

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.16.017

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210526.1229.008.html\(2021-05-26\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210526.1229.008.html(2021-05-26))

血清中氧化甾醇水平在孤独症谱系障碍儿童早期识别中的价值

邱继红,王敏建[△]
(重庆市精神卫生中心精神科 401147)

[摘要] **目的** 探讨血清氧化甾醇水平在孤独症谱系障碍患儿早期识别中的价值。**方法** 于2018年5—9月收集本院收治的孤独症谱系障碍患儿55例作为观察组,收集同期至本院体检的健康儿童55例作为对照组。比较两组血脂、血清葡萄糖、超敏C反应蛋白、氧化甾醇水平,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清氧化甾醇水平对孤独症谱系障碍的诊断效能。**结果** 两组总胆固醇、三酰甘油、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、血清葡萄糖、超敏C反应蛋白水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);与对照组比较,观察组血清24-羟基胆固醇水平升高 $[(113.91\pm25.20)\text{ng/mL vs. } (94.76\pm16.98)\text{ng/mL}, P<0.001]$;7 α -羟基胆固醇水平降低 $[(41.16\pm6.75)\text{ng/mL vs. } (45.96\pm6.96)\text{ng/mL}, P<0.001]$;25-羟基胆固醇水平降低 $[(6.45\pm2.93)\text{ng/mL vs. } (8.08\pm3.01)\text{ng/mL}, P=0.005]$ 。两组血清27-羟基胆固醇水平比较,差异无统计学意义($P=0.342$)。24-羟基胆固醇诊断孤独症谱系障碍的ROC曲线下面积为0.688[95%CI(0.588,0.787), $P=0.001$],高于7 α -羟基胆固醇和25-羟基胆固醇。**结论** 24-羟基胆固醇在诊断孤独症谱系障碍患儿中具有较好的诊断价值。

[关键词] 孤独症谱系障碍;儿童;氧化甾醇;早期诊断
[中图法分类号] R749.94 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)16-2779-04

Value of serum oxidized sterol level in early identification of children with autism spectrum disorders

QIU Jihong, WANG Minjian[△]

(Department of Psychiatry, Chongqing Municipal Mental Health Center, Chongqing 401147, China)

[Abstract] **Objective** To explore the value of serum oxysterol levels in early identification of autism spectrum disorders in children. **Methods** Fifty-five children with autism spectrum disorder treated in this hospital from May to September 2018 were collected as the observation group, and contemporaneous 55 healthy children undergoing physical examination were served as the control group. The levels of blood lipid, serum glucose, hypersensitivity C reactive protein and oxysterol were compared between the two groups. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the diagnostic efficiency of serum oxysterol level in children with autism spectrum disorder. **Results** There was no statistically significant difference in levels of total cholesterol, triglyceride, high-density lipoprotein, low-density lipoprotein, serum glucose and high-sensitivity C-reactive protein between the two groups ($P>0.05$). Compared with the control group, the serum 24-hydroxycholesterol level in the observation group was increased $[(113.91\pm25.20)\text{ng/mL vs. } (94.76\pm16.98)\text{ng/mL}, P<0.001]$, the 7- α -hydroxycholesterol level was decreased $[(41.16\pm6.75)\text{ng/mL vs. } (45.96\pm6.96)\text{ng/mL}, P<0.001]$, the 25-hydroxycholesterol level was decreased $[(6.45\pm2.93)\text{ng/mL vs. } (8.08\pm3.01)\text{ng/mL}, P=0.005]$. There was no statistically significant difference in the 27-hydroxycholesterol level between the two groups ($P=0.342$). The area under the ROC curve of 24-hydroxycholesterol in diagnosing autism spectrum disorders was 0.688 [95%CI(0.588,0.787), $P=0.001$], which was higher than that of 7-hydroxycholesterol and 25-hydroxycholesterol. **Conclusion** 24-hydroxycholesterol has a good diagnostic value in the diagnosis of children patients with autism spectrum disorder.

