

儿童抽动障碍与链球菌感染关系的 Meta 分析

刘 芳 叶静萍 姚宝珍 万爱英 王军陵

摘 要 **目的** 评估儿童发生抽动障碍(TD)与 A 组 β -溶血性链球菌(GABHS)感染的关系。**方法** 检索 CNKI、万方、维普数据库以及 Pubmed、Cochrane Library、Science Direct 等数据库中关于儿童抽动障碍与 GABHS 感染证据的队列研究和病例对照研究,采用 Review Manager 5.1 统计学软件,通过 Meta 分析方法探讨二者之间的关系。**结果** 纳入 TD 与链球菌感染关系的研究共 16 篇文献,全部为病例对照研究,Meta 分析结果显示,TD 与 GABHS 感染相关,随机效应模型合并 OR 值为 3.03 (95% CI: 2.03 ~ 4.53), $I^2 = 67\%$,敏感度分析,再次汇总 OR 值为 2.85 (95% CI: 2.15 ~ 3.78), $I^2 = 33\%$ 。亚组分析显示合并 OR 值分别为:亚洲人群组 2.63 (95% CI: 1.85 ~ 3.76),欧洲人群组 3.56 (95% CI: 1.77 ~ 7.16),TD 混合组 3.60 (95% CI: 2.08 ~ 6.24),单纯 TS 组 2.56 (95% CI: 1.11 ~ 5.91)。**结论** 链球菌感染与儿童抽动障碍关系密切,GABHS 感染会增加抽动障碍发生的风险。

关键词 抽动障碍 链球菌感染 ASO GABHS 儿童 Meta 分析

中图分类号 R72

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.03.029

Meta - analysis of the Relationship between Tic Disorder and Streptococcal Infection in Children. Liu Fang, Ye Jingping, Yao Baozhen, et al. Dept. of Pediatrics, Renmin Hospital of Wuhan University, Hubei 430060, China

Abstract Objective To evaluate the relationship between tic disorder (TD) and group A β -hemolytic streptococcus (GABHS) infection in children. **Methods** CNKI, Wanfang Data, VIP database, Pubmed, Cochrane Library and Science Direct databases were searched for the cohort study and case - control study on the association between tic disorder and evidence of GABHS infection in children. This meta - analysis with Review Manager 5.1 software explored the relationship between the twos. **Results** A total of 16 studies on the relationship between TD and streptococcal infection were included. All were case - control studies. The Meta - analysis results showed that TD was associated with GABHS infection, and the pooled effect size OR was 3.03 (random effects model, 95% CI: 2.03 - 4.53), $I^2 = 67\%$. The funnel plot indicated no publication bias. With removing some biased articles, the re - summarized OR was 2.85 by sensitivity analysis (95% CI: 2.15 - 3.78), $I^2 = 33\%$. Subgroup analysis showed that pooled effect size OR were: Asian 2.63 (95% CI: 1.85 - 3.76), European 3.56 (95% CI: 1.77 - 7.16), TDs group 3.60 (95% CI: 2.08 - 6.24), TS group 2.56 (95% CI: 1.11 - 5.91). **Conclusion** Streptococcal infection is closely related to tic disorder in children. GABHS infection increases the risk of tic disorder.

Key words Tic disorder; Streptococcal infection; ASO; GABHS; Children; Meta - analysis

抽动障碍(tic disorders, TD)是一种起病于儿童时期的神经精神性疾病,主要表现为不自主的、反复的、快速的一个部位或多个部位肌肉运动抽动和发声抽动,常伴其他心理、行为障碍,如注意力缺陷多动障碍(attention deficit hyperactivity disorder, ADHD)、强迫障碍(obsessive compulsive disorder, OCD)、学习障碍(learning disabilities, LD)等,对儿童日常生活、学习产生不同程度的影响^[1]。但 TD 的发生确切病因和发病机制尚不清楚,目前多认为 TD 的发生可能是由于遗传因素、神经生化因素及环境因素等在发育过程中相互作用的结果。其中,临床研究发现 TD 与 A 组 β -溶血性链球菌(group A β -hemolytic strepto-

coccus, GABHS)感染关系密切^[2,3]。有研究认为链球菌感染导致 TD 的机制为细菌抗原和脑组织靶器官可能有交叉免疫反应,血清中出现抗神经元抗体所致的免疫损害^[4]。但目前大多数研究都是小样本的、单中心的或者病例报告等,缺乏系统评价和循证医学证据,本研究旨在通过 Meta 综合分析各文献关于抽动障碍发病与链球菌感染的关系,以期得出较为可靠的结论,为抽动障碍的预防和临床治疗提供科学的循证学依据。

