

论著·临床研究

注意缺陷多动障碍患儿药物治疗前后 microRNA 表达量与临床症状的关系

张帆¹ 朱萍¹ 吴丽慧^{1,2}

(1. 蚌埠医学院研究生院, 安徽 蚌埠 233000; 2. 浙江省人民医院儿科, 浙江 杭州 310053)

[摘要] **目的** 探讨注意缺陷多动障碍(ADHD)儿童药物治疗前后 microRNA 表达量与临床症状的关系。**方法** 选取 2017 年 5 月至 2018 年 10 月初诊为 ADHD 儿童 80 例为研究对象, 将愿意接受药物治疗的儿童随机分为盐酸哌甲酯治疗组($n=31$)和盐酸托莫西汀治疗组($n=33$), 不愿接受治疗的作为未治疗组($n=16$), 随访中盐酸哌甲酯组脱落 10 例, 盐酸托莫西汀组脱落 13 例。另随机选取同时期健康体检儿童 60 例作为健康对照组。ADHD 儿童在首诊、随访 3 个月、6 个月时进行 SNAP-V 评分, 并采集 ADHD 及健康对照组儿童血清样本以荧光定量 PCR 法检测 miR-4655-3p 和 miR-7641 的相对表达量。**结果** 重复测量方差分析结果显示, 注意力不足症状 SNAP-V 评分在两治疗组和未治疗组中, 以及两种 miRNA 相对表达量在两治疗组和健康对照组中均存在分组与时间因素差异, 且分组与时间因素均存在交互作用($P<0.05$)。多动冲动症状 SNAP-V 评分在两治疗组和未治疗组中存在时间因素差异($P<0.05$), 而分组因素差异无统计学意义, 且时间因素与分组因素无交互作用($P>0.05$)。经药物治疗的 ADHD 儿童注意力不足症状 SNAP-V 评分与 miRNA-4655-3p 和 miRNA-7641 相对表达量均呈负相关(分别 $r=-0.314$ 、 -0.495 , $P<0.05$)。**结论** 药物治疗可显著改善 ADHD 儿童的临床症状; 血清中 miR-4655-3p 和 miR-7641 的表达水平可能作为 ADHD 的诊断及疗效评估的分子指标。

[中国当代儿科杂志, 2020, 22(2): 152-157]

[关键词] 注意缺陷多动障碍; miR-4655-3p; miR-7641; 药物治疗; 儿童

Association of microRNA expression before and after drug therapy with clinical symptoms in children with attention deficit hyperactivity disorder

ZHANG Fan, ZHU Ping, WU Li-Hui. Graduate School of Bengbu Medical College, Bengbu, Anhui 233000, China (Wu L-H, Email: lhwu@wzmc.ne)

Abstract: Objective To study the association of microRNA expression before and after drug therapy with clinical symptoms in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). **Methods** A total of 80 previously untreated children with ADHD who were diagnosed from May 2017 to October 2018 were enrolled. The children who were willing to receive drug therapy were randomly divided into concerta-treated group with 31 children and strattera-treated group with 33 children. The children who were unwilling to receive treatment were enrolled as the untreated group with 16 children. A total of 60 children who underwent physical examination during the same period of time were enrolled as the healthy control group. SNAP-V score was determined at initial diagnosis and 3 and 6 months of follow-up. Serum samples were collected from the children with ADHD and the healthy control group. Quantitative real-time PCR was used to measure the relative expression of miR-4566-3p and miR-7641. **Results** The repeated measures analysis of variance showed that the SNAP-V score of attention deficit symptoms were different among the two treatment groups and the untreated group at the first visit and 3 months and 6 months after treatment ($P<0.05$). There were significant differences in the relative expression of the two miRNAs among the two treatment groups and the healthy control group at the first visit and 3 months and 6 months after treatment ($P<0.05$). The SNAP-V score of attention deficit symptoms and the relative expression of the two miRNAs were different in different time points in the subjects ($P<0.05$). There

