

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

杜春雁¹, 胡思源¹, 赵宾江², 蔡秋晗³, 魏小维¹, 丁 樱⁴, 王雪峰⁵, 向希雄⁶

1. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300193

2. 江苏康缘药业股份有限公司, 江苏 连云港 222001

3. 天津中医药大学, 天津 300193

4. 河南中医药大学第一附属医院, 河南 郑州 450000

5. 辽宁中医药大学附属医院, 辽宁 沈阳 110032

6. 湖北中医药大学附属医院, 湖北 武汉 430061

摘要: 目的 评价九味熄风颗粒治疗小儿抽动障碍肾阴亏损、肝风内动证的有效性和安全性。方法 采用随机、双盲、安慰剂平行对照、多中心临床研究、优效性检验的方法。将天津中医药大学第一附属医院等 4 家中心就诊的抽动障碍患儿 144 例, 按照 1:1 比例随机分配至治疗组和对照组, 每组 72 例。治疗组服用九味熄风颗粒, 对照组服用其安慰剂。疗程为 6 周。结果 治疗后, 对照组和治疗组疾病疗效总有效率分别为 25.00%、78.26%, 中医证候疗效总有效率分别为 67.65%、95.65%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组运动积分、发声积分、总积分均显著降低, 同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后治疗组运动积分、发声积分、总积分低于对照组, 治疗组 YGTSS 积分变化差值大于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组运动抽动评分、发声抽动评分中 2 分的患者例数明显多于对照组, 4 分的患者例数明显少于对照组; 治疗组发声抽动评分中 0 分的患者例数明显多于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗组手足心热、潮热盗汗、急躁易怒的 0 分评分患者例数明显多于对照组, 1 分的患者例数少于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论 九味熄风颗粒治疗小儿抽动障碍肾阴亏损、肝风内动证有效, 优于安慰剂, 且使用安全。

关键词: 九味熄风颗粒; 小儿抽动障碍; 肾阴亏损; 肝风内动证; YGTSS 积分

中图分类号: R985 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2017)04-0718-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.04.039

Clinical observation of Jiuwei Xifeng Granules in treatment of tic disorder in children with kidney-yin deficiency and liver-wind stirring

DU Chun-yan¹, HU Si-yuan¹, ZHAO Bin-jiang², CAI Qiu-han³, WEI Xiao-wei¹, DING Ying⁴, WANG Xue-feng⁵, XIANG Xi-xiong⁶

1. First Teaching Hospital of Tianjin University of TCM, Tianjin 300193, China

2. Jiangsu Kanion Pharmaceutical Co. Ltd, Lianyungang 222001, China

3. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

4. The First Affiliated Hospital of Henan University of TCM, Zhengzhou 450000, China

5. Affiliated Hospital of Liaoning University of TCM, Shenyang 110032, China

6. Affiliated Hospital of Hubei University of TCM, Wuhan 430061, China

Abstracts: Objective To observe the efficacy and safety of Jiuwei Xifeng Granules in treatment of tic disorder in children with kidney-yin deficiency and liver-wind stirring. **Methods** Randomized, doubled-blind, placebo parallel-controlled, multi-center trial, superiority test were designed for this study. Patients (144 cases) with tic disorder in First Teaching Hospital of Tianjin University of TCM etc. A total of 144 patients in four hospitals were randomly divided into treatment and control, and each group had 72 cases. Patients in the treatment group were *po* administered with Jiuwei Xifeng Granules, and patients in the control group were *po* administered with placebo. They were treated for six weeks. **Results** After treatment, disease curative efficacies in the control and treatment groups were 25.00% and 78.26%, respectively, and TCM symptoms efficacies in the control and treatment groups were

收稿日期: 2016-10-21

作者简介: 杜春雁, 研究方向是小儿外感热病、脾胃系疾病的诊疗, 中药新药临床研究设计。

67.65% and 95.65%, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, movement integral, integral and total integral significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, movement integral, integral and total integral in the treatment group were lower than those in the control group, and difference value of YGTSS integral was greater than that in the control group, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the patients of 2 score of movement twitch score, voice twitch points in the treatment group were significantly more than those in the control group, and the patients of 4 score were less than those in the control group, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). The patients of 0 score of feverishness in palms and soles, tidal fever and night sweating, and irascibility in the treatment group were significantly more than those in the control group, and the patients of 1 score were less than those in the control group, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Jiuwei Xifeng Granules has clinical effective in treatment of tic disorder in children with kidney-yin deficiency and liver-wind stirring, and the effect is superior to placebo safely.

