

中图分类号: R96; R971 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)21-0149-07  
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.21.034



## 注意缺陷多动障碍发病机制及治疗药物研究进展\*

韩慧玲<sup>1</sup>, 张杉杉<sup>2,3</sup>, 陈芙蓉<sup>2,3</sup>, 宫辰<sup>1</sup>, 周福军<sup>3,4,5Δ</sup>

(1. 天津中医药大学, 天津 300193; 2. 天津天诚新药评价有限公司, 天津 300301; 3. 天津药物研究院, 天津 300301; 4. 释药技术与药代动力学国家重点实验室, 天津 300301; 5. 天津市中药质量标志物重点实验室, 天津 300301)

**摘要:**目的 为开发治疗注意缺陷多动障碍(ADHD)的新药提供参考。方法 查阅近年的国内外相关文献,总结 ADHD 的发病机制、治疗药物及其药理作用的研究进展。结果与结论 ADHD 的发病机制复杂,主要与多巴胺(DA)水平、去甲肾上腺素(NE)水平、神经炎症、肠道菌群等相关。ADHD 治疗药物主要包括哌醋甲酯、安非他明、托莫西汀、维洛沙嗪、胍法辛、维生素 D、长春西汀等。建议加强 ADHD 新药的研发,以提升 ADHD 治疗的有效率和安全性。

**关键词:** 注意缺陷多动障碍;发病机制;药理作用;去甲肾上腺素;多巴胺

### Research Progress on the Pathogenesis and Therapeutic Drugs of Attention Deficit Hyperactivity Disorder

HAN Huiling<sup>1</sup>, ZHANG Shanshan<sup>2,3</sup>, CHEN Furong<sup>2,3</sup>, GONG Chen<sup>1</sup>, ZHOU Fujun<sup>3,4,5</sup>

(1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin, China 300193; 2. Tianjin Tiancheng New Drug Evaluation Co., Ltd., Tianjin, China 300301; 3. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin, China 300301; 4. State Key Laboratory of Drug Delivery and Pharmacokinetics, Tianjin, China 300301; 5. Tianjin Key Laboratory of Quality Marker of Traditional Medicine, Tianjin, China 300301)

**Abstract: Objective** To provide a reference for the development of new drugs for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). **Methods** The relevant literature at home and abroad in recent years was reviewed to summarize the research progress on the pathogenesis, therapeutic drugs, and pharmacological effects of ADHD. **Results and Conclusion** The pathogenesis of ADHD is complex, mainly related to dopamine (DA) levels, norepinephrine (NE) levels, neuroinflammation, and intestinal flora. The main drugs used for treating ADHD include methylphenidate, amphetamine, tomoxetine, veloxazine, guanfacine, vitamin D, and vinpocetine. It is recommended to strengthen the research and development of new drugs for treating ADHD to improve their efficiency and safety.

**Key words:** ADHD; pathogenesis; pharmacological action; norepinephrine; dopamine

注意缺陷多动障碍(ADHD)是一种中枢神经系统结构和功能异常疾病,是全球儿童常见的神经发育障碍之一,可引起儿童整体功能严重损害<sup>[1]</sup>,其临床特征为注意力不集中、多动、冲动的持续症状<sup>[2]</sup>。ADHD有一

\*基金项目:释药技术与药代动力学国家重点实验室自主课题[010161003]。

第一作者:韩慧玲,女,硕士研究生在读,研究方向为神经药理学,(电子信箱)Hhlytjz@163.com。

Δ通信作者:周福军,女,硕士研究生,研究员,研究方向为中药新药研发,(电子信箱)zhoufj@tjipr.com。

- [19] 刘仕娟. 滴速控制在减轻氨甲环酸氯化钠注射液不良反应中的应用[J]. 临床合理用药杂志, 2011, 4(18): 61-62.
- [20] 刘平平. 中药注射剂溶媒选择和滴速与不良反应的相关性[J]. 北方药学, 2014, 11(12): 125.
- [21] 许艳. 合理控制不同药物的静脉滴速分析[J]. 中国卫生标准管理, 2016, 7(36): 85-87.
- [22] 孙源, 卜一珊. 刺五加注射液不良反应文献分析[J]. 天津药学, 2006, 18(4): 63-64.
- [23] 高玉桥, 苏丹, 曾聪彦. 双黄连注射剂不良反应 58 例文献资料分析[J]. 临床合理用药杂志, 2010, 3(4): 71-72.
- [24] 邓卫东, 宁俊凯, 陈滢滢. 百多烯磷脂胆碱致呼吸困难 1 例[J]. 中国药业, 2019, 28(1): 96-97.
- [25] 杨妮娜, 张蕾, 宋艳琴, 等. 2014—2019 年国家药品不良反应监测报告统计分析[J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14(21): 1-4.
- [26] 李孟芬. 静脉输液滴注速度对药物不良反应的影响[J]. 医学信息, 2015(42): 281.
- [27] 招远明, 薛秀清. 探讨药品不良反应的发生与滴注速度的关系[J]. 国际医药卫生导报, 2011, 17(3): 306-307.
- [28] 赵方允, 丁莉, 王丽, 等. 275 种常用静脉滴注药物浓度与滴速分析[J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(14): 1405-1408.
- [29] 金叶, 王小飞, 徐宇红, 等. 闭环管理式静脉输液信息系统的开发与应用[J]. 护理学杂志, 2022, 37(13): 48-50.

