

论著·临床研究

血清锌与儿童注意缺陷多动障碍关系的 Meta 分析

孙桂香¹ 王炳花¹ 张亚峰²

(1. 徐州医学院公共卫生学院流行病学教研室, 江苏 徐州 221000;
2. 徐州医学院研究生学院, 江苏 徐州 221000)

[摘要] **目的** 探讨血清锌与我国儿童注意缺陷多动障碍(ADHD)发生的关系。**方法** 系统收集2000~2015年涉及我国儿童ADHD血清锌水平的病例对照研究文献;采用Stata 12.0软件对纳入文献进行Meta分析。**结果** 最终纳入17篇文献,包括ADHD病例2177例,对照2900例。Meta分析显示,ADHD组儿童血清锌水平明显低于对照组(合并效应值 $SMD=-1.33$, $95\%CI: -2.22 \sim -0.44$, $P=0.003$)。敏感性分析显示两组在血清锌水平上的差异结果可靠, Egger's 检验显示无明显的发表偏倚。**结论** 儿童血清锌水平的下降可能与ADHD的发生有关。

[中国当代儿科杂志, 2015, 17(9): 980-983]

[关键词] 注意缺陷多动障碍; 血清锌; Meta分析; 儿童

Relationship between serum zinc levels and attention deficit hyperactivity disorder in children

SUN Gui-Xiang, WANG Bing-Hua, ZHANG Ya-Feng. Department of Epidemiology, Public Health School of Xuzhou Medical College, Xuzhou, Jiangsu 221000, China (Email: sunguixiang1974@163.com)

Abstract: Objective To study the possible relationship between serum zinc levels and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in Chinese children. **Methods** Following a systematic search for case-control studies on the serum zinc levels in Chinese children with ADHD published between 2000 and 2015, a Meta analysis was conducted using Stata 12.0 software. **Results** A total of 17 studies, including 2177 children with ADHD and 2900 normal children, were enrolled. The Meta analysis showed that serum zinc levels in children with ADHD were lower than normal children ($SMD=-1.33$; $95\%CI: -2.22, -0.44$; $P=0.003$). The sensitivity analysis indicated that the results were reliable. Egger's test did not find the existence of publication bias. **Conclusions** Serum zinc levels may be associated with susceptibility to ADHD in children.

[Chin J Contemp Pediatr, 2015, 17(9): 980-983]

Key words: Attention deficit hyperactivity disorder; Serum zinc; Meta analysis; Child

注意缺陷多动障碍(attention deficit hyperactivity disorder, ADHD)以注意缺陷、控制力差、学习困难为主要临床特征,是儿童时期最常见的一种发育行为障碍性疾病^[1]。大多数学者认为儿童ADHD的发生是生物-心理-社会因素共同作用所致,即受到家庭环境、社会环境影响,也与遗传因素、脑内生物化学物质递质不足有关^[2-3]。近年来,关于ADHD与儿童体内微量元素含量关系的研究较多,部分研究表明儿童血清锌水平的下降可能与ADHD的发生有关^[4-5]。为客观评价血

清锌含量与儿童ADHD发生的相关性,本研究采用Meta分析的方法综合分析ADHD儿童与正常儿童血清锌水平的关系,为早期干预及预防ADHD提供依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

检索中国知网(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、维普数据库、万方数据库和

[收稿日期] 2015-06-22; [接受日期] 2015-07-09

[基金项目] 江苏高校哲学社会科学研究基金项目(2012SJB190015)。

[作者简介] 孙桂香,女,硕士,副教授。

PubMed 数据库, 结合手工检索及文献追溯的方法, 采用关键词与主题词相结合的检索方法, 收集 2000~2015 年公开发表的关于中国儿童 ADHD 血清锌水平变化情况的病例对照研究文献。中文文献检索词包括: “多动症” “注意缺陷多动障碍” “锌”, 英文检索词包括: “ADHD” “attention deficit hyperactivity disorder” “zinc” “Chinese”。

