哌甲酯与托莫西汀治疗儿童注意缺陷多动障碍效果对比及对 CORT、25-（OH）D 的影响

李　芹，周红亮，武书鸿*
（连云港市第二人民医院儿内科，江苏连云港 222000）

摘要：目的 对比哌甲酯与托莫西汀治疗儿童注意缺陷多动障碍（attention deficit hyperactivity disorder，ADHD）的效果及对皮质酮（corticosterone，CORT）、25- 羟维生素 D［25-hydroxyvitamin D，25-（OH）D］水平的影响。**方法** 选择 2023 年 1 月至 2024 年 6 月我院接受治疗的 ADHD 患儿，以简单排序随机法分为试验组（n ＝ 53，托莫西汀治疗）和对照组（n ＝ 53，哌甲酯治疗）。试验组中途退出研究 2 例，对照组中途退出研究 3 例。比较两组临床疗效、CORT、25-（OH）D、视听整合持续操作测验（integrated visual and auditorycontinuous performance test，IVA-CPT）、中国修订韦氏儿童智力量表（Chinese revision of the wechsler intelligence scale for children，C-WISC）评分及不良反应发生率等。**结果** 治疗后，两组总有效率差异显著（92.16% vs. 72.00%，P ＜ 0.05）。两组患儿 CORT、25-（OH）D 评分均较治疗前升高（P ＜ 0.05），且试验组高于对照组（P ＜ 0.05）。试验组听觉反应控制商数、视觉反应控制商数、C-WISC 评分高于对照组（P ＜ 0.05）。两组 SNAP-IV 评分、多动指数、临床疗效总评量表均较治疗前降低（P ＜ 0.05），且试验组低于对照组（P ＜ 0.05）。试验组和对照组不良反应发生情况无显著差异（3.92% vs.10.00%，P ＞ 0.05）。**结论** 托莫西汀较哌甲酯治疗 ADHD 患儿有更好的疗效，可改善 CORT、25-（OH）D 水平。

关键词：哌甲酯；托莫西汀；注意缺陷多动障碍；皮质酮；25- 羟维生素 D
中图分类号：R749.94　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2025）06-0606-006
引用：李芹, 周红亮, 武书鸿. 哌甲酯与托莫西汀治疗儿童注意缺陷多动障碍效果对比及对CORT、25-（OH）D的影响［J］. 世界临床药物, 2025, 46（6）: 606-611. DOI：10.13683/j.wph.2025.06.012

Comparison of the effects of methylphenidate and tomoxetine in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and their influences on CORT and 25-（OH）D

LI Qin, ZHOU Hongliang ,WU Shuhong*
（*Department of Pediatrics, the Second People's Hospital of Lianyungang City, Lianyungang 222000, Jiangsu Province, China*）

Abstract: ***Objective*** To compare the efficacy of methylphenidate and tomoxetine in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder（ADHD） in children and their effects on corticosterone（CORT） and 25-hydroxyvitamin D［25-（OH）D］. ***Methods*** Children with ADHD who were treated in our hospital from January 2023 to June 2024 were selected and randomly divided into the experimental group（n＝51, treated with tomoxetine） and the control group（n＝50, treated with methylphenidate） by simple sorting random method. Two cases in the experimental group withdrew from the study midway, and three cases in the control group also withdrew from the study midway. The clinical efficacy, CORT, 25-（OH）D, the scores of integrated visual and auditory continuous performance test（IVA-CPT）, the Chinese revision of the Wechsler intelligence scale for children（C-WISC）, and the incidence of adverse reactions of the two groups were compared. ***Results*** After treatment, there was a significant difference in the total effective rate between the

