

哌甲酯靶点导向的网络药理学研究：揭示中药治疗注意缺陷多动障碍的分子机制与用药规律

彭 静, 刘林慧, 高 萍, 李梦婷, 李巧玲*

华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院(武汉市妇幼保健院) 药学部, 湖北 武汉 430016

摘要: **目的** 通过哌甲酯靶点导向的中药网络药理学方法, 探讨中药治疗注意缺陷多动障碍(ADHD)的分子机制和用药规律。**方法** 采用网络药理学方法, 通过 SwissTargetPrediction 和多个数据库预测哌甲酯与 ADHD 的共同靶基因, 基于 ADME 参数和 Lipinski 规则筛选作用于共同靶基因的化合物。利用 GeneMANIA 和 Cytoscape 构建蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络, Biozoon Cloud Platform 进行基因本体(GO)和京都基因与基因组百科全书(KEGG)分析, 揭示靶基因功能。构建“靶基因-化合物-中药”网络, 筛选候选中药, 分析候选中药属性和功能, 并采用微词云平台进行数据可视化。**结果** 共识别出 49 个哌甲酯与 ADHD 的共同靶基因。共同靶基因 PPI 网络和 GO/KEGG 分析揭示了神经系统和神经递质信号传递的关键通路。筛选出 567 个化合物和 416 个候选中药。构建的网络图识别出甘草、丹参等与 ADHD 治疗相关的高频中药, 通过对候选中药的性、味、归经和功能的频次分析, 发现候选药物性味以苦、寒为主, 归经以肝、肺、胃较为突出, 清热、解毒、止痛、消肿等功能频繁出现。**结论** 以哌甲酯治疗 ADHD 的靶点为导向, 运用中药网络药理学的方法, 逆向解析了治疗 ADHD 的分子机制和用药规律。候选药物显示出多成分、多靶点、多路径治疗 ADHD 的潜力, 为 ADHD 的临床和基础研究的深入探索提供了新的思路。

关键词: 哌甲酯; 注意缺陷多动障碍; 中药; 分子机制; 用药规律; 网络药理学

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2025)09-2507-11

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.09.012

Methylphenidate target-guided network pharmacology study: Unveiling molecular mechanisms and medication patterns of traditional Chinese medicine in treatment of attention deficit hyperactivity disorder

PENG Jing, LIU Linhui, GAO Ping, LI Mengting, LI Qiaoling

Department of Pharmacy, Wuhan Children's Hospital Affiliated to Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology (Wuhan Maternal and Child Health Hospital), Wuhan 430016, China

Abstract: Objective To explore the molecular mechanisms and medication patterns of traditional Chinese medicine (TCM) in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) using a network pharmacology approach guided by methylphenidate targets. **Methods** A network pharmacology method was employed to predict common targets of methylphenidate and ADHD using Swiss TargetPrediction and multiple databases. Compounds acting on these common targets were screened based on ADME parameters and Lipinski's rules. PPI networks were constructed using GeneMANIA and Cytoscape, and GO and KEGG analyses were performed using Biozoon Cloud Platform to reveal the functions of the targets. A "target-compound-TCM" network was constructed to screen candidate TCMs, analyze their properties and functions, and the Microcloud platform was used for data visualization. **Results** A total of 49 common target genes between methylphenidate and ADHD were identified. Core target gene PPI networks and GO/KEGG analyses revealed key pathways in the nervous system and neurotransmitter signaling. A total of 567 compounds and 416 candidate TCMs were screened. The constructed network identified high-frequency TCMs related to ADHD treatment, such as licorice and salvia,

收稿日期: 2025-02-26

基金项目: 国家自然科学基金青年项目(82104300); 武汉市卫生健康委中医类科研项目(WZ21A07, WZ22Q07); 武汉药学会第二届医院药学科发展项目孵化营(WHPA202307007)

作者简介: 彭 静, 副主任药师, 硕士, 主要从事临床药学和中药药理学研究。E-mail: pengjing@zgwhfe.com

*通信作者: 李巧玲, 主管药师, 硕士, 主要从事临床药学和中药药理学研究。E-mail: liqiaoling@zgwhfe.com

and through frequency analysis of the properties, flavors, meridians, and functions of candidate TCMs, it was found that the candidate drugs were predominantly bitter and cold, with liver, lung, and stomach meridians being prominent, and functions such as heat-clearing, detoxification, analgesia, and anti-inflammatory effects were frequently observed. **Conclusion** This study, guided by the targets of methylphenidate in treating ADHD, used network pharmacology methods to reverse-engineer the molecular mechanisms and medication patterns of ADHD treatment. The candidate drugs showed potential for treating ADHD with multiple components, targets, and pathways, providing new insights for in-depth exploration of clinical and basic research on ADHD.

Key words: methylphenidate; attention deficit hyperactivity disorder; traditional Chinese medicine; molecular mechanisms; medication patterns; network pharmacology

注意缺陷多动障碍（ADHD）是一种常见的神经发育障碍，主要表现为注意力不集中、过度活动和冲动行为。全球儿童患病率约为 7.2%^[1]，在学龄儿童中患病率为 5.3%，成人患病率约为 2.5%^[2]，对患者的教育、生活、工作等多项个人发展问题影响深远，造成家庭、社会的巨大负担。在中国，儿童 ADHD 的患病率约为 6.26%，且患病率在逐年上升^[3]，现有治疗药物选择有限^[2]。哌甲酯是由美国食品药品监督管理局推荐治疗 ADHD 的药物，也是国内治疗 ADHD 的一线药物。哌甲酯是一种中枢神经系统兴奋剂，通过抑制多巴胺和去甲肾上腺素的再摄取，增加这些单胺类物质在神经元外间隙的浓度，从而发挥治疗效果^[4]。哌甲酯缓释剂型具有药效更持久、更稳定、安全性更高等优势，但长期使用可能影响患儿生长发育，不良反应较明显，且停药后复发率较高^[5-7]。盐酸哌甲酯在国内属于第一类精神药品，也被称为“聪明药”，长期使用易造成患者依赖性^[3]。

近年来，中药辅助治疗在 ADHD 的治疗中显示出独特优势和潜在价值。中成药如精苓合剂、调神益智汤和静灵口服液等，具有不良反应小、治病求本、作用持久等特点^[5,8-9]。这些中药主要通过平衡阴阳、滋补肝肾、益智养心等原则，快速改善核心症状如多动、注意力缺陷和冲动行为，同时减轻功能损害和情绪行为问题。此外，联合治疗还有助于减少哌甲酯可能引起的不良反应，如失眠和焦虑，提高了治疗的安全性和耐受性^[10]。中药以其独特的作用机制和治疗优势，为 ADHD 患儿提供了一个更全面和有效的治疗选择。然而，当前对于中药在 ADHD 治疗中的作用机制和用药规律的研究仍存在不足，缺乏系统性和深入性的探索，限制了中药在该领域的广泛应用和推广。本研究通过哌甲酯靶点导向的中药网络药理学方法，逆向探讨中药治疗 ADHD 的分子机制和用药规律。这将为 ADHD 的中药治疗提供科学依据，填补当前研究的空白，并为未来的药物开发和临床应用提供指导，具有重要

