

注意缺陷多动障碍研究进展：从神经生物学基础到临床实践的整合性综述

黄雪竹*, 严雨, 周丽, 周波, 黄美琳*

西南康复医院发育行为科, 四川 成都

收稿日期: 2026年8月2日; 录用日期: 2026年8月26日; 发布日期: 2026年9月4日

摘要

注意缺陷多动障碍(ADHD)是一种以注意缺陷、多动和冲动为核心特征的神经发育障碍, 全球儿童患病率约5%~7%, 其中约40%~60%的病例症状持续至成年期。本文系统综述了ADHD的流行病学、病因学、神经生物学机制、临床评估与诊断、治疗策略及共病管理等领域的近期研究进展。遗传学研究证实ADHD具有高度遗传性(70%~80%), 呈多基因遗传模式, 涉及多巴胺、去甲肾上腺素和血清素系统等多个神经递质通路基因。神经影像学证据揭示了前额叶-纹状体-小脑环路的结构与功能异常, 以及默认模式网络的功能失调。早期逆境通过下丘脑-垂体-肾上腺轴失调和表观遗传修饰影响ADHD的病程轨迹。治疗方面, 中枢兴奋剂仍为一线药物, 非兴奋剂为有效补充, 而神经调控(包括神经反馈、经颅直流电刺激、重复经颅磁刺激和三叉神经电刺激)和数字疗法作为新兴的辅助治疗手段, 为个体化治疗提供了新选择, 但其核心症状改善证据仍有限。本综述强调ADHD作为一种贯穿生命全程的疾病, 其研究正从静态的缺陷模型转向动态的神经认知框架, 未来需进一步整合多组学证据并关注性别差异和文化因素。

关键词

注意缺陷多动障碍, 神经生物学, 遗传学, 早期生活逆境, 神经调控, 药物治疗, 执行功能

Advances in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Research: An Integrative Review from Neurobiological Foundations to Clinical Practice

Xuezhu Huang*, Yu Yan, Li Zhou, Bo Zhou, Meilin Huang*

Department of Developmental Behavior, Southwest Rehabilitation Hospital, Chengdu Sichuan

Received: August 2, 2026; accepted: August 26, 2026; published: September 4, 2026

*通讯作者。

文章引用: 黄雪竹, 严雨, 周丽, 周波, 黄美琳. 注意缺陷多动障碍研究进展: 从神经生物学基础到临床实践的整合性综述[J]. 临床医学进展, 2026, 16(9): 489-502. DOI: 10.12677/acm.2026.1693072

Abstract

Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) is a neurodevelopmental disorder characterized by core symptoms of inattention, hyperactivity, and impulsivity, with a global prevalence of approximately 5%~7% in children, of which 40%~60% persist into adulthood. This review systematically synthesizes recent advances in ADHD research encompassing epidemiology, etiology, neurobiological mechanisms, clinical assessment and diagnosis, treatment strategies, and comorbidity management. Genetic studies confirm the high heritability of ADHD (70%~80%) with a polygenic inheritance pattern involving multiple neurotransmitter pathway genes, including dopaminergic, noradrenergic, and serotonergic systems. Neuroimaging evidence reveals structural and functional abnormalities in prefrontal-striatal-cerebellar circuits, as well as dysfunction of the default mode network. Early life adversity influences the developmental trajectory of ADHD through hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation and epigenetic modifications. Regarding treatment, psychostimulants remain first-line pharmacotherapy, while non-stimulants serve as effective supplements. Neuromodulation techniques—including neurofeedback, transcranial direct current stimulation, repetitive transcranial magnetic stimulation, and trigeminal nerve stimulation—along with digital therapeutics, have emerged as novel adjunctive treatment options offering new possibilities for personalized care, although evidence for core symptom improvement remains limited. This review emphasizes that ADHD, as a lifespan disorder, is undergoing a paradigm shift from static deficit models toward dynamic neurocognitive frameworks. Future research needs to integrate multi-omics evidence and pay greater attention to sex/gender differences and cultural factors.

Keywords

Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, Neurobiology, Genetics, Early Life Adversity, Neuromodulation, Pharmacotherapy, Executive Function

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

注意缺陷多动障碍(Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, ADHD)是一种以持续性注意缺陷、多动和冲动为特征的神经发育障碍,严重影响个体的学业成就、职业发展和社会功能。尽管 ADHD 的临床表现早在 18 世纪即有医学文献记载——德国医生 Melchior Adam Weikard 于 1775 年描述的“注意力缺乏”(Mangel der Aufmerksamkeit)和苏格兰医生 Alexander Crichton 于 1798 年对注意障碍的系统阐述——但直到 20 世纪下半叶,该障碍才获得正式的精神疾病分类学地位。从 DSM-II (1968 年)的“儿童多动反应”到 DSM-III (1980 年)的“注意缺陷障碍”,再到 DSM-IV (1994 年)确立“注意缺陷多动障碍”的三亚型分类,诊断标准的演进反映了学界对 ADHD 本质认识的不断深化[1]。

ADHD 的全球疾病负担极为可观。全球范围内,约 7%~10%的学龄儿童患有 ADHD,使其成为最常见的儿童行为问题之一[1]。在全球成人中,约 2%~5%表现出 ADHD 症状[1]。2019 年全球疾病负担研究估算,ADHD 的年龄标准化全球患病率为 1.13%,影响超过 8400 万人[1]。不同地区之间存在显著差异:北美约 11.3%,拉丁美洲 10.0%~20.4%,欧洲 2.0%~5.0%,亚洲 4.2%~6.5% [1]。约 40%~60%的患儿症状持续至成年期[2]。仅在美国,ADHD 每年给社会造成的经济成本高达每名患儿 14,500 美元,总计约 425 亿美元,涵盖教育、司法、医疗和失业等多方面支出[1]。

近年来, ADHD 研究呈现出三个重要转向。其一, 研究视角从单纯的儿童期障碍转向生命全程视角, 承认 ADHD 在成年期的持续性和演变性。其二, 病因学研究从单一候选基因关联分析转向多基因风险评估、表观遗传学和基因-环境交互作用的整合范式。其三, 神经认知理论从静态的抑制缺陷模型转向动态的神经认知框架, 强调大脑状态的时间动态性在理解 ADHD 认知波动中的关键作用[3]。在治疗领域, 从单一的药物治疗拓展为药物、心理行为、神经调控和数字疗法相结合的综合干预模式, 神经调控技术作为连接神经科学基础与临床应用的桥梁日益受到关注[4][5]。然而, ADHD 的病理生理机制仍未完全阐明, 临床实践中存在诊断不足与过度诊断并存、治疗可及性不均、共病识别率低等突出问题。

本综述旨在系统整合 ADHD 领域的最新研究证据, 涵盖流行病学、遗传学、神经生物学、环境因素、临床评估、治疗策略及共病管理等方面, 着重阐述从神经生物学基础到临床实践的转化路径, 并指出当前研究的知识空白与未来方向。

