

DOI:10.12174/j.issn.2096-9600.2025.04.16

中西药联合治疗抽动障碍疗效及安全性的 Meta 分析*

郭宁, 李亚平[△], 张颖颖, 李征, 王琛

天津中医药大学第一附属医院/国家中医针灸临床医学研究中心, 天津 300382

[摘要] 目的:分析评价中西药联合治疗抽动障碍(tic disorders, TD)的疗效及安全性。方法:通过计算机检索中英文数据库中国知网、万方数据、维普、PubMed、EMbase, 收集从2010年1月1日至2020年12月31日关于中西药联合治疗TD的临床对照研究, 参照Cochrane系统评价方法进行文献筛选, 并进行文献质量评价, 采用软件RevMan 5.4进行Meta分析。结果:共纳入符合标准的文献10篇, 共计969例, 中西药联合组496例, 单纯西药组473例。中西药联合治疗组治疗TD临床总有效率高于单纯西药组($OR=3.43, 95\%CI: 2.51 \sim 4.68, P < 0.000 01$)、愈显率($OR=2.91, 95\%CI: 1.99 \sim 4.25, P < 0.000 01$)、在耶鲁综合抽动严重程度量表(the Yale global tic severity scale, YGTSS)评分改善($MD=-3.67, 95\%CI: -4.19 \sim -3.16, P < 0.000 01$); 在安全性方面, 中西药联合组不良反应发生率($OR=0.19, 95\%CI: 0.11 \sim 0.34, P < 0.000 01$)。结论:中西药联合治疗TD疗效优于单纯西药; 虽两组均有不良反应发生, 但中西药联合应用不良反应发生率较低, 说明中药有助于减少不良反应的发生。由于纳入文献质量偏低, 需要大样本、多中心、高质量的进一步研究。

[关键词] 抽动障碍; 中西药; Meta分析; 系统评价; 疗效**[中图分类号]** R256.44 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2096-9600(2025)04-0084-05

Therapeutic Effects and the Safety of Integrative Medicine in the Treatment of Tic Disorder: A Meta Analysis

GUO Ning, LI Yaping[△], ZHANG Yingying, LI Zheng, WANG Chen

First Teaching Hospital of Tianjin University of TCM/National Clinical Research Center for Chinese Medicine Acupuncture and Moxibustion, Tianjin 300382, China

Abstract Objective: To analyze and evaluate clinical effects and the safety of integrative medicine in the treatment of tic disorders. Methods: Clinical controlled trials on integrative medicine in the treatment of tic disorders were retrieved from CNKI, Wanfang, VIP, PubMed and EMbase via computer between January 1st, 2010 and December 31st, 2020, literature screening was conducted in light of Cochrane systematic evaluation method, in order to assess the quality of literature, software RevMan 5.4 was adopted to perform Meta analysis. Results: Ten articles that met the criteria were included, involving 969 cases in total, including 496 cases in the integrative medicine group and 473 cases in the single Western medicine group. Clinical total effective rate of the treatment of tic disorders in the integrative medicine group was higher than that in the single Western medicine group ($OR=3.43, 95\%CI: 2.51-4.68, P < 0.000 01$), while the cure rate and markedly effective rate ($OR=2.91, 95\%CI: 1.99-4.25, P < 0.000 01$), the Yale global tic severity scale (YGTSS) scores were improved ($MD=-3.67, 95\%CI: -4.19-$

- [9] 陈功森, 倪健, 罗菊元, 等. 基于CNKI的冬凌草甲素研究文献计量学分析[J]. 中国中医药信息杂志, 2019, 26(9):104-109.
- [10] 李明. 定量内容分析法在中国大陆新闻传播研究中的运用: 以2003—2012年CSSCI收录的新闻传播类来源期刊论文为例[J]. 新闻与传播研究, 2013, 20(9):50-64.
- [11] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于促进中药传承创新发展的实施意见[EB/OL]. (2020-12-25) [2020-09-28]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20201225163906151.html>.
- [12] 韩玲, 孙祖越, 杨威, 等. 全程式中药安全性评价和监管[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2020, 34(11):801-810.
- [13] 魏瑞丽, 王连心, 谢雁鸣. 中药药性认知与临床合理用药的思考[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(21):6.
- [14] 肖小河, 柏兆方, 王伽伯, 等. 中药安全性评价与药物警戒[J]. 科学通报, 2021, 66(增刊):407-414.
- [15] 李连达, 靖雨珍. 积极开展中药毒理学研究[J]. 中药新药与临床药理, 1997, 8(4):2.
- [16] 张丹, 吕锦涛, 张冰, 等. 中药药物警戒“四维联动”研究平台的构建与应用[J]. 中国药物警戒, 2021, 18(5):416-421.
- [17] GAO Y, AN H, XU W H, et al. Discussion on pharmacovigilance of traditional Chinese medicine [J]. J Basic Chin Med, 2019, 25(2):233-234.

