

饮食摄入与注意缺陷多动障碍的因果关联： 两样本孟德尔随机化

张菁¹, 周康宁¹, 袁振华¹, 刘苗苗¹, 刘拓², 王俊宏¹

1. 北京中医药大学东直门医院儿科, 北京 101700; 2. 中国中医科学院中药研究所

摘要:目的 饮食摄入与注意缺陷多动障碍 (ADHD) 的确切因果关联尚不明确, 本研究采用两样本、双向孟德尔随机化 (MR) 进行二者的因果关联分析。方法 从全基因组关联研究 (GWAS) 的汇总数据中提取与饮食摄入相关的单核苷酸多态性 (SNP) 位点作为工具变量 (IV)。使用 R 软件中的 TwoSampleMR 包对饮食摄入与 ADHD 之间的因果关联进行分析。所采用的主要方法包括逆方差加权法 (IVW)、MR Egger 和加权中位数法。采用 Cochran Q、MR - Egger 和“留一法”分别进行异质性检验、多效性检验、敏感性分析。结果 IVW 结果显示牛油果 ($OR = 0.309, 95\% CI: 0.132 \sim 0.719$)、芹菜 ($OR = 0.503, 95\% CI: 0.380 \sim 0.905$)、羊肉/羔羊肉 ($OR = 0.349, 95\% CI: 0.170 \sim 0.715$)、贝类 ($OR = 0.083, 95\% CI: 0.011 \sim 0.638$)、葡萄柚 ($OR = 0.175, 95\% CI: 0.043 \sim 0.711$) 和油性鱼 ($OR = 0.687, 95\% CI: 0.492 \sim 0.960$) 与 ADHD 的发生呈负相关, 饅饼 ($OR = 4.109, 95\% CI: 1.079 \sim 15.648$)、每周平均烈性酒摄入 ($OR = 3.320, 95\% CI: 1.419 \sim 7.767$)、麦片中人工甜味添加剂 ($OR = 5.064, 95\% CI: 1.507 \sim 17.017$) 和标准茶 ($OR = 1.004, 95\% CI: 1.002 \sim 1.007$) 与 ADHD 的发生呈正相关。结论 增加牛油果、芹菜、羊肉/羔羊肉、贝类、葡萄柚和油性鱼的摄入降低了 ADHD 的发生风险, 而增加饅饼、每周烈性酒摄入、人工甜味添加剂和标准茶的摄入提高了 ADHD 的发生风险。

关键词: 饮食摄入; 注意缺陷多动障碍; 因果关联; 孟德尔随机化

中图分类号: R749.94 文献标志码: A 文章编号: 1003 - 8507(2024)24 - 4465 - 09

DOI: 10.20043/j.cnki.MPM.202407362

Causal association between dietary intake and attention deficit hyperactivity disorder: a two - sample Mendelian randomization

ZHANG Qiang*, ZHOU Kang - ning, YUAN Zhen - hua, LIU Miao - miao, LIU Tuo, WANG Jun - hong

* Department of Pediatrics, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 101700, China

Abstract; Objective The exact causal association between dietary intake and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is unclear, and this study used two - sample, two - way Mendelian randomization (MR) to conduct causal association analyses between them. **Methods** Single nucleotide polymorphism (SNP) loci associated with dietary intake were extracted from the pooled data of genome - wide association studies (GWAS) as instrumental variables (IV). Causal associations between dietary intake and ADHD were analyzed using the TwoSampleMR package in R software. The main methods used included inverse variance weighting (IVW), MR Egger and weighted median tests. Cochran' Q, MR - Egger, and the "leave - one - out" method were used for heterogeneity test, pleiotropy test, and sensitivity analysis, respectively. **Results** The IVW results showed that avocado ($OR = 0.309, 95\% CI: 0.132 - 0.719$), celery ($OR = 0.503, 95\% CI: 0.380 - 0.905$), mutton/lamb ($OR = 0.349, 95\% CI: 0.170 - 0.715$), shellfish ($OR = 0.083, 95\% CI: 0.011 - 0.638$), grapefruit ($OR = 0.175, 95\% CI: 0.043 - 0.711$) and oily fish ($OR = 0.687, 95\% CI: 0.492 - 0.960$) were negatively associated with the development of ADHD, and naan bread ($OR = 4.109, 95\% CI: 1.079 - 15.648$), average weekly intake of spirits ($OR = 3.320, 95\% CI: 1.419 - 7.767$), intake of artificial sweetener added to cereal ($OR = 5.064, 95\% CI: 1.507 - 17.017$), and standard Tea ($OR = 1.004, 95\% CI: 1.002 - 1.007$) were positively associated with the development of ADHD. **Conclusion** Increased intake of avocado, celery, mutton/lamb, shellfish, grapefruit, and oily fish reduced the risk of ADHD, whereas increased intake of naan bread, average weekly spirits intake, Intake of artificial sweetener added to cereal, and standard tea raised the risk of ADHD.

Keywords: Dietary intake; Attention deficit hyperactivity disorder; Causal association; Mendelian randomization

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82274581); 首都卫生发展科研专项项目 (首发 2020 - 2Z - 4196); 北京中医药大学基本科研业务费揭榜挂帅项目 (2023 - JYB - JBZD - 011)

作者简介: 张菁 (1996 -), 女, 博士在读, 研究方向: 儿童神经精神疾病临床研究及防治

通信作者: 王俊宏, E - mail: drjhwang@bucm.edu.cn

注意缺陷多动障碍(Attention deficit hyperactivity disorder, ADHD)是一种精神障碍疾病,以与年龄不相称的多动、冲动和(或)注意力缺陷为临床特点,同时影响儿童的社交、学习和家庭功能。ADHD 的发病年龄较早,可以持续到成年,儿童发病率约为 7.2%^[1]。ADHD 常伴发其他精神障碍,如药物使用障碍、工作残疾和自杀行为等,影响患者的整个生命周期。目前对 ADHD 发病机制的认识尚不明确。

饮食是一种易于获取和改变的影响因素,大量研究提示饮食模式和儿童及青少年的心理健康密切相关。饮食节律的紊乱会提高青少年抑郁的发生风险,同时高糖、高碳水、高脂肪、辛辣饮食、能量饮料摄入频率较高等都会给儿童和青少年带来较大的心理压力^[2-3]。ADHD 患儿较正常儿童更容易有不健康的饮食习惯^[4]。同时饮食是影响肠道菌群的主要因素,而肠道菌群通过神经、体液和免疫系统与中枢神经系统的交互作用,影响神经功能和认知行为,和 ADHD 的发病密切相关^[5-6]。同时也有学者提出膳食炎症指数,认为饮食中的促炎因子可以影响人体的炎症,而近年来神经炎症与 ADHD 的发病也尤为密切^[7-8]。在多项 meta 研究中表明,童年和青少年时期富含水果、蔬菜、豆类和鱼类健康的饮食模式降低 ADHD 的发病风险,相反红肉、精制谷物、加工肉类和氢化脂肪酸以及糖摄入增加等不健康饮食会增加 ADHD 的发病风险^[9-10]。有研究提出高脂饮食可以诱导 ADHD 样症状,而可碱可以改善 ADHD 症状^[11-12]。此外,营养补充剂的摄入如不饱和脂肪酸(omega 3 polyunsaturated fatty acids, n-3 PUFAs)和维生素 D 可以显著降低 ADHD 儿童注意力不集中和多动/冲动的总分^[13-14]。尽管目前已经有研究证实了饮食摄入和 ADHD 有着密切的关系,但主要集中在膳食模式与 ADHD 的关系,或以营养补充剂、肠道微生物为目标的生物制剂或消除饮食为干预措施的干预性研究^[15],而具体的饮食和 ADHD 的因果关联尚不明确,仍有待进一步研究。

