

- 2023, 43(4): 858-861.
- [8] 林宏衡, 方 坚. 半夏白术天麻汤治疗中青年椎动脉型颈椎病痰热内扰证临床观察[J]. 新中医, 2018, 50(6): 109-111.
- [9] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9): 666-682.
- [10] 中国睡眠研究会. 中国失眠症诊断和治疗指南[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(24): 1844-1856.
- [11] 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: 69-70.
- [12] 饶明俐. 脑血管病防治指南(试行版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 22-23.
- [13] Fabbri M, Beracci A, Martoni M, et al. Measuring subjective sleep quality: a review[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(3): 1082.
- [14] Rodríguez-Hernández C, Medrano-Espinosa O, Hernández-Sánchez A. Mental health of the Mexican population during the COVID-19 pandemic[J]. *Gac Med Mex*, 2021, 157(3): 220-224.
- [15] 邢峰博, 章娟娟, 汪 凯, 等. 帕金森病患者的疼痛特征及转归[J]. 中华神经科杂志, 2021, 54(11): 1155-1161.
- [16] Rocha L S O, Gama G C B, Rocha R S B, et al. Constraint induced movement therapy increases functionality and quality of life after stroke[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2021, 30(6): 105774.
- [17] Machado M O, Kang N C, Tai F, et al. Measuring fatigue: A meta-review[J]. *Int J Dermatol*, 2021, 60(9): 1053-1069.
- [18] 杨 森, 童丽琴, 朱逸霞, 等. 养血清脑颗粒联合右佐匹克隆对脑卒中后睡眠障碍患者的临床疗效[J]. 中成药, 2022, 44(1): 336-338.
- [19] 刘靖文, 尚万余, 张立红, 等. 脑卒中后睡眠结构及睡眠-觉醒周期的改变[J]. 中风与神经疾病杂志, 2022, 39(3): 239-241.
- [20] 崔良慧, 杨 佳. 温针灸联合内异煎对寒凝血瘀型子宫内异位症痛经患者的临床疗效[J]. 中成药, 2021, 43(4): 926-929.
- [21] 于立恒, 李龙襄, 李诚诚. 加味逍遥散对脑卒中后失眠症血清 SP、NPY 水平及生活质量的影响[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(8): 133-136.
- [22] 徐春悦, 冀旭艳, 卫 治, 等. 基于网络药理学和实验探讨半夏-陈皮药对治疗卒中后抑郁的作用机制[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2023, 21(8): 1402-1408.
- [23] 张义情, 温 静, 李亚楠, 等. 针灸治疗类风湿关节炎处方特点可视化分析[J]. 中国针灸, 2022, 42(11): 1311-1316.

泻青丸加减联合盐酸硫必利片对肝风内动型儿童抽动障碍患者的临床疗效

尹贵蕾¹, 刘欢颜¹, 王轻轻¹, 赵 莉^{1,2*}, 乔云飞¹, 周子旋³, 李 晴³

(1. 河北省中医院儿科, 河北 石家庄 050011; 2. 河北省脾肾病证中医治疗技术创新中心, 河北 石家庄 050011; 3. 河北中医药大学研究生学院, 河北 石家庄 050091)

摘要: 目的 考察泻青丸加减联合盐酸硫必利片对肝风内动型儿童抽动障碍患者的临床疗效。方法 100 例患者随机分为对照组和观察组, 每组 50 例, 对照组给予盐酸硫必利片, 观察组在对照组基础上加用泻青丸加减, 疗程 2 个月。检测临床疗效、抽动障碍症状及社会功能(YGTSS 评分、社会功能评分)、中医证候评分、血液指标(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、抗链球菌溶血素 O)、行为及智力(CBCL 评分、韦氏儿童智力量表评分)、不良反应发生率变化。结果 观察组总有效率高于对照组($P < 0.05$), 不良反应发生率更低($P < 0.05$)。治疗后, 2 组 YGTSS 评分、抗链球菌溶血素 O、CBCL 评分、中医证候评分降低($P < 0.05$), 社会功能评分、韦氏儿童智力量表评分、CD3⁺、CD4⁺ 升高($P < 0.05$), 以观察组更明显($P < 0.05$)。2 组 CD8⁺ 比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 泻青丸加减联合盐酸硫必利片可安全有效地改善肝风内动型儿童抽动障碍患者中医证候评分、抽动障碍症状、行为和智力, 可能与其调节机体免疫功能、抗链球菌溶血素 O 水平有关。

关键词: 泻青丸; 盐酸硫必利片; 儿童抽动障碍; 肝风内动

中图分类号: R287

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2024)02-0692-04

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2024.02.058

收稿日期: 2023-07-25

基金项目: 2023 年政府资助省级临床医学优秀人才项目(ZF2023170)

