

## 抽动宁胶囊治疗小儿多发性抽动症脾虚痰聚证有效性和安全性的多中心II期临床研究

郭圣璇<sup>1</sup>, 胡思源<sup>2\*</sup>, 刘虹<sup>2</sup>, 陈玉燕<sup>3</sup>, 王雪峰<sup>4</sup>, 李伟伟<sup>5</sup>, 何平<sup>6</sup>, 黄浩<sup>7</sup>, 王领娣<sup>8</sup>

1. 天津中医药大学, 天津 300193
2. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300193
3. 浙江省中医院, 浙江 杭州 310003
4. 辽宁中医药大学附属医院, 辽宁 沈阳 110032
5. 广西中医药大学第一附属医院, 广西 南宁 530000
6. 云南中医学院第一附属医院, 云南 昆明 650000
7. 河南清阳实业有限公司, 河南 郑州 450003
8. 广州博济新药临床研究中心有限公司, 广东 广州 510610

**摘要:** **目的** 初步评价抽动宁胶囊治疗小儿多发性抽动症脾虚痰聚证的有疗效性和安全性。**方法** 采用分层区组随机、阳性药平行对照、双盲双模拟、多中心临床研究的方法。纳入240例患儿。按照1:1的比例随机分为试验组和阳性对照组。试验组口服抽动宁胶囊和泰必利片模拟药, 阳性对照组服用泰必利片和抽动宁胶囊模拟药, 疗程为6周。观察耶鲁综合抽动严重程度量表(YGTSS)抽动症状的临床疗效、YGTSS抽动症状总积分、运动性抽动和发声性抽动因子积分、社会功能损害、中医证候疗效, 并对其安全性进行评价。**结果** YGTSS抽动症状临床疗效的总有效率, 试验组为71.19%, 阳性对照组为67.50%, 经非劣效检验, 试验组患者抽动症状疗效不劣于阳性对照组。YGTSS抽动症状总积分、运动性抽动和发声性抽动因子积分、社会功能损害、中医证候疗效的组间比较, 差异均无统计学意义。试验过程中, 试验组出现不良反应2例(1.67%), 阳性对照组出现6例(5%), 组间比较差异无统计学意义, 且试验组不良反应发生率低于阳性对照组。**结论** 抽动宁胶囊治疗小儿多发性抽动症脾虚痰聚证有效, 且疗效不劣于泰必利, 不良反应发生率低, 安全性良好。

**关键词:** 抽动宁胶囊; 小儿多发性抽动症; 随机对照试验; II期临床; 泰必利; 分层区组随机; 阳性药平行对照; 双盲双模拟  
**中图分类号:** R97 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2018)04-0891-06

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.04.023

## Efficacy and safety of Choudongning Capsule in children with Tourette's syndrome of spleen deficiency and phlegm accumulation in phase II clinic

GUO Sheng-xuan<sup>1</sup>, HU Si-yuan<sup>2</sup>, LIU Hong<sup>2</sup>, CHEN Yu-yan<sup>3</sup>, WANG Xue-feng<sup>4</sup>, LI Wei-wei<sup>5</sup>, HE Ping<sup>6</sup>, HUANG Hao<sup>7</sup>, WANG Ling-di<sup>8</sup>

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China
2. First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China
3. Zhejiang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310003, China
4. Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, China
5. The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530000, China
6. Yunnan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Kunming 650000, China
7. Henan Qingyang Industrial Co., Ltd., Zhengzhou 450003, China
8. Guangzhou Boji Medicine Clinical Research Center Co., Ltd., Guangzhou 510610, China

**Abstract: Objective** To evaluate the efficacy and safety of Choudongning (CDN) Capsule in children with Tourette's syndrome of spleen deficiency and phlegm accumulation. **Methods** A stratified-block randomized, parallel-controlled, double-blind, double-dummy, multi-center trials were designed for clinical study. A total of 240 patients were enrolled and separated randomly into experimental group and positive control group in the rate of 1:1. Patients in the experimental group orally took CDN Capsule and

