

治疗注意缺陷多动障碍的中药用药规律及中药复方优化筛选

季庆欣¹, 张文娟², 赵莹², 邓晗³, 马柯⁴, 翁柠⁵, 李伟^{1*}, 孙鹏^{2*}

1. 山东中医药大学 药学院, 山东 济南 250355

2. 山东中医药大学 中医药创新研究院, 山东 济南 250355

3. 山东大学附属山东省精神卫生中心 中心实验室, 山东 济南 250014

4. 山东中医药大学 医学院, 山东 济南 250355

5. 山东大学附属山东省精神卫生中心 中医科, 山东 济南 250014

摘要: **目的** 归纳整理中药治疗注意缺陷多动障碍 (ADHD) 的用药规律, 筛选治疗 ADHD 的最佳中药复方, 为临床治疗 ADHD 以及新药研发提供参考。**方法** 构建治疗 ADHD 的复方数据库, 统计中药频次、性味归经以及功效, 并进行关联规则分析; 采用 Origin-R 语言-SPSS (“O-R-S”) 整合模式及逆向网络药理学优化中药复方; 利用动物行为学实验筛选最佳中药复方。**结果** 共提取出 165 张中药复方, 涉及 174 味中药, 其中 19 味中药使用频次 ≥ 30 次。治疗 ADHD 的中药味以甘, 性以平, 功效以补虚、清热、安神为主。进行关联规则分析, 得到 8 个药对, 38 个 3 味药组。采用 “O-R-S” 整合模式聚类分析得到 4 个聚类方 (复方 1: 石菖蒲、远志、五味子、益智、龟甲、龙骨、牡蛎、茯苓、甘草; 复方 2: 白芍、钩藤、郁金、柴胡、生地黄、当归、酸枣仁、甘草、茯苓; 复方 3: 熟地黄、山药、山茱萸、龟甲、五味子、生地黄、龙骨、牡蛎; 复方 4: 石菖蒲、远志、益智、茯苓、当归、酸枣仁)。逆向网络药理学优化的最佳中药复方为桂枝、枇杷叶、紫苏、葛花、柴胡。旷场实验中, 复方 1、2、4 对 ADHD 大鼠多动性的抑制作用更为突出; Morris 水迷宫实验中, 复方 1、3 对 ADHD 大鼠学习能力与记忆能力的改善作用更为突出。**结论** 治疗 ADHD 的最佳中药复方为石菖蒲、远志、五味子、益智仁、龟甲、煅龙骨、煅牡蛎、茯苓、甘草。

关键词: 数据挖掘; 注意缺陷多动障碍; 用药规律; 中药复方; 逆向网络药理学

中图分类号: R286.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2026)10-3727-17

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2026.10.027

Analysis of medication rules of traditional Chinese medicine and optimizing and screening of prescriptions for attention deficit hyperactivity disorder

Ji Qingxin¹, Zhang Wenjuan², Zhao Ying², Deng Han³, Ma Ke⁴, Weng Ning⁵, Li Wei¹, Sun Peng²

1. School of Pharmacy, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China

2. Innovative Institute of Chinese Medicine and Pharmacy, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China

3. Shandong Provincial Mental Health Center Affiliated to Shandong University, Jinan 250014, China

4. Medical School, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China

5. Department of traditional Chinese medicine, Shandong Mental Health Center, Jinan 250014, China

Abstract: **Objective** Medicine rules of traditional Chinese medicine (TCM) in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) were collected and sorted out, and the optimal TCM prescription was screened. The aim of this study was to provide reference for the clinical treatment and the development of new drugs of ADHD with TCM. **Methods** The prescription database for ADHD was constructed. The frequency, flavor normalization and efficacy of TCM were calculated, and cluster analysis was performed. Based on the “O-R-S” integrated model and reverse network pharmacology, TCM prescriptions were optimized, and the optimal TCM prescription were screened through the animal behavioral experiments. **Results** A total of 165 TCM prescriptions was extracted, which

收稿日期: 2026-03-17

基金项目: 山东省中医药科技发展计划 (M-2022198, 2020Q040); 中央引导地方科技发展资金项目 (22-1-3-11-zyyd-nsh); 山东省中西医结合抑郁障碍防治项目 (YXH2019ZXY006)

作者简介: 季庆欣, 硕士研究生, 研究方向为药物分析学。E-mail: 13245370389@163.com

*通信作者: 李伟, 教授, 硕士生导师, 从事药物分析研究。E-mail: liwei6911@163.com

孙鹏, 副教授, 从事分析药理学研究。E-mail: sunpeng@sduatcm.edu.cn

19 were used with a frequency of more than 30. It was found that the main TCM for ADHD were mainly sweet in taste, flat in nature, deficiency tonifying, heat-clearing and tranquillizing. According to the analysis of association rules, there were eight drug pairs and 38 three-herb groups, among which *Polygala tenuifolia* Willd and *Acorus gramineus* have the most frequent herb pair and the highest degree of support. Four clustered prescriptions were obtained through the “O-R-S” integrated model. Prescription 1 consisted of *Acori Tatarinowii Rhizoma*, *Polygalae Radix*, *Schisandrae Chinensis Fructus*, *Alpiniae Oxyphyllae Fructus*, *Testudinis Carapax et Plastrum*, *Os Draconis*, *Concha Ostreae*, *PoriaCocos* and *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*; Prescription 2 included *Paeoniae Radix Alba*, *Uncariae Ramulus cum Uncis*, *Curcuma Radix*, *Bupleuri Radix*, *Rehmanniae Radix*, *Angelicae Sinensis Radix*, *Ziziphi Spinosae Semen*, *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma* and *Poria Cocos*; Prescription 3 contained *Rehmanniae Radix Praeparata*, *Dioscoreae Rhizoma*, *Cornus Of icinalis Fructus*, *Testudinis Carapax et Plastrum*, *Schisandrae Chinensis Fructus*, *Rehmanniae Radix*, *Os Draconis* and *Concha Ostreae*; Prescription 4 was composed of *Acori Tatarinowii Rhizoma*, *Polygalae Radix*, *Alpiniae Oxyphyllae Fructus*, *Poria Cocos*, *Angelicae Sinensis Radix* and *Ziziphi Spinosae Semen*. The optimal TCM prescription optimized by reverse network pharmacology consists of *Ramulus Cinnamomi*, *Folium Eriobotryae*, *Herba Perillae*, *Flos Puerariae Lobatae*, and *Radix Bupleuri*. In the open field test, TCM prescription 1, 2, and 4 showed more prominent inhibitory effects on the hyperactivity of ADHD rats, and in the Morris water maze test, TCM prescription 1 and 3 exhibited more significant improving effects on the learning ability and memory ability of ADHD rats. **Conclusion** The optimal TCM prescription for ADHD consists of *Rhizoma Acori Tatarinowii*, *Radix Polygalae*, *Fructus Schisandrae Chinensis*, *Fructus Alpiniae Oxyphyllae*, *Carapax et Plastrum Testudinis*, *Os Draconis*, *Concha Ostreae*, *Poria*, and *Radix Glycyrrhizae*.

Key words: data mining; attention deficit hyperactivity disorder; medicine law; traditional Chinese medicine prescription; reverse network pharmacology

注意缺陷多动障碍 (ADHD), 又称小儿多动症或儿童多动症, 是儿童时期常见的一种神经发育障碍性疾病, 其基本临床表现为神思涣散、多动多语、冲动不安^[1]。该病在全球的平均发病率约为 5%, 男孩发病率明显高于女孩^[2-3]。我国儿童 ADHD 的发病率约为 6.3%, 且呈现出逐年上升的趋势。调查显示, 60%~80% 的 ADHD 患儿存在 1 种或多种共患病, 包括抽动症、智力残疾、情绪障碍、睡眠障碍和图雷特氏症等^[4]。这些合并症在整个生命周期内持续存在, 深刻影响个人发展、职业发展、社会稳定, 也给家庭和国民经济带来了沉重负担。

现代主流医学治疗 ADHD 的药物主要分为 2 类: 中枢兴奋剂和非中枢兴奋剂^[5]。临床常用的中枢兴奋剂类药物主要为哌甲酯, 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^[6]。哌甲酯临床疗效确切, 但它存在明显的服药后不良反应, 主要包括食欲减退、抽动、头痛、失眠, 严重者可导致抑郁和幻想情况的发生。除此之外, 哌甲酯还可能抑制儿童生长发育, 因此在其说明书中提示 6 岁以下儿童尽量避免使用。常用的非兴奋剂类药物包括托莫西汀 (ATX)、胆碱能受体激动剂、三环类抗抑郁药等^[7], 其中 ATX 属于去甲肾上腺素再摄取抑制剂^[8], 为目前临床治疗 ADHD 的首选药物。ATX 疗效显著且具有可靠的安全性, 但长期服用 ATX 可能会产生失眠、头痛等不良反应^[7]。因此, 寻找安

全性高、疗效好、不良反应小的治疗 ADHD 的药物是当前一大任务。中药治疗 ADHD 的历史悠久, 具有安全性高、不良反应小、患者依从性高等优点^[9], 故中药及其复方治疗 ADHD 前景广阔。

现有文献中记录治疗 ADHD 的复方较为繁杂, 尚未总结出中药治疗该病的用药规律, 筛选出核心复方。目前, 数据挖掘在中医药领域得到广泛应用, 聚类分析作为其中一项关键技术能够从庞杂无序的诊疗信息中揭示出隐含的规律性特征和分类框架^[10], 是优化复方的途径之一。此外, 逆向网络药理学作为新兴的优化复方的方法, 是以疾病靶点为核心, 构建“疾病-化学成分-中药”网络, 实现从靶点到药物的逆向筛选过程。本研究基于数据挖掘和逆向网络药理学技术对治疗 ADHD 的复方进行优化, 并利用行为学实验对复方的药效进行评价, 筛选出治疗效果最佳的复方。

1 资料与方法

1.1 数据挖掘

1.1.1 文献来源与文献检索 通过中国学术期刊全文数据库 (CNKI)、万方数据库 (Wanfang Data)、维普生物医学数据库 (VIP) 进行检索。文献检索日期选择建库至 2024 年 10 月。在 CNKI 中以“(主题: 小儿多动症) OR (主题: 儿童多动症) OR (主题: ADHD)”为检索式进行高级检索, 学科选择中医学、中药学以及中西医结合; 在 Wanfang Data 进

