

基于生物信息分析探讨中药治疗孤独症谱系障碍 - 注意力缺陷多动障碍共患病的药理学研究

Bioinformatics - based analysis to explore the pharmacology of traditional Chinese medicine in the treatment of autism spectrum disorders - attention - deficit hyperactivity disorder co - morbidities

孙可馨¹, 冯 鹏², 黄 爽¹,
姚景曦¹, 魏 星¹, 李梦雪¹,
黄立威¹, 史正刚¹

(1. 甘肃中医药大学 中医临床学院, 甘肃 兰州 730000; 2. 河西学院 医学院, 甘肃 张掖 734000)

SUN Ke - xin¹, FENG Peng²,
HUANG Shuang¹, YAO Jing - xi¹,
WEI Xing¹, LI Meng - xue¹,
HUANG Li - wei¹, SHI Zheng - gang¹

(1. Clinical College of Traditional Chinese Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu Province, China; 2. School of Medicine, Hexi University, Zhangye 734000, Gansu Province, China)

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82460951)

作者简介: 孙可馨(2000 -), 女, 从事小儿神经精神疾病的防治研究

通信作者: 史正刚, 教授, 博士生导师
Tel: 13993196511
E - mail: szg@gszy.edu.cn

摘要:目的 基于数据挖掘、网络药理学及分子对接技术, 揭示中药复方中治疗孤独症谱系障碍(ASD)和注意力缺陷多动障碍(ADHD)的用药规律以及核心药对的分子作用机制, 探讨中药治疗 ASD 共患 ADHD 的可能有效途径。通过对比 ASD 和 ADHD 的发病机制, 所得核心药对的药理作用, 寻找中药治疗 ASD - ADHD 共患病的用药思路。**方法** 运用 Microsoft Excel 2016、SPSS Modeler 18.0 等软件对满足纳入标准的复方进行统计处理和关联分析, 并筛选出核心药对。在数据挖掘结果的基础上, 借助(TCMSP)、GeneCards 等数据库收集 ASD、ADHD 以及核心药对的靶点, 将靶点重合部分视为关键靶点。使用数据库对关键靶点进行基因本体(GO)富集分析和京都基因和基因组百科全书(KEGG)富集分析。运用 AutodockTools1.5.6 和 PyMol 3.1 软件对核心药对的活性成分与关键靶点进行分子对接。**结果** 共筛选出 ASD 中药处方 63 个, ADHD 中药处方 105 个, 可视化网络显示, 治疗 2 种疾病的核心药对均为石菖蒲 - 远志。根据网络药理学了解到石菖蒲 - 远志能够通过多途径、多靶点来调节 ASD 和 ADHD。分子对接结果显示, 石菖蒲 - 远志中的主要活性成分与关键靶点之间均具有良好的结合力。**结论** 中药复方中治疗 ASD 和 ADHD 的核心药对均为石菖蒲 - 远志, 其可能通过多种不同途径对 ASD 共患 ADHD 发挥作用, 为中医药治疗 ASD - ADHD 共患病提供了可能的方向。

关键词: 石菖蒲; 远志; 孤独症谱系障碍 - 注意力缺陷多动障碍共患病; 生物信息学; 药理学

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.19.015

中图分类号: R749.4; R964; R932 文献标志码: A

文章编号: 1001-6821(2025)19-2788-17

Abstract: Objective Based on data mining, network pharmacology and molecular docking technology, we reveal the medication pattern and the molecular mechanism of action of the core pairs of medicines in traditional Chinese medicine (TCM) compounding for the treatment of autism spectrum disorders (ASD) and attention - deficit hyperactivity disorder (ADHD), and explore the possible effective ways of Chinese medicines for the treatment of co - morbidities of ASD - ADHD. By comparing the pathogenesis of ASD and ADHD and the pharmacological effects of the obtained core pairs, we are searching for the medication ideas of traditional Chinese medicine for the treatment of ASD - ADHD co - occurring disorders. **Methods** Microsoft Excel 2016, SPSS Modeler 18.0 and other software were used to perform statistical processing,

association analysis, and screening of core drug pairs for the compounded prescriptions that met the inclusion criteria. On the basis of the data mining results, the targets of ASD, ADHD, and the core drug pairs were collected with the help of databases such as TCMS, GeneCards, etc., and the part of target overlap was regarded as the key target. Gene ontology (GO) enrichment analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) enrichment analysis were performed on the key targets using the databases. Molecular docking of the active ingredients of the core drug pairs with the key targets was performed using AutodockTools 1.5.6 and PyMol 3.1. **Results** A total of 63 herbal prescriptions for ASD and 105 herbal prescriptions for ADHD were screened, and the visualisation network showed that the core pair of medicines for treating both diseases was *Acori Tatarinowii Rhizoma* – *Polygalae Radix*. Based on the network pharmacology, it was learnt that *Acori Tatarinowii Rhizoma* – *Polygalae Radix* was able to regulate ASD and ADHD through multiple pathways and targets, and the molecular docking results showed that the main active ingredients in *Acori Tatarinowii Rhizoma* – *Polygalae Radix* had a good binding affinity with the key targets. **Conclusion** The core drug pairs in the TCM compound formula for treating ASD and ADHD are both *Acori Tatarinowii Rhizoma* – *Polygalae Radix*, which may play a role in the treatment of co-morbid ASD and ADHD through different mechanisms mediated by different core targets, providing a possible direction for the treatment of co-morbid ASD and ADHD with TCM.

Key words: *Acori Tatarinowii Rhizoma*; *polygalae radix*; co-morbid autism spectrum disorder and attention deficit and hyperactivity disorder; bioinformatics; pharmacology

孤独症谱系障碍 (autism spectrum disorder, ASD) 又称为孤独症、自闭症^[1], 特征多体现为两种行为缺陷: 一为社交及沟通障碍, 另一种是重复、刻板的行为和兴趣狭隘^[2]。ASD 多发生于儿童时期, 且男孩患病率高于女孩^[3], 2019 年的一项研究显示, 中国孤独症儿童的患病率为 1%, 且每年有所增加^[4]。注意力缺陷多动障碍 (attention deficit and hyperactivity disorder, ADHD) 以多动、冲动以及注意力不集中为主要表现, 在我国 ADHD 影响约 6.4% 的儿童^[5]。ADHD 和 ASD 都是高度遗传性的神经发育障碍^[6], 大多数患儿可以持续到成年期成为终生疾病^[7]。据报道, 2 种疾病常同时发生, 其中 20% ~ 50% 的 ADHD 患儿符合 ASD 的诊断标准, 30% ~ 80% 的 ASD 患儿可满足 ADHD 的特征表现^[8], 被确诊的合并共患率高达 70%^[9-10], 且共患病表现往往比单发疾病所展现的症状更加严重^[11], 对于患儿的生长发育、生活、学习带来了严重困扰。然而 ASD 和 ADHD 的病因并不明确, 目前研究中认可度较高的说法是遗传因素所致。针对此类疾病的干预方法多以药物及行为认知康复为主^[12], 如今治疗共患病的常用药物为哌甲酯、托莫西汀、利培酮以及其他抗抑郁或抗焦虑药物^[13,14], 除此之外还有一些如音乐疗法、康复训练等非药物治疗^[15]。由于此类疾病多起病于儿童、青少年时期, 发病人群具有特殊性, 且治疗周期漫长, 西药治疗的副作用一直是患儿家长所重视的问题, 同样, 因为副作用的不可控性, 临床用药的剂量与时间等因素需谨慎斟酌。

近年来, 大量临床数据表示, 中医药干预已逐渐成为 ASD 及 ADHD 患儿家长的重要选择。2024 年发布的 ASD 中西医结合干预专家共识中^[16], 将六味地黄丸、涤痰汤、归脾汤及导赤散合龙胆泻肝汤等的加减方列为“中、强推荐”级别, 提示其在改善核心症状问题方面具有可观的临床效果。在 ADHD 领域, 多项临床对照试验进一步验证了中医药的有效性: 抑肝散加味治疗脾虚肝旺证患儿的总有效率为 71.9%^[17]; 泻心宁神汤干预心肝火旺证患儿的总有效率达 84.7%^[18]; 针对痰火扰心证, 安神定志灵的随机双盲研究显示 77.1% 的总有效率^[19]。上述证据共同表明, 中医内治法可显著改善 ADHD 患儿的症状, 且耐受性良好。

ASD 和 ADHD 在传统中医学中均无有关记载, 但根据其特征与临床表现, 可将 ASD 纳入“五迟五软”“胎弱”“语迟”的范畴, 而 ADHD 可被归入“脏躁”“躁动”“健忘”等疾病中。中医认为 ASD 多为先天因素致病, 因髓海不足, 肾精亏虚, 心失所养而导致患儿出现社交、交流障碍及行为刻板等表现^[20-21]。《诸病源候论》提到: “夫小儿四五岁不能语者, 由在胎之时, 其母卒有惊怖, 内动于儿脏, 邪气乘其心, 使心气不和故也”, 描述了与 ASD 相似疾病的病因为怀孕期间母体虚弱, 或在母体中受邪所致。ADHD 的中医病因可概括为先天和后天 2 部分因素, 小儿先天肾阴亏虚、水不涵木、肝阳亢盛, 或是母体不足而致心气虚弱、神思涣散; 后天养护不当, 因情绪、饮食失调导致火扰心肝

亦或是上扰心神。中医治疗以上2种疾病的原则总的来说均以平衡阴阳,调和五脏为主。

中医药治疗 ASD-ADHD 共患病的研究较少,通过对两种单发疾病用药规律进行分析,整合治疗两种疾病的用药特点,或许可以为 ASD 共患 ADHD 儿童的治疗提供新思路。因此,本研究使用数据挖掘与网络药理学分析,选择治疗 ASD、ADHD 的中药复方作为研究对象,分析总结中医药治疗两种疾病的用药特点及核心药对,探讨核心药对治疗 ASD、ADHD 的作用机制,为中医药治疗 ASD 共患 ADHD 提供新的用药思路。

1 资料与方法

1.1 数据挖掘

1.1.1 文献来源

本研究文献数据来源于中国知网(CNKI)和万方期刊全文数据库,分别以“孤独症谱系障碍”“自闭症”“ASD”和“中医药”,“注意力缺陷多动障碍”“多动症”“ADHD”和“中医药”作为主题词,检索2010年1月1日至2025年4月1日的文献,从中筛选出有关

中医药治疗 ASD 和 ADHD 的文献。

1.1.2 文献筛选

纳入标准 临床研究或医案类报道;明确诊断为孤独症谱系障碍、注意力缺陷多动障碍为研究对象;具有明确疗效,且中药处方组成完整。

排除标准 重复文献或方药组成相同文献;动物实验研究文献;外治法治疗文献;治疗效果不理想文献。

1.1.3 数据规范

参照《中国药典》(2020版)^[22]对中药名称进行规范化处理,例如:“制附子”规范为“附子”,“山萸肉”规范为“山茱萸”,“法半夏、制半夏”规范为“半夏”等。

1.1.4 统计学处理

用 Microsoft Excel 2016 及 Origin 软件对中药使用频次及中药属性进行分析,并用 SPSS Modeler 18.0 及 Cytoscape 3.10.0 软件展示可视化网络,最后用 Apriori 算法对各药物之间的关联规则进行分析,基于以上操作从复杂网络分析中筛选出治疗2种疾病的核心药对。

