

## 菖麻熄风片联合氟哌啶醇治疗小儿抽动秽语综合症的临床研究

刘珊, 唐艳, 刘友红

河南科技大学第一附属医院 儿科, 河南 洛阳 471000

**摘要:** **目的** 观察菖麻熄风片联合氟哌啶醇片治疗小儿抽动秽语综合症的临床疗效。**方法** 选取 2019 年 8 月—2021 年 6 月河南科技大学第一附属医院接收的 96 例抽动秽语综合征患儿, 根据入院奇偶顺序将患儿分为对照组和治疗组, 每组各 48 例。对照组患儿口服氟哌啶醇片, 初始剂量 0.03 mg/(kg·d), 每 10 天增加 0.025~0.050 mg/(kg·d), 最高剂量不超过 0.15 mg/(kg·d)。治疗组患儿在对照组治疗基础上口服菖麻熄风片, 5~6 岁, 1 片/次, 3 次/d; 7~12 岁, 2 片/次, 3 次/d。两组患儿连续治疗 4 周。观察两组的临床疗效, 比较两组的智力发育情况、疗效、脑电图 (EEG) 情况、耶鲁综合抽动严重程度量表 (YGTSS) 评分、血清神经递质水平。**结果** 治疗后, 治疗组的总有效率为 93.75%, 高于对照组的总有效率 70.83%, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组运动性抽动、发生性抽动评分均较治疗前下降 ( $P < 0.05$ ), 且治疗组运动性抽动、发生性抽动评分低于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组操作智商、言语智商、总智商评分均较治疗前升高 ( $P < 0.05$ ), 且治疗组操作智商、言语智商、总智商评分高于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 治疗组 EEG 正常例数明显多于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组血清多巴胺 (DA)、5-羟色胺 (5-HT)、去甲肾上腺素 (NE) 水平均较治疗前降低 ( $P < 0.05$ ), 且治疗组血清 DA、5-HT、NE 水平低于对照组 ( $P < 0.05$ )。**结论** 菖麻熄风片联合氟哌啶醇片治疗小儿抽动秽语综合症的疗效显著, 可有效改善患儿临床症状、智力发育和 EEG 情况, 调节血清神经递质 DA、NE、5-HT 水平。

**关键词:** 菖麻熄风片; 氟哌啶醇片; 小儿抽动秽语综合征; YGTSS 评分; 多巴胺; 5-羟色胺

**中图分类号:** R985 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2022)10-2311-05

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.10.025

## Clinical study on Changma Xifeng Tablets combined with haloperidol in treatment of Tourette's syndrome in children

LIU Shan, TANG Yan, LIU You-hong

Department of Pediatrics, the First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471000, China

**Abstract: Objective** To observe the clinical efficacy of Changma Xifeng Tablets combined with Haloperidol Tablets in treatment of Tourette's syndrome in children. **Methods** Children (96 cases) with Tourette's syndrome in the First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology from August 2019 to June 2021 were divided into control and treatment groups according to the parity order of admission, and each group had 48 cases. Patients in the control group were *po* administered with Haloperidol Tablets, the initial dose is 0.03 mg/(kg·d), with an increase of 0.025 — 0.050 mg/(kg·d) every 10 d, and the maximum dose does not exceed 0.15 mg/(kg·d). Patients in the treatment group were *po* administered with Changma Xifeng Tablets on the basis of the control group, 5 — 6 years old, 1 tablet/time, three times daily, 7 — 12 years old, 2 tablets/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 4 weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and the intelligence development, curative effect, EEG, YGTSS score, and serum neurotransmitter level in two groups were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group was 93.75%, higher than that of the control group of 70.83%, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). After treatment, the scores of locomotor twitch and paroxysmal twitch in two groups were decreased compared with those before treatment ( $P < 0.05$ ), and the scores of locomotor twitch and paroxysmal twitch in the treatment group were lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the scores of operational IQ, verbal IQ, and total IQ in two groups were higher than those before treatment ( $P < 0.05$ ), and the scores of operational IQ, verbal IQ, and total IQ in the treatment group were higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the EEG normal cases in the treatment group were significantly better than those in the control group ( $P <$

