

先天性肾上腺皮质增生症儿童注意缺陷多动障碍行为研究

胡啸¹, 张星星²

(1. 长沙市第一医院儿科, 湖南 长沙 410005; 2. 中南大学湘雅二医院儿科, 湖南 长沙 410013)

摘要:目的 研究先天性肾上腺皮质增生症(CAH)患儿注意缺陷多动障碍行为,初步探讨先天性肾上腺皮质增生症患儿行为问题成因。方法 采用病例对照研究方法,选取31例2014年1月至2015年10月中南大学湘雅二医院及长沙市第一医院儿科门诊就诊先天性肾上腺皮质增生症患儿(CAH组)及31例性别年龄匹配健康儿童(对照组)。采用Conners父母量表(PSQ)评估儿童注意缺陷多动障碍行为问题。应用SPSS 19.0统计进行数据统计分析。结果 CAH组平均品行问题(0.730 ± 0.395)分、学习问题(0.806 ± 0.611)分、身心障碍(0.219 ± 0.265)分、冲动多动(1.008 ± 0.672)分及多动指数(0.890 ± 0.508)均高于对照组,焦虑得分(0.379 ± 0.280)分低于对照组。除学习问题外,其余项目均差异有统计学意义($P < 0.05$)。CAH组儿童仅身心障碍发生率(25.8%)高于对照组儿童(3.2%),差异有统计学意义($\chi^2 = 4.679, P = 0.031$)。结论 CAH儿童存在行为的问题,同时包括外向性行为问题和内向性行为问题,但外向性行为问题更为普遍。

关键词:先天性肾上腺皮质增生症;注意缺陷多动障碍;Conners 父母量表

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.11.026

A behavior study of attention deficit hyperactivity disorder in children with congenital adrenal hyperplasia

HU Xiao¹, ZHANG Xingxing²

(1. Department of Pediatrics, The First Hospital of Changsha, Changsha, Hunan 410005, China;

2. Department of Pediatrics, The Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha, Hunan 410013, China)

Abstract: Objective To investigate behavior of attention deficit hyperactivity disorder in children with congenital adrenal hyperplasia (CAH) and to preliminarily study the cause of behavior problems. **Methods** Thirty-one children patients with CAH in Department of Pediatrics, The First Hospital of Changsha and The Second Xiangya Hospital of Central South University from January 2014 to October 2015 were selected as CAH group and 31 cases of age and sex matched healthy children were selected as control group by case-control study. The attention deficit hyperactivity disorder behavioral problems were evaluated by Conners parent symptom questionnaire (PSQ). Statistical analysis was performed by SPSS 19.0 statistical software. **Results** The average conduct (0.730 ± 0.395), learning problems (0.806 ± 0.611), physical and mental disorders (0.219 ± 0.265), impulsive hyperactivity (1.008 ± 0.672) and hyperactivity index (0.890 ± 0.508) in the CAH group were higher than those in the control group, and the score of anxiety (0.379 ± 0.280) was lower than that of the control group. Except for learning problems, the others have difference statistically significant ($P < 0.05$). The incidence of physical and mental disorders in CAH group (25.8%) was higher than that in control group (3.2%). The difference was statistically significant ($\chi^2 = 4.679, P = 0.031$). **Conclusion** Children with CAH have behavior problems including extravert behavior problems and introvert behavior problems, but extravert problems were more common.

Key words: Congenital adrenal hyperplasia; Attention deficit hyperactivity disorder; Conners parent symptom questionnaire

先天性肾上腺皮质增生症(CAH)是因为某种或多种合成酶的一系列先天缺陷,其会引起肾上腺皮质醇绝对不足,下丘脑及垂体反应性分泌增多,致肾上腺皮质继发性增生的疾病,为常染色体隐性遗传病^[1],较为罕见^[2]。其患儿多显示出注意力缺陷、多动发病率增加以及焦虑障碍等症状,导致心理功能等多个方面的重大后果^[3]。本研究拟通过对3岁以上CAH患儿行Conners父母量表测定及相关各因子行为的分析研究,初步了解CAH患

儿注意缺陷多动障碍行为问题,并探讨其模式和成因,以提高CAH儿童的生活质量,为早期心理行为干预提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2014年1月至2015年10月期间,湘雅二医院儿科及长沙市第一医院儿科门诊就诊的CAH患儿31例为CAH组,其中男童24例,女童7例,年龄(5.87 ± 2.19)岁,年龄范围为3~14岁。经临床症状、体征、实验室检查及部分病例经

基因检测确诊为 CAH^[4],且符合纳入条件:(1)排除其他遗传性疾病;(2)无与智力发育异常相关的其他疾病史。排除条件:广泛性发育障碍、焦虑障碍、心境障碍、抽动障碍及精神分裂症等严重发育及精神疾病患儿。另选择同时期湘雅二医院及长沙市第一医院健康体检的 31 例儿童为对照组,其中男童 19 例,女童 12 例,年龄(6.07 ± 2.06)岁,年龄范围为 3~14 岁。两组性别、年龄比较差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经中南大学湘雅二医院及长沙市第一医院医学伦理委员会批准,患者均签署知情同意书

