

菖麻熄风片治疗小儿多发性抽动症肝风内动挟痰证Ⅲ期临床研究

胡思源¹, 马融^{1*}, 田恬², 钟成梁¹, 魏小维¹, 向希雄³, 丁樱⁴, 吕玉霞⁵, 王雪峰⁶, 李燕宁⁷

1. 天津中医药大学第一附属医院 儿科, 天津 300193

2. 天津中医药大学 研究生院, 天津 300193

3. 湖北省中医院 儿科, 湖北 武汉 430061

4. 河南中医学院第一附属医院 儿科, 河南 郑州 450000

5. 黑龙江中医药大学附属第一医院 儿科, 黑龙江 哈尔滨 150040

6. 辽宁中医药大学附属医院 儿科, 辽宁 沈阳 110032

7. 山东中医药大学附属医院 儿科, 山东 济南 250011

摘要: **目的** 确证评价菖麻熄风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、双盲双模拟、阳性药平行对照、多中心临床研究的方法。438例患者进入全分析数据集, 治疗组328例, 对照组110例。治疗组口服菖麻熄风片与硫必利片模拟药, 3次/d, 4~6岁, 1片/次; 7~11岁, 2片/次; 12~18岁, 3片/次; 对照组口服硫必利片与菖麻熄风片模拟药, 2次/d, 4~6岁, 1/3片/次; 7~11岁, 1/2片/次; 12~18岁, 1片/次。两组均治疗4周。观察两组的 YGTSS 抽动积分、临床疗效、YGTSS 社会功能损害、中医证候疗效和单项证候疗效, 并对其依从性和安全性进行评价。**结果** 治疗组和对照组临床疗效的总有效率分别为 86.59%、82.73%, 且治疗组患儿抽动的疗效不劣于对照组。YGTSS 抽动积分、社会功能损害、中医证候疗效和单项证候疗效的组间比较, 差异均无统计学意义。PPS 与 FAS 分析结论一致。试验中, 未发现菖麻熄风片的不良反应, 不良反应发生率低于硫必利片且有统计学意义。**结论** 菖麻熄风片对小儿多发性抽动症肝风内动挟痰证有效, 疗效不劣于硫必利片, 并且未提示更高的临床应用风险。

关键词: 菖麻熄风片; 硫必利片; 多发性抽动症; 肝风内动挟痰证; 临床研究

中图分类号: R287.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2014)09-1044-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2014.09.021

Phase III clinical research of Changma Xifeng Tablets in treating multiple tics with liver wind and sputum stirring internally

HU Si-yuan¹, MA Rong¹, TIAN Tian², ZHONG Cheng-liang¹, WEI Xiao-wei¹, XIANG Xi-xiong³, DING Ying⁴, LÜ Yu-xia⁵, WANG Xue-feng⁶, LI Yan-ning⁷

1. Department of Pediatrics, the First Affiliated Hospital of Tianjin University of TCM, Tianjin 300193, China

2. Department of graduate, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

3. Department of Pediatrics, Hubei Provincial Hospital of TCM, Wuhan 430061, China

4. Department of Pediatrics, the First Affiliated Hospital of University of TCM, Zhengzhou 450000, China

5. Department of Pediatrics, the First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of TCM, Harbin 150040, China

6. Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Liaoning University of TCM, Shenyang 110032, China

7. Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Shandong University of TCM, Jinan 250011, China

Abstract: Objective To assess the efficacy and safety of Changma Xifeng Tablets in treating multiple tics with liver wind and sputum stirring internally. **Methods** The stratified random, double blind, double dummy, parallel control of positive drugs, and multi-center clinical method was applied to this study. Patients (438 cases) were included into the full analysis of the data set, and there were 328 and 110 cases in treatment and control group. Patients in the treatment group were *po* administered with Changma Xifeng Tablets

收稿日期: 2014-04-03

作者简介: 胡思源, 主任医师, 博士生导师, 研究方向为儿科中药临床评价。Tel: (022)27432275 E-mail: husiyuan1963@sina.com

