

# 盐酸哌甲酯致儿童治疗相关不良事件国内外文献分析

李巧玲, 刘林慧, 刘茂昌, 彭静\* (华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院药学部, 武汉 430016)

**摘要:**目的 分析盐酸哌甲酯(methylphenidate, MPH)导致的儿童治疗相关不良事件(treatment emergent adverse events, TEAE)的特点, 提出防范 MPH 安全事件的建议。方法 检索中国知网、维普、万方、PubMed、Web of Science、EMbase 等数据库中 MPH 致儿童 TEAE 的个案报告, 对患者的性别、年龄、用药剂量、合并用药情况、TEAE 出现时间及临床表现等进行统计分析。结果 收集个案报告 39 篇, 涉及患者 50 例, 其中治疗组 47 例, 非治疗组 3 例。治疗组中男女比为 3.7:1, 6~15 岁患者比例最高, 共 40 例(80%), MPH 致儿童 TEAE 多发生在给药后 1~30 d 内(32 例, 64%), 主要累及精神系统(12 例, 21.43%)和神经系统(11 例, 19.64%)。非治疗组中 2 例患者为超剂量使用, TEAE 均发生在 1 h 内, 主要累及神经系统。50 例患者中 49 例好转, 1 例不详。结论 在使用 MPH 时, 应对其可能发生的安全问题加以防范, 从而提高合理用药水平。

**关键词:**盐酸哌甲酯; 治疗相关不良事件; 文献分析; 安全性

doi:10.11669/cpj.2024.07.009 中图分类号:R971 文献标志码:A 文章编号:1001-2494(2024)07-0634-06

## Literature Analysis of Treatment Emergent Adverse Events Induced by Methylphenidate in Children

LI Qiaoling, LIU Linhui, LIU Maochang, PENG Jing\* (Department of Pharmacy, Wuhan Children's Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science & Technology, Wuhan 430016, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To analyze the characteristics of methylphenidate (MPH) related treatment emergent adverse events (TEAE) in children, so as to provide recommendations for prevention of MPH safety events. **METHODS** Case reports of MPH-induced TEAE in children were retrieved from CNKI, VIP, Wan Fang, PubMed, Web of Science, EMbase and other databases, and the gender, age, dosage, drug combination, time of adverse reactions and clinical manifestations of the patients were statistically analyzed. **RESULTS** A total of 39 case reports were collected, involving 50 cases, including 47 cases in the treatment group and 3 cases in the non-treatment group. In the treatment group, the ratio of male to female was 3.7:1, with 40 cases (80%) in patients aged 6-15 years. Most TEAEs occurred within 1-30 d after drug administration (32 cases, 64%), and the TEAEs mainly involved mental system (12 cases, 21.43%) and nervous system (11 cases, 19.64%). In the non-treatment group, 2 patients were overdosed, and adverse reactions occurred within 1 h, mainly involving mental system and nervous system. Among the 50 cases, 49 cases were improved after drug withdrawal and/or symptomatic treatment, and 1 case had unknown prognosis. **CONCLUSION** It is necessary to prevent the possible safety problems in the use of MPH, so as to improve the level of rational drug use.

**KEY WORDS:** methylphenidate; treatment emergent adverse event; literature analysis; security

注意缺陷多动症(attention deficit hyperactivity disorder, ADHD)是一种常见的慢性神经发育障碍,起病于童年期,影响可延续至成年,其主要特征是与发育水平不相称的注意缺陷和(或)多动冲动。全球儿童发病率约为 7.2%<sup>[1]</sup>。据统计,我国儿童 ADHD 患病率为 6.26%<sup>[2]</sup>,且其患病率在逐年升高。作为一种常见的儿童精神障碍疾病,严重影响患儿的学习、家庭和社会生活,并带来沉重的负担。盐酸哌甲酯(methylphenidate, MPH)是一种源自哌啶的中枢神经系统兴奋药,其结构类似于苯丙胺,作

