

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2502097

论著·临床研究

注意缺陷多动障碍儿童各类精神障碍的多基因遗传风险与临床症状及认知功能的相关性分析

吴赵敏^{1,2} 王鹏³ 董超¹ 操小兰¹ 胡兰芳^{1,2} 寇聪¹
江家靖¹ 张琳琳¹ 杨莉⁴ 王玉凤⁴ 李颖¹ 杨斌让^{1,2}

(1. 深圳市儿童医院儿童保健与心理健康中心, 广东深圳 518026; 2. 汕头大学医学院附属深圳儿童医院, 广东深圳 518026; 3. 中国医学科学院阜外医院, 北京 100037; 4. 北京大学第六医院/精神卫生研究所/国家精神心理疾病研究中心/卫生部精神病学重点实验室, 北京 100191)

[摘要] **目的** 探讨在注意缺陷多动障碍 (attention-deficit/hyperactivity disorder, ADHD) 儿童中, 各类精神障碍的多基因风险与其临床症状及认知功能的相关关系。**方法** 采用横断面设计, 选取 285 例 ADHD 患儿和 107 例正常对照为研究对象, 使用 Achenbach 儿童行为量表、执行功能行为评定量表 (父母版)、韦氏儿童智力测验量表及剑桥自动化神经心理测验对两组儿童进行评估。对所有儿童采集血样以检测基因型数据, 并利用 PRSice-2 软件估算各类精神障碍的多基因风险评分 (polygenic risk score, PRS)。**结果** ADHD 患儿的 ADHD、重型抑郁障碍、焦虑障碍和强迫症相关 PRS 均高于正常对照组 ($P<0.05$)。执行功能行为评定量表中, ADHD 相关 PRS 与工作记忆因子得分、惊恐障碍相关 PRS 与启动因子得分、双相情感障碍相关 PRS 与转换因子得分的相关性有统计学意义 ($P<0.05$); 精神分裂症 PRS 与抑制、情绪控制、启动、工作记忆、计划、组织和监控等因子得分的相关性有统计学意义 ($P<0.05$)。焦虑障碍相关 PRS 与总智商和加工速度指数呈负相关 ($P<0.05$)。强迫症相关 PRS 与加工速度指数呈负相关, 与停止信号任务停止信号反应时间呈正相关 ($P<0.05$)。**结论** 多种精神障碍的多基因风险评分均显示出对 ADHD 患儿行为及认知功能有显著影响。该发现为深入解析 ADHD 的异质性机制提供了新的科学依据。

[中国当代儿科杂志, 2025, 27 (9): 1089-1097]

[关键词] 注意缺陷多动障碍; 多基因遗传风险; 精神障碍; 行为; 认知功能; 儿童

Relationship between polygenic risk scores for various psychiatric disorders and clinical and neuropsychological characteristics in children with attention-deficit/hyperactivity disorder

WU Zhao-Min, WANG Peng, DONG Chao, CAO Xiao-Lan, HU Lan-Fang, KOU Cong, JIANG Jia-Jing, ZHANG Lin-Lin, YANG Li, WANG Yu-Feng, LI Ying, YANG Bin-Rang. Center for Child Care and Mental Health, Shenzhen Children's Hospital, Shenzhen, Guangdong 518026, China (Yang B-R, Email: ybinrang@126.com)

Abstract: Objective To investigate the relationship between the polygenic risks for various psychiatric disorders and clinical and neuropsychological characteristics in children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). **Methods** Using a cross-sectional design, 285 children with ADHD and 107 healthy controls were assessed using the Child Behavior Checklist, the Behavior Rating Inventory of Executive Function for parents, the Wechsler Intelligence Scale for Children, Fourth Edition, and the Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery. Blood samples were collected for genetic data. Polygenic risk scores (PRSs) for various psychiatric disorders were calculated using the PRSice-2 software. **Results** Compared with the healthy controls, the children with ADHD displayed significantly

[收稿日期] 2025-02-24; [接受日期] 2025-07-15

[基金项目] 深圳市医疗卫生三名工程项目 (SZSM201612036); 深圳市科技计划资助 (RCYX20221008092849069); 广东省高水平医院建设专项经费。

[作者简介] 吴赵敏, 女, 博士, 副主任医师。

[通信作者] 杨斌让, 男, 主任医师。Email: ybinrang@126.com。

higher PRSs for ADHD, major depressive disorder, anxiety disorder, and obsessive-compulsive disorder ($P<0.05$). In terms of daily-life executive function, ADHD-related PRS was significantly correlated with the working memory factor; panic disorder-related PRS was significantly correlated with the initiation factor; bipolar disorder-related PRS was significantly correlated with the shift factor; schizophrenia-related PRS was significantly correlated with the inhibition, emotional control, initiation, working memory, planning, organization, and monitoring factors ($P<0.05$). The PRS related to anxiety disorders was negatively correlated with total IQ and processing speed index ($P<0.05$). The PRS related to obsessive-compulsive disorder was negatively correlated with the processing speed index and positively correlated with the stop-signal reaction time index of the stop-signal task ($P<0.05$). **Conclusions** PRSs for various psychiatric disorders are closely correlated with the behavioral and cognitive characteristics in children with ADHD, which provides more insights into the heterogeneity of ADHD. [Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2025, 27(9): 1089-1097]

Key words: Attention-deficit/hyperactivity disorder; Polygenic risk score; Psychiatric disorder; Behavior; Cognitive function; Child

注意缺陷多动障碍 (attention-deficit/hyperactivity disorder, ADHD) 是常见的神经发育性疾病, 其临床核心症状包括注意力不集中、多动和冲动。我国儿童青少年精神障碍流行病学调查研究显示, ADHD 在儿童青少年中的患病率约为 6.4%^[1]。既往研究表明, ADHD 遗传度高达 74%^[2]。2019 年, 通过整合跨国多中心研究数据 ($n=55\,374$, 含 20 183 例 ADHD 患者及 35 191 例健康对照个体), 精神疾病基因组联盟在全基因组关联研究中首次鉴定出 12 个具有全基因组显著性的独立遗传位点 (genome-wide significant loci)^[3], 与 ADHD 相关的位点大多数集中于神经系统发育相关基因通路。

