

## 论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.03.005

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220926.1345.002.html\(2022-09-27\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220926.1345.002.html(2022-09-27))

## 注意缺陷多动障碍儿童血清 miR-137 的表达及其临床意义\*

梁格<sup>1</sup>, 王雨晴<sup>1</sup>, 石宝莲<sup>1</sup>, 刘国栋<sup>1</sup>, 王瑶<sup>1</sup>, 刘德华<sup>2</sup>

(1. 徐州医科大学附属徐州市儿童医院, 江苏徐州 221000; 2. 江苏省中医院, 南京 210004)

**[摘要]** **目的** 研究注意缺陷多动障碍(ADHD)儿童血清 miR-137 表达水平及其临床意义。**方法** 选取徐州医科大学附属徐州市儿童医院 2017 年 9 月至 2021 年 9 月收治的 135 例 ADHD 儿童纳入观察组,另选择同期体检的 121 例健康儿童纳入对照组。使用注意缺陷多动障碍父母评定表(ADHDRS)评估患儿的严重程度,采用实时荧光定量聚合酶链式反应(qRT-PCR)检测 2 组血清 miR-137 表达水平;比较 2 组血清 miR-137 表达水平及 ADHDRS 评分;分析 ADHD 儿童血清 miR-137 表达水平与 ADHDRS 评分的相关性;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 miR-137 表达水平对 ADHD 的诊断价值。**结果** 观察组 ADHDRS 两个分量表评分及总分均高于对照组( $P<0.05$ ),血清 miR-137 表达水平低于对照组( $P<0.05$ )。Pearson 相关性分析显示,ADHD 儿童血清 miR-137 表达水平与 ADHDRS 两个分量表评分、总分均呈负相关( $P<0.05$ )。根据 ROC 分析,血清 miR-137 表达水平诊断 ADHD 患儿的曲线下面积为 0.815(95%CI=0.763~0.860),最佳截断点为 2.132,敏感度为 81.48%,特异度为 83.97%。治疗 2 个月后,患儿的 ADHDRS 两个分量表评分及总分均较治疗前下降( $P<0.05$ ),血清 miR-137 表达水平较治疗前升高( $P<0.05$ )。**结论** miR-137 在 ADHD 儿童血清中低表达,对 ADHD 的早期诊断具有参考价值,且可能与疾病严重程度、临床治疗效果存在一定的关系。

**[关键词]** 注意缺陷多动障碍;儿童;血清 miR-137;表达;临床意义**[中图分类号]** R749 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2023)03-0343-05

## Expression and clinical significance of serum miR-137 in children with attention deficit hyperactivity disorder\*

LIANG Ge<sup>1</sup>, WANG Yuqing<sup>1</sup>, SHI Baolian<sup>1</sup>, LIU Guodong<sup>1</sup>, WANG Yao<sup>1</sup>, LIU Dehua<sup>2</sup>

(1. Xuzhou Children's Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221000, China; 2. Jiangsu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu 210004, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the expression level and clinical significance of serum miR-137 in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). **Methods** A total of 135 ADHD children admitted to this hospital from September 2017 to September 2021 were selected as the observation group, and 121 healthy children who underwent physical examination during the same period were selected as the control group. Severity was assessed by the Attention Deficit Hyperactivity Disorder Parent Rating Scale (ADHDRS). Serum miR-137 expression levels in the two groups were detected by real-time quantitative polymerase chain reaction (qRT-PCR). The serum miR-137 expression levels and ADHDRS scores were compared between the two groups. The correlation between serum miR-137 expression level and ADHDRS score in ADHD children was analyzed. Receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the diagnostic value of serum miR-137 expression level for ADHD. **Results** The ADHDRS subscale scores and total score in the observation group were higher than those in the control group ( $P<0.05$ ), and the expression level of serum miR-137 in the observation group was lower than that in the control group ( $P<0.05$ ). Pearson correlation analysis showed that serum miR-137 expression levels in ADHD children were negatively correlated with ADHDRS subscale scores and total scores ( $P<0.05$ ). According to the ROC analysis, the area under the curve of serum miR-137 expression level in the diagnosis of ADHD children was 0.815 (95%CI=0.763—

