

[妇幼营养研究]

抽动及共患注意缺陷多动障碍患儿维生素 D 含量差异研究

肖红¹, 罗明薇², 王志芳¹, 谭啸¹, 段玲慧¹
(攀枝花市中心医院 1. 儿科; 2. 教务科, 四川 攀枝花 617067)

[摘要]目的 探讨血清维生素 D 含量与抽动障碍(TD)发病及共患注意缺陷多动障碍(ADHD)的关系。方法 选取 2021 年 4 月至 2023 年 4 月于攀枝花市中心医院儿科门诊确诊为 TD 的 161 名儿童为研究对象, 根据是否共患 ADHD 分为单纯 TD 组($n=103$)、TD+ADHD 组($n=58$), 比较两组患儿维生素 D 含量差异情况。结果 不同性别 TD 儿童 25(OH)D 含量无显著性差异($P>0.05$); 病程 >12 个月的 TD 儿童 25(OH)D 含量低于病程 ≤ 12 个月的 TD 儿童, 差异具有统计学意义($t=3.02, P<0.05$); 病程 >12 个月组 TD 儿童血清 25(OH)D 不足比例高于病程 ≤ 12 个月组, 差异有统计学意义($\chi^2=6.88, P<0.05$); 中重度 TD 儿童的 25(OH)D 含量明显低于轻度 TD 儿童($t=3.64, P<0.05$); 中重度 TD 组儿童血清 25(OH)D 不足及缺乏比例明显高于轻度 TD 组, 差异有统计学意义($\chi^2=18.23, P<0.05$); TD+ADHD 儿童与单纯 TD 儿童的 25(OH)D 含量差异无统计学意义($P>0.05$); TD+ADHD 组儿童血清 25(OH)D 不足及缺乏比例高于单纯 TD 组, 差异有统计学意义($\chi^2=3.85, P<0.01$)。结论 维生素 D 缺乏程度与 TD 的病情、病程及合并 ADHD 的风险呈正相关性。

[关键词]抽动障碍; 注意缺陷多动障碍; 维生素 D; 儿童

Doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2024.09.011

[中图分类号]R179

[文献标识码]A

[文章编号]1673-5293(2024)09-0071-05

Study on differences in vitamin D levels in children with tics and comorbid attention deficit hyperactivity disorder

XIAO Hong¹, LUO Mingwei², WANG Zhifang¹, TAN Xiao¹, DUAN Linghui¹

(1. Department of pediatrics, Panzhihua Central Hospital, Sichuan Panzhihua 617067, China;

2. Department of academic affairs, Panzhihua Central Hospital, Sichuan Panzhihua 617067, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the relationship between serum vitamin D levels and the onset of tic disorder (TD) and comorbid attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). **Methods** A total of 161 children diagnosed with TD at the pediatric outpatient department of Panzhihua Central Hospital from April 2021 to April 2023 were selected as study subjects. According to whether they had comorbid ADHD, they were divided into the simple TD group ($n=103$) and the TD+ADHD group ($n=58$). The differences in vitamin D levels between the two groups were compared. **Results** There was no significant difference in 25(OH)D levels between TD children of different genders ($P>0.05$). TD children with a disease course of >12 months had lower 25(OH)D levels than those with a disease course of ≤ 12 months, with a statistically significant difference ($t=3.02, P<0.05$). The proportion of TD children with insufficient serum 25(OH)D levels in the >12 months group was higher than that in the ≤ 12 months group, with a statistically significant difference ($\chi^2=6.88, P<0.05$). The 25(OH)D levels in children with moderate to severe TD were significantly lower than those in children with mild TD ($t=3.64, P<0.05$). The proportion of children with insufficient and deficient serum 25(OH)D in the moderate to severe TD group was significantly higher than that in the mild TD group, with a statistically significant difference ($\chi^2=18.23, P<0.05$). There was no statistically significant difference in 25(OH)D levels between children with TD+ADHD and those with simple TD ($P>0.05$). The proportion of children with insufficient and deficient serum 25(OH)D levels in the TD+ADHD group was higher than that in the simple TD group, with a statistically significant difference ($\chi^2=3.85, P<0.01$). **Conclusion** The degree of vitamin D deficiency is positively correlated with the severity, disease course, and risk of comorbid ADHD in TD.

