

论著·临床研究

谷氨酸/多巴胺系统5个候选基因14个多态性与注意力缺陷多动障碍的关联

高雪屏¹, 苏林雁¹, 赵爱玲², 罗学荣¹, 夏昆³

(1. 中南大学湘雅二医院精神卫生研究所, 湖南 长沙 410011; 2. 广东省精神卫生研究所, 广东省人民医院, 广东 广州 510120; 3. 中南大学医学遗传学国家重点实验室, 湖南 长沙 410078)

[摘要] **目的** 注意力缺陷多动障碍(ADHD)是儿童常见行为障碍, 病因不明。该文旨在探讨 ADHD 与 5 个基因 14 个多态位点的关系, 以及与多位点联合效应的关系, 寻找可增加患病风险的某些位点的特定组合。**方法** 对 138 名 ADHD 患者和 119 名正常对照进行以下遗传学分析: ①用 PCR-RFLP 分析 8 个 SNP 位点; 用 PCR 结合 PAGE 分析 DRD4 的 48 bp VNTR; 用基因扫描分析 5 个微卫星多态。②采用 logistic 回归法研究 12 个多态位点对 ADHD 的联合效应。**结果** ①ADHD 组 SNAP-25 的 T1065G 多态性 1065T/1065T 基因型和 1065T 等位基因频率均明显高于对照组(均 $P < 0.05$), DRD1 的 A-48G 多态性 -48G/-48G 频率明显低于对照组($P < 0.05$)。②发现了一个由 2 个基因 3 个 SNP 位点组成的特定基因型组合与 ADHD 有关联, 其预测水平为 77.5%。**结论** SNAP-25 的 T1065G 与 ADHD 可能有关联, 1065T/1065T 和 1065T 可能是其危险因素; DRD1 的 A-48G 多态性与 ADHD 可能有关联, -48G/-48G 可能是其保护因素; 所发现的特定基因型组合支持“一些位点的特定组合效应增加了 ADHD 发病风险”的观点。
[中国当代儿科杂志, 2009, 11(8): 617-622]

[关键词] 注意力缺陷多动障碍; 基因; 多态性; 谷氨酸/多巴胺系统; 儿童

[中图分类号] R395.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2009)08-0617-06

Association of 14 polymorphisms in the five candidate genes and attention deficit hyperactivity disorder

GAO Xue-Ping, SU Lin-Yan, ZHAO Ai-Ling, LUO Xue-Rong, XIA Kun. Institute of Mental Health, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China (Su L-Y, Email: sulinyan@sina.com)

Abstract: Objective Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is one of the most common behavior disorders in childhood and adolescent. The etiology of ADHD is unknown. The aim of this study was to investigate the relationship between each of the 14 polymorphisms in the five candidate genes and ADHD, and between the combination of some polymorphisms in those genes and ADHD, in attempting to examine whether combinations of genotypes would confer a significant susceptibility to ADHD. **Methods** One hundred and thirty-nine children with ADHD and one hundred and nineteen normal children were enrolled. Eight single nucleotide polymorphisms (SNP) of three candidate genes were examined with PCR and RFLP techniques. 48 bp VNTR in DRD4 gene was examined with PCR, nondenaturing polyacrylamide gel electrophoresis and silver staining. Five microsatellites (MS) of three candidate genes were examined with genotyping. The relationship between the combinations of 12 polymorphisms and ADHD was examined with logistic regression analysis. **Results** (1) The frequency of 1065T/1065T genotype and the 1065T allele were significantly higher in ADHD children than that in normal controls ($P < 0.05$). The frequency of -48G/-48G genotype of the A-48G polymorphism of DRD1 gene was significantly lower in ADHD children than that in normal controls ($P < 0.05$). (2) A specific combination of three polymorphisms in the two genes showing an association with ADHD gave a prediction level of 77.5%. **Conclusions** The T1065G polymorphism in the SNAP-25 may be associated with ADHD. The 1065T/1065T genotype and the 1065T allele may be a risk factor for ADHD. The A-48G polymorphism of DRD1 may be associated with ADHD. The -48G/-48G genotype may be a protective factor for ADHD. The specific combination of three sites of SNP in SNAP-25 gene and DRD1 gene is found and shows an association with ADHD in 12 polymorphisms of the five candidate genes on glutamatergic/dopaminergic pathway.
[Chin J Contemp Pediatr, 2009, 11(8): 617-622]