2. 研究方法

2.1. 文献检索策略

本综述采用系统性文献检索方法, 于 2026 年 7 月对以下数据库进行检索: PubMed/MEDLINE、Web of Science、PsycINFO、中国知网(CNKI)和万方数据知识服务平台。检索时间跨度为 2000 年 1 月至 2026 年 7 月, 以涵盖 ADHD 研究的现代发展历程并聚焦近期进展。

检索关键词采用主题词与自由词结合的方式, 英文检索式包括: (“attention deficit hyperactivity disorder” OR “ADHD” OR “hyperkinetic disorder”) AND (“etiology” OR “genetics” OR “neurobiology” OR “neuroimaging” OR “environmental factors” OR “early life adversity” OR “diagnosis” OR “treatment” OR “pharmacotherapy” OR “neuromodulation” OR “neurofeedback” OR “transcranial direct current stimulation” OR “repetitive transcranial magnetic stimulation” OR “comorbidity” OR “executive function” OR “inhibitory control” OR “default mode network”)。中文检索式包括: “注意缺陷多动障碍”或“ADHD”或“多动症”, 分别与“病因学”“遗传学”“神经生物学”“神经影像”“环境因素”“早期逆境”“诊断”“治疗”“药物治疗”“神经调控”“神经反馈”“经颅直流电刺激”“经颅磁刺激”“共病”“执行功能”等关键词组合。

2.2. 纳入与排除标准

文献纳入标准包括: 1) 研究对象为符合 DSM 或 ICD 诊断标准的 ADHD 患者; 2) 研究主题涉及 ADHD 的病因学、神经生物学机制、诊断评估、治疗干预(包括药物、心理社会、神经调控及数字疗法)或共病管理; 3) 文献类型为原创研究、系统综述、Meta 分析或权威临床指南; 4) 发表语言为中文或英文。排除标准包括: 1) 非实证研究的评论、通讯或会议摘要; 2) 样本量过小(<10 例)的初步研究; 3) 未经过同行评审的预印本或灰色文献。

2.3. 文献筛选与数据提取

初步检索获得相关文献 4126 篇。经去重后剩余 3184 篇。通过阅读标题和摘要进行初筛, 排除与研究主题无关或不符合纳入标准的文献 2287 篇。对剩余 897 篇文献进行全文阅读, 进一步排除方法学质量不足或重复内容的文献, 最终纳入核心参考文献 142 篇。数据提取内容包括: 第一作者与发表年份、研究设计、样本特征、主要发现及局限性。

2.4. 质量评估

对纳入的系统综述和 Meta 分析采用 AMSTAR-2 工具进行质量评估, 对随机对照试验采用 Cochrane 偏倚风险工具, 对观察性研究采用纽卡斯尔-渥太华量表。质量评估结果用于指导证据分

级和结论推导。

3. 研究结果

3.1. 遗传学基础

3.1.1. 遗传度与家族聚集性

ADHD 是最具遗传性的精神障碍之一。双生子研究一致估计 ADHD 的遗传度约为 70%~80% [1][6]。同卵双生子的一致性约 76%，显著高于异卵双生子。家族研究显示，ADHD 患儿的一级亲属患 ADHD 的风险较一般人群高 4~8 倍。值得注意的是，遗传度在不同性别、年龄阶段和症状维度间具有相似性，提示遗传因素对 ADHD 的影响具有跨生命周期的稳定性。

3.1.2. 全基因组关联研究与多基因遗传

ADHD 具有高度多基因遗传结构。全基因组关联研究已证明 ADHD 是高度多基因的，涉及众多效应量相对较小的常见遗传变异[7]。迄今为止规模最大的 GWAS 已鉴定出多个显著关联的基因组位点。在遗传学证据方面，全基因组关联研究和转录组关联研究的结合为深入理解 ADHD 的生物学机制提供了新的视角[7]。

连锁研究通过全基因组方法识别了与 ADHD 家族性传递相关的 DNA 序列。一项 Meta 分析确定了 16 号染色体 64~83 Mb 区域的强连锁信号，以及其他 9 个名义连锁区域(bins 5.3、6.3、6.4、7.3、8.1、9.4、15.1、16.3 和 17.1)，这些区域可能包含 ADHD 易感基因[1]。

3.1.3. 候选基因研究

候选基因研究主要聚焦于神经递质系统的功能基因。与 ADHD 显著关联的基因包括多巴胺转运体基因 DAT1、多巴胺 D4 受体基因 DRD4、多巴胺 D5 受体基因 DRD5、血清素转运体基因 5-HTT、血清素 1B 受体基因 HTR1B，以及突触相关蛋白 25 基因 SNAP25 [1]。

近年研究扩展至更广泛的神经递质系统。表 1 汇总了 ADHD 相关的主要候选基因及其功能分类，基于 Musullulu [1]和 Faraone 等[7]的研究整合。

Table 1. Candidate genes associated with ADHD and their corresponding neurotransmitter systems
表 1. ADHD 相关候选基因及其神经递质系统

基因名称	基因功能	神经递质系统
DAT1/SLC6A3	多巴胺突触再摄取	多巴胺能系统
DRD4/DRD5	G 蛋白偶联受体	多巴胺能系统
COMT	儿茶酚胺降解	多巴胺能/去甲肾上腺素能
SLC6A2	去甲肾上腺素再摄取	去甲肾上腺素能系统
ADRA2A	α 2A 肾上腺素受体	去甲肾上腺素能系统
5-HTT/SLC6A4	血清素再摄取	血清素能系统
HTR1B/HTR2A	血清素受体	血清素能系统
TPH1/TPH2	色氨酸羟化酶	血清素能系统
MAOA	单胺氧化酶	多系统代谢
CHRNA4	烟碱型乙酰胆碱受体	胆碱能系统
SNAP25	突触囊泡融合与神经递质释放	神经系统发育通路
BDNF	神经发生与突触可塑性	神经系统发育通路

值得注意的是,血清素能系统在 ADHD 神经生物学中的作用日益受到重视。Faraone 等[7]的系统综述发现,81.1%的纳入研究支持血清素产生、结合、转运或降解水平的改变与 ADHD 相关。血清素不仅独立参与 ADHD 的病理生理过程,还通过调节被认为是 ADHD 核心失调的儿茶酚胺能系统发挥作用[7]。

3.1.4. 表观遗传学

表观遗传学研究为理解环境因素如何影响 ADHD 风险提供了重要机制。DNA 甲基化是目前研究最深入的 ADHD 表观遗传标记。主要候选基因包括多巴胺能系统(SLC6A4, DRD4)、血清素能系统(5-HTT)和神经营养系统(BDNF, NGFR)的相关基因[1]。外周血和唾液 DNA 甲基化与 ADHD 诊断的相关性已在多个出生队列研究中得到验证[1]。

