

# 世界 ADHD 联盟的国际共识声明：208 条循证结论

审校

杨莉 陈立

译者

高煦平 (1-19)

王宁 (20-62)

谢娆 (63-86)

赵驿鹭 (87-136)

张康福茜 (137-175)

傅朝(176-194)

2021 年 3 月

目录

摘要.....3

前言.....	5
方法.....	5
结果概述.....	7
一个简短的历史：ADHD 不是新疾病(1-13).....	9
如何诊断 ADHD? (14-19).....	11
ADHD 的患病率如何? (20-25).....	13
ADHD 的病因有哪些? (26-62).....	15
ADHD 的遗传因素.....	15
ADHD 与环境的相关性：接触有毒物质.....	17
ADHD 的环境相关性：怀孕和出生期间发生的事.....	21
ADHD 的环境相关因素：睡眠缺乏，压力，感染，贫困和创伤.....	23
通过研究多动症患者的大脑，我们学到了什么? (63-77).....	24
心理过程表现的缺陷.....	25
神经影像学研究发现大脑的差异.....	26
多动症患者通常会发生哪些非精神科医学问题? (78-100).....	28
肥胖.....	29
过敏和哮喘.....	29
糖尿病：.....	30
其他躯体疾病：.....	31
ADHD 对患者及其家庭有什么影响? (101-136).....	35
生活质量.....	35
情绪和社会障碍.....	35

意外伤害.....	36
早逝和自杀.....	37
违法犯罪.....	Fehler! Textmarke nicht definiert.
学业不良.....	39
物质使用障碍.....	40
其他.....	41
<b>ADHD 的经济负担(137-147).....</b>	<b>42</b>
<b>哪些药物治疗 ADHD 安全有效? (148-194).....</b>	<b>44</b>
<b>药物对症状的影响:随机对照临床试验结果.....</b>	<b>44</b>
<b>药物对与 ADHD 相关的损伤的影响: 自然主义研究的结果.....</b>	<b>47</b>
<b>ADHD 药物对大脑的影响.....</b>	<b>51</b>
<b>ADHD 药物的副作用.....</b>	<b>51</b>
<b>兴奋剂药物的滥用及转变?.....</b>	<b>55</b>
<b>哪种非药物治疗对 ADHD 既安全又有效? (195-208).....</b>	<b>56</b>
<b>行为及认知行为疗法.....</b>	<b>56</b>
<b>基于计算机的认知训练及神经反馈.....</b>	<b>58</b>
<b>保健品, 节食和锻炼.....</b>	<b>59</b>
<b>讨论.....</b>	<b>60</b>

## 摘要

**背景:** 对 ADHD 的误解使得 ADHD 患者被污名化, 损害了为 ADHD 患者提供帮助者的信誉, 并延误了 ADHD 的预防和治疗。为了减少对 ADHD 的误解, 我们汇总了 ADHD 相关研究的可信证据。

**方法:** 我们回顾了参与者大于 2,000 人的原始研究, 和汇总 5 项及以上研究或总参与者 2,000 人以上的 Meta 分析。除患病率的 Meta 分析外, 我们排除了未评估发表偏倚的 Meta 分析。对于网络 Meta 分析, 我们要求提供比较调整后的漏斗图。我们排除了以等待治疗或常规治疗为对照的治疗研究。我们从符合标准的研究中提取了 ADHD 的相关证据。

**结果:** 我们得到了 208 条关于 ADHD 的受经验支持的陈述。来自 6 大洲和 27 个国家的 79 位相关研究人员认可了这项受经验支持的声明。362 人阅读并同意了该手稿的内容。

**结论:** Meta 分析支持了许多关于 ADHD 的发现。对 ADHD 的性质, 病程, 结局原因和治疗方法的明确陈述, 有助于减少大众对 ADHD 的误解和改善 ADHD 的污名化。

**关键字:** ADHD, 诊断, 治疗, 病程, 结局, 遗传学, 大脑

## 介绍

二十多年前,一个国际科学家团队发表了关于注意力缺陷多动障碍(ADHD)的第一份国际共识声明(Barkley 2002)。他们试图提供大量的科学数据证明 ADHD 作为一种精神障碍的合理性,并纠正 ADHD 误解所带来的 ADHD 患者的污名化,医疗保健提供者信誉的损害,或者 ADHD 预防和延迟的治疗(DosReiset 等, 2010; Horton-Salway 2013; McLeodet 等, 2007; Muelleret 等, 2012)。

本文汇总分类了过去 20 年的重要科学发现以更新《国际共识声明》。我们无意提供 ADHD 百科全书或诊断和治疗指南,那些可以在引用的参考文献中找到。我们的目的是在大量严格的证据支持下,提供有关 ADHD 的最新,准确的信息。

## 方法

我们通过对已发表的高质量 Meta 分析和大量研究的专家审查,确定了有关 ADHD 的循证陈述。项目指导委员会(补充表 1)进行了专家审查,该委员会包括以下致力于 ADHD 研究和临床护理的专业团体的代表:世界 ADHD 联合会,欧洲动力学过度疾病网络(Eunethydis),美国专业学会 ADHD 及相关疾病,加拿大 ADHD 资源联盟,亚洲 ADHD 联盟,拉丁美洲 ADHD 同盟,澳大利亚 ADHD 专业人士协会,以色列 ADHD 协会,沙特 ADHD 协会,欧洲精神病学跨生命周期神经发育障碍分会,德国医学科学学会协会的 ADHD 指南小组,欧洲神经精神药理学院的 ADHD 网络,中国儿童和青少年精神病学协会以及世界精神病学协会的 ADHD 分会。

对于大型队列研究，我们使用以下搜索条件搜索了 PubMed：ADHD [tiab] AND (nationwide [tiab] OR national [tiab] OR register [tiab] OR registry [tiab]) NOT review [Publication Type] NOT meta-analysis [Publication Type]。对于 Meta 分析，我们使用以下搜索条件搜索了 PubMed：ADHD [All Fields] AND (meta-analysis [Title] OR meta-analysis [Title] OR meta-analytic [Title] OR systematic review [Title])。除了患病率的 Meta 分析外，我们排除了没有评估发表偏倚的 Meta 分析。对于网络 Meta 分析，我们要求提供经过比较调整的漏斗图。对于治疗研究，我们排除了将等待治疗或常规治疗作为对照进行比较的研究。

除了有关 ADHD 病史及其诊断标准的陈述外，我们还要求每项基于证据的陈述均应受 Meta 分析或样本量大于 2000 的大型注册研究的支持。我们要求 Meta 分析汇总 5 项及以上研究或汇总样本量大于 2,000 人。

我们使用以下标准描述了效应大小发现的幅度：标准化均值差：小= 0.20，中= 0.50，大= 0.80；相关系数：小= 0.10，中= 0.24，大= 0.37(Ellis 2010; Rosenthal 和 Rosnow 1984)。“中等”用作“中”的同义词，“强”用作“大”的同义词。通常，“小”效应很难在个体中观察到，但如果它涉及影响许多儿童的常见暴露，则对公共卫生可能非常重要。细心的观察者有望发现“中等”效果 (Cohen 1988)。在个人层面上，“大”效应通常与临床实践有关。

如果该主题未包含在本文档中，则并不意味着该主题不重要。相反，这意味着找到的证据不足以得出确定的结论。这可能是因为没有足够的质量研究，或者没有尝试评估出版偏见，或者是因为现有数据不支持所提出的主张。文件完成后，我们邀请其他同事加入作为签署人，以表示他们对文件的支持。在下文中，我们

使用“基于证据”一词来表示满足我们在文献检索中使用的包含/排除标准的证据。我们认识到可以应用其他标准，例如要求 Meta 分析中不存在严重的异质性或增加研究参与者的数量。

## 结果概述

我们的搜索策略生成了 208 条关于 ADHD 的受经验支持的陈述。有关详细信息，请参见补充图 1 中的 PRISMA 图。受经验支持的陈述已得到来自 27 个国家和 6 大洲的 79 位作者的认可（补充图 2）。已有 362 人阅读此文件并同意其内容（补充表 2）。表 1 总结了我们的发现以及支持每个声明的项目编号。该共识性声明的局限性在于，我们没有报告没有进行 Meta 分析或超大型研究的成熟研究结果。某种研究的缺少并不总是表明这类研究缺乏效果。

<b>表格 1：调查结果摘要</b>	
<b>发现</b>	<b>条款</b>
自 1775 年以来，医学文献中已经描述了我们现在称为 ADHD 的综合症。	1 - 13
当由有执照的临床医生进行诊断时，ADHD 的诊断是明确的，并且在所有年龄段均有效，即使存在其他常见的精神病也是如此。	14-19
ADHD 在男性中更常见，发生在 5.9%的青年和 2.5%的成年人中。在	20-25

欧洲，斯堪的纳维亚半岛，澳大利亚，亚洲，中东，南美和北美的研究中证实了这个结论。	
ADHD 很少是由单一的遗传或环境风险因素引起的，大多数情况下 ADHD 是由许多遗传和环境风险的综合影响引起的，且每一个遗传和环境风险的影响很小。	26-62
患有 ADHD 的人通常在大脑功能的心理测试中表现出受损，但是这些测试不能用于诊断 ADHD。	63-70
神经影像学研究发现患有和不患有 ADHD 的人在大脑结构和功能上的细微差异。这些差异不能用于诊断 ADHD。	71-77
患有 ADHD 的人患肥胖症，哮喘，过敏，糖尿病，高血压，睡眠问题，牛皮癣，癫痫症，性传播感染，眼睛异常，免疫疾病和代谢异常的风险增加。	78-100
患有 ADHD 的人生活质量低下，物质使用失调，意外伤害，教育水平低下，失业，赌博，少女怀孕，社交困难，犯罪，自杀和过早死亡的风险增加。	101-13 6
对经济负担的研究表明，在全世界，ADHD 每年给社会造成的损失达	137-14



数千亿美元。	7
随机对照临床试验表明，世界各地的监管机构已确定几种药物可安全有效地减轻 ADHD 症状。	148-15 7
用 ADHD 药物治疗可以减少意外伤害，脑外伤，药物滥用，抽烟，教育水平低下，骨折，性传播感染，抑郁，自杀，犯罪活动和少女怀孕。	158-17 7
ADHD 药物的不良反应通常较轻，可以通过改变剂量或药物来解决。	178-18 8
用于 ADHD 的刺激性药物比非刺激性药物更有效，但也更有可能被转移，误用和滥用。	189-19 4
对于 ADHD，非药物治疗的疗效不及对 ADHD 症状的药物治疗，但通常可用于帮助优化药物后仍然存在的问题。	195-20 8

### **一个简短的历史：ADHD 不是新疾病(1-13)**

从欧洲国家的临床报告开始，ADHD 的概念由来已久。超过两个世纪以来，人们已经认识到该疾病的体征和症状的临床意义。尽管这些早期报告并未使用“ADHD”一词，但它们描述了表现出我们现在认识为 ADHD 的症状和障碍的

儿童。有关详细的历史记录, 请参见(Langeet 等, 2010; Taylor 2011; Weikard 1799)。以下是 ADHD 早期历史的重点:

1. 1775: 德国医师梅尔基奥尔·亚当·韦卡德 (Melchior Adam Weikard) 撰写了第一本以 ADHD 为特征的疾病描述书。

2. 1798: 亚历山大·克里顿 (Alexander Crichton) 皇家内科医学院 (英国) 在医学教科书中描述了类似的疾病(Palmer 和 Finger 2001)。

3. 1845: 后来成为德国美因河畔法兰克福第一家精神病医院负责人的海因里希·霍夫曼 (Heinrich Hoffmann) 在一本儿童读物中描述了 ADHD 和注意力缺陷, 该书记录了 ADHD 样行为及其相关的障碍(Hoffmann 1990)。

4. 1887-1901: Désiré-Magloire Bourneville, Charles Boulanger, Georges Paul-Boncour 和 Jean Philippe 在法国医学和教育著作中描述了与 ADHD 相当的事物(Martinez-Badia 和 Martinez-Raga 2015)。

5. 1902: 英国医师乔治·斯蒂尔 (George Still) 在科学杂志上首次撰写了对该疾病的描述(Still 1902a; Still 1902b; c)。

6. 1907: 奥古斯托·维达尔·佩雷拉 (Augusto Vidal Perera) 撰写了西班牙第一本儿童精神病学纲要。他描述了注意力不集中和过度活跃对小学生的影响(Vidal Perera 1907)。

7. 1917: 西班牙神经科医生和精神病医生 Gonzalo Rodriguez-Lafora 描述了儿童 ADHD 的症状, 并说它们可能是由遗传原因的脑部疾病引起的(Lafora 1917)。

8. 1932: 来自德国的弗朗兹·克雷默 (Franz Kramer) 和汉斯·波诺 (Hans Pollnow) 描述了一种 ADHD 样综合症, 并创造了 “运动亢进症” 一词, 后来被世界卫生组织 (WHO) 所用(Kramer 和 Pollnow 1932; Neumarker 2005)。

9. 1937: 美国的查尔斯·布拉德利 (Charles Bradley) 发现, 苯丙胺类药物可减轻 ADHD 样症状(Bradley 1937)。

10. 1940s: 儿童 ADHD 样症状被描述为 “最小脑功能障碍” 。

11. 1956-1958 年: 随访研究的第一个提示是, 最小的脑功能障碍相关行为持续到成年(Morriset 等, 1956; O'Neal 和 Robins 1958)。

12. 1960s: 美国食品药品监督管理局 (US Food and Drug Administration) 批准了哌醋甲酯 (Ritalin) 用于儿童的行为障碍。