(收稿日期: 2023-01-09; 修回日期: 2023-05-01)

定共病率,共病类型主要有共病精神障碍、睡眠障碍、反社会人格障碍、焦虑障碍等<sup>[3]</sup>。目前,ADHD的患病率高于其他儿童精神疾病,且对儿童的影响可能持续到成年,患儿在社会交往和学习成绩方面均易出现问题<sup>[4-5]</sup>。在此,综述了近年来国内外对ADHD发病机制及治疗药物的研究进展,阐述了其治疗药物的作用机制,以为治疗ADHD的新药开发提供参考。现报道如下。

## 1 发病机制

ADHD发病机制复杂,多与遗传、病理生理学、病因学、神经生物学等因素相关,大量实验支持多因素模型。从生物学角度分析,ADHD多由中枢儿茶酚胺类神经递质、去甲肾上腺素(NE)及多巴胺(DA)代谢障碍所致的轻度脑功能缺陷引起<sup>[6]</sup>,还与DA转运蛋白(DAT)和NE转运蛋白(NET)的表达水平相关。HUANG等<sup>[7]</sup>研究结果显示,ADHD成人患者在与注意力相关的大脑区域中NET表达水平降低,表明NET在成人ADHD病理生理学中有一定影响作用。DUNN等<sup>[8]</sup>认为,神经炎症也是ADHD的发病机制,患有各种神经精神疾病(包括ADHD)的患儿血清肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素6(IL-6)、25-羟基胆钙化醇[25(OH)D]等炎性因子水平升高,表明神经炎症可能在此类疾病的发病中发挥作用。肠道微生物对ADHD也有影响,血液中的微生物群和其释放的因子可能会刺激外周免疫细胞,从而影响血脑屏障和神经系统中的其他因子<sup>[9]</sup>。ADHD病因复杂,目前尚未明确其发病机制,广泛认可的ADHD发病机制有以下5种。

DA:ADHD可能与下部纹状体结构的NE能神经元缺陷有关,该神经元主要由DA能神经元驱动<sup>[10]</sup>。有研究显示,DAT基因Slc6a3和Snap25突变ADHD模型小鼠在具有过度活跃表型的同时,还伴随着纹状体中DA水平的升高<sup>[11]</sup>。FUSAR-POLI等<sup>[12]</sup>研究发现,ADHD组的纹状体DAT密度较健康对照组平均高出14%。LEVY<sup>[13]</sup>的研究显示,DA信号的减少是产生神经元功能和注意力缺陷的原因<sup>[13]</sup>。可见,DA是脑内参与维持正常精神活动的重要神经递质,在ADHD的发病中具有重要作用。

NE:ELMARAKBY等<sup>[14]</sup>研究发现,自发性高血压(SHR)大鼠是一种被广泛接受的ADHD动物模型,其大脑中多巴胺D<sub>1</sub>受体相互作用蛋白抗体(calcyon)基因的表达在儿茶酚胺核、下丘脑核及前脑区域十分活跃,而前脑中calcyon基因表达的上调,能改变NE能的传导。实验证明,与正常对照组相比,SHR模型大鼠的NE水平升高25%~30%。NET可调节NE稳态,并控制NE

的再摄取。在ADHD患者血清中检测到NET启动子区域胞嘧啶-磷酸-鸟嘌呤CpG位点的甲基化与丘脑、蓝斑和中缝核中的NET分布呈负相关<sup>[15]</sup>。可见,NE水平与ADHD病情严重程度密切相关,是评估ADHD的重要指标。

神经炎症:神经炎症为神经组织炎症的总称,其特征为中枢神经系统(CNS)内的小胶质细胞、星形胶质细胞、细胞因子、趋化因子和相关分子过程的变化。DUNN等<sup>[8]</sup>的研究表明,神经炎症会影响大脑发育,并通过神经胶质激活、氧化应激增加、神经元发育异常、神经营养支持低、神经递质功能改变等机制增加神经发育障碍的风险。WOHLEB等<sup>[16]</sup>的研究结果显示,ADHD患者的脑脊液中促炎细胞因子肿瘤坏死因子- $\beta$ (TNF- $\beta$ )表达水平升高,但抗炎细胞因子白细胞介素4(IL-4)表达水平降低,除了通过细胞因子调节中枢免疫系统外,外周单核细胞和其他免疫细胞有可能穿透血脑屏障而诱导神经炎症。在母体免疫激活的啮齿动物模型中,小胶质细胞和星形胶质细胞功能转变为炎性状态,可直接影响神经前体细胞的炎症,进而影响神经元的发育,最终导致与ADHD相关的行为,如多动和焦虑<sup>[17]</sup>。

肠道菌群:ADHD的病理生理学可能涉及多个参数,其中主要的影响因素为在ADHD发展过程中由于肠道微生物失调导致肠-脑轴功能失调<sup>[18]</sup>。肠道菌群可影响儿童脑、肺、免疫系统等多个器官的发育和整个身体的生长,微生物组的变化与神经免疫反应的激活相关<sup>[19]</sup>,儿童的大脑可能因肠道菌群不稳定、不成熟而更易受到病理损伤。血液中的微生物组及其释放的因子可刺激外周免疫细胞,从而影响血脑屏障和神经系统中的因子。外周免疫细胞组成受微生物组的调节,这也可能与大脑发育和神经递质系统的改变相关<sup>[20]</sup>。可见,肠道菌群失衡可能会导致肠-脑轴改变,进而影响神经递质水平,导致多动症<sup>[18]</sup>。

