

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2015.13.012

平肝健脾方治疗小儿多发性抽动症 50 例临床观察

唐英, 尚清*, 马彩云, 刘冬芝

(郑州市儿童医院, 河南省郑州市岗杜北街 255 号, 450053)

摘要 目的 观察平肝健脾方治疗小儿多发性抽动症的临床疗效及安全性。方法 100 例多发性抽动症患儿随机分为观察组和对照组各 50 例, 观察组采用平肝健脾方中药配方颗粒治疗, 每日 1 剂; 对照组采用氟哌啶醇片治疗, 从 0.05mg/(kg·d) 开始口服, 根据病情调整药物用量。两组均治疗 30 天为 1 个疗程, 共治疗 3 个疗程。采用耶鲁抽动症整体严重程度量表分别于治疗前及治疗 30、60、90 天对两组患儿抽动发生次数、频率、强度进行评分, 并评价临床疗效。治疗过程中观察不良反应。结果 治疗 30、60、90 天后依从方案受试者分析观察组临床疗效总有效率分别为 41.3%、63.0%、76.1%, 对照组分别为 59.1%、63.6%、77.3%, 30 天时对照组优于观察组 ($P < 0.05$), 其他时间点两组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组治疗 30、60、90 天时抽动次数、频率、强度评分均较治疗前显著降低 ($P < 0.05$); 两组之间比较, 在治疗 30 天时对照组优于观察组 ($P < 0.05$), 治疗 60、90 天时两组各指标评分比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与对照组比较, 观察组不良反应出现率低且程度较轻。结论 平肝健脾方治疗小儿多发性抽动症起效较氟哌啶醇片慢, 但远期疗效与氟哌啶醇片相当, 且安全性更高。

关键词 小儿多发性抽动症; 平肝健脾方; 耶鲁抽动症整体严重程度量表; 氟哌啶醇片

小儿多发性抽动症是以多发性不自主运动和(或)伴有异常发音为特征的一种慢性神经精神疾病, 以面部、躯干、四肢肌肉不自主抽动, 伴喉部发音或不文明语言为特点, 以学龄儿童为主^[1]。目前本病病因尚不明确, 西医认为可能与多巴胺、5 羟色胺、去甲肾上腺素等单胺类递质异常有关^[2-3], 多采用多巴胺受体阻滞剂作为治疗方法, 但不良反应较多且复发率高^[4]。我们在临床中运用中药平肝健脾方治疗小儿多发性抽动症, 报道如下。

1 资料

1.1 一般资料

收集 2012 年 9 月至 2014 年 2 月在郑州市儿童医院就诊的小儿多发性抽动症患儿 100 例, 采用 SAS 9.2 软件随机化方法分为观察组和对照组各 50 例, 观察组男 26 例, 女 24 例; 年龄 5.2 ~ 12.0 岁, 平均 (8.6 ± 3.2) 岁; 病程 12 ~ 36 个月, 平均 (23.9 ± 12.1) 个月。对照组男 25 例, 女 25 例; 年龄 4.7 ~ 11.9 岁, 平均 (8.3 ± 3.4) 岁; 病程 12 ~ 37 个月, 平均 (23.9 ± 13.1) 个月。两

组患儿一般情况比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 诊断及辨证标准

西医诊断标准参照《儿童抽动障碍诊断要点》^[5]制定: 1) 起病于 18 岁之前; 2) 表现为多种运动抽动和一种或多种发声抽动, 二者同时或先后出现; 3) 病程 1 年以上, 且 1 年中症状缓解不超过 2 个月; 4) 排除风湿性舞蹈症、肝豆状核变性、癫痫肌阵挛性发作、心因性抽动、药源性抽动及其他锥体外系疾病。

中医辨证标准参考《中医儿科学》^[6]制定。主症: 运动抽动, 发声抽动; 次症: 急躁易怒, 面色萎黄, 胃纳不振; 舌象、脉象: 舌淡红, 苔白或腻, 脉细弦。同时具备主症 1 项与次症 2 项以上, 参考舌苔、脉象, 即可辨证。