收稿日期: 2017-08-06

作者简介: 郭圣璇(1992—), 在读硕士研究生, 研究方向为中医儿科临床。Tel: 13389076036 E-mail: 648709449@qq.com

\*通信作者 胡思源, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要研究方向为中药新药临床评价方法学研究。Tel: (022)27986262 E-mail: husiyuan1963@sina.com

simulated Tiapridal Tablets; The patients in positive control group took Tiapridal Tablets and simulated CDN Capsule. Treatment course lasted for 6 weeks. The clinical efficacy and integrals of YGTSS twitch, the factor scores of motor tics and vocal tics, YGTSS social function damage, traditional Chinese medicine syndrome efficacy were observed to evaluate its security. **Results** The total effective rate of YGTSS twitch clinical efficacy was 71.19% in the experimental group and 67.50% in the positive control group, respectively. The results of non-inferiority test indicated that the efficacy of experimental group was not worse than that in the positive control group. There was no significant difference between two groups in YGTSS twitch integrals, motor tics and vocal tics' factor scores, YGTSS social function damage, and traditional Chinese medicine syndrome efficacy. Only two ADRs (1.67%) in the experimental group and six ADRs (5%) in the positive control group were observed during clinical trials. The incidence of ADRs in the experimental group was lower than that in the positive control group with no statistical difference. **Conclusion** CDN Capsule have similar efficacy on the treatment of Tourette's syndrome of spleen deficiency and phlegm accumulation contrast to Tiapridal Tablets, with lower adverse reactions and better safety.

**Key words:** Choudongning Capsule; Tourette's syndrome; RCT; phase II clinical; Tiapride; block randomized; parallel-controlled; double-blind and double-dummy

多发性抽动症, 又称 Tourette 综合征 (TS)、发声和多种运动联合抽动障碍, 为抽动障碍中病情相对严重的一型<sup>[1]</sup>。主要临床表现为进行性发展的多部位、形式多种多样的运动抽动和一种或多种发声抽动, 运动抽动和发声抽动同时存在<sup>[2]</sup>。TS 起病年龄为 2~21 岁, 以 5~10 岁最多见<sup>[3]</sup>, 病情通常在 10~12 岁最严重。其患病率在儿童中约为 0.77%, 男孩高于女孩<sup>[4]</sup>。本病病程时间长, 易反复发作, 若未及时开展有效治疗, 严重影响儿童身心健康及学业<sup>[5]</sup>。抽动宁胶囊是治疗小儿多发性抽动症的临床经验方, 由河南清阳实业有限公司按中药新药第 6 类的要求研发而成, 经国家食品药品监督管理局 2006L01184 号文件批准进行 II 期临床试验, 该试验经过天津中医药大学第一附属医院伦理委员会审查批准 (TYLL2006034)。

## 1 设计与方法

### 1.1 试验目的

①探索抽动宁胶囊治疗小儿多发性抽动症脾虚痰聚证的临床疗效。②初步评价抽动宁胶囊的安全性及不良反应。

### 1.2 试验设计

本研究采用分层区组随机、阳性药平行对照、双盲双模拟、多中心、非劣效检验的研究方法。

试验于 2007 年 4 月至 2008 年 10 月在浙江省中医院、天津中医药大学第一附属医院、广西中医学院第一附属医院、云南中医学院第一附属医院、辽宁中医药大学附属医院共 5 个临床研究中心同时进行。运用 SAS 统计软件, 以 5 个临床研究中心为分层因素, 区组长度为 6, 按 1:1 的随机比例分为试验组和对照组, 生成随机数字分组表。采用随机

信封进行随机化操作, 对医生、患者和统计分析人员实施盲法。分 2 级设盲, 一级设盲以 A 组、B 组表示, 二级设盲再分别指定 A 组、B 组的试验组、对照组归属。根据《药品注册管理办法》<sup>[6]</sup>有关该类试验的例数不少于 100 对的规定, 考虑试验中可能出现的脱落剔除情况, 拟扩大 20% 的样本量。因此决定本次 II 期临床试验的例数为每中心 48 例, 其中试验组 24 例, 对照组 24 例, 总计 240 例。

### 1.3 诊断标准

**1.3.1 西医诊断标准** 小儿多发性抽动症诊断标准, 参照《中国精神障碍分类与诊断标准》第 3 版 (CCMD-III) <sup>[7]</sup>; 抽动症状总体严重程度评估, 参照耶鲁综合抽动严重程度量表 (Yale Global Tic Severity Scale, YGTSS) <sup>[8-9]</sup>制定。