行专业检索,检索式为“主题:(小儿多动症 or 儿童多动症 or ADHD) and 全部:(中医 or 中药 or 中医药)”;在 VIP 进行检索式检索,检索式为“M=(ADHD OR 小儿多动症 OR 儿童多动症)”,学科限定选择中医学、中药学和中西医结合。

1.1.2 纳排标准 纳入标准:①符合中医或中西医结合,以中药复方治疗 ADHD 为主的临床观察;②中药复方组成完整;③经临床验证有确切的治疗效果。排除标准:①重复发表文献或者明显存在错误的文献;②不同文献使用的重复中药复方,只录入一次;③动物试验、药理研究类、单一药物治疗或中药提取物治疗的文献;④中药复方组成不完整;⑤伴有其他疾病例如抽动症的文献;⑥数据不完整、疗效不确切的文献。

1.1.3 数据规范 按照纳入标准和排除标准筛选出符合要求的文献后,提取出中药复方信息,录入到 WPS Office 2022 中的 Excel 表格中,对其进行核对,命名为 ADHD 中药复方数据库。中药材受产地、炮制方法、使用部位以及别名等因素影响导致其存在名称差异,因此为避免同名异药或同药异名现象出现而降低中药统计频次,影响数据分析,参考《中国药典》2025 年版(以下简称《药典》)^[11]、《临床中药学》^[12]以及《中药学》^[13]对数据库中录入的中药名称进行规范统一,例如“炙甘草”改为“甘草”,“龟板”改为“龟甲”,“淮山药”改为“山药”等。除此之外,由于熟地黄与生地黄在炮制前后功效存在较大差异,因此分开统计。

1.1.4 聚类分析 采用 WPS Office 2022 软件对中药频次进行统计,筛选出高频中药。中药在筛选过程中存在“有”或“无”2 种状态,属于无序二分类数据类型,选用符合该类型的计算模型进行聚类分析。分别使用 OriginPro 2024、R 4.4.2、IBM SPSS Statistics 21 软件对高频中药进行聚类分析,对 Origin-R 语言-SPSS (“O-R-S”)模式下的聚类结果采用重叠关联取并集的整合思想进行复方优化,既避免了盲目拆分导致的功效降低风险,又解决了多分组的冗余问题。计算重叠关联参考复方间的重叠率。

$$\text{重叠率} = A \cap B / A \cup B$$

$A \cap B$: 复方 A 与复方 B 的交集中药数; $A \cup B$: 复方 A 与复方 B 去重后所有中药总数

1.1.5 确定中药复方剂量 统计每味高频中药在 ADHD 中药复方数据库中所有剂量,筛选出出现频次最高的剂量作为临床剂量,对照《药典》中该中

药的剂量规定,两者相结合最终确定各味高频中药在复方中的使用剂量,即复方剂量。

1.2 逆向网络药理学

1.2.1 构建靶点-化学成分-中药网络 筛选 ADHD 疾病相关靶点,在 GeneCards 数据库中检索关键词“attention deficit hyperactivity disorder”“ADHD”,根据相关性评分记录排名前 100 的基因并进行后续分析。将上述 100 个基因输入 HERB 数据库,筛选出口服生物利用度 > 30% 的靶点对应的成分,然后将符合条件的成分输入 PubChem 数据库以 lipinski 五原则进一步筛选,筛选条件为: $\text{Molecular_Weight} \leq 500$, $\text{XLogP} \leq 5$, $\text{nOHNH} \leq 5$, $\text{nOHx} \leq 10$ 。随后,将筛选的最终结果依次输入到 HERB 数据库中得到含有该成分的中药集。采用 Cytoscape 软件对此过程进行可视化呈现,得到靶点-化学成分-中药网络。

1.2.2 新复方的组成以及剂量确定 中药的最终评分为该中药含有的靶点相关成分的累计相关性评分之和,靶点相关成分的累计相关性评分为该成分含有靶点的相关性评分之和。

$$\text{Score C} = \sum_{i=1}^n \text{Score Bi}$$

$$\text{Score Z} = \sum_{i=1}^m \text{Score Ci}$$

Score B: 靶点与 ADHD 的相关性评分; Score C: 中药成分与 ADHD 的累计相关性评分; Score Z: 中药与 ADHD 的累计相关性评分; n : 靶点相关成分关联的靶点数量; m : 中药包含的靶点相关成分数量。对最终评分排名前 10 的中药进行分析,当最终评分、成分及靶点数量不再随中药数量增加而显著增加时,所包含的中药组成为新复方。参照《药典》以及文献资料确定新复方的用药剂量。

1.3 药效学评价

1.3.1 动物 SPF 级雄性 SHR 大鼠 35 只, SPF 级雄性 WKY 大鼠 5 只,均为 3~4 周龄,体质量为 70~90 g,均购自北京维通利华实验动物技术有限公司,许可证号 SCXK(京)2021-0006, SHR 大鼠动物质量合格证号 110011251103935871, WKY 大鼠动物质量合格证号 110011251103935924。动物饲养于山东中医药大学动物实验中心,室温(25±2)℃,相对湿度 60%,明暗交替 12 h/12 h,自由饮水进食。实验经山东中医药大学实验动物伦理审查委员会批准(伦理批号 SDUTCM20250307002)。

1.3.2 药物制备与试剂 石菖蒲产自江西抚州,批

号 250103251; 茯苓产自安徽安庆, 批号 250201351; 远志产自山西运城, 批号 241202461; 煅龙骨产自宁夏同心, 批号 241101061; 甘草片产自甘肃张掖, 批号 241100871; 白芍产自安徽亳州, 批号 250200279; 熟地黄产自河南焦作, 批号 241200109; 钩藤产自湖南怀化, 批号 250100751; 煅牡蛎产自广东汕头, 批号 241202661; 益智仁产自海南三亚, 批号 241200681; 山萸肉产自河南西峡, 批号 241201381; 山药产自河南周口, 批号 25023241; 五味子产自辽宁抚顺, 批号 250101421; 生地黄产自河南焦作, 批号 241200239; 当归产自甘肃定西, 批号 241204401; 龟甲产自广东肇庆, 批号 250202081; 炒酸枣仁产自山东临沂, 批号 250200081; 郁金产自广西钦州, 批号 250510241; 柴胡产自山西运城, 批号 241004111; 紫苏叶产自广东清远, 批号 250301301; 桂枝产自广东肇庆, 批号 250301641; 葛花产自湖南邵阳, 批号 250301771; 枇杷叶产自云南临沧, 批号 250405641。上述中药均购于康美药业股份有限公司。所有药材均经山东中医药大学徐凌川教授鉴定, 符合《药典》规定。

筛选出的复方中药浸泡 30 min 后进行第 1 次煎煮, 加水量为药材总质量的 10 倍, 煎煮时先用武火煮沸然后转文火煎煮 40 min, 第 2 次煎煮加水至水面没过药材 1 cm, 先用武火煮沸然后转文火煎煮 20 min。

将 2 次煎煮提取液混匀, 静置 30 min, 采用定量滤纸滤过; 旋蒸浓缩阶段严格区分不同复方的参数要求, 复方 1 (G1)、复方 3 (G3)、复方 4 (G4) 采用 70 °C、65 r·min⁻¹ 条件旋蒸, 复方 2 (G2)、复方 5 (G5) 采用 40 °C、75 r·min⁻¹ 条件旋蒸, 旋蒸过程中实时监测提取液体积, 确保浓缩后终体积精准控制在 95 mL, 体积误差 ≤ ±1 mL; 其中, G1 的生药含量为 926.32 mg·mL⁻¹, G2 的生药含量为 863.16 mg·mL⁻¹, G3 的生药含量为 1 010.53 mg·mL⁻¹, G4 的生药含量为 589.47 mg·mL⁻¹, G5 的生药含量为 536.84 mg·mL⁻¹。浓缩后的提取液经无菌滤过处理, 置于 4 °C 冰箱密封保存。

娃哈哈饮用纯净水, 杭州娃哈哈集团有限公司, 批号 3118JH15775; 0.9% 氯化钠注射液, 山东齐都药业有限公司, 批号 15B23122803; 盐酸托莫西汀胶囊, 北京百奥药业有限责任公司, 批号 280202410007。

1.3.3 主要仪器 R-100 型旋转蒸发仪 (瑞士 BUCHI Labortechnik 公司); H3-18KR 型高速低温离心机 (湖南可成仪器设备有限公司); Super Maze 动物行为视频分析系统 (上海欣软信息科技有限公司); KFJ-A 型天平 (凯丰集团有限公司); YP5002E 型电子天平 (上海深蓝和兴实验器材有限公司); MQ500-W1 型中药电煎壶 (广东萌圈科技有限公司)。

1.3.4 分组给药 实验选取 5 只 WKY 大鼠作为对照组, 35 只 SHR 大鼠随机分成 5 个给药组 (G1、G2、G3、G4、G5)、模型组 (SHR) 以及阳性药组 (ATX), 上述 40 只大鼠适应性喂养 7 d 后 ig 给药 3 周。其中 G1 组给予 G1 提取液 (9.24 g·kg⁻¹), G2 组给予 G2 提取液 (8.61 g·kg⁻¹), G3 组给予 G3 提取液 (10.08 g·kg⁻¹), G4 组给予 G4 提取液 (5.88 g·kg⁻¹), G5 组给予 G5 提取液 (5.36 g·kg⁻¹), 对照组与模型组给予 0.9% 氯化钠注射液, ATX 组给予 ATX 溶液 (5.67 mg·kg⁻¹), 分别于 9: 00 时和 15: 00 时进行 1 次 ig 给药, 其中 ATX 组 9: 00 时给予盐酸 ATX 溶液, 15: 00 时给予 0.9% 氯化钠注射液, 每 3 天称 1 次体质量, 记录每次大鼠的体质量变化。单次给药剂量按以下公式计算。

$$\text{给药剂量} = (\text{中药剂量} \times 6.3) / 2 \times 30$$

2-1 副中药复方分 2 次服下; 6.3-大鼠给药剂量 (g) 为人的 6.3 倍; 30: 类比儿童体质量 30 kg

1.3.5 旷场实验 旷场实验用于评估大鼠的多动性和冲动性, 检测时间为实验给药前以及给药第 21 天时进行。旷场箱高 30 cm, 底边长 50 cm, 内壁为纯黑色, 底面平均分为 9 个小方格, 中央 1 格为中心区, 周边 8 格为四周区。实验前先将大鼠置于行为学实验室内适应 1 h, 然后依次放入旷场箱内进行测试, 每只大鼠测试 5 min, 测试结束后清理箱内的粪便并喷洒 70% 乙醇溶液消除气味, 待乙醇挥发完全后进行下一次测试。过程中记录大鼠的总运动距离、平均运动速度, 并结合运动轨迹图判断大鼠的多动性与冲动性^[14]。

