

儿童精神障碍的遗传机制研究进展

郑浩浩, 庞滔, 常素华*

北京大学第六医院, 北京大学精神卫生研究所, 国家卫生健康委员会精神卫生学重点实验室(北京大学), 国家精神心理疾病临床医学研究中心(北京大学第六医院), 中国医学科学院情感认知障碍综合诊疗关键技术创新单元, 北京 100191

摘要 儿童精神障碍是一类在儿童和少年期发病的异常行为和精神障碍, 具有较高的发病率, 是遍及世界各国的重要问题之一。综述了几种常见儿童精神障碍的主要遗传学研究类型、相关的主要结果, 总结了遗传位点鉴定后的功能研究方法及结果, 提出了目前儿童精神障碍遗传学研究的挑战和未来的研究方向。

关键词 儿童青少年; 精神障碍; 遗传机制; 共病; 遗传交叉

儿童的精神健康与他们正常的发育成长、学习和社交功能息息相关。人们生活方式及环境等因素的改变, 给人群中最为脆弱的儿童群体在发育过程中带来诸多紧张因素, 精神障碍成为影响其健康的重要因素。儿童精神障碍是指发生于儿童和少年期(18岁以前)的各种异常行为和精神障碍, 是遍及世界各国的重要问题之一。常见的儿童精神障碍有: 注意缺陷与多动障碍(ADHD)、对立违抗性障碍、品行障碍、孤独症谱系障碍(ASD)和抽动障碍(TS)等, 其中大部分属于神经发育疾病, 包括ADHD、ASD等。儿童精神障碍的发病率研究受到国家文化差异、研究方法、样本偏差等多个因素影响。2015年, Polanczyk等^[1]整合来自27个国家的

41篇论文数据分析指出, 儿童青少年中精神障碍的合并患病率为13.4%, 其中最常见的是焦虑障碍、破坏性行为障碍、ADHD、抑郁障碍。2020年, Vasileva等^[2]分析来自8个国家的10篇研究论文, 发现12~83个月大的儿童患各种精神障碍的合并患病率为20.1%, 其中最常见的是对立违抗性障碍和ADHD。儿童青少年患精神障碍不仅影响儿童青少年时期的生活、学习, 7岁以下儿童患有的精神疾病可能会损害后续发育甚至一生的精神状态^[3]。因此, 了解儿童精神障碍患者的机制, 对于有效开展健康教育有重要的意义。

很多儿童精神障碍存在显著的症状重叠, 包括注意、动机、认知、情绪等缺陷。儿童精神障碍的病

收稿日期: 2020-10-22; 修回日期: 2020-12-27

基金项目: 国家自然科学基金项目(31871259)

作者简介: 郑浩浩, 硕士研究生, 研究方向为计算精神病学, 电子信箱: haohaozheng@bjmu.edu.cn; 常素华(通信作者), 副研究员, 研究方向为精神疾病遗传学, 电子信箱: changsh@bjmu.edu.cn

引用格式: 郑浩浩, 庞滔, 常素华. 儿童精神障碍的遗传机制研究进展[J]. 科技导报, 2021, 39(18): 41-49; doi: 10.3981/j.issn.1000-7857.2021.18.006

因目前仍不清楚,一般认为是由遗传和环境因素所引起的心理行为性疾病,是生物-心理-社会多因素作用的结果。社会因素包括人格因素、情绪状态、周围环境,其他因素如围产期异常、饮食、药物等也可能影响儿童精神障碍的发生和发展。出生时低体重是 ADHD 的危险因素之一。父母的精神病史,尤其是精神分裂症和情感障碍病史与 ASD 风险增加有关^[4]。儿童精神障碍病因研究的生物学理论包括分子遗传学、神经影像学、神经生理学和神经生化等。在不同人群和病人队列中开展的双生子和家系研究表明,儿童精神障碍的遗传度在 30%~90% 不等^[5]。本文重点综述常见儿童精神障碍的遗传学研究进展,包括常见变异、罕见变异的研究结果,结合其他维度数据理解遗传位点的进展。从多个方面综述儿童精神障碍遗传学研究的几个方向。

1 精神障碍遗传学研究概况

现有研究表明,儿童精神障碍受常见变异、罕见变异以及基因-基因相互作用等多种遗传结构影响。常见变异指在人群中变异频率较高(>5%)的变异,最常见的是单核苷酸多态性(SNP)。检测疾病相关的常见变异最常用的方法是关联分析。关联分析是通过比较病人和对照样本中遗传位点出现的频率差异从而鉴定其与疾病的关联程度。关联分析研究分为候选基因关联研究和全基因组关联研究(GWAS)。现有理论认为儿童精神障碍发病涉及多个神经系统和不同的神经递质,包括中枢多巴胺(DA)能、去甲肾上腺素(NE)能、5-羟色胺(5-HT)能、 γ -氨基丁酸(GABA)能及阿片系统等,如果这些神经网络中某个或某些环节出现障碍,会导致神经递质平衡发生紊乱,从而出现神经功能障碍。例如,DA 功能异常^[6-7]和 NE 能神经元功能异常^[6]与 ADHD 注意力不集中的症状有关;5-HT 失调与儿童的冲动和攻击行为有关^[8-9];TS 的发生也与多种神经化学和神经递质的异常,包括多巴胺能、肾上腺素能、GABA 能和谷氨酸能^[10-11],以及组胺途径^[11]和内源性大麻途径相关^[12]。这些理论

