

精苓合剂联合哌甲酯治疗儿童注意缺陷多动障碍的疗效观察

沈耀红, 陈碧莹*, 臧亚勤

苏州市立医院(南京医科大学附属苏州医院) 儿科, 江苏 苏州 215008

摘要: 目的 探讨精苓合剂联合哌甲酯治疗儿童注意缺陷多动障碍的临床疗效。方法 选取 2020 年 1 月—2022 年 12 月苏州市立医院北区门诊诊治的 88 例注意缺陷多动障碍患儿, 按随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组, 每组各 44 例。对照组口服盐酸哌甲酯缓释片, 初始剂量 18 mg/次, 疗效欠佳者增加剂量 18 mg 至每日剂量 36 mg, 1 次/d, 温开水整片送服。治疗组在对照组治疗基础上口服精苓合剂, 6 岁 < 患儿 ≤ 9 岁, 6~9 mL/次; 9 岁 < 患儿 ≤ 12 岁, 10 mL/次; 均为 2 次/d。两组疗程均为 12 周。观察两组的临床疗效, 比较两组核心症状好转时间及治疗前后 Swanson, Nolan and Pelham 父母评定量表 (SNAP)-IV、Conners 父母症状问卷 (PSQ)、儿童困难问卷 (QCD)、Weiss 功能缺陷量表 (父母版) (WFIRS-P)、长处和困难问卷 (SDQ)、Achenbach 儿童行为量表 (CBCL) 评分。结果 治疗后, 治疗组总有效率是 95.45%, 较对照组的 81.82% 显著提高 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组多动、注意缺陷、冲动的好转时间均显著短于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组注意缺陷评分、多动-冲动评分、对立违抗评分和总分均较治疗前显著降低 ($P < 0.05$); 且治疗后, 治疗组 SNAP-IV 各评分显著低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 PSQ、WFIRS-P、SDQ、CBCL 评分均显著降低, 而 QCD 评分则显著增加 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组 PSQ、WFIRS-P、SDQ、CBCL、QCD 评分改善优于对照组 ($P < 0.05$)。结论 精苓合剂联合哌甲酯治疗儿童注意缺陷多动障碍总体疗效确切, 能有效加快患儿核心症状好转, 减轻功能损害及情绪和行为问题, 值得临床推广应用。

关键词: 精苓合剂; 盐酸哌甲酯缓释片; 注意缺陷多动障碍; 症状好转时间; Swanson, Nolan and Pelham 父母评定量表评分; Conners 父母症状问卷评分; 儿童困难问卷评分; Weiss 功能缺陷量表 (父母版) 评分; 长处和困难问卷评分; Achenbach 儿童行为量表评分

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2024)02-0402-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.02.022

Clinical observation of Jingling Mixture combined with methylphenidate in treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children

SHEN Yaohong, CHEN Biying, ZANG Yaqin

Department of Paediatrics, Suzhou Municipal Hospital (Suzhou Hospital Affiliated to Nanjing Medical University), Suzhou 215008, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Jingling Mixture combined with methylphenidate in treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children. **Methods** A total of 88 children with attention deficit hyperactivity disorder diagnosed and treated in North District of Suzhou Municipal Hospital from January 2020 to December 2022 were selected, and all patients were divided into control group and treatment group according to random number table method, with 44 cases in each group. Children in the control group were *po* administered with Methylphenidate Hydrochloride Prolonged-Release Tablets, and the initial dosage was 18 mg/time, and if the efficacy was not good, the dosage was increased by 18 mg to 36 mg daily, once daily, and the whole tablet was taken with warm water. Patients in the treatment group were *po* administered with Jingling Mixture on the basis of the control group, 6 years old < children ≤ 9 years old, 6—9 mL/time; 9 years old < children ≤ 12 years old, 10 mL/time, twice daily. The treatment course of both groups was 12 weeks. The efficacy of two groups was observed. The improvement time of core symptoms was compared between two groups. And Swanson before and after treatment, Nolan and Pelham Parent Rating Scale (SNAP)-IV, Conners Parent Symptom Questionnaire (PSQ), Child Difficulty Questionnaire (QCD), Weiss Functional Impairment Scale (Parent version) (WFIRS-P), Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ), Achenbach Child Behavior Scale (CBCL) scores before and after treatment were

