

# 宣氏益智方对 ADHD 大鼠前额叶皮质神经递质及神经元凋亡的影响

胡 珏<sup>1</sup>, 许佳烨<sup>1</sup>, 王博晗<sup>1</sup>, 王 英<sup>1</sup>, 潘雨露<sup>1</sup>, 马晶莹<sup>2</sup>, 宣晓波<sup>3</sup>, 陈 健<sup>1\*</sup>  
(1. 浙江中医药大学第一临床医学院, 浙江 杭州 310053; 2. 杭州市中医院, 浙江 杭州 310007; 3. 浙江省中医院, 浙江 杭州 310006)

**摘要:** **目的** 探讨宣氏益智方对注意缺陷多动障碍 (ADHD) 大鼠前额叶皮质神经递质及神经元凋亡的影响。**方法** 将40只4周龄雄性幼年自发性高血压大鼠 (SHR) 随机分为模型组、哌甲酯组 (2 mg/kg) 和宣氏益智方低、中、高剂量组 (7.5、15、30 g/kg), 另取周龄雄性 WKY 大鼠设为正常组, 每组 8 只, 连续灌胃给药 35 d。记录每组大鼠体质量和摄食量; 高架十字迷宫实验和 Morris 水迷宫实验评估大鼠多动、冲动及学习记忆能力; ELISA 法检测大鼠前额叶皮质中谷氨酸 (Glu)、去甲肾上腺素 (NE)、 $\gamma$ -氨基丁酸 (GABA)、多巴胺 (DA) 和 5-羟色胺 (5-HT) 水平; 尼氏染色检测前额叶皮质中神经元及尼氏体变化; TUNEL 法检测前额叶皮质细胞凋亡情况; Western blot 法检测前额叶皮质中 Bcl-2、Bax、Caspase-3、cleaved Caspase-3 蛋白表达。**结果** 与模型组比较, 宣氏益智方可减少高架十字迷宫中开放臂进入次数比、开放臂停留时间比 ( $P<0.05$ ), 缩短定位航行实验中潜伏期时间 ( $P<0.05$ ); 增加空间探索实验中目标象限停留时间、运动距离和穿越平台次数 ( $P<0.05$ ); 增加前额叶皮质中神经元尼氏体数量 ( $P<0.01$ ), 减少细胞凋亡; 升高前额叶皮质中 NE、GABA 和 DA 水平 ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ), 降低 Glu 水平 ( $P<0.01$ ); 升高前额叶皮质中 Bcl-2 蛋白表达及 Bcl-2/Bax 比值 ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ), 降低 Bax、Caspase-3、cleaved Caspase-3 蛋白表达 ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ )。**结论** 宣氏益智方可减少 ADHD 大鼠多动、冲动行为, 改善学习记忆能力, 其作用可能与调节前额叶皮质神经递质紊乱及 Bcl-2/Bax/Caspase-3 信号通路, 增强前额叶皮质神经元抗凋亡能力有关。

**关键词:** 宣氏益智方; 注意缺陷多动障碍; 神经递质; Bcl-2/Bax/Caspase-3 信号通路; 神经元凋亡

**中图分类号:** R285.5      **文献标志码:** A      **文章编号:** 1001-1528(2026)08-2561-09

**doi:** 10. 3969/j.issn.1001-1528. 2026. 08. 009

## Effects of Xuan's Yizhi Decoction on neurotransmitters and neuronal apoptosis in the prefrontal cortex of ADHD rats

HU Jue<sup>1</sup>, XU Jia-ye<sup>1</sup>, WANG Bo-han<sup>1</sup>, WANG Ying<sup>1</sup>, PAN Yu-lu<sup>1</sup>, MA Jing-ying<sup>2</sup>,  
XUAN Xiao-bo<sup>3</sup>, CHEN Jian<sup>1\*</sup>

(1. The First Clinical Medical College of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China; 2. Hangzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310007, China; 3. Zhejiang Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310006, China)

**ABSTRACT: AIM** To investigate the effects of Xuan's Yizhi Decoction on neurotransmitters and neuronal apoptosis in the prefrontal cortex of rats with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). **METHODS** Forty 4-week-old male juvenile spontaneously hypertensive rats (SHRs) were randomly divided into model group, methylphenidate group (2 mg/kg), and low-, medium- and high-dose Xuan's Yizhi Decoction groups (7.5, 15 and 30 g/kg). Age-matched male WKY rats were selected as normal control group, with 8 rats in each group. Continuous intragastric administration was performed for 35 days. The body weight and food intake of the rats in each group were recorded. The elevated plus maze test and Morris water maze test were used to evaluate

收稿日期: 2025-12-17  
基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82575138); 国家重点研发计划青年科学家项目 (2025YFC3509600); 浙江省中医药科技计划浙江省中医药管理局项目 (2025ZL278); 宣桂琪名老中医药专家传承工作室项目 (GZS2021004); 陈健名老中医药专家传承工作室项目 (GZS2021023); 校级研究生科学研究基金项目 (2025YKJ04)  
作者简介: 胡 珏 (1998—), 女, 博士在读, 研究方向中医药防治小儿神经精神疾病。E-mail: 202111121011191@zcmu.edu.cn  
\*通信作者: 陈 健 (1967—), 女, 博士, 教授, 研究方向中医药防治小儿神经精神、呼吸系统疾病。E-mail: Chenj670@163.com

hyperactivity, impulsivity, and learning and memory abilities. ELISA was employed to detect the levels of glutamic acid (Glu), norepinephrine (NE),  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA), dopamine (DA), and 5-hydroxytryptamine (5-HT) in the prefrontal cortex. Nissl staining was used to observe the changes of neurons and Nissl bodies in the prefrontal cortex. TUNEL assay was conducted to detect cellular apoptosis in the prefrontal cortex. Western blot was applied to detect the protein expressions of Bcl-2, Bax, Caspase-3, and cleaved Caspase-3 in the prefrontal cortex.

**RESULTS** Compared with the model group, Xuan's Yizhi Decoction significantly decreased the ratios of open arm entries and time spent in open arms in the elevated plus maze test ( $P<0.05$ ). It also shortened the escape latency in the place navigation test ( $P<0.05$ ), increased the time spent in the target quadrant, swimming distance, and platform crossing times in the spatial probe test ( $P<0.05$ ). Furthermore, it increased the number of Nissl bodies ( $P<0.01$ ) and reduced cellular apoptosis in the prefrontal cortex. Additionally, the decoction elevated the levels of NE, GABA, and DA ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ) and decreased the level of Glu ( $P<0.01$ ) in the prefrontal cortex. The protein expression of Bcl-2 and the Bcl-2/Bax ratio were upregulated ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ), whereas the protein expressions of Bax, Caspase-3, and cleaved Caspase-3 were downregulated ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ) in the prefrontal cortex.

**CONCLUSION** Xuan's Yizhi Decoction can attenuate hyperactivity and impulsive behaviors and improve learning and memory functions in ADHD rats. Its therapeutic effect may be associated with correcting neurotransmitter imbalance in the prefrontal cortex and modulating the Bcl-2/Bax/Caspase-3 signaling pathway to enhance the anti-apoptotic capacity of prefrontal cortex neurons.

