

编者

路易斯·奥古斯托·罗德

简·K.布伊特拉尔

曼弗雷德·格拉赫

斯蒂芬·V.法劳内

世界

ADHD

联盟指南



世界 ADHD 联盟理事会

| 会长 |

路易斯·罗德 教授

巴西，阿雷格里港，南里奥格兰德州联邦大学，精神病学系

| 副会长 |

简·布蒂拉尔 教授

荷兰，奈梅亨，拉德堡德大学

| 副会长 |

史蒂芬·法拉内 教授

美国，锡拉丘兹，纽约州立大学北部医科大学

| 秘书长 |

迪克兰·奎因 博士

加拿大，萨斯卡通，萨斯喀彻温大学

| 司库 |

曼弗雷德·格拉赫 教授

德国，维尔茨堡，维尔茨堡大学，儿童与青少年精神病学系，心身医学与心理治疗学

编者

路易斯·奥古斯托·罗德

简·K. 布伊特拉尔

曼弗雷德·格拉赫

斯蒂芬·V. 法劳内

世界
注意缺陷多动障碍
ADHD
联盟指南



版权所有 © 世界 ADHD 联盟 2019

保留所有权利。

封面：保罗·玛尼卡

平面设计与出版：TIPOS 视觉摄影设计

制作单位：教育集团艺术编辑出版社

南里奥格兰德州 阿雷格里港 桑塔纳区 热罗尼姆·奥尼拉斯大街 670 号

桑塔纳邮编：90040-340

电话：+55(51)3027-7000 | 传真：+55 (51)3027-7070

圣保罗州，圣保罗市，维拉卡里克区，西萨里奥·莫塔·茹里奥大街

邮编：63 01221-020

电话：+55 (11) 3221-9033

技术支持：0800 703-3444 - www.grupoa.com.br

作者

★ **路易斯·奥古斯托 罗德 [编者]**

巴西南里奥格兰德联邦大学，儿童与青少年精神病学系，精神病学教授。

★ **简·K. 布伊特拉尔 [编者]**

唐德斯脑、认知及行为研究所负责人，荷兰儿童与青少年精神疾病中心主任；
拉德堡大学医学中心，认知神经科学系，精神病学及儿童与青少年精神病学教授。

★ **曼弗雷德·格拉赫 [编者]**

德国维尔茨堡大学，儿童与青少年精神病学系，心身医学与心理治疗学副教授。

★ **斯蒂芬·V. 法劳内 [编者]**

美国，纽约，锡拉丘兹，纽约州立大学北部医科大学，精神病学特聘教授。

★ **大卫·科格希尔** —— 澳大利亚墨尔本大学医学院，牙科和健康科学学院，儿科学系，发展精神卫生金融市场基金会主席。

★ **丹尼斯·范·德·米尔** —— 挪威奥斯陆，奥斯陆大学附属医院及临床医学研究所，KG Jebsen 精神病研究中心，精神卫生与成瘾科研究员。

★ **德西里埃·席尔瓦** —— 澳大利西澳大利亚大学，儿科学教授。

★ **弗朗西斯科·R. 德·拉·佩纳·奥维拉** —— 墨西哥，墨西哥城，国立精神病学“拉蒙·德·拉·富恩特·穆尼兹博士”研究所临床研究部负责人；墨西哥国立自治大学，儿童与青少年精神病学教授。

- ★ **詹妮弗·理查德斯** —— 荷兰，格罗宁根，精神病理学和情绪调节跨学科中心 (ICPE)，精神病学系；格罗宁根大学，格罗宁根大学医学中心，博士后研究人员。
- ★ **利诺·帕拉西奥斯·克鲁兹** —— 墨西哥，墨西哥城，国立精神病学“拉蒙·德·拉·富恩特·穆尼兹博士”研究所临床流行病学部 PROMETEO (ADHD) 项目，首席研究员；墨西哥国立卫生研究院，D 级医学科学研究员；墨西哥国立自治大学医学院教授，儿童与青少年精神病学副教授。
- ★ **奥莱因卡·奥卢索拉·奥米格布登** —— 尼日利亚，伊巴丹大学学院医院，儿童与青少年精神病学顾问；伊巴丹大学医学院，儿童与青少年精神卫生中心 (CCAMH) 主任，精神病学教授兼精神病学系主任。
- ★ **菲利普·阿瑟森** —— 英国，伦敦国王学院，精神病学教授。
- ★ **瑞安·J. 肯尼迪** —— 美国，加利福尼亚州，曼哈顿滩，布朗 ADHD 及相关疾病诊所，临床助理医师。
- ★ **托马斯·E. 布朗** —— 美国，加利福尼亚州，南加州大学凯克医学院，精神病学与行为科学兼任临床副教授；加利福尼亚州，曼哈顿滩，布朗 ADHD 及相关疾病诊所主任。
- ★ **托比亚斯·巴纳舍夫斯基** —— 德国，曼海姆，中央精神卫生所副所长；儿童与青少年精神病学及心理治疗学系，医学主任，儿童与青少年精神病学教授。
- ★ **陈伟** —— 西澳大利亚州，健康服务卫生署，儿童与青少年精神病顾问；西澳大利亚大学，儿童精神病学教授。
- ★ **郑毅** —— 中国，北京市，首都医科大学，北京安定医院，儿童与青少年精神病学系，精神病学教授。

前言

如果在 PUBMED 或科学网 (Web of Science) 的网站上搜索关键词“ADHD”或“注意缺陷多动障碍”，您会搜索出近 5 万篇参考文献。同样当在谷歌网站上搜索“ADHD/ 注意缺陷多动障碍”的书籍，也会检索出上万本的相关书籍。那么我们为什么还要再出版一本关于 ADHD 的书籍呢？

本书的组织者作为现世界 ADHD 联盟理事会的一员认为，中低收入国家 (Low-Middle Income Countries, LMICs) 的儿科医生、精神病学家、心理学家和其他从事精神卫生工作的专业人士们极少或根本无法获得这种疾病的循证医学信息，所以我们世界 ADHD 联盟有对中低收入国家的同行们给予帮助这一特殊的责任。因此，这不仅仅是一本存在于众多有关 ADHD 书海中的书籍，它也是唯一一本具有多个特点，能让中低收入国家 (LMICs) 的同行们可以方便阅读的书籍。

本书具有以下特点：

第一，本书将开放获取。LMICs 的相关专业人士有时难以支付购买某些特定疾病书籍的费用，开放获取将减少购书的费用。

其次，本书将以电子书的形式出版。如果要为绝大多数的 LMICs 读者分发硬拷贝的图书将耗费过多的费用。最近的全球调查显示，全球有超过 30 亿人使用智能手机；到 2020 年，将有 60 亿人使用智能手机。读者可利用智能手机阅读电子书。

第三，本书具有英语、西班牙语和汉语的译本，英语、西班牙语和汉语是世界上最常用的三种语言，这将使世界约 25% 的人口可以阅读本书。我们特别要感谢本书的初级编辑：来自墨西哥的 Adriana Arias Caballero、Frinné Galicia Moreno、Miriam Serment 和 Rosa María Palacios；来自中国的何凡、陈思简、罗杰、尹胜健、戚艳杰、黄环环、齐军慧；以及来自巴西的 Fausto Campani、Julia Amaro 和 Marcio Sônego 对出版本书的贡献。

第四，本书重点介绍了 LMICs 相关专业人员在日常临床工作中需要了解的诊断和治疗 ADHD 患者的要点。为此，本书的六章内容包括在评估和治疗患者及其家属时的相关内容，以及关于 ADHD 流行病学和风险因素的基本信息。

第五，这是一本由国际团队为国际的读者们编辑和撰写的书。我们非常幸运地组织了一个由优秀的研究者和临床医生组成的团队，我们衷心地感谢 David Coghill、Dennis van der Meer、Desiree Silva、Francisco R. de la Peña Olvera、Jennifer Richards、Lino Palacios Cruz、Olayinka Olusola Omigbodun、Philip Asherson、Ryan J. Kennedy、Thomas E. Brown、Tobias Banaschewski、Wai Chen、郑毅。他们凭借着在 ADHD 不同方面的丰富经验撰写了本书的内容，来自各大洲专家代表的融入，加强了世界 ADHD 联盟的全球性责任和对学术多样性的尊重。

本书在我们与出版商 Artes Médicas 建立合作关系的基础上才可出版。他们还以合理的价格提供了本书的葡萄牙文版印刷本和电子版。在此特别感谢制作团队，更加感谢 Claudia Bittencourt 与我们的密切合作，使得书籍出版的整个过程能够顺利进行。

我们相信《世界 ADHD 联盟指南》将为 LMICs 的相关专业人士在临床上治疗 ADHD 提供帮助。此外，我们希望这些国家的同行们能更充分地认识 ADHD 这一疾病，并通过可行的循证干预措施减轻患者及其家属的痛苦。

[编者]

Luis Augusto Rohde 路易斯·奥古斯托·罗德

Jan K. Buitelaar 简·K. 布伊特拉尔

Manfred Gerlach 曼弗雷德·格拉赫

Stephen V. Faraone 斯蒂芬·V. 法劳内

世界

注意缺陷多动障碍

ADHD

联盟指南

目 录

1. ADHD 的病因学概要.....1
Stephen V. Faraone 斯蒂芬·V. 法劳内
Lino Palacios Cruz 利诺·帕拉西奥斯·克鲁兹
Francisco R. de la Peña Olvera 弗朗西斯科·R. 德·拉·佩纳·奥维拉

2. ADHD 的神经生物学概要.....23
Jan K. Buitelaar 简·K. 布伊特拉尔
Dennis van der Meer 丹尼斯·范·德·米尔
Jennifer Richards 詹妮弗·理查德斯

3. ADHD 的终生评估.....58
Luis Augusto Rohde 路易斯·奥古斯托·罗德
David Coghill 大卫·科格希尔
Philip Asherson 菲利普·阿瑟森
Tobias Banaschewski 托比亚斯·巴纳舍夫斯基

4. 治疗 ADHD 的社会心理干预措施.....79
Thomas E. Brown 托马斯·E. 布朗
Ryan J. Kennedy 瑞安·J. 肯尼迪

5. ADHD 的治疗方法.....107

David Coghill 大卫·科格希尔

Wai Chen 陈伟

Desiree Silva 德西里埃·席尔瓦

6. 如何与患者及其家属谈及 ADHD.....143

Luis Augusto Rohde 路易斯·奥古斯托·罗德

Olayinka Olusola Omigbodun 奥莱因卡·奥卢索拉·奥米格布登

Manfred Gerlach 曼弗雷德·格拉赫

Yi Zheng 郑毅



CHAPTER

1

| 第一章 |

从现象到本质：ADHD 的病因学

Stephen V. Faraone, Ph.D.¹

Lino Palacios Cruz M.D., Ph.D.²

Francisco R. de la Pena, M.D., M.Sc.³

1. 纽约州立大学北部医科大学，精神病学、神经科学与生理学系
2. 墨西哥城，国立精神病学研究所，研究发展部
3. 墨西哥城，国立精神病学研究所，临床流行病学系

通信地址： Stephen V. Faraone, Ph.D.
SUNY Upstate Medical University
750 East Adams St.
Syracuse, NY 13210
315-464-3113 (电话) ; (315) 849-1839 (传真)

电子邮箱： sfaraone@childpsychresearch.org

利益冲突声明

去年 Faraone 博士获得来自 Otsuka、Arbor、Ironshore、Shire、Akili Interactive Labs、Cogcube、Alcobra、VAYA、Ironshore、Sunovion、Supernus 和 Genomind 继续教育和 / 或研究的支持。他所在的机构发明了编号为 US20130217707 A1 的一项美国专利——钠 - 氢交换抑制剂用于治疗 ADHD。Peña 博士去年获得了来自 Shire, Springer Edit 和墨西哥国家科学与技术委员会的继续教育和 / 或研究支持。Cruz 博士在去年担任 Novartis 和 Shire 的讲者, 加入 Novartis 的咨询委员会, 并从 Shire 获得继续教育的支持。

致 谢

Faraone 博士获得了欧盟第七科技框架研究计划（第 602805 号赠款协议）、欧盟地平线“2020”研究和创新计划（第 667302 和 728018 号赠款协议及 NIMH 的 5R01MH101519、U01 MH109536-01 赠款协议）的支持。

引 言

对于注意缺陷多动障碍（ADHD）和一般精神障碍来说，最被认可的发病机制模式是多因素和复杂模式。ADHD 的病因可以分为两大类：DNA 编码变异和不良环境因素。从纵向上看，这两种病因都以累加及交互的方式影响大脑的发育。家族研究、双生子研究、寄养及领养研究表明，ADHD 的病因大部分具有遗传性。一项针对 ADHD 的全基因组关联研究（GWAS）发现了一些重要的、可复制的 DNA 变异，并发现大多数类型的 ADHD 具有较大的多基因作用，这在一定程度上与其他疾病和心理特征存在相似之处。GWAS 和测序研究提供了 ADHD 罕见的基因变异信息，这些信息有助于我们深入了解 ADHD 的生物学途径。现已发现许多共同的和非共同的 ADHD 环境风险因素，但单独考虑这些因素时，它们对 ADHD 的致病影响并不大。这些研

究数据表明，多数 ADHD 患病是由环境和遗传风险因素的累积作用所致。可能有一些 ADHD 病例仅由一种致病源所导致，但这种情况很罕见。

几十年来，科学家们一直在找寻注意缺陷多动障碍（ADHD）的病因。本研究的动机在于：如果我们找到 ADHD 的病因，能提高我们对 ADHD 精神病理学的认识，以此可以发现更准确的治疗及预防疾病的方法。我们将考虑两种致病源，即基因组中 DNA 编码的变异以及影响大脑发育的共同和非共同环境因素。

ADHD 的遗传学病因

| 流行病学

ADHD 具有遗传性的第一个证据来源于几项家族研究。研究表明 ADHD 儿童的兄弟姐妹及父母患 ADHD 的风险增加。图 1 显示了早期家族研究的实例。在图 1A 中，Manshadi 等人发现 ADHD 成人患者兄弟姐妹的患病风险高于对照组。这些研究证实 ADHD 可能具有遗传性的第一个证据。这也提示着治疗 ADHD 儿童的临床医生，这些儿童的父母也有可能患有 ADHD，可能会使他们难以为孩子实施医疗或心理社会治疗方面的指导。

由于疾病可能因环境因素（如感染或接近毒素等）在家族中聚集，因此在评估 ADHD 病因学的可能遗传成分时，有必要考虑采用领养研究和双生子

研究。图 2 的实例结果表明，ADHD 儿童的生物学亲属患 ADHD 的比例高于 ADHD 儿童的养父母。收养关系中 ADHD 患儿的家属患病风险与正常儿童亲属的患病风险近似，这一研究发现提示，ADHD 的家族传播是由遗传关系介导¹。

此页中的链接至视频附件

双生子研究是将遗传和环境因素分割开的一种更有效的研究方法。双生子研究依赖于自然实验。同卵双生子（MZ）几乎具有全部相同的 DNA。相比之下，异卵双生子（DZ）平均具有 50% 相同的 DNA。他们的基因并不具有比普通兄弟姐妹间的更高相似度。通过对 MZ 和 DZ 双生子的研究，我们可以进行遗传学统计，以此来量化 ADHD 病因中可归因于 DNA 变异的部分。由于我们许多的 DNA 并不包含基因，因此我们使用术语“DNA 变异”而不是“基因”。DNA 通过指令而产生特殊分子来调节基因的表达。

一篇回顾性研究汇总了 37 个有关 ADHD 的双生子研究，结果发现 ADHD 双生子的遗传性约为 74%，且遗传性在性别、注意力不集中及多动冲动症状上均无明显差异²。双生子研究也能够更好地推断 ADHD 究竟是一种障碍还是群体中的一种连续特征。这项研究表明 ADHD 最适合被描述为一种定量特征，范围为从不存在至轻度、中度和重度。在这一模型下，ADHD 的诊断是所有个体都有的一种极端特征。正如我们稍后将讨论的内容，这些数据具有临床意义，可以指导医生将 ADHD 阈值以下的病例应用于到临床治疗中。

双生子研究也被用来阐明 ADHD 从童年到成年的发展性和持续性。临

床诊断 ADHD 在成人中的遗传率为 72%，与儿童近似³，正如 Faraone 和 Larsson 的研究，ADHD 的遗传性在童年至成年的过渡期一直稳定存在，但从青少年期至成年早期，稳定及动态的遗传因素一直影响 ADHD 的表达²。影响 ADHD 在整个生命周期中表达的一系列遗传因素是稳定因素，而在发育过程中遗传效应的开启和关闭则是动态因素。这些动态效应可能是 ADHD 发病时年龄变化的原因，也是导致该疾病持续至成年变异性的原因，具体可参考 Franke 等⁴有关成人 ADHD 遗传学的综述。

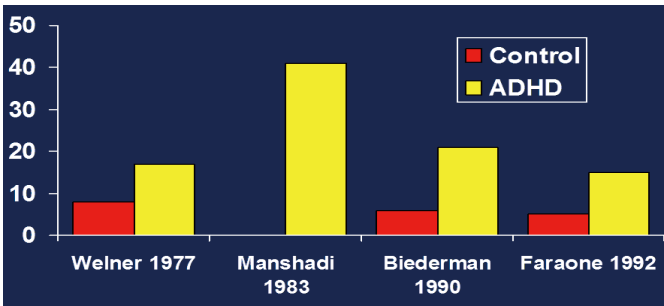


图 1.1(A)
ADHD 组和对照组的
兄弟姐妹患 ADHD 情况比较

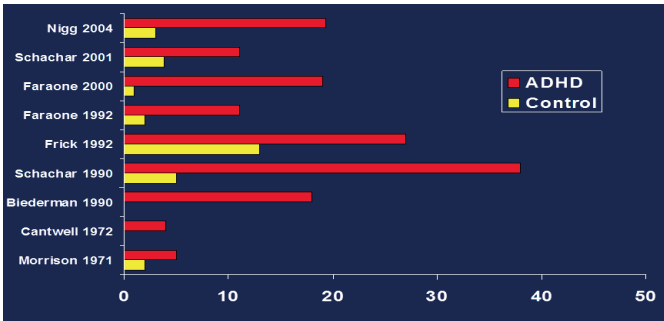


图 1.1(B)
ADHD 组和对照组的
母亲患 ADHD 情况比较

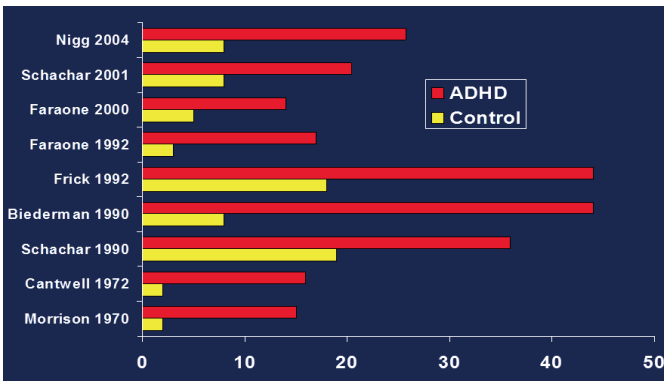


图 1.1(C)
ADHD 组和对照组的
父亲患 ADHD 情况比较

注：详见 Faraone 等⁽³⁴⁾

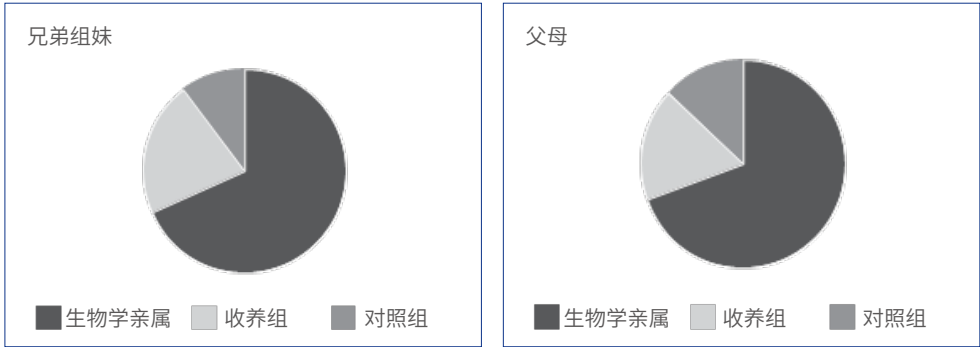


图 1.2 收养研究中 ADHD 患者兄弟姐妹和父母的 ADHD 发病情况（源自 Sprich 等¹）

正如 Faraone 和 Larsson 的综述所示，家族和双生子研究让我们认识到了 ADHD 及其共病的遗传性²。临床和流行病学研究均表明，患有 ADHD 的儿童和成人患反社会障碍、孤独症谱系障碍（ASDs）、焦虑症、情绪障碍和物质滥用的风险会更高。除了一些焦虑障碍外，这些障碍都会与家族中的 ADHD 合并在一起。事实上，对儿童疾病的双生子研究表明，这些疾病中约一半的共病是由遗传因素所致。许多关于 ADHD 和孤独症的研究表明这两种疾病具有共同的遗传风险因素。ADHD 与其他精神疾病具有共同的遗传因素，对于临床医生来说非常重要。这些数据也反驳了这样一种观点，即当两种疾病同时存在时，只需将“原发性”疾病与另一种被视为次要现象的疾病一起治疗。因此，目前的研究表明所有的疾病都应该从最严重的情况开始进行顺序治疗⁵。

| 分子遗传学

20 世纪 90 年代，ADHD 的分子遗传学研究大多局限于候选基因的关联

研究。候选基因的选择基于 ADHD 的病因学理论，而这些理论大多基于对 ADHD 治疗有效的药物所调节的脑内多巴胺能和去甲肾上腺素能神经通路的研究。关联研究选择一个位于基因内或附近的基因标记，并确定该标记的基因序列在 ADHD 患者中是否比正常人更常见。标记物可以是被称为单核苷酸多态性 (SNP) 的单个 DNA 碱基对，亦可以由多个 SNP 组成的较长的 DNA 片段。作为标记物的 DNA 变异通常没有功能意义，它们只用于定位基因组上的基因。当关联是阳性时，我们可以得出结论：DNA 变异位于标记的附近。

在候选基因研究的 meta 分析中，Gizer 等人发现了 8 个与 ADHD 相关的 DNA 变异。这些变异包括：血清素转运基因 (5HTT)、多巴胺转运基因 (DAT1)、D4 多巴胺受体基因 (DRD4)、D5 多巴胺受体基因 (DRD5)、血清素 1B 受体基因 (HTR1B) 和编码突触囊泡调节蛋白的 SNAP25 基因⁶。一项仅限于成人 ADHD 研究的荟萃分析发现成人 ADHD 与调节神经元生长的 BAIAP2 (脑组织特异性血管生成抑制因子 1- 相关蛋白 2 有关⁷。两项荟萃分析均发现，虽然结果具有统计学意义，但关联度较小，优势比小于 1.5。

人类基因组共包含约 20,000 个编码蛋白的基因以及调节这些基因表达的调控区域，候选基因研究的范围非常有限。为了解决这一问题，全基因组关联研究 (GWAS) 应运而生。GWAS 检测整个基因组的 DNA 变异，以提供 ADHD 与任何基因或调控元件之间的关联信息。因为这需要对数以百万计的 SNPs 进行统计检验，所以需要庞大的样本才能获得可信的结果。为了达到 ADHD 研究的这一目标，一个由全世界的研究人员组成的联盟联合起来收集了 20,183 名 ADHD 患者和 35,191 名对照组的样本⁸。研究发现，基因组上的 12 个位点几乎肯定含有一种 DNA 变异，这种变异增加了患 ADHD 的

风险。其中一个位点特别有趣，因为它与 FOXP2 基因有关，这种基因的变异会增加患语音和语言障碍的风险。

ADHD GWAS 发现的许多其他位点都与大脑中表达的基因密切相关，也可能与 ADHD 有关。然而这些基因中均不是上世纪 90 年代研究过的候选基因。其中只有 SLC9A9 表现出与 ADHD 的微弱关联。该基因编码一种蛋白质调节受体、转运体到突触膜循环。那么上世纪 90 年代的研究人员提出的候选基因是错误的吗？有可能，其他精神疾病的 GWAS 提示我们将需要非常大的样本（可能是数十万）来检测增加 ADHD 风险的 DNA 变异。

也许 ADHD GWAS 最重要的发现是通过复杂的统计分析得出结论，即 ADHD 是一种多基因疾病。我们所说的“多基因”是指有很多，很多的 DNA 变异（10 个或 10 万个）可能会影响这种疾病的患病风险。Demontis 等人将 ADHD 多基因作为一组单独的基因进行分析，结果发现标记物 SNPs 主要涉及基因组中已知具有生物学意义的区域以及中枢神经系统特有的调控成分。每一个多基因变异的影响都非常小，所以许多的多基因变异都是导致 ADHD 所必需的。这意味着每个人都携带一些 ADHD 相关的 DNA 变异，但只有少数人会患上 ADHD。上文中的双生子研究提及：ADHD 的遗传率为 74%。GWAS 数据形成的 ADHD 多基因结构的 SNPs 遗传性统计约为 22%，这表明多基因变异约占 ADHD 遗传性的三分之一。

此页中的链接至 <https://www.youtube.com/watch?v=sfHDoD01eqc>

ADHD 多基因风险的研究结果为研究 ADHD 与其他疾病及特征之间的遗传重叠提供了一个有效手段。例如，一些人口学研究计算了青少年的 ADHD

遗传风险评分，这些评分也被用来测量 ADHD 的症状表现。研究表明具有较高 ADHD 遗传风险的儿童更容易出现 ADHD 症状。这一发现证实了 Faraone 和 Larsson 双生子研究的结论，即 ADHD 的遗传易感性在人群中是一个不断变化的特征，导致大量症状的表达²。

除 ADHD 症状外，Demtisi 等还将 ADHD 的多基因风险与 220 种疾病及特征相关联⁸，这项工作连同其他研究一起，已经证实了来自家族和双生子研究结论的正确性：ADHD 与品行障碍、重度抑郁症和双相情感障碍具有共同的遗传风险因素。因此在 ADHD 患者中能够观察到普遍的精神疾病共病现象，至少在一定程度上是由于共同的遗传风险因素所致。除了这些预期的联系，Demtisi 等人还发现 ADHD 的遗传风险与其他特征的遗传风险相关：肥胖与吸烟呈正相关，受教育年限、大学毕业年限、智商与主观幸福感呈负相关。这些相关性与我们从 ADHD 的临床研究中得到的结论相一致。研究还发现 ADHD 的遗传风险与冠心病、肺癌的遗传风险呈正相关，提示 ADHD 患者有患这些疾病的风险。ADHD 的遗传风险评分与家庭人口多、儿童年龄较小呈正相关——这与该疾病的纵向研究结果一致。ADHD 的遗传风险评分越高，被调查者的父母死亡年龄也越小——这可能是由于 ADHD 与肥胖、医疗结果有着共同的遗传风险。

到目前为止，我们只讨论了常见的 DNA 变异，即发生于超过百分之一人口中的 DNA 变异。这些常见的 DNA 变异构成了大多数 ADHD 病例的多基因遗传易感性。研究人员也发现了罕见引起 ADHD 或 ADHD 症状的 DNA 变异。关于罕见变异的首个研究结果是基于综合征染色体异常的研究，如腭心面综合征、脆性 X 综合征、Turner 综合征、结节性硬化症、神经纤维瘤病、Klinefelter 综合征和 Williams 综合征。ADHD 症状经常出现在这些患者身上。

虽然 GWAS 是用来检测常见的 DNA 变异，但这种方法也可以检测出大量罕见的 DNA 拷贝数变异 (CNVs)。CNVs 删除或复制大量 DNA，这些 DNA 可能包含单个基因的部分信息或全部多个基因，它们对基因功能有明显的影响，会造成基因组大型损伤。大多数有关 ADHD CNVs 的研究发现，与对照组相比，ADHD 患者存在 DNA 缺失、重复被过度表达。Thapar 等人的研究同样发现 ADHD 样本中的 DNA 缺失、重复被过度表达。ADHD CNVs 研究与精神分裂症、孤独症的 CNVs 研究存在一些重叠。Thapar 等进一步的研究表明 ADHD CNVs 通过以下生物学途径影响基因：呼吸电子传递、有机氮原化合物代谢过程、跨膜转运体活性、碳水化合物衍生物代谢过程、配体门控离子通道活性、甲基转移酶活性、跨膜转运和离子门控通道活性⁹。

Faraone 和 Larsson 在回顾性研究中提到，全基因组测序或全外显子组测序是另一种发现罕见 DNA 变异的研究方法。这些方法被用于发现罕见的单核苷酸变异 (SNVs)。由于 ADHD 的测序研究还处于初步阶段，因此现在就想得出 SNVs 在 ADHD 中所起作用的确切结论还为时尚早²。

| 总结：ADHD 的遗传因素

毫无疑问，ADHD 患者携带的 DNA 变异通过未知的机制导致患者注意力不集中、多动和冲动。这些 DNA 变异多数都很常见，因此每个人都有患 ADHD 的遗传风险。这就形成了 ADHD 的多基因遗传结构，并支持了 ADHD 风险这一理论，以及在人群中 ADHD 的症状表现是一个不断变化的特征这一观点。对临床医生来说，这意味着那些出现阈下症状的人来就诊时，尽管他们并不完全符合 ADHD 的诊断标准，但可能会有一些患 ADHD 的生物学风险。

ADHD 的环境因素

| ADHD 环境因素的流行病学证据

在讨论因果关系时，DNA 风险变异的研究明显要优于环境研究。我们在出生前基因组就已存在了。当科学家们发现 ADHD 和 DNA 变异之间的关联时，虽然 ADHD 不能“保证”一个人有某个特定的 DNA 变异，但有一个 DNA 变异会增加患 ADHD 的风险。然而对环境因素的研究结果则不那么明确，例如，如果一项研究证明贫困与 ADHD 患病有关，这意味着营养不良、压力等和贫困有关的其他伴随因素可能都会增加患 ADHD 的风险。但也有可能是因为患有 ADHD 才导致患者的教育水平较低，工作表现较差，从而增加了他们的父母生活在贫困中的风险。因此在评价环境风险因素时，必须时刻牢记这种“反向因果关系”的可能性，并评估相关研究是否考虑到了这些因素。也就是说，当同卵双生子中的一个成员患有 ADHD 时，如果另一个同卵双生子的患病风险只有 50%，那么环境危险因素一定是 ADHD 的病因。

一些环境的危险因素是由于个体暴露于毒素中、缺乏营养或创伤所导致。许多研究已验证了铁和锌对 ADHD 的影响，它们是大脑分泌去甲肾上腺素和多巴胺必不可少的元素。Scassellati 等人在一项荟萃分析中表明铁、锌的缺乏与 ADHD 有关。许多对于 ADHD 患者体内毒素的研究认为铅污染是最具有相关性的因素。Scassellati 等人在荟萃分析中表示 ADHD 患者与对照组相比，更有可能接触过铅¹⁰。

许多研究已经验证了这一观点，即怀孕和分娩并发症（PDCs）可能通过大脑发育早期阶段的损伤而导致 ADHD。虽然以往文献的研究结果不一致，但结果更倾向于支持 PDCs 是 ADHD 危险因素的观点。当 PDCs 与 ADHD 有关联时，研究发现 PDCs 通常会导致大脑慢性长期的缺氧。在 PDCs 的研究中，关于早产儿和出生低重婴儿的研究最多。最近一项关于早产儿和低重婴儿与 ADHD 间关系研究的荟萃分析显示，这些婴儿未来患 ADHD 的风险增加了 3 倍¹¹。早产和出生低重也是其他精神疾病的危险因素。因此当评估过早早产和出生低体重儿童时，临床医生都需要考虑排查其是否患 ADHD。

ADHD 的危险因素之一——孕期吸烟已被广泛研究。已有充分的证据表明，怀孕期间吸烟会使胎儿具有出生并发症的风险，包括出生体重过低（与患 ADHD 有关）。母亲吸烟也会使胎儿处于缺氧的危险中，这也可能导致儿童患 ADHD。尽管 Langley 等人的荟萃分析得出结论，母亲在怀孕期间吸烟所生下的儿童患 ADHD 的风险增加 2.4 倍¹²，但由于已知 ADHD 及其多基因遗传风险与吸烟行为有关，所以“孕期吸烟是否会导致儿童患 ADHD”仍然是一个具有争议的话题。即患有 ADHD 的母亲可能比未患有 ADHD 的母亲吸烟更多，而儿童患病风险与 ADHD 相关的遗传因素有关，与吸烟无关。但由于母亲吸入的尼古丁会影响多巴胺转运体的活动，而多巴胺转运体是治疗 ADHD 兴奋剂类药物的主要作用部位，因此支持母亲吸烟假说的人指出孕期吸烟是看似合理的风险因素。

一项荟萃分析表明 mTBI 与 ADHD 相关，即经历过轻微创伤性脑损伤（mTBIs）的人有患 ADHD 的风险¹³。另一个 ADHD 的环境危险因素是儿童早期严重的机构化的社会隔离。我们从对罗马尼亚孤儿院儿童的研究中了解到，这些早年生活在罗马尼亚孤儿院的儿童长期营养不良，而且几乎没有人

际接触。这些孩子中大多数在未来都患上了 ADHD¹⁴。

荟萃分析证实的 ADHD 的环境风险因素包括：

- 早产¹⁵
- 产前母亲吸烟¹⁶
- 产前母亲摄入鱼类导致接触甲基汞¹⁷
- 接触铅¹⁸
- 围产期维生素 D 缺乏¹⁹

从荟萃分析中，我们还可以排除一些不能增加 ADHD 患病风险的环境因素，包括：糖摄入量²⁰、疫苗中的甲基汞¹⁷、母亲甲状腺激素不足²¹、限制睡眠²²、剖宫产²³和日照强度²⁴。

暴露于有毒物质、怀孕和分娩并发症、创伤性脑损伤和严重的制度剥夺会影响着大脑的发育，并增加儿童患 ADHD 的风险。除了这些生理上的创伤史外，研究表明不良的社会心理经历也是导致 ADHD 的危险因素。影响儿童的社会心理应激因素包括婚姻压力、家庭功能受损以及社会地位低下。在加拿大安大略省进行的一项人口学研究结果显示，家庭功能受损和低收入预测了一种或多种精神疾病在四年随访期间的持续性及发病。ADHD 的其他潜在危险因素还包括母亲的低教育程度、低社会阶层和单亲家庭。研究表明，与能够控制愤怒情绪的母亲相比，ADHD 儿童的母亲会更多地采用消极的沟通模式，与孩子发生更多冲突，而且冲突强度更强，这样的家庭更可能会出现长期的高度冲突、低家庭凝聚力，更容易接触到父母的精神病理状态。然而与 ADHD 特定的环境风险因素相比，大多数环境因素更可能是精神疾病的非特异性诱因，好比应激既可能是遗传易感性胃炎患者患胃炎的诱因，也可能

是易感性哮喘患者患哮喘的诱因。

| ADHD 环境因素的发病机制

即使上文中已经对遗传和环境的风险因素分别进行了讨论，但要完全了解 ADHD 的病因，我们必须考虑基因和环境的共同作用。与环境相互作用的基因和表观遗传学两个领域对 ADHD 的发病机制研究具有重要的理论价值。

增加 ADHD 风险的 DNA 变异并不产生于隔离的环境中，它们存在于细胞中，在细胞中它们根据细胞信号构建蛋白质。环境可能会产生这些信号。当突变基因只在来自环境的特定信号存在的情况下引发疾病时，就会存在与环境相互作用的基因。例如，胎儿缺氧会产生氧化应激，进而引发一系列事件导致大脑发育异常。那些具有易受氧化应激、防御能力较差的基因变异个体，抵抗氧化应激的能力较弱，大脑更有可能受到伤害。

尽管有很多关于 ADHD 的基因与环境相互作用的研究，但研究的结果并不具有一致性。一项关键的研究结果源自上文提及的 ADHD GWAS 研究，即仅有 30% 的 ADHD 遗传性可以用疾病的多基因遗传结构来解释。其余 70% 的 DNA 变异是由其他罕见的 DNA 变异所致，ADHD 遗传性的很大一部分有可能是由基因与环境相互作用所致，由于与之相关的环境风险因素很多，这一方面的研究进展十分困难。

表观遗传学是研究环境如何通过改变基因组以改变基因表达的一门学科。表观遗传修饰不会改变 DNA 的化学结构，但它们以甲基化、组蛋白乙酰化等机制来改变触发 DNA 表达所需的因素。尽管所有的细胞都具有完整的 DNA 基因组，但每个细胞却仅表达 DNA 的一个子集，这就是为什么我们

的细胞具有特异性的功能，如多巴胺神经元和神经胶质细胞。表观遗传学通过控制基因表达来允许这种特异性的发生。GWAS 研究表明这种机制对 ADHD 十分重要。研究发现，ADHD 的遗传性在很大程度上是由调节基因区域而不是基因本身的 SNPs 来解释的。虽然对 ADHD 的表观遗传学研究很少，目前无法得出明确结论，但这一领域的研究很可能在未来为我们提供真知灼见 25。

| 总结：ADHD 的环境因素

流行病学研究的大量数据表明，环境与 ADHD 的病因学有关。这些数据表明 ADHD 患者的大脑在发育过程中遭受过生物学损伤，如接触毒素、母亲吸烟、缺氧分娩并发症、轻度创伤性脑损伤及制度剥夺等。流行病学研究还发现，婚姻不幸、家庭功能受损和社会地位低下等心理社会应激也与 ADHD 患病有关。虽然我们预测基因是通过与环境的相互作用、表观遗传效应来介导这些环境风险，但这些领域的研究尚不成熟，不足以为 ADHD 病因学提供结论性的支撑。

此页中的链接至博客：

- <http://additudemag.libsyn.com/188-beyond-genes-how-environment-and-lifestyle-impact-adhd>

讨论

虽然在充分了解 ADHD 的病因前还需要更深入的研究，但是目前已经取得了很大的研究进展。我们可以确定 ADHD 的一些风险因素来源于遗传，即多数 ADHD 患者在症状变得明显前，就具备许多 DNA 的风险变异。这些风险变异结合并与环境风险因素相互作用，进而形成了 ADHD 的病理生理学基础。在未来几十年，科学家们将致力于研究发现更多常见、罕见的遗传和环境风险因素。这将为探索和改善 ADHD 的治疗和预防措施奠定基础。