的创新性和临床价值。

1 方法

1.1 哌甲酯和 ADHD 共同靶基因预测

为了全面且精准地识别哌甲酯的作用靶基因，本研究选用 SwissTargetPrediction 数据库（<http://www.swisstargetprediction.ch/>），该数据库凭借其先进的预测算法和广泛的应用认可，能够高效地识别药物作用靶点，设定概率阈值>0 以确保预测结果的可靠性。同时，为全面获取 ADHD 相关靶基因，综合运用 Genecards v.5.22.0 数据库（<https://www.genecards.org/>）、OMIM 数据库（<https://omim.org/>，更新日期：2024 年 11 月 22 日）、DisGeNET v.24.3 数据库（<https://disgenet.com/>）和 TTD 数据库（<https://db.idrblab.net/ttd/>，更新日期：2024 年 1 月 10 日）。在检索过程中，以“attention deficit hyperactivity disorder”为关键词进行检索，并对各数据库检索到的 ADHD 相关靶基因进行整合。鉴于不同数据库在数据来源、更新频率和收录标准上存在差异，为避免重复信息对结果的干扰，通过标准化基因名称和去除重复项的方式，确保了数据的一致性和准确性。通过韦恩图平台（<http://bioinformatics.psb.ugent.be/webtools/Venn/>）将哌甲酯对应的靶基因与 ADHD 相关靶基因取交集，精准锁定哌甲酯作用于 ADHD 的靶基因。

1.2 候选化合物和中药的匹配

通过检索中药系统药理学数据库与分析平台（TCMSP，<http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php>，Version 2.3）收集能够作用于“1.1”项共同靶基因的化合物。根据药动学参数（ADME）和 Lipinski 规则，筛选候选化合物。具体的筛选标准包括口服生物利用度（OB）≥30%，以确保化合物具有一定的口服吸收能力；药物相似性（DL）≥0.3，筛选具有一定药物多样性的化合物；相对分子质量（MW）≤500，便于化合物被吸收；半衰期（HL）>4，确保化合物在体内有足够持续作用时间；脂水分配系数（AlogP）≤

5, 平衡脂溶性和水溶性, 利于化合物穿过生物膜; 氢键供体数目 (Hdon) ≤ 5 , 确保化合物有适当氢键形成能力, 避免溶解性问题^[11-13]。这些标准旨在确保筛选出的化合物成药性和生物活性良好, 同时兼顾中药成分的特殊性。从 TCMSP 2.3 平台中匹配出含有相关化合物的中药。

1.3 网络构建

1.3.1 共同靶基因的蛋白质-蛋白质相互作用 (PPI) 网络 为深入探究共同靶基因之间的相互作用关系, 本研究将共同靶基因导入 GeneMANIA 数据库 (<http://genemania.org/>)^[14], 该平台采用岭回归算法优化网络权重, 并使用高斯场标签传播算法进行基因功能预测, 通过稀疏化网络 (仅保留每个基因最强的 50 个关联权重) 来减少噪声和假阳性结果^[15-16]。设置为默认参数, 利用其强大的基因功能预测和 PPI 网络构建能力, 生成 PPI 网络。将 PPI 网络数据集中的 Gene1、Gene2 数据导入 Cytoscape 3.9.1 软件, 利用 Cytoscape 中的 “Network Analyzer” 插件进行网络质量评估, “Degree” 算法计算节点的度值, 并设置为默认参数。根据度值的大小对节点进行排序, 度值越大, 节点在网络中的连接性越强, 越可能是枢纽节点。通过调整节点大小来直观表示其度值, 度值越大的节点在可视化网络中显示得越大, 从而能够快速识别出网络中的核心靶点, 这些核心靶点在网络中可能发挥关键作用。

1.3.2 基因本体 (GO) 和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 富集分析 为了阐明潜在靶基因在功能和信号通路中的作用, 使用 Biozoon Cloud Platform 平台 (<http://www.cloud.biomicroclass.com/CloudPlatform>)^[17]进行 GO 和 KEGG 富集分析。将共同靶基因上传至 Biozoon Cloud Platform, 利用 KEGG_PATHWAY 进行通路富集分析, GO 富集分析选择 3 个模块: 生物过程 (BP)、分子功能 (MF) 和细胞组成 (CC)。选择 $P < 0.05$ 的前 30 个富集的 KEGG 和 GO 术语进行进一步分析。

1.3.3 “靶基因-化合物-中药”网络图 借助 Cytoscape 3.9.1 软件的强大网络构建功能, 精准构建了“靶基因-化合物-中药”网络图, 通过可视化展示靶基因、化合物和中药之间的关联关系。

1.4 中药性、味、归经和功能分析

在《中国药典》2020 年版、《中药大辞典》和中医百科全书 2.0 (ETCM 2.0) (<http://www.tcmip.cn/ETCM2/front/#/>)^[18]中检索候选中药性、味、归经和

功能, 通过频次分析总结规律。采用微词云平台 (<https://www.weiciyun.com/>) 绘制词云图、基于现的网络关系图和热图, 将文本数据可视化, 用于揭示文本数据中的关键词重要性和相互关系。

2 结果

2.1 哌甲酯和 ADHD 共同靶基因

Swiss TargetPrediction 数据库中共识别 55 个哌甲酯对应的靶基因。在 Genecards v.5.22.0 数据库、OMIM 数据库、DisGeNET v.24.3 数据库和 TTD 数据库中分别检索 ADHD 相关靶基因 8 674、4 132、30、33 个, 去除重复项后共识别 11 986 个 ADHD 相关靶基因。将哌甲酯对应的靶基因与 ADHD 相关靶基因取交集, 共获得 49 个哌甲酯对应的 ADHD 共同靶基因。见图 1。

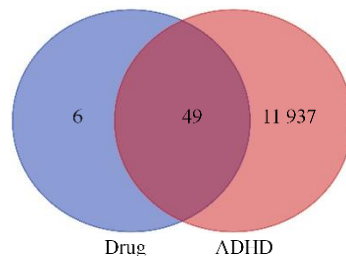


图 1 哌甲酯对应的靶基因与 ADHD 相关靶基因的 Venn 图

Fig. 1 Venn diagram of target genes corresponding to methylphenidate and ADHD-related target genes

