 组与对照组儿童血清 VA、VD、VE 水平及缺乏情况比较

组别	例数	VA			VD			VE		
		VA 水平/(mg/L)	缺乏或不足/例	正常/例	VD 水平/(ng/mL)	缺乏或不足/例	正常/例	VE 水平/(mg/L)	缺乏或不足/例	正常/例
TD 组	198	0.27±0.07	78	120	27.46±7.70	65	133	8.97±1.25	11	187
对照组	50	0.34±0.08	9	41	34.55±8.51	4	46	9.20±1.77	3	47
t 或 χ^2		7.86	8.02		5.75	12.25		1.05	0.01	
P		<0.05	<0.01		<0.05	<0.01		>0.05	>0.05	

2.2 各亚型 TD 患儿血清 VA、VD、VE 水平比较

不同组别 VA 水平比较差异有统计学意义(P<0.05),TS 组 VA 水平低于 TTD 组与 CTD 组(P<0.05),TTD 组与 CTD 组 VA 水平比较差异无统计学意义(P>0.05);不同组别 VD 水平比较差异有统计学意义(P<0.05),TS 组及 CTD 组 VD 水平低于 TTD 组(P<0.05),TS 组与 CTD 组 VA 水平比较差异无统计学意义(P>0.05);不同组别 VE 水平比较差异无统计学意义(P>0.05)。见表 2。

表 2 各亚型 TD 患儿血清 VA、VD、VE 水平比较

组别	例数	VA/(mg/L)	VD/(ng/mL)	VE/(mg/L)
TTD 组	80	0.29±0.05	32.45±6.81	8.97±1.36
CTD 组	40	0.27±0.08[a]	28.15±8.04[d]	9.13±1.81
TS 组	78	0.23±0.07[bc]	26.49±7.73[ef]	9.05±1.57
F		17.54	18.25	1.25
P		<0.05	<0.05	>0.05

注:a 与 TTD 组比较,t=1.68,P>0.05;b 与 TTD 组比较,t=6.21,P<0.05;c 与 CTD 组比较,t=2.80,P<0.05;d 与 TTD 组比较,t=3.89,P<0.05;e 与 TTD 组比较,t=3.55,P<0.05;f 与 CTD 组比较,t=1.09,P>0.05

2.3 不同严重程度抽动症状患儿血清 VA、VD、VE 水平比较

根据 YGTSS 量表,将 TD 患儿分为轻度、中度、重度 3 个等级。因重度 TD 病例太少,无法单组统计,故将中度 TD 和重度 TD 组合并,归纳为中重度 TD 组。不同组别 VA 水平比较差异有统计学意义(P<0.05),中重度 TD 组 VA 水平低于轻度 TD 组及对照组(P<0.05);不同组别 VD 水平比较差异有统计学意义(P<0.05),中重度组 VD 水平低于轻度 TD 组及对照组(P<0.05);不同组别 VE 水平比较差异无统计学意义(P>0.05)。见表 3。

表 3 不同严重程度抽动症状患儿血清 VA、VD、VE 水平比较

组别	例数	VA/(mg/L)	VD/(ng/mL)	VE/(mg/L)
对照组	50	0.34±0.08	34.55±8.51	9.20±1.77
轻度 TD 组	98	0.30±0.05[a]	32.87±7.23[d]	9.00±1.19
中重度 TD 组	100	0.23±0.06[bc]	26.30±4.95[ef]	9.06±1.47
F		53.36	72.11	0.35
P		<0.05	<0.05	>0.05

注:a 与对照组比较,t=3.73,P<0.05;b 与对照组比较,t=9.44,P<0.05;c 与轻度 TD 组比较,t=8.91,P<0.05;d 与对照组比较,t=1.91,P>0.05;e 与对照组比较,t=7.50,P<0.05;f 与轻度 TD 组比较,t=7.47,P<0.05

2.4 TD 组患儿 VA、VD 水平与抽动症状严重程度的相关性

TD 组患儿 VA 水平与抽动症状严重程度呈负相关(r=−0.624,P<0.05)。TD 组患儿 VD 水平与抽动症状严重程度呈负相关(r=−0.648,P<0.05)。

3 讨论

TD 病因和发病机制较复杂,目前尚未完全明确,可能与遗传、神经生化、免疫和感染、社会心理及维生素、微量元素等相关。迄今为止,“DA 系统活动过度[10]”作为 TD 发病的经典假说仍是目前学者普遍认可的 TD 病理生理机制,亦是目前国内外研究热点。近年来,微量元素、VA、VD、VB_{12} 与 TD 发病的相关性越来越受到临床重视[11-12]。

