

论著·临床研究

## DRD2 基因 rs1079595 多态性对学龄儿童注意分散度的影响

恩和巴雅尔<sup>1</sup> 李玉玲<sup>1</sup> 关宏岩<sup>2</sup> 陈晓丽<sup>2</sup> 赵曼<sup>1</sup>

(1. 内蒙古师范大学生命科学与技术学院, 内蒙古 呼和浩特 010022;  
2. 首都儿科研究所, 北京 100020)

**【摘要】** **目的** 了解 DRD2 基因 rs1079595 多态性与学龄儿童注意分散度的关系。**方法** 运用问卷法及 DNA 分型技术, 分析 8~12 岁学龄儿童注意分散度与 DRD2 基因 rs1079595 多态性的相关性, 探讨性别、年龄、分娩方式与基因交互作用对注意分散度的影响。**结果** DRD2 基因 rs1079595 多态性与儿童注意分散度明显相关, GG/GT 基因型儿童的注意分散度分值 ( $4.3 \pm 0.6$  分) 高于 TT 基因型儿童 ( $4.0 \pm 0.7$  分), 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); rs1079595 多态性与分娩方式的交互作用对儿童注意分散度有影响; 顺产时 T 等位基因对儿童注意分散度具有一定保护作用 ( $OR = 0.037, P < 0.01$ )。**结论** rs1079595 多态性及其与分娩方式的交互作用共同作用于学龄儿童注意分散度。  
[中国当代儿科杂志, 2015, 17(3): 270-274]

**【关键词】** 注意分散度; 气质; rs1079595 多态性; 学龄儿童

### Association between rs1079595 polymorphisms in the DRD2 gene and the distractibility based the temperament in school-age children

Enhebayaer, LI Yu-Ling, GUAN Hong-Yan, CHEN Xiao-Li, ZHAO Man. Institute of Life Science and Technology, Inner Mongolia Normal University, Huhhot 010022, China (Li Y-L Email: liyuling137@163.com)

**Abstract: Objective** To study the association between rs1079595 polymorphisms in the DRD2 gene and the distractibility in school-age children. **Methods** The genotyping at rs1079595 was performed and the distractibility was measured based on the temperament questionnaire in 120 8-12 years old school-age children in order to analyze the effects of the rs1079595 polymorphism and its interaction with the gender, age and delivery mode on the distractibility. **Results** There was an association between the distractibility and rs1079595 polymorphisms. The distractibility score in children with GG/GT genotypes was significantly higher than in children with the TT genotype ( $4.3 \pm 0.6$  vs  $4.0 \pm 0.7$ ;  $P < 0.05$ ). The interaction between rs1079595 polymorphisms and the delivery mode produced an effect on the distractibility. The normal delivery children with T alleles were associated with a low distractibility ( $OR = 0.037, P < 0.01$ ). **Conclusions** The distractibility based the temperament might be influenced by the rs1079595 polymorphism and its interaction with the delivery mode in school-age children.  
[Chin J Contemp Pediatr, 2015, 17(3): 270-274]

**Key words:** Distractibility; Temperament; rs1079595 polymorphism; School-age child

注意的稳定性是注意的重要特征之一, 与其相反的特点是分散性, 是指注意离开当前应当指向的和集中的对象, 而指向和集中于其他无关的对象上。儿童是注意力发展的关键时期, 其注意分散度 (distractibility) 存在个体差异性, 是儿童气质特点的具体表现之一。注意分散度受到遗传

与环境两方面因素影响<sup>[1]</sup>。国内近期有关气质的双生子研究发现, 遗传因素对注意分散度的作用大于环境因素, 学龄前及学龄儿童注意分散度的遗传度为 65%~72%<sup>[2-3]</sup>。

