

托莫西汀治疗儿童注意力缺陷多动障碍研究进展

黄明欣, 石萍, 于情, 李宇

(天津市儿童医院, 天津 300000)

【摘要】 为探讨托莫西汀对儿童注意力缺陷多动障碍(ADHD)的疗效, 本文对托莫西汀治疗儿童 ADHD 的研究进行综述。通过阐述 ADHD 发病机制和治疗方案, 总结托莫西汀治疗儿童 ADHD 的效果和安全性, 并与哌甲酯、安慰剂治疗的效果进行比较, 为 ADHD 临床治疗提供参考。

【关键词】 托莫西汀; 儿童; 注意力缺陷多动障碍; 研究进展

中图分类号: R749

文献标识码: A

doi:10.11886/j.issn.1007-3256.2019.04.021

Advances in the treatment of children attention deficit hyperactivity disorder with tomoxetine

Huang Mingxin, Shi Ping, Yu Qing, Li Yu

(Tianjin Children's Hospital, Tianjin 300000, China)

【Abstract】 The purpose of this review is to investigate the efficacy of atomoxetine in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), and this review summarizes the study of tomoxetine in the treatment of children with ADHD. After elucidating the pathogenesis and treatment of ADHD, as well as comparing with methylphenidate and placebo treatments, the efficacy and safety of tomoxetine in the treatment of ADHD children were determined, which could provide references for clinical treatment of ADHD.

【Keywords】 Tomoxetine; Children; Attention deficit hyperactivity disorder; Research

注意力缺陷多动障碍(Attention deficit hyperactivity disorder, ADHD)又称为多动症,是一种常见于学龄期儿童的神经发育障碍性疾病,具有易冲动、活动频繁等特点^[1-2]。临床对 ADHD 的治疗方法包括平衡仪、脑电生物反馈、感觉统合训练、行为治疗和药物治疗等^[3-4]。其中,中枢兴奋药物较常用,如哌甲酯^[5]。尽管中枢兴奋药物对 ADHD 有一定的效果,但存在成瘾及滥用的风险,且不良反应较多,如食欲下降、抽搐等^[6]。托莫西汀属于非兴奋性药物,在药物作用过程中能提高患者突触间隙去甲肾上腺素(NE)含量,提高 NE 的正相传输,增加前额叶皮质多巴胺(DA)含量^[7],不会对膈核部位的 DA 活动产生影响,故可以有效避免成瘾及滥用^[8-9]。本文通过总结 ADHD 发病机制,对托莫西汀治疗儿童 ADHD 的效果和安全性进行综述,以期对 ADHD 临床药物治疗提供参考。

1 ADHD 发病机制

目前,关于 ADHD 的发病原因及机制的研究尚未得出统一结论,大部分学者认为 ADHD 是社会、心理、生物学等方面综合作用的结果^[10]。ADHD 一般出现在 6 岁前的学龄期儿童中,随着年龄增大,患儿的症状逐渐改善,但也有部分患儿的症状会持续到成年^[11]。由此可见,ADHD 对儿童的学业、社交和职业等影响较大。也有研究表明,ADHD 发生与儿童大脑前额叶-基底节-丘脑-前额叶环路功能

障碍情况有关,该环路的神经系统主要由 DA 能神经元组成^[12]。因此,在临床应用药物治疗过程中往往是利用药物影响患儿 DA 和 NE 能神经系统,进而发挥控制 ADHD 的作用^[13]。

表观遗传学认为,ADHD 的遗传性不仅包括基因的影响,也包括基因与环境的相互作用。越来越多的证据表明,ADHD 是基因与环境相互作用所致,早期暴露于不良环境中可能会导致 ADHD 发病,而这个过程的主要机制由表观遗传学介导^[14]。随着分子基因学的发展, Xu 等^[15]首次在 ADHD 患儿中发现了异常的甲基化及组蛋白乙酰化,并从表观遗传学角度分析 ADHD 的发病机制。启动子区 CpG 岛的异常甲基化被认为是一些疾病的稳定特征,患儿多巴胺转运体基因(dopamine transporter gene, DAT1)编码 Na⁺ 和 Cl⁻ 依赖的多巴胺转运体蛋白,该蛋白位于中枢神经系统 DA 神经元突触前膜,能再摄取突触间隙 DA,中止神经细胞信号传递,影响 DA 突触间隙的浓度和作用时间,而 DAT1 启动子区甲基化水平影响 ADHD 患者对立违抗行为的严重程度。加上患儿母亲孕期的环境因素影响、患儿家庭因素和学校因素等的综合作用,导致 ADHD 发生。此外, Park 等^[16]研究显示,转运体蛋白基因启动子区的甲基化水平与 ADHD 的一些特定症状(冲动、多动、控制力差)严重程度相关,且其甲基化水平与右侧枕颞区皮质厚度呈负相关。NE 能系统参与调节注意和觉醒,激活后作用于前额叶皮质。甲