1.2 研究工具 Conners 父母量表(PSQ):适用于 3~16 岁儿童及青少年,由父母依据自己子女的具体情况如实填写。该量表一共有 48 个项目,归类分别为品行问题、学习问题、身心障碍、冲动多动、焦虑以及多动指数等 6 个因子,儿童平时常见的行为问题都能被包括^[5]。分为无、稍有、相当多、很多共四级,分别对应 0、1、2、3 评分制度,总计得分越高,则提示其父母认定自己儿女存在的相应行为问题越严重。

1.3 研究方法 由经过量表培训的医护人员来协助指导家长认真填写完成 PSQ。填写前经详细说明填表的目的、意义及操作方法,并详细介绍 PSQ 的填写要求,要求家长认真、诚实、完整地回答量表中的问题。量表卷通过社交软件和现场发放,填写完毕后逐一收回。家长无法理解时由量表发放者解释后填写。将问卷结果输入电脑软件,通过 Conners 全自动儿童行为测试系统(成都美欧医疗科技有限公司,儿童健康评测系统 MO/TS)分别计算 6 个因子得分,参考其正常值上限,评定出各因子有无异常。

1.4 统计学方法 通过 Excel 表,将收集到的计算数据结果建立数据库,再应用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析。计量资料比较采用 t 检验、计数资料则行 χ^2 检验或 Fisher 确切概率检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组儿童的行为问题得分比较 CAH 组品行问题、学习问题、身心障碍、冲动多动及多动指数平均得分高于对照组,焦虑得分低于正常组。品行问题、身心障碍、冲动多动、焦虑、多动指数等项目比较差异有统计学意义($P<0.05$),具体数据见表 1。

2.2 两组儿童的行为问题发生率比较 将 CAH 组儿童各类行为问题的发生率及总行为问题发生率(一项及以上行为因子超过标准即判为有行为问题)与对照组进行比较,在品行问题、学习问题、身心障碍和总体行为问题上,CAH 组发生率高于对照组,但仅身心障碍差异有统计学意义($\chi^2=4.679, P<0.05$),具体数据见表 2。

3 讨论

注意缺陷多动障碍(ADHD)好发于学龄前及学龄期儿童,是一种常见的神经发育障碍性疾病^[6],又称多动症,主要表现为注意力缺陷、冲动和多动障碍,多通过 Conners 量表测定予以评价。

ADHD 的诱因、病因和发病机制未明,可能与种族、心理、生理和社会环境等多种因素相关。在病理生理学方面,一般公认儿茶酚胺系统功能缺陷诱发 ADHD 发生的假说。随着研究的进一步深入,神经内分泌轴主要是下丘脑—垂体—肾上腺轴(HPA)在 ADHD 的发病机制中作用日益受到关注。

HPA 是最重要的神经内分泌轴之一^[7]。在各种原因刺激下,丘脑开始分泌促肾上腺皮质激素释

表 1 两组儿童的行为问题得分比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	品行问题/分	学习问题/分	身心障碍/分	冲动多动/分	焦虑/分	多动指数
对照组	31	0.489 ± 0.310	0.718 ± 0.473	0.135 ± 0.129	0.710 ± 0.505	0.524 ± 0.400	0.681 ± 0.436
CAH 组	31	0.730 ± 0.395	0.806 ± 0.611	0.219 ± 0.176	1.008 ± 0.672	0.379 ± 0.280	0.890 ± 0.508
t 值		3.402	0.806	2.036	2.468	-2.878	2.296
P 值		0.002	0.427	0.036	0.019	0.007	0.029

表 2 两组儿童的行为问题发生率比较/例(%)

组别	例数	品行问题	学习问题	身心障碍	冲动多动	焦虑	多动指数	行为问题
对照组	31	1(3.2)	5(16.1)	1(3.2)	0(0.0)	0(0.0)	2(6.5)	7(22.6)
CAH 组	31	4(12.9)	6(19.4)	8(25.8)	0(0.0)	0(0.0)	2(6.5)	12(38.7)
χ^2 值		0.870	0.111	4.679	—	—	0.000	1.897
P 值		0.351	0.740	0.031	1.000	1.000	0.605	0.168

注:“—”表示采用 Fisher 确切概率检验,此项无数据

放激素(CRH),CRH促进腺垂体释放促肾上腺皮质激素(ACTH),ACTH随后促进肾上腺皮质释放皮质醇(CORT)。CORT是HPA的最底层产物,通过直接影响靶器官及正负反馈调节代谢、免疫、炎症以及应激反应,并作用于多种的神经元信息处理加工过程,如情绪、记忆和学习等^[7]。

近年来,学者研究表明ADHD患者可能存在HPA功能异常。当发现ADHD儿童基础CORT水平低,且应激反应时CORT释放不足时,认为ADHD与HPA功能缺陷有关^[8]。Northover等^[9]则发现ADHD成人CORT水平低于正常对照组。还有研究发现ADHD患儿在睡前、觉醒时以及觉醒后30 min唾液CORT浓度均比正常对照组低,提示ADHD患儿HPA功能缺陷,导致CORT分泌节律紊乱^[10]。

