

注意缺陷/多动障碍中药临床试验设计与评价技术指南

中华中医药学会儿科分会, 中华中医药学会中药临床药理分会

摘要: 《注意缺陷/多动障碍中药临床试验设计与评价技术指南》为中华中医药学会标准化项目《儿科系列常见病中药临床试验设计与评价技术指南》之一。其目的是以临床价值为导向, 在病证结合模式下, 讨论具有注意缺陷/多动障碍、儿童和中药特点的临床定位、试验设计与实施等相关问题, 为中药治疗注意缺陷/多动障碍临床试验设计与评价提供思路和方法。制定过程中先后成立指南工作组、起草专家组和定稿专家组, 采用文献研究和共识会议的方法, 最终形成指南送审稿定稿。该《指南》的主要内容包括临床定位、试验总体设计、诊断标准与辨证标准、受试者的选择与退出、干预措施、有效性评价、安全性观察、试验流程、试验的质量控制9部分。希望其制定和发布, 能为申办者/合同研究组织、研究者在中药治疗注意缺陷/多动障碍的临床试验设计, 提供借鉴与参考。

关键词: 注意缺陷/多动障碍; 中药; 临床试验; 技术指南

中图分类号: R287.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2021) 09-1830-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.09.003

Guideline on Design And Evaluation of Clinical Trials for Chinese Medicine in Common Pediatric Diseases: Attention Deficit Hyperactivity Disorder

Pediatric Branch of China Association of Chinese Medicine, Chinese Medicine Clinical Pharmacology Branch of China Association of Chinese Medicine

Abstract: *Guideline on Design And Evaluation of Clinical Trials for Chinese Medicine in Common Pediatric Diseases: Attention Deficit Hyperactivity Disorder* is one of the standardization projects of the China Association of Traditional Chinese Medicine — *Guideline on the Design And Evaluation of Clinical Trials for Chinese Medicine in Common Pediatric Diseases*. The purpose is to discuss the clinical positioning, experimental design and implementation of the characteristics of attention deficit hyperactivity disorder, children and traditional Chinese medicine under the mode of combining disease and syndrome with clinical value, so as to provide suggestions and methods for the design and evaluation of clinical trial of attention deficit hyperactivity disorder with traditional Chinese medicine. In the process of developing, working group on the guidelines, drafter group and a finalizer group were established, and the methods of literature research and consensus meeting were adopted to form the final draft of the guidelines. The main contents of this guideline include clinical positioning, overall design of the trial, diagnostic and syndrome differentiation criteria, selection and withdrawal of subjects, intervention, effectiveness evaluation, safety observation, trial process, quality control of the trial. The formulation of this guideline provides references for the sponsor or contract research organizations and researchers to design clinical trials on the treatment of childhood attention deficit hyperactivity disorder with traditional Chinese medicine.

Key words: attention deficit hyperactivity disorder; Chinese medicine; clinical trials; guideline

《注意缺陷/多动障碍中药临床试验设计与评价技术指南》(以下简称本指南)为中华中医药学会标准化项目——《儿科系列常见病中药临床试验设计与评价技术指南》之一, 由中华中医药学会儿科分会和中药临床药理分会委托天津中医药大学第一

附属医院主持制定。指南制定的目标和思路是以临床价值为导向, 在病证结合模式下, 重点讨论具有注意缺陷/多动障碍(attention deficit hyperactivity disorder, ADHD)、儿童和中药特点的临床定位、试验设计与实施等相关问题, 为中药治疗 ADHD 临床

收稿日期: 2021-07-14

基金项目: 重大新药创制项目“儿童中药新药临床评价技术示范性平台建设”(2020ZX09201-008)

*通信作者: 胡思源, 天津中医药大学第一附属医院、国家中医针灸临床医学研究中心, 教授、主任医师, 博士生导师, 主要从事儿童中药临床评价方法学研究。E-mail: husiyuan1963@sina.com

试验设计与评价提供思路和方法。

指南的制定经历3个阶段:第1阶段成立指南工作组,系统检索国内外相关文献,归纳、分析、提炼试验设计与评价技术要点,形成指南初稿;第2阶段组织国内儿科和临床药理专家,组成起草专家组,负责对指南初稿逐条分析、讨论,决定取舍与完善,形成指南送审稿草案;第3阶段采用共识会议法,邀请来自国内药物临床试验机构中医儿科专业及临床药理专业的专家学者,组成定稿专家组,负责指南送审稿的定稿,现将主要内容介绍如下。

