

doi:10.3969/j.issn.1674-4616.2023.01.007

• 临床报道 •

四逆散合桑菊饮加减治疗儿童抽动障碍 外风引动证临床观察^{*}

张 涛

南阳市中医院儿七科,河南南阳 473000

摘要 **目的** 观察四逆散合桑菊饮加减治疗儿童抽动障碍外风引动证的临床疗效。**方法** 将 85 例抽动障碍(外风引动证)患儿随机分为对照组和治疗组,对照组($n=41$)给予可乐定透皮贴剂外用,治疗组($n=44$)给予四逆散合桑菊饮加减口服。治疗 12 周后,比较 2 组患儿临床总有效率、中医证候总有效率、耶鲁综合抽动严重程度量表(Yale global tic severity scale, YGTSS)积分、中医证候积分以及 6 个月后的复发率。**结果** 治疗后,对照组临床总有效率为 84.21%,治疗组为 92.50%,组间比较,差异有统计学意义($P<0.05$);对照组中医证候总有效率为 76.32%,治疗组为 97.50%,组间比较,差异有统计学意义($P<0.05$);2 组 YGTSS 积分、中医证候积分均较治疗前降低($P<0.05$),且治疗组上述积分均明显低于对照组($P<0.05$)。对照组 6 个月后复发率为 21.05%,治疗组为 7.50%,组间比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 四逆散合桑菊饮加减治疗儿童抽动障碍外风引动证可提高临床疗效,降低 YGTSS 积分和中医证候积分,且减少复发。

关键词 抽动障碍;外风引动;四逆散;桑菊饮

中图分类号 R277.7 **文献标志码** A

抽动障碍(tic disorder, TD)是以单一或多部位肌肉运动性抽动和(或)发声性抽动为特征的神经精神疾病,常伴有其他心理行为障碍,如注意力缺陷多动障碍、强迫障碍、学习困难等^[1]。本病好发于儿童,以 5~7 岁发病者最多见,且病程长、反复发作。流行病学研究发现,中国儿童 TD 总患病率为 6.1%^[2],近年有上升趋势,男女比例为 3:1~5:1。由于其存在较多的共患病,给患儿身心发展及其家庭造成诸多不利影响。TD 临床治疗方法众多,但至今尚无特效药物。研究表明,中医药可以较好地控制抽动症状,改善患儿生活质量^[3]。笔者采用四逆散合桑菊饮加减治疗儿童 TD 外风引动证取得了较为满意的疗效,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 10 月—2019 年 10 月于南阳市中医院儿七科门诊就诊的 TD 患儿 85 例,以就诊年龄和病程为分层依据、门诊号为编号顺序,用 SPSS 16.0 产生随

机数,将患儿随机分为治疗组($n=44$)和对照组($n=41$)。治疗组男 30 例,女 14 例,平均就诊年龄(8.21 ± 1.35)岁,平均发病年龄(8.12 ± 1.21)岁,平均病程(15.26 ± 13.04)个月;对照组男 29 例,女 12 例,平均就诊年龄(8.03 ± 1.22)岁,平均发病年龄(7.33 ± 2.48)岁,平均病程(16.04 ± 12.38)个月。2 组患儿在性别、就诊年龄、发病年龄、病程等方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准

西医诊断标准参照美国《精神障碍诊断与统计手册》第 4 版中的有关标准:①单一或多种运动或发声抽动持续存在于疾病的过程中,但并非运动和发声都存在;②抽动的频率可强可弱,但自第 1 次抽动发生起持续至少 1 年;③ 18 岁之前发生;④这种障碍不能归因于某种物质(例如可卡因)的生理效应或其他躯体疾病(如亨廷顿氏舞蹈病、病毒性脑炎);⑤从不符合 Tourette 氏障碍的诊断标准。中医疾病诊断及辨证分型标准参照《中医儿科临床诊疗指南·抽动障碍(修订)》^[4]中的外风引动证:喉中异声或秽语,挤眉眨眼,每于感冒后症状加重,常伴鼻塞流涕,咽红咽痛,或有发热,舌淡红、苔薄白,脉浮数。

^{*} 河南省中医药拔尖人才培养项目(No. 豫卫中医函[2021]15 号)

1.3 纳入与排除标准

纳入标准:①符合 TD 中慢性抽动障碍的诊断标准以及中医外风引动证辨证标准;②年龄 6~12 岁;③病程≥12 个月;④近 2 周内未采用其他药物治疗;⑤同意接受治疗 12 周并完成随访者。