Key words: Attention deficit hyperactivity disorder; Gene; Polymorphism; Glutamatergic/dopaminergic pathway; Child

[收稿日期] 2009-04-07; [修回日期] 2009-05-12
[基金项目] 国家自然科学基金(30370521); 国家自然科学基金(30570659)。
[作者简介] 高雪屏, 女, 博士, 主治医师。主攻方向: 儿童精神病学。
[通讯作者] 苏林雁, 女, 教授, 中南大学湘雅二医院精神卫生研究所, 邮编: 410011。

注意力缺陷多动障碍(attention-deficit hyperactivity disorder, ADHD)是学龄期儿童常见的行为障碍,患病率约为3%~7%^[1]。临床表现为与年龄不相称的注意力不集中、活动过度和行为冲动三大核心症状。大量遗传学研究已证实遗传因素在其发生中的重要作用,为多基因遗传疾病^[1],因此推测ADHD的发生可能因多个基因间累积效应或相互作用而引起^[1,2]。

有关ADHD候选基因的关联研究已有一些有意义的发现,如多巴胺D4受体基因(DRD4),多巴胺D5受体基因(DRD5),突触体维系蛋白-25基因(SNAP-25)等^[3~7]。近年来,NMDA受体(glutamate receptor, ionotropic, N-methyl D-aspartate 2A, GRIN2A)基因和多巴胺D1受体基因(DRD1)受到重视。由于额叶纹状体环路的谷氨酸/多巴胺系统功能低下可能是导致ADHD活动过度和认知功能缺陷的重要原因,我们拟选择与该系统有关的5个候选基因(SNAP-25, DRD1, DRD4, DRD5和GRIN2A)共14个多态性作为研究靶目标,旨在湖南汉族ADHD人群中,通过探讨ADHD与这些多态性单个位点的关系,以及多位点联合效应的关系,寻找可增加ADHD患病风险的一些位点的特定组合,以此研究谷氨酸/多巴胺系统在ADHD分子遗传学中的作用。

1 对象与方法

1.1 对象

ADHD组:为2003年1月至2005年1月在中南大学湘雅二医院精神卫生研究所儿童青少年心理门诊就诊的患者共138例。其中男性115例(83.3%),女性23例(16.7%);年龄6~16岁,平均 (9.9 ± 2.6) 岁。智商74~124分,平均 (95 ± 11.3) 分。入组标准:①符合美国精神障碍诊断与统计手册第4版(DSM-IV)制定的ADHD诊断标准;②年龄6~17岁;智商(IQ) ≥ 70 ;③祖籍湖南省;④汉族;⑤均征得患者监护人对本研究的知情同意。排除广泛性发育障碍、儿童精神分裂症、情感障碍、神经系统疾病史及其他重大躯体疾病史。

对照组:从中国医学遗传学国家重点实验室的中国遗传病资源保藏中心所收集的正常人标本中选取,符合以下条件:①汉族;②年龄6~17岁;③祖籍湖南省;④无神经系统疾病史及其他重大躯体疾病史。共119例,其中男性97名(81.5%),女性22名