2.2 候选化合物和中药的匹配

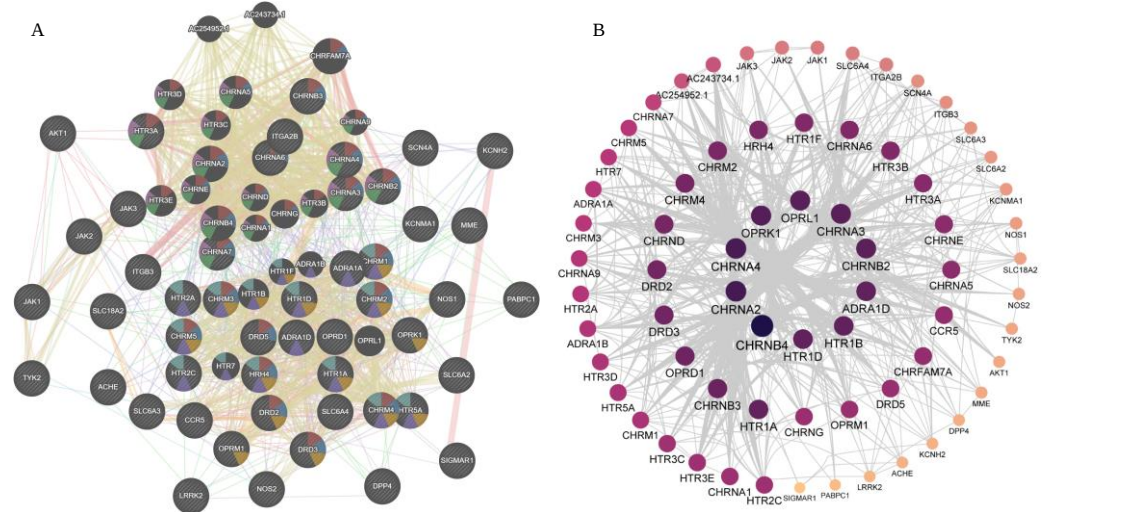
在 TCMSP 2.3 平台共找到 49 个共同靶基因中的 19 个, 通过 19 个共同靶基因找到 567 个符合 ADME 和 Lipinski 规则的化合物, 通过化合物匹配得到 432 种候选中药。

2.3 共同靶基因 PPI 网络分析结果

将“2.1”项中获得的 49 个共同靶基因导入 GeneMANIA 数据库, 获得 PPI 网络图 (图 2-A)。将获得的 Gene1、Gene2 数据导入 Cytoscape 3.9.1 软件, 获得 PPI 核心靶点网络图谱 (图 2-B)。排名前 10 的核心靶点是 CHRN4、CHRNA2、CHRNA4、OPRK1、OPRL1、CHRNA3、CHRN2、HTR1B、ADRA1D、HTR1D。

2.4 GO、KEGG 富集可视化

GO 和 KEGG 富集分析 P 值由小到大排名前 30 的结果通过桑基气泡图可视化。GO 功能富集和 KEGG 通路二级分析见图 3。结果显示, 神经系统和神经递质信号传递涉及神经活性配体-受体相互

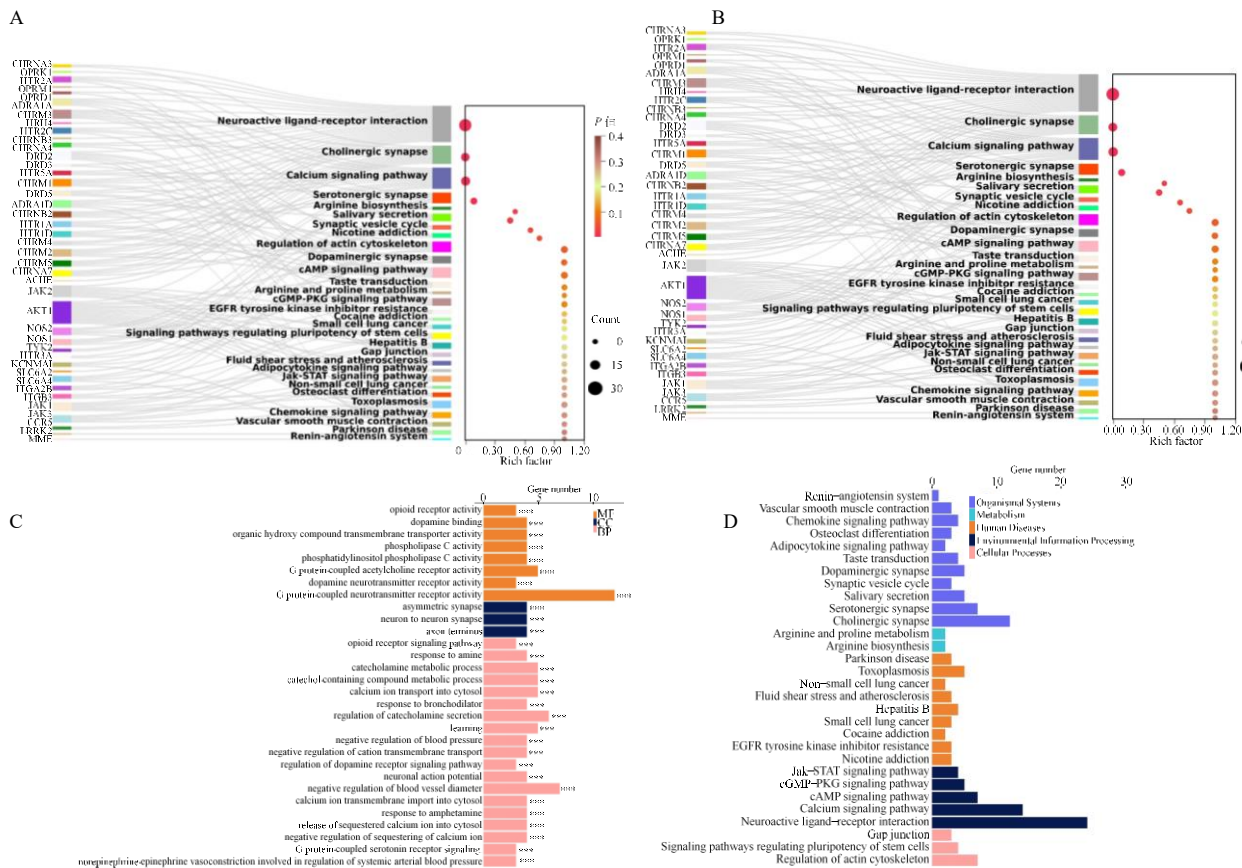


A-PPI 网络图; B-PPI 核心靶点网络图。

A-PPI network diagram; B- PPI core target network diagram.

图 2 PPI 网络图

Fig. 2 PPI network



A-GO 桑基气泡图; B-KEGG 桑基气泡图; C-GO 富集分析; D-KEGG-通路富集分析。

A-Sankey bubble chart of GO; B-Sankey bubble chart of KEGG; C-enrichment analysis of GO; D-pathway enrichment analysis of KEGG.