1 适用范围

本指南提出了中药治疗ADHD临床随机对照试验的设计与评价主要方法,供申办者或合同研究组织、研究者使用。

2 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

2.1 对立违抗障碍(oppositional defiant disorder, ODD)

常在童年早期出现,青春期达到高峰,主要表现为明显不服从、对抗、消极抵抗、易激惹或挑衅等令人厌烦的行为特征,这些行为明显超出了同龄人在相同社会文化背景中行为的正常范围,发展下去,易出现反社会人格^[1]。

2.2 品行障碍(conduct disorder, CD)

指儿童和青少年持久性违反与其年龄相应的社会道德规范和行为规则,侵犯他人或公共利益的行为,如破坏行为、违抗行为、偷窃等行为,严重者可有犯罪行为。约40%的ADHD可与品行障碍共病,《疾病和有关健康问题的国际统计分类》第10次修订本(ICD-10)提出,如同时符合ADHD和品行障碍CD的诊断标准,即诊断为多动性品行障碍^[1]。

2.3 心境障碍(mood disorder, MD)

心境障碍又称情感性精神障碍(affective disorder),指由各种原因引起的、以显著而持久的心境或情感改变为主要特征的一组疾病。临床上主要表现为情感高涨或低落为主要的、基本的或原发的症状,常伴有相应的认知和行为改变;可有幻觉、妄想等精神病性症状;多数患者有反复发作倾向,每次发作多可缓解,部分可有残留症状或转为慢性^[2]。

2.4 特定学习障碍(specific learning disorder, SID)

简称学习障碍(learning disorder, LD),属于神经发育障碍,一般于学龄前期或学龄期被发现,表现为持续的和受损的学习基本学业技能的困难,例

如阅读、写作和(或)数学,学习能力远低于同龄人的平均水平,或只有通过超乎寻常的努力才能达到可接受的水平,但不能归因于智力障碍、发育迟缓等,也可出现在智力上有“天赋”的个体中,病程恒定^[1]。

2.5 焦虑障碍(anxiety disorder, AD)

焦虑障碍又称焦虑症或焦虑性疾病,是一组以焦虑为主要临床特征的精神障碍。表现为精神症状和躯体症状,精神症状如提心吊胆、恐惧和忧虑的内心理体验,伴紧张不安;躯体症状是在精神症状基础上伴发的自主神经系统功能亢进症状,如心悸、气短、胸闷、口干、出汗、肌紧张性震颤、颤抖,或颜面潮红、苍白等。ICD-10将其分为两大类:一类是恐怖性焦虑障碍;另一类是其他焦虑障碍^[3]。

2.6 抽动障碍(tic disorder, TD)

指起病于儿童和青少年时期,主要表现为不自主、无目的、快速、重复、刻板的单一或多部位肌肉运动性抽动和(或)发声性抽动^[1]。

3 概述

ADHD又称“儿童多动性障碍综合征”“多动症”,是临床常见的儿童神经发育性障碍。本病主要表现为与年龄或发育水平不相称的注意缺陷,不分场合的过度活动,情绪冲动,并伴有认知障碍和学习困难,智力正常或接近正常。调查显示,约65%的ADHD患儿存在一种及以上的共患病,包括对立违抗障碍、品行障碍、心境障碍、特定学习障碍、焦虑障碍、抑郁障碍、抽动障碍等,常累及儿童、青少年的心理行为和社会功能,甚至于成年后出现反社会人格障碍和犯罪行为等。

随着人们对ADHD认知的增加及诊断方法的改进,儿童和青少年ADHD的患病率呈上升趋势^[4]。国内外研究显示,全球患病率为6.7%~7.8%^[5],中国的患病率为5.36%~7.22%,男性多于女性,以注意缺陷为主要亚型的患病率最高^[6-7]。本病呈慢性病程,60%~80%的患儿症状可持续至青少年,50%患者持续至成年^[1,8]。目前,儿童精神科学者普遍认为,ADHD是一种影响终身的慢性疾病。

