

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2016.01.013

论著 · 临床研究

学龄双生子儿童焦虑抑郁与 5-HTTLPR 基因多态性的关系

赵乔 李玉玲 恩和巴雅尔 刘燕 丁一

(内蒙古师范大学生命科学与技术学院, 内蒙古 呼和浩特 010022)

[摘要] **目的** 了解 5-HTTLPR 基因多态性与学龄双生子儿童焦虑抑郁的关系。**方法** 选取内蒙古呼和浩特市和包头市 8~12 岁 147 对双生子儿童(同卵双生子 47 对;异卵双生子 100 对)为调查对象,运用 Achenbach 儿童行为量表(CBCL)测算儿童焦虑抑郁因子得分;采集所有儿童口腔上皮细胞并提取 DNA,运用聚合酶链式反应(PCR)方法对 5-HTTLPR 基因进行分型;利用广义估计方程(GEE)分析 5-HTTLPR 基因多态性及家庭环境因素对学龄双生子儿童焦虑抑郁的影响。**结果** LS 和 SS 基因型儿童的焦虑抑郁因子得分高于 LL 基因型儿童($\chi^2=3.938, P<0.05$);5-HTTLPR 基因型与家庭亲密度($\chi^2=6.129, P<0.05$)和家庭教养方式($\chi^2=7.665, P<0.05$)的交互作用对儿童焦虑抑郁因子得分影响显著。**结论** 5-HTTLPR 基因型与学龄双生子儿童焦虑抑郁因子得分显著相关;在高亲密度和专制型教养方式的家庭环境中,S 等位基因可能增加双生子儿童焦虑抑郁的可能性。**[中国当代儿科杂志, 2016, 18(1): 61-66]**

[关键词] 焦虑抑郁;5-HTTLPR 基因多态性;学龄双生子

Association between anxiety-depression and 5-HTTLPR gene polymorphism in school-aged twins

ZHAO Qiao, LI Yu-Ling, Enherbayaer, LIU Yan, DING Yi. Institute of Life Science and Technology, Inner Mongolia Normal University, Huhhot 010022, China (Li Y-L, Email: liyuling137@163.com)

Abstract: Objective To investigate the association between anxiety-depression and 5-HTTLPR gene polymorphism in school-aged twins. **Methods** A total of 147 pairs of twins (47 pairs of monozygotic twins, 100 pairs of dizygotic twins) aged 8-12 years from Baotou and Hohhot were selected as respondents. The Achenbach Child Behavior Checklist (CBCL) was used to calculate the scores of anxiety-depression factors in school-aged twins. The DNA was extracted from oral epithelial cells, and polymerase chain reaction was applied for 5-HTTLPR genotyping. The generalized estimating equation (GEE) was used to analyze the effect of 5-HTTLPR polymorphism and family environment on anxiety-depression in school-aged twins. **Results** The children with LS and SS genotypes had significantly higher scores of anxiety-depression factors than those with LL genotype ($\chi^2=3.938, P<0.05$). The interaction of 5-HTTLPR genotype with family cohesion and family rearing patterns had a significant impact on the scores of anxiety-depression factors in twins ($\chi^2=6.129$ and 7.665 , both $P<0.05$). **Conclusions** 5-HTTLPR genotype is significantly correlated with the scores of anxiety-depression factors in school-aged twins. In the family with high cohesion and an autocratic family rearing pattern, S allele may increase the possibility of anxiety-depression in twin children.

[Chin J Contemp Pediatr, 2016, 18(1): 61-66]