Key words: Jiuwei Xifeng Granules; children with tic disorders; kidney-yin deficiency; liver-wind stirring; YGTSS integral

九味熄风颗粒（原金童颗粒）是江苏康缘药业股份有限公司生产的用于治疗小儿抽动障碍肾阴亏损、肝风内动证的 6 类中药新药。II、III 期临床试验结果表明，九味熄风颗粒治疗小儿抽动障碍肾阴亏损、肝风内动证，可改善 YGTSS 评分及各项症状，并在疾病疗效和证候疗效方面不劣于盐酸硫必利片，且未发现严重不良事件^[1-2]。应国家食品药品监督管理局药品审评中心《补充材料通知》（药审补字[2009]I50 号）要求，开展了九味熄风颗粒与安慰剂对照治疗小儿抽动障碍肾阴亏损、肝风内动证分层区组随机、双盲、平行对照、多中心临床试验。

1 资料和方法

1.1 试验目的

评价九味熄风颗粒治疗小儿抽动障碍肾阴亏损、肝风内动证的有效性和安全性。

1.2 试验设计

采用按分层区组随机、双盲双模拟、安慰剂平行对照、多中心临床研究、优效性检验的方法。所选病证为小儿抽动障碍肾阴亏损、肝风内动证，纳入受试者共 144 例，按 1:1 随机分配至治疗组和对照组，由天津中医药大学第一附属医院、辽宁中医药大学附属医院、湖北中医药大学附属医院、河南中医药大学第一附属医院共 4 家中心共同承担。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医标准 抽动障碍的诊断标准参照 1994 年美国精神病学学会出版的《精神神经病诊断统计手册》第四版^[3]制定。

1.2.2 中医标准 肾阴亏损、肝风内动证中医证候辨证标准参考全国高等中医药院校规划教材《中医儿科学》^[4]拟定。主症：运动抽动；发声抽动。次症：两颧潮红；手足心热；潮热盗汗；急躁易怒；失眠多梦；眩晕耳鸣。舌苔脉象：舌红少津、苔光

剥、脉弦有力或弦细数。具备主症 1 项+次症 2 项以上，参考舌苔脉象，即可确立辨证。

1.3 受试者选择与退出

1.3.1 纳入标准 符合“抽动障碍”西医诊断标准和中医肾阴亏损、肝风内动辨证标准；年龄 4~14 岁；抽动持续 1 年以上，近 4 周内未使用过任何相关治疗药物；患儿父母或其他法定监护人知情同意，并签署知情同意书。

1.3.2 排除标准 难治性 Tourette 综合征（即经过常规药物氟哌啶醇、盐酸硫必利片等治疗 1 年以上效果不好，病程迁延不愈者），尚未界定的抽动障碍和抽动症伴发多动症者；舞蹈症、肝豆状核变性、癫痫肌阵挛、药源性锥体外系症状和其他锥体外系疾病；合并心血管、肝肾和造血系统等原发性疾病患者；不能用所试验病证病情解释的血肌酐、血尿素氮和谷丙转氨酶、谷草转氨酶增高，尿蛋白++以上和尿红细胞++以上者；过敏性体质（对两类以上物质过敏）或对已知本制剂组成分过敏者；患儿不能合作或正在参加其他药物试验者；根据医生判断，容易造成失访者。

