

碘缺乏、补碘、高碘对儿童智力影响的 Meta 分析

钱明 阎玉芹 陈祖培 王栋

【摘要】 目的 量化分析碘缺乏、补碘、高碘对儿童智力的影响。方法 采用 Meta 分析,利用检索工具收集尽可能多的文献。纳入研究的标准是:研究来自碘缺乏病区或高碘地区、文献采取对照实验设计、提及研究组与对照组的社会经济文化发展水平相近。纳入研究归入碘缺乏、补碘和高碘三个组。结果 纳入碘缺乏、补碘和高碘三组的研究分别为 62、36、30 项,三组内各单项研究的 Hunter 齐性检验没有显著的统计学意义($P > 0.05$),合并计算的平均效应值依次是 0.69(10.4 个智商分, 95% $CI = 9.9 \sim 10.9$)、0.81(12.2 个智商分, 95% $CI = 11.5 \sim 12.9$)和 0.21(3.2 个智商分, 95% $CI = 2.5 \sim 4.0$)。结论 碘缺乏和补碘对病区儿童智力干预作用明显或极为明显,碘缺乏造成儿童智商损失约 10 分,在脑发育关键期补碘出生的儿童智商比未补碘儿童高约 12 分;目前尚不能肯定高碘对儿童智力有影响。

【关键词】 缺碘;补碘;高碘;智商

Meta-analysis on the relationship between children's intelligence and factors as iodine deficiency, supplement iodine and excessive iodine QIAN Ming*, YAN Yuqin, CHEN Zupei, WANG Dong.

*Department of Medical Psychology, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

【Abstract】 Objective To estimate the role and extent of iodine deficiency, iodine supplement and iodine excess on mental development of children. **Methods** Meta-analysis was applied to study 128 independent items from 63 published and non-published papers and reports. The standards of references collected included: age of sample declared by references was 5-15; belong to comparison study; children lived in iodine deficiency disorders (IDD) and iodine excess areas; no difference of social economic and culture development level between the study group and the control group. **Results** Sixty-seven percent and 79% of the reports mainly involved severe IDD areas respectively. Hunter test of each studies, i. e. iodine deficiency, iodine supplement and excessive iodine group had not discovered statistic difference at the level of $\alpha = 0.05$. The weighted average ES of damage affecting on children's intelligence by iodine deficiency achieved 0.69, which was equivalent to a marked drop in 10.4 IQ points [95% confidence interval (CI): 9.9-10.9] when comparing with the children living under non-IDD. The weighted average ES of protective effect on children's intelligence by iodine supplement reached 0.81, which meant that the IQ of children born after correction of iodine deficiency increased 12.2 points (95% CI : 11.5-12.9) in comparison with those born at least one year before the correction of iodine deficiency. Most of the references about the relationship between iodine excess and intelligence were gathered from proceedings, while the others were from journals. They location were in some areas of Shandong, Hebei, Shanxi and Inner Mongolia. The mean ES of the role of iodine excess on intelligence was 0.21, which was corresponding to 3.2 IQ points (95% CI : 2.5-4.0). **Conclusion** 1) Iodine deficiency played a role of intermediate strength compared with other causes in delaying brain development making children to be at least 10 IQ points loss in IDD areas. 2) Effective iodine supplement plays a remarkable strengthening role in promoting brain development and can cause 12 IQ points increase for children who were born after the correction of iodine status. 3) Iodine excess has not shown significant important role in children's intelligence.

【Key words】 Iodine deficiency; Iodine supplement; Iodine excess; Intelligence quotient (IQ)

儿童 0~2 岁是脑发育关键期,如果这个时期受

到碘缺乏影响,就会造成儿童脑发育障碍、智力低下。WHO^[1]估计儿童智力损失 5~20 个智商 (IQ) 分,国内估计儿童损失 10~15 个百分点^[2],并得到 Meta 分析的证实。Nico, Wilma^[3]对 21 篇各国文献 (中国 4 篇) 分析,得出缺碘人群的 IQ 比正常人群低

基金项目 国家“九五”科技攻关项目 (96-906-04-01)

作者单位 300070 天津医科大学医学心理室 (钱明、王栋),内分泌研究所四室 (阎玉芹、陈祖培)