收稿日期：2024-11-14；**修回日期：**2025-03-12
作者简介：李芹，主治医师，研究方向：儿童神经系统疾病。
通信作者：武书鸿，副主任医师，研究方向：儿童危重症。

two groups (92.16% vs. 72.00%, $P<0.05$). The CORT scores and 25-(OH)D in both groups of children were increased compared with those before treatment ($P<0.05$), and the scores of the experimental group were higher than those of the control group ($P<0.05$). The auditory response control quotient, visual response control quotient and C-WISC score of the experimental group were higher than those of the control group ($P<0.05$). The SNAP-IV scores, hyperactivity index and efficacy assessment scale in both groups were lower than those before treatment ($P<0.05$), and those in the experimental group were lower than those in the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in the occurrence of adverse reactions between the experimental group and the control group (3.92% vs. 10.00%, $P>0.05$). ***Conclusion*** Tomoxetine has a better therapeutic effect than methylphenidate in the treatment of children with ADHD and can improve the levels of CORT and 25-(OH)D.

Key words: methylphenidate; atomoxetine; attention deficit hyperactivity disorder; corticosterone; 25-hydroxyvitamin D

注意缺陷多动障碍 (attention deficit hyperactivity disorder，ADHD) 是一种常见的神经发育障碍，主要表现为与发育年龄不相称的注意力缺陷、多动冲动行为等。约 15% ～ 30% 的 ADHD 患儿会共患抽动障碍，进一步加重认知功能损害，影响其正常学习和生活 [1—3]。哌甲酯作为中枢神经系统兴奋剂，是 ADHD 常用治疗药物，其通过阻断多巴胺转运体和去甲肾上腺素转运体特异性，提高前额叶皮质突触间隙多巴胺浓度，但效果持续时间短，需多次给药 [4]。托莫西汀通过增强前额叶 - 纹状体环路神经传导，可有效改善 ADHD 症状 [5]。

ADHD 的发病与多种血清生物标志物水平异常密切相关。血清皮质酮 (corticosterone，CORT) 作为下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴关键激素，其水平降低可能影响应激反应调节，而 25- 羟维生素 D[25-hydroxyvitamin D，25-(OH)D] 表达不足则与 ADHD 认知功能损害存在相关性 [6]。目前，关于哌甲酯与托莫西对 ADHD 患儿 CORT、25-(OH)D 水平的调控机制尚未完全阐明，现展开系统评估，报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择

选择 2023 年 1 月至 2024 年 6 月我院接受治疗的 ADHD 患儿为受试对象，本研究经我院伦理委员会批准 (2019-039)，经患儿家属知情同意。

临床有效率为主要疗效评估指标，以此计算样本量。采用有效率计算公式 $n=[p_1(1-p_1)+p_2(1-p_2)]/(p_2-p_1)^2\times(\mu_\alpha+\mu_\beta)^2$，取 $\alpha=0.05$，$\beta=0.10$，则 $\mu_\alpha=1.96$，$\mu_\beta=1.28$。预试验中，观察组有效率为 90%，对照组 64%，代入公式计算得到 $n=49$，两组最少需 98 例，实际入组 106 例。至研究结束，中途退出研究 5 例，最终完成研究 101 例。

纳入标准：参照《儿童注意缺陷多动障碍诊断及治疗》[7] 相关内容确诊 ADHD。排除标准：①合并脏器重大疾病。②对本研究药物过敏或其他使用禁忌。③合并造血疾病。④伴有严重脏器疾病者或精神障碍。⑤不配合研究，依从性差。⑥症状持续时间＜ 6 个月，或起病年龄＞ 12 岁。⑦合并智力障碍 (智力商数＜ 70)。剔除标准：违反原计划试验方案、因如中途转院等原因失访或重大不良事件中断研究等。

1.2 方法

选用“简单排序随机法”将符合纳排标准的受试者分为 2 组，利用 SAS 软件产生 106 个大小不等的两位数随机数字，从小到大排序，为每个对象分配 1 个随机数字，随机分为 2 组，每组 53 例，试验组中途退出研究 2 例，对照组中途退出研究 3 例。