13. 1970 年代至今: ADHD 的诊断标准基于研究表明, 该诊断可预测疾病的治疗反应, 临床病程和家族史。

## **如何诊断 ADHD? (14-19)**

ADHD 只能由有执照的临床医生诊断, 该临床医生会采访父母或看护人和/或患者以记录该疾病的标准(American Psychiatric Association 2013; Chinese Society of Psychiatry 2001; Faraoneet 等, 2015; Feldman 和 Reiff 2014; Pearlet 等, 2001; Stein 2008; World Health Organization 2018)。不能仅通过评定量表, 神经心理学测试或大脑成像方法来诊断。

ADHD 的诊断被认为是主观的, 因为它不是基于生物学测试的。这种批评是没有根据的。 ADHD 符合 Robins 和 Guze 建立的精神障碍有效性标准

(Faraone 2005; 1970)。该疾病被认为是有效的，因为：1) 在各种情况和文化中训练有素的专业人员使用明确定义的标准就其存在或不存在达成共识，以及 2) 诊断有助于预测 a) 患者可能存在的其他问题（例如，在学校学习困难）； b) 未来患者的结局（例如，未来吸毒的风险）； c) 对治疗的反应（例如药物和心理治疗）；和 d) 表示疾病原因一致的特征（例如，遗传学或大脑影像学发现）(Faraone 2005)。专业协会已批准并发布了诊断 ADHD 的指南(Alliance 2011; Banaschewski T 2018; Bolea-Alamanacet 等, 2014; Crunelleet 等, 2018; Flisher 2013; Grahamet 等, 2011; Kooijet 等, 2019; National Collaborating Centre for Mental Health 2018; National Institute for Health Care 和 Excellence 2018; Pliszka 2007; Schoeman 和 Liebenberg 2017; Seixaset 等, 2012; Tayloret 等, 2004; Wolraichet 等, 2011)。

诊断的主要特征是：

14. 诊断需要：1) 至少在 6 个月内出现发育不良的多动冲动和/或注意力不集中症状；2) 在不同环境（例如家庭和学校）中出现的症状；3) 导致生活障碍的症状；4) 一些症状和损害首先发生在儿童早期至中期；和 5) 没有其他障碍可以更好地解释症状(American Psychiatric Association 2013; World Health Organization 2018; Yi 和 Jing 2015)。

15. ADHD 的临床表现可被描述为主要是注意力不集中，主要是多动冲动的或合并的，具体取决于其症状的性质(American Psychiatric Association 2013)。Meta 分析表明，注意力不集中与学业障碍，自尊心低，职业结局负面和整体适应功能降低有关。过度冲动的症状与同伴排斥，攻击

性，危险的驾驶行为和意外伤害有关。各个维度之间相关疾病的模式也不同 (Willcuttet 等, 2012)。

16. ADHD 会损害高度聪明的人的功能，因此可以在这一组人群中诊断出这种疾病。一项基于人群的出生队列研究对 5700 多名儿童进行了研究，结果发现，在智商处于高，平均或低水平的儿童之间，符合 ADHD 标准的中位年龄，学习障碍，精神疾病和药物滥用的发生率，刺激治疗率无显著差异 (Katusicet 等, 2011; Rommelseet 等, 2017)。

17. 在青春期和成年期，许多有儿童 ADHD 病史的人继续受到该疾病的损害，尽管他们经常表现出过度活跃和冲动的减少，但依然保留注意力不集中的症状 (Faraoneet 等, 2006)。

18. 许多大型流行病学和临床研究表明，ADHD 通常与其他精神疾病同时发生，尤其是抑郁症，双相情感障碍，自闭症谱系障碍，焦虑症，对立挑衅性障碍，品行障碍，进食障碍和物质使用障碍 (Bernardiet 等, 2012; Chenet 等, 2018; Groenmanet 等, 2017; Nazaret 等, 2016; Solberget 等, 2018; Tunget 等, 2016; Yaoet 等, 2019)。它们的存在并不排除对 ADHD 的诊断。

19. 一项包含 25 项研究，超过 800 万参与者的 Meta 分析发现，比同龄人相对年轻的儿童和青少年更有可能被诊断出患有 ADHD (Cayeet 等, 2020)。

## **ADHD 的患病率如何? (20-25)**

ADHD 在发达国家和发展中国家普遍存在，且男性患病率高于女性。尽管在过去的三十年里临床医生对 ADHD 的诊断率逐渐提高，但该病的发病率并未

明显升高。与过去的几十年相比，现在 ADHD 更容易被诊断出来。

20. 一项纳入了 19 项研究,对 55,000 多人进行的 meta 分析发现, 5.9% 的年轻人符合 ADHD 的诊断标准 (Willcutt, 2012 年)。 另一项纳入 135 个研究, 对 25 万年轻人进行的 meta 分析表明, ADHD 的患病率在北美、欧洲、亚洲、非洲、南美和大洋洲没有显著差异 (Polanczyk 等, 2014)。

21. meta 分析发现, 过去三十年里儿童和青少年 ADHD 的患病率没有增加 (Polanczyk 等, 2014)。 虽然在这段时间内患病率没有改变, 但美国和瑞典的大量研究表明, ADHD 在最近几年更容易被诊断出, 这反映了政策和临床实践的变化 (Rydell 等人, 2018; Song 等, 2019; Xu 等, 2018)。

22. 一项纳入 6 项研究, 超过 5300 人参与的 meta 分析表明, 成年人 ADHD 的患病率为 2.5% (Simon 等, 2009)。 另一项纳入 20 项研究, 涵盖 13 个国家、七个地区/大都市, 超过 26,000 人参与的 meta 分析估计, 有 2.8% 的成年人符合 ADHD 的诊断标准 (Fayyad 等, 2017)。成年人 ADHD 患病率比青年低, 这与一项纳入 21 项研究, 包含 1,600 多人的 meta 分析结果相一致。这项 meta 分析表明, 只有六分之一患有 ADHD 的青年在 25 岁时仍符合 ADHD 的全部诊断标准, 大约一半有损伤残留 (Faraone 等, 2006)。

23. 一项纳入 9 项研究, 包含 32,000 多名老人的 meta 分析发现, 根据 ADHD 评定量表, 该病患病率为 2.2%, 而对于 50 岁以上的人群, 患病率降至 1.5%。 然而, 由同一团队进行的纳入 9 项研究 1170 万人参与的 meta 分析显示, 50 岁以上符合 ADHD 临床诊断的患病率仅为 0.2%。由同一批研究人员进行的第三次 meta 分析, 是对 4 项 920 万以上的人参与的研究进

行的，发现在 50 岁以上的人群中，ADHD 的治疗率仅为 0.02 % (Dobrosavljevic 等人，2020 年)。

24. 一项纳入 19 项研究，对 15 万名 18 岁以下的美国黑人青年进行的 meta 分析表明这些人群 ADHD 的患病率为 14%。作者得出的结论是，黑人个体患 ADHD 的风险要高于美国普通人群，有必要提高对来自不同社会背景的黑人个体 ADHD 的评估和监测 (Cénat 等人，2020 年)。

25. ADHD 在男性中更为常见。对 42,000 多人参与的进行家长症状评定的 29 项研究，以及 56,000 多人参与的进行教师评定的 24 项研究进行 meta 分析，结果表明青年患 ADHD 的男女比例大致为 2:1 (Willcutt, 2012)。

## **ADHD 的病因有哪些? (26-62)**

大多数 ADHD 是由遗传和环境因素共同作用产生的 (Faraone 等, 2015)。ADHD 相关环境因素在生命的早期，包括胎儿时期、出生后早期就发挥了作用。然而，在极少数情况下，类似 ADHD 的症状可能是由生命早期的严重剥夺 (Kennedy 等, 2016)、单一遗传变异 (Faraone 和 Larsson, 2018) 或生命早期的颅脑损伤 (Stojanovski 等 2019) 引起的。这些发现有助于了解 ADHD 的病因，但对 ADHD 的诊断没有帮助。环境因素与 ADHD 的相关性已经获得了高水平的证据支持。虽然一些强有力的证据表明，环境因素与 ADHD 之间有因果关系，但是在大多数情况下，这些因果关系仍然是由相关的遗传和环境因素共同作用所致。因此，我们将产前和产后环境中增加 ADHD 风险的特征称为关联因素，而非病因。下文描述的遗传和环境因素不一定是 ADHD 的特定因素。

### **ADHD 的遗传因素**

26. 一项对美国, 欧洲, 斯堪的纳维亚和澳大利亚的 37 项双胞胎的研究发现, 基因及其与环境的相互作用在导致 ADHD 上发挥着重要作用 (Faraone 和 Larsson, 2018 年; Larsson 等人, 2014a; Pettersson 等人, 2019 年)。

27. 在一项全基因组研究中, 一个国际团队对来自美国, 欧洲, 斯堪的纳维亚, 中国和澳大利亚的 2 万多例 ADHD 患者和 35,000 例健康对照的 DNA 样本进行了分析。他们确定了许多遗传位点的变异, 每个位点变异对 ADHD 的发生有一个很小的效应 (Demontis 等人, 2019)。这项研究证实了大多数 ADHD 患者是多基因位点变异, 这意味着许多遗传变异 (每种效应非常小) 结合起来以后, 增加了患 ADHD 的风险。ADHD 的多基因变异因素与一般的精神病理学 (Brikell 等人, 2020) 和很多精神病性疾病 (Lee PH, 2019) 有关。

28. meta 分析暗示了其他基因的存在, 但是它们是否是致病基因仍不确定, 直到在全基因组研究中得到证实。这些基因是 ANKK1 (Panet 等, 2015) DAT1 (Grunblatt 等, 2019b), LRP5 和 LRP6 (Grunblatt 等, 2019a), SNAP25 (Liu 等, 2017), ADGRL3 (Bruxelet 等, 2020) DRD4 和 BAIAP2 (Bonvicini 等, 2020; Bonvicini 等, 2016)。

29. ADHD 的多基因遗传因素能够预测人群的 ADHD 症状, 也是轻微 ADHD 症状人群的影响因素 (Demontis 等人, 2019 年; Taylor 等人, 2019 年)。

30. ADHD 多基因变异的人更有可能被诊断出患有 ADHD (Li, 2019)、焦虑或抑郁 (Martin 等人, 2018)。



31. ADHD 也可能是罕见的单基因缺陷 (Faraone 和 Larsson, 2018) 或染色体异常 (Cederlof 等人, 2014) 的结果。根据对 8,000 多个自闭症 (ASD) 和/或 ADHD 儿童以及 5,000 个对照的 DNA 的分析显示, 与对照相比, 患有自闭症和 ADHD 的儿童罕见基因突变发生率更高 (Satterstrom 等人, 2019) 。

32. 根据对家庭, 双胞胎和 DNA 的研究表明, ADHD 与许多其他精神疾病 (例如精神分裂症, 抑郁症, 躁郁症, 自闭症, 行为障碍, 饮食障碍和药物使用障碍) 和身体疾病 (例如偏头痛和肥胖) 之间的遗传和环境的影响有部分交叉。(Demontis 等人, 2019) (Faraone 和 Larsson, 2018) (Ghirardi 等人, 2018) (Lee 等人, 2019) (Lee 等人, 2013) (Anttila 等人, 2018; Tylee 等人, 2018) (van Hulzen 等人, 2017) (Vink 和 Schellekens, 2018) (Brikell 等人, 2018) (Chen 等人, 2019a) (Yao 等人, 2019) 。然而, ADHD 也有独特的遗传风险。 疾病之间存在共同的遗传和环境风险的证据表明, 这些疾病在生物学途径中也具有病理学特征, 从而异常调节神经发育并造成导致疾病发作的大脑损伤。

33. 大量的针对家庭的研究表明, 遗传或家族原因可能导致 ADHD 与自身免疫性疾病 (Li 等人, 2019) , 尿道破裂 (Butwicka 等人, 2015) 和智障 (Faraone 和 Larsson, 2018) 相关。

### **ADHD 与环境的相关性: 接触有毒物质**

34. 一对 meta 分析发现重金属铅与注意力不集中症状 (27 项研究, 超过 9,300 名年轻人) 和 ADHD (23 项研究, 超过 7,800 名年轻人) 之间的相关性很小 (Goodlad 等人, 2013) 。 最近一项对 14 项研究进行的 meta

分析对 17,000 多名儿童进行了研究，结果表明血铅水平升高可能导致他们患有 ADHD 的几率翻番 (Nilsen 和 Tolve, 2020)。根据美国国家卫生和营养检查调查 (National Health and Nutrition Examination Survey) 进行的具有全国代表性的样本的 2500 多名青年进行的一项研究发现血液中铅水平排名前三分之一的人患 ADHD 的可能性是其他人的 2.3 倍 (Froehlich 等, 2009)。一项类似的研究 (来自同一国家的调查中有 4,700 多名年轻人) 发现, 血液中铅水平最高的前五分之一的人患 ADHD 的几率是后五分之一的人的四倍 (Braun 等人, 2006 年)。

35. 对超过三百万人的二十项研究进行的三项 meta 分析发现孕妇产前暴露于吸烟环境产出的婴儿 ADHD 的发病率增加了 50% 以上 (Huang 等人, 2017) (Dong 等人, 2018) ; Nilsen 和 Tolve, 2020 年)。尽管这种关联在大的人群研究中也已被看到 (Joelsson 等人, 2016; Obel 等人, 2016; Skoglund 等人, 2014) , 但在调整了 ADHD 的家族史后消失了, 这表明怀孕的母亲暴露于吸烟环境是由于家族或基因增加了孩子患有 ADHD 的风险。

36. 对横跨三大洲和十万多人参与的九项研究进行的 meta 分析发现, 儿童时期接触二手烟会导致患有 ADHD 的可能性增加 60%。目前尚不清楚关联在多大程度上是因果关系, 而主要是归因于混杂的因素 (Huang 等, 2020) 。

