

静灵口服液联合盐酸哌甲酯治疗儿童注意缺陷多动障碍有效性和安全性的系统评价^Δ

郑子恢^{1*}, 潘慧杰², 陈丽³, 李文英¹, 马琳¹, 张白鸽¹, 金鹏飞¹, 赵紫楠^{1#} (1. 北京医院药学部, 药物临床风险与个体化应用评价北京市重点实验室, 北京 100730; 2. 北京医院检验科, 国家老年医学中心, 中国医学科学院老年医学研究院, 北京 100730; 3. 联合参谋部警卫局卫生保健处, 北京 100017)

中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)01-0066-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.01.017

摘要 目的: 系统评价静灵口服液联合盐酸哌甲酯治疗儿童注意缺陷多动障碍(attention deficit hyperactivity disorder, ADHD)的有效性和安全性, 为中药治疗该病提供参考依据。方法: 检索 the Cochrane Library、PubMed、EMBASE、中国知网、万方数据库以及中国生物医学文献数据库, 纳入静灵口服液联合盐酸哌甲酯(研究组)与单纯使用盐酸哌甲酯(对照组)分别治疗儿童 ADHD 的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT), 检索时限从建库起至 2020 年 9 月。按纳入与排除标准筛选文献、提取资料并评估纳入研究的方法学质量后, 采用 RevMan 5.4 软件进行荟萃分析(Meta 分析)。结果: 共 7 项 RCT 纳入分析, 涉及 523 例儿童 ADHD 患者, 其中研究组患儿 265 例, 对照组患儿 258 例; 年龄 7~15 岁; 对照组患儿单纯使用盐酸哌甲酯治疗, 研究组患儿在对照组基础上加用静灵口服液。结局指标包括多动指数、显效率、总有效率和不良反应。Meta 分析结果显示, 两组患儿的显效率($RR=1.45$, $95\%CI=1.26\sim1.72$, $P<0.01$)、总有效率($RR=1.22$, $95\%CI=1.13\sim1.33$, $P<0.01$)、多动指数($MD=-0.7$, $95\%CI=-8.53\sim-5.44$, $P<0.01$)和不良反应发生率($RR=0.33$, $95\%CI=0.17\sim0.64$, $P<0.01$)比较, 差异均有统计学意义, 研究组患儿均优于对照组。结论: 静灵口服液联合盐酸哌甲酯治疗儿童 ADHD 的有效性和安全性均高于单纯使用盐酸哌甲酯。

关键词 静灵口服液; 盐酸哌甲酯; 儿童; 注意缺陷多动障碍; Meta 分析; 随机对照试验

Systematic Review of Efficacy and Safety of Jingling Oral Liquid Combined with Methylphenidate Hydrochloride in the Treatment of Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder^Δ

ZHENG Zihui¹, PAN Huijie², CHEN Li³, LI Wenying¹, MA Lin¹, ZHANG Baige¹, JIN Pengfei¹, ZHAO Zinan¹ (1. Dept. of Pharmacy, Beijing Hospital, Assessment of Clinical Drugs Risk and Individual Application Key Laboratory, Beijing 100730, China; 2. Dept. of Clinical Laboratory, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China; 3. Health Service Department of the Guard Bureau of the Joint Staff Department, Beijing 100017, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To systematically evaluate the efficacy and safety of Jingling oral liquid combined with methylphenidate hydrochloride in the treatment of children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), so as to provide reference for the treatment of the disease with traditional Chinese medicine. **METHODS:** The Cochrane Library, PubMed, EMBASE, CNKI, Wanfang database and CMB were retrieved to collect the randomized controlled trial (RCT) of Jingling oral liquid combined with methylphenidate hydrochloride (study group) and methylphenidate hydrochloride alone (control group) in the treatment of children with ADHD. The retrieval time was from the establishment of the database to Sept. 2020. After screening the literature according to the inclusion and exclusion criteria, extracting the data and evaluating the methodological quality of the included literature, RevMan 5.4 software

^Δ 基金项目: 国家自然科学基金(No. 81303216)

