

Research Progress on Related Influencing Factors of Tic Disorder Co-morbidity Attention Deficit Hyperactivity Disorder

Jiaxin Yang Yan Wang*

Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde, Hebei, 067000, China

Abstract

Tic disorders and their comorbidities are the most common psychological and behavioral disorders in children and adolescents, and their causes are inseparable from many factors such as neuropsychiatric factors, immune factors, and social environment. Tic disorder can be accompanied by comorbidities of various behavioral disorders, so the clinical manifestations are diverse. Among them, comorbid attention deficit hyperactivity disorder accounts for more than 60% of cases in children. The pathogenesis of ADHD is complex, and many studies have focused on environmental and genetic risk factors independently, ignoring the interaction between genetic and environmental factors. This paper explains the relevant influencing factors of tic disorder and attention deficit hyperactivity disorder(ADHD).

Keywords

tic disorder; comorbidity; attention deficit hyperactivity disorder; relevant influencing factors

抽动障碍共患注意缺陷多动障碍相关影响因素的研究进展

杨嘉鑫 王燕*

承德医学院附属医院，中国·河北承德 067000

摘要

抽动障碍及其共患病是儿童青少年时期最常见的心理行为性障碍，其发病原因与神经精神因素、免疫因素及社会环境等諸多因素密不可分。抽动障碍可伴有各种行为障碍的共患病发生，因此在临床表现上具有多样性，其中共患注意缺陷多动障碍在儿童的病例中占60%以上。多动症发病机理复杂，许多研究都独立地关注环境和遗传风险因素，忽略了遗传和环境因素之间的相互作用。论文对抽动障碍共患注意缺陷多动障碍的相关影响因素进行阐述。

关键词

抽动障碍；共患；注意缺陷多动障碍；相关影响因素

1 引言

抽动障碍作为一种常见的精神障碍性疾病，高发于儿童或青少年时期，主要表现形式为无节律性的一个或多个部位运动抽动或发声抽动，具有不自主、反复、突发、快速、重复等特点^[1]。发病年龄通常在18岁之前，其中4~8岁最为普遍，平均年龄约为6岁，10~12岁最严重，部分患者在青春期和成年早期消退^[2]。抽动最主要的表现形式为短暂性发病，同时会伴随皱眉、眨眼为主的运动障碍和以吼叫、咳嗽为主的发声障碍。注意缺陷多动障碍（ADHD）是好发于儿童时期的精神障碍性疾病，具有多动/冲动型、注意力不集中型和组合型三种主要形式（DSM-5），其特征是多动、

注意力不集中、冲动以及社交互动和学习成绩差等，男孩患者居多^[3]。儿童期发病的神经发育障碍和精神障碍的共病相当严重，它通常持续到成年期，增加了教育成就不佳、药物滥用、监禁和持续精神问题等风险^[4]。

多动症与母亲吸烟、酒精和药物滥用、母亲压力、低出生体重和早产、接触有毒物质、感染等不良孕期史和家庭逆境有关。在过去的几十年里，多动症的发病率持续上升，并继续呈现上升趋势。尽管发病机理尚不明确，部分研究成果表明它是由遗传和环境因素之间的相互作用引发^[5]。例如多巴胺、去甲肾上腺素等神经递质通过多种受体相互作用，导致前额叶皮层、小脑和尾状核的功能受到影响。注意缺陷多动障碍患儿前额叶皮质发育相对落后，前额叶-纹状体及前额叶-杏仁核环路负责控制患儿的注意力、思想、情绪等，若受到损伤会使患儿丢失短期记忆，所以它们已经成为显示ADHD缺陷的主要区域^[6]。

多巴胺能基因型与特定环境危险因素（如产前吸烟）的遗传变异性可引发ADHD的特定亚型^[7]。最近，环境因素的潜在影响在ADHD的病因学中引起了关注。环境因素

【作者简介】杨嘉鑫（1997-），女，中国辽宁沈阳人，在读硕士，从事儿科学研究。

【通讯作者】王燕（1974-），女，中国河北承德人，硕士，主任医师，硕士生导师，从事小儿神经内分泌研究。

具有潜在性与可改变性，并可能成为这些疾病的可预防目标，还可能为 ADHD 的某些方面提供新的疗法。在环境风险因素中，某些微量元素、营养成分的缺乏越来越被认为是 ADHD 的潜在危险因素^[8-9]。论文对抽动障碍共患注意缺陷多动障碍的影响因素做简要论述。