1.3.3 受试者入选情况 共入选受试者 144 例，治疗组、对照组均为 72 例；剔除 2 例，脱落 5 例。137 例患者进入 PPS 分析，144 例进入 FAS 分析，143 例进入安全性分析。入选受试者男性 120 例，女性 24 例；年龄 4~14 岁，平均年龄（9.49±2.71）岁；病程 1~8 年，平均病程（1.94±1.29）年。其中，治疗组男性 61 例，女性 11 例；年龄 4~14 岁，平均年龄（9.79±2.85）岁；病程 1~8 年，平均病程（2.04±1.50）年。对照组男性 59 例，女性 13 例；年龄 4~14 岁，平均年龄（9.18±2.55）岁；病程 1~8 年，平均病程（1.83±1.04）年。

1.3.4 可比性分析 全部进入 PPS、FAS 分析总体

的患者,两组之间基线特征(人口学资料、家族史、疾病情况、YGTSS 抽动积分、社会损害程度、YGTSS 量表抽动单项评分及中医单项证候评分)比较差异均无统计学意义,具有可比性。

1.4 药物

九味熄风颗粒由江苏康缘药业股份有限公司生产,规格 6 g/袋,产品批号 090401;九味熄风颗粒模拟剂由江苏康缘药业股份有限公司生产,规格 6 g/袋,产品批号 090401。

1.5 治疗方法

治疗组和对照组分别口服九味熄风颗粒、九味熄风颗粒模拟剂,4~7岁,6 g/次;7~10岁,9 g/次;10~14岁,12 g/次,2次/d。两组均连续治疗6周。试验期间,受试者不得使用本方案规定以外的镇静药、抗精神病药及可乐定、肌苷等西药和具有补益肝肾、平肝熄风类中药。

1.6 有效性评价

1.6.1 有效性指标 疾病疗效总有效率;YGTSS 量表^[5]中抽动积分、社会功能受损情况、运动性抽动和发声性抽动因子分;中医证候疗效、中医证候单项评分。其中以疾病疗效总有效率为主要指标。

1.6.2 中医证候评分量表 参照《中医儿科学》^[4]、《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[6]制定。主症为“发生抽动”“运动抽动”,按有、10<抽动总分≤15、15<抽动总分≤20、20<抽动总分≤25,分别赋分0、2、4、6分。次症为“两全潮红”“手足心热”“潮热盗汗”“急躁易怒”“失眠多梦”“眩晕耳鸣”,分别按照有、无,赋分0、1分。舌质淡红为0分,舌红少津为1分;舌苔薄白为0分,苔光剥为1分;平脉为0分,脉弦有力或弦细数为1分。

1.6.3 YGTSS 量表 包括 YGTSS 抽动症状严重程度评分和功能损害严重程度情况评分两个部分。前者分为运动性抽动和发声性抽动两个维度,分别对抽动类型、抽动频度、抽动强度、复杂程度、干扰性5个条目评分,每条作0~5分。后者按严重程度作0~50分,六级评分。

1.6.4 疗效评价标准

(1) 疾病疗效评定标准 临床控制:抽动发作完全缓解,即使偶有轻度发作不需用药即可缓解,YGTSS 抽动积分减分率>95%;显效:抽动发作较治疗前明显减轻,75%<YGTSS 抽动积分减分率≤95%;有效:指抽动症状有所减轻,50%<YGTSS 抽动积分减分率≤75%;无效:临床症状无改善或

反而加重,YGTSS 抽动积分减分率≤50%。

YGTSS 抽动积分减分率=(治疗前 YGTSS 抽动积分-治疗后 YGTSS 抽动积分)/治疗前 YGTSS 抽动积分

总有效率=(临床控制+显效+有效)/总例数

(2) 中医证候疗效评定标准^[6] 临床控制:证候计分值减少率>95%;显效:证候计分值减少率70%~95%;有效:证候计分值减少率30%~70%;无效:指证候计分值减少率<30%。