Key words: Anxiety-depression; 5-HTTLPR polymorphism; School-aged twins

[收稿日期] 2015-10-28; **[接受日期]** 2015-12-08

[基金项目] 国家自然科学基金(31260265; 30960167)。

[作者简介] 赵乔,男,硕士研究生。

[通信作者] 李玉玲,女,教授。

焦虑抑郁是对外部事件或内在想法与感受的一种不愉快的体验,它涉及轻重不等但性质相同相互过渡的一系列情绪,最轻的是不安和担心,其次是心里害怕和惊慌,最重的是极端恐怖,表现形式上包括主观紧张不安的体验、行为上的运动不安以及植物神经唤起症状^[1]。焦虑抑郁情绪的产生受到遗传与环境两方面因素影响^[2-4]。国外有关焦虑抑郁的分子生物学研究发现 5-羟色胺转运体启动子区(5-HTTLPR)基因多态性与焦虑抑郁情绪相关,拥有 S 型等位基因的个体更倾向于有焦虑抑郁的特质^[5-6]。目前,国内对学龄双生子儿童焦虑抑郁有关环境因素报道较多^[7-8],而与其相关的遗传因素的研究较少。焦虑抑郁是基因与基因协同作用、基因与环境之间相互作用产生的,目前国内相关基因与环境交互作用的深入分析较为匮乏^[9]。本文拟以学龄双生子儿童为研究对象,以 5-HTTLPR 基因多态性为遗传标记,探讨基因与家庭环境因素对学龄双生子儿童焦虑抑郁的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2012~2013 年内蒙古呼和浩特市、包头市 8~12 岁 147 对双生子儿童(同卵双生子 47 对;异卵双生子 100 对)进行问卷调查,其中男 136 例,平均年龄 9.0 ± 1.8 岁,女 158 例,平均年龄 8.8 ± 1.8 岁。所有儿童均身心发育正常,无明显的行为心理疾病和精神异常,家中无精神病患者。研究在征得学校、家长、儿童知情同意后进行。

1.2 焦虑抑郁水平测评

采用 Achenbach 儿童行为量表(CBCL)^[10]分量表计算焦虑抑郁因子得分,问卷由家长填写,得分越高,表明焦虑抑郁水平越高。

1.3 儿童基本情况及家庭环境因素调查

由家长填写家庭一般情况调查问卷,问卷中包括儿童性别、年龄、父母职业及文化程度等一系列家庭一般状况。使用 Olson 等 1981 年编制、费立鹏第 3 次修改的中文版家庭亲密度及适应性量表(FACES II -CV,第 3 次修订)计算家庭亲密度得分,得分高于 65 为高亲密度,低于 65 分为低亲密度^[11]。使用 Perris 等 1980 年编制、岳冬

梅修订的父母教养方式量表(EMBU)对家庭教养方式进行粗分,经信度和效度检验后认定此量表具有较高的信度和效度及内部一致性^[12]。

1.4 口腔上皮样品采集

所有入组儿童用清水漱口后,采用一次性匙羹塑料吸管勾状端刮取口腔上皮细胞,置于含无水乙醇的离心管中保存。

1.5 DNA 提取与基因型测定

(1) DNA 提取:所有儿童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:上游引物为:5'-GGCGTTGCCGCTCTGAA-TGC-3';下游引物为:5'-GAGGGACTGAGCTGGAC-AACCAC-3'。聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)体系:25 ng 模板 DNA 1 μ L, Mix 13 μ L(包含 200 μ mol/L dNTPs、2 $\times$ Taq Buffer、1.5 mmol/L $MgCl_2$ 、1 U Taq DNA 聚合酶),15 ng 上、下游引物各 0.5 μ L。PCR 反应条件:95 $^{\circ}C$ 预变性 5 min;94 $^{\circ}C$ 变性 40 s,52 $^{\circ}C$ 退火 40 s,72 $^{\circ}C$ 延伸 40 s,共 34 个循环;72 $^{\circ}C$ 延伸 10 min,4 $^{\circ}C$ 保存。PCR 产物与分型标准物用 2% 的琼脂糖凝胶电泳,恒定电压为 100 V,时间为 40 min,经天能凝胶电泳成像系统处理后进行基因型判读,分为 3 种基因型:SS(484 bp/484 bp)、LS(484 bp/528 bp)、LL(528 bp/528 bp)。

1.6 统计学分析

使用 Epidate 3.0 软件进行双核查录入,采用 SPSS 16.0 统计软件对结果进行统计学分析,非正态分布的计量资料以中位数(范围)表示,单因素分析时两组间的比较采用 Kolmogorov Smirnov Z 检验,多组间比较采用 Kruskal Wallis H 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。利用广义估计方程(generalized estimating equation, GEE)分析 5-HTTLPR 基因型与焦虑抑郁得分的相关性以及单因素分析中具有统计学意义的因素与 5-HTTLPR 基因型间交互作用对学龄双生子焦虑抑郁因子得分的影响。