[收稿日期] 2019-08-29; [接受日期] 2019-12-17

[基金项目] 国家自然科学基金(81571359)。

[作者简介] 张帆, 女, 硕士研究生。

[通信作者] 吴丽慧, 女, 主任医师, 教授。Email: lhwu@wzmc.ne。

were interactions between grouping and time factors in the SNAP-V score of attention deficit symptoms and the relative expression of the two miRNAs ($P<0.05$). The SNAP-V score of hyperactive impulsive symptoms was different in different time points in the two treatment groups and the untreated group ($P<0.05$), but the significant difference in the score was not observed between two treatment groups and the untreated group ($P>0.05$), and there was no interaction between the time factor and the grouping factor ($P>0.05$). The SNAP-V score of attention deficit symptoms was negatively correlated with the relative expression of miRNA-4655-3p and miRNA-7641 ($r=-0.314, -0.495$ respectively; $P<0.05$) in ADHD children after drug treatment. **Conclusions** Drug therapy can significantly improve the clinical symptoms of children with ADHD. The expression of miR-4655-3p and miR-7641 in serum can be used as biomarkers for the diagnosis and outcome evaluation of ADHD. [Chin J Contemp Pediatr, 2020, 22(2): 152-157]

Key words: Attention deficit hyperactivity disorder; miR-4655-3p; miR-7641; Drug therapy; Child

注意缺陷多动障碍 (attention deficit hyperactivity disorder, ADHD) 是儿童时期最普遍存在的精神行为障碍, 其病因尚不明确^[1]。ADHD 儿童的核心症状主要有活动过度、注意力无法集中、行为冲动, 这些症状极大地影响 ADHD 儿童的学业成绩、情绪行为及社会交往, 严重影响其健康成长及成年后的家庭生活^[2-4]。目前国际上通用的 ADHD 诊断标准是美国精神障碍与统计手册(第5版)(DSM-5)^[5]。临床上主要依据 DSM-5 量表以问卷调查的形式对 ADHD 进行诊断和疗效评估, 但这种方式较为繁琐, 缺乏较为直观的分子生物学指标。

microRNA 是调节基因转录的单链 RNA 分子, 其作用主要是结合在靶分子 mRNA 的 3' 非翻译区 (3'UTR), 促进 mRNA 降解, 抑制靶基因的转录^[6-7]。microRNA 在神经系统新陈代谢、神经发育、轴突形成、凋亡等病理生理过程中都有潜在的重要作用^[8]。多项神经精神疾病领域研究表明, 血液 microRNA 可以作为疾病诊断的新指标^[9-10]。

本课题组先前的研究发现 microRNA let-7d 在 ADHD 儿童外周循环中表达升高^[11]; ADHD 模型自发性高血压大鼠 (SHR) 脑前额皮质中 microRNA let-7d 表达量升高^[12], miR-138-1、34c、296 和 494 表达降低^[13], 且人为改变 microRNA let-7d 的表达水平对 SHR 多动症状影响明显。因此我们猜测, ADHD 儿童外周循环中可能存在一些 microRNA 表达异常, 这些差异表达的 microRNA 有可能成为 ADHD 诊断及疗效评估的分子指标。随后本课题组收集了 ADHD 儿童与健康儿童血清样本进行高通量测序, 结果显示, ADHD 儿童外周血中 miR-4655-3p 和 miR-7641 表达显著降低^[14], 猜想这两种 microRNA 有可能作为临床诊断 ADHD 的生物学指标之一。目前尚无关于 miR-4655-3p 和 miR-7641 在 ADHD 发病机制中作用的有关报道, 本研究将比较药物治疗前后循环 microRNA 表达水