证候计分值减少率=(治疗前总积分-治疗后总积分和)/治疗前总积分

总有效率=(临床控制+显效+有效)/总例数

1.7 安全性评价

1.7.1 安全性指标 临床不良事件和(或)不良反应发生率;生命体征;实验室检查(血尿便常规、肝肾功能)。

1.7.2 不良事件与试验药物因果关系判断标准 采用国家中医药管理局推荐的评分法(1994年版)^[7],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 9.3 统计分析软件对所得数据进行统计学处理。对定量数据,各组间的比较,采用方差分析。对定性数据,各组间比较,用 χ^2 检验/Fisher 精确概率法、Wilcoxon 秩和检验;若考虑到中心或其他因素的影响,采用 CMH χ^2 检验;主要指标进行优效性检验($\Delta=0.25$)。除特别说明外,各组间整体比较检验水准,取双侧 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组疾病疗效比较

PPS 分析结果显示,对照组患者临床控制2例,显效5例,有效10例,总有效率为25.00%;治疗组临床控制4例,显效18例,有效32例,总有效率为78.26%,两组总有效率比较差异有统计学意义($P<0.05$)。其总有效率组间差值的97.5%CI,治疗组-对照组为53.26%(0.3653, +∞),提示在治疗小儿抽动障碍(肾阴亏损、肝风内动证)的疾病疗效方面,治疗组在优效界值为0.25的情况下,优于对照组。FAS 分析与其结论一致。见表1。

2.2 两组中医证候疗效比较

治疗后,对照组显效9例,有效37例,总有效率为67.65%;治疗组临床控制3例,显效23例,有效40例,总有效率95.65%,两组总有效率比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.3 两组 YGTSS 积分比较

治疗后, 两组运动积分、发声积分、总积分均显著降低, 同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后治疗组运动积分、发声积分、总积分低于对照组, 治疗组 YGTSS 积分变化差值大于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组中医证候单项评分比较

治疗后, 治疗组运动抽动评分、发声抽动评分

中 2 分的患者例数明显多于对照组, 4 分的患者例数明显少于对照组; 治疗组发声抽动评分中 0 分的患者例数明显多于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗组手足心热、潮热盗汗、急躁易怒的 0 分评分患者例数明显多于对照组, 1 分的患者例数少于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4、5。PPS 分析、FAS 分析的结论一致。

表 1 两组疾病疗效比较

Table 1 Comparison on disease curative effect 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	68	2	5	10	51	25.00
治疗	69	4	18	32	15	78.26*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组中医证候疗效比较

Table 2 Comparison on TCM syndrome effect 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	68	0	9	37	22	67.65
治疗	69	3	23	40	3	95.65*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组 YGTSS 积分比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison on YGTSS scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	运动积分/分	发声积分/分	总积分/分
对照	68	治疗前	12.72 ± 4.08	8.21 ± 5.27	20.93 ± 7.65
		治疗后	8.79 ± 4.46*	4.88 ± 5.01*	13.68 ± 8.43*
		变化差值	3.93 ± 3.93	3.32 ± 4.10	7.25 ± 6.78
治疗	69	治疗前	12.77 ± 2.96	8.29 ± 5.55	21.06 ± 7.68
		治疗后	5.35 ± 3.28* [▲]	2.30 ± 3.50* [▲]	7.65 ± 6.02* [▲]
		变化差值	7.42 ± 3.53 [#]	5.99 ± 4.82 [#]	13.41 ± 7.2 [#]

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

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

表 4 两组中医证候主症评分比较

Table 4 Comparison on primary symptom score of TCM syndrome

组别	n/例	运动抽动评分				发声抽动评分			
		0 分/例	2 分/例	4 分/例	6 分/例	0 分/例	2 分/例	4 分/例	6 分/例
对照	68	7	37	22	2	28	32	7	1
治疗	69	8	55*	6*	0	42*	26*	1*	0

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表5 中医证候次症评分比较

Table 5 Comparison on Scores of TCM Second Syndromes

组别	n/例	两颧潮红		手足心热		潮热盗汗		急躁易怒		失眠多梦		眩晕耳鸣	
		0分/例	1分/例	0分/例	1分/例	0分/例	1分/例	0分/例	1分/例	0分/例	1分/例	0分/例	1分/例
对照	68	56	12	33	35	41	27	28	40	51	17	66	2
治疗	69	57	12	47*	22*	53*	16*	40*	29*	59	10	68	1

