·创新思维与技术前沿·

基于生物信息学分析儿童注意缺陷多动障碍关键基因及中药预测*

陈静[1,2]，程飞燕[1,2]，薛征[1]

1. 上海中医药大学附属市中医医院，上海 200071；2. 上海中医药大学研究生院，上海 201203

摘要：目的：探讨儿童注意缺陷多动障碍（attention deficit hyperactivity disorder，ADHD）发病的关键基因、作用机制及潜在靶向中药。方法：从 GEO 数据库获取基因芯片 GSE205129，利用 R 语言“limma”等相关拓展包评估数据质量并筛选差异基因（differentially expressed genes，DEGs），再利用 R 语言“clusterProfiler”等拓展包对差异基因进行 GO 功能富集分析和 KEGG 通路富集分析，后通过 STRING 和 Cytoscape 软件绘制蛋白质互作网络，挑选出关键基因并绘制 ROC 曲线以评价关键基因对 ADHD 的诊断价值，最后通过 SymMap 数据库预测治疗 ADHD 的潜在中药，结合文献资料摘录，统计中药的性味归经、药物分类。结果：共发现 1 000 个儿童 ADHD 相关 DEGs，富集分析结果表明，这些 DEGs 主要涉及蛋白合成、炎症及感染相关通路，筛选出 9 个关键基因，且均有较高诊断价值；预测得蒺藜、土茯苓、粉萆薢等 24 味中药，药性以平、寒、温为主；药味以苦、甘、辛为主；归经以肝经最多；以理气药及活血化瘀药应用频次最多。结论：儿童 ADHD 的发生发展涉及多基因多通路的共同作用，其中 *DHX15*、*ACTB*、*HNRNPA2B1*、*PABPC1*、*MTREX*、*SRSF2*、*XPO1*、*UTP3*、*MTOR* 等 9 个差异基因，可能是治疗儿童 ADHD 的关键靶标，以蒺藜为首的 24 味预测中药对于儿童 ADHD 的治疗具有较高的研究价值。

关键词：儿童注意缺陷多动障碍；生物信息学；关键基因；富集分析；中药
DOI：10.16368/j.issn.1674－8999.2025.10.323
中图分类号：R272　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1674－8999(2025)10－2056－09

Bioinformatics－based Analysis of Key Genes and Chinese Medicinal Herb Prediction for Childhood Attention Deficit Hyperactivity Disorder

CHEN Jing[1,2]，CHENG Feiyan[1,2]，XUE Zheng[1]

1. Shanghai Municipal Traditional Chinese Medicine Hospital，Shanghai University of Traditional Chinese Medicine，Shanghai China 200071；2. Graduate School，Shanghai University of Traditional Chinese Medicine，Shanghai China 201203

Abstract：Objective：To explore the key genes，mechanisms of action and potential targeting of traditional Chinese medicine for the incidence of attention deficit hyperactivity disorder（ADHD）in children. Methods：The gene chip GSE205129 were obtained from the GEO database，the data quality was evaluated and differentially expressed genes（DEGs）were screened by using the R language "limma" and other extension packages，and then the differential genes were enriched by the R language "clusterProfiler" and other expansion packages to perform GO function enrichment analysis and KEGG pathway enrichment analysis，and then STRING and Cytoscape were used The software plotted the protein interaction network，selected key genes and plotted ROC curves to evaluate the diagnostic value of key genes for ADHD，and finally predicted the potential TCM for the treatment of ADHD through the SymMap database. Results：A total of 1 000 ADHD－related DEGs were found，and the enrichment analysis showed that these DEGs were mainly involved in protein syn-

*基金项目：海派中医流派传承创新团队建设项目（2021LPTD－006）；上海医学创新发展基金会中医药传承发展项目：中医药传承人才培育（WLJH2021ZY－MZY019）；上海医学创新发展基金会中医药传承发展项目：名中医工作室建设（定向 A 类，WLJH2022ZY－GZSA001）

thesis, inflammation and infection – related pathways, and 9 key genes were screened out, all of which had high diagnostic value. It was predicted that 24 Chinese medicines such as Ruiren (*Nux prinsepiae*), Tufuling (*China root*), and Fenbuxie (*Mealy yam*) are mainly mild, Cold or Warm in property. The medicinal taste is mainly bitter, sweet or spicy; the liver meridian is the most in meridian tropism; They are used as Qi regulators as well as blood – activating and stasis – reducing drugs were used most frequently. Conclusion: The occurrence and development of ADHD in children involves the joint action of multiple genes and multiple pathways, among which nine differential genes, including *DHX15*, *ACTB*, *HNRNPA2B1*, *PABPC1*, *MTREX*, *SRSF2*, *XPO1*, *UTP3*, and *MTOR*, may be key targets for the treatment of ADHD in children. The 24 flavors of traditional Chinese medicine led by Ruiren have high research value for the treatment of ADHD in children.

Key words: childhood attention deficit hyperactivity disorder; bioinformatics; key gene; enrichment analysis; Chinese medicinal herb

注意缺陷多动障碍(attention deficit hyperactivity disorder, ADHD)是常见于儿童的一种早发性持续性神经发育障碍[1],临床以注意力不集中,多动和冲动为核心症状,多伴有学习和记忆力的缺陷。ADHD 的全球发病率约为 5.29%[2],其中男性儿童的发病率更高[3]。近年来,ADHD 的发病率持续升高,约 50% 患者的症状会延续至成年[4]。而且这些患者后期常会面临学业失败、意外伤害、从事犯罪活动,甚至自杀的风险,给个人、家庭和社会带来沉重的心理及经济负担[5]。

作为治疗 ADHD 的一线药物,哌醋甲酯(methylphenidate, MPH)可以通过阻断多巴胺转运蛋白(dopamine transporter protein, DAT),增加突触间隙中细胞外多巴胺(dopamine, DA)的可用性[6]。但同时,MPH 对消化系统和循环系统会产生潜在不良反应[7-8],停药后核心症状易复发,长期使用药物又容易导致成瘾性的发生[9]。

