

• 综 述 •

药物遗传学对注意缺陷多动障碍儿童 盐酸哌甲酯治疗的影响

任苗苗, 陈立

重庆医科大学附属儿童医院儿童保健科(健康管理部) / 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心 /

儿童发育疾病研究教育部重点实验室 / 儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地 /

儿童营养与健康重庆市重点实验室, 重庆 400014

摘要: 注意缺陷多动障碍(ADHD)是儿童期最常见的慢性神经发育障碍之一, 以与发育水平不匹配的注意力不集中、多动冲动为主要表现, 可能导致多种功能损害, 给个人、家庭、社会带来沉重负担。盐酸哌甲酯(MPH)是一种 ADHD 一线治疗药物, 临床应用广泛, 但部分患者对药物治疗无反应、出现不良反应等原因过早终止治疗。在治疗中引入药物遗传学的概念可能为 ADHD 的个体化干预开辟新的途径。本文旨在综述药物遗传学对 ADHD 儿童 MPH 治疗的影响, 为临床药物治疗及管理提供参考。

关键词: 注意缺陷多动障碍; 药物遗传学; 盐酸哌甲酯; 药代动力学; 药效动力学

中图分类号: R749.94 文献标识码: A 文章编号: 1008-6579(2024)03-0296-05 doi: 10.11852/zgetbjzz2023-0489

Pharmacogenetic impact on the methylphenidate-hydrochloride treatment in children with attention-deficit hyperactivity disorder

REN Miaomiao, CHEN Li

Child Healthcare Department (Health Management Department), Children's Hospital of Chongqing Medical University; National Clinical Research Center for Child Health and Disorders; Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders; China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders; Chongqing Key Laboratory of Child Nutrition and Health, Chongqing 400014

Corresponding author: CHEN Li, E-mail: chenli@cqmu.edu.cn

Abstract: Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) is one of the most common chronic neurodevelopmental disorders in childhood. It is mainly manifested as inattention, hyperactivity, and impulsivity that are inconsistent with the development level, which may lead to multiple functional impairments and place heavy burdens on individuals, families, and society. Methylphenidate hydrochloride (MPH) is a first-line treatment drug for ADHD, which is widely used in clinical practice. However, some patients have no response to drug treatment and adverse reactions often cause premature termination of treatment. Introducing the concept of pharmacogenetics into MPH treatment may open new avenues for individualized interventions of ADHD. This paper aims to review the impact of pharmacogenetics on MPH treatment in children with ADHD and to provide references for clinical drug treatment and management.

Keywords: attention-deficit hyperactivity disorder; pharmacogenetics; methylphenidate-hydrochloride; pharmacokinetics; pharmacodynamics

注意缺陷多动障碍(attention-deficit hyperactivity disorder, ADHD)表现为与发育水平不相称的注意缺陷和(或)多动冲动, 其影响可延续至成年期, 是儿童期最常见的神经发育障碍性疾病之一^[1]。全球儿童青少年 ADHD 总体患病率约为 7.2%, 我国儿童青少年 ADHD 总体患病率约为 6.26%,

ADHD 常与其他儿科躯体疾病、精神心理疾病等共患, 给个人、家庭和社区带来沉重负担。药物治疗策略的优点为短期内起效, 具有一定成本效益^[2-4]。盐酸哌甲酯(methylphenidate, MPH)是各个国家最常用的 ADHD 一线治疗药物^[5]。然而, 尽管临床应用广泛, 具体实践中患者对药物的反应差异较大。

基金项目: 重庆市科卫联合医学科研项目重点项目(2018ZDXM012)

作者简介: 任苗苗(1996-), 住院医师, 在读硕士研究生, 主要研究方向为儿童发育障碍性疾病。

通信作者: 陈立, E-mail: chenli@cqmu.edu.cn

约 35% 的患者对 MPH 治疗无反应或出现不良反应, 因此而导致的换药或停药较为常见^[6]。药物遗传学(pharmacogenetics, PGx)是一门研究遗传的因素对药物反应变异影响的学科。ADHD 作为高遗传相关度的慢性神经发育障碍之一, 平均估计遗传度达 76% 或更高^[7], 基于遗传因素预测药物反应是 PGx 研究的基础。本文就 PGx 对 ADHD 儿童 MPH 的药代动力学及药效动力学的影响进行综述。

