

【临床研究】

基于两样本孟德尔随机化探究 ADHD 通过调控拟杆菌门丰度影响儿童 BMI 的因果路径及临床验证

李博¹ 许银珠^{2*}

1. 上海市闵行区精神卫生中心医务科; 2. 上海市闵行区精神卫生中心精神科

摘要: 目的 明确注意缺陷多动障碍 (ADHD) 与儿童体质量指数 (BMI) 的因果关系, 探究拟杆菌门丰度在其中的中介作用。方法 采用两样本孟德尔随机化 (MR) 分析整合 GWAS 数据, 以 IVW 法为主要分析方法, 结合临床样本 (ADHD 组 52 例、健康对照组 48 例) 的 16SrRNA 测序及 BMI 检测进行验证。结果 MR 分析显示 ADHD 对 BMI 存在正向因果效应 (IVW β =0.15, 95%CI: 0.08~0.22, P =0.001); ADHD 组拟杆菌门丰度 (9.45 \pm 1.72%) 显著低于对照组 (15.78 \pm 2.08%), BMI (23.68 \pm 3.25kg/m²) 显著高于对照组 (19.85 \pm 2.16kg/m²) (t 值分别为 14.256、7.892, P 均 $<$ 0.001); 拟杆菌门中介效应比例为 32.6% (P =0.003)。结论 ADHD 通过下调拟杆菌门丰度介导儿童 BMI 升高, 该因果路径为 ADHD 共病肥胖的精准干预提供了新靶点。

关键词: 注意缺陷多动障碍; 拟杆菌门; 体质量指数; 孟德尔随机化; 儿童

DOI: 10.65976/3078-8137.2025.12.001

注意缺陷多动障碍 (AttentionDeficitHyperactivityDisorder, ADHD) 为一类临床常见的小儿神经系统发育障碍性疾病, 本病发病机制复杂。相关文献证实, 本病和超重/肥胖的共病率显著高于正常人群。此类关联性涉及复杂的生物学机制^[1]。随着“菌群-肠-脑轴”学说的提出, 现阶段肠道微生态系统在神经系统发育异常和代谢紊乱中的作用日益受到关注。已有研究显示: ADHD 患者存在明显的肠道微生态紊乱, 且拟杆菌门丰度下降, 会影响短链脂肪酸分泌、诱发慢性炎症等途径影响机体代谢稳态^[2]。但现阶段研究, 多为横向观察, 难以排除干扰因素的干扰, 且因果关系和具体调控途径尚不清楚。基于此, 本文分析基于两样本孟德尔随机化探究 ADHD 通过调控拟杆菌门丰度影响儿童 BMI 的因果路径及临床验证情况, 目的在于为临床干预提供理论依据。

1 资料及方法

1.1 基线资料

研究对象为 2023 年 8 月—2025 年 7 月在上海市闵行区精神卫生中心就诊的 ADHD 患儿及同期健康体检儿童, 共纳入 100 例。其中 ADHD 组 52 例 (男性 31 例, 女性 21 例), 年龄 6~12 岁, 平均年龄 (8.65 \pm 1.32)

岁; 健康对照组 48 例 (男性 29 例, 女性 19 例), 年龄 6~12 岁, 平均年龄 (8.42 \pm 1.25) 岁。纳入标准: ADHD 组符合《注意缺陷多动障碍早期识别、规范诊断和治疗的儿科专家共识》诊断标准, 核心症状存在于 2 个及以上场合, 社交或学业功能存在明显损害; 对照组年龄、性别与 ADHD 组匹配, 无精神障碍及神经系统疾病史; 所有研究对象监护人签署知情同意书, 且能配合完成相关检查。排除标准: 合并严重躯体疾病、神经系统器质性损伤或智力残疾 (IQ $<$ 70 分); 使用过神经系统兴奋剂、长期慢性疾病药物、益生菌或抗生素; 拒绝参与本研究或临床资料不全者。

1.2 方法

1.2.1 孟德尔随机化分析

①数据来源: ADHDGWAS 数据来自 IEUGWAS 数据库 (GWASID: ebiaGCST005362), 样本量 32102 例 (欧洲血统); BMI 数据来自 UKBiobank (GWASID: ukb-b-19953), 样本量 461460 例 (欧洲血统); 拟杆菌门丰度数据来自 MiBioGen 联盟, 包含 18340 名个体 (欧洲血统 13266 例)。

②工具变量筛选: 选取与 ADHD 显著关联的 SNP ($P < 1 \times 10^{-5}$), 按 $r^2 < 0.001$ 及 10000kb 间隔剔