[Key words] autistic spectrum disorders; children; oxidized sterols; early diagnosis

孤独症谱系障碍患病率目前呈增高趋势,其发病机制尚不明确^[1-2]。目前学者认为孤独症谱系障碍是

作者简介:邱继红(1969—),副主任医师,本科,主要从事孤独症、多动症、儿童青少年情绪障碍研究。 [△] 通信作者, E-mail: wanghaoguyuan@163.com。

一种异质性的神经发育障碍,常在儿童早期出现,伴有社会互动和交流功能受损^[3-5]。胆固醇及其含氧代谢物,如氧化甾醇,在脑疾病的病理生理学方面是潜在的参与者。许多神经精神疾病患者都存在氧化固醇水平的改变,包括阿尔茨海默病、肌萎缩性侧索硬化症、帕金森病、X 连锁肾上腺脑白质营养不良^[6-9]。最近的研究表明,自闭症谱系障碍与胆固醇代谢紊乱有关^[10-12]。但目前国内对此探讨较少,为此设计了本研究。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2018 年 5—9 月,前瞻性收集并随访本院收治的孤独症谱系障碍儿童 55 例作为观察组,同期收集至本院健康体检的健康儿童 55 例作为对照组。观察组纳入标准:(1)确诊孤独症谱系障碍,诊断依据美国精神心理学会 2013 年第 5 版《精神疾病诊断与统计手册》中儿童孤独症谱系障碍的诊断标准;(2)年龄 2~6 岁;(3)直系亲属知情同意,且签署知情同意书。排除标准:(1)呼吸系统疾病者;(2)外周或中枢性听力障碍者;(3)严重行为障碍者;(4)合并癫痫或其他神经系统疾病者;(5)肝肾功能不全者;(6)其他重大疾病患者。对照组为 2~6 岁的健康儿童,均无上述疾病或其他重大疾病。55 例孤独症谱系障碍儿童中,症状为轻度、中度的 30 例,重度的 25 例;41 例存在社会交流功能障碍,均有不同程度的语言障碍。两组患者年龄、性别比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较($n=55$)		
类别	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	男性[n (%)]
观察组	4.03±0.65	28(50.91)
对照组	3.98±0.61	27(49.09)
t/χ^2	0.416	0.036
P	0.678	0.849

1.2 方法

检测血脂(总胆固醇、三酰甘油、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白)、血清葡萄糖、超敏 C 反应蛋白、氧化甾醇(24-羟基胆固醇、7 α -羟基胆固醇、27-羟基胆固醇和 25-羟基胆固醇)水平。(1)血脂、血清葡萄糖检测:清晨空腹抽取患者静脉血 5 mL,3 000 r/min(离心半径 10 cm)离心 10 min 后取上层血清,采用全自动生化检测仪(型号:7020,日本日立公司)检测。(2)超敏 C 反应蛋白检测:取患者空腹静脉血 3~5 mL,3 000 r/min 离心 10 min,取上层血清,全自动生化检测仪(型号:7020,日本日立公司)检测。(3)氧化甾醇检测:清晨空腹抽取患者静脉血 5 mL,3 000 r/min(离心半径 10 cm)离心 10 min 后取上层血清,采用同位素稀释气相色谱/质谱法测定。

1.3 统计学处理

采用 SPSS22.0 统计软件完成数据统计分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验;计数资料以例数或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 24-羟基胆固醇、7 α -羟基胆固醇、27-羟基胆固醇和 25-羟基胆固醇对孤独症谱系障碍的诊断效能。检验标准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血脂水平比较

两组患者总胆固醇、三酰甘油、高密度脂蛋白和低密度脂蛋白水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

表 2 两组血脂水平比较($n=55,\bar{x}\pm s$)				
类别	总胆固醇 (mmol/L)	三酰甘油 (mmol/L)	高密度脂蛋白 (mmol/L)	低密度脂蛋白 (mmol/L)
观察组	3.74±1.09	0.84±0.32	1.18±0.25	2.09±0.52
对照组	3.66±0.98	0.89±0.30	1.22±0.28	1.98±0.48
t	0.405	0.845	0.790	1.153
P	0.686	0.400	0.431	0.252

