

九味熄风颗粒联合可乐定透皮贴片治疗小儿抽动症的临床研究

张慧娟, 江志拴, 李琳, 陈超, 周颖, 贺雪, 张璟

濮阳市妇幼保健院 小儿神经科, 河南 濮阳 457000

摘要: **目的** 探讨九味熄风颗粒联合可乐定透皮贴片治疗小儿抽动症的临床疗效。**方法** 选取2017年3月—2018年3月在濮阳市妇幼保健院治疗抽动症患儿82例, 根据入院顺序分为对照组(41例)和治疗组(41例)。对照组给予可乐定透皮贴片, 体质量 ≤ 40 kg者1.0 mg/次, 1次/周; 40 kg $<$ 体质量 ≤ 60 kg者1.5 mg/次, 体质量 > 60 kg者2.0 mg/次, 1次/周。治疗组在对照组基础上口服九味熄风颗粒, 4~6岁, 1袋/次, 2次/d; 7~9岁, 1.5袋/次, 2次/d; 10~14岁, 2袋/次, 2次/d。两组均治疗6周。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者症状积分、血清谷氨酸(GLU)、门冬氨酸(ASP)、 γ -氨基丁酸(GABA)水平及神经递质水平。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组临床有效率分别为80.49%和97.56%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者眨眼次数、眨眼频率、眨眼强度积分和YGTSS评分均显著降低($P < 0.05$), 且治疗组患者上述积分明显低于对照组患者($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清GLU、ASP水平均显著降低($P < 0.05$), GABA水平显著升高($P < 0.05$), 且治疗组患者GLU、ASP、GABA水平明显好于对照组患者($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清多巴胺(DA)、5-羟色胺(5-HT)与去甲肾上腺素(NE)水平显著均降低($P < 0.05$), 且治疗组患者DA、5-HT、NE水平明显低于对照组患者($P < 0.05$)。**结论** 九味熄风颗粒联合可乐定透皮贴片治疗小儿抽动症可有效改善患儿临床症状, 降低机体神经递质水平, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 九味熄风颗粒; 可乐定透皮贴片; 小儿抽动症; 神经递质; γ -氨基丁酸; 去甲肾上腺素

中图分类号: R971

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2019)07-2077-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.07.032

Clinical study on Jiuwei Xifeng Granules combined with Clonidine Transdermal Patches in treatment of tourette syndrome in children

ZHANG Hui-juan, JIANG Zhi-shuan, LI Lin, CHEN Chao, ZHOU Ying, HE Xue, ZHANG Jing

Department of Pediatric Neurology, Puyang Maternity and Child Care Centers, Puyang 457000, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical efficacy of Jiuwei Xifeng Granules combined with Clonidine Transdermal Patches in treatment of tourette syndrome in children. **Methods** Children (82 cases) with tourette syndrome in Puyang Maternity and Child Care Centers from March 2017 to March 2018 were divided into control (34 cases) and treatment (34 cases) groups based on the admission order. Children in the control group were administered with Clonidine Transdermal Patches, 1.0 mg/time for the weight ≤ 40 kg, 1.5 mg/time for 40 kg $<$ the weight ≤ 60 kg, 2.0 mg/time for the weight > 60 kg, once a week. Children in the treatment group were *po* administered with Jiuwei Xifeng Granules on the basis of the control group, 1 bag/time for 4 — 6 years old children, 1.5 bag/time for 7 — 9 years old children, 2 bags/time for 10 — 14 years old children, twice daily. Children in two groups were treated for 6 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the clinical symptom scores, serum GLU, Asp and GABA levels, and the levels of neurotransmitters in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy and in the control and treatment groups was 80.49% and 97.56% respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the blinking times frequency and intensity scores, and YGTSS scores in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and which in the treatment group were significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum GLU and ASP levels in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), but GABA levels were significantly increased ($P < 0.05$), and the GLU, Asp and GABA levels in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum DA, 5-HT and NE levels in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the DA, 5-HT and NE levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Jiuwei Xifeng Granules combined with

收稿日期: 2018-12-04

作者简介: 张慧娟, 副主任医师, 主要从事小儿神经专业研究。E-mail: 13343636055@163.com

Clonidine Transdermal Patches in treatment of tourette syndrome in children can effectively improve the clinical symptoms, reduce the body's neurotransmitter levels, which has a certain clinical application value.