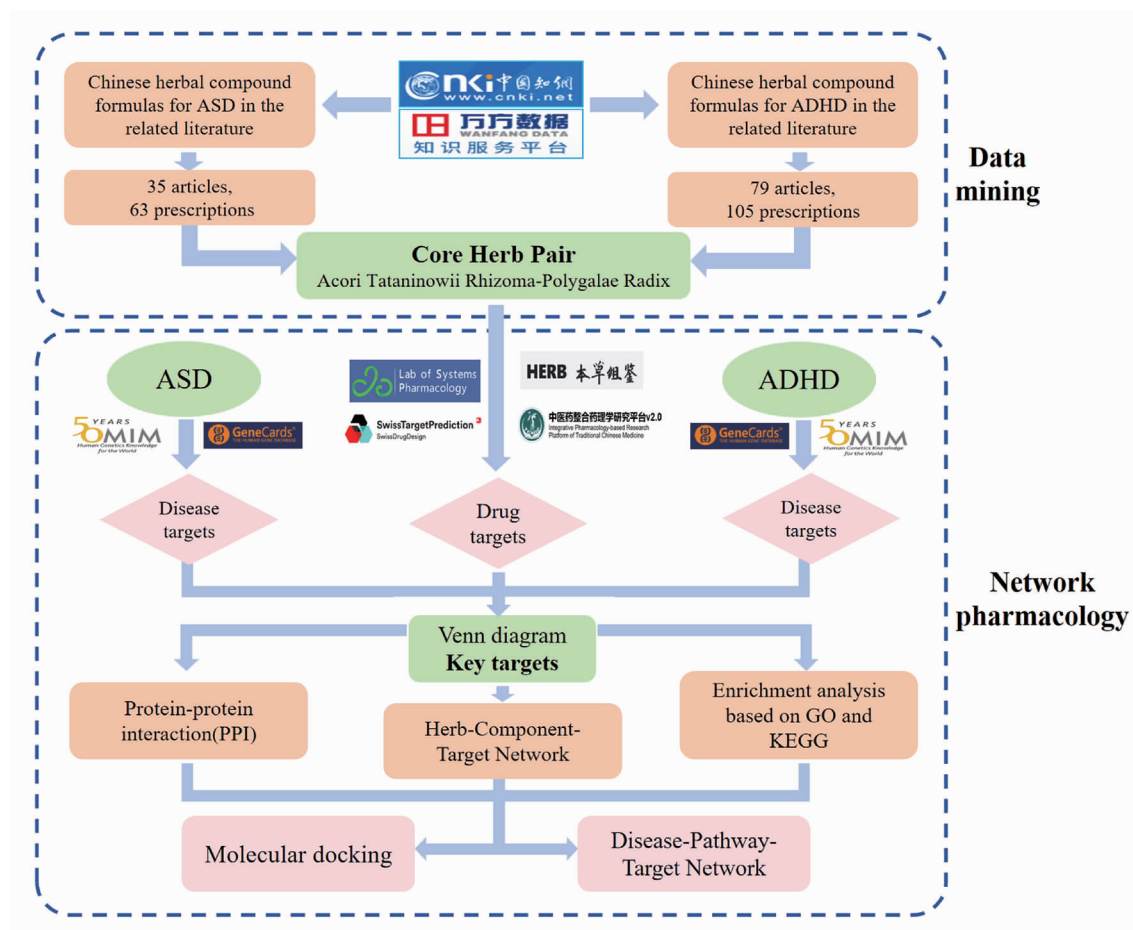


图1 摘要图解

Figure 1 Summary diagram

1.2 网络药理学

1.2.1 核心药对潜在靶点获取

根据数据挖掘结果,借助中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP, <http://tcmispw.com/tcmisp.php>),中医药整合药理学研究平台(TCMIP, <http://www.tcmip.cn>),本草组鉴平台(HERB, <http://herb.ac.cn>),规定筛选条件为口服生物利用度(OB) $\geq 30\%$ 、类药性(DL) ≥ 0.18 ,筛选核心药对中活性成分。通过有机小分子生物活性数据库(PubChem, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)检索各活性成分 SMILES 号,在 SwissTargetPrediction 数据库,以“Homo sapiens”为物种选择条件,筛选出 Probability > 0.05 的靶点,并利用蛋白质分析数据库(UniProt, <https://www.uniprot.org/>)标准化靶点名称,最后运用 Cytoscape 3.10.0 软件建立核心药对-活性成分-靶点网络图,并通过 Network Analyzer 功能以 Degree 值为筛选条件,得到核心成分。

1.2.2 疾病潜在靶点获取

以“autism spectrum disorder”,“attention deficit and hyperactivity disorder”为关键词,在 OMIM (<https://www.omim.org/>)以及 GeneCards (<https://www.genecards.org/>)数据库中收集疾病相关靶点,因数据库中靶点数量过多,故将筛选条件设置为 Relevance score > 15 。将筛选后的疾病靶点进行去重处理,分别得到两种疾病的潜在靶点,并利用微生信在线平台(<http://bioinformatics.psb.ugent.be/webtools/Venn/>)建立活性成分靶点与两种疾病核心靶点的 Venn 图,获得核心药对治疗 2 种疾病的关键靶点。

1.2.3 关键靶点网络蛋白质相互作用(PPI)网络分析

将获得的关键靶点导入 String(<https://cn.string-db.org/>)数据库,物种选择“Homo sapiens”,设置条件为置信度 ≥ 0.40 ,隐藏网络中无关联节点,从而获得蛋白互作信息。使用 Cytoscape 构建蛋白质-蛋白质相互作用(protein-protein interaction, PPI)网络图,并通过 Network analyzer 功能按 Degree 值筛选出核心靶点。

1.2.4 GO 功能和 KEGG 富集分析

使用 DAVID(The Database for Annotation, Visualization and Integrated Discovery, <https://david.ncifcrf.gov/>)数据库对关键靶点进行基因本体(gene ontology, GO)和京都基因与基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)富集分析,获得药物作用的核心机制与关键信号通路,使用微生信在线

平台进行可视化展示,并运用 Cytoscape 构建疾病-信号通路-关键靶点的网络图。

1.2.5 分子对接验证

根据活性成分筛选及 PPI 网络筛选结果,将核心成分作为配体,核心靶点作为受体,进行分子对接验证。在 TCMSP 中下载核心成分的 mol2 的结构文件,在 RCSB PDB(<https://www.rcsb.org/>)数据库中下载蛋白质 3D 结构的 pdb 格式文件。通过 Autodock-Tools 1.5.6 进行去氢等前期处理,并保存为 pdbqt 格式,随后使用 Vina 进行分子对接,将最终结果导入 PyMOL 3.1 进行可视化处理。

2 结果

2.1 数据挖掘结果

2.1.1 复方筛选结果及中药使用频次

通过筛选及整合,最终获得符合条件的文献:ASD 相关文献共 35 篇,其中包括 63 个处方,有关 ADHD 文献共 79 篇,包括处方 105 个。其中治疗 ASD 的处方中共计使用了 159 味中药,累计使用频次 901 次,排名前 5 的分别是石菖蒲(40 次),远志(34 次),茯苓(32 次),甘草(27 次),白术(25 次);治疗 ADHD 的复方中共包含 194 味中药,共计使用 1 359 次,位居前五的是石菖蒲(69 次)、远志(65 次)、白芍(49 次)、甘草(47 次)、龙骨(43 次),见表 1。结果显示,石菖蒲、远志均为治疗 ASD 与 ADHD 的高频药物,提示其在治疗中的核心地位。

2.1.2 药物性味归经

分别对治疗 2 种疾病的中药药性进行统计,结果显示,二者在四气、五味及归经分布上存在共性,亦有差异。在治疗 ASD 的中药中,四气分布以温性药物为主(35.85%);五味统计以甘味药占比最高(36.51%);归经分析表明,药物主要归脾经与肝经。相比之下,治疗 ADHD 的中药药性有所改变:四气以寒性药物居首(37.22%),立法多侧重清热泻火、平息肝阳;五味虽同样以甘味居多(35.93%);归经则主要集中于胃经与肾经,反映了“滋肾阴、清胃火”以安神定志的治疗策略。结果见表 2 和图 2。

2.1.3 中药关联规则分析

用 SPSS Modeler 18.0,结合 Cytoscape 3.10.0 构建中药共现网络,其中对于 ASD 相关数据,设置最大链接数为 70,弱链接上限为 10,强链接下限为 20,而在进行 ADHD 相关操作中,设置最大链接数为 60,弱链接上限为 8,强链接下限为 15,见图 3。随后用 Apriori 算法分别进行关联规则分析,均设定支持度 $\geq 10\%$,

置信度 $\geq 80\%$,最大前项数为5。根据支持度的高低排序,对前15组进行展示,见表3。关联规则分析表明,石菖蒲-远志药对在ASD与ADHD的中药处方中均具有显著关联性。在ASD组中,该药对的支持度为53.97%,置信度达85.29%;在ADHD组中,其支持度为61.90%,置信度为83.08%。结果表明,石菖蒲与远志配伍应用于ASD和ADHD的治疗中具有高

度频繁性和稳定性,提示该药对作为核心配伍在两种疾病内治法中的重要地位。

2.2 网络药理学结果

2.2.1 核心药对及疾病的相关靶点收集与筛选

基于上述数据挖掘结果,检索石菖蒲与远志的活性成分,根据筛选条件,两种药物分别得到4种主要活性成分,见表4。根据筛选条件,共获得340个药物

表1 治疗孤独症谱系障碍(ASD)、注意力缺陷多动障碍(ADHD)的高频药物

Table 1 High-frequency medications for autism spectrum disorder(ASD) and attention deficit and hyperactivity disorder(ADHD)

No.	ASD			ADHD		
	Herb	Frequency	Percentage(%)	Herb	Frequency	Percentage(%)
1	<i>Acori Tatarinowii Rhizoma</i>	40	4.44	<i>Acori Tatarinowii Rhizoma</i>	69	5.08
2	<i>Polygalae Radix</i>	34	3.77	<i>Polygalae Radix</i>	65	4.78
3	<i>Poria</i>	32	3.55	<i>Paeoniae Radix Alba</i>	49	3.61
4	<i>Licorice Root</i>	27	3.00	<i>Licorice Root</i>	47	3.46
5	<i>Atractylodis Macrocephalae Rhizoma</i>	25	2.77	<i>Os Draconis</i>	43	3.16
6	<i>Pinelliae Rhizoma</i>	19	2.11	<i>Poria</i>	41	3.02
7	<i>Os Draconis</i>	19	2.11	<i>Uncariae Ramulus cum Uncis</i>	38	2.80
8	<i>Prepared Rehmannia</i>	19	2.11	<i>Pinelliae Rhizoma</i>	31	2.28
9	<i>Citri Reticulatae Pericarpium</i>	18	2.00	<i>Bupleuri Radix</i>	30	2.21
10	<i>Astragali Radix</i>	17	1.89	<i>Ostreae Concha</i>	27	1.99

表2 中药性味归经统计

Table 2 Statistical analysis of Chinese herbal medicine properties, flavors and meridian tropisms

Property, flavor & channel tropism		ASD		ADHD	
		Frequency	Percentage(%)	Frequency	Percentage(%)
Four properties	Warm	57	35.85	13	4.81
	Cold	50	31.45	76	28.15
	Neutral	39	24.53	97	35.93
	Hot	5	3.14	65	24.07
Five flavors	Cool	8	5.03	19	7.04
	Sour	13	5.39	13	4.81
	Bitter	60	24.90	76	28.15
	Sweet	88	36.51	97	35.93
	Pungent	60	24.90	65	24.07
Channel tropism	Salty	20	8.30	19	7.04
	Lung channel	65	15.63	29	10.47
	Large intestine channel	19	4.57	18	6.50
	Stomach channel	47	11.30	57	20.58
	Spleen channel	64	15.38	31	11.19
	Heart channel	53	12.74	20	7.22
	Small intestine channel	5	1.20	7	2.53
	Bladder channel	12	2.88	13	4.69
	Kidney channel	59	14.18	45	16.25
	Pericardium channel	4	0.96	5	1.81
	Sanjiao channel	3	0.72	2	0.72
	Gallbladder channel	12	2.88	37	13.36
	Liver channel	73	17.55	13	4.69