2 结果

2.1 Hardy-Weinberg 平衡的吻合度检验

从每对双生子中随机抽取一个双生子儿童进行 5-HTTLPR 基因型的 Hardy-Weinberg 吻合度检

验。结果显示, 5-HTTLPR 基因型的期望值与观测值吻合较好, 符合 Hardy-Weinberg 平衡定律, 见表 1。

表 1 5-HTTLPR 基因型 Hardy-Weinberg 吻合度检验

基因型	观测值 (例)	期望值 (例)	基因型频率	χ^2 值	P 值
LL	107	105	0.728		
LS	34	38	0.231	2.252	0.133
SS	6	4	0.041		

2.2 5-HTTLPR 基因多态性与双生子儿童焦虑抑郁的相关性

利用 GEE 模型, 以编号作为主体变量, 出生次序作为主体内变量, 选择 Unstructure 工作相关矩阵。以学龄双生子儿童焦虑抑郁因子得分为因变量, 以 5-HTTLPR 基因型为自变量主效应, 选 Linear 分析方法。结果显示 (表 2), 儿童焦虑抑郁因子得分与 5-HTTLPR 基因多态性有显著相关 ($\chi^2=3.938$, $P<0.05$)。

表 2 5-HTTLPR 基因多态性对儿童焦虑抑郁因子得分的影响

因素	焦虑抑郁因子得分 [中位数 (范围)]	B	SE	95%CI	χ^2 值	P 值
常数项		2.846	0.4548	1.955~3.737	39.162	0.001
LL	1.0(0.0~3.0)	-0.875	0.4409	-1.739~-0.011	3.938	0.047
LS/SS	2.0(1.0~4.0)	0 ^a	-	-	-	-

注: a 示设置为零, 以该参数为标准。由于 5-HTTLPR 的 SS 基因型出现次数较少, 因此对 SS 基因型与 LS 基因型进行了合并。

2.3 影响双生子儿童焦虑抑郁因子得分的单因素分析

以学龄双生子儿童焦虑抑郁因子得分为因变量, 以可能影响儿童焦虑抑郁得分的性别、卵型、父母生育年龄、父母职业、家庭亲密度、家庭教养方式等因素为自变量, 进行儿童焦虑抑郁因子

得分影响因素的单因素分析。结果显示, 性别、卵型、父母职业对双生子儿童焦虑抑郁因子得分无显著影响 ($P>0.05$); 父母生育年龄、家庭亲密度、家庭教养方式是双生子儿童焦虑抑郁因子得分高的影响因素 ($P<0.05$)。见表 3。

表 3 影响双生子儿童焦虑抑郁因子得分的单因素分析

自变量	焦虑抑郁因子得分 [中位数 (范围)]	Z(H) 值	P 值
性别			
男	1.00(0.00~3.75)	0.540	0.932
女	2.00(1.00~3.25)		
卵型			
同卵	2.00(1.00~3.00)	0.923	0.362
异卵	1.00(0.00~4.00)		
父亲生育年龄			
<26 岁	1.00(1.00~3.00)	(7.435)	0.024
26~31 岁	1.00(0.00~3.00)		
>31 岁	2.00(1.00~4.00)		
母亲生育年龄			
<26 岁	1.00(0.00~3.00)	(9.748)	0.002
26~31 岁	1.00(0.00~3.00)		
>31 岁	1.00(0.00~3.00)		
父亲职业			
企事业	1.50(0.00~3.00)	(2.507)	0.474
在职工人	2.00(1.00~4.00)		
个体职业	1.00(0.00~3.00)		
无业待业	1.00(1.00~3.00)		

