

领域的研究热点为治疗、ADR、中毒性表皮坏死松解、效率、患者、氯喹、双盲实验和幼儿。从文献发文量分析,国内作者自 2015 年起,发表儿童 ADR 的相关文献开始逐年快速增加,表明国内对于儿童 ADR 的关注度越来越高。与儿童和幼儿相关用药的临床试验值得国内作者提高关注。

本文通过文献计量学的方法对国际上儿童 ADR 的现状和研究热点进行梳理,为我国的儿童 ADR 相关研究提供思路 and 方向。对儿童 ADR 的研究有助于减少儿童 ADR 的发生,提升儿童各领域的用药规范性。本文的检索策略和关键词可能具有局限性,而导致少量文献的遗漏,在后续的研究中将进行完善。

参考文献:

- [1] 王丹,任经天,董铎,等. 药品不良反应监测年度报告十年趋势分析[J]. 中国药物警戒, 2020, 17(5): 276-283.
- [2] 中国药学会医院药专业委员会儿科学专业组. 抗菌药物儿科临床应用的基本意见(一)[J]. 儿科学杂志, 2005, 11(6): 42-45.
- [3] NARANJO C A, BUSTO U, SELLERS E M, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions [J]. Clin Pharmacol Ther, 1981, 30(20): 239-245.
- [4] IMPICCATORE P, CHOONARA I, CLARKSON A, et al. Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out-patients: a systematic review and Meta-analysis of prospective studies [J]. British journal of clinical pharmacology, 2001, 52(1): 77-83.
- [5] KEARNS G, WHEELER J, CHILDRESS S, et al. Serum sickness-like reactions to cefaclor: role of hepatic metabolism and individual susceptibility [J]. J Pediatr, 1994, 125: 805-811.
- [6] GILL A M, LEACH H J, HUGHES J, et al. Adverse drug reactions in a pediatric intensive care unit [J]. Acta Paediatr, 1995, 84(4): 438-441.
- [7] PICHICHERO M, PICHICHERO D. Diagnosis of penicillin, amoxicillin, and cephalosporin allergy: reliability of examination assessed by skin testing and oral challenge [J]. J Pediatr, 1998, 132(1): 137-143.
- [8] TURNER S, NUNN A, FIELDING K, et al. Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards: a prospective study [J]. Acta paediatr, 1999, 88(9): 965-968.
- [9] IBIA E O, SCHWARTZ R H, WIEDERMANN B L. Antibiotic rashes in children--a survey in a private practice setting [J]. Arch Dermatol, 2000, 136(7): 849-854.
- [10] CLARKSON A, INGLEBY E, CHOONARA I, et al. A novel scheme for the reporting of adverse drug reactions[J]. Arch Dis Child, 2001, 84(4): 337-339.
- [11] BIGBY M. Rates of cutaneous reactions to drugs [J]. Arch Dermatol, 2001, 137(6): 765-770.
- [12] BUJORDET I, WESENBERG F, BRØRS B, et al. Adverse drug events in children during hospitalization and after discharge in a Norwegian university hospital [J]. Acta Paediatr, 2010, 91(1): 88-94.

(编辑:杨丹)

(收稿日期:2022-01-12 修回日期:2022-03-29)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.010.009

· 论著 ·

ω-3 脂肪酸对自闭症谱系障碍患儿干预效果的 Meta 分析

周丽芳,陈艾(西南医科大学附属医院,四川泸州 646000)

[摘要] 目的:了解 ω-3 脂肪酸对自闭症谱系障碍(ASD)患儿的干预效果。**方法:**系统检索 PubMed、EMbase、the Cochrane Library、Web of Science、SinoMed、中国知网、万方、维普等数据库中关于 ω-3 脂肪酸治疗儿童及青少年 ASD 的随机对照试验,检索时间为建库至 2021 年 2 月,并筛选符合纳入标准的试验,使用 RevMan 5.3 软件进行统计分析。**结果:**纳入 8 项随机对照试验,共计 340 例 ASD 患儿。与对照组比较,试验组补充 ω-3 脂肪酸可改善 ASD 患儿的多动症状(MD=-2.60, 95%CI -4.92~-0.27, $P<0.05$)、社会退缩/呆滞症状(MD=-2.17, 95%CI -3.65~-0.69, $P<0.05$)。与试验组比较,对照组外化行为评分(MD=6.22, 95%CI 1.59~10.86, $P<0.05$)改善明显。**结论:**补充 ω-3 脂肪酸可改善 ASD 患儿的多动及社会退缩/呆滞症状,副作用小、耐受性好,但补充 ω-3 脂肪酸对 ASD 患儿的整体临床疗效及具体剂量的选择仍需要更多高质量、多中心、大样本量的随机对照试验来进行验证。

[关键词] ω-3 脂肪酸;自闭症谱系障碍;患儿;随机对照试验;Meta 分析

[中图分类号] R749.94

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2023)10-0028-07

Meta-Analysis of Intervention Effects of ω-3 Fatty Acids on Children with Autism Spectrum Disorder

Zhou Lifang, Chen Ai (Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Sichuan Luzhou 646000, China)