而CAH影响的正是HPA,提示CAH与ADHD的发生可能相关。同时,CAH患儿需要通过类固醇激素替代剂量的调整以维持正常电解质平衡和生长发育^[11]。但是,一般认为即使早期开始使用糖皮质激素(GC)替代治疗的患儿,仍有可能存在如注意缺陷、冲动、多动等方面的特定行为障碍,但至今关于行为障碍的形式和产生原因尚无公认学说。

CAH患儿的行为问题是由Ehrhardt等^[12]在1968年首先报道,研究发现CAH患儿,特别是女童较正常儿童容易出现攻击、性认知错位等异常行为。即使经GC替代治疗CAH患者仍存在不同程度行为问题。如2014年Pasterski等^[13]研究了81例4~11岁的CAH患儿,发现12.8%的女童CAH患儿存在性别角色行为问题。2016年González等^[14]也报道了CAH女童患儿存在性别分化障碍。Idris等^[15]则发现CAH患儿存在明显焦虑、抑郁、注意力等问题。

关于行为问题的成因,Maryniak等^[16]调查了33例CAH女童患儿,依CAH症状及治疗情况,分为CAH无影响未治疗、CAH有影响有治疗及CAH有影响未治疗共3组,通过韦氏标准化测试来评估认知功能、记忆、学习及儿童行为,结果发现CAH有影响有治疗组在视觉感知、视觉记忆、空间分析等方面明显优于其他两组。而Idris等^[15]亦发现疾病严重程度相关的GC剂量可能与行为结果有关联。尸体解剖发现GC受体主要分布在脑部杏仁核和海马区域,可能与情绪、记忆、行为等有着非常紧密的关系^[17]。故CAH患儿行为问题可能与GC水平异常相关,亦有可能与GC替代治疗相关。同时,CAH患儿MRI表现为杏仁核异常增大,其行为问题是否与CAH患儿杏仁核大小及功能变化相关,使其回应负面情绪的反应

异常上尚不清楚,但提示CAH对身体和大脑的影响导致心理功能等多个方面的重大后果^[18]。

本研究发现,CAH组儿童行为问题发生率为38.71%,高于对照组儿童,但差异无统计学意义,可能与标本量相对不足相关,仍需进一步扩大样本量证实。CAH组平均品行问题、学习问题、身心障碍、冲动多动及多动指数得分均高于对照组,其中品行问题、身心障碍、冲动多动及多动指数差异有统计学意义。此外CAH组平均焦虑得分低于对照组,差异有统计学意义,还需进一步研究佐证。

综上所述,本研究结果提示CAH儿童存在行为问题,同时包括外向性行为问题和内向性行为问题,但外向性行为问题更为普遍,因此了解CAH患儿心理生理状态有益于提供个性化的全方位治疗方案,有助于改善其心理问题,使患儿及家长坚定必胜的信念。

参考文献

- [1] DONOHOUE PA, PARKER K, MIGEON CJ. Congenital adrenal hyperplasia [M]//SCRIVER CR, BEAUDET AL, SLY WS, et al. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 7th ed, Vol II. New York: McGraw-Hill, 1995: 2929-2966.
- [2] 孙科, 李素梅, 李春燕, 等. 先天性肾上腺皮质增生17 α -羟化酶缺乏症1例报道[J]. 安徽医药, 2014, 18(11): 2144-2145.
- [3] AGOSTON AM, GONZALEZ-BOLANOS MT, SEMRUD-CLIKEMAN M, et al. Executive functioning in children with congenital adrenal hyperplasia[J]. J Invest Med, 2017, 65(1): 49-52.
- [4] 王卫平. 儿科学[M]. 8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 433-437.
- [5] CHRISTIANSEN H, HIRSCH O, DRECHSLER R, et al. German Validation of the Conners 3[®] Rating Scales for Parents, Teachers, and Children[J]. Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother, 2016, 44(2): 139-147.
- [6] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual for manual of mental disorders [M]. 5th ed, Washington: American Psychiatric Association, 2013: 59-66.
- [7] 陈丽婷, 陈燕惠. 下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴与多巴胺系统的相互调节作用[J]. 中国儿童保健杂志, 2012, 20(12): 1098-1100.
- [8] VAN DER MEER D, HOEKSTRA PJ, BRALTEN J, et al. Interplay between stress response genes associated with attention-deficit hyperactivity disorder and brain volume[J]. Genes Brain Behav, 2016, 15(7): 627-636.
- [9] NORTHOVER C, THAPAR A, LANGLEY K, et al. Cortisol levels at baseline and under stress in adolescent males with attention-deficit hyperactivity disorder, with or without comorbid conduct disorder[J]. Psychiatry Res, 2016, 30(242): 130-136.
- [10] ISAKSSON J, NILSSON KW, NYBERG F, et al. Cortisol levels in children with attention-deficit/hyperactivity disorder[J]. J Psychiatr Res, 2012, 46(11): 1398-1405.