

菖麻熄风片联合可乐定透皮贴治疗儿童抽动症的临床研究

刘雨东, 李敬娴, 郭武玲, 杨欣伟*

中国人民解放军空军军医大学西京医院 儿科, 陕西 西安 710032

摘要: **目的** 探讨菖麻熄风片联合可乐定透皮贴治疗儿童抽动症的临床疗效。**方法** 选取2018年1月—2019年1月在空军军医大学西京医院治疗抽动症患者86例, 根据用药的差别分为对照组(43例)和治疗组(43例)。对照组给予可乐定透皮贴片, 体质量 ≤ 40 kg患儿1.0 mg/次, 1次/周; 40 kg $<$ 体质量 ≤ 60 kg患儿1.5 mg/次, 体质量 > 60 kg患儿2.0 mg/次, 1次/周; 治疗组在对照组基础上口服菖麻熄风片, 4~6岁, 1片/次, 3次/d; 7~11岁, 2片/次, 3次/d; 12~14岁, 3片/次, 3次/d。两组治疗4周。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者 YGTSS 和 TESS 评分、症状积分、神经递质水平及血清白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-8 (IL-8)、水平。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组临床有效率分别为 81.40% 和 97.67%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 YGTSS 评分、TESS 评分均显著下降 ($P < 0.05$), 且治疗组患者 YGTSS 和 TESS 评分明显低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者眨眼次数、眨眼频率、皱鼻子次数、眨眼强度积分均显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗组患者这些症状积分明显低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者多巴胺 (DA)、5-羟色胺 (5-HT)、去甲肾上腺素 (NE)、神经元特异性烯醇化酶 (NSE)、谷氨酸 (GLU)、天冬氨酸 (ASP) 表达水平均显著下降 ($P < 0.05$), γ -氨基丁酸 (GABA) 水平显著升高 ($P < 0.05$), 且治疗后治疗组患者上述神经递质水平明显优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清 IL-6、IL-8 水平均显著升高 ($P < 0.05$), 且治疗组患者血清细胞因子水平明显高于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 菖麻熄风片联合可乐定透皮贴治疗儿童抽动症有利于临床症状改善, 调节机体 IL-6、IL-8、NSE、GLU、ASP 水平, 促进机体神经递质水平降低。

关键词: 菖麻熄风片; 可乐定透皮贴; 儿童抽动症; 神经递质; 神经元特异性烯醇化酶; γ -氨基丁酸; 多巴胺

中图分类号: R985 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2019)10-3030-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.10.031

Clinical study on Changma Xifeng Tablets combined with Clonidine Transdermal Patches in treatment of tourette's disease in children

LIU Yu-dong, LI Jing-xian, GUO Wu-ling, YANG Xin-wei

Department of Pediatrics, Xijing Hospital of Air Force Military Medical University, Xi'an 710032, China

Abstract: Objective To explore the clinical efficacy of Changma Xifeng Patches combined with Clonidine Transdermal Patches in treatment of tourette's disease in children. **Methods** Children (86 cases) with tourette's disease in Xijing Hospital of Air Force Military Medical University from January 2018 to January 2019 were divided into control (42 cases) and treatment (42 cases) groups based on different treatments. Children in the control group were administered with Clonidine Transdermal Patches, 1 mg/time for the weight ≤ 40 kg, 1.5 mg/time for 40 kg $<$ weight ≤ 60 kg, and 2 mg/time for 60 kg $<$ weight, once weekly. Children in the treatment group were administered with Changma Xifeng Tablets on the basis of the control group, 1 tablet/time for 4 — 6 years old, 2 tablets/time for 7 — 11 years old, 3 tablets/time for 12 — 14 years old, three times daily. Children in two groups were treated for 4 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the YGTSS and TESS scores, symptom scores, the levels of neurotransmitters, and IL-6, IL-8, NSE, GLU, ASP and GABA levels in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy and in the control and treatment groups was 81.40% and 97.67% respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the YGTSS and TESS scores in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and which in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the scores of blinking times, blink frequency, number of wrinkles and blinking intensity in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and these symptom

收稿日期: 2019-03-19

作者简介: 刘雨东, 研究方向为儿童神经系统疾病。E-mail: liuyudong03@126.com

*通信作者 杨欣伟, 研究方向为儿童神经系统疾病。E-mail: 693647291@qq.com

scores in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the DA, 5-HT, NE, NSE, GLU, and ASP levels in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), but the GABA levels were significantly increased ($P < 0.05$), and which in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the IL-6 and IL-8 in two groups were significantly increased ($P < 0.05$), and these serum cytokines levels in the treatment group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Changma Xifeng Tablets combined with Clonidine Transdermal Patches in treatment of tourette's disease in children can improve clinical symptoms, regulation the levels of IL-6, IL-8, NSE, GLU, and ASP, and decrease the neurotransmitter levels.