基化水平异常可能导致前额叶皮质 DA 和 NE 水平紊乱,导致 ADHD 病理生理变化。

2 托莫西汀治疗儿童 ADHD 的效果和安全性

2.1 托莫西汀治疗与哌甲酯治疗效果比较

托莫西汀与神经突触前膜上的 NE 结合,提高患者突触间隙内的 DA 含量,提高 DA 的正相传输,而且能够增加前额叶皮质 DA 含量。然而托莫西汀并不会对隔核部位的 DA 活动产生影响,进而有效避免成瘾及滥用情况。与哌甲酯比较,托莫西汀对 DA 神经递质分布丰富的纹状体及边缘核区细胞外 DA 浓度产生影响,因此不会导致 ADHD 患儿发生运动障碍,不良反应较少。郑庆梅等^[17]采用托莫西汀和哌甲酯缓释片治疗 ADHD 患儿,治疗 4 周末和 8 周末,两组有效率比较差异均无统计学意义,且不良反应均较轻。托莫西汀为一种选择性突触前膜 NE 转运体的强效抑制剂,能增强 NE 的翻转效应,改善儿童 ADHD。朱舒虹等^[18]将 78 例 ADHD 患儿随机分为盐酸托莫西汀治疗组和盐酸哌甲酯治疗组,结果显示,哌甲酯组不良反应发生率高于托莫西汀治疗组。哌甲酯对改善注意力效果较好,可能是通过增加 NE 与突触间隙 DA 浓度,改善 ADHD 核心症状。但治疗过程中需严密观察患者是否发生不良反应^[19]。托莫西汀是与突触前膜 NE 再摄取转运体高度选择性地结合,抑制 NE 再摄取,而其他神经递质亲和力极低,能提高突触间隙 NE 及前额叶皮质 DA 含量,增强患儿记忆力、注意力,改善注意缺陷及多动症状;但不会增加伏隔核部位的 DA 水平,因此不会导致滥用或成瘾;同时,托莫西汀也不增加纹状体 DA 水平,故不会诱导抽动症状或增加运动障碍,不良反应较少,安全性较好。

2.2 托莫西汀治疗与安慰剂治疗效果比较

Mohrjensen 等^[20]研究显示,托莫西汀对儿童青少年 ADHD 核心症状的效果较安慰剂差,而在成人 ADHD 上效果比安慰剂好。托莫西汀可以改善 ADHD 核心症状,可能会出现腹痛、恶心、呕吐、嗜睡和食欲减退,但这些不良反应在停药后均会消失。杨红双等^[21]对 7 项盐酸托莫西汀与安慰剂对比治疗 ADHD 对照研究的文献进行分析,结果表明,盐酸托莫西汀治疗儿童 ADHD 过程中可显著改善儿童 ADHD 的多动/冲动以及注意缺陷,但托莫西汀比安慰剂不良反应发生率更高,常见不良反应包括食欲减退、嗜睡、腹痛、呕吐、恶心等。

3 托莫西汀治疗儿童 ADHD 合并其他疾病的效果

ADHD 共病较多,如焦虑、抽动障碍、破坏性行为障碍等。其中,50% 的 ADHD 儿童都存在对立违抗障碍/品行障碍^[22]。方拴锋等^[23]研究中,对照组予以盐酸哌甲酯,试验组予以盐酸托莫西汀,结果表明,试验组 ADHD 和短暂性抽动障碍的总有效率高于对照组 (83.33% vs. 76.67%, 80.00% vs. 53.33%, P 均 <0.05),提示盐酸托莫西汀治疗儿童多动症合并短暂性抽动障碍的效果明显优于盐酸哌甲酯,且安全性高。谭从容等^[24]采用托莫西汀治疗小儿注意缺陷多动障碍合并焦虑,观察组接受托莫西汀治疗,对照组接受哌甲酯治疗,结果表明,观察组 ADHD 评定量表和儿童焦虑性情绪筛查量表 (The Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders, SCARED) 评分低于对照组 ($P < 0.05$),观察组不良反应发生率低于对照组 ($P < 0.05$)。提示托莫西汀有助于缓解患儿的 ADHD 和焦虑症状,安全性较好。

4 小 结

目前,托莫西汀是临床治疗 ADHD 的一线药物,它的治疗作用与其选择性抑制剂突触前膜对 NE 的再摄取效应有关,能增强 NE 的翻转效应,从而改善症状,间接促进认知功能的改善和注意力集中。综上所述,托莫西汀治疗 ADHD 的效果和安全性较好,而且对焦虑和抽动障碍等共病也有较好疗效。

