

注意缺陷多动障碍的遗传学和认知内表型研究概况 (综述)

杨斌让^① 陈楚侨^② 静进^③

【关键词】 注意缺陷多动障碍; 遗传学; 认知; 内表型; 综述

中图分类号: R749.94 文献标识码: A 文章编号: 1000-6729(2007)01-0020-04

注意缺陷多动障碍 (Attention Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD) 是儿童期常见、早期发生的认知、行为发展性的精神障碍, 其主要特征为与年龄不相称的注意力不集中、多动和冲动行为^[1]。学龄期儿童患病率为 4~12%, 男女比例为 3~9:1, 其中 50%~80% 可持续至青年, 30%~50% 持续到成年。美国精神疾病诊断和统计手册第四版 (DSM-IV) 将其分为注意缺陷为主型、多动-冲动为主型和混合型三种亚型。ADHD 是由遗传学、生物学、环境和家庭压力共同作用形成的一种多基因遗传性疾病。本文根据 ADHD 的遗传学研究及认知理论模型, 综述其可能的认知内表型研究。

1 遗传学研究 临床研究证实 ADHD 具有家族聚集性。双生子研究表明 ADHD 遗传度高达 0.6~0.9^[2], ADHD 儿童一级亲属患病相对危险度为 4.0~8.0。目前, 越来越多的证据显示 ADHD 是一种多基因遗传病, 每个基因所起的作用相对较小, 这些微效基因和环境因素相互作用从而产生行为表现。多巴胺系统功能障碍在 ADHD 发生过程中起重要作用。在 ADHD 的众多候选基因中, DRD4 和 DAT1 基因是两个研究最多的基因。ADHD 的候选基因尚包括儿茶酚胺系统的其他多个基因: DRD2-5、多巴脱羧酶 (DDC)、多巴胺 β-羟化酶 (DBH)、儿茶酚胺-O-转甲基酶 (COMT) 和单胺氧化酶 A (MAOA) 和 B (MAOB) 基因及 5-羟色胺转运体基因 (5-HTTLPR) 等。

1.1 DRD4 基因 DRD4 基因定位于染色体 11p15.5, 在其第 3 外显子存在 48 个碱基对的可变数目的串联重复序列

(variable number of tandem repeats, VNTR), 可重复 2 到 11 次。DRD4 基因主要在前额叶表达, 可影响包括前扣带回在内的前额叶灰质体积大小, 其 mRNA 在前额叶皮层的位置显示此基因涉及执行控制和注意调节。DRD4 7 次重复等位基因和 ADHD 存在关联^[3]。两项 meta 分析也发现在 DRD4 7 次重复等位基因和 ADHD 之间存在小的但有统计学意义的关联^[4,5]。最近的一项 Meta 分析报道 DRD4 7 次和 5 次重复等位基因和 ADHD 存在关联, 而 DRD4 4 次重复等位基因具有保护性作用^[6]。DRD4 7 次重复等位基因频率随种族而不同, 在亚洲人群尤其是中国汉族人中相对较低。遗传学研究显示亚洲人中 2 次重复等位基因可能起源于 7 次重复等位基因, 二者具有同样的进化史^[7]。生化研究表明, 相对于 4 次重复等位基因, 2 次和 7 次重复等位基因对多巴胺反应的生物活性降低。Leung 等^[7]发现在汉族 ADHD 儿童中, DRD4 2 次重复等位基因比例明显增高。钱秋谨等研究发现 DRD4 2 次重复等位基因可降低 ADHD 的易感性, ADHD 男童的长重复序列等位基因 (4~6 次重复) 明显多于对照组; 其它研究则未发现 DRD4 基因 48bp VNTR 和 ADHD 之间存在关联。

1.2 DAT1 基因 DAT1 基因定位于 5p15.3, 其 3' 末翻译区 (UTR) 有 3~11 次重复的、40bp 的 VNTR 多态性。DAT 选择性地表达于包括起源于黑质和腹侧被盖区在内的多巴胺神经元。后顶叶皮层和齿状回中 DAT 轴突密度也较高。DAT1 10 次重复等位基因和多巴胺转运体含量增加有关, 10 次重复等位基因纯合子者纹状体的 DAT 密度较高,