其他因素:DAT由二价锌离子(Zn<sup>2+</sup>)调节,Zn<sup>2+</sup>作为底物易位的有效非竞争性阻滞剂(DA向内和向外转运),能直接与转运蛋白相互作用。体外研究表明,人类DA转运体在其细胞外表面含有一个高亲和力的锌结合位点(His-193,His-375,Glu-396),可调节转运体的功能。但体内研究表明,锌缺乏ADHD患者对兴奋剂的反应降低,补充锌可改善DA转运体上未被充分占用的锌结合位点的结合状态。可见,缺锌与ADHD的发生相关<sup>[21]</sup>。维生素D(VD)可调节大脑功能,并对自闭症谱系障碍、精神分裂症、多动症等神经发育疾病有显著影响<sup>[22]</sup>;还可下调炎性因子的表达,并在免疫系统和炎症中发挥调节作用。VD的主要潜在抗炎作用包括促进

Toll样受体4(TLR4)的负反馈调节和抑制核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)通路,TLR4可通过激活NF- $\kappa$ B磷酸化和降解,导致NF- $\kappa$ B的易位,而NF- $\kappa$ B可调节炎症相关基因的转录,包括TNF- $\alpha$ 和IL-6,故NF- $\kappa$ B通路受到控制,可能导致炎症生物标志物的表达显著下调<sup>[23]</sup>。此外,ADHD患者的冲动、多动等核心症状多次被证实与谷氨酸神经传递有关,采用相关药物治疗已被证实可降低前额叶皮层的谷氨酸水平<sup>[24]</sup>。

## 2 治疗药物

### 2.1 治疗 ADHD 的药物及其作用机制

目前,治疗ADHD的药物包括兴奋剂、非兴奋剂、抗抑郁药、抗精神病药等<sup>[25]</sup>,详见表1。兴奋剂主要包括哌醋甲酯(MPH)、安非他明(AMP)及莫达非尼(MOD),其作用机制为对儿茶酚胺如DA和NE再摄取的突触阻断和儿茶酚胺直接释放到突触间隙中导致神经传递增加;非兴奋剂包括托莫西汀(ATX)、维洛沙嗪、胍法辛(GXR)等,达到NE再摄取抑制剂或 $\alpha_2$ 受体激动剂的作用,其中ATX和维洛沙嗪是NE再摄取抑制剂,GXR是 $\alpha_2$ 受体激动剂<sup>[26]</sup>;此外,近年来美国食品和药物管理局(FDA)还批准了一些复方制剂及剂型转换的药物,如维洛沙嗪缓释胶囊、二甲磺酸地塞米非他明(LDX)、AZSTARYS[右哌醋甲酯(D-MPH)前药(SDX)和速释D-MPH组成的一种复方胶囊剂型(SDX/D-MPH)]等。

### 2.2 对 DA 与 DAT 有作用的治疗药物

MPH: MPH是一种拟交感神经胺,可阻断DA和NE

的再摄取机制,用于治疗ADHD<sup>[27]</sup>。脑源性神经营养因子/原肌球蛋白受体激酶B(BDNF/TrkB)信号通路在DA囊泡循环和ADHD发病机制中起关键作用,BDNF/TrkB信号通路可通过影响与ADHD发病机制密切相关的蛋白受体复合物参与调节DA突触小泡循环,MPH可显著改善BDNF/TrkB信号通路的低激活状态,且能显著增加额叶皮层、纹状体和海马体中BDNF/TrkB的表达水平<sup>[28]</sup>。有研究证实,MPH口服后60~90 min在大脑中达到峰值浓度,治疗剂量的MPH阻断超过50% DAT,且MPH可显著增强基底神经节中的细胞外DA,并受DA释放速率的调节<sup>[29]</sup>。与短效兴奋剂相比,缓释兴奋剂的优点为作用时间持续,对多剂量的需求降低,有更好耐受性及减少滥用和转移的可能性<sup>[30]</sup>。FDA已批准AZSTARYS用于治疗6岁及以上患者的ADHD。AZSTARYS中含有30%立即释放的D-MPH和70%延长释放的新型SDX,具有起效快、减少药物依赖性的优点。KOLLINS等<sup>[31]</sup>通过随机、双盲、安慰剂对照等试验,发现SDX/D-MPH具有快速起效(0.5 h)和延长作用持续时间(13 h)的作用,能显著改善ADHD患儿的症状,且耐受性良好,其不良反应与其他兴奋剂相当。

AMP: AMP(苯丙胺类药物)作为一种兴奋剂,常用于儿童和成人ADHD的治疗,可作为速释、缓释口服药物使用<sup>[32]</sup>。作用机制主要为能与单胺转运蛋白、NET、DAT结合,以防止各自神经递质的再摄取;允许痕量胺相关受体1(TAAR1)磷酸化DAT,从而停止转运或逆转DA流出;可能进入突触前单胺囊泡,导致神经递质向

