

益智丹治疗儿童多动症的临床与实验研究

陈永辉¹ 黄 斌² 赵 霞³

内容提要 目的:观察益智丹治疗儿童多动症(CHS)的临床疗效及其作用机制。方法:临床研究采用单盲法随机观察益智丹与利他林的临床疗效;实验研究制作记忆障碍模型,观察益智丹对小鼠学习记忆功能和小鼠脑组织单胺类神经递质含量的影响。结果:益智丹治疗 CHS 的显效率、总有效率分别为 45.56%、87.78%,与利他林(53.33%、86.67%)相当;Conners 指数均明显降低,两组间疗效及多动指数比较差异均无显著性($P > 0.05$)。益智丹还能显著改善患儿软神经征及异常脑电图,副反应明显低于利他林组($P < 0.01$)。对东莨菪碱、亚硝酸钠、乙醇所致的小鼠学习记忆障碍有明显的改善作用($P < 0.05$);且能够显著提高小鼠脑组织多巴胺(DA)含量,与对照组比较差异有显著性($P < 0.01$);对二羟苯乙酸(DOPAC)、去甲肾上腺素(NE)、3-甲氧-4-羟基苯乙酸(HVA)、5-羟色胺(5-HT)、5-羟吲哚乙酸(5-HIAA)也有不同程度的影响。结论:益智丹是治疗 CHS 的有效药物,其作用机制可能与改善记忆、提高脑组织 DA 含量有关。

关键词 儿童多动症 益智丹 利他林 临床疗效 记忆障碍模型 单胺类神经递质

Clinical and Experimental Study on Treatment of Childhood Hyperkinetic Syndrome with Yizhidan CHEN Yong-hui, HUANG Bin, ZHAO Xia Henan College of TCM, Zhengzhou (450003)

Objective: To observe the clinical effect of Yizhidan (YZD) in treating childhood hyperkinetic syndrome (CHS) and its mechanism. **Methods:** Random single blind method was used in clinical study to observe the clinical effect of YZD and compared with that of Ritalin. The dysmnesia model animal was used to observe the effect of YZD on learning memory function and cerebral monoamine neurotransmitter content. **Results:** The markedly effective rate and the total effective rate of YZD were 45.56% and 87.78%, which were similar to those of Ritalin (53.33% and 86.67%). The Conners index lowered in both groups, showing insignificant difference ($P > 0.05$). Experimental observation showed that YZD could significantly improve the soft neurologic signs and abnormal encephalogram with less side-effects in comparing with Ritalin ($P < 0.05$). Moreover, YZD could obviously improve the learning memory disturbance induced by scopolamine, sodium nitrite and ethanol, and significantly increased the contents of DA in cerebral tissue, as compared with that of the control group, the difference was significant ($P < 0.01$). It also showed effect on DOPAC, NE, HVA, 5-HT and 5-HIAA of mice in certain degree. **Conclusion:** YZD is an effective drug in treating CHS, its mechanism might be probably related to the improvement of the memory and the enhancement of DA receptor in cerebral tissue.

Key words childhood hyperkinetic syndrome, Yizhidan, Ritalin, clinical therapeutic effect, dysmnesia model, monoamine neurotransmitter

儿童多动症(child hyperkinetic syndrome, CHS)又称注意缺陷多动障碍综合征(ADHD),是一种常见的小儿行为异常性疾病,近年来,中医药对本病的研究逐渐引起人们的重视。我们根据多年临床经验,拟定治疗 ADHD 有效方药,并经现代科技加工提取制成益智丹胶囊,经临床观察和动物实验研究,取得了满意效果,现将研究结果报告如下。

临 床 研 究

1 资料与方法

1.1 临床资料 观察病例均来源于 1997 年 3 月~1999 年 2 月多动症专科门诊患儿。符合“中国精神疾病分类方案与诊断标准(CCMD-II-R)”中儿童多动症诊断标准^[1]。排除精神发育迟滞、儿童精神病、焦虑状态、品行障碍或神经系统疾病及顽皮儿童。120 例患儿,按单盲法随机分为益智丹治疗组(下简称治疗组)和西药利他林对照组(下简称对照组)。治疗组 90 例,其中男 73 例,女 17 例;年龄 7~12 岁,平均