近年来, 与注意力相关的多巴胺受体基因开始受到重视<sup>[4-5]</sup>。其中多巴胺 D2 受体 (D2

[收稿日期] 2014-08-24; [接受日期] 2014-09-20

[基金项目] 国家自然科学基金 (30960167); 国家自然科学基金 (31260265)。

[作者简介] 恩和巴雅尔, 男, 本科, 副教授。

[通信作者] 李玉玲, 女, 教授。

dopamine receptor, DRD2) 基因可能与注意缺陷多动障碍 (attention deficit hyperactivity disorder, ADHD) 相关<sup>[5]</sup>。Wiebe 等<sup>[6]</sup>报道, Taq IA T/T 基因型的婴儿, 母亲孕期吸烟者比不吸烟者注意力更难集中。德国最新研究发现, DRD2 基因 C957T 多态性与人的注意瞬脱 (attentional blink) 有关<sup>[7]</sup>。但目前国内外对儿童的同类研究较少, 马静等<sup>[8]</sup>对婴儿气质的相关研究发现 DRD2 基因 / ANKK1Taq1A 多态性与婴儿注意分散度无关。

本研究以学龄儿童为研究对象, 以 DRD2 基因 rs1079595 多态性为遗传标记, 探讨性别、年龄、分娩方式及遗传因素对儿童注意分散度的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

随机整群抽取内蒙古呼和浩特市某小学 8~12 岁 150 名学生进行问卷调查和口腔上皮采集, 共收回有效问卷 137 份 (回收率为 91.3%), 选取其中 128 例口腔上皮含量较高的样本进行分子生物学测试, 最终获得各组资料齐全样本 120 例, 其中男 63 例, 平均年龄  $9.8 \pm 1.3$  岁, 女 57 例, 平均年龄  $9.5 \pm 1.5$  岁; 均无明显的行为心理疾病和精神异常, 家中无精神病患者。其中剖宫产出生 58 例, 顺产出生 62 例。本研究在征得学校、家长、儿童知情同意后进行。

### 1.2 注意分散度测评

采用 Carey 等编制并经标准化的 8~12 岁儿童气质问卷 (Middle Childhood Temperament Questionnaire, MCTQ) 对儿童气质进行测评, 计算儿童注意分散度得分, 问卷由家长填写, 得分越高, 表明注意易分散<sup>[9]</sup>。

### 1.3 口腔上皮样品采集

被试者用清水漱口后, 主试者用一次性匙羹塑料吸管勺状端刮取口腔上皮细胞, 置于含无水乙醇的离心管中保存。

### 1.4 DNA 提取与基因型测定

(1) DNA 提取: 被试者口腔上皮样本统一用 TIANamp Swab DNA Kit (TIANGEN BIOTECH, Beijing) 试剂盒提取全基因组 DNA。

(2) 基因型测定: 检索与 DRD2 基因相关的单核苷酸多态性位点, 采用 Sequenom

MassArray System (Sequenom iPLEX assay, San Diego, CA) 测定多态性位点基因型。主要步骤为: 提取 15 ng 全基因组 DNA 进行多重聚合酶链反应 (PCR)。DRD2 基因 PCR 引物为: 正向 5'-ACCAGCTGACTCTCCCGACCGGT-3', 反向 5'-GGAAGGACATGGCAGGGAATGGGAC-3'; PCR 反应体系为: 1 × PCR 反应缓冲液, 0.5 × PCR Enhancer Solution (Life Technology), 引物 0.2 μM, DNA 聚合酶 2.5 U, dNTP 0.2 mM, 每个样本反应体系为 25 μL。反应条件为: 95℃ 30 s 预变性, 60℃ 30 s 退火, 68℃ 1 min 延伸, 共 35 个循环。利用 PCR 扩增后的产物进行基因座专一的单碱基延伸反应, 并用基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱进行分析。

### 1.5 数据处理与分析

使用 SPSS 16.0 统计软件进行数据处理与分析。计数资料采用百分率表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验; 计量资料用均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ), 两组间比较采用成组 *t* 检验, 多组间比较采用单因素方差分析。儿童注意分散度的影响采用 logistic 回归分析。回归分析时将注意分散度得分标准化 (标准化参照全国常模<sup>[10]</sup>进行), 并以 0 为界限将被试者划分为高、低两组, 得分 >0 为“高”, 得分 <0 为“低”; 并依据儿童注意分散度得分随年龄变化的规律, 将儿童年龄分为高、低两组, 8~10 岁为“低”, 11~12 岁为“高”。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 Hardy-Weinberg 平衡的吻合度检验

对 DRD2 基因 rs1079595 位点进行 Hardy-Weinberg 平衡吻合度检验, 结果显示, 该位点的基因型 (TT、GT、GG) 期望值与观测值吻合很好 ( $\chi^2=3.669$ , *P* > 0.05), 符合 Hardy-Weinberg 平衡定律。