1.3 纳入标准

1) 符合上述西医诊断及中医辨证标准; 2) 年龄 4 ~ 12 岁; 3) 就诊时已停用其他中西药物 2 周; 4) 患儿家长签署知情同意书。

1.4 排除标准

伴有心、肝、肾等内科严重疾病者。

* 通讯作者: ty711005@sohu.com, 13838525556

1.5 脱落标准

1) 不能按照要求完成治疗, 治疗天数低于 72 天 (要求天数的 80%) 者; 2) 因不良反应中止治疗者。

2 方法

2.1 治疗方法

观察组给予平肝健脾方中药配方颗粒 (江阴天江制药厂, 批号 1208013)。组成: 党参 10 g, 麸炒白术 10 g, 茯苓 10 g, 山药 10 g, 白扁豆 10 g, 天麻 6 g, 僵蚕 5 g, 川芎 6 g, 钩藤 12 g。有清咽动作加桔梗 3 g、山豆根 5 g、射干 3 g、甘草梢 3 g; 耸鼻者加辛夷 6 g; 四肢抽动者加木瓜 6 g、伸筋草 9 g。每日 1 剂, 分 2 次服用。

对照组给予氟哌啶醇片 (宁波大红鹰药业股份有限公司, 国药准字 H33020585), 从小剂量 0.05 mg/ (kg · d) 开始口服, 每天 2 次, 根据药物的治疗效果酌情加量或减量, 最大剂量不超过 4 mg/天。

两组均治疗 30 天为 1 个疗程, 共治疗 3 个疗程。

2.2 观察指标及方法

按照美国耶鲁抽动症整体严重程度量表积分法^[9], 在治疗前及治疗 30、60、90 天对两组患儿抽动发生的次数、频度、强度 3 个维度分别给予 0~5 级评分。所有量表评分由经过培训的两名医师分别完成, 若数据不一致时则进行共同复核。

于治疗前后进行血常规、尿常规、肝功能、肾功能、心电图检查, 并记录治疗过程中的不良反应, 比较两组不良反应的程度及发生率。

2.3 疗效判定标准

根据美国耶鲁抽动症整体严重程度量表总分症状减分率评定疗效^[9]。症状减分率 = (治疗前评分 - 治疗后评分) / 治疗前评分 × 100%。基本痊愈: 症状减分率 ≥ 95%, 症状基本消失, 面色转红润, 纳增, 情绪稳定; 显效: 70% ≤ 症状减分率 < 95%, 抽动有所改善, 纳增, 面色有所改善, 烦躁易怒情况好转; 有效: 30% ≤ 症状减分率 < 70%, 抽动有改善, 纳少增, 面色稍改善, 烦躁易怒情况

减轻; 无效: 症状减分率 < 30%, 抽动无改善或见加重, 面色无改善, 纳未增, 烦躁易怒。总有效 = 基本痊愈 + 显效 + 有效。

2.4 统计学方法

资料分析包括依从方案受试者分析 (per-protocol subjects' analysis, PP) 和意向性分析 (intention-to-treatment analysis, ITT)。PP 分析对符合纳入标准且完成用药方案的试验对象的群体进行分析, ITT 分析对所有经随机化分组至少用药 1 次并有药后评价数据的试验对象进行分析。

采用 SPSS 18.0 统计软件进行统计分析。计量资料采用均数 ± 标准差表示, 抽动次数、频率、强度评分比较采用重复测量数据的方差分析, 疗效比较采用独立样本秩和检验。所有的统计检验均采用双侧检验, α = 0.05。

3 结果

治疗中观察组脱落 4 例, 其中 2 例因胃肠道反应未按照要求服药, 2 例原因不明, 完成试验观察者 46 例。对照组脱落 6 例, 其中 3 例因为出现不良反应停止治疗, 2 例因为担心出现不良反应未完成治疗, 1 例原因不明, 完成试验观察者 44 例。