1. 河南中医学院(郑州 450003); 2. 郑州市管城中医院; 3. 南京中医药大学

(9.1 ± 2.7) 岁;病程 6 个月~6 年,平均(3.8 ± 2.1) 年。对照组 30 例,男 25 例,女 5 例;年龄 7~11 岁,平均(8.8 ± 2.3) 岁;病程 7 个月~5 年,平均(3.5 ± 2.4) 年。两组在性别、年龄、病程间差异均无显著性($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法 治疗组服用益智丹胶囊(河南清阳实业有限公司提供,主要由熟地、龟版、鹿角、石菖蒲、丹参、五味子等组成,每粒 0.5g,每克含生药 1g),每次 4 粒,每日 3 次;对照组服用利他林(山东潍坊医药集团有限公司生产,批号 950420),每日 10~30 mg,分 2 次口服。均连续服用 8 周,然后统计疗效。

1.3 观测项目 于治疗前后分别用多动指数量表(Conners)、副反应量表(Tess)给予评分,同时观察治疗前后软神经征、脑电图的变化。

1.4 统计学处理 计量资料用 t 检验,计数资料用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 疗效标准 参照《最新国内外疾病诊疗标准》中制定的临床疗效标准^[2]及 Conners 量表的减分率评定疗效。痊愈:主要症状消失,多动指数评分减少 $> 80\%$,学习成绩显著提高,停药 0.5 年疗效巩固;显效:主要症状明显改善,多动指数评分减少 $> 50\%$,学习成绩有不同程度提高;有效:主要症状改善,多动指数评分减少 $> 30\%$,学习成绩改善,但不稳定;无效:上述症状和指标无改善或恶化。

2.2 总体疗效比较 治疗组痊愈 14 例,显效 27 例,有效 38 例,无效 11 例,显效率 45.56%,总有效率 87.78%;对照组痊愈 5 例,显效 11 例,有效 10 例,无效 4 例,显效率 53.33%,总有效率 86.67%。治疗组显效率略低于对照组,但总有效率两者相当($P > 0.05$)。

2.3 Conners 多动指数比较 治疗前治疗组、对照组分别为 2.18 ± 0.87 、 2.11 ± 0.93 ;治疗后分别为 1.36 ± 0.61 、 1.28 ± 0.72 。两组间比较差异无显著性($P > 0.05$)。

2.4 软神经征改善情况 翻手试验(+),治疗前两组分别为 87、28 例,治疗后分别为 12、4 例。指鼻试验(+),治疗前两组分别为 88、29 例,治疗后分别为 13、5 例。两组间比较差异无显著性($P > 0.05$)。

2.5 脑电图改善情况 治疗前脑电图异常例数两组分别为 71、23 例,治疗后脑电图异常例数两组分别为 32、12 例。两组间比较差异无显著性($P > 0.05$)。

2.6 治疗后主要副反应发生情况 治疗组有 3

例出现食欲减退、口干等不良反应,停药后症状即消失;对照组有 11 例出现了食欲减退或厌食,7 例出现失眠、口干、恶心、便秘等副反应,停药后仍持续较长时间。两组比较对照组副反应明显高于治疗组($P < 0.01$)。

实验研究

1 材料与方法

1.1 实验材料 动物:昆明种小鼠,18~22g,雌雄各半,购自河南医科大学实验动物中心。药物:益智丹胶囊,河南清阳实业有限公司提供,批号:970928,每克含生药 1g;用时以 0.5%醋酸纤维素钠配制成 1.2g/ml、0.6g/ml 混悬液。仪器:小鼠跳台仪;高压液相(HPLC)为美国 Beckman 公司 HULC 系统;WATERS-6000A 衡流泵;BAS-LC-4C 电化学检测器(氧化法, + 7.5 V, 20nA, 0.3 Hz);分析色谱柱(0.46×25 cm ODS, $10 \mu\text{m}$ 无定型 C18 固定相);YE W3066 型记录仪。

