

哌醋甲酯对广州地区 ADHD 患儿身高增长的影响

张红宇, 庄思齐, 刘美娜

(中山大学附属第一医院儿科, 广东 广州 510080)

摘要:【目的】研究长期服用哌醋甲酯对广州地区 ADHD 患儿身高增长的影响。【方法】取 323 例 ADHD 患儿(262 例男孩), 在服用哌醋甲酯 0.3-0.6 mg/kg 的情况下随访 2-4 年。另取 29 例能坚持不服用哌醋甲酯的 ADHD 患儿作为对照组(男孩 23 例), 同样随访 2-4 年。记录其身高的变化, 分析各种因素的影响。【结果】治疗前后身高与同龄均值绝对差距(简称身高绝对差距)变化值平均为-1.71cm, 经 t 检验 $t=-30.803$, $P < 0.001$; 治疗前后身高 SDS 变化平均为-0.12 SD, 经 t 检验 $t=-8.46$, $P < 0.001$ 。对照组 29 例经过 2-4 年的观察, 身高绝对差距变化值平均为-0.26 cm, 而身高 SDS 变化平均为+0.05 SD。对用药组 323 例和对照组 29 例的前后身高绝对差距和 SDS 变化值进行独立样本 t 检验, 结果显示 t 值分别为 13.233 和 6.998, P 值均 < 0.001 。经多重逐步回归分析提示治疗前后身高绝对差距变化值与治疗持续时间之间差异有统计学意义 ($P < 0.001$), 而与年龄、性别、分型、NJ22 分度都无统计学意义 ($P > 0.05$)。【结论】长期服用哌醋甲酯使 ADHD 患儿身高增长速度减慢, 其程度与持续服用时间有关, 应引起临床重视。

关键词: 哌醋甲酯; 儿童, 注意缺陷多动障碍; 身高

中图分类号: R725.8

文献标识码: A

文章编号: 1672-3554(2005)02-0223-04

Effect of Daily Methylphenidate on Growth in Height of Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder

ZHANG Hong-yu, ZHUANG Si-qi, LIU Mei-na

(Department of Pediatrics, The First Affiliated Hospital, SUN Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

Abstract: 【Objective】 To determine whether long-term treatment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) with methylphenidate slows the growth in height of children. 【Methods】 A total of 323 children (262 boys, 61 girls) diagnosed with ADHD and treated with methylphenidate [0.3~0.6 mg/(kg·d)] was enrolled into treatment group and 29 drug free ADHD children for control. The follow-up time was 2-4 years. The changes in height after long-term treatment with methylphenidate were recorded and the relating affecting factors to growth were analyzed. 【Results】 The mean deficits in expected height gain found in our study was 1.71 cm, with paired t test, $t = -30.80$, $P < 0.001$. The mean height deficits in height SDS was 0.12 SD, with paired t test, $t = -8.46$, $P < 0.001$. Comparing the mean height deficits and mean height SDS change in treatment group and control group with Independent-Samples t -test, the t scores were 13.233 and 6.998, respectively, both of the P score were < 0.001 . Stepwise multiple-regression analysis indicated that the duration of treatment contribute significantly ($P < 0.001$) to the variance in change of height, but age, sex, DSM-IV type, and NJ22 degree did not contribute significantly ($P > 0.05$) to the variance in change of height. 【Conclusion】 Significant deceleration of growth velocity is the identified long-term side effect of methylphenidate, the magnitude of height deficit is related to duration of treatment.