1 药物遗传学对 MPH 的药代动力学的影响

1.1 MPH 的代谢 MPH 有多种剂型, 如速释片剂、缓释片剂、缓释干混悬剂和缓释咀嚼片剂等。我国药监局批准上市的 MPH 缓释片(商品名: 专注达®)使用专有渗透释放口服给药系统(osmotic-controlled release oral delivery system, OROS), 其速释和缓释制剂的比例是 22%:78%^[8]。MPH 通过肝内羧酸酯酶 1(carboxylesterase 1, CES1)水解为无活性的利他林酸, 且 60%~80% MPH 通过利他林酸的形式从尿液排出。大部分 MPH 制剂是外消旋体, 即左旋盐酸哌甲酯(*l*-MPH)和右旋盐酸哌甲酯(*d*-MPH) 1:1 构成。然而首过消除过程中, CES1 对于 *d*-MPH 的代谢率比 *l*-MPH 低 10~40 倍, 发挥药效的主要成分是 *d*-MPH^[8,9]。目前认为, CES1 基因的变异是造成 CES1 功能障及 MPH 代谢差异化的主要原因^[10]。在校正体重和药物剂量后, 儿童和成人暴露(药时曲线下面积)没有显著差异^[10]。

1.2 PGx 候选基因研究 Zhu 等^[11]在一项 MPH 与酒精相互作用的研究中, 发现一名男子的 MPH 血药浓度高于他人 7 倍, 进一步确定了两个与 CES1 功能和浓度相关的单核苷酸变异(single nucleotide polymorphisms, SNPs), 即 rs71647871 和 rs71647872。这两种变异都与 CES1 催化功能的显著降低和血药浓度升高有关, 而 rs71647871 在高加索人、黑人、西班牙裔和亚洲人群中的基因频率分别确定为 3.7%、4.3%、2.0% 和 0%^[11], rs71647872 是该个体独有的。rs71647871 也会增加 CES1 的其他底物(如奥司他韦、氯吡格雷)代谢的浓度^[12]。丹麦一项针对高加索人种的研究中对 CES1 的 6 种不同基因型个体进行 MPH 单剂量药动学研究发现, rs71647871 在丹麦健康人群占 1.6%, 且与对照组相比, rs71647871 和 4 次拷贝的药动学参数更大^[13]。

Stage 等^[14]比较了 12 个选定的 SNP 对于 MPH 药物代谢的影响, 通过服用等量 MPH 后相同

时间点利他林酸与 MPH 的比值作为代谢率指标。研究发现, 与之前的研究一样, rs71647871 和较低的代谢率有关, 具有该变异的个体代谢率和没有该变异的个体代谢率分别是 5.4 和 15.4。但该项研究有 3 名参与者有 3 个共同变异(rs2307235、rs2307233 和 rs76050868), 其代谢率是 8.2, 而没有该共同变异的代谢率是 16.4, 提示这些单个 SNP 位点或组合可能具有临床意义。Lyauk 等^[15]一项群体药动学分析检查了 9 个 CES1 变异, 同样发现 rs71647871 降低表观清除率, 提示该变异是个体间差异重要的协变量。该研究也首次报道了 rs115629050 显著降低 *d*-MPH 的表观清除率。

一项正在进行的干预性临床试验(NCT03781752)^[16]计划招募 500 名 6~26 岁 ADHD 青少年, 旨在描述两种 CES1 变异(rs71647871 和 rs2307227)对 MPH 药动学的影响。Nemoda 等^[17]前瞻性研究发现, 虽然 CES1 变异对总体反应率没有差异性影响, 但具有 rs71647871 变异的儿童所需 MPH 剂量显著降低(0.41~0.57 mg/kg, $P=0.002$), 这一结果与 rs71647871 携带者中受损的 CES1 一致^[11-14,18]。另一项关于儿童 CES1 变异与服用 MPH 的剂量和不良反应之间的关联研究纳入了 99 名儿童青少年, 多重校正后发现携带 rs114119971 变异的个体所需 MPH 剂量显著下降^[19]。