Key words: Jiuwei Xifeng Granules; Clonidine Transdermal Patches; tourette syndrome in children; neurotransmitter; GABA; NE

小儿多发性抽动症是以患儿不自主突然间多发性抽动,同时伴有秽语及暴发性发声的一种慢性精神障碍性疾病^[1]。医学研究认为此病多与遗传、精神神经递质及心理等因素有关,常给予多巴胺受体阻滞剂来治疗,但不良反应较多,且复发率很高^[2]。因此,寻找积极有效治疗措施极为重要。可乐定透皮贴片可直接对多巴胺能、5-羟色胺能、内源性阿片及神经生长素活性产生影响,从而抑制中枢神经系统蓝斑区突触前去甲肾上腺素合成,减轻抽动症状^[3]。九味熄风颗粒具有滋阴平肝,息风化痰的功效^[4]。因此,本研究对抽动症患者采用九味熄风颗粒联合可乐定透皮贴片进行治疗,取得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取2017年3月—2018年3月在濮阳市妇幼保健院进行治疗的82例抽动症患者为研究对象,均符合抽动症诊断标准^[5],且年龄2~12岁,其中男47例,女35例;年龄2~12岁,平均年龄 (6.32 ± 1.16) 岁;病程10~30个月,平均病程 (19.72 ± 1.64) 个月。

排除标准:(1)过敏体质者;(2)正在接受其他方案治疗者;(3)伴有其他精神疾病者;(4)伴有严重肝肾功能不全者;(5)患有手足徐动症、风湿性舞蹈病者;(6)伴有颅内感染及脑积水者;(7)未取得知情同意者。

1.2 药物

可乐定透皮贴片由国药集团山西瑞福莱药业有限公司生产,规格1.0 mg/片,产品批号170209;九味熄风颗粒由江苏康缘药业股份有限公司生产,规格6.0 g/袋,产品批号170207。

1.3 分组及治疗方法

根据入院顺序分为对照组(41例)和治疗组(41例),其中对照组男23例,女18例;年龄2~11岁,平均年龄 (6.24 ± 1.08) 岁;病程10~28个月,平均病程 (19.61 ± 1.52) 个月。治疗组男24例,女17例;年龄2~12岁,平均年龄 (6.47 ± 1.25) 岁;病程10~30个月,平均病程 (19.84 ± 1.75) 个月。两组患者一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组给予可乐定透皮贴片,体质量 ≤ 40 kg者1.0 mg/次,1次/周;40 kg<体质量 ≤ 60 kg者1.5 mg/次,体质量 > 60 kg者2.0 mg/次,1次/周。治疗组在对照组基础上口服九味熄风颗粒,4~6岁,1袋/次,2次/d;7~9岁,1.5袋/次,2次/d;10~14岁,2袋/次,2次/d。两组均治疗6周。

1.4 疗效评价标准^[6]

痊愈:经治疗, YGTSS 评分改善 $\geq 95\%$,抽动症症状完全缓解,偶有发作但不需要药物治疗;显效:经治疗, $75\% \leq$ YGTSS 评分改善 $< 95\%$,抽动症症状明显好转;有效:经治疗, $30\% \leq$ YGTSS 评分改善 $< 75\%$,抽动症症状有所好转;无效:经治疗, YGTSS 评分改善 $< 30\%$,抽动症症状没有改善甚至加重。

有效率 = (痊愈 + 显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 比较两组 YGTSS 评分^[7] 采用 YGTSS 量表对患儿的运动抽动、发声抽动及综合损伤3方面进行评估,抽动的评估范围由抽动的部位、频率、强度、复杂度、干扰度5要素组成,对每个要素进行评分,0分表示无影响,5分表示严重影响,运动抽动总分和发声抽动总分各25分,综合损伤从0~50分6个等级,每等级10分,0分表示无综合损伤,50分表示严重综合损伤。

1.5.2 比较两组眨眼次数、眨眼频率、眨眼强度积分^[8] 根据改良 YGTSS,将患儿眨眼次数、频数、强度量化,统计得分,眨眼次数:无为0分,1~2次/d为1分,3~5次/d为2分,6~10次/d为3分,11~20次/d为4分,20次/d以上为5分;眨眼频数:无为0分,极少为1分,偶发为2分,频繁为3分,经常为4分,持续为5分;眨眼强度:无为0分,轻微为1分,稍强为2分,略强为3分,很强为4分,持极强为5分。

1.5.3 谷氨酸 (GLU)、门冬氨酸 (Asp)、 γ -氨基丁酸 (GABA) 水平 于治疗前后抽取患儿清晨空腹外周肘静脉血8 mL,以3 000 r/min的速率离心10 min,静置分层,取上层清液,采用分光光度法检测血清 GLU、ASP、GABA 的浓度,仪器为日本岛津公司的 Shimadzu RF-540 型荧光分光光度计。

