

羚羊角胶囊联合硫必利治疗儿童多发性抽动症的临床研究

杨传楹

南阳医学高等专科学校第一附属医院 儿科, 河南 南阳 473000

摘要: **目的** 观察羚羊角胶囊联合硫必利治疗儿童多发性抽动症的临床疗效。**方法** 选取2015年9月—2017年5月在南阳医学高等专科学校第一附属医院诊治的多发性抽动症患者142例,随机分成对照组和治疗组,每组各71例。对照组患儿口服盐酸硫必利片,起始剂量1~3片/次,逐渐增至3~6片/次,3次/d;治疗组患儿在对照组基础上口服羚羊角胶囊,1粒/次,1次/d。两组患儿均治疗12周。观察两组临床疗效,比较治疗前后两组患儿自控能力评分、血清总IgE水平、去甲肾上腺素(NE)、多巴胺(DA)、5-羟色胺(5-HT)、 γ -氨基丁酸(GABA)、谷氨酸(GLU)和天冬氨酸(ASP)水平。**结果** 治疗后,对照组和治疗组临床总有效率分别为87.32%和98.59%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组患者自控能力评分显著升高($P < 0.05$);且治疗组自控能力评分明显高于对照组($P < 0.05$)。治疗后,两组阳性数均显著降低($P < 0.05$),阴性数显著升高($P < 0.05$);且治疗组血清总IgE水平明显优于对照组($P < 0.05$)。治疗后,两组患儿血清NE和GABA水平均显著升高,血清DA、5-HT、GLU和ASP水平显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组血清单胺类神经递质和血清氨基酸神经递质水平明显优于对照组($P < 0.05$)。**结论** 羚羊角胶囊联合硫必利能够有效提高多发性抽动症患者自控能力,改善血清总IgE水平,提高疗效和安全性。

关键词: 羚羊角胶囊; 盐酸硫必利片; 多发性抽动症; 自控能力; 神经递质; 去甲肾上腺素; 多巴胺; γ -氨基丁酸

中图分类号: R985 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2018)05-1207-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.05.045

Clinical study on Lingyangjiao Capsules combined with tiapride in treatment of children with tourette syndrome

YANG Chuan-ying

Department of Pediatrics, the First Affiliated Hospital of Nanyang Medical College, Nanyang 473000, China

Abstract: Objective To observe the clinical efficacy of Lingyangjiao Capsules combined with tiapride in treatment of children with tourette syndrome. **Methods** Children (142 cases) with tourette syndrome in the First Affiliated Hospital of Nanyang Medical College from September 2015 to May 2017 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 71 cases. Children in the control group were *po* administered with Tiapride Hydrochloride Tablets, the initial dose was 1 — 3 tablets /time, then gradually increased to 3 — 6 tablets /time, three times daily. Children in the treatment group were *po* administered with Lingyangjiao Capsules on the basis of the control group, 1 grain/time, once daily. Children in two groups were treated for 12 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the self-control ability score, IgE, NE, DA, 5-HT, GABA, GLU and ASP levels in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups were 87.32% and 98.59% respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the self-control ability score in two groups was significantly increased ($P < 0.05$), and the score in the treatment group after treatment was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the positive rate of IgE in two groups was significantly decreased, but the negative rate was significantly increased ($P < 0.05$). And the serum IgE in the treatment group after treatment was significantly better than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the NE and GABA levels in two groups were significantly increased, but DA, 5-HT, GLU and ASP levels were significantly decreased ($P < 0.05$). And the serum monoamine and amino acids neurotransmitters in the treatment group after treatment were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Lingyangjiao Capsules combined with tiapride can effectively improve the children self-control ability in treatment of children with tourette syndrome, improve the serum total IgE level, the efficacy and safety.

