

## · 临床试验方法学 ·

# 中药新药防治儿童注意缺陷 - 多动障碍 临床研究设计与评价要点

沈 雯<sup>1,2</sup> 马 融<sup>3</sup> 胡思源<sup>4</sup>

**摘要** 在收集国内外资料的基础上,结合临床科研实践,在试验目的与设计、诊断标准选择、受试者的入选与退出、有效性评价、安全性评价、合并用药及质量控制等方面,总结了中药新药防治儿童注意缺陷 - 多动障碍临床研究技术要点,以期为本病的中药新药临床试验设计提供借鉴。

**关键词** 中药新药;注意缺陷 - 多动障碍;临床评价

**Key Points for Design and Evaluation of Clinical Studies in Treating Children's Attention Deficit Hyperactivity Disorder by Chinese Medical New Drugs** SHEN Wen<sup>1,2</sup>, MA Rong<sup>3</sup>, and HU Si-yuan<sup>4</sup>  
1 Faculty of Chinese Medical Pediatrics, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin (300193), China; 2 Department of Pediatrics, Nankai Hospital, Tianjin (300100), China; 3 Department of Pediatrics, First Affiliated Hospital, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin (300193), China; 4 Office of Clinical Drug Trials, First Affiliated Hospital, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin (300193), China

**ABSTRACT** Based on collecting data at home and abroad, we combined clinical practice of scientific researches. We also summarized key points for design and evaluation of clinical studies in treating children's attention deficit hyperactivity disorder by Chinese medical new drugs from objective and design, selection of diagnostic criteria, recruitment and dropping-out of subjects, effectiveness evaluation, safety evaluation, drug combination, and quality control, and so on. We hope to provide reference for design and evaluation of clinical studies by Chinese medical new drugs.

**KEYWORDS** Chinese medical new drugs; attention deficit hyperactivity disorder; clinical evaluation

注意缺陷 - 多动障碍 (attention-deficit hyperactivity disorder, ADHD) 主要表现为与年龄不相称的注意力易分散,注意广度缩小,不分场合的过度活动,情绪冲动并伴有认知障碍和学习困难,智力正常或接近正常,常与对立违抗、品行障碍、焦虑障碍、心境障碍、抽动障碍等共病<sup>[1]</sup>。它不仅影响儿童的学校、家庭和校外生活,而且容易导致儿童持久的学习困难、行为问题以及影响自尊心。从 20 世纪 70 年代初开始有关本病的中医药研究,可发现中医药较西医治疗疗

效持久而稳定,停药反跳慢,特别是基本无毒性及不良反应<sup>[2]</sup>。笔者在收集国内外资料的基础上,结合临床科研实践,总结了中药新药防治儿童 ADHD 临床研究技术要点,以期为本病的中药新药临床试验设计提供借鉴。

1 试验目的与设计 治疗儿童 ADHD 的中药新药,其临床试验目的的主要是探索或确证试验用药对注意缺陷、多动冲动等核心症状的有效性。同时研究药物对某些共病的有效性。安全性考察也是主要试验目的之一。

试验设计应遵循随机、盲法、对照、多中心原则。本病是儿童最常见的精神障碍,无自杀倾向等严重后果,可以考虑采用安慰剂对照。如有治疗机制相同、治疗结果可比、公认安全有效的中西药,也可以采用阳性药对照。根据研究目的,加载试验也可作为设计选项。

## 2 受试者的选择

### 2.1 诊断标准

#### 2.1.1 西医诊断标准 ADHD 的西医诊断标准

基金项目:科技部国家“十二五”重大新药创制资助项目 (No. 2011ZX09302)

作者单位:1.天津中医药大学中医儿科学(天津 300193);2.天津市南开医院儿科(天津 300100);3.天津中医药大学第一附属医院儿科(天津 300193);4.天津中医药大学第一附属医院药物临床试验机构办公室(天津 300193)

