

注意缺陷多动障碍发病机制及治疗进展

杨翔悦, 谢坤霞

延安大学附属医院儿科, 陕西 延安

收稿日期: 2022年7月17日; 录用日期: 2022年8月16日; 发布日期: 2022年8月23日

摘要

注意缺陷多动障碍(Attention deficit hyperactivity disorder, ADHD)是儿童期最常见的神经系统发育障碍之一, 注意力不集中、多动、冲动等为其核心症状。ADHD给患者自身、家庭和社会造成许多不利影响。近年来, 儿童ADHD发病率有上升趋势, 但其发病机制尚未完全阐明, 该文将从神经生物学基础以及神经生化机制异常两方面阐述儿童ADHD发病机制。另外本文也将对ADHD治疗方面包括非药物治疗和药物治疗的进行展开介绍, 以期为以后的相关研究提供参考。

关键词

注意缺陷多动障碍, 发病机制, 治疗

Progress in Pathogenesis and Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder

Xiangyue Yang, Kunxia Xie

Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Jul. 17th, 2022; accepted: Aug. 16th, 2022; published: Aug. 23rd, 2022

Abstract

Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is one of the most common neurological developmental disorders in childhood. Its core symptoms are inattention, hyperactivity and impulsivity. ADHD causes many adverse effects to patients themselves, families and society. In recent years, the incidence rate of ADHD in children has a rising trend, but its pathogenesis has not been fully elucidated. This article will elaborate the pathogenesis of ADHD in children from the aspects of neurobiological basis and abnormal neurobiochemical mechanism. In addition, this article will also introduce the treatment of ADHD, including non-drug treatment and drug treatment, with a view to providing reference for future related research.

Keywords

Attention Deficit Hyperactivity Disorder, Pathogenesis, Treatment

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. ADHD 概述

注意缺陷多动障碍是一种起始于儿童时期的以注意力不集中、多动和冲动为特征的慢性神经发育障碍,可严重影响儿童的学业水平和社交功能。ADHD 的患病率普遍较高,全世界儿童和青少年群体患病率为 7.2%左右[1],国内为 5%~6.3% [2]。患有 ADHD 的青少年在成年后面临着更多关于精神健康和社会心理功能方面的问题,如学业成绩不佳、人际关系紧张、抑郁、焦虑、物质滥用、工作能力下降。

美国精神病学协会(APA)制定的第 5 版《精神障碍诊断和统计手册》(DSM-V)根据主要症状将 ADHD 分为 3 个亚型:注意缺陷型(ADHD-PI)、多动冲动型(ADHD-HI)以及合并型(ADHD-C)。注意缺陷型与合并型是最常见的形式,多动冲动型的诊断较少,有关亚型分类的争议也主要集中在注意缺陷型与合并型。不同亚型患者在行为、情感、社会和认知功能方面存在显著差异。研究显示,合并型儿童比注意缺陷型儿童有更严重、更持久的认知障碍,表现在对立违抗障碍疾病(Oppositional Defiant Disorder, ODD)患病率最高,行为问题出现率最高,日常生活中学习问题更严重,行为控制更差[3]。

