

· 学术探讨 ·

# 基于“阴静阳躁”理论探讨补肾填髓中药调控注意缺陷 多动障碍“皮质成熟延迟”新模式

倪新强<sup>1</sup>, 胥丹桂<sup>1</sup>, 杨萌<sup>2</sup>, 袁海霞<sup>2</sup>, 郑敏<sup>1\*</sup>, 韩新民<sup>2</sup>

(1. 深圳市中医院, 深圳 518035; 2. 南京中医药大学, 南京 210029)

**[摘要]** 注意缺陷多动障碍(ADHD)为儿童期最常见的神经发育障碍性疾病,依其临床表现,属于中医“脏躁”“躁动”“失聪”等范畴,中医药对其优势病种 ADHD 的研究已形成独特的理论和临床体系,但目前中药对 ADHD 的药效学研究多集中于神经递质代谢系统及其信号转导通路角度而体现其多成分多靶点的作用优势,未能充分体现中医“肾脑相关”及“阴静阳躁”等特色理论的科学内涵,也忽视了 ADHD 患儿“皮质成熟延迟”的核心病理特征。ADHD“阳动有余”的症状,责之于阴静不足而无以制妄动阳气,肾阴不足、肝阳偏旺证为 ADHD 最多见证型,补肾填髓中药为治疗 ADHD 最常用药物。笔者基于 ADHD 神经元发育障碍的解剖学基础,“能量代谢障碍”新理论,中医“髓海发育迟缓”病机假说及相关临床、实验研究,“补肾填髓”治法物质基础研究,结合前期熟地黄调控 ADHD 药效学研究,认为 ADHD“阴亏阳躁,阳动有余”病机特点在于由能量代谢障碍、神经元发育障碍等因素参与的皮质成熟延迟而导致的执行功能受损,进一步提出补肾填髓中药可能通过调控神经元发育及能量代谢障碍而改善“皮质成熟延迟(髓海不充/阴亏)”,进而缓解 ADHD 核心症状(阳躁)。补肾填髓中药调控 ADHD 机制研究新模式的提出,将为提高中医药治疗 ADHD 的临床疗效提供理论基础。

**[关键词]** 注意缺陷多动障碍; 阴亏阳躁; 能量代谢障碍; 皮质成熟延迟; 补肾填髓

**[中图分类号]** R22;R242;R2-031;R285.5;R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)01-0184-07

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20191821

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20190604.1026.003.html>

**[网络出版时间]** 2019-06-05 11:42

## New Model of Traditional Chinese Medicine with Effect of Invigorating Kidney and Filling Sea of Marrow in Regulating Delay in Cortical Maturation of ADHD Based on Theory of Steady Yin and Vexed Yang

NI Xin-qiang<sup>1</sup>, XU Dan-gui<sup>1</sup>, YANG Meng<sup>2</sup>, YUAN Hai-xia<sup>2</sup>, ZHENG Min<sup>1\*</sup>, HAN Xin-min<sup>2</sup>

(1. Shenzhen Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shenzhen 518035, China;

2. Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China)

**[Abstract]** Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is the most common neurodevelopmental disorder among children. The theory of traditional Chinese medicine (TCM) does not have a special term of this disease, and classifies ADHD to the category of "forgetfulness" "dysphoria" "injudiciousness" according to its clinical manifestations. TCM theoretic and clinical systems for treating ADHD have been developed, but current pharmacodynamics studies of TCM on ADHD have mostly focused on neurotransmitter metabolic system and its

**[收稿日期]** 20181227(005)

**[基金项目]** 国家自然科学基金面上项目(81873341);国家自然科学基金青年基金项目(81503616);广东省自然科学基金面上项目(2017A030313749);深圳市科技创新委员会项目(JCYJ20160428105935612);江苏省高等学校自然科学研究项目(17KJB360004);深圳市医疗卫生三名工程项目(SZSM201812064)