参考文献

- [1] Green BC, Johnson KA, Bretherton L. Pragmatic language difficulties in children with hyperactivity and attention problems: an integrated review[J]. *Int J Lang Commun Disord*, 2014, 49(1): 15-29.
- [2] 苗竞,刘成全,倪新强,等. 平动汤对注意力缺陷多动障碍模型大鼠 HPA 轴功能的影响[J]. *中医学报*, 2016, 31(12): 1939-1942.
- [3] Hotham E, Haberfield M, Hillier S, et al. Upper limb function in children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) [J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2017, 125(4): 713-726.
- [4] 方妍彤,陈敏,吉宁,等. CYP2D6 基因多态与托莫西汀治疗儿童注意缺陷多动障碍反应的关联研究[J]. *中国心理卫生杂志*, 2015, 29(6): 401-405.
- [5] 母发光,何海兰,欧阳颖. 盐酸托莫西汀对注意缺陷多动障碍共病 Tourette 综合征的疗效观察[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2014, 29(21): 1665-1667.
- [6] Wynchank D, Bijlenga D, Beekman AT, et al. Adult attention-

- deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and insomnia: an update of the literature[J]. *Curr Psychiatry Rep*, 2017, 19(12): 98.
- [7] 杨圣海, 王立文, 王璐, 等. 静灵口服液和盐酸托莫西汀联合治疗儿童注意力缺陷多动障碍疗效观察[J]. *世界中西医结合杂志*, 2018, 13(3): 381-383, 386.
- [8] 顾教伟, 王勇, 赵峰, 等. 托莫西汀联合脑电生物反馈治疗对儿童注意缺陷多动障碍疗效观察[J]. *儿科药学杂志*, 2014, 20(3): 15-17.
- [9] 林崇光, 陈策, 黄建杰, 等. 托莫西汀治疗儿童注意缺陷多动障碍疗效观察[J]. *儿科药学杂志*, 2014, 20(11): 26-28.
- [10] 杨红双, 马爱霞. 托莫西汀治疗注意缺陷多动障碍的疗效和药物经济学研究进展[J]. *中国药房*, 2015, 26(26): 3740-3742.
- [11] 陈敏, 华丽, 郝燕, 等. 盐酸托莫西汀治疗儿童注意缺陷多动障碍疗效分析[J]. *中国医院药学杂志*, 2014, 34(24): 2146-2148.
- [12] 姜琳. 托莫西汀和阿立哌唑治疗儿童注意缺陷多动障碍的疗效比较[J]. *现代药物与临床*, 2017, 32(2): 245-248.
- [13] 丁一芸, 王雅璇, 任昕昕, 等. 静宁颗粒对注意力缺陷多动症患儿运动协调障碍的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2018, 36(4): 869-872.
- [14] Vidal - Estrada R, Bosch - Munso R, Nogueira - Morais M, et al. Psychological treatment of attention deficit hyperactivity disorder in adults: a systematic review [J]. *Actas Esp Psiquiatr*, 2016, 40(3): 147-154.
- [15] Xu Y, Chen XT, Luo M, et al. Multiple epigenetic factors predict the attention deficit/hyperactivity disorder among the Chinese Han children[J]. *J Psychiatr Res*, 2015, 64: 40-50.
- [16] Park S, Lee JM, Kim JW, et al. Associations between serotonin transporter gene (SLC6A4) methylation and clinical characteristics and cortical thickness in children with ADHD [J]. *Psychol Med*, 2015, 45(14): 3009-3017.
- [17] 郑庆梅, 李耀东, 卢迟英, 等. 托莫西汀与哌甲酯缓释片治疗注意缺陷多动障碍对照研究[J]. *临床心身疾病杂志*, 2015, 21(2): 25-27.
- [18] 朱舒虹, 李思涛, 符平. 盐酸托莫西汀与盐酸哌甲酯治疗儿童注意缺陷多动障碍的对比研究[J]. *实用临床医药杂志*, 2016, 20(17): 95-97, 102.
- [19] 王晓安, 方妍彤, 吴莹. 感觉统合训练对注意缺陷多动障碍儿童认知、行为及平衡功能改善研究[J]. *中国妇幼保健*, 2015, 30(11): 1713-1715.
- [20] Mohrjensen C, Hayes AJ, Bhatti S, et al. Comparative efficacy and tolerability of pharmacological interventions for attention - deficit/hyperactivity disorder in children, adolescents and adults: protocol for a systematic review and network meta - analysis [J]. *BMJ Open*, 2017, 7(1): e013967.
- [21] 杨红双, 马爱霞. 盐酸托莫西汀治疗儿童注意缺陷多动障碍疗效与安全性的系统评价[J]. *中国药物评价*, 2015, 32(1): 50-54.
- [22] 赵蓓, 姚洪秀, 张震. 阿立哌唑治疗 Tourette 综合征共病注意缺陷多动障碍患儿的临床研究[J]. *临床精神医学杂志*, 2015, 25(5): 334.
- [23] 方栓锋, 朱晓华, 叶蓓, 等. 盐酸托莫西汀治疗儿童多动症合并短暂性抽动障碍的临床疗效及安全性评价[J]. *中国临床药理学杂志*, 2016, 32(8): 678-680.
- [24] 谭从容, 黄瑛, 唐敏, 等. 托莫西汀治疗小儿注意缺陷多动障碍合并焦虑的疗效分析[J]. *国际精神病学杂志*, 2017, 44(1): 88-90.

(收稿日期:2018-07-31)

(本文编辑:陈霞)