

综 述 ·

注意缺陷多动障碍病因学研究进展

徐岩^{1,2}, 周晓林^{1,2}, 王玉凤^{2,3}

(1. 天津师范大学心理与行为研究中心,天津 300074;2. 北京大学心理学系,北京 100871;

3. 北京大学精神卫生研究所,北京 100083)

关键词:注意;多动;遗传;基因;脑 中图分类号:R749.94 文献标识码:A 文章编号:1005-8559(2003)01-107-02

注意缺陷多动障碍(ADHD)是一种发展性精神障碍,主要症状出现于7岁前。美国精神病学会1994年出版的《精神障碍诊断与统计手册》第四版(DSM-IV)将ADHD分为两个维度三个亚类型:注意缺陷型,多动/冲动型,和混合型。ADHD常常伴随或引发其它方面的诸多问题。只有临床、神经生理、心理、生化等领域交叉合作研究,才能弄清ADHD的病源病因和生理、心理特质。比如,ADHD的行为遗传学研究旨在区分ADHD行为特质,明确ADHD行为特质在人群中的遗传性。分子遗传学则要探索ADHD行为特质的生化基础,利用基因工程探询影响行为的特定基因。脑机制的研究则要探索ADHD患者的神经心理过程以及对行为的影响,明确脑功能缺损的病灶。

ADHD的遗传学研究

一、家系研究

家系研究的目的是探查有遗传关系的个体之间在ADHD表现型上的相似性^[1]。ADHD的家系研究最初源于医学临床报告。临床学家发现,ADHD的发生多是家族性的。ADHD患儿的父母与兄弟姐妹也是易患ADHD的高危人群^[2]。Manshadi(1983)的研究表明,41%的成年ADHD患者的兄弟(姐妹)确诊为ADHD,而相应的正常对照组的兄弟(姐妹)则无人被诊断为ADHD。一项对百名男性患儿的四年追踪研究表明,病症持续到青春期的患儿的亲属患有ADHD的比率要显著高于那些病症随着年龄增长而消退的孩子的亲属(Biederman等)^[3]。Faraone等人^[4]的研究显示,对ADHD病症持续期长的患者来说,其父母为ADHD的几率是对照组的20倍,兄弟姐妹为ADHD的几率是对照组的17倍。

二、收养研究

收养研究的基本逻辑假设是,因收养而分离的儿童之间的相似性反映了遗传的作用,而无血亲的被收养者之间的相似性反映了环境的作用。儿童的收养亲属与儿童的血缘亲属相比,患有ADHD或连带问题的几率要小得多^[1]。ADHD的收养研究数量不多,由于被收养人数的日益减少,收养研究也日趋稀少。

三、双生子研究

双生子数据常被用于衡量一种症状受遗传因素影响的程度。同卵双生子和异卵双生子的比较研究,能够很好地反映遗传因素或环境因素的作用。近年来,国外开展了很多大型的双生子研究项目,比如:澳大利亚双生子ADHD项目(Levy等,1997),大曼彻斯特双生子调查(Thapar等,2000),弗吉尼亚双生子青春期行为发展研究(Stimmonoffin等,1998)等。从双生子研究的大量结果来看,遗传因素可以解释大约55%~100%来自父

母报告的多动结果和50%-70%来自教师报告的数据。当然,双生子的研究也存在着问题和争论。比如:比较同卵与异卵双生子时的一条基本假设—环境一致性假设—是否合理?研究方法中运用的父母报告与教师报告是否存在不同程度的偏差?

四、基因水平研究

分子遗传学希望探明哪些异常的基因导致了疾病。随着对ADHD的多个候选基因的深入研究,我们已经在ADHD的分子遗传学方面取得了很大进展。

目前有关多巴胺转运体(DAT)和多巴胺D4受体基因(DRD4)的工作令人鼓舞。多巴胺转运体在多巴胺的神经传递过程中起着关键作用^[5]。Cook等人^[6]在一项与家系有关的研究中发现,ADHD与DAT基因480bp重复多态性有很大关联。这一发现在后继的关于ADHD、行为障碍(conduct disorder)、Tourette's综合症等研究中都得到了重复,表明480-bp等位基因可能和多种障碍有关系(Gill等)^[7]。通过构造动物多动模型,异常DAT基因导致ADHD这一结论得到了更多的支持^[8]。多巴胺D4受体基因是ADHD病因研究的重要候选基因。DRD4极具多态性,多态性会影响到D4受体的功能^[9],DRD4的变异可能会导致对多巴胺反应的迟钝。Epstein等人^[10]报告了DRD4的7-repeat等位基因与新异刺激的搜索有关,而易受新异刺激的影响、分心、冲动等是ADHD患者的常见特征。Andersen等人^[11]指出,ADHD在性别分布上的差异可能是由多巴胺受体基因在不同性别上分布密度的不同导致的。此外,儿茶酚胺神经递质与ADHD有着密切关系^[12]。儿茶酚胺氧位甲基转移酶(COMT)基因具有多态性,也是ADHD研究的候选基因。除了上述的基因型外,也有研究者探讨DRD2、DRD3、DRD5受体基因,以及HTR2A受体基因、SNAP-25基因多态性等和ADHD的关系。

