

· 综述 ·

# 神经炎症反应在注意缺陷多动障碍发病中的作用 机制研究进展

刘禹琴 吴丹丹 刘倩琦

210008 南京医科大学附属儿童医院儿童保健科

通信作者: 刘倩琦, Email: 18951769617@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2024.05.011

**【摘要】** 注意缺陷多动障碍(ADHD)是一种儿童高发的神经发育障碍性疾病,全球患病率达5.29%。ADHD的发病与神经炎症反应之间的相关性逐渐被证实,ADHD患者普遍存在神经炎症反应。本文综述了神经炎症反应在ADHD发病中的潜在机制,重点关注炎症因子水平的变化、神经胶质细胞的异常激活以及血脑屏障通透性的改变等因素与ADHD的关系,以期为ADHD的诊疗提供参考。

**【关键词】** 注意缺陷多动障碍; 神经炎症反应; 炎症因子; 神经胶质细胞; 血脑屏障; 综述

## Research progress on the role of neuroinflammatory response in the pathogenesis of attention deficit/hyperactivity disorder

Liu Yuqin, Wu Dandan, Liu Qianqi

Children's Healthcare Department, Children's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210008, China

Corresponding author: Liu Qianqi, Email: 18951769617@163.com

**【Abstract】** Attention deficit and hyperactivity disorder (ADHD) is a highly prevalent neurodevelopmental disorder in children, with a global prevalence rate of 5.29%. The correlation between the onset of ADHD and neuroinflammatory response is gradually being confirmed. Abnormal active neuroinflammatory responses are commonly present in patients with ADHD. This paper reviews the potential mechanisms of neuroinflammatory response in the pathogenesis of ADHD, with a focus on the association among changes in inflammatory factor levels, abnormal activation of glial cells, and changes in blood-brain barrier permeability with ADHD, so as to provide reference for the diagnosis and treatment of ADHD.

**【Key words】** Attention deficit/hyperactivity disorder; Neuroinflammatory response; Inflammatory factors; Neuroglial cell; Blood-brain barrier; Review

注意缺陷多动障碍(attention deficit/hyperactivity disorder, ADHD)是儿童常见的神经发育障碍性疾病<sup>[1]</sup>,主要表现为与年龄不相符的多动/冲动或注意力不集中,约60%的儿童到青少年期,甚至成人期仍存在精神行为问题<sup>[2]</sup>。目前,全球儿童/青少年ADHD的患病率约为5.29%<sup>[3]</sup>,其发病具体机制尚无定论<sup>[1]</sup>。

相关研究表明,以免疫失调和异常促炎状态表现为主的神经炎症反应与ADHD的发病有关<sup>[4]</sup>。神经炎症反应的特征是白细胞侵入CNS和血脑屏障完整性的破坏,继而导致神经胶质细胞活化、神经系统炎症因子水平增加、氧化应激增强,甚至神经元功能丧失等,加快神经发育障碍性疾病(包括ADHD)的进展<sup>[5]</sup>。本文从炎症因子水平的变化、神经胶质细胞的异常激活以及血脑屏障通透性的改变

等方面综述神经炎症反应在ADHD患者发病机制中的作用。

### 一、炎症因子水平与ADHD

神经炎症反应与ADHD均会出现各种炎症因子水平的变化。发生神经炎症级联反应时,神经炎症因子水平升高,可能会影响大脑神经递质的代谢,如多巴胺能通路的神经传递改变,干扰前额叶皮层区域的成熟,从而影响个体的认知功能<sup>[6]</sup>。Misiak等<sup>[7]</sup>发现相较于健康人群,ADHD患者血清IL-6水平升高,TNF- $\alpha$ 水平降低。促炎因子的增加与ADHD发展有关,Gustafsson等<sup>[8]</sup>研究发现,当母体血清IL-6水平增高,即处于产前高炎症反应状态时,其子代患ADHD的发生率增加。Oades等<sup>[9]</sup>通过对比健康儿童与治疗前后的ADHD患者,发现IL-13和IL-16水平升高与ADHD严重程度呈正相关,

IL-13水平升高与注意力不集中症状相关,而IL-16水平升高与出现多动和对立行为相关。在ADHD患者脑脊液中,检测到促炎因子TNF- $\beta$ 增加和抗炎因子IL-4减少<sup>[10]</sup>。