\* 基金项目:第十六批“六大人才高峰”高层次人才选拔培养资助方案(WSN-016)。 作者简介:梁格(1985—),副主任医师,学士,主要从事多动症方面的研究。

0.860) the optimal cut-off point was 2.132, the sensitivity was 81.48%, and the specificity was 83.97%. After two months of treatment, the ADHDRS subscale scores and total score of the children were decreased compared with those before treatment ( $P < 0.05$ ), and the expression level of serum miR-137 was increased compared with those before treatment ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The low expression of miR-137 in the serum of ADHD children has reference value for the early diagnosis of ADHD, and may be related to the severity of the disease and the clinical treatment effect.

**[Key words]** attention deficit hyperactivity disorder; children; serum miR-137; expression; clinical significance

注意缺陷多动障碍(ADHD)又称多动症,是一种较为常见的神经发育障碍,主要发生在儿童期及青少年时期,会对患儿的学业学习、生活健康、社会认知功能等构成严重危害。近年来,我国 ADHA 患病率不断升高,学龄前儿童的患病率中已高达 8%<sup>[1-2]</sup>。因此,积极探寻影响 ADHD 疾病病情进展的相关因素,找到早期准确诊断的便捷指标很有必要。虽然目前对于 ADHD 病因的研究各有不同,ADHD 的发病机制也尚未明确,但一般认为其与遗传及环境等因素密切相关<sup>[3]</sup>。miRNA 是真核生物中的一类具有调控功能的非编码 RNA,可通过碱基互补配对指导合成蛋白质而参与发育、细胞增殖和凋亡等多种调节途径<sup>[4]</sup>。有研究报道,miRNA 能够通过调控靶基因而影响 ADHD 的病情发展,如 miR-30d-5p、miR-4655-3p 等在 ADHD 患儿中低表达,参与了 ADHD 的发生、发展进程<sup>[5]</sup>。有研究指出,miR-137 与神经干细胞的增殖分化、神经信号的转导及神经元的成熟过程密切相关<sup>[6]</sup>,但血清 miR-137 表达水平在 ADHD 儿童中的变化情况及其临床意义尚不明确。鉴于此,本研究特对此进行分析探索,以期临床诊断与防治 ADHD 提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取徐州医科大学附属徐州市儿童医院 2017 年 9 月至 2021 年 9 月收治的 135 例 ADHD 儿童纳入观察组,另选取同期体检的 121 例健康儿童纳入对照组。观察组男 81 例,女 54 例;年龄 4~12 岁,平均(7.05±1.15)岁;病程 1~3 年,平均(1.34±0.78)年。对照组男 72 例,女 39 例;年龄 3~12 岁,平均(6.89±1.08)岁。2 组年龄、性别比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。纳入标准:患儿均符合国际疾病分类第 10 版中 ADHD 的诊断标准<sup>[7]</sup>,均为首诊;患儿韦氏儿童智力量表测得智商 $\geq 80$ 分;家长均知情同意并签署知情同意书。排除标准:情感障碍者;患有精神发育迟缓、品行障碍、精神分裂及其他精神疾病者;合并心、肝、肾等器官功能障碍者;患有躯体及神经系统等器质性疾病者;近期已接受精神药物治疗

者。本研究已在医院伦理委员会审批备案。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 治疗方法

所有患儿均给予盐酸托莫西汀(江苏正大丰海制药有限公司,国药准字:H20133346)进行治疗,起始剂量为每次服用 0.5 mg/kg,2 次/天,3 d 后剂量增加至 0.6 mg/kg,治疗 2 个月。同时,配合进行感觉综合训练,包括听语、视觉及感觉运动能力训练,每天 1 h,每周 4 次,训练 2 个月。