资料与方法

1. 资料来源:(1)电子检索数据库、检索词:①英文数据库:Pubmed、Cochrane Library、Science Direct,检索词:tic disorders、tic disorder、Tourette's syndrome、Tourette syndrome、etiology、factor、infection、streptococcus、ASO、antistreptolysin O、GABHS;②中文数据库:

作者单位:430060 武汉大学人民医院儿科

通讯作者:王军陵,电子邮箱:1605406818@qq.com

CNKI、万方、维普数据库,检索词:抽动症、抽动障碍、病因、感染、链球菌、ASO、抗链球菌溶血素 O、GABHS。(2)检索文献时间:检索数据库建库至 2017 年 12 月。

2. 文献纳入、排除标准:(1)纳入标准:①TD 诊断明确,诊断标准主要涉及 3 个诊断系统,包括《疾病和有关健康问题的国际统计分类》第 10 次修订本(ICD-10)、《美国精神疾病诊断与统计手册》第 4 版修订本(DSM-IV-TR)或《中国精神障碍与诊断标准》第 3 版(CCMD-III);抽动障碍类型分为短暂性 TD(TTD)、慢性 TD(CTD)和 Tourette's 综合征(TS);②研究对象为儿童,即 <18 周岁;病例对照研究中病例组为短暂性 TD/慢性 TD/TS 患儿,对照组为同期健康体检儿童或非 TD 患儿;队列研究中暴露组为链球菌感染者,非暴露组为非链球菌感染的健康儿童;③探讨危险因素的文献研究设计为病例对照研究或队列研究,以论著形式发表;④计数资料病例组、对照组或暴露组、非暴露组的各项原始数据完整,提供比值比(OR)或相对危险度(RR)及 95% 置信区间(95% CI),或能通过数据计算出 OR(95% CI)或 RR(95% CI)。(2)排除标准:①数据不完整,无法计算 OR、RR;②不同数据库中重复的文献;③综述、信件和评论。

3. 文献筛选、资料提取和偏倚风险评估:由刘芳、叶静萍独立进行,有争议者由本研究 Meta 分析小组讨论决定。根据 Cochrane 系统评价员手册推荐的偏倚风险评价工具纽卡斯尔-渥太华量表(the Newcastle-Ottawa Scale, NOS)对纳入文献进行偏倚风险评价, NOS 对文献质量的评价采用了星级系统的半量化原则,满分为 9 颗星, >6 颗星为质量高的研究^[5]。

4. 统计学方法:纳入文献的数据由评价者提取整理成表格数据后,通过 Review Manager 5.1 软件分别进行二分类变量数据的 Meta 分析,计数资料计算合并的 OR 或 RR 值及 95% CI。各研究结果合并效应量首先采用异质性检验,当合并结果无异质性时,选择固定效应模型进行 Meta 分析;当合并结果间存在异质性时,选择随机效应模型进行 Meta 分析,结果异质性明显时做漏斗图评价文献是否存在发表偏倚,并同时进行敏感度分析。

结 果

1. 纳入文献基本情况:文献检索筛选流程如图 1。经过严格按纳入、排除标准,研究 TD 与 GABHS 感染关系的 16 篇文献(全部为病例对照研究)最终

纳入 Meta 分析^[6-21]。纳入文献的基本情况如表 1。按照 NOS 量表评价方法,纳入 16 篇文献得分均在 6 颗星以上,各文献间偏倚风险较小(表 2)。