**KEY WORDS:** Xuan's Yizhi Decoction; attention deficit hyperactivity disorder; neurotransmitters; Bcl-2/Bax/Caspase-3 signaling pathway; neuronal apoptosis

注意缺陷多动障碍 (attention-deficit hyperactivity disorder, ADHD) 是一种在学龄儿童及青少年中高发的慢性神经发育障碍性疾病, 其特征性表现为注意力不集中、多动和冲动<sup>[1-2]</sup>。流行病学调查显示, 全球 ADHD 发病率约为 8.0%, 且呈持续上升趋势<sup>[2-3]</sup>。尽管哌甲酯、托莫西汀等 ADHD 主流药物能有效控制核心症状, 但其应用仍面临不良反应发生率高及停药后症状易复发等缺陷<sup>[4]</sup>。

浙派中医宣氏儿科为首批全国中医学术流派, 入选非物质文化遗产名录, 创新性提出“三期辨治、阶梯补肾”治疗策略, 以益肾强志开窍为核心, 融合调神与动静调补, 创制“宣氏益智方”, 在滋阴潜阳、宁心安神基础上突出温拨元阳, 临床疗效显著<sup>[5-7]</sup>。

ADHD 神经生物学机制尚未完全阐明, 但前额叶皮质兴奋/抑制神经递质失衡是其核心病理基础<sup>[8]</sup>。磁共振波谱法研究发现, ADHD 患儿谷氨酸 (glutamic acid, Glu) 水平升高 ( $P<0.05$ )<sup>[9]</sup>。前额叶皮质是执行功能的关键脑区<sup>[8]</sup>, ADHD 患者存在前额叶皮质成熟延迟、体积减小及认知任务激活不足等特征性改变<sup>[8]</sup>。神经发育依赖神经元发生与凋亡动态平衡, B 细胞淋巴瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) /Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2-

associated X protein, Bax)/半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 (cysteine-aspartic acid protease-3, Caspase-3) 通路介导的凋亡失衡可进一步加重 ADHD 的神经损伤<sup>[10-12]</sup>。因此, 本研究以幼年自发性高血压大鼠 (spontaneously hypertensive rats, SHR) 作为 ADHD 动物模型, 观察宣氏益智方对前额叶皮质神经递质及神经元凋亡的影响, 旨在揭示其治疗 ADHD 的分子机制。

### 1 材料

#### 1.1 实验动物

SPF 级雄性 4 周龄 SHR 大鼠 40 只和 WKY 大鼠 (作为 SHR 大鼠的正常血压对照) 8 只, 体质量 (80±10) g, 均购自北京维通利华实验动物技术有限公司 [实验动物生产许可证号 SCXK (京) 2021-0011], 饲养在浙江中医药大学实验动物中心 [实验动物使用许可证号 SYXK (浙) 2021-0012], 环境室温 (25±2)℃, 相对湿度 (60±10)%, 维持 12 h 光照/12 h 黑暗的昼夜节律, 适应性饲养 3 d 后进行实验。本研究通过浙江中医药大学动物伦理委员会审批 (伦理审查号 IACUC-20251009-01)。

#### 1.2 药物

宣氏益智方由益智仁 6 g (产地海南, 批号 241214)、制黄精 6 g (产地浙江, 批号 241104)、龟甲 6 g (产地湖北, 241023)、巴戟天 6 g (产地广东, 批号 241221)、龙齿 10 g (产地

宁夏, 批号 240920)、白芍 6 g (产地安徽, 批号 241015)、郁金 5 g (产地浙江, 批号 241120)、石菖蒲 5 g (产地浙江, 批号 241130)、丹参 6 g (产地河南, 批号 241201)、远志 6 g (产地山西, 批号 241005) 组成, 药材由浙江中医药大学附属第一医院提供, 煎煮浓缩至生药 6.2 g/mL, 高温灭菌, 4 ℃ 保存备用。按 20 kg 儿童体表面积和每日 62 g 服药量折算成大鼠用量, 低、中、高剂量分别为每天 7.5、15、30 g/kg。盐酸哌甲酯缓释片 (西安杨森制药有限公司, 批号 J20170262)。益智方水煎剂和哌甲酯使用 0.5% 羧甲基纤维素钠 (CMC-Na) 制成混悬液, 冰浴超声溶解, 于 4 ℃ 冰箱保存备用。

1.3 试剂 舒泰 50 (Zoletil® 50, 法国维克有限公司, 批号 202004); Glu、 $\gamma$ -氨基丁酸 ( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA)、多巴胺 (dopamine, DA)、5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT)、去甲肾上腺素 (norepinephrine, NE) 检测试剂盒、BCA 蛋白浓度测定试剂盒 (上海威奥生物科技有限公司, 货号 ET0002S、ER20934S、ER20529S、ER20533S、ER20535S、WH0124); Caspase-3/cleaved Caspase-3、Bcl-2、Bax 抗体 (英国 Abcam 公司, 货号 ab32351、ab182858、ab32503);  $\beta$ -actin 抗体 (美国 Proteintech 公司, 货号 20536-1-AP); 尼氏染色液 (上海碧云天生物技术有限公司, 货号 C0117); DAPI 溶液、抗荧光衰减封片剂、高效 RIPA 裂解液 (北京索莱宝科技有限公司, 货号 C0065、S2100、R0010); 原位末端转移酶标记 (TUNEL) 检测试剂盒 (武汉赛维尔生物科技有限公司, 货号 G1501); ECL 发光液体 (上海雅酶生物医药科技有限公司, 货号 SQ203)。

1.4 仪器 加热温控水迷宫池 (直径 180 cm, 水深 40 cm, 平台直径 10 cm)、标准规格高架十字迷宫装置 (美国 Panlab 公司), 同时使用配套的行为学视频分析系统 (SMART 3.0); 5425 R 小型高速冷冻离心机 (德国 Eppendorf 公司); HM-340E 轮转切片机、Excelsior AS 全自动脱水机、HistoStar 全自动包埋机 (美国赛默飞世尔科技公司); Panoramic MIDI 玻片扫描成像系统 (匈牙利 3DHISTECH 公司)。

## 2 方法

2.1 分组及给药 40 只 SHR 大鼠按随机数字表法分为模型组、哌甲酯组 (2 mg/kg) 和宣氏益智方低、中、高剂量组 (7.5、15、30 g/kg), 每组 8

只, 另取 8 只 WKY 大鼠作为正常组。每天上午 8:00~9:00 称定体质量后灌胃给药, 哌甲酯组和宣氏益智方各剂量组给予相应剂量药物, 模型组和正常组给予 0.5% CMC-Na 溶液, 体积 2 mL/kg, 持续给药 5 周。

2.2 取材 于末次给药后 24 h 取材, 以舒泰 50 20 mg/kg 麻醉大鼠, 称定体质量后处死, 每组随机选 4 只, 取前额叶皮质, 于 -80 ℃ 冰箱冻存; 另外 4 只取出完整脑组织, 于 4% 多聚甲醛溶液中固定。

