



兒童青少年精神醫學通訊

第23卷 · 第1期

Child & Adolescent Psychiatry Newsletter Vol.23 No.1



2024 春季號



本期主題

注意力不足過動症的生物標誌

注意力不足過動症的生物標誌

01 理事長的話

02 秘書處公告

03 專欄文章

注意力不足過動症患者的潛在發炎生物標誌

Potential Inflammatory Biomarker in Patients with Attention Deficit Hyperactivity Disorder

注意力不足過動症的周邊生物標記：現況與未來展望

Peripheral biomarkers of attention-deficit hyperactivity disorder: Current status and future perspective.

診斷新工具？MicroRNAs 在診斷 ADHD 上的可能性：一篇回顧文獻

MicroRNAs as potential biomarkers for diagnosis of attention deficit hyperactivity disorder.

運用微型核糖核酸（miRNA）作為注意力不足過動症的分子輔助診斷

08 本月考題



理事長的話

第十三屆理事長周文君

各位會員們大家龍年萬事如意！感謝大家對 2024 年 3 月春季繼續教育「兒少法律與兒童青少年精神醫學」的支持，這次主題一為兒少性侵害及虐待司法精神鑑定實務工作坊，闡述兒少案件之創傷後壓力症、證言能力及可信性、親權監護案件之司法精神鑑定實務，主題二為我國少年事件處理法施行之現況、挑戰與展望，主題三善意溝通修復 - 修復式司法暨校園修復式實踐，難得能邀請到國內知名相關學者演講及座談，為了能夠面對面深度溝通及討論，首度在疫情過後採用實體方式進行，雖然參與人數較以往春秋季繼續教育視訊方式減少一些，但當天與會人數也達一百多人，內容相當豐富精采，謝謝大家踴躍參與，圓滿落幕。

今年 5 月 20-24 日在巴西舉辦 IACAPAP（世界兒童青少年精神醫學會），學會鼓勵會員以 TSCAP 團體會員身分，積極參與國際會議，理事長與好幾位兒童青少年精神科醫師會代表台灣兒童青少年精神醫學會與會，希望藉

此機會能，與其他國家相互學習交流，並分享台灣學術研究成果及臨床醫療業務的精進與特色。

今年 6 月 2 日是 2024 年台灣兒童青少年精神醫學年會，6 月 1 日是會前會，這一次學會特別邀請挪威學術表現非常傑出的國際知名 Skokauskas 教授，他不僅十分關心世界精神健康促進的議題，而且有很大的貢獻，能夠邀請他前來臺灣，是極大的榮幸，所以學會特別安排會前會演講及年會當天的重要外賓演講，會員們一定要把握機會喔！

最後，感謝大家這兩年來在我擔任理事長任內，對我及兒童青少年精神醫學會的支持與愛護，也謝謝大家的鼓勵與包容，祝會務蒸蒸日上！會員們健康平安！

周文君

2024 春季號通訊

秘書處公告

- 一、台灣兒童青少年精神醫學會第二十六週年年會暨學術研討會將於 6/2 假集思交通部國際會議中心舉辦，本次主題是培育堅韌心智：兒童青少年精神健康的永續發展 **Nurturing Resilient Minds: Sustainable Development of Child and Adolescent Mental Health**。將邀請外賓 **Professor Norbert Skokauskas**，專題演講「**Child and Adolescent Mental Health Services: Addressing Challenges with Sustainable Solutions**」。歡迎大家踴躍參與第二十六週年年會。
- 二、2024 年會員大會將辦理「台灣兒童青少年精神醫學金杏獎」陳映雪頒獎典禮。
- 三、本會辦理 113 年度兒童青少年精神科專科醫師甄審，相關日期如下：
申請日期為 6 月 3 日至 6 月 14 日，申請資格審查時可一併繳交個案報告一式四份，相關報名資料、證明文件以郵寄方式或親自送達為之。
擬定 6/24 完成資格審查作業。
筆試報名日期：7 月 1 日至 7 月 15 日；原已繳交個案報告者，筆試報名表可以郵寄、Email 及傳真方式為之。
8 月 4 日（星期日）舉行筆試。
口試報名日期：8 月 6 日至 8 月 16 日；報名口試之報名表，可以郵寄、Email 及傳真方式為之。
9 月 1 日（星期日）舉行口試。
甄試申請須知及相關表格文件請自本會網站下載 <http://www.tscap.org.tw>
- 四、今年理監事改選，依中華民國人民團體選舉罷免辦法第 7 條規定「...得經會員大會決議由理事會提出參考名單或由會員登記產生參考名單...」，有意參選之會員可於即日起至 113 年 4 月 30 日止向秘書處登記。候選參考名單於 113 年 5 月 5 日起公告本會網站。

