



协和医学杂志

Medical Journal of Peking Union Medical College Hospital

ISSN 1674-9081, CN 11-5882/R



## 《协和医学杂志》网络首发论文

题目：不同亚型注意缺陷多动障碍男童脑血流特征及其与执行功能的关系  
作者：张心怡，刘宁宁，李海梅，王玉凤，刘璐，钱秋谨  
收稿日期：2024-07-09  
网络首发日期：2024-12-12  
引用格式：张心怡，刘宁宁，李海梅，王玉凤，刘璐，钱秋谨. 不同亚型注意缺陷多动障碍男童脑血流特征及其与执行功能的关系[J/OL]. 协和医学杂志.  
<https://link.cnki.net/urlid/11.5882.r.20241211.1553.002>



**网络首发：**在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

**出版确认：**纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

## 不同亚型注意缺陷多动障碍男童脑血流特征及其与执行功能的关系

张心怡<sup>1,2</sup>, 刘宁宁<sup>1,2</sup>, 李海梅<sup>1,2</sup>, 王玉凤<sup>1,2</sup>, 刘璐<sup>1,2</sup>, 钱秋谨<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> 北京大学第六医院, 北京大学精神卫生研究所 <sup>2</sup> 国家卫生健康委员会精神卫生学重点实验室(北京大学), 国家精神心理疾病临床医学研究中心(北京大学第六医院), 北京 100191

通信作者: 刘璐, E-mail: liulupku@bjmu.edu.cn

钱秋谨, E-mail: qianqiujin@bjmu.edu.cn

**【摘要】**目的: 基于动脉自旋标记 (Arterial Spin Labeling, ASL) 探讨注意缺陷多动障碍 (Attention Deficit and Hyperactive Disorder, ADHD) 不同亚型 [注意缺陷为主型 (Attention Deficit and Hyperactive Disorder-Inattentive, ADHD-I) 及混合型 (Attention Deficit and Hyperactive Disorder-Combined, ADHD-C)] 儿童脑血流 (Cerebral Blood Flow, CBF) 的差异, 并进一步研究这些差异与执行功能的关系, 以深入理解 ADHD 的神经生物学基础。方法: 本研究共纳入 159 名完成伪连续 ASL (pseudo-continuous ASL, pcASL) 扫描的被试, 包括 83 名 ADHD-I 型患儿, 51 名 ADHD-C 型患儿及 25 名健康对照 (Healthy Control, HC), 所有被试均为男孩。使用行为评定执行功能问卷 (家长版) (Behavior Rating Inventory of Executive Function-Parent Form, BRIEF) 评估患者的生态执行功能。采用协方差分析 (ANCOVA), 探讨三组儿童在 CBF 上的差异, 事后检验采用 Dunn 检验。对于存在组间差异的脑区, 提取相应脑区的 CBF 值, 并与上述 BRIEF 得分构建回归模型, 进一步明确差异脑区与执行功能之间的关系。结果: ADHD-I、ADHD-C 及 HC 三组在左侧颞中回的 CBF (高斯随机场 Gaussian Random Field, GRF 校正: 体素水平  $P < 0.001$ , 团块水平  $P < 0.05$ , 双侧检验) 存在显著差异。Dunn 事后检验 (Bonferroni 校正  $P < 0.05$ ) 显示 ADHD-C 型与 HC ( $P = 0.000$ )、ADHD-C 型与 ADHD-I 型 ( $P = 0.01$ ) 之间存在显著差异, ADHD-I 型较其它两组表现出较低的局部 CBF; 而 ADHD-I 型与 HC 之间无显著差异。在与 BRIEF 量表得分的回归分析中, 发现 ADHD-C 型的 CBF 值与计划/组织得分显著相关 ( $b = -0.062$ ,  $P = 0.03$ )。结论: ADHD-I 和 ADHD-C 两种亚型的局部脑血流存在显著差异。ADHD-C 型在左侧颞中回的 CBF 值显著低于 ADHD-I 型和健康对照, 降低的局部脑血流可能与 ADHD-C 型的执行功能缺陷有关, 尤其在组织和计划能力方面。而 ADHD-I 型与 HC 的局部脑血流之间无显著差异。该结果为进一步理解 ADHD 亚型的神经生物学机制提供了新的视角。

**【关键词】** 注意缺陷多动障碍; 亚型; 脑血流; 执行功能; 磁共振成像

DOI: 10.12290/xhyxzz.2024-0510

### Cerebral Blood Flow Characteristics and Executive Function in Different Subtypes of Attention Deficit Hyperactivity Disorder

ZHANG Xinyi<sup>1,2</sup>, LIU Ningning<sup>1,2</sup>, LI Haimei<sup>1,2</sup>, WANG Yufeng<sup>1,2</sup>, LIU Lu<sup>1,2</sup>, QIAN Qiujin<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Peking University Sixth Hospital, Peking University Institute of Mental Health, <sup>2</sup> NHC Key Laboratory of Mental Health (Peking University), National Clinical Research Center for Mental Disorders (Peking University Sixth Hospital), Beijing 100191, China

