

·综述·

中医药治疗注意力缺陷多动障碍作用机制 相关信号通路的研究进展

赵奚玉¹, 吴振起^{2,3*}, 张天宇¹, 林一辰¹, 刘康乐¹, 张鑫业¹, 王子^{2*}

(1. 辽宁中医药大学, 辽宁 沈阳 110032; 2. 辽宁中医药大学附属医院, 辽宁 沈阳 110032;

3. 沈阳市中医外感病重点实验室, 辽宁 沈阳 110031)

[摘要] 注意力缺陷多动障碍(attention deficit hyperactivity disorder, ADHD)是一种儿童常见的神经发育障碍性疾病,特征表现为注意力不集中、多动和冲动。流行病学调查显示,全球儿童 ADHD 患病率呈现逐渐上升趋势,是我国最常见的儿童精神障碍疾病。因其临床症状复杂、共患病多、病因病机不明,对个人、家庭和社会产生深远的负面影响。行为干预作为 ADHD 管理的重要支柱,对患儿的社会功能可起到针对性的改善作用,具有循证支持的显著效益,但受限于资源不均、依从性差及持续性不足,临床应用西药治疗 ADHD 虽疗效确切但不良反应较多,长期影响不明确,因此亟需寻求安全有效且适用于儿童的治疗方法。中医药基于整体观念和辨证论治,通过多靶点协同治疗 ADHD 优势显著,涉及多巴胺(dopamine, DA)、去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)、脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)等多种信号通路,可通过调节神经递质、提高前额叶及纹状体功能、增强神经元保护、减轻神经炎症、减少神经元凋亡等作用机制治疗 ADHD。但尚未有系统的研究总结,故现就近年来中医药治疗 ADHD 的相关信号通路研究进行综述,为儿童 ADHD 中医药有效方药的机制研究及后期探索提供参考,充分发挥中医药疗效优势特色。

[关键词] 中医药; 注意力缺陷多动障碍; 作用机制; 信号通路

Research progress in signaling pathways involved in traditional Chinese medicine treatment of attention deficit hyperactivity disorder

ZHAO Xi-yu¹, WU Zhen-qi^{2,3,*}, ZHANG Tian-yu¹, LIN Yi-chen¹, LIU Kang-le¹, ZHANG Xin-ye¹, WANG Zi^{2*}

(1. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, China;

2. Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, China;

3. Shenyang Key Laboratory of Exogenous Diseases of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110031, China)

[Abstract] Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), a common neurodevelopmental disorder in children, is characterized by inattention, hyperactivity, and impulsivity. Epidemiological surveys show that the prevalence of ADHD in children is gradually increasing worldwide, and it is the most common childhood mental disorder in China. Because of the complex clinical symptoms, multiple co-morbidities, and unknown etiology, ADHD has far-reaching negative impacts on individuals, families, and the society. Behavioral interventions, as a pillar in the management of ADHD, play a targeted role in improving children's social functioning, with significant benefits supported by evidence. However, they are constrained by uneven resources, poor compliance, and insufficient

[收稿日期] 2025-06-03

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81373687, 81874490, 82074494); 沈阳市科技计划项目(22-321-32-19); 辽宁省科学技术计划项目(2022-YGJC-81)

[通信作者] *王子, 博士, 副主任医师, 主要从事中医药防治小儿感染性疾病及脑系疾病的研究, E-mail: wangzi52617@163.com; *吴振起, 博士, 主任医师, 主要从事中医药防治小儿感染性疾病及脑系疾病的研究, E-mail: zhenqiwu@163.com

[作者简介] 赵奚玉, 硕士研究生, E-mail: 1115616547@qq.com

continuity, Western medicine has multiple adverse effects and unclear long-term effects in the treatment of ADHD despite the definite efficacy. Accordingly, there is an urgent need to find safe and effective therapies suitable for children. With a holistic view and treatment based on syndrome differentiation, traditional Chinese medicine (TCM) has significant advantages in treating ADHD via multiple targets, which involves dopamine (DA), norepinephrine (NE), 5-hydroxytryptamine (5-HT), cyclic adenosine monophosphate (cAMP), brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and other signaling pathways. Through these pathways, TCM can treat ADHD through the regulation of neurotransmitters, enhancement of prefrontal and striatal functions, enhancement of neuronal protection, attenuation of neuroinflammation, and reduction of neuronal apoptosis. However, a systematic study remains to be conducted. This paper summarizes the signaling pathways related to the treatment of ADHD by TCM in the past two decades, aiming to provide reference for delving into the mechanism and exploring effective TCM prescriptions for ADHD in children and to give full play to the advantages of the efficacy and characteristics of TCM.

[Key words] traditional Chinese medicine; attention deficit hyperactivity disorder; mechanism of action; signaling pathway

DOI:10.19540/j.cnki.cjcm.20251010.203

注意力缺陷多动障碍(attention deficit hyperactivity disorder, ADHD)是儿童时期较常见的神经发育障碍性疾病,主要表现为与同龄儿童发育不相称的注意缺陷、活动过度和冲动三大核心症状^[1]。2007年的一项荟萃分析显示全球学龄期儿童及青少年患病率约为5.29%^[2],美国4~17岁儿童和青少年的患病率从1997年的6.1%增加到2016年的10.2%^[3],2022年的一项流行病学调查显示中国6~16岁儿童和青少年中ADHD患病率为6.4%,是我国最常见的儿童精神障碍疾病^[4]。约60%的ADHD患儿症状可持续到成年,常共患其他疾病,面临各种障碍风险^[5],严重影响患者身心健康,并造成巨大的家庭和社会负担。行为治疗是一种重要的非药物治疗方法,英国、美国、加拿大发布的ADHD临床诊疗指南^[6-8]均推荐学龄前患儿将行为疗法作为一线治疗,然而资源配置失衡、执行依从困难及干预持久性欠缺仍是其临床实践中面对的主要挑战。学龄期和青少年患者推荐行为治疗联合药物治疗,哌醋甲酯作为治疗ADHD的一线药物,疗效确切,但具有食欲抑制、睡眠障碍、头晕和恶心等不良反应^[9],且停药后易复发,长期影响不明确。中医药治疗ADHD能够结合中医临床证型制定个体化治疗措施,采用综合疗法包括中药复方、中成药、针灸和推拿等,在远期疗效、安全性、低不良反应与个体化治疗上有着明确优势^[10]。

笔者阅读国内外文献发现,中医药治疗ADHD涉及多个信号通路,但未有系统研究。因此,本研究就近二十年来中医药治疗ADHD的相关信号通路研究进行综述,以期为中医药治疗ADHD及其中药新药的研发提供新的思路和理论依据。

1 ADHD病因病机

1.1 西医病因病机 ADHD的病因病机尚未完全明确,多认为是遗传和环境风险因素共同作用的结果。遗传学研究表明,5HTT、DAT1、DRD4等基因与ADHD显著相关,涉及调节相关大脑区域的功能^[11]。神经递质假说较早指出,多巴胺(dopamine, DA)、去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)系统功能失调是核心机制,

其中枢突触间隙的浓度异常直接影响认知灵活性及行为控制^[12]。神经影像学显示,ADHD患者的伏隔肌、海马体、壳核等结构的颅内体积更小^[13],然而各种执行功能、冲动抑制及注意力调控障碍可能源于大脑区域网络之间的沟通和整合受损,而不仅仅是区域异常^[14]。而产前烟草、酒精暴露,早产、低出生体质量以及铅、毒素等接触为潜在的环境风险因素,可能通过表观遗传修饰加剧神经发育异常^[15]。因此,ADHD是遗传易感性背景下,神经递质稳态、突触可塑性及神经系统发育的综合性紊乱。

