

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.21.032

佐金平木联合健脾化痰法对多发性抽动症患儿肌肉功能、肾脏损害及血清 GABA、NE 的影响*

郑方¹ 李文魁^{2△} 刘波³ 尤晰樱¹ 佟丹⁴

(1 西安市中医医院儿科 陕西 西安 710021; 2 西安医学院附属宝鸡医院中医科 陕西 宝鸡 721006;

3 安康市中医医院检验科 陕西 安康 725000; 4 安康市中医医院儿科 陕西 安康 725000)

摘要 目的:探讨佐金平木联合健脾化痰法对多发性抽动症(TS)患儿肌肉功能、肾脏损害及血清 γ -氨基丁酸(GABA)、去甲肾上腺素(NE)的影响。**方法:**选取 2017 年 2 月~2019 年 2 月期间我院收治的 TS 患儿 83 例,根据随机数字表法将患儿分为对照组(n=41)和研究组(n=42),对照组患儿给予氟哌啶醇治疗,研究组在对照组的基础上给予佐金平木联合健脾化痰法治疗,比较两组患儿临床疗效、肌肉功能、肾脏损害及 GABA、NE 水平,记录两组治疗期间不良反应情况。**结果:**研究组治疗 3 个月后的总有效率为 90.48%,高于对照组的 73.17%($P<0.05$)。两组治疗 3 个月后耶鲁综合抽动严重程度量表(YGTSS)评分均下降,且研究组低于对照组($P<0.05$)。两组患儿治疗 3 个月后血清尿素氮(BUN)、血肌酐(Scr)水平均降低,但研究组高于对照组($P<0.05$)。两组患儿治疗 3 个月后血清 GABA、NE 水平均升高,且研究组高于对照组($P<0.05$)。研究组、对照组不良反应发生率分别为 16.67%(7/42)、24.39%(10/41),差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**佐金平木联合健脾化痰法治疗 TS 患儿,可有效改善患儿肌肉功能及血清 GABA、NE 水平,同时可减轻肾脏损害,用药安全性较好,临床应用价值较高。

关键词:佐金平木;健脾化痰法;多发性抽动症;肌肉功能;肾脏; γ -氨基丁酸;去甲肾上腺素

中图分类号:R748;R242 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)21-4143-04

Effects of Zuojin Pingmu Combined with Jianpi Huatan Therapy on Muscle Function, Kidney Damage and Serum GABA and NE in Children with Tourette Syndrome*

ZHENG Fang¹, LI Wen-kui^{2△}, LIU Bo³, YOU Xi-ying¹, TONG Dan⁴

(1 Department of Pediatrics, Xi'an Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xi'an, Shaanxi, 710021, China;

2 Department of Traditional Chinese Medicine, Affiliated Baoji Hospital of Xi'an Medical University, Baoji, Shaanxi, 721006, China;

3 Department of Laboratory, Ankang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Ankang, Shaanxi, 725000, China;

4 Department of Pediatrics, Ankang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Ankang, Shaanxi, 725000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effects of Zuojin Pingmu combined with Jianpi Huatan therapy on muscle function, kidney damage and serum gamma-aminobutyric acid (GABA) and norepinephrine (NE) in children with tourette syndrome (TS). **Methods:** 83 children with TS who were admitted to our hospital from February 2017 to February 2019 were selected, and they were divided into control group (n=41) and study group (n=42) according to random number table method. The control group was treated with haloperidol. The study group was treated with Zuojin Pingmu combined with Jianpi Huatan therapy on the basis of the control group. Clinical efficacy, muscle function, kidney damage and serum levels of GABA and NE were compared between the two groups. Adverse reactions during treatment were recorded between the two groups. **Results:** The clinical efficacy of the study group was 90.48% at 3 months after treatment, which was higher than that of the control group 73.17% ($P<0.05$). 3 months after treatment, the Yale Comprehensive Tourette Severity Scale (YGTSS) scores of two groups decreased, and that of the study group was lower than that of the control group ($P<0.05$). 3 months after treatment, the levels of serum urea nitrogen (BUN) and creatinine (Scr) of two groups decreased, but those of the study group were higher than those of the control group ($P<0.05$). The levels of serum GABA and NE of the two groups increased at 3 months after treatment, and those of the study group were higher than those of the control group ($P<0.05$). The incidence of adverse reactions in the study group and the control group were 16.67% (7/42) and 24.39% (10/41), respectively, there was no significant difference ($P>0.05$). **Conclusion:** Zuojin Pingmu combined with Jianpi Huatan therapy can effectively improve the muscle function and levels of serum GABA, NE in children with TS, at the same time it can reduce kidney damage, drug safety is better, clinical application value is higher.

