

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2016.10.013

金童颗粒治疗肾阴亏损、肝风内动证 小儿抽动障碍患者随机双盲对照试验

李金惠¹, 马融^{2*}, 胡思源², 魏小维², 王雪峰³, 丁樱⁴, 张雅凤⁵, 黄文玉⁶

(1. 天津中医药大学研究生院, 天津市南开区双峰道 9 号, 300193; 2. 天津中医药大学第一附属医院; 3. 辽宁中医学院附属医院; 4. 河南中医学院第一附属医院; 5. 辽宁中医学院第二附属医院; 6. 天津市儿童医院)

摘要 目的 评价金童颗粒治疗小儿抽动障碍肾阴亏损、肝风内动证的有效性和安全性。方法 采用随机对照、双盲双模拟的试验方法, 将 2004 年 11 月至 2005 年 8 月于天津中医药大学等 5 个中心诊断的抽动障碍肾阴亏损、肝风内动证患儿随机分为试验组和对照组, 每组 120 例。试验组口服金童颗粒, 同时服用盐酸硫必利片模拟药; 对照组口服盐酸硫必利片, 同时服用金童颗粒模拟药。两组均治疗 6 周。治疗前及治疗 2、4、6 周采用耶鲁综合抽动严重程度量表 (YGTSS) 进行评分, 治疗后评价疾病疗效、证候疗效及安全性。结果 治疗组与对照组的疾病疗效总有效率分别为 78.8% 和 72.7%, 证候疗效总有效率分别为 93.8% 和 97.3%, 两组比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组治疗 2、4、6 周时与本组治疗前 YGTSS 评分比较均明显降低 ($P < 0.05$), 而两组间各时间点比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。试验组无与试验用药相关的异常改变。结论 金童颗粒治疗小儿抽动障碍肾阴亏损、肝风内动证有效, 疗效不劣于盐酸硫必利片, 且安全性好。

关键词 抽动障碍; 肾阴亏损; 肝风内动; 金童颗粒

抽动障碍 (tic disorders, TD) 是一种起病于儿童期的神经精神疾病, 主要表现为不自主、无目的、快速、重复、刻板的单一或多部位肌肉运动性抽动或发声性抽动。本病起病年龄为 2~21 岁, 以 5~10 岁最多见, 病情通常在 10~12 岁最严重^[1]。目前, 其病因和发病机制尚未明确, 多数学者认为纹状体多巴胺活动过度或突触后多巴胺受体超敏感是其关键环节, 与免疫功能紊乱有一定关系^[2-4]。金童颗粒的可能作用机制是抑制多巴胺系统, 且具有免疫调节作用^[5]。因此, 本研究拟探索金童颗粒治疗小儿抽动障碍的有效性及安全性。

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准参照 1994 年美国精神病学会出版的《精神疾病诊断与统计手册 (DSM-IV)》^[6] 中的抽动障碍诊断标准。中医辨证标准参照《中医儿科学》^[7] 中肾阴亏损、肝风内动证。

1.2 纳入标准

1) 符合上述西医诊断标准及中医辨证标准;

2) 年龄 4~14 岁; 3) 抽动持续 2 周以上, 近 2 周内未使用过任何相关治疗药物; 4) 患儿父母或其他法定监护人知情同意, 并签署知情同意书。

1.3 排除标准

1) 舞蹈症、肝豆状核变性、癫痫肌阵挛、药源性锥体外系症状和其他锥体外系疾病; 2) 重度抽动障碍患者和抽动障碍伴发多动症者; 3) 合并心血管系统、肝肾系统和造血系统等原发性疾病患者; 4) 不能用所试验病情解释的血肌酐 (Cr)、血尿素氮 (BUN) 和丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST) 增高, 尿蛋白 (++) 及以上和尿红细胞 (++) 及以上者; 5) 过敏性体质或对已知本制剂组成成分过敏者; 6) 患儿不能合作或正在参加其他药物试验者; 7) 根据医生判断, 容易造成失访者。