13.5分 稍早发表的 36 篇文献分析认为 IQ 损失在 8 ~ 10 分之间^[4]。有学者^[5]用回归方程计算出预防后出生儿童 IQ 较未预防者提高 10.92 分。Meta 分析估计有效补碘后出生的儿童 IQ 比当地未补碘儿童平均提高近 12 分^[4]。虽有报告发现高碘饲养的动物可能存在学习记忆能力损伤问题^[6],但流行病学调查未能证实环境高碘损伤智力。Meta 分析用于合并各研究结果、估计危险因素或干预因素作用强度,由于尽可能地搜集有关文献,这种估计比较全面、结果数量化、结论能被重复验证,用于解答因果联系、干预效果等重大公共卫生问题^[7]。本研究目的一是增加纳入文献资料,深入分析碘缺乏和补碘对儿童智力的影响及结论的稳定程度;二是分析来自高碘地区的文献,探讨高碘与智力的关系。

资料与方法

1. 文献检索:与中国大陆病区有关的文献,包括:①计算机检索 Medline 和中国医学文献数据库,主题词包括“缺碘或碘缺乏或补碘或高碘或碘过多、甲状腺肿、智力或智商”等;②人工检索与碘缺乏研究有关的论著、学术刊物和论文集,主要是《中国地方病学杂志》、《中国地方病防治杂志》、《地方病通讯》等刊物;③向知情人咨询未发表资料。

2. 纳入文献标准:①碘营养程度判断 缺碘病区依据国家标准,高碘地区的判断标准是指饮用水碘含量超过 200 $\mu\text{g}/\text{L}$ 和/或儿童尿碘水平大于 800 $\mu\text{g}/\text{L}$ 。②文献采用的研究方法是对照实验设计。③缺碘儿童是指没有接受过有效防治者,选择非缺碘地区为对照,由于全民食盐加碘的正式推广于 1996 年,以及考虑到文章发表周期,因此选择 1997 年以前报道的文献能保证非缺碘地区未受全民食盐加碘影响。补碘后出生儿童是指其母亲妊娠至生后 2 周岁期间(脑神经发育关键期)曾进行过有效补碘者,对照组选择补碘前出生的儿童。高碘组选自高碘地区,对照组选自非缺碘、非高碘地区。④文献提及研究组与对照组的 socioeconomic 文化发展水平相近。

3. 研究分组:按研究目的分为三个组。I 组:非缺碘与缺碘地区儿童的智力对比研究的 Meta 分析;II 组:补碘后与补碘前出生的儿童智力对比研究的 Meta 分析;III 组:高碘地区与碘正常地区的儿童智力对比研究的 Meta 分析。

4. 干预因素强弱的分级:按干预因素作用的强度分为三个等级,以 0.20、0.50、0.80 三个指标表示

弱、强和很强。0.20 表示研究组的平均成绩较对照组平均成绩高 0.2 个标准差,0.50 和 0.80 的意义依此类推。一般认为效应值在 0.2 以下时表示干预因素没有明显作用^[4]。

5. 研究假设:由于影响儿童智力发育的因素复杂,鉴于收集到的文献所能提供的信息,在此除文献提及的“社会经济文化发展水平相近”外,假设其他因素的作用对两组儿童一致。

6. Meta 分析统计指标:采用 Cochran 法计算单个研究的效应值,其他统计指标包括:平均效应值(effect size, ES) 效应值的齐性检验、ES 的统计学检验和 95% 可信区间(CI)^[7,8],计算方法和意义请参见相关文献。

在 Cochran 法基础上对效应值作无偏估计,计算公式: $di^u = c \times di$, $c = 1 - 3 / (4 \times (ni^E + ni^C - 2) - 1)$, 式中 c 是修正因子, ni^E 是实验组的样本量; ni^C 是控制组的样本量。

另外,为了估计发表偏倚,计算了两种失效安全数(number of fail-safe, Nfs):① Rosenthal 方法: $X = N \times ES / 1.645 - N$, 式中 N 是文献数,意义是在 $P = 0.05$ 水平上,Meta 分析有显著意义的结论要多少个阴性结果才能使之逆转。② Orwin 方法: $N_{fs} = (ES - d_c) / (d_c - d_{fs})$, 式中 d_c 是期望的临界效应值, d_{fs} 是使结论失效的效应值。本研究将 d_c 设为 0.2, $d_{fs} = 0$ 。即当 d_{fs} 为 0 的文献数增多至 N_{fs} 时,会使原来的 ES 下降到 0.2 水平,如果再增加一篇,将使新的 ES 低于 0.2 而失去显著性意义。