视黄酸是 VA 的衍生物,VA 缺乏可导致胚胎后脑缺失、脑积水、脊索背腹轴轴向异常等畸形,可致脑、周围神经变性,可损伤认知、学习及记忆等功能。视黄酸通过与视黄酸核受体(RAR)结合发挥作用,α、β、γ 是视黄酸受体的 3 个亚类,而视黄酸受体中 α 受体是视黄酸受体的主要受体。杨茂玲等[13]研究发现,VA 缺乏时可通过 RARa 信号通路,下调胶质源性神经营养因子

(GDNF)、胶质纤维酸性蛋白(GFAP)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)及巢蛋白(Nestin)的基因水平,减少神经细胞增殖、抑制新生神经细胞,从而影响缺氧缺血性脑病后神经功能修复。VA 水平正常时可通过 RARa 信号通路激活 GDNF,从而促进 GFAP、NSE、Nestin 表达,促进神经细胞的增殖,改善神经功能。此外,RA 可通过与 RAR 作用,调节色氨酸羟化酶 1(TpH1)、3-磷酸甘油酸脱氢酶(PHGDH)、多巴胺受体-2(D2R)mRNA 表达,影响多巴胺信号通路和谷氨酸 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体介导的通路,进而影响神经功能,表现出运动能力、学习记忆能力异常[3,14]。VA 参与了机体的特异性免疫及非特异性免疫。汪琼等[15]发现,TD 组患儿较对照组儿童的 $CD4^+/CD8^+$ 降低、$CD4^+$ 细胞百分比降低,$CD8^+$ 细胞百分比升高,提示 TD 患儿存在与自身相关的免疫紊乱。由此推测,VA 缺乏易影响机体免疫功能,导致局部炎症损伤增加,且 TD 相关疾病发生率升高。若在生命早期即出现 VA 缺乏或不足,机体中枢神经系统形态功能发育、正常神经通路建立、语言运动、学习记忆、认知等能力可能不完善,在发育过程中 VA 一直处于较低水平,那么将来出现 TD 的概率显著增加。抽动症状越严重,TD 患儿体内 VA 丢失越多,VA 水平差别可能越明显。VA 缺乏或不足可能是增加 TD 风险不可忽视的重要因素。

VD 是一种具有生物活性的脂溶性类固醇衍生物,除经典的调节钙磷代谢、促进骨骼生长发育作用外,在骨外也具有广泛的生物学作用。VD 受体(VDR)在胚胎和成人大脑中均广泛表达,在大脑皮质、杏仁核、丘脑和海马等神经元胶质细胞核中均有表达。有研究[16]显示,发育期 VD 缺乏大鼠可通过降低多巴胺能神经元核受体相关蛋白 1(Nurr1)转录活性,破坏中脑多巴胺神经元的正常发育,成年期 VD 缺乏大鼠基底神经节亚区多巴胺转运体密度增加,结合亲和力显著提高,表现出新刺激诱导的高运动。VD 缺乏易导致 5-羟色胺、多巴胺水平发生显著变化,γ-氨基丁酸水平升高,谷氨酸和谷氨酰胺水平降低,提示 VD 与多巴胺可能存在相互作用。VD 可调节神经营养素的表达,如神经生长因子(NGF)、神经营养素 3(NT3)和 GDNF,以及神经细胞的生存、发育和功能。NGF 参与维持和调节与学习、记忆相关的功能。1,25-二羟维生素 D_3[1,25$(OH)_2D_3$]治疗导致纹状体和黑质的 GDNF 增加,而 GDNF 对多巴胺神经元具有保护作用[17]。与 VD 充足的大鼠后代比较,VD 缺乏大鼠后代的大脑皮质变薄、侧脑室增大、细胞分化减少、神经营养因子的表达减少,这种影响可能持续至成年[18],提示在发育敏感阶段发生的 VD 缺乏可能与个体未来 TD 发生风险增加相关。Li H H 等[19]对 VD 缺乏或不足 CTD 患儿给予 VD 3 300 U/(kg·d)(最大量≤5 000 U/d)补充 3 个月后,其血清 1,25$(OH)_2D_3$ 水平显著升高,且患儿 YGTSS 量表和疾病严重程度的临床综合印象(CGI-SI)评分均明显降低,未观察到严重不良反应。

有研究[20]表明,VE 是一种脂溶性有机强抗氧化剂,且是一种非酶抗氧化剂,可有效阻断环境化学物质引起的氧化应激,减少对细胞的损害,其对脑内单胺类神经递质发生的脂质过氧化损害可发挥一定逆转作用[21],可能参与 TD 发病。