[Key words] tic disorder; attention deficit hyperactivity disorder; vitamin D; children

[收稿日期]2023-09-07

[基金项目]四川省攀枝花市科技局 2021 年科研项目(2021ZD-S-18)

[作者简介]肖红(1970—), 女, 主任医师, 主要从事儿童神经内分泌系统疾病研究。

抽动障碍(tic disorders, TD)是一种多发于儿童或青少年时期的神经精神障碍性疾病,主要表现为突然的、快速的、反复出现的、无节律的运动或/和发声抽动,患病率约为1%^[1]。TD的病因尚不清楚,可能是遗传、神经生理、神经生化和环境因素相互作用的结果^[2-3]。TD的常见共患病包括注意缺陷多动障碍(attention deficit hyperactivity disorder, ADHD)、焦虑症和强迫症等。ADHD指发生于儿童时期,与同龄儿童相比,以明显注意集中困难、注意持续时间短暂、活动过度或冲动为主要特征的一组综合征。Marwitz等^[4]对TD患儿的合并症发生率进行评估,结果显示ADHD发生率最高,为37%。

维生素D是一种具有神经活性的类固醇激素,不仅可以调节钙磷代谢平衡、维持骨组织正常代谢,还在调节中枢神经系统功能方面发挥着重要意义。血清25羟基维生素D[serum 25-hydroxyvitamin D, 25(OH)D]是血清中多种维生素D代谢产物中含量最多且最稳定的一种,可代表机体维生素D营养状态。研究通过检测TD及TD共患ADHD儿童血清25(OH)D水平,分析维生素D与TD发病及共患ADHD的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年4月至2023年4月于攀枝花市中心医院儿科门诊确诊为TD的161名儿童为研究对象,根据是否共患ADHD分为单纯TD组($n=103$)、TD+ADHD组($n=58$)。纳入标准:根据《精神障碍诊断和统计手册》第5版(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, DSM-5)诊断为TD患儿;近1年内均未服用含维生素D的制剂;所有入组儿童及其家长均对研究目的知情同意。本研究单纯TD组男性70名、女性33名,年龄(7.19 ± 2.31)岁,病程(11.32 ± 9.25)月;TD+ADHD组男性44名、女性14名,年龄(7.36 ± 2.32)岁,病程(13.13 ± 9.69)月。两组儿童在年龄、性别和病程方面差异无统计学差异。研究通过攀枝花市中心医院伦理委员会批准(编号:pzhshzxyyl-2021-06)。

1.2 研究方法

1.2.1 病情严重程度评估及病程分类方法

由临床儿科医生使用耶鲁大学全球抽动障碍严重程度量表(Yale Global Tic Severity Scale, YGTSS)对TD的严重程度进行评估,其中运动和发声抽动的评分最高分均为25分,总抽动症状严重程度合计最高达50分,反映了运动和发声抽动症状的严重程度。本研究中以耶鲁评分 ≤ 25 分定为轻度抽动障碍, >25 分判定为中重度抽动障碍。抽动障碍的病程以 ≤ 12 个月和 >12 个月划分。

1.2.2 采样及检测方法

两组儿童均于清晨空腹抽取外周静脉血,采用电化学发光法进行25(OH)D测定。根据《营养性佝偻病防治全球共识2016版》判定标准^[5],血清25(OH)D <12 ng/mL为缺乏; $12 \sim <20$ ng/mL为不足; $20 \sim 100$ ng/mL为充足。

25(OH)D检测使用德国罗氏诊断有限公司的仪器cobas e 411,试剂、校准品均为罗氏配套。

1.3 统计学方法

本研究使用SPSS 26.0软件进行统计分析。计数资料用例数(n)和百分比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验。以 $P < 0.05$ 认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 不同性别TD儿童血清25(OH)D含量差异

本研究男性TD儿童114人(70.80%),女性TD儿童47人(29.20%);男性儿童25(OH)D含量为(28.04 ± 9.72)ng/mL,女性儿童为(29.88 ± 14.01)ng/mL,未发现差异有统计学意义($t = -0.95, P > 0.05$)。

2.2 不同病程TD儿童25(OH)D含量差异

病程 ≤ 12 个月和病程 >12 个月的两组TD儿童在性别、年龄方面无显著差异($P > 0.05$);病程 >12 个月的TD儿童25(OH)D含量低于病程 ≤ 12 个月的TD儿童,差异具有统计学意义($t = 3.02, P < 0.05$);病程 >12 个月组TD儿童血清25(OH)D不

足比例高于病程≤12 个月组,差异有统计学意义($\chi^2=6.88,P<0.05$),见表 1。

2.3 不同严重程度 TD 儿童 25(OH)D 含量差异

121 名(75.15%)TD 儿童有轻度症状,40 名(24.75%)TD 儿童有中重度症状;不同严重程度的 TD 儿童在性别、年龄方面差异均无统计学意义($P>0.05$);中重度 TD 儿童的 25(OH)D 含量低于轻度 TD 儿童,差异有统计学意义($t=3.64,P<0.05$);中重度 TD 组儿童血清 25(OH)D 不足及缺乏比例高于轻度 TD 组,差异有统计学意义($\chi^2=$