1.2 中医病因病机 “注意力缺陷多动障碍”或“多动症”在中医古籍中未见记载,但有类似症状的描述。《幼科证治准绳·慢惊》中载有“水生肝木,木为风化,木克脾土,胃为脾之腑,故胃中有风,渐生其症状,两肩微耸,两手下垂,时复动摇不已,名曰慢惊”;《圣济总录·心脏门》提出“血气衰少,精神昏愤,故志动乱而多忘也”,故可将其归于“躁动”“健忘”等范畴。病位主要涉及心、肝、脾、肾^[16],心主神明,心火亢盛或心神失养,可致神思涣散、学习困难;肝主疏泄,肝风内动或肝郁化火,则表现为多动不宁、冲动易怒;脾为气血生化之源,肾主藏精生髓,后天调护失当或先天禀赋薄弱易致髓海不充,元神失养而见注意力不集中、记忆力减退。此外,饮食不节、情志失调等易酿痰生热,痰瘀阻络,扰乱神明,加剧脏腑阴阳失调,阴失内守、阳躁于外则多动亦甚。

2 ADHD相关信号通路

2.1 DA信号通路 自2007年美国学者SWANSON J M等^[17]首次提出ADHD的DA缺陷发病机制以来,“DA缺陷理论”成为ADHD发病机制研究的绝对重点和热点,在当前国际学术界认可度最高。关于DA缺陷的研究主要存在DA重摄取功能异常、酶解失活异常、囊泡单胺转运体功能异常及多巴胺受体(dopamine receptor, DR)功能异常4个方面^[18]。在正常生理条件下,大脑内的DA能神经元突触末梢在接收到神经冲动后,释放位于突触前膜的DA并导致细胞外呈递质高水平状态,进而激活突触后的DR引起下游细胞或自身的系列反应,此时,释放突触间隙的DA会被DA转运

体(dopamine transporter, DAT)通过重摄取的方式迅速清除^[19],其余大部分DA在单胺氧化酶(monoamine oxidase, MAO)或儿茶酚-O-甲基转移酶(catechol-O-methyl transferase, COMT)2种关键酶的作用下分解代谢^[20],最终经肾脏排出体外。以上合成、转运、释放、再摄取的连续状态构成了囊泡循环模式,而介导突触囊泡执行这些功能的关键依赖于囊泡膜表面的囊泡单胺转运蛋白(vesicular monoamine transporters, VMAT)功能的正常发挥^[21]。因此,DR功能、DA重摄取、MAO和COMT酶活性及VMAT功能任何环节的异常都将导致DA系统的紊乱,形成DA缺陷或DA亢进状态,致使ADHD症状的出现,加强了DA系统不平衡在ADHD神经生物学机制中的假设。

2.2 NE信号通路 长期以来,前额叶皮层(prefrontal cortex, PFC)功能障碍一直被认为是ADHD的核心特征,NE和DA是调节PFC功能的2个强大参与者,然而NE能纤维以均匀的分布靶向整个大脑皮层,较DA能纤维具有更多的神经支配优势^[22]。NE通过肾上腺素能受体(α 和 β 受体)发挥广泛生理效应, α 受体均分布在PFC中,其中 α_{2A} 受体亚型最为密集,其激活刺激G蛋白与腺苷酸环化酶(adenylate cyclase, AC)负偶联,导致细胞内环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)的减少和蛋白激酶A(protein kinase A, PKA)的失活; β 受体多分布在PFC的中间层中,其与Gs偶联,增加AC并激活cAMP信号通路^[23]。NE转运蛋白(norepinephrine transporter, NET)负责将NE再摄取到突触前神经末梢,从而调节去甲肾上腺素能信号传导和体内平衡,编码NET的基因(SLC6A2)转录的改变可能是ADHD发展的新危险因素^[24]。托莫西汀是一种选择性NET抑制剂,可增加富含NET区域的NE水平,目前已用于ADHD治疗^[25]。这些都提示,NE信号通路是ADHD病理机制与药物干预的关键靶点,具有协同其他神经递质共同修复PFC功能的作用。

2.3 5-HT信号通路 5-HT信号通路涉及维持脑区神经递质动态平衡、抑制冲动行为及优化注意力资源分配发挥中枢神经调控功能,被认为在ADHD的发病机制中至关重要,近年来始终是全基因组关联研究和候选基因研究的热点。5-HT主要通过多种膜结合5-HT受体发挥其生物学效应,5-HT受体作为最复杂的神经递质家族之一,至少包含14种不同的受体亚型,研究显示,其中5-HT_{1A}、5-HT_{1B}、5-HT_{2C}3种受体基因与ADHD相关^[26]。5-HT受体系统位于与学习和记忆相关的脑区,如PFC、海马体和杏仁核。除了与DA、NE系统相互作用外,许多研究还表明5-HT与冲动、攻击、抑制和注意力等多种行为有关^[27]。一些临床研究证实,ADHD儿童血液中的5-HT水平往往较低^[28-29],然而,也存在部分研究尚未发现这种差异^[30]。尽管具体机制仍需深入解析,但选择性5-HT再摄取抑制剂的临床试验已显示改善ADHD症状的潜力^[31],提示该通路在ADHD治疗中的潜在应用价值。

2.4 cAMP信号通路 研究发现,cAMP信号通路与DA缺陷的形成密切相关^[32]。cAMP作为DA下游的经典效应因子,受D1及D2样受体的协同作用调节,可介导细胞内多种神经递质执行特定的生理功能^[33]。D1样受体与G蛋白 α 亚基的2个亚型G α_s 、G α_{olf} 蛋白偶联,AC催化ATP水解以诱导cAMP的产生,进一步刺激PKA的活性^[34]。PKA是cAMP的关键调节因子,可促进cAMP反应元件结合蛋白(cAMP-response element binding protein, CREB)等一系列底物的磷酸化,调节CREB和脑源性神经营养因子的表达和转录,从而参与学习和记忆形成、神经元发育、突触可塑性和神经保护^[35]。相比之下,与G α_i/o 蛋白偶联的D2样受体抑制AC活性并降低细胞内cAMP浓度,进而阻断PKA活性^[36]。因此,AC的活性及cAMP的表达水平由D1与D2样受体共同维持,反馈影响脑组织中DA含量的稳定。

2.5 脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)信号通路 BDNF是中枢神经系统中的主要神经营养因子,越来越多的研究证实,BDNF/酪氨酸蛋白激酶受体B(tyrosine kinase receptor B, TrkB)信号通路在ADHD发病过程中发挥重要作用^[37-38]。BDNF的多效性影响取决于与2种不同受体的相互作用以及参与广泛信号传导的能力^[39]。BDNF与TrkB的结合导致细胞内酪氨酸残基受体磷酸化,随后可激活3个主要的细胞质信号级联反应^[40]:磷脂酶C γ (phospholipase C γ , PLC γ)的激活导致钙从内质网中释放,进而活化钙调蛋白激酶(calmodulin-dependent protein kinases, CamK)导致CREB的磷酸化;Ras丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号级联反应,可刺激抗凋亡蛋白的表达;磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)-丝氨酸/苏氨酸激酶(threonine kinase, AKT),通过抑制相关细胞死亡激动剂的活性来抑制细胞死亡。而p75受体介导的信号通路与TrkB受体相反,p75主要结合BDNF前体介导神经元细胞死亡^[41]。综上,对于ADHD这类神经障碍性疾病中存在的突触缺陷,BDNF可能是一种有效的突触修复分子。

2.6 神经胶质细胞系衍生的神经营养因子(glial-cell-line-derived neurotrophic factor, GDNF)信号通路 GDNF已被证明可以促进多巴胺能神经元的发育和分化^[42],其表达及调节的稳定在ADHD的发生发展机制中承担重要角色^[43]。内源性GDNF水平降低的GDNF^{wt/KO}小鼠在水迷宫任务中具有缺陷,海马中GDNF的过表达改善了大鼠的空间学习,表明GDNF可能参与神经元可塑性和认知功能^[44]。作为转化生长因子- β 超家族的一员,GDNF首先与GDNF家族受体 α (GFR α)结合形成复合物,随后转染重排受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase rearranged during transfection, RET)大量募集,形成的GDNF/RET信号传导发挥对中脑多巴胺能神经元重要的神经保护作用^[45]。此外,GDNF可增加DA能神经元存活的数量,增大DA能神经元的体积并促进其轴突