(18.5%);年龄6~16岁,平均 (9.6 ± 2.4) 岁。

1.2 方法

取肘静脉血2 mL,肝素抗凝,常规酚-氯仿法抽提基因组DNA, -70°C 保存。

1.2.1 引物设计 所有位点引物序列中,四个位点(DRD4基因的-48 bp VNTR;GRIN2A基因的第5外显子G1430A,5'端调节区(GT)_n MS多态性和D16S407)引物的设计方法均用Primer3软件(http://frodo.wi.mit.edu/cgi-bin/primer3/primer3_www.cgi),并用DNASTar软件(<http://www.dnastar.com/>)中的Primer Select对所设计的引物进行优化选择。10个位点(包括SNAP-25基因的T1065G、T1069C和(ATTT)_n;DRD1基因的G-1251C、T-800C、G-48A和T1403C;GRIN2A基因第十外显子G2240A;DRD5基因的(CA)_n和D4S615)引物设计分别参照相关文献^[8~11]。在设计微卫星多态性引物时,需要在一条引物的5'端标记不同颜色的荧光。各基因多态性位点引物序列(表1)全部引物由上海博亚生物技术公司合成。

1.2.2 PCR反应和基因型检测

1.2.2.1 SNP位点 (1)PCR反应:SNAP-25、DRD1和GRIN2A基因的8个SNP位点以及DRD4基因48 bp VNTR多态性的PCR反应体系为10~25 μL ,扩增片段长度和限制性内切酶类型见表1。酶切反应条件:①Mn II, Dde I, HaeIII, Bsp1286I 酶切条件:37 $^{\circ}\text{C}$ 酶切过夜(约12 h);②BstB I 酶切条件:用PTC-200型PCR仪650C酶切6 h。(2)基因型检测:所选基因酶切产物或PCR产物均分别与相应分型标准物(GeneRuler™ 50 bp DNA Ladder, pGEN® DNA Markers, GeneRuler™ 100 bp DNA Ladder)以PAGE进行同步电泳,恒定电压为250~300 V,时间为45~60 min,经银染和Gene Genius图像分析处理系统处理后进行基因型判读并保存结果。各位点基因型检测法见表1。

1.2.2.2 微卫星多态性 (1)PCR反应:将5个微卫星多态性位点分两组(Panel)进行扩增。一组:SNAP-25基因(ATTT)_n, DRD5基因D4S615和GRIN2A基因(GT)_n微卫星多态性多重PCR;二组:DRD5基因(CA)_n和GRIN2A基因D16S407微卫星多态性多重PCR。(2)基因扫描(GeneScan):用毛细管电泳(3100基因分析仪)进行分析,自动收集数据后用GeneScan 3.0软件进行分子量内标校正和扩增片段大小分析。用Genotyper 2.5软件进行各位点的基因分型。

表 1 5 个候选基因共 14 个多态性位点的引物序列及基因型检测方法

基因	多态性位点	引物序列	扩增片段长度 (bp)	限制性核酸内切酶	基因型检测方法
SNAP-25	T1065G (SNP)	5'-TTCTCCTCCAAATGCTGTCG-3' 5'-CCACCGAGGAGAGAAAATG-3'	261	MnII	6 % PAGE
	T1069C (SNP)	5'-TTCTCCTCCAAATGCTGTCG-3' 5'-CCACCGAGGAGAGAAAATG-3'	261	Dde I	6 % PAGE
	(ATTT) _n (MS)	F;FAM-5'-TGGAGGGATGTGCTTTGG-3' R;5'-AAGTTGTACACTCAAATATGTGG-3'			3100 基因分析仪
	G-1251C (SNP)	5'-GAGACTGGCGAGGTAACCAG-3' 5'-TCAGGAGCCTGTGGCAAT-3'	249	HaeIII	6 % PAGE
DRD1	T-800C (SNP)	5'-CTCTCGAAAGGAAGCCAAGA-3' 5'-CGGCTCCGAAACGTTGAG-3'	281	HaeIII	6 % PAGE
	G-48A (SNP)	5'-ACTGACCCCTATTCCCTGCT-3' 5'-AGCACAGACCAGCGTTC-3'	207	Dde I	10 % PAGE
	T1403C (SNP)	5'-TGGAGAAGCTGTCCCCAG-3' 5'-GTACCTTAGTTTCTTAATAGCGA-3'	189	Bspl 286 I	6 % PAGE
	48 bp VNTR	F;5'-GCGACTACGTGCTACTCG-3' R;5'-AGGACCCTCATGGCCTG-3'	VNTR		6 % PAGE
DRD5	(CA) _n (MS)	F;HEX- 5'-CGTGTATGATCCCTGCAG-3' R; 5'-GCTCATGAGAAGAAATGGAGTG-3'			3100 基因分析仪
	D4S615 (MS)	F;FAM-5'-CTATACATCACCATTTGTCTGTGGC-3' R; 5'-GCTAAGCTATTGCAGTAATTGCTAC-3'			3100 基因分析仪
	G1430A (SNP)	F;5'-TTGCCTCTCCAGAAATCAGC-3' * R;5'-TTCCTCACACACGTCTCGAT-3'	235	Mbo I	6 % PAGE
	G2240A (SNP)	F;5'-CCGCTCCTCCCTCTCTTT3' R;5'-GCATGCCGAGAGTCAATTTC-3'	294	BstB I	6 % PAGE
GRIN2A	(GT) _n (MS)	F;HEX-5'-GAAGGAAGCATGTGGGAAATGCAG-3' R; 5'-GTTTCTTGCTGGGTACAGTTATCCCCCT-3'			3100 基因分析仪
	D16S407 (MS)	F;HEX-5'-TCAGATCTCTGCTACCGCTTC-3' R;5'-TGTCTCTGGCTCACCTCTTC-3'			3100 基因分析仪