结果

1. 背景资料:共搜集到符合条件的文献 63 篇。由于有些文献含多项研究,故共得到 128 项单个研究。其中 I 组 62 项、II 组 36 项、III 组 30 项。I 组文献涉及 18 个省,分别有 41.5、5、4.5 项来自重度、中度和轻度缺碘地区,有 11 项没有明确提到缺碘程度。II 组分别有 28.5、4.5 项来自重度和轻度缺碘地区,有 3 项没有明确提到缺碘程度。III 组文献分布仅限于山东、河北、山西、内蒙古、江苏五省区。除 I 组有两项研究未公开发表外,其他文献已公开发表。使用的智力研究工具主要是吴天敏的中国比内测验和王栋的联合型瑞文测验。III 组文献少,没有限制测验方法,除上述两个测验外,还包括韦氏儿童量表、田研-田中比奈测验、Hiskey-Nebraska 测验。见表 1。

表1 分析碘缺乏、补碘、高碘对儿童智力影响
纳入研究的基本数据

项 目	I 组	II 组	III 组
纳入研究数量(项)	62	36	30
涉及省的数量(项)	18	14	5
文献来源(项)			
杂志专著	19	26	15
论文集	20	11	5
私人资料	2	0	10
缺碘程度(项)			
重度	41.5*	28.5*	-
中度	5	0	-
轻度	4.5*	4.5*	-
未提及	11	3	-
智力调查工具			
王栋 CRT	24	13	15
中国比内	38	23	9
其他	-	-	6
报告时间(年代)	1987~1997	1987~1997	1985~2001

* 缺碘地区包括重度和轻度缺碘地区,计数各占0.5

2. 效应值分布:加权计算后的效应值见表2。按干预因素作用的强度分为0.20、0.50、0.80三个等级。I组纳入研究的效应值都大于0.20,有24项大于0.80;II组纳入研究的效应值也均在0.20以上,另有21项大于0.80。III组有3项研究效应值小于0,有8项小于0.20,有7项在0.20~0.50之间,大于0.50的有3项。

表2 加权计算后三组效应值分布(研究个数)

组别	效 应 值				
	<0.0	0.00~	0.20~	0.50~	>0.80
I 组	0	0	14	24	24
II 组	0	0	6	9	21
III 组	3	10	14	2	1

3. 齐性检验和 ES 的计算、检验:在0.05水平上,无论用何种智力测验方法,三组均未发现有明显的统计学差异($P > 0.05$),故合并计算各组的效应值加权平均值(见表3)。计算出的各单个研究效应值,作无偏估计校正后,经加权计算,得到 ES。三组的平均效应值分别为0.69、0.81、0.21,统计学显著性检验表明每一个 ES 都具有统计学意义($P < 0.01$)。

1个效应值即为1个标准差,IQ是一种标准分,标准差定为15,因此,1个效应值换算为IQ时按15分计算。I组ES达到0.69,换算为IQ后为10.4分。II组ES为0.81,相当于12.2个IQ分。III组的ES为0.21,换算后IQ为3.2分。

表3 碘缺乏、补碘与高碘的平均效应值及统计学检验

组别	n	ES	95% CI	齐性检验*	ES 统计学检验*
I 组	62	0.69	0.66~0.73	>0.05	<0.01
		10.4 IQ 分	9.9~10.9 IQ 分		
II 组	36	0.81	0.77~0.86	>0.05	<0.01
		12.2 IQ 分	11.5~12.9 IQ 分		
III 组	18	0.21	0.17~0.26	>0.05	<0.01
		3.2 IQ 分	2.5~4.0 IQ 分		

