

原发性免疫缺陷患儿注意缺陷多动障碍 多发原因调查与中西医病因探讨

郭思彤

作者单位:030600 山西 晋中,山西中医药大学 2019 级中西医结合临床医学专业本科生
作者简介:郭思彤(1999—),女,山西中医药大学 2019 级本科生在读。研究方向:中西医结合临床医学,E-mail:1434245004@qq.com

【摘要】 目的 探讨原发性免疫缺陷病(PID)患儿注意缺陷多动障碍(ADHD)的发病率以及发病原因。**方法** 2021 年 11 月至 2022 年 4 月,在 PID 患者自发创建的患者群中(均经过专科医师确诊)发布 ADHD 调查问卷,该问卷使用斯诺佩评估量表(SNAP-IV,家长版),由年龄为 6~18 岁的患儿家属自发填写,每条症状评定采用 Likert4 分法(0 分:完全没有,1 分:有一点点,2 分:还算不少,3 分:非常的多),对总量表的项目得分均分进行等级划分:轻度(1~1.5 分)、中度(>1.5~2 分)、重度(>2 分)。**结果** 在 68 名 PID 患儿中有 15 名患有 ADHD,发病率为 22.05%,其中男童 12 名,女童 3 名。在 62 名免疫缺陷类型为 X-连锁无丙种球蛋白血症(XLA)的免疫缺陷患儿中有 12 名患有 ADHD,发病率为 19.35%,其中男童 11 名,女童 1 名。**结论** PID 患儿的 ADHD 发病具有高发性,对 PID 患儿的 ADHD 防治要做到多方面的干预,例如减少上呼吸道感染的发生,增加对父母的积极心理教育。

【关键词】 原发性免疫缺陷病; 注意缺陷多动障碍; 中西医病因
doi:10.3969/j.issn.1674-3865.2023.02.016

【中图分类号】 R593.31 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-3865(2023)02-0161-04

Investigation into the causes of frequently-occurring attention deficit hyperactivity disorder in children with primary immunodeficiency and discussion on the causes based on traditional Chinese and western medicine
GUO Sitong. Shanxi University of Chinese Medicine, Jinzhong 030600, China

【Abstract】 Objective To explore the incidence and causes of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children with primary immunodeficiency disease (PID). **Methods** From November, 2021 to April, 2022, a questionnaire (SNAP-IV, parents edition) on attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) was sent to the group of patients spontaneously created by PID patients (all diagnosed by specialists). The questionnaire was filled out spontaneously by family members of children aged 6 to 18 years, and each symptom was evaluated by Likert4-point method (0: none, 1: a little, 2: quite a little, 3: much), and the average of the total scores were graded: mild (1 to 1.5), moderate (>1.5 to 2), and severe (>2). **Results** Among 68 children with PID, 15 children had attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), and the incidence rate was 22.05%, including 12 boys and 3 girls. Among 62 immunodeficiency children with X-linked agammaglobulinemia

[8] 郑钦,沈敏,吴燕秋,等. 个别训练联合小组游戏治疗脑瘫患儿语言障碍的疗效分析[J]. 听力学及言语疾病杂志,2018,26(4):379-382.

[9] 顾术理,赵洋洋,张倩倩,等. 悬吊运动训练对痉挛型脑性瘫痪患儿粗大运动功能、平衡功能及肌电图的影响[J]. 中国中西医结合儿科学,2022,14(1):45-48.

[10] 宋芳,黄萍,罗晶,等. 游戏结合言语训练在 2~5 岁语言发育迟缓高危儿童康复护理中的应用观察[J]. 中华现代护理杂志,2020,26(10):1291-1296.

[11] 戴燕琼,唐亮,张敏,等. 体外反搏联合言语训练治疗脑性瘫痪并语言发育迟缓的疗效观察[J]. 现代生物医学进展,2019,19(13):2457-2459.

[12] 赵维维. 核心稳定性训练在痉挛型脑性瘫痪患儿康复中的应用效果及其对血清 BDNF 及 IGF-1 水平的影响[J]. 中国中西医结合儿科学,2022,14(6):477-480.

[13] 李丹,肖晗,沈晓,等. 辅助沟通系统应用于“无语言”孤独症儿童沟通技能干预的研究述评[J]. 中国特殊教育,2022,29(7):62-70.

[14] 金星,黄立,黄金,等. 脑瘫儿童辅助沟通系统词汇训练效果个案研究[J]. 中国听力语言康复科学杂志,2022,20(6):451-454.

