

氧化应激在注意缺陷多动障碍发病机制中的研究进展

吴晨蕾^{1,2} 王孟飞^{1,2} 综述 周荣易^{1,2} 审校

(1. 河南中医药大学第一附属医院儿科医院, 河南郑州 450000;

2. 河南中医药大学儿科医学院, 河南郑州 450000)

[摘要] 注意缺陷多动障碍 (attention deficit hyperactivity disorder, ADHD) 是儿童和青少年常见的神经发育障碍性疾病, 病因及发病机制尚不明确。脑是人体耗氧量最大的器官, 极易受到氧化失衡的影响, 因此氧化应激成为 ADHD 发病机制的重点研究方向, 但目前国内尚缺乏相关研究。该文综述氧化应激参与 ADHD 的临床研究及实验研究最新成果, 并探索 ADHD 发病机制研究中氧化应激与神经递质失调、神经炎症及细胞凋亡等假说之间的内在关联, 为探索 ADHD 的发病机制提供新的研究思路。[中国当代儿科杂志, 2024, 26 (2): 201-206]

[关键词] 注意缺陷多动障碍; 氧化应激; 神经递质; 神经炎症; 细胞凋亡

Recent research on the role of oxidative stress in the pathogenesis of attention deficit hyperactivity disorder

WU Chen-Lei, WANG Meng-Fei, ZHOU Rong-Yi. Pediatrics Hospital, First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine/College of Pediatrics, Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China (Zhou R-Y, Email: zhourongyitcm@sina.com)

Abstract: Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is a common neurodevelopmental disorder in children and adolescents, and its etiology and pathogenesis are still unclear. Brain is the organ with the largest oxygen consumption in human body and is easily affected by oxidative imbalance. Oxidative stress has become the key research direction for the pathogenesis of ADHD, but there is still a lack of relevant studies in China. Based on the latest research findings in China and overseas, this article reviews the clinical and experimental studies on oxidative stress in ADHD and explores the association of oxidative stress with neurotransmitter imbalance, neuroinflammation, and cell apoptosis in the pathogenesis of ADHD, so as to provide new research ideas for exploring the pathogenesis of ADHD.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2024, 26(2): 201-206]

Key words: Attention deficit hyperactivity disorder; Oxidative stress; Neurotransmitter; Neuroinflammation; Cell apoptosis

注意缺陷多动障碍 (attention deficit hyperactivity disorder, ADHD) 是儿童和青少年时期常见的精神神经系统疾病之一, 我国儿童患病率约为 6.26%, 并呈上升趋势^[1]。ADHD 核心症状为多动、冲动和注意力不集中, 常共患对立违抗、抽动障碍、强迫障碍等疾病, 严重影响患儿身心健康, 部分症状可迁延至成人, 给个人、家庭及社会带来沉重负担。目前 ADHD 的病因及发病机

制仍处于探索阶段。近年来, 越来越多的研究表明氧化应激是神经系统疾病的重要发病机制之一^[2]。脑富含脂质且耗氧量巨大, 缺乏足够的抗氧化屏障, 极易受到氧化失衡的影响^[3], 其结构和功能的特殊性为氧化应激参与 ADHD 的发病提供了先决条件。因此, 氧化应激水平直接或间接地影响着 ADHD 患儿的病情, 但目前国内尚未见相关研究报道。为明确氧化应激在 ADHD 发病过

