

应用祛风止动方治疗儿童抽动障碍的安全性评价

高戈 吴敏 张欣 姜科宇 纪小艺

抽动障碍(tic disorders, TD)是一种常见的儿童期发病的神经精神障碍,伴或不伴有遗传性。疾病的特点是突然,快速,反复,非节律运动(运动抽动)或伴有声音(发声抽动)。症状持续波动出现至少 1 年以上。解剖和神经元的变化对于抽动秽语综合征的影响还不明确,但越来越多的研究表明疾病与基底节功能的改变有关。常用药物为 $\alpha 2$ - 肾上腺素能激动剂和非典型抗精神病药,但是此类药物各种不可忽视的不良反应以及停药后易复发,复发后再用疗效欠佳的弊端。中药疗效确切,而且不良反应少^[1]。

吴敏教授从“肝肺并调”思想出发,创制的祛风止动方有着长期临床应用的历史,治疗有效率达 96.4%^[2]。方中主要成分全蝎为钳蝎科动物东亚钳蝎 *Buthusmartensii*Karsch 的干燥体,具有息风镇痉,通络止痛,攻毒散结。用于肝风内动,痉挛抽搐,小儿惊风,中风口喎,半身不遂,破伤风,风湿顽痹,偏正头痛,疮疡,瘰疬等^[3]。但是全蝎在祛风通络的同时具有一定的毒性。本课题前期进行了全蝎急、慢性毒性的基础研究,显示全蝎至少达到 130 g/kg 才会对小鼠产生急性毒性反应,而对小鼠无慢性毒性^[4,5]。考虑到抽动障碍疾病的易复发和长时程性,临床用药时间往往较长,儿童人群对药物敏感的特殊性,并且该复方的临床安全性尚缺乏大样本的有说服力的研究作为依据,本课题组研究以服用祛风止动方规范治疗的临床患者为研究对象,进行回顾性研究探讨该复方应用的安全性,现报道如下。

资料与方法

1 诊断标准 TD 诊断标准参照精神疾病诊断与统计手册 (Diagnostic and Statistical Manual of

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 81072842);上海市中医药事业发展三年行动计划资助项目(No. ZYSNXD - CC - ZDYJ005);基于工艺改进和质量标准提升的射干合剂临床疗效评价(No.13401902700);上海市卫生局杏林新星人才培养计划(No.ZYSNXD011-RC-XLXX-20130039)。

作者单位:上海交通大学医学院附属新华医院中医科(上海 200092)

通讯作者:吴敏, Tel: 13601884805, E-mail: xinhuauiyuan123@126.com

DOI: 10. 7661/CJIM. 2015. 09. 1136

Mental Disorders, DSM)-IV 中诊断标准^[6]; (2) 中医诊断及辨证分型标准:参照文献^[7], 抽动障碍的辨证分型分为 4 型,由 1 个主症及 3 个兼症组成:分别是外风袭肺、肝风内动型;外风袭肺、肝风内动兼气郁化火型;外风袭肺、肝风内动兼脾虚痰聚型;外风袭肺、肝风内动兼阴虚风动型。本次研究选取外风侵袭、肝风内动型抽动患儿进行研究。

2 纳入标准 (1)符合 DSM-IV 中关于 TD 的诊断标准及中医证候诊断标准中外风袭肺、肝风内动型; (2)年龄 3 ~ 18 岁,男女不限; (3)使用祛风止动方规范治疗,并在治疗期间严格执行每 3 个月完成 1 次实验室检查化验的患者; (4)患者签署知情同意书。

3 排除标准 未接受祛风止动方规范治疗,并未能在治疗期间严格执行每 3 个月完成 1 次实验室检查化验的患者。

4 一般资料 回顾性分析上海交通大学医学院附属新华医院 2008 年 9 月 1 日—2012 年 6 月 30 日使用祛风止动方规范治疗的符合诊断标准的 372 例患者资料,按照用药时程分为 < 0.5 年组(140 例)、0.5 ~ 1 年组(113 例)、1⁺ ~ 2 年组(72 例)和 > 2 年组(47 例)。各组在年龄、性别、母亲孕期不良事件、新生儿窒息史、过敏史、肝炎史、贫血史、肾炎史等方面比较(表 1),差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 各组一般资料比较