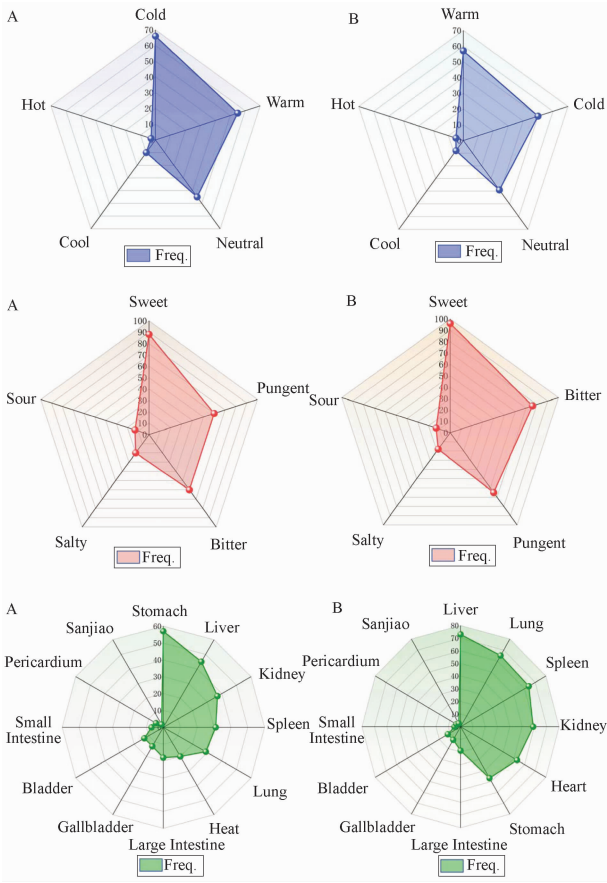


图2 中药性味归经雷达图(A: ASD; B: ADHD)

Figure 2 Radar chart of Chinese herbal medicine properties, flavors and meridian tropisms (A: ASD; B: ADHD)

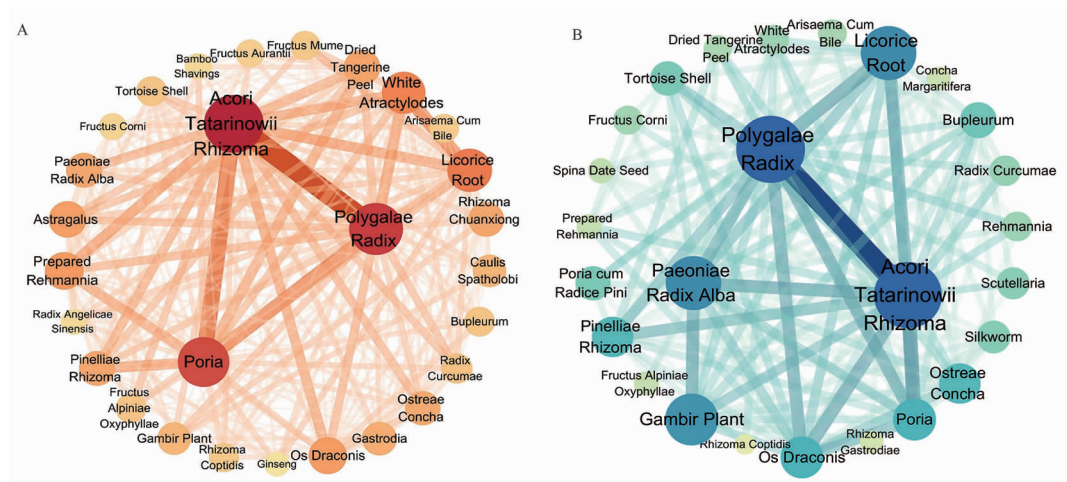


图 3 中药关联网络图(A: ASD; B: ADHD)

Figure 3 Chinese herbal medicine association network diagram (A: ASD; B: ADHD)

(Note: Node size represents the frequency of use of the Chinese herbal medicine. Larger nodes indicate greater importance in the core network. The connecting lines between nodes represent the frequency of co – occurrence of two herbs in the same prescription. Thicker and darker lines indicate higher co – occurrence frequency.)

表 3 治疗 ASD、ADHD 的中药关联规则分析

Table 3 Association rule analysis of Chinese herbs for ASD and ADHD

No.	ASD			
	Consequent	Antecedent	Support (%)	Confidence (%)
1	Acori Tatarinowii Rhizoma	Polygalae Radix	53. 97	85. 29
2	Acori Tatarinowii Rhizoma	Paeoniae Radix Alba	22. 22	92. 86
3	Acori Tatarinowii Rhizoma	Ostreae Concha	22. 22	85. 71
4	Licorice Root	Fructus Mume	20. 63	84. 62
5	Acori Tatarinowii Rhizoma	Fructus Alpiniae Oxyphyllae	19. 05	91. 67
6	Acori Tatarinowii Rhizoma	Tortoise Shell	19. 05	83. 33
7	Polygalae Radix	Radix Curcumae	19. 05	91. 67
8	Acori Tatarinowii Rhizoma	Radix Curcumae	19. 05	91. 67
9	Licorice Root	Ginseng	17. 46	81. 82
10	Poria	Bamboo Shavings	15. 87	90. 00
11	Acori Tatarinowii Rhizoma	Fructus Corni	14. 29	88. 89
12	Acori Tatarinowii Rhizoma	Arisaema Cum Bile	14. 29	88. 89
13	Dried Tangerine Peel	Fructus Aurantii	14. 29	88. 89
14	Gambir Plant	Caulis Spatholobi	14. 29	88. 89
15	Acori Tatarinowii Rhizoma	Caulis Spatholobi	14. 29	88. 89

No.	ADHD			
	Consequent	Antecedent	Support (%)	Confidence (%)
1	Acori Tatarinowii Rhizoma	Polygalae Radix	61. 90	83. 08
2	Acori Tatarinowii Rhizoma	Poria	39. 05	80. 49
3	Acori Tatarinowii Rhizoma	Pinelliae Rhizoma	29. 52	80. 65
4	Polygalae Radix	Tortoise Shell	23. 81	84. 00
5	Acori Tatarinowii Rhizoma	Radix Curcumae	19. 05	90. 00
6	Acori Tatarinowii Rhizoma	Prepared Rehmannia	18. 10	84. 21
7	Polygalae Radix	Poria cum Radice Pini	18. 10	89. 47
8	Acori Tatarinowii Rhizoma	Fructus Corni	14. 29	86. 67
9	Polygalae Radix	Spina Date Seed	14. 29	80. 00
10	Acori Tatarinowii Rhizoma	Arisaema Cum Bile	14. 29	80. 00
11	Polygalae Radix	Rhizoma Coptidis	13. 33	92. 86
12	Os Draconis	Glossy Privet Fruit?	11. 43	83. 33
13	Polygalae Radix	Schisandra	11. 43	83. 33
14	Polygalae Radix	Codonopsis	10. 48	81. 82
15	Acori Tatarinowii Rhizoma	Codonopsis	10. 48	90. 91

表 4 核心药对主要活性成分

Table 4 Main active components of core herb pairs

Source	MOL ID	Active Ingredient	OB (%)	DL
Acori Tataninowii Rhizoma	MOL003576	Eudesamin	52. 35	0. 62
	MOL000422	kaempferol	41. 88	0. 24
	MOL003578	Cycloartenol	38. 69	0. 78
	MOL003542	8 – Isopentenyl – kaempferol	38. 04	0. 39
Polygalae Radix	MOL003370	Onjixanthone I	79. 16	0. 30
	MOL002140	Perlolyrine	65. 95	0. 27
	MOL000354	Isorhamnetin	49. 60	0. 31
	MOL004718	α – spinasterol	42. 98	0. 76

DB:口服生物利用度;DL:类药性

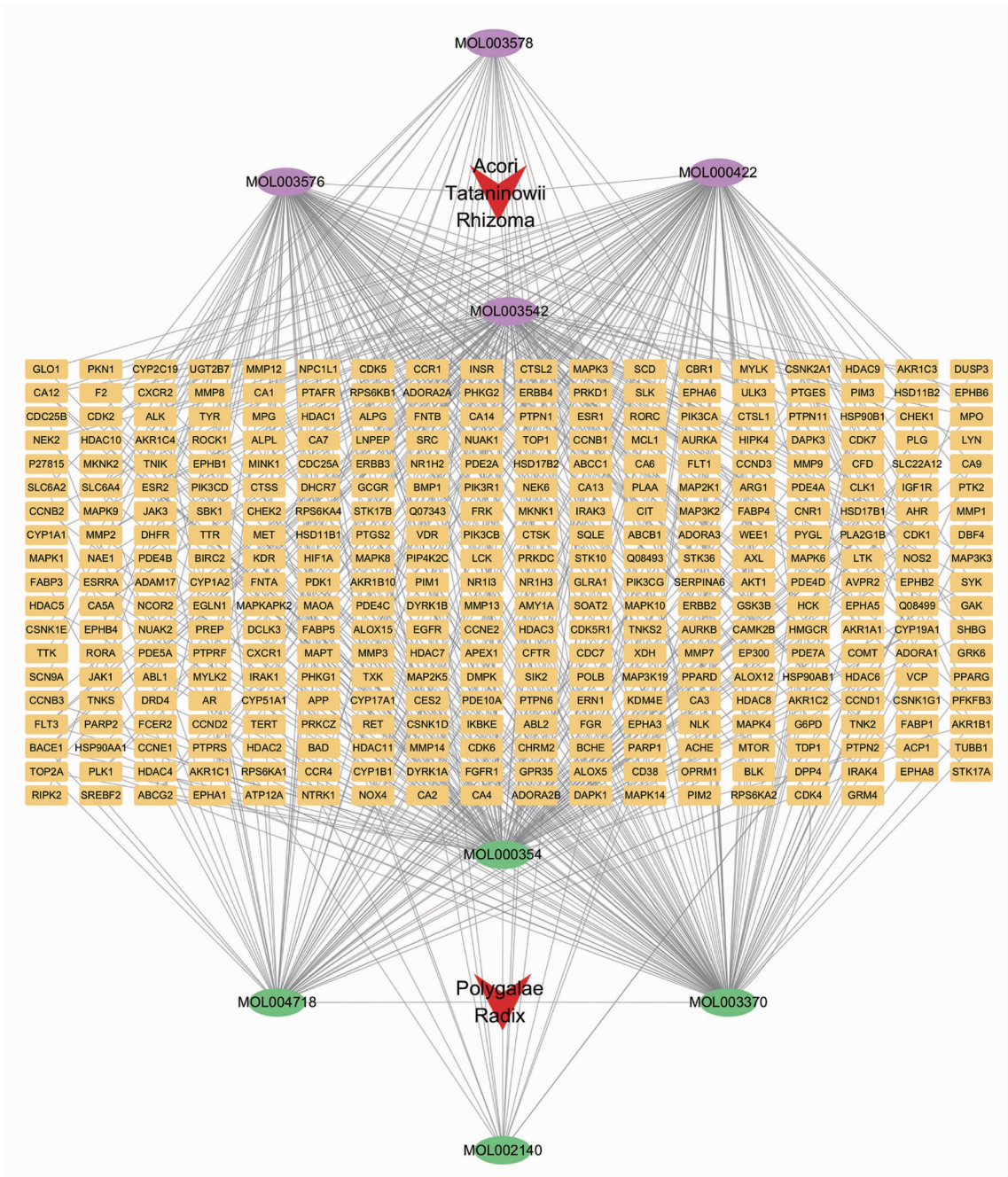


图 4 药对 – 成分 – 靶点网络图

Figure 4 Herb pair – component – target network diagram

靶点,1 472 个 ASD 疾病靶点以及 1 102 个 ADHD 疾病靶点。

2.2.2 构建“中药-活性成分-关键靶点”网络

将药对、药物活性成分、药物靶点导入 Cytoscape3. 10. 0 软件,构建“药对-成分-靶点”网络,见图 4。此网络共包含 350 个节点,609 条边,其中包含 340 个靶点、8 个活性成分,2 个药物。按 Degree 值对 8 个活性成分进行排列,取排列位于前 5 的成分将其作为关键活性成分,见表 5。