1.4 脱落标准

1) 出现严重不良事件, 根据医生判断应停止试验者; 2) 试验过程中发生其他疾病, 中途停药 > 1 周者; 3) 受试者依从性差 (试验用药依从性 < 80%), 或自动中途换药或加用本方案规定以外的镇静药、抗精神病药及可乐定、肌苷等西药和具有

* 通讯作者: husiuyan1963@sina.com, (022) 27986262

补益肝肾、平肝熄风类中药。4) 各种原因的中途破盲者; 5) 无论何种原因, 患者不愿意或不可能继续进行临床试验, 向主管医生提出退出试验要求而中止试验者; 6) 受试者虽未明确提出退出试验, 但不再接受用药及检测而失访者。

1.5 剔除标准

1) 病例入选后, 发现不符合纳入标准或符合排除病例标准者; 2) 病例入选后未曾用药者; 3) 病例入选后即自动脱落失访、无访视记录者。

1.6 一般资料

研究对象为 2004 年 11 月至 2005 年 8 月于天津中医药大学、河南中医学院第一附属医院、辽宁中医学院第二附属医院、辽宁中医学院附属医院、天津市儿童医院 5 个中心门诊就诊的肾阴亏损、肝风内动证的抽动障碍患儿, 共 240 例, 采用 SAS 8.1 统计软件, 按中心因素 (5 个中心) 和病程因素 (>1 年和 ≤ 1 年) 进行分层, 以区组长度为 4 进行区组随机分为试验组和对照组各 120 例。试验期间对患者和研究者设盲, 两组患者均给予模拟药以保证盲法实施。本试验设立应急信件, 在发生严重不良反应时, 经临床研究负责人批准后才能打开。试验组剔除 2 例, 对照组剔除 5 例。试验组中男 94 例, 女 24 例; 年龄 4~7 岁 24 例, 7^+ ~10 岁 44 例, 10^+ ~14 岁 50 例; 病程 ≤ 1 年 60 例, >1 年 58 例。对照组男 87 例, 女 28 例; 年龄 4~7 岁 15 例, 7^+ ~10 岁 47 例, 10^+ ~14 岁为 53 例; 病程 ≤ 1 年 57 例, >1 年 58 例。两组患儿一般资料比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

试验组口服金童颗粒 (6g/袋, 北京首儿金童医药科技开发有限公司研制, 批号 021220), 4~7 岁, 每次 6g, 每日 2 次; 7^+ ~10 岁, 每次 9g, 每日 2 次; 10^+ ~14 岁, 每次 12g, 每日 2 次。同时服用盐酸硫必利片模拟药 (北京首儿金童医药科技开发有限公司研制)。疗程 6 周。

对照组口服盐酸硫必利片 (100mg/片, 上海复旦复华药业有限公司生产, 批号 H31022306), 4~7 岁, 每次 50mg, 每日 2 次; 7^+ ~10 岁, 每次 75mg, 每日 2 次; 10^+ ~14 岁, 每次 100mg, 每日 2 次。同时服用金童颗粒模拟药 (北京首儿金童医药科技开发有限公司研制)。疗程 6 周。

2.2 观察指标及方法

1) 疗效性指标: 包括疾病疗效、耶鲁综合抽

动严重程度量表 (YGTSS)^[8] 评分、中医证候疗效; 2) 安全性指标: 包括可能出现的不良反应症状, 一般体检项目, 血、尿、便常规, 心电图, 肝、肾功能等实验室指标。

2.3 疗效判定标准

自拟疾病疗效评定标准, 1) 临床控制: 抽动发作完全缓解, 即使偶有轻度发作不需用药即可缓解; YGTSS 评分改善率 $>95\%$ 。2) 显效: 抽动发作较治疗前明显减轻; $75\% < \text{YGTSS 评分改善率} \leq 95\%$ 。3) 有效: 抽动症状有所减轻; $50\% < \text{YGTSS 评分改善率} \leq 75\%$ 。4) 无效: 临床症状无改善或反而加重; $\text{YGTSS 评分改善率} \leq 50\%$ 。
 $\text{YGTSS 评分改善率} = \frac{[\text{治疗前总积分} - \text{治疗后总积分}] / \text{治疗前总积分}}{\times 100\%}$ 。