**[第一作者]** 倪新强,博士,助理研究员,从事中医药防治儿童精神神经系统疾病研究,E-mail: nxq13ek@163.com

**[通信作者]** \* 郑敏,副主任医师,从事儿童精神、神经系统疾病研究,E-mail: zhengmin1sz@163.com

receptor signaling pathway to reflect the advantages of multi-component and multi-target effect of TCM, but failed to demonstrate the scientific connotations of TCM theory, such as "coordination between kidney and brain" and "steady Yin and vexed Yang", and ignored the delay in cortical maturation as the core neuropathology of ADHD. The symptoms relating to "restlessness of Yang" due to Yin deficiency that cannot inhibit hyperactivity of Yang, kidney-Yin deficiency and liver-Yang excess syndrome is the most common syndrome of ADHD, and TCMs with effect of invigorating kidney and filling sea of marrow are mostly used by TCM practitioners. According to anatomy basis of neuronal development disorder, the new theory of "energy metabolism dysfunction", the pathogenesis hypothesis of sea of marrow development disorder and its relevant clinical practices and experimental studies, substantial basis studies of the therapy for "invigorating kidney and filling sea of marrow", as well as pharmacodynamics study of *Rehmannia glutinosa* (Shudihuang) for treating ADHD, we put forward ADHD pathogenesis that "restlessness of Yang due to Yin deficiency" is related to the disorder of executive function due to the delay in cortical maturation, energy metabolism dysfunction and neurodevelopmental disorder, and regarded that TCMs with effect of invigorating kidney and filling sea of marrow are the most commonly used to treat ADHD, and improve delay in cortical maturation corresponding to sea of marrow insufficiency by regulating dysfunction of neurodevelopment and energy metabolism, so as to relieve the core symptoms of ADHD. The new treatment model of TCM with effect of invigorating kidney and filling sea of marrow for treating ADHD will provide a theoretical basis for improving the clinical efficacy of ADHD.

[**Key words**] attention deficit hyperactivity disorder; restlessness of Yang due to Yin deficiency; energy metabolism dysfunction; delay in cortical maturation; invigorating kidney and filling sea of marrow

注意缺陷多动障碍 (attentional deficit hyperactivity disorder, ADHD) 为儿童期最常见的神经发育障碍性疾病,依其临床表现,属于中医“脏躁”“躁动”“失聪”等范畴,而中医药对其优势病种 ADHD 的研究已形成独特的理论和临床体系<sup>[1]</sup>。ADHD“阳动有余”的症状,责之于阴静不足而无以制妄动阳气,即阴亏阳躁<sup>[1]</sup>;但中医理论的神秘、中药药效物质基础及作用机制的不明确,导致国外研究者对 ADHD 中医药体系的不认可及误读,中医药诊断及治疗体系导致了我国对 ADHD 的诊断及治疗不充分<sup>[2]</sup>。而既往中医药调控 ADHD 的机制研究多从中药复方/单体调控多巴胺 (dopamine, DA)/去甲肾上腺素 (norepinephrine, NE), 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 等神经递质代谢系统/信号转导通路角度而体现中药多成分多靶点的作用优势<sup>[3-5]</sup>,但未能阐释中医特色理论的现代生物学内涵,也忽视了 ADHD 患儿“皮质成熟延迟”这一核心病理。肾阴不足、肝阳偏旺证为 ADHD 最多见证型<sup>[1]</sup>;本课题组通过数据挖掘发现补肾填髓中药为治疗 ADHD 最常用药物,可通过促进神经元发育而改善 ADHD 样症状,并结合“能量代谢障碍”新理论,提出补肾填髓中药可能通过调控神经元发育及能量代谢障碍而改善“皮质成熟延迟(髓海不充/阴亏)”,进而缓解 ADHD 核心症状(阳躁)<sup>[6-12]</sup>。本文

从 ADHD 病机新理论、临床及实验研究等方面对补肾填髓中药治疗 ADHD 的相关研究进行分析,从药效学研究探讨补肾填髓中药调控 ADHD 的新模式。

### 1 神经元发育障碍与 ADHD 核心症状相关性

正常脑功能取决于神经细胞网络信息编程的精确稳态,脑神经网络的形成和重塑依赖于神经元的形态生成和动态变化,而 ADHD 患儿的灰质、白质体积及皮质厚度较同龄青少年减少或变薄,“皮质成熟延迟”为 ADHD 核心病理特点<sup>[13-14]</sup>。ADHD 的核心缺陷执行功能(选择性注意、抑制控制、工作记忆及计划等)受损与患儿皮质[前额叶皮质 (prefrontal cortex, PFC) 侧部为主]成熟延迟高度相关<sup>[15]</sup>。

