



# 注意缺陷多动障碍共患阅读障碍：认知-脑-基因的多维度研究进展\*

王久菊<sup>1,2)</sup> 孙黎<sup>1,2)</sup> 舒华<sup>3)</sup> 刘璐<sup>1,2)\*\*</sup> 王玉凤<sup>1,2)\*\*</sup>

(<sup>1)</sup> 北京大学第六医院/精神卫生研究所, 北京 100191; (<sup>2)</sup> 国家卫生健康委员会精神卫生学重点实验室 (北京大学), 国家精神心理疾病临床医学研究中心 (北京大学第六医院), 北京 100191; (<sup>3)</sup> 北京师范大学认知神经科学与学习国家重点实验室, 北京 100875)

**摘要** 注意缺陷多动障碍 (attention-deficit/hyperactivity disorder, ADHD) 和发展性阅读障碍 (developmental dyslexia, DD) 是两种常见的神经发育性障碍, 二者共患的比率高达 25%~48%。本文拟从认知-脑-基因等多个维度对 ADHD 共患 DD 的研究进展进行综述。ADHD 和 DD 共患的共同认知损害可能是加工速度缺陷, 其作为内表型能够很好地帮助解释遗传因素如何通过影响认知功能进而导致出现 ADHD 共患 DD 的临床表型。而国内对 ADHD 共患 DD 的研究较少, 已有的多项研究仅关注 ADHD 伴学习障碍, 但缺乏标准的 DD 临床诊断标准。本文指出了统一诊断标准、结合多学科研究以及未来个体化训练的必要性。

**关键词** 注意缺陷多动障碍, 发展性阅读障碍, 加工速度缺陷  
**中图分类号** R749.94

**DOI:** 10.16476/j.pibb.2020.0096

注意缺陷多动障碍 (attention-deficit/hyperactivity disorder, ADHD) 是常见的神经发育障碍性疾病之一, 最近的一项 meta 分析显示其患病率约为 7.2%<sup>[1]</sup>。临床核心症状主要表现为与发育水平不符的注意力不集中、多动及冲动。ADHD 预后较差, 部分儿童可持续至成人期, 另一项研究发现, ADHD 早亡风险较未罹患 ADHD 组高一倍, 给社会及家庭带来沉重的负担<sup>[2]</sup>。ADHD 儿童常共患其他精神障碍, 如对立违抗障碍 (oppositional defiant disorder, ODD)、品行障碍 (conduct disorder, CD)、抽动障碍 (tic disorder, TD)、学习困难 (learning disorder, LD)。

学习困难是 ADHD 儿童就诊的主要动机和原因之一, 包括发展性阅读障碍 (developmental dyslexia, DD)、数学学习障碍 (mathematics disorder, MD)、书写障碍 (disorder of written expression) 及非特定的学习困难等。其中, 研究最为充分的是 DD。ADHD 与 DD 的共患率高达 25%~48%<sup>[3]</sup>。ADHD 和 DD 均与大脑功能损害有关, 二者可能具有某些共同的脑结构和功能特征的异常改

变, 从而出现共同的认知功能损害, 而这些损害可能受到共同的遗传因素影响。我们将从认知心理学、神经生理学、分子遗传学等方面对 ADHD 共患 DD 的认知-脑-基因多维度研究进展进行综述。

## 1 ADHD共患DD的诊断及共患率

在《精神障碍的诊断和统计手册 (第四版)》(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-4) 中<sup>[4]</sup>, ADHD 和学习困难均被纳入起病于儿童期的常见行为障碍, 而在最新的 DSM-5 中<sup>[5]</sup>, 二者均被纳入神经发育障碍性疾病。ADHD 诊断标准的主要变化在于起病年龄由原来 DSM-4 中的“7 岁前起病”更新为“12 岁前起

\* 国家重点研发计划 (2016YFC1306103), 国家自然科学基金 (81873802, 31900752) 和国家重点基础研究发展计划 (2014CB846104) 资助项目。

\*\* 通讯联系人。

刘璐. Tel: 010-62070258, E-mail: liulupku@bjmu.edu.cn

王玉凤. Tel: 010-82801942, E-mail: wangyf@bjmu.edu.cn

收稿日期: 2020-08-03, 接受日期: 2020-08-18

病”。DSM-4中, 阅读障碍是LD的一种类型, LD还包括数学学习障碍、书写障碍及非特定的学习困难<sup>[4]</sup>。DSM-5中, 诊断定义为特定的学习困难(specific learning disorder), 对阅读、书写及数学学习的损害进行了详细说明<sup>[5]</sup>。

DD指的是在智力正常, 并获得同等教育机会情况下, 却表现出字词认知不准确、不流利以及拼写与解码能力低下, 阅读水平显著低于同龄儿童<sup>[6]</sup>。DD的发病率在不同的语言文字系统下存在一些差异, 国外一般为5%~17%<sup>[7]</sup>。国内根据不同筛查方式分别为4.55%和7.96%<sup>[8]</sup>。目前对DD的诊断主要是在字词水平上, 诊断标准为汉字识别或者词表阅读成绩低于平均数1.5个标准差<sup>[9-10]</sup>。

在临床上, ADHD和DD的共患率较高。25%~48%的ADHD儿童同时存在DD<sup>[3]</sup>。但是, 目前汉语背景下ADHD和DD的共患率尚不清楚。杨莉等<sup>[11]</sup>对1 002例门诊ADHD患儿进行评估, 结果378例共患学习困难, 总体共患率为37.8%, 按年龄分组后, 学习困难的共患率随着年龄的增大逐渐增高。之后, 扩大样本至2 461例, 结果显示学习困难共患率为35.8%<sup>[12]</sup>。但是, 该研究采用广义的学习困难标准, 主要依据在校学业成绩, 如数学、语文、英语三门主课在最近1学年的期末考试中至少一门低于60分, 或在最近1学年的课堂测验中至少一门有3次或以上低于60分(或评为“差”等), 则考虑为学习困难。该评价诊断体系与国际基于标准学业成就测验的诊断标准相比, 主要通过学习成绩进行综合诊断, 并未对阅读障碍等进行细致的评估。因此, 汉语背景下ADHD和DD的共患率仍然需要进一步的研究探讨。但是, 目前国内对于“阅读障碍”的评估及诊断标准各异, 尚未统一。这也为我国心理学、教育学及临床医学提出了共同的挑战: 制定统一的、细化的评估体系及诊断标准, 以促进汉语背景下阅读障碍的研究进展。

如上所述, ADHD与DD具有较高的共患率, ADHD患儿的注意力不集中、多动等症状可能会影响孩子的学习效率和学业成绩。

## 2 ADHD共患DD的神经病理模型

近年来, 研究者们逐渐开始关注ADHD共患DD, 探讨二者共患的病理机制。可能的研究理论模型包括: a. 表型假说或者直接病因模型, 该模型认为共患儿童是原发病引发了另一种病或症状<sup>[13-15]</sup>。比如, DD的阅读问题引起了沮丧挫败导

