

儿童青少年注意问题和焦虑/抑郁相关遗传与环境因素影响的双生子研究

王上上 陈天娇 季成叶

100191 北京大学公共卫生学院/北京大学儿童青少年卫生研究所(王上上、陈天娇、季成叶); 100007 北京市东城区卫生和计划生育委员会(王上上)

通信作者:陈天娇, Email:tianjiaochen@163.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2017.09.008

【摘要】 目的 探讨遗传和环境因素对儿童青少年注意问题和焦虑/抑郁关联的影响。方法 对1 062名同性别6~18岁双生子,采用Achenbach儿童行为量表家长用问卷进行调查。使用Mx软件拟合结构方程的单变量模型。构建Cholesky分解模型分析注意问题和焦虑/抑郁中的遗传和环境因素相关。结果 注意问题与焦虑/抑郁有遗传相关($r_g=0.48$),共享环境因素相关作用为0.86,非共享环境因素相关作用为0.14。结论 遗传因素和共享环境因素对注意问题和焦虑/抑郁的相关起重要作用,非共享环境因素对相关所起作用较小。

【关键词】 注意问题;焦虑/抑郁;遗传和环境;双生子;儿童青少年

基金项目:国家自然科学基金(81001249)

A twin study of genetic and environmental influences on relationship between attention deficit and anxiety/depression in children and adolescents Wang Shangshang, Chen Tianjiao, Ji Chengye Institute of Child and Adolescent Health, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China (Wang SS, Chen TJ, Ji CY); Health and Family Planning Commission of Dongcheng District, Beijing 100007, China (Wang SS)

Corresponding author: Chen Tianjiao, Email: tianjiaochen@163.com

【Abstract】 Objective To understand the genetic and environmental influences on the relationship between attention deficit and anxiety/depression in children and adolescents. **Methods** A total of 1 062 same-sex twins aged 6-18 years were included in this study. A parent-rated child behavior checklist (CBCL) was used in the assessment. Software Mx was used to fit the univariate model of structural equation. The relationship between attention deficit and anxiety/depression was analyzed through bivariate genetic modeling. **Results** The genetic factor had influence on the relationship between attention deficit and anxiety/depression ($r_g=0.48$). Shared and non-shared environmental correlation scores of attention deficit and anxiety/depression were 0.86 and 0.14 respectively. **Conclusion** Common genetic and shared environmental influences can explain the relationship between attention deficit and anxiety/depression in children and adolescents.

【Key words】 Attention deficit; Anxiety/depression; Genetic and environmental factors; Twin; Children and adolescents

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81001249)

注意力缺陷/多动障碍(attention deficit/hyperactivity disorder, ADHD)和焦虑/抑郁是严重影响儿童身心健康的两类精神障碍^[1],在全球及中国儿童青少年的发生率均较高^[2-5],ADHD儿童常常并发焦虑/抑郁^[6-8]。遗传与环境因素对儿童青少年行为问题的影响一直备受关注,但注意问题和焦虑/抑郁间是否具有共同的遗传或者环境基础国内尚鲜见报道。本研究通过双生子研究方法,探讨我国儿童青少年注意问题与焦虑/抑郁之间具有的共同遗传

和环境相关性,为促进儿童青少年心理健康和对心理障碍的防治提供参考。

对象与方法

1. 研究对象:2002—2013年在北京和山东地区招募调查的双生子,两地区共募集6~18岁同性别双生子1 062人。其中同卵双生子(monozygotic twins, MZ) 772人(72.7%),异卵双生子(dizygotic twins, DZ) 290人(27.3%);男女性分别为500人

(47.1%)和 562 人(52.9%)。平均年龄(11.8±3.2)岁。

2. 研究方法:使用 Achenbach 儿童行为量表(Child Behavior Checklist, CBCL)家长用问卷,统一由儿童父母完成。行为问题共 120 项,按 0、1、2 三级评分,即“无此症状”记 0 分,“有时出现”或“有一点”记 1 分,“经常出现”或“很明显”记 2 分。儿童行为问题共有 9 个分量表,每一分量表由 7~20 个条目组成,将每一分量表的条目得分相加,即得到该分量表的粗分。其中注意问题分量表由 11 个条目组成,焦虑/抑郁问题分量表由 14 个条目组成。CBCL 是国际上广泛应用的儿童行为评定量表,其信度、效度较好^[9]。应用 DNA 短串联重复序列进行双生子卵性鉴定,可靠性>99.6%^[10-12]。

