

higher than those in the moderate group ($P < 0.05$). Logistic regression analysis results showed that the NE, DA, lead levels were independent factors affecting the severity of ADHD children ($P < 0.05$). ROC curve analysis results showed that the AUC of serum NE, DA and their combination in predicting of the severity of ADHD in children were 0.756, 0.727, 0.895, respectively. **Conclusion** Children with ADHD have high levels of NE and DA, and the levels of NE and DA are related to the severity of the disease in children with ADHD. The combination detection of the two indexes has a certain predictive power for the severity of the disease in children with ADHD.

Key words: attention deficit hyperactivity disorder; dopamine; norepinephrine; predictive value

注意缺陷多动障碍 (attention deficit hyperactivity disorder, ADHD) 是儿童时期较为常见的一种行为障碍,多表现为注意力不集中、多动、情绪冲动等,智力正常或接近正常,严重影响患儿的生活和学习^[1-2]。在学龄期儿童中,ADHD 患病率为 5% ~ 8%, 30% ~ 50% 的 ADHD 患儿症状可持续至成年^[3-4]。如何在 ADHD 早期准确预测患儿病情严重程度并早日制定相关治疗方案,对疾病转归具有重要意义。目前,临床缺乏早期有效预测 ADHD 患儿病情的客观评价指标。有研究表明,ADHD 患儿中枢神经递质缺乏导致大脑的抑制功能不足,造成注意力分散等核心症状;多巴胺 (dopamine, DA) 和去甲肾上腺素 (norepinephrine, NE) 与 ADHD 的发生、发展有关^[5-6]。但目前关于 ADHD 患儿血清 NE、DA 水平与病情严重程度关系尚不完全清楚。基于此,本研究检测 ADHD 患儿血清中 NE、DA 水平,并分析其与病情严重程度关系,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2019 年 10 月至 2021 年 3 月于西安市精神卫生中心就诊的 86 例 ADHD 患儿为研究对象 (观察组)。病例纳入标准: (1) 符合《儿童注意缺陷多动障碍诊疗建议》^[7] 中关于 ADHD 的诊断标准者; (2) 首诊患儿,且参与本研究的家长是 ADHD 患儿长期照护者; (3) 年龄 6 ~ 16 岁; (4) 患儿智商 ≥ 80 分者; (5) 家长签署研究知情同意书。排除标准: (1) 孤独症谱系障碍、精神分裂症、抑郁症和精神发育迟滞者; (2) 重要脏器功能障碍者; (3) 伴有传染性疾病、严重躯体疾病者; (4) 近 3 个月内服用精神活性药物者; (5) 伴有血液系统疾病者。另选择 52 例健康儿童作为对照组。观察组: 男 47 例,女 39 例; 年龄 6 ~ 12 (8.53 ± 1.08) 岁, 体质量 22 ~ 32 (26.21 ± 2.39) kg。对照组: 男 29 例,女 23 例; 年龄 6 ~ 14 (8.69 ± 1.13) 岁, 体质量 21 ~ 33 (25.58 ± 2.41) kg。2 组受试者的一般资料比较差异无统计学

意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。根据病情严重程度将观察组患儿分为轻度组 ($n = 23$)、中度组 ($n = 40$)、重度组 ($n = 23$)。本研究获得医院伦理委员会审核批准。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

收集观察组患儿基本资料及治疗前生物化学指标,包括性别、年龄、出生窒息史、分娩方式、父母吸烟史/饮酒史、喂养方式、家族疾病史、父母感情状况、营养状况、脑外伤、病程、血清微量元素等。

1.2.2 酶联免疫吸附法检测 2 组受试者血清 NE、DA 水平

对照组受试者于清晨空腹、观察组患儿于治疗前抽取静脉血液 5 mL,离心,收集血清,采用酶联免疫吸附法测定血清中 NE、DA 水平,试剂盒均购自美国 Bio-Rad 公司,严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.2.3 病情严重程度评估

参照 ADHD 父母评定量表 (ADHD rating scale-IV parent version, ADHD-RS-IV-P) 第 4 版^[8] 评估 ADHD 患儿病情严重程度。ADHD-RS-IV-P 量表包括注意力缺陷、多动/冲动 2 个项目,每个项目包括 9 个条目,采用 4 级评分法,每个项目 0 ~ 3 分,总分越高,代表病情越严重。将 ADHD-RS-IV-P 量表总分从高到低排列,将 ADHD-RS-IV-P 总分前 27% 的 ADHD 患儿作为重度组,后 27% 的 ADHD 患儿作为轻度组,剩余中间的 ADHD 患儿作为中度组。由于重度病情患儿在社交、学业或职业功能方面损害更为严重,临床治疗难度相对较大;轻、中度 ADHD 患儿在社交、学业或职业功能方面损害症状相对平缓,临床治疗可明显减少其不良行为,病情相对容易控制,因此在分析危险因素的时候将轻、中度 ADHD 患儿纳入轻中度组。

