

注意力缺陷多动障碍儿童 下丘脑-垂体-肾上腺轴的功能研究

陈燕惠¹, 陈辉¹, 刘艳艳¹, 林桂秀¹, 韦立新², 陈丹玲²

(福建医科大学附属协和医院, 1. 儿科; 2. 检验科, 福建 福州 350001)

[摘要] **目的** 通过研究注意力缺陷多动障碍(ADHD)儿童下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA)的功能状态,探讨HPA轴在ADHD发生中的作用。**方法** 128例6~14岁ADHD男童根据DSM-IV ADHD诊断和分型标准,其中注意缺陷为主型(ADHD-I)44例,多动-冲动为主型(ADHD-HI)32例,混合型(ADHD-C)52例,对照组为年龄匹配健康男童30名,于8:00 am空腹采血。分别采用全自动微粒酶免疫分析法及电化学发光法检测血浆皮质醇及促肾上腺皮质激素(ACTH),智力测验采用瑞文标准推理测验。**结果** ADHD组IQ(84.5±11.3)低于对照组(94.6±12.4, $P<0.01$),ADHD 3个亚型组间比较差异有显著性($P<0.01$),ADHD-I和ADHD-C两个亚组IQ水低于对照组($P<0.01$),ADHD-HI组与对照组比较差异无显著性。ADHD组血浆皮质醇水平(226.5±129.1 nmol/L)较对照组(384.5±141.4 nmol/L)明显降低($P<0.01$),ADHD-HI组(154.4±71.6 nmol/L)下降程度较ADHD-I组(219.4±117.7 nmol/L)及ADHD-C组(258.3±136.4 nmol/L)为著($P<0.01$),而ADHD各组血浆ACTH水平与对照组比较差异无显著性。**结论** 在非应激状态下ADHD儿童存在着HPA轴调节功能障碍,这可能系HPA轴低反应性所致。低血浆皮质醇对认知行为影响较小,而与注意缺陷、多动、冲动行为关系更为密切。

[中国当代儿科杂志, 2009, 11(12):992-995]

[关键词] 注意力缺陷多动障碍;皮质醇;促肾上腺皮质激素;智力测验;儿童
[中图分类号] R748 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2009)12-0992-04

Function of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis in children with attention deficit hyperactivity disorder

CHEN Yan-Hui, CHEN Hui, LIU Yan-Yan, LIN Gui-Xiu, WEI Li-Xin, CHEN Dan-Ling. Department of Pediatrics, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, China (Email:yanhui_0655@126.com)

Abstract: Objective To study the function of the hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). **Methods** One hundred and twenty-eight boys with ADHD at ages of 6 to 14 years were enrolled. The diagnosis and grouping of ADHD were based on the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV): ADHD-predominantly inattention type (ADHD-I, $n = 44$), ADHD-predominantly hyperactive impulsivetype (ADHD-HI, $n = 32$) and ADHD-combined type (ADHD-C, $n = 52$). Thirty healthy boys served as the control group. Plasma levels of cortisol and adrenocorticotrophic hormone (ACTH) were measured by automatic particle enzyme immunoassay and electrochemiluminescence respectively at 8:00 am. The intelligence level was tested by Raven's standard progressive matrices. **Results** The children with ADHD had lower IQ score (84.5±11.3) than the control group (94.6±12.4) ($P<0.01$). There were significant differences in the IQ score among the three ADHD subgroups ($P<0.01$). The IQ score in the ADHD-I and the ADHD-C groups was significantly lower than that in the control group. The mean plasma cortisol level in the ADHD group (226.5±129.1 nmol/L) was significantly lower than that in the control group (384.5±141.4 nmol/L) ($P<0.01$). The three ADHD subgroups showed significantly decreased plasma cortisol level compared with the control group ($P<0.01$). The plasma level of cortisol was the lowest in the ADHD-HI group (154.4±71.6 nmol/L), followed by the ADHD-I group (219.4±117.7 nmol/L) and the ADHD-C group (258.3±136.4 nmol/L). There were no significant differences in plasma concentration of ACTH between ADHD and control children. **Conclusions** In the non-stress state, the HPA axis may be dysfunctional in children with ADHD, which may be attributed to the under reactivity of the HPA axis. Lower plasma cortisol has fewer impacts on the cognitive-behavior function, but it may closely be related to attention deficit, hyperactivity and impulsive behaviors.