两组患儿入院后均经 1 周清洗期 (确保前序药物在体内完全代谢，避免药效重叠或撤药反应对

后续疗效或安全性评估造成偏倚）及心理治疗，包括可视化日程表等。对照组采用哌甲酯（36 mg，Janssen Cilag Manufactruing LLC，20220614），一日0.2 mg/kg，2周内根据耐受性和临床症状调整用药剂量。试验组采用托莫西汀（10 mg，江苏正大丰海制药有限公司，20220912），一日0.5 mg/kg，根据耐受性和临床症状调整用药剂量，直至调整到一日1.2 mg/kg，早晚分服。两组均持续治疗2个月。

1.3 观察指标

1.3.1 主要指标

治疗有效率[7]。显效：治疗后，临床症状消失或改善，ADHD评分减少至治疗前20%以下；有效：治疗后，临床症状明显减轻；无效：临床症状无明显改善甚至加重。$R=(n_x+n_y)/n_{tot}\times100\%$，式中：$R$为总有效率，$n_x$为显效例数，$n_y$为有效例数，$n_{tot}$为总例数。

1.3.2 次要指标

①治疗前、后采集晨空腹5 ml静脉血，酶联免疫吸附法（试剂盒购自赛默飞世尔科技有限公司）检测血清CORT、25-(OH)D。所有操作均严格按照试剂盒说明进行。②视听整合持续操作测验（integrated visual and auditorycontinuous performance test，IVA-CPT）：分值越高，患儿注意力、控制能力越好。③中国修订韦氏儿童智力量表（Chinese revision of the wechsler intelligence scale for children，C-WISC）[8]：分值越高，患儿认知功能越好。④SNAP-IV量表评分、多动指数及临床疗效总评（clinical global impression，CGI）量表评分均为得分越高，患儿临床症状越严重。⑤观察记录患儿不良反应，如恶心呕吐、食欲减退、头痛及嗜睡。

1.4 统计学分析

以SPSS24.0软件包处理，计量资料如符合正态分布，以（$\bar{x}\pm s$）表示，组间比较采用t检验；如不符合正态分布，以中位数和四分位间距表示，组间比较采用非参数秩和检验。计数资料以n(%)表示，组间比较采用χ^2检验。以$P<0.05$为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

本研究共纳入106例患儿，随机化分组为2组，每组53例，试验组中途退出研究2例，对照组中途退出研究3例。试验组年龄5～12岁，病程5个月～4年；对照组年龄4～13岁，病程6个月～4年。两组基线情况无明显差异（$P>0.05$），具有可比性，详见表1。

2.2 两组疗效比较

治疗后，试验组显效19例（37.25%），有效28例（54.90%），无效4例（7.84%），总有效47例（92.16%）；对照组效15例（30.00，21例（42.00%），无效14例（28.00%），总有效36例（72.00%）。两组总有效率比较差异显著（$\chi^2=7.004$，$P<0.05$）。

2.3 两组血清CORT、25-(OH)D比较

治疗前，两组血清CORT、25-(OH)D水平无显著差异（$P>0.05$）。治疗后，两组血清CORT、25-(OH)D水平较治疗前升高（$P<0.05$），且试验组高于对照组（$P<0.05$），见表2。

表1 两组基线资料比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 1 Comparison of baseline characteristics between the two groups（$\bar{x}\pm s$）

组别	性别(男/女)/n(%)	年龄/岁	体质量/kg	病程/年	合并情况/n(%)	
					学习困难	神经发育异常表现
试验组(n=51)	28(54.90)/23(45.10)	7.45±2.10	30.52±2.19	2.03±0.97	34(66.67)	39(76.47)
对照组(n=50)	25(50.00)/25(50.00)	7.40±2.07	31.06±0.98	2.06±0.96	31(62.00)	41(82.00)
χ^2/t值	0.243	0.102	1.350	0.132	0.239	0.469
P值	0.622	0.919	0.181	0.895	0.624	0.494

表 2 两组血清 CORT、25-(OH)D 比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of serum CORT and 25-(OH)D between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	CORT/nmol·L^{-1}		25(OH)D/ng·mL^{-1}	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组(n=51)	228.05±27.86	321.54±35.78*	18.62±4.31	38.16±4.21*
对照组(n=50)	227.41±26.90	275.92±33.13*	19.13±4.42	23.41±4.18*
t值	0.117	6.645	0.587	17.667
P值	0.907	0.000	0.558	0.000

注：较治疗前，*P < 0.05。

Note: vs. before treatment, *P<0.05.