1.3 药物间相互作用 药物之间的相互作用也会引起药动学改变。部分复杂 ADHD 患儿在治疗过程中, 不可避免地涉及到合并用药, 此时, 药物间的相互作用也是临床医生和患儿家长关心的重点问题之一。但是 CES1 介导的药物相互作用研究仍处于初级阶段。目前已有研究证实酒精、孟鲁司特钠会抑制 CES1 水平, 对 ADHD 药物治疗存在干扰作用。此外, 体外研究已证实托莫西汀、可乐定, 抗精神病药利培酮、阿立哌唑, 抗生素阿莫西林以及抗组胺药苯海拉明等药物不会抑制 CES1 水平, 对 ADHD 药物治疗无显著干扰作用^[20]。

2 药物遗传学对 MPH 的药效动力学的影响

2.1 MPH 作用机制 ADHD 的病因复杂, 其遗传易感性主要归因于与神经传递和神经发育途径有关的广泛基因的常见和罕见变异。虽然 ADHD 具有较高遗传度, 但其遗传结构较为复杂, 在全基因组水平发现主要是多基因的影响, 单个的突变影响较小, 很难找到特定的标志物^[21-22]。但目前已有较多证据证实 MPH 对神经递质失衡具有调节作用^[23]。MPH 可直接抑制中枢神经系统突触前多巴胺转运

体和去甲肾上腺素转运体以及囊泡单胺转运蛋白-2, 从而增加突触间隙的多巴胺(dopamine, DA)和去甲肾上腺素(noradrenaline, NE)浓度, 也可直接激动 5-羟色胺受体从而发挥作用。除此之外, MPH 还可通过其他通路调节肾上腺素能受体、多巴胺受体和谷氨酸受体等^[24-25]。目前 PGx 研究集中在相关基因变异对 DA 和 NE 的合成、降解、转运、再摄取及受体激动等的影响与 MPH 疗效之间的关系。

2.2 多巴胺转运体基因 多巴胺转运体基因(dopamine transporter, DAT; 又名 SLC6A3)可编码多巴胺转运体, 从而将释放至突触间隙的 DA 通过主动转运再摄取回到突触前。早期 ADHD 的 PGx 研究集中于对 DAT 基因的关注, 目前已取得较丰富成果。该基因的 3'-非编码区(3'-UTR)包含一个 40 个碱基对的串联重复序列, 被称为数目可变的串联重复序列(variable number tandem repeat, VNTR), 以 3 到 11 个拷贝存在。有荟萃分析表明 DAT 基因的 10 重复基因型和儿童与青少年 ADHD 存在微小但显著的关联^[26]。另一项系统评价及荟萃分析^[27]共纳入 16 项随访 1~28 周的研究对该基因多态性进行分析, 发现临床试验与自然研究的结果相互矛盾, 这种差异可能是忽略了安慰剂效应的结果。Kambeitz 等^[28]荟萃分析汇总了 13 项儿童研究和 3 项成人研究数据, 发现 DAT 与 MPH 总体治疗效应没有显著相关性。此外, 有荟萃分析也提示, DAT 的 10 重复基因型的对疗效的影响并不显著^[29]。

