

多动宁胶囊联合托莫西汀治疗儿童注意力缺陷多动症的临床研究

王桂贤, 苏振军, 陈永兴

驻马店市中心医院 儿童保健科, 河南 驻马店 463000

摘要: **目的** 探讨多动宁胶囊联合托莫西汀治疗儿童注意力缺陷多动症的临床研究。**方法** 选取 2019 年 4 月—2021 年 4 月在驻马店市中心医院妇女儿童医院诊治的 134 例注意力缺陷多动症患者, 根据随机数字表法分为对照组和治疗组, 每组各 67 例。对照组患儿口服盐酸托莫西汀胶囊, 0.5 mg/(kg·d), 1 次/d。治疗组患儿在对照组基础上口服多动宁胶囊, 3 粒/次, 3 次/d。两组患儿连续用药 20 d。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者临床症状好转时间, 血清皮质醇 (COR) 和促肾上腺皮质激素 (ACTH) 水平, Conner 简明症状量表 (ASQ) 评分和斯若佩评估量表 (SNAP-IV) 评分及不良反应情况。**结果** 治疗后, 治疗组总有效率明显高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组患儿症状好转时间均早于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患儿血清 COR、ACTH 水平明显升高 ($P < 0.05$), 且治疗组患儿 COR、ACTH 水平明显高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患儿 ASQ 和 SNAP-IV 评分明显下降 ($P < 0.05$), 且治疗组患儿 ASQ 和 SNAP-IV 评分明显低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗期间, 治疗组不良反应发生率明显低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 多动宁胶囊与托莫西汀联合治疗儿童注意力缺陷多动症可有效改善临床症状, 改善注意力和控制力, 不良反应较小。

关键词: 多动宁胶囊; 盐酸托莫西汀胶囊; 儿童注意力缺陷多动症; 皮质醇; 促肾上腺皮质激素; Conner 简明症状量表; 斯若佩评估量表

中图分类号: R985

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2022)02-0327-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.02.018

Clinical study on Duodongning Capsules combined with atomoxetine in treatment of children with attention deficit hyperactivity disorder

WANG Gui-xian, SU Zhen-jun, CHEN Yong-xing

Department of Child Healthcare, Zhumadian Central Hospital, Zhumadian 463000, China

Abstract: Objective To explore the clinical study of Duodongning Capsules combined with atomoxetine in treatment of children with attention deficit hyperactivity disorder. **Methods** Children (134 cases) with attention deficit hyperactivity disorder in Zhumadian Central Hospital from April 2019 to April 2021 were divided into control and treatment group according to random number table method, and each group had 67 cases. Children in the control group were *po* administered with Atomoxetine Hydrochloride Capsules, 0.5 mg/(kg·d), once daily. Children in the treatment group were *po* administered with Duodongning Capsules on the basis of the control group, 3 grains/time, three times daily. Children in two groups were treated for 20 d. After treatment, the clinical evaluation was evaluated, the improvement time of clinical symptoms, the levels of serum COR and ACTH, the scores of ASQ and SNAP-IV and adverse reactions in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical effective rate of the treatment group was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the improvement time of symptom in the treatment group was significantly earlier than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum COR and ACTH in two groups were significantly increased ($P < 0.05$), and which in the treatment group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the scores of ASQ and SNAP-IV in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the scores of ASQ and SNAP-IV in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). During the treatment, the incidence of adverse reactions in the treatment group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Duodongning Capsules combined with atomoxetine in treatment of children with attention deficit hyperactivity disorder can effectively improve clinical symptoms, ability of attention and control with less side effects.