2.4 两组 IVA-CPT、C-WISC 评分比较

治疗前，两组 IVA-CPT、C-WISC 评分无显著差异（P > 0.05）。治疗后，两组听觉反应控制商数、视觉反应控制商数、C-WISC 评分较治疗前升高（P < 0.05），且试验组高于对照组（P < 0.05），见表 3。

2.5 两组相关量表积分比较

治疗前，两组相关量表积分无显著差异（P > 0.05）。治疗后，两组 SNAP-IV 评分、多动指数、CGI 评分较治疗前降低（P < 0.05），且试验组低于对照组（P < 0.05），见表 4。

2.6 两组不良反应比较

试验组并发症总发生 2 例（3.92%），恶心呕吐 1 例（1.96%），食欲减退 1 例（1.96%）；对照组并发症总发生率 5 例（10.00%），恶心呕吐 2 例（4.00%），头痛 1 例（2.00%），食欲减退 1 例（2.00%），嗜睡 1 例（2.00%）。比较两组不良反应发生情况，差异无统计学意义（χ^2 = 1.446，P = 0.229）。

3 讨论

根据中国儿童保健杂志 2023 年多中心研究[11]数据，在我国 3 ～ 6 岁 ADHD 患儿中，约 16.8% ～ 39.6% 因行为管理困难导致学前教育中断，如后续未得到有效干预，可延续至青少年甚至成年阶段，增加社会问题发生风险。ADHD 发病机制较复杂，主要涉及前额叶 - 纹状体环路中单胺类神经

表 3 两组血清 IVA-CPT、C-WISC 比较 ($\bar{x}\pm s$，单位：分)

Table 3 Comparison of IVA-CPT and C-WISC scores between the two groups ($\bar{x}\pm s$, unit: point)

组别	IVA-CPT				C-WISC	
	听觉反应控制商数		视觉反应控制商数			
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组(n=51)	74.45±8.83	90.24±4.58*	75.71±8.97	91.73±4.76*	71.21±7.14	90.41±4.03*
对照组(n=50)	76.42±6.90	85.73±5.11*	74.68±7.34	84.55±5.43*	72.46±6.67	83.44±5.56*
t值	1.248	4.673	0.631	7.070	0.909	7.224
P值	0.215	0.000	0.529	0.000	0.366	0.000

注：较治疗前，*P < 0.05。

Note: vs. before treatment, *P<0.05.

表 4 两组相关量表积分比较 ($\bar{x}\pm s$，单位：分)

Table 4 Comparison of relevant scale scores between the two groups ($\bar{x}\pm s$, unit: point)

组别	SNAP-IV		多动指数		CGI	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组(n=51)	34.37±4.65	17.81±3.62*	19.05±0.49	7.00±0.20*	5.51±1.24	3.10±0.78*
对照组(n=50)	34.41±4.64	22.56±3.52*	19.06±0.51	13.56±0.54*	5.51±1.11	3.94±0.71*
t值	0.043	6.684	0.100	81.263	0.000	5.657
P值	0.966	0.000	0.920	0.000	1.000	0.000

注：较治疗前，*P < 0.05。

Note: vs. before treatment, *P<0.05.