收稿日期: 2022-05-20

基金项目: 河南省科技发展计划项目 (182102320764)

作者简介: 刘珊 (1986—), 女, 河南邓州人, 主治医师, 硕士, 研究方向为小儿神经系统。E-mail: liushan68177900@163.com

0.05)。After treatment, the serum levels of DA, 5-HT, and NE in two groups were lower than those before treatment ( $P < 0.05$ ), and the serum levels of DA, 5-HT, and NE in the treatment group were lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Changma Xifeng Tablets combined with Haloperidol Tablets has clinical curative effect in treatment of Tourette's syndrome in children, can effectively improve the clinical symptoms, intellectual development and EEG of children, and regulate the serum levels of neurotransmitters DA, NE, and 5-HT.

**Key words:** Changma Xifeng Tablets; Haloperidol Tablets; tourette's syndrome in children; YGTSS score; DA; 5-HT

小儿抽动秽语综合征又称儿童多发性抽动症,以挤眉、眨眼、手臂摇动、躯体扭动、转颈、下肢抽动、做怪相、龇牙等为主要临床表现,可伴有人格障碍、强迫观念,也可伴有注意力缺陷多动症,多发于 5~10 岁儿童,且男多于女<sup>[1]</sup>。小儿抽动秽语综合征患儿的病情呈波动性,有时能够自行缓解,部分患儿无法自行缓解则需要及时进行有效治疗,以保障正常生活和学习。小儿抽动秽语综合征的治疗尚无统一方案,多以改善临床症状为主。氟哌啶醇是临床上治疗小儿抽动秽语综合征常用的药物,但治疗后症状易反复,且不良反应比较明显<sup>[2]</sup>。菖麻熄风片具有豁痰止痉、安神宁志的功效,既往用于小儿抽动秽语综合征的治疗<sup>[3]</sup>。本研究对小儿抽动秽语综合征给予菖麻熄风片联合氟哌啶醇片治疗,取得了较好的临床疗效。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选取 2019 年 8 月—2021 年 6 月河南科技大学第一附属医院接收的 96 例抽动秽语综合征患儿。其中男患儿 64 例,女患儿 32 例;年龄 5~12 岁,平均年龄 ( $8.17 \pm 0.86$ ) 岁;病程 12~38 个月,平均病程 ( $21.72 \pm 3.98$ ) 个月;病情严重程度:轻度 41 例,中度 31 例,重度 24 例;发病因素:遗传 39 例,产伤 29 例,神经系统障碍 20 例,其他 8 例。本研究方案通过医院伦理学委员会批准(批准号 CZ20190605013)。

纳入标准:(1)符合抽动秽语综合征的诊断标准<sup>[4]</sup>;(2)抽动一般为阵发,无抽动间歇期小于 3 个月,症状持续或间歇发作大于 1 年;(3)患儿监护人对本研究知情同意。

排除标准:(1)合并恶性肿瘤者;(2)治疗前 2 周内服用其他类型小儿抽动秽语综合征治疗药物;(3)伴有精神分裂、癫痫等其他疾病者;(4)对本实验使用药物过敏,有禁忌证;(5)心、肝、肾等重要脏器功能障碍者。

### 1.2 药物

菖麻熄风片购自黑龙江省济仁药业有限公

司,规格 0.53 g/片,产品批号 20190715、20200412、20210216。氟哌啶醇片购自上海上药信谊药厂有限公司,规格 2 mg/片,产品批号 20200518、20210327。

### 1.3 分组和治疗方法

根据入院奇偶顺序将患儿分为对照组和治疗组,每组各 48 例。对照组中男患儿 31 例,女患儿 17 例;年龄 5~11 岁,平均年龄 ( $8.21 \pm 0.96$ ) 岁;病程 13~38 个月,平均病程 ( $21.46 \pm 3.27$ ) 个月;病情严重程度:轻度 21 例,中度 16 例,重度 11 例;发病因素:神经系统障碍 10 例,产伤 15 例,遗传 20 例,其他 3 例。治疗组中男患儿 33 例,女患儿 15 例;年龄 5~12 岁,平均年龄 ( $8.13 \pm 0.82$ ) 岁;病程 12~37 个月,平均病程 ( $21.97 \pm 4.39$ ) 个月;病情严重程度:轻度 20 例,中度 15 例,重度 13 例;发病因素:神经系统障碍 10 例,产伤 14 例,遗传 19 例,其他 5 例。两组患儿一般资料对比无差异,具有可比性。