[Chin J Contemp Pediatr, 2009, 11(12):992-995]

Key words: Attention deficit hyperactivity disorder; Cortisol; Adrenocorticotrophic hormone; Intelligence test; Child

[收稿日期]2009-06-12;[修回日期]2009-07-22
[基金项目]福建医科大学协和临床学院教授基金(JS07008)。
[作者简介]陈燕惠,女,博士,主任医师,教授。主攻方向:小儿神经疾病与发育行为研究。

注意缺陷多动障碍(attention deficit hyperactivity disorder, ADHD)是儿童时期最常见的一种发育行为障碍性疾病,患病率高达3%~6%,主要表现为与年龄不相称的注意力易分散、注意广度缩小、不分场合的过度活动、情绪冲动并常常伴有认知障碍和学习困难^[1]。研究表明,ADHD不仅严重影响儿童的学业和身心健康,而且部分病例可持续至成年,对成人期的就业、家庭和社会功能方面也有很大的损害^[1]。近年来一些研究发现,ADHD患儿下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamus-pituitary-adrenal, HPA)对应激呈现低反应性,而HPA轴的低反应性与ADHD行为表现密切相关^[2]。关于ADHD儿童HPA轴的低反应性,国内尚无相关研究。鉴于HPA轴对中枢神经系统神经递质的调节以及在注意、情绪、学习、记忆及运动等行为中发挥重要作用^[3,4],本研究拟通过研究ADHD患儿血浆皮质醇及促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)变化,以探讨HPA轴在ADHD中的作用。

1 对象与方法

1.1 对象

ADHD组病例来源于2008年6月至2009年3月我院小儿发育行为专科门诊,按照《美国精神障碍诊断与统计手册》第四版(DSM-IV)ADHD临床诊断和分型标准^[5],经两名专科医师进行诊断确诊。共收集到128例男性儿童病例,均为汉族,年龄6~14岁,平均年龄为(9.6±2.4)岁,其中注意缺陷型(ADHD-I)44例、多动-冲动型(ADHD-HI)32例、混合型(ADHD-C)52例。所有入选病例通过血常规、血生化、头颅CT/MRI、脑电图(EEG)、智力测定、学习能力测验、康纳量表等检测排除儿童精神分裂症、情感障碍、孤独症、精神发育迟滞及其他器质性疾病和其他共患病。选择同期30名健康体检汉族男童作为对照组,年龄6~14岁,平均年龄为(10.2±3.3)岁,排除躯体疾病、神经系统疾病、遗传性疾病及精神病史。所有研究对象均在其父母知情同意的情况下参与本研究。

1.2 方法

1.2.1 血标本采集 所有研究对象于8:00 am空腹抽取静脉血5 mL,4℃离心(3 000 rpm/min)10 min,取血清分装后于-80℃冻存待行皮质醇和ACTH测定。

1.2.2 皮质醇及ACTH检测 皮质醇检测采用DxI 800全自动微粒子酶免疫分析法(美国贝克曼

公司),ACTH测定采用MODULAR ANALYTICS E170型自动电化学发光法(罗氏公司)。标本处理和检测严格按照说明书进行。

1.2.3 智力测验 采用瑞文标准推理测验(Raven's standard progressive matrices, SPM)^[6]的计算机软件进行测试,用个别测试的方式对受试儿童进行一定指导后,使其自行于45 min内完成测试。共5个分测验,A 测查对图形的观察、比较与想象能力;B 测查类比能力;C 测查对图形系统变化的认识;D 测查对图形排列与系统变化的认识;E 测查综合分析、抽象能力。每个分测验有12个条目,每正确选择1个条目得1分,总分60分。各组受试者测试后所得原始分经计算机换算成标准分后,再换算为智商(intelligence quotient, IQ)。

1.3 统计学分析

应用SPSS 15.0统计软件进行数据处理,计量资料用单因素方差分析及t检验,计数资料用 χ^2 检验,以P<0.05为差异有显著性。

2 结果

2.1 一般资料比较

ADHD组患儿年龄、性别与对照组比较差异无显著性(P>0.05)。头颅CT或MRI检查,未发现明显异常。ADHD组患儿脑电图(EEG)检查异常率为35.9%(n=46),较对照组儿童(6.7%)为高($\chi^2=9.85, P<0.01$),主要改变为慢波增多(n=33,71.7%),少数脑电图呈快波化(n=8,17.9%),少数出现尖波(n=5,10.9%)。瑞文测验结果:ADHD患儿IQ低于对照组儿童,差异有显著性(P<0.01);不同亚型ADHD患儿IQ比较,ADHD-C组较ADHD-I组以及ADHD-HI组患儿为低,ADHD-HI患儿智力在三型中受损程度最小,其IQ与对照组儿童比较差异无显著性(P>0.05),见表1。

表1 ADHD组与对照组儿童IQ结果比较
($\bar{x}\pm s$,分)