平与临床症状的关系, 以期 ADHD 的诊断及疗效评估寻找新的分子生物学指标。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2017 年 5 月至 2018 年 10 月就诊于浙江省人民医院儿科门诊, 首次诊断为 ADHD 的儿童 80 例为研究对象。纳入及排除标准: (1) 依据 DSM-5 诊断标准^[5], 首次被诊断为 ADHD 的儿童; (2) 经过系统的体格检查、神经系统检查、精神状况检查及相关实验室辅助检查; (3) 6 周岁及以下的儿童; (4) 智商 (intelligence quotient, IQ) 大于 70; (5) 近 2 周内未使用精神药物及其他影响神经精神行为的药物治疗; (6) 排除各种精神疾病, 如精神发育迟缓、情绪品行障碍等; (7) 排除躯体及神经系统等其他器质性疾病。依据治疗情况将 80 例 ADHD 儿童分为盐酸哌甲酯治疗组 ($n=31$), 其中男 23 例, 女 8 例, 年龄 6~11 岁, 平均年龄 8.3 ± 1.8 岁, 平均体重 29.8 ± 4.6 kg, 平均身高 127 ± 12 cm; 盐酸托莫西汀治疗组 ($n=33$), 其中男 24 例, 女 9 例, 年龄 7~12 岁, 平均年龄 8.7 ± 1.8 岁, 平均体重 29.8 ± 5.2 kg, 平均身高 129 ± 8 cm; 不愿接受治疗的儿童纳入未治疗组 ($n=16$), 其中男 7 例, 女 9 例, 年龄 7~11 岁, 平均年龄 8.1 ± 1.2 岁, 平均体重 28.3 ± 6.2 kg, 平均身高 125 ± 10 cm。另选取行健康体检儿童 60 例为健康对照组, 年龄 6~12 岁, 平均年龄 8.4 ± 1.7 岁, 平均体重 27.0 ± 4.3 kg, 平均身高 126 ± 10 cm。4 组儿童性别、年龄、身高及体重比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性。本研究获得了浙江省人民医院医学伦理委员会批准, 及通过监护人同意并签署书面知情同意书。

1.2 评分量表

(1) 韦氏智力评分表^[15]: 测试内容包括语言和操作两大类, 测试时间1~2 h。(2) Conners 父母评定量表^[16]: 总分大于10分即需要进一步进行SNAP-V量表评分。(3) SNAP-V量表父母版^[17], 使用4级评分法评估注意力不集中和多动/冲动两个方面症状。最后把每个问题的得分相加, 再除以所有问题总数给予得分。0~1.0分为正常; 1.1~1.5为边缘; 1.6~2.0分为中度; 2.0分以上为严重。

1.3 总 RNA 抽提及荧光定量 PCR 检测

将 ADHD 儿童首诊及随访3个月、6个月时, 以及健康对照组儿童门诊当天采集的空腹静脉血血清标本用 TRIzol 试剂(北京天根生化科技有限公司)在室温下处理5 min, 然后根据试剂盒说明书提取总 RNA。使用特异性逆转录引物从血清总 RNA 中通过逆转录酶(日本 TaKaRa 公司)获得 cDNA。采用荧光定量 PCR 对 miR-4655-3p 和 miR-7641 进行扩增。根据本课题组前期研究结果显示^[14], miR-1273g-3p 在所有样本内均有检出、标准差较小且平均信号值较高, 因此选择 miR-1273g-3p 作为内参进行校正。采用 Primer Premier 5.0 软件设计引物, 引物由苏州泓迅生物科技股份有限公司合成, 序列见表1。反应体系(10 μ L): SYBR Green qPCR Master Mix (2 $\times$) (上海星汉生物科技有限公司) 5 μ L、上下游引物(40 μ mol/L) 各 0.2 μ L、cDNA 1 μ L、双蒸馏水 3.6 μ L。反应条件: 94 $^{\circ}$ C 30 s, 60 $^{\circ}$ C 30 s, 72 $^{\circ}$ C 30 s, 30 个循环; 72 $^{\circ}$ C 10 min。通过 iQ5TM 定量 PCR 检测系统(美国 Bio-Rad 公司)进行 PCR 反应, 并用 iQ5 软件分析结果。最后采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算基因表达相对定量结果。

表1 引物信息

基因	序列	片段长度
miR-4655-3p 检测引物 S	5'-TGTTGACCCTCGTCA-3'	129 bp
miR-7641 检测引物 S	5'-CTCGTTTGATCTCGG-3'	127 bp
miR-1273g-3p 检测引物 S	5'-TCTAGTAACCACTGCACTC-3'	128 bp
通用反向互补引物 AS	5'-GTGCAGGGTCCGAGGT-3'	-