1.2 文献纳入标准

(1) 研究对象为中国儿童; (2) 入选文献均为探讨 ADHD 组与对照组血清锌水平关系的病例对照研究; (3) 研究设计合理和统计方法选用正确。

1.3 文献排除标准

(1) 研究没有设立对照组; (2) 综述文献; (3) 重复发表的文献; (4) 无法获取定量数据或数据存在明显错误的文献。

1.4 文献质量评价

采用 NOS 标准对入选的病例对照研究进行

文献质量评价。具体条目包括: 研究对象的选择 (4 分), 组间可比性 (2 分), 暴露因素测量 (3 分)。

1.5 统计学分析

利用 Stata 12.0 软件对提取的数据进行统计分析。采用 Q 检验和 I^2 统计量进行异质性检验, 检验水准为 0.1^[6], 如果异质性检验结果 $P \geq 0.1$ 、 $I^2 < 50\%$, 认为各研究间没有异质性, 选用固定效应模型; 如果异质性检验结果 $P < 0.1$ 、 $I^2 > 50\%$, 则认为研究间存在异质性, 选用随机效应模型。利用 Egger's 检验方法检验研究是否存在发表偏倚^[7]。

2 结果

2.1 文献筛选

根据文献资料入选及排除标准, 共有 17 篇文献纳入本次 Meta 分析, 累计病例 2177 例, 对照 2900 例, 文献基本情况见表 1。

表 1 纳入文献基本资料

作者及文献序号	发表年限	ADHD 例数	对照组例数	文献出处	NOS 评分
张勤 [4]	2002	90	60	浙江医学	6
高铁英 [5]	2005	40	33	中国儿童保健杂志	6
黄健红 [8]	2008	128	95	实用医学杂志	6
刘丹莉 [9]	2008	60	60	南华大学学报 (医学版)	7
刘洪玉 [10]	2006	402	992	中国校医	6
张春玲 [11]	2014	50	100	中国实用医药	6
阿斯木古丽 [12]	2014	150	150	中国妇幼保健	7
陈海玲 [13]	2006	80	50	中国基层医药	6
董建红 [14]	2014	60	50	中国儿童保健杂志	7
黄圣元 [5]	2015	65	60	中国临床研究	6
刘静炎 [16]	2003	26	30	郑州大学学报 (医学版)	6
马兴璇 [17]	2013	635	635	中国民族民间医药	6
牟文凤 [18]	2013	70	60	中国儿童保健杂志	7
谭美珍 [19]	2006	60	50	中国妇幼保健	7
谭旭 [20]	2008	36	35	重庆医科大学学报	7
翟连臣 [21]	2014	86	308	中国药物经济学	6
刘永春 [22]	2008	139	132	实用临床医药杂志	6

2.2 Meta 分析结果

本次 Meta 分析共纳入 17 篇文献, 异质性检验结果表明, 纳入文献存在高度异质性 ($\chi^2=2383.38$,

$P < 0.05$, $I^2=99.3\%$), 故采用随机效应模型进行 Meta 分析, 合并效应值 $SMD=-1.33$, 95%CI: $-2.22 \sim -0.44$, 表明 ADHD 组儿童血清锌水平明显低于正常对照组 ($Z=2.93$, $P=0.003$), 见图 1。