[收稿日期] 2023-09-11; [接受日期] 2023-12-29

[基金项目] 国家自然科学基金 (82104928); 中国博士后科学基金第 70 批面上项目 (2021M701123)。

[作者简介] 吴晨蕾, 女, 硕士研究生。

[通信作者] 周荣易, 男, 副教授。Email: zhourongyitcm@sina.com。

程中所扮演的角色，该文对氧化应激在 ADHD 发病机制中的研究进展进行综述，以期对 ADHD 的病理机制提供新的思路。

1 氧化应激参与 ADHD 的发生发展

1.1 氧化应激与神经系统疾病

氧化应激是一种生物体内氧化与抗氧化作用失衡的现象，导致细胞内自由基如活性氧（reactive oxygen species, ROS）过量积累，从而引起细胞损伤、功能障碍甚至死亡^[4]。氧化应激和 ROS 在 ADHD 病理过程中扮演重要角色。外源性 ROS 受金属、辐射、化学物质等污染诱导产生^[5]；内源性 ROS 来源于细胞内部的氧化活性物质，主要与细胞内代谢活动有关。例如，线粒体氧化磷酸化过程中产生的氧自由基、还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶过氧化等酶介导的氧化反应、内质网中蛋白质错误折叠引起的内源性氧化应激、脂质不饱和脂肪酸过氧化等^[6]都会导致内源性 ROS 的产生和累积，破坏神经元完整性。抗氧化系统主要有超氧化物歧化酶（superoxide dismutase, SOD）、谷胱甘肽过氧化物酶、谷胱甘肽（glutathione, GSH）、过氧化氢酶（catalase, CAT）等，起到保护神经的作用^[7]。脑是人体耗氧量最大的器官，极易受到氧化应激的影响。高水平的氧化应激会导致脂质过氧化、线粒体功能障碍等，损伤蛋白质和 DNA 等生物大分子，造成突触丢失甚至神经元死亡，诱发神经系统疾病，如 ADHD、阿尔茨海默病、帕金森病、亨廷顿舞蹈症等^[8]。研究表明，ADHD 患儿处于高氧化应激状态，这会刺激炎症因子及 ROS 大量释放，干扰神经递质传递，甚至加速细胞凋亡，损伤神经元，影响认知和行为发育^[9]。因此，氧化平衡在神经系统疾病的发生发展中具有重要作用，影响着 ADHD 的病理进程。

1.2 氧化应激与 ADHD 高度相关

1.2.1 ADHD 儿童机体高氧化应激状态的临床研究 大量临床研究已经证实 ADHD 患儿体内存在氧化失衡。Kul 等^[10]研究发现，ADHD 患儿总抗氧化水平明显低于健康儿童，而总氧化水平、氧化应激指数明显较高，表明 ADHD 患儿处于高氧化应激状态。Miniksar 等^[11]进一步证实了这一结果。对于机体氧化应激水平的评估，更多的研究集中在相关标志物上。研究显示，ADHD 患儿总抗

氧化能力、CAT 和 GSH 水平较正常儿童存在明显异常^[12-13]。血清活性氧代谢物（reactive oxygen metabolite, ROM）水平和生物抗氧化电位（biological antioxidant potential, BAP）两个相对的指标可用于直接评估机体氧化应激水平^[14]。Kitaoka 等^[15]发现，治疗前 ADHD 患儿的 ROM 水平明显高于治疗后，而 BAP 水平与 BAP/ROM 比值显著低于治疗后，量化了 ADHD 机体的氧化应激水平，即氧化程度高于抗氧化能力。Verlaet 等^[16]指出，ADHD 组的氧化损伤标志物血清丙二醛和尿 8-羟基脱氧鸟苷水平明显高于对照组，同时 ADHD 患儿血 IgG、IgE 水平显著升高，提示 ADHD 在发生氧化应激时，可能存在免疫失衡。综上，ADHD 患儿氧化水平显著升高，而抗氧化能力较低，提示 ADHD 使机体处于高氧化应激状态，这是 ADHD 发病与氧化应激密切关联的直接证据。