2 维生素与抽动障碍共患注意缺陷多动障碍的关系

2.1 维生素 A

维生素 A 是一种脂溶性维生素，分为 A1、A2 两种类型，维生素 A1 是机体内存在的主要形式，对维生素 D 发挥活性具有良好的辅助作用^[9]。其首体与维生素 D 受体结合形成的异二聚体可增加基因转录的表达，从而提高了维生素 D 的活性。另外，维生素 A 可以提高细胞膜与细胞溶菌膜的稳定性与完整性，通过吞噬自然杀伤细胞的活性，进而增强非特异性免疫功能。机体若缺乏维生素 A 会引起免疫功能紊乱，出现表层多角度化、萎缩、增生等症状，还会造成呼吸道反复感染，导致机体呈现亚健康状态，抵抗外界病原体的能力降低，更容易受到细菌乃至病毒的侵袭^[10]。崔圣涛^[11]等人发现缺乏维生素 A 会导致儿童频繁眨眼，从而增加抽动障碍的发病风险。由此可见，维生素 A 在神经系统发育过程中起着不可或缺的作用。

2.2 维生素 D

维生素 D 是一组具有生物学活性的脂溶性类固醇衍生物，在体内需要经过两次羟化过程才能发挥最大作用。维生素 D 作为机体中关键的营养因子，不仅参与人体内钙磷代谢，还促进了骨骼的发育，在防止氧化、调节自身免疫、促进神经细胞因子的增值与分化及神经递质的合成方面发挥重要作用^[12]。25(OH)D 可促进神经元与突触的发育，维持着神经递质系统的平衡，不足时会影响多巴胺系统的形成和功能的发挥。纹状体和黑质的胶质细胞源性神经营养因子的增多需要 1,25-(OH)2-D3 的生物调节功能，而胶质细胞源性神经营养因子对多巴胺的神经元具有保护作用。维生素 D 受体与 1α-羟化酶是一种负责形成维生素 D 活性形式的酶，位于整个中枢神经系统^[13]。当机体缺乏 25-羟基维生素 D 时会引起多巴胺生成限速酶酪氨酸羟化酶表达不足，进而促进纹状体多巴胺的释放，大脑皮质 - 纹状体 - 丘脑 - 皮质回路因此被解除抑制，抑制 - 兴奋信号在这些回路中失衡，最终导致 TD 及其共患病的发生^[14]。

2.3 维生素 B12

维生素 B12 又被称为“钴胺素”，可以促进神经系统及脑组织发育，起到保护大脑神经系统的作用^[15]。维生素 B12 作为神经系统功能发育必不可少的维生素，具有较强的穿透能力，可透过血脑屏障进入中枢神经参与神经营养因子的合成，促进受损神经功能恢复。维生素 B12 在核酸、胆碱及脂肪代谢等过程中起着重要作用，为神经系统提供营养素，对于儿童生长尤为重要，一旦过度缺乏将导致各种疾病的发生，抽动障碍便是其中的典型症状，严重时还会出现精神病变。侯海峰^[15]等人研究表明额叶 - 基底节 - 丘脑和包括小脑皮层在内的神经环路的功能异常可能与抽动障碍

发病有关。

3 微量元素与抽动障碍共患注意缺陷多动障碍的关系

3.1 锌

锌作为一种微量元素，大部分位于骨骼和骨骼肌中，仅有 0.1% 存在于血浆中。锌会影响多巴胺的合成与其功能的发挥，通过抑制相应酶活性调节辅酶加强脑细胞的运营能力，对稳定脑细胞具有十分重要的作用。锌的不足会带来多方面的影响，尤其在注意力、活动度、精神心理和运动的发展方面表现明显，Mustafa^[16]等研究发现缺乏锌和多动、冲动具有相关性。由于人体不能储存锌，因此必须通过饮食摄入来进行补充。锌可以促进伤口愈合、骨骼结构和免疫系统的发育。体内含量过低将引起营养不良、发育迟缓、脱发、腹泻、细胞介导的免疫抑制和皮炎的发生。锌有助于褪黑激素的产生和调节，褪黑激素作为 ADHD 病理生理学的重要因素对多巴胺具有调节作用^[17]。锌还与多巴胺转运蛋白结合并对其进行调节，多巴胺转运蛋白是治疗 ADHD 的精神兴奋剂的作用部位，因此锌的缺乏很大程度上与抽动障碍共患注意缺陷多动障碍发病有着密切联系。