18.23, $P<0.05$),见表 2。

2.4 单纯 TD 与 TD+ADHD 儿童 25(OH)D 含量差异

两组儿童在性别、年龄方面差异无统计学意义($P>0.05$);TD+ADHD 儿童与单纯 TD 儿童的 25(OH)D 含量差异无统计学意义($P>0.05$);TD+ADHD 组儿童血清 25(OH)D 不足及缺乏比例高于单纯 TD 组,差异有统计学意义($\chi^2=3.85,P<0.01$),见表 3。

表 1 不同病程 TD 儿童 25(OH)D 含量差异 [$\bar{x}\pm s,n(\%)$]

Table 1 Differences in 25(OH)D levels in TD children with different disease course [$\bar{x}\pm s,n(\%)$]

组别	例数	25(OH)D 水平 (ng/mL)	按 25(OH)D 水平分组		
			充足	不足	缺乏
病程≤12 个月	110	30.34±11.55	92(83.64)	16(14.55)	2(1.82)
病程>12 个月	51	24.78±9.17	35(68.63)	16(31.37)	0
χ^2/t		3.02		6.88	
P		<0.01		0.03	

表 2 不同严重程度 TD 儿童 25(OH)D 含量差异 [$\bar{x}\pm s,n(\%)$]

Table 2 Differences in 25(OH)D levels in TD children with different severity levels [$\bar{x}\pm s,n(\%)$]

组别	例数	25(OH)D 水平 (ng/mL)	按 25(OH)D 水平分组		
			充足	不足	缺乏
轻度 TD	121	30.35±11.60	105(86.78)	15(12.40)	1(0.82)
中重度 TD	40	23.22±7.44	22(55.00)	17(42.50)	1(2.50)
χ^2/t		3.64		18.23	
P		<0.01		<0.01	

表 3 单纯 TD 与 TD+ADHD 儿童 25(OH)D 含量差异 [$\bar{x}\pm s,n(\%)$]

Table 3 Differences in 25(OH)D levels between children with simple TD and TD+ADHD [$\bar{x}\pm s,n(\%)$]

组别	例数	25(OH)D 水平 (ng/mL)	按 25(OH)D 水平分组		
			充足	不足	缺乏
TD	103	29.29±11.85	82(79.23)	20(19.23)	1(0.96)
TD+ADHD	58	27.31±9.69	45(76.92)	12(21.43)	1(1.64)
t/χ^2		1.14		3.85	
P		0.26		<0.01	

3 讨论

3.1 TD 与 ADHD 的病因及与维生素 D 的关系

TD 与 ADHD 是一种较常见的儿童行为问题,它会影响儿童的学习及性格发展。引发 ADHD 的因素很多,研究发现皮质—基底神经节—丘脑—皮

质(cortical-basal ganglia-thalamo-cortical,CBGTC)通路中神经递质含量异常及不同神经递质的动态失衡等是导致 TD 发生的重要因素^[6],这些神经递质包括多巴胺(dopamine,DA)、 γ -氨基丁酸(gamma-aminobutyric acid,GABA)、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine,5-HT)、谷氨酸(glutamate,

Glu)等^[7]。越来越多的证据表明 ADHD 的发病也与脑内 DA 和多巴胺受体(dopamine receptor, DAR)失调有关,特定的 DAR 亚型与 ADHD 相关的特定症状和行为有关,如运动和注意力功能障碍^[8]。本研究发现,男孩患 TD 的比例高于女孩,与唐洪丽主编的《儿科医师手册》和李成荣主译的《现代儿科疾病诊断与治疗(第 16 版)》记录相同。此外,我们发现维生素 D 水平较高时,ADHD 儿童的行为功能和心理健康水平较高,这与先前的研究结果一致^[9-10]。Hemamy 及 Pinto 等^[9-10]的研究发现补充维生素 D 和镁后 ADHD 儿童的行为功能和心理健康得到改善。Rahmani 等^[11]比较了分别采用补充维生素 D、神经反馈、神经反馈联合补充维生素 D 治疗 ADHD 的疗效,发现联合治疗更有效且治疗时长明显减少^[11]。Mirhosseini 等^[12]的研究也发现补充维生素 D₃联合神经反馈治疗,ADHD 儿童 Connors 评分和脑电图背景节律均有显著改善。维生素 D 在 CBGTC 通路中的作用可能与 ADHD 的发病有关,但关于维生素 D 和 TD 及 ADHD 的确切关系仍需进一步研究。