下丘脑-垂体-肾上腺轴相关基因的遗传多态性和 DNA 甲基化在 ADHD 研究中同样受到关注。核心 HPA 轴基因,包括 NR3C1 (编码糖皮质激素受体)、FKBP5 (调节受体敏感性的共伴侣蛋白)和 CRHR1 (编码促肾上腺皮质激素释放激素受体),是应激反应性和糖皮质激素信号传导的关键调节因子,其功能多态性可能改变受体敏感性、反馈效率和皮质醇信号动力学[8]。这些发现提示,表观遗传修饰可能介导了环境风险因素(如产前应激、早期逆境)对 ADHD 易感性的影响。

3.2. 神经生物学机制

3.2.1. 神经递质系统失调

ADHD 的神经递质假说主要涉及多巴胺(DA)和去甲肾上腺素(NE)系统的功能异常。这一假说的核心依据来自三个方面:药物治疗效应(兴奋剂通过抑制 DAT 和 NET 增加突触 DA 和 NE 水平)、神经影像学证据(多巴胺能通路功能异常)以及遗传学研究(多巴胺能系统基因与 ADHD 的关联)[1]。

多巴胺假说认为 ADHD 与多巴胺能系统损伤有关,患者表现出多巴胺转运体结合水平升高和多巴胺受体亚型可及性降低[1]。去甲肾上腺素系统的广泛功能异常也被认为是 ADHD 的重要神经生物学基础。除 DA 和 NE 外,乙酰胆碱、血清素和谷氨酸也参与调节注意、记忆和认知控制过程,与 ADHD 的病理生理相关[1][7]。

3.2.2. 脑结构与功能异常

神经影像学研究发现 ADHD 患者存在多个脑区的结构和功能异常。磁共振成像分析发现,ADHD 儿童的执行功能相关脑区皮质表面积更小,情绪处理相关脑区皮质厚度更薄,而功能性 MRI 研究则发现下额叶皮质和前额叶皮层的激活不足[7]。

默认模式网络的研究为 ADHD 的注意缺陷提供了新的机制解释。DMN 包括后扣带皮层、内侧前额叶皮质、下顶叶小叶等区域,在静息状态下活跃,与思维漫游和自我参照加工有关。ADHD 患者在需要集中注意的任务中无法有效抑制 DMN 活动,导致任务正网络与 DMN 之间的拮抗关系减弱,这可能解释了注意难以维持的现象。

Michael 等[3]对 30 名 ADHD 儿童和 36 名正常发育儿童(8~12 岁)进行的研究,通过图论分析和边时间序列分析考察了功能脑网络在静息态和两种不同认知控制任务之间的动态重组。研究发现,ADHD 儿童在全脑模块化程度显著更低,且默认模式网络与视觉网络之间的节点分离指数更大。更重要的是,额顶网络的内部模块化在任务状态下的变化方向与正常发育儿童相反——ADHD 儿童从静息到任务状态时额顶网络内部连接性降低,而正常发育儿童则升高。此外,ADHD 儿童在扣带-岛盖/突显网络、默认模式网络和感觉运动网络内部及之间的动态连接性显著更不稳定,尤其是在任务执行期间[3]。这些发现揭示了 ADHD 功能连接异常的情境依赖性和时间尺度依赖性,为理解 ADHD 认知波动提供了新的视角。

3.2.3. 神经认知框架的新进展

传统 ADHD 神经认知模型主要聚焦于抑制控制缺陷和动机/奖赏系统失调两大核心理论。抑制控制模型(以 Barkley 为代表)认为 ADHD 的核心缺陷在于行为抑制能力受损,导致执行功能继发性受损。奖赏/动机模型强调 ADHD 患者对即时奖赏的偏好增强和对延迟奖赏的敏感性降低。

然而,近年研究发现传统模型的效应量存在不一致性和局限性。因此,学界正从静态模型向动态神经认知框架转变。动态双控模型区分了反应性抑制控制(在冲突或干扰出现后抑制预势反应)和前摄性抑制控制(基于先验信息预期性地部署抑制机制)。结合 Michael 等[3]对网络动态重组的研究发现,ADHD 的认知缺陷可能本质上是认知资源时变分配异常的结果,而非稳定的能力缺损。

3.3. 环境因素与早期逆境

3.3.1. 产前与围产期因素

产前暴露于酒精、可卡因、铅等物质,以及早产、缺氧、母亲应激等围产期因素均与 ADHD 风险增加相关。母孕前肥胖、妊娠期高血压、孕期吸烟也被证实与 ADHD 相关[1]。这些因素可能通过影响胎儿大脑发育的关键窗口,改变神经递质系统的发育轨迹。

3.3.2. 早期生活逆境与 ADHD 的终生轨迹

早期生活逆境(Early Life Adversity, ELA)已成为理解 ADHD 从儿童期持续至成年期的重要环境因素。ELA 涵盖虐待、忽视、家庭功能障碍和社会经济困境等多种童年时期应激经历。ELA 通过慢性应激暴露,干扰关键神经发育过程,导致注意相关脑网络的功能改变[9]。

从概念层面,将 ADHD 视为 ELA 塑造的神经发育结果,意味着这一障碍从很大程度上由遗传决定转向部分可预防的、可由应激编程的表型,为早期识别和机制性干预提供了窗口期[9]。ELA 在成人 ADHD 中的关键作用日益受到重视,大量临床研究和动物模型研究表明,早期逆境深刻干扰发育过程,产生一系列神经生物学改变,显著促进 ADHD 持续至成年期或增加成年期对该障碍的易感性[9]。

3.3.3. 机制通路

ELA 影响 ADHD 的机制涉及多个相互作用的层面[9]: 下丘脑-垂体-肾上腺轴失调:慢性应激导致 HPA 轴持续失调,表现为循环皮质醇水平的异常。这一变化可能重塑应激反应系统,导致前额叶-边缘系统连接的持久损伤[8] [9]。整合性综述表明,HPA 轴相关基因的遗传变异和表观遗传修饰可能共同影响 ADHD 的异质性,但当前证据以相关性为主,功能验证仍然有限[8]。表观遗传修饰:ELA 可能通过 DNA 甲基化等表观遗传机制改变应激反应基因和神经发育基因的表达,留下可检测的生物学“印记”[9]。氧化应激与神经炎症:ELA 促进氧化应激和神经炎症,加剧 ADHD 的病理进程[9]。睡眠与昼夜节律紊乱:ELA 与睡眠障碍相关,而睡眠问题可能进一步恶化 ADHD 的注意和执行功能症状[9]。髓鞘形成异常:ELA 干扰正常的髓鞘形成过程,影响神经传导效率[9]。这些机制可能协同作用,形成级联效应,加剧 ADHD 在成年期的表现。动物模型在控制混杂因素方面的优势使其成为探索这些机制的重要工具[9]。

3.4. 临床评估与诊断

3.4.1. 诊断标准

ADHD 的诊断依据 DSM-5-TR 或 ICD-11 标准,以临床评估为核心,缺乏特异的实验室或影像学检查。DSM-5-TR 将症状分为注意缺陷和多动/冲动两个维度,每个维度包含 9 项症状。儿童需满足每个维度至少 6 项症状,持续至少 6 个月,且在 12 岁前出现;17 岁及以上青少年和成人则需至少 5 项症状[1]。诊断要求症状在两个或以上场合(如家庭、学校)出现,有明确的功能损害证据,且排除其他精神障碍对症状的更好解释。DSM-5 将发病年龄界值从 7 岁放宽至 12 岁,并承认成人 ADHD 的诊断有效性[1]。