ADHD 是一种具有显著异质性的神经发育障碍, 常与多种精神疾病共病, 包括对立违抗障碍、酒精依赖 (alcohol dependence, AD)、抽动障碍、重型抑郁障碍 (major depressive disorder, MDD) 和焦虑障碍 (anxiety disorder, ANX) 等^[1]。遗传相关性研究结果表明, ADHD 与各类精神障碍存在遗传相关, 包括 MDD^[3]、AD、孤独症谱系障碍 (autism spectrum disorder, ASD)、精神分裂症 (schizophrenia, SZ)、双相情感障碍 (bipolar disorder, BPD)、学习障碍^[4]和强迫症 (obsessive-compulsive disorder, OCD) 等^[5]。多基因风险评分 (polygenic risk score, PRS) 是基于全基因组关联研究所确定的疾病相关遗传变异, 通过整合分析个体携带的易感等位基因数量, 并依据各单核苷酸多态性位点在疾病关联分析中的效应值 (β 值或 OR 值) 进行加权累加, 最终构建的量化评估个体罹患多基因遗传疾病的累积遗传易感性的统计遗传学指标^[6]。已有少数研究探讨 PRS 与其临床特征和认知功能相关性, 结果表明, PRS_ADHD 与 ADHD 的临床症状严重程度、共存的情绪和行为问题、认知功能特征均相关^[7-8]。另一项研究则进一

步发现 MDD、SZ 和 BPD 相关 PRS 可能影响 ADHD 患者认知功能^[9]。目前有关各类精神障碍与 ADHD 临床症状和认知功能的相关关系的研究仍较少, 本研究旨在全面探讨 ADHD 儿童各类精神障碍多基因风险与其临床症状和认知功能的相关性, 为 ADHD 的遗传背景异质性提供更多科学依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

所有 ADHD 儿童均就诊于深圳市儿童医院儿童保健与心理健康中心门诊。入组标准: (1) 经专科医师根据《精神障碍诊断与统计手册 (第四版)》(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition; DSM-IV)^[10] 诊断为 ADHD, 并经严格训练的医师依据学龄儿童情感障碍与精神分裂症问卷目前与终生版 (Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Aged Children-Present and Lifetime version, K-SADS-PL)^[11] 半定式会谈确诊为 ADHD; (2) 年龄 6~13 岁。排除标准: (1) 患有广泛性发育障碍、精神发育迟滞、SZ、BPD 等其他儿童神经发育性障碍或重性精神障碍; (2) 严重的、导致昏迷的脑外伤史; (3) 韦氏儿童智力测验第四版 (Wechsler Intelligence Scale for Children, Fourth Edition; WISC-IV)^[12] 总分 < 80 分; (4) 神经系统疾病或者其他严重的躯体疾病; (5) 曾使用 ADHD 相关治疗药物, 包括中枢兴奋剂或非中枢兴奋剂治疗。正常对照组入组标准: (1) 就读于深圳市普通中小学; (2) 年龄 6~13 岁。排除标准: (1) 经严格训练的医师依据 K-SADS-PL 排除既往或当前各类儿童精神障碍可能; (2) 其他排除标准同 ADHD 组。本研究通过深圳市儿童医院伦理委员会审查批准 (201701805), 所有研究对象和

家长均同意参加本研究，并由家长和患儿本人（8 岁以上）签署知情同意书。

1.2 评估工具

1.2.1 临床量表评定 包括 Achenbach 儿童行为量表（Child Behavior Checklist, CBCL）和执行功能行为评定量表（父母版）（Behavior Rating Inventory of Executive Function, BRIEF）。CBCL 包含 113 个不同条目，归为退缩、躯体化、焦虑/抑郁、社交问题、思维问题、注意问题、违纪行为和攻击行为 8 个因子，主要评估常见的情绪和行为问题。BRIEF 包括 86 个条目，归为抑制、转换、情绪控制、启动、工作记忆、计划、组织和监控 8 个因子，主要评估儿童日常执行功能。两者均广泛使用，有较好的信度和效度^[13-14]。

1.2.2 智力测验 WISC-IV 是国际通用的标准化智力测验，结果包括总量表智商、言语理解指数、知觉推理指数、工作记忆指数和加工速度指数（processing speed index, PSI）^[12]。

1.2.3 剑桥自动化神经心理测试 本研究采用剑桥自动化神经心理测试（Cambridge Neuropsychological Tests Automated Battery, CANTAB）^[15] 的快速视觉加工（rapid visual processing, RVP）、空间工作记忆（spatial working memory, SWM）、反应时（reaction time, RTI）和停止信号任务（stop-signal task, SST）进行评估。指标如下：（1）RVP 任务中的 A 指数（RVP A prime, RVP A）和错误率（RVP probability of false alarm, RVP PFA），RVP A 得分越高、RVP PFA 得分越低代表个体视觉信息加工功能越好；（2）SWM 任务中的策略指数（SWM strategy, SWMS）和错误数（SWM between-errors, SWMBE），SWMS、SWMBE 得分越低代表个体空间工作记忆功能越好；（3）RTI 任务中的复杂模式（5 选项）中位运动时间（RTI five-choice mode median movement time, RTIFMDMT）、复杂模式（5 选项）中位反应时间（RTI five-choice mode median reaction time, RTIFMDRT）、简单模式中位运动时间（RTI simple mode median movement time, RTISMDMT）和简单模式中位反应时间（RTI simple mode median reaction time, RTISMDRT），4 个指标得分越低，代表个体反应速度越快，持续注意功能越好；（4）SST 任务中的停止信号反应时间（SST stop signal reaction time, SSTSSRT）、错误数-非停止信号试次（SST direction error go trial, SSTDEG）和错误数-停止信号试次（SST direction error stop trial, SSTDES），3

个指标得分越低，代表个体反应抑制功能越好。

1.3 血样采集和单核苷酸多态性数据检测

所有受试者在清晨空腹状态下由儿科专科护理人员实施标准化静脉穿刺，采集 2 mL 静脉全血样本置于乙二胺四乙酸抗凝真空采血管中。血样经过标准化处理，提取 DNA，采用 Infinium PsychArray 进行单核苷酸多态性检测，对数据进行检出率质量控制，保留检出率超过 97% 的数据。所有原始数据依据 ENIGMA（通过 Meta 分析增强神经影像遗传学）联盟的基因组数据标准化处理流程（<https://enigma.ini.usc.edu/protocols/genetics-protocols>），进行填充（imputation）和多维尺度分析（multidimensional scaling, MDS），保留 MDS 前 5 个成分作为后续分析中的协变量。