* 主管药师。研究方向: 医院药学。E-mail: 12686@qq.com

通信作者: 主管药师。研究方向: 临床药学。E-mail: bellazhao2015@163.com

was used for Meta-analysis. RESULTS: A total of 7 RCT were included, including 523 children with ADHD aged from 7 to 15 years old, with 265 cases in the study group and 258 cases in the control group. The control group was treated with methylphenidate hydrochloride alone, while the study group received Jingling oral liquid on the basis of the control group. Outcome indicators included conners index of hyperactivity, significant efficiency, total efficiency and adverse drug reactions were analyzed. Meta-analysis results showed that the significant efficiency ($RR = 1.45, 95\% CI = 1.26-1.72, P < 0.01$), total efficiency ($RR = 1.22, 95\% CI = 1.13-1.33, P < 0.01$), conners index of hyperactivity ($MD = -0.7, 95\% CI = -8.53--5.44, P < 0.01$) and adverse drug reactions ($RR = 0.33, 95\% CI = 0.17-0.64, P < 0.01$) were statistically significantly different between two groups, and the study group was higher than the control group. CONCLUSIONS: The efficacy and safety of Jingling oral liquid combined with methylphenidate hydrochloride in the treatment of children with ADHD are higher than that of methylphenidate hydrochloride alone.

KEYWORDS Jingling oral liquid; Methylphenidate hydrochloride; Children; Attention deficit hyperactivity disorder; Meta-analysis; Randomized controlled trial

注意缺陷多动障碍(attention deficit hyperactivity disorder, ADHD)为<12岁儿童常见的一类神经、心绪发育停滞疾病,患儿的重要临床体现是与相同年龄段儿童的发育程度不同,易心情波动、专注力不足、注意时间短、忐忑不安和好动,常伴有学习成绩不佳、行为和情绪不良,但智力正常^[1]。国内多项研究结果显示,我国儿童 ADHD 的患病率为 4.31%~5.83%^[2]。长时间以来,ADHD 并无新的有效治疗方法,常用选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂和中枢兴奋剂治疗,如盐酸哌甲酯,尽管疗效明显,但其严重的嗜睡、晕眩及胃部不适等副作用一直影响着临床的使用,患儿也难以耐受^[3]。本研究检索了国内外外静灵口服液联合盐酸哌甲酯治疗 ADHA 的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)进行荟萃分析(Meta 分析),旨在考察静灵口服液联合盐酸哌甲酯治疗 ADHD 的有效性和安全性,为临床治疗提供循证医学根据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)研究类型为 RCT;(2)研究对象为年龄<18 岁的儿童 ADHD 患者,符合《精神障碍诊断与统计手册》中儿童 ADHD 的诊断标准;(3)对照组患儿单纯使用盐酸哌甲酯治疗,用法、用量不限,研究组患儿在对照组基础上加用静灵口服液;(4)用药疗程≥1.5 个月;(5)结局指标包括多动指数、显效率、总有效率和不良反应发生情况。

排除标准:(1)重复发表的文献;(2)数据类型不符合的文献;(3)研究方法不明确的文献;(4)动物实验;(5)无法获取完整数据的文献。

1.2 文献检索策略

检索 the Cochrane Library、PubMed、EMBase、中国知网(CNKI)、万方数据库(Wanfang)以及中国生物医学文献数据库(CMB),检索时限均为建库至 2020 年 9 月。英文检索词包括“ADHD”“Attention Deficit Hyperactivity Disorder”“Child Hyperkinetic Syndrome”“Childhood Hyperkinetic Syndrome”“Infantile Hyperkinetic Syndrome”“Jingling Oral Liquid”“Methylphenidate”和“randomized controlled trial”;中文检索词包括“多动症”“儿童”“注意力缺陷多动症”“多动综合症”“注

意缺陷多动障碍”“注意缺陷与多动障碍”“多动综合症”“注意力缺陷障碍”“注意力缺陷伴多动障碍”“静灵口服液”“盐酸哌甲酯”“利他林”和“专注达”。

1.3 文献筛选与资料提取

由 2 名研究者独立完成文献筛查、资料提取,并进行交叉核对;如果遇到分歧,与第三方讨论后解决。需要提取的内容有:(1)纳入研究的基本信息;(2)纳入研究的基线特征;(3)具体干预措施;(4)评价偏倚风险的要素;(5)结局指标数据。