1.3.6 Morris 水迷宫实验 Morris 水迷宫实验用于评估大鼠的学习记忆能力^[15], 检测时间为给药第 15 天。实验分为 3 个阶段, 即适应阶段、训练阶段、测试阶段, 共持续 7 d。第 1 天为适应阶段, 将大鼠放在无平台的水池中自由游泳 1 min 使其适应水环境。第 2~6 天为训练阶段, 将水迷宫平均分为 4 个象限, 其中第 3 象限设置平台, 水面没过平台

1~2 cm, 第 1、2、4 象限各训练 1 次。将大鼠头朝池壁放入水中, 记录大鼠从入水到找到平台的时间即逃避潜伏期^[16]。若大鼠在 60 s 内未找到平台, 则引导大鼠至平台并停留 5 s, 同时记录逃避潜伏期时间为 60 s。最终实验结果为 3 次测试结果的平均值, 该阶段反映大鼠的学习能力^[17]。第 7 天撤去平台, 将大鼠从背对平台的第一象限放入水中, 记录大鼠 60 s 穿越平台所在象限的次数以及目标象限停留时间, 此阶段反映大鼠的记忆能力^[18]。

1.4 统计学方法

应用 SPSS Statistics 21 软件对数据进行统计学分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较方差齐采用单因素分析, 方差不齐则采用秩和检验。 $P \leq 0.05$ 时, 表示组间数据有显著性差异。

2 结果

2.1 治疗 ADHD 用药规律及核心中药组成筛选结果

研究检索出 2 814 篇相关文献, 按照纳入标准和排除标准筛选出 138 篇文献, 从中提取出 165 张中药复方。对复方中涉及的中药名称规范化后, 得到 174 味中药, 累计用药总频数为 1 871 次。经统计, 治疗 ADHD 的用药频次符合资源集中分布规律, 即前 20% 的中药 (34 味) 累计使用频次占总频次的 70%, 中药分布频次见表 1。其中石菖蒲、茯苓、远志单味中药的使用频率高达 50% 以上, 表明这 3 味中药在临床应用中已经得到广泛认可。经统计, 治疗 ADHD 的中药以平性 (498 次) 为主, 温性药 (温 465 次 + 微温 158 次 = 623 次) 与寒性药 (寒 321 次 + 微寒 315 次 = 636 次) 用药频次相差较小, 较少使用凉性药 (111 次) 和热性药 (3 次)。在药味方面, 甘味药 (1 041 次) 使用频率在 50% 以

上, 说明临床治疗 ADHD 时多以补益调和为中心。另外, 苦味药 (692 次) 是清热降浊的主力, 辛味药 (562 次) 是行散通络的关键, 二者处于用药频次的第二梯队。在归经方面, 肝经 (958 次)、心经 (944 次)、肾经 (827 次)、肺经 (708 次)、脾经 (643 次) 出现频率均大于 50%。肝经主导印证了情志病疏泄的治疗策略, 而心主神志。性味归经雷达图见图 1。将中药按照功效进行归类统计, 频次排序前 6 位分别为补虚药、安神药、清热药、利湿药、收涩药、息风止痉药, 其中前 3 类中药共占比 54.3%, 显示中药功效较为集中。中药治疗 ADHD 以补虚药为主导, 安神药作为治疗情志病的刚需, 清热药用于炎症反应。研究将频次 ≥ 30 的 19 味中药认为是高频中药, 统计结果见图 2-A。中药功效小类与大类的频率分布见图 2-B。高频中药性味归经可视化图见图 2-C。

基于 Apriori 算法, 设置置信度 $\geq 80\%$, 支持度 $> 10\%$ 对数据进行关联规则分析, 网络共现图见图 3-A。对高频中药进行相关性计算得到相关性热图, 见图 3-B。计算出 8 项符合条件的 2 种中药组合项

表 1 治疗 ADHD 的中药频次分布
Table 1 Frequency distribution of TCM for ADHD

使用频次	中药/味	总使用频次
≥ 30	19	993
$30 > \sim \geq 25$	5	132
$25 > \sim \geq 20$	3	65
$20 > \sim \geq 15$	7	117
$15 > \sim \geq 10$	15	189
$10 > \sim \geq 5$	31	211
$5 > \sim \geq 1$	94	164

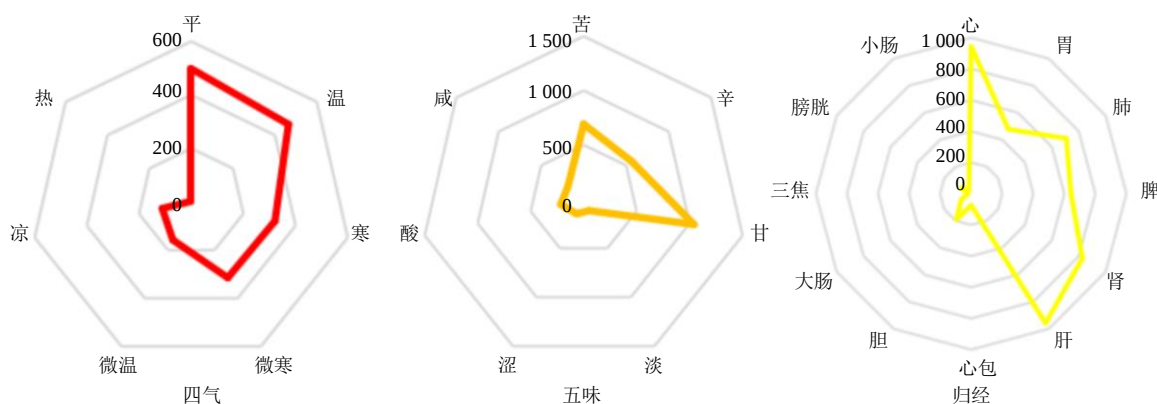
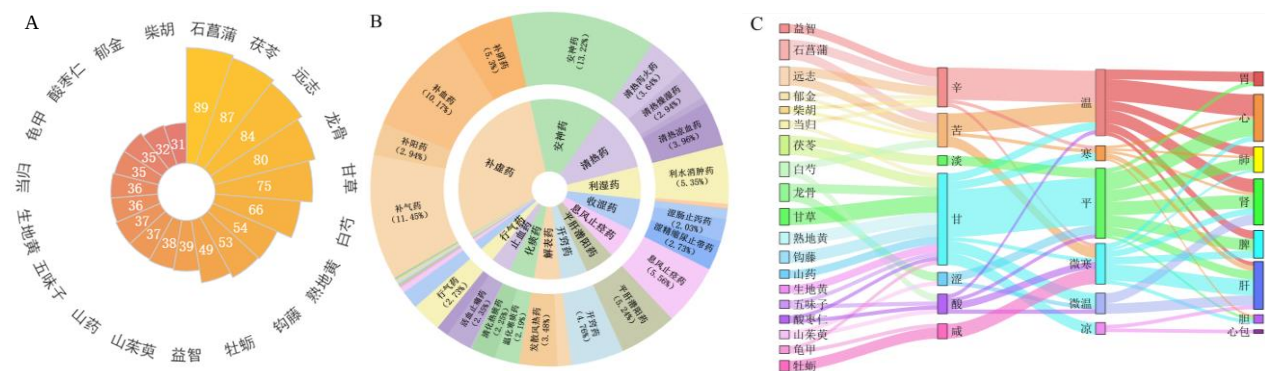


图 1 中药性味归经分布雷达图

Fig. 1 Radar chart of TCM nature, flavor and meridian tropism



A-高频中药频次; B-中药功效分类统计; C-高频中药性-味-归经可视化。
A-Frequency of high-frequency TCM; B-Classification statistics of TCM efficacy; C-Visualization of nature, flavor and meridian tropism in high-frequency TCM.

图 2 数据挖掘结果

Fig. 2 Data mining results

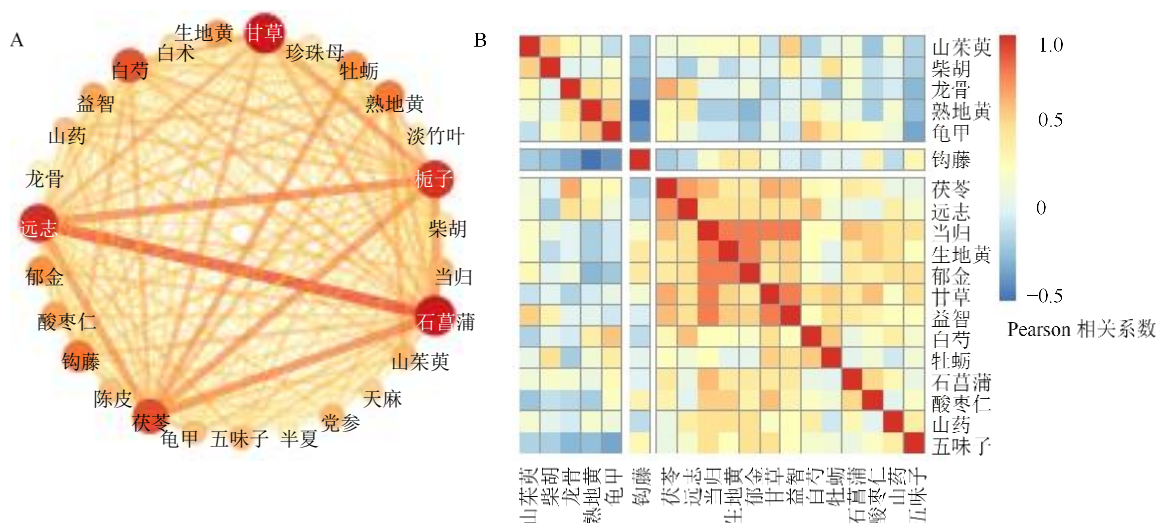


图 3 中药共现网络 (A) 及热图 (B)

Fig. 3 Chinese medicine co-occurrence network (A) and heatmap (B)

集, 其中 [石菖蒲→远志] 为 2 种中药组合中出现次数最多并且支持度最高的项集; [茯苓→白术] 为置信度最高的项集; [熟地黄→枸杞子] 为提升度最高的项集, 具体数据见表 2。3 种中药关联规则的项集共计 38 项, 其中“远志→龙骨+石菖蒲”为出现次数最多、支持度最高的 3 种中药组合; “熟地黄→山药+山茱萸”为置信度最高的项集; “山茱萸→山药+熟地黄”为提升度最高的项集, 具体数据见表 3。将上述结果进行可视化处理, 如图 4 所示。点图在 3 种不同维度中整体展示了中药之间的关联规则, 即提升度、支持度、置信度。分组矩阵图能够反映具有相似点的高频中药组合规则, 在所有关联规则中, 远志和益智、石菖蒲和当归是关联规则数量最