收稿日期: 2023-06-17

作者简介: 沈耀红, 副主任医师, 研究方向是多动性障碍的诊疗。E-mail: syhszek@163.com

*通信作者: 陈碧莹, 研究方向是儿科疾病的诊疗。E-mail: cbynjmu@163.com

compared between two groups. **Results** After treatment, the total effective rate of treatment group was 95.45%, which was significantly higher than that of control group (81.82%) ($P < 0.05$). After treatment, the improvement time of hyperactivity, attention deficit and impulsivity in the treatment group was significantly shorter than that in control group ($P < 0.05$). After treatment, attention deficit score, hyperactivity-impulse score, oppositional defiant score and total score were significantly decreased in both groups compared with before treatment ($P < 0.05$). After treatment, SNAP-IV scores in treatment group were significantly lower than those in control group ($P < 0.05$). After treatment, PSQ, WFIRS-P, SDQ and CBCL scores were significantly decreased, but QCD scores were significantly increased in both groups ($P < 0.05$). After treatment, the scores of PSQ, WFIRS-P, SDQ, CBCL and QCD in treatment group were better than those in control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Jingling Mixture combined with methylphenidate has accurate overall effect in treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children, and can effectively accelerate the improvement of core symptoms, reduce functional impairment, emotional and behavioral problems, which is worthy of clinical application.

Key words: Jingling Mixture; Methylphenidate Hydrochloride Prolonged-Release Tablets; attention deficit hyperactivity disorder; symptom recovery time; SNAP-IV score; PSQ score; QCD score; WFIRS-P score; SDQ score; CBCL score

注意缺陷多动障碍是常起病于 12 岁前儿童期、以不相称于发育水平的注意缺陷和多动冲动为主要特征、呈慢性病程的神经发育障碍疾病。本病发病率较高,国内报道在 4.9%~6.6%,男女比例约为 2.43:1^[1-2]。除影响学习成绩外,该病还易共患对立违抗、品行及情绪障碍等多种精神心理障碍,伴随诸多社会功能损害,且半数以上患儿可持续至成人,对其生活、学业、工作及家庭产生长远影响。目前针对儿童注意缺陷多动障碍主要采用非药物(如心理行为疗法、作业疗法、物理疗法等)结合药物(兴奋剂、非兴奋剂类、中药)的综合治疗,旨在达到缓解核心症状、最大限度改善患儿功能损害及生活质量的治疗目标^[3]。哌甲酯为中枢兴奋剂,具有调节脑功能失调、改善行为抑制缺陷和注意力分散等作用,是注意缺陷多动障碍的一线治疗药物^[4]。近年来以中成药为代表的中医药在治疗本病方面积累了大量临床经验。精苓合剂属于中成药,有补益心肾、养血调肝之功效,适用于心肾不足、肝肾阴虚所引起的注意力不集中、活动过度、认知障碍等状况^[5]。故而本研究将精苓合剂与哌甲酯联用治疗儿童注意缺陷多动障碍。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 1 月—2022 年 12 月苏州市立医院北区门诊诊治的 88 例注意缺陷多动障碍患儿,其中男 61 例,女 27 例;年龄 6~12 岁,平均年龄(8.96±1.53)岁;体质量 23.36~49.65 kg,平均体质量(30.59±4.66)kg;病程 10~38 个月,平均病程(22.45±6.22)个月。

纳入标准:(1)满足注意缺陷多动障碍诊断标准^[6];(2)患儿及家属依从性较好;(3)年龄 6~12 岁;(4)近 3 个月内未使用过中枢兴奋剂及相关中

医药等影响疗效判定的治疗方法;(5)法定监护人自愿签订知情同意书;(6)病程≥6 个月。

排除标准:(1)活动水平高的正常儿童,药物不良反应,某些疾病(如听力损害、变应性鼻炎、脑性瘫痪、癫痫、早期精神分裂症等)或特殊变化影响(如父母离婚、虐待、搬迁等)导致的类似儿童注意缺陷多动障碍表现;(2)合并先天性心脏病、肝炎、慢性肾炎或亚急性脑炎;(3)存在造血或消化系统等严重器质性疾病;(4)共患精神分裂症、抽动障碍或精神发育迟滞等严重精神、心理疾病;(5)合并哌甲酯使用禁忌证;(6)对精苓合剂中任何成分过敏。

1.2 药物

精苓合剂由江西汇仁药业有限公司生产,规格 150 mL/瓶,产品批号 1912031、2102153、2205092;盐酸哌甲酯缓释片由 Janssen-Cilag Manufacturing, LLC 生产,规格 18 mg/片,产品批号 9EE368、9HE532、0AE008、0CE159、0FE391、1GE472、1GE500。

