

# 注意缺陷多动障碍认知损害机制研究进展

倪丹

重庆医科大学附属儿童医院, 重庆 400014

**摘要：** 注意缺陷多动障碍 (ADHD) 是儿童期常见的神经发育障碍, 其核心特征包括注意力不集中、多动和冲动, 而其核心缺陷为认知功能损害。过去几十年, 关于其认知损害机制的研究在神经影像学、神经生物学和遗传学方面取得了丰富的进展。大脑结构和功能的异常、神经递质的失衡以及多基因遗传等因素在 ADHD 的发病中发挥着重要作用。本文将从不同方面探讨注意缺陷多动障碍儿童的认知损害机制。ADHD 是一个复杂的问题, 未来的研究将更加注重跨学科的合作与交流。

**关键词：** 注意缺陷多动障碍; 认知功能损害; 机制

## Progress in Cognitive Impairment Mechanism in Attention Deficit Hyperactivity Disorder

Ni Dan

The Affiliated Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014

**Abstract：** Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is a common neurodevelopmental disorder in childhood. Its core features include inattention, hyperactivity and impulsivity, while its core defects are cognitive impairment. Studying the mechanisms of their cognitive impairment in the past few decades has yielded rich advances in neuroimaging, neurobiology, and genetics. Factors such as abnormalities in brain structure and function, the imbalance of neurotransmitters, and polygenic inheritance play important roles in the pathogenesis of ADHD. This paper will explore the mechanisms of cognitive impairment in children with attention deficit hyperactivity disorder from different aspects. ADHD is a complex issue, and future research will focus more on interdisciplinary cooperation and communication.

**Keywords：** attention deficit hyperactivity disorder; cognitive function impairment; mechanism

### 一、ADHD的定义

注意缺陷多动障碍 (Attention Deficit Hyperactivity Disorder, 简称 ADHD) 又称多动症, 是一种常见于儿童期的神经发育障碍性疾病, 其核心特征包括注意力不集中、多动及冲动。根据统计数据, 我国 ADHD 的患病率约为 5%–6.3%, 且男性患者多于女性, 其中约 30%–50% 的患者将持续至成年或伴随终身<sup>[1]</sup>。在临床表现上, ADHD 患者常表现为无法长时间集中注意力, 容易分心, 对细节缺乏关注, 常常忘记日常任务或活动; 此外, 他们往往表现出过度活跃, 无法安静地坐在一个地方, 经常在不适当的场合奔跑或随意活动; 可能难以控制自己的冲动行为, 如打断他人谈话、无法等待轮流等。这些临床表现严重影响了 ADHD 患者的学业、社交和日常生活能力, 给他们及其家庭带来了沉重的负担。值得注意的是, ADHD 的临床表现具有多样性, 不同患者可能表现出不同的症状组合和严重程度。

目前研究认为 ADHD 的核心缺陷为认知功能损害, 其损害机制在过去几十年的时间中得到了丰富的研究, 在神经影像学、神经生物学及遗传学方面均有不同的发病机制, 大脑结构和功能异常、神经递质失衡、多基因遗传在 ADHD 的发病中起着重要作用。尽管 ADHD 给患者及其家庭带来了诸多挑战, 但随着医学研

究的不断深入和治疗方法不断改进, 越来越多的 ADHD 患者能够得到有效的治疗和管理, 许多患者能够改善注意力、控制冲动行为从而改善认知功能并提高生活质量。

### 二、认知功能

#### (一) 认知功能的发展

对儿童认知发展最细致的当属心理学家塞尔曼 (Robert Selman), 他提出儿童自我认知发生发展的五阶段说, 对认知心理学的建立做出了重要贡献<sup>[2]</sup>。儿童期是认知功能发展最重要的时期, 认知是指人类各种有意识的精神活动, 是人收集、编码、选择、存储和纠正信息等各项复杂的思维过程的总称, 认知功能是人类与感知、精神运动、思维、记忆、学习和注意力等有关的信息处理的能力, 由多个认知域组成, 包括记忆、计算、时间和空间定向能力、执行能力、语言能力等方面<sup>[3]</sup>。认知功能的发展是个体的思维方式随着年龄不断变化的过程, 其中执行功能为认知功能最重要的部分, 即统筹各种高级认知活动, 如解决问题时的计划、提出策略、验证假设, 注意力的集中, 冲突抑制和工作记忆等。ADHD 患儿存在着不同的认知功能损害, 其损伤机制在过去几十年得到了丰富及扩展, 一些 ADHD 相关的认知损害机制也