Key words: Changma Xifeng Tablets; Clonidine Transdermal Patches; tourette's disease in children; neurotransmitters; NSE; GABA; DA

儿童抽动症指的是发生在儿童时期的一种肌肉抽动性疾病, 男性多于女性, 多发生在5~10岁男孩, 临床以眨眼、做怪相、转颈、挤眉、躯体扭动、龇牙、手臂摇动、下肢抽动等为主要表现, 且在精神紧张时症状加重, 而在精神集中时症状减少, 在睡眠时症状消失, 病程可持续数月到1年, 对患儿的学习及生活具有严重影响^[1]。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^[2]。菖麻熄风片具有平肝熄风、安神化痰的功效^[3]。因此, 本研究对抽动症患儿采用菖麻熄风片联合可乐定透皮贴进行治疗, 获得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取2018年1月—2019年1月在空军军医大学西京医院进行治疗86例抽动症患儿为研究对象, 其中男58例, 女28例; 年龄5~12岁, 平均年龄(7.32±1.26)岁; 病程6~38个月, 平均病程(16.74±1.38)个月, 入组者均符合抽动症诊断标准^[4]。

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

可乐定透皮贴由国药集团山西瑞福莱药业有限公司, 规格1.0 mg/片, 产品批号171208; 菖麻熄风片由黑龙江省济仁药业有限公司生产, 规格0.53 g/片, 产品批号171107。

1.3 分组及治疗方法

根据用药的差别分为对照组(43例)和治疗组(43例), 其中对照组男30例, 女13例; 年龄5~12岁, 平均年龄(7.27±1.13)岁; 病程6~37个

月, 平均病程(16.62±1.24)个月。治疗组男28例, 女15例; 年龄5~12岁, 平均年龄(7.45±1.38)岁; 病程6~38个月, 平均病程(16.94±1.53)个月。两组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菖麻熄风片, 4~6岁, 1片/次, 3次/d; 7~11岁, 2片/次, 3次/d; 12~14岁, 3片/次, 3次/d。两组治疗4周。

1.4 疗效评价标准^[5]

痊愈: 治疗后, YGTSS评分较前改善≥95%, 其症状完全缓解, 偶有发作但不需要药物治疗; 显效: 治疗后, 75%≤YGTSS评分改善<95%, 症状有明显好转; 有效: 治疗后, 30%≤YGTSS评分改善<75%, 症状有所好转; 无效: 治疗后, YGTSS评分改善<30%, 症状没有改善甚至加重。

总有效率=(痊愈+显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 YGTSS评分^[6] 抽动的评估范围由抽动的部位数、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 TESS评分^[7] 包括行为不良反应、实验室检测、神经系统反应、自主神经系统症状、心血管系统反应及其他, 严重程度按0~4级评分, 其中0分为无该项症状, 1分为偶有该项症状, 2分为轻度, 不影响正常功能, 3分为中度, 对正常功能有某种影响或损害, 4分为重度, 各分值累加, 分值越高, 说明副作用越大。

1.5.3 眨眼次数、眨眼频率、皱鼻子次数、眨眼强度积分^[8] 0分表示无影响, 5分表示严重影响。

1.5.4 神经递质水平 采用分光光度法测定谷氨酸 (GLU)、天冬氨酸 (ASP)、 γ -氨基丁酸 (GABA) 水平。于治疗前后清晨空腹抽取肘静脉血 5 mL, 采用 ELISA 法检测神经元特异性烯醇化酶 (NSE)、多巴胺 (DA)、5-羟色胺 (5-HT) 及去甲肾上腺素 (NE) 水平, 所有试剂盒均购于上海心语生物科技有限公司, 均按照说明书进行操作。

1.5.5 血清细胞因子水平 于治疗前后清晨空腹抽取肘静脉血 5 mL, 采用 ELISA 法检测白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-8 (IL-8) 水平, 试剂盒购于上海心语生物科技有限公司, 均按照说明书进行操作。

1.6 不良反应

对药物可能出现的头痛、头晕、局部不适等不良反应进行对比。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件, YGTSS 评分、TESS 评分, 眨眼次数、眨眼频率、皱鼻子次数、眨眼强度积分, DA、5-HT、NE 水平, IL-6、IL-8、NSE、GLU、ASP 水平的比较采用 *t* 检验, 计量资料采用

