

- 意度关系研究[J].中国学校卫生,2004,25(5):521-523.
- [14] 靳小怡,刘红升,刘朔,等.家庭教养方式对农村流动儿童生活满意度的影响:基于深圳市中小学调查数据的分析[J].南方人口,2015,30(6):68-78.
- [15] 陈英和.科学认识青少年心理健康的力作:读《中国青少年心理健康素质调查研究》有感[J].应用心理学,2011,17(1):95-96.
- [16] 段成荣,吕丽丹,郭静,等.我国农村留守儿童生存与发展基本状况:基于第六次人口普查数据的分析[J].人口学刊,2013,35(3):37-48.
- [17] 孙经,何健,张丁,等.河南省中学生孤独感现状及与心理健康关系分析[J].中国学校卫生,2014,35(2):112-115.
- [18] 郭茂林,杨晓庆,陈孜,等.留守中学生的行为与家庭关系及社会支持间的关系[J].成都医学院学报,2016,11(3):365-369.
- [19] 周成超,楚洁,王群,等.济南市城市低保居民生命质量现状及影响因素分析[J].中国临床心理学杂志,2011,19(5):692-693.
- [20] 吴永慧.我国大学生的生命质量与体育锻炼因素的相关性研究[J].中国体育科技,2009,45(2):88-91.
- [21] 刘忻,李伟,杨存真,等.运动健康完全手册[M].长沙:湖南文艺出版社,2002:14-48.
- [22] 叶睿雪,孙率,杨文博,等.西部贫困农村地区婴幼儿社会情感现状及影响因素研究[J].中国全科医学,2017,20(12):1480-1485.
- [23] 朱雯,张涛,龚清海.我国青少年健康危险行为研究现状[J].中国预防医学杂志,2016,17(7):535-539.
- [24] 郭丽.安阳市 2013 与 2015 年青少年健康危险行为比较[J].中国学校卫生,2017,38(1):36-37.
- 收稿日期:2017-10-10;修回日期:2018-01-05

· 疾病控制 ·

## 蒙古族儿童注意缺陷多动障碍与 5-HTTLPR 及 5-HTR2A 的 T102C 多态性关联

高磊,包艳,陶然,马浩然

内蒙古科技大学包头医学院公共卫生学院,包头 014060

**【摘要】 目的** 探讨 5-HTTLPR, 5-HTR2A 的 T102C 基因多态性与蒙古族儿童注意缺陷多动障碍(attention-deficit hyperactivity disorder, ADHD)的关联,为蒙古族儿童 ADHD 的预防提供科学依据。**方法** 于 2016 年 3 月至 2017 年 6 月选择包头市某蒙古族小学在校二至六年级学生 499 名,首先采用 Conners 儿童行为问卷(教师简化版)进行筛查,再以美国现代精神病学诊疗手册(DSM-IV)确诊蒙古族注意缺陷多动障碍儿童,同时选取同校、同年级、同性别、相互间无血缘关系的蒙古族儿童作为健康对照组。收集生物标本血样,采用试剂盒法提取 DNA,并应用聚合酶链式反应限制性片段长度多态(PCR-RFLP)分析技术扩增目的 DNA 片段。**结果** 蒙古族男生注意缺陷多动障碍检出率为 6.11%,女生为 1.48%,差异有统计学意义( $\chi^2 = 7.65, P < 0.05$ );二至六年级检出率分别为 0, 0.97%, 3.03%, 6.06%, 8.33%,年级间比较差异有统计学意义( $\chi^2 = 16.46, P < 0.05$ )。5-HTTLPR 的基因型及等位基因频率在 ADHD 组与健康组间差异无统计学意义( $P$  值均  $> 0.05$ );5-HTR2A 的 T102C 的基因型和等位基因频率在 ADHD 组与健康组间差异无统计学意义( $P$  值均  $> 0.05$ )。**结论** 未发现 5-HTTLPR, 5-HTR2A 的 T102C 基因多态性与蒙古族儿童注意缺陷多动障碍之间有关联。