组别	例数	IQ
对照组	30	94.6±12.4
ADHD组	128	84.5±11.3 ^a
ADHD-I	44	85.6±10.4 ^a
ADHD-HI	32	91.3±12.6
ADHD-C	52	79.2±10.7 ^a

a:与对照组比较,P<0.01;ADHD 3个亚型组间比较F=12.14, P<0.001。

2.2 血浆皮质醇和 ACTH 水平比较

ADHD 组以及 ADHD 3 个亚组血浆皮质醇水平较对照组明显降低($P < 0.01$)。血浆皮质醇下降程度 ADHD-HI 组 $>$ ADHD-I 组 $>$ ADHD-C 组,而 ADHD-I 与 ADHD-C 组血浆皮质醇水平比较差异无显著性($P > 0.05$)。ADHD 组及 ADHD 各亚组血浆 ACTH 浓度与对照组比较,差异无显著性($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 各组血浆皮质醇和 ACTH 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)			
组别	例数	皮质醇浓度(nmol/L)	ACTH 水平(pg/mL)
对照组	30	384.5 $\pm$ 141.4	23.4 $\pm$ 7.8
ADHD 组	128	226.5 $\pm$ 129.1 ^a	23.9 $\pm$ 7.5
ADHD-I	44	219.4 $\pm$ 117.7 ^{a,b}	24.0 $\pm$ 8.8
ADHD-HI	32	154.4 $\pm$ 71.6 ^{a,b}	23.7 $\pm$ 7.9
ADHD-C	52	258.3 $\pm$ 136.4 ^{a,b}	24.3 $\pm$ 7.6

a: 与对照组比较, $P < 0.01$; b: ADHD 亚组间血浆皮质醇浓度比较, $F = 7.85, P < 0.01$

3 讨论

ADHD 儿童期较为常见,对儿童危害不亚于其他躯体疾病。近年来许多学者对 ADHD 进行了大量的研究,试图从遗传、神经生化、神经病理和神经心理学等角度探讨 ADHD 病因与发病机制。研究提示,中枢神经系统儿茶酚胺的代谢异常,可能是 ADHD 发病的重要环节。作为在中枢神经系统神经递质调节中起重要作用的下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA)在 ADHD 中的作用,也开始为人们所关注^[7-9]。

HPA 是迄今为止研究最多的内分泌轴,研究表明糖皮质激素(glucocorticoid, GC)在注意、学习、记忆等行为中起重要作用。在正常状态下,下丘脑促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)的释放增加,通过垂体 ACTH 的作用,使 GC 分泌增加,引起一系列生物反应,如警觉、注意、学习记忆能力增加^[7]。Blomqvist 等^[9]将牙科检查作为一种应激,对 89 例研究对象进行研究,其中 18 例为 ADHD 患儿(其中 ADHD-HI 占 13 例),71 例为健康对照组,结果显示 ADHD-HI 组儿童皮质醇水平较对照组明显降低。Kaneko 等^[10]研究结果显示 43.3%~46.7% 的 ADHD 患儿显示出在应激状态下皮质醇的异常昼夜变化,尤其以病情严重的多动-冲动型的患儿更明显。上述研究提示,在应激状态下 ADHD 患儿存在 HPA 轴功能障碍。低皮质醇水平被认为与注意缺陷、多动、冲动行为存在明显相关^[9]。

本研究采用全自动微粒子酶免疫分析法,结果提示 ADHD 组患儿 8 am 血浆基础皮质醇水平较对照组显著降低,提示 ADHD 儿童存在血浆基础皮质醇水平减低。各 ADHD 亚群血浆皮质醇下降程度比较显示,ADHD-HI 组血浆皮质醇下降程度较 ADHD-I 组和 ADHD-C 组为明显,与国外一些学者的研究结果相仿^[10]。为进一步了解 ADHD 患儿 HPA 轴功能,本研究进行了头颅 CT 或 MRI 和 EEG 检查,同时进行了血浆 ACTH 测定。ADHD 组患儿头颅 CT 或 MRI 检查,未发现器质性病变。在 EEG 检查中,ADHD 组患儿异常率较对照组儿童高,但 EEG 改变无明显特异性,主要为慢波增多,少数脑电图呈快波化,少量尖波。血浆 ACTH 结果显示,ADHD 组患儿与对照组比较差异无显著性,提示 ADHD 儿童存在着 HPA 调节功能障碍。

正常情况下,当血液中皮质醇下降时,通过 HPA 反馈调节,可使垂体、下丘脑通过释放 CRH 和 ACTH,使血液中皮质醇水平保持稳定。由于在 HPA 的调节机制中皮质醇对 ACTH 的负反馈调节作用,推测 ADHD 病人在非应激状态下低皮质醇水平为 HPA 轴低反应性所致。瑞文测验提示 ADHD 患儿 IQ 低于对照组儿童;不同 ADHD 亚组患儿 IQ 比较,ADHD-C 组最低,ADHD-I 组次之,ADHD-HI 组 IQ 与对照组比较差异无显著性。提示低血浆皮质醇对认知行为影响较小,而与注意缺陷、多动、冲动行为关系更为密切。