通讯作者:马 融, Tel:022-27432775, E-mail:yfyjdb@163.com

DOI: 10. 7661/CJIM. 2015. 05. 0627

主要有:(1)美国精神病学会制定的《精神疾病诊断和统计手册》第 4 版(DSM-IV,1994)标准<sup>[3]</sup>;(2)《国际疾病分类》第 10 版(ICD-10,1994)标准<sup>[4]</sup>;(3)我国精神病学界 1996 年制订的适合中国国情的《中国精神障碍分类与诊断标准》第 3 版(简称 CCMD-3)<sup>[5]</sup>。鉴于 DSM-IV 将 ADHD 分成 3 个亚型,使仅有注意缺陷或多动冲动的儿童能够得到早期诊断,国内《儿童注意缺陷多动障碍防治指南》<sup>[6]</sup>推荐应用该标准。其具体内容为(1)注意缺陷症状或多动-冲动症状至少 6 项,至少已持续 6 个月,达到适应不良的程度,并与发育水平不相称。注意缺陷症状:①在学习、工作或其他活动中,往往不能密切注意细节或常常发生由于粗心大意所致的错误;②在学习、工作或游戏活动中,常常难以保持注意力;③与之对话时,往往心不在焉,似听非听;④往往不能听从指导以完成功课作业,日常家务或工作任务(不是由于违抗行为或对指导不理解);⑤组织任务或活动的的能力常常受损;⑥往往逃避,不喜欢或不愿参加那些需要持续集中注意力的工作,如家庭作业;⑦常常遗失作业或活动所需的物品,如玩具、作业本、铅笔、书本或工具;⑧常常因外界刺激而分散注意;⑨常常在日常活动中忘记事情。多动-冲动症状:①手或脚常常动个不停,或在座位上不停扭动;②在课堂上或其他应该坐好的场合,常常擅自离开座位;③在不恰当的场合常常过多地走来走去或爬上爬下(青少年或成人可能只有坐立不安的主观感受);④往往不能安静地参加游戏或课余活动;⑤常常不停地活动,好像“受发动机驱动”;⑥经常讲话过多;⑦往往在他人问题尚未问完时便急于回答;⑧往往难以静等轮换;⑨常中断或干扰其他人,如插嘴或打断别人的游戏。(2)多动-冲动或注意问题均出现于 7 岁以前。(3)某些表现存在于 2 个以上场合,如学校、工作室(或诊室)、家。(4)在社交、学校或职业等功能上,有临床缺损的明显证据。(5)排除广泛性发育障碍、精神分裂症或其他精神障碍的可能,不能用其他精神障碍进行解释,如心境障碍、焦虑障碍、分离性障碍或人格障碍等。需同时满足(1)、(2)、(3)、(4)、(5)才能诊断为 ADHD。

为从儿童和(或)父母处全面系统地获得儿童的病史、症状和功能状况,ADHD 诊断前,常要进行“诊断访谈”。诊断访谈分正式的定式访谈、半定式访谈,以及非正式的访谈。目前,常用的正式访谈工具,有学龄期儿童情感性障碍和精神分裂症定式访谈问卷(K-SADS-PL)、美国国立精神卫生研究所儿童诊断访谈提纲(DISC-IV)、儿童青少年诊断访谈(DICA)、精神

发育和健康状况评定量表(DAWBA)等,这些工具被认为是诊断的金标准<sup>[7]</sup>。由于定式访谈和半定式访谈工具耗时多(约 1 h),且需要对访谈者进行认真培训,因此,从临床可操作性出发,非正式的诊断访谈有时也可以采用,其具体方法是按照 DSM-IV 诊断标准的症状对家长和儿童进行访谈<sup>[8]</sup>,临床可以采用范德比尔特(Vanderbilt)评定量表(父母问卷)<sup>[9]</sup>。

