

· 药物与临床 ·

# 宁动颗粒对儿童抽动-秽语综合征伴睡眠障碍的影响<sup>\*</sup>

尹文静<sup>1</sup>, 牛笛<sup>2</sup>, 赵林<sup>3</sup>, 李继君<sup>2</sup>

(1. 上海交通大学医学院附属仁济医院药剂科, 上海 200127; 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; 3. 山东大学附属省立医院中西医结合科, 济南 250021)

**摘要** **目的** 观察宁动颗粒治疗儿童抽动-秽语综合征伴睡眠障碍的疗效。**方法** 采用美国精神障碍诊断与统计手册第 4 版(DSM-IV)中的抽动-秽语综合征(TS)的西医诊断标准和相关中医诊断标准纳入患儿 83 例, 分成硫必利组 25 例, 宁动颗粒组 30 例, 宁动颗粒 + 硫必利组 28 例, 治疗 3 个月前后应用耶鲁综合抽动严重程度量表(YGTSS)和阿森斯失眠量表(Athens)进行评分, 并评价临床疗效。**结果** 硫必利组、宁动颗粒组和宁动颗粒 + 硫必利组治疗 TS 疗效的有效率分别为 92.0%、90.0% 和 96.4%; 治疗睡眠障碍疗效的有效率分别为 84.0%、93.3% 和 96.4%; 3 组间 TS 与睡眠障碍疗效、治疗前后 YGTSS 与 Athens 比较, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 宁动颗粒 + 硫必利组与硫必利组在治疗后 Athens 比较, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 治疗期间, 3 组不良反应分别为 16, 1 和 8 例。**结论** 宁动颗粒组在治疗 TS 方面的疗效与硫必利组的疗效接近, 但在治疗 TS 的同时改善患儿睡眠障碍的疗效优于硫必利组, 且不良反应发生率低; 宁动颗粒联合硫必利治疗 TS 伴睡眠障碍的临床疗效较佳, 并能在一定程度上降低单纯应用硫必利而导致的不良反应发生率。

**关键词** 宁动颗粒; 硫必利; 盐酸; 综合征; 抽动-秽语; 睡眠障碍

中图分类号 R286; R749

文献标识码 B

文章编号 1004-0781(2017)04-0413-04

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2017.04.014

## Effect of Ningdong Granules on Tourette's Syndrome Concomitant with Sleep Disorder in Children

YIN Wenjing<sup>1</sup>, NIU Di<sup>2</sup>, ZHAO Lin<sup>3</sup>, LI Jijun<sup>2</sup> (1. Department of Pharmacy, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200127, China; 2. Department of Integrative Medicine, Shanghai Children's Medical Center, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200127, China; 3. Department of Integrative Medicine, Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan 250021, China)

**ABSTRACT** **Objective** To observe curative effect of Ningdong granules on tourette syndrome (TS) concomitant with sleep disorder in children. **Methods** Eighty-three cases were diagnosed by diagnosis and statistics of mental-disorder (DSM-IV) TS criterion and diagnostic standard of traditional Chinese medicine, and then were divided into 3 groups: tiapride hydrochloride group ( $n = 25$ ), Ningdong granules group ( $n = 30$ ) and tiapride hydrochloride plus Ningdong granules group ( $n = 28$ ). Yale global tic severity scale (YGTSS) and Athens insomnia scale (Athens) were used for rating the clinical efficacy before and after treatment. The enrolled children were treated for a period of three months. **Results** The therapeutic effective rate of TS in tiapride hydrochloride group, Ningdong granules group and tiapride hydrochloride plus Ningdong granules group was 92.0%, 90.0% and 96.4%, respectively. The therapeutic effective rate of sleep disorder was 84.0%, 93.3% and 96.4%, respectively. After treatment, YGTSS and Athens scores were significantly changed in all three groups ( $P < 0.05$ ). Athens score was significantly different between tiapride hydrochloride plus Ningdong granules group and tiapride hydrochloride group ( $P < 0.05$ ). The total number of adverse reactions was 16, 1 and 8, with significant difference ( $P < 0.01$ ). **Conclusion** Curative effect of Ningdong granules is similar to that of tiapride hydrochloride on treating TS, but Ningdong granules is more effective than tiapride hydrochloride on treating sleep disorder with less adverse reactions. Combination therapy of Ningdong granules with tiapride hydrochloride is the better choice for treating TS with sleep disorder, and it can also reduce the incidence of adverse reactions of tiapride hydrochloride.