**Corresponding authors:** LIU Lu, E-mail: liulupku@bjmu.edu.cn

QIAN Qiujin, E-mail: qianqiujin@bjmu.edu.cn

**【Abstract】** Objective: This study aims to explore the differences in cerebral blood flow (CBF) among different subtypes of Attention Deficit and Hyperactivity Disorder (ADHD) [predominantly inattentive type (ADHD-I) and combined type (ADHD-C)] in children using Arterial Spin Labeling (ASL). Furthermore, it investigates the relationship between these differences and executive functions to gain a deeper understanding of the neurobiological basis of ADHD. Methods: The study

included 159 male participants who completed pseudo-continuous ASL (pcASL) scans, comprising 83 children with ADHD-I, 51 children with ADHD-C, and 25 healthy controls (HC). The ecological executive function of the patients was assessed using the Behavior Rating Inventory of Executive Function-Parent Form (BRIEF). Analysis of covariance (ANCOVA) was used to explore differences in CBF among the three groups, with post hoc tests conducted using Dunn's test. For brain regions showing intergroup differences, the corresponding CBF values were extracted and regression models were constructed with the BRIEF scores to further clarify the relationship between regional CBF differences and executive function. Results: Significant differences in CBF were observed in the left middle temporal gyrus among the ADHD-I, ADHD-C, and HC groups (Gaussian Random Field, GRF correction: voxel-level  $P < 0.001$ , cluster-level  $P < 0.05$ , bilateral test). Dunn's post hoc test (Bonferroni correction  $P < 0.05$ ) showed significant differences between the ADHD-C and HC groups ( $P = 0.000$ ) and between the ADHD-C and ADHD-I groups ( $P = 0.01$ ), with the ADHD-I group showing lower local CBF compared to the other two groups. However, no significant differences were found between the ADHD-I and HC groups. Regression analysis with the BRIEF scores revealed a significant correlation between CBF in the ADHD-C group and planning/organization scores ( $b = -0.062$ ,  $P = 0.03$ ). Conclusion: There are significant differences in local cerebral blood flow between the ADHD-I and ADHD-C subtypes. The CBF in the left middle temporal gyrus is significantly lower in the ADHD-C group compared to the ADHD-I and HC groups. The reduced local CBF may be related to the executive function deficits in the ADHD-C subtype, particularly in organizational and planning abilities. No significant differences in local CBF were found between the ADHD-I and HC groups. These findings provide new insights into the neurobiological mechanisms of ADHD subtypes.

**【Key words】 Attention Deficit and Hyperactivity Disorder; subtypes; cerebral blood flow; executive function; magnetic resonance imaging**

**Funding:** National Natural Science Foundation of China (81571340, 81873802, 82271575); Capital's Funds for Health Improvement and Research (2022-2-4114); Beijing Science and Technology Nova Program (20220484061); Peking University Clinical Medicine + X Young Scholars Program (PKU2023LCXQ043); Beijing Municipal Health Commission Research Ward Programme (3rd batch)

注意缺陷多动障碍 (Attention Deficit and Hyperactivity Disorder, ADHD) 是一种常见的神经发育障碍, 主要表现为与年龄不相称的注意力不集中、多动和冲动行为。儿童和青少年 ADHD 的患病率为 5.9% 至 14%<sup>[1]</sup>, 男孩患病率是女孩患病率的两倍<sup>[2]</sup>。根据临床症状, ADHD 可分为注意缺陷为主型 (Attention Deficit and Hyperactivity Disorder predominantly inattentive, ADHD-I)、多动冲动型 (Attention Deficit and Hyperactivity Disorder predominantly hyperactive-impulsive, ADHD-H) 和混合型 (Attention Deficit and Hyperactivity Disorder combined, ADHD-C)。ADHD-I 和 ADHD-C 是 ADHD 的主要亚型<sup>[3]</sup>。此前神经心理学的相关研究已经详细记录了不同类型的 ADHD 在认知和行为上的差异<sup>[4]</sup>, 但其病因和病理生理学尚不完全清楚。

了解其机制需要综合考虑多种神经生物学指标。动脉自旋标记 (Arterial Spin Labeling, ASL) 作为一种非侵入性的脑灌注成像技术, 能够定量测量脑血流量, 在研究脑血流特征方面具有独特优势<sup>[5]</sup>。既往研究发现与健康对照 (Healthy Control, HC) 相比, ADHD 患儿在特定脑区域的灌注模式可能存在显著差异<sup>[6-9]</sup>。并且, ASL 还可与 fMRI 结合反映神经活动与脑血流之间紧密的时间和区域联系, Tan 等人发现成人 ADHD 的脑血流异常的脑区和功能连接异常的脑区存在重叠<sup>[10]</sup>, 而 Su 等人发现与典型发育对照儿童相比, 患有 ADHD 的儿童表现出全脑的 CBF-ALFF (Amplitude of Low Frequency Fluctuations, ALFF) 的显著降低<sup>[11]</sup>。这些发现强调了 ASL 技术在揭示 ADHD 病理生理机制中的潜力。

此外,为了评估 ADHD 儿童的执行功能,本研究使用了行为评定执行功能问卷(Behavior Rating Inventory of Executive Function, BRIEF) 家长版。BRIEF 能够全面评估儿童在日常生活中表现出来的执行功能缺陷,捕捉儿童在自然环境中的真实表现<sup>[12]</sup>。与基于操作的执行功能测验相比, BRIEF 能够更好地区分患有 ADHD 的儿童和正常发育的儿童<sup>[13]</sup>, 其中的行为调节指数尤其被认为在鉴别 ADHD 亚型方面尤为重要<sup>[14]</sup>。

因此, 本研究将利用伪连续动脉自旋标记(pseudo-continuous Arterial Spin Labeling, pcASL) 技术, 进一步探讨 ADHD-I 型和 ADHD-C 型儿童在脑血流方面的差异, 并研究这些差异与执行功能的关系, 以揭示 ADHD 的神经生物学基础。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