PFC 的成熟包含了神经元增殖及迁移、树突生长、传出/输入轴突投射介导的神经环路形成等高度协作的过程。多种内源性诱导因子及信号通路参与了 ADHD 神经元发育延迟,DA 与 5-HT 可以调控 PFC 神经元数量<sup>[16-17]</sup>; ADHD 常规西药哌醋甲酯可以通过提高海马齿状回下层脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 水平而促进神经元增殖与分化,而 BDNF 受体酪氨酸激酶受体 B (tyrosine kinase receptor B, TrkB) 的激活又可以调控 DA 释放<sup>[18-19]</sup>;神经调节蛋白 3 (neuregulin 3,

NRG3)可调控胚胎大脑皮层神经元移行及固定,与精神分裂症及躁郁症中的注意缺陷有关,而小鼠内侧前额叶中 NRG3 的过表达可引起冲动增多<sup>[20]</sup>。

## 2 ADHD“能量代谢障碍”新理论

神经传递和能量代谢是生命的基石,现有观点多强调因 DA, NE, 5-HT 等神经递质支配的皮质与边缘神经网络结构及生化异常而导致的 ADHD 高阶认知功能与强化过程受损,但并不能解释不同 ADHD 患儿在需要对快速刺激作出持续反应的任务中存在的个体差异<sup>[21]</sup>。大脑是机体最为活跃的能量代谢部位,神经精神活动与大脑的血流量、氧和糖等物质的代谢率之间存在平行的相关性,高效稳定的脑能量代谢是脑功能正常行使的基础,但脑内高度活跃的能量代谢与脑内单一的供能原料和供能形式并不匹配<sup>[22-23]</sup>;而 ADHD 核心症状已被认为源于因满足快速放电神经元高能量需求的三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)供应不足而阻止或延迟前额叶-纹状体环路形成所致<sup>[7-9]</sup>。“能量代谢障碍”新理论认为 ADHD 患儿存在氧供依赖的能量缺陷<sup>[8,24]</sup>,表现为向神经元提供能量的星形胶质细胞功能不足,其具有性能与发育两方面含义,快速放电神经元的 ATP 生成不足、跨神经元膜离子梯度恢复缓慢及神经元放电延迟;少突细胞中乳酸供应不足使脂肪酸合成及轴突髓鞘在发育过程中形成受损。

线粒体是细胞的“动力工厂”,通过三羧酸循环及氧化磷酸化产生 ATP,ATP 对维持细胞内外离子梯度、细胞膜完整性、神经元胞体和轴突之间的物质运输、神经递质的合成代谢等至为重要。ATP 合成减少,使得神经元供能严重缺乏,离子转运过程出现明显障碍,致使神经元大量凋亡。运动输出依赖于皮质-纹状体-丘脑-皮质环路及皮质-小脑-丘脑-皮质环路中神经元的同步放电,而这些神经网络能量供应不足将导致高耗能任务(如复杂认知及快速外部引导的任务)反应时间的延迟或协调不足、需持续注意的任务表现受损;而皮质快闪 GABA 中间神经元对能量供应不足尤其敏感,其功能受损可能引起 ADHD 患儿行为抑制性控制不足及冲动<sup>[7,25]</sup>;而 ADHD 模型动物幼龄自发性高血压大鼠(spontaneously hypertensive rats, SHR)前额叶及纹状体中与能量代谢、细胞骨架结构、髓鞘形成等相关的蛋白水平较正常组 WKY 大鼠降低,以上研究充分支持了 ADHD 患儿及 SHR 大鼠存在能量代谢障碍及轴突髓鞘形成异常<sup>[8,26]</sup>。而 ADHD 一线用药哌醋甲酯可增加幼龄鼠脑组织中参与脑组织生成 ATP

的肌酸激酶、呼吸链酶复合体 II 及 IV 活性,但可抑制三羧酸循环关键酶柠檬酸合成酶、异柠檬酸脱氢酶在不同脑区的表达<sup>[27-28]</sup>。见图 1。