项目	<0.5 年 (140 例)	0.5 ~ 1 年 (113 例)	1 ⁺ ~ 2 年 (72 例)	>2 年 (47 例)
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	8.74 ± 3.24	8.66 ± 3.33	8.68 ± 2.97	9.79 ± 2.77
性别				
男[例(%)]	117(83.6)	95(84.1)	60(83.3)	42(89.4)
女[例(%)]	23(16.4)	18(15.9)	12(16.7)	5(10.6)
母亲孕期不良事件(例)	1	2	1	2
新生儿窒息史(例)	0	1	0	0
过敏史(例)	1	1	1	0
肝炎史(例)	0	0	0	0
肾炎史(例)	0	1	0	0
贫血(例)	0	0	0	0

5 观察指标及方法

5.1 不良事件发生率 利用回顾性的研究方式,统计各组相关实验室检查中出现的异常项的发生率。

5.2 安全性检查 观察各组患者血、尿常规和肝、肾功能。

5.3 副反应量表(Treatment Emergent Symptom Scale, TESS) 参照文献[8]。根据美国 NIMH1973 年编制的 TESS, 分别统计患者在治疗后 3、6、12、24 及 36 个月进行的药物副反应的评估。

6 统计学方法 应用 SPSS 11.0 软件进行统计学处理, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 各组不良事件发生率比较(表 2) 各组间不良发生率比较, 差异无统计学意义($\chi^2 = 1.993, P > 0.05$)

表 2 各组患者实验室安全检查异常例数及异常百分比

项目	<0.5 年 (140 例)	0.5~1 年 (113 例)	1+~2 年 (72 例)	>2 年 (47 例)
血红蛋白	3	2	—	—
红细胞计数	1	—	—	—
尿素氮	—	—	—	—
肌酐	—	—	—	—
尿酸	2	3	1	1
ALT	6	2	1	—
AST	4	6	4	1
尿白细胞	1	2	2	—
尿红细胞	2	1	2	1
尿酮体	4	1	3	1
尿蛋白	2	—	1	1
异常例数	25	17	14	5
异常百分比	0.179	0.150	0.194	0.106

2 各组安全性结果比较 与本组治疗前比较, 各组用药后血红蛋白, 红细胞计数, 血生化(血红蛋白、红细胞计数、尿素氮、肌肝、尿酸、ALT 和 AST)、尿常规的化验数据均在正常范围, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 治疗后组间比较, 差异亦无统计学意义($P > 0.05$)。

3 各组 TESS 结果比较(表 3) 治疗期间无严重不良反应, 偶有便秘、体重增加及食欲减退或厌食, 经药物剂量调整以及生活习惯改变后均可恢复正常。

讨 论

TD 为儿童慢性神经性疾病, 是指一组慢性持续性或反复发作的影响一个或多个组肌肉, 引起简单或复杂动作的不自主、漫无目的刻板抽动运动, 呼吸道, 喉, 口腔和鼻腔的肌肉收缩可能产生声音(发声抽动)。TD 属中医学“肝风”、“慢惊风”、“瘈瘲”、“抽搐”等范畴, 中医学认为病位主要在肝, 与心、肺、脾、肾关系密切, 基本病机为肝风内动^[5]。