中医药在改善 ADHD 患儿的核心症状及降低药物不良反应等方面有特定作用及良好的应用前景[10]。虽然 ADHD 在历代中医典籍中未见对应病名,但依据其临床特点,ADHD 与中医学“脏躁”“健忘”等较为类似[11]。病因多为先天不足、后天失养或情志失调等,导致心、肝、脾、肾失调,以五脏阴阳失衡,阳燥于外而阴不内守为主要病机,故临床以调衡脏腑阴阳,畅达气机,维持气血津液正常运行为原则治疗此病[12]。因此,探索 ADHD 发生发展的关键机制,进而挖掘出更多安全有效的中药具有重要意义。本研究拟借助 GEO 数据库中 ADHD 相关的 miRNA 表达数据集,分析儿童 ADHD 关键致病靶点和相关信号通路;同时借助 SymMap 数据库预测本病的潜在治疗中药,以求为该病的临床诊疗及新药研发提供参考。具体研究流程见图 1。

1　材料与方法

1.1　数据来源　以“attention deficit hyperactivity disorder”为关键词从 GEO 数据库(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/)中查找相关的基因表达数据集,纳入原则为排除动物或细胞模型,研究对象为 ADHD 儿童和健康儿童的样本。最终找到符合要求的数据集 GSE205129。该芯片数据来自台湾高雄长庚纪念医院,生物样本为 6 名儿童的白细胞 miRNA,其中 3 名为健康儿童,3 名为 ADHD 患儿。

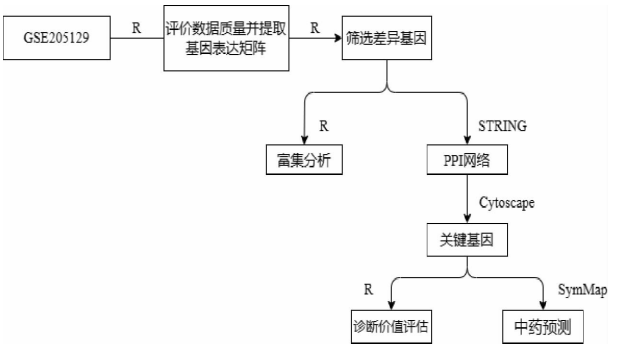


图 1　研究流程图

1.2　芯片质量评估　调用“affy”“affyPLM”“makecdfenv”等 R 语言拓展包对 GSE205129 数据集芯片进行质量评估,绘制芯片相对对数表达(relative logexpression, RLE)箱线图、相对标准差(normalizedunscaled standard errors, NUSE)箱线图。

1.3　筛选差异基因　使用“GEOquery”“limma”“org. Hs. eg. db”等 R 语言包对原始数据进行标准化处理,获得每个样本的基因表达矩阵,并设置 $P < 0.05$, $|\log_2 \text{fold change(FC)}| \geq 1$ 为条件筛选差异表达基因(differentially expressed genes, DEGs)[13]。

1.4　DEGs 的富集分析　利用 R 语言算法,将 DEGs 导入,通过“clusterProfiler”“org. Hs. eg. db”“ggplot2”“GOplot”等 R 语言包进行基因本体(Gene Ontology, GO)富集分析、京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)通路分析,并绘制 GO 弦图及 KEGG 通路条形图。

1.5　构建蛋白互作网络及筛选关键基因　将所有 DEGs 输入 STRING 数据库(https://string-db.org/),获得蛋白相互作用关系(protein-protein in-

teraction，PPI），再使用 Cytoscape 3.7.2 软件对 PPI 网络图进行修饰与分析，计算每个基因的 Degree 值。Degree 值代表某一节点对网络的可调控性，Degree 值越高，提示该基因在 PPI 网络中越重要[14]。以 Degree 值前 9 位作为关键基因。

1.6　关键基因对 ADHD 的诊断价值分析　借助 R 软件的 pROC 语言包制作 ROC 曲线并计算曲线下面积（area under the curve，AUC），用以分析评价关键基因对 ADHD 的诊断价值。

1.7　挖掘潜在治疗中药　将关键基因依次输入 SymMap 数据库（http://www.symmap.org/）中，以错误发现率（false discovery rate，FDR）<0.01 为筛选条件[13]，获得核心关键基因所预测的中药并摘录其名称与中药分类，再对照《中药大辞典》《中华人民共和国药典》《中华本草》等补充其他信息，统计所获中药的性味归经及分类频次，药性以寒热温凉平进行统筹归纳，药味以酸苦甘辛咸进行统筹归纳。

2　结果

2.1　芯片质量情况　对 GSE205129 表达谱芯片的原始数据进行质量评估，得到相对对数表达（relative log expression，RLE）箱线图，提示该数据集中各样本中位数处于同一水平线上，整体表达水平基本一致，见图 2。标准化未缩放标准误差（normalized unscaled standard error，NUSE）箱线图比 RLE 箱线图更敏感，有助于筛除降解严重的不可靠样本[15]，NUSE 箱线图则表明 6 个样本的基因表达标准差均<1.05[16]，整体表达水平同样接近一致，所有数据可用于后续研究，见图 2。

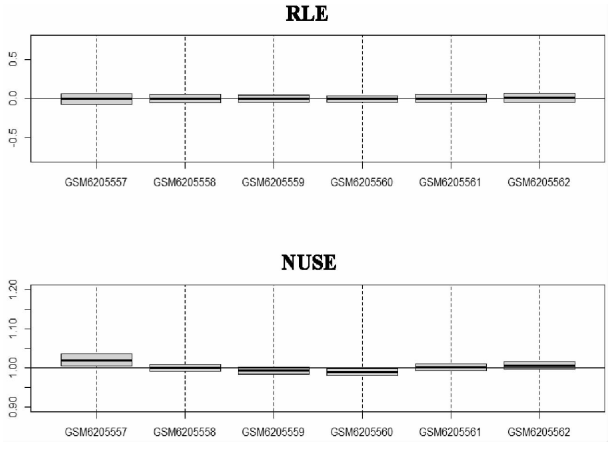
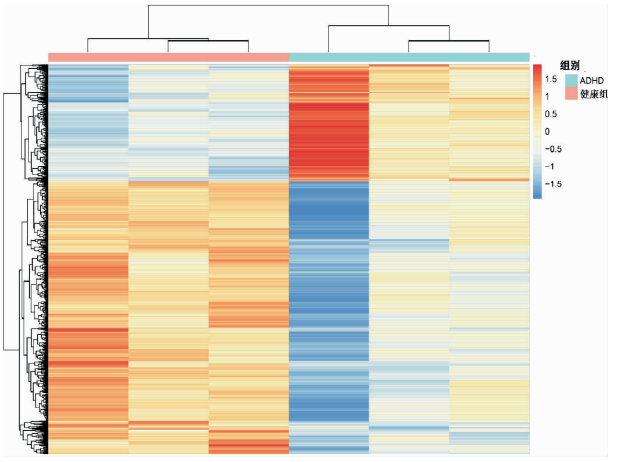