1.2 实验方法

1.2.1 对小鼠学习记忆功能的影响 取小鼠 40 只,随机分为 4 组,每组 10 只。大剂量组和小剂量组分别灌服大、小剂量益智丹混悬液,模型组和对照组灌服生理盐水,灌胃量均为 0.2 ml/10g,每日 1 次,连续灌服 7 天。于末次灌胃后 30 min,按文献^[3]方法对前 3 组分别给予腹腔注射东莨菪碱(5 mg/kg)、皮下注射亚硝酸钠(120 mg/kg)和灌胃 30%乙醇,以造成小鼠记忆获得障碍、巩固障碍和再现障碍模型,用跳台法测定小鼠 5 min 内的错误次数。

1.2.2 对小鼠脑组织单胺类神经递质含量的影响 取小鼠 22 只,随机分为 3 组,即大剂量组 8 只、小剂量组 8 只和对照组 6 只,分别灌胃大、小剂量的益智丹混悬液和生理盐水,灌胃量均为 0.2 ml/10g,连续灌胃 1 周,于最后 1 次给药后 1 h 处死动物,迅速剖取全脑,冷冻送检。将样品快速称重后,放置小离心管中,加入 0.1 mol/L 高氯酸(含内标 DHBA 200 ng/ml) 2 ml,超声匀浆 30s,12000 r/min,离心 10 min,取上清 20 μl 注入 HPLC 色谱柱中,测定脑组织多巴胺(DA)、去甲肾上腺素(NE)、5-羟色胺(5-HT)及各自的代谢产物二羟苯乙酸(DOPAC)、3-甲氧-4-羟基苯乙酸(HVA)、5-羟吲哚乙酸(5-HIAA)含量。

1.3 统计学方法 采用组间 t 检验。

2 结果

2.1 对小鼠学习记忆功能的影响 见表 1。益智丹对东莨菪碱、亚硝酸钠、乙醇所致的记忆获得障碍、巩固障碍和再现障碍模型小鼠学习记忆功能有明

显的改善作用,且呈剂量依赖关系。

2.2 益智丹对小鼠脑组织单胺类神经递质含量的影响 见表 2。益智丹能够显著提高小鼠脑组织 DA 含量,与生理盐水对照组比较,差异有显著性($P < 0.01$);对 DOPAC、NE、HVA、5-HT、5-HIAA 也有不同程度的影响。说明益智丹治疗儿童多动症的作用机制可能与提高脑组织 DA 受体含量有关。

表 2 益智丹对小鼠脑组织 DA、NE、5-HT、DOPAC、HVA、5-HIAA 的影响 ($\mu\text{g/g}$, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	剂量 (g/kg)	DA	NE	5-HT	DOPAC	HVA	5-HIAA
大剂量	8	1.2	22.73 $\pm$ 4.56**	2.75 $\pm$ 0.58	1.30 $\pm$ 0.15*	0.87 $\pm$ 0.15	1.87 $\pm$ 0.35	4.95 $\pm$ 1.21*
小剂量	8	0.6	20.49 $\pm$ 3.94**	1.81 $\pm$ 0.65*	0.97 $\pm$ 0.26	0.91 $\pm$ 0.24	2.14 $\pm$ 0.48	2.54 $\pm$ 1.02
对照	6	—	15.36 $\pm$ 2.43	2.41 $\pm$ 0.42	1.02 $\pm$ 0.17	0.78 $\pm$ 0.16	1.82 $\pm$ 0.33	3.13 $\pm$ 1.91

