

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.02.019

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20201229.1553.011.html>(2020-12-30)

基于 HPA 轴探讨平动汤治疗注意力缺陷多动障碍患儿的疗效^{*}

徐妍¹, 刘成全^{1△}, 王玉美², 马希贵¹, 鲍丽娟¹

(江苏省淮安市妇幼保健院;1. 中医儿科;2. 儿童保健科 223001)

[摘要] **目的** 基于下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA 轴)探讨平动汤治疗注意力缺陷多动障碍(ADHD)患儿的疗效。**方法** 选取 2014 年 9 月至 2018 年 1 月该院收治的 80 例 ADHD 患儿,采用随机数字表法将患儿分为观察组与对照组,每组各 40 例。对照组给予常规治疗,观察组在常规治疗基础上给予平动汤治疗。比较两组患儿治疗前和治疗 8 周后的症状变化[中医症状积分、中文版注意缺陷多动障碍评估量表-父母版(SNAP-IV)评分、家长用阿肯巴克儿童行为量表(CBCL)评分、剑桥神经科检查(CNI)软体征测试分量表评分、数字划销测验(NCT)失误率],两组 HPA 轴指标[促肾上腺皮质激素(ACTH)、皮质醇(CORT)]水平,以及治疗后不良反应发生情况。**结果** 治疗 8 周后,观察组中医症状积分、SNAP-IV 评分、CBCL 评分、CNI 软体征测试分量表评分、NCT 失误率、血清 ACTH 水平均明显低于对照组($P<0.05$),血清 CORT 水平明显高于对照组($P<0.05$);观察组不良反应发生率明显低于对照组(0 vs. 15.00%, $P<0.05$)。**结论** 平动汤可调节 HPA 轴,促进 ADHD 患儿病情恢复。

[关键词] 注意力缺陷多动障碍;儿童;平动汤;下丘脑-垂体-肾上腺轴;治疗效果

[中图法分类号] R749.94 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)02-0267-04

Curative effect of Pingdong decoction in treating children with attention deficit hyperactivity disorder based on HPA axis^{*}

XU Yan¹, LIU Chengquan^{1△}, WANG Yumei², MA Xigui¹, BAO Lijuan¹

(1. Department of Traditional Chinese Medicine and Pediatric; 2. Department of Child Health, Huai'an Maternal and Child Health Hospital, Huai'an, Jiangsu 223001, China)

[Abstract] **Objective** To explore the mechanism of Pingdong decoction in treating children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) based on the hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis. **Methods** A total of 80 children with ADHD admitted to the hospital from September 2014 to January 2018 were selected and divided into the observation group and the control group by random number table method, with 40 children in each group. The control group was given routine treatment and the observation group was given Pingdong decoction. The changes of children's symptoms [traditional Chinese medicine symptom score, Chinese version of Swanson Nolan and Pelham version IV scale parent form (SNAP-IV), parents' Achenbach's children's behavior check list (CBCL), Soft Signs Test Subscale of Cambridge neurological inventory (CNI), error rate of number cancellation test (NCT)], HPA axis indicators [adrenocorticotrophic hormone (ACTH), cortisol (CORT)] and adverse reactions before and 8 weeks after treatment were compared between the 2 groups. **Results** After 8 weeks of treatment, traditional Chinese medicine symptom score, SNAP-IV score, CBCL score, Soft Signs Test Subscale of CNI score, error rate of NCT, serum ACTH were lower in the observation group than those in the control group ($P<0.05$), serum CORT was higher than that in the control group ($P<0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group was lower than that in the control group (0 vs. 15.00%, $P<0.05$). **Conclusion** Pingdong decoction can regulate the HPA axis and promote the recovery of children with ADHD.