2.2.3 核心方-ASD 靶点 PPI 网络构建

将上述获得的药物靶点及 2 种疾病靶点通过微生信在线平台,生成 Venn 图,其中,黄色代表药对靶点,红色代表 ASD 靶点,蓝色代表 ADHD 靶点,见图 5,最终可以得到药对和两种疾病共有的 40 个交集靶点,即为石菖蒲-远志治疗两种疾病的关键靶点。随后建立 PPI 网络,可视化结果可知,网络中共有 40 个节点,460 条边,见图 6。将 Degree 值作为靶点的选择条件,排列前 5 的靶点为 AKT1、ESR1、GSK3B、APP、EGFR,提示其可能为石菖蒲-远志治疗两种疾病的核心靶点,见表 5。

2.2.4 关键靶点 GO 分析和 KEGG 分析结果

利用 DAVID 数据库对 40 个关键靶点进行分析,GO 富集分析结果显示,关键靶点具有 247 个生物学过程(biological processes, BP),37 个细胞组分(cellular components, CC),53 个分子功能(molecular functions, MF)。以 P 值大小为准,将富集结果升序排列,通过微生信平台对各项排名前 10 的条目进行展示,见图 7。同样将 KEGG 分析结果按 P 值排列并将前 20 个条目进行可视化展示,并且通过 KEGG 通路桑吉

图来体现通路中所涉及的靶点信息,见图 8。

2.2.5 石菖蒲-远志活性成分与关键靶点分子对接

将表 5 所示 5 个核心靶点与 5 个关键成分进行分子对接,以结果是否含有氢键以及结合能的大小来判断结合效果。结果显示,在 25 组分子对接模型中除 EGFR-MOL000354 中未形成氢键,其余组均可见 1 个以上的氢键形成,且这 24 组对接结果的结合能均小于 $-5.0 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$,提示受体-配体之间有较好的结合活性。展示 5 个核心靶点与关键成分之间结

表 5 关键成分及关键靶点(前 5 名)
Table 5 Key components and key targets (Top 5)

Key Components	Degree	Key Targets	Degree
Onjixanthone I	109	AKT1	38
Isorhamnetin	105	ESR1	37
kaempferol	105	GSK3B	36
Eudesamin	101	APP	35
8-Isopentenyl-kaempferol	87	EGFR	34

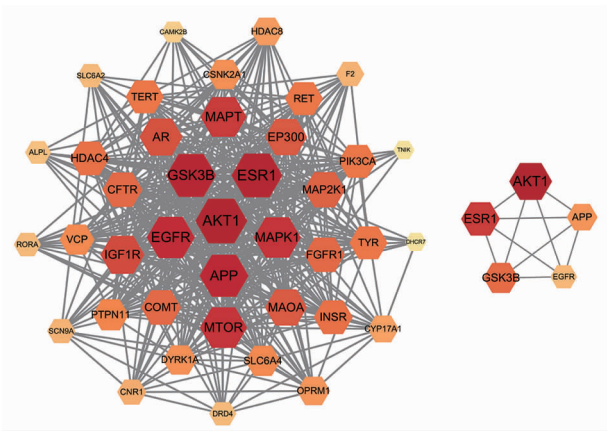


图 6 关键靶点 PPI 网络图
Figure 6 PPI network diagram of key targets

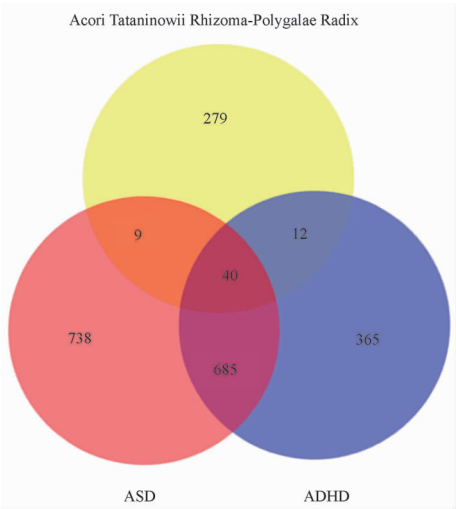


图 5 药对靶点与疾病靶点 Venn 图
Figure 5 Venn diagram of herb pair targets and disease targets

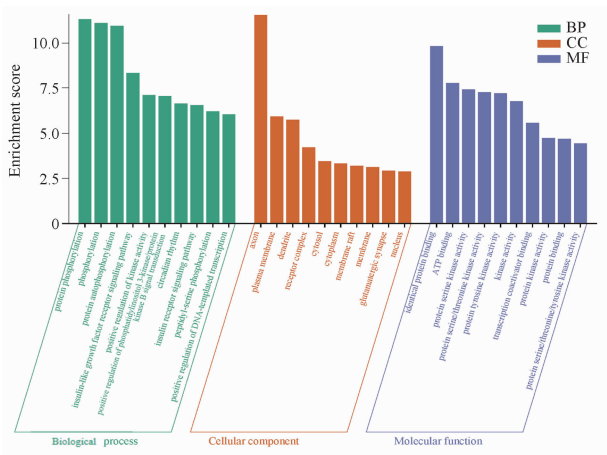


图 7 GO 富集分析结果
Figure 7 GO enrichment analysis results

表6 石菖蒲-远志药对核心成分与核心靶点的分子对接结果

Table 6 Molecular docking results of core components and core targets of *Acori Tataninowii Rhizoma* - *Polygalae Radix* herb pair

Key Components	Binding Energy (kcal/mol)				
	AKT1	ESR1	GSK3B	APP	EGFR
Onjixanthone I	-6.3	-7.3	-7.6	-6.5	-6.9
Isorhamnetin	-7.4	-8.2	-8.4	-7.3	-7.2
kaempferol	-8.7	-8.1	-8.2	-7.1	-7.2
Eudesamin	-6.9	-7.0	-8.7	-7.0	-7.1
8-Isopentenyl-kaempferol	-7.1	-8.2	-8.1	-6.6	-8.1

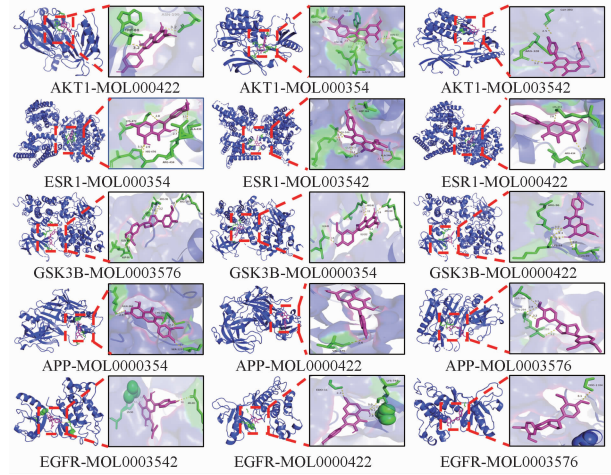


图9 分子对接结果

Figure 9 Molecular docking results

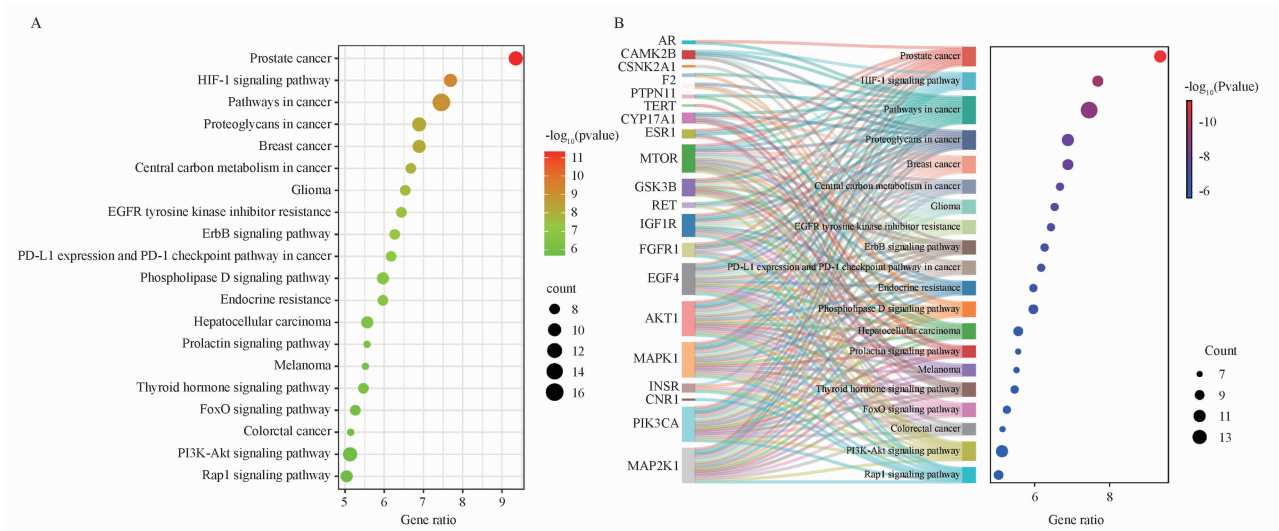


图8 KEGG 通路分析结果(A:气泡图,B:桑吉图)

Figure 8 KEGG pathway analysis results (A: Bubble diagram, B: Sankey diagram)

合能的大小,以及结合能位于前3的分子对接结果,见表6和图9。

3 结论

基于 ASD 与 ADHD 密切的共病关系,本研究从现有临床文献出发,梳理了2者的用药规律,并通过对比分析归纳其共同用药特征,以期 ASD 共患 ADHD 的儿童提供用药参考。采用数据挖掘、网络药理学及分子对接方法进行系统验证。

首先,通过数据挖掘技术对治疗两种疾病的复方进行用药频次、性味归经及核心组合分析。结果显示,治疗 ASD 的63首处方涉及159味中药,高频药物包括石菖蒲、远志、茯苓等;治疗 ADHD 的105首复方中含194味中药,高频药物为石菖蒲、远志、白芍等。石菖蒲与远志在两组处方中均频次居前。性味方面,

两类用药均以甘味为主;ASD 用药多属温性,主归脾、肝经;ADHD 用药则以寒性居多、温性次之,多归胃、肾经。复杂网络分析显示,石菖蒲-远志均为治疗2种疾病的核心药对,体现了2者在病机与治则上的关联。

基于上述发现,我们提出假设:石菖蒲-远志可能作为 ASD 共患 ADHD 的核心药对。进一步通过网络药理学与分子对接进行验证。PPI 分析提示 AKT1、ESR1、GSK3B、APP、EGFR 可能为核心靶点。分子对接表明配体与受体结合稳定,多以氢键相互作用。GO 富集分析显示靶点显著参与蛋白质磷酸化、突触可塑性等生物过程,并涉及 ATP 结合及激酶活性。KEGG 通路分析提示这些靶点富集于癌症通路、HIF-1、ErbB、甲状腺激素及