2.3 体征及体质量测定 实验期间, 每日观察并记录各组大鼠一般状况, 包括精神行为、摄食饮水、自主活动、毛发及爪甲色泽等, 每周定时称定大鼠体质量。

### 2.4 行为学检测

2.4.1 高架十字迷宫实验 在给药 5 周时进行, 将大鼠放置于迷宫的中央平台, 头部朝向一个开放的臂, 并记录其在 5 min 内的活动表现。主要观测指标包括开放臂进入次数/停留时间、闭合臂进入次数/停留时间、迷宫总进入次数、开放臂次数比 (开放臂进入次数与迷宫总进入次数的比值) 以及开放臂时间比 (开放臂进入时间与迷宫总进入时间的比值)<sup>[13]</sup>。

2.4.2 Morris 水迷宫实验 本实验使用 SMART 3.0 软件将水迷宫分为 I、II、III、IV 共 4 个象限, 站台置于 III 象限中央, 距水面 20 cm 处设置 4 个几何图形作为视觉参照物。实验从给药第 5 周开始, 持续 5 d, 分为 2 个阶段。前 4 天为定位航行训练, 每天由同一实验人员在相同时间操作, 引导大鼠从不同入水点进入迷宫, 训练时长为 60 s。若大鼠在 60 s 内爬上站台并停留 3 s, 系统记录潜伏期 (总时长减 3 s); 若在 60 s 内未到达站台, 则引导其至站台停留 10 s, 记录潜伏期为 60 s。第 5 天进行空间探索实验, 移除站台后将大鼠从 I 象限放入, 统计 90 s 内的穿越站台次数、目标象限停留时间和运动距离, 以评估大鼠学习记忆能力<sup>[14]</sup>。

2.5 尼氏染色检测前额叶皮质神经元损伤 各组大鼠脑组织石蜡切片依次经脱蜡、水化处理后, 滴加 0.1% 甲苯胺蓝染液, 置于 60 ℃ 恒温箱中孵育 1~2 min。随后以双蒸水冲洗, 并依次经 70%、80%、95% 乙醇梯度脱水。待光镜下见细胞核呈淡蓝色后, 继续以无水乙醇脱水, 烘干后以二甲苯透明, 中性树胶封片。于光学显微镜下观察前额叶皮质区神经元形态及病理改变, 每张切片随机选取 3



个视野，采用 Image J 软件统计尼氏阳性细胞平均数。

2.6 前额叶皮质中 Glu、NE、GABA、DA 和 5-HT 水平检测 称取适量大鼠前额叶皮质组织，加入提取液后冰浴匀浆，4 000×g 离心 10 min，取上清液，得到前额叶皮质匀浆，BCA 定量后按照试剂盒说明书操作，检测大鼠前额叶皮质组织中 Glu、NE、GABA、DA 和 5-HT 水平。

2.7 TUNEL 法检测前额叶皮质细胞凋亡情况 将前额叶皮质石蜡切片经二甲苯脱蜡及梯度乙醇水化后，以纯水浸洗，蛋白酶 K 进行抗原修复。随后经 PBS 清洗，加 TDT 酶于恒温条件下孵育，再次以 PBS 清洗。采用 DAPI 对细胞核进行复染，PBS 冲洗后以抗荧光淬灭封片剂封片，最后通过 Panoramic MIDI 全景玻片扫描成像系统观察并采集前额叶皮质细胞凋亡图像。

2.8 Western blot 法检测前额叶皮质凋亡相关蛋白表达 取各组前额叶皮质组织，加 RIPA 裂解液提取蛋白，并用 BCA 试剂盒进行蛋白定量。取 15 μg 蛋白样品进行 SDS-PAGE 电泳及转膜。PVDF 膜经封闭后，依次进行一抗（1：2 000，4 ℃过夜）与

二抗（1：5 000，室温 1 h）孵育。信号经 ECL 化学发光法捕获，以 β-actin 为内参，在凝胶成像系统检测分析。重复 3 次，通过 Image J 软件分析条带灰度值。

2.9 统计学分析 使用 SPSS 27.0 和 GraphPad Prism 5.0 软件进行处理，符合正态分布的计量数据以均数±标准差（ $\bar{x}\pm s$ ）表示，方差齐时组间比较采用单因素方差分析；不符合正态分布者，组间比较非参数检验。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 宣氏益智方对 ADHD 大鼠体质量、摄食量的影响 第 3 周起，与正常组比较，模型组大鼠体质量降低（ $P<0.05$ ），平均 24 h 摄食量减少（ $P<0.05$ ）；第 4 周，与模型组比较，宣氏益智方各剂量组大鼠体质量增加（ $P<0.05$ ），哌甲酯组平均 24 h 摄食量减少（ $P<0.05$ ），宣氏益智方高剂量组平均 24 h 摄食量增加（ $P<0.05$ ）；第 5 周，与模型组比较，宣氏益智方各剂量组大鼠体质量增加（ $P<0.05$ ），哌甲酯组平均 24 h 摄食量减少（ $P<0.05$ ），宣氏益智方中、高剂量组平均 24 h 摄食量增加（ $P<0.05$ ），见表 1~2。

表 1 各组大鼠体质量比较（g， $\bar{x}\pm s$ ， $n=8$ ）

Tab. 1 Comparison of body weight of rats in each group（g， $\bar{x}\pm s$ ， $n=8$ ）

| 组别        | 第 0 周       | 第 1 周        | 第 2 周        | 第 3 周        | 第 4 周         | 第 5 周          |
|-----------|-------------|--------------|--------------|--------------|---------------|----------------|
| 正常组       | 89.62±10.37 | 144.00±5.62  | 223.33±14.84 | 253.17±14.47 | 330.56±8.78   | 396.67±8.04    |
| 模型组       | 92.05±4.95  | 135.83±9.85  | 210.83±9.87  | 233.33±8.50▲ | 268.33±7.53▲  | 291.83±9.95▲   |
| 哌甲酯组      | 92.23±8.02  | 144.83±13.39 | 214.33±10.07 | 236.67±15.62 | 276.90±13.76  | 312.50±12.55*  |
| 宣氏益智方低剂量组 | 92.53±9.45  | 136.67±7.00  | 210.83±9.75  | 231.83±13.73 | 282.65±9.86*  | 324.00±13.11*  |
| 宣氏益智方中剂量组 | 89.42±11.55 | 134.50±9.38  | 212.83±9.83  | 237.50±5.75  | 310.79±9.64*# | 366.83±13.63*# |
| 宣氏益智方高剂量组 | 87.15±13.74 | 142.00±8.39  | 212.00±11.59 | 239.17±11.82 | 315.67±9.75*# | 371.33±13.31*# |