扩张和轴索延伸^[46]。由此,可以推测 GDNF 可能通过直接营养神经元或间接调节多巴胺起到改善 ADHD 症状的作用。

2.7 下丘脑-垂体-肾上腺 (hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA) 轴 HPA 轴是神经内分泌系统的核心调节通路,一些证据表明,ADHD 患儿的 HPA 轴可能存在功能失调^[47-48]。当大脑感知应激信号时,下丘脑释放促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin releasing hormone, CRH),随后作用于垂体前叶分泌促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH),肾上腺皮质在 ACTH 的刺激下合成并释放糖皮质激素。糖皮质激素在人类中主要为皮质醇(cortisol, COR),啮齿类动物中为皮质酮(corticosterone, CORT),而 COR/CORT 作为 HPA 轴分泌的终末产物可以直接反映 HPA 轴的基础功能。ADHD 患儿血浆中 COR 显著低于正常儿童,ADHD 动物模型近交系原发性高血压大鼠(spontaneously hypertensive rat, SHR)血浆中 CORT 明显低于 WHY 大鼠^[49],这都提示 ADHD 与 HPA 轴的低反应性相关。此外,HPA 轴可通过不同的机制影响 DA 的生物合成和代谢过程^[50],同时 DA 神经元的激活也能够靶向 CRH 神经元的 D2 样受体负向调节 HPA 轴^[51],两者相互影响、相互制约,共同维系中枢神经系统功能的稳定。因此,提高 HPA 轴反应性对于调节中枢系统神经递质及 ADHD 注意力、情绪、学习和记忆等行为功能具有潜在研究价值。

2.8 核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路 据报道,NF- κ B 信号通路的过度激活可能通过介导前 PFC 和小脑皮层区域的神经元炎症,加剧 ADHD 的行为表现^[52]。NF- κ B 由 I κ B 激酶复合物、I κ B 蛋白和 NF- κ B 二聚体构成,生理状态下,NF- κ B 二聚体与 I κ B 蛋白结合以非活性形式存在于细胞质中^[53]。当细胞受到胞内外刺激时,I κ B 激酶复合物被磷酸化激活,促使 I κ B 蛋白磷酸化并被泛素化降解,随后 NF- κ B 二聚体(p50, p65)从细胞质转运至细胞核,与靶基因启动子区域的 κ B 位点结合,驱动促炎因子(TNF- α 、IL-6、IL-1 β)和趋化因子(CXCL8、CCL2)的表达^[54],再次激活 NF- κ B 信号通路,形成神经炎症与氧化应激的恶性循环。另外, TNF- α 可能参与了神经递质的调节,在动物实验中,抑制 TNF- α 的激活可以挽救小鼠 DA 和 5-HT 的水平^[55]。由此提出假设,通过抑制 NF- κ B 信号通路的激活,降低神经炎症并调节中枢神经递质,可能是治疗 ADHD 的有效途径。

2.9 MAPK 信号通路 MAPK 信号通路是参与细胞内信号转导的关键途径之一,近年研究证实,MAPK 通路异常与 ADHD 的病理机制存在关联。来自 3 个 ADHD 动物模型和 2 个 ADHD 环境风险因素(尼古丁暴露)动物模型的纹状体和全脑的公开转录组测序技术数据,富集分析结果均指向了 MAPK 信号通路^[56],其主要包括 3 个核心分支,即细胞外信号调节激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)、c-Jun N-末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)和 p38 MAPK,共同响应生长因子、应激信号及炎症因子等刺激^[57]。

ERK 通过磷酸化转录因子介导广泛的神经发育和生理功能,与学习记忆的形成相关^[58];JNK、p38 在应激状态下被激活,参与炎症因子的分泌,诱导病理性神经元损伤^[59-60]。综上,通过影响 MAPK 信号通路,调节 ERK、JNK、p38 等途径以调控神经可塑性和抑制炎症反应,从而达到治疗 ADHD 的目的是切实可行的。

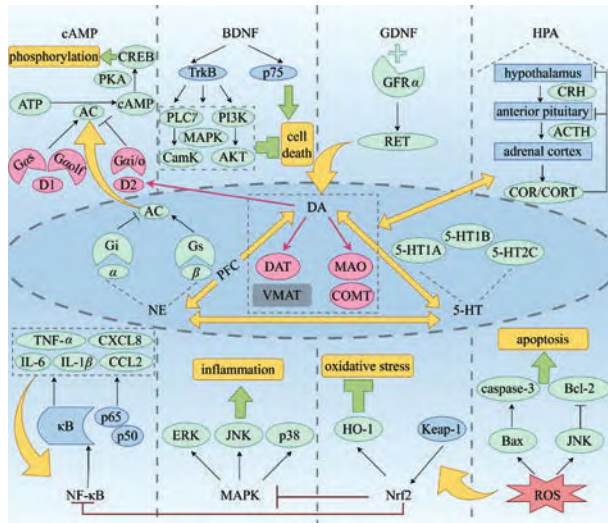
2.10 核因子红细胞 2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid derived 2-like 2, Nrf2) 信号通路 Nrf2 是细胞对氧化应激反应的关键转录因子和主要调节因子,大量数据支持氧化应激参与 ADHD 的病理生理过程^[61]。Nrf2 活性主要由其拮抗剂 Kelch 样 ECH 相关蛋白 1 (Kelch-like ECH-associated protein, Keap-1)控制,当细胞处于高氧化应激状态时,Nrf2/Keap-1 系统被激活,抑制 Keap-1 对 Nrf2 的降解^[62]。Nrf2 可启动不同抗氧化酶和蛋白质的表达,其中血红素加氧酶-1(heme oxygenase 1, HO-1)是 Nrf2 通路的重要介质。动物研究表明,HO-1 的上调可以提供对氧化应激的神经保护作用^[63],而 HO-1 活性的失调也与神经炎症、衰老等神经系统疾病的进展有关^[64]。另外,Nrf2 可抑制 NF- κ B、MAPK 等经典炎症途径,导致活性氧(reactive oxygen species, ROS)的释放减少以及炎症介质(iNOS、COX-2、NO、PG)和促炎细胞因子(TNF- α 、IL-6、IL-1 β)的表达降低^[65],故 Nrf2 信号通路可用作 ADHD 的优势治疗靶点。

2.11 ROS 信号通路 细胞凋亡是造成 ADHD 患儿大脑神经元损伤的最终途径,ROS 作为细胞凋亡的诱导剂,过度累积则会引起细胞生理活动异常,加速细胞凋亡,破坏神经元和突触功能^[66]。ROS 介导的应激反应可以上调促凋亡蛋白 Bax 的表达,并通过增加线粒体外膜的通透性,使细胞色素 C 从线粒体释放到细胞质中,诱导 caspase-3 激活从而触发细胞凋亡^[67]。研究发现,Bax 基因敲除大鼠呈现自发性多动症状^[68],caspase-3 基因缺失的 C57BL/6 小鼠表现出注意控制受损、冲动及多动行为^[69],都证实了细胞凋亡和 ADHD 的强相关性。另一方面,ROS 介导的 JNK 激活,通过灭活抗凋亡蛋白 Bcl-2 来促进细胞凋亡和自噬^[70]。综上,ROS 介导的细胞凋亡过程严重影响神经细胞正常的生长、发育和成熟,破坏神经细胞的结构和功能,影响患儿的行为和认知功能,诱导或加剧 ADHD 症状,故有待进一步探究抗 ROS 药物与 ADHD 相关的病理途径。

综上,ADHD 作用机制涉及多种信号通路,其中以 DA、NE、5-HT 3 种神经递质类信号通路为核心并与 cAMP、BDNF、GDNF 等多种信号通路存在交互影响,ADHD 作用机制相关信号通路见图 1。

3 中医药治疗 ADHD 相关信号通路

目前,中医药治疗 ADHD 的相关研究,干预措施多集中在药物疗法(中药单体、单味中药、中成药、中药复方)和外治法(针灸、推拿);研究对象以 ADHD 动物模型为主,少数为多动患儿;药物治疗的给药方式多为灌胃,给药剂量及时长