[Key words] attention-deficit hyperactivity disorder; children; Pingdong decoction; hypothalamic-pituitary-adrenal axis; treatment outcome

^{*} 基金项目:江苏省中医药局科技项目(YB201839);淮安市第二期“533 英才工程”科研立项项目(HAA201751)。 作者简介:徐妍(1988—),主治中医师,硕士,主要从事儿童精神神经系统疾病研究。 △ 通信作者, E-mail:lcqgy1207@163.com。

注意力缺陷多动障碍(attention deficit and hyperactivity disorder, ADHD)是一种多见于儿童的精神障碍性疾病,目前治疗药物主要是中枢兴奋剂,如盐酸哌甲酯,但不良反应较为常见,尤其是学龄前儿童,多不主张应用中枢兴奋剂。因此,较为安全、可靠的中医疗法成为目前的研究热点^[1]。以往动物实验证实,中药治疗 ADHD 的疗效高于常规西药,但应用于临床是否能取得相似效果尚不明确,且中药种类繁多,如何配伍能增加患儿受益仍有待研究^[2]。目前关于 ADHD 的发病机制尚未完全明确。有研究指出,ADHD 发生与下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA 轴)相关,并受神经-免疫-内分泌(neuro-immuno-endocrinology, NIE)调控,其中神经、内分泌系统与 ADHD 的关系在以往资料中已明确,而与免疫系统间的关系尚在探索阶段^[3]。本研究选取 80 例 ADHD 患儿,基于 HPA 轴探讨平动汤调节 ADHD 患儿免疫功能的作用机制,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2014 年 9 月至 2018 年 1 月本院收治的 80 例 ADHD 患儿,采用随机数字表法分为观察组和对照组,各 40 例。纳入标准:符合 ADHD 诊断标准^[4],

符合《中医儿科学》^[5]中心肝火旺证标准。排除标准:(1)合并癫痫和其他行为、精神障碍者;(2)有脑内器质性病变者;(3)年龄小于 6 岁或大于 18 岁者;(4)合并心血管、肝、肾或造血系统等严重疾病者;(5)有相关药物过敏史者。观察组年龄 6~18 岁,病程 0.5~7.0 年;对照组年龄 6~18 岁,病程 1.0~7.0 年。两组性别、年龄、病程、临床类型等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),均衡可比,见表 1。本研究经本院伦理委员会审核批准,所有患儿监护人均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法

对照组给予常规治疗:盐酸哌甲酯缓释片(西安杨森制药有限公司生产,商品名:专注达,批号:J20150013),每天 1 次,每次 18 mg,晨服,病情严重每次可增加 18 mg,最高剂量为 54 mg。观察组在常规治疗基础上给予平动汤治疗,组方:磁石 15 g,炒白芍 10 g,广郁金 10 g,红景天 10 g,生地 10 g,石菖蒲 10 g,益智仁 10 g,钩藤 10 g,炒枣仁 6 g,醋柴胡 6 g,采用中药免煎颗粒剂(江阴天江药业有限公司生产,批号:1408025),由本院中药房统一提供,每天 1 剂,早、晚温服。两组均连续服药 8 周为 1 个疗程,观察时间为 1 个疗程。

表 1 两组一般资料比较($n=40$)

组别	性别(男/女, n/n)	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	病程($\bar{x}\pm s$,年)	临床类型[$n(\%)$]		
				多动冲动型	注意缺陷型	混合型
观察组	21/19	10.56 $\pm$ 2.23	2.45 $\pm$ 0.94	8(20.00)	10(25.00)	22(55.00)
对照组	24/16	10.61 $\pm$ 2.25	2.42 $\pm$ 0.68	9(22.50)	11(27.50)	20(50.00)

1.2.2 观察指标

(1)比较两组治疗前、治疗 8 周后症状变化:中医症状积分^[6]、中文版注意缺陷多动障碍评估量表-父母版(SNAP-IV)评分、家长用阿肯巴克儿童行为量表(CBCL)评分、剑桥神经科检查(CNI)软体征测试分量表评分(检测神经系统软体征)、数字划销测验(NCT)失误差率。(2)比较两组治疗前、治疗 8 周后血清促肾上腺皮质激素(ACTH)、皮质醇(CORT)水平:清晨空腹抽取静脉血 5 mL,3 000 r/min 离心 10 min,以 ELISA 法检测血清 ACTH、CORT 水平。(3)比较两组不良反应发生情况。