1.4 药物干预

对 ADHD 儿童进行为期12周的药物治疗:

(1) 盐酸哌甲酯片(苏州第壹制药有限公司, 批号: H32023102), 初始剂量为每日

0.3 mg/kg, 每周增加 0.3 mg/kg, 目标剂量为每日 1.2 mg/kg, 可根据实际临床反应增减目标剂量, 如是否有明显的副作用或是否有进一步改善的空间, 最大剂量可增加至每日 1.8 mg/kg。在第7~10周维持最佳剂量。(2) 盐酸托莫西汀胶囊(江苏正大丰海制药有限公司, 批号: H20133346), 初始剂量为每日 0.5 mg/kg, 维持3 d后增加给药量至目标剂量为每日 1.2 mg/kg, 在第7~10周维持最佳剂量。药物依从性: 64例愿意接受 ADHD 药物治疗的儿童中共脱落23例, 其中盐酸哌甲酯组10例, 盐酸托莫西汀组13例。失访原因主要有: 由于副作用大而停止治疗10例, 家长认为药物疗效欠佳停止治疗6例, 家长认为孩子已经痊愈而不必继续治疗4例, 家长担心药物副作用不愿意继续服用2例, 因家庭经济原因停止治疗1例。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 21.0 统计软件对数据进行统计学分析。正态分布计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用两独立样本 t 检验; 多时间点重复测量数据比较采用重复测量方差分析。采用 GraphPad Prism 8 软件进行两数值变量间 Pearson 相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组 ADHD 儿童间首诊和随访时 SNAP-V 评分变化

ADHD 儿童首诊、随访3个月及6个月测量的注意力不足及多动冲动症状 SNAP-V 评分比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。注意力不足症状 SNAP-V 评分在各组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$), 多动冲动症状 SNAP-V 评分在各组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。注意力不足症状 SNAP-V 评分时间因素与分组因素有交互作用($P < 0.05$), 多动冲动症状 SNAP-V 评分时间因素与分组因素无交互作用($P > 0.05$)。见表2。

2.2 药物治疗前 ADHD 儿童与健康对照组两种 microRNA 相对表达量的变化

治疗前, ADHD 儿童 miR-4566-5p 的相对表达量(0.46 ± 0.31)明显低于健康对照组(2.18 ± 0.85) ($t=14.352, P < 0.01$); ADHD 儿童 miR-7641 的相对表达量(0.29 ± 0.22)亦明显低于健康对照组(1.80 ± 0.42) ($t=23.789, P < 0.01$)。

表 2 各组 ADHD 儿童间首诊和随访 SNAP-V 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	首诊		随访 3 个月		随访 6 个月	
		注意力不足	多动冲动	注意力不足	多动冲动	注意力不足	多动冲动
未治疗组	16	2.1 ± 0.5	1.6 ± 0.6	2.0 ± 0.5	1.6 ± 0.4	1.9 ± 0.4	1.5 ± 0.7
盐酸哌甲酯组	21	2.4 ± 0.3	1.6 ± 0.6	2.0 ± 0.5	1.2 ± 0.5	1.7 ± 0.5	1.2 ± 0.4
盐酸托莫西汀组	20	2.3 ± 0.5	1.7 ± 0.6	1.7 ± 0.6	1.2 ± 0.4	1.3 ± 0.5	1.1 ± 0.5

注：重复测量资料方差分析显示了注意力不足及多动冲动症状 SNAP-V 评分的时间因素差异（分别 $F=35.681$ 、 8.370 ， $P<0.05$ ）；注意力不足症状 SNAP-V 评分分组因素差异有统计学意义（ $F=3.607$ ， $P=0.034$ ），多动冲动症状 SNAP-V 评分分组因素差异无统计学意义（ $F=2.789$ ， $P=0.070$ ）；注意力不足症状 SNAP-V 评分时间因素与分组因素有交互作用（ $F=3.696$ ， $P<0.05$ ），多动冲动症状 SNAP-V 评分时间因素与分组因素无交互作用（ $F=1.457$ ， $P=0.220$ ）。