收稿日期: 2021-07-29

基金项目: 河南省医学科技攻关计划项目 (201702312)

作者简介: 王桂贤, 女, 主治医师, 研究方向为儿童保健科。E-mail: wgxianzmd@163.com

Key words: Duodongning Capsules; Atomoxetine Hydrochloride Capsules; children with attention deficit hyperactivity disorder; COR; ACTH; ASQ; SNAP-IV

儿童注意力缺陷多动症又称儿童多动综合征,属于儿童时期常见的神经精神障碍性疾病^[1],其核心症状为多动、情绪冲动和注意力不集中 3 大症状,常伴有学习、认知、情感和行为方面的障碍^[2]。近年来,该病呈逐年上升趋势,对儿童的身心、生活、学习造成严重影响,导致家庭面临着巨大压力^[3]。中医学著作中没有儿童注意力缺陷多动症的记载,其症状表现属于中医学的“躁动”等范畴,又与“失聪”“虚烦”“健忘”具有密切相关性^[4]。该病的发生主要是先天禀赋不足、后天调养不当所致,其主要病机为脏腑功能不足,而致阴阳失调,病位在脑,与心、肝、脾、肾有联系^[5]。多动宁胶囊具有滋养肝肾、开窍、宁心安神的功效,能有效改善患儿的多动及注意力不集中等症^[6]。托莫西汀为一种选择性突触前膜去甲肾上腺素转运体的强效抑制剂,能增强去甲肾上腺素的翻转效应,并能促进儿童注意力缺陷多动症症状好转^[7]。因此,本研究主要探讨多动宁胶囊联合托莫西汀治疗儿童注意力缺陷多动症临床研究。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2019 年 4 月—2021 年 4 月在驻马店市中心医院就诊治疗的 134 例注意力缺陷多动症患者,其中男性 83 例,女性 51 例;年龄 6~12 岁,平均年龄 (9.41 ± 1.33) 岁;病程 3~28 个月,平均病程 (15.52 ± 1.43) 个月。

纳入标准:(1)符合《儿童注意力缺陷多动障碍的诊断与治疗》^[8]诊断标准;(2)均经患儿家属同意,并签订知情同意书。

排除标准:(1)患儿自身患有心、肺、肝、肾等脏器严重疾病;(2)对药物过敏史;(3)患儿患有严重性血液疾病;(4)患有全身免疫性严重疾病;(5)患有精神障碍性疾病。

1.2 药物

多动宁胶囊由河南灵佑药业有限公司生产,规格 0.38 g/粒,产品批号 201809001、202006030。盐酸托莫西汀胶囊由 Lilly del Caribe Inc.生产,规格 10 mg/粒,产品批号 201810001、202008029。

1.3 分组及治疗方法

根据随机数字法,将 134 例患儿分为对照组和

治疗组,每组各 67 例。其中对照组患儿男性 41 例,女性 26 例;年龄 6~10 岁,平均年龄 (8.57 ± 1.42) 岁;病程 3~25 个月,平均病程 (14.25 ± 1.27) 个月。治疗组患儿男性 42 例,女性 25 例;年龄 8~12 岁,平均年龄 (10.44 ± 1.61) 岁;病程 6~28 个月,平均病程 (17.18 ± 1.29) 个月。两组患儿性别、年龄和病程的临床资料对比差异无统计学意义,具有可比性。

对照组患儿口服盐酸托莫西汀胶囊,0.5 mg/kg,1 次/d。治疗组患儿在对照组基础上口服多动宁胶囊,3 粒/次,3 次/d。两组患儿连续用药 20 d,并观察其治疗效果情况。

1.4 疗效评价标准^[9]

显效:临床症状基本消失;有效:临床症状有所好转;无效:临床症状未见改善,有甚者病情加重的趋势。

总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 临床症状好转时间 使用 2 种药物治疗期间,嘱患儿家属观察出现的活动过度、注意力涣散、情绪不稳定等临床症状缓解情况,同时记录相应好转时间,并告知同 1 名医师进行分析。