[15] 刘亚楠,刘建军. 辅助沟通系统在孤独症儿童交流训练中的应用[J]. 中国康复理论与实践,2017,23(4):410-414.

(收稿日期:2023-01-30)

(本文编辑:刘颖;外审专家:吕智海)

(XLA),12 children had ADHD,and the incidence rate was 19.35%,including 11 boys and 1 girl. **Conclusion** The incidence of ADHD in children with PID is high,so it is necessary to intervene in many aspects to prevent and treat ADHD in children with PID,such as reducing the incidence of upper respiratory tract infection and increasing positive psychological education for parents.

【Keywords】 Primary immunodeficiency disease; Attention deficit hyperactivity disorder; Etiology based on traditional Chinese and western medicine

原发性免疫缺陷病(primary immunodeficiency diseases,PID)是由于先天因素或遗传因素导致免疫系统缺陷,机体抗感染免疫功能低下的一组临床病症。目前临床已有 430 种 PID 被逐渐发现^[1],并每年新发现 10 余种新的致病基因,总发病率在 1:10 000~1:20 000^[2],主要表现为反复或慢性感染、易患肿瘤及自身免疫性疾病为临床特征。PID 逐渐成为一个不罕见的罕见病。注意缺陷多动障碍(attention deficit hyperactivity disorder,ADHD)为临床常见的心理障碍性疾病,主要症状为注意力缺陷,活动过度,冲动,认知障碍和学习困难。通过在 PID 患者群与患者沟通和观察发现,患有 PID 的儿童中有部分患儿出现了 ADHD 的症状。

1 对象与方法

1.1 研究对象 本研究在 2021 年 11 月份开始调查,以问卷调查的方法在全国 PID 患者群中(2013 年由一位患者自发创办)发布调查问卷,截至 2022 年 4 月份共收集 68 份调查问卷。其中 68 名(6~18)岁 PID 患者,包括 62 名免疫缺陷型为 X-连锁无丙种球蛋白血症(X-linked agammaglobulinemia,XLA)的患儿,1 名免疫缺陷型为脂多糖反应性米色锚样蛋白(lipopolysaccharide-responsive beige-like anchor protein,LRBA)复合杂合缺陷、2 名联合免疫缺陷(combined immunodeficiency disease,CID)、1 名免疫缺陷型 p85 型缺陷、1 名免疫缺陷型为 LIg4 型、1 名原发性慢性肉芽肿病(chronic granulomatous disease,CGD)。由于临床上多以 XLA 型最常见,其余基因型较为少见,故此次调查符合年龄条件的其余罕见免疫缺陷类型人数较少。为排除由于基因型对数据结果的影响,故此篇文章统计 68 名患儿的发病率外再剔除其中 6 名罕见基因型患儿的数据,再以 62 名 XLA 基因型患儿的患病率进行统计分析。

1.2 诊断标准 本次研究使用问卷调查以及与家长线上交流的方式进行,问卷表为由患儿家长自填写的 SNAP-IV 量表(家长版)^[3]作为筛选工具,该中文版的斯诺佩评估量表(Swanson, Nolan, and Pelham-IV rating scales,SNAP-IV)教师和父母

版由中国台湾学者高淑芬编译,该量表各条目与 2013 年 5 月美国精神病学学会正式出版《精神障碍诊断和统计手册》第 4 版(diagnostic and statistical manual of mental disorders,DSM-IV)ADHD 诊断标准相一致^[4]。该量表共 26 题,其中又分为 3 个分量表,包括:(1)注意力不集中量表(题目 1~9);(2)多动-冲动量表(题目 10~18);(3)对立违抗性量表(题目 19~26)。此表是 ADHD 筛查、辅助诊断积极治疗效与症状改善程度评估的重要工具,台湾学者曾在台湾多个地区对此量表进行心理测量学分析^[5-6],大陆学者周晋波等^[7]也对父母版量表进行信效度评价,结果均证实该表具有可靠的信效度。此次调查除问卷 26 个 SNAP-IV 量表问题外,还增加了额外调查问题,如患儿的年龄、患儿的性别、免疫缺陷类型以及有无经过专业医师面诊确诊 ADHD、有无其他精神疾病史等问题。