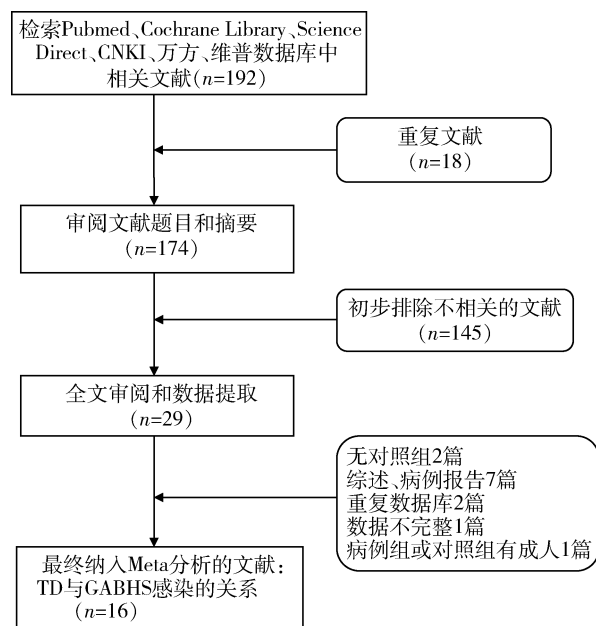


图 1 纳入文献检索筛选流程图

2. Meta 分析结果:(1)TD 与 GABHS 感染关系的 Meta 分析:当具有链球菌感染特征性的临床表现、咽拭子、快速抗原检测(RADT)、ASO、抗 DNA 酶 B 抗体检查或血培养等结果阳性时即诊断存在 GABHS 感染。纳入的 16 篇文献中,其中中文 6 篇,英文 10 篇,合计 1158 例 TD 患儿、1332 例对照儿童进入 Meta 分析(表 1)。异质性检验显示,文献间异质性较大($P=0.000$, $I^2=67\%$),采用随机效应模型计算合并 OR 值,合并 OR 值为 3.03(95% CI:2.03~4.53),差异有统计学意义($P=0.000$),详见图 2、图 3,提示 GABHS 感染是 TD 的危险因素,TD 组 GABHS 的感染率是对照组的 3.03 倍。(2)敏感度分析和发表偏倚分析:根据单项研究 OR 值分布,剔除 Cardona F 2001、Luo F 2004、Morris CM 2009 后做敏感度分析,剔除后的异质性检验提示各文献间异质性不显著($P=0.11$, $I^2=33\%$),随机效应模型合并 OR 值为 2.85(95% CI:2.15~3.78),表明 GABHS 感染与 TD 的相关仍然显著,研究结果稳定^[8,11,14]。以各研究的 OR 值为横坐标, $SE[\log(OR)]$ 为纵坐标绘制漏斗图,显示漏斗图散点分布较为对称表明纳入研究无发表偏倚(图 4)。(3)亚组分析:TD 与 GABHS 感染关系亚组分析结果显示,亚洲人群组的 8 篇纳入文献间无异质性($P=0.45$, $I^2=0\%$),固定效应模型合并 OR