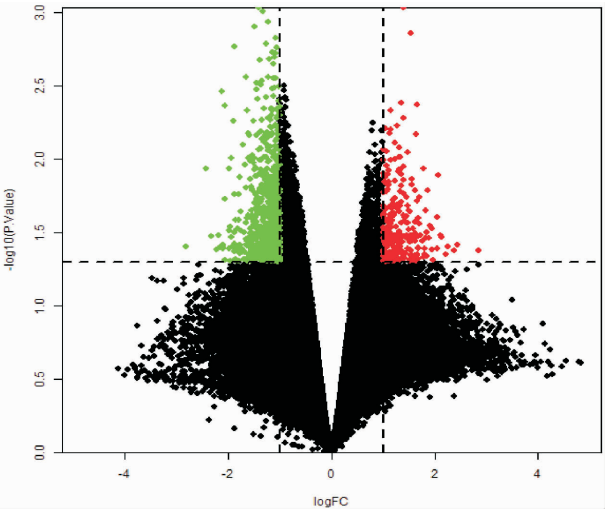
图 2　GSE205129 基因芯片质量评估箱线图

2.2　数据处理及筛选　使用相关 R 语言包对 GSE205129 进行处理后，共发现 ADHD 儿童的 DEGs 有 1 000 个，其中上调基因 300 个，下调基因 700 个，DEGs 聚类热图和火山图分别见于图 3 及图 4。



注：红色代表上调，蓝色代表下调。

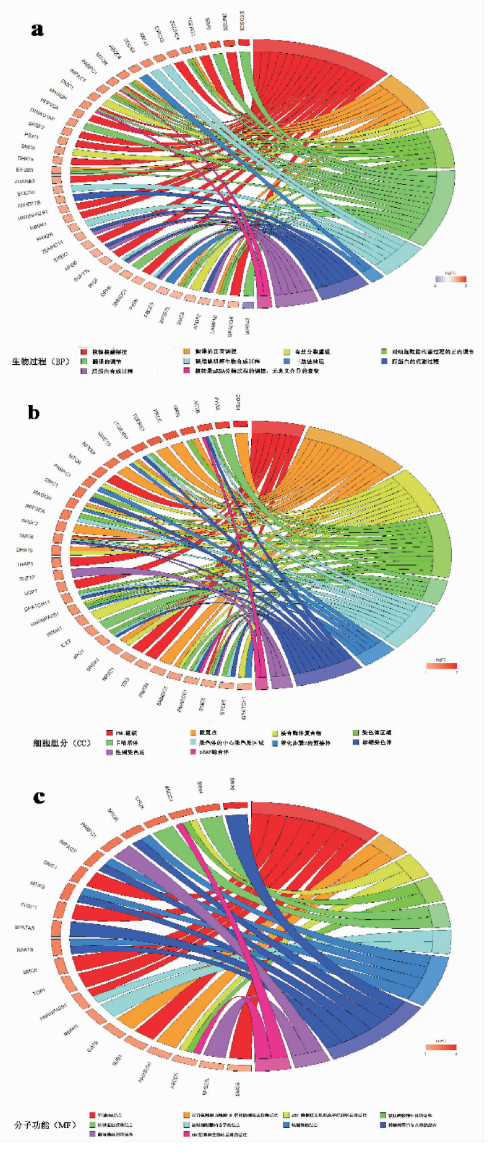
图 3　DEGs 聚类热图



注：红点为上调基因，绿色为下调基因，黑色为无表达的差异基因。

图 4　DEGs 火山图

2.3　富集分析　将 1 000 个 DEGs 进行 GO 功能富集分析，获得 152 个 GO 条目（$P<0.05$），包括 83 条生物学过程，主要涉及核糖核酸拼接、翻译的正向调控和有丝分裂重组等；32 个细胞组分，主要包括早幼粒细胞白血病蛋白（promyelocytic leukemia protein，PML）组织、核斑点、接合酶体复合物及染色体区域等；37 个分子功能，涉及单链 DNA 结合、以谷氨酰胺为酰胺－N－供体的碳氮连接酶活性、腺苷三磷酸（adenosine triphosphate，ATP）酶偶联无机阴离子跨膜转运体活性和寡肽跨膜转运体的活性等。GO 富集条目均按所得的 P 值排列，取 P 值最小的前 10 个条目制作弦图，见图 5a—图 5c。KEGG 通路富集分析共涉及 11 条通路（$P<0.05$），包括蛋白质输出通路、核细胞质转运通路、接合酶体通路及部分微生物感染相关通路，将这 11 条通路制作成条形图，见图 6。



注：左侧代表 DEGs，颜色越红代表上调的差异倍数越高，颜色越蓝代表下调的差异倍数越高；右侧代表 GO 富集条目：生物过程（a），细胞组分（b），分子功能（c）。