### 2.2 rs1079595 位点基因型分布的列联表分析

按性别、高低注意分散组、不同分娩方式组、不同气质类型组比较 rs1079595 位点基因型分布情况, 结果表明儿童基因型与性别、年龄、分娩方式、气质类型均无显著相关 (*P* > 0.05), 见表 1。

表1 不同性别、年龄、分娩方式、气质类型组的基因型分布 [n(%)]

变量	例数	基因型		$\chi^2$ 值	P 值
		TT	GT/GG		
性别					
男	63	25(21)	38(32)	0.006	0.941
女	57	23(19)	34(28)		
年龄					
高	84	36(30)	48(40)	0.952	0.329
低	36	12(10)	24(20)		
分娩方式					
顺产	62	24(20)	38(32)	0.248	0.618
剖宫产	58	24(20)	34(28)		
气质类型					
难养型	15	4(3)	11(9)	4.608	0.203
易养型	50	19(16)	31(26)		
启动缓慢型	3	0(0)	3(3)		
中间型	52	25(21)	27(23)		

### 2.3 DRD2 基因 rs1079595 多态性与儿童注意分散度的相关性

成组 *t* 检验显示, TT 基因型儿童的注意分散度得分明显低于 GT/GG 儿童 ( $t=2.718$ ,  $P<0.01$ ), 见表 2。

表2 不同基因型儿童注意分散度得分的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

基因型	例数	注意分散度得分
TT	48	4.0 ± 0.7
GT/GG	72	4.3 ± 0.6
<i>t</i> 值		2.718
<i>P</i> 值		0.008

### 2.4 rs1079595 多态性及其与性别、年龄交互作用对注意分散度的影响

为分析性别、年龄、rs1079595 多态性对注意分散度的影响, 分别以 rs1079595 多态性、性别、年龄以及 rs1079595 多态性与性别、年龄的交互作用为预测变量, 以标准化分组 (即高、低分两组) 后的注意分散度为因变量, 运用 LR 向后逐步法进行 logistic 回归分析。

结果显示, 性别对儿童注意分散度无影响, rs1079595 多态性与性别无交互作用。rs1079595 多态性及 rs1079595 多态性与年龄的交互作用对注意分散度的 logistic 回归模型成立 ( $\chi^2=7.514$ ,

$P<0.05$ )。Hosmer-Lemeshow 检验不显著 ( $\chi^2=3.567$ ,  $P>0.05$ ), 模型拟合良好。rs1079595 多态性的主效应对儿童注意分散度影响显著 (表 3), 携带 G 等位基因的儿童注意分散度得分高的概率是携带 T 等位基因儿童的 4.016 倍 ( $OR=4.016$ ); rs1079525 多态性与年龄的交互作用对儿童注意分散度有影响 (表 3), 低年龄组的儿童注意分散度得分高于高年龄组, 高年龄组携带 G 等位基因的儿童注意分散度得分升幅高于 TT 等位基因携带者。但交互作用图上 rs1079595 多态性与年龄交互作用不明显 (图 1)。

表3 rs1079595 及其与年龄交互作用对儿童注意分散度的影响

变量	<i>b</i>	<i>S<sub>b</sub></i>	Wald $\chi^2$	<i>P</i>	<i>OR</i>	95%CI
rs1079595	1.390	0.522	7.108	0.008	4.016	1.445~11.162
rs1079595 × 年龄	-0.366	0.186	3.875	0.049	0.693	0.482~0.998
常数项	-0.887	0.318	7.807	0.005	0.412	