Key words: methylphenidate; children; attention deficit hyperactivity disorder; height

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2005, 26(2): 223-226, 230]

注意缺陷多动障碍 (attention deficit hyperactivity disorder, ADHD) 是一种常见的儿童行

为障碍。本病的病因被认为与遗传因素、生物化学因素、轻微脑损伤、铅中毒、家庭环境等有关。临床

收稿日期: 2004-08-16

作者简介: 张红宇(1967-), 男, 四川成都人, 主治医师。E-mail: drzhy@21cn.com

上主要表现为注意障碍、多动、好冲动和易激惹。

限于种种原因,哌醋甲酯(methylphenidate, 利他林)几乎是国内治疗 ADHD 的唯一药物。近年来随着用量猛增,对它的副作用的认识也越来越多。其中,对生长的抑制是其最值得注意的副作用,国外已有数篇报告,但目前国内尚未见到相关的论著。本研究拟探讨哌醋甲酯长期服用时对生长的影响。

1 对象与方法

1.1 对象

本研究共收集 1999 年 1 月至 2002 年 7 月来我院门诊就诊的 ADHD 患儿,符合美国精神病协会出版的《精神疾病诊断统计手册》第 4 版(DSM-IV)^[1]的诊断标准。我们同时采用 NJ22 注意力缺陷测试仪(上海仪器仪表研究所生产)以计分方式记录患儿注意力缺陷程度,分为注意力轻度异常和重度异常^[2]。其中选择符合该测试仪诊断标准的且能随访 2 年以上的 323 例为用药组,其中男性 262 例(81.1%),女性 61 例(18.9%),年龄 6~14 岁,平均 8.68 岁。NJ22 评分轻度 72 例,重度 251 例(其中有 128 例特别严重者评分 ≥ 15 分)。按照 DSM-IV 分型:多动为主型 22 例,注意分散为主型 67 例,混合型 234 例。排除广泛发育障碍、精神分裂症或其他精神障碍的可能。

另取 29 例同样符合上述入选标准、但能坚持不服用哌醋甲酯的 ADHD 患儿作为对照组。其中男性 23 例(79.3%),女性 6 例(20.7%),年龄 6~12.5 岁,平均 8.35 岁。NJ22 评分轻度 18 例,重度 11 例(其中有 3 例特别严重者评分 ≥ 15 分)。按照 DSM-IV 分型:多动为主型 8 例,注意分散为主型 7 例,混合型 14 例。

1.2 方法

用药组 323 例均采用口服哌醋甲酯,剂量 0.3~0.6 mg/kg。一般 10 岁以下 10 mg/d;10 岁以上 15 mg/d。上、下午上课前口服,按照“drug holiday”原则节假日、放假停药。初诊测量身高,并随诊 2~4 年。停药药则停止追踪。共计随诊 2 年多者 100 例,随诊 3 年多者 131 例,随诊 4 年多者 92 例。按照第 7 版《实用儿科学》表 2-5 和表 2-6 (1995 年全国学生体质调查数据)来计算男童和女童身高与该年龄平均值的绝对差距(cm)(本文以

下简称身高绝对差距)及标准差评分(standard deviation score, SDS),以治疗前后身高绝对差距的变化值来衡量生长减慢的程度。

对照组采用心理行为矫正、教育方法改进、躯体训练等非药物疗法进行治疗,全部 29 例均未服用哌醋甲酯。

1.3 统计学处理

计量资料用均数 \pm 标准差表示。采用 SPSS 10.0 统计软件包进行全部统计运算。运用配对样本、单样本 *t* 检验、独立样本 *t* 检验、方差分析、多重逐步回归、相关等多种统计方法。

2 结果

2.1 随访情况

用药组全部 323 例中,有 100 例服药 2 年多后停药或其他原因失访;131 例服药 3 年多后停药或失访;剩下 92 例随访 4 年余。

对照组 29 例中,随诊 2 年多者 13 例,随诊 3 年多者 14 例,随诊 4 年多者 2 例。

2.2 统计处理

具体计算结果见表 1、表 2。表 1 显示,用药组 323 例经过 2 年以上的哌醋甲酯治疗,身高绝对差距平均落后 1.71 cm。而身高 SDS 值则落后较少,平均为 0.12 SD,说服力较弱。因为随年龄增长,身高 SD 值显著增大(从 6 岁的 4.7 cm 到 13 岁的 8.3 cm),造成了双重标准,所以抵消了生长减慢的效果。虽然身高 SDS 值作为身高的评价是一个通用的标准,但在国外有关 ADHD 患儿生长发育的研究中却极少采用^[3]。