**KEY WORDS** Ningdong granule; Tiapride, hydrochloride; Tourette's syndrome; Sleep disorder

抽动-秽语综合征(Tourette's syndrome, TS)简称多发性抽动症,临床上多表现为多发的运动性和发声性抽动,主要症状常见头面部、肢体和躯干等部位肌肉多发、突然、快速、不自主、非节律性的反复刻板运动等行

为特征,可有爆破状不自主发声和(或)猥亵言语,并常伴有强迫、注意力不集中、多动等行为和情绪障碍,是一种复杂的慢性精神行为障碍性疾病。相关的神经影像学与神经生化学的研究结果表明,TS 的病理表现可能与基底神经节、皮质-纹状体-丘脑-皮质环路、多巴胺神经元功能或免疫异常等多种因素相关<sup>[1-3]</sup>。目前

西医方面的治疗以硫必利等精神类药物为主,但不良反应较多<sup>[4]</sup>。中医辨证治疗 TS 具有一定的优势,前期的相关研究表明宁动颗粒对心肝亏虚型的 TS 疗效较好<sup>[5-7]</sup>。TS 常伴发其他神经精神障碍,如注意缺陷及多动障碍、强迫症、自伤行为以及情绪障碍等行为障碍<sup>[2]</sup>。临床上也发现 TS 患儿常伴有睡眠障碍,其伴发率高达 50%<sup>[5-6]</sup>。患儿的睡眠障碍症状会严重影响其脑部的发育和该疾病本身的康复治疗,甚至导致患儿疾病症状的加重<sup>[8]</sup>。近年来,采用宁动颗粒治疗 TS 伴睡眠障碍取得了较好的疗效<sup>[9]</sup>。

## 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 选择 2011 年 11 月-2015 年 2 月在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、儿童发育行为科门诊和山东大学附属省立医院中医科门诊就诊,年龄在 5~13 岁(含 13 岁)的患儿,共 83 例,其中上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心门诊就诊的有 61 例,山东大学附属省立医院中医科门诊就诊的有 22 例,以上病例随机分为硫必利组、宁动颗粒组和宁动颗粒+硫必利 3 组治疗观察。见表 1。

表 1 3 组患者临床资料比较

Tab. 1 Comparison of the baseline data among three groups of patients

组别	例数	性别		年龄/ 岁	病程/ 个月
		男/例	女/例		
硫必利组	25	21	4	8.2±1.9	22.9±7.3
宁动颗粒组	30	24	6	7.5±2.1	23.8±6.7
宁动颗粒+硫必利组	28	23	5	7.6±1.5	25.1±5.6

**1.2 纳入标准** 采用美国精神病学学会《精神障碍诊断与统计学手册》第 4 版(diagnosis and statistics of mental-disorder, DSM-IV)中 TS 的诊断标准: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、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(如亨廷顿舞蹈病或病毒感染后脑炎)引起<sup>[10]</sup>。中医证候学标准基于前期研究成果<sup>[11]</sup>,并参照《中医儿科学》、《中医内科学》及《中医诊断学》标准制定,心肝亏虚型:眨眼,弄鼻,动嘴,皱额,点头,扭颈,耸肩,四肢抽动,腕腹拘挛,异常发声或秽语,学习能力差,注意力不集中,性情急躁易怒,惊悸少寐、易醒或醒后不易入睡、不寐或多梦,不思饮食,口干舌燥,或舌疮频发,神疲乏力,舌质红,苔黄,脉细弦数,所有患者需具备两个主症和一个兼症,综合临床表现及舌象、脉象,辨为心肝亏虚型<sup>[12-14]</sup>。

**1.3 排除标准** ①广泛性发育障碍、精神发育迟缓、儿童精神病、器质性精神障碍者;②伴有神经系统疾病者;③对本研究所用药物过敏者。

**1.4 剔除标准** ①受试者依从性差,或自动中途换药或加用非规定范围内药物,影响有效性和安全性判断者;②不愿意或不可能继续进行临床试验,向主管医生提出退出试验要求者;③服药期间因出现不良反应而停药或改服其他药物者;④不能坚持治疗,未完成观察项目检测者。