中医证候疗效标准根据《中药新药临床研究指导原则 (试行)》^[9] 拟定, 主症: 运动性抽动、发声性抽动, 以 YGTSS 评分 0 分、1~10 分、11~18 分、19~25 分, 分别计 0、2、4、6 分; 次症: 两颧潮红、手足心热、潮热盗汗、急躁易怒、失眠多梦、眩晕耳鸣及舌脉, 按症状的无、有分别计 0、1 分。疗效标准: 1) 临床控制: 证候积分减少 $>95\%$ 。2) 显效: $70\% < \text{证候积分减少} \leq 95\%$ 。3) 有效: $30\% < \text{证候积分减少} \leq 70\%$ 。4) 无效: 证候积分减少 $\leq 30\%$ 。
 $\text{证候积分减少率} = \frac{[\text{治疗前总积分} - \text{治疗后总积分}] / \text{治疗前总积分}}{\times 100\%}$ 。

2.4 统计学方法

采用 SAS 8.1 进行统计分析。采用意向性分析 (ITT) 方法, 至少服药 1 次且至少有 1 次有效性访视记录, 进入全分析集 (FAS); 至少服药 1 次且至少有 1 次安全性访视记录, 进入安全数据集 (SS); 遵守试验方案、基线变量没有缺失、主要变量可以测定、没有对试验方案有重大违反的全部受试者, 进入符合方案数据集 (PPS)。定量数据服从正态分布时且方差齐者用 t 检验, 方差不齐者用 t 检验; 非正态分布数据用非参数统计方法。定性数据两组组间或组内治疗前后比较用 χ^2 检验及秩和检验; 两分类指标及等级指标的比较若考虑到中心或其他因素的影响采用 CMH χ^2 检验。对主要疗效指标疾病疗效的统计处理, 加用非劣效性检验。检验水准均定为 0.05。

3 结果

试验期间, 脱落 10 例, 试验组 5 例, 对照组 5 例。最后 233 例患者进入 FAS 和 SS, 223 例患者进入 PPS。两组均无破盲情况发生。

3.1 两组患儿疾病疗效比较 (PPS)

表 1 示,采用按中心分层的 $CMH\chi^2$ 统计法,两组疾病疗效差异无统计学意义 ($CMH\chi^2 = 0.3873, P = 0.5337$),且 PPS 分析、FAS 分析的结论一致。同时对疾病疗效加用非劣效性检验,试验组疾病疗效不低于对照组 ($P < 0.05$),且 PPS 分析、FAS 分析的结论一致。

表 1 两组小儿抽动障碍患儿疾病疗效比较 例 (%)

组别	例数	临床控制	显效	有效	无效	总有效
试验组	113	9(8.0)	23(20.4)	57(50.4)	24(21.2)	89(78.8)
对照组	110	11(10.0)	25(22.7)	44(40.0)	30(27.3)	80(72.7)

3.2 两组患儿证候疗效比较 (PPS)

表 2 示,采用按中心分层的 $CMH\chi^2$ 统计法,两组证候疗效比较差异无统计学意义 ($CMH\chi^2 = 0.4656, P = 0.495$),两组总有效率比较差异无统计学意义 ($CMH\chi^2 = 0.1173, P = 0.732$),且 PPS 分析、FAS 分析的结论一致。

表 2 两组小儿抽动障碍患儿中医证候疗效比较 例 (%)

组别	例数	临床控制	显效	有效	无效	总有效
试验组	113	2(1.8)	42(37.2)	62(54.9)	7(6.2)	106(93.8)
对照组	110	7(6.4)	34(30.9)	66(60.0)	3(2.7)	107(97.3)

3.3 两组患儿治疗前后 YGTSS 评分比较 (PPS)

表 3 示,两组患儿治疗前后各访视点两组 YGTSS 评分差异无统计学意义 ($P > 0.05$);两组第 2 周、4 周、6 周时 YGTSS 评分较治疗前均明显下降 ($P < 0.05$),且 PPS、FAS 分析结论一致。

3.4 安全性分析 (SS)