1.4 方法学质量评价

由 2 名研究者按照 Cochrane Handbook 推荐的风险评估标准对纳入的文献进行方法学质量评价,并交叉核对;如遇分歧,与第三方讨论后解决^[4]。

1.5 统计学方法

运用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.4 软件对数据进行统计分析。计量资料采用均数差(MD)为效应指标,计数资料采用风险比(RR)为效应指标,各效应量均提供点估计值和 95%置信区间(CI)^[4]。采用 Q 统计量检验法衡量各研究间的异质性,若同质性良好($I^2 \leq 50\%, P \geq 0.1$),采用固定效应模型;若存在异质性($I^2 > 50\%, P < 0.1$),需要分析异质性的来源,对于明显的临床异质性,采用亚组分析、敏感性分析或描述性分析等方式处理,剔除临床异质性影响后,采用随机效应模型进行 Meta 分析^[4]。 $P \leq 0.5$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献筛选流程与结果

初步检索数据库,共发现 64 篇相关文献,均为中文文献;查重后剩余 26 篇文献,排除 18 篇文题和摘要不符合的文献,再次通过全文阅读后最终纳入 7 篇文献,均为 RCT。文献筛选流程与结果见图 1。

2.2 纳入文献的基本特征

所纳入的 7 篇文献^[5-11]共涉及 523 例患儿,其中研究组患儿 265 例,对照组患儿 258 例;年龄 7~15 岁;对照组患儿单纯使用盐酸哌甲酯,研究组患儿在对照组基础上加用静灵口服液。纳入文献的基本特征见表 1。