37. 在一项针对 15 位双盲的, 安慰剂对照试验 (共 219 位参与者) 的 meta 分析中, 人造食用色素可能导致儿童患有 ADHD 的可能性小幅增加 (Schab 和 Trinh, 2004 年)。另一项 794 人参与的 20 项研究的 meta

分析发现 ADHD 症状的增加很小，但这只有在父母评定，而老师或其他观察者不参与评定的情况下，ADHD 症状才会增加 (Nigg 等, 2012)。

38. 在台湾，一项针对 10,000 名婴儿的研究发现，母亲在怀孕期间使用对乙酰氨基酚会使孩子患 ADHD 的可能性增加 33% (Chen 等, 2019b)。而在挪威的另一项研究检查了挪威母婴群组和挪威患者登记处的 113,000 个后代，其中包括 2,246 名患有 ADHD 的后代，发现孕妇产前使用乙酰氨基酚的量与 ADHD 的之间存在正相关关系 (Ystrom 等人, 2017)。

39. 根据一项丹麦国家登记处的对 1997 年至 2011 年之间出生的 913,000 名儿童进行的全国性研究指出，产前暴露于抗癫痫药丙戊酸盐会使患有 ADHD 的风险增加 50%。没有发现 ADHD 与其他抗癫痫药的相关性 (Christensen 等, 2019)。

40. 根据挪威登记处的一项研究，从超过 24,000 人中随机抽取了 297 名患有 ADHD 的儿童和 553 名正常儿童。在控制了其他变量 (例如分娩时的产妇年龄，孩子的性别，产妇的学历，婚姻状况和孕妇吸烟等) 后，发现邻苯二甲酸酯代谢物水平最高的五分之一的母亲的孩子患 ADHD 的几率是最低五分的五分之一的三倍。(Engel 等人, 2018)。

41. 有机磷酸酯农药可以用作有效的神经毒素。在来自美国的 1,139 名的儿童样本中，有机磷酸酯代谢产物二甲基烷基磷酸二甲酯 (DMAP) 增长了十倍，他们患 ADHD 的几率增加了 55%。拥有 DMAP 可检测水平最高的代谢产物的儿童患 ADHD 的可能性是 DMAP 不可检测水平的儿童的两倍 (Bouchard 等, 2010)。

42. 一项 meta 分析发现，三类空气污染物（颗粒物（六个研究，超过 51,000 人参与）和氮氧化物（五个研究，超过 51,000 人））对 ADHD 的发生率没有显著影响（Zhang 等人，2020b）。一项在全台湾进行的，对超过 16,000 对母婴参与研究发现，在孕妇妊娠期接触的空气中小颗粒物水平，二氧化硫水平或二氧化氮水平与孩子前八年的 ADHD 诊断之间没有显著关联。它确实发现当孕妇暴露于一种常见的交通污染物一氧化氮中时，儿童患有 ADHD 的可能性增加了 25%（Shih 等。 ， 2020）。

43. 一项利用韩国国家健康保险登记中心的全国性研究确定了 2013 年至 2015 年所有 7200 名主要诊断为 ADHD 的青少年患者，并每天从全国 318 个监测站读取三种空气污染物的读数。研究发现，二氧化氮，二氧化硫和颗粒物出现峰值后，随后几天与 ADHD 患者的住院人数分别增加了 47%，27% 和 12%。男性和女性青少年之间，或老年和年轻青少年之间患有 ADHD 的概率没有显著差异（Park 等，2020）。

44. 在欧洲，4,826 名母婴参与的九项研究的 meta 分析发现了婴儿期通过母乳接触全氟烷基物质（PFAS）与 ADHD 的没有关联（Forns 等，2020）。

45. 对来自三大洲六个国家的总计 25,000 多名参与者的七项研究进行的 meta 分析没有发现青少年糖摄入与 ADHD 之间有关联（Farsad-Naeimi 等。 ， 2020）。

### **ADHD 的环境相关性：营养缺乏**

46. 一对 meta 分析发现，患有 ADHD 的年轻人血清中铁含量与常人没有差异（六项研究，617 人参与），但是血清铁蛋白（一种储存铁的蛋白质）的降低程度从中到低（十项研究，超过 2,100 人参与）（Wang 等，2017）。

另一对 meta 分析得出了同样的结论（六项研究，超过 1,700 名参与者），但血清铁蛋白的降低程度从小至中等程度（十二项研究，超过 6,000 人参与）（Tseng 等，2018）。

47. 一项对 586 人参与的 9 项研究的 meta 分析发现，患有 ADHD 的人群血液中的总 omega-3 PUFA 水平比非 ADHD 青年人的血液低一些（Hawkey 和 Nigg，2014 年）。

48. 在芬兰，一项使用国家登记处的对全国人群病例对照研究比较了 1998 年至 1999 年之间出生的 1,067 名 ADHD 患者和 1,067 名正常人的对照组。母亲体内维生素 D 水平较低可能让孩子患有 ADHD 的可能性增加约 50%（Sucksdorff 等，2019）。

### **ADHD 的环境相关性：怀孕和出生期间发生的事**

49. 一项对超过 6,000 人参与的 12 项研究的 meta 分析发现，很/极早产或很/极低出生体重婴儿的 ADHD 发病率增加了三倍（Franz 等，2018）。另一项总计 460 万以上人参与的 85 项研究的 meta 分析，发现低出生体重与 ADHD 之间存在从低到中等的相关性（Momanly 等人，2018）。在瑞典，一项针对 120 万儿童的研究发现，随着过早成熟的增加，儿童患有注意力缺陷 ADHD 障碍的可能性逐步增加。结果并非归因于 ADHD 的社会经济压力（Lindstrom 等，2011）。芬兰国家登记局将 10,000 多名 ADHD 患者与 38,000 多名对照者进行了比较（Sucksdorff 等，2015），发现了类似结果。

50. 对 140 万人参与的六项研究的 meta 分析发现，母亲在怀孕期间患有高血压的儿童 ADHD 患病率增加了 25%（Maher 等，2018）。

51. 在瑞典，一项针对超过 200 万儿童，其中 115,000 名患有 ADHD 的儿童的研究发现，孕期母亲有子痫前症可能导致他们的孩子患有 ADHD 的可能性增加 15%，在胎龄暴露于先兆子痫的患有 ADHD 的可能性上升到 40%。家庭中的这种模式表明，这并非由于基因或其他家庭因素的影响 (Maher 等人，2020 年)。

52. 两项 meta 分析，一项包含七项研究，涉及 28,000 多名参与者，另一项包含三项研究，涉及 140 万名参与者，发现肥胖的母亲的孩子患 ADHD 的可能性增加约 60% (Jenabi 等，2019； Sanchez 等，2018)。对参与丹麦国家出生群组的 80,000 多对母子的研究表明，肥胖的母亲的孩子患 ADHD 的风险增加了近 50%，严重肥胖母亲的孩子患该病的风险增加了一倍 (Andersen 等，2018)。

53. 一项对两项大型群组研究的 meta 分析总计超过 310 万人，发现孕期孕妇患有甲状腺功能亢进症与孩子患 ADHD 的可能性之间存在轻微但重要的联系。对包括 340 万参与者的四项群组研究进行的第二次 meta 分析也发现，母亲甲状腺功能减退与后代患 ADHD 的可能性之间存在轻微但重要的联系，这其中，没有尝试评估其他杂项因素的作用 (Ge 等，2020)。

54. 在丹麦，一项使用国家登记册的对超过一百万婴儿参与的全国群组研究进行了检查，比较了有一次流产经历的母亲的 后代和有一次以上流产的母亲以及没有流产史的母亲的 后代。研究发现，在对各种可能的混杂因素进行调整 (结果影响不大) 后，有一次流产的母亲的孩子患 ADHD 的可能性比没有流产的母亲的孩子高 9%。有两次或更多次流产的母亲的孩子被诊断出

患有 ADHD 的可能性增加 22%。这种向上的暴露与健康反应趋势具有统计学意义 (Wang 等, 2020)。

### **ADHD 的环境相关因素：睡眠缺乏，压力，感染，贫困和创伤**

55. 台湾全民健康保险研究数据库进行的全台湾纵向群组研究，将 14,000 多名肠道病毒患者 (ER71) 与年龄和性别匹配了相同数量的对照组进行了比较。在进一步调整了父亲的职业和居住城市化水平后，发现肠病毒患者随后被诊断出患有 ADHD 的可能性增加了 25% (Tseng 等人, 2020)。

56. 在丹麦，一项针对怀孕期间失去近亲的妇女中的 29,000 多名儿童与同一群组中的其他 100 万名儿童的全国人口群组的研究，发现这些妇女所生的男孩患 ADHD 的可能性是其它常人的两倍 (Li 等, 2010)。

57. 在美国，一项 14,000 多人参与的针对青少年健康的国家纵向研究的发现，在控制了对虐待儿童的人口，社会经济和家庭风险因素等变量后，ADHD 的注意力不足的类型与遭受和性虐待和身体上的忽视有关。(欧阳等, 2008)。

58. 一项基于人口的群组研究在韩国国民健康保险数据库中对 18,000 多名儿童进行了研究，结果发现较低的家庭收入与 ADHD 的患病率相关 (Choi 等, 2017)。瑞典一项超过 800,000 人的研究报告，即使在调整了家庭中共同的家族/遗传风险因素后，也得出了相似的结果 (Larsson 等, 2014b)。

59. 在丹麦，一项 100 万人参与的国家登记纵向群组研究发现，罗特 (Rutter) 的逆境指标可以预测 ADHD。家庭外护理具有很强的预测性。低

社会阶层，父亲犯罪，产妇具有精神障碍和严重的婚姻不和谐都具有中等的预测能力。家里人多对 ADHD 的发生率没有影响 (Ostergaard 等, 2016)。

60. 在丹麦，一项 63 万多名青年参与的使用家登记簿的研究发现，父母的受教育程度较低，失业率高，以及相对贫困与后代 ADHD 的风险之间存在正相关。社会不利因素的组合具有累积性的风险。例如，父母的相对少的收入加上仅接受过义务教育再加上失业，使后代患 ADHD 的风险大约增加了 5% (Keilow 等, 2020)。

61. 在瑞典，根据对 540,000 多人参与的国家登记群组的研究发现，家庭累积逆境指标与 ADHD 的发病率之间存在正相关关系。家庭中出现人员死亡使随后家庭成员中 ADHD 的发病率增加了 60%。大量的滥用毒品，犯罪或患有精神病的父母的孩子患有 ADHD 的可能性比出身于家里经济状况不好如住房不稳定和需要经济援助的孩子患 ADHD 的可能性高出一倍以上 (Bjorkenstam 等, 2018)。

62. 2016 年，美国全国儿童健康调查针对 4,122 名患有 ADHD 的美国青少年进行的抽样研究显示，家庭凝聚力的增强和社区支持降低了中度到重度 ADHD 的风险 (Duh-Leong 等人, 2020)。

### **通过研究多动症患者的大脑，我们学到了什么？(63-77)**

关于多动症患者大脑的研究发现有两大类。第一类来自对患者心理过程研究的心理测试。第二种来自直接通过神经影像扫描检查大脑结构或功能的方法。尽管许多研究发现，在患有和未患有 ADHD 的人群之间存在差异，但差异通常很小，并且在 ADHD 人群与其他疾病人群之间没有显著差异。因此，它们对诊断疾病没有用 (Thome 等人, 2012)。这些差异不是由药物治疗引起的，对于某



些患者，随着患者逐渐摆脱疾病而减少或改变。

### **心理过程表现的缺陷**

63. 一项针对 137 项研究的 meta 分析，涉及 9400 多名各个年龄段的参与者，发现多动症与智商和阅读得分较低以及拼写和算术得分下降幅度较大有关 (Frazier 等, 2004)。另一项涉及 1,900 多名成年人，21 项研究的 meta 分析得出结论，与多动症相关的智商缺陷很小，在临床上没有意义 (Bridgett 和 Walker, 2006)。

64. 一系列 meta 分析发现多动症患者在以下方面有小到中等程度困难，抽象问题解决和工作记忆 (12 个研究, 952 人)，集中注意力 (22 个研究, 1,493 人)，持续注意力 (13 个研究, 963 人) 和语言记忆 (8 个研究, 546 人) (Schoechlin 和 Engel, 2005)。另一项 meta 分析 (包含 829 名参与者的 11 项研究) 报告称，多动症患者较容易发生被称为“违反规则”的认知错误 (Patros 等人, 2019)。

65. 两项 meta 分析，一项包含 21 项研究，超过 3,900 名参与者，另一项包含 15 项研究，超过一千名参与者，发现被诊断为 ADHD 的患者有中等程度倾向偏向于立即获得小额奖励而不是获得大额延迟奖励 (Jackson 和 MacKillop, 2016; Marx 等人, 2018)。

66. 对 37 项涉及 2,300 多名参与者的研究进行了 meta 分析发现多动症与风险决策之间存在小到中等的关联 (Dekkers 等, 2016)。另一项 meta 分析纳入包括 3,850 名儿童和青少年的 22 项研究，发现患有 ADHD 的儿童总体上在延迟折扣和满足任务延迟方面表现出较高的冲动性决策 (Patros 等人, 2016)。

67. 最近的一个 meta 分析包括对多动症（所有年龄段）中涉及 12 个神经认知维度的神经认知特征的 34 项 meta 分析,发现患有多动症的患者在多个领域（工作记忆, 反应时间变异性, 反应抑制, 智力/成就, 计划/组织）有中等程度的损伤。对儿童和青少年的影响大于成人 (Pievsky 和 McGrath, 2018) 。