1.2.2 ADHD 氧化应激失衡的实验研究 自发性高血压大鼠（spontaneous hypertension rat, SHR）是最公认的 ADHD 模型，在 10 周龄之前基本不表现高血压症状，4~10 周龄呈现出典型 ADHD 症状^[17]。Leffa 等^[18]发现 SHR 较野生大鼠脑 ROS 水平显著增加，而抗氧化酶活性显著降低，且丙二醛、游离巯基等氧化剂水平也显著高于对照组^[19]，这直接证实了 SHR 大鼠处于氧化失衡状态。与正常大鼠相比，SHR 大鼠还表现出氧化应激相关代谢途径的显著改变。研究发现，SHR 大鼠的血液脂质代谢和尿液抗氧化代谢发生显著变化，如葡萄糖醛酸、丙二酸、2-乙基丙二酸等代谢物浓度较对照组升高^[20]。Sharma 等^[21]观察到治疗前 ADHD 模型大鼠较治疗后的大脑氧化应激标志物硫代巴比妥酸反应物质升高，而抗氧化分子水平 GSH、SOD 等明显降低，同时促炎细胞因子肿瘤坏死因子- α （tumor necrosis factor- α , TNF- α ）显著升高而抗炎因子白细胞介素（interleukin, IL）-10 显著降低，提示 ADHD 模型大鼠大脑可能存在氧化应激和炎症。一项以果蝇作为模型的研究发现，在不同浓度的吡虫啉环境下，黑腹果蝇的 ROS、硫代巴比妥酸反应物质水平明显上升，而 SOD、CAT 水平下降，果蝇氧化应激水平上升，行为过度或活跃，并且后代出现了明显的 ADHD 表型^[22]。由上可知，ADHD 动物模型呈现出高氧化应激状态，这与临床研究相呼应，有力地证明了 ADHD 与氧化应激高度相关。

2 氧化应激与其他 ADHD 发病机制相互影响

ADHD 病因复杂,与遗传、神经发育、心理等因素密切相关^[23],但发病机制尚不明确。目前主要存在神经递质失调假说^[24]、神经炎症假说^[24]、氧化应激假说^[9]、细胞凋亡假说^[25]等。氧化应激与其他发病机制假说之间存在内在关联,协同诱导 ADHD 的发生。

2.1 氧化应激与神经递质

神经递质主要负责电化学信息的传递,目前研究发现与 ADHD 发病直接相关的神经递质主要有多巴胺、去甲肾上腺素和 5-羟色胺,其合成、转运、释放等环节以蛋白质为载体。在氧化应激状态下,不饱和脂肪酸过氧化破坏神经元膜结构、内质网错误折叠蛋白质等导致神经递质转运载体缺失或损伤,跨膜运输受阻,信息传导障碍,造成 ADHD 患儿认知、行为等缺陷^[26]。

DA 是大脑氧化应激的潜在来源^[27]。在中性 pH 环境下,聚集的 DA 相对不稳定,可快速自氧化,产生更多的有毒代谢物^[28]。胞质中 DA 在铁催化下可产生有毒代谢物多巴胺醌(dopamine quinone, DAQ),并诱导线粒体通透性转化孔开放,释放大量 ROS,如 H₂O₂、超氧阴离子和羟自由基等^[29]。DAQ 对于线粒体功能障碍和细胞损伤具有重要作用^[30]。线粒体功能障碍会导致氧化应激,而氧化应激的毒副产物又会加剧线粒体损伤,形成恶性循环。DAQ 可与功能蛋白不可逆地耦联,使蛋白质错误折叠、失活和聚集^[31],造成电化学信息传递障碍。氧化应激还能促使胶质细胞活化,产生更多的单胺氧化酶。高浓度的单胺氧化酶介导 DA 代谢并产生大量有毒的儿茶醛 3,4-二羟基苯乙醛,累积的儿茶醛 3,4-二羟基苯乙醛与 H₂O₂ 反应生成 HO⁻,产生更强的神经毒性,加剧氧化应激,损害神经元^[32]。这一系列过程加剧了氧化应激,造成神经细胞损伤,神经递质缺乏,进而导致电化学信息传导障碍,最终抑制神经元正常发育,诱发 ADHD。

2.2 氧化应激与神经炎症

ADHD 是一种高度炎症和免疫相关的疾病^[33]。当 ADHD 患儿大脑处于氧化应激状态时,大量氧自由基产生神经毒性破坏生物大分子,刺激胶质细胞和促炎信号通路释放大量促炎细胞因子,诱导巨噬细胞和中性粒细胞等分泌,使免疫细胞处