为去甲肾上腺素-多巴胺再摄取抑制剂,通过增加这些单胺类物质释放至神经元外间隙,对 ADHD 发挥治疗作用。说明书记载该药用于儿童和青少年治疗相关不良事件(treatment emergent adverse events, TEAE)最常报告为失眠、头晕、口咽疼痛、胃肠系统疾病及发热等。MPH 作为国内外儿童及青少年 ADHD 的一线治疗药物,广泛应用于临床,在国内其属于第一类精神药品,也被称为“聪明药”,因可增加机体的兴奋性,提高孩子的注意力,改善脑部功能,导致该药滥用,但是长期使用易造成患者依赖

基金项目:武汉市卫生健康科研基金项目资助(WZ21A07, WZ22Q07)

作者简介:李巧玲,女,硕士,主管药师 研究方向:医院药理学和药理学  
Tel:(027)82433460

\* 通讯作者:彭静,女,硕士,副主任药师 研究方向:临床药理学

性,因此 MPH 用于儿童的 TEAE 是越来越令人关注的问题。本研究通过查阅国内外个案报道,分析 MPH 所致儿童 TEAE 的特点,为临床安全用药提供参考。

## 1 资料和方法

### 1.1 资料来源

通过检索中国知网、维普、万方、PubMed、Web of Science、EMbase 等数据库,中文检索关键词为:哌甲酯、不良反应、不良事件、毒性反应。英文检索关键词为: Methylphenidate、case、adverse、side effect、induced。

### 1.2 文献纳入标准和排除标准

纳入标准:国内外公开发表的 MPH 所致 0~18 岁儿童 TEAE 的临床个案报告,内容包含患者基本信息、用药信息、临床表现及治疗转归等信息。

排除标准:①基本信息不完整,描述不详细导致无法分析;② MPH 致儿童 TEAE 的文献综述;③动物实验基础研究。由 2 位研究者按照文献纳入标准和排除标准独立进行文献检索,初步筛选后,最终由

小组讨论文献是否纳入。

### 1.3 方法

采用回顾性研究的方法,对纳入的文献提取病例相关信息,包括患者性别、年龄、临床诊断、给药剂量、给药后出现 TEAE 的时间、TEAE 临床表现、联合用药情况及治疗转归。根据患者用药目的分为治疗组和非治疗组。根据国际通用的 Naranjo's ADR 评估表进行 TEAE 的关联性评价,总分  $\geq 9$  分,表明该药物与 TEAE 的因果关系为肯定的;总分为 5~8 分,为很可能有关;总分为 1~4 分,为有可能有关。总分  $\leq 0$  分,为可疑。

## 2 结果

共检索到 MPH 致儿童 TEAE 的临床个案报告 39 篇,其中国内 2 篇,国外 37 篇,纳入病例数为 50 例。

### 2.1 患者性别、年龄分布

治疗组中男性 37 例(78.72%),女性 10 例(21.27%),男女之比为 3.7:1,年龄 2~18 岁,平均年龄( $9.77 \pm 3.50$ );6~15 岁患者比例最高,共 40 例(80%),见表 1。

表 1 不同年龄段使用盐酸哌甲酯(MPH)发生治疗相关不良事件(TEAE)患者的性别分布

组别	年龄/岁	男性/例	女性/例	合计/例	构成比/%
治疗组	$\leq 6$	3	0	3	6.00
	>6~15	31	9	40	80.00
	>15~18	3	1	4	8.00
非治疗组	$\leq 6$	1	0	1	2.00
	>6~15	1	0	1	2.00
	>15~18	1	0	1	2.00
合计		40	10	50	100.00

### 2.2 用药剂量及合并用药情况

MPH 的说明书中指出儿童使用剂量范围一般不超过  $36 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ,治疗组儿童使用剂量范围为

$5 \sim 36 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ,非治疗组三例患者的剂量及年龄分别为 486 mg(18 岁)、540 mg(12 岁)、10 mg(2 岁),具体用药情况及合并用药情况见表 2。