2. ADHD 的病因及发病机制

2.1. 神经生物学基础

ADHD 的核心症状由反应抑制、延迟厌恶和执行功能等方面的潜在缺陷造成,研究人员普遍认为这些缺陷与额叶-纹状体-小脑回路的失调有关,且 ADHD 患者的功能紊乱是由包括额叶、基底神经节、小脑半球和小脑蚓部等广泛分布的脑区异常引起的[4]。病理生理学研究表明,ADHD 儿童的大脑功能和结构均存在明显异常。ADHD 儿童总大脑体积要比正常儿童小[5],且额、顶、颞、枕,四叶均受到影响,患儿的大脑皮质存在发育延迟的情况。ADHD 患儿的前额叶皮质发育相对滞后,同时前额叶-纹状体及前额叶-杏仁核环路对行为及自我控制的影响也愈加受到重视。背外侧纹状体多巴胺(dopamine, DA)能神经元损伤可造成黑质部 DA 能神经丢失、纹状体及前额叶皮质部单胺水平降低及短时记忆的障碍[6]。由于 ADHD 所涉及的脑区广泛、结构异常多样,探究的视角也从局部异常扩大到网络功能的障碍。其中楔前叶/后扣带皮层、内侧前额叶皮层背侧、前扣带皮层等部位构成的默认模式网络(default mode network, DMN)及其所控制的静息状态愈受重视。ADHD 患者 DMN 节点间的联系相较反应抑制网络,更显著,纹状体背部的壳核与 DMN 之间的负性连接在 ADHD 患者中亦减弱[7]。

2.2. 神经生化机制异常

学习记忆过程伴随脑内物质代谢的改变,多巴胺、五羟色胺、去甲肾上腺素是与 ADHD 密切相关的神经递质,其在脑内的含量变化是 ADHD 的发病机制之一,相关通路涉及的上游分子含量的上调或者下调会影响下游分子,最终导致一系列蛋白表达的变化,从而影响患儿生理活动[8]。

3. ADHD 治疗

3.1. ADHD 的非药物治疗

3.1.1. 家庭治疗

亲子互动疗法(Parent-Child Interaction Therapy, PCIT)是一种主要针对学龄前儿童问题行为的家庭养育行为干预方法,其中现场实时指导、亲子共同参与、科学严谨的评估等要素保证了干预效果。该方法能有效减轻 ADHD 儿童的核心症状和家长的育儿压力,增强亲子关系和提升家庭功能[9]。有 4 种父母行为训练项目得到广泛研究与应用:“父母儿童互助治疗”“新森林父母培训”“积极父母教养项目”和“难以置信的岁月”[10]。父母儿童互助治疗[11]基于社会学习和依恋理论,设计为家长培训干预。该疗法的目标是通过改善亲子关系来减少孩子的破坏性行为。治疗师观察亲子互动,并使用耳塞装置引导家长。支持父母培养积极、可预见、始终如一地关注孩子行为和玩耍的技能。治疗分为两个阶段:儿童导向互动和父母导向互动。新森林育儿计划(New Forest Parenting Package, NFPP) [12]是一项为期 8 周的针对注意力缺陷多动障碍学龄前儿童家长的家庭干预计划,旨在培养建设性的育儿方式,以针对注意力和冲动控制方面的注意力相关障碍。积极父母项目(Positive Parenting Program, Triple P) [10]针对的儿童包括从出生后直至 16 岁,通过对父母和家庭的支持,预防和改善儿童和青少年的行为及情绪问题,其包含 10~12 次个体培训课程。“难以置信的岁月”[10]针对 0~12 岁儿童,包括面向父母、教师和儿童的不同的培训计划,帮助教师和父母掌握不同的策略来管理儿童的行为问题,减少儿童的对立违抗行为,增加其社交能力、情感管理和自控能力,使其取得更好的学业成绩。

3.1.2. 执行功能训练

神经影像及神经心理学研究[13] [14]均提示,执行功能的损害是 ADHD 的核心缺陷。3~6 岁是儿童执行功能快速发展成熟的关键时期,儿童的执行功能会发生质的飞跃,正因为学龄前期儿童执行功能发展变化很快,此时的执行功能可塑性强,尽早改善执行功能,对 ADHD 儿童的日后结局更好。执行功能训练是以儿童为训练对象,将儿童置于各种与执行功能有关的活动中,训练人员对儿童表现的各种行为做出相应反应,改善 ADHD 儿童存在的执行功能缺陷。其干预方法有:心智工具课程、Cog Med 工作记忆训练、运动训练以及其他用以改善执行功能的训练方法包括:强调静坐冥想和注意力控制的正念训练。