Key words: Tiapride Hydrochloride Tablets; Lingyangjiao Capsules; tourette syndrome; self-control; neurotransmitter; NE; DA; GABA

收稿日期: 2017-12-01

作者简介: 杨传楹(1973—), 主治医师, 主要从事儿童神经及免疫疾病的诊治工作。E-mail: chuanying19731@sina.com

小儿多发性抽动症是儿童时期的一种慢性精神行为性障碍,患儿主要表现为多种不自主的运动性和发声性抽动,病情会反复或加重,可影响患儿正常生活学习^[1]。目前,临床上常用硫必利治疗小儿多发性抽动症,疗效虽好但疗程长且停药后病情易反复,并伴有轻微不良反应^[2]。羚羊角胶囊是中药制剂,含有羚羊角粉、牛蒡子等多种中药组分,用于治疗疮厥、抽搐、惊痫等,有清热解毒、平肝散血、止痉等功效^[3]。因此,本研究在盐酸硫必利片基础上联合羚羊角胶囊治疗小儿多发性抽动症,评价临床疗效,以期小儿多发性抽动症的治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取2015年9月—2017年5月在南阳医学高等专科学校第一附属医院诊治的142例小儿多发性抽动症患儿为观察对象,其中男113例,女29例;年龄5~16岁,平均年龄 (9.85 ± 2.24) 岁;病程1~5年,平均病程 (1.95 ± 0.64) 年。该研究经南阳医学高等专科学校第一附属医院伦理委员会批准

纳入标准:(1)符合美国《精神障碍诊断与统计手册》中抽动障碍西医诊断标准^[4];(2)符合《实用中医儿科学》中肾志不足证中医诊断标准^[5];(3)年龄小于18岁;(4)参加本次治疗前未进行其他药物治疗;(5)患儿及家属知情并自愿参加,并签订同意书。

排除标准:(1)患儿抽动由其他原因引起或药物引起;(2)依从性差,不能按时按量服药;(3)患有其他感染性疾病或有心、肝、肾等系统疾病;(4)对本次治疗使用西药或中药过敏;(5)资料不全影响最终疗效判定者;(6)治疗前服用过抗精神疾病类药物。

1.2 药物

羚羊角胶囊由浙江一新制药股份有限公司生产,规格0.15 g/粒,产品批号20150816;盐酸硫必利片由江苏恩华药业股份有限公司生产,规格0.1 g/片,产品批号20150803。

1.3 分组及治疗方法

142例患儿随机分成对照组和治疗组,每组各71例。其中对照组男56例,女15例;年龄5~16岁,平均年龄 (9.65 ± 1.74) 岁;病程1~5年,平均病程 (2.01 ± 0.32) 年。治疗组男57例,女14例;年龄5~16岁,平均年龄 (10.05 ± 2.54) 岁;

病程1~5年,平均病程 (1.89 ± 0.28) 年。两组一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组患儿口服盐酸硫必利片,起始剂量1~3片/次,逐渐增至3~6片/次,3次/d;治疗组患儿在对照组基础上口服羚羊角胶囊,1粒/次,1次/d。两组患儿均治疗12周。

1.4 疗效评价标准^[6]

参照耶鲁综合抽动严重程度量表(YGTSS)^[7],以积分减分率评价疗效。YGTSS包括抽动类型、抽动频率、抽动强度、复杂程度和干扰程度5个项目,每个项目0~5分,总分0~25分,总分越高说明抽动程度越严重。

临床控制:积分减分率 $\geq 90\%$;显效:60% $\leq$ 积分减分率 $< 90\%$;有效:30% $\leq$ 积分减分率 $< 60\%$;无效:积分减分率 $< 30\%$ 。

积分减分率=(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分

总有效率=(临床控制+显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 自控能力评分 采用自控能力评估量表^[8]观察治疗前后患儿自控能力量表积分,量表包括主观控制能力和产生控制能力因素两项,每项7~21分,两项积分之和为自控能力总积分。

1.5.2 血清总IgE水平 分别采集治疗前后两组患儿空腹时静脉血3 mL,收集血清保存,采用酶联免疫法检测血清总IgE水平,以总IgE ≥ 100 U/mL为阳性,总IgE < 100 U/mL为阴性。