ADHD 患者中 DAT 密度也增加 70% 以上。动物模型证实 DAT1 基因敲除鼠活动增加 5~6 倍, 并且突触间隙的多巴胺滞留时间增加了 100 倍。ADHD 儿童存在 DAT1 10 次重复等位基因的不平衡传递^[8]。钱秋谨等报道 DAT1 的长重复等位基因 (11~12 次) 可增加汉族儿童罹患 ADHD 的危险性。最近的 Meta 分析报告 DAT1 10 次重复等位基因在 ADHD 患者中并没有表现出优先传递^[6]。Barkley 等^[9]报道拥有 DAT1 40bp VNTR 杂合子 9/10 多态性的 ADHD 患者从儿童期到成年期表现出更多的外化症状。DAT1 基因 3' UTR 的 VNTR 多态性本身可能并不是功能位点, 而可能是附近功能位点的遗传标记, 或者是和其它功能多态性位点相互影响的。包含 10 次重复等位基因在内的单体型在 ADHD 儿童中优先传递^[10]。Barr 等报道 ADHD 儿童 DAT1 基因的 10 次重复等位基因和第 9 外显子及第 9 内含子的单核苷酸多态性 (SNP) 所形成的单体型优先传递^[11]。Galili-Weisstubl 等发现了第 15 外显子 SNP 单体型优先传递^[11]。

1.3 DRD5 基因 DRD5 不同于 DRD4, 其大小为 213bp, 只有一个外显子, 可调节腺苷酸环化酶活性。DRD5 基因定位于 4p15.1-p15.3, 自 Daly 等^[8]第一个报道了距 5' 末端 18.5kb 的一个 148bp 的微卫星多态性 (CT/GT/GA) n 和 ADHD 存在关联后, 多项研究也分别报道了此多态性在 ADHD 患者中优先传递。Meta 分析也证实了 DRD5 148bp 微卫星等位基因和 ADHD 存在关联, 而 DRD5 136bp 等位基因具有保护性作用^[5,6,13]。

1.4 DBH 基因 DBH 贮存于节后神

① 中山大学心理学系神经心理学和应用认知神经科学实验室, 广州 510275 ② 中国科学院心理研究所, 北京 100101 ③ 中山大学公共卫生学院妇幼卫生系 @ 通讯作者 Email: rckchan2003@yahoo.com.hk

经元的突触囊泡中,可催化多巴胺转化为去甲肾上腺素。DBH 基因第 5 内含子 TaqIA2 等位基因多态性可能在 ADHD 的致病过程中发挥作用^[14,15],其纯合子和儿童时期的多动、青春期的行为问题及成年期的纸牌游戏低表现紧密相关^[9]。

1.5 5-HTT 基因 (SLC6A4) 5-HTT 负责将 5-羟色胺从突触间隙重摄取入突触前神经元,与儿童的冲动、攻击行为有关。SLC6A4 定位于 17p11.1-q12,位于启动子区的包含 6-8 个重复单位的 44bp 插入/缺失突变 (5-HTTLPR) 和 ADHD 存在关联。其长的等位基因变异可增加 5-HTT 转录和翻译,使 5-羟色胺重摄取增加。运用 TDT 方法, Kent 等^[16]发现此长等位基因多态性可以增加对 ADHD 的易感性。5-羟色胺系统其它有关基因还包括 5-HT2A 和 5-HTR1B 基因,分别编码 5-羟色胺 2A 和 1B 受体,可调节 5-羟色胺活动水平。5-HT2A 可减少过多的多巴胺活动水平,降低有安非他明引起的多动行为。5-HTR1B 基因定位于 6q13,动物实验发现缺少这种受体的大鼠表现出多动行为,但和 ADHD 的关联研究结果并不一致^[16]。Li 等发现, HTR2A 基因-1438A>G 多态性和 ADHD 症状缓解尤其是功能改善有关^[17]。

1.6 SNAP-25 基因 SNAP-25 基因定位于 20p11.2,编码用于蛋白质贮存的突触囊泡,其变异可通过影响多巴胺等递质的释放或改变去甲肾上腺素和多巴胺的比例而影响对 ADHD 的易感性。运用 TDT 方法,多个研究发现 SNAP-25 的 TC 单体型在 ADHD 患者中存在不平衡传递^[18]。