具体诊断标准如下:SNAP-IV 中 26 条题目中每条的症状评定采用 Likert4 分法(选项 A“完全没有”记 0 分,选项 B“有一点点”记 1 分,选项 C“还算不少”记 2 分,选项 D“非常的多”记 3 分)。通过计算注意力不集中量表(题目 1~9)、多动-冲动量表(题目 10~18)以及对立违抗性量表(题目 19~26)这 3 个分量表中的总项目得分总和除以量表的项目数来表示平均得分。评分越高,症状越严重。根据 SNAP-IV 自评量表评分标准将对象划为轻、中、重度注意缺陷三种类型,均分等级划分为:轻度(1~1.5 分)、中度(>1.5~2 分)、重度(>2 分)。

2 结果

2.1 总样本 68 名免疫缺陷患儿的 ADHD 发病情况 68 名 PID 患儿中有 15 名患有 ADHD,发病率为 22.05%,其中男童 12 名,女童 3 名。15 名患儿中轻度 7 名,中度 6 名,重度 2 名。

2.2 在 68 名患儿中 62 名 XLA 型免疫缺陷患儿中的发病情况 在 68 名样本中其中 62 名免疫缺陷类型为 XLA 的免疫缺陷患儿中有 12 名患有 ADHD,发病率为 19.35%,其中男童 11 名,女童 1 名。12 名患儿中轻度 7 名,中度 3 名,重度 2 名。

在其余 6 名基因型不为 XLA 的不同免疫缺陷

型患儿中共有 3 名为中度 ADHD 患者,但由于样本数量过少,因此不作为参考依据。

3 讨论

本调查数据可见,PID 患儿群体中 ADHD 存在高发的趋势,且经过与患者家属交谈与问卷统计,问卷评分结果为中度、重度的 XLA 型免疫缺陷患儿均在当地经过专业医师确诊为 ADHD。下文将从中西医两方面分析其高发的原因。

3.1 中医病因病机 ADHD 为人们常提及的小儿多动症,多动症的病因病机最早可追溯到中医经典《素问·生气通天论篇第三》“阴者,藏精而起亟也;阳者,卫外而为固也。阴不胜其阳,则脉流薄疾,并乃狂”提出了若是阴阳失衡,阳盛阴衰,经脉中气血流动快速,甚至会出现神志狂乱的表现。现代医家概括小儿多动症的病因病机为风、火、痰、瘀、虚;且可由儿科名家万全提出的“三有余四不足”将病变部位定位肝、心、脑、肾^[8]。《素问·阴阳应象大论篇第五》:“风胜则动”,风邪入侵可引动肝风;“南方生热,热生火,火生苦,苦生心”,心为火脏,《素问·灵兰秘典论篇第八》“心者,君主之官也,神明出焉”,“诸热瞀瘛,皆属于火”,肝热乘心,母病及子或水亏火旺,心肾不交都可致其发病;《脾胃论》“脾胃既虚,不能升浮,为阴火伤其生发之气,荣血大亏,荣气伏于地中,阴火炽盛,日渐煎熬,血气亏少;且心包与心主血,血减则心无所养,致使心乱而烦”因此,凡脾虚者,气血不足,可致患者烦躁不安,心气浮躁;肾者藏精,生骨髓,髓生肝,PID 患儿先天禀赋不足,体弱多病,肾精薄弱,脑髓失充,另有肾精虚损可致肝血不足,阴不制阳,在肝肾阴虚的基础上出现虚阳上扰,则患儿可能会表现为脾气急躁易怒,记忆力减退等症状。另有刘向哲等^[9]通过对中医“先天”的概念和现代医学心理学相结合的研究发现一个人的心理特征,即智力、能力、性格,人格、气质、行为等与其先天禀赋有着紧密的联系,禀赋形成于出生之前,但也受后天环境的影响^[10]。

3.2 西医病因病机 对于西医学病因,国内外学者虽做了大量研究调查,但都未有明确的结论,目前综合各学者的研究报告,ADHD 由遗传、社会、心理、环境等多因素共同作用导致。

第一,遗传因素是导致患儿首要、基础的因素,结合目前对 ADHD 家族史、双生子、寄养子等遗传研究表明,ADHD 患儿同胞患该疾病的概率为 65.0%,该病具有明显的遗传倾向^[11]。此外,目前分子遗传学的研究已发现多个基因位点与 ADHD 存在相关性,许多不同的基因变异累积是导致此类

疾病发生的原因之一^[12]。

第二,神经系统解剖因素,国内外学者通过用头颅 MRI 对比 ADHD 患儿与正常儿童的大脑结构,发现 ADHD 患儿有脑容量的变化以及脑功能的损害^[13-14]。