续表 3

自变量	焦虑抑郁因子得分 [中位数 (范围)]	Z(H) 值	P 值
母亲职业			
企事业	1.00(0.00~3.00)	(3.395)	0.335
在职工人	2.00(1.00~5.00)		
个体职业	2.00(0.00~3.00)		
无业待业	1.00(1.00~3.00)		
家庭亲密度			
松散	1.50(1.00~3.25)	(10.711)	0.013
自由	2.00(0.75~3.25)		
亲密	2.00(1.00~5.00)		
缠结	1.00(0.00~3.00)		
家庭教养方式			
民主型	2.00(1.00~3.00)	(10.871)	0.012
溺爱型	2.00(1.00~3.50)		
专制型	5.00(1.00~9.00)		
综合型	1.00(0.00~4.00)		

2.4 5-HTTLPR 与家庭环境因素交互作用对双生子儿童焦虑抑郁的影响

利用 GEE 模型,以学龄双生子儿童焦虑抑郁因子得分为因变量,以 5-HTTLPR 基因型、父亲生育年龄、母亲生育年龄、家庭亲密度、家庭教养方式为自变量主效应,选 Linear 分析方法。结果显示,5-HTTLPR 基因型与家庭亲密度($\chi^2=6.129$, $P<0.05$)和家庭教养方式($\chi^2=7.665$, $P<0.05$)的

交互作用对儿童焦虑抑郁因子得分影响显著(表 4)。从交互作用图上可以看出,在高亲密度家庭中携带 S 型等位基因的个体焦虑抑郁因子得分显著高于低亲密度家庭(图 1),专制型教养方式的家中携带 S 型等位基因的个体焦虑抑郁因子得分显著高于其他教养方式家庭中的个体(图 2)。提示在高亲密度或专制型家庭环境中 S 型等位基因可能是双生子儿童焦虑抑郁的风险基因。

表 4 5-HTTLPR 与家庭环境因素对儿童焦虑抑郁因子得分的影响

因素	B	SE	95%CI	χ^2 值	P 值
常数项	2.579	1.390	-0.146~5.304	3.440	0.064
5-HTTLPR 基因型					
LL	-0.631	1.530	-3.629~2.367	0.170	0.680
LS/SS	0 ^a	-	-	-	-
父亲生育年龄					
<26 岁	4.326	2.716	-0.988~9.649	2.536	0.111
26~31 岁	2.777	2.499	-2.120~7.675	1.236	0.266
>31 岁	0 ^a	-	-	-	-
母亲生育年龄					
<26 岁	-1.359	2.144	-5.560~2.843	0.402	0.526
26~31 岁	-2.880	2.069	-6.943~1.174	1.938	0.164
>31 岁	0 ^a	-	-	-	-
家庭亲密度					
松散	-0.192	1.374	-2.885~2.502	0.019	0.889
自由	-2.448	1.293	-4.787~-0.110	4.210	0.040
亲密	2.014	1.089	-0.119~4.147	3.423	0.064
缠结	0 ^a	-	-	-	-
家庭教养方式					
民主型	-1.671	0.907	-3.449~0.107	3.391	0.066
溺爱型	-4.778	1.400	-7.522~-2.035	11.653	0.001
专制型	3.417	2.946	-2.356~9.191	1.346	0.246
综合型	0 ^a	-	-	-	-
交互作用					
基因 × <26 岁(父亲)	-4.727	2.726	-10.070~0.616	3.007	0.083
基因 × 26~31 岁(父亲)	-3.498	2.501	-8.399~1.403	1.957	0.162
基因 × >31 岁(父亲)	0 ^a	-	-	-	-
基因 × <26 岁(母亲)	1.406	2.211	-2.926~5.739	0.405	0.525
基因 × 26~31 岁(母亲)	2.718	2.138	-1.473~6.909	1.616	0.204
基因 × >31 岁(母亲)	0 ^a	-	-	-	-
基因 × 松散	0.783	1.445	-2.050~3.616	0.293	0.588
基因 × 自由	3.557	1.437	0.741~6.373	6.129	0.013
基因 × 亲密	-1.099	1.112	-3.278~1.081	0.977	0.323
基因 × 缠结	0 ^a	-	-	-	-
基因 × 民主型	2.132	0.958	0.255~4.009	4.956	0.026
基因 × 溺爱型	5.058	1.827	1.477~8.638	7.665	0.006
基因 × 专制型	-2.236	3.363	-8.827~4.354	0.442	0.506
基因 × 综合型	0 ^a	-	-	-	-