1.7 MAOA 和 MAOB 基因 单胺氧化酶基因位于 X 染色体,它编码的单胺氧化酶 A 和 B 可降解多巴胺、5-羟色胺和去甲肾上腺素等单胺类物质,从而控制这些递质在中枢神经系统的含量。MAO 基因多态性和 ADHD 存在关联,而且 MAOA 基因启动子区长的重复序列和 CPT 任务的表现紧密相关^[19]。Das 等报道了 MARA u VNTR 短的 3.5 重复等位基因和 ADHD 存在关联,而且使男孩更易患 ADHD^[20]。

1.8 COMT 基因 COMT 可降解多巴胺和去甲肾上腺素等儿茶酚胺神经递

质,在额叶高度表达,可调节此区的多巴胺水平。COMT 基因第 4 外显子的 SNP 功能多态性 (缬氨酸和蛋氨酸置换) 可改变 COMT 的降解活性,缬氨酸纯合子活性比蛋氨酸纯合子活性高 3-4 倍,此功能改变与 ADHD 相关联。然而, Bellgrove 等发现拥有缬氨酸-高酶活性的纯合子 ADHD 儿童在持续注意任务中表现更差, ADHD 是由于前额叶多巴胺系统的功能增高所致,高酶活性的缬氨酸纯合子 COMT 基因可更快清除多巴胺^[21]。

关联研究还发现其他可能的致病基因包括:肾上腺素 2A 受体、TPH2、BDNF 基因等^[22]。

虽然许多关于 ADHD 的遗传学报道了阳性结果,但一些研究并没有发现 ADHD 和上述候选基因存在关联;基因组扫描连锁研究表明,可能是易感基因的染色体区域在多个不同的研究中只在 5p13 区出现重叠^[23-26]。这些相矛盾的遗传学研究结果可能与以下因素有关:(1) ADHD 不遵循经典的孟德尔遗传模式,是一种微效基因与环境因素相互作用而产生临床症状和功能损害的多基因遗传病^[12],在基因和临床表现之间存在着很大距离;(2) 是多种遗传基础引起的具有相同临床表现的一组遗传异质性疾病,即使在同一人群或同一家庭中也可能存在异质性;(3) 是处于患病和未患病两种状态之间的、缺乏明确界限的连续体的一种极端病理形式。(4) DSM-IV 将 ADHD 分为注意缺陷为主型、多动-冲动型和混合型三种亚型,这使得其表现型更加复杂,目前尚不清楚这些亚型之间是否具有同样的遗传学基础;(5) 不同的理论模型说明在认知水平也存在有异质性;(6) 受共患病的影响, ADHD 与 CD、ODD、情绪障碍等其它疾病共患率可达 65%。

2 内表型 (Endophenotype) 内表型 (Endophenotype) 是一种与疾病典型的行为症状间接相关的、携带有遗传负荷的数量性状^[15,16],与潜在的遗传学基础更紧密相关,可预示发展为某种疾病的可能性;相对于疾病本身,更少受遗传学和环境因素的影响,并且处于基因到疾病通路的中间环节,因此在研究单个基因的作用时可减少异质性的影响从而使候选基因的关联研究结果更可靠,

统计效能更大^[16-18]。根据 ADHD 主要的认知理论模型,可能的候选内表型包括:

2.1 反应抑制缺陷 (Response Inhibition Deficit) Barkley^[27] 基于额叶认知功能提出抑制功能缺陷是 ADHD 的核心缺陷,认为行为抑制缺陷引起工作记忆、情感/动机/唤醒的自我调节、言语内化、行为重构等其它执行功能继发损害,从而导致了多动、冲动行为;认为反应抑制和执行功能的至少三个成份可能是由前额叶不同的、相互作用的脑区调节的。反应抑制与右脑额叶-纹状体环路 (前额叶皮层、尾状核、苍白球) 相关联,右侧前额叶在抑制明显的但无关的事件方面起重要作用,基底神经节则涉及反应执行。多巴胺对于前额叶有效地组织行为和完成认知任务起重要作用。反应抑制缺陷反映了可传递生物易感性的遗传学因素。携带有 DAT1 10 次重复等位基因的 ADHD 患儿在 SART 任务中表现出更大的反应变异,携带有 DAT1 10 次重复等位基因纯合子的儿童在 CPT 任务中犯错率更高^[28]。多个研究发现 ADHD 儿童未患病的亲属存在精细的神经心理学损害^[19,29],有 ADHD 家族史的 ADHD 儿童相对于无家族史的患儿其反应抑制能力更差,携带有 DRD4 7 次重复等位基因的 ADHD 儿童在神经心理学任务中表现出更快的、更不准确的冲动反应方式, ADHD 先证者的亲属在执行功能任务反应时任务中表现出更大的变异。包括反应抑制在内的执行功能在 ADHD 儿童中和 ADRA2A 存在关联^[30]。ADHD 儿童反应抑制任务存在中度到高度损伤^[31]。