图 5　GO 富集分析弦图

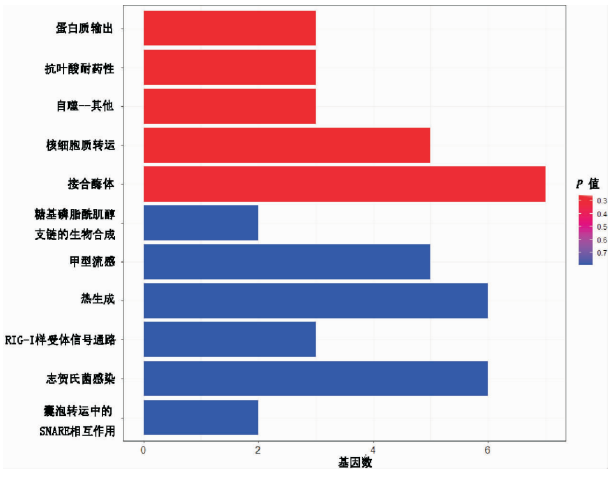
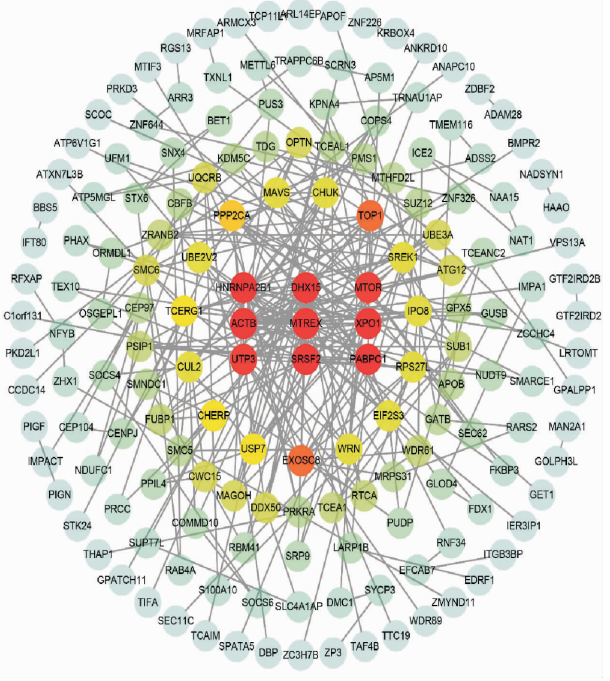


图 6　KEGG 富集通络条形图

2.4　构建 PPI 网络及筛选核心基因　将 1 000 个 DEG s 上传至 STRING 数据库，设置最低关联分数为 0.4，并导入 Cytoscape 软件进行修饰与分析，发现有 165 个基因存在相互作用关系，见图 7。经 Cytoscape 软件的网络拓扑分析结果表明，*DHX15*、*ACTB*、*HNRNPA2B1*、*PABPC1*、*MTREX*、*SRSF2*、*XPO1*、*UTP3*、*MTOR* 为关键致病基因（Degree 值排前 9 位），见表 1。



注：节点越红表示该节点的 degree 值越大，degree 值越大则该节点所代表的基因越为重要。

图 7　DEGs 的 PPI 网络图

2.5　关键基因的诊断价值分析　对上述 9 个关键基因进行 ROC 分析，通过 AUC 值评价关键基因对 ADHD 的诊断价值。AUC 表示 ROC 曲线与坐标轴围成的面积。若 AUC > 0.7，则基因具有一定的诊断价值；若 AUC > 0.85，则基因具有很高的诊断价值[17]。如图 8 所示，9 个关键基因的 AUC 值（蓝色部分）均 > 0.85。

2.6　预测潜在治疗中药　将 9 个关键基因录入 SymMap 数据库预测中药，各基因预测结果未见重叠，共得 24 味相关中药，FDR 最小的中药为薤仁，结果见表 2。再对 24 味中药进行性味归经及分类的统计分析，如表 2 及图 9 所示，药性：平（10）> 温（6）= 寒（6）> 凉（2），药味：苦（15）> 甘（12）> 辛（6）> 酸（1），归经：肝（11）> 肺（10）> 脾（9）= 胃（9）> 肾（5）> 心（4）> 大肠（2）= 膀胱（2）= 胆（2），中药分类以理气药及活血祛瘀药并列首位。

表 1　核心基因信息表

基因名称	英文名	中文名	度值(Degree)	log_2FC
DHX15	ATP – dependent RNA helicase DHX15	ATP 依赖性 RNA 解旋酶 DHX15	20	1.32
ACTB	Actin, cytoplasmic 1	细胞质肌动蛋白 1	18	1.84
HNRNPA2B1	Heterogeneous nuclear ribonucleoproteins A2/B1	异质核糖核蛋白 A2/B1	16	1.25
PABPC1	Polyadenylate – binding protein 1	多聚腺苷酸结合蛋白 1	15	1.48
MTREX	Exosome RNA helicase MTR4	外泌体 RNA 解旋酶 MTR4	13	1.65
SRSF2	Serine/arginine – rich splicing factor 2	富丝氨酸/精氨酸剪接因子 2	13	1.38
XPO1	Exportin – 1	导出蛋白 – 1	13	1.18
UTP3	Something about silencing protein 10	有关沉默蛋白 10	12	1.22
MTOR	Serine/threonine – protein kinase mTOR	丝氨酸/苏氨酸 – 蛋白激酶 mTOR	12	1.51