迄今,ADHD的病因及发病机制尚未完全阐明。多数学者认为,其为生物-心理-社会多因素综合作用所致的一种综合征。对于ADHD的治疗,常采用行为干预和药物治疗相结合的方法,行为干预为主,药物治疗为辅。学龄前期及轻症患儿首选心理治疗和家庭教育等非药物治疗;6岁及以上的患儿,可采用化学药物治疗和非药物治疗相结合的综

合治疗^[9-10]。目前的治疗药物主要包括中枢兴奋剂(如哌醋甲酯)、非中枢兴奋剂(如托莫西汀、胍法辛),以及抗抑郁药物等^[11-13]。

本病属于中医心肝系疾病范畴。病变在心、肝、脾、肾,因先天禀赋不足,后天调护不当导致脏腑功能失常,阴阳平衡失调所致。临床常见心肝火旺、痰火内扰、肝肾阴虚、心脾两虚、脾虚肝亢等证候。常用中成药包括小儿黄龙颗粒、小儿智力糖浆、静灵口服液^[14-15]。

4 设计与评价技术要点

4.1 临床定位

用于儿童ADHD中药品种的临床试验目的,主要是评价药物对ADHD核心症状(注意缺陷、多动和冲动行为)与功能损害(学业成绩、人际关系等)的改善作用。同时,还可以探索对共患病的治疗作用^[16-18]。

4.2 试验总体设计

一般采用随机、双盲、安慰剂平行或交叉对照、多中心临床研究的设计方法。

4.2.1 对照 因本病无自杀倾向等严重后果,既有疗效确切的化学药(如哌醋甲酯、盐酸托莫西汀)和心理行为疗法,也有小儿黄龙颗粒等中药新药上市^[19],建议采用安慰剂对照、阳性药对照,或包含安慰剂、阳性药的三臂试验设计^[20-22]。若单纯选择阳性药对照,因症状评价的主观性强,霍桑效应明显,应谨慎采用非劣效性设计。依据试验药的作用特点,也可以考虑采用联合或加载试验设计^[23]。

4.2.2 随机与分层 可以采用分层随机设计。可以将年龄、ADHD临床特征等,作为分层因素。年龄,一般分学龄前期(4~5岁)、学龄期(6~12岁)和青少年(13~17岁)3期;ADHD临床特征,可分为以注意缺陷为主和以多动/冲动为主,及混合表现。

4.2.3 盲法 为避免偏倚,建议采用双盲法。如试验药与对照药在规格、使用方法等不同,可以考虑采用双模拟技术。

4.2.4 多中心 至少3家中心同期进行。

4.2.5 样本量估算 确证性试验需要估算有效性评价所需的样本量。样本量的估算,除了设定I、II类错误的允许范围外,还要根据临床意义,确定非劣效或优效界值。同时,需要该品种或其同类品种前期临床研究数据的支持。

4.3 诊断标准与辨证标准

儿童ADHD的诊断标准,建议采用美国精神病学学会《精神神经病诊断统计手册》第五版(DSM-5)

标准^[1]。因缺乏具有诊断意义的病因学和病理学改变,本病的诊断主要依靠医生观察和与家长/监护人、患儿交谈完成。建议选用SNAP-IV量表(Swanson, Nolan, and Pelham, version IV scale, SNAP-IV)、范德比尔特ADHD诊断量表(Vanderbilt ADHD diagnostic rating scales, VADRS)等辅助诊断工具^[11]。

ADHD的中医辨证,应采用业界公认的标准,如《中医儿科临床诊疗指南·儿童多动症》^[15]。

4.4 受试者的选择与退出

4.4.1 受试人群与入选标准 一般选择6~17岁(<18岁)ADHD中、重度患者的受试人群。根据中药作用的特点,也可以选择<6岁患儿、轻度ADHD患儿,或无法耐受化学药物副作用的患者^[24-25]。

入选标准,首先应符合西医诊断和中医辨证标准。可以限定病情严重程度,如中、重度要求CGI-S \geq 4分。为减少个体间用药的误差,可以限定入选患儿的体质量指数(BMI)。因需要排除精神发育迟滞,一般将韦氏儿童智力量表评分不低于70的作为纳入标准^[18,20,26]。