假设可以作为候选基因关联研究中挑选候选基因的重要依据。在确定候选基因后,再根据基因中 SNP 位点的连锁不平衡特性挑选 SNP 位点进行关联分析。另一种研究方法是 GWAS,利用生物芯片等实验技术检测全基因组范围的代表性 SNP 位点,从全基因组层面筛选疾病相关的遗传位点。这种方法不需要基于假设,可以筛选到新的遗传位点。GWAS 已经被广泛地应用到复杂疾病的研究中,包括儿童精神障碍等^[13-14]。

另一类与儿童精神障碍较相关的变异是罕见变异,包括罕见的染色体异常、插入缺失、拷贝数变异(CNV)以及低频率的 SNP 或新生突变等。这些变异的研究早期主要是基于连锁分析发现大的染色体异常或微卫星标记物;也可以采用 CNV 芯片等技术进行检测。随着测序技术的快速发展,全外显子组测序或全基因组测序已经被广泛用到了儿童精神障碍^[15-16],尤其是神经发育疾病的遗传变异检测中。由于单个罕见变异频率比较低,需要较大样本量才能检测到。另外,基于核心家系(患者、父母)的家系研究也可以寻找在传递过程中的罕见变异。除了单个罕见变异外,从基因-基因相互作用角度同时计算多个罕见变异的遗传负担(burden),是另一种重要的遗传学研究方法。利用这些方法,儿童精神障碍的遗传学研究已经取得了很多的进展。

2 常见儿童精神障碍的遗传学研究结果

2.1 注意缺陷多动障碍的遗传机制研究

ADHD 是一种儿童期神经发育障碍,患病率为 1.4%~3.0%^[17]。ADHD 有 3 个亚型,包括注意缺陷型、多动冲动型和混合型。这种疾病的典型特征是注意力不集中,冲动和活动过度。被诊断出患有 ADHD 的儿童在青少年时期常存在与学习、社交功能及其他精神疾病相关的问题^[18]。ADHD 在临床诊断的病例中,遗传度为 88%^[19]。候选基因关联研究表明,ADHD 与多巴胺转运蛋白(DAT)基因中的基因 *DATI*^[20] 和 *SLC6A3*^[21]、多巴胺 D4 受体基因

(*DRD4*)^[22-24]、多巴胺 D5 受体基因(*DRD5*)^[25]、五羟色胺转运体基因(*5HTT*)^[9,20,26]、血清素 1B 受体基因(*HTR1B*)^[27]和突触体相关蛋白 25 基因(*SNAP25*)^[28]等显著相关^[29]。

DAT1 和 *SLC6A3* 编码一种溶质载体蛋白,负责多巴胺从突触间隙回到突触前神经元的再摄取。该蛋白密集分布在纹状体和伏隔核中,是这些脑区调节多巴胺的主要机制^[30]。*DRD4* 是属于多巴胺 D2 样受体家族的 G 蛋白偶联受体,起抑制腺苷酸环化酶的作用^[31]。*DRD4* 主要在额叶区域,如前额叶皮层和前扣带表达^[32]。*5HTT* 在注意力、记忆和运动活动相关脑区如杏仁核、海马、丘脑、壳核和前扣带皮层中表达^[33-34]。*HTR1B* 是一种可以抑制 cAMP 生成的 G 蛋白偶联受体^[35],它在参与睡眠/觉醒周期的背缝神经核高度表达,而在纹状体和额叶区域如背外侧前额叶皮层表达减少^[36]。*SNAP25* 编码参与轴突生长和突触可塑性,以及突触前囊泡在突触前神经元对接和融合中所必需的蛋白质,调节神经递质的释放^[37]。

由于 ADHD 表型的异质性,直到 2019 年它的 GWAS 才首次发现全基因组显著的遗传位点^[13]。该研究通过整合 20183 个病例和 35191 个对照发现了 12 个全基因组显著的遗传位点,这些位点富集在进化保守基因组区域和对缺失功能无法容忍的基因,以及脑区表达的调控元件;SNP 可以解释的遗传度达到 21.6%。另一方面,为了减少表型的异质性,从内表型的角度寻找疾病相关的中间表型,如神经心理指标、神经影像指标等,然后通过寻找中间表型的遗传位点可以加快疾病的遗传机制理解。笔者前期利用多个执行功能指标,如抑制控制^[38]、认知转换^[39]等发现与内表型相关的遗传位点、基因和通路,进一步建立其与疾病的关系。

由于 GWAS 得到的 SNP 可以解释的遗传度比较低,关注 ADHD 相关的新生突变或结构变异的研究也比较多。2011 年发表的 ADHD 相关拷贝数变异的研究^[40]纳入了 99 个病人,利用基因杂交比较芯片(aCGH)发现了 17 个 ADHD 症状相关的基因拷贝数变异(CNV)区域。全外显子芯片^[41]和全外显子组测序也被应用到了 ADHD 的遗传学研究

