

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2017.11.008

论著 · 临床研究

抽动障碍患儿血清 25 羟基维生素 D 水平的检测

李洪华 王冰 单玲 王承芯 贾飞勇

(吉林大学第一医院发育行为儿科, 吉林 长春 130021)

[摘要] **目的** 了解抽动障碍 (TD) 患儿维生素 D 的营养状况, 探讨维生素 D 水平与 TD 的关系。
方法 选取 2016 年 11 月至 2017 年 5 月诊断为 TD 的 132 例患儿为 TD 组, 其中抽动秽语综合征患儿 8 例, 慢性运动或发声抽动障碍患儿 32 例, 暂时性抽动障碍患儿 92 例; 另选取同期行体检的健康儿童 144 例为健康对照组。采集两组儿童外周静脉血 3 mL, 留取血清, 采用高效液相色谱-串联质谱法检测两组儿童血清 25 羟基维生素 D[25(OH)D] 水平, 根据血清 25(OH)D 水平, >30 ng/mL 为正常、10~30 ng/mL 为不足、<10 ng/mL 为缺乏。**结果** TD 患儿血清 25(OH)D 水平明显低于健康对照组 ($P<0.01$); TD 患儿血清 25(OH)D 不足或缺乏率明显高于健康对照组 ($P<0.01$); 暂时性抽动障碍患儿血清 25(OH)D 水平高于抽动秽语综合征患儿 ($P<0.05$)。
结论 维生素 D 缺乏或不足可能是导致 TD 发病的因素之一; 且维生素 D 水平高低可能与 TD 分型存在关联。

[中国当代儿科杂志, 2017, 19(11): 1165-1168]

[关键词] 抽动障碍; 维生素 D; 多巴胺; 儿童

Serum levels of 25-hydroxyvitamin D in children with tic disorders

LI Hong-Hua, WANG Bing, SHAN Ling, WANG Cheng-Xin, JIA Fei-Yong. Department of Developmental and Behavioral Pediatrics, First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China (Jia F-Y, Email: erkekangfujia@163.com)

Abstract: Objective To examine serum 25-hydroxyvitamin D levels in children with tic disorders (TD) and to explore the relationship between vitamin D level and TD. **Methods** One hundred and thirty-two children who were diagnosed with TD between November 2016 and May 2017 were enrolled as the TD group, including 8 cases of Tourette syndrome, 32 cases of chronic TD, and 92 cases of transient TD. One hundred and forty-four healthy children served as the control group. Peripheral venous blood samples were collected from each child. Serum levels of 25-hydroxyvitamin D were measured using HPLC-MS/MS. The categories of vitamin D status based on serum 25-hydroxyvitamin D level included: normal (>30 ng/mL), insufficiency (10-30 ng/mL) and deficiency (<10 ng/mL). **Results** Mean serum level of 25-hydroxyvitamin D in the TD group was significantly lower than that in the control group ($P<0.01$). The rate of vitamin D insufficiency or deficiency in the TD group was significantly higher than in the control group ($P<0.01$). Mean serum level of 25-hydroxyvitamin D in the transient tic group was higher than in the TS group ($P<0.05$). **Conclusions** Vitamin D insufficiency or deficiency might be associated with the development of TD, and the level of serum 25-hydroxyvitamin D might be related to the classification of TD.

[Chin J Contemp Pediatr, 2017, 19(11): 1165-1168]

Key words: Tic disorders; Vitamin D; Dopamine; Child

抽动障碍 (tic disorders, TD) 是一类起病于儿童和青少年期的神经发育障碍性疾病, 其主要临床特征为运动抽动和 (或) 发声抽动, 根据其抽动症状、症状持续时间、起病年龄等的不同, 临床上按等级分为 4 型: 抽动秽语综合征 (Tourette

syndrome, TS), 持续性 (慢性) 运动或发声抽动障碍 (chronic tic disorder, CTD), 暂时性抽动障碍 (transient tic disorder, TTD) 以及其他特定的和未特定的抽动障碍^[1]。美国疾控中心统计数据表明目前 TS 患病率约为 1.9%~3%^[2-3]。新近一项 TD 患