对照组患儿口服氟哌啶醇片,初始剂量 0.03 mg/(kg·d),每 10 天增加 0.025~0.050 mg/(kg·d),最高剂量不超过 0.15 mg/(kg·d)。治疗组患儿在对照组治疗基础上口服菖麻熄风片,5~6 岁,1 片/次,3 次/d;7~12 岁,2 片/次,3 次/d。两组患儿连续治疗 4 周。

### 1.4 疗效判定标准<sup>[5]</sup>

治愈:临床症状消失,行为活动正常。好转:临床症状改善,抽动发作次数明显减少。无效:未能达到上述诊断标准者。

总有效率 = (治愈例数 + 好转例数) / 总例数

### 1.5 观察指标

**1.5.1 抽动严重程度** 采用耶鲁综合抽动严重程度量表(YGTSS)评估两组患儿治疗前后抽动严重程度。YGTSS 包括发声性、运动性抽动,总分 50 分,分数与抽动症状严重程度呈正比<sup>[6]</sup>。

**1.5.2 智力发育情况** 采用韦氏儿童智力量表评估两组患儿治疗前后智力发育情况。该量表主要包括言语智商、操作智商、总智商,总分 450 分,分数

与患儿智力发育情况呈正比<sup>[7]</sup>。

**1.5.3 脑电图 (EEG) 改善情况** 治疗后观察两组患儿 EEG 改善情况, 包括正常、轻度异常、中度异常、重度异常。使用日本光电 4314 型 14 导脑电图仪 10/20 系统置于头皮进行单、双极描记, 持续 30 min 左右, 在此过程中进行过度换气、闪光刺激和睁眼闭眼等诱发试验。其中重度异常为各导联见中等波幅的  $\theta$  波, 且中 - 高波幅散在或在顶枕部出现较多中 - 高幅  $\theta$  波, 呈阵发性短 - 中程出现; 中度异常为顶枕部出现波幅度偏高的主要为 8~10 Hz 的有节律的  $\alpha$  波; 轻度异常为顶枕部较多 5.0~6.0 Hz  $\theta$  低波幅出现。

**1.5.4 血清神经递质** 治疗前后抽取两组患儿肘静脉血 5 mL, 离心处理后, 上清液采用放射免疫法检测多巴胺 (DA)、去甲肾上腺素 (NE)、5-羟色胺 (5-HT) 水平, 使用上海化工生物工程有限公司生产的试剂盒。

## 1.6 不良反应观察

评价两组患儿的用药安全性, 包括口干、乏力、胃肠道不适等不良反应发生情况。

## 1.7 统计学方法

以 SPSS 23.0 统计软件分析, 数据经检验符合正态分布, 且呈方差齐性, NE、5-HT、YGTSS、智力评分等计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示, 组内比较、组间比较分别采用配对  $t$  检验、独立样本  $t$  检验; 疗效、不良反应发生率、EEG 改善情况等计数资料用百分数

表示, 行  $\chi^2$  检验。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组的总有效率为 93.75%, 高于对照组的总有效率 70.83%, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

### 2.2 两组 YGTSS 评分比较

治疗后, 两组患儿运动性抽动、发生性抽动评分均较治疗前下降 ( $P < 0.05$ ), 且治疗组患儿运动性抽动、发生性抽动评分低于对照组 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

### 2.3 两组智力发育情况比较

治疗后, 两组操作智商、言语智商、总智商评分均较治疗前升高 ( $P < 0.05$ ), 且治疗组操作智商、言语智商、总智商评分高于对照组 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

### 2.4 两组 EEG 改善情况比较

治疗后, 治疗组 EEG 正常例数明显多于对照组 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。

### 2.5 两组血清神经递质水平比较

治疗后, 两组血清 DA、5-HT、NE 水平均较治疗前降低 ( $P < 0.05$ ), 且治疗组血清 DA、5-HT、NE 水平低于对照组 ( $P < 0.05$ ), 见表 5。