2.3 药物治疗后两种 microRNA 相对表达量在各组的变化

ADHD 儿童首诊、随访 3 个月及 6 个月测量的 miR-4655-3p 和 miR-7641 相对表达量差异均有统计学意义（ $P<0.05$ ）。miR-4655-3p 和 miR-7641 相对表达量在各组间比较差异均有统计学意义（ $P<0.05$ ）。分组与时间两因素在 miR-4655-3p 和 miR-7641 相对表达量中均存在交互作用（ $P<0.05$ ）。

见表 3。

2.4 ADHD 儿童 SNAP-V 评分与 miR-4655-3p 和 miR-7641 的相关性分析

两治疗组 ADHD 儿童（ $n=41$ ）注意力不足症状 SNAP-V 评分与 miRNA-4655-3p 和 miRNA-7641 的相对表达量均呈显著负相关（分别 $r=-0.314$ 、 -0.495 ， $P<0.05$ ）。见图 1。

表 3 各组儿童 miR-4655-3p 和 miR-7641 的相对表达量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	首诊		随访 3 个月		随访 6 个月	
		miR-4655-3p	miR-7641	miR-4655-3p	miR-7641	miR-4655-3p	miR-7641
健康对照组	60	2.18 ± 0.85	1.80 ± 0.42	2.18 ± 0.85	1.80 ± 0.42	2.18 ± 0.85	1.80 ± 0.42
盐酸哌甲酯组	21	0.47 ± 0.09	0.21 ± 0.10	1.21 ± 0.77	1.42 ± 0.45	1.76 ± 0.17	1.62 ± 0.89
盐酸托莫西汀组	20	0.44 ± 0.09	0.26 ± 0.12	2.02 ± 0.95	1.54 ± 0.90	2.23 ± 0.97	1.89 ± 0.46

注：重复测量资料方差分析显示了 miRNA-4655-3p 和 miRNA-7641 相对表达量的时间因素差异（分别 $F=257.154$ 、 341.684 ， $P<0.05$ ）；分组因素差异（分别 $F=18.867$ 、 35.026 ， $P<0.05$ ）；时间因素与分组因素有交互作用（分别 $F=36.401$ 、 35.084 ， $P<0.05$ ）。

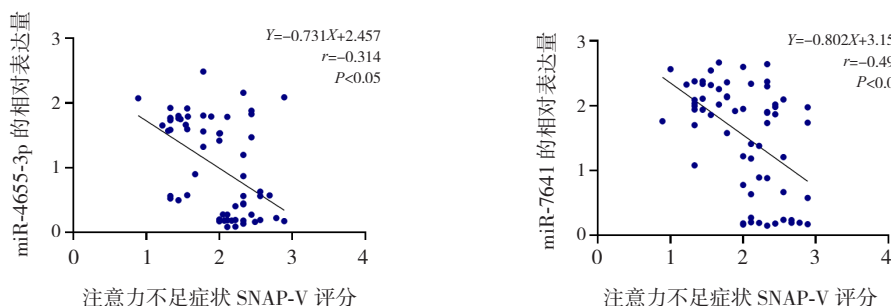


图 1 注意力不足症状 SNAP-V 评分与 miR-4655-3p（左）和 miR-7641（右）相对表达量的相关性分析图

3 讨论

ADHD 为研究最多的儿童期疾病之一，在临床上治疗上常用的药物主要有盐酸哌甲酯、盐酸托莫西汀等，主要通过调节中枢儿茶酚胺类神经递

质多巴胺（DA）和去甲肾上腺素（NA）代谢发挥作用。其中哌甲酯及其控释剂为临床一线治疗药物，大量文献报道其疗效显著。非兴奋剂盐酸托莫西汀为选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂，无药物成瘾性，耐受性好，适合长程使用^[18-19]。本