本研究样本量通过 G\*power3.1 软件<sup>[15]</sup>进行估算<sup>[16-18]</sup>, 使用 ANCOVA 为检验标准, 根据 Cohen's d 效应量设定为 0.5 (中等效应量), 当显著性水平取 0.05, 把握度 (1- $\beta$ ) 取 0.95 时, 得到的估计总样本量为 55 人, 每组需要的样本量最少为 18-19 名。为避免样本量不足的影响, 拟在此基础上扩大样本量。

本研究实际共纳入 159 名男孩: ADHD 患儿 134 名, 其中 ADHD-I 型 83 名, ADHD-C 型 51 名; 健康对照 (HC) 25 名。HC 与 ADHD 患儿的年龄。所有被试均完成了 pcASL 扫描。ADHD 患儿均来自于 2015 年 7 月-2019 年 12 月在北京大学第六医院门诊就诊儿童。入组标准: 纳入标准: ①符合《美国精神障碍诊断与统计手册第四版》(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, DSM-IV) 中 ADHD 的诊断标准, 通过主治医师及以上职称的儿童精神科医师与家长及患儿的非定式临床会谈做出初步临床诊断, 再根据儿童临床诊断性会谈量表(Clinical Diagnostic Interview Scale, CDIS)确定临床分型以及共患病的评估; ②儿童年龄为 6-18 岁; ③中国修订韦氏儿童智力量表评定总智商得分(Intelligence Quotient, IQ) $\geq 70$  分; ④从未使用过其它精神科药物。排除标准: ①既往或现患儿童精神分裂症、情感障碍、孤独症、精神发育迟滞、癫痫等精神类疾病; ②患有严重躯体疾病, 如神经系统疾病, 意识障碍、目前有物质滥用或依赖, 色盲或色弱患者。月龄范围 79~204 个月, 平均月龄 ( $119.09 \pm 31.74$ ) 个月。

正常儿童对照为 2021 年 1 月-2021 年 12 月招募的普通中小学在读学生。入组标准: ①年龄 6~18 岁; ②IQ $\geq 70$ ; ③未使用过精神科药物; ④受试者及其监护人知情同意。排除标准: ①ADHD 症状评定量表中注意缺陷或多动冲动条目 $\geq 4$  条; ②既往或现患精神科疾病、精神疾病家族史; ③严重躯体疾病、神经系统异常、意识障碍等。共入组正常对照儿童 25 名, 月龄范围 88~200 个月, 平均月龄 ( $125.5 \pm 29.79$ ) 个月。

由于纳入的各组中男女比例不均衡, 为了确保研究结果的内部一致性和减少性别作为混杂变量对结果的影响, 本研究仅纳入男性受试者。

本研究通过北京大学第六医院伦理委员会的审批, 伦理审批号(2015)伦审第(20)号, 审批时间为 2015 年 7 月 9 日, 所有受试者均同意参加本研究, 并由其家长签署知情同意书。

### 1.2 研究方法

#### 1.2.1 研究工具

##### 1.2.1.1 学龄儿童情感障碍和精神分裂症问卷 (K-SADS-PL)

K-SADS-PL (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version) 是一种半结构化的诊断工具, 用于评估儿童和青少年的情感障碍和精神分裂症。研究表明, K-SADS-PL 具有较高的信度和效度。评定者间信度在 93%到 100%之间, 重测信度 Kappa 系数在 0.63 到 1.00 的范围内, 其在主要诊断上的一致性和可靠性非常高<sup>[19]</sup>。K-SADS-PL 将 ADHD 分为 3 种临床亚型, 即注意缺陷为主型 (ADHD-I)、多动冲动为主型 (ADHD-HI) 和混合型 (ADHD-C)。另外, 该工具还可以对对立违抗障碍、

品行障碍、抽动秽语综合征等儿童期行为障碍以及情感障碍、焦虑障碍、精神病性障碍等常见的精神病理现象进行诊断。

### 1.2.1.2 学龄儿童执行功能行为评定量表 (BRIEF) 家长版

这一工具旨在从日常生活中评估孩子执行功能方面的行为问题,由家长根据孩子在日常生活中的表现填写,能够从生态学角度反映被试者的执行功能状况,具有较高的可信度和效度<sup>[20]</sup>。家长问卷包含 86 个条目,两大方面:行为管理指数(包括抑制、转换和情感控制三项得分)和元认知功能指数(包含任务启动、工作记忆、计划、组织和监控五项得分)<sup>[21]</sup>。

### 1.2.2 脑血流成像数据采集与处理

ASL 数据在北京大学第六医院神经影像中心的美国通用电气 Discovery MR-750 3.0T 扫描仪上采集,应用标准头线圈进行射频发射和核磁共振信号的接收。数据采集前指导受试者在扫描过程中保持清醒,闭上眼睛,尽量保持身体不动,并用专门的泡沫垫固定受试者的头部,使其保持不动。扫描时要求被试平躺在扫描床上,舒适地置于线圈之中,头部使用软垫适当固定,以橡皮耳塞塞住耳朵以减少扫描中机器噪声的干扰。双手自然放于身体两侧。主试在开始前再次向被试强调闭上眼睛,休息,不要思考特别的问题或事情,在扫描中保持清醒和身体静止不动的状态。扫描期间,通过对讲机与儿童进行实时沟通,提醒他们保持静止。采用 pcASL 序列采集数据,轴位扫描,FOV=220mm×220mm,层厚=3mm,TR=4781ms,TE=11.12ms,层数=45,points=512,arms=12,标记延迟时间 post label delays=1525ms,无间隙,扫描时间:6 分 51 秒。为了确保数据质量,在数据处理阶段评估每个被试的头部运动情况,剔除头部运动较大的数据,仅纳入能够坚持静止完成扫描的被试的数据进行分析。

