

中医药对注意力缺陷多动障碍的研究进展

倪新强 韩新民

注意力缺陷多动障碍 (attention deficit hyperactivity disorder, ADHD) 是儿童期常见的行为障碍性疾病, 全球学龄期儿童及青少年患病率约为 5.29%^[1]。ADHD 常共患对立违抗障碍、品行障碍、学习困难等其他精神疾病, 如不能得到及时治疗, 有相当一部分儿童的症状会持续终身, 对个人、家庭和社会产生深远的负面影响^[2]。目前西医治疗以哌甲酯为首选, 但其存在食欲减退、诱发抽动、药物依赖、心率增加等不良反应, 且停药后症状易反跳, 给临床用药带来一定局限性^[3]。中医药以整体观念和辨证论治为原则, 积累了丰富的临床经验, 成为治疗 ADHD 的另一个有效途径。国内多家报道发现中医药疗效与中枢兴奋剂大致相当, 虽然起效慢, 但疗效肯定, 且未发现明显毒副反应, 反跳少, 也无成瘾性形成^[4,5]。因此, 中医药治疗 ADHD 引起越来越多的关注, 众多中医学者也开始从动物模型、临床试验、中药复方及单体药理研究等方面对中医药治疗 ADHD 的疗效及药物作用机理进行研究, 并取得了很大进展。

1 病证结合动物模型的评估

制备标准化动物模型对保障中医药现代研究的真实性、可靠性、创新性、重现性具有重要意义^[6]。目前中医药理实验中采用的自发性高血压大鼠 (spontaneously hypertensive rats, SHR), 能同时表现出注意缺陷、冲动、多动等 ADHD 的核心症状, 神经病理、生化和药理研究也支持其作为 ADHD 动物模型的合理性, 是大多数学者公认的目前最好、使用最广泛的 ADHD 动物模型^[7]。

目前还没有针对 ADHD 的中医药病证结合实验动物模型, 而模型动物是否有“证”? 在疾病发展过程中, 是否会发生“证”的演变? 卢文丽等^[8]通过观察 SHR 大鼠四诊、血压、心率等指标探讨其中医证型演变规律, 认为 SHR 大鼠具有肝阳上亢的表现; 虽然存在同病异证, 但个体间证候及其严重程度接近, 可能与

动物尚处于中青年阶段有关, 随着疾病的延续及月龄的增长, 其证候的个体化差异可能会变得愈来愈明显。以上提示幼龄 SHR 大鼠的证候表现可能趋于集中, 如能选用 SHR 幼龄大鼠作为实验造模动物, 结合临床 ADHD 常见病因进行造模, 施加致使其发病的诱发因素, 造模后将中医四诊的信息引入动物模型的评价, 同时运用药物反证法对其进行中医证候属性的界定就更为理想了。

对动物模型类似 ADHD 核心症状检测和药物疗效评价方面, 赖东兰等^[9,10]观察用药前后 SHR 大鼠自发活动时间和竖立次数、爬跳次数, 表明益智宁 (由夜交藤、党参、熟地、茯苓、浮小麦、龙骨、麦冬、龟板、石菖蒲、远志、五味子、甘草组成, 实验用药) 对大鼠的多动症状有明显改善作用; 而通过“五项选择连续反应时间任务” (5-CSRTT) 实验, 发现益智宁尚不能改善 ADHD 大鼠的冲动性, 但可显著改善 SHR 大鼠的持续性主动注意力行为。古今楠等^[11]运用水迷宫测试, 发现益智宁神颗粒 (由紫河车、熟地黄、远志、泽泻、石菖蒲、黄连等组成, 实验用药) 可以显著改善 ADHD 模型大鼠的认知功能。目前, 国内的中医药实验研究报道主要以迷宫、跳台、避暗实验、5-CSRTT 等检测实验动物的学习记忆能力及主动注意力、冲动等主要特征, 促进了中医药药效学的研究, 但动物行为学测试影响因素较多, 这就要求动物行为学检测力求客观, 避免人为因素干扰; 合理安排各项检测顺序, 避免相互间交叉干扰。