→, 促进; ⊥, 抑制。

图 1 ADHD 作用机制相关信号通路

Fig. 1 Signaling pathways related to ADHD mechanism

表 1 中药单体及单味中药治疗 ADHD 相关信号通路及作用靶点

Table 1 Signaling pathways and targets related to treatment of ADHD with TCM active components and single herbs

中药单体 /单味中药	作用对象	给药剂量	时长 /周	调控通路	作用靶点	具体作用
黄芩素	雄性 SHR 大鼠	100, 200, 400 mg·kg ⁻¹	4	cAMP 信号通路	AC, cAMP, PKA ↑	前额叶功能 ↑ ^[71]
黄芩苷	雄性 SHR 大鼠	50, 100, 150 mg·kg ⁻¹	4	cAMP 信号通路	AC, cAMP, PKA ↑	前额叶、纹状体功能 ↑ ^[72]
	雄性 SHR 大鼠	150 mg·kg ⁻¹	4	Nrf2 信号通路	Nrf, HO-1 ↑	神经炎症 ↓ ^[73]
柴胡皂苷 a	雄性 SHR 大鼠	12.5, 25, 50 mg·kg ⁻¹	4	DA 信号通路	DA, TH, SNAP-25, Syntaxin-1a, VMAT2 ↑; DAT ↓	前额叶功能 ↑ ^[74]
川芎嗪	雄性 SHR 大鼠	20, 40 mg·kg ⁻¹	2	DA, NE, 5-HT 信号通路	DA, 5-HT ↑; NE ↓	调节神经递质 ^[75]
黄芪多糖	雄性 SHR 大鼠	0.15 g·kg ⁻¹	4	BDNF 信号通路	BDNF, CREB ↑; IP3, c-Fos ↓	神经元保护 ↑ ^[76]
黄芪多糖、皂苷	雄性 SHR 大鼠	0.15 g·kg ⁻¹	4	DA, NE, 5-HT 信号通路	DR2, NE, 5-HT ↑	调节神经递质 ^[77]
黄芪总黄酮	雄性 SHR 大鼠	1.3 g·kg ⁻¹	4	BDNF 信号通路	BDNF, TrkB ↑	神经元保护 ↑ ^[78]
何首乌提取物	雄性 SHR 大鼠	0.54, 1.08, 2.16 g·kg ⁻¹	4	BDNF 信号通路	BDNF, TrkB, Grb2, Ras, DHA ↑	神经元保护 ↑ ^[79]
橙皮素	Swiss 白化小鼠予谷氨酸钠灌胃 0.4 g·kg ⁻¹ , 连续 8 周	25, 50 mg·kg ⁻¹	8	Nrf2 信号通路	Nrf, HO-1 ↑	神经炎症 ↓ ^[80]
人参皂苷 Rg ₁	雄性 SHR 大鼠	40 mg·kg ⁻¹	2	DA 信号通路	DA ↑	前额叶、纹状体功能 ↑ ^[81]
	雄性 SHR 大鼠	40 mg·kg ⁻¹	2	GDNF 信号通路	GDNF ↑	神经元保护 ↑ ^[82]
熟地黄	雄性 SHR 大鼠	2.4 g·kg ⁻¹	4	ROS 信号通路	ROS ↓; MMP, SOD, CAT ↑	神经元凋亡 ↓ ^[83]
	雄性 SHR 大鼠	2.4 g·kg ⁻¹	4	ROS 信号通路	Bcl-2 ↑; Bax, caspase-3 ↓	神经元凋亡 ↓ ^[84]
	雄性 SHR 大鼠	2.4 g·kg ⁻¹	4	BDNF 信号通路	BDNF, TrkB, NRG-3 ↑	神经元保护 ↑ ^[85]
远志-石菖蒲	雄性 SHR 大鼠	4.76 mg·kg ⁻¹	4	DA 信号通路	DA ↑	前额叶功能 ↑ ^[86]

注: 给药方式均为灌胃(表 2 同); ↑, 上调; ↓, 下调(表 2, 3 同)。

3.2 中成药及中药复方治疗 ADHD 相关信号通路 中成药和中药复方多源于柴胡龙骨牡蛎汤、天王补心丹、甘麦大枣汤等经典名方, 在此基础上, 现代医家根据临床经验进行加减化裁, 方中可见和解少阳、重镇安神、开窍益智等功用的中药。研究对象多为雄性及雌性 SHR 大鼠, 也有以 KM 小鼠腹腔注射氢溴酸东莨菪碱造模 ADHD 动物模型, 给药方式均为

不等。现对中药单体及单味中药、中成药、中药复方、中医外治法治疗 ADHD 的相关调控通路、作用靶点以及具体作用进行归纳总结, 见表 1~3。

3.1 中药单体及单味中药治疗 ADHD 相关信号通路 中药单体中黄芩素、黄芩苷是黄芩的有效成分, 柴胡皂苷 a 是柴胡的有效成分, 川芎嗪是川芎的有效成分, 黄芪多糖、黄芪皂苷、黄芪总黄酮均为黄芪的有效成分, 何首乌提取物为何首乌的有效成分, 橙皮素为陈皮的有效成分, 人参皂苷 Rg₁ 为人参的有效成分, 黄芪、何首乌、陈皮、人参能够益气固表、补益精血、理气健脾、大补元气, 可奏补益之效。中药熟地黄益精填髓, 远志安神益智, 石菖蒲开窍醒神, 这类中药常被用于治疗神经系统疾病。研究对象均为 ADHD 动物模型, 以雄性 SHR 大鼠居多, 个例通过 Swiss 白化小鼠灌胃谷氨酸钠进行造模, 均灌胃给药, 时长集中在 2、4、8 周, 通过调控 BDNF、GDNF、cAMP、Nrf2、DA、NE、5-HT、ROS 信号通路, 实现增强神经元保护、提高前额叶及纹状体功能、减轻神经炎症、调节神经递质、减少神经元凋亡的作用。

灌胃, 给药时长以 2、4、6 周为主, 可通过调控 DA、NE、5-HT 神经递质类信号通路, NF-κB、MAPK 炎症信号通路以及 HPA 轴、cAMP、BDNF、GDNF 信号通路, 发挥调节神经递质、提高前额叶及纹状体功能、减轻神经炎症、提高 HPA 轴功能、增强神经元保护的作用。

3.3 中医外治法治疗 ADHD 相关信号通路 目前, 基于信

表 2 中成药及中药复方治疗 ADHD 相关信号通路及作用靶点

Table 2 Signaling pathways and targets related to treatment of ADHD with Chinese patent medicines and TCM compound prescriptions