作者简介: 尹贵蕾(1993—), 女, 硕士, 主治医师, 研究方向为神经系统、呼吸系统疾病。Tel: 17302200610

* 通信作者: 赵 莉(1976—), 女, 硕士, 主任医师, 研究方向为神经系统、呼吸系统疾病。E-mail: 15832497722@139.com

儿童抽动障碍是儿童期常见疾病之一，是一种复杂的慢性神经精神障碍，表现为快速、刻板、非主动、无前兆、反复、无规律、1个或多个部位的运动及（或）发声抽动，目前具体病因和发病机制尚未完全明确，可能与中枢神经递质失衡、多巴胺受体超敏感密切相关^[1-2]。硫必利为肝风内动型儿童抽动障碍患儿的常用治疗药物，可在一定程度上缓解临床症状，但长期疗效不佳，副作用多，易复发^[3]。

中医将儿童抽动障碍归于“风证”“抽搐”“慢惊风”等范畴，肝风内动型为主要证型，其病位在肝，与脾、心、肾、肺密切相关，治疗应以息风泻火为主^[4-5]。泻青丸首见于《小儿药证直诀》，具清肝泻火之效^[6]，但目前该方加减治疗肝风内动型儿童抽动障碍的机制尚未明确，故本研究探讨其联合盐酸硫必利片的临床疗效，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2022年9月至2023年2月收治于河北省中医院的100例肝风内动型儿童抽动障碍患者，随机数字表法分为对照组和观察组，每组50例，治疗期间对照组剔除1例（未按要求服药），观察组剔除2例（失访1例，未按要求服药1例）。其中，对照组男性36例，女性13例；年龄4~6岁，平均年龄（5.11±0.30）岁；体质量15~27 kg，平均体质量（21.12±2.39）kg；病程5~22个月，平均病程（11.02±2.28）个月，而观察组男性38例，女性10例；年龄4~6岁，平均年龄（5.16±0.35）岁；体质量15~26 kg，平均体质量（20.88±2.12）kg；病程4~21个月，平均病程（12.89±2.11）个月。2组一般资料比较，差异无统计学意义（ $P>0.05$ ），具有可比性。研究经医院伦理委员会批准（HBZY2023-KY-023-01）。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医（儿童抽动障碍） 符合《儿童抽动障碍诊断与治疗专家共识（2017实用版）》^[7]，包括快速、刻板、非主动、无前兆、反复、无规律、1个或多个部位的运动及（或）发声抽动，导致出现焦躁情绪，影响其学习、与人交往等正常社会生活活动。

1.2.2 中医（肝风内动型） 符合《中医儿科学》^[8]，主证耸肩摇头、眨眼皱眉、扭臀鼓肚、踢腿甩手、咧嘴张口、喉中吭吭声、口出异声秽语，次证夜卧不安、食欲不振、精神倦怠、面色萎黄、脾气急躁、大便溏薄或干结、小便清长、舌淡苔薄白或腻，脉弱或弦细，符合主证、次证各至少2项，结合舌脉即可辨证。

1.3 纳入标准 ①年龄4~6岁；②无听力语言障碍，可配合治疗；③初治抽动障碍；④患者家属了解本研究，签署知情同意书。

1.4 排除标准 ①合并严重感染性疾病；②合并精神运动发育迟滞；③心、肝、肾等脏器功能障碍；④对本研究药物过敏。

1.5 剔除标准 ①因接受其他疗法而影响疗效；②出现意外情况或其他不良情况（如发生其他病情、并发症等），或不能坚持治疗；③同期接受其他临床试验。

1.6 治疗手段

1.6.1 对照组 给予盐酸硫必利片（江苏恩华药业股份有限公司，国药准字H32025477，100 mg/片），初始剂量每天100 mg，分为2次，给药1周左右症状无明显改善者可逐渐加量，最大剂量每天500 mg，若症状已控制且无明显不良反应则维持治疗，疗程2个月。

1.6.2 观察组 在对照组基础上加用泻青丸加减，组方药材柴胡、葛根、茯苓、陈皮、羌活、山药、石菖蒲、白芍、伸筋草各10 g，防风、川芎各8 g，半夏6 g，全蝎3 g，剂型为散装免煎颗粒（四川新绿色药业科技发展股份有限公司），均购自医院中药房，每天1剂，溶于温水后分2次服用，疗程2个月。