本研究结果显示,TD 患儿男性多于女性,男女比例 3.83∶1。TD 患儿血清 VA、VD 水平低于健康儿童,且 VA、VD 缺乏或不足比例高于健康儿童。TD 患儿血清 VE 水平缺乏或不足比例与健康儿童比较差异无统计学意义。TS 组 VA 水平低于 TTD 组及 CTD 组,TS 组患儿及 CTD 组 VD 水平低于 TTD 组,TS 组 VE 水平与 TTD 组及 CTD 组比较差异无统计学意义。中重度 TD 组 VA、VD 水平低于轻度 TD 组及对照组,TD 组 VA、VD 水平与抽动症状严重程度呈负相关。提示 TD 患儿存在 VA、VD 缺乏或不足,VA、VD 水平的高低可能与临床亚型、抽动症状严重程度具有相关性。VA、VD 可反映人体的营养状态,TD 属于神经发育障碍性疾病,脑内神经递质多巴胺代谢失衡是目前较为公认的发病机制。多项研究表明 VA、VD 可影响神经系统,对多巴胺神经元具有保护作用,本研究结果表明部分 VA、VD 缺乏或不足患儿经过补充维生素 AD 胶囊(伊可新)后抽动症状明显改善,虽未经过大样本随机对照研究,但可提示 VA、VD 不足可能影响 TD 的发生发展。

综上所述,本研究中 TD 患儿普遍存在 VA、VD 缺乏或不足,VA、VD 可能是 TD 发病的诱发因素,与 TD 发生发展可能存在相关性。一方面,长时间 VA、VD 缺乏或不足,可能影响神经系统发育,从而导致抽动症状;另一方面,随着抽动症状持续时间延长、严重程度加重,可能导致 VA、VD 自身消耗丢失增多,从而出现 VA、VD 缺乏或不足。本研究提示 TD 与 VE 无明显相关性,但由于样本量相对较小,结果可能存在偏倚。对于 VA、VD、VE 与 TD 相关性,还需进一步扩大样本量及长期跟踪随访研究,从而明确 VA、VD、VE 与 TD 的相关性,进一步探索 VA、VD、VE 在 TD 发病机制中的作用,为补充 VA、VD、VE 治疗 TD 提供理论依据。此外,若孕期或更早期开始 VA、VD、VE 制剂干预,是否能发挥 TD 的防治作用,其干预剂量和疗程问题也需深入探讨。

参考文献:

[1] 中华医学会儿科学分会神经学组. 儿童抽动障碍诊断与治疗专家共识(2017 实用版)[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2017, 32(15): 1137-1140.

[2] 翟倩, 丰雷, 张国富. 儿童抽动障碍病因及治疗进展[J]. 中国实用儿科杂志, 2020, 35(1): 66-72.

[3] 郭敏, 李廷玉. 维生素 A 与学龄前孤独症谱系障碍儿童症状的相关性和机制研究[D]. 重庆医科大学, 2018.

[4] 鲁恩荣, 赵宇, 赵颖楠. 维生素 D 缺乏与中枢神经系统疾病的研究进展[J]. 医学综述, 2020, 26(17): 3348-3353.

[5] 林晓霞, 柯钟灵, 陈燕惠, 等. 维生素 D 水平与抽动障碍关系的 meta 分析[J]. 临床荟萃, 2020, 35(12): 1061-1066.

[6] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders [M]. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2013.

