

## · 临床研究 ·

生活方式、心理社会因素和睡眠状态在注意力缺陷  
多动障碍中的因果关系唐 凤<sup>1,3</sup>, 马 健<sup>2△</sup>, 王 慧<sup>4</sup>

(1. 新乡医学院医学技术学院, 河南 新乡 453003; 2. 四川锦欣西园妇女儿童医院检验科, 四川 成都 610000; 3. 四川大学华西第二医院医学遗传科/产前诊断中心, 四川 成都 610000; 4. 成都东篱医院检验科, 四川 成都 610000)

**[摘要]** **目的** 通过探索生活方式、心理社会因素、睡眠状态与 ADHD 的因果关系, 以期为临床防治 ADHD 提供理论支持。**方法** 2024 年 12 月基于欧洲人群相关全基因组关联研究汇总数据, 采用双样本和多变量孟德尔随机化分析确定 15 种因素的潜在关联, 以及与 ADHD 的因果关系。**结果** 初始吸烟年龄越大、教育年限越长对 ADHD 具有保护作用(优势比=0.270、0.278, 95% 可信区间 0.153~0.479、0.154~0.504), ADHD 患者会更容易过早吸烟且更少地运动(优势比=0.906、0.975, 95% 可信区间 0.884~0.928、0.966~0.983)。**结论** 增加青少年的读书年限和限制青少年过早吸烟对降低 ADHD 风险具有积极作用。

**[关键词]** 多变量孟德尔随机化分析; 注意力缺陷多动障碍; 儿童心理

**DOI:** 10.3969/j.issn.1009-5519.2026.02.023

**中图法分类号:** R749.94

**文章编号:** 1009-5519(2026)02-0370-06

**文献标识码:** A

Causal role of lifestyle, psychosocial factors and sleep status in  
attention deficit hyperactivity disorderTANG Feng<sup>1,3</sup>, MA Jian<sup>2△</sup>, WANG Hui<sup>4</sup>

(1. School of Medical Technology, Xinxiang Medical University, Xinxiang, Henan 453003, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Sichuan Jinxin Xinan Women and Children Hospital, Chengdu, Sichuan 610000, China; 3. Department of Medical Genetics/Prenatal Diagnostic Center, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610000, China; 4. Clinical Laboratory, Chengdu Dongli Hospital, Chengdu, Sichuan 610000, China)

**[Abstract]** **Objective** By exploring the causal relationship between lifestyle, psychosocial factors, sleep status and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), in order to provide theoretical support for the clinical prevention and treatment of ADHD. **Methods** In December 2024, based on the aggregated data of genome-wide association studies related to the European population, a two-sample and multivariate Mendelian randomization analysis was used to determine the potential associations of 15 factors and their causal relationships with ADHD. **Results** The older the initial smoking age and the longer the years of education, the protective effect on ADHD ( $OR=0.270, 0.278, 95\%CI 0.153-0.479, 0.154-0.504$ ). ADHD patients are more likely to smoke early and exercise less ( $OR=0.906, 0.975, 95\%CI 0.884-0.928, 0.966-0.983$ ). **Conclusion** Increasing the years of study for adolescents and restricting their early smoking have positive significance in reducing the risk of ADHD.

**[Key words]** Multivariate mendelian randomization analysis; Attention deficit hyperactivity disorder; Child psychology

注意力缺陷多动障碍 (ADHD) 是一种常见的神经系统发育障碍, 全球儿童发病率为 7.2%<sup>[1]</sup>, 我国儿童 ADHD 患病率为 6.26% (约 2 300 万人)<sup>[2]</sup>。最新

研究表明, 高达 90% 患儿的 ADHD 症状会持续至成年<sup>[3]</sup>, 导致其学业成绩差、事业坎坷、离婚、自杀、过早死亡等严重后果<sup>[4]</sup>。既往研究多受限于单一或某类

因素调查,受混杂因素、反向因果关系干扰,且数据来源具有局限性<sup>[5]</sup>。本研究基于全基因组关联研究(GWAS)大数据库,采用双向和多变量孟德尔随机化(MR)方法,并使用了异质性和多效性检验,以探讨心理社会因素、生活方式、睡眠状态与 ADHD 存在的潜在因果关系,克服混杂因素和反向因果关系造成的偏见,从而直接得出这些关联背后的因果关系,有助于解释 ADHD 患者普遍存在的共性问题,以期为预防 ADHD 和改善其症状提供更多的可能性。

## 1 资料与方法

**1.1 数据来源** 通过 IEU OpenGWAS project(<https://gwas.mrcieu.ac.uk/>)获取生活方式、心理社

会特征、睡眠状态共 15 个数据集,ADHD 汇总数据集来自精神病基因组学联盟,其 GWAS 数据均来源于欧洲人群。见表 1。本研究未产生新的数据,仅分析了汇总统计数据,因而不需要伦理审批。