**2.1.2 中医辨证标准** 儿童 ADHD 可以表现为若干中医证候类型。目前,根据中华中医药学会《中医儿科常见病诊疗指南》<sup>[10]</sup>(2012 年)将本病分为肝肾阴虚证、心脾两虚证、痰火扰心证、脾虚肝旺证、肾虚肝亢证;中华人民共和国行业标准《中医病证诊断疗效标准》<sup>[11]</sup>分肾虚肝亢证、心虚脾旺证两型;汪受传主编新世纪全国高等中医院校规划教材《中医儿科学》<sup>[12]</sup>将本病分为肝肾阴虚、心脾两虚、痰火内扰 3 证;徐荣谦主编《中医儿科学》<sup>[13]</sup>分精血亏虚、肝肾阴虚、心脾两虚、痰火内扰 4 证;以多动、冲动、注意力不集中为主症,主症特点结合兼证与舌脉确立辨证。上述分型均可酌情选用。目前,常选用《中医儿科常见病诊疗指南》中的分型作为中医辨证标准。

**2.2 纳入标准** 符合小儿 ADHD 诊断和中医辨证标准。为避免病情过轻患者入选影响评价,一般将临床总体印象-总体严重度量表(CGI-ADHD-S)评分限定为 4 分及以上<sup>[14]</sup>。本病高发于学龄前儿童,最好包括青少年在内,一般选择 3~14 岁入选。本病诊断需要症状出现至少 6 个月。受试者的选择和入组过程应符合伦理学要求。

**2.3 排除标准** 精神发育迟滞、广泛性发育障碍、儿童精神分裂症、躁狂发作和双相障碍、特殊性学习技能发育障碍、Tourette 综合征等严重心理、精神疾患所导致的多动症状等。ADHD 患儿一般智力在正常范围,为排除精神发育迟滞,常采用中国修订韦氏智力量表(C-WISC,1993)进行智力测验,常将儿童韦氏智商小于 70 作为排除标准<sup>[15]</sup>。听力障碍导致类似儿童注意缺陷多动障碍表现者。各种药物的不良反应所导致的多动症状等。合并严重心、肝、肾、消化及造血系统和神经系统等严重器质性疾病,如:甲亢、慢性肾炎、肝炎、先天性心脏病、小儿舞蹈症、亚急性脑炎等。对试验药物或其成分过敏。

**2.4 退出标准** 退出标准包括研究者决定退出和受试者自行退出两方面。主要包括出现过敏反应或严重不良事件,根据医生判断应停止试验者;试验过程中,患者罹患其他疾病,影响疗效和安全性判断者;受试儿童依从性差(试验用药依从性 < 80%, 或 >

120%)，或自动中途换药或加用本方案禁止使用的中西药物者；各种原因的中途破盲病例；用药 2~4 周后，患儿病情加重，应停止用药，采取有效治疗措施，该患儿完成各项实验室检查，退出试验，按治疗无效病例处理；无论何种原因，患者不愿意或不可能继续进行临床试验，向主管医生提出退出试验要求而中止试验者；受试儿童虽未明确提出退出试验，但不再接受用药及检测而失访者。

### 3 治疗方法

**3.1 对照药的选择** 根据临床试验目的结合药物的作用特点，可选择安慰剂或阳性药对照。由于 ADHD 有公认有效的多种西药，如使用非劣/等效设计，可以选之为阳性对照药。鉴于目前缺乏大样本、多中心、随机双盲试验证明安全有效的中药机制，不建议采用中药制剂，即便采用，也应进行优效设计。

**3.2 合并用药** ADHD 的治疗，除药物治疗外，非药物治疗如行为治疗、家长培训、学校干预也是行之有效的办法。对于病情较重或共病患者，临床上一般主张采用综合治疗方案。但是，由于该病为精神类疾患，延迟治疗并不会产生严重的伦理问题，加之 ADHD 治疗药物对于共病往往同时有效，因此，在药物临床试验中，一般不主张应用合并用药或其他治疗。当然，在某些特殊情况下，如重症患者，也可以考虑加载试验的设计方法，即在基础治疗前提下，应用试验药物。此时，应注意评价基础用药对试验药物疗效和安全性影响。应明确规定对有效性和安全性评价有影响的不能应用的药物。