于高水平^[17, 34],引发神经炎症和免疫反应失调。

ROS 可能是触发 NLRP3 炎症小体形成和激活的关键第二信使^[35]。NLRP3 炎症小体激活机制分为起始阶段和激活阶段。在起始阶段,ROS 可以上调 NLRP3、caspase-1 和 IL-1 β 前体的表达^[36];在激活阶段,ROS 可以促进 NLRP3 炎症小体的组装和激活,介导孔蛋白 N-GSDMD 的形成,从而引起细胞肿胀甚至破裂^[37],造成免疫细胞和神经细胞损伤、坏死,阻碍神经发育。NF- κ B 是 ROS 在炎症反应、细胞凋亡等中的重要靶点^[38]。在炎症刺激的细胞中,ROS 作为增强剂激活并促进 NF- κ B 和促炎基因的转录,释放大量的 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 等促炎细胞因子^[39]。促炎因子高表达一方面会破坏血脑屏障,并引发细胞因子风暴,降低甚至消除血脑屏障对中枢神经系统的保护^[40],促使神经发生适应性变化,持续损伤神经元和突触的功能;另一方面会引起免疫细胞浸润并释放更多的 ROS^[41],加剧氧化应激,损伤大脑神经元的发育。核因子红系 2 相关因子 2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 是关键的抗氧化和抗炎调节因子^[42]。Nrf2/ARE 信号转导在维持细胞稳态和防止氧化应激中起着重要作用^[43]。上调 Nrf2 可抑制 NF- κ B 活化,从而减少炎症因子和 ROS 的释放,起到神经保护作用;而 Nrf2 沉默或缺陷增强促炎基因表达,增加炎症因子与 ROS 的释放^[44],破坏神经元,诱发 ADHD。

如上所述,大脑受到氧化应激刺激时,促炎信号、炎症小体等刺激特定的免疫信号通路,激活 NF- κ B。NF- κ B 迅速解离并转核,转录并释放促炎细胞因子。最后,在受损部位招募免疫细胞,产生大量 ROS,从而破坏蛋白质和 DNA 等大分子,造成神经损伤并抑制神经元生长发育,对 ADHD 的产生和发展十分不利。总之,神经炎症与氧化应激的作用相互关联,形成恶性循环,诱发或加重 ADHD 的症状。

2.3 氧化应激与细胞凋亡

细胞凋亡是造成 ADHD 患儿大脑神经元损伤的最终途径,分为内在细胞凋亡通路和外在细胞凋亡通路。ROS 和氧化应激是细胞凋亡的诱导剂^[45]。ROS 作为信号分子广泛参与到细胞的生理活动中,过度累积会引起细胞生理活动异常^[46],加速细胞凋亡,破坏神经元和突触的功能,诱发或加剧 ADHD。

ROS 上调内在凋亡途径中的促凋亡触发蛋白

Bax/Bak, Bax/Bak 嵌入线粒体外膜孔隙, 致使线粒体外膜通透化, 释放细胞色素 C 至胞质中触发凋亡体的形成, 从而诱导 caspase-9 激活下游效应子 caspase, 如 caspase-3 和 caspase-7^[47], 引发 caspase 级联反应, 最终执行细胞凋亡。其中 Ca^{2+} 过载使线粒体通透性转化孔持续张开, 产生大量 ROS 并加速细胞凋亡^[48]。线粒体是内在凋亡途径的核心^[49], 而细胞凋亡严重损伤线粒体功能, 并造成神经元丢失, 可支配神经减少, 阻碍神经元之间电化学信息的传递, 减弱甚至严重损害 ADHD 患儿的认知和行为能力。TNF- α 和 TNF 受体 1 (tumor necrosis factor receptor1, TNFR1) 是外在凋亡途径的关键调节因子^[50]。氧化应激可调控 TNF- α /TNFR1 轴介导的细胞凋亡和上调坏死基因^[51]。TNF- α /TNFR1 介导细胞凋亡有 2 条通路: (1) TNFR1 死亡结构域与 FAS 死亡结构域结合, 招募并激活 caspase-8 前体, 刺激 caspase-3 表达增加并促进 NLRP3 炎症小体激活和细胞凋亡^[36]。(2) TNFR1 死亡结构域募集受体相互作用蛋白 1 和 TRAF2 形成信号复合物, 并激活 NF- κ B 等^[52]。活化的 NF- κ B 转录凋亡基因的同时, 刺激促炎基因的转录, 释放大量的 ROS 和炎症因子, 阻碍神经元的正常发育, 加速神经细胞衰老和死亡, 造成神经元大量丢失, 对中枢神经系统的信息传递产生不利影响, 最终诱发 ADHD。