中^[42-43],但样本量都不大。2019 年发表的论文^[44]联合 ADHD 病人和 ASD 病人进行全外显子组测序分析的研究,检测了 3962 个 ASD 病人、901 个同时患有 ASD 和 ADHD 的病人,以及 3477 个患有 ADHD 的病人。结果显示,ASD 和 ADHD 都携带显著高频率的罕见截断蛋白变异,而且 2 种疾病携带变异相关的基因类似,无统计上的差异,进一步对比 ASD 和 ADHD 病人基因得到一个基因 *MAP1A*。

2.2 孤独症的遗传机制研究

ASD 是一组神经发育障碍,包括孤独症、阿斯伯格综合症(AS)和待分类的广泛性发展障碍。亚洲 ASD 的患病率约为 0.36%^[45]。《精神疾病诊断和统计手册》第五版(DSM-5)的 ASD 诊断基于 2 个方面:社交和限制性、重复性或不寻常的感觉-运动行为。

孤独症的特定遗传危险因素的第一个证据出现在罕见的遗传综合征中,如脆性 X 综合征^[46]和结节性硬化症^[47],其中不到 2% 的孤独症患者存在这种综合征。遗传变异的类型可能是单位点的新生突变,也可能是染色体亚区复制或缺失的基因组拷贝数变体。这些变异可以从父母遗传的,也可能是从头发生的(即在孩子中出现但父母中没有的变异)。在过去的 15 年中,尤其随着全外显子组测序在孤独症的遗传学研究中的应用^[15,48-49],已经发现了 100 多个基因中携带新生的、可能是破坏基因的单核苷酸变体,其中一些基因还含有罕见的遗传单核苷酸变体,这些变异增加了孤独症的风险。在最大样本的孤独症全外显子组的研究中,共分析了 35584 个样本,其中包括 11986 个孤独症患者^[48]。在基于家系的样本中,共鉴定出 9345 个丢失功能(loss-of-function)的新生突变,对应到 102 个风险基因。这些基因的功能主要集中在神经元功能和基因表达调控,提示增加孤独症风险的可能途径^[50-51]。除了直接影响基因功能的变异外,近几年,全基因组测序方法在孤独症研究中的应用,也逐渐开始关注非编码区位点对孤独症风险的作用^[16,52]。一个包括 5205 个样本的全基因组研究发现,平均每个 ASD 病人携带 73.8 个新生突变和 12.6 个新生插入/缺失或拷贝数变异^[52],11.2% 的患者能

找到分子遗传机制,其中7.2%携带了拷贝数变异或染色体异常,表明孤独症相关的变异类型不仅要关注单位点的新生变异,也要考虑其他形式的结构变异。最新的全基因组测序研究表明,即使是新生变异,非编码区,尤其是启动子区域的变异也与孤独症风险有关^[16]。

除了新生突变或结构变异,孤独症作为一类谱系障碍,它同样受到常见变异的影响。目前,孤独症最大样本量的GWAS整合了18381病人和27969对照,发现了5个能达到全基因组显著性水平的位点^[14]。进一步利用MTAG方法^[53]与抑郁症、教育程度的GWAS数据进行联合分析后发现了7个新的位点,相关的基因包括*NEGR1*、*PTBP2*、*CADPS*、*KCNN2*、*KMT2E*和*MACROD2*等。

2.3 其他神经发育障碍的遗传机制研究

其他神经发育障碍的遗传机制研究也取得了很大的进步。TS是一种儿童期发作的复杂神经精神障碍,其特征是存在多种运动性抽动,并且至少有大于1年的语音性抽动^[54-55]。TS相对比较常见,每1000名儿童中有4~6名受到影响^[54-55]。DSM-5将抽动症定义为“突然、快速、复发、无节律的运动或发声”。TS遗传度估计值为0.7~0.8^[56],其中50%~60%的遗传力直接归因于单核苷酸多态性(SNP)^[57]。TS的GWAS表明,该疾病受多基因的影响^[58]。*DRD2*、*DRD4*、*5-HT2C*、*SERT*等基因在多个神经系统,包括多巴胺、5-羟色胺和组胺的途径,可能与TS的发病有关^[59]。TS中的全外显子组测序(WES)受样本量较小的限制,一些结果尚未在较大的样本中重复或证实^[58]。

3 儿童精神障碍遗传位点的功能研究

遗传学研究得到的位点仅是统计上显著的结果,遗传位点的生物学功能、导致疾病的机制等还需要更多的功能机制研究。常规GWAS等遗传分析得到遗传位点后,首先会用一系列的生物信息学分析把遗传位点映射到基因上,找到靶点基因后再进一步分析基因参与的生物通路、基因网络^[60]。找

到信息学层面有意义的基因后再进一步结合动物实验等方法来分析遗传位点对相关蛋白、通路和行为的影响。此外,由于精神障碍大多存在脑结构和脑功能的异常,脑结构和脑功能的异常可能受到遗传位点的影响,所以整合脑影像数据进行影像遗传学的分析有助于理解遗传位点的功能。国际上的ENIGMA (Enhancing Neuro Imaging Genetics through Meta-Analysis)联盟主要通过联合多个研究组的数据开展精神障碍的影像遗传学研究。ENIGMA的ADHD和ASD研究组已经发现了ADHD与ASD相似的脑结构变化^[61-62]。基于TS的GWAS和ENIGMA中脑结构的GWAS进行的联合分析显示TS与壳核、尾核、丘脑的体积遗传相关^[63]。进一步,整合神经心理、临床症状等多维度数据的分析有助于推理出遗传位点与疾病发生发展的关系,从而真正把遗传学得到的遗传位点转换为疾病的机制,进而为疾病的精准诊治提供依据^[64]。