1.5.3 单胺类神经递质 取“1.5.2”项下保存的血清,采用高效液相色谱法分别测定去甲肾上腺素(NE)、多巴胺(DA)、5-羟色胺(5-HT)水平。

1.5.4 氨基酸类神经递质 取“1.5.2”项下保存的血清,采用高效液相色谱法分别测定 γ -氨基丁酸(GABA)、谷氨酸(GLU)、天冬氨酸(ASP)水平。

1.6 不良反应

治疗过程中,观察两组患儿嗜睡、心率加快、血压波动、腹泻、肌强直等不良反应发生情况。

1.7 统计学分析

应用统计学软件SPSS 22.0处理数据,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验,计数资料以百分数表示,采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组临床控制19例,显效28例,有效15例,总有效率为87.32%;治疗组临床控制

31例,显效20例,有效19例,总有效率为98.59%,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$),见表1。

2.2 两组患儿自控能力评分比较

治疗后,两组主观控制能力评分、产生控制能力因素评分和总积分均显著升高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P<0.05$);治疗后治疗组自控能力评分明显高于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.3 两组患儿血清总 IgE 水平比较

治疗后,两组阳性数均显著降低,阴性数显著

升高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P<0.05$);且治疗后治疗组血清总 IgE 水平明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$),见表3。

2.4 两组患儿血清单胺类神经递质比较

治疗后,两组患儿血清 NE 水平均显著升高,血清 DA 和 5-HT 水平显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P<0.05$);且治疗后治疗组血清单胺类神经递质水平明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$),见表4。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	临床控制/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	71	19	28	15	9	87.32
治疗	71	31	20	19	1	98.59*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

表2 两组自控能力评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on self-control ability score between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	主观控制能力评分		产生控制能力因素评分		总积分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	71	11.54±1.19	17.67±2.45*	12.43±1.41	16.85±2.17*	23.85±3.46	37.73±3.84*
治疗	71	12.08±1.01	19.85±2.32*▲	12.94±1.38	17.59±2.09*▲	23.92±3.39	39.12±3.37*▲

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P<0.05$ vs control group after treatment

表3 两组血清总 IgE 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on serum total IgE between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	阴性数/例		阳性数/例	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	71	12	39*	59	32*
治疗	71	10	52*▲	61	19*▲

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P<0.05$ vs control group after treatment

表4 两组血清 NE、DA 和 5-HT 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on serum NE, DA, and 5-HT levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	NE/(ng·mL ⁻¹)		DA/(ng·mL ⁻¹)		5-HT/(ng·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	71	27.26±9.07	31.49±10.16*	18.47±6.02	15.16±4.26*	77.86±13.26	63.44±12.51*
治疗	71	27.54±9.01	34.85±9.97*▲	19.04±5.87	12.37±3.86*▲	78.04±14.85	58.73±11.97*▲

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P<0.05$ vs control group after treatment

2.5 两组患儿血清氨基酸神经递质比较

治疗后, 两组患儿血清 GLU 和 ASP 水平显著降低, GABA 水平显著升高, 同组治疗前后比较差

异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组患儿治疗后血清 GLU、ASP 和 GABA 水平显著优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 5。

表 5 两组血清 GLU、ASP、GABA 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison on serum GLU, ASP, and GABA levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	GLU/($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)		ASP/($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)		GABA/($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	71	17.71 $\pm$ 5.65	14.83 $\pm$ 4.52*	4.52 $\pm$ 1.41	3.11 $\pm$ 0.86*	1.57 $\pm$ 0.42	2.47 $\pm$ 0.71*
治疗	71	18.32 $\pm$ 6.03	10.16 $\pm$ 3.11* [▲]	4.61 $\pm$ 1.32	2.74 $\pm$ 0.79* [▲]	1.62 $\pm$ 0.51	2.73 $\pm$ 0.66* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.6 两组患儿不良反应情况比较

治疗过程中, 对照组出现嗜睡 3 例, 心率加快 1 例、腹泻 5 例、肌强直 1 例, 不良反应发生率 14.08%; 治疗组出现 1 例嗜睡, 1 例腹泻, 不良反应发生率 2.82%, 两组不良反应发生率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3 讨论