**1.5 治疗方法** ①硫必利组给予盐酸硫必利片(由江苏天士力帝益药业有限公司生产,批准文号:国药准字 H32026011,规格:每片 100 mg),初始剂量为每次 50 mg,每天 3 次,服用 1 周后根据患儿的具体情况对服用量进行调整,效果不佳则逐渐加量至每天 300 mg。②宁动颗粒组给予宁动颗粒(由钩藤、天麻、龙骨、牡蛎、地龙、党参、麦冬、白芍、五味子、甘草等共 15 味中药组成,由深圳三九中药配方颗粒室提供,规格:每袋 6 g),6 岁以下者每次 3 g,7~11 岁者每次 6 g,12 岁以上者每次 9 g,每天 3 次,温开水冲服。③宁动颗粒+硫必利组:在服用宁动颗粒同时加服盐酸硫必利片,服用方法按照①②,中药与西药服用间隔 30 min~1 h。治疗时间:以 3 个月为 1 个疗程。

**1.6 TS 疗效观察** 治疗前后 TS 症状采用耶鲁综合抽动严重程度量表(Yale global tic severity scale, YGTSS)评分并评价疗效<sup>[15]</sup>。显效:减分率≥60%;好转:30%≤减分率<60%;无效:减分率<30%。减分率(%)=[(治疗前评分-治疗后评分)/治疗前评分]×100%。以显效和好转合计为有效。

**1.7 睡眠障碍疗效观察** 治疗前后采用阿森斯失眠量表(Athens insomnia scale, Athens)评分并评价疗效<sup>[16]</sup>。显效:减分率≥60%;好转:30%≤减分率<60%;无效:减分率<30%。减分率(%)=[(治疗

收稿日期 2016-03-08 修回日期 2016-04-27

基金项目 \* 国家自然科学基金资助项目(81202724; 81528023)

作者简介 尹文静(1977-),女,河南商城人,主管药师,学士,从事医院药学工作。E-mail:yinwenjing123@163.com。

通信作者 李继君(1977-),男,河南商城人,主治医师,博士,研究方向:小儿神经及精神行为性疾病。E-mail:lijun523@163.com。

前评分-治疗后评分)/治疗前评分]×100%。以显效和好转合计为有效。

**1.8 统计学方法** 采用 SPSS17.0 版统计软件对数据进行统计处理:计量资料采用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,对符合正态分布的计量资料,各组内治疗前后比较方差齐,采用两样本 *t* 检验,方差不齐,组间疗效比较采用卡方检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

**2.1 TS 疗效组间比较** 宁动颗粒+硫必利组与硫必利组比较,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。见表 2。

表 2 3 组患者的 TS 疗效比较

Tab.2 Comparison of the efficacy on TS among three groups of patients

组别	例数	显效		好转		无效		有效	
		例	%	例	%	例	%	例	%
硫必利组	25	12	48.0	11	44.0	2	8.0	23	92.0
宁动颗粒组	30	15	50.0	12	40.0	3	10.0	27	90.0
宁动颗粒+硫必利组	28	17	60.7	10	35.7	1	3.6	27	96.4 <sup>*1</sup>

与硫必利组比较, <sup>\*1</sup> $P < 0.01$   
Compared with tiapride group, <sup>\*1</sup> $P < 0.01$

**2.2 睡眠障碍疗效比较** 宁动颗粒组、宁动颗粒+硫必利组与硫必利组比较,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。见表 3。

**2.3 YGTSS 量表和 Athens 量表评分组间治疗前后比较** 3 组内治疗前后 YGTSS 量表评分变化比较差异有统计学意义(硫必利组: $t = 5.178\ 5, P < 0.01$ ;宁动颗粒组: $t = 7.058\ 7, P < 0.05$ ;宁动颗粒+硫必利组: $t = 7.285\ 0, P < 0.01$ );3 组内治疗前后 Athens 量表评分变化比较差异有统计学意义(硫必利组: $t = 6.755\ 7, P < 0.01$ ;宁动颗粒组: $t = 12.575\ 1, P < 0.01$ ;宁动颗粒+硫必利组: $t = 10.757\ 3, P < 0.01$ );宁动颗