#### 1.2.2 样品制备

抽取受试儿童空腹静脉血液 5 mL(观察组于门诊收治当天或病房收治 24 h 内,对照组于体检当天),保存在无抗菌剂的采血管中。取其中 2 mL 血液静置 30 min,离心 10 min(4 000 r/min,半径 13.5 cm),取离心后的上清液分装在 EP 管内,做好标记保存在-80 °C 备用。剩余 3 mL 血液放置在乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝管内,静置离心取其血浆分装在 EP 管内,做好标记保存在-80 °C 备用。

#### 1.2.3 miR-137 检测

采用实时荧光定量聚合酶链式反应(qRT-PCR)检测 miR-137 表达水平。使用 RNA 提取试剂盒(上海海方生物技术有限公司提供)提取血清总 RNA,经过逆转录得到 cRNA。使用定量 PCR 分析仪(杭州博日科技股份有限公司,型号 FQD-16A)对 miR-137 进行扩增。qRT-PCR 反应使用 20  $\mu$ L 体系:cDNA(50 ng/ $\mu$ L) 2  $\mu$ L、Green Mix 10  $\mu$ L、上下游引物(10  $\mu$ mol/L)各 1  $\mu$ L、双蒸水 6  $\mu$ L。扩增条件:95 °C 预变性 30 s,95 °C 变性 5 s,60 °C 退火 34 s,40 个循环,72 °C 延伸 10 min。引物由上海生工生物公司合成,miR-137 上游引物为 GAAATCCGACAGCTTAAGGAG-GTTTGA,下游引物为 CATTGCACAGATAG-GATTTGATTTACT;以 U6 为内参,上游引物为 ATTGCAGATACACTCGCTTCGGCACAA,下游引物为 GGAACGCTTCACAAAATATGGAACGCT。采用  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  计算基因表达相对定量结果。

### 1.3 观察指标

比较 2 组注意缺陷多动障碍父母评定表

(ADHDRS)评分及血清 miR-137 表达水平。其中,ADHDRS 分为注意力缺陷、多动和冲动两个分量表,各分量表均包含 9 个条目,共 18 个条目,每个条目 3 分,评分越高表示程度越严重。研究 ADHD 儿童血清 miR-137 表达水平与 ADHDRS 评分的相关性。评价血清 miR-17 表达水平对 ADHD 患儿的诊断价值,记录最佳截断点(Cut-off 值)、敏感度、特异度、曲线下面积和 95%置信区间(95%CI)。比较观察组治疗后 ADHDRS 评分和血清 miR-137 表达水平的变化。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 25.0 统计软件对资料进行分析。计

量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用  $t$  检验;计数资料以率或构成比表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。采用受试者工作特征曲线(ROC)分析血清 miR-137 表达水平诊断 ADHD 的价值。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组 ADHDRS 评分和血清 miR-137 表达水平比较

观察组 ADHDRS 两个分量表评分、总分均高于对照组( $P < 0.05$ ),血清 miR-137 表达水平低于对照组( $P < 0.05$ ),见表 1。

表 1 两组 ADHDRS 评分和血清 miR-137 表达水平对比( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	ADHDRS 量表(分)			血清 miR-137 表达水平
		注意力缺陷分量表评分	多动和冲动分量表评分	总分	
观察组	135	19.74±4.18	17.28±3.85	37.02±7.01	1.59±0.31
对照组	121	8.76±2.45	7.57±2.14	16.34±4.11	2.56±0.27
t		15.536	15.113	17.447	16.176
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 ADHD 儿童血清 miR-137 表达水平与 ADHDRS 评分的相关性

经 Pearson 相关性分析,ADHD 患儿血清 miR-137 表达水平与 ADHDRS 分量表评分及总分均呈正相关( $P < 0.05$ ),见表 2、图 1~3。