研究最终完成为期6个月治疗的41例ADHD儿童治疗结果显示,药物治疗可显著改善ADHD儿童的多动冲动症状。

ADHD其病因目前尚不明确,有研究支持环境因素在ADHD发病中起到重要作用,即表观遗传调控过程。其中一类短链非编码RNA,即microRNA,是这些表观遗传的调节剂之一,被称为转录后调节剂,microRNAs影响大约30%的人类蛋白质编码基因的表达^[20-21]。本课题组前期收集的ADHD儿童血清样本二代测序结果显示,miR-4655-3p和miR-7641在ADHD儿童血清中表达显著降低^[14],然而并没有对这两种microRNA与药物治疗及临床症状之间的关系进行深入研究。本研究对此次纳入的ADHD儿童采集药物治疗前、治疗3个月及6个月时的血清样本,以及同年龄的健康体检儿童的血清样本,结果显示与健康对照组进行比较,两种microRNA在ADHD儿童中均降低。在接受治疗后,miR-4655-3p和miR-7641的相对表达量均逐渐恢复到正常水平。由此我们可以初步确定,miR-4655-3p和miR-7641在ADHD儿童外周血清中较健康儿童显著降低,随着病情的好转逐渐升高。

ADHD的主要发病机制是中枢儿茶酚胺类神经递质DA和NA代谢障碍造成的轻度脑功能缺陷。本课题组在2010年首次报道了microRNA let-7d在ADHD大鼠模型中的作用,结果显示microRNA let-7d的异常表达可以影响大鼠的多动症状^[12]。随后有研究证明血清microRNA let-7d的水平在ADHD组明显高于正常对照组;microRNA let-7d直接作用于LGALS3的3'UTR,从而负性调控LGALS3的表达,而LGALS3的降低能抑制TH的表达,TH是多巴胺合成过程中的限速酶^[22],在ADHD发病中起着重要作用。此外,Jiang等^[23]发现血清分泌的含miR-137的外泌体通过调节帕金森病中的OXR1来影响神经元的氧化应激。另有研究者发现血浆microRNA可作为早期诊断锰中毒性帕金森综合征生物标志物^[24]。这些研究结果均显示,在疾病的发生发展过程中,循环microRNA的表达水平与疾病的临床表现有着紧密的联系。对ADHD儿童临床症状SNAP-V评分与miR-4655-3p及miR-7641的相对表达量进行相关性分析,我们发现注意力不足症状SNAP-V评分与两种microRNA的相

对表达量均呈显著负相关。说明miR-4655-3p和miR-7641的表达水平可能通过直接或间接的方式影响ADHD儿童的临床症状,结合microRNA的经典作用途径及药物治疗ADHD的主要作用机制,确定miR-4655-3p和miR-7641的靶向基因及该靶基因在ADHD发病过程中的作用机制还有待后续实验深入研究。

综上所述,miR-4655-3p和miR-7641参与了ADHD的发生发展过程,且经药物治疗后ADHD血清中两种microRNA与临床症状有着相似的转归过程,miR-4655-3p和miR-7641可能作为ADHD诊断及疗效评估的分子标记物。

[参 考 文 献]