基金项目: 闵行区卫生健康委员会科研课题计划 (编号: 2025MW44)。

作者简介: 李博 (1982—), 女, 本科, 主治医师, 研究方向为少儿精神病。

通讯作者: 许银珠 (1996—), 女, 硕士研究生, 住院医师, 研究方向为儿童青少年精神病学、抑郁障碍。

除连锁不平衡 SNP，计算 F 值评估工具变量强度 ($F > 10$)，经过 MR-PRESSO 方法排除离群 SNP 并清除回文 SNP，最终纳入 38 个工具变量。采用逆方差加权 (IVW) 法作为主要分析方法，辅以 MR-Egger 回归和加权中位数法验证 ADHD 与 BMI 的因果关系；通过两步 MR 法计算拟杆菌门的中介效应，总中介效应 = ADHD 对拟杆菌门的效应 \times 拟杆菌门对 BMI 的效应。

中介效应比例 = 总中介效应 / ADHD 对 BMI 的总效应 $\times 100\%$ 。

1.2.2 临床样本检测

①临床评估：采用 ADHD 评定量表 (ADHD-RS) 评估 ADHD 症状严重程度，韦氏智力测验评估智力水平。

②人体测量：测量身高 (精确至 0.1cm)、体重 (精确至 0.1kg)，计算 BMI = 体重 (kg) / 身高 (m)²。

③粪便样本检测：采集研究对象粪便样本 3~5g，置于 -20℃ 保存，采用 QIAampDNAStoolMiniKit 提取细菌总 DNA，通过紫外分光光度计测定 DNA 浓度 (A260/A280 比值 1.8~2.0)，针对 16SrRNA 基因 V3-V4 区进行 PCR 扩增，扩增引物为 338F (5'-ACTCCTACGGGAGGCAGCAG-3') 和 806R (5'-GGACTACHVGGGTWTCTAAT-3')。

④扩增条件：95℃ 预变性 5min，95℃ 变性 30s，55℃ 退火 30s，72℃ 延伸 45s，共 30 个循环，72℃ 终延伸 10min，扩增产物经琼脂糖凝胶电泳验证后进行高通量测序，经 QIIME2 软件分析拟杆菌门相对丰度。

1.3 观察指标

1.3.1 ADHD 与 BMI 的因果效应指标

通过不同 MR 分析方法 (IVW 法、MR-Egger 回归、加权中位数法) 计算 ADHD 对 BMI 的因果效应值 (β)、95% 置信区间 (95%CI) 及 P 值，验证两者因果关联强度及稳健性。

1.3.2 拟杆菌门丰度相关指标

比较 ADHD 组与健康对照组粪便中拟杆菌门相对丰度，分析两组拟杆菌门丰度的组间差异及分布特征。

1.3.3 拟杆菌门的中介效应指标

计算拟杆菌门在 ADHD 与 BMI 因果关系中的中介效应值、直接效应值、中介效应比例及对应的 P 值，

明确其介导作用强度。

1.4 统计学原理

孟德尔随机化分析采用 R 软件 (4.3.1 版本) 中的 MR-PRESSO 和 TwoSampleMR 包，通过 Cochran's Q 检验评估异质性，MR-Egger 截距检验评估水平多向性，留一法进行敏感性分析。临床样本数据采用 SPSS27.0 软件分析，计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示，两组间比较采用独立样本 t 检验；计数资料以 [n,%] 表示，组间比较采用 χ^2 检验；中介效应显著性通过 Bootstrap 法验证 (重复抽样 1000 次)。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 ADHD 与 BMI 的因果效应分析结果

IVW 法分析显示，ADHD 对 BMI 存在显著正向因果效应 ($\beta=0.15$, 95%CI: 0.08~0.22, $P=0.001$)；MR-Egger 回归和加权中位数法验证结果与 IVW 法一致，且 MR-Egger 截距检验显示无明显水平多向性 ($P=0.326$)，Cochran's Q 检验提示工具变量无显著异质性 ($Q=42.36$, $P=0.215$)，留一法敏感性分析显示结果稳健。具体结果见表 1。

表 1 ADHD 与 BMI 的因果效应分析结果

分析方法	β	95% 置信区间	P
逆方差加权法	0.15	0.08~0.22	0.001
MR-Egger 回归	0.13	0.05~0.21	0.004
加权中位数法	0.14	0.07~0.21	0.002

2.2 ADHD 组与健康对照组拟杆菌门丰度及 BMI 比较

ADHD 组拟杆菌门相对丰度显著低于健康对照组，BMI 显著高于健康对照组，差异均具有统计学意义 ($P < 0.001$)。具体结果见表 2。

2.3 拟杆菌门的中介效应分析结果

两步 MR 分析显示，ADHD 对拟杆菌门丰度存在负向因果效应 ($\beta=-0.21$, 95%CI: -0.30~-0.12, $P < 0.001$)，拟杆菌门丰度对 BMI 存在负向因果效应 ($\beta=-0.23$, 95%CI: -0.35~-0.11, $P=0.001$)；拟杆菌门的总中介效应值为 0.048，直接效应值为 0.102，中介效应比例为 32.6% ($P=0.003$)。临床样本 Bootstrap 验证显示，拟杆菌门在 ADHD 与 BMI 之间的中介效应显著 (95%CI: 0.012~0.085, $P=0.011$)。具体结果见表 3。