3.1 两组患儿临床疗效比较

表 1 示, ITT 分析可见, 治疗 30、60、90 天后观察组临床疗效总有效率分别为 38.0%、58.0%、70.0%, 对照组分别为 52.0%、56.0%、68.0%, 治疗 30 天时对照组临床疗效优于观察组 ($P < 0.05$), 其他时间点两组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 2 示, PP 分析可见, 治疗 30、60、90 天后观察组有效率分别为 41.3%、63.0%、76.1%, 对照组分别为 59.1%、63.6%、77.3%, 治疗 30 天时对照组临床疗效优于观察组 ($P < 0.05$), 其他时间点两组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3.2 两组患儿治疗前后抽动次数、频率、强度评分比较

表 3、表 4 示, 两组治疗 30、60、90 天后与本组治疗前抽动次数、频率、强度评分比较, 差异

表 1 基于意向性分析的两组小儿多发性抽动症患儿临床疗效比较 [例 (%)]

组别	时间	例数	基本痊愈	显效	有效	无效	总有效
观察组	治疗 30 天	50	0	7 (14.6)	12 (25.0)	31 (62.0)	19 (38.0)
	治疗 60 天	50	10 (20.8)	10 (20.8)	9 (18.8)	21 (42.0)	29 (58.0)
	治疗 90 天	50	18 (37.5)	11 (22.9)	6 (12.5)	15 (30.0)	35 (70.0)
对照组	治疗 30 天	50	0	10 (20.4)	16 (32.7)	24 (48.0)	26 (52.0)
	治疗 60 天	50	11 (22.4)	9 (18.4)	8 (16.3)	22 (44.0)	28 (56.0)
	治疗 90 天	50	18 (36.7)	9 (18.4)	7 (14.3)	16 (32.0)	34 (68.0)

表 2 基于依从方案受试者分析的两组小儿多发性抽动症患者临床疗效比较 [例 (%)]

组别	时间	例数	基本痊愈	显效	有效	无效	总有效
观察组	治疗 30 天	46	0	7 (15.2)	12 (26.1)	27 (58.7)	19 (41.3)
	治疗 60 天	46	10 (21.7)	10 (21.7)	9 (19.6)	17 (37.0)	29 (63.0)
	治疗 90 天	46	18 (39.1)	11 (23.9)	6 (13.0)	11 (23.9)	35 (76.1)
对照组	治疗 30 天	44	0	10 (22.7)	16 (36.4)	18 (40.9)	26 (59.1)
	治疗 60 天	44	11 (25.0)	9 (20.5)	8 (18.2)	16 (36.4)	28 (63.6)
	治疗 90 天	44	18 (40.9)	9 (20.5)	7 (15.9)	10 (22.7)	34 (77.3)

表 3 基于意向性分析的两组小儿多发性抽动症患者治疗前后抽动次数、频率、强度评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	次数	频率	强度
观察组	治疗前	50	4.58 ± 0.96	3.85 ± 1.26	3.76 ± 1.24
	治疗 30 天	50	2.76 ± 0.61 ^{*△}	2.71 ± 1.45 ^{*△}	2.69 ± 1.71 ^{*△}
	治疗 60 天	50	1.95 ± 0.35 ^{**}	2.06 ± 1.38 ^{**}	1.81 ± 1.45 ^{**}
	治疗 90 天	50	1.41 ± 1.02 ^{**}	1.25 ± 1.19 ^{**}	1.18 ± 1.08 ^{**}
对照组	治疗前	50	4.66 ± 0.81	3.64 ± 1.31	3.82 ± 1.17
	治疗 30 天	50	2.32 ± 0.31 ^{**}	2.01 ± 0.23 ^{**}	1.89 ± 0.51 ^{**}
	治疗 60 天	50	1.95 ± 0.52 ^{**}	1.68 ± 0.43 ^{**}	1.55 ± 0.63 ^{**}
	治疗 90 天	50	1.29 ± 0.11 ^{**}	1.21 ± 0.10 ^{**}	1.04 ± 0.11 ^{**}

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与对照组同时间点比较, $\Delta P < 0.05$