表 1 TD 与链球菌感染关系的纳入文献的基本情况表

第一作者	年代	国家	研究者 种群族	TD 类型	病例组				对照组									
					n	年龄	性别 男性/女性	ASO 升高*	YGTSS	GABHS 感染	家族史	n	年龄	性别 男性/女性	ASO 升高	YGTSS	GABHS 感染	家族史
Arman S ^[6]	2009	伊朗	Asian	TD	36	10.1 ± 2.7 (5 ~ 15)	72.2/27.8	14	16.58 ± 6.4	16	16	36	9.9 ± 3.2 (5 ~ 15)	72.2/27.8	8	0	9	4
Bombaci M ^[7]	2009	意大利	Caucasian	TD	61	4 ~ 14	90.2/9.8	31	15 ~ 35	31 ^Δ	-	35	4 ~ 14	88.6/11.4	4	-	4 ^Δ	-
Cardona F ^[8]	2001	意大利	Caucasian	TS,CTD, TTD	150	8.9 ± 2.5 (3 ~ 17)	82/18	57	34	57 ^Δ	87	150	9.02 ± 2.65 (3 ~ 17)	77/23	3	0	3 ^Δ	-
Li E ^[9]	2015	中国	Asian	TS	58	9.7 ± 2.5 (4 ~ 15)	74.14/25.86	13	31.18 ± 6.70	13 ^Δ	14	128	8.9 ± 2.7 (3 ~ 15)	64.04/35.96	4 [#]	-	4 ^Δ	-
Lin H ^[10]	2010	美国	Caucasian	TS	45	7 ~ 17	NA	-	-	30	-	41	7 ~ 17	NA	-	-	26	-
Luo F ^[11]	2004	美国	Caucasian	TS	47	11.8 ± 3.0 (7 ~ 17)	74/26	14 [#]	-	30	-	19	12.7 ± 2.7 (7 ~ 17)	78/32	7 [#]	-	17	-
Martino D ^[12]	2011	意大利	Caucasian	TS	168	10 (8 ~ 11)	81.0/19.0	97	25(16.5 ~ 31)	97 ^Δ	-	177	10(8 ~ 11.5)	66.1/33.9	60	0	60 ^Δ	-
Mell LK ^[13]	2005	美国	Caucasian	TD,TS	121	4 ~ 13	71/29	-	-	49	-	481	4 ~ 13	NA	-	-	93	-
Morris CM ^[14]	2009	美国	Caucasian	TS	30	11 ± 2 (9 ~ 14)	83.3/16.7	8	30.2 ± 16.9	8 ^Δ	-	30	13 ± 3 (8 ~ 17)	56.7/43.3	0	NA	0 ^Δ	-
Rizzo R ^[15]	2006	意大利	Caucasian	TS	69	9.36 ± 3.18	92.8/7.2	41	-	41 ^Δ	45	72	8.75 ± 2.75	90.3/9.7	14	-	14 ^Δ	-
刘雅静 ^[16]	2006	中国	Asian	TTD,CTD, TS	40	9.15 ± 1.89 (5 ~ 13)	85/15	-	-	17	-	32	9.63 ± 1.43 (7 ~ 13)	81.2/18.8	-	-	6	-
张利亚 ^[17]	2010	中国	Asian	TS	39	7.7 ± 0.6 (5 ~ 13)	76.9/23.1	16	-	16 ^Δ	-	40	10.9 ± 0.9 (7 ~ 14)	72.5/27.5	8	-	8 ^Δ	-
李冰 ^[18]	2008	中国	Asian	TTD,CTD, TS	109	NA	NA	26	-	34	-	20	NA	NA	3	-	7	-
李敬衡 ^[19]	2014	中国	Asian	TD	59	3 ~ 11	55.9/44.1	-	-	29	-	60	3 ~ 11	匹配病例组	-	-	11	-
金嵘 ^[20]	2003	中国	Asian	TS,CTD	46	11.2 ± 2.3	89.1/10.9	-	10.0 ± 6.2	24	12	46	11.9 ± 0.9	73.9/26.1	-	-	14	-
陈会 ^[21]	2009	中国	Asian	TD	80	3 ~ 15	76.3/23.7	12	28.6 ± 10.2; 25.9 ± 11.8	12 ^Δ	-	40	3 ~ 15	65/35	2	-	2 ^Δ	-

* ASO ≥ 200IU; 除 Bombaci M 2009、Rizzo R 2006、李冰 2008 ASO ≥ 400 IU 和 Cardona F 2001 ≥ 500IU; ^Δ 文献列举 ASO 升高 (≥ 200IU/400IU/500IU) 的病例即认定存在 GABHS 感染, GABHS 感染取链球菌感染证据中的最大例数; [#] Li E 2015 对照组 53 例、Luo F 2004 病例组 45 例以及其对照组 17 例已做 ASO 检查; ASO: 抗链球菌溶血素“O”; YGTSS: 耶鲁综合抽动严重程度量表; GABHS: A 组 β 溶血性链球菌; NA: 未知, 文中未提及