3.2 25(OH)D 含量对 TD 病程的影响

我们的研究显示,TD 的病程越长,患者血清 25(OH)D 含量越低,且病程超过 12 个月的患者血清 25(OH)D 不足的比例高于病程不超过 12 个月的患者。这说明长期 TD 患者可能面临更高的维生素 D 缺乏风险,但这一发现还需要更多的研究来证实。有相关研究表明,维生素 D 受体(vitamin D receptors, VDRs)广泛存在于身体几乎所有组织和细胞中,其缺乏会导致机体内一系列生理和心理障碍,包括抽动障碍、ADHD^[13]。动物模型显示,维生素 D 对大脑中的突触和环路有多种影响。维生素 D 缺乏影响突触蛋白的表达,以及各种神经递质的合成和代谢。根据维生素 D 受体表达部位的不同,维生素 D 还可能通过内源性大麻素信号、mTOR 通路和催产素信号调节某些神经元回路^[14]。维生素 D 缺乏降低 DA、Glu 和 GABA 的水平,影响 Glu 和 GABA 的转运,导致 GABA 和 Glu 传递功能障碍^[15-16],补充维生素 D 可提高血清 DA 水平^[17]。

3.3 25(OH)D 含量对 TD 及 TD+ADHD 严重程度的影响

我们的研究结果显示,TD 患者的严重程度与血

清 25(OH)D 含量呈负相关性,即 TD 症状越严重,维生素 D 不足或缺乏的程度越严重。此外,合并 ADHD 的 TD 患者血清 25(OH)D 含量也较低,且不足或缺乏的比例更高。这提示了维生素 D 水平可能与 TD 的严重程度及合并 ADHD 的风险相关。流行病学调查显示,低维生素 D 水平与一些神经发育障碍的风险增加有关,包括孤独症谱系障碍(autism spectrum disorder, ASD)和 ADHD。王四美^[18]研究发现上海地区 TD 患儿明显存在 25(OH)D 缺乏,不同特征的 TD 患儿 25(OH)D 缺乏程度不同,9 岁以上 TD 患儿血清 25(OH)D 缺乏程度高于 9 岁以下组。尤海珍、林晓霞、段朱岩等^[19-21]的研究也表明 TD 儿童血清 25(OH)D 水平较健康儿童低,但对 TD 临床分型是否有影响结论不一致。Alruwaili、应琴、杜晓娅等^[22-24]的研究均发现 ADHD 患儿的血清 25(OH)D 水平较健康儿童低。此外, Gan 等^[25]通过随机对照试验的系统评价和 Meta 分析发现补充维生素 D 在 ADHD 总分、注意力不集中得分、多动得分和行为得分方面有改善,可作为哌醋甲酯的辅助治疗。也有学者如 Bond 等^[13]在研究中发现维生素 D 水平与慢性 TD 的发病及严重程度无关,但较低的维生素 D 水平与共病 ADHD 的存在和严重程度相关。

总之,本研究通过测定 TD 儿童血清 25(OH)D 水平,发现病程>12 个月组 TD 儿童血清 25(OH)D 不足比例高于病程≤12 个月组;中重度 TD 儿童 25(OH)D 的含量低于轻度 TD 儿童,且 25(OH)D 不足及缺乏比例更高;TD 共患 ADHD 组的 25(OH)D 含量低于单纯 TD 组,且前组儿童血清 25(OH)D 不足及缺乏比例高于后组。上述结果提示维生素 D 缺乏儿童罹患 TD 的可能性增加,缺乏越严重 TD 的病情可能越重且病程越长、合并 ADHD 的风险越高,这对于儿童抽动障碍的前期干预和治疗具有重要意义。

[参考文献]

- [1] Cuenca J, Glazebrook C, Kendall T, et al. Perceptions of treatment for tics among young people with Tourette syndrome and their parents: a mixed methods study[J]. BMC Psychiatry, 2015, 15: 46.
- [2] Liu F, Wang G, Ye J, et al. Sociodemographic and clinical