遗憾的是，GWAS 显示的全基因组显著变异中，没有一个是由于 ADHD 的病理生理学模型预测出来的。基因位点的发现使得研究者质疑 ADHD 病因学的一个观点，即 ADHD 是由于近端儿茶酚胺能传递失调所致。Hess 等认为，这种失调可能是 ADHD 的主要病因继发的²⁶。在这一模型中，对大脑早期发育有影响的病因会导致大脑的二次调整，从而导致儿茶酚胺能系统失调，最终导致 ADHD 症状的出现。

流行病学和分子遗传学最重要的研究结果之一是，ADHD 的诊断是人群中某一特征维度的极端。这一发现表明 ADHD 类似于高血压，其诊断方法应该考虑定义“ADHD 特征”的完整连续体、以及该特征具有临床意义的阈值。在未来的诊断系统中对这种连续性进行描述，将有助于临床医生确定如何诊断和治疗低于当前诊断阈值的患者。智力障碍（ID）是一个适当的与 ADHD 相比较的疾病，大多数形式的 ID 都遵循智力的正态分布，少数情况下完全不符合正态分布²⁷。对 ADHD 多维角度的研究将把“ADHD 诊断不足或诊断过度”的问题变成“我们应该把 ADHD 的诊断阈值设置在哪？”由于

阈下 ADHD 可能发病率会很高²⁸⁻³²，因此有必要划分一个可以称为“边界性 ADHD”（与高血压类似）的诊断范围。

Faraone 等描述了 ADHD 病因学的两个相互矛盾的模型：病因异质性模型和多因素模型³³。许多研究表明 ADHD 是一种临床异质性疾病，表现在 ADHD 症状的性质和严重程度、精神疾病共病的程度、损害程度、存在的神经心理损害以及发病过程和转归等方面。病因异质性假说认为，临床异质性反映了 ADHD 事件的异质性，并预测 ADHD 可以分为两类或两类以上，具有不同的遗传和 / 或环境病因。

与病因异质性模型不同的是，多因素模型假设所有 ADHD 患者都是由特定的遗传和环境变量组合而成，每一个因素的影响都很小，这些变量共同构成了 ADHD 的易感性。随着易感性累积的增加，ADHD 症状和缺陷的表达变得更加严重。患者在较低的易感性水平上，可能会出现其他相关疾病（例如，神经心理障碍、学习障碍、情绪失调）。多因素模型假设患 ADHD 并非由单一因素所致，在该模型下，所有的 ADHD 患者都来自于同一组危险因素，但影响特定患者的发病危险因素可能有很大不同。例如，如果 ADHD 的危险因素有 100 个，而发展为 ADHD 需要 50 个，那么导致两个患者患上 ADHD 可能会是完全不同的危险因素。

ADHD 现已经被证实受多基因和环境风险因素的影响，ADHD 的多因素模型理论似乎比病因异质性模型更符合研究数据的结果。除了由染色体、CNVs 或 SNVs 的严重异常引起的罕见病例外，我们不认为 ADHD 可以由被轻易细分的单独病因所致。图 3 提供了基因和环境是如何结合产生持续性 ADHD、缓解性 ADHD 和阈下 ADHD 的示意图。这能够更好地解释 ADHD 的真正病因学，即未来的研究工作将澄清罕见 DNA 变异导致的离散病例的数

量, 以及与环境相互作用的基因变异能够在多大程度上解释该疾病的病因学。

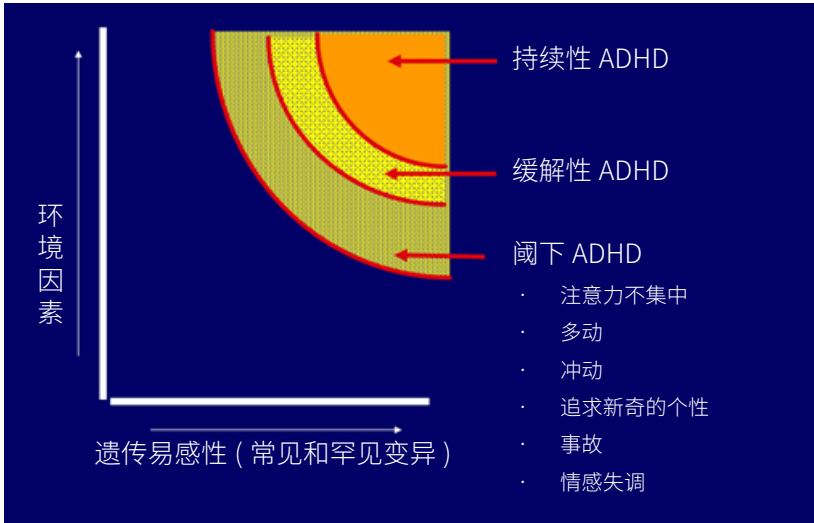


图 1.3 ADHD 的病因学模型

参考文献

1. Sprich S, Biederman J, Crawford MH, Mundy E, Faraone SV. Adoptive and biological families of children and adolescents with ADHD. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2000;39(11):1432-7.
2. Faraone SV, Larsson H. Genetics of Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Molecular Psychiatry*. in press.
3. Larsson H, Chang Z, D'Onofrio BM, Lichtenstein P. The heritability of clinically

- diagnosed attention deficit hyperactivity disorder across the lifespan. *Psychol Med*. 2013;1-7.
4. Franke B, Faraone SV, Asherson P, Buitelaar J, Bau CH, Ramos-Quiroga JA, et al. The genetics of attention deficit/hyperactivity disorder in adults, a review. *Mol Psychiatry*. 2011.
 5. Faraone SV, Asherson P, Banaschewski T, Biederman J, Buitelaar JK, Ramos-Quiroga JA, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15020.
 6. Gizer IR, Ficks C, Waldman ID. Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. *Hum Genet*. 2009;126(1):51-90.
 7. Bonvicini C, Faraone SV, Scassellati C. Attention-deficit hyperactivity disorder in adults: A systematic review and meta-analysis of genetic, pharmacogenetic and biochemical studies. *Mol Psychiatry*. 2016;21(11):1643.
 8. Demontis D, Walters RK, Martin J, Mattheisen M, Als TD, Agerbo E, et al. Discovery Of The First Genome-Wide Significant Risk Loci For ADHD. Submitted for publication. 2017.
 9. Thapar A, Martin J, Mick E, Arias Vasquez A, Langley K, Scherer SW, et al. Psychiatric gene discoveries shape evidence on ADHD's biology. *Mol Psychiatry*. 2015.
 10. Scassellati C, Bonvicini C, Faraone SV, Gennarelli M. Biomarkers and attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analyses. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2012;51(10):1003-19 e20.
 11. ranz AP, Bolat GU, Bolat H, Matijasevich A, Santos IS, Silveira RC, Procianny RS, Rohde LA, Moreira-Maia CR. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Very Preterm/Very Low Birth Weight: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2018 Jan;141(1). pii: e20171645
 12. Langley K, Rice F, van den Bree MB, Thapar A. Maternal smoking during pregnancy as an environmental risk factor for attention deficit hyperactivity disorder behaviour. A review. *Minerva Pediatr*. 2005;57(6):359-71.
 13. Adeyemo BO, Biederman J, Zafonte R, Kagan E, Spencer TJ, Uchida M, et al. Mild Traumatic Brain Injury and ADHD: A Systematic Review of the Literature and Meta-Analysis. *J Atten Disord*. 2014;18(7):576-84.
 14. Stevens SE, Kumsta R, Kreppner JM, Brookes KJ, Rutter M, Sonuga-Barke EJ. Dopamine transporter gene polymorphism moderates the effects of severe deprivation on ADHD symptoms: developmental continuities in gene-environment interplay. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2009;150B(6):753-61.
 15. Bhutta AT, Cleves MA, Casey PH, Craddock MM, Anand KJ. Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm: a meta-analysis. *JAMA*. 2002;288(6):728-37.
 16. Dong T, Hu W, Zhou X, Lin H, Lan L, Hang B, et al. Prenatal Exposure to Maternal

- Smoking during Pregnancy and Attention-deficit/hyperactivity Disorder in Offspring: A Meta-analysis. *Reproductive Toxicology*. 2017.
17. Yoshimasu K, Kiyohara C, Takemura S, Nakai K. A meta-analysis of the evidence on the impact of prenatal and early infancy exposures to mercury on autism and attention deficit/hyperactivity disorder in the childhood. *Neurotoxicology*. 2014;44C:121-31.
 18. Goodlad JK, Marcus DK, Fulton JJ. Lead and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) symptoms: A meta-analysis. *Clin Psychol Rev*. 2013;33(3):417-25.
 19. Khoshbakht Y, Bidaki R, Salehi-Abargouei A. Vitamin D Status and Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Advances in nutrition (Bethesda, Md)*. 2018;9(1):9-20.
 20. Wolraich M, Wilson D, White W. The effect of sugar on behavior or cognition in children. *Journal of the American Medical Association*. 1995;274(20):1617-21.
 21. Thompson W, Russell G, Baragwanath G, Matthews J, Vaidya B, Thompson - Coon J. Maternal thyroid hormone insufficiency during pregnancy and risk of neurodevelopmental disorders in offspring: A systematic review and meta - analysis. *Clinical Endocrinology*.
 22. Lundahl A, Kidwell KM, Van Dyk TR, Nelson TD. A Meta-Analysis of the Effect of Experimental Sleep Restriction on Youth's Attention and Hyperactivity. *Dev Neuropsychol*. 2015;40(3):104-21.
 23. Curran EA, O'Neill SM, Cryan JF, Kenny LC, Dinan TG, Khashan AS, et al. Research Review: Birth by caesarean section and development of autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Child Psychol Psychiatry*. 2015;56(5):500-8.
 24. Hoffmann MS, Polanczyk GV, Kieling C, Dos Santos IP, Willcutt EG, Rohde LA, Salum GA. Attention-deficit/hyperactivity disorder and solar irradiance: a cloudy perspective. *Biol Psychiatry*. 2014 Oct 15;76(8):e19-20
 25. Mill J, Petronis A. Pre- and peri-natal environmental risks for attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): the potential role of epigenetic processes in mediating susceptibility. *J Child Psychol Psychiatry*. 2008;49(10):1020-30.
 26. Hess JL, Akutagava-Martins GC, Patak JD, Glatt SJ, Faraone SV. Why is there selective subcortical vulnerability in ADHD ? Clues from postmortem brain gene expression data. *Mol Psychiatry*. 2017.
 27. Faraone SV, Ghirardi L, Kuja-Halkola R, Lichtenstein P, Larsson H. The Familial Co-Aggregation of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Intellectual Disability: A Register-Based Family Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2017;56(2):167-74 e1.
 28. Lecendreux M, Konofal E, Cortese S, Faraone SV. A 4-year follow-up of attention-deficit/

- hyperactivity disorder in a population sample. *J Clin Psychiatry*. 2015;76(6):712-9.
29. Faraone SV, Biederman J, Doyle AE, Murray K, Petty C, Adamson J, et al. Neuropsychological studies of late onset and subthreshold diagnoses of adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2006;60(10):1081-7.
 30. Faraone SV, Biederman J, Spencer T, Mick E, Murray K, Petty C, et al. Diagnosing adult attention deficit hyperactivity disorder: are late onset and subthreshold diagnoses valid? *Am J Psychiatry*. 2006;163(10):1720-9; quiz 859.
 31. Faraone SV, Wilens TE, Petty C, Antshel K, Spencer T, Biederman J. Substance use among ADHD adults: implications of late onset and subthreshold diagnoses. *The American journal on addictions / American Academy of Psychiatrists in Alcoholism and Addictions*. 2007; 16 Suppl 1:24-34.
 32. Faraone SV, Kunwar A, Adamson J, Biederman J. Personality traits among ADHD adults: implications of late-onset and subthreshold diagnoses. *Psychol Med*. 2009;39(4):685-93.
 33. Faraone SV, Biederman J. Neurobiology of Attention Deficit Hyperactivity Disorder. In: Charney DS, Nestler EJ, editors. *Neurobiology of Mental Illness, Second Edition*. New York, NY: Oxford University Press; 2004.
 34. Faraone S, Biederman J. Is attention deficit hyperactivity disorder familial? *Harvard Review of Psychiatry*. 1994;1(5):271-87.

CHAPTER

2

| 第二章 |

从现象到本质：ADHD 的神经生物学

Jan Buitelaar.¹

Dennis van der Meer.²

Jennifer Klop-Richards.³

Barbara Franke.⁴

1. 荷兰奈梅亨 Radboudumc & Karakter
儿童与青少年精神病学系唐德斯脑认知及行为研究所认知神经科学教授
2. 挪威奥斯陆大学临床医学院博士后
3. 荷兰格罗宁根大学医学中心精神病学学术中心博士后
4. 荷兰奈梅亨拉德堡德医学中心分子遗传学教授

通信地址： J. K. Buitelaar.Department of Cognitive Neuroscience,
Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour,
Radboudumc & Karakter Child and Adolescent Psychiatry,
Nijmegen, The Netherlands

电子邮箱： Jan.Buitelaar@radboudumc.nl

利益冲突声明

在过去3年中，Buitelaar教授一直是 Janssen Cilag BV, Eli Lilly, Medice, Shire, Roche, 以及 Servier 的咨询委员会 / 顾问委员会的顾问或讲者。他不是这些公司的员工或股东。他没有获得包括鉴定结论、专利及版税等其他财政或物质支持。其他作者没有利益冲突。

引言

注意缺陷多动障碍（ADHD）是一种常见的神经发育障碍，通常发病于

6 岁至 12 岁儿童时期。尽管每年都会有数以千计的关于 ADHD 的研究论文发表，我们对其神经生物学的认识仍旧有限。然而很明显，注意缺陷多动障碍在许多分析层面均具有显著的异质性。本章将依次从神经化学和代谢组学、认知、大脑功能和结构改变来回顾有关 ADHD 神经生物学机制的异质性。

神经化学和代谢组学

到目前为止，ADHD 神经化学的有关信息主要依赖于如药物研究、动物模型研究结果的偶然发现和巧合事件，其他参与基础神经递质通路的证据多数来自于遗传学以及第一代谢物生物标志物的研究。例如，对潜在生物标志物全面荟萃分析发现，与健康对照组相比，未服用药物的 ADHD 患者血液及尿液内的去甲肾上腺素（NE）、单胺氧化酶（MAO）、3-甲氧基-4-羟基苯乙二醇（MHPG）、锌、铁蛋白和皮质醇含量具有显著差异¹。一些代谢物也与 ADHD 症状的严重程度和 / 或对 ADHD 药物治疗的应答有关。

哌甲酯（MPH）能够治疗 ADHD 症状的偶然发现，开启了多巴胺能神经传递在 ADHD 病理生理学中的作用研究。由于 MPH 等其他精神兴奋剂的再摄取抑制作用对多巴胺转运受体并不具有选择性，而且还会影响去甲肾上腺素转运体的功能，因此研究很快被扩展至去甲肾上腺素神经传递通路上。研究者们后来还发现 5-羟色胺（又叫血清素，英文缩写 5-HT）能神经传递也参与其中。下面我们回顾一下参与 ADHD 的神经传递系统。

| 多巴胺

神经递质多巴胺参与调节运动和边缘系统的功能，同时也参与注意和认知功能，特别是执行功能²和犒赏功能³。它在行为适应以及针对意愿行动所需的预处理中起着关键作用⁴。除了多巴胺的功能与在 ADHD 患者中观察到的体征和症状相吻合外，很多研究证明了多巴胺通路的功能受损也与 ADHD 有关⁵。多巴胺分泌于中脑黑质致密带和腹侧被盖区，并由此分出三条投射通路：黑质纹状体通路，该通路起自黑质致密带，投射至背侧纹状体（尾状核和壳核）；中脑边缘通路，该通路起自腹侧被盖区，投射至边缘系统，多投射至腹侧纹状体（伏隔核）、海马和杏仁核；中脑皮质通路也起自腹侧被盖区，投射至前额叶内侧等大脑皮层区域⁶。

如上所述，多巴胺转运体——调节大脑大部分区域多巴胺信号的最重要分子——是 MPH 等兴奋剂的主要靶点，右旋安非他明是用于治疗 ADHD 症状最常用的处方药。这些药物能够阻断多巴胺转运体，并导致多巴胺的浓度增加，特别是基底神经节部位中的纹状体多巴胺浓度增加⁷。MPH 可阻断转运蛋白分子，右旋安非他明则能够同时阻断转运蛋白因子并通过单胺氧化酶影响多巴胺的释放。因此，多巴胺转运蛋白（DAT）及其基因（DAT1，名称 SLC6A3）在 ADHD 潜在致病机制的研究中受到了广泛关注。

在动物模型研究中，敲除 DAT1 基因会导致小鼠中产生多巴胺能升高和多动症状⁹；在后续的敲除多巴胺转运体基因的黑腹果蝇研究中，我们也观察到了类似的结果¹⁰。6-羟基多巴胺损伤的新生儿大鼠模型研究结果也提示多巴胺能系统参与 ADHD 样行为¹¹。利用正电子发射技术（PET）对人类多

多巴胺转运体的神经成像研究表明，ADHD 患者的多巴胺转运体活性高于健康对照组¹²，且 PET 的其他研究还表明了多巴胺信号传导受到抑制与多巴胺受体的改变有关。基因研究的结果也为多巴胺信号异常提供了证据支持。多巴胺转运体，尤其是 DAT1 的 3' 调控区的基因多态性，已成为多数研究的主题。尽管发现基因不同表型与儿童及成人的疾病有关，但荟萃分析结果显示 DAT1 基因与遗传变异显著相关。此外，一项对 ADHD 基因遗传变异的分析研究表明，这组基因与 ADHD 患儿症状的严重程度相关¹³。

| 去甲肾上腺素

去甲肾上腺素是多巴胺代谢的下游产物，去甲肾上腺素的信号传导与多巴胺系统密切相关。去甲肾上腺素的神经传导主要通过其投射于蓝斑区域和支配皮层、丘脑及小脑的多个区域来发挥调节作用，如工作记忆和抑制控制等重要的高级认知功能⁵。尤其是去甲肾上腺素通路对前额叶皮质（PFC）的支配作用被认为与 ADHD 密切相关。前额叶皮质中的去甲肾上腺素与多巴胺信号传导有着密切关联，即它们在优化认知任务中的前额叶皮质功能方面相互影响¹⁴。关于去甲肾上腺素在 ADHD 中的作用主要源于 MPH 和右旋安非他明可抑制 DAT 和去甲肾上腺素转运体（NET）¹⁴，此外，选择性 NET 抑制剂托莫西汀、以及其他一些具有去甲肾上腺素能特性的处方药，如胍法辛和可乐定都能有效治疗 ADHD 的主要症状及一些共病症状⁵。虽然这是调节去甲肾上腺素信号传导可以改善 ADHD 症状的明确证据，但很少有研究将其与 ADHD 神经生物学联系起来。可能的原因主要是对多巴胺能通路研究的集中，以及多巴胺和去甲肾上腺素合成和功能之间的巨大重叠造成的。虽然基

于直接参与去甲肾上腺素信号传导基因改变的 ADHD 动物模型尚未被描述过，但许多模型实际上同时涉及多巴胺和去甲肾上腺素神经传导通路¹⁵。迄今为止有关 NET 的 PET 的研究尚无定论¹⁶，对去甲肾上腺素受体和的基因研究也并没有提供令人信服的研究结果来证明它们的参与。

| 5- 羟色胺

5- 羟色胺参与情绪和情感的调节，在抑制调节中也发挥着重要作用，ADHD 患者存在抑制缺乏的执行功能方面的缺陷。脑中中线中缝核的神经元是大脑中 5- 羟色胺的主要来源。中缝核上行部分神经元的轴突向整个大脑投射，主要投射至前额叶皮质，而中缝核下行部分神经元的轴突主要投射至小脑和脊髓。众所周知，5- 羟色胺信号传导会影响其他包括多巴胺在内的神经递质调节。在缺乏多巴胺转运体 (DAT) 的小鼠模型中，由于哌甲酯的看似矛盾的镇静作用，首次发现 5- 羟色胺的神经传递与 ADHD 有关。在这个模型中，在缺乏 DAT 的情况下，哌甲酯通过阻断 5- 羟色胺转运体发挥作用。此外，其他有关 5- 羟色胺信号改变的动物模型显示出 ADHD 样症状，如注意力不集中以及多动症状¹⁸。人类研究表明，ADHD 患者外周 5- 羟色胺水平下降，但其他研究没有发现这种影响¹⁸。然而，5- 羟色胺对人类 ADHD 的确切作用仍需进一步研究。还有研究认为，5- 羟色胺的神经传递可能与调节 ADHD 症状的严重程度有关，而与 ADHD 的发病无关¹³。其他研究认为可能尤其是品行障碍、强迫症、攻击性和情绪障碍（重度抑郁和 / 或焦虑）的共病，而不是 ADHD 的核心症状，会受 5- 羟色胺的影响¹⁸。关于 5- 羟色胺能系统对 ADHD 作用的遗传研究尚未明确。一项荟萃分析表明 5- 羟色胺受体

基因 HTR1B 和编码 5- 羟色胺转运蛋白 (SLC6A4, 5-HTT, SERT) 的基因与该疾病有关¹⁹。由于应激对 ADHD 症状的影响可能受 5- 羟色胺转运体基因变异的影响, 与环境相互作用的基因可以解释跨研究中得到的一些不一致结果²⁰。最近一项对 5- 羟色胺能神经传导相关基因的研究表明, 5- 羟色胺能基因的变异可能与疾病的严重程度有关¹³。色氨酸的消耗会导致大脑 5- 羟色胺合成的减少, 研究发现它与攻击性、注意力不集中和冲动行为的增加有关¹⁸。一项关于 5- 羟色胺和多巴胺前体给药的回顾性研究, 在 85 名 ADHD 儿童和青少年中似乎看到了治疗的希望。尽管这一研究结果表明 5- 羟色胺能参与 ADHD, 但使用 5- 羟色胺 - 去甲肾上腺素再摄取抑制剂 (SNRIs) (如文拉法辛和度洛西汀) 治疗成人 ADHD 的临床试验结果却相当复杂 (参见 Banerjee 和 Nandagopal, 2015)¹⁸。

| 谷氨酸

谷氨酸是人类中枢神经系统中含量最多的兴奋性神经递质, 其参与突触传递、神经元迁移、兴奋性、可塑性、长时程增强等多种神经元功能²¹。与冲动和强迫有关的额纹状体通路因其相对高密度的谷氨酸受体引起了研究者的注意。从额叶各分区 (眶额区、边缘下皮层和边缘前皮层) 到纹状体 (反之亦然) 的谷氨酸能在各种强迫行为的调节中发挥着关键作用。谷氨酸的信号效应并不取决于谷氨酸的化学性质, 而是取决于细胞在接触谷氨酸时的反应。由于谷氨酸受体蛋白在细胞表面的表达方式只能从外部激活, 谷氨酸在细胞外液发挥其神经递质的功能, 这样, 通过向细胞外液释放谷氨酸, 然后将谷氨酸从细胞外液内去除, 就可以调控受体的激活。由于细胞外没有酶可

以降解谷氨酸，细胞外谷氨酸浓度降低时，需要从细胞内释放补充。已被发现的谷氨酸受体蛋白分类为天门冬氨酸（NMDA）受体、氨甲基磷酸（AMPA）受体、海人藻酸（kainate）受体和代谢受体²²。神经系统中的大多数细胞至少表达一种谷氨酸受体。

谷氨酸能系统中的一些候选基因与 ADHD 有关。例如现已发现 GRIN2B 基因变异与 ADHD 的注意力不集中和多动症状有关。一项全基因组研究发现，在几个 ADHD 队列中，属于代谢型谷氨酸受体基因的变异表达过高²³。对谷氨酸基因组的分析显示，谷氨酸基因组与 ADHD 患者的多动 / 冲动的严重程度有显著关联²⁴。质子 - 磁光谱学 (MRS) 研究表明可能 ADHD、强迫症 (OCD) 和孤独症谱系障碍 (ASD) 患者纹状体内谷氨酸复合物（复合谷氨酸、谷氨酰胺和 GABA）的含量会增加。ADHD 和孤独症患者前扣带皮层内谷氨酸复合物的信号增加，但成人 ADHD 和孤独症具有较低的谷氨酸复合物信号。这表明在整个生命周期中，额 - 纹状体谷氨酸通路的神经发育存在变化²⁵。谷氨酰胺能药物，如 NMDA 受体拮抗剂（美金刚）在治疗包括 ADHD 在内的儿童和青少年冲动行为具有潜在的价值，但大规模的阳性试验结果尚未被发表。

| 组胺

组胺是调节唤醒和注意力的重要神经递质之一。组胺神经元的细胞体位于下丘脑后部结节状核。其神经元通过内侧前脑束投射至包括大脑皮层的整个大脑。组胺神经元会增加觉醒并阻止睡眠²⁶。此外，这种神经递质是（神经）免疫反应的重要介质。对组胺在 ADHD 中作用的研究源于对 ADHD 患者过

敏发生率的增加。一项荟萃分析结果显示，与健康个体相比，ADHD 患儿更容易患哮喘、过敏性鼻炎、特应性皮炎和过敏性结膜炎²⁷，且过敏儿童比未过敏儿童有更高的 ADHD 症状评分。组胺 H3 受体亚型主要分布在中枢神经系统，它既是减少组胺释放的突触前自身受体，又是调节其他神经递质释放的异体受体。组胺 H3 受体拮抗剂和反向激动剂可增加脑组胺和其他神经递质的释放。H3 受体拮抗剂已被证明可以促进不同物种的觉醒，且没有如使用兴奋剂后出现的精神运动激活²⁸。目前正在开发和试验组胺 H3 受体拮抗剂治疗 ADHD 的研究²⁹。

| 烟碱乙酰胆碱能系统

烟碱乙酰胆碱受体是对神经递质乙酰胆碱作出反应的受体蛋白。烟碱受体也对药物有反应，包括烟碱受体激动剂尼古丁。尼古丁的使用与认知功能的提高有关，特别是对不同种类动物、健康志愿者和 ADHD 患者的认知功能有显著提高³⁰。除了研究关注的影响，烟碱乙酰胆碱神经传导系统也与 ADHD 基因的发现有关：大量拷贝数变异（CNVs）的研究发现，位于 15 号染色体基因突变易发区 15q13.3 片段上的重复基因编码 $\alpha 7$ - 烟碱乙酰胆碱受体（CHRNA7），与 ADHD 的患病风险有关³¹。烟碱乙酰胆碱系统可能是 ADHD 开发替代药物的新靶点之一。

尼古丁会有助于选择性地对行为抑制和延迟厌恶任务发挥作用，这些任务能够良好地鉴别区分 ADHD 患者和健康对照人群。尼古丁刺激神经烟碱乙酰胆碱受体可直接通过胆碱能神经传递和 / 或通过调节包括多巴胺在内的其他神经传递因子的活性直接介导，而多巴胺在 ADHD 的神经生物学中具有

公认的作用（见上文多巴胺部分）。尽管目前仍没有针对烟碱乙酰胆碱受体功能批准使用的 ADHD 治疗药物，但烟碱类药物的试验表明其对患有 ADHD 的成年人有治疗效果，并对认知和情绪方面具有积极的作用³²。

认知

多年来，ADHD 的认知研究一直以主要、关键的认知障碍理论为主导，这些理论可能会导致该疾病的发展（见下框）。其次是关于双通道模型和三通道模型的理论（见框图 1 和图 1）。目前，人们普遍认为 ADHD 的特征是在相对独立的认知领域中存在的一种碎片化的缺陷模式。根据已发表文献，这些认知领域包括抑制、工作记忆、唤醒、激活、反应可变性、时间信息处理、记忆广度、处理速度、决策和延迟厌恶等^{33, 34}。我们将在后面更详细地回顾执行功能和犒赏加工的缺陷。

框图 1

| | |
|--------|---|
| 单一缺陷理论 | <ul style="list-style-type: none"> - 注意缺陷³⁵ - 非最佳精神状态，尤其是激活³⁶ - 反应抑制³⁷ - 延迟厌恶³⁸ |
| 双通道理论 | 执行功能缺陷（“冷认知”）和犒赏加工缺陷（“热认知”） ³⁹ |
| 三通道理论 | 执行功能缺陷，犒赏加工缺陷，时间管理缺陷 ⁴⁰ |

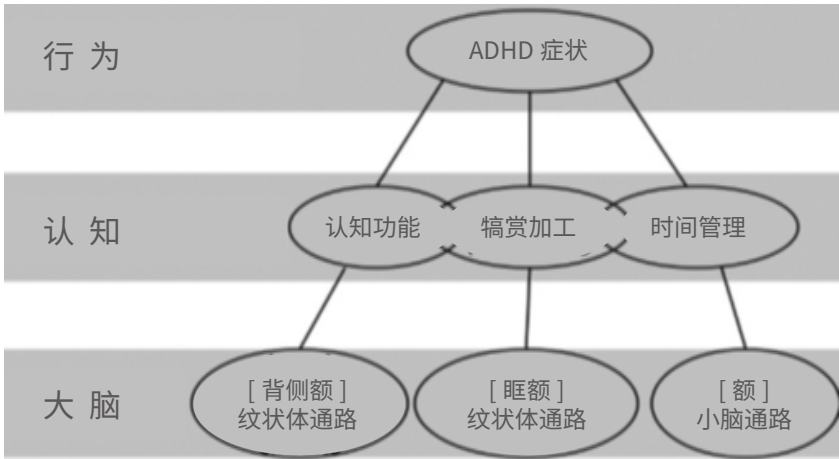


图 1 (改编自 Durston et al, 2011)。

模型显示不同的神经生物学通路可能导致重叠，也可能是分离的认知轮廓及相似的行为模式。

| 执行功能

执行功能（被称为执行功能和认知控制）是一组必要的、对行为具有控制的认知过程的总称。执行功能包括注意控制、认知抑制、抑制控制、工作记忆和认知灵活性等基本认知过程。高级执行功能需要同时使用多种基本的执行功能，包括计划和可变智力（即推理和解决问题）。

ADHD 的执行功能缺陷主要表现在抑制控制、视觉空间及言语工作记忆、警惕性及计划等方面⁴¹。

| 反应抑制

是认知控制的一个方面。注意力、行为、思想和情绪都是通过调节抑制

过程进行自上而下的认知控制。反应抑制是通过抑制或改变不再需要或不合适的行为来控制自身的能力。适当的反应抑制使人们能够恰当地适应环境的变化⁴²。反应抑制受损是 ADHD 理论模型的核心⁴³。Barkley 等人认为反应抑制是 ADHD 的一个核心缺陷，它影响包括工作记忆、自我调节、言语内化和重组等自上向下的多种执行功能³⁷。ADHD 患者抑制其反应的速度普遍要比对照组慢，这会体现在较长的停止信号反应时和较高的错误率上。一项荟萃分析表明，病例对照研究中两组被试对停止信号反应时有中等效应（0.62）的差异⁴⁴。此外，一项大型社区研究表明，儿童和青少年的 ADHD 症状与较差的反应抑制和较慢的反应潜伏期有关⁴⁵。

此页中的链接：<https://www.youtube.com/watch?v=sPFmKu2S5XY>

ADHD 的反应抑制缺陷也可以在大脑层面观测到。利用核磁共振扫描仪（功能性磁共振成像或 fMRI 研究中）对执行抑制反应任务的大脑活动进行评估时，健康受试者会激活与反应抑制相关的大脑区域的核心网络，包括额 - 纹状体和额 - 顶叶网络⁴⁶。同样，与对照组相比，患有 ADHD 的儿童和青少年在受到抑制时，其前额叶、内侧和顶叶区域的激活减少⁴⁷，而成人 ADHD 表现过度激活。ADHD 患者及其未患病的兄弟姐妹的额 - 纹状体和额 - 顶叶网络的神经活动与对照组相比，均处于低激活状态，且未患病的兄弟姐妹额 - 颞 - 顶叶节的激活水平介于 ADHD 患者和对照组之间⁴⁸。此外，额下叶的神经激活与停止信号的反应时相关，额下和颞 / 顶叶页的神经激活与 ADHD 的严重程度相关。这些 ADHD 神经激活的改变比行为的反应抑制缺陷更明显，并解释了反应抑制与 ADHD 严重程度的差异⁴⁸。除了反应抑制过程中大脑活

动的改变，ADHD 患者在反应抑制网络中的功能连通性也较低。

上述未患病兄弟姐妹的大脑抑制网络的激活改变表明，反应抑制可能是所谓的内表现型。内表现型是一种与疾病相关具有共同的遗传负荷的生物标志物，可以在所有个体（包括患病的和未患病）中测定，人们认为它比临床表现型对疾病相关的基因更有鉴别力⁴⁹。因为 ADHD 具有遗传性，兄弟姐妹均有 50% 的遗传变异，因此未患病的兄弟姐妹比健康对照组有更高的风险携带 ADHD 致病基因。因此，这表明 ADHD 的部分遗传负荷是由行为和神经水平反应抑制改变所介导的。

| 工作记忆

工作记忆被认为是最核心的执行功能。Baddeley 模型确定了工作记忆的三个组成部分⁵⁰。中央执行（CE）作为注意的控制器，协调两个子系统（语音循环 PL 和视觉空间模板 VS）的任务和活动，语音循环（PL）和视觉空间模板（VS）能存储特定模式的信息。独立系统的功能缺陷可转化为认知任务不同性能的缺陷：VS 或 PL 子系统存储容量的限制通常表现为任务性能的下降、内存负载或任务难度增加。CE 功能受损通常转化为一般性能的缺陷，并在不同的内存负载下保持稳定。有研究表明，工作记忆缺陷是 ADHD 关键性的认知损伤之一⁵¹，与言语或语音层面相比，工作记忆空间区域的损伤最为严重⁵¹。

视觉空间工作记忆主要由下顶叶、上顶叶区域和背外侧前额叶区域共同控制⁵²⁻⁵⁶。研究表明小脑也有参与视觉空间的工作记忆任务^{57, 58}。目前对 ADHD 的 fMRI 研究显示，在额 - 纹状体区有不同的激活模式⁵⁹，而背外侧前

额叶区^{60, 61}、右侧下顶叶和上顶叶^{56, 62, 63}以及右侧尾状核⁶³的激活均减少。

| 奖励敏感性

奖励敏感性是一个重要的进化概念：奖励伴随着积极的感受，它们会强化与奖励相关的行为。

这种强化行为的过程形成了学习的基本原理⁶⁴。如果个体对奖励高度敏感，可能会导致如冒险行为和成瘾等不良行为。尤其在青春期，奖励的敏感性会被提高，这在奖励受到威胁时表现得更为明显⁶⁵。目前 ADHD 的理论模型认为改变奖励敏感性是一个关键的认知机制^{66, 67}。总的来说，对犒赏加工的研究表明，ADHD 患者做出的决定不理想、风险更大，与延迟奖励相比，他们更倾向于获取即时奖励⁶⁶，并高估近期奖励的大小。在金钱奖励延迟任务中，ADHD 患者对导致奖励试验的行为反应要比对非奖励试验的反应快，这进一步证明 ADHD 患者对奖励的敏感度更高⁶⁷。

通过功能磁共振成像（fMRI）研究，我们观察到 ADHD 患者在神经层面奖励敏感性的变化。健康受试者在接受或预期奖励时，包括眶额叶皮层、内侧前额叶皮层和腹侧纹状体的大脑各个区域都会被激活⁶⁸。ADHD 的研究结果复杂，在奖励预期期间，前扣带和前额叶皮质的激活增加；在收到奖励时，眶额皮质和伏隔核的激活增加⁶⁹，一项社区研究发现其激活的增加与冲动行为相关。然而，在青少年 ADHD 和青年 ADHD 中进行的其他研究表明，与对照组相比，ADHD 患者奖励预期期间的纹状体激活较少⁷⁰。

| 其他认知缺陷

其他 ADHD 的研究发现，患者还具有时间信息处理和时间管理⁷¹、言语和语言功能⁷²、运动控制问题⁷³、记忆广度、处理速度、唤醒 / 激活和反应时间变异性⁷⁴ 的损害。与正常对照组及孤独症患者相比，反应较慢和不稳定的反应时是 ADHD 的标志性特征⁷⁵。常有报道称 ADHD 儿童平均智商（约下降 9 个点）低于对照组⁷⁶。成人 ADHD 与健康人群相比智商差异较小，成人的智商差异并不是全由考试中表现的注意力不集中而引起的。患有其他精神疾病的患者也会有较低的智商，这可能反映了完成 IQ 测试需要的一部分执行功能的缺陷。

| ADHD 患者的平均水平与个体间差异

以上所述有关 ADHD 病例对照认知差异的研究均基于群体效应。这些群体效应显示了 ADHD 患者的“平均”个体，但可能也掩盖了个体间的差异⁷⁷。尽管大多数 ADHD 患者会在 1-2 个认知领域存在缺陷，但约有 10-25% 的人在进行测试时没有表现出任何认知缺陷，另一方面，只有极少数人在所有的认知领域都存在缺陷³⁴。更值得注意的是，约 10% 或以上的健康对照组（未患 ADHD）在 2-3 个领域也存在认知缺陷³⁴。这就导致人们试图去找寻更具有同质性认知特征的 ADHD 亚群。一项研究揭示了四种 ADHD 认知亚型，第一种为高反应的差异性，第二种为在记忆、抑制和反应速度方面表现不佳，第三种为时间信息处理的不准确，第四种为唤醒不佳。然而在社区研究的对照组儿童中也发现了类似的认知亚群³³。这支持了 ADHD 患者至少有一部分的认知异质性与正常的认知改变重合的观点。Van Hulst 等人的研究也表明

了类似的结果，ADHD 患儿存在三个神经心理的亚群：一个是快速而准确的时间管理、一个是缓慢而不稳定的时间管理，还有一个是认知控制不佳的亚群⁷⁸。对照组中也出现前两组亚群，同样，成人 ADHD 患者中也发现了类似的认知亚型⁷⁹。但目前尚不清楚这些 ADHD 的认知亚型是否具有外部效度（例如预计的治疗反应或疗程），也不清楚认知缺陷是导致 ADHD 的症状、还是推动临床表型的发展³⁸，或反映多种危险因素的共同结果。