- [1] Polanczyk GV, Willcutt EG, Salum GA, et al. ADHD prevalence estimates across three decades: an updated systematic review and meta-regression analysis[J]. *Int J Epidemiol*, 2014, 43(2): 434-442.
- [2] Zhou F, Wu F, Zou S, et al. Dietary, nutrient patterns and blood essential elements in chinese children with ADHD[J]. *Nutrients*, 2016, 8(6). pii: E352.
- [3] Tandon PS, Sasser T, Gonzalez ES, et al. Physical activity, screen time, and sleep in children with ADHD[J]. *J Phys Act Health*, 2019, 16(6): 416-422.
- [4] Song M, Lauseng D, Lee S, et al. Enhanced physical activity improves selected outcomes in children with ADHD: systematic review[J]. *West J Nurs Res*, 2016, 38(9): 1155-1184.
- [5] 陈美英, 张斌. 《精神障碍诊断与统计手册第五版》双相障碍分类和诊断标准的循证依据[J]. *中华脑科疾病与康复杂志(电子版)*, 2014, 4(4): 207-211.
- [6] Krol J, Loedige I, Filipowicz W. The widespread regulation of microRNA biogenesis, function and decay[J]. *Nat Rev Genet*, 2010, 11(9): 597-610.
- [7] Lewis BP, Shih IH, Jones-Rhoades MW, et al. Prediction of mammalian microRNA targets[J]. *Cell*, 2003, 115(7): 787-798.
- [8] Omran A, Elimam D, Shalaby S, et al. MicroRNAs: a light into the "black box" of neuropsychiatric diseases?[J]. *Neuromolecular Med*, 2012, 14(4): 244-261.
- [9] Wright C, Gupta CN, Chen J, et al. Polymorphisms in MIR137HG and microRNA-137-regulated genes influence gray matter structure in schizophrenia[J]. *Transl Psychiatry*, 2016, 6: e724.
- [10] Perkins DO, Jeffries CD, Jarskog LF, et al. MicroRNA expression in the prefrontal cortex of individuals with schizophrenia and schizoaffective disorder[J]. *Genome Biol*, 2007, 8(2): R27.
- [11] Wu LH, Peng M, Yu M, et al. Circulating microRNA let-7d in attention-deficit/hyperactivity disorder[J]. *Neuromolecular Med*, 2015, 17(2): 137-146.
- [12] Wu L, Zhao Q, Zhu X, et al. A novel function of microRNA

- let-7d in regulation of galectin-3 expression in attention deficit hyperactivity disorder rat brain[J]. *Brain Pathol*, 2010, 20(6): 1042-1054.
- [13] Wu LH, Cheng W, Yu M, et al. Nr3C1-Bhlhb2 axis dysregulation is involved in the development of attention deficit hyperactivity[J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(2): 1196-1212.
- [14] 朱萍, 潘景, 张帆, 等. 与 ADHD 相关的外周循环 microRNA 芯片筛选及分析 [J]. *医学研究杂志*, 2019, 48(5): 59-63.
- [15] Piovesana AM, Harrison JL, Ducat JJ. The development of a motor-free short-form of the Wechsler Intelligence Scale for Children-Fifth Edition[J]. *Assessment*, 2019, 26(8): 1564-1572.
- [16] Munkvold LH, Manger T, Lundervold AJ. Conners' continuous performance test (CCPT-II) in children with ADHD, ODD, or a combined ADHD/ODD diagnosis[J]. *Child Neuropsychol*, 2014, 20(1): 106-126.
- [17] Austerman J. ADHD and behavioral disorders: assessment, management, and an update from DSM-5[J]. *Cleve Clin J Med*, 2015, 82(11 Suppl 1): S2-S7.
- [18] Sugrue D, Bogner R, Ehret MJ, et al. Methylphenidate and dexamethylphenidate formulations for children with attention-deficit/hyperactivity disorder[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2014, 71(14): 1163-1170.
- [19] Türkoğlu S, Çetin FH. Atomoxetine in the treatment of adolescent with trichotillomania and attention-deficit/hyperactivity disorder[J]. *Clin Neuropharmacol*, 2018, 41(2): 84-85.
- [20] Hechtman L. ADHD medication treatment and risk of psychosis[J]. *Lancet Psychiatry*, 2019, 6(8): 632-633.
- [21] Fineberg SK, Kosik KS, Davidson BL. MicroRNAs potentiate neural development[J]. *Neuron*, 2009, 64(3): 303-309.
- [22] Tabrez S, Jabir NR, Shakil S, et al. A synopsis on the role of tyrosine hydroxylase in Parkinson's disease[J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2012, 11(4): 395-409.
- [23] Jiang Y, Liu J, Chen L, et al. Serum secreted miR-137-containing exosomes affects oxidative stress of neurons by regulating OXR1 in Parkinson's disease[J]. *Brain Res*, 2019, 1722: 146331.
- [24] 吴静静. 血浆 microRNA 作为早期诊断锰中毒性帕金森综合征生物标志物的研究 [D]. 南宁: 广西医科大学, 2019.
- (本文编辑: 万静)