

## Tourette 综合征发生的危险因素分析

张海艳<sup>1</sup> 刘长云<sup>2</sup> 王永芹<sup>2</sup>

(1. 潍坊医学院儿科教研室; 2. 潍坊医学院附属医院儿科, 山东 潍坊 261031)

**[摘要]** 目的 研究 Tourette 综合征(TS)发生的主要危险因素。方法 运用遗传流行病学病例对照研究, 对门诊 80 例 TS 患儿用 Li-Mantel-Gart 法估算分离比, 并对其一、二级亲属用 Falconer 回归方法估算遗传度。同时, 分别对该 80 例 TS 患儿和 80 例以其他疾病于门诊就诊的对照患儿应用家庭环境量表和自制一般情况调查表收集资料, 再用单因素和多因素方法对资料进行分析。结果 TS 分离比是 0.1176, 一级亲属遗传度为(49.7 ± 2.6)%, 二级亲属遗传度为(21.5 ± 3.4)%, 一、二级亲属加权平均遗传度为(39.5 ± 2.1)%。TS 组的独立性、娱乐性、组织性等因子的评分明显低于对照组, 而矛盾性和控制性等因子评分则明显高于对照组, 两组间差异均具有统计学意义( $P < 0.01$ )。单因素分析显示 TS 发生的相关危险因素为 TS 阳性家族史、家庭教育类型、孕母吸烟、家庭矛盾性、父母文化程度低、家庭控制性、出生时缺氧。多因素 logistic 回归分析发现 TS 阳性家族史、家庭矛盾性、家庭教育类型、父母文化程度低、孕母吸烟等是 TS 发生的主要危险因素。结论 TS 的发生是遗传和环境各种因素相互作用的结果, 遗传方式为多基因遗传; 具有 TS 家族史的儿童, 积极改善其生活环境是非常必要的。

[中国当代儿科杂志, 2012, 14(6):426-430]

**[关键词]** Tourette 综合征; 遗传度; 家庭环境; 儿童

**[中图分类号]** R596 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2012)06-0426-05

### Risk factors for Tourette syndrome

ZHANG Hai-Yan, LIU Chang-Yun, WANG Yong-Qin. Department of Pediatrics, Weifang Medical college, Weifang, Shandong 261031, China (Liu C-Y, Email: changyun1@163.com)

**Abstract: Objective** To identify the risk factors for Tourette syndrome (TS) in children. **Methods** Through a genetic epidemiologic case control study, segregation ratio was estimated using the method of Li-Manted-Gart in 80 children with TS. Heritability for the first- and second-degree relatives was estimated using the Falconer regression method. In addition, the 80 children and 80 controls with other diseases were evaluated using the Family Environment Scale and a self-designed questionnaire. Risk factors for TS were investigated using single factor and multifactor regression analysis. **Results** The segregation ratio of TS was 0.1176. Heritabilities for the first- and second-degree relatives were (49.7 ± 2.6)% and (21.5 ± 3.4)% respectively. The weighted mean heritability of the first-degree and second-degree relatives was (39.5 ± 2.1)%. Significantly decreased scores were noted in independence, active-recreational orientation and organization and increased scores were noted in the conflict and control in the TS group compared with the control group ( $P < 0.01$ ). Single factor analysis indicated that the risk factors for TS included family history, type of home education, maternal smoking, family conflict, low level of parental education, family control and fetal anoxia. Multifactor regression analysis indicated that there were five important risk factors for TS: family history, family conflict, type of family education, low level of parental education and maternal smoking. **Conclusions** Both heredity and environment are involved in the pathogenesis of TS. The mode of inheritance for TS is polygenic. Improving the living environments of children with a family history of TS is of prime importance.