孟德尔随机化(Mendelian Randomization, MR)利用等位基因在减数分裂时随机分配给后代的原理,模拟随机对照试验进行因果推断。它将随机分配到人

群中的遗传变异作为观察研究中的工具变量(instrumental variable, IVs),并通过建立 IVs 与暴露和终点之间的关联来揭示暴露和终点之间的因果关系,有效避免了不同混杂因素对暴露和结果的影响^[16]。因此本研究采用全基因组关联研究(genome-wide association studies, GWAS)数据,对饮食摄入和 ADHD 进项两样本、双向 MR 分析,进一步探索二者的明确因果关联。

1 材料与方法

1.1 研究设计 本研究以 176 种饮食摄入因素作为暴露因子,与暴露因子显著相关的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNPs)作为 IVs, ADHD 作为结局变量。使用 R 软件(V4.2.2)中的 TwoSampleMR 包对 176 种饮食摄入因素与 ADHD 之间的双向因果关联进行分析。为了确保研究结果的可信度,本研究进行了异质性检验、多效性检验和敏感性分析。在进行 MR 分析时,必须遵守以下假设,即:(1)相关性假设:IV 和暴露变量之间存在强相关性;(2)独立性假设:IV 独立于其他观察到的暴露因素;(3)排他性假设:IV 除通过暴露以外,不通过其他因素对结局造成影响。

1.2 数据来源 本研究的 176 种饮食摄入因素 GWAS 数据来自英国生物库(UK Biobank),所有汇总统计数据可从 IEU OPEN GWAS Project 获得(<https://gwas.mrcieu.ac.uk/datasets/>),包括饮品 22 种(饮用水、含酒精饮品、含咖啡因饮品、果汁等)、蔬菜水果 51 种、肉类 18 种、主食和谷物 34 种、奶制品 12 种、甜食和零食 32 种、其他 7 种(甜味剂、糖等)摄入,由于暴露因素较多,仅列出统计结果有意义的暴露因素信息,具体如表 1。本研究的 ADHD GWAS 数据来自精神病基因组学联盟(PGC)的一项 GWAS 荟萃分析。这些数据来自 38 691 名 ADHD 患者和 186 843 名对照,包括丹麦综合精神病研究(iPSYCH)队列、冰岛 deCODE 队列和 PGC 汇总的 10 个欧洲队列^[17],具体如表 1。以上数据均来自欧洲群体,所有队列研究均已获得参与者的知情同意。

表 1 两样本 MR 研究中 GWAS 数据信息

Table 1 Information of the GWAS summary statistics in the two-sample MR

暴露/结局	GWAS ID	数据来源	数据发表年份	种族	样本量	SNP 数
牛油果	ukb-b-12236	IEU open GWAS	2018	欧洲	64 946	35
馅饼	ukb-b-13281	IEU open GWAS	2018	欧洲	64 944	30
芹菜	ukb-b-14145	IEU open GWAS	2018	欧洲	64 949	28
羊肉/羔羊肉	ukb-b-14179	IEU open GWAS	2018	欧洲	460 006	166
贝类	ukb-b-143	IEU open GWAS	2018	欧洲	64 939	58

(续表)

暴露/结局	GWAS ID	数据来源	数据发表年份	种族	样本量	SNP 数
每周平均烈性酒摄入	ukb-b-1707	IEU open GWAS	2018	欧洲	326 565	73
葡萄柚	ukb-b-18758	IEU open GWAS	2018	欧洲	64 944	34
油性鱼	ukb-b-2209	IEU open GWAS	2018	欧洲	460 443	213
麦片中人工甜味添加剂	ukb-b-3143	IEU open GWAS	2018	欧洲	64 949	32
标准茶	ukb-b-3291	IEU open GWAS	2018	欧洲	64 949	30
ADHD	36702997	PGC	2022	欧洲	38 691	-

注: - ADHD 为结局指标,不筛选 SNP。

1.3 筛选 IV 为了确保获得足够数量且具有强统计学意义的独立 IVs,本研究进行如下筛选:(1) $P < 1 \times 10^{-5}$,筛选具有全基因组显著性 SNP,以确保与暴露的强关联;(2)使用千人组计划欧洲人群参考面板对初步筛选出的 SNPs 进行去连锁不平衡分析, $R^2 < 0.001$, $kb > 10\ 000$,消除连锁不平衡,以获得独立 IVs;(3) F 值 ≥ 10 ,排除弱 IV, $F = R^2 \times (N - 2) / (1 - R^2)$, $R^2 = 2 \times EAF \times (1 - EAF) \times (\beta^2 / var)$,其中 N 为暴露样本量, R^2 为该 IV 可以解释的变异比例, R^2 越大表示该 SNP 对表型的解释能力越强, β 为等位基因的效应值, $var = 1$ 。最终获得相互独立且与 176 种饮食摄入因素显著相关的 SNPs 作为最终的 IVs。

1.4 MR 分析 本研究采用 TwoSampleMR 包中的逆方差加权(Inverse variance weighted, IVW)、MR Egger、加权中值法(Weighted median, Wm)、3 种方法对饮食摄入和 ADHD 之间的因果关系进行双向 MR 分析。其中 IVW 方法作为两样本 MR 的主要分析方法,其他 2 种方法作为补充分析,以增强研究的稳健性。若 IVs 具有异质性,则采用 IVW 随机效应模型(Inverse variance weighted multiplicative random effects, IVW mre)进行 MR 分析。结果以 95% 置信区间(CI)的优势比(OR)表示, $P < 0.05$ 被认为存在因果关系。我们采用 MR - Presso 进行离群值检验,若检测到异常值,则将其移除并将剩余的 SNP 进行重新分析;采用 Cochran Q 检验评估异质性, $P < 0.05$ 为存在异质性;采用 MR - Egger 和 MR - Presso 进行多效性检验, $P < 0.05$ 存在多效性;采用留一法进行敏感性分析,评估单个 SNP 对合并的 IVW 估计值的影响,增加结果的稳健性。

