

维生素 D 治疗孤独症谱系障碍患儿疗效及安全性的 Meta 分析

程爽 熊振芳 蔡艺 陈涵彬 惠靖瑞 张柳依

(湖北中医药大学护理学院 武汉 430065)

摘要 **目的:**系统评价维生素 D 治疗儿童孤独症谱系障碍(ASD)的效果,以期为临床 ASD 的治疗提供参考。**方法:**计算机检索 PubMed、the Cochrane Library、Web of Science、Embase、CNKI、VIP、SinoMed 及 WanFang Data 数据库,搜索维生素 D 治疗 ASD 的随机及非随机对照试验,检索时限为建库至 2021 年 11 月 5 日,由 2 位研究者独立筛选文献、提取资料并评价纳入研究的偏倚风险后,采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。**结果:**共纳入 10 项研究,共 997 例患儿。Meta 分析结果显示,与干预前相比,使用维生素 D 可明显降低儿童孤独症评定量表(CARS)总分[$MD = -5.19, 95\% CI (-7.14, -3.23), P < 0.01$],降低 ABC 量表各能区得分:感觉能区[$MD = -3.85, 95\% CI (-6.18, -1.52), P < 0.01$]、交往能区[$MD = -3.12, 95\% CI (-4.11, -2.12), P < 0.01$]、躯体运动能区[$MD = -5.59, 95\% CI (-7.21, -3.97), P < 0.01$]、语言能区[$MD = -2.15, 95\% CI (-3.90, -0.39), P < 0.05$]、生活自理能区[$MD = -3.46, 95\% CI (-4.27, -2.64), P < 0.01$],降低 SRS 总分[$MD = -3.75, 95\% CI (-5.22, -2.28), P < 0.01$],降低 ATEC 总分[$MD = -17.19, 95\% CI (-31.71, -2.68), P = 0.02$]。**结论:**维生素 D 治疗可改善 ASD 患儿的核心症状,但受纳入研究数量和质量的限制,上述结论仍需开展更多高质量的研究予以验证。

关键词 维生素 D;孤独症谱系障碍;疗效;安全性;Meta 分析

中图分类号:R977.2⁺4 文献标识码:A 文章编号:1005-0698(2021)12-0801-06

DOI:10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2021.12.003

Meta-analysis on the Efficacy and Safety of Vitamin D Therapy on Children with Autism Spectrum Disorder

Cheng Shuang, Xiong Zhenfang, Cai Yi, Chen Hanbin, Hui Jingrui, Zhang Liuyi

Nursing College of Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430065, China

ABSTRACT **Objective:** To systematically evaluate the efficacy of vitamin D in the treatment of autism spectrum disorder (ASD) in children, in order to provide reference for clinical treatment of ASD. **Methods:** PubMed, the Cochrane Library, Web of Science, Embase, CNKI, VIP, SinoMed and WanFang Data databases were searched to collect the randomized and non-randomized controlled trials of vitamin D in the treatment of ASD from inception to November 5, 2021. Two reviewers independently screened literature, extracted data, and assessed the risk of bias of included studies. Then Meta-analysis was conducted by RevMan 5.3 software. **Results:** A total of 10 articles with a total of 997 children were included. The results of Meta-analysis showed that the total score of CARS in vitamin D group was lower than before ($MD = -5.19, 95\% CI -7.14$ to $-3.23, P < 0.01$). The scores of each functional area of ABC scale decreased: irritability area ($MD = -3.85, 95\% CI -6.18$ to $-1.52, P < 0.01$), lethargy area ($MD = -3.12, 95\% CI -4.11$ to $-2.12, P < 0.01$), hyperactivity area ($MD = -5.59, 95\% CI -7.21$ to $-3.97, P < 0.01$), inappropriate area ($MD = -2.15, 95\% CI -3.90$ to $-0.39, P < 0.05$), stereotype area ($MD = -3.46, 95\% CI -4.27$ to $-2.64, P < 0.01$); The total score of SRS decreased ($MD = -3.75, 95\% CI -5.22$ to $-2.28, P < 0.01$); The total score of ATEC decreased ($MD = -17.19, 95\% CI -31.71$ to $-2.68, P = 0.02$). **Conclusion:** Vitamin D therapy can improve the core symptoms of children with ASD. Due to limited quality and quantity of the included studies, more high-quality studies are required to verify above conclusions.