2.2 厌恶延迟 (Delay Aversion) Sonuga-Barke 提出了双通路模型 (Dual Pathway Model)^[32],认为除行为抑制缺陷外,尚存在动机方面的厌恶延迟,即以努力逃避延迟为特征。这主要是由于额叶-腹侧纹状体奖赏环路和终止于腹侧纹状体尤其是伏隔核的中央边缘系统功能障碍所致。此模型预测,在有选择的情况下,患儿为逃避延迟表现出不理会更高水平的延迟的奖励,表现为冲动行为;在没有选择的情况下,患儿把更多的注意力放在可以加快时间流逝感的环境因素上,表现为注意力不集中和多动行为;这种厌恶延迟行为是由于额叶

-腹侧纹状体奖赏环路和终止于腹侧纹状体尤其是伏隔核的中央-边缘系统的障碍所致。Castellanos 等发现在 ADHD 大鼠模型和 ADHD 儿童中,随着行为和奖励之间的延迟时间增加,强化有效性快速降低^[33]。厌恶延迟是 ADHD 儿童的一个重要特征^[32]。

2.3 时间加工缺陷 (Temporal Processing Impairment) 时间加工是指对需要神经系统对动作电位的时间模式进行加工的刺激的分析和指对时间信息的解码或有时间序列的运动反应的产生。比较成熟的时间加工模型为“内部时钟”系统,它包括时钟、记忆和决策三个阶段。Barkley^[27]认为行为抑制缺陷造成了工作记忆缺陷,从而影响了时间知觉。Sonuga-Barke 等认为 ADHD 儿童的时间加工缺陷是原发的,是由于其相对较快的内部时钟而造成了对时间的低估。Smith 等认为 ADHD 的冲动是过早地、未考虑行为后果的、时间上不适当和不成熟的行为模式。与时间知觉有关的主要脑区包括前额叶皮层(含右背侧前额叶、扣带回、辅助运动区)、顶下皮层、基底神经节和小脑,每个脑区可能调节时间加工的特定成分,ADHD 儿童在这些脑区中都存在一定程度的损伤。研究发现右下前额叶皮层和扣带回在 ADHD 青少年中明显激活不足。控制 IQ 和工作记忆等后,ADHD 儿童在时间产生、时间再生和时间判断任务中仍表现出明显的障碍^[34]。

2.4 工作记忆损伤 (Working Memory Impairment) 工作记忆是指对与任务有关的信息的暂时存贮、操作并与其它存贮在长时记忆中的信息进行整合。工作记忆多成分模型包括语音环路 (phonological loop)、视空间记忆簿 (visuospatial sketch pad)、插曲式缓冲 (episodic buffer) 和中央执行 (central executive) 四个系统。工作记忆功能高度依赖于额叶-基底神经节及小脑等脑区,多巴胺和去甲肾上腺素系统调节工作记忆过程^[33]。Barkley 认为行为抑制导致了工作记忆功能的继发损伤^[26]。ADHD 儿童在工作记忆的不同成分中存在中度到高度损伤^[22]。基因可显著影响个体的工作记忆存贮和执行控制,其遗传度估计可达 0.43~0.49^[35]。

3 结论 迄今为止,仅有少量的研

究明确提出用认知研究的方法来对 ADHD 的内表型进行研究,其中绝大多数的认知内表型研究仅限于研究在不同的认知任务中,ADHD 儿童相对于正常儿童表现出来的差异,没有或者很少进行把认知与可能相关的危险基因联系起来的相关研究,更缺乏深入细致的系统研究。今后的方向应该是根据内表型现有的标准,从 ADHD 的认知理论模型出发,用认知研究的方法对 ADHD 的内表型进行系统的研究。