表 2 MPH 的用药剂量及合并用药情况

用药分组	年龄/岁	剂量/ $\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$	例数/例	构成比/%	合并用药/频次
治疗组	<6	9~10	3	6	-
	>6~15	5~36	40	80	利培酮/2,丙戊酸钠/1,盐酸氟法辛/1
	>15~18	10~36	4	8	消炎痛/1,异维甲酸/1
非治疗组	2~18	486、540、10	3	6	-

### 2.3 患者用药原因及给药途径

50 例 MPH 致儿童 TEAE 中,治疗组用药原因为 2 种,分别为 ADHD 和发作性睡病。非治疗组用药原因为 2 种,分别为自杀和误服。50 例患者均为

口服给药。

### 2.4 MPH 致儿童 TEAE 累及的系统-器官及临床表现

治疗组患者发生 TEAE 主要累及精神系统,共计

12 例(21.43%),其次各类神经系统,共计 11 例(19.64%),皮肤及附件系统,共计 10 例(17.86%),生殖系统及乳腺疾病,共计 8 例(14.29%),血液及淋巴系统疾病,共计 3 例(5.36%),呼吸系统、胸疾病,共计 3 例(5.36%),眼器官疾病,共计 3 例(5.36%),

心血管疾病,共计 1 例(1.79%)。非治疗组患者发生 TEAE 主要累及精神系统,共计 2 例(3.57%),各类神经系统,共计 2 例(3.57%),心血管疾病,共计 1 例(1.79%)。其中有 6 名患者同时出现了多个器官系统的 TEAE 主要临床表现,见表 3。

表 3 MPH 致儿童 TEAE 累及的系统-器官及临床表现

用药分组	累及器官/系统	主要临床表现/频次	例次数	构成比/%
治疗组	精神病类	精神病症状/2,梦游综合征/1,唇舌咬伤/1,躁狂症状/2,自杀意念/2,抑郁症/1,幻视/1,白天磨牙/1,夜间磨牙症/1	12	21.43
	各类神经系统疾病	口面部运动障碍/5,恶心、晕厥/1,急性运动障碍/2,打嗝/1,嗜睡/2	11	19.64
	皮肤及附件系统	脱发/6,剥脱性黄斑丘疹/1,白癜风/1,瘙痒性皮肤反应,双手红斑和丘疹/1,眉毛缺失、脱发/1	10	17.86
	生殖系统及乳腺疾病	青春期前儿童勃起/3,男性乳房发育症/2,遗尿/3	8	14.29
	血液及淋巴系统疾病	血小板减少症/1,白细胞减少/1,严重的高热/1	3	5.36
	呼吸系统、胸疾病	音质紊乱、声音嘶哑/2,复发性气胸/1	3	5.36
	眼、鼻器官疾病	视物模糊、障碍/2,鼻出血/1	3	5.36
	心血管疾病	急性心肌梗死/1	1	1.79
非治疗组	精神病类	心动过速,烦躁不安/2	2	3.57
	各类神经系统疾病	运动障碍反应/2	2	3.57
	心血管疾病	高血压/1	1	1.79
合计			56	100

## 2.5 MPH 致儿童 TEAE 出现的时间

MPH 致儿童 TEAE 多发生在给药后 1~7 d 内(17 例,占比 34%),其次是给药后 7~30 d 内(15 例,占比 30%),其中非治疗组中 2 例患者超剂量使用均在 1 h 内出现 TEAE,见表 4。

表 4 MPH 致儿童 TEAE 的发生时间分布

组别	TEAE 发生时间(开始给药后)	病例数/例	占比/%
治疗组	≤2 h	4	8
	>2~24 h	4	8
	>1~7 d	17	34
	>7~30 d	15	30
	>30 d	5	10
	不详	2	4
非治疗组	≤2 h	2	4
	>2~24 h	1	2
合计		50	100