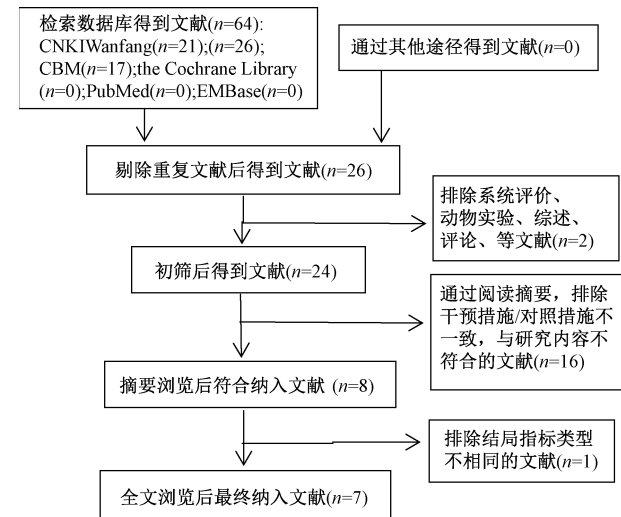


图1 文献筛选流程与结果

Fig 1 Literature screening process and results

表1 纳入文献的基本特征

Tab 1 General characteristics of included literature

文献	组别	年龄/(\$\bar{x}\pm s\$,岁)	病程/(\$\bar{x}\pm s\$,月)	病例数(男性/女性)	干预措施	疗程/月	结局指标
郝伟红等(2020年) ^[5]	研究组	9.91\$\pm\$3.31	—	40(23/17)	静灵口服液 10 ml, 1日2次+盐酸哌甲酯 18~54 mg/d	4	①②③④
	对照组	9.89\$\pm\$3.35	—	40(22/18)	盐酸哌甲酯 18~54 mg/d		
黄荣彬(2016年) ^[6]	研究组	8.54\$\pm\$1.26	—	26(21/5)	静灵口服液 10 ml, 1日2次+盐酸哌甲酯 18~36 mg/d	3	①②③④
	对照组	7.1\$\pm\$1.30	—	25(22/3)	盐酸哌甲酯 18~36 mg/d		
刘晓华(2018年) ^[7]	研究组	8.4\$\pm\$1.7	3.6\$\pm\$0.4	53(29/24)	静灵口服液 10 ml, 1日2次+盐酸哌甲酯 18 mg/d	3	②③④
	对照组	8.1\$\pm\$1.6	3.2\$\pm\$0.3	53(28/25)	盐酸哌甲酯 18 mg/d		
王敏建等(2011年) ^[8]	研究组	8.5\$\pm\$2.4	4.6\$\pm\$1.2	50(45/5)	静灵口服液 10 ml, 1日2次+盐酸哌甲酯 10~40 mg/d	4	②③④
	对照组	9.1\$\pm\$2.7	3.2\$\pm\$0.3	44(41/3)	盐酸哌甲酯 10~40 mg/d		
于利(2012年) ^[9]	研究组	9.1\$\pm\$1.5	29.0\$\pm\$1.6	36(30/6)	静灵口服液 10 ml, 1日2次+盐酸哌甲酯 10~20 mg/d	4	①②③④
	对照组	9.0\$\pm\$1.6	27.6\$\pm\$8.9	36(29/7)	盐酸哌甲酯 10~20 mg/d		
岳维真等(2006年) ^[10]	研究组	9.1\$\pm\$1.5	25.3\$\pm\$7.5	24(15/9)	静灵口服液 10 ml, 1日2次+盐酸哌甲酯 10~20 mg/d	3	①②③
	对照组	9.0\$\pm\$1.6	27.6\$\pm\$8.9	24(16/8)	盐酸哌甲酯 10~20 mg/d		
戚拥军等(2015年) ^[11]	研究组	9.0\$\pm\$0.5	—	36(25/11)	静灵口服液 10 ml, 1日3次+盐酸哌甲酯 18~36 mg/d	1.5	②③
	对照组	11.0\$\pm\$0.5	—	36(23/13)	盐酸哌甲酯 18~36 mg/d		

注:①多动指数;②总有效率;③显效率;④不良反应事件;“—”表示未提及

Note:①conners index of hyperactivity; ②total efficiency; ③significant efficiency; ④adverse drug reactions; “—” means not mentioned

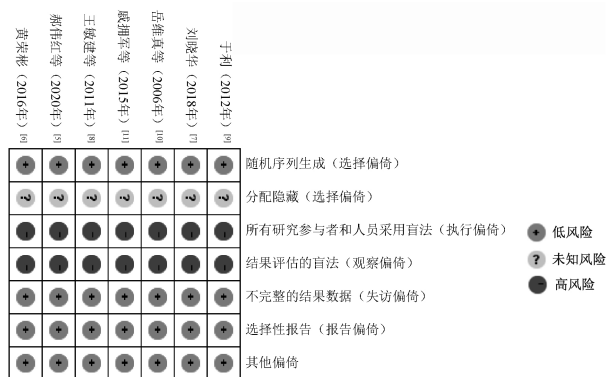


图2 纳入文献的方法学质量评价风险偏倚图

Fig 2 Bias of methodology quality evaluation on included literature

图4。

2.4.3 显效率:7篇文献^[5-11]报告了临床治疗显效率。异质性检验结果显示, $Chi^2=7.31, P=0.29>0.1, I^2=18\%$,表明各研究

2.3 纳入文献的方法学质量评价

纳入文献的方法学质量评价结果显示,7篇文献均提及随机分组,是否采用分配隐藏及盲法均不清楚;在治疗过程中,研究终点时所有病例数与入组时保持一致。纳入文献的方法学质量评价风险偏倚图见图2。

2.4 Meta分析结果

2.4.1 发表偏倚:所纳入的7篇文献^[5-11]均报告了临床治疗总有效率,根据总有效率绘制漏斗图的结果显示,图形左右基本对称,基本不存在发表偏倚,见图3。

2.4.2 总有效率:7篇文献^[5-11]报告了临床治疗总有效率。本研究采用计数资料二分法,对7篇文献进行异质性检验,采用 Q 统计量检验法,结果显示, $Chi^2=7.58, P=0.27>0.1, I^2=21\%$,表明各研究间效应量具有同质性,故采用固定效应模型进行统计分析。合并后的 RR 为1.22,其95% CI 为1.13~1.33,经 Z 检验, $Z=4.81, P<0.00001$,表明两组比较的差异有统计学意义,提示研究组患儿的总有效率显著高于对照组,见