作者简介:周丽芳(1990.08-),女,硕士,住院医师,主要从事儿科临床工作,E-mail: 1214413546@qq.com。

通信作者:陈艾(1978.08-),女,博士,主任医师,主要从事儿童神经系统疾病研究,E-mail: zuoma78@163.com。

[Abstract] Objective: To investigate the intervention effects of ω -3 fatty acids on children with autism spectrum disorder (ASD). **Methods:** PubMed, EMBase, the Cochrane Library, Web of Science, SinoMed, CNKI, Wanfang and VIP databases were systematically retrieved for randomized controlled trials on ω -3 fatty acid treatment for children and adolescents with ASD. The retrieval time was from the establishment of the database to Feb. 2021. Trials that met the inclusion criteria were screened and statistically analyzed by using RevMan 5.3 software. **Results:** Eight randomized controlled trials were enrolled, including 340 children with ASD. Compared with the control group, the experimental group showed significant improvements in symptoms of hyperactivity (MD=-2.60, 95%CI from -4.92 to -0.27, $P<0.05$) and social withdrawal/autism symptoms (MD=-2.17, 95%CI from -3.65 to -0.69, $P<0.05$). Compared with the experimental group, the control group showed significant improvements in the externalizing behavior score (MD=6.22, 95%CI from 1.59 to 10.86, $P<0.05$) after ω -3 fatty acid supplementation. **Conclusion:** ω -3 fatty acid supplementation can improve symptoms of hyperactivity and social withdrawal/autism in children with ASD, which has minimal side effects and good tolerability. However, further high-quality, multi-center, large-scale randomized controlled trials are needed to confirm the overall clinical efficacy and optimal dosage selection for ω -3 fatty acid supplementation in children with ASD.

[Keywords] ω -3 fatty acids; autism spectrum disorder; children; randomized controlled trials; Meta-analysis

自闭症谱系障碍 (autism spectrum disorder, ASD) 是一组神经发育障碍,其核心症状包括社会和(或)交流障碍,狭隘兴趣与重复刻板行为^[1]。ASD 是一个全球性的流行病,对 ASD 的防治是至关重要的,应受到全世界的广泛关注与重视。由于 ASD 的病因不明,目前尚无特效药。鉴于当前药物治疗的局限性及副作用,一些 ASD 患儿使用补充和替代疗法 (complementary and alternative medicine, CAM) 来治疗症状^[2]。在营养替代疗法中,最受欢迎的是补充 ω -3 脂肪酸,23% 的 ASD 患儿专门使用 ω -3 脂肪酸或鱼油作为补充剂^[3-4]。 ω -3 脂肪酸是一种多不饱和脂肪酸,是细胞膜的关键组成部分之一,主要包括二十二碳六烯酸 (docosahexaenoic acid, DHA) 和二十碳五烯酸 (eicosapentaenoic acid, EPA)^[5]。 ω -3 脂肪酸被用作 ASD 患儿的补充及替代疗法,可能因为其具有抗炎和抗氧化特性,可以改善 ASD 患儿的神经炎症现象^[6],也有可能 ω -3 脂肪酸可以改善线粒体功能障碍、调节 5-羟色胺能系统、多巴胺能系统及谷氨酸能系统有关^[7-10]。不少研究者探讨了 ω -3 脂肪酸治疗儿童 ASD 的临床疗效,仍有争议。本 Meta 分析的目的是搜集有关 ASD 患儿补充 ω -3 脂肪酸与安慰剂对照效果的随机对照试验,并探讨 ω -3 脂肪酸对 ASD 患儿的干预效果,为临床治疗儿童 ASD 提供循证依据。

1 材料和方法

1.1 文献检索

本研究主要检索了 PubMed、EMbase、the Cochrane Library、Web of Science、SinoMed、中国知网、万方、维普等国内外数据库。英文数据库的检索词主要包括“autism spectrum disorder”“disorder, autistic spectrum”“autistic disorder”“ASD”“autism”“fatty acids, omega-3”“omega 3 fatty acid”“fatty acid, omega-3”“n-3 oil”“n-3 fatty acids”“n-3 PUFA”“n-3 polyunsaturated fatty acid”等。中文数据库的检索词包括“自闭症谱系障碍”“孤独症谱系障碍”“自闭症”“孤独症”“ ω -3 脂肪酸”“脂肪酸”等。检索时间为建库至 2021 年 2 月,检索文献不受语言以及国家限制。

1.2 纳入标准及排除标准

1.2.1 纳入标准 (1) 研究对象根据国际疾病分类

(International Classification of Diseases) 第 9 版 (ICD-9) 或第 10 版 (ICD-10)、美国精神病学 (the Diagnostic Statistical Manual of Mental Disorders) 第 4 版 (DSM-4) 或第 5 版 (DSM-5) 诊断为 ASD 的患儿;(2) 研究对象年龄 ≤ 18 岁;(3) 研究类型为随机对照试验,且有可获得的结局测量指标;(4) 干预措施为补充 ω -3 脂肪酸。

1.2.2 排除标准 (1) 动物试验;(2) 患有影响体内 ω -3 脂肪酸水平的遗传代谢性疾病;(3) Meta 分析、综述、致综述信或案例报告等。

1.3 数据提取

由 2 名独立的审查人员通过仔细阅读检索出的文献标题、摘要、关键词甚至全文,筛选符合纳入标准的研究。对于有争议的研究通过讨论或第三位审查人员的评估来解决,以达成最终决定。提取相关信息:(1) 研究的基本信息,包括第一作者、发表年份、国家、研究类型、参与者年龄、样本量等;(2) 具体干预措施及试验时间;(3) 各项研究的结局指标。

1.4 质量评价和风险偏倚评估

2 名独立的审查人员使用 Cochrane 偏倚风险评估工具对纳入研究进行了质量评价和风险偏倚评估。对于有争议的研究通过讨论或第三位审查人员的评估解决,以达成最终决定。

1.5 统计学方法

采用 Cochrane 协作网 RevMan 5.3 软件进行统计分析。同一量表的连续变量分析时采用 95% CI 的均数差 (MD) 为合并统计量,不同量表则采用 95% CI 的标准化均数差 (SMD);二分类变量采用 95% CI 的比值比 (OR) 为合并统计量, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。异质性通过 Q 检验和 I^2 统计进行分析,当 $P>0.1$, $I^2<50\%$ 采用固定效应模型;当 $P<0.1$, $I^2>50\%$, 则采用随机效应模型。