2.2 两组葡萄糖和超敏 C 反应蛋白水平比较

两组葡萄糖和超敏 C 反应蛋白水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

表 3 两组葡萄糖和超敏 C 反应蛋白水平比较 ($n=55,\bar{x}\pm s$)			
类别	n	葡萄糖(mmol/L)	超敏 C 反应蛋白(mg/L)
观察组	55	4.94±0.98	0.83±0.35
对照组	55	4.87±0.86	0.90±0.38
t		0.398	1.005
P		0.691	0.317

2.3 两组氧化甾醇水平比较

与对照组比较,观察组 24-羟基胆固醇水平升高,7 α -羟基胆固醇、25-羟基胆固醇水平降低,差异均有统计学意义($P<0.05$);两组 27-羟基胆固醇水平比较,差异无统计学意义($P=0.342$),见表 4。

表 4 两组氧化甾醇水平比较($n=55,\bar{x}\pm s$,ng/mL)				
类别	24-羟基胆固醇	7 α -羟基胆固醇	27-羟基胆固醇	25-羟基胆固醇
观察组	113.91±25.20	41.16±6.75	33.44±7.59	6.45±2.93
对照组	94.76±16.98	45.96±6.96	32.04±7.80	8.08±3.01
t	4.673	3.673	0.954	2.873
P	<0.001	<0.001	0.342	0.005

2.4 氧化甾醇对儿童孤独症谱系障碍的诊断效能
24-羟基胆固醇在诊断孤独症谱系障碍儿童中的

ROC 曲线下面积(AUC)为 0.688[95%CI(0.588, 0.787), $P=0.001$],高于 7 α -羟基胆固醇和 25-羟基胆固醇。27-羟基胆固醇对诊断孤独症谱系障碍儿童无价值($P=0.318$),见表 5、图 1。

表 5 氧化甾醇对儿童孤独症谱系障碍的诊断效能			
指标	AUC	95%CI	P
24-羟基胆固醇	0.688	0.588,0.787	0.001
7 α -羟基胆固醇	0.327	0.228,0.426	0.002
27-羟基胆固醇	0.555	0.447,0.663	0.318
25-羟基胆固醇	0.351	0.248,0.454	0.007

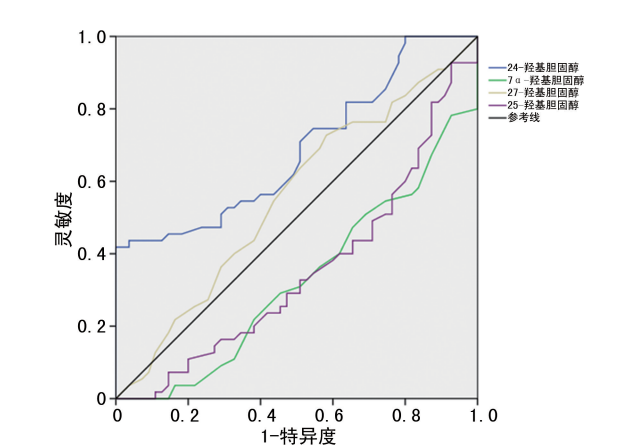


图 1 氧化甾醇诊断儿童孤独症谱系障碍的 ROC 曲线

3 讨 论

孤独症谱系障碍是根据典型孤独症的核心症状进行扩展定义的广泛意义上的孤独症,同时包括典型孤独症、不典型孤独症,此外,还包括阿斯伯格综合征、孤独症边缘、孤独症疑似等症状。主要临床表现有:(1)社会交流障碍;(2)语言交流障碍;(3)重复刻板行为。其发病率越来越高,但相关机制尚不明确,目前认为孤独症谱系障碍与遗传、免疫、生化和孕产期有关。近几年研究发现,孤独症谱系障碍患者可能与脂质代谢紊乱有关,但相关研究缺乏。本研究结果显示,与健康儿童相比,孤独症谱系障碍患儿 24-羟基胆固醇水平明显升高,25-羟基胆固醇和 7 α -羟基胆固醇水平明显降低。