**1.3.2 中医脾虚痰聚证辨证标准** 参照《中医儿科学》<sup>[10]</sup>制定。①主症: 运动性抽动; 发声性抽动。②次症: 面黄, 体瘦, 精神不振, 胸胁胀闷, 夜睡不安, 纳少厌食。③舌苔脉象: 舌质淡, 苔白或腻, 脉沉滑或沉缓。具备主症与次症至少 3 项, 结合舌脉, 即可确立辨证。

### 1.4 受试者选择与退出

**1.4.1 纳入标准** ①符合小儿多发性抽动症西医诊断标准, 并符合脾虚痰聚辨证标准者; ②年龄在 4~18 岁者; ③法定监护人及受试者本人知情同意, 并已签署知情同意书者。

**1.4.2 排除标准** ①可用其他疾病解释的不自主运动者, 如风湿性舞蹈症、亨廷顿舞蹈症、肝豆状核变性、手足徐动症、肌阵挛、急性运动障碍、癔症的痉挛发作、癫痫和儿童精神分裂、药源性锥体外系症状和其他锥体外系疾病等; ②一过性抽动障

碍,或抽动症伴发多动症者;③脑电图检查见有病性放电者;④合并心脑血管、肝肾和造血系统等原发性疾病患者;⑤过敏性体质(对2类以上物质过敏)或对已知本制剂组成成分过敏者;⑥患儿不能合作(包括不能服用胶囊剂型)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。

**1.4.3 脱落标准** ①出现过敏反应或严重不良事件,根据医生判断应停止试验者;②试验过程中,发生其他疾病,中途停药超过1周以上者;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禁止使用的中西药物者;④各种原因的中途破盲病例;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。

**1.4.4 剔除标准** ①严重违反纳入或排除标准,本不应随机化者;②纳入后未曾用药者。

## 1.5 给药方案

**1.5.1 试验药品的名称及规格** 抽动宁胶囊,胶囊剂,0.45 g/粒,生产批号 20070301;抽动宁胶囊模拟剂,胶囊剂,0.45 g/粒,生产批号 20070319;泰必利片模拟剂,片剂,0.1 g/片,生产批号 20070310,均由河南清阳实业有限公司生产。泰必利片,片剂,0.1 g/片,天津中新药业集团股份有限公司新新制药厂生产,批号 P3G606009。上述试验用药及模拟安慰剂均由申办者提供。

**1.5.2 给药方法** 抽动宁胶囊及其模拟药:4~7岁,2粒/次,每日3次,口服;7岁以上~12岁,3粒/次,每日3次,口服;12岁以上~18岁,4粒/次,每日3次,口服。泰必利片及其模拟药:4~7岁,每次1/3片,每日2次,口服;7岁以上~12岁,每次1/2片,每日2次,口服;12岁以上~18岁,每次1片,每日2次,口服。疗程6周。观察过程中,不得使用本方案规定以外的镇静药、抗精神病药及可乐定、肌昔等化学药和具有平肝熄风、豁痰开窍、健脾化痰类中药。合并疾病的用药要记录在合并用药表上。

## 1.6 有效性评价

YGTSS 疗效评价分为抽动症状(运动性抽动、发声性抽动)严重程度评分和社会功能损害程度情况评分<sup>[11]</sup>。

**1.6.1 有效性评价指标** ①YGTSS 抽动症状的临床疗效(主要评价指标);②YGTSS 抽动症状总积

分及运动性抽动、发声性抽动因子分;③社会功能损害积分变化情况;④中医证候疗效(总有效率)。

**1.6.2 症状分级量化标准** ①YGTSS 抽动症状严重程度评分,分为运动性抽动和发声性抽动2个维度,各包括抽动类型、抽动频度、抽动强度、复杂程度、干扰性5个条目,每条按严重程度计0~5分,6级评分,共50分。②社会功能损害严重程度情况评分,按严重程度计0~50分,6级评分。③中医证候积分,主症(运动性抽动、发声性抽动)分为4级,按严重程度计0、2、4、6分;次症(面黄、精神不振、胸胁胀闷、夜睡不安,纳少厌食,及异常舌脉)分2级,赋0、1分。