中成药/中药复方	作用对象	给药剂量	时长	调控通路	作用靶点	具体作用
静宁颗粒(太子参、熟地黄、枸杞子、五味子、石菖蒲、远志、茯苓)	雄性 SHR 大鼠	5.79、11.57、23.14 g·kg ⁻¹	6 周	HPA 轴	CORT、ACTH、DA、HPA 轴功能 ↑ ^[87] DOPAC ↑	
	雄性 SHR 大鼠	5.79、11.57、23.14 g·kg ⁻¹	6 周	DA、NE、5-HT 信号通路	DA、NE、5-HT ↑; 纹状体功能 ↑ ^[88] DAT ↓	
	SHR 大鼠雌雄各半	5.06、10.13、20.25 g·kg ⁻¹	17 d	DA 信号通路	DRD1、DRD2 ↑	前额叶、纹状体功能 ↑ ^[89]
龙牡清心合剂(黄芪、当归、钩藤、大枣、白芍、五味子、黄芩、黄柏、煅龙骨、煅牡蛎、珍珠母、磁石、炙甘草、浮小麦、首乌藤)	雄性 SHR 大鼠	5.28、10.56、21.12 mL·kg ⁻¹	4 周	cAMP 信号通路	AC、cAMP、PKA、前额叶、纹状体功能 ↑ ^[90] CREB ↑; DA、NE ↑	
益智宁神颗粒 1(紫河车、菖蒲、远志、黄连、熟地黄、泽泻)	雄性 SHR 大鼠	37.5 g·kg ⁻¹	4 周	GDNF 信号通路	GDNF ↑	神经元保护 ↑ ^[91]
益智宁神颗粒 2(紫河车、菖蒲、远志、黄连、麻黄、龙骨)	雄性 SHR 大鼠	1.1 g·kg ⁻¹	4 周	DA、NE 信号通路	DA ↑ ↓; NE ↑	前额叶功能 ↑ ^[92]
安神定志灵(柴胡、黄芩、连翘、远志、石菖蒲、天竺黄、郁金、决明子、钩藤、当归、生地黄、益智仁)	雄性 SHR 大鼠	6.7、13.4、26.7 g·kg ⁻¹	4 周	NF-κB 信号通路	IL-1β、IL-6、TGF-β1、神经炎症 ↓ ^[93] TNF-α ↓; IFN-α1、IFN-β1 ↓	
	雄性 SHR 大鼠	21.25 g·kg ⁻¹	4 周	NF-κB、MAPK 信号通路	IL-1β、IL-4、IL-6、神经炎症 ↓ ^[94] TNF-α、MCP-1、p38、JNK ↓; IL-10 ↑	
龙牡桂枝汤 1(桂枝、白芍、龙骨、生牡蛎、石菖蒲、炙远志、浮小麦、炙甘草、大枣)	雄性 SHR 大鼠	9、17.8、35.6 g·kg ⁻¹	4 周	cAMP 信号通路	AC、cAMP ↑	前额叶、纹状体功能 ↑ ^[95]
	雄性 SHR 大鼠	8.5、17.1、34.1 g·kg ⁻¹	2 周	DA 信号通路	DA ↑; DAT ↓	纹状体功能 ↑ ^[96]
	雄性 SHR 大鼠	27.4 g·kg ⁻¹	4 周	BDNF 信号通路	BDNF、TrkB ↑	神经元保护 ↑ ^[97]
龙牡桂枝汤 2(桂枝、白芍、龙骨、生牡蛎、石菖蒲、炙远志、浮小麦、炙甘草、大枣、生姜)	雄性 SHR 大鼠	9、18 g·kg ⁻¹	2 周	NE 信号通路	α _{2A} -AR ↑ ↓	调节神经递质 ^[98-99]
	雄性 SHR 大鼠	9、18 g·kg ⁻¹	2 周	NE 信号通路	NET ↑	
龙牡桂枝汤 2(桂枝、白芍、龙骨、生牡蛎、石菖蒲、炙远志、浮小麦、炙甘草、大枣、生姜)	雄性 SHR 大鼠	30 g·kg ⁻¹	2 周	HPA 轴	CORT、ACTH、CRH、HPA 轴功能 ↑ ^[100] MR、GR ↑	
滋肾泻青汤(熟地黄、山萸肉、白芍、丹皮、何首乌、杜仲、龙胆草、柴胡、石菖蒲、甘草)	雄性 SHR 大鼠	6.0、12.1、24.1 g·kg ⁻¹	4 周	DA 信号通路	β-arrestin2、NCS-1、前额叶功能 ↑ ^[101] PP2A、PSD-95 ↑; GRK-6 ↓	
益智宁方(龙骨、龟板、远志、石菖蒲、浮小麦、麦冬、夜交藤、党参、茯苓、熟地黄、五味子、甘草)	雄性 SHR 大鼠	7.2 g·kg ⁻¹	4 周	DA 信号通路	DA、TH ↑; DAT、前额叶、纹状体功能 ↑ ^[102] DRD1、DRD2 ↓	
	雄性 SHR 大鼠	14.4 g·kg ⁻¹	4 周	cAMP 信号通路	AC、cAMP、PKA ↑; 前额叶功能 ↑ ^[103] DRD1、DARPP32 ↓	
龙骨汤加琥珀粉(生地黄、茯苓、钩藤、石菖蒲、生龙骨、生牡蛎、炙远志、琥珀粉)	KM 小鼠腹腔注射 3 mg·kg ⁻¹ , 每天 1 次, 连续 7 d	15.6 g·kg ⁻¹	2 周	DA、5-HT 信号通路	DA、5-HT ↑	调节神经递质 ^[104]

号通路应用中医外治法治疗 ADHD 的研究较局限,治疗方法有针刺和推拿,研究对象包括雄性 SHR 大鼠和多动患儿,治疗时长均为 4 周,主要通过调控 DA、NE、5-HT 信号通路,实现调节神经递质和提高前额叶功能的作用。

4 总结与展望

本研究通过归纳分析中医药治疗 ADHD 涉及相关信号通路的研究发现:①目前,对于 DA、NE、5-HT 神经递质类信号通路的研究起步较早且更为深入。DA、NE 属儿茶酚胺类

神经递质,5-HT 是单胺类神经递质的一员,三者对突触传递、胞内信号转导及 PFC 回路内神经元整合的独立调节和协同作用,对于 PFC 功能的执行影响显著。PFC 以其在许多认知和执行功能中的作用而被熟知,神经递质类信号通路交互关联,共同调节神经递质以及增强 PFC 和纹状体功能。与 5-HT 一样,cAMP 信号通路和 HPA 轴也可通过调控 DA 系统及发挥个体生物学效应,增强 PFC、纹状体及 HPA 轴功能,与多种 ADHD 行为有关。神经炎症、氧化应激和细胞凋亡的

表 3 中医外治法治疗 ADHD 相关信号通路及作用靶点

Table 3 Signaling pathways and targets related to treatment of ADHD with TCM external therapies

治疗方法	作用对象	方式	调控通路	作用靶点	具体作用
针刺:百会、三阴交	雄性 SHR 大鼠	每穴均匀捻转刺激 30 s,留针 15 min,间隔 5 min 行针 1 次,频率每分钟 120~150 次,每日 1 次	NE、5-HT 信号通路	NE、5-HT ↑	前额叶功能 ↑ ^[105]
推拿融合心理疗法	多动患儿(4~8 岁)	推拿治疗每次 35 min 并融合 30 min 心理治疗,每日 1 次	DA、NE、5-HT 信号通路	DA、NE、5-HT ↑	调节神经递质 ^[106]

注:治疗时长均为 4 周。

异常调控在 ADHD 的发病机制中逐渐受到关注,调节包括 NF- κ B、MAPK、Nrf2、ROS 在内的信号通路可减轻神经炎症、减少神经元凋亡,这类研究涉及的信号通路分支广泛但有待对单一分支进行深度探索。此外,BDNF、GDNF 神经营养因子刺激的细胞内信号转导是神经元存活、形态发生和突触可塑的核心环节,上调 BDNF、GDNF 水平能够发挥增强神经元保护的关键作用。②中医药治疗 ADHD 的手段丰富多样,本研究中的治疗方法以中药单体、中成药以及中药复方为主。三萜皂苷类、黄酮类、生物碱类等中药单体成分的研究较多且疗效显著,中成药和中药复方以开窍、补虚、安神为基本组方配伍,核心药物有石菖蒲、远志、熟地黄,常用的药对远志-石菖蒲可协同强化宁心安神、化痰开窍的作用,龙骨-牡蛎配伍可共奏重镇安神、平肝潜阳的功效。在此基础上,多加用疏肝升阳之柴胡,清热泻火之黄芩,宁心安神之茯苓。中医外治法中针灸和推拿可通过刺激皮部、穴位、经络等促进气血运行、协调阴阳平衡、改善脏腑功能,从而达到减轻缓解 ADHD 症状的疗效,但与药物疗法相比,这方面的研究较为欠缺。③研究的作用对象以雄性 SHR 大鼠居多,SHR 大鼠是一个被广泛应用、已经确认其作为 ADHD 研究具有必要验证标准的模型,因 ADHD 以儿童多见且男孩的患病率高于女孩,故 ADHD 造模动物多选用雄性大鼠、小鼠及其幼鼠。也有研究选择雌性 SHR 大鼠以及其他 ADHD 动物模型(Swiss 白化小鼠灌胃谷氨酸钠、KM 小鼠腹腔注射氢溴酸东莨菪碱)作为研究对象,极少数研究的作用对象为多动患儿,考虑这类研究的研究样本为血液样本,患儿作为研究对象的配合度和依从性较差。