总之, 氧化应激是激活包括细胞凋亡在内的多种细胞死亡途径的重要因素, 这一过程严重影响神经细胞正常的生长、发育和成熟, 使神经细胞的结构和功能严重受损, 影响患儿的行为和认知功能, 诱导或加剧 ADHD。

3 小结

众多临床和实验研究有力地证明了 ADHD 与氧化应激的高度相关性。氧化应激、神经递质失调、神经炎症是细胞凋亡的前提和过程, 而细胞凋亡是最终结果。氧化应激与神经递质传导障碍、神经炎症、细胞凋亡等相互关联, 共同损害神经细胞, 抑制神经元的生长发育, 造成突触丢失、脱髓鞘等, 破坏中枢神经系统, 诱发或加剧 ADHD。本综述重在阐述氧化应激参与 ADHD 的病理过程, 部分理论机制尚未完全明晰, 仍需进一步深入研究。

作者贡献声明: 吴晨蕾负责撰写文章, 王孟飞负责整理校对, 周荣易负责指导并对文章进行审校。

利益冲突声明: 所有作者声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] Wang TT, Liu KH, Li ZZ, et al. Prevalence of attention deficit/hyperactivity disorder among children and adolescents in China: a systematic review and meta-analysis[J]. BMC Psychiatry, 2017, 17(1): 32. PMID: 28103833. PMCID: PMC5244567. DOI: 10.1186/s12888-016-1187-9.
- [2] Oyefeso FA, Muotri AR, Wilson CG, et al. Brain organoids: a promising model to assess oxidative stress-induced central nervous system damage[J]. Dev Neurobiol, 2021, 81(5): 653-670. PMID: 33942547. PMCID: PMC8364474. DOI: 10.1002/dneu.22828.
- [3] Lushchak VI. Interplay between bioenergetics and oxidative stress at normal brain aging. Aging as a result of increasing disbalance in the system oxidative stress-energy provision[J]. Pflugers Arch, 2021, 473(5): 713-722. PMID: 33599804. DOI: 10.1007/s00424-021-02531-4.
- [4] Azzi A. Oxidative stress: what is it? can it be measured? where is it located? can it be good or bad? can it be prevented? can it be cured? [J]. Antioxidants (Basel), 2022, 11(8): 1431. PMID: 35892633. PMCID: PMC9329886. DOI: 10.3390/antiox11081431.
- [5] Hassan W, Noreen H, Rehman S, et al. Association of oxidative stress with neurological disorders[J]. Curr Neuropharmacol, 2022, 20(6): 1046-1072. PMID: 34781871. PMCID: PMC9886831. DOI: 10.2174/1570159X1966621111141246.
- [6] Sies H, Jones DP. Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2020, 21(7): 363-383. PMID: 34781871. PMID: 32231263. DOI: 10.1038/s41580-020-0230-3.
- [7] Demirci-Çekiç S, Özkan G, Avan AN, et al. Biomarkers of oxidative stress and antioxidant defense[J]. J Pharm Biomed Anal, 2022, 209: 114477. PMID: 34920302. DOI: 10.1016/j.jpba.2021.114477.
- [8] Teleanu DM, Niculescu AG, Lungu II, et al. An overview of oxidative stress, neuroinflammation, and neurodegenerative diseases[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(11): 5938. PMID: 35682615. PMCID: PMC9180653. DOI: 10.3390/ijms23115938.
- [9] Corona JC. Role of oxidative stress and neuroinflammation in attention-deficit/hyperactivity disorder[J]. Antioxidants (Basel), 2020, 9(11): 1039. PMID: 33114154. PMCID: PMC7690797. DOI: 10.3390/antiox9111039.