68. 对 49 项包括超过 8,200 多名儿童和青少年的研究的 meta 分析发现多动症患者的工作记忆有中等程度的损伤。这些损伤随着年龄的增长而下降 (Ramos 等, 2020) 。

69. 在患有多动症的年轻人中, 一系列 meta 分析发现, 多动症的总症状 (15 项研究, 超过 3,400 名年轻人) , 注意力不集中的症状 (26 项研究, 超过 5,900 名年轻人) 或多动冲动症状 (24 个研究, 超过 4,900 名年轻人) 没有显著的性别差异 (Loyer Carbonneau 等人, 2020 年) 。

70. 学龄前儿童的随机对照试验的 meta 分析发现, 认知训练可导致工作记忆中等程度的改善 (23 项研究, 超过 2,000 名参与者) , 抑制控制小到中度改善 (26 项研究, 超过 2,200 名参与者) (Pauli-Pott 等人, 2020) 。

### **神经影像学研究发现大脑的差异**

71. 对来自 36 个队列共有 4,100 多名参与者的结构磁共振成像 (MRI) 数据进行的分析发现多动症儿童的总皮层表面积略有减少。同一研究小组发现多动症儿童的大脑皮层下核团较小。皮层厚度主要在额叶, 扣带和颞叶区域, 颞叶区域有所减少。该研究团队在 23 个队列, 3,242 名 ADHD 儿童的数据中发现, 大脑的一些皮下核团, 即基底神经节, 杏仁核, 海马以及颅内

体积较小。而在儿童中观察到的差异在青少年或成年人中均未见 (Hoogman 等人, 2017; Hoogman 等人, 2019) 。观察到的所有差异都很小。

72. 对比 meta 分析显示, 相对于 1,870 名参与者, 30 个数据集的强迫症的结果, 基底神经节和岛叶的灰质体积减少是具有疾病特异的 (Norman 等人, 2016 年), 而在 66 个, 3,610 名参与者的孤独症数据集中, ADHD 内侧额叶的灰质体积减少对于 ASD 有特异性 (Lukito 等人, 2020) 。对来自 48 个队列, 总共 12,000 多名参与者的结构磁共振成像 (MRI) 数据进行的分析的结果表明 ADHD 相对于 OCD 而言海马体积较小, 这个结果与智商差异有关, 此外, 相对于 ASD 和 OCD 患者而言, ADHD 患者颅内体积较小 (Boedhoe 等, 2020) 。在包含 1,870 名强迫症受试的功能磁共振数据集中发现, 在认知控制任务中, ADHD 右下额叶皮质和基底神经节的激活降低相对于强迫症具有疾病特异性 (Norman 等人, 2016) , 在 3,610 名孤独症受试的数据集中发现, ADHD 的额下回的功能障碍相对于自闭症是具有疾病特异性的 (Lukito 等, 2020) 。

73. 对十项总共包含 947 名参加者的弥散张量成像研究的 meta 分析发现, 患有和不患有 ADHD 的被试白质差异最一致发现位于胼胝体, 延伸到右扣带回, 右矢状束和左绒毡层, 提示涉及注意和知觉的后顶-颞叶注意区域和远距额-顶联合束 (连接额下, 颞, 顶叶和枕叶区域) 的两个半球之间的连接存在问题 (Chen 等, 2016) 。

74. 对 21 项包含 607 名参与者进行的功能性 MRI 研究的 meta 分析发现, 多动症患者在典型的与抑制控制有关的脑区, 如右额下回, 辅助运动区和基底神经节, 相对于健康对照显示出一致且可复制的激活降低 (Hart 等,

2013)。在抑制控制的另外两个 fMRI meta 分析中重复了额下回激活降低的发现，这两个 meta 分析分别有 33 个数据集/ 1,161 个参与者和 42 个数据集/ 2,005 个参与者 (Lukito 等, 2020; Norman 等, 2016)。另一项 meta 分析包括 130 项 fMRI 研究，涉及 1,914 名参与者，其发现除中性 fMRI 任务的基底神经节异常功能和男性的额下回功能激活降低外，研究间没有其他一致的发现 (Samea 等人, 2019)。

75. 对涉及 1,250 名研究参与者的 9 项研究进行 meta 分析发现，脑电图上 theta / beta 的升高虽然被认为对某些患者具有预后价值，但不能被认为是 ADHD 的可靠诊断手段 (Arns 等, 2013)。

76. 对包括 148 名参与者的六项研究失匹配负波，评估听觉感觉记忆和非自主注意力转换的完整性的研究的 meta 分析报道，与健康对照组相比，ADHD 儿童的失匹配负波有小到中度降低 (Cheng 等, 2016)。

77. meta 分析和系统评价表明，用于治疗注意力缺陷多动障碍的药物与观察到的脑结构缺陷无关 (Hoogman 等, 2017; Hoogman 等, 2019; Lukito 等, 2020; Norman 等, 2016; Spencer 等, 2013 年)，但脑功能得到了改善，并在额下和纹状体最为突出 (Hart 等, 2013; Lukito 等, 2020; Norman 等, 2016 年; Rubia 等, 2014; Spencer 等, 2013)。

### **多动症患者通常会发生哪些非精神科医学问题? (78-100)**

ADHD 的一个相对较新的研究领域是研究哪些类型的医疗问题普通人群更普遍。当您阅读本节时，请记住，并非所有患有 ADHD 的人都会遭受所有这些疾病或者其中的一种疾病。

## **肥胖**

78. 瑞典一项对 250 万人进行了国家登记的人群的研究发现，多动症患者的肥胖风险是非多动症兄弟姐妹和堂兄的三倍。它还发现了多动症和临床肥胖症的家族共同聚集，其强度随遗传相关程度的不同而直接变化（Chen 等，2018c）。

79. 一项 meta 分析发现，与健康对照相比，未经药物治疗的多动症的儿童和青少年超重或肥胖的可能性高约 20%（15 个研究，超过 40 万名参与者），而未经药物治疗的成人多动症的超重或肥胖可能性高近 50%（9 个研究，超过 45,000 名参与者）（Nigg 等，2016）。对超过 180,000 名参与者的 12 项研究的 meta 分析发现，非经药物治疗的 ADHD 患者肥胖的可能性增加 40% 左右，而接受药物治疗的患者与健康对照没有区别（Cortese 等，2016b）。

## **过敏和哮喘**

80. 瑞典一项超过 150 万人的国家注册研究表明，即使在调整了相关变量之后，哮喘患者罹患多动症的可能性也增加了 45%（Cortese 等，2018b）。一项使用丹麦国家登记册对近一百万名婴儿进行的队列研究发现，哮喘母亲所生的儿童患多动症的可能性增加 40%（Liu 等，2019b）。

81. 在一项对超过 50,000 名参与者的六项纵向研究的 meta 分析中，患有哮喘或特应性湿疹的人患 ADHD 的可能性比对照组高三分之一。对三项涉及 48,000 多名参与者的研究进行的 meta 分析发现，患有过敏性鼻炎的人患多动症的可能性增加约 50%（van der Schans 等，2017）。

## 糖尿病:

82. 在德国的诊断和处方数据库中对超过 65 万名儿童和青少年进行了回顾性分析，发现在 1 型糖尿病 (T1DM) 儿童中被诊断出多动症的可能性要高 40% (Kapellen 等, 2016) 。

83. 德国对 56,000 多名儿童和青少年进行的多中心注册表研究发现，同时患有 ADHD 和 T1DM 的患者患糖尿病酮症酸中毒的频率是未患有 ADHD 的糖尿病患者的两倍。他们还发现了 HbA1c 的显著差异，并得出结论：“与没有 ADHD 的 T1DM 患者相比，患有 ADHD 和 T1DM 的患儿的代谢控制较差” (Hilgard 等, 2017) 。

84. 使用台湾国家健康保险研究数据库进行的一项纵向研究招募了 35,000 多名 ADHD 患者和 70,000 多名年龄和性别相匹配的对照。患有 ADHD 的青少年和年轻人患 2 型糖尿病的可能性大约高三倍 (Chen 等, 2018b) 。

85. 一项使用多个瑞典国家登记册的队列研究调查了超过 160 万年龄在 50 至 64 岁之间的成年人。成人多动症患者中 2 型糖尿病的患病率高 70% (Chen 等, 2018c) 。

86. 一项 meta 分析发现，母亲先前已患有的 1 型糖尿病与后代患多动症的风险小程度的增加有关 (4 个研究, 超过 500 万人)。父亲已经存在的 1 型糖尿病 (3 个研究, 470 万人) 和母亲已经存在的 2 型糖尿病 (2 个研究, 260 万人) (Zeng 等, 2019) 也如此。一项瑞典研究调查了父母被诊断出患有 1 型糖尿病后出生的所有 15,615 名儿童。在控制混杂因素后，发现这些孩子被诊断患有多动症的可能增加了 30% (Ji 等, 2018) 。

### 其他躯体疾病:

87. 一项 meta 分析对 18 个研究进行了整合, 涉及 2500 多名儿童和青少年, 该分析发现睡眠呼吸障碍与 ADHD 之间存在中等关联(Sedky 等, 2014)。

88. 一项 meta 分析发现, 患有 ADHD 的成年人的睡眠与正常发育的成年人通过多导睡眠图的测量发现没有显著差异。一项有 178 名参与者的四项研究发现, 睡眠发作潜伏期, 第一阶段睡眠, 第二阶段睡眠, 慢波睡眠, REM 和睡眠效率均相当。参与者的总睡眠时间相同 (3 项研究, 130 人), 并且其 REM 潜伏期和入睡后醒来相同 (3 项研究, 121 人)。通过体动监测仪发现, 卧床时间和实际清醒时间 (3 项研究, 159 人), 真实睡眠 (4 项研究, 222 人) 没有显著差异。但是, 患有 ADHD 的人的睡眠发作潜伏期要长得多, 而睡眠效率则要低一些 (4 项研究, 222 人)。然而, ADHD 患者的自我评估报告显示, 他们入睡困难程度处于中等较高水平 (8 项研究, 超过 1,700 人), 夜间觉醒频率较高, 清醒时休息的可能性也较低 (5 项研究, 超过 1,100 人), 并且其睡眠质量处于中等较差水平 (5 个研究, 超过 800 人) (Lugo 等, 2020)。

89. 在一项针对超过 120 万男性和 120 万女性的挪威国家注册研究中, 与正常发展控制组相比, 患有 ADHD 的男性牛皮癣的患病率相对于控制组增加了 30%, 患有 ADHD 的女性牛皮癣的患病率则要高出控制组 50% 以上 (Hegvik 等, 2018)。

90. 台湾的一项全境人口队列研究探讨了自身免疫性疾病的相关性, 该研究的研究对象为 8,000 多名多动症患者和 32,000 名相匹配的对照者。据

报道, 患有 ADHD 的人患强直性脊柱炎、溃疡性结肠炎和自身免疫性甲状腺疾病的患病率要比对照组高出两倍多, 而哮喘、变应性鼻炎和特应性皮炎的可能性也比对照组高出 50%以上(Chen 等, 2017a)。

91. 一项对超过 900,000 名丹麦儿童进行的基于人口的队列研究发现, ADHD 患者罹患癫痫的风险相对于常人增加了 2.7 倍(Bertelsen 等, 2016)。另一项基于人口的队列研究(研究对象超过 12,000 人)发现, ADHD 患者罹患癫痫的风险相对于常人增加了 2.5 倍。相反地, 一项对超过 18,000 名台湾人进行的队列研究表明, ADHD 患者罹患癫痫的风险相对于常人增加了四倍(Chou 等, 2013)。

92. 一项对 190 万瑞典人进行的全国注册研究表明, 患有癫痫症的人患 ADHD 的可能性比常人高三倍半。如果该人的母亲患有癫痫病, 则患有 ADHD 的风险会增加 85%; 如果父亲或兄弟姐妹患有此病, 则患有 ADHD 的风险会增加 50-60%; 如果表亲患有癫痫病, 则患病风险会增加 15%。遗传学解释了其 40%的原因, 非共享环境因素则解释了另外 50%(Brikell 等, 2018)。

93. 一项利用台湾健康保险研究数据库进行的纵向研究比较了将近 18,000 名患有 ADHD 的青少年和青年人以及超过 70,000 名年龄和性别相匹配的对照者。在调整了该实验组的数据, 其其他精神疾病和使用的 ADHD 药物后, 该调查发现, 患有 ADHD 的人通过性传播患病几率高出对照组的三倍以上(Chen 等, 2018a)。



94. 丹麦一项对 110 万人进行的全国性注册队列研究发现, 患者因严重感染进行的住院治疗与其之后 ADHD 诊断率翻倍有关。在用抗感染药物治疗的患者中, 之后被诊断为 ADHD 的可能性减半(Kohler-Forsberg 等, 2019)。

95. 丹麦一项对近一百万人进行的全国性注册研究发现, 患有自身免疫性疾病的儿童 ADHD 的患病率比正常儿童高 24%。产妇自身免疫性疾病其后代 ADHD 的患病率比正常产妇后代高 12%。父方自身免疫性疾病对其后代患 ADHD 没有任何明显的影响(Nielsen 等, 2017)。

96. 一项研究利用台湾全境范围的人口数据集, 将 116,000 多名患有 ADHD 的儿童与相同数量的随机选择的正常儿童进行了比较。研究发现, 患有 ADHD 的儿童更有可能出现严重的眼部异常: 其患有弱视的可能性增加了近 90%, 散光的可能性增加了 80%以上, 而患有斜视的可能性则增加了两倍, 即眼睛在休息时处于发散状态(Ho 等, 2020)。使用相同数据库进行的一项研究将 6,817 名被诊断为弱视的青年与 27,000 名年龄和性别相匹配的对照组进行对照实验。其发现, 弱视人群患 ADHD 的风险是后者的 1.8 倍 (Su 等人, 2019) 。