注:下游引物被设计成一条碱基错构引物,即倒数第二个碱基应为 C,被设计成 A。FAM:为蓝色荧光;HEX:为绿色荧光;SNP:单核苷酸多态性;MS:微卫星多态性;PAGE:聚丙烯酰胺凝胶电泳;VNTR:可变数目串联重复序列。

1.3 统计学分析

全部资料均由 SPSS 12.0 for windows 软件包进行数据处理。ADHD 组和对照组的关联分析:采用 χ^2 检验对两组的基因型和等位基因频率进行 Hardy-Weinberg 定律的遗传平衡吻合度检验;比较两组间各基因型及等位基因频率的差异,并进行显著性检验,以 $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。采用 logistic 回归分析法研究多个候选基因对 ADHD 的联合效应。

2 结果

2.1 SNAP-25, DRD1, DRD4, DRD5 和 GRIN2A 基因共 14 个多态性位点分析

5 个基因共 14 个位点中,ADHD 组和对照组 SNAP-25 基因 T1069C 的 PCR 产物经 Dde I 酶切结

果均未发现突变等位基因(1069C),两组的 GRIN2A 基因 G2240A 的 PCR 产物经 BstB I 酶切结果均未发现突变等位基因(2240A),故这 2 个多态性位点未被纳入统计分析。经 Hardy-Weinberg 平衡吻合度检验,ADHD 组和对照组 5 个基因的其他 12 个多态性基因型分布均符合 Hardy-Weinberg 平衡定律 ($P > 0.05$)。ADHD 组和对照组在 10 个多态性位点(SNAP-25 基因的(ATTT)_n、DRD1 基因的 G-1251C、T-800C 和 T1403C、DRD4 基因的 48 bp VNTR、DRD5 基因的(CA)_n 和 D4S615、GRIN2A 基因的 G1430A、(GT)_n 和 D16S407)等位基因和基因型频率分布均无明显差异($P > 0.05$)。

2.1.1 SNAP-25 基因 T1065G 多态性 经 χ^2 检验,ADHD 组 1065T/1065T 基因型频率明显高于对照组 ($\chi^2 = 5.414, P < 0.05$, 相对危险度 $OR =$

1.836),差异有显著性;ADHD 组中 1065G/1065G 基因型频率与对照组相比有减少趋势($\chi^2 = 4.115$, $P = 0.07$);ADHD 组 1065T 等位基因频率(84.1%) 高于对照组(74.4%) $\chi^2 = 2.244$, $P > 0.05$,差异无显著性;1065G 等位基因频率(15.9%)明显低于对照组(25.6%),差异有显著性($\chi^2 = 7.379$, $P < 0.01$)。ADHD 组和对照组 SNAP-25 基因 T1065G 多态性基因型频率总体分布见表 2。