1.4 PRS 计算

PRS 计算在 PRSice-2 和 Plink 软件中进行。首先对于所有被试单核苷酸多态性数据，进行质量控制，参数如下：次要等位基因频率为 0.01，Hardy-Weinberg 平衡参数为 1×10^{-6} ，样本基因型缺失率为 0.01，位点基因型缺失率为 0.01。参考计算 PRS 的全基因组关联分析结果来自精神疾病基因组联盟官方公开数据（<https://pgc.unc.edu/for-researchers/download-results/>）。对于同一疾病存在多个参考数据的情况，本研究选择包含多种族样本的关联分析结果进行分析。

1.5 统计学分析

研究数据经双人独立录入校验，分析前完成异常值识别。计数资料以频数和百分比（%）描述，组间比较采用卡方检验。符合正态分布的计量资料采用均值 \pm 标准差（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，组间年龄指标比较采用两样本 *t* 检验，其他指标比较采用协方差分析（控制协变量性别和年龄）。其中，PRS 分数组间比较额外控制 MDS 的 5 个成分。不符合正态分布的计量资料采用中位数（四分位数间距） $[M (IQR)]$ 表示，并经 bestNormalize 转换后行协方差分析。偏相关分析（控制相同协变量）评估 PRS 与临床表型关联，正态分布变量用 Pearson 法，非正态分布变量用 Spearman 秩相关法。所有推断统计采用错误发现率（false discovery rate, FDR）法校正， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。各分析于 R 软件中完成。

2 结果

2.1 两组人口学资料 and 各类精神障碍遗传风险比较

共纳入 ADHD 儿童 285 例，正常对照组 107 例。

ADHD 组年龄小于正常对照组，男性比例高于正常对照组 ($P<0.05$)。ADHD 组 PRS_ADHD、

PRS_MDD、PRS_ANX 及 PRS_OCD 得分均高于正常对照组 ($P_{校正}<0.05$)。见表 1。

表 1 两组儿童人口学资料 and 各类精神障碍遗传风险比较

项目	正常对照组 ($n=107$)	ADHD 组 ($n=285$)	$t/\chi^2/F$ 值	P 值
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	9.4 ± 1.4	8.7 ± 1.6	4.42	<0.001
男性 [例(%)]	61(57.0)	233(81.8)	26.55	<0.001
PRS_ADHD ($\bar{x} \pm s, \times 10^{-4}$)	8.0 ± 2.7	8.9 ± 2.5	11.66	$<0.001^{\#}$
PRS_AD ($\bar{x} \pm s, \times 10^{-4}$)	16 ± 7	17 ± 7	1.07	0.302
PRS_SZ ($\bar{x} \pm s, \times 10^{-4}$)	0.27 ± 0.63	0.16 ± 0.67	2.02	0.156
PRS_MDD ($\bar{x} \pm s, \times 10^{-4}$)	1.5 ± 1.1	1.2 ± 1.0	8.06	$0.005^{\#}$
PRS_ANX ($\bar{x} \pm s, \times 10^{-4}$)	30 ± 38	44 ± 43	8.57	$0.004^{\#}$
PRS_PAN ($\bar{x} \pm s, \times 10^{-2}$)	1.5 ± 1.3	1.8 ± 1.4	3.34	0.068
PRS_OCD ($\bar{x} \pm s, \times 10^{-4}$)	2.4 ± 4.3	3.6 ± 3.8	8.91	$0.003^{\#}$
PRS_ASD ($\bar{x} \pm s, \times 10^{-4}$)	-1.0 ± 2.3	-1.3 ± 2.5	1.12	0.292
PRS_BPD ($\bar{x} \pm s, \times 10^{-4}$)	0.30 ± 1.07	0.04 ± 1.13	2.44	0.119

注： $\#$ 示经 FDR 多重检验校正后 $P<0.05$ 。[PRS] 多基因风险评分；[ADHD] 注意缺陷多动障碍；[AD] 酒精依赖；[SZ] 精神分裂症；[MDD] 重型抑郁障碍；[ANX] 焦虑障碍；[PAN] 惊恐障碍；[OCD] 强迫症；[ASD] 孤独症谱系障碍；[BPD] 双相情感障碍。

2.2 ADHD 儿童行为学和认知功能特征

ADHD 组 CBCL 量表、BRIEF 量表各因子得分均高于正常对照组 ($P_{校正}<0.05$)。ADHD 组 WISC-IV 各因子得分均低于正常对照组 ($P_{校正}<0.05$)。ADHD 儿童 CANTAB 量表 RTIFMDRT、RTISMDRT、RTISMDMT、SSTSSRT、SSTDEG、SSTDES 得分高于正常对照组 ($P_{校正}<0.05$)。见表 2~3。

表 2 两组儿童临床和日常执行功能特征比较

项目	正常对照组 ($n=107$)	ADHD 组 ($n=285$)	F 值	P 值 $^{\#}$
CBCL 量表 [$M(IQR)$, 分]				
退缩 ^a	1(2)	3(3)	25.74	<0.001
躯体化 ^a	0(1)	1(2)	7.79	0.006
焦虑/抑郁 ^a	0.5(2.0)	3.0(5.0)	37.90	<0.001
社交问题 ^a	1.0(2.0)	3.5(3.0)	49.84	<0.001
思维问题 ^a	0(0)	1(2)	10.65	0.001
注意问题 ^a	0(2)	8(4)	228.88	<0.001
违纪行为 ^a	1(2)	4(3)	58.25	<0.001
攻击行为 ^a	3.00(4.00)	11.00(9.25)	92.35	<0.001
BRIEF 量表 ($\bar{x} \pm s$, 分)				
抑制	12.0 ± 1.9	18.7 ± 4.7	138.84	<0.001
转换	10.0 ± 1.9	12.3 ± 2.5	49.53	<0.001
情绪控制	11.9 ± 2.3	16.0 ± 4.0	69.08	<0.001
启动	10.7 ± 2.3	15.5 ± 3.1	150.01	<0.001
工作记忆	14 ± 3	23 ± 4	298.68	<0.001
计划	18 ± 4	27 ± 4	226.36	<0.001
组织	9.5 ± 2.6	13.4 ± 3.0	94.92	<0.001
监控	13.0 ± 2.9	19.4 ± 3.0	211.34	<0.001

注： a 示该指标不符合正态分布，组间比较前使用 bestNormalize 软件包进行正态转换后再采用协方差分析进行组间比较； $\#$ 示经 FDR 多重检验校正后 $P<0.05$ 。[CBCL] Achenbach 儿童行为量表；[BRIEF] 执行功能行为评定量表（父母版）。