1.5.4 神经递质水平 分别于治疗前后采集两组患儿静脉血 6 mL, 离心处理后, 取 300 μ L 血浆, 采用 ELISA 法检测多巴胺 (DA)、5-羟色胺 (5-HT) 与去甲肾上腺素 (NE) 水平。

1.6 不良反应

对可能发生的头晕、失眠、嗜睡及胃肠道不适等药物相关的不良反应进行对比。

1.7 统计学分析

统计学软件为 SPSS 19.0, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 比较选用 t 检验, 有效率的比较选用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组患者痊愈 15 例, 显效 13 例, 有效 5 例, 无效 8 例, 有效率为 80.49%; 治疗组患者痊愈 20 例, 显效 12 例, 有效 8 例, 无效 1 例, 有效率为 97.56%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组相关积分比较

治疗后, 两组患者眨眼次数、眨眼频率、眨眼强度积分及 YGTSS 评分均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组患者上述积分明显低于对照组患者, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组血清 GLU、Asp、GABA 水平比较

治疗后, 两组患者血清 GLU、Asp 水平均显著降低, GABA 水平显著升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组患者 GLU、Asp、GABA 水平明显好于对照组患者, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组神经递质水平比较

治疗后, 两组血清 DA、5-HT、NE 水平显著均降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组神经递质水平明显低于对照组, 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	痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	有效率/%
对照	41	15	13	5	8	80.49
治疗	41	20	12	8	1	97.56*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组相关症状积分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on related symptom scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	眨眼次数积分	眨眼频率积分	眨眼强度积分	YGTSS 评分
对照	41	治疗前	4.58 $\pm$ 1.37	4.89 $\pm$ 0.78	4.86 $\pm$ 0.78	39.57 $\pm$ 3.51
		治疗后	2.35 $\pm$ 0.48*	2.65 $\pm$ 0.32*	2.74 $\pm$ 0.19*	24.86 $\pm$ 2.43*
治疗	41	治疗前	4.56 $\pm$ 1.35	4.87 $\pm$ 0.72	4.83 $\pm$ 0.75	39.52 $\pm$ 3.47
		治疗后	1.06 $\pm$ 0.42* $\blacktriangle$	1.12 $\pm$ 0.24* $\blacktriangle$	1.04 $\pm$ 0.13* $\blacktriangle$	18.34 $\pm$ 2.32* $\blacktriangle$

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

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

表 3 两组血清 GLU、Asp、GABA 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on serum GLU, Asp and GABA levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	GLU/(μ g·mL ⁻¹)	Asp/(μ mol·L ⁻¹)	GABA/(μ g·mL ⁻¹)
对照	41	治疗前	23.48 $\pm$ 5.57	68.47 $\pm$ 14.38	1.33 $\pm$ 0.12
		治疗后	19.43 $\pm$ 3.79*	55.78 $\pm$ 9.86*	2.17 $\pm$ 0.23*
治疗	41	治疗前	23.46 $\pm$ 5.53	68.45 $\pm$ 14.34	1.32 $\pm$ 0.14
		治疗后	16.87 $\pm$ 3.72* $\blacktriangle$	45.62 $\pm$ 9.75* $\blacktriangle$	2.53 $\pm$ 0.25* $\blacktriangle$

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

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

表4 两组神经递质水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on levels of neurotransmitters between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	DA/(ng·mL ⁻¹)	5-HT/(ng·mL ⁻¹)	NE/(ng·mL ⁻¹)
对照	41	治疗前	6.55±1.39	79.37±12.68	35.38±7.65
		治疗后	5.14±1.28	65.47±9.85*	24.94±5.42*
治疗	41	治疗前	6.53±1.37	79.34±12.63	35.36±7.63
		治疗后	3.82±1.23	57.45±9.72*▲	18.72±5.36*▲