1.3 统计学处理

采用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内治疗前后比较采用配对样本 t 检验;计数资料用例数或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组治疗前后症状比较

治疗 8 周后,两组中医症状积分、SNAP-IV 评分、CBCL 评分、CNI 软体征测试分量表评分、NCT 失误差率均较治疗前明显降低($P<0.05$),且观察组明显低于对照组($P<0.05$),见表 2。

2.2 两组治疗前后血清 ACTH 及 CORT 水平比较

治疗 8 周后,两组血清 ACTH 水平均较治疗前明显降低($P<0.05$),血清 CORT 水平均较治疗前明显升高($P<0.05$),且观察组血清 ACTH 水平明显低于对照组($P<0.05$),血清 CORT 水平明显高于对照组($P<0.05$),见表 3。

2.3 两组不良反应发生情况比较

对照组发生咳嗽 2 例,咽喉痛 1 例,失眠 1 例,胃肠道反应 2 例,不良反应发生率为 15.00%(6/40);观察组未见不良反应发生。两组不良反应发生率比较,差异有统计学意义($\chi^2=6.487, P=0.011$)。

表 2 两组治疗前后症状比较 (n=40, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	中医症状积分(分)	SNAP-IV 评分(分)	CBCL 评分(分)	CNI 软体征测试分量表评分(分)	NCT 失误率(%)
观察组	治疗前	25.86±13.32	43.25±9.66	108.82±27.79	15.22±3.11	51.18±7.49
	治疗 8 周后	6.74±3.91 ^{ab}	10.41±4.66 ^{ab}	36.33±7.91 ^{ab}	4.08±1.08 ^{ab}	17.25±4.19 ^{ab}
对照组	治疗前	25.11±12.86	42.97±8.75	106.59±30.23	15.26±2.97	51.22±6.85
	治疗 8 周后	8.35±2.86 ^a	13.67±5.03 ^a	42.76±8.07 ^a	6.14±0.95 ^a	20.61±5.33 ^a

^a: $P<0.05$,与同组治疗前比较;^b: $P<0.05$,与对照组治疗 8 周后比较。

表 3 两组治疗前后血清 ACTH 及 CORT 水平比较 (n=40, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	ACTH($\times 10^{-3} \mu\text{g/L}$)	CORT(nmol/L)
观察组	治疗前	34.53±5.84	217.74±84.49
	治疗 8 周后	26.87±4.65 ^{ab}	321.06±74.47 ^{ab}
对照组	治疗前	34.78±5.67	219.03±81.56
	治疗 8 周后	28.65±4.71 ^a	282.11±66.79 ^a

^a: $P<0.05$,与同组治疗前比较;^b: $P<0.05$,与对照组治疗 8 周后比较。

3 讨 论

学龄期儿童 ADHD 患病率为 3%~6%,其中部分患儿症状可持续至青少年甚至成年期,造成社会功能缺失,并增加罹患其他精神障碍的风险。因此,研究 ADHD 的治疗方法对促进疾病转归意义重大^[7]。盐酸哌甲酯缓释片是一种中枢兴奋剂,可改善 ADHD 患儿症状^[8],但近年来研究显示单一依赖盐酸哌甲酯获得的临床疗效有限,故需联合其他疗法^[9]。本研究结果显示,观察组给予平动汤治疗 8 周后,中医症状积分、SNAP-IV 评分、CBCL 评分、CNI 软体征测试分量表评分、NCT 失误率均明显低于对照组,且无不良反应发生,提示与常规盐酸哌甲酯治疗相比,联合平动汤可有效改善 ADHD 患儿活动过度、注意时间短暂、注意力不集中等临床症状,且安全可靠。