3.1.3. 运动干预

运动干预被推荐作为一种辅助或补充方法治疗 ADHD,特别针对儿童是一种安全有效的方法,对患儿的认知行为有积极的影响[15],但确切的机制尚未明确。运动能够改变前额叶(背外侧和腹外侧)、扣带回(以前扣带回为主)、小脑、顶叶、纹状体(腹侧)等脑区的激活模式,增加这些脑区之间的功能网络连接[16],从而实现对执行功能三个子功能的改善。运动干预主要分为有氧运动和无氧运动。目前,治疗 ADHD 体育活动方式不尽相同,多集中于有氧运动[17]。有氧运动后,儿童的注意力、焦虑、抑郁、躯体不适、学业和课堂行为及社会行为等方面均有改善。有氧运动后,儿童的注意力、焦虑、抑郁、躯体不适、学业和课堂行为及社会行为等方面均有改善[18]。Valentin Benzing 通过一项临床随机试验[19]证明:有氧运动对 ADHD 儿童认知功能有较高的积极影响。ADHD 儿童的反应抑制、认知控制、注意力分配、认知灵活性、处理速度和警惕性在进行运动干预后有较好的改善。Catherine L Davis 的一项随机对照试验也提示:运动使肥胖儿童大脑前额叶激活增加和后顶叶激活减少,但运动改善 ADHD 儿童执行功能直接的影像学证据尚未见报道。

3.1.4. 重复经颅磁刺激技术

近年来,经颅直流电刺激作为一种新兴的非药物治疗方案被提出。经颅直流电刺激(transcranial direct

current stimulation, TDCS)是一项非侵入性调节大脑内部电活动的技术, 通过附在头皮上的电极在大脑特定区域施加微弱直流电来治疗疾病[20]; 与其他非侵入性脑刺激(non-invasive brain stimulation, NIBS)技术相比, 它不直接诱发脑活动, 而是通过阈下调节神经元膜电位改变自发脑活动兴奋性[21]。TDCS 通过弱电流改变目标脑区的兴奋性, 从而影响受试者的执行功能, 从而对 ADHD 产生治疗效果。TDCS 主要改善反应抑制和记忆巩固能力, 不同的刺激模式能产生不同的效果, 多种刺激模式均可对 ADHD 产生治疗效果[22]。TDCS 阳极刺激左侧背外侧前额叶可改善受试者的注意力、延迟满足[23]和记忆巩固能力; TDCS 阴极刺激左侧背外侧前额叶可提高受试者的反应抑制, 降低对错误的坚持; TDCS 阳极刺激右侧背外侧前额叶结合阴极刺激左侧背外侧前额叶可改善受试者的警觉性、提高反应抑制[22]。国内学者对 TDCS 联合药物治疗进行了临床疗效的探究, 研究认为 TDCS 与托莫西汀联合疗法可有效改善 ADHD 患儿的核心症状和执行功能。并且, 与任何单一治疗组相比, 联合治疗组都具有明显的优势[24]。

3.1.5. 音乐治疗

音乐治疗是一种有效干预儿童青少年精神疾病的方式[25], 因其对患儿身体无副作用, 而被家长广泛接受。刘乐等人的一项随机对照试验[26]显示音乐治疗结合药物治疗的效果优于单纯药物治疗组, 不仅对 ADHD 儿童的多动注意不能和多动冲动改善明显, 还对 ADHD 的品行问题和情绪有改善。袁小惠采用系统分析的方法, 对音乐疗法对 ADHD 患儿的疗效作了一次荟萃分析[27], 结果示: 音乐治疗能有效改善 ADHD 患者总体临床症状; 尚不能证明音乐治疗能改善 ADHD 患者的注意力、多动冲动症状; 接受式音乐治疗和混合型音乐治疗均能有效改善 ADHD 症状; 音乐治疗联合中枢兴奋剂相比于单独使用中枢兴奋剂对 ADHD 的效果可能更好。