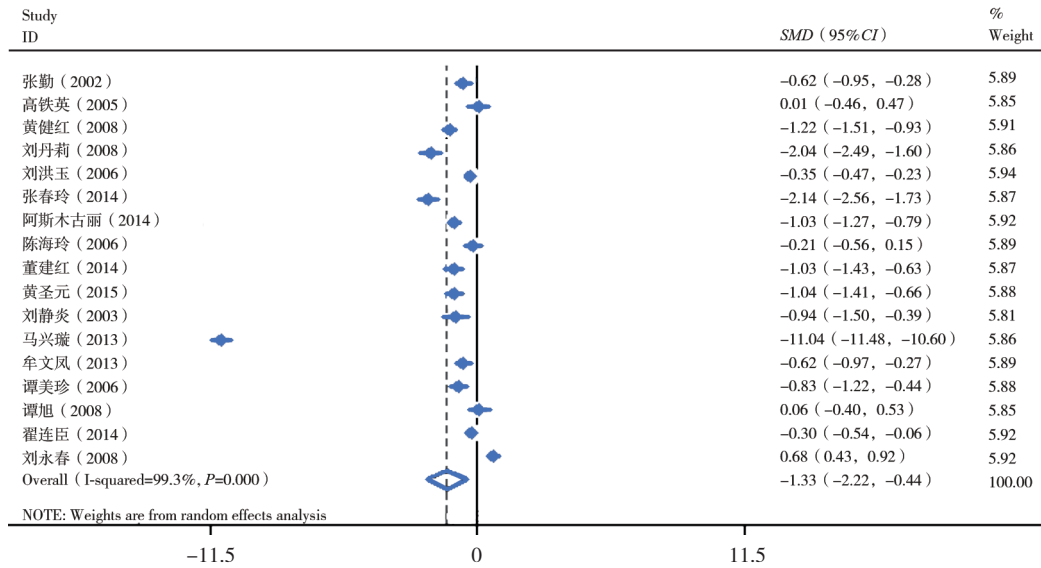


图 1 Meta 分析结果森林图 注: $I^2=99.3\%$, 表明各研究间异质性较高。Meta 分析合并结果病例组与对照组血锌水平标准化均差 (SMD) $=-1.33$, $P=0.003$, 表示病例组血锌水平明显低于对照组。

2.3 Meta 回归分析

从可能影响异质性的因素 (发表年限、地区、样本量、NOS 评分值、病例对照比值) 中筛选出样本量为异质性因素 ($P=0.018$), 见表 2。

表 2 Meta 回归分析结果

异质性因素	系数	标准误	Z 值	P 值
发表年限	-0.178	0.148	1.20	0.248
地区	0.519	0.832	0.62	0.542
样本量	-0.004	0.001	-2.64	0.018
NOS 评分	0.910	1.409	0.65	0.528
病例对照比值	0.412	1.885	0.22	0.830

2.4 亚组分析

按照样本含量是否 ≥ 300 或者是否 ≥ 150 分别分为两个亚组, 各亚组分析结果均提示 ADHD 组儿童与正常对照组血清锌水平差异有统计学意义, 分组后各研究间异质性幅度有所下降, 但异质性仍然很高, 样本量过少或过高是影响各研究间异质性的主要原因。

表 3 亚组分析结果

样本量分组	文献篇数	Z 值	P 值	I^2 (%)	合并效应值 SMD 及 95% CI
≥ 300	4	2.09	0.037	99.9	-3.17(-6.15~-0.20)
<300	13	3.20	0.001	95.1	-0.76(-1.23~-0.29)
≥ 150	9	3.57	<0.001	88.4	-0.74(-1.14~-0.33)
<150	8	2.46	0.014	99.7	-2.00(-3.59~-0.41)

2.5 敏感性分析与发表偏倚

分别去除大样本研究文献和 NOS 评分较低文献, 敏感性分析结果与总体 Meta 分析结果趋向一致, 提示本研究敏感性分析结果较好, 见表 4。

表 4 敏感性分析结果

研究方法	入选文献篇数	模型	SMD	95% CI
去除大样本资料	14	随机效应模型	-0.78	(-1.20~-0.36)
去除 NOS 评分较低的研究	6	随机效应模型	-0.92	(-1.37~-0.46)
纳入研究 Meta 分析结果	17	随机效应模型	-1.33	(-2.22~-0.44)

从绘制的漏斗图可知, 各研究效应的散点图围绕中心线排列对称性较好。采用 Egger's 检验分析漏斗图对称性, 计算出 $P=0.17$, 说明该研究没有明显的发表偏倚存在, 见图 2。