中医中 ADHD 属于“健忘”“躁动”等,辨证分型目前尚无定论,但临床中辨证思路基本从 3 个方面分析,主要分为心肝火旺、肝肾阴虚及痰火内扰 3 种。而小儿阳常有余,兼之心肝有余,易引起心肝火旺,出现心烦失眠、神志错乱、狂躁谵语、多动不宁,因此,治疗以疏肝解郁、清心平肝、滋阴清热为主。平动汤组方中磁石、炒白芍、钩藤、炒枣仁可宁心安神、平肝潜阳、聪耳明目、止汗敛汗,为君药;广郁金、红景天、生地可活血行气、解郁清心、理气养血、清热凉血、养阴生津,为臣药;并佐以石菖蒲、益智仁,可开窍豁痰、化湿开胃、醒神益智、温脾摄涎,暖肾固精;同时配合醋柴胡为使药,能缓和升散之性,增强疏肝理气作用,诸药合用泻肝而不伤肝气,升散而不助火势,相得益彰^[10-11]。

现代医学认为,平动汤组方磁石含有四氧化三铁(Fe₃O₄),可抗惊厥、镇静,增加血红蛋白含量,增强中性粒细胞吞噬反应;炒白芍含有芍药甙,可改善心肌

血流灌注,增加冠状动脉血流量,扩张血管、护肝;钩藤可镇静,阻滞交感神经和神经节,抑制神经末梢递质释放,抑制高水平多巴胺引起的细胞凋亡,保护脑神经细胞;炒枣仁有镇静催眠,以及抗心律失常、抗心肌缺血作用;广郁金具有免疫抑制、抗变态反应、保肝利胆、促眠、调节内分泌等作用;红景天有神经保护、抗疲劳、增强心功能、调节内分泌等作用;生地可镇静,调节内分泌,改善肾功能,抗过敏、抗炎,调控垂体-肾上腺皮质系统;石菖蒲具有镇静,抗惊厥、抗抑郁,改善学习记忆等作用;益智仁具有强心、扩张血管、利尿,抑制前列腺素合成,改善体质与营养等作用;醋柴胡可镇静、镇痛,抗肝损伤,减少自主活动,抑制条件反射,促进免疫功能,多种药物联合,能从多靶点作用,故疗效较佳^[12]。

正常生理过程中,应激可通过激活下丘脑作用于 HPA 轴,调节 ACTH、CORT 释放,引发警觉性、注意增加等^[13]。研究发现,ADHD 患者 HPA 轴对应激呈现低反应性^[14]。国外相关资料指出,ADHD 患儿呈现出异常 CORT 分泌规律,凌晨时较高,早晨 8 点较低,尤其是多动-冲动型患儿,可见 HPA 轴低反应性与 ADHD 行为表现有关^[15]。本研究 ADHD 患儿存在 HPA 轴异常,治疗 8 周后两组血清 ACTH 水平均较治疗前降低,血清 CORT 水平均较治疗前升高,且给予平动汤的观察组改善更为明显,并伴临床症状显著改善,提示平动汤可通过激活 HPA 轴促进 ADHD 患儿病情改善,但激活 HPA 轴的机制仍不清楚,有待后续进一步探讨。

综上所述,平动汤可改善 ADHD 患儿活动过度、注意时间短暂、注意力不集中等临床症状,可能与调节 HPA 轴有关。

参考文献

[1] KELLY B D. Attention-deficit hyperactivity disorder; a clinical review of the concept, diagnosis and management[J]. Ir J Psychol Med, 2018, 35 (3): 157-161.

[2] 周荣易, 马丙祥, 韩新民, 等. 黄芩苷对注意缺陷多动障碍动物模型生长状态的影响及对 CaMK II, ERK1/2 的调控作用[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(6): 1220-1226.