表 2 纳入的 16 篇病例对照研究采用 NOS 量表的方法学质量评价

第一作者	年代	研究人群选择				组间可比性	暴露			评分
		病例确定是否恰当	病例的代表性	对照的选择	对照的确定		暴露因素的确定	采用相同办法确定病例和对照组暴露因素	无应答率	
Arman S ^[6]	2009	*	*	*	*	**	*	*	*	9
Bombaci M ^[7]	2009	*	*		*	**	*	*		7
Cardona F ^[8]	2001	*	*	*	*	**	*	*	*	9
Li E ^[9]	2015	*	*	*	*	**	*		*	8
Lin H ^[10]	2010	*	*	*	*	**				6
Luo F ^[11]	2004	*	*	*	*	**	*			7
Martino D ^[12]	2011	*	*	*		**	*	*	*	8
Mell LK ^[13]	2005	*	*		*	**	*	*		8
Morris CM ^[14]	2009	*	*	*	*	**	*	*	*	9
Rizzo R ^[15]	2006	*	*	*	*	**	*	*		8
刘雅静 ^[16]	2006	*	*	*	*	**	*	*		8
张利亚 ^[17]	2010	*	*	*	*	**	*	*		8
李冰 ^[18]	2008	*	*		*		*	*	*	6
李敬衡 ^[19]	2014	*	*	*		**	*	*		7
金嵘 ^[20]	2003	*	*	*		**	*	*		7