3. 统计学分析:使用 SPSS 20.0 软件描述和分析 MZ 和 DZ 注意问题和焦虑/抑郁,对性别分布进行 χ^2 检验,年龄及各指标行 *t* 检验。使用 Mx 软件拟合结构方程的单变量模型。构建 Cholesky 分解模型分析注意问题和焦虑/抑郁中的遗传和环境相关。

结 果

1. 一般特征:募集的 1 062 人中 6~11 岁组男性 MZ、DZ 分别 200 和 82 人,女性分别为 202 和 84 人;12~18 岁组男性 MZ、DZ 分别为 166 和 52 人,女性分别为 204 和 72 人;两年龄组男女性注意问题平均得分分别为 2.16±0.98、1.38±1.14、1.61±1.21、1.33±1.11;焦虑/抑郁平均得分分别为 1.27±1.03、1.23±1.01、1.09±1.13、1.16±1.30。经 χ^2 检验,不同卵性双生子中男女性比例及注意问题和焦虑/抑郁因子得分的差异无统计学意义($P>0.05$),表明 MZ、

DZ 间具有可比性。

2. 注意问题和焦虑/抑郁的遗传效应分析:

(1)注意问题单变量双生子分析:6~11 岁组男女性的遗传度均较高,为 0.75~0.94;受共享环境因素和非共享环境因素影响较小,为 0.00~0.17。12~18 岁组男女性注意问题单变量分析的结果相似,主要受共享环境因素的影响,为 0.59;遗传度为 0.32~0.33;非共享环境因素的影响较小,为 0.08~0.09(表 1)。

(2)焦虑/抑郁单变量双生子分析:除 6~11 岁组女性遗传度为 0.06 外,该年龄组男性和 12~18 岁组男女性遗传度均为 0.20~0.26;共享环境因素对焦虑/抑郁的影响最大,为 0.68~0.82;非共享环境因素对焦虑/抑郁的影响较小,为 0.06~0.12(表 1)。

3. 注意问题和焦虑/抑郁的双变量分析:除 12~18 岁组女性外,影响注意问题和焦虑/抑郁的遗传因素相关性为 0.42~1.00,有中高等程度的作用;共享环境因素相关作用程度较高,为 0.57~1.00,提示共享环境因素对注意问题和焦虑/抑郁的共同发生作用较大;非共享环境因素相关较低,为 0.06~0.23(表 2)。分析提示注意问题和焦虑/抑郁有共同的遗传基础和遗传背景,存在共同的遗传和共享环境因素能同时导致注意问题和焦虑/抑郁的发生(表 2)。

图 1 为注意问题和焦虑/抑郁的双变量 Cholesky 分解模型。加性遗传因素对注意问题的作用较大,通径系数为 0.61;共同影响注意问题和焦虑/抑郁的遗传因素对焦虑/抑郁的作用为 0.16;遗传对焦虑/抑郁的单独作用为 0.29。共享环境因素对注意问题的作用为 0.37,共同共享环境因素对焦虑/抑郁的作用

表 1 北京和山东地区 1 062 名 6~18 岁双生子注意问题和焦虑/抑郁遗传环境影响单变量分析

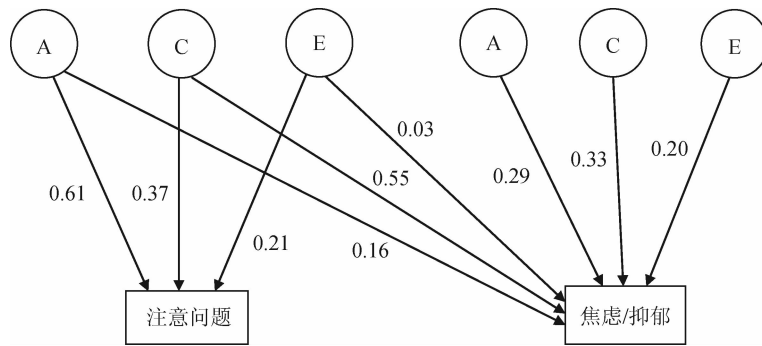
年龄组(岁)	性别	注意问题			焦虑/抑郁		
		A(95%CI)	C(95%CI)	E(95%CI)	A(95%CI)	C(95%CI)	E(95%CI)
6~11	男	0.75(0.43~0.94)	0.17(0.00~0.49)	0.08(0.06~0.11)	0.20(0.09~0.40)	0.74(0.53~0.85)	0.06(0.04~0.09)
	女	0.94(0.68~0.96)	0.00(0.00~0.26)	0.06(0.04~0.09)	0.06(0.00~0.25)	0.82(0.64~0.90)	0.12(0.08~0.16)
12~18	男	0.32(0.11~0.74)	0.59(0.16~0.80)	0.09(0.06~0.14)	0.26(0.10~0.58)	0.68(0.36~0.84)	0.06(0.04~0.09)
	女	0.33(0.15~0.66)	0.59(0.25~0.77)	0.08(0.06~0.12)	0.25(0.12~0.50)	0.69(0.44~0.83)	0.06(0.04~0.08)
合计		0.67(0.50~0.89)	0.25(0.03~0.42)	0.08(0.07~0.09)	0.19(0.12~0.29)	0.73(0.64~0.81)	0.07(0.06~0.09)