表 2 2 种中药组合关联规则

Table 2 Association rules of two TCM combinations

后项	前项	实例	支持度/%	置信度/%	提升度
石菖蒲	远志	84	50.91	80.95	1.50
龙骨	牡蛎	49	29.70	85.71	1.77
熟地黄	山茱萸	38	23.03	86.84	2.65
茯苓	白术	27	16.36	88.89	1.69
茯苓	陈皮	26	15.76	80.77	1.53
钩藤	天麻	25	15.15	80.00	2.49
甘草	大枣	22	13.33	81.82	1.80
熟地黄	枸杞子	17	10.30	88.24	2.70

多的, 均为 12 条。平行坐标图能够反映中药前项与后项的连接强弱, 其中远志→石菖蒲是连接最为紧密的组合。网状图能够更直观地反映核心中药之间

表 3 3 种中药组合关联规则
Table 3 Association rules of three TCM combinations

后项	前项	实例	支持度%	置信度%	提升度
远志	龙骨+石菖蒲	52	31.52	80.77	1.59
远志	茯苓+石菖蒲	48	29.09	83.33	1.64
石菖蒲	龙骨+远志	48	29.09	87.50	1.62
远志	甘草+石菖蒲	35	21.21	82.86	1.63
远志	熟地黄+石菖蒲	32	19.39	81.25	1.60
石菖蒲	熟地黄+远志	29	17.58	89.66	1.66
山茱萸	山药+熟地黄	26	15.76	88.46	3.84
龙骨	牡蛎+茯苓	26	15.76	84.62	1.75
石菖蒲	龟甲+龙骨	26	15.76	80.77	1.50
石菖蒲	益智+远志	26	15.76	80.77	1.50
龙骨	龟甲+石菖蒲	25	15.15	84.00	1.73
远志	五味子+石菖蒲	25	15.15	84.00	1.65
远志	龟甲+石菖蒲	25	15.15	80.00	1.57
石菖蒲	五味子+远志	25	15.15	84.00	1.56
熟地黄	山药+山茱萸	24	14.55	95.83	2.93
龙骨	牡蛎+远志	24	14.55	83.33	1.72
熟地黄	山茱萸+龙骨	23	13.94	86.96	2.66
龙骨	牡蛎+石菖蒲	23	13.94	91.30	1.88
茯苓	山药+龙骨	23	13.94	86.96	1.65
熟地黄	山茱萸+茯苓	22	13.33	90.91	2.78
熟地黄	山茱萸+石菖蒲	22	13.33	90.91	2.78
龙骨	牡蛎+甘草	22	13.33	86.36	1.78
石菖蒲	龟甲+远志	22	13.33	90.91	1.69
远志	山药+石菖蒲	22	13.33	81.82	1.61
龙骨	牡蛎+熟地黄	21	12.73	95.24	1.96
远志	五味子+茯苓	21	12.73	80.95	1.59
熟地黄	山茱萸+远志	20	12.12	90.00	2.75
石菖蒲	山药+远志	20	12.12	90.00	1.67
石菖蒲	山茱萸+远志	20	12.12	85.00	1.58
茯苓	山药+远志	20	12.12	80.00	1.52
石菖蒲	半夏+远志	20	12.12	80.00	1.48
龙骨	牡蛎+钩藤	19	11.52	89.47	1.85
茯苓	白术+甘草	19	11.52	94.74	1.80
远志	当归+石菖蒲	19	11.52	89.47	1.76
远志	半夏+石菖蒲	18	10.91	88.89	1.75
茯苓	白术+远志	17	10.30	94.12	1.78
石菖蒲	郁金+远志	17	10.30	94.12	1.74
茯苓	陈皮+半夏	17	10.30	82.35	1.56

的联系,根据网状图可以推断出石菖蒲、远志为治疗 ADHD 的核心用药。

使用 OriginPro 2024 进行聚类分析,最佳聚类结果的参数设置为“Ward-距离总和-聚类数 3”;使

用 R 4.4.2 进行聚类分析,最佳聚类结果的参数设置为“method= ‘binary’ -聚类数=3”;使用 IBM SPSS Statistics 21 进行聚类分析,最佳聚类结果的参数设置为“phi-组内链接-聚类数=3”,最终结果如图 5 所示。对上述结果采用重叠关联取并集的方法进行整合,通过重叠关联保留原始复方的配伍逻辑,通过取并集纳入特色中药避免功效单一化问题。将聚类结果按图 6 的编号进行重叠率计算,计算公式见“1.1.4”项,计算结果见表 4。根据重叠率,整合中药复方,其过程及结果如图 6 所示,其中相似复方用相同颜色表示,交集中药进行字体加粗处理。

经过统计,高频中药的临床高频用药剂量与《药典》规定剂量的关系见图 7。其中,山药临床剂量为 10 g,而《药典》规定剂量为 15~30 g,两者相结合确定山药的复方剂量为 20 g。剩余 18 味中药的临床剂量均在《药典》规定剂量区间内,故选择其临床剂量作为复方剂量。复方 1 (G1) 组成为石菖蒲 10 g、远志 6 g、五味子 6 g、益智仁 10 g、龟甲 10 g、煅龙骨 15 g、煅牡蛎 15 g、茯苓 10 g、甘草片 6 g; 复方 2 (G2) 组成为茯苓 10 g、甘草片 6 g、当归 10 g、炒酸枣仁 10 g、生地黄 10 g、白芍 10 g、钩藤 10 g、郁金 10 g、柴胡 6 g; 复方 3 (G3) 组成为熟地黄 10 g、山茱萸 10 g、山药 20 g、龟甲 10 g、五味子 6 g、煅龙骨 15 g、煅牡蛎 15 g、生地黄 10 g; 复方 4 (G4) 组成为石菖蒲 10 g、远志 6 g、益智仁 10 g、茯苓 10 g、当归 10 g、酸枣仁 10 g。

2.2 逆向网络药理学筛选结果

于 Genecards 数据库中获得 ADHD 相关靶点 1 929 个,按照数据库中靶点相关性评分进行排序,筛选排名前 100 的靶点并记录相关性评分 Score B,其中 DRD4 的相关性评分为 185.55,远高于其他靶点,排名前 100 的具体靶点见图 8,颜色越深字体越大则靶点相关性评分越高。在 HERB 数据库中查找出 1 896 种与上述基因相关的化学成分,并筛选出 993 种口服生物利用度>30%的化学成分,将符合条件的成分进行 Lipinsk 五原则筛选,最终得到 726 种化学成分。计算 726 种化学成分与疾病靶点的相关性评分,得到 Score C。在 HERB 数据库中关联到 1 727 种含有相关化学成分的中药,根据 Score C 计算每味中药的 Score Z 并进行排序,排名前 10 的中药见表 5。按照 Score Z 排序依次增加中药数量,当复方内中药数量达到 5 时,靶点数量、累计评分不再随中药数量增加而显著增加,见图 9,

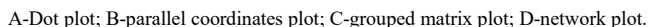


Fig. 4 Visualization of association rules



(SLC6A3)、单胺氧化酶 A 基因 (MAOA)、电压依赖性钙通道亚基 α -1A (CACNA1A)、钙电压门控通道亚基 α 1C (CACNA1C)、电压门控钠通道 α 亚基 8 (SCN8A)、钠依赖性去甲肾上腺素转运蛋白 (SLC6A2)、5-羟色胺转运蛋白 (SLC6A4)、胆碱能受体烟碱 α 7 亚单位 (CHRNA7)、AKT 丝氨酸/苏氨酸激酶 1 (AKT1)。对 G5 的 26 个作用靶点

表 4 复方 A 与复方 B 重叠率
Table 4 Overlap rate between compound A and compound B

A-B	重叠率/%	A-B	重叠率/%	A-B	重叠率/%
R1-O1	77.78	R1-O2	5.88	R1-O3	0.00
R2-O1	0.00	R2-O2	77.78	R2-O3	0.00
R3-O1	0.00	R3-O2	0.00	R3-O3	100.00
R1-S1	30.77	R1-S2	7.69	R1-S3	25.00
R2-S1	7.14	R2-S2	50.00	R2-S3	18.18
R3-S1	37.50	R3-S2	0.00	R3-S3	0.00
O1-S1	36.36	O1-S2	0.00	O1-S3	30.00
O2-S1	6.25	O2-S2	55.56	O2-S3	25.00
O3-S1	37.50	O3-S2	0.00	O3-S3	0.00

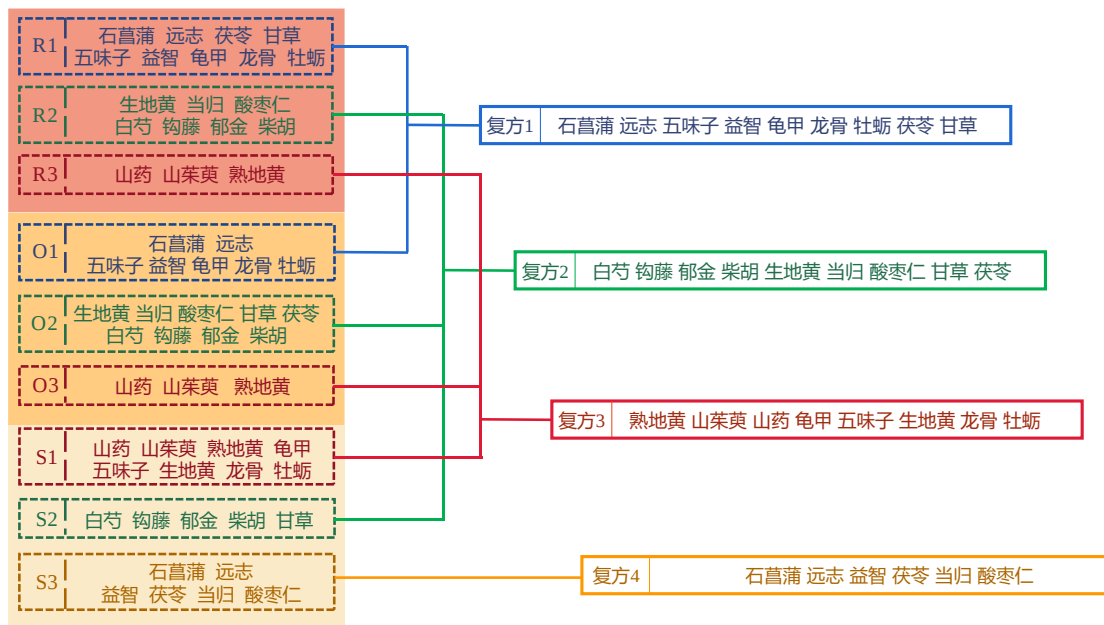


图 6 “O-R-S” 整合模式过程及结果
Fig. 6 Process and results of “O-R-S” integration model



图 7 临床剂量与《药典》剂量关系图
Fig. 7 Relationship between clinical dosage and Pharmacopoeia dosage