2.3 多巴胺受体基因 4 多巴胺受体基因 4(dopamine receptor D4, DRD4)编码多巴胺 D4 受体, 该基因中外显子 3-VNTR 包含 2~10 个拷贝的 48 个碱基对, 将这些重复等位基因也分为“短”(2-4 重复)和“长”(5-8 重复)。目前对这一变异的研究较为深入。有证据表明 7 重复等位基因(7 repeat, 7R)会降低 DRD4 活性^[30]。2018 年 Myer 等^[31]一项关于 MPH 治疗的遗传预测因子的荟萃分析纳入了 3 647 名儿童, 汇总发现 4 个重复等位基因与 MPH 阳性反应有关, 而 7 重复等位基因与其他等位基因对 MPH 的影响未见显著统计学差异。近期 Bonvicini 等^[32]一项包含 3 000 病例及 16 000 个对照的荟萃分析证明该变异在人群中显示出特异性, 确定 7R 及“长”等位基因为欧洲高加索人种的 ADHD 风险因素, 与 MPH 疗效不佳有关; 4R 及“短”等位基因是欧洲高加索人和南美洲人群的 ADHD 保护因素, 与 MPH 积极正向的药物反应相关。而与 7R 相比, 4R 导致更高的受体表达和对 DA 的敏感性增加, 和

Myer 等^[31]结果一致。所以该结果支持将 DRD4-48bp-VNTR 作为一种诊断和预测 MPH 反应的生物标志物。相反, 加拿大的一项前瞻性交叉对照试验发现 7R 儿童 MPH 治疗反应更好^[33]。

2.4 肾上腺素能 α 2A 受体基因 肾上腺素能 α 2A 受体基因(adrenoceptor alpha 2A, ADRA2A)编码去甲肾上腺素自身受体, 该受体激活后限制 NET 释放。MspI(rs1800544)为 ADRA2A 启动子区域中的一个 C 碱基置换为 G 碱基所致^[34]。Froehlich 等^[35]的一项 MPH 剂量反应随机对照试验结果显示, G 等位基因纯合子与较高的多动-冲动评分相关, 但 MspI 基因型不影响 MPH 剂量反应。Myer 等^[31]的荟萃分析整合了 4 项研究的数据并确定 MspI G 等位基因与 MPH 反应度之间存在联系。近期我国一项荟萃分析发现 MspI 多态性的 G 等位基因携带者与 MPH 治疗后注意力不集中症状的显著改善相关^[36]。此外, DraI 位点(rs553668)位于基因的 3'-UTR, A 碱基置换为 G 碱基。一项西班牙研究和一项韩国的研究及我国学者的荟萃分析均未发现该变异与 MPH 反应度具有显著关联^[36-38]。然而, 另一项研究发现, 虽然 MspI 或 DraI 均与 MPH 反应度无显著相关性, 但当排除了注意缺陷型的患者后, 医生发现混合型 ADHD 儿童 C/C 纯合子与 MPH 反应度相关($OR=4.45, P=0.045$)^[39]。

2.5 其他基因多态性 儿茶酚氧位甲基转移酶基因编码的 COMT 酶可降解突触间隙中的 DA 和 NE, 在额叶区约占 DA 分解代谢的 60%^[40], 也是候选基因的热点。其中, 与 MPH 阳性反应相关的有 rs4680^[31, 41]。去甲肾上腺素转运体基因(noradrenaline transporter, NET, 又名 SLC6A2)编码去甲肾上腺素转运体, 可将 NE 再摄取到突触前神经末梢。匈牙利一项荟萃分析对 NET 多态性(rs28386840、rs5569、rs2242446、rs3785143、rs3785157、rs7194256)与 MPH 反应的相关性进行了分析, 结果提示均无显著相关关系^[42]。而 Myer 等^[31]荟萃分析发现 rs5569 与 MPH 治疗效应相关($OR=1.73, P=0.0007, I^2=0\%$, 异质性很小)。此外, 其他的一些基因多态性也与 MPH 反应有关。例如可以代谢儿茶酚胺类物质的单胺氧化酶基因(monoamine oxidase, MAO)编码的单胺氧化酶(MAO)。国内研究报告单胺氧化酶 A 基因多态性中 3TC 单体型携带者治疗反应更优^[41]。关于谷氨酸能系统相关候选基因多态性, 我国学者^[43]报告在 MPH 治疗后, 携带 GRIN2A 基因中 A 等位基因的患儿对立违抗行为显著减少。结果提示该基因可能与 MPH 改善