表1 治疗ADHD的药物及其作用机制

Tab. 1 Drugs for the treatment of ADHD and their mechanisms

药物	分类	作用机制	不良反应
哌醋甲酯	兴奋剂	调节多巴胺和去甲肾上腺素的再摄取机制,增强 $\gamma$ -氨基丁酸的神经抑制作用	失眠、头痛、焦虑、食欲减退等,长期使用有一定成瘾性及滥用风险
安非他明	兴奋剂	调节多巴胺、去甲肾上腺素、谷氨酸等神经递质的释放和再摄取,抑制促炎因子分泌	失眠、头痛、焦虑、食欲减退等,长期使用有一定成瘾性及滥用风险
莫达非尼	兴奋剂	调节多巴胺、去甲肾上腺素、谷氨酸等神经递质的释放和再摄取,抑制促炎因子分泌	失眠、头痛、焦虑、食欲减退等,长期使用有一定成瘾性及滥用风险
托莫西汀	非兴奋剂(去甲肾上腺素再摄取抑制剂)	抑制去甲肾上腺素再摄取	-
维洛沙嗪	非兴奋剂(去甲肾上腺素再摄取抑制剂)	促进5-羟色胺、去甲肾上腺素、多巴胺释放,同时抑制谷氨酸释放	头痛、腹泻、失眠、出血、低钠血症等
胍法辛	非兴奋剂( $\alpha_2$ 受体激动剂)	抑制神经元兴奋	嗜睡、口干、抑郁、思维混乱等
长春西汀	非兴奋剂(抗抑郁药)	通过抑制5-羟色胺在突触间的浓度而改善神经递质传递	头痛、失眠、腹泻、性功能障碍等
维生素D	脂溶性维生素	参与神经递质合成代谢	-
地牡宁神	中药剂	通过调节肠道菌群和影响外周循环中的代谢物而调节神经递质水平	-

注: - 表示未报道。

Note: - refers to not reported.

突触流出<sup>[33]</sup>。CHILDRESS等<sup>[34]</sup>使用苯丙胺缓释口服混悬剂(AMPH EROS)治疗ADHD,发现AMPH EROS组较安慰剂组的症状显著改善,表明AMPH EROS可有效治疗ADHD,且耐受性良好。但AMP具有一定成瘾性,高剂量AMP会损害血清素能神经元和DA能神经元,长期使用可能会出现持续的神经毒性脑损伤<sup>[35]</sup>。LDX作为AMP前药,已被FDA批准用于治疗6岁以上儿童,也是治疗成人ADHD和暴食症的一线治疗药物<sup>[36]</sup>。临床试验结果表明,LDX具有与其他兴奋剂相似的安全性和耐受性,较立即释放的左旋安非他明(*D*-AMP)的滥用可能性更低<sup>[37]</sup>。LDX的药理活性不强,但口服后可通过红细胞在血液中将*L*-赖氨酸裂解转化为活性药物*D*-苯丙胺<sup>[38]</sup>。AMP的活性形式主要通过抑制DAT、NET、TAAR1、囊泡单胺转运体2(SLC18A2)等靶点刺激中枢神经系统的活性来调节突触间隙儿茶酚胺(主要为NE和DA)的再摄取和释放。

VD:VD是一组具有生物活性的脂溶性类固醇衍生物,近年来被证实与自闭症、精神分裂症、抑郁症等多种神经精神疾病相关<sup>[39]</sup>,其不仅参与骨代谢和血钙调节,且对脑功能也有显著影响。有证据表明,VD受体和1 $\alpha$ -羟化酶(负责形成活性维生素的酶)在人脑中广泛存在,且在精神疾病的发病机制中发挥作用<sup>[40]</sup>。SEYEDI等<sup>[41]</sup>的研究发现,VD能对DA、血清素和许多神经营养因子合成途径产生影响,补充VD<sub>3</sub>可显著升高ADHD学龄儿童的DA表达水平,进而改善ADHD症状。

### 2.3 对NE与NET有作用的治疗药物

ATX:ATX是一种非中枢兴奋剂,是成人ADHD的标准治法<sup>[42]</sup>,能抑制NET,导致额叶皮层突触间隙中NE和DA表达水平升高,但ATX不会增加伏隔核(几乎无NETs的大脑奖励区)中的NE或DA,减少了滥用的可能性<sup>[43]</sup>。ATX会增加额叶皮层细胞外NE和DA,且能抑制背前扣带皮层和背外侧前额叶皮层的激活,进而改善注意力集中相关问题<sup>[44]</sup>。PIÑA等<sup>[45]</sup>评估了ATX对产前尼古丁暴露模型ADHD小鼠CA3-CA1突触海马切片中长时间增强(LTP)的影响,腹腔内注射2 mg/(kg·d)ATX 7 d后可明显改善小鼠多动、冲动、空间记忆障碍等行为缺陷,表明ATX可在CA3-CA1突触中重新建立依赖性LTP。可见,突触可塑性的突触后改变是ATX改善ADHD症状的部分机制。

维洛沙嗪:作为选择性5-羟色胺(5-HT)2B受体拮抗剂和5-HT2C调节血清素活性受体激动剂,维洛沙嗪能抑制NET,从而阻断NE的再摄取<sup>[46]</sup>。维洛沙嗪在不抑制血清素5-羟色胺转运蛋白(SERT)的情况下,对5-HT有增强作用,其对血清素受体5-HT2C