### 1.2 方法

**1.2.1 研究设计** 2024 年 12 月使用与暴露强相关的 SNP 作为工具变量,使用双向 MR 分析方法进行暴露因素与结局变量间的因果关联分析。采用以下 3 个重要假设确保 MR 分析的可靠性:(1)关联性假设,工具变量与暴露因素之间具有强关联性;(2)独立性假设,工具变量与其他混杂因素无关;(3)排他性假设,工具变量只是通过暴露因素影响结局。

表 1 R 研究中 GWAS 数据库的简要信息

表型	数据来源	样本量 (n)	病例数 (n)	对照数 (n)	SNP (n)	人种	发表时间	Pubmed 或 GWAS 编号
读书年限	SSGAC	766 345			10 101 242	欧洲	2018	ieu-a-1239
大学毕业	NA	470 941			11 972 619	欧洲	2019	ebi-a-GCST90029012
家庭税前收入	MRC-IEU	397 751			9 851 867	欧洲	2018	ukb-b-7408
流体智力评分	MRC-IEU	149 051			9 851 867	欧洲	2018	ukb-b-5238
社交焦虑或社交恐惧症	NA	117 716	1 474	116 242	9 938 651	欧洲	2018	ukb-d-20544_1
玩电脑游戏	MRC-IEU	462 433			9 851 867	欧洲	2018	ukb-b-4779
身体质量指数	“Within family GWAS consortium”	99 998			7 191 606	欧洲	2022	ieu-b-4816
“运动(例如:游泳、骑自行车、健身、打保龄球)”	MRC-IEU	460 376	222 470	237 906	9 851 867	欧洲	2018	ukb-b-8764
“不吃鸡蛋、乳制品、小麦、含糖的食物/饮料”	MRC-IEU	461 046	86 648	374 398	9 851 867	欧洲	2018	ukb-b-5495
“吃鸡蛋、乳制品、小麦、含糖的食物/饮料”	MRC-IEU	461 046	355 835	105 211	9 851 867	欧洲	2018	ukb-b-2393
每日吸烟	NA	4 772	4 772		8 648 224	欧洲	2020	ebi-a-GCST009968
初始吸烟年龄	“GWAS and Sequencing Consortium of Alcohol and Nicotine use”	341 427			11 894 779	欧洲	2019	ieu-b-24
经常喝酒	NA	937	937		15 312 995	欧洲	2022	ukb-e-20414_AFR
睡眠-觉醒节律障碍	finn-b-F5_SLEEPWAKE	216 354	190	216 164	16 380 459	欧洲	2021	finn-b-F5 _ SLEEP-WAKE
失眠	MRC-IEU	462 341			9 851 867	欧洲	2018	ukb-b-3957
ADHD	PGC	225 534	38 691	186 843	6 774 225	欧洲	2022	36702997

注:SNP 为单核苷酸多态性。

**1.2.2 工具变量筛选** (1)主要暴露因素筛选标准:教育相关因素(受教育年限、大学毕业)、社会经济指标(家庭税前收入)、认知能力(流体智力评分)、生活方式因素(体育活动、电子游戏使用)、饮食因素(蛋类、乳制品、小麦、含糖食品摄入)、吸烟行为(初始吸烟年龄)等工具变量 SNP 均采用全基因组显著性阈值( $P < 5 \times 10^{-8}$ ),同时满足连锁不平衡条件( $r^2 < 0.001, kb = 10\ 000$ )。(2)次要暴露因素调整:对社交

焦虑、日常吸烟行为、酒精摄入、睡眠节律障碍等暴露因素由于达到全基因组显著性的 SNP 数量不足,适当放宽筛选标准至  $P < 1 \times 10^{-5}$ 。采用  $F$  统计量( $F = \beta^2 / SE^2$ )评估工具变量强度<sup>[6]</sup>,严格剔除  $F$  统计量小于 10 的弱工具变量,以降低弱工具偏倚。ADHD 作为暴露的工具变量的 27 个 SNP 来自 Demontis D 的研究<sup>[7]</sup>。所有暴露的 SNP 均通过 GWAS Catalog 数据库进行表型关联评估,剔除与结局存在