ADHD 患儿对立违抗行为的疗效相关。未来还有待更多研究阐明基因多态性相关问题。

3 总结及展望

ADHD 的药物遗传学研究正在逐步发展。迄今为止,已报道了一些预测症状反应和不良反应相关的遗传变异,但与结果并不完全一致。且目前药物遗传学研究受到很多诸如药物剂量、安慰剂效应、疗效评价来源不同等因素的影响。当前 ADHD 药物遗传学研究侧重于短期疗效的观测,且部分研究仅关注了疾病临床亚型的药物反应不同。我国相关工作起步较晚,仍需进一步提升。

尽管 CES1 变异 rs71647871 对 MPH 药代动力学的影响仍有待观察,但如何根据 CES1 基因型调整剂量将成为研究的热点。未来在进行药物遗传学对药效学的影响研究方面,需更多采用前瞻随机对照试验研究。此外,对于研究对象分组,应充分考虑临床亚型及共患病。临床医生需进一步与药物遗传学专家合作,打造多学科联合诊治 ADHD 的新模式,并逐渐认识到药物基因多态性的相关性及其复杂性。未来本领域的研究方向可能包括药物代谢酶的多态性、基因间相互作用、新基因的发现、表观遗传学的影响等。

参考文献

- [1] 中华医学会儿科学分会发育行为学组. 注意缺陷多动障碍早期识别、规范诊断和治疗的儿科专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2020, 58(3):188-193.
The Subspecialty Group of Developmental and Behavioral Pediatrics, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association. Consensus on pediatric clinical practice of early identification, standardized diagnosis and treatment of attention deficit hyperactivity disorder[J]. Chin J Pediatr, 2020, 58(3):188-193. (in Chinese)
- [2] Posner J, Polanczyk G V, Sonuga-Barke E. Attention-deficit hyperactivity disorder [J]. Lancet, 2020, 395 (10222): 450-462.
- [3] Wang T, Liu K, Li Z, et al. Prevalence of attention deficit/hyperactivity disorder among children and adolescents in China: A systematic review and meta-analysis[J]. BMC Psychiatry, 2017, 17(1):32.
- [4] Thomas R, Sanders S, Doust J, et al. Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder: A systematic review and Meta-analysis[J]. Pediatrics, 2015, 135(4):e994-e1001.
- [5] Raman SR, Man KKC, Bahmanyar S, et al. Trends in attention-deficit hyperactivity disorder medication use: A retrospective observational study using population-based databases[J]. Lancet Psychiatry, 2018, 5(10):824-835.
- [6] Johnston BA, Coghill D, Matthews K, et al. Predicting methylphenidate response in attention deficit hyperactivity disorder: A preliminary study[J]. J Psychopharmacol, 2015, 29(1): 24-30.
- [7] Faraone SV. Molecular genetics of attention deficit hyperactivity disorder[J]. Psychiatr Clin North Am, 2010, 33(1): 159-180.
- [8] Wenthur CJ. Classics in chemical neuroscience: Methylphenidate [J]. ACS Chem Neurosci, 2016, 7(8):1030-1040.
- [9] Steingard R, Taskiran S, Connor DF, et al. New formulations of stimulants: An update for clinicians[J]. J Child Adolesc Psychopharmacol, 2019, 29(5):324-339.