97. 一项对超过 250 万德国年轻人的研究发现, 患有 ADHD 的人发生代谢异常的可能性比常人高 9 倍, 发生病毒性肺炎的可能性比常人高 5 倍, 患有白细胞异常的可能性比常人高 4 倍, 患有肾衰竭、高血压或肥胖的可能性比常人高 3 倍, 患有 2 型糖尿病或偏头痛的可能性比常人高两倍半, 患有哮喘或特应性皮炎的可能性比常人高两倍, 而患有青光眼的可能性比常人高 50% (Akmatov 等, 2019)。巴西一项基于人口的研究, 其研究对象包括

5,671 名儿童，该研究发现偏头痛患者患 ADHD 的可能性比常人高出四倍 (Arruda 等, 2020)。

98. 一项针对台湾超过 59,000 名被诊断患有 ADHD 的男孩和超过 52,000 名健康男孩的研究报告发现，ADHD 组的男孩发生睾丸功能障碍的可能性是后者的两倍(Wang 等, 2019)。

99. 一项利用瑞典全国登记册进行的一项全国性人口队列研究将 19,000 多名经活检确诊为乳糜泻的儿童与 95,000 多名对照儿童进行了比较。该研究发现，儿童乳糜泻患者罹患的 ADHD 风险相对于对照组增加了 29%，而当仅对成人进行诊断时，其 ADHD 患病率上升至 39%。但是，当将 13,000 名被诊断患有乳糜泻的儿童与其相对应的 18,000 名未患有乳糜泻的兄弟姐妹进行比较时，这种增加变得不显著，该表明这种增加主要归因于混杂因素 (Lebwohl 等, 2020)。

100. 一项利用瑞典全国登记册进行的一项全国性研究调查了在 2013 年居住在瑞典的所有 18 至 64 岁个人的病历，并发现有 41,840 人的病历上至少填写了一种 ADHD 药物处方。与正常对照组相比，患有 ADHD 的年轻人接受身体的处方联合用药的可能性高出四倍，而接受精神的处方联合用药的可能性高出十五倍。对于患有 ADHD 的中年人 (30-49 岁) 其接受 XX 和 XX 的几率分别是六倍和 21 倍，而老年人的几率是七倍和 18 倍。呼吸系统药物 (主要用于过敏反应和哮喘) 最有可能用于身体处方，其次是消化道和代谢药物 (最常见的质子泵抑制剂适用于胃溃疡、十二指肠溃疡和胃食管反流疾病)，然后是心血管系统药物 (主要针对高血压和心律不齐) (Zhang 等, 2020a)。

## **ADHD 对患者及其家庭有什么影响? (101-136)**

注意力缺陷多动障碍是在日常生活中有严重痛苦和/或缺陷的疾病。如下文所述, 尽管许多严重的不良后果与 ADHD 有关, 但典型的患者并没有经历全部甚至大部分的这些问题。大多数的患者都过着愉快并有作为的生活, 特别是当他们接受治疗过后。

### **生活品质**

101. 根据一项由五千多名青年及其父母参与的七项研究的 meta 分析, 我们了解到青年本身以及他们的父母都认为, 与正常发育中的同龄人相比, 患有多动症的青年的生活质量下降十分明显。这类青年的身体功能只是中度受损, 但他们的情感、社交能力以及学习能力则严重受损。随着多动症青年年龄的增长, 与正常发育的同龄人相比, 他们的生活在身体、情感和学习方面都变得更差(Lee 等, 2016)。

102. 一项包括了 647 个家庭 (超过 2300 人) 参与的 17 项研究的 meta 分析评估了孩子患有多动症的父母相对于有正常孩子的父母的生活质量, 结果指出前者的父母生活质量中度受损(Dey 等, 2019)。

### **情绪和社会障碍**

103. 国国家健康访谈调查对 8600 多名青少年进行的一项研究表明, 多动症患者出现情绪激动、行为问题和同龄人压力问题的可能性是非多动症患者的 6 倍, 表现出行为障碍的可能性是非多动症患者的 9 倍, 包括对家庭生活、友谊、课堂学习以及休闲活动的干扰(Strine 等, 2006)。

104. 根据一项超过 21000 名参与的 22 项研究的 meta 分析, 患有多动症的青少年在他们对新事件或压力事件的反应能力方面严重受损 (Graziano 和 Garcia, 2016)。另一项 meta 分析结合了 12 项研究和 1900 多名参与者, 发现与正常成年人相比, 患有多动症的成年人的情绪失调严重 (Beheshti 等, 2020)。

105. 一项 meta 分析发现, 多动症儿童在与同龄人交往方面有从一般到较大的障碍, 这些障碍通过拒绝/喜欢、受欢迎程度和友谊来衡量 (61 项研究, 超过 24000 名儿童参与)。他们在社交技能方面也中度受损, 如与他人分享、合作、轮流做事、互利共赢 (68 项研究, 超过 148000 名儿童), 以及社会信息处理如识别社会线索、识别问题、提出解决方案和避免偏见等 (23 项研究, 超过 3750 名儿童) (Ros 和 Graziano, 2018)。

106. 全国儿童健康调查对 53000 多名美国儿童进行的一项研究发现, 患有多动症的儿童参与欺凌的可能性是非多动症儿童的 2.4 倍 (Montes 和 Halterman, 2007)。最近一项使用同一数据库对大约 64000 名儿童进行的研究证实了这一发现, 报告称患有多动症的儿童参与欺凌的可能性是正常儿童的 2.8 倍 (Benedict 等, 2015)。

### **意外伤害**

107. 一项对包括 50000 多名多动症青少年和同等数量的年龄、性别和对照组 (这些对照组来自台湾国家健康保险研究数据库) 的全国性研究指出说多动症儿童被烧伤过的可能性比正常儿童高出四分之三。6 岁以下的多动症儿童这一风险增加了一倍。对于 6 到 17 岁的年轻人来说, 风险增加了 70%。男孩和女孩之间没有显著差异 (Yeh 等, 2020)。

108. 一项包括了 400 多万人、32 项研究进行的 meta 分析发现, 多动症患者遭遇意外身体伤害的风险要比常人高出 40% 至 50%(Ruiz-Goikoetxea 等, 2018a)。

109. 一项瑞典国家注册研究跟踪了从 2006 年到 2009 年的 17408 名多动症患者, 发现多动症患者发生严重交通事故的风险比常人几乎高出 50%(Chang 等, 2014b)。

110. 在美国, 一项对 8000 多名高中和大学生运动员 (主要是男性足球运动员) 的研究发现, 患有多动症的人发生三次或以上脑震荡的可能性是常人的三倍(Nelson 等, 2016)。

111. 一项包括了 175000 人、16 项研究的 meta 分析表明, 在相同的行驶里程中, 多动症患者发生车祸的可能性比常人增加 23%(Vaa, 2014)。

112. 一项对超过 18000 名新泽西州司机参与的回顾性研究发现, 患有多动症的人遭遇车祸风险比没有多动症的人高出三分之一(Curry 等, 2017)。

113. 一项 3000 多名轻度创伤性脑损伤 (mTBI) 患者和 9000 多名对照组参与的对 5 项研究的 meta 分析发现患有 mTBI 的患者患多动症的可能性是对照组的两倍(Adeyemo 等, 2014)。

### **英年早逝和自杀**

114. 在丹麦, 一项对近 200 万人进行的研究发现, 多动症患者英年早逝的风险很小, 即使有, 也主要死于意外事故。当多动症患者还患有其他精神疾病和药物使用障碍时, 他们英年早逝的几率就会增加(Dalsgaard 等, 2015b)。

115. 一项针对超过 220 万台湾人的研究发现，多动症患者自然死亡的风险没有增加。但是多动症患者的自杀率是常人的两倍，死于意外伤害的概率高出 30%(Chen 等, 2019c)。

116. 利用丹麦全国范围内的登记资料，一项针对 290 万人的队列研究报告指出，多动症患者的产生自杀倾向的概率和死亡率比常人高出四倍。同时患有多动症和另一种精神病诊断的患者产生自杀倾向的概率和死亡率的风险比常人高出 10 倍(Fitzgerald 等, 2019)。

117. 一项 meta 分析发现，多动症患者自杀率是常人的两倍（6 项研究，超过 65000 人参与），产生自杀意念的概率是常人的三倍以上（23 项研究，超过 70000 人参与），完成自杀完的概率是常人的六倍以上（4 项研究，超过 130000 人参与）(Septier 等, 2019)。

118. 在台湾，一项针对 2 万多名患有多动症的青少年和刚刚成年的人以及 6.1 万名年龄和性别匹配的非多动症患者进行的研究发现，多动症患者尝试自杀的可能性几乎是常人的 4 倍，进行多次自杀尝试的可能性是常人的 6 倍以上。利用哌甲酯或阿托莫西汀进行治疗不会增加自杀尝试或重复自杀尝试的风险，长期服用哌甲酯可能会让患有多动症的男性重复自杀企图的风险降低(Huang 等, 2018)。

119. 在一项针对 260 多万瑞典人的前瞻性研究中，患有多动症的成年人英年早逝的人数略有增加，主要死因是意外死亡和自杀，儿童是否患有多动症与这一方面无明显关联(Sun 等, 2019b)。

## **违法犯罪**

120. 一项利用全国范围内的登记资料对丹麦人口进行的研究发现,与其他青少年相比,被诊断患有多动症的青少年人犯刑事罪的可能性是其他青少年的两倍多,进监狱的可能性是其他青少年的三倍多。控制了其他风险变量后,多动症患者被判有罪的可能性增加了 60%,进监禁的可能性增加了 70%(Mohr-Jensen 等, 2019)。

121. 根据一项包括了 19500 多名监狱囚犯的 21 项研究的 meta 分析,我们发现基于访谈诊断的监狱多动症患病率为 20.5%,在男性和女性或青少年和成年人之间没有观察到差异(Young 等, 2015)。另一项 meta 分析报告称,多动症患者进拘留所的可能性比常人高出 17%,无论男性(24 项研究,超过 24000 人参与)还是女性(13 项研究,超过 3900 人参与),这远远高于正常人群的患病率(Beaudry 等, 2020)。

122. 在美国,一项包含 5000 多名成年人参与的全国代表性的样本的研究发现,患有多动症的人成为暴力行为实施者的可能性是常人的两倍以上,成为此类暴力行为受害者的可能性比常人高出 65% (McCauley 等, 2015)。

123. 在冰岛,一项针对 21000 多名青少年和年轻人的全国性研究中,14%的人报告曾在警察局接受过审讯。其中,有 15%的人做出虚假供述。而患有多动症的人做出虚假供述的可能性是常人的两倍(Gudjonsson 等, 2016)。

124. 在丹麦,国家登记处进行的一项对 67.8 万人中 7-18 岁青年的暴力犯罪行为的研究指出,控制了其他复杂变量后,患有多动症的儿童成为暴力犯罪受害者的可能性是正常同龄人的 2.7 倍(Christoffersen, 2019)。

## **学业不良**

125. 一项对美国近 30000 名成人样本的研究发现, 在控制了其他精神疾病变量后, 患有多动症的人不能按时从高中毕业的可能性是正常人的两倍(Breslau 等, 2011)。

126. 在苏格兰, 一项全国范围的, 对超过 750000 名学龄儿童进行的统计确定了那些使用过多动症药的儿童。即使在接受药物治疗的同时, 这些儿童的学术成就较低的可能性也是正常同龄人的三倍多, 16 岁前辍学的可能性是正常同龄人的两倍多, 有特殊教育需求的记录的可能性是正常同龄人的八倍多, 受伤的可能性高出 50%, 失业率高出 40%。这些结果是在控制了社会经济因素和其他精神状况等变量的情况下产生的(Fleming 等, 2017)。

127. 一项纳入了 10 项研究共 830 名年轻人被试的 meta 分析发现, 多动症患者的对语言的整体表达、接收的表现较差(Korrel 等, 2017)。

### **物质使用障碍**

128. 一项纳入了 12 项研究, 5400 名被试的 meta 分析发现, 患有多动症的人对尼古丁产生依赖的可能性几乎是正常人的三倍。将 11 项研究与近 2400 名参与者结合起来, 患有多动症的人比没有多动症的人患药物或酒精使用障碍的可能性高出 50% (Lee 等, 2011)。

129. 一项 meta 分析发现, 患有多动症的儿童产生酒精使用障碍 (13 项研究, 超过 20000 名参与者) 和吸烟障碍 (14 项研究, 超过 1800 名参与者) 的几率增加了两倍以上(Groenman 等, 2017)。

130. 瑞典一项对 50 多万人进行的研究发现, 控制了了性别和父母教育的变量后, 多动症患者有药物使用障碍的可能性是常人的三倍多 (Sundquist 等, 2015)。



## 其他

131. 一项 270 万丹麦女孩(Ostergaard 等, 2017)、38 万瑞典女孩(Skoglund 等, 2019)和 7500 台湾女孩(Hua 等, 2020)参与的研究发现, 患有多动症的女孩比不患有多动症的女孩更容易怀孕。与这些结果一致的是, 来自瑞典(Chang 等, 2014a)、芬兰(Chudal 等, 2015)和一个由 8 个欧洲国家组成的组织进行(Pohlabein 等, 2017)的研究都发现, 年轻母亲的孩子比年轻母亲的孩子更可能患有多动症。

132. 一项在美国进行, 包括了 36000 多被试的研究表明, 多动症患者进行赌博、过度消费、酒后驾驶以及在没有下一步计划的情况下就提出辞职的风险增加(Bernardi 等, 2012)。