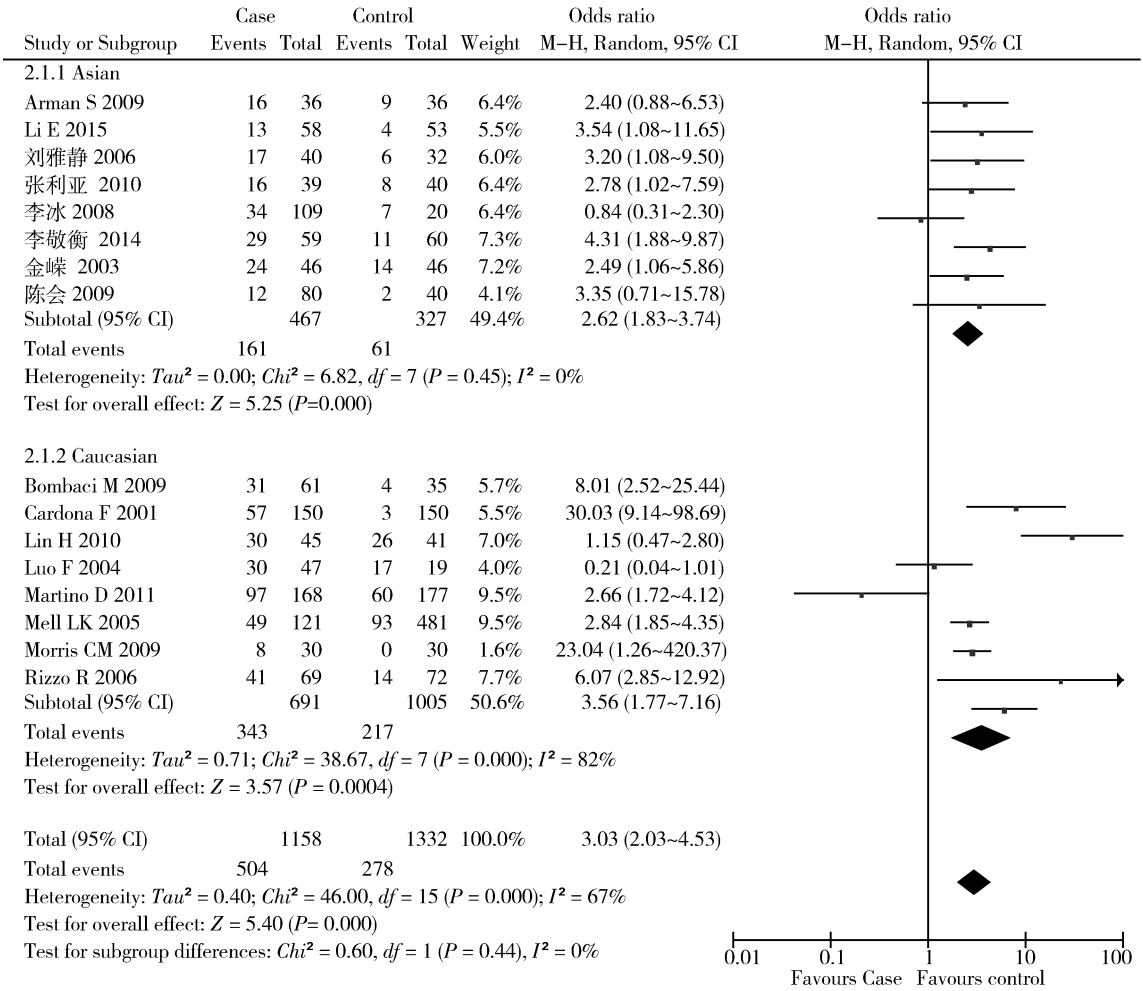


图 2 TD 与 GABHS 感染关系研究人群亚组分析森林图

值为 2.63(95% CI:1.85 ~ 3.76),随机效应模型合并 OR 值为 2.62(95% CI:1.83 ~ 3.74),差异有统计学意义($P = 0.000$);欧洲人群组的 8 篇纳入文献间存在较大的异质性($P = 0.000, I^2 = 82\%$),随机效应模

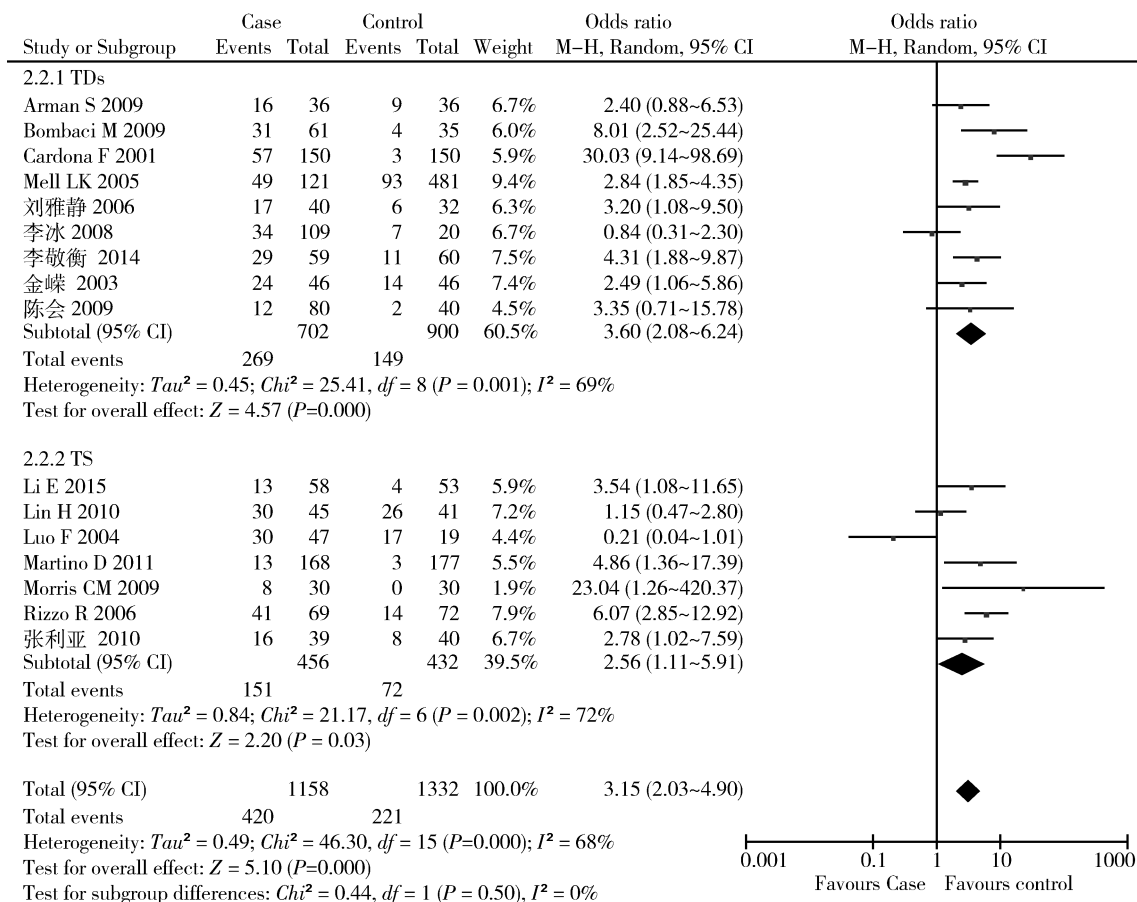


图3 TD与GABHS感染关系TD类型亚组分析森林图

型合并OR值为3.56(95%CI:1.77~7.16),差异有统计学意义($P = 0.000$,图2)。TD混合组的9篇纳入文献间异质性较大($P = 0.001$, $I^2 = 69\%$),随机效应模型合并OR值为3.60(95%CI:2.08~6.24),差异有统计学意义($P = 0.000$);单纯TS组的7篇纳入文献间存在异质性($P = 0.002$, $I^2 = 72\%$),随机效应模型合并OR值为2.56(95%CI:1.11~5.91),差异有统计学意义($P = 0.03$,图3)。