与对照组比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group

2.5 安全性分析

本次试验中, 共有5例不良事件发生。治疗组有1例“足背感染”, 1例“上感”, 对照组有1例“气管炎”, 2例“上感”, 均由研究者判定为与试验用药肯定无关, 不属于药物不良反应。临床不良事件发生率, 治疗组为2.82%, 对照组为4.17%, 两组比较差异无统计学意义。各组生命体征(体温、呼吸、心率、血压)与实验室检查(血尿便常规、肝肾功能)治疗前后变化分析, 未发现与九味熄风颗粒有关的异常临床改变。

3 讨论

抽动障碍是起病于儿童或青少年时期, 以不自主、反复、突发、快速、重复、无节律性的一个或多个部位抽动和(或)发声抽动为主要特征的一组综合征。近年来其发病率呈逐渐增高的趋势, 5%~20%的学龄儿童曾有短暂性抽动障碍病史, 慢性抽动障碍儿童少年期患病率为1%~2%, Tourette综合征患病率为0.1%~0.5%, 以男孩多见^[8]。其发病机制尚不明确, 现认为可能与遗传因素、生物因素、环境因素、免疫功能紊乱等在儿童生长发育过程中的相互作用有关^[9]。

九味熄风颗粒(原金童颗粒)是北京著名老中医邹治文的临床经验方, 主要组分为天麻、熟地黄、钩藤、龙胆、龟甲、龙骨、僵蚕、青礞石、法半夏, 具有滋阴补肾、平肝熄风、化痰宁神之功效, 主治小儿抽动障碍(肾阴亏损, 肝风内动证), 喉中发出异常声音, 神思涣散, 注意力欠集中, 小动作多, 性情急躁等。有关九味熄风颗粒药理机制的研究表明, 本品可能通过降低大鼠纹状体内多巴胺水平, 改善大鼠神经生化因素, 以及降低 CD^{8+} 的比例, 调节免疫功能来改善抽动障碍的临床表现^[10]。古代中医学文献中并无此病名, 现多认为属“慢惊风”、“抽搐”、“瘰疬”、“肝风证”等范畴。本病责之于肝、

肾、脾, 以肝肾亏虚, 水不涵木, 筋失濡养, 肝风内动的本虚标实为根本病机, 治疗以补肾滋阴、柔肝熄风、健脾祛痰为主^[11]。九味熄风颗粒中诸药共用, 奏补肾、平肝、止痉、化痰之效。

研究结果表明, 九味熄风颗粒治疗小儿抽动障碍肾阴亏损、肝风内动证有效, 且在改善抽动及发声症状、减低社会功能受损程度、改善肝肾亏虚、肝风内动证方面疗效较好, 临床应用安全性良好。

参考文献

- [1] 马融, 胡思源, 魏小维, 等. 金童颗粒治疗小儿抽动障碍的临床研究[J]. 环球中医药, 2010(1): 31-34.
- [2] 李金惠, 马融, 胡思源, 等. 金童颗粒治疗肾阴亏损, 肝风内动证小儿抽动障碍患者随机双盲对照试验[J]. 中医杂志, 2016, 57(10): 860-863.
- [3] First M B. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders [S]. 1994.
- [4] 汪受传. 中医儿科学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2002: 137-140.
- [5] 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.
- [6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002.
- [7] 国家中医药管理局. 中华人民共和国国家标准·中医病证诊断疗效标准 [M]. 南京: 南京大学出版社, 1994.
- [8] 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学 [M]. 第8版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 1275-1277.
- [9] 徐通, 周翊. 儿童抽动障碍病因及发病机制 [J]. 中国实用儿科杂志, 2012, 27(7): 502-505.
- [10] 张如意, 张丽, 艾厚喜, 等. 金童颗粒治疗拟抽动秽语综合征模型大鼠的药理机制研究 [J]. 中国康复理论与实践, 2010, 16(10): 910-912.
- [11] 阮铭, 吴敏. 抽动障碍古代文献研究 [J]. 上海中医药大学学报, 2012, 26(2): 24-26.