*通信作者 马融, 主任医师, 博士生导师, 研究方向为儿科中药临床评价。Tel: (022)27432002 E-mail: mr1974@163.com

and simulation of Tiapride Tablets, 3 times/d, 4—6 years old patients: 1 tablet/time; 7—11 years old patients: 2 tablets/time; 12—18 years old patients: 3 tablets/time. Patients in the control group were *po* administered with Tiapride Tablets and simulation of Changma Xifeng Tablets, twice per day, 4—6 years old patients: 1/3 tablet/time; 7—11 years old patients: 1/2 tablets/time; 12—18 years old patients: 1 tablet/time. The patients in two groups were treated for 4 weeks. YGTSS twitch integrals, clinical efficacy, YGTSS social function damage, traditional Chinese medicine syndrome, and single syndrome curative effect were observed. And the medication compliance and security were evaluated. The total effective rates of treatment and control groups were 86.59% and 82.73%, and the clinical efficacy of treatment group was not worse than that in the control group. There was no significant difference between the two groups in YGTSS twitch integrals, YGTSS social function damage, traditional Chinese medicine syndrome, and single syndrome curative effect. The conclusion of PPS and FAS analysis was consistent. In addition, there were no clinical adverse reactions in the treatment group. The incidence of adverse reactions of Changma Xifeng Tablets was obviously less than Tiapride Tablets with significant difference. **Conclusion** Changma Xifeng Tablet has high clinical efficacy in treating multiple tics with liver wind and sputum stirring internally. The clinical efficacy is not lower than that of Tiapride Tablets, and there is not higher risk of clinical application.

Key words: Changma Xifeng Tablets; Tiapride Tablets; multiple tics; liver wind and sputum stirring internally; clinical research

菖麻熄风片（原名熄风止动片）是根据黑龙江省名老中医卢芳教授多年临床经验方，由黑龙江省济仁药业有限公司按中药新药第6类的要求研发而成，组方包括白芍、天麻、石菖蒲、珍珠母、远志。II期探索性临床试验结果表明该药对于小儿多发性抽动症肝风内动挟痰证治疗有效，与临床常用的一线抗抽动药物硫必利片比较，差异无显著性意义，且临床应用安全性较好^[1]。本次III期临床试验目的在于确证评价菖麻熄风片相对于硫必利片的临床有效性和安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用中心分层的区组随机、双盲双模拟、阳性药平行对照、多中心临床研究的方法。所选病证为小儿多发性抽动症肝风内动挟痰证。分别由河南中医学院第一附属医院、黑龙江中医药大学附属第一医院、湖北省中医院、辽宁中医药大学附属医院、山东中医药大学附属医院、天津中医药大学第一附属医院6家临床研究中心共同承担，每中心76例。本试验6家参试单位实际入选患者444例，其中，试验组入选333例，对照组入选111例；脱落15例，剔除6例。按统计分析计划，423例患者进入符合方案数据集（PPS），438例患者进入全分析数据集（FAS），439例患者进入安全性数据集（SS）。全部病例均签署知情同意书。

1.2 诊断标准

小儿多发性抽动症西医诊断标准参照《中国精神障碍分类与诊断标准》第3版（CCMD-III）^[3]。肝风内动挟痰证参考《实用中医儿科学》^[4]、《现代

儿童心理行为疾病》^[5]。

1.3 纳入标准

（1）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；（2）年龄在4~18岁者；（3）法定监护人及受试患儿知情同意，并签署知情同意书者。

1.4 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）抽动症伴发多动症者；（3）脑电图检查见有痫性放电者；（4）合并心脑血管、肝肾和造血系统等原发性疾病患者；（5）过敏体质（对两类以上物质过敏）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。

1.5 药物

菖麻熄风片，规格0.53 g/片，产品批号100202；菖麻熄风片模拟药，0.1 g/片，产品批号100203，均由黑龙江省济仁药业有限公司提供；硫必利片，规格0.1 g/片，产品批号P3606005，硫必利片模拟药，0.53 g/片，产品批号100201，均由天津中新药业集团股份有限公司新新制药厂生产。

1.6 分组与用药方法

根据II期临床试验结果，菖麻熄风片和硫必利片治疗小儿多发性抽动症的总有效率均为81.48%^[1]，设非劣效界值 $\delta=0.12$ ， $\alpha=0.05$ ， $\beta=0.2$ ，并考虑安全性观察的需要和10%脱落剔除率，按非劣效检验样本