采用 MATLAB 2014b 平台上的统计参数图软件包(Statistical Parametric Mapping, SPM8)、ASLtbx 软件包(Arterial Spin Labeling toolbox, ASLtbx)和 DPABI 软件(Data Processing & Analysis for Brain Imaging, DPABI),以及基于功能磁共振成像软件库(FMRIB Software Library, FSL) v6.0.6.4,将原始数据进行预处理,主要包括以下几个步骤:1)格式转换:将数字成像和通信(Digital Imaging and Communications in Medicine, DICOM)文件转换为神经影像信息技术(Neuroimaging Informatics Technology Initiative, NIFTI)文件格式;2)计算 CBF 值,一般而言,ASL 成像数据由对照图像和标记图像组成。将 ASL 原始数据整理为成对的对照图像和标记图像,使用 ASLtbx 通过单室动力学模型计算 CBF 值,重新校正原点、利用 BET-FSL(Brain Extraction Tool, BET-FSL)进行颅骨剥离;3)配准:采用 SPM8 软件将所有被试的 CBF 图像与 MNI 空间的 PET.nii 灌注模板进行非线性配准;4)归一化:使用 DPABI 软件的 z-standardization 对所有图像进行标准化,以减少 ASL 效率和血流动力学等的个体差异带来的变化,便于进一步的统计分析;5)平滑:以 8mm 的平滑核进行高斯平滑,得到预处理后每个被试的 CBF map,进行后续处理。

### 1.3 统计方法

人口学、临床资料数据使用 Epidata3.1 软件二次录入,使用 Rstudio 软件进行分析,对所有连续变量资料进行 Kolmogorov-Smirnov 正态性检验:符合正态分布的连续变量资料用(均值±标准差)表示,组间比较采用方差检验;不符合正态分布的连续变量资料用[中位数(最小值,最大值)]表示,组间比较采用非参数 Kruskal-Wallis 检验。脑血流的统计分析采用 MATLAB 2014b 平台上的 spm8 软件包中的二阶分析,以年龄、IQ 为协变量,使用协因素方差分析(Analysis of Covariance, ANCOVA)进行参数检验,对于三组间差异显著(高斯随机场 Gaussian Random Field, GRF 校正:体素水平  $P < 0.001$ ,团块水平  $P < 0.05$ ,双侧检验)的脑区,提取各组相应脑区的 CBF 值,在 R studio 中进行 Dunn 事后检验,若发现 CBF 值在两亚组间存在差异显著,则与上述 BRIEF 的各项子量表得分及总分构建控制协变量的回归模型,进一步明确差异脑区与执行功能之间的关系。

## 2 结果

## 2.1 临床资料特征

三组间年龄(Kruskal-Wallis chi-squared = 6.0681,  $P=0.000$ )、IQ( $F=13.49$ ,  $P=0.000$ )差异有统计学意义,进一步两两比较,发现 ADHD- I 组、ADHD- C 组分别与健康对照组的年龄差异无显著性( $P >0.05$ ),但 ADHD- I 组、ADHD- C 组的年龄存在差异( $Z=2.38$ ,  $P =0.025$ ), ADHD- I 组、ADHD- C 组 IQ 小于健康对照组( $t=-3.23$ ,  $P =0.000$ )。

表 1 基本人口学资料

指标	ADHD- I (n=83)	ADHD- C (n=51)	HC (n=25)	F/H	P 值
年龄(月)	117.71(100.18,154.25)	106.67(97.20 ,121.62)	128(103 ,144)	6.07	0.0481
C-WISC 总智商	107.2±10.44	106.33±13.35	120.32±13.17	13.49	0.0000

## 2.2 脑血流分布及组间差异比较

两 ADHD 亚型组的脑血流表现出与 HC 类似的血流空间分布情况,见图 1。高灌注的脑区主要分布在前额叶、脑岛、颞极、中扣带回等。

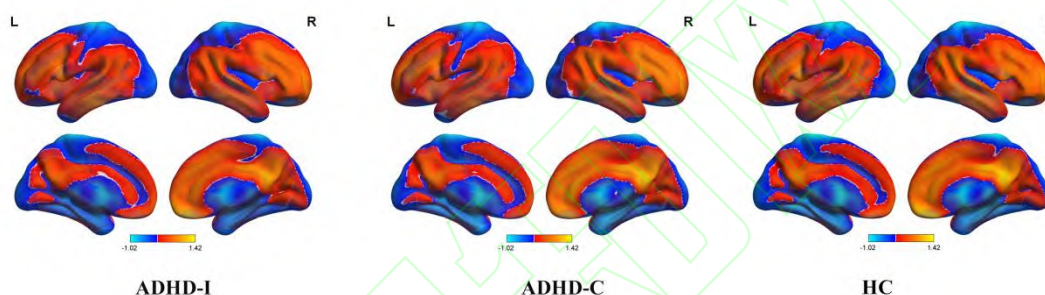


图 1 ADHD- I 组(n=83)、ADHD-C 组(n=51)和 HC(n=25)平均脑血流分布图

注: 将各组的 CBF 图利用 z 分数标准化, 对所有受试者的脑血流图作平均以生成组水平的平均血流图

ADHD-I、ADHD-C 及 HC 三组在左侧颞中回的 CBF (GRF 校正: 体素水平  $P <0.001$ , 团块水平  $P <0.05$ , 双侧检验) 存在显著差异。Dunn 事后检验(Bonferroni 校正  $P <0.05$ )显示 ADHD-C 型与 HC ( $P =0.000$ )、ADHD-C 型与 ADHD-I 型 ( $P =0.01$ ) 之间存在显著差异, ADHD- I 型较其它两组表现出较低的局部 CBF; 而 ADHD-I 型与 HC 之间无显著差异。