图 3 GO 和 KEGG 富集分析

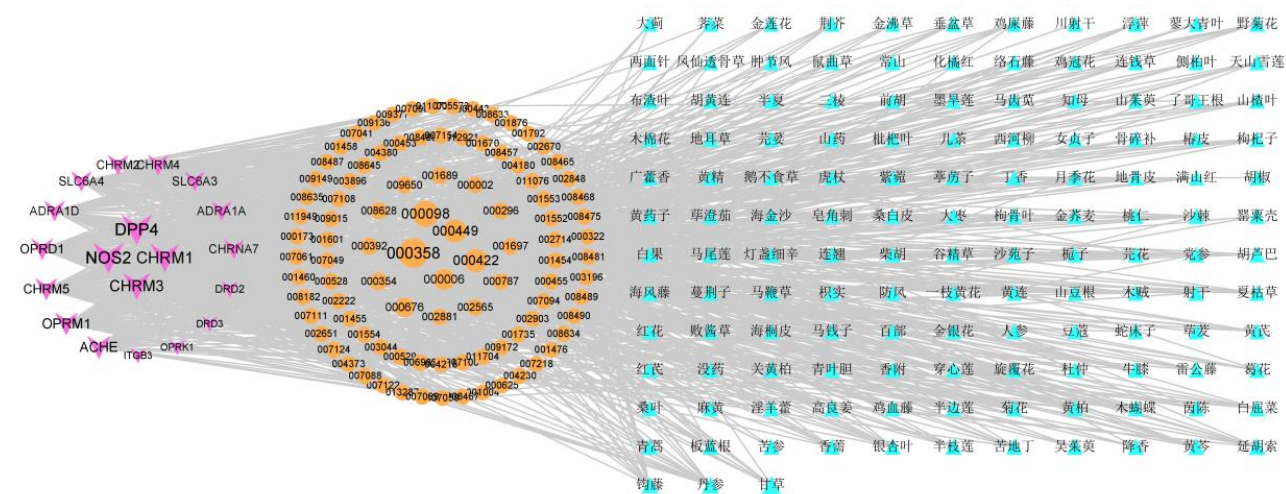
Fig. 3 Analysis of GO and KEGG

作用、胆碱能和多巴胺能突触等通路，这些对于理解神经系统功能和相关疾病至关重要。其次，细胞信号传导是调节细胞行为和响应外界刺激的关键，涉及环磷酸腺苷（cAMP）、环磷酸鸟苷依赖的蛋白激酶（cGMP-PKG）和 Janus 激酶-信号转导与转录激活因子（Jak-STAT）信号通路。代谢和生物合成涉及氨基酸和神经递质的代谢过程。此外，还包括疾病和病理过程，如成瘾、癌症和神经退行性疾病以及肾上腺素-去甲肾上腺素的作用。最后，细胞功能和细胞间通讯，如突触小泡循环和间隙连接也突现出来。

2.5 “靶基因-化合物-中药”网络图

使用 Cytoscape 3.9.1 软件构建“靶基因-化合物

物-中药”网络图（图 4）。结果显示，相关性最高的前 10 位化合物为(2R)-7-羟基-5-甲氧基-2-苯基色满-4-酮[(2R)-7-hydroxy-5-methoxy-2-phenylchroman-4-one]、1,7-二苯基-3,5-二羟基-1-庚烯（1,7-diphenyl-3,5-dihydroxy-1-heptene）、脱水二异丁香酚(dehydrodiisoeugenol)、芒柄花素(formononetin)、豆甾醇(stigmasterol)、1,2,6,7-四去氢-3,15-二甲氧基刺桐烷-16-醇（1,2,6,7-tetradhydro-3,15-dimethoxyerythrinan-16-ol）、刺桐碱(erysotrine)、甘草查耳酮 A (licochalcone a)、异甘草素环氧化物(isostyracin epoxide)、伊博格因(ibogain)。相关性最高的前 10 位中药为甘草、丹参、钩藤、延胡索、黄芩、降香、吴茱萸、苦地丁、半枝莲、银杏叶。



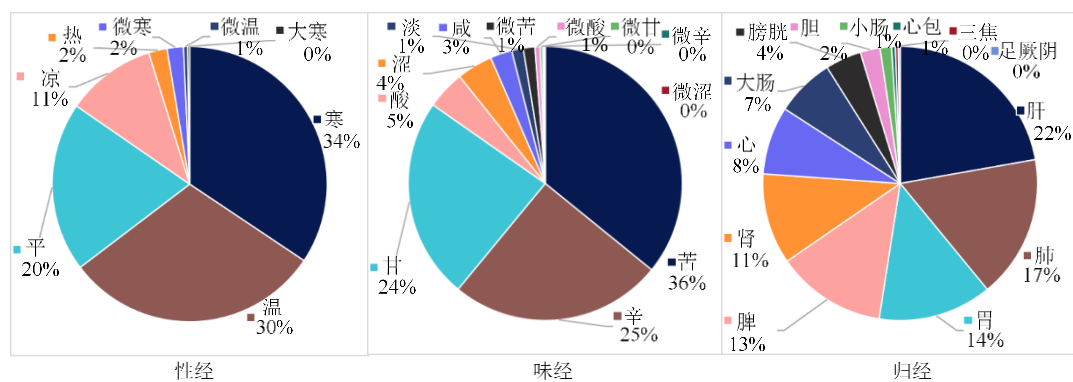
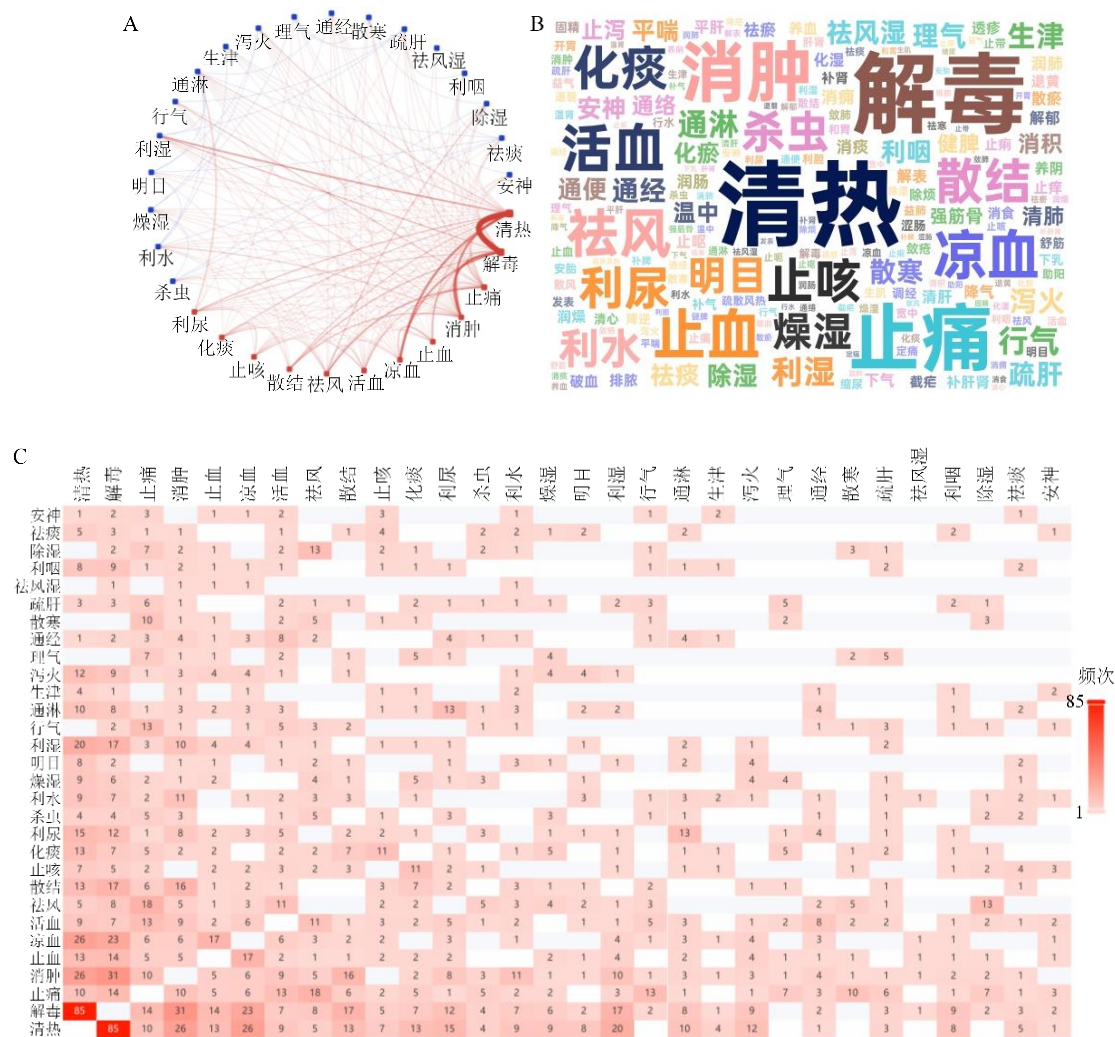