目前全球应用较为广泛的ADHD动物模型是自发性高血压大鼠(spontaneous hypertension rats, SHR)。先前的研究发现高水平的促炎细胞因子可影响突触的可塑性和神经发生,从而影响认知功能<sup>[11]</sup>,这与Zhang等<sup>[12]</sup>发现SHR额叶皮层和海马体中表达上调的TNF- $\alpha$ 结果一致。Kang等<sup>[13]</sup>研究发现,高脂肪饮食下的小鼠,其脑组织内促炎因子IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ 水平升高,其子代焦虑和ADHD症状的出现增加;而对哺乳期母体进行饮食干预后,其子代小鼠脑部炎症反应减轻,焦虑行为部分改善,说明神经炎症反应下炎症细胞因子水平与子代ADHD的发生之间存在一定的联系。

基于此,研究尝试通过靶向炎症因子来改善ADHD症状。哌甲酯是目前治疗ADHD的一线用药,具有抗炎效果,尤其是低剂量的哌甲酯可降低IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ 的蛋白表达水平,提高IL-10的水平,减轻炎症反应,可能是辅助其改善ADHD症状的机制<sup>[14]</sup>。因此,推测这些炎症因子浓度的变化可能是机体缓解炎症的自我保护机制,以避免发生进一步的神经系统病变。然而神经炎症反应和ADHD之间的因果关联仍不明确,需要进一步的研究证明。

## 二、神经胶质细胞的异常激活与ADHD

神经炎症的标志性特征之一是神经胶质细胞的过度激活。研究表明,小胶质细胞随着促炎因子表达的增加而被激活,同时神经炎症反应通过诱导神经胶质细胞异常增生,释放大脑常见免疫信号,诱导突触消除或突触可塑性功能失调,破坏神经元稳定的生存条件,造成学习、记忆等领域认知障碍,研究发现ADHD患者中异常的神经胶质细胞活性状态,即神经胶质细胞的异常激活可能是ADHD发病的基础<sup>[15]</sup>。

Yokokura等<sup>[16]</sup>通过PET技术追踪活化小胶质细胞信号,发现ADHD患者大脑背外侧前额叶皮层和眶额叶皮层区域信号被显著激活,且症状严重程度与活化水平呈正相关,而当抑制异常活化的小胶质细胞后,神经元活动增加,ADHD患者注意力不集中行为与工作效率降低的症状得到显著改善。Ramon-Duaso等<sup>[17]</sup>发现,哌甲酯可减轻内侧前额叶皮层中活化的小胶质细胞数量,改善患者认知障碍症状。

丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)和核因子- $\kappa$ B(nuclear factor  $\kappa$  B, NF- $\kappa$  B)信号通路作为信号转导经典通路,在调节神经可塑性和炎症反应中起重要作用,被认为是抗炎靶向指标。研究发现,SHR中神经胶质细胞及MAPK和NF- $\kappa$  B磷酸化通路激活,而当MAPK/NF- $\kappa$  B通路被抑制后,可减少神经胶质细胞的异常活化,并降低ADHD中炎症因子的表达<sup>[18]</sup>。Nagia等<sup>[19]</sup>研究发现,通过异常激活小鼠的纹状体星形胶质细胞Gi通路,纹状体内神经元突触兴奋性增强,小鼠出现急性多动行为和注意力中断症状,而作为在突触形成和发育中起重要作用的血小板反应蛋白1(thrombospondin-1, TSP1),其表达上调与星形胶质细胞的激活密切相关,当靶向阻断TSP1表达后,星形胶质细胞激活降低,小鼠多动及注意力中断样行为异常得到改善。

基于此,研究者通过靶向神经胶质细胞探索ADHD诊断治疗的新靶点。Ghadery等<sup>[20]</sup>发现在因神经炎症反应活化的小胶质细胞中,通过PET可观察到靶向线粒体外膜上转位蛋白这种特异性生物标志物的增加。同时,在多种精神疾病患者中均发现海马转位蛋白呈过表达,而转位蛋白表达下调后认知行为得到改善<sup>[20]</sup>。然而目前转位蛋白与ADHD的相关临床研究有待开展。此外,转位蛋白过表达作为一种广泛神经炎症的表现形式,尚不能明确其具体作用机制和靶向细胞。目前研究主要基于动物模型及体外实验,需要更多临床试验进行验证,以帮助辅助诊断ADHD。