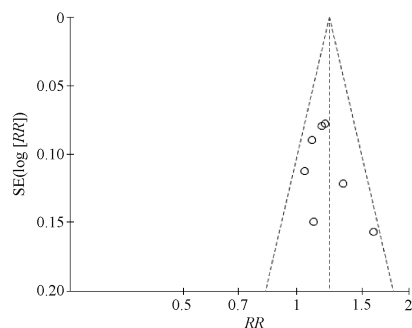


图3 总有效率的漏斗图

Fig 3 Inverted funnel plot of total efficiency

间效应量具有同质性,故采用固定效应模型进行统计分析。合并后的 RR 为1.47,其95% CI 为1.25~1.72,经 Z 检验, $Z=4.71, P<0.00001$,表明两组比较的差异有统计学意义,提示研究组患儿的显效率显著高于对照组,见图5。

2.4.4 不良反应:4篇文献^[5-7,11]对不良反应进行了二分类数

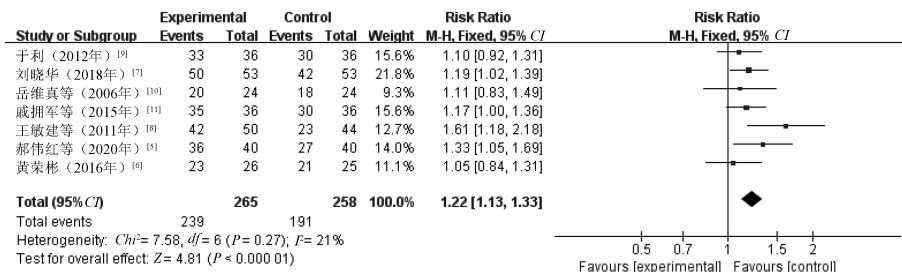


图4 两组患儿临床治疗总有效率比较的 Meta 分析森林图

Fig 4 Meta-analysis of comparison of clinical total efficiency between two groups

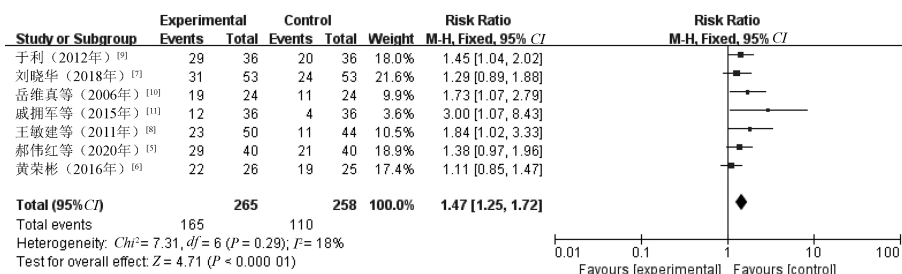


图5 两组患儿临床治疗显效率比较的 Meta 分析森林图

Fig 5 Meta-analysis of comparison of significant efficiency between two groups

据的报道,经过异质性检验, $I^2 = 0\% < 50\%$, 且 Q 检验的 $P = 0.99 > 0.1$, 提示各研究间的异质性不具有统计学意义, 可以选择固定效应进行 Meta 分析。合并后的 RR 为 0.33 , 其 $95\%CI$ 为 $0.17 \sim 0.64$, 经 Z 检验, $Z = 3.31, P = 0.0009$, 表明两组比较的差异有统计学意义, 提示研究组患儿的不良反应发生率显著低于对照组, 见图 6。

2.4.5 多动指数: 4 篇文献^[5-6,9-10] 报告了治疗后多动指数情况, 异质性检验结果显示, $Chi^2 = 19.44, P = 0.0002 < 0.1, I^2 = 85\% > 50\%$, 表明各研究间效应量具有异质性, 故采用随机效应模型进行合并分析。合并效应量 SMD 为 -1.0 , 其 $95\%CI$ 为

$-1.69 \sim -0.31$, 经 Z 检验, $Z = 2.84, P = 0.005$, 表明两组比较的差异有统计学意义, 见图 7。通过对上述 4 篇文献^[5-6,9-10] 的分析, 发现去除文献[5]、文献[6]后, 剩余研究的异质性检验结果显示, $I^2 = 0\% < 50\%$, 且 Q 检验的 $P = 0.86 > 0.1$, 提示各研究间的异质性不具有统计学意义, 选择固定效应进行 Meta 分析, 汇总的 MD 为 -0.7 , 其 $95\%CI$ 为 $-8.53 \sim -5.46$, 经 Z 检验, $Z = 8.92, P < 0.00001$, 表明两组比较的差异有统计学意义, 提示研究组患儿的多动指数显著低于对照组。文献[5]、文献[6]均未提及病程, 用药剂量与另 2 篇文献也不同, 这可能是导致异质性的原因所在。