1.7 指标检测

1.7.1 抽动障碍症状及社会功能 采用耶鲁综合抽动严重程度量表（YGTSS）^[9]，包括发声抽动积分、运动抽动积分2个项目，涵盖干扰度、次数、复杂度、强度、频度5个方面，每个方面0~5分，单项得分0~25分，分数越高，症状越严重；社会功能包含学校情况、活动情况、社交情况，单项得分0~10分，分数越高，社会功能越好。

1.7.2 中医证候评分 参照《中药新药临床研究指导原则（试行）》^[10]，主证运动抽动、发声抽动，次证精神倦怠、烦躁易怒、纳差，按病情严重程度前者分别计为0、2、4、6分，后者分别计为0、1、2、3分，分数越高，病情越严重。

1.7.3 血液指标 采集2组空腹外周血各3 mL，采用BeamCyte-1026M型流式细胞仪（常州必达生物科技有限公司）检测CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺水平，3 500 r/min离心10 min取血清，采用胶乳免疫比浊法检测抗链球菌溶血素O水平，相关试剂盒均购自浙江强盛生物科技有限公司。

1.7.4 行为及智力 采用Achenbach儿童行为量表（CBCL）^[11]评估行为问题，包含113项，每项得分0~2分，总分0~226分，分数越高，行为问题越严重。采用韦氏儿童智力量表^[12]评估智力，包括言语智商（VIQ）、操作智商（PIQ）、总智商（FIQ），总分0~150分，分数越高，智力越高。

1.7.5 不良反应发生率 治疗期间记录2组面色异常、食欲不振、嗜睡、皮疹等情况，计算其发生率。

1.8 疗效评价 （1）临床控制，中医证候评分降低大于95%；（2）显效，中医证候评分降低70%~95%；（3）有效，中医证候评分降低30%~69%；（4）无效，未达到以上标准，甚至加重。总有效率=〔（临床控制例数+显效例数+有效例数）/总例数〕×100%。

1.9 统计学分析 通过SPSS 25.0软件进行处理，计数资料以百分率表示，组间比较采用卡方检验；计量资料以（ $\bar{x}\pm s$ ）表示，组内、组间比较分别采用配对样本、独立样本 t 检验。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 抽动障碍症状及社会功能 治疗后，2组YGTSS评分

降低 ($P<0.05$), 社会功能评分升高 ($P<0.05$), 以观察组更明显 ($P<0.05$), 见表1。

表1 2组抽动障碍症状及社会功能比较 (分, $\bar{x}\pm s$)

时间	组别	例数/例	YGTSS 评分		社会功能评分		
			发声抽动积分	运动抽动积分	学校情况	活动情况	社交情况
治疗前	观察组	48	11.18±2.34	13.16±2.49	4.01±1.18	5.86±0.49	5.18±0.93
	对照组	49	10.92±2.10	14.89±2.56	3.86±1.03	5.79±0.56	4.82±0.82
治疗后	观察组	48	3.14±0.63 ^{*#}	2.23±0.63 ^{*#}	8.55±0.53 ^{*#}	9.15±0.35 ^{*#}	7.23±0.63 ^{*#}
	对照组	49	4.67±1.05 [*]	5.17±1.25 [*]	7.16±0.74 [*]	7.74±0.69 [*]	6.21±0.57 [*]

注: 与同组治疗前比较, ^{*} $P<0.05$; 与对照组治疗后比较, [#] $P<0.05$ 。

2.2 中医证候评分 治疗后, 2组中医证候评分降低 ($P<0.05$), 以观察组更明显 ($P<0.05$), 见表2。

表2 2组中医证候评分比较 (分, $\bar{x}\pm s$)

时间	组别	例数/例	运动抽动	发声抽动	精神倦怠	烦躁易怒	纳差
治疗前	观察组	48	4.04±0.71	4.18±0.75	2.08±0.41	2.23±0.32	1.77±0.53
	对照组	49	3.95±0.86	4.25±0.60	2.13±0.35	2.15±0.34	1.81±0.51
治疗后	观察组	48	0.83±0.27 ^{*#}	1.37±0.43 ^{*#}	0.73±0.21 ^{*#}	0.59±0.16 ^{*#}	0.80±0.21 ^{*#}
	对照组	49	1.20±0.84 [*]	2.04±0.56 [*]	1.23±0.29 [*]	1.23±0.20 [*]	1.14±0.29 [*]

注: 与同组治疗前比较, ^{*} $P<0.05$; 与对照组治疗后比较, [#] $P<0.05$ 。

2.3 血液指标 治疗后, 2组 CD3⁺、CD4⁺水平升高 ($P<0.05$), 抗链球菌溶血素 O 水平降低 ($P<0.05$), 以观察组更明显 ($P<0.05$), 但 2组 CD8⁺水平无明显变化 ($P>0.05$), 见表3。