有一定激动活性,对5-HT2B有拮抗活性,对5-HT7有弱拮抗活性。额叶皮层是与ADHD相关的大脑区域,而维洛沙嗪可增加额叶皮层的NE,DA,5-HT活性<sup>[47]</sup>。NASSER等<sup>[48]</sup>研究发现,维洛沙嗪缓释剂(SPN-812)作为一种非兴奋剂,对NET有活性,可显著减轻患者的ADHD症状,且耐受性良好。维洛沙嗪缓释胶囊是一种新型非兴奋剂,FDA于2021年4月批准用于治疗儿童和青少年(6~17岁)ADHD,疗效及耐受性均良好<sup>[49]</sup>。NASSER等<sup>[50]</sup>通过随机、双盲、双臂试验探讨了维洛沙嗪对ADHD患者行为的影响,结果表明,其可改善ADHD成人患者的症状、执行功能和疾病严重程度,且耐受性良好。

GXR:GXR是一种选择性 $\alpha_2$ 肾上腺素能受体激动剂,可直接作用于中枢神经 $\alpha$ 受体,存在于额叶皮层锥体细胞的后突触中,可增强信号传导和改善ADHD症状。GXR过去主要作为降压药用于治疗中、重度高血压,目前已用于儿童或成人注意力缺陷、记忆力下降、认知障碍等的治疗<sup>[51]</sup>。IKEDA等<sup>[52]</sup>的研究结果显示,ADHD患儿用药中期时右角回中的合氧血红蛋白(Oxy-Hb)信号发生了显著变化,表明GXR可通过右角回的激活机制而激活环核苷酸门控通道,能在突触后膜增强NE的信号传导,从而治疗ADHD。

### 2.4 对神经炎症有作用的治疗药物

长春西汀(VPN):VPN又称氟西汀,是一种常用的磷酸二酯酶抑制剂,可防止兴奋性氨基酸所致受体过度兴奋,减少脑细胞兴奋中毒性死亡,提高脑组织对氧气及葡萄糖的摄取、利用效率,增加能量供应,促进5-HT和DA等神经递质释放,减轻焦虑、抑郁等情绪<sup>[53]</sup>。VPN可有效抑制单核细胞黏附、趋化,有效减少炎症细胞浸润,能明显降低炎症因子表达水平,减少脑组织损伤<sup>[54]</sup>。SHARMA等<sup>[55]</sup>研究了磷酸二酯酶1抑制剂VPN对产前乙醇暴露(PAE)模型大鼠ADHD相关行为表型和重要生化缺陷的作用,发现PAE模型大鼠子代服用VPN后,synapsin-1a、BDNF、磷酸化环磷酸腺苷反应元件结合蛋白(pCREB)、白细胞介素10(IL-10)、超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽(GSH)等蛋白标志物表达水平均显著升高,炎症因子(TNF- $\alpha$ ,IL-6)和硫代巴比妥酸反应物(TBARS)等氧化应激标志物表达水平均显著降低,表明VPN可能通过改善大脑功能、减轻大脑炎症和大脑氧化应激反应来纠正与ADHD相关的行为。

MOD:MOD是一种新型促醒剂,已被证明在ADHD、抑郁症、精神分裂症等神经退行性疾病方面具有潜在的治疗作用<sup>[56]</sup>。HAN等<sup>[57]</sup>的研究发现,莫达非尼能抑制促炎细胞因子IL-6、TNF- $\gamma$ 干扰素(IFN- $\gamma$ )的

分泌,并能促进抗炎细胞因子IL-4和IL-10的分泌,且能通过调节巨噬细胞中促炎细胞因子磷酸化蛋白激酶(p-Akt)、磷酸化核因子 $\kappa$ B抑制因子 $\alpha$ (p-I $\kappa$ B $\alpha$ )和NF- $\kappa$ B的活性,抑制巨噬细胞增殖。WADHWA等<sup>[58]</sup>的研究发现,MOD可显著调节大鼠睡眠剥夺期间海马体中抗炎细胞因子mRNA和蛋白质的表达;且可通过增加静息和减少神经胶质细胞的活化,改善睡眠剥夺模型大鼠中的免疫反应。

### 2.5 对肠道菌群有作用的治疗药物

地牡宁神(DMNS):肠道微生物群可能会干扰儿茶酚胺能神经传递系统,通过影响其代谢途径或神经递质转运蛋白的基因表达而致ADHD<sup>[59]</sup>。除神经兴奋剂外,许多中药或中药化合物对不同中枢神经系统疾病有治疗作用,揭示了肠道微生物群的变化在药物的药理作用中起关键作用<sup>[60]</sup>。中药复方口服制剂DMNS已被广泛用于ADHD的临床治疗,其主要通过调节肠道菌群和影响外周循环中的代谢物而对ADHD产生疗效。TANG等<sup>[61]</sup>的研究发现,DMNS含有能在被胃肠道吸收前与肠道微生物群相互作用的5种知母皂苷,均有抗抑郁和抗神经炎的药理学活性,且肠道菌群对知母皂苷B II有强代谢作用,可转化为多种特征代谢物。可见,DMNS治疗ADHD的潜在机制涉及肠道微生物群及其衍生代谢物的调节。

