

中图分类号: R969.4; R742 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)22-0122-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.22.029



调神益智汤联合哌甲酯及脑电生物反馈治疗学龄期儿童 注意力缺陷多动障碍临床观察*

李 慧, 刘晓亮, 苑成浩, 高 璇

(北京大学第三医院秦皇岛医院, 河北 秦皇岛 066000)

摘要:目的 探讨调神益智汤联合哌甲酯及脑电生物反馈治疗学龄期儿童注意力缺陷多动障碍(ADHD)的效果。方法 选取医院2022年5月至2023年3月收治的学龄期ADHD患儿102例,按治疗方案的不同分为对照组(43例)和观察组(59例)。两组患儿均予盐酸哌甲酯片口服联合脑电生物反馈治疗,观察组患儿加用调神益智汤内服。两组患儿均持续治疗12周。结果 观察组总有效率为88.14%,显著高于对照组的69.77%($P < 0.05$)。治疗后,两组患儿的中医证候积分、中文版Conners父母用症状问卷(PSQ)评分均显著降低,中国修订韦氏儿童智力量表(C-WISC)评分、前额叶血氧合血红蛋白相对水平均显著升高,且观察组变化幅度均显著大于对照组($P < 0.05$)。观察组不良反应发生率与对照组相当(8.47%比18.60%, $P > 0.05$)。结论 调神益智汤联合哌甲酯及脑电生物反馈治疗学龄期ADHD,可进一步改善患儿的中医证候和脑功能指标,更有效缓解临床症状。

关键词: 注意力缺陷多动障碍;脑功能;调神益智汤;哌甲酯;脑电生物反馈;学龄期;临床疗效

Clinical Observation of Tiaoshen Yizhi Decoction Combined with Methylphenidate and Electroencephalogram Biofeedback in the Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder in School-Age Children

LI Hui, LIU Xiaoliang, YUAN Chenghao, GAO Xuan

(Qinhuangdao Hospital, Peking University Third Hospital, Qinhuangdao, Hebei, China 066000)

Abstract: Objective To investigate the efficacy of Tiaoshen Yizhi Decoction combined with methylphenidate and electroencephalogram (EEG) biofeedback in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in school-age children. **Methods** A total of 102 school-age children with ADHD admitted to the hospital from May 2022 to March 2023 were selected and divided into the control group (43 cases) and the observation group (59 cases) according to different treatment plans. Both groups were treated with Methylphenidate Hydrochloride Tablets (orally) combined with EEG biofeedback, on this basis, the children in the observation group were treated with Tiaoshen Yizhi Decoction orally. Both groups were treated continuously for 12 weeks. **Results** The total effective rate in the observation group was 88.14%, which was significantly higher than 69.77% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the traditional Chinese medicine (TCM) syndrome score and the Conners Parent Symptom Questionnaire (PSQ, Chinese version) score in the two groups were significantly lower, the Chinese Wechsler Intelligence Scale for Children (C-WISC) score and relative level of prefrontal oxyhemoglobin were significantly higher, and the above indexes in the observation group changed more significantly than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group was similar to that in the control group (8.47% vs. 18.60%, $P > 0.05$). **Conclusion** Tiaoshen Yizhi Decoction combined with methylphenidate and EEG biofeedback in the treatment of ADHD can further improve the TCM syndromes and brain function indexes of school-age children, and alleviate effectively clinical symptoms.

Key words: attention deficit hyperactivity disorder; brain function; Tiaoshen Yizhi Decoction; methylphenidate; electroencephalogram biofeedback; school age; clinical efficacy

注意力缺陷多动障碍(ADHD)为常见儿童行为障碍性疾病,好发于学龄期,临床主要以导致患儿注意力缺陷,自我控制差,活动过度,任性冲动,学习困难等心理、行为健康受损为特征^[1]。据统计,我国儿童ADHD

*基金项目:河北省中医药管理局科研计划项目[2021383];河北省秦皇岛市科学技术研究与发展计划项目[202101A092]。

第一作者:李慧,女,大学本科,主管中药师,研究方向为中药学,(电子信箱)h15689269@163.com。

[19] SUN J, LIU CY. Correlation of vascular endothelial function and coagulation factors with renal function and inflammatory factors in patients with diabetic nephropathy[J]. Experimental & Therapeutic Medicine, 2018, 16(5):4167-4171.

[20] ZHAO J, CHAN YC, HE B, et al. A patent herbal drug Yi-Shen-Hua-Shi granule ameliorates C-BSA-induced chronic glomerulonephritis and inhabits TGF β signaling in rats[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2019, 236:258-262.