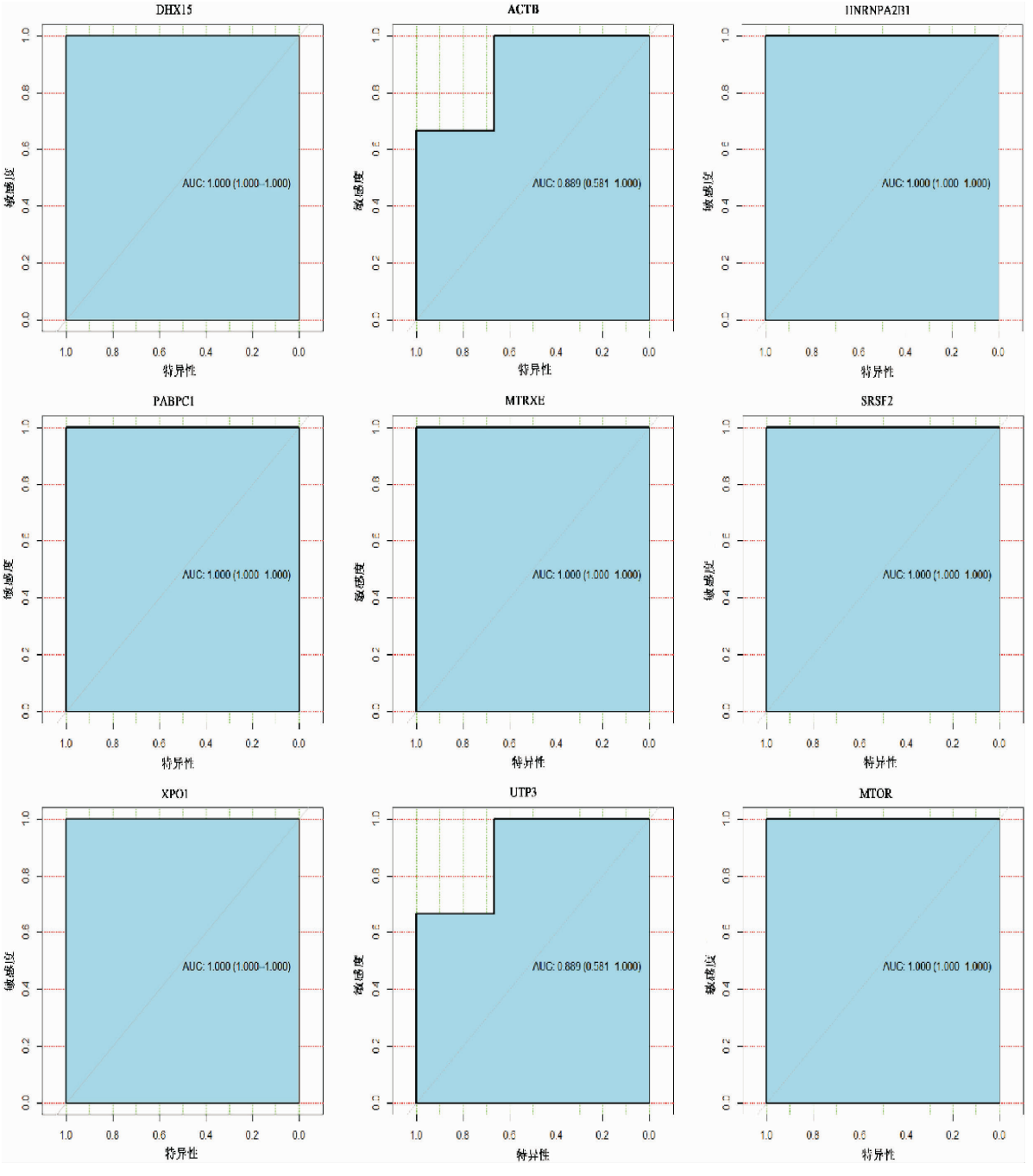


图 8　关键基因 ROC 曲线图

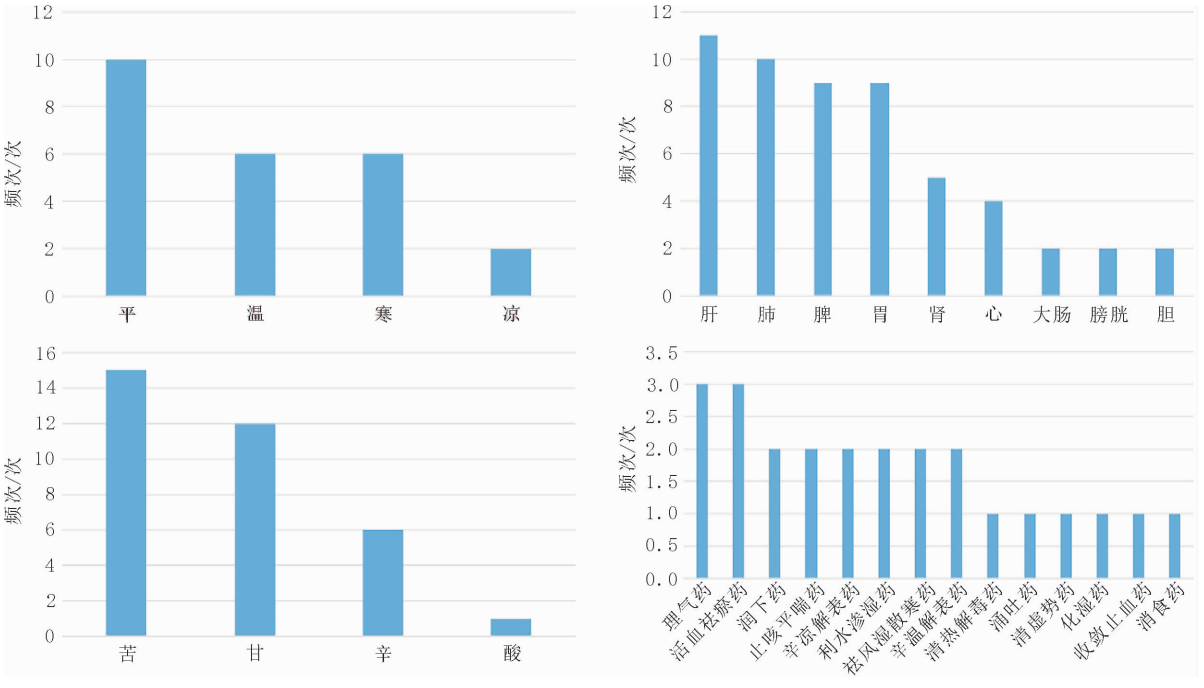


图 9　中药性味、归经及分类频次条形图

表 2　预测中药信息表

核心基因	预测中药	五味四气	归经	中药分类	*FDR* 值
MTOR	蕤仁	甘;微寒	心,肝	辛凉解表药	0.000 2
MTOR	土茯苓	甘;平	肝,肾,脾,胃	清热解毒药	0.000 3
MTOR	粉萆薢	苦;平	肝,胃,膀胱	利水渗湿药	0.000 3
MTOR	青皮	苦,辛;温	肝,胆,胃	理气药	0.000 3
MTOR	瓜蒂	苦;寒	脾,胃	涌吐药	0.000 5
MTOR	枸骨叶	苦;凉	肝,肾	清虚热药	0.000 5
MTOR	豆蔻	辛;温	肺,脾,胃	化湿药	0.001 0
MTOR	花生衣	甘,微苦;平	脾,肺	收敛止血药	0.001 5
MTOR	玳玳花	辛,甘,微苦;平	脾,胃	理气药	0.001 6
MTOR	白屈菜	苦,凉	心,肺	止咳平喘药	0.002 0
MTOR	麦芽	甘,平	脾,胃	消食药	0.003 1
MTOR	菝葜	甘,微苦;平	肝,肾	祛风湿散寒药	0.004 0
ACTB	松子仁	甘;温	肺,大肠	润下药	0.005 1
MTOR	广枣	甘,酸;平	脾,肝	活血祛瘀药	0.005 4
MTOR	鹅不食草	辛;温	肺	辛温解表药	0.005 6
MTOR	黄山药	苦,微辛;平	胃,心	理气药	0.006 0
MTOR	桑叶	甘,苦;寒	肺,肝	辛凉解表药	0.006 4
MTOR	虎杖	微苦;微寒	肝,胆,肺	利水渗湿药	0.006 7
MTOR	麻黄	辛,微苦;温	肺,膀胱	辛温解表药	0.008 0
MTOR	儿茶	苦;微寒	肺,心	活血祛瘀药	0.008 2
MTOR	鹿衔草	甘,苦;温	肝,肾	祛风湿散寒药	0.008 5
DHX15	火麻仁	甘;平	脾,胃,大肠	润下药	0.009 0
XPO1	牛大力	甘,苦;平	肺,肾	止咳平喘药	0.009 1
MTOR	鬼箭羽	苦,甘;寒	肝,脾	活血祛瘀药	0.009 7

3　讨论

ADHD 是一种病因不明的慢性精神神经系统性疾病，需长期运用药物控制核心症状[18-19]。虽然中枢兴奋剂和非中枢兴奋剂被认为是临床上的一线药物，但是这些药物也与某些不良反应有关，包括头痛、失眠、食欲不振、腹痛和抽搐，而且可能触发药物滥用的问题，最终对儿童的生长发育及心理健康产生诸多负面影响[20-21]。本病的病因及发病机制尚未十分明确，但遗传因素在 ADHD 的发展过程中发挥决定性作用[22]。其发病机制与神经递质的改变密切相关，相关研究表明患儿体内的单胺类神经递质，如多巴胺、5-羟色胺、去甲肾上腺素等均出现一定程度的异态表达[23]。在中医学理论中，儿童 ADHD 的病因涵盖禀赋不足、养护失宜、产伤外伤、情志未调等，涉及的发病机制主要为阴阳失衡，阳动有余，阴静不足，阴不制阳，阳失制约等一系列过程，从而出现兴奋难静、多动冲动的临床表现，临床上则以滋阴潜阳、疏肝健脾、安神宁心为首要治则[24]。