### 2.6 两组不良反应比较

两组均有少量不良反应发生, 其总发生率组间对比无差异, 见表 6。

表 1 两组总有效率比较

Table 1 Comparison on total effective rates between two groups

组别	n/例	治愈/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	48	11	23	14	70.83
治疗	48	17	28	3	93.75*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 2 两组 YGTSS 评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

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

组别	n/例	观察时间	运动性抽动评分	发生性抽动评分
对照	48	治疗前	12.19 $\pm$ 2.35	14.55 $\pm$ 2.41
		治疗后	7.17 $\pm$ 2.24*	8.64 $\pm$ 1.37*
治疗	48	治疗前	12.86 $\pm$ 3.28	14.02 $\pm$ 2.33
		治疗后	4.34 $\pm$ 1.39* <sup>▲</sup>	5.20 $\pm$ 1.41* <sup>▲</sup>

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: <sup>▲</sup> $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

表 3 两组智力发育情况比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison on intellectual development between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	观察时间	操作智商评分	言语智商评分	总智商评分
对照	48	治疗前	96.29 ± 10.75	90.73 ± 9.09	94.89 ± 8.11
		治疗后	102.33 ± 15.82*	97.61 ± 14.28*	102.76 ± 10.09*
治疗	48	治疗前	95.73 ± 13.26	91.64 ± 11.12	95.71 ± 11.32
		治疗后	109.98 ± 14.31*▲	106.49 ± 15.07*▲	109.64 ± 8.08*▲

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 4 两组 EEG 改善情况比较

Table 4 Comparison on EEG improvement between two groups

组别	n/例	EEG 正常/例	EEG 轻度异常/例	EEG 中度异常/例	EEG 重度异常/例
对照	48	17	13	10	8
治疗	48	29*	12	5	2

与对照组比较: \*P<0.05

\*P < 0.05 vs control group

表 5 两组血清 DA、NE、5-HT 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 5 Comparison on serum levels of DA, NE, and 5-HT between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	观察时间	DA/(ng·mL <sup>-1</sup> )	NE/(pmol·L <sup>-1</sup> )	5-HT/(ng·mL <sup>-1</sup> )
对照	48	治疗前	156.25 ± 13.58	997.13 ± 71.33	198.76 ± 27.13
		治疗后	129.78 ± 3.45*	824.04 ± 46.25*	159.61 ± 26.39*
治疗	48	治疗前	157.19 ± 17.41	996.77 ± 58.29	197.91 ± 26.25
		治疗后	91.75 ± 3.39*▲	672.51 ± 40.87*▲	135.47 ± 19.08*▲

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 6 两组不良反应发生率比较

Table 6 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	口干/例	乏力/例	胃肠道不适/例	发生率/%
对照	48	1	1	1	6.25
治疗	48	1	2	1	8.33

### 3 讨论

流行病学调查显示, 小儿抽动秽语综合征的发病率为 1%~4%, 且男患儿居多<sup>[8]</sup>。小儿抽动秽语综合征发病期间除了原本症状外, 部分患儿甚至可出现自残行为, 给患者、家庭、社会带来了沉重的负担。目前临床有关该病的发病机制暂不明确, 考虑可能是受到环境因素、脑损伤、神经生化代谢异常、遗传因素等多种因素的影响。因此, 临床也暂缺乏针对病因、发病机制的关键治疗, 多采用对症治疗。

氟哌啶醇为选择性中枢多巴胺受体阻滞药, 既往有研究证实氟哌啶醇对运动、发声抽动的控制效

果较好<sup>[2]</sup>。但氟哌啶醇对部分患儿的疗效并不理想, 治疗后病情反复发作, 因此尝试辅助其他药物进行联合治疗。菖麻熄风片由天麻、白芍、珍珠母、石菖蒲、远志等中药精制而成, 其中白芍为君药, 石菖蒲、天麻为臣药, 远志、珍珠母为佐药, 共奏安神化痰、平肝熄风之效<sup>[3]</sup>。本研究结果显示, 相对于单用氟哌啶醇而言, 菖麻熄风片联合氟哌啶醇治疗小儿抽动秽语综合征的症状、EEG 改善效果更显著, 疗效进一步提升, 与文献报道相似<sup>[9]</sup>。研究结果还显示, 菖麻熄风片联合氟哌啶醇治疗有助于提高小儿抽动秽语综合征患儿的智力发育。