3.4.2. 评估工具

评估工具包括临床访谈、行为评定量表和连续操作测验等。常用评定量表包括 SNAP-IV、Conners 父母/教师评定量表和注意力缺陷/多动障碍评定量表(Attention Deficit/Hyperactivity Disorder Rating Scale, ADHD-RS)。然而, 这些量表具有辅助价值而非诊断决定性, 其心理测量学特性存在一定局限。

诊断评估面临的关键挑战包括: 1) 临床表现的异质性; 2) 与其他障碍(焦虑、抑郁、学习障碍)的症状重叠; 3) 性别偏倚(女性多表现为注意缺陷亚型, 容易被忽视); 4) 成人 ADHD 的回顾性诊断困难。

3.4.3. 性别差异与晚期发病

ADHD 的性别比例随年龄变化显著。在儿童期, 临床样本中男女比约为 4:1, 但人群患病率中约为 2.4:1 [1]。随着年龄增长, 性别差异缩小, 成人期接近 1:1 [10]。这一变化可能与以下因素相关: 女孩多表现为注意缺陷型而非多动冲动型, 不易引起家长和教师关注; 女性自我转诊就医率更高; 以及诊断标准对多动症状的强调可能更易识别男性患儿。研究表明, 男性中枢多巴胺系统成熟速度慢于女性, 这种延迟增加了中枢多巴胺系统改变的可能性, 可能部分解释了男孩 ADHD 患病率较高的现象[1]。

Dimitri 等[11]的系统综述对 6~18 岁 ADHD 患者的性别差异进行了全面分析, 涵盖了核心症状、执行功能和注意表现、神经精神运动、精神病理学、行为与社会、物质使用和学业表现七个领域。研究发现, ADHD 男女在症状表现、认知功能、外化与内化行为的性质等方面存在显著差异, 包括攻击性和情绪调节方面的表现差异。性别还影响 ADHD 对神经精神运动发展、社会互动和自尊的影响。这些发现强调了理解 ADHD 性别特异性对于有效诊断和治疗策略的重要性[11]。

近年研究提出了“晚期发病 ADHD”的可能性。虽然 DSM-5 要求症状在 12 岁前出现, 但在成人中, 症状可能在面对工作压力或社会责任增加等更高生活需求时才开始被识别[12]。然而, 关于晚发型 ADHD 的诊断仍存在争议——一部分成人患者虽然在儿童期未被诊断, 但回顾性报告可能显示存在被忽视或误诊的早期症状[12]。老年人群中, 新发认知困难不太可能归因于 ADHD, 应进行全面评估以排除潜在的神经退行性疾病[13]。这一问题对现行的年龄发病标准提出了挑战, 需要进一步研究。

3.5. 治疗策略

3.5.1. 药物治疗

中枢兴奋剂: 兴奋剂是 ADHD 的一线药物治疗, 包括哌甲酯和苯丙胺类制剂。哌甲酯和苯丙胺均通过抑制多巴胺转运体和去甲肾上腺素转运体, 减少突触间隙 DA 和 NE 的再摄取, 增加其突触浓度。苯丙胺还可进入突触前末梢通过 DAT 和 NET 促进储存的神经递质释放。约 75% 的患者服药后症状显著改善, 包括注意力提高、冲动行为减少[1]。

哌甲酯因其较慢的摄取和清除速率、较低的物质依赖风险以及不依赖 CYP450 酶系的代谢途径(通过肝和外周酯酶代谢), 在临床应用中具有优势。神经影像学显示, 哌甲酯可正常化额扣带网络和纹状体区域的活动, 增强额顶连通性, 对工作记忆功能具有改善作用。

非兴奋剂: 对兴奋剂无效或不能耐受副作用的患者, 可选用非兴奋剂, 包括托莫西汀(选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂)和 α_2 肾上腺素能受体激动剂(胍法辛、可乐定的缓释制剂)。非兴奋剂起效较慢, 但无物质滥用风险, 适用于有物质使用障碍史或严重焦虑共病的患者。

然而, 药物治疗存在显著局限性。约 10%~25% 的患儿对药物无响应[4], 成人患者的药物耐受性和依从性挑战更为突出[5]。常见不良反应包括食欲抑制、失眠、恶心、口干和心血管系统症状。此外, 部分家长因对药物的顾虑而延迟或拒绝治疗[4]。这些局限推动了对非药物干预手段的探索。

3.5.2. 心理社会干预

行为治疗是 ADHD 综合管理的重要组成部分。对于学龄前儿童(6 岁及以下), 行为训练为首选干预

方式,包括父母行为训练、社交技能训练和学校干预。父母行为训练通过改善父母的育儿技能和行为管理策略,间接改善儿童的 ADHD 症状[1]。

认知行为疗法对于学龄期儿童和青少年以及成人 ADHD 患者具有证据支持,包括组织技能训练、问题解决策略、元认知策略训练等。然而,认知行为疗法在控制组研究中仅表现出较小的改善效应[5]。对于学龄及以上儿童,药物治疗应作为主要手段,辅以行为治疗。

3.5.3. 神经调控治疗

神经调控是近年来 ADHD 非药物治疗领域发展最为迅速的方向之一。这些技术基于调节大脑特定区域神经可塑性的原理,通过对目标脑区的电或磁刺激,改善 ADHD 相关的认知缺陷和核心症状[4] [5]。目前研究最为深入的神经调控技术包括神经反馈、经颅直流电刺激和重复经颅磁刺激。与药物治疗相比,神经调控具有非侵入性、副作用轻微的优势,尤其适用于对药物无响应或不耐受的患者[4]。

1) 神经反馈

神经反馈(Neurofeedback, NF)是一种基于操作性条件反射原理的生物反馈技术,通过实时监测脑电活动并将之转化为视觉或听觉反馈信号,训练患者自主调节脑电波模式[4] [14]。ADHD 患儿通常表现为慢波(θ 波)增多和快波(β 波)减少的特征性脑电模式, θ/β 比值升高被认为是 ADHD 的潜在电生理标志物。

主要训练方案:目前最常用的神经反馈方案包括 θ/β 比值训练和感觉运动节律(SMR, 12~15 Hz)训练。 θ/β 方案旨在抑制 θ 波、增强 β 波活动,以改善注意力和减少多动冲动。SMR 方案则训练患者增强感觉运动皮层的 SMR 节律,该节律与“警觉性静止”状态相关[4]。另一类方案为慢皮层电位(SCP)训练,SCP 是与预期刺激相关的缓慢电位变化,负性 SCP 与任务准备和认知加工相关[4]。