4.4.2 排除标准 主要包括4点^[20-21,26]:(1)需要排除合并其他精神疾病、广泛性发育障碍、智力低下、自杀或自伤史者(可能合并抑郁障碍)等。因ADHD具有高共病性的特点,为便于试验结果推广至一般患病人群,确证性试验中,一般不排除合并对立违抗障碍、品行障碍和学习障碍的患儿;可视研究目的,决定是否排除焦虑障碍、抽动障碍等;(2)合并有试验用药物禁忌证,或其他系统严重疾病者,需排除;(3)排除当前或近期(入选研究前6个月内)有药物滥用或依赖史者;(4)既往使用试验用药物治疗无效者,或其他研究者认为影响试验药物有效性和安全性评价的任何情况,也应考虑排除。

4.4.3 研究者决定退出标准 患儿依从性差、中途换药或加用方案中禁止使用的治疗方法,如中枢兴奋剂、选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂、 α_2 肾上腺素能受体激动剂或心理行为疗法等影响疗效评价者,研究者应决定其退出研究。

4.5 干预措施

4.5.1 用药方法 中药临床试验,应根据药物特点、既往临床经验及前期研究结果,确定各年龄段的给药剂量。对于中药新药,建议以《诸福棠实用儿科学》^[27]的年龄分期,划分用药年龄段,或依据体

质量计算用药剂量;若前期研究结果提示药物个体间剂量差异较大,试验初期应调整剂量至疗效稳定并能耐受。

4.5.2 基础治疗与合并用药 若评价综合疗法对疾病的改善作用,可将心理行为治疗或公认有效的治疗药物作为基础治疗。其中,如采用心理行为疗法,为保证各研究中心的一致性,需制定详细的操作方案,并在试验中予以记录和评估。

除药物治疗外,非药物治疗包括行为治疗、家长培训、学校干预和饮食治疗等,对 ADHD 症状及功能的改善也有所帮助^[28-29]。因此,为减少混杂因素的影响,通常禁止使用方案规定以外的任何治疗。如有合并疾病,必须合并使用药物,应详细记录用药情况,以便分析和报告。

4.6 试验流程

为洗脱药物和稳定基线,一般需要设计2~4周的导入期^[30],但不推荐应用安慰剂稳定基线。短期试验,建议设计8~12周疗程^[22];长期试验,疗程一般不少于6个月^[31]。为观察长期用药的安全性,部分病例应连续用药观察1年以上^[32]。根据疗程长短,建议2~4周设计1个观测时点;试验之初,若设计剂量调整,应每周访视1次。根据研究目的和药物特点,可设计撤药期和随访期,以避免可能发生的药物依赖现象,观察安全性^[16]。

4.7 有效性评价

4.7.1 评价指标 ADHD 中药临床试验的有效性评价指标,主要包括核心症状、核心症状和共病症状或功能损害的量表的评分/应答比例,疾病整体评估情况,功能缺陷评估量表评分,中医证候评分或疗效,以及生活质量量表评分、开始应答时间、中断治疗/控制性脱落比例等^[16,33-34]。短期试验,建议选择以核心症状为主的量表(如 SNAP-IV 量表)评分/应答比例、临床疗效总评量表(CGI)评分,作为主要终点^[22,35];也可以选择包含行为和社会功能的康纳斯评定量表(Conners rating scale, CRS)评分作为主要终点^[16,36]。长期试验,一般选择核心症状量表评分和功能量表评分,或以其定义的症状复发比例/时间,作为主要终点^[32,37]。

作为主要终点、以评估 ADHD 核心症状为主的量表,建议由临床医生根据父母或监护人描述评定,且入选、疗效评价和应答定义使用相同系列的量表。在整个评价体系中,应均衡选择既有临床可操作性、又有代表性的父母版、教师版和青少年自评量表的评分,作为次要终点^[16]。若同时评价对某