本研究共获得 9 个儿童 ADHD 的核心关键基因，且在这些患儿体内均呈上调趋势。DHX15 通过交替剪接和启动子的使用会影响 TP53 的表达[25]，从而可能通过氧化应激效应促进 ADHD 的发生发展[26]。ACTB 和 HNRNPA2B1 的作用与人脑认知功能的改变有关[27-28]，部分 ADHD 患者的异常脑电活动也显示此类人群存在神经认知功能障碍[29]，因此 ADHD 患者的神经认知功能障碍可能和这两个基因的异常上调有关。PABPC1 基因中 PABP 结构

域若在蛋白翻译启动过程中受到干扰,可能会引起发育迟缓,进而表现为大脑皮层发育过程中神经元受损[30],所以 ADHD 儿童大脑皮质层神经网络的缺陷或是其发病因素之一。MTREX 与 RNA 结合蛋白相关,对不同 RNA 加工和衰变途径具有重要作用[31]。研究发现,调节 SRSF2 的表达在某些以 Tau 过度磷酸化为特征的神经退行性疾病中能发挥积极作用[32]。XPO1 所表达的蛋白可能会影响精神疾病患者体内的代谢或细胞生物过程[33],而 ADHD 与炎症状态下的脂肪酸代谢异常存在关联[34]。UTP3 作用于沉默染色质的结构内[35],或在大脑发育中扮演重要角色[36]。MTOR 是涉及突触生长和修剪的重要靶点[37-38]。Li 等[6]认为,该靶点或在 ADHD 患儿神经元的可塑性方面起作用。富集分析结果显示,GO 主要富集于核酸及蛋白质的生成与代谢过程,而 KEGG 可能涉及炎症、免疫及感染相关通路等。目前针对 ADHD 的网络药理学研究中,富集分析的结果大多揭示治疗 ADHD 与调节部分神经递质及其受体的相关通路之间存在紧密关系[39-41],可选择观察用药前后脑组织多巴胺和环磷酸腺苷含量等对其加以验证[6]。ROC 曲线表明 9 个基因可能是儿童 ADHD 特异性的诊断标志物,对疾病的诊断预测具有较高价值,可为早期诊断 ADHD 提供部分借鉴。

经本研究预测得核心中药 24 味,唯蕤仁排其首,此品具有疏风散热、养肝明目之功,对于眼科疾病、肝阳上亢之眩晕、外感头痛及儿科反复呼吸道感染等均有较好的临床疗效[42]。儿童神经精神障碍性疾病的诊疗中亦可配伍蕤仁[43-44]。儿科名家徐荣谦教授以“少阳学说”为基础,从少阳论治儿科诸病,尤善使用蕤仁,认为该药兼具清肝泻热、养肝益阴的功用,可调肝之体用,安和五脏,对小儿抽动、多动等病具有一定的作用[45-46]。再观此 24 味中药,整体寒温均衡,少许凉药,而无热药,平性药则依所伍药而有寒热趋向,且因其“和合调平”而能制约寒温偏性,与诸药“调和辅助”以达阴平阳秘。药性以苦、甘、辛为主,“脾欲缓,急食甘以缓之,用苦泻之”“肝苦急,甘以缓之”“肝欲散,急食辛以散之”“肾欲坚,急食苦以坚之,用苦补之”,苦能燥湿及泻火坚阴,辛味发散而行气活血,辛散苦降又能使甘药滋而不滞,此药组清补兼具,动静结合,调达阴阳,暗合病机。人以五脏为中心,五脏与脑的生理活动及病理变化关系密切[47],五脏阴阳失衡亦是小儿多动症的重要病机[48]。所得中药归经涵盖五脏,肝经为最多,与以往研究结果相似[49]。因小儿“肝常有余”的生理特点及“肝体阴而用阳”的禀性,易出现肝热而发展为多动症[50],故治疗上可予清肝泻火之品,然五脏相互联系影响,必要时或需配合清心、补肺、益肾等治法[10]。机体气血不畅,津液失化,聚而为痰,气因痰阻,气滞血瘀,复生痰瘀互结,导致患儿多发 ADHD 的核心症状[51],因此理气药及活血祛瘀药为辨治儿童 ADHD 的常规择药范围,部分医家亦重视疏达气机、化痰祛瘀在小儿多动症中的应用[12,52-53]。

