

- 红细胞免疫、T 淋巴细胞亚群的影响[J]. 湖南中医学院学报, 2008, 21(1): 17-19.
- [7] 阴健. 中药现代研究与临床应用[M]. 北京: 学苑出版社, 1993: 489.
- [8] 李劲, 林奕, 陈闻纳, 等. 中药黄柏对离体人乳头瘤病毒 DNA 作用的实验研究[J]. 成都中医药大学学报, 2009, 29(4): 52-54.
- [9] Messaoudi I, Guevara Patiño JA, Dyal R, et al. Direct link between mhc polymorphism, T cell avidity, and diversity in immune defense[J]. Science, 2002, 298(5599): 1797-1800.
- [10] 顾琳慧, 许沈华, 苏丹, 等. 子宫颈癌患者血清细胞因子检测的临床意义[J]. 肿瘤研究与临床, 2007, 19(3): 154-156.
- [11] 彭玉华, 拉莱·苏祖克, 陈文彬, 等. 宫颈上皮细胞癌变中树突状细胞分布、TNF- α 、c-myc 的表达及其临床意义[J]. 新疆医科大学学报, 2006, 29(7): 576-579.

(收稿: 2013-06-27 修回: 2013-11-27)

中药辅助治疗对儿童抽动秽语综合征细胞因子的影响

任志斌 金卫东 王鹤秋 马永春 杨春玉

儿童抽动秽语综合征(又称 Tourette 综合征)是一种儿童期起病的慢性神经、精神障碍性疾病。临床以慢性、波动性、多发性运动肌快速抽动伴有不自主喉部发出奇特叫声或骂骂且不避亲疏为特征,其病因和发病机制尚不清楚,患病率在 0.05% 以上^[1]。目前西医对 Tourette 综合征治疗仍以抗精神病药为主要的治疗手段^[2-4],尽管有一定的疗效,但仍有部分患者的症状控制不满意,而且该类药物有难以忍受的不良反应,停药后易复发。近年来,国内外有采用新型抗精神病药阿立哌唑治疗儿童 Tourette 综合征的文献报道^[5,6], Tourette 综合征患儿较正常儿童存在免疫异常^[7,8]。笔者 2011 年 1 月—2012 年 12 月采用中药辅助治疗儿童 Tourette 综合征,观察其对细胞因子的影响,现报告如下。

资料与方法

1 诊断标准 Tourette 综合征西医诊断标准参照 2000 年美国《精神疾病诊断统计手册》(DSM-IV-TR)^[9]中关于发声与多种运动联合抽动障碍诊断标准。中医辨证参照《中医诊断学》^[10]属肺热痰郁、风痰内扰型,主要表现有皱眉眨眼,咽部干咳、喉中呢呢有声、时时怪叫、缩鼻噜嘴、口渴唇红,舌红苔白或腻,脉滑数。

2 纳入标准 (1)符合 Tourette 综合征西医诊断标准及中医辨证分型标准;(2)耶鲁抽动症严重程度量表(yale global tic severity scale, YGTSS)^[11]评

分 ≥ 25 分;(3)性别不限,年龄 5~15 岁;(4)患儿监护人知情同意并自愿接受治疗,通过医院伦理委员会批准。

3 排除标准 (1)由于某些药物或疾病引发的继发性抽动;(2)合并其他疾病且病情不稳定而需要服用其他药物者。

4 一般资料 60 例均为浙江省精神卫生中心就诊的抽动秽语综合征患儿,符合纳入标准。将入选患儿按随机数字表法分为 2 组,每组 30 例。阿立哌唑组中男性 27 例,女性 3 例;平均年龄(8.86 \pm 2.35)岁;平均病程(3.01 \pm 2.34)年;联合治疗组中男性 25 例,女性 5 例;平均年龄(8.05 \pm 2.51)岁;平均病程(2.57 \pm 2.34)年。两组患儿性别、年龄、病程比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

5 治疗方法 阿立哌唑组采用阿立哌唑口腔崩解片(每片 5 mg,成都大西南制药有限公司生产,批号:110108,120138),起始剂量为 2.5 mg/d,根据病情需要逐渐增加剂量,1 周后加至 5~20 mg/d(剂量个体化原则),治疗 8 周。联合治疗组在西药(阿立哌唑)治疗基础上加服中药汤剂(组成:栀子 9 g 蚤休 9 g 蒲公英 12 g 白花蛇舌草 15 g 菊花 10 g 女贞子 12 g 地龙 6 g),每日 1 剂,分两次口服,治疗 8 周。两组阿立哌唑的平均剂量分别为(8.35 \pm 2.74)、(9.01 \pm 2.57)mg,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

6 观察项目及检测方法

6.1 抽动程度评分 使用 YGTSS(此量表分别评估运动性抽动和发声抽动),且对每类抽动进行 5 个方面的评价:次数、频率、强度、复杂性、干扰。0 分:表示无影响,5 分:表示严重影响,运动性抽动总