**1.6.3 疗效评价标准** ①YGTSS 抽动症状疗效评定标准:临床控制,抽动症状积分值降低 $\geq 90\%$ ;显效, $50\% \leq$ 抽动症状积分值降低 $< 90\%$ ;有效, $30\% \leq$ 抽动症状积分值降低 $< 50\%$ ;无效,抽动症状积分值降低 $< 30\%$ 。②中医证候疗效评定标准:临床控制,证候积分值减少率 $> 95\%$ ;显效, $70\% <$ 证候积分值减少率 $\leq 95\%$ ;有效, $30\% <$ 证候积分值减少率 $\leq 70\%$ ;无效,证候积分值减少率 $< 30\%$ 。

## 1.7 安全性评价

**1.7.1 安全性指标** ①不良事件和(或)不良反应发生率(主要评价指标),用药后随时观察;②生命体征:体温、静息心率、呼吸、血压;③血常规、尿常规、便常规、心电图和肝功能、肾功能等。

**1.7.2 不良事件与试验药物因果关系判断标准** 采用我国卫生部药物不良反应监察中心推荐的评分法(1994年版)<sup>[12]</sup>,将肯定、很可能、可能、可疑4项视为药物的不良反应。

## 1.8 统计学方法

采用 SAS 8.2 分析软件进行数据处理。统一采用 $\alpha=0.05$  双侧检验, $P \leq 0.05$  均认为差异有统计学意义。定量数据采用  $t$  检验或 Wilcoxon 秩和检验,考虑协变量的影响用协方差分析。定性数据用  $\chi^2$  检验、Fisher 精确概率、连续校正  $\chi^2$  检验或 Wilcoxon 秩和检验,考虑到中心或其他因素的影响采用 CMH  $\chi^2$  检验。主要指标的非劣效检验,采用可信区间(CI)法。

## 2 结果

### 2.1 纳入情况与数据集划分

本试验5家医院共纳入组受试者240例。其中,试验组120例,脱落7例,剔除2例;对照组120例,脱落9例。入全分析数据(FAS)集238例,

符合方案数据 (PPS) 集 222 例, 安全数据 (SS) 集 240 例。两组病例的脱落剔除率, 经  $\chi^2$  检验, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。全部病例均签署知情同意书。各中心入选病例见表 1。

### 2.2 基线可比性分析

全部进入 FAS 分析总体的受试者, 其人口学特征 (性别构成、年龄分段、年龄、体质量和身高), 组间差异均无统计学意义。基线生命体征 (体

温、静息心率、呼吸、收缩压、舒张压) 及疗前病情相关情况 (病程、YGTSS 运动性抽动积分、YGTSS 发声性抽动积分、YGTSS 抽动症状总积分、YGTSS 社会功能损害积分、中医证候总积分、家族史、药物过敏史、感染因素、心理应激、环境因素、疗前治疗史、合并疾病等), 组间差异均无统计学意义。两组均无严重疾病史, 体格检查均正常。见表 2。

表 1 数据集的分配情况  
Table 1 Distribution of data set

研究中心	FAS		PPS		SS	
	试验组	阳性对照组	试验组	阳性对照组	试验组	阳性对照组
浙江省中医院	24	24	21	22	24	24
天津中医药大学第一附属医院	22	24	21	22	24	24
广西中医学院第一附属医院	24	24	24	23	24	24
云南中医学院第一附属医院	24	24	21	20	24	24
辽宁中医药大学附属医院	24	24	24	24	24	24
总计	118	120	111	111	120	120

表 2 人口学特征的基线比较 (FAS)  
Table 2 Comparison on baseline of Demographic characteristics (FAS)

组别	性别/例 (男/女)	年龄段/例			年龄/岁	体质量/kg	身高/cm
		4~7 岁	7 岁以上~12 岁	12 岁以上~18 岁			
试验	86/32	26	68	24	9.73 ± 2.98	32.44 ± 11.49	137.42 ± 19.41
阳性对照	91/29	27	65	28	9.79 ± 3.13	31.85 ± 10.66	136.00 ± 19.79
统计量	$\chi^2=0.27$	CMH $\chi^2=0.38$	CMH $\chi^2=0.38$	CMH $\chi^2=0.38$	$t=0.14$	$t=-0.41$	$t=-0.56$
P 值	0.602 0	0.828 7	0.828 7	0.828 7	0.885 2	0.683 9	0.574 9