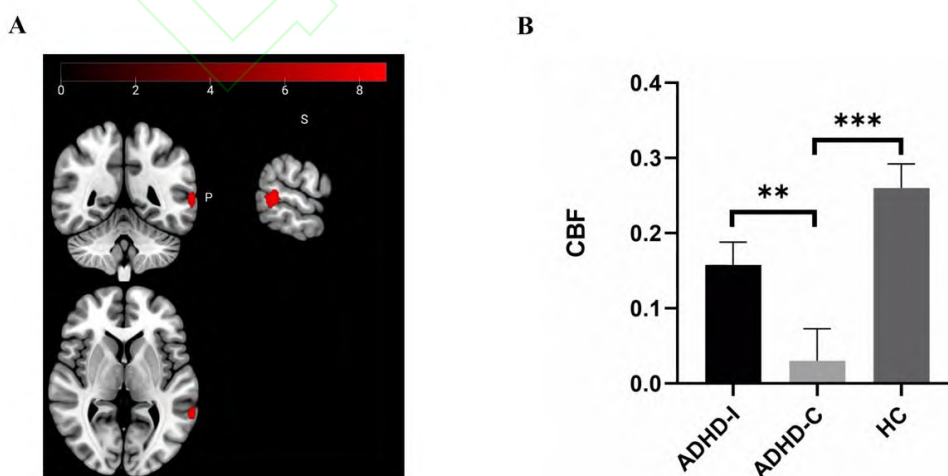


图 2 ADHD 两种亚型和健康对照之间 CBF 的方差分析及事后检验

(A) ADHD-I、ADHD-C型和HC的CBF协方差分析,左侧颞中回存在组间差异(GRF校正:体素水平 $P<0.001$ ,团块水平 $P<0.05$ ,双侧检验);(B)Dunn事后检验(Bonferroni校正 $P<0.05$ )显示ADHD-C型与HC( $P=0.000$ )、ADHD-C型与ADHD-I型( $P=0.01$ )之间存在显著差异,ADHD-I型较其它两组表现出较低的局部CBF。

### 2.3 脑血流与BRIEF量表的回归模型构建

在与BRIEF量表得分的回归分析中,将年龄和IQ作为协变量纳入模型,以控制其对分析结果的混杂效应。发现ADHD-C型的CBF值与计划/组织得分显著相关( $b=-0.062$ , $P=0.03$ )。图3展示了左侧颞中回的CBF值与ADHD-C亚型儿童BRIEF量表的计划/组织得分之间存在显著的统计关联。具体而言,左侧颞中回的CBF较高时,组织/计划得分较低,组织、计划相关能力受损较少,功能保存较好。这种负相关关系表明,在ADHD-C型儿童中,左侧颞中回的局部脑血流量越高,其反映出来的计划和组织能力越强。

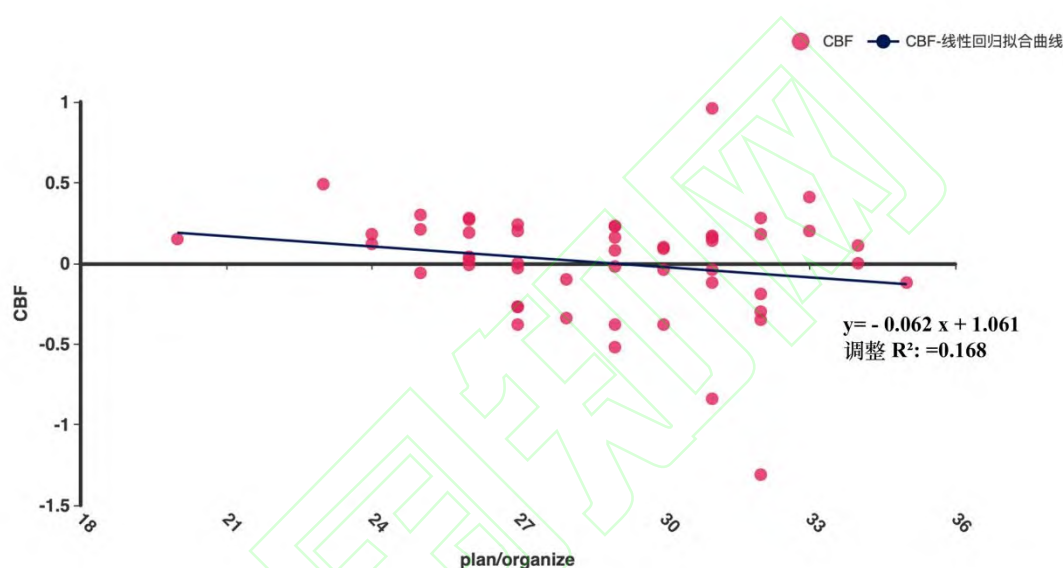


图3 ADHD-C型左侧颞中回的CBF与执行功能相关得分的回归曲线

图3展示了左侧颞中回的CBF值与ADHD-C亚型儿童BRIEF量表的计划/组织得分之间存在显著的统计关联。具体而言,左侧颞中回的CBF较高时,组织/计划能力的表现更好( $b=-0.062$ , $P=0.03$ )。