2 结果

2.1 IV 筛选 本研究中所涉及的暴露因素为 176 种饮食摄入,根据严格的筛选标准,选择与暴露因素相关的 SNP 作为 IVs。排除连锁不平衡并且保留 $F \geq 10$ 的 SNPs。由于暴露因素较多,仅列出统计结果有意义的筛选后 SNP 个数,具体如表 1。

2.2 饮食摄入与 ADHD 的 MR 结果 本研究发现 10 种饮食摄入(牛油果、饅饼、芹菜、羊肉/羔羊肉、贝类、

每周平均烈性酒摄入、葡萄柚、油性鱼、麦片中人工甜味添加剂和标准茶)与 ADHD 具有因果关联,IVW 结果显示牛油果、芹菜、羊肉/羔羊肉、贝类、葡萄柚和油性鱼与 ADHD 的发生呈负相关,饅饼、每周平均烈性酒摄入、麦片中人工甜味添加剂和标准茶与 ADHD 的发生呈正相关。其余两种算法的效应方向与 IVW 基本一致,提示 IVW 的分析结果具有良好的稳健性。见图 1。根据 MR 结果绘制散点图,展示 3 种分析方法回归线,见图 2。

2.3 对 MR 结果的多效性、异质性及敏感性分析 本研究使用 Cochran's Q 检验中 IVW 和 MR Egger 方法对暴露因素(牛油果、饅饼、芹菜、羊肉/羔羊肉、贝类、燕麦、每周平均烈性酒摄入、葡萄柚、油性鱼、麦片中人工甜味添加剂、标准茶)相关的 SNPs 进行异质性、多效性和敏感性分析。牛油果、饅饼、芹菜、贝类、燕麦、每周平均烈性酒摄入、葡萄柚、油性鱼、麦片中添加人工甜味剂、标准茶未观察到显著异质性,见表 2。在与羊肉/羔羊肉(IVW, $P = 0.042$; MR Egger, $P = 0.030$)相关的 SNPs 中观察到异质性,因此 MR 分析使用 IVW mre 方法。MR Egger intercept、MR Presso 分析未观察到水平多效性(麦片中人工甜味添加剂 SNP 数为 3 个,不进行 MR Presso 分析),见表 1。留一法敏感性分析结果提示的因果推断具有稳健性,见图 3。

2.4 饮食摄入与 ADHD 反向 MR 结果 本研究以 ADHD 为暴露因素,10 种饮食摄入为结局(牛油果、饅饼、芹菜、羊肉/羔羊肉、贝类、燕麦、干果、每周平均烈性酒摄入、葡萄柚、油性鱼、麦片中添加人工甜味剂、标准茶)进行反向 MR 分析,进行用于反向 MR 分析的强 IVs 筛选后进行 MR 分析。其中 ADHD 对贝类、每周平均烈性酒摄入的 MR IVW 分析结果提示 $P < 0.05$,但 IVW、WM、MR Egger 3 种分析方法 OR 值效应方向不同,因此 ADHD 对上述 10 种饮食摄入不具有因果关系,见图 4。

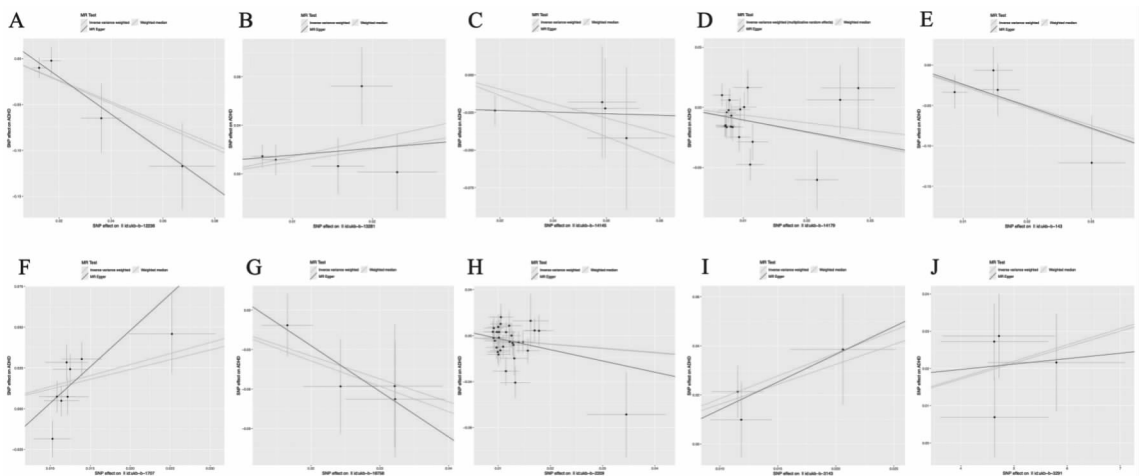
3 讨论

本研究利用 GWAS 数据,采用两样本、双向 MR 分析,揭示不同饮食摄入因素与 ADHD 发生的因果关

饮食摄入GWASID	饮食摄入	疾病	SNP数	方法	P	OR (95%CI)
ukb-b-12236	牛油果	ADHD	4	IVW	0.006	0.309 (0.132 ~ 0.719)
			4	WM	0.031	0.294 (0.097 ~ 0.891)
			4	MR Egger	0.127	0.133 (0.028 ~ 0.637)
ukb-b-13281	饼干	ADHD	5	IVW	0.038	4.109 (1.079 ~ 15.648)
			5	WM	0.256	2.730 (0.482 ~ 15.454)
			5	MR Egger	0.742	1.751 (0.084 ~ 36.600)
ukb-b-14145	芹菜	ADHD	4	IVW	0.022	0.503 (0.280 ~ 0.905)
			4	WM	0.211	0.619 (0.292 ~ 1.312)
			4	MR Egger	0.932	0.948 (0.317 ~ 2.838)
ukb-b-14179	羊肉/羔羊肉	ADHD	19	IVW mre	0.004	0.349 (0.170 ~ 0.715)
			19	WM	0.142	0.525 (0.223 ~ 1.240)
			19	MR Egger	0.425	0.373 (0.035 ~ 3.967)
ukb-b-143	贝类	ADHD	4	IVW	0.017	0.083 (0.011 ~ 0.638)
			4	WM	0.045	0.071 (0.005 ~ 0.948)
			4	MR Egger	0.429	0.067 (0.000 ~ 14.643)
ukb-b-1707	每周平均烈性酒摄入	ADHD	8	IVW	0.006	3.320 (1.419 ~ 7.767)
			8	WM	0.001	3.862 (1.720 ~ 8.672)
			8	MR Egger	0.078	86.234 (1.396 ~ 5326.545)
ukb-b-18758	葡萄柚	ADHD	4	IVW	0.015	0.175 (0.043 ~ 0.711)
			4	WM	0.023	0.145 (0.027 ~ 0.768)
			4	MR Egger	0.304	0.031 (0.000 ~ 4.459)
ukb-b-2209	油性鱼	ADHD	31	IVW	0.028	0.687 (0.492 ~ 0.960)
			31	WM	0.124	0.697 (0.440 ~ 1.104)
			31	MR Egger	0.226	0.375 (0.079 ~ 1.774)
ukb-b-3143	麦片中人工甜味添加剂	ADHD	3	IVW	0.009	5.064 (1.507 ~ 17.017)
			3	WM	0.013	6.349 (1.475 ~ 27.321)
			3	MR Egger	0.557	9.504 (0.048 ~ 1877.251)
ukb-b-3291	标准茶	ADHD	4	IVW	<0.001	1.004 (1.002 ~ 1.007)
			4	WM	0.003	1.004 (1.001 ~ 1.007)
			4	MR Egger	0.929	1.001 (0.974 ~ 1.030)