## 2.6 MPH 致儿童 TEAE 的关联性评价

根据国际通用的 Naranjo's TEAE 评估量表,对 50 例 MPH 致儿童 TEAE 进行了关联性评价,其中总分 5~8 分的为 44 例(88%),表示为很可能有关。1~4 分的为 6 例(12%),表示为有可能有关。

## 2.7 MPH 致儿童 TEAE 的处理和转归

使用 MPH 发生 TEAE 的儿童中,49 例患儿最终 TEAE 消失或缓解,其中 43 例(86%)患儿经停药

及/或对症治疗后症状消失或缓解,症状好转的时间不等,最短的 3~4 h 症状消失。3 例患儿在出现 TEAE 后未停止给药,也没有降低给药剂量,随着给药时间的延长,TEAE 逐渐减轻或消失。1 例患儿在出现 TEAE 后给予对症治疗的药物,并继续给予 MPH 治疗,TEAE 逐渐消失。1 例患儿在出现 TEAE 后,逐渐降低 MPH 的治疗剂量,TEAE 逐渐消失。1 例患儿合并用 MPH 和吲哚美辛出现精神病症状,停用吲哚美辛后,TEAE 症状消失,前期单独用吲哚美辛和 MPH 均未出现任何 TEAE。1 例患者转归不详。

根据 TEAE 的关联性评价结果,有 6 例患者 Naranjo's TEAE 评估量表得分为 1~4 分,表示 TEAE 与 MPH 之间的关系是有可能有关。其中 1 例患者在使用 MPH 的同时也在服用利培酮,出现 TEAE 后同时停止了两种药物的摄入,TEAE 症状得到缓解;1 例 14 岁女孩在使用 MPH 3 个月内没有出现 TEAE,近期由于经痛吃了消炎痛出现精神病症状 TEAE,以往单独使用消炎痛未出现过此 TEAE,停止使用消炎痛后,TEAE 症状消失,且未再复发。1 例患者被诊断为癫痫一直在服用丙戊酸钠治疗,后来被诊断为 ADHD 后开始使用 MPH 后,5 h 出现急性口面部和四肢运动障碍 TEAE,停止使用 MPH 后 TEAE 得到缓解。1 例患者在使用 MPH 第 10 天

后出现眉毛脱落,鼻出血 TEAE,第 14 天停止该药物,TEAE 得到了缓解,Naranjo's TEAE 评估量表得到为 4 分。1 例患者在使用 MPH 时剂量由  $5 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$  增加到  $10 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$  后出现急性心肌梗死,停药后给予对症治疗,TEAE 得到改善,Naranjo's TEAE 评估量表得到为 3 分。1 例患者使用 MPH 3 年后多次出现自发性气胸,停止药物后症状得到缓解,Naranjo's TEAE 评估量表得到为 3 分。

### 3 讨论

#### 3.1 患者因素

本研究结果显示,治疗组中 MPH 所致的 TEAE 发生率男女比例为 3.7:1,性别差异显著。最新的一项研究报道了法国 2010—2019 年儿童和青少年 ADHD 诊断和 MPH 的使用情况,结果显示 ADHD 患者中,男性约占 80%,女性约占 20%<sup>[3]</sup>。且英国的一项研究显示,小于 16 岁儿童 ADHD 患者中,男性比例为 84%<sup>[4]</sup>。美国的一项研究显示,儿童和青少年男性和女性的 ADHD 患病率分别为 11.5% 和 5.16%<sup>[5]</sup>。复旦大学附属儿科医院 2006—2010 年 ADHD 就诊次数进行统计分析后的结果也符合这一特性<sup>[6]</sup>。因此认为,儿童 ADHD 病例中男性患病率高于女性,且 MPH 所致的儿童 TEAE 男性高于女性,提示家长需要更加关注男孩出现 ADHD 症状。治疗组中 47 例患者中 MPH 所致 TEAE 中 6~15 岁患儿人数最多,为 40 例(80%),表明学龄期儿童更容易发生 ADHD。