KEY WORDS Vitamin D; Autism spectrum disorder; Efficacy; Safety; Meta analysis

孤独症谱系障碍 (autism spectrum disorder, ASD) 是一种神经发育障碍性疾病,该病起病于婴儿时期,其主要临床表现为社会交往障碍、兴趣狭窄、重复刻板行为等^[1]。据 2020 年美国疾病控制中

心 (centers for disease control and prevention, CDC) 数据显示,每 54 名儿童中就有 1 名患 ASD,发病率接近 2%^[2]。刘贤等^[3]通过 Meta 分析发现,中国儿童 ASD 患病率为 2.65%,且呈逐年上升的趋势。目前

基金项目:2017~2018 年度湖北省卫生计生委面上项目(编号:2017M165)

通信作者:熊振芳 Tel:13871505161 E-mail:825286722@qq.com

ASD 的发病机制尚未完全阐明,多认为是环境与遗传因素共同作用的结果,尚无特效治疗方式^[2]。该病远期预后较差,致残率高,给家庭、社会带来沉重负担^[4]。早发现、早诊断、早干预是改善 ASD 症状的关键。维生素 D 作为一种神经类固醇激素,在维持脑内稳态、神经发育以及基因调控中起着重要作用^[5]。有研究发现,ASD 患儿体内维生素 D 水平显著低于健康儿童,维生素 D 水平低下是发生 ASD 的一个危险因素^[6,7]。但也有研究显示维生素 D 水平与 ASD 没有明显关联^[8]。目前对于维生素 D 改善 ASD 患儿临床症状的研究也存在争议,如 Kerley 等^[9]研究发现维生素 D 治疗不能改善 ASD 患儿的核心理念。因此,本研究收集国内外维生素 D 治疗 ASD 患儿的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT) 和非随机对照试验(non-randomized controlled trial, NRCT),对其干预效果进行 Meta 分析,明确维生素 D 对 ASD 的治疗效果,为 ASD 患儿早期干预提供依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 包括 RCT 和 NRCT, NRCT 包括自身前后对照的单臂研究和有对照组的双臂研究。

1.1.2 研究对象 被明确诊断为 ASD 的患儿,诊断标准依据美国精神病学学会《精神疾病诊断与统计手册》(DSM-5) 或世界卫生组织的《国际疾病分类-第 10 版》(ICD-10)。

1.1.3 干预措施 维生素 D 组采用维生素 D 治疗,剂量、时间不限。

1.1.4 结局指标 主要结局指标为儿童孤独症评定量表(childhood autism rating scale, CARS) 评分,次要结局指标为儿童孤独症行为量表(autism behavior checklist, ABC) 评分、社交反应量表(social responsiveness scale, SRS) 评分、孤独症治疗评估量表(autism treatment evaluation checklist, ATEC) 评分、药品不良反应发生率等。

1.1.5 排除标准 研究涉及以下任一项即可排除:①综述、个案研究、动物研究、研究方案等;②无法获取全文或得到有效数据的文献;③研究对象合并其他疾病,如多动症等;④研究对象同时服用其他药物;⑤重复发表的文献;⑥非中文、英文文献。

1.2 文献检索策略

计算机检索 PubMed、the Cochrane Library、Web of Science、Embase、CNKI、VIP、SinoMed 及 WanFang

Data 数据库,搜集关于维生素 D 治疗 ASD 的相关研究,检索时限为建库至 2021 年 11 月 5 日。同时辅以手动检索,通过已有文献追溯参考文献或相关引文作为补充。检索采用主题词+自由词的方式进行,中文检索词为:“孤独症/自闭症/孤独性障碍/孤独症谱系障碍”“维生素 D/25-羟基维生素 D”;英文检索词为:“autism/autistic disorder/autism spectrum disorder/ASD”“vitamin D/25-hydroxy vitamin D”。以 PubMed 为例,检索式如下。

#1 autism spectrum disorder [Mesh]

#2 autism OR autistic disorder OR ASD

#3 #1 OR #2

#4 vitamin D [Mesh]