**【关键词】** 注意力缺陷障碍伴多动;基因;儿童

**【中图分类号】** R 395.1 Q 754 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-9817(2018)02-0301-03

儿童注意缺陷性多动障碍(attention-deficit hyperactivity disorder, ADHD)主要表现是活动过多、冲动和注意力不集中,注意的持续时间短暂<sup>[1]</sup>,是最常见的儿童时期神经发育障碍性疾病。ADHD 儿童在以下方面表现较正常儿童差:(1)警觉性和持续注意力;(2)运动抑制;(3)执行功能(组织、解决与计划问题);(4)学习与记忆<sup>[2]</sup>。我国学龄儿童 ADHD 现患率为 3%~10%,男童 ADHD 的检出率是女童的 3 倍<sup>[3]</sup>。目

前,ADHD 的病因和发病机制尚不清楚,多数研究表明 ADHD 的发生是生物、心理和社会因素相互作用的结果<sup>[4]</sup>。很多研究表明,遗传因素是 ADHD 的重要发病因素,平均遗传度约为 76%<sup>[5]</sup>。目前对汉族儿童 ADHD 的基因多态性研究已有初步进展<sup>[6]</sup>,但在蒙古族儿童中的研究尚缺乏科学研究数据。

5-羟色胺神经元分泌的 5-羟色胺递质对神经环路的调控起着重要的作用,对 5-羟色胺(5-HT)系统的研究主要集中于 5-羟色胺转运体(5-HTT)和 5-HT2A 受体基因(5-HTR2A)上<sup>[7]</sup>。学者们认为<sup>[8-9]</sup>,5-HTT 和 5-HTR2A 可能引起儿童 ADHD 的发生。有研究认为,5-羟色胺转运体基因(5-HTTLPR)的 S 等位基因可能引起一些 ADHD 的症状,如情绪失控、破

**【基金项目】** 包头医学院科学研究基金项目(BYJJ-QM201646);内蒙古高等专科学校科学研究项目(NJZY17259)。

**【作者简介】** 高磊(1984-),女,河北省人,硕士,讲师,主要研究方向为儿童心理。

DOI: 10.16835/j.cnki.1000-9817.2018.02.043

坏性行为、持续性冲突、情绪混乱等<sup>[9]</sup>。候雪等<sup>[6]</sup>研究认为,5-HTR2A 的 T102C 的基因型频率在 ADHD 组与对照组间差异有统计学意义。本研究于 2016 年 3 月至 2017 年 6 月选取内蒙古包头市蒙古族儿童为研究对象,以 5-HTTLPR 以及 5-HTR2A 的 T102C 多态性作为研究位点,探索蒙古族儿童注意缺陷多动障碍与 5-HTTLPR 及 5-HTR2A 的 T102C 位点基因型及基因频率的关联,为完善多民族 ADHD 的病因学资料提供数据,并为蒙古族儿童 ADHD 的预防提供参考。

1 对象与方法

1.1 对象 选取包头市某蒙古族小学学生为研究对象,该校共有 549 名学生,考虑到一年级的学生不能很好地理解调查问卷的问题,因此问卷调查的选取对象为除一年级外的其他年级的学生。共发放调查问卷 499 份,回收 499 份,回收率为 100%。其中男生 229 名,女生 270 名;二年级学生 102 名,三年级 103 名,四年级 99 名,五年级 99 名,六年级 96 名。选取的学生及其双亲均为蒙古族,本研究经该校伦理委员会批准通过,学生及家长对调查知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 ADHD 的筛查与确诊 运用 Conners 儿童行为问卷<sup>[10]</sup>(教师简化版)对该校学生进行筛查,选取教师评分总分≥10 分的儿童为疑似 ADHD 儿童。该问卷信效度良好。再根据美国现代精神病学诊疗手册(DSM-IV)<sup>[11]</sup>,由具有诊疗资格的主任医师以上的精神科医生诊断,在 DSM-IV 的 14 个条目中,≥8 条且持续时间超过 6 个月的儿童,排除儿童精神分裂症、孤独症、情感障碍、精神发育迟滞、癫痫及其他器质性疾病,最后确诊为 ADHD 儿童。同时,在该校选取同数量、同年龄、同性别、同年级及相互间无血缘关系的正常蒙古族儿童作为健康组。