1.6 主要结局指标

社交反应量表 (Social Responsiveness Scale, SRS) 中的总分、社交知觉、社交认知、社交动机、自闭症行为方式、社交沟通,异常行为量表 (Aberrant Behavior Checklist, ABC) 中的多动、易怒、社会退缩/呆滞、不恰当言语、刻板行

为,吉利姆自闭症评定量表(Gilliam Autism Rating Scale, GARS)中的刻板行为、社交沟通。

1.7 次要结局指标

儿童行为评估系统(Behavior Assessment System for Children, BASC)中的外化行为、内化行为、沟通功能、社交技能,临床全球印象改善量表(Clinical Global Impression-Improvement, CGI-I)中的临床医师或者研究者评价和父母评价。

1.8 敏感性分析

采用逐一剔除单个研究的方法来进行敏感性分析,观察合并效应量是否发生方向性变化,异质性是否改变,评估本 Meta 分析的结果是否稳定。

1.9 发表偏倚分析

共纳入 8 项随机对照试验,根据各项研究中量表的不同分别进行亚组分析,根据 Cochrane 手册的建议,如

果使用漏斗图分析发表偏倚,则包含的研究数量不应少于 10 项,否则漏斗图的分析能力下降,故本研究未对发表偏倚进行分析。

2 结果

2.1 文献筛选结果

通过数据库检索获得相关文献 732 篇,通过其他途径获得相关文献 0 篇,因此共检索到 732 篇文献。删除重复文献得到 546 篇,阅读文题和摘要后排除 522 篇,阅读全文复筛 24 篇,排除不符合纳入标准的 15 篇和无法获得原始数据的 1 篇,最终纳入 8 项随机对照试验^[4,7-8,11-16]。其中, Mazahery H 等进行的随机对照试验的研究结果,分别发表于文献^[7-8]。 Parellada M 等^[11]的研究是一项随机交叉试验,以 8 周时间作为试验交叉点,故采用了前 8 周的试验结果来进行分析。纳入研究基本特征见表 1。

表 1 纳入研究基本特征

文献	国家	例数		年龄		研究时间	干预措施		结局指标
		T	C	T	C		T	C	
Voigt R G, 等 2014 ^[4]	美国	24	24	(5.8±1.8)岁	(6.5±2.2)岁	6个月	DHA 200 mg/d	安慰剂	②③
Mazahery H, 等 2019 ^[7-8]	新西兰	23	16	(4.8±1.5)岁	(5.7±1.0)岁	12个月	DHA 722 mg/d	安慰剂	①④
Parellada M, 等 2017 ^[11]	西班牙	33	35	(9.39±3.74)岁	(10.03±3.57)岁	18周	5~11岁:EPA 557.5 mg+DHA 385 mg/d; 12~17岁:EPA 693 mg+DHA 462 mg/d	安慰剂	④⑤
Bent S, 等 2011 ^[12]	美国	13	12	(70.2±22.0)月	(69.8±17.0)月	12周	DHA+EPA 1.3 g/d	安慰剂	①②③④
Mankad D, 等 2015 ^[13]	加拿大	18	19	(3.8±1.0)岁	(3.5±1.1)岁	6个月	初始剂量 EPA+DHA 0.75 g/d, 2 周后 EPA+DHA 1.5 g/d	安慰剂	②③
Bent S, 等 2014 ^[14]	美国	29	28	(88.2±12.3)月	(85.0±13.2)月	6周	ω-3 脂肪酸(DHA+EPA)1.3 g/d	安慰剂	①②④
Amminger G P, 等 2007 ^[15]	澳大利亚	7	5	(10.5±3.2)岁	(12.1±2.7)岁	6周	ω-3 脂肪酸(DHA+EPA)1.5 g/d	安慰剂	①
Doaei S, 等 2021 ^[16]	伊朗	28	26	(8.1±6.7)岁	(8.2±3.6)岁	8周	EPA 180 mg+DHA 120 mg	安慰剂	⑥

注:T-试验组,C-对照组;①ABC,②CGI-I,③BASC,④SRS,⑤临床全球印象严重程度(CGI-S),⑥GARS-2

2.2 纳入研究的质量评价结果

本文采用 Cochrane 偏倚风险评估工具对纳入的试验进行质量评价(图略)。3 项未讲述随机序列的产生^[4,11-12],另外有 5 项研究未表述如何进行分配隐藏^[7-8,11-12,14-15]。所有研究均符合以下要求:(1)制定了纳入标准和排除标准;(2)对研究者和受试者施盲;(3)对研究结局的评价采用盲法;(4)展示了完整的结果数据。

2.3 主要结局指标

2.3.1 多动、易怒、社会退缩/呆滞、不恰当言语 异常行为量表中多动、易怒、社会退缩/呆滞、不恰当言语的基线值与终值评分变化分析见图 1。共纳入 4 项研究^[8,12,14-15]($n=133$),合并统计量采用 MD,因其异质性检验 $P<0.1$, $I^2>50\%$,故采用随机效应模型。与对照组比较,试验组 ASD 患儿的多动症状($MD=-2.60$, 95%CI $-4.92\sim-0.27$, $P<0.05$)、社会退缩/呆滞症状($MD=-2.17$, 95%CI $-3.65\sim-0.69$, $P<0.05$)有所改善,差异有统计学意义。两组患儿在缓解易怒症状($MD=-1.52$, 95%CI $-4.71\sim1.68$, $P>0.05$)、不恰当言语($MD=-0.33$, 95%CI $-1.14\sim0.49$, $P>0.05$)方面比较差异无统计学意义。