递质系统的功能异常。研究[12]表明，大脑皮层及基底节区的去甲肾上腺素、多巴胺信号传导效率显著降低，引发注意维持障碍、运动抑制缺陷和冲动行为调控异常，故调节多巴胺是治疗 ADHD 的关键。

本研究中，试验组有效率高于对照组，听觉反应控制商数、视觉反应控制商数、C-WISC 评分也高于对照组；试验组 SNAP-IV 评分、多动指数、CGI 评分低于对照组，且不增加不良反应。哌甲酯是一线中枢神经系统兴奋剂之一，其主要通过对多巴胺转运体可逆性阻断，减少突触前膜对多巴胺的再摄取，可显著增强前额叶皮层认知控制功能，进而有效改善 ADHD 患儿注意力维持[13]。托莫西汀为非中枢兴奋剂，主要通过抑制去甲肾上腺素转运体，增加前额叶皮质多巴胺和去甲肾上腺素水平，改善 ADHD 症状[14—15]。

下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴在 ADHD 的发病机制中确实扮演重要角色，尤其是对应激反应性对 ADHD 症状表现有显著影响。ADHD 患儿 CORT 呈低表达，导致情绪、认识功能相关脑区的调节作用被减弱，出现注意力异常，最终引发疾病发生[16]。25-(OH)D 水平与 ADHD 认知功能损害显著相关，其作用机制可涉及神经递质调节、炎症抑制及神经发育保护等[17]。本研究中，试验组治疗后的 CORT 和 25-(OH)D 水平高于对照组，表明托莫西汀对 ADHD 患儿的神经功能具有改善作用。其作用机制可能是通过调节下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴功能，提高突触间隙去甲肾上腺素水平，进而增强前额叶皮层的认知控制功能[18]。这一过程有助改善 CORT、25-(OH)D 水平，最终实现神经元功能恢复，提升患儿情绪稳定性和认知能力。既往研究[19]亦证实托莫西汀对 ADHD 患儿的临床疗效，有效改善其行为问题，与本研究结论相吻合。

4 结论

综上所述，托莫西汀较哌甲酯治疗 ADHD 患儿有更好的疗效，可改善 CORT、25-(OH)D 水平。但本研究有一定局限，如研究时间较短、样本量尚不足等，今后应延长观察时间、加大样本量，展开进一步深入探索。

参考文献：

[1] 钦云峰, 凌寅杰, 郎妍. 维生素D联合盐酸托莫西汀治疗儿童注意力缺陷多动障碍的临床疗效和安全性评价[J]. 中国药师, 2024, 27(2): 287-294.

[2] 曹杏, 沈雷, 陈振辉, 等. 地牡宁神口服液联合托莫西汀治疗儿童注意力缺陷多动障碍的疗效观察[J]. 现代药物与临床, 2021, 36(11): 2274-2277.

[3] MAY T, BIRCH E, CHAVES K, *et al*. The Australian evidence-based clinical practice guideline for attention deficit hyperactivity disorder[J]. Aust NZ J Psychiatry, 2023, 57(8): 1101-1116.

[4] 苏晶晶, 周圆月, 刘悦坦. 盐酸哌甲酯片联合生物反馈治疗儿童注意缺陷多动障碍的疗效及对血清促肾上腺皮质激素和皮质醇水平的影响[J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(10): 1843-1845.

[5] 贾永飞, 贾永苗, 杨桃妮. 托莫西汀治疗注意力缺陷多动障碍患儿疗效观察[J]. 海南医学, 2021, 32(20): 2659-2662.

[6] 王桂贤, 苏振军, 陈永兴. 多动宁胶囊联合托莫西汀治疗儿童注意力缺陷多动症的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2022, 37(2): 327-331.

[7] 麻宏伟. 儿童注意缺陷多动障碍诊断及治疗[J]. 实用儿科临床杂志, 2007, 22(11): 805-808.

[8] 张厚粲. 韦氏儿童智力量表第四版(WISC-Ⅳ)中文版的修订[J]. 心理科学, 2009, 32(5): 1177-1179.

[9] 周晋波, 郭兰婷, 陈颖. 中文版注意缺陷多动障碍SNAP-Ⅳ评定量表-父母版的信效度[J]. 中国心理卫生杂志, 2013, 27(6): 424-428.

[10] 黄丛平. 以CGI-EI疗效等级验证NOSIE量表在精神分裂症患者护理评定中的准确度[J]. 中华养生保健, 2023, 41(20): 119-122.

