

• 临床研究 •

熄风止动片治疗小儿多发性抽动症肝风内动挟痰证的临床研究

晋黎¹, 马融², 胡思源^{2*}, 魏小维², 吕玉霞³, 王雪峰⁴, 李燕宁⁵

(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. 黑龙江中医药大学附属第一医院, 黑龙江哈尔滨 150040; 4. 辽宁中医药大学附属医院, 辽宁沈阳 110032;
5. 山东中医药大学附属医院, 山东济南 250011)

摘要:目的 初步评价熄风止动片治疗小儿多发性抽动症肝风内动挟痰证的有效性和安全性。方法 采用区组随机、双盲、平行对照试验方法。将入选 216 例患儿分成 2 组, 试验组 108 例, 对照组 108 例, 2 组剔除或脱落病例各 2、3 例。结果 熄风止动片与对照药硫必利片对小儿多发性抽动症的总有效率分别为 81.48%、83.81%。对于中医症状综合疗效, 熄风止动片与硫必利片的总有效率分别为 83.02%、83.81%, 组间差异均无统计学意义。非劣效检验结果显示, 试验组疗效不劣于对照组。两组的中医单项证候及舌脉治疗前后组内比较, 差异均有统计学意义。试验组与对照组分别有 2、4 例不良反应, 不良反应发生率为分别为 1.85%、3.70%。结论 熄风止动片对小儿多发性抽动症肝风内动挟痰证的疗效不劣于对照药硫必利片, 并具有良好安全性。

关键词:熄风止动片; 多发性抽动症; 肝风内动挟痰; 硫必利片; 临床研究

中图分类号: R285.6; R985

文献标识码: A

文章编号: 1674-5515(2010)02-0148-04

Clinical research of Xifeng Zhidong Tablet in treating Multiple tics with Liver Wind and sputum stirring internally

JIN Li¹, MA Rong², HU Si-yuan², WEI Xiao-wei², LU Yu-xia³, WANG Xue-feng⁴, LI Yan-ning⁵

(1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China; 2. The First Affiliated Hospital, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China; 3. The First Affiliated Hospital, Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin 150040, China; 4. The Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, China; 5. The Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250011, China)

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and safety of Xifeng Zhidong Tablet in the treatment of Multiple tics with syndrome of Liver Wind and sputum stirring internally. **Methods** The random, double blind, parallel controlled method was applied to this study. **Results** The total effective rate of Multiple tics treatment in treatment group and control group was 81.48% and 83.81% respectively. To total effective rate of improving TCM symptoms was 83.02% and 83.81% respectively. There was no significant difference between the two groups ($P>0.05$). The results of non-inferiority test indicated that the efficiency of treatment group was no worse than that of control group. In this clinical research, 6 subjects showed adverse reactions (2 from treat group, 4 from control group). The incidence rate of adverse reaction in the two groups was 1.85% and 3.7% respectively. **Conclusion** Xifeng Zhidong Tablet has high safety and good therapeutic effects for the treatment of Multiple tics with syndrome of Liver Wind and sputum stirring internally.

Key words: multiple tics; liver-wind and sputum stirring internally; Xifeng Zhidong Tablet; Tiapride;

作者简介 晋黎(1984—), 女, 硕士研究生, 研究方向为儿科中药临床研究。E-mail: jinli95@126.com

***通讯作者** 胡思源(1963—), 男, 博士, 教授, 主任医师, 研究方向为儿科中药新药的临床研究。

Tel: (022)27432275, E-mail: husiyuan1963@sina.com

clinical research

小儿多发性抽动症(TS)是以运动性和发声性抽动为主要表现的儿童时期最常见的神经功能障碍性疾病,人群中总发病率约0.4%~0.5%,而青少年发病率则近1%^[1-3]。熄风止动片为黑龙江济仁药业有限公司研制开发的中药6类新药,内含白芍、珍珠母、石菖蒲、远志、天麻等。为探索其有效性和安全性,天津中医药大学第一附属医院等4家医疗机构于2006年1月~8月对该药进行了随机、双盲、阳性对照临床研究。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本试验入选病例216例,试验组和对照组各108例;剔除或脱落病例2组分别为2、3例。216例进入意向性分析(ITT)和安全性分析总体;211例(试验组106例,对照组105例)进入符合方案分析(PP)总体。全部病例来自天津中医药大学第一附属医院、山东中医药大学附属医院、辽宁中医药大学附属医院、黑龙江中医药大学附属第一医院门诊患者。

