

多巴胺 D4 受体基因与注意缺损多动障碍

张野,忻仁娥,江三多,汤国梅,钱伊萍,李飞,汪栋祥

(上海市精神卫生中心,上海 200030)

摘要:为探讨注意缺损多动障碍(ADHD)与多巴胺 D4 受体基因(dopamine D4 receptor gene, *DRD4*)间的关系,采用 Amp-FLP 的方法检测了上海地区汉族人群中 68 例 ADHD 患者及其父母 *DRD4* 的多态性,数据采用基于单体的单体型相对风险(HHRR)及传递不平衡检验(TDT)进行遗传关联分析。结果表明 HHRR 分析和复等位基因的 TDT 检验,均未显示出与 ADHD 的遗传关联性($P>0.05$)。提示上海地区人群中 *DRD4* 基因与 ADHD 无显著性关联。

关键词:注意缺损多动障碍;多巴胺 D4 受体基因;基于单体的单体型相对风险;传递不平衡检验

中图分类号:Q39, Q986

文献标识码:A

文章编号:0253-9772(2001)05-0413-02

The Association Between Attention-deficit Hyperactivity Disorder and Dopamine Receptor D4 Gene

ZHANG Ye, XIN Ren-er, JIANG San-duo,

TANG Guo-mei, QIN Yi-ping, LI Fei, WANG Dong-xiang

(Shanghai Mental Health Centre, 600 Wan Ping Nan Road, Shanghai 200030, China)

Abstract: The present study was designed to investigate the association between attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) and the dopamine D4 receptor gene (*DRD4*). Amp-FLP was used to test the polymorphisms of *DRD4* in 68 ADHD children and their parents from Shanghai. The haplotype-based haplotype relative risk (HHRR) and transmission disequilibrium test (TDT) methods were used to analyze the association between *DRD4* and ADHD. In our samples we found no significant association between *DRD4* and ADHD ($P>0.05$). Our results do not support that ADHD is associated with *DRD4* in population in Shanghai.

Key words: ADHD; dopamine D4 receptor gene (*DRD4*); haplotype-based haplotype relative risk; transmission disequilibrium test

注意缺损多动障碍(attention deficit hyperactivity disorder, ADHD)是儿童期常见的一种行为障碍。近年来,国外分子生物学研究表明 ADHD 与多巴胺 D4 受体的 7 次重复等位基因(*DRD4* * 7)相关联^[1,2]。然而国内尚无此类报道。

本研究采用基于单体的单体型相对风险(haplotype-based haplotype relative risk, HHRR)和传递不平衡检验(transmission disequilibrium test, TDT),在上海地区人群中探讨 ADHD 与

DRD4 基因多态性的关系,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

随机选择无血缘关系的 68 名 ADHD 儿童,男童 48 名,女童 20 名。平均年龄(10.3±0.8)岁,平均智商(96.8±16.3)。ADHD 诊断符合 DSM-III-R 诊断标准。同时以研究组儿童的亲生父母为对照。

收稿日期:2001-04-20;修回日期:2001-07-12

作者简介:张野(1975-),女,汉族,籍贯:辽宁,硕士学位,专业方向:精神疾病的分子遗传学

电话:021-64387250-3121 E-mail:sunbirdz@sina.com.cn

1.2 研究方法

按 Akira 方法^[1],对 *DRD4* 基因作 48bp 的可变串联重复序列的多态性(Amp-FLP)分析。

1.3 数据处理

按常染色体共显性基因特征,据 Hardy-Weinberg 平衡定律,计算 *DRD4* 各等位基因及基因型频率,并对其进行 H-W 吻合度检验。*DRD4* 多态性与 ADHD 的遗传关联分析采用 HHRR 和 TDT 方法。

2 结果

2.1 *DRD4* 的等位基因频率及分布

在 ADHD 儿童及其父母的 *DRD4* 基因多态性中观察到 2、3、4 和 5 次重复 4 种等位基因,DNA 片段的长度和频率分布分别为 218bp(0.243)、266bp(0.007)、314bp(0.713)和 362bp(0.037)。经吻合度检验,符合 Hardy-Weinberg 平衡定律。