#5 25-hydroxy vitamin D

#6 #4 OR #5

#7 #3 AND #6

1.3 文献筛选与资料提取

由两名研究者独立筛选文献,并进行资料提取和交叉核对,对于有争议的文献可进行协商或与第 3 名研究者讨论达成共识。纳入文献提取内容包括:第一作者、发表时间、国家、研究类型、样本特征(年龄、样本量等)、干预方式、所关注的结局指标和结果测量数据等。

1.4 纳入研究的偏倚风险评价

RCT 采用 Cochrane 手册 5.1.0 推荐的 RCT 偏倚风险评估工具^[10] 进行偏倚风险评价,该工具包含随机、分配隐藏、盲法、数据完整性、选择性报告结局和其他偏倚来源。评价结果为低偏倚风险、高偏倚风险以及偏倚风险不清楚。NRCT 采用非随机对照试验方法学评价指标(methodological index for non-randomized studies, MINORS)^[11] 进行偏倚风险评价。该指标共 12 个条目,3 级计分标准,0~12 分为低质量,13~18 分为中等质量,19~24 分为高质量。由两名研究人员独立完成,如有分歧,由第 3 名研究者进行评价。

1.5 统计分析

采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。计量资料采用均数差(MD) 为效应分析统计量,各效应量均提供其 95% 置信区间(CI)。纳入研究结果间的异质性采用 Cochrane's Q 检验进行分析,同时结合 I^2 定量判断异质性的程度,若 $P>0.1$ 且 $I^2 \leq 50\%$ 时,认为各研究结果间的统计学异质性可以接受,采用固定效应模型进行 Meta 分析;反之,则认为各研究结果间的统计学异质性较大,在排除明显临床异质

性的影响后,采用随机效应模型进行 Meta 分析。P <0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果

初检共获得文献 1 141 篇,剔除重复文献,根据纳排标准逐步筛选后,最终纳入 Meta 分析的文献共 10 篇^[12~21],包括 RCT 6 篇, NRCT 4 篇。文献筛选流程及结果见图 1。

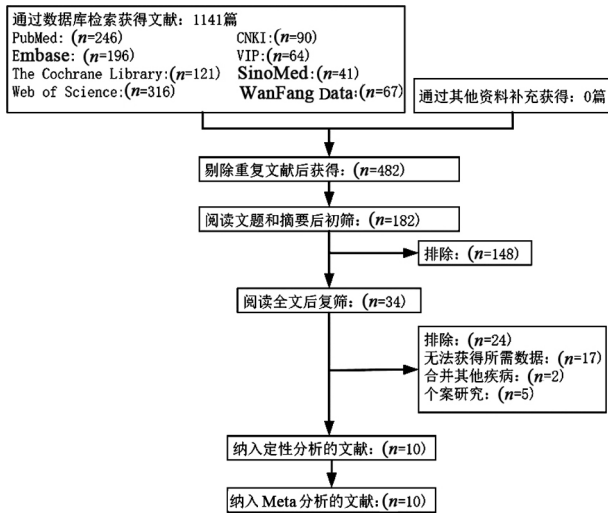


图 1 文献筛选流程及结果

2.2 纳入研究的基本特征

在纳入的 10 篇文献中,采用多种结局指标评价维生素 D 治疗 ASD 疗效,其中采用 CARS 有 7 篇,采用 ABC 7 篇,采用 ATEC 3 篇,采用 SRS 2 篇。纳入研究的基本特征见表 1。

2.3 纳入研究的偏倚风险评价结果

在纳入的 6 项 RCT 中,其中 5 项^[12,13,15~17]运用计算机随机或随机数字发生器进行分配并采用了分配隐藏以及盲法,1 项^[14]未说明随机方式;6 项均无不完整报告以及选择性发表偏倚。在纳入的 4 项 NRCT 中,2 项研究^[18,19]质量评分 14 分,质量中等;2 项研究^[20,21]质量评分 22 分,质量较高。具体见表 2、表 3。