[7] 中华预防医学会儿童保健分会. 中国儿童维生素 A、维生素 D 临床应用专家共识[J]. 中国儿童保健杂志, 2021, 29(1): 110-116.
[8] 胡亚美, 江载芳, 申昆玲, 等. 诸福棠实用儿科学[M]. 第 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015.
[9] 王卫平, 孙锟, 常立文, 等. 儿科学[M]. 第 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
[10] 纪小艺, 吴敏. 抽动障碍患儿治疗前后多巴胺 D2 受体与转运体 mRNA 的表达[J]. 中国当代儿科杂志, 2016, 18(4): 297-300.
[11] MOLLY B, MOLL E, ROSELLO A, et al. Vitamin D levels in children and adolescents with chronic tic disorders: a multicentre study [J]. European child & adolescent psychiatry, 2021: 1-12. doi: 10.1007/S00787-021-01757-Y.
[12] 孙雪松, 王丽敏, 王禹, 等. 儿童抽动障碍与维生素 A、D、B_{12} 水平的研究进展[J]. 微量元素与健康研究, 2021, 38(2): 61-62.
[13] 杨茂玲, 肖农, 陈洁, 等. 维生素 A 缺乏影响胶质源性神经营养因子抑制大鼠缺氧缺血脑损伤后细胞增殖的研究[J]. 中国康复医学杂志, 2019, 34(2): 142-146.
[14] GUO M, ZHU J, YANG T, et al. Vitamin A improves the symptoms of autism spectrum disorders and decreases 5-hydroxytryptamine (5-HT): a pilot study [J]. Brain Res Bull, 2018, 137: 35-40. doi: 10.1016/j.brainresbull.2017.11.001.
[15] 汪琼, 王国亮, 韩斐, 等. 抽动障碍患儿 T 淋巴细胞亚群水平变化的分析[J]. 儿科药学杂志, 2018, 24(6): 1-4.
[16] KESBY J P, TURNER K M, ALEXANDERl S, et al. Developmental vitamin D deficiency alters multiple neurotransmitter systems in the neonatal rat brain [J]. Int J Dev Neurosci, 2017, 62: 1-7. doi: 10.1016/j.ijdevneu.2017.07.002.
[17] KARAYAGMURLU A, OGUTLU H, ESIN I S, et al. The role of nerve growth factor (NGF) and glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) in tic disorders [J]. Pak J Med Sci, 2018, 34(4): 844-848.
[18] FLEET J C. Rapid membrane-initiated actions of 1,25 dihydroxyvitamin D: what are they and what do they mean? [J]. J Nutr, 2004, 134(12): 3215-3218.
[19] LI H H, XU Z D, WANG B, et al. Clinical improvement following vitamin D_3 supplementation in children with chronic tic disorders [J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2019, 15: 2443-2450. doi: 10.2147/NDT.S212322.
[20] ESPINOSA-DIEZ C, MIGUEL V, MENNERICH D, et al. Antioxidant responses and cellular adjustments to oxidative stress [J]. Redox Biol, 2015, 6: 183-197. doi: 10.1016/j.redox.2015.07.008.
[21] 徐雁, 李舜伟, 张毅, 等. 不同剂量维生素 E 对慢性间断性缺氧大鼠记忆能力及脑内单胺类神经递质的影响[J]. 中国医学科学院学报, 2003, 25(3): 333-336.

(编辑:邓境)
(收稿日期:2021-09-02 修回日期:2021-10-25)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2022.11.010

· 论著 ·

益生菌治疗儿童功能性腹痛的 Meta 分析

李惠芳[1], 付锦锦[1], 王君[1,2], 段宇航[1](1. 北京中医药大学中日友好临床医学院, 北京 100029; 2. 中日友好医院儿科, 北京 100029)

[摘要] **目的**: 评价益生菌治疗儿童功能性腹痛(FAP)的临床疗效。**方法**: 采用主题词与自由词相结合的方式在 PubMed、中国知网、万方数据知识服务平台、维普数据库中检索国内外开展的关于益生菌治疗儿童 FAP 的临床随机对照试验(RCT), 检索时间均为建库至 2021 年 3 月 1 日。使用 RevMan 5.3 和 Stata 14.0 软件进行 Meta 分析。**结果**: 最终纳入 11 篇 RCT 文献(益生菌组 625 例, 对照组 558 例)。Meta 分析显示, 益生菌治疗儿童 FAP 在缓解腹痛程度(SMD = −0.33, 95% CI −0.64 ~ −0.02, P<0.05)、临床治愈率(OR = 2.37, 95% CI 1.36 ~ 4.13, P<0.05)方面优于安慰剂; 在降低腹痛发生频率、腹痛持续时间等方面益生菌组与对照组比较差异无统计学意义。**结论**: 益生菌治疗儿童功能性腹痛, 在临床治愈率及降低腹痛程度方面优于安慰剂, 但在降低腹痛发生频率及持续时间等方面和安慰剂比较差异无统计学意义, 提示可能需要开展多中心随机双盲对照试验, 明确益生菌的种类、剂量和疗程, 以提供更有力的证据支撑。

[关键词] 功能性腹痛; 益生菌; 儿童; Meta 分析
[中图分类号] R725.7 [文献标识码] A [文章编号] 1672-108X(2022)11-0035-06

Meta-Analysis of Probiotics in the Treatment of Functional Abdominal Pain in Children

Li Huifang[1], Fu Jinjin[1], Wang Jun[1,2], Duan Yuhang[1](1. *China-Japan Friendship School of Clinical Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing* 100029, *China*; 2. *Department of Pediatrics, China-Japan Friendship Hospital, Beijing* 100029, *China*)

基金项目: 国家自然科学基金, 编号 81641191。
作者简介: 李惠芳(1993.11−), 女, 硕士, 主要从事儿童消化系统疾病研究, E-mail: 18236417926@163.com。
通讯作者: 王君(1970.08−), 女, 博士, 研究员, 主要从事儿童消化系统疾病研究, E-mail: junw20042003@qq.com。