### 3 结语

ADHD是一种具有强烈遗传基础的神经精神疾病,具有一定的持续性及共病率,其病因学中存在遗传背景和环境因素间的相互作用<sup>[62]</sup>。有研究发现,虽然持续性成人(儿童期发病)ADHD患病率仅为2.58%,但症状性成人ADHD(无儿童期发病)患病率为6.76%,在人口结构中占一定比例;而ADHD共病包括自闭症、抽动障碍、癫痫、抑郁、肥胖等<sup>[63]</sup>。ADHD的发病机制除NE、DA、神经炎症和肠道菌群外,缺钙、微量元素、缺锌等也可能引发ADHD。目前,治疗ADHD的针对性药物如MPH等中枢兴奋剂具有较多不良反应,会诱发和加重共病症状,且存在药物滥用问题,争议较大。ADHD病因复杂,目前仍不明确其具体发病机制,仍需进一步探索ADHD的作用机制,加大ADHD治疗新药的研发力度。

### 参考文献

[1] WÜSTNER A, OTTO C, SCHLACK R, et al. Risk and protective factors for the development of ADHD symptoms in children and adolescents: Results of the longitudinal BELLA study [J]. PLoS One, 2019, 14(3): e0214412.  
[2] JOSE MB, JOSE MR. Who says this is a modern disorder? The early history of attention deficit hyperactivity disorder [J].

World Journal of Psychiatry, 2015, 5(4): 379 - 386.  
[3] REALE L, BARTOLI B, CARTABIA M, et al. Comorbidity prevalence and treatment outcome in children and adolescents with ADHD [J]. European Child & Adolescent Psychiatry, 2017, 26(12): 1443 - 1457.  
[4] USAMI M. Functional consequences of attention - deficit hyperactivity disorder on children and their families [J]. Psychiatry and Clinical Neurosciences, 2016, 70(8): 303 - 317.  
[5] SHARMA A, COUTURE J. A review of the pathophysiology, etiology, and treatment of attention - deficit hyperactivity disorder (ADHD) [J]. Annals of Pharmacotherapy, 2014, 48(2): 209 - 225.  
[6] 孙振涛,丁亚媛,华强. 心理治疗联合盐酸托莫西汀胶囊治疗儿童多动症的效果观察[J]. 临床研究, 2019, 27(8): 75 - 77.  
[7] HUANG J, MAUCHE N, RULLMANN M, et al. Association between Individual Norepinephrine Transporter (NET) Availability and Response to Pharmacological Therapy in Adults with Attention - Deficit / Hyperactivity Disorder (ADHD) [J]. Brain Sciences, 2022, 12(8): 965.  
[8] DUNN GA, NIGG JT, SULLIVAN EL. Neuroinflammation as a risk factor for attention deficit hyperactivity disorder [J]. Pharmacol Biochem Behav, 2019, 182: 22 - 34.  
[9] WANG LJ, LI SC, LI SW, et al. Gut microbiota and plasma cytokine levels in patients with attention - deficit / hyperactivity disorder [J]. Translational Psychiatry, 2022, 12(1): 1 - 9.  
[10] NOORI T, SAHEBGHARANI M, SUREDA A, et al. Targeting PI3K by Natural Products: A Potential Therapeutic Strategy for Attention - deficit Hyperactivity Disorder [J]. Current Neuropharmacology, 2022, 20(8): 1564 - 1578.  
[11] VAN DER VOET M, HARICH B, FRANKE B, et al. ADHD - associated dopamine transporter, latrophilin and neurofibromin share a dopamine - related locomotor signature in Drosophila [J]. Molecular Psychiatry, 2016, 21(4): 565 - 573.  
[12] FUSAR - POLI P, RUBIA K, ROSSI G, et al. Striatal dopamine transporter alterations in ADHD: pathophysiology or adaptation to psychostimulants? A meta - analysis [J]. American Journal of Psychiatry, 2012, 169(3): 264 - 272.  
[13] LEVY F. Dopamine vs noradrenaline: inverted - U effects and ADHD theories [J]. Australian & New Zealand Journal of Psychiatry, 2009, 43(2): 101 - 108.  
[14] ELMARAKBY A, FAULKNER J, PATI P, et al. Increased arterial pressure in mice with overexpression of the ADHD candidate gene calcyon in forebrain [J]. PLoS One, 2019, 14(2): e0211903.  
[15] MEGUID N, ANWAR M, HUSSEIN J, et al. Evaluation of plasma neurotransmitters in children living with Attention - Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) [J]. Bioscience Research, 2018, 15(1): 152 - 159.  
[16] WOHLEB ES, MCKIM DB, SHERIDAN JF, et al. Monocyte