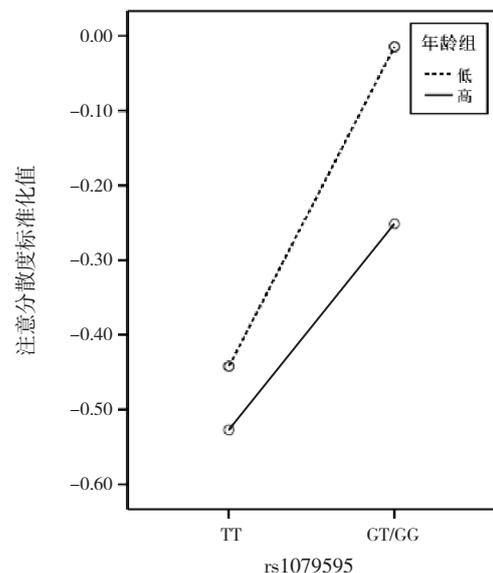


图1 rs1079595 与年龄的交互作用对注意分散度的影响

### 2.5 rs1079595 多态性及其与分娩方式的交互作用对注意分散度的影响

为分析 rs1079595 多态性及其与分娩方式交互作用对儿童注意分散度的影响, 分别以 rs1079595 基因位点、分娩方式以及两者之间的交互作用为预测变量 (或协变量), 以标准化分组后的注意分散度为因变量, 运用 LR 向后逐步法进行 logistic

回归分析。

rs1079595 多态性与分娩方式对注意分散度的 logistic 回归模型成立 ( $\chi^2=17.190, P<0.01$ )。Hosmer-Lemeshow 检验不显著 ( $\chi^2=0.000, P>0.05$ )，模型拟合良好。分娩方式对儿童注意分散度存在显著主效应，剖宫产儿童注意分散度得分较高的概率是自然顺产儿童的 23.636 倍 ( $OR=23.636$ )；rs1079595 多态性的主效应对儿童注意分散度影响显著 (表 4)，携带 G 等位基因的儿童注意分散度得分高的概率是携带 T 等位基因儿童的 17.895 倍 ( $OR=17.895$ )；rs1079595 多态性与分娩方式的交互作用对儿童注意分散度影响显著 (表 4)。图 2 亦显示了 rs1079595 多态性与分娩方式的交互作用对儿童注意分散度影响显著：剖宫产儿童注意分散度得分均较高；但在顺产儿童中，携带 G 等位基因的儿童注意分散度得分明显高于携带 T 等位基因者，表明 G 等位基因会增加顺产儿童发生注意力问题的可能性。

表 4 rs1079595 及其与分娩方式交互作用对儿童注意分散度的影响

变量	b	S <sub>b</sub>	Wald $\chi^2$	P	OR	95%CI
分娩方式	3.163	1.104	8.214	0.004	23.636	2.718~205.555
rs1079595	2.885	1.078	7.164	0.007	17.895	2.165~147.935
rs1079595 × 分娩方式	-3.288	1.204	7.463	0.006	0.037	0.004~0.395
常数项	-2.996	1.025	8.547	0.003	0.050	

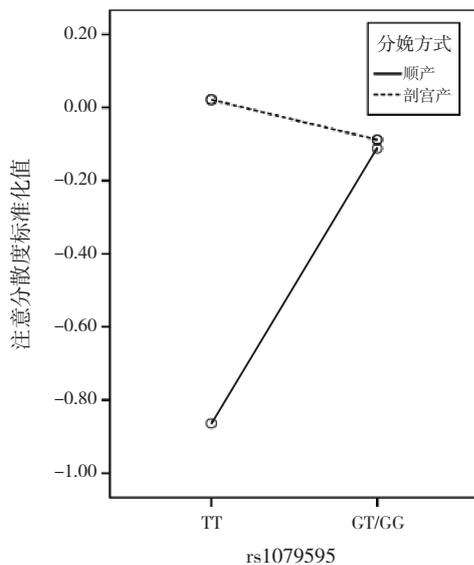


图 2 rs1079595 与分娩方式交互作用对注意分散度的影响

### 3 讨论

人类 DRD2 基因位于第 11 号染色体长臂 2 区 2 带至 3 带区域 (11q22-23)。以往国内外对 DRD2 基因与人格的相关研究多集中在 Tak 1A 限制性片段长度多态性上，发现 Taq1A 与人格的外倾性以及与其相关的个体奖赏依赖性有关<sup>[11-12]</sup>，与“猎奇人格”以及相关的酒精和吸烟成瘾行为等也具有相关性<sup>[13-14]</sup>。近期研究指出，Taq1A 实际上是位于和 DRD2 基因邻近的 ANKK1 基因，严格讲并不在 DRD2 基因上<sup>[6]</sup>。但目前许多文献仍习惯于将该位点归属于 DRD2 基因<sup>[6,15]</sup>。rs1800497 是 ANKK1/Taq1A 基因上研究较多的一个 SNP 位点。Mehić-Basara 等<sup>[15]</sup>研究发现，具有神经质、外向性等人格特质的人，联合家庭离异、家族有精神药物服用史等某些环境因素，会增加阿片成瘾的风险，rs1800497 与阿片成瘾行为有一定相关。