2.4 行为及智力比较 治疗后, 2组 CBCL 评分降低 ($P<0.05$), 韦氏儿童智力量表评分升高 ($P<0.05$), 以观察组更明显 ($P<0.05$), 见表4。

表3 2组血液指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

时间	组别	例数/例	CD3 ⁺ /%	CD4 ⁺ /%	CD8 ⁺ /%	抗链球菌溶血素 O/(IU·mL ⁻¹)
治疗前	观察组	48	60.11±2.78	31.98±2.33	26.08±2.18	128.95±16.64
	对照组	49	61.98±2.21	32.23±2.47	25.87±2.33	131.13±14.39
治疗后	观察组	48	68.24±2.09 ^{*#}	40.76±1.52 ^{*#}	25.58±3.21	105.93±12.77 ^{*#}
	对照组	49	64.43±2.21 [*]	36.25±1.15 [*]	25.42±3.27	118.38±11.50 [*]

注: 与同组治疗前比较, ^{*} $P<0.05$; 与对照组治疗后比较, [#] $P<0.05$ 。

表4 2组行为及智力比较 (分, $\bar{x}\pm s$)

时间	组别	例数/例	CBCL 评分	韦氏儿童智力量表评分		
				VIQ	PIQ	FIQ
治疗前	观察组	48	55.05±8.60	95.56±8.72	91.78±14.55	93.04±9.54
	对照组	49	56.93±9.25	94.60±9.84	90.15±15.52	92.94±8.49
治疗后	观察组	48	15.70±3.91 ^{*#}	104.46±9.39 ^{*#}	101.65±10.40 ^{*#}	108.32±10.15 ^{*#}
	对照组	49	27.63±4.23 [*]	99.03±9.34 [*]	97.73±8.35 [*]	100.12±9.23 [*]

注: 与同组治疗前比较, ^{*} $P<0.05$; 与对照组治疗后比较, [#] $P<0.05$ 。

2.5 临床疗效 观察组总有效率高于对照组 ($P<0.05$), 见表5。

表5 2组临床疗效比较 [例 (%)]

组别	例数/例	显效	有效	无效	总有效
观察组	48	26(54.17)	19(39.58)	3(6.25)	45(93.75) [*]
对照组	49	21(42.86)	17(34.69)	11(22.45)	38(77.55)

注: 与对照组比较, ^{*} $P<0.05$ 。

2.6 不良反应发生率 治疗期间, 对照组出现3例食欲不振、4例嗜睡、2例皮疹, 观察组出现1例面色异常、1例食欲不振, 但均未影响治疗。观察组不良反应发生率(4.17%) 低于对照组(18.37%) ($P<0.05$)。

3 讨论

临床上大多采用硫必利治疗肝风内动型儿童抽动障碍患者, 它作为苯酰胺类抗精神病药可控制病情进展, 发挥安定、镇静作用, 但长期使用可能会发生椎体外系反应,

而且易复发^[13]。北宋医家钱乙针对肝气有余, 创立了泻青丸^[14]。中医认为, 小儿为纯阳之体, 一旦感邪则易于化火、化热、生风动痉, 治疗时应以养阴清肝, 和血祛风为宗旨^[15]。

本研究发现, 对照组可改善肝风内动型儿童抽动障碍患者中医证候评分、抽动障碍症状, 进而改善社会功能、行为、智力, 而且安全性良好, 其原因为泻青丸加减方以驱风为主要治疗方向^[16], 方中柴胡泻火解毒, 葛根发散表邪, 茯苓健脾宁心, 陈皮燥湿化痰, 半夏消痞散结, 防风祛风散郁火, 羌活散风而舒郁, 川芎养血柔肝, 白芍平肝止痛, 伸筋草舒筋活络, 山药助五脏、强筋骨, 石菖蒲醒神益智, 全蝎祛风止痉, 诸药合用, 共奏清肝泻火、养阴防风之功, 可改善生风动痉病情进展及神气不坚、胆气不足情况, 言为心声, 气机调和、神魂安宁则言谈举止复常, 并能改善受病情影响的社会功能、行为、智力, 同时未增