注: a 示设置为 0,以该参数为标准。

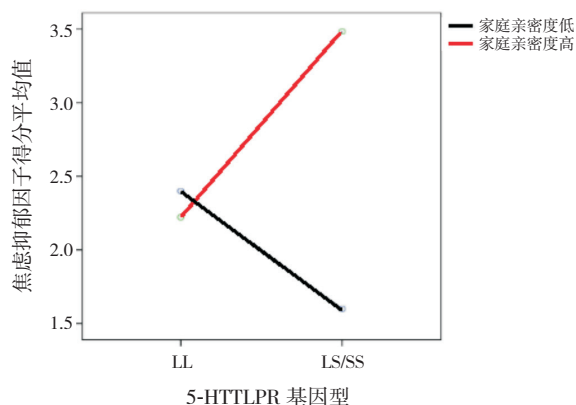


图1 5-HTTLPR 基因型与家庭亲密度交互作用对儿童焦虑抑郁因子得分的影响

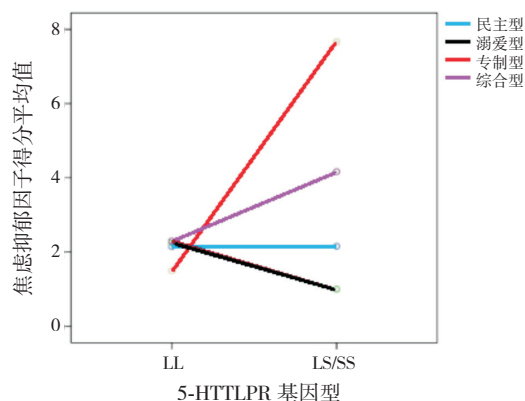


图2 5-HTTLPR 基因型与家庭教养方式交互作用对儿童焦虑抑郁因子得分的影响

3 讨论

人类 5-HTTLPR 基因位于 5-HTT 转录启动部位上游 1 kb 处, 为富含 GC 的 20~30 bp 重复元件的重复序列^[13]。5-HTTLPR 基因影响到 5-羟色胺转运体功能, 进而影响 5-羟色胺能系统, 成为情感、精神和人格障碍及人格特质等研究的热点基因^[14-15]。本研究发现 5-HTTLPR 基因与学龄双生子儿童焦虑抑郁水平显著相关, 拥有 S 型等位基因的儿童更倾向于较高的焦虑抑郁水平, 与 Auerbach 等^[16]对两个月大的以色列婴儿研究结果以及 Hayden 等^[17]对 3~4 岁加拿大儿童的研究结果保持一致, 提示我国儿童焦虑抑郁的 5-HTTLPR 风险基因型与国外相似。从神经生理的角度解释, 这可能与 S 型等位基因降低了 5-羟色胺转运体对突触间隙 5-羟色胺的重吸收水平有关^[18]。

本研究发现, 在高亲密度家庭环境中, S 型等

位基因的作用更加明显。高亲密度主要反映的是缠结型家庭, 缠结型家庭的运作规则过分强调情感联接, 否认或削弱儿童的独立性意识。家庭人际间界限容易被打破。界限的混乱, 父母的干涉过多, 控制缺乏灵活性容易导致儿童焦虑抑郁情绪的产生^[19]。父母过度关注儿童发展, 使儿童面临较高的学业或生活压力。有报道显示父母的过度保护不仅不会使儿童感到安全反而会让儿童认为自己是易受伤害的且需要保护, 容易导致儿童焦虑情绪的产生^[20]。同时, 其他相关研究显示家庭亲密度较低时, 家庭成员间的感情淡漠缺乏相互关心, 儿童的情感需求得不到及时满足, 心理容易陷入不安全状态, 也会引发焦虑情绪^[21]。提示父母在教育子女时, 应该注重儿童的独立意识, 恰当的亲密关系可以使儿童在与父母交往时建立富有弹性的自我疆界, 理性地支配自己的情绪。亦有报道显示具有同样遗传风险的儿童, 低亲密度家庭发生行为问题的概率高于高亲密度家庭, 家庭环境因素中高亲密度是保护因素^[22-23], 这与本研究结果不同。不同研究的结果存在差异, 其原因可能是: (1) 样本来源、研究对象年龄范围不同, 本研究的研究对象为学龄期在校儿童, 无明显行为心理疾病和精神异常, 其他相关研究的研究对象多集中于婴幼儿期和成年期, 而且多以焦虑抑郁患者为调查对象。(2) 量表使用不同, 本研究焦虑抑郁因子得分来源于 CBCL, 该问卷由父母填写, 其他相关研究对焦虑抑郁的测定多使用自评量表, 父母评价可能与自身评价存在倚倚。