气质是人类与生俱来的行为特征，是人格的重要组成部分之一。儿童的气质是人格发展的基础。有人认为气质作为早期出现的个性特征，可能更具有遗传性<sup>[16]</sup>。目前有关儿童气质与多巴胺受体基因的关联性研究主要为 DRD4 基因，针对 DRD2 的相关研究则较为少见，结论也存在不一致性。Wiebe 等<sup>[6]</sup>发现 Taq1A 基因与产前环境因素存在交互作用并影响儿童的注意力。Nyman 等<sup>[17]</sup>对注意缺陷多动障碍 (ADHD) 患者的气质研究发现，DRD2 基因的 rs1079727、rs1800497 与女孩的低坚持性有关。Dragan 等<sup>[18]</sup>发现 DRD2 基因的 rs1799732、ANKK1 基因的 rs1800497 与儿童气质的反应敏感性 (sensory sensitivity) 均无相关性，马静等<sup>[8]</sup>也报道 ANKK1/Taq1A 基因与小婴儿气质无关。研究结果的不一致性除与多态性位点的不同有关外，研究样本的差异 (是否患精神疾病、种族差异等) 以及儿童气质测评方法的多样性也增加了相关研究的复杂性。

多巴胺参与注意及执行任务的调节。有研究发现，D1、D2、D4 等多巴胺受体基因与 ADHD 存在不同程度的相关性<sup>[4-6,19]</sup>。本研究采用 Carey 的 MCTQ 问卷对儿童气质进行测评，发现在活动水平、节律性、趋避性、反应强度、反应阈、情绪本质、适应性、注意分散度和坚持度 9 个气质维度中，仅注意分散度与 DRD2 基因的 rs1079595 存在相关

性,携带 G 等位基因的儿童注意分散度更高。一般认为儿童注意力的发展具有一定的年龄和性别特点。本研究中未发现性别对注意分散度的影响;本研究中低年龄组儿童注意分散度均高于高年龄组儿童,但未达到统计检验水平;rs1079595 与年龄可能存在交互作用,低年龄段携带 G 等位基因的儿童注意分散度得分更高,更容易发生注意分散问题,但交互作用图上 rs1079595 与年龄交互作用并不明显,提示年龄及其与 rs1079595 的交互作用尚需进一步扩大样本量加以证实。

分娩方式可能会影响儿童的气质类型<sup>[20]</sup>,并有可能导致一系列行为问题<sup>[21]</sup>。一般认为,剖宫产时麻醉药的使用会对胎儿的呼吸、呼吸系统产生不良影响,同时剖宫产儿童由于出生时没有经过产道挤压而缺乏最早的感觉学习经历,比正常顺产儿童更容易产生注意力不集中、动作不协调等问题,剖宫产可能是儿童多动症等神经精神疾病发生的危险因素<sup>[21]</sup>。有人指出剖宫产手术本身对学龄健康儿童的注意力没有影响,影响剖宫产儿童注意力的真正原因是导致剖宫产分娩的医学指征<sup>[22]</sup>。本研究中剖宫产儿童注意分散度得分高于顺产儿童;同时分娩方式与 rs1079595 多态性存在交互作用,顺产时携带 G 等位基因的儿童注意分散得分明显高于 TT 基因型儿童,即 T 等位基因的保护作用只有在顺产时才得以体现,提示剖宫产可能是儿童注意分散的危险因素,并与遗传因素共同影响儿童的注意分散度。本研究结果可为相关研究提供一定线索,但其作用机制如何尚需进一步扩大样本量进行研究,并对其他孕产因素加以详细分析。