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 CARS 总分 共纳入 7 项研究^[12,14,17~21]。随机效应模型 Meta 分析结果显示,与干预前相比,使用维生素 D 治疗 ASD 患儿的 CARS 总分明显降低 $[MD = -5.19, 95\% CI (-7.14, -3.23), P < 0.01]$ 。见图 2。

2.4.2 ABC 评分 7 项研究^[12,13,16~19,21]采用 ABC 评价维生素 D 的治疗效果,该量表分为 5 个能区,分别是感觉、交往、躯体运动、语言和生活自理。以

表 1 纳入研究的基本特征

纳入研究	国家	研究类型	样本含量 (T/C)	T 平均年龄 (岁)	C 平均年龄 (岁)	干预时间	干预措施		结局指标
							T	C	
Saad 2018 ^[12]	埃及	RCT	55/54	5.3±1.9	5.6±2.7	4 个月	维生素 D ₃ 300 IU · (kg · d) ⁻¹ , 不超过 5000 IU · d ⁻¹	安慰剂	①②③④⑤
Mazahery 2018 ^[13]	新西兰	RCT	19/16	5.3±1.5	5.7±1.0	12 个月	维生素 D ₃ 2000 IU · d ⁻¹	安慰剂	②
Hanan 2014 ^[14]	埃及	RCT	10/11	2.7±1.9	5.8±2.9	6 个月	维生素 D ₃ 2000 IU · d ⁻¹	常规干预	①④⑤
Mazahery 2019 ^[15]	新西兰	RCT	19/16	5.2±1.5	5.5±1.3	12 个月	维生素 D ₃ 2000 IU · d ⁻¹	安慰剂	③⑤
黄静 2020 ^[16]	中国	RCT	135/135	3.26±0.85	3.58±0.63	3 个月	维生素 D ₃ 15 万 IU/次/月 + ESDM; 阿法骨化醇 800 IU/次/d	ESDM 法	②④⑤
Javadfar 2020 ^[17]	伊朗	RCT	22/21	8.88±2.45	8.95±3.31	15 周	维生素 D ₃ 300 IU · (kg · d) ⁻¹ , 不超过 6000 IU · d ⁻¹	安慰剂	①②④⑤
段小燕 2015 ^[18]	中国	非 RCT (单臂)	36/N	3.69±1.67	5.12±1.15	3 个月	维生素 D ₃ 15 万 IU im, 1 月 1 次, 800 IU · d ⁻¹ po	N	①②
Saad 2016 ^[19]	埃及	非 RCT (单臂)	83/N	5.09±1.42	4.88±1.30	3 个月	维生素 D ₃ 300 IU · (kg · d) ⁻¹ , 不超过 5000 IU · d ⁻¹	N	①②⑤
韩淑兰 2020 ^[20]	中国	非 RCT (双臂)	150/150	1.6±0.8	1.7±0.6	3 个月	维生素 D ₃ 15 万 IU, 1 月 1 次, 800 IU · d ⁻¹ po + ESDM	ESDM 法	①②
冯俊燕 2019 ^[21]	中国	非 RCT (双臂)	35/30	(28.0±1.6) 月	(29.0±0.9) 月	3 个月	阿法骨化醇 400 IU, qd, 维生素 D ₃ 15 万 IU, 1 月 1 次 + ESDM	常规干预	①②

注: N; 无对照病例; T; 维生素 D 组; C; 常规疗法或安慰剂组; ESDM; 早期介入丹佛模式。结局指标: ①儿童孤独症评定量表 (CARS) 评分; ②儿童孤独症行为量表 (ABC) 评分; ③社交反应量表 (SRS) 评分; ④孤独症治疗评估量表 (ATEC) 评分; ⑤药品不良反应发生情况。

表 2 RCT 的偏倚风险评价结果

纳入研究	随机方法	分配隐藏	盲法	结果数据的完整性	选择性报告研究结果	其他偏倚来源
Saad 2018 ^[12]	随机数字发生器	编码容器	双盲	完整	否	不清楚
Mazahery 2018 ^[13]	计算机随机	中心控制	双盲	完整	否	不清楚
Hanan 2014 ^[14]	不清楚	不清楚	不清楚	完整	否	不清楚
Mazahery 2019 ^[15]	计算机随机	中心控制	双盲	完整	否	不清楚
黄静 2020 ^[16]	随机数字表	不清楚	不清楚	完整	否	不清楚
Javadfar 2020 ^[17]	计算机随机	编码容器	双盲	完整	否	不清楚