[Chin J Contemp Pediatr, 2012, 14(6):426-430]

**Key words:** Tourette syndrome; Heritability; Family environment; Child

Tourette 综合征(Tourette syndrome, TS)又称抽动-秽语综合征,最常见的发病年龄为 5~7 岁,其患病率男多于女(男女患病率比例约 4:1),以往流行病学资料显示,5~18 岁的青少年 TS 患病率为

0.4%~3.8%<sup>[1-2]</sup>。而近几年的大样本(420312 个少年儿童)流行病学调查估计全球的 TS 患病率约为 1.0%<sup>[3-4]</sup>。目前对 TS 的病因研究也越来越深入,现有关研究显示 TS 是遗传与环境的各种因素相

[收稿日期]2012-01-16; [修回日期]2012-03-01

[作者简介]张海艳,女,硕士研究生。

[通信作者]刘长云,教授。

互作用的结果<sup>[5-6]</sup>。本研究对山东省潍坊市80例TS患儿的分离比和遗传度进行估算,并分析TS的主要危险因素,为TS的预防及干预提供理论依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

TS先证者选自从2010年3月至2011年10月在潍坊医学院附属医院儿科门诊确诊为TS的80例患儿,所有TS患儿均符合中国精神疾病分类方案与诊断标准第3版(CCMD-III)中的诊断标准<sup>[7]</sup>,其中病程标准为18岁以前起病,症状可延续到成年,抽动症状几乎天天发生,每天发作多次,至少持续1年以上,或间断发生,并且1年中症状缓解不超过2个月。对照组选自同期在潍坊医学院附属医院儿科门诊以其他疾病就诊的80例患儿,与以上80例TS患者没有直接血缘关系,并排除了风湿性舞蹈病、药源性不自主抽动、肝豆状核变性、癫痫肌阵挛性发作及其他锥体外系疾病。80例TS病例中,男65例,女15例;年龄4~15岁,平均年龄 $11 \pm 3$ 岁。对照组中男65例,女15例;年龄4~15岁,平均年龄 $11 \pm 3$ 岁。TS组和对照组在性别、年龄和民族上,经检验两组间差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。调查对象包括TS先证者及其一级亲属(父母、同胞兄妹)、二级亲属(祖父母、外祖父母、叔、姑、舅、姨);对照组患儿以及他们的家系。

### 1.2 方法

1.2.1 研究工具 (1)诊断依据:《中国精神障碍与诊断标准》第3版。(2)自制一般情况调查表:包括母孕期情况(妊娠时父母年龄、孕母是否吸烟、酗酒、精神紧张、其他疾病史、服药史、射线接触史);出生情况(患儿分娩方式、胎次、是否足月、出生体重、有无缺氧、窒息史);家庭状况(家庭居住环境、家庭结构、经济收入、居住面积、父母文化程度、职业、健康状况、家长教育孩子方式);生长发育情况(喂养方式、入学前患儿的主要照料人、看电视时间、有无脑部器质性病史、脑外伤、癫痫、遗尿症等);患病情况(起病年龄、患病时间、发病诱因、临床症状、用药情况、家族史)。其中父母文化程度低主要指父母双方文化水平均在高中及以下;家庭教育类型包括民主型和非民主型,其中非民主型包括溺爱型、矛盾型、虐待型、放任型;民主型的标准为:家庭氛围和谐,有事全家协商解决,孩子和父母之间是朋友关系,孩子愿意把快乐和困难讲给父母听,一家人经常外出游玩,彼此能相互理解,孩子的正常要

求能得到父母的理解和支持。(3)家庭环境量表中文版<sup>[8]</sup>:共90个题目,以是非题型作答,分为10个分量表,包括亲密度、情感表达、矛盾性、独立性、成功性、知识性、娱乐性、道德宗教观、组织性、控制性。选择的答案采用是与否的形式,“是”记1分,“否”记2分。

1.2.2 数据分析 (1)用Li-Mantel-Gart法<sup>[9]</sup>估算分离比( $P$ ):分离比 $P = (R - J) / (T - J)$ ;分离比方差 $SP^2 = (R - J)(T - R) / (T - J)^3$ ;标准误 $SEP = (SP^2)^{1/2}$ ;95%可信限 $P \pm 1.96SEP$ 。其中 $T$ 为所有同胞数; $R$ 为同胞中的患病数; $J$ 为同胞中只有1例患者的家庭数。(2)用Falconer回归方法<sup>[10]</sup>估算遗传度( $h^2$ ):遗传度 $h^2 = b/r$ ;回归系数 $b = (1 - q_c)(x_c - x_r) / a_c$ ;方差 $V_b = (1/a_c^2)(q_r/a_r^2 A)$ ;标准误 $S_h = V_b^{1/2} / r$ ;95%可信限 $h^2 \pm 1.96S_h$ 。 $r$ 为亲缘系数, $x_r, x_c$ 为先证病例和对照亲属的易患性平均值与阈值的差, $a$ 为阈值概率密度与一般人群发病率的比值, $q_r, q_c$ 为先证病例和对照病例的发病率, $A$ 为先证病例亲属患病的绝对数。(3)将自制调查表的34个因素作为变量进行赋值,给予数量化处理,建立数据库,统计分析用SPSS 17.0统计软件包。两组间先行单因素分析,采用 $\chi^2$ 检验(计数资料)或 $t$ 检验(计量资料),最后用二项分类logistic回归模型对相关因素进行logistic回归分析。