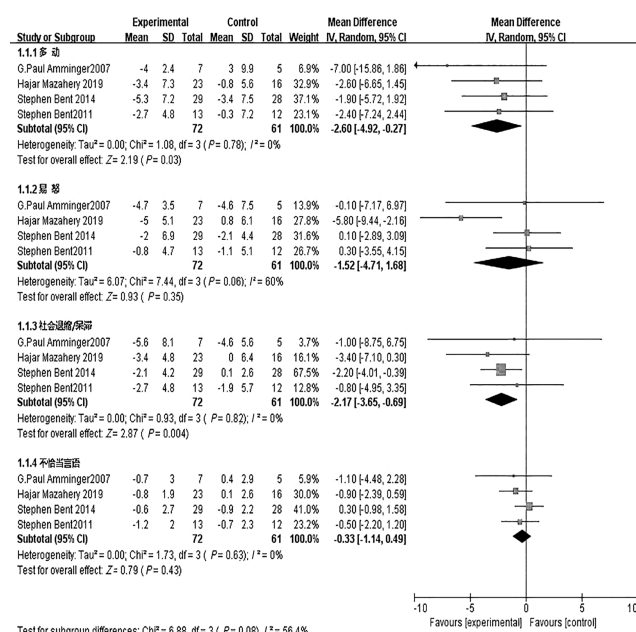


图 1 多动、易怒、社会退缩/呆滞、不恰当言语的 Meta 分析森林图

2.3.2 刻板行为 因异常行为量表和吉利姆自闭症评定量表中均有对刻板行为的评价,故进行统一分析并采用

SMD 为合并效应量。本组分析主要针对刻板行为为基线值与终值评分变化的分析,共纳入 5 项研究^[8,12,14-16] ($n=187$),因异质性检验示 $P>0.1$, $I^2<50\%$,故采用固定效应模型。补充 ω -3 脂肪酸并未改善 ASD 患儿的刻板行为 ($SMD=-0.25$, 95%CI $-0.54\sim 0.04$, $P>0.05$)。见图 2。

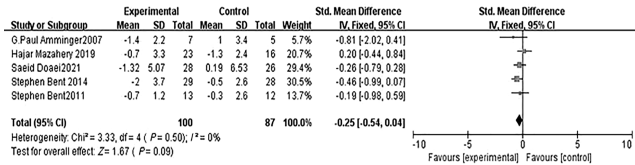


图 2 刻板行为的 Meta 分析森林图

2.3.3 总分、社交知觉、社交认知、社交动机、自闭症行为方式 社交反应量表中总分、社交知觉、社交认知、社交动机、自闭症行为方式等基线值与终值评分变化的分析见图 3。共纳入 4 项随机对照试验^[7,11-12,14] ($n=189$),合并效应量采用 MD,因异质性检验存在 $P<0.1$, $I^2>50\%$,故采用随机效应模型。结果表明,与对照组比较,在社交反应量表中,ASD 患儿补充 ω -3 脂肪酸对其社交知觉 ($MD=-1.34$, 95%CI $-3.30\sim 0.62$, $P>0.05$)、社交认知 ($MD=1.43$, 95%CI $-1.33\sim 4.20$, $P>0.05$)、社交动机 ($MD=-0.08$, 95%CI $-3.81\sim 3.64$, $P>0.05$)、自闭症行为方式 ($MD=0.58$, 95%CI $-4.09\sim 5.26$, $P>0.05$) 等并无明显改善,差异无统计学意义。

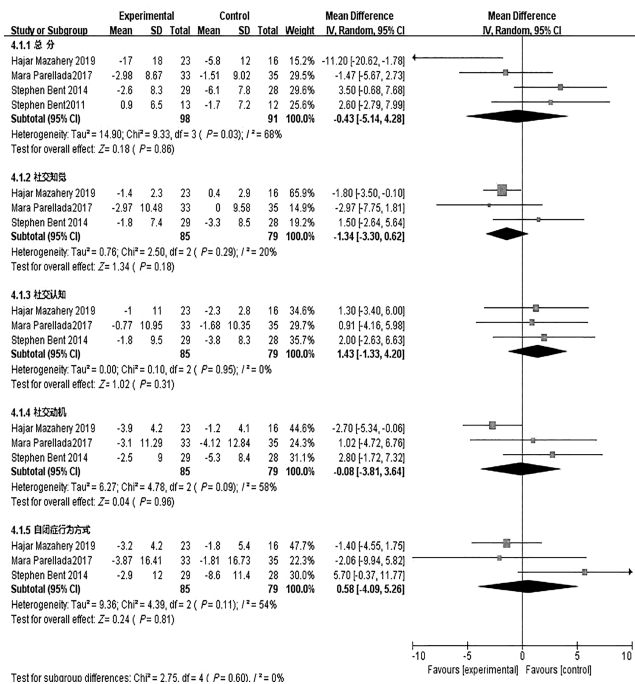


图 3 总分、社交知觉、社交认知、社交动机、自闭症行为方式的 Meta 分析森林图

2.3.4 社交沟通 因社交反应量表和吉利姆自闭症评定量表中均有对社会交际的评价,故进行统一分析并以采用 SMD 为合并效应量,共纳入 4 项随机对照试验^[7,11,14,16] ($n=218$),因异质性检验 $P>0.1$, $I^2<50\%$,采用固定效应模型。该分析表明在社交沟通方面两组患儿比较差异无统计学意义 ($SMD=-0.20$, 95%CI $-0.47\sim 0.07$, $P>0.05$)。见图 4。