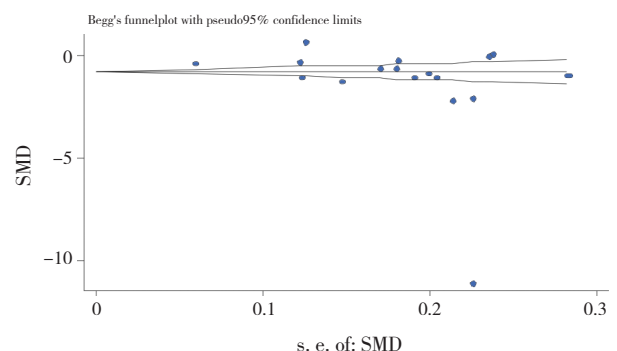


图 2 Meta 分析结果漏斗图

3 讨论

目前认为 ADHD 发病可能是由于中枢神经系统儿茶酚胺如多巴胺、去甲肾上腺素的代谢异常所致^[23]。而锌被认为是中枢神经系统的一种神经递质,体内锌含量的变化可能会导致神经系统功能紊乱,从而引起神经精神症状的发生。Arnolod 等^[24]研究表明体内锌含量下降会促使多巴胺-β-羟化酶活性增加,从而多巴胺向去甲肾上腺素转化增多,体内去甲肾上腺素上升会促进患者产生易怒、过度活动等症状。

本研究 Meta 分析结果显示,血清锌与 ADHD 之间存在关联性,ADHD 组儿童血清锌水平明显低于正常对照组,与 Viktorinova 等^[25]研究结果一致。而 Ghanizadeh 等^[26]开展的一项随机对照试验表明,无论单独或组合服用含锌药物,ADHD 儿童症状均没有得到改善。其原因可能是由于锌缺乏仅是促使 ADHD 发生的一个危险因素,ADHD 的发生是多重因素影响下的共同作用。国内谭利娜等^[27]研究表明血清铁蛋白水平的下降可能与 ADHD 的发生有关,而刘佩意等^[28]研究发现儿童血铅水平的升高也是 ADHD 发生的危险因素之一。

本研究 Meta 分析异质性较高,Meta 回归分析提示异质性主要来源是各研究间样本量差距较大。进一步亚组分析结果表明,样本量过少或过多均会导致合并结果异质性较高。样本量过少可能会导致样本量代表性差,而样本量过多会导致组间混杂因素不易控制。

本研究还存在以下局限性:做 Meta 回归分析异质性来源时,由于年龄因素只能纳入 7 个观察结果,无法满足 Meta 分析入选协变量的基本要求(≥10 个观察结果),因此无法探讨年龄因素是否是研究间的异质性来源之一。

总之,本研究显示 ADHD 儿童血清锌水平明显低于正常儿童,血清锌水平的下降可能与 ADHD 的发生有关。

【参 考 文 献】

[1] 王淑华,叶彩霞,黎小. 儿童注意缺陷多动症治疗方法分析[J]. 河北医药, 2012, 34(4): 608-609.
[2] 陈晶,陈燕惠. 儿童注意缺陷多动障碍的病因学研究进展[J]. 中国妇幼保健研究, 2008, 19(5): 474-476.
[3] 魏宏伟. 注意缺陷多动障碍儿童血清氨基酸和微量元素系列的检测及意义[D]. 上海:第二军医大学, 2004.
[4] 张勤,王欣欣,朱海峤. 儿童注意缺陷多动障碍与血铅、微