综上所述,本研究以挖掘儿童 ADHD 的关键基因及预测靶向中药为主,通过关键基因富集获得相关的生物学过程和信号通路,补充其发病机制,并结合已有文献推测关键基因在 ADHD 主要病理过程中的作用,最后通过关键基因预测潜在的有效中药,并对其中药的性味归经等进行分析。结果发现微观机制下的基因与目前中医防治儿童 ADHD 的理念及用药相吻合,为中医药治疗该病提供一定的理论依据,为从微观角度深入挖掘中医药治疗儿童 ADHD 的内涵提供依据。然而本研究仍存在以下不足:(1)儿童生物样本量偏少,且未明确中医证型、共患疾病等,不同人体组织可能存在基因的表达差异;(2)预测所得中药未见重叠,未能确认核心中药,可进一步扩大数据库的应用及统一筛选标准以保证结果的客观准确;(3)虽然通过“基因 - 中药”的分析思路获取目标中药,但仍需进行实验验证及临床观察以明确此类中药的真实疗效。

参考文献:

[1] BANASCHEWSKI T, BECKER K, DOPFNER M, et al. Attention - deficit/hyperactivity disorder[J]. Deutsches Arzteblatt Int, 2017: 149 - 159.

[2] POSNER J, POLANCZYK G V, SONUGA - BARKE E. Attention - deficit hyperactivity disorder[J]. Lancet, 2020, 395(10222): 450 - 462.

[3] MAHONE E M, DENCKLA M B. Attention - deficit/hyperactivity disorder: a historical neuropsychological perspective[J]. J Int Neuropsychol Soc, 2017, 23(9/10): 916 - 929.

[4] CARBRAY J A. Attention - deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents[J]. J Psychosoc Nurs Ment Health Serv, 2018, 56(12): 7 - 10.

[5] FARAONE S V, LARSSON H. Genetics of attention deficit hy-

peractivity disorder[J]. Mol Psychiatry, 2018, 24(4): 562 – 575.

[6] LI X J, XIAO Z, PU W Y, et al. Network pharmacology, molecular docking, and experimental validation to explore the potential mechanism of Long Mu Qing Xin mixture for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder[J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1144907.

[7] YOUNG J R, YANAGIHARA A, DEW R, et al. Pharmacotherapy for preschool children with attention deficit hyperactivity disorder(ADHD): current status and future directions [J]. CNS Drugs, 2021, 35(4): 403 – 424.

[8] CHING C, ESLICK G D, POULTON A S. Evaluation of methylphenidate safety and maximum – dose titration rationale in attention – deficit/hyperactivity disorder: a meta – analysis[J]. JAMA Pediatr, 2019, 173(7): 630 – 639.

[9] VERGHESE C, ABDIJADID S. Methylphenidate[M]. Disclosure: Sara Abdijadid declares no relevant financial relationships with ineligible companies, 2023: 1 – 7.

[10] 冯锴, 刘玉清, 王俊宏. 儿童注意缺陷多动障碍的中医研究进展[J]. 天津中医药, 2023, 40(1): 131 – 136.

[11] 王颖, 周玥, 张立石, 等. 中医药治疗注意缺陷多动障碍的药理研究进展[J]. 中药新药与临床药理, 2020, 31(10): 1256 – 1263.

[12] 刘莎莎, 陈景, 郑敏, 等. 应用情志致病理论辨治儿童注意力缺陷多动障碍[J]. 中医学报, 2019, 34(6): 1159 – 1162.

[13] 宋哲, 劳慧敏, 王晓, 等. 铁死亡基因在儿童川崎病中的生物信息学分析及中药预测研究[J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(5): 2286 – 2291.

[14] 宋哲, 王晓, 郑佳琳, 等. 儿童腺病毒感染基因表达谱分析及中药预测研究[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(9): 5425 – 5429.

[15] 田仁伟, 张少谦, 太鹤蓓, 等. 非特异性间质性肺炎关键基因与免疫细胞浸润分析及中药预测[J]. 中草药, 2023, 54(15): 4934 – 4947.

[16] 石崄力, 王旭. 基于生物信息学的糖尿病脑病关键基因与通路筛选及中药预测的研究[J]. 世界中医药, 2022, 17(8): 1057 – 1063.

[17] 陈泽鹏. ROC 分析在多分类问题中的应用[D]. 广州: 广东工业大学, 2022.

[18] WOLRAICH M L, CHAN E, FROEHLICH T, et al. ADHD diagnosis and treatment guidelines: a historical perspective [J]. Pediatrics, 2019, 144(4): e20191682.

[19] CARDWELL G S, FINDLING R L, ROBB A S. Psychiatric diseases in children and adolescents[J]. Handb Exp Pharmacol, 2020, 261: 397 – 413.

[20] JOHNSON M, JOHNELS J A, OSTLUND S, et al. Long – term medication for ADHD and development of cognitive functions in children and adolescents[J]. J Psychiatr Res, 2021, 142: 204 – 209.

[21] QUINN P D, CHANG Z, HUR K, et al. ADHD medication and substance – related problems[J]. Am J Psychiatry, 2017, 174(9): 877 – 885.

[22] FARAONE S V, PERLIS R H, DOYLE A E, et al. Molecular genetics of attention – deficit/hyperactivity disorder [J]. Biol Psychiatry, 2005, 57(11): 1313 – 1323.

[23] 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(9): 775 – 780.

[24] 韩新民, 马融, 雷爽, 等. 中医儿科临床诊疗指南 · 儿童多动症(修订)[J]. 中医儿科杂志, 2017, 13(5): 1 – 6.