(收稿日期:2023-01-10;修回日期:2023-04-15)

发病率达6.26%,且男性高于女性,在影响患儿健康成长的同时,加重了其家庭负担^[2]。脑电生物反馈、感觉统合训练治疗等是ADHD临床治疗的常用方案,可提高患儿认知,改善脑功能失调,同时还有研究发现,药物联合脑电生物反馈加感觉统合训练治疗ADHD的临床疗效显著^[3-4]。常规药物(如哌甲酯)治疗可显著改善患儿症状,故被广泛用于临床^[5]。西医常单用中枢神经兴奋剂类抗抑郁药物,但长时间服用易导致患儿出现失眠、抽动症状加重、胃痛等不良反应^[6]。ADHD属中医“失聪”“躁动”等范畴,同时又因该病还会表现为精神涣散、注意力不集中导致的学习障碍等,又可称作“健忘”^[7]。ADHD主要涉及脏腑为肾、肝、心、脾,病因起于脾、肾功能失衡,引心火、肝火亢盛所致,故中医学界多认为ADHD以脾肾阴虚为本,心肝火盛为标^[8]。调神益智汤的主要适用证型为肝肾阴虚兼心脾失常证^[9]。故本研究中探讨了调神益智汤联合哌甲酯及脑电生物反馈治疗学龄期ADHD的效果。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:年龄6~12岁;符合《中国精神障碍分类与诊断标准第三版(精神障碍分类)》^[10]中ADHD的相关诊断标准,符合肝肾阴虚兼心脾失常证的中医辨证标准;首次发病;对本研究拟用药物无过敏反应;治疗前7d内未接受其他中枢兴奋剂治疗;语言功能正常;临床资料完整。本研究经医院医学伦理委员会审批(伦理批件编号:202101A092),患儿监护人签署知情同意书。

排除标准:行为障碍由精神类疾病引起;合并心、肝、肾、脑等主要器官功能障碍;依从性差,无法按研究需要参与治疗方案实施;合并广泛性发育障碍;合并其他先天性疾病。

病例选择与分组:选取医院2022年5月至2023年3月收治的学龄期ADHD患儿102例,按治疗方案的不同分为对照组(43例)和观察组(59例)。两组患儿一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患儿一般资料比较

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	病程 ($\bar{X} \pm s$,月)	疾病程度(例)		
				轻	中	重
对照组($n=43$)	31/12	9.25 \pm 2.12	16.95 \pm 6.58	1	18	24
观察组($n=59$)	36/23	9.19 \pm 2.08	17.07 \pm 7.63	2	23	34
χ^2/t 值	1.354	0.142	0.083	0.161		
P 值	0.245	0.887	0.934	0.922		

1.2 方法

两组患儿每日晨起均口服盐酸哌甲酯片(华润双鹤药业股份有限公司,国药准字H11020678,规格为每片10mg),起始剂量为每次1片,每日1次,症状较重者增至每次2片;脑电生物反馈,行3min放松训练后,通过游戏以训练集中患儿注意力,同时设定预设值,抑制 θ 波的同时,提高 β 波与SMR波。要求患儿尽可能保持注意力高度集中,使以上3种波达到预先设定值的同时保证游戏能持续进行至完成。每次治疗持续30min,每周3~4次。观察组患儿加用调神益智汤(组方为熟地、当归、白芍各20g,生龙骨、生牡蛎、珍珠母各15g,枸杞子、龟板、钩藤各10g,石菖蒲、远志、甘草各6g)。水煎得300mL(医院中药房提供),每日1剂,早晚分服。两组患儿均持续治疗12周。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:1)中医证候积分。主证包括多动多语、神思涣散、情绪冲动3项,每项计0~6分;兼证包括少寐多梦、盗汗、遗尿3项,每项计0~3分;统计总分,分值越高表明病症越严重。2)中文版Conners父母用症状问卷(PSQ)评分^[11]。问卷Cronbach's α 系数=0.875,由患儿监护人根据患儿实际情况进行填写。分为6个维度,48个条目,每个条目计0~3分,分值越高表明患儿行为能力及疗效越差。3)中国修订韦氏儿童智力量表(C-WISC)评分^[12]。由操作智商子量表和语言智商子量表组成,各6个条目,总评分 < 70 分即存在认知功能障碍,70~89分、90~109分、 ≥ 110 分分别为低于正常、正常、超常水平。4)前额叶皮质功能(脑功能)。采用脑功能定量成像装置行近红外光谱成像,利用血红蛋白对近红外光的吸收作用,实时监测大脑皮质的血流量。通过得到脑血流中氧合血红蛋白水平相对值(该值大小与脑功能强弱呈正相关)提供脑活化数据。