图 8 排名前 100 的 ADHD 疾病靶点
Fig. 8 Top 100 disease targets of ADHD

表 5 排名前 10 的中药及其 Score Z

Table 5 Top 10 TCMs and Score Z		
排名	中药	Score Z
1	桂枝	9 827.495 659
2	紫苏	8 661.404 922
3	枇杷叶	7 125.186 272
4	葛花	6 933.737 549
5	柴胡	6 694.409 637
6	生姜	6 474.680 058
7	川穹	6 057.465 05
8	银杏叶	6 027.056 469
9	菊花	5 818.179 104
10	辛夷	5 644.874 218

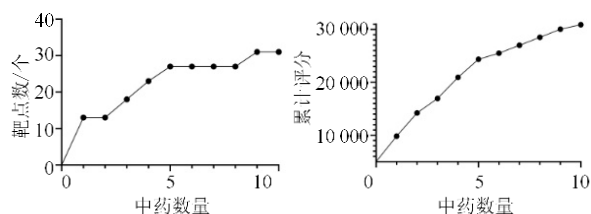


图 9 复方中药数量变化影响
Fig. 9 Effect of number of TCMs

表 6 各组大鼠每周体质量 ($\bar{x} \pm s, n=5$)
Table 6 Weight of rats in each group by week ($\bar{x} \pm s, n=5$)

组别	体质量/g			
	给药前	第 7 天	第 14 天	第 21 天
对照	78.32±2.00	104.24±3.19	134.72±4.67	163.77±9.29
模型	89.26±6.14	120.67±6.72	154.64±7.80*	189.02±8.81**
ATX	78.02±4.52	107.12±6.71	138.55±6.82	164.82±7.23##
G1	87.95±7.30	111.48±9.37	145.83±9.92	174.99±13.52
G2	83.23±8.94	115.65±8.12	149.86±9.94	176.82±8.47
G3	72.85±10.58	100.90±10.75#	132.64±12.39#	165.11±14.02##
G4	80.36±5.22	107.59±6.51	143.15±5.24	168.74±11.42#
G5	84.04±8.72	114.20±15.00	150.12±17.63	180.53±17.04

与对照组相比: * $P<0.05$ ** $P<0.01$; 与模型组相比: # $P<0.05$ ## $P<0.01$ 。

* $P<0.05$ ** $P<0.01$ vs control group; # $P<0.05$ ## $P<0.01$ vs model group.

2.3.2 旷场实验结果 治疗前, 其他各组大鼠运动总路程以及平均速度均高于对照组 ($P<0.01$), 表现出明显的多动症状。经过 21 d 给药治疗, ATX 组与 5 个中药复方组的大鼠运动总路程和平均速度明显低于治疗前 ($P<0.01$), 结果对比见表 7, 并且与治疗前对照组结果相比无明显差异, 与治疗前模型组结果对比数据明显降低 ($P<0.01$), 实验结果见图 10。同时, 通过图 10 各组大鼠运动轨迹

进行基因本体 (GO) 分析, 结果显示其调控多巴胺分解代谢、神经递质调节、神经炎症、学习与记忆功能等在内的生物过程, 验证了逆向网络药理学的筛选结果, 表明 G5 可通过多途径发挥对 ADHD 的治疗作用。通过查阅《药典》确定 G5 中桂枝、紫苏、枇杷叶的复方剂量为规定最大剂量, 即 10 g。柴胡为上述数据挖掘结果中高频中药之一, 其复方剂量依照临床剂量, 即 6 g。通过查阅文献资料, 确定葛花的复方剂量为 15 g^[19]。即复方 5 (G5) 组成为葛花 15 g、枇杷叶 10 g、柴胡 6 g、桂枝 10 g、紫苏 10 g

2.3 药效评价结果

2.3.1 中药复方对 SHR 大鼠体质量的影响 结果见表 6。与对照组相比, 模型组大鼠体质量增长更为明显 ($P<0.05、0.01$), ATX 组与给药组体质量增长无明显差异 ($P>0.05$)。ig 7 d 后, G3 组大鼠体质量增长显著低于模型组 ($P<0.05$); ig 21 d 后, ATX 组与 G4 组大鼠体质量增长显著低于模型组 ($P<0.05、0.01$)。

图对比, 能够肉眼观察到给药组运动轨迹更加趋近于对照组, 在总运动轨迹减少的情况下, 中心区域的运动轨迹也呈现减少的趋势。以上结果均表明阳性药与 5 个中药复方均能改善 ADHD 的多动症状。然而, 5 个中药复方组的治疗效果存在差异。其中 G1、G2 与 G4 组治疗效果与 ATX 组、对照组无明显差异; 而 G3 与 G5 组治疗效果与 ATX 组存在一定差距 ($P<0.01$), 该结果提示 G3、G5 在治疗 ADHD

表 7 治疗前后各组大鼠旷场实验情况 ($\bar{x} \pm s, n=5$)
Table 7 Open field test results of rats in each group before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n=5$)

组别	治疗前		治疗后	
	总路程/mm	平均速度/(mm·s ⁻¹)	总路程/mm	平均速度/(mm·s ⁻¹)
对照	8 164.50±1 554.59	29.38±7.51	10 801.44±2 150.68 ^{##}	35.69±7.12 ^{##}
模型	21 128.48±4 457.54 ^{**}	71.46±14.64 ^{**}	19 633.63±2 162.76 ^{**}	64.80±7.14 ^{**}
ATX	20 025.65±2 719.27 ^{**}	65.77±8.88 ^{**}	9 905.76±3 178.33 ^{##ΔΔ}	32.71±10.49 ^{##ΔΔ}
G1	19 691.13±3 338.86 ^{**}	66.90±11.71 ^{**}	9 684.69±1 289.05 ^{##ΔΔ}	31.98±4.27 ^{##ΔΔ}
G2	18 811.98±3 614.60 ^{**}	62.25±11.86 ^{**}	9 646.44±1 748.57 ^{##ΔΔ}	31.89±5.77 ^{##ΔΔ}
G3	21 653.73±2 177.13 ^{**}	72.02±6.87 ^{**}	13 992.65±1 367.03 ^{##ΔΔ&}	46.18±4.51 ^{##ΔΔ&}
G4	18 682.40±2 790.02 ^{**}	61.14±10.26 ^{**}	10 489.43±1 065.65 ^{##ΔΔ}	34.62±3.51 ^{##ΔΔ}
G5	21 245.66±3 673.67 ^{**}	70.27±12.00 ^{**}	13 484.25±1 726.20 ^{##ΔΔ&}	44.58±5.68 ^{##ΔΔ&}

与对照组比较: ^{**} $P<0.01$; 与模型组比较: ^{##} $P<0.01$; 与同组治疗前相比: ^{ΔΔ} $P<0.01$; 与 ATX 组比较: [&] $P<0.05$ 。
^{**} $P<0.01$ vs control group; ^{##} $P<0.01$ vs model group; ^{ΔΔ} $P<0.01$ vs same group before treatment; [&] $P<0.01$ vs ATX group.

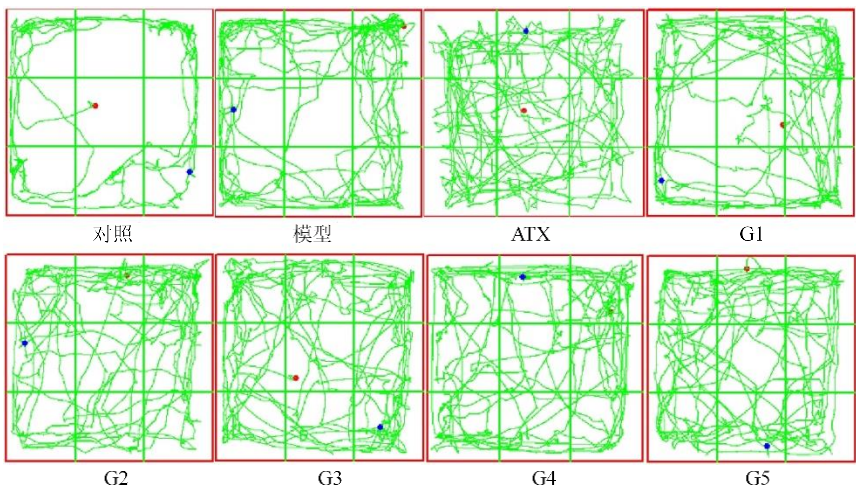


图 10 给药前各组大鼠旷场实验结果
Fig. 10 Open field test results of rats in each group before administration

模型大鼠时, 对其多动性的改善效果低于 G1、G2、G4。

2.3.3 Morris 水迷宫实验结果 训练阶段各时期各组大鼠实验结果见表 8。训练阶段初期(第 2 天), 各组大鼠刚接触水迷宫, 对平台位置无记忆, 处于盲目探索状态, 组间差异较小。训练阶段中期(第 3、4 天) 各组大鼠的学习能力开始分化, 中药组学习能力明显高于其他 3 组 ($P<0.05$ 、 0.01), 并且 G1 组效果最为突出。模型组潜伏期低于对照组, 可能由于其多动的病症加快探索。训练后期(第 5、6 天) 模型组潜伏期首次高于对照组, 给药组潜伏期低于模型组。实验结果表明, 给药组学习能力高于模型组, 而对照组遵循“循序渐进”的学习节奏。各组大鼠穿越平台次数以及目标象限停留时间结果见图 11。

与模型组相比, ATX、G1、G3、G4、G5 组穿越平台次数均有提高, 且 G1、G3 组效果更为显

著; ATX、G1、G2、G3 组目标象限停留时间均有提高 ($P<0.01$ 、 0.05), 且 G1、G3 组效果更为显著。根据实验结果, 提示中药复方 G1、G3 能明显提高 ADHD 的学习记忆能力。见图 12。