- [10] Kul M, Unal F, Kandemir H, et al. Evaluation of oxidative metabolism in child and adolescent patients with attention deficit hyperactivity disorder[J]. *Psychiatry Investig*, 2015, 12(3): 361-366. PMID: 26207130. PMCID: PMC4504919. DOI: 10.4306/pi.2015.12.3.361.
- [11] Miniksar DY, Cansız MA, Göçmen AY, et al. The effect of drug use, body mass index and blood pressure on oxidative stress levels in children and adolescents with attention deficit and hyperactivity disorder[J]. *Clin Psychopharmacol Neurosci*, 2023, 21(1): 88-98. PMID: 36700315. PMCID: PMC9889889. DOI: 10.9758/cpn.2023.21.1.88.
- [12] Ceylan M, Sener S, Bayraktar AC, et al. Oxidative imbalance in child and adolescent patients with attention-deficit/hyperactivity disorder[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2010, 34(8): 1491-1494. PMID: 20732373. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2010.08.010.
- [13] Nasim S, Naeini AA, Najafi M, et al. Relationship between antioxidant status and attention deficit hyperactivity disorder among children[J]. *Int J Prev Med*, 2019, 10: 41. PMID: 31057726. PMCID: PMC6484508. DOI: 10.4103/ijpvm.IJPVM_80_18.
- [14] Morimoto M, Hashimoto T, Tsuda Y, et al. Evaluation of oxidative stress and antioxidant capacity in healthy children[J]. *J Chin Med Assoc*, 2019, 82(8): 651-654. PMID: 30893262. DOI: 10.1097/JCMA.0000000000000045.
- [15] Kitaoka T, Morimoto M, Hashimoto T, et al. Evaluation of the efficacy of drug treatment based on measurement of the oxidative stress, using reactive oxygen metabolites and biological antioxidant potential, in children with autism spectrum disorder and attention deficit hyperactivity disorder[J]. *J Pharm Health Care Sci*, 2020, 6: 8. PMID: 32351702. PMCID: PMC7183642. DOI: 10.1186/s40780-020-00164-w.
- [16] Verlaet AAJ, Breynaert A, Ceulemans B, et al. Oxidative stress and immune aberrancies in attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): a case-control comparison[J]. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2019, 28(5): 719-729. PMID: 30350094. DOI: 10.1007/s00787-018-1239-4.
- [17] 周荣易, 王娇娇, 韩新民. SHR、WKY大鼠与SD大鼠注意缺陷多动障碍模型行为学特征的比较[J]. *中国实验动物学报*, 2017, 25(4): 380-385. DOI: 10.3969/j.issn.1005-4847.2017.04.007.
- [18] 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. PMID: 28664398. DOI: 10.1007/s11064-017-2341-6.
- [19] 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. PMID: 30737597. PMCID: PMC6820808. DOI: 10.1007/s00213-019-5180-0.
- [20] Dupuy C, Castelnau P, Mavel S, et al. SHR/NCrl rats as a model of ADHD can be discriminated from controls based on their brain, blood, or urine metabolomes[J]. *Transl Psychiatry*, 2021, 11(1): 235. PMID: 33888684. PMCID: PMC8062531. DOI: 10.1038/s41398-021-01344-4.