* P 值

讨 论

1. 结果的可靠性与灵敏度:Meta 分析方法可能存在发表偏倚问题,评估发表偏倚可以用失效安全数描述, N_{fs} 越大,发表偏倚影响越小,结果的可靠性越好。根据 Rosenthal 公式,三组研究的 N_{fs} 分别为619、286、13,即在 $P = 0.05$ 水平上,分别需要619、282、13项未被本文纳入的阴性结果才可以推翻存在干预作用的假设。另外,根据 Orwin 的公式计算,I至III组分别再增加153、111、2项效应值为0的未纳入研究,这时的效应值平均值就不能保持在0.2以上,即干预因素就没有意义了^[9]。根据 N_{fs} 的计算结果:碘缺乏和补碘的 Meta 分析结果可靠性高,高碘的结果不稳定。

2. 社会经济文化的影响:补碘提高的 IQ 比缺碘损失的 IQ 数多1.8分,社会经济文化发展可能是重要的影响因素之一,在研究联合型瑞文测验常模样本成绩前后10年变化时,发现我国农村地区儿童在10年间 IQ 变化约7分,5年折算为3.5分,如去除社会经济文化因素,补碘的效果将达到9.7分^[10],这与 Hetzel, Pandav^[5]计算的结果相近。

3. 高碘对智力影响的结论不可靠。主要原因有:①高碘对智力损害作用的 ES 为0.21,属于弱作用。根据发表偏倚的结果分析,只要有2项效应值为0的文献就会使 ES 低于0.20。②文献研究质量问题,有4项研究使用了未经国内标准化的智力测验工具(田研-田中比奈测验、Hiskey-Nebraska 测验),还有5项研究将高碘高氟一并分析。因此,目前不能肯定高碘是智力损伤的因素,还有待进一步研究。

(向所有为本研究提供文献的人员表示感谢)

参 考 文 献

- WHO/UNICEF/ICCIDD. Indicators for assessing iodine deficiency disorders and their control through salt iodization. WHO/NUT/94.6.
- 中华人民共和国卫生部地方病防治司. 警钟长鸣——中国碘缺乏病的防治. 北京:中国人口出版社,1995. 17.

3 Nico B, Wilma R. A Meta-analysis of research on iodine and its relationship to cognitive development. In: DeLong GR, Robbins J and Condliffe PG eds. Iodine and the Brain. New York: Plenum Press, 1989. 195-200.

4 钱明, 王栋, 陈祖培. 碘缺乏致智力损伤 36 篇文献的 Meta 分析. 中国预防医学杂志 2000, 34:75-77.

5 Hetzel BS, Pandav CS. SOS for a billion-the conquest of iodine deficiency disorders. Delhi: Oxford Univ Press, 1997. 137-138.

6 高秋菊, 张运勇, 刘天鹏, 等. 高碘对学习记忆功能影响的实验研究. 中国地方病学杂志 2001, 20:187-189.

7 徐勇勇. Meta 分析常见资料类型及统计方法. 中华预防医学杂志

志, 1994, 28:303-307.

8 柳学智. 元分析技术. 心理学动态, 1991, 29:28-33.

9 Einarson TR, McGhan WF, Bootman JL, et al. Meta-analysis: Quantitative integration of independent research results. Am J Hosp Phar, 1985, 42:1957-1964.

10 高岩, 钱明, 王栋. 中国儿童智力发展的 10 年比较研究 - 联合型瑞文测验新建全国常模的分析. 中国临床心理学杂志, 1998, 6: 185-186.

(收稿日期 2001-12-24)
(本文编辑:张林东)

- 短篇报道 -

PCR-RFLP 鉴定儿童唾液中幽门螺杆菌的意义

姜海行 梁淡湄 王琳琳 陈振依 单庆文 龙桂芳

采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性 (polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism, PCR-RFLP) 技术对儿童唾液与胃黏膜中的幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, Hp) 进行基因型分析, 以探讨其在 Hp 流行病学中的价值。

1. 对象与方法:

(1) 研究对象: 在广西医科大学第一附属医院就诊的 198 例儿童接受胃镜检查, 其中男 135 例, 女 63 例, 年龄 2 ~ 14 岁, 所有患儿均有不同程度的上消化道症状。