此页中的链接：https://www.youtube.com/watch?v=4r3XWj269_g

脑成像

脑成像技术用于可视化地测量和分析人类大脑的结构和功能（见表 2）。几乎所有用于研究 ADHD 大脑的神经影像学模式，包括结构和功能磁共振成像（MRI）、脑电图（EEG）和脑磁图（MEG），都发现了患者脑部的改变。

| 结构磁共振成像

早期的研究发现由于 ADHD 大脑灰质的减少⁸²，ADHD 患者的大脑总体积比对照组小 3-5%⁸⁰。这与遗传数据一致，表明了 ADHD 普遍的躯体特征，即总脑体积与 ADHD 症状呈负相关⁸³。一项荟萃分析研究进一步表明 ADHD

患者某些大脑区域的体积较小，尤其在右侧苍白球、右侧壳核、尾状核和小脑。最近一项规模最大的荟萃分析包括 1713 名 ADHD 患者和 1529 名健康对照者，年龄为范围 4-63 岁，年龄中位数为 14 岁⁸⁴，研究结果显示 ADHD 患者的伏隔核、杏仁核、尾状核、海马、壳核和颅内体积小于健康对照组。Cohen's *d* 在 0.10~0.19 之间，效应值较小。ADHD 患者与对照组相比苍白球、丘脑体积大小无明显差异。与成人 (>21 岁) 相比，儿童组 (<15 岁) 差异最明显，成人患者与对照组差异不显著。精神兴奋剂药物的使用或症状评分不影响与其他共病精神障碍的 ADHD 研究结果。低年龄的病例 - 对照研究差异较大，而老年的研究则并无差异，这支持了 ADHD 的大脑成熟延迟的理论。

这一理论认为 ADHD 是由于大脑结构的延迟成熟所致，健康对照组的大脑结构成熟较早，而 ADHD 患者的大脑结构成熟较晚⁸⁵。该理论源于早期研究发现 ADHD 与大脑皮层延迟成熟有关的结果。Shaw 等人的研究显示 ADHD 患者皮质厚度达到峰值的年龄为 10.5 岁，而健康对照组为 7.5 岁⁸⁶。这种发育延迟在对控制执行功能、注意力和运动计划相关的前额叶区域影响最大⁸⁶。ADHD 患者皮层表面积发育较慢，但 ADHD 与皮质发育轨迹的改变无关⁸⁷。

尽管上述研究表明，ADHD 患病率随年龄增长而下降可能是由于 ADHD 相关脑结构和功能发育较晚所致，但大多数 ADHD 患者并没有表现出完全的发育成熟。事实上，儿童和成人 ADHD 患者的皮质厚度均大幅降低。研究结果表明皮质层厚度的改变包括皮质变薄（额前皮质、中央前皮质、下顶叶皮质、颞极、内侧颞叶皮质^{87、88}）和皮质增厚（辅助运动前区、体感皮质和枕叶皮质）⁸⁹。

随着年龄的增长，ADHD 患者的大脑会发生改变⁹⁰。对儿童期 ADHD 患

者的研究发现患者脑体积的变化随年龄增长而正常化⁹¹。一项纵向 MRI 的研究发现，与对照组相比，青少年 ADHD 患者的基底神经节体积和表面积降低，这种差异并不随年龄的增长而改变⁹²，相反，对照组腹侧纹状体的表面积随着年龄的增长而增大，而 ADHD 患者的表面积却逐渐减少，这可能解释了 ADHD 患者犒赏加工的异常⁹²。

| 基于立体像素的形态学 (VBM) 研究

基于立体像素的形态学 (VBM) 研究 (见下页 框图 2)。

对青少年 ADHD 患者的脑部扫描结果显示，与对照组相比，位于中央前回、内侧和眶额叶皮层以及扣带皮层 (para) 的 5 个区域中的灰质体积明显减少⁹³；具有 ADHD 前驱症状的未患病兄弟姐妹与对照组相比，有 4 个区域的脑体积 (除了中央前回) 显著降低。ADHD 患者大脑中涉及决策、动机、认知控制和运动功能的区域都可能受到疾病的影响，未患病兄弟姐妹脑部的改变表明了 4 个大脑结构差异的遗传性，也支持了 ADHD 为内表现型的观点 (见上文)。

| 弥散张量成像 (DTI)

一项包含基于立体像素分析 (VBA) 与基于空间统计学 (TBSS) 相结合的有关 DTI 的荟萃分析研究结果显示，ADHD 患者的白质完整性发生了显著的改变，尤其是在右侧放射冠前部、右侧胼胝体辐射线额部、双侧内囊和左侧小脑⁹⁴。对一组更大量的 TBSS 研究进行荟萃分析发现，ADHD 患者在

胼胝体 (CC) 压部延伸至右侧扣带、右侧矢状层和左侧脉络膜的白质微观结构发生了改变，与对照组相比 FA 值降低⁹⁵。这些研究结果表明，整合两侧大脑半球和脑后环路的白质纤维束改变在 ADHD 的病理生理学中起着至关重要的作用。

框图 2 大脑结构和功能的测量方法

| | |
|---|---|
| <p>神经影像学通过对大脑健康和疾病的无创性研究，极大地促进了神经科学发展。此表总结了对 ADHD 患者和对照组的大脑结构、活动和功能网络连接测量方法的研究。</p> | |
| <p>结构 磁共振成像 (sMRI)</p> | <p>扫描主要用于研究大脑灰质 (包括神经元细胞体和突触) 和白质 (主要由连接大脑区域的髓鞘轴突组成)。</p> <p>sMRI 扫描既可用于评估检验定义的皮质和皮质下体积，也可用于自下向上的脑内立体像素分析 (基于立体像素的形态测量学 - VBM)。</p> <p>sMRI 扫描能够量化皮层的各个方面，如皮层厚度、表面积和脑回路。</p> |
| <p>弥散张量成像 (DTI) 弥散加权成像 (DWI)</p> | <p>扫描可估计大脑白质纤维束的位置、方向和功能完整性。</p> |
| <p>功能性 磁共振成像 (fMRI)</p> | <p>利用流经大脑的血液磁特性的变化作为一个区域随时间变化的相对活动的指标。</p> <p>在受试者执行认知任务时，通常会记录血氧水平相关 (BOLD) 的信号，然后与基线记录进行比较，以分离与任务相关的活动。</p> <p>功能磁共振成像数据也可以通过计算不同大脑区域之间的激活模式随时间的一致性，来研究大脑功能连接。这可以通过基于任务的 fMRI 数据来完成，也可以在个体不执行任何特定任务的情况下完成，即静息态功能磁共振 resting-state MRI (rsMRI)。</p> <p>对功能性连接的研究已经确定了几个大脑网络，这些大脑网络由一系列区域共同激活。这些网络的激活取决于被试当前的心理状态，例如，执行功能网络的活动在执行工作记忆任务时激活最为突出，而默认模式网络在静息状态下分神时激活更为明显⁹⁶。</p> |

| | |
|---|--|
| 脑电图 (EEG) | <p>可以获得有关大脑功能的信息。</p> <p>这是一种用于记录头皮表面电极所产生的所有脑电活动的生理学方法,可以用来研究大脑振动频率模式的功率 (δ: 1-4Hz, θ: 4-7Hz, α: 7-12Hz, β: 12-30Hz, γ>30Hz)。</p> |
| 事件相关电位 (ERP) | 用于研究某些认知或注意任务电生理活动随时间的变化。 |
| 脑磁图 (MEG) | 是一种测量大脑电生理活动产生的磁场的成像技术。 |
| 质子磁共振波谱 (MRS) | 是在体内定量测量大脑内的一些神经代谢产物的一种成像技术。 |
| 正电子发射断层扫描 (PET) 单光子发射计算机断层扫描 (SPECT) | 在不同步骤过程中使用放射性示踪剂来发挥作用,例如多巴胺能神经传递。 |

| 功能性磁共振成像 (fMRI)

与任务相关的功能磁共振成像研究利用抑制控制、工作记忆和注意力任务发现, ADHD 患者额 - 纹状体、额 - 顶叶和腹侧注意网络的激活不足⁹⁷。额 - 顶叶网络负责任务目标导向的执行过程,而腹侧注意网络有助于注意重新定向到明显的、与行为相关的外部刺激。在犒赏加工过程中,大多数研究表明在预期奖励时 ADHD 患者腹侧纹状体的激活程度低于对照组⁹⁸。ADHD 还与躯体运动和视觉系统的过度激活有关⁹⁷,这可能会补偿前额叶和前扣带皮层功能受损⁹⁹。

通过对 ADHD 功能性成像中任务的激活¹⁰⁰、皮质层变薄¹⁰¹以及功能性和结构性脑连接^{102, 103}的测量分析,研究结果显示 ADHD 症状的缓解与脑部异常的正常化有关。

| 静息态功能磁共振

静息态功能磁共振研究结果表明，ADHD 与默认模式网络（DMN）、认知控制网络之间的负性相关性缺少或降低，DMN 自体连通性降低以及额 - 纹状体通路认知和动机回路的连通性降低有关¹⁰⁴。简单地说，健康人在思考问题时，DMN 会在核磁共振扫描中激活；当需要集中注意力或执行某个操作时，DMN 中的连接会减弱，而完成任务所需脑区中的连接将被激活。这一过程在 ADHD 患者中存在损伤。之前的一些研究表明，当 ADHD 患者从静息状态转换到任务状态时，DMN 中的活动并没有减少，这就使得他们“在噪音中工作”。

| 综上所述

ADHD 患者与健康人群相比，大脑的结构和功能都存在显著差异，表明 ADHD 的神经基础具有异质性，这与认知的相关研究结果一致。值得关注的是，ADHD 也与全脑的改变（例如全脑体积）、额 - 纹状体外区域（如顶叶皮质、丘脑、杏仁核和小脑）的局部大脑改变，以及其他网络（如默认模式网络）激活模式的改变有关。

神经生理学研究

| 脑电图 (EEG) 和事件相关电位 (ERP)

研究显示 ADHD 患者与注意、抑制和行为监控等认知过程相关的脑电活动发生了改变¹⁰⁵。

在注意层面，选择性注意和持续表现 (CPT) 任务表明 ADHD 患者定向线索和选择 / 资源分配过程、辨别刺激和评估任务 (oddball 范式)、注意力转换 / 定向 (分心任务) 存在损伤。

在患者完成反应抑制任务时发现其具有反应抑制方面的缺陷，通常由患者早期注意力成分的差异所致。在 Go/Nogo 任务中也具有类似的研究结果，CPT 任务显示 ADHD 患者具有反应准备和反应抑制方面的缺陷。Flanker 任务显示了患者冲突处理和资源分配方面的异常。ADHD 患者 ERN、Pe 成分的衰减及反馈效果都表明其对错误检测和 / 或评估的缺陷。同样，我们也观察到了 ADHD 患者静息状态脑电图频率功率的异常，主要表现为低频活动功率的增大和 / 或快速活动功率的减小¹⁰⁶。然而，过大的 θ/β 比率不是 ADHD 的可靠诊断指标，但它可能是一种有效的预后指标¹⁰⁷。

使用相同神经生理学研究模式的纵向研究发现了不同相关结果。延续至成人的 ADHD 患者在休息状态表现出 β 升高和额部 EEG θ 波降低¹⁰⁸，这是 ADHD 患者认知准备降低 (CNV) 和错误处理的 ERP 标记物^{109, 110, 111}。

| 脑磁图 (MEG)

关于 ADHD 的研究很少。一项研究探讨了成人 ADHD 患者和对照组在完成听觉注意任务时，听觉皮层和额叶皮层间的神经相互作用。与对照组相比，ADHD 患者组在参加和不参加任务的情况下，在 β (14-30Hz) 和 γ (30-56Hz) 范围内具有较强的相位相干性。兴奋剂药物会减弱这个差异，但药物并没有完全消除差异。这些结果表明，自下向上的异常认知加工可能会损害 ADHD 患者的执行资源¹¹²。

| 质子磁共振波谱 (MRS)

MRS 是一种无创性的、可以在体内定量测量大脑内某些神经代谢产物的成像技术。尽管现有的 ADHD 和其他神经发育障碍（如孤独症和强迫症）的 MRS 研究受样本量小、方法不同等限制，但在一项系统综述中仍表明了一些一致性的结果²⁵：

- ① ADHD、强迫症和孤独症患者的纹状体中谷氨酸复合物（谷氨酸、谷氨酰胺和 GABA 复合物）的含量可能升高；
- ② ADHD、孤独症患者和青少年前扣带回皮层 (ACC) 的谷氨酸复合物含量升高；
- ③ 成人 ADHD 和孤独症患者 ACC 中谷氨酸复合物降低。这表明在整个生命周期中，额 - 纹状体谷氨酸通路的神经发育存在改变。

| 放射性示踪剂成像

正电子发射断层扫描（PET）和单光子发射计算机断层扫描（SPECT）等放射性示踪技术可为 ADHD 患者纹状体内多巴胺结合模式的改变提供更为直接的证据。一项对 ADHD 患者纹状体多巴胺转运体密度 SPECT 和 PET 研究的荟萃分析显示，ADHD 组的纹状体多巴胺转运体的平均密度比对照组高 14%¹²。但各项研究间存在明显的异质性，既往用药的患者的密度较高，而未用药患者的密度较低。ADHD 的纹状体内多巴胺转运体密度似乎取决于患者既往使用的精神兴奋剂药物，即未服用药物的被试密度较低，既往服用药物的患者密度较高。

总结和结论

ADHD 是一种具有高度遗传性、多因素性的疾病，其中遗传因素与环境因素相结合构成了发病的危险因素。ADHD 的机制十分复杂，可以在不同的层面上进行探讨。认知功能缺陷时常但并非总是伴随着 ADHD 的发生，包括执行功能、犒赏加工、时间管理、注意力调节与定向、知觉过程、唤醒调节和反应时异常等。

患者的大脑变化也非常复杂，几乎在所有用于研究 ADHD 大脑的神经影像学模式中都发现了患者脑部的改变，研究呈现出脑部异常和发育延迟的混合结果。其中额 - 纹状体、额 - 小脑和额 - 顶叶回路的异常改变最为常见，额 - 杏仁核回路和边缘系统，以及大脑的后部区域也存在改变。ADHD 患者

会表现出不同的模式改变，因此仅关注“ADHD 患者的平均水平”和病例 - 对照差异的研究结果可能具有一定的误导性，并掩盖个体间的实质性差异^{77, 113}。单一的神经影像学检查结果也非常具有局限性。

迄今为止，尽管已有明确的研究证据表明 ADHD 患者的大脑在群体层面上与“标准的大脑”不同，但仍旧缺乏一个单一的、具备足够诊断或预测价值的认知或生物学标记物可以被纳入 ADHD 临床工作中。对此，存在几种解释。

首先，我们目前的分类诊断系统，如 DSM¹¹⁰ 和 ICD¹¹¹ 存在明显局限性，迫使临床医生和研究人员需要做出一个二元的决定：“是或否”患 ADHD。而实际上 ADHD 可以被理解为是在人群中呈正态分布的复杂而连续的基础上出现的高分（须有人为定义的临界点）。

其次，在生物标志物的研究中，过于简单的病例对照设计低估了病例组和对照组中的异质性⁷⁷。

第三，与其他精神障碍一样，ADHD 缺乏一个固定的、被认可的和生物学上有效的概念¹¹⁴，导致用当前分类解释已有的生物学研究时出现更多的不确定性。ADHD 的未来研究方向是在生物学上定义更为同质性的 ADHD 亚型（“生物型”），此类研究尚在进行中¹¹⁵。用以开发、生物学验证并对精神疾病进行分类和理解新方法的研究领域标准（RDoC）项目现已启动¹¹⁶。

RDoC 致力于改变跨疾病的功能维度，它涵盖了从典型到非典型的人类行为，旨在整合来自遗传学 / 基因组学和神经环路领域测量到的行为、自我报告等许多层面的信息。同时，RDoC 还有待实现改善人们对 ADHD 在不同程度上的生物系统功能障碍方面的理解。

参考文献

1. Scassellati, C., Bonvicini, C., Faraone, S.V., and Gennarelli, M. (2012). Biomarkers and attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analyses. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 51, 1003-1019 e1020.
2. Nieoullon, A. (2002). Dopamine and the regulation of cognition and attention. *Progress in neurobiology* 67, 53-83.
3. Volkow, N.D., Wang, G.J., Kollins, S.H., Wigal, T.L., Newcorn, J.H., Telang, F., Fowler, J.S., Zhu, W., Logan, J., Ma, Y., et al. (2009). Evaluating dopamine reward pathway in ADHD: clinical implications. *Jama* 302, 1084-1091.
4. Nieoullon, A., and Coquerel, A. (2003). Dopamine: a key regulator to adapt action, emotion, motivation and cognition. *Current opinion in neurology* 16 Suppl 2, S3-9.
5. Del Campo, N., Chamberlain, S. R., Sahakian, B. J., & Robbins, T. W. (2011). The roles of dopamine and noradrenaline in the pathophysiology and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 69(12), e145-157. doi: 10.1016/j.biopsych.2011.02.036
6. Ziegler, S., Pedersen, M.L., Mowinckel, A.M., and Biele, G. (2016). Modelling ADHD: A review of ADHD theories through their predictions for computational models of decision-making and reinforcement learning. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 71, 633-656.
7. Kuczenski, R., and Segal, D.S. (2005). Stimulant actions in rodents: implications for attention-deficit/hyperactivity disorder treatment and potential substance abuse. *Biological psychiatry* 57, 1391-1396.
8. Kuczenski, R., and Segal, D.S. (1975). Differential effects of D- and L-amphetamine and methylphenidate on rat striatal dopamine biosynthesis. *European journal of pharmacology* 30, 244-251.
9. Giros, B., Jaber, M., Jones, S.R., Wightman, R.M., and Caron, M.G. (1996). Hyperlocomotion and indifference to cocaine and amphetamine in mice lacking the dopamine transporter. *Nature* 379, 606-612.
10. van der Voet, M., Harich, B., Franke, B., and Schenck, A. (2016). ADHD-associated dopamine transporter, latrophilin and neurofibromin share a dopamine-related locomotor signature in *Drosophila*. *Molecular psychiatry* 21, 565-573.
11. van der Kooij, M.A., and Glennon, J.C. (2007). Animal models concerning the role of

- dopamine in attention-deficit hyperactivity disorder. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 31, 597-618.
12. Fusar-Poli, P., Rubia, K., Rossi, G., Sartori, G., and Balottin, U. (2012). Striatal dopamine transporter alterations in ADHD: pathophysiology or adaptation to psychostimulants ? A meta-analysis. *The American journal of psychiatry* 169, 264-272.
 13. Bralten, J. et al. Candidate genetic pathways for attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) show association to hyperactive/impulsive symptoms in children with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 52, 1204-1212 e1 (2013).
 14. Arnsten, A.F., and Pliszka, S.R. (2011). Catecholamine influences on prefrontal cortical function: relevance to treatment of attention deficit/hyperactivity disorder and related disorders. *Pharmacology, biochemistry, and behavior* 99, 211-216.
 15. de la Pena, J.B., Dela Pena, I.J., Custodio, R.J., Botanas, C.J., Kim, H.J., and Cheong, J.H. (2017). Exploring the Validity of Proposed Transgenic Animal Models of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). *Molecular neurobiology*.
 16. Vanicek, T., Spies, M., Rami-Mark, C., Savli, M., Hoflich, A., Kranz, G.S., Hahn, A., Kutzelnigg, A., Traub-Weidinger, T., Mitterhauser, M., et al. (2014). The norepinephrine transporter in attention-deficit/hyperactivity disorder investigated with positron emission tomography. *JAMA psychiatry* 71, 1340-1349.
 17. Klein, M., Onnink, M., van Donkelaar, M., Wolfers, T., Harich, B., Shi, Y., Dammers, J., Arias-Va Squez, A., Hoogman, M., and Franke, B. (2017). Brain imaging genetics in ADHD and beyond - Mapping pathways from gene to disorder at different levels of complexity. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 80, 115-155.
 18. Banerjee, E., and Nandagopal, K. (2015). Does serotonin deficit mediate susceptibility to ADHD ? *Neurochem Int* 82, 52-68.
 19. Gizer, I.R., Ficks, C., and Waldman, I.D. (2009). Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. *Human genetics* 126, 51-90.
 20. van der Meer, D., Hartman, C.A., Richards, J., Bralten, J.B., Franke, B., Oosterlaan, J., Heslenfeld, D.J., Faraone, S.V., Buitelaar, J.K., and Hoekstra, P.J. (2014). The serotonin transporter gene polymorphism 5-HTTLPR moderates the effects of stress on attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines* 55, 1363-1371.
 21. Zhou, Y., and Danbolt, N.C. (2014). Glutamate as a neurotransmitter in the healthy brain. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)* 121, 799-817.
 22. Gregory, K.J., Noetzel, M.J., and Niswender, C.M. (2013). Pharmacology of metabotropic glutamate receptor allosteric modulators: structural basis and therapeutic potential for CNS disorders. *Prog Mol Biol Transl Sci* 115, 61-121.

23. Elia, J., Glessner, J.T., Wang, K., Takahashi, N., Shtir, C.J., Hadley, D., Sleiman, P.M., Zhang, H., Kim, C.E., Robison, R., et al. (2012). Genome-wide copy number variation study associates metabotropic glutamate receptor gene networks with attention deficit hyperactivity disorder. *Nature genetics* 44, 78-84.
24. Naaijen, J., Bralten, J., Poelmans, G., consortium, I., Glennon, J.C., Franke, B., and Buitelaar, J.K. (2017). Glutamatergic and GABAergic gene sets in attention-deficit/hyperactivity disorder: association to overlapping traits in ADHD and autism. *Translational psychiatry* 7, e999.
25. Naaijen, J., Lythgoe, D.J., Amiri, H., Buitelaar, J.K., and Glennon, J.C. (2015). Frontostriatal glutamatergic compounds in compulsive and impulsive syndromes: a review of magnetic resonance spectroscopy studies. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 52, 74-88.
26. Brown, R.E., Stevens, D.R., and Haas, H.L. (2001). The physiology of brain histamine. *Progress in neurobiology* 63, 637-672.
27. Miyazaki, C., Koyama, M., Ota, E., Swa, T., Mlunde, L.B., Amiya, R.M., Tachibana, Y., Yamamoto-Hanada, K., and Mori, R. (2017). Allergic diseases in children with attention deficit hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *BMC psychiatry* 17, 120.
28. Sadek, B., Saad, A., Sadeq, A., Jalal, F., and Stark, H. (2016). Histamine H3 receptor as a potential target for cognitive symptoms in neuropsychiatric diseases. *Behavioural brain research* 312, 415-430.
29. Moorthy, G., Sallee, F., Gabbita, P., Zemlan, F., Sallans, L., and Desai, P.B. (2015). Safety, tolerability and pharmacokinetics of 2-pyridylacetic acid, a major metabolite of betahistidine, in a phase 1 dose escalation study in subjects with ADHD. *Biopharm Drug Dispos* 36, 429-439.
30. Potter, A.S., Newhouse, P.A., and Bucci, D.J. (2006). Central nicotinic cholinergic systems: a role in the cognitive dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder? *Behavioural brain research* 175, 201-211.
31. Williams, N.M., Franke, B., Mick, E., Anney, R.J., Freitag, C.M., Gill, M., Thapar, A., O'Donovan, M.C., Owen, M.J., Holmans, P., et al. (2012). Genome-wide analysis of copy number variants in attention deficit hyperactivity disorder: the role of rare variants and duplications at 15q13.3. *The American journal of psychiatry* 169, 195-204.
32. Potter, A.S., Schaubhut, G., and Shipman, M. (2014). Targeting the nicotinic cholinergic system to treat attention-deficit/hyperactivity disorder: rationale and progress to date. *CNS Drugs* 28, 1103-1113.
33. Fair, D.A., Bathula, D., Nikolas, M.A., and Nigg, J.T. (2012). Distinct neuropsychological subgroups in typically developing youth inform heterogeneity in children with ADHD. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 109, 6769-6774.

34. Coghill, D.R., Seth, S. & Matthews, K. A comprehensive assessment of memory, delay aversion, timing, inhibition, decision making and variability in attention deficit hyperactivity disorder: advancing beyond the three-pathway models. *Psychol Med* 44, 1989-2001 (2014).
35. Douglas, V. I. (1972). Stop, look and listen: The problem of sustained attention and impulse control in hyperactive and normal children. *Canadian Journal of Behavioural Science / Revue canadienne des sciences du comportement*, 4(4), 259-282. <http://dx.doi.org/10.1037/h0082313>
36. Sergeant, J. (2000). The cognitive-energetic model: an empirical approach to attention-deficit hyperactivity disorder. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 24, 7-12.
37. Barkley, R.A. (1997). Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychological bulletin* 121, 65-94.
38. Sonuga-Barke, E.J., Houlberg, K., and Hall, M. (1994). When is "impulsiveness" not impulsive ? The case of hyperactive children's cognitive style. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines* 35, 1247-1253.
39. Sonuga-Barke, E. J. S. (2002). Psychological heterogeneity in AD/HD--a dual pathway model of behaviour and cognition. *Behavioural brain research*, 130, 29-36.
40. Durston S, van Belle J, de Zeeuw P. Differentiating frontostriatal and fronto-cerebellar circuits in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2011 Jun 15;69(12):1178-84. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.07.037. Epub 2010 Oct 20. Review. PubMed PMID: 20965496.
41. Sergeant, J.A. Modeling attention-deficit/hyperactivity disorder: a critical appraisal of the cognitive-energetic model. *Biol Psychiatry* 57, 1248-55 (2005).
42. Logan, G. D., Cowan, W. B., & Davis, K. A. (1984). On the ability to inhibit simple and choice reaction time responses: a model and a method. *J Exp Psychol Hum Percept Perform*, 10(2), 276-291.
43. Oosterlaan, J., Logan, G. D., & Sergeant, J. A. (1998). Response inhibition in AD/HD, CD, comorbid AD/HD + CD, anxious, and control children: a meta-analysis of studies with the stop task. *J Child Psychol Psychiatry*, 39(3), 411-425.
44. Lipszyc, J., & Schachar, R. (2010). Inhibitory control and psychopathology: a meta-analysis of studies using the stop signal task. *J Int Neuropsychol Soc*, 16(6), 1064-1076. doi: 10.1017/S1355617710000895
45. Crosbie, J., Arnold, P., Paterson, A., Swanson, J., Dupuis, A., Li, X., . . . Schachar, R. J. (2013). Response inhibition and ADHD traits: correlates and heritability in a community sample. *J Abnorm Child Psychol*, 41(3), 497-507. doi: 10.1007/s10802-012-9693-9
46. Chambers, C. D., Garavan, H., & Bellgrove, M. A. (2009). Insights into the neural basis of

- response inhibition from cognitive and clinical neuroscience. *Neurosci Biobehav Rev*, 33(5), 631-646. doi: 10.1016/j.neubiorev.2008.08.016
47. Hart, H., Radua, J., Nakao, T., Mataix-Cols, D., & Rubia, K. (2013). Meta-analysis of functional magnetic resonance imaging studies of inhibition and attention in attention-deficit/hyperactivity disorder: exploring task-specific, stimulant medication, and age effects. *JAMA Psychiatry*, 70(2), 185-198. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2013.277
 48. van Rooij D, Hoekstra PJ, Mennes M, von Rhein D, Thissen AJ, Heslenfeld D, Zwiers MP, Faraone SV, Oosterlaan J, Franke B, Rommelse N, Buitelaar JK, Hartman CA. Distinguishing Adolescents With ADHD From Their Unaffected Siblings and Healthy Comparison Subjects by Neural Activation Patterns During Response Inhibition. *Am J Psychiatry*. 2015 Jul;172(7):674-83.
 49. Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry*. 2003 Apr;160(4):636-45.
 50. Baddeley, A. (2007). *Working memory, thought, and action*. New York: Oxford University Press.
 51. Martinussen R, Hayden J, Hogg-Johnson S, Tannock R. A meta-analysis of working memory impairments in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005 April;44(4):377-84.
 52. Awh E, Jonides J. Overlapping mechanisms of attention and spatial working memory. *Trends Cogn Sci* 2001 March 1:5(3):119-26.
 53. Smith EE, Jonides J, Koeppe RA. Dissociating verbal and spatial working memory using PET. *Cereb Cortex* 1996 January;6(1):11-20.
 54. Thomas KM, King SW, Franzen PL et al. A developmental functional MRI study of spatial working memory. *Neuroimage* 1999 September;10(3 Pt 1):327-38.
 55. Zurowski B, Gostomzyk J, Gron G et al. Dissociating a common working memory network from different neural substrates of phonological and spatial stimulus processing. *Neuroimage* 2002 January;15(1):45-57.
 56. Booth JR, Burman DD, Meyer JR et al. Larger deficits in brain networks for response inhibition than for visual selective attention in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *J Child Psychol Psychiatry* 2005 January;46(1):94-111.
 57. Leung HC, Oh H, Ferri J, Yi Y. Load response functions in the human spatial working memory circuit during location memory updating. *Neuroimage* 2007 March;35(1):368-77.
 58. Middleton FA, Strick PL. Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits. *Brain Res Brain Res Rev* 2000 March;31(2-3):236-50.
 59. Konrad K, Neufang S, Thiel CM et al. Development of attentional networks: an fMRI study with children and adults. *Neuroimage* 2005 November 1:28(2):429-39.

60. Schweitzer JB, Faber TL, Grafton ST, Tune LE, Hoffman JM, Kilts CD. Alterations in the functional anatomy of working memory in adult attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 2000 February; 157(2):278-80.
61. Schweitzer JB, Lee DO, Hanford RB et al. Effect of methylphenidate on executive functioning in adults with attentiondeficit/ hyperactivity disorder: normalization of behavior but not related brain activity. *Biol Psychiatry* 2004 October 15;56(8):597-606.
62. Silk T, Vance A, Rinehart N et al. Fronto-parietal activation in attention-deficit hyperactivity disorder, combined type: functional magnetic resonance imaging study. *Br J Psychiatry* 2005 September; 187:282-3.
63. Vance A, Silk TJ, Casey M et al. Right parietal dysfunction in children with attention deficit hyperactivity disorder, combined type: a functional MRI study. *Mol Psychiatry* 2007 May 1.
64. Blaukopf, C. L., & DiGirolamo, G. J. (2007). Reward, context, and human behaviour. *ScientificWorldJournal*, 7, 626-640. doi: 10.1100/tsw.2007.122
65. Galvan, A. (2010). Adolescent development of the reward system. *Front Hum Neurosci*, 4, 6. doi: 10.3389/neuro.09.006.2010
66. Luman, M., Tripp, G., & Scheres, A. (2010). Identifying the neurobiology of altered reinforcement sensitivity in ADHD: a review and research agenda. *Neurosci Biobehav Rev*, 34(5), 744-754. doi: 10.1016/j.neubiorev.2009.11.021
67. Plichta, M. M., & Scheres, A. (2013). Ventral-striatal responsiveness during reward anticipation in ADHD and its relation to trait impulsivity in the healthy population: A meta-analytic review of the fMRI literature. *Neurosci Biobehav Rev*. doi: 10.1016/j.neubiorev.2013.07.012
68. Scheres, A., Lee, A. & Sumiya, M. Temporal reward discounting and ADHD: task and symptom specific effects. *J Neural Transm* 115, 221-6 (2008).
69. Paloyelis, Y., Mehta, M. A., Faraone, S. V., Asherson, P., & Kuntsi, J. (2012). Striatal sensitivity during reward processing in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 51(7), 722-732 e729. doi: 10.1016/j.jaac.2012.05.006
70. Furukawa, E., Bado, P., Tripp, G., Mattos, P., Wickens, J. R., Bramati, I. E., . . . Moll, J. (2014). Abnormal striatal BOLD responses to reward anticipation and reward delivery in ADHD. *PLoS One*, 9(2), e89129. doi: 10.1371/journal.pone.0089129
71. Toplak, M.E. & Tannock, R. Time perception: modality and duration effects in attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *J Abnorm Child Psychol* 33, 639-54 (2005).
72. Tomblin, J.B. & Mueller, K.L. How Can the Comorbidity with ADHD Aid Understanding of Language and Speech Disorders ? *Top Lang Disord* 32, 198-206 (2012).
73. Fliers, E.A. et al. Undertreatment of Motor Problems in Children with ADHD. *Child*

- Adolesc Ment Health 15, 85-90 (2009).
74. Kuntsi, J. & Klein, C. Intraindividual variability in ADHD and its implications for research of causal links. *Curr Top Behav Neurosci* 9, 67-91 (2012).
 75. Tye C, Johnson KA, Kelly SP, Asherson P, Kuntsi J, Ashwood KL, Azadi B, Bolton P, McLoughlin G. Response time variability under slow and fast-incentive conditions in children with ASD, ADHD and ASD+ADHD. *J Child Psychol Psychiatry*. 2016 Dec;57(12):1414-1423. doi: 10.1111/jcpp.12608. Epub 2016 Jul 28. PubMed PMID: 27465225; PubMed Central PMCID: PMC5132150.
 76. Frazier TW, Demaree HA, Youngstrom EA. Meta-analysis of intellectual and neuropsychological test performance in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychology*. 2004 Jul;18(3):543-55. PubMed PMID: 15291732.
 77. Marquand, A.F., Wolfers, T., Mennes, M., Buitelaar, J., and Beckmann, C.F. (2016). Beyond Lumping and Splitting: A Review of Computational Approaches for Stratifying Psychiatric Disorders. *Biological psychiatry Cognitive neuroscience and neuroimaging* 1, 433-447.
 78. van Hulst BM, de Zeeuw P, Durston S. Distinct neuropsychological profiles within ADHD: a latent class analysis of cognitive control, reward sensitivity and timing. *Psychol Med*. 2015 Mar;45(4):735-45. doi: 10.1017/S0033291714001792. Epub 2014 Aug 7. PubMed PMID: 25099923.
 79. Mostert JC, Hoogman M, Onnink AMH, van Rooij D, von Rhein D, van Hulzen KJE, Dammers J, Kan CC, Buitelaar JK, Norris DG, Franke B. Similar Subgroups Based on Cognitive Performance Parse Heterogeneity in Adults With ADHD and Healthy Controls. *J Atten Disord*. 2018 Feb;22(3):281-292. doi: 10.1177/1087054715602332. Epub 2015 Sep 14. PubMed PMID: 26374770; PubMed Central PMCID: PMC4884161.
 80. Castellanos, F.X. et al. Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA* 288, 1740-8 (2002).
 81. Durston, S. et al. Magnetic resonance imaging of boys with attention-deficit/hyperactivity disorder and their unaffected siblings. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 43, 332-340 (2004).
 82. Greven, C.U. et al. Developmentally stable whole brain volume reductions and developmentally sensitive caudate and putamen volume alterations in participants with attention-deficit/hyperactivity disorder and their unaffected siblings. *JAMA Psychiatry* (2015 (in press)).
 83. Hoogman, M. et al. Current self-reported symptoms of attention deficit/hyperactivity disorder are associated with total brain volume in healthy adults. *PLoS One* 7, e31273 (2012).
 84. Hoogman, M., Bralten, J., Hibar, D.P., Mennes, M., Zwiers, M.P., Scheren, L.S.J., van

- Hulzen, K.J.E., Medland, S.E., Shumskaya, E., Jahanshad, N., et al. (2017). Subcortical brain volume differences in participants with attention deficit hyperactivity disorder in children and adults: a cross-sectional mega-analysis. *The Lancet Psychiatry* 4, 310-319.
85. Rubia K. Neuro-anatomic evidence for the maturational delay hypothesis of ADHD. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 Dec 11;104(50):19663-4. Epub 2007 Dec 6. PubMed PMID: 18077397; PubMed Central PMCID: PMC2148352.
 86. Shaw, P. et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104, 19649-54 (2007).
 87. Shaw, P. et al. Development of cortical surface area and gyrification in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 72, 191-7 (2012).
 88. Almeida, L.G. et al. Reduced right frontal cortical thickness in children, adolescents and adults with ADHD and its correlation to clinical variables: a cross-sectional study. *J Psychiatr Res* 44, 1214-23 (2010).
 89. Almeida Montes, L.G. et al. Brain cortical thickness in ADHD: age, sex, and clinical correlations. *J Atten Disord* 17, 641-54 (2013).
 90. Faraone, S.V., Biederman, J., Spencer, T.J. & Aleardi, M. Comparing the Efficacy of Medications for ADHD Using Meta-Analysis. *Medscape General Medicine E Journal* 8, 4 (2006).
 91. Frodl, T. & Skokauskas, N. Meta-analysis of structural MRI studies in children and adults with attention deficit hyperactivity disorder indicates treatment effects. *Acta Psychiatr Scand* 125, 114-26 (2012).
 92. Shaw, P. et al. Mapping the development of the basal ganglia in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 53, 780-9 e11 (2014).
 93. Bralten J, Greven CU, Franke B, Mennes M, Zwiers MP, Rommelse NN, Hartman C, van der Meer D, O'Dwyer L, Oosterlaan J, Hoekstra PJ, Heslenfeld D, Arias-Vasquez A, Buitelaar JK. Voxel-based morphometry analysis reveals frontal brain differences in participants with ADHD and their unaffected siblings. *J Psychiatry Neurosci*. 2016 Jun;41(4):272-9. PubMed PMID: 26679925; PubMed Central PMCID: PMC4915936.
 94. van Ewijk H, Heslenfeld DJ, Zwiers MP, Faraone SV, Luman M, Hartman CA, Hoekstra PJ, Franke B, Buitelaar JK, Oosterlaan J. Different mechanisms of white matter abnormalities in attention-deficit/hyperactivity disorder: a diffusion tensor imaging study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014 Jul;53(7):790-9.e3. doi: 10.1016/j.jaac.2014.05.001. Epub 2014 Jun 2.
 95. Chen L, Hu X, Ouyang L, He N, Liao Y, Liu Q, Zhou M, Wu M, Huang X, Gong Q. A systematic review and meta-analysis of tract-based spatial statistics studies regarding attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016 Sep;68:838-847. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.07.022. Epub 2016 Jul 20. Review. PubMed PMID:

27450582.

96. Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 Jan 16;98(2):676-82. PubMed PMID: 11209064; PubMed Central PMCID: PMC14647.
97. Cortese, S., Kelly, C., Chabernaud, C., Proal, E., Di Martino, A., Milham, M.P., and Castellanos, F.X. (2012). Toward systems neuroscience of ADHD: a meta-analysis of 55 fMRI studies. *The American journal of psychiatry* 169, 1038-1055.
98. Plichta, M.M., and Scheres, A. (2014). Ventral-striatal responsiveness during reward anticipation in ADHD and its relation to trait impulsivity in the healthy population: a meta-analytic review of the fMRI literature. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 38, 125-134.
99. Fassbender, C. & Schweitzer, J.B. Is there evidence for neural compensation in attention deficit hyperactivity disorder ? A review of the functional neuroimaging literature. *Clin Psychol Rev* (2006).
100. Schulz, K.P., Newcorn, J.H., Fan, J., Tang, C.Y. & Halperin, J.M. Brain activation gradients in ventrolateral prefrontal cortex related to persistence of ADHD in adolescent boys. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 44, 47-54 (2005).
101. Makris, N. et al. Cortical Thinning of the Attention and Executive Function Networks in Adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Cereb Cortex* 17, 1364-1375 (2007).
102. Mattfeld, A.T. et al. Brain differences between persistent and remitted attention deficit hyperactivity disorder. *Brain* 137, 2423-8 (2014).
103. Franck, W. et al. White matter microstructure and developmental improvement of hyperactive/impulsive symptoms in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Child Psychol Psychiatry* (2015).
104. Posner, J., Park, C. & Wang, Z. Connecting the dots: a review of resting connectivity MRI studies in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychol Rev* 24, 3-15 (2014).
105. Johnstone SJ, Barry RJ, Clarke AR. Ten years on: a follow-up review of ERP research in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin Neurophysiol*. 2013 Apr;124(4):644-57. doi: 10.1016/j.clinph.2012.09.006. Epub 2012 Oct 12. Review. PubMed PMID: 23063669.
106. Tye, C., Rijdsdijk, F., Greven, C.U., Kuntsi, J., Asherson, P., and McLoughlin, G. (2012). Shared genetic influences on ADHD symptoms and very low-frequency EEG activity: a twin study. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines* 53, 706-715.
107. Arns, M., Conners, C.K., and Kraemer, H.C. (2013). A decade of EEG Theta/Beta Ratio Research in ADHD: a meta-analysis. *Journal of attention disorders* 17, 374-383.
108. Clarke, A. R., Barry, R. J., Dupuy, F. E., McCarthy, R., Selikowitz, M., & Heaven, P. C. L.

- (2011). Childhood EEG as a predictor of adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clinical Neurophysiology*, 122(1), 73-80.
109. Cheung, C.H., Rijdsdijk, F., McLoughlin, G., Brandeis, D., Banaschewski, T., Asherson, P., and Kuntsi, J. (2016). Cognitive and neurophysiological markers of ADHD persistence and remission. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 208, 548-555.
 110. Doehnert, M., Brandeis, D., Schneider, G., Drechsler, R., & Steinhausen, H. C. (2013). A neurophysiological marker of impaired preparation in an 11-year follow-up study of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 54(3), 260–270.
 111. Michelini, G., Kitsune, G. L., Cheung, C. H. M., Brandeis, D., Banaschewski, T., Asherson, P., . . . Kuntsi, J. (2016). ADHD remission is linked to better neurophysiological error detection and attention-vigilance processes. *Biological Psychiatry*, 80(12), 923-932.
 112. Heinrichs-Graham E, Franzen JD, Knott NL, White ML, Wetzel MW, Wilson TW. Pharmaco-MEG evidence for attention related hyper-connectivity between auditory and prefrontal cortices in ADHD. *Psychiatry Res.* 2014 Mar 30;221(3):240-5. doi: 10.1016/j.psychres.2014.01.002. Epub 2014 Jan 14. PubMed PMID: 24495532; PubMed Central PMCID: PMC4010384.
 113. Wolfers, T., Buitelaar, J.K., Beckmann, C.F., Franke, B., and Marquand, A.F. (2015). From estimating activation locality to predicting disorder: A review of pattern recognition for neuroimaging-based psychiatric diagnostics. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 57, 328-349.
 114. Kapur S, Phillips AG, Insel TR. Why has it taken so long for biological psychiatry to develop clinical tests and what to do about it ? *Mol Psychiatry.* 2012 Dec;17(12):1174-9. doi: 10.1038/mp.2012.105. Epub 2012 Aug 7. PubMed PMID: 22869033.
 115. Wium-Andersen IK1, Vinberg M2, Kessing LV2, McIntyre RS3. *Nord J Psychiatry.* 2017 Jan;71(1):12-19. doi: 10.1080/08039488.2016.1216163. Epub 2016 Aug 26. Personalized medicine in psychiatry.
 116. Insel, T. (2010, Jul). Research Domain Criteria (RDoC): Toward a New Classification Framework for Research on Mental Disorders. *American Journal of Psychiatry*, 167(7), 748-751.

| 第三章 |

与患者及家属谈谈 ADHD

Luis Augusto Rohde.¹

Olayinka Olusola Omigbodum.²

Manfred Gerlach.³

郑毅⁴

1. 巴西，南里奥格兰德州联邦大学，儿童青少年精神病学系，精神病学教授
2. 尼日利亚，伊巴丹大学医学院，儿童及青少年心理健康中心（CCAMH），精神病学教授；尼日利亚，伊巴丹大学医学院，儿童和青少年精神病学顾问
3. 德国伍茨堡大学医院，心身医学和心理治疗系，儿童和青少年精神病学系，心理健康中心，临床神经化学副教授
4. 中国，北京，首都医科大学，北京安定医院，精神病学教授

通信地址： Luis Augusto Rohde,
Serviço de Psiquiatria da Infância e Adolescência,
Hospital de Clínicas de Porto Alegre, 4º andar,
Rua Ramiro Barcelos 2350, Porto Alegre, Brazil, 90035-003

电子邮箱： lrohde@terra.com.br

利益冲突声明

Luis Augusto Rohde 曾在礼来 (Eli Lilly and Co.)、杨森 (Janssen)、麦迪斯 (Medice)、诺华 (Novartis) 和夏尔 (Shire) 公司担任讲者和顾问，并从中获得资助或研究支持。由 Rohde 博士主持的 ADHD 和青少年双相情感障碍门诊项目得到了下列制药公司的教育和研究支持：礼来 (Eli Lilly and Co.)、杨森 (Janssen) 和诺华 (Novartis)。Rohde 博士获得了牛津出版社和 ArtMed 的作者版税，并从夏尔 (Shire) 获得了参加 2018 年 APA 年会的旅费资助，从诺华 (Novartis) 获得了参加 2016 年 AACAP 年会的旅费资助。

Olayinka Omigbodun、Manfred Gerlach 和郑毅并没有需要声明的利益冲突。

引言

注意力缺陷 / 多动障碍 (ADHD) 是儿童最普遍、最具争议的精神障碍之一。本章旨在探讨家庭中常见的一些有关注意力缺陷 / 多动障碍 (ADHD) 疑惑和误解。作者为中低收入国家 (LMIC) 的儿科医生、家庭医生和精神卫生专业人员提供了简单的方法, 使他们能够用通俗易懂的语言将有关该病的现有科学知识解释给相关的家庭。

通过对科学文献和 ADHD 患者及其家属相关网站的搜索, 我们总结了十个最常见的关于 ADHD 的疑惑和误解, 并列举如下:

1. ADHD 不是真正的疾病, 每个人都会有一些它的症状;
2. ADHD 患者不存在大脑结构的异常或功能障碍;
3. 能花几个小时专注地玩电子游戏的孩子怎么会有 ADHD 呢?
ADHD 不就是懒惰或缺乏毅力的一个新名称吗?
4. ADHD 是由现代社会的需求引起的疾病;
5. 我的孩子不多动, 他 / 她怎么会是 ADHD 呢?
6. 孩子患 ADHD 是因为我没有给他 / 她足够的管教吗?
7. ADHD 只发生在儿童身上吗?
8. 我的孩子未来将会如何? 他 / 她会一直患有 ADHD 吗?
9. ADHD 患儿的智力较低吗?
10. 服用治疗 ADHD 药物的儿童在青少年时更容易滥用药物吗?

中低收入国家（LMIC）的儿科医生、家庭医生以及精神卫生专业人员临床工作的超负荷，使他们在与 ADHD 患者面诊时很难有充足的时间来充分地解决他们对这种疾病的关切和疑惑。但不解决这些疑惑又会严重地影响治疗的依从性。

有可靠的文献资料表明患者能否遵循医嘱取决于他们对疾病、治疗和不治疗的风险是否有清晰的认识¹。由于 ADHD 患者可能伴有一些如健忘、冲动以及爱冒险的个人特质的症状，这些会更加地影响治疗的依从性，所以必须要解决患者及家属的疑虑。否则他们就只能从互联网和 / 或非专业的媒体上获取有关疾病的信息，而那些信息并不能恰当地描述 ADHD²。但也存在着一些例外，如下面链接中的信息，各个家庭都可以共享。

此页中的链接：<https://www.youtube.com/watch?v=YsREaxPHIZU>

本章的最后我们将呈现几种向患者及家属描述 ADHD 的方式。不管怎样，让我们从解决 10 个经常出现的误解 / 疑惑开始吧！

| 1. ADHD 不是真正的疾病，每个人都会有一些它的症状！

大概世界上主要的报纸 / 杂志或电视节目每个月都会有报道称 ADHD 是一种非真实的疾病，或是制药行业为了销售药物而“发明”的一种病症。一些来自社会心理学领域的作者也不认可 ADHD 是一种疾病³。这种情况给第一次面临 ADHD 诊断的家庭带来了诸多困惑、不确定性和恐惧。

仔细看看这些文章，其核心论点往往是：

- ① 每个人都会有一些注意力不集中和 / 或多动；
- ② 这种疾病没有生物标记物。第一个问题将在此讨论，第二个问题将在下一章节中讨论。

正如前面几章和文献所述，来自神经影像学和遗传学研究的数据清晰地表明，注意力缺陷 / 多动障碍是一类连续维度的疾病状态，而不是一个绝对的情况，绝对的情况是要么存在，要么就不存在。例如，被细菌感染，要么就感染上了，要么就没有感染上。怀孕也是一种绝对的情况，要么怀孕了，要么没怀孕。这两者之间没有其他可能。

注意力不集中、多动和冲动在人群中呈连续分布（见本页中的视频），这类似于其他医学变量，如血压、胆固醇和葡萄糖水平。为了在一个维度上定义一种情况，我们建立了一个临界值，在这个临界值之上，损害的可能性增加。ADHD 患者处于这一连续分布的终点，在分布区域内，症状的严重程度与他们生活中的不良事件相关，例如容易出事故，意外怀孕或患性传播疾病，以及更高的学业失败率。

此页中的链接：<https://www.youtube.com/watch?v=rqQBvsGtTb0>

每个人都有一定的血压水平，但这并不能使高血压成为一种虚幻的疾病！高血压是指高于一定阈值的血压，并与损伤有明显关联。在精神卫生领域，还有其他一些连续维度的疾病，如抑郁、社交焦虑和广泛性焦虑。同样，大多数人可能都会有一定程度的焦虑表现，但这并不意味着就不需要对那些由微小诱因引发持续过度焦虑，并伴有失眠、肌肉紧张和情感痛苦等相关症状的人进行评估、诊断和治疗。

也就是说，检查阈值是否设置在正确的点上，以及来自家庭、社会或私人利益（比如来自制药行业的利益）的压力是否没有影响这个分界点总是很重要的。

最后，ADHD 的定义不仅是基于引起损害的症状的严重程度，还基于这些症状在不同生活环境中的普遍性。这种方法将有助于将 ADHD 与环境中的特定诱因的反应状态区分开来，例如由于教师的教学方法不合适，学生仅在课堂环境中注意力不集中。

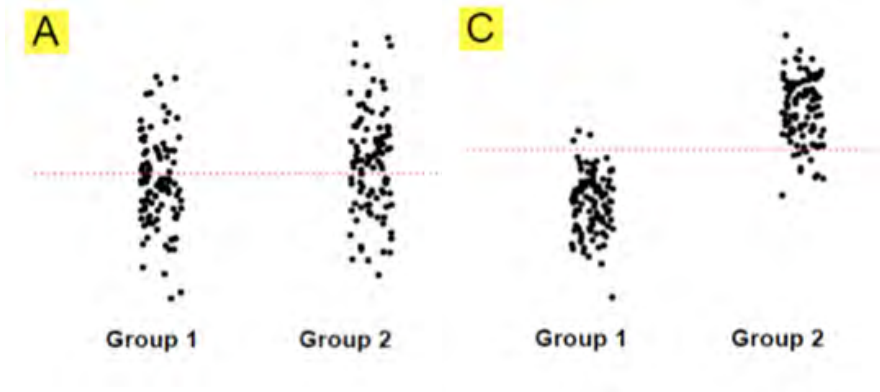
| 2. ADHD 患者不存在大脑结构的异常或功能障碍

可能反对 ADHD 正确性的最常被引用的论据是，科学从未发现在所有受其影响的个体中都存在的大脑异常。这是一个被错误使用的正确断言。事实上我们永远不会在所有 ADHD 患者大脑中发现单一的大脑异常改变。

原因是：注意力缺陷 / 多动障碍是一种综合征，这意味着患者在注意力不集中和多动 / 冲动的两个维度上有着不同的症状特征。而在一些人中，冲动和多动又形成了不同的维度，这时 ADHD 则存在三个维度。我们称这种现象为表型异质性，就是说，就像并非所有人都是平等的，也并非所有 ADHD 患者都有相同的症状。因此，我们存在的一些大脑异常，可能与这些维度中某一组的特定症状有关。每当一组 ADHD 患者在接受核磁共振成像（MRI）扫描时，就会检测到他们与非 ADHD 个体的脑部差异，但由于表型异质性，并非所有患者的大脑都存在着相同的异常。

下面的图 1，举例说明了 ADHD 研究到目前为止提供了哪些信息，以及还需要哪些额外信息。每个点代表一个人大脑的一个特定特征（例如，前额叶皮层的厚度）。图 A 中，组 1（ADHD 组）中个体前额叶皮层厚度的平均值显著低于组 2（非 ADHD 组），但是，正如你所见，组 1 中的一些 ADHD 个体和组 2 中非 ADHD 的个体具有相同的前额叶皮层厚度。与非 ADHD 的个体相比，患者组可能会在其他大脑结构和功能特征上有所不同。

我们所面临的挑战是，需要一种可以测量几种大脑结构和功能特征的复合测量方法，可以像图 C 所示的那样将不同的组别分开。结合更精准的扫描，大样本的收集和复杂的新数据分析技术，如机器学习，我们将更接近目标！



· 图 1- 关于 ADHD 患者和正常发育的受试者之间的群体差异，一组研究人员在荷兰同行们的带领下发表了一项大型分析，比较了 1700 多名 ADHD 患者和 1500 多名非 ADHD 者的脑部扫描结果。结果发现，与对照组相比，ADHD 患者大脑的伏隔核、杏仁核、尾状核、海马体、壳核和大脑总体积均更小⁶。

最后，如果因为所有 ADHD 患者的大脑中缺少单一的大脑异常的改变，就要把 ADHD 排除在医学疾病之外，那么其他所有的精神障碍都将被排除在医学疾病外！所有孤独症、精神分裂症、抑郁症、双相情感障碍、痴呆或焦虑障碍患者的大脑都没有单一的大脑异常改变。

| 3. 能花几个小时专注地玩电子游戏的孩子怎么会有 ADHD ？

ADHD 不就是懒惰或缺乏意志力的一个新名称吗？

集中注意力和抑制行动的能力受动机的调节。因此，几乎每个人，包括绝大多数 ADHD 患者，在受到激励的情况下都能长时间地保持注意。目前对大脑机制的研究表明，在与动机相关的情况下，大脑中与注意力和协调执行功能能力的相关脑区会被一种叫做多巴胺的兴奋物质所充满⁷。ADHD 患者往往能在玩电子游戏或在其他高度刺激的情况下很好地集中注意力。

ADHD 的问题在于，日常活动中当刺激的水平不足以维持大脑在需要时保持活跃时，其集中注意力和抑制运动反应或运动的能力就会受到影响。一

个正常发育的 10 岁孩子在课堂上能够集中注意力，即使他 / 她对这个话题不感兴趣。换句话说，他 / 她脑内与注意力相关的大脑默认机制不需要一个高能量状态就能运作，尽管它们在受到刺激时可能将运作得更好。

由于 ADHD 患者大脑结构、功能的受损和 / 或神经递质的失衡，如果没有中等至高等强度的动机，就无法达到执行功能的精力水平。更重要的是，由于这些机制不是自愿开启的，所以 ADHD 患者并不是缺乏意志力。ADHD 的患者反而更加努力，就好比视力较差的人更努力地想要看得更清楚。

ADHD 患者在一定程度的压力下可能工作得更好，这也让家长认为 ADHD 是缺乏意志力的问题。因此，多动的孩子能在就诊的整个过程中一动不动地坐在医生的办公室里，或者极度心不在焉的青少年在期末时可能会集中注意力学习，这种情况并不少见。一些研究表明，由于一种叫做去甲肾上腺素的大脑物质的释放，最佳的激活 / 压力水平有助于前额叶皮质更好地工作⁸。同样，在这些情况下，ADHD 患者可能会达到他们在正常情况下无法达到的能量阈值。出于这个原因，我们不能只因为其在医生办公室缺乏多动 / 冲动或注意力不集中的表现就排除 ADHD 的诊断。

尽管如此，我们也要认识到克服疾病造成的障碍总是需要一定程度的努力的。尽管药物可以改善受损的大脑机制，但仍旧需要患者一定程度的努力。好比一个人的大脑有轻微中风的区域，这个区域控制着左手的运动，如果没有理疗锻炼，患者的手部运动可能无法恢复。这就是为什么 ADHD 需要联合治疗，即使只是以心理教育干预的形式，对 ADHD 也很重要。

| 4. ADHD 是由现代社会的需求导致的疾病

在过去的二三十年中，人们积累了足够的知识，清楚地表明 ADHD 会在家庭中遗传，基因在这种疾病的“传播”中起着重要作用⁹。正如前一章所讨论的，我们现在有足够的研究数据，甚至可以表明我们 DNA 中的第一个序列与 ADHD 的遗传易感性存在一小部分的关联¹⁰。

因此，ADHD 是以基因为基础的疾病的证据正好反驳了其是现代社会需求引起的疾病的观点。此外，自上世纪初以来早已有大量的医学文献描述了现被称为 ADHD 的疾病。有关 ADHD 临床表现的报告也可以追溯到古希腊的著作¹¹。

此外，在所有关于 ADHD 的文献中，被引用最多的一项研究评估了 100 多篇关于该疾病在各大洲国家发生频率的论文。其主要研究结果表明，在文化差异很大的国家，这种疾病的发生频率是相似的，在北美和欧洲，这种疾病的流行程度也没有什么不同，这也进一步地证明了文化并不是造成这种疾病的原因¹²。

这个误解的另一种变型是认为“在过去的几十年里由于社会只注重表现的变化，ADHD 在人口中发病率正在增加”。我们研究小组对过去三十年来关于该疾病患病率的文献（130 项多研究）进行了大规模的回顾研究，清楚地表明了在这段时间里世界范围内该疾病患病率并没有增加（见图 2）¹³。最近，瑞典的研究人员在 2004 年至 2014 年间对 19200 多对 9 岁的双胞胎进行的人口抽样调查研究，也得出了同样的结论¹⁴。

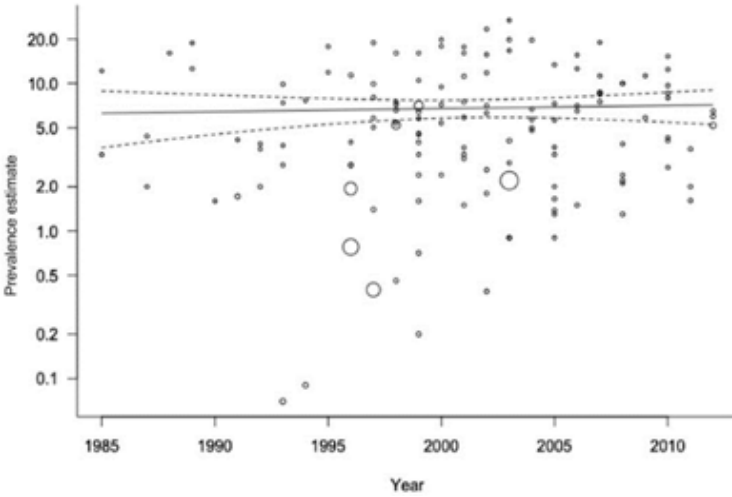


图 2- 不同发表日期的研究中 ADHD 的患病率。每个点都代表了一项研究中 ADHD 的患病率，实线代表了过去三十年中每年预测的平均患病率，虚线表示 95% 置信区间范围。取自 Polanczyk 等，2014¹³。

然而，值得注意的是，现代对精神障碍的理解表明，它们是由基因和环境之间的相互作用决定的¹⁵。因此，环境在 ADHD 症状的表现中发挥着一定的作用。如一个具有较强 ADHD 遗传易感性的个体可能会独立于环境出现 ADHD 的症状，而具有较低 ADHD 遗传易感性的个体即使在非常苛刻的环境中也可能永远不会出现 ADHD 的症状。对于处于这两个极端之间的个体来说，环境的作用可能更为重要。

因此，现代西方对高抑制、高控制、高规划、高专注力的要求并不是 ADHD 的病因，而是可以触发那些具有遗传易感性个体的 ADHD 症状，而支持性环境则可以缓冲遗传易感性。

| 5. 我的孩子不多动，他 / 她怎么会是 ADHD 呢？

人们往往把 ADHD 和一个“永不停歇的小男孩”联系在一起。然而正如第一章所述，ADHD 是由以下两个维度的症状组成的：注意力缺陷和 / 或多动 / 冲动。有一些人可能主要具有多动的症状，另一些人可能主要有注意力缺陷的症状，而有些人则在这两个维度都有症状。

学龄前的儿童往往更多地表现出多动症状，对他们而言注意力的要求还不高。在学龄儿童中，我们更经常看到两方面症状的结合。在儿童的发育过程中多动症状往往会减少。因此，一个在学前多动 / 冲动的孩子可能会在上学期表现出注意力问题和多动的综合症状，而在青春期 / 青少年时期可能主要表现为注意力不集中和执行力不足⁵。

有趣的是，ADHD 的症状表现存在性别差异。女性往往表现为注意力不集中的症状，而不是多动的症状。男性则常表现出更多的多动或综合症状。由于多动和冲动的症状往往会导致更多明显的肢体受伤，因此 ADHD 在男性中更容易被识别。

家长们普遍怀疑注意力不集中和多动的症状如此不同，怎么可能是同一种疾病呢。与 ADHD 相关的大脑机制研究表明，抑制控制的缺陷在该障碍中是必不可少的，尽管这不是 ADHD 唯一的机制。因此如果负责“刹车”的大脑区域（如前额叶皮质及相关脑区）在 ADHD 中受损或发育不成熟，那么很容易理解，受 ADHD 影响的人会更冲动、更活跃。但是注意力不集中与抑制性缺陷存在何种关系？为了在某一特定时刻将注意力集中最重要的事情上，例如将注意力集中在上课的老师身上，需要抑制环境中大量的其他争夺注意力的刺激，如同学在座位上坐立不安的动静或外面汽车的鸣笛声。甚至我们

内心的想法，例如下一步要做什么，都在不断地争夺我们的注意力。因此抑制能力是将注意力集中于单一刺激上必不可少的。然而，有些问题至今没有明确的答案，例如：

- ① 为什么有些人会优先表现出一组症状，而不是另一组症状？
- ② 为什么女性注意力不集中比多动 / 冲动更频繁？

目前的一种假设是，在导致 ADHD 易感性的几个基因中，有几组基因可能与抑制控制缺陷或执行功能的缺陷有关。这些基因将与另一组的基因相互作用，这可能与症状群的表现类型有关，但其机制尚不明确。

| 6. 孩子患 ADHD 是因为我没有给他 / 她足够的管教吗？

作为父母，我们对发生在孩子身上的任何事情都有一种负罪感。在过去，心理卫生工作者曾将儿童包括孤独症、精神分裂症以及不良行为等一切问题的都归咎于其母亲，这使得父母更加自责。注意力缺陷 / 多动障碍是一种由基因和环境相互作用而引起的疾病，它会损伤患者大脑的某些区域和 / 或其交流的正常发育 / 发展。父母导致儿童患 ADHD 的观点是现代社会的环境导致儿童患 ADHD 观点的一个变型。

然而，就像在环境问题上说的那样，教养方式可能会缓冲或加强基因易感性的影响。另外一个常见的问题是 ADHD 在家庭中“传播”。父母一方或双方同时患有 ADHD 或曾经有完整的疾病症状，目前症状减轻，这种情况并不少见。一些调查表明，在对其子女的 ADHD 进行调查的家庭中，约

有 30% 的家庭至少有一名父母患有 ADHD¹⁶。在这种情况下，父母可能更难以为 ADHD 的孩子提供更有条理的环境。因此儿科医生和从事儿童工作的初级精神卫生专业的医护人员在评估患病的儿童时，应筛查父母是否患有 ADHD；同样如果成年父母被确诊为 ADHD，那么精神卫生专业的医生也应该对其子女是否患 ADHD 进行筛查。

| 7. ADHD 只发生在儿童身上吗？

三十年前，有一种观点认为 ADHD 只是一种儿童疾病，与青春期相关的生物改变会让其自愈。而目前世界各地的调查表明，ADHD 可在青少年和成人中出现，成人患病率约为 2.8%¹⁷。

与儿童相比，患 ADHD 成人的临床表现可能有所不同，成人会表现为显著的注意力不集中，且其执行功能缺陷会使其出现拖延的症状。冲动和情绪调节的问题可能会比多动更为明显¹⁸。成人与儿童 ADHD 患者在临床表现上的这种差异现已在该疾病的诊断标准中得到认可。美国精神病学协会（DSM-5）新版本的诊断系统表明，成人诊断 ADHD 所需的注意力不集中和多动 / 冲动症状的阈值低于儿童。

最近的研究表明，老年人可能也会患 ADHD。荷兰的一项研究表明，老年人（60 岁或 60 岁以上）ADHD 的患病率约为 2.8%¹⁹。

| 8. 我的孩子未来将会如何？他 / 她会一直患有 ADHD 吗？

我们从一个相信孩子长大后就会摆脱这种障碍的时代，进入了一个 ADHD 被认为是患者的“无期徒刑”的时代。通常，真相可能并不在任何极端情况下。虽然目前缺乏 ADHD 自童年期至成年期的确切持续率的研究共识，但相当一部分 ADHD 的患儿将在成年期仍具有 ADHD 的症状。一些研究表明这个比例约为 50%²⁰。ADHD 疾病的持续情况取决于你如何定义成人 ADHD（表现为完整的疾病症状、部分症状、或仅存在损伤）。

最近的研究表明，儿童成年后 ADHD 完全症状的持续情况取决于一些因素，如儿童期症状的严重程度、是否合并其他儿童精神障碍以及父母是否患精神障碍如抑郁等²⁰。

尽管如此，的确会有一部分 ADHD 患儿会在成年后不再有这种障碍。这可能与有关这种疾病的大脑区域的发育成熟有关。

| 9. ADHD 患儿的智力较低吗？

这种误解经常给 ADHD 患者带来病耻感。由于 ADHD 的症状会影响患者的学习成绩，受影响的个体经常会有一种不聪明的感觉！请看下面一篇老师要求学生写的描述自己的文章，作者是一个患有 ADHD 的 10 岁男孩，但他从未被诊断有 ADHD。

"你好，我是彼得（虚构的名字），我会讲讲我的故事。我很笨，有点丑，我不知道我在四年级的时候是什么样子。我妈妈甚至说我什么都做不好，她不知道我为什么会来到这个世界。

我是个白痴，没有想法，只会浪费别人的钱，我唯一知道怎么做的事情就是踢足球。总之，我很糟糕，我没必要出生。"

没有研究证据表明 ADHD 与智力有关。由于对执行功能和工作记忆的评估是一些 IQ 测试的一部分，而这些神经心理功能受 ADHD 的影响，这些测验结果可能存在缺陷，即测量的儿童潜在智商低于其真实智商。ADHD 患者可能存在认知障碍、具有平均智商水平和较高的认知能力²¹。

在此链接中查看 ADHD 其他潜在的病耻感：

<https://www.youtube.com/watch?v=ji0hg1LduU8&t=14s>

| 10. 服用治疗 ADHD 药物的儿童在青少年时更容易滥用药物吗？

目前尚不清楚 ADHD 本身是否会增加物质滥用 / 依赖的风险，或者这种风险与一些往往与 ADHD 共病的疾病有关，如品行障碍^{22, 23}。

尽管药物治疗 ADHD 是否会降低患者将来药物滥用或依赖的风险仍旧存在争议²⁴，但目前仍缺乏纵向数据证实服用药物的 ADHD 患者将来药物滥用的风险会高于未服药治疗 ADHD 的患者。

另一方面，尽管我们现在有大量的证据表明，药物治疗可能会带来包括

对人们来说重要的、快速的疗效，如事故减少、考试成绩提高、青春期怀孕率和性传播疾病发生率甚至死亡率的降低，但是使用药物干预和非药物干预治疗 ADHD 的长期效益仍需要充分地论证²⁵。

如何向家庭解释 ADHD？

基于目前为止所讨论的内容，我们提供了一种模式向家庭介绍 ADHD。

在经过评估之后，我们已经从所描述的症状概况以及儿童 / 成人患者的医疗、发育和家族史中获得了足够的证据来诊断 ADHD，这时，我们需要与患者和 / 或其家人讨论 ADHD。

首先我们可以让患者及其父母说说他们所理解的 ADHD。这是一个重要的阶段，因为它能够使我们认识到并讨论上述对这种疾病的一些误解，因为这些误解也是患者 / 家庭文化和价值观的一部分。

我们常说 ADHD 没有生物标记物，但其他任何精神障碍也没有明确的生物标记物。因此，ADHD 的诊断主要依赖于临床评估。其次，我们将 ADHD 描述为一类连续维度的障碍，将其视为与高血压、糖尿病和高胆固醇血症类同的疾病。这种方法有助于告知患者，为什么在诊断过程中不需要复杂的神经成像甚至简单的脑电图（EEG）的检查，也不需要将 ADHD 与医疗条件联系起来。

在这个阶段我们可与患者一起回顾临床访谈中报告的症状或在患者 / 家

庭 / 学校收集的量表中的数据，以及来自医疗、发育和家族史的数据，这些数据都证实了我们对 ADHD 的临床假设。

然后我们再与患者和家属谈论 ADHD 的致病原因。ADHD 是由于基因与环境因素相互作用而引起的大脑发育障碍。可将其与哮喘或胃炎等疾病进行类比，如当面临气候变化或环境中过敏原增加时，基因中有哮喘易感性的个体可能会发生哮喘发作。这种方法能够帮助家庭理解虽然 ADHD 是一种生物疾病，但他们的行为可能会缓解或加重症状。这对于激励他们将来进行家长培训干预很重要。

接着我们可将 ADHD 描述为大脑中负责“刹车”和协调计划、执行能力的化学物质的发育不成熟或失调。这些区域的定位正在大脑前部，而且我们现在对大脑的认识表明，大脑的功能更多地依赖于不同大脑区域之间的相互作用，而不是孤立区域的活动。这里可以引用类比，例如与汽车刹车液的类比，这种液体中的失调将如何导致无法正常刹车。刹车系统的故障会导致不同的症状，如上文所述注意力不集中和多动症状。

另一个有趣的类比是管弦乐队指挥和大脑额叶区域间的类比。管弦乐队（大脑）不能独立于音乐家个人的演奏水平（其他大脑区域的完好程度），当作为其他区域（音乐家）指挥的额叶区域由于不成熟或失调的化学物质而无法充分发挥作用时，管弦乐队（大脑）则无法正常演奏。

虽然在社区医疗或儿科的面诊时这可能是一个耗费时间的过程，但这一过程至关重要，能够促进患者和家属初步了解 ADHD 并遵守拟定的治疗管理计划，让患者坚持治疗是其中最关键问题之一。而且，整个谈话过程可能不超过 10-15 分钟。

综上所述，本章旨在为临床医生提供指导，以解决 ADHD 患者及其家

属对该疾病的一些常见疑虑和误解。建议家庭在 ADHD 确诊之前或之后阅读本章，鼓励他们与精神卫生专业的医生谈论他们的问题。

参考文献

1. Khan MU, Kohn M, Aslani P. The need for a paradigm shift in adherence research: The case of ADHD. *Res Social Adm Pharm.*2018:S1551-7411(18)30374-7.
2. Ponnou S, Gonon F. How French media have portrayed ADHD to the lay public and to social workers. *Int J Qual Stuf Health Well-being.* 2017;12(sup1):1298244.
3. Timimi S, Timimi L. The Social Construction of Attention Deficit Hyperactivity Disorder. In: O' Reilly M., Lester J.N. (eds) *The Palgrave Handbook of Child Mental Health.* Palgrave Macmillan: London; 2015.
4. McLennan JD. Understanding attention deficit hyperactivity disorder as a continuum. *Can Fam Physician.* 2016;62(12):979-982.
5. Faraone SV, Asherson P, Banaschewski T, Biederman J, Buitelaar JK, Ramos-Quiroga JA, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nat Rev Dis Primers.* 2015;1:15020.
6. Hoogman M, Bralten J, Hibar DP, Mennes M, Zwiers MP, Schweren LSJ, et al. Subcortical brain volume differences in participants with attention deficit hyperactivity disorder in children and adults: a cross-sectional mega-analysis. *Lancet Psychiatry.* 2017;4(4):310-319.
7. Berridge KC, Kringelbach ML. Pleasure systems in the brain. *Neuron.* 2015;86(3):646-64.
8. de Kloet ER, Joëls M, Holsboer F. Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat Rev Neurosci.* 2005;6(6):463-75. Review
9. Thapar A, Cooper M. Attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet.* 2016;387(10024):1240-50.
10. Demontis D, Walters RK, Martin J, Mattheisen M, Als TD, Agerbo E, et al. Discovery Of The First Genome-Wide Significant Risk Loci For ADHD. *Nat Genetics,* in press.