排除标准:①短暂性抽动障碍、Tourette 综合征及不符合中医证候诊断者;②年龄<6 岁或>12 岁;③有严重强迫症、学习困难、自伤行为等合并症者;④有习惯性抽搐、肌阵挛性癫痫、风湿性舞蹈病、肝豆状核变性、脑炎后遗症和其他锥体外系疾病者;⑤血常规、心电图、肝肾功能有任一项异常者。

1.4 脱落及剔除标准

①出现过敏反应或严重不良事件;②患儿用药依从性<80%;③研究过程中罹患其他疾病,影响疗效;④治疗 4 周后疗效不佳者。

1.5 治疗方法

对照组给予可乐定透皮贴片(国药集团山西瑞福莱药业有限公司,国药准字 H20083997)外用治疗:20 kg<体重≤40 kg,1 mg/贴;40 kg<体重≤60 kg,1.5 mg/贴;体重>60 kg,2 mg/贴;从小剂量 1.0 mg/贴/天开始,按体重逐渐增加给药剂量,最大剂量不超过 2.0 mg/贴×3 天。用法:揭去可乐定透皮贴片保护层,贴于一侧清洗干净的背部肩胛骨下无毛且完好的皮肤上,特别注意应将边缘按牢,1 周后于对侧皮肤更换新贴片。12 周为一疗程。

治疗组给予四逆散合桑菊饮加减口服,使用华润三九免煎中药配方颗粒(深圳华润三九医药股份有限公司),组方:醋北柴胡 6 g,炒白芍 6 g,炒枳壳 6 g,炙甘草 6 g,醋郁金 9 g,酒川芎 6 g,桑叶 9 g,荆芥 9 g,蝉衣 6 g,黄芩 9 g,僵蚕 6 g。加减:眨眼、挤眼明显者加蝉蜕 6~9 g,密蒙花 10~15 g;鼻塞明显者加辛夷 6~10 g;频频清嗓者加牛蒡子 6~9 g;扭脖子者加葛根 10~15 g;面部抽动者加蔓荆子 8~9 g;肢体抽动明显者加鸡血藤 10~15 g,注意力不集中者加益智仁 10~15 g;冲动明显者加夏枯草 6~10 g。1 剂/天,早晚分次冲服。服用时用 100℃水冲开,盖盖儿浸泡 10 min。12 周为一疗程。2 组均治疗 12 周后评价疗效。

1.6 观察指标与疗效判定标准

临床疗效评定标准:根据耶鲁综合抽动严重程度量表(Yale global tic severity scale, YGTSS)积分改善率制定^[5-6]。临床控制:发作完全缓解(或偶有轻度发作,不需用药即可缓解),YGTSS 积分改善率>95%;显效:发作明显减轻,75%<YGTSS 积分改善率≤95%;有效:症状有所减轻,50%<YGTSS 积分改善

率≤75%;无效:症状无改善或加重, YGTSS 积分改善率≤50%。YGTSS 改善率=[(治疗前 YGTSS 积分-治疗后 YGTSS 积分)/治疗前 YGTSS 积分]×100%。临床总有效率=[(临床控制+显效+有效)例数/总例数]×100%。

中医证候疗效评定标准:基于中医证候的症状体征分级量化标准,参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[7]制定。临床控制:中医临床症状、体征消失(或基本消失),证候积分减少率>95%;显效:症状、体征明显减轻,70%<证候积分减少率≤95%;有效:症状、体征有所好转,30%<证候积分减少率≤70%;无效:症状、体征无改善,证候积分减少率≤30%。中医证候积分减少率=[(治疗前中医证候积分-治疗后中医证候积分)/治疗前中医证候积分]×100%。中医证候总有效率=[(临床控制+显效+有效)例数/总例数]×100%。

随访复发率:停药 6 个月随访 TD 复发情况,比较 2 组复发率。复发率=复发例数/总例数×100%。

安全性评价:于治疗第 4、第 8、第 12 周分别对 2 组患儿进行血、尿常规,心电图和肝肾功能的检测,同时记录 2 组患儿的不良反应发生情况,以评价用药安全性。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 16.0 统计软件包进行数据处理,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以例数或百分比表示,采用 χ^2 检验;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入病例情况

符合纳入标准的 85 例患儿中,78 例完成了全部研究的指标观察,其中治疗组 40 例,对照组 38 例;剔除病例 7 例,其中治疗组 4 例,对照组 3 例。剔除病例中,用药依从性差 4 例,用药 4 周后疗效欠佳 2 例,罹患中枢神经系统感染 1 例。