1.2 诊断标准

1.2.1 小儿多发性抽动症的诊断

参照《中国精神障碍分类与诊断标准》第3版^[4]的诊断标准:(1)起病于18岁以前,症状可延续至成年;(2)表现的多种运动抽动与一种或多种发声抽动,多为复杂性抽动,二者多同时出现;(3)抽动几乎天天发生,1天多次,至少已持续1年以上,或间断发生,且1年中症状缓解不超过2个月;(4)抽动可在短时间内受意志控制,在应激下加剧,睡眠时消失;(5)此障碍致日常生活和社会功能明显受损,患儿感到十分痛苦和烦恼;(6)不能用其他疾病来解释不自主抽动和发声。其中(1)、(2)、(3)、(6)必备,参考(4)、(5)即可确定为多发性抽动症。

1.2.2 肝风内动挟痰证辨证标准

参考《中医儿科学》新世纪教材^[5]制定。主症为运动性抽动、发声性抽动。次症为头晕心悸、多梦易惊、烦躁易怒。舌红、苔白;脉弦滑。

1.3 中医证候分级量化标准

主症运动性抽动、发声性抽动,以耶鲁抽动症整体严重程度量表(YGTS)评分标准,0分、1~8分、10~18分、19~25分分别表示无、轻、中、重症状4级,分别记0、2、4、6分。次症头晕心悸、多梦易惊、

烦躁易怒,按症状的轻重有无,分为无、轻、中、重4级,分别记0、1、2、3分。

1.4 纳入病例标准

符合小儿多发性抽动症西医诊断标准,并符合肝风内动挟痰辨证标准者;年龄在4~18岁者;本人或患者法定监护人已签署知情同意书者。

1.5 排除病例标准

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等;合并有心血管、脑血管、肝、肾、造血系统等严重原发性疾病;对多种药物过敏者;正在参加其他临床试验者。

1.6 脱落或剔除病例标准

凡不符合纳入标准而被误入的病例应予剔除;纳入后未曾用药者应剔除;疗程中患者自行退出者,试验中发生严重不良反应或不良事件而不宜继续接受试验的病例均应视为脱落。

1.7 药品

熄风止痛片,黑龙江济仁药业有限公司生产,每片0.33g,批号20051101;硫必利片,天津中新药业集团股份有限公司生产,每片100mg,批号p36050005。

1.8 治疗方法

试验组给予熄风止痛片:4~7岁,1片/次;7~12岁,2片/次;12岁以上,3片/次,均每日给药3次;同时服用合适剂量的硫必利片模拟剂,每日2次。对照组服用硫必利片:4~7岁,1/3片/次;7~12岁,1/2片/次;12岁以上,1片/次,均每日给药2次;同时服用合适剂量的熄风止痛片模拟剂,每日3次。两组均治疗4周。

1.9 观察指标

(1)人口学资料,包括性别、年龄、身高、体质量等;(2)疗效指标,包括疾病疗效、证候疗效、YGTS计分和、证候计分和,并于基线、第2、3次随访视点及试验终点诊察主症、次症和异常舌脉;(3)于基线、第3次随访视点诊察,进行安全性评价,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、肾功能等试验室指标。治疗后异常或加重者随访至正常。

1.10 不良反应

不良反应判断分为肯定有关、可能有关、无法判定、可能无关、肯定无关共5级。前3项视为药物不良反应。

1.11 疗效评定

1.11.1 疾病疗效评定标准

按照 YGTSS^[6]减分率分级制定。临床控制:积分值减少≥90%;显效:60%≤积分值减少<90%;有效:30%≤积分值减少<60%;无效:积分值减少<30%。

1.11.2 中医证候疗效评定标准

痊愈:抽动症状消失,中医症状积分较用药前降低≥90%;显效:抽动症状及与中医症状明显减轻,60%≤中医症状积分较用药前降低<90%;有效:抽动症状及与中医症状有所减轻,30%≤中医症状积分较用药前降低<60%;无效:抽动症状及与中医症状减轻不明显,积分较用药前降低<30%。