量元素水平关系的探讨[J]. 浙江医学, 2002, 24(9): 517-521.
[5] 高铁英,喻书彻,史秀兰,等. 儿童 ADHD 视听整合持续操作测验的诊断意义及与血铅、铁、锌相关研究[J]. 中国儿童保健杂志, 2005, 13(1): 33-34.
[6] Higgins JT, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis[J]. Stat Med, 2002, 21 (11): 1539-1558.
[7] 冯瑞,邵红梅,朱红,等. 妊娠期糖尿病危险因素 Meta 分析[J]. 中国妇幼保健, 2014, 29(17): 2824-2827.
[8] 黄健红,周才,司徒坚塘,等. 儿童注意缺陷多动障碍与微量元素的关系[J]. 实用医学杂志, 2008, 24(14): 2443-2444.
[9] 刘丹莉,邓晖,吕建华,等. 注意缺陷多动障碍与血微量元素水平的关系[J]. 南华大学学报(医学版), 2008, 36(6): 796-798.
[10] 刘洪玉,郑福兰,石世同,等. 云南省 4 个民族儿童注意缺陷多动障碍与血清元素相关性研究[J]. 中国校医, 2006, 20(4): 349-351.
[11] 张春玲. 儿童多动症与血微量元素水平的关系探究[J]. 中国实用医药, 2014, 9(34): 87-89.
[12] 阿斯木古丽·克力木,热依拉·阿不拉,阿尔祖古丽·牙合甫. 6-12 岁多动症儿童体内元素水平分析[J]. 中国妇幼保健, 2014, 29(32): 5253-5254.
[13] 陈海玲,唐玉芬,魏林燕. 儿童末梢血 7 种微量元素检测结果分析[J]. 中国基层医药, 2006, 13(2): 307-308.
[14] 董建红,徐莉莉,李胜军,等. 注意缺陷多动障碍儿童体内锌含量及 T 淋巴细胞活性的研究[J]. 中国儿童保健杂志, 2014, 22(9): 967-968.
[15] 黄圣元. 多动症患儿血清微量元素水平与行为症状的关系研究[J]. 中国临床研究, 2015, 28(5): 686-688.
[16] 刘静炎. 儿童多动症 26 例血锌检测[J]. 郑州大学学报(医学版), 2003, 38(4): 640.
[17] 马兴璇,龙康,黄毅勇. 多动症患儿 635 例指血微量元素检测结果分析[J]. 中国民族民间医药, 2014, 12(3): 137.
[18] 牟文凤,宋金莲,丁伟. 注意缺陷多动障碍儿童体内铅、锌、铁含量的检测分析[J]. 中国儿童保健杂志, 2013, 21(1): 106-108.
[19] 谭美珍,梁惠慈,陈力,等. 儿童多动症与血微量元素水平关系的探讨[J]. 中国妇幼保健, 2006, 21(3): 358-359.
[20] 谭旭,李廷玉,梅其霞. 儿童注意缺陷多动障碍与低水平铅暴露的相关性[J]. 重庆医学大学学报, 2008, 33(5): 626-628.
[21] 翟连臣. 门诊儿童 6 种血清元素临床分析[J]. 中国药物经济学, 2014, 12(5): 102-103.
[22] 刘永春,李芹. 儿童多动症与微量元素的相关性研究[J]. 实用临床医药杂志, 2008, 12(4): 88-89.
[23] Blomqvist M, Holmbereg K, Lindblad F, et al. Salivary cortisol levels and dental anxiety in children with attention deficit hyperactivity disorder[J]. Eur J Oral Sci, 2007, 115(1): 1-6.
[24] Arnold LE, Bozzolo H, Hollway J, et al. Serum zinc correlates with parent and teacher rated inattention in children with attention deficit hyperactivity disorder[J]. Child Adolesc Psychopharmacol, 2005, 15(4): 628-636.
[25] Viktorinova A, Ursinyova M, Trebaticka J, et al. Changed plasma levels of zinc and copper to zinc ratio and their possible associations with parent- and teacher-rated symptoms in children with attention-deficit hyperactivity disorder[J]. Biol Trace Element Res, 2015, 12(7): 1021-1027.
[26] Ghanizadeh A, Berk M. Zinc for treating of children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder: a systematic review of randomized controlled clinical trials[J]. Eur J Clin Nutr, 2013, 67(1): 122-124.
[27] 谭利娜,卫海燕,张耀东,等. 血清铁蛋白与儿童注意缺陷多动障碍关系的 Meta 分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2011, 13(9): 722-724.
[28] 刘佩意,让蔚清,明心海,等. 国内儿童注意缺陷多动障碍与血铅水平关系的 Meta 分析[J]. 中华疾病控制杂志, 2014, 18(11): 1073-1078.

(本文编辑: 邓芳明)