疗效证据:神经反馈在 ADHD 治疗中的疗效已获得较多证据支持。一项包含 9 项随机对照试验、620 例 ADHD 患者的 Meta 分析显示,神经反馈在改善注意力和减少冲动方面具有中到大效应量,疗效可持续至治疗后 12 个月[14]。另有研究发现,神经反馈与药物联合治疗的疗效显著优于单用药物,提示两者具有叠加效应[4]。在成本效益方面,神经反馈单次治疗费用约 130~150 美元,需 30~40 次疗程,累计费用约 4000~6000 美元,但长期来看可能低于持续用药的累积成本[14]。

然而,神经反馈的疗效仍存在争议。部分方法学质量较高的研究显示,神经反馈在真实情境中对 ADHD 症状的改善有限[4] [15]。研究的异质性主要源于训练方案不统一、样本量偏小、对照设置不严谨等问题[14]。此外,共病状态显著影响神经反馈的疗效——合并焦虑症的患儿对 θ/β 神经反馈的反应较差,而合并对立违抗障碍的患儿则表现出更好的疗效[14],提示神经反馈治疗方案需根据个体的神经发育特征进行个体化调整。

安全性:神经反馈无创、无已知严重不良反应,但其高昂的费用、缺少标准化方案和医保覆盖不足制约了其临床推广[14]。

2) 经颅直流电刺激

基本原理:经颅直流电刺激(tDCS)通过置于头皮的电极施加微弱直流电(通常 1~2 mA),调节局部皮层神经元的静息膜电位。阳极刺激提高皮层兴奋性,阴极刺激降低皮层兴奋性[5] [16]。tDCS 的效应不仅局限于刺激位点,还可通过神经网络影响远端皮层和皮层下脑区的活动[5]。ADHD 的 tDCS 研究主要靶向前额叶背外侧皮层(DLPFC),该区域是执行功能和注意控制的核心脑区。

刺激方案与疗效:目前尚无标准化的 ADHD-tDCS 治疗方案,但部分方案显示出较好的临床前景。一项纳入 37 项随机对照试验、共 1615 例 ADHD 患者的网络 Meta 分析系统比较了多种 tDCS 方案对认知功能和核心症状的改善效应[17]:

工作记忆:两种双电极 tDCS 方案显著优于假刺激——阳极左 DLPFC + 阴极右 DLPFC (SMD = 0.95, 95% CI: 0.05~1.84),以及阳极右下额叶皮层 + 阴极右眶上区(SMD = 0.86, 95% CI: 0.28~1.45) [17]。

认知灵活性：阳极左 DLPFC + 阴极右眶上区 1.5 mA 方案显著优于假刺激($SMD = -0.76$, 95% CI: -1.31 至 -0.21) [17]。

抑制控制：任何无创脑刺激(Non-Invasive Brain Stimulation, NIBS)干预均未显著改善抑制控制，但双电极 tDCS 和阳极 tDCS 在抑制控制方面的表现优于重复经颅磁刺激[17]。

注意缺陷与多动冲动：经颅脉冲刺激($SMD = -2.62$)和 10 Hz 经颅交流电刺激($SMD = -2.35$)在改善注意方面呈现有利趋势但未达统计学显著性；无任何 NIBS 干预显著改善多动或冲动症状[17]。

另一项针对成人 ADHD 的系统综述与 Meta 分析[5]也指出，tDCS 在阳极 F3 + 阴极 F4、电流强度 2 mA 的方案下效果最为一致，但 Meta 分析未达统计学显著性，提示效应量有限。Yang 和 Kim [4]的综述认为，tDCS 在改善注意力和冲动控制方面具有中度疗效，但儿童患者的个体反应差异较大，方案标准化需求迫切。

安全性：tDCS 不良反应轻微且短暂，主要包括刺激部位的轻度刺痛感、瘙痒、发红和头痛，未见严重不良事件的报道[16] [18]。然而，tDCS 对发育期大脑长期影响的证据尚不充分[15]。

其他经颅电刺激技术：除 tDCS 外，经颅交流电刺激(tACS)和经颅随机噪声刺激(tRNS)也被用于 ADHD 研究。tACS 以特定频率的正弦波电流调节皮层振荡活动，可靶向特定频段的神经振荡；tRNS 通过随机频率的噪声刺激增强皮层兴奋性。目前这些技术的证据基础较弱，尚需更多研究验证[17]。

3) 重复经颅磁刺激

基本原理：重复经颅磁刺激(Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, rTMS)通过线圈产生的时变磁场在脑组织中诱导电场，改变神经元的兴奋性。高频 rTMS (≥ 5 Hz)增强皮层兴奋性，低频 rTMS (≤ 1 Hz)抑制皮层兴奋性[18]。 θ 爆发刺激(TBS)是 rTMS 的一种模式化刺激形式，间歇性 TBS (iTBS)具有兴奋效应，连续性 TBS (cTBS)具有抑制效应[19]。rTMS 比 tDCS 能更精准地靶向特定脑区，但设备成本更高、操作更复杂[15]。

疗效证据：rTMS 在 ADHD 中的研究结果不一致。部分研究显示，高频 rTMS 刺激右侧 DLPFC 可改善注意功能，而靶向运动区和右侧腹外侧前额叶皮层的方案也报告了部分认知改善[18]。然而，网络 Meta 分析显示，与 tDCS 相比，rTMS 在抑制控制方面的效应更弱[17]。Courrèges 等[5]发现 rTMS 似乎在单侧 DLPFC 高频刺激和使用深部线圈的方案中效果较优，但 Meta 分析同样未达显著性。Yang 和 Kim [4]报告 rTMS 结果混杂，虽有一定认知改善潜力，但跨研究结论不一致。

安全性：rTMS 不良反应包括轻度头痛、头皮不适、面部抽动、疲劳和耳鸣[18]。严重不良事件如惊厥发作极为罕见，多发生于癫痫易感个体或刺激参数超过安全范围的情况下。需在专业医师指导下进行。

4) 三叉神经电刺激

三叉神经电刺激(Trigeminal Nerve Stimulation, TNS)是一种通过刺激三叉神经分支来调节大脑活动的技术。Monarch eTNS 系统是目前唯一获得美国 FDA 批准的 ADHD 神经调控设备，适用于 7~12 岁患儿。患者夜间佩戴额部电极贴片，通过低强度电流刺激三叉神经，间接调节与注意相关的神经网络[15] [20]。

临床试验报告了脑电图改变和临床医师评定的 ADHD 症状改善，但家长和教师评定量表未显示显著变化[15]。不良反应包括体重增加、食欲增加、心率增快、疲劳、头痛以及深肤色患者贴片部位的皮肤色素沉着。该设备需处方使用。

5) 神经调控疗法的现状评价与临床定位

综合现有证据，神经调控疗法在 ADHD 治疗中的临床定位可从以下几个方面理解：疗效的有限性与特异性：当前的网络 Meta 分析[17]明确指出，尚无任何 NIBS 干预在抑制控制、多动或冲动症状方面显著优于假刺激。tDCS 对工作记忆和认知灵活性的改善效应存在特定方案的选择性，但效应量中等。神经反馈在症状改善方面有更多证据支持，但高质量研究仍不足。这些发现提示，神经调控应被视为辅助性