## 三、血脑屏障通透性升高与ADHD

血脑屏障具有高选择性,维持着大脑内部环境的稳定状态,而当血脑屏障受损时,其渗透性增加,诱导外周免疫细胞的增加和神经胶质细胞异常活化,进而正向放大神经炎症反应,导致神经损害,影响认知功能<sup>[21]</sup>。ADHD作为以大脑神经元的异常活动为主的神经发育障碍性疾病,其病因与血脑屏障的失调相关。大脑中相邻的内皮细胞是血脑屏障的重要组成部分,内皮细胞通过与Claudin家族蛋白、闭塞蛋白形成紧密连接,与紧密连接蛋白的细胞骨架相连,保证血脑屏障的完整性。Song等<sup>[22]</sup>观察到SHR中的紧密连接被破坏,闭塞蛋白和ZO-1的表达降低,表明SHR中存在血脑屏障高通透性和功能障碍,血脑屏障失调的模型动物焦虑样、多动样行为增加,而修复血脑屏障,可减轻神经炎症,缓解ADHD症状。Welch和Mulligan<sup>[23]</sup>指出双酚A

可以通过血脑屏障,导致皮质-基底外侧杏仁核通路神经元兴奋性增加,大鼠出现多动、学习记忆能力下降等症状,此前也有研究观察到双酚A暴露下ADHD患者脑中杏仁核和前额叶皮层之间的连接改变,指出双酚A与ADHD发生之间的潜在机制可能与血脑屏障失调相关。

血脑屏障失调可以促进神经炎症反应的发生与发展,但仍不能明确其在ADHD病因中的因果关系,尽管在这个问题上还没有更具体、更明确的临床研究,但不可否认神经免疫标志物的重要性<sup>[24]</sup>,未来可探索特异性神经免疫标志物在血脑屏障失调中的指示作用,为ADHD诊断的新靶点提供研究依据。

#### 四、高水平的氧化应激反应与ADHD

氧化应激是体内氧化与抗氧化作用失衡的一种状态。由于其全身性的细胞损伤、组织破坏作用,最终导致神经元损伤,越来越多的证据表明氧化应激参与ADHD的病理生理过程。与健康儿童相比,ADHD患儿的总抗氧化能力、过氧化氢酶和谷胱甘肽水平较低,而总氧化状态和氧化应激指数较高,提示ADHD患儿存在过度的氧化应激反应<sup>[25]</sup>。大脑中活性氧和活性氮过量时,通过破坏DNA、蛋白质和脂质的分子结构来达到自身稳定状态,从而导致神经炎症反应失调,诱导细胞死亡和神经元进行性损伤,对发育中的大脑造成伤害<sup>[26]</sup>。同时过多的活性氧会诱导神经胶质细胞过度增殖,加重神经炎症反应<sup>[27]</sup>。Leffa等<sup>[28]</sup>通过评估SHR脑内氧化参数,发现SHR脑内活性氧含量升高,特别是在皮层、纹状体及海马体。

基于改善炎症和氧化应激的潜在效用,抗氧化剂在ADHD治疗中也备受关注,如萝卜硫素、N-乙酰半胱氨酸和Omega-3脂肪酸,通过诱导Nrf2通路激活,对抗活性氧的积累,发挥抗炎及抗氧化作用,在某些程度上改善了认知及工作记忆功能<sup>[25]</sup>。研究发现,在低剂量哌甲酯治疗后的SHR海马体中,可观察到脂质过氧化水平和谷胱甘肽水平的增加,以及促炎因子水平的降低,均与症状的改善程度呈正相关<sup>[29]</sup>。上述证据表明,炎症和氧化应激是ADHD的危险因素,而抗氧化剂可改善ADHD的症状,但仍缺乏较为明确的临床研究来证实其具体机制。因此,未来需要更严格临床试验来支持并考虑辅助治疗的可能性。