量估算公式^[2], 最终计划纳入治疗组 328 例, 对照组 110 例。其中治疗组男 265 例, 女 63 例, 平均年龄 (9.86 ± 2.92) 岁, 平均身高 (139.93 ± 17.64) cm, 平均体质量 (35.28 ± 13.67) kg, 既往史情况无 324 例, 有 4 例, 药物过敏史无 318 例, 有 10 例; 对照组男 87 例, 女 23 例, 平均年龄 (9.35 ± 2.94) 岁, 平均身高 (137.7 ± 18.16) cm, 平均体质量 (34.39 ± 13.1) kg, 既往史情况无 106 例, 有 4 例, 药物过敏史无 103 例, 有 7 例。两组比较差异均无统计学意义。FAS 与 PPS 分析结论一致, 具有可比性。

治疗组口服菖麻熄风片与硫必利片模拟药, 3 次/d, 4~6 岁, 1 片/次; 7~11 岁, 2 片/次, 12~18 岁, 3 片/次; 对照组口服硫必利片与菖麻熄风片模拟药, 2 次/d, 4~6 岁, 1/3 片/次; 7~11 岁, 1/2 片/次; 12~18 岁, 1 片/次。两组均治疗 4 周。试验中, 纳入观察病例不得使用本方案规定以外的镇静药、抗精神病药及可乐宁、肌苷等西药和具有平肝熄风、豁痰开窍类中药。

1.7 疗效观察及判定

耶鲁综合抽动严重程度量表 (YGTSS) 中疗效判定分为抽动 (运动性、发声性) 和社会功能损害 2 个维度^[6-7]。

1.7.1 YGTSS 抽动积分 运动性、发声性抽动, 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, 每条按严重程度分别记 0~5 分, 总计 50 分。主症 (运动性和发声性抽动) 分为正常、轻度、中度、重度 4 级, 分别赋 0、2、4、6 分; 次症 (头晕心悸、多梦易醒、烦躁易怒) 分正常、轻度、中度、重度 4 级, 分别赋 0、1、2、3 分, 异常舌脉不计分。

1.7.2 临床疗效的判定 临床控制: 抽动积分值较疗前下降 $\geq 90\%$; 显效: $60\% \leq$ 抽动积分值较疗前下降 $< 90\%$; 有效: $30\% \leq$ 抽动积分值较疗前下降 $< 60\%$; 无效: 抽动积分值较疗前下降 $< 30\%$ 。

总有效率 = (临床控制 + 显效 + 有效) / 总例数

1.7.3 YGTSS 社会功能损害 按严重程度分别记 0、10、20、30、40、50 分。两组社会功能损害治疗前后变化情况比较, 按单项有序资料处理, 以抽动社会损害程度治疗前后变化的差值等级表示, 其中“-10”指治疗后比治疗前加重一个等级, 其余以此类推。

1.7.4 中医证候疗效评价标准 临床控制: 证候计分和减少率 $\geq 90\%$; 显效: $60\% \leq$ 证候计分和减少率 $\leq 90\%$; 有效: $30\% \leq$ 证候计分和减少率 $< 60\%$;

无效: 证候计分和减少率 $< 30\%$ 。

总有效率 = (临床控制 + 显效 + 有效) / 总例数

1.7.5 中医单项证候 两组单项中医症状 (头晕心悸、多梦易醒、烦躁易怒) 治疗前后变化情况比较, 按单项有序资料处理, 以单项证候治疗前后变化的差值等级表示, 其中“-1”指治疗后比治疗前加重一个等级, 其余以此类推。

1.8 不良反应

(1) 安全性指标: 可能出现的不良事件/反应症状, 生命体征, 血常规、尿常规、便常规、心电图和肝功能 (ALT 和 AST)、肾功能 (BUN 和 Cr)。临床不良事件于用药后随时观察, 于治疗前后检测, 以不良反应发生率为主要指标。(2) 按肯定有关、很可能有关、可能有关、可疑有关、不可能有关 5 级, 判断与试验药物的关系, 将前 4 项视为药物的不良反应^[8]。

1.9 统计学方法

采用 SAS 9.1.3 统计分析软件进行数据处理。定量数据采用 t 检验, 考虑协变量的影响用协方差分析。定性数据用 χ^2 检验、Fisher 精确概率法或 Wilcoxon 符号秩和检验, 考虑到中心或其他因素的影响采用 CMHX² 检验。假设检验取双侧 $\alpha=0.05$ 。两组疾病疗效的非劣效检验, 基于总有效率的率差, 采用置信区间法。