有研究指出, 小儿抽动秽语综合征的发生与脑

内中枢神经系统的单胺类神经递质异常分泌息息相关, 患儿脑内抑制性神经递质直接或间接投射通路减少, 进而引起皮质 NE、DA、5-HT 等单胺类递质神经分泌异常<sup>[10-12]</sup>。其中 5-HT 参与多种代谢途径, 其异常增高可导致靶器官功能亢进, 诱发抽动症发生<sup>[10]</sup>; DA 对调控人体的精神和运动起着关键作用, 若其含量剧烈变化, 将使个人的精神和运动功能失调<sup>[11]</sup>; NE 是由 DA 经多巴胺  $\beta$  羟化酶作用合成的, 参与患儿精神状态和小脑运动的生理过程<sup>[12]</sup>。本研究结果显示, 治疗组调节血清 DA、NE、5-HT 水平效果优于对照组, 提示菖麻熄风片联合氟哌啶醇治疗小儿抽动秽语综合征可能与调节血清 DA、5-HT、NE 水平有关。研究证实, 菖麻熄风片中活性成分具有抑制苯二氮草受体、脑内 DA, 可有效脑内单胺类神经递质含量, 进而改善 DA、5-HT、NE 水平, 促进学习和记忆能力恢复<sup>[3]</sup>。此外, 两组患儿不良反应发生率组间对比无差异, 可见菖麻熄风片联合氟哌啶醇治疗具有较好的安全性。

综上所述, 菖麻熄风片联合氟哌啶醇片治疗小儿抽动秽语综合征的疗效显著, 可有效改善患儿临床症状、智力发育和 EEG 情况, 调节血清神经递质 DA、NE、5-HT 水平。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

[1] 杜淑娟, 陈茵. 抽动-秽语综合征的中医诊治进展 [J]. 陕西中医, 2000, 21(8): 379-381.

- [2] 张颖. 氟哌啶醇联合托吡酯治疗抽动秽语综合征的临床研究 [J]. 中国临床医生杂志, 2015, 43(6): 77-79.
- [3] 刘雨东, 李敬娴, 郭武玲, 等. 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 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34(10): 3030-3034.
- [4] 中华医学会儿科学分会神经学组. 儿童抽动障碍诊断与治疗专家共识 (2017 实用版) [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2017, 32(15): 1137-1140.
- [5] 王蔚文. 临床疾病诊断与疗效判断标准 [M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2010: 1056.
- [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] 龚耀先, 蔡太生. 中国修订韦氏儿童智力量表 (C-WISC) 手册 [M]. 长沙: 湖南地图出版社, 1993.
- [8] 望燕妮, 周江堡. 儿童多发性抽动症的研究进展 [J]. 重庆医学, 2009, 38(13): 1668-1670.
- [9] 曹杏, 沈雷, 陈振辉, 等. 氟哌啶醇联合菖麻熄风片治疗儿童抽动症的疗效及其对神经递质和 T 淋巴细胞亚群的影响 [J]. 安徽医学, 2022, 43(3): 318-321.
- [10] 杨欢, 杨卓, 史正刚. 神经递质在抽动秽语综合征中的作用研究进展 [J]. 神经解剖学杂志, 2021, 37(6): 726-730.
- [11] 程宇航, 郑毅, 王力芳, 等. 抽动秽语综合征的多巴胺 D4 受体基因多态性分析 [J]. 中华检验医学杂志, 2003, 26(1): 40-41.
- [12] 刘姗姗. 外周血单胺类神经递质水平变化在儿童多发性抽动症中的变化及与预后的关系 [J]. 医学检验与临床, 2022, 33(1): 56-59.

[责任编辑 解学星]