疗效判定^[13]:控制,中医证候积分降幅 $\geq 90\%$,临床症状消失,注意力可集中,可长时间静坐;显效,中医证候积分降幅 $60\% \sim < 90\%$,临床症状改善显著,注意力可基本集中,可实现短时间内静坐;进步,中医证候积分降幅 $10\% \sim < 60\%$,临床症状缓解,注意力可基本集中,可实现短时间内静坐;无效,中医证候积分降幅 $< 10\%$,临床症状无变化或加重,注意力无法集中。总有效=控制+显效+进步。

安全性:记录治疗期间患儿腹痛、头痛、食欲减退、入睡困难等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 21.0统计学软件分析。计量资料符合正态性分布时以 $\bar{X} \pm s$ 表示,组间比较行独立样本 t 检验,组内比较行配对样本 t 检验;计数资料以率(%)表示,组

间比较行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表6。对照组患儿治疗期间发生腹痛、头痛、食欲减退、入睡困难等不良反应8例(18.60%)，观察组患儿发生食欲减退、入睡困难等不良反应5例(8.47%)。两组不良反应发生率相当($\chi^2 = 2.295, P = 0.130$)，且程度较轻、可控。

3 讨论

ADHD发病始于儿童期，且在大部分病例中持续至成年期，故及早开展针对性治疗是减轻疾病影响的关键^[14]。目前，临床对于ADHD的发病机制暂无定论，经

表2 两组患儿临床疗效比较[例(%)]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case (%)]

组别	[case (%)]				
	控制	显效	进步	无效	总有效
对照组(n=43)	3(6.98)	19(44.19)	8(18.60)	13(30.23)	30(69.77)
观察组(n=59)	22(37.29)	18(30.51)	12(20.34)	7(11.86)	52(88.14)
χ^2 值					5.324
P值					0.021

表5 两组患儿中文版Conners父母用症状问卷评分比较($\bar{X} \pm s$,分)

Tab. 5 Comparison of Conners PSQ (Chinese version) score between the two groups ($\bar{X} \pm s$, point)

组别	多动指数		品行问题		焦虑程度		学习问题		冲动-多动		心神障碍	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组(n=43)	11.45±4.17	7.30±1.95*	6.17±2.43	3.17±1.35*	2.49±0.73	1.44±0.40*	7.25±2.61	3.39±1.01*	5.90±2.11	2.67±0.59*	1.88±0.67	1.25±0.36*
观察组(n=59)	11.67±4.21	5.15±1.60*	6.34±2.30	2.16±0.66*	2.50±0.71	1.01±0.34*	7.51±2.44	2.72±0.73*	5.97±2.09	2.10±0.40*	1.72±0.65	1.02±0.34*
t值	0.262	6.108	0.360	4.992	0.069	5.853	0.516	3.891	0.166	5.815	1.212	3.291
P值	0.794	<0.001	0.720	<0.001	0.945	<0.001	0.607	<0.001	0.868	<0.001	0.028	0.001

表6 两组患儿前额叶血氧合血红蛋白相对水平比较($\bar{X} \pm s$)

Tab. 6 Comparison of relative level of prefrontal oxyhemoglobin between the two groups ($\bar{X} \pm s$)

组别	左侧前额叶		右侧前额叶	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组(n=43)	0.018±0.004	0.032±0.009*	0.013±0.006	0.028±0.007*
观察组(n=59)	0.017±0.005	0.058±0.011*	0.015±0.007	0.044±0.014*
t值	1.083	12.703	1.512	6.887
P值	0.282	<0.001	0.134	<0.001

相关研究认为或与患儿遗传、家庭环境、脑功能异常等多种因素相关^[2,15]。研究显示，我国幼儿园中16%~40%的ADHD患儿会遭遇停课甚至退学^[16]。同时国外研究显示，ADHD是癫痫患者的常见合并症，ADHD患病率从新诊断癫痫患者中可低至12%(12%~39%)，在耐药性癫痫中可达70%，严重影响患儿的生活质量^[17]。

生物反馈治疗是临床治疗ADHD的常用方案，其通过提高患儿认知，改善脑功能失调。但有研究报道，生物反馈短期内对患儿多动症状的改善欠佳，需联用

表3 两组患儿中医证候积分比较($\bar{X} \pm s$,分)