本次试验有 10 例不良事件发生,对照组 7 例中上呼吸道感染 5 例,嗜睡 1 例,ALT 升高 1 例;试验组 3 例中上呼吸道感染 2 例,肠炎 1 例。经研究者判断,对照组的 1 例嗜睡及 1 例 ALT 升高可能与试验用药有关,另外 8 例均与试验用药无关,且两组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。实验室检查经研究者判断,无与试验用药相关的异常改变。

4 讨论

抽动障碍是一种多发于儿童的慢性精神障碍疾

病,中医学认为,本病隶属于“肝风证”“慢惊风”等范畴,《素问·至真要大论》曰“诸风掉眩,皆属于肝”。《小儿药证直诀·肝有风甚》:“凡病或新或久,皆引肝风,风动而上于头目,目属肝,风入于目,上下左右如风吹,不轻不重,儿不能任,故目连割也。”病变部位在肝,肝藏血主筋,肝肾同源,肾为先天之本,藏精,精血互生。抽动的发生可属于筋失濡养之证,其根本是肝肾亏虚,以本虚标实为基本病机。

金童颗粒是治疗小儿抽动障碍的临床经验方,方中天麻、熟地黄为君药,熟地黄滋补肝肾之阴,天麻平肝潜阳,熄风止痉。龙胆草清热泻肝火,龟甲滋阴潜阳、益肾强骨、补血养心,钩藤清热平肝、熄风定惊,龙骨重镇安神,共为臣药,助其药力。僵蚕祛风定惊、化痰散结;青礞石、法半夏坠痰下气、燥湿化痰,以上为佐药。诸药合用共奏滋阴补肾、平肝熄风、化痰宁神之功。主治小儿抽动障碍,证属肾阴亏损、肝风内动型,症见头、颈、五官及躯干部肌肉时有不自主抽动,或喉中发出异常声音,神思涣散,注意力欠集中,小动作多,性情急躁等,舌红苔少,脉弦细。

盐酸硫必利片是治疗儿童抽动障碍的经典一线药物^[1],其能与多巴胺 D2 受体结合,抑制患者中脑边缘系统多巴胺能神经功能亢进,拮抗纹状体多巴胺能神经的运动障碍,从而可以显著改善抽动秽语综合征患儿的临床症状,具有不良反应少和见效快等优点^[1]。本研究发现金童颗粒治疗 6 周时疾病疗效也与盐酸硫必利片相当,提示金童颗粒可有效治疗儿童抽动障碍。

YGTSS 是广泛应用于国内外抽动障碍临床研究的一种较为成熟的量表,分抽动症状积分和社会功能损害积分两部分,各评 50 分。本研究以抽动症状积分作为疗效指标,该部分量表从 5 个维度(抽动的数量、频度、强度、复杂性、干扰性)反映了抽动症状严重程度,囊括了抽动症状的各个方面,并按症状严重程度分级,量化准确^[3]。本研究中金童颗粒治疗 6 周时,YGTSS 评分平均值减少,临床有效率 78.8%,表明金童颗粒可有效改善抽

表 3 两组小儿抽动障碍患儿治疗前后 YGTSS 评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗 2 周	治疗 4 周	治疗 6 周
试验组	113	22.64 ± 7.56	18.27 ± 7.39*	13.45 ± 6.17*	8.46 ± 5.55*
对照组	110	21.94 ± 7.33	18.27 ± 7.58*	13.65 ± 6.32*	8.05 ± 6.01*
Z 值		0.495	0.050	0.102	0.605
P 值		0.621	0.960	0.919	0.545