1.2.2 生物样本采集 ADHD 组及健康组儿童均于统一时间,由专业医务人员抽取肘静脉血 5 mL,置于 EDTA 抗凝管中,编号后立即冷藏保存于-20℃冰箱中备用。

1.2.3 提取 DNA 及基因多态性检测 采用试剂盒法提取样本血样 DNA,采用限制性片段长度多态性聚合酶链式反应(PCR-RFLP)技术扩增目的 DNA 片段,将扩增产物送至生工生物工程(上海)有限公司进行 DNA 测序。根据测序后的峰图,运用 Chromas 软件进行基因型分析。

5-HTTLPR 位点的 PCR 扩增引物:上游引物为 5'-GGC GTT GCC GCT CTG AAT GC-3',下游引物为 5'-GAG GGA CTG AGC TGG ACA ACC AC-3'。PCR 循

环体系为:反应体系为 25 μL,其中包括 ddH<sub>2</sub>O 9.5 μL,上游引物及下游引物各 1 μL, MIX 12.5 μL, DNA 原液 1 μL。PCR 反应条件:94℃预变性 3 min,94℃变性 1 min,60℃复性 1 min,72℃延伸 1 min,共 40 个循环,出循环后 72℃延伸 7 min。

5-HTR2A 的 T102C 的 PCR 扩增引物:上游引物为 5'-TCT GCT ACA AGT TCT GGC TT-3',下游引物为 5'-CTG CAG CTT TTT CTC TAG GG-3'。PCR 循环体系为:加入 ddH<sub>2</sub>O 10.5 μL,上下游引物各 0.5 μL, Master Mix 12.5 μL, DNA 原液 1 μL,混匀体系。PCR 反应条件:94℃预变性 5 min,94℃变性 30 s,59℃复性 30 s,72℃延伸 1 min,共 35 个循环,出循环后 72℃延伸 7 min。

1.3 统计学处理 数据处理应用 SPSS 17.0 统计软件包。率的比较采用χ<sup>2</sup>检验,检验水准 α=0.05。

2 结果

2.1 蒙古族儿童 ADHD 现况 经确诊检出蒙古族 ADHD 儿童 18 例,其中男生 14 例,女生 4 例,总检出率为 3.61%。男生 ADHD 检出率高于女生,差异有统计学意义(χ<sup>2</sup> = 7.65, P<0.05)。二至六年级儿童 ADHD 检出率分别为 0,0.97%,3.03%,6.06%,8.33%,年级间差异有统计学意义(χ<sup>2</sup> = 16.46, P<0.05)。

2.2 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验 经χ<sup>2</sup>检验,蒙古族儿童 ADHD 组和健康组的 5-HTTLPR 及 5-HTR2A 的 T102C 多态性基因型频率及等位基因频率的实际频数和理论频数差异无统计学意义(P 值均>0.05),分布符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡规律,表明本次实验选择的样本人群具有群体代表性,基因型频率及等位基因频率能代表该群体的基因分布。

2.3 5-HTTLPR 与蒙古族儿童 ADHD 的关联 人类 5-HTTLPR 位点的多态性为 44 bp 片段缺失/插入,形成 528 bp 的长片段(L)和 484 bp 的短片段(S)2 种等位基因,构成 3 种基因型:SS,SL,LL。5-HTTLPR 的基因型及等位基因在 ADHD 组与健康儿童组间差异无统计学意义(χ<sup>2</sup> 值分别为 0.37,0.58, P 值均>0.05)。见表 1。

| 表 1 ADHD 组与健康组儿童 5-HTTLPR 基因型与等位基因 |    |           |          |           |           |
|------------------------------------|----|-----------|----------|-----------|-----------|
| 分组                                 | 人数 | 基因型       |          | 等位基因      |           |
|                                    |    | SS/SL     | LL       | S         | L         |
| ADHD 组                             | 18 | 17(94.44) | 1(5.56)  | 23(63.89) | 13(36.11) |
| 健康组                                | 18 | 16(88.89) | 2(11.11) | 26(72.22) | 10(27.78) |