致了注意力不集中或其他与ADHD相关的行为问题。ADHD症状妨碍了孩子在语音加工技能课上的注意力, 进而影响阅读。b. 认知亚型假说或第3种独立障碍模型, 该模型认为共患病是一个独立的第3种障碍, 共患组存在一个不同的认知神经缺陷模式, 比如, 共患组与单纯的ADHD或DD组在工作记忆、快速命名、加工速度上存在特定问题, 或者在某特定脑区共患组的激活与单纯ADHD或单纯DD不同<sup>[16]</sup>。c. 常见病因学模型, 该模型认为共患病是由共享的遗传或环境导致的<sup>[15, 17]</sup>, 比如, 共患病与ADHD或DD存在相同的认知缺陷。由于目前大部分研究结果都与常见病因学模型有关, 本文中, 我们将基于该模型对ADHD共患DD的基础研究进展进行综述。

## 3 认知心理学研究进展

ADHD共患DD的儿童, 其携带的遗传负荷(genetic loading)越大, 认知心理学损害越重, 预后也越差<sup>[18-19]</sup>。ADHD是以注意缺陷和行为抑制为核心的多系统缺陷, 包括执行功能(工作记忆、动机调节与运动控制)、对变化的探测能力、加工速度等<sup>[20-21]</sup>。DD是以语音意识缺陷为核心缺陷<sup>[22]</sup>, 但也有不少患者存在命名速度、语素意识和正字法意识等阅读能力缺陷<sup>[9, 23-24]</sup>。2019年一篇meta分析发现, DD同样存在执行功能缺陷<sup>[25]</sup>。一些研究比较了ADHD、DD、ADHD共患DD(ADHD+DD)与正常对照之间在工作记忆、反应抑制与外语学习能力上的差异, 结果显示, ADHD和DD均表现出不同程度的认知功能损害, ADHD+DD组的认知功能受损最严重<sup>[26-27]</sup>。

自2005年起Willcutt团队<sup>[17]</sup>对ADHD与DD共患的问题进行了关注与研究。他们以美国儿童(ADHD共患DD组, 单纯ADHD组, 单纯DD组与健康对照组)为对象进行研究, 也发现ADHD共患DD儿童存在ADHD和DD存在的所有缺陷。2010年Willcutt等<sup>[16]</sup>采用反应抑制、加工速度、命名速度、语音意识、言语推理和工作记忆这6种认知功能行为测试, 通过多重回归分析和结构方程模型的联合分析表明, ADHD和阅读障碍儿童共患的基础可能是加工速度缺陷。McGrath等<sup>[28]</sup>采用建构结构方程模型, 探讨ADHD与DD之间共同的认知心理损害, 结果显示加工速度可能是唯一同时存在于ADHD和DD中的认知变量。既往研究发现DD可能主要与ADHD注意缺陷症状关系更密切<sup>[29-30]</sup>,

而在 McGrath 的研究中, 当把加工速度纳入模型后, 阅读能力与注意缺陷之间的关联消失, 因此研究者认为加工速度可能是阅读能力与 ADHD 注意缺陷症状之间的调解因素. 2017 年的一项研究在 636 例社区儿童样本中探讨阅读、数学及注意三者之间共同的及特异的认知功能表现, 结果同样显示阅读与注意涉及的共同的认知功能为加工速度<sup>[31]</sup>. 以上研究所用的加工速度任务一般采用韦氏智力测试中的译码任务, 命名速度是语言加工速度的一种常见形式, 除了加工速度外还包括发音和形音的加工过程<sup>[32]</sup>. Alves 等<sup>[33]</sup> 比较了阅读困难及 ADHD 儿童在快速命名任务 (RAN) 中的表现, 结果显示阅读障碍及 ADHD 儿童完成任务的时间均较正常对照儿童长, 而且不随年龄增长而改善. Rucklidge 等<sup>[34]</sup> 发现, ADHD 主要表现为物体命名缺陷, DD 主要表现为数字命名和字母命名缺陷, 而 ADHD 共患 DD 儿童主要存在的是数字命名和颜色命名缺陷. Whipple 等<sup>[35]</sup> 发现, ADHD 主要存在非文字快速命名缺陷, 而 DD 主要存在文字快速命名缺陷, 但是, 如果控制住加工速度这个因素, ADHD、DD 与 ADHD 共患 DD 这 3 组在非文字快速命名上并没有差异. 可见, ADHD、DD 与 ADHD 共患 DD 的快速命名缺陷也是以加工速度缺陷为基础的.

中文阅读障碍与英文阅读障碍有很多不同之处. 近年来, 国内对 ADHD 共患 DD 的研究也开始重视, 不少研究结果也支持了常见病因学模型. 张微等<sup>[36]</sup> 采用语音意识测验、快速命名测验、语素意识测验和停止信号任务, 以及阅读广度测验发现, DD 的特异性缺陷体现在语言加工过程上, ADHD 的特异性缺陷体现在反应抑制上, 而共患组兼具两类认知缺陷. Ho 等<sup>[37]</sup> 发现共患组在语言相关的快速命名和语音加工上比单纯 ADHD 和单纯 DD 组更差. Chan 等<sup>[38]</sup> 发现共患组在快速命名任务上的表现明显差于单纯 ADHD 和单纯 DD 组, 而 Poon 等<sup>[39]</sup> 认为共患组的推理控制能力比单纯 ADHD 和单纯 DD 组更差. 2018 年一篇文章对中国台湾 ADHD 共患 DD 儿童的注意、认知能力和阅读相关能力进行了探索, 发现共患组儿童比单纯组在听觉工作记忆和快速命名两个任务上显著更差<sup>[40]</sup>. 2020 年 Cui 等<sup>[41]</sup> 采用汉字搜索任务对 ADHD 共患 DD、单纯 ADHD 与健康对照组儿童的眼动特点进行研究发现, 共患组在反映早期注意的首次注视持续时间上和单纯 ADHD 组没有差别,

但在反映注意保持与信息整合的凝视时间和总注视时间上要长于单纯 ADHD 组. 还有一些研究采用的广义的学习困难的诊断, 发现伴 LD 的 ADHD 儿童记忆能力、执行功能等受损更严重<sup>[42-43]</sup>. 王恩聪等<sup>[44]</sup> 采用 pop-out 视觉搜索任务探索了 ADHD 伴 LD、ADHD 不伴 LD 及正常对照儿童 3 组之间的被动内隐视觉空间注意的反应时、个体变异及正确率, 结果显示伴与不伴 LD 的 ADHD 儿童注意力状态均不稳定, 波动性增大, ADHD 伴 LD 的儿童加工速度缺陷比 ADHD 不伴 LD 的儿童严重. 由于诊断标准的限制, 无法更系统地对 ADHD 共患 DD 进行探讨, 但是该结果也在一定程度上支持了加工速度在 ADHD 共患 DD 的认知心理学研究中的重要意义.