1.3 统计学处理

应用 SPSS 18.0 软件进行统计学分析。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用多因素 logistic 回归分析影响患儿病情严

重程度的因素;采用受试者操作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线下面积(area under the curve, AUC)评估 NE、DA 对病情严重程度的预测价值; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 观察组和对照组受试者血清 NE、DA 水平比较

观察组患儿血清 NE、DA 水平显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 观察组和对照组受试者血清 NE、DA 水平比较

Tab.1 Comparison of the serum NE and DA levels of subjects between the observation group and the control group (ng · L⁻¹, $\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	NE	DA
对照组	52	340.69 ± 43.16	1.16 ± 0.23
观察组	86	521.23 ± 59.21	1.47 ± 0.26
<i>t</i>		19.119	7.082
<i>P</i>		0.000	0.000

2.2 不同病情严重程度组 ADHD 患儿血清 NE、DA 水平比较

中度组、重度组患儿血清 NE、DA 水平显著高于轻度组,差异有统计学意义($P < 0.05$);重度组患儿血清 NE、DA 水平显著高于中度组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结果见表 2。

表 2 不同病情严重程度组 ADHD 患儿血清 NE、DA 水平比较

Tab.2 Comparison of the serum NE and DA levels of children with ADHD among different severity groups (ng · L⁻¹, $\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	NE	DA
轻度组	23	399.69 ± 38.16	1.24 ± 0.23
中度组	40	517.23 ± 42.81 ^a	1.45 ± 0.28 ^a
重度组	23	649.73 ± 71.32 ^{ab}	1.73 ± 0.35 ^{ab}
<i>F</i>		138.743	16.725
<i>P</i>		0.000	0.000

2.3 影响 ADHD 患儿病情严重程度的因素单因素分析

轻中度组和重度组患儿的性别、年龄、体质量、出生室息史、分娩方式、父母吸烟史、父母饮酒史、家族疾病史、喂养方式、父母感情不和、营养不良、脑外伤史、母亲孕期接触重金属污染物占比、病程比较差异均无统计学意义($P > 0.05$);重度组患儿父母管教态度不一致、偏食/挑食占比及铅、NE、DA 水平显著高于轻中度组,差异有统计学意义($P < 0.05$);重度组患儿锌、镁、铁水平均显著低于轻中度组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结果见表 3。

表 3 轻中度组和重度组患儿基本资料比较

Tab.3 Comparison of general data of children between the mild to moderate group and the severe group