表 2 ADHD 组和对照组 SNAP-25 基因 T1065G 多态位点基因型频率总体分布比较 (例, %)				
	例数	1065T/1065T	1065T/1065G	1065G/1065G
对照组	119	67 (56.3)	43 (36.1)	9 (7.6)
ADHD	8	97 (70.3)	38 (27.5)	3 (2.2)
χ^2 值		5.414	1.188	4.115
P 值		<0.05	>0.05	>0.05

2.1.2 DRD1 基因 G-48A 多态性 经 χ^2 检验, 进一步发现 ADHD 组中-48G/-48G 基因型频率与对

照组相比明显减少,差异有显著性($\chi^2 = 4.318$, $P < 0.05$)。

2.2 Logistic 回归分析结果

将 ADHD 组和对照组 5 个基因的 12 个多态性位点的基因型资料作为自变量,将是否患病作为因变量,共同纳入 logistic 回归模型,采用 Enter 法。ADHD 组最终影响患病的危险因素是 SNAP-25 基因 T1065G 多态性位点的 1065T/1065T 基因型, DRD1 基因 G-48A 多态性位点携带-48A 等位基因的两种基因型(-48G/-48A 和-48A/-48A),这两个危险因素的影响程度:1065T/1065T 基因型大于 DRD1 基因 G-48A 多态性位点携带-48A 等位基因的两种基因型。一个由 SNAP-25 基因的 T1065G、DRD1 基因的 G-48A 和 T-800C 共 2 个基因 3 个多态性组成的特定基因型组合 [1065T/1065T (SNAP-25) — -48G/-48A (DRD1) — -48A/-48A (DRD1) — -800T/-800T (DRD1)] 与 ADHD 存在关联($P < 0.05$),其预测水平为 77.5%(表 3)。

表 3 ADHD 组与对照组 5 个基因 12 个多态性的 logistic 回归分析					
多态性位点(基因)	基因型	回归系数(B)	S. E	P 值	OR 值
T1065G (SNAP-25)	1065T/1065T	0.789	0.288	0.006	2.201
(ATTT) n (SNAP-25)	150/150	0.265	0.200	0.185	1.304
G-48A (DRD1)	-48G/-48G	-1.474	0.569	0.010	0.229
G-48A (DRD1)	携带-48A 等位基因的两种基因型 *	0.767	0.358	0.032	2.153
G-1251C (DRD1)	-1251G/-1251G	-2.439	7.417	0.742	0.087
T-800C (DRD1)	-800T/-800T	1.963	1.074	0.068	7.122
T1403C (DRD1)	1403T/1403T	0.561	0.316	0.076	1.752
48bpVNTR (DRD4)	<5/ <5	-0.174	0.302	0.565	0.840
D4S615 (DRD5)	<250/ <250	0.106	0.255	0.677	1.112
(CA) n (DRD5)	<148/ <148	0.169	0.211	0.423	1.184
G1430A (GRIN2A)	1430G/1430G	-2.320	7.418	0.754	0.098
(GT) n (GRIN2A)	<218/ <218	0.038	0.261	0.884	1.039
D16S407 (GRIN2A)	<319/ <319	-0.252	0.288	0.381	0.777
常数		4.178	10.49	0.691	65.230

注:携带-48A 等位基因的两种基因型 * 指携带-48G/-48A 基因型和-48A/-48A 基因型

3 讨论

与 ADHD 遗传研究有关的候选基因选择主要是基于全基因组扫描的发现,以及与 ADHD 有关的假说。目前用全基因组扫描方法定位了 ADHD 的 9 个染色体区域^[12,13],DRD1 基因和 GRIN2A 基因所在染色体位置均在这些区域内,因此强烈提示这两个基因是 ADHD 的位置候选基因。ADHD 的谷氨酸/多巴胺系统功能低下是近年提出的一个重要假