作者简介: 倪丹, 在读硕士研究生, E-mail: nidan728@163.com。

相继提出，其中代表性的包括反应抑制模型、认知能量模型、双通道理论和状态调节理论等，而其中的科学性还有待证实。

## （二）ADHD的认知功能损害

ADHD患者往往具有不同的认知功能损害，是造成其注意力缺陷及多动、冲动的根本原因。通过研究发现ADHD儿童表现出各种各样的认知缺陷，这些缺陷与其多动、冲动相关<sup>[4]</sup>，尤其是执行功能的缺陷，特别是在工作记忆及反应抑制上。在一项随机对照试验中对多动症认知功能特征进行了分析，发现ADHD儿童缺乏选择性抑制、工作记忆和计划实施等执行功能，多动症儿童的智力、记忆力和注意力水平低于正常儿童<sup>[5]</sup>。一系列荟萃分析发现，ADHD患者在抽象问题解决和工作记忆、集中注意力、持续注意力和言语记忆方面存在轻度至中度困难<sup>[6]</sup>；在最新一项荟萃分析中，其囊括了34项（所有年龄段）关于ADHD神经认知特征的研究，涉及12个神经认知领域，研究表明ADHD患者在多个领域（工作记忆，反应时间变异性，反应抑制，智力/成就，计划/组织）都有中度障碍，尤其是儿童和青少年<sup>[7]</sup>。值得注意的是，ADHD患儿往往表现出性别差异，研究显示患有多动症的女性可能会表现出更大的工作记忆问题、较差的词汇技能和较差的视觉空间推理能力<sup>[8]</sup>。然而ADHD患者的认知损害并非一成不变。随着治疗和干预的进行，他们的认知功能可以得到一定程度的改善。

## 三、认知功能损害机制

### （一）神经影像学

儿童大脑各区成熟的顺序是：枕叶、颞叶、顶叶、额叶。出生后到2岁时，脑及其各部分的相对大小和比例已基本类似于成人大脑，到6岁时的脑重接近成人脑重范围，此后发育速度变慢，约15岁时达到成人水平。大部分脑区在2岁即完成髓鞘化过程，而额叶经历2岁、5~7岁、青春期这几个快速发育阶段，是最晚完成髓鞘化的区域<sup>[9]</sup>，额叶的发育对于从基本运动反应到复杂决策的广泛功能的获取、执行和控制至关重要<sup>[10]</sup>。研究发现ADHD儿童存在着大脑结构和功能的异常。趋同数据一致指出，涉及外侧前额叶皮层、背侧前扣带皮层、尾状核和壳核的额叶纹状体网络的参与可能是ADHD病理生理学的因素，发育异常的大脑网络与认知、注意力、情绪和感觉运动功能相关<sup>[11]</sup>。对来自36个队列（共4100多名参与者）的结构磁共振成像（MRI）数据的分析发现，ADHD儿童的总皮质表面积略有减少，同一研究小组发现，ADHD儿童的大脑皮质下区域较小，主要是额叶，扣带回和颞区，颞区皮质厚度有所减少<sup>[12]</sup>。功能性核磁共振技术和功能近红外脑成像技术能够很好地反映大脑认知功能。另外，迄今为止ADHD神经影像学文献中最一致的发现是额纹状体和额顶叶回路内的神经活动功能障碍。对已发表的ADHD功能神经影像学研究进行荟萃分析发现，在多项研究中，检测到ADHD患者额叶功能减退的显著模式，影响前扣带回、背外侧前额叶和下前额叶皮层的功能<sup>[13]</sup>。这些区域与注意力、记忆、执行功能等认知过程密切相关。随着研究进展发现，执行功能的“热”情感方面（如行

为抑制和注意力）与前额叶皮层的腹侧和内侧区域（包括前扣带皮层）有关，称为“热脑”；“冷”方面（如工作记忆、计划和认知灵活性）与背外侧前额叶皮层相关，称为“冷脑”，不同的区域受损时，患儿将表现出不同的执行功能损害，冷”执行功能缺陷可能是导致注意缺陷核心症状的主导因素，而“热”执行功能缺陷可能是导致多动、冲动核心症状的主导因素<sup>[14]</sup>。功能近红外脑成像是近年来新兴的光学脑功能检测技术，它可以了解受试者大脑皮层的激活情况从而反映认知功能，在执行控制任务中，无论功能性核磁共振技术还是近红外技术，均发现ADHD儿童右侧额叶激活不足的情况稳定存在<sup>[15]</sup>。