Tab. 3 Comparison of TCM syndrome score between the two groups ($\bar{X} \pm s$, point)

组别	主证		兼证		总分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组(n=43)	10.14±1.88	4.95±1.33*	3.98±0.99	1.40±0.49*	14.12±1.97	6.35±1.51*
观察组(n=59)	9.78±1.94	3.12±1.42*	4.17±0.95	1.14±0.35*	13.95±2.27	4.25±1.49*
t值	0.935	6.600	0.980	3.128	0.395	6.989
P值	0.351	<0.001	0.330	0.002	0.694	<0.001

注：与本组治疗前比较，* $P < 0.05$ 。表4至表6同。

Note: Compared with those before treatment, * $P < 0.05$ (for Tab. 3 - 6).

表4 两组患儿中国修订韦氏儿童力量表评分比较($\bar{X} \pm s$,分)

Tab. 4 Comparison of C-WISC score between the two groups ($\bar{X} \pm s$, point)

组别	操作智商		语言智商		总分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组(n=43)	72.22±15.17	95.33±16.21*	80.87±16.86	96.12±17.55*	79.50±15.61	95.73±16.11*
观察组(n=59)	76.27±15.20	105.33±16.95*	81.68±16.90	103.68±17.22*	77.49±15.58	104.00±16.73*
t值	1.330	2.997	0.239	2.172	0.643	2.504
P值	0.187	0.003	0.811	0.032	0.522	0.014

药物治疗以提高疗效^[18]。中枢神经兴奋剂药物盐酸哌甲酯是目前治疗ADHD应用较多的药物，可提高患儿神经突触间隙多巴胺浓度，以正向反馈作用于大脑，提高其兴奋度，达到提高患儿注意力的效果，以实现ADHD治疗^[19]。众多临床研究发现，长期使用哌甲酯易导致不良反应发生，且可能形成依赖性，或可通过联合用药提高临床疗效，降低不良反应对患儿的影响^[20-21]。

中医儿科学认为，因小儿“稚阴未长，稚阳未充”“肝常有余，脾常不足”的特点，若小儿先天不足、后天调养失宜以致脏腑功能失常、阴阳失调，可出现多动多语烦躁易怒，注意力不集中等病症^[22]。《素问·生气通天论》记载：“阴平阳秘，精神乃治。”故若阴阳失调，则致机体精神反常^[23]。肝、肾阴虚证兼心、脾失常为调神益智汤对ADHD的主要证型归类，主归肝经、肾经，兼入脾经、心包经，方剂中药物通过滋养经络作用实现脏腑协调。方剂组方中熟地、当归补血滋阴，白芍与枸杞子合用同补于肝、肾，可充肾精并养肝木。其余组方药物兼具定神、强智、益智等功效，诸药合用，可安

五脏以调阴阳。

本研究结果显示,观察组总有效率显著高于对照组,中医证候积分显著低于对照组,可认为加用调神益智汤治疗,可显著提高临床疗效。观察组患儿临床病症的缓解程度(PSQ评分及C-WISC评分)优于对照组,与刘会杰等^[24]通过中西药联合治疗可有效改善ADHD患儿的行为能力及认知功能的结论基本一致。本研究中通过脑功能连接数据收集发现,ADHD患儿均存在前额叶皮质功能受损情况,或如兰红艳等^[25]研究结果所述,患儿存在相关营养缺乏的情况,导致其运动神经发育或神经心理行为异常,致使行为认知功能障碍。完成治疗后,观察组患儿前额叶皮质血氧合血红蛋白相对水平显著优于对照组,分析原因认为,中药治疗基于辨证论治与整体观念,在对症入药的同时调养了患儿机体平衡,有利于其生活饮食各类营养成分的摄入,改善脑功能。