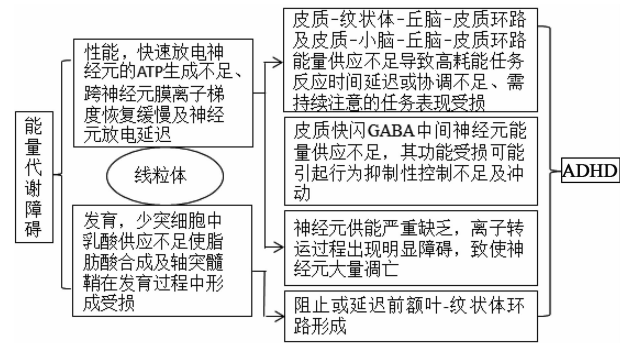


图 1 ADHD 相关的能量代谢障碍

Fig.1 Energy metabolism dysfunction associated with ADHD

## 3 ADHD“阴亏阳躁”理论与“髓海发育迟缓”病机假说

人体正常生命活动和精神状态,是阴阳保持对立统一协调的结果,中医从阴阳理论来认识儿童 ADHD 病机<sup>[1,29]</sup>,①“阴阳”与小儿生理特点,《黄帝内经·素问》谓:“阴平阳秘,精神乃治”,“阴静阳躁”,即阴主柔静,阳主刚躁,两者充盛和谐,则机体调节功能(如动与静、兴奋与抑制、亢进与减退等)协调无病。而小儿脏腑娇嫩,形气未充,体质“三有余,四不足”(肝常有余,脾常不足;肾常虚;心常有余,肺常不足;阳常有余,阴常不足);②“阴阳”与 ADHD 患儿病机特点,ADHD 小儿“阴亏阳躁”,阴津亏虚,阳升无制则出现神不宁、志无恒、情无常、性急躁等症状,这种阳动有余的表现,并非阳气独盛,而是阴静不足所致。临床研究也发现以滋阴潜阳、安神定志为功的静灵口服液、小儿黄龙颗粒等均能明确改善 ADHD 阴虚阳亢证的临床症状<sup>[30-31]</sup>。

ADHD 病位在脑,与心肝脾肾关系密切<sup>[1]</sup>。脑为髓海,又为元神之府,必得五脏精华之血,六腑清阳之气,上注于头,乃有所养。肾为“阴中之阴”,藏精生髓通脑,肾精充足,髓海得养,脑的生成、发育和功能的发挥以肾精的充盈为条件<sup>[32]</sup>,肾精不足,脑海不充,则神志不聪、善忘。同时,肾又与肝、心、脾三脏相关,肾水肝木,乙癸同源,肾阴不足,水不涵木,肝阳自旺,肝火上炎,魂失安谧,则见烦躁易怒,冲动任性;肾水心火,上下相济,若肾水亏乏则心火独旺,动扰于心神可致心神不宁,注意涣散;肾为先天,脾为后天,先天生后天,后天养先天,先天不足,后天失养则乏生生之源,必致脾虚静谧不足而见神思不定、言语冒失。见图 2。

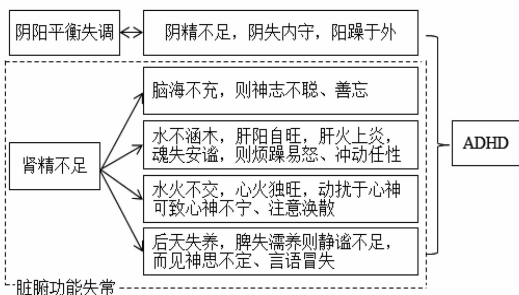


图 2 ADHD“阴亏阳躁”及“髓海发育迟缓”中医病机  
Fig. 2 ADHD pathogenesis of "Restlessness of Yang due to Yin deficiency" and "Delay in development of sea of marrow"

李亚平等<sup>[33]</sup>对 170 例初次就诊的 ADHD 患儿进行证型分析,发现证型分布显示以肾精不足、脑髓失养型为主,认为 ADHD 核心病机是肾虚、脑髓不充、发育落后。马融等<sup>[34-36]</sup>结合小儿“肾常虚”生理特点及肾-精-髓-脑间的密切相关性,提出了 ADHD “髓海发育迟缓”病机假说,认为 ADHD 病机关键为“肾精亏虚,髓海发育迟缓,阴阳失调,阳动有余,阴静不足”,并采用益肾填精为主法(由紫河车、熟地黄、远志、石菖蒲等药组成)治疗 ADHD 患儿 55 例,总有效率 90.92%,且远期疗效确切;而益肾填精法又能抑制幼龄 SHR 大鼠多动、探索行为,改善学习记忆能力,纠正儿茶酚胺类神经递质的不平衡状态,提高海马中胶质细胞源性神经营养因子表达而保护多巴胺神经元。