PI3K - Akt等信号途径。

讨 论

1 数据挖掘结果——石菖蒲 - 远志

1.1 石菖蒲 - 远志药对治疗 ASD、ADHD 的中医理论及临床应用

ASD 与 ADHD 虽临床表现各异,然其病因病机均以先天禀赋不足为根本,后天脏腑失调、气血津液运行失常为关键。故中医治则以平衡阴阳、调和五脏为核心。ASD 多见“阴盛阳衰”之证,症见独处寡言、反应迟钝,乃痰浊蒙蔽清窍,致阳气不升,终致神不明而窍不开。ADHD 则以“阳亢阴虚”为主,常见多动冲动、注意力不集中及神志不宁,此为阴不制阳,虚阳上扰,致神不宁而志不定。肾为先天之本,主藏精而生髓充脑;先天肾精亏虚,则脑髓化源不足,元神失于涵养,此为二者相同病因。在此基础上,脾为后天之本,主运化而生化气血;小儿脾常不足,若饮食失节,损伤脾胃,一使气血亏虚,心失所养;二使水湿不运,聚而成痰。痰浊上蒙清窍,既可致神识昏蒙(如 ASD),亦能令心神烦乱(如 ADHD),正所谓“百病皆由痰作祟”。石菖蒲辛温,首载于《神农本草经》“开心孔,补五脏,通九窍,明耳目,出音声”,善于开窍豁痰、宣畅气机,能涤荡蒙窍之阴浊,使阳气得通,神机得复。远志苦辛,其同样首载于《神农本草经》:“利九窍,益智慧,耳目聪明,不忘,强志,倍力”,既可助石菖蒲化痰开窍,更能交通心肾,引上越之阳下归于阴,从而安神定志。2 药配伍,共奏化痰开窍、交通心肾、调和阴阳之效。祛痰浊以治标,健脾益肾、调理气机以治本,使得五脏安和,阴平阳秘,故能兼治 ASD 之窍蒙神闭与 ADHD 之阳亢神扰,体现“异病同治”之功。

多位医家善用石菖蒲 - 远志配伍治疗 ASD 及 ADHD。王素梅教授在诊治此类疾病经验丰富。对于 ADHD 一病,王教授以自拟静心安神汤为主方,其中石菖蒲与远志二药配伍为用,共奏宁心安神益智,开窍祛痰醒神之效^[23-24];在脾虚肝亢型 ADHD 患儿治疗中,则多投以健脾平肝、补益心肾之温胆安神汤,此方亦含石菖蒲 - 远志药对,以增强全方开窍化痰之功^[25]。王教授创制附桂益智汤及孔圣枕中丹加减方用于治疗 ASD 患儿,两方均配伍石菖蒲与远志,取其“一以辛散开痰湿之痹著,一以苦降定逆上之痰浊”,使气顺痰开、气血平和,正如所说“庶乎风波大定,神智清明,此菖蒲、远志之大功也”^[26-27]。

史正刚教授治疗 ASD 亦善用该药对,主张其具有化痰湿而开窍、健脾益智而安神之效^[28-29]。韩新民教授多运用含有石菖蒲、远志的安神定志灵加减治疗儿童多动症^[30]。进一步体现了该药对在临床中的广泛应用。

1.2 石菖蒲 - 远志药对的现代药理作用

现代药理研究证实,石菖蒲与远志对多种神经系统疾病具有显著治疗效果,其多种活性成分的作用机制与 ASD、ADHD 的发病机制高度吻合。ASD 与 ADHD 的发病涉及神经炎症、氧化应激及神经递质异常等多重因素。石菖蒲挥发油(VOA)作为其主要活性组分,富含 α -细辛醚与 β -细辛醚等成分,可透过血脑屏障^[31],发挥抗炎、抗氧化及神经保护作用^[32]。远志中主要成分细叶远志皂苷(tenuifolin)不仅具有良好的血脑屏障通透性,还能增强突触传递、促进神经可塑性^[33]。研究表明,石菖蒲与远志均具有抗惊厥、调节神经递质及保护神经元等共同作用,为两药配伍应用提供了重要的药理学依据^[34-37]。此外该药对的协同效应已得以证实:高效液相色谱分析显示,石菖蒲 - 远志合煎液中 α -细辛醚与细叶远志皂苷的溶出量均显著高于单味药煎剂^[38],从药理学角度揭示了其配伍增效的机制。

鉴于石菖蒲 - 远志作用特征与 ASD、ADHD 的多发病机制高度重叠,应用网络药理学方法深入阐释其“成分 - 靶点 - 通路”调控网络,将为阐明该药对治疗两类疾病的内在联系提供关键证据。

2 网络药理学及分子对接结果

2.1 关键靶点及作用途径与 ASD、ADHD 紧密相关

基于 PPI、KEGG 与 GO 分析结果,石菖蒲 - 远志药对干预 ASD 与 ADHD 呈现出多靶点、多通路的特点。整合结果表明,其核心机制集中于调节神经递质传递、缓解氧化应激及抑制神经炎症 3 大生物学进程,与 ASD 及 ADHD 共有的病理生理机制相符。

在神经递质传递方面,石菖蒲 - 远志可能通过调控 APP、EGFR 及 ErbB 受体,激活下游 PI3K/AKT 信号通路,进而促进突触可塑性及神经递质释放^[39-40];同时,该药对还可能通过甲状腺激素信号通路及 GSK3B 调节多巴胺(DA)与血清素(5-HT)系统功能,改善神经传导异常^[41,42]。

在氧化应激方面,HIF-1 与 FOXO 信号通路是石菖蒲 - 远志发挥抗氧化作用的关键靶点。HIF-1 可通过增强谷胱甘肽(GSH)代谢及抗氧化酶表达以减

轻氧化损伤^[43];FOXO 则通过激活抗氧化基因增强神经元防御能力^[44]。尤其值得注意的是,PI3K/Akt 通路在氧化条件下可同时调控 HIF-1 α 稳定性与 FOXO 核转位,协同增强细胞的抗氧化反应。

在神经炎症方面,石菖蒲-远志可能经由 ErbB 信号通路抑制 NF- κ B 激活,促进小胶质细胞由促炎 M1 型向抗炎 M2 型转化,从而减少 TNF- α 、iNOS 等因子的释放,并促进神经修复^[45-47]。此外,PI3K/Akt 通路可通过磷酸化调控 IKK α 与 Tpl2,进一步抑制 NF- κ B 通路及其介导的炎症反应,同时促进 IL-10、TGF- β 1 等抗炎因子表达,实现神经免疫稳态的重建^[48]。

综上所述,石菖蒲-远志药对可通过调节神经递质平衡、增强抗氧化能力及抑制神经炎症反应等多靶点对 ASD 与 ADHD 发挥治疗作用。值得注意的是,PI3K/Akt 通路共同参与上述 3 个核心过程,成为整合药效的关键途径,体现出“异病同治”的中医治疗特色。基于该预测结果,进一步结合 ASD 与 ADHD 研究现状,深入探讨石菖蒲-远志干预共患病的潜在途径。

2.2 关键成分与 ASD、ADHD 紧密相关

中草药多成分、多靶点的治疗特点在体现临床优势的同时,也是现代药理学研究的重点。人体作为有机的整体,依赖器官与组织间协调运作维持代谢平衡;药物口服后需经历复杂的吸收、分布和代谢过程,方能抵达靶点发挥疗效。因此,本研究基于口服生物利用度($OB \geq 30\%$)和类药性($DL \geq 0.18$)的经典指标,筛选出 8 种潜在活性成分,并采用分子对接技术从分子层面阐释其与关键靶点的相互作用机制,以预测中药治疗的可能性。

通过网络分析筛选出与靶点密切关联的 5 个关键成分: onjixanthone I、isorhamnetin、kaempferol、eudesamin 和 8-isopentenyl-kaempferol。前 4 种成分 Degree 值均高于 100 且数值接近,提示其潜在重要性较高。从来源看, onjixanthone I 与 isorhamnetin 主要分布于远志,而 kaempferol 与 eudesamin 则主要来源于石菖蒲。

onjixanthone I 属咕吨酮类衍生物,具有抗氧化、抗炎及神经保护作用,可抑制 AChE(乙酰胆碱酯酶)活性、减轻氧化应激与炎症反应,并改善行为学表现^[49]。 Isorhamnetin 为黄酮类化合物,起到改善脑损伤的作用,其可通过抑制 casapase-3 等凋亡因子和氧化应激相关标志物的活性,同时降低多种炎症指标,从而发挥神经保护作用^[50]。 Kaempferol 作为黄酮

醇类化合物,通过显著抗氧化能力在 AD 及 PD 模型中表现出治疗潜力^[51]。 8-Isopentenyl-kaempferol 为山奈酚的异戊烯基衍生物,具有强大的脂溶性和膜穿透能力。 Eudesamin 属木脂素类,以抗炎、抗氧化、抗肿瘤及神经保护作用著称^[52]。

这些成分均以抗氧化与抗炎为核心机制,通过激活抗氧化通路并抑制促炎因子,协同改善神经系统疾病共同的病理基础——氧化应激与神经炎症。仅在 onjixanthone I 中明确了其神经递质调控作用,但不能排除其他成分具有相关潜力,以及成分之间的间接作用。

数据挖掘与网络药理学分析表明,石菖蒲-远志药可能通过调节神经递质失调、缓解氧化应激及抑制神经炎症,从而治疗 ASD 与 ADHD。上述机制同时也是 ASD 和 ADHD 发病的重要病理基础。基于该高度吻合的机制提示,进一步深入探讨 ASD 与 ADHD 在上述三种途径中的共同病理特征,并据此总结 ASD-ADHD 共患病的潜在机制,以及石菖蒲-远志药对此的调控作用。

3 石菖蒲-远志治疗 ASD-ADHD 共患病的可能途径

3.1 神经递质

3.1.1 ASD、ADHD 均表现神经递质异常改变

5-羟色胺(5-HT)作为一种关键的单胺类神经递质,参与认知功能的调节,并对记忆与学习能力具有重要影响^[53]。研究表明,ASD 患者存在 5-HT 系统功能障碍,表现为外周血 5-HT 水平升高而脑内浓度降低,形成 5-HT 反常现象^[54-55]。 ADHD 患者同样显示 5-羟色胺受体(5-HTT)表达异常及结合能力下降,尤其在海马和脑岛区域,在杏仁核中同样发现了 5-HTT 结构变异^[56-57]。除 5-HT 系统外,兴奋性递质谷氨酸(Glu)与抑制性递质 γ -氨基丁酸(GABA)的稳态失衡也与 ASD 和 ADHD 密切相关。 ASD 患儿血清中 GABA、Glu 及 GABA/Glu 比值均显著升高,提示神经传递异常^[58]; ADHD 患儿同样存在脑内 GABA 与 Glu 水平改变,差异表达基因分析发现其尾状核中富集于 Glu、5-HT、GABA 及多巴胺(DA)等神经递质相关基因^[59]。

ASD 与 ADHD 在神经递质系统方面的核心发病机制:①5-HT 系统失调: KEGG 分析中关键通路 PI3K/Akt 参与 5-HT 的调节^[60];②兴奋/抑制性神经递质失衡,表现为 Glu 与 GABA 稳态破坏。

3.1.2 石菖蒲-远志对神经递质的调节作用

石菖蒲与远志的活性成分均可调节神经递质,但

作用递质类型存在差异。石菖蒲以调控谷氨酸能系统为主;其主要成分 α -细辛醚可增强 GABA 能神经元功能,抑制 Glu 介导的钙内流,从而缓解神经元过度兴奋^[61-62]。远志则侧重于调节单胺类递质与神经营养因子,其皂苷类成分能够提升前额叶、海马等脑区中 5-HT、去甲肾上腺素(NE)及 DA 含量,并通过激活 BDNF/TrkB/CREB 通路促进突触可塑性^[63]。研究显示,石菖蒲-远志药对可协同提高 ADHD 小鼠前额叶皮质 DA 水平^[64]。上述谷氨酸能、单胺类与神经营养因子之间通过正反馈环路相互交叉,共同维持神经稳态与兴奋-抑制平衡。该网络中任一环节紊乱均可能破坏神经递质的正常传递,导致 ASD、ADHD 等疾病的发生与发展。