- trafficking to the brain with stress and inflammation: a novel axis of immune – to – brain communication that influences mood and behavior [J]. *Frontiers in Neuroscience*, 2015, 8:447.
- [17] MATTEI D, IVANOV A, FERRAI C, et al. Maternal immune activation results in complex microglial transcriptome signature in the adult offspring that is reversed by minocycline treatment[J]. *Translational Psychiatry*, 2017, 7(5):e1120.
- [18] WANG LJ, LI SC, LI SW, et al. Gut microbiota and plasma cytokine levels in patients with attention – deficit / hyperactivity disorder[J]. *Translational Psychiatry*, 2022, 12(1):1 – 9.
- [19] AMINI – KHOEI H, HAGHANI – SAMANI E, BEIGI M, et al. On the role of corticosterone in behavioral disorders, microbiota composition alteration and neuroimmune response in adult male mice subjected to maternal separation stress [J]. *International Immunopharmacology*, 2019, 66:242 – 250.
- [20] LOGSDON AF, ERICKSON MA, RHEA EM, et al. Gut reactions: How the blood – brain barrier connects the microbiome and the brain [J]. *Experimental Biology and Medicine*, 2018, 243(2):159 – 165.
- [21] LEPPING P, HUBER M. Role of zinc in the pathogenesis of attention – deficit hyperactivity disorder [J]. *CNS Drugs*, 2010, 24(9):721 – 728.
- [22] MOSSIN MH, AABY JB, DALGÅRD C, et al. Inverse associations between cord vitamin D and attention deficit hyperactivity disorder symptoms: A child cohort study [J]. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 2017, 51(7):703 – 710.
- [23] SAMADI M, GHOLAMI F, SEYEDI M, et al. Effect of Vitamin D Supplementation on Inflammatory Biomarkers in School – Aged Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder[J]. *International Journal of Clinical Practice*, 2022, 2022:1256408.
- [24] BAUER J, WERNER A, KOHL W, et al. Hyperactivity and impulsivity in adult attention – deficit / hyperactivity disorder is related to glutamatergic dysfunction in the anterior cingulate cortex [J]. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 2018, 19(7):538 – 546.
- [25] HADDAD HW, HANKEY PB, KO J, et al. Viloxazine, a Non – stimulant Norepinephrine Reuptake Inhibitor, for the Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A 3 Year Update[J]. *Health Psychol Res*, 2022, 10(3):37018.
- [26] SRICHAWLA BS, TELLES CC, SCHWEITZER M, et al. Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Substance Use Disorder: A Narrative Review[J]. *Cureus*, 2022, 14(4):e24068.
- [27] BINGÖL – KIZILTUNÇ P, YÜRÜMEZ E, ATILLA H. Does methylphenidate treatment affect functional and structural ocular parameters in patients with attention deficit hyperactivity disorder? – A prospective, one year follow – up study [J]. *Indian Journal of Ophthalmology*, 2022, 70(5):1664 – 1668.
- [28] LI YQ, YUAN HX, SONG YC, et al. An Shen Ding Zhi Ling Ameliorates the Symptoms of Attention Deficit Hyperactivity Disorder via Modulating Brain – Derived Neurotrophic Factor – Related Signaling Pathways [J]. *Evidence – Based Complementary and Alternative Medicine*, 2022, 2022:5471586.
- [29] VOLKOW ND, FOWLER JS, WANG G, et al. Mechanism of action of methylphenidate: insights from PET imaging studies [J]. *Journal of Attention Disorders*, 2002, 6(1\_Suppl):31 – 43.
- [30] 陈先睿. 注意缺陷多动障碍临床研究的循证分析[D]. 福州: 福建医科大学, 2012.
- [31] KOLLINS SH, BRAECKMAN R, GUENTHER S, et al. A randomized, controlled laboratory classroom study of serdexmethylphenidate and *d* – methylphenidate capsules in children with attention – deficit / hyperactivity disorder [J]. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 2021, 31(9):597 – 609.
- [32] CUTLER AJ, SUZUKI K, STARLING B, et al. Efficacy and Safety of Dextroamphetamine Transdermal System for the Treatment of Attention – Deficit / Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents: Results from a Pivotal Phase 2 Study [J]. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 2022, 32(2):89 – 97.
- [33] CAYE A, SWANSON JM, COGHILL D, et al. Treatment strategies for ADHD: an evidence – based guide to select optimal treatment [J]. *Molecular Psychiatry*, 2019, 24(3):390 – 408.
- [34] CHILDRESS AC, WIGAL SB, BRAMS MN, et al. Efficacy and safety of amphetamine extended – release oral suspension in children with attention – deficit / hyperactivity disorder [J]. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 2018, 28(5):306 – 313.
- [35] GOUZOULIS – MAYFRANK E, DAUMANN J. Neurotoxicity of drugs of abuse – the case of methylenedioxy amphetamines (MDMA, ecstasy), and amphetamines [J]. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 2022, 11(3):305 – 317.
- [36] FRAMPTON JE. Lisdexamfetamine dimesylate: A review in paediatric ADHD [J]. *Drugs*, 2018, 78(10):1025 – 1036.
- [37] COGHILL DR, CABALLERO B, SOROOSHIAN S, et al. A systematic review of the safety of lisdexamfetamine dimesylate [J]. *CNS Drugs*, 2014, 28(6):497 – 511.
- [38] QUINTERO J, GUTIÉRREZ – CASARES JR, ÁLAMO C. Molecular Characterisation of the Mechanism of Action of Stimulant Drugs Lisdexamfetamine and Methylphenidate on ADHD Neurobiology: A Review [J]. *Neurology and Therapy*, 2022, 11(4):1489 – 1517.
- [39] 宋宇尘. 基于微透析技术探讨安神定志灵对 ADHD 模型动物前额叶 NE、DA 及其代谢产物的影响[D]. 南京: 南京中医药大学, 2018.
- [40] HONARVAR NM, SAMADI M, CHIMEH MS, et al. Effect of Vitamin D on Paraxonase – 1, Total Antioxidant Capacity, and 8 – Isoprostan in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder [J]. *International Journal of Clinical Practice*, 2022,