综上所述,调神益智汤联合哌甲酯及脑电生物反馈治疗学龄期ADHD,可通过改善患儿的中医证候和脑功能指标,有效缓解临床病症。

参考文献

- [1] RAJAPRAKASH M, LEPPERT ML. Attention - Deficit / Hyperactivity Disorder[J]. *Pediatr Rev*, 2022, 43(3): 135 - 147.
- [2] 支金草,张世雯,黄美灵,等. 导致儿童注意力缺陷多动障碍的孕期和围产期危险因素 Scoping 综述[J]. *中国康复理论与实践*, 2022, 28(1): 79 - 89.
- [3] 郭冰心,潘顺英,薛 闯,等. 脑电生物反馈治疗不同亚型注意缺陷多动障碍的效果比较[J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2021, 30(7): 591 - 597.
- [4] 徐玄玄,潘 凯,张怡妍,等. 盐酸哌甲酯缓释片联合脑电生物反馈加感统训练治疗儿童注意缺陷多动障碍的临床疗效研究[J]. *实用医院临床杂志*, 2022, 19(3): 24 - 27.
- [5] MIZUNO Y, CAI W, SUPEKAR K, et al. Methylphenidate remediates aberrant brain network dynamics in children with attention - deficit / hyperactivity disorder: A randomized controlled trial[J]. *Neuroimage*, 2022, 257: 119332.
- [6] EATON C, YONG K, WALTER V, et al. Stimulant and non - stimulant drug therapy for people with attention deficit hyperactivity disorder and epilepsy [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2022, 7(7): CD013136.
- [7] 徐 妍,刘成全,王玉美,等. 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[J]. *重庆医学*, 2021, 50(2): 267 - 270.
- [8] 韦春香,郑义翔,周 雪,等. 小儿黄龙颗粒治疗注意缺陷多动障碍的网络药理学和分子对接研究[J]. *中国药业*, 2023, 32(5): 72 - 79.
- [9] 张 宇,刘玉堂,罗 原,等. 基于从脑 - 肠轴理论探讨“心肝有余,脾肾不足”多动症[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2021, 23(11): 120 - 124.
- [10] 中华医学会精神病学分会. 中国精神障碍分类与诊断标准第三版(精神障碍分类)[J]. *中华精神科杂志*, 2001, 34(3): 184 - 188.
- [11] 范 娟,杜亚松,王立伟. Connors 父母用症状问卷的中国城市常模和信度研究[J]. *上海精神医学*, 2005, 17(6): 321 - 323.
- [12] 龚耀先,蔡太生. 中国修订韦氏儿童智力量表[J]. *中国临床心理学杂志*, 1994, 2(1): 1 - 6.
- [13] 国家中医药管理局. 中医内科病证诊断疗效标准(三)[J]. *湖北中医杂志*, 2002, 24(4): 1.
- [14] BARTH B, MAYER - CARIUS K, STREHL U, et al. A randomized - controlled neurofeedback trial in adult attention - deficit / hyperactivity disorder [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 16873.
- [15] 李 颖,吴赵敏,操小兰,等. 伴品行行为问题的注意缺陷多动障碍患儿父母养育方式特点分析[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2022, 37(4): 274 - 278.
- [16] 封 敏,翟梦瑶,许军才,等. 基于幼儿园的学龄前儿童 ADHD 筛查[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2022, 42(4): 569 - 572.
- [17] RHEIMS S, AUVIN S. Attention deficit / hyperactivity disorder and epilepsy [J]. *Curr Opin Neurol*, 2021, 34(2): 219 - 225.
- [18] RAHMANI E, MAHVELATI A, ALIZADEH A, et al. Is neurofeedback effective in children with ADHD? A systematic review and meta - analysis[J]. *Neurocase*, 2022, 28(1): 84 - 95.
- [19] GROSS J, FABER NS, KAPPES A, et al. When Helping Is Risky: The Behavioral and Neurobiological Trade - off of Social and Risk Preferences [J]. *Psychol Sci*, 2021, 32(11): 1842 - 1855.
- [20] 陈倍倍,陈 晔,周严灿. 盐酸哌甲酯缓释片联合小儿智力糖浆治疗儿童多动症的临床疗效及对血清多巴胺水平的影响[J]. *中国妇幼保健*, 2021, 36(18): 4255 - 4258.
- [21] 李 琴,王 颖,吉 欢,等. 精苓口服液联合哌甲酯治疗儿童多动症的疗效观察[J]. *现代药物与临床*, 2023, 38(2): 393 - 396.
- [22] 黄岩杰,赵喜新. 从量化阴阳的角度认识纯阳之体和稚阴稚阳[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2001, 7(10): 1 - 2.
- [23] 严 倩,王雄文,郑文江. 阴平阳秘与自稳态[J]. *中医杂志*, 2019, 60(10): 845 - 848.
- [24] 刘会杰,谢晓书,王培培,等. 归脾汤治疗注意力缺陷多动障碍患儿临床研究[J]. *新中医*, 2021, 53(9): 6 - 9.
- [25] 兰红艳,吴 丹,汪秀莲,等. 基于近红外光谱的注意缺陷多动障碍患儿前额叶皮质功能研究[J]. *中国儿童保健杂志*, 2021, 29(2): 134 - 137.

(收稿日期:2023-05-18;修回日期:2023-07-23)