### （二）神经生物学

ADHD儿童通常存在神经递质系统的异常。多巴胺和去甲肾上腺素等神经递质在大脑中的平衡对于维持正常的认知功能至关重要，尤其是高级的认知功能，已有大量研究证实，多巴胺成分传递的信号在调节动机、学习和行动方面具有重要作用<sup>[16]</sup>，其中涉及到多种复杂机制。研究表明，任何单一神经递质系统的改变都不太可能解释ADHD的复杂性，该疾病与几个系统的功能障碍有关，包括多巴胺能、肾上腺素能、血清素能和胆碱能途径等<sup>[17]</sup>。然而，ADHD患者的大脑中这些神经递质的水平往往失衡，导致信息传递受阻，进而影响到认知过程。这种神经递质失衡可能是ADHD认知损害的重要机制之一。通过对这些神经递质的研究，有望成为ADHD诊断的生物学指标。药物治疗是治疗学龄期ADHD的首要治疗方式，其药物的作用机制来自于对ADHD神经生物学的研究，其中兴奋剂为一线治疗药物，包括哌甲酯和苯丙胺，这两种类型的兴奋剂都能阻止多巴胺和去甲肾上腺素重新摄取到突触前神经元，苯丙胺还能促进多巴胺和去甲肾上腺素释放到神经元外空间。非兴奋剂药物托莫西汀是治疗ADHD的二线药物，它通过阻断去甲肾上腺素转运体在前额皮质吸收多巴胺，从而增加前额皮质中多巴胺和去甲肾上腺素的浓度<sup>[18]</sup>，这两类药物都是通过改善神经递质在神经通路中的传递，从而改善ADHD的症状。

### （三）多基因遗传

ADHD患者的认知损害在一定程度上与基因遗传相关。多项研究表明，ADHD的认知损害与多个基因位点的变异有关，这些基因与大脑发育、神经递质传递等过程密切相关。研究表明多巴胺受体基因、5-羟色胺代谢基因、儿茶酚胺氧位甲基转移酶基因、去甲肾上腺素转运体基因及单胺氧化酶A基因均与ADHD的认知功能损害有关<sup>[19]</sup>。一项对ADHD的全基因组关联研究荟萃分析（包括38,691名ADHD患者和186,843名对照），分析显示ADHD是高度多基因的，受到数千种变异的影响，共同变异的ADHD风险基因会对一系列执行功能产生不利影响<sup>[20]</sup>。多巴胺转运体（DAT）是哌甲酯的主要靶点，多巴胺转运体1（DAT1）可以参与调节与ADHD儿童工作记忆相关的大脑活动，其基因包含15个外显子，位于染色体5p15.3上，是ADHD中研究最广泛的候选基因之一<sup>[21]</sup>。5-羟色胺转运体基因启动子区（5-HTTLPR）包含长等位基因（L）和短等位基因（S），研究发现在存在“S”等位基因和“S/S”基因型的情况下，ADHD患儿更易表现为行

为问题和多动，而在存在“L”等位基因的情况下，执行缺陷更显著<sup>[22]</sup>。另一项研究中发现儿茶酚氧位甲基转移酶 (COMT) 基因能影响到 ADHD 患儿认知功能，COMT 基因 Val158Met 多态性与 ADHD 患儿的认知功能中的记忆力、反应抑制能力和注意力相关<sup>[23]</sup>。通过深入研究多种基因的作用机制，有望为 ADHD 的认知损害提供更深入的解释<sup>[24]</sup>。

#### 四、小结

关于 ADHD 认知损害机制的研究虽然取得了显著进展，但仍

面临诸多挑战与不足。首先，ADHD 认知损害的机制尚未完全明确，神经生物学的研究尚需深入，尽管已有研究揭示了 ADHD 患者大脑结构和功能的一些异常，但这些异常与认知损害之间的具体联系仍不清晰，对与 ADHD 相关的心理社会方面研究欠缺。此外，ADHD 患者的认知损害表现多样，个体差异大，这使得制定统一有效的评估和治疗方案变得困难。ADHD 认知损害是一个复杂的问题，需要多个领域的专家共同合作才能取得突破。因此，未来的研究将更加注重跨学科的合作与交流，促进不同领域之间的知识共享和资源整合，为 ADHD 患儿提供更加精准和有效的治疗方法，帮助他们更好地应对认知功能损害带来的问题。

#### 参考文献

[1]Liu A, Xu Y, Yan Q, Tong L. The Prevalence of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder among Chinese Children and Adolescents. *Sci Rep*. 2018;8(1):11169. Published 2018 Aug 16.

[2]李世明, 冯为, 方芳, 等. 中国儿童注意缺陷多动障碍患病率 Meta 分析 [J]. *中华流行病学杂志*, 2018,39(07):993-998.

[3]《中国成人注意缺陷多动障碍诊断和治疗专家共识 (2023 版)》发布 [J]. *中华医学信息导报*, 2023,38(16):11-11.

[4]杨丽珠, 刘凌, 徐敏著. 早期儿童自我认知发生发展研究 [M]. 北京师范大学出版社, 2014.

[5]向伟. 微量营养素与儿童的认知发展 [J]. *中国儿童保健杂志*, 2012,20(02):100-102+111.