3.2 铁

铁是合成多巴胺、去甲肾上腺素和血清素等重要神经递质的辅助因子，铁参与了许多生理过程，例如多巴胺、髓磷脂及神经髓鞘的合成和发育。铁离子对于神经系统的发育至关重要，缺乏时不仅会降低机体免疫力，还会影响神经系统的发育及功能^[18]。缺铁对单胺氧化酶活性影响更大，导致重要的神经递质：如 DA、去甲肾上腺素（NE）、5-羟色胺（5-HT）等发生明显改变。儿童期缺铁可引起脑白质髓鞘发育障碍，使其不能正常发挥作用，因此产生如注意力难以集中、易疲劳等神经系统症状。Mahmoud 等的研究成果表明 ADHD 患儿体内铁蛋白含量相比健康患儿有着明显的下降。此外，ID 可能导致髓鞘化和 / 或突触发生失调。陈传芝^[19]等发现 ADHD 患儿的临床表现与缺铁性贫血的程度有关，多数患儿的智力和症状可通过口服铁剂后得到好转。因此，充足铁摄入量和外周铁水平可能是改变 ADHD 发作或改善 ADHD 严重程度的重要因素。

3.3 铅

铅作为脑组织重要的靶器官，特别容易积聚在与学习、记忆相关的海马体区域，在很大程度上影响神经递质的合成、释放与传递功能，还可阻断 γ-氨基丁酸介导的突触前抑制过程，进而引发注意缺陷多动障碍的发病。一旦发病，对机体的损害便不可逆转，即使通过治疗将血铅恢复到正常水平，其运动、语言、记忆等功能也无法完全回到健康状态，该现象与铅中毒在 ADHD 的发病机制中占有重要比重的假设相吻合^[20]。

4 胰岛素样生长因子 1 与抽动障碍共患注意缺陷多动障碍的关系

IGF-1 是一类具有类胰岛素样作用的生长因子与非选择性神经营养因子，参与情绪的控制与调节。神经系统中，可

在大脑皮层、海马等区域可检测到高水平的 IGF-1^[21]，而循环系统中 70%~90% 的 IGF-1 由肝脏合成和分泌，受生长激素调节，可通过血脑屏障进入神经系统^[22]。当神经元受损后脑组织需要大量的 IGF-1，大量外周血中的 IGF-1 可通过血脑屏障进入脑组织。研究发现 IGF-1 有促进多巴胺能神经元细胞存活和增值的能力^[21]。运动神经障碍患者的脑脊液中 IGF-1 水平较健康对照组明显降低，而外源性 IGF-1 可降低抽动大鼠纹状体内氨基酸递质水平及凋亡蛋白的表达^[22]。因此，神经营养因子可通过减轻神经元的损伤来减轻抽动的剧烈程度。

5 结语

大量研究表明遗传因素、环境因素、社会因素等与 TD 发病因素密切相关。抽动障碍不仅会对患儿本身产生深远的影响，同时也对家庭、社会造成沉重的负担，深刻影响着患儿的学业成绩、幸福感和社交互动，因此，如何减少发病次数或降低发病影响非常关键。除多动/冲动和注意力不集中外，情绪失调越来越被认为是损伤的常见特征和驱动因素。就目前国内外研究现状而言，营养缺乏引起注意缺陷多动障碍发病机制的证据尚不充分，补充营养因素对于治疗抽动障碍及其共患病的疗效也不够明显，因此该发现有待于前瞻性研究来证明。尽管目前关于 ADHD 机制的知识可以使用，但抽动障碍及其共患病，尤其是抽动障碍共患注意缺陷多动障碍的病因还需要进一步的探究，特别是在正确的早期诊断和提供准确的管理方面，希望能通过早期诊断、早期治疗来减轻对抽动障碍儿童心理、社会行为等方面的影响。