- characteristics of children with tic disorders and behavioral problems: A real-world study and development of a prediction model[J]. *BMC Pediatr*, 2023, 23(1): 53.
- [3] Schütteler C, Woitecki K, Döpfner M, et al. Interoception and premonitory urges in children and adolescents with tic disorders[J]. *Clin Psychol Eur*, 2023, 5(1): e8185.
- [4] Marwitz L, Pringsheim T. Clinical utility of screening for anxiety and depression in children with tourette syndrome[J]. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2018, 27(1): 15-21.
- [5] Munns C F, Shaw N, Kiely M, et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets[J]. *Horm Res Paediatr*, 2016, 85(2): 83-106.
- [6] Augustine F, Singer H S. Merging the pathophysiology and pharmacotherapy of Tics[J]. *Tremor Other Hyperkinet Mov(N Y)*, 2018, 8: 595.
- [7] 王诗妍, 马丙祥, 李瑞星, 等. 儿童抽动障碍研究进展[J]. *中国中西医结合儿科学*, 2021, 13(4): 297-301.
- [8] Dum R, Ghahramani A, Baweja R, et al. Dopamine receptor expression and the pathogenesis of attention-deficit hyperactivity disorder: a scoping review of the literature[J]. *Curr Dev Disord Rep*, 2022, 9(4): 127-136.
- [9] Hemamy M, Pahlavani N, Amanollahi A, et al. The effect of vitamin D and magnesium supplementation on the mental health status of attention-deficit hyperactive children: a randomized controlled trial[J]. *BMC Pediatr*, 2021, 21(1): 178.
- [10] Pinto S, Correia-de-Sú T, Sampaio-Maia B, et al. Eating patterns and dietary interventions in ADHD: a narrative review[J]. *Nutrients*, 2022, 14(20): 4332.
- [11] Rahmani M, Mahvelati A, Farajinia A H, et al. Comparison of vitamin d, neurofeedback, and neurofeedback combined with vitamin D supplementation in children with attention-deficit/hyperactivity disorder[J]. *Arch Iran Med*, 2022, 25(5): 285-293.
- [12] Mirhosseini H, Maayeshi N, Hooshmandi H, et al. The effect of vitamin D supplementation on the brain mapping and behavioral performance of children with ADHD: a double-blinded randomized controlled trial[J]. *Nutr Neurosci*, 2024, 27(6): 566-576.
- [13] Bond M, Moll N, Rosello A, et al. Vitamin D levels in children and adolescents with chronic tic disorders: a multicentre study[J]. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2022, 31(8): 1-12.
- [14] Ye X, Zhou Q, Ren P, et al. The synaptic and circuit functions of vitamin D in neurodevelopment disorders[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2023, 19: 1515-1530.
- [15] Krisanova N, Pozdnyakova N, Pastukhov A, et al. Vitamin D3 deficiency in puberty rats causes presynaptic malfunctioning through alterations in exocytotic release and uptake of glutamate/GABA and expression of EAAC-1/GAT-3 transporters[J]. *Food Chem Toxicol*, 2019, 123: 142-150.
- [16] Kasatkina L A, Tarasenko A S, Krupko O O, et al. Vitamin D deficiency induces the excitation/inhibition brain imbalance and the proinflammatory shift[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2020, 119: 105665.
- [17] Seyedi M, Gholami F, Samadi M, et al. The effect of vitamin D3 supplementation on serum BDNF, dopamine, and serotonin in children with attention-deficit/hyperactivity disorder[J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2019, 18(6): 496-501.
- [18] 王四美, 张元凤, 袁芳, 等. 上海地区抽动障碍患儿血清 25-羟基维生素 D 的差异化分析[J]. *中国医药导报*, 2022, 19(11): 57-60, 72.
- [19] 尤海珍, 周一舫, 谢婧, 等. 维生素 D 与抽动障碍临床相关性分析[J]. *中国儿童保健杂志*, 2022, 30(8): 904-907.
- [20] 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.
- [21] 段朱岩, 王珺, 黄贵民, 等. 基于儿童血清多种维生素水平构建儿童抽动障碍预测模型及其临床价值分析[J]. *中国实用儿科杂志*, 2022, 37(10): 776-781.
- [22] Alruwaili J. Vitamin D deficiency in patients with attention deficit hyperactivity disorder[J]. *Journal of Pharmaceutical Research*, 2021, 26(3): 92-98.
- [23] 应琴, 黄清选, 张剑英, 等. 注意缺陷多动障碍患儿血清 25(OH)D 和微量元素表达水平及临床意义[J]. *浙江中西医结合杂志*, 2022, 32(1): 50-53.
- [24] 杜晓亚, 闫宇娇, 马秋莉, 等. 血清 25(OH)D 营养水平及微量元素在注意缺陷多动障碍患儿中的变化及临床意义[J]. *黑龙江医学*, 2023, 47(9): 1103-1105.
- [25] Gan J, Galer P, Ma D, et al. The effect of vitamin D supplementation on attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2019, 29(9): 670-687.

[专业责任编辑: 帖利军]

[中文编辑: 郭乐倩; 英文编辑: 冯佳圆]