3.2 小胶质细胞的激活及神经炎症

3.2.1 ASD、ADHD 均表现 MG 活化及神经炎症反应

中枢神经系统疾病常伴随神经免疫微环境紊乱^[65]。小胶质细胞(MG)作为脑内常驻免疫细胞,其异常活化可导致神经发育障碍^[66-67]。研究表明,ASD 患者多个脑区存在 MG 异常激活,包括大脑皮层及前额叶皮层灰质中均可见大量活化的 MG 数量^[68-69]。类似地,ADHD 患者在前额叶及眶额叶皮层也显示

MG 活化增强^[70],且模型大鼠海马及皮层中 MG 标志物 Iba-1 表达显著上调^[71-72]。上述证据提示 MG 异常活化可能是共患病神经病理机制的重要环节,其介导的神经炎症直接引起发病,还可能造成神经递质代谢紊乱,该过程涉及促炎与抗炎因子的动态平衡失调。表 7 总结了 ASD、ADHD 两种疾病中炎症相关因子的共同点。

ASD 与 ADHD 在神经免疫方面具有以下共同发病机制:①MG 异常活化,广泛分布于多个脑区;②神经炎症反应显著,伴随促炎因子释放及免疫微环境紊乱。

3.2.2 石菖蒲-远志抑制活化 MG、改善神经炎症

石菖蒲与远志在抑制神经炎症方面机制高度重叠,二者均通过调控经典炎症通路,有效减轻中枢神经炎症反应。石菖蒲主要活性成分(如挥发油和 α -细辛醚)可抑制 NF- κ B 信号通路及 NLRP3 炎症小体活化,减轻 MG 介导的神经炎症和细胞焦亡,并通过调控 MAPK、TRIF 和 JNK 等多条通路减少促炎因子释放^[95-97]。远志具有类似的抗炎机制,可抑制 NLRP3 与 NF- κ B 通路,改善皮质神经元损伤和 MG 活化^[98-99]。值得注意的是,石菖蒲多糖与远志多糖均可通过 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路发挥抗炎作用^[100-102],提示 2 味中药在分子活性成分层面也具有

表 7 炎症相关因子在 ASD、ADHD 中的共同点及变化和作用

Table 7 Commonalities, changes, and roles of inflammation-related factors in ASD and ADHD

Disease	Factor	Type	Sample Type	Observed Change	Effect	Reference
ASD, ADHD overlap factors	TNF- α	Pro-inflammatory cytokines	ASD	Hippocampus, cerebellum, serum, mononuclear cells, prefrontal cortex	$\uparrow$	Neuroimmune imbalance, blood-brain barrier disruption, and neuroinflammation induction. [73-76]
			ADHD	Hippocampus, serum, prefrontal cortex		[77-79]
	IL-6		ASD	Hippocampus, cerebellum, serum		Aberrant synaptic transmission and cognitive impairment. [73-74,80]
			ADHD	Serum, striatum		[81-83]
	IL-1 β		ASD	Hippocampus, cerebellum, serum		Modulation of neuroinflammation, immune processes, and synaptic morphology. [73,75,80]
			ADHD	Serum, striatum		[84,81]
	IL-8		ASD	Serum		Regulation of inflammation, neuroprotection, and [102]
			ADHD	Serum		Immune cell recruitment/activation. [86]
	GM-CSF	Secreted cytokines	ASD	Mononuclear cells, prefrontal cortex		Immune response modulation and [76,87]
			ADHD	Brain		Involvement in inflammation. [88]
	IFN- γ	Soluble dimeric cytokines	ASD	Plasma		Microglia/immune cell activation and [89-90]
			ADHD	Placenta, brain		Neuroinflammation mediation. [91-92]
	IL-10	Anti-inflammatory cytokines	ASD	Plasma	$\downarrow$	Neuroprotection and immune modulation. [93-94]
			ADHD	Serum		[82,92]

相近的免疫调节途径。

3.3 氧化应激

3.3.1 ASD、ADHD 均表现氧化应激反应

氧化应激通过损伤神经元、诱导细胞凋亡、加剧炎症及干扰神经递质代谢等多种机制参与神经系统疾病的发生与发展^[103]。研究表明,遗传或环境因素导致 ASD 患者体内活性氧(ROS)过量生成,引发氧化应激^[104]。GSH(谷胱甘肽)作为关键内源性抗氧化剂,其水平在 ASD 患儿中显著低于健康对照^[105]。类似地,ADHD 患者也呈现高氧化应激状态,表现为总抗氧化能力与 GSH 水平下降,总氧化状态显著升高^[106]。临床观察进一步发现,ASD 共患 ADHD 的学龄儿童血清中活性氧代谢物明显增高^[107]。氧化应激还可影响神经递质传递、促进神经炎症,从而破坏中枢神经系统微环境稳态^[108]。

ASD 与 ADHD 在氧化应激方面具有以下共同发病机制:①氧化还原平衡失调,表现为抗氧化能力下降和氧化水平升高;②GSH 系统功能受损,抗氧化防御机制减弱;③氧化应激与神经炎症、神经递质紊乱相互促进,形成恶性循环,协同加剧中枢神经系统功能障碍。

3.3.2 石菖蒲-远志的抗氧化作用

石菖蒲与远志在改善氧化应激途径中差异同样不大。石菖蒲中的活性成分(如 α -细辛醚、 β -细辛醚)与远志及其主要成分均表现出显著的抗氧化能力。 β -细辛醚可提高海马 GSH 并降低乳酸脱氢酶(LDH)^[109]; α -细辛醚通过上调谷胱甘肽过氧化物酶(GPx)及 GSH 等内源性抗氧化酶系统,抑制脂质过氧化^[110-111]。远志同样提升 GSH 并减少过氧化的终产物丙二醛(MDA)^[112];Tenuifolin 在细胞模型中减少 ROS 与 MDA 生成,同时增强 GPx 和过氧化氢酶活性^[113]。石菖蒲与远志主要通过增强内源性抗氧化防御、抑制氧化损伤产物,协同减轻脑组织氧化应激,从而发挥神经保护作用。

对于以上石菖蒲、远志在药理作用方面的总结,能够体现这两种药物在调控神经递质、抑制神经炎症及抗氧化方面的一致性与有效性。结合其在不同神经系统疾病中的广泛应用,且在共煎液中药物有效成分析出量增高,能够得出结论,石菖蒲-远志药对具有良好的调节神经递质的能力,可以通过多个途径对异常活化的 MG 以及神经炎症起到抑制作用,同时改善脑内氧化应激反应,保护神经元。

结论与创新性

本研究首次采用数据挖掘、网络药理学与分

子对接方法,系统探讨中药治疗 ASD-ADHD 共患病的药理机制。综合生物信息学分析表明,ASD 与 ADHD 在病理机制上存在密切联系,并通过数据挖掘筛选出可用于治疗共患病的核心药对——石菖蒲-远志。网络药理学与分子对接结果提示,该药对可能通过多靶点、多通路协同作用干预 ASD 与 ADHD。进一步对比两疾病在病变部位与发病机制上的共同点,发现石菖蒲-远志的药理效应与其高度重合,提示该药对可能对 ASD-ADHD 共患病具有潜在治疗价值。

本研究首次从共病机制角度出发,提出石菖蒲-远志作为干预 ASD-ADHD 共患病的潜在药对,为其临床应用及新药研发提供了理论依据与方向参考。然而,由于目前 ASD-ADHD 共患病临床样本量有限,且缺乏成熟的动物模型,尚无法通过行为学或生化指标直接验证该药对的疗效与机制。因此,本研究作为前期探索性工作,有待后续实验进一步验证。

参考文献:

- [1] DENG S, TAN S, GUO C, *et al.* Impaired effective functional connectivity in the social preference of children with autism spectrum disorder [J/OL]. *Front Neurosci*, 2024, 18: 1391191. 2024-05-30 [2025-04-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38872942/>.
- [2] HSU T T, HUANG T N, WANG C Y, *et al.* Deep brain stimulation of the Tbr1-deficient mouse model of autism spectrum disorder at the basolateral amygdala alters amygdalar connectivity, whole-brain synchronization, and social behaviors [J]. *PLoS biology*, 2024, 22(7): e3002646.
- [3] MAENNER M J, WARREN Z, WILLIAMS A R, *et al.* Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 years - autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, united states, 2020 [J]. *MMWR Surveillance Summaries*, 2023, 72(2): 1-14.
- [4] SUN X, ALLISON C, WEI L, *et al.* Autism prevalence in China is comparable to western prevalence [J/OL]. *Mol Autism*, 2019, 10: 7. 2019-02-28 [2025-04-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30858963/>.
- [5] LI F, CUI Y, LI Y, *et al.* Prevalence of mental disorders in school children and adolescents in China: Diagnostic data from detailed clinical assessments of 17,524 individuals [J]. *J Child Psychol Psychiatry*, 2022, 63(1): 34-46.
- [6] GUO Y, LI J, HU R, *et al.* Associations between ADHD and risk of six psychiatric disorders: A Mendelian randomization study [J]. *BMC psychiatry*, 2024, 24(1): 99.
- [7] LEBEÑA A, FARESJÖÅ, JONES M P, *et al.* Early environmental predictors for attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD), autism spectrum disorder (ASD) and their co-occurrence: The