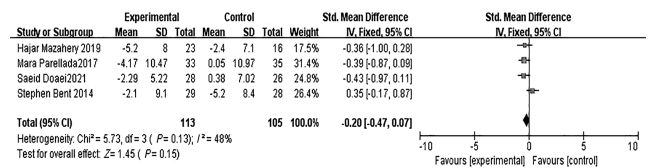


图 4 社交沟通的 Meta 分析森林图

2.4 次要结局指标

2.4.1 外化行为、内化行为、沟通功能、社交技能 儿童行为评价系统量表中外化行为、内化行为、沟通功能、社交技能基线值与终值的评分变化的分析共纳入 3 项随机对照试验^[4,12-13] ($n=81$),合并效应量采用 MD,采用随机效应模型。本组分析显示,对照组的 ASD 患儿试验组外化行为改善更显著,差异有统计学意义 ($MD=6.22$, 95%CI $1.59\sim 10.86$, $P<0.05$)。两组患儿在改善内化行为 ($MD=0.78$, 95%CI $-7.06\sim 8.62$, $P>0.05$)、沟通功能 ($MD=-0.74$, 95%CI $-10.43\sim 8.96$, $P>0.05$)、社交技能 ($MD=3.35$, 95%CI $-0.01\sim 6.71$, $P=0.05$) 方面比较差异无统计学意义。见图 5。

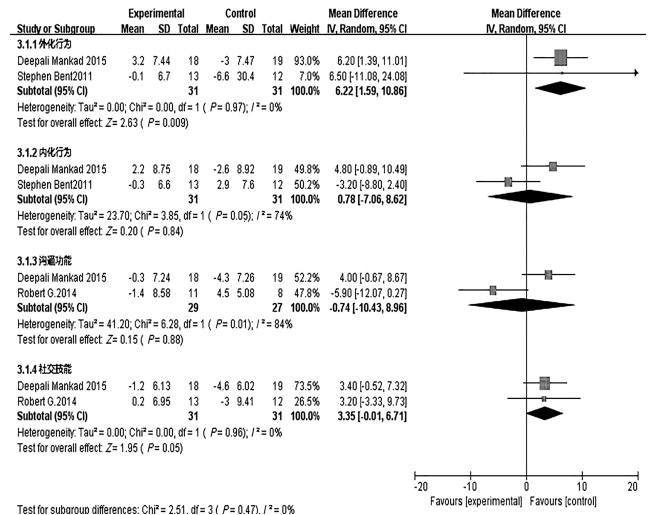


图 5 外化行为、内化行为、功能性交流、社交技能的 Meta 分析森林图

2.4.2 临床医师或研究者评价和父母评价 3 项研究^[4,12,14] 报道了参与者在临床全球印象改善量表评价的变化 ($n=113$),分为临床医师或者研究者评价组和父母评价组两个亚组分析,合并效应量采用 OR,采用随机效应模型。临床医师或者研究者评价组结果 ($OR=0.43$, 95%CI $0.08\sim 2.31$, $P>0.05$) 与父母评价组结果 ($OR=2.10$, 95%CI $0.59\sim 7.51$, $P>0.05$) 比较差异均无统计学意义。该组分析与对照组比较,补充 ω -3 脂肪酸无论在临床医师或者研究者评价组还是在父母评价组均未见明显改善。见图 6。

2.5 敏感性分析

本 Meta 分析采用逐一去除单项研究的方法进行敏感性分析。在多动、呆滞/社会退缩、不恰当的言论、刻板行为的敏感性分析中,逐一剔除纳入的各项试验,发现合并效应量的方向未发生变化,且异质性未明显增加。在易怒的敏感性分析中,剔除 Mazahery H 等^[8] 的试验,则发现异质性降为 0,但合并效应量仍没有统计学意义。

义。在总分及社会动机的敏感性分析中,去除 Mazahery H 等^[7]的研究,异质性明显下降,但合并效应量没有统计学意义,在社交知觉、自闭症行为方式、社交沟通的分析中,剔除 Bent S 等^[14]的研究,异质性降为 0,且有统计学意义;在社交认知的敏感性分析中,无论剔除哪一项研究均未产生明显异质性。综上所述,本 Meta 分析结果较为稳定可靠。

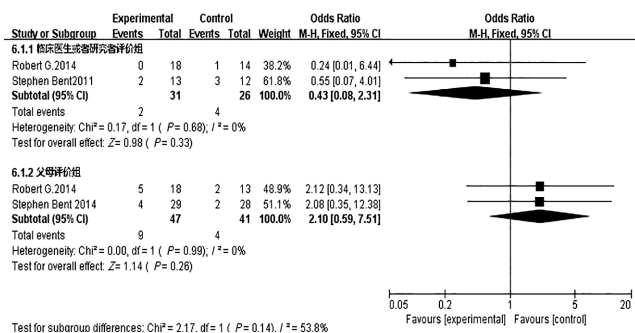


图6 临床医师或者研究者评价组和父母评价组的 Meta 分析森林图

2.6 不良事件

本研究纳入的试验均未报道 ω -3 脂肪酸组出现严重不良事件, ω -3 脂肪酸总体耐受性良好,副作用小。

3 讨论

ASD 是一组神经发育障碍,其发病机制是复杂和多因素的,目前尚无治愈 ASD 的特效药。 ω -3 脂肪酸是 ASD 较为常见的一种补充及替代疗法。Vancassel S 等^[17]于 2001 年进行的研究表明,ASD 患儿血浆内的 DHA 水平显著降低,导致总 ω -3 脂肪酸水平显著降低。Mostafa G A 等^[18]对 100 例 ASD 儿童进行一项的横断面研究表明,ASD 患儿的血浆 DHA、亚麻酸低于对照值的第 5 百分位。Al-Farsi Y M 等^[19]的病例对照研究表明,患有自闭症的儿童饮食中含 DHA 的食物消耗量较低,血清中 DHA 的水平也较对照组低。此外,Mazahery H 等^[20]于 2016 年进行的荟萃分析结果显示,年龄较小的 ASD 儿童的 DHA 和 EPA 水平明显低于正常发育的对照组。既往研究表明,ASD 患儿体内 ω -3 脂肪酸水平低于健康儿童,补充 ω -3 脂肪酸可能改善 ASD 患儿的症状。