133. 一项利用台湾国家健康保险研究数据库进行的全国性研究比较了 675 名患有多动症的成年人和 2025 名和同等性别和年龄的没有多动症的成年人。控制了其他精神疾病、居住城市化水平和月收入等变量后, 多动症患者患痴呆症的风险为常人的 3.4 倍(Tzeng 等, 2019)。

134. 一项纳入了 9 项研究, 包括近 150 万人的 meta 分析发现, 患有多动症的儿童中毒风险比常人高出三倍(Ruiz-Goikoetxea 等, 2018b)。一项来自台湾的研究将 3685 名多动症儿童与 36000 名正常儿童进行了比较, 发现患有多动症的儿童故意进行自我服毒的可能性比常人高出四倍以上(Chou 等, 2014)。

135. 一项对约 15000 名美国青少年的纵向研究指出, 与那些没有患有多动症的姊妹相比, 姊妹中患有多动症的青年就业率减少 12%, 收入减少 34% (Fletcher, 2014)。

136. 在丹麦, 一项对全国 67.5 万名 7 至 18 岁的青少年进行的研究发现患有多动症的青少年被报告为性犯罪受害者的可能性是正常对照组的 3.7 倍。在控制变量后, 如父母有暴力倾向、父母有精神疾病、父母有自杀倾向或酗酒行为、父母长期失业、家庭分居和儿童在家庭外接受公共护理, 患有多动症的青少年被遭受性侵犯的可能性几乎是对照组两倍 (Christoffersen, 2020)。

### **ADHD 的经济负担(137-147)**

鉴于 ADHD 能导致许多不良预后, 这些对患者、家庭和社会造成巨大的经济影响似乎不足为奇。

137. 一项纳入了 7 例欧洲研究, 数十万被试的系统回顾估计, 荷兰国内与 ADHD 相关的总费用为每位患者每年 9860 欧元至 14483 欧元, 全国范围 ADHD 的总花费超过 10 亿欧元/年(Le 等,2014)。

138. 一项综述估计, 澳大利亚儿童、青少年和成人 ADHD 每年的总费用超过 200 亿澳元, 即每名 ADHD 患者 25,000 澳元。其中包括 128 亿澳元的财务成本, 76 亿澳元的福利成本和 102 亿澳元的生产力损失 (澳大利亚 ADHD 专业人士协会, 2019 年) 。

139. 一项纳入了 19 个研究、数十万美国人的系统回顾发现, 注意缺陷多动障碍的全国总年度费用从 143 亿美元到 2660 亿美元不等, 成年患者的花费占了大部分 (105 到 1940 亿美元) 。由 ADHD 患者家庭成员承担的费用在 33 美元至 430 亿美元之间 (Doshi 等, 2012) 。

140. 一项针对 10 个国家的 7000 多名员工的研究发现, ADHD 患者与非 ADHD 患者相比, 平均每年有 22 天角色缺位 (de Graaf 等, 2008)。

141. 一项研究分析了美国财富 100 强公司数据库中的 10 多万名受益者, 比较了 ADHD 青少年和未患 ADHD 的青少年的医疗费用。ADHD 患者的非 ADHD 家庭成员的年平均费用为 2728 美元/人, 几乎是匹配对照家庭成员 1440 美元的两倍(Swensen 等, 2003)。

142. 德国健康保险中有超过 25,000 名 ADHD 患者, 记录显示 ADHD 患者比非 ADHD 患者大约每年多花费 1, 500€。主要成本驱动因素包括住院治疗、精神科医生和心理治疗师费用。心境障碍、焦虑障碍、物质使用障碍和肥胖在 ADHD 患者中更常见, 导致每位患者的额外费用增加了 2, 800€ (Libutzki 等, 2019)。

143. 韩国国家健康保险服务索赔数据显示, 69, 353 人被诊断为注意缺陷多动障碍, 其中 19 岁或 19 岁以下人口由 ADHD 导致的年度总经济负担为 4, 755 万美元(Hong 等, 2020)。

144. 丹麦国家登记册显示, 超过 5000 名在童年时没有得到诊断的患者在成年期被诊断为 ADHD。剔除丢失数据的病例、其他精神诊断病例, 以及没有同性兄弟姐妹且没有任何诊断精神疾病诊断的病例, 最终形成了由 460 对兄弟姐妹组成的队列。平均而言, 与发育正常的兄弟姐妹相比, 患有 ADHD 的成年人每年的经济负担略高于 2 万欧元 (Daley 等, 2019)。

145. 瑞典国家登记处对超过 44.5 万人进行了一项全国性的队列研究, 比较了三组人的医疗费用: 儿童期 ADHD 且持续到成年患者, 儿童期 ADHD 成年后缓解患者, 以及那些从未患有 ADHD 的人。从未患过 ADHD

的人平均每年的医疗费用为 304 欧元。缓解期患者的费用是前者的两倍，而持续性 ADHD 患者的费用是前者的三倍以上(Du Rietz 等, 2020)。

146. 使用丹麦国家登记册对 83, 000 多名 ADHD 患者和 334, 446 名非 ADHD 正常对照（按年龄和性别匹配）来计算 ADHD 的净社会经济成本。加上直接健康成本和低收入和低就业率造成的净损失，相对于正常对照，ADHD 患者的年平均成本超过 16000€。加上额外的社会转移，总金额升至略高于 23, 000€。ADHD 患者的伴侣每人每年的额外平均费用几乎是 5500€。加上额外的社会转移，总金额上升到 8 000€ (Jennum 等, 2020)。

147. 有人利用德国全国医疗保险项目 60 多个数据库进行研究，并对 500 万名成员进行了记录，最终确定了 2380 名成年后首次被诊断为 ADHD 的人。在确诊后的一年里，这些患者的直接医疗费用平均为 4000 欧元。尽管德国的指南建议使用 ADHD 药物，但只有三分之一的人开了处方药，四年后下降到八分之一。三分之二的人接受了心理治疗。作者的结论是：“指南建议尚未在日常护理中全面实施” (Libutzki 等, 2020)。

### **哪些药物治疗 ADHD 安全有效? (148-194)**

正如世界各地的政府监管机构所确定的那样，有几种治疗 ADHD 症状的药物是安全有效的，这是通过对患者进行数周的随机对照临床试验确定的。这些药物与许多治疗非精神疾病的药物(Leucht 等, 2012)一样有效或更有效，包括兴奋剂(哌甲酯和苯丙胺)或非兴奋剂(托莫西汀、缓释胍和缓释可乐定)。

#### **药物对症状的影响:随机对照临床试验结果**

148. 专业卫生保健协会制定的详细指南中详细介绍了使用 ADHD 药物的方案(Alliance, 2011; Banaschewski T, 2018; Bolea-Alamanac 等, 2014; Crunelle 等, 2018; Flisher, 2013; Graham 等, 2011; Kooij 等, 2019; National Collaborating Centre for Mental Health, 2018; National Institute for Health Care 和 Excellence, 2018; Pliszka, 2007; Schoeman 和 Liebenberg, 2017; Seixas 等, 2012; Taylor 等, 2004; Wolraich 等, 2011)。

149. 网状 meta 分析发现, 兴奋剂在减轻 ADHD 的症状方面非常有效。根据临床医生的评估, 与安慰剂相比, 苯丙胺在所有年龄组中均具有显着改善(青少年 6 项研究, 2179 名参与者, 成人 5 项研究, 1521 名参与者), 哌醋甲酯在青年中有很大的改善作用(9 项研究, 2677 名参与者), 成人中效果一般(11 项研究, 2909 名参与者)。延长释放的胍法辛(7 项研究, 1930 名参与者)中度改善 ADHD 儿童的症状。托莫西汀能中度改善所有年龄段的患者的症状(青少年 21 项研究, 有 3812 名参与者, 成人 11 项研究, 有 3377 名参与者)。考虑到副作用, 具有最佳风险比的药物是哌甲酯(儿童和青少年)和苯丙胺(成人)(Cortese 等, 2018a)。

150. 一项纳入了 18 项研究, 超过 2000 名成人 ADHD 患者的 meta 分析发现, 三种苯丙胺衍生物(右旋苯丙胺、来氨非他明和混合苯丙胺盐)能适度减轻 ADHD 症状(Castells 等, 2011)。另一项 meta 分析结合了四项对 216 名年轻人的研究, 发现混合苯丙胺盐在减轻 ADHD 症状方面比哌甲酯更有效(Faraone 等, 2002)。

151. 一项对 19 项平行小组试验的 meta 分析发现, 哌甲酯在教师评估的 ADHD 症状、教师评估的行为和家长评估的生活质量方面产生了中等到很大的改善, 参与试验的参与者超过 1600 人。没有证据表明发生了严重的不良事件, 只是轻微增加了非严重副作用的风险(Storebø 等, 2015)。

152. 一项 meta 分析发现, 与安慰剂相比, 哌醋地塞米松大大减少了青少年 ADHD 症状(7 项研究, 近 1500 名参与者), 临床反应率是安慰剂的 3 倍(4 项研究, 600 多名参与者)(Maneeton 等人, 2015 年)。另一项 meta 分析覆盖了 6 项随机对照试验, 253 名参与者, 报告称哌醋甲酯强烈减少成人 ADHD 症状, 剂量越大, 改善越明显(Faraone 等人, 2004 年)。

153. 一项对超过 1600 名参与者的 7 项研究的 meta 分析报告称, 托莫西汀适度减少了 ADHD 症状。(程等人, 2007 年)。

154. 一项 meta 分析发现, 哌甲酯(13 项研究, 超过 2200 名成年人)和苯丙胺类药物(5 项研究, 超过 2300 名成年人)导致情绪调节障碍症状的小幅到中等程度的减少; 对于托莫西汀(3 项研究, 237 名成年人), 症状减轻也很少(Lenzi 等, 2018)。另一项 meta 分析涵盖了 9 项研究, 涉及 1300 多名年轻人, 报告称托莫西汀能小幅减轻情绪症状 (Schwartz 和 Correll, 2014)。

155. 一项纳入伴有临界智力功能或智力残疾的 ADHD 患者的 meta 分析报告(8 项研究, 423 名儿童), 哌甲酯能中度到强度的改善 ADHD 症状的 (Sun 等, 2019a) 。

156. 一项纳入了 2900 多名 ADHD 儿童的 23 项研究的 meta 分析报告称, 与安慰剂相比, 中枢兴奋剂降低了 14% 的焦虑症状(Coughlin 等, 2015)。

157. 一项涉及 1300 多名参与者、9 项研究的 meta 分析发现, 兴奋剂对于减少患有 ADHD(有或没有对立违抗性障碍)和品行障碍的青少年的攻击性、对立行为和行为问题非常有效, 根据教师的和父母的报告, 有中等疗效(Pringsheim 等, 2015)。

### **药物对与 ADHD 相关的损伤的影响: 自然主义研究的结果**

158. 瑞典一项对超过 65 万名学生进行的注册研究发现, 接受 ADHD 药物治疗 3 个月后, 成绩总分提高了 9 分以上(从 0 到 320 分); 治疗后, 完成高中学业的可能性增加了三分之二(Jangmo 等, 2019)。

159. 瑞典一项对 61,000 多名患有 ADHD 的青少年进行的国家登记研究发现, 他们在服药期间的考试分数高于未服药期间的(Lu 等, 2017)。丹麦一项针对 50 多万名儿童(超过 6400 名 ADHD 患者)的研究发现, 停止 ADHD 药物治疗会导致平均成绩小幅下降(Keilow 等, 2018)。一项对 9 项随机对照试验(包括 1463 名患者)的 meta 分析发现, 停止服药会导致儿童和青少年的生活质量变差, 但不会导致成年人的生活质量变差(Tsujii 等, 2020)。

160. 瑞典对 25000 多名 ADHD 患者进行的队列研究发现, 在接受 ADHD 药物治疗的男性中, 犯罪率降低了三分之一, 而在女性中, 犯罪率降低了 40%(Lichtenstein 等, 2012)。丹麦一项对 4200 多名儿童 ADHD 患者进行的国家登记研究发现, 在儿童期服用 ADHD 药物, 成年后的犯罪率降低了 30%-40% (Mohr-Jensen 等, 2019)。

161. 丹麦一项针对 70 多万人(包括 4557 名 ADHD 患者)的队列研究发现, 在患有 ADHD 的青少年中, 兴奋剂治疗与伤害发生率的降低有关(10 岁和 12 岁分别为 30%和 40%)(Dalsgaard 等, 2015a)。

162. 瑞典国家登记处一项从 2006 年到 2013 年的研究跟踪了 9421 名患 ADHD 患者和 2986 名 ADHD 共患病患者。比较他们服用 ADHD 药物期间和停药期间的受伤情况发现, 在服药期间, 两组的意外伤害都减少了 10%以上, 创伤性脑损伤减少了 70%以上(Ghirardi 等, 2020)。

163. 台湾一项针对超过 12.4 万名青少年 ADHD 患者的研究发现, 在调整混杂因素后, 哌甲酯治疗降低了创伤性脑损伤的风险(Liao 等, 2018)。

164. 一项比较了 7200 青少年 ADHD 患者和 36000 名未患 ADHD 的儿童在台湾研究, 调整了年龄、性别、城市化水平和地理区域等混杂因素后发现, ADHD 男孩患骨折的可能性增加了近 40%, ADHD 女孩发生骨折的可能性增加了 60%(Guo 等, 2016)。来自台湾的另一项研究纳入了 6200 多名新诊断为 ADHD 的青少年, 并评估了哌甲酯治疗的效果。那些接受了半年以上哌醋甲酯治疗的人骨折的风险降低了 20%(Chen 等, 2017b)。