3.1.6. 虚拟现实技术

虚拟现实技术是一种可以模拟想象或真实环境的计算机技术。在治疗方面, 虚拟现实技术通过提供虚拟的学习环境, 构建以反馈为中心的基于触觉的交互, 来改善 ADHD 儿童行为和认知技能[28]。虚拟现实技术应用于 ADHD 评估方面尚处于研究阶段, 张菁[29]等人分析了近年的 10 篇与虚拟现实技术辅助评估 ADHD 的研究, 通过数据比较 ADHD 及正常儿童在虚拟现实与传统 CPT 技术的表现, 发现在虚拟现实中 ADHD 儿童的注意力较正常儿童对照差, 多动冲动行为也较正常儿童明显; 在干扰因素下 ADHD 儿童的分心表现更加明显; 传统 CPT 和虚拟现实 CPT 技术都可用于辅助评估 ADHD, 但研究发现结合虚拟现实的 CPT 技术比传统 CPT 测试结果更加敏感。

3.1.7. 感觉统合失调与感觉统合训练

加拿大学者 Green AM 与美国学者 Angelaki DE 指出[30], 感觉统合失调是指外界作用于身体的感觉刺激信号无法在大脑神经系统进行有效的组合, 而使机体不能够和谐地运作, 从而不同程度地影响认知功能与社会适应能力的发展。针对感觉综合失调国内外学者进行了多项研究, 美国学者 Schaaf RC [31] 等对一例孤独症谱系障碍伴 ADHD 的儿童进行感觉统合干预, 干预后该儿童对触觉刺激的定位、感觉过敏和感觉迟钝等感觉加工方面都有显著的改善。而近几年国内也陆续出现了关于此方面的研究, 杭荣华等研究也发现[32], 感觉统合训练能够改善 ADHD 患儿的多动症状和异常行为, 提高其认知水平, 并在一定程度上恢复患儿的执行功能。

3.2. 药物治疗

临床上主要使用的药物为中枢兴奋剂和去甲肾上腺素调节药物、抗抑郁类药物等。中枢兴奋剂类药物[33]能够减少 ADHD 儿童多动、冲动性和攻击行为, 并改善注意缺陷。它是通过提高突触内多巴胺和去甲肾上腺素的利用率而发生作用, 其结果是强化注意的过程, 增加对强化的敏感性以及行为抑制

的控制。代表药物是哌甲酯, 属于苯丙胺类衍生物, 是第一个由美国 FDA 推荐用于治疗 ADHD 的药物 [34], 是 ADHD 治疗的一线用药。托莫西汀为选择性去甲肾上腺素重摄取抑制剂, 与哌甲酯被 2016 版《中国注意缺陷多动障碍防治指南》ADHD 指南推荐一线治疗药物。治疗 ADHD 的药物还有抗抑郁类药物(丙咪嗪、舍曲林、氟伏沙明、安非他酮等)。

4. 讨论

目前认为 ADHD 是由表观遗传学、环境毒素、家庭、社会、孕产期等因素引起的, 起病于儿童期起病, 并可以延续至青春期甚至成年阶段。关于发病机制的研究主要集中在神经结构异常、生化功能异常以及神经传导通路出现异常等方面, 影像学关于 ADHD 患儿大脑解剖定位及功能的诊断价相关的研究较为热门。药物治疗适用于 6 岁以上患儿, 由于其不良反应, 患儿家长的接受度相较于非药物治疗稍差。执行功能在儿童的发育发展过程中占重要地位, 它是儿童具备各类日常生活能力的基础, 与个体的健康、学业成绩、以后的职业发展存在明显相关, 因此早期针对执行功能的干预尤为重要。运动干预作为一种辅助干预手段, 展示出其不可忽视的力量, 本文所参考的关于音乐治疗部分来源于药物联合音乐治疗, 因此音乐治疗是否可以改善患儿的症状, 还需要大样本、更高水平的研究。除此之外, 作为治疗 ADHD 患儿的一项虚拟现实技术为未来研究方向提供了一个新的方式。