此外, 家庭教养方式在儿童成长过程中起到重要的作用。良好的教养方式有利于增进父母与子女间的互相理解^[24]。本研究发现, 携带 S 型基因的个体在专制型家庭中更易出现焦虑抑郁问题。专制型家庭主要表现为父母惩罚严厉、过度保护、拒绝否认。父母对孩子的拒绝和控制较多, 关心和接受较少, 容易导致儿童用消极的观点看待自己的活动和感情, 进而产生焦虑抑郁的情绪。国内相关研究结果显示惩罚严厉、过分干涉、过度保护、拒绝否认等教养方式与焦虑抑郁评分存在显著性正相关, 其中惩罚严厉、过度保护、拒绝否认对儿童的焦虑抑郁情绪具有预测作用^[25]。改善父母的教养方式可以改善亲子关系, 进而改善学龄期儿童处理情绪和问题的方式。因此, 对于

携带有S型等位基因的儿童,教养时更应注意适度关注儿童的发展,不应过于严格或过于顺从,给儿童以更多自由的空间,从而减少儿童心理行为问题的发生。最近有报道COMT Val158Met基因对儿童攻击行为的影响^[26]、DRD2基因对儿童注意分散度的影响^[27],均显示基因对个体行为的影响不是绝对的,基因在不同环境因素影响下发挥的作用、程度均不同。儿童焦虑抑郁作为一种情绪表现,是基因与环境共同作用的结果。

本研究以学龄双生子儿童为对象探讨了5-HTTLPR基因与焦虑抑郁的相关性问题,以往研究均以随机抽取每对双生子中的一个个体进入模型进行相关分析,本研究使用GEE模型充分地利用了双生子样本。今后可进一步扩大双生子研究样本,分析SS重合子与LS杂合子之间是否存在差异,是否存在量效关系。对双生子儿童与单胎儿童进行相关横向研究,对其他候选基因和环境因素进行更详细的分析等,深入探讨儿童焦虑抑郁的形成机制。

[参 考 文 献]