注:( ) 内数字为构成比/%。

2.4 5-HTR2A 的 T102C 多态性与蒙古族儿童 ADHD 的关联性 5-HTR2A 的 T102C 基因位点基因型有 3 种:野生型(T/T)、纯合突变(C/C)、杂合突变(T/C)。

5-HTR2A 的 T102C 的基因型和等位基因型频率在 ADHD 组与健康组间比较差异无统计学意义( $\chi^2$  值分别为 0.20,0.56, $P$  值均>0.05)。见表 2。

表 2 ADHD 组与健康组儿童 5-HTR2A 的 T102C 基因型和等位基因

| 分组     | 人数 | 基因型      |           | 等位基因      |           |
|--------|----|----------|-----------|-----------|-----------|
|        |    | TT       | TC/CC     | T         | C         |
| ADHD 组 | 18 | 4(22.22) | 14(77.78) | 18(50.00) | 18(50.00) |
| 健康组    | 18 | 2(11.11) | 16(88.89) | 17(47.22) | 19(52.78) |

注:( )内数字为构成比/%。

3 讨论

本次研究显示,蒙古族儿童男生 ADHD 检出率高于女生,高年级的检出率高于低年级。其原因可能是男生的性格相较于女生好动、易冲动、不热衷于学习,与文献研究结果一致<sup>[12-13]</sup>;高年级的学习压力大,易产生焦虑、冲动、精神不集中等不良结果,致使高年级检出率高。

研究表明,遗传因素在儿童注意缺陷多动障碍的发生中起重要作用,其中多巴胺、肾上腺素、儿茶酚-O-甲基转移酶、5-HTR2A 等基因多态性可能与儿童 ADHD 的发生有关<sup>[14]</sup>。5-HT2A 受体是人体中重要的中枢神经递质,与人类的行为、情绪调控等多种精神活动密切相关。5-HT2A 受体基因位于人类染色体 13q14-21,到目前为止共发现 5 种多态性,分别为 T102C, C516T, Thr25Asn, His452Tyr, Ala447Val, 其中 T102C 突变率最高。5-HTR2A 是一种抑制性受体,其 T102C 由 T 到 C 突变,可使 5-HT2A 的表达降低,从而使结合力下降,神经元的兴奋性提高,可能导致一些与儿童 ADHD 有关的行为和精神问题发生。5-HTT 位于神经突触前膜,其中 5-HTTLPR 是人类和灵长类动物所特有的,并且在情绪调节方面,尤其是对具有行为冲动的儿童有非常重要的作用。国内外许多研究表明,5-HTTLPR 多态性与心境障碍、精神分裂症、品行障碍、对立违抗性障碍、广泛性焦虑障碍、酒精依赖、行为冲动、儿童注意缺陷多动障碍等具有相关性或连锁不平衡<sup>[15-17]</sup>。

本次研究未能证实 5-HTR2A 的 T102C 及 5-HTTLPR 多态性与蒙古族 ADHD 的关联性,提示基因位点可能不是蒙古族儿童 ADHD 发生的易感基因,与赵爱玲等<sup>[7,18]</sup>的研究结果一致。但本次研究与叶蓓<sup>[19]</sup>研究结果不一致,其原因可能是叶蓓的研究对象是伴有对立违抗性障碍的注意缺陷多动障碍的儿童,可能与民族、地域以及 ADHD 分型等因素相关。