#### 五、总结与展望

目前ADHD的病因尚不明确,随着对神经炎症

参与ADHD发病机制研究的不断深入,目前已有研究表明两者的相关性,如ADHD中促炎因子水平升高及抗炎因子水平降低,血脑屏障的失调以及氧化应激的增加。然而,将这些结果转化为临床应用还有待于进一步探索。且两者之间的因果关系仍不清楚,未来的研究可着眼于阐明神经炎症反应与ADHD发病的因果关系,以及寻找可靠的神经炎症生物标志物,对克服临床诊断和治疗困难具有重要意义。

**利益冲突** 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

**作者贡献声明** 文章构思与撰写、文献收集与整理为刘禹琴,论文修订刘禹琴、吴丹丹、刘倩琦,吴丹丹、刘倩琦审核

#### 参 考 文 献

- [1] Faraone SV, Banaschewski T, Coghill D, et al. The world federation of adhd international consensus statement: 208 evidence-based conclusions about the disorder[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2021, 128: 789-818. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2021.01.022.
- [2] Nourredine M, Gering A, Fournier P, et al. Association of attention-deficit/hyperactivity disorder in childhood and adolescence with the risk of subsequent psychotic disorder: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA Psychiatry*, 2021, 78(5): 519-529. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2020.4799.
- [3] Posner J, Polanczyk GV, Sonuga-Barke E. Attention-deficit hyperactivity disorder[J]. *Lancet*, 2020, 395(10222): 450-462. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)33004-1.
- [4] Dunn GA, Nigg JT, Sullivan EL. Neuroinflammation as a risk factor for attention deficit hyperactivity disorder[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2019, 182: 22-34. DOI: 10.1016/j.pbb.2019.05.005.
- [5] Vázquez-González D, Carreón-Trujillo S, Alvarez-Arellano L, et al. A potential role for neuroinflammation in ADHD[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2023, 1411: 327-356. DOI: 10.1007/978-981-19-7376-5\_15.
- [6] Buske-Kirschbaum A, Schmitt J, Plessow F, et al. Psychoendocrine and psychoneuroimmunological mechanisms in the comorbidity of atopic eczema and attention deficit/hyperactivity disorder[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2013, 38(1): 12-23. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2012.09.017.
- [7] Misiak B, Wójta-Kempa M, Samochowiec J, et al. Peripheral blood inflammatory markers in patients with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): a systematic review and meta-analysis[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2022, 118: 110581. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2022.110581.
- [8] Gustafsson HC, Sullivan EL, Battison E, et al. Evaluation of maternal inflammation as a marker of future offspring ADHD symptoms: a prospective investigation[J]. *Brain Behav Immun*, 2020, 89: 350-356. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.07.019.
- [9] Oades RD, Myint AM, Dauvermann MR, et al. Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) and glial integrity: an exploration of associations of cytokines and kynurenine metabolites with