**4 试验流程** 试验前服用其他治疗药物者，在符合纳入标准后，建议设计导入期，导入期一般设 1~2 周，用以消除已经服用类似药物的延迟作用，并稳定基线水平。根据疗程，设置基线、中间访视和治疗结束若干个时点。中间访视，需要 1~4 周 1 次，门诊受试者应设立受试者日志。ADHD 病程长，为观察药物长期疗效及其长期应用的安全性，可以设置治疗性随访，时间数月甚至更长。建议确证性试验中的部分病例（最好超过 100 例）治疗随访 1 年以上。如试验中出现不良事件，应随访至恢复正常或稳定。

**5 有效性评价** 中药新药防治 ADHD 的有效性观察指标可分 2 类。一类是可将量表总分、因子分，或其分级疗效作为评价 ADHD 的有效性主要评价指标，也可将中断治疗率与药物的使用剂量等作为次要指标；另一类是评价中医证候疗效及单项症状分级等。

评价 ADHD 及其共病的有效性，主要采用相应的

评价量表，一般分为专用于评估 ADHD 核心症状的量表和用于评估多种症状的量表。主要用于评估 ADHD 核心症状的量表：多以 DSM-IV 18 种症状为基础，用于监测治疗及疗效评价。常见的有 Vanderbilt 评定及随访量表（分别包括父母、教师问卷）、SNAP-IV 和 ADHD 诊断量表父母版（ADHDRS-IV-Parent:Inv）。其中，Vanderbilt 父母和教师评定量表及其随访量表是被美国儿科学会（AAP）和国家儿童保健质量机构（NICHQ）推荐用于儿科初级保健的量表<sup>[16]</sup>。初始量表中还有症状条目筛查另外的 3 种共病——对立违抗障碍、品行障碍和焦虑/抑郁的若干条目。随访量表，由 DSM-IV 18 种症状加上 8 个行为表现条目组成。国外研究认为，该量表具有良好的内部一致性和因子结构，与 DSM-IV 诊断结果较为符合<sup>[17-19]</sup>。由台湾学者翻译的中文版的 SNAP-IV 量表是一个具有良好信效度的量表<sup>[20]</sup>。用于评估多种症状的量表：常用于支持诊断和评价 ADHD 及其共病。主要有 Conners 父母症状问卷（PSQ）和教师评定量表（TRS）、IOWA Conners 父母和教师评定量表、Achenbach 儿童行为量表（父母版，CBCL）等。PSQ 包括 5 个因子如品行问题、学习问题、心身问题、冲动—多动、焦虑，以及多动指数；TRS 包括 3 个因子如品行问题、多动、注意缺陷—被动，以及多动指数。该量表在国内外应用较为广泛，信度与效度较好，PSQ 中的品行问题、冲动—多动、多动指数对儿童多动症有良好的鉴别能力<sup>[21]</sup>。此外，CGI 中的 SI、K-SADS-PL 中的 CGAS，也常用于评价 ADHD 患者的总体情况<sup>[22,23]</sup>。

ADHD 有效性评价指标选择的建议：（1）选择包括诊断要求的行为表现在内的、有中文版及信效度评价的 SNAP-IV 评价量表；（2）ADHD 的诊断必须在至少 2 种环境中症状，整个评价体系中应包括父母和教师量表；（3）以量表总分及其因子分作为主要评价指标；（4）若同时评价 ADHD 共病的有效性，应加用相应的评价量表。

**6 安全性评价** 除血、尿、便常规，肝、肾功能和心电图等安全性指标外，还应根据被试药处方特点、临床前毒理试验结果、适应症特点等选择具有针对性的安全性评价指标，必要时定期监测身高和体重变化。ADHD 治疗西药不良事件/反应较多，选用阳性对照药时，应重点观察其已知不良反应，并与被试药对照评价。

**7 试验的质量控制和保证** ADHD 的诊断与评价均需要量表。试验前，应对多中心的全体研究者进

行量表一致性培训,经一致性检验合格后,方可进入临床试验。本病高发于学龄前儿童,受试者年龄较小,一些必须的损伤性检查如生化等,不易操作;门诊患者作“受试者日志”;合理设置观察时点,尽量减少随访次数,避免家长产生厌烦情绪等。

本文从试验目的与设计、诊断标准选择、受试者的入选与退出、有效性评价、安全性评价、合并用药及质量控制等方面进行分析,总结了中药新药防治儿童 ADHD 临床研究的关键问题,推荐了西医诊断标准和中医辨证标准,以及评估 ADHD 及其共病的常用量表等,以期为儿童 ADHD 的中药新药临床试验设计提供借鉴。

### 参 考 文 献

[1] 华青,魏鹏,魏书珍,等.抽动障碍患儿的临床共病研究[J].中国儿童保健杂志,2006,14(5):471-472.