中医药通过调控相关信号通路治疗 ADHD 具有独特优势,近年来相关临床及基础研究不断开展,然而仍发现一些问题并提出期待与展望:①多数专注于信号通路干预 ADHD 的研究是单独进行的,以阐明 ADHD 与单一信号传导相关的机制。然而,多种信号通路之间存在复杂的动态交互网络,如 NE 和 DA 系统共同影响 PFC 功能,cAMP 信号通路和 HPA 轴也能够作用于 DA 系统,但这方面的研究非常有限。因此,在未来的实验中可以关注多种信号通路,以便了解信号通路间如何相互影响治疗 ADHD 的作用机制。②在临床实践中中药复方、针灸是治疗 ADHD 常见的干预措施,内外合治是目前研究热点。因此,有待进一步挖掘联合疗法治疗

ADHD 的信号通路,以更好地贴合临床。③绝大部分研究作用对象选择的 ADHD 动物模型,只具备现代医学中“病”的表征,而没有考虑中医“证”的特点,ADHD 病证结合动物模型的应用,将进一步推动中医药对 ADHD 研究的发展。④针对信号通路作用机制的研究方法主要应用 Western blot、PCR,随着多组学技术的广泛应用,可分别从基因、蛋白、代谢层面剖析中医药治疗 ADHD 多成分、多靶点、多途径的优势,并以挖掘到的差异性基因、核心差异性表达蛋白群、代谢物谱为基础,针对其相关联的信号通路开展实验研究,明确中医药干预 ADHD 的优势靶点。

5 结论

中医药防治 ADHD 具有长期的经验积累与深厚的理论依据,未来应立足于“病证结合”的核心理念,遵循整体观念及个体化的辨证施治原则,借助多种基础及现代先进实验技术,深入挖掘 ADHD 潜在的信号通路,阐明多信号转导间的相互作用网络,从多水平、多角度、多靶点揭示中医药治疗 ADHD 的动态机制及优势靶位,推动中医药现代化蓬勃发展。

【参考文献】

- [1] 美国精神医学学会. 精神障碍诊断与统计手册(案头参考书)(第 5 版)[M]. 张道龙等译. 北京:北京大学出版社,2014: 25.
- [2] POLANCZYK G, DE LIMA M S, HORTA B L, et al. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and meta-regression analysis [J]. Am J Psychiatry, 2007, 164(6): 942.
- [3] XU G, STRATHEARN L, LIU B, et al. Twenty-year trends in diagnosed attention-deficit/hyperactivity disorder among US children and adolescents, 1997—2016 [J]. JAMA Netw Open, 2018, 1(4): e181471.
- [4] 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.
- [5] PALLADINO V S, MCNEILL R, REIF A, et al. Genetic risk factors and gene-environment interactions in adult and childhood attention-deficit/hyperactivity disorder [J]. Psychiatr Genet, 2019, 29(3): 63.
- [6] National Institute for Health and Care Excellence. Attention

- deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management [Z]. 2016.
- [7] WOLRAICH M L, HAGAN J J, ALLAN C, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents [J]. *Pediatrics*, 2019, 144(4): e20192528.
- [8] BELANGER S A. Canadian paediatric society clinical practice recommendations for children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder [J]. *Paediatr Child Health*, 2018, 23(7): 431.
- [9] DRECHSLER R, BREM S, BRANDEIS D, et al. ADHD: current concepts and treatments in children and adolescents [J]. *Neuropediatrics*, 2020, 51(5): 315.
- [10] NI X, ZHANG-JAMES Y, HAN X, et al. Traditional Chinese medicine in the treatment of ADHD: a review [J]. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, 2014, 23(4): 853.
- [11] FARAONE S V, LARSSON H. Genetics of attention deficit hyperactivity disorder [J]. *Mol Psychiatry*, 2019, 24(4): 562.
- [12] PLISZKA S R. The neuropsychopharmacology of attention-deficit/hyperactivity disorder [J]. *Biol Psychiat*, 2005, 57(11): 1385.
- [13] HOOGMAN M, BRALTEN J, HIBAR D P, et al. Subcortical brain volume differences in participants with attention deficit hyperactivity disorder in children and adults: a cross-sectional mega-analysis [J]. *Lancet Psychiat*, 2017, 4(4): 310.
- [14] SAMEA F, SOLUKI S, NEJATI V, et al. Brain alterations in children/adolescents with ADHD revisited: a neuroimaging meta-analysis of 96 structural and functional studies [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2019, 100: 1.
- [15] KIAN N, SAMIEEFAR N, REZAEI N. Prenatal risk factors and genetic causes of ADHD in children [J]. *World J Pediatr*, 2022, 18(5): 308.
- [16] 韩新民, 马融, 雷爽. 注意缺陷多动障碍中西医结合诊疗专家共识 [J]. *中华中医药杂志*, 2023, 38(4): 1674.
- [17] SWANSON J M, KINSBOURNE M, NIGG J, et al. Etiologic subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder: brain imaging, molecular genetic and environmental factors and the dopamine hypothesis [J]. *Neuropsychol Rev*, 2007, 17(1): 39.
- [18] 周荣易, 马丙祥, 张永婷, 等. 基于多巴胺缺陷理论的注意缺陷多动障碍发病机制研究 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2023, 38(8): 623.
- [19] VAUGHAN R A, FOSTER J D. Mechanisms of dopamine transporter regulation in normal and disease states [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2013, 34(9): 489.
- [20] KAENMAKI M, TAMMIMAKI A, MYOHANEN T, et al. Quantitative role of COMT in dopamine clearance in the prefrontal cortex of freely moving mice [J]. *J Neurochem*, 2010, 114(6): 1745.
- [21] GUILLOT T S, MILLER G W. Protective actions of the vesicular monoamine transporter 2 (VMAT2) in monoaminergic neurons [J]. *Mol Neurobiol*, 2009, 39(2): 149.
- [22] XING B, LI Y C, GAO W J. Norepinephrine versus dopamine and their interaction in modulating synaptic function in the prefrontal cortex [J]. *Brain Res*, 2016, 1641(Pt B): 217.
- [23] SALGADO H, TREVINO M, ATZORI M. Layer- and area-specific actions of norepinephrine on cortical synaptic transmission [J]. *Brain Res*, 2016, 1641(Pt B): 163.
- [24] KIM C H, WALDMAN I D, BLAKELY R D, et al. Functional gene variation in the human norepinephrine transporter: association with attention deficit hyperactivity disorder [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2008, 1129: 256.
- [25] FU D, WU D D, GUO H L, et al. The mechanism, clinical efficacy, safety, and dosage regimen of atomoxetine for ADHD therapy in children: a narrative review [J]. *Front Psychiatry*, 2021, 12: 780921.
- [26] HOU Y W, XIONG P, GU X, et al. Association of serotonin receptors with attention deficit hyperactivity disorder: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Curr Med Sci*, 2018, 38(3): 538.
- [27] PARK J I, LEE I H, LEE S J, et al. Effects of music therapy as an alternative treatment on depression in children and adolescents with ADHD by activating serotonin and improving stress coping ability [J]. *BMC Complement Med Ther*, 2023, 23(1): 73.
- [28] WANG L J, YU Y H, FU M L, et al. Attention deficit-hyperactivity disorder is associated with allergic symptoms and low levels of hemoglobin and serotonin [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 10229.
- [29] CHATTERJEE M, SAHA S, SINHA S, et al. A three-pronged analysis confirms the association of the serotonergic system with attention deficit hyperactivity disorder [J]. *World J Pediatr*, 2022, 18(12): 825.
- [30] HERCIGONJA N V, RUDAN V, PIVAC N, et al. Platelet serotonin concentration in children with attention-deficit/hyperactivity disorder [J]. *Neuropsychobiology*, 2009, 59(1): 17.
- [31] RILEY T B, OVERTON P G. Enhancing the efficacy of 5-HT uptake inhibitors in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder [J]. *Med Hypotheses*, 2019, 133: 109407.
- [32] NAPOLITANO F, BONITO-OLIVA A, FEDERICI M, et al. Role of aberrant striatal dopamine D1 receptor/cAMP/protein kinase A/DARPP32 signaling in the paradoxical calming effect of amphetamine [J]. *J Neurosci*, 2010, 30(33): 11043.
- [33] ZACCOLO M, ZERIO A, LOBO M J. Subcellular organization of the cAMP signaling pathway [J]. *Pharmacol Rev*, 2021, 73(1): 278.
- [34] BEAULIEU J M, GAINETDINOV R R. The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors [J]. *Pharmacol Rev*, 2011, 63(1): 182.
- [35] CICEK C, EREN-KOÇAK E, TELKOPARAN-AKILLILAR P, et al. cAMP/PKA-CREB-BDNF signaling pathway in hippocampus