图 5 候选中药性、味、归经

Fig. 5 Properties, flavors, and meridian tropism of candidate traditional Chinese medicines



A-候选中药功能基于共现的网络关系图; B-候选中药功能基于共现的词云图; C-候选中药功能基于共现的热图。

A-Network relationship diagram based on co-occurrence of candidate traditional Chinese medicine functions; B-Word cloud diagram based on co-occurrence of candidate traditional Chinese medicine functions; C-Heatmap based on co-occurrence of candidate traditional Chinese medicine functions.

图 6 候选中药性、味、归经和功能分析可视化

Fig. 6 Visualization of analysis of properties, flavors, meridian tropism, and functions of candidate traditional Chinese medicines

长期用药的安全性和潜在不良反应仍然是一个值得关注的问题^[21]。因此,寻找更有效、更安全的治疗药物成为了 ADHD 研究领域的一个重要方向。

3.1 哌甲酯治疗 ADHD 的机制探讨

哌甲酯是一种用于治疗 ADHD 的精神兴奋剂,但存在患者使用剂量过高和健康人滥用的问题。其作用机制主要是通过阻断多巴胺和去甲肾上腺素转运蛋白,增加突触间隙中这些神经递质的浓度。尽管哌甲酯对血清素转运蛋白的影响较小,但它可以作为 5-羟色胺 1A (5-HT_{1A}) 受体的激动剂,并且反复使用后会降低伏隔核中 5-HT_{1A} 受体 mRNA 的表达^[22]。本研究对哌甲酯治疗 ADHD 的靶基因进行了预测,发现共同靶点高度集中在胆碱能受体(如 CHRNA4、CHRNA2、CHRNA4)、阿片受体(OPRK1、OPRL1)及 5-羟色胺受体(HTR1B、HTR1D)等家族,KEGG 和 GO 分析结果表明,这些共同靶点涉及的通路主要包括神经递质的合成、释放、接收和信号传递,以及细胞内信号传导的关键分子和途径(如 cAMP 信号通路、cGMP-PKG 信号通路、Jak-STAT 信号通路等)。这些信号通路在调节细胞行为和响应外界刺激中起着核心作用,并且与氨基酸和神经递质的代谢密切相关。进一步证实了哌甲酯通过影响这些靶点和通路,调节多巴胺、去甲肾上腺素和 5-羟色胺等神经递质的水平,从而发挥其治疗 ADHD 的作用。然而,这种调节也可能与哌甲酯的成瘾性相关。最新的研究表明 CHRNA4/CHRNA2 编码的 $\alpha 4\beta 2$ -nAChR 在尼古丁成瘾中起关键作用,通过调节多巴胺的释放来增强奖赏行为^[23]。多巴胺作为药物成瘾的关键神经递质,其在伏隔核中的过度增加与药物奖赏效应密切相关,而血清素则通过 5-HT_{1A} 受体调节多巴胺神经传递和奖赏效应^[24]。此外,在高剂量下,哌甲酯可以激活大脑中的 μ 阿片受体,产生奖励效应^[25]。研究还提示低剂量丁螺环酮联合用药可以有效阻断哌甲酯的奖赏效应,并上调伏隔核 5-HT_{1A} 受体 mRNA 的表达^[22],从而维持其治疗效果。这表明,联合用药策略可能是一种减少哌甲酯成瘾风险的有效途径。未来的研究可以进一步探索其他药物或药物组合,以调节哌甲酯对多巴胺、去甲肾上腺素和 5-羟色胺等神经递质的作用,从而降低其奖赏效应带来的潜在成瘾性。

3.2 治疗 ADHD 的高频中药

近年来,中医药以其独特的理论体系和治疗方

法,为 ADHD 的治疗提供了新的思路和方法。中药复方以其多成分、多靶点的作用特点,可能在调节 ADHD 患者的神经生物学异常方面发挥重要作用。安神定志灵方通过抗炎作用改善了 ADHD 动物模型的症状,提示中药可能通过调节体内的炎症反应来改善 ADHD^[26]。地牡宁神方通过调整肠道微生物群和影响血清代谢物,显示出对 ADHD 大鼠行为的改善效果,这揭示了中药可能通过调节脑肠轴来发挥作用^[27]。这些研究不仅强调了中药在 ADHD 治疗中的潜力,也指出了未来研究的方向,即进一步探索中药复方的作用机制,以及它们如何通过多途径、多靶点的作用来改善 ADHD 症状。