表 2 则显示未经哌醋甲酯治疗的对照组 29 例经过 2~4 年的观察,身高绝对差距平均落后仅 0.26 cm,而身高 SDS 差距则缩小 0.05。

2.2.1 治疗前后身高的变化 对用药组 323 例的治疗前后身高绝对差距值进行配对 *t* 检验, $t=-30.803, P < 0.001$ 。提示治疗前后身高绝对差距的差异有高度显著性。对用药组 323 例和对照组 29 例的前后身高绝对差距变化值进行独立样本 *t* 检验,结果显示在假定方差不齐的情况下, $t=13.233, P < 0.001$ 。提示哌醋甲酯治疗对身高绝对差距变化值的影响较对照组有高度显著性。

对用药组 323 例的前后身高 SDS 值进行配对 *t* 检验, $t=-8.46, P < 0.001$,提示治疗前后身高 SDS

表1 用药组服用哌醋甲酯前后身高的变化
Table 1 Change of height before and after methylphenidate

Way to divide into groups	Difference to mean height(cm)			Height SDS			
	Before treat	After treat	Ht change	Before treat	After treat	HtSd change	
All 323 cases	-3.96±5.88	-5.67±5.89	-1.71±1.00	-0.67±0.99	-0.79±0.83	-0.12±0.26	
Sex	Male 262 cases	-4.25±5.84	-5.93±5.88	-1.68±1.02	-0.71±0.97	-0.82±0.82	-0.11±0.23
	Female 61 cases	-2.70±5.97	-4.52±5.86	-1.82±0.88	-0.49±1.08	-0.65±0.87	-0.16±0.34
Type of DSM-IV	Hyperactive 22 cases	-5.37±4.80	-7.29±5.56	-1.92±1.34	-0.88±0.79	-1.05±0.82	-0.18±0.15
	Inattentive 67 cases	-2.28±5.39	-3.87±5.50	-1.59±0.97	-0.36±0.86	-0.55±0.80	-0.19±0.17
Degree of NJ22	Mixed type 234 cases	-4.30±6.04	-6.02±5.94	-1.72±0.97	-0.73±1.03	-0.83±0.83	-0.10±0.28
	Mild 72 cases	-3.12±5.16	-4.74±5.17	-1.62±0.65	-0.51±0.84	-0.67±0.75	-0.16±0.17
Age	Severe 123 cases	-3.68±6.26	-5.24±6.19	-1.56±1.03	-0.60±1.06	-0.73±0.89	-0.13±0.27
	≥15 pts 128 cases	-4.69±5.85	-6.59±5.89	-1.90±1.09	-0.81±1.00	-0.90±0.80	-0.09±0.28
Duration of treatment	<10 y 244 cases	-3.92±5.76	-5.72±5.80	-1.80±1.04	-0.70±1.02	-0.81±0.82	-0.11±0.28
	≥10 y 79 cases	-4.06±6.29	-5.50±6.20	-1.44±0.78	-0.57±0.91	-0.73±0.85	-0.16±0.19
Duration of treatment	2 y~ 100 cases	-4.01±6.17	-5.45±6.00	-1.44±0.67	-0.61±0.96	-0.76±0.87	-0.15±0.19
	3 y~ 131 cases	-3.89±5.92	-5.57±6.02	-1.68±0.95	-0.65±0.98	-0.76±0.83	-0.11±0.22
	4 y~ 92 cases	-4.00±5.57	-6.04±5.63	-2.04±1.24	-0.75±1.05	-0.85±0.78	-0.10±0.36

表2 对照组身高的变化

Table 2 Change of height in control group

Control group 29 cases	Difference to mean height(cm)			Height SDS		
	Beginning	Ending	Ht change	Beginning	Ending	HtSd change
	-2.99±2.17	-3.25±2.29	-0.26±0.51	-0.51±0.38	-0.46±0.33	0.05±0.10

值变化有高度显著性。对用药组 323 例和对照组 29 例的前后身高 SDS 变化值进行独立样本 t 检验,结果显示在假定方差不齐的情况下, $t=6.998$, $P < 0.001$ 。提示哌醋甲酯治疗对身高 SDS 变化值的影响较对照组有高度显著性。