2 临床试验

王艳娟等^[12]运用瑞文标准推理测验、视听整合连续执行测试等方法, 发现小儿智力糖浆 (由龟甲、龙骨、远志、石菖蒲、雄鸡组成, 上市药) 治疗轻中度儿童 ADHD 疗效明显。Li JJ 等^[4]通过临床试验证实宁动颗粒 (由天麻、党参、麦冬、白芍、龙骨、牡蛎、地龙、甘草组成, 院内制剂) 对 ADHD 患儿短期作用安全有效, 可以增加血清高香草酸 (homovanillic acid, HVA) 浓度以调控多巴胺 (dopamine, DA) 代谢。目前中医药对 ADHD 的临床研究多偏重于对症状的观察, 而对 ADHD 本身诊断、疗效评价存在一定的主观因素, 故中医药临床研究缺乏标准化的诊断及疗效评定标准; 而国外学者多采用系统的检测方法及手段, 如核磁共

基金项目: 教育部高等学校博士学科点专项科研基金 (No. 200803150003); 江苏省研究生培养创新工程项目 ((No. CXLX11_0764))

作者单位: 南京中医药大学第一临床医学院 (南京 210046)

通讯作者: 韩新民, Tel: 15195996828, E-mail: hxm1nj@163.com

振成像(MRI)、正电子发射型计算机断层显像(PET)等,这些分析手段的多样化促进了对 ADHD 病因病机及药物的深入研究^[13]。

中医治疗 ADHD 已有较多临床研究和个案报道,但普遍存在取效慢、病程各阶段因辨证分型改变而需要调整组方或药量以及服用不方便等缺点,导致患者依从性差,脱诊率高,致使缺乏科学设计的多中心、随机、双盲、对照的大组病例的临床研究报告。唐彦^[5]收集分析近 15 年来中医治疗 ADHD 的临床报道 70 余篇,发现属于严格随机对照研究的不到 10%,还存在样本量小、缺乏随机性和不恰当的统计方法等试验设计问题,且目前尚无真正通过新药临床规范化评价上市的产品,这些问题使观察结果的可信度和可重复性显著降低。

3 中医复方药效学研究

3.1 DA 代谢系统

DA 是研究 ADHD 最热点的脑内神经递质之一,Swanson JM 等^[14]认为“多巴胺缺陷理论在 ADHD 的众多假说中是经得起时间检验的”。中医药干预 ADHD 多巴胺系统是目前研究的热点之一,多家研究结果表明,中医药对于改善 ADHD 多巴胺系统的功能起到明显的作用,肯定了中医药治疗 ADHD 的临床疗效和特色优势,但是各家得出的实验结论不尽相同,甚至有矛盾之处。马融等^[15]发现益智宁神颗粒具有抑制 SHR 大鼠多动、探索行为,改善认知功能的作用,可能与降低脑组织中 DA、去甲肾上腺素(noradrenaline, NE)含量,并使其处于平衡状态有关。赖东兰等^[16]发现益智宁治疗 ADHD 肾虚肝亢型的作用机制之一可能与调节单胺类神经递质有关,其对额-纹状体环路 DA 的调控主要在于提高纹状体 DA 含量。陈晓刚等^[17]发现益智宁增加 SHR 大鼠中枢酪氨酸羟化酶(tyrosine hydroxylase, TH)表达,同时降低多巴胺转运体(dopamine transporter, DAT)表达;刘成全等^[18]发现安神定志灵(由醋柴胡、黄芩、连翘、郁金、石菖蒲、天竺黄、决明子、钩藤、全当归、生地、益智仁、炙远志组成,实验用药)降低 SHR 大鼠纹状体 DAT 表达,从而减少突触前神经元对 DA 的重摄取,增加突触间隙的 DA 浓度,改善了中枢 DA 的神经信号传导功能,起到对 ADHD 的治疗作用。

3.2 多巴胺受体水平

从脑 DA 神经元释放的内源性 DA,通过活化前额叶-纹状体回路上的多巴胺 D₁受体(dopamine Receptor 1, D₁R)及 D₂受体(dopamine Receptor 2, D₂R)介导 ADHD 核心症状的发生, D₁R 与 D₂R