表 2 ADHD 组与健康对照组拟杆菌门丰度及 BMI 比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	ADHD 组 ($n=52$)	健康对照组 ($n=48$)	t	P
拟杆菌门相对丰度 (%)	9.45 \pm 1.72	15.78 \pm 2.08	14.256	< 0.001
BMI(kg/m ²)	23.68 \pm 3.25	19.85 \pm 2.16	7.892	< 0.001
ADHD-RS 评分 (分)	32.65 \pm 5.32			

表3 拟杆菌门的中介效应分析结果

效应类型	效应值	95% 置信区间	P
总效应 (ADHD → BMI)	0.150	0.080~0.220	0.001
直接效应 (ADHD → BMI)	0.102	0.040~0.164	0.002
中介效应 (ADHD → 拟杆菌门 → BMI)	0.048	0.018~0.078	0.003
中介效应比例 (%)	32.60	18.50~46.70	0.003

3 讨论

3.1 ADHD 与儿童 BMI 的因果关联验证

本研究采用两样本孟德尔随机化分析,以遗传变异为工具变量,避免了传统观察性研究中的反向因果和混杂偏倚。结果证实 ADHD 与儿童 BMI 呈显著正相关,与既往部分 MR 研究一致^[3]。研究运用 IVW、MR-Egger、加权中位数等方法进行一致性分析,并结合异质性与敏感性检验,表明 ADHD 主要通过内生生物学机制影响 BMI,而非仅与肥胖共存。

分析显示,ADHD 组 BMI 显著高于健康对照组 ($P < 0.05$),进一步支持该因果关系,提示 ADHD 可能直接参与代谢调节,从而为理解其共病肥胖提供了重要遗传学依据。

3.2 拟杆菌门在 ADHD 与 BMI 之间的中介作用机制

拟杆菌是参与糖代谢和短链脂肪酸 (SCFAs) 合成的核心菌属,其丰度变化直接影响能量代谢与神经递质稳态^[4]。本研究显示,ADHD 患者拟杆菌门丰度显著下降,是 ADHD 与 BMI 间因果通路的重要调节因素,中介效应为 32.6%。

拟杆菌减少会导致 SCFAs (如乙酸、丁酸)分泌降低,进而通过脂肪酸受体途径影响食欲与能量平衡^[5]。同时,其丰度下降会破坏肠屏障完整性,增加脂多糖入血风险,引发慢性低度炎症并促进脂肪堆积。此外,拟杆菌参与多巴胺及 5-HT 前体合成,丰度异常可通过肠-脑轴干扰中枢递质平衡,加剧冲动进食,最终导致体重指数升高。

3.3 临床样本验证的实践意义

本研究通过 16S rRNA 测序与临床表型分析,为前

述 MR 因果推断提供了人群证据,完成了“遗传推断—临床验证”的闭环。已有研究证实 ADHD 儿童拟杆菌门丰度下降与 BMI 升高相关^[6]。因此,可将拟杆菌门丰度作为 ADHD 共病肥胖的潜在生物标志物,用于早期筛查与干预,具有临床转化价值。

综上,ADHD 通过下调拟杆菌门丰度介导儿童 BMI 升高,为该共病的精准干预提供了新靶点。

参考文献:

- [1] 向柯馨,黄顺森,来泉雄,等.10岁到18岁的青少年 ADHD 症状的成长曲线建模:探索发展模式和相关因素 [C]//中国心理学会.第二十六届全国心理学学术会议摘要集(五).北京师范大学认知神经科学与学习国家重点实验室;中国教育科学研究院数字教育研究所.;2025:158.
- [2] 夏宝妹,钱子莹.注意缺陷多动障碍儿童执行功能非药物治疗的中西医研究进展 [J].浙江中西医结合杂志,2025,35(01):95-98.
- [3] 兰红艳,霍言言,吴丹,等.注意缺陷多动障碍儿童的营养代谢水平及其与脑功能的相关性 [J].中国儿童保健杂志,2022,30(01):11-14+38.
- [4] 王兵,朱歌,王晓浩.行为治疗干预疗法对青少年注意缺陷与多动障碍患者情绪及冲动行为的改善 [J].临床研究,2025,33(03):93-96.
- [5] 许金富,王海霞,林瑜.运动干预对注意缺陷多动障碍儿童执行功能影响的 Meta 分析 [J].曲阜师范大学学报(自然科学版),2025,51(01):104-112.
- [6] 贾芝妮,汪金梅,欧阳萍.盐酸托莫西汀治疗注意缺陷多动障碍患儿的体重降低情况及危险因素和对策分析 [J].中国当代医药,2023,30(25):117-120.