2.2.2 治疗时间长短对身高绝对差距变化的影响

在用药组中,对按照治疗持续时间进行分组的数据进行方差分析,结果显示 $F=9.171$, $P < 0.001$ 。而对这 3 组间进行两两比较,结果为 2 年组与 3 年组间($P < 0.05$)、3 年组与 4 年组间($P < 0.05$)、2 年组与 4 年组间($P < 0.001$)的差异均有显著性。提示治疗时间越长,对生长的影响越明显。

2.2.3 治疗开始年龄段对身高绝对差距变化的影响 在用药组中,按照治疗开始年龄段的数据进行独立样本 t 检验,结果显示在方差不齐的情况下, $t=-3.167$, $P < 0.01$,差异有高度显著性。提示 10 岁以上开始治疗者对生长的影响没有 10 岁以下开始治疗者明显。

2.2.4 NJ22 分度对身高绝对差距变化的影响 在用药组中,按照 NJ22 分度组数据进行的方差分析

结果显示 $F=3.940$, $sig=0.020$,即 $P < 0.05$,显示不同分度对生长影响的差异有显著性。对这 3 组进行两两比较,轻度与重度组间($sig = 0.640$)差异无显著性;NJ22 评分 ≥ 15 分组与前二组间的差异有显著性 (P 值均 < 0.05)。提示哌醋甲酯对 NJ22 评分 ≥ 15 分的极重度 ADHD 患儿的生长影响更显著。

2.2.5 性别、DSM-IV 分型对身高绝对差距变化的影响 在用药组中,对这两组数据分别进行独立样本 t 检验和方差分析(数据略去),结果显示 P 值均 > 0.05 ,提示这两种因素对生长的影响没有显著性。

2.2.6 多重回归分析 在用药组中,对年龄、性别、DSM-IV 分型、NJ22 分度和治疗持续时间 5 个因素进行多重逐步回归分析,结果显示治疗持续时间的回归 F 值 $= 18.082$, $P < 0.001$,而其余 4 个变量 P 值均 > 0.05 ,属于应该剔除的变量。得出回归方程为:

$$\text{身高绝对差距变化值(cm)} = -1.120 - 0.298x$$

注: x 值在治疗 2 年以上不够 3 年者为 1,3 年

以上不够 4 年者为 2, 4 年以上者为 3。

以上回归分析提示治疗年限才是生长减慢程度的最主要影响因素, 而其他 4 种因素影响稍弱, 未能得出回归方程。

2.2.7 相关分析 在用药组中, 将以下 4 个变量与身高绝对差距变化值进行 bivariate 相关分析, 结果如表 3、表 4。

表 3 Pearson 相关分析结果

Table 3 Results of Pearson correlation

Growth deficit	Pearson correlation	Sig.(2-tailed)
Duration of treat	-0.231	0.000
If NJ22 score \geq 15	-0.154	0.006
Age	0.191	0.001
Type of DSM-IV	0.005	0.926

表 4 Kendall 偏秩相关系数结果

Table 4 Results of Kendall correlation coefficient

Growth deficit	Kendall correlation Coefficient	Sig.(2-tailed)
Duration of treat	-0.258	0.000
If NJ22 score \geq 15	-0.204	0.000
Age	0.112	0.011
Type of DSM-IV	-0.096	0.025

The significant level of two-side test was 0.01

从以上结果可以看出, 治疗持续时间、NJ22 评分是否 \geq 15 分二者都与身高绝对差距变化值有很强的相关性(P 均 $<$ 0.01); 治疗开始年龄段的因素在表 3 的分析中有相关性($P <$ 0.01), 而在表 4 的分析中就介乎临界水平 ($P = 0.011$); DSM-IV 分型则与身高绝对差距变化值无明显的相关性($P >$ 0.01 水平)。此结果与 2.2.2~2.2.5 中所分析的基本一致。