对冲动的控制发挥不同甚至相反的效能^[19,20]。在幼年期,DA 释放量、多巴胺受体表达及活性都被短暂抑制,而到了成年期,这种抑制消失;D₁R 和 D₂R 表达比例的轻微变化会显著改变突触后效应^[21,22]。研究发现孔圣枕中丹(由龙骨、龟板、远志和石菖蒲组成,实验用药)、安神定志灵均可以增加 SHR 大鼠前额叶皮质、豆状核 D₁R 和 D₂R 表达,从受体水平发挥药物多靶点调控作用^[23,24]。

从研究内容看,目前中医药多采用行为学观察和单胺类神经递质检测来进行药理研究,所选实验指标较单一,主要集中于多巴胺代谢系统及多巴胺受体水平,缺少实验的后续性和系统性;同时不少中医药研究属于简单重复,缺乏创新及严格的实验设计,影响研究的时效性和先进性,实验结果也很难得到国际上的认可。

4 中医药物质基础研究

目前中医药对 ADHD 的研究多局限于中药复方的研究,但复方的活性成分不能明确,效靶部位宽泛,特异性不强,因而其实验结果鲜有重复。国外研究发现银杏、西洋参、南欧海松以及假马齿苋的提取物可能具有改善 ADHD 核心症状的疗效;然而,在上述中药可被推荐为辅助或一线用药之前,仍需要进行大规模的前瞻性对照试验,以获得可靠的研究结果^[25-27]。廖永州等^[28]观察川芎嗪对 SHR 大鼠脑组织及血清中单胺类神经递质含量的影响,发现川芎嗪高、低剂量组可显著性降低脑组织及血清 NE 含量,升高 DA 与 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)含量,且两组作用均优于利他林,认为川芎嗪对 ADHD 大鼠神经递质具有一定的调节作用。胡颖等^[29,30]发现人参皂苷 Rg1 可以显著升高 SHR 大鼠血清 DA 和 5-HT 含量,血清中 NE 而无改善;且有可能是通过促进纹状体神经胶质细胞源性的神经营养因子(glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF)基因表达而促进 DA 含量增高。目前国内中药单体对 ADHD 的专题研究较少,需进一步探索中医药有效组分(群)。

赖东兰等^[31]分析多篇报道后认为以石菖蒲、远志为主药的孔圣枕中丹是治疗 ADHD 的基本方剂。吴伯智等^[32]发现远志皂苷能明显提高小鼠的行为习得能力,其相关机制可能与提高突触形态的可塑性密切相关,使动物海马突触比例明显提高,突触密度增加,活性带增长,突触间隙变窄,突触后密度(postsynaptic density, PSD)增厚。张淑萍等^[33]发现远志提取物可调节小鼠脑内多巴胺的代谢。谢婷婷等^[34]发现石菖蒲可显著增加小鼠大脑内 5-HT 的含量,以此推

测石菖蒲很可能通过上调脑内 5-HT 水平,促进血脑屏障的开放。因此,对石菖蒲、远志单味药的进一步研究可能会为中医药研究 ADHD 提供新的研究视野;提取分离复方及其各单味药材中的有效组分(群),并通过体内外实验对其有效组分进行优化组合,将中医药传统理论与现代科学技术相结合,为研制治疗 ADHD 的新型复方中药打基础,应是今后的研究方向。

5 总结与展望

综上所述,中医药对 ADHD 的实验研究取得了较好的成果,较以往有了更深入的研究,尤其是多巴胺系统研究水平的提高为揭示中医药治疗 ADHD 的分子生物学机制奠定了良好基础,仍存在广阔的研究前景。要从广度和深度上加强中医药治疗 ADHD 的实验研究,必须应用分子生物学及血清药理学等技术,遵循循证医学原则,加强临床研究和实验研究的科学化、规范化操作,加强临床应用与实验研究的联系,加强体内与体外实验的联系。以临床疗效为依据,立足疾病的中医病机或基本证型,筛选有代表性的经典方剂,结合 ADHD 的病理机制,多环节、多层次、多途径地阐明中医药复方和单味药及有效组分(群)改善 ADHD 核心症状的机制,提高临床用药的准确性。