图 1 饮食摄入与 ADHD MR 结果

Fig. 1 Dietary intake and ADHD MR results



注:A:暴露因素为牛油果;B:暴露因素为饼干;C:暴露因素为芹菜;D:暴露因素为羊肉/羔羊肉;E:暴露因素为贝类;F:暴露因素为每周平均烈性酒摄入;G:暴露因素为葡萄柚;H:暴露因素为油性鱼;I:暴露因素为麦片中人工甜味添加剂;J:暴露因素为标准茶。

图 2 饮食摄入与 ADHD MR 结果散点图

Fig. 2 Scatterplot of dietary intake and ADHD MR results

表 2 饮食摄入与 ADHD 的异质性和多效性检验结果

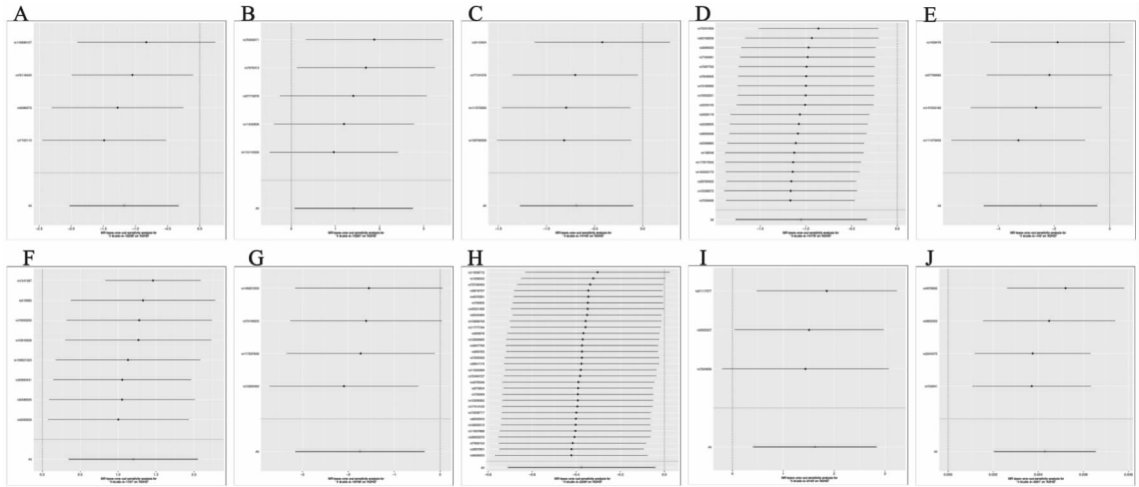
Table 2 Results of heterogeneity and pleiotropy tests of dietary intake and ADHD

暴露因素	SNP 数	异质性检验				多效性检验			
		IVW		MR Egger		MR Egger		MR Presso	
		Cochran Q	P	Cochran Q	P	intercept	se	P	P
牛油果	4	2.496	0.476	0.933	0.627	0.020	0.016	0.338	0.523
饼干	5	3.828	0.430	3.390	0.335	0.010	0.016	0.578	0.498
芹菜	4	1.964	0.580	0.165	0.921	-0.023	0.017	0.312	0.581
羊肉/羔羊肉	19	29.568	0.042 ^a	29.562	0.030 ^a	-0.001	0.011	0.954	0.062

(续表)

暴露因素	SNP 数	异质性检验				多效性检验			
		IVW		MR Egger		MR Egger		MR Presso	
		Cochran Q	P	Cochran Q	P	intercept	se	P	P
贝类	4	2.092	0.553	2.085	0.353	0.003	0.038	0.939	0.614
每周平均烈性酒摄入	8	13.895	0.053	9.826	0.132	-0.041	0.026	0.166	0.106
葡萄柚	4	0.786	0.853	0.282	0.869	0.042	0.060	0.551	0.869
油性鱼	31	31.981	0.368	31.321	0.350	0.007	0.009	0.441	0.388
麦片中人工甜味添加剂	3	0.480	0.787	0.422	0.516	-0.009	0.035	0.850	-
标准茶	4	2.602	0.457	2.552	0.279	0.014	0.070	0.861	0.559

注:a $P < 0.05$; - SNP 数 ≤ 3 则不进行 MR Presso 分析。



注:A:暴露因素为牛油果;B:暴露因素为饼干;C:暴露因素为芹菜;D:暴露因素为羊肉/羔羊肉;E:暴露因素为贝类;F:暴露因素为每周平均烈性酒摄入;G:暴露因素为葡萄柚;H:暴露因素为油性鱼;I:暴露因素为麦片中人工甜味添加剂;J:暴露因素为标准茶。

图 3 饮食摄入与 ADHD 留一法敏感性分析结果

Fig. 3 Results of sensitivity analyses of dietary intake and ADHD Leave - one - out method