作者单位:浙江省中医药大学附属医院,浙江省立同德医院精神科(杭州 310012)

通讯作者:金卫东, Tel: 0571-88695632, E-mail: wdjin@163.com

DOI: 10.7661/CJIM.2014.03.0368

表 1 两组治疗前后 IL-6、IL-12 及 TNF- α 测定结果比较 (pg/mL, $\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | 时间 | IL-6 | IL-12 | TNF- α |
|------|----|-----|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 联合治疗 | 30 | 治疗前 | 70.45 \pm 28.36 | 250.36 \pm 45.26 | 615.74 \pm 52.18 |
| | | 治疗后 | 58.96 \pm 21.35 * Δ | 198.12 \pm 28.36 * Δ | 576.36 \pm 45.82 * Δ |
| 阿立哌唑 | 30 | 治疗前 | 71.37 \pm 27.54 | 259.45 \pm 50.14 | 605.37 \pm 50.26 |
| | | 治疗后 | 72.45 \pm 26.49 | 250.42 \pm 35.34 | 596.52 \pm 42.74 |

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与阿立哌唑组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

分和发声性抽动总分各 25 分。综合损伤从 0 ~ 50 分 6 个等级,每等级 10 分。0 分:表示无综合损伤,50 分:表示严重综合损伤;严重度总分 = 运动抽动总分 + 发声抽动总分 + 综合损伤分。

6.2 IL-6、IL-12、TNF- α 浓度检测 采用酶联免疫吸附(ELISA)法测定,Anthos 酶标仪由郑州博赛公司生产。

6.3 疗效及副反应评定 以 YGTSS 减分率评定疗效^[12],治疗后 YGTSS 减分率 $\geq 80\%$ 定为临床痊愈,减分率 60% ~ 79% 定为显效,30% ~ 59% 为有效,<30% 为无效。副反应采用 TESS^[13] 评定。每名患儿均有 3 名精神科医师诊断,试验前均进行量表培训,一致性检验的 Kappa 值到达 0.82 ~ 0.91。

7 统计学方法 采用 SPSS 15.0 统计软件进行分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料采用百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 临床疗效 阿立哌唑组 30 例中,显效 12 例,有效 10 例,无效 8 例,有效率为 73%;联合治疗组 30 例中,显效 15 例,有效 10 例,无效 5 例,显效率 67%,有效率为 83%。两组有效率比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 5.354, P < 0.05$)。

2 两组治疗前后 IL-6、IL-12 及 TNF- α 测定结果比较(表 1) 与治疗前比较,治疗后联合治疗组 IL-6、IL-12、TNF- α 浓度下降,差异有统计学意义($P < 0.05$);且联合治疗组下降较阿立哌唑组明显($P < 0.05$)。

3 不良反应 本研究中早期出现嗜睡、头痛、恶心、乏力等副反应,但随着服药时间的延长,药物副反应明显减轻,患儿基本能接受,无 1 例因为副反应脱落。阿立哌唑组有 2 例出现头痛,1 例出现锥体外系反应,予安坦后缓解,1 例失眠,联合治疗组有 1 例出现头痛,未见其他不良反应。

讨 论

抽动障碍的病因及发病机制至今尚不清楚,一般

认为可能与神经递质失衡及受体异常有关,其中多巴胺活性过度或突触后受体功能代谢异常是比较公认的观点^[14];另一个重要的病因学说即免疫病因学,Swedo SE 等^[15]于 1998 年首次提出了与链球菌感染有关的小儿自身免疫性神经精神障碍“PANDAS”的概念,肯定了免疫因素在 Tourette 综合征等神经精神疾病发病中的作用。近年来国内外一些研究发现抽动患儿较正常儿童确实存在免疫方面的异常^[16]。

本次临床观察中,单用阿立哌唑有效率为 73%,与梁月竹等^[6]的研究结果相似(有效率 76.8%);而中西医结合治疗的有效率(83%)与树明霞等^[17]报道中阿立哌唑联合天麻治疗抽动障碍的有效率 85.71% 也基本一致。与张金钊^[18]研究中治疗 Tourette 综合征的有效率(81.8%)更接近,这可能与树明霞等^[17]的研究中病例不全是 Tourette 综合征有关。

本研究还发现阿立哌唑治疗前后细胞因子 IL-2、IL-6、IL-12、TNF- α 水平无明显改变,而联合治疗组治疗前后 IL-2、IL-6、IL-12、TNF- α 水平 差异有统计学意义,说明中药可改善患儿的免疫功能。王爱萍等^[19]报道女贞子有抗炎作用,对超敏反应有明显影响;能阻止 N 型超敏反应诱导 T 淋巴细胞的激活、分化和增殖,又减少效应淋巴因子的释放。蚤休有平喘、抗炎的作用,抑制过高的免疫应答。地龙可能是一种生物反应调节剂诱生物,主要通过提高机体细胞免疫功能,使体内非特异免疫功能增强,使自然杀伤(NK)细胞活性提高,巨噬细胞的吞噬功能增强;白花蛇舌草能增强巨噬细胞的吞噬功能,能促进单核巨噬细胞系统增生,对白细胞吞噬功能也有显著促进作用,对细胞及体液免疫功能也主要显示促进作用;蒲公英有促进巨噬细胞吞噬功能、增强细胞免疫及体液免疫的作用。