参考文献

- [1] Thomas, R., Sanders, S., Doust, J., Beller, E. and Glasziou, P. (2015) Prevalence of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pediatrics*, **135**, e994-e1001. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-3482>
- [2] 李世明, 冯为, 方芳, 董小惠, 张紫娟, 杨雀屏. 中国儿童注意缺陷多动障碍患病率 Meta 分析[J]. 中华流行病学杂志, 2018, 39(7): 993-998.
- [3] Li, Y., Jiang, W.Q., Du, Y.S. and Coghill, D. (2016) Relationships between Behavioral Symptoms of Non-Medicated Chinese Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Parenting Stress: Comparison of Different Subtypes and Comorbidities. *Asia-Pacific Psychiatry*, **8**, 127-135. <https://doi.org/10.1111/appy.12213>
- [4] 张可馨, 张功. 注意缺陷多动障碍儿童神经影像学进展[J]. 中国学校卫生, 2022, 43(5): 796-800.
- [5] Silk, T.J., et al. (2016) Abnormal Asymmetry in Frontostriatal White Matter in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Brain Imaging and Behavior*, **10**, 1080-1089.
- [6] 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.
- [7] McCarthy, H., Skokauskas, N. and Frodl, T. (2014) Attention Network Hypoconnectivity in Adults Diagnosed as Having Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Childhood. *JAMA Psychiatry*, **71**, 1299-300. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.726>
- [8] 赵秉宏, 关明杰. 儿童注意缺陷多动障碍的分子机制研究进展[J]. 包头医学院学报, 2020, 36(4): 122-126.
- [9] 张婕, 田琳, 石红霞, 张艳楠, 张立. 亲子互动疗法在学龄前 ADHD 儿童中的应用效果[J]. 临床医学研究与实践, 2021, 6(2): 190-192+195.
- [10] 路腾飞, 帅澜, 张劲松. 学龄前注意缺陷多动障碍儿童的行为治疗和药物治疗[J]. 教育生物学杂志, 2015, 3(2): 97-101.
- [11] Al Sehli, S., Helou, M. and Sultan, M.A. (2021) The Efficacy of Parent-Child Interaction Therapy (PCIT) in Children with Attention Problems, Hyperactivity, and Impulsivity in Dubai. *Case Reports in Psychiatry*, **2021**, Article ID: 5588612. <https://doi.org/10.1155/2021/5588612>
- [12] Abikoff, H.B., Thompson, M., Laver-Bradbury, C., Long, N., Forehand, R.L., Miller Brotman, L., et al. (2015) Parent Training for Preschool ADHD: A Randomized Controlled Trial of Specialized and Generic Programs. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, **56**, 618-631. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12346>
- [13] 刘娜. 注意缺陷/多动障碍儿童的执行功能障碍研究进展[J]. 国际儿科学杂志, 2020, 47(10): 727-730.
- [14] 陈思简, 郑毅. 注意缺陷多动障碍儿童执行功能的功能影像学进展[J]. 中国医刊, 2021, 56(5): 480-483.
- [15] Gomes, D.S.S. and Arida, R.M. (2015) Physical Activity and Brain Development. *Expert Review of Neurotherapeutics*,