疾病	饮食摄入GWASID	饮食摄入	SNP数	方法	P	OR (95% CI)
ADHD	ukb-b-12236	牛油果	26	IVW	0.998	1.000 (0.986 ~ 1.014)
			26	WM	0.873	0.998 (0.977 ~ 1.020)
			26	MR Egger	0.736	0.989 (0.930 ~ 1.052)
ADHD	ukb-b-13281	饼干	26	IVW	0.606	1.002 (0.994 ~ 1.011)
			26	WM	0.397	1.005 (0.993 ~ 1.017)
			26	MR Egger	0.465	0.987 (0.952 ~ 1.023)
ADHD	ukb-b-14145	芹菜	26	IVW	0.201	0.984 (0.960 ~ 1.009)
			26	WM	0.328	0.983 (0.948 ~ 1.018)
			26	MR Egger	0.058	0.901 (0.813 ~ 0.998)
ADHD	ukb-b-14179	羊肉/羔羊肉	26	IVW	0.204	0.991 (0.977 ~ 1.005)
			26	WM	0.367	0.993 (0.978 ~ 1.008)
			26	MR Egger	0.994	1.000 (0.942 ~ 1.062)
ADHD	ukb-b-143	贝类	26	IVW	0.012	1.008 (1.000 ~ 1.014)
			26	WM	0.041	1.009 (1.000 ~ 1.018)
			26	MR Egger	0.465	0.990 (0.965 ~ 1.016)
ADHD	ukb-b-1707	每周平均烈性酒摄入	26	IVW	<0.001	1.045 (1.023 ~ 1.068)
			26	WM	<0.001	1.046 (1.022 ~ 1.070)
			26	MR Egger	0.681	0.981 (0.897 ~ 1.073)
ADHD	ukb-b-18758	葡萄柚	26	IVW	0.913	1.001 (0.989 ~ 1.012)
			26	WM	0.535	1.005 (0.990 ~ 1.020)
			26	MR Egger	0.639	0.988 (0.942 ~ 1.037)
ADHD	ukb-b-2209	油性鱼	26	IVW	0.177	0.980 (0.953 ~ 1.009)
			26	WM	0.813	0.997 (0.974 ~ 1.021)
			26	MR Egger	0.976	0.998 (0.882 ~ 1.129)
ADHD	ukb-b-3143	麦片中人工甜味添加剂	26	IVW	0.193	1.008 (0.996 ~ 1.021)
			26	WM	0.389	1.007 (0.991 ~ 1.024)
			26	MR Egger	0.742	0.991 (0.941 ~ 1.044)
ADHD	ukb-b-3291	标准茶	26	IVW	0.094	501.692 (0.343 ~ 732 765.472)
			26	WM	0.082	2 184.990 (0.375 ~ 12 717 981.510)
			26	MR Egger	0.644	1 710.482 (0.000 ~ 62 200 000 000 000.000)

图 4 饮食摄入与 ADHD 反向 MR 结果

Fig. 4 Dietary intake and ADHD Reverse MR results

系。本研究发现增加牛油果、芹菜、羊肉/羔羊肉、贝类、葡萄柚和油性鱼的摄入可以降低 ADHD 的发生风险,而增加饼干、每周平均烈性酒摄入、麦片中人工甜味添加剂和标准茶的摄入可以增加 ADHD 的发生风险。

牛油果油营养成分丰富,含有多种单不饱和脂肪酸包括(棕榈油酸、亚油酸、油酸等),其中油酸含量最高,在所有脂肪酸中占比高达 55.56%^[18-19]。此外牛油果中还含有少量植物甾醇、生育酚等有益活性物质^[20]。在动物实验中,口服牛油果对海马神经元具有减轻氧化应激损伤的作用^[21-22]。芹菜中含有芹菜素-7-O- β -D-吡喃葡萄糖苷、芹菜苷、绿原酸、芹菜素等酚类物质,其中对芹菜素的研究较多,可参与调节核转录因子 κ B、磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B/雷帕霉素靶等炎症的信号通路,抑制巨噬细胞、胶质细胞活化,具有抗炎的作用^[23-25]。在 ADHD 模型鼠中,星形胶质细胞氧化应激加剧了神经炎症和小胶质细胞活化^[26],芹菜和牛油果的摄入可能有助于减轻氧化应激损伤、减少炎症反应从而起到对 ADHD 产生保护作用。

贝类、油性鱼(三文鱼、鲱鱼、沙丁鱼等)富含丰富蛋白质、必需氨基酸、脂肪、维生素和矿物质,其中脂肪主要以 n-3 PUFAs,如二十二碳六烯酸(docosahexaenoic acid, DHA)和二十碳五烯酸(eicosapentaenoic acid, EPA)^[27-28]。DHA 和 EPA 是从饮食中获得的脂肪酸,是孕期及哺乳期补充的重要营养素之一,参与神经发育的重要代谢过程。多项研究证实了 n-3 PUFAs 可以促进神经和认知的发育,抗炎维持神经系统稳态的作用,也有研究指出 n-3 PUFAs 含量越高、海马体积越大^[29-32]。海马是认知功能的重要脑区,与 ADHD 的发病密切相关。补充 n-3 PUFAs,尤其是 EPA 可以明显降低 ADHD 的评分,与本研究结果相符^[13]。

目前对葡萄柚、羊肉/羔羊肉的研究相对较少。葡萄柚中富含多种黄酮类物质包括芸香苷、柚皮苷、橙皮苷等,相关研究提示增加葡萄柚的摄入可以降低神经系统疾病的死亡率^[33-34]。羊肉是饮食摄入重要的蛋白质和脂肪的来源,更多的研究集中在包括猪肉、牛肉在内的红肉与血脂水平或消化道癌症相关性^[35-36],尚缺乏和中枢神经系统疾病的研究,因此羊肉摄入对 ADHD 的保护作用的具体机制还有待挖掘。

每周平均烈性酒摄入是指每周会摄入 1-2 次以上烈性酒(白兰地、伏特加等)的暴露因素,认为是 ADHD 患病的危险因素。同时本研究也纳入了啤酒、红酒、香槟酒、苹果酒等其他含酒精饮料的摄入以及每月平均 1-3 次烈性酒摄入为暴露因素,但是 MR

分析结果均未提示是 ADHD 的危险因素。脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)对突触可塑性和认知记忆尤为重要,酒精可以通过影响 BDNF 的合成引起认知功能下降等精神障碍,既往研究表明 ADHD 中存在 BDNF 及其下游信号的改变^[37-38]。还有研究表明酒精可以破坏血脑屏障完整性,使通透性增加,从而引起炎症、氧化应激反应,损伤海马的认知功能^[39-40]。本研究反向 MR 分析中 IVW 分析方法提示 ADHD 是每周平均烈性酒摄入的危险因素,但是与 MR Egger 方法分析的结果方向不一致,说明结果不具有稳健性。而在一项已经发表的 MR 研究中,提示 ADHD 患者也会有酒精依赖的风险^[41],说明 ADHD 和酒精可能存在双向因果关系,与本研究产生的差异可能是与使用的数据库不同有关。

本研究中标准茶包括阿萨姆、大吉岭等标准的英式红茶,不涵盖中药凉茶、绿茶、在茶中添加糖、奶等。茶叶中含有咖啡碱、茶碱、可可碱等嘌呤类生物碱,茶氨酸和茶多酚等物质,本研究提示标准茶的摄入是 ADHD 的危险因素。在一项病例对照研究中,也得出了 ADHD 患儿茶摄入较对照组更多,和本研究的结论一致^[4]。然而既往研究中认为茶中的有效物质如茶氨酸、茶多酚等可以通过减少氧化应激损伤、减轻神经炎症、调节神经递质等,起到精神刺激作用和神经保护的特性,似乎与本研究的结论相悖^[42]。因此,茶的摄入与神经系统的相关生理病理机制还有待进一步明确,与 ADHD 的相关研究还需要深入开展。