11. Victor MM, S da Silva B, Kappel DB, Bau CH, Grevet EH. Attention-deficit hyperactivity disorder in ancient Greece: The Obtuse Man of Theophrastus. *Aust N Z J Psychiatry*. 2018;1:4867418769743.
12. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and meta-regression analysis. *Am J Psychiatry*. 2007;164(6):942-8.
13. Polanczyk GV, Willcutt EG, Salum GA, Kieling C, Rohde LA. ADHD prevalence estimates across three decades: an updated systematic review and meta-regression analysis. *Int J Epidemiol*. 2014;43(2):434-42.
14. Rydell M, Lundström S, Gillberg C, Lichtenstein P, Larsson H. Has the attention deficit hyperactivity disorder phenotype become more common in children between 2004 and 2014 ? Trends over 10 years from a Swedish general population sample. *J Child Psychol Psychiatry*. 2018 Feb 27. doi: 10.1111/jcpp.12882. [Epub ahead of print]
15. Geschwind DH, Flint J. Genetics and genomics of psychiatric disease. *Science*. 2015;349(6255):1489-94.
16. Rohde LA, Szobot C, Polanczyk G, Schmitz M, Martins S, Tramontina S. Attention-deficit/hyperactivity disorder in a diverse culture: do research and clinical findings support the notion of a cultural construct for the disorder ? *Biol Psychiatry*. 2005;57(11):1436-41.
17. Fayyad J, Sampson NA, Hwang I, Adamowski T, Aguilar-Gaxiola S, Al-Hamzawi A, et al. The descriptive epidemiology of DSM-IV Adult ADHD in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Atten Defic Hyperact Disord*. 2017;9(1):47-65.
18. Asherson P, Buitelaar J, Faraone SV, Rohde LA. Adult attention-deficit hyperactivity disorder: key conceptual issues. *Lancet Psychiatry*. 2016;3(6):568-78.
19. Michielsen M, Semeijn E, Comijs HC, van de Ven P, Beekman AT, Deeg DJ, et al. Prevalence of attention-deficit hyperactivity disorder in older adults in The Netherlands. *Br J Psychiatry*. 2012;201(4):298-305.
20. Caye A, Spadini AV, Karam RG, Grevet EH, Rovaris DL, Bau CH, et al. Predictors of persistence of ADHD into adulthood: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2016;25(11):1151-9.
21. Brown TE, Reichel PC, Quinlan DM. Executive function impairments in high IQ adults with ADHD. *J Atten Disord*. 2009;13(2):161-7.
22. Serra-Pinheiro MA, Coutinho ES, Souza IS, Pinna C, Fortes D, Araújo C, et al. Is ADHD a risk factor independent of conduct disorder for illicit substance use ? A meta-analysis and meta-regression investigation. *J Atten Disord*. 2013;17(6):459-69.
23. Groenman AP, Janssen TWP, Oosterlaan J. Childhood Psychiatric Disorders as Risk Factor for Subsequent Substance Abuse: A Meta-Analysis. *J Am Acad Child Adolesc*

Psychiatry. 2017;56(7):556-569

24. Groenman AP, Oosterlaan J, Rommelse NN, Franke B, Grevén CU, Hoekstra PJ, et al. Stimulant treatment for attention-deficit hyperactivity disorder and risk of developing substance use disorder. *Br J Psychiatry*. 2013;203(2):112-9.
25. Arnold LE, Hodgkins P, Caci H, Kahle J, Young S. Effect of treatment modality on long-term outcomes in attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review. *PLoS One*. 2015;10(2):e0116407.

| 第四章 |

治疗 ADHD 的社会心理干预措施

Thomas E. Brown.¹

Ph.D. and Ryan J. Kennedy.²

DNP, NP-C

1. 加利福尼亚州，洛杉矶，南加州大学凯克医学院，精神病学与行为科学临床副教授；加利福尼亚州，曼哈顿，布朗注意力及相关障碍诊所主任
2. 加利福尼亚州，曼哈顿，布朗注意力及相关障碍诊所，临床副教授；实践型护理博士

通信地址： Thomas E. Brown, Ph.D. 500 S.
Sepulveda Blvd.
Suite 218 | Manhattan Beach,
CA 90266

网址： www.BrownADHDclinic.com

利益冲突声明

Brown 博士是 Ironshore、Shire、Sunovian 和 Supernus 的顾问。获得耶鲁大学出版社、美国精神病学出版社、Routledge、Jossey-Bass / Wiley 和 Pearson 出版公司的版税。

Kennedy 博士没有利益冲突。

引言

注意缺陷多动障碍（ADHD）的有效治疗包括各种社会心理干预，即使在同时使用药物治疗时亦是如此。最重要的社会心理干预措施包括：教育患者和家属，让他们了解 ADHD 是什么，它如何影响个体以及哪些干预措施可以有效地治疗。这种教育有助于纠正患者及家属在治疗过程中产生的偏见和误解。本书第 6 章提供了有关与患者及其家属谈论有关 ADHD 的误解和实用性信息。

本章首先引入 ADHD 的最新知识，这些信息可能被纳入对患者、家庭成员、教育工作者、医护专业人员以及精神卫生服务人员的教育中。为帮助和治疗 ADHD 患者的人提供准确、最新的 ADHD 信息非常重要。其次本章会介绍可用于治疗和帮助儿童、青少年和成人 ADHD 的其他社会心理干预措施。

本章内的建议与其他章节相比缺乏文献研究证据的支持。正如 Watson 等人¹和 Barkley²指出，目前对 ADHD 社会心理干预的实证研究或荟萃分析，缺乏在方法论上，合理并充分提及对患者干预的有益和不利影响的研究。尽管缺乏严谨的研究证据，临床医生可采用以下社会心理干预措施，为儿童、青少年及成人 ADHD 的患者提供有益的治疗。一般认为，将社会心理干预和药物治疗相结合是治疗 ADHD 的最佳选择。即使在药物治疗无效或不能使用药物治疗的情况下，以下干预措施仍可能有用。

教育患者和家属了解 ADHD 的最新知识

以下描述了对患者和家属非常重要的 ADHD 五个基本事实。临床医生可以在与患者和家属的谈话中使用它们。

在线或选定视频及出版物中可获得的其他信息链接或载于以下内容及本章末尾参考列表部分中。

| A. ADHD 是一种复杂的大脑认知管理系统障碍。

长期以来被确认为 ADHD 的疾病都与注意力难以集中以及冲动、多动的行为有关。最近的研究扩展了该疾病的行为模型，研究表明 ADHD 与大脑的认知管理系统及其执行功能中的发育缺陷有关。尽管目前 ADHD 的诊断标准并未明确的提及“执行功能”缺陷，但目前诊断标准列表内包含的许多症状都与执行功能有关。

执行功能（Executive Functions，简称 EF）从儿童早期开始缓慢发展；直到十几岁或二十出头才能完全发育成熟。认知功能自幼儿期至成年早期的长期发展过程中逐渐成熟并参与大脑活动。评估 ADHD 患者的 EF 缺陷应始终与同龄人进行比较。

目前，已经提出了一些用于描述 ADHD 执行功能受损的模型和评定量表^{3, 4, 5}。其中多数是由 Brown⁶ 提出的有关认知功能的缺陷观点，主要包括以下几点：

- 1. 激活：**组织任务和材料，估计时间，确定任务优先级，准备开始工

作任务。ADHD 患者具有慢性的过度拖延。即使患者认为任务非常重要，他们也会在最后一刻才开始执行任务，这就好像只有他们意识到这个任务十分紧急时，他们才能开始行动。

2. 专注：集中注意力，保持专注，能将注意力转移到任务上。一些 ADHD 患者难以保持注意力，就如当您把车开得离网络基站太远，信号开始减弱时，您试着听汽车收音机一样：您获得了一些，也失去一些信号，听得到一些断断续续的声音。患者的注意力不仅容易被周围的事物分散，而且还会被自己脑中的想法所分散。此外，多数患者都难以专注于阅读。他们通常在阅读时能理解单词，但经常要反复阅读材料，才能完全理解和记住其含义。

3. 努力：调节警觉性，持续努力，以适当的处理速度工作。许多 ADHD 患者可以很好地执行短期项目，但是他们难以在更长时间内持续努力的完成任务。他们也发现按时完成任务很困难，尤其是在完成解释性写作任务时。许多患者长期入睡困难，难以保持警觉性。由于患者无法让自己的思维停下来，他们经常熬夜，一旦睡着了，他们又通常会睡得很沉，很难被叫醒。

4. 情绪：管理挫折和调节情绪。尽管最新版本的精神病学诊断手册并未指出与 ADHD 有关的情绪症状，但许多 ADHD 患者都难以控制沮丧、愤怒、担忧、失望、渴求和其他情绪。患者会觉得这些情绪像是电脑病毒入侵电脑一般接管他们的思维，使他们无法处理任何事情。患者无法正确看待这些情绪，难以将其置之度外，很难继续做他们需要做的事情。

5. 记忆：利用工作记忆和即时提取回忆。很多时候，ADHD 患者对很久以前发生过的事情有足够或特殊的记忆，但他们很难记住刚刚把东西放在哪里，或者别人刚刚对他们说了什么，或者他们要说什么。他们可能会描述在处理其他任务时，很难“同时”处理一件或几件事情。此外，ADHD 患者经

常抱怨，他们无法在需要的时候回忆记忆信息，尽管他们以后可能会回忆起来。

6. 行动：监控和规范自我行动。许多 ADHD 患者，甚至那些没有多动的行为问题，也存在行为的规范问题。他们的言行和思维方式往往过于冲动，过早地得出不准确的结论。ADHD 患者自诉其在与他人交往的过程中会难以自控。他们很难注意到其他人对他们刚刚所说或所做的事情感到困惑或烦恼，因此未能根据具体情况改变自己的行为。通常情况下，患者还会自述难以控制自己做事的节奏，在具体的任务中很难让自己慢下来或快起来。

| B. ADHD 患者在少数情况下注意力集中， 但在其他多数情况下注意力不集中。

ADHD 的功能缺陷因情况而异。实际上，被诊断为 ADHD 的患者在一些活动或任务上具有良好的执行功能，但在其他多数任务中执行功能异常。例如，在学校难以集中注意力的学生，却可以在某些特定的运动，参与艺术或音乐，搭乐高积木，玩电子游戏或做一些机械的任务中保持专注。

父母或教师常会对 ADHD 患儿提出质疑：“如果你能够在某项活动中集中注意力，为什么不能专注于你的学业和其他重要的工作呢？”这时，儿童通常的回答是：“对于我真正感兴趣的活动的，我能集中注意力去做。那些我不感兴趣的事情，我不能集中注意力。”这会使 ADHD 被认为是仅仅缺乏“意志力”的问题。但这种疾病不是意志力的问题。ADHD 是由于大脑化学动力学的遗传问题所致。

一位大学生曾用性隐喻来解释这一现象：“患有 ADHD 就像患有‘勃

起功能障碍’。”如果患者所面临的任務真的让他感兴趣，那么他会“为之而勃起”。但是如果这个任务患者觉得无趣，那么他就无法“勃起”。这不是一种意志力的问题。

| C. ADHD 具有遗传性，往往在家族中聚集。

许多双生子研究表明，四分之一的 ADHD 患者的父母可能患有 ADHD；那些父母未患 ADHD 的患者也很可能有兄弟姐妹、祖父母、叔叔或阿姨患有 ADHD。这些患病的家属可能尚未被诊断，因为 ADHD 在早年临床上没有得到充分的认识，即使在今天，许多医疗和精神卫生专业人员也缺乏足够的培训来识别和诊断 ADHD。ADHD 与多种基因有关，并不单由任何一个基因所致。

| D. 不同智力水平、性别的儿童及成年人均可患 ADHD。

ADHD 在多年前被认为是仅多动的男孩中才会出现的问题。现在临床上明确了没有多动症状的个体中也会患有 ADHD。尽管 ADHD 在男性中更常见，但很多女性也患 ADHD。高智商并不能保证免患 ADHD。许多 ADHD 的患者非常聪明，但在执行上述功能方面仍有很多困难，而这些功能是在学校、工作和日常生活中的许多活动至关重要。

| E. ADHD 患者常存在学习或情绪障碍。

多数患有 ADHD 的儿童、青少年和成人会合并有一种或多种其他疾病，

如焦虑、抑郁、睡眠障碍、物质使用障碍、强迫症、孤独症谱系障碍和 / 或阅读、数学或特定学习障碍或书写障碍。通常患有这些疾病中的一种疾病可能会被首先识别，潜在的 ADHD 可能被忽略。又或是 ADHD 可以被识别，而另一种潜在的疾病被忽略。Russell Barkley 和 Thomas Brown⁷ 发表过有关 ADHD 合并其他疾病的患者未被识别出患有 ADHD 的文章，Brown⁸ 出版了一本关于 ADHD 及其共病的手册。如果患者患另一种缺陷性疾病，那么需要同时治疗这种疾病与 ADHD。

有关 ADHD 的教育需要一个持续的过程

对 ADHD 患者和家属的教育不是在一次或几次谈话就能完成的。这应该是一个持续的过程，因为 ADHD 患者会随着时间的推移遇到不同的挑战和困难，需要不断地解决患者变化的问题。教育对于帮助 ADHD 患者了解自己，提高自身应对新问题的能力非常重要。教育患者的父母及其他家属能帮助他们了解对患有 ADHD 家庭成员所面临的困难也很重要。

以下一些资源可能对父母、教师和其他有兴趣获取有关 ADHD 的最新教育信息的人有所帮助。

| 有关 ADHD 的在线信息资源

CHADD (www.chadd.org) 网站是患有 ADHD 儿童、青少年的父母以及成人 ADHD 的一个宝贵资源，CHADD 是美国针对患有 ADHD 儿童和成人的帮助性组织。CHADD 是 ADHD 国家资源中心的赞助商，ADHD 国家资源中心为患有 ADHD 的儿童和成人提供丰富的 ADHD 信息。该资源中心非商业性：它得到了美国疾病预防控制中心的支持。它可以在固定时间提供有关 ADHD 的视频、信息和专家服务。ADHD 国家资源中心网站免费提供 10 种语言的全天候服务：包括阿拉伯语、中文（简体）、中文（繁体）、英语、法语、希伯来语、日语、葡萄牙语、西班牙语和越南语。

此处插入链接：

<http://www.chadd.org/about-chadd/national-resource-center.aspx>

www.Understood.org 网站是另一个可供家长获取有关儿童和青少年 ADHD 和 / 或学习障碍在线信息和帮助的网络资源，内含大量有价值的、易于理解的视频信息，网站提供英语和西班牙语，有助于父母更好地了解 and 帮助不同年龄孩子的注意力和学习问题。网站信息全天候免费提供。

家庭生活中的支持性环境和日常生活

虽然 ADHD 具有遗传性，但成长环境对 ADHD 患儿和家庭也有很大的

影响。因为 ADHD 患儿的自我管理能力方面往往比许多同龄人慢，所以他们在日常生活中需要更多的支持和帮助。每天早晨有规律的准备上学或工作的事宜对于 ADHD 患者来说至关重要。与同龄人相比，他们经常需要更多的监督才能完成家庭作业和家务，避免电子产品的过度使用，以及保证就寝时间和充足的睡眠。

ADHD 患儿也需要对其优点予以认可和鼓励。许多儿童经常被父母、教师和同龄人指出他们的错误。长此以往 ADHD 患儿很容易觉得自己比不上同龄人。父母识别和帮助孩子发挥其特定的优势、才能，可以增强儿童的自尊和积极性，从而为他们提供发展、获得这些能力的机会。

对一些人来说，这可能包括鼓励他们加入运动队或参加课程、练习以加强艺术或音乐方面的才能。其他人可能对制作工艺制品、烹饪或机械任务感兴趣。父母对儿童的鼓励，以及对其能力和成就的自豪感，可以增强 ADHD 患儿的自尊和积极性，也可以帮助孩子接受一些令人沮丧的负面反馈，尤其当患儿未接受恰当的治疗时，父母的鼓励和认可尤为重要。

当患儿的父母中一方患有未经治疗的 ADHD 时，在其家庭中维持支持性的环境和日常生活极其困难。尽管父母非常想为孩子提供良好的支持性环境，但他们可能会发觉难以维持好自己及家人的日常生活。如果 ADHD 患儿的父母患有未确诊且未经治疗的 ADHD，那么父母寻求对自身 ADHD 的评估和治疗会非常有助于维系支持性的家庭环境。具体可参考以下所述的“发展型心理定向”内容。

| ADHD 患者的“心理定向”

Carol Dweck⁹ 在她的心理学著作《心理定向与成功》中，引入了“固定型心理定向”一词来形容那些认为自己出生时就具有某种智慧和能力的人，这些人有时可能会获得赞美和成功，但有时并不知道应当做些什么来应对不同的处境。这就好比他们自认为是一个“制成品”，自觉无法再超越现有的水平。她将此种心理定向与“发展性心理定向”进行了对比，后者假定人们可以努力发展并提高自己的能力，即使在一个人不成功的时候亦是如此。这种思维模式将自我视为“正在进行的工作”，自身可以通过努力和坚持而实现改变。

有些儿童经常受到父母和老师的称赞，他们说“噢，你做得真好，你真聪明，你有这么多才能”，好像这些儿童良好的表现只不过是他们的天生才华。相反，当一个儿童因为努力做好工作而获得称赞时，称赞的重点应当在努力，而不仅仅是在天生的才能和能力上。当儿童完成工作的结果未达期望时，具有发展型心理定向的儿童更容易专注于如何改进绩效以试图获得更好的结果。

许多患有 ADHD 的儿童会遭受周围人持续、强烈的负面反馈，他们会用“固定型心理定向”来思考，认为自己注定会遭遇挫折，他们无法提高自身的能力来应对遇到的困难。

培养发展型心理定向对任何人都有所帮助，发展型心理定向尤其有助于 ADHD 的患者来应对疾病造成的功能缺陷。Dweck 的书中提供了有关父母、老师和其他人如何帮助培养儿童发展型心理定向的详细解释和实例，该书也提供在线免费的有声读物。

| 帮助父母为 2-12 岁儿童制定有效的规范

在《魔法教养 1-2-3: 平静、有效和快乐育儿三步法》¹⁰ 的书籍和视频 中，Thomas Phelan 的教育体系简单易行，行之有效。他的方法对于治疗患有 ADHD 的儿童非常有帮助。首先 Phelan 提醒父母，儿童不应该被视为通情达理的小成年人，他们不会改变自己的行为以迎合父母让他们做的和必须做的事情。他指出许多父母和老师在 与儿童交流时犯了两个重大错误：他们说话过多以及表现出过多的情绪，这两种错误的表现往往会促使儿童坚持消极行为。

“1-2-3 魔法教养”中父母在儿童开始消极行为时说“1”并不加其他评论。如果儿童仍进行消极行为时，父母只说“2”并不加其他评论。如果孩子再继续坚持消极行为时，父母说“3”，并告诉儿童去“受罚或隔离”一段时间（时间通常不超过 1 分钟乘以儿童年龄）。

Phelan 的书籍和视频为父母提供了处理儿童拒绝回房间、不断跑来跑去、一直争论等现实问题的实用方法。但他强调父母需要始终避免陷入与孩子的争论或在使用 1-2-3 魔法教育系统时情绪不安。他建议父母在儿童放学回家后，避免对事件进行任何汇报或其他讨论。

1-2-3 魔法教育系统还为父母提供了可以用来激励儿童积极行为的策略。其中积极行为包括早上起床和外出，清洁房间、吃饭、做作业、上床睡觉。用于激励积极行为的策略包括对积极行为的特定赞誉或其他奖励，制定奖励制度，使用计时器，在不遵守规定时扣除儿童的零用钱或其他特权，或让儿童面对不遵守规定的后果。

Phelan 的教育系统基于健全的心理原理、良好的幽默感和常识。他还提醒我们积极强化、分享乐趣、少评价、积极倾听和“平和心态”的重要性。

此外，他还指出有些患情感或行为问题（包括 ADHD）的儿童和成年父母，可能需要为自己和孩子寻求专业帮助，以应对更复杂的情况。1-2-3 魔法教育原则对许多患有 ADHD 和 / 或相关疾病的儿童也较为适用。

上述许多方法都源自父母行为训练干预的方法，这是儿童 ADHD 最常用的循证社会心理干预措施之一¹¹。世界卫生组织、世界精神病学协会、国际儿童与青少年精神病学及相关学科协会制定了一份行为干预手册，用于初级保健医疗机构治疗患有 ADHD 和外化障碍儿童¹²，该手册有英语、西班牙语和葡萄牙语版本。

- 英语、西班牙语和葡萄牙语指南。 访问 store.grupoa.com.br，搜索《世界 adhd 联合会对 tdah 的理解和管理指南》，点击补充材料下载。

适合父母及专业人士 处理青春期前儿童和青少年问题的建议

Chris Zeigler Dendy 在 2017 年出版的《患有 ADD/ADHD 及执行功能缺陷的青少年》¹³ 以及网站上提供的视频提供了行之有效的方法。

Dendy 凭借多年的教师经验，作为一名学校心理医生以及患有 ADHD 儿子的母亲，她认识到“患 ADHD 的青春期前儿童和青少年的大多数父母都感到过被孤立，得不到其他人的帮助和理解。当他们的孩子陷入困境中挣扎

时，父母会心怀焦虑和自我怀疑。”她还指出，适当的支持和治疗能够帮助这些青少年及其父母中的多数成功地度过困境。她了解 ADHD 患儿父母所遭受的压力。她也意识到鼓励那些照顾 ADHD 患者的人和 ADHD 患者的重要性。

| Dendy 向患有 ADHD 青少年的父母推荐以下一些原则：

1. 确定需要父母参与的行为矫正。忽略轻微的消极行为，并专注于更重要的问题。
2. 当进行矫正时，请谈论现在需要矫正的具体行为，同时不要抱怨不满。
3. 对消极行为使用简短而合理的处罚。长期惩罚常无效。除了严重的违规行为，持续一天或一个周末的行为限制通常与持续一周或更长时间的限制一样有效。
4. 如果儿童失去了您的信任且不听管教，那么就给他施加适当的惩罚。几周后，再给他一次机会。
5. 当您的孩子不服从或在服从管教时遇到困难，您应避免反应过度。假如您被激怒，您可以给自己一些时间冷静下来，同时对儿童说：“这样做不可以，我很生气。我要先考虑下你做了什么以及你这么做的后果是什么。然后过几分钟我再来和你谈谈。”
6. 如果您的孩子情绪爆发，请降低您的说话音量，建议休息一下。因为当一个成年人高声说话时，一个受挫的青少年可能会变得更具攻击性，更难以理性思考。
7. 照料自己。当您对孩子失望时，您可以与您的配偶、一个朋友或亲

戚谈心，他们会理解和支持您。如果您需要能够了解 ADHD、抚养有 ADHD 患儿压力或可以提供建议的人帮助您，请寻求专业人士的帮助。

8. 学会宽恕那些误解他们的人。

ADHD 患者和家庭的情绪与冲突

目前 ADHD 的诊断标准没有提及情绪方面问题。然而，在日常生活中多数 ADHD 患者都存在情绪问题。Thomas Brown 在《聪明与固执：青少年和成人 ADHD 的情绪》¹⁴ 一书中，描述了 ADHD 患者及其家人的各种情绪问题。

ADHD 患者的情绪冲突会强烈影响他们的日常生活，影响他们去寻求帮助以及最终的治疗效果。个体间、夫妻间以及家庭内部的动态情感可以为 ADHD 患者及其生活和互动提供有力的帮助。任何要想理解并为这些人提供治疗的临床医生，都需要对那些需要并试图尝试治疗的 ADHD 患者保持情感互动中动态影响因素的敏感性。

如果他们有足够的资源，那么可以在情绪问题变得严重时，为个体、夫妻或家庭提供咨询或心理治疗。在评估过程、后续会议以及所提供的文献和教育信息中提供的教育原则和内容，也可以帮助识别和处理 ADHD 情感方面的问题。ADHD 患儿与的父母间的冲突是情绪压力的一个例子。

| 父母对待 ADHD 患儿的方式可能不同

Thomas Brown 在《对 ADD / ADHD 的反思》¹⁵ 一书中曾说过 ADHD 患儿的父母往往会变得两极分化，花大量时间和精力指责彼此对待儿童过于严厉或过于松懈。父母中的一方可能会辩解说，孩子正遭受着与 ADHD 相关的严重缺陷，需要更多的支持和理解，而不是对抗和惩罚。另一方可能认为，孩子要立即受到惩罚，以此来处置消极行为或未能完成指定的任务，这样他才能最终学会自律。这些争论往往会导致父母双方忽视对方所关心的事情的真相，并以一种更极端的方式争论自己的立场。

在这种情况下，父母双方都可能需要帮助才能停下来，提醒自己和对方，他们都爱孩子，他们都在争论一些可能是正确的事情。父母这时候需要集思广益，在每种具体情况下决定如何处理好这种特殊情况，以更恰当的方式帮助孩子感受到爱。父母有时需要更多的理解和支持，更多的时候需要父母双方共同面对孩子的问题。有时，制定更有效的策略可能需要咨询朋友或家庭成员，或一位既了解 ADHD、又了解 ADHD 患儿养育压力的专业人士。

Russell Barkley 的著作《当你的爱人患有 ADHD》¹⁶ 和 Gina Pera 的著作《是你、我还是成人 ADHD：当你爱的人患有 ADHD 时》¹⁷ 为解决 ADHD 家庭关系中的情感冲突也提供了可用信息。

| 父母为中小學生提供的支持

父母对 ADHD 患儿的教育支持很重要。一种支持的方式是让父母为孩

子的教师提供有关 ADHD 及其特殊的真实信息。一些教师对他们正在教授的年级水平的儿童有很好地了解，但多数教师对 ADHD 以及如何为 ADHD 儿童提供支持性学习教育环境了解甚少。即使教师了解关于 ADHD 的信息，父母仍应该提供关于孩子患病更具体的信息。

在每个学年初，父母可以与孩子的新教师进行简短的交谈，以描述 ADHD 如何影响他们的学业。谈话的内容可以包括儿童的兴趣、优势和困难、以及父母或以前的教师发现有助于儿童学业的技巧。父母也可以让教师提出任何可能有助于保持父母和教师间有效沟通的方法。

此外，父母从 CHADD 国家资源中心网站或 Understood.org 网站分享一些资源中获取信息。Thomas Brown 发表的文章“ADHD：从刻板印象到科学”，也是专门用于向教师介绍对 ADHD 新理解的资源。此文章可免费在 www.BrownADHDclinic.com 的文章区域获得。如果教师有兴趣了解有关 ADHD 的更多信息，那么类似这样的文章会特别有用。父母也可以将这些信息作为“我觉得有趣且有帮助的内容”分享给教师。

父母与中学或高中教师交流可能会困难些，因为在初中和高中的学校，每个学生不仅有一个教师，而且每个学科都有许多不同的老师。父母如果要想与学生的每个教师交谈，他们可能需要来很多次学校。有时，这些教师可能愿意在每周的表格上写一些简短的评论，可以要求每位教师注意这个患有 ADHD 的孩子是否在本周按时完成了作业，以及这个学生是否每天来上课都做了充分的预习。

从每位教师那里获得的反馈，可以让父母奖励孩子，并激励他们在接下来的一周有更好的表现。这种方法称为每日 / 每周的行为报告卡。最近的研究证明了它在学校帮助 ADHD 患儿减少其 ADHD 行为症状的有效性¹⁸。这

种干预可以促进父母和教师间关于儿童在学校行为的沟通，有助于促进基于代币和强化干预措施的全面覆盖。有关使用日常行为报告卡的快速说明，请参阅本页面中的视频。但是父母不要向教师提出定期对儿童进行过多的书面报告。

在此页链接：<https://www.youtube.com/watch?v=vSUyjZrh-W4>

对于上小学、初中或高中 ADHD 的患儿，父母往往需要帮助和监督其完成家庭作业。家长最常做的事情就是监督儿童如期完成布置的作业。许多儿童不愿意使用每日计划来记录每节课的作业，但是如果他们不能及时记下布置的作业，就需要要求他们使用每日计划来记录作业。

帮助儿童找一个好的时间和地点做家庭作业同样重要，这样可以防止他们沉迷于电视、上网或通过电话、电子邮件、短信或社交媒体与朋友聊天。这也可以通过在不允许分心的情况下对作业进行特定的时间监控，并根据需要制定休息计划。

每天与父母讨论需要完成哪些家庭作业，各种任务的优先级顺序，以及如何合理安排完成任务的时间，偶尔帮助儿童整理笔记和论文都有助于儿童更好地完成任务。有些儿童可能还需要父母的帮助来收集特殊任务的信息或图书馆资料。

父母也可以帮助儿童复习考试内容。年龄较大的学生在只有几个学生的学习小组中复习会更有成效。在小组学习前，他们会将测试所涵盖的内容进行分组，让每个学生都非常仔细地研究一段材料，然后对小组的其他成员考察特定的学习内容。

无论儿童的年龄如何，父母都可以为其偶尔提供奖励，鼓励儿童有效地完成家庭作业。当家庭作业负担很重时，父母可以给予儿童一些帮助。

一些父母发现当他们缺少时间或缺乏学科领域的知识时，为儿童安排家教能帮助他们更好地完成家庭作业。家教需要有耐心和有能力的帮助儿童，可以是比儿童稍微年长的学生、邻居或其他家庭成员。如果家庭的经济富足，父母可以聘请专业的家教指导儿童学习。

当父母试图帮助 ADHD 的孩子完成家庭作业时经常会遇到挫折。特别是进入青春期的子女正在努力地感受并变得独立时，父母需要设法有效地帮助孩子，并避免过度“管头管脚的监控”他们的家庭作业和日常工作，从而避免导致儿童形成过度反抗，或助长“习得无助”和过度依赖的应对方式。

| 学校为 ADHD 学生提供的帮助支持

与 ADHD 相关的执行功能缺陷会导致一些患有 ADHD 和 / 或学习障碍的学生在学业上遇到困难。即使他们非常聪明并且正在服用药物，这些学生也可能无法充分理解他们正在学习什么，这时需要在课堂上或考试程序中为他们提供特殊的帮助。ADHD 患者的学习困难可能是由于处理速度慢，对知识细节的注意力不集中，冲动反应和 / 或工作记忆受损所致。

美国等国家的法律或其他法规规定，一旦这些学生有残疾证明文件，学校就需要为这些学生提供特定的帮助。一些其他的国家政府目前没有提供特定的法律保护。临床医生应该了解在他们执业的国家学生需要哪些的帮助，需要哪些文件来证明他们能够获取帮助资格。

许多国家使用一些诸如标准化智商和成绩测试等文件，以确定这些学生

是否有资格进行测试。如果国家没有授权的法律，临床医生和父母还可以与特定学校的教师或管理层人员就特定的帮助进行协商，以便学生获得所需的帮助。

Thomas Brown¹⁵ 总结了 可能对 ADHD 学生有益的帮助：

| 对小学、初中和高中学生

1. 延长完成定时测试或考试的时间（通常为平时的 1.5 倍）
2. 提供最小程度分散注意力的考试环境。
3. 在教室中更换学生的座位，例如离老师近些。
4. 使用计算器计算数学题或计算机进行文字书写。
5. 更频繁地提供有关学生的反馈，如每日反馈的形式。
6. 行为干预，如打卡模式，以加强积极行为。

| 学院或大学学生

1. 延长完成定时测试或考试的时间（通常为平时的 1.5 倍）
2. 提供最小程度分散注意力的考试环境。

3. 获取课堂的 ppt 演示文稿或课堂讲稿副本。
4. 允许学生记录讲课内容，以便准备更充分的笔记。
5. 提供同学记录的课堂笔记，以补充学生的笔记。

延长测试和考试时间是患 ADHD 和 / 或其他学习障碍的学生最常要求获得的帮助。一些患有 ADHD 的学生在考试时往往会操之过急，着急尽快完成考试。然而，许多 ADHD 的学生需要缓慢地完成。在严格的时间限制下进行考试时，很难发挥出他们的能力。通常他们需要重复阅读段落内容，才能充分理解考试题目的要求。

在数学测试中，那些患有 ADHD 的学生通常需要比平时更多的时间来回顾和检查计算，这样他们就可以纠正由于粗心或他们没有注意题目细节而产生的错误。同样，许多 ADHD 患者需要更长时间进行需要书面表达的测试。他们可能对写什么，构思哪些信息有很好的想法，但是许多 ADHD 患者难以组织信息并将想法写成句子和段落。

| 对成人 ADHD 患者的就业帮助

一些患有 ADHD 的成年人需要在他们的工作环境中得到调整，以帮助弥补执行功能的缺陷，并保护他们免受因残疾而受到的歧视。有些政府颁布了禁止就业歧视的法律。根据这些法律的规定，与普通人相比，那些在重要生活活动中具有严重缺陷 ADHD 或学习障碍患者，在招聘、聘用、工作分配、薪酬、裁员、解雇、培训、晋升和福利方面需受到保护，不得受到歧视。这些法律还可以为 ADHD 或学习障碍患者提供一些便利，使他们能够更有效地

工作。

临床医生必须了解执业国家 / 地区的法律，从而为患者提供保护和帮助。同样重要的是，临床医生需要提醒患者对当前或潜在的雇主透露 ADHD 的诊断，直到他们明确地获得当地或国家法律提供的帮助，也让他们的雇主了解这些政策并实现帮助的支持。如果患有 ADHD 的员工不顾法律的要求，冲动地向雇主透露了诊断结果，并要求或他们认为应该由雇主承担某些帮助，他们的上司或雇主可能会最终以歧视或解雇来惩罚员工。

| 成人 ADHD 的自我管理和应对策略

在 Russell Ramsay 和 Anthony Rostain 的成人 ADHD 工具包¹⁹中，详细描述了用于帮助成人 ADHD 患者的各种策略。这些策略可以帮助成年人克服与 ADHD 相关的慢性问题，这些问题包括日常生活中的各种功能紊乱、拖延、过度分心和健忘。以下是一些例子：

1. 每天花 10 分钟来建立您的待办事项清单，但不要超过 2-5 项，因此任务的完成仍然可控。
2. 使用每日计划表，您可以在上面写下计划好的约会、工作和学校会议，以及个人、娱乐和自理的任务。
3. 在一天开始或前一天晚上回顾您的每日计划。
4. 预测最可能让您分心的干扰或障碍，并设法避免它们
5. 计划好体育活动、充足的休息和有规律用餐的时间。
6. 设想尽管您对自己的计划感到不舒服，但您真的可以坚持下去（即使您没有心情去做一件事，设想您可以开始并完成它）。

7. 设置账单的定期自动支付系统和支付的自动提醒。
8. 在接受新项目之前，评估它是否真的可行，或者您是否应该拒绝。
9. 每天检查收到的邮件，扔掉您不需要的东西。
10. 对一项您需要做但又不想做的任务，您可以从只坚持做 10 分钟开始尝试，如果您觉得准备好了，可以选择超过这个时间限制继续下去。通常开始是任务中最困难的部分。

| 帮助青少年和青年人提高社交技能

尽管许多患有 ADHD 的青少年和青年人试图与同龄人和 / 或成年人建立和维系友谊，但他们往往不能与对方良好地沟通。这种困难在伴孤独症谱系障碍特征的 ADHD 患者中表现得更为显著。Elizabeth Laugeson 出版的《交朋友科学》²⁰ 一书中随附的 DVD 介绍了在加州大学洛杉矶分校创建的人际关系技能教育和强化课程（同辈计划）的干预手段。

该项目利用科学的方法将看似复杂的社会技能分解成具体的社会行为规则和步骤，这些规则和步骤类似于青少年和青年人的日常生活，并可以成功地用于他们的社会交往中。同辈计划适用于青少年和青年人，通过结构化的课程提高他们的社交技能，这些课程包括让青年人参加一系列的小组课程和活动，同时让他们的父母也参加一系列的课程。

家长会议旨在帮助家长理解并支持他们子女被教授的规则和方法。其目的是帮助父母成为青少年和青年人的优秀“教练”，以此培养在课程中教授和实践的社交技能。

在同伴计划中提供的小短片、短文和角色扮演能够帮助参与者学习找寻

好朋友、学习良好沟通和结识新朋友的具体方法，以及如何组织与朋友的聚会，如何处理被欺凌、取笑和其他社会问题的策略。与其他旨在提供社交技能培训的方法不同，这个方法已经通过实证检验，并发现该方法对多数参与者均持久有效。

Laugeson 的书为那些想要采用同龄人的方法来指导自己子女的父母提供了有用的指导。该书也为临床医生提供了指导，他们可以将这些方法提供给有需要的父母，以此帮助他们十几岁或青年的子女，促进其发展和提高社会技能。

| 父母 - 青少年互动治疗改善执行功能缺陷和 ADHD

父母和青少年一起参与治疗的另一种治疗方法（在二人组或小组中）关注的不是建立和维持友谊，而是帮助父母和青少年改善他们的互动，其重点关注的是青少年的执行功能和 ADHD。该治疗方法的焦点是通过改善亲子互动，以帮助青少年发展执行功能和自主能力，并帮助其有效地完成家庭作业和相关任务。Margaret Sibley 在《执行功能缺陷和 ADHD 的父母 - 青少年治疗》²¹ 中表述了这个方法的执行步骤。

不同于其他说教式的方法，这一方法以动机性访谈（MI）方法为基础，强调治疗师和家庭成员间的平等关系；尽管他们一直对改变的意见不统一，他们的价值观可能与治疗师的价值观不同，但治疗师对家庭成员的同情心等同于父母与青少年间的相互共情：唤起是家庭中汲取改变的理由和想法，而不是治疗师把改变的计划强加给父母和青少年。

Sibley 的书为治疗师提供了详细的指导材料，父母和青少年可以从中选

择最适合他们当前需求和关注的模块。该方法由佛罗里达国际大学开发，并为治疗师提供了实用的建议、内容和执行过程，以适应特定的目标和环境，解决父母和青少年的忧虑。

其他资源和结论

本文参考列表中列出了 ADHD 患者及其家庭开展社会心理干预的其他资源。

| 本章结论

一般认为，将精细调整的药物治理与精心定制的社会心理治理相结合通常是治疗 ADHD 患者的最佳干预措施。然而，尽管 ADHD 通常呈慢性病程，但如果在治疗 ADHD 的过程中，缺乏对患者及家属的有效教育和其他社会心理支持的辅助治理，那么药物治理不仅效果不佳，而且依从性差。

| 其他的在线链接资源

- <https://www.additudemag.com>
- <http://brownadhdclinic.com>

- <http://www.chadd.org/about-chadd/national-resource-center.aspx>
 - <https://www.understood.org/en/learning-attention-issues/child->
- I. 学习障碍 / 伴 ADHD
- <https://www.understood.org/en/learning-attention-issues/child-learning-disabilities/add-adhd/adhd-explained-a-28-minute-primer>
- II. 适用于家长和专业人士
- <http://adhdlectures.com/lectures.php?catindex=3>
- III. 家长训练：魔法 1-2-3, Phelan 博士
- <https://youtu.be/xDmAsO-uDfg>
- IV. 组织与规划
- <http://www.homeroutines.com>
 - <https://mindnode.com/mindnode/ios>
 - <https://itunes.apple.com/us/app/listastic-shared-to-do-task-lists/id1025619367?mt=12>
- V. 训练师
- <https://edgefoundation.org>
 - http://addca.com/adhd-coach-training/Faculty-Details/david_giwerc_mcc

VI. 美国儿科学会临床医师资源工具箱

- <https://www.nichq.org/resource/caring-children-adhd-resource-toolkit-clinicians>

VII. 适用于临床医生和专业人员的 CADDRA eToolkit

- <https://www.caddra.ca/etoolkit-forms/>

参考文献

1. Watson, S. M. R., Richels, C., Michalek, A. P., & Raymer, A. (2015). Psychosocial treatments for ADHD: A systematic appraisal of the evidence. *Journal of attention disorders*, 19(1), 3-10.
2. Barkley, R. A. (2018). Adverse Events Associated with Behavior Management Training for Families Experiencing Parent-ADHD Teen Conflict. *The ADHD Report*, 26(2), 1-5.
3. Barkley, R. A. (1997). ADHD and the nature of self-control. New York, NY: Guilford Press. p. 335.
4. Brown, T. E. (1996). *Brown Attention-Deficit Disorder Scales for Adolescents and Adults; Manual*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
5. Gioia, G. A., Isquith, P. K., Guy, S. C., & Kenworthy, L. (2016). *Behavior rating inventory of executive function, (BRIEF-2)*. Lutz, FL: Psychological Assessment Resource.
6. Brown, T. E. (2013). *A new understanding of ADHD in children and adults: executive function impairments*. New York, NY: Routledge.
7. Barkley, R. A., & Brown, T. E. (2008). Unrecognized attention-deficit/hyperactivity disorder in adults presenting with other psychiatric disorders. *CNS spectrums*, 13(11), 977-984.