#### 4 “肾脑相关”理论与“补肾填髓”治法物质基础

中医研究者已经在老年痴呆、脑缺血再灌注等疾病研究中发现“肾脑相关”理论和“补肾填髓”治法的物质基础与神经元发育及能量代谢相关<sup>[37-38]</sup>,认为中医“脑髓”的现代生物学基础是脑内神经干细胞、神经元、神经胶质细胞、基质细胞、胞外基质等基本结构和功能单元;“补肾填髓”的现代生物学基础是促进神经元细胞能量代谢和利用,激活内源性神经营养因子生成增多,同时抑制神经毒素生成,从而减少神经元死亡,促进神经元存活与再生;髓海内寓元神,脑神是脑生长发育和行使功能的主宰,脑神功能协调与否与神经干细胞等的激活、增殖和分化有密切关系。唐巍<sup>[39]</sup>发现左归丸可能通过上调碱性成纤维细胞生长因子表达而促进神经干细胞增殖、分化;李雯敏<sup>[40]</sup>发现补肾生髓中药可以调控脑缺血再灌注大鼠额顶叶皮质 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号转导通路的多个基因表达,促进局灶性脑缺血再灌注后内源性神经干细胞的增殖分化。蔡光先等<sup>[41]</sup>发现六味地黄汤能显著促进宫内发育迟缓仔鼠脑的

发育。余敏等<sup>[42]</sup>认为左归丸可能通过修复线粒体呼吸链酶复合体 IV 活性水平、改善线粒体功能,进而保护慢性脑缺血。见图 3。

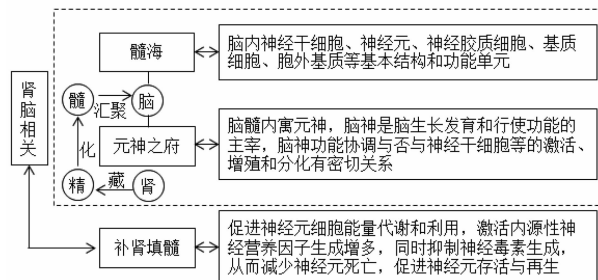


图 3 “肾脑相关”理论与“补肾填髓”法物质基础  
Fig. 3 Modern biological basis of TCM theory of "Coordination between kidney and brain" and therapeutic rule of "Invigorating kidney and filling sea of marrow"

#### 5 补肾填髓中药干预 ADHD 作用机制新模式

笔者前期对临床辨治 ADHD 的有效中医复方(88 首,123 味中药)进行数据挖掘,发现 ADHD 最常用药物前 12 位中药依次为石菖蒲、远志、熟地黄、龙骨、甘草片、茯苓、牡蛎、龟甲、白芍、五味子、山茱萸、山药,其中 6 味中药(熟地黄、龟甲、白芍、五味子、山茱萸、山药)均以补益肝肾之阴(以肾阴为主)为主要功效;而获得的 268 条关联规则(支持度  $\geq 10\%$ ,置信度  $\geq 70\%$ )中出现频次最多中药为熟地黄(159 条),而强关联规则的右项集中在熟地黄上,与其他药物有很强关联性,因此熟地黄是治疗 ADHD 组方配伍的核心中药<sup>[6]</sup>。《景岳全书》语熟地黄“大补五脏真阴”“阴虚而神散者,非熟地之守,不足以聚之;阴虚而躁动者,非熟地之静,不足以镇之;阴虚而刚妄者,非熟地之甘,不足以缓之”,此恰与 ADHD“神不宁、志无恒、情无常、性急躁”吻合。而熟地黄煎液及其多糖均能够抑制小鼠自发活动<sup>[43]</sup>,熟地黄及其有效成分梓醇又可通过抗氧化应激、抗炎、抗凋亡等而保护神经元<sup>[44-45]</sup>。笔者更发现熟地黄可以减少幼年注意缺陷多动障碍模型大鼠自发性行为、冲动行为,提高其学习记忆能力,其机制可能与增加前额叶及纹状体 BDNF, TrkB, NRG-3 的表达促进神经元生长、发育、成熟有关<sup>[10-12]</sup>。

已有中医研究者认为线粒体能量代谢障碍与中医宗气虚、脾虚、肾虚等“虚”证密切相关<sup>[46-47]</sup>,并尝试将中药寒热药性的发挥、精气生化等与线粒体能量代谢联系起来,认为通过线粒体能量代谢评价中药药效是中药现代化的一种有效方法<sup>[48-49]</sup>。《医学原始》云:“脑项居百体之首,为五官四司所赖,