表 3 NRCT 的偏倚风险评价结果

纳入研究	明确给出研究目的	纳入患者的连贯性	预期数据的收集	终点指标能恰当的反映研究目的	重点指标的客观性	随访时间是否充足	失访率低于 5%	是否估算了样本量	对照组的选择不恰当	对照组是否同步	组间基线是否可比	统计分析是否恰当	评分
段小燕 2015 ^[18]	2	2	2	2	2	2	2	0	-	-	-	-	14
Saad 2016 ^[19]	2	2	2	2	2	2	2	0	-	-	-	-	14
韩淑兰 2020 ^[20]	2	2	2	2	2	2	2	0	2	2	2	2	22
冯俊燕 2019 ^[21]	2	2	2	2	2	2	2	0	2	2	2	2	22

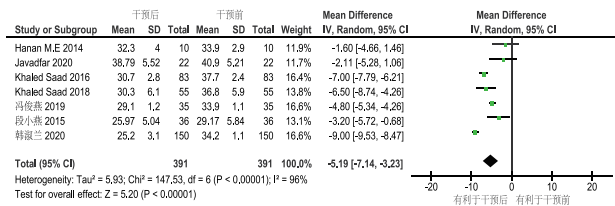


图 2 维生素 D 组干预前后 CARS 总分比较的 Meta 分析

感觉维度为例,随机效应模型 Meta 分析结果显示,与干预前相比,使用维生素 D 可明显降低感觉能区 [MD = -3.85, 95% CI (-6.18, -1.52), P < 0.01], 见图 3。使用维生素 D 可明显降低交往能区 [MD = -3.12, 95% CI (-4.11, -2.12), P < 0.01]、躯体运动能区 [MD = -5.59, 95% CI (-7.21, -3.97), P < 0.01]、语言能区 [MD = -2.15, 95% CI (-3.90, -0.39), P < 0.05]、生活自理能区 [MD = -3.46, 95% CI (-4.27, -2.64), P < 0.01], 见表 4。

2.4.3 SRS 总分 共纳入 2 项研究^[12,15], 固定效应模型 Meta 分析结果显示,与干预前相比,使用维生素 D 可明显降低 SRS 总分 [MD = -3.75, 95% CI (-5.22, -2.28), P < 0.01]。见图 4。

2.4.4 ATEC 总分 4 项研究^[12,14,16,17] 采用 ATEC 评价维生素 D 的治疗效果,黄静等^[16] 的结果数据无

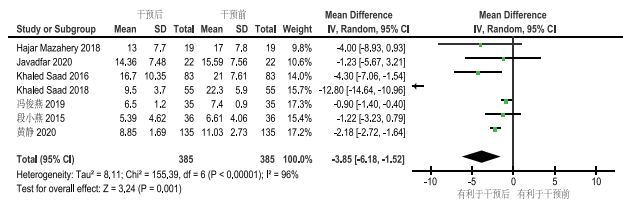


图 3 维生素 D 组干预前后 ABC 感觉能区评分比较的 Meta 分析

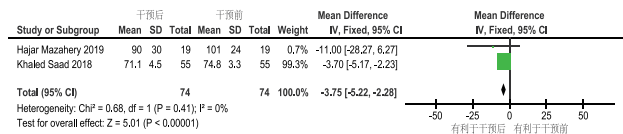


图 4 维生素 D 组干预前后 SRS 总分比较的 Meta 分析

ATEC 总分,因此排除。共纳入 3 项^[12,14,17] 研究,固定效应模型 Meta 分析结果显示,与干预前相比,维生素 D 可明显降低 ATEC 总分 [MD = -17.19, 95% CI (-31.71, -2.68), P = 0.02]。见图 5。