- [10] Markowitz JS, Melchert PW. The pharmacokinetics and pharmacogenomics of psychostimulants[J]. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am, 2022, 31(3):393-416.
- [11] Zhu HJ, Patrick KS, Yuan HJ, et al. Two CES1 gene mutations lead to dysfunctional carboxylesterase 1 activity in Man: Clinical significance and molecular basis[J]. Am J Hum Genet, 2008, 82(6):1241-1248.
- [12] Merali Z, Ross S, Paré G. The pharmacogenetics of carboxylesterases: CES1 and CES2 genetic variants and their clinical effect[J]. Drug Metabol Drug Interact, 2014, 29(3).
- [13] Stage C, Jürgens G, Guski L S, et al. The impact of CES1 genotypes on the pharmacokinetics of methylphenidate in healthy Danish subjects: Impact of CES1 genotype on methylphenidate pharmacokinetics[J]. Br J Clin Pharmacol, 2017, 83(7):1506-1514.
- [14] Stage C, Dalhoff K, Rasmussen HB, et al. The impact of human CES1 genetic variation on enzyme activity assessed by ritalinic acid/methylphenidate ratios[J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2019, 125(1):54-61.
- [15] Lyauk Y, Stage C, Bergmann T, et al. Population pharmacokinetics of methylphenidate in healthy adults emphasizing novel and known effects of several carboxylesterase 1 (CES1) Variants [J]. Clin Transl Sci, 2016, 9 (6): 337-345.
- [16] Newcorn J. Carboxylesterase 1 Genetic Variation and Methylphenidate in ADHD [EB/OL]. (2018-12-20) [2023-01-10]. <https://clinicaltrials.gov/>.
- [17] Nemoda Z, Angyal N, Tarnok Z, et al. Carboxylesterase 1 gene polymorphism and methylphenidate response in ADHD[J]. Neuropsychopharmacology, 2009, 57(7-8):731-733.
- [18] Stevens T, Sangkuhl K, Brown J T, et al. PharmGKB summary: Methylphenidate pathway, pharmacokinetics/pharmacodynamics [J]. Pharmacogenet Genomics, 2019, 29 (6): 136-154.
- [19] Brown JT, Beery N, Taran A, et al. Associations between CES1 variants and dosing and adverse effects in children taking methylphenidate [J]. Front Pediatr, 2023, 10: 958622.
- [20] Zhu HJ, Appel DI, Peterson YK, et al. Identification of selected therapeutic agents as inhibitors of carboxylesterase 1: Potential sources of metabolic drug interactions[J]. Toxicology, 2010, 270(2-3):59-65.
- [21] Faraone SV, Larsson H. Genetics of attention deficit hyperactivity disorder [J]. Mol Psychiatry, 2019, 24 (4):