参考文献

- [1] Erbilgin Gün S, Kilincaslan A. Quality of life among children and adolescents with tourette disorder and comorbid ADHD:a clinical controlled study[J]. J Atten Disord, 2019,23(8):817-827.
- [2] Bloch M H, Leckman J F. Clinical course of Tourette syndrome[J]. J Psychosom Res,2017,67(6):497-501.
- [3] Groth C, Debes NM, Skov L. Phenotype development in adolescents with tourette syndrome:a large clinical longitudinal study[J]. J Child Neurol,2017,32(13):1047-1057.
- [4] Choi S, Lee H, Song DH, et al. Population-based epidemiology of pediatric patients with treated tic disorders from real-world evidence in korea[J]. J Child Adolesc Psychopharmacol,2019,29(10):764-772.
- [5] Mucci F, Avella MT, Marazziti D. ADHD with Comorbid Bipolar Disorders:A Systematic Review of Neurobiological, Clinical and Pharmacological Aspects Across the Lifespan[J]. Curr Med Chem,2019,26(38):6942-6969.
- [6] Demir N, Başaranoğlu M, Huyut Z, et al. The relationship between mother and infant plasma trace element and heavy metal levels and the risk of neural tube defect in infants[J]. J Matern Fetal Neonatal Med,2019,32(9):1433-1440.
- [7] Skalny AV, Mazaletskaya AL, Ajsuvakova OP, et al. Serum zinc, copper, zinc-to-copper ratio, and other essential elements and minerals in children with attention deficit/hyperactivity disorder(ADHD)[J]. J Trace Elem Med Biol,2020,58(3):126445.
- [8] 向上,肖农.抽动障碍合并注意力缺陷多动症的多巴胺相关假设与治疗[J].中国儿童保健杂志,2014,22(9):946-948.
- [9] Demir N, Başaranoğlu M, Huyut Z, et al. The relationship between mother and infant plasma trace element and heavy metal levels and the risk of neural tube defect in infants[J]. J Matern Fetal Neonatal Med,2019,32(9):1433-1440.
- [10] 张平,陆青,陈丽萍,等.儿童注意缺陷多动障碍患者相关危险因素探讨[J].中国社区医师,2020(1):40+42.
- [11] 崔圣涛.小儿抽动症与微量元素及维生素A/D/E的相关性研究 [M].长春:长春中医药大学,2017.
- [12] Groves NJ, Burne THJ. The impact of vitamin D deficiency on neurogenesis in the adult brain[J]. Neural Regen Res,2017,12(3):393-394.
- [13] PRTILE RAN, CUI X, HAMMOND L,et al. Vitamin D regulation of GDNF/Ret signaling in dopaminergic neurons[J]. FESEB J,2017,32(2):819-828.
- [14] 杜颖,李会改,王秋菊.硫必利联合维生素B12对抽动障碍患儿神经功能及焦虑的影响[J].国际精神病学杂志,2022,49(2):263-266.
- [15] 侯海峰,贾少微,胡疏,等.神经影像技术在儿童抽动障碍临床诊断中的应用[J].中华医学会第十二次全国行为医学学术会议,2011,2(7):147-149.
- [16] Mustafa Bilicia, Fatma Yıldırma, Sema Kandilb, et al.Double-blind, placebo-controlled study of zinc sulfate in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder[J]. Neu-ro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry,2014,28 (1):181-190.
- [17] Chen M.D., Lin P.Y., Sheu W.H. Zinc coadministration attenuates melatonin's effect on nitric oxide production in mice[J]. Biol. Trace Elem. Res,2017(69):261-268.
- [18] Otiz E, Pasquini J M, Thompson K, et al. Effect of manipulation of iron storage, transport, or availability on myelin composition and brain iron content in three different animal models[J]. Journal of neuroscience research,2014,77(5):681-689.
- [19] 胡金华.小儿缺铁性贫血的研究概况[J].中国处方药,2017,15(5):32-33.
- [20] 黄健红,周才,司徒坚墉,等.儿童注意缺陷多动障碍与微量元素的关系[J].微量元素与健康研究,2008(3):16-17.
- [21] Bilic E, Bilic E, Rudan I, et al. Comparison of the growth hormone, IGF-1 and insulin in cerebrospinal fluid and serum between patients with motor neuron disease and healthy controls[J]. Eur J Neurol,2006,13(12):1340-1345.
- [22] 伍俊伊,曾晓云.IGF-1对多发性抽动症模型大鼠纹状体神经元氨基酸递质水平及细胞凋亡的影响[J].东南大学学报(医学版),2018,37(3):463-467.