本 Meta 分析结果表明,与对照组比较补充 ω -3 脂肪酸可改善 ASD 患儿的多动与社会退缩/呆滞症状。这与 Horvath A 等^[21]2017 年发表的荟萃分析结果不同,该研究表明补充 ω -3 脂肪酸对 ASD 患儿没有影响。而本研究与 Cheng Y S 等^[22]发表的荟萃分析部分结果一致,该研究表明补充 ω -3 脂肪酸除了可以改善 ASD 患儿的多动、呆滞/社会退缩症状,还可以改善刻板行为。

异常行为量表是治疗 ASD 研究中广泛运用的测量方法,包括易怒、呆滞/社交退缩、刻板行为、多动/不顺从和不当言语 5 个领域,其有效性在儿童 ASD 的使用中已得到验证^[23]。本研究在 ABC 的评分变化的分析中共纳入 4 项随机对照试验,分析结果示补充 ω -3 脂肪酸可改善 ASD 患儿的多动与社会退缩/呆滞症状。值得注意的是,30%~50% 的 ASD 患者共患注意缺陷多动障碍 (attention deficit hyperactivity disorder, ADHD),表现出注

意力集中困难、冲动和不同程度的多动症^[24]。多动冲动型 ADHD 主要与多巴胺水平低有关^[25]。亦有研究表明,ASD 患者存在多巴胺能功能障碍,且补充多巴胺调节剂会改善自闭症相关行为^[26-27]。此外,有试验表明大鼠缺乏 ω -3 脂肪酸饮食,多巴胺能神经传递和 5-羟色胺能神经传递是减少的,且对额叶皮质有明显影响,也就是说大鼠额叶皮质下 ω -3 多不饱和脂肪酸状态与多动和冲动行为相关^[28]。因为前额叶皮层在注意力、冲动控制和认知功能中的作用,所以它是 ASD 和 ADHD 生理病理中的一个关键区域^[29]。Chang J P 等^[30]的荟萃分析结果表明,ADHD 患者补充 ω -3 脂肪酸可以改善多动症状。以上研究均支持本研究结果,即补充 ω -3 脂肪酸可以改善 ASD 患儿的多动症状。在 ASD 的药物治疗中,利培酮、阿立哌唑均可改善多动症状,但利培酮的不良反应有嗜睡、头晕、便秘、肥胖、震颤及心动过速等^[31],阿立哌唑有疲劳、锥体外系症状等不良反应^[32]。综上所述, ω -3 脂肪酸可缓解 ASD 患儿的多动症状,与药物治疗相比,无严重不良事件发生,未来如果本研究结果能被更多的试验所验证,则 ASD 患儿补充 ω -3 脂肪酸作为辅助治疗改善多动症状仍值得尝试。

本研究结果还表明,补充 ω -3 脂肪酸可改善 ASD 患儿的社会退缩/呆滞症状。在纳入的随机对照试验中,Bent S 等^[14]2014 年研究结果表明,与对照组比较, ω -3 脂肪酸组 ASD 患儿父母评价的社会退缩/呆滞症状平均值较基线值下降 2.1 分,差异有统计学意义。Mazahery H 等^[8]的研究结果也表明, ω -3 脂肪酸组的社会退缩/呆滞症状平均值较基线值下降 3.4 分,差异有统计学意义。Yui K 等^[33]于 2012 年发表的随机对照试验结果表明,补充 DHA 及花生四烯酸亦可改善 ASD 患儿的社交障碍。 ω -3 脂肪酸在改善 ASD 患儿的社会退缩/呆滞症状上效果较小,但不良反应少,更安全,可作为辅助治疗,值得临床尝试。

在主要结局指标社会反应量表和吉利姆自闭症评定量表的荟萃分析中,与对照组比较,试验组 ASD 患儿的症状并未改善,差异无统计学意义。该分析结果可能与所纳入随机对照的试验时间、 ω -3 脂肪酸剂量选择、试验地区等因素有关。在纳入的随机对照试验中,Mazahery H 等^[7-8]试验时间长达 12 个月,其余试验时间则为 6~12 周。在 ω -3 脂肪酸剂量的选择上,Bent S 等^[12,14]试验 DHA+EPA 剂量为 1.3 g,而 Doaei S 等^[16]试验 DHA+EPA 剂量为 0.3 g。此外 Mazahery H 等^[7-8]、Parellada M 等^[11]、Bent S 等^[12,14]试验均来自于发达国家,而 Doaei S 等^[16]的试验则来自于发展中国家。综上所述,试验时间的长短、 ω -3 脂肪酸剂量的选择、试验国家地区的不同,可能会导致纳入试验结果的差异。

在外化行为、内化行为、功能性交流、社交技能以及临床医师或者研究者评价组和父母评价组的 Meta 分析中,并未发现补充 ω -3 脂肪酸可改善 ASD 患儿的其它相关症状。外化行为的分析结果表明与 ω -3 脂肪酸组比较,对照组参与者的外化行为评分得到改善,但外化行为的分析中仅纳入 2 项随机对照试验 ($n = 62$),样本量