综合既往研究结果, 我们可以观察到当 ADHD 与 DD 共患时, 其认知心理的功能损害更严重. 加工速度受损可能是 ADHD 和 DD/LD 共同的认知缺陷, 与两种障碍的共患有紧密的关系, 多数研究结果支持了常见病因学模型. 但由于目前研究数量较少, 被试诊断和筛查的工具不尽相同, 以上加工速度受损是 ADHD 共患 DD 的基本缺陷只是一个可能的假说. 针对加工速度进行下一步的系统化研究将能够更好地揭示 ADHD 共患 DD 的认知心理学机制.

#### 4 神经生理学研究进展

在 ADHD 影像学研究中, 额顶叶网络、小脑、前扣带回、杏仁核、额叶纹状体网络、默认网络等研究较多, 但是研究结果不完全一致<sup>[3]</sup>. 对于 DD, 影像学提示 DD 出现异常的脑区主要是左侧颞-顶联合区<sup>[45-46]</sup>、枕颞皮层<sup>[47]</sup> 和左侧额叶<sup>[48-49]</sup>. 还有研究发现 DD 与小脑、胼胝体、颞叶、前额叶等有关. 2011 年一篇综述总结了 ADHD 和 DD 的神经影像学研究, 结果显示二者具有某些共同的脑结构和功能改变, 包括小脑体积减小、颞叶功能失调、纹状体功能失调、大脑半球结构不对称等多个方面<sup>[3]</sup>. 其中, 前额叶功能失调在 ADHD 和 DD 中均起到重要的作用. 众所周知, 前额叶与多种认知功能有关, 包括注意、工作记忆、反应抑制等, 前额叶功能失调将导致多种认知功能损害, 进而导致 ADHD 和/或 DD 的出现. 在上文第 3 节中提到, 加工速度可能是 ADHD 和 DD 共同的认知心理学损害<sup>[28]</sup>, 背外侧前额叶 (DLPFC) 活动异常可能与加工速度指数存在关联<sup>[50]</sup>.



为了揭示 ADHD 和 DD 的脑神经基础是否存在关联, 2019 年 McGrath 和 Stoodley<sup>[51]</sup> 第一次对 ADHD 和 DD 的大脑灰质研究进行了 meta 分析. 结果发现, 与 ADHD 和 DD 有关的区域很多, 在右侧尾状核有显著的重叠, 而两组患者中尾状核灰质体积的降低可能与二者共享的执行功能和/或程序性学习认知缺陷有关. 2019 年 Langer<sup>[52]</sup> 采用阅读相关的语音加工和阅读流畅性任务和执行功能任务, 首次对 ADHD 共患 DD、单纯 ADHD、单纯 DD 和健康对照各 15 个被试进行了功能像和结构像扫描, 结果发现在阅读和执行功能相关的脑区, 3 个患者组的表现差于对照组, 前扣带回可能是 ADHD 和 DD 共享的异常脑区, 该脑区的异常可能会促进共患病的发生. 共患组在颞中回的皮层厚度比其他 3 组显著降低, 颞中回与阅读理解和执行功能有关, 这可能是共患组的特定脑区. 而且在阅读任务时, 共患组在阅读网络后部的激活与健康对照组相似, 且显著高于单纯 DD 组. 研究者认为这可能是共患组的代偿机制. 但该研究样本量小, 其结果还需要未来研究的验证. 2020 年最新的一项研究发现, 共患组和单纯 DD 组、单纯 ADHD 组在左侧额上回的容积上没有差异, 共患组和单纯 ADHD 组在右侧额下回的容积上没有差异. 而共患组在左侧额中回的容积比单纯 DD 组和单纯 ADHD 组更大, 而且这种增大和注意控制差有显著相关<sup>[53]</sup>. 国内尚未见 ADHD 伴 DD 的影像学研究报告, 仅有一项 ADHD 伴 LD 的研究采用基于体素的形态学测量 (voxel-based morphometry, VBM) 方法比较了 18 例 ADHD 伴 LD、18 例 ADHD 不伴 LD 与 36 名正常对照的大脑灰质、白质和全脑体积, 结果显示, ADHD 患儿存在灰质体积和全脑体积的减小, 伴 LD 的 ADHD 患儿大脑体积减少更明显<sup>[54]</sup>. 但是, 不同的学习困难类型之间的神经机制存在差别, ADHD 伴 LD 的研究结果无法直接推论到 ADHD 共患 DD 中.

在脑电生理方面, 既往研究发现, ADHD 儿童与正常对照儿童相比, 脑波明显慢化、脑有序度减低<sup>[55]</sup>, 而 LD 的儿童也存在脑波发育落后<sup>[56]</sup>. 2016 年的一项脑电事件相关电位研究结果显示, 阅读障碍的儿童在完成目标检测任务时, 右侧大脑半球的 P100 潜伏期延迟及振幅增加, 且这种右侧大脑半球偏侧化程度与目标检测的准确性存在关联, 说明右侧大脑半球在 DD 儿童完成任务时起主要作用, 可能是为了代偿左侧大脑的功能缺陷<sup>[57]</sup>. Liotti

等<sup>[58]</sup> 对 ADHD 和 DD 儿童完成信号停止任务时的脑电信号进行监测, 结果显示, ADHD 和 DD 儿童均存在 NoGo 状态下 P3 成分的异常, 提示二者均存在认知控制的异常. 一项针对成人 ADHD 和 DD 的 Go-NoGo 任务诱发的脑电研究发现, 在 NoGo 条件下的 P3 波幅上, ADHD、DD、ADHD 共患 DD 组均与健康对照组有显著差异, 3 组患者之间的差异不显著. 而且, 在控制症状因素后, 共患组与健康对照组的差异并不显著. 研究者认为, DD 对共患组的反应抑制功能可能是个保护因素<sup>[59]</sup>. 国内未见专门针对 ADHD 共患 DD 的脑电研究. 已有的多项研究的对象均为 ADHD 伴 LD, 研究结果无法直接应用于解释 ADHD 共患 DD 的发病机制.

综上, ADHD 和 DD 可能存在共同的脑结构和功能的异常, 主要包括额叶、尾状核、前扣带回的结构和功能异常、大脑半球不对称性等. 这些研究结果为解释 ADHD 共患 DD 的神经生物学机制提供了重要的依据, 但由于研究较少、被试量较小, 结论还不一致. 需要注意的一点是, 不同的语言背景下, 阅读障碍的神经机制可能存在差异. 汉语背景下, 目前尚未见针对 ADHD 共患 DD 的脑机制研究, 有待开展. 同时, 结合认知心理学的重要发现, 未来对加工速度相关的脑区结构和功能进行探讨, 能够促进 ADHD 共患 DD 的神经生理学机制的研究.