说^[14],研究发现异常的多巴胺能信号首先激活 DRD4 等多巴胺受体,再通过一系列信号转导过程最终引起 NMDA 受体失活,从而导致 ADHD 的认知和注意缺陷^[14]。动物模型研究提示 SNAP-25 基因缺陷引起的 DA 系统功能紊乱与 ADHD 的多动和认知障碍有关^[15]。因此,SNAP-25 基因、多巴胺受体基因和 NMDA 受体基因是 ADHD 的功能候选基因。本研究选取 5 个候选基因共 14 个多态性研究单个位点与儿童 ADHD 的关联,发现 SNAP-25 基因 T1065G 多态性和 DRD1 基因 A-48G 多态性分别与

ADHD 可能存在关联,这些发现在国内属首次报道^[16]。Elia 等^[17]最近的综述提及这两个基因均与 ADHD 有关联。针对 SNAP-25 基因 T1065G,我们重复了 Mill 等^[18]的结果,但和 Kim 等^[19]结果(发现该基因 1065T 在 ADHD 中存在父系偏移传递)不一致。究其原因,一是与该基因内部或附近的功能性遗传标记存在连锁不平衡有关,二是 ADHD 属复杂性遗传病,遗传因素的作用因种族不同而各异,由此推测 SNAP-25 基因多态性对不同人群作用或强或弱。针对 DRD1 基因,我们发现 A-48G 多态性 -48G/-48G 基因型可能是 ADHD 的保护因素。有研究发现-48A 等位基因是 ADHD 的风险等位基因^[20]。这些阳性结果不一致,原因可能与 ADHD 的临床异质性和遗传异质性有关。

我们未发现 5 个基因的其他 10 个多态性单个位点与 ADHD 有关联。其中首次在国内研究并发现 GRIN2A 基因二个 SNP 位点和二个微卫星多态性、DRD5 基因的 (CA)_n 和 D4S615 分别与 ADHD 可能无关联。国外对这 5 个基因的研究有些阳性发现,其中 DRD4 基因 48 bp VNTR 多态性^[21]、DRD5 基因 (CA)_n 和 D4S615^[11,21,22] 得到多个研究的重复,GRIN2A 基因二个 SNP 位点 (G1430A、G2240A) 也被发现与 ADHD 可能有关^[9]。本研究在 138 名患者和 119 名正常对照中均未发现 GRIN2A 基因 2240A 等位基因,提示 G2240A 位点多态性可能在湖南汉族人群中较为罕见。故在湖南汉族人群中进行 GRIN2A 基因与 ADHD 的关联研究或连锁分析时,不宜选此位点作为遗传标记。DRD4 基因 48 bp VNTR 多态性是最具研究意义的遗传标记,新近研究发现携带 DRD4 7 重复等位基因的 ADHD 患者临床预后较好,皮层发育有其独特的轨迹。该基因多态性与 ADHD 的诊断和注意控制的重要区域的皮质稀疏有关^[23]。国内赵爱玲等^[24]未发现该基因 48 bp VNTR 多态性与 ADHD 有关联。有几项研究报道 DRD5 基因 (CA)_n 多态位点 148 bp 或 146 bp 或 136 bp 等位基因可能分别与 ADHD 存在关联^[21,22],新近一项 Meta 分析发现 (CA)_n 多态位点 136 bp 具有保护作用^[25],另有研究发现该基因多态性在 ADHD 中存在父系偏移传递^[26]。本研究未发现 DRD5 基因这两个多态性位点与 ADHD 有关联,与文献结果不一致^[11]。结果不一的原因可能是 DRD5 基因 (CA)_n 多态性位点距离 DRD5 基因编码区比较远,可能对 DRD5 基因的功能影响不大,该多态性很可能与该基因内部或附近的功能性遗传标记存在连锁不平衡,还可能与地区和种族差异有关。