种共患病的疗效,应选择相关指标,如 TD 的耶鲁综合抽动严重程度量表(yale global tic severity scale, YGTSS)评分等。

4.7.2 指标估测方法 包括6个方面。(1)评估 ADHD 核心症状的“窄频”量表:建议选择 SNAP-IV 量表。也可酌情选择范德比尔特随访量表(Vanderbilt ADHD follow-up rating scale, VAFRS)、ADHD 评定量表(ADHD rating scale, ADHD-RS-IV)等^[38]。其中,国内研究常采用 SNAP-IV 和 VAFRS;国外研究采用 ADHD-RS-IV 较多,但迄今未见中文版本的信度、效度研究。(2)疾病整体评估量表:通常采用临床疗效总评量表(CGI)中的总体改善(CGI-I)和疾病严重程度(CGI-S)^[39]。(3)评估儿童的行为学和社会心理功能的“宽频”量表:建议选择康纳斯评定量表(CRS)、Achenbach 儿童行为量表(child behavior check-list, CBCL)、长处和困难问卷(strengths and difficulties questionnaire, SDQ)等^[38-39]。(4)功能缺陷评估量表:包括 Weiss 功能缺陷量表(Weiss functional impairment scales, WFIRS)、儿童健康问卷(child health questionnaire, CHQ)等。建议采用 WFIRS,此量表为根据 ADHD 疾病特点而编制^[40]。(5)中医证候分级量化标准:由本项目组参照《中医儿科临床诊疗指南·儿童多动症》制定^[13-15]。(6)生活质量评估量表:包括 CHIP-CE (child health and illness profile-child edition) 量表等^[34]。

4.7.3 终点指标的定义 应明确定义终点指标。如“治疗应答”,可定义为 ADHD 核心症状评分减少 $\geq 30\%$ 或 50% ,且 CGI-I ≤ 2 分^[26,30];症状“复发”,可定义为连续2次访视,ADHD 核心症状评分较撤药时增加 $\geq 50\%$,且 CGI-S 增加 ≥ 2 分^[37];中医证候“有效”:定义为中医证候评分减少 $\geq 35\%$ ^[41]。

4.8 安全性观察

应根据药物的前期研究结果,设计有针对性的安全性指标,重点关注药物对受试儿童(尤其6岁以下)大脑和躯体功能发育的短期和长期影响,如身高、体质量和智商、性成熟等。需要观察停药后,可能发生的反跳、撤药、依赖现象。若长期应用哌醋甲酯或托莫西汀等对照药,应重点关注食欲下降、生长抑制、失眠、易怒或情绪变化、抽搐,心率加快、血压升高等不良反应^[16]。

4.9 试验的质量控制

ADHD 中药临床试验的质量控制,应该重视以下4点内容^[25]:(1)试验开始前,应对所有全体研究

者进行相关量表评估的规范化培训和一致性检验,合格后方可参加试验;(2)对研究者进行方案规定的基础治疗方案的培训;(3)父母或教师评估或青少年自评量表的填写,均应在研究者指导下进行;(4)对家长或照料者进行健康教育,缓解其焦虑和紧张心理对患儿的影响,提高对ADHD的认识,以及掌握针对问题行为的特殊管理技能。

4.10 伦理学要求

ADHD可见于学龄前儿童,知情同意的过程应由监护人(父母或法定代理人)代为决定,但应充分尊重儿童参加试验的意愿。若入组 ≥ 8 岁的受试儿童,建议制定儿童版《知情同意书》,由受试儿童同时签署。

5 说明

儿童ADHD的诊断和评估,需要由患儿的父母、监护人、教师为临床医生提供信息。量表可辅助诊断和评估疾病严重程度。除临床医生评定量表外,还应考虑使用父母或监护人版、教师版和青少年自评版的量表,作为次要终点。教师量表可由教师亲自填写,也可通过电话、家长转述等方式,由临床医生填写。青少年时期的受试者,考虑到实际操作困难,允许不使用教师版量表。

对于治疗ADHD中药新药,一般先进行短期试验,以评价药物的疗效和安全性;随后再通过长期试验,评价药物的维持效应和安全性,还可探讨停药问题。药物的有效性评价包括对症状和功能的改善作用。考虑到功能改善需要较长时间,在短期试验中可以重点观察症状的改善作用,功能的改善可通过对疾病总体情况的评估来支持;也可以直接评价两个终点,但需定义科学的、有临床价值的功能改善标准。长期试验则必须规定症状和功能改善两个终点。