- symptoms and attention[J]. *Behav Brain Funct*, 2010, 6: 32. DOI: 10.1186/1744-9081-6-32.
- [10] Mittleman BB, Castellanos FX, Jacobsen LK, et al. Cerebrospinal fluid cytokines in pediatric neuropsychiatric disease[J]. *J Immunol*, 1997, 159(6): 2994-2999.
- [11] McAfosse J, Baune BT. Evidence for a cytokine model of cognitive function[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2009, 33(3): 355-366. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2008.10.005.
- [12] Zhang P, Fang H, Lou C, et al. Enhanced glial reaction and altered neuronal nitric oxide synthase are implicated in attention deficit hyperactivity disorder[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 901093. DOI: 10.3389/fcell.2022.901093.
- [13] Kang SS, Kurti A, Fair DA, et al. Dietary intervention rescues maternal obesity induced behavior deficits and neuroinflammation in offspring[J]. *J Neuroinflammation*, 2014, 11: 156. DOI: 10.1186/s12974-014-0156-9.
- [14] Foschiera LN, Schmitz F, Wyse A. Evidence of methylphenidate effect on mitochondria, redox homeostasis, and inflammatory aspects: insights from animal studies[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2022, 116: 110518. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2022.110518.
- [15] Miyanishi K, Sato A, Kihara N, et al. Synaptic elimination by microglia and disturbed higher brain functions[J]. *Neurochem Int*, 2021, 142: 104901. DOI: 10.1016/j.neuint.2020.104901.
- [16] Yokokura M, Takebasashi K, Takao A, et al. In vivo imaging of dopamine d1 receptor and activated microglia in attention-deficit/hyperactivity disorder: a positron emission tomography study[J]. *Mol Psychiatry*, 2021, 26(9): 4958-4967. DOI: 10.1038/s41380-020-0784-7.
- [17] Ramon-Duaso C, Gener T, Consegal M, et al. Methylphenidate attenuates the cognitive and mood alterations observed in Mbnl2 knockout mice and reduces microglia overexpression[J]. *Cereb Cortex*, 2019, 29(7): 2978-2997. DOI: 10.1093/cercor/bhy164.
- [18] Kozłowska A, Wojtacha P, Równiak M, et al. ADHD pathogenesis in the immune, endocrine and nervous systems of juvenile and maturing shr and wky rats[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2019, 236(10): 2937-2958. DOI: 10.1007/s00213-019-5180-0.
- [19] Nagai J, Rajbhandari AK, Gangwani MR, et al. Hyperactivity with disrupted attention by activation of an astrocyte synaptogenic cue[J]. *Cell*, 2019, 177(5): 1280-1292, e20. DOI: 10.1016/j.cell.2019.03.019.
- [20] Ghadery C, Best LA, Pavese N, et al. PET evaluation of microglial activation in non-neurodegenerative brain diseases[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2019, 19(7): 38. DOI: 10.1007/s11910-019-0951-x.
- [21] Takata F, Nakagawa S, Matsumoto J, et al. Blood-brain barrier dysfunction amplifies the development of neuroinflammation: understanding of cellular events in brain microvascular endothelial cells for prevention and treatment of BBB dysfunction[J]. *Front Cell Neurosci*, 2021, 15: 661838. DOI: 10.3389/fncel.2021.661838.
- [22] Song Y, Yuan H, Chen T, et al. An shen ding zhi ling alleviates symptoms of attention deficit hyperactivity disorder via anti-inflammatory effects in spontaneous hypertensive rats[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 617581. DOI: 10.3389/fphar.2020.617581.
- [23] Welch C, Mulligan K. Does bisphenol a confer risk of neurodevelopmental disorders? What we have learned from developmental neurotoxicity studies in animal models[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(5): 2894. DOI: 10.3390/ijms23052894.
- [24] Frederick NM, Tavares GA, Louveau A. Neuroimmune signaling at the brain borders[J]. *Immunol Rev*, 2022, 311(1): 9-25. DOI: 10.1111/imr.13126.
- [25] Alvarez-Arellano L, González-García N, Salazar-García M, et al. Antioxidants as a potential target against inflammation and oxidative stress in attention-deficit/hyperactivity disorder[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9(2): 176. DOI: 10.3390/antiox9020176.
- [26] Chang CH, Yu CJ, Du JC, et al. The interactions among organophosphate pesticide exposure, oxidative stress, and genetic polymorphisms of dopamine receptor d4 increase the risk of attention deficit/hyperactivity disorder in children[J]. *Environ Res*, 2018, 160: 339-346. DOI: 10.1016/j.envres.2017.10.011.
- [27] Chen Y, Qin C, Huang J, et al. The role of astrocytes in oxidative stress of central nervous system: a mixed blessing[J]. *Cell Prolif*, 2020, 53(3): e12781. DOI: 10.1111/cpr.12781.
- [28] Leffa DT, Bellaver B, de Oliveira C, et al. Increased oxidative parameters and decreased cytokine levels in an animal model of attention-deficit/hyperactivity disorder[J]. *Neurochem Res*, 2017, 42(11): 3084-3092. DOI: 10.1007/s11064-017-2341-6.
- [29] Motaghinejad M, Motevalian M, Shabab B. Effects of chronic treatment with methylphenidate on oxidative stress and inflammation in hippocampus of adult rats[J]. *Neurosci Lett*, 2016, 619: 106-113. DOI: 10.1016/j.neulet.2015.12.015.

(收稿日期: 2023-10-17)

(本文编辑: 郑圣洁)