麦片中人工甜味添加剂是 ADHD 的危险因素之一,而麦片作为暴露因素时,未观察到和 ADHD 的显著因果关系。人工甜味剂是糖替代品,甜味高于蔗糖几百倍的化合物,常见的有阿斯巴甜、甜蜜素、糖精、安赛蜜、三氯蔗糖和纽甜等^[43]。人工甜味剂的摄入增多会导致糖脂代谢紊乱,增加脑卒中、糖尿病、心血管疾病等的患病率,而与精神系统疾病的关系尚未有研究提出^[44-45]。人工甜味剂摄入可以扰乱正常的肠道菌群,对革兰氏阴性菌有明显抑制作用、促进大肠杆菌的生长^[46-47],是否会通过菌-肠-脑轴进一步影响神经系统还有待进一步研究。

饼干摄入是 ADHD 的危险因素,饼干是面包的一种,通常指印度式面包,本研究也同时观察了面包和其他面包种类(大蒜面包、法棍面包、切片面包等)和 ADHD 的因果关系,但并未观察到显著的因果关系,猜测可能是由于烹饪方式的差别引起的。

综上,本研究采用两样本、双向 MR 分析方法,发现牛油果、芹菜、羊肉/羔羊肉、贝类、葡萄柚和油性鱼是 ADHD 的保护因素,而饼干、每周烈性酒摄入、人工

甜味添加剂和标准茶是 ADHD 的危险因素。本研究的创新在于为指导儿童和 ADHD 患儿的饮食选择提供了理论支撑,也为后期深入研究 ADHD 的饮食治疗方案提供了新的思路。同时本研究也具有一定的局限性,仅纳入欧洲群体的 GWAS 数据,导致研究的结论的可推广性降低。此外本研究是 GWAS 数据进一步分析的结果,基于数据分析选择的工具变量,无法获得性别、年龄等详细数据进行分层分析,可能导致研究结果产生偏移。同时这 10 种饮食摄入因素是如何影响 ADHD 的机制尚不清楚,还需要更广泛深入的研究。

利益冲突声明 本研究不存在任何利益冲突

参考文献

- [1] Chaulagain A, Lyhmann I, Halmøy A, et al. A systematic meta - review of systematic reviews on attention deficit hyperactivity disorder[J]. *European Psychiatry : the Journal of the Association of European Psychiatrists*, 2023, 66(1): e90.
- [2] 任中夏,程志浩,王培玉. 儿童青少年心理压力与饮食行为研究进展[J]. *中国学校卫生*, 2022, 43(8): 1268 - 1271.
Ren ZX, Cheng ZH, Wang PY. Research update on psychological stress and eating behaviors in children and adolescents[J]. *Chinese Journal of School Health*, 2022, 43(8): 1268 - 1271. (In Chinese)
- [3] 张雅迪,谢阳,王娇娇,等. 饮食节律与青少年抑郁症状的关联[J]. *中国学校卫生*, 2024, 45(4): 483 - 487.
Zhang YD, Xie Y, Wang JJ, et al. Association between dietary rhythm and depressive symptoms in adolescents [J]. *Chinese Journal of School Health*, 2024, 45(4): 483 - 487. (In Chinese)
- [4] Salvat H, Mohammadi MN, Molavi P, et al. Nutrient intake, dietary patterns, and anthropometric variables of children with ADHD in comparison to healthy controls: a case - control study [J]. *BMC Pediatrics*, 2022, 22(1): 70.
- [5] Jakobi B, Cimetti C, Mulder D, et al. The role of Diet and the gut microbiota in reactive aggression and adult ADHD - An exploratory analysis[J]. *Nutrients*, 2024, 16(14): 2174.
- [6] Jiang LL, Han DD, Hao YL, et al. Linking serotonin homeostasis to gut function: Nutrition, gut microbiota and beyond[J]. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2024, 64(21): 7291 - 7310.
- [7] 李岩,周晶,孙平,等. 膳食炎症指数与精神障碍关系的研究进展[J]. *四川精神卫生*, 2023, 36(1): 85 - 90.
Li Y, Zhou J, Sun P, et al. Research progress on relationship between dietary inflammatory index and mental disorder [J]. *Sichuan Mental Health*, 2023, 36(1): 85 - 90. (In Chinese)
- [8] Cannon homaei S, Barone H, Kleppe R, et al. ADHD symptoms in neurometabolic diseases: Underlying mechanisms and clinical implications[J]. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2022, 132: 838 - 856.
- [9] Del - Ponte B, Quinte GC, Cruz S, et al. Dietary patterns and attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): A systematic review and meta - analysis [J]. *Journal of Affective Disorders*, 2019, 252: 160 - 173.
- [10] Shareghfarid E, Sangsefidi ZS, Salehi - Abargouei A, et al. Empirically derived dietary patterns and food groups intake in relation with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): A systematic review and meta - analysis [J]. *Clinical Nutrition ESPEN*, 2020, 36: 28 - 35.
- [11] Kang J, Park M, Oh CM, et al. High - fat diet - induced dopaminergic dysregulation induces REM sleep fragmentation and ADHD - like behaviors [J]. *Psychiatry Research*, 2023, 327: 115412.
- [12] Matsuzaki K, Sugimoto N, Hossain S, et al. Theobromine improves hyperactivity, inattention, and working memory via modulation of dopaminergic neural function in the frontal cortex of spontaneously hypertensive rats[J]. *Food & Function*, 2024, 15(10): 5579 - 5595.
- [13] Chang JPC, Su KP, 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: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 2018, 43(3): 534 - 545.
- [14] Talib M, Rachdi M, Papazova A, et al. The role of dietary patterns and nutritional supplements in the management of mental disorders in children and adolescents: an umbrella review of meta - analyses [J]. *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne de Psychiatrie*, 2024, 69(8): 567 - 589.
- [15] Pinto S, Correia - De - sú T, Sampaio - Maia B, et al. Eating patterns and dietary interventions in ADHD: A narrative review [J]. *Nutrients*, 2022, 14(20): 4332.
- [16] Davies NM, Holmes MV, Davey smith G. Reading Mendelian randomisation studies: a guide, glossary, and checklist for clinicians[J]. *BMJ*, 2018, 362: k601.
- [17] Demontis D, Walters GB, Athanasiadis G, et al. Genome - wide analyses of ADHD identify 27 risk loci, refine the genetic architecture and implicate several cognitive domains [J]. *Nature Genetics*, 2023, 55(2): 198 - 208.
- [18] 李亚婷,李强,李娜,等. 牛油果油对肥胖小鼠体重、血清生化指标和肝脏中胆固醇代谢相关基因表达的影响[J]. *动物营养学报*, 2023, 35(11): 7389 - 7400.
Li YT, Li Q, Li N, et al. Effects of avocado oil on body weight, serum biochemical indexes and expression of genes related to cholesterol metabolism in liver of obese mice [J]. *Chinese Journal of Animal Nutrition*, 2023, 35(11): 7389 - 7400. (In Chinese)
- [19] Tan CX, Chong GH, Hamzah H, et al. Hypocholesterolaemic and hepatoprotective effects of virgin avocado oil in die - induced hypercholesterolaemia rats [J]. *International Journal of Food Science & Technology*, 2018, 53(12): 2706 - 2713.
- [20] Pérez - Saucedo MR, Jiménez - Ruiz EI, Rodríguez - Carpena JG, et al. Properties of the avocado oil extracted using centrifugation and ultrasound - assisted methods [J]. *Food Science and Biotechnology*, 2021, 30(8): 1051 - 1061.
- [21] Yaman M, Eser O, Cosar M, et al. Oral administration of avocado soybean unsaponifiables (ASU) reduces ischemic damage in the rat hippocampus [J]. *Archives of Medical Research*, 2007, 38(5): 489 - 494.
- [22] Ortiz - Avila O, Esquivel - Martínez M, Olmos - Orizaba BE, et