注:A 为加性遗传因素;C 为共享环境因素;E 为非共享环境因素

表 2 北京和山东地区 1 062 名 6~18 岁双生子注意问题和焦虑/抑郁的双变量模型拟合

年龄组(岁)	性别	组分相关(95%CI)		
		r_g	r_c	r_e
6~11	男	0.46(0.06~0.77)	0.82(0.36~1.00)	0.12(-0.08~0.31)
	女	1.00(0.59~1.00)	1.00(0.49~1.00)	0.23(0.04~0.40)
12~18	男	0.42(-0.16~0.83)	0.57(0.20~0.96)	0.16(-0.06~0.36)
	女	0.18(-0.23~0.60)	0.97(0.73~1.00)	0.06(-0.13~0.25)
合计		0.48(0.27~0.67)	0.86(0.65~1.00)	0.14(0.04~0.24)

注: r_g 为遗传相关系数; r_c 为共享环境相关系数; r_e 为非共享环境相关系数



注:A为加性遗传因素;C为共享环境因素;E为非共享环境因素

图1 注意问题和焦虑/抑郁的双变量模型

为0.55,对焦虑/抑郁的单独作用为0.33。非共享环境因素对注意问题的作用为0.21,共同非共享环境因素对焦虑/抑郁的作用为0.03,对焦虑/抑郁的单独作用为0.20。分析提示影响注意问题的遗传因素和共享环境因素也影响焦虑/抑郁问题的发生。

讨论

焦虑/抑郁是儿童青少年最常见的精神障碍中的两类。焦虑表现为主观焦虑体验、外显的紧张行为和植物神经功能紊乱症状;抑郁是以情绪低落为主要表现的一类精神障碍^[9,13-15]。本研究采用双变量Cholesky分解模型探讨注意问题和焦虑/抑郁之间的共享基因作用。研究显示,注意问题和焦虑/抑郁的遗传相关系数为0.48,表明注意问题和焦虑/抑郁之间存在显著的遗传因素相关;共享环境相关系数作用均较大,为0.86。遗传和共享环境因素对注意问题和焦虑/抑郁的相关起较大作用。

本研究组曾对中国儿童青少年ADHD和内化性问题及其关联进行过探讨^[12,16],本次进一步分析了不同性别和年龄段的遗传和环境影响因素。结果显示,不同性别年龄ADHD和焦虑/抑郁的遗传度不同,年龄对于遗传度的影响有相反的两方面,一方面随年龄增加环境因素的作用累积使得环境方差占总表型的方差上升,另一方面,随年龄增加,性状的基因外显率增加可能导致遗传度上升。本研究使用父母用CBCL测量行为问题,而父母与年长儿童交流下降,也可能是导致6~11岁和12~18岁组行为问题遗传度不同的原因之一。此外,不同性别年龄ADHD和焦虑/抑郁的遗传相关和环境相关不尽相同,提示在不同性别和不同的年龄阶段,影响ADHD和焦虑/抑郁共同发生的遗传因素和环境因素可能不同,但仍需要更大样本予以支持。