本研究采用多位点关联研究方法^[27]对所选的 5 个候选基因共 12 个多态性位点与 ADHD 的联合效应进行研究,发现了一个由 SNAP-25 基因的 T1065G、DRD1 基因的 G-48A 和 T-800C 共 2 个基因 3 个多态性组成的特定基因型组合 [1065T/1065T (SNAP-25) — -48G/-48A (DRD1) — -48A/-48A (DRD1) — -800T/-800T (DRD1)] 与 ADHD 存在关联 ($P < 0.05$),其预测水平为 77.5%。其中,SNAP-25 基因 1065T/1065T 基因型和 DRD1 基因 G-48A 位点携带-48A 的两种基因型是影响 ADHD 患病的危险因素,其影响程度前者大于后者。本研究结果支持“一些位点的特定组合效果增加了 ADHD 发病风险”的观点,在国内尚未见相关报道。Misener 等^[10]应用 logistic 回归分析方法,发现一个等位基因组合,即单体型 (-1251 G / -800T / A-48/1403C) 与 ADHD 有关。

当前的遗传研究发现候选基因多态性单个位点与疾病的关联分析不足以解释 ADHD 的全部特征。全基因组扫描仍然存在着阳性发现不能被重复的现象。最大的原因可能是 ADHD 的异质性(包括表型异质性和遗传异质性)。针对 ADHD 未来的遗传学研究方向,国外新近提出了大样本基因组联合研究的概念,以及基因-环境相互作用研究和遗传药理学研究^[1]。大样本基因组联合研究方法可与神经科学、临床和流行病学调查等其他领域相结合,对 ADHD 易感基因作进一步识别,在一个大样本内研究特定基因多态性如何发挥 ADHD 风险效应,如何与环境因素相互作用,从而有可能发现导致 ADHD 的潜在病因学机制。

参 考 文 献

- [1] Albayrak O, Friedel S, Schimmelmann BG, Hinney A, Hebebrand J. Genetic aspects in attention-deficit/hyperactivity disorder [J]. J Neural Transm, 2008, 115(2):305-315.
- [2] Thapar A, Langley K, Owen MJ, O'Donovan MC. Advances in genetic findings on attention deficit hyperactivity disorder [J]. Psychol Med, 2007, 37(12):1681-1692.
- [3] Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, et al. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder [J]. Biol Psychiatry, 2005, 57(11):1313-1323.
- [4] Faraone SV. Genetics of adult attention-deficit/hyperactivity disorder [J]. Psychiatr Clin North Am, 2004, 27(2):303-321.
- [5] Heiser P, Friedel S, Dempfle A, Konrad K, Smidt J, Grabarkiewicz J, et al. Molecular genetic aspects of attention-deficit/hyperactivity disorder [J]. Neurosci Biobehav Rev, 2004, 28(6):625-641.
- [6] Kent L. Recent advances in the genetics of attention deficit hyperactivity disorder [J]. Curr Psychiatry Rep, 2004, 6(2):143-