1.3 分组和治疗方法

按随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组,每组各 44 例。其中对照组男 28 例,女 16 例;年龄 6~12 岁,平均年龄(8.79±1.62)岁;体质量 23.36~48.82 kg,平均体质量(29.85±4.21)kg;病程 11~38 个月,平均病程(23.05±6.39)个月。治疗组男 33 例,女 11 例;年龄 7~12 岁,平均年龄(9.14±1.36)岁;体质量 23.87~49.65 kg,平均体质量(31.03±4.75)kg;病程 10~35 个月,平均病程(21.88±5.91)个月。两组一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

所有患儿均接受相同的非药物治疗,包括心理教育、饮食调整、特殊教育和功能训练、行为治疗及其家长和教师培训。对照组口服盐酸哌甲酯缓释

片, 初始剂量 18 mg/次, 疗效欠佳者增加剂量 18 mg 至每日剂量 36 mg, 1 次/d, 温开水整片送服。治疗组在对照组基础上口服精苓合剂, 6 岁 < 患儿 ≤ 9 岁, 6~9 mL/次; 9 岁 < 患儿 ≤ 12 岁, 10 mL/次; 均为 2 次/d, 用时摇匀。两组疗程均为 12 周。

1.4 疗效判定标准^[7]

痊愈: 多动、注意缺陷和冲动症状消失, 学习成绩基本达到同龄儿童水平, 社会适应能力正常; 显效: 多动、注意缺陷和冲动症状大部分消失, 学习成绩提高较明显, 社会适应能力基本正常; 有效: 多动、注意缺陷和冲动症状部分消失, 学习成绩虽有改善但不稳定; 无效: 多动、注意缺陷和冲动症状以及学习成绩均未见明显变化。

总有效率 = (痊愈例数 + 显效例数 + 有效例数) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 症状好转时间 统计两组患儿多动、注意缺陷、冲动的好转时间。

1.5.2 Swanson, Nolan and Pelham 父母评定量表 (SNAP) -IV 评分 包含注意缺陷 (1~9 项)、多动-冲动 (10~18 项)、对立违抗 (19~26 项) 3 个构成因子, 每项均采用 0~3 分的 4 级评分法, 量表总分 0~78 分, 得分越高则症状越明显^[8]。

1.5.3 Conners 父母症状问卷 (PSQ) 评分 内容涉及冲动-多动、焦虑和学习、品行和身心问题, 以及多动指数 (即简明症状问卷), 以多动指数 (10 个条目) ≥ 15 分为划界分, 每个条目均采用 4 级评分法 (0~3 分), 总分 0~30 分, 评分越高则行为症状越严重^[9]。

1.5.4 儿童困难问卷 (QCD) 评分 由一天中不同时段 (清晨、学校、放学后、晚上、夜间) 和总体面对的困难共 6 个方面 20 个问题组成, 每个问题均采用 4 级评分法 (0~3 分), 总分 0~60 分, 分值越高则社会功能越好^[10]。

1.5.5 Weiss 功能缺陷量表 (父母版) (WFIRS-P) 评分 涵盖家庭、学习和学校、自我管理、社会活动、生活技能、冒险活动 6 个功能领域共 50 个项目, 根据患儿近 1 个月行为、情绪方面问题对每项

均采用 4 级评分法 (0~3 分), 其中 2 个条目为反向计分, 总分范围为 0~150 分, 分数越高则患儿功能损害越突出^[11]。

1.5.6 长处和困难问卷 (SDQ) 评分 选用父母版, 包括情绪症状、多动/注意缺陷、亲社会行为、品行问题、同伴交往问题 5 个因子共 25 个条目, 每个条目均按 0~2 分进行 3 级评分, 其中 5 个条目采用反向计分, 总分范围为 0~50 分, 总分越高则患儿情绪行为方面存在的客观困难程度越严重^[12]。

1.5.7 Achenbach 儿童行为量表 (CBCL) 评分 包括退缩、焦虑/抑郁、思维问题、违纪问题等 8 个因子共 113 条, 每条均按 0~2 分进行 3 级评分, 总分范围 0~226 分, 分数越高则患儿情绪行为问题越严重^[13]。

1.6 不良反应观察

记录患儿药物相关不良反应情况。

1.7 统计学分析

使用 SPSS 25.0 统计软件包处理数据, 计量资料、计数资料分别以 $\bar{x} \pm s$ 、百分数表示, 分别行 *t*、 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组总有效率是 95.45%, 较对照组的 81.82% 显著提高 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组核心症状好转时间比较

治疗后, 治疗组多动、注意缺陷、冲动的好转时间均显著短于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组 SNAP-IV 评分比较

治疗后, 两组注意缺陷评分、多动-冲动评分、对立违抗评分和总分均较治疗前显著降低 ($P < 0.05$); 且治疗后, 治疗组 SNAP-IV 各评分显著低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组其他相关量表评分比较

治疗后, 两组 PSQ、WFIRS-P、SDQ、CBCL 评分均显著降低, 而 QCD 评分则显著增加 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组 PSQ、WFIRS-P、SDQ、CBCL、QCD 评分改善优于对照组 ($P < 0.05$), 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	痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	44	8	15	13	8	81.82
治疗	44	10	20	12	2	95.45*

与对照组比较: * $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group.