#### 3.2 MPH 致儿童 TEAE 的时间

本研究结果显示治疗组中 MPH 致儿童 TEAE 出现的时间主要发生在用药后 1~30 d 内(64%),其中 7~30 d 出现 TEAE 的比例为 30%,这提示在药品 TEAE 监测工作中,对该药要进行长期监测,可能与其是缓释制剂有关联。其中 16 例(32%)是发生在剂量增加期间,这提示在增加 MPH 剂量期间,要密切关注 TEAE 的发生,加强药学监护。非治疗组中 2 例超剂量患者出现 TEAE 均在用药后 1 h 内,与其药动力学有关,MPH 口服吸收迅速,1~2 h 内达到初始最大值。

#### 3.3 MPH 致儿童 TEAE 及主要临床表现

MPH 致儿童 TEAE 主要累及精神系统,其次为各类神经系统。MPH 致精神症状的 TEAE 表现主要为精神病症状、梦游综合征、躁狂症状、自杀意念、抑郁症、幻视和磨牙,与以往的研究结果基本一致。在 MPH 治疗期间,抑郁情绪或精神症状可能是会出

现的 TEAE。Park-Wyllie 等<sup>[7]</sup>通过 TEAE 数据库分析了 MPH 致儿童 TEAE 的个案报告,其中精神症状的 TEAE 主要表现为自杀意念、抑郁症、幻视等。唇舌咬伤是说明书未记载的新的 TEAE。1 例患者被确诊为 ADHD,在使用 MPH 治疗的时候,增加剂量至  $36 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ,2 周后出现唇舌咬伤 TEAE<sup>[8]</sup>,这是首次报道 MPH 关于唇舌咬伤的 TEAE。在过去的一项针对大鼠和兔子的动物研究中,随着 MPH 剂量的增加,大鼠和兔子自我唇舌咬伤的比例增加<sup>[9]</sup>。这提示兴奋剂药物可能会导致咬伤嘴唇和舌头的行为,这可能会显著影响药物治疗依从性。此外,1 例患者在使用 MPH 治疗 ADHD 期间,出现狂躁症,该患者被诊断为痤疮和 ADHD,同时在使用异维甲酸治疗,在治疗过程中单用 MPH 和异维甲酸均未出现 TEAE,联合用药时出现狂躁症<sup>[10]</sup>。Bremner 等<sup>[11]</sup>讨论了抑郁症、自杀等精神病症状与异维甲酸的关系,异维甲酸在中枢神经系统中发挥着多种功能,可对神经系统产生多种影响,认为异维甲酸的使用与抑郁和自杀存在着一定的关联。这提示对于接受异维甲酸和 MPH 联合治疗的患者,应谨慎注意躁狂症 TEAE。

MPH 累及各类神经系统的 TEAE 表现主要为运动障碍,恶心、晕厥,打嗝。7 例患儿在使用 MPH 后出现运动障碍,其中 1 例转归不详;3 例停药后及/或对症治疗症状消失;3 例继续给药或继续给药同时给予对症治疗药物后症状消失。抗精神病药物由于其多巴胺能系统阻断作用,被报道可引起运动障碍 TEAE<sup>[12]</sup>。本研究检索到 1 例患儿在使用 MPH 后出现了口面部和肢体运动障碍,该患儿被诊断患有癫痫,同时在服用丙戊酸钠治疗,停用 MPH 后 15 h 症状缓解<sup>[13]</sup>。有研究报道抗癫痫治疗可增加 MPH 引起 TEAE 的敏感性<sup>[14]</sup>。此外,1 例患者使用 MPH 后出现口面部和肢体运动障碍,该患儿被诊断为轻度智力迟钝和 ADHD<sup>[15]</sup>。Balazs 等<sup>[16]</sup>和 Senecky 等<sup>[17]</sup>报道了智商较低或智力功能边缘的患者在 MPH 治疗后立即出现口面部和/或肢体运动障碍。因此,在抗 ADHD 治疗中,智商偏低的儿童和癫痫患者更易发生运动障碍 TEAE,且会持续的时间更长,需要密切监测 TEAE 的发生。