以摄百肢,为运动、知觉之德”,肾精不足,髓化无源,脑神无权;有学者认为以 ATP 为表现形式的能量代谢代表细胞微观层次的“阴”<sup>[50]</sup>,故笔者提出 ADHD“阴亏阳躁,阳动有余”病机特点在于由能量代谢障碍、神经元发育障碍等因素参与的皮质成熟延迟而导致的执行功能受损,并认为 ADHD 核心中药熟地黄(补肾填髓)可能通过调控神经元发育及能量代谢障碍而改善 ADHD“皮质成熟延迟”,进而缓解 ADHD 多动、冲动和/或注意缺陷的核心症状,从而提出“补肾填髓-神经元发育障碍/能量代谢障碍-皮质成熟延迟(髓海不充/阴亏)-ADHD 核心症状(阳躁)”的中药干预 ADHD 作用机制新模式。见图 4。

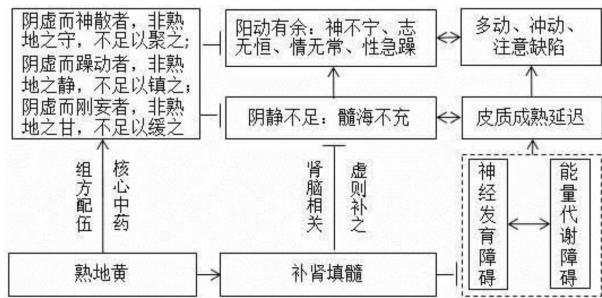


图 4 补肾填髓中药干预 ADHD 作用机制新模式  
Fig. 4 New model of mechanism of traditional Chinese medicine with effect of invigorating kidney and filling sea of marrow in treating ADHD

## 6 小结

综上,ADHD 更多新靶点的发现及常规西药“多靶点”效应的阐明为中医药多靶点、多水平的整体调控优势的发挥提供了理论支持,但并非意味着中药药效学研究需要盲目地比照西药作用靶点进而来验证和筛选靶标针对性强的有效中药或成分。ADHD“补肾填髓-神经元发育障碍/能量代谢障碍-皮质成熟延迟(髓海不充/阴亏)-ADHD 核心症状(阳躁)”的中药干预 ADHD 作用机制新模式的提出,丰富了 ADHD 中医治法的科学内涵,但仍需要通过更多临床随机对照试验、体内及体外的中药药效学研究进一步验证和补充。以神经元发育及能量代谢为切入点开展中药特别是补肾填髓中药治疗 ADHD 的研究,将可能帮助寻找调控 ADHD 神经元发育障碍及能量代谢障碍、纠正或改善皮质成熟延迟的新方法和潜在的药物作用途径,从而从新的视角完善中药特别是补肾填髓中药对 ADHD 治疗作用的机制研究。

## [参考文献]

[1] 冷方南,凌耀星,彭国忱,等. 儿童多动症临床治疗学[M]. 北京:人民军医出版社,2010:252-254,277.

[2] Hinshaw S P, Scheffler R M, Fulton B D, et al. International variation in treatment procedures for ADHD: social context and recent trends[J]. *Psychiatr Serv*,2011, 62 (5): 459-464.

[3] 倪新强,韩新民. 中医药对注意力缺陷多动障碍的实验研究进展[J]. *中国中西医结合杂志*,2013, 33 (3): 425-431.

[4] 孙继超,尤月,周荣易,等. 安神定志灵对 ADHD 模型大鼠前额叶、纹状体 CDK5/DARPP32/PP1 信号通路的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*,2016, 22 (17): 81-86.

[5] 周荣易,尤月,孙继超,等. 安神定志灵对大鼠脑内突触体多巴胺合成相关因子表达的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*,2017, 23(12): 103-108.

[6] 倪新强,韩新民,尹东奇,等. 基于数据挖掘的注意力缺陷多动障碍中医用药规律研究[J]. *中国中药杂志*,2015, 40(6): 1185-1191.

[7] Killeen P R, Russell V A, Sergeant J A. A behavioral neuroenergetics theory of ADHD[J]. *Neurosci Biobehav Rev*,2013, 37(4): 625-657.

[8] Dimatelis J J, Hsieh J H, Sterley T L, et al. Impaired energy metabolism and disturbed dopamine and glutamate signalling in the striatum and prefrontal cortex of the spontaneously hypertensive rat model of attention-deficit hyperactivity disorder [J]. *J Mol Neurosci*,2015,56(3):696-707.

[9] Todd R D, Botteron K N. Is attention-deficit/hyperactivity disorder an energy deficiency syndrome? [J]. *Biol Psychiatry*,2001, 50(3): 151-158.