3 讨 论

哌醋甲酯致生长抑制的副作用近年来逐渐为人们所认识, 但国外对此也有争论。有多个报告追踪 1~4 年, 结果为生长减慢累计 1.5~3.3 cm^[3-6]; 还有报告生长减慢约 1 cm / 年^[7]; 也有报告用药 2 年且安全无副作用的^[8]。

本研究的结果显示用药组 323 例服用哌醋甲酯 2~4 年, 累计身高绝对差距平均落后 1.71 cm, 身高 SDS 平均落后 0.12 SD。经统计处理差异有高度显著性, 且时间越长抑制越显著。同国外同类研

究相比结果偏低。可能是因为我们采用的哌醋甲酯剂量比较低, 10~20 mg / d, 约 0.3~0.6 mg / (kg·d), 而国外剂量通常用至 10~80 mg / d, 最大可超过 1 mg / (kg·d)^[6,9]。国外有学者也提出哌醋甲酯剂量较大时生长减速较明显^[10], 剂量与生长抑制程度的关系还有待进一步探讨。而生长抑制与服药时间成正比也已经被前述多个研究所证实。

由于家长接受程度的原因, 对照组收集例数不尽如人意, 还不够用药组的 1/10。在未用药的对照组 29 例经过 2~4 年的观察, 身高绝对差距平均落后仅 0.26 cm, 而身高 SDS 差距则改善 0.05 SD。虽然对照组例数少, 但经过统计处理, 用药组与之相比两组间身高绝对差距变化值的差异有高度显著性($P <$ 0.001)。说明长期服用哌醋甲酯确实能减慢 ADHD 患儿的身高增长。

本研究还得出 NJ22 评分 \geq 15 分者生长抑制比 $<$ 15 分者显著, $<$ 10 岁开始治疗者生长抑制比 \geq 10 岁开始治疗者显著。这两种现象的原因可能也与治疗时间的长短有关。因为 NJ22 评分 \geq 15 分者平均治疗时间约 3.5 年稍多, 而 $<$ 15 分者为 2.6 年稍多; $<$ 10 岁开始治疗者平均治疗时间约 3.2 年稍多, 而 \geq 10 岁开始治疗者为 2.3 年稍多。差距较为明显, 可能造成治疗时间长者生长抑制较显著。治疗年龄较小者生长抑制较显著也与国外研究的结果相一致^[11]。 \geq 10 岁开始治疗者生长抑制较轻还可能与治疗期中青春发动, 引起生长加速从而缩短差距有关^[11]。

综观种种影响因素, 经过多重回归分析排除了 4 个, 最终归结为治疗持续时间这一个主要因素, 并得出了回归方程。这也证实了前面的分析。具体原因可能是持续的生长抑制导致身高绝对差距落后值的积累, 时间越长越明显。

关于此药对生长抑制的机理, 不外几点: ①肾上腺素能失调假说^[12]; ②精神兴奋药对软骨代谢的直接作用^[13]; ③精神兴奋药对 IGF- I 的直接抑制作用^[14]; ④体质量下降的继发效应: 营养不良 \rightarrow IGF- I \downarrow ^[15]。对此的研究不多, 尚有待进一步的深入探讨。

本研究证实了长期服用哌醋甲酯对 ADHD 患儿的生长抑制作用, 这种作用是与服用时间成正比的, 还可能与剂量有关。提醒临床医生注意尽量

(下转第 230 页 to page 230)

参考文献:

- [1] Madan R, Tamilselvan P, Sadhasivam S, *et al.* Intra-ocular pressure and haemodynamic changes after tracheal intubation and extubation: a comparative study in glaucomatous and nonglaucomatous children[J]. *Anaesthesia*, 2000, 55(4):380-4.
- [2] Kovac AL, McKinley C, Tebbe CJ, *et al.* Comparison of nicardipine versus placebo to control hemodynamic responses during emergence and extubation[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2001, 15(6):704-9.
- [3] 唐世美, 彭章龙, 于布为. 尼卡地平、拉贝洛尔和利多卡因预防全麻拔管心血管反应的比较[J]. *临床麻醉学杂志*, 2002, 18(3):444-5.
- [4] 齐玉华, 王国年, 赵春香. 尼卡地平、艾司洛尔预防气管拔管反应的研究[J]. *哈尔滨医科大学学报*, 2002, 36

(5):392-4.