- prospective ABIS - study [J/OL]. *Sci Rep*, 2024, 14: 14759. 2024-06-26 [2025-04-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38926504/>.
- [8] ROMMELSE N N J, FRANKE B, GEURTS H M, *et al*. Shared heritability of attention - deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder [J]. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2010, 19(3): 281-295.
- [9] GHIRARDI L, BRIKELL I, KUJA - HALKOLA R, *et al*. The familial co - aggregation of ASD and ADHD: A register - based cohort study [J]. *Mol Psychiatry*, 2018, 23(2): 257-262.
- [10] FEDERICO A, GODIC A, FLORY K, *et al*. Predictors of autism spectrum disorder and ADHD: Results from the national survey of children's health [J]. *Disabil Health J*, 2024, 17(1): 101512.
- [11] ZABLOTSKY B, BRAMLETT M D, BLUMBERG S J. The Co - occurrence of autism spectrum disorder in children with ADHD [J]. *J Atten Disord*, 2020, 24(1): 94-103.
- [12] 许晶莉, 李程可, 王婧, 等. 常规康复训练联合游戏治疗对孤独症谱系障碍共患注意缺陷多动障碍患儿的作用[J]. 临床精神医学杂志, 2021, 31(4): 313-315.
- [13] 朱红敏, 袁纯辉, 刘智胜. 儿童神经发育障碍疾病研究进展[J]. 中国当代儿科杂志, 2023, 25(1): 91-97.
- [14] 李晓萌, 张劲松. 注意缺陷多动障碍与孤独症谱系障碍共病诊断新进展[J]. 中国儿童保健杂志, 2015, 23(3): 275-277.
- [15] 周玉楠, 赵宏博, 姜志梅. 孤独症谱系障碍儿童常见共患病研究进展[J]. 中国儿童保健杂志, 2020, 28(5): 555-558.
- [16] 儿童孤独症谱系障碍中西医结合干预专家共识[J]. 湖南中医药大学学报, 2024, 44(02): 169-175.
- [17] 夏鹏. 抑肝散加味治疗脾虚肝旺型 ts 共患 adhd 的临床观察[D]. 山东 济南: 山东中医药大学, 2024.
- [18] 丁惠玲, 叶伟成, 陆容. 泻心宁神汤治疗心肝火旺型儿童多动症的临床观察[J]. 上海中医药杂志, 2019, 53(11): 57-60.
- [19] 顾国祥. 安神定志灵治疗儿童多动症心肝火旺证的临床疗效评价及机制研究[D]. 江苏 南京: 南京中医药大学, 2019.
- [20] 赵源, 幸琪琪. 自闭症儿童的中医治疗[J]. 安顺学院学报, 2023, 25(1): 92-96.
- [21] OSREDKAR J, GOSAR D, MAČEK J, *et al*. Urinary markers of oxidative stress in children with autism spectrum disorder (ASD) [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2019, 8(6): 187.
- [22] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 一部[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 345-346.
- [23] 唐艳鹏. 基于数据挖掘探究王素梅教授治疗儿童多动症经验[D]. 北京: 北京中医药大学, 2021.
- [24] 韩杰, 张瑞婧, 卫利, 等. 王素梅教授基于“一气周流”论治注意力缺陷多动障碍经验[J]. 中医儿科杂志, 2024, 20(2): 15-18.
- [25] 王宝盛. 王素梅教授治疗儿童多动症(脾虚肝亢证)的经验挖掘及病例系列研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2024.
- [26] 韩杰, 王素梅, 张瑞婧, 等. 基于“命门学说”探析王素梅教授应用附桂益智汤辨治小儿自闭症经验[J]. 四川中医, 2024, 42(2): 9-13.
- [27] 吉晓晓. 王素梅教授治疗小儿自闭症的用药规律及网络药理学研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2021.
- [28] 姚景曦, 栾文燕, 张宇鹏, 等. 史正刚从脾胃论治儿童自闭症谱系障碍验案举隅[J]. 江西中医药, 2024, 55(2): 45-46, 49.
- [29] 党清钟. 史正刚教授治疗儿童孤独症谱系障碍经验总结及用药规律研究[D]. 甘肃 兰州: 甘肃中医药大学, 2022.
- [30] 郭玉清, 韩新民. 韩新民教授运用安神定志灵治疗儿童多动症、抽动症临床应用[J]. 中国中西医结合儿科学, 2014, 6(3): 210-211.
- [31] DU Y K, XIAO Y, ZHONG S M, *et al*. Study on the mechanism of acori graminei rhizoma in the treatment of alzheimer's disease based on network pharmacology and molecular docking [J/OL]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 5418142. 2021-12-24 [2025-04-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34977242/>.
- [32] BALAKRISHNAN R, CHO D Y, KIM I S, *et al*. Molecular mechanisms and therapeutic potential of α - and β -asarone in the treatment of neurological disorders [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(2): 281.
- [33] 王昊, 赵振宇, 沈霞, 等. 基于系统药理学研究远志治疗阿尔茨海默病的作用机制[J]. 药学报, 2017, 52(10): 1554-1561.
- [34] 张陶珍, 荣巍巍, 李清, 等. 远志的研究进展[J]. 中草药, 2016, 47(13): 2381-2389.
- [35] MA Y, TIAN S, SUN L, *et al*. The effect of acori graminei rhizoma and extract fractions on spatial memory and hippocampal neurogenesis in amyloid beta 1-42 injected mice [J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2015, 14(3): 411-420.
- [36] STOJANOVIĆ N M, RANC ELOVIĆ P J, SIMONOVIĆ M, *et al*. Essential oil constituents as anti-inflammatory and neuroprotective agents: An insight through microglia modulation [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(10): 5168.
- [37] 曾丽翹, 卢敏玲, 甄汉深. 石菖蒲对中枢神经系统的药理作用及其化学成分基础研究进展[J]. 轻工科技, 2014, 30(4): 29-30, 41.
- [38] 许亚萍, 伍旭明. 石菖蒲-远志药对配伍机制初步探讨[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(12): 5629-5632.
- [39] KUMAGAI S, KOYAMA S, NISHIKAWA H. Antitumour immunity regulated by aberrant ERBB family signalling [J]. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21(3): 181-197.
- [40] YANG C, SUN N, REN Y, *et al*. Association between AKT1 gene polymorphisms and depressive symptoms in the Chinese Han population with major depressive disorder [J]. *Neural Regen Res*, 2012, 7(3): 235-239.
- [41] CHO C H, DEYNEKO I V, CORDOVA - MARTINEZ D, *et al*. ANKS1B encoded AIDA - 1 regulates social behaviors by controlling oligodendrocyte function [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 8499.
- [42] BRENT G A. A historical reflection on scientific advances in understanding thyroid hormone action [J]. *Thyroid*, 2023, 33(10): 1140-1149.
- [43] LI H S, ZHOU Y N, LI L, *et al*. HIF - 1 α protects against oxidative stress by directly targeting mitochondria [J/OL]. *Redox Biol*, 2019, 25: 101109. 2019-07-25 [2025-04-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30686776/>.
- [44] LEHTINEN M K, YUAN Z, BOAG P R, *et al*. A conserved MST - FOXO signaling pathway mediates oxidative - stress responses and extends life span [J]. *Cell*, 2006, 125(5): 987-1001.
- [45] KATARIA H, ALIZADEH A, KARIMI - ABDOLREZAEI S.

- Neuregulin - 1/ErbB network: An emerging modulator of nervous system injury and repair [J/OL]. *Prog Neurobiol*, 2019, 180: 101643. 2019 - 06 - 20 [2025 - 04 - 10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31229498/>.
- [46] CHEN W, GAO X, YANG W, *et al*. Htr2b promotes M1 microglia polarization and neuroinflammation after spinal cord injury *via* inhibition of neuregulin - 1/ErbB signaling [J]. *Mol Neurobiol*, 2024, 61(3):1643—1654.
- [47] MA Y, FAN P, ZHAO R, *et al*. Neuregulin - 1 regulates the conversion of M1/M2 microglia phenotype *via* ErbB - dependent inhibition of the NF - κ B pathway [J]. *Mol Biol Rep*, 2022, 49(5):3975—3986.
- [48] ZENG J, PEI H, WU H, *et al*. Palmatine attenuates LPS - induced neuroinflammation through the PI3K/Akt/NF - κ B pathway [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2024, 38(1):e23544.
- [49] DAS D, DAS A, BHATTACHARYA K, *et al*. Xanthones as neuroprotective agents: A comprehensive review of their role in the prevention and treatment of neurodegenerative diseases [J/OL]. *Ageing Res Rev*, 2025, 109: 102772. 2025 - 05 - 27 [2025 - 06 - 10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40389171/>.
- [50] WU Y, FAN L, WANG Y, *et al*. Isorhamnetin alleviates high glucose - aggravated inflammatory response and apoptosis in oxygen - glucose deprivation and reoxygenation - induced HT22 hippocampal neurons through akt/SIRT1/Nrf2/HO - 1 signaling pathway [J]. *Inflammation*. 2021, 44(5):1993—2005.
- [51] CALABRESE E J, PRESSMAN P, HAYES A W, *et al*. Kaempferol, a widely ingested dietary flavonoid and supplement, enhances biological performance *via* hormesis, especially for ageing - related processes [J/OL]. *Mech Ageing Dev*, 2025, 225: 112065. 2025 - 04 - 24 [2025 - 06 - 10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40287100/>.
- [52] SALEEM M, KIM H J, ALI M S, *et al*. An update on bioactive plant lignans [J]. *Nat Prod Rep*, 2005, 22(6):696—716.
- [53] PRADO C E, WATT S, CROWE SF. A Meta - analysis of the effects of antidepressants on cognitive functioning in depressed and non - depressed samples [J]. *Neuropsychol Rev*, 2018, 28(1):32—72.
- [54] NAKAMURA K, SEKINE Y, OUCHI Y, *et al*. Brain serotonin and dopamine transporter bindings in adults with high - functioning autism [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2010, 67(1):59—68.
- [55] GABRIELE S, SACCO R, PERSICO A M. Blood serotonin levels in autism spectrum disorder: A systematic review and Meta - analysis [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2014, 24(6):919—929.
- [56] DE LIMA R M S, BARTH B, ARCEGO D M, *et al*. Amygdala 5 - HTT gene network moderates the effects of postnatal adversity on attention problems: Anatomical - functional correlation and epigenetic changes [J/OL]. *Front Neurosci*, 2020, 14: 198. 2020 - 03 - 17 [2025 - 06 - 10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32256307/>.
- [57] 郑杰, 陈燕惠. 注意缺陷多动障碍发病机制研究进展[J]. 中国当代儿科杂志, 2018, 20(09):775—780.
- [58] EL - ANSARY A, AL - AYADHI L. GABAergic/glutamatergic imbalance relative to excessive neuroinflammation in autism spectrum disorders [J/OL]. *J Neuroinflammation*, 2014, 11: 189. 2014 - 11 - 19 [2025 - 06 - 10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25407263/>.
- [59] SUDRE G, GILDEA DE, SHASTRI GG, *et al*. Mapping the cortico - striatal transcriptome in attention deficit hyperactivity disorder [J]. *Mol psychiatry*, 2022, 28(2):792.
- [60] 刘淑梅, 李丽华, 鲁俊华, 等. PI3k/Akt 信号通路在维生素 D 促进神经递质分泌中的作用[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2020, 40(11):1597—1602.
- [61] CHEN Y, GAO X, LIU Q, *et al*. Alpha - asarone improves cognitive function of aged rats by alleviating neuronal excitotoxicity *via* GABAA receptors [J/OL]. *Neuropharmacology*, 2020, 162: 107843. 2020 - 01 - 01 [2025 - 06 - 10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31704273/>.
- [62] LIU Q, YAN R, WANG L, *et al*. Alpha - asarone alleviates cutaneous hyperalgesia by inhibiting hyperexcitability and neurogenic inflammation *via* TLR4/NF - κ B/NLRP3 signaling pathway in a female chronic migraine rat model [J/OL]. *Neuropharmacology*, 2024, 261: 110158. 2024 - 12 - 15 [2025 - 06 - 10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39276863/>.
- [63] 刘黎明, 彭帅军, 苏攀, 等. 远志抗抑郁作用机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(5):300—309.
- [64] 倪新强, 廖颖钊, 郑敏, 等. 远志石菖蒲药对对注意缺陷多动障碍模型大鼠夜周期行为学的影响[J]. 中医杂志, 2017, 58(20):1768—1773.
- [65] PALLARÉS - MORATALLA C, BERGERS G. The ins and outs of microglial cells in brain health and disease [J/OL]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1305087. 2024 - 04 - 11 [2025 - 06 - 10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38665919/>.
- [66] FLEISS B, GRESSENS P. Role of microglial modulation in therapies for perinatal brain injuries leading to neurodevelopmental disorders [J/OL]. *Adv Neurobiol*, 2024, 37: 591—606. 2024 - 08 - 30 [2025 - 06 - 10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39207715/>.
- [67] ZHANG B, WEI Y Z, WANG G Q, *et al*. Targeting MAPK pathways by naringenin modulates microglia M1/M2 polarization in lipopolysaccharide - stimulated cultures [J/OL]. *Front Cell Neurosci*, 2018, 12: 531. 2019 - 01 - 11 [2025 - 06 - 10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30687017/>.
- [68] MORGAN J T, CHANA G, PARDO C A, *et al*. Microglial activation and increased microglial density observed in the dorsolateral prefrontal cortex in autism [J]. *Biol Psychiatry*, 2010, 68(4):368—376.
- [69] HUGHES H K, MORENO R J, ASHWOOD P. Innate immune dysfunction and neuroinflammation in autism spectrum disorder (ASD) [J]. *Focus (Am Psychiatr Publ)*, 2024, 22(2):229—241.
- [70] YOKOKURA M, TAKEBASASHI K, TAKAO A, *et al*. *In vivo* imaging of dopamine D1 receptor and activated microglia in attention - deficit/hyperactivity disorder: A positron emission tomography study [J]. *Molecular Psychiatry*, 2021, 26(9):4958—4967.
- [71] SONG Y, YUAN H, CHEN T, *et al*. An Shen Ding Zhi Ling alleviates symptoms of attention deficit hyperactivity disorder *via* anti