表 4 基于依从方案受试者分析的两组小儿多发性抽动症患者治疗前后抽动次数、频率、强度评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	次数	频率	强度
观察组	治疗前	50	4.58 ± 0.96	3.85 ± 1.26	3.76 ± 1.24
	治疗 30 天	46	2.66 ± 0.81 ^{*△}	2.58 ± 0.76 ^{*△}	2.64 ± 0.72 ^{*△}
	治疗 60 天	46	1.86 ± 0.46 ^{**}	1.96 ± 0.56 ^{**}	1.75 ± 0.46 ^{**}
	治疗 90 天	46	1.32 ± 0.12 ^{**}	1.23 ± 0.22 ^{**}	1.16 ± 0.12 ^{**}
对照组	治疗前	50	4.66 ± 0.81	3.64 ± 0.31	3.82 ± 0.17
	治疗 30 天	44	2.30 ± 0.34 ^{**}	1.98 ± 0.26 ^{**}	1.85 ± 0.57 ^{**}
	治疗 60 天	44	1.91 ± 0.56 ^{**}	1.64 ± 0.65 ^{**}	1.47 ± 0.65 ^{**}
	治疗 90 天	44	1.27 ± 0.15 ^{**}	1.16 ± 0.15 ^{**}	1.04 ± 0.14 ^{**}

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与对照组同时间点比较, $\Delta P < 0.05$

均有统计学意义 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。观察组与对照组组间比较, 在 30 天时对照组优于观察组 ($P < 0.05$), 60、90 天时两组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3.3 两组患儿不良反应比较

表 5 示, 与对照组比较, 观察组所有入组病例不良反应出现率少于对照组 ($P < 0.01$), 且不良反应较轻微, 主要为服药后的胃肠道不适。对照组嗜睡、头晕、乏力等不良反应相对较严重。

表 5 两组小儿多发性抽动症患者不良反应比较 [例 (%)]

组别	例数	嗜睡	口干、便秘	头晕、乏力	恶心	心动过速	总计
观察组	50	0	3 (6)	0	3 (6)	0	6 (12)
对照组	50	3 (6)	2 (4)	4 (8)	2 (4)	1 (2)	12 (24)

4 讨论

小儿多发性抽动症是一种常见的慢性神经性疾病, 历代中医典籍中并无该病相关的病名记载, 从

发病机理及病情表现上来看, 应属于中医学“肝风”“慢惊风”“搐搦”“癰疽”等范畴, 平肝熄风、健脾化湿在本病中至关重要^[9]。

本研究所用平肝健脾方中天麻、钩藤入肝经, 为君药, 用以平抑肝阳, 熄风止痉; 党参、炒白术健脾益气, 疏肝止痉为臣; 僵蚕入络熄风止痉, 川芎活血化瘀, 有治风先治血、血行风自灭之意; 山药补肺脾肾, 与茯苓、白扁豆合用共达健脾除湿、合胃安神之功。诸药合用共奏平肝健脾、熄风止痉之效。对照组中使用的氟哌啶醇是多巴胺 D2 受体阻滞剂, 可阻断多巴胺受体, 虽然作为临床治疗小儿多发性抽动症的主要药物, 但因为其常见认知功能损害、心动过速、嗜睡、恶心、锥体外系反应等不良反应^[10], 使其临床应用受到了较大限制。

本项研究表明, 中药平肝健脾方和西药氟哌啶醇片对小儿多发性抽动症均有较好疗效, 在治疗 30 天时观察组总体疗效低于对照组, 但随着治疗

时间的延长, 观察组疗效逐步提高, 在治疗 90 天时疗效与对照组相当。在对抽动障碍的单项指标, 譬如抽动次数、频率、强度方面, 也有类似结果。说明西药起效更快, 而中药治疗尽管起效慢, 但疗效更有持续性, 这可能与中药治病求本使疾病得到持续缓解有关。如果进一步延长治疗时间或治疗后延长随访时间, 中药疗效是否更突出, 有待进一步研究。另外, 从不良反应方面看, 观察组主要是轻微的胃肠道反应, 对患者影响不大; 对照组不良反应率高且症状较重, 对患者影响较大。提示对小儿多发性抽动症可以充分发挥中西医结合优势: 早期中西医结合治疗, 迅速起效; 病情稳定后逐步减少西药, 以避免其不良反应; 后期坚持中药长期治疗, 巩固疗效, 缓解根本。中西医结合优势互补, 可能是治疗小儿多发性抽动症最好的选择。