- [5] Chung F, Mulier JP, Scholz J, *et al.* A comparison of anaesthesia using remifentanyl combined with either isoflurane, enflurane or propofol in patients undergoing gynaecological laparoscopy, varicose vein or arthroscopic surgery[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2000, 44(7):790-8.
- [6] 安光华, 秦萍, 王春亭. 麻醉诱导期静注异丙酚对眼压的影响[J]. *中华麻醉学杂志*, 1998, 18(7):431.
- [7] 李梅, 张炳熙. 氯胺酮、异丙酚复合全麻在小儿眼科手术中的应用[J]. *眼科*, 1997, 6(3):166-7.
- [8] Guedes Y, Rakotoseheno JC, Leveque M, *et al.* Changes in intra-ocular pressure in the elderly during anaesthesia with propofol [J]. *Anaesthesia*, 1988, 43 (Suppl): 58-60.

(编辑 刘清海)

(上接第 226 页 from page 226)

缩短哌醋甲酯的疗程, 控制其剂量, 以减少生长抑制的副作用。

参考文献:

- [1] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. DSM-IV[M]. Washington: American Psychiatric Association, 1994. 100-5.
- [2] 吴虹, 蔡汝刚. 注意力缺陷测试仪的应用体会 [J]. *临床儿科杂志*, 1996, 14(2):129-30.
- [3] Spencer T, Biederman J, Wright V, *et al.* Growth deficits in children treated with desipramine: a controlled study [J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1992, 31(2):235-43.
- [4] Safer D, Allen R. Factors influencing the suppressant effects of two stimulant drugs on the growth of hyperactive children [J]. *J Pediatr*, 1973, 51(4):660-7.
- [5] Safer D, Allen R, Barr E. Depression of growth in hyperactive children on stimulant drugs[J]. *N Engl J Med*, 1972, 287(5):217-20.
- [6] Safer D, Allen R, Barr E. Growth rebound after termination of stimulant drugs [J]. *J Pediatr*, 1975, 86(1):113-6.
- [7] Poulton A, Cowell CT. Slowing of growth in height and weight on stimulants: a characteristic pattern[J]. *J Paediatr Child Health*, 2003, 39(3):180-5.
- [8] Greenhill LL, Halperin JM, Abikoff H. Stimulant medications[J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1999,

38(5): 503-12.

- [9] Lisska MC, Rivkees SA. Daily methylphenidate use slows the growth of children: a community based study [J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2003, 16(5):711-8.
- [10] Klein RG. Clinical efficacy of methylphenidate in children and adolescents[J]. *Encephale*, 1993, 19(2): 89-93.
- [11] Spencer T, Biederman J, Wilens T. Growth deficits in children with attention deficit hyperactivity disorder [J]. *Pediatrics*, 1998, 102(2 Pt 3): 501-6.
- [12] Zametkin AJ, Rapoport JL. Noradrenergic hypothesis of attention deficit disorder with hyperactivity; a critical review. In: Meltzer HY, *Psychopharmacology: The Third Generation Of Progress* [M]. New York: Raven Press, 1987.838-42.
- [13] Kilgore BS, Dickinson LC, Burnett CR, *et al.* Impaired growth in hyperkinetic children receiving pemoline[J]. *J Pediatr*, 1979, 94(4):538-41.
- [14] Ranke MB, Blum WF, Bierich JR. Clinical relevance of serum measurements of insulin-like growth factors and somatomedin binding proteins [J]. *Acta Paediatr Scand Suppl*, 1988, 347:114-26.
- [15] Rosenfield RL. Somatic growth and maturation. In: DeGroot LJ, Besser GM, Cahill GF Jr, *et al.*, *Endocrinology* [M]. Philadelphia: WB Saunders, 1989. 2242-82.

(编辑 张恩健)