### 【参 考 文 献】

- [1] Cyphers LH, Phillips K, Fulker DW, et al. Twin temperament during the transition from infancy to early childhood[J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1990, 29(3): 392-397.
- [2] 关宏岩,李玉玲,郑玉娜,等. 学龄儿童气质遗传的双生子研究[J]. *中国儿童保健杂志*, 2012, 20(10): 875-877.
- [3] 李玉玲,关宏岩,恩和巴雅尔,等. 3~7 岁儿童气质遗传度双生子测评分析[J]. *中国公共卫生*, 2014, 30(1): 64-67.
- [4] 高血屏,苏林雁,赵爱玲,等. 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[J]. *中国当代儿科杂志*, 2009, 11(8): 617-622.
- [5] Comings DE, Wu S, Chiu C, et al. Polygenetic inheritance of Tourette syndrome stuttering, attention deficit hyperactivity, conduct and oppositional defiant disorder: The additive and subtractive effect of the three dopaminergic genes: D2DR, DBH and DAT1 [J]. *Am J Med Genet*, 1996, 67(3): 264-288.
- [6] Wiebe SA, Espy KA, Stopp C, et al. Gene-environment interactions across development: Exploring DRD2 genotype and prenatal smoking effects on self-regulation [J]. *Dev Psychol*, 2009, 45(1): 31-44.
- [7] Felten A, Montag C, Kranczioch C. The DRD2 C957T polymorphism and the attentional blink: a genetic association study[J]. *Eur Neuropsychopharm*, 2013, 23(8): 941-947.
- [8] 马静,黄春香,皮丕湘,等. 多巴胺 D2 受体基因 / ANKK1Taq1A 多态性与小婴儿气质[J]. *中国当代儿科杂志*, 2010, 12(2): 106-109.
- [9] 汪向东,王希林,马弘,等. 心理卫生评定手册(增订版)[M]. 北京:中国心理卫生杂志社,1999: 65-68.
- [10] 洪琦,姚凯南,刘灵. 8~12 岁儿童气质量表的修订和标准化[J]. *中华儿童保健杂志*, 1996, 4(3): 128-131.
- [11] Smillie LD, Cooper AJ, Proitsi P, et al. Variation in DRD2 dopamine gene predicts extraverted personality[J]. *Neurosci Lett*, 2010, 468(3): 234-237.
- [12] Cohen MX, Young J, Baek JM, et al. Individual differences in extraversion and dopamine genetics predict neural reward responses [J]. *Cognit Brain Res*, 2005, 25(3): 851-861.
- [13] Noble EP, Ozkaragoz TZ, Ritchie TL, et al. D2 and D4 dopamine receptor polymorphisms and personality[J]. *Am J Med Genet*, 1998, 81(3): 257-267.
- [14] Conner BT, Noble EP, Berman SM, et al. DRD2 genotypes and substance use in adolescent children of alcoholics[J]. *Drug Alcohol Depend*, 2005, 79(3): 379-387.
- [15] Mehić-Basara N, Oruč L, Kapur-Pojškić L, et al. Association of dopamine receptor gene polymorphism and psychological personality traits in liability for opioid addiction[J]. *Bosn J Basic Med Sci*, 2013, 13(3): 158-162.
- [16] 关宏岩,戴耀华,刘吉荣. 儿童气质与多巴胺 D4 受体基因(DRD4)多态性的相关性研究[J]. *中国儿童保健杂志*, 2008, 16(3): 304-307.
- [17] Nyman ES, Loukola A, Varilo T, et al. Sex-specific influence of DRD2 on ADHD-type temperament in a large population-based birth cohort[J]. *Psych Genet*, 2012, 22 (4): 197-201.
- [18] Dragan WL, Oniszczenko W, Czerski PM, et al. Dopamine genes and sensory sensitivity as a temperamental trait: A family-based association study[J]. *J Individual Differences*, 2012, 33(4): 205-211.
- [19] 国献素,徐通,周翊,等. 注意缺陷多动障碍与多巴胺相关基因研究进展[J]. *实用儿科临床杂志*, 2006, 21(20): 1431.
- [20] 徐志怡,刘燕,弓剑,等. 学龄双生子气质类型及其影响因素分析[J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2013, 22(10): 920-922.
- [21] 宋红梅,祝亮美,王贝贝,等. 剖宫产对儿童孤独症及多动症影响的初步探讨[J]. *济宁医学院学报*, 2008, 31(1): 63-65.
- [22] 田晓博,赵亚茹,马健,等. 剖宫产对学龄期儿童注意力影响的研究[J]. *中国当代儿科杂志*, 2009, 11(11): 913-916.

( 本文编辑: 邓芳明 )