表 3 两组儿童认知功能特征比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

项目	正常对照组 ($n=107$)	ADHD 组 ($n=285$)	F 值	P 值
WISC-IV 量表				
言语理解	102 ± 10	98 ± 10	20.44	$<0.001^{\#}$
知觉推理	106 ± 11	102 ± 11	15.60	$<0.001^{\#}$
工作记忆	97 ± 10	89 ± 10	43.51	$<0.001^{\#}$
加工速度	107 ± 11	95 ± 11	78.07	$<0.001^{\#}$
总智商	104 ± 9	95 ± 10	68.75	$<0.001^{\#}$
CANTAB 量表				
RTIFMDRT	429 ± 61	498 ± 86	23.05	$<0.001^{\#}$
RTISMDRT	382 ± 60	438 ± 80	15.42	$<0.001^{\#}$
RTIFMDMT	217 ± 55	237 ± 51	2.63	0.106
RTISMDMT	162 ± 54	204 ± 65	16.42	$<0.001^{\#}$
RVPA	0.80 ± 0.09	0.75 ± 0.09	3.18	0.076
RVPPFA ^a	0.04(0.19)	0.11(0.29)	1.51	0.220
SSTSSRT	333 ± 81	379 ± 66	9.60	0.002 $^{\#}$
SSTDEG ^a	7.5(12.0)	22.0(33.5)	16.55	$<0.001^{\#}$
SSTDES	47 ± 8	49 ± 8	4.68	0.032 $^{\#}$
SWMS	8.2 ± 2.1	8.8 ± 1.8	3.34	0.069
SWMBE	15 ± 9	19 ± 8	2.24	0.136

注： a 示该指标不符合正态分布，采用中位数（四分位数间距）表示，组间比较前使用 bestNormalize 软件包进行正态转换后再采用协方差分析进行组间比较； $\#$ 示经 FDR 多重检验校正后 $P<0.05$ 。[RTIFMDRT] 反应时任务简单模式中位反应时间；[RTISMDRT] 反应时任务简单模式中位运动时间；[RTISMDMT] 反应时任务简单模式中位运动时间；[RVPA] 快速视觉加工任务 A 指数；[RVPPFA] 快速视觉加工任务错误率；[SSTSSRT] 停止信号任务停止信号反应时间；[SSTDEG] 停止信号任务错误数-非停止信号试次；[SSTDES] 停止信号任务错误数-停止信号试次；[SWMS] 空间工作记忆任务策略指数；[SWMBE] 空间工作记忆错误数。

2.3 常见精神障碍 PRS 与 ADHD 临床特征的相关关系

偏相关回归分析显示, PRS_ADHD 与 CBCL 量表各因子得分的相关性均无统计学意义 ($P>0.05$)。在 ADHD 组和正常对照中, PRS_惊恐障碍

(panic disorder, PAN) 与 CBCL 量表的注意问题因子得分呈正相关 ($r=0.14$, $P=0.036$)。然而, 经 FDR 校正后, 各类精神障碍 PRS 与 ADHD 临床特征的相关性均无统计学意义 ($P_{\text{校正}}>0.05$)。见图 1。

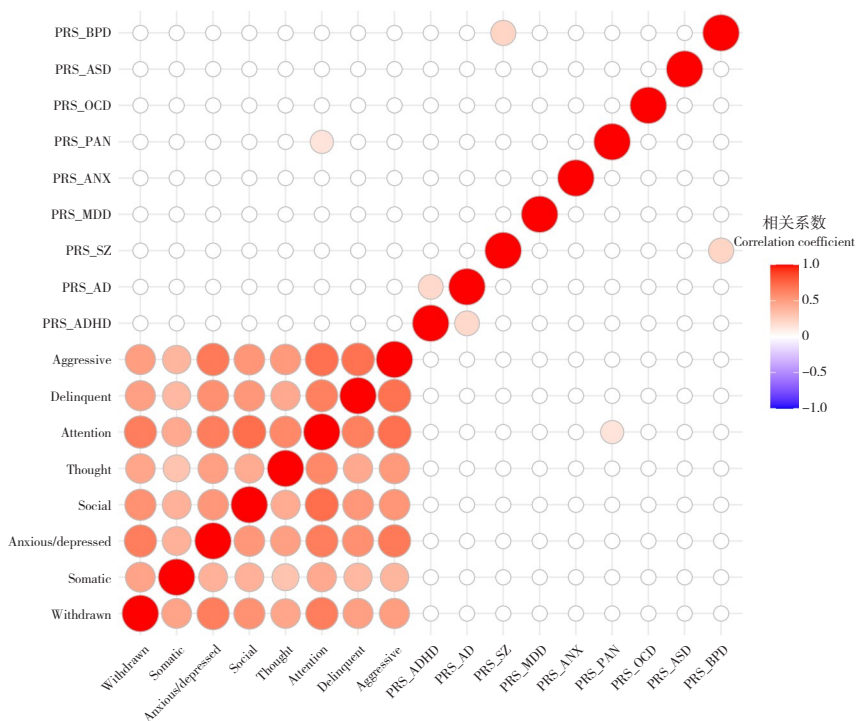


图 1 各精神障碍 PRS 与 ADHD 临床行为特征的相关关系 (FDR 校正后) 热图着色区域代表经 FDR 校正后 $P<0.05$ 。暖色与冷色分别代表正相关与负相关。[Withdrawn] 退缩; [Somatic] 躯体化; [Anxious/depressed] 焦虑/抑郁; [Social] 社交问题; [Thought] 思维问题; [Attention] 注意问题; [Delinquent] 违纪行为; [Aggressive] 攻击行为; [PRS] 多基因风险评分; [ADHD] 注意缺陷多动障碍; [AD] 酒精依赖; [SZ] 精神分裂症; [MDD] 重型抑郁障碍; [ANX] 焦虑障碍; [PAN] 惊恐障碍; [OCD] 强迫症; [ASD] 孤独症谱系障碍; [BPD] 双相情感障碍。