潜在关联或可能引入混杂因素的 SNP。

**1.2.3 效应统计和敏感性分析** 采用多种 MR 方法以系统评估暴露因素与 ADHD 的因果关系,包括逆方差加权法、MR-Egger 回归、加权中位数法、加权模型和简单模型。当不同方法结果存在不一致或异质性时以逆方差加权法结果为准,该方法通过整合各 SNP 特异性 Wald 比率估计值,获得更为稳健的总体因果效应估计。考虑到多重比较可能带来的假阳性问题,对所有统计检验结果进行 Benjamini-Hochberg 校正,设定  $P < 0.05$  为差异有统计学意义<sup>[8]</sup>。为确保研究结果的可靠性进行全面的敏感性分析,采用 MR-Egger 回归截距检验水平多效性,设定  $P < 0.05$  为存在明显多效性的标准。为消除潜在的水平多效性偏倚进一步应用 MR-PRESSO 方法识别并剔除异常 SNP。通过 Cochran's Q 检验评估异质性程度,并计算  $I^2$  统计量进行量化,  $I^2 < 25\%$  为低异质性,

25%~50% 为中等异质性,  $> 50\%$  为高异质性。此外采用留一法依次排除单个 SNP 后重新分析,结合森林图可视化展示,以评估单个遗传变异对整体结果的影响。采用这一系列严格的分析方法以确保研究结论的稳健性和可靠性。

**1.3 统计学处理** 应用 R4.5.0、TwoSampleMR version 0.6.15 软件进行数据分析,用效应指标优势比 (OR) 和 95% 可信区间 (95% CI) 报告效应估计值,若  $OR > 1$  说明暴露增加了该结局发生的可能性;若  $OR \sim 1$ , 则说明暴露与结局存在负相关。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 双向 MR 分析** 选取的生活方式、心理社会特征、睡眠状态等 15 个 GWAS 数据与 ADHD 进行双向 MR 分析结果表 1。研究中的有效工具变量数量为 4~249 个,均符合  $F > 10$ 。分析结果见表 2。

表 2 MR 分析揭示的 ADHD 与运动、初始吸烟年龄间的显著因果关联

暴露	结局	方法	有效 SNP	$\beta$	SE	P	OR(95%CI)
初始吸烟的年龄	ADHD	MR 埃格回归法	4	-0.388	1.175	7.73E-01	0.679(0.068~6.793)
		加权中位数法	4	-1.062	0.367	3.79E-03	0.346(0.168~0.710)
		逆方差加权法	4	-1.308	0.292	7.53E-06	0.270(0.153~0.479)
		简单模型法	4	-1.836	0.556	4.56E-02	0.159(0.054~0.474)
		加权模型法	4	-0.942	0.447	1.26E-01	0.390(0.162~0.936)
ADHD	运动(例如:游泳、骑自行车、健身、打保龄球)	MR 埃格回归法	16	-0.030	0.024	2.37E-01	0.970(0.924~1.017)
		加权中位数法	16	-0.015	0.006	1.82E-02	0.984(0.972~0.997)
		逆方差加权法	16	-0.024	0.004	2.90E-08	0.975(0.966~0.983)
		简单模型法	16	-0.012	0.010	2.79E-01	0.987(0.966~1.009)
		加权模型法	16	-0.011	0.010	2.95E-01	0.988(0.968~1.009)
ADHD	初始吸烟的年龄	MR 埃格回归法	21	-0.051	0.085	5.56E-01	0.950(0.805~1.123)
		加权中位数法	21	-0.092	0.016	3.64E-09	0.912(0.885~0.940)
		逆方差加权法	21	-0.099	0.013	3.07E-15	0.906(0.884~0.928)
		简单模型法	21	-0.099	0.030	3.26E-03	0.906(0.855~0.960)
		加权模型法	21	-0.091	0.029	5.25E-03	0.913(0.862~0.966)

**2.2 敏感性与多效性** 多数暴露因素(包括受教育程度、社会经济指标、认知功能、生活方式及饮食行为等)与 ADHD 的双向 MR 分析均呈现明显异质性 ( $I^2 > 25\%$ ,  $P < 0.05$ )。见表 3。森林图分析表明这些关联存在双向效应,且异质性较高,提示可能存在未被识别的混杂因素干扰或 SNP 通过非 ADHD 相关途径(如社会经济地位、共病精神障碍等)影响结局。以下 3 组分析通过了严格的异质性和多效性检验,结果具有较高可靠性:(1)ADHD 对初始吸烟年龄的影响;(2)ADHD 对运动行为的影响;(3)初始吸烟年龄对 ADHD 的影响。见表 4。但值得注意的是,在 ADHD 与家庭收入的关联分析中,虽然森林图显示效