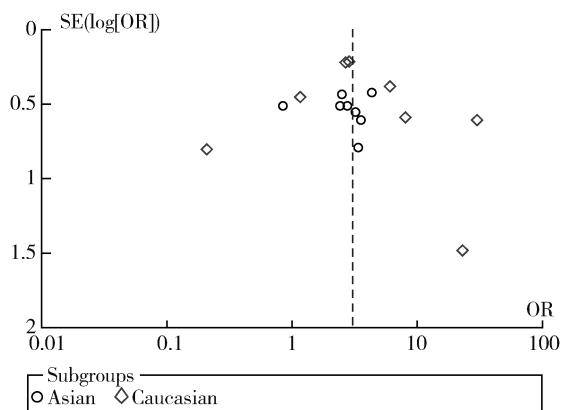


图4 TD与GABHS感染关系Meta分析漏斗图

讨论

目前普遍认为儿童抽动障碍的发生是遗传、生物、心理和环境等因素互相作用的综合结果,但确切病因和发病机制不清。现在越来越多的研究发现感染因素如GABHS感染是导致神经心理障碍和运动性抽动障碍的一个关键病因,与这类相关的儿童自身免疫性神经精神障碍统称为链球菌感染相关的儿童自体免疫神经精神障碍(PANDAS)^[2,3,5,22]。目前现有研究证据尚不能有效支持PANDAS是病理生理学机制上明确的、独立的专病,链球菌感染与抽动障碍之间的复杂病理生物学关系需要进一步的深入研究。本研究通过将符合纳入标准的关于TD与链球菌感染关系的病例对照研究进行Meta分析,通过合并各项单中心或较小样本研究的结果得到合并的OR值,对证实链球菌感染是否增加TD患病的风险及风险性的大小有指导意义,也是目前首次使用Meta分析方法系统、综合地研究两者关系,对TD的发病、预防和治疗具有启示作用。

本项Meta研究从具有链球菌感染特征性的临床

表现、咽拭子、快速抗原检测 (RADT)、ASO、抗 DNA 酶 B 抗体检查或血培养等结果阳性等能明确诊断存在 GABHS 感染方面,进行 TD 与链球菌感染的文献汇总 Meta 分析。结果显示,TD 与 GABHS 感染关系的合并 OR 值为 3.03 (95% CI:2.03 ~ 4.53),提示 TD 与链球菌感染发生的关系密切,链球菌感染是 TD 发生的危险因素。汇总分析异质性检验 I^2 为 67%,属于中度异质性,为探索异质性来源,分别以不同人群、TD 类型行亚组分析。亚组分析结果显示,亚洲人群组合并 OR 值为 2.63 (95% CI:1.85 ~ 3.76),差异有统计学意义,且文献间无异质性 ($I^2 = 0\%$),提示该结果稳定性好。单纯 TS 组的 7 篇纳入文献随机效应模型合并 OR 值为 2.56 (95% CI:1.11 ~ 5.91),虽然具有统计学意义,但由于文献汇总的异质性仍然较大,可能由于依据的诊断分型标准不同,检测链球菌感染的方法不同且多样综合评估以及遗传易感性等相关性混杂因素影响而导致异质性较大,这部分数据不能详细获取,有待于进一步探讨。值得肯定的是,敏感度分析显示,剔除偏倚较大的文献后再次汇总 OR,均未对最终结果造成影响,说明两者关系的稳定性较好。