儿童注意缺陷多动障碍病因及发病机制复杂,是多基因及各种环境因素交互作用的结果,应扩大样本量,并进行更多基因位点及其交互作用以及基因与环

境因素交互作用的分析,从多角度、深层次探讨蒙古族儿童 ADHD 的危险因素,为预防少数民族地区儿童心理行为问题的发生提供科学依据。

4 参考文献

[1] 吴玲,汪玲华,查彩慧,等.多巴胺 D4 基因 48bp 可变重复序列多态性与注意缺陷多动障碍相关性的 Meta 分析[J].中国儿童保健杂志 2016,24(9):946-950.

[2] 童连,史慧静,臧嘉捷.中国儿童 ADHD 流行状况 Meta 分析[J].中国公共卫生,2013,29(9):1279-1283.

[3] GAO Q, LIU L, QIAN Q, et al. Advances in molecular genetic studies of attention deficit hyperactivity disorder in China[J]. Shanghai Arch Psychiatry, 2014, 26(4):194-206.

[4] 费春华,张平,杜昊,等.儿童注意缺陷多动障碍病因研究进展[J].国际精神病学杂志,2016,43(6):967-969.

[5] 赵滢,林亚松.注意缺陷多动障碍的分子遗传学进展[J].上海精神医学,2010,22(3):183-184.

[6] 候雪,关明杰,吴涤.5-HT2A 受体基因 T102C 多态性与儿童注意缺陷多动障碍关联性研究[J].中国学校卫生,2014,35(1):81-82.

[7] 王洪,李飞,张向晖,等.5-羟色胺 2A 受体基因、转运体基因与注意缺陷多动障碍冲动的关联分析[J].中国儿童保健,2007,15(4):341-343.

[8] 梁友芳,农清清,覃健敏,等.儿童注意缺陷多动障碍与 5-羟色胺 R2A 基因多态性的相关性研究[J].中国全科医学,2016,19(11):1287-1291.

[9] 陈宏,林海西,梁艳,等.5-羟色胺转运体基因启动子多态性对注意缺陷多动障碍儿童静态脑功能的影响[J].温州医科大学,2017,47(4):244-247.

[10] 汪向东,王希林,马弘.心理卫生评定量表手册[M].增订版.北京:中国心理卫生杂志社,1999:52-54,161-167.

[11] 张道龙,等.精神障碍诊断与统计手册:案头参考书[M].5 版.北京:北京大学出版社,2014:25-28.

[12] 史良俊,王芳.四川省乐山市 4~9 岁儿童注意缺陷多动障碍的流行病学调查[J].中国妇幼保健,2014,29(11):1734-1735.

[13] 项紫霓,解金娜,衡中玉,等.青岛市五年级儿童注意缺陷多动障碍流行病学调查[J].中国儿童保健杂志,2017,25(5):499-502.

[14] 林蓉,静进.儿童注意缺陷多动障碍的病因研究进展[J].中国学校卫生,2011,32(2):253-254.

[15] 井绪秀,张燃,高可润,等.中国汉族人群 5-羟色胺转运体基因启动子区多态性与精神分裂症的关联研究[J].上海交通大学学报(医学版),2016,36(4):537-541.

[16] 候雪,关明杰,郝金奇,等.基因的多态性及其交互作用对儿童注意缺陷多动障碍的影响[J].中国学校卫生,2014,35(3):410-413.

[17] 李波,赵后锋,耿德勤.5-HTTLPR 的基因多态性与抑郁症的相关性研究[J].世界最新医学信息文摘,2016,16(28):15-20.

[18] 赵爱玲,苏林雁,贾福军,等.5-羟色胺转运体基因启动子区多态性与注意缺陷多动障碍的关联分析[J].中国行为医学科学,2006,15(8):673-675.

[19] 叶蓓.伴有或不伴 ODD 的 ADHD 儿童心理社会因素和 5-HTTLPR、MAOA-μVNTR 的关联分析[D].郑州:郑州大学,2010.