因素	轻中度组 (<i>n</i> = 63)	重度组 (<i>n</i> = 23)	<i>t</i> / χ^2 (<i>n</i> = 23)	<i>P</i>
性别				
男/例(%)	35(55.56)	12(52.17)	0.078	0.780
女/例(%)	28(44.44)	11(47.83)		
年龄/岁	8.68 ± 1.21	8.12 ± 1.19	1.908	0.060
体质量/kg	26.46 ± 2.28	25.53 ± 2.07	1.714	0.090
出生室息史				
有/例(%)	2(3.17)	3(13.04)	1.465	0.226
无/例(%)	61(96.83)	20(86.96)		
分娩方式				
阴道分娩/例(%)	23(36.51)	5(21.74)	1.674	0.196
剖宫产/例(%)	40(63.49)	18(78.26)		
父亲吸烟史				
有/例(%)	15(23.81)	6(26.09)	0.047	0.828
无/例(%)	48(76.19)	17(73.91)		
母亲吸烟史				
有/例(%)	10(15.87)	5(21.74)	0.403	0.526
无/例(%)	53(84.13)	18(78.26)		
父亲饮酒史				
有/例(%)	19(30.16)	8(34.78)	0.167	0.683
无/例(%)	44(69.84)	15(65.22)		
母亲饮酒史				
有/例(%)	13(20.63)	7(30.43)	0.907	0.341
无/例(%)	50(79.37)	16(69.57)		
家族疾病史				
有/例(%)	11(17.46)	6(26.09)	0.791	0.374
无/例(%)	52(82.54)	17(73.91)		
喂养方式				
母乳喂养/例(%)	25(39.68)	8(34.78)	1.602	0.449
奶源喂养/例(%)	22(34.92)	6(26.09)		
混合喂养/例(%)	16(25.40)	9(39.13)		
父母感情不和				
是/例(%)	14(22.22)	6(26.09)	0.141	0.707
否/例(%)	49(77.78)	17(73.91)		
父母管教态度不一致				
是/例(%)	14(22.22)	11(47.83)	5.357	0.021
否/例(%)	49(77.78)	12(52.17)		
营养不良				
是/例(%)	5(7.94)	4(17.39)	0.757	0.384
否/例(%)	58(92.06)	19(82.61)		
脑外伤史				
有/例(%)	6(9.52)	3(13.04)	0.005	0.941
无/例(%)	57(90.48)	20(86.96)		
偏食/挑食				
有/例(%)	19(30.16)	13(56.52)	5.012	0.025
无/例(%)	44(69.84)	10(43.48)		
母亲孕期接触重金属污染物				
是/例(%)	5(7.84)	2(8.70)	0.110	0.740
否/例(%)	58(92.06)	21(91.30)		
病程/月	12.89 ± 2.03	13.65 ± 2.14	1.515	0.134
锌/(μmol · L ⁻¹)	12.03 ± 1.78	9.87 ± 1.49	5.189	0.000
镁/(mmol · L ⁻¹)	0.98 ± 0.16	0.63 ± 0.12	9.542	0.000
铁/(μmol · L ⁻¹)	24.76 ± 4.41	20.02 ± 3.86	4.554	0.000
铅/(μg · L ⁻¹)	100.54 ± 9.03	113.06 ± 10.47	5.451	0.000
NE/(ng · L ⁻¹)	474.32 ± 59.87	649.73 ± 71.32	11.416	0.000
DA/(ng · L ⁻¹)	1.37 ± 0.26	1.73 ± 0.35	5.161	0.000

2.4 影响 ADHD 患儿病情严重程度的因素多因素 logistic 回归分析

以 ADHD 患儿病情严重程度为因变量(轻中度病情 = 0, 重度病情 = 1), 单因素分析中差异有统计学意义的指标为自变量(计量资料赋值为连续变量, 计数资料赋值: 否 = 0, 是 = 1)进行 logistic 回归分析, 结果显示, 血清 NE、DA、铅水平是影响 ADHD 患儿病情严重程度的独立因素 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 4 影响 ADHD 患儿病情严重程度的因素
多因素 logistic 回归分析

因素	β	SE	Wald χ^2	P	比值比	95% 置信区间	
						下限	上限
NE	1.309	0.235	31.027	<0.05	3.702	1.523	8.998
DA	1.292	0.304	18.063	<0.05	3.640	1.498	8.847
铅	1.406	0.159	78.195	<0.05	4.080	1.679	9.915

2.5 血清 NE、DA 水平对 ADHD 患儿病情严重程度的预测价值

ROC 曲线分析结果显示, 血清 NE、DA 及二者联合预测 ADHD 患儿病情严重程度的 AUC 分别为 0.756、0.727、0.895, 见图 1 和表 5。

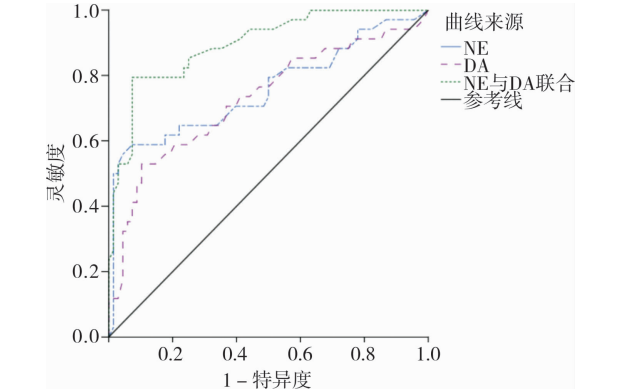


图 1 血清 NE、DA 水平预测 ADHD 患儿病情严重程度的 ROC 曲线
Fig.1 ROC curve of serum NE and DA levels in predicting the severity in children with ADHD

表 5 血清 NE、DA 水平检测对 ADHD 患儿病情严重程度的预测价值分析

指标	最佳截断点/ (ng · L ⁻¹)	灵敏度/ %	特异度/ %	P	AUC	95% 置信区间	
						下限	上限
NE	523.49	78.26	85.71	<0.05	0.756	0.644	0.867
DA	1.51	82.61	80.95	<0.05	0.727	0.616	0.838
联合	-	78.26	90.48	<0.05	0.895	0.830	0.960