注：与正常组比较，▲ $P<0.05$ ；与模型组比较，\* $P<0.05$ ；与哌甲酯组比较，# $P<0.05$ 。

表 2 各组大鼠平均 24 h 摄食量比较（g， $\bar{x}\pm s$ ， $n=8$ ）

Tab. 2 Comparison of average 24-h food intake of rats in each group（g， $\bar{x}\pm s$ ， $n=8$ ）

| 组别        | 第 0 周     | 第 1 周      | 第 2 周      | 第 3 周        | 第 4 周        | 第 5 周        |
|-----------|-----------|------------|------------|--------------|--------------|--------------|
| 正常组       | 8.63±0.49 | 10.24±0.23 | 14.41±0.46 | 16.91±0.39   | 19.33±0.42   | 20.17±0.41   |
| 模型组       | 8.69±0.26 | 10.28±0.38 | 14.11±0.45 | 16.33±0.38▲  | 18.74±0.40▲  | 19.11±0.37▲  |
| 哌甲酯组      | 8.36±0.44 | 10.29±0.55 | 13.98±0.32 | 16.40±0.30   | 17.91±0.40*  | 15.71±0.38*  |
| 宣氏益智方低剂量组 | 8.68±0.40 | 10.62±0.41 | 14.04±0.18 | 16.30±0.40   | 18.69±0.39#  | 19.33±0.39#  |
| 宣氏益智方中剂量组 | 8.57±0.33 | 10.60±0.67 | 14.09±0.41 | 16.53±0.33   | 19.05±0.40#  | 20.16±0.40*# |
| 宣氏益智方高剂量组 | 8.26±0.33 | 10.67±0.74 | 14.30±0.38 | 16.90±0.44*# | 19.49±0.40*# | 20.67±0.38*# |

注：与正常组比较，▲ $P<0.05$ ；与模型组比较，\* $P<0.05$ ；与哌甲酯组比较，# $P<0.05$ 。

3.2 宣氏益智方对 ADHD 大鼠高架十字迷宫中行为学特征的影响 与正常组比较，模型组大鼠开放臂次数比及开放臂时间比增加（ $P<0.05$ ）；与模型组比较，哌甲酯组和宣氏益智方中、高剂量组大鼠开放臂次数比及开放臂时间比均减少（ $P<0.05$ ）；宣氏益智方高剂量组较哌甲酯组开放臂次数比减少

（ $P<0.05$ ），见表 3。

3.3 宣氏益智方对 ADHD 大鼠 Morris 水迷宫实验的影响

3.3.1 定位航行实验 在 3 d 定位航行实验中，与正常组比较，模型组大鼠逃避潜伏期缩短（ $P<0.05$ ）。实验第 1 天，与模型组比较，各给药组大

表 3 各组大鼠开放臂次数比和开放臂时间比比较 ( $\bar{x}\pm s$ ,  $n=8$ )

Tab. 3 Comparison of the percentage of open arm entries and percentage of open arm time of rats in each group ( $\bar{x}\pm s$ ,  $n=8$ )

| 组别        | 开放臂次数比/%                  | 开放臂时间比/%                 |
|-----------|---------------------------|--------------------------|
| 正常组       | 23.09±12.20               | 9.33±7.89                |
| 模型组       | 46.74±5.34 <sup>▲</sup>   | 36.83±14.80 <sup>▲</sup> |
| 哌甲酯组      | 36.25±6.23 <sup>*</sup>   | 15.17±10.42 <sup>*</sup> |
| 宣氏益智方低剂量组 | 44.77±3.69                | 30.50±12.68 <sup>#</sup> |
| 宣氏益智方中剂量组 | 36.06±8.87 <sup>*</sup>   | 21.83±13.45 <sup>*</sup> |
| 宣氏益智方高剂量组 | 21.23±12.03 <sup>**</sup> | 11.50±12.63 <sup>*</sup> |

注：与正常组比较，<sup>▲</sup> $P<0.05$ ；与模型组比较，<sup>\*</sup> $P<0.05$ ；与哌甲酯组比较，<sup>#</sup> $P<0.05$ 。

鼠逃避潜伏期无明显变化 ( $P>0.05$ )。第 2、3 天，与模型组比较，哌甲酯组和宣氏益智方高剂量组大鼠逃避潜伏期缩短 ( $P<0.05$ )。第 3 天，与哌甲酯组比较，宣氏益智方低、中剂量组逃避潜伏期延长 ( $P<0.05$ )，见表 4。

表 4 各组大鼠逃避潜伏期比较 ( $\bar{x}\pm s$ ,  $n=8$ )

Tab. 4 Comparison of escape latency of rats in each group ( $\bar{x}\pm s$ ,  $n=8$ )

| 组别        | 第 1 天                   | 第 2 天                   | 第 3 天                   |
|-----------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 正常组       | 51.08±10.27             | 49.10±10.10             | 48.92±7.30              |
| 模型组       | 30.28±9.72 <sup>▲</sup> | 29.00±6.81 <sup>▲</sup> | 26.28±3.18 <sup>▲</sup> |
| 哌甲酯组      | 25.82±9.18              | 19.57±4.51 <sup>*</sup> | 13.99±3.03 <sup>*</sup> |
| 宣氏益智方低剂量组 | 27.25±4.31              | 24.56±3.12              | 20.47±3.20 <sup>#</sup> |
| 宣氏益智方中剂量组 | 21.99±9.01              | 22.97±8.05              | 20.56±4.98 <sup>#</sup> |
| 宣氏益智方高剂量组 | 24.96±7.77              | 18.92±6.46 <sup>*</sup> | 15.04±6.12 <sup>*</sup> |

注：与正常组比较，<sup>▲</sup> $P<0.05$ ；与模型组比较，<sup>\*</sup> $P<0.05$ ；与哌甲酯组比较，<sup>#</sup> $P<0.05$ 。

3.3.2 空间探索实验中行为学指标 与正常组比较，模型组大鼠目标象限停留时间延长 ( $P<0.05$ )，运动距离增加 ( $P<0.05$ )；与模型组比较，哌甲酯组和宣氏益智方中、高剂量组大鼠目标象限停留时间缩短 ( $P<0.05$ )，运动距离减小 ( $P<0.05$ )，哌甲酯组和宣氏益智方高剂量组大鼠穿越平台次数增加 ( $P<0.05$ )，见表 5、图 1。

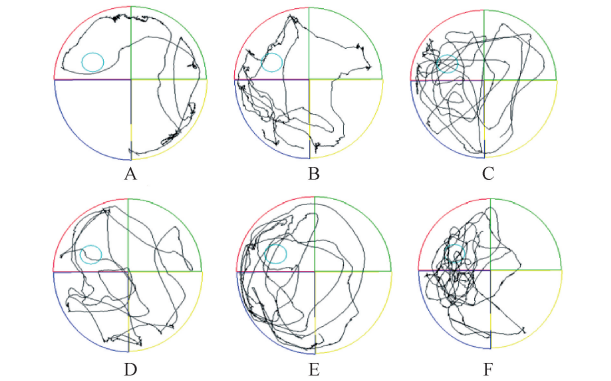
3.4 宣氏益智方对 ADHD 大鼠前额叶皮质病理形态的影响 正常组大鼠前额叶皮质神经元结构相对完整，胞核形态规整、核仁清晰，染色质分布均匀，尼氏体丰富且尼氏阳性细胞密度较高；与正常组比较，模型组大鼠前额叶皮质呈现神经元排列紊乱、结构疏松，细胞边界不清，尼氏体溶解，胞体轮廓模糊，极性丧失，尼氏阳性细胞数量减少 ( $P<0.01$ )；与模型组比较，哌甲酯组和宣氏益智方中、高剂量组大鼠前额叶皮质神经元形态趋于完整，排列更为有序，细胞结构得到改善，尼氏阳性细胞数量增加 ( $P<0.01$ )，见表 6、图 2。