$\bar{x} \pm s$ 表示, 有效率的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组痊愈 17 例, 显效 12 例, 有效 6 例, 总有效率为 81.40%; 治疗组痊愈 21 例, 显效 14 例, 有效 7 例, 总有效率为 97.67%, 两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组 YGTSS 和 TESS 评分比较

治疗后, 两组患者 YGTSS 评分、TESS 评分均显著下降, 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 YGTSS 和 TESS 评分明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组相关症状积分比较

治疗后, 两组患者眨眼次数、眨眼频率、皱鼻子次数、眨眼强度积分均显著降低, 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这些症状积分明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

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	总有效率/%
对照	43	17	12	6	8	81.40
治疗	43	21	14	7	1	97.67*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 YGTSS 和 TESS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on YGTSS and TESS scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	YGTSS 评分		TESS 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	43	36.51 \pm 5.76	23.46 \pm 1.58*	3.98 \pm 0.35	1.75 \pm 0.12*
治疗	43	36.48 \pm 5.72	17.25 \pm 1.47* [▲]	3.96 \pm 0.32	0.47 \pm 0.06* [▲]

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

表 3 两组相关症状积分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 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	皱鼻子次数积分
对照	43	治疗前	4.69 \pm 1.45	4.88 \pm 0.65	4.89 \pm 0.67	4.95 \pm 0.57
		治疗后	2.43 \pm 0.32*	2.57 \pm 0.16*	2.63 \pm 0.18*	2.73 \pm 0.17*
治疗	43	治疗前	4.67 \pm 1.43	4.86 \pm 0.63	4.85 \pm 0.64	4.92 \pm 0.53
		治疗后	1.02 \pm 0.24* [▲]	1.03 \pm 0.12* [▲]	1.02 \pm 0.15* [▲]	1.03 \pm 0.14* [▲]

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

2.4 两组神经递质水平比较

治疗后, 两组患者 DA、5-HT、NE、NSE、GLU、ASP 水平均显著下降, 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上述神经递质水平明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组血清细胞因子水平比较

治疗后, 两组血清 IL-6、IL-8 水平均显著升高, 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血清细胞因子水平明显好于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 5。

表 4 两组神经递质水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 43$)

Table 4 Comparison on the levels of neurotransmitters between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 43$)

组别	观察时间	DA/(ng·mL ⁻¹)	5-HT/(ng·mL ⁻¹)	NE/(ng·mL ⁻¹)	NSE/(ng·L ⁻¹)	GLU/(μg·mL ⁻¹)	Asp/(μmol·L ⁻¹)	GABA/(μg·mL ⁻¹)
对照	治疗前	6.67 ± 1.28	76.87 ± 9.82	34.67 ± 7.52	136.79 ± 15.51	24.56 ± 4.41	67.76 ± 12.59	1.18 ± 0.15
	治疗后	5.36 ± 1.24*	63.72 ± 5.53*	19.85 ± 4.63*	112.84 ± 12.34*	18.75 ± 3.53*	54.65 ± 8.43*	2.14 ± 0.18*
治疗	治疗前	6.62 ± 1.24	76.83 ± 9.75	34.63 ± 7.49	136.72 ± 15.47	24.52 ± 4.38	67.73 ± 12.56	1.16 ± 0.12
	治疗后	3.25 ± 1.12*▲	54.32 ± 5.46*▲	16.48 ± 4.57*▲	90.47 ± 12.25*▲	15.36 ± 3.45*▲	42.47 ± 8.38*▲	2.72 ± 0.23*▲

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

表 5 两组血清细胞因子比较 ($\bar{x} \pm s, n = 43$)

Table 5 Comparison on serum cytokines between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 43$)

组别	观察时间	IL-6/(ng·L ⁻¹)	IL-8/(ng·L ⁻¹)
对照	治疗前	3.97 ± 0.46	37.49 ± 9.58
	治疗后	7.34 ± 1.15*	54.57 ± 12.18*
治疗	治疗前	3.93 ± 0.48	37.47 ± 9.54
	治疗后	9.35 ± 1.26*▲	73.32 ± 12.35*▲

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

2.6 两组不良反应比较

两组在治疗期间均无药物相关不良反应发生。

3 讨论

抽动症的好发人群为儿童, 其发病机制尚不明确, 可能同环境因素、神经生化代谢异常、遗传因素及脑损伤等因素有关, 近年来, 其发病率逐年增高, 对患儿的生命健康有着严重影响^[9]。