小,结果可能存在偏倚,期待更多研究来验证。

综上所述,本 Meta 分析表明补充 ω -3 脂肪酸可改善 ASD 患儿的多动及社会退缩/呆滞症状,耐受性良好,副作用小,但是对 ASD 患儿的狭隘兴趣、刻板行为等核心症状没有明显改善,所以 ω -3 脂肪酸对 ASD 患儿的整体临床疗效仍需要更多高质量、多中心的随机对照试验进行验证。本研究受试验数量、研究者水平以及其他客观条件的限制,在一定程度上降低了本研究论证的强度。期待进一步的大样本量、多中心、高质量的随机对照试验继续探索 ASD 患儿补充 ω -3 脂肪酸的更多益处,为临床治疗提供循证依据。

参考文献:

- [1] 邹小兵, 邓红珠. 美国精神疾病诊断分类手册第 5 版“孤独症谱系障碍诊断标准”解读[J]. 中国实用儿科杂志, 2013, 28(8): 561-563.
- [2] TRUDEAU M S, MADDEN R F, PARNELL J A, et al. Dietary and supplement-based complementary and alternative medicine use in pediatric autism spectrum disorder [J]. *Nutrients*, 2019, 11(8): 1783.
- [3] BRONDINO N, FUSAR-POLI L, ROCCHETTI M, et al. Complementary and alternative therapies for autism spectrum disorder [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 2015: 258589. doi: 10.1155/2015/258589.
- [4] VOIGT R G, MELLON M W, KATUSIC S K, et al. Dietary docosahexaenoic acid supplementation in children with autism [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2014, 58(6): 715-722.
- [5] CHOLEWSKI M, TOMCZYKOWA M, TOMCZYK M. A comprehensive review of chemistry, sources and bioavailability of omega-3 fatty acids [J]. *Nutrients*, 2018, 10(11): 1662.
- [6] CHANG J P, SU K P. Nutritional neuroscience as mainstream of psychiatry: the evidence-based treatment guidelines for using omega-3 fatty acids as a new treatment for psychiatric disorders in children and adolescents [J]. *Clin Psychopharmacol Neurosci*, 2020, 18(4): 469-483.
- [7] 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 core symptoms of autism spectrum disorder in children [J]. *J Autism Dev Disord*, 2019, 49(5): 1778-1794.
- [8] 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.
- [9] ROSE S, NIYAZOV D M, ROSSIGNOL D A, et al. Clinical and molecular characteristics of mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorder [J]. *Mol Diagn Ther*, 2018, 22(5): 571-593.
- [10] FERREIRA C F, BERNARDI J R, DA SILVA D C, et al. Mitochondrial and oxidative stress aspects in hippocampus of rats submitted to dietary n-3 polyunsaturated fatty acid deficiency after exposure to early stress [J]. *Neurochem Res*, 2015, 40(9): 1870-1881.
- [11] PARELLADA M, LLORENTE C, CALVO R, et al. Randomized trial of omega-3 for autism spectrum disorders: effect on cell membrane composition and behavior [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2017, 27(12): 1319-1330.
- [12] BENT S, BERTOGLIO K, ASHWOOD P, et al. A pilot randomized controlled trial of omega-3 fatty acids for autism spectrum disorder [J]. *J Autism Dev Disord*, 2011, 41(5): 545-554.
- [13] MANKAD D, DUPUIS A, SMILE S, et al. A randomized, placebo controlled trial of omega-3 fatty acids in the treatment of young children with autism [J]. *Mol Autism*, 2015, 6: 18. doi: 10.1186/s13229-015-0010-7.
- [14] BENT S, HENDREN R L, ZANDI T, et al. Internet-based, randomized, controlled trial of omega-3 fatty acids for hyperactivity in autism [J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2014, 53(6): 658-666.
- [15] AMMINGER G P, BERGER G E, SCHÄFER M R, et al. Omega-3 fatty acids supplementation in children with autism: a double-blind randomized, placebo-controlled pilot study [J]. *Biol Psychiatry*, 2007, 61(4): 551-553.
- [16] DOAEI S, BOURBOUR F, TEYMOORI Z, et al. The effect of omega-3 fatty acids supplementation on social and behavioral disorders of children with autism: a randomized clinical trial [J]. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*, 2021, 27(1): 12-18.
- [17] VANCASSEL S, DURAND G, BARTHÉLÉMY C, et al. Plasma fatty acid levels in autistic children [J]. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2001, 65(1): 1-7.
- [18] MOSTAFA G A, AL-AYADHI L Y. Reduced levels of plasma polyunsaturated fatty acids and serum carnitine in autistic children: relation to gastrointestinal manifestations [J]. *Behav Brain Funct*, 2015, 11: 4. doi: 10.1186/s12993-014-0048-2.
- [19] AL-FARSI Y M, WALY M I, DETH R C, et al. Impact of nutrition on serum levels of docosahexaenoic acid among Omani children with autism [J]. *Nutrition*, 2013, 29(9): 1142-1146.
- [20] MAZAHERY H, STONEHOUSE W, DELSHAD M, et al. Relationship between long chain n-3 polyunsaturated fatty acids and autism spectrum disorder: systematic review and Meta-analysis of case-control and randomised controlled trials [J]. *Nutrients*, 2017, 9(2): 155.
- [21] HORVATH A, ŁUKASIK J, SZAJEWSKA H. ω -3 fatty acid supplementation does not affect autism spectrum disorder in children: a systematic review and Meta-analysis [J]. *J Nutr*, 2017, 147(3): 367-376.
- [22] CHENG Y S, TSENG P T, CHEN Y W, et al. Supplementation of omega 3 fatty acids may improve hyperactivity, lethargy, and stereotypy in children with autism spectrum disorders: a Meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2017, 13: 2531-2543. doi: 10.2147/NDT.S147305.
- [23] KAAT A J, LECAVALIER L, AMAN M G. Validity of the aberrant behavior checklist in children with autism spectrum disorder [J]. *J Autism Dev Disord*, 2014, 44(5): 1103-1116.
- [24] SHARMA S R, GONDA X, TARAZI F I. Autism spectrum disorder: classification, diagnosis and therapy [J]. *Pharmacol Ther*, 2018, 190(5): 91-104.
- [25] MORGESE M G, TRABACE L. Maternal malnutrition in the etiopathogenesis of psychiatric diseases: role of polyunsaturated fatty acids [J]. *Brain Sci*, 2016, 6(3): 24.
- [26] PAVĀL D. A dopamine hypothesis of autism spectrum disorder [J]. *Dev Neurosci*, 2017, 39(5): 355-360.
- [27] PAVĀL D, MICLUTIA I V. The dopamine hypothesis of autism spectrum disorder revisited: current status and future prospects [J].