粒+硫必利组与硫必利组治疗后 Athens 量表评分变化组间比较,差异有统计学意义( $Q = 3.542\ 8, P < 0.05$ )。见表 4。

表 3 3 组患者睡眠障碍疗效情况比较

Tab.3 Comparison of the efficacy on sleep disorder among three groups of patients

组别	例数	显效		好转		无效		有效	
		例	%	例	%	例	%	例	%
硫必利组	25	8	32.0	13	52.0	4	16.0	21	84.0
宁动颗粒组	30	5	16.7	23	76.6	2	6.7	28	93.3 <sup>*1</sup>
宁动颗粒+硫必利组	28	10	35.7	17	60.7	1	3.6	27	96.4 <sup>*1</sup>

与硫必利组比较, <sup>\*1</sup> $P < 0.01$   
Compared with tiapride group, <sup>\*1</sup> $P < 0.01$

表 4 3 组患者治疗前后 YGTSS 及 Athens 量表评分情况比较

Tab.4 Comparison of the scores of YFTSS and Athens scale among three groups of patients before and after treatment

组别与时间	例数	YGTSS 评分	Athens 评分
分, $\bar{x} \pm s$			
硫必利组	25		
治疗前		21.4±6.4	12.8±2.6
治疗后		11.5±7.1 <sup>*1</sup>	6.8±3.6 <sup>*1</sup>
宁动颗粒组	30		
治疗前		20.3±1.5	13.0±2.0
治疗后		11.2±6.9 <sup>*1</sup>	5.1±2.8 <sup>*1</sup>
宁动颗粒+硫必利组	28		
治疗前		22.5±8.8	13.8±3.2
治疗后		7.6±6.3 <sup>*1</sup>	4.6±3.2 <sup>*1*2</sup>

与本组治疗前比较, <sup>\*1</sup> $P < 0.01$ ;与硫必利组比较, <sup>\*2</sup> $P < 0.05$   
Compared with the same group before treatment, <sup>\*1</sup> $P < 0.01$ ,  
Compared with tiapride group, <sup>\*2</sup> $P < 0.05$

**2.4 治疗期间不良反应组间比较** 3 组在治疗期间不良反应发生情况见表 5。

表 5 3 组治疗期间不良反应发生情况比较

Tab.5 Comparison of adverse reactions among three groups during treatment

组别	例数	全身酸软乏力		头晕		恶心或厌食		便秘		烦躁、不能静坐		总不良反应	
		例	%	例	%	例	%	例	%	例	%	例	%
硫必利组	25	4	16.0	5	20.0	4	16.0	2	8.0	1	4.0	16	64.0
宁动颗粒组	30	0	0.0	0	0.0	1	3.3	0	0.0	0	0.0	1	3.3 <sup>*1</sup>
宁动颗粒+硫必利组	28	2	7.1	3	10.7	2	7.1	1	3.6	0	0.0	8	28.6 <sup>*1</sup>

与硫必利组比较, <sup>\*1</sup> $P < 0.01$   
Compared with tiapride group, <sup>\*1</sup> $P < 0.01$

### 3 讨论

TS 伴睡眠障碍属于中医学惊风、抽搐、癇、筋惕肉瞤、脏躁、不寐、不得眠、不得卧、目不瞑等范畴,病位在心、肝、脾、肾等脏,其中与肝、心、肾三脏的关系最为密切。因为肝体阴用阳,为风木之脏,主藏血,喜条达而主疏泄,其声为呼,变动为握,宋人钱乙的《小儿药证直诀·肝有风甚》曰:“凡病或新或久,皆引肝风,风动而上于头目,目属肝,肝风入于目,上下左右如风吹,不轻不重,儿不能任,故目连答也”,故气机不畅,郁而化火,引动肝风,上扰清窍,则见皱眉眨眼,摇头耸肩,口出异声秽语<sup>[17]</sup>。清代唐容川《血证论》亦云:“肝病不寐者,肝藏魂,人寤则魂游于目,寐则魂返于肝。若阳浮于外,魂不入肝,则不寐,其证并不烦躁,清醒而不得寐,宜敛其阳魂,使入于肝”<sup>[18]</sup>。由此肝火扰动心神,则神不安宁。另外,心火内炽,不能下交于肾,热扰神明,则致不寐,故明朝张介宾的《景岳全书·不寐》有:“真阴精血之不足,阴阳不交,而神有不安其室”<sup>[19]</sup>。宁动颗粒以天麻、钩藤为君药,平肝风,除心热,主通利血脉、息风定惊之功;以龙骨、牡蛎、地龙为臣药,助镇惊安神解痉之力;辅党参、麦冬、白芍、五味子等品,以养血柔肝、宁心安神;使甘草调和诸药,共奏柔肝熄风止抽、宁动安神助寐之效。