## 5 分子遗传学研究进展

ADHD 和 DD 的病理发病机制均未完全明确, 遗传因素在二者的发病中均占据重要作用. 研究发现, 具有家族史的儿童罹患 ADHD 或 DD 的风险增加. 双生子研究显示, ADHD 的遗传度约为 0.74<sup>[60]</sup>, DD 的遗传度为 0.4~0.6<sup>[61]</sup>. 目前, 研究者们尝试通过连锁分析、候选基因研究及全基因组关联分析 (genome-wide association study, GWAS) 等策略寻找 ADHD 和 DD 的致病基因.

对于 ADHD 而言, 候选基因主要集中在多巴胺 (DA)、5-羟色胺 (5-HT)、去甲肾上腺素 (NE) 等递质系统, 研究结果尚不一致<sup>[62]</sup>. 已有多项 ADHD 的 GWAS 研究提示与神经发育有关的基因, 包括细胞黏附、突触发育等<sup>[63]</sup>. 在 DD 研究中, 候选基因研究较为一致的发现是 *DCDC2*、*DYX1C1*、*KIAA0319* 等可能是 DD 的致病基因<sup>[64-65]</sup>. 连锁分析提示多个染色体区段的可能与 ADHD 及 DD 均存在关联, 包括 6q12-q14、15q、

16p、5p、17p等<sup>[3, 66]</sup>。其中, 研究较多的染色体区域为6p21-22, 该区域内包含了*DCDC2*、*KIAA0319*等重要的基因。*DCDC2*基因是目前比较公认的与DD存在关联的基因, 最近的一项meta分析显示*DCDC2*基因rs807701多态的C等位基因能够增加罹患DD的风险<sup>[67]</sup>。Couto等<sup>[66]</sup>对*DCDC2*基因与ADHD进行了分析, 结果显示其与注意缺陷、多动冲动症状均存在很强的关联, 包括上述提到的rs807701多态位点, 提示该基因可能与二者的共患存在关联。*DCDC2*基因还可能通过与*KIAA3019*的基因-基因交互作用, 以及与流产、社会经济状况等的基因-环境交互作用, 影响ADHD症状<sup>[68]</sup>。此外, 去甲肾上腺素系统功能损伤在ADHD及DD的病理机制中具有重要作用, 其中*ADRA2A*基因在多项研究中显示与ADHD存在关联, 同时有研究显示该基因与ADHD共患DD存在关联<sup>[69]</sup>。其他ADHD和DD可能的共同易感基因还包括*DYX1C1*、*DRD4*等。

近些年来, GWAS被广泛应用于多基因复杂性疾病的遗传易感因素的探索。已有多项ADHD的GWAS研究提示神经发育有关的基因可能参与其遗传机制, 包括细胞黏附、突触发育等<sup>[63]</sup>。最近的一项基于大样本的meta分析在全基因组水平与ADHD显著关联的12个易感位点<sup>[70]</sup>。DD的GWAS研究也发现了一些关联基因, 如*MIR924HG*、*NKAIN3*等<sup>[71]</sup>。此外, 一项针对一般认知能力的GWAS研究发现, DD相关的候选基因*DCDC2*与一般认知能力存在关联<sup>[72]</sup>。单纯的比较ADHD和DD的GWAS关联信号, 没有发现共享的遗传易感基因。但是, 基于多基因风险分数 (polygenic risk scores, PRS) 的分析提示RD与ADHD之间存在共享的遗传易感因素<sup>[65, 71]</sup>。这提示我们, RD和ADHD共享的遗传易感因素可能涉及多基因/多位点, 涉及某个/多个神经生物学通路, 而不仅仅局限于一个基因或一个位点。基于全基因组基因数据的多基因分析、通路分析等可能能够帮助我们进一步探讨二者共享的遗传机制所在。

需要注意的一点是, 有研究发现DD和ADHD的共享遗传因素可能同时影响注意缺陷症状与阅读能力, 而不是多动冲动症状<sup>[29]</sup>。最近一项双生子研究比较了ADHD和DD可能共享的认知功能损害及其背后遗传因素的影响, 结果显示, DD特异的认知功能损害包括语音意识、文字推理和工作记忆, 而ADHD特异的认知功能损害主要为反应抑

制, 二者共同的认知损害是加工速度<sup>[16]</sup>, 该结果在后续的研究中进一步得到了验证<sup>[28]</sup>; 有意思的是, 进一步对遗传因素进行分析发现ADHD、阅读能力与加工速度之间的表型关联主要受到共同的遗传因素影响, 而对影响加工速度的遗传因素进行控制之后, ADHD和阅读能力之间的关联消失<sup>[16]</sup>。该项研究提示, 在未来ADHD共患DD的研究中, 加工速度是一个非常重要、值得关注的指标, 其作为内表型能够很好的帮助解释遗传因素如何通过影响认知功能进而导致出现ADHD共患DD的临床表型。国内尚未见ADHD共患DD的遗传学研究报告, 已有的多项研究仅关注ADHD伴LD, 结果无法直接用于揭示ADHD共患DD的遗传学机制。

## 6 小结及展望

虽然目前对ADHD共患DD的研究已经取得了一定的进展, 但是还不足以清楚阐释二者共患的具体神经病理学机制。而且国内对ADHD共患DD的研究仍然较少。为促进国内ADHD共患DD的研究进展, 需要从以下几个方面进行努力。

a. 评估体系及诊断标准。在汉语背景下, ADHD共患DD的研究在很大程度上受到诊断标准的制约, 无法进一步推进。北京师范大学舒华课题组严格按照国际DD诊断标准, 编制了一套阅读能力测试方法, 对北京市近千名儿童进行阅读能力研究, 并建立了1~6年级的阅读常模<sup>[9-10]</sup>。刘靖等<sup>[73]</sup>曾采用台湾《徐氏阅读测验方法》根据中国大陆教学水平进行调整, 在北京市的小样本中显示具有较好的信效度, 并建立了初步的阅读障碍回归差异诊断法<sup>[74]</sup>。国内其他研究者也曾采用多种测量评估工具对汉语阅读障碍进行评估和诊断<sup>[75-78]</sup>。但是以上都是基于地区样本的研究结果, 很难进行推广和应用, 目前尚无统一的诊断评估标准可以应用于临床<sup>[79]</sup>。因此, 建立统一的、标准的DD评估体系和诊断标准是研究的制衡点, 需要临床医学、心理学以及教育系统的共同努力。

b. 多层面研究的结合。目前ADHD共患DD的研究在认知心理学、神经生理学及分子遗传学等各个方面均取得了一定的成果, 但是各个层面的研究尚未很好地结合, 已有的研究结果尚无法清楚阐释二者共同的遗传变异是如何影响大脑结构与功能, 进而导致认知功能的改变, 最终出现ADHD共患DD的临床表型。例如, 根据如上已有的证据, 我