环境因素

环境因素在ADHD病患中扮演了重要角色,但需强调的是,多种生理环境因素与社会心理环境因素会影响身体机能,使ADHD病况深化发展,但并不一定是导致ADHD病症的充分或必要条件。

近年来,研究者致力于探求特定环境中的生理变异,比如出生前或生产时大脑皮层发育发展、毒素、食物过敏、出生时段等对ADHD的影响。怀孕及生产过程中的损伤也可能导致ADHD,惊厥、血毒症、母亲的不良精神状态、大龄、胎儿的晚熟、产期等等都可能与ADHD有关。另外,出生时体重过轻(<1.5千克)的个体患ADHD的机会也相应较高^[13]。尼古丁的摄入会导致脑损伤。因此,妇女妊娠期间吸烟有可能导致儿童行为与认知能力缺损,大大提高儿童患ADHD的风险。Mibeiger等人发现,20%的ADHD患儿母亲至少有三个月内每天抽一包烟的经历^[14]。总之,很多因素都会影响ADHD病症的发生发展,比如创伤事件、妊娠年龄、药物使用、难产等等。而在社会心理方

基金项目:国家攀登计划(批准号:95-专-09);国家自然科学基金(30070260);教育部博士点基金(99000127);科学技术重点项目基金(01002);人文社会科学重点研究基地重大项目基金,以及高等学校骨干教师基金的资助。

面,可能与儿童精神紊乱(包括 ADHD)相关因素有:婚姻问题、低的社会阶层、复杂庞大的家庭结构、父母犯罪史、母亲的精神紊乱等。

ADHD 与脑

脑是人类最复杂最高级的器官。揭示 ADHD 的病因必然要开展对脑机制的研究。常用的神经生理、心理学技术手段有事件相关电位(ERP)、功能核磁共振(fMRI)、正电子发射断层扫描(PET),以及传统的电生理学技术如脑电(EEG)、皮肤电(EDA)等。

目前,对 ADHD 的研究集中于注意缺陷(注意是一个多维度的结构,包括维持注意、分散注意、集中注意等)、工作记忆、以及执行功能(主要包括定势转换和保持、干扰与注意控制、抑制、时空整合、计划和工作记忆)。常采用的实验任务与范式有:持续作业任务(Continue performance task,CPT)及其变式、停止任务、go/ no-go 任务、反眼动(antisaccade)、运动冲突任务、伦敦塔、威斯康星卡片分类、stroop 任务等等采用适宜方式结合脑成像技术,可以很好地反映脑功能,比如:通过 Stroop 任务可以很好地了解 ADHD 患者的反应抑制能力和对任务执行的保持,从而反映额叶功能状况(Boucugnani & Jones)^[15]。CPT 等任务能反映注意功能障碍,说明 ADHD 患者额叶及顶叶功能受损。运动和唤醒控制任务的失常能反映皮层下结构(额叶-纹状体通路)的缺损^[16]。另外,ADHD 空间注意研究以及 ADHD 左视野忽视现象(Epstein 等)的发现^[17]也为 ADHD 右顶叶功能障碍提供了证据。总体上来说,影像学的研究表明,前额叶皮层、小脑的一部分,基底神经节(包括尾状核、苍白球)、顶叶等机能障碍都与 ADHD 有关^[18]。

从更基本的角度来看,ADHD 的脑功能受损和多巴胺系统有着密切的关系。多巴胺是由脑特定部位的神经元分泌,对其他神经元,尤其是有关情绪和运动的神经元的活动进行抑制或调节。多巴胺基因的改变可能会影响注意警觉网络与执行控制网络(Posner)^[19]脑区功能,从而导致 ADHD 患者行为的异常。另外,Andersen 等人^[13]认为,ADHD 的许多问题可能与前额叶多巴胺受体的过度生产以及密度降低缓慢有关。