2.2 HHRR 分析

采用 HHRR 法,计算 *DRD4* 2 次重复及 4 次重复等位基因与 ADHD 的关联性, χ^2 值分别为 0.182 和 0.297, $df = 1$, P 均 > 0.05 。表明 *DRD4* 与 ADHD 无显著性关联。

2.3 TDT 分析

在存在连锁不平衡的前提下,TDT 方法比其他非参数的连锁分析方法灵敏度高。本组资料中 ADHD 患者与 *DRD4* 之间经 TDT 检验,得到表 1。按照 Richard^[4]的公式: $\chi^2 = [(k-1)/k] \sum_i (n_i - n_{i1})^2 / (n_i + n_{i1} - 2n_{i1})$,求得 χ^2 值为 1.097, $df = 3$, $P > 0.05$,即 *DRD4* 与 ADHD 未显示出连锁关系。

表 1 *DRD4* 各等位基因的 TDT 分析

Table 1 Transmission disequilibrium test for alleles of *DRD4*

Transmitted (传递)	Not transmitted (不传递)				Total
	2 repeats	3 repeats	4 repeats	5 repeats	
2 repeats	8	1	24	0	33
3 repeats	0	0	1	0	1
4 repeats	22	0	73	2	97
5 repeats	3	0	2	0	5
Total	33	1	100	2	N=136

注:经 χ^2 检验,自由度为 3, $P > 0.05$ 。

Note: By χ^2 test, 3 df, $P > 0.05$ 。

3 讨论

在过去的 10 年中,分子生物学研究阐明 ADHD 与多巴胺 D4 受体基因中 7 次 48bp 串联重复的序列^[1,2],多巴胺转运体基因的 480bp 等位基因^[5],以及 X 染色体上 *DXS7* 基因座^[6,7]和单胺氧化酶 A 型基因^[8]均存在关联。多巴胺 D4 受体基因定位于 11p15.5,其外显子 3 上的存在 48bp 可变量串联重复(VNTR)多态,可出现 2~8、10 次的重复。中国人群中尚未开展过多巴胺 D4 受体基因与 ADHD 的关联分析,为了验证国外的研究结果,本工作对此进行了研究。然而,无论是 HHRR 分析,还是 TDT 检验,上海地区 ADHD 与多巴胺 D4 受体基因均未显示出关联性。对此,我们认为可能是不同人种多态性分布上的差异或是我们的样本量不足够大所致,这有待于进一步探讨。

总之,关于 ADHD 病因的遗传学的研究尚属起步阶段,一旦这些问题得以解决,相信 ADHD 儿童的早期诊断和不良行为的有效控制定会有一个突破性的进展。

参考文献(References):

- [1] Swanson J M, Sunohara G A, Kennedy J L, et al. Association of the dopamine receptor D4 (*DRD4*) gene with a refined phenotype of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a family-based approach[J]. *Mol Psychiatry*, 1998, 3: 38~41.
- [2] Faraone S V, Biederman J, Meiffenbach B, et al. Dopamine D4 gene 7-repeat allele and attention deficit hyperactivity disorder[J]. *Am J Psychiatry*, 1999, 156: 768~770.
- [3] Akira Inoue, Hiroshi Ihara, Taizaburo Kon, et al. Polymorphism in the human dopamine D4 receptor gene (*DRD4*) in Japanese detected by PCR[J]. *Human Molecular Genetics*, 1993, 2(12): 2197.
- [4] Richard S, Spielman, Warren J, Ewens, et al. The TDT and other family-based tests for linkage disequilibrium and association, Am[J]. *J Hum Genet*, 1996, 59: 983~989.
- [5] 江三多, 忻仁斌, 钱伊萍, 等. 多巴胺转运体基因与注意缺损多动障碍. *中国神经精神疾病杂志*, 1999, 25(6): 355~357.
- [6] 江三多, 忻仁斌, 林嗣章, 等. 注意缺损多动障碍关联于 *DXS7* 位点[J]. *遗传*, 1999, 21(2): 7~10.
- [7] Sanduo Jiang, Renner Xin, Xiaodong Wu, et al. Association between attention deficit hyperactivity disorder and the *DXS7* locus[J]. *Am J Med Genet Neuropsychiatry Genet*, 2000, 96: 289~292.
- [8] 江三多, 忻仁斌, 钱伊萍, 等. Xp1 区内定位注意缺损多动障碍易感位点的研究[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2001, 18(3): 169~172.