### 2.3 有效性分析

**2.3.1 YGTSS 抽动症状疗效** 疗后 6 周, 试验组和对照组的总有效率 (临床控制 + 显效 + 有效) 分别为 71.19% 和 67.5%。经校正中心效应的双向无序的 CMH  $\chi^2$  检验, 组间差异均无统计学意义 (CMH  $\chi^2=0.41$ ,  $P=0.523 9$ )。但以阳性对照组为参比组, 进行单侧非劣效性检验 ( $\alpha=0.025$ ), 试验组与阳性对照组总有效率差值的 95% CI 为 (-6.14%, 13.52%), 在非劣界值  $\delta=10\%$  情况下, 非劣检验成立, 说明试验组 YGTSS 抽动疗效不劣于阳性对照组, FAS 和 PPS 检验的结果一致。见表 3。

**2.3.2 YGTSS 积分比较** 治疗后 6 周, 试验组与对照组的 YGTSS 抽动症状总积分、运动性抽动和发声性抽动因子分均比治疗前降低, 经配对  $t$  检验, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.001$ )。两组治疗前、后及其积分差值的组间比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 4。

**2.3.3 社会功能损害积分变化情况** 治疗后 6 周, 两组社会功能损害积分均比治疗前降低, 经配对  $t$  检验, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.001$ )。两组治疗前、后的总体损害程度评分, 及其差值的组间比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 5。

表 3 两组 YGTSS 抽动症状的总有效率比较 (FAS)

Table 3 Comparison on total effective rate of YGTSS twitch between two groups (FAS)

组别	例数	临床痊愈		显效		有效		无效		总有效率/%
		例数	占比/%	例数	占比/%	例数	占比/%	例数	占比/%	
试验	118	0	0	45	38.14	39	33.05	34	28.81	71.19
阳性对照	120	5	4.17	45	37.50	31	25.83	39	32.50	67.50

表 4 两组 YGTSS 积分比较 (FAS)

Table 4 Comparison on YGTSS scores between two groups (FAS)

组别	例数	观察时间	运动因子积分	发声因子积分	YGTSS 抽动总积分
试验	118	治疗前	14.51 ± 3.01	10.53 ± 3.77	25.03 ± 6.04
		治疗后	10.11 ± 3.79***	5.32 ± 4.59***	15.43 ± 7.49***
		差值	4.40 ± 3.07	5.20 ± 3.87	9.60 ± 5.81
阳性对照	120	治疗前	14.26 ± 3.04	10.33 ± 3.30	24.59 ± 5.61
		治疗后	9.24 ± 4.19***	4.98 ± 4.55***	14.23 ± 7.84***
		差值	5.02 ± 3.51	5.35 ± 4.51	10.37 ± 7.02

与同组治疗前比较: \*\*\* $P < 0.001$ , 下同

\*\*\* $P < 0.001$  vs same group before treatment, same as below

表 5 两组社会功能损害程度积分分析 (FAS)

Table 5 Comparison on YGTSS social function damage scores between two groups (FAS)

组别	例数	社会功能损害总积分		
		治疗前	治疗后	差值
试验	118	23.39 ± 10.15	18.47 ± 9.75***	4.92 ± 6.76
阳性对照	120	23.50 ± 10.42	17.00 ± 10.97***	6.50 ± 8.47

2.3.4 中医证候疗效 试验组和对照组中医证候的总有效率(临床控制+显效+有效)分别为 77.12%和 73.33%。经校正中心效应的双向无序的 CMH  $\chi^2$  检验, 两组中医证候的总有效率, 组间差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 6。

### 2.4 安全性分析

试验过程中, 对照组出现 11 例 12 例次不良事件,

表 6 两组中医证候疗效比较 (FAS)

Table 6 Comparison on traditional Chinese medicine syndrome efficacy between two groups (FAS)

组别	例数	临床痊愈		显效		有效		无效		总有效率/%
		例数	占比/%	例数	占比/%	例数	占比/%	例数	占比/%	
试验	118	0	0	20	16.95	71	60.17	27	22.33	77.12
阳性对照	120	2	1.67	16	13.33	70	58.33	32	26.67	73.33