本研究进一步通过 ROC 曲线分析显示,24-羟基胆固醇诊断儿童孤独症谱系障碍的 AUC 为 0.688[95%CI(0.588,0.787), $P=0.001$],高于 7 α -羟基胆固醇和 25-羟基胆固醇。说明 24-羟基胆固醇可作为孤独症谱系障碍儿童的早期诊断指标。24-羟基胆固醇可能通过细胞毒性、氧化应激、凋亡和突触功能障碍等途径促进大脑的功能变化^[13-14],这些途径在孤独症谱系障碍的生理病理学上起着重要作用^[15]。此外,谷氨酸是中枢神经系统产生的主要兴奋性神经递质,负责神经稳态。谷氨酸途径的干扰可能导致神经元功能缺陷^[16]。有研究显示,24-羟基胆固醇是突触兴

奋性蛋白 N 甲基-D-天冬氨酸受体(通常称为离子型谷氨酸受体)的强有力的变构调节剂^[17]。高 24-羟基胆固醇水平可改变神经元回路的功能,这是孤独症谱系障碍患者谷氨酸兴奋毒性的共同特征^[18]。24-羟基胆固醇水平升高可能通过过度激活 N-甲基-D-天门冬氨酸(NMDA)受体而加重神经毒性。这种激活导致谷氨酸和细胞内钙离子和钾离子过度释放,导致线粒体功能紊乱,并上调氧化应激^[19]。由此可见,24-羟基胆固醇水平不仅可以作为孤独症谱系障碍患者早期诊断指标,还参与了孤独症谱系障碍患者的进展过程,是潜在的治疗靶点。

综上所述,24-羟基胆固醇在诊断孤独症谱系障碍儿童中具有较好的诊断价值。

参考文献

[1] VATS P,JUNEJA M,MISHRA D. Diagnostic Accuracy of International Epidemiology Network (INCLIN) diagnostic tool for autism spectrum disorder (INDT-ASD) in comparison with diagnostic and statistical manual of mental disorders-5 (DSM-5)[J]. Indian Pediatr,2018, 55:485-487.

[2] 朱力立,陈栋,张怡颖,等. 基于肠道菌群理论探讨针刺在孤独症谱系障碍中的作用机制[J]. 上海针灸杂志,2020,39(10):1351-1356.

[3] 张静,王凯旋,盛放,等. 维生素 D 对孤独症谱系障碍儿童血清 25(OH)D 水平肠道症状及肠道菌群失调的影响[J]. 中国妇幼保健,2020, 35(23):4493-4495.

[4] 谭亚琼,胡继红,罗伟,等. 孤独症谱系障碍儿童维生素 D 与水溶性维生素水平分析[J]. 中国中西医结合儿科学,2020,12(5):395-399.

[5] 董静怡,杜文冉,崔立华,等. 孤独症谱系障碍儿童血清 miR-106b 表达及其与炎症因子的相关性分析[J]. 中国优生与遗传杂志,2020,28(6): 773-776.

[6] ROZANI V,GUREVICH T,GILADI N,et al. Higher serum cholesterol and decreased Parkinson's disease risk: a statin-free cohort study [J]. Mov Disord,2018,33(8):1298-1305.

[7] GARCÍA-SANZ P,MORATALLA R. The importance of cholesterol in Parkinson's disease [J]. Mov Disord,2018,33(2):343-344.

[8] YLILAURO M P,VOUTILAINEN S,LÖNNR OOS E,et al. Association of dietary cholesterol and egg intakes with the risk of incident de-