西医治疗常用的经典抗精神病类药物: 氟哌啶醇, 匹莫齐特可以引起包括锥体外系不良反应症状, 此外还观察到有嗜睡、食欲增加、焦虑等情况。另一类常用的非经典类抗精神病药物: 如利培酮常见的不良反应为高血糖和血脂异常, 疲劳和嗜睡, 轻度适度的镇静, 低血压, 高泌乳素血症和重量收获^[9-15]。手术主要是深部脑刺激法, 同样存在疗效不确定^[16], 易引发感染等相关并发症的情况^[17], 使其应用大大受限。因此无论是抗精神病药还是手术治疗, 患儿往往要忍受服药带来的痛苦。祛风止动方是吴敏教授从“肝肺并调”的学术思想出发, 由天麻钩藤饮和苍耳子散化裁而成。由天麻、钩藤、辛夷、木瓜、伸筋草、板蓝根、全蝎组成, 既搜外风, 又熄内风, 既治病之因, 又治病之本, 肝肺同调, 标本兼治。最终达到“疏风通窍祛外风、平肝通络息内风”。祛风止动方中, 辛夷善散肺部风邪而通鼻窍, 天麻熄风止痉、祛风通络, 全蝎熄风止痉通络, 三药配伍既散外风又熄内风, 共为君药, 功能为息风镇痉, 通络止痛, 攻毒散结。用于肝风内动, 痉挛抽搐, 小儿惊风, 中风口喎, 半身不遂, 破伤风, 风湿顽痹, 偏正头痛, 疮疡, 瘰疬。但是现代研究也表明全蝎在发挥其祛风通络作用的同时也存在一定的毒副作用。全蝎毒素类似蛇毒神经素, 毒性甚剧。蝎毒能产生宫缩, 并导致早期流产。蝎毒可使胎儿骨化中心延迟或消失, 造成胎儿骨骼异常, 有致畸作用。蝎毒对骨骼肌也有直接作用, 可招致骨骼肌自发性抽动和强直性痉挛, 终致不可逆性麻痹。全蝎毒素还有呼吸抑制作用^[18]。另有报道全蝎过敏致大疱性表皮坏死松解症死亡^[19], 曾有报道服全蝎煎剂出现腹痛^[20]。蝎毒最小致死量对兔为

表 3 各组 TESS 结果比较 (例)

时间	例数	活动减退	嗜睡	肌强直	便秘	头昏	体重增加	食欲减退或厌食	学习成绩下降
治疗 3 个月	140	—	—	—	2	—	1	4	—
治疗 6 个月	113	—	1	—	6	—	3	4	—
治疗 12 个月	72	—	—	—	6	—	3	8	—
治疗 24 个月	47	—	—	—	10	—	4	7	—
治疗 36 个月	47	—	1	—	9	—	3	5	—

0.07 mg/kg, 蛙为 0.7 mg/kg, 兔中毒症状为四肢强直性痉挛、流涎、瞳孔缩小、呼吸停止。小鼠可产生流涎和惊厥, 最后出现四肢及呼吸麻痹。凡误服全蝎超过 30 g 者皆可能引起中毒反应, 中毒潜伏期约 1~4 h^[21]。中毒后主要危害是使呼吸麻痹, 并对心血管有兴奋作用, 重者致死^[22]。故临床应用应慎重。

本课题研究发现的祛风止动方所致的不良反应, 比较分散。在出现的 62 例实验室检查异常病例患者中多数不良反应多为短期一过性的; 持续用药两年以上的患者中有 5 例出现异常项, 其中尿酸、尿酮体、尿红细胞、尿蛋白以及 AST 异常各 1 例 (8%)。分析发现尿酸增高的这例患者亲属中也同样存在尿酸增高的病史, 考虑为家族遗传易感性所致; AST 增高的病例存在近期应用抗生素史, 考虑于此有关; 另外 3 例患者近期均有轻重程度不同的上呼吸道感染史, 推测实验室检查异常与疾病状态有关。统计显示: 各组异常事件发生率差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$), 初步认为祛风止动方在临床应用中无论是中短期还是长期应用均具有较高且一致的安全性。