应值未跨越零线 ( $P < 0.05$ ),但存在中等程度的异质性 ( $I^2 = 44.9$ )。进一步分析发现,SNP(rs76857496、rs2886697 和 rs1438898)不但与结局明显相关,而且其效应方向与其他 SNP 完全相反 ( $\beta$  值符号相反,  $P < 0.001$ )。这种矛盾效应表明家庭收入与 ADHD 的关联可能受其他混杂因素的影响,因此,不能证实家庭收入是 ADHD 的独立保护因素。其余 26 组暴露-结局关系的分析结果均因以下原因未能确立明确的因果关系:(1)效应估计值在森林图中跨越无效线;(2)存在明显的统计学异质性 ( $I^2 > 25\%$ ,  $P < 0.05$ );(3)MR-Egger 回归显示潜在的水平多效性(截距项  $P < 0.05$ )。见表 3。最终证明,初始吸烟年龄越大对

ADHD 具有保护作用( $OR = 0.270, 95\%CI 0.153 \sim 0.479$ ), ADHD 的患者会更容易过早吸烟( $OR = 0.906, 95\%CI 0.884 \sim 0.928$ ), 而且更少的运动( $OR = 0.975, 95\%CI 0.966 \sim 0.983$ )。对于其他考察的暴露因素, 包括教育程度(受教育年限、大学毕业)、社会经济状况(家庭收入)、认知能力(流体智

力)、心理健康(社交焦虑)、生活方式(电子游戏、饮食行为、酒精摄入)、睡眠特征(失眠、睡眠节律障碍)等虽然观察到一定的关联趋势, 但由于存在明显的异质性( $I^2 > 25\%$ ), 森林图跨越无效线, 目前证据尚不足以支持其与 ADHD 存在独立的因果关系。

表 3 异质性分析和多效性分析汇总

暴露	结局	MR-Egger. P	MR-PRESSO-P	Q-statistic(P)	$I^2(\%)$	森林图	因果关系是否显著
读书年限	ADHD	0.083	<0.001	458.511(9.99E-15)	34.8	跨 0	不显著
大学毕业	ADHD	0.098	<0.002	478.022(3.81E-19)	58.8	跨 0	不显著
家庭税前收入	ADHD	0.003	<0.001	80.637(6.70E-05)	52.9	跨 0	不显著
流体智力评分	ADHD	0.359	<0.001	122.849(1.38E-05)	47.9	跨 0	不显著
社交焦虑或社交恐惧症	ADHD	0.889	0.674	15.716(6.12E-01)	0	跨 0	不显著
玩电脑游戏	ADHD	0.690	<0.001	84.006(3.85E-05)	53.6	跨 0	不显著
身体质量指数	ADHD	0.925	0.003	55.298(2.00E-03)	49.4	跨 0	不显著
运动(例如:游泳、骑自行车、健身、打保龄球)	ADHD	0.537	0.286	52.943(1.839E-07)	77.3	跨 0	不显著
不吃鸡蛋、乳制品、小麦、含糖食物/饮料	ADHD	0.182	0.007	38.796(3.00E-03)	53.6	跨 0	不显著
吃鸡蛋、乳制品、小麦、含糖食物/饮料	ADHD	0.018	<0.001	62.676(2.72E-06)	60.1	跨 0	不显著
每日吸烟	ADHD	0.794	0.367	19.306(3.11E-01)	1.6	跨 0	不显著
经常喝酒	ADHD	0.204	0.799	2.841(8.28E-01)	0	跨 0	不显著
睡眠-觉醒睡眠-觉醒节律障碍	ADHD	0.664	0.558	1.005(9.98E-01)	0	跨 0	不显著
失眠	ADHD	0.403	0.403	100.744(1.42E-09)	60.3	跨 0	不显著
ADHD	读书年限	0.808	<0.002	53.826(5.54E-06)	70.3	跨 0	不显著
ADHD	大学毕业	0.891	0.008	35.026(8.39E-04)	62.9	跨 0	不显著
ADHD	家庭税前收入	0.069	0.054	32.676(1.83E-02)	44.9	均<0	不显著
ADHD	流体智力评分	0.089	<0.002	41.499(4.69E-04)	61.4	跨 0	不显著
ADHD	社交焦虑或社交恐惧症	0.662	0.292	19.597(2.39E-01)	3.0	跨 0	不显著
ADHD	玩电脑游戏	0.942	0.038	33.105(2.34E-02)	42.6	跨 0	不显著
ADHD	身体质量指数	0.159	<0.001	68.776(1.88E-06)	63.7	跨 0	不显著
ADHD	不吃鸡蛋、乳制品、小麦、含糖食物/饮料	0.864	0.003	46.424(2.00E-03)	50.5	跨 0	不显著
ADHD	吃鸡蛋、乳制品、小麦、含糖食物/饮料	0.763	0.004	46.424(7.63E-01)	50.5	跨 0	不显著
ADHD	每日吸烟	0.349	0.043	34.043(6.45E-02)	23.6	跨 0	不显著
ADHD	经常喝酒	0.203	0.613	20.849(5.90E-01)	0	跨 0	不显著
ADHD	睡眠-觉醒睡眠-觉醒节律障碍	0.861	0.937	13.713(9.35E-01)	0	跨 0	不显著
ADHD	失眠	0.272	0.005	38.651(5.00E-03)	50.8	跨 0	不显著