- of rats subjected to chemically-induced phenylketonuria [J]. *Metab Brain Dis*, 2022, 37(2): 545.
- [36] KLEIN M O, BATTAGELLO D S, CARDOSO A R, et al. Dopamine: functions, signaling, and association with neurological diseases [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2019, 39(1): 31.
- [37] TSAI S J. Role of neurotrophic factors in attention deficit hyperactivity disorder [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2017, 34: 35.
- [38] LUO L, JIANG X, CAO G, et al. Association between BDNF gene polymorphisms and attention deficit hyperactivity disorder in school-aged children in Wuhan, China [J]. *J Affect Disord*, 2020, 264: 304.
- [39] CAMUSO S, LA ROSA P, FIORENZA M T, et al. Pleiotropic effects of BDNF on the cerebellum and hippocampus: implications for neurodevelopmental disorders [J]. *Neurobiol Dis*, 2022, 163: 105606.
- [40] LIU D Y, SHEN X M, YUAN F F, et al. The physiology of BDNF and its relationship with ADHD [J]. *Mol Neurobiol*, 2015, 52(3): 1467.
- [41] EGGERT S, KINS S, ENDRES K, et al. Brothers in arms: proBDNF/BDNF and sAPPalpha/Abeta-signaling and their common interplay with ADAM10, TrkB, p75NTR, sortilin, and sorLA in the progression of Alzheimer's disease [J]. *Biol Chem*, 2022, 403(1): 43.
- [42] GRANHOLM A C, REYLAND M, ALBECK D, et al. Glial cell line-derived neurotrophic factor is essential for postnatal survival of midbrain dopamine neurons [J]. *J Neurosci*, 2000, 20(9): 3182.
- [43] 赫操, 张丽娜, 吴哲, 等. 注意缺陷多动障碍患儿血清胶质细胞源性神经营养因子和血管内皮生长因子 C 表达水平及诊断价值[J]. *中国妇幼保健*, 2022, 37(1): 54.
- [44] MATLIK K, VOIKAR V, VILENIUS C, et al. Two-fold elevation of endogenous GDNF levels in mice improves motor coordination without causing side-effects [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 11861.
- [45] CONWAY J A, INCE S, BLACK S, et al. GDNF/RET signaling in dopamine neurons *in vivo* [J]. *Cell Tissue Res*, 2020, 382(1): 135.
- [46] BAHLAKEH G, RAHBARGHAZI R, MOHAMMADNEJAD D, et al. Current knowledge and challenges associated with targeted delivery of neurotrophic factors into the central nervous system: focus on available approaches [J]. *Cell Biosci*, 2021, 11(1): 181.
- [47] CHANG J P, MONDELLI V, SATYANARAYANAN S K, et al. Cortisol, inflammatory biomarkers and neurotrophins in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in Taiwan [J]. *Brain Behav Immun*, 2020, 88: 105.
- [48] JUE H, FANG-FANG L, DAN-FEI C, et al. A bidirectional mendelian randomization study about the role of morning plasma cortisol in attention deficit hyperactivity disorder [J]. *Front Psychiatry*, 2023, 14: 1148759.
- [49] WU L H, CHENG W, YU M, et al. Nr3C1-Bhlhb2 axis dysregulation is involved in the development of attention deficit hyperactivity [J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(2): 1196.
- [50] 陈丽婷, 陈燕惠. 下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴与多巴胺系统的相互调节作用[J]. *中国儿童保健杂志*, 2012, 20(12): 1098.
- [51] DI T, CHEN P, YUAN Z, et al. Dorsal hypothalamic dopaminergic neurons play an inhibitory role in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis via activation of D2R in mice [J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2019, 225(2): e13187.
- [52] ZHENG M L, YANG Z H, HE B, et al. GFOD1 regulates oxidative stress-induced damage in ADHD via NF-kappaB signaling pathway [J]. *Brain Res*, 2025, 1858: 149605.
- [53] MITCHELL S, VARGAS J, HOFFMANN A. Signaling via the NF-kappaB system [J]. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*, 2016, 8(3): 227.
- [54] LAWRENCE T. The nuclear factor NF-kappaB pathway in inflammation [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2009, 1(6): a1651.
- [55] SUN M F, ZHU Y L, ZHOU Z L, et al. Neuroprotective effects of fecal microbiota transplantation on MPTP-induced Parkinson's disease mice: gut microbiota, glial reaction and TLR4/TNF- α signaling pathway [J]. *Brain Behav Immun*, 2018, 70: 48.
- [56] VAN HORN S, DRISCOLL H, TOUFEXIS D J. Transcriptomic dysregulation in animal models of attention-deficit hyperactivity disorder and nicotine dependence suggests shared neural mechanisms [J]. *Brain Behav*, 2025, 15(3): e70444.
- [57] KIM E K, CHOI E J. Pathological roles of MAPK signaling pathways in human diseases [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1802(4): 396.
- [58] IROEGBU J D, IJOMONE O K, FEMI-AKINLOSOTU O M, et al. ERK/MAPK signalling in the developing brain: perturbations and consequences [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2021, 131: 792.
- [59] YANG J, WU Z, RENIER N, et al. Pathological axonal death through a MAPK cascade that triggers a local energy deficit [J]. *Cell*, 2015, 160(1-2): 161.
- [60] VIOREL V I, PASTORELLO Y, BAJWA N, et al. p38-MAPK and CDK5, signaling pathways in neuroinflammation: a potential therapeutic intervention in Alzheimer's disease? [J]. *Neural Regen Res*, 2024, 19(8): 1649.
- [61] CORONA J C. Role of oxidative stress and neuroinflammation in attention-deficit/hyperactivity disorder [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9(11): 1039.
- [62] SUZUKI T, YAMAMOTO M. Molecular basis of the Keap1-Nrf2 system [J]. *Free Radic Biol Med*, 2015, 88(Pt B): 93.
- [63] BHARDWAJ M, DESHMUKH R, KAUNDAL M, et al. Pharmacological induction of hemoxygenase-1 activity attenuates intracerebroventricular streptozotocin induced neurocognitive deficit and oxidative stress in rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 2016, 772: 43.