表 5 各组大鼠穿越平台次数、目标象限停留时间和运动距离比较 ( $\bar{x}\pm s$ ,  $n=8$ )

Tab. 5 Comparison of platform crossing times, time spent in the target quadrant, and swimming distance of rats in each group ( $\bar{x}\pm s$ ,  $n=8$ )

| 组别        | 穿越平台<br>次数/次           | 目标象限停留<br>时间/s          | 目标象限运动<br>距离/cm             |
|-----------|------------------------|-------------------------|-----------------------------|
| 正常组       | 1.67±1.63              | 13.59±7.30              | 286.83±85.29                |
| 模型组       | 2.67±2.73              | 20.36±3.34 <sup>▲</sup> | 491.31±99.07 <sup>▲</sup>   |
| 哌甲酯组      | 9.33±3.08 <sup>*</sup> | 29.23±4.84 <sup>*</sup> | 895.07±180.67 <sup>*</sup>  |
| 宣氏益智方低剂量组 | 3.33±1.75 <sup>#</sup> | 18.32±6.63 <sup>#</sup> | 585.50±150.76 <sup>#</sup>  |
| 宣氏益智方中剂量组 | 5.83±1.72 <sup>#</sup> | 27.13±3.88 <sup>*</sup> | 656.48±110.35 <sup>**</sup> |
| 宣氏益智方高剂量组 | 8.83±4.22 <sup>*</sup> | 29.81±3.54 <sup>*</sup> | 930.45±150.32 <sup>*</sup>  |

注：与正常组比较，<sup>▲</sup> $P<0.05$ ；与模型组比较，<sup>\*</sup> $P<0.05$ ；与哌甲酯组比较，<sup>#</sup> $P<0.05$ 。



注：A 为正常组，B 为模型组，C 为哌甲酯组，D~F 分别为宣氏益智方低、中、高剂量组。

图 1 各组大鼠活动轨迹图

Fig. 1 Activity trajectories of rats in each group

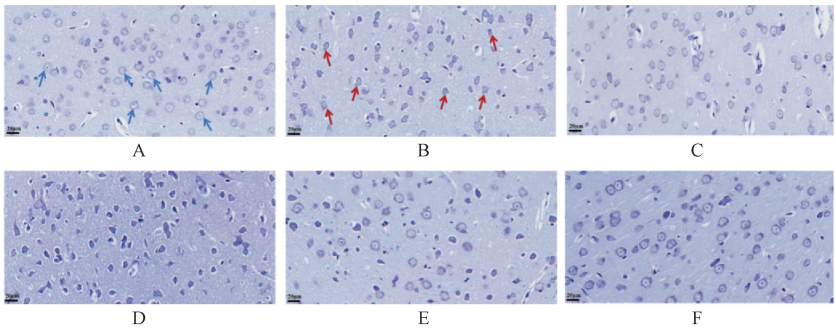
表 6 各组大鼠前额叶皮质组织尼氏染色阳性神经元数量比较 ( $\bar{x}\pm s$ ,  $n=3$ )

Tab. 6 Comparison of the number of Nissl staining-positive neurons in prefrontal cortex tissue of rats in each group ( $\bar{x}\pm s$ ,  $n=3$ )

| 组别        | 阳性神经元数量/个                  |
|-----------|----------------------------|
| 正常组       | 44.33±2.08                 |
| 模型组       | 17.00±2.00 <sup>▲▲</sup>   |
| 哌甲酯组      | 43.33±3.51 <sup>**</sup>   |
| 宣氏益智方低剂量组 | 20.33±2.52 <sup>###</sup>  |
| 宣氏益智方中剂量组 | 28.67±2.52 <sup>**##</sup> |
| 宣氏益智方高剂量组 | 40.33±3.06 <sup>**</sup>   |

注：与正常组比较，<sup>▲▲</sup> $P<0.01$ ；与模型组比较，<sup>\*\*</sup> $P<0.01$ ；与哌甲酯组比较，<sup>###</sup> $P<0.01$ 。

3.5 宣氏益智方对 ADHD 大鼠前额叶皮质中 Glu、NE、GABA、DA 和 5-HT 水平的影响 与正常组比较，模型组大鼠前额叶皮质中 NE、GABA、DA 水平降低 ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ )，Glu 水平升高 ( $P<0.01$ )；与模型组比较，哌甲酯组和宣氏益智方高剂量组大鼠前额叶皮质中 NE、GABA、DA 水平升



注：红色箭头指示损伤神经元，其特征是核膜破裂，核仁偏移；蓝色箭头指示正常神经元。A 为正常组，B 为模型组，C 为哌甲酯组，D~F 分别为宣氏益智方低、中、高剂量组。

图 2 各组大鼠前额叶皮质病理学观察（尼氏染色）

Fig. 2 Pathological observation of the prefrontal cortex of rats in each group (Nissl staining)

高 ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ), Glu 水平降低 ( $P<0.01$ ), 益智方低剂量组 NE、GABA、DA 水平降低 ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ), Glu 水平升高 ( $P<0.05$ ); 宣氏益智方中剂量组 NE 水平升高 ( $P<0.05$ ), Glu 水平降低 ( $P<0.01$ ); 与哌甲酯组比较, 宣氏益智方中、高剂量组大鼠前额叶皮质 NE、GABA、DA 水平升高 ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ), Glu 水平升高 ( $P<0.05$ ); 各组大鼠 5-HT 水平比较均无明显差异 ( $P>0.05$ ), 见表 7。

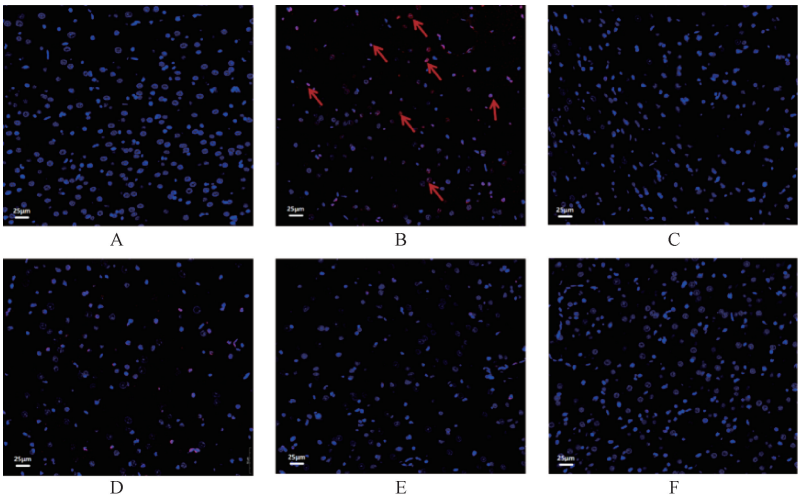
表 7 各组大鼠前额叶皮质组织 Glu、NE、GABA、DA 和 5-HT 水平比较 ( $\bar{x}\pm s$ ,  $n=3$ )