- [1] Martine B, Anne D, Jean-Luc R. The French version of the Revised Child Anxiety and Depression Scale (RCADS) in a nonclinical sample[J]. *Swiss J Psychol*, 2015, 74(3): 119-127.
- [2] Pickles A, Hill J, Breen G, et al. Evidence for interplay between genes and parenting on infant temperament in the first year of life: monoamine oxidase A polymorphism moderates effects of maternal sensitivity on infant anger proneness[J]. *J Child Psychol Psychiatry*, 2013, 54(12): 1308-1317.
- [3] Banducci AN, Gomes M, MacPherson L, et al. A Preliminary examination of the relationship between the 5-HTTLPR and childhood emotional abuse on depressive symptoms in 10-12-year-old youth[J]. *Psychol Trauma*, 2014, 6(1): 1-7.
- [4] 李玉玲,季成叶,关宏岩,等. 学龄儿童行为遗传双生子研究[J]. *中国学校卫生*, 2012, 33(9): 1033-1037.
- [5] Lesch KP, Bengel D, Heils A, et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region[J]. *Science*, 1996, 274(5292): 1527-1531.
- [6] Pezawas L, Meyer-Lindenberg A, Drabant EM, et al. 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: a genetic susceptibility mechanism for depression[J]. *Nat Neurosci*, 2005, 8(6): 828-834.
- [7] 陈羿君,陈翠,魏冰思,等. 学习困难儿童焦虑情绪与行为问题影响因素分析[J]. *中国公共卫生* 2014, 30(7): 853-857.
- [8] 李静. 抽动障碍儿童焦虑抑郁情绪及影响因素的研究[D]. 大连: 大连医科大学, 2013.
- [9] 侯金芹,陈祉妍,李新影,等. 青少年抑郁情绪的行为遗传学研究[J]. *心理学报*, 2012, 44(10): 1329-1338.
- [10] 汪向东,王希林,马弘. 心理卫生评定量表手册[M]. 北京: 中国心理卫生杂志社, 1999: 49-52.
- [11] 费立鹏,沈其杰,郑延平,等. “家庭亲密度和适应性量表”和“家庭环境量表”的初步评价——正常家庭与精神分裂症家庭成员对照研究[J]. *中国心理卫生杂志*, 1991, 5(5): 198-202.
- [12] 岳冬梅,李鸣泉,金魁和,等. 父母教养方式: EMBU的初步修订及其在神经症患者的应用[J]. *中国心理卫生杂志*, 1993, 7(3): 97-101.
- [13] Heils A, Teufel A, Petri S, et al. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression[J]. *J Neurochem*, 1996, 66(6): 2621-2624.
- [14] Collier DA, Stöber G, Li T, et al. A novel functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene: possible role in susceptibility to affective disorders[J]. *Mol Psychiatry*, 1996, 1(6): 453-460.
- [15] Hoefgen B, Schulze TG, Ohlraun S, et al. The power of sample size and homogenous sampling: association between the 5-HTTLPR serotonin transporter polymorphism and major depressive disorder[J]. *Biol Psychiatry*, 2005, 57(3): 247-251.
- [16] Auerbach J, Geller V, Lezer S, et al. Dopamine D4 receptor (D4DR) and serotonin transporter promoter (5-HTTLPR) polymorphisms in the determination of temperament in 2-month-old-infants[J]. *Mol Psychiatry*, 1999, 4(4): 369-373.
- [17] Hayden EP, Dougherty LR, Maloney B. Temperamental fearfulness in childhood and the serotonin transporter promoter region polymorphism: a multimethod association study[J]. *Psychiatr Genet*, 2007, 17(3): 135-142.
- [18] Lesch KP, Gross J, Franzek E, et al. Primary structure of the serotonin transporter in unipolar depression and bipolar disorder[J]. *Biol Psychiatry*, 1995, 37(4): 215-223.
- [19] 杜岸政. 家庭亲密度和适应性、父母自我分化与儿童品行问题的关系研究[J]. *中国儿童保健杂志*, 2015, 23(5): 475-477.
- [20] 沈玲,罗学荣,韦臻,等. 焦虑性障碍儿童家庭环境因素的研究[J]. *中国儿童保健杂志*, 2011, 19(10): 897-899.
- [21] 王美芳,张燕翎,于景凯,等. 幼儿焦虑与气质、家庭环境的关系[J]. *中国临床心理学杂志*, 2012, 20(3): 371-397.
- [22] 朱庆庆,古桂雄,花静. 注意缺陷多动障碍儿童家庭环境危险因素研究[J]. *中国妇幼保健*, 2015, 30(7): 1074-1077.
- [23] 王美芳,张燕翎,于景凯,等. 幼儿焦虑与气质、家庭环境的关系[J]. *中国临床心理学杂志*, 2012, 20(3): 371-373.
- [24] 张亚峰,孙桂香. 儿童注意缺陷多动障碍家庭危险因素的Meta分析[J]. *中国当代儿科杂志*, 2015, 17(7): 721-725.
- [25] 朱明哲,朱晓晶,杜建娥,等. 父母短期教育干预对学龄前儿童焦虑的影响[J]. *中国当代儿科杂志*, 2014, 16(9): 901-904.
- [26] 曹玉萍,李龙飞,赵幸福,等. 儿童攻击行为与COMT Val158Met及5-HTTLPR基因多态性关联分析[J]. *中国当代儿科杂志*, 2011, 13(5): 361-364.
- [27] 恩和巴雅尔,李玉玲,关宏岩,等. DRD2基因rs1079595多态性对学龄儿童注意分散度的影响[J]. *中国当代儿科杂志*, 2015, 17(3): 270-274.

(本文编辑: 万静)