本研究发现祛风止动方治疗 TD 患者无明显的肝肾毒性, 也未有严重的贫血发生。尽管偶有不良事件亦多为一过性出现随即恢复正常, 说明祛风止动方临床应用较为安全有效的。但是即便如此, 在平时的临床治疗中仍然需要提高警惕, 定期对患者进行全面的实验室检查是十分有必要的。

参 考 文 献

- [1] 吴敏, 肖光华, 张建明. 祛风止动方治疗儿童抽动障碍 31 例临床研究[J]. 中医杂志, 2009, 50(5): 408-412.
- [2] 马碧涛, 吴敏, 张欣. 祛风止动方治疗儿童抽动障碍的最佳干预时间观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(1): 128-130.
- [3] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2005: 117.
- [4] 吴敏, 张欣. 祛风止动方及全蝎急性毒性反应的实验研究[J]. 上海中医药杂志, 2008, 42(12): 77-79.
- [5] 张欣, 吴敏. 中药祛风止动方对小鼠的慢性毒性实验[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2009, 29(6): 755-757.
- [6] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, DSM-IV, Tic Disorders[M]. 4th ed. Washington D.C.: American Psychiatric Association, 1994: 100-105.
- [7] 汪受传, 虞坚尔主编. 中医儿科学[M]. 第 3 版. 北京: 中国中医药出版社, 2012: 173-174.
- [8] 张明园. 副反应量表 (TESS)[J]. 上海精神医学杂志, 1984, 2(2): 25-28.
- [9] 马碧涛, 吴敏. 吴敏辨治儿童抽动障碍的经验[J]. 国际中医中药杂志, 2011, 33(1): 86-87.
- [10] Eddy CM, Rickards HE, Cavanna AE. Treatment strategies for tics in Tourette syndrome[J]. Ther Adv Neurol Disord, 2011, 4(1): 25-45.
- [11] 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(7): 173-196.
- [12] Muller-Vahl KR, Krueger D. Does Tourette syndrome prevent tardive dyskinesia[J]. Mov Disord, 2011, 26(13): 2442-2443.
- [13] Hedderick EF, Morris CM, Singer HS. Double-blind, crossover study of clonidine and levetiracetam in Tourette syndrome[J]. Pediatr Neurol, 2009, 40(6): 420-425.
- [14] Jankovic J, Kurlan R. Reply to: treatment of tics in patients with Tourette syndrome: recommendations according to the European Society for the study of Tourette syndrome[J]. Mov Disord, 2011, 26(13): 2447-2448.
- [15] Muller-Vahl KR, Schneider U, Prevedel H, et al. Delta 9-tetrahydrocannabinol (THC) is effective in the treatment of tics in Tourette syndrome: a 6-week randomized trial[J]. Clin Psychiatry, 2003, 64(4): 459-465.
- [16] Burdick A, Foote KD, Goodman W. Lack of benefit of accumbens/capsular deep brain stimulation in a patient with both tics and obsessive-compulsive disorder[J]. Neurocase, 2010, 16(4): 321-330.
- [17] Servello D, Sassi M, Gaeta M. Tourette syndrome (TS) bears a higher rate of inflammatory complications at the implanted hardware in deep brain stimulation (DBS)[J]. Acta Neurochir, 2011, 153(3): 629-632.
- [18] 张荒生, 王进军. 中药全蝎的药理研究进展[J]. 中国中医急症, 2007, 16(2): 224-226.
- [19] 孙卫东, 赵志谦. 全蝎过敏至大疱性表皮坏死松解症死亡 1 例[J]. 中国中药志, 1997, 22(4): 252.
- [20] 魏兴国. 服含全蝎煎剂出现腹痛 1 例[J]. 中国中药杂志, 1997, 22(18): 504.
- [21] 杨仓良, 程方, 高绿纹, 等主编. 剧毒中药古今用[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1991: 199-207.
- [22] 张师艺, 程秀莲. 全蝎的临床应用与中毒治疗的临床进展[J]. 中药材, 1990, 13(10): 42-45.

(收稿: 2013-10-22 修回: 2015-06-12)