4 儿童精神障碍遗传学研究的展望

1) 儿童精神障碍的复杂遗传结构还需要更多探索。

随着人类基因组计划的完成,尤其近十几年第二代测序技术的发展,儿童精神障碍的遗传学研究已经取得了很大的进步。儿童精神障碍的遗传结构非常复杂,既受到常见变异的影响,又受到罕见变异的影响;变异类型既有单位点变异,也有复杂结构变异,长的CNV可能涵盖很长的区域;变异位点有些改变蛋白功能,有些位于非编码区域,通过影响调控功能起作用。虽然目前已经鉴定出了大量儿童精神障碍相关的遗传位点,但仍有很多未知存在。首先,目前已经找到的遗传变异能够解释的遗传度还远低于双生子研究得到的疾病的遗传度,尚有大量未知的遗传变异等待揭示。其次,虽然像孤独症相关的*MECP2*基因的相关功能、动物模型研究研究较多^[65-66],但还有很多统计上显著的遗传位点功能尚未探明。未来还需要进一步通过扩大样本量、结合使用多种遗传学研究手段等,寻找更

多儿童精神障碍的遗传位点,并通过多种实验手段和动物模型理解遗传位点的功能。

2) 共病带来的共享遗传交叉。

在儿童精神障碍的遗传学研究中,一个重要的特征是多基因性,即一个基因与多个疾病相关。导致这种现象的一个可能原因是很多儿童精神障碍存在共病现象,疾病的状态是一种量化的累积变化过程,不同疾病在表型上存在交叉,只是程度上的差异,这些表型上的交叉导致遗传机制上的交叉^[67]。现有结果中,有多个基因被报道与 ADHD 和 ASD 同时相关^[68], CNV 层面也有多个共享的变异^[69],其中位于 9p24 的一个罕见 CNV 被报道同时与 ADHD 和 ASD 相关^[70]。ASD 的 GWAS 利用基于连锁不平衡分值回归(LDSC)的方法也发现 ADHD 和 ASD 具有较强的遗传相关性($r_c=0.360$)^[44]。对 ADHD 和 ASD 联合样本进行的全外显子组测序结果也显示 ADHD 和 ASD 携带变异相关的基因与对照存在显著差异,但两种疾病样本携带的变异类似,统计上没有差异^[44]。疾病的交叉也进一步体现在共享的脑结构体积、厚度和表面积^[62,71]方面。疾病表型和遗传上的交叉为疾病的分类学提出了挑战,也为疾病的精准治疗与干预带来了困难。未来的研究需要关注疾病的亚型分类。美国精神卫生研究所(NIMH)提出的研究域标准(RDoC)就是尝试从不同层面和维度来区分精神障碍相关的认知、行为异常^[72],进一步针对不同的域进行针对性的治疗。关于 ADHD 和 ASD 共享的认知、脑结构/功能等内表型研究也有助于共享基因的发现^[73]。临床上,针对症状来给予治疗的做法已经很普遍,但由于不同维度的域的界定,以及域之间的联系与交叉非常复杂,这只是一个可能的方向,未来还需要更多的探索。

3) 在中国开展儿童精神障碍遗传学研究探索种族特异性。

人类基因组结构在不同人种中是存在差异的。目前,大部分儿童精神障碍的遗传学研究是在欧美的高加索人中开展的,而中国相关的研究相对较少。中国研究组中,北京大学第六医院的 ADHD 研究团队开展了国内最大样本的 ADHD 的 GWAS^[74],

并进一步在 ADHD 相关认知功能方面开展了系列遗传学研究^[38-39,75]。针对孤独症,国内也有多个团队开展了候选基因、全外显子组等层面的研究^[76-79],但相对来说样本量还远小于欧美样本,需要更多的遗传探索。跨种族数据的分析也有助于疾病相关遗传位点的精细定位。跨种族的精细定位的假设是,不同种族中同一疾病的致病位点是一样的,但周围的遗传结构可能是不同的。通过跨种族数据的比较有助于通过比较同一个遗传区域在不同种族中的遗传结构,寻找不同种族共享的位点,这样的位点可能是真正与疾病相关的致病位点^[80]。另一方面,也有助于比较不同种族的差异,发现种族特异性的位点。所以,虽然欧美人种已经有了很大样本量的遗传学研究,但在中国人人群中开展儿童精神障碍的遗传学研究仍有重要的意义和必要性。

4) 遗传位点的研究为疾病的特异性治疗和诊断提供依据。

遗传位点的鉴定最终目的是服务于疾病的精准预防、针对性治疗和药物靶点的设计。目前,儿童精神障碍的遗传机制复杂,距离实现这些目标还有一些距离,但在儿童精神障碍领域,尤其是神经发育疾病中,已经有一些针对特定遗传位点的治疗方法正在研究中。针对单基因孤独症的一些基因疗法已经在尝试中^[81]。针对携带 *MECP2* 基因的 Rett 综合症,已经有研究尝试在小鼠中打入腺病毒载体调节的 *MECP2* 基因来治疗 Rett 综合症,并发现其毒性可以通过剂量进行调整^[82]。基于一些基因 panel 进行神经发育疾病的筛查也已经开始有一些应用^[83]。未来,随着越来越多疾病相关基因被发现及功能揭示,可能会有更多的基因被用于疾病的诊断和治疗。