- 2022,4836731 – 483673.
- [41] SEYEDI M, GHOLAMI F, SAMADI M, et al. The effect of vitamin D<sub>3</sub> supplementation on serum BDNF, dopamine, and serotonin in children with attention – deficit / hyperactivity disorder[J]. *CNS & Neurological Disorders – Drug Targets*, 2019, 18(6):496 – 501.
- [42] NAGAI T, KURIHARA T, KOYA H, et al. Identification of factors associated with the efficacy of atomoxetine in adult attention -deficit / hyperactivity disorder [J]. *Neuropsychopharmacology Reports*, 2022, 42(3): 249 – 255.
- [43] KHOODORUTH MAS, OUANES S, KHAN YS. A systematic review of the use of atomoxetine for management of comorbid anxiety disorders in children and adolescents with attention – deficit hyperactivity disorder [J]. *Research in Developmental Disabilities*, 2022, 128: 104275.
- [44] WU CS, SHANG CY, LIN HY, et al. Differential treatment effects of methylphenidate and atomoxetine on executive functions in children with attention – deficit / hyperactivity disorder[J]. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 2021, 31(3): 187 – 196.
- [45] PIÑA R, ROZAS C, CONTRERAS D, et al. Atomoxetine reestablishes long term potentiation in a mouse model of attention deficit / hyperactivity disorder [J]. *Neuroscience*, 2020, 439: 268 – 274.
- [46] EDINOFF AN, AKULY HA, WAGNER JH, et al. Viloxazine in the Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder[J]. *Frontiers in Psychiatry*, 2021, 12: 789982.
- [47] YU C, GARCIA – OLIVARES J, CANDLER S, et al. New insights into the mechanism of action of viloxazine: serotonin and norepinephrine modulating properties [J]. *Journal of Experimental Pharmacology*, 2020, 12: 285.
- [48] NASSER A, LIRANSO T, ADEWOLE T, et al. A phase 3 placebo – controlled trial of once – daily 400 mg and 600 mg SPN – 812 (viloxazine extended – release) in adolescents with ADHD [J]. *Psychopharmacology Bulletin*, 2021, 51(2):43.
- [49] NASSER A, HULL JT, LIRANSO T, et al. The effect of viloxazine extended – release capsules on functional impairments associated with attention – deficit / hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents in four phase 3 placebo – controlled trials [J]. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2021, 17: 1751 – 1762.
- [50] NASSER A, HULL JT, CHATURVEDI SA, et al. A phase III, randomized, double – blind, placebo – controlled trial assessing the efficacy and safety of viloxazine extended – release capsules in adults with attention – deficit / hyperactivity disorder[J]. *CNS Drugs*, 2022, 36(8): 897 – 915.
- [51] 刘平, 赵登职, 徐艳华. 胍法辛缓释片在比格犬体内的药动学研究[J]. *中国新药杂志*, 2013, 22(21): 2538 – 2541.
- [52] IKEDA T, INOUE A, TANAKA D, et al. Visualizing neuropharmacological effects of guanfacine extended release in attention deficit hyperactivity disorder using functional near – infrared spectroscopy [J]. *Frontiers in Neuroergonomics*, 2021, 2: 657657.
- [53] 王康恒, 王毅, 林静. 长春西汀对抑郁大鼠情感障碍相关脑区小胶质细胞活性的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2022, 38(11): 1190 – 1194.
- [54] 杜邵纯. 奥拉西坦联合长春西汀治疗急性脑梗死效果评价[J]. *海峡药学*, 2019, 31(11): 136 – 138.
- [55] SHARMA N, LUHACH K, GOLANI LK, et al. Vinpocetine, a PDE1 modulator, regulates markers of cerebral health, inflammation, and oxidative stress in a rat model of prenatal alcohol – induced experimental attention deficit hyperactivity disorder[J]. *Alcohol*, 2022, 105: 25 – 34.
- [56] ZAGER A. Modulating the immune response with the wake – promoting drug modafinil: a potential therapeutic approach for inflammatory disorders [J]. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2020, 88: 878 – 886.
- [57] HAN J, CHEN D, LIU D, et al. Modafinil attenuates inflammation via inhibiting Akt / NF – κB pathway in apoE – deficient mouse model of atherosclerosis [J]. *Inflammopharmacology*, 2018, 26(2): 385 – 393.
- [58] WADHWA M, CHAUHAN G, ROY K, et al. Caffeine and modafinil ameliorate the neuroinflammation and anxious behavior in rats during sleep deprivation by inhibiting the microglia activation [J]. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 2018, 12: 49.
- [59] SINGHAL M, TURTURICE BA, MANZELLA CR, et al. Serotonin transporter deficiency is associated with dysbiosis and changes in metabolic function of the mouse intestinal microbiome[J]. *Scientific Reports*, 2019, 9(1): 1 – 11.
- [60] ZHU HZ, LIANG YD, MA QY, et al. Xiaoyaosan improves depressive – like behavior in rats with chronic immobilization stress through modulation of the gut microbiota [J]. *Bio – medicine & Pharmacotherapy*, 2019, 112: 108621.
- [61] TANG K, HAO W, MO X, et al. Analysis of the therapeutic effect of Dimu Ningshen (TCM formula) on attention deficit hyperactivity disorder based on gut microbiota and serum metabolomics [J]. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 2022, 22(1): 1 – 14.
- [62] FARAONE SV, LARSSON H. Genetics of attention deficit hyperactivity disorder [J]. *Molecular Psychiatry*, 2019, 24(4): 562 – 575.
- [63] SONG P, ZHA M, YANG Q, et al. The prevalence of adult attention – deficit hyperactivity disorder: A global systematic review and meta – analysis [J]. *Journal of Global Health*, 2021, 11: 04009.

(收稿日期: 2022 – 12 – 02; 修回日期: 2023 – 06 – 08)