基于中医辨证论治原则,中药治疗 ADHD 需进行核心症状的界定,以确定有效中药处方。倪新强等^[28]对中药治疗 ADHD 进行挖掘,总结出 ADHD 用药以补虚(滋补肝肾、补益心脾)、安神为基本组方配伍,兼顾平肝,核心药物有石菖蒲、远志、熟地黄、龙骨、甘草、茯苓、牡蛎、龟甲、白芍、五味子、山茱萸、山药等。郭峰等^[29]通过对比研究发现,虽然远志作为臣药出现频率最高且应用广泛,但在治疗 ADHD 时,其与石菖蒲的联合应用在安神法中几乎是必不可少的。本研究结果显示的高频候选药物前 10 的是甘草、丹参、钩藤、延胡索、黄芩、降香、吴茱萸、苦地丁、半枝莲、银杏叶。研究表明,甘草中的黄酮类化合物甘草查耳酮 A 在神经系统疾病中表现出抗炎、抗氧化、抑制乙酰胆碱酯酶以及减少淀粉样蛋白斑块的能力^[30],甘草总黄酮和甘草素能增加大脑中 5-羟色胺和去甲肾上腺素的水平,从而提高单胺类神经递质水平^[31],甘草酸和甘草素对神经炎症引起的神经障碍也具有潜在的治疗效果^[32]。丹参在改善脑血管状况方面都具有积极作用,可能通过调节神经递质和改善脑区能量代谢来发挥治疗效果^[33],其活性成分丹参酮 II_A 可能通过抑制 c-JNK 和 p38MAPK 来发挥作用。钩藤可能通过影响多巴胺能神经元的代谢来发挥治疗 ADHD 作用^[34]。此外,钩藤也被广泛用于治疗儿童多动症的中药方剂中,显示出对 ADHD 症状的潜在疗效^[35-37]。黄芩中的黄芩苷不仅能透过血脑屏障,还能在大脑的关键区域如纹状体和海马区聚集,从而对多巴胺神经元发挥保护作用^[38-40]。银杏叶提取物中的黄酮苷和萜烯三内酯具有抗氧化和神经保护活性,可能通过调节神经元系统,特别是通过影响多巴胺、血清素和去甲肾上腺素信号来发挥作用,

有助于改善 ADHD 样症状^[41]。基于这些新的研究发现,本研究所识别的这些高频药物将为 ADHD 治疗和脑血管健康研究提供了新的视角和潜在的研究方向。

3.3 基于性味-归经-功效三维视角的中药作用解析

本研究筛选的候选中药性味以苦寒为主,归经以肝脾胃较为突出,根据中医理论,ADHD 与心、肝、脾、肺、肾的功能状态密切相关^[42-43]。在五脏所属理论中,心藏神、肝藏魂、脾藏意、肺主魄、肾藏志,这些脏腑在情志中的职能分工不同,但都与人的意志和精神状态活动相关^[44-45]。因此心、肝、脾、肺、肾与儿童 ADHD 关系密切,通过调整这些脏腑的功能,可以减轻 ADHD 的症状^[46]。此外,《素问·六节藏象论篇第九》:“天食人以五气,地食人以五味。五味入口,藏于肠胃,味有所藏,以养五气,气和而生,津液相成,神乃自生。”水谷五味是人体后天发育的物质基础。“饮食入胃,游溢精气,上输于脾,脾气散精,上归于肺,通调水道,下输膀胱,水精四布,五经并行”,脾胃通过运化水谷精微为人体生长发育和生命活动化生精血津液、提供能量。《脾胃论》:“夫饮食不节则胃病,胃病则气短,精神少而生大热。”饮食不节会伤害脾胃,导致气血生化不足,五脏失养,精神短少。可能表现为气虚阳浮生热,或积食酿生痰热,痰热扰动心窍,神志不宁,多动躁动,出现注意缺陷多动状^[47]。现代研究也发现,肠道微生物参与消化、生长、防御等生理过程,并影响神经系统和免疫系统,通过神经递质的合成和代谢在 ADHD 中发挥作用^[48-49],且 ADHD 患儿的肠道微生物多样性和组成与对照组存在显著差异^[50]。此外,胃肠道内分泌细胞分泌的胃肠激素可能同时调节中枢神经系统功能,影响胃肠功能,而肠道微生物可能通过作用于这些内分泌细胞影响其分泌,直接或间接改变胃肠或大脑功能,与 ADHD 的发病机制相关。因此,ADHD 患儿的胃肠道症状可能与其核心症状存在关联,胃肠和脑功能失调可能是 ADHD 发病的关键因素^[47]。ADHD 的复杂性、异质性以及病因和病理生理学的重叠性意味着它是多种因素的相互作用的结果^[51]。中医药或许可凭借其多成分、多靶点、整体调节的特性,综合发挥作用,从而缓解 ADHD 症状和降低哌甲酯成瘾风险。

3.4 创新点和局限性

本研究是首个以目前公认治疗 ADHD 有效药

物哌甲酯的靶点为导向,逆向探索中药治疗 ADHD 的分子机制与用药规律的研究。传统医学常受限于“一病一靶一药”的模式,难以全面理解复杂疾病。本研究从中医整体观出发,借助网络药理学,系统梳理中药多成分与 ADHD 靶点间的复杂关联,打破传统局限,为中药治疗 ADHD 提供全新视角与科学支撑。本研究的不足在于实验验证的局限性,缺乏直接的实验数据支持;中药复方成分和靶点复杂,具体作用机制和相互作用关系尚未完全明确。未来研究应深入分析中药复方的具体成分和靶点,探索其与其他药物的相互作用,通过基础和临床研究验证其疗效和安全性,结合个体化治疗策略,为 ADHD 患者提供更精准、更有效的治疗方案。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Wolraich M L, Hagan J F Jr, 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.
- [2] Faraone S V, Bellgrove M A, Brikell I, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2024, 10: 11.
- [3] 李巧玲, 刘林慧, 刘茂昌, 等. 盐酸哌甲酯致儿童治疗相关不良事件国内外文献分析 [J]. *中国药理学杂志*, 2024, 59(7): 634-639.
Li Q L, Liu L H, Liu M C, et al. Literature analysis of treatment emergent adverse events induced by methylphenidate in children [J]. *Chin Pharm J*, 2024, 59(7): 634-639.
- [4] 唐卓婷, 于晓林, 王亦辰, 等. 清心平肝定志方联合哌甲酯治疗心肝火旺证注意力缺陷多动障碍患者的疗效观察 [J]. *世界中西医结合杂志*, 2023, 18(8): 1630-1635, 1640.
Tang Z T, Yu X L, Wang Y C, et al. Clinical efficacy of Qingxin Pinggan Dingzhi Formula combined with methylphenidate in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder with heart-liver fire blazing syndrome [J]. *World J Integr Tradit West Med*, 2023, 18(8): 1630-1635, 1640.
- [5] 沈耀红, 陈碧莹, 臧亚勤. 精苓合剂联合哌甲酯治疗儿童注意缺陷多动障碍的疗效观察 [J]. *现代药物与临床*, 2024, 39(2): 402-406.
Shen Y H, Chen B Y, Zang Y Q. Clinical observation of Jingling Mixture combined with methylphenidate in treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children [J]. *Drugs Clin*, 2024, 39(2): 402-406.