本指南执笔人:胡思源。

本指南主要起草人:马融、胡思源、戎萍、杜亚松、黄宇虹、王素梅、向希雄、杨一民、张葆青。

本指南定稿人:汪受传、熊磊、胡镜清、丁樱、徐荣谦、虞坚尔、杨忠奇、郭宇博、高蕊、王俊宏、王有鹏、李新民、万力生、胡艳、薛征、白晓红、闫永彬、张学青、袁斌、冯晓纯、邓雪梅、张喜莲、钟成梁、陈常青、李红珠、陈犁。

本指南工作人员:李梅芳、李瑞本、栾奕博、李璇。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 美国精神医学学会. 张道龙, 译. 精神障碍诊断与统计手册 [M]. 第5版. 北京: 北京大学出版社, 2015.
American Psychiatric Association. Translated by Zhang D L. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* [M]. Fifth Edition. Beijing: Peking University Press, 2015.
- [2] 郝伟, 陆林. 精神病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
Hao W, Lu L. *Psychiatry* [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2018.
- [3] 吴文源. 焦虑障碍防治指南 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010.
Wu W Y. *Guidelines for the Prevention and Treatment of Anxiety Disorders* [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2012.
- [4] Xu G, Strathearn L, Liu B, et al. Twenty-year trends in diagnosed attention-deficit/hyperactivity disorder among US children and adolescents, 1997 – 2016 [J]. *JAMA*, 2018, 1(4): e181471
- [5] 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): e994-1001.
- [6] 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.
- [7] 李世明, 冯为, 杨雀屏, 等. 中国儿童注意缺陷多动障碍患病率Meta分析 [J]. *中华流行病学杂志*, 2018, 39(7): 993-998.
Li S M, Feng W, Yang Q P, et al. Current prevalence of attention deficit hyperactivity disorder among children: a Meta-analysis [J]. *Chin J Epidemiol*, 2018, 39(7): 993-998.
- [8] 中华医学会儿科分会发育行为学组. 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.
Developmental Behavior Group, Pediatric Branch of 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.
- [9] Belanger S A. Canadian Paediatric Society clinical practice commendations for children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder [J]. *Paediatr Child Health*, 2018, 23(7): 431-432.
- [10] National Institute for Health and Care Excellence (NICE). guidelines: attention deficit hyperactivity