* 基金项目:陕西省社会发展科技攻关项目(2016SF-213)

作者简介:郑方(1981-),女,硕士研究生,主治医师,研究方向:多发性抽动症诊治,E-mail:zf201909011234@163.com

△ 通讯作者:李文魁(1973-),男,硕士研究生,主治医师,研究方向:中医临床,E-mail:hz19820414@163.com

(收稿日期:2020-01-31 接受日期:2020-02-26)

Key words: Zuojin Pingmu; Jianpi Huatan therapy; Tourette syndrome; Muscle function; Kidney; Gamma-aminobutyric acid; Norepinephrine

Chinese Library Classification(CLC): R748; R242 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)21-4143-04

前言

多发性抽动症(Tourette syndrome, TS)是一种慢性神经精神障碍的疾病,临床主要表现为面部及躯干和四肢肌肉不自觉的抽动,伴喉部发音以及不文明语言等症状^[1,2]。该病多发于儿童期,大部分患儿于4~12岁之间发病,且男性较为常见,若未能及时予以治疗,部分患儿可出现注意力不集中、学习困难、情绪障碍等心理问题,影响患儿发育成长^[3,4]。现临床有关TS的治疗尚无统一方案,目前西医多采取氟哌啶醇类多巴胺受体阻滞剂进行治疗,可获得一定疗效,但该类西药治疗周期较长,长期使用不良反应发生风险较高,患儿依从性差^[5,6]。近年来,中西医结合治疗TS取得了较大进展,中医认为该病属于“郁病”,“抽搐”范畴,认为本病的病机为肝气不舒,气郁生痰,久郁化热,肝风内动,热扰心神所致^[7,8],故中医治疗主张以健脾化痰护肝为宜。佐金平木联合健脾化痰法又称泻肝清肺法,临床多用于肺气清肃、肝火偏盛之证,可发挥疏肝、调气、健脾化痰之效^[9,10]。本研究通过对我院收治的42例TS患儿给予佐金平木联合健脾化痰法治疗,取得了较好的疗效,现作报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2017年2月~2019年2月期间我院收治的TS患儿83例,纳入标准:(1)西医诊断标准参考《儿童少年精神医学》^[11];(2)中医诊断标准参考《中医内科诊断疗效标准》^[12];(3)年龄5~15岁;(4)入组前半个月未服用过其他相关药物者;(5)法定监护人知情本研究且签署了同意书。排除标准:(1)对本次研究使用药物存在过敏者;(2)合并严重心肝肾等脏器功能障碍者;(3)合并可导致肌肉功能障碍的其他疾病者;(4)中途退出本次研究,未能完成治疗者;(5)合并其他神经精神障碍类疾病。根据随机数字表法将患儿分为对照组($n=41$)和研究组($n=42$),其中对照组男29例,女12例,年龄5~15岁,平均 (9.23 ± 0.92) 岁;病程0.5~3年,平均 (1.64 ± 0.42) 年;体质指数 $17.5\sim 22.3\text{kg/m}^2$,平均 $(19.62\pm 0.88)\text{kg/m}^2$;研究组男31例,女11例,年龄5~14岁,平均 (9.17 ± 0.73) 岁;病程0.6~4年,平均 (1.69 ± 0.53) 年;体质指数 $17.3\sim 22.5\text{kg/m}^2$,平均 $(19.58\pm 0.79)\text{kg/m}^2$ 。两组患儿一般资料对比差异无统计学意义($P>0.05$),组间具备可比价值。本研究已获取我院伦理学委员会批准进行。