165. 香港的电子病历数据库确定了超过 17,000 名年龄在 6-19 岁之间的人曾服用哌甲酯。在这些人中, 近 5000 人至少有一次与创伤相关的急诊室入院。研究人员发现, 与没有有效处方的时期相比, 在服用哌醋甲酯处方期间, 此类入院人数减少了 9%(Man 等, 2015)。

166. 一项对超过 13,000 名参与者的五项研究的 meta 分析发现, ADHD 药物(主要是兴奋剂)与意外伤害的减少超过 10% 相关(Ruiz-Goikoetxea 等, 2018a)。



167. 一项对瑞典国家登记处 17000 多名 ADHD 患者的研究发现, 治疗 ADHD 的药物与男性严重交通事故风险降低 50%以上有关, 但和女性没有关系。如果男性患者在整个治疗期间都接受治疗, 40%以上的撞车事故是可以避免的(Chang 等, 2014b)。

168. 美国一项针对 230 万 ADHD 患者的全国队列研究调查了十年来因机动车撞车事故而去急诊室就诊的情况。接受 ADHD 药物治疗的男性在接受 ADHD 药物治疗的几个内发生撞车的风险比未接受药物治疗的月份低 38%, 女性在接受 ADHD 药物治疗的个月内发生撞车的风险降低 42%。如果他们在整个研究期间都服用药物, 大约五分之一的撞车事故是可以避免的(Chen 等, 2018a)。

169. 一项使用瑞典国家登记处的全国性纵向队列研究发现, 在 38000 多名 ADHD 患者中, 服用 ADHD 药物三年后患抑郁症的风险降低了 40%以上。风险随着 ADHD 药物使用时间的延长而降低。与没有服用 ADHD 药物的患者相比, 接受 ADHD 药物治疗的患者抑郁发生率降低了 20%(Chang 等, 2016)。

170. 瑞典对 3.8 万名 ADHD 患者进行的一项基于人群的研究发现, 那些服用兴奋剂的人在接受治疗期间与自杀相关的事件比没有接受治疗期间下降了 20%。没有发现非兴奋剂药物有这样的益处(Chen 等, 2014)。

171. 台湾的一项研究纳入了国民健康保险数据中 8.5 万名患有 ADHD 的年轻人, 以检查哌甲酯的使用是否影响了自杀企图。经相关变量调整后, 发现, 服用哌甲酯 3 个月至半年的患者自杀风险降低 60%, 服用哌甲酯半年以上的患者自杀风险降低 70% (Liang 等, 2018b)。

172. 一项使用瑞典国家登记处数据的研究调查了 2006 年治疗 ADHD 的处方药与 2009 年物质滥用之间的关系,所有 38753 名出生于 1960 年至 1998 年之间并被诊断为 ADHD 的人都参与了这项研究。在控制了相关变量后,研究发现,在这些处方兴奋剂中,药物滥用指标减少了 30%以上。服药时间越长,药物滥用率就越低(Chang 等, 2014c)。一项对超过 2300 名参与者、14 项研究的 meta 分析发现, ADHD 患者在定期接受兴奋剂治疗时吸烟的可能性下降一半(Schoenfelder 等, 2014)。一项 meta 分析发现,兴奋剂不会增加酒精(11 项研究, 超过 1300 名参与者, 尼古丁(6 项研究, 884 名参与者), 可卡因(7 项研究, 950 名参与者), 或大麻滥用或依赖(9 项研究, 超过 1100 名参与者)的风险(Humphreys 等, 2013)。

173. 一项针对 7500 多名患有 ADHD 的台湾青少年和 3 万多名匹配对照组的研究发现,长期使用 ADHD 药物,青少年怀孕率下降 30%(Hua 等, 2020)。

174. 使用台湾国民健康保险研究数据库的人群队列确定了超过 6.8 万名被诊断为 ADHD 服用哌甲酯的儿童和青少年,并将他们与在年龄、性别和首次诊断为 ADHD 的年份相匹配的控制组进行了比较。在控制了潜在的混杂因素后,服用哌甲酯的 ADHD 患者的全因死亡率比没有服用哌甲酯的 ADHD 患者低五分之一。另一方面,延迟使用哌甲酯与略高的死亡率(5%)相关。长期使用哌醋甲酯的全因死亡率降低六分之一。然而,作者警告说,“数据库中缺乏的信息排除了其他可能的混杂因素的测量,如家族史、心理社会应激源、行为治疗的效果或共病的严重程度”,因此不能排除未测量的混杂因素(Chen 等, 2020a)。

175. 台湾健康保险研究数据库的人群队列确定了 9 万多名 18 岁以下被诊断为 ADHD 的人，并比较了未服用哌甲酯、服用哌甲酯不足 90 天以及服用哌甲酯超过 90 天的人的烧伤的风险。数据表明，服用哌甲酯可以预防足足一半的烧伤发生率。经混杂因素调整后，与未服用哌甲酯的患者相比，服用少于 90 天的患者烧伤风险降低了 30%，服用 90 天或以上的患者的风险降低了 57%(Chen 等, 2020b)。

### **ADHD 药物对大脑的影响**

176. 一篇对接受哌甲酯治疗的 ADHD 患者所进行的 meta 分析发现，经过哌甲酯的治疗后，患者的反应抑制（25 项研究，787 名被试）和持续注意（29 项研究，956 名被试）有中等程度的改善，但对工作记忆（13 个研究，559 名参与者）没有显著影响。

177. 一篇 meta 分析纳入了 14 项 fMRI 研究共 212 名被试发现，经过 ADHD 药物治疗后，负责控制认知的脑区活动在 ADHD 青少年患者中与未患 ADHD 被试的大脑更类似，而在 ADHD 患者中通常可以发现这些脑区的损害。（Rubia 等人，2014）。ENIGMA-ADHD 工作组对来自全球的 36 个队列共 4,180 名 ADHD 患者所进行的研究显示，ADHD 的药物治疗对大脑结构没有影响（Hoogman 等，2017 年; Hoogman 等，2019 年）。

### **ADHD 药物的副作用**

178. 一篇 meta 分析发现，服用兴奋剂导致了中度的睡眠时长减少（7 项研究，223 名儿童），以及入睡延迟（7 项研究，171 名儿童），并且睡眠效率轻至中度下降（7 项研究，155 名儿童）（Kidwell 等，2015 年）。

一项 meta 分析发现，服用哌甲酯的儿童和青少年发生腹痛的可能性增加了 50%（46 项研究，4600 多名年轻人），食欲（52 项研究，4800 多名年轻人）和体重（7 项研究，超过 850 名年轻人）下降的可能性增加了三倍（Holmskov 等，2017）。一篇针对随机对照试验和队列研究的网络 meta 分析和 meta 分析进行的伞形评价，纳入了 19 类共 80 种针对儿童和青少年精神障碍的精神类药物，对其可能造成的 78 种不良事件进行了研究，其中包括来自 9 项网络 meta 分析，39 项 meta 分析，90 项独立的随机对照试验，以及 8 项队列研究，共纳入了 337686 名儿童和青少年（Solmi 等，2020）。5 种用于 ADHD 的药物与食欲显著降低有关（托莫西汀，右旋苯丙胺，赖氨苯丙胺，哌甲酯，莫达非尼），4 种与失眠有关（右旋苯丙胺，赖氨苯丙胺，哌甲酯，莫达非尼），3 种与体重降低有关（托莫西汀，哌甲酯，莫达非尼），其中 2 种伴有腹痛（哌甲酯，胍法辛），因副反应而停药（赖氨苯丙胺，胍法辛），高血压（托莫西汀，赖氨苯丙胺）和镇静作用（可乐定，胍法辛），1 种伴 QT 间期延长（胍法辛）。

179. 一篇 meta 分析纳入了 12 项研究共 3300 多名成年被试发现，服用托莫西汀的人由于副作用而停药的可能性比安慰剂组高 40%（Cunill 等，2013）。另外一篇 meta 分析发现，哌甲酯引起失眠的可能性是托莫西汀的两倍（10 项研究，3,000 多名青年），但引起恶心（8 项研究，2,750 名青年）和呕吐（97 项研究，2500 名青年）的可能性只有托莫西汀的 50%，约有六分之一的人会感觉困倦（9 项研究，2800 多名青年）（Liu 等，2017a）。对使用哌甲酯治疗的研究进行 meta 分析显示，与安慰剂相比，服用哌甲酯后，副反应增加了 55%，但是无生命危险（11 项研究，2100 多名青年），

但食欲降低的发生率增加了 5 倍（3 项研究，613 名青年），并且失眠的发生率超过了四倍（4 项研究，749 名青年）（Ching 等，2019）。

180. 服用兴奋剂治疗的儿童在一到两年内平均预期身高增长可能会延迟两厘米。但是这种延迟的效应有时会随着时间而逐渐减弱，并且在停止治疗后通常会发生逆转（Faraone 等，2008）。美国一项病史档案的研究比较了 32999 名接受兴奋剂治疗的 ADHD 儿童与 11515 名正常对照的儿童，发现 ADHD 儿童预期身高在四年间持续下降。但是，另外一项来自德国的研究，特意观察了服用兴奋剂是否能够预测患者身高矮（即小于或等于人口的三分之一）。在将 3806 名未接受哌甲酯治疗与 118 名接受治疗的男孩进行比较之后，结果并未表明哌甲酯会增加这种不良结局的可能性（McCarthy et al, 2018）。

181. 一项在丹麦注册的研究，随访了超过 700000 个人，平均随访时间将近十年。在对 8300 名患有 ADHD 的人群中，兴奋剂使用者的心血管事件（主要是高血压）发生率是非使用者的两倍。但是这些事件属于罕见（Dalsgaard 等，2014）。

182. 一篇 meta 分析纳入了 5 项研究共 43000 余名儿童和青少年发现，哌甲酯和托莫西汀之间的不良心脏事件无显著差异；对 775 名成年人的三项研究的 meta 分析发现，哌甲酯和安慰剂之间的不良心脏事件无显著差异（Liang 等，201

183. 一项涵盖所有年龄段人群的 meta 分析表明，哌甲酯与全因死亡（3 项研究，超过 140 万人），心肌梗塞或中风（3 项研究，超过 50 万人）的较高风险无关（Liu 等人，2019a）。

184. 一项队列研究纳入了美国 180 余万的妊娠期妇女以及在丹麦、芬兰、瑞典、挪威和冰岛等国家卫生机构注册的 250 余万名妊娠妇女，研究发现，孕妇使用哌甲酯（而非苯丙胺类药物）会导致更高的心脏畸形风险，心脏畸形的发生率从每千名婴儿中的 12.9 到每千名婴儿中的 16.5（Huybrechts 等，2018）。对 300 万名妇女的四项研究的 meta 分析也发现，宫内暴露于哌甲酯会增加心脏畸形的风险（Koren 等，2020 年）。

185. 一项 meta 分析研究了托莫西汀的安全性，未发现易激惹风险的显著增加（3 项研究，1100 余名儿童）（Pozzi 等人，2018）。另外两项，一项纳入了 20 项研究共 3,000 余名被试，另一项纳入了 37 项研究共 3800 余名被试，发现年轻人全因停药的风险没有增加（Catala-Lopez 等，2017 年；Schwartz 和 Correll，2014 年）。然而，一项针对 12 项研究共 3300 余名成年被试的 meta 分析发现，全因停药率增加了 40%，由此得出的结论是：“托莫西汀治疗 ADHD 成年人的获益风险比很低”（Cunill 等，2013 年）。

186. 中国香港的临床数据分析和报告系统是一个基于人群的电子病历数据库，用于研究 25000 余例服用哌甲酯治疗的 ADHD 患者。在开始治疗前的 90 天内，ADHD 患者自杀的风险是治疗后的六倍。经过持续的治疗后，ADHD 患者的自杀未遂风险并未升高（Man 等人，2017）。

187. 使用相同的香港数据库，患者在治疗期间服用和停用哌甲酯前后发生精神病性障碍的风险没有差异（Man et al，2016）。

188. 瑞典注册的一项针对 23000 余名服用哌甲酯治疗的 ADHD 青少年患者所进行的研究，发现没有证据表明精神病性障碍与哌甲酯治疗之间存在

在关联。开始使用哌甲酯治疗一年后，相对于刚开始治疗的时期，有精神病史的患者，其精神病性事件发生率降低 36%，没有精神病史的患者其精神病性事件发生率降低 18%（Hollis 等，2019）。

### **兴奋剂药物的滥用及转变？**

189. 对 109 项研究的系统评价得出的结论是，非医疗使用处方兴奋剂是一个重大的公共卫生问题，尤其是在大学生中。大多数非医疗用途与非药物疗效或药物次要疗效有关，但是某些人会发生不良医疗后果，包括死亡，尤其是通过非口服途径给药时。提高学术和职业效率是非医疗使用兴奋剂最常见的动机，但是很少有证据表明非 ADHD 个体的非医学使用可以改善学业成绩（Faraone 等，2020）。

190. 在未患 ADHD 的人群中，非处方使用兴奋剂药物与学历较低相关。美国的一项前瞻性研究追踪了全国具有代表性的 18 至 35 岁的 8300 多名高中生。相较于那些从未服用兴奋剂的人相比，非医疗使用处方兴奋剂的人获得学士学位的可能性降低了 17% 使用（McCabe et al, 2017）。

191. 一项回顾性研究比较了 440 万人配给的 ADHD 药物和 610 万人配给的哮喘药物。从多个处方开具者那里获得处方或在多个药店中填写处方与药物滥用，误用和挪用高度相关。在 ADHD 组中，这些“购物”行为的频率是哮喘组中的四倍。那些配给兴奋剂药物的人购物行为的可能性是非配给非兴奋剂药物患者的八倍多，但 250 名具有兴奋剂处方的人中，只有一个人会表现出这种“购物”的行为（Cepeda 等，2014）。