参考文献

- 1 American Academy of Pediatrics. Clinical practice guideline: diagnosis and evaluation of the child with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*, 2000, 105: 1158-1170.
- 2 Todd RD. Genetics of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder: Are we ready for molecular genetic studies? *Am J Med Genet*, 2000, 96 (3): 241-243.
- 3 LaHoste GJ, Swanson JM, Wigal SB, et al. Dopamine D4 receptor gene polymorphism is associated with attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry*, 1996, 1 (2): 121-124.
- 4 Faraone SV, Doyle AE, 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. *Am J Psychiatry*, 2001, 158 (7): 1052-1057.
- 5 Maher BS, Marazita ML, Ferrell RE, et al. Dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis. *Psychiat Genet*, 2002, 12 (4): 207-215.
- 6 Li D, Sham PC, Owen MJ, et al. Meta-analysis shows significant association between dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Human Mol Genetics*, 2006, 15 (14): 2276-2284.
- 7 Leung PWL, Lee CC, Hung SF, et al. Dopamine receptor D4 (DRD4) gene in Han Chinese children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): increased prevalence of the 2-repeat allele. *American Journal of Medical Genetics, Part B*, 2005, 133 (1): 54-56.
- 8 Daly G, Hawi Z, Fitzgerald M, et al. Mapping susceptibility loci in attention deficit hyperactivity disorder: preferential transmission of parental alleles at DAT1, DBH and DRD5 to affected children. *Molecular Psychiatry*, 1999, 4 (2): 192-196.
- 9 Barkley RA, Smith M, Fischer M, et al. An examination of the behavioral and neuropsychological correlates of three ADHD candidate gene polymorphisms (DRD4 7+, DBH TaqI A2, and DAT1 40 bp VNTR) in hyperactive and normal children followed to adulthood. *American Journal of Medical Genetics, Part B*, 2006, 141 (5): 487-498.
- 10 Hawi Z, Lowe N, Kirley A, et al. Linkage disequilibrium mapping at DAT1, DRD5 and DBH narrows the search for ADHD susceptibility alleles at these loci. *Molecular Psychiatry*, 2003, 8 (3): 299-308.
- 11 Barr CL, Xu C, Kroft J, et al. Haplotype study of three polymorphisms at the dopamine transporter locus confirms linkage to attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 2001, 49 (4): 333-339.
- 12 Galili-Weistub E, Levy S, Frisch A, et al. Dopamine transporter haplotype and attention-deficit hyperactivity disorder. *Molecular Psychiatry*, 2005, 10 (7): 617-618.
- 13 Lowe N, Kirley A, Hawi Z, et al. Joint analysis of the DRD5 marker concludes association with attention-deficit/hyperactivity disorder confined to the predominantly inattentive and combined subtypes. *American Journal of Human Genetics*, 2004, 74: 348-356.
- 14 Smith KM, Daly M, Fischer M, et al. Association of the dopamine beta hydroxylase gene with attention deficit