表 2 两组症状好转时间比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison on symptoms improvement time between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	症状好转时间/d		
		多动	注意缺陷	冲动
对照	44	22.37±4.18	23.69±3.11	25.03±4.18
治疗	44	15.62±3.24*	17.55±2.98*	20.96±4.02*

与对照组比较: * $P < 0.05$ 。* $P < 0.05$ vs control group.表 3 两组 SNAP-IV 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison on SNAP-IV scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	注意缺陷评分	多动-冲动评分	对立违抗评分	总分
对照	44	治疗前	16.10±3.24	13.87±2.68	10.49±2.12	40.48±4.11
		治疗后	10.27±2.14*	7.98±1.63*	6.20±1.25*	23.67±3.27*
治疗	44	治疗前	15.42±3.18	14.33±3.01	9.07±1.79	38.96±3.64
		治疗后	8.04±1.97*▲	6.17±1.30*▲	4.35±1.06*▲	18.30±2.99*▲

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 两组其他相关量表评分比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on scores of other relevant scales between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	PSQ 评分	QCD 评分	WFIRS-P 评分	SDQ 评分	CBCL 评分
对照	44	治疗前	21.33±3.42	30.21±6.11	77.56±9.63	28.37±4.02	58.98±12.59
		治疗后	14.29±2.57*	37.19±6.04*	62.10±7.51*	20.55±3.21*	42.65±9.27*
治疗	44	治疗前	20.45±3.68	29.98±5.67	79.63±10.20	27.48±3.84	61.23±14.33
		治疗后	10.15±1.69*▲	43.25±4.92*▲	55.41±5.92*▲	16.40±2.96*▲	38.47±6.81*▲

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 两组不良反应比较

对照组患儿发生厌食 2 例, 失眠、胃痛各 1 例, 不良反应发生率是 9.09%; 治疗组患儿发生厌食 2 例, 恶心、失眠、消化不良各 1 例, 不良反应发生率是 11.36%, 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

3 讨论

注意缺陷多动障碍是具有患病率较高、识别率低、危害性大等特点的儿童常见精神疾病, 大部分患儿往往存在一种或多种共患病, 可导致学习功能及涉及生命全周期的其他多方面功能损害, 严重影响情绪、行为及自尊心, 且随着年龄增长, 更可能出现药物滥用和破坏性行为等不良情况, 导致严重后果。现代研究认为, 该病的发生是复杂的遗传易感性、暴露环境 (如不良家庭环境和社会环境、低出生体重儿、孕期母亲吸烟等)、营养缺乏 (如血铅

升高、维生素 D 缺乏等)、免疫异常及炎症反应等多种不利因素协同作用的结果, 发病机制可能涉及脑内单胺类神经递质 [如多巴胺 (DA)、去甲肾上腺素 (NE) 等] 代谢障碍和功能异常、氧化应激、大脑解剖结构和脑电活动异常等^[4]。目前在儿童注意缺陷多动障碍的药物治疗方案中, 以哌甲酯为代表的兴奋剂类药物是第一选择^[15]。相较于传统速效哌甲酯, 哌甲酯缓释剂型具有药效更持久、更稳定、安全性更高等优势, 本品主要通过靶向突触间转运蛋白, 发挥提高突触间隙 DA、NE 更新率及其功能的作用, 从而达到强化注意过程、控制强化的敏感性及过度活跃、行为亢奋等无序行为的治疗目的^[16]。但此类药物长期使用可影响患儿生长发育, 不良反应较明显, 且停药后复发率较高, 临床治疗受到一定限制。