Tab. 7 Comparison of Glu, NE, GABA, DA, and 5-HT levels in the prefrontal cortex tissue of rats in each group ( $\bar{x}\pm s$ ,  $n=3$ )

| 组别        | Glu/( $\mu\text{g}\cdot\text{mg}^{-1}$ ) | NE/( $\text{pg}\cdot\text{mg}^{-1}$ ) | GABA/( $\text{pg}\cdot\text{mg}^{-1}$ ) | DA/( $\text{ng}\cdot\text{mg}^{-1}$ ) | 5-HT/( $\text{ng}\cdot\text{mg}^{-1}$ ) |
|-----------|------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------|
| 正常组       | 69.22 $\pm$ 5.25                         | 22.67 $\pm$ 0.56                      | 25.22 $\pm$ 2.11                        | 0.19 $\pm$ 0.02                       | 12.66 $\pm$ 1.61                        |
| 模型组       | 116.85 $\pm$ 17.97 <sup>▲▲</sup>         | 17.35 $\pm$ 2.44 <sup>▲▲</sup>        | 19.92 $\pm$ 0.72 <sup>▲</sup>           | 0.14 $\pm$ 0.01 <sup>▲▲</sup>         | 13.90 $\pm$ 1.83                        |
| 哌甲酯组      | 76.35 $\pm$ 6.72 <sup>**</sup>           | 20.95 $\pm$ 0.54 <sup>*</sup>         | 26.13 $\pm$ 2.88 <sup>**</sup>          | 0.18 $\pm$ 0.01 <sup>**</sup>         | 15.03 $\pm$ 1.79                        |
| 宣氏益智方低剂量组 | 101.64 $\pm$ 13.20 <sup>#</sup>          | 17.20 $\pm$ 2.57 <sup>#</sup>         | 20.04 $\pm$ 0.39 <sup>##</sup>          | 0.14 $\pm$ 0.01 <sup>##</sup>         | 12.58 $\pm$ 1.81                        |
| 宣氏益智方中剂量组 | 81.66 $\pm$ 6.84 <sup>**</sup>           | 21.02 $\pm$ 1.10 <sup>*</sup>         | 22.74 $\pm$ 2.67                        | 0.16 $\pm$ 0.01                       | 13.28 $\pm$ 1.11                        |
| 宣氏益智方高剂量组 | 77.48 $\pm$ 8.06 <sup>**</sup>           | 23.58 $\pm$ 1.84 <sup>**</sup>        | 24.44 $\pm$ 3.24 <sup>*</sup>           | 0.18 $\pm$ 0.01 <sup>**</sup>         | 15.34 $\pm$ 1.16                        |

注：与正常组比较, <sup>▲</sup> $P<0.05$ , <sup>▲▲</sup> $P<0.01$ ; 与模型组比较, <sup>\*</sup> $P<0.05$ , <sup>\*\*</sup> $P<0.01$ ; 与哌甲酯组比较, <sup>#</sup> $P<0.05$ , <sup>##</sup> $P<0.01$ 。

3.6 宣氏益智方对 ADHD 大鼠前额叶皮质细胞凋亡的影响 与正常组比较, 模型组大鼠前额叶皮质凋亡阳性细胞增多; 与模型组比较, 哌甲酯组和宣氏益智方中、高剂量组大鼠前额叶皮质凋亡阳性细胞减少, 见图 3。



注：红色箭头指示为凋亡阳性细胞。A 为正常组，B 为模型组，C 为哌甲酯组，D~F 分别为宣氏益智方低、中、高剂量组。

图 3 各组大鼠前额叶皮质 TUNEL 染色

Fig. 3 TUNEL staining of prefrontal cortex of rats in each group



3.7 宣氏益智方对 ADHD 大鼠前额叶皮质组织凋亡相关蛋白表达的影响 与正常组比较,模型组大鼠前额叶皮质 Bcl-2 蛋白表达和 Bcl-2/Bax 比值降低 ( $P<0.01$ ), Bax、Caspase-3、cleaved Caspase-3 蛋白表达升高 ( $P<0.01$ );与模型组比较,哌甲酯组和宣氏益智方中、高剂量组大鼠前额叶皮质 Bcl-2 蛋白表达和 Bcl-2/Bax 比值升高 ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ), Bax、Caspase-3、cleaved Caspase-3 蛋白表达降低 ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ );与哌甲酯组比较,宣氏益智方低、中剂量组大鼠前额叶皮质 Bcl-2 蛋白表达和 Bcl-2/Bax 比值降低 ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ), Caspase-3、cleaved Caspase-3 蛋白表达升高 ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ), 宣氏益智方低剂量组 Bax 蛋白表达升高 ( $P<0.05$ ), 见图 4、表 8。

表 8 各组大鼠前额叶皮质组织 Bcl-2、Bax、Caspase-3、cleaved Caspase-3 蛋白表达比较 ( $\bar{x}\pm s$ ,  $n=3$ )

Tab. 8 Comparison of Bcl-2, Bax, Caspase-3, and cleaved Caspase-3 protein expressions in prefrontal cortex tissue of rats in each group ( $\bar{x}\pm s$ ,  $n=3$ )

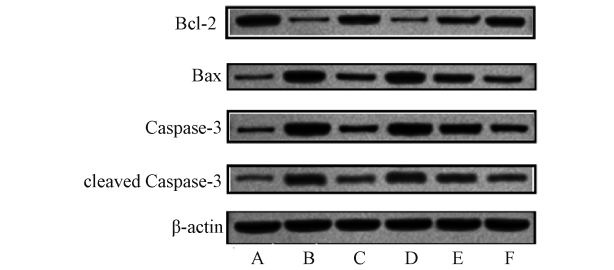
| 组别        | Bcl-2                   | Bax                     | Caspase-3               | cleaved Caspase-3        | Bcl-2/Bax                 |
|-----------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|---------------------------|
| 正常组       | 1.07±0.10               | 0.52±0.03               | 0.47±0.04               | 0.37±0.05                | 2.05±0.10                 |
| 模型组       | 0.49±0.09 <sup>▲▲</sup> | 1.09±0.16 <sup>▲▲</sup> | 1.12±0.10 <sup>▲▲</sup> | 1.01±0.11 <sup>▲▲</sup>  | 0.46±0.06 <sup>▲▲</sup>   |
| 哌甲酯组      | 0.84±0.04 <sup>**</sup> | 0.66±0.10 <sup>**</sup> | 0.64±0.10 <sup>**</sup> | 0.54±0.11 <sup>**</sup>  | 1.29±0.16 <sup>**</sup>   |
| 宣氏益智方低剂量组 | 0.45±0.09 <sup>##</sup> | 0.95±0.14 <sup>#</sup>  | 1.04±0.09 <sup>##</sup> | 0.94±0.09 <sup>##</sup>  | 0.47±0.03 <sup>##</sup>   |
| 宣氏益智方中剂量组 | 0.67±0.06 <sup>*#</sup> | 0.78±0.19 <sup>*</sup>  | 0.88±0.18 <sup>*#</sup> | 0.75±0.13 <sup>**#</sup> | 0.88±0.15 <sup>**##</sup> |
| 宣氏益智方高剂量组 | 0.86±0.11 <sup>**</sup> | 0.63±0.17 <sup>**</sup> | 0.60±0.11 <sup>**</sup> | 0.48±0.08 <sup>**</sup>  | 1.40±0.24 <sup>**</sup>   |