3 讨论

ADHD 以注意缺陷、不分场合的过度活动、情绪冲动、伴有认知障碍和学习困难为主要特征^[20], 综合其临床表现, 中医将 ADHD 归属为“失聪”“躁动”“健忘”等疾病范畴。中医认为儿童 ADHD 的根本病机为阴阳失调、脏腑功能失常, 因此不足以维持人正常的精神情志活动^[21]。中医药治疗 ADHD 以滋肾平肝、调和阴阳、安神益智、豁痰开窍为原则, 改善 ADHD 患儿的症状^[22]。

数据挖掘结果显示, 治疗 ADHD 的中药以平性药为主, 平性中药不论寒热虚实皆可应用, 具有双向调节的特性。除此之外, 治疗 ADHD 的中药复

表 8 各组大鼠训练阶段逃避潜伏期比较 ($\bar{x} \pm s, n=5$)

Table 8 Comparison of escape latency during training in rats of each group ($\bar{x} \pm s, n=5$)

组别	训练阶段逃避潜伏期时间/s				
	第 2 天	第 3 天	第 4 天	第 5 天	第 6 天
对照	46.19±10.35	44.96±11.17	34.93±6.43	21.37±8.81	15.63±5.67
模型	44.84±11.23	35.98±9.73	25.47±5.91	26.06±5.41	19.43±1.77
ATX	46.14±7.10	33.75±6.03	27.00±4.80	10.07±0.76 [#]	9.23±2.72
G1	38.26±12.61	16.29±3.59 ^{**#&}	13.09±7.85 ^{**}	10.97±3.77	8.64±3.97
G2	36.95±9.07	23.91±10.12 ^{**}	17.44±14.08 [*]	10.25±8.05 [#]	12.43±8.60
G3	30.08±12.72	23.79±6.05 ^{**}	12.09±4.41 ^{**}	5.88±2.22 [#]	6.30±1.98 [*]
G4	41.24±12.83	26.17±10.14 [*]	14.55±10.22 ^{**}	14.23±10.47	7.83±5.39
G5	38.16±13.84	23.57±12.14 ^{**}	17.03±5.66 [*]	11.19±12.37	9.25±6.94

与对照组同期比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$; 与模型组同期比较: :[#] $P<0.05$ ^{##} $P<0.01$; 与ATX组同期比较: & $P<0.05$ 。

* $P<0.05$ ** $P<0.01$ vs control group at same time; [#] $P<0.05$ ^{##} $P<0.01$ vs model group at same time; & $P<0.05$ vs ATX group at same time.

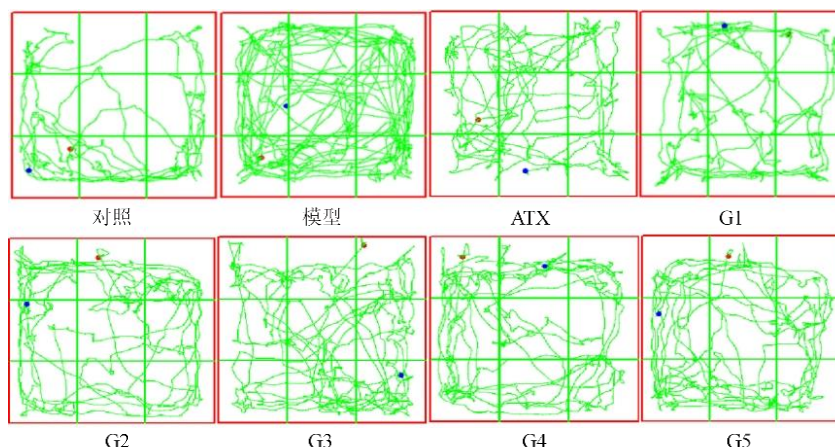
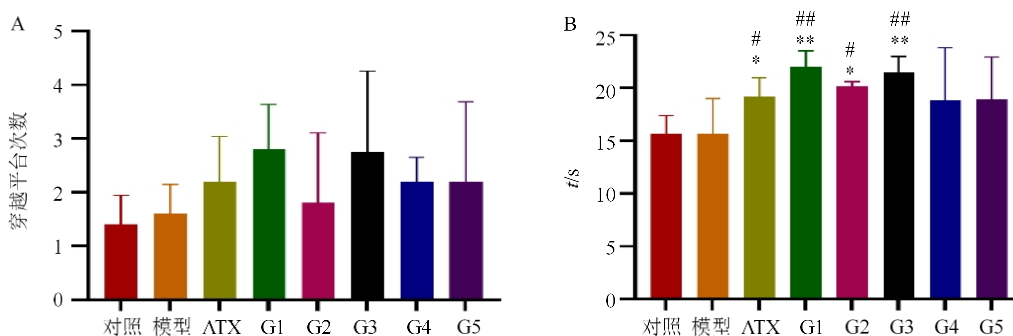


图 11 给药第 21 天各组大鼠旷场实验结果

Fig. 11 Open field test results of rats in each group on day 21 of administration



A-大鼠穿越平台次数统计图; B-大鼠目标象限停留时间统计图; 与对照组比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$; 与模型组比较: [#] $P<0.05$ ^{##} $P<0.01$ 。

A-Target-zone frequency; B-Target-zone dura-time; * $P<0.05$ ** $P<0.01$ vs control group; [#] $P<0.05$ ^{##} $P<0.01$ vs model group.

图 12 各组大鼠 Morris 水迷宫实验结果 ($\bar{x} \pm s, n=5$)

Fig. 12 Morris water maze test results of rats in each group ($\bar{x} \pm s, n=5$)

方较少选用大寒大热之品，这是由于儿童脏腑娇嫩，大寒大热药物会损伤脾胃，影响疗效甚至发生变证^[23]。其次，五味以甘味药为首，甘能补能和能缓，多用于治疗各种虚证，而 ADHD 为阴虚阳亢证，复方中加入甘味药不仅可以补虚，还可以调和

药性。其次，中药归经由高到低依次是肝、心、肾、肺、脾。《素问》言：“五脏所藏：心藏神，肺藏魄，肝藏魂，脾藏意，肾藏志”，ADHD 患儿由于腑功能不足而表现出神不守，魂不安，魄不定，意不专，智不谏^[24]，故 ADHD 的中药治疗以“五脏归经”为

策略实现多系统协同,心经主神志可安神改善认知,肺经主气可维持呼吸节律,肝经主疏泄可调节精神情志,肾经主闭藏可填精促进神经发育,脾经主运化可阻断痰湿等病理产物。

研究将使用频率 $\geq 50\%$ 的中药列为治疗 ADHD 的核心中药,即石菖蒲、茯苓、远志。《神农本草经》对石菖蒲的记载为“开心孔,补五脏,通九窍,明耳目,出音声。久服轻身,不忘,不迷,或延年”^[25],其功效为开窍醒神,宁心安神,化湿和胃,常用于治疗帕金森、癫痫等精神类疾病,在多个经典中药复方例如柏子养心丸、孔圣枕中丹中发挥安神作用。茯苓作为常用的利水渗湿药,具有利水消肿、健脾、安神的药用功效,在滋养安神类方剂中发挥重要作用,例如在《金匱要略》记载的安神复方“酸枣仁汤”中,茯苓作为臣药发挥宁心安神、健脾的功效;在经典名方“天王补心丹”中作为佐药起到养心安神之效。远志是临床中常用的安神药,其功效为宁心安神、祛痰开窍、消散痈肿,与茯苓一起作为“天王补心丹”的佐药发挥养心安神的作用。远志-石菖蒲是治疗 ADHD 中出现频次最高的中药组合,两者配伍名曰远志汤,出自《圣济总录》^[26],具有补肾安心、益智安神的功效,主治头晕、头脑不清、心神不稳、失眠、健忘、记忆力减退、注意力不集中等疾病^[27]。远志与石菖蒲配伍可使开窍豁痰、安神益智之力增强^[28],二者联用还可互相促进,减毒增效^[29]。除石菖蒲-远志外,龙骨-牡蛎也是常用的治疗 ADHD 的药物组合,该组合源自于《伤寒论》中的“柴胡加龙骨牡蛎汤”(柴胡、龙骨、牡蛎、人参、桂枝、茯苓、清半夏、黄芩、大黄、生姜、大枣),在此中药复方中起到镇惊安神的作用。其中龙骨性平味甘涩,归心、肝、肾经,具有镇心安神,平肝潜阳,收敛固涩的功效;牡蛎性微寒味咸,归肝、肾经,具有平肝潜阳,镇心安神,软坚散结,收敛固涩的功效。《医学衷中参西录·补络补管汤》云:“人身阳之精为魂,阴之精为魄。龙骨能安魂,牡蛎能强魄。魂魄安强,精神自足,虚弱自愈也。是龙骨、牡蛎,固为补魂魄精神之妙药也。”龙骨配伍牡蛎,可通过补虚弱来安心神、定魂魄^[30],从而改善 ADHD 的症状。山药-山茱萸-熟地黄是关联规则中置信度和提升度最高的三种中药组合,在治疗 ADHD 方面具有一定的潜力。该组合来源于经典明方六味地黄丸(熟地黄、山茱萸、牡丹皮、山药、茯苓、泽泻),其中熟地黄

微温味甘,可补血滋阴,益精填髓,为组合中的君药;山茱萸酸温质润,温而不燥,补而不峻,可补益肝肾,收敛固涩,为组合中的臣药;山药药性平和,可补脾肺肾气,益脾肺肾阴,同为臣药。ADHD 的临床表现之一为肝肾阴虚,三药合用,可将肝肾脾并补,且以补肾阴为主^[31]。

逆向网络药理学结果表明复方 5 通过 SLC6A3、MAOA 等 9 个潜在的关键靶点治疗 ADHD。目前,ADHD 的发病机制较为复杂,其病理生理学机制涉及多巴胺、去甲肾上腺素等神经递质系统的功能异常以及前额叶皮质、基底神经节等脑区功能失调等^[32-33]。其中,复方 5 通过靶向 SLC6A3、SLC6A2、SLC6A4、MAOA 4 个靶点调控单胺类神经递质转运与代谢,恢复突触间隙递质平衡;通过靶向 CACNA1A、CACNA1C、SCN8A 3 个离子通道靶点改善神经元突触传递的稳定性;通过靶向 AKT1 激活细胞信号通路,保护前额叶等大脑区域神经元发育;通过靶向 CHRNA7 参与神经元动作电位调节与多巴胺的生物合成,从 4 个方面共同干预 ADHD 实现治疗作用^[34-36]。