8. Brown, T. E. (2009). Developmental complexities of attentional disorders, in ADHD comorbidities handbook for ADHD complications in children and adults, In TE Brown (ed.). Washington, DC, American Psychiatric Publishing, 3-22.
9. Dweck, C. S. (2008). *Mindset: The new psychology of success*. Random House Digital, Inc.
10. Phelan, T. W. (2016). *1-2-3 Magic: 3 Step Discipline for Calm, Effective and Happy Parenting*. Parent Magic, Inc.
11. Caye A, Swanson JM, Coghill D, Rohde LA. Treatment strategies for ADHD: an evidence-based guide to select optimal treatment. *Mol Psychiatry*. 2018 Jun 28. doi: 10.1038/s41380-018-0116-3
12. Bauermeister JJ, So CY, Jensen PS, Krispin O, El Din AS, Integrated Services Program Task Force. Development of adaptable and flexible treatment manuals for externalizing and internalizing disorders in children and adolescents. *Rev Bras Psiquiatr*. 2006;28(1):67-71.
13. Dendy, C. A. Z. (2006). *Teenagers with ADD, ADHD and Executive Function Deficits*. Bethesda, MD: Woodbine House.
14. Brown, T. E. (2014). *Smart but stuck: Emotions in teens and adults with ADHD*. New York, NY, Jossey Bass.
15. Brown, T. E. (2017). *Outside the Box: Rethinking ADD/ADHD in Children and Adults: A Practical Guide*. American Psychiatric Publications.
16. Barkley, R. A. (2017). *When an adult you love has ADHD: Professional advice for parents, partners, and siblings*. American Psychological Association.
17. Pera, G. (2008). *Is it you, me, or adult ADD ? Stopping the roller coaster when someone you love has attention deficit disorder*. 1201. San Francisco, CA, Alarm Press.
18. Iznardo M, Rogers MA, Volpe RJ, Labelle PR, Robaey P. The Effectiveness of Daily Behavior Report Cards for Children With ADHD: A Meta-Analysis. *J Atten Disord*. 2017 Nov 1:1087054717734646. doi: 10.1177/1087054717734646. [Epub ahead of print]
19. Ramsay, J. R., & Rostain, A. L. (2014). *The adult ADHD tool kit: Using CBT to facilitate coping inside and out*. Routledge.
20. Laugeson, E. (2013). *The science of making friends: Helping socially challenged teens and young adults*. John Wiley & Sons.
21. Sibley, M. H. (2016). *Parent-teen therapy for executive function deficits and ADHD: Building skills and motivation*. Guilford Publications.

| 第五章 |

ADHD 的治疗方法

David Coghill.¹

Wai Chen.²

Desiree Silva.³

1. 就职于澳大利亚墨尔本大学医学院，牙科和健康科学学院，儿科与精神病学系；
澳大利亚墨尔本，默多克儿童研究所
2. 就职于澳大利亚珀斯，西澳大利亚大学医学院，牙科和健康科学学院，儿科和
儿童健康学院，精神病学和临床神经科学学院，儿童与青少年精神病学系；
西澳大利亚州珀斯，注意与多动障碍健康服务卫生署
3. 就职于澳大利亚珀斯，西澳大利亚大学，
医学、牙科和健康科学学院，儿科和儿童健康学院

通信地址： David Coghill 教授，
澳大利亚墨尔本大学，医学，牙科和健康科学学院，
儿科与精神病学系；
澳大利亚墨尔本默多克儿童研究所。

电子邮件： david.coghill@unimelb.edu.au

利益冲突声明

Coghill 教授的研究受欧盟 FP7 项目和夏尔（Shire）公司的资助：获得来自夏尔（Shire）、礼来（Eli-Lily）、诺华（Novartis）和杨森（Janssen-Cilag）公司的酬金；担任夏尔（Shire）和灵北（Lundbeck）公司的顾问；并从牛津大学出版社获得版税。

他是英国 ADHD、抑郁症和双相情感障碍精神药理学协会指导小组的成员。

Silva 教授和陈教授没有报告任何利益冲突。

引言

所有 ADHD 的患儿在确诊后都需要某种形式的干预，大多数患儿需要接受较长时间的治疗。在 ADHD 患儿开始使用药物治疗前，主治医师和父母（或照料者）都需要充分了解患儿的病情，即需要了解其完整的患病史，包括孕期和儿童早期的环境暴露和压力；排除可能与 ADHD 相似的病症（通常这些疾病与 ADHD 有关），对来自多个来源的信息的全面评估，以及对与 ADHD 相关的合并症的评估。

ADHD 患儿的管理是一个很复杂的任务，需要与患者、家属和其他相关专业人员保持良好的沟通。研究表明目前不同的国家¹和同一个国家的不同地区²对 ADHD 治疗存在显著差异，而且这些差异的原因尚未明确³。很明显，药物的可获得性会影响处方模式，但医疗服务资金交纳方式的不同也会产生影响。美国等一些国家几乎完全依赖私人提供的医疗服务，而其他国家（例如英国，斯堪的纳维亚半岛）的医疗服务则都是由公共资金提供。尽管其他国家采用公私混合的医疗服务系统（例如德国，澳大利亚），但各国在这两个资金系统间的平衡方面仍存在较大差异。医生接受培训的方式也存在很大差异。在一些国家，儿童和青少年心理健康服务部门接诊大部分的 ADHD 患儿，但在其他国家这项工作主要是通过儿科来进行。

在一些仍然对 ADHD 缺乏认可、诊断和治疗的国家和地区，似乎大部分接受治疗的患者都处于 ADHD 谱更严重的一端，即患者会伴有较高程度的合并症和广泛的功能损害，并对他们生活的各个方面都有着重大影响。

尽管我们强烈支持使用循证的临床实践指南来确定护理和治疗患者的方

法，但我们也意识到最佳的指南也难以清楚地描述如何在常规临床实践中提供这种服务。因此，本章的目的是揭示药物治疗 ADHD 的证据，并将其转化为更可用的形式以帮助临床医生在日常实践中形成、实施治疗 ADHD 的临床路径。这项工作大部分来源于欧洲 ADHD 指南小组（EAGG）进行的工作⁴⁻⁸，我们将其指南结合其他指南转化为日常的临床实践⁹。我们将在本章尝试清晰地描述，基于循证依据的 ADHD 药物启用、监测和维持的可实施指导和策略。

英国国家卫生与临床技术优化研究所（NICE）¹⁰和其他权威机构为 ADHD 的管理开发结构化阶梯式的临床治疗模式提供支持。最典型的共享临床治疗将由专家团队监测患者的治疗过程并根据其反应、药物副作用和共病情况而调整治疗，并为基层医疗团队开出药物处方，有时还需监测患者的生长发育情况和血压。虽然这是一种很好的方法，但并不适用于所有的医疗系统。然而，与其放弃这个观念，不如试着看看这些观念是否有可以帮助您的医疗系统的地方。以这样的状态，虽然不可能制定一套适用于所有系统的策略，但我们建议读者抱着解决问题而不是寻找问题的态度来阅读本章。我们知道，我们的建议并不是在任何情况下都是可行的，但如果您认为某些内容可能有用，请仔细思考应该如何将它或其他类似的方法应用于您的临床环境中。

管理 ADHD

本章的目的是为组织 ADHD 的治疗提供一个框架，希望这将有助于减少上述治疗的变异性。本章的其余部分分为八个主要部分，分别是：

1. 可用于治疗 ADHD 的药物
2. 了解 ADHD 药物如何起效以及如何有效地使用它们
3. 确定最初的治疗目标
4. 开始药物治疗
5. 监测治疗和副作用
6. 调整和转换治疗
7. 特殊情况
8. 未经许可的 ADHD 药物

在每个部分中，我们将把指导分解为临床过程每个阶段必须处理的任务，这些建议并不是规定性的。如上所述，我们建议将其用于激发团队和服务者间的讨论，以促进解决实践中的问题，并帮助开发可以在特定系统和环境中有用的循证治疗途径。

| 1. 可用于治疗 ADHD 的药物

兴奋剂和非兴奋剂药物都可用于治疗 ADHD。然而并非每个国家都提供许可用药的所有药物。北美洲使用的药物种类最为广泛，而在一些低收入和中等收入的国家，没有药物被许可用于治疗 ADHD（在其他国家获得许可的

药物也不能用)。本章中我们将重点关注最常见的药物,因为这些药物是已经被很好的研究和理解了的。本章的最后,我们将简要讨论一些治疗 ADHD 的其他未被临床试验认可的药物。

多数国家治疗 ADHD 最常用的药物是精神兴奋剂,包括哌醋甲酯、右苯丙胺 / 苯丙胺(安非他明)和其他几种苯丙胺衍生物。自 Bradley 于 1937 年的开创性研究以来,外消旋苯丙胺是第一个用于治疗 ADHD 的兴奋剂药物。哌醋甲酯是世界上使用最广泛的 ADHD 药物。它在美国和大多数欧洲国家具有药物许可,可以作为儿童(6 岁以上)、青少年和成人综合治疗项目的一部分。哌醋甲酯有几种不同的缓释剂型,它们在全球范围内的应用不尽相同。尽管苯丙胺比哌醋甲酯更有效,但苯丙胺在多数国家的使用较少,且由于担心苯丙胺滥用和转作他用的可能,其在许多国家都没有商业供应。然而混合苯丙胺盐在美国使用较多,但超短效右苯丙胺是世界其他地区最常见的苯丙胺。

美国有几种长效缓释苯丙胺的药物产品,但这些产品在其他国家并未被广泛使用。二甲磺酸赖右苯丙胺是一种苯丙胺的前体药物,其因为前体药物的机制而具有较长的药物作用时间,它是治疗 ADHD 药物的最新成员,现已在一些国家获得使用许可。托莫西汀、胍法辛和可乐定的缓释制剂三种非兴奋剂药物也被许可用于治疗 ADHD。胍法辛和可乐定的缓释制剂是唯一与兴奋剂药物联合用药有明确适应症的药物。

| 2. 了解 ADHD 药物如何起效以及如何有效使用

深入了解与脑神经科学、神经回路、注意网络、受体以及神经递质有关的精神药理学,能显著提高 ADHD 药物管理的有效性。这种情况在存在共病

的情况下尤为明显，这对于 ADHD 治疗来说是一种规则而不是例外。原因有以下四个：

1. 多巴胺 (DA) 和 / 或去甲肾上腺素 (NA) (有时称为“NE”) 的作用和 ADHD 药物的剂量 - 反应关系并不是线性关系：通常呈倒 U 型曲线 (见图 1)。
2. 当药效物开始失效时，个体在最佳药物反应所需的实际剂量、作用持续时间、给药频率以及反弹效应 (即症状比基线更强烈) 的趋势方面差异较大。重要的是，兴奋剂的临床效果因人而异，但与患者的体重无关：与儿童使用的许多其他药物不同。
3. 焦虑、抑郁和孤独症谱系障碍等合并症的存在会影响药物的副作用；这些合并症也会对“给定剂量的药物如何影响治疗窗，使其治疗反应最佳”产生影响。
4. 一些孩子需要采用联合治疗，单一疗法不能完全控制他们的症状，如注意力不集中、多动、冲动、情绪失调、心境障碍、焦虑和抽动。谨慎和明智地选择合适的药物联合 (而不是随意地组合多种药物) 是建立在可靠的精神药理学知识的基础上的。

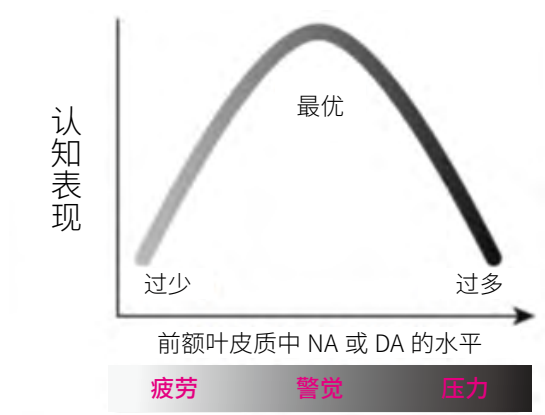


图 1 去甲肾上腺素 (NA) 和多巴胺 (DA) 对前额叶皮质的倒 U 型影响

源自 Arnsten (Huss, Chen, Ludolph; Clin Drug Investig, 2016) (版权许可待定)

目前所有获得许可的 ADHD 药物都被认为，至少在一定程度上，是通过它们对 DA 和 / 或 NA 的影响起作用的。DA 和 NA 都是大脑重要回路的关键调节器，这些脑回路维持着注意力、奖赏处理和活动水平，并被视为 ADHD 的神经基础。如上面提到的倒 U 型曲线所述，过多或过少的 DA 和 NA 都会导致认知功能不佳，并与药物副作用和损伤的发生有关。ADHD 与低水平的 DA 和 NA 有关；但过量的 DA 被认为是导致精神病症状的主要原因，过量的 NA 会导致焦虑、激动或攻击性行为。药物治疗的一个关键目标是优化重要的（主要是谷氨酸能的）大脑回路的神经传递，因为这在 ADHD 患者中并未发挥最优作用。这些药物可以调节 DA 和 NA 的水平，从而调节和改善不佳的谷氨酸能传递。

尽管不同的药物间具有相似性，但他们也存在重要的差异。这就是为什么有些人对一种药物的反应会比另一种更好（以及为什么有些人会对一种药物而不是另一种药物产生副作用）。哌甲酯（MPH）和安非他明（AMP）抑制多巴胺（DAT）和去甲肾上腺素再摄取转运蛋白。这些转运蛋白的功能是从突触和突触间隙中移除 DA 和 NA。药物通过阻断这些转运蛋白再摄取，增加可用 DA 和 NA 的含量，并与多巴胺（D1）受体结合，从而通过减少“噪声”和干扰（DA）的量以及增强“信号”（NA）来改善神经传递。托莫西汀仅抑制去甲肾上腺素再摄取转运蛋白，但它也会增加前额皮质中 NA 和 DA 含量水平（因为在前额皮质中，几乎所有 DA 的实际上都被 NA 转运蛋白摄取）。可乐定和胍法辛（G）是直接的 α_2A 受体激动剂：其模仿 NA 对突触后 α_2A 受体的作用，并通过减少“噪音”和干扰来改善谷氨酸能神经传递。这些过程如图 2 所示。

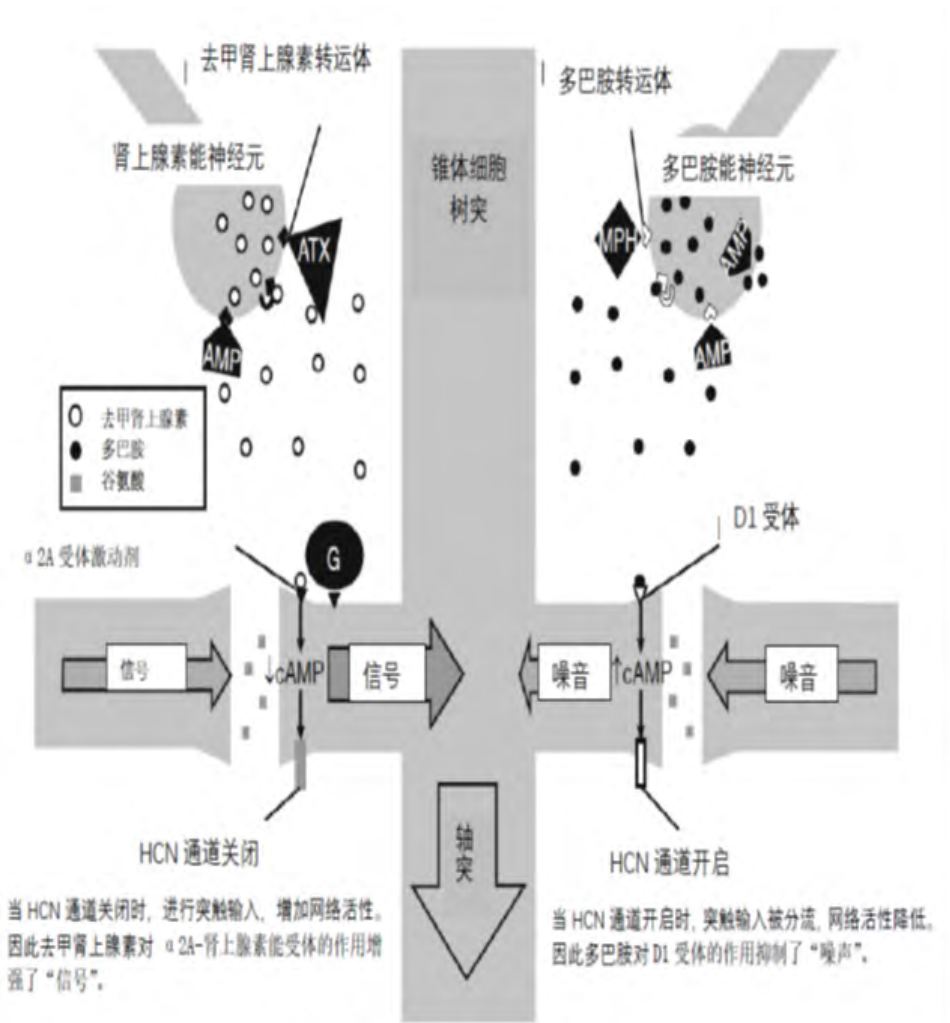


图 2 超极化激活环核苷酸门控 (HCN) 通道在通过 D1 和 $\alpha 2A$ 受体激动调节注意力控制中的关键作用 (来自 Huss, Chen, Ludolph; Clin Drug Investig, 2016)

在此页中视频链接:

- <http://adhd-institute.com/disease-management/pharmacological-therapy/mode-of-action/>

» [多巴胺受体]

主要有两种 DA 受体，每种受体对 DA 具有不同水平的亲和力。ADHD 的治疗与 D1 和 D2 受体相关：

- ① D1 受体对 DA 具有较高的亲和力，因此在 DA 相对较低的浓度下参与。在最佳浓度下，D1 的传递可以减少神经网络的过度活动，减少分散并提高注意力。D1 的过度活性会导致认知功能的变差。
- ② D2 受体与 DA 的亲和力低于 D1 受体，需要更高浓度的 DA 才能激活。在中等水平的 DA 神经元放电中，D2 的活性会增强奖赏和动机，并改善认知功能的表现。一些儿童和成人可能对 D2 的激活极为敏感，这会反过来导致其认知能力的下降以及在极端状况下出现激动、烦躁和偏执或幻觉症状。

因此，兴奋剂药物的剂量要仔细滴定，以确保 D1 和 D2 活性的最佳水平并在一天中持续有效。一天中过量或不足的剂量水平或剂量水平的明显波动会影响药物反应，导致症状和认知功能的恶化。

孤独症谱系和焦虑症的患儿兴奋剂的治疗窗口往往更窄并向左移。因此这些儿童往往对药物较为敏感，需要使用较低的剂量以避免副作用（如过度关注、激动、焦虑和攻击行为）。对 ADHD 伴有合并症的患者在开始用药时的一般建议是“低剂量开始并且缓慢加量”。

» [去甲肾上腺素受体]

在 NA 系统中， α_2A 受体与 NA 具有高亲和力并且在突触低浓度的 NA 中发挥作用。选择性 α_2A 受体激动剂如可乐定和胍法辛会增强神经元的“信号”，这种效应也遵循倒 U 型剂量 - 反应曲线，如图 1 所示。DA 和 NA 突

触浓度间的最佳平衡会带来 D1 与 α 2A 活性之间的最佳平衡¹¹，进而可以改善工作记忆和认知表现。然而过多的 NA 会触发低亲和力 NA 受体（如 β 和 α 1 受体）的活性¹²。这会导致激动、焦虑、恐惧、警觉、攻击行为和愤怒等。

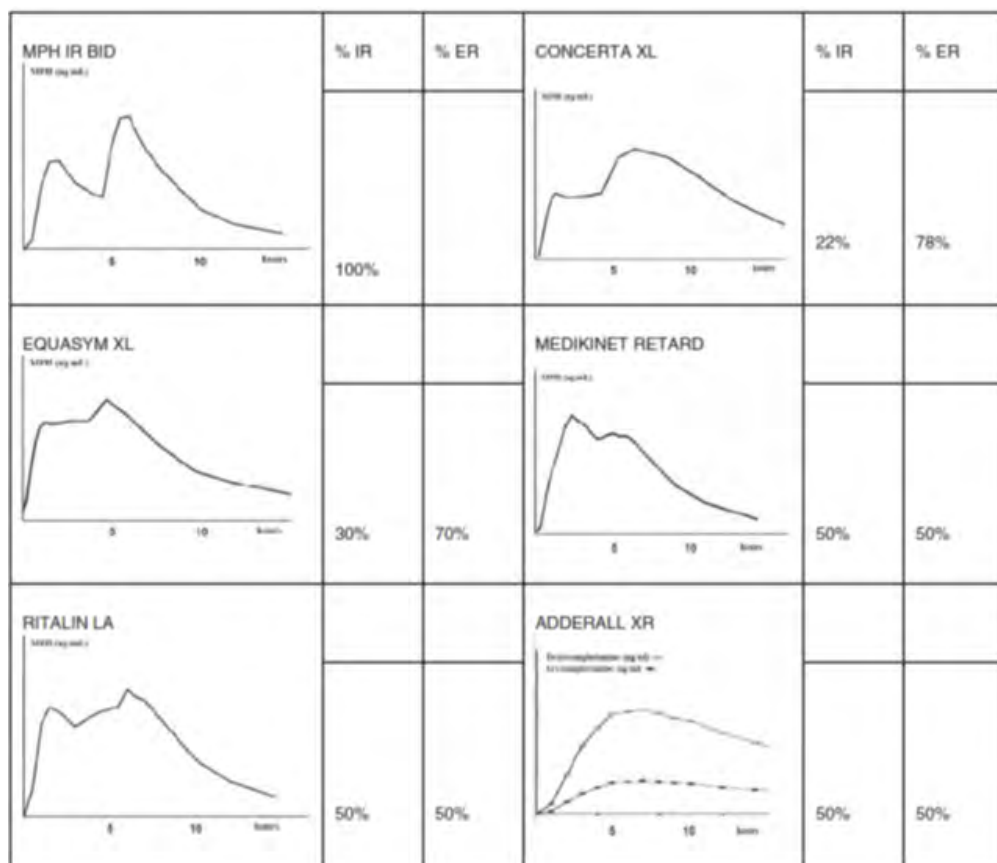
从临床角度理解神经生物学通路为以下问题提供了一些解释：

- ① 为什么要必须仔细滴定兴奋剂和精神药物剂量；
- ② 为什么兴奋剂和抗精神病药物的联合可以减少情绪化、焦虑、激动和攻击——假设兴奋剂的靶向为 D1 和 α 2A 受体，而抗精神病药物的靶向为 D2 受体；
- ③ 为什么 α 2A 受体激动剂——胍法辛和可乐定可作为单一疗法或联合疗法在 ADHD 治疗中发挥作用。

» [药物制剂药代动力学的相关性]

上文基于倒 U 型反应曲线已经解释了为什么滴定药物的正确剂量至关重要，我们现在来探讨不同的药物制剂如何能够决定一天中的血药浓度和症状的波动。

哌甲酯和苯丙胺均可做成速释和缓释制剂。但是，全球范围内的药物可用性模式差异很大。不同的缓释剂利用不同的机制来减缓吸收或释放药物到循环区域中¹³。例如，专注达（“OROS MPH”）使用“渗透泵”机制——22%的剂量可从胶囊涂层中立即释放。同时也由于“泵”机制约 20%的剂量未被释放，因此该比例不会增加活性。考虑到这一点，而且由于这些制剂的设计方式是延长释放部分足以继续立即释放部分的影响，因此建议给患者服用等量的立即释放剂量。例如，一天三次 10mg 的哌甲酯速释剂（IR MPH）可转变为长效的 45mg 专注达。类似的转换也适用于其他药物¹⁴。



注：MPH IR BID：哌甲酯速释剂每日2次；Concerta XL：；Equasym XL：；Medikinet RETARD：；Ritalin LA：利他林缓释片；Adderall XR：苯丙胺盐混合物；IR：速释；ER：缓释。

图3显示一些常见ADHD药物的药代动力学特征。显然，每天使用两次哌甲酯速释剂会导致一天中出现较大的波峰和波谷。这可能会产生明显的“开关效应”：在波峰产生副作用；但是波谷出现症状加重或反弹。长效释放制剂往往会产生更平滑的轮廓，具有更大的“曲线下面积”（AUC），从而产生更强的作用效果。

因此，当临床医生回顾药物治疗反应时，关键是要向患者和护理人员询

问患者全天的症状控制情况，而不仅仅是全天的大体印象。建议全天每 3-4 小时询问一次药物反应，以便在全天时段内滴定剂量。还建议临床医生研究为患者开出的每种药物的药理学特征。

下一节将重点介绍特定的 ADHD 药物以及如何使用它们。

| 3 确定最初的治疗目标

尽管药物治疗并不是 ADHD 的唯一治疗方法，但它们通常可有效减轻 ADHD 的核心症状（注意力不集中、注意力分散和 / 或过度活跃）。它们还可以改善患者的自尊、在校表现、家庭功能、与朋友的互动、记忆、执行力、情绪和睡眠。

大多数 ADHD 患儿除了其核心的 ADHD 症状和损害外，还存在多种其他问题。这意味着通常需要确定首先应解决哪个或哪些问题。有时决策很简单（例如，儿童保护问题或严重的自杀倾向显然超过大多数其他问题的优先程度），但在多数情况下，首先解决哪些问题取决于严重程度（实际的和感知的），相对重要性（对孩子、他们的父母、学校和临床医生来说），循证治疗的有效性的综合考虑，以及理性务实的临床决策的相结合。例如，不良的同伴关系和低自尊的学业功能通常被认为继发于 ADHD 症状，在这种情况下，应首先治疗 ADHD 症状，然后观察 ADHD 症状对其他困难的影响。

明确地阐述治疗的总体目标，治疗的顺序以及确定治疗期望非常重要，通过这种方式，患者和父母的期望更容易得到满足和管理，并且可能对治疗的依从性更高。

ADHD 治疗的大致目标包括：

- 在家庭和学校中的核心 ADHD 症状
- 家庭中的对抗和破坏性行为
- 学校中的对抗和破坏性行为
- 学业问题
- 亲子关系和沟通问题
- 同伴关系
- 其他相关症状（例如焦虑、情绪不稳定、抑郁、运动协调困难、特定学习障碍、语音和言语障碍等）

尽管药物治疗 ADHD 的核心症状最有效，但它们也可以对其他问题产生积极的影响。在选择干预目标时，重要的是开始考虑如何评估结果，并采取基线措施，以便准确识别任何变化。

心理教育是 ADHD 所有治疗方法的基石，当药物治疗成为治疗计划的一部分时，必须为患者提供包括理解有关药物的准确建议，药物的潜在影响（积极的和消极的），药物反应的可能性，预期的治疗时间和对短期、长期服用药物影响的心理教育。每个开处方或监测 ADHD 药物的临床医生都需要熟练掌握这些内容，并准备好以他们能听懂的方式告知患者及其家属，让他们能够理解。虽然每天几次，一周又一周地讲同一个故事似乎有些乏味和重复，但切记这些内容对患者来说是新的，他们通常只能听到一次。在这一阶段花时间仔细地解释这些内容对日后增加患者治疗的依从性是很有好处的。

| 4. 开始药物治疗

临床医生应该何时开始使用药物治疗 ADHD？这个问题曾经在美国和

欧洲的临床医生之间引发了激烈的争论。欧洲的临床医生较为保守，药物一般用于治疗严重的 ADHD 患者，对于有轻度至中度症状和损伤的患者，治疗首选父母行为训练。与美国相比，欧洲和世界其他许多地方的家长仍更倾向于采用家长培训方式，但如今差异已不那么明显。例如，最新的 NICE 指南承认很难评估 ADHD 的严重程度，并建议药物可以被视为 ADHD 的一线治疗方法，当然还需要做出一些努力来改善环境，并就适当的家长管理技术提供建议和支持¹⁰。当决定开始使用药物治疗 ADHD 时，考虑首先使用哪种药物非常重要。这显然取决于有效性。考虑 ADHD 药物的相关禁忌症（如精神病、青光眼、高血压和已知的心脏风险，如有先天性心律失常的家族史）也非常重要¹⁵。

» [① 选择第一种药物]

如上所述，有几种药物和几种配方获得了治疗多动症的许可。因此，重要的是要考虑药物效果的大小，通常的开药顺序，以及在什么情况下这些一般规则应该被打破。综合临床试验的证据表明哌醋甲酯和安非他明药物（包括二甲磺酸赖右苯丙胺）之间的整体疗效、安全性和耐受性差异较小，但这些精神兴奋剂——至少在群体水平上——比经许可的非兴奋剂（托莫西汀，胍法辛和可乐定）更有效^{11, 16, 17}。我们同意多数指南得出的结论，即在可能的情况下，精神兴奋剂通常是首选药物。在某些情况下，临床医生可能认为从非兴奋剂药物（托莫西汀，胍法辛或者无适应症的可乐定）开始使用更合适，例如：患者当前或过去有物质滥用的问题：存在抽动或焦虑，或者家庭强烈拒绝使用兴奋剂。这些情况只是相对偏好使用非兴奋剂药物，而不是兴奋剂药物的绝对禁忌症，上述任何一种情况的存在都不应排除兴奋剂药物

的使用。

安非他明和哌醋甲酯同样有效，并且具有相似的不良事件¹⁶，许多国家都许可使用它们的速效和缓释制剂。当要控制成本，并且正在考虑兴奋剂时，那么更便宜、更灵活的速效制剂通常是首选⁵。在中低收入国家，这可能是基层医疗医生的唯一选择。在澳大利亚等一些国家，政府已经规定必须首先尝试使用短效药物，如果短效药没有明显副作用而且患儿需要长期治疗时，才可改为中效或长效药物。因此，熟悉药物的药效学和药代动力学特性非常重要。然而，长效哌醋甲酯制剂或长效苯丙胺前体药物二甲磺酸赖右苯丙胺也经常被视为一线治疗药物，如：财政限制不那么重要时；在需要降低青少年病耻感和保护其隐私时；在需要解决依从性差的问题时；或者在需要减少更换药物时。在临床实践中，许多医生现在会以缓释制剂开始治疗，那些仍在以速释甲基苯甲酸甲酯开始治疗的医生通常会在滴定到剂量稳定后，将大多数患者切换到缓释制剂。

选择哪种缓释或长效制剂将首先取决于当地可用的制剂以及患者全天所需的行为特征。欧洲的监管制度限制了未能对哌醋甲酯作出最佳反应的患者使用二甲磺酸赖右苯丙胺。在其他国家，它（二甲磺酸赖右苯丙胺）可以被认为是一个潜在的一线治疗药物。

» [② ADHD 药物的滴定 —— 一般原则]

治疗 ADHD 很容易，但要想很好地治疗它则需要更多的技巧和努力。研究表明 ADHD 药物在减少 ADHD 核心症状方面非常有效，并且在多数情况下，患者的症状和功能缺陷都可以得到缓解，损伤残留较少¹³。为此，临床医生必须使用正确的药物的最佳剂量来治疗患者。但是并非每个患者会对

每种药物都有反应，而且就兴奋剂来说，医生无法在开始治疗之前就预测患者使用的最佳剂量。因此，每一种新药都有必要对患者单独滴定，同时仔细地监测他们的反应和副作用。

成功滴定的关键是常规使用标准化仪器测量治疗反应，并定期评估不良反应。评估治疗反应的措施有很多。我们建议将 SNAP-IV 评定量表

(http://www.shared-care.ca/files/Scoring_for_SNAP_IV_Guide_26-item.pdf)

作为 ADHD 症状和治疗反应主要测量工具。它可以免费用于临床¹⁸，并且当被用于临床医生评分半结构化访谈时最为有效（患者及其父母被作为谈话对象）。我们发现 SNAP-IV 评定量表比父母评级问卷更可靠，因为当临床医生不清楚这些症状在日常生活中有多持久、多普遍时，他们可以询问这些情况。我们还发现，当父母经历儿童出现对抗行为的时期时，他们有时会在 ADHD 症状的严重程度得分过高，以此表示他们面临的痛苦和需要的支持。为此，除了标准的 ADHD 问题之外，临床医生可以开始在每次门诊约谈时使用 SNAP-IV 的对立违抗障碍部分。这会使父母有机会首先讨论他们孩子的对抗性行为，从而使他们能够对 ADHD 症状做出更清晰、更少偏见的评价。我们也建议在每次约谈时使用十项 SKAMP 调查问卷

(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2731565/>)¹⁹

用于收集教师的评分。我们发现要求由父母向学校提供和回收 SKAMP 可以最大限度地提高量表的回复率。

虽然刚开始使用药物的 ADHD 患者不需要做心电图检查（三环类抗抑郁药除外 - 见第 8 部分），但医生应询问所有家长或照料人员，患者是否具有潜在的严重心脏危险因素（心脏病史，心律失常家族史，一级亲属 40 岁以前突然意外死亡，运动时频繁晕厥，运动时过度呼吸）并对其进行心脏检查（听

诊、血压和心率)。临床医生可使用一组标准化的问题，记录患者是否存在常见不良反应，并在存在的情况下注意是否对患者具有损害。框 1 列出了 ADHD 药物的常见副作用。医生应测量患者的脉搏、血压、身高和体重，并根据其年龄和性别匹配标准。

Dundee ADHD 治疗路径内含一个形式样本，用于收集和记录此类信息 <http://bit.ly/1Jme79g>²⁰。

框 1: 药物不良反应的总结

| | |
|--|--|
| <p>兴奋剂类药物</p> <p>(哌醋甲酯、安非他明、二甲磺酸赖右苯丙胺)</p> | <ul style="list-style-type: none"> · 相对常见的不良反应包括： · 失眠；食欲下降；体重下降；紧张；激动；焦虑；情绪低落；噩梦；腹痛；恶心；呕吐；头晕；心悸；头痛；视力问题；心动过速；高血压；出汗；皮疹；手或脚麻木、刺痛或感觉寒冷。 · 虽然有些人可能会在 2-3 周后可以自行缓解，但需要对他们进行监测，如果情况恶化则需要考虑替代药物。 · 不太常见的副作用包括： · 运动和声带抽搐加重，攻击性 / 敌意（特别是在药物消耗时）和精神病性症状。 |
| <p>非兴奋剂类药物</p> <p>托莫西汀</p> | <ul style="list-style-type: none"> · 相对常见的不良反应包括： · 恶心（通常在几周后结束）；口干；食欲不振；失眠；疲劳；便秘；头晕；勃起功能障碍；嗜睡；腹痛；排尿踌躇；心动过速；高血压；易怒；异常联想；消化不良；射精障碍；出汗增多；呕吐；潮热；感觉刺痛、发痒等；月经紊乱；体重下降；消瘦；窦性头痛；皮炎；情绪波动。 · 罕见但重要的不良反应包括自杀意念和肝功能衰竭。 |
| <p>非兴奋剂类药物</p> <p>胍法辛</p> | <ul style="list-style-type: none"> · 相对常见的不良反应包括： · 嗜睡；头晕；口干；便秘；恶心；头痛；腹痛；体重增加；易怒。 · 如出现镇静和嗜睡，建议晚上服用药物。 · 如果患者正在经历更严重的不良反应，应与患者及时沟通，如严重的头晕，心跳缓慢，昏厥，精神症状或情绪变化（如抑郁、幻觉或自杀意念）。 |

至关重要的是，这些措施必须首先在第一次服药前的基线上采取，以便能够准确评估变化。因为许多 ADHD 患儿都存在睡眠、情绪失调、烦躁等问题，所以这对发现潜在的不良反应尤其重要。

» [③ 滴定哌醋甲酯]

尽管所有的临床指南都强调在开始 ADHD 药物治疗时滴定的重要性，但很少有人对常规临床环境下滴定的实践性给出任何建议。滴定哌醋甲酯有好几种方法，但我们认为剂量优化滴定法最为有效。儿童开始服用低剂量的哌醋甲酯（例如每天两次或三次速释剂 5mg，或相当剂量的缓释剂）。医生应如上所述记录儿童的基线测量值，并在 1-2 周后（亲自或通过电话）对儿童进行复查，并重复测量相关指标。如果儿童有所改善，并且没有进一步改善的余地，那么可选择继续使用相同的剂量进行治疗。然而，不少父母报告儿童在使用药物初始剂量后症状有所好转，他们惊讶于症状的改善效果，并没有意识到实际上儿童还有很大的改善空间。为此，我们倾向于增加剂量，直到变化的剂量间没有明显的症状改善差异，那时我们再将药物剂量恢复至具有最大效果和最小副作用的最低剂量⁹。

当症状仍有一些改善空间时，可将剂量增加至下一水平（例如将速释剂从 5mg 增加至 10mg），并在 1 至 2 周后对患者进行复查。通常最好在周末开始使用新剂量，这样父母可以在非工作日陪同儿童，第一时间观测到药物的药效以及不良反应。

临床医生可以一直继续滴定药物，直到症状没有进一步改善的空间、具有显著副作用或达到最大常规剂量（通常每天三次速释剂哌甲酯 20mg）。对于年龄较小和体重较低的儿童（<25 kg），我们在 15 mg 暂停滴定，因为

超过此剂量后耐受性问题在这些儿童中很常见。但如果此时患者没有不良反应，却具有临床指征时，我们会谨慎地增加剂量。尽管欧洲 ADHD 指南小组表示哌醋甲酯每日最大剂量约为 100mg¹⁵，但我们仍旧建议，通常只在患者对 60mg 剂量有明确但尚未最佳的反应时才考虑使用高于 60 毫克的剂量。

怎么知晓何时治疗效果最佳？尽管此时重要的是根据患者个体来观察最佳治疗效果，但 SNAP-IV（和 SKAMP）评分量表的分数也能够为我们提供些一般性的指导（表 1）。解释这些分数的最简单方法是计算每个项目的平均分数。我们的治疗目标是在量表总得分和多动 / 冲动、不专心的分量表上获得 <1 的分数。

表 1 SNAP-IV 评分量表评分的临床解释

| SNAP-IV 评分量表评分 | | | | 治疗后的监测 |
|----------------------------------|---------|--------------------------------------|-----------|--|
| 总分 ^a (分数范围 0-54 分) | 平均项目总分 | 分量表 ^b 得分 (分数范围 0-27 分) | 分量表平均项目得分 | 临床解释 |
| 0-18 | ≤ 1 | 0-9 | ≤ 1 | 非常好 / 最佳反应：症状在正常范围内 |
| 19-26 | <1.5 | 10-13 | <1.5 | 良好反应：症状在正常范围内，但可改善 |
| 27-36 | 1.5 - 2 | 14-18 | 1.5-2 | 临床反应仍显著： 症状超出正常范围，反应可能不充分。 需要评估其他因素。 |
| 37-54 | >2 | 19-27 | >2 | 反应不足：仍可观察到许多症状。 需要评估其他因素。 |

a 计算方法是将总 / 分量表分数除以项目数（共 18 项）；每个子量表为 9；

b 注意力不集中或多动 / 冲动亚量表。SNAP-IV, Swanson, Nolan 和 Pelham-IV 评定量表。

在滴定期结束时，临床医生将判定患者是否：

- 对特定剂量的反应最佳：
- 有反应（治疗效果），但由于副作用无法承受最佳剂量，以及：
 - 显示出可接受的反应，在较低剂量下没有或可忍受的副作用；
 - 或在较低剂量下未显示出可接受的反应。
- 对任何剂量都没有反应（治疗效果）