2 结果

2.1 两组的 YGTSS 抽动积分比较

治疗后, 两组的 YGTSS 抽动积分均比治疗前明显下降, 差异均有统计学意义 ($P < 0.001$)。组间比较, 差异均无统计学意义。见表 1。

2.2 两组的临床疗效比较

治疗后, 治疗组患者临床控制 40 例, 显效 104 例, 有效 140 例, 无效 44 例, 总有效率 86.59%; 对照组患者临床控制 14 例, 显效 33 例, 有效 44 例, 无效 19 例, 总有效率 82.73%。两组总有效率, 经中心分层的 CMHX² 检验, 差异无统计学意义。但以单侧 $\alpha=0.025$ 、 $\beta=0.2$, 两组 (治疗-对照) 率差的 95%CI 为 $(-3.72\%, 11.44\%)$, 以非劣界值 $\delta=0.12$ 的非劣效检验成立, 说明治疗组患儿抽动的疗效不劣于对照组。PPS 与 FAS 分析结论一致, 见表 2。

2.3 两组的 YGTSS 社会功能损害比较

治疗后, 两组的 YGTSS 社会功能损害程度治疗前后变化情况, 经 Wilcoxon 符号秩和检验, 差异均无统计学意义, PPS 与 FAS 分析结论一致, 见表 3。

表 1 两组的 YGTSS 抽动积分比较 (FAS)

Table 1 Comparison on YGTSS twitch integrals between two groups (FAS)

组别	n/例	治疗前	治疗后	治疗前—治疗后
治疗	328	22.71±7.37	10.19±6.52*	12.52±7.21
对照	110	22.66±7.00	10.53±6.80*	12.14±7.10

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs same group before treatment

表 2 两组的临床疗效比较 (FAS)

Table 2 Comparison on clinical efficacy between two groups (FAS)

组别	n/例	临床控制/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
治疗	328	40	104	140	44	86.59
对照	110	14	33	44	19	82.73

表 3 两组的 YGTSS 社会功能损害比较 (FAS)

Table 3 Comparison on YGTSS social function damage between two groups (FAS)

组别	n/例	治疗前—治疗后积分变化情况						
		-10	0	10	20	30	40	50
治疗	328	15	115	117	67	13	1	0
对照	110	2	38	47	17	4	1	1

2.4 两组的中医证候疗效比较

治疗后, 治疗组患者临床控制 30 例, 显效 127 例, 有效 132 例, 无效 39 例, 总有效率 88.11%; 对照组患者临床控制 10 例, 显效 39 例, 有效 43 例, 无效 18 例, 总有效率 83.64%。两组总有效率比较, 经中心分层的 CMHX² 检验, 差异无统计学意义。PPS 分析与 FAS 分析结论一致, 见表 4。

2.5 两组的单项证候改善情况比较

治疗后, 各单项症状与治疗前比较, 经 Wilcoxon 符号秩和检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。组间比较, 经 Wilcoxon 符号秩和检验, 差异无统计学意义。PPS 与 FAS 分析结论一致, 见表 5。

2.6 依从性分析

采用药物计数法评价菖麻熄风片的依从性, 结

果显示, 治疗组 274 例全程服用, 37 例偶尔漏服, 7 例服用 80%以上; 对照组 92 例全程服用, 11 例偶尔漏服, 2 例服用 80%以上。两组间差异无统计学意义, 见表 6。

2.7 安全性分析

本次试验中, 治疗组发现 1 例腹泻, 1 例气管炎, 1 例上呼吸道感染, 经研究者判断与试验用药关系均为不可能, 不认为药物不良反应; 对照组发现 1 例睡眠增多、无力, 1 例头晕、嗜睡, 1 例头晕、乏力, 1 例恶心, 1 例呕吐, 1 例头晕, 经研究者判断与试验用药关系为极可能、可能或可疑, 均视为药物的不良反应, 不良反应发生率为 5.45%。两组不良反应发生率比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 对照组不良反应发生率明显高于治疗组。

表 4 两组的中医证候疗效比较 (FAS)

Table 4 Comparison on traditional Chinese medicine syndrome between two groups (FAS)

组别	n/例	临床控制/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
治疗	328	30	127	132	39	88.11
对照	110	10	39	43	18	83.64

表 5 两组的单项证候疗效比较 (FAS)