注意力不足過動症患者的潛在發炎生物標誌

Potential Inflammatory Biomarker in Patients with Attention Deficit Hyperactivity Disorder

Int J Mol Sci. 2022 Oct 27; 23(21): 13054.

高雄長庚醫院精神部兒童心智科 蔡景淑醫師摘譯

注意力不足過動症 (ADHD) 是兒童青少年最常見的神經發展疾患之一，雖確切的機制尚未完全明瞭，而色胺酸代謝途徑的改變為潛在的病理生理機轉解釋，色胺酸代謝途徑有犬尿胺酸途徑 (kynurenine pathway, KP) 和血清素途徑兩種。動物 / 人類模型的幾項研究顯示色胺酸代謝在 ADHD 中的作用，因而此篇的目的為總結潛在的炎症生物標誌及其潛在機制。

KP 途徑由肝臟中的色胺酸 -2,3- 二氧化酶 (TDO) 或大腦中的吲哚 -2,3- 二氧化酶 (IDO) 發起，以打開 TRP 吲哚環或產生 N-甲基肯尼林的不穩定代謝物，之後 N-甲基肯尼林轉化成 L-肯尼林 (KYN)，經過各種酶的催化，包括肯尼林酶 (KYNU) 用於產生間苯二酸 (AA)，肯尼林胺基轉移酶 (KATs I-IV) 用於產生肯尼林酸，以及肯尼酸 3-單氧化酶 (KMO) 用於 3-氫基肯尼林 (3-HK)。從 L-KYN 開始，途徑分為兩個明顯的分支，通常稱為 KAT 調節“神經保護”和由 KMO 調節“神經毒性”分支。Evangelisti 等人的報告顯示 ADHD 兒童的肯尼林酸、黃嘌呤酸和間苯二酸濃度較健康對照組顯著降低，而色胺酸和肯尼林濃度顯著升高，ADHD 的存在與低 AA 水平和高色胺酸水平顯著相關。

最近一項關於 ADHD 的研究提出，患者血清中 IFN- γ 和 IL-13 水平增加，儘管 L-KYN 水平正常，3-HK 水平下降，3-HK 產生的減少可能導致小膠質活化降低，從而導致神經元修剪的受損，可能導致發育延遲。但目前尚無直接研究在 ADHD 中探討腦脊液的細胞因子水平和 kynurenine 代謝的報告。

Gustafsson 等人提出，IL-6、TNF- α 和單核細胞趨化蛋白 -1 (MCP-1) 的孕婦血清水平可能是 ADHD 風險的可能標誌。Chang 等人發現與健康青少年相比，ADHD 患者的 CRP 水平升高，由於 IL-6 已知對 TNF- α 的產生具有抑制作用，因此報導稱 ADHD 兒童的 TNF- α 水平較低。許多報告顯示，ADHD 中 IL-6 水平的增加與兒童 ADHD 的風險增加相關，而 Misiak 等人卻發現 IL-6 或 IL-10 與 ADHD 無關，主觀研究的異質性可能是結果減弱的原因之一。

一些研究人員證明 KP 和隨後的神經炎症與 ADHD 的狀態有一定程度的關聯。儘管通過最新的神經免疫學進展已經建立了堅實的神經免疫學基礎，但仍需要進一步的研究來確定炎症標誌物的變化與疾病狀態的關聯，或者這些標誌物是否可以用於檢測 ADHD 的發展並預測其進展和對治療的反應。

注意力不足過動症的周邊生物標記： 現況與未來展望

Peripheral biomarkers of attention-deficit hyperactivity disorder: Current status and future perspective.