[收稿日期] 2017-08-22; [接受日期] 2017-09-29

[作者简介] 李洪华, 女, 硕士, 主治医师。

[通信作者] 贾飞勇, 男, 教授。

病率 Meta 分析结果显示 TD 男女患病比例约 4:1, 其中 TTD 患儿最多见, 患病率约 3%^[4]。TD 的病因及发病机制尚不完全清楚, 多数学者认为本病是遗传、生物、心理和环境因素综合作用所致。研究表明 TD 发病机制可能与脑内多种神经递质紊乱有关, 大脑基底神经节及边缘系统皮质多巴胺 (dopamine, DA) 系统功能紊乱可能是 TD 的主要发病机制^[5]。而发育阶段维生素 D 缺乏会影响 DA 系统的正常发育^[6], Liu 等^[7]研究显示维生素 D 可能通过调节 DA 转录蛋白基因的表达对 DA 系统起保护作用。因此, 维生素 D 缺乏或不足可能是导致 TD 的环境风险因素之一。为进一步了解 TD 患儿维生素 D 的营养情况, 本研究对我科新诊断的 132 例 TD 患儿进行了血清维生素 D 水平检测, 以探讨维生素 D 与 TD 的关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2016 年 11 月至 2017 年 5 月于我院发育行为儿科门诊首次就诊的 132 例 TD 患儿为研究对象 (TD 组), 其中男 108 例, 女 24 例, 平均年龄 8.4 ± 2.8 岁; 所有患儿均符合美国精神障碍诊断与统计手册第 5 版 (DSM-V) 中关于 TD 的诊断标准^[1]; 根据 DSM-V 分型标准将 132 例 TD 患儿分为 TS 组 ($n=8$)、CTD 组 ($n=32$) 和 TTD 组 ($n=92$); 入组患儿均排除神经器质性疾病及其他神经精神疾病, 无临床共患病。另选取同期于我科门诊行常规儿童保健的发育正常儿童 144 例作为健康对照组, 其中男 117 例, 女 27 例, 平均年龄 8.3 ± 1.9 岁。两组儿童均正常参加户外活动, 近 1 年内未添加维生素 D 制剂, 采血季节均在冬春季, 两组儿童年龄、性别及采血季节分布比较差异无统计学意义, 具有可比性。所有入组儿童及其家长均对本研究的目的知情同意, 并已签署知情同意书, 本研究已通过吉林大学第一医院伦理委员会批准。

1.2 研究方法

TD 组与健康对照组儿童均于晨起空腹采集

外周静脉血 3 mL, 留取血清, 由广州金域检验公司采用高效液相色谱-串联质谱法检测血清中 25(OH)D 的水平。研究采用加拿大儿科协会评定维生素 D 营养状况的标准, 血清中 25(OH)D 水平 >30 ng/mL 为正常, $10\sim30$ ng/mL 为不足, <10 ng/mL 为缺乏^[8]。

1.3 统计学分析

应用 SPSS 20.0 统计软件对数据进行统计学分析。计量资料采用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组均数间的比较采用独立样本 t 检验; 多组均数间比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用 SNK- q 检验。计数资料采用百分率 (%) 表示, 两组及多组间比较采用卡方检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组儿童维生素 D 营养状况分析

TD 组患儿血清 25(OH)D 水平明显低于健康对照组 ($P < 0.01$), TD 组患儿血清 25(OH)D 水平不足或缺乏比例显著高于健康对照组 ($P < 0.01$), 见表 1。

表 1 两组儿童血清 25(OH)D 水平比较

组别	例数	25(OH)D 水平 ($\bar{x} \pm s$, ng/mL)	25(OH)D [例 (%)]	
			正常	不足或缺乏
健康对照组	144	32 ± 8	81(56.3)	63(43.8)
TD 组	132	23 ± 9	26(19.7)	106(80.3)
$t(\chi^2)$ 值		9.1	(38.7)	
P 值		<0.001	<0.001	

2.2 各亚型 TD 患儿维生素 D 营养状况分析

单因素方差分析结果显示: 不同亚型 TD 患儿组间血清 25(OH)D 水平比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 其中 TTD 组患儿血清 25(OH)D 水平高于 TS 组 ($P < 0.05$); 各亚型 TD 患儿组间血清 25(OH)D 水平正常、不足或缺乏比例的分布情况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 25(OH)D 水平比较

组别	例数	25(OH)D 水平 ($\bar{x} \pm s$, ng/mL)	25(OH)D [例 (%)]	
			正常	不足或缺乏
TS 组	8	17 ± 8	1(12)	7(88)
CTD 组	32	21 ± 9	6(19)	26(81)
TTD 组	92	24 ± 9 ^a	20(22)	72(78)
$t(\chi^2)$ 值		3.40	(0.46)	
<i>P</i> 值		0.036	>0.05	