本研究通过随机效应模型合并 OR 值及亚组分析、漏斗图做发表偏倚评估等方法尽量减少结果的偏倚性,但仍有一定的局限性:①由于本次研究在检索文献时未发现直接研究链球菌感染与 TD 发生的指标和数据完整的队列研究,导致最终纳入的文献均为病例对照研究,相对前瞻性的队列研究而言,病例对照研究的偏倚较多,在结果分析时文献间有不同程度的异质性,因此对病因关系论证的强度降低;②部分文献列出 GABHS 感染例数仅包括从喉部咽拭子检测出链球菌的例数,或者仅列出了 ASO 异常升高的例数,数据不全面,混杂因素无法控制,无法更进一步深入分析;③纳入研究对象分组存在包含关系,如部分文献病例组中未作 TD 类型分组具体例数说明,包含多种类型如短暂性 TD、慢性 TD 和 TS,所以在亚组分析时将这部分文献对象只能归为 TD 混合组,其中就包含了另一亚组 TS 患儿,导致分析结果异质性较大,结果的可靠性还需进一步验证;④只纳入英文和中文文献,可能存在语种选择偏倚。

参考文献

- 中华医学会儿科学分会. 儿童保健与发育行为诊疗规范[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015
- Orlovskaya S, Vestergaard CH, Bech BH, *et al.* Association of streptococcal throat infection with mental disorders: testing key aspects of the

- PANDAS hypothesis in a nationwide study[J]. *Jama Psychiatry*, 2017, 74(7):740-746
- Swedo SE, Seidnitz J, Kovacevic M, *et al.* Clinical presentation of pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections in research and community settings[J]. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2015, 25(1):26-30
- 邹丽萍. A 族链球菌感染与 PANDAS[J]. *临床儿科杂志*, 2006, 24(6):463-465
- Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses[J]. *Eur J Epidemiol*, 2010, 25(9):603-605
- Arman S, Golmizraei J, Naeini AE, *et al.* The evaluation of relationship between group A streptococcal infection with tic disorders in children[J]. *Saudi Med J*, 2009, 30(9):1180-1185
- Bombaci M, Grifantini R, Mora M, *et al.* Protein array profiling of tic patient sera reveals a broad range and enhanced immune response against Group A Streptococcus antigens[J]. *PLoS One*, 2009, 4(7):e6332
- Cardona F, Orefici G. Group A streptococcal infections and tic disorders in an Italian pediatric population[J]. *J Pediatr*, 2001, 138(1):71-75
- Li E, Ruan Y, Chen Q, *et al.* Streptococcal infection and immune response in children with Tourette's syndrome[J]. *Childs Nerv Syst*, 2015, 31(7):1157-1163
- Lin H, Williams KA, Katsoyich L, *et al.* Streptococcal upper respiratory tract infections and psychosocial stress predict future tic and obsessive-compulsive symptom severity in children and adolescents with Tourette syndrome and obsessive-compulsive disorder[J]. *Biol Psychiatry*, 2010, 67(7):684-691
- Luo F, Leckman JF, Katsoyich L, *et al.* Prospective longitudinal study of children with tic disorders and/or obsessive-compulsive disorder: relationship of symptom exacerbations to newly acquired streptococcal infections[J]. *Pediatrics*, 2004, 113(6):e578-585
- Martino D, Chiarotti F, Buttiglione M, *et al.* The relationship between group A streptococcal infections and Tourette syndrome: a study on a large service-based cohort[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2011, 53(10):951-957
- Mell LK, Davis RL, Owens D. Association between streptococcal infection and obsessive-compulsive disorder, Tourette's syndrome, and tic disorder[J]. *Pediatrics*, 2005, 116(1):56-60
- Morris CM, Pardo-Villamizar C, Gause CD, *et al.* Serum autoantibodies measured by immunofluorescence confirm a failure to differentiate PANDAS and Tourette syndrome from controls[J]. *J Neurol Sci*, 2009, 276(1-2):45-48
- Rizzo R, Gulisano M, Pavone P, *et al.* Increased antistreptococcal antibody titers and anti-basal ganglia antibodies in patients with Tourette syndrome: controlled cross-sectional study[J]. *J Child Neurol*, 2006, 21(9):747-753
- 刘雅静. 儿童抽动障碍与 A 族溶血性链球菌感染关系的研究[D]. 山西医科大学, 2006