[25] MCELDERRY J, CARRINGTON B, BISHOP K, et al. Splicing factor DHX15 affects tp53 and mdm2 expression via alternate splicing and promoter usage[J]. Hum Mol Genet, 2019, 28(24): 4173 – 4185.

[26] RADTKE F, PALLADINO V S, MCNEILL R V, et al. ADHD – associated PARK2 copy number variants: a pilot study on gene expression and effects of supplementary deprivation in patient – derived cell lines[J]. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 2022, 189(7/8): 257 – 270.

[27] MUSTAFIN R N, KAZANTSEVA A V, ENIKEEVA R F, et al. Longitudinal genetic studies of cognitive characteristics [J]. Vavilovskii Zhurnal Genet Selektsii, 2020, 24(1): 87 – 95.

[28] XIA T, YANG C Y, WANG X Y, et al. Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A2/B1 as a novel biomarker in elderly patients for the prediction of postoperative neurocognitive dysfunction: a prospective nested case – control study [J]. Front Aging Neurosci, 2022, 14: 1034041.

[29] CHI M H, CHU C L, LEE I H, et al. Altered auditory P300 performance in parents with attention deficit hyperactivity disorder offspring[J]. Clin Psychopharmacol Neurosci, 2019, 17(4): 509 – 516.

[30] WEGLER M, JIA X B, ALDERS M, et al. De novo variants in the PABP domain of PABPC1 lead to developmental delay[J]. Genet Med, 2022, 24(8): 1761 – 1773.

[31] LINGARAJU M, JOHNSEN D, SCHLUNDT A, et al. The MTR4 helicase recruits nuclear adaptors of the human RNA exosome using distinct arch – interacting motifs[J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 3393.

[32] GARCIA – ESCUDERO V, RUIZ – GABARRE D, GARGINI R, et al. A new non – aggregative splicing isoform of human Tau is decreased in Alzheimer′s disease[J]. Acta

Neuropathol,2021,142(1):159 - 177.
[33]ZHAO W L,YANG W J,ZHENG S L,et al. A new bioinformatic insight into the associated proteins in psychiatric disorders[J]. Springerplus,2016,5(1):1967.
[34]FREYBERG Z,LEBOYER M,PENNINX B W J H,et al. Editorial: Neuroinflammation, metabolism, and psychiatric disorders[J]. Front Psychiatry,2022,13:1060948.
[35]SINGH S,VANDEN BROECK A,MILLER L,et al. Nucleolar maturation of the human small subunit processome [J]. Science,2021,373(6560):eabj5338.
[36]SAKUMA T,LI Q L,JIN Y,et al. Cloning and expression pattern of a novel PEBP2β - binding protein(charged amino acid rich leucine zipper - 1[Crl - 1]) in the mouse [J]. Mech Dev,2001,104(1/2):151 - 154.
[37]TARIQ K,CULLEN E,GETZ S A,et al. Disruption of mTORC1 rescues neuronal overgrowth and synapse function dysregulated by Pten loss[J]. Cell Rep,2022,41(5): 111574.
[38]LIPTON J O,SAHIN M. The neurology of mTOR[J]. Neuron,2014,84(2):275 - 291.
[39]冯锴,任昕昕,吴静静,等. 基于网络药理学的石菖蒲治疗注意缺陷多动障碍作用靶点及信号通路研究[J]. 中国中医药信息杂志,2019,26(11):95 - 100.
[40]熊馨,刘芳. 基于益肾填精理论与网络药理学探讨熟地黄 - 山茱萸药对治疗注意缺陷多动障碍的潜在治疗作用与机制[J]. 山西中医药大学学报,2023,24(3):273 - 282.
[41]吴静静,王俊宏,任献青. 静宁方治疗儿童注意缺陷多动障碍的网络药理学研究[J]. 中医儿科杂志,2023,19(3):24 - 31.
[42]马颖娴,吉姣姣,Chayanis Sutcharitchan,等. 蕤仁的生药学鉴别研究[J]. 中草药,2020,51(3):763 - 768.
[43]任昕昕,王俊宏,方琼杰,等. 温胆汤治疗儿科神经精神系统疾病探析[J]. 环球中医药,2017,10(3):318 - 320.
[44]姜冰. 基于中医传承辅助平台分析王素梅教授治疗儿童抽动障碍用药经验[D]. 北京:北京中医药大学,2020.
[45]刘尚建,徐荣谦. 徐荣谦小儿“少阳学说”学术思想探讨[J]. 中国中医基础医学杂志,2015,21(1):28 - 29.
[46]曹明璐. 蕤仁治疗儿科相关疾病的临床研究[D]. 北京:北京中医药大学,2013.
[47]冯锴,王俊宏,任昕昕. 从脑与“五神藏”的关系浅论儿童多动症病机关键[J]. 中医学报,2019,34(6):1137 - 1140.
[48]王岳,曹建雄. 从五脏阴阳失衡及痰瘀互结探讨小儿多动症[J]. 浙江中医药大学学报,2023,47(3):296 - 299.
[49]倪新强,韩新民,尹东奇,等. 基于数据挖掘的注意缺陷多动障碍中医用药规律研究[J]. 中国中药杂志,2015,40(6):1185 - 1191.
[50]孙继超,韩新民. 韩新民从肝论治儿童多动症的经验[J]. 时珍国医国药,2015,26(8):1996 - 1997.
[51]冯锴,王俊宏,任昕昕. 从痰瘀互结理论浅谈儿童多动症的中医治疗[J]. 天津中医药,2019,36(4):367 - 370.
[52]李康健,倪新强,许双虹,等. 基于“轴轮”理论从少阳甲木论治儿童多动症[J]. 广州中医药大学学报,2019,36(7):1106 - 1109.
[53]张慧婷,徐诗辉,沈丹平,等. 宣桂琪教授治疗儿童多动症经验[J]. 中医儿科杂志,2019,15(5):9 - 11.

收稿日期:2025 - 05 - 04

作者简介:陈静(1997 -),男,浙江温州人,博士研究生,研究方向:中医药防治儿童肺系及脑系疾病。
通信作者:薛征,女,主任医师,博士研究生导师。E - mail:xz695@163.com

编辑:纪彬