注: [TS] 抽动秽语综合征; [CTD] 慢性运动或发声抽动障碍; [TTD] 暂时性抽动障碍。a 示与 TS 组比较, $P < 0.05$ 。

3 讨论

维生素 D 是人体不可缺少的重要物质, 除具有促进钙磷吸收及促进骨骼发育作用外, 在神经系统的发育及功能中也起重要作用, 如影响脑内神经递质、调节免疫、促进神经元增殖分化及抗氧化等作用^[9]。Eyles 等^[10]报道维生素 D 受体及维生素 D 相关代谢酶 1- α 羟化酶广泛分布于人脑中, 免疫组化显示下丘脑和黑质是其主要分布区域。而黑质中含有大量 DA, 维生素 D 能调节 DA 合成限速酶酪氨酸羟化酶 (tyrosine hydroxylase, TH) 的生成^[11]。另外研究报道维生素 D 能刺激胶质源性神经营养因子的产生, 保护 DA 神经元^[12]。Hawes 等^[13]发现胎儿期小鼠维生素 D 缺乏可致脑内 TH 基因表达降低, TH 相关蛋白定位于黑质 DA 神经元, 从而影响小鼠大脑形态及 DA 合成。Kesby 等^[14]研究证实发育期维生素 D 缺乏可导致新生大鼠脑内多种神经递质系统紊乱, 包括 DA, 去甲肾上腺素、5-羟色胺等。

目前普遍认为 TD 的主要发病机制可能与脑内 DA 系统紊乱相关^[5]。Pappas 等^[15]研究显示 TD 患儿突触后 DA 受体超敏感或纹状体 DA 活动过度, McCairn 等^[16]研究发现 TD 是由大脑-基底神经节-小脑网络系统参与的复杂动态过程, 其中纹状体 DA 爆发是抽动产生的必要条件。Lerner 等^[17]通过正电子发射断层扫描 TS 患儿大脑图像, 发现 TS 患儿腹侧纹状体、丘脑、苍白球、杏仁体和脑岛内 γ -氨基丁酸-A (γ -amino-butyric acid-A receptor, GABA-A) 受体降低, 而结合在双侧黑质、左侧中脑导水管周围灰质、扣带回右后部、双侧小脑的 GABA-A 受体增加, 并提出抽动严重程度可能与 GABA-A 受体与小脑和岛叶的异常结合有关。TD

动物模型研究显示阻断纹状体 GABA 能中间神经元或使大脑基底神经节 GABA-A 受体失活可使模型出现抽动症状^[5]。Bronfeld 等^[18]研究发现给啮齿动物尾状壳核内注入 GABA-A 受体拮抗剂可诱导口面部及四肢出现抽动症状。Sikoglu 等^[19]给予双相情感障碍患者口服维生素 D₃, 2000 IU/d, 疗程 8 周, 经磁共振波谱 (MR spectroscopy, MRS) 检测, 脑组织中大脑前扣带回皮质 GABA 水平明显增高, 提示维生素 D 可调节 GABA 功能及水平。因此我们推测维生素 D 与 TD 发病存在相关关系, 目前国内尚未见此类报道, 本文通过回顾性病例对照研究对维生素 D 与 TD 间的相关关系进行了探讨。

目前评定维生素 D 营养状况尚无统一标准, 本研究采用国际上较为常用的加拿大儿科协会的标准, 血清 25(OH)D 水平 >30 ng/mL 为正常, 10~30 ng/mL 为不足, <10 ng/mL 为缺乏^[8]。本研究结果显示 TD 组患儿血清 25(OH)D 水平明显低于对照组, TD 组 25(OH)D 不足或缺乏率为 80.3%, 对照组为 43.8%, 提示 TD 患儿普遍存在维生素 D 缺乏或不足, 维生素 D 与 TD 发病可能存在相关性。另外不同亚型 TD 患儿血清 25(OH)D 水平组间比较结果显示 TS 组与 TTD 组维生素 D 水平比较差异有统计学意义, 提示维生素 D 水平的高低可能与抽动症状的严重程度相关, 而各亚型组间血清 25(OH)D 水平正常、不足或缺乏的分布比例比较差异无统计学意义, 推测可能与本研究样本量小有关。另外对照组维生素 D 不足或缺乏的百分率接近胡有瑶等^[20]报道的沈阳地区 (北纬 41.48°) 儿童维生素 D 缺乏或不足的发生率 (44.28%)。

人体维生素 D 除少部分通过外源摄入外, 大部分需紫外线照射皮肤自身合成, 因此人体维生素 D 水平受饮食、日光照射时间及强度、纬度、季节等的影响, 为严格控制维生素 D 的影响因素, 本研究对 TD 患儿和对照组儿童在年龄、就诊季节等方面进行了匹配。尽管两组儿童均受到上述因素的影响, 但本研究中 TD 患儿血清 25(OH)D 水平明显低于对照组, 生命早期维生素 D 缺乏影响神经元的增殖分化、轴突连接、DA 系统的发育以及脑结构和功能^[12,21], 因此推测 TD 患儿在胎儿期或出生后维生素 D 可能一直处于低水平, 长时间的维生素 D 缺乏或不足可能影响了 DA 系统的正常发育, 从而导致抽动症状的产生。