第三,在神经生理因素方面是中枢神经系统(主要为前额叶)的成熟延迟以及大脑皮质的觉醒不足,这也正与患儿症状会随年龄增长而减轻相吻合^[15]。

第四,神经生化因素,国内外学者对 ADHD 的神经生化研究结果各有不同,各研究综合证明 ADHD 与多递质系统的异常有关,其中已有明确的结果表明儿茶酚胺中的多巴胺和去甲肾上腺素在 ADHD 的发病过程中的起着关键作用^[16]。除此之外还与 5-羟色胺、兴奋性氨基酸(谷氨酸、天冬氨酸)和抑制性氨基酸(γ -氨基丁酸、甘氨酸)等的功能失调有关。

第五,与其他因素有关,除以上因素外,ADHD 与还与母亲怀孕期间精神焦虑紧张、酗酒、吸烟以及进食含有大量色素、糖类、水杨酸等食物以及患儿多种微量元素和维生素的缺乏有关^[17-18],的更值得注意的是家庭因素(包括父母亲文化程度、父母亲职业、家庭环境、家庭经济状况、父母亲婚姻状况等)、学校因素都是导致 ADHD 发病的主要原因^[19-20]。

PID 患儿除了上述的一些发病原因外,其 ADHD 高发的原因与 PID 也有相关性,目前尚未有文献具体研究报道。但已经有实验证据表明免疫缺陷会影响青少年的社会行为^[21],该实验用患有联合免疫缺陷的小鼠(缺少功能性的 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞)通过实验证明了先天性免疫缺陷的小鼠严重影响了其的社会行为和学习障碍,在我们调查的 62 名 XLA 型免疫缺陷患者,他们免疫功能最典型的免疫特点为 B 淋巴细胞的减少,而在 XLA 群体中 ADHD 的高发病率让人十分怀疑与其 B 淋巴细胞的减少有相关性,在英国剑桥大学的一项实验研究表明健康的脑膜同时包括单核细胞和 T、B 细胞,该实验证明了较低的脑膜 B 细胞数量与更严重的异常社会行为表现具有相关性,B 细胞的缺乏会导致行为异常^[22],这些大脑行为与免疫的研究结果更加为原发性免疫缺陷患儿中 ADHD 的高发病率与两者之间的相关性提供依据。除此之外,值得关注的是有着 B 细胞免疫缺陷的 PID 患儿,例如 XLA 型患儿,由于患儿外周血 B 淋巴细胞明显降低,免疫球蛋白 IgA、IgG、IgM 等免疫球蛋白全面低下,从而导致患儿易患呼吸系统感染性疾病以及并发症包括肺炎、支气管炎、鼻-鼻窦炎、中耳炎等^[23],在调查的所有患儿中由于缺乏各种免疫球蛋白,从出生后

均一直伴随着反复的上呼吸道感染,在以往的研究中,陈资伶等^[24]首次研究报道了 ADHD 与反复上呼吸道感染存在相关性,结果显示在 ADHD 儿童中反复上呼吸道感染的患病率为非 ADHD 儿童的 1.769 倍,此篇调研报道对本文的调研结果具有重要的支持意义。其中链球菌感染导致的自身免疫性神经精神障碍被认为是抽动障碍的一个特殊亚型^[25]。从环境、心理的因素来看,所有 XLA 型 PID 患儿由于需要每月免疫球蛋白代替治疗,家庭每月支出巨大,又易患病毒细菌感染而经常导致一些感染性疾病,例如鼻炎、支气管炎、肺炎等,父母对孩子的身体状况时常会感到焦虑,认为自己的孩子是脆弱的。这种家长对患有慢性病的儿童的心理现象也经常出现在疾病与儿童心理相关研究报道中,格林和索尔尼特在 1964 年用“perceptions of child vulnerability”即“儿童脆弱性的感知”来描述父母对孩子健康的焦虑,他们的社会实验调查与分析结果表明这些父母的焦虑会导致孩子的行为问题^[26]。

综合以上原因均可能导致 PID 儿童出现儿童相关心理障碍问题,因此更应该重视对原发免疫缺陷患儿的关注与日常心理调护。目前国内外尚未有过关于原发性免疫缺陷患儿 ADHD 的相关报道,本研究与结果显示了对 PID 患儿的 ADHD 防治要做到多方面的干预,例如减少上呼吸道感染的发生,增加对父母的积极心理教育,营造良好的家庭氛围等都十分关键。

参考文献

[1] 何庭艳,赵晓东,杨军. 原发性免疫缺陷病分类更新(2019 版)解读[J]. 中华儿科杂志,2020,58(8):624-627.