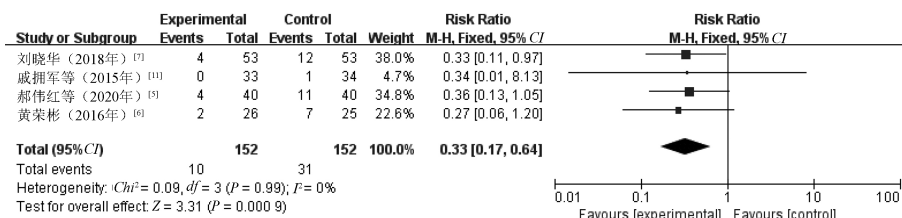


图6 两组患儿不良反应比较的 Meta 分析森林图

Fig 6 Meta-analysis of comparison of adverse drug reactions between two groups

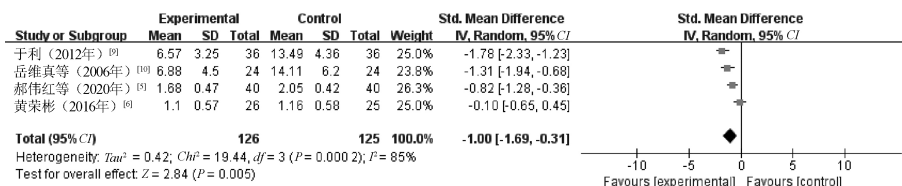


图7 两组患儿多动指数比较的 Meta 分析森林图

Fig 7 Meta-analysis of comparison of conners index of hyperactivity between two groups

3 讨论

临床上认为,ADHD 是儿童的一种心理异常行为,对儿童发育和学习均会带来影响,因此,儿童 ADHD 需要早期诊断、早期治疗^[12]。《中国注意缺陷多动障碍防治指南》中推荐,中枢兴奋剂盐酸哌甲酯和中枢去甲肾上腺素再摄取抑制剂托莫西汀为主要治疗药物。盐酸哌甲酯通过抑制单胺类神经递质释放,阻断去甲肾上腺素和多巴胺的再摄取,提高儿童觉醒中枢的兴奋性^[10];托莫西汀是一种选择性去甲肾上腺素重摄取抑制剂,是第一种被批准用于治疗 ADHD 的非兴奋类药物。药物治疗通过上述 2 种机制,改善儿童在专注力和自我调控方面的能力,振奋精力促进思维敏锐,缓和疲倦,提高注意力,进一步加强运动功能和提高协调性,减少儿童注意力不集中、冲动及多动等其他症状。

本研究的 Meta 分析结果显示,与单纯使用盐酸哌甲酯相比,静灵口服液联合相同剂量的盐酸哌甲酯治疗 ADHD,不良反应发生率显著降低,总有效率及显效率均明显提高,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。Hasler 等^[13]的研究结果提示,ADHD 患儿体内多巴胺转运蛋白(DAT)、多巴胺受体 D2 抗体(DRD2)mRNA 表达水平明显高于正常儿童,这是由于多巴胺(DA)的异常释放与摄取造成的。郝伟红等^[5]的研究结果显示,静灵口服液能明显降低 ADHD 患儿 DAT、DRD2 mRNA 的表达,表明静灵口服液可有效调控 DA 的释放与摄取,提高疗效,控制病情。