本研究发现遗传因素对注意问题和焦虑/抑郁

的相关起重要作用,与国外相关研究结果一致,但在共享环境因素作用方面存在差异。Faraone和Biederman^[17]的研究发现,ADHD和重度抑郁之间存在共同的家族性危险因素。Cole等^[18]的研究发现,ADHD和抑郁之间存在共同的遗传病因,遗传相关性男生为0.77,女生为0.67,非共享环境因素影响较小。Lahey等^[19]的研究发现多动-冲动和焦虑/抑郁之间遗传和特殊环境因素的影响较大,共享环境因素的影响很小。共享环境因素在我国儿童青少年注意问题和焦虑/抑郁及其关联中产生较大影响的原因,可能是与国外儿童青少年教育成长环境不同,而我国重视共性教育,倾向于一致的成长环境。

注意问题和焦虑/抑郁间的病因学相关提示其可能存在共同的遗传路径。有研究报道,SNAP-25基因多态性在共患ADHD和重度抑郁中更常见^[20]。Lee等^[21]报道ADHD和重度抑郁障碍之间有中等程度的遗传关联,相同的SNP可解释ADHD和重度抑郁的遗传相关为0.32。与本研究的结果相近。提示存在一定的基因共同影响注意问题和焦虑/抑郁。

本文存在局限性。首先,相对其他国外研究,本文样本量较小,尤其是分年龄性别后;其次,在数据分析中只包含同性别双生子,可能无法分析某些性别因素对性状可能造成的影响。

利益冲突 无

参考文献

- [1] Moruzzi S, Rijdsdijk F, Battaglia M. A twin study of the relationships among inattention, hyperactivity/impulsivity and sluggish cognitive tempo problems [J]. *J Abnorm Child Psychol*, 2014, 42(1): 63-75. DOI: 10.1007/s10802-013-9725-0.
- [2] Tsang TW, Kohn MR, Efron D, et al. Anxiety in young people with ADHD: clinical and self-report outcomes [J]. *J Atten Disord*, 2015, 19(1): 18-26. DOI: 10.1177/1087054712446830.
- [3] 童连, 史慧静, 臧嘉捷. 中国儿童ADHD流行状况Meta分析 [J]. *中国公共卫生*, 2013, 29(9): 1279-1283. DOI: 10.11847/