## 2 结果

### 2.1 分离比的估算

根据先证者家系特点将TS在同胞中的分布情况列于表1,结果表明本研究组TS分离比为0.1176,明显小于0.25,即TS在同胞中的患病率明显低于1/4。

表1 TS患者按同胞组(包括先证者)的分布及分离比估算

每户同胞数	家庭数	同胞总人数	同胞中病患总数	同胞中只有1例患者家庭数
1	52	52	52	52
2	25	50	27	23
3	2	6	2	2
4	1	4	1	1
合计	80	112(T)	82(R)	78(J)

注:分离比 $P = 0.1176$ ;分离比方差 $SP^2 = 0.00305$ ,标准误 $SEP = 0.0553$ ;95%可信限 $= 0.0093 \sim 0.2259$ 。

### 2.2 遗传度的估算

根据先证者的家系情况,调查了全部患儿一级

亲属、二级亲属患病情况如表2,结果表明TS患儿一级亲属的患病率为4.69%,遗传度为(49.7 ± 2.6)%;二级亲属的患病率为1.38%,遗传度为(21.5 ± 3.4)%;一、二级亲属加权平均遗传度为(39.6 ± 2.1)%,这说明家族遗传性在TS患病中起

着较为重要的作用。由表2知TS先证者家系一级亲属患病率(4.69%)高于二级亲属患病率(1.38%),而对照家系TS患病率为0.94%,一级亲属患病率明显高于对照家系患病率,为对照家系的4.99倍( $\chi^2 = 6.8, P < 0.05$ )。

表2 TS遗传度分析

组别	观察人数(N)	患者数(A)	患病率(q)	P(1-q)	x	a	h <sup>2</sup>	S <sub>h</sub>	加权平均遗传度(h <sup>2</sup> ± S <sub>h</sub> , %)
对照组	213	2	0.0094	0.9906	2.349	2.686			
TS组									
一级亲属	192	9	0.0469	0.9531	1.675	2.088	0.497	0.026	39.6 ± 2.1
二级亲属	290	4	0.0138	0.9862	2.203	2.554	0.215	0.034	

### 2.3 家庭环境量表中文版评分

TS组中反映具有良好家庭氛围的因素,如独立性、娱乐性、组织性的评分明显低于对照组,差异有

统计学意义(P < 0.01),而反映不良家庭氛围的因素,如矛盾性和控制性则明显高于对照组,差异有统计学意义(P < 0.01)。见表3。

表3 TS组与对照组家庭环境量表各因子评分比较 (n = 80,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	亲密度	情感表达	矛盾性	独立性	成功性	知识性	娱乐性	道德宗教观	组织性	控制性
对照组	4.1 ± 1.2	3.2 ± 1.3	3.0 ± 1.5	5.0 ± 1.4	3.9 ± 1.7	3.3 ± 1.6	4.8 ± 1.3	3.1 ± 1.7	5.4 ± 2.0	2.6 ± 1.7
TS组	3.4 ± 1.2	2.9 ± 1.4	4.1 ± 2.1	3.4 ± 1.3	3.2 ± 1.7	3.0 ± 1.3	3.7 ± 1.7	3.0 ± 1.5	4.1 ± 1.8	6.0 ± 2.3
t值	1.28	0.97	6.59	4.66	1.38	0.86	2.98	0.68	4.83	7.51
P值	0.217	0.351	< 0.001	< 0.001	0.136	0.382	0.004	0.496	< 0.001	< 0.001