- [21] Sharma N, Luhach K, Golani LK, et al. Vinpocetine, a PDE1 modulator, regulates markers of cerebral health, inflammation, and oxidative stress in a rat model of prenatal alcohol-induced experimental attention deficit hyperactivity disorder[J]. *Alcohol*, 2022, 105: 25-34. PMID: 35995260. DOI: 10.1016/j.alcohol.2022.08.005.
- [22] Janner DE, Gomes NS, Poetini MR, et al. Oxidative stress and decreased dopamine levels induced by imidacloprid exposure cause behavioral changes in a neurodevelopmental disorder model in *Drosophila melanogaster*[J]. *Neurotoxicology*, 2021, 85: 79-89. PMID: 34000340. DOI: 10.1016/j.neuro.2021.05.006.
- [23] Drechsler R, Brem S, Brandeis D, et al. ADHD: current concepts and treatments in children and adolescents[J]. *Neuropediatrics*, 2020, 51(5): 315-335. PMID: 32559806. PMCID: PMC7508636. DOI: 10.1055/s-0040-1701658.
- [24] 李雪军, 王淑敏, 姜之炎, 等. 注意缺陷多动障碍模型及其病理机制研究进展[J]. *中国比较医学杂志*, 2023, 33(5): 145-152. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7856.2023.05.018.
- [25] 李鑫, 蔚立涛, 赵秉宏, 等. 蒙古黄芪多糖对注意缺陷多动障碍模型大鼠前额叶神经元的影响[J]. *包头医学院学报*, 2022, 38(12): 11-16. DOI: 10.16833/j.cnki.jbmc.2022.12.003.
- [26] Ayala-Lopez N, Watts SW. Physiology and pharmacology of neurotransmitter transporters[J]. *Compr Physiol*, 2021, 11(3): 2279-2295. PMID: 34190339. DOI: 10.1002/cphy.c200035.
- [27] Monzani E, Nicolis S, Dell'Acqua S, et al. Dopamine, oxidative stress and protein-quinone modifications in Parkinson's and other neurodegenerative diseases[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2019, 58(20): 6512-6527. PMID: 30536578. DOI: 10.1002/anie.201811122.
- [28] Umek N, Geršak B, Vintar N, et al. Dopamine autoxidation is controlled by acidic pH[J]. *Front Mol Neurosci*, 2018, 11: 467. PMID: 30618616. PMCID: PMC6305604. DOI: 10.3389/fnmol.2018.00467.
- [29] Chakrabarti S, Bisaglia M. Oxidative stress and neuroinflammation in Parkinson's disease: the role of dopamine oxidation products[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2023, 12(4): 955. PMID: 37107329. PMCID: PMC10135711. DOI: 10.3390/antiox12040955.
- [30] He JY, Zhu GF, Wang GQ, et al. Oxidative stress and neuroinflammation potentiate each other to promote progression of dopamine neurodegeneration[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 6137521. PMID: 32714488. PMCID: PMC7354668. DOI: 10.1155/2020/6137521.
- [31] Zhou ZD, Xie SP, Saw WT, et al. The therapeutic implications of tea polyphenols against dopamine (DA) neuron degeneration in Parkinson's disease (PD) [J]. *Cells*, 2019, 8(8): 911. PMID: 31426448. PMCID: PMC6721683. DOI: 10.3390/cells8080911.
- [32] Masato A, Plotegher N, Boassa D, et al. Impaired dopamine metabolism in Parkinson's disease pathogenesis[J]. *Mol*