- hyperactivity disorder: Genetic analysis of the Milwaukee longitudinal study. *American Journal of Medical Genetics*, 2003, 119B: 77 - 85.
- 15 Roman T, Schmitz M, Polanczyk GV, et al. Further evidence for the association between attention deficit hyperactivity disorder and beta-hydroxylase gene. *American Journal of Medical Genetics*, 2002, 114: 154 - 158.
- 16 Kent L, Doerry U, Hardy E, et al. Evidence that variation at the serotonin transporter gene influences susceptibility to attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): analysis and pooled analysis. *Molecular Psychiatry*, 2002, 7: 908 - 912.
- 17 Li J, Kang CY, Wang YF, et al. Contribution of 5-HT2A receptor gene -1438A > G polymorphism to outcome of attention-deficit/hyperactivity disorder in adolescents. *American Journal of Medical Genetics, Part B*, 2006, 141 (5): 473 - 476.
- 18 Feng Y, Crosbie J, Wigg K, et al. The SNAP25 gene as a susceptibility gene contributing to attention-deficit hyperactivity disorder. *Molecular Psychiatry*, 2005, 10 (11): 998 - 1005.
- 19 Manor I, Tyano S, Mel E, et al. Family-based and association studies of monoamine oxidase A and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): preferential transmission of the long promoter-region repeat and its association with impaired performance on a continuous performance test. *Molecular Psychiatry*, 2002, 7 (6): 626 - 632.
- 20 Das M, Das BA, Sinha S et al. MAOA promoter polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in indian children. *American Journal of Medical Genetics, Part B*, 2006, 141 (6): 637 - 642.
- 21 Bellgrove MA, Domschke K, Hawi Z, et al. The methionine allele of the COMT polymorphism impairs prefrontal cognition in children and adolescents with ADHD. *Experimental Brain Research*, 2005, 163 (3): 352 - 360.
- 22 Sheehan K, Lowe N, Kirley A et al. Tryptophan hydroxylase 2 (TPH2) gene variants associated with ADHD. *Molecular Psychiatry*, 2005, 10 (10): 944 - 949.
- 23 Fisher SE, Francks C, McCracken JT, et al. A genomewide scan for loci involved in attention-deficit/hyperactivity disorder. *American Journal of Human Genetics*, 2002, 70 (5): 1183 - 1196.
- 24 Bakker SC, van der Meulen EM, Buitelaar JK, et al. A whole-genome scan in 164 Dutch sib pairs with attention-deficit/hyperactivity disorder: suggestive evidence for linkage on chromosomes 7p and 15q. *American Journal of Human Genetics*, 2003, 72 (5): 1251 - 1260.
- 25 Ogdie MN, Fisher SE, Yang M, et al. Attention deficit hyperactivity disorder: fine mapping supports linkage to 5p13, 6q12, 16p13, and 17p11. *American Journal of Human Genetics*, 2004, 75 (4): 661 - 668.
- 26 Hebebrand J, Dempfle A, Saar K, et al. A genome-wide scan for attention-deficit/hyperactivity disorder in 155 German sib-pairs. *Molecular Psychiatry*, 2006, 11 (2): 196 - 205.
- 27 Barkley RA. Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: Constructing a unifying theory of ADHD. *Psychological Bulletin*, 1997, 121 (1): 65 - 94.
- 28 Loo SK, Specter E, Smolen A, et al. Functional effects of the DAT1 polymorphism on EEG measures in ADHD. *J Am Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2003, 42: 986 - 993.
- 29 Nigg JT, Blaskey L, Stawicki J, et al. Evaluating endophenotype model of ADHD neuropsychological deficit: Results for parents and siblings of children with DSM-IV ADHD combined and inattentive subtypes. *Journal of Abnormal Psychology*, 2004, 113 (4): 614 - 625.
- 30 Waldman ID, Nigg JT, Gizer IR, et al. The adrenergic receptor alpha-2A gene (ADRA2A) and neuropsychological executive functions as putative endophenotypes for childhood ADHD. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, 2006, 6 (1): 18 - 30.
- 31 Willcutt EG, Doyle AE, Nigg JT, et al. Validity of the executive function theory of attention-deficit/hyperactivity disorder: A meta-analytic review. *Biological Psychiatry*, 2005, 57 (11): 1336 - 1346.
- 32 Sonuga-Barke EJS, Dalen L, Remington B. Do executive deficits and delay aversion make independent contributions to preschool attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms? *Journal of the Am Acad Child Adolescent Psychiatry*, 2003, 42 (11): 1335 - 1342.
- 33 Castellanos FX, Tannock R. Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: The search for endophenotypes. *Nature Rev Neurosci*, 2002, 3 (8): 617 - 628.
- 34 Langley K, Marshall L, van den Bree M, et al. Association of the dopamine D4 receptor gene 7-repeat allele with neuropsychological test performance of children with ADHD. *American J Psychiatry*, 2004, 161 (1): 133 - 138.
- 35 Kerns KA, McInerney RJ, Wilde NJ. Time reproduction, working memory, and behavioral inhibition in children with ADHD. *Child Neuropsychol*, 2001, 7 (1): 21 - 31.
- 36 Ando J, Ono Y, Wright MJ. Genetic structure of spatial and working memory. *Behav Genet*, 2001, 31 (6): 615 - 624.

责任编辑: 孙黎

06-04-03 收稿, 06-09-12 修回