中医学认为,ADHD 是阴阳失衡、变化所引起的运动障碍,这是由于阴失内守,阳躁于外所致性情、动作失常,还会出现夜惊、盗汗及面色萎黄等症状^[14]。其原因多为产后伤瘀,先天缺乏,情绪失衡和后天喂养不足,缺少陪伴,家长过度严格要求,使儿童心理压力增加无处释放,长此以往可以引起愤怒积聚在心,气郁结在肝,最终引起该病。静灵口服液的主要成分包括茯苓、丹皮、泽泻、龙齿、熟地黄、五味子、知母、远志、女贞子和石菖蒲等,其中,山药增益津液、养胃健脾;茯苓渗湿利水、健脾胃;丹皮清热凉血、活血化淤;泽泻利水渗湿、泻心肝肾三脏伏火;远志祛痰、强志安神;龙齿安神镇静、止血涩肠;女贞子对视物昏迷、头晕等有较好疗效;黄柏适用于骨蒸劳热、胆脾湿热的治疗;石菖蒲可醒神开智、化湿开胃;五味子具有涩精、止泻、生津、发汗的作用。另外,盐酸哌甲酯可引发食欲减退、呕吐、失眠和无力等不良反应^[5-9],导致患儿服用过程中难以耐受,严重影响治疗效果。静灵口服液中的山药、龙齿、石菖蒲、丹皮、茯苓和远志等成分对盐酸哌甲酯的不良反应有很好的缓解作用,在减少不良反应的同时增加了疗效。

本研究具有一定的局限性,包括:所有纳入研究样本数量偏小;均为中文文献;大部分研究未给出具体的随机化方法;不清楚分配隐藏及盲法。故在今后的科研工作中,应进行多中心、大样本、双盲的 RCT。

综上所述,静灵口服液联合盐酸哌甲酯治疗儿童 ADHD 的安全性和疗效均优于单纯使用盐酸哌甲酯,本研究为 ADHD 的临床治疗提供了循证医学证据。

参考文献

[1] 盈竞男,韩新民. 中医治疗注意缺陷多动障碍研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报,2016,18(5):108-110.

[2] 郭润涛,杜亚松. 注意缺陷多动障碍相关脑网络结构及功能磁共振研究进展[J]. 中国神经精神疾病杂志,2016,42(9):556-559.

[3] 杨圣海,王立文,王珺,等. 静灵口服液和盐酸托莫西汀联合治疗儿童注意力缺陷多动障碍疗效观察[J]. 世界中西医结合杂志,2018,13(3):381-383,386.

[4] The Cochrane Collaboration. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions[N/OL]. [2020-11-20]. <https://training.cochrane.org/cochrane-handbook-systematic-reviews-interventions>.

[5] 郝伟红,关小宁,冯淑臣,等. 静灵口服液对癫痫共患儿童注意缺陷多动障碍患儿 DAT、DRD2 的影响[J]. 长春中医药大学学报,2020,36(3):507-510.

[6] 黄荣彬. 盐酸哌甲酯控释片联合静灵口服液治疗小儿多动症的效果观察[J]. 中国卫生标准管理,2016,7(25):23-25.

[7] 刘晓华. 盐酸哌甲酯控释片与静灵口服液联合治疗小儿多动症的临床疗效研究[J]. 中国医药指南,2018,16(22):106-107.

[8] 王敏建,魏华,张渝,等. 静灵口服液联合利他林治疗儿童多动症合并短暂性抽动障碍的临床疗效[J]. 中成药,2011,33(9):1638-1639.

[9] 于利. 静灵口服液联合利他林治疗儿童注意力缺陷多动障碍共患学习障碍的疗效观察[J]. 中国医药指南,2012,10(16):278-279.

[10] 岳维真,徐汉. 静灵口服液联合利他林治疗儿童注意缺陷多动障碍临床观察[J]. 湖北中医杂志,2006,28(9):14-15.

[11] 戚拥军,何平,于金玲. 专注达应用于小儿多动症中的临床效果分析[J]. 齐齐哈尔医学院学报,2015,36(9):1289-1290.

[12] 田佩瑶. 盐酸哌甲酯缓释片联合感觉统合训练治疗儿童注意缺陷多动障碍的临床观察[J]. 中国现代药物应用,2020,14(6):227-228.

[13] Hasler R, Salzmann A, Bolzan T, et al. DAT1 and DRD4 genes involved in key dimensions of adult ADHD[J]. Neurol Sci,2015,36(6):861-869.

[14] 田慧,李宜瑞. 中医对 ADHD 共患抽动障碍的认识探讨[J]. 世界中医药,2011,6(3):190-192.

(收稿日期:2020-11-20)

感谢广大作者、读者的支持!