

·临床研究·

静宁颗粒治疗 56 例小儿多动症气阴两虚证临床观察

刘应科^{1,2,3},任昕昕^{1,2},方琼杰^{1,2},郑源^{1,2},丁一芸^{1,2},周义山^{1,2},沐雪滢^{1,2},王俊宏^{1,2*}

(1.北京中医药大学东直门医院儿科,北京 100700;2.北京中医药大学,北京 100029;3.北京市和平里医院,北京 100013)

〔摘要〕目的 探讨静宁颗粒经验方治疗小儿多动症气阴两虚证患儿的临床疗效及不良反应。方法 采用中医、西医相应诊断标准纳入于 2013 年 9 月到 2015 年 10 月期间就诊于北京中医药大学东直门医院儿科门诊、北京市和平里医院儿科门诊的注意力缺陷多动障碍患儿 60 例,服用静宁颗粒 12 周,采用前后自身对照,观察有效率、中医证候评分、多动指数、划销试验、注意力缺陷多动障碍量表(SNAP-IV)以及相关安全指标和记录不良反应。结果 60 例患儿中,脱落 4 例,总共完成 56 例临床观察。痊愈 2 例,显效 12 例,有效 36 例,无效 6 例,总有效率 85.71%。治疗前后中医证候总积分、中医主要证候总积分、划销测验中计分、漏划数具有显著统计学差异($P<0.01$);多动指数、注意缺陷多动障碍量表积分改善具有统计学差异($P<0.05$);划销测验中错划数不具统计学差异($P>0.01$)。结论 静宁颗粒治疗小儿多动症气阴两虚型具有较好临床疗效和安全性。

〔关键词〕 静宁颗粒;小儿多动症;气阴两虚证;太子参;熟地黄;枸杞子

〔中图分类号〕R272;R729

〔文献标识码〕B

〔文章编号〕doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2016.04.013

Clinical Observation of Jingning Granule in the Treatment of 56 Cases of ADHD Children with Qi-Yin Deficiency Syndrome

LIU Yingke^{1,2,3}, REN Xinxin^{1,2}, FANG Qiongie^{1,2}, ZHENG Yuan^{1,2}, DING Yiyun^{1,2}, ZHOU Yishan^{1,2}, MU Xueying^{1,2}, WANG Junhong^{1,2*}

(1.The Pediatrics Department, Dongzhimen Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China;

2. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 3. Beijing Hepingli Hospital, Beijing 100013, China)

〔Abstract〕 Objective To explore the clinical efficacy and adverse reactions of Jingning experienced granule in the treatment of children with ADHD of Qi and yin deficiency syndrome. **Methods** The traditional Chinese medicine and Western medicine diagnostic criterias were incorporated during September 2013 to October 2015, 60 cases of children with attention deficit hyperactivity disorder were admitted to the pediatric clinic of Beijing University of Chinese Medicine Dongzhimen Hospital and the pediatric clinic of Beijing Hepingli Hospital. After taking Jingning granule for 12 weeks, before and after self-control was used, and the efficiency, TCM syndrome score, hyperactivity index, draw pin test, the amount of attention deficit hyperactivity disorder table (IV) and the related safety index and adverse reactions were recorded using self-control. **Results** Among 60 cases, 4 cases were lossed, a total of 56 cases have completed the clinical observation, of which 2 cases were cured, 12 cases markedly effective, 36 cases effective, 6 cases ineffective, the total efficiency is of 85.71%. Before and after the treatment, there are significant difference ($P<0.01$) in TCM symptom total score, TCM main syndrome total score, score of Cancellation test and leakage strokes. The hyperactivity index and attention deficit hyperactivity disorder scale score were improved with significant difference ($P<0.05$). The wrongly classified number in designated cancellation test had no statistical difference ($P>0.01$). **Conclusion** Jingning Granule in the treatment of children with ADHD of Qi Yin deficiency shows better clinical efficacy and safety.

〔Keywords〕 Jingning granule; attention deficit hyperactivity disorder; Qi-Yin deficiency; radix pseudostellariae; Radix Rehmanniae Preparata; fructus lycii