2.3 变量 MR 分析 社会人口学特征(包括受教育年限、高等教育经历、认知能力水平和家庭经济状况)之间存在复杂的交互作用, 可能共同影响 ADHD 的发病风险。为明确各因素的独立效应, 采用多变量 MR 方法将所有暴露因素纳入统一模型进行分析。经 FDR 矫正, 仅读书年限与 ADHD 存在明显负相关

( $\beta = -1.279$ ), 其他暴露(大学毕业、智力评分、家庭收入)的关联均未达到统计学意义( $FDR > 0.05$ )。见表 5。受教育年限可能是影响 ADHD 风险的独立保护因素, 先前观察到的其他社会因素的关联可能通过教育年限介导, 需通过分层分析进一步验证教育年限的独立效应。

表 4 异质性分析和多效性分析汇总

暴露	结局	MR-Egger P	MR-PRESSO-P	Q-statistic(P)	$r^2$	森林图	F
初始吸烟的年龄	ADHD	0.502	0.435	3.560(3.13E-01)	0	均<0	40.333
ADHD	运动(例如:游泳、骑自行车、健身、打保龄球)	0.829	0.586	14.994(4.52E-01)	0	均<0	36.390
ADHD	初始吸烟的年龄	0.968	0.795	18.063(6.45E-01)	0	均<0	37.411

表 5 多变量孟德尔随机化研究结果

暴露	结局	SNP	$\beta$	SE	OR(95%CI)	P	FDR
第 1 组							
读书年限	ADHD	231	-1.279	0.303	0.278(0.154~0.504)	2.47E-05	9.88E-05
大学毕业	ADHD	127	0.857	0.674	2.355(0.629~8.821)	2.04E-01	4.08E-01
流体智力评分	ADHD	34	-0.066	0.054	0.936(0.842~1.042)	2.28E-01	3.04E-01
家庭税前收入	ADHD	20	0.005	0.204	1.005(0.674~1.498)	9.81E-01	9.81E-01
第 2 组							
读书年限	ADHD	235	-1.334	0.296	0.263(0.148~0.471)	6.55E-06	1.31E-05
大学毕业	ADHD	129	0.728	0.649	2.072(0.581~7.386)	2.62E-01	2.62E-01
第 3 组							
读书年限	ADHD	243	-1.030	0.116	0.357(0.285~0.448)	5.49E-19	1.10E-18
流体智力评分	ADHD	36	-0.013	0.051	0.987(0.893~1.090)	7.92E-01	7.92E-01
第 4 组							
读书年限	ADHD	248	-1.163	0.151	0.313(0.233~0.420)	1.31E-14	2.62E-14
家庭税前收入	ADHD	19	0.180	0.202	1.197(0.806~1.779)	3.73E-01	3.73E-01
第 5 组							
大学毕业	ADHD	165	-1.552	0.288	0.211(0.120~0.372)	7.10E-08	1.42E-07
流体智力评分	ADHD	42	-0.096	0.058	0.908(0.810~1.018)	9.81E-02	9.81E-02
第 6 组							
大学毕业	ADHD	172	-1.362	0.369	0.256(0.124~0.528)	2.22E-04	4.44E-04
家庭税前收入	ADHD	27	-0.410	0.232	0.664(0.421~1.046)	7.75E-02	7.75E-02
第 7 组							
流体智力评分	ADHD	64	-0.108	0.053	0.897(0.809~0.996)	4.09E-02	4.09E-02
家庭税前收入	ADHD	34	-0.587	0.190	0.556(0.383~0.807)	2.01E-03	4.02E-03

### 3 讨 论

本研究通过 MR 方法系统评估了多种因素与 ADHD 的因果关系,揭示了教育、吸烟行为、运动等因素与 ADHD 复杂的关联模式。最重要的发现是,教育年限对 ADHD 具有独立保护作用。在多变量 MR 分析中即使控制智力水平、大学教育、家庭收入等潜在混杂因素后,更长的受教育年限仍明显降低了 ADHD 风险( $OR=0.278, 95\%CI 0.154\sim 0.504$ ),即教育年限每增加 1 个标准差(4.2 年)可使 ADHD 风险降低 72.2%,这一发现与 TORVIK 等<sup>[9]</sup>研究结果相互印证,凸显了教育在神经发育中的独特价值。家庭收入与 ADHD 的关联呈多维度特征,虽然儿童期经济状况在部分研究中显示对 ADHD 的保护效应<sup>[9-11]</sup>,但本研究在单变量和多变量 MR 分析中均未发现其独立保护作用。这一发现支持“基因-环境互动”理论,即父母遗传特征可能通过改善育儿环境等表观遗传途径影响子女发展<sup>[9]</sup>。