1.2 方法

对照组患儿给予氟哌啶醇(保定古城制药有限公司,国药准字H13021197,规格:2mg)治疗,初始剂量0.5~1.0mg,每晚睡前顿服,视患儿具体病情,以每隔4~7d增加0.25~0.5mg为度,调整至症状可控为止,日总量达到2mg,治疗过程中应注意减药和撤药过程需缓慢进行。研究组在对照组的基础上给予佐金平木联合健脾化痰法治疗,主方药组成如下:钩藤、醋柴

胡、白芍、天麻、茯苓、白菊花、远志各8g,炒白术、当归、薄荷、蝉蜕、甘草各6g;若患儿抽搐明显,加全蝎、胆南星;心热烦甚者,加葛根、栀子;清嗓频繁者,加玄参、射干;不自主频繁挤眼者,加密蒙花、谷精草;肢体抽动者,加桑枝、伸筋草。上述药材加水500mL煎煮至300mL,分早晚两次温服。两组患儿均连续治疗3个月。

1.3 观察指标

(1)记录两组患儿治疗3个月后的临床疗效。采用耶鲁综合抽动严重程度量表(Yale Comprehensive Tourette Severity Scale, YGTSS)减分率评价患儿临床疗效^[13],YGTSS评分减分率=(治疗前总积分-治疗后总积分)/治疗前总积分 $\times 100\%$ 。控制:YGTSS评分减分率 $\geq 95\%$;显效:YGTSS评分减分率75%~94%;有效:YGTSS评分减分率25%~74%;无效:YGTSS评分减分率 $<25\%$ 。总有效率=控制率+显效率+有效率。(2)于治疗前、治疗3个月后采用YGTSS^[14]评价患儿发声性和运动性抽动状况,量表包括抽动次数、抽动强度以及抽动频率,采用0~5级评分法,总分15分,分数越高,病情越严重。(3)于治疗前、治疗3个月后抽取患儿清晨空腹静脉血4mL,以12cm的离心半径,经3600r/min离心15min,分离上清液,保存于-20摄氏度冰箱待测。采用酶联免疫吸附试验检测肾功能指标尿素氮(Urea nitrogen, BUN)、血肌酐(Serum creatinine, Scr)水平,采用高效液相色谱法检测 γ -氨基丁酸(Gamma-aminobutyric acid, GABA)、去甲肾上腺素(Norepinephrine, NE),严格遵守试剂盒(武汉博士德生物工程有限公司)说明书进行操作。(4)记录两组患儿不良反应情况。

1.4 统计学方法

采用SPSS20.0软件进行数据处理,计量资料用 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,采用t检验,计数资料用(%)表示,采用 χ^2 检验, $\alpha=0.05$ 设置为检验标准。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

研究组患儿治疗3个月后的总有效率为90.48%(38/42),高于对照组患儿的73.17%(30/41)($P<0.05$);详见表1。

2.2 两组YGTSS评分比较

对照组治疗前YGTSS评分为 (11.96 ± 1.08) 分,治疗3个月后为 (7.94 ± 0.97) 分;研究组治疗前YGTSS评分为 (11.88 ± 1.16) 分,治疗3个月后为 (3.41 ± 0.85) 分;两组治疗3个月后YGTSS评分均下降($t_{\text{对照组}}=17.732, P_{\text{对照组}}=0.000; t_{\text{研究组}}=38.170, P_{\text{研究组}}=0.000$),且研究组低于对照组($t=22.664, P=0.000$)。

2.3 两组肾功能指标比较

两组患儿治疗前血清BUN、Scr水平比较差异无统计学意义($P>0.05$);两组患儿治疗3个月后血清BUN、Scr水平均降低,但研究组高于对照组($P<0.05$);详见表2。

表 1 两组临床疗效比较 [n(%)]

Table 1 Comparison of clinical efficacy between two groups [n(%)]