注: YGTSS, 耶鲁综合抽动严重程度量表; 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$

动障碍儿童的临床症状。

综上,金童颗粒治疗小儿抽动障碍肾阴亏损、肝风内动证有效,其疗效不劣于阳性对照药盐酸硫必利片,且安全性较好。

参考文献

- [1] KURLAN R. Handbook of Tourette's syndrome and related tic and behavioral disorders [M]. 2nd. New York: Maecel Dekker, 2005: 155-171.
- [2] WONG DF, BRASIC JR, SINGER HS, et al. Mechanisms of dopaminergic and serotonergic neurotransmission in Tourette syndrome: clues from an in vivo neurochemistry study with PET [J]. Neuropsychopharmacology, 2008, 33(6): 1239-1251.
- [3] LEKMAN JF, KATSORICH L, KAWIKOVAL, et al. Increased serum levels of interleukin-12 and tumor necrosis factor-alpha in Tourette's syndrome [J]. Biol Psychiatry, 2005, 57(6): 667-673.
- [4] 马融,胡思源,马丙祥,等. 儿童注意缺陷-多动障碍中药新药临床试验设计与评价技术指南 [J]. 药物评价研究, 2015, 38(5): 472-479.
- [5] 张如意,张丽,艾厚喜,等. 金童颗粒治疗拟抽动秽语综合征模型大鼠的药理机制研究 [J]. 中国康复理论与实

践, 2010, 16(10): 910-912.

- [6] American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) [M]. 4th ed. Washington DC: American Psychiatric Publishing, 1994: 150-170.
- [7] 汪受传. 中医儿科学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2002: 137-139.
- [8] LECKMAN JF, RIDDLE MA, HARDIN MT, et al. The Yale Global Tic Severity Scale: initial testing of clinician-rated scale of tic severity [J]. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1989, 28(4): 566-573.
- [9] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 29.
- [10] 中华医学会儿科学分会神经学组. 儿童抽动障碍的诊断与治疗建议 [J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(1): 72-75.
- [11] BENDER S, SCHERBAUM N, SOYKA M, et al. The efficacy of the dopamine D2/D3 antagonist tiapride in maintaining abstinence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in 299 alcohol-dependent patients [J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2007, 10(5): 653-660.
- [12] 钟佑泉,吴慎,谢晓丽,等. 耶鲁抽动症整体严重程度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.

Jintong Keli (金童颗粒) for treatment of Children Tic Disorder with Deficiency of Kidney Yin and Liver Wind Stirring up Internally Syndrome: A Randomized Double-blind Controlled Trial

LI Jinhui¹, MA Rong², HU Siyuan², WEI Xiaowei², WANG Xuefeng³, DING Ying⁴, ZHANG Yafeng⁵, HUANG Wenyu⁶

(1. Graduate School of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin, 300193; 2. First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine; 3. Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine; 4. First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine; 5. Second Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine; 6. Tianjin Children's Hospital)

ABSTRACT Objective To evaluate the effect and safety of *Jintong Keli* (金童颗粒) in treating Tic disorder (TD) in children with syndrome of deficiency of kidney Yin and liver wind stirring up internally. **Methods** The trial method of randomized, controlled, double-blind and double simulation was adopted. TD children patients with the syndrome of deficiency of kidney Yin and liver wind stirring up internally, diagnosed by Tianjin University of Traditional Chinese Medicine and other 4 centers from November, 2004 to August, 2005, were randomized into a trial group and a control group, with 120 cases in each group. The trial group was given *Jintong Keli* orally and simulated drug of tiapride hydrochloride tablets. The control group was given tiapride hydrochloride tablets orally and simulated drug of *Jintong Keli*. Both groups were treated for 6 weeks. The scores of Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS) were compared before treatment, and in the 2nd, 4th and 6th week after starting treatment. Therapeutic effects for disease or syndrome, as well as safety were evaluated after treatment. **Results** The total effective rate for disease in the treating group and the control group were 78.8% and 72.7%, respectively, and the total effective rate for syndrome were 93.8% and 97.3%, respectively, both with no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). The scores of YGTSS in both groups in the 2nd, 4th and 6th weeks after starting treatment were lower than those in the same group before treatment ($P < 0.05$). There were no significant differences in scores of YGTSS between the two groups at the same time-point ($P > 0.05$). **Conclusion** *Jintong Keli* is effective and safe in treating TD in children with syndrome of deficiency of kidney Yin and liver wind stirring up internally, with the effect not worse than that of tiapride hydrochloride tablets.

Keywords tic disorders; deficiency of kidney Yin; liver wind stirring up internally; *Jintong Keli* (金童颗粒)

(收稿日期: 2015-08-31; 修回日期: 2015-11-20)

编辑: 柴倩云