- 562-575.
- [22] Akutagawa-Martins GC, Rohde LA, Hutz MH. Genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder: An update[J]. Expert Rev Neurother, 2016, 16(2):145-156.
- [23] Quintero J, Gutiérrez-Casares JR, Álamo C. Molecular characterisation of the mechanism of action of stimulant drugs lisdexamfetamine and methylphenidate on ADHD neurobiology: A review[J]. Neurol Ther, 2022, 11(4):1489-1517.
- [24] Cortese S. Pharmacologic treatment of attention deficit-hyperactivity disorder [J]. N Engl J Med, 2020, 383 (11): 1050-1056.
- [25] Faraone SV. The pharmacology of amphetamine and methylphenidate: Relevance to the neurobiology of attention-deficit/hyperactivity disorder and other psychiatric comorbidities[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2018, 87: 255-270.
- [26] Grünblatt E, Werling AM, Roth A, et al. Association study and a systematic meta-analysis of the VNTR polymorphism in the 3'-UTR of dopamine transporter gene and attention-deficit hyperactivity disorder[J]. J Neural Transm (Vienna), 2019, 126(4):517-529.
- [27] Soleimani R, Salehi Z, Soltanipour S, et al. SLC6A3 polymorphism and response to methylphenidate in children with ADHD: A systematic review and meta-analysis[J]. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 2018, 177 (3): 287-300.
- [28] Kambeitz J, Romanos M, Ettinger U. Meta-analysis of the association between dopamine transporter genotype and response to methylphenidate treatment in ADHD[J]. Pharmacogenomics J, 2014, 14(1):77-84.
- [29] Hong SB, Kim JW, Cho SC, et al. Dopaminergic and noradrenergic gene polymorphisms and response to methylphenidate in Korean children with attention-deficit/hyperactivity disorder: Is there an interaction? [J]. J Child Adolesc Psychopharmacol, 2012, 22(5):343-352.
- [30] Pappa I, Mileva-Seitz VR, Bakermans-Kranenburg MJ, et al. The magnificent seven: A quantitative review of dopamine receptor d4 and its association with child behavior[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2015, 57: 175-186.
- [31] Myer NM, Boland J R, Faraone SV. Pharmacogenetics predictors of methylphenidate efficacy in childhood ADHD[J]. Mol Psychiatry, 2018, 23(9):1929-1936.
- [32] Bonvicini C, Cortese S, Maj C, et al. DRD4 48 bp multiallelic variants as age-population-specific biomarkers in attention-deficit/hyperactivity disorder [J]. Transl Psychiatry, 2020, 10(1):70.
- [33] Naumova D, Grizenko N, Sengupta SM, et al. DRD4 exon 3 genotype and ADHD: Randomised pharmacodynamic investigation of treatment response to methylphenidate[J]. World J Biol Psychiatry, 2019, 20(6):486-495.
- [34] Lario S, Calls J, Cases A, et al. MspI identifies a biallelic polymorphism in the promoter region of the alpha 2A-adrenergic receptor gene [J]. Clin Genet, 1997, 51 (2): 129-130.
- [35] Froehlich TE, Epstein JN, Nick TG, et al. Pharmacogenetic predictors of methylphenidate dose-response in attention-deficit/hyperactivity disorder [J]. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2011, 50(11):1129-1139. e2.
- [36] Yuan D, Zhang M, Huang Y, et al. Noradrenergic genes polymorphisms and response to methylphenidate in children with ADHD: A systematic review and meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2021, 100(46):e27858.
- [37] Gomez-Sanchez CI, Carballo JJ, Riveiro-Alvarez R, et al. Pharmacogenetics of methylphenidate in childhood attention-deficit/hyperactivity disorder: Long-term effects[J]. Sci Rep, 2017, 7(1):10391.
- [38] Kim BN, Cummins TDR, Kim JW, et al. Val/Val genotype of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Val66Met polymorphism is associated with a better response to OROS-MPH in Korean ADHD children[J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2011, 14(10):1399-1410.
- [39] Park S, Kim JW, Kim BN, et al. No significant association between the alpha-2a-adrenergic receptor gene and treatment response in combined or inattentive subtypes of attention-deficit hyperactivity disorder[J]. Pharmacopsychiatry, 2013, 46(5):169-174.
- [40] Sun H, Yuan F, Shen X, et al. Role of COMT in ADHD: A systematic meta-analysis[J]. Mol Neurobiol, 2014, 49 (1):251-261.
- [41] 陈敏, 陈芸, 汤宜朗, 等. 单胺氧化酶 A 基因单体型预测注意缺陷多动障碍哌甲酯治疗的反应[J]. 中国心理卫生杂志, 2014, 28(10):748-753.
- Chen M, Chen Y, Tang YL, et al. Association of better methylphenidate response with a haplotype of monoamine oxidase A gene in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder[J]. Chin Ment Health J, 2014, 28(10): 748-753. (in Chinese)
- [42] Angyal N, Horvath EZ, Tarnok Z, et al. Association analysis of norepinephrine transporter polymorphisms and methylphenidate response in ADHD patients[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2018, 84: 122-128.
- [43] 丁凯景, 丁雨钦, 刘艳, 等. *GRIN2A*、*GRIN2B* 基因多态性与哌甲酯治疗注意缺陷多动障碍疗效的关系研究[J]. 浙江医学, 2022, 44(19):2064-2069.
- Ding KJ, Ding YQ, Liu Y, et al. Association of *GRIN2A*, *GRIN2B* gene polymorphisms and the efficacy of methylphenidate in treatment of attention deficit hyperactivity disorder[J]. Zhejiang Med, 2022, 44(19):2064-2069. (in Chinese)

收稿日期:2023-05-17 修回日期:2023-09-28 本文编辑:王悦