表 2 患儿血清 miR-137 表达水平与 ADHDRS 评分相关性

ADHDRS 量表	血清 miR-137 表达水平	
	r	P
注意力缺陷分量表评分	-0.715	0.007
多动和冲动分量表评分	-0.741	0.012
总分	-0.728	0.009

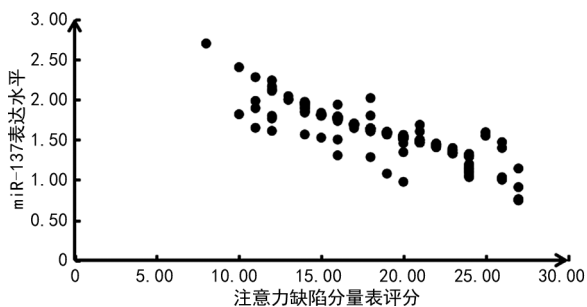


图 1 ADHD 患儿血清 miR-137 表达水平与注意力缺陷分量表评分的相关性

2.3 血清 miR-137 诊断 ADHD 患者的价值

血清 miR-137 表达水平诊断 ADHD 的曲线下面积、敏感度、特异度分别为 0.815(95%CI=0.763~

0.860)、81.48%、83.97%,见图 4。

2.4 治疗前后 ADHDRS 评分和血清 miR-137 表达水平变化

治疗 2 个月后,患儿 ADHDRS 两个分量表评分、总分均较治疗前下降( $P < 0.05$ ),血清 miR-137 表达水平较治疗前升高( $P < 0.05$ ),见表 3。

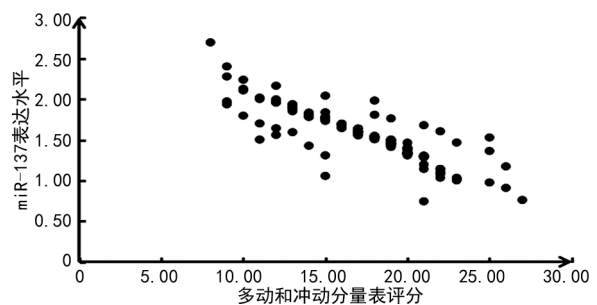


图 2 ADHD 患儿血清 miR-137 表达水平与多动和冲动分量表评分的相关性

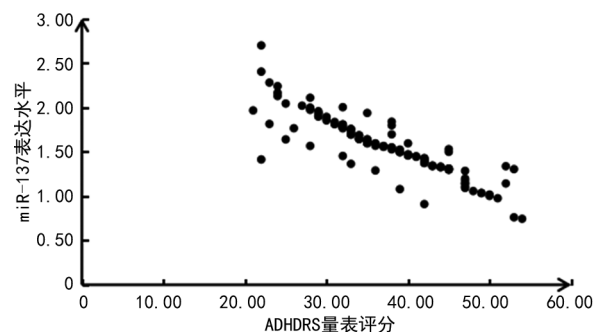


图 3 ADHD 患儿血清 miR-137 表达水平与 ADHDRS 量表评分的相关性

表 3 治疗前后 ADHDS 评分和血清 miR-137 表达水平变化( $\bar{x}\pm s$ )

项目	ADHDS 量表(分)			miR-137 表达水平
	注意力缺陷分量表评分	多动和冲动分量表评分	ADHDS 总分	
治疗前	19.74±4.18	17.28±3.85	37.02±7.01	1.59±0.31
治疗后	10.21±3.01	9.10±2.78	19.31±5.25	1.96±0.23
<i>t</i>	12.684	11.809	13.863	6.571
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