1.5.2 血清皮质醇 (COR)、促肾上腺皮质激素 (ACTH) 水平测定 所有患儿均在清晨空腹抽取上肢肘部静脉血 5 mL,使用离心机进行离心 10 min (半径 10 cm),并达到转速 3 000 r/min,分离出上清液,同时抽取血清,并保存在 -40°C 的冰箱中待检,采用酶联免疫吸附法进行血清 COR、ACTH 水平测定,操作时严格按照试剂盒说明书进行。

1.5.3 Conner 简明症状量表 (ASQ) 评分测定^[10] 所有患儿在治疗前后均进行 ASQ 评分,内容包括 10 个项目,每个项目有 3 个问答,分值 0~3 分;其中 0 分为无表现,1 分为偶尔有点,2 分为常有,3 分为十分常见;满分为 30 分,若 >15 分则诊断为多动症,分值越高病情越严重。

1.5.4 斯若佩评估量表 (SNAP-IV) 评分^[11] 治疗前后分别由临床医生根据家长或老师提供的信息进行测评,内容包括多动冲动、注意力涣散、对立违抗 3 个方面,每个方面 0~3 分。其中 0 分为从未出现;1 分为偶尔出现;2 分为间断出现;3 分为每天

出现,对别人造成影响;分值越高表示病情越严重。

1.6 不良反应

监测患儿治疗期间药物发生的头晕、嗜睡、乏力、食欲减退等不良反应事件。

1.7 统计学分析

所有数据采用 SPSS 18.0 软件数据处理,计数资料运用 χ^2 检验进行比较分析,以百分比表示;计量数据用 t 检验进行比较。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,治疗组总有效率是 98.51%,显著高于对照组的 86.57% ($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组临床症状好转时间比较

治疗组活动过度、注意力涣散、情绪不稳定等临床症状好转时间明显均早于对照组 ($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组血清 COR 和 ACTH 水平比较

治疗后,两组患儿血清 COR、ACTH 水平明显高于治疗前 ($P < 0.05$),且治疗组患儿血清 COR、ACTH 水平明显高于对照组 ($P < 0.05$),见表 3。

2.4 两组 ASQ 评分和 SNAP-IV 评分比较

治疗后,两组患儿 ASQ 和 SNAP-IV 评分明显下降 ($P < 0.05$),且治疗组患儿 ASQ 和 SNAP-IV 评分明显低于对照组,两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	67	32	26	9	86.57
治疗	67	53	13	1	98.51*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组临床症状好转时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on improvement time of clinical symptoms between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	活动过度好转时间/d	注意力涣散好转时间/d	情绪不稳定好转时间/d
对照	67	16.33 $\pm$ 1.42	17.28 $\pm$ 1.53	14.22 $\pm$ 1.45
治疗	67	11.26 $\pm$ 1.27*	10.75 $\pm$ 1.36*	10.47 $\pm$ 1.32*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组血清 COR 和 ACTH 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on levels of serum COR and ACTH between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	COR/(nmol·L ⁻¹)		ACTH/(pg·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	67	215.75 $\pm$ 13.52	275.31 $\pm$ 16.42*	17.22 $\pm$ 2.15	20.52 $\pm$ 3.27*
治疗	67	216.43 $\pm$ 13.73	337.26 $\pm$ 21.62* [▲]	16.84 $\pm$ 2.31	23.46 $\pm$ 4.13* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 4 两组 ASQ 评分和 SNAP-IV 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on scores of ASQ and SNAP-IV between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	ASQ 评分		SNAP-IV 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	67	24.81 $\pm$ 3.56	20.27 $\pm$ 2.31*	2.06 $\pm$ 0.41	1.66 $\pm$ 0.23*
治疗	67	25.27 $\pm$ 3.27	13.25 $\pm$ 2.18* [▲]	1.98 $\pm$ 0.57	1.01 $\pm$ 0.12* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.5 两组药物不良反应比较

治疗期间, 对照组患儿发生头晕 2 例, 嗜睡 2 例, 乏力 1 例, 食欲减退 2 例, 发生率为 10.45%;