- Dev Neurosci, 2021, 43(2): 73-83.
- [28] BOS D J, ORANJE B, VEERHOEK E S, et al. Reduced symptoms of inattention after dietary omega-3 fatty acid supplementation in boys with and without attention deficit/hyperactivity disorder [J]. Neuropsychopharmacology, 2015, 40(10): 2298-2306.
- [29] MARTINS B P, BANDARRA N M, FIGUEIREDO-BRAGA M. The role of marine omega-3 in human neurodevelopment, including autism spectrum disorders and attention-deficit/hyperactivity disorder--a review [J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2020, 60(9): 1431-1446.
- [30] CHANG J P, SU K P, MONDELLI V, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in youths with attention deficit hyperactivity disorder: a systematic review and Meta-analysis of clinical trials and biological studies [J]. Neuropsychopharmacology, 2018, 43(3): 534-545.
- [31] 车月苹, 丁利, 阮雯聪, 等. 孤独症谱系障碍的共患病与药物治疗[J]. 中国实用儿科杂志, 2019, 34(8): 648-652.
- [32] BARTRAM L A, LOZANO J, COURRY D L. Aripiprazole for treating irritability associated with autism spectrum disorders [J]. Expert Opin Pharmacother, 2019, 20(12): 1421-1427.
- [33] YUI K, KOSHIBA M, NAKAMURA S, et al. Effects of large doses of arachidonic acid added to docosahexaenoic acid on social impairment in individuals with autism spectrum disorders: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial [J]. J Clin Psychopharmacol, 2012, 32(2): 200-206.
- (编辑:杨丹)
(收稿日期:2022-03-01 修回日期:2022-06-22)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.010.010

· 论 著 ·

新生儿川崎病 1 例并文献复习

冯蕾¹, 贺雨², 宋超¹ (1. 浙江大学医学院附属儿童医院, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 杭州 310052; 2. 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, 儿科学重庆市重点实验室, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地, 重庆 400014)

[摘要]目的:探讨新生儿川崎病的临床特点、诊断及治疗。方法:回顾性分析浙江大学医学院附属儿童医院新生儿科收治的 1 例新生儿川崎病患儿的临床表现、实验室检查、治疗经过,并进行文献复习。结果:患儿,女,29 d,因发热 3 d 于 2017 年 6 月 8 日入院。查体:双肺呼吸音粗,可及痰鸣音,四肢肢端凉,双下肢可见花斑。辅助检查:白细胞计数 $5.27 \times 10^9/L$,中性粒细胞百分比 75.8%,血红蛋白 100 g/L,血小板 $112 \times 10^9/L$,超敏 C 反应蛋白 60 mg/L,胸部 X 线片提示肺炎征象。入院后予以抗感染治疗,患儿体温仍高,颜面部出现红色皮疹,伴结膜充血,指趾端硬肿,患儿发热不退,予以丙种球蛋白静脉滴注,阿司匹林口服对症治疗,患儿病情好转,2 次心脏彩超未提示冠状动脉损害,病情好转出院。结论:新生儿川崎病临床表现常不典型,需早期识别,早期治疗。

[关键词]新生儿;川崎病;临床表现;冠状动脉损伤;丙种球蛋白

[中图分类号]R722.1

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2023)10-0034-04

A Case of Neonatal Kawasaki Disease and Literature Review

Feng Lei¹, He Yu², Song Chao¹ (1. Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, National Clinical Research Center for Child Health, Hangzhou 310052, China; 2. Children's Hospital of Chongqing Medical University, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing 400014, China)

[Abstract]Objective: To explore the clinical characteristics, diagnosis and treatment of Kawasaki disease in neonates. Methods: Retrospective analysis was conducted on a case of neonatal Kawasaki disease admitted into the department of neonatology of Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine. The clinical manifestations, laboratory examinations, treatment course and relevant literature were reviewed. Results: The child, female, 29 d, was admitted into the hospital on Jun. 8, 2017 for 3 d of fever. Physical examination revealed coarse breath sounds in both lungs, audible rales, cool extremities, and rash on the lower limbs. Auxiliary examinations showed white blood cell count of $5.27 \times 10^9/L$, neutrophil percentage of 75.8%, hemoglobin of 100 g/L, platelet of $112 \times 10^9/L$, highly sensitive C-reactive protein of 60 mg/L, and chest X-ray suggested pneumonia. The child received anti-infective therapy upon admission, yet the fever persisted. A red rash appeared on the face, accompanied by conjunctival congestion and swelling of the fingers and toes. Intravenous immunoglobulin and symptomatic treatment with oral aspirin were administered, leading to improvement in the disease condition. Two consecutive cardiac ultrasounds did not reveal coronary artery injury, and the child was discharged with

作者简介:冯蕾(1990.04-),女,硕士,住院医师,主要从事新生儿疾病研究,E-mail: 6517011@zju.edu.cn。

通信作者:宋超(1987.06-),男,博士,主治医师,主要从事儿童发育行为问题研究,E-mail: songchao1987@zju.edu.cn。