### 3.讨论

本研究使用了ASL技术来研究儿童ADHD患者的CBF变化。首先,与ADHD-I型患儿、健康对照组相比,ADHD-C型患儿在左侧颞中回表现出显著的局部脑血流量降低;而ADHD-I型患儿与健康对照组未表现出脑血流量的差异。进一步的分析显示,ADHD-C型患儿左侧颞中回的CBF值与其BRIEF量表的计划/组织得分之间存在显著负相关。具体而言,ADHD-C型患儿左侧颞中回的CBF降低与其计划和组织能力受损相关。这一结果提示ADHD-C型的执行功能缺陷可能与局部脑血流的降低有关。

既往使用ASL技术对于ADHD患者脑血流进行研究的文献报道了其脑血流变化主要集中在额叶、颞叶和纹状体等区域<sup>[7-9,22]</sup>。早期的PET和SPECT研究均一致报道额叶、颞叶和顶叶等区域的灌注减少<sup>[23-27]</sup>。然而,关于ADHD不同亚型的研究相对较少。本研究首次比较了ADHD-I型和ADHD-C型患儿的脑血流特征,发现ADHD-C型患儿在左侧颞中回的CBF显著降低,这与既往研究结果部分一致。我们的研究结果补充了这些发现,表明颞叶区域的血流变化在ADHD-C型患儿中具有特异性。

我们发现ADHD-C型患儿左颞中回的CBF与BRIEF量表的计划/组织得分之间存在显著的负相关性。这意味着左侧颞中回的局部灌注越低,相关执行功能受损越多,即计划/

组织能力越差。虽然执行功能传统上认为与额叶有关，但颞叶癫痫患者通常表现出与额叶疾病相似的缺陷，这表明颞叶和额叶区域在执行功能方面存在相互关联的网络<sup>[28]</sup>。不同的结构和功能成像技术，如基于体素的形态学分析（voxel-based morphometry, VBM）、扩散张量成像（Diffusion Tensor Imaging, DTI）和磁化传递成像（magnetization transfer imaging, MTI），发现 ADHD 男孩与健康对照在颞叶区域存在显著差异；此外，应用独立成分分析对 fMRI 数据进行处理，发现 ADHD 组在颞叶等区域的激活模式与对照组不同<sup>[29]</sup>。颞叶功能障碍在感知注意任务中的作用可能与 ADHD 患者在反应变异性方面的行为问题有关<sup>[30]</sup>。这些发现表明，颞叶在 ADHD 患者中可能是一个重要的异常部位。颞叶被认为参与执行功能的调控，颞叶癫痫患者除存在广泛的认知功能障碍外，还存在工作记忆、认知灵活性、注意力、抑制控制能力等一系列执行功能障碍<sup>[31]</sup>。因此，颞叶区域的异常可能导致 ADHD 患儿执行功能方面表现不佳。此外，神经心理学研究发现，ADHD-C 型儿童在计划和组织能力方面表现较其它亚型患儿更差的执行功能<sup>[32]</sup>。本研究的发现进一步支持了上述结果。

综上所述，本研究首次使用 ASL 技术系统地比较了 ADHD 两种主要亚型在局部脑血流量和执行功能方面的差异。结果显示，ADHD-C 型患儿在左侧颞中回的 CBF 显著低于 ADHD-I 型和健康对照组。这一发现为理解 ADHD 亚型的神经生物学机制提供了新的视角，特别是在执行功能缺陷的背景下。这些结果不仅为 ADHD 的神经生物学研究提供了新的证据，也可能对临床上鉴别不同 ADHD 亚型具有重要意义，并有助于制定更为个性化的干预策略。

本研究存在一些局限性。首先，本研究仅纳入男性患儿，这限制了结果的普适性。已有研究表明，ADHD 患者的脑结构和功能存在显著的性别差异。例如，fMRI 研究发现在外苍白球与额颞脑区的连接可能存在与性别相关的特异性缺失<sup>[33]</sup>；此外，男性 ADHD 患者在某些脑区的活动显著低于男性对照组，而女性 ADHD 患者则没有这种差异<sup>[34]</sup>。同样，一项 VBM 研究发现与正常发育的男孩相比，患有 ADHD 的男孩在腹侧前扣带回的灰质体积减少，而 ADHD 女孩则比正常发育女孩的灰质体积增加<sup>[35]</sup>。这些发现强调了在 ADHD 神经影像学研究中考虑性别因素的重要性。因此，未来研究应纳入性别比例均衡的样本，以便更全面地理解性别对 ADHD 脑影像学特征和执行功能的影响，从而提高研究结果的广泛适用性和临床干预的准确性。其次，在人口学资料方面，三组间年龄并非严格匹配，尽管 ADHD 患儿与 HC 年龄匹配，但在两亚组之间存在显著差异（ $P=0.025$ ）；IQ 在两亚组间匹配，但两亚组的 IQ 显著低于 HC 组（ $P=0.000$ ）。尽管在统计分析中将年龄与 IQ 作为协变量纳入，这些差异仍可能对结果产生一定影响。因此，未来研究应更加注意组间匹配，以减少混杂变量的影响。此外，健康对照组的样本量相对较小。参考 Marek<sup>[36]</sup>等的研究，既往脑影像学研究的样本量中位数为  $n=23$ ，因此影像学研究中每组样本量至少 23 例为佳。健康对照组招募较为困难，本研究尽力确保对照组样本量不少于 25 例。未来应考虑扩大样本规模，以提高结果的泛化性。最后，本研究仅使用 ASL 技术评估脑血流量，单一成像技术可能无法全面揭示 ADHD 亚型的脑影像特征。未来研究可结合其他成像技术，如 fMRI 和 DTI，以更全面地探讨 ADHD 的神经生物学机制。

#### 4 结论

本研究揭示了 ADHD 不同亚型在局部脑血流和执行功能方面的差异，提供了新的研究方向和临床干预的潜在靶点。未来研究应进一步验证这些发现，并探索有效的干预策略，以改善 ADHD 患者的认知和行为症状。

#### 参考文献

- [1] Faraone S V, Banaschewski T, Coghill D, et al. The World Federation of ADHD International Consensus Statement: 208 Evidence-based conclusions about the disorder[J/OL]. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2021, 128: 789-818. DOI:10.1016/j.neubiorev.2021.01.022.