盐酸硫必利属苯酰胺类抗精神病药,对中枢边缘系统多巴胺能神经功能亢进有抑制作用,对纹状体多巴胺能神经运动障碍有拮抗作用,近年来欧美等发达国家都将其作为 TS 一线用药<sup>[20]</sup>。但大多数患者出现嗜睡、胃肠道不适、头晕、乏力等症状,患儿及家长难以接受,故依从性也较差。本试验结果表明,宁动颗粒组在治疗 TS 方面的疗效与硫必利组的疗效接近,但在治疗 TS 的同时改善患儿睡眠障碍的疗效优于硫必利组,且不良反应发生率低;宁动颗粒联合硫必利治疗 TS 伴睡眠障碍的临床疗效较佳,并能在一定程度上降低单纯应用硫必利所导致的不良反应发生率,其作用可能与宁动颗粒改善 TS 伴有睡眠障碍患儿脾虚肝亢基本病机有一定联系。

#### 参考文献

- [1] BLOCH M, STATE M, PITTENGER C. Recent advances in Tourette syndrome[J]. Curr Opin Neurol, 2011, 24(2): 119-125.
- [2] LECKMAN J F. Tourette's syndrome[J]. Lancet, 2002, 360(9345): 1577-1586.
- [3] SINGER H S. Tourette's syndrome: from behavior to biology[J]. Lancet Neurol, 2005, 4(3): 149-159.

- [4] LI J J, LI Z W, LI A Y, et al. Abnormal expression of dopamine and serotonin in transporters associated with the pathophysiological mechanism of Tourette's syndrome[J]. Neurol Ind, 2010, 58(4): 523-529.
- [5] TAYLOR J R, MORSHED S A, PARVEEN S, et al. An animal model of Tourette's syndrome[J]. Am J Psychiatry, 2002, 159(4): 657-660.
- [6] LIU X, WANG Y, LI D, et al. Transplantation of rat neural stem cells reduces stereotypic behaviors in rats after intrastriatal microinfusion of Tourette's syndrome sera[J]. Behav Brain Res, 2008, 186(1): 84-90.
- [7] LU H, LI A, MA H, et al. Effects of Ningdong Granule on the dopamine system of Tourette's syndrome rat models[J]. J Ethnopharmacol, 2009, 124(3): 488-492.
- [8] 沈晓明. 儿童睡眠与睡眠障碍[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 293-294.
- [9] 李继君, 李安源. 李安源治疗小儿多发性抽动症经验[J]. 中医杂志, 2009, 50(1): 15-16.
- [10] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders[M]. Washington DC: American Psychiatric Press, 1994: 27-29.
- [11] 李继君, 王淑臻, 赵林, 等. 126 例抽动-秽语综合征患儿的中医证候学特点[J]. 中医杂志, 2010, 51(7): 659-641.
- [12] 刘弼臣. 中医儿科学[M]. 北京: 学苑出版社, 1995: 273-275.
- [13] 周仲瑛. 中医内科学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2002: 154-160.
- [14] 朱文峰. 中医诊断学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2002: 26-38.
- [15] LECKMAN J F, RIDDLE M A, HARDIN M T, et al. The Yale global tic severity scale: initial testing of a clinician-rated scale of tic severity[J]. Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1989, 28(4): 566-573.
- [16] CHUNG K F, KAN K K, YEUNG W F. Assessing insomnia in adolescents: comparison of insomnia severity index, Athens insomnia scale and sleep quality index[J]. Sleep Med, 2011, 12(5): 463-470.
- [17] 钱乙. 小儿药证直诀[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 58-69.
- [18] 唐宗海. 血证论[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 105-110.
- [19] 张介宾. 景岳全书[M]. 北京: 中国中医药出版社, 1999: 238-252.
- [20] MOGWITZ S, BUSE J, EHRLICH S, et al. Clinical pharmacology of dopamine-modulating agents in Tourette's syndrome[J]. Int Rev Neurobiol, 2013, 112: 281-349.