5 结论

遗传因素在儿童精神障碍的发生发展过程中具有重要的作用。儿童精神障碍的遗传结构复杂,受到常见变异、罕见变异、单位点变异、结构变异等不同频率和不同结构的遗传变异影响。目前已经找到的儿童精神障碍的遗传位点能够解释的遗传

度还远低于双生子研究得到的遗传度,未来还需要进一步通过多种技术手段发现更多的遗传变异。同时,注重在中国人群中的遗传学研究,一方面能够促进不同种族差异的发现,另一方面也有助于通过跨种族分析寻找疾病的致病基因。从内表型和疾病交叉的角度寻找疾病的遗传位点有助于疾病遗传位点的发现及疾病的细化分类。在找到遗传位点后,需要加强遗传位点功能的研究,包括整合多维度数据的生物信息学分析、动物实验和^[1]结合人的影像、认知、行为数据的致病机制推理。未来,随着越来越多的遗传位点被发现和功能揭示,将为儿童精神障碍的诊断、治疗与干预提供重要的基础和依据。

参考文献(References)

- [1] Polanczyk G V, Salum G A, Sugaya L S, et al. Annual research review: A meta-analysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents[J]. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 2015, 56(3): 345-365.
- [2] Vasileva M, Graf R K, Reinelt T, et al. Research review: A meta-analysis of the international prevalence and comorbidity of mental disorders in children between 1 and 7 years[J]. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 2020, doi: 10.1111/jcpp.13261.
- [3] Angold A, Egger H L. Preschool psychopathology: Lessons for the lifespan[J]. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 2007, 48(10): 961-966.
- [4] Jokiranta E, Brown A S, Heinimaa M, et al. Parental psychiatric disorders and autism spectrum disorders[J]. *Psychiatry Research*, 2013, 207(3): 203-211.
- [5] Pettersson E, Anckarsater H, Gillberg C, et al. Different neurodevelopmental symptoms have a common genetic etiology[J]. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 2013, 54(12): 1356-1365.
- [6] Biederman J, Faraone S V. Current concepts on the neurobiology of attention-deficit/hyperactivity disorder[J]. *Journal of Attention Disorders*, 2002, 6(Suppl 1): 7-16.
- [7] Mill J, Xu X, Ronald A, et al. Quantitative trait locus analysis of candidate gene alleles associated with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in five genes: *DRD4*, *DAT1*, *DRD5*, *SNAP-25*, and *5HT1B*[J]. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 2005, 133(1): 68-73.
- [8] Halperin J M, Newcorn J H, Schwartz S T, et al. Age-related changes in the association between serotonergic function and aggression in boys with ADHD[J]. *Biological Psychiatry*, 1997, 41(6): 682-689.
- [9] Spivak B, Vered Y, Yoran-Hegesh R, et al. Circulatory levels of catecholamines, serotonin and lipids in attention deficit hyperactivity disorder[J]. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 1999, 99(4): 300-304.
- [10] Gloor F T, Walitza S. Tic disorders and Tourette syndrome: Current concepts of etiology and treatment in children and adolescents[J]. *Neuropediatrics*, 2016, 47(2): 084-096.
- [11] Rapanelli M, Pittenger C. Histamine and histamine receptors in Tourette syndrome and other neuropsychiatric conditions[J]. *Neuropharmacology*, 2016, 106: 85-90.
- [12] Müller-Vahl K R. Treatment of Tourette syndrome with cannabinoids[J]. *Behavioural Neurology*, 2013, 27: 119-124.
- [13] Demontis D, Walters R K, Martin J N, et al. Discovery of the first genome-wide significant risk loci for attention deficit/hyperactivity disorder[J]. *Nature Genetics*, 2019, 51(1): 63-75.
- [14] Grove J, Ripke S, Als T D, et al. Identification of common genetic risk variants for autism spectrum disorder[J]. *Nature Genetics*, 2019, 51(3): 431-444.
- [15] Neale B M, Kou Y, Liu L, et al. Patterns and rates of exonic de novo mutations in autism spectrum disorders[J]. *Nature*, 2012, 485(7397): 242-245.
- [16] An J Y, Lin K, Zhu L, et al. Genome-wide de novo risk score implicates promoter variation in autism spectrum disorder[J]. *Science*, 2018, 362(6420): 1270.
- [17] Thapar A, Cooper M. Attention deficit hyperactivity disorder[J]. *Lancet*, 2016, 387(10024): 1240-1250.
- [18] Klein R G, Mannuzza S, Olazagasti M A, et al. Clinical and functional outcome of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder 33 years later[J]. *Archives of General Psychiatry*, 2012, 69(12): 1295-1303.
- [19] Larsson H, Chang Z, D'Onofrio B M, et al. The heritability of clinically diagnosed attention deficit hyperactivity disorder across the lifespan[J]. *Psychological Medicine*, 2014, 44(10): 2223-2229.
- [20] Cook E H, Stein M A, Krasowski M D, et al. Association of attention-deficit disorder and the dopamine transporter gene[J]. *American Journal of Human Genetics*, 1995, 56(4): 993-998.
- [21] Vandenbergh D J, Persico A M, Hawkins A L, et al. Human dopamine transporter gene (DAT1) maps to chromosome 5p15.3 and displays a VNTR[J]. *Genomics*, 1992, 14(4): 1104-1106.