[2] 缪春节,韩新民.注意缺陷多动障碍中医治疗进展[J].江西中医药,2007,38(3):63-64.

[3] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders[M]. 4th ed. Washington D.C.: American Psychiatric Association,1994:63-69.

[4] World Health Organization. The international classification of disease[M]. 10th ed. Geneva: World Health Organization,1992:195-196.

[5] 中华医学会精神科分会主编.中国精神障碍分类与诊断标准[M].第3版.济南:山东科学技术出版社,2001:147-149.

[6] 郑毅.儿童注意缺陷多动障碍防治指南[M].北京:北京大学医学出版社,2007:55-61.

[7] 苏林雁.注意缺陷多动障碍诊断的临床思考[J].实用儿科临床杂志,2010,25(12):871-874.

[8] Thienemann M. Introducing a structured interview into a clinical setting[J]. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2004, 43(8): 1057-1060.

[9] Wolraich ML. Vanderbilt ADHD Teacher Rating Scale (VADTRS) and the Vanderbilt ADHD Parent Rating Scale (VADPRS) [OL]. <http://www.nichq.org>.

[10] 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,2012:69-72.

[11] 国家中医药管理局.中医病证诊断疗效标准[M].南京:南京大学出版社,1994:89-90.

[12] 汪受传.中医儿科学[M].北京:中国中医药出版社,2006:169-173.

[13] 徐荣谦.中医儿科学[M].北京:中国医药科技出版社,2010:170-175.

[14] 于瑞丽,戚元丽.文拉法辛治疗注意缺陷多动障碍的疗效观察[J].四川精神卫生,2008,21(3):158-160.

[15] 龚耀先,蔡太生.中国修订韦氏儿童智力量表(C-WISC)手册[M].长沙:湖南地图出版社,1993:113-122.

[16] 张丽珊,金星明,章依文.Vanderbilt 父母评定量表在注意缺陷多动障碍儿童临床评估中的应用[J].中国儿童保健杂志,2008,16(2):174-176,178.

[17] Leslie LK, Weckerly J, Plemmons D, et al. Implementing the American Academy of Pediatrics Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Diagnostic Guidelines in primary care settings [J]. Pediatrics, 2004, 114(1): 129-140.

[18] Wolraich ML, Lambert W, Doffing MA, et al. Psychometric properties of the Vanderbilt ADHD Diagnostic Parent Rating Scale in a referred population [J]. J Pediatr Psychol, 2003, 28(8): 559-567.

[19] 张丽珊,金星明,章依文.Vanderbilt 父母评定量表在注意缺陷多动障碍儿童临床评估中的应用[J].中国儿童保健杂志,2008,16(2):174-176.

[20] 刘昱志,刘士恺,商志雍,等.注意力缺陷过动症中文版量表之常模及信效度[J].台湾精神医学,2006,20(4):290-304.

[21] 苏林雁,李雪荣,黄春香,等.Conners 父母症状问卷的中国城市常模[J].中国临床心理学杂志,2001,9(4):241-252.

[22] 于瑞丽,戚元丽.文拉法辛治疗注意缺陷多动障碍的疗效观察[J].四川精神卫生,2008,21(3):158-160.

[23] 徐通,周翊,魏宏伟,等.托莫西汀和哌甲酯治疗儿童注意缺陷多动障碍的疗效和安全性比较[J].中国实用儿科杂志,2008,23(7):499-501.

(收稿:2013-05-10 修回:2014-09-11)