- Neurodegener, 2019, 14(1): 35. PMID: 31488222. PMCID: PMC6728988. DOI: 10.1186/s13024-019-0332-6.
- [33] Zhou RY, Wang JJ, Sun JC, et al. Attention deficit hyperactivity disorder may be a highly inflammation and immune-associated disease (Review) [J]. Mol Med Rep, 2017, 16(4): 5071-5077. PMID: 28849096. DOI: 10.3892/mmr.2017.7228.
- [34] Sharma N, Dhiman N, Golani LK, et al. Papaverine ameliorates prenatal alcohol-induced experimental attention deficit hyperactivity disorder by regulating neuronal function, inflammation, and oxidative stress[J]. Int J Dev Neurosci, 2021, 81(1): 71-81. PMID: 33175424. DOI: 10.1002/jdn.10076.
- [35] Sho T, Xu JX. Role and mechanism of ROS scavengers in alleviating NLRP3-mediated inflammation[J]. Biotechnol Appl Biochem, 2019, 66(1): 4-13. PMID: 30315709. DOI: 10.1002/bab.1700.
- [36] Huang Y, Xu W, Zhou RB. NLRP3 inflammasome activation and cell death[J]. Cell Mol Immunol, 2021, 18(9): 2114-2127. PMID: 34321623. PMCID: PMC8429580. DOI: 10.1038/s41423-021-00740-6.
- [37] Kelley N, Jeltama D, Duan YH, et al. The NLRP3 inflammasome: an overview of mechanisms of activation and regulation[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(13): 3328. PMID: 31284572. PMCID: PMC6651423. DOI: 10.3390/ijms20133328.
- [38] Lepetsos P, Papavassiliou KA, Papavassiliou AG. Redox and NF- κ B signaling in osteoarthritis[J]. Free Radic Biol Med, 2019, 132: 90-100. PMID: 30236789. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.09.025.
- [39] Bhatt S, Nagappa AN, Patil CR. Role of oxidative stress in depression[J]. Drug Discov Today, 2020, 25(7): 1270-1276. PMID: 32404275. DOI: 10.1016/j.drudis.2020.05.001.
- [40] Erickson MA, Dohi K, Banks WA. Neuroinflammation: a common pathway in CNS diseases as mediated at the blood-brain barrier[J]. Neuroimmunomodulation, 2012, 19(2): 121-130. PMID: 22248728. PMCID: PMC3707010. DOI: 10.1159/000330247.
- [41] Abais JM, Xia M, Zhang Y, et al. Redox regulation of NLRP3 inflammasomes: ROS as trigger or effector?[J]. Antioxid Redox Signal, 2015, 22(13): 1111-1129. PMID: 25330206. PMCID: PMC4403231. DOI: 10.1089/ars.2014.5994.
- [42] Wang L, He CQ. Nrf2-mediated anti-inflammatory polarization of macrophages as therapeutic targets for osteoarthritis[J]. Front Immunol, 2022, 13: 967193. PMID: 36032081. PMCID: PMC9411667. DOI: 10.3389/fimmu.2022.967193.
- [43] Saha S, Buttari B, Panieri E, et al. An overview of Nrf2 signaling pathway and its role in inflammation[J]. Molecules, 2020, 25(22): 5474. PMID: 33238435. PMCID: PMC7700122. DOI: 10.3390/molecules25225474.
- [44] Yang HP, Magilnick N, Lee C, et al. Nrf1 and Nrf2 regulate rat glutamate-cysteine ligase catalytic subunit transcription indirectly via NF- κ B and AP-1[J]. Mol Cell Biol, 2005, 25(14): 5933-5946. PMID: 15988009. PMCID: PMC1168815. DOI: 10.1128/MCB.25.14.5933-5946.2005.
- [45] Lu YJ, Luo Q, Cui HM, et al. Sodium fluoride causes oxidative stress and apoptosis in the mouse liver[J]. Aging (Albany NY), 2017, 9(6): 1623-1639. PMID: 28657544. PMCID: PMC5509460. DOI: 10.18632/aging.101257.
- [46] 李芊芊. 氧化应激诱导细胞凋亡通路的研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(12): 63-64. DOI: 10.19613/j.cnki.1671-3141.2019.12.029.
- [47] Chen PH, Hsueh TC, Hong JR. Infectious spleen and kidney necrosis virus induces the reactive oxidative species/Nrf2-mediated oxidative stress response for the regulation of mitochondrion-mediated Bax/Bak cell death signals in GF-1 cells[J]. Front Microbiol, 2022, 13: 958476. PMID: 36304944. PMCID: PMC9593061. DOI: 10.3389/fmicb.2022.958476.
- [48] Sukumaran P, Nascimento Da Conceicao V, Sun YY, et al. Calcium signaling regulates autophagy and apoptosis[J]. Cells, 2021, 10(8): 2125. PMID: 34440894. PMCID: PMC8394685. DOI: 10.3390/cells10082125.
- [49] Patergnani S, Danese A, Bouhamida E, et al. Various aspects of calcium signaling in the regulation of apoptosis, autophagy, cell proliferation, and cancer[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(21): 8323. PMID: 33171939. PMCID: PMC7664196. DOI: 10.3390/ijms21218323.
- [50] Lo CH, Huber EC, Sachs JN. Conformational states of TNFR1 as a molecular switch for receptor function[J]. Protein Sci, 2020, 29(6): 1401-1415. PMID: 31960514. PMCID: PMC7255520. DOI: 10.1002/pro.3829.
- [51] Gao MC, Zhu HJ, Guo JM, et al. Tannic acid through ROS/TNF- α /TNFR 1 antagonizes atrazine induced apoptosis, programmed necrosis and immune dysfunction of grass carp hepatocytes[J]. Fish Shellfish Immunol, 2022, 131: 312-322. PMID: 36220537. DOI: 10.1016/j.fsi.2022.09.062.
- [52] Pobezinskaya YL, Liu ZG. The role of TRADD in death receptor signaling[J]. Cell Cycle, 2012, 11(5): 871-876. PMID: 22333735. PMCID: PMC3679287. DOI: 10.4161/cc.11.5.19300.

(本文编辑: 王颖)

(版权所有©2024 中国当代儿科杂志)