小 结

ADHD 是一种广泛性的精神障碍,遗传与环境的各种因素都可能导致 ADHD 的发展变化。家系研究、双生子研究、收养研究从遗传学的角度来探讨了 ADHD 与基因的关系,生化科学的进展使得我们可以在分子水平或单细胞水平上来直接研究具体基因的作用,认知神经科学和影像学的发展使得我们可以比较 ADHD 患者与正常人脑的构造与功能差异。各个方向、各个领域对于 ADHD 的研究不是孤立的,而是相互联系的。只有多层次、多学科交叉性的研究才能真正探明 ADHD 的本质。

[参考文献]

[1] Kuntsi J, Stevenson J. Hyperactivity in children: A focus on genetic research and psychological theories[J]. Clin Child Fam Psychol Rev, 2000, 3(1): 1~23.

[2] Faraone SV, Biederman J. Neurobiology of attention-deficit hyperactivity disorder[J]. Soci Biol Psychiatry, 1998, 44, : 951~958.

[3] Biederman J, Faraone SV, Milberger S, et al. Predictors of persistence and remission of ADHD: Results from a four-year prospective follow-up study of ADHD children[J]. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1996, 35: 343~351.

[4] Faraone SV, Biederman J, Spencer T, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder in adults: An overview[J]. Biol Psychiatry, 2000, 48: 9~20.

[5] 王朝晖,王亚萍. 注意缺陷多动障碍分子遗传学研究进展[J]. 中国儿童保健杂志,2001,9(5): 335~337.

[6] Cook EH, Stein MA, Krasowski MD, et al. Association of attention-deficit disorder and the dopamine transporter gene [J]. Am J Human Genet, 1995, 56: 993~998.

[7] Gill M, Daly G, Heron S, et al. Confirmation of association between attention deficit hyperactivity disorder and a dopamine transporter polymorphism[J]. Mol Psychiatry, 1997, 2: 311~313.

[8] Swanson J, Deutsch C, Cantwell D, et al. Genes and attention-deficit hyperactivity disorder[J]. Clin Neurosci, 2001, 1: 207~216.

[9] Swanson JM, Flodman P, Kennedy J, et al. Dopamine genes and ADHD [J]. Neurosci Biobehav Rev, 2000, 24: 21~25.

[10] Epstein R, Levine J, Celler V, et al. Dopamine D4 receptor and serotonin transporter promoter in the determination of neonatal temperament[J]. Mol Psychiatry, 1998, 3: 238~246.

[11] Andersen SL, Teicher MH. Sex differences in dopamine receptors and their relevance to ADHD[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2000, 24: 137~141.

[12] 张风华,洪昭毅. 注意缺陷多动障碍的神经生物学研究进展[J]. 中国行为医学科学, 2000, 10, 6:629~630.

[13] Milberger S, Biederman J, Faraone SV, et al. Pregnancy, delivery and infancy complications and attention deficit hyperactivity disorder: issues of gene-environment interaction[J]. Soci Biol Psychiatry, 1997, 41: 65~75.

[14] Milberger S, Biederman J, Faraone SV, et al. Is maternal smoking a risk factor for attention-deficit hyperactivity disorder in children? [J]. Am J Psychiatry, 1996, 35(11): 1470~1476.

[15] Boucugnani LL, Jones RW. Behaviors analogous to frontal lobe dysfunction in children with attention deficit hyperactivity disorder[J]. Arch Clin Neuropsychol, 1989, 4: 161~173.

[16] James D, Bardley D, Charles J. Biological contributions to the presentation and understanding of attention-deficit/hyperactivity disorder: A review [J]. Clin Psychol Rev, 2001, 21(6): 907~929.

[17] Epstein JN, Conners KC, Erhardt D, et al. Asymmetric hemispheric control of visual-spatial attention in adults with attention deficit hyperactivity disorder[J]. Neuropsychology, 1997, 11(4): 467~473.

[18] Vaidya C, Austin G, Kirkorian G, et al. Selective effects of methylphenidate in attention deficit hyperactivity disorder: A functional magnetic resonance study[J]. Neurobiology, 1998, 95: 14494~14499.

[19] Berger A, Posner MI. Pathologies of brain attentional networks[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2000, 24: 3~5

作者简介:徐岩(1975-),女,籍贯北京,北京大学心理系硕士研究生,主要从事脑执行功能、尤其注意缺陷多动障碍儿童的注意缺陷研究。
收稿日期:2002-05-22 编辑校对:林立