MPH 累及皮肤及其附件的 TEAE 表现主要为脱发、剥脱性黄斑丘疹、瘙痒性皮肤病反应、红斑和丘疹及眉毛缺失,均在说明书中有记载。本研究检索到 1 例 MPH 致白癜风的个案报道<sup>[18]</sup>,这也是

说明书未记载的皮肤相关 TEAE。目前导致白癜风皮损黑素细胞丢失的分子机制仍不清楚,但已经提出了多种相关假说,其中包括自身免疫病学假说和神经学假说,根据神经学假说,一些神经递质和儿茶酚胺降解酶水平的升高会损伤黑素细胞<sup>[19]</sup>。Cucchi等<sup>[20]</sup>研究发现,在非节段性白癜风活动中,儿茶酚胺水平升高,白癜风黑色素细胞减少,该研究结果支持了神经假说。MPH可增加多巴胺和去甲肾上腺素的水平,从而导致白癜风的发生。这也是首次报道口服 MPH 导致白癜风的发生,但因果关系不能用单一案例来证明,因此, MPH 与白癜风之间的关系还需要进一步的研究来证明,但该病例可为临床医生提供关于口服 MPH 可能导致白癜风的参考。

MPH 累及生殖系统及乳腺疾病的 TEAE 主要为青春期前儿童异常勃起、男性乳房发育症和遗尿,共 8 例,出现 TEAE 后停药及/或给予对症治疗后症状均缓解。MPH 的主要作用机制是抑制纹状体区域多巴胺的再摄取,有证据表明多巴胺激动剂可导致阴茎勃起,可能对治疗勃起功能障碍有效<sup>[21]</sup>。因此 MPH 诱导的阴茎勃起可能是通过过度的多巴胺活性介导的。目前报道的 MPH 诱导的青春期前儿童异常勃起病例中,多数患者在停药后症状消失。在 MPH 治疗中,需要密切注意患儿泌尿生殖系统出现 TEAE,出现异常阴茎勃起需进行泌尿系统评估,以减少长期并发症的风险。

MPH 累及血液及淋巴系统疾病、呼吸系统、心胸疾病、五官疾病及心血管疾病的 TEAE 主要表现为血小板减少症、白细胞减少、高热、声音嘶哑、复发性气胸、视物障碍、鼻出血及高血压,均在说明书中有记载。1 例患儿服用 MPH 后出现急性心肌梗死, MPH 致心肌梗死被认为是一种非常罕见的 TEAE (小于万分之一),且青少年和成人相对更易发生<sup>[22]</sup>。大部分流行病学研究显示 MPH 用于治疗 ADHD 患者可增加心律失常的总体风险,不会增加心肌梗死的风险,但在使用 MPH 治疗的早期阶段,发生心血管事件风险显著性增加<sup>[23-24]</sup>。虽然心肌梗死在儿童中很罕见,但在 MPH 治疗的早期,一旦出现疑似急性冠状动脉综合征,也必须立即进行冠状动脉造影。

### 3.4 MPH 致 TEAE 的处理及预后

本研究收录的个案报道中使用治疗剂量 MPH 发生 TEAE 的 98% 患者后期 TEAE 症状消失或缓解。MPH 过量的患者,1 例患者服用 540 mg MPH,