大多数家庭可以接受此种滴定方法，但有一种可以不那么密集滴定的方法，在某些情况下可能更为实用。即父母在周末 / 假日的早晨给予患儿初始 5mg 剂量的速释哌醋甲酯，约一小时后要求儿童进行高认知的任务，并观察效果。如果患儿没有不良反应，可以在下一个周末 / 假日的早晨服用 10mg（并在下一个周末给孩子服用 15mg）。父母通过这种方式能获得药物耐受性和可能的影响的结论。假如此方法有效，那么父母可以延申到患儿上学的早晨使用药物，教师可用标准化的评定量表（例如 SKAMP）测量药物效果。在已确定有效的情况下，仍需设法优化剂量，以最小剂量实现最大反应和尽量少的副作用。切记一些常见的不良反应如食欲不振或睡眠问题都可以通过调整服药剂量或时间来控制。

» [④ 滴定右苯丙胺]

右苯丙胺的滴定可遵循与哌醋甲酯相同的程序，但其剂量需要减少（5 mg 哌甲酯 \approx 2.5mg 右苯丙胺）。由于右苯丙胺的半衰期比哌醋甲酯的半衰期要长些，因此一些儿童每天只需给药两次，而另一些儿童仍可以从第三次

给药中获益。

» [⑤ 滴定二甲磺酸赖右苯丙胺]

与滴定哌醋甲酯类似的方法可用于二甲磺酸赖右苯丙胺，起始剂量为30mg/d，根据需要可增加至50mg/d，然后至70mg/d。哌醋甲酯可以计算用于在速释剂和缓释剂之间转换的适当剂量，但二甲磺酸赖右苯丙胺和右苯丙胺不能采用这种方法。由于药代动力学和药效学的重大差异，无法计算这两种药物的等效剂量。因此，尽管对右苯丙胺的阳性反应确实表明患者可能对二甲磺酸赖右苯丙胺有反应，但是当切换两种药物使用时仍然需要独立滴定。并应以与上述哌醋甲酯相同的方式评估治疗反应和副作用。

» [⑥ 滴定托莫西汀]

托莫西汀以剂量 / 重量 (mg / kg) 来确定儿童和青少年应服用的剂量，因此它通常比兴奋剂更容易滴定。滴定托莫西汀的标准方案是以0.5mg / kg的剂量开始，每天一次，持续一周。第一周的目的是减少患者初期的不良反应（尤其是恶心，这很常见但通常短暂）。然后将剂量增加至1.2mg / kg并在该剂量下继续服用。对于年龄较大的青少年和成人，最大上限剂量为100mg/d。虽然多数患者会在使用三至四周后报告一些积极的治疗效果，但很多患者的反应出现较迟。因此，我们建议患者在开始使用托莫西汀时意识到这一点，并在决定是否有反应之前持续治疗12周。当患者对1.2 mg / kg有部分反应时，可以将剂量增加至1.8 mg / kg（最多可达100 mg/d）。如果12周后患者仍没有任何反应，我们通常会转用其他药物。托莫西汀的治疗反应和不良反应评估方案与哌醋甲酯相同。

» [⑦ 滴定缓释胍法辛和可乐定]

缓释胍法辛每天服用一次，可以在早上或晚上服用。建议起始时剂量为 1mg/d，调整剂量应根据反应以不超过 1mg/ 周的增量进行。儿童的开始治疗推荐剂量为 1mg，服药一周，然后再增加至 2mg 治疗一周。虽然有极少数患者会对极低剂量产生反应，但这一阶段的主要目的是观察潜在的不良反应（特别是嗜睡、心动过缓和低血压）。然后我们再将剂量增加到 3mg，服药六周后重新评估其临床反应。如果在该剂量下患者没有反应，则不太可能在更高剂量下发生反应；在 3mg 时出现部分反应，我们可将剂量增加至 4mg（对青少年来说更是如此）。

临床试验已经确定了临床改善和一些不良反应（低血压、心动过缓、镇静）的剂量和暴露相关的反应。为了在疗效和风险之间取得平衡，建议目标剂量范围为 0.05 至 0.12 mg/kg/d，总日剂量为 1-7 mg（见表 2）。停用胍法辛后，患者可能会出现血压和心率的上升。因此，重要的是指导患者及其照料者不要在未咨询医生的情况下停药。在患者减少剂量或停止使用药物时，应监测脉搏和血压。合适的做法是逐渐减量，每 3 至 7 天减少不超过 1mg，以避免可能出现的高血压反弹。此外应密切关注那些居住于气候炎热国家的人的水合状态，避免因脱水导致的严重低血压和心动过缓。

可乐定作为 ADHD 治疗方法的研究较少，它仅在美国获得使用许可，美国也是唯一可用可乐定缓释剂治疗的国家。在其他国家临床医生可能通常作为药物添加剂来使用速释可乐定，但在一些不可使用其他药物治疗 ADHD 的国家，它被用作单一的治疗方法。由于尚未对其进行充分研究，因此很难给出有关滴定和剂量的明确建议。可乐定的起始剂量通常约为 0.1mg / 天，

后可增加至约 0.3mg / 天。速释可乐定作用持续时间短，每天需要至少四次给药以实现全天的药效覆盖。使用可乐定应遵循与胍法辛所述相似的预防措施。注意不能联合使用可乐定和胍法辛。

表 2：缓释胍法辛治疗的推荐目标剂量范围

| 体重 | 目标剂量范围 (0.05 - 0.12 mg/kg/ 天) |
|--|-------------------------------|
| 25-33.9 kg | 2-3 mg/ 天 |
| 34-41.4 kg | 2-4 mg/ 天 |
| 41.5-49.4 kg | 3-5 mg/ 天 |
| 49.5-58.4 kg | 3-6 mg/ 天 |
| 58.5-91 kg | 4-7 mg/ 天 |
| >91 kg | 5-7 mg/ 天 |
| 超过 4mg/ 天的剂量尚未在儿童 (6-12 岁) 中评估 超过 7mg/ 天的剂量尚未在青少年 (13-17 岁) 中评估 | |

5. 监测治疗和副作用

在此页面视频链接：

<https://www.additudemag.com/straight-answers-are-medications-safe/>

在确定并稳定有效、最佳的药物治疗后，重要的是建立一个系统来监测正在进行治疗。虽然有一部分患者将继续在极少的关注下表现良好，但许多患者将需要更密切的监测，以确保临床反应持续保持最佳，或将副作用的

影响降至最低。虽然监测和管理共病也很重要，但这超出了本章的范围，我们将在其他部分讨论共病对药物治疗的影响（见第 7 章）。

包括 ADHD 多模式治疗（MTA）研究在内的一些研究表明，社区治疗 ADHD 的长期效果远不如短期临床试验报告的积极^{21, 22}。这可能是由于在日常实践中减少了对根据准确测量的临床结果调整治疗的关注²³。与糖尿病、哮喘和高血压等慢性躯体疾病类似，密切监测精神症状可显著改善预后²⁴。有初步的研究表明 ADHD 亦是如此⁹。因此，建议在治疗期间定期监测治疗反应和不良反应，而且要给评估以足够的时间和关注。我们还建议临床医生应从老师、青年人以及家属那里获取反馈。从临床角度来看，高级医务人员没有必要进行所有的随访。事实上，初级医务人员和护士就可以通过组织良好的临床路径制定适当的方案以提供高质量的医疗服务⁹。在开始使用和滴定药物时所采用的方案，评估计划和测量工具在后续治疗中可同样使用。

定期评估以确定患者是否需要继续服用药物是很好的做法。这通常可以通过停药试验来进行。如上所述，当停止使用胍法辛和可乐定时，需要在几天内逐渐减少药物剂量以避免可能出现的反跳性高血压。兴奋剂和托莫西汀可以在没有剂量逐渐减少的情况下突然停用。一般建议患者在服用兴奋剂时，每年至少有计划地停药一次，以评估其症状和损害是否会复发。为了不影响他们的学业，这通常在患者学校长假期间进行。鉴于托莫西汀不同的作用机制，尤其是它具有更长时的药效学作用，用它来证明持续用药的必要性更加困难。当短暂停用托莫西汀导致症状复发时，可以断定需要重新开始药物治疗。症状也可能在短期停药后没有立即复发，但它们仍有可能在较长时间后复发。如果在中至长期停药后症状确实复发了，那么即使重新开始使用托莫西汀，症状也可能需要数周才能再次缓解，而再去医院预约挂上号可能也需

要一些时间，这对很多家庭来说可能是个问题。为了确保能够严格地监控药物撤退的情况，应允许患者根据需要快速方便地进入医院就诊。停药研究的证据表明，胍法辛停药后通常也会需要一段较长的时间（略短于托莫西汀）才会复发全部症状。

» [药物不良反应]

虽然治疗 ADHD 的药物有一些副作用，但其中一些，如睡眠困难和易怒，可能在开始用药前就已经存在。如果使用得当，短期内兴奋剂耐受性良好。由于长期随机、安慰剂的对照研究并不可行，长期自然观察的研究又缺乏对照，目前文献仍有显著的空白（尽管这种情况正在改善）²⁵。父母经常担心药物对儿童发育的影响，研究确实表明，长期服用兴奋剂药物可使其至成人时身高相对降低约 2.5 厘米²¹。框 1 总结了兴奋剂和非兴奋剂药物的不良反应。非兴奋剂药物对食欲的影响较小，但可能导致嗜睡（兴奋剂副作用常出现失眠）。实际上，嗜睡是胍法辛和可乐定最常见的不良反应。兴奋剂和托莫西汀的安全性已被全面评估过^{26, 27}。托莫西汀有一个关于自杀观念的黑框警告。虽然自杀与托莫西汀间的关联尚不清楚，也很少发生，但在治疗期间的监测非常重要。我们的要求是，不管医生开的是什么药，都要在每次就诊时询问自杀倾向（在 ADHD 中更为常见）。托莫西汀很少引起可逆性肝损伤（最典型的表现黄疸）（百万分之一）。如果患者发生这种情况，应停止服药，并立即要求患者复查。同样重要的是，医生应继续监测、记录患者在整个治疗期间的发育、体重、心率和血压，并在监测数据偏离其年龄和性别时，及时调整治疗或转诊。

下文第 6 节将讨论因副作用而替换药物的相关内容。有关管理不良反应

的进一步建议，请参阅参考文献^{6, 8}。ADHD 药物治疗后继发严重心血管不良反应的风险很低²⁸，尤其是在开始治疗前就已进行了有效的心脏筛查的情况下。建议在每次随访时询问患者有关的心脏症状（过度呼吸急促、运动时胸痛和频繁晕厥）⁷。然而，对于精神兴奋剂和托莫西汀升高脉搏和血压的担忧是有道理的。对大多数人来说，这些升高是适度的，然而少数人会发展成医源性高血压。虽然这种副作用可以通过减少或停止 ADHD 药物来控制，但这种控制反而会导致症状复发。除了要对高血压进行全面的临床评估和调查外，医生也可以选择是加入或改用胍法辛或可乐定（降低血压）或治疗高血压⁷。当然，只有发现问题，才能作出相应处理。因此，医生必须在每次随访患者时测量其脉搏和血压，并将结果与其年龄、性别和身高的标准化图表进行比较⁹。

6. 调整和转换治疗

当某一特定治疗无效或患者因不良反应而无法忍受时，有必要考虑调整或转换治疗。一般来说，虽然这些问题可能已经在基层医疗中被认识到，但治疗计划的改变通常应由儿童和精神卫生服务中心的专家或儿科医生进行，当治疗未达预期时尤其如此。在作出需要调整最合适临床反应的决定前，需要考虑几个问题，包括评估剂量（确保在转换治疗前已经应用了足够的剂量），确定服药依从性（动机访谈可能有助于提高患者的依从性，如果使用的是速释剂，可以尝试使用缓释剂）和诊断。同样重要的是，要确定这种无反应不是由于目前未治疗的共存障碍或问题造成的。框 2 列出了在转换治疗前应该考虑的问题。

框 2：转换药物前医生应考虑的问题

- 我是否正确滴定？
- 患者是否处于最大剂量？
- 这种药物 / 制剂在白天的任何时候都能正常作用吗？
- 我从学校获得了足够的信息吗？
- 父母和学校是否就药物的作用效果达成一致？
- 我是否针对正确的症状？
- 药物消耗在行为上的是否存在解释？
- 患者的生活 / 家庭生活发生了什么？
- 药物是否有效但受限于副作用？
- 我是否忽略了合并症？
- 诊断是否正确？

对于兴奋剂来说，一般 70% 的患者对哌醋甲酯具有强烈的临床反应，70% 的患者对安非他明具有良好的反应，90% 至 95% 的患者对其中一种反应良好（并非所有具有良好临床反应的患者都可以耐受此药物）。虽然有时对一种兴奋剂产生不良反应的患者会在服用另一种兴奋剂产生类似的问题，但情况并非总是如此。当患者对第一种兴奋剂药物没有反应或产生不可耐受的不良反应时，考虑改用另一种兴奋剂药物也是可以的（即从哌醋甲酯改用安非他明或从安非他明改用哌醋甲酯）。当然，一些患者，尤其是那些有不良反应的患者，对这种转换会感到不舒服，临床医生应考虑他们的意愿。

对于那些对两种兴奋剂药物均无反应的患者来说，改用一种非兴奋剂（托莫西汀或缓释胍法辛 [或美国缓释可乐定]）往往是最合适的选择。由于没有研究可以帮助预测哪些人会对哪些 ADHD 药物有反应，因此每种新药都必须单次独立试用。对兴奋剂有部分反应的患者，可考虑加入 α_2 受体激动剂（胍

法辛或可乐定) ，与兴奋剂药物和托莫西汀的组合相比，它们具有非常不同的不良事件和安全概况，这种治疗组合比将托莫西汀加入兴奋剂更安全。

| 7. 特殊情况

当 ADHD 与其他疾病合并时，需要调整治疗计划。虽然很少有研究可以明确地指出应做出哪些调整，但可以提出以下建议：

» [① ADHD 合并抑郁症]

临床医生应该确定首先需要解决哪种疾病。如果引起患者最严重缺陷和忧虑的是抑郁症，那么应遵循抑郁症的常规治疗指南，之后，可遵循上述原则解决 ADHD 症状。如果需要首先治疗 ADHD，如果需要使用兴奋剂应该仔细滴定，因为其可能会使情绪低落。此外，治疗应该遵循常规路径，并有针对抑郁的治疗，如果 ADHD 的治疗不能起效的话。潜在的药物相互作用也要注意，这与托莫西汀和氟西汀尤其相关，两者均由 CYP2D6 代谢，联合处方可导致两种药物水平升高。

» [② ADHD 合并焦虑障碍]

尽管有一些证据表明伴有焦虑的 ADHD 患者对哌醋甲酯的反应并不与不伴焦虑的 ADHD 患者一致，这并不是说兴奋剂在焦虑面前是无效的，焦虑当然不是兴奋剂药物的禁忌症。MTA 的研究报告称，焦虑对 ADHD 核心症状的药物治疗反应或其他结果没有不良影响，但加入社会心理治疗可改善共病焦虑的孩子父母的评分结果²⁹。有证据表明，托莫西汀可以减轻 ADHD 患

者的焦虑症状，因此可以考虑在此类病例中使用托莫西汀。不管怎样，对儿童进行额外心理压力的评估总是有必要的，如果这些压力不能轻易缓解，那么心理治疗可能比药物的重复试验更有效。

» [③ ADHD 共患抽动障碍]

合并抽动障碍的症状可能会因服用兴奋剂而恶化。这并不是不可避免的，兴奋剂有时甚至对 Tourette 综合征中的过度活跃也是有效的。胍法辛和可乐定可以作为替代药物，因为这两种药物除了对 ADHD 有效外，还能减少抽动³⁰。托莫西汀也是一种选择，与兴奋剂相比其加剧抽动的可能性较低。而当胍法辛、可乐定和托莫西汀无法有效地减少抽动，反而继续引起患者严重的社会心理损害，或者当哌醋甲酯对 ADHD 核心症状有效却加剧患者的抽动（并且剂量减少不会带来改善），这时需要使用减轻抽动的药物（例如阿立哌唑，利培酮，匹莫齐特，硫必利，SSRIs）作为单一疗法或与 ADHD 药物并行。一些药物的相互作用可能会导致心律问题，如兴奋剂与 α -2- 激动剂胍法辛和可乐定的联合使用。一般而言，药物相互作用导致心律问题的风险较低，但医生应在预先得知患者易发的情况下特别注意：即患者是否有心律失常，心脏畸形或突然意外死亡的家族史³¹。此外， α -2 激动剂与兴奋剂联合使用突然停药后，反弹性高血压的风险也会增加，因此如果需要停止 α -2 激动剂，应当注意缓慢减少 α -2 激动剂的剂量。行为疗法也可能有助于改善抽动和强迫症状。

» [④ ADHD 合并孤独症谱系障碍]

通常由多学科的专业服务团队来治疗这种复杂的案例会比较合适。尽

管缺乏实验证据，但我们建议在 ADHD 与孤独症合并时，应考虑针对 ADHD 症状的药物试验。药物应以最低实际剂量开始，并缓慢而谨慎地滴定，因为这些儿童即使在低剂量下也更有可能会产生不良反应。兴奋剂药物哌醋甲酯通常最为有效，托莫西汀、可乐定、胍法辛、甚至利培酮和阿立哌唑都可产生治疗效果。针对 ADHD 症状的行为疗法也被广泛的应用。

» [⑤ ADHD 合并物质滥用]

在治疗 ADHD 合并一种确定的物质滥用的患者方面，缺乏研究证据来指导临床医生。治疗的计划应解决这两种疾病，并应包括旨在减少药物滥用和预防复发的社会心理干预措施。有迹象表明，对 ADHD 核心症状的有效治疗可能会增强对药物滥用的有效治疗。ADHD 的药理学治疗应谨慎开始并密切监测。托莫西汀被滥用的可能性较低，缓释型兴奋剂或二甲磺酸赖右苯丙胺与速释剂相比更不容易被滥用。在一些地区（例如西澳大利亚州），服用非处方药物的患者是不允许服用兴奋剂药物的，他们需要通过定期的药物测试来证明这一点。

8. 未经许可的 ADHD 药物

» [① 安非他酮]

安非他酮是一种抗抑郁药，已被证明在治疗儿童 ADHD 症状方面优于安慰剂。然而，其疗效小于兴奋剂。安非他酮可引起患者恶心、失眠和心悸；还会引发抽动并引起如皮疹和荨麻疹之类的皮肤反应，这些反应严重时，需要停药。安非他酮也会增加癫痫发作的风险，但如果剂量维持在 300mg/天

以内，这种副作用风险会降至最低。

» [② 三环类抗抑郁药]

丙咪嗪、地昔帕明、去甲替林、阿米替林和氯米帕明已被证明在治疗 ADHD 症状方面优于安慰剂，但它们的效果不如兴奋剂。由于其潜在心脏毒性副作用，临床上很少使用。接受治疗剂量三环类药物（通常是地昔帕明）的儿童有报道发生突然和不明原因的死亡，过量使用它们也非常危险。尽管存在这些担忧，但在没有其他 ADHD 药物治疗的国家，三环类药物仍可能是其有限的治疗方法。虽然疗效最明显的证据与地昔帕明有关，但其突然死亡的可能性限制了其使用，因此，如果要使用三环类药物，在使用地昔帕明之前考虑使用丙咪嗪或去甲替林胺可能更合适。通常起始剂量为 10-25mg/日，几天后可逐渐升高至每日两次，然后根据临床效果和不良反应进一步调整给药。在开始治疗前，患者应接受包括 ECG 在内的完整的体检。只有在心电图未超过以下限值时才应考虑使用三环类治疗：PR 为 200 毫秒，QRS 为 120 毫秒，QTc 为 450 毫秒，心率应规律且不高于 100 bpm。如果患者存在心律失常、头晕、昏厥、心悸或心脏异常的个人病史，需由心脏病专家进行更彻底的评估。有突然意外死亡或危及生命的心律失常家族史的患者应避免使用三环类药物。药物使用几天后临床效果可能会变得明显，但完全发挥作用可能需要数周时间，剂量通常需要多次调整。通常的治疗剂量为 0.7 至 3.5mg / kg / 天。当达到稳定状态时（通常在治疗 4-5 天后）和每次剂量增加超过 3mg / kg / 天时，应监测患者的 ECG、脉搏和血压。突然停药可引发戒断症状，如恶心、呕吐、头痛、嗜睡、流感样症状。为防止戒断症状，停药时应逐渐减少药物剂量，直至完全停药前每 2-3 天减少 10-25mg。

» [③ 非典型抗精神病药物]

虽然有有限的证据支持非典型抗精神病药物能改善攻击行为，特别是在合并孤独症谱系障碍的情况下，但没有证据表明非典型抗精神病药物是治疗 ADHD 的有效药物。此外，有证据表明儿童和青少年接受非典型抗精神病药物的治疗会增加如肌张力障碍，运动障碍和代谢综合征严重不良反应的风险。

在此页面插入视频链接：<https://www.youtube.com/watch?v=rD9qK8-sMGQ>

参考文献

1. Hinshaw SP, Scheffler RM, Fulton BD, Aase H, Banaschewski T, Cheng W, et al. International variation in treatment procedures for ADHD: social context and recent trends. *Psychiatr Serv.* 2011;62(5):459-64.
2. Care ACoSaQiH. Attention deficit hyperactivity disorder medicines dispensing 17 years and under. *Australian Atlas of Healthcare Variation.* Sydney: Australian Commission on Safety and Quality in Health Care;2015. p. 249 - 56.
3. Sayal K, Prasad V, Daley D, Ford T, Coghill D. ADHD in children and young people: prevalence, care pathways, and service provision. *Lancet Psychiatry.* 2017.
4. Taylor E, Dopfner M, Sergeant J, Asherson P, Banaschewski T, Buitelaar J, et al. European clinical guidelines for hyperkinetic disorder -- first upgrade. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2004;13 Suppl 1:17-30.
5. Banaschewski T, Coghill D, Santosh P, Zuddas A, Asherson P, Buitelaar J, et al. Long-acting medications for the hyperkinetic disorders. A systematic review and European treatment guideline. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2006;15(8):476-95.

6. Graham J, Banaschewski T, Buitelaar J, Coghill D, Danckaerts M, Dittmann RW, et al. European guidelines on managing adverse effects of medication for ADHD. *European child & adolescent psychiatry*. 2011;20(1):17-37.
7. Hamilton RM, Rosenthal E, Hulpke-Wette M, Graham JG, Sergeant J. Cardiovascular considerations of attention deficit hyperactivity disorder medications: a report of the European Network on Hyperactivity Disorders work group, European Attention Deficit Hyperactivity Disorder Guidelines Group on attention deficit hyperactivity disorder drug safety meeting. *Cardiology in the young*. 2012;22(1):63-70.
8. Cortese S, Holtmann M, Banaschewski T, Buitelaar J, Coghill D, Danckaerts M, et al. Practitioner review: current best practice in the management of adverse events during treatment with ADHD medications in children and adolescents. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*. 2013;54(3):227-46.
9. Coghill D, Seth S. Effective management of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) through structured re-assessment: the Dundee ADHD Clinical Care Pathway. *Child and adolescent psychiatry and mental health*. 2015;9:52.
10. NICE. Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management. London, UK: National Institute for Health and Clinical Excellence;2018.
11. Huss M, Chen W, Ludolph AG. Guanfacine Extended Release: A New Pharmacological Treatment Option in Europe. *Clinical drug investigation*. 2016;36(1):1-25.
12. Arnsten AF, Rubia K. Neurobiological circuits regulating attention, cognitive control, motivation, and emotion: disruptions in neurodevelopmental psychiatric disorders. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2012;51(4):356-67.
13. Banaschewski T, Coghill D, Santosh P, Zuddas A, Asherson P, Buitelaar J, et al. Long-acting medications for the hyperkinetic disorders. A systematic review and European treatment guideline. *European child & adolescent psychiatry*. 2006;15(8):476-95.
14. Coghill D, Sinita E. Pharmacology for ADHD, Tourette Syndrome and Autism Spectrum Disorder. In: Huline-Dickens S, editor. *Clinical Topics in Child and Adolescent Psychiatry*. London: RCPsych Publications;2014. p. 74 - 93.
15. Taylor E, Dopfner M, Sergeant J, Asherson P, Banaschewski T, Buitelaar J, et al. European clinical guidelines for hyperkinetic disorder -- first upgrade. *European child & adolescent psychiatry*. 2004;13 Suppl 1:17-30.
16. Hodgkins P, Shaw M, Coghill D, Hechtman L. Amphetamine and methylphenidate medications for attention-deficit/hyperactivity disorder: complementary treatment options. *European child & adolescent psychiatry*. 2012;21(9):477-92.
17. Savill NC, Buitelaar JK, Anand E, Day KA, Treuer T, Upadhyaya HP, et al. The efficacy of atomoxetine for the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a comprehensive review of over a decade of clinical research.

- CNS drugs. 2015;29(2):131-51.
18. Bussing R, Fernandez M, Harwood M, Wei H, Garvan CW, Eyberg SM, et al. Parent and teacher SNAP-IV ratings of attention deficit hyperactivity disorder symptoms: psychometric properties and normative ratings from a school district sample. *Assessment*. 2008;15(3):317-28.
 19. Wigal SB, Gupta S, Guinta D, Swanson JM. Reliability and validity of the SKAMP rating scale in a laboratory school setting. *Psychopharmacol Bull*. 1998;34(1):47-53.
 20. Coghill D, Lim CSC, Gomez-Flores L, Seth S. Dundee ADHD continuing care proforma (revised). In: Dundee Uo, editor. Dundee2015.
 21. Swanson JM, Arnold LE, Molina BSG, Sibley MH, Hechtman LT, Hinshaw SP, et al. Young adult outcomes in the follow-up of the multimodal treatment study of attention-deficit/hyperactivity disorder: symptom persistence, source discrepancy, and height suppression. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*. 2017;58(6):663-78.
 22. Langley K, Fowler T, Ford T, Thapar AK, van den Bree M, Harold G, et al. Adolescent clinical outcomes for young people with attention-deficit hyperactivity disorder. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 2010;196(3):235-40.
 23. Banaschewski T, Buitelaar J, Coghill DR, Sergeant JA, Sonuga-Barke E, Zuddas A, et al. The MTA at 8. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2009;48(11):1120-1;author reply 3-4.
 24. Knaup C, Koesters M, Schoefer D, Becker T, Puschner B. Effect of feedback of treatment outcome in specialist mental healthcare: meta-analysis. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 2009;195(1):15-22.
 25. Craig SG, Davies G, Schibuk L, Weiss MD. Long-Term Effects of Stimulant Treatment for ADHD: What Can We Tell Our Patients ? *Current Developmental Disorders Reports*. 2015;2(1):1-9.
 26. Reed VA, Buitelaar JK, Anand E, Day KA, Treuer T, Upadhyaya HP, et al. The Safety of Atomoxetine for the Treatment of Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Comprehensive Review of Over a Decade of Research. *CNS drugs*. 2016;30(7):603-28.
 27. Graham J, Coghill D. Adverse effects of pharmacotherapies for attention-deficit hyperactivity disorder: epidemiology, prevention and management. *CNS drugs*. 2008;22(3):213-37.
 28. Hennissen L, Bakker MJ, Banaschewski T, Carucci S, Coghill D, Danckaerts M, et al. Cardiovascular Effects of Stimulant and Non-Stimulant Medication for Children and Adolescents with ADHD: A Systematic Review and Meta-Analysis of Trials of Methylphenidate, Amphetamines and Atomoxetine. *CNS drugs*. 2017;31(3):199-215.

29. March JS, Swanson JM, Arnold LE, Hoza B, Conners CK, Hinshaw SP, et al. Anxiety as a predictor and outcome variable in the multimodal treatment study of children with ADHD (MTA). *Journal of abnormal child psychology*. 2000;28(6):527-41.
30. Roessner V, Plessen KJ, Rothenberger A, Ludolph AG, Rizzo R, Skov L, et al. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part II: pharmacological treatment. *European child & adolescent psychiatry*. 2011;20(4):173-96.
31. Vitiello B. Understanding the risk of using medications for attention deficit hyperactivity disorder with respect to physical growth and cardiovascular function. *Child and adolescent psychiatric clinics of North America*. 2008;17(2):459-74, xi.

| 第六章 |

ADHD 的全生命周期评估

Luis Augusto Rohde.¹

David Coghill.²

Philip Asherson.³

Tobias Banaschewski.⁴

1. 巴西南里奥格兰德联邦大学儿童青少年精神病学系精神病学教授
2. 澳大利亚墨尔本默多克儿童研究所 & 墨尔本大学医学、牙科和健康科学学院儿童精神病学教授
3. 英国伦敦国王学院社会遗传学、发展心理学、精神病学教授
4. 德国海德堡大学曼海姆医学院精神卫生中心研究所儿童青少年精神病学和心理学系教授

通信地址： 德国海德堡大学，曼海姆医学院；
中央精神卫生研究所儿童和青少年精神病学和心理治疗系，
托比亚斯·巴纳舍夫斯基。
邮编：12 21 20, 68072

电子邮件： banaschewski@zi-mannheim.de

利益冲突声明

Luis Augusto Rohde 教授作为 Eli Lilly Co.、Janssen、Medice、Novartis 和 Shire 等公司的咨询顾问和讲者，已经获得研究资助。Rohde 博士主持的 ADHD 和青少年双相情感障碍门诊项目已获得以下医药公司的无限制的咨询和研究支持，如 Eli Lilly、Janssen 和 Novartis。Rohde 博士获牛津出版社和 Art Med 的版税及 Shire 赞助的 2018 年 APA 年会和 Novartis 赞助的 2016 年 AACAP 年会的差旅费。

David Coghill 获得了欧盟第七研发框架计划 (FP7) 和 Shire 的基金资助，以及 Shire、Eli-Lilly、Novartis 和 Janssen-Cilag 等的赞助；他担任 Shire 和 Lundbeck 的顾问并获得了牛津大学出版社版税。Coghill 教授是英国精神药理学协会 ADHD、抑郁症和双相情感障碍指南组的成员。

Tobias Banaschewski 曾在 Actelion、Hexal Pharma、Lilly、Medice、

Novartis、Oxford outcomes、PCM scientific 担任顾问或咨询顾问。他获得 Medice、Novartis 和 Shire 的会议费或讲者费支持，并参加了 Shire & Viforpharma 的临床试验。他荣获了 Hogrefe、Kohlhammer、CIP Medien、牛津大学出版社版税。

伦敦国王学院获得 Philip Asherson 提供的工作薪酬：包括 Shire、Eli-Lilly、Novartis、Lundbeck 和 Medice 提供咨询服务；Shire、Eli-Lilly、Novartis、Vifor Pharma、GW Pharma 和 QbTech 的提供的继续教育和 / 或研究的支持；Shire、Eli-Lilly、Janssen-Cilag、Medice 和 Novartis 活动中发言的赞助等。

引言

注意缺陷 / 多动障碍 (ADHD) 是一种神经发育障碍，影响全世界约 5% 的儿童和青少年¹。ADHD 是一种慢性疾病，尽管 ADHD 症状会随着年龄的增长而有所减少（高达 65% 的患者会得到部分缓解），但只有 15% 的 ADHD 儿童在成年早期表现出症状和功能损害的完全缓解²。研究显示成人 ADHD 的患病率约为²。5% 至 3%^{3, 4}。ADHD 因其显著的功能损害，给患者带来沉重的负担，如社会和家庭生活问题、教育程度低、辍学率高、自尊心受挫、情感异常、职业问题和离婚^{2, 4}。此外，ADHD 还与一些其他的精神疾病共病，儿童期常见共病有对立违抗性障碍 (ODD)、焦虑症 (SAD)

和学习障碍（LD），成年期常见共病有物质滥用、焦虑和情感障碍。ADHD 往往会对患者产生终生的消极影响，如躯体损伤、学业成绩低下、易发交通事故、早产、性传播疾病和犯罪行为等情况^{2, 4}。

评估和诊断分类系统

ADHD 主要基于 DSM 和 ICD 诊断分类系统诊断标准进行临床诊断。该疾病的核心特征表现为与发育不相符的注意力缺陷、多动和冲动的症状。ICD-115 废除了仅根据于主观描述的操作诊断方法（见框 1）。

- 注意缺陷 / 多动障碍一种持续的（至少 6 个月）注意力缺陷和 / 或多动冲动的模式，通常发生在儿童发育的早期到中期。
- 注意力缺陷和多动 - 冲动的程度超出了其年龄和智力功能水平正常变化的范围，严重损害学业、职业或社会功能。
- 注意力缺陷指对那些不能提供高水平的刺激或频繁的奖励、注意力分散和缺乏组织的任务上难以保持注意力。
- 多动是指运动过度和难以保持静止，并在需要行为自控的结构化情况下表现得最为明显。
- 冲动是一种不考虑风险和后果，对直接刺激做出反应的行为倾向。
- 注意力缺陷和多动 - 冲动特征的相对平衡及具体表现因人而异，并可能在发展过程中发生变化。
- 诊断 ADHD 时需要考虑患者的行为模式必须在多个环境中均明显存在。

框 1: ICD -11 中关于 ADHD 的描述

DSM-5⁶ 对 ADHD 的操作标准见表 1。操作标准的结构可以分为序言和五个标准：症状列表、发病年龄、普遍性、严重程度和排除诊断。

| | | | |
|---|--|---|--|
| A | 一个持续的注意缺陷和 / 或多动 - 冲动的模式，干扰了功能或发育，以下列 1 或 2 为特征。 | | |
| | <p>注意障碍： 6 项（或更多）的下列症状持续至少 6 个月，且达到了与发育水平不相符的程度，并直接负性地影响了社会和学业 / 职业活动： 注： 这些症状不仅仅是对立行为、违拗、敌意的表现，或不能理解任务或指令。年龄较大（17 岁及以上）的青少年和成人，至少需要下列症状中的 5 项。</p> | | |
| | 1 | a 经常不能密切关注细节或在作业、工作或其他活动中犯粗心大意的错误（例如，忽视或遗漏细节，工作不精确） | |
| | | b 在任务或游戏活动中经常难以维持注意力（例如，在听课、对话或长时间的阅读中难以保持注意力） | |
| | | c 当别人对其直接讲话时，经常看起来没有在听（例如，即使在没有任何明显干扰的情况下，显得心不在焉） | |
| | | d 经常不遵循指示以致无法完成作业、家务或工作中的职责（例如，可以开始任务但很快就失去注意力，容易分神） | |
| | | e 经常难以组织任务和活动（例如，难以管理有条理的任务；难以把材料和物品放得整整齐齐；凌乱、工作没头绪；不良的时间管理；不能遵守截止日期） | |
| | | f 经常回避、厌恶或不情愿从事那些需要精神上持续努力的任务（例如，学校作业或家庭作业；对于年龄较大的青少年和成人，则为准备报告、完成表格或阅读冗长的文章） | |
| | | g 经常丢失任务或活动所需的物品（例如，学校的资料、铅笔、书、工具、钱包、钥匙、文件、眼镜、手机） | |
| | | h 经常容易被外界的刺激分神（对于年龄较大的青少年和成人，可能包括不相关的想法） | |
| | | i 经常在日常活动中忘记事情（例如，做家务、外出办事；对于年龄较大的青少年和成人，则为回电话、付账单、约会） | |
| | 2 | <p>多动和冲动： 6 项（或更多）的下列症状持续至少 6 个月，且达到了与发育水平不相符的程度，并直接负性地影响了社会和学业 / 职业活动。 注： 这些症状不仅仅是对立行为、违拗、敌意的表现，或不能理解任务或指令。年龄较大（17 岁及以上）的青少年和成人，至少需要符合下列症状中的 5 项。</p> | |
| | | a | 经常手脚动个不停或在座位上扭动 |
| | | b | 当被期待坐在座位上时却经常离座（例如，离开他 / 她在教室、办公室或其他工作的场所，或是在其他情况下需要保持原地的位置） |

| | | | |
|---|---|---|---|
| A | 2 | c | 经常在不适当的场合跑来跑去或爬上爬下（注：对于青少年或成人，可以仅限于感到坐立不安） |
| | | d | 经常无法安静地玩耍或从事休闲活动 |
| | | e | 经常“忙个不停”，好像“被发动机驱动着”（例如，在餐厅、会议中无法长时间保持不动或觉得不舒服；可能被他人感受为坐立不安或难以跟上） |
| | | f | 经常讲话过多 |
| | | g | 经常在提问还没有讲完之前就把答案脱口而出（例如，接别人的话；不能等待交谈的顺序） |
| | | h | 经常难以等待轮到他 / 她（例如，当排队等待时） |
| | | i | 经常打断或侵扰他人（例如，插入别人的对话、游戏或活动；没有询问或未经允许就开始使用他人的东西；对于青少年和成人，可能时侵扰或接管他人正在做的事情） |
| B | 若干注意障碍或多动 - 冲动的症状在 12 岁之前就已存在。 | | |
| C | 若干注意障碍或多动 - 冲动的症状存在于 2 个或多个场合（例如，在家里、学校或工作中；与朋友或亲属互动中；在其他活动中）。 | | |
| D | 有明确的证据显示这些症状干扰或降低了社交、学业或职业功能的质量。 | | |
| E | 这些症状不能仅仅出现在精神分裂症或其他精神病性障碍的病程中，也不能用其他精神障碍来更好地解释（例如，心境障碍、焦虑障碍、分离障碍、人格障碍、物质中毒或戒断）。 | | |
| 标注 是否 是 | 314.01 (F90.2) 组合表现：如果在过去的 6 个月内，同时符合诊断标准 A1（注意障碍）和诊断标准 A2（多动 - 冲动）。 | | |
| | 314.00 (F90.0) 主要表现为注意缺陷：如果在过去的 6 个月内，符合诊断标准 A1（注意障碍）但不符合诊断标准 A2（多动 - 冲动）。 | | |
| | 314.01 (F90.1) 主要表现为多动 / 冲动：如果在过去的 6 个月内，符合诊断标准 A2（多动 - 冲动）但不符合诊断标准 A1（注意障碍）。 | | |
| 允许转载自《精神障碍诊断与统计手册（第五版）》（版权 2013 年），美国精神病学协会 | | | |