们推测, 如图1所述, 遗传学研究显示的相关遗传易感因素 (如 *ADRA2A*, *DCDC2* 等基因、PRS 等), 可能通过影响大脑结构和功能 (如背外侧前额叶等关键脑区的体积、脑自发活动、功能连接等) 引起相关认知功能的损害 (主要表现为加工速度缺陷), 最终导致了 ADHD 和 DD 这一临床共患

状态的出现. 值得注意的是, 已有研究证据并不能确定加工速度缺陷与 ADHD 共患 DD 这一临床表型之间的因果关系, 尚需要结合影像遗传学、认知遗传学等多维度研究构建“基因-神经生理-认知心理-临床表型”模型、深入探讨 ADHD 共患 DD 的病理发病机制. 这也是未来研究的主要方向之一.

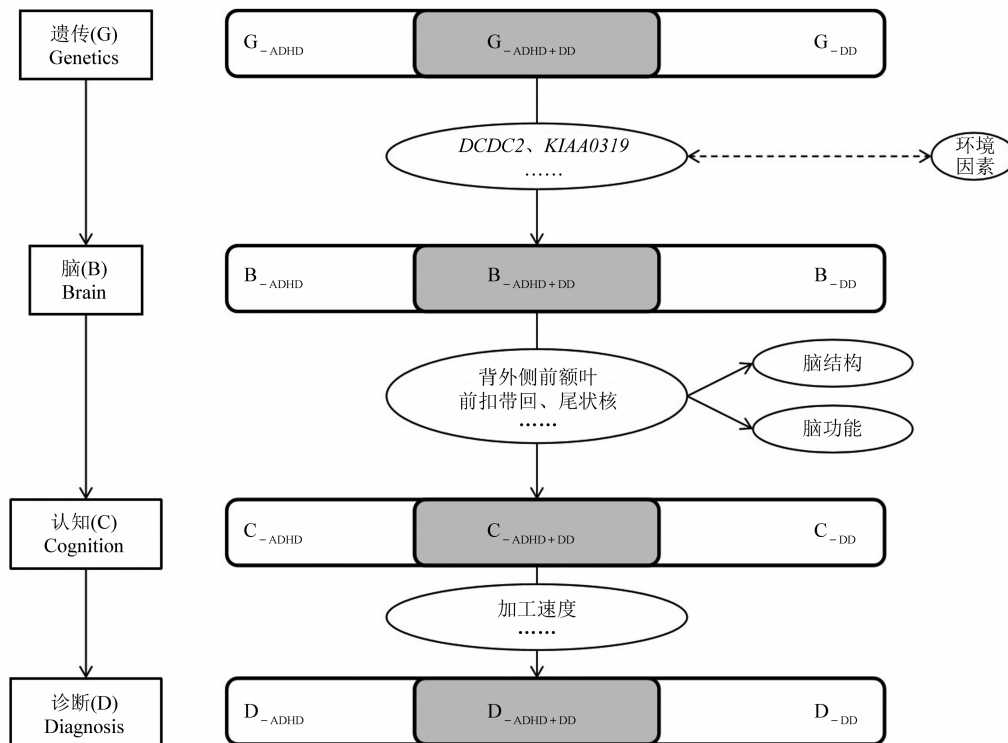


Fig. 1 The model of ADHD comorbidity with DD from gene, brain to behavior

图1 注意缺陷多动障碍共患发展性阅读障碍的基因-脑-认知行为模型

ADHD: 注意缺陷多动障碍; DD: 阅读障碍; E: 环境; DLPFC: 背外侧前额叶; ACC: 前扣带回.

c. 开展针对性训练. 诊断与基础研究非常重要, 但训练并帮助患者才是最终目标. 单纯 ADHD 和单纯 DD 都存在很多亚型, ADHD 存在注意缺陷型、多动/冲动型与混合型<sup>[80]</sup>. DD 存在语音缺陷型、命名速度缺陷型、正字法缺陷型、语素缺陷型与混合缺陷型<sup>[9, 22, 24]</sup>. 而 ADHD 共患 DD 的亚型可能更多, 只有确定每一个患者的核心问题在哪, 才能给出针对性的训练.

总之, ADHD 与 DD 的共患率较高, 共患 DD 的 ADHD 儿童各方面功能受损更严重. ADHD 共患 DD 的病理机制尚未完全清楚, 需要更多的深入研究进行探讨. 目前, 国外针对 ADHD 共患 DD 的基础研究已经取得了一定的研究成果, 与拼音文字相比, 方块形状的汉字有其独特的特点, 大量研究表

明汉语 DD 与拼音文字 DD 在认知缺陷和脑神经基础上有不同之处<sup>[9, 37, 38, 48]</sup>, 汉语 ADHD 共患 DD 可能也有其独特特点. 国内由于缺乏细致的、标准的、统一的评估体系和诊断标准, 大大制约了汉语背景下 ADHD 共患 DD 的研究进展. 未来需要医学、心理学及教育学的共同努力, 促进评估诊断系统的建立, 从而推动临床研究的进展, 为临床干预提供科学依据.

参 考 文 献

[1] Thomas R, Sanders S, Doust J, et al. Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*, 2015, **135**(4): e994-e1001  
 [2] Dalsgaard S, Østergaard S D, Leckman J F, et al. Mortality in children, adolescents, and adults with attention deficit