〔收稿日期〕2015-12-03

〔基金项目〕国家科技重大专项-重大新药创制(2014ZX09304306-002)。

〔作者简介〕刘应科,男,博士,主治医师,研究方向:中医药治疗小儿肺肝系疾病。

〔通讯作者〕* 王俊宏,女,博士,主任医师,教授,博士研究生导师,E-mail:jhwang3158@126.com。

小儿多动症又名注意缺陷多动障碍,是一种儿童常见心理行为障碍性疾病,临床多以注意力不集中、多动、冲动为主要核心症状^[1]。祖国医学对此病未见专门记载,然从其临床主症来看,可以归为“脏躁”、“躁动”等范畴。该病发病率较高并呈现递增趋势,国内报道患病率为4.31%~5.83%,国外报道为3%~6%,男孩多于女孩,男女患病率之比为4~9:1^[2]。目前该病因及机制尚不明确,现代医学多以精神兴奋性药物治疗^[3],然而不良反应较大。中医药对该病的治疗有一定探究,但临床可用的中成药极其匮乏。故而,寻求长期、有效、绿色、安全的中医药治疗,尤其是具备开发为中成药的有效临床方剂的相关研究非常有必要。王俊宏教授系北京中医药大学附属东直门医院主任医师、博士生导师,长期致力于小儿多动症的研究,临证20多年来接诊该类患儿上千例,积累了丰富的经验,形成了其独特的诊疗思路,并摸索出确切有效的静宁颗粒经验方。本研究基于静宁颗粒经验方,观察该方作用小儿多动症患儿的临床疗效及安全性,旨在为该病的治疗提供临床思路及数据支持。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2013年9月至2015年10月期间就诊于北京中医药大学东直门医院儿科门诊、北京市和平里医院儿科门诊的注意力缺陷多动障碍患儿60例,其中男42例,女18例,年龄7~14岁,平均(8.3±1.6)岁;病程3~45个月,平均(20.1±7.5)岁。治疗过程中,脱落数据4例,共完成56例临床观察。

1.2 病例选择

1.2.1 诊断标准 (1)西医诊断标准 参考美国《精神疾病诊断与统计手册》第五版(DSM-V)。(2)中医诊断标准 中华中医药学会2012年制定的《中医儿科常见病诊疗指南》^[4]及冷方南等主编《儿童多动症临床治疗学》^[5]中对儿童多动症的中医辨证分型等有关内容制定标准如下:①主证:多动不宁、注意力不集中、学习效率低;②次证:少眠多梦,手足心热,口干喜饮,面色无华,自汗,盗汗,纳食欠佳,大便溏;③舌脉:舌质淡红少津,苔白或苔少花剥,脉细数或细无力。主证必备,兼备次证中的2项,符合典型舌脉者,即可确立本证候诊断。

1.2.2 纳入标准 (1)符合上述西医诊断标准和中

医气阴两虚辨证标准;(2)年龄在6~18岁;(3)近一周内未用过任何精神活性物质如哌甲酯、右旋苯丙胺、丙咪嗪;(4)签署知情同意书者。

1.2.3 排除标准 (1)年龄小于6岁和大于18岁者;(2)精神发育迟滞、儿童期精神病、焦虑状态、品行障碍或神经系统疾病等引起的行为障碍性疾病;(3)中医辨证不属于气阴两虚辨证标准者;(4)合并心、肺、肝、肾、脑、胃肠及造血系统病史者;(5)近1个月内参加其他临床试验者。有以上情况之一者,不在研究之列。

1.2.4 剔除标准 (1)未能按规定服药者;(2)治疗期间加用其它药物者。

1.2.5 终止标准 (1)治疗期间出现对本研究所用中药过敏者;(2)治疗期间出现重大不良事件者;(3)中途失访者。

1.3 治疗方法

所有患儿一经确诊并同意进行临床观察者,给予静宁配方颗粒(北京康仁堂药业有限公司生产,批号:15020671),方药组成:太子参、熟地黄、枸杞子、五味子、远志、石菖蒲、茯苓等。服法:水冲黄服,日2次,每次1袋。服用时间12周。

1.4 观察指标

1.4.1 临床疗效观察指标 本研究采用自身前后对照,治疗前后分别填写中医证候积分表、注意缺陷多动障碍筛查量表(SNAP-IV),计算多动指数,进行划消测验。

1.4.2 安全性观察指标 治疗前后分别检查血、尿、大便常规检查;肝(ALT)、肾(BUN、Cr)功能检查;心电图检查。用药过程中详细观察不良反应,若出现记录其临床表现、严重程度、检测指标异常、消除方法及时间等。

1.5 疗效评判标准

根据参考文献^[5]确立。(1)临床痊愈:临床症状、体征消失,积分值减少≥95%;(2)显效:临床主要症状、体征积分值减少≥70%;(3)有效:临床主要症状、体征积分值减少≥30%;(4)无效:临床主要症状、体征积分值减少<30%。分别于入组时及12周疗程结束时进行评估,依据患儿的主要症状、体征的变化进行综合评定。计算公式=[(治疗前总积分-治疗后总积分)/治疗前总积分]×100%。