### 2.4 影响TS发生的危险因素

2.4.1 单因素分析 单因素分析显示影响TS发生的相关危险因素为:TS家族史阳性(OR = 21.357)、家庭教育类型为非民主型(OR = 16.215)、母孕期吸烟(OR = 8.013)、家庭矛盾性(OR = 4.152)、家庭控制性(OR = 2.168)、出生时缺氧(OR = 1.918)、父母文化程度低(OR = 1.827)。

2.4.2 多因素 logistic 回归分析 以TS为应变量,以上述单因素分析的7个危险因素为自变量,在

$\alpha = 0.05$  的水准上行非条件 logistic 回归分析,其中有5个因素被选入回归方程,分别为TS阳性家族史(OR = 13.712)、家庭矛盾性(OR = 7.365)、家庭教育类型为非民主型(OR = 5.579)、父母文化程度低(OR = 2.158)、母孕期吸烟(OR = 2.013)。由此可知TS阳性家族史、家庭矛盾性、家庭教育类型为非民主型、父母文化程度低、母孕期吸烟是影响TS发生的主要因素,见表4。

表4 影响TS发生的多因素 logistic 回归分析

项目	偏回归系数	标准误	Wald值	P值	OR值
常数项	4.235	2.137	1.413	0.036	
TS阳性家族史	2.397	0.913	7.268	0.007	13.712
家庭矛盾性	2.058	0.732	4.608	0.017	7.365
家庭教育类型为非民主型	1.935	0.812	6.671	0.008	5.579
父母文化程度低	1.365	1.217	6.812	0.012	2.158
母孕期吸烟	1.763	0.481	7.312	0.006	2.013

## 3 讨论

许多证据显示TS的发生与遗传有关,这其中既有群体家系水平,也有细胞分子水平的证据<sup>[11-12]</sup>。

据国内外资料显示,TS具有明显的家族遗传性<sup>[13-14]</sup>。通过早期先证病例的家族成员研究TS的双生子同患病率较高,单卵双生子(MZ)约为75% ~ 95%,双卵双生子(DZ)约为8% ~ 23%<sup>[5]</sup>,这表明TS主要由遗传因素决定。但目前对于TS确切的遗

传模式及遗传机制仍在进一步的研究中,早期进行的家系研究认为,TS在家系的垂直传递中符合常染色体显性遗传模式,但在进行的众多遗传连锁分析和关联分析中运用这一遗传模式,都没有发现本病存在的可能易感基因,这意味着常染色体显性遗传有可能不是TS的遗传模式。最近几年来,在家系研究和分离分析的基础上,又陆续提出了常染色体显性遗传伴外显不全、杂合子外显度低于高危纯合子外显度的附加模式(additive model)、主基因传递效应、多基因遗传模式等。分离分析(segregation analysis)是经典的医学遗传学上的一种分析方法,主要是对基因的分离行为通过家系调查的方法进行遗传学分析,通过分离分析中的分离比可以确定某一性状或遗传病的遗传方式。据国内外现有疾病遗传学资料显示,多基因遗传病的分离比应小于0.25<sup>[15]</sup>,而本研究得出TS患儿分离比为0.1176,明显小于0.25,这与金嵘等<sup>[16]</sup>研究结果相一致,提示该病可能属于多基因遗传病,即在某些环境因素的作用下,许多个具有微作用的基因,最后产生大的总效应而导致TS的发生。Comings等<sup>[17]</sup>通过研究也表明TS为多基因遗传病。

此外,按照多基因疾病阈值模型理论<sup>[18]</sup>,多基因遗传病其一级亲属患病率高于二级亲属患病率、三级亲属患病率及一般人群患病率。本研究中TS先证者家系一级亲属患病率为4.69%,二级亲属患病率为1.38%,而对照家系TS患病率为0.94%,一级亲属患病率明显高于对照家系患病率,为对照家系的4.99倍( $\chi^2 = 6.8, P < 0.05$ )。遗传度是人体性状或者疾病由基因决定的程度,一个性状的表现是受遗传和环境两方面因素所决定的,遗传度则说明了两者作用的相对大小,即遗传度的高低表明了遗传因素在疾病的发病过程中作用的强弱。本研究中TS一级亲属遗传度为(49.7 ± 2.6)%,与金嵘等<sup>[16]</sup>所得温州市TS一级亲属遗传度(45.66 ± 9.54)%相近,但他们并未进一步分析二级亲属遗传度的值,本研究进一步算出了TS二级亲属的遗传度及一、二级亲属加权平均遗传度,分别为(21.5 ± 3.4)%和(39.6 ± 2.1)%。由此可知,遗传因素在TS一级亲属发病过程中的作用强于二级亲属。但是TS的遗传率并非100%,说明遗传因素并非是TS唯一的致病因素。其中环境因素起着不可替代的作用,与TS患儿关系最密切的应是家庭环境因素,它不仅直接影响儿童的身心健康,而且也是影响儿童主观生活质量的重要因素<sup>[19]</sup>。家庭成员的不和睦,家长对孩子管教过于严厉,儿童学习压力过大,家庭的突发事件等因