- 148.
- [7] Mill J, Xu X, Ronald A, Curran S, Price T, Knight J, et al. Quantitative trait locus analysis of candidate gene alleles associated with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in five genes: DRD4, DAT1, DRD5, SNAP-25, and 5HT1B[J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2005, 133B(1):68-73.
- [8] Mill J, Curran S, Kent L, Gould A, Hockett L, Richard S, et al. Association study of a SNAP-25 microsatellite and attention deficit hyperactivity disorder [J]. *Am J Med Genet*, 2002, 114(3):269-271.
- [9] Turic D, Langley K, Mills S, Stephens M, Lawson D, Govan C, et al. Follow-up of genetic linkage findings on chromosome 16p13: evidence of association of N-methyl-D aspartate glutamate receptor 2 A gene polymorphism with ADHD[J]. *Mol Psychiatry*, 2004, 9(2):169-173.
- [10] Misener VL, Luca P, Azeke O, Crosbie J, Waldman I, Tannock R, et al. Linkage of the dopamine receptor D1 gene to attention-deficit/hyperactivity disorder[J]. *Mol Psychiatry*, 2004, 9(5):500-509.
- [11] Mill J, Curran S, Richards S, Taylor E, Asherson P. Polymorphisms in the dopamine D5 receptor (DRD5) gene and ADHD [J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2004, 125B(1):38-42.
- [12] Ogdie MN, Fisher SE, Yang M, Ishii J, Francks C, Loo SK, et al. Attention deficit hyperactivity disorder: fine mapping supports linkage to 5p13, 6q12, 16p13, and 17p11[J]. *Am J Hum Genet*, 2004, 75(4):661-668.
- [13] Arcos-Burgos M, Castellanos FX, Pineda D, Lopera F, Palacio JD, Palacio LG, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder in a population isolate: linkage to loci at 4q13.2, 5q33.3, 11q22, and 17p11[J]. *Am J Hum Genet*, 2004, 75(6):998-1014.
- [14] Russell VA. Dopamine hypofunction possibly results from a defect in glutamate-stimulated release of dopamine in the nucleus accumbens shell of a rat model for attention deficit hyperactivity disorder—the spontaneously hypertensive rat [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2003, 27(7):671-682.
- [15] Russell VA, Sagvolden T, Johansen EB. Animal models of attention-deficit hyperactivity disorder[J]. *Behav Brain Funct*, 2005, 1:9.
- [16] 赵爱玲, 苏林雁, 贾福军, 张玉虎. 突触体维系蛋白-25 基因与注意缺陷多动障碍的关系[J]. *中华精神科杂志*, 2007, 40(1):28-31.
- [17] Elia J, Devoto M. ADHD genetics: 2007 update [J]. *Curr Psychiatry Rep*, 2007, 9(5):434-439.
- [18] Mill J, Richards S, Knight J, Curran S, Taylor E, Asherson P, et al. Haplotype analysis of SNAP-25 suggests a role in the aetiology of ADHD[J]. *Mol Psychiatry*, 2004, 9(8):801-810.
- [19] Kim JW, Waldman ID, Faraone SV, Biederman J, Doyle AE, Purcell S, et al. Investigation of parent-of-origin effects in ADHD candidate genes[J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2007, 144B(6):776-780.
- [20] Bobb AJ, Addington AM, Sidransky E, Gornick MC, Lerch JP, Greenstein DK, et al. Support for association between ADHD and two candidate genes: NET1 and DRD1[J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2005, 134B(1):67-72.
- [21] Kustanovich V, Ishii J, Crawford L, Yang M, McGough JJ, McCracken JT, et al. Transmission disequilibrium testing of dopamine-related candidate gene polymorphisms in ADHD: confirmation of association of ADHD with DRD4 and DRD5[J]. *Mol Psychiatry*, 2004, 9(7):711-717.
- [22] Lowe N, Kirley A, Hawi Z, Sham P, Wickham H, Kratochvil CJ, et al. Joint analysis of the DRD5 marker concludes association with attention-deficit/hyperactivity disorder confined to the predominantly inattentive and combined subtypes [J]. *Am J Hum Genet*, 2004, 74(2):348-356.
- [23] Shaw P, Gornick M, Lerch J, Addington A, Seal J, Greenstein D, et al. Polymorphisms of the dopamine D4 receptor, clinical outcome, and cortical structure in attention-deficit/hyperactivity disorder[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2007, 64(8):921-931.
- [24] 赵爱玲, 苏林雁, 张玉虎, 唐北沙, 朱焱. 多巴胺 D4 受体基因和 5-羟色胺转运体基因与注意缺陷多动障碍及其相关症状的关联分析[J]. *中华精神科杂志*, 2005, 38(3):161-164.
- [25] Li D, Sham PC, Owen MJ, He L. Meta-analysis shows significant association between dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)[J]. *Hum Mol Genet*, 2006, 15(14):2276-2284.
- [26] Kim JW, Waldman ID, Faraone SV, Biederman J, Doyle AE, Purcell S, et al. Investigation of parent-of-origin effects in ADHD candidate genes[J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2007, 144B(6):776-80.
- [27] Xu Q, Jia YB, Zhang BY, Zou K, Tao YB, Wang YP, et al. Association study of an SNP combination pattern in the dopaminergic pathway in paranoid schizophrenia: a novel strategy for complex disorders [J]. *Mol Psychiatry*, 2004, 9(5):510-521.

(本文编辑:吉耕中)