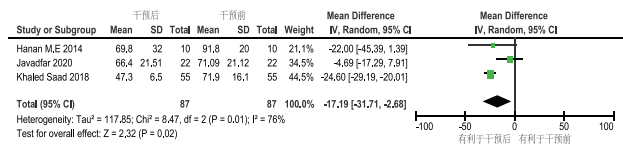


图 5 维生素 D 组干预前后 ATEC 总分比较的 Meta 分析

表 4 ABC 各维度评分的 Meta 分析

项目	文献数	异质性检验		模型	Meta 分析结果	
		I ² (%)	P		MD (95% CI)	P
感觉	7	96	<0.01	随机	-3.85 (-6.18, -1.52)	<0.01
交往	7	57	0.04	随机	-3.12 (-4.11, -2.12)	<0.01
躯体运动	7	82	<0.01	随机	-5.59 (-7.21, -3.97)	<0.01
语言	7	94	<0.01	随机	-2.15 (-3.90, -0.39)	0.02
生活自理	7	66	<0.01	随机	-3.46 (-4.27, -2.64)	<0.01

2.5 安全性

纳入的10项研究中,黄静等^[16]报道未发现维生素D导致中毒现象,ASD患儿耐受性良好,安全性高。Javadfar等^[17]报道未发生药品不良事件的记录。Saad等^[12]报道5例(8.3%)患儿使用维生素D后出现轻微、短暂不良反应,如皮疹、瘙痒和腹泻。Saad等^[19]报道了维生素D致皮疹、瘙痒和腹泻等不良反应,但所有患儿均继续接受治疗。Mazahery等^[15]报道了维生素D致过敏反应,如皮疹、面部丘疹、红耳等。Hanan等^[14]报道维生素D组2例患儿多动及睡眠减少,1例患儿腹泻。其他4篇文章均未提及治疗及随访过程中维生素D治疗ASD的相关不良反应。

3 讨论

本研究共纳入了6项RCT和4项NRCT研究,共包含997例患儿。Meta分析结果显示,与干预前相比,维生素D治疗ASD患儿能够改善ASD的核心症状,差异有统计学意义。董涵宇等^[22]研究发现,ASD患儿体内维生素D水平与ABC总分、CARS总分、SRS行为能区等存在明显负相关关系,表明体内维生素D水平越低,其核心症状越严重。并且目前对于ASD的核心症状还没有公认有效的药物治疗方法^[12],因此积极寻找能够有效缓解ASD患儿核心症状的药物显得尤为重要。本研究结果显示维生素D治疗能够改善患儿的核心症状,在安全性上,结果提示维生素D有皮肤过敏反应、腹泻等轻微不良反应,尚未发现严重药品不良反应,安全性较好。

维生素D在体内的活化形式是为1,25(OH)₂D₃,是一种神经内固醇激素。在细胞分化、轴突生长、神经营养因子表达、钙信号传导等中发挥作用^[23]。研究发现,ASD儿童血清中单核细胞趋化因子-1(MCP-1)和肿瘤坏死因子-α(TNF-α)显著增高^[24]。而维生素D能够降低炎性细胞因子水平,从而减少炎症反应,保护脑组织^[25]。另外,维生素D可促进DNA修复和防止氧化应激,因ASD患儿甲基化功能下降、氧化应激水平高,而研究发现维生素D可增加脑内抗氧化剂谷胱甘肽(GSH)水平,从而具有增强抗氧化水平和促进DNA修复的作用^[26]。目前在ASD患儿体内发现多种自身抗体,如抗GAD65抗体、抗MAG抗体等,且抗体水平与ASD严重程度成正相关^[27]。除此之外,研究表明维生素D受体(vitamin D receptor, VDR)基因多态性与ASD

发病密切相关,一项Meta分析研究显示TaqI和ApaI基因多态性增加了ASD的患病风险^[28]。因此补充维生素D在ASD的预防及康复中可取得较好效果。

本研究纳入了维生素D治疗ASD患儿的RCT及NRCT研究,进行分析发现维生素D可以改善患儿的核心症状。但Li等^[29]对维生素D治疗ASD患儿RCT研究进行Meta分析发现,维生素D对ASD患儿核心症状及其他伴随表现没有影响。可能的原因是Li等^[29]仅纳入了3篇文章,且均为RCT,本研究纳入了RCT及NRCT研究,纳入文献数量较多。但未来仍需要大量更高质量的研究证实维生素D治疗ASD的效果。

