

宁动颗粒对抽动-秽语综合征患儿 IL-12、TNF- α 的影响

汤海霞^{1*} 李安源¹ 李继君² 侯广舜¹ 张 峰¹

摘要 目的 观察宁动颗粒对抽动-秽语综合征(Tourette's syndrome, TS)患儿血清白细胞介素-12(IL-12)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平的影响。**方法** 将90例TS患儿随机分为宁动颗粒组、硫必利组、宁动颗粒联合硫必利治疗组(联合治疗组),并以同期30名正常健康儿童作为健康对照组。宁动颗粒组予以宁动颗粒(组成:天麻、党参、麦冬、白芍、龙骨、牡蛎、地龙、甘草等),每日1剂,分早晚2次开水冲服;硫必利组予以硫必利片口服,开始剂量为50~100 mg/d,每天2次,根据个体差异及病情变化调整剂量,最大剂量300 mg/d;联合治疗组予以同等剂量的宁动颗粒与硫必利合用。疗程均为3个月。通过美国耶鲁综合抽动严重程度量表(Yale global tic severity scale, YGTSS)评估其治疗前后的病情变化,采用酶联免疫吸附法(enzyme-labeled immunosorbent assay, ELISA)检测血清细胞因子IL-12和TNF- α 水平。**结果** (1)宁动颗粒组、联合治疗组及硫必利组总有效率分别为79.3%、83.3%、67.9%,宁动颗粒组及联合治疗组明显高于硫必利组($P < 0.05$),且联合治疗组明显高于宁动颗粒组($P < 0.05$)。(2)各组治疗后YGTSS评分较治疗前明显降低($P < 0.05$);治疗后宁动颗粒组与联合治疗组YGTSS评分均低于硫必利组($P < 0.05$),但两组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。(3)宁动颗粒组、硫必利组及联合治疗组患儿治疗前血清IL-12、TNF- α 分别为(124.95 ± 22.78 , 209.52 ± 21.69)、(123.00 ± 24.26 , 205.10 ± 26.16)和(126.14 ± 25.65 , 208.97 ± 22.46),与健康对照组(64.56 ± 27.59 , 78.13 ± 33.42)比较显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后宁动颗粒组与联合治疗组血清IL-12、TNF- α 分别为(104.67 ± 16.84 , 183.01 ± 24.95)、(109.04 ± 16.81 , 179.87 ± 23.45),均较治疗前明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);而硫必利组治疗前后血清IL-12、TNF- α 水平变化不明显。**结论** 宁动颗粒能够调节TS患儿异常的血清IL-12及TNF- α 水平,这可能是其治疗TS的药效学机制之一。

关键词 抽动-秽语综合征;宁动颗粒;白细胞介素-12;肿瘤坏死因子- α

Effect of Ningdong Granule on the Levels of IL-12 and TNF- α in Children Patients with Tourette's Syndrome TANG Hai-xia¹, LI An-yuan¹, LI Ji-jun², HOU Guang-shun¹, and ZHANG Feng¹ 1 Department of Integrative Medicine, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan (250021), China; 2 Department of Integrative Medicine, Shanghai Children's Medical Center, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai (200127), China.

ABSTRACT Objective To observe the effect of Ningdong Granule (NG) on serum levels of interleukin-12 (IL-12) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) of children patients with Tourette's syndrome (TS). **Methods** Totally 90 TS children patients were randomly assigned to the NG group, the NG + Tiapride group (abbreviated as the combined treatment group), and the Tiapride group, 30 in each group. Besides, another 30 healthy children were recruited as the healthy control group. Patients in the NG group were treated with NG (consisting of all gastrodia rhizome, *Codonopsis pilosula*, *Ophiopogon japonicus*, white peony root, *Rhinoecrotidae*, oyster, earthworm, licorice root, etc.), one dose daily, administered by dissolving it in boiled water, taken in two portions in the morning and in the evening respectively. Patients in the Tiapride group took Tiapride Tablet, 50–100 mg each time, twice daily. The dosage was ad-