- [22] Faraone S V, Doyle A E, Mick E, et al. Meta-analysis of the association between the 7-repeat allele of the dopamine D(4) receptor gene and attention deficit hyperactivity disorder[J]. *American Journal of Human Genetics*, 2001, 158(7): 1052–1057.
- [23] Faraone S V, Perlis R H, Doyle A E, et al. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder[J]. *Biological Psychiatry*, 2005, 57(11): 1313–1323.
- [24] Li D, Sham P C, Owen M J et al. Meta-analysis shows significant association between dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) [J]. *Human Molecular Genetics*, 2006, 15(14): 2276–2284.
- [25] Hoenicka J, Aragüés M, Ponce G, et al. From dopaminergic genes to psychiatric disorders[J]. *Neurotoxicity Research*, 2007, 11(1): 61–72.
- [26] Stein D J, Hollander E, Liebowitz M R. Neurobiology of impulsivity and the impulse control disorders[J]. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 1993, 5(1): 9–17.
- [27] Hawi Z, Dring M, Kirley A, et al. Serotonergic system and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): A potential susceptibility locus at the 5-HT(1B) receptor gene in 273 nuclear families from a multi-centre sample [J]. *Molecular Psychiatry*, 2002, 7(7): 718–725.
- [28] Maglott D R, Feldblyum T V, Durkin A S, et al. Radiation hybrid mapping of SNAP, PCSK2, and THBD (human chromosome 20p)[J]. *Mammalian Genome*, 1996, 7(5): 400–401.
- [29] Gizer I R, Ficks C, Waldman I D. Candidate gene studies of ADHD: A meta-analytic review[J]. *Human Genetics*, 2009, 126(1): 51–90.
- [30] Ciliax B J, Drash G W, Staley J K, et al. Immunocytochemical localization of the dopamine transporter in human brain[J]. *Journal of Comparative Neurology*, 1999, 409(1): 38–56.
- [31] Oldenhof J, Vickery R, Anafi M, et al. SH3 binding domains in the dopamine D4 receptor[J]. *Biochemistry*, 1998, 37(45): 15726–15736.
- [32] Noaín D, Avale M E, Wedemeyer C, et al. Identification of brain neurons expressing the dopamine D4 receptor gene using BAC transgenic mice[J]. *European Journal of Neuroscience*, 2006, 24(9): 2429–2438.
- [33] Frankle W G, Huang Y, Hwang D R, et al. Comparative evaluation of serotonin transporter radioligands 11C-DASB and 11C-McN 5652 in healthy humans[J]. *Journal of Nuclear Medicine*, 2004, 45(4): 682–694.
- [34] Oquendo M A, Hastings R S, Huang Y Y, et al. Brain serotonin transporter binding in depressed patients with bipolar disorder using positron emission tomography[J]. *Archives of General Psychiatry*, 2007, 64(2): 201–208.
- [35] Murphy D L, Andrews A M, Wichems C H, et al. Brain serotonin neurotransmission: An overview and update with an emphasis on serotonin subsystem heterogeneity, multiple receptors, interactions with other neurotransmitter systems, and consequent implications for understanding the actions of serotonergic drugs[J]. *Journal of Clinical Psychiatry*, 1998, 59: 4–12.
- [36] Ichikawa M, Okamura-Oho Y, Okunishi R, et al. Expression analysis of genes responsible for serotonin signaling in the brain[J]. *Neurobiology Disease*, 2005, 19(3): 378–385.
- [37] Söllner T, Whiteheart S W, Brunner M, et al. SNAP receptors implicated in vesicle targeting and fusion[J]. *Nature*, 1993, 362(6418): 318–324.
- [38] Yang L, Chang S, Lu Q, et al. A new locus regulating MICALL2 expression was identified for association with executive inhibition in children with attention deficit hyperactivity disorder[J]. *Molecular Psychiatry*, 2018, 23(4): 1014–1020.
- [39] Zhang K, Fan Z, Wang Y, et al. Genetic analysis for cognitive flexibility in the trail-making test in attention deficit hyperactivity disorder patients from single nucleotide polymorphism, gene to pathway level[J]. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 2017(1): 1–10.
- [40] Lesch K P, Selch S, Renner T J, et al. Genome-wide copy number variation analysis in attention-deficit/hyperactivity disorder: Association with neuropeptide Y gene dosage in an extended pedigree[J]. *Molecular Psychiatry*, 2011, 16(5): 491–503.
- [41] Zayats T, Jacobsen K K, Kleppe R, et al. Exome chip analyses in adult attention deficit hyperactivity disorder [J]. *Translational Psychiatry*, 2016, 6(10): e923.
- [42] Demontis D, Lescai F, Borglum A, et al. Whole-exome sequencing reveals increased burden of rare functional and disruptive variants in candidate risk genes in individuals with persistent attention-deficit/hyperactivity disorder[J]. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2016, 55(6): 521–523.
- [43] Corominas J, Klein M, Zayats T, et al. Identification of ADHD risk genes in extended pedigrees by combining linkage analysis and whole-exome sequencing[J]. *Molecular Psychiatry*, 2020, 25(9): 2047–2057.
- [44] Satterstrom F K, Walters R K, Singh T, et al. Autism spectrum disorder and attention deficit hyperactivity disorder have a similar burden of rare protein-truncating variants[J]. *Nature Neuroscience*, 2019, 22(12): 1961–1965.
- [45] Qiu S, Lu Y, Li Y, et al. Prevalence of autism spectrum disorder in Asia: A systematic review and meta-analysis [J]. *Psychiatry Research*, 2020, 284: 112679.