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^[2]。中医认为抽动症属于“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^[10]。菖麻

熄风片是由白芍、石菖蒲、远志、天麻及珍珠母等制成, 具有平肝熄风、安神化痰的功效^[3]。因此, 本研究对抽动症患者采用菖麻熄风片联合可乐定透皮贴治疗, 获得了满意效果。

DA 是由颅脑分泌的一种传递信息的神经递质, 当人体突触后膜受体超敏感时, DA 水平会异常增高, 从而使得神经纤维支配过度, 最终诱发抽动症发生。NE 是由 DA 经多巴胺 β 羟化酶作用合成的, 其表达过高可严重影响患儿精神状态和小脑运动。5-HT 参与多种代谢途径, 其与行为和情绪调控有着密切关系, 其异常增高可导致靶器官功能亢进, 诱发抽动症发生^[11]。本研究中, 治疗后, 两组 DA、5-HT、NE 表达均下降, 而以治疗组下降最显著, 说明抽动症患者采用菖麻熄风片联合可乐定透皮贴治疗可有效低机体神经递质水平。IL-6 可诱导神经生长因子表达, 促进神经元分化, 对神经元存活具有双重作用, 适度增加可促进细胞存活和增殖, 过度分泌可导致细胞凋亡^[12]。IL-8 具有趋化中性粒细胞、淋巴细胞等, 并可增加单核细胞炎性细胞因子的释放, 进而调整炎症反应^[13]。NSE 为特异性关键酶, 其在中枢神经系统中的神经元赫神经细胞中分布, 正常情况下, 其水平较低, 而神经系统异常时, 其水平则会升高, 所以, 检测 NSE 对神经系统疾病有着重要意义^[14]。有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^[15]。本研究中,治疗后两组 NSE、GLU、ASP 表达均下降,而 IL-6、IL-8、GABA 表达均升高,且治疗组改善最明显,说明抽动症患者采用菖麻熄风片联合可乐定透皮贴治疗可有效改善机体细胞因子水平。此外,经治疗,对照组有效率为 81.40%,显著低于治疗组的 97.67%。治疗后,两组 YGTSS 评分、TESS 评分均明显下降,且下降程度以治疗组最明显。治疗后,两组眨眼次数、眨眼频率、皱鼻子次数、眨眼强度积分均降低,且治疗组降低程度更显著,说明儿童抽动症采用菖麻熄风片联合可乐定透皮贴治疗效果显著。

综上所述,菖麻熄风片联合可乐定透皮贴治疗儿童抽动症有利于临床症状改善,调节机体 IL-6、IL-8、NSE、GLU、ASP 水平,促进机体神经递质水平降低,有着很好临床应用价值。

参考文献

- [1] 中华中医药学会发布. 中医儿科常见病诊疗指南 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2012: 17-21.
- [2] 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.
- [3] 律萌萌, 王雪峰, 张秀英. 菖麻熄风片治疗抽动症共患多动症(肝风挟痰证)临床研究 [J]. 亚太传统医药, 2018, 14(4): 186-188.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] 杨自金. 硫必利与氟哌啶醇治疗 Tourette 综合征疗效及安全性 [J]. 临床儿科杂志, 2012, 30(11): 1051-1053.
- [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] 李岩, 高丽, 王艳, 等. 儿童抽动障碍临床分析及疗效观察 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2016, 3(14): 2718-2719.
- [10] 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.
- [11] 李小萍, 李杏色, 李进华, 等. 抽动障碍儿童单胺类神经递质和血锌、钙水平分析 [J]. 河北医科大学学报, 2014, 35(6): 704-706.
- [12] 阮毅燕, 李尔珍, 陈倩, 等. Tourette 综合征血清细胞因子检测及其临床意义 [J]. 中国实用儿科杂志, 2009, 24(4): 286-288.
- [13] 阮毅燕, 李尔珍, 许克铭. 细胞因子 IL-6、IL-8 及 TNF- α 在 Tourette 综合征儿童中的表达 [J]. 中国妇幼保健, 2009, 24(6): 808-810.
- [14] 唐剑, 李峥. 血清 S-100B 蛋白和 NSE 含量变化评估脑损伤程度的意义 [J]. 蛇志, 2015, 27(2): 123-125.
- [15] 段玲玲, 张骠. 小儿多发性抽动症中枢神经生化介导研究进展 [J]. 江西中医药, 2008, 39(11): 78-80.