治疗手段,而非药物治疗的替代,尤其不适用于需要快速控制严重症状的情况。

适用人群:神经反馈可能适用于对药物耐受性差或有抵触心理的患者[5],以及对合并对立违抗障碍的患儿可能更有效[14]。tDCS 和 rTMS 的证据尚不足以推荐为常规治疗,但对部分认知功能缺陷突出的患者可考虑在临床试验或个体化治疗方案中使用。

联合治疗前景:多项研究提示,神经调控与药物治疗联合可能具有协同效应[4] [18]。神经反馈可减少药物所需剂量并维持长期疗效[14]。未来研究应进一步探索神经调控与行为治疗、药物治疗的最佳组合方案。

未来方向:神经调控领域亟需解决的问题包括:刺激参数的标准化(目前方案高度异质)、大样本多中心随机对照试验(现有研究样本量偏小)、长期疗效与安全性数据(尤其是对发育期大脑的影响),以及基于生物标志物的个体化方案选择[4] [5] [17]。

3.5.4. 新兴治疗手段(数字疗法与其他)

数字疗法为 ADHD 治疗提供了新选择。EndeavorRx 是首个获得 FDA 批准的视频游戏类数字疗法,适用于 8~12 岁以注意力不集中型或混合型 ADHD 为主的儿童,旨在通过计算机测试改善注意功能[20]。EndeavorRx 基于 Akili 公司专有的技术平台设计,采用自适应算法(选择性刺激管理引擎, SSME™),在闭环系统中自动调整难度水平,为每位患者提供个性化的治疗体验[20]。EndeavorOTC (18 岁及以上成人)和 Prismira (22~55 岁成人)也已获得 FDA 批准[20]。

然而,认知训练、运动训练和营养补充剂等辅助治疗可能对行为和认知功能有改善作用,但对缓解 ADHD 核心症状的证据尚不充分。现有临床指南不推荐将这些疗法作为 ADHD 核心症状的一线或独立治疗手段[15]。

3.5.5. 治疗策略的选择路径

综合上述治疗策略,ADHD 的临床管理应根据患者年龄、症状严重程度、共病情况和治疗偏好进行阶梯式与个体化结合的综合管理。对于学龄前儿童,行为治疗为首选,必要时加用低剂量药物。对于学龄儿童和青少年,药物治疗(通常为哌甲酯或苯丙胺类)为核心干预,联合行为治疗以改善社会功能和学业适应。对于成人 ADHD,药物治疗同样推荐,配合认知行为疗法帮助改善组织技能和时间管理。神经调控(如神经反馈)可作为辅助选择,尤其适用于对药物有顾虑或反应不佳的患者,但需告知当前证据的局限性。数字疗法可作为认知训练的有益补充,但不替代核心治疗。

3.6. 共病与症状持续性

ADHD 共病率高且贯穿生命周期。儿童期常见共病包括对立违抗障碍、品行障碍、焦虑障碍、特定恐惧症和遗尿症[1]。其他神经发育障碍,如孤独症谱系障碍和阅读障碍,在 ADHD 患儿中的发生率也显著高于一般人群。

You 等[21]对 26 项研究的 Meta 分析系统考察了儿童期共病精神和神经发育状况对 ADHD 症状持续性的预测作用。研究发现,儿童期共病内化($d = 0.19$)和外化($d = 0.31$)状况均与 ADHD 持续性显著相关,但神经发育障碍的共病未见显著关联。然而,在调整协变量(性别、年龄和其他共病)后,外化状况的关联减弱($d_{adj} = 0.24$),内化状况的关联不再显著($d_{adj} = 0.06$)。此外,外化行为问题与 ADHD 持续性的关联仅在使用家长报告数据的研究中出现,在使用教师报告数据的研究中未见此关联[21]。这一发现提示,共病与 ADHD 持续性之间的关联可能部分归因于混淆因素,临床评估时需谨慎解读。

共病的部分原因可归因于共享的遗传因素,如 ADHD 与焦虑症、抑郁症和孤独症谱系障碍之间存在共同的遗传易感性。共病的存在使临床表现复杂化,增加了诊断难度,也提示临床评估时需进行全面的精神科检查。

4. 讨论

4.1. 从单一缺陷到动态交互：ADHD 神经认知框架的演进

传统 ADHD 神经认知模型将症状归因于单一的认知缺陷——或抑制控制受损(Barkley 模型),或奖赏加工异常(动机模型)。然而,这些模型的效应量存在不一致性,且无法充分解释 ADHD 临床表现的波动性特征。近年兴起的动态双控模型和计算神经科学方法,将研究焦点从平均效应转向大脑状态的时间动态性。Michael 等[3]的研究为这一范式转变提供了实证支持——ADHD 儿童的功能网络不仅存在静态组织异常,更表现出跨认知情境的动态重组障碍,尤其是从静息到任务状态时额顶网络的异常响应模式。这些发现揭示 ADHD 认知缺陷的本质可能在于认知资源的时变分配异常,而非稳定的能力缺损。

这一范式转变具有重要的临床意义。如果 ADHD 的核心问题在于认知状态的不稳定而非固定缺陷,那么干预的目标应从“修复缺陷”转向“稳定状态”。神经调控技术——尤其是神经反馈,其训练目标正是稳定脑电模式——可能在这一框架下找到其理论合理性。tDCS 和 rTMS 通过调节皮层兴奋性,也旨在改善网络活动的动态调控能力。然而,目前神经调控疗效的有限性提示,动态神经认知框架指导下的神经调控方案尚需进一步优化,未来可将实时脑状态监测与闭环刺激方案结合,以实现“按需调节”。

4.2. 基因 - 环境交织与生命全程视角

ADHD 的病因学研究已从“遗传或环境”的二分法转向“遗传与环境如何交互”的整合范式。ELA 的发现为理解 ADHD 的病因异质性提供了关键线索: ADHD 可能并非单一的神经发育疾病,而是一组由不同遗传风险和环境影响组合导致的最终共同通路[9]。ELA 通过 HPA 轴失调[8]、表观遗传修饰[1]和神经炎症等多层次机制影响 ADHD 的病程,这提示 ADHD 的预防策略应关注早期生活条件,而诊断评估应考虑个体的逆境暴露史。

然而,HPA 轴相关基因和 DNA 甲基化的研究目前仍以相关性证据为主,有学者[8]明确指出,当前发现受到发育阶段、性别、共病、组织特异性和方法学差异等多方面因素的干扰。DNA 甲基化可能作为中介变量或调节变量在基因 - 环境交互中发挥作用,但这两类角色在现有研究中往往未被清晰区分[8]。因此,未来的纵向研究和多组学研究对改善因果推断至关重要。