1.6 统计学分析

采用SPSS19.0统计软件对数据进行分析,计量资料以“ $\bar{x}\pm s$ ”表示,采用配对 t 检验。当 $P\leq 0.05$ 时差

异有统计学意义,当 $P \leq 0.01$ 时差异有显著的统计学意义。

2 结果

2.1 总有效率评判

本研究入组时有60例数患儿,中途脱落4例,总共完成56例临床观察。其中痊愈2例,显效12例,有效36例,无效6例,总有效率85.71%。

2.2 证候积分

治疗前后中医证候总积分改善差异具有显著统计学差异($P < 0.01$)。治疗前后中医主要证候总积分改善差异具有显著统计学差异($P < 0.01$)中医主症(多动不宁、注意力不集中、学习效率低)治疗前后均有显著统计学差异($P < 0.01$);中医次症(少眠多梦、手足心热、口干、面色不华及自汗、盗汗)治疗前后亦有统计学差异, ($P < 0.05$)。结果见表1-3。

表1 中医证候总积分改善 ($\bar{x} \pm s$)

n	治疗前	治疗后	差值	治疗前后比较	
				t	P
56	31.28±2.615	20.41±2.679	9.87±5.713	21.625	0.000

表2 中医主要证候总积分改善情况 ($\bar{x} \pm s$)

例数	治疗前	治疗后	差值	治疗前后比较	
				t	P
56	16.76±1.627	11.29±2.173	5.47±2.635	15.730	0.000

表3 中医证候改善情况 ($\bar{x} \pm s, n=56$)

证候	治疗前	治疗后	差值	治疗前后比较	
				t	P
主症	多动不宁	6.88±1.122	4.88±1.008	8.952	0.000
	注意力不集中	6.53±1.134	4.47±0.861	8.912	0.000
	学习效率低	5.53±1.308	3.71±1.488	6.707	0.000
次症	少眠多梦	1.38±0.817	0.97±0.717	2.693	0.011
	手足心热	1.50±0.862	1.12±0.686	2.337	0.026
	口干	1.41±0.657	1.09±0.621	2.595	0.014
	面色不华	1.12±0.686	0.82±0.626	2.257	0.031
	自汗	1.15±0.925	0.68±0.535	2.541	0.016
	盗汗	1.26±0.898	0.94±0.776	2.340	0.025

2.3 多动指数

治疗前后多动指数具有统计学差异 ($P < 0.05$), 结果见表4。

表4 多动指数改善情况 ($\bar{x} \pm s$)

n	治疗前	治疗后	差值	治疗前后比较	
				t	P
56	1.85±0.211	1.49±0.194	0.36±0.123	15.374	0.000

2.4 划消测验

治疗前后计分、漏划数具有统计学差异 ($P < 0.01$), 错划数不具统计学差异 ($P > 0.05$)。结果见表5。

表5 划消测验改善情况 ($\bar{x} \pm s, n=56$)

项目	治疗前	治疗后	差值	治疗前后比较	
				t	P
计分	18.97±0.202	19.06±0.219	0.65±1.368	-3.185	0.003
错划	2.97±0.937	2.88±0.913	-0.09±1.215	0.049	0.629
漏划	5.53±1.745	4.88±1.647	-0.06±0.159	2.758	0.009

2.5 量表(SNAP-IV)评分

治疗前后患儿注意缺陷多动障碍量表积分改善具有显著统计学差异($P < 0.05$)。结果见表6。

表6 注意缺陷多动障碍量表(SNAP-IV)积分改善情况 ($\bar{x} \pm s$)

n	治疗前	治疗后	差值	治疗前后比较	
				t	P
56	30.53±3.569	24.88±3.918	5.65±0.318	13.617	0.000

2.6 安全性指标

本观察56例患儿中,无一例因为使用静宁颗粒而出现血、尿、便、肾功、肝功、心电图异常者,无一例出现不良反应者。

3 讨论

小儿多动症的病因目前仍不清楚,一般认为是由遗传、环境及其交互作用共同引起的一种行为疾病,是多因素综合作用的结果^[6]。本病的发病机制亦尚不明确,多认为多巴胺受体异常在本病发病机制中可能有重要作用^[7]。也正因为如此,本病成为一个临床的疑难疾病,现代医学没有特效药物,尽管治疗方式多样,但是疗效欠确切,且不良反应凸显。本研究基于王俊宏教授临床经验方,观察静宁颗粒对小儿多动症患儿的临床疗效及安全性,具有一定的创新性。结果显示,总有效率为85.71%,疗效比较理想,且没有观察到明显的毒副作用及不良反应。在12周的观察周期中,仅有4例患者脱落,表明患儿在接受静宁颗粒的治疗过程中存在较好的依从性。王俊宏教授长期致力于该病的研究^[8],对该病的认知及治疗有其独到的思路及经验。从中医疾病范畴而言,据其活动过多、冲动不安、神志涣散等症状,可以归为“脏躁”、“躁动”证中;据其学习困难、思想不容易集中、神经发育障碍或延迟等症状,可以归为“健忘”、“失聪”证中。从中医病因病机的认识而