注:与对照组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

讨 论

1 组方理论依据 中医学认为,小儿“稚阴未长,稚阳未充”,无论在物质基础和功能活动方面都是不成熟和不完善的。若先天禀赋不足,后天调摄失宜,或他病所伤,导致脏腑功能失常,以致阴静不足,阳动有余,阴阳失调而出现多动多语,冲动任性,烦躁易怒,注意力不集中等症,故其本为肝肾阴虚,其标为阴虚阳亢,神无所守,治疗当标本同治,而立滋补肝肾,调整阴阳,宁神益智之法。益智丹方用熟地滋阴养血,补精益髓;龟版滋阴潜阳,养血补心,有镇静安神作用;鹿角为血肉有情之品,功专温补肾阳,填精益髓,现代药理研究证实鹿角有中枢神经兴奋作用,龟鹿合用,阴阳并调,动静结合,相得益彰;石菖蒲宁神开窍;丹参活血化瘀,养血安神;五味子滋肾生津,宁心安神。诸药合用,有滋补肝肾,调整阴阳,宁心安神,益智开窍之功,可使肝肾得补,髓海得充,阴阳得调,心神得宁,则多动、注意力不集中等症自可消除。

2 临床疗效分析 临床研究表明,中药益智丹治疗 ADHD 的显效率略低于西药利他林,但总有效率两者相当,经统计学分析,两组间差异无显著性($P > 0.05$)。在 Conners 多动指数、软神经征及脑电图异常改善方面,两组间比较差异亦无显著性($P > 0.05$)。治疗后主要副反应,益智丹治疗组明显低于利他林对照组($P < 0.01$)。说明益智丹治疗 ADHD 不仅疗效可靠,而且副作用少,从而验证了本方组合的合理有

表 1 益智丹对模型小鼠学习记忆功能的影响 (次, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	剂量 (g/kg)	东莨菪碱	亚硝酸钠	乙醇
大剂量	10	1.2	2.1 $\pm$ 1.0 ^{△△}	1.8 $\pm$ 1.1 [△]	1.4 $\pm$ 1.2 ^{△△}
小剂量	10	0.6	4.0 $\pm$ 1.3**	2.9 $\pm$ 1.3*	1.8 $\pm$ 1.1 [△]
模型	10	—	4.5 $\pm$ 1.8**	3.4 $\pm$ 2.0*	3.2 $\pm$ 1.7*
对照	10	—	1.3 $\pm$ 0.9	1.6 $\pm$ 1.2	1.4 $\pm$ 1.1

注:与对照组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与模型组比较,[△] $P < 0.05$,^{△△} $P < 0.01$

效。

3 作用机制探讨 现代医学对 ADHD 的发病机制尚未完全清楚,多数学者认为,中枢神经系统胆碱能神经突触的信息传递和单胺类神经递质异常与本病的发生有密切的关系^[4-6]。益智丹对东莨菪碱、亚硝酸钠、乙醇所致的小鼠学习记忆障碍有明显的改善作用;且能够显著提高小鼠脑组织 DA 含量,与生理盐水对照组比较,差异有显著性($P < 0.01$);对 DOPAC、NE、HVA、5-HT、5-HIAA 也有不同程度的影响。说明益智丹治疗 ADHD 的作用机制可能与改善中枢神经系统胆碱能神经突触的信息传递、提高脑组织单胺类神经递质含量有关。

参 考 文 献

1. 中华医学会精神科学会. 中国精神疾病分类方案与诊断标准. 南京:东南大学出版社,1995:125.
2. 陈贵廷,薛赛琴. 最新国内外疾病诊疗标准. 北京:学苑出版社,1992:220.
3. 张均田,斋藤洋. 十二种化学药品破坏小鼠被动回避性行为——跳台实验和避暗实验的作用比较. 药理学报 1986;21(1):12—19.
4. 冷方南,王远任,凌耀星,等. 儿童多动症临床治疗学. 北京:中国医药科技出版社,1990:119—121.
5. 江育仁,张奇文. 实用中医儿科学. 上海:上海科学技术出版社,1995:618—622.
6. 杜亚松. ADHD 时单胺类递质代谢酶活性的研究进展. 国外医学精神病学分册 1995;22(2):70—74.

(收稿:2000-06-06 修回:2000-09-18)

• 消 息 •

为适应我国信息化建设需要,扩大作者学术交流渠道,本刊已加入《中国学术期刊(光盘版)》和“中国期刊网”。作者著作权使用费与本刊稿酬一次性给付。如作者不同意将文章编入该数据库,请来稿时声明,本刊将做适当处理。