- hyperactivity disorder: a nationwide cohort study. *The Lancet*, 2015, **385**(9983): 2190-2196
- [3] Semrud-Clikeman M, Bledsoe J. Updates on attention-deficit/hyperactivity disorder and learning disorders. *Current Psychiatry Reports*, 2011, **13**(5): 364-373
- [4] American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th. Washington, DC: American Psychiatric Publishing, 1994
- [5] American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th. Washington, DC: American Psychiatric Publishing, 2013
- [6] Lyon G R, Shaywitz S, Shaywitz B. A definition of dyslexia. *Annals of Dyslexia*, 2003, **53**(1): 1-14
- [7] Habib M, Giraud K. Dyslexia. *Handb Clin Neurol*, 2013, **111**: 229-235
- [8] 张承芬, 张景焕, 殷荣生, 等. 关于我国学生汉语阅读困难的研究. *心理科学*, 1996, **19**(4): 222-226  
Zhang C F, Zhang J H, Yin R S, *et al.* *Psychological Science*, 1996, **19**(4): 222-226
- [9] Shu H, Mcbride-Chang C, Wu S, *et al.* Understanding Chinese developmental dyslexia: morphological awareness as a core cognitive construct. *Journal of Educational Psychology*, 2006, **98**(1): 122-133
- [10] Zhou W, Xia Z, Bi Y, *et al.* Altered connectivity of the dorsal and ventral visual regions in dyslexic children: a resting-state fMRI study. *Frontiers in Human Neuroscience*, 2015, **9**: 495
- [11] 杨莉, 吉宁, 管丽丽, 等. 注意缺陷多动障碍共患病的年龄特征. *北京大学学报(医学版)*, 2007, **39**(3): 229-232  
Yang L, Ji N, Guan L L, *et al.* *Journal of Peking University(Health Sciences)*, 2007, **39**(3): 229-232
- [12] 王玉凤. 注意缺陷多动障碍//苏林雁. *儿童精神病学*. 长沙: 湖南科学技术出版社, 2014: 226-242  
Wang Y F. Attention deficit hyperactivity disorder// Su Y J. *Child Psychiatry*. Changsha: Hunan Science and Technology Press, 2014: 226-242
- [13] Pennington B F, Groisser D, Welsh M C. Contrasting cognitive deficits in attention deficit hyperactivity disorder versus reading disability. *Developmental Psychology*, 1993, **29**(3): 511-523
- [14] Hinshaw S P. Academic underachievement, attention deficits, and aggression: Comorbidity and implications for intervention. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 1992, **60**(6): 893-903
- [15] Willcutt E G. ADHD and reading disorder// Benaschewski T, Coghill D, Zuddas A. *Attention Deficit Hyperactivity Disorder*. Oxford: Oxford University Press, 2018
- [16] Willcutt E G, Betjemann R S, Mcgrath L M, *et al.* Etiology and neuropsychology of comorbidity between RD and ADHD: the case for multiple-deficit models. *Cortex*, 2010, **46**(10): 1345-1361
- [17] Willcutt E, Pennington B, Olson R, *et al.* Neuropsychological analyses of comorbidity between reading disability and attention deficit hyperactivity disorder: in search of the common deficit. *Developmental Neuropsychology*, 2005, **27**(1): 35-78
- [18] Pham A V, Riviere A. Specific learning disorders and ADHD: current issues in diagnosis across clinical and educational settings. *Current Psychiatry Reports*, 2015, **17**(6): 38-38
- [19] Willcutt E G. ADHD//Yeats K O, Ris G, Taylor B, *et al.* *Pediatric Neuropsychology: Research, Theory, and Practice*. New York: Guilford, 2009: 393-417
- [20] Gomes H, Duff M, Ramos M, *et al.* Auditory selective attention and processing in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clinical Neurophysiology*, 2012, **123**(2): 293-302
- [21] Barkley R A. Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychological Bulletin*, 1997, **121**(1): 65-94
- [22] Ramus F, Rosen S, Dakin S C, *et al.* Theories of developmental dyslexia: insights from a multiple case study of dyslexic adults. *Brain*, 2003, **126** (Pt 4): 841-865
- [23] Ramus F. Developmental dyslexia: specific phonological deficit or general sensorimotor dysfunction?. *Current Opinion in Neurobiology*, 2003, **13**(2): 212-218
- [24] 王久菊, 毕鸿燕, 卫炯圻, 等. 发展性阅读障碍的产生机制——从行为到遗传研究. *生物化学与生物物理进展*, 2008, **35**(7): 729-734  
Wang J J, Bi H Y, Wei T Q, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2008, **35**(7): 729-734
- [25] Lonergan A, Doyle C, Cassidy C, *et al.* A meta-analysis of executive functioning in dyslexia with consideration of the impact of comorbid ADHD. *J Cogn Psychol*, 2019, **31**(7): 725-749
- [26] Turker S, Seither-Preisler A, Reiterer S M, *et al.* Cognitive and behavioural weaknesses in children with reading disorder and AD (H)D. *Scientific Reports*, 2019, **9**: 15185
- [27] Van De Voorde S, Roeyers H, Verté S, *et al.* Working memory, response inhibition, and within-subject variability in children with attention-deficit/hyperactivity disorder or reading disorder. *J Clin Exp Neuropsychol*, 2010, **32**(4): 366-379
- [28] Mcgrath L M, Pennington B F, Shanahan M A, *et al.* A multiple deficit model of reading disability and attention-deficit/hyperactivity disorder: searching for shared cognitive deficits. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 2011, **52**(5): 547-557
- [29] Willcutt E G, Pennington B F. Comorbidity of reading disability and attention-deficit/hyperactivity disorder: differences by gender and subtype. *Journal of Learning Disabilities*, 2000, **33**(2): 179-191
- [30] Willcutt E G, Pennington B F, Olson R K, *et al.* Understanding comorbidity: a twin study of reading disability and attention-deficit/hyperactivity disorder. *American Journal of Medical Genetics Part B, Neuropsychiatric Genetics : the Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 2007, **144b**(6): 709-714
- [31] Peterson R L, Boada R, Mcgrath L M, *et al.* Cognitive prediction of reading, math, and attention: shared and unique influences. *Journal of Learning Disabilities*, 2017, **50**(4): 408-421
- [32] Pan J, Yan M, Laubrock J, *et al.* Eye-voice span during rapid