Takahashi N., Ishizuka K., Inada T. J. Psychiatr. Res. 2021; 137: 465-470.

高雄長庚醫院精神部兒童心智科 賴冠宇醫師摘譯

注意力不足過動症（ADHD）是最常見的神經發展障礙之一。生物化學和分子生物學的最新進展已提出一些候選生物標記。本篇綜述文章旨在通過檢閱以往評估 ADHD 患者和對照組的周邊生化指標的研究，評估生物標記作為潛在診斷標誌的可能性。

Novkovic 等人指出，在 ADHD 兒童中，血小板血清素（5-HT）濃度與衝動性呈正相關。Scassellati 等人的系統性統合分析指出，正腎上腺素（NE）的主要代謝物 3-甲氧基-4-羥基苯乙二醇（MHPG）在 ADHD 患者中顯著降低。Kiive 等人報告稱，單胺氧化酶-B（MAO-B）活性降低與注意力困難的得分較高相關，而 Nedic 等人通過光譜螢光法確認了患有 ADHD 的兒童 MAO-B 的活性較低。Evangelisti 等人發現，與健康對照組相比，兒童 ADHD 患者的血清犬尿胺酸（kynurenine）、苯胺酸和黃綠酸水平降低，而血清色氨酸和犬尿胺酸水平則顯著升高。Sasaki 等人研究發現，總體上兒童 ADHD 患者的血清催產素水平顯著降低，而在未使用藥物的 ADHD 患者中，與正在接受藥物治療的 ADHD 患者相比，血清催產素水平顯著降低。

Wang 等人發現男性 ADHD 患者的血漿腦源性神經滋養因子（BDNF）水平升高，而女性 ADHD 患者的血漿 BDNF 水平低於對照

組女性。Cortese 等人評估了肥胖的兒童和青少年 ADHD 患者的血清炎性細胞激素水平與 ADHD 症狀嚴重程度之間的相關性，觀察到 IL-6 和 TNF- α 與 ADHD 子量表之間存在顯著關聯。

Wang 等人研究了來自兩個獨立病例對照樣本的全血中的 miRNA 表達，確定了 13 種潛在的 ADHD 生物標誌，這些生物標誌在區分 ADHD 患者和對照組方面表現出良好的效度（靈敏度 86.8%；特異性 88.9%）。Sanchez-Mora 等人研究結果顯示，在 ADHD 兒童中，有三種 miRNA（miR-652-3p、miR-148b-3p 和 miR-942-5p）在對照組中表達差異顯著，並確認與 ADHD 相關的基因（例如 B4GALT2、SLC6A9、TLE1、ANK3、TRIO、TAF1 和 SYNE1）在表達上存在顯著差異。Mooney 等人的表觀基因組關聯研究指出，與健康對照或 ADHD 緩解者相較，ADHD 持續者的 APOB 和 LPAR5 基因中存在過甲基化區域。Kim 等人發現 ADHD 患者的粒線體 DNA（mtDNA）複製數量顯著高於健康對照組；與健康對照相比，ADHD 患者的 PPARGC1A 的 mtDNA 甲基化顯著降低。

總結而論，這些生物標誌能夠專門檢測明確的 ADHD 症狀，可能引領下一代臨床 ADHD 命名系統的革命。

診斷新工具？ MicroRNAs 在診斷 ADHD 上的可能性：一篇回顧文獻

MicroRNAs as potential biomarkers for diagnosis of attention deficit hyperactivity disorder.

Martinez B, Peplow PV. *Neural Regen Res.* 2024; 19(3): 557-562.