参 考 文 献

- [1] Albayrak O, Friedel S, Schimmelmann BG, et al. Genetic aspects in attention deficit/hyperactivity disorder[J]. J Neural Transm, 2008, 115(2): 305-315.
- [2] Anselm IL, Barros FC, Teodoro MI, et al. Continuity of behavioral and emotional problems from pre-school years to preadolescence in developing country[J]. J Child psychol Psychiatry, 2008, 49(5): 499-507.
- [3] Sonuga-Barke EJ, Coghill D, Wigal T, et al. Adverse reactions to methylphenidate treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder: structure and associations with clinical characteristics and symptom control[J]. J Child Adolesc Psychopharmacol, 2009, 19(6): 683-690.
- [4] Li JJ, Li ZW, Wang SZ, et al. Ningdong Granule: a complementary and alternative therapy in the treatment of attention deficit/hyperactivity disorder[J]. Psychopharmacology (Berl), 2011, 216(4): 501-509.
- [5] 唐彦. 中药复方治疗儿童多动症(ADHD)的系统评价、证治规律及作用机制研究[D]. 广州:广州中医药大学,2007.
- [6] 苏小茹. 中医证候动物模型的复制方法动物选择以及评价标准[J]. 中国现代实用医学杂志, 2005, 4(7): 48-50.
- [7] Sagvolden T, Johansen E, Woien G, et al. The spontaneously hypertensive rat model of ADHD - the importance of selecting the appropriate reference strain[J]. Neuropharmacology, 2009, 57(7-8): 619-626.
- [8] 卢文丽,方肇勤,潘志强,等. 自发性高血压大鼠证候特征及辨证论治疗效评价[J]. 上海中医药大学学报, 2009, 23(6): 54-58.
- [9] 赖东兰. 益智宁治疗儿童注意缺陷多动障碍的临床与实验研究[D]. 广州:广州中医药大学,2005.
- [10] 赖东兰,李宜瑞,陈晓刚,等. 益智宁煎剂改善 SHR 大鼠持续性主动注意力的实验研究[J]. 广州中医药大学学报, 2009, 26(2): 169-170,175.
- [11] 古今楠,马融. 益智宁神颗粒对于注意缺陷多动障碍动物模型认知功能的影响[J]. 中华中医药杂志, 2008, 23(10): 910-912.
- [12] 王艳娟,卢云,郑芹,等. 小儿智力糖浆对儿童注意缺陷多动障碍疗效分析[J]. 中国现代药物应用, 2011, 5(18): 4-5.
- [13] Posner J, Maia TV, Fair D, et al. The attenuation of dysfunctional emotional processing with stimulant medication: an fMRI study of adolescents with ADHD[J]. Psychiatry Res, 2011, 193(3): 151-160.
- [14] Swanson JM, 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): 39-59.
- [15] 马融,古今楠,李新民,等. 益智宁神颗粒对自发性高血压模型大鼠脑组织去甲肾上腺素、多巴胺的影响[J]. 天津中医药, 2008, 25(1): 6-9.
- [16] 赖东兰,陈晓刚,唐彦,等. 益智宁煎剂对 SHR 大鼠前额叶皮质及纹状体多巴胺的影响[J]. 中医儿科杂志, 2009, 5(1): 8-10.
- [17] 陈晓刚,谭丽丽,沈凌,等. 益智宁对 SHR 前额叶皮质及纹状体 TH、DAT 蛋白和基因表达的影响[J]. 新中医, 2011, 43(9): 110-112.
- [18] 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): 89-93.
- [19] Loos M, Pattij T, Janssen MC, et al. Dopamine receptor D1/D5 gene expression in the medial prefrontal cortex predicts impulsive choice in rats[J]. Cereb Cortex, 2010, 20(5): 1064-1070.
- [20] Pezze MA, Dalley JW, Robbins TW. Differential