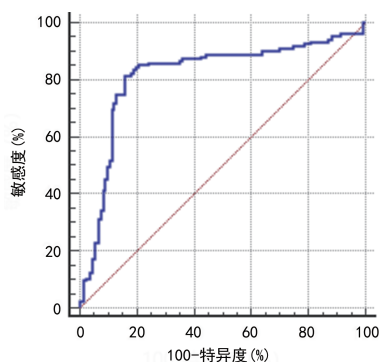


图 4 血清 miR-137 表达水平诊断 ADHD 的 ROC 曲线分析

### 3 讨 论

ADHD 是儿童时期常见的精神类疾病之一,且近年来的发病率不断升高<sup>[8]</sup>。有研究报道,ADHD 患儿的症状能够持续至成年,甚至终身,不仅其认知功能遭受损伤,而且物质依赖及犯罪发生率是正常人群的 5~10 倍<sup>[9]</sup>。因此,积极探讨影响 ADHD 发病的相关因素,并尽可能及早地对其进行准确诊断以指导临床制定合理的干预方案对控制 ADHD 儿童病情进展与促进其预后改善具有非常重要的临床意义。

本研究结果显示,观察组 ADHDS 两个分量表评分、总分均高于对照组,而血清 miR-137 表达水平明显低于对照组,说明血清 miR-137 表达水平可能与 ADHD 发生、发展存在一定的关系。miRNA 是一种保守的非编码单链小 RNA,通过转录后的水平调节来影响人类基因表达,从而参与 DNA 甲基化、组蛋白修饰及 RNA 编辑等多种生物学过程,影响精神类疾病的发生、发展。有研究发现,miR-26b-5p、miR-185-5p 和 miR-191-5p 在 ADHD 患儿中高表达,通过改变肌醇信号通路来诱导 ADHD 发病<sup>[10]</sup>。miR-137 是一个重要的节点分子,可参与蛋白质的形成过程,调控生物学功能,能够通过调控信号通路及下游分子来影响神经发育,并可以通过影响神经功能和结构来影响大脑发育及功能<sup>[11]</sup>。研究指出,miR-137 表达失调能够引起一系列功能基因失调,进而造成神经功能和结构异常,导致神经发育过程出现障碍而引发精神性疾病<sup>[12]</sup>。有研究表明,miR-137 在阿尔茨海默病患者血清中的表达水平较低,参与疾病的发生、发展,并且能

够影响阿尔茨海默病患者的病情严重程度,是诊断阿尔茨海默病的标志物<sup>[13-14]</sup>。另有研究报道,miR-137 能够调节脑部神经的发育过程,破坏激素平衡,增加精神分裂症的发病风险,其表达水平改变可能与精神类疾病的发生相关联<sup>[15]</sup>。此外,有研究指出,miR-137 在转录后可调控多巴胺转运体表达及多巴胺转运,从而参与多动症等多巴胺稳态异常相关疾病的发生、发展,可作为此类疾病治疗的靶点。这进一步证实了血清 miR-137 表达与 ADHD 发生具有相关性<sup>[16]</sup>。

本研究结果显示,血清 miR-137 表达水平与 ADHDS 两个分量表评分、总分均呈负相关,说明血清 miR-137 表达水平与 ADHD 患儿病情严重程度具有相关性。血清 miR-17 表达水平诊断 ADHD 的敏感度、特异度分别为 81.48%、83.97%,说明 miR-137 水平对于 ADHD 具有较好的诊断效能。治疗 2 个月后,患儿 ADHDS 量表评分下降,而 miR-137 水平升高,说明 miR-137 可能与 ADHD 患儿的临床疗效存在一定关系,可作为临床上评判 ADHD 治疗效果的有效指标之一。相关研究报道,调节血浆 miR-137 表达水平可提高帕金森病患者临床疗效,改善其非运动症状<sup>[17]</sup>。结合本研究结果,临床中,可通过检测血清 miR-137 表达水平,早期对 ADHD 患儿做出较为准确的诊断,评估患儿病情的严重性,从而为尽早制定合适的病情干预措施提供指导,以促进预后改善。

综上所述,血清 miR-137 表达水平可能参与了 ADHD 疾病的发生、发展过程,可作为诊断 ADHD 的生物标志物,对于诊断和治疗 ADHD 疾病具有一定的指导意义。但本研究具有一定的局限性,例如未对患儿进行长期随访,未进一步深入探讨血清 miR-137 对 ADHD 患儿预后的评估作用等,有待后期进一步进行研究。