- al. Avocado oil improves mitochondrial function and decreases oxidative stress in brain of diabetic rats [J]. *Journal of Diabetes Research*, 2015, 2015: 485759.
- [23] 官雪佳. 高效液相色谱法测定芹菜中酚类化合物的含量[J]. *食品安全导刊*, 2024, (5): 91-94.
Gong XJ. Determination of phenolic compounds in celery by high performance liquid chromatography [J]. *China Food Safety Magazine*, 2024, (5): 91-94. (In Chinese)
- [24] 李海涛, 李沁, 蔡飞, 等. 芹菜素对小鼠 RAW264.7 巨噬细胞极化和炎症反应的作用及其机制[J]. *吉林大学学报: 医学版*, 2023, 49(3): 549-556.
Li HT, Li Q, Cai F, et al. Effect of apigenin on polarization and inflammation of mouse RAW264.7 macrophages and its mechanism [J]. *Journal of Jilin University: Medicine Edition*, 2023, 49(3): 549-556. (In Chinese)
- [25] 王杰, 段妍, 李睿亚. 芹菜素调节 PI3K/Akt/mTOR 信号通路对慢性湿疹大鼠炎症反应的影响[J]. *热带医学杂志*, 2023, 23(10): 1358-1363, 1501.
Wang J, Duan Y, Li RY. Influence of apigenin on inflammatory response in rats with chronic eczema by regulating PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [J]. *Journal of Tropical Medicine*, 2023, 23(10): 1358-1363, 1501. (In Chinese)
- [26] Zhang P, Fang HY, Lou CJ, et al. Enhanced glial reaction and altered neuronal nitric oxide synthase are implicated in attention deficit hyperactivity disorder [J]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2022, 10: 901093.
- [27] 李峰, 杨雪, 金俊, 等. 核磁共振碳谱测定天然鱼油和加工鱼油中多不饱和脂肪酸的位置分布[J]. *中国油脂*, 2024, 49(5): 126-132.
Li F, Yang X, Jin J, et al. Determination of positional distribution of polyunsaturated fatty acids in natural and processed fish oil by ¹³C-NMR [J]. *China Oils and Fats*, 2024, 49(5): 126-132. (In Chinese)
- [28] Chamorro F, Otero P, Carpena M, et al. Health benefits of oily fish: illustrated with blue shark (*prionace glauca*), shortfin mako shark (*isurus oxyrinchus*), and swordfish (*xiphias gladius*) [J]. *Nutrients*, 2023, 15(23): 4919.
- [29] Macaron T, Giudici KV, Bowman GL, et al. Associations of omega-3 fatty acids with brain morphology and volume in cognitively healthy older adults: a narrative review [J]. *Ageing Research Reviews*, 2021, 67: 101300.
- [30] Layé S, Nadjar A, Joffre C, et al. Anti-inflammatory effects of omega-3 fatty acids in the brain: physiological mechanisms and relevance to pharmacology [J]. *Pharmacological Reviews*, 2018, 70(1): 12-38.
- [31] 邓梦延, 朱晓辉, 黄力, 等. n-3 多不饱和脂肪酸调节小胶质细胞激活及极化改善 APPS1 小鼠学习记忆能力[J]. *陆军军医大学学报*, 2024, 46(9): 928-939.
Deng MY, Zhu XH, Huang L, et al. n-3 polyunsaturated fatty acids ameliorate learning and memory abilities in APPS1 mice by regulating microglial activation and polarization [J]. *Journal of Army Medical University*, 2024, 46(9): 928-939. (In Chinese)
- [32] Nevins JEH, Donovan SM, Sneltselaar L, et al. Omega-3 fatty acid dietary supplements consumed during pregnancy and lactation and child neurodevelopment: a systematic review [J]. *Journal of Nutrition*, 2021, 151(11): 3483-3494.
- [33] 郑美瑜, 赵四清, 邢建荣, 等. 常山胡柚与葡萄柚果实营养品质和功能成分对比研究[J]. *浙江农业学报*, 2016, 28(1): 150-156.
Zheng MY, Zhao SQ, Xing JR, et al. Comparison of fruit nutritional qualities and functional compounds of Changshan-huyou and grapefruit [J]. *Acta Agriculturae Zhejiangensis*, 2016, 28(1): 150-156. (In Chinese)
- [34] Ivey KL, Jensen MK, Hodgson JM, et al. Association of flavonoid-rich foods and flavonoids with risk of all-cause mortality [J]. *The British Journal of Nutrition*, 2017, 117(10): 1470-1477.
- [35] 周阿高, 张勇, 洪声, 等. “发物”对 H22 肝癌小鼠瘤体质量、免疫功能及病理影响的实验研究[J]. *上海中医药杂志*, 2013, 47(2): 73-75.
Zhou AG, Zhang Y, Hong S, et al. Influence of stimulating food on tumor weight, immune function and tumor pathology in H22 cancer-bearing mice [J]. *Shanghai Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2013, 47(2): 73-75. (In Chinese)
- [36] Bondonno NP, Liu YL, Zheng Y, et al. Change in habitual intakes of flavonoid-rich foods and mortality in US males and females [J]. *BMC Medicine*, 2023, 21(1): 181.
- [37] Silva-Peña D, García-Marchena N, Alén F, et al. Alcohol-induced cognitive deficits are associated with decreased circulating levels of the neurotrophin BDNF in humans and rats [J]. *Addiction Biology*, 2019, 24(5): 1019-1033.
- [38] Demirci E, Sener EF, Gul MK, et al. A view of response and resistance to atomoxetine treatment in children with ADHD: effects of CYP2C19 polymorphisms and BDNF levels [J]. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 2022, 78(7): 1095-1104.
- [39] 郭燕霞, 李丽, 李岩. 运动改善青春期间歇性酒精暴露诱导认知损伤的神经炎症机制[J]. *生命科学*, 2023, 35(9): 1223-1234.
Guo YX, Li L, Li Y. The neuroinflammation mechanisms of exercise relieving adolescent intermittent ethanol exposure-induced cognitive impairment [J]. *Chin Bull Life Sci*, 2023, 35(9): 1223-1234. (In Chinese)
- [40] Wei JP, Dai Y, Wen W, et al. Blood-brain barrier integrity is the primary target of alcohol abuse [J]. *Chemico-Biological Interactions*, 2021, 337: 109400.
- [41] 范佳慧, Syed Ali Alamdar Shah, 温燕勤, 等. 精神疾病与酒精饮用的因果关联: 两样本孟德尔随机化分析[J]. *基因组学与应用生物学*, 2022, 41(3): 659-670.
Fan JH, Syed AliAS, Wen YQ, et al. Evidence of causal effect of alcohol use on mental disorders: a 2-sample Mendelian randomization study [J]. *Genomics and Applied Biology*, 2022, 41(3): 659-670. (In Chinese)
- [42] 王豪, 李厚峰, 洪叶, 等. 茶叶的药理活性研究进展[J]. *蚕桑茶叶通讯*, 2021, (5): 31-34.
Wang H, Li HY, Hong Y, et al. Progress on pharmacological activity of tea [J]. *Newsletter of Sericulture and Tea*, 2021, (5): 31-34. (In Chinese)
- [43] 吴鹏, 张成云, 朱旭丽, 等. 人工甜味剂对人体的影响及国内外标准现状探讨[J]. *食品科学*, 2024, 45(15): 383-392.