- roles of dopamine D1 and D2 receptors in the nucleus accumbens in attentional performance on the five-choice serial reaction time task[J]. Neuropsychopharmacology, 2007, 32(2): 273-283.
- [21] Cao J, Lotfipour S, Loughlin SE, et al. Adolescent maturation of cocaine-sensitive neural mechanisms [J]. Neuropsychopharmacology, 2007, 32(11): 2279-2289.
- [22] Chen YI, Choi JK, Xu H, et al. Pharmacologic neuroimaging of the ontogeny of dopamine receptor function[J]. Dev Neurosci, 2010, 32(2): 125-138.
- [23] 徐谦, 孔圣枕中丹改善 SHR 大鼠注意缺陷和冲动的多巴胺机制研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2009.
- [24] 刘成全, 韩新民, 徐建亚, 等. 安神定志灵对 ADHD 模型鼠前额叶皮质和纹状体多巴胺 D₁、D₂ 受体表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(7): 136-139.
- [25] Lyon MR, Cline JC, Totosy de Zepetnek J, et al. Effect of the herbal extract combination *Panax quinquefolium* and *Ginkgo biloba* on attention-deficit hyperactivity disorder: a pilot study [J]. J Psychiatry Neurosci, 2001, 26(3): 221-228.
- [26] Trebatická J, Kopasová S, Hradecná Z, et al. Treatment of ADHD with French maritime pine bark extract: Pycnogenol[J]. Eur Child Adolesc Psychiatry, 2006, 15(6): 329-335.
- [27] Nathan PJ, Tanner S, Lloyd J, et al. Effects of a combined extract of *Ginkgo biloba* and *Bacopa monnieri* cognitive function in healthy humans [J]. Hum Psychopharmacol, 2004, 19(2): 91-96.
- [28] 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): 310-313.
- [29] 胡颖, 郑飞霞, 陈新宇, 等. 人参皂苷 Rg1 对 SHR 大鼠血清单胺类神经递质的影响[J]. 中华中医药学刊, 2011, 23(10): 35-37.
- [30] 胡颖, 林忠东, 郑飞霞, 等. 人参皂苷 Rg1 对 SHR 大鼠纹状体 GDNF mRNA 基因表达和多巴胺含量的影响[J]. 中华中医药学刊, 2011, 30(4): 862-864.
- [31] 赖东兰, 陈晓刚, 廖永洲, 等. 注意缺陷多动障碍的中药治疗规律探讨[J]. 辽宁中医杂志, 2004, 31(10): 826-827.
- [32] 吴伯智, 谢珣, 赵冬芹, 等. 远志皂苷对小鼠行为习得及海马 CA₃ 区突触形态的影响[J]. 华南师范大学学报(自然科学版), 2011, (4): 110-115.
- [33] 张淑萍, 王昆祥, 辛华. 远志提取物对小鼠脑内多巴胺含量的影响[J]. 黑龙江医药科学, 2011, 34(5): 12-13.
- [34] 谢婷婷, 王虹, 刘屏, 等. 中药石菖蒲对脑内单胺类神经递质 5-羟色胺水平的影响[J]. 中国药物应用与监测, 2007, (3): 15-17.
- (收稿: 2012-04-25 修回: 2012-12-15)
-
- (上接 427 页)
- [15] 潘松球, 黎琦. 尿毒清对尿毒症血液透析患者钙磷代谢及甲状旁腺激素的影响[J]. 广西医学, 2010, 32(1): 64-65.
- [16] 古力仙·热依木, 岳华. 尿毒清颗粒对慢性肾衰竭主动脉瓣膜钙化患者中钙磷代谢的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2010, 11(3): 254-255.
- [17] 朱伟, 王学关. 大黄治疗慢性肾功能衰竭机制的研究进展[J]. 中国中西医结合杂志, 2005, 25(5): 471-475.
- [18] Horike K, Usami T, Kamiya Y, et al. Oral carbonaceous absorbent modifies renal function of renal ablation model without affecting plasma renin-angiotensin system or protein intake[J]. Clin Exp Nephrol, 2003, 7(2): 120-124.
- [19] 程叙扬, 蔡美顺, 崔太根, 等. 活性炭联合大黄类制剂协助控制慢性肾脏病高磷血症[J]. 中国血液净化, 2011, 10(3): 119-124.
- [20] 胡迎春, 孔刚, 石玉荣, 等. 终末期肾脏病患者药用炭降磷的疗效观察[J]. 泰山医学院学报, 2010, 31(12): 945-947.
- [21] Palmer SC, Hayen A, Macaskill P, et al. Serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and risks of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis [J]. JAMA, 2011, 305(11): 1119-1127.
- [22] Zoccali C, Ruggenenti P, Perna A, et al. Phosphate may promote CKD progression and attenuate renoprotective effect of ACE inhibition [J]. J Am Soc Nephrol, 2011, 22(10): 1923-1930.
- (收稿: 2012-03-05 修回: 2012-11-16)