小儿多发性抽动症患儿临床表现为摇头、歪嘴、尖叫、斜眼等形体动作改变, 并常伴有易燥易怒、自律性差、冲动叛逆等自控能力改变, 严重阻碍患儿生理及心理健康成长, 同时给家庭带来巨大压力^[9]。目前认为该病多由遗传、环境因素、中枢神经系统异常等多种因素相互作用引起^[10]。

盐酸硫必利片是临床上治疗小儿多发性抽动症首选的多巴胺受体阻滞剂类药物, 耐受性好, 但其疗效有限, 且常伴有副作用, 近年来, 中医药治疗小儿多发性抽动症表现出较好疗效^[11]。中医认为该病属于肝风、抽搐、痉风范畴, 其发病主要与肝风、脾虚、阴虚、痰火等有关, 患儿多表现为阴虚兼有气虚, 中医认为阴主静, 阳主动, 患儿阴阳失调, 表现阳气偏亢而引发此病, 因此中医治疗以息风止痉、清热化痰、清肝泻火、滋阴养血等为主^[12]。羚羊角胶囊由羚羊角、牛蒡子、淡豆豉、金银花、荆芥、连翘、淡竹叶、桔梗、薄荷、甘草组成, 用于高热惊痫、神昏痉厥、癫痫等, 有平肝散血、清肝息风、解毒之功^[13]。研究报道, 羚羊角胶囊联合胞磷胆碱钠胶囊治疗小儿多发性抽动症患儿, 能够更好地改善患儿临床症状, 提高疗效^[14]。

大量研究结果表明, 单胺类神经递质改变在小儿多发性抽动症发病过程中起到非常重要作用^[15]。有研究对小儿多发性抽动症患儿血清 DA、NE 和

5-HT 水平和健康儿童进行对比, 发现患儿血清 DA、5-HT 均高于健康儿童^[16]。盐酸硫必利片治疗小儿多发性抽动症患儿, 能够明显增高患儿血清 NE 水平, 降低血清 DA、5-HT 水平, 缓解病情^[17]。本研究结果显示, 治疗后治疗组患儿血清 DA 和 5-HT 水平较对照组显著下降, NE 水平较对照组显著升高, 说明与单用盐酸硫必利片治疗相比, 羚羊角胶囊联合盐酸硫必利片治疗小儿多发性抽动症, 能够更有效地调节单胺类神经递质水平。另外, 氨基酸类神经递质失衡也参与小儿多发性抽动症发病过程。研究报道, 小儿多发性抽动症患儿血清兴奋性递质 GLU 和 ASP 水平明显高于健康儿童, 而抑制性递质 GABA 水平明显低于健康儿童, GLU 和 GABA 动态平衡被破坏^[18]。研究表明, 盐酸硫必利片能够有效降低小儿多发性抽动症患儿血清兴奋性递质 GLU、ASP 水平^[19]。本研究中, 治疗后对照组患儿血清 GLU、ASP 水平显著下降, GABA 水平显著升高, 与已有研究结果一致, 且治疗组患儿血清 GLU、ASP、GABA 水平比对照组相改善更明显, 说明两种药物联用, 能够更有效的调节兴奋性递质和抑制性递质平衡, 控制患儿病情。

血清总 IgE 是介导 I 型变态反应的抗体, 血清总 IgE 检测对诊断 I 型变态反应有重要价值^[20]。有研究报道, 小儿多发性抽动症患儿血清总 IgE 抗体阳性率显著高于健康儿童, 说明 IgE 可能参与小儿多发性抽动症患儿发病过程^[21]。利用中药调理, 改善患儿体质, 增强免疫力, 能有效降低血清总 IgE 水平。本研究结果显示, 治疗后治疗组患儿血清总 IgE 抗体阳性率比对照组降低更加显著, 且不良反应发生率显著低于对照组, 说明两种药物联用能够更好地改善血清总 IgE 水平, 提高安全性, 可能对

患儿病情起到更加积极作用。治疗后,治疗组患儿总有效率显著高于对照组,自控能力评分显著高于对照组,说明与单用盐酸硫必利片治疗相比,羚羊角胶囊联合盐酸硫必利治疗小儿多发性抽动症能够更有效地改善患儿精神状况,进一步改善患儿自控能力,提高疗效。