- [2] Ayano G, Demelash S, Gizachew Y, et al. The global prevalence of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: An umbrella review of meta-analyses[J/OL]. *Journal of Affective Disorders*, 2023, 339: 860-866. DOI:10.1016/j.jad.2023.07.071.
- [3] Skounti M, Giannoukas S, Dimitriou E, et al. Prevalence of attention deficit hyperactivity disorder in schoolchildren in Athens, Greece. Association of ADHD subtypes with social and academic impairment[J/OL]. *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*, 2010, 2(3): 127-132. DOI:10.1007/s12402-010-0029-8.
- [4] Solanto M V, Gilbert S N, Raj A, 等. Neurocognitive functioning in AD/HD, predominantly inattentive and combined subtypes[J/OL]. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 2007, 35(5): 729-744. DOI:10.1007/s10802-007-9123-6.
- [5] Bambach S, Smith M, Morris P P, 等. Arterial Spin Labeling Applications in Pediatric and Adult Neurologic Disorders[J/OL]. *Journal of magnetic resonance imaging: JMRI*, 2022, 55(3): 698-719. DOI:10.1002/jmri.27438.
- [6] Baytunca M B, de Frederick B, Bolat G U, 等. Increased cerebral blood flow in the right anterior cingulate cortex and fronto-orbital cortex during go/no-go task in children with ADHD[J/OL]. *Nordic Journal of Psychiatry*, 2021, 75(3): 224-233. DOI:10.1080/08039488.2020.1864775.
- [7] Gonchigsuren O, Harada M, Hisaoka S, et al. Brain abnormalities in children with attention-deficit/hyperactivity disorder assessed by multi-delay arterial spin labeling perfusion and voxel-based morphometry[J/OL]. *Japanese Journal of Radiology*, 2022, 40(6): 568-577. DOI:10.1007/s11604-021-01239-w.
- [8] Tang S, Liu X, Nie L, 等. Three-dimensional pseudocontinuous arterial spin labeling perfusion imaging shows cerebral blood flow perfusion decline in attention-deficit/hyperactivity disorder children[J/OL]. *Frontiers in Psychiatry*, 2023, 14: 1064647. DOI:10.3389/fpsy.2023.1064647.
- [9] Zhang K, Yuan J, Pei X, 等. Cerebral blood flow characteristics of drug-naïve attention-deficit/hyperactivity disorder with social impairment: Evidence for region-symptom specificity[J/OL]. *Frontiers in Neuroscience*, 2023, 17: 1149703. DOI:10.3389/fnins.2023.1149703.
- [10] Tan Y W, Liu L, Wang Y F, 等. Alterations of cerebral perfusion and functional brain connectivity in medication-naïve male adults with attention-deficit/hyperactivity disorder[J/OL]. *CNS neuroscience & therapeutics*, 2020, 26(2): 197-206. DOI:10.1111/cns.13185.
- [11] Su S, Zhao J, Dai Y, et al. Altered neurovascular coupling in the children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a comprehensive fMRI analysis[J/OL]. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 2023[2023-06-05]. <https://link.springer.com/10.1007/s00787-023-02238-0>. DOI:10.1007/s00787-023-02238-0.
- [12] Lace J W, Seitz D J, Austin T A, 等. The dimensionality of the Behavior Rating Inventory of Executive Function, Second Edition in a clinical sample[J/OL]. *Applied Neuropsychology. Child*, 2022, 11(4): 579-590. DOI:10.1080/21622965.2021.1910950.
- [13] Davidson F, Cherry K, Corkum P. Validating the Behavior Rating Inventory of Executive Functioning for Children With ADHD and Their Typically Developing Peers[J/OL]. *Applied Neuropsychology. Child*, 2016, 5(2): 127-137. DOI:10.1080/21622965.2015.1021957.
- [14] McCandless S, O' Laughlin L. The Clinical Utility of the Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF) in the diagnosis of ADHD[J/OL]. *Journal of Attention Disorders*, 2007, 10(4): 381-389. DOI:10.1177/1087054706292115.
- [15] Faul F, Erdfelder E, Buchner A, 等. Statistical power analyses using G\*Power 3.1: tests for correlation and regression analyses[J/OL]. *Behavior Research Methods*, 2009, 41(4): 1149-1160. DOI:10.3758/BRM.41.4.1149.