基金项目: 山东省科技发展计划资助项目(No. 2011GSF11903);国家自然科学基金资助项目(No. 81202724)

作者单位: 1. 山东大学附属省立医院中西医结合科(济南 250021); 2. 上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心中西医结合科(上海 200127)。

通讯作者: 李安源, Tel: 0531-85186564, E-mail: sdslyy999@163.com

* 现在山东省日照市中医医院小儿二科(山东日照 276800)

DOI: 10.7661/CJIM.2014.04.0435

justed according to individual difference and changes of pathogenic conditions. The maximal dosage was 300 mg per day. Those in the combined treatment group were treated with equal dose of NG and Tiapride Tablet in combination. The treatment course was 3 months for all. Changes of pathogenic conditons before and after treatment were assessed by Yale global tic severity scale (YGTSS). Serum levels of IL-12 and TNF- α were detected by enzyme-labeled immunosorbent assay (ELISA) before and after treatment. Results (1) The total effective rate of the NG group, the combined treatment group, and the Tiapride group was 79.3%, 83.3%, and 67.9%, respectively. It was the lowest in the Tiapride group ($P < 0.05$). It was significantly higher in the combined treatment group than in the NG group ($P < 0.05$). (2) The post-treatment YGTSS score was obviously lower in each group after treatment than before treatment ($P < 0.05$). The post-treatment YGTSS score was obviously lower in the NG group and the combined treatment group than in the Tiapride group ($P < 0.05$), but with no statistical difference between the fromer two groups ($P > 0.05$). (3) Compared with the healthy control group before treatment, serum levels of IL-12 and TNF- α (pg/mL) were 124.95 ± 22.78 and 209.52 ± 21.69 in the NG group, 126.14 ± 25.65 and 208.97 ± 22.46 in the combined treatment group, 123.00 ± 24.26 and 205.10 ± 26.16 in the Tiapride group, being higher than those in the healthy control group (64.56 ± 27.59 and 78.13 ± 33.42 ; $P < 0.05$). After treatment, serum levels of of IL-12 and TNF- α were 104.67 ± 16.84 and 183.01 ± 24.95 in the NG group, 109.04 ± 16.81 and 179.87 ± 23.45 in the combined treatment group, significantly lower than before treatment ($P < 0.05$). But there was no statistical difference in serum levels of IL-12 or TNF- α in the Tiapride group between before treatment (123.00 ± 24.26 and 205.10 ± 26.16) and after treatment (117.75 ± 16.79 and 199.76 ± 33.21 ; $P > 0.05$). Conclusion NG could modulate abnormal serum levels of IL-12 and TNF- α in TS children patients, which might be one of its pharmacodynamic mechanisms for treating TS.

KEYWORDS Tourette's syndrome; Ningdong Granule; interleukin-12; tumor necrosis factor- α

抽动-秽语综合征 (Tourette's syndrome, TS) 是儿科临床较常见的一种慢性复杂性的神经精神系统疾病,其发病机制尚未明确。宁动颗粒作为中药复方制剂,已用于临床多年,课题组前期研究^[1,2]亦表明,宁动颗粒治疗 TS 具有显著地临床疗效,且无明显不良反应。该研究主要在前期研究的基础上从免疫学角度进一步探讨宁动颗粒作用 TS 的机制。

资料与方法

1 诊断标准 根据美国《精神神经疾病诊断与统计手册》^[3]第 4 版 (DSM-IV) 中 TS 诊断标准: (1) 具有多种运动性抽动及 1 种或多种发声性抽动,有时不一定在同一时间出现。所指的抽动为突然的、快速的、反复性的、非节律性的、刻板动作或发声; (2) 抽动每天发作多次,通常为一阵阵发作,病情持续或间断发作已超过 1 年,其无抽动间歇期连续不超过 3 个月; (3) 上述症状引起明显的不安,显著地影响社交、就业和其他重要领域的活动; (4) 发病于 18 岁前; (5) 上述症状不是直接由某些药物 (如兴奋剂) 或内科疾病 (如亨廷顿舞蹈病、病毒感染后脑炎) 引起。