2.4 常见精神障碍 PRS 与 ADHD 日常执行功能的相关关系

偏相关回归分析显示, 经 FDR 校正, PRS_ADHD 与工作记忆因子得分 ($r=0.16$, $P_{\text{校正}}=0.049$)、PRS_PAN 与启动因子得分 ($r=0.16$, $P_{\text{校正}}=0.030$)、PRS_BPD 与转换因子得分 ($r=-0.17$, $P_{\text{校正}}=0.047$) 的相关性有统计学意义。PRS_SZ 与抑制 ($r=-0.21$, $P_{\text{校正}}=0.006$)、情绪控制 ($r=-0.24$, $P_{\text{校正}}=0.002$)、启动 ($r=-0.19$, $P_{\text{校正}}=0.022$)、工作记忆 ($r=-0.22$, $P_{\text{校正}}=0.005$)、计划 ($r=-0.26$, $P_{\text{校正}}<0.001$)、组织 ($r=-0.18$, $P_{\text{校正}}=0.030$) 和监控 ($r=-$

0.22 , $P_{\text{校正}}=0.0017$) 等因子得分的相关性有统计学意义。见图 2。

2.5 常见精神障碍 PRS 与 ADHD 认知功能的相关关系

WISC-IV 量表中, 经 FDR 校正, PRS_ANX 与总智商 ($r=-0.11$, $P_{\text{校正}}=0.037$) 和 PSI ($r=-0.14$, $P_{\text{校正}}=0.028$) 呈负相关, PRS_OCD 与 PSI 呈负相关 ($r=-0.14$, $P_{\text{校正}}=0.028$)。CANTAB 量表中, 经 FDR 校正, PRS_OCD 与 SSTSSRT 呈正相关 ($r=0.27$, $P_{\text{校正}}=0.002$)。见图 3~4。

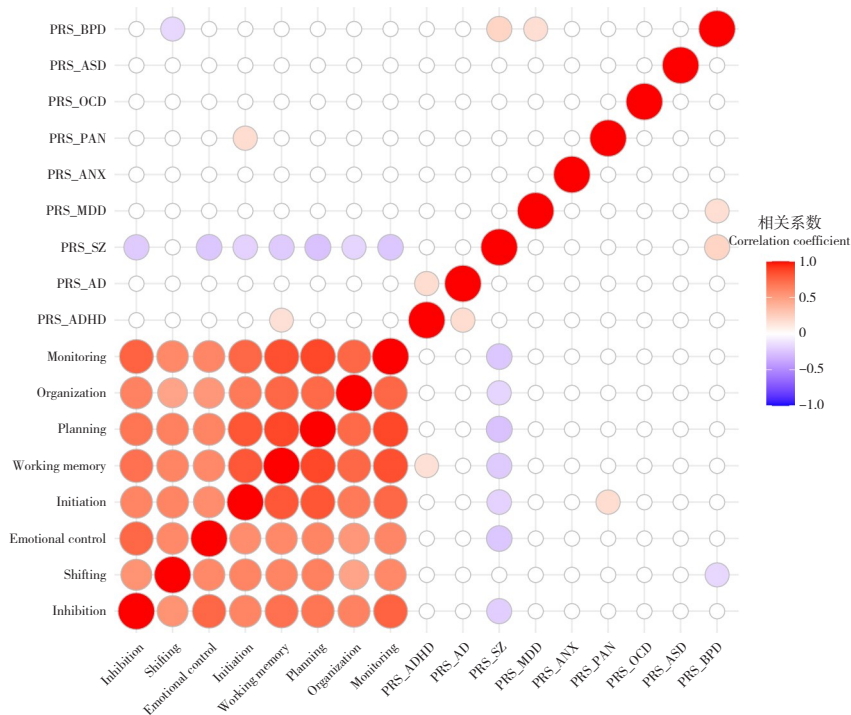


图2 各精神障碍PRS与日常执行功能的相关关系（FDR校正后） 热图着色区域代表经FDR校正后 $P < 0.05$ 。暖色与冷色分别代表正相关与负相关。[Inhibition] 抑制；[Shifting] 转换；[Emotional control] 情绪控制；[Initiation] 启动；[Working memory] 工作记忆；[Planning] 计划；[Organization] 组织；[Monitoring] 监控；[PRS] 多基因风险评分；[ADHD] 注意缺陷多动障碍；[AD] 酒精依赖；[SZ] 精神分裂症；[MDD] 重型抑郁障碍；[ANX] 焦虑障碍；[PAN] 惊恐障碍；[OCD] 强迫症；[ASD] 孤独症谱系障碍；[BPD] 双相情感障碍。

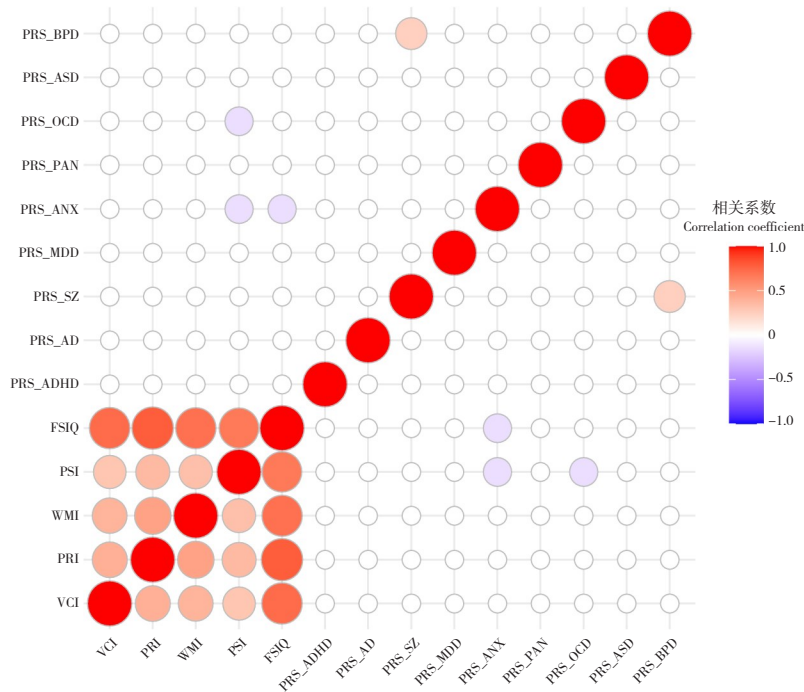


图3 各精神障碍PRS与韦氏儿童智力量表的相关关系（FDR校正后） 热图着色区域代表经FDR校正后 $P < 0.05$ 。暖色与冷色分别代表正相关与负相关。[VCI] 言语理解指数；[PRI] 知觉推理指数；[WMI] 工作记忆指数；[PSI] 加工速度指数；[FSIQ] 总智商；[PRS] 多基因风险评分；[ADHD] 注意缺陷多动障碍；[AD] 酒精依赖；[SZ] 精神分裂症；[MDD] 重型抑郁障碍；[ANX] 焦虑障碍；[PAN] 惊恐障碍；[OCD] 强迫症；[ASD] 孤独症谱系障碍；[BPD] 双相情感障碍。