[10] 袁海霞,倪新强,吴正治,等. 基于“肾脑相关”研究熟地黄对 ADHD 模型 SHR 大鼠前额叶、纹状体 BDNF/TrkB 及 NRG-3 的调控作用[J]. *中国中药杂志*,2018, 43(17): 3539-3544.

[11] 袁海霞,倪新强,吴正治,等. 基于“肾脑相关”探讨熟地黄对 ADHD 模型大鼠行为学的影响[J]. *中药材*,2018, 41(8): 1970-1974.

[12] YUAN H, YANG M, HAN X, et al. The therapeutic effect of the chinese herbal medicine, Rehmanniae Radix Preparata, in attention deficit hyperactivity disorder via reversal of structural abnormalities in the cortex [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*,2018, 2018: 3052058.

[13] Seidman L J, Valera E M, Makris N. Structural brain imaging of attention-deficit/hyperactivity disorder [J]. *Biol Psychiatry*,2005, 57(11): 1263-1272.

- [14] Shaw P, Eckstrand K, Sharp W, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(49): 19649-19654.
- [15] Schubert D, Martens G J, Kolk S M. Molecular underpinnings of prefrontal cortex development in rodents provide insights into the etiology of neurodevelopmental disorders [J]. *Mol Psychiatry*, 2014, 20(7): 795-809.
- [16] Kolk S M, Gunput R A, Tran T S, et al. Semaphorin 3F is a bifunctional guidance cue for dopaminergic axons and controls their fasciculation, channeling, rostral growth, and intracortical targeting [J]. *J Neurosci*, 2009, 29(40): 12542-12557.
- [17] Kinast K, Peeters D, Kolk S M, et al. Genetic and pharmacological manipulations of the serotonergic system in early life: neurodevelopmental underpinnings of autism-related behavior [J]. *Front Cell Neurosci*, 2013, 7: 72.
- [18] Lee T H, Lee C H, Kim I H, et al. Effects of ADHD therapeutic agents, methylphenidate and atomoxetine, on hippocampal neurogenesis in the adolescent mouse dentate gyrus [J]. *Neurosci Lett*, 2012, 524(2): 84-88.
- [19] Blochl A, Sirrenberg C. Neurotrophins stimulate the release of dopamine from rat mesencephalic neurons via Trk and p75L<sub>NTR</sub> receptors [J]. *J Biol Chem*, 1996, 271(35): 21100-21107.
- [20] Meier S, Strohmaier J, Breuer R, et al. Neuregulin 3 is associated with attention deficits in schizophrenia and bipolar disorder [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2013, 16(3): 549-556.
- [21] Russell V A, Oades R D, Tannock R, et al. Response variability in attention-deficit/hyperactivity disorder: a neuronal and glial energetics hypothesis [J]. *Behav Brain Funct*, 2006, 2: 30.
- [22] Ilyukhina V A, Kataeva G V, Korotkov A D, et al. Oxygen-dependent energy deficit as related to the problems of ontogenetic development disorders and human sociobiological adaptation (theoretical and applied aspects) [J]. *Zh Evol Biokhim Fiziol*, 2015, 51(2): 77-87.
- [23] 拜云虎, 戴春秋, 王嘉琪, 等. 脑能量代谢与线粒体功能关系的研究进展 [J]. *现代生物医学进展*, 2018, 18(17): 3382-3387.
- [24] Popa-Wagner A, Mitran S, Sivanesan S, et al. ROS and brain diseases: the good, the bad, and the ugly [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2013, 2013: 963520.
- [25] Smith A, Taylor E, Lidzba K, et al. A right hemispheric frontocerebellar network for time discrimination of several hundreds of milliseconds [J]. *Neuroimage*, 2003, 20(1): 344-350.
- [26] Castellanos F X, Lee P P, Sharp W, et al. Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder [J]. *JAMA*, 2002, 288(14): 1740-1748.
- [27] Scaini G, Fagundes A O, Rezin G T, et al. Methylphenidate increases creatine kinase activity in the brain of young and adult rats [J]. *Life Sci*, 2008, 83(23/24): 795-800.
- [28] Fagundes A O, Rezin G T, Zanette F, et al. Chronic administration of methylphenidate activates mitochondrial respiratory chain in brain of young rats [J]. *Int J Dev Neurosci*, 2007, 25(1): 47-51.
- [29] 顾国祥, 韩新民, 袁海霞, 等. 基于阴阳理论探讨儿童多动症的病机 [J]. *辽宁中医杂志*, 2018, 45(3): 512-514.
- [30] 沈惠娟, 韩新民, 江凯华, 等. 静灵口服液治疗儿童注意缺陷多动障碍肝肾阴虚证 33 例疗效观察 [J]. *中医儿科杂志*, 2017, 13(6): 26-30.
- [31] 刘小凡, 马融, 丁樱, 等. 小儿黄龙颗粒治疗注意缺陷多动障碍随机、双盲双模拟、多中心临床研究 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2014, 20(2): 171-176.
- [32] 冯新玲, 杨立娜. 肾脑相关理论的研究进展 [J]. *中医药导报*, 2006, 12(6): 96-98.
- [33] 李亚平, 马融, 魏小维, 等. 儿童注意缺陷多动障碍的“肾系”病机研究 [J]. *中医儿科杂志*, 2012, 8(5): 36-39.
- [34] 马融, 张喜莲. 髓海发育迟缓致儿童注意缺陷多动障碍病机假说探讨 [J]. *中华中医药杂志*, 2008, 23(8): 737-739.
- [35] 马融, 李新民, 魏小维, 等. 益肾填精法治疗儿童注意缺陷多动障碍 55 例临床研究 [J]. *天津中医药大学学报*, 2007, 26(3): 122-125.
- [36] 马融, 古今楠, 李新民, 等. 益智宁神颗粒对自发性高血压模型大鼠脑组织去甲肾上腺素、多巴胺的影响 [J]. *天津中医药*, 2008, 25(1): 6-9.
- [37] 李林, 魏海峰, 张兰, 等. 中医“肾生髓, 脑为髓海”现代生物学基础探讨 [J]. *中国中药杂志*, 2006, 31(17): 1397-1400, 1417.
- [38] 周玲, 王平, 彭圆. 中医“肾脑系统”的构建及其现代生物学基础 [J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(2): 422-425.
- [39] 唐巍. 益气活血法和补肾生髓法对体外培养和脑缺血大鼠神经干细胞增殖分化的影响 [D]. 北京: 北京