中医治疗儿童注意缺陷多动障碍具有毒副反应

小、治病求本、作用持久等独特的优势。儿童注意缺陷多动障碍可归为中医“失聪”“脏躁”等范畴，主要是因先天不足，后天调养失宜所致，病位在心肝脾肾，病机关键为发育期阳常有余，阴常不足，脏腑功能失常，阴阳失调，肝肾阴虚，肾阴不足，心神受损而出现多动多语，烦躁易怒，注意力不集中，冲动任性。因此，治疗应以平衡阴阳、滋补肝肾、益智养心为基本原则。精苓合剂是中药口服液剂型，主要是由制何首乌、茯苓、柏子仁、黄精、龙骨、百合等 12 味中药经现代制药工艺精制而成，具有滋阴潜阳、调补肝肾、养心安神、开窍益智等功效，高度契合儿童注意缺陷多动障碍心肾不足、肝肾阴虚证之中医病机要点。本研究中，较之对照组(81.82%)，治疗组总有效率(95.45%)显著提高，各项核心症状(多动、注意缺陷、冲动)的好转时间较对照组亦均显著缩短；且治疗后治疗组 SNAP-IV 中各因子评分和量表总分及 PSQ、QCD、WFIRS-P、SDQ、CBCL 评分的改善效果也较对照组更明显；同时与对照组(9.09%)相比，治疗组患儿不良反应发生率(11.36%)并未明显增加。表明精苓合剂联合哌甲酯治疗儿童注意缺陷多动障碍可获得较佳疗效，在改善患儿临床症状、功能损害及情绪和行为问题方面的优势较为突出，且患儿耐受性良好。

综上所述，精苓合剂联合哌甲酯治疗儿童注意缺陷多动障碍总体疗效确切，能有效加快患儿核心症状好转，减轻功能损害及情绪和行为问题，值得临床推广应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 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.

[2] Arnett A B, Pennington B F, Willcutt E G, et al. Sex differences in ADHD symptom severity [J]. *J Child Psychol Psychiatry*, 2015, 56(6): 632-639.

[3] 郭长胜, 张浩然, 王微, 等. 儿童注意缺陷多动障碍中西医治疗进展 [J]. *医学综述*, 2022, 28(14): 2833-2837.

[4] Hernández P J R, Montesinos M B, Castro W P. Progression of symptoms in children with attention deficit and hyperactivity disorder in treatment with methylphenidate [J]. *Medicina (B Aires)*, 2020, 80(Suppl 2): 72-75.

[5] 国家中医药管理局名词术语成果转化与规范推广项目. 精苓合剂 [DB/OL]. [2023-03-10]. <https://www.dayi.org.cn/drug/1023015>.

[6] 《中华儿科杂志》编辑委员会, 中华医学会儿科学分会神经学组, 中华医学会儿科学分会儿童保健学组, 等. 儿童注意缺陷多动障碍诊疗建议 [J]. *中华儿科杂志*, 2006, 44(10): 758-759.

[7] 国家中医药管理局. 国家中医药管理局办公室关于印发中风病(脑梗死)等 92 个病种中医临床路径和中医诊疗方案(2017 年版)的通知·儿童多动症(注意缺陷多动障碍)中医诊疗方案(试行). [EB/OL]. (2017-03-22) [2023-03-10]. <http://yzs.satcm.gov.cn/gongzuodongtai/2018-03-24/2651.html>.

[8] 周晋波, 郭兰婷, 陈颖. 中文版注意缺陷多动障碍 SNAP-IV 评定量表-父母版的信效度 [J]. *中国心理卫生杂志*, 2013, 27(6): 424-428.

[9] 谭光明, 李金柳, 邱亿腾, 等. Conners 父母症状量表问卷在儿童多动症诊断中的应用研究 [J]. *国际医药卫生导报*, 2019, 25(23): 3831-3832.

[10] 梁颖, 李楠, 袁嘉嵘, 等. 困难问卷在注意力缺陷多动障碍学龄儿童中应用的病例对照研究 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2019, 26(6): 723-726.

[11] 钱英, 杜巧新, 曲珊, 等. Weiss 功能缺陷量表父母版的信效度 [J]. *中国心理卫生杂志*, 2011, 25(10): 767-771.

[12] 许文兵, 王孟成, 邓嘉欣, 等. 长处和困难问卷中文版的信度概化分析 [J]. *中国临床心理学杂志*, 2019, 27(1): 67-72.

[13] 杨玉凤. 儿童发育行为心理评定量表 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016: 151-156.

[14] 杨翔悦, 谢坤霞. 注意缺陷多动障碍发病机制及治疗进展 [J]. *临床医学进展*, 2022, 12(8): 7830-7835.

[15] 司晓菲, 孙昱, 李艳杰, 等. 哌甲酯类药物治疗注意缺陷多动障碍药理学研究的一般考虑 [J]. *药物评价研究*, 2022, 45(4): 611-617.

[16] Shellenberg T P, Stoops W W, Lile J A, et al. An update on the clinical pharmacology of methylphenidate: therapeutic efficacy, abuse potential and future considerations [J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2020, 13(8): 825-833.

[责任编辑 金玉洁]