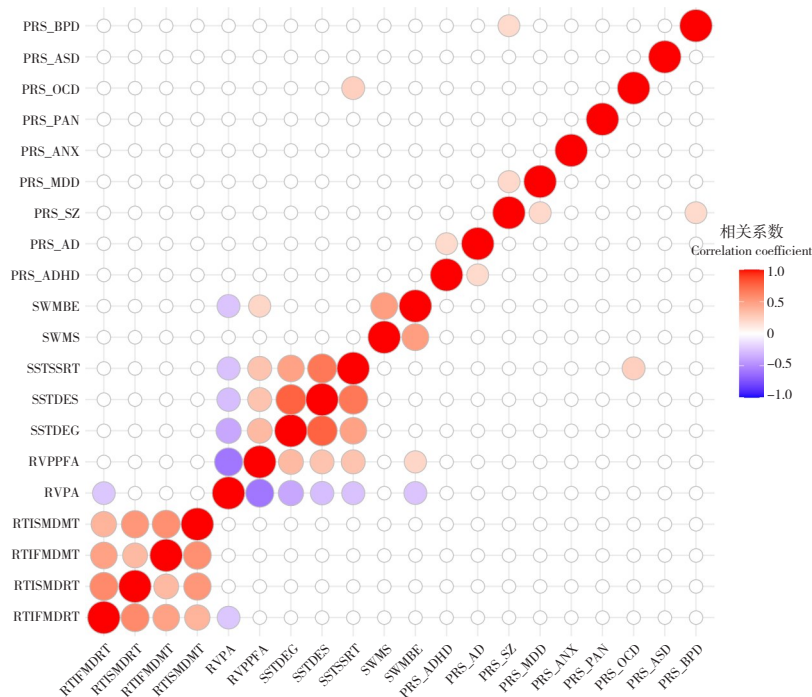


图4 各精神障碍PRS与CANTAB测验相关认知功能指标的相关关系(FDR校正后) 热图着色区域代表经FDR校正后 $P < 0.05$ 。暖色与冷色分别代表正相关与负相关。[RTIFMDRT] 反应时任务复杂模式中位反应时间; [RTISMDRT] 反应时任务简单模式中位反应时间; [RTIFMDMT] 反应时任务复杂模式中位运动时间; [RTISMDMT] 反应时任务简单模式中位运动时间; [RVPA] 快速视觉加工任务A指数; [RVPPFA] 快速视觉加工任务错误率; [SSTDEG] 停止信号任务错误数-非停止信号试次; [SSTDES] 停止信号任务错误数-停止信号试次; [SSTSSRT] 停止信号任务停止信号反应时间; [SWMS] 空间工作记忆任务策略指数; [SWMBE] 空间工作记忆错误数; [PRS] 多基因风险评分; [ADHD] 注意缺陷多动障碍; [AD] 酒精依赖; [SZ] 精神分裂症; [MDD] 重型抑郁障碍; [ANX] 焦虑障碍; [PAN] 惊恐障碍; [OCD] 强迫症; [ASD] 孤独症谱系障碍; [BPD] 双相情感障碍。

3 讨论

本研究基于285例ADHD患儿及107例健康对照儿童的队列数据,系统探讨了跨精神障碍PRS与ADHD临床症状及认知功能的关联性。结果提示相较于正常对照组,ADHD组在ADHD、MDD、ANX及OCD相关PRS上均呈现显著升高趋势。PRS_ADHD与患儿日常执行功能(尤其是工作记忆维度)显著相关,其他精神障碍相关PRS也与患儿及正常对照儿童的日常执行功能及认知功能相关。此发现与既往研究^[15-17]一致,大型人群队列进一步证实跨障碍PRS与对应临床症状的普遍关联。Nigg等^[16]基于337例ADHD患儿与177例健康对照的病例-对照分析显示,ADHD组在PRS_ADHD及PRS_MDD上均显著高于健康对照组。荷兰队列研究进一步验证此发现:PRS_MDD呈现跨诊断关联模式,ADHD患者对比健康对照存在更高的PRS_MDD^[17]。更重要的是,美国青少年大脑认知发展队列研究通过11 878例一般人群青

少年样本证实,PRS_ADHD的累积效应与ADHD临床症状严重度呈剂量依赖性正相关^[18]。

基于大型一般人群队列(如雅芳父母与儿童出生队列纵向研究及双生子早期发展研究)的整合分析表明,跨精神障碍的PRS与其对应疾病的核心临床症状谱存在显著的特异性关联^[16-19]。本研究进一步证实PRS_ADHD与患儿日常执行功能受损的显著关联,尤以工作记忆维度为著。既往已有少数研究探索了跨精神障碍的PRS与临床症状谱的关联。基于一般人群队列的遗传分析表明,PRS_ANX的累积效应与青少年期抑郁症状严重度呈显著正相关^[20]。另一项研究表明,在一般人群中,PRS_SZ与注意力不集中症状存在显著正相关^[21]。在本研究中,PRS_PAN与ADHD患儿的执行功能表现中的启动因子得分呈负相关,提示PRS_PAN水平越高,启动功能受损越严重。然而,PRS_SZ与多个执行功能行为评定量表分数呈负相关。这表明,在ADHD患儿及健康对照儿童中,较高的PRS_SZ反而与父母评定的更优日常执行功

能表现相关。既往研究发现, SZ 与基于实验室测评的多种执行功能有关, 并且这种相关性受到任务难度和任务类型的影响^[22-23]。在本研究中, PRS_SZ 升高与更优的日常生活执行功能相关, 可能是由于 PRS 的升高意味着这部分儿童的父母可能也存在更高 PRS_SZ, 高 PRS_SZ 个体的父母可能携带相似的遗传特征, 其特定认知模式(如细节关注增强)可能影响对子女执行功能评估的准确性, 导致评估者偏倚。