[2] Rezaei N,Bonilla FA,Seppänen M,et al. Introduction on primary Immunodeficiency diseases [M]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg,2017:1-81.

[3] Swanson JM. The SNAP Rating Scale for the Diagnosis of the Attention Deficit Disorder[M]. Washington, DC: Distributed by ERIC Clearinghouse,1981.

[4] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders[M]. 4th edition (DSM-IV). Washington DC: American Psychiatric Association,1994.

[5] Gau SS,Shang CY,Liu SK,et al. Psychometric properties of the Chinese version of the Swanson,Nolan,and Pelham,version IV scale-parent form[J]. Int J Methods Psychiatr Res, 2008,17(1):35-44.

[6] Gau SS,Lin CH,Hu FC,et al. Psychometric properties of the Chinese version of the Swanson,Nolan,and Pelham,Version IV Scale-Teacher Form[J]. J Pediatr Psychol,2009,34(8): 850-861.

[7] 周晋波,郭兰婷,陈颖. 中文版注意缺陷多动障碍 SNAP-IV

评定量表-父母版的信效度[J]. 中国心理卫生杂志,2013,27 (6):424-428.

[8] 常克. 儿童多动症中医认识与病因病机进展[J]. 中国中西医结合儿科学,2016,8(5):468-469.

[9] 刘向哲,郭蕾,王新志,等. 论禀赋的先天实质和后天表现 [J]. 北京中医药大学学报,2007,30(9):587-589.

[10] 王永炎,刘向哲. 禀赋概念的理解与诠释[J]. 浙江中医杂志, 2006,41(10):561-563.

[11] 陈力. 儿童注意缺陷多动障碍相关环境危险因素的研究进展 [J]. 广州医科大学学报,2014,42(6):98-100.

[12] 马志英,李亚平. 儿童注意缺陷多动障碍分子遗传学病因及药物干预研究进展[J]. 中华中医药学刊,2018,36(1):166-172.

[13] Wang J,Jiang T,Cao Q,et al. Characterizing anatomic differences in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder with the use of deformation-based morphometry [J]. AJNR Am J Neuroradiol,2007,28(3):543-547.

[14] Langleben DD,Monterosso J,Elman I,et al. Effect of methylphenidate on Stroop Color-Word task performance in children with attention deficit hyperactivity disorder [J]. Psychiatry Res,2006,141(3):315-320.

[15] 王雪峰,郑健. 中西医结合儿科学[M]. 4 版. 北京:中国中医药出版社,2021.

[16] Noorbala AA,Akhondzadeh S. Attention-deficit/hyperactivity disorder:etiology and pharmacotherapy[J]. Arch Iran Med, 2006,9(4):374-380.

[17] 李海深,卢金芳. 血清微量元素和维生素水平与儿童注意缺陷多动障碍关系分析[J]. 医学理论与实践,2022,35(12): 2092-2094.

[18] 陈秀梅,郭敏玲,杨丽新. 多发性抽动症发病相关因素的调查研究[J]. 中国中西医结合儿科学,2011,3(5):385-387.

[19] 熊忠贵. 儿童注意缺陷多动障碍的综合研究[D]. 武汉:华中科技大学,2006.

[20] 杨丽新,陈秀梅,谭雅婷,等. 多发性抽动症预后的影响因素分析[J]. 广州中医药大学学报,2014,31(6):860-863.

[21] Quinnes KM,Cox KH,Rissman EF. Immune deficiency influences juvenile social behavior and maternal behavior[J]. Behav Neurosci,2015,129(3):331-338.

[22] Lynall ME,Kigar SL,Lehmann ML,et al. B-cells are abnormal in psychosocial stress and regulate meningeal myeloid cell activation[J]. Brain Behav Immun,2021,97:226-238.

[23] 樊慧峰,陈晨,卢根. 儿童原发性免疫缺陷病呼吸系统并发症研究进展[J]. 中华实用儿科临床杂志,2020,35(16):1274-1277.

[24] 陈姿伶,李生慧,郑翔宇,等. 儿童注意缺陷多动障碍与反复上呼吸道感染的相关性研究[J]. 教育生物学杂志,2021,9 (1):32-38.

[25] 刘智胜,静进. 儿童心理行为障碍[M]. 北京:人民卫生出版社,2007:137-160.

[26] Anthony KK,Gil KM,Schanberg LE. Brief report: Parental perceptions of child vulnerability in children with chronic illness[J]. J Pediatr Psychol,2003,28(3):185-190.