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 两组不良反应比较

两组治疗期间均无药物相关不良反应发生。

3 讨论

小儿多发性抽动症为慢性精神障碍性疾病, 患儿主要表现为不自主突然的多发性抽动, 且在抽动时伴有秽语和暴发性发声, 西医认为该病的发生多与遗传、心理、神经递质失衡等因素相关, 临床上多采用多巴胺受体阻滞剂进行治疗, 但患儿易发生不良反应, 且复发率高^[5]。中医认为小儿抽动症属于“慢惊风”“肝风”等范畴, 是因患儿先天禀赋不足、后天失养、外感风邪, 所致肾阴亏损、肝亢风动、脾虚生痰及心神不宁, 在治疗上多给予健脾柔肝、清心安神、熄风化痰及滋阴补肾^[9]。研究认为此病多与遗传、精神神经递质及心理等因素有关, 常给予多巴胺受体阻滞剂来治疗, 但不良反应较多, 且复发率很高^[2]。可乐定透皮贴片为 α 受体激动剂, 主要对中枢肾上腺素 α_2 受体有着兴奋作用, 并可直径对多巴胺能、5-羟色胺能、内源性阿片及神经生长素活性产生影响, 从而抑制中枢神经系统蓝斑区突触前去甲肾上腺素合成, 减轻抽动症状^[3]。九味熄风颗粒是由熟地黄、僵蚕、天麻、法半夏、龙骨、钩藤、龟甲、龙胆和青礞石等制成的中药制剂, 具有滋阴平肝, 息风化痰的功效^[4]。

研究指出抽动症的发生与脑内 GABA 系统功能低下有关, 抽动症患者脑内抑制性神经递质 GABA 直接或间接投射通路减少, 致使对丘脑皮层兴奋性神经元抑制不足, 进而引起皮质 GLU、ASP 等神经兴奋性氨基酸水平增高, 促使大脑皮层兴奋性增强, 诱发抽动症状^[10]。本研究中, 经治疗两组血清 GLU、ASP 水平均显著降低, 而 GABA 水平显著升高, 且治疗组改善程度更显著, 说明抽动症患者采用九味熄风颗粒联合可乐定透皮贴片治疗可有效改善机体内 GLU、ASP、GABA 水平。研究发现在抽动症患者纹状体中 DA、5-HT、NE 等单胺类

递质异常, DA 突触后受体超敏感, 负反馈调节机制启动, 代偿以突触前 DA 释放减少以维持 DA 系统平衡, 当 DA 失代偿时, 5-HT 和 NE 系统参与调节平衡, 此时患儿不发病或抽动症状轻微, 如果持续失衡, 患儿则出现明显的抽动症状^[11]。本研究中, 经治疗两组血清 DA、5-HT、NE 水平均显著降低, 且治疗组降低程度更显著, 说明抽动症患者采用九味熄风颗粒联合可乐定透皮贴片治疗可有效降低机体神经递质水平。此外, 治疗后, 对照组有效率为 80.49%, 显著低于治疗组的 97.56%。治疗后, 两组 YGTSS 评分均降低, 且治疗组降低程度更明显。经治疗, 两组眨眼次数、眨眼频率、眨眼强度积分均降低, 且治疗组降低程度更显著。说明九味熄风颗粒联合可乐定透皮贴片治疗小儿抽动症效果显著。

综上所述, 九味熄风颗粒联合可乐定透皮贴片治疗小儿抽动症可有效改善患儿临床症状, 改善机体 GLU、Asp、GABA 水平, 降低机体神经递质水平, 有着很好的临床应用价值。

参考文献

- [1] 董茜雁, 冯 斌. 中西医结合治疗小儿多发性抽动症 38 例疗效观察 [J]. 国医论坛, 2014, 29(5): 40-41.
- [2] 杜春雁, 胡思源, 赵宾江, 等. 九味熄风颗粒治疗小儿抽动障碍肾阴亏损、肝风内动证的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(4): 718-722.
- [3] 郭敬民, 施晓茜, 杨式薇, 等. 可乐定透皮贴片治疗儿童中重度抽动障碍的临床研究 [J]. 中国当代儿科杂志, 2017, 19(7): 786-789.
- [4] 熊其江, 丁丽红, 刘 帅. 九味熄风颗粒联合盐酸硫必利片对抽动障碍患儿神经功能及生活质量的影响研究 [J]. 基层医学论坛, 2018, 22(11): 1448-1451.
- [5] 贝正平, 李 毅, 王 莹, 等. 儿科疾病诊断标准 (2 版) [M]. 北京: 科学出版社, 2007: 448-449.
- [6] 刘智胜. 儿童抽动障碍: 小儿多发性抽动症 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015.
- [7] Leckman J F, Riddle M A, Hardin M T, et al. The Yale

- Global Tic Severity Scale: initial testing of a clinician-rated scale of tic severity [J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1989, 28(4): 566-573.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] Martins G J, Shahrokh M, Powell E M. Genetic disruption of Met signaling impairs GABAergic striatal development and cognition [J]. *Neuroscience*, 2011: 176: 199-209.
- [11] 高汉媛, 史正刚, 尚 菁, 等. 菖蒲郁金汤对 TS 模型大鼠行为及纹状体单胺类神经递质的影响 [J]. 西部中医药, 2017, 30(11): 28-32.