- disorder: diagnosis and management [EB/OL]. (2018-03-14)[2020-03-01]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng87>.
- [11] 郑毅, 刘靖. 中国注意缺陷/多动障碍防治指南 [M]. 第2版. 北京: 中华医学电子音像出版社, 2015.
- Zhen Y, Liu J. *Chinese Guidelines for the Prevention and Treatment of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder* [M]. Version 2. Beijing: Chinese Medical Electronic Audio and Video Publishing House, 2015.
- [12] AAP Subcommittee on children and adolescents with attention-deficit/hyperactive disorder. Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents [J]. *Pediatrics*, 2019, 144(4): e20192528.
- [13] The Consensus Group of British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for the pharmacological management of attention deficit hyperactivity disorder: update on recommendations from the British Association for Psychopharmacology [J]. *J Psychopharmacol*, 2014, 28(3): 179-203.
- [14] 国家中医药管理局. 中华人民共和国中医药行业标准·中医病证诊断疗效标准 [S]. 1994.
- State Administration of traditional Chinese medicine. Chinese medicine industry standard of the people's Republic of China. Diagnostic and curative effect standard of traditional Chinese medicine [S]. 1994.
- [15] 中华中医药学会. 中医儿科临床诊疗指南 [S]. 2020.
- China Association of Chinese Medicine. Guidelines for clinical diagnosis and treatment in pediatrics of Traditional Chinese Medicine [S]. 2020.
- [16] EMEA. Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) [EB/OL]. (2010-07-22) [2020-03-02]. <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=search.jsp&q=Guideline+on+the+clinical+investigation+of+medicinal+products+for+the+treatment+of+attention+deficit+hyperactivity+disorder+&btnG=Search&mid=WC0b01ac0580034cf7>.
- [17] 马融, 胡思源. 儿科疾病中医药临床研究技术要点 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2012.
- Ma R, Hu S Y. *Key Technical Points of TCM Clinical Research on Pediatric Diseases* [M]. Beijing: China Medical Science and Technology Press, 2012.
- [18] Blader J C, Pliszka S R, Kafantaris V, et al. Stepped treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder and aggressive behavior: a randomized, controlled trial of adjunctive risperidone, divalproex sodium, or placebo after stimulant medication optimization [J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2021, 60(2): 236-251.
- [19] 国家药品监督管理局. 小儿黄龙颗粒(国药准字Z20143009) [EB/OL]. (2019-05-24)[2020-03-01]. <http://app1.sfda.gov.cn/datasearchcnda/face3/base.jsp?tableId=25&tableName=TABLE25&title=%E5%9B%BD%E4%BA%A7%E8%8D%AF%E5%93%81&bcId=152904713761213296322795806604>.
- National Medical Products Administration. Children huanglong granules (SFDA approval number Z20143009) [EB/OL]. (2019-05-24) [2020-03-01]. <http://app1.sfda.gov.cn/datasearchcnda/face3/base.jsp?tableId=25&tableName=TABLE25&title=%E5%9B%BD%E4%BA%A7%E8%8D%AF%E5%93%81&bcId=152904713761213296322795806604>.
- [20] Wilens T E, Robertson B, Sikirica V, et al. A randomized, placebo-controlled trial of guanfacine extended release in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder [J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2015, 4(11): 916-925.
- [21] 刘小凡, 马融, 丁樱, 等. 小儿黄龙颗粒治疗注意缺陷多动障碍随机、双盲双模拟、多中心临床研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(2): 171-176.
- Liu X F, Ma R, Ding Y, et al. A randomized, double blind, multicenter clinical research of Pediatric Huanglong Granule treating attention deficit hyperactivity disorder [J]. *Chin J Exper Form*, 2014, 20(2): 171-176.
- [22] 吴安乐, 张宇, 应克伟. 钩藤天麻合剂治疗注意缺陷多动障碍患儿临床研究 [J]. 新中医, 2019, 51(6): 227-230.
- Wu A L, Zhang Y, Ying K W. Clinical study on Gouteng Tianma Mixture for children with attention deficit hyperactivity disorder [J]. *New Tradit Chin Med*, 2019, 51(6): 227-230.
- [23] Shakibaei F, Radmanesh M, Salari E, et al. *Ginkgo biloba* in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. a randomized, placebo-controlled, trial [J]. *Compl Ther Clin Pract*, 2015, 21(2): 61-67.
- [24] 药物临床试验登记与信息公示平台. 小儿黄龙颗粒治疗儿童注意缺陷/多动障碍IV期临床研究 [EB/OL]. (2016-11-02) [2020-02-25]. <http://www.chinadrugtrials.org.cn/eap/clinicaltrials.searchlistdetail>.
- Platform for registry and publicity of drug clinical trials. Phase IV clinical study of Xiaoer Huanglong Granule on attention deficit/hyperactivity disorder in children [EB/OL]. (2016-11-02) [2020-02-17]. <http://www.chinadrugtrials.org.cn/eap/clinicaltrials.searchlistdetail>.
- [25] 胡思源, 马融. 中药临床试验设计实践 [M]. 北京: 科学出版社, 2017.
- Hu S Y, Ma R. *Practice of Clinical Trial Design of Chinese Medicine* [M]. Beijing: Science Press, 2017.
- [26] McCracken J T, McGough J J, Loo S K, et al. Combined stimulant and guanfacine administration in attention-deficit/hyperactivity disorder: a controlled, comparative study [J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2016, 55(8): 657-666.
- [27] 江载芳, 申昆玲, 沈颖. 诸福棠实用儿科学 [M]. 第8版. 北京: 人民卫生出版社, 2015.