高雄長庚醫院精神部兒童心智科 李佳蓉醫師摘譯

目前 ADHD 的診斷方式仍倚重家長與老師對於兒童的行為觀察，導致其可靠性和有效度受觀察者的報告偏見影響。我們因此需要更客觀的方式以協助診斷。

近期研究發現，miRNA 的異常表現與 ADHD 的發病機制密切相關。miRNA 是影響中樞神經系統發育的小分子 RNA，與細胞增殖、分化、突觸生成、可塑性及細胞凋亡等方面相關。miRNA 的異常表現影響了這些過程，導致神經發育異常，而這可能與 ADHD 的病理生理有關。

此回顧研究收集了 13 篇於 2014 至 2022 年發表的文章，針對兒童 ADHD 的全血、白血球、血漿和血清，及成人 ADHD 的周邊血單核細胞中的 miRNA 的研究。在兩項以上的研究中發現 ADHD 孩童：miR-106b-5p 在全血和血漿中表現量下降，let-7d 在血清中表現量上升；三項以上研究發現，全白血球的 miR-140-3p、let-7g-5p、-30e-5p、-223-3p、-142-5p、-486-5p、-151a-3p、-151a-5p 和 -126-5p 表現量下降。然而，有些研究結果並不一致：miR-101-3p 在 ADHD 孩童全白血球中表現量下降，但血清中卻上升。針對這些研究的受試者工作特徵曲線（ROC）分析顯示，以下的 miRNA 皆可良好區分 ADHD 患者和對照組：在兒童全血中的 miR-320a、miR-148-3p 和 miR-107，以及使用全白血球

的 miRNA 組合（panel）（miR-140-3p、let-7g-5p、-30e-5p、-223-3p、-142-5p、-486-5p、-151a-3p、-151a-5p 和 -126-5p 等）表現出高性能的預測模型。在血清中，也有研究顯示使用多種 miRNA 組合（miR-4516、-6090、-4763-3p、-4281 和 -4466）具有良好的區分 ADHD 患者和對照組的能力，還有潛力區分 ADHD 的診斷亞型。這些 miRNA 可被視為兒童 ADHD 的潛在候選生物標誌物。最新研究也顯示，miR-140-3p 和 miR-126-5p 促進人類大腦皮層神經細胞的分化，通過抑制凋亡和 / 或壞死。表現量下降的 miR-140-3p 和 miR-126-5p 可能意味著神經細胞分化凋亡和 / 或壞死。

目前相關研究仍存在侷限性，如樣本量差異、性別比例失衡及 miRNA 表現水平標準化的限制。此外，動物模型的研究也有助於更深入理解 miRNA 的作用，為開發新的治療提供基礎。例如，透過比較自發性高血壓大鼠（作為 ADHD 模型）和 Wistar Kyoto 大鼠（作為對照）的大腦組織中 miRNA 的差異表現，可以揭示特定 miRNA 對 ADHD 行為和認知功能的影響。

總結來說，miRNA 作為 ADHD 的潛在診斷工具，為更精確地診斷和治療 ADHD 提供了新的視角。隨著研究的深入，miRNA 可能成為未來 ADHD 診斷和治療的關鍵因素。

運用微型核糖核酸 (miRNA) 作為注意力不足過動症的分子輔助診斷

高雄長庚醫院精神部 王亮人部主任

注意力不足過動疾患 (ADHD) 是一種常見的兒童神經發展疾患，然而不可諱言的，ADHD 目前仍是根據病童的表現徵狀作判斷，高度仰賴臨床醫師的經驗與訓練，易受病童家長或觀察者的報告品質所影響。ADHD 目前仍然缺乏一套可信且實用的生物指標協助診斷。由於微型核糖核酸 (miRNA) 可抑制轉錄後基因的表達，並調節神經發育的過程。因此我們運用血液中 miRNAs 的表現，建立起臨床上可運用的 ADHD 分子診斷模組。

我們運用次世代定序 (Next Generation Sequencing, NGS) 技術，並以即時聚合酶鏈鎖反應 (Real-time PCR) 確認 13 個 miRNAs 的表現量在 ADHD 組與對照組有差異。我們利用機器學習演算法 (support vector machine, SVM)，結合這 13 種 miRNA 的表現量，建立一套具有高準確度的診斷模型，並且增加個案數來測試此診斷模型，在偵測 ADHD 上都得到有良好的準確度與穩定性 (敏感度 96%、特異性 94.2%)。