基于“O-R-S”整合模式以及逆向网络药理学优化出治疗 ADHD 的 5 个复方。通过行为学进行药效评价,结果显示 5 个复方均能改善患病大鼠的多动行为。其中,复方 1、2、4 对 ADHD 大鼠多动性的抑制作用更为突出,复方 1、3 对 ADHD 大鼠学习能力与记忆能力的改善作用更为突出,经过 2 个指标的综合评价,复方 1(石菖蒲、远志、五味子、益智、龟甲、龙骨、牡蛎、甘草、茯苓)为中药治疗 ADHD 的最佳复方。

复方 1 在经典方剂孔圣枕中丹的基础上添加五味子、益智、茯苓、牡蛎、甘草进行优化,针对 ADHD “痰浊扰神、肾虚肝亢、心脾不足”的病机,以“化痰开窍、补肾益智、潜阳安神、健脾调中”为核心治疗思想,符合《黄帝内经》“肾藏精,精生髓,髓充脑”“心主神明”的理论。在配伍方面,复方 1 遵循“君臣佐使”的配伍原则。其中,石菖蒲、远志为君,主开窍安神。石菖蒲开窍醒神、化湿豁痰,能破除痰浊对心神的蒙蔽,远志祛痰开窍,补肾益精,两者相须为用,远志弥补石菖蒲补肾不足的缺点,石菖蒲增强远志安神益智之力,为全方核心。益智、龟甲为臣,龟甲滋阴潜阳,益肾强骨,为补肾填髓之要药,具有养血补心之效,辅佐君药安定心神。益智仁温肾固摄,与龟甲配伍,一温一寒,

补肾精而不燥热,辅助君药增强益智功效,同时增加方剂的固涩作用。五味子、龙骨、牡蛎为佐,收敛固涩,潜阳安神。其中龙骨-牡蛎作为经典药对,起到重镇安神、平肝潜阳、收敛固涩的功效。龙骨镇惊,牡蛎潜阳,二者辅助益智、五味子增强固精缩尿的作用,此外,牡蛎与龟甲合用,能增强滋阴潜阳之力,避免阴虚阳亢扰动心神。五味子收敛固涩,与石菖蒲、远志配伍可避免开窍太过导致神气耗散,同时可补肾宁心,增强君臣药心肾同补之力,起到收敛安神的作用。茯苓、甘草为使,健脾和中,调和中药。茯苓能运化水湿,避免石菖蒲、远志等辛温之品损伤脾胃阳气;甘草调和诸药,既能缓和龟甲、牡蛎的寒凉之性,又能调和石菖蒲、益智的辛温之性,避免寒热偏盛,同时其可益气补中,增强茯苓健脾之效。二者药性平和,能缓和全方重镇、收敛之性,避免太过凝滞。在治疗方面,复方 1 遵循“标本兼治”的治疗原则。ADHD 的疾病之“本”为心肾两虚、脑髓不足,“标”为痰浊阻窍、心神不宁,“变”为肾气不固。复方 1 通过龟甲、益智、茯苓、甘草补肾填髓、健脾益气,从根源上充盈脑髓、滋养心神;通过石菖蒲、远志、龙骨、牡蛎开窍通神、镇惊祛痰,缓解 ADHD 的直接症状;通过五味子、龙骨、牡蛎收敛固摄,防止病情进展。

与 ATX 相比, G1 通过多靶点、多通路发挥其药效,依托各药材活性成分的神经保护与调理作用,实现对中枢神经系统的全面干预: α -细辛醚和 β -细辛醚是石菖蒲挥发油中含量最为突出的活性成分^[37],通过减轻氧化应激、神经炎症、神经营养因子缺乏,激活神经保护信号等多通路治疗中枢神经系统疾病^[38-39];茯苓含有茯苓多糖、茯苓酸等活性成分,现有文献对茯苓的研究主要聚焦于抗肿瘤、免疫调节、抗氧化及调血脂等领域,此外,有研究发现茯苓可通过抗炎等途径干预神经类疾病^[40];远志含有皂苷类、氧杂蒽酮类、寡糖酯类、生物碱类、香豆素类、木脂素类、黄酮类等化学成分^[41],可以增加中枢神经 5-羟色胺(5-HT)水平,增加神经营养因子的表达,减少氧化应激,缓解神经炎症,具有神经保护、改善认知功能障碍、抗抑郁、抗失眠、抗焦虑等药理作用^[42];甘草中甘草苷、甘草酸、甘草次酸等能够显著抑制神经细胞凋亡,保护脑部神经元^[43];五味子的主要成分木脂素可通过调节单胺类神经递质、抗氧化应激、抑制炎症反应等治疗神经精神疾病^[44];益智仁可通过抑制神经细胞凋亡,

降低炎症因子表达,提高抗氧化酶活性等方式对神经退行性疾病起保护作用^[45]。故复方 1 从神经递质调节、抗炎抗氧化、神经保护等多途径发挥药效,相较于 ATX 抑制去甲肾上腺素再摄取的单一通路干预,适配 ADHD 复杂病理机制,干预更全面。

中药 ADHD 用药以滋肾平肝、调和阴阳、安神益智为主,兼以化痰宁心等辨证治疗,同时疏肝健脾、安神益气贯穿其中。通过对创建的数据库分析,治疗 ADHD 的中药以平性为主,大寒大热之品较少,五味以甘味为主,甘味药多补虚,符合泻实补虚的治疗原则,归经以肝、心、肾、肺、脾为主,这与五脏功能失调的病机相对应。通过对中药使用频次统计,治疗 ADHD 的核心单味中药为石菖蒲、茯苓、远志;通过关联规则分析得出治疗 ADHD 的 3 个核心药物组合,即石菖蒲-远志、龙骨-牡蛎、山药-山茱萸-熟地黄。采用“O-R-S”整合模式以及逆向网络药理学技术优化出 5 个复方,通过动物实验对其进行药效评价筛选出最佳中药复方。本研究通过数据挖掘技术,收集整理文献中治疗 ADHD 的中药复方,分析治疗其性味归经以及功效等信息,采用新方法“O-R-S”整合模式加逆向网络药理学优化治疗 ADHD 的中药复方,选用动物行为学实验结果作为药效评价指标,筛选出最佳治疗复方,为临床治疗 ADHD 以及新药研发等方向提供参考。但文章纳入的文献以临床治疗文献为主,多为中医的经验之谈,缺少机制研究,因此研究结果需要进一步动物实验验证,从而深刻理解中药治疗 ADHD 的用药规律。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 郑毅. 注意缺陷多动障碍临床诊疗变化要点解析 [J]. 中国实用儿科杂志, 2014, 29(7): 489-496.
Zheng Y. Analysis of change in clinical diagnosis and treatment of ADHD [J]. Chin J Pract Pediatr, 2014, 29(7): 489-496.
- [2] Liu A, Xu Y, Yan Q, et al. The prevalence of attention deficit/hyperactivity disorder among Chinese children and adolescents [J]. Sci Reports, 2018, 8(1): 11169.
- [3] Sayal K, Prasad V, Daley D, et al. ADHD in children and young people: Prevalence, care pathways, and service provision [J]. Lancet Psychiatry, 2018, 5(2): 175-186.
- [4] Gu H, Cheng Y, Wang C, et al. FFPM, aPDE4 inhibitor, reverses learning and memory deficits in APP/PS1