注:与正常组比较,▲▲ $P<0.01$ ;与模型组比较,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$ ;与哌甲酯组比较,# $P<0.05$ ,## $P<0.01$ 。

4 讨论

中医学认为 ADHD 病位在脑,涉及肾、心、肝、脾等,然其本在于肾精不充、肾阴阳失衡,致使脑髓失养、神机失用<sup>[15]</sup>。宣氏儿科认为 ADHD 关键病机以“肾气不足、脑失所养”为核心,“肾气-元阳-髓脑-志”为轴线,在填精益髓、宁心安神基础上,突出温拨元阳,动静结合<sup>[7]</sup>。宣氏益智方中益智仁、制黄精益肾填髓、开窍宁神为君;龟甲滋补肾阴、益气资智,巴戟天补益肾气、温拨元阳,共为臣;龙齿、白芍镇静潜阳养血,郁金、菖蒲行气化痰宣窍,丹参、远志活血宁心安神,同为佐使,全方共奏补益肾气、滋阴拨阳、强志宣窍之功。

本研究显示,模型组大鼠后期体质量增长迟缓,宣氏益智方中、高剂量组可改善该现象,且干预后期体质量优于哌甲酯组;哌甲酯组后期出现摄食量下降,与其已知的食欲抑制作用一致,机制可能与儿茶酚胺系统及食欲素通路有关<sup>[16-17]</sup>,而宣氏益智方中、高剂量组摄食量可维持在接近正常水平。行为学检测证实,中、高剂量宣氏益智方及哌



注: A 为正常组, B 为模型组, C 为哌甲酯组, D~F 分别为宣氏益智方低、中、高剂量组。

图 4 各组大鼠前额叶皮质 Bcl-2、Bax、Caspase-3、cleaved Caspase-3 蛋白条带

Fig. 4 Protein bands of Bcl-2, Bax, Caspase-3, and cleaved Caspase-3 in prefrontal cortex of rats in each group

甲酯均可调控 ADHD 大鼠的冲动行为,其中高剂量宣氏益智方降低开放臂次数比效果优于哌甲酯;同时可显著缩短定位航行潜伏期、增加空间探索实验中目标象限停留时间与运动距离,穿越平台次数亦增加,表明宣氏益智方能有效改善 ADHD 模型大鼠冲动行为与空间学习记忆能力。模型大鼠逃避潜伏期均短于正常大鼠,与既往研究一致<sup>[18]</sup>,可能与 SHR 大鼠在简单空间任务中的过度活跃或策略差异有关。

ADHD 核心病理机制为前额叶皮质功能异常及神经递质系统失调,前额叶皮质执行功能高度依赖单胺类神经递质的精确平衡<sup>[8]</sup>。DA 调控记忆、动机与行为控制,其分泌紊乱可导致注意力不集中与奖赏系统异常<sup>[19-21]</sup>。NE 参与工作记忆与反应抑制,其功能受损是 ADHD 认知缺陷的重要基础<sup>[22]</sup>。研究证实,兴奋/抑制 (excitation/inhibition, E/I) 失衡是 ADHD 的关键病理特征,与 Glu 和 GABA 信号异常密切相关<sup>[23]</sup>。有研究发现,ADHD 模型动物脑组织中谷氨酸水平升高,但  $\gamma$ -氨基丁酸水平降低<sup>[24]</sup>,本实验结果与之一致,模型组前额叶

皮质中 Glu 水平升高，GABA、DA、NE 水平降低，宣氏益智方干预后可有效逆转上述神经递质异常，纠正 E/I 失衡，这可能是其改善 ADHD 执行功能缺损的核心机制。

神经递质稳态失衡与前额叶皮质神经元凋亡存在双向调控关系。过量 Glu 可通过激活突触外 NMDA 受体引发神经元内钙超载，诱导线粒体依赖性神经元凋亡<sup>[25]</sup>；GABA 水平降低则削弱其对 Glu 兴奋性毒性的抑制作用，进一步加剧神经元损伤<sup>[26]</sup>。同时，DA 与 NE 不仅能维持前额叶皮质认知功能，更兼具神经营养与抗凋亡保护效应<sup>[27-28]</sup>，其水平下降会导致前额叶皮质锥体神经元突触可塑性受损与氧化应激抵抗能力降低，为凋亡通路激活提供病理基础。反之，神经元凋亡可导致前额叶皮质神经元丢失与功能障碍，进一步加剧神经递质系统失衡，影响 ADHD 的发生发展<sup>[29]</sup>。ADHD 特异性凋亡基因与大脑右侧大脑脚至内囊后肢的白质微结构异常存在特异性关联，该区域是前额叶-纹状体-小脑环路的重要组成部分，与注意力和行为控制密切相关<sup>[29]</sup>。Bcl-2/Bax/Caspase-3 是内源性凋亡的核心通路，Bax 促进线粒体膜通透性增加，Bcl-2 维持线粒体完整性，两者平衡决定 Caspase-3 的活化与细胞凋亡的转归<sup>[30-31]</sup>。研究表明，哌甲酯可通过下调 Caspase-3 抑制神经元凋亡，但长期高剂量应用可诱导线粒体功能障碍、氧化应激与神经炎症，反而促进凋亡<sup>[32]</sup>。本研究显示，宣氏益智方可增加前额叶皮质尼氏阳性神经元数量，上调 Bcl-2 蛋白表达及 Bcl-2/Bax 比值，下调 Bax、Caspase-3 及 cleaved Caspase-3 蛋白表达，提示其可能通过调控 Bcl-2/Bax/Caspase-3 通路抑制前额叶皮质神经元过度凋亡，发挥神经保护作用。

综上所述，宣氏益智方可减少 ADHD 大鼠多动、冲动行为，改善学习记忆能力，其作用可能与纠正前额叶皮质神经递质紊乱，调控 Bcl-2/Bax/Caspase-3 信号通路以增强神经元抗凋亡能力有关。本研究为阐释“滋阴拨阳、益肾开窍”理论的科学内涵提供了新视角，后续需结合体外细胞模型进一步明确其确切的分子作用机制。

参考文献：

[ 1 ] Ayano G, Demelash S, Gizachew Y, *et al.* The global prevalence of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: An umbrella review of meta-analyses [ J ].