表 1：DSM-5 中 ADHD 的诊断标准

| 序言

序言中的关键要素是：

- ① 持续的症状表现；
- ② 症状干扰或降低患者发育和社会功能；
- ③ 与发育阶段不相称的症状，而不仅仅是智力障碍或对立违抗症状表现；
- ④ 诊断成人 ADHD 的较低症状标准（在下一小节“症状列表”中将列出）。

DSM-5 要求患者存在持续的症状表现才能进行 ADHD 的诊断，建议症状持续时间至少 6 个月。尽管我们没有找到研究证据支持该标准的有效性（即持续时间是否可以定为 1、3、6、12 个月或更久）。但该标准的合理性是基于以下研究资料基础上的：该疾病稳定的生物易感性，对 ADHD 主要症状是非特异性的或者是因家庭问题、学业更高要求等环境因素短期反应而出现的。因此，临床医生应该仔细和患者及其家属讨论每种症状。日常生活中频繁出现，又稳定存在的症状才能被视为阳性症状。这就是为什么不同的 DSM 版本始终在 18 个症状前都有“经常”这个词。如果讨论的症状出现的频率与家属不能达成共识，则无法确定 DSM-5 中要求持续症状模式 7。

症状必须与被评估个体的发育阶段不相符。以前的研究明确地指出 ADHD 是一种维度障碍。因此，临床医生面临的难题是确定个体正常行为的边界以及何时变为 ADHD 的病理阈值。在此情况下，对正常人类发育知识的深入了解对于诊断 ADHD 至关重要。例如，缺乏关于学龄前儿童多动和冲动的可接受水平（即正常范围）的知识可能会使评估偏向于假阳性的诊断⁷。

DSM-5 还在序言中加入了新要求。ADHD 的症状不能被智力障碍或

ODD 完全解释。例如，临床上重要的是评估患者遵循指令持续困难是由注意力不集中，还是由某种程度的智力缺陷而导致的对立性或难以理解规则所致的。

| 标准 A - 症状列表

研究表明 DSM-5 中的 ADHD 症状列表由两个维度的症状组成——注意缺陷和多动 / 冲动^{2, 7}。每个维度包括九种症状（见表 1）。列表中 9 项注意力缺陷症状和 9 项多动 / 冲动症状来自 DSM-IV ADHD 的现场试验。值得注意的是，这些现场试验的受试者仅包括美国的学龄儿童。因此，对于不同文化背景和其他年龄范围（例如学龄前儿童和成人）ADHD 患者的诊断，DSM-5 标准有一定的局限性。实际上，缺乏发育的敏感性是 DSM 分类标准的主要不足。研究一致表明，从人群和临床样本的全生命周期来看，注意缺陷和多动 / 冲动症状有着不同的发展轨迹。

在这点上，DSM-5 首次提出了成人 ADHD 诊断的不同症状标准。如在 DSM-IV 中儿童要符合一个或两个维度的标准至少六项症状，而 DSM-5 中成人仅需符合症状中的 5 项（或更多）即可作出 ADHD 的诊断。这一改变基于以前的研究结果，成人即使症状较少，也会出现明显的功能损害^{4, 7}。而在不同的文化中，不同症状诊断阈值尚未得到很好的检验。

此处插入视频链接：<https://www.youtube.com/watch?v=w4t4JFKDD6s>

| 标准 B - 发病年龄

ADHD 传统上被认为是一种神经发育障碍。因此该疾病规定儿童早期起病作为诊断标准的关键因素并不奇怪。在过去四十年中，制定诊断手册的专家们一直在努力寻找界定 ADHD 的年龄阈值，超过这个年龄标准，则不应再被视为 ADHD 综合征^{2, 4, 7}。仅基于临床经验，DSM-III 将标准 B 引入了 ADHD，其要求症状在 7 岁前出现，且 DSM-IV-TR 补充到在同一年龄必须存在功能损害。

许多研究现对这一标准 B 的实用性和有效性均提出了质疑。DSM-5 科学委员会决定把要求出现几种症状的年龄标准定在 12 岁之前，这是因为研究证据表明该年龄阈值几乎可以捕捉儿童时期出现的所有病例，并且没有显著地提高患病率。然而，最近的证据表明，ADHD 患病率的增加可能并不像以前认为的那样在发病年龄标准的这种修改中无关紧要⁸。

需要注意的是，DSM-5 明确指出，发病年龄标准指的是症状而不一定是损害（与 DSM-IV 相同）。其原因是，ADHD 是一种高度共患的疾病，在临床中弄清患者损害的原因及其发病年龄十分困难且不可行。当父母的保护不复存在时，儿童在日后生活中就可能会受到损害。最近几项群体研究探讨了 12 岁是否是 ADHD 起病的年龄阈值，研究表明在 12 岁后仍有相当数量的晚发 ADHD 患者。这仍是个具有争议的领域，并且需要更多研究去证实⁹。

| 研究标准 C - 普遍性

DSM-5 要求患者必须在至少两个不同的环境中出现多个 ADHD 症状。这是为了避免患者在某一特定环境的触发因素下而表现出症状来做诊断（例

如，由于严重的家庭冲突而在家里出现 ADHD 的症状；或由于学校过多的学业要求而在学校出现 ADHD 的症状）。ADHD 是 DSM-5 中少数几种需要在多种情况下出现症状的疾病之一，但缺乏研究来验证这一标准的有效性。

正如 Willcutt 指出，不同场合出现的症状由两个不同的成人进行评定¹⁰。由于评定者对 ADHD 症状严重程度的评估是低到中等的相关性，因此对症状存在与否缺乏一致性的结果可能只是由于测量误差，而不一定是在不同环境中真的没有症状。此外，一些儿童开始仅在某种场合的某个时刻出现功能损害，而在发育后期面临更难学业和社会需求时，才会在多个场合表现出功能损害。尽管如此，仍有一些符合 ADHD 症状标准的儿童仅在某一种场合中表现出功能的损害。这种情况在主要表现为注意力缺陷的 ADHD 群体中尤其常见，因为注意力不集中常发生在学校中，与学习困难密切相关。尽管减少假阳性诊断是我们要达到的目标，但尚不清楚不对那些符合其他 ADHD 标准，却仅在一个场合中出现显著症状的儿童提供干预的原因。

| 标准 D - 损伤

在 DSM-5 的制订中，专家们围绕涵盖以损伤作为疾病病理学定义标准的有效性进行了激烈辩论。在其他医学学科中，损伤更多地被纳入于预后，而不是在疾病的核心定义中。此外，ADHD 在临床和群体样本中具有高共患疾病，这使临床医生很难辨别损害是源自 ADHD 还是源自共患病⁷。

尽管存在这种争论，但 DSM-5 仍旧保留了标准 D，并强调必须明确干扰功能方面的症状。实际上由于 ADHD 被定义为维度疾病（即症状反映了群体中的维度性状），因此如果不将症状对功能的干扰纳入该病症诊断标准的

一部分，将导致 ADHD 患病率的显著增加。

| 标准 E - 排除标准

当注意力不集中或过度活跃 / 冲动症状仅在具有较高诊断等级（例如精神病）的疾病过程中或当这些症状通过不同的疾病（如心境障碍、焦虑障碍或物质滥用）更好地解释时，ADHD 仍然被排除在外。但孤独症谱系障碍 (ASD) 出现这些症状时，则可以诊断为 ADHD。

文献没有提供支持在 ASD 存在下排除 ADHD 诊断的任何证据。事实上，大量证据表明 ADHD 和孤独症经常但并非总是共存，并且 ASD 患者中 ADHD 症状的存在与单一 ASD 患者具有明显的临床相关性。兴奋剂可成功治疗 ASD 患者的 ADHD 症状，从而确保对这些疾病的独立诊断的临床相关性⁷。

关于 DSM-5 中 ADHD 诊断的最后一个问题是以注意力缺陷和 / 或多动 / 冲动症状来描述当前的疾病表现形式。

三种可能的表现形式为：注意缺陷为主型、多动 / 冲动为主型、混合型。

Willcutt 等进行了深入的荟萃分析，评估了 ADHD 亚型的有效性。最常见的两种类型（主要是注意缺陷型和混合型）之间缺乏主要的神经心理差异以及缺乏 ADHD 类型的发育稳定性支持，DSM-5 将 ADHD 类型更改为 ADHD 当前表现型¹¹。因为“表现型”一词表示目前临床评估的状态；而“类型”表示更稳定的条件。ADHD 当前表现型可能有些病理学意义。这可能取决于所研究的样本性质（例如，非参考样本中的注意缺陷表现更常见，而儿童临床样本中的混合表现更常见）、性别（例如，女性更常见注意缺陷的表

现) 以及所处的发育阶段 (见下文) ²。

根据发育阶段进行临床评估

在描述 ADHD 临床表现时必须考虑到其发育阶段。

ADHD 在学龄前儿童的有效性研究结果不一致。尽管越来越多的研究证据表明甚至在 6 岁之前就可以对 ADHD 进行有效的诊断, 但专家对在这个发育阶段进行诊断仍存在质疑。例如, 未接受过学前教育的儿童在多种环境中进行观察以及进一步寻找到事物共性的能力相对较弱。此外, 在这个阶段多动和冲动的表现更加突出, 这可能由于环境对儿童注意力的要求较低, 注意力不集中可能表现并不明显。因此, 学龄前儿童中最常见的表现是以多动 / 冲动为主要表现的 ADHD。然而一些研究表明, 目前可用的标准可有效识别 3 岁儿童的 ADHD, 并且这些个体在所有的关系和环境都具有显著的功能损害 ¹²。

虽然注意缺陷和多动 / 冲动症状的混合是学龄期临床样本中最常见的表现型, 但在非参考样本中注意缺陷的症状表现更为突出。这是否意味着受样本来源或性别的影响 (例如, 通常会对更多男孩进行评估, 他们会表现出更多的混合症状, 而女孩表现更明显的注意不集中) 仍然存在争议。另一个重要方面是学龄期儿童的 ADHD 常与其他合并症 (包括学习障碍) 共病。临床样本中高达 70% 的 ADHD 病例存在一种或多种合并症 ^{2, 12}。在评估学龄儿

童的 ADHD 时，切记在就诊期间可能并不能观察到 ADHD 的症状，由于孩子处于特定的环境中，房间里人很少，此时他 / 她会表现出焦虑，他 / 她可能不能很好地描述出他 / 她的典型行为。此外，学龄前 ADHD 的患儿可能会在一对一活动中表现出很好的专注度，特别是在孩子特别感兴趣或特别新奇的场景下或给予孩子频繁奖励的情况下。因此，父母会经常怀疑诊断，因为他们的儿子 / 女儿可以在电子游戏或社交媒体上专注停留数小时。对家庭中这种明显悖论的澄清在 ADHD 心理教育过程中必不可少（参见家长教育章节）。

研究显示了 ADHD 诊断对青少年和青年的有效性。

尽管研究观察到了 ADHD 症状随年龄的增长有减轻，但相当比例的个体在进入成年期时还是会继续表现临床的相关症状。多动 / 冲动症状的减少比注意缺陷症状的减少更显著（分别减少 70% 和 40%）⁴。因此，成人中最常见的表现型为注意力缺陷。老年 ADHD 的症状表现（尤其是多动 / 冲动症状），未能找到其在成年发育阶段临床表现的证据。回顾性地评估其儿童时期的症状也存在困难¹³。

成人 ADHD 的临床表现可能还与执行功能障碍和情绪冲动有关。即使成人具有两个维度（注意缺陷和 / 或多动 / 冲动）之中的任何一个维度的较少症状，他们也可能会具有严重的功能损害，因此 DSM-5 提出了成人诊断的较低症状阈值。回顾性地研究评估成人 ADHD 儿童期症状缺乏可靠性。最近的研究结果也表明，群体样本中成人 ADHD 患者晚发病例相当普遍⁷，临床医生在评估成人 ADHD 时应更强调详细描述 ADHD 症状特征、持续的慢性病程以及与 ADHD 症状相关的功能损害程度，并排除其他能更好地解释当前注意力不集中、执行力不足和冲动症状的疾病。

我们也应清楚地认识到ADHD的核心症状在成年期可能会有不同的表现。因此，成年人的ADHD往往表现为内心的不安或激动、持续不安、不能适宜地放松或需要酒精或药物来放松或入睡。多动障碍可以通过频繁的体育活动或不断地去做事情得到短期的缓解。ADHD有时也表现为话多，进行活动时滔滔不绝、或喋喋不休。ADHD也被很多患者形容为“关闭了人体制动器”¹⁴。

成人ADHD更常见的是注意力和冲动症状比多动表现得更突出。例如非常明显的表现就是在排队或交通堵塞等待时，患者很快就会感到不耐烦或烦躁。冲动行为可能表现为不经思考或脱口而出，花钱多或花钱快、立即执行计划、匆忙辞职、快速建立关系、不能延迟满足等。这些行为往往会影响患者与其他人和雇主的关系，以及个人的经济状况。患者也经常发生冲动性行为，通常是为了缓解焦虑不安或由于无法延迟满足。暴饮暴食可以解释为什么成人ADHD常常超重¹⁴。

与冲动性密切相关的是“寻求感觉”、“寻求新奇”或“寻求刺激”的行为。这种现象表现在需要和寻求新的、多样、兴奋和变化的刺激。例如，超速驾驶、违反交通规则、冲动性性行为、引起争论、寻求或创造一个充满兴奋和变化的环境，经常更换岗位、工作或合作伙伴。这类人常会选择满足这些需求的职业，例如新闻业、自由企业、或涉及大量旅行的工作¹⁴。

ADHD中还存在着一种过度集中或“超聚焦”的形式，患者分散注意力程度是有问题的。例如，这种现象会发生在能引起患者兴趣的活动上，如玩计算机游戏或在互联网上聊天，他们可以精力非常集中地保持数小时而不会休息。它可能是由于互联网或游戏的动态“奖励”环境，引起的注意刺激超聚焦。ADHD可以同时具备注意缺陷和周期性注意过度集中的特点，因此可以被视为注意力失调（而非缺陷）障碍。ADHD无法在适当的时候集中并分散注意力。

ADHD 患者不是无法集中注意力，而是不能在需要时集中注意力¹⁴。

信息来源的作用

大量数据表明父母和教师间对于儿童 ADHD 症状的评估一致性较低²，成人 ADHD 症状的自我报告和共同报告人的报告也存在差异⁴。但除了文本中的一般建议（不在标准中）：评估应该尽可能全面，尽可能包括教师的数据外，任何版本的 DSM 都没有指出如何在诊断过程中整合来自不同信息源的数据¹²。

不同地方和家庭儿童之间的差异司空见惯。这可能是由于孩子在不同的环境中表现得不同或在不同的地方遇到不同的损伤，但也可能因为不同的人具有不同的观点以及与孩子关系不同的人提供的描述也不尽相同¹²。虽然研究尚未告知我们该如何整合来自不同信息源的数据以及如何权衡不同的观点，但临床经验认为：

- ① 最佳评估诊断的方法应依赖于对所有可用来源的综合评估；
- ② 一些报告者可能比其他报告者更能发现某些类型的症状。

小学教师在了解某个年龄组良好的规范行为方面具有优势，他们花费大量时间与孩子一起活动，且没有强烈的动机。因此，他们能够很好地评估多动 / 冲动和注意力不集中的症状。而初中和高中教师可能每周仅花几个小时

与学生一起，他们可能很难发现诸如注意缺陷和执行功能受损等这些并不会干扰课堂纪律的症状。

无论他们准确描述症状的能力如何，在评估过程中儿童或年轻人充分参与是必须的。至少，必须确定他们对于他们是什么样的看法。重要方面包括：他们如何看待自己的症状对他们的生活产生影响？他们的自尊和生活质量如何？他们如何看待他们与兄弟姐妹、同伴、父母以及其他重要亲人的关系？

ADHD 是一种异质性疾病

值得注意的是，ADHD 患儿彼此之间也存在着显著差异。与其他精神疾病一样，ADHD 是在各方面都有高度异质性的疾病，例如症状特征、神经心理学特征、神经生物学和遗传特征。

一方面 ADHD 的异质性与其临床表现有关。根据诊断手册，可以对同一疾病的症状进行不同组合，从而做出精神障碍的诊断。就 ADHD 而言，个体在儿童期或青春期需要至少满足 ADHD 两个维度中任何一个维度的六项症状才能诊断 ADHD。由于 ADHD 的诊断标准被细分为症状方面（注意缺陷和多动 / 冲动），所以被诊断为 ADHD 的两个个体可能没有相同症状组。为了解决临床表现的异质性，DSM-5 将 ADHD 的诊断按症状分类（主要是注意缺陷为主型，多动 / 冲动为主型和混合型）。即便如此，具有相同 ADHD 当

前表现型的两个个体也可能只有 3 个症状相似。这表明当前的诊断标准在定义同质群体方面具有局限性，这也可能是该领域尚未找到 ADHD 生物标志物的一个原因¹²。

另一方面 ADHD 异质性与神经心理学异质性有关。ADHD 已被证实与各种神经心理损伤有关。研究发现，与对照组相比，ADHD 个体在各种功能中表现更差，包括：抑制、工作记忆、记忆范围、处理速度、唤醒、时间信息处理，并在动机过程存在功能损害^{2, 4}。然而，神经心理损伤仅具有中等效应的大小，并非所有患有 ADHD 个体都具有这些功能障碍，并且不同的个体具有这种缺陷的独特特征。Coghill, Seth 和 Matthews¹⁵评估了神经心理学六个领域（抑制控制、记忆、延迟厌恶、决策、时间管理和反应可变性），结果发现与健康儿童相比，ADHD 患儿在所有领域的表现都较差。然而，只有 75% 个体表现出某种缺陷，没有一个个体在所有领域都存在缺陷，只有 10% 在四个或更多领域存在功能缺陷。结果表明这些结构区域彼此相对独立，并且支持存在多种 ADHD 的致病途径。这些研究也支持这样的观点，即 ADHD 不仅是神经心理功能水平异质性疾病，也是临床症状、损伤的异质性疾病，这可能也反映了 ADHD 病因的异质性。

合并症的相关性

ADHD 与其他精神疾病高度共病（70-80% 的 ADHD 患者至少共患一种

其他疾病)。共患病随生命周期的不同而变化¹⁶。儿童中最常见的ADHD共患病如下,我们应定期对这些共患病评估:对立违抗性障碍(ODD)、学习障碍(LD)、发育性运动协调障碍、言语障碍、智力障碍、睡眠障碍、抑郁和焦虑障碍、抽动障碍(TS)、遗尿、品行障碍(CD)和孤独症谱系障碍(ASD)。尽管样本来源(注明或未注明)不同的研究中ADHD共患病的共患率差异较大,但一个包括21项混合-性别研究的meta分析发现,与正常儿童相比,ADHD患儿患CD或ODD的风险增加10倍,患抑郁症的风险增加5倍,患焦虑障碍的风险增加3倍。另一项meta分析研究了女性ADHD患儿的合并症,结果表明,ADHD女孩常合并的外化和内化障碍与男孩相同。此外在青少年和成人ADHD患者中,女性和男性之间的合并症模式也无明显差异¹⁷。

对青少年和成人ADHD,其他合并症也具有临床相关性,如进食障碍、精神活性物质所致精神障碍(SUDs)、双相情感障碍以及人格障碍。共患病的存在增加了ADHD的临床诊断评估和鉴别诊断的复杂程度^{14, 18, 19}。

最近的研究已经证实,ADHD也与诸如肥胖、哮喘和变态反应性疾病、癫痫和糖尿病等疾病高度并存。目前这些合并症的确切机制尚不清楚,但可能与慢性免疫、炎症性调节的异常有关²⁰。

临床上需要强调的问题如下:

- ① 儿童和青少年ADHD患儿最常见的合并症是ODD。因此,当做出ADHD阳性诊断时,必须进行ODD的鉴别;
- ② 一些合并症(如品行障碍)的存在增加了其他相关合并症如SUDs的可能性。因此,临床医生评估患有ADHD合并品行障碍的青少年时,应特别注意对SUDs的评估;

- ③ 在某些情况下（如 SUDs、广泛性焦虑症 -GAD、抑郁症）或其他疾病的鉴别诊断时（例如，患有复发性重度抑郁症的成年人，在心境障碍期间仅表现出明显的注意力不集中症状和执行功能受损），一些合并症可能会与 ADHD 同时被诊断。此时临床医生应仔细评估相关疾病的症状是否符合 ADHD 的表现型或是否与 ADHD 共病并与 ADHD 表现型相互作用，使患者的最终表现型更加复杂。在这些情况下，重要的是询问患者 ADHD 的主要症状是仅在共病的症状存在时发生，还是与它们无关。例如，对于 ADHD 伴 GAD 患者，需要考虑可能的临床相关性：患者是否仅在担心自己表现不好的情况下，才会在学习工作时难以集中注意力，还是在自己没有焦虑和紧张的情况下也会出现注意力不集中。

辅助诊断方法

与其他精神疾病一样，目前还没有相关辅助检查或有效的阳性和阴性生物标志物等来诊断 ADHD^{2, 4, 19}。有些测试对于描述个体的认知优势和缺陷具有相关性的价值，但这些测试不需要常规使用。年轻人存在智力障碍，潜在的学习障碍或严重的执行功能缺陷时，可能需要进行额外的神经心理学测试。当患者出现学习进度或课程调整的问题时，应该进行一次全面的智力测试，或者在时间和资源都很紧张的情况下进行简版测试¹⁶。

目前没有证据表明神经影像学检查（例如 MRI、SPECT、PET 扫描）或脑电图（EEGs）用于 ADHD 的常规临床评估，尽管它们对特定病例的鉴别

诊断是有用的。ADHD 与所有其他精神障碍一样，是一种完全依赖于临床评估的疾病^{2, 4}。

对临床医生进行 ADHD 常用量表的应用、解释相关培训很有必要。尽管有许多不同评估工具，但我们对于那些开放访问的评估量表具有选择权。应用于儿童和青少年的一个量表是 SNAP-IV 量表（Swanson, Nolan 和 Pelham - 第 4 版）。虽然 SNAP-IV 量表存在心理测量特性的争议，但它对临床医生是有帮助的：

- ③ 初步筛查 ADHD 症状；
- ③ 当直接接触不可行时，从教师那里获得关于 ADHD 症状的信息；
- ③ 在治疗时间或治疗期间监测症状的发展轨迹（见框 2）。使用此量表时，确保将您的言语能够充分、有效地表达给受试者。

框 2： SNAP-IV 量表

The SNAP-IV Teacher and Parent Rating Scale
 James M. Swanson, Ph.D., University of California, Irvine, CA 92715

| | | | | |
|--------------------|--------------|---------------------|-------------|------------------|
| Name:..... | Gender:..... | Age:..... | Grade:..... | Ethnicity:..... |
| Completed by:..... | | Type of class:..... | | Class size:..... |

For each item, check the column which best describes this child:

| | NOT AT ALL | JUST A LITTLE | QUIT A BIT | VERY MUCH |
|---|------------|---------------|------------|-----------|
| 1. Often fails to give close attention to details or makes careless mistakes in schoolwork or tasks | | | | |
| 2. Often has difficulty sustaining attention in tasks or play activities | | | | |
| 3. Often does not seem to listen when spoken to directly | | | | |
| 4. Often does not follow through on instructions and fails to finish schoolwork, chores, or duties | | | | |
| 5. Often has difficulty organizing tasks and activities | | | | |
| 6. Often avoids, dislikes, or reluctantly engages in tasks requiring sustained mental effort | | | | |
| 7. Often loses things necessary for activities (e.g., toys, school assignments, pencils, or books) | | | | |
| 8. Often is distracted by extraneous stimuli | | | | |
| 9. Often is forgetful in daily activities | | | | |
| 10. Often fidgets with hands or feet or squirms in seat | | | | |
| 11. Often leaves seat in classroom or in other situations in which remaining seated is expected | | | | |
| 12. Often runs about or climbs excessively in situations in which it is inappropriate | | | | |
| 13. Often has difficulty playing or engaging in leisure activities quietly | | | | |
| 14. Often is "on the go" or often acts as if "driven by a motor" | | | | |
| 15. Often talks excessively | | | | |
| 16. Often blurts out answers before questions have been completed | | | | |
| 17. Often has difficulty awaiting turn | | | | |
| 18. Often interrupts or intrudes on others (e.g., butts into conversations/games) | | | | |
| 19. Often loses temper | | | | |
| 20. Often argues with adults | | | | |
| 21. Often actively defies or refuses adult requests or rules | | | | |
| 22. Often deliberately does things that annoy other people | | | | |
| 23. Often blames others for his or her mistakes or misbehavior | | | | |
| 24. Often touchy or easily annoyed by others | | | | |
| 25. Often is angry and resentful | | | | |
| 26. Often is spiteful or vindictive | | | | |

适用于成年人的量表——成人 ADHD 自我报告量表（ASRS），它有两个版本：

- ① 筛查版本：由世界卫生组织（WHO）开发的，包括六个项目，适用于初级保健机构和快速筛查 ADHD（<https://www.hcp.med.harvard.edu/ncs/asrs.php>）。此版本已被翻译成各种语言。
- ② 长版本：包括 18 项 DSM 症状，对特定场合可能更有用（<https://www.caddra.ca/cms4/pdfs/caddraGuidelines2011ASRS.pdf>）。

两种版本都使用更适合成人的言语来评估症状。

- ③ 最近还提供了适用于 DSM-5 的简短版本（https://www.hcp.med.harvard.edu/ncs/ftpd/ahd/ASRS-5_English.pdf）。

DIVA 2.0 是用于成人 ADHD 诊断评估的重要工具。

- 它是基于 DSM-IV-TR 的半结构化访谈，可以在 <http://www.divacenter.eu/DIVA.aspx> 上以多种语言下载。

此外，一些应用程序也可以帮助临床医生评估和监测 ADHD²¹。在英文应用程序中，下载次数最多的是 ADHD 测试（可在 Google Play 和 Apple Store 上获得）。FOCUS TDAH 的葡萄牙语程序包括了 SNAP-IV、ASRS 量表以及心理教育平台（参见 www.focustdah.com.br）。虽然这些量表是开放式的，但它们缺乏良好的试验以证实其真正的临床效用。

鉴别诊断

临床上诊断 ADHD 必须对患者进行一般体格检查以排除可能导致注意缺陷和 / 或多动 / 冲动症状的其他疾病。从这个意义上讲，听觉和视觉评估应该是评估 ADHD 的初始步骤。此外，还应研究患者的睡眠模式。尽管睡眠问题、睡眠紊乱是 ADHD 中常见的相关特征或合并症，但有时睡眠质量不足可能会在白天使个体产生明显的注意力不集中症状。其他疾病如甲状腺功能亢进也应被排除在外。应对患者进行生长（身高、体重）和心血管参数的基线测量，尤其在患者考虑药物治疗时要注意对其身体相关指标的监测。如果患者出现明显的发育迟缓和 / 或显性表型（例如，脆性 X 综合征），应建议其进行遗传检查并转诊。

如上所述，几乎所有可与 ADHD 合并的精神疾病都需要在鉴别诊断中加以考虑，因为它们都可能导致注意缺陷和 / 或多动 / 冲动的症状。在进行仔细鉴别诊断的过程中，有些相关的临床提示：

- ① 考虑疾病的发病年龄。ADHD 从儿童期或青春期开始，而大多数其他疾病发病年龄晚。ODD 和睡眠问题可能是除外；
- ② 评估症状的发展轨迹。尽管 ADHD 症状可能会受到环境的影响，其症状并不总是与发展相对应的，但该疾病更多表现为慢性病程的特征。因此强烈的症状波动可能表明共患其他疾病，如双相情感障碍，除了核心躁狂症状外，也会偶发多动、冲动和烦躁。这同样适用于仅在重度抑郁发作期间与抑郁症状相关的 ADHD 症状；
- ③ 明确 ADHD 症状是否与另一种精神疾病的症状存在内在联系（例如，因 GAD

思维 / 思考失调或强迫症计数导致的结果是注意力不集中；既往无 ADHD 症状史患者在滥用或依赖大麻后出现的注意力不集中和执行功能缺陷）。

总结评估程序的流程

从本质上讲，ADHD 是临床诊断，因此它的评估依赖于详细的标准临床访谈（包含主诉、当前和过去的症状、日常生活、药物治疗史、家族史、症状的全面精神病理学评论、个人史）。如上所述，最终诊断取决于综合临床判断，该判断基于对不同来源（例如，患者、父母、教师、其他重要的人）收集到信息的整合，并对有分歧的信息进一步澄清后而做出的。问卷和直接观察有助于帮助临床医生评估，并对受试者的优势和困难进行深入的了解。日常生活信息收集对判断功能缓解和损害至关重要。对儿童具有潜在影响的重要领域包括亲子互动、育儿实践和父母压力，以及学习和学术功能，同伴关系及参与业余活动¹⁶。患者在学校的信息可以直接从教师那里获得（可通过电话、电子邮件、学校书面的报告或量表），或通过课堂观察来获得。对于成年人还应评估患者与他人的关系以及其在工作中的表现。

临床医生需要评估孩子出现症状数量，且这些症状普遍存在不止一个环境中并与发育水平不符，症状造成功能上的严重损害不能用其他原因解释。此外，如上所述，还有必要考虑和评估各种可能的共病或共存疾病。

尽管在初级诊疗过程中，临床医生通过临床访谈可以很容易实施这一流

程，然而，在特定场合下，使用 ADHD 的诊断模块对来访者进行半结构化访谈，如学龄儿童情感障碍和精神分裂症问卷（K-SADS）或发育和健康状况评定量表（DAWBA）是有帮助的。

两者均具备许多优点：

- 可从互联网上下载不同语言版本的量表（<https://www.kennedykrieger.org/sites/default/files/library/documents/faculty/ksads-dsm-5-screener.pdf> 下载 K-SADS 筛选器以及 <http://dawba.info/> 下载不同语言版本的 DAWBA）。

K-SADS 具有几个优点，它是半结构化的、并且可在正常的会话流程下进行。它提供了每种症状在日常生活中的实例，在大多数项目中采用“经常”一词，提醒临床医生将 ADHD 症状与其他类型的精神病理学症状区分开来。另一方面，DAWBA 是一种结构化评估，这意味着它可以由包括研究生在内的非临床医生来进行评估。它可以在找不到经过培训的临床医师的情况下使用。它还可以通过在线（或电话）与多个不同的病情报告人（如父母，教师，自我报告）进行访谈评估，从而在某种特定的情况下增加了可访问性。K-SADS 和 DAWBA 都提供了初步筛查 ADHD 的问题，如果结果显示为阳性，则需要对整套问卷进行评估，进而评估合并症或鉴别诊断其他疾病¹⁶。K-SADS screener 可免费下载。成人患者建议使用 DIVA.2 作为确定 ADHD 诊断的替代工具。

- 一个类似的诊断访谈量表是 ACE +（见 <https://www.psychology-services.uk.com/adhd.htm>）。
- DIVA 和 ACE + 通常需要大约 1 个小时才能完成，在访谈中调查患者当前和过去的 ADHD 症状。DIVA 的访谈内容不包括共患病筛查¹⁴，而 ACE + 中包含合

并症的筛查。ACE 的儿童版本也可以在同一网站上获得。

切记在评估过程中并不能总观察到 ADHD 症状，绝不应将临床中没有症状作为排除疾病诊断的理由。

评估过程最后的要点是与患者、家庭成员以及其他重要的知情人分享相关结果。这可以帮助他们回顾自己在流程开始时对患者病情的描述，并将诊断结果与这些描述联系起来。临床医生在做出诊断时，要解释问题行为对应哪些临床表现，该表现是已知且有效的诊断依据，以及患者的表现是如何符合诊断的。当然，这也适用于鉴别共患病的诊断。

此外，还有些症状被认为没有那么重要的临床意义和相关性，也不是诊断标准的核心症状，如易激惹、情绪失调和心不在焉等症状；这些可被认为是支持 ADHD 诊断的常见相关临床特征。临床医生还应为患者及家长提供关于 ADHD 心理教育，使患者和家长具备足够的知识和信息，以便他们能够识别并在 ADHD 治疗和日常生活中有指导作用。任何有关 ADHD 的分歧都应该被识别并重新定义（见家属教育章节）。

父母可以惋惜孩子失去的潜力，也需要认同诊断并心存期望。因为 ADHD 一种儿童发育障碍，具有很好的治疗效果¹⁶，许多成年 ADHD 患者有着积极、充实和成功的生活。

当儿童不符合 ADHD 的诊断标准时，临床医生需要提供对儿童问题行为的解释。此时医生提供的可能是另一种疾病诊断或对儿童缺陷与其整体发育或能力间不平衡的描述，并需要提供关于如何获得帮助以减轻缺陷或提高应对技能的建议¹⁶。

参考指南的补充信息

文献中有几条参考指南可以帮助临床医生评估 ADHD。我们已经在上文介绍了其中两个，它们都是公开的，可从网上下载，并且在 2018 年进行了更新。尽管每个指南都有其特点，但这两个指南并未包含与上文内容中明显不同的信息，它们可以作为系统化评估 ADHD 的参考。国家卫生与保健研究所（NICE）ADHD 指南的最新修订版于 2018 年 3 月启动。除了有关诊断的重要条目外（例如，在评估儿童 ADHD 时不要忘记评估父母的心理健康），NICE 指南提供了关于识别、鉴别以及如何为该疾病的患者及其家人、照顾者给予支持的相关信息。

NICE 指南可从以下网址下载：<https://www.nice.org.uk/guidance/ng87>

加拿大 ADHD 资源联盟指南（CADDRA）第 4 版于 2018 年 2 月推出。虽然该指南的开发并不像 NICE 指南那样严格，但它包含了最全面的开放获取工具，可帮助临床医生将 ADHD 评估程序系统化。它为每个发展阶段（儿童、青少年和成人）的患者提供了实用的评估流程。它还为合并症的鉴别诊断提供了一个特定的章节，即其提供了一些具有潜在的重叠症状表格，并且这些症状不会出现共病疾病的重叠症状中。

CADDRA 指南可从以下网址下载：

- https://www.caddra.ca/wp-content/uploads/CADDRA-Guidelines-4th-Edition_-Feb2018.pdf

参考文献

1. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and meta-regression analysis. *Am J Psychiatry*. 2007; 164: 942-8.
2. Faraone SV, Asherson P, Banaschewski T, Biederman J, Buitelaar JK, Ramos-Quiroga JA, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15020.
3. Fayyad J, Sampson NA, Hwang I, Adamowski T, Aguilar-Gaxiola S, Al-Hamzawi A, et al. The descriptive epidemiology of DSM-IV Adult ADHD in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Atten Defic Hyperact Disord*. 2017;9(1):47-65.
4. Asherson P, Buitelaar J, Faraone SV, Rohde LA. Adult attention-deficit hyperactivity disorder: key conceptual issues. *Lancet Psychiatry*. 2016;3(6):568-78.
5. World Health Organization. ICD-11. 2018. Retrived from: <https://icd.who.int/>
6. American Psychiatry Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 1993; 5th edition, Washington.
7. Rohde LA, Kieling C, Salum G. Current Diagnostic Criteria: DSM, ICD and future perspectives. In: Banaschewski T, Coghill D, Zuddas A. *Oxford Textbook of Attention Deficit Disorder*. Oxford University Press, Oxford, 2018.
8. Coghill D, Asherson P, Faraone SV, Rohde LA. The Age of Onset of ADHD. In: Girolamo G, McGorry PD, Sartorius N. *The Age of Onset of Mental Disorders*. Springer International Publishing, 2018.
9. Caye A, Sibley MH, Swanson JM, Rohde LA. Late-Onset ADHD: Understanding the Evidence and Building Theoretical Frameworks. *Curr Psychiatry Rep*. 2017.13; 19:106
10. Willcutt EG. The prevalence of DSM-IV attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Neurotherapeutics: the Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*. 2012;9(3):490-9.
11. Willcutt EG, Nigg JT, Pennington BF, Solanto MV, Rohde LA, Tannock R, et al. Validity of DSM-IV attention deficit/hyperactivity disorder symptom dimensions and subtypes. *Journal of Abnormal Psychology*. 2012;121(4):991-1010.
12. Dias TG, Kieling C, Graeff-Martins AS, Moriyama TS, Rohde LA, Polanczyk GV. Developments and challenges in the diagnosis and treatment of ADHD. *Rev Bras Psiquiatr*. 2013;35 Suppl 1:S40-50.
13. Matte B, Rohde LA, Grevet EH. ADHD in adults: a concept in evolution. *Atten Defic*

- Hyperact Disord. 2012; 4:53-62.
14. Sandra Kooij, Philip Asherson, and Michael Rösler. ADHD in adults; assessment issues. In: Banascheswki T, Coghill D, Zuddas A. Oxford Textbook of Attention Deficit Disorder. Oxford University Press, Oxford, 2018.
 15. Coghill, D.R., S. Seth, and K. Matthews, A comprehensive assessment of memory, delay aversion, timing, inhibition, decision making and variability in attention deficit hyperactivity disorder: advancing beyond the three-pathway models. *Psychol Med*, 2014. 44(9): p. 1989-2001.
 16. Danckaerts M, Coghill D. Children and adolescents. Assessment in everyday clinical practice. In: Banascheswki T, Coghill D, Zuddas A. Oxford Textbook of Attention Deficit Disorder. Oxford University Press, Oxford, 2018.
 17. Tung I, Li JJ, Meza JI, et al. Patterns of Comorbidity Among Girls With ADHD: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2016;138(4):e20160430
 18. Katzman MA, Bilkey TS, Chokka PR, Fallu A and Klassen LJ. Adult ADHD and comorbid disorders: clinical implications of a dimensional approach. *BMC Psychiatry* (2017) 17:30.
 19. Thapar A, Cooper M. Attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet*. 2016 Mar 19;387:1240-50
 20. Muskens JB, Velders FP, Staal WG. Medical comorbidities in children and adolescents with autism spectrum disorders and attention deficit hyperactivity disorders: a systematic review. *Eur Child Adolesc Psychiatry* (2017) 26:1093–1103
 21. L. Powell, J. Parker, N. Robertson, V. Harpin, Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Is There an App for That? Suitability Assessment of Apps for Children and Young People With ADHD, *JMIR MHealth UHealth*. 5 (2017) e145. doi:10.2196/mhealth.7371.