加用药风险^[17-18]。

既往研究表明,儿童抽动障碍患者体内存在T细胞亚群比例改变,主要表现为免疫功能抑制,而且与病程密切相关^[19]。杨喆等^[20]报道,A族β溶血性链球菌感染与儿童抽动障碍的发生密切相关,可促使神经精神异常行为多样化,而抗链球菌溶血素O为其感染的特异性指标。本研究发现,泻青丸加减方治疗肝风内动型儿童抽动障碍的机制可能与其调节机体免疫功能、抗链球菌溶血素O水平有关。现代药理学研究表明,防风对A族β溶血性链球菌具有抑制作用,还可发挥抗过敏、镇静等功效,进而调节机体免疫细胞增殖^[21];羌活具有中枢抑制作用,并可通过调节神经元5-羟色胺3受体介导离子通道来发挥镇静、镇痛、解痉活性^[22],可能是泻青丸加减方发挥疗效的物质基础。

综上所述,泻青丸加减联合盐酸硫必利片疗效确切,可改善肝风内动型儿童抽动障碍患者中医证候评分、抽动障碍症状、行为、智力,可能与其调节机体免疫功能、抗链球菌溶血素O水平有关,而且安全性良好。但本研究存在单中心、未进行长期随访、纳入样本量有限等不足,可能会影响结果的准确性和可推广性,其临床可行性有待进一步研究。

参考文献:

[1] 周江,胡思樱,魏玉苹,等.胡天成诊治儿童抽动障碍的思路与方法[J].中华中医药杂志,2022,37(4):2017-2019.

[2] 张建奎,马丙祥,史文丽,等.马丙祥从“肝风”论治儿童抽动障碍经验[J].辽宁中医杂志,2021,48(4):55-57.

[3] 孙奇,李侗,李姣,等.低龄儿童抽动障碍应用超剂量葛麻熄风片并延长用药时间的疗效及安全性评价[J].中医药学报,2020,48(12):46-49.

[4] 罗杰,郑毅. Tourette 综合征免疫病因学研究进展[J].中国医刊,2022,57(9):961-965.

[5] 景兰,王毅,张文静,等.盐酸托莫西汀治疗儿童多动症合并短暂性抽动障碍的临床效果[J].中国医药导报,2019,16(17):54-58.

[6] 周姗,谢静,姚冰,等.基于黑质-纹状体多巴胺通路研究多发性抽动症“肝风”发生发展机制及泻青丸干预作用[J].湖南中医药大学学报,2022,42(5):762-766.

[7] 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.

[8] 马融. 中医儿科学[M]. 10版. 北京: 中国中医药出版社, 2016: 147-151.

[9] Choi H, Moon J, Lee D Y, et al. Art as relaxation for tic disorders: A pilot randomised control study[J]. *Arts Health*, 2023, 15(1): 18-32.

[10] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 53-59.

[11] Li Y L, Chu J H, Wen F, et al. Life events and parent style for mental health in children: A cross-sectional study[J]. *Pediatr Res*, 2023, 93(5): 1432-1438.

[12] Erden G, Yiğit İ, Çelik C, et al. The diagnostic utility of the Wechsler Intelligence Scale for Children-Fourth Edition (WISC-IV) in identification of gifted children[J]. *J Gen Psychol*, 2022, 149(3): 371-390.

[13] Moore E E, Moore H B, Kornblith L Z, et al. Trauma-induced coagulopathy[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7(1): 30.

[14] 顾国祥,杨丽霞,徐玲,等.“肝常有余”理论儿科应用举隅[J].江苏中医药,2019,51(3):56-58.

[15] 王子瑜,王慧哲,王旭,等.李新民运用泻青丸治疗小儿杂病验案3则[J].江苏中医药,2022,54(9):51-53.

[16] 汪忠鸿,张翼飞.可乐定透皮贴剂联合维生素D3滴剂治疗儿童抽动障碍的疗效及对血清25羟维生素D水平的影响[J].实用医学杂志,2022,38(19):2472-2475.

[17] 史宏硕,刘茹雪,孙峰山,等.司国民运用疏肝健脾法治疗小儿抽动障碍经验[J].山东中医杂志,2022,41(6):652-655.

[18] 潘凌靖秀,李文娟,计亚东,等.王净净教授治疗小儿抽动障碍的经验[J].湖南中医药大学学报,2022,42(3):449-452.

[19] Jaffe R J, Coffey B J. Pharmacologic treatment of comorbid attention-deficit/hyperactivity disorder and tourette and tic disorders[J]. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, 2022, 31(3): 469-477.

[20] 杨喆,张松,黄斌,等.A族β溶血性链球菌感染与儿童抽动障碍相关性研究及苜星青霉素疗效临床分析[J].世界临床药物,2021,42(10):892-896;918.

[21] 常潞,荆文光,程显隆,等.防风化学成分药理作用研究进展及质量标志物预测分析[J].中国现代中药,2022,24(10):2026-2039.

[22] 郭培,郎拥军,张国桃.羌活化学成分及药理活性研究进展[J].中成药,2019,41(10):2445-2459.