*J Affect Disord*, 2023, 339: 860-866.

[ 2 ] 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 Psychol*, 2024, 53(3): 343-360.

[ 3 ] GBD 2019 Mental Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the global burden of disease study 2019[ J ]. *Lancet Psychiatry*, 2022, 9(2): 137-150.

[ 4 ] Graham J, Coghill D. Adverse effects of pharmacotherapies for attention-deficit hyperactivity disorder: epidemiology, prevention and management[ J ]. *CNS Drugs*, 2008, 22(3): 213-237.

[ 5 ] Hu J, Chen D F, Li F F, *et al.* A retrospective study on professor Gui-Qi Xuan ’ s experience in traditional Chinese medicine treatment on attention-deficit hyperactivity disorder: based on data mining and network pharmacology[ J ]. *Life Res*, 2023, 6(3): 13.

[ 6 ] 胡 珏. 基于“肾藏志”理论探讨宣氏益智方治疗儿童注意缺陷多动障碍的临床研究[ D ]. 杭州：浙江中医药大学，2024.

[ 7 ] 胡 珏, 宣晓波, 张慧婷, 等. 浙派中医宣氏儿科从肾辨治儿童注意缺陷多动障碍经验[ J ]. *中华中医药杂志*, 2023, 38(9): 4214-4217.

[ 8 ] Posner J, Polanczyk G V, Sonuga-Barke E. Attention-deficit hyperactivity disorder[ J ]. *Lancet*, 2020, 395(10222): 450-462.

[ 9 ] Bollmann S, Ghisleni C, Poil S S, *et al.* Developmental changes in gamma-aminobutyric acid levels in attention-deficit/ hyperactivity disorder[ J ]. *Transl Psychiatry*, 2015, 5(6): e589.

[ 10 ] Adrover M F, Shin J H, Quiroz C, *et al.* Prefrontal cortex-driven dopamine signals in the striatum show unique spatial and pharmacological properties[ J ]. *J Neurosci*, 2020, 40(39): 7510-7522.

[ 11 ] Vieira de Melo B B, Trigueiro M J, Rodrigues P P. Systematic overview of neuroanatomical differences in ADHD: Definitive evidence[ J ]. *Dev Neuropsychol*, 2018, 43(1): 52-68.

[ 12 ] 王 静, 朱康琳, 倪新强, 等. 基于 Bcl-2/Bax/Caspase-3 通路探讨熟地黄对注意缺陷多动障碍大鼠纹状体神经元凋亡的影响[ J ]. *中国中药杂志*, 2025, 50(3): 750-757.

[ 13 ] Ferguson S A, Gray E P. Aging effects on elevated plus maze behavior in spontaneously hypertensive, Wistar-Kyoto and Sprague-Dawley male and female rats[ J ]. *Physiol Behav*, 2005, 85(5): 621-628.

[ 14 ] Zhao Z, Xie L, Shi J, *et al.* Neuroprotective effect of Zishen Huoxue Decoction treatment on vascular dementia by activating PINK1/Parkin mediated mitophagy in the hippocampal CA1 region[ J ]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 319(Pt 1): 117172.

[ 15 ] 倪新强, 胥丹桂, 杨 萌, 等. 基于“阴静阳躁”理论探



讨补肾填髓中药调控注意缺陷多动障碍“皮质成熟延迟”新模式[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(1): 184-190.

[16] Lai K Y, Li C J, Tsai C S, *et al.* Appetite hormones, neuropsychological function and methylphenidate use in children with attention-deficit/hyperactivity disorder[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2024, 170: 107169.

[17] Rapport M D, Moffitt C. Attention deficit/hyperactivity disorder and methylphenidate. A review of height/weight, cardiovascular, and somatic complaint side effects[J]. *Clin Psychol Rev*, 2002, 22(8): 1107-1131.

[18] 冯  锴, 于庆洋, 邓家琳, 等. 静宁颗粒对注意缺陷多动障碍大鼠生长状态和行为学的影响[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(3): 1689-1694.

[19] Klein M O, Battagello D S, Cardoso A R, *et al.* Dopamine: functions, signaling, and association with neurological diseases[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2019, 39(1): 31-59.

[20] Dunn G A, Nigg J T, Sullivan E L. Neuroinflammation as a risk factor for attention deficit hyperactivity disorder[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2019, 182: 22-34.

[21] Harris S S, Green S M, Kumar M, *et al.* A role for cortical dopamine in the paradoxical calming effects of psychostimulants[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 3129.

[22] Fu D, Wu D D, Guo H L, *et al.* The mechanism, clinical efficacy, safety, and dosage regimen of atomoxetine for ADHD therapy in children: a narrative review[J]. *Front Psychiatry*, 2021, 12: 780921.

[23] Vidor M V, Panzenhagen A C, Martins A R, *et al.* Emerging findings of glutamate-glutamine imbalance in the medial prefrontal cortex in attention deficit/hyperactivity disorder: systematic review and meta-analysis of spectroscopy studies[J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2022, 272(8): 1395-1411.

[24] Cid-Jofré V, Moreno M, Sotomayor-Zárate R, *et al.* Modafinil administration to preadolescent rat impairs non-selective attention, frontal cortex D<sub>2</sub> expression and mesolimbic GABA levels[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(12): 6602.

[25] Ramírez O A, Hellwig A, Zhang Z, *et al.* Pharmacological targeting of the NMDAR/TRPM4 death signaling complex with a TwinF interface inhibitor prevents excitotoxicity-associated dendritic blebbing and organelle damage[J]. *Cells*, 2025, 14(3): 195.

[26] Ferranti A S, Luessen D J, Niswender C M. Novel pharmacological targets for GABAergic dysfunction in ADHD[J]. *Neuropharmacology*, 2024, 249: 109897.

[27] Ghasemi M, Mehranfar N. Neuroprotective actions of norepinephrine in neurological diseases[J]. *Pflugers Arch*, 2024, 476(11): 1703-1725.

[28] Dong J, Gao L, Han J, *et al.* Dopamine attenuates ketamine-induced neuronal apoptosis in the developing rat retina independent of early synchronized spontaneous network activity[J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(5): 3407-3417.

[29] Zhao Y, Zheng X, Gao X, *et al.* Deep adversarial learning identifies ADHD-specific associations between apoptotic genes and white matter microstructure in frontal-striatum-cerebellum circuit[J]. *Transl Psychiatry*, 2025, 15(1): 320.

[30] Lalier L, Vallette F, Manon S. Bcl-2 family members and the mitochondrial import machineries: the roads to death[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(2): 162.

[31] Li L, Wang S, Zhou W. Balance cell apoptosis and pyroptosis of Caspase-3-activating chemotherapy for better antitumor therapy[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 15(1): 26.

[32] Foschiera L N, Schmitz F, Wyse A T S. Evidence of methylphenidate effect on mitochondria, redox homeostasis, and inflammatory aspects: Insights from animal studies[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2022, 116: 110518.