综上所述,羚羊角胶囊联合硫必利治疗小儿多发性抽动症,能够有效改善患儿自控能力,降低血清总 IgE 水平,更好的调节患儿各种中枢神经递质平衡,提高疗效和安全性,具有较好的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] Byler D L, Chan L, Lehman E, et al. Tourette syndrome [J]. *Clin Pediatr* (Phila), 2015, 54(2): 138-144.
- [2] 马学梅, 赵亚茹. 多发性抽动症药物治疗进展 [J]. 儿科学杂志, 2016, 22(7): 53-57.
- [3] 赖盼建, 李小兵. 羚羊角胶囊治疗小儿复杂性热性惊厥 62 例疗效观察 [J]. 中药药理与临床, 2015, 31(2): 196-197.
- [4] 美国精神医学学会. 精神障碍诊断与统计手册 [M]. 第 5 版. 北京: 北京大学出版社, 2016: 253-256.
- [5] 江育仁 张奇文. 实用中医儿科学 [M]. 第 2 版. 上海: 上海科技出版社, 2005: 770-772.
- [6] 刘智胜. 小儿多发性抽动症 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 210.
- [7] Murphy T K, Storch E A, Bodzin D K. Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS) [J]. *Encyclop Move Disorder*, 2010, 26(11): 345-347.
- [8] 刘金华. 儿童发展心理学 [M]. 上海: 华东师范大学出版社, 1997: 370-372.
- [9] Schrock L E, Mink J W, Woods D W, et al. Tourette syndrome deep brain stimulation: a review and updated recommendations [J]. *Mov Disord*, 2015, 30(4): 448-471.
- [10] 纪小艺, 吴 敏, 马碧涛, 等. Tourette syndrome 免疫病因学研究进展 [J]. 现代生物医学进展, 2013, 13(34): 6794-6796.
- [11] 胡 兰. 中西医结合治疗小儿多发性抽动症的临床研究 [J]. 四川中医, 2016, 34(10): 128-130.
- [12] 康蓓蓓, 白晓红. 小儿多发性抽动症中医证型分布规律的现代文献研究 [J]. 西部中医药, 2015, 28(4): 93-96.
- [13] 李 学, 王增光. 羚羊角胶囊联合丙戊酸钠治疗外伤后癫痫的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(7): 1196-1199.
- [14] 黄莉萍, 赖权安, 王丽珍, 等. 羚羊角胶囊联合胞磷胆碱钠胶囊治疗小儿多发性抽动症 45 例临床观察 [J]. 中医儿科杂志, 2017, 13(3): 56-59.
- [15] 梁志忠, 赵 坤. 多发性抽动症患儿尿多巴胺、去甲肾上腺素变化及平肝通络、活血化瘀中药对其影响 [J]. 中国中西医结合儿科学, 2011, 3(5): 391-392.
- [16] 李小萍, 李杏色, 李进华, 等. 抽动障碍儿童单胺类神经递质和血锌、钙水平分析 [J]. 河北医科大学学报, 2014, 35(6): 704-706.
- [17] 王英华, 何小仁. 清心化痰颗粒与泰必利治疗儿童抽动-秽语综合症(风痰上扰型)疗效比较 [J]. 浙江中医药大学学报, 2013, 37(4): 398-400.
- [18] Kanaan A S, Gerasch S, Garcíagarcía I, et al. Pathological glutamatergic neurotransmission in Gilles de la Tourette syndrome [J]. *Brain*, 2016, 140(1): 218-234.
- [19] 陈青广. 盐酸硫必利片对多发性抽动症患者血清兴奋性氨基酸水平的影响 [J]. 中国乡村医药, 2014, 21(1): 15-16.
- [20] 万丽平, 熊连军, 丁大朋. 过敏性疾病患者血清总 IgE 和过敏原特异性 IgE 检测分析 [J]. 检验医学与临床, 2015, 12(19): 2850-2851.
- [21] 李 霁, 韩 斐, 王春辉, 等. 抽动障碍中医辨证治疗及其与 IgE 的关系 [J]. 中国中医药信息杂志, 2011, 18(2): 13-15.