192. 美国一项针对 440000 余名被试所进行的研究发现,在四分之三以上的案例中,使用非法药物或其他非医疗方式使用处方药,要先于非医疗方式使用 ADHD 药物 (Sweeney 等, 2013)。

193. 一项研究研究了瑞典全国药房的配药数据,该数据共纳入了 2010 年至 2011 年间填写哌甲酯处方的所有 56,922 个人。按处方配药计量,有 4,304 名哌甲酯服用者 (7.6%) 超剂量服用药物。46 至 65 岁这一年龄段超剂量用药的频率是 6 至 12 岁年龄段的 17 倍。在以前有过酗酒史和滥用毒品史的人群中,这一频率也高出一倍 (Bjerkeli et al, 2018)。

194. 针对与 ADHD 药物有关的美国毒物控制中心的来电咨询,所进行的大规模研究发现,故意暴露,包括可疑自杀和药物滥用和/或误用,与重症监护室的入院率有关,但很少与死亡有关,尤其是吸食或注射时 (Faraone 等, 2019a; King 等, 2018)。

### **哪种非药物治疗对 ADHD 既安全又有效? (195-208)**

许多非药物治疗被推荐用于 ADHD。大多数来自互联网的方法未经实际测试或已被证明无效。在这一节中,我们将区别对于 ADHD 症状治疗的有效性及其可能提供的其他益处。由于这些治疗师实施干预和记录病历的方式,长程大规模观察性研究是不现实的。

#### **行为及认知行为疗法**

对于 ADHD 的行为治疗本质上是与其行为相反的且根据患者的年龄具有不同的内容和重点。对于学龄前及学龄期儿童,父母被训练改进他们的教养方式及与儿童的互动。对于青少年及成人,治疗师帮助父母提升他们的组织技能。对于某些患者,教师也参与项目旨在改进儿童的行为。其中一些疗法重在改进社交行



为和发展实践技能。然而在这同时，我们只关注这些疗法对于 ADHD 症状的改善能力。读者应该牢记一种未能持续改善 ADHD 症状的疗法并不意味着其他方面没有效果。

195. 一项 meta 分析显示对于学龄前患有 ADHD 儿童的父母培训在父母报告的 ADHD 症状改善方面 (15 项研究, 少数设置了主动对照组, 超过了一千名参加者) 以及行为问题方面 (14 项研究, 少数设置了主动对照组, 超过了一千名参加者) 具有中等程度的减轻, 但是对于无关人员评估的 ADHD 症状改善方面 (6 项研究, 403 参加者) 以及行为问题方面 (6 项研究, 311 参加者) 无显著结果。无关人员的评估报告了在父母不佳养育方面有小幅改善。(Rimestadet 等, 2019).

196. 一项涉及 19 项研究, 包含 896 名成人 ADHD 的认知行为治疗 (cognitive behavior therapy, CBT) 的 meta 分析显示: 在自我报告的 ADHD 症状改善及自我评估的功能方面发现了重点程度的改善。但在两项设置了对照组及盲法评估的研究中 (N=244 被试), 仅观察到小幅改善 (Knouseet 等, 2017). 在另一项涉及 160 名患有成人 ADHD 的家长的 meta 分析中, 相对于等待列表的控制组, CBT 能带来中到大幅的改善。在三项 191 名患者的研究中, CBT 相对于主动控制组能有小到中幅的改善。(Younget 等, 2020).

197. 涉及 32 项研究包含超过两千名被试的 meta 分析发现对于学龄前 ADHD 患儿, 认知训练能小到中幅的改善执行功能。(Sciontiet 等, 2019).

198. 一项探索基于冥想疗法有效性的 meta 分析显示, 无论是对于儿童和青少年 (6 随机对照, 240 被试) 还是成人 (6 随机对照, 339 被试) 均

能中等程度的减轻 ADHD 的症状,但是半数以上的研究并未采取主动控制对照。去除使用等待队列的对照研究后结果就会变得没有意义。作者推断“无论是在儿童青少年或者成人 ADHD 患者中,没有足够的方法学证据支持冥想疗法用于干预 ADHD 核心症状的以及相关神经心理功能失调。”(Zhanget 等, 2018).

199. 一项 meta 分析发现对于 ADHD 青年的社交技能训练并未改善教师评估的社交技能(11 项研究, 超过 1,200 名青年), 一般行为 (8 项研究, 超过 1,000 名青年), 或者学校表现及成绩(5 项研究, 超过 600 名青年)。(Storeboet 等, 2019).

200. 一项包含十项研究涉及 893 名青年的 meta 分析报告称组织技能干预能中等程度减轻父母报道的注意缺陷症状。(Bikicet 等, 2017).

### **基于计算机的认知训练及神经反馈**

201. 一项包含五项随机对照涉及 263 名被试的 meta 分析探索了神经反馈有效性, 通过尝试盲法评估(研究者在不知情对照和控制组设置的情况下测量结果)发现其能小幅改善注意缺陷, 但对于多动-冲动以及全面的 ADHD 症状则未发现显著改善。(Micoulaud-Franchiet 等, 2014).

202. 欧洲多动症指导小组(The European ADHD Guidelines Group)出版了针对青年认知训练和神经反馈的 meta 分析。使用主动对照且设置了盲法的认知训练研究(6 项研究, 287 名青年)报告在 ADHD 症状方面显著减轻。但他们发现在口头工作记忆方面有中等程度的改善(5 项研究, 263 名青年)。对于数学及阅读方面, 未发现有意义的学业成果改善(95 项研究, 290 名青年)(Corteseet 等, 2015)。使用主动对照/或虚假对照的

神经反馈盲法研究 (6 项研究, 251 名被试)在 ADHD 症状方面未发现显著改善。(Cortese 等, 2016).

203. 一项 meta 分析发现在口头工作记忆(21 项研究, 超过 1,300 名被试)及视觉恐惧工作记忆方面(18 项研究, 超过 1,000 名被试), 工作记忆训练均能带来短期改善, 但“没有确切的证据表明这类短期的改变能持续下去”。此外, 大部分这类研究缺乏主动对照。(Melby-Lervag 和 Hulme 2013).

### **保健品, 节食和锻炼**

204. 在 3 项 meta 分析中(涉及 699 被试的十项研究, 涉及 1,408 被试的 16 项研究, 涉及 534 被试的 7 项研究),  $\omega$ -3 脂肪酸 (Omega-3 fatty acid) 补充剂与小到中等程度的 ADHD 症状改善相关(Bloch 和 Qawasmi 2011; Changet 等, 2018; Hawkey 和 Nigg 2014)。另一项涉及 1640 名被试的 18 项研究的 meta 分析则发现了极小的改善(Puri 和 Martins 2014)。

205. 一项 meta 分析发现在 ADHD 儿童中, 没有证据表明 $\omega$ -3 脂肪酸补充剂在父母评估(5 项研究, 650 名儿童)或教师评估(3 项研究, 598 名儿童)的情绪不稳定的症状, 以及在父母评估(8 项研究, 875 名儿童)或教师评估(6 项研究, 805 名儿童)的对立症状中有任何效果。(Cooper 等, 2016).

206. 一项涉及 164 名被试包含 5 项双盲交叉研究发现限制儿童饮食中综合食物的颜色与小幅 ADHD 症状减轻相关。(Nigg 等, 2012).

207. 一项包含 10 项研究的 meta 分析 (涉及 300 名儿童) 发现锻炼与中等程度的 ADHD 症状减轻相关, 但当调整了发表偏倚后便没有显著效果

了(Vysniauskeet 等, 2020). 另一项 meta 分析发现锻炼无论是在多动/冲动(4 项研究, 227 名被试)或注意缺陷症状(6 项研究, 277 名被试)方面均无显著效果, 但显著减轻了焦虑和抑郁(5 项研究, 164 名被试) (Zang 2019).

208. 一项世界范围的人口调查采用瑞典双胞胎登记系统 (the Swedish Twin Register) 确保几乎 18000 对双胞胎完成了一项关于注意缺陷和多动/冲动亚型和饮食习惯的基于网络的测试。2 种 ADHD 亚型显示了非常相似的关联: 均与不健康饮食有着显著关联; 均更可能摄入高糖食物不吃水果蔬菜同时食用更多肉类食物导致肥胖。在调整了双胞胎的孪生关系(是否同卵或异卵) 及控制了其他 ADHD 亚型后, 对于注意缺陷型这些联系仍旧有显著统计学意义, 但对于多动/冲动型这些联系则已减少到可忽略的水平或在统计学上无显著意义。即使对于存在注意缺陷症状的人们, 调整后的相关性也很小(从未超过  $r = 0.10$ ), 其中与整体上不健康的饮食习惯和食用过高糖分食品的相关性最强。在超过 700 对同卵双胞胎中, 发现在注意缺陷及不健康的饮食习惯之间具有小但稳定的关联, 尤其是对于高糖食物的食用量。对于多动/冲动症状, 与不健康饮食的关联更弱, 与高糖食物的食用量的关联则无统计学意义(Liet 等, 2020).

## 讨论

下文将在基于 ADHD 循证的基础上概述这种疾病的形势:

ADHD 是一种具有与发展不相称的注意缺陷和/或冲动/多动症状的慢性疾病, 且损害生活的许多方面。相对于女孩而言, 这种源于童年或青春期的疾病更常见于男孩, 在世界范围内影响着 5.9%年轻人和 2.8%和成

人。多种遗传及环境危险因素多样的结合共同导致了 ADHD。这些危险因素导致了多种脑神经回路及其所控制的认知, 动机和情感进程中不易察觉的改变。诊断为 ADHD 的人群具有较高风险面临学业失败, 反社会行为, 其他精神问题, 躯体疾病, 吸毒和酗酒, 意外伤害以及过早死亡, 包括自杀未遂和成功自杀。因此, 每年 ADHD 均需消耗社会几千亿美元。几种药物对于治疗 ADHD 及预防许多不利结果是安全及有效的。非药物治疗也是有效的, 但在减轻注意缺陷, 多动及冲动方面的效果不如药物治疗。

尽管有这么多的证据, 关于这个疾病及其多样的表现方面我们仍有更多的东西需要了解。流行病学研究让我们了解到世界范围内 ADHD 的发生率, 但对于文化如何影响 ADHD 症状的表现或对于治疗的反应仍知之甚少。因为大多数关于 ADHD 的研究是基于白种人及东亚的样本, 我们必须在将我们的主张推广到其他群体的时候慎重行事。另外, 与男性相关的研究远多于女性。我们也需要更多了解老年 ADHD 的情况。未来关于 ADHD 的研究应该在广泛的文化背景下探索更多元的样本。

对于 ADHD 的病因我们已经了解了许多, 但只是刚刚开始理解基因和环境如何联合导致疾病发生以及影响大脑产生相关症状及损害。其中一些原因可能是 ADHD 的躯体共病所致。例如氧化应激, 炎症和胰岛素抵抗。未来的研究应立足于生物学及心理学上的成因, 以期找到能改善药物治疗和非药物治疗有效性的干预点, 甚至最终避免疾病发生。经过药物治疗 ADHD 卓有成效, 我们仍需更好的方式避免药物滥用和误用, 尤其对于青少年及青年。(Faraone et al., 2020).

几十年的研究形成的 ADHD 诊断方法,在作为治疗反应的预测因素,ADHD 家族史,许多临床特征,评估大脑结构和功能及不良预后等方面均非常有效。然而,有几个新的诊断方向。一个是关于更好的理解 ADHD 情绪症状的本质和病因以及是否这些应该被纳入诊断标准(Faraoneet 等, 2019)。另一个是关于轻度或阈值下 ADHD 病例是否应该纳入以及如何纳入诊断以及治疗(Kirovaet 等, 2019)。ADHD 在生命周期中的不同轨迹应该被进一步研究。

许多研究者尝试发展采用计算机或生物学测试患者行为信息,脑或者基因组。期望这类测试某天能用于诊断疾病,预测个体化治疗方式或者在这些方面帮助临床医生。其他的研究者则致力于使用来自医疗记录的大量数据的方式预测哪类 ADHD 患者在今后具有高风险的不良预后。这些工作在未来或许能帮助医疗系统倾斜更多资源给高风险患者。

尽管我们有不错的方式治疗 ADHD,但目前最好的方式仍然是部分有效的。未来 ADHD 的治疗应包含针对治疗 ADHD 症状以及伴随的功能损害的在研新药以及高级别循证支持的新非药物治疗方式,例如三叉神经刺激(McGoughet 等, 2019)以及基于游戏的治疗(Craven 和 Groom 2015; Doviset 等, 2015)。同时需要更多数据改进现存的非药物治疗和评估传统疗法的有效性,例如针灸,瑜伽以及古印度草药疗法。同时,对于与 ADHD 共病的躯体疾病与 ADHD 治疗的相互影响以及 ADHD 的相关症状与躯体疾病预后的关联仍知之甚少。我们需要更多的探究治疗持续时间如何影响长期治疗效果。

对于病耻感及 ADHD 的关系我们同样知之甚少。对于 ADHD 的病耻感普遍存在且在社会及临床结局方面起着重要的作用。这类负面态度影响着患者整个生

命周期。这种观念在全年龄及全部群体中均有据可查，包括家人，同辈，教师，临床医生，甚至是患有 ADHD 好的患者自己。(Lebowitz 2016).

经过对于 ADHD 的了解仍有许多空白，在第一本描述 ADHD 样症状的书籍面世后已近两个半世纪，我们现存已收集的 ADHD 的观点使我们有自信认为现存的诊断标准体系健全且有效，且应该能在世界范围内用于改善忍受这种疾病及其伴随的困难的人们们的生活质量。