- [6] 吕新悦, 郭岚敏. 儿童孤独症谱系障碍药物治疗研究进展 [J]. 黑龙江医学, 2024, 48(4): 502-505.
Lü X Y, Guo L M. Advances in the study of pharmacotherapy for autism spectrum disorders in children [J]. Heilongjiang Med J, 2024, 48(4): 502-505.
- [7] 李媛, 张雯雯, 张雨晨. 基于美国 FDA 不良事件报告系统数据库的儿童使用哌甲酯不良事件风险信号挖掘 [J]. 药物不良反应杂志, 2024, 26(9): 530-534.
Li Y, Zhang W W, Zhang Y C. Risk signal mining of adverse events related to methylphenidate in children based on US FDA Adverse Event Reporting System database [J]. Adverse Drug React J, 2024, 26(9): 530-534.
- [8] 李慧, 刘晓亮, 苑成浩, 等. 调神益智汤联合哌甲酯及脑电生物反馈治疗学龄期儿童注意力缺陷多动障碍临床观察 [J]. 中国药业, 2023, 32(22): 122-125.
Li H, Liu X L, Yuan C H, et al. Clinical observation of Tiaoshen Yizhi Decoction combined with methylphenidate and electroencephalogram biofeedback in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in school-age children [J]. Chin Pharm, 2023, 32(22): 122-125.
- [9] 刘丽, 周良安, 孙亚磊. 中成药治疗儿童注意缺陷多动障碍的贝叶斯网状 Meta 分析 [J]. 中草药, 2022, 53(14): 4447-4464.
Liu L, Zhou L A, Sun Y L. Bayesian network Meta-analysis of Chinese patent medicines in treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2022, 53(14): 4447-4464.
- [10] 王凤晨, 胡鹏. 盐酸哌甲酯联合静灵口服液治疗儿童多动症的临床疗效分析 [J]. 现代诊断与治疗, 2023, 34(2): 220-223.
Wang F C, Hu P. Clinical analysis of the therapeutic effect of methylphenidate hydrochloride combined with Jingling Oral Liquid in treating childhood attention deficit hyperactivity disorder [J]. Modern Diagn Treat, 2023, 34(2): 220-223.
- [11] Xu X, Zhang W X, Huang C, et al. A novel chemometric method for the prediction of human oral bioavailability [J]. Int J Mol Sci, 2012, 13(6): 6964-6982.
- [12] Dan W C, Liu J L, Guo X Y, et al. Study on medication rules of traditional Chinese medicine against antineoplastic drug-induced cardiotoxicity based on network pharmacology and data mining [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2020, 2020: 7498525.
- [13] 袁薪蕙, 王保和, 杜犀. 雷公藤多苷片治疗肾病综合征作用机制的网络药理学研究 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34(11): 3209-3214.
Yuan X H, Wang B H, Du X. Network pharmacology study on action mechanism of Tripterygium Glycosides Tablets in treatment of nephrotic syndrome [J]. Drugs Clin, 2019, 34(11): 3209-3214.
- [14] Peng J, Li Q L, Liu L H, et al. Exploring the material basis and molecular targets of Changma Xifeng tablet in treating Tourette syndrome: An integrative approach of network pharmacology and miRNA analysis [J]. Metab Brain Dis, 2024, 39(8): 1573-1590.
- [15] Mostafavi S, Ray D, Warde-Farley D, et al. GeneMANIA: A real-time multiple association network integration algorithm for predicting gene function [J]. Genome Biol, 2008, 9(Suppl 1): S4.
- [16] Warde-Farley D, Donaldson S L, Comes O, et al. The GeneMANIA prediction server: Biological network integration for gene prioritization and predicting gene function [J]. Nucleic Acids Res, 2010, 38(Web Server issue): W214-W220.
- [17] Wang N Q, Li Y R, Han S W, et al. CFViSA: A comprehensive and free platform for visualization and statistics in omics-data [J]. Comput Biol Med, 2024, 171: 108206.
- [18] Xu H Y, Zhang Y Q, Liu Z M, et al. ETCM: An encyclopaedia of traditional Chinese medicine [J]. Nucleic Acids Res, 2019, 47(D1): D976-D982.
- [19] Danielson M L, Claussen A H, Bitsko R H, et al. ADHD prevalence among U.S. children and adolescents in 2022: Diagnosis, severity, co-occurring disorders, and treatment [J]. J Clin Child Adolesc, 2024, 53(3): 343-360.
- [20] Man K K C, Häge A, Banaschewski T, et al. Long-term safety of methylphenidate in children and adolescents with ADHD: 2-year outcomes of the attention deficit hyperactivity disorder drugs use chronic effects (ADDUCE) study [J]. Lancet Psychiatry, 2023, 10(5): 323-333.
- [21] Ponnou S, Timimi S, Briffault X, et al. WHO Essential Medicines List and methylphenidate for ADHD in children and adolescents [J]. Lancet Psychiatry, 2024, 11(2): 92-93.
- [22] Shellenberg T P, Stoops W W, Lile J A, et al. An update on the clinical pharmacology of methylphenidate: Therapeutic efficacy, abuse potential and future considerations [J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2020, 13(8): 825-833.
- [23] Kundu D, Acharya S, Wang S J, et al. Roles of metabotropic signaling of nicotine receptors in the development and maintenance of nicotine reward through regulation of dopamine D3 receptor expression [J]. J Neurochem, 2025, 169(1): e16271.
- [24] Haleem D J, Salman T, Nawaz S, et al. Co-treatment with low doses of buspirone prevents rewarding effects of