- 15, 1041-1051. <https://doi.org/10.1586/14737175.2015.1077115>
- [16] 蔡春先, 张运亮. 运动改善大脑执行功能机制的研究进展[J]. 成都体育学院学报, 2019, 45(6): 120-126.
- [17] 董燕飞, 耿治中, 王梅. 体育活动治疗注意缺陷多动障碍的研究进展[J]. 中国康复, 2020, 35(11): 613-616.
- [18] 宋薇, 孔勉. 注意缺陷多动障碍儿童运动干预的研究进展[J]. 现代临床医学, 2021, 47(2): 128-131.
- [19] Benzing, V. and Schmidt, M. (2019) The Effect of Exergaming on Executive Functions in Children with ADHD: A Randomized Clinical Trial. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, **29**, 1243-1253. <https://doi.org/10.1111/sms.13446>
- [20] 钱诺诗, 洪武, 李春波. 经颅直流电刺激应用于儿童少年精神障碍治疗的研究进展[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2021, 41(10): 1366-1370.
- [21] Stagg, C.J., Antal, A. and Nitsche, M.A. (2018) Physiology of Transcranial Direct Current Stimulation. *The Journal of ECT*, **34**, 144-152. <https://doi.org/10.1097/yct.0000000000000510>
- [22] 周鑫, 王婷婷, 田博. 经颅直流电刺激治疗注意缺陷多动障碍的研究新进展[J]. 国际精神病学杂志, 2020, 47(2): 240-242+308.
- [23] Allenby, C., Falcone, M., Bernardo, L., Wileyto, E.P., Rostain, A., Ramsay, J.R., et al. (2018) Transcranial Direct Current Brain Stimulation Decreases Impulsivity in ADHD. *Brain Stimulation*, **11**, 974-981. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.04.016>
- [24] Cao, P., Xing, J., Cao, Y., Cheng, Q., Sun, X., Kang, Q., et al. (2018) Clinical Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Combined with Atomoxetine in the Treatment of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, **14**, 3231-3240. <https://doi.org/10.2147/ndt.s182527>
- [25] Geipel, J., Koenig, J., Hillecke, T.K., Resch, F. and Kaess, M. (2018) Music-Based Interventions to Reduce Internalizing Symptoms in Children and Adolescents: A Meta-Analysis. *Journal of Affective Disorders*, **225**, 647-656. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.08.035>
- [26] 刘乐, 赵志民, 江文庆, 杜亚松. 音乐治疗对注意缺陷多动障碍临床症状疗效的随机对照研究[J]. 中国儿童保健杂志, 2015, 23(3): 250-253.
- [27] 袁小惠. 音乐治疗对注意缺陷多动障碍的系统综述[D]: [硕士学位论文]. 深圳: 深圳大学, 2019.
- [28] Bashiri, A., Ghazisaeedi, M. and Shahmoradi, L. (2017) The Opportunities of Virtual Reality in the Rehabilitation of Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Literature Review. *Korean Journal of Pediatrics*, **60**, 337-343. <https://doi.org/10.3345/kjp.2017.60.11.337>
- [29] 张菁, 钱秋谨, 王玉凤. 虚拟现实技术辅助评估儿童 ADHD 的应用(综述) [J]. 中国心理卫生杂志, 2019, 33(6): 453-458.
- [30] Green, A.M. and Angelaki, D.E. (2010) Multisensory Integration: Resolving Sensory Ambiguities to Build Novel Representations. *Current Opinion in Neurobiology*, **20**, 353-360. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2010.04.009>
- [31] Schaaf, R.C., Hunt, J. and Benevides, T. (2012) Occupational Therapy Using Sensory Integration to Improve Participation of a Child with Autism: A Case Report. *The American Journal of Occupational Therapy*, **66**, 547-555. <https://doi.org/10.5014/ajot.2012.004473>
- [32] 杭荣华, 刘新民, 王瑞权, 吴义高. 感觉统合训练改善注意缺陷多动障碍儿童行为、智力及执行功能的对照研究[J]. 中国心理卫生杂志, 2010, 24(3): 219-223.
- [33] 马士薇. 儿童注意力缺陷多动障碍的诊断与治疗[J]. 上海医药, 2013, 34(2): 6-9.
- [34] 黄羚, 王俊宏. 儿童注意力缺陷多动障碍(ADHD)治疗进展[J]. 中国中医基础医学杂志, 2015, 21(7): 909-911.