- mentia or Alzheimer disease; the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study[J]. *Am J Clin Nutr*, 2017, 105(2):476-484.
- [9] LIU L, ZHANG K, TAN L, et al. Alterations in cholesterol and ganglioside GM1 content of lipid rafts in platelets from patients with Alzheimer disease[J]. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2015, 29(1):63-69.
- [10] 欧阳建平, 曾卓颖, 洪文旭, 等. 蛋白质组学在孤独症谱系障碍研究中的进展[J]. *中国计划生育学杂志*, 2014, 22(10):715-717.
- [11] GILLBERG C, FERNELL E, KOCOVSÁ E, et al. The role of cholesterol metabolism and various steroid abnormalities in autism spectrum disorders: a hypothesis paper[J]. *Autism Res*, 2017, 10(6):1022-1044.
- [12] CARTOCCI V, CATALLO M, TEMPESTILLI M, et al. Altered brain cholesterol/isoprenoid metabolism in a rat model of autism spectrum disorders[J]. *Neuroscience*, 2018, 372:27-37.
- [13] CHIAPPELLI J, QUINTON M S, VOLFSON D, et al. Assessment of brain cholesterol metabolism biomarker 24S-hydroxycholesterol in schizophrenia[J]. *NPJ Schizophr*, 2020, 6(1):34.
- [14] POPIOLEK M, IZUMI Y, HOPPER A T, et al. Effects of CYP46A1 inhibition on long-term-depression in hippocampal slices ex vivo and 24S-hydroxycholesterol levels in mice in vivo[J]. *Front Mol Neurosci*, 2020, 13:568641.
- [15] ESSA M M, BRAIDY N, VIJAYAN K R, et al. Excitotoxicity in the pathogenesis of autism[J]. *Neurotox Res*, 2013, 23(4):393-400.
- [16] OLLOQUEQUI J, CORNEJO-CÓRDOVA E, VERDAGUER E, et al. Excitotoxicity in the pathogenesis of neurological and psychiatric disorders: therapeutic implications[J]. *J Psychopharmacol*, 2018, 32(3):265-275.
- [17] KASIMOV M R, FATKHKRAK HMANOVA M R, MUKHUTDINOVA K A, et al. 24S-Hydroxycholesterol enhances synaptic vesicle cycling in the mouse neuromuscular junction: implication of glutamate NMDA receptors and nitric oxide[J]. *Neuropharmacology*, 2017, 117:61-73.
- [18] EL-ANSARY A. Data of multiple regressions analysis between selected biomarkers related to glutamate excitotoxicity and oxidative stress in Saudi autistic patients[J]. *Data Brief*, 2016, 7:111-116.
- [19] HU H J, SONG M. Disrupted ionic homeostasis in ischemic stroke and new therapeutic targets[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2017, 26(12):2706-2719.

(收稿日期:2020-12-10 修回日期:2021-05-19)

(上接第 2778 页)

- [7] SULAIMAN A S, AHMAD S, ISMAIL N M, et al. A randomized controltrial evaluating the prevalence of obstetrical anal sphincter injuries in primigravida in routine versus selective mediolateral episiotomy[J]. *Saudi Med J*, 2013, 34(8):819-823.
- [8] 陈桂云. 产科全程护理干预在无保护会阴接生法中的效果评价[J]. *中外医学研究*, 2020, 18(20):92-94.
- [9] FRIEDMAN A M, ANANTH C V, PRENDERGAST E, et al. Variation in and factors associated with use of episiotomy[J]. *JAMA*, 2015, 313(2):197-199.
- [10] EASON E, LABRECQUE M, WELLS G, et al. Preventing perineal trauma during childbirth: a systematic review[J]. *Obstet Gynecol*, 2000, 95(3):464-471.
- [11] HARTMANN K, VISWANATHAN M, PALM-IERIR, et al. Outcomes of routineepisiotomy: a systematic review[J]. *JAMA*, 2005, 293(17):2141-2148.
- [12] CARROLI G, MIGNINI L. Episiotomy for vaginal birth[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009(1):CD000081.
- [13] FOREY P L, LALLEMANT M, BOURTEMBOURG-MATRAS A, et al. Impact of a selective use of episiotomy combined with Couder's maneuver for the perineal protection[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2020, 302(1):77-83.
- [14] 朱远, 张爱霞, 徐桂华. 降低产妇会阴切开率干预方法的研究进展[J]. *护理管理杂志*, 2017, 17(2):106-108.
- [15] 肖丽, 傅璟. 会阴切开术在阴道分娩中的应用[J]. *实用妇产科杂志*, 2013, 29(9):659-661.

(收稿日期:2020-12-25 修回日期:2021-03-17)