素,可能是TS的诱发因素。本研究通过对TS患儿与对照儿童家庭环境量表表中10个因子的比较发现,TS组反映不良家庭环境因素的矛盾性和控制性评分高于对照组,这与刘苓<sup>[20]</sup>研究结果相一致,即TS患儿的父母经常吵架导致的家庭氛围不和谐和简单粗暴打骂孩子的非民主型家庭教育方式是TS的关键危险因素。本研究发现父母文化程度低也是TS发生的关键危险因素,原因可能是文化程度低的父母往往对孩子的教育缺乏正确的认识,同孩子之间不能建立一种平等的关系和平等交流,不注重孩子的心理行为问题的存在,对孩子的管教往往采取打骂体罚的形式。本研究发现母孕期吸烟也是影响TS发生的主要危险因素之一,其原因可能是由于母亲孕期吸烟,大量摄入尼古丁引起胎儿脑损伤,导致神经系统功能失调。TS发生的主要危险因素概括起来包括两方面:(1)遗传因素:即TS阳性家族史。(2)家庭因素:即家庭矛盾性,家庭教育类型为非民主型,父母文化程度低,母孕期吸烟。其中,TS发生的主要危险因素之环境因素与徐惠琴等<sup>[21]</sup>研究结果为极低频磁场暴露、母孕早期受精神刺激等不太相符,这可能与不同研究自制调查表内容不同有关,也可能与研究对象的选择有关,这还有待进一步研究验证。

本研究提示家族遗传性和环境因素是TS发生的两大主要危险因素,这对于TS患儿尤其是具有阳性家族史的患儿,应改善家庭环境氛围和优化家庭教育方式,给孩子创造一种温馨、和睦、民主的生活和学习环境,对于减轻TS症状和预防TS的发生具有重要意义。虽然本研究已估算出本地区TS的遗传度,但由于一方面所选对象均来自医院这个特定的环境,另一方面也受Falconer回归方法的局限,因此本研究组所估算的遗传度并不能完全剔除环境因素的影响以及尚不能定量地分析遗传因素与环境因素的交互作用,这还有待以后通过更精确的方法进一步分析遗传因素和环境因素在TS发病过程中的具体作用,进一步研究这两大危险因素在TS发病过程中的机制以预防TS的发生。

#### [参 考 文 献]

- [1] 雷婧,邓雄,宋治,邓昊. 抽动秽语综合症遗传学研究[J]. 生命科学研究, 2011, 15(1): 75-79.
- [2] Stern J. 抽动秽语综合症的进展[J]. 内科理论与实践, 2010, 5(5): 383-389.
- [3] Robertson MM, Eapen V, Cavanna AE. The international prevalence, epidemiology, and clinical phenomenology of Tourette syndrome: a cross-cultural perspective [J]. J Psychosomatic Res,