- 中医药大学, 2006.
- [40] 李霁敏. 两种中医治法对脑缺血再灌注大鼠神经干细胞增殖分化 Wnt/ $\alpha$ -catenin 信号转导通路基因及差异蛋白表达的影响 [D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2014.
- [41] 蔡光先, 刘柏炎, 陈奕安. 六味地黄汤对宫内发育迟缓胎鼠脑发育的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2007, 22(9): 642-644.
- [42] 余敏, 王勤鹰, 顾勤, 等. 左归丸对大鼠慢性脑缺血线粒体呼吸链酶复合物活性的影响 [J]. 神经病学与神经康复学杂志, 2014, 11(2): 52-55.
- [43] 崔豪, 冯静, 崔瑛, 等. 熟地黄及其多糖中枢抑制作用研究 [J]. 河南中医学院学报, 2006, 21(6): 18-19.
- [44] XU G, XIONG Z, YONG Y, et al. Catalpol attenuates MPTP induced neuronal degeneration of nigral-striatal dopaminergic pathway in mice through elevating glial cell derived neurotrophic factor in striatum [J]. Neuroscience, 2010, 167(1): 174-184.
- [45] JIANG B, SHEN R F, BI J, et al. Catalpol: a potential therapeutic for neurodegenerative diseases [J]. Curr Med Chem, 2015, 22(10): 1278-1291.
- [46] 林飞, 许娜, 刘巍, 等. 宗气、心力衰竭和能量代谢的相关性研究 [J]. 北京中医药, 2013, 32(9): 659-662.
- [47] 刘继东, 苗嘉芮, 李宁, 等. 脾虚模型大鼠能量代谢相关性基因研究 [J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(9): 3304-3306.
- [48] 王艳艳, 孙雪, 裴晓蕾, 等. 中药寒热药性与线粒体能量代谢关系研究 [J]. 中医药信息, 2013, 30(4): 48-50.
- [49] 刘鹏, 林文津, 徐榕青, 等. 线粒体能量代谢在中药药效评价中的应用概述 [J]. 海峡药学, 2013, 25(3): 156-158.
- [50] WU S G, HE L, WANG Q, et al. An ancient Chinese wisdom for metabolic engineering: Yin-Yang [J]. Microb Cell Fact, 2015, 14: 39.

[责任编辑 张丰丰]