另外，我們在腦影像的研究中發現，ADHD 兒童大腦扣帶迴 (cingulate gyrus) 和左側梭狀迴 (left fusiform gyrus) 的灰質體積與 miR-140-3p、miR-126-5p 與 miR-30e-5p 的表現呈顯著相關。我們以 HCN2 細胞株的進行基礎實驗，發現 miR-140-3p 與 miR-126-

5p 能顯著促進神經細胞株的生長。Microarray 和 flow cytometry assays 證實，這種促進作用可能與抑制細胞凋亡和 / 或壞死有關。這兩項發現提供生理上的證據，支持 miRNA 的表現程度足以影響神經生長與腦結構發育，進而與 ADHD 疾病生理相關。

此發現為國內第一個可以利用抽血，實際臨床應用的 ADHD 分子輔助診斷。將實驗數據上傳雲端介面，即可迅速得知結果的系統。已經獲得台灣、德國、法國、英國、中國等五國專利。並陸續獲得國家新創獎 (2020)、國家新創精進獎 (2021 與 2022)、創新技術博覽會發明競賽金牌獎 (2021)，並收錄於「2023 國家新創獎精進標竿技術年鑑」。目前也已經成功技術轉移於賽亞基因科技股份有限公司，並已上市提供檢測。將來我們的研究方向，將會驗證該分子輔助診斷模組，是否可外推到其他年齡層 (例如學齡前或成人)，或用來作為治療效果的輔助判別工具。

參考文獻

Wang LJ, Li SC, Lee MJ, Chou MC, Chou WJ, Lee SY, Hsu CW, Huang LH, Kuo HC*. Blood-Borne MicroRNA Biomarker Evaluation in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder of Han Chinese

Individuals: An Exploratory Study. *Front Psychiatry*. 2018 May 29;9:227.

Wang LJ, Li SC, Kuo HC, Chou WJ, Lee MJ, Chou MC, Tseng HH, Hsu CF, Lee SY, Lin WC*. Gray matter volume and microRNA levels in patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2020 Dec;270(8):1037-1045.

Wang LJ, Kuo HC, Lee SY, Huang LH, Lin Y, Lin PH, Li SC*. MicroRNAs serve as prediction and treatment-response biomarkers of attention-deficit/hyperactivity disorder and promote the differentiation of neuronal cells by repressing the apoptosis pathway. *Translational Psychiatry* (2022) 12:67.

注意力不足過動症的生物標誌

通訊考題

- () 1. Evangelisti 等人研究發現，與健康對照組相比，ADHD 兒童血清中的何者為高？
(A) 間苯二酸
(B) 嘌呤酸
(C) 色胺酸
(D) 以上皆非
- () 2. Evangelisti 研究結果，ADHD 的存在與何者相關？
(A) 低 AA 水平
(B) 高色胺酸水平
(C) 以上皆是
(D) 以上皆非
- () 3. 研究發現 MicroRNAs 的異常表現與 ADHD 的發病機制密切相關，而 miRNA 的影響與下列何者有關？
(A) 細胞增殖與分化
(B) 突觸生成
(C) 細胞凋亡
(D) 以上皆是
- () 4. 最新研究顯示，miR-140-3p 和 miR-126-5p 通過抑制凋亡和 / 或壞死，促進人類大腦皮層神經細胞的分化，而表現量下降的 miR-140-3p 和 miR-126-5p 可能意味著何者？
(A) 神經細胞凋亡
(B) 神經細胞壞死
(C) 以上皆是
(D) 以上皆非
- () 5. 關於 miR-140-3p 與 miR-126-5p 的敘述，下列何者為是？
(A) 抑制細胞凋亡和 / 或壞死
(B) 促進神經細胞株的生長
(C) 影響腦結構發育
(D) 以上皆是

2023 冬季號解答：

1. (E) 2. (C) 3. (D) 4. (D) 5. (D)