治疗组患儿发生头晕 1 例, 嗜睡 1 例, 乏力 1 例, 食欲减退 1 例, 发生率为 4.48%, 且治疗组不良反应发生率明显低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 5。

表 5 两组药物不良反应比较

Table 5 Comparison on adverse reactions of drug between two groups

组别	n/例	头晕/例	嗜睡/例	乏力/例	食欲减退/例	不良反应发生率/%
对照	67	2	2	1	2	10.45
治疗	67	1	0	1	1	4.48*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

儿童注意力缺陷多动症是由多种生物因素、心理因素、社会家庭因素等协同作用所造成的一种综合征, 属于儿童和青少年行为疾病中比较常见^[12]。特别是男孩儿发病率高于女孩儿, 一般认为该病的发生与遗传、环境、产伤等有一定的关系, 也可因孕妇吸烟、饮酒、滥用药物等引起^[13]。中医学根据症状认为儿童注意力缺陷多动症属于“脏躁”等范畴, 又由于小儿具有“稚阳未充、稚阴未长”的特点^[14], 以及小儿“肝常有余, 脾常不足”, 故小儿若先天不足, 后天调养失宜, 或他病所伤, 致脏腑功能失常, 阴静不足, 阳动有余, 阴阳失调而出现多动多语、冲动任性、烦躁易怒、注意力不集中等^[15]。目前, 化学药治疗是最常用的治疗方法, 虽然效果显著, 但易出现不良反应, 且复发率高, 使许多家长及儿童不愿接受^[16]。大量文献报道, 联合中医药在治疗本病上具有独特的优势, 毒副作用小, 疗效显著持久, 且停药后复发率低的特点^[17]。多动宁胶囊由熟地黄、龟甲、远志、石菖蒲、山茱萸、山药、龙骨、茯苓、黄柏、僵蚕、橘红 11 味中药材组成, 经现代工艺技术萃取而成的中成药剂型, 诸药合用, 培补肝肾精血, 肝阳得潜, 心神安宁, 从而消除本病症状^[18]。托莫西汀能与大脑突触前膜去甲肾上腺素再摄取转运体发生选择性地结合, 能提高突触间隙去甲肾上腺素及前额叶皮质多巴胺含量, 从而增强患儿记忆力、注意力, 改善注意缺陷及多动症状^[19]。

本研究结果显示, 治疗组总有效率高于对照组; 治疗组患儿出现的活动过度、注意力涣散、情绪不稳定等症状好转时间均早于对照组, 表明多动宁胶囊与托莫西汀联合治疗, 能充分发挥治疗效果, 症状恢复较好。研究结果显示, 治疗组患儿治疗后的

血清 COR、ACTH 水平均高于对照组; 治疗组患儿治疗后 ASQ 评分、SNAP-IV 评分低于对照组, 表明多动宁胶囊与托莫西汀联合治疗能有效降低 ASQ 评分和 SNAP-IV 评分, 机体得以快速恢复^[20]。其中 COR 水平降低是由中枢神经系统调节异常所造成, 因患儿机体调节应激反应能力下降, 使 COR 分泌减少, 以致对前额皮质区域影响减弱, 所出现行为和情感认知紊乱^[21]。ACTH 水平异常是由于患儿的下丘脑垂体肾上腺轴, 发生对周围环境反应刺激降低, 从而扰乱 ACTH 水平调节的作用, 从而出现注意力、认识功能和行为发生异常^[22]。