- [46] Niu M, Han Y, Dy A B C, et al. Autism symptoms in Fragile X syndrome[J]. *Journal of Child Neurology*, 2017, 32(10): 903–909.
- [47] Sundberg M, Sahin M. Cerebellar development and autism spectrum disorder in tuberous sclerosis complex[J]. *Journal of Child Neurology*, 2015, 30(14): 1954–1962.
- [48] Satterstrom F K, Kosmicki J A, Wang J, et al. Large-scale exome sequencing study implicates both developmental and functional changes in the neurobiology of autism[J]. *Cell*, 2020, 180(3): 568–584.
- [49] Lim E T, Uddin M, De Rubeis S, et al. Rates, distribution and implications of postzygotic mosaic mutations in autism spectrum disorder[J]. *Nature Neuroscience*, 2017, 20(9): 1217–1224.
- [50] Krumm N, Turner T N, Baker C, et al. Excess of rare, inherited truncating mutations in autism[J]. *Nature Genetics*, 2015, 47(6): 582–588.
- [51] Shea L, Newschaffer C J, Xie M, et al. Genetic testing and genetic counseling among Medicaid-enrolled children with autism spectrum disorder in 2001 and 2007 [J]. *Human Genetics*, 2014, 133(1): 111–116.
- [52] R K C Y, Merico D, Bookman M, et al. Whole genome sequencing resource identifies 18 new candidate genes for autism spectrum disorder[J]. *Nature Neuroscience*, 2017, 20(4): 602–611.
- [53] Turley P, Walters R K, Maghzian O, et al. Multi-trait analysis of genome-wide association summary statistics using MTAG[J]. *Nature Genetics*, 2018, 50(2): 229–237.
- [54] Bloch M H, Leckman J F. Clinical course of Tourette syndrome[J]. *Journal of Psychosomatic Research*, 2009, 67(6): 497–501.
- [55] Serajee F J, Mahbulul Huq A H M. Advances in Tourette syndrome: Diagnoses and treatment[J]. *Pediatric Clinics*, 2015, 62(3): 687–701.
- [56] Mataix-Cols D, Isomura K, Pérez-Vigil A, et al. Familial risks of Tourette syndrome and chronic tic disorders: A population-based cohort study[J]. *JAMA Psychiatry*, 2015, 72(8): 787–793.
- [57] Davis L K, Yu D, Keenan C L, et al. Partitioning the heritability of Tourette syndrome and obsessive compulsive disorder reveals differences in genetic architecture [J]. *Plos Genetics*, 2013, 9(10): e1003864.
- [58] Paschou P, Yu D, Gerber G, et al. Genetic association signal near NTN4 in Tourette syndrome[J]. *Annals of Neurology*, 2014, 76(2): 310–315.
- [59] Qi Y, Zheng Y, Li Z, et al. Genetic Studies of Tic Disorders and Tourette syndrome[J]. *Methods in Molecular Biology*, 2019, 2011: 547–571.
- [60] Watanabe K, Taskesen E, van Bochoven A, et al. Functional mapping and annotation of genetic associations with FUMA[J]. *Nature Communications*, 2017, 8(1): 1826.
- [61] Hoogman M, van Rooij D, Klein M, et al. Consortium neuroscience of attention deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder: The ENIGMA adventure [J]. *Human Brain Mapping*, 2020, doi: 10.1002/hbm.25029.
- [62] Boedhoe P S W, van Rooij D, Hoogman M, et al. Subcortical brain volume, regional cortical thickness, and cortical surface area across disorders: Findings from the ENIGMA ADHD, ASD, and OCD working groups[J]. *American Journal of Psychiatry*, 2020, 177(9): 834–843.
- [63] Mufford M, Cheung J, Jahanshad N, et al. Concordance of genetic variation that increases risk for Tourette syndrome and that influences its underlying neurocircuitry [J]. *Translational Psychiatry*, 2019, 9(1): 120.
- [64] Gandal M J, Leppa V, Won H, et al. The road to precision psychiatry: Translating genetics into disease mechanisms[J]. *Nature Neuroscience*, 2016, 19(11): 1397–1407.
- [65] Liu Z, Li X, Zhang J T, et al. Autism-like behaviours and germline transmission in transgenic monkeys overexpressing MeCP2[J]. *Nature*, 2016, 530(7588): 98–102.
- [66] Tillotson R, Selfridge J, Koerner M V, et al. Radically truncated MeCP2 rescues Rett syndrome-like neurological defects[J]. *Nature*, 2017, 550(7676): 398–401.
- [67] Doherty J L, Owen M J. Genomic insights into the overlap between psychiatric disorders: Implications for research and clinical practice[J]. *Genome Medicine*, 2014, 6(4): 29.
- [68] Gonzalez-Mantilla A J, Moreno-De-Luca A, Ledbetter D H, et al. A cross-disorder method to identify novel candidate genes for developmental brain disorders[J]. *JAMA Psychiatry*, 2016, 73(3): 275–283.
- [69] Martin J, Cooper M, Hamshere M L, et al. Biological overlap of attention-deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder: Evidence from copy number variants[J]. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent*, 2014, 53(7): 761–770.
- [70] Glessner J T, Li J, Wang D, et al. Copy number variation meta-analysis reveals a novel duplication at 9p24 associated with multiple neurodevelopmental disorders [J]. *Genome Medicine*, 2017, 9(1): 106.
- [71] Writing Committee for the Attention-Deficit/Hyperactivity D, Autism S D, Bipolar D, et al. Virtual histology of cortical thickness and shared neurobiology in 6 psychiatric disorders[J]. *JAMA Psychiatry*, 2021, 78(1): 47–63.
- [72] Insel T, Cuthbert B, Garvey M, et al. Research domain criteria (RDoC): Toward a new classification framework for research on mental disorders[J]. *American Journal of*