- 2009, 67(6): 475-483.
- [4] Robertson MM. The prevalence and epidemiology of Gilles de la Tourette syndrome, J Part 1: the epidemiological and prevalence studies[J]. J Psychosom Res, 2008, 65(5): 461-472.
- [5] 陶国泰. 儿童少年精神医学[M]. 南京:江苏科学技术出版社, 1999:237-240.
- [6] 熊忠贵,石淑华,徐海青. 儿童注意缺陷多动障碍病因及影响因素研究[J]. 国外医学·社会医学分册,2004,21(3):116-119.
- [7] 中华医学会精神科分会. 中国精神障碍分类与诊断标准[M]. 第3版. 济南:山东科学技术出版社,2001:151-164.
- [8] 费立鹏,郑延平,邹定辉. 家庭环境量表中文版(FES—CV)[M]//汪向东. 心理卫生评定量表手册. 北京:中国心理卫生杂志社,1999:134-142.
- [9] Elandt-Johnson RC. Probability models and statistical methods in genetics[M]. New York: Wiley, 1971: 481-483.
- [10] Falconer DS. The inheritance of liability to certain disease estimated from the incidence among relatives[J]. Ann Hum Genet, 1965, 29(1): 51-76.
- [11] Kurlan R, Behr J, Medved L, Shoulson I, Pauls D, Kidd JR, et al. Familial Tourette's syndrome: report of a large pedigree and potential for linkage analysis[J]. Neurology, 1986, 36(6): 772-776.
- [12] Boghossian-Sell L, Comings DE, Overhauser J. Tourette syndrome in a pedigree with a 7; 18 translocation: identification of a YAC spanning the translocation breakpoint at 18q22.3[J]. Am J Hum Genet, 1996, 59(5): 999-1005.
- [13] 罗星光. Tourette 综合征分子遗传学研究进展[J]. 国外医学·遗传学分册,1999,11(6):327-329.
- [14] Sandor P. Gilles de la Tourette syndrome: a neuropsychiatric disorder[J]. J Psychosom Res, 1993, 37(3): 211-226.
- [15] Sham P. Genetic epidemiology[J]. Br Med Bull, 1996, 52(3): 408-433.
- [16] 金嵘,郑荣远,沈彩燕,林永志,陈俊国,李健仁. 抽动秽语(Tourette)综合征的遗传度、分离比分析[J]. 中国公共卫生, 2001,17(5):464-465.
- [17] Comings DE, Wu S, Chiu C, Ring RH, Gade R, Ahn C, et al. Polygenic inheritance of Tourette syndrome, stuttering, attention deficit hyperactivity, conduct, and oppositional defiant disorder: the additive and subtractive effect of the three dopaminergic genes-DRD2, D beta H, and DAT1[J]. Am J Med Genet, 1996, 67(3): 264-288.
- [18] Fernando DS, Mackay TFC. Introduction to Quantitative Genetics [M]. 4th ed. London: Longman, 1999: 40-45.
- [19] 衣纪明,孙中运,冉霓. Tourette 综合征儿童主观生活质量研究[J]. 中国当代儿科杂志,2011,13(9):732-735.
- [20] 刘苓. Tourette 综合征患儿家庭精神环境与气质特征分析[J]. 安徽医学,2004,25(3):174-176.
- [21] 徐惠琴,金嵘,郑荣远,张磊,邵蓓,何金彩,等. Tourette 综合征的发病危险因素分析[J]. 中国实用儿科杂志,2007,22(3): 196-198.

(本文编辑:邓芳明)

· 消息 ·

## 《中国当代儿科杂志》创刊十五周年庆典暨儿科热点研讨会征文通知

为庆祝《中国当代儿科杂志》成立十五周年,我刊联合全军儿科学会召开庆祝大会、编委会会议暨儿科热点研讨会。本次会议拟定于2013年3月于湖南长沙召开,届时将邀请国内外儿科学专家莅临,就儿科专业的热点话题和最新动向作学术报告和现场交流;同时我们将从本次会议征文中挑选中青年优秀论文进行大会发言,且优秀论文将优先在《中国当代儿科杂志》刊登。另外,参会者将获得国家级继续教育学分。

现在开始征文,与儿科各专业临床及实验研究有关的、未公开发表的论文均可投稿,要求提供800字以内的结构式中文摘要。征稿截止日期:2012年12月31日。

投稿需连同论文回执表一并投至本次会议邮箱:cjcp2013@163.com,邮件主题为第一作者姓名。回执表可在本次会议网站下载,网址:www.dangdaierke.com/page.asp?fid=2&id=123。联系人:万静老师,电话:0731-84327402,传真:0731-84327922,丁香客留言版:http://i.dxy.cn/cjcp。

欲知详情请登陆会议网站:www.dangdaierke.com。

《中国当代儿科杂志》编辑部

2012年3月