言,该病总体以阴阳失衡,脏腑失调为主因,以虚为本,以虚为标,虚证为主,实证为辅。“心、肝、脾、肾、肺、脑”为其病位。“阴阳失调,阴虚为主,阴不制阳,阴静不足,阳亢有余;脏腑失调,五脏均及,神伤为主”为主要病机特点。“虚、风、火、痰、瘀”为主要病理因素。可见,此病病因较多,病理因素亦较多,病机复杂,相互交织。王俊宏教授独辟蹊径,从气血津液角度进行病因统括。气也者,阳也;血、津液者,阴也;气血津液源自后天五谷,经脾胃之脏腑运化腐熟而成,更有先天之精而助,与五脏有着密切关系,五脏常虚,脾多气虚,肺多气虚,肾多气虚,心多阴虚,肝多阴虚,故统括为气阴两虚。据此立益气养阴,调和阴阳,宁神定志之法。依法施方,配用静宁颗粒加减治疗。药用太子参、熟地黄、枸杞子、五味子、远志、石菖蒲等。全方用药精当,动静结合,主次分明,各司其职,疗效确切,用之临床多年,获得家长及患儿认可。本研究着眼该方治疗小儿多动症患儿的临床疗效及安全性的观察,从数据结果而言,是比较理想的。中医证候总评分前后存在显著统计学差异,提示经过12周的静宁颗粒治疗,小儿多动症的总体症状得到缓解,临床主症、次症前后均有统计学差异,提示治疗改善了相应症状。多动指数是对患儿多动行为的一个筛查与评断的方法,经过治疗后,多动指数前后存在显著差异,提示患儿多动的行为得到了改善。划消测验是评价注意力的一种常用方法,经过治疗后,总积分及漏划的情况前后存在差异,提示患儿注意力得到了一定程度的提高。SNAP表是由Swanson、Nelson、Pelham等学者根据DSM制定用于筛查、辅助诊断以及治疗疗效与症状改善程度评估的重要工具,目前最常用的是SNAP-IV量表。经过治疗后,量表评分有所下降,并且存在统计学差异,说明小儿多动症患儿的临床表现得到了改善与缓解。可见,该方对小儿多动症气阴两虚证患儿的疗效是确切的,并且具有不良反应小、依从性好等优势,值得进一步挖掘并开发。

然而,本研究尚存在一些不足之处。第一,由于治疗本病的药物较少,西药如盐酸哌甲酯等因不良反应巨大,中成药如静灵口服液等因适应证型与本研究气阴两虚证不相符,故而暂未设立对照组,在后续的研究中,应该在相同的基线水平上,克服困难选择阳性对照药物,设立多中心随机双盲对照试验,进而提供更加充分的证据。第二,本病属于一种慢性疑难性疾病,在治疗时间上可以延长观察时间,并且应该对治疗的病例进行随访,从而得出更加有力说服的证据。第三,本研究观察的指标比较宏观、抽象,从一定程度而言,缺乏较好的稳定性,应该进一步遴选血生化指标、脑电图、功能核磁等客观指标,以客观数据证明临床有效性。第四,本研究仅着眼与临床表现的变化及不良反应的情况,并没有对该药物的作用机制进行探讨,可进一步在此方面进行完善。

参考文献:

- [1] 吴绪旭,方海燕,陶丹红,等.注意缺陷多动障碍的神经电生理研究进展[J].浙江临床医学,2015,7(17):1 230-1 231.
- [2] 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.儿童主要缺陷多动障碍诊疗建议[J].中华儿科杂志,2006,44:758-759.
- [3] 陈光福,崔艳丽,陈美清.盐酸哌甲酯控释剂治疗儿童注意缺陷多动障碍的疗效[J].实用儿科临床杂志,2011,26(6):452-454.
- [4] 中华中医药学会.中医儿科常见病诊疗指南[M].北京:中国中医药出版社,2012,69-70.
- [5] 冷方南.儿童多动症临床治疗学(第2版)[M].北京:中国医药科技出版社,2012,273-276.
- [6] Becker K, Biomeyer D, Eladdagh M, et al. From regulatory problems in infancy to attention-deficit/hyperactivity disorder in childhood: a moderating role for the dopamine D4 receptor gene [J]. J Pediatr, 2010,156:798-803.
- [7] Michaelides M, Pascau J, Gispert JD, et al. Dopamine D4 receptors modulate brain metabolic activity in the prefrontal cortex and cerebellum at rest and in response to methylphenidate [J]. Eur J Neurosci, 2010, 32:668.
- [8] 刘应科,王俊宏,王 珊,等.王俊宏教授从气阴两虚辨治儿童注意力缺陷多动症经验[J].湖南中医药大学学报,2015,8(35):44-46.

(本文编辑 杨 瑛)