本研究的局限性在于:①进行Meta分析结局指标不全面,有些结局指标如“文兰德适应行为量表(VABS)”仅有一项研究^[14]进行了报道,无法进行Meta分析;另外,SRS总分纳入文献数量较少,可能导致存在一定偏倚;②纳入文献虽均为维生素D治疗,但存在合并其他治疗方式、维生素D剂量、治疗时间不尽相同的问题,在一定程度上影响结果的可靠性;③虽纳入了国内外公开发表的相关文献,但语种限定为中英文,其他语种文章未纳入分析;④以上研究均未说明维生素D治疗的长期效应。针对以上不足,未来需要开展更多、更为严谨的临床对照试验。

参 考 文 献

- 1 马晨欢,王瑜. 孤独症谱系障碍儿童的早期干预方法研究进展[J]. 中国儿童保健杂志,2020,28(1):57-60
- 2 Maenner MJ, Shaw KA, Baio J, et al. Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years-autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2016 [J]. MMWR Surveill Summ, 2020, 69(4):1-12
- 3 刘贤,林穗方,陈文雄,等. 中国儿童孤独症谱系障碍患病率Meta分析[J]. 中国儿童保健杂志,2018,26(4):402-406
- 4 郝伟. 精神病学[M]. 北京:人民卫生出版社,2005:186-187
- 5 Alzghoul L. Role of vitamin D in autism spectrum disorder [J]. Curr Pharm Des, 2019, 25(41):4357-4367
- 6 Wang T, Shan L, Du L, et al. Serum concentration of 25-hydroxy vitamin D in autism spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis [J]. Eur Child Adolesc Psychiatry, 2016, 25(4):341-350.
- 7 Arastoo AA, Khojastehkia H, Rahimi Z, et al. Evaluation of serum 25-hydroxy vitamin D levels in children with autism spectrum disorder [J]. Ital J Pediatr, 2018, 44(1):150

(下转第826页)

[J]. Intern Med J, 2006, 36(11): 754-755

16 Ruscini JM, Page RL 2nd, Scott J. Hydrochlorothiazide-induced angioedema in a patient allergic to sulfonamide antibiotics: Evidence from a case report and a review of the literature[J]. Am J Geriatr Pharmacother, 2006, 4(4): 325-329

17 陆靖, 张平, 史铁英, 等. 1 例呋塞米引起固定性药疹病人的护理[J]. 护理实践与研究, 2013, 10(16): 156-157

18 王志刚. 呋塞米药物过敏 1 例[J]. 军医进修学院学报, 2008, 29(1): 72-72

19 吕怡芳. 磺胺类药物的药理与临床应用[J]. 吉林医药, 1974(4): 49-60

20 何世超, Jeyakkumar P, Avula SR, 等. 磺胺类药物化学研究新进展[J]. 中国科学: 化学, 2016, 9(9): 823-847

21 Knowles S, Shapiro L, Shear NH. Should celecoxib be contraindicated in patients who are allergic to sulfonamides? [J]. Drug Saf, 2002, 25(4): 299-300

22 Wulf NR, Matuszewski KA. Sulfonamide cross-reactivity: Is

there evidence to support broad cross-allergenicity? [J]. Am J Health Syst Pharm, 2013, 70(17): 1483-1494

23 Verdel BM, Souverein PC, Egberts AC, et al. Difference in risks of allergic reaction to sulfonamide drugs based on chemical structure[J]. Ann Pharmacother, 2006, 40(6): 1040-1046

24 严磊, 寿军, 周权, 等. 交叉过敏的临床药学干预[J]. 中国现代应用药学, 2012, 29(11): 1050-1054

25 Khan DA, Knowles SR, Shear NH. Sulfonamide Hypersensitivity: Fact and Fiction[J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2019, 7(7): 2116-2123

26 吴凯珊, 伍俊妍, 郑志华, 等. 超说明书用药的处方审核基本要素与方法[J]. 医药导报, 2020, 39(9): 1215-1221

27 吴文文, 王珊珊, 李曼, 等. 儿科超说明书用药现状与对策分析[J]. 药物流行病学杂志, 2019, 28(6): 418-422
(2021-06-22 收稿 2021-10-15 修回)