本研究揭示了过早吸烟与 ADHD 存在明显的双向因果关系。从神经生物学机制来看,ADHD 患者由于多巴胺转运体基因和多巴胺受体基因的多态性导致伏隔核多巴胺信号传导异常<sup>[12]</sup>,可能是其寻求尼古丁刺激的神经生物学基础<sup>[13]</sup>。尼古丁通过激活  $\alpha 4\beta 2$  烟碱型乙酰胆碱受体,可短暂增强前额叶皮质的多巴胺释放,但这种代偿性机制会引发受体脱敏和下调<sup>[14]</sup>,从而导致腹侧被盖区多巴胺神经元发生适应性改变,包括突触可塑性降低和树突复杂性减少,这些结构性改变可能加剧 ADHD 的核心症状<sup>[14]</sup>。从表观遗传学研究还发现,尼古丁暴露可引起 DNA 甲基化模式的改变,影响神经发育相关基因的表达<sup>[15]</sup>。

运动与 ADHD 的关系涉及复杂的神经调节机制。虽然本研究发现 ADHD 患者运动频率较低( $OR=0.975$ ),但未能证实运动对 ADHD 的保护作用,可能反映了运动效应的剂量依赖性和个体差异性特征。适度的运动可促进海马神经发生,增加前额叶皮质的

血流灌注,这些改变对改善认知功能具有积极作用<sup>[16-17]</sup>。运动诱导脑源性神经营养因子释放,特别是对携带 Val66Met 多态性的 ADHD 个体可能表现出更明显的认知改善效应<sup>[18-19]</sup>。规律运动可使 ADHD 儿童的核心症状(包括注意力缺陷、多动和冲动行为)得到明显改善<sup>[20]</sup>,同时,提升青少年患者及家庭的生活质量<sup>[21]</sup>。然而,成瘾性运动可能导致下丘脑-垂体-肾上腺轴功能紊乱,皮质醇水平的升高反而会损害前额叶功能<sup>[22]</sup>。此外,COMT 基因(影响前额叶多巴胺代谢)、脑源性神经营养因子基因多态性可能决定个体对运动疗法的反应性<sup>[23]</sup>。未来 ADHD 的运动干预方案需采用精准医学策略,结合遗传特征制定个体化的运动处方。

本研究仍存在一定的局限性:(1)研究主要基于欧洲人群数据,结论推广至其他族群时需谨慎;(2)部分暴露因素(如饮食行为和社交焦虑)的遗传工具变量解释力有限,可能影响结果的准确性;(3)研究假设暴露与结局之间存在线性关系,未能考察可能的阈值或 U 型效应。这些局限提示需审慎解读研究结果,同时,也为未来研究指明了改进方向。

基于研究证据建议采取以下多维度干预策略以改善 ADHD 防治现状:(1)教育部门可考虑适当延长 ADHD 高风险群体的义务教育年限,并配套实施个性化教学方案;(2)医疗机构应建立整合教育支持、运动疗法和行为干预的综合治疗方案;(3)公共卫生体系需将 ADHD 早期筛查与青少年烟草防控项目有机结合。本研究通过两样本和多变量 MR 分析了 ADHD 与其生活方式、心理社会因素和睡眠状态等的相关性,为深入理解其发病机制及制定精准防治策略提供了重要依据。