Groups	Control	Markedly effective	Effective	Invalid	Total effective rate
Control group(n=41)	8(19.51)	15(36.59)	7(17.07)	11(26.83)	30(73.17)
Study group(n=42)	12(28.57)	20(47.62)	6(14.29)	4(9.52)	38(90.48)
χ^2					2.209
P					0.041

表 2 两组肾功能指标比较($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of kidney function indexes between two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	BUN(mmol/L)		Scr(mmol/L)	
	Before treatment	3 months after treatment	Before treatment	3 months after treatment
Control group(n=41)	4.62±0.81	2.26±0.62*	41.38±5.92	29.56±4.83*
Study group(n=42)	4.58±0.97	3.42±0.81*	41.41±6.06	35.28±5.97*
t	0.204	7.314	0.023	3.604
P	0.839	0.000	0.982	0.001

Note: Compared with before treatment, * $P < 0.05$.

2.4 两组血清 GABA、NE 水平的比较

两组患儿治疗前血清 GABA、NE 水平比较差异无统计学

意义($P > 0.05$);两组患儿治疗 3 个月后血清 GABA、NE 水平均升高,且研究组高于对照组($P < 0.05$);详见表 3。

表 3 两组血清 GABA、NE 水平的比较($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of levels of serum GABA and NE between two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	GABA(ng/mL)		NE(ng/mL)	
	Before treatment	3 months after treatment	Before treatment	3 months after treatment
Control group(n=41)	1.42±0.39	1.97±0.44*	23.22±4.73	29.32±5.41*
Study group(n=42)	1.45±0.46	2.53±0.39*	23.17±5.64	34.58±3.53*
t	0.320	6.140	0.044	5.258
P	0.750	0.000	0.965	0.000

Note: Compared with before treatment, * $P < 0.05$.

2.5 不良反应发生率比较

治疗期间,对照组出现 3 例嗜睡、3 例心动过速、2 例头晕乏力、2 例恶心,不良反应发生率为 24.39%(10/41);研究组出现 3 例嗜睡、2 例心动过速、1 例头晕乏力、1 例恶心,不良反应发生率为 16.67%(7/42);两组不良反应发生率对比差异无统计学意义($\chi^2 = 2.970$, $P = 0.085$)。

3 讨论

TS 以发声性抽动和多种运动抽动为最主要的临床特征,抽动时可表现为皱眉、眨眼、摇头、转头等多种症状,该病在发病后较长一段时间内症状不易受控制,病程较长且易反复发作,给患儿的学习、生活及社交带来极大影响^[15-17]。TS 的发病率较高,且呈现出逐年递增趋势,其中国外 TS 发病率约为 3%~6%,国内的则为 4%~6%,且男童比例高于女童^[18]。现临床有关 TS 的具体发病机制尚不十分明确,既往不少研究认为该病的发生与环境、遗传及脑损伤息息相关^[19,20]。也有学者认为^[21],TS 患儿可出现单胺类的中枢神经递质的紊乱,故认为神经递质在 TS 的发病过程中发挥重要作用。现临床西医治疗该病的首选

药物为多巴胺受体阻滞剂,氟哌啶醇作为多巴胺受体阻滞剂的一种,于 1961 年便开始应用于临床,可获得一定的疗效,但因其用药后引起的嗜睡、心动过速、头晕乏力、恶心等不良反应较多,使其用药受到一定限制^[22,23]。相对而言,中医治疗因其方法多样、副作用小而逐渐受到临床医师及患者的青睐,中医认为本病临床表现多以抽动为主,《内经》中记载:"风为阳邪,其性善行而数变",此谓"风性主动"的临床表现,故而多数医家提出本病应从肝而治,再加之小儿肝常有余,因感受外邪、神机受累或过度紧张,可出现肝失疏泄、引动肝风而发生抽动^[24],同时由于小儿肝肺相通,且本病也常伴有肺系证候,故可采用佐金平木法治疗 TS。此外,TS 以肌肉抽动为主要特征,而脾主肌肉。故本病的发生与肝、肺、脾三脏功能有关。故中医治疗认为本病脾气亏虚是本,肝风内动是标,审证求因,当以佐金平木、健脾化痰法治疗^[25]。