2.2 2 组临床总有效率比较

对照组总有效率为 84.21%,治疗组为 92.50%,治疗组临床总有效率显著高于对照组($P<0.05$)。见表 1。

2.3 2 组中医证候总有效率比较

对照组中医证候总有效率为 76.32%,治疗组为 97.50%,治疗组中医证候总有效率显著高于对照组($P<0.05$)。见表 2。

2.4 2组 YGTSS 积分、中医证候积分比较

治疗后,2 组 YGTSS 积分及中医证候积分均较

前降低($P<0.05$),且治疗组上述积分均显著低于对照组($P<0.05$)。见表 3。

表 1 2 组患儿临床总有效率比较(例,%)

组别	<i>n</i>	临床控制	显效	有效	无效	总有效率
对照组	38	12	9	11	6	32(84.21)
治疗组	40	16	12	9	3	37(92.50) [△]

与对照组比较[△] $P<0.05$

表 2 2 组患儿中医证候总有效率比较(例,%)

组别	<i>n</i>	临床控制	显效	有效	无效	总有效率
对照组	38	11	10	8	9	29(76.32)
治疗组	40	12	15	12	1	39(97.50) [△]

与对照组比较[△] $P<0.05$

表 3 2 组患儿 YGTSS 积分、中医证候积分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	时间	YGTSS 积分	中医证候积分
对照组	38	治疗前	29.74±1.86	7.34±2.13
		治疗后	10.27±7.35 [*]	4.66±3.35 [*]
治疗组	40	治疗前	31.21±12.07	6.29±1.93
		治疗后	7.54±5.91 ^{*△}	1.53±1.50 ^{*△}

与治疗前比较^{*} $P<0.05$;与对照组比较[△] $P<0.05$

2.5 随访 6 个月复发率比较

随访 6 个月,对照组复发 8 例,复发率为 21.05%(8/38);治疗组复发 3 例,复发率为 7.50%(3/40);组间比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.6 2 组用药安全性比较

实验室检查方面:对照组有 1 例肝功能(AST)偏高,停药后 1 周复查已正常;另有 1 例心电图提示窦性心律不齐,继续用药 5 天后复查心电图正常。治疗组安全性检查未见异常。

不良反应方面:对照组出现皮疹 1 例,更换贴片部位 1 天后消失;轻微头晕 1 例,坚持 2 天后症状未再出现,属轻度不良反应。治疗组出现呕吐 1 例,系首次服用中药、口感欠佳所致,调整用药后上述症状消失,临床判断不属于不良反应。

3 讨论

儿童 TD 的病因及发病机制尚未明确,可能与神经生物学、遗传、免疫、生化代谢、社会心理及药物等因素相关。西医治疗本病的药物主要有:氟哌啶醇、匹莫齐德等典型的抗精神病药,利培酮等非典型的抗精神病药,可乐定、孤法辛等去甲肾上腺素能药物等^[8-9]。其中作为选择性的肾上腺 α_2 受体激动剂的可乐定,因其可作用于蓝斑核,能抑制去甲肾上腺系统活动,减少去甲肾上腺素的释放,从而减轻抽动症

状^[10]。但因其常见局部皮肤过敏、嗜睡、头晕、血压下降等不良反应,部分患儿家属难以接受。

TD 相当于中医学的“筋惕肉瞤”“瘕瘕”“肝风”等病症,尤其与“瘕瘕”吻合。《伤寒明理论》曰:“瘕者筋脉急也,瘕者筋脉缓也。急者则引而缩,缓者则纵而伸。或缩或伸,动而不止者,名曰瘕瘕。”其公认的基本病机为肝风内动,病位主要在肝,与心、肺、脾、肾密切相关。因小儿阳常有余,阴常不足,阴不制阳则阳气失于管制,则抽动不能自己。小儿食欲旺盛、或饮食不节,积而化热,助长阳气,一旦感受外邪,易风火上扰,风助火势,难以自平。加之平素受教师、家长管教严格,情志不畅,久致肝气郁结,肝失条达,气机郁结不畅,外有风火引动,上扰于面部筋肉惕动而不止。此外,临床上 TD 患儿也常出现反复呼吸道感染,或出现发热、咳嗽、鼻塞流涕、咽喉肿痛等风邪侵袭肺卫症状后抽动复发或加重,正如《素问·至真要大论》曰:“风盛则动。”因此,笔者认为本病病机为“外风袭肺,金不克木,肝风内动”,外风引发内风;当从肝肺论治,重在疏肝解郁,解表息风止动。