- automatized naming of digits and dice in Chinese normal and dyslexic children. *Developmental Science*, 2013, **16**(6): 967-979
- [33] Alves L M, Siqueira C M, Ferreira M D C M, *et al.* Rapid naming in Brazilian students with dyslexia and attention deficit hyperactivity disorder. *Frontiers In Psychology*, 2016, **7**: 21
- [34] Rucklidge J J, Tannock R. Neuropsychological profiles of adolescents with ADHD: effects of reading difficulties and gender. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 2002, **43**(8): 988-1003
- [35] Whipple B D, Nelson J M. Naming speed of adolescents and young adults with attention deficit hyperactivity disorder: differences in alphanumeric versus color/object naming. *Archives of Clinical Neuropsychology : the Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 2016, **31**(1): 66-78
- [36] 张微, 周兵平, 何梅, 等. 阅读障碍与注意缺陷多动障碍儿童的语言加工和反应抑制. *心理科学*, 2016, **39**(4): 893-899  
Zhang W, Zhou B P, He M, *et al.* *Journal of Psychological Science*, 2016, **39**(4): 893-899
- [37] Ho C S-H, Chan D W-O, Leung P W L, *et al.* Reading-related cognitive deficits in developmental dyslexia, Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, and developmental coordination disorder among Chinese children. *Reading Research Quarterly*, 2005, **40**(3): 318-337
- [38] Chan W S R, Hung S F, Liu S N, *et al.* Cognitive profiling in Chinese developmental dyslexia with attention - deficit/hyperactivity disorders. *Reading and Writing*, 2008, **21**: 661-674
- [39] Poon K, Ho C S. Contrasting deficits on executive functions in Chinese delinquent adolescents with attention deficit and hyperactivity disorder symptoms and/or reading disability. *Res Dev Disabil*, 2014, **35**(11): 3046-3056
- [40] Wang L C, Chung K K H. Co-morbidities in Chinese children with attention deficit/hyperactivity disorder and reading disabilities. *Dyslexia*, 2018, **24**(3): 276-293
- [41] Cui X H, Wang J J, Chang Y L, *et al.* Visual search in Chinese children with attention deficit/hyperactivity disorder and comorbid developmental dyslexia: evidence for pathogenesis from eye movements. *Frontiers in Psychology*, 2020, **11**: 880
- [42] 吴赵敏, 王娜, 钱秋谨, 等. 共患学习困难的注意缺陷多动障碍男童的记忆特征. *中华医学杂志*, 2014(22): 1701-1704  
Wu Z M, Wang N, Qian Q J, *et al.* *National Medical Journal of China*, 2014(22): 1701-1704
- [43] 帅澜, 王玉凤. 共患学习困难的注意缺陷多动障碍男孩的执行功能特点. *北京大学学报(医学版)*, 2007, **39**(5): 526-530  
Shuai L, Wang Y F. *Journal of Peking University(Health Sciences)*, 2007, **39**(5): 526-530
- [44] 王恩聪, 孙黎, 宋艳, 等. 伴与不伴学习困难的注意缺陷多动障碍儿童被动内隐视觉空间注意特点研究. *中国实用儿科杂志*, 2015, **30**(7): 525-528  
Wang E C, Sun L, Song Y, *et al.* *Chinese Journal of Practical Pediatrics*, 2015, **30**(7): 525-528
- [45] Hoeft F, Hernandez A, Mcmillon G, *et al.* Neural basis of dyslexia: a comparison between dyslexic and nondyslexic children equated for reading ability. *Journal of Neuroscience*, 2006, **26**(42): 10700-10708
- [46] Hoeft F, Meyler A, Hernandez A, *et al.* Functional and morphometric brain dissociation between dyslexia and reading ability. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2007, **104**(10): 4234-4239
- [47] Van Der Mark S, Bucher K, Maurer U, *et al.* Children with dyslexia lack multiple specializations along the visual word-form (VWF) system. *Neuroimage*, 2009, **47**(4): 1940-1949
- [48] Siok W T, Niu Z, Jin Z, *et al.* A structural-functional basis for dyslexia in the cortex of Chinese readers. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2008, **105**(14): 5561-5566
- [49] Siok W T, Perfetti C A, Jin Z, *et al.* Biological abnormality of impaired reading is constrained by culture. *Nature*, 2004, **431**(7004): 71-76
- [50] Woodward N D, Duffy B, Karbasforoushan H. Prefrontal cortex activity during response selection predicts processing speed impairment in schizophrenia. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, 2013, **19**(7): 782-791
- [51] Mcgrath L M, Stoodley C J. Are there shared neural correlates between dyslexia and ADHD? A meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *J Neurodev Disord*, 2019, **11**(1): 31
- [52] Langer N, Benjamin C, Becker B L C, *et al.* Comorbidity of reading disabilities and ADHD: Structural and functional brain characteristics. *Human Brain Mapping*, 2019, **40**(9): 2677-2698
- [53] Kibby M Y, Dyer S M, Lee S E, *et al.* Frontal volume as a potential source of the comorbidity between attention-deficit/hyperactivity disorder and reading disorders. *Behavioural Brain Research*, 2020, **381**: 112382
- [54] 司飞飞, 孙黎, 安莉, 等. 注意缺陷多动障碍及共患学习困难儿童大脑灰质、白质和全脑体积磁共振成像研究. *中国心理卫生杂志*, 2016, **30**(3): 179-184  
Si F F, Sun L, An L, *et al.* *Chinese Mental Health Journal*, 2016, **30**(3): 179-184
- [55] 孔庆梅, 王玉凤, 何华, 等. 注意缺陷多动障碍患儿 $\alpha$ 波竞争图的对照研究. *中华精神科杂志*, 2001, **34**(2): 72-75  
Kong Q M, Wang Y F, He H, *et al.* *Chinese Journal of Psychiatry*, 2001, **34**(2): 72-75
- [56] Marosi E, Harmony T, Sánchez L, *et al.* Maturation of the coherence of EEG activity in normal and learning-disabled children. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 1992, **83**(6): 350-357
- [57] Kang J-G, Lee S-H, Park E-J, *et al.* Event-related potential patterns reflect reversed hemispheric activity during visual attention processing in children with dyslexia: a preliminary study. *Clin Psychopharmacol Neurosci*, 2016, **14**(1): 33-42
- [58] Liotti M, Pliszka S R, Higgins K, *et al.* Evidence for specificity of ERP abnormalities during response inhibition in ADHD children: a comparison with reading disorder children without ADHD. *Brain and Cognition*, 2010, **72**(2): 228-237
- [59] Dhar M, Been P H, Minderaa R B, *et al.* Information processing