- zgggws2013-29-09-10.
- Tong L, Shi HJ, Zang JJ. Prevalence of ADHD in children of China: a systematic review and Meta analysis[J]. Chin J Public Health, 2013, 29(9): 1279-1283. DOI: 10.11847/zgggws2013-29-09-10.
- [4] 李敬阳, 张明. 青少年焦虑情绪的相关因素分析[J]. 中国临床康复, 2005, 9(44): 148-149. DOI: 10.3321/j.issn.1673-8225.2005.44.051.
- Li JY, Zhang M. Related factors for juvenile anxiety[J]. Chin J Clin Rehabil, 2005, 9(44): 148-149. DOI: 10.3321/j.issn.1673-8225.2005.44.051.
- [5] 张鄂莺, 杨彦春, 黄颐, 等. 成都市儿童青少年抑郁障碍临床特征调查[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2011, 37(8): 459-463. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0152.2011.08.004.
- Zhang GY, Yang YC, Huang Y, et al. Clinical characteristics of depression among 6-16 years old children and adolescents in Chengdu [J]. Chin J Nerv Ment Dis, 2011, 37(8): 459-463. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0152.2011.08.004.
- [6] 周韦华, 罗学荣, 韦臻, 等. 注意力缺陷障碍伴多动儿童个性和行为特点与其家庭环境[J]. 中国临床康复, 2005, 9(44): 72-74. DOI: 10.3321/j.issn.1673-8225.2005.44.030.
- Zhou WH, Luo XR, Wei Z, et al. Personality and behavior characteristics in children with attention deficit hyperactivity disorder and their family environment[J]. Chin J Clin Rehabil, 2005, 9(44): 72-74. DOI: 10.3321/j.issn.1673-8225.2005.44.030.
- [7] 丁香平, 苏林雁, 黄广文, 等. 注意缺陷多动障碍儿童焦虑发生率及其症状特征[J]. 中国临床康复, 2005, 9(48): 55-57. DOI: 10.3321/j.issn.1673-8225.2005.48.022.
- Ding XP, Su LY, Huang GW, et al. Incidence rate of anxiety and characteristics of symptoms in children with attention-deficit hyperactivity disorder [J]. Chin J Clin Rehabil, 2005, 9(48): 55-57. DOI: 10.3321/j.issn.1673-8225.2005.48.022.
- [8] 高维佳, 苏林雁, 丁香平, 等. 注意缺陷多动障碍共患焦虑和抑郁情况及其行为特点的研究[J]. 中国实用儿科杂志, 2010, 25(11): 857-860.
- Gao WJ, Su LY, Ding XP, et al. The characteristics in children with ADHD comorbiding anxiety and depression [J]. Chin J Pract Pediatr, 2010, 25(11): 857-860.
- [9] Achenbach TM. Manual for the child behavior checklist and 1991 profile [M]. Burlington, VT: University of Vermont Department of Psychiatry, 1991.
- [10] Chen TJ, Ji CY, Hu YH. Genetic and environmental influences on serum lipids and the effects of puberty: a Chinese twin study [J]. Acta Paediatr, 2009, 98(6): 1029-1036. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2009.01257.x.
- [11] Pires S, Nogueira AJ, Pinho O, et al. Statistical approach to prenatal zygosity assessment following a decade of molecular aneuploidy screening [J]. Twin Res Hum Genet, 2011, 14(3): 221-227. DOI: 10.1375/twin.14.3.221.
- [12] 王上上, 陈天娇, 季成叶. 儿童青少年注意问题与焦虑/抑郁的双生子研究[J]. 中国学校卫生, 2016, 37(7): 995-997. DOI: 10.16835/j.cnki.1000-9817.2016.07.011.
- Wang SS, Chen TJ, Ji CY. A twin study on attention problems and anxiety/depression in children and adolescents [J]. Chin J Sch Health, 2016, 37(7): 995-997. DOI: 10.16835/j.cnki.1000-9817.2016.07.011
- [13] 王凯, 苏林雁. 儿童焦虑障碍的研究进展[J]. 国外医学: 精神病学分册, 2002, 29(3): 164-167. DOI: 10.13479/j.cnki.jip.2002.03.013.
- Wang K, Su LY. The research progress of anxiety disorders in children [J]. Foreign Med Sci: Sect Psychiatry, 2002, 29(3): 164-167. DOI: 10.13479/j.cnki.jip.2002.03.013.
- [14] 陈宝林, 徐勇. 儿童青少年抑郁症研究现状[J]. 中国妇幼保健, 2010, 25(10): 1438-1440.
- Chen BL, Xu Y. The research status of depression in children and adolescents [J]. Matern Child Health Care China, 2010, 25(10): 1438-1440.
- [15] 邢超, 屠春雨, 谈荣梅, 等. 青少年应对方式与抑郁焦虑情绪的关联[J]. 中国学校卫生, 2011, 32(12): 1449-1451. DOI: 10.1002/R.20111221.1127.003.
- Xing C, Tu CY, Tan RM, et al. Association of coping styles with depression and anxiety among adolescents [J]. Chin J Sch Health, 2011, 32(12): 1449-1451. DOI: 10.1002/R.20111221.1127.003.
- [16] Chen TJ, Ji CY, Wang SS, et al. Genetic and environmental influences on the relationship between ADHD symptoms and internalizing problems: a Chinese twin study [J]. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 2016, 171(7): 931-937. DOI: 10.1002/ajmg.b.32411.
- [17] Faraone SV, Biederman J. Do attention deficit hyperactivity disorder and major depression share familial risk factors? [J]. J Nerv Ment Dis, 1997, 185(9): 533-541. DOI: 10.1097/00005053-199709000-00001.
- [18] Cole J, Ball HA, Martin NC, et al. Genetic overlap between measures of hyperactivity/inattention and mood in children and adolescents [J]. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2009, 48(11): 1094-1101. DOI: 10.1097/CHI.0b013e3181b7666e.
- [19] Lahey BB, van Hulle CA, Singh AL, et al. Higher-order genetic and environmental structure of prevalent forms of child and adolescent psychopathology [J]. Arch Gen Psychiatry, 2011, 68(2): 181-189. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.192.
- [20] Tsai SJ, Cheng CY, Yu YW, et al. Association study of a brain-derived neurotrophic-factor genetic polymorphism and major depressive disorders, symptomatology, and antidepressant response [J]. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 2003, 123B(1): 19-22. DOI: 10.1002/ajmg.b.20026.
- [21] Lee SH, Ripke S, Neale BM, et al. Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs [J]. Nat Genet, 2013, 45(9): 984-994. DOI: 10.1038/ng.2711.

(收稿日期: 2017-01-16)

(本文编辑: 张林东)