1.12 数据处理

利用 Access 2003 软件进行数据双输入,运用 SAS8.2 统计软件进行统计处理与分析。根据研究目的和资料的性质选用适合的统计方法,如 χ^2 检验、t 检验、方差分析、Wilcoxon 符号秩和检验等。应用 CMH χ^2 检验比较两组的有效率以控制各中心混杂因素的影响。除非劣效检验外,所有的检验水准均定为 0.05。

2 结果

2.1 可比性分析

除过敏史、7~12岁治疗前主症评分情况(运动性抽动)ITT 分析外,试验组与对照组间治疗前各

基线指标差异无统计学意义,PP 分析、ITT 分析的结论一致,具有可比性。

2.2 疗效分析

2.2.1 两组疗效比较

在试验组 106 例中,临床控制 10 例,显效 29 例,有效 49 例,无效 18 例,控显率为 36.79%,总有效率为 83.02%;在对照组 105 例中,临床控制 13 例,显效 23 例,有效 52 例,无效 17 例,控显率为 33.33%,总有效率为 83.81%,两组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组疾病疗效控显率的非劣效检验成立,即试验组疗效不劣于对照组 [$\Delta=0.15, 95\% \text{CI}(T-C): (-0.0831, +\infty)$]。ITT 分析与 PP 分析的结论一致。

2.2.2 两组中医证候疗效比较

试验组临床痊愈 10 例,显效 38 例,有效 40 例,无效 18 例,愈显率为 45.26%,总有效率为 83.02%;试验组临床痊愈 10 例,显效 32 例,有效 46 例,无效 17 例,愈显率为 40.00%,总有效率为 83.81%,两组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2.3 两组运动性抽动、发声性抽动、YGTSS 积分和变化情况比较

试验组治疗后运动性抽动积分和、发声性抽动积分和、YGTSS 积分和较治疗前有明显改善($P<0.001$),说明患者的抽动症状明显改善。除治疗前运动性抽动积分和外,两组各时点及治疗前后差值比较,运动性抽动、发声性抽动、YGTSS 积分和等指标差异均无显著意义。结果见表 1。

表 1 熄风止动片对小儿多发性抽动症患者运动性抽动、发声性抽动、YGTSS 积分和变化的影响

组别	病例	运动性抽动积分和			发声性抽动积分和			YGTSS 积分和		
		治疗前	治疗后	治疗前一治疗后	治疗前	治疗后	治疗前一治疗后	治疗前	治疗后	治疗前一治疗后
试验	106	12.94±2.71*	6.46±3.68	6.48±3.38	7.86±5.0	3.61±4.07	4.25±4.12	20.8±6.3	10.08±6.65	10.73±6.09
对照	105	12.32±2.87	6.09±3.79	6.24±3.60	7.21±4.73	3.31±3.5	3.90±3.77	19.53±5.79	9.40±6.05	10.13±3.01

与对照组比较:^{*} $P<0.05$

2.2.4 依从性分析

采用药物计数法评价小儿熄风止动片的依从性。结果显示,试验组 89 例全程服用试药,14 例偶尔漏服、3 人服药 80% 以上;对照组 91 例全程服用,11 例偶尔漏服、3 例服药 80% 以上。两组间差异无统计学意义($P>0.593$)。

2.3 安全性分析

本次试验共发生 8 例不良反应事件,其中试验组 2 例,对照组 6 例,判断 6 例为不良反应。试验组发生头痛、头晕各 1 例,不良反应发生率为 1.85%;

对照组 4 例分别为嗜睡、头痛、头晕和(或)恶心呕吐,不良反应发生率为 3.70%,两组差异无统计学意义。

3 讨论

对于多发性抽动症的治疗,西医常使用神经阻滞剂,如氟哌啶醇、硫必利,有效率虽在 50%~74%,但却存在引起锥体外系或帕金森反应、耐药性、远期疗效不理想等缺点,故不易被患儿及家长长期接受^[7]。熄风止动片是根据黑龙江名老中医卢芳教授多年临床经验研制而成,具有平肝熄风、豁痰止