## 参考文献

- [1] WOLRAICH M, BROWN L, BROWN R T, et al. ADHD: clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents [J]. *Pediatrics*, 2011, 128(5): 1007-1022.
- [2] 陆林. 沈渔邨精神病学[M]. 6 版. 北京:人民卫生出版社, 2018:102-106.
- [3] 钱淑红, 雒文虎, 段一鑫, 等. 大学生危险和有害饮酒现状及其与成人 ADHD 症状和压力的关系[J]. *中国心理卫生杂志*, 2021, 35(1): 46-51.
- [4] 赵恺, 李晓一. 成人注意力缺陷多动障碍诊断的研究进展[J]. *浙江医学*, 2022, 44(22): 2461-2465.
- [5] BURGESS S. What indeed can be tested with an instrumental variable? [J]. *Eur J Epidemiol*, 2018, 33(8): 695-697.
- [6] CODD V, NELSON C P, ALBRECHT E, et al. Identification of seven loci affecting mean telomere length and their association with disease[J]. *Nat Genet*, 2013, 45(4): 422-427.
- [7] DEMONTIS D, DEMONTIS D, WALTERS G B. Genome-wide analyses of adhd identify 27 risk loci, refine the genetic architecture and implicate several cognitive domains[J]. *Nat Genet*, 2022, 63(1): 4-5.
- [8] YUAN S, LARSSON S C. An Atlas on risk factors for type 2 diabetes: a wide-angled Mendelian randomisation study[J]. *Diabetologia*, 2020, 63(11): 2359-2371.
- [9] TORVIK F A, EILERTSEN E M, MCADAMS T A, et al. Mechanisms linking parental educational attainment with child ADHD, depression, and academic problems: a study of extended families in the norwegian mother, father and child cohort study[J]. *J Child Psychol Psychiatry*, 2020, 61(9): 1009-1018.
- [10] 巫慧敏, 任妍, 朱帝玲, 等. 四川省成都市 42 679 名学龄前儿童中注意缺陷多动障碍现状调研及影响因素分析[J]. *实用临床医药杂志*, 2023, 27(8): 62-66.
- [11] WILLEKENS J, RUNNELS L W. Impact of zinc transport mechanisms on embryonic and brain development [J]. *Nutrients*, 14(12): 2526.
- [12] ALBRECHT B, BRANDEIS D, UEBEL-VON SANDER-SLEBEN H, et al. Genetics of preparation and response control in ADHD: the role of DRD4 and DAT1 [J]. *J Child Psychol Psychiatry*, 2014, 55(8): 914-923.
- [13] SWEITZER M M, DONNY E C, HARIRI A R. Imaging genetics and the neurobiological basis of individual differences in vulnerability to addiction[J]. *Drug Alcohol Depend*, 2012, 123(Suppl 1): S59-S71.
- [14] QUINTANILLA M E, RIVERA-MEZA M, BERR? OSC? RCAMO P, et al. Reduction of nicotine and ethanol intake in alcohol-preferring (UChB) female rats by the  $\alpha 4\beta 2$  nicotinic acetylcholine receptor partial agonists 5-bromocytisine and cytisine [J]. *Drug Alcohol Depend*, 2023, 25(1): 110900.
- [15] MUENSTERMANN C, CLEMENS K J. Epigenetic mechanisms of nicotine dependence [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2024, 156: 105505.
- [16] ZHAO R Q, TIAN X, XU H C, et al. Aerobic exercise restores hippocampal neurogenesis and cognitive function by decreasing microglia inflammasome formation through irisin/NLRP3 pathway [J]. *Aging Cell*, 2025, 24(7): e70061.
- [17] FARMAND S, DU PREEZ A, KIM C, et al. Cognition on the move: examining the role of physical exercise and neurogenesis in counteracting cognitive aging[J]. *Ageing Res Rev*, 2025, 107: 102725.
- [18] HUANG K Y, UPADHYAY G, AHN Y, et al. Neuronal innervation regulates the secretion of neurotrophic myokines and exosomes from skeletal muscle [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2024, 121(19): e2313590121.
- [19] HARRISBERGER F, SMIESKOVA R, SCHMIDT A, et al. BDNF Val66Met polymorphism and hippocampal volume in neuropsychiatric disorders: a systematic review and meta-analysis [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2015, 55(1): 107-118.

位缓解时间更长,分别为(4.5±1.0)、(2.5±0.5)个月,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),表明炎症因子水平可作为评估 PMN 患者预后的关键指标。

**3.4 对临床治疗的潜在指导意义** 有研究表明, TNF- $\alpha$ 、IL-6 在 PMN 发生、发展中具有关键作用<sup>[14-15]</sup>; TNF- $\alpha$  通过激活炎症信号通路、促进炎症细胞聚集活化及诱导肾小球硬化加剧肾脏炎症反应与滤过膜损伤,导致蛋白尿加重; IL-6 则通过调控免疫应答、激活系膜细胞等固有细胞及诱导肾小管上皮细胞转分化加重免疫复合物沉积、肾小球结构破坏及肾小管重吸收功能异常,进一步加剧蛋白尿。不同中医辨证分型患者血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平差异反映了机体炎症状态与病理特征<sup>[16]</sup>,如湿热瘀阻证呈高炎症激活,患者 TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平明显升高与湿热内蕴、瘀血阻滞的病机契合,提示炎症因子参与了中医证型形成,为辨证施治提供客观依据<sup>[17]</sup>。临床医生可据证型实施个性化治疗:湿热瘀阻证用黄连、丹参等清热利湿活血药降低炎症因子;脾肾阳虚证以附子、杜仲等温阳补肾药调节免疫平衡、减少炎症因子释放<sup>[18]</sup>,中西医结合治疗或可优化 PMN 患者预后。