2 中医证型标准 参照《中医诊断学》^[4]及《中医儿科学》^[5]制定 TS 中医证型标准: (1) 心肝亏虚,虚风内动: 学习能力差,注意力不集中,性情急躁易怒,

惊悸少寐、多梦,神疲乏力,口疮频发或口干舌燥,舌质红,苔黄,脉细弦数; (2) 肝肾阴虚,阳亢风动: 形体消瘦,任性冲动,烦躁易怒,双目干涩,颧红咽干,乏力、盗汗,或眩晕耳鸣,大便干秘,舌红少苔或花剥苔,脉弦或细数; (3) 痰瘀阻窍,扰动心神: 抽动症状时轻时重,注意力不集中,少言寡语,言语冒失,或秽语明显,平素痰多,喉中痰鸣或咽喉间常有异声,眠欠安,腹胀纳差,大便糖稀,舌红,苔白滑,脉沉细或濡缓; (4) 脾虚肝亢,土虚木乘: 面色萎黄,精神倦怠,形体消瘦,发声低、力弱,性情急躁,食欲不振,大便稀溏,舌质淡,苔薄白,脉细弱无力。

3 纳入标准 (1) 所有患者均已确诊为 TS; (2) 年龄 6~18 岁; (3) 所有研究对象纳入研究前均由其监护人签署知情同意书,并自愿参加。

4 排除标准 (1) 不符合纳入标准; (2) 有广泛性发育障碍、神经发育迟缓、儿童精神疾病、器质性疾病、神经系统疾病和药物引起的继发性抽动障碍。

5 一般资料 90 例 TS 患儿来自于 2010 年 7 月—2012 年 5 月山东省立医院中西医结合儿科门诊的就诊患儿,并按随机数字表法分为宁动颗粒组、硫必利组及宁动颗粒联合硫必利治疗组 (联合治疗组)。正常对照组 30 名来源于同期健康体检儿童。各组在性别、年龄方面比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$, 表 1)。

表 1 各组一般资料比较

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	病程 (年, $\bar{x} \pm s$)	伴随症状(例)					
					注意缺陷多动障碍	睡眠不安	自汗盗汗	食欲不振	便秘	遗尿
宁动颗粒	30	25/6	10.66 $\pm$ 3.15	4.91 $\pm$ 2.37	12	7	2	3	5	2
硫必利	30	25/5	10.78 $\pm$ 3.01	5.10 $\pm$ 1.96	11	5	3	2	4	1
联合治疗	30	25/5	10.59 $\pm$ 2.98	4.70 $\pm$ 2.13	9	3	1	4	7	0
正常对照	30	26/4	10.80 $\pm$ 3.30	—	—	—	—	—	—	—

6 治疗方法 宁动颗粒组给予宁动颗粒(组成:党参、麦冬、白芍、龙骨、牡蛎、地龙、甘草等,由深圳市三九现代中药有限公司提供,生产批号:1002001s,规格:党参 10 g/袋、麦冬 10 g/袋、白芍 15 g/袋、龙骨 30 g/袋、牡蛎 30 g/袋、地龙 6 g/袋、甘草 3 g/袋),每日 1 剂,分早晚 2 次开水冲服;硫必利组口服硫必片(江苏天士力帝益药业有限公司生产,生产批号:H32026011, 100 mg/片)起始剂量为 50 ~ 100 mg/d,根据治疗的个体差异选择适宜的剂量,每天 2 次;根据患儿病情酌情适当调整剂量,最大剂量 400 mg/d;联合治疗组:予以同等剂量的宁动颗粒与硫必利合用。疗程均为 3 个月。