發行人 | 周文君

秘書長 | 蔡景宏

總副秘書長 / 試務 / 紀錄 | 蔣立德

各區副秘書長 | 北區 楊立光

桃竹苗 謝依璇

中區 蔡佳勳

南區 李秋月

高高屏 蔡景淑、劉黛玲、許兆璋

東區 陳珮儀

常務理事 | 林志堅、侯育銘、高淑芬、陳質采

常務監事 | 劉弘仁

總編輯 | 謝依璇、許元彰、黃惠群

專欄策劃 | 高雄長庚紀念醫院

發行所 | 台灣兒童青少年精神醫學會

編輯處 | 台北市中山區松江路 22 號 9 樓之 3

連絡電話 | 02-25682083

學會電子郵件 | tscap.taipei@msa.hinet.net

有任何問題，歡迎不吝來信喔





一年兩次

The FIRST and ONLY schizophrenia treatment with just 2 doses a year

長效控制

善久達®持續性藥效肌肉注射懸浮劑

INVEGA HAFYERA® Prolonged-Release Suspension for Injection

【適應症】

▪ INVEGA HAFYERA® (paliperidone palmitate) 是一種6個月型注射劑，用於已使用 INVEGA SUSTENNA® (1個月型paliperidone palmitate) 持續性藥效注射用懸浮液充分治療至少4個月後或已使用 INVEGA TRINZA® (3個月型paliperidone palmitate) 持續性藥效注射用懸浮液至少一次3個月週期療程後之思覺失調症患者。

【用法用量】

▪ INVEGA HAFYERA® 必須每6個月注射一次，並限由醫療專業人員以臀部肌肉注射使用。切勿透過任何其他途徑給藥。
▪ 只有在已確定使用下列任一藥物(建議劑量，請參見該產品的仿單說明)充分治療後，才可以開始使用 INVEGA HAFYERA®：
- INVEGA SUSTENNA® (1個月型paliperidone palmitate) 持續性藥效注射用懸浮液，簡稱PP1M，每月一次，治療至少4個月；或
- INVEGA TRINZA® (3個月型paliperidone palmitate) 持續性藥效注射用懸浮液，簡稱PP3M，每3個月一次，治療至少一次3個月注射週期療程。

【禁忌症】

▪ INVEGA HAFYERA® 禁用於已知對paliperidone或risperidone過敏，或是對INVEGA HAFYERA® 配方中之任一賦形劑過敏的患者。

【特殊警語及注意事項】

▪ INVEGA HAFYERA® 並未核准用於治療失智症相關精神病人。會升高失智症相關

精神病老年病人的死亡率及腦血管不良反應，包括中風。

- 使用時如果懷疑發生抗精神病藥物惡性症候群(Neuroleptic Malignant Syndrome)，應停藥並施以症狀治療和監測。
- QT間期延長：應避免併用已知會延長QTc的藥物，併有先天性長QT間期症候群及有心律不整病史的病人應避免使用。
- 遲發性運動異常：如果出現遲發性運動異常的徵兆或症狀，應考慮停藥。
- 代謝變化(高血糖與糖尿病、血脂異常、體重變化)：可能會增加心血管/腦血管風險，應定期監測。
- 直立性低血壓與暈厥：患有心血管、腦血管疾病、或容易發生低血壓反應之病人應慎用。
- 其他：跌倒、白血球減少症、嗜中性白血球減少症、以及顆粒性白血球缺乏症。高泌乳激素血症。癲癇發作。吞嚥困難。陰莖異常勃起。干擾體溫調節。認知與行動能力可能會減弱。

【副作用】

常見：注射部位反應、體重增加、頭痛、上呼吸道感染、靜坐不能、以及錐體外症狀等。

【使用前請詳閱說明書投藥須知、特殊族群的劑量、警語及注意事項、不良反應】

版本：USPI Aug2021_v2201

藥品許可證號：衛部藥輸字第028202號

廣告許可字號：北市衛藥廣字第112060090號

CP-312933_20240615