- differences and similarities in adults with dyslexia and adults with Attention Deficit Hyperactivity Disorder during a Continuous Performance Test: A study of cortical potentials. *Neuropsychologia*, 2010, **48**(10): 3045-3056
- [60] Faraone S V, Larsson H. Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry*, 2019, **24**(4): 562-575
- [61] Ziegler A, König I R, Deimel W, *et al.* Developmental dyslexia--recurrence risk estimates from a German bi-center study using the single proband sib pair design. *Hum Hered*, 2005, **59**(3): 136-143
- [62] Gao Q, Liu L, Qian Q, *et al.* Advances in molecular genetic studies of attention deficit hyperactivity disorder in China. *Shanghai Arch Psychiatry*, 2014, **26**(4): 194-206
- [63] Yang L, Neale B M, Liu L, *et al.* Polygenic transmission and complex neuro developmental network for attention deficit hyperactivity disorder: genome-wide association study of both common and rare variants. *American Journal of Medical Genetics Part B, Neuropsychiatric Genetics: the Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 2013, **162B**(5): 419-430
- [64] Carrion-Castillo A, Franke B, Fisher S E. Molecular genetics of dyslexia: an overview. *Dyslexia (Chichester, England)*, 2013, **19**(4): 214-240
- [65] Price K M, Wigg K G, Feng Y, *et al.* Genome-wide association study of word reading: overlap with risk genes for neurodevelopmental disorders. 2020, **19**(6): e12648
- [66] Couto J M, Gomez L, Wigg K, *et al.* Association of attention-deficit/hyperactivity disorder with a candidate region for reading disabilities on chromosome 6p. *Biological Psychiatry*, 2009, **66**(4): 368-375
- [67] Zhong R, Yang B, Tang H, *et al.* Meta-analysis of the association between DCDC2 polymorphisms and risk of dyslexia. *Mol Neurobiol*, 2013, **47**(1): 435-442
- [68] Mascheretti S, Trezzi V, Giorda R, *et al.* Complex effects of dyslexia risk factors account for ADHD traits: evidence from two independent samples. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 2017, **58**(1): 75-82
- [69] Stevenson J, Langley K, Pay H, *et al.* Attention deficit hyperactivity disorder with reading disabilities: preliminary genetic findings on the involvement of the ADRA2A gene. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 2005, **46**(10): 1081-1088
- [70] Demontis D, Walters R K, Martin J, *et al.* Discovery of the first genome-wide significant risk loci for attention deficit/hyperactivity disorder. *Nature Genetics*, 2019, **51**(1): 63-75
- [71] Gialluisi A, Andlauer T F M, Mirza-Schreiber N, *et al.* Genome-wide association scan identifies new variants associated with a cognitive predictor of dyslexia. *Translational Psychiatry*, 2019, **9**(1): 77
- [72] Davies G, Lam M, Harris S E, *et al.* Study of 300,486 individuals identifies 148 independent genetic loci influencing general cognitive function. *Nature Communications*, 2018, **9**(1): 2098
- [73] 刘靖. «修订后阅读测验»的测试报告. *中国心理卫生杂志*, 1997, **11**(5): 264-266  
Liu J. *Chinese Mental Health Journal*, 1997, **11**(5): 264-266
- [74] 刘靖, 王玉凤. 阅读障碍回归差异诊断法初探. *中国心理卫生杂志*, 1997, **11**(6): 323-325  
Liu J, Wang Y F. *Chinese Mental Health Journal*, 1997, **11**(6): 323-325
- [75] 吴汉荣, 宋然然, 姚彬. 儿童汉语阅读障碍量表的初步编制. *中国学校卫生*, 2006, **27**(3): 189-190  
Wu H R, Song R R, Yao B. *Chinese Journal of School Health*, 2006, **27**(3): 189-190
- [76] 静进, 海燕, 邓桂芬, 等. 学习障碍筛查量表的修订与评价. *中国儿童保健杂志*, 1998, **6**(3): 197-200  
Jing J, Hai Y, Deng G F, *et al.* *Chinese Journal of Child Health Care*, 1998, **6**(3): 197-200
- [77] 杨志伟, 龚耀先. 汉语阅读技能诊断测验(CRSDT)的初步编制. *中国临床心理学杂志*, 1997, **5**(3): 156-163  
Yang Z W, Gong Y X. *Chinese Journal of Clinical Psychology*, 1997, **5**(3): 156-163
- [78] 盖笑松, 杨芳. 汉语阅读障碍儿童识字状况测验的编制. *中国特殊教育*, 2006(11): 58-63, 43  
Gai X S, Yang F. *Chinese Journal of Special Education*, 2006(11): 58-63, 43
- [79] 徐桂凤, 静进. 汉语阅读障碍的研究进展. *中国心理卫生杂志*, 2008, **22**(9): 701-704  
Xu G F, Jing J. *Chinese Mental Health Journal*, 2008, **22**(9): 701-704
- [80] American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM—IV—TR)*. Washington DC: American Psychiatric Publishing, 2000: 78-85

## The Multidimensional Research Progress in Attention-deficit/Hyperactivity Disorder Comorbid With Dyslexia: From Gene, Brain to Behavior\*

WANG Jiu-Ju<sup>1,2)</sup>, SUN Li<sup>1,2)</sup>, SHU Hua<sup>3)</sup>, LIU Lu<sup>1,2)\*\*</sup>, WANG Yu-Feng<sup>1,2)\*\*</sup>

<sup>1)</sup>Peking University Sixth Hospital/Institute of Mental Health, Beijing 100191, China;

<sup>2)</sup>NHC Key Laboratory of Mental Health(Peking University), National Clinical Research Center for Mental Disorders(Peking University Sixth Hospital, Beijing 100191, China;

<sup>3)</sup>State Key Laboratory of Cognitive Neuroscience and Learning& IDG/McGovern Institute for Brain Research, Beijing Normal University, Beijing 100875, China)

**Abstract** Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and Developmental dyslexia (DD) are two common neurodevelopmental disorders, the comorbidity rate of them is as high as 25% ~ 48%. In this paper, we reviewed and summarized the research progresses of ADHD comorbid with DD from multiple dimensions including cognitive psychology, neurophysiology (brain imaging) and molecular genetics. Three main theoretical models have been yielded for the neuropathological mechanisms of ADHD comorbid with DD, including phenocopy hypothesis, cognitive subtype hypotheses and common etiology hypothesis; whereas most of the evidence from the existing literature supported the common etiological hypothesis. Results in cognitive psychology indicated that the shared cognitive impairment in ADHD and DD might be the deficit of processing speed, which should be closely related to the comorbid status. The key imaging features related to ADHD comorbid with DD might include the structural and functional alteration in frontal lobes (especially the dorsal lateral prefrontal cortex), caudate nucleus and anterior cingulate gyrus, and hemispheric asymmetry. For genetics, linkage studies suggested the potential association of the chromosome region of 6p21-22 with both ADHD and DD. In this region, two key genes, *DCDC2* and *KIAA0319*, have attracted much attention and were studied as important candidate genes for ADHD and DD. Several other candidate genes would be also worthy of exploration to illustrate the common and shared genetic background of these two disorders, such as *ADRA2A*, *DYX1C1*, *DRD4*. It is worth noting that the shared genetic factors of DD and ADHD may mainly affect the inattentive symptom and reading ability simultaneously, rather than hyperactive/impulsive symptoms. To further illustrate the neuropathologic mechanisms of ADHD comorbid with DD clearly and comprehensively, further multidimensional studies are needed to elucidate how the genetic susceptibility factors influence the brain structure and function, affect the cognition functions (e.g. processing speed) subsequently and lead to the occurrence of ADHD clinical symptoms finally. Another important challenge should be addressed for the studies on ADHD with DD. In China, most studies only recruited ADHD comorbid with learning disabilities, which is mainly due to the lack of the standard clinical diagnosis criteria of Chinese DD. The establishment of a standard and unified diagnostic criteria for DD in Chinese background will promote the study progress and clinical intervention of ADHD comorbid with DD substantially.

**Key words** attention-deficit/hyperactivity disorder, developmental dyslexia, processing speed

**DOI:** 10.16476/j.pibb.2020.0096

\* This work was supported by grants from The National Key Research and Development Program (2016YFC1306103), The National Natural Science Foundation of China (81873802, 31900752) and The National Basic Research Program of China (2014CB846104).

\*\* Corresponding author.

LIU Lu. Tel: 86-10-62070258, E-mail: liulupku@bjmu.edu.cn

WANG Yu-Feng. Tel: 86-10-82801942, E-mail: wangyf@bjmu.edu.cn

Received: August 3, 2020 Accepted: August 18, 2020