本研究选用四逆散合桑菊饮加减治疗儿童 TD,方中柴胡入肝胆经,升发阳气,疏肝解郁,透气外出;白芍敛阴养血,平肝柔肝,与柴胡合用,以补养肝血,条达肝气,可使柴胡升散而无耗伤阴血之弊;枳壳理气;郁金理气解郁,川芎活血化瘀,二者合用,既助柴

胡、枳壳调理气机,又助白芍养血和血,使气血调和;桑叶、蝉衣清热平肝,荆芥、僵蚕擅长祛风,黄芩清解上焦之热,甘草调和诸药。诸药合用,疏肝理气、祛风解表之功兼备,抽搐渐止。本研究显示,四逆散合桑菊饮加减不仅能降低 TD 患儿的 YGTSS 积分、中医证候积分,提高临床总疗效和中医证候疗效,还能有效控制抽动症状,降低复发率。

综上所述,四逆散合桑菊饮加减既可熄风止痉,又能疏风解表,肝肺同治,标本兼顾,贴合儿童 TD“外风袭肺、肝风内动”、外风引动内风的病机特点。对 TD 患儿应用四逆散合桑菊饮加减治疗能显著提高临床疗效,改善临床症状,且复发率低,安全性好,为中医治疗儿童 TD 提供了新的思路和方法。

参考文献

- [1] 金星明,静进.发育与行为儿科学[M].北京:人民卫生出版社,2014:493.
- [2] Yang C,Zhang L,Zhu P,et al. The prevalence of tic disorders for children in China;a systematic review and meta-analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95 (30):e4354.
- [3] 杨翠玲,张肖瑾,赵琼,等.儿童多发性抽动症的中医认识

及治疗概况[J]. 中国中西医结合儿科学, 2020, 12(4): 277-280.

- [4] 戎萍,马融,韩新民,等.中医儿科临床诊疗指南·抽动障碍(修订)[J].中医儿科杂志,2019,15(6):1-6.
- [5] 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.
- [6] 钟佑泉,陶宣华,吴惧,等.耶鲁抽动症整体严重程度量表在儿科临床的初步应用[J].四川医学,2000,21(2):110-111.
- [7] 郑筱蓓.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,2002:201-230.
- [8] Pringsheim T, Okun MS, Müller-Vahl K, et al. Practice guideline recommendations summary: treatment of tics in people with Tourette syndrome and chronic tic disorders [J]. Neurology, 2019, 92(19): 896-906.
- [9] Roessner V, Plessen KJ, Rothenberger A, et al. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part II: pharmacological treatment [J]. Eur Child Adolesc Psychiatry, 2011, 20(4): 173-196.
- [10] Egolf A, Coffey BJ. Current pharmacotherapeutic approaches for the treatment of Tourette syndrome [J]. Drugs Today (Barc), 2014, 50(2): 159-179.

(收稿日期:2022-08-31)

《中西医结合研究》编委会名单

名誉主编：陈可冀

主 编：黄光英

副主编:吴伟康 陆付耳 沈霖

编委(以姓氏笔画为序):

文秀英 方建国 王 平 王 伟 王 阶 王文健 王汉祥 王胜利 王硕仁 左新河

史载祥 刘 平 刘文励 刘行稳 刘沛霖 刘艳娟 刘鲁明 向 楠 吕志平 吕爱平

许先金 许树强 齐清会 余南才 吴 刚 吴伟康 吴根诚 吴献群 宋恩峰 张 英

张东友 张玉环 张红星 张京春 张明敏 张莹雯 李大金 李天望 李廷谦 李建武

李显筑 杜建 杨明炜 杨胜兰 杨艳萍 沈霖 连方 陆付耳 陈广 陈琢

陈小野 陈 刚 陈家旭 陈海龙 陈维养 郑翠红 范 恒 金志春 金建年 易 屏

施 静 段逸群 胡少明 胡永红 胡思专 胡随瑜 胡家才 赵映前 赵健雄 唐旭东

夏仁云 涂胜豪 涂晋文 高 进 高思华 崔乃强 曹洪欣 梁晓春 黄 熙 黄世林

黄光英 黄冬梅 董竞成 谢 晶 谢纪文 雷 燕 蔡定芳 蔡贤华 穆大伟 魏军平

编辑:刘琼 钟志艳