Table 5 Comparison on single syndrome curative effect between two groups (FAS)

单项症状	组别	n/例	治疗前—治疗后积分变化情况					
			-2	-1	0	1	2	3
头晕心悸	治疗	328	1	7	158*	135*	27*	0
	对照	110	1	3	52	40	13	1
多梦易醒	治疗	328	0	2	106*	157*	59*	4
	对照	110	0	1	29	56	22	2
烦躁易怒	治疗	328	2	0	85*	131*	82*	28
	对照	110	1	1	26	47	30	5

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs same group before treatment

表 6 两组的用药依从情况 (FAS)

Table 6 Comparison on medication compliance between two groups (FAS)

组别	n/例	全程服用	偶尔漏服	服用80%以上	服用50%以上	50%以上未服	基本未服
治疗	328	274	37	7	0	0	0
对照	110	92	11	2	0	0	0

3 讨论

多发性抽动症, 又称抽动-秽语综合征、Tourette 综合征、发声和多种运动联合抽动障碍, 是一种具有明显遗传倾向的神经精神疾病。多数起病于儿童和青少年时期, 表现为不自主、反复、快速的一个部位或多个部位肌肉的运动性抽动和发声性抽动, 随着病情发展抽动逐渐多样化, 常在情绪紧张或焦虑时症状明显, 临床治疗常采用抗精神病类药物。硫必利片属苯酰胺类药物, 对中脑边缘系统多巴胺能神经功能亢进有抑制作用, 对纹状体多巴胺能神经运动障碍有拮抗作用, 从而产生安定、镇静作用, 其特点为对感觉运动方面神经系统疾病及精神运动行为障碍具有良效。该药治疗效果明显, 且较氟哌啶醇、利培酮等其他同类药物的不良反应少^[9-12], 是治疗小儿多发性抽动症的首选药物, 目前在临床治疗中广泛使用。

菖麻熄风片具有平肝熄风、豁痰止痉、安神宁志的功能, 主治小儿多发性抽动症肝风内动挟痰证。临床前药效学研究报告显示, 本品治疗对亚氨基二丙腈所致抽动秽语综合征模型大鼠有效, 急性毒性试验、长期毒性试验显示毒性低微, 在临床用药范围内应用是较安全的。

本研究以硫必利片为对照的III期临床试验结果表明, 菖麻熄风片对小儿多发性抽动症肝风内动挟痰证具有改善抽动症状和中医症状的作用, 其抽动疗效不劣于对照药硫必利片。试验中, 菖麻熄风片未见不良反应发生, 而硫必利片的不良反应发生率为 5.45%, 组间比较差异有统计学意义。据此认为, 菖麻熄风片与临床常用的硫必利片一样, 治疗小儿多发性抽动症肝风内动挟痰证有效, 且不良反应发生率较之硫必利片更低, 有临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 晋黎, 马融, 胡思源, 等. 菖麻熄风片治疗小儿多发性抽动症肝风内动挟痰证的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2010, 25(2): 148-151.
- [2] 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: 山东科学技术出版社, 2001: 161-162.
- [3] 江育仁, 张奇文. 实用中医儿科学 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2005: 774.
- [4] 魏金铠. 现代儿童心理行为疾病 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2002: 188-190.
- [5] 金丕焕, 陈峰. 医用统计方法 [M]. 第 3 版. 上海: 复旦大学出版社, 2009.
- [6] 钟佑泉, 陶宣华, 吴惧, 等. 耶鲁抽动症整体严重程度

- 量表在儿科临床的初步应用 [J]. 四川医学, 2000, 21(2): 110-111.
- [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): 197-198.
- [8] 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: 10.
- [9] 曾 莉. 齐拉西酮、利培酮和喹硫平治疗首发及复发性精神分裂症的疗效评价 [J]. 药物评价研究, 2012, 35(5): 369-371.
- [10] Lombroso P J, Scahill L, King R A, *et al.* Risperidone treatment of children and adolescents with chronic tic disorders: a preliminary report [J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1995, 34(9): 1147-1152.
- [11] Bruun R D, Budman C L. Risperidone as a treatment for Tourette's syndrome [J]. *J Clin Psychiatry*, 1996, 57(1): 29-31.
- [12] Roessner V, Plessen K J, Rothenberger A, *et al.* European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part II: pharmacological treatment [J]. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2011, 20(4): 173-196.