3 讨论

注意力分散、过度活动是 ADHD 患儿典型表现, ADHD 患儿在学习、社会交往、家庭关系方面会

存在较大的障碍。因为 ADHD 患儿无法保持长时间安静状态, 所以多在课堂表现不佳, 影响学习成绩, 在与其他人交往过程中, 可表现出自卑、自信心不足等社交恐惧, 严重影响其正常生活^[9-10]。故准确预测 ADHD 患儿病情严重程度、及时对症治疗十分重要。目前临床尚无判断 ADHD 患儿病情严重程度的统一标准, 故积极探索有效预测方案有助于临床正确指导 ADHD 患儿的治疗。

目前关于 ADHD 发病的原因尚不完全清楚, 有研究表明, 儿童 ADHD 的发生与 NE、DA 等单胺类中枢神经递质密切相关^[11-12]。人体 DA 神经递质系统包括黑质纹状体、中脑边缘系统、结节漏斗等, DA 作为大脑特定神经元分泌的神经传导物质, 具有调节或抑制与人体情绪、运动相关的神经元活性的作用, 在人体情感反应中具有重要作用。儿童 DA 水平的改变可能会影响注意警觉网络、执行控制网络脑区功能, 造成 ADHD 患儿行为异常, 此外机体前额叶 DA 受体的过量分泌及 DA 受体密度降低缓慢可能造成 ADHD 患儿注意力分散、过度活动等症状^[13]。NE 与 DA 均属于儿茶酚胺类神经递质, 通过作用于神经元或细胞膜受体, 完成人体各种信息的传递, 维持神经系统正常生理功能。NE 与 DA 在合成、清除、酶降解及释放至突触间隙与突触后膜受体结合方面相互制约, 对大脑神经精神活动具有调节作用, NE 主要存在于基底神经节、小脑、脑干等部位, NE 神经元可调节机体注意力、学习、情绪、神经内分泌等, NE 对 α_2 肾上腺素受体有高亲和性。研究发现, α_2 肾上腺素受体与机体活动、注意力集中有关, α_2A 肾上腺素受体可改善前额叶工作记忆功能^[14-15]。NE 作为交感神经末梢的神经递质, 可通过交感神经-肾上腺轴调节机体兴奋性, 血液中高水平 NE 提示机体交感神经系统处于兴奋状态, NE 水平与 ADHD 患儿活动过度症状相关。因此, 推测 ADHD 患儿的脑功能受损程度与 DA、NE 含量有关。

本研究结果显示, 观察组患儿血清 NE、DA 水平显著高于对照组, 中度组、重度组患儿血清中 NE、DA 水平显著高于轻度组, 重度组患儿血清中 NE、DA 水平显著高于中度组; logistic 多因素回归分析结果显示, NE、DA、铅水平是影响 ADHD 患儿病情严重程度的独立因素; ROC 曲线分析结果显示, 血清 NE、DA 及二者联合预测 ADHD 患儿病情严重程度的 AUC 分别为 0.756、0.727、0.895; 说明, 血清 NE、DA 联合检测对 ADHD 患儿病情严重程度具有较高的预测效能。

4 结论

ADHD 患儿存在 NE、DA 水平过高现象,且 NE、DA 水平与 ADHD 患儿病情严重程度有关,二者联合检测对 ADHD 患儿病情严重程度具有较好的预测效能。

参考文献:

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

[2] FARAONE S V,LARSSON H. Genetics of attention deficit hyperactivity disorder[J]. *Mol Psychiatry*,2019,24(4):562-575.

[3] ALBAJARA SAENZ A,VILLEMONTAIX T,MASSAT I. Structural and functional neuroimaging in attention-deficit/hyperactivity disorder[J]. *Dev Med Child Neurol*,2019,61(4):399-405.

[4] JANGMO A,STALHANDSKE A,CHANG Z,*et al.* Attention-deficit/hyperactivity disorder, school performance, and effect of medication[J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*,2019,58(4):423-432.

[5] LOPEZ-LOPEZ A,POCH-OLIVE M L,LOPEZ-PISON J, *et al.* Treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in clinical practice. A retrospective study[J]. *Medicina*,2019,79(1):68-71.

[6] PARRAGA J L,CALLEJA PEREZ B,LOPEZ-MARTIN S, *et al.* Attention-deficit/hyperactivity disorder and lifestyle habits in children and adolescents[J]. *Actas Esp Psiquiatr*,2019,47(4):158-164.