7 疗效判定 根据美国耶鲁综合抽动严重程度量表(Yale global tic severity scale, YGTSS)^[6]进行评定。减分率(%) = [(治疗前评分 - 治疗后评分) / 治疗前评分] $\times$ 100%。疗效分级:显效:减分率 $\geq$ 60%;好转:减分率为 30% ~ 59%;无效:减分率 < 30%。

8 各组治疗前后血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-12(IL-12)检测 采用双抗体夹心酶联免疫吸附(ABS-ELISA)法检测血清中细胞因子 IL-12、TNF- α 水平。TNF- α 及 IL-12(P70) ELISA 试剂盒均为武汉博士德生物工程有限公司提供,批号:TNF- α :EK0525, IL-12(P70):EK0421,溶液配制严格按照产品说明操作。

9 统计学方法 采用 SPSS 17.0 软件进行数据处理和分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料采用 χ^2 检验,计量资料用 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 脱落情况 治疗组 90 例 TS 患儿,在治疗过程中共 3 例脱落,其中宁动颗粒组 1 例未按规定服药,硫必利组 2 例因出现较明显的副反应而停药,在统计分析中将脱落者剔除,剔除后各组在性别、年龄方面比较,差异无统计学意义($P < 0.05$)。

2 临床疗效比较(表 2) 宁动颗粒组、联合治疗组、硫必利组总有效率分别为 79.3%、83.3%、67.9%,宁动颗粒组及联合治疗组明显高于硫必利组($P < 0.05$),且联合治疗组明显高于宁动颗粒组($P < 0.05$)。宁动颗粒组、联合治疗组中伴注意缺陷障碍者得到不同程度的缓解;硫必利组中出现的伴随症状多无明显改善。

表 2 各治疗组临床疗效比较 [例(%)]

组别	例数	显效	好转	无效	总有效
宁动颗粒	29	12(41.4)	11(37.9)	6(20.7)	23(79.3)* Δ
联合治疗	30	13(43.3)	12(40.0)	5(16.7)	14(83.3)*
硫必利	28	9(32.1)	10(35.7)	9(32.1)	19(67.9)

注:与硫必利组比较,* $P < 0.05$;与联合治疗组比较, $\Delta P < 0.05$

3 各组治疗后 YGTSS 评分比较(表 3) 各组治疗后 YGTSS 评分较治疗前明显降低,差异均具有统计学意义($P < 0.05$);治疗后宁动颗粒组与联合治疗组 YGTSS 评分均低于硫必利组,差异有统计学意义($P < 0.05$),但两组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 3 各组治疗后 YGTSS 评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后
宁动颗粒	29	26.14 $\pm$ 6.94	12.17 $\pm$ 6.52* Δ
联合治疗	30	26.06 $\pm$ 6.22	11.17 $\pm$ 4.96* Δ
硫必利	28	27.04 $\pm$ 6.98	14.25 $\pm$ 5.94*

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与硫必利组比较, $\Delta P < 0.05$

4 各组治疗前后血清 IL-12 和 TNF- α 水平比较(表 4) 各治疗组治疗前血清 IL-12 和 TNF- α 水平均较正常对照组明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),但治疗前各治疗组组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$);宁动颗粒组与联合治疗组治疗后血清 IL-12 及 TNF- α 较治疗前明显下降,差异有统计学意义($P < 0.05$),但两组治疗后血清 IL-12 及 TNF- α 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);硫必利组治疗前后 IL-12 和 TNF- α 变化不明显,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 4 各组治疗前后血清 IL-12、TNF- α 水平比较
(pg/mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	IL-12	TNF- α
宁动颗粒	29	治疗前	124.95 $\pm$ 22.78 *	209.52 $\pm$ 21.69 *
		治疗后	104.67 $\pm$ 16.84 Δ	183.01 $\pm$ 24.95 Δ
联合治疗	30	治疗前	126.14 $\pm$ 25.65 *	208.97 $\pm$ 22.46 *
		治疗后	109.04 $\pm$ 16.81 Δ	179.87 $\pm$ 23.45 Δ
疏必利	28	治疗前	123.00 $\pm$ 24.26 *	205.10 $\pm$ 26.16 *
		治疗后	117.75 $\pm$ 16.79	199.76 $\pm$ 33.21
正常对照	30	—	64.56 $\pm$ 27.59	78.13 $\pm$ 33.42