综上所述,本研究对 PMN 不同中医辨证分型患者炎症因子(TNF- $\alpha$ 、IL-6)与尿蛋白水平变化进行了系统分析,明确了其变化特点、相互关系及与中医证型的内在联系,为临床治疗和预后评估提供了有价值的参考依据。但本研究存在局限性,后续应扩大样本量、开展多中心研究,以完善对 PMN 的认识,推动中医临床实践发展。

## 参考文献

- [1] 宋李桃,李亚好. 150 例特发性膜性肾病与中医辨证分型的关系[J]. 黑龙江中医药,2016,45(5):112-113.
- [2] 侯金易,李垚钺,孙金蕊,等. 基于“肾为玄府”理论浅析通法在慢性肾脏病治疗中的应用[J]. 中医学报,2024,39(11):2366-2369.
- [3] 纪稚馨,赵静雅,冯晓霞,等. 中西医结合治疗特发性膜性肾病疗效差异的影响因素分析[J]. 浙江中医杂志,2023,58(5):334-335.
- [4] 张娇,王旭,刘思雨,等. 原发性膜性肾病患者血清 IL-6 与尿蛋白水平的相关性及其与中医证型关系的探讨[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2024,25(6):501-505.
- [5] 叶利兵. 中医药治疗特发性膜性肾病研究进展[J]. 光明中医,2023,38(10):2022-2025.
- [6] 赖丽娟,姜建珍,徐晓薇. 血清胱抑素 C、肿瘤坏死因子- $\alpha$  水平对早期糖尿病肾病的诊断价值[J]. 中外医学研究,2023,21(29):71-75.
- [7] 史兆洋,申永刚. 糖尿病肾病患者炎症因子与机体营养状况、免疫功能相关指标的关系[J]. 牡丹江医学院学报,2022,43(5):60-63.
- [8] 张艳华,刘光珍. 特发性膜性肾病的中医证候分布与病理分期相关性研究[J]. 中医临床研究,2023,15(2):76-79.
- [9] 张翠平. 血清 OPG、TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平与糖尿病肾病的关系[J]. 检验医学与临床,2022,19(2):189-192.
- [10] 汪之玉,程婉红,熊维建. 特发性膜性肾病中医诊治概况[J]. 中国民族民间医药,2020,29(7):52-55.
- [11] 龚涛,张诗嘉,毛俐婵. 毛俐婵从“阳虚致积”论治慢性肾衰竭经验[J]. 成都中医药大学学报,2023,46(5):54-56.
- [12] 赵沛东,翟文生. 肾病综合征国内外指南或共识治疗方案分析[J]. 中华中医药学刊,2025,43(1):108-116.
- [13] 谢璇,王魁魁,蔡倩,等. 特发性膜性肾病中医文献研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2016,17(2):139-141.
- [14] 王卓童,周煜苗,边婕敏. 血清 Hcy、IL-6、hs-CRP 及 TNF- $\alpha$  与 2 型糖尿病肾病的关系分析[J]. 医药前沿,2024,14(19):39-41.
- [15] 王小瑞,雷根平,许婷,等. 中医药治疗膜性肾病分子机制的研究进展[J]. 现代中西医结合杂志,2024,33(9):1303-1306.
- [16] 邵长娟,沈萌,孙丽丽. 血清 IL-6、TNF- $\alpha$ 、超敏 C 反应蛋白在糖尿病肾病患者中的水平变化及意义[J]. 中国卫生工程学,2020,19(3):444-446.
- [17] 宋信柔,陈思培,李贵森. 白细胞介素-6 在 IgA 肾病中的作用[J]. 实用医院临床杂志,2021,18(6):221-223.
- [18] 陈文军,陈素枝,闫慧明,等. 膜性肾病中医证型与预后因素的相关性分析[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2022,23(3):204-207.

(收稿日期:2025-01-23 修回日期:2025-09-10)

(上接第 375 页)

- [20] CAPONNETTO P, CASU M, AMATO M, et al. The effects of physical exercise on mental health: from cognitive improvements to risk of addiction[J]. Int J Environ Res Public Health,2021,18(24):13384.
- [21] HEATH D R, ANDERSON C, TURNER A C, et al. Extracurricular activities and disadvantaged youth: a complicated-but promising-story [J]. Urban Education, 57(8):1415-1449.
- [22] GOMEZ-ROMAN A, ORTEGA-SANCHEZ J A, ROTLANT D, et al. The neuroendocrine response to stress

under the effect of drugs: negative synergy between amphetamine and stressors [J]. Psychoneuroendocrinol, 2016,63(1):94-101.

- [23] PLAZA-FLORIDO A, ESTEBAN-CORNEJO I, MORA-GONZALEZ J, et al. Gene-exercise interaction on brain health in children with overweight/obesity: the active brains randomized controlled trial[J]. J Appl Physiol, 2023,135(4):775-785.

(收稿日期:2025-02-22 修回日期:2025-07-23)