(2) 方法: 参照 Dore 等^[1]的方法收集唾液及提取 Hp DNA; 全部病例的胃窦及胃体活检黏膜各 1 块, 分别置微量塑料离心管于低温冰箱中保存。1 块胃黏膜组织 (约 10 mg), 加 TE (pH 8.0) 500 μ l, 5% Chelex-100 50 μ l, 20 g/L 蛋白酶 K 5 μ l, 混匀后置 56 $^{\circ}$ C 水浴 1 h, 煮沸 8 min 立即置冰水中, 12 000 r/min 离心, 上清用于 PCR。PCR-RFLP 参照 Fujimoto 等^[2]的方法, 对 PCR 扩增产物分别用限制性核酸内切酶 HhaI 与 AluI 酶切消化, 取酶切后产物 5 μ l 在 3.5% 低溶琼脂糖凝胶电泳 (电压 100 V, 50 min) 在紫外灯下观察, 照相。

2. 结果: 78 例 Hp-UreC 扩增产物经限制性核酸内切酶 HhaI 酶切, 在 3.5% 低溶琼脂糖凝胶上电泳, 可得到 9 种不同的酶切图型; 经限制性核酸内切酶 AluI 酶切, 可得到 7 种不同的酶切图型, 结合 HhaI-RFLP 与 AluI-RFLP 的酶切类型, 可得到 22 种不同的 RFLP-C 复合类型。应用 PCR 在 28 例 Hp 阳性的病例中扩增唾液中的 Hp, Hp 检出率为 25.0% (7/28), 7 例儿童唾液与胃黏膜中的 Hp RFLPc 类型完全一致。胃窦与胃体 Hp RFLPc 类型一致性为 91.8% (67/73), 另有 6 例 (8.2% 6/73) Hp RFLPc 不同。

3. 讨论: 78 例儿童胃黏膜 Hp 尿素酶 C 基因扩增片段 (820bp), 经限制性核酸内切酶 HhaI 酶切后, 在 3.5% 低溶

琼脂糖凝胶上电泳, 可得到 9 种不同的酶切图谱, 经限制性核酸内切酶 AluI 酶切后, 可得到 7 种不同的酶切图谱, 结合 HhaI-RFLP 与 AluI-RFLP 的酶切类型, 可得到 22 种不同的 RFLPc 复合类型, 说明 Hp 存在明显的多态性。这种基因结构的差异性可能是菌株为适应宿主的生长环境而发生的。本文结果显示胃内多部位 Hp DNA 的 RFLPc 基因型符合率达 91.8% (67/73)。Fujimoto 等^[2]首先采用这一方法, 结合三种限制性核酸内切酶 HhaI、MboI 及 MseI, 25 个临床分离菌株均获得了独立的菌型。Li 等^[3]报道直接从活检的胃黏膜中扩增 Hp 后进行基因分型, 表明活检胃黏膜直接扩增 Hp 与培养法结果类似, 但可免去培养细菌的烦琐过程, 从而为 Hp 菌株或菌群的研究提供了更为简便的方法。

应用 PCR-RFLP 方法, 显示胃黏膜 Hp 阳性的儿童唾液中的 Hp 的检出率为 25.0% (7/28), 唾液与胃黏膜中 Hp 的 RFLPc 基因型完全一致, 提示唾液可能是家庭内儿童获得 Hp 感染的重要媒介之一, 并为口-口传播提供了依据。家庭内儿童与其一级亲属的唾液与胃黏膜中的 Hp 基因型的研究, 提示家庭内儿童的一级亲属可能是儿童感染 Hp 的重要传播来源, 通过改变不良饮食与卫生习惯, 可有效预防儿童 Hp 感染。

参 考 文 献

1 Dore-Davin C, Heitz M, Yang H, et al. *Helicobacter pylori* in the oral cavity reflects handing of contaminants but not gastric infection. Digestion, 1998, 60:16-20.

2 Fujimoto S, Marshall B, Blaser M. PCR-Based restriction fragment length polymorphism typing of *Helicobacter pylori*. J Clin Microbiol, 1994, 32:331-334.

3 Li C, Ha T, Chi DS, et al. Differentiation of *Helicobacter pylori* strains directly from gastric biopsy specimens by PCR-based restriction fragment length polymorphism analysis without culture. J Clin Microbiol, 1997, 35: 3021-3025.

(收稿日期 2001-08-01)
(本文编辑:张林东)