突触前膜多巴胺(dopamine, DA)和去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)转运蛋白活性增高,造成大脑神经突触间隙 NE、DA 浓度下降被认为是 ADHD 发病最重要的生化机制之一^[11]。有研究显示,在中枢神经系统中,GC 与细胞膜 GC 受体结合,可抑制神经元单胺转运蛋白,提高突触间隙 DA 浓度^[12]。因此,ADHD 儿童低皮质醇水平可能与 GC 对神经元单胺转运蛋白抑制减少,导致单胺转运蛋白活性增高,突触间隙 NE、DA 浓度下降有关。

综上所述,对 ADHD 患者 HPA 轴的进一步研究,将有助于揭示 ADHD 发生的原因和病理机制。

[参 考 文 献]

[1] 王玉凤. 关注注意缺陷多动障碍研究进展[J]. 北京大学学报, 2007, 39(3): 217-219.

[2] van West D, Claes S, Deboutte D. Differences in hypothalamic-pituitary-adrenal axis functioning among children with ADHD predominantly inattentive and combined types[J]. Eur Child Adolesc Psychiatry, 2009, 18(9): 543-553.

[3] Turner-Cobb JM. Psychological and stress hormone correlates in

early life: a key to HPA-axis dysregulation and normalisation[J]. Stress, 2005, 8(1):47-57.

[4] Marquez C, Nadal R, Armario A. Influence of reactivity to novelty and anxiety on hypothalamic-pituitary-adrenal and prolactin responses to two different novel environments in adult male rats[J]. Behav Brain Res, 2006, 168(1):13-22.

[5] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual for mental disorders[M]. 4th ed. Washington DC: American Psychiatric Association, 1994,78-85.

[6] 张厚粲,王晓平. 瑞文标准推理测验手册(中国城市修订版)[M]. 北京:北京师范大学出版社,1985,1-60.

[7] Hanna GL, Orinitz Em, Hariharan M. Urinary epinephrine excretion during intelligence testing in attention-deficit hyperactivity disorder and normal boys[J]. Biol Psychiatry, 1996, 40(6):553-555.

[8] Hong HJ, Shin DW, Lee EH, Oh YH, Noh KS. Hypothalamic pituitary adrenal reactivity in boys with attention deficit hyperactivity disorder[J]. Yonsej Med J, 2003, 44(4):608-614.

[9] Blomqvist M, Holmberg K, Lindblad F, Fernell E, Ek U, Dahllof G. Salivary cortisol levels and dental anxiety in children with attention deficit hyperactivity disorder[J]. Eur J Oral Sci, 2007, 115(1):1-6.

[10] Kaneko M, Hoshino Y, Hashimoto S, Okano T, Kumashiro H. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in children with attention-deficit hyperactivity disorder[J]. J Autism Dev Disord, 1993, 23(1):59-65.

[11] 熊忠贵,金涛,徐海青,石淑华. 儿童注意缺陷多动障碍中枢神经递质的对照研究[J]. 中国妇幼保健, 2008, 23(16):2229-2231.

[12] Pakdel R, Rashidy-Pour A. Glucocorticoid-induced impairment of long-term memory retrieval in rats: an interaction with dopamine D2 receptors[J]. Neurobiol Learn Mem, 2006, 85(3):300-306.

(本文编辑:黄 榕)

· 消息 ·

2010 年湘雅儿科国际论坛征文通知

中南大学湘雅医院、湘雅二医院、湘雅三医院及中国当代儿科杂志社将于 2010 年 4 月 16 ~ 18 日在湖南长沙联合举办“2010 年湘雅儿科国际论坛”。本次论坛将邀请国际知名大学专家及国内各专业知名教授 10 余名,围绕目前儿科专业研究进展及热点问题进行专题讨论。本次论坛为与会者提供一个相互学习切磋的平台,是一次极好的同行专家交流的机会,特向全国征文。热忱欢迎全国同仁积极投稿。适宜刊登的稿件优先在中国当代儿科杂志上发表。现将征文的有关注意事项通知如下:

征文内容:包括儿科各个专业临床与基础方面的最新研究成果、研究动向;新技术、新进展以及临床治疗方面的经验与改进。

征文要求:文章要求为未公开发表过的学术论文;内容具有科学性、先进性,数据准确无误;来稿须有 800 字以内的摘要(包括目的、方法、结果、结论),以 Word 格式保存;稿件上务必注明作者姓名、单位、地址、邮编、电话和传真。

投稿方式:请将稿件以 Email 形式发送到 xueshaicha@163.com,邮件主题写“2010 湘雅儿科国际论坛征文”。

截稿日期:2010 年 3 月 31 日。

联系人:中南大学湘雅医院儿科教研室及研究室 李清香老师

手机:13975883165; 电话:0731-84327208; 传真:0731-84327922。