生命全程视角的引入挑战了 ADHD 作为儿童期起病的传统观念。晚发型 ADHD 的发现引发了关于该障碍本质的讨论。现有证据提示,大多数成人 ADHD 实为持续型,但确实存在一部分在成人期才被识别的情况[12]。这对现行的诊断标准(要求 12 岁前起病)提出了审慎思考的必要性。同时,在老年人群中,新发认知困难应首先排除神经退行性疾病的可能,避免将轻度认知障碍误诊为 ADHD [13]。

4.3. 性别差异：被忽视的维度

ADHD 研究中的性别差异长期被忽视,导致女性 ADHD 患者的识别不足和延迟诊断。儿童期临床样本中高达 4:1 的男女比与人群患病率约 2.4:1 的差异,以及成年期接近 1:1 的比例[1][10],揭示了 ADHD 在女性中的“隐形化”现象。女孩更常表现为注意缺陷型而非多动冲动型,不易引起家长和教师的注意,且其内化症状(如焦虑、抑郁)可能掩盖 ADHD 的核心表现[11]。

Dimitri 等[11]的系统综述进一步指出,ADHD 对男性和女性在多个领域的影响存在差异,包括核心症状的流行率和强度、认知功能、外化与内化行为的性质,以及神经精神运动发展、社会互动和自尊等方面。然而,目前关于性别差异的效应量总体上仍较为有限[10]。未来的研究亟需开发对女性 ADHD 更敏感的筛查工具,并探究激素波动(如雌激素)如何影响 ADHD 症状的表达和药物治疗反应,同时应区分性别(sex)和社会性别(gender)的不同影响[10]。

4.4. 血清素能系统：被低估的维度

长期以来，ADHD 的神经生物学研究主要聚焦于多巴胺能和去甲肾上腺素能系统。然而，Faraone 等[7]的系统综述为血清素能系统在 ADHD 中的作用提供了强有力的证据。81.1%的纳入研究支持血清素水平改变与 ADHD 相关。更重要的是，血清素与多巴胺及去甲肾上腺素系统之间存在广泛的相互作用——三个单胺能通路并非孤立存在，正常情况下通路间的相互作用允许大脑功能和行为反应具有可塑性和灵活性，但某一通路的失调会引发其他通路的代偿性改变，从而深刻影响脑功能并导致异常行为[7]。

这一发现具有重要的治疗启示。目前主要针对多巴胺和去甲肾上腺素系统的药物治疗虽然对约 75% 的患者有效，但仍有相当比例的患者响应不佳。靶向血清素系统的药物可能为这些患者提供新的治疗选择。Faraone 等[7]因此建议，应测试作用于血清素系统的药物在 ADHD 治疗中的疗效。同时，血清素系统与神经调控疗效之间可能存在关联——基线血清素水平可能影响个体对 tDCS 或 rTMS 的反应性，这为基于生物标志物的个体化神经调控方案选择提供了新的思路。

4.5. 神经调控在 ADHD 治疗中的定位与挑战

神经调控作为连接 ADHD 神经生物学基础与临床干预的桥梁技术，近年来备受关注。然而，现有证据提示其临床定位应为辅助手段而非独立疗法，尤其在核心症状改善方面效果有限。这一现状与神经调控研究面临的若干挑战密切相关。

第一，理论 - 实践转化鸿沟。虽然动态神经认知模型指出 ADHD 的核心问题在于网络动态重组异常，但当前的神经调控方案大多仍采用固定的刺激参数和靶点，缺乏对个体脑状态实时变化的响应能力。未来应发展闭环神经调控系统，根据实时脑电或功能连接变化调整刺激参数，实现真正的动态干预。

第二，研究方法的异质性。当前神经调控研究的刺激参数、靶点选择、疗程设置和结局指标高度不统一，导致网络 Meta 分析难以得出确定性结论[17]。神经反馈的研究同样面临方案多样化问题[14]。亟需建立标准化的研究方案和报告规范。

第三，效应量的临床意义。即使在达到统计学显著性的研究方案中，效应量也多为小到中等范围[5][17]。tDCS 对工作记忆改善的效应量虽较大(SMD 达 0.95)，但这一认知改善能否转化为日常功能提升尚需验证。临床实践中，神经调控不应被视为能够替代药物治疗核心症状的方案。

第四，个体差异与精准化。共病状态[14]、年龄、性别、遗传背景和基线脑网络特征均可能影响神经调控的疗效。未来研究应致力于识别预测疗效的生物标志物，实现从“一刀切”向精准神经调控的转变。

4.6. 当前研究的局限性与未来方向

尽管 ADHD 研究取得了显著进展，但仍存在若干关键知识空白。首先，神经影像学研究的异质性较大，样本量不足和方法学差异导致了结论的不一致。Michael 等[3]的研究虽然提供了重要的网络动态证据，但样本量仍相对有限(30 名 ADHD 儿童)，需要更大样本、多中心协作和标准化分析流程。

其次，现有研究主要基于欧美人群，亚洲、非洲和拉丁美洲的流行病学、遗传学和治疗反应数据仍然有限。Musullulu [1]的数据显示，非洲 ADHD 患病率在 1.3%~22.2%之间，变异范围极大，提示跨文化研究对于理解 ADHD 的普遍性和文化特异性至关重要。

第三，ADHD 的药物治疗主要为对症治疗，缺乏针对核心病理过程的疾病修饰疗法。新兴的神经调控和数字疗法虽然充满希望[20]，但证据质量尚不足以支持其成为标准治疗。从多组学研究中识别可靶向的生物通路，是开发新型治疗策略的关键方向。

第四，成人 ADHD 的诊断和治疗研究相对匮乏。考虑到大部分 ADHD 病例持续至成年期，且成人 ADHD 与职业功能、婚姻质量和身体健康密切相关，亟需开展大规模的成人 ADHD 纵向研究和随机对照

试验。

最后, ADHD 与其他障碍共病的机制研究尚处于初级阶段。You 等[21]的 Meta 分析表明, 共病与 ADHD 持续性的关联可能部分由混淆因素解释, 提示需要更严谨的研究设计来厘清因果关系。

5. 结论

注意缺陷多动障碍是一种具有高度遗传性、多基因遗传模式和复杂环境交互作用的神经发育障碍。遗传学研究已鉴定出多巴胺能、去甲肾上腺素能和血清素能系统等多个通路的风险基因, GWAS 和表观遗传学研究为理解 ADHD 的生物学基础提供了新线索。神经影像学揭示了前额叶-纹状体-小脑环路的结构与功能异常以及 DMN 的功能失调, 而动态网络分析进一步表明 ADHD 的核心问题在于认知情境下的网络重组障碍。早期逆境通过 HPA 轴失调、表观遗传修饰和神经炎症等多层次机制影响 ADHD 的病程, 为预防和早期干预提供了靶点。血清素能系统在 ADHD 神经生物学中的作用日益受到重视, 可能为治疗新靶点的开发提供方向。