[6]Y á ñez-T é llez G, Romero-Romero H, Rivera-Garc í a L, Prieto-Corona B, Bernal-Hern á ndez J, Marosi-Holczberger E, Guerrero-Ju á rez V, Rodr í guez-Camacho M, Silva-Pereyra JF. Cognitive and executive functions in ADHD. *Actas Esp Psiquiatr*. 2012 Nov-Dec;40(6):293-8. Epub 2012 Nov 1.

[7]Liu Y, Wang Y. [Cognitive functions of children with attention deficit/hyperactivity disorder]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2002 Mar 25;82(6):389-92. Chinese. PMID: 11953204.

[8]Schoechlin C, Engel RR. Neuropsychological performance in adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis of empirical data. *Arch Clin Neuropsychol*. 2005;20(6):727-744.

[9]Carucci S, Narducci C, Bazzoni M, Balia C, Donno F, Gagliano A, Zuddas A. Clinical characteristics, neuroimaging findings, and neuropsychological functioning in attention-deficit hyperactivity disorder: Sex differences. *J Neurosci Res*. 2023 May;101(5):704-717.

[10](英). 米歇尔·德·哈恩, (英)等. 人类发展的认知神经科学 [M]. 浙江教育出版社, 2017.

[11]Rosch KS, Mostofsky S. Development of the frontal lobe. *Handb Clin Neurol*. 2019;163:351-367.

[12]Emond V, Joyal C, Poissant H. Neuroanatomie structurelle et fonctionnelle du trouble d é ficitaire d' attention avec ou sans hyperactivit é (TDAH) [Structural and functional neuroanatomy of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD)]. *Encephale*. 2009 Apr;35(2):107-14. French. doi: 10.1016/j.encep.2008.01.005IF: 1.2 B4. Epub 2008 Jul 7.

[13]Hoogman M, Bralten J, Hibar DP, et al. Subcortical brain volume differences in participants with attention deficit hyperactivity disorder in children and adults: a cross-sectional mega-analysis [published correction appears in *Lancet Psychiatry*. 2017 Jun;4(6):436. doi: 10.1016/S2215-0366(17)30213-4]. *Lancet Psychiatry*. 2017;4(4):310-319.

[14]Dickstein SG, Bannon K, Castellanos FX, Milham MP. The neural correlates of attention deficit hyperactivity disorder: an ALE meta-analysis. *J Child Psychol Psychiatry*. 2006;47(10):1051-1062.

[15]王雪珂, 冯廷勇. “冷” / “热” 执行功能缺陷影响 ADHD 儿童核心症状的作用机制 [J]. *心理科学进展*, 2023,31(11):2106-2128.

[16]Collins AG, Frank MJ. Surprise! Dopamine signals mix action, value and error. *Nat Neurosci*. 2016;19(1):3-5.

[17]Cortese S. The neurobiology and genetics of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): what every clinician should know. *Eur J Paediatr Neurol*. 2012 Sep;16(5):422-33.

[18]Prince J. Catecholamine dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder: an update. *J Clin Psychopharmacol*. 2008;28(3 Suppl 2):S39-S45.

[19]单艳红, 陈一心. 注意缺陷多动障碍认知功能的遗传学研究进展 [J]. *中华医学遗传学杂志*, 2018,35(06):912-915.Prince J. Catecholamine dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder: an update. *J Clin Psychopharmacol*. 2008;28(3 Suppl 2):S39-S45.

[20]Demontis D, Walters GB, Athanasiadis G, et al. Genome-wide analyses of ADHD identify 27 risk loci, refine the genetic architecture and implicate several cognitive domains [published correction appears in *Nat Genet*. 2023 Apr;55(4):730. doi: 10.1038/s41588-023-01350-w]. *Nat Genet*. 2023;55(2):198-208.

[21]Pineau G, Villemonteix T, Slama H, et al. Dopamine transporter genotype modulates brain activity during a working memory task in children with ADHD. *Res Dev Disabil*. 2019;92:103430.

[22]Chatterjee M, Saha S, Sinha S, Mukhopadhyay K. A three-pronged analysis confirms the association of the serotonergic system with attention deficit hyperactivity disorder. *World J Pediatr*. 2022;18(12):825-834.

[23]钱秋谨, 王玉凤, 杨莉, 等. 儿茶酚氧位甲基转移酶基因与注意缺陷多动障碍患儿认知功能的关联研究 [J]. *中华精神科杂志*, 2008(04):200-203.

[24]中华医学会儿科学分会发育行为学组. 注意缺陷多动障碍早期识别、规范诊断和治疗的儿科专家共识 [J]. *中华儿科杂志*, 2020,58(3):188-193.