本次研究结果显示,研究组治疗 3 个月后的临床疗效、YGTSS 评分、血清 GABA、NE 均优于对照组,可见佐金平木联合健脾化痰法治疗 TS 患儿,可改善患儿的肌肉功能和神经功能,进一步优化治疗效果。分析其原因,氟哌啶醇可有效阻断脑

内多巴胺受体,并可促进脑内多巴胺的转化,发挥良好的抗幻觉妄想和抗兴奋躁动作用^[26,27]。佐金平木联合健脾化痰法方中钩藤、天麻、薄荷、蝉蜕熄风止痉、清热平肝;醋柴胡疏肝解郁;白菊花清肝平肝;加以茯苓、白术益气健脾;白芍养血敛阴;当归补血活血、润肠通便;远志为治疗惊风发狂、癫痫抽搐之要药,甘草调和诸药,诸药配伍,三脏同调,标本同治,共奏佐金平木、健脾化痰之效,因而可进一步改善治疗效果^[28]。由于绝大部分药物均经肾脏排出,因此不可避免的对患者肾功能造成一定损伤,而本研究中佐金平木联合健脾化痰法治疗可有效减轻肾脏损害,这可能是因为该疗法为中医治疗,对身体毒副作用较小,同时还可可在一定程度上中和西药的药性,有效缓解肾损伤^[29]。两组不良反应发生率对比未见显著差异,可见本次联合治疗安全性较好,宋倩男等人^[30]研究结果却显示,佐金平木联合健脾化痰法可有效降低 TS 患儿不良反应,这和本次研究结果略有差异,可能是因为本次研究患儿病例数过少,且患儿个体之间存在差异性所致,后续报道将严格控制筛选标准,扩大样本量,以获取更为准确的结果。

综上所述,佐金平木联合健脾化痰法治疗 TS 患儿,可有效改善患儿肌肉功能及血清 GABA、NE 水平,同时可减轻肾脏损害,用药安全性较好,临床应用价值较高。

参考文献(References)