出现急性拟交感神经毒性,表现为运动痉挛、全身刺痛感、心动加速、幻视和高血压,1 h 内给予活性炭和生理盐水,1 d 后出院<sup>[25]</sup>。另 1 例患者服用 486 g MPH,出现心动过速、高血压和烦躁不安,给予活性炭和美托洛尔治疗,第 6 天患者体内 MPH 浓度达到正常值<sup>[26]</sup>。高剂量 MPH 相关病例报告显示,药物血浆水平与毒性症状有关系<sup>[27]</sup>,对于 MPH 血浆水平升高可给予活性炭治疗,且早期推荐使用  $\beta$ -受体阻断剂、 $\alpha$ -受体阻断剂和钙通道阻断剂来控制血压和心率异常等症状<sup>[28]</sup>。高剂量 MPH 中毒主要引起中枢神经系统的副作用,表现为躁动、心动过速和高血压等,一般是非致命的,且不会导致成瘾,需要监测心血管功能。

综上所述,本研究收录的 TEAE 涉及多个系统-器官,其中唇舌咬伤、白癜风、打嗝、男性乳房发育症、遗尿、急性心肌梗死为说明书尚未记载的 TEAE,这些 TEAE 在临床相对少见,因此临床对使用 MPH 患者,不仅要询问常见 TEAE,还要考虑少见的 TEAE。随着全球 ADHD 药物使用的增加,应仔细权衡 MPH 在儿童和青少年中的潜在风险。

## REFERENCES

- [1] WOLRAICH M L, HAGAN J F, ALLAN C, *et al.* Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents [J]. *Pediatrics*, 2019, 144(4): e20192528. DOI: 10.1542/peds.2019-2528.
- [2] WANG T, LIU K, LI Z, *et al.* Prevalence of attention deficit/hyperactivity disorder among children and adolescents in China: a systematic review and meta-analysis [J]. *BMC Psychiatry*, 2017, 17(1): 32. DOI: 10.1186/s12888-016-1187-9.
- [3] PONNOU S, THOMÉ B. ADHD diagnosis and methylphenidate consumption in children and adolescents: a systematic analysis of health databases in France over the period 2010-2019 [J]. *Front Psychiatry*, 2022, 13: 957242. DOI: 10.3389/fpsy.2022.957242.
- [4] BEAU-LEJDSTROM R, DOUGLAS I, EVANS S J, *et al.* Latest trends in ADHD drug prescribing patterns in children in the UK: prevalence, incidence and persistence [J]. *BMJ Open*, 2016, 6(6): e010508. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-010508.
- [5] DANIELSON M L, BITSKO R H, GHANDOUR R M, *et al.* Prevalence of parent-reported ADHD diagnosis and associated treatment among U. S. children and adolescents 2016 [J]. *J Clin Child Adolesc Psychol*, 2018, 47(2): 199-212.
- [6] LI Z P. A review of drugs used in children with attention deficit hyperactivity disorder in our hospital from 2006 to 2010 [J]. *Chin Pharm J (中国药学杂志)*, 2011, 46(24): 1959-1960.
- [7] PARK-WYLLIE L, VAN STRALEN J, CASTILLON G, *et al.* Differences in adverse event reporting rates of therapeutic failure between two once-daily extended-release methylphenidate medications in Canada: analysis of spontaneous adverse event reporting databases [J]. *Clin Ther*, 2017, 39(10): 2006-2023.