表现为头晕伴呕吐、乏力、头晕、感冒、头痛、上腹痛和失眠; 其中, 与药物有关的不良反应为 6 例 7 例次(头晕伴呕吐、乏力、失眠); 试验组出现 6 例 9 例次不良事件, 表现为失眠、感冒(上感)、头晕、嗜睡和腹泻; 其中, 与药物有关的不良反应为 2 例 3 例次(头晕)。两组均未出现严重不良事件。两组不良事件的发生率, 经  $\chi^2$  检验, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

两组生命体征及实验室检查(血尿便常规、肝肾功能、心电图)治疗前、后的异常变化情况, 经双向无序的 CMH  $\chi^2$  检验, 组间差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

### 3 讨论

多发性抽动症是一种儿童期起病的神经精神性疾病, 中医学将其归于“慢惊风”“癔疾”等范畴, 脾虚痰聚是其常见证型之一<sup>[13-14]</sup>。

抽动宁胶囊, 由人参、白术、天麻、钩藤、石菖蒲、僵蚕等药组成, 具有健脾益气、化痰止抽的

功效。主治小儿多发性抽动症, 证属脾虚痰聚证, 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, 发作无常, 面黄体瘦, 精神不振, 胸闷作咳, 脾气乖戾, 夜睡不安, 纳少厌食等症。药效学研究结果表明, 该药具有镇静、抗惊厥、提高免疫力、改善记忆等作用。长期毒性实验结果, 支持该药进入 II 期临床研究。

阳性对照药选择临床常用且副作用相对较小的泰必利。该药为欧盟治疗小儿多发性抽动症的推荐药物<sup>[15]</sup>, 临床疗效确切。

本次 II 期临床研究结果显示, YGTSS 抽动症状的总有效率, 试验组为 71.19%, 对照组为 67.5%, 非劣检验成立, 试验组非劣于对照组。两组 YGTSS 抽动症状总积分、运动性抽动和发声性抽动因子积分、社会功能损害、中医证候总有效率的组间比较, 差异均无统计学意义。试验过程中, 试验组出现不良反应 2 例 (1.67%), 对照组出现 6 例 (5%), 组间比较, 差异无统计学意义。综上可认为, 抽动宁胶囊

疗效不劣于泰必利片,且治疗小儿多发性抽动症脾虚痰聚证有效,不良反应发生率低,安全性良好。

#### 参考文献

- [1] 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.
- [2] 江载芳, 申昆玲, 沈颖. 诸福棠实用儿科学 [M]. 第8版. 北京: 人民卫生出版社, 2015.
- [3] Kurlan R. *Handbook Of Tourett's Syndrome And Related Tic And Behavioral Disorders* [M]. 2nd ed. New York: Maecel Dekker, 2005.
- [4] Knight T, Steeves T, Day L, et al. Prevalence of tic disorders: A systematic review and Meta-analysis [J]. *Pediatr Neurol*, 2012, 47(2): 77-90.
- [5] 陈文霞, 闫永彬, 马融. 马融儿童多发性抽动症脏腑分期论治法探析 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2015, 21(3): 352-353.
- [6] 国家食品药品监督管理局. 《药品注册管理办法》[EB/OL]. [2007-07-10]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0053/24529.html>.
- [7] 中华医学精神科分会. 中国精神障碍分类与诊断标准 [M]. 第3版. 济南: 山东科学出版社, 2001.
- [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): 197-198.
- [9] Leckman J F, Riddle M A, Hardin M T, et al. The Yale Global Tic Severity Scale: Initial testing of a clinician-rating scale of tic severity [J]. *J Am Acad Child Adol Psych*, 1989, 28(4): 566-573.
- [10] 汪受传. 中医儿科学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2002.
- [11] 钟佑泉, 吴惧, 谢晓丽, 等. 耶鲁抽动症整体严重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.
- [12] 高东宸, 张丽雅. 药物不良反应监察指南 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1996.
- [13] 封霞. 小儿多发性抽动症中医证候研究 [J]. 当代医学, 2016, 22(22): 151-152.
- [14] 郝宏文. 757例次小儿多发性抽动患儿证候要素分布特征及分析 [A] // 第二十九次全国中医儿科学术大会暨“小儿感染性疾病的中医药防治”培训班论文汇编 [C]. 北京: 中华中医药学会儿科分会, 2012.
- [15] Roessner V, Plessen K J, Rothenberger A, et al. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part II: Pharmacological treatment [J]. *Europ Child Adol Psych*, 2011, 20(4): 173-196.