[7] 《中华儿科杂志》编辑委员会,中华医学会儿科学分会神经学组,中华医学会儿科学分会儿童保健学组,等. 儿童注意缺陷多动障碍诊疗建议[J]. *中华儿科杂志*,2006,44(10):758-759.

EDITORIAL COMMITTEE OF THE CHINESE JOURNAL OF PEDIATRICS,NEUROLOGY GROUP OF THE CHINESE MEDICAL

PEDIATRICS BRANCH,AND CHILD HEALTH GROUP OF THE CHINESE MEDICAL PEDIATRICS BRANCH,*et al.* Diagnosis and treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder in children[J]. *Chin J Pediatr*,2006,44(10):758-759.

[8] CARDO E,BUSTILLO M,SERVERA M. The predictive value of DSM-IV criteria in the diagnosis of attention deficit hyperactivity disorder and its cultural differences[J]. *Rev Neurol*,2007,44(1):19-22.

[9] MCGRATH J. ADHD and Covid-19:current roadblocks and future opportunities[J]. *Ir J Psychol Med*,2020,37(3):204-211.

[10] WONG H C,ZAMAN R. Neurostimulation in treating ADHD[J]. *Psychiatr Danub*,2019,31(3):265-275.

[11] HECHTMAN L. ADHD medication treatment and risk of psychosis[J]. *Lancet Psychiatry*,2019,6(8):632-633.

[12] OCHOZKOVA A,MIHALCIKOVA L,YAMAMOTOVA A, *et al.* ADHD symptoms induced by prenatal methamphetamine exposure[J]. *Physiol Res*,2019,68(3):347-352.

[13] DICARLO G E,AGUILAR J I,MATTHIES H J, *et al.* Autism-linked dopamine transporter mutation alters striatal dopamine neurotransmission and dopamine-dependent behaviors[J]. *J Clin Invest*,2019,129(8):3407-3419.

[14] SIGURDARDOTTIR H L,KRANZ G S,RAMI-MARK C, *et al.* Association of norepinephrine transporter methylation with *in vivo* NET expression and hyperactivity-impulsivity symptoms in ADHD measured with PET[J]. *Mol Psychiatry*,2021,26(3):1009-1018.

[15] 宋宇尘,雷爽,韩新民,等. “安神定志灵”对自发性高血压大鼠行为学及前额叶去甲肾上腺素 α_2A 受体的影响研究[J]. *江苏中医药*,2019,51(12):85-89.

SONG Y C,LEI S,HAN X M, *et al.* Effect of "Anshen Dingzhiling" on behavior and norepinephrine α_2A receptor in prefrontal lobe of spontaneously hypertensive rats[J]. *Jiangsu J TCM*,2019,51(12):85-89.

(本文编辑:孟 月)

发表学术论文“五不准”

中国科协、教育部、科技部、卫生计生委、中科院、工程院、自然科学基金会联合印发《发表学术论文“五不准”》(科协发组字[2015]98号,2015年11月23日)

1. 不准由“第三方”代写论文。科技工作者应自己完成论文撰写,坚决抵制“第三方”提供论文代写服务。
 2. 不准由“第三方”代投论文。科技工作者应学习、掌握学术期刊投稿程序,亲自完成提交论文、回应评审意见的全过程,坚决抵制“第三方”提供论文代投服务。
 3. 不准由“第三方”对论文内容进行修改。论文作者委托“第三方”进行论文语言润色,应基于作者完成的论文原稿,且仅限于对语言表达方式的完善,坚决抵制以语言润色的名义修改论文的实质内容。
 4. 不准提供虚假同行评审人信息。科技工作者在学术期刊发表论文如需推荐同行评审人,应确保所提供的评审人姓名、联系方式等信息真实可靠,坚决抵制同行评审环节的任何弄虚作假行为。
 5. 不准违反论文署名规范。所有论文署名作者应事先审阅并同意署名发表论文,并对论文内容负有知情同意的责任;论文起草人必须事先征求署名作者对论文全文的意见并征得其署名同意。论文署名的每一位作者都必须对论文有实质性学术贡献,坚决抵制无实质性学术贡献者在论文上署名。
- 本“五不准”中所述“第三方”指除作者和期刊以外的任何机构和个人;“论文代写”指论文署名作者未亲自完成论文撰写而由他人代理的行为;“论文代投”指论文署名作者未亲自完成提交论文、回应评审意见等全过程而由他人代理的行为。