(上接第 805 页)

8 Ali Y, Anderson LN, Smile S, et al. Prospective cohort study of vitamin D and autism spectrum disorder diagnoses in early childhood[J]. Autism, 2019, 23(3): 584-593

9 Kerley CP, Power C, Gallagher L, et al. Lack of effect of vitamin D₃ supplementation in autism: A 20-week, placebo-controlled RCT[J]. Arch Dis Child, 2017, 102(11): 1030-1036

10 Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. BMJ, 2011, 343(7829): 889-893

11 Slim K, Nini ED, Kwiatkowski F, et al. Methodological index for non-randomized studies (minors): Development and validation of a new instrument[J]. ANZ J Surg, 2003, 73(9): 712-716

12 Saad K, Abdel-Rahman AA, Elserogy YM, et al. Randomized controlled trial of vitamin D supplementation in children with autism spectrum disorder[J]. J Child Psychol Psychiatry, 2018, 59(1): 20-29

13 Mazahery H, Conlon CA, Beck KL, 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

14 Azzam HME, Sayyah H, Lotfy H, et al. Autism and vitamin D: An intervention study[J]. Middle East Current Psychiatry, 2015, 22(1): 9-14

15 Mazahery H, Conlon CA, Beck KL, 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

16 黄静. VitD₃ 联合 ESDM 干预治疗孤独症谱系障碍儿童的效果观察[J]. 解放军预防医学杂志, 2020, 38(10): 144-146

17 Javadvfar Z, Abdollahzad H, Moludi J, et al. Effects of vitamin D supplementation on core symptoms, serum serotonin, and interleukin-6 in children with autism spectrum disorders: A randomized clinical trial[J]. Nutrition, 2020, 79-80: 110986

18 段小燕. 维生素 D 治疗儿童孤独症谱系障碍的初步研究[D]. 长春: 吉林大学硕士学位论文, 2015

19 Saad K, Abdel-Rahman AA, Elserogy YM, et al. Vitamin D status in autism spectrum disorders and the efficacy of vitamin D supplementation in autistic children[J]. Nutr Neurosci, 2016, 19(8): 346-351

20 韩淑兰, 董春萍, 张明, 等. 维生素 D₃ 联合早期介入丹佛模式治疗幼儿孤独症谱系障碍的效果[J]. 中国农村卫生, 2020, 12(18): 3

21 冯俊燕, 李洪华, 单玲, 等. 维生素 D₃ 联合早期介入丹佛模式治疗幼儿孤独症谱系障碍的疗效[J]. 中国当代儿科杂志, 2019, 21(4): 337-341

22 董涵宇, 王冰, 李洪华, 等. 孤独症谱系障碍患儿维生素 D 水平与孤独症核心症状相关性研究[J]. 中华儿科杂志, 2017, 55(12): 916-919

23 Eyles DW, Burne TH, McGrath JJ. Vitamin D, effects on brain development, adult brain function and the links between low levels of vitamin D and neuropsychiatric disease[J]. Front Neuroendocrinol, 2013, 34(1): 47-64

24 Cohly HH, Panja A. Immunological findings in autism[J]. Int Rev Neurobiol, 2005, 71: 317-341

25 Cannell JJ. Vitamin D and autism, what's new? [J]. Rev Endoer Metab Disord, 2017, 18(2): 183-193

26 Patrick RP, Ames BN. Vitamin D hormone regulates serotonin synthesis. Part 1: Relevance for autism[J]. FASEB J, 2014, 28(6): 2398-2413

27 Rout UK, Mungan NK, Dhossche DM. Presence of GAD65 autoantibodies in the serum of children with autism or ADHD[J]. Eur Child Adolesc Psychiatry, 2012, 21(3): 141-147

28 Yang H, Wu X. The correlation between vitamin D Receptor (VDR) gene polymorphisms and autism: A Meta-analysis[J]. J Mol Neurosci, 2020, 70(2): 260-268

29 Li B, Xu Y, Zhang X, et al. The effect of vitamin D supplementation in treatment of children with autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Nutr Neurosci, 2020, 7: 1-11
(2021-04-09 收稿 2021-10-11 修回)