- Jiang Z F, Shen K L, Shen Y. *Zhu Futang Practical Pediatrics* [M]. 8th Edition. Beijing: People's Health Press, 2015.
- [28] David D. Efficacy and cost-effectiveness of individual versus group-based parent training for preschool attention-deficit/hyperactivity disorder: a multi-center randomized controlled trial [J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2016, 55(10): 330.
- [29] Rodríguez C, García T, Areces D, et al. Supplementation with high-content docosahexaenoic acid triglyceride in attention deficit hyperactivity disorder: A randomized double-blind placebo-controlled trial [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2019, 15: 1193-1209.
- [30] Childress A C, Brams M, Cutler A J, et al. The efficacy and safety of ekekeo, racemic amphetamine sulfate, for treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms: a multicenter, dose-optimized, double-blind, randomized, placebo-controlled crossover laboratory classroom study [J]. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2015, 25(5): 402-414.
- [31] 何玉琼, 刘剑波, 孟甜甜, 等. 小儿智力糖浆治疗儿童注意缺陷多动障碍疗效和安全性的多中心临床观察 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2017, 32(17): 1331-1334.
- He Y Q, Liu J B, Meng T T, et al. Multicenter clinical observation on the effect and safety of Xiaoerzhili syrup treatment for attention deficit/hyperactivity disorder in children [J]. *Chin J Clin Applied Pediatr*, 2017, 32(17): 1331-1334.
- [32] Coghill D R, Banaschewski T, Nagy P, et al. Long-term safety and efficacy of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with ADHD: A phase IV, ru2-year, open-label study in Europe [J]. *CNS Drugs*, 2017, 31: 625-628.
- [33] 沈雯, 马融, 胡思源. 中药新药防治儿童注意缺陷-多动障碍临床研究设计与评价要点 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2015, 35(5): 627-630.
- Shen W, Ma R, Hu S Y. Key Points for design and evaluation of clinical studies in treating children's attention deficit hyperactivity disorder by Chinese medical new drugs [J]. *Chin J Integr Tradit West Med*, 2015, 35(5): 627-630.
- [34] 赵涇涇, 徐通, 周翊, 等. 盐酸托莫西汀对注意缺陷多动障碍患儿生活质量的研究 [J]. *药学服务与研究*, 2018, 18(2): 92-95.
- Zhao J J, Xu T, Zhou Y, et al. Study on the life quality of children with attention deficit hyperactivity disorder treated with atomoxetine hydrochloride [J]. *Pharm Care Res*, 2018, 18(2): 92-95.
- [35] 黄世杰. 达索曲林治疗儿童注意缺陷多动症临床试验结果证实可显著改善症状 [J]. *国际药学研究杂志*, 2017, 44(3): 272.
- Huang S D. Clinical trials of dastotraline in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children confirm that it can significantly improve symptoms [J]. *Int J Pharm Res*, 2017, 44(3): 272.
- [36] 杨萌, 孙继超, 韩新民, 等. 小儿黄龙颗粒联合盐酸托莫西汀治疗注意缺陷/多动障碍的临床疗效观察 [J]. *世界中西医结合杂志*, 2019, 14(1): 82-85.
- Yang M, Sun J C, Han X M, et al. Clinical observation of Xiaoer Huanglong Granule combined with tomoxetine hydrochloride in the treatment of attention deficit/hyperactivity disorder [J]. *World J Integr Chin West Med*, 2019, 14(1): 82-85.
- [37] Newcorn J H, Harpin V, Huss M, et al. Extended-release guanfacine hydrochloride in 6-17 year olds with ADHD: a randomised-withdrawal maintenance of efficacy study [J]. *J Child Psychol Psychiatry*, 2016, 57(6): 717-728.
- [38] 李梦瑶, 杜亚松. 学龄期儿童注意缺陷多动障碍标准化评估量表的临床应用 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2014, 29(24): 1893-1897.
- Li M Y, Du Y S. Clinical application of standardized assessment scale for attention deficit hyperactivity disorder in school-age children [J]. *Chin J Clin Applied Pediatr*, 2014, 29(24): 1893-1897.
- [39] 张明园, 何燕玲. *精神科评定量表手册* [M]. 长沙: 湖南科学技术出版社, 2015.
- Zhang M Y, He Y L. *Psychiatric Rating Scale Manual* [M]. Changsha: Hunan Science and Technology Press, 2015.
- [40] 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(10): 767-771.
- Qian Y, Du Q X, Qu S, et al. Reliability and validity of the Chinese version of Weiss functional impairment scale-parent form for school age children [J]. *Chin J Mental Health*, 2011(10): 767-771.
- [41] 冷方南. *儿童多动症临床治疗学* [M]. 第2版. 北京: 人民军医出版社, 2010.
- Leng F N. *Clinical Therapeutics of Adhd in Children* [M]. 2nd Edition. Beijing: People's Military Medical Press, 2020.

[责任编辑 李红珠]