- 107461.
- [19] Weinstein M, Jensen MR, Tynes BM. Victimized in many ways: Online and offline bullying/harassment and perceived racial discrimination in diverse racial - ethnic minority adolescents [J]. *Cultural Diversity & Ethnic Minority Psychology*, 2021, 27(3): 397 - 407.
- [20] 张文新, 武建芬. Olweus 儿童欺负问卷中文版的修订 [J]. *心理发展与教育*, 1999, (2): 8 - 12.
Zhang WX, Wu JF. Revision of the Chinese version of Olweus Child Bullying questionnaire [J]. *Psychological Development and Education*, 1999, (2): 8 - 12. (In Chinese)
- [21] 谢家树, 魏宇民, Bear G. 特拉华欺凌受害量表(学生卷)中文版再修订及初步应用 [J]. *中国临床心理学杂志*, 2018, 26(2): 259 - 263.
Xie JS, Wei YM, Bear G. Revision of Chinese version of Delaware bullying victimization scale - student in adolescents [J]. *Chinese Journal of Clinical Psychology*, 2018, 26(2): 259 - 263. (In Chinese)
- [22] 孙锦露, 刘海骅. 青少年校园欺凌行为量表编制 [J]. *心理与行为研究*, 2022, 20(2): 255 - 260.
Sun JL, Liu HH. The development of bullying behavior scale of teenagers [J]. *Studies of Psychology and Behavior*, 2022, 20(2): 255 - 260. (In Chinese)
- [23] Hunt C, Peters L, Rapee RM. Development of a measure of the experience of being bullied in youth [J]. *Psychological Assessment*, 2012, 24(1): 156 - 165.
- [24] Prinz K, Costa D, Chervovsky E, et al. Construction and psychometric properties of a short form of the personal experiences checklist [J]. *Journal of Interpersonal Violence*, 2021, 36(19/20): NP10301 - NP10321.
- [25] Noret N, Hunter SC, Rasmussen S. The personal experiences checklist short form (PECK - SF): tests of invariance across gender and over time [J]. *Psychological Assessment*, 2022, 34(5): 496 - 502.
- [26] Radloff LS. The CES - D scale: a self - report depression scale for research in the general population [J]. *Applied Psychological Measurement*, 1977, 1(3): 385 - 401.
- [27] Li HC, Chung OK, Ho KY. Center for Epidemiologic Studies Depression Scale for Children: psychometric testing of the Chinese version [J]. *Journal of Advanced Nursing*, 2010, 66(11): 2582 - 2591.
- [28] 喻承甫, 张卫, 曾毅茵, 等. 青少年感恩与问题行为的关系: 学校联结的中介作用 [J]. *心理发展与教育*, 2011, 27(4): 425 - 433.
Yu CF, Zhang W, Zeng YY, et al. Relationship between adolescents' gratitude and problem behavior: The mediating role of school connectedness [J]. *Psychological Development and Education*, 2011, 27(4): 425 - 433. (In Chinese)
- [29] Ren P, Liu BW, Xiong XY, et al. The longitudinal relationship between bullying victimization and depressive symptoms for middle school students: A cross - lagged panel network analysis [J]. *Journal of Affective Disorders*, 2023, 341: 42 - 51.
- [30] Lucas - Molina B, Pérez - Albéniz A, Solbes - Canales I, et al. Bullying, cyberbullying and mental health: the role of student connectedness as a school protective factor [J]. *Psychosocial Intervention*, 2022, 31(1): 33 - 41.
- [31] Arslan G. School bullying and youth internalizing and externalizing behaviors: do school belonging and school achievement matter? [J]. *International Journal of Mental Health and Addiction*, 2022, 20(4): 2460 - 2477.
- [32] Basilici MC, Palladino BE, Menesini E. Ethnic diversity and bullying in school: A systematic review [J]. *Aggression and Violent Behavior*, 2022, 65: 101762.
- [33] 程豪. 中小校园欺凌的伦理学思考 [J]. *当代教育与文化*, 2018, 10(4): 33 - 38.
Cheng H. Ethical reflection on bullying in primary and middle schools [J]. *Contemporary Education and Culture*, 2018, 10(4): 33 - 38. (In Chinese)
- [34] Alavi M, Visentin DC, Thapa DK, et al. Chi - square for model fit in confirmatory factor analysis [J]. *Journal of Advanced Nursing*, 2020, 76(9): 2209 - 2211.

收稿日期: 2024-06-07

(上接第 4472 页)

- Wu P, Zhang CY, Zhu XL, et al. Effect of artificial sweeteners on human body and current domestic and foreign standards on artificial sweeteners: a review [J]. *Food Science*, 2024, 45(15): 383 - 392. (In Chinese)
- [44] Ahmad SY, Friel JK, Mackay DS. Effect of sucralose and aspartame on glucose metabolism and gut hormones [J]. *Nutrition Reviews*, 2020, 78(9): 725 - 746.
- [45] Mossavar - Rahmani Y, Kamensky V, Manson JE, et al. Artificially sweetened beverages and stroke, coronary heart disease, and all - cause mortality in the women's health initiative [J]. *Stroke*, 2019, 50(3): 555 - 562.
- [46] Shahriar S, Ahsan T, Khan A, et al. Aspartame, acesulfame K and sucralose - influence on the metabolism of *Escherichia coli* [J]. *Metabolism Open*, 2020, 8: 100072.
- [47] Markus V, Share O, Shagan MRO, et al. Inhibitory effects of artificial sweeteners on bacterial quorum sensing [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(18): 9863.

收稿日期: 2024-07-19