[11] SIBLEY MH, BRUTON AM, ZHAO X, *et al*. Non-pharmacological interventions for attention-deficit hyperactivity disorder in children and adolescents[J]. Lancet Child Adolesc Health, 2023, 7(6): 415-428.

[12] 杨振国, 曹世林, 汪斌, 等. 重复经颅磁刺激联合盐酸哌甲酯控释片对注意缺陷多动障碍患儿脑源性神经营养因子和多巴胺D4受体基因表达的影响[J]. 中国妇幼保健,

2024, 39(6): 990-994.

[13] 唐卓婷, 于晓林, 王亦辰, 等. 清心平肝定志方联合哌甲酯治疗心肝火旺证注意力缺陷多动障碍患儿的疗效观察[J]. 世界中西医结合杂志, 2023, 18(8): 1630-1635.

[14] CHAN YS, JANG JT, HO CS. Effects of physical exercise on children with attention deficit hyperactivity disorder[J]. Biomed J, 2022, 45(2): 265-270.

[15] 赵杰, 赵瑞玲. 哌甲酯与托莫西汀治疗中国儿童和青少年注意缺陷多动障碍的安全性评价[J]. 中国药物与临床, 2020, 20(8): 1251-1255.

[16] 杨婷, 杨登法, 林叶青, 等. 磁共振成像技术对行针灸治疗的注意缺陷多动障碍患儿脑组织结构和脑组织功能的评价价值[J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(10): 1928-1931.

[17] 李冰, 汪忠鸿, 杨志雄. 盐酸托莫西汀胶囊联合维生素D滴剂治疗儿童注意缺陷多动障碍的临床效果及对血清25-羟维生素D水平的影响[J]. 中国妇幼保健, 2024, 39(20): 3911-3914.

[18] 吴为阁, 王文强, 李宗磊, 等. 哌甲酯缓释片与托莫西汀对注意缺陷多动障碍患者睡眠参数的影响比较[J]. 中国新药杂志, 2023, 32(24): 2535-2539.

[19] 陈铭雨. 哌甲酯与托莫西汀在注意缺陷多动障碍患儿治疗中的疗效及安全性分析[J]. 黑龙江医药科学, 2023, 46(5): 140-141.

(编辑：虞 瑛)

(上接第605页)

[21] WESCHENFELDER C, GOTTSCHALL CBA, MARKOSKI MM, *et al*. Effects of supplementing a healthy diet with pecan nuts or extra-virgin olive oil on inflammatory profile of patients with stable coronary artery disease:a randomised clinical trial[J]. Br J Nutr, 2022, 127(6): 862-871.

[22] 程芳, 胡坤敏, 朱珊. 活血化瘀类中药抗炎机制研究进展[J]. 中国医药导报, 2023, 20(8): 46-49.

[23] DONG MY, LI JJ, YANG DL, *et al*. Biosynthesis and pharmacological activities of flavonoids,triterpene saponins and polysaccharides derived from astragalus membranaceus[J]. Molecules, 2023, 28(13): 5018.

[24] 刘静, 陈希, 金宏飞, 等. 西洋参茎叶总皂苷抑制氧糖剥夺/复氧引起的BV-2小胶质细胞炎性活化作用及其机制研究[J]. 上海中医药大学学报, 2023, 37(2): 7-13.

[25] 杨荣来, 王凤荣. 丹参及其制剂治疗冠心病的药理及机制研究新进展[J]. 中华中医药学刊, 2024, 42(11): 164-169.

[26] 吕文鑫, 左军. 红花抗动脉粥样硬化药理作用研究进展[J]. 环球中医药, 2024, 17(9): 1907-1911.

[27] 毛美玲, 张鼎, 闫咏梅, 等. 三七治疗动脉粥样硬化药理机制研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2024,26(6): 139-143.

[28] 王军媛, 张军, 刘颖, 等. 针药结合治疗2型糖尿病合并冠心病心绞痛: 随机对照研究[J]. 中国针灸, 2021, 41(4): 371-375.

(编辑：虞 瑛)