认知功能方面, 本研究发现, PRS_ANX 与总智商和加工速度指数呈负相关, PRS_OCD 与加工速度指数呈负相关。Rodrigue 等^[24]基于 UK Biobank 样本, 计算了 5 种精神障碍(SZ、BPD、MDD、ASD 和 ADHD)相关 PRS, 并与个体的认知功能进行关联分析, 结果发现, 这几种精神障碍相关 PRS 均与总智商相关。本研究结果表明, 上述精神障碍相关 PRS 与总智商的相关性无统计学意义, 这可能与本研究中样本是 ADHD 儿童和正常对照儿童, 不同于 UK Biobank 基于一般人群的样本。Ravagnani Salto 等^[25]在基于巴西的精神障碍高危队列的分析中发现, 在儿童群体中, 总智商低是 ANX 的风险因素。类似的, 既往研究表明, 焦虑特质和强迫特质与较差的加工速度有关^[26-27]。在其他认知功能方面, PRS_OCD 与反应抑制任务的 SSTSSRT 呈正相关, 提示 OCD 的基因风险越高, 反应抑制功能更差。既往相关研究均提示各类精神障碍, 包括 OCD 和 ANX 均引起个体执行功能受损^[28-30]。一项荟萃分析证实, OCD 患者 SSTSSRT 显著长于健康对照组^[31]。

本研究具有以下局限性: 首先, 作为一项遗传学研究, 尽管采用 PRS 等方法降低了数据维度, 但样本量较小, 统计效力有限; 其次, 本研究为横断面设计, 缺乏纵向随访数据, 无法直接推断因果关系。

综上所述, 多种精神障碍的多基因风险均在一定程度上影响了 ADHD 和正常对照儿童的行为和认知功能。通常这些精神障碍的多基因风险越高, 相关行为问题越突出且认知功能受损越明显。本研究结果为进一步理解 ADHD 异质性提供了更多的科学依据。

作者贡献声明: 吴赵敏负责数据收集、分析以及论文撰写; 王鹏、董超、操小兰、胡兰芳、寇聪、江家靖和张琳琳主要负责数据采集和协助

完成数据整理; 杨莉、王玉凤、李颖和杨斌让负责研究指导、论文修改。

利益冲突声明: 所有作者均声明无利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] Li F, Cui Y, Li Y, et al. Prevalence of mental disorders in school children and adolescents in China: diagnostic data from detailed clinical assessments of 17, 524 individuals[J]. *J Child Psychol Psychiatry*, 2022, 63(1): 34-46. PMID: 34019305. DOI: [10.1111/jcpp.13445](https://doi.org/10.1111/jcpp.13445).
- [2] Faraone SV, Larsson H. Genetics of attention deficit hyperactivity disorder[J]. *Mol Psychiatry*, 2019, 24(4): 562-575. PMID: 29892054. PMCID: PMC6477889. DOI: [10.1038/s41380-018-0070-0](https://doi.org/10.1038/s41380-018-0070-0).
- [3] Demontis D, Walters RK, Martin J, et al. Discovery of the first genome-wide significant risk loci for attention deficit/hyperactivity disorder[J]. *Nat Genet*, 2019, 51(1): 63-75. PMID: 30478444. PMCID: PMC6481311. DOI: [10.1038/s41588-018-0269-7](https://doi.org/10.1038/s41588-018-0269-7).
- [4] van Bergen E, de Zeeuw EL, Hart SA, et al. Co-occurrence and causality among ADHD, dyslexia, and dyscalculia[J]. *Psychol Sci*, 2025, 36(3): 204-217. PMID: 40098496. DOI: [10.1177/09567976241293999](https://doi.org/10.1177/09567976241293999).
- [5] Ribasés M, Mitjans M, Hartman CA, et al. Genetic architecture of ADHD and overlap with other psychiatric disorders and cognition-related phenotypes[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2023, 153: 105313. PMID: 37451654. PMCID: PMC10789879. DOI: [10.1016/j.neubiorev.2023.105313](https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2023.105313).
- [6] Choi SW, Mak TS, O'Reilly PF. Tutorial: a guide to performing polygenic risk score analyses[J]. *Nat Protoc*, 2020, 15(9): 2759-2772. PMID: 32709988. PMCID: PMC7612115. DOI: [10.1038/s41596-020-0353-1](https://doi.org/10.1038/s41596-020-0353-1).
- [7] Vainieri I, Martin J, Rommel AS, et al. Polygenic association between attention-deficit/hyperactivity disorder liability and cognitive impairments[J]. *Psychol Med*, 2022, 52(14): 3150-3158. PMID: 33531098. PMCID: PMC9693667. DOI: [10.1017/S0033291720005218](https://doi.org/10.1017/S0033291720005218).
- [8] Green A, Baroud E, DiSalvo M, et al. Examining the impact of ADHD polygenic risk scores on ADHD and associated outcomes: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Psychiatr Res*, 2022, 155: 49-67. PMID: 35988304. DOI: [10.1016/j.jpsychires.2022.07.032](https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2022.07.032).
- [9] Chang S, Yang L, Wang Y, et al. Shared polygenic risk for ADHD, executive dysfunction and other psychiatric disorders[J]. *Transl Psychiatry*, 2020, 10(1): 182. PMID: 32518222. PMCID: PMC7283259. DOI: [10.1038/s41398-020-00872-9](https://doi.org/10.1038/s41398-020-00872-9).
- [10] American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders[M]. 4th. Washington, DC: American Psychiatric Publishing, 1994.
- [11] Kaufman J, Birmaher B, Brent D, et al. Schedule for Affective

- Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data[J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1997, 36(7): 980-988. PMID: 9204677. DOI: [10.1097/00004583-199707000-00021](https://doi.org/10.1097/00004583-199707000-00021).
- [12] 张厚粲. 韦氏儿童智力量表第四版 (WISC-IV) 中文版的修订[J]. *心理科学*, 2009, 32(5): 1177-1179. DOI: [10.16719/j.cnki.1671-6981.2009.05.026](https://doi.org/10.16719/j.cnki.1671-6981.2009.05.026).
- [13] 苏林雁, 李雪荣, 罗学荣, 等. ACHENBACH 儿童行为量表的再标准化及效度检验[J]. *中国心理卫生杂志*, 1998, 12(2): 4-6.
- [14] Qian Y, Shuai L, Cao Q, et al. Do executive function deficits differentiate between children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and ADHD comorbid with oppositional defiant disorder? A cross-cultural study using performance-based tests and the Behavior Rating Inventory of Executive Function [J]. *Clin Neuropsychol*, 2010, 24(5): 793-810. PMID: 20582856. DOI: [10.1080/13854041003749342](https://doi.org/10.1080/13854041003749342).
- [15] 袁靖, 裴树瑶, 范自立, 等. 应用 CANTAB 测评注意缺陷多动障碍儿童执行功能缺陷[J]. *中国心理卫生杂志*, 2020, 34(3): 201-205. DOI: [10.3969/j.issn.1000-6729.2020.3.009](https://doi.org/10.3969/j.issn.1000-6729.2020.3.009).
- [16] Nigg JT, Karalunas SL, Gustafsson HC, et al. Evaluating chronic emotional dysregulation and irritability in relation to ADHD and depression genetic risk in children with ADHD[J]. *J Child Psychol Psychiatry*, 2020, 61(2): 205-214. PMID: 31605387. PMID: PMC6980250. DOI: [10.1111/jcpp.13132](https://doi.org/10.1111/jcpp.13132).
- [17] Shi Y, Sprooten E, Mulders P, et al. Multi-polygenic scores in psychiatry: from disorder specific to transdiagnostic perspectives [J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2024, 195(1): e32951. PMID: 37334623. PMID: PMC10803201. DOI: [10.1002/ajmg.b.32951](https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32951).
- [18] Cordova MM, Antovich DM, Ryabinin P, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder: restricted phenotypes prevalence, comorbidity, and polygenic risk sensitivity in the ABCD baseline cohort[J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2022, 61(10): 1273-1284. PMID: 35427730. PMID: PMC9677584. DOI: [10.1016/j.jaac.2022.03.030](https://doi.org/10.1016/j.jaac.2022.03.030).
- [19] Piazza GG, Allegrini AG, Eley TC, et al. Polygenic scores and networks of psychopathology symptoms[J]. *JAMA Psychiatry*, 2024, 81(9): 902-910. PMID: 38865107. PMID: PMC11170456. DOI: [10.1001/jamapsychiatry.2024.1403](https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2024.1403).
- [20] Kwong ASF, Morris TT, Pearson RM, et al. Polygenic risk for depression, anxiety and neuroticism are associated with the severity and rate of change in depressive symptoms across adolescence[J]. *J Child Psychol Psychiatry*, 2021, 62(12): 1462-1474. PMID: 33778956. DOI: [10.1111/jcpp.13422](https://doi.org/10.1111/jcpp.13422).
- [21] Chen C, Lu Y, Lundström S, et al. Associations between psychiatric polygenic risk scores and general and specific psychopathology symptoms in childhood and adolescence between and within dizygotic twin pairs[J]. *J Child Psychol Psychiatry*, 2022, 63(12): 1513-1522. PMID: 35292971. PMID: PMC9790278. DOI: [10.1111/jcpp.13605](https://doi.org/10.1111/jcpp.13605).
- [22] Kauppi K, Westlye LT, Tesli M, et al. Polygenic risk for schizophrenia associated with working memory-related prefrontal brain activation in patients with schizophrenia and healthy controls[J]. *Schizophr Bull*, 2015, 41(3): 736-743. PMID: 25392519. PMID: PMC4393689. DOI: [10.1093/schbul/sbu152](https://doi.org/10.1093/schbul/sbu152).
- [23] Krug A, Dietsche B, Zöllner R, et al. Polygenic risk for schizophrenia affects working memory and its neural correlates in healthy subjects[J]. *Schizophr Res*, 2018, 197: 315-320. PMID: 29409757. DOI: [10.1016/j.schres.2018.01.013](https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.01.013).
- [24] Rodrigue AL, Mathias SR, Knowles EEM, et al. Specificity of psychiatric polygenic risk scores and their effects on associated risk phenotypes[J]. *Biol Psychiatry Glob Open Sci*, 2023, 3(3): 519-529. PMID: 37519455. PMID: PMC10382704. DOI: [10.1016/j.bpsgos.2022.05.008](https://doi.org/10.1016/j.bpsgos.2022.05.008).
- [25] Ravagnani Salto AB, Salum GA, Hoffmann MS, et al. The trajectory of anxiety symptoms during the transition from childhood to young adulthood is predicted by IQ and sex, but not polygenic risk scores[J]. *JCPP Adv*, 2025, 5(1): e12268. PMID: 40060001. PMID: PMC11889643. DOI: [10.1002/jcv2.12268](https://doi.org/10.1002/jcv2.12268).
- [26] Adrover-Roig D, Sanchez-Azanza V, Buil-Legaz L, et al. Trait anxiety slows speed of processing but does not affect specific components of executive control[J]. *Acta Psychol (Amst)*, 2023, 238: 103973. PMID: 37364370. DOI: [10.1016/j.actpsy.2023.103973](https://doi.org/10.1016/j.actpsy.2023.103973).
- [27] Snyder HR, Kaiser RH, Warren SL, et al. Obsessive-compulsive disorder is associated with broad impairments in executive function: a meta-analysis[J]. *Clin Psychol Sci*, 2015, 3(2): 301-330. PMID: 25755918. PMID: PMC4351670. DOI: [10.1177/2167702614534210](https://doi.org/10.1177/2167702614534210).
- [28] Marincowitz C, Lochner C, Stein DJ. The neurobiology of obsessive-compulsive personality disorder: a systematic review [J]. *CNS Spectr*, 2022, 27(6): 664-675. PMID: 34378500. DOI: [10.1017/S1092852921000754](https://doi.org/10.1017/S1092852921000754).
- [29] Xu F, Xian Z. Study investigating executive function in schizophrenia patients and their unaffected siblings[J]. *PLoS One*, 2023, 18(4): e0285034. PMID: 37099556. PMID: PMC10132545. DOI: [10.1371/journal.pone.0285034](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0285034).
- [30] Powell A, Sumnall H, Kullu C, et al. Subjective executive function deficits in hazardous alcohol drinkers[J]. *J Psychopharmacol*, 2021, 35(11): 1375-1385. PMID: 34278885. PMID: PMC8600595. DOI: [10.1177/02698811211032605](https://doi.org/10.1177/02698811211032605).
- [31] Mar K, Townes P, Pechlivanoglou P, et al. Obsessive compulsive disorder and response inhibition: meta-analysis of the stop-signal task[J]. *J Psychopathol Clin Sci*, 2022, 131(2): 152-161. PMID: 34968087. DOI: [10.1037/abn0000732](https://doi.org/10.1037/abn0000732).

(本文编辑: 王颖)

(版权所有©2025中国当代儿科杂志)