- [3] 郑杰. 单胺类神经递质与下丘脑-垂体-肾上腺轴功能紊乱在注意缺陷多动障碍中的研究进展[J]. 国际儿科学杂志, 2019, 46(5): 370-374.
- [4] 邓红珠, 邹小兵. 2011 版美国儿科学会《儿童青少年注意缺陷多动障碍诊断、评估和治疗临床实用指南》解读[J]. 中国实用儿科杂志, 2012, 27(2): 99-101.
- [5] 马融, 韩新民. 中医儿科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 123-125.
- [6] 张超群, 姜之炎. 龙牡清心合剂治疗儿童注意力缺陷多动障碍(心脾两虚肝旺型)临床观察[J]. 辽宁中医药大学学报, 2016, 18(11): 104-107.
- [7] PANDEY S, DASH D. Progress in pharmacological and surgical management of tourette syndrome and other chronic tic disorders[J]. Neurologist, 2019, 24(3): 93-108.
- [8] ZHENG H, JIA F, HAN H, et al. Combined fluvoxamine and extended-release methylphenidate improved treatment response compared to fluvoxamine alone in patients with treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: a randomized double-blind, placebo-controlled study[J]. Eur Neuro-psychopharmacol, 2019, 29(3): 397-404.
- [9] 胡绘平, 厉兰. 盐酸哌甲酯控释片联合地牡宁神治疗小儿注意缺陷多动障碍效果及安全性研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(5): 512-515.
- [10] 卢成淑, 冯宁, 南国, 等. 石菖蒲及其活性成分防治阿尔茨海默病的研究进展[J]. 中草药, 2016, 47(7): 1236-1242.
- [11] 王文凯, 张贺, 李廷利. 生、炒酸枣仁相伍对慢性应激抑郁症小鼠 DA 系统作用机制研究[J]. 中医药学报, 2017, 45(1): 21-24.
- [12] GADEK-MICHALSKA A, TADEUSZ J, BUGAJSKI A, et al. Chronic isolation stress affects subsequent crowding stress-induced brain nitric oxide synthase (NOS) isoforms and hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis responses[J]. Neurotox Res, 2019, 36(3): 523-539.
- [13] SCHLOB S, RUHL I, MÜLLER V, et al. Low hair cortisol concentration and emerging attention-deficit/hyperactivity symptoms in pre-school age[J]. Dev Psychobiol, 2018, 60(6): 722-729.
- [14] KAMRADT J M, MOMANY A M, NIKOLAS M A, et al. A meta-analytic review of the association between cortisol reactivity in response to a stressor and attention-deficit hyperactivity disorder[J]. Atten Defic Hyperact Disord, 2018, 10(2): 99-111.
- [15] GORMALLY B M G, ROMERO L M. House sparrows (*Passer domesticus*) adjusted hypothalamic-pituitary-adrenal axis negative feedback and perch hopping activities in response to a single repeated stimulus[J]. J Exp Zool A Ecol Integr Physiol, 2018, 329(10): 597-605.

(收稿日期: 2020-05-22 修回日期: 2020-10-09)

(上接第 266 页)

- 平衡功能改善研究[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(11): 1713-1715.
- [16] 陈治国. 儿童自闭症与感觉综合训练[J]. 基层医学论坛, 2015, 17(23): 3302-3303.
- [17] 李家琼, 熊才运, 杨媛媛, 等. 注意力缺陷多动障碍患儿智力和感觉统合评估结果分析[J]. 中国当代医药, 2019, 26(20): 8-11.
- [18] 张启富, 龙耀斌, 陈在娟, 等. 前庭康复训练治疗脊髓损伤后心脏和血压自主神经异常调控[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(23): 3905-3907.
- [19] LOTFI Y, REZAZADEH N, MOOSSAVI A, et al. Rotational and collic vestibular-evoked myogenic potential testing in normal developing children and children with combined attention deficit/hyperactivity disorder[J]. Ear Hear, 2017, 38(6): e352-358.
- [20] PIEVSKY M A, MCGRATH R E. The neuro-cognitive profile of attention-Deficit/hyperactivity disorder: a review of meta-analyses[J]. Arch Clin Neuropsychol, 2018, 33(2): 143-157.
- [21] PAN M R, HUANG F, ZHAO M J, et al. A comparison of efficacy between cognitive behavioral therapy (CBT) and CBT combined with medication in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD)[J]. Psychia Res, 2019, 279: 23-33.
- [22] SEMENOV Y R, BIGELOW R T, XUE Q L, et al. Association between vestibular and cognitive function in U. S. adults: data from the National Health and Nutrition Examination Survey[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2016, 71(2): 243-250.

(收稿日期: 2020-05-25 修回日期: 2020-10-06)