- [ 8 ] GOKCEN C, KARADAG M, AKSOY I. Methylphenidate induced lip and tongue biting [J]. *Clin Psychopharmacol Neurosci*, 2018, 16 (2):218-220.
- [ 9 ] BECKMAN D A, SCHNEIDER M, YOURENEFF M, *et al.* Developmental toxicity assessment of d, l-methylphenidate and d-methylphenidate in rats and rabbits [J]. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*, 2008, 83: 489-501. DOI: 10.1002/bdrb.20168.
- [ 10 ] ERSOY M A, ERSOY H T. Manic symptoms associated with isotretinoin and methylphenidate combination: a case report [J]. *Klin Psikofarmakol B*, 2014, 24(3):261-264.
- [ 11 ] BREMNER J D, SHEARER K D, MCCAFFERY P J. Retinoic acid and affective disorders; the evidence for an association [J]. *J Clin Psychiatry*, 2012, 73(1):37-50.
- [ 12 ] WAUGH J L. Acute dyskinetic reaction in a healthy toddler following methylphenidate ingestion [J]. *Pediatr Neurol*, 2013, 49 (1):58-60.
- [ 13 ] YILMAZ A E, DONMEZ A, ORUN E, *et al.* Methylphenidate-induced acute orofacial and extremity dyskinesia [J]. *J Child Neurol*, 2013, 28(6):781-783.
- [ 14 ] GARA L, ROBERTS W. Adverse response to methylphenidate in combination with valproic acid [J]. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2000, 10(1):39-43.
- [ 15 ] KAZANCI S Y, TARAKCIOGLU M C, BULBUL L, *et al.* Should we continue methylphenidate treatment despite orofacial or extremity dyskinesias? [J]. *Klin Psikofarmakol B*, 2015, 25: 399-402. DOI: 10.5455/bcp.20150902042021.
- [ 16 ] BALÁZS J, BESNYO M, GÁDOROS J. Methylphenidate-induced orofacial and extremity dyskinesia [J]. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2007, 17(3):378-381.
- [ 17 ] SENECKY Y, LOBEL D, DIAMOND G W, *et al.* Isolated orofacial dyskinesia: a methylphenidate-induced movement disorder [J]. *Pediatr Neurol*, 2002, 27(3):224-226.
- [ 18 ] GULER AKSU G, AKDERE P, TOROS F. Methylphenidate associated vitiligo in a child: a case report [J]. *Asia Pac Psychiatry*, 2019, 11(3):e12351. DOI: 10.1111/appy.12351.
- [ 19 ] NAMAZI M R. Phenytoin as a novel anti-vitiligo weapon [J]. *J Autoimmune Dis*, 2005, 2:11. DOI: 10.1186/1740-2557-2-11.
- [ 20 ] CUCCHI M L, FRATTINI P, SANTAGOSTINO G, *et al.* Catecholamines increase in the urine of non-segmental vitiligo especially during its active phase [J]. *Pigment Cell Res*, 2003, 16 (2):111-116.
- [ 21 ] ALTWEIN J E, KEULER F U. Oral treatment of erectile dysfunction with apomorphine SL [J]. *Urol Int*, 2001, 67(4):257-263.
- [ 22 ] STAMMSCHULTE T, PITZER M, RASCHER W, *et al.* Acute myocardial infarction due to spontaneous coronary artery dissection in a 6-year-old boy with ADHD on the third day of treatment with methylphenidate [J]. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2022, 31(6):939-945.
- [ 23 ] SHIN J Y, ROUGHEAD E E, PARK B J, *et al.* Cardiovascular safety of methylphenidate among children and young people with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): nationwide self-controlled case series study [J]. *BMJ*, 2016, 353:i2550. DOI: 10.1136/bmj.i3123.
- [ 24 ] COOPER W O, HABEL L A, SOX C M, *et al.* ADHD drugs and serious cardiovascular events in children and young adults [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(20):1896-1904.
- [ 25 ] ERKURAN H O, CAKALOZ B, OZLEM ONEN M D, *et al.* suicide attempt with high dose long acting methylphenidate ingestion: a case presentation [J]. *Klin Psikofarmakol B*, 2016, 26 (3): 316-318.
- [ 26 ] ERYILMAZ G, GUL I G, YORBIK O, *et al.* Long-acting methylphenidate toxicity: a case report [J]. *Klin Psikofarmakol B*, 2016, 24(4): 384-386.
- [ 27 ] KLAMPFL K, QUATTLÄNDER A, BURGER R, *et al.* Case report: intoxication with high dose of long-acting methylphenidate in a suicidal 14 year-old girl [J]. *Atten Defic Hyperact Disord*, 2010, 2(4):221-224.
- [ 28 ] KLEIN-SCHWARTZ W. Abuse and toxicity of methylphenidate [J]. *Curr Opin Pediatr*, 2002, 14(2):219-223.

(收稿日期:2023-05-22)