- [1] Artukoglu BB, Bloch MH. The Potential of Cannabinoid-Based Treatments in Tourette Syndrome[J]. CNS Drugs, 2019, 33(5): 417-430
- [2] Palamar M, Dincer G, Teker ME, et al. Bilateral keratoconus, acute hydrops and unilateral corneal perforation due to Tourette syndrome [J]. Saudi J Ophthalmol, 2019, 33(2): 177-179
- [3] Wolicki SB, Bitsko RH, Danielson ML, et al. Children with Tourette Syndrome in the United States: Parent-Reported Diagnosis, Co-Occurring Disorders, Severity, and Influence of Activities on Tics [J]. J Dev Behav Pediatr, 2019, 40(6): 407-414
- [4] Zhang C, Li H, Pan Y, et al. Pallidal Neurostimulation and Capsulotomy for Malignant Tourette's Syndrome[J]. Mov Disord Clin Pract, 2019, 6(5): 393-395
- [5] Pringsheim T, Holler-Managan Y, Okun MS, et al. Comprehensive systematic review summary: Treatment of tics in people with Tourette syndrome and chronic tic disorders[J]. Neurology, 2019, 92(19): 907-915
- [6] Jiao F, Zhang X, Zhang X, et al. Clinical observation on treatment of Tourette syndrome in Chinese children by clonidine adhesive patch [J]. Eur J Paediatr Neurol, 2016, 20(1): 80-84
- [7] 郭晶,张敏涛. 异功散合天麻钩藤饮加减联合耳穴治疗小儿多发性抽动症临床研究[J]. 陕西中医, 2018, 39(6): 781-783
- [8] 李志军,刘璐佳,曲婉莹,等. 温胆汤加减治疗小儿多发性抽动症 80 例疗效观察[J]. 世界中西医结合杂志, 2018, 13(5): 599-602
- [9] 卢芳,张旭升,顾琴,等. 自拟滋阴潜阳、调肝熄风方治疗阴虚风动型小儿多发性抽动症的临床研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2017, 33(4): 349-353
- [10] 刘斌,林晓洁. 安神定志汤治疗儿童多发性抽动症的疗效观察[J]. 广州中医药大学学报, 2019, 36(5): 635-639
- [11] 陶国泰,郑毅,宋维村. 儿童少年精神医学[M]. 江苏:江苏科学技术出版社, 2008: 193
- [12] 国家中医药管理局. 中医内科病证诊断疗效标准 (试行)[J]. 成都中医药大学学报, 1995, 24(2): F003-F003
- [13] 高佳. 丙戊酸钠治疗小儿抽动症的疗效及对患儿血清神经元特异性烯醇化酶水平和 YGTSS 评分的影响 [J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(7): 1556-1558
- [14] 丘婧,王瑞杰. 银翘散加减治疗小儿多发性抽动症的临床研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2017, 37(1): 62-64
- [15] Li E, Ruan Y, Chen Q, et al. Streptococcal infection and immune response in children with Tourette's syndrome [J]. Childs Nerv Syst, 2015, 31(7): 1157-1163
- [16] 陈怡,夏珊群,马碧涛,等. 某医院儿童抽动障碍发病因素调查分析[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(20): 3949-3952, 3948
- [17] Sa ğ lam E, Bilgiç A. Coprolalia Successfully Treated With Aripiprazole in a Child With Tourette Syndrome [J]. Clin Neuropharmacol, 2019, 42(4): 147
- [18] 孙鹏. 枣庄市儿童抽动症发病情况调查及影响因素分析 [J]. 山东医药, 2011, 51(43): 67-68
- [19] Malaty I, Shineman D, Himle M. Tourette Syndrome has Substantial Impact in Childhood and Adulthood As Well[J]. J Dev Behav Pediatr, 2019, 40(6): 468-469
- [20] Muller-Vahl KR. Deep brain stimulation in Tourette syndrome: the known and the unknown[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2019, 90(10): 1076-1077
- [21] Wijemanne S, Wu LJ, Jankovic J. Long-term efficacy and safety of fluphenazine in patients with Tourette syndrome [J]. Mov Disord, 2014, 29(1): 126-130
- [22] Hardy JR, Skerman H, Philip J, et al. Methotrimeprazine versus haloperidol in palliative care patients with cancer-related nausea: a randomised, double-blind controlled trial [J]. BMJ Open, 2019, 9(9): e029942
- [23] Noel C. A review of a recently published guidelines' "strong recommendation" for therapeutic drug monitoring of olanzapine, haloperidol, perphenazine, and fluphenazine [J]. Ment Health Clin, 2019, 9(4): 287-293
- [24] 王伟,高飞. 针药结合配合耳穴贴压治疗小儿多发性抽动症疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(17): 1901-1904
- [25] 戎萍,张喜莲,李亚平,等. 马融运用三焦分治法治疗儿童多发性抽动症经验[J]. 中医杂志, 2016, 57(9): 734-736
- [26] Hongyan L, Mengjiao Z, Chunyan W, et al. Rhynchophyllin attenuates neuroinflammation in Tourette syndrome rats via JAK2/ STAT3 and NF-κ B pathways[J]. Environ Toxicol, 2019, 34(10): 1114-1120
- [27] Tyler MW, Zaldivar-Diez J, Haggarty SJ. Classics in Chemical Neuroscience: Haloperidol[J]. ACS Chem Neurosci, 2017, 8(3): 444-453
- [28] 陈宏,佟丽丽,张伟,等. 佐金平木联合健脾化痰法治疗小儿多发性抽动症 70 例临床研究[J]. 江苏中医药, 2018, 50(9): 38-40
- [29] 李华伟,党伟利,张弛,等. 佐金平木与健脾化痰法联合治疗小儿多发性抽动症及对患儿神经功能和肌肉功能影响 [J]. 陕西中医, 2019, 40(2): 241-243
- [30] 宋倩男,郭菲菲,陈群,等. 佐金平木、健脾化痰法与氟哌啶醇治疗小儿多发性抽动症对比研究 [J]. 湖南中医药大学学报, 2018, 38(12): 1436-1439