- Psychiatry, 2010, 167(7): 748–751.
- [73] Rommelse N N, Geurts H M, Franke B, et al. A review on cognitive and brain endophenotypes that may be common in autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder and facilitate the search for pleiotropic genes[J]. Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 2011, 35(6): 1363–1396.
- [74] Yang L, Neale B M, Liu L, et al. Polygenic transmission and complex neuro developmental network for attention deficit hyperactivity disorder: Genome-wide association study of both common and rare variants[J]. American Journal Medical Genetics Biological Neuropsychiatry Genetics, 2013, 162(5): 419–430.
- [75] Sun X, Wu Z, Cao Q, et al. Genetic variant for behavioral regulation factor of executive function and its possible brain mechanism in attention deficit hyperactivity disorder[J]. Scientific Reports, 2018, 8(1): 7620.
- [76] Wang T, Guo H, Xiong B, et al. De novo genic mutations among a Chinese autism spectrum disorder cohort [J]. Nature Communication, 2016, 7: 13316.
- [77] Guo H, Li Y, Shen L, et al. Disruptive variants of CS-DE1 associate with autism and interfere with neuronal development and synaptic transmission[J]. Science Advances, 2019, 5(9): eaax2166.
- [78] Wen Z, Cheng T L, Li G Z, et al. Identification of autism-related MECP2 mutations by whole-exome sequencing and functional validation[J]. Molecular Autism, 2017, 8: 43.
- [79] Du X, Gao X, Liu X, et al. Genetic diagnostic evaluation of trio-based whole exome sequencing among children with diagnosed or suspected autism spectrum disorder [J]. Frontiers in Genetics, 2018, 9: 594.
- [80] Lam M, Chen C Y, Li Z, et al. Comparative genetic architectures of schizophrenia in East Asian and European populations[J]. Nature Genetics, 2019, 51(12): 1670–1678.
- [81] Bengner M, Kinali M, Mazarakis N D. Autism spectrum disorder: Prospects for treatment using gene therapy[J]. Molecular Autism, 2018, 9: 39.
- [82] Sinnott S E, Gray S J. Recent endeavors in MECP2 gene transfer for gene therapy of Rett syndrome[J]. Discovery Medicine, 2017, 24(132): 153–159.
- [83] Aspromonte M C, Bellini M, Gasparini A, et al. Characterization of intellectual disability and autism comorbidity through gene panel sequencing[J]. Human Mutation, 2019, 40(9): 1346–1363.

Review of the genetic studies of mental disorders of children

ZHENG Haohao, PANG Tao, CHANG Suhua*

Peking University Sixth Hospital, Peking University Institute of Mental Health, NHC Key Laboratory of Mental Health (Peking University), National Clinical Research Center for Mental Disorders (Peking University Sixth Hospital), Research Units of Diagnosis and Treatment of Mood Cognitive Disorder, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100191, China

Abstract Children's mental disorder is a type of abnormal behavior and mental disorder in the childhood and the adolescence, with a high incidence rate, as one of the important problems all over the world. This paper reviews the genetics research progress of several common childhood mental disorders (attention deficit, hyperactivity disorder, autism, and others). Most childhood mental disorders have a high degree of heritability. Understanding the pathogenesis of childhood mental disorders from a genetic point of view, identifying the disease-related genetic loci, and further understanding the function of the genetic loci, will provide important basic data for the disease prevention, the diagnosis and the precision treatment. This paper discusses the main genetic research types and the related main results of several common childhood mental disorders, and on this basis, outlines the functional research methods and results after the identification of the genetic loci, and finally proposes some future directions for the genetic research of childhood mental disorders. The result will provide inspiration for the future genetic research of childhood mental disorders.

Keywords children and adolescents; mental disorders; genetic mechanism; comorbidity; genetic correlation ●



(责任编辑 徐丽娇)