### 参考文献

- [1] HUANG X, WANG M, ZHANG Q, et al. The role of glutamate receptors in attention-deficit/hyperactivity disorder: from physiology to dis-



- ease[J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2019, 180(4):272-286.
- [2] CLARKE A R, BARRY R J, JOHNSTONE S. Resting state EEG power research in attention-deficit/hyperactivity disorder: a review update [J]. *Clin Neurophysiol*, 2020, 131(7): 1463-1479.
- [3] CHILDRESS A C, STARK J G. Diagnosis and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in preschool-aged children[J]. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2018, 28(9):606-614.
- [4] PU M, CHEN J, TAO Z, et al. Regulatory network of miRNA on its target: coordination between transcriptional and post-transcriptional regulation of gene expression[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76(3):441-451.
- [5] 朱萍, 潘景, 张帆, 等. 与 ADHD 相关的外周循环 microRNA 芯片筛选及分析[J]. *医学研究杂志*, 2019, 48(5):59-63.
- [6] 张明菊, 魏运兰, 李建建, 等. 长链非编码 RNA TUG1 调控 miR-137 参与局灶性脑缺血大鼠神经损伤的作用机制[J]. *卒中与神经疾病*, 2021, 28(5):506-512.
- [7] DOERNBERG E, HOLLANDER E. Neurodevelopmental disorders (ASD and ADHD): DSM-5, ICD-10, and ICD-11 [J]. *CNS Spectr*, 2016, 21(4):295-299.
- [8] HÄGE A, HOHMANN S, MILLENET S, et al. Attention deficit hyperactivity disorder in childhood and adolescence: current state of research[J]. *Nervenarzt*, 2020, 91(7):599-603.
- [9] 谢丹, 龚俊, 谢芸芸. 注意缺陷多动障碍儿童血清 BDNF 和 S100 $\beta$  蛋白水平的分析[J]. *当代医学*, 2019, 25(27):111-113.
- [10] SANCHEZ-MORA C, ARTIGAS M S, GARCIA-MARTINEZ I, et al. Epi-genetic signature for attention-deficit/hyperactivity disorder: identification of miR-26b-5p, miR-185-5p, and miR-191-5p as potential biomarkers in peripheral blood mononuclear cells[J]. *Neuropsychopharmacol*, 2019, 44(5):890-897.
- [11] WANG H, LU B, CHEN J. Knockdown of lncRNA snhg1 attenuated A $\beta$  25-35-induced neuronal injury via regulating kremen1 by acting as a ceRNA of miR-137 in neuronal cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 518(3):438-444.
- [12] 王卫平, 范卫星, 杨致蓉, 等. 微小 RNA137 基因与精神分裂症的关联研究[J]. *临床精神医学杂志*, 2019, 29(3):145-148.
- [13] 乔卫东, 陈晓光, 云望. 阿尔茨海默病患者血清 miR-137 的表达及其与预后的关系[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2021, 28(1):25-29.
- [14] 周景芬, 张开, 张林英, 等. 小檗碱通过上调 miR-137 抑制 APP 表达调控阿尔茨海默病的发生发展[J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(17):3766-3770.
- [15] SAKAMOTO K, CROWLEY J J. A comprehensive review of the genetic and biological evidence supports a role for MicroRNA-137 in the etiology of schizophrenia[J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2018, 177(2):242-256.
- [16] JIA X, WANG F, HAN Y, et al. miR-137 and miR-491 Negatively regulate dopamine transporter expression and function in neural cells [J]. *Neurosci Bull*, 2016, 32(6):512-522.
- [17] 王静, 张卓, 李雪. 美多芭联合普拉克索对帕金森病患者血浆 miR-124 miR-137 和非运动症状的影响[J]. *河北医学*, 2020, 26(8):1264-1269.

(收稿日期:2022-03-12 修回日期:2022-09-13)