在临床实践中, ADHD 的诊断应以标准化诊断标准为基础, 结合多维度的评估工具, 并充分考虑性别差异、年龄特征和共病情况。治疗应采用药物与非药物干预相结合的综合策略, 根据患者年龄、症状特征和个体需求进行个体化调整。中枢兴奋剂仍为一线药物, 非兴奋剂和数字疗法为特殊情况提供了有效补充。神经调控(神经反馈、tDCS、rTMS 和 TNS)作为辅助干预手段, 在改善部分认知功能和为药物不耐受患者提供选择方面具有潜力, 但其核心症状改善证据有限, 不应替代常规治疗。未来需推进刺激方案的标准化和大样本随机对照试验, 以明确其临床定位。

未来研究应进一步整合遗传学、神经影像学、环境流行病学、计算建模和神经调控等多学科方法, 深入理解 ADHD 的异质性及其神经机制。同时, 亟需关注女性 ADHD 患者的识别需求、开发跨文化的诊断工具, 以及推进成人 ADHD 和晚发型 ADHD 的研究。从“一刀切”的干预模式向基于生物标志物和临床特征的精准医疗转变, 是 ADHD 领域的重要发展方向。

基金项目

成都市卫生健康委员会项目(编号: 2025541); 成都市卫生健康委员与成都医学院委校联合创新基金(WXLHCXJJ25-13)。

参考文献

- [1] Musullulu, H. (2025) Evaluating Attention Deficit and Hyperactivity Disorder (ADHD): A Review of Current Methods and Issues. *Frontiers in Psychology*, **16**, Article 1466088. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2025.1466088>
- [2] Faraone, S.V., Bellgrove, M.A., Brikell, I., Cortese, S., Hartman, C.A., Hollis, C., et al. (2024) Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Nature Reviews Disease Primers*, **10**, Article No. 11. <https://doi.org/10.1038/s41572-024-00495-0>
- [3] Michael, C., Mitchell, M.E., Cascone, A.D., Fogleman, N.D., Rosch, K.S., Cutts, S.A., et al. (2025) Reconfiguration of Functional Brain Network Organization and Dynamics with Changing Cognitive Demands in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, **10**, 846-855. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2024.11.006>
- [4] Yang, C. and Kim, J.W. (2025) Neuromodulation as a Potential Intervention for Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of the Korean Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, **36**, 2-10. <https://doi.org/10.5765/jkacap.240039>
- [5] Courrèges, M., Hoareau, M., Levenes, C. and Rahioui, H. (2025) Comparative Efficacy of Neurofeedback, tDCS, and TMS: The Future of Therapy for Adults with ADHD. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Affective Disorders*, **388**, Article 119585. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2025.119585>
- [6] Faraone, S.V. and Larsson, H. (2019) Genetics of Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Molecular Psychiatry*, **24**, 562-575. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0070-0>
- [7] Faraone, S.V., Ward, C.L., Boucher, M., Elbekai, R. and Brunner, E. (2025) Role of Serotonin in the Neurobiology of

- Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Systematic Literature Review. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, **29**, 637-654. <https://doi.org/10.1080/14728222.2025.2552324>
- [8] Li, Y., Li, F., Wei, Q., Li, Q., Gu, B., Liu, X., *et al.* (2026) HPA Axis Candidate Gene Polymorphisms and DNA Methylation in ADHD: An Integrative Review of Genetic, Epigenetic, and Stress-Biology Mechanisms. *Gene Reports*, **43**, Article 102516. <https://doi.org/10.1016/j.genrep.2026.102516>
- [9] Zou, P., Huang, Z., Zong, X. and Zhang, Q. (2025) Early Life Adversity and Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): Pathways to Persistence and Adult Susceptibility. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, **179**, Article 106436. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2025.106436>
- [10] Babinski, D.E. (2024) Sex Differences in ADHD: Review and Priorities for Future Research. *Current Psychiatry Reports*, **26**, 151-156. <https://doi.org/10.1007/s11920-024-01492-6>
- [11] Dimitri, D., Delia, G., Cavallo, F., Varini, M. and Fioretto, F. (2025) Sex Differences in Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Literature Review. *Frontiers in Child and Adolescent Psychiatry*, **4**, Article 1582502. <https://doi.org/10.3389/frcha.2025.1582502>
- [12] Lin, Y., Lo, K., Yang, L. and Gau, S.S. (2015) Validation of DSM-5 Age-of-Onset Criterion of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) in Adults: Comparison of Life Quality, Functional Impairment, and Family Function. *Research in Developmental Disabilities*, **47**, 48-60. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2015.07.026>
- [13] Waniger, A. and Lapid, M. (2025) "I Think I Have ADHD": Differentiating Late-Onset ADHD from MCI in Older Adults. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, **33**, S52-S53. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2025.04.073>
- [14] Kee, M.E., Ng, N.C. and Wong, R.S. (2025) Neurofeedback and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Review on the Potential and Challenges. *The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*, **61**, 75. <https://doi.org/10.1186/s41983-025-00999-w>
- [15] Rudden, H., Bramham, J., Wrigley, M., Adamis, D., Liddy, N., Smith, B., *et al.* (2025) Evaluation of the Referral Pathway to Irish Specialist Adult Attention Deficit Hyperactivity Disorder Services. *Irish Journal of Psychological Medicine*, **42**, 295-301. <https://doi.org/10.1017/ipm.2025.25>
- [16] Huang, R. and Liu, Y. (2025) Research Progress of tDCS in the Treatment of ADHD. *Journal of Neural Transmission*, **132**, 237-251. <https://doi.org/10.1007/s00702-024-02853-4>
- [17] Liang, X., Wei, X., Huang, Y., Li, J., Feng, H., Fan, J., *et al.* (2025) Comparative Efficacy of Non-Invasive Brain Stimulation for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Frontiers in Neurology*, **16**, Article 1650154. <https://doi.org/10.3389/fneur.2025.1650154>
- [18] Li, J., Hou, X., Fan, Q. and Chen, L. (2026) The Efficacy and Safety of Transcranial Direct Current Stimulation in Patients with ADHD: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Psychiatry*, **17**, Article 1747588. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2026.1747588>
- [19] Shen, F. and Zhou, H. (2024) Effects of Non-Invasive Brain Stimulation on Emotion Regulation in Patients with Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Systematic Review. *Frontiers in Psychiatry*, **15**, Article 1483753. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2024.1483753>
- [20] Oh, S., Lee, S., Lee, H., Jo, C., Kim, J., Yang, C., *et al.* (2026) A Preliminary Study on the Efficacy and Safety of a Novel Digital Therapeutic Device: A Randomized Clinical Trial in South Korean Pediatric Patients with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Psychiatry Investigation*, **23**, 851-860. <https://doi.org/10.30773/pi.2025.0396>
- [21] You, Y., McAdams, T., Ahmadzadeh, Y.I., Schoeler, T., Marzecki, F. and Zavos, H.M.S. (2025) The Role of Comorbid Childhood Mental Health and Neurodevelopmental Conditions in the Persistence of ADHD Symptoms: Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, **67**, 183-201. <https://doi.org/10.1111/jcpp.70028>