痉的功效,适用于小儿多发性抽动症肝风内动挟痰证。本研究结果显示,熄风止动片对小儿多发性抽动症肝风内动挟痰证的 YGTSS 积分、单项中医症状等均有改善作用,其改善程度不劣于对照药疏必利片。熄风止动片组出现 2 例不良反应为头痛、头晕,发生率为 1.85%,而疏必利片组出现 4 例不良反应,为嗜睡、头痛或恶心呕吐,发生率为 3.70%,显示出熄风止动片临床用药的安全性。

参考文献

- [1] Jankovic J. Tourette's syndrome [J]. N Engl J Med, 2001, 345: 1184-1192.
- [2] Jankovic J. Differential diagnosis and etiology of tics [J]. Adv

- [3] Neurol, 2001, 85: 15-29.
- [4] 金 嵘, 郑荣远, 黄 斌, 等. 浙江省温州地区 7~16 岁人群 Tourette 综合征患病率调查 [J]. 中华流行病学杂志, 2004, 25(2): 131-133.
- [5] 中华医学会精神科分会. 中国精神障碍分类与诊断标准(CCMD-3) [M]. 第 3 版. 济南: 山东科学技术出版社, 2001, 160-162.
- [6] 汪受传. 中医儿科学 [M]. 第一版. 北京: 中国中医药出版社, 2002, 139.
- [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] Drolet B, Rousseau G, Daleau P, et al. Pimozide (Orap) prolongs cardiac repolarization by blocking the rapid component of the delayed rectifier potassium current in native cardiac myocytes [J]. J Cardiovasc Pharmacol Ther, 2001, 6: 255-260.

(收稿日期 2009-12-10)

叶酸和维生素 B₁₂干预治疗糖尿病肾病的临床观察

张 蓓¹, 宋淑萍²

(1. 天津市天和医院 药剂科, 天津 300050; 2. 天津市天和医院 内分泌科, 天津 300050)

摘要:目的 观察叶酸联合维生素 B₁₂干预治疗糖尿病肾病的临床疗效。方法 90 例糖尿病肾病患者随机分为治疗组(45 例)和对照组(45 例), 对照组给予控制血糖及相对应治疗, 治疗组在采用对照组治疗方法的基础上加用叶酸和维生素 B₁₂, 两组疗程均为 14 d。比较两组病人的肝肾功能, 24 h 尿中微量白蛋白(udnary albumin)、叶酸、维生素 B₁₂、同型半胱氨酸(Hcy)等水平。结果 与对照组比较, 治疗组病人 24 h 尿蛋白的量、Hcy 明显降低($P<0.05$), 其他指标两组间差异无统计学意义。结论 叶酸联合维生素 B₁₂干预治疗能明显降低糖尿病肾病患者 24 h 尿微量白蛋白和 Hcy 水平, 对糖尿病肾病患者的肾脏有保护作用。

关键词:叶酸; 维生素 B₁₂; 糖尿病肾病

中图分类号: R979.9 文献标识码: A 文章编号: 1674-5515(2010)02-0151-03

Clinical observation of folic acid tablets in combination with Vitamin B₁₂ tablets for diabetic nephropathy

ZHANG Bei, SONG Shu-ping

(1. Pharmacy Department, Tianhe Hospital, Tianjin 300050, China; 2. Endocrinology Department, Tianhe Hospital, Tianjin 300050, China)

Abstract: Objective To observe the clinical efficacy of folic acid tablets in combination with Vitamin B₁₂ tablets for diabetic nephropathy. **Methods** A total of 90 patients with diabetic nephropathy were randomly divided into two groups: control group (45 cases) and treatment group (45 cases). Patients in the control group received blood sugar control and other therapies according to the symptoms. Patients in the treatment group received folic acid tablets and Vitamin B₁₂ on the basis of therapies described in the control group. Both the treatment courses in the two groups were 14 days. The indices of the two groups were compared, including liver function, kidney function, 24 h urinary microalbumin, folic acid, Vitamin B₁₂ and homocysteine (Hcy). **Results** Compared with that of control group, patients in the treatment group had a lower 24 h urinary microalbumin and homocysteine ($P<0.05$). There was no statistic significance in other comparisons between the two groups. **Conclusion** Folic acid tablets in combination with Vitamin B₁₂ tablets are safe and effective to lower the 24 h urinary microalbumin and Hcy of patients with diabetic ne-