- [64] SCHIPPER H M, SONG W, TAVITIAN A, et al. The sinister face of heme oxygenase-1 in brain aging and disease [J]. *Prog Neurobiol*, 2019, 172: 40.
- [65] ALVAREZ-ARELLANO L, GONZALEZ-GARCIA N, SALAZAR-GARCIA M, et al. Antioxidants as a potential target against inflammation and oxidative stress in attention-deficit/hyperactivity disorder [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9(2): 176.
- [66] 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.
- [67] CHEN P H, HSUEH T C, HONG J R. Infectious spleen and kidney necrosis virus induces the reactive oxidative species/Nrf2-mediated oxidative stress response for the regulation of mitochondrion-mediated Bax/Bak cell death signals in GF-1 cells [J]. *Front Microbiol*, 2022, 13: 958476.
- [68] KRAHE T E, MEDINA A E, LANTZ C L, et al. Hyperactivity and depression-like traits in Bax KO mice [J]. *Brain Res*, 2015, 1625: 246.
- [69] LO S C, WANG Y, WEBER M, et al. Caspase-3 deficiency results in disrupted synaptic homeostasis and impaired attention control [J]. *J Neurosci*, 2015, 35(5): 2118.
- [70] WANG B, WANG Y, ZHANG J, et al. ROS-induced lipid peroxidation modulates cell death outcome: mechanisms behind apoptosis, autophagy, and ferroptosis [J]. *Arch Toxicol*, 2023, 97(6): 1439.
- [71] 王清,樊晋萍,廖颖钊,等.黄芩素对注意缺陷多动障碍大鼠前额叶皮质 AC-cAMP-PKA 信号通路的调控作用[J].*北京中医药大学学报*,2018,41(2):124.
- [72] 周荣易,王娇娇,尤月,等.黄芩苷对注意缺陷多动障碍大鼠突触体 ATP 酶和 LDH 的影响及对 AC/cAMP/PKA 信号通路的调控作用[J].*中国当代儿科杂志*,2017,19(5):576.
- [73] DING X, MA B, ZHOU R, et al. Baicalin restores dopamine homeostasis in the ADHD model by regulating DAT-VMAT2 transport imbalance through activation of the Nrf2/Keap-1/HO-1 pathway [J]. *Free Radic Biol Med*, 2025, 232: 107.
- [74] 顾国祥,孙继超,韩新民.柴胡皂苷 a 对 ADHD 模型大鼠前额叶中多巴胺含量及其合成、释放、清除信号通路的影响[J].*中药材*,2019,42(8):1890.
- [75] 廖永州,赖东兰,田慧,等.川芎嗪对多动症大鼠神经递质的影响[J].*广州中医药大学学报*,2007,24(4):310.
- [76] 李鑫,蔚立涛,赵秉宏,等.蒙古黄芪多糖对注意缺陷多动障碍模型大鼠前额叶神经元的影响[J].*包头医学院学报*,2022,38(12):11.
- [77] 周劭华,高磊,赵秉宏,等.蒙古黄芪有效成分对注意缺陷多动障碍模型大鼠行为学及神经递质的影响[J].*中华中医药学刊*,2020,38(2):84.
- [78] 蔚立涛,赵秉宏,周劭华,等.蒙古黄芪总黄酮对 ADHD 模型大鼠前额叶 BDNF 和 TrkB 的影响[J].*中药材*,2021,44(8):1957.
- [79] 冯容,孙继超,张碧霞,等.何首乌提取物对注意缺陷多动障碍模型大鼠 BDNF/TrkB 及其下游信号通路的影响[J].*中国中医基础医学杂志*,2024,30(8):1356.
- [80] MOKHTAR H I, ABD E N, EL-SAYED R M, et al. Computational analysis and experimental data exploring the role of hesperetin in ameliorating ADHD and SIRT1/Nrf2/Keap1/OH-1 signaling [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(17): 9284.
- [81] 胡颖,林忠东,郑飞霞,等.人参皂苷 R_{g1} 对 SHR 大鼠前额叶、纹状体多巴胺和去甲肾上腺素含量的影响[J].*中国中医药科技*,2012,19(1):41.
- [82] 胡颖,林忠东,郑飞霞,等.人参皂苷 R_{g1} 对 SHR 大鼠纹状体 GDNFmRNA 基因表达和多巴胺含量的影响[J].*中华中医药学刊*,2012,30(4):862.
- [83] 袁海霞,倪新强,韩新民,等.熟地黄对 ADHD 模型大鼠前额叶皮质线粒体的保护作用[J].*中成药*,2020,42(8):2025.
- [84] 王静,朱康琳,倪新强,等.基于 Bcl-2/Bax/caspase-3 通路探讨熟地黄对注意缺陷多动障碍大鼠纹状体神经元凋亡的影响[J].*中国中药杂志*,2025,50(3):750.
- [85] 袁海霞,倪新强,吴正治,等.基于“肾脑相关”研究熟地黄对 ADHD 模型 SHR 大鼠前额叶、纹状体 BDNF/TrkB 及 NRG-3 的调控作用[J].*中国中药杂志*,2018,43(17):3539.
- [86] 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.
- [87] 冯锴,于庆洋,邓家琳,等.静宁颗粒对注意缺陷多动障碍模型大鼠下丘脑-垂体-肾上腺轴及多巴胺的影响[J].*世界中西医结合杂志*,2021,16(12):2172.
- [88] 方琼杰,王俊宏,丁一芸,等.静宁颗粒对注意力缺陷多动障碍模型大鼠认知功能及纹状体单胺类的影响[J].*世界中西医结合杂志*,2020,15(2):273.
- [89] 杨爱玲,严素玉,张天睿,等.静宁颗粒对治疗小儿注意缺陷多动障碍的作用机制研究[J].*世界科学技术(中医药现代化)*, 2019,21(10):2106.
- [90] LI X, XIAO Z, JIANG Z, et al. Long Mu Qing Xin mixture improves behavioral performance in spontaneously hypertensive rats (SHR/NCrl) by upregulating catecholamine neurotransmitters in prefrontal cortex and striatum via DRD1/cAMP/PKA-CREB signaling pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1387359.
- [91] 李瑞,李亚平,马融,等.益智宁神颗粒对幼龄自发性高血压大鼠大脑海马多巴胺神经元形态、GDNF 蛋白及其 mRNA 表达的影响[J].*中医杂志*,2017,58(18):1585.
- [92] 李亚平,李巍,李瑞,等.益智宁神颗粒对自发性高血压幼鼠下丘脑、海马中多巴胺及去甲肾上腺素的影响[J].*中医杂志*, 2018,59(24):2138.
- [93] 孙继超,张碧霞,朱万青,等.安神定志灵对注意缺陷多动障碍模型大鼠的作用研究[J].*中国中医基础医学杂志*,2024,30(10):1702.
- [94] 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].

- Front Pharmacol, 2020, 11: 617581.
- [95] 孙继超,周荣易,雷爽,等.安神定志灵对 ADHD 模型大鼠前额叶、纹状体 AC、cAMP 的影响[J].中成药,2016,38(7):1605.
- [96] 刘成全,韩新民,徐建亚,等.安神定志灵对 ADHD 模型大鼠纹状体多巴胺转运体表达的影响[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(23):101.
- [97] LI Y, YUAN H, SONG Y, 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]. Evid Based Complement Alternat Med, 2022, 2022: 5471586.
- [98] 唐蓓,唐彦,尹蔚萍.龙牡桂枝汤对 ADHD 模型大鼠左右额叶-纹状体 NET mRNA 表达的影响[J].中医药信息,2016,33(1):15.
- [99] 唐蓓,祁燕,唐彦.龙牡桂枝汤对 ADHD 模型大鼠左右额叶-纹状体 α_2A -AR mRNA 表达的影响[J].中国实验方剂学杂志,2015,21(13):135.
- [100] 唐彦,程艳,景晓玉,等.龙牡桂枝汤及其拆方对注意缺陷多动障碍模型大鼠下丘脑-垂体-肾上腺轴的影响[J].中国实验方剂学杂志,2020,26(9):23.
- [101] 孙继超,张碧霞,李伟伟.滋肾泻青汤对 ADHD 模型大鼠前额叶多巴胺受体脱敏-复敏信号通路的影响[J].南京中医药大学学报,2022,38(12):1137.
- [102] 沈凌,陈晓刚,谭丽丽,等.益智宁对注意缺陷多动障碍大鼠前额叶皮质及纹状体 TH、DAT、DRD₁、DRD₂ 蛋白和基因表达的影响[J].陕西中医,2013,34(8):1083.
- [103] 赖东兰,陈晓刚,易浪,等.益智宁对注意缺陷多动障碍动物模型 SHR 大鼠前额叶皮质 DRD1-AC-cAMP-PKA-DARPP32 信号通路的影响[J].辽宁中医杂志,2018,45(11):2419.
- [104] 李先行,杜昊炎.龙骨汤加琥珀粉对东莨菪碱诱导小鼠多动症的影响[J].吉林中医药,2019,39(12):1624.
- [105] 倪新强,廖颖钊,李利民,等.针刺“三阴交”“百会”对注意缺陷多动障碍大鼠行为学及前额叶皮质中单胺类神经递质的影响[J].中国中医药信息杂志,2018,25(9):39.
- [106] 郭兰芳,金龙涛,许晓芬,等.推拿融合心理疗法治疗儿童多动症的生化机制研究[J].中国妇幼保健,2015,30(28):4894.

[责任编辑 张宁宁]