参考文献

- [1] 郑毅. 抽动障碍新观念及诊疗进展 [J]. 中国儿童保健杂志, 2006, 41(2): 111-112.
- [2] 李羿, 韩斐. 258 例抽动障碍与慢性鼻炎共存的发病机制探讨 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2013, 15(6): 1364-1369.
- [3] 刘秀梅, 初清, 衣明纪. 骨髓间充质干细胞移植治疗 Tourette 综合征大鼠实验研究 [J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2011, 20(3): 990-992.
- [4] 刘晓芳, 王素梅, 卫利, 等. 健脾止动汤对 Tourette 综合征模型鼠纹状体多巴胺转动蛋白表达的影响 [J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2012, 21(3): 225-227.
- [5] 刘智胜. 儿童抽动障碍诊断要点 [J]. 中国实用儿科杂志, 2012, 27(7): 481-484.
- [6] 汪受传, 虞坚尔. 中医儿科学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2012: 173-177.
- [7] 吴家骅. 抽动障碍的分类、诊断及病情严重程度评估 [J]. 中国实用儿科杂志, 2002, 17(4): 196-197.
- [8] 钟佑泉, 吴惧, 谢晓丽, 等. 耶鲁抽动症整体严重量表对抽动障碍患儿的临床评估 [J]. 中国实用儿科杂志, 2006, 21(3): 214-216.
- [9] 张雯, 王素梅, 卫利, 等. 从“肝常有余, 脾常不足”理论辨治小儿多发性抽动症 [J]. 中医杂志, 2013, 54(2): 2098-2099, 2113.
- [10] 吴志明, 任传波. 利培酮与氟哌啶醇治疗小儿多发性抽动症的临床观察 [J]. 精神医学杂志, 2008, 21(6): 452-453.

Clinical Observation on *Pinggan Jianpi Fang* (平肝健脾方) for 50 Children with Tourette Syndrome

TANG Ying, SHANG Qing, MA Caiyun, LIU Dongzhi

(Children's Hospital of Zhengzhou City, Henan Province, 450053)

ABSTRACT Objective To observe the clinical efficacy and safety of *Pinggan Jianpi Fang* (PJF) in treating Tourette syndrome. **Methods** Totally 100 children patients with Tourette syndrome were randomly into an observation group and a control group, 50 cases in each group. The observation group was given PJF formula granule, one dose daily. The control group was oral haloperidol tablet starting from a small dose with 0.05 mg/(kg·d), and the dose would be appropriately adjusted depending on patients' condition and therapeutic effect. In the two groups, the treatment takes 30 days as one course, and in total lasted for 3 courses. The episode times, frequency and intensity of the two group children patients before treatment and treating for 30, 60, 90 days would be graded according to Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS). The clinical efficacy was also evaluated and the untoward effect was observed during the treatment. **Results** Complying the project to treat for 30, 60, 90 days, the total effective rates were 41.3%, 63.0% and 76.1% respectively in the observation group, and 59.1%, 63.6% and 77.3% in the control group. The control group was significantly better than the observation group in the 30-day treatment ($P < 0.05$), and no obvious differences in other points in time ($P > 0.05$). The twitch time, frequency and intensity scores in the two groups treating for 30, 60, 90 days were significantly reduced than those before treatment ($P < 0.05$). The control group was much improved than the observation group in the 30-day treatment ($P < 0.05$), and no obvious differences in 60, 90-day treatment ($P > 0.05$). Compared with the control group, the untoward effect occurrence rate was lower with mild degree in the observation group. **Conclusion** The PJF seemed working more slowly than haloperidol tablet in treating Tourette syndrome, while with the same late result and higher security.

Keywords Tourette syndrome; *Pinggan Jianpi Fang*; Yale Global Tic Severity Scale; haloperidol tablet

(收稿日期: 2014-11-21; 修回日期: 2015-03-02)

编辑: 焦爽