综上所述, 多动宁胶囊与托莫西汀联合治疗可有效改善患儿的临床症状, 改善患儿注意力及控制力, 毒副作用较小, 值得临床借鉴和推广。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 卢游, 杨凡, 毛萌. 不同治疗方法对儿童注意力缺陷多动障碍疗效的循证评价 [J]. 临床儿科杂志, 2010, 11(8): 744-747.
- [2] 吕兰秋, 孙玉琴, 钱莹莹, 等. 儿童注意力缺陷多动障碍与微量元素关系的探讨 [J]. 中国儿童保健杂志, 2000, 8(2): 135-136.
- [3] 王晶, 方柯南. 心理健康教育对注意力缺陷多动障碍患儿智力发育及临床症状的影响 [J]. 辽宁医学杂志, 2020, 34(6): 15-18.
- [4] 倪新强, 韩新民. 中医药对注意力缺陷多动障碍的研究进展 [J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(3): 428-431.
- [5] 杨江. 中医药治疗注意力缺陷多动症的实验研究近况 [J]. 浙江中医杂志, 2004, 39(12): 538-540.
- [6] 黄毅. 多动宁胶囊结合西药治疗儿童多动症的临床评价 [J]. 世界中西医结合杂志, 2007, 12(9): 539-540.
- [7] 黄明欣, 石萍, 于情, 等. 托莫西汀治疗儿童注意力缺

- 陷多动障碍研究进展 [J]. 四川精神卫生, 2019, 32(4): 378-380.
- [8] 马士薇. 儿童注意力缺陷多动障碍的诊断与治疗 [J]. 上海医药, 2013, 11(2): 41-42.
- [9] 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学 [M]. 第 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 76-83.
- [10] 张枫, 王洁, 殷兰青. 注意缺陷多动障碍诊断中 Conners 简明症状问卷的运用分析 [J]. 中国行为医学科学, 2003, 12(6): 627-629.
- [11] 张军, 张蔚, 高平, 等. 注意缺陷多动障碍患儿的 SNAP 量表评分分布特征 [J]. 中国儿童保健杂志, 2014, 22(9): 963-966.
- [12] 张邴君, 古彦铮, 许晓霞, 等. 注意力缺陷多动障碍与脑缺氧因子的研究 [J]. 中国妇幼健康研究, 2009, 20(2): 130-131.
- [13] 陈勤霞. 儿童注意力缺陷多动症的健康教育 [J]. 护士进修杂志, 2002, 17(9): 698-699.
- [14] 田新美. 中药辅助治疗儿童注意力缺陷多动症 [J]. 上海中医药杂志, 2006, 12(10): 33-34.
- [15] 柯增辉, 谷婷, 宋启芳. 基于钱乙“肺主喘”思想探讨注意力缺陷多动障碍的发病机制 [J]. 现代中医药, 2020, 40(6): 40-42.
- [16] 傅翔, 杨樟卫. 儿童注意力缺陷与多动障碍的药物治疗 [J]. 世界临床药物, 2004, 11(1): 36-37.
- [17] 欧阳华. 药物联合心理行为干预对 42 例注意缺陷多动障碍儿童的疗效分析 [J]. 医学信息, 2009, 22(6): 951-953.
- [18] 黄斌, 黄浩. 多动宁胶囊治疗儿童注意缺陷多动障碍综合征的临床研究 [J]. 中医儿科杂志, 2013, 11(3): 20-21.
- [19] 谭从容, 黄瑛, 唐敏, 等. 托莫西汀治疗小儿注意缺陷多动障碍合并焦虑的疗效分析 [J]. 国际精神病学杂志, 2017, 44(1): 79-81.
- [20] 潘美蓉, 黄芳, 赵梦婕, 等. 高智商成人注意缺陷多动障碍患者临床及认知功能特点分析 [J]. 中华精神科杂志, 2017, 50(6): 425-431.
- [21] 陈金兰, 陈辉, 王婷婷, 等. 注意缺陷多动障碍儿童唾液与血浆皮质醇水平变化及临床意义 [J]. 福建医科大学学报, 2016, 50(6): 403-406.
- [22] 柳昌炳. 注意缺陷多动障碍倾向幼儿下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴功能状态研究 [J]. 浙江医学, 2016, 38(13): 1098-1100.

[责任编辑 金玉洁]