总之, 本研究表明 TD 患儿普遍存在维生素 D 的不足或缺乏, 维生素 D 可能是 TD 发病的诱发因素。但仍需扩大样本量及长期跟踪随访研究, 从而明确维生素 D 与 TD 的相关性, 进一步探索维生素 D 在 TD 发病机制中的作用, 为补充维生素 D 治疗 TD 提供理论依据。

[参 考 文 献]

- [1] 张道龙. 抽动障碍 [M]// 美国精神医学学会. 精神障碍诊断与统计手册. 第 5 版. 北京: 北京大学出版社, 2015: 77-82.
- [2] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of diagnosed Tourette syndrome in persons aged 6-17 years—United States, 2007[J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2009, 58(21): 581-585.
- [3] Bitsko RH, Holbrook JR, Visser SN, et al. A national profile of Tourette syndrome, 2011-2012[J]. *J Dev Behav Pediatr*, 2014, 35(5): 317-322.
- [4] Knight T, Steeves T, Day L, et al. Prevalence of tic disorders: a systematic review and meta-analysis[J]. *Pediatr Neurol*, 2012, 47(2): 77-90.
- [5] Godar SC, Mosher LJ, Di Giovanni G, et al. Animal models of tic disorders: a translational perspective[J]. *J Neurosci Methods*, 2014, 238: 54-69.
- [6] Cui X, Pelekanos M, Liu PY, et al. The vitamin D receptor in dopamine neurons; its presence in human substantia nigra and its ontogenesis in rat midbrain[J]. *Neuroscience*, 2013, 236: 77-87.
- [7] Liu Y, Li YW, Tang YL, et al. Vitamin D: preventive and therapeutic potential in Parkinson's disease[J]. *Curr Drug Metab*, 2013, 14(9): 989-993.
- [8] Canadian Paediatric Society. Vitamin D supplementation: recommendations for Canadian mothers and infants[J]. *Paediatr Child Health*, 2007, 12(7): 583-589.
- [9] Groves NJ, Burne THJ. The impact of vitamin D deficiency on neurogenesis in the adult brain[J]. *Neural Regen Res*, 2017, 12(3): 393-394.
- [10] Eyles DW, Smith S, Kinobe R, et al. Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain[J]. *J Chem Neuroanat*, 2005, 29(1): 21-30.
- [11] Cui X, Pertile R, Liu P, et al. Vitamin D regulates tyrosine hydroxylase expression: N-cadherin a possible mediator[J]. *Neuroscience*, 2015, 304: 90-100.
- [12] Kočovská E, Fernell E, Billstedt E, et al. Vitamin D and autism: clinical review[J]. *Res Dev Disabil*, 2012, 33(5): 1541-1550.
- [13] Hawes JE, Tesic D, Whitehouse AJ, et al. Maternal vitamin D deficiency alters fetal brain development in the BALB/c mouse[J]. *Behav Brain Res*, 2015, 286: 192-200.
- [14] Kesby JP, Turner KM, Alexander 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.
- [15] Pappas SS, Leventhal DK, Albin RL, et al. Mouse models of neurodevelopmental disease of the basal ganglia and associated circuits[J]. *Curr Top Dev Biol*, 2014, 109: 97-169.
- [16] McCairn KW, Iriki A, Isoda M. Global dysrhythmia of cerebro-basal ganglia-cerebellar networks underlies motor tics following striatal disinhibition[J]. *J Neurosci*, 2013, 33(2): 697-708.
- [17] Lerner A, Bagic A, Simmons JM, et al. Widespread abnormality of the γ -aminobutyric acid-ergic system in Tourette syndrome[J]. *Brain*, 2012, 135(Pt 6): 1926-1936.
- [18] Bronfeld M, Yael D, Belevsky K, et al. Motor tics evoked by striatal disinhibition in the rat[J]. *Front Syst Neurosci*, 2013, 7: 50.
- [19] Sikoglu EM, Navarro AA, Starr D, et al. Vitamin D3 supplemental treatment for mania in youth with bipolar spectrum disorders[J]. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2015, 25(5): 415-424.
- [20] 胡有瑶, 张宁. 0~14 岁儿童 25-羟维生素 D 水平及其与季节关系 [J]. *临床儿科杂志*, 2014, 32(2): 194.
- [21] 段小燕, 贾飞勇, 姜慧轶. 维生素 D 与孤独症谱系障碍的关系 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2013, 15(8): 698-702.

(本文编辑: 万静)