注:与正常对照组比较, * $P < 0.05$;与本组治疗前比较, $\Delta P < 0.05$

讨 论

TS 的病因及发病机制至今尚未明确,有学者认为 TS 发病不仅与社会心理因素、遗传、中枢神经递质代谢异常等因素有关外,免疫功能的异常亦可能是导致部分易感人群发生 TS 的潜在机制^[7]。Sweto SE 等^[8]提出 TS 的发生与 T、B 淋巴细胞介导的免疫应答相关联,其中肿瘤坏死因子相关的细胞因子及白细胞介素家族的多个成员与 TS 的发病存在着某种联系。此外,临床发现 TS 患儿在细菌或病毒感染后常出现症状加重或病情反复的现象,也间接印证了 TS 可能与体内自身免疫的改变有关。

本次研究表明,宁动颗粒治疗 TS 具有较好临床疗效,同时发现 IL-12、TNF- α 两种炎性细胞因子在 TS 组中明显高于正常对照组,表明免疫应答异常可能与 TS 发病存在着某种关联,这与 Leckman JF、常桂芬等前期研究一致^[9,10]。另外,还发现宁动颗粒组及联合治疗组对 TS 患儿 IL-12、TNF- α 两种炎性细胞因子有明显下调作用,表明宁动颗粒治疗 TS 的机制可能与其参与免疫调节有关。宁动颗粒主要由天麻、党参、麦冬、白芍、龙骨、牡蛎、地龙、甘草等组成,诸药合用以达祛邪扶正调节免疫之功。现代药理研究表明:宁动颗粒组方中党参、白芍、五味子、龙骨、牡蛎、地龙等均含有抗炎作用的成分,对神经内分泌免疫调节网络有重要的影响^[11]。

本研究仅发现宁动颗粒对上述两种细胞因子具有调节作用,提示宁动颗粒作用机制可能与其参与免疫调节有关。有关宁动颗粒治疗 TS 及免疫学机制的探

讨,尚有待进一步深入研究,以便提供更多的依据。

参 考 文 献

- [1] Li AY, Lu H, Li JJ, et al. Clinical observation on treatment of Tourette's syndrome by integrative medicine[J]. Chin J Integr Med, 2009, 15(4): 267-271.
- [2] 李安源,吕红,孙蓉,等.宁动颗粒治疗抽动-秽语综合征药效学研究[J].中国中西医结合儿科学[J]. 2009, 2(1): 48-50.
- [3] American Psychiatry Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorder[M]. Washington: American Psychiatry Association, 1994: 80.
- [4] 汪受传主编.中医儿科学[M].北京:中国中医药出版社, 2007:137-140.
- [5] 朱文峰主编.中医诊断学[M].上海:上海科技出版社, 1995:117-166.
- [6] 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): 197.
- [7] Church AJ, Dale RC, Lees AJ, et al. Tourette's syndrome: a cross-sectional study to examine the PANDAS hypothesis[J]. Neurol Neurosurg Psychiatry, 2003, 74(5): 602-607.
- [8] Swedo SE, Leonard HL, Garvey M, et al. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases[J]. Am J Psychiatry, 1998, 55(2): 264-271.
- [9] Leckman JF, Katsoyich L, Kawiova 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.
- [10] 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.
- [11] 骆和生,罗鼎辉主编.免疫中药学-中药免疫药理与临床[M].北京:北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社, 1999: 31-34, 74-78, 101-103, 113-114.

(收稿:2012-11-26 修回:2013-06-27)