- inflammatory effects in spontaneous hypertensive rats [J/OL]. *Front Pharmacol*, 2021, 11: 617581. 2021 – 01 – 18 [2025 – 06 – 10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33536923/>.
- [72] ZHANG P, FANG H, LOU C, *et al.* Enhanced Glial Reaction and Altered Neuronal Nitric Oxide Synthase are Implicated in Attention Deficit Hyperactivity Disorder [J/OL]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 901093. 2022 – 05 – 21 [2025 – 06 – 10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35800894/>.
- [73] THOMAS SD, JAYAPRAKASH P, MARWAN NZHJ, *et al.* Alleviation of autophagic deficits and neuroinflammation by histamine H3 receptor antagonist E159 ameliorates autism – related Behaviors in BTBR mice [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2024, 17 (10): 1293.
- [74] ANASTASESCU C M, GHEORMAN V, STOICANESCU E C, *et al.* Immunological biomarkers in autism spectrum disorder; The role of TNF – alpha and dependent trends in serum IL – 6 and CXCL8 [J]. *Life (Basel)*, 2024, 14 (9): 1201.
- [75] LIAO A, ZHENG W, WANG S, *et al.* Sortilin is associated with progranulin deficiency and autism – like behaviors in valproic acid – induced autism rats [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2024, 30 (9): e70015.
- [76] ASHWOOD P, KRAKOWIAK P, HERTZ – PICCIOTTO I, *et al.* Altered T cell responses in children with autism [J]. *Brain Behav Immun*, 2010, 25 (5): 840.
- [77] ANDERSON L G, VOGIATZOGLOU E, TANG S, *et al.* Memory deficits and hippocampal cytokine expression in a rat model of ADHD [J/OL]. *Brain Behav Immun Health*, 2023, 35: 100700. 2023 – 11 – 18 [2025 – 06 – 10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38107021/>.
- [78] KOZŁOWSKA A, WOJTACHA P, RÓWNIK M, *et al.* ADHD pathogenesis in the immune, endocrine and nervous systems of juvenile and maturing SHR and WKY rats [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2019, 236 (10): 2937.
- [79] FANG Z, SHEN G, AMIN N, *et al.* Effects of neuroinflammation and autophagy on the structure of the blood – brain barrier in ADHD model [J/OL]. *Neuroscience*, 2023, 530: 17–25. 2023 – 10 – 15 [2025 – 06 – 10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37625689/>.
- [80] ROSE D R, CAREAGA M, VAN DE WATER J, *et al.* Long – term altered immune responses following fetal priming in a non – human primate model of maternal immune activation [J/OL]. *Brain Behav Immun*, 2017, 63: 60–70. 2017 – 05 – 12 [2025 – 06 – 10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27876552/>.
- [81] CHANG T M, LIN H L, TZANG C C, *et al.* Unraveling the role of *miR – 200b – 3p* in attention – deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and its therapeutic potential in spontaneously hypertensive rats (SHR) [J]. *Biomedicine*, 2024, 12 (1): 144.
- [82] DONFRANCESCO R, NATIVIO P, DI BENEDETTO A, *et al.* Anti – yo antibodies in children with ADHD; First results about serum cytokines [J]. *J Atten Disord*, 2020, 24 (11): 1497–1502.
- [83] MISIAK B, WÓJTA – KEMPA M, SAMOCHOWIEC J, *et al.* Peripheral blood inflammatory markers in patients with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): A systematic review and Meta – analysis [J/OL]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2022, 118: 110581. 2022 – 05 – 31 [2025 – 06 – 10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35660454/>.
- [84] YIN X, LIU W, FENG H, *et al.* Bifidobacterium animalis subsp. Lactis A6 attenuates hippocampal damage and memory impairments in an ADHD rat model [J]. *Food Funct*, 2024, 15 (5): 2668–2678.
- [85] TSILIONI I, PANTAZOPOULOS H, CONTI P, *et al.* IL – 38 inhibits microglial inflammatory mediators and is decreased in amygdala of children with autism spectrum disorder [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117 (28): 16475–16480.
- [86] FERENCIOVA N, VISNOVCOVA Z, ONDREJKA I, *et al.* Peripheral inflammatory markers in autism spectrum disorder and attention deficit/hyperactivity disorder at adolescent age [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24 (14): 11710.
- [87] LI X, CHAUHN A, SHIEKH AM, *et al.* Elevated immune response in the brain of autistic patients [J]. *J Neuroimmunol*, 2009, 207 (1–2): 111.
- [88] TAMAYO JM, ROSE D, CHURCH JS, *et al.* Maternal allergic asthma induces prenatal neuroinflammation [J]. *Brain Sci*, 2022, 12 (8): 1041.
- [89] SHIM S, HA S, CHOI J, *et al.* Alterations in plasma cytokine levels in Korean children with autism spectrum disorder [J]. *Yonsei Med J*, 2024, 65 (2): 70–77.
- [90] MAJERCZYK D, AYAD EG, BREWTON K L, *et al.* Systemic maternal inflammation promotes ASD via IL – 6 and IFN – γ [J]. *Biosci Rep*, 2022, 42 (11): BSR20220713.
- [91] OADES R D, DAUVERMANN M R, SCHIMMELMANN B G, *et al.* Attention – deficit hyperactivity disorder (ADHD) and glial integrity; S100B, cytokines and kynurenine metabolism – effects of medication [J/OL]. *Behav Brain Funct*, 2010, 6: 29. 2010 – 05 – 28 [2025 – 06 – 10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20509936/>.
- [92] EL SEHMAWY A A, ABD ELAZIZ S Y, DIAB F E A, *et al.* Assessment of the natural killer cell, IFN – γ and IL – 10 blood levels in children with attention deficit/hyperactivity disorder [J]. *Egypt J Immunol*, 2023, 30 (3): 13–22.
- [93] XU Z, ZHANG X, CHANG H, *et al.* Rescue of maternal immune activation – induced behavioral abnormalities in adult mouse offspring by pathogen – activated maternal Treg cells [J]. *Nat Neurosci*, 2021, 24 (6): 818–830.
- [94] LAGOD P P, ABDELLI L S, NASER S A. An *in vivo* model of propionic acid – rich diet – induced gliosis and neuro – inflammation in mice (FVB/N – Tg (GFAPGFP) 14Mes/J): A potential link to autism spectrum disorder [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25 (15): 8093.
- [95] JO M J, KUMAR H, JOSHI H P, *et al.* Oral administration of α – asarone promotes functional recovery in rats with spinal cord injury [J/OL]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 445. 2018 – 05 – 07 [2025 – 06 – 10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29867457/>.
- [96] XU Z, ZHOU X, HONG X, *et al.* Essential oil of *Acorus tatarinowii* Schott inhibits neuroinflammation by suppressing NLRP3 inflammasome activation in 3 $\times$ Tg – AD transgenic mice [J/OL].

- Phytomedicine*,2023,112;154695.
- [97] ESFANDIARI E, GHANADIAN M, RASHIDI B, *et al.* The Effects of *Acorus calamus* L. in preventing memory loss, anxiety, and oxidative stress on lipopolysaccharide - induced neuroinflammation rat models [J/OL]. *Int J Prev Med*,2018,9;85. 2018 - 10 - 12 [2025 - 06 - 10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30450168/>.
- [98] ZHOU Y, YAN M, PAN R, *et al.* Radix polygalae extract exerts antidepressant effects in behavioral despair mice and chronic restraint stress - induced rats probably by promoting autophagy and inhibiting neuroinflammation [J/OL]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 265;113317. 2021 - 01 - 30 [2025 - 06 - 10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32861821/>.
- [99] QIU WQ, AI W, ZHU F D, *et al.* Polygala saponins inhibit NLRP3 inflammasome - mediated neuroinflammation via SHP - 2 - mediated mitophagy [J/OL]. *Free Radic Biol Med*,2022,179;76—94. 2022 - 02 - 01 [2025 - 06 - 10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34933095/>.
- [100] CHEN H, ZHONG J, LI J, *et al.* PTP70 - 2, a novel polysaccharide from *Polygala tenuifolia*, prevents neuroinflammation and protects neurons by suppressing the TLR4 - mediated MyD88/NF - κ B signaling pathway [J/OL]. *Int J Biol Macromol*, 2022, 194; 546—555. 2022 - 01 - 01 [2025 - 06 - 10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34801584/>.
- [101] YU Q, QIU X, ZHONG J, *et al.* Structural identification and anti - neuroinflammatory effect of a heteropolysaccharide ATP50 - 3 from *Acorus tatarinowii* rhizome [J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 266 (Pt 2);131254.
- [102] ZHONG J, QIU X, YU Q, *et al.* A novel polysaccharide from *Acorus tatarinowii* protects against LPS - induced neuroinflammation and neurotoxicity by inhibiting TLR4 - mediated MyD88/NF - κ B and PI3K/Akt signaling pathways [J/OL]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 163;464—475. 2020 - 11 - 15 [2025 - 06 - 10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32621930/>.
- [103] HOULDSWORTH A. Role of oxidative stress in neurodegenerative disorders: A review of reactive oxygen species and prevention by antioxidants [J]. *Brain Commun*, 2024, 6(1);fcad356.
- [104] MANIVASAGAM T, ARUNADEVI S, ESSA M M, *et al.* Role of oxidative stress and antioxidants in autism [J/OL]. *Adv Neurobiol*, 2020, 24;193—206. 2020 - 02 - 01 [2025 - 06 - 10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32006361/>.
- [105] CHEN L, SHI XJ, LIU H, *et al.* Oxidative stress marker aberrations in children with autism spectrum disorder: A systematic review and meta - analysis of 87 studies (N = 9109) [J/OL]. *Transl Psychiatry*, 2021, 11; 15. 2021 - 01 - 05 [2025 - 06 - 10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33414386/>.
- [106] KUL M, UNAL F, KANDEMIR H, *et al.* Evaluation of oxidative metabolism in child and adolescent patients with attention deficit hyperactivity disorder [J]. *Psychiatry Investig*, 2015, 12 (3); 361—366.
- [107] KITAOKA T, MORIMOTO M, HASHIMOTO T, *et al.* Evaluation of the efficacy of drug treatment based on measurement of the oxidative stress, using reactive oxygen metabolites and biological antioxidant potential, in children with autism spectrum disorder and attention deficit hyperactivity disorder [J/OL]. *J Pharm Health Care Sci*, 2020, 6; 8. 2020 - 04 - 25 [2025 - 06 - 10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32351702/>.
- [108] 吴晨蕾, 王孟飞, 周荣易. 氧化应激在注意缺陷多动障碍发病机制中的研究进展 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2024, 26 (2); 201—206.
- [109] YANG YX, CHEN YT, ZHOU X J, *et al.* Beta - asarone, a major component of *Acorus tatarinowii* Schott, attenuates focal cerebral ischemia induced by middle cerebral artery occlusion in rats [J/OL]. *BMC Complement Altern Med*, 2013, 13;236. 2013 - 11 - 25 [2025 - 06 - 10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24066702/>.
- [110] SANDEEP D, NAIR C K. Radioprotection by α - asarone: Prevention of genotoxicity and hematopoietic injury in mammalian organism [J]. *Mutat Res*, 2011, 722(1);62—68.
- [111] MANIKANDAN S, DEVI R S. Antioxidant property of alpha - asarone against noise - stress - induced changes in different regions of rat brain [J]. *Pharmacol Res*, 2005, 52(6);467—474.
- [112] WANG X, ZHANG D, SONG W, *et al.* Neuroprotective effects of the aerial parts of *Polygala tenuifolia* Willd extract on scopolamine - induced learning and memory impairments in mice [J]. *Biomed Rep*, 2020, 13(5);37.
- [113] 王琳, 金桂芳, 余河汉, 等. 细叶远志皂苷在 $A\beta_{25-35}$ 诱导 SH - SY5Y 细胞氧化损伤中的作用及机制研究 [J]. *天然产物研究与开发*, 2019, 31(9);1537—1542.

(收稿日期 2025 - 07 - 02)