- [16] 祝雨, 罗翔升, 郭晓杰, 等. 注意缺陷多动障碍儿童选择性注意受损的脑影像学特征[J]. 中国心理卫生杂志, 2021, 35(11): 947-953.
- [17] 谢尧, 高煦平, 赵驿鹭, 等. 注意缺陷多动障碍儿童动态功能连接的功能磁共振成像研究[J]. 中国心理卫生杂志, 2022, 36(1): 80-86.
- [18] 傅朝, 袁靖, 裴栩瑶, 等. 托莫西汀治疗注意缺陷多动障碍的脑效应连接机制[J]. 中国心理卫生杂志, 2023, 37(2): 97-102.
- [19] Kaufman J, Birmaher B, Brent D, et al. Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): Initial Reliability and Validity Data[J/OL]. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 1997, 36(7): 980-988. DOI:10.1097/00004583-199707000-00021.
- [20] Hendrickson N K, McCrimmon A W. Test Review: *Behavior Rating Inventory of Executive Function*®, *Second Edition (BRIEF®2)* by Gioia, G. A., Isquith, P. K., Guy, S. C., & Kenworthy, L[J/OL]. Canadian Journal of School Psychology, 2019, 34(1): 73-78. DOI:10.1177/0829573518797762.
- [21] 钱英, 王玉凤. 学龄儿童执行功能行为评定量表父母版的信效度[J/OL]. 北京大学学报(医学版), 2007(3): 277-283. DOI:10.19723/j.issn.1671-167x.2007.03.015.
- [22] O’Gorman R L, Mehta M A, Asherson P, et al. Increased cerebral perfusion in adult attention deficit hyperactivity disorder is normalised by stimulant treatment: A non-invasive MRI pilot study[J/OL]. NeuroImage, 2008, 42(1): 36-41. DOI:10.1016/j.neuroimage.2008.04.169.
- [23] Kim B N, Lee J S, Shin M S, 等. Regional cerebral perfusion abnormalities in attention deficit/hyperactivity disorder. Statistical parametric mapping analysis[J/OL]. European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience, 2002, 252(5): 219-225. DOI:10.1007/s00406-002-0384-3.
- [24] Kim B N, Kim J W, Kang H, et al. Regional differences in cerebral perfusion associated with the  $\alpha$ -2A-adrenergic receptor genotypes in attention deficit hyperactivity disorder[J/OL]. Journal of Psychiatry and Neuroscience, 2010, 35(5): 330-336. DOI:10.1503/jpn.090168.
- [25] Kwon S I, Park S O, Shin D H, et al. Analysis on ADHD Brain SPECT Images by Statistical Parametric Mapping[M/OL]/Magjarevic R, Nagel J H. World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering 2006: Vol. 14. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2007: 1700-1703[2024-07-07]. [http://link.springer.com/10.1007/978-3-540-36841-0\\_420](http://link.springer.com/10.1007/978-3-540-36841-0_420). DOI:10.1007/978-3-540-36841-0\_420.
- [26] Lee J S, Kim B N, Kang E, et al. Regional cerebral blood flow in children with attention deficit hyperactivity disorder: Comparison before and after methylphenidate treatment[J/OL]. Human Brain Mapping, 2005, 24(3): 157-164. DOI:10.1002/hbm.20067.
- [27] Schweitzer J B, Faber T L, Grafton S T, 等. Alterations in the functional anatomy of working memory in adult attention deficit hyperactivity disorder[J/OL]. The American Journal of Psychiatry, 2000, 157(2): 278-280. DOI:10.1176/appi.ajp.157.2.278.
- [28] Stretton J, Thompson P J. Frontal lobe function in temporal lobe epilepsy[J/OL]. Epilepsy Research, 2012, 98(1): 1-13. DOI:10.1016/j.eplepsyres.2011.10.009.
- [29] Kobel M, Bechtel N, Specht K, et al. Structural and functional imaging approaches in attention deficit/hyperactivity disorder: Does the temporal lobe play a key role?[J/OL]. Psychiatry Research: Neuroimaging, 2010, 183(3): 230-236. DOI:10.1016/j.psychresns.2010.03.010.
- [30] Rubia K, Smith A B, Brammer M J, et al. Temporal Lobe Dysfunction in Medication-Naïve Boys With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder During Attention Allocation and Its Relation to Response Variability[J/OL]. Biological Psychiatry, 2007, 62(9): 999-1006. DOI:10.1016/j.biopsych.2007.02.024.
- [31] Yao X, Yu Q, Yang E, et al. [Executive dysfunction in patients with temporal lobe epilepsy and its correlation with P300][J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2014, 94(7): 521-524.

- [32] Gonchigsuren O, Harada M, Hisaoka S, et al. Brain abnormalities in children with attention-deficit/hyperactivity disorder assessed by multi-delay arterial spin labeling perfusion and voxel-based morphometry[J/OL]. Japanese Journal of Radiology, 2022, 40(6): 568-577. DOI:10.1007/s11604-021-01239-w.
- [33] Dupont G, Van Rooij D, Buitelaar J K, et al. Sex-related differences in adult attention-deficit hyperactivity disorder patients – An analysis of external globus pallidus functional connectivity in resting-state functional MRI[J/OL]. Frontiers in Psychiatry, 2022, 13: 962911. DOI:10.3389/fpsy.2022.962911.
- [34] Valera E M, Brown A, Biederman J, et al. Sex differences in the functional neuroanatomy of working memory in adults with ADHD[J/OL]. The American Journal of Psychiatry, 2010, 167(1): 86-94. DOI:10.1176/appi.ajp.2009.09020249.
- [35] Villemonteix T, De Brito S A, Slama H, et al. Grey matter volume differences associated with gender in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: A voxel-based morphometry study[J/OL]. Developmental Cognitive Neuroscience, 2015, 14: 32-37. DOI:10.1016/j.dcn.2015.06.001.
- [36] Semrud-Clikeman M, Fine J G, Bledsoe J, et al. Regional Volumetric Differences Based on Structural MRI in Children With Two Subtypes of ADHD and Controls[J/OL]. Journal of Attention Disorders, 2017, 21(12): 1040-1049. DOI:10.1177/1087054714559642.

(收稿：2024-07-09 录用：2024-09-11)