- methylphenidate and upregulates expression of 5-HT1A receptor mRNA in the nucleus accumbens [J]. Behav Brain Res, 2022, 418: 113660.
- [25] Zhu J M, Spencer T J, Liu-Chen L, et al. Methylphenidate and μ opioid receptor interactions: A pharmacological target for prevention of stimulant abuse [J]. Neuropharmacology, 2011, 61(1/2): 283-292.
- [26] Song Y C, Yuan H X, Chen T Y, 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, 2021, 11: 617581.
- [27] Tang K R, Hao W Z, Mo X W, et al. Analysis of the therapeutic effect of Dimu Ningshen (TCM formula) on attention deficit hyperactivity disorder based on gut microbiota and serum metabolomics [J]. BMC Complement Med Ther, 2022, 22(1): 24.
- [28] 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.
Ni X Q, Han X M, Yin D Q, et al. Study on medication regularity of traditional Chinese medicines in treating attention deficit hyperactivity disorder based on data mining [J]. China J Chin Mater Med, 2015, 40(6): 1185-1191.
- [29] 郭峰, 李瑞仕, 王泽坤, 等. 注意力缺陷多动障碍的中医治疗研究进展 [J]. 新疆中医药, 2024, 42(3): 108-112.
Guo F, Li R S, Wang Z K. Research progress on traditional Chinese Medicine treatment for attention deficit hyperactivity disorder [J]. Xinjiang J Tradit Chin Med, 2024, 42(3):108-112.
- [30] Olloquequi J, Ettcheto M, Cano A, et al. Licochalcone A: A potential multitarget drug for Alzheimer's disease treatment [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(18): 14177.
- [31] Wang R Y, Chen Y W, Wang Z Y, et al. Antidepressant effect of licorice total flavonoids and liquiritin: A review [J]. Heliyon, 2023, 9(11): e22251.
- [32] Kawada K, Ishida T, Jobu K, et al. Glycyrrhizae Radix suppresses lipopolysaccharide- and diazepam-induced nerve inflammation in the hippocampus, and contracts the duration of pentobarbital- induced loss of righting reflex in a mouse model [J]. J Nat Med, 2023, 77(3): 561-571.
- [33] 母伟林, 邵欣欣, 弭志成, 等. 丹参及其药对的药理研究进展 [J]. 中华中医药学, 2024, 42(11): 158-163.
Mu W L, Shao X X, Mi Z C. Advances in pharmacological research of Danshen (*Salviae Miltiorrhizae Radix* et *Rhizoma*) and its drug pairs [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2024, 42(11):158-163.
- [34] 王文沁, 孙克兴, Li Xiaohong, 等. 钩藤碱对 DAT 基因敲除 ADHD 模型小鼠多巴胺能神经元代谢的影响 [J]. 环球中医药, 2018, 11(6): 819-823.
Wang W Q, Sun K X, Li Xiaohong, et al. Effects of rhynchophylline on the metabolism of dopaminergic neurons in DAT-knockout mice [J]. Glob Tradit Chin Med, 2018, 11(6): 819-823.
- [35] 于涛, 刘霖. 小柴胡汤合天麻钩藤饮加减治疗儿童多动症 76 例 [J]. 中医研究, 2008, 21(4): 40-42.
Yu T, Liu L. Xiaochaihu decoction combined with Tianma Gouteng decoction in the treatment of 76 children with ADHD [J]. Tradit Chin Med Res, 2008, 21(4): 40-42.
- [36] 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 and clinical medication rule analysis of the treatment of children with attention deficit hyperactivity disorder by supporting soil and restraining wood [D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine, 2023.
- [37] 王晓聪. 王素梅教授治疗 TS 共患 ADHD 经验的数据挖掘研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2021.
Wang X C. Data Mining Research on Professor Wang Sumei's Experience in Treating TS Comorbid with ADHD [D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine, 2021.
- [38] 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): 576-582.
Zhou R Y, Wang J J, You Y, et al. Effect of baicalin on ATPase and LDH and its regulatory effect on the AC/cAMP/PKA signaling pathway in rats with attention deficit hyperactivity disorder [J]. Chin J Contemp Pediatr, 2017, 19(5): 576-582.
- [39] 周荣易. 安神定志灵及黄芩苷调控 ADHD 动物模型突触体多巴胺生成、释放及清除机制研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2018.
Zhou R Y. Study on the mechanism of Anshen Dingzhiling and Baicalin regulating the production, release and clearance of dopamine in synaptosomes of ADHD animal model [D]. Nanjing: Nanjing University of Chinese Medicine, 2018.
- [40] 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): 1605-1607.
Sun J C, Zhou R Y, Lei S, et al. Effects of Anshen Dingzhiling on AC and cAMP in frontal lobe and striatum

- of ADHD model rats [J]. Chin Tradit Pat Med, 2016, 38(7): 1605-1607.
- [41] Sharma G, Sharma N, Nguyen B T, et al. Protective potential of *Ginkgo biloba* against an ADHD-like condition [J]. Curr Mol Pharmacol, 2021, 14(2): 200-209.
- [42] 陈秀峰, 肖臻. 从“脏”辨证论治儿童注意力缺陷多动障碍研究进展 [J]. 吉林中医药, 2017, 37(8): 851-854.
Chen X F, Xiao Z. Research progress of children with attention deficit hyperactivity disorder by viscera syndrome differentiation [J]. Jilin J Chin Med, 2017, 37(8): 851-854.
- [43] 陈宏, 赵建云, 李淼, 等. 基于钱乙五脏辨证学术思想论治小儿抽动障碍共患注意缺陷多动障碍 [J]. 辽宁中医杂志, 2023, 50(11): 64-67.
Chen H, Zhao J Y, Li M, et al. Treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children with tic disorder based on academic thought of syndrome differentiation of five zang organs [J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2023, 50(11): 64-67.
- [44] 杜彦云, 卫利, 王素梅. 王素梅教授治疗儿童多动症经验撷萃 [J]. 现代中医药, 2013, 33(1): 3-4.
Du Y Y, Wei L, Wang S M. Wang sumei's experiences of treatment on infantile ADHD [J]. Mod Tradit Chin Med, 2013, 33(1): 3-4.
- [45] 陈自佳, 王素梅. 运用象思维探讨风在小儿注意力缺陷多动障碍中的作用 [J]. 北京中医药, 2017, 36(11): 1011-1012.
Chen Z J, Wang S M. Discussion on the role of wind in children's attention deficit hyperactivity disorder by using image thinking [J]. Beijing J Tradit Chin Med, 2017, 36(11): 1011-1012.
- [46] 方琼杰, 王俊宏, 姜思竹. 从“心肝有余, 脾肾不足”及“五神藏”理论辨治儿童多动症 [J]. 中医杂志, 2016, 57(3): 254-256.
Fang Q J, Wang J H, Jiang S Z. Differentiation and treatment of ADHD in children from the theory of “excess of heart and liver, deficiency of spleen and kidney” and “five gods hiding” [J]. J Tradit Chin Med, 2016, 57(3): 254-256.
- [47] 于庆洋. 基于脑肠轴探讨静宁颗粒对 ADHD 胃肠功能的影响及其作用机制 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2021.
Yu Q Y. To explore the effect of Jingning Granule on gastrointestinal function of ADHD and its mechanism based on the brain-intestine axis [D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine, 2021.
- [48] Petra A I, Panagiotidou S, Hatzigelaki E, et al. Gut-microbiota-brain axis and its effect on neuropsychiatric disorders with suspected immune dysregulation [J]. Clin Ther, 2015, 37(5): 984-995.
- [49] Dam S A, Mostert J C, Szopinska-Tokov J W, et al. The role of the gut-brain axis in attention-deficit/hyperactivity disorder [J]. Gastroenterol Clin North Am, 2019, 48(3): 407-431.
- [50] Prehn-Kristensen A, Zimmermann A, Tittmann L, et al. Reduced microbiome alpha diversity in young patients with ADHD [J]. PLoS One, 2018, 13(7): e0200728.
- [51] Posner J, Polanczyk G V, Sonuga-Barke E. Attention-deficit hyperactivity disorder [J]. Lancet, 2020, 395(10222): 450-462.

[责任编辑 齐静雯]