- transgenic mice via cAMP/PKA/CREB signaling and anti-inflammatory effects [J]. *Neuropharmacology*, 2017, 116: 260-269.
- [5] Haddad H W, Hankey P B, Ko J, et al. Viloxazine, a Nonstimulant Norepinephrine Reuptake Inhibitor, for the Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A 3 Year Update [J]. *Health Psychol Res*, 2022, 10(3):37018.
- [6] 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.
- Ma S W. Diagnosis and treatment of children with attention deficit hyperactivity disorder [J]. *Shanghai Med Pharm J*, 2013, 34(2): 6-9.
- [7] 缪敏. 行为干预联合药物治疗多动症患者疗效分析 [J]. *当代医学*, 2012, 18(36): 97-98.
- Miao M. Analysis of the efficacy of behavioral intervention combined with drug therapy in children with ADHD [J]. *Contemp Med*, 2012, 18(36):97-98.
- [8] 韩慧玲, 张杉杉, 陈芙蓉, 等. 注意缺陷多动障碍发病机制及治疗药物研究进展 [J]. *中国药业*, 2023, 32(21): 149-155.
- Han H L, Zhang S S, Chen F R, et al. Research progress on the pathogenesis and therapeutic drugs of attention deficit hyperactivity disorder [J]. *China Pharm*, 2023, 32(21): 149-155.
- [9] 刘朋良, 许二平, 康丽杰, 等. 栀子豉汤治疗抑郁症研究新进展 [J]. *中华中医药学刊*, 2024, 42(2): 171-174.
- Liu P L, Xu E P, Kang L J, et al. New progress in research of Zhizichi Decoction in treatment of depression [J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2024, 42(2): 171-174.
- [10] Berahmand K, Li Y F, Xu Y. DAC-HPP:Deep attributed clustering with high-order proximity preserve [J]. *Neural Comput Appl*, 2023, 35(34):24493-24511.
- [11] 中国药典 [S]. 一部. 2025.
- Pharmacopoeia of the People's Republic of China [S]. Volume I. 2025.
- [12] 张廷模. 临床中药学 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2018, 5-55.
- Zhang T M. *Clinical Chinese Pharmacy* [M]. Shanghai: Shanghai Scientific & Technical Publishers, 2018, 5-55.
- [13] 周祯祥, 唐德才. 中药学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2016.
- Zhou Z X, Tang D C. *Traditional Chinese Pharmacy* [M]. Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine, 2016.
- [14] 荆宝琴, 张杉杉, 李冬芝, 等. 菖麻熄风片改善幼龄鼠注意力缺陷多动障碍及作用机制研究 [J]. *药物评价研究*, 2025, 48(3): 679-688.
- Jing B Q, Zhang S S, Li D Z, et al. Effect of Changma Xifeng Tablet on symptoms and mechanism of attention deficit hyperactivity disorder in young animals [J]. *Drug Eval Res*, 2025, 48(3): 679-688.
- [15] Morris R. Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat [J]. *J Neurosci Methods*, 1984, 11(1): 47.
- [16] Lissner L J, Wartchow K M, Toniazio A P, et al. Object recognition and Morris water maze to detect cognitive impairment from mild hippocampal damage in rats: A reflection based on the literature and experience [J]. *Pharmacol Biochem Behavior*, 2021, 210:173273.
- [17] 张叶欣, 施懿峻, 李彤, 等. 基于肠道菌群探讨参枣健脑口服液治疗阿尔茨海默病的作用机制 [J/OL]. *中国中药杂志*, 1-9 [2025-08-07]. <https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcmm.20250725.704>.
- Zhang Y X, Shi Y J, Li T, et al. Exploring mechanism of Shenzao Jiannao Oral Liquid in treating Alzheimer's disease based on gut microbiota [J/OL]. *China Journal of Chin Mater Med*, 1-9 [2025-08-07]. <https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcmm.20250725.704>.
- [18] Li S H, Gao P, Wang L T, et al. Osthole stimulated neural stem cells differentiation into neurons in an Alzheimer's disease cell model via upregulation of microRNA-9 and rescued the functional impairment of hippocampal neurons in APP/PS1 transgenic mice [J]. *Front Neurosci*, 2017, 11: 340.
- [19] 张学武, 李军, 林登梅, 等. 探讨葛花解醒方调控铁死亡抑制 EMT 干预肝细胞癌的作用及机制研究 [J]. *中药药理与临床*, 2025, 41(6): 12-19.
- Zhang X W, Li J, Lin D M, et al. Research on the efficacy and mechanism of Gehua Jiecheng Formula in regulating ferroptosis to inhibit EMT in hepatocellular carcinoma [J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med*, 2025, 41(6):12-19.
- [20] 唐彦, 徐寅, 张值伟, 等. 龙牡桂枝汤对慢性应激状态下 ADHD 大鼠学习记忆及海马-HPA 轴的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2024, 39(0): 382-386.
- Tang Y, Xu Y, Zhang Z W, et al. Effects of Longmu Guizhi Decoction on learning and memory ability and hippocampal-HPA axis of ADHD rats with chronic stress [J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*, 2024, 39(1):382-386.
- [21] 井贺云, 康乐, 董亚博, 等. 基于中西医临床病症特点的注意力缺陷多动障碍啮齿类动物模型分析 [J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2024, 26(11): 2959-2967.
- Jing H Y, Kang L, Dong Y B, et al. Analysis of animal models of attention deficit hyperactivity disorder based on clinical [J]. *Modern Tradit Chin Med Materia Med-World Sci Technol*, 2024, 26(11): 2959-2967.
- [22] 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.
- Wang Y, Zhou Y, Zhang L S, et al. Advances in pharmacological research of traditional Chinese medicine in treatment of attention deficit hyperactivity disorder [J]. Traditional Chinese Drug Research and Clinical Pharmacology, 2020, 31(10):1256-1263.
- [23] 刘生谦. 基于数据挖掘探讨中药治疗儿童抽动障碍的处方用药规律研究 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2023.
- Liu S Q. Study on prescription medication of traditional Chinese medicine for children with tie disorder based on data-mining [D]. Wuhan: Hubei University of Chinese Medicine, 2023.
- [24] 吴欣瑜. 扶土抑木法治疗儿童注意缺陷多动障碍 Meta 分析及临床用药规律分析 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2023.
- Wu X Y. Meta-analysis of the Supporting Earth and Suppressing Wood method in treating attention deficit hyperactivity disorder in children and analysis of clinical medication patterns [D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine, 2023.
- [25] 黄薰莹, 刘珍珠, 王维广, 等. 从《黄帝内经》脾藏意及香入脾理论探讨痴呆的中医治疗 [J]. 北京中医药大学学报, 2021, 44(12): 1073-1078.
- Huang X Y, Liu Z Z, Wang W G, et al. Analysis of TCM treatment of dementia with aromatic Chinese herbs based on the theory of “spleen housing ideas” and “aromatics acting on the spleen” in Huangdi Neijing [J]. J Beijing Univ Tradit Chin Med, 2021, 44(12): 1073-1078.
- [26] 罗虹, 刘凯丽, 王艳. “远志-石菖蒲”药对治疗阿尔茨海默病的作用机制研究 [J]. 亚太传统医药, 2020, 16(1): 163-167.
- Luo H, Liu K L, Wang Y. Study on the mechanism of herbal pair Yuan Zhi and Shi Chang Pu in the treatment of Alzheimer’s disease based on network pharmacology [J]. Asia Pac Tradit Med, 2020, 16(1): 163-167.
- [27] 刘谊人, 赵妍. 提升记忆饮“远志汤” [J]. 建筑工人, 2022, 43(2): 59.
- Liu Y R, Zhao Y. Drink “Yuanzhi decoction” to promote memory [J]. Build Mon, 2022, 43(2): 59.
- [28] 宋哲, 黄志艳, 冯钰, 等. 基于数据挖掘研究含石菖蒲-远志药对方剂的组方规律 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(6): 1687-1693.
- Song Z, Huang Z Y, Feng Y, et al. Data mining-based analysis of formulation rules for prescriptions containing herbal pair *Acori Tatarinowii Rhizoma-Polygalae Radix* [J]. China J Chin Mater Med, 2022, 47(6): 1687-1693.
- [29] 王建婷, 严慧, 李珂. 石菖蒲-远志药对研究进展 [J]. 湖北中医杂志, 2024, 46(2): 62-64, F0003, F0004.
- Wang J T, Yan H, Li K. Research progress of *Acorus gramineus-Polygala tenuifolia* drug pair [J]. Hubei J Tradit Chin Med, 2024, 46(2): 62-64, F0003, F0004.
- [30] 吴圆圆, 蔡萧君, 李浩经, 等. 柴胡加龙骨牡蛎汤对慢性应激抑郁大鼠炎症因子及单胺类神经递质受体表达的影响 [J]. 湖南中医药大学学报, 2022, 42(5): 748-754.
- Wu Y Y, Cai X J, Li H J, et al. Effect of Chaihu plus Longgu Muli Decoction on expression of inflammatory factors and monoamine neurotransmitter receptors in chronic stress-induced depression rats [J]. J Tradit Chin Med Univ Hunan, 2022, 42(5): 748-754.
- [31] 邢志政. 熟地黄-山药-山茱萸治疗肾阴虚少精子症作用机制及药效物质基础研究 [D]. 西安: 中国人民解放军空军军医大学, 2024.
- Xing Z Z. Study on the mechanism and material basis of *Rehmanniae Radix Praeparata-Dioscoreae Rhizoma-Corni Fructus* on kidney yin deficiency oligospermia [D]. Xi’an: Air Force Medical University, 2024.
- [32] Sharma A, Couture J. A review of the pathophysiology, etiology, and treatment of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) [J]. Ann Pharmacother, 2014, 48(2): 209-225.
- [33] Tripp G, Wickens J R. Neurobiology of ADHD [J]. Neuropsychopharmacology, 2009, 57(7/8): 579-589.
- [34] Knittel J, Itani N, Schreckenber R, et al. Monoamine oxidase a contributes to serotonin: But not norepinephrine-dependent damage of rat ventricular myocytes [J]. Biomolecules, 2023, 13(6): 1013.
- [35] Kabir Z D, Martínez-Rivera A, Rajadhyaksha A M. From gene to behavior: L-type calcium channel mechanisms underlying neuropsychiatric symptoms [J]. Neurotherapeutics, 2017, 14(3): 588-613.
- [36] Sykes L, Clifton N E, Hall J, et al. Regulation of the expression of the psychiatric risk gene *Cacna1c* during associative learning [J]. Mol Neuropsychiatry, 2018, 4(3): 149-157.
- [37] 罗球珠, 杨棣华, 巫资舜, 等. 石菖蒲挥发油成分的气相色谱-质谱分析 [J]. 中国药物经济学, 2021, 16(8): 116-120.
- Luo Q Z, Yang D H, Wu Z L, et al. Analysis of the constituents of volatile oil in *Rhizoma Acori Tatarinowii* by using GC-MS [J]. China J Pharm Econ, 2021, 16(8): 116-120.
- [38] Chellian R, Pandey V, Mohamed Z. Pharmacology and toxicology of α - and β -asarone: A review of preclinical evidence [J]. Phytomedicine, 2017, 32: 41-58.

- [39] 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*, 2022, 11(2): 281.
- [40] 厉晓, 龚婕, 丁婵, 等. 茯苓多糖的结构、活性及其构效关系研究进展 [J]. *中草药*, 2025, 56(1): 305-317.
- Li X, Gong J, Ding C, et al. Research progress on structures, activities of *Wolfiporia hoelen* polysaccharides and its structure-activity relationship [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2025, 56(1): 305-317.
- [41] 柴士伟, 杨帆, 于卉娟, 等. UPLC/ESI-Q-TOF MS 法分析远志中的化学成分 [J]. *天津中医药*, 2018, 35(1): 60-64.
- Chai S W, Yang F, Yu H J, et al. Analysis of chemical constituents of *Radix Polygalae* by UPLC/ESI-Q-TOF MS [J]. *Tianjin J Tradit Chin Med*, 2018, 35(1): 60-64.
- [42] 姚辛敏, 周晓洁, 周妍妍, 等. 远志化学成分及药理作用研究进展 [J]. *中医药学报*, 2022, 50(2): 103-107.
- Yao X M, Zhou X J, Zhou Y Y, et al. Research progress on chemical constituents and pharmacological effects of *Polygala tenuifolia* [J]. *Acta Chin Med Pharmacol*, 2022, 50(2): 103-107.
- [43] 姜懿纳, 罗林明, 陈乃宏. 甘草与神经退行性疾病的相关研究 [J]. *中药新药与临床药理*, 2016, 27(3): 455-460.
- Jiang Y N, Luo L M, Chen N H. Application of *Radix Glycyrrhizae* in neurodegenerative diseases [J]. *Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol*, 2016, 27(3): 455-460.
- [44] 姜静静, 余史丹, 姜月芬. 五味子木脂素治疗神经精神疾病作用机制及药物相互作用研究进展 [J]. *世界中医药*, 2022, 17(23): 3417-3422.
- Jiang J J, Yu S D, Lou Y F. Therapeutic mechanism of *Schisandra lignans* against neuropsychiatric diseases and drug interaction: A review [J]. *World Chin Med*, 2022, 17(23): 3417-3422.
- [45] 杨文欣, 曾常茜. 益智仁与神经退行性疾病的研究进展 [J]. *云南中医中药杂志*, 2021, 42(4): 85-87.
- Yang W X, Zeng C Q. Research progress of *Alpinia oxyphylla* and neurodegenerative diseases [J]. *Yunnan J Tradit Chin Med Mater Med*, 2021, 42(4): 85-87.

[责任编辑 齐静雯]