参 考 文 献

- [1] 沈渔邨. 精神病学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2001: 588 - 596.
- [2] 刘健, 潘以正. 托吡酯与氟哌啶醇治疗 Tourette 综合征疗效的对照研究[J]. 中华精神科杂志, 2004, 37 (20): 107 - 110.

- [3] 王健, 罗硕军, 张菊芬, 等. 利培酮治疗 Tourette 综合症临床研究[J]. 临床精神病学杂志, 2000, 10: 79.
- [4] Stephens R, Bassel C, Sandor P, et al. Olanzapine in the treatment of aggression and tics in children with Tourette's syndrome - a pilot study[J]. Child Adolesc Psychopharmacol, 2004, 14(2): 255 - 266.
- [5] Davies L, Stern JS, Agrawal N, et al. A case series of patients with Tourette's syndrome in the United Kingdom treated with aripiprazole[J]. Hum Psychopharmacol, 2006, 21(7): 447 - 453.
- [6] 梁月竹, 周福春, 郑毅, 等. 阿立哌唑治疗抽动障碍的临床研究[J]. 精神医学杂志, 2010, 23(1): 34 - 35.
- [7] Lekman JF, Katsorich L, Kawikova I, et al. Increased serum levels of interleukin 12 and tumor necrosis factor alpha in Tourette's syndrome[J]. Biol Psychiatry, 2005, 57(6): 667 - 673.
- [8] 卢艳, 李月梅, 郭卓平, 等. 抽动 - 秽语综合征患儿免疫功能状况的研究[J]. 临床荟萃, 2007, 22(14): 1022 - 1023.
- [9] American Psychiatric Association. DSM-IV-TR [M]. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2000: 12943.
- [10] 邓铁涛. 中医诊断学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1996: 482 - 486.
- [11] Leckman JF, Riddle MA, Hardin MT, 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: 566 - 573.
- [12] 郭敬华, 郭素芹. 利培酮口服液与氟哌啶醇治疗抽动障碍的对照研究[J]. 中国医院用药评价与分析, 2011, 11(5): 459 - 460.
- [13] 张明园. 精神科评定量表手册[M]. 长沙: 湖南科学技术出版社, 1998: 183 - 188.
- [14] 陶国泰. 儿童少年精神医学[M]. 南京: 江苏科学技术出版社, 2006: 237 - 240.
- [15] Swedo SE, Leonard HL, Garvey MA, et al. Pediatric autoimmune neuropsychiatry disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases[J]. Am J Psychiatry, 1998, 155(2): 264 - 271.
- [16] 常桂芬, 张波, 李海波, 等. 抽动秽语综合征患儿血清白细胞介素-12 和肿瘤坏死因子- α 水平变化研究[J]. 中国妇幼保健, 2009, 24: 3425 - 3427.
- [17] 树明霞, 晁鹏一, 孟庆军. 阿立哌唑联合天麻治疗抽动障碍[J]. 中国生化药物杂志, 2010, 31(1): 55 - 56.
- [18] 张金钊. 中西医结合治疗抽动秽语综合征 66 例临床观察[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2012, 15(11): 45 - 46.
- [19] 王爱萍, 徐今宁. 中医免疫调节作用研究进展[J]. 中国药业, 2011, 20(3): 75 - 77.

(收稿: 2013-08-30 修回: 2013-12-30)

《Chinese Journal of Integrative Medicine》获 “2013 中国最具国际影响力学术期刊”

2013 年 12 月 30 日, 中国学术期刊(光盘版)电子杂志社、清华大学图书馆、中国学术文献国际评价研究中心联合发布《中国学术期刊国际引证年报(2013 版)》, 年报从国际引证计量统计的角度, 提供了重新认识中国学术期刊国际影响力的全新视角。同时也发布了“2013 中国最具国际影响力学术期刊”和“2013 中国国际影响力优秀学术期刊”名单。《Chinese Journal of Integrative Medicine》再次获得“中国最具国际影响力学术期刊”。本刊国际影响力指数 CI 为 108.767, 国际他引总被引频次 464 次, 国际他引影响因子 0.950。《Chinese Journal of Integrative Medicine》1995 年创刊, 主编为陈可冀院士, 是我国第一本被 SCI 收录的中医、替代医学及结合医学领域的杂志。2013 年 6 月公布本刊最新影响因子为 1.059, 较以往继续稳步提升, 在补充替代医学杂志领域学科排名也由 2012 年的 16 名上升至 12 名。