收稿日期:2024-10-24

*基金项目:中国中医科学院科技创新工程(c12021A04701)。

作者简介:钱真真(1991—),女,博士学位,助理研究员。研究方向:中药安全性研究。

△通讯作者:迟慧彦(1981—),女,博士学位,主任医师。研究方向:中西医结合皮肤病学。Email:chihuiyan@163.com。

-3.16, $P < 0.000\ 01$); in terms of safety, the incidence of adverse reaction in the integrative medicine group showed ($OR = 0.19$, $95\%CI: 0.11 - 0.34$, $P < 0.000\ 01$). Conclusion: Clinical effects of integrative medicine are better than these of single Western medicine in the treatment of tic disorders; the adverse reaction occurred in the two groups, but the integrative medicine group presents lower incidence of adverse reactions, demonstrating that herbs could help reduce the occurrence of adverse reactions. further research with large samples, multiple centers and high quality is needed due to the low quality of the included literature.

Keywords tic disorders; integrative medicine; Meta analysis; systematic evaluation; clinical effects

抽动障碍(tic disorders, TD)是一种起病于儿童和青少年时期,以快速、不自主、突发、重复、非节律、刻板、单一或多部位肌肉运动抽动或(和)发声抽动为特点的复杂、慢性神经精神障碍疾病,分为短暂性抽动障碍、慢性运动或发声抽动障碍、Tourette综合征(tourette syndrome, TS)等3种临床类型,其中一部分患者因治疗后疗效不佳,被认定为难治性TD^[1]。除此之外,还易共患注意缺陷多动障碍(attention deficit hyperactivity disorder, ADHD)、强迫障碍、睡眠障碍、学习障碍等,共患病会增加病情的复杂性严重性,不仅会影响到患儿的身心健康发展,还会对其家庭、生活、社交造成影响^[2]。

现代医学对TD的治疗以药物治疗为主,当前控制TD的主要药物包括多巴胺受体阻滞剂、 α_2 受体激动剂、抗癫痫药等,治疗过程大致分为急性期治疗、强化治疗、维持治疗、停药4个阶段^[3],治疗的总疗程相对较长。研究表明,西药治疗能够快速控制抽动症状,但西药治疗除了导致嗜睡、便秘、头晕、恶心等一些常见的不良情况,更有甚者可能会出现代谢异常或认知障碍等,导致家长对西药治疗方案产生忧虑,且很少有证据可以指导药物的联合应用以及不同药物连续使用的安全性和有效性^[4]。

整体观念是中医的基本特点之一,现代医家认为本病病位主要在肝,但非一脏功能失调所致,因此中医进行治疗不仅可治疗疾病本身,还可兼顾体质、季节等多种因素,实现整体调节以提高治疗疗效。除整体观念之外,中医强调辨证论治,根据疾病不同阶段与发病病因病机,可采取不同的治疗方法^[5]。整体观念和辨证论治的结合,可更有效地控制抽动症状。倪新强等^[6]通过文献统计研究发现中药在治疗抽动障碍疗效方面与西药相当,而且中药的副作用少于西药。近年来开展中西药联合治疗的研究较多,现将其相关文献进行系统评价,以探索中西药联合的疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 资料来源 计算机综合检索中国知网(CNKI)、万方、维普(VIP)及PubMed、Embase数据

库,检索时间为2010年1月1日至2020年12月31日。中文检索词/关键词/主题词:“抽动障碍/抽动症/抽动秽语综合征/Tourette综合征”“对照”“中西医”“治疗”“排除标准”。英文以“tic disorders/tourette syndrome”“compared”“integrated traditional Chinese and Western medicine”“treatment”“exclusion criteria”为关键词进行检索。

1.2 文献纳入标准 1)研究类型为临床对照研究,无论是否采用随机或盲法;2)研究对象是慢性TD患者(可伴有ADHD等合并症)及TS者,诊断标准参考美国精神疾病诊断与统计手册、《国际疾病分类》或《中国精神障碍分类与诊断标准》,纳入患者的年龄 ≤ 18 岁,性别、病例来源不限;3)治疗组为中药(包括中药汤剂、中成药及其他中药制剂)联合常规口服西药;对照组为常规口服西药,用药剂量、给药时间以及疗程不限;4)结局指标包含有效率、耶鲁综合抽动严重程度量表(the Yale global tic severity scale, YGTSS)评分、不良反应。

1.3 文献排除标准 1)短暂性TD及TD为ADHD等疾病的并发症;2)治疗组非中西医结合治疗,或治疗组与对照组所用常规西药不同、或两组包含非药物治疗;3)重复发表的文献;4)自身前后对照研究。

1.4 文献质量评价 依据Cochrane偏倚风险评估工具所表述的质量评价标准评价文献质量。主要从选择性偏倚、实施偏倚、测量偏倚、随访偏倚、报告偏倚、其他偏倚这6个方面来进行文章的质量评价。每一项偏倚均可分为“低风险”“高风险”及“未知风险”3个等级进行评定。

1.5 统计学方法 采用Cochrane协作网提供的RevMan 5.4软件进行Meta分析。首先对纳入研究进行异质性分析,试验结果采用Q统计量(P 值)及 I^2 检验进行判断,若 $I^2 \leq 50\%$, $P > 0.10$,则采用固定效应模型合并效应;而当 $I^2 > 50\%$, $P < 0.10$ 时,则采用随机效应模型合并效应量。对二分类变量有效率、愈显率、不良反应采用比值(odds ratio, OR)及95%置信区间(confidence interval, CI),对连续型变量YGTSS评分采用均数差(mean

difference, MD)后及95%CI来进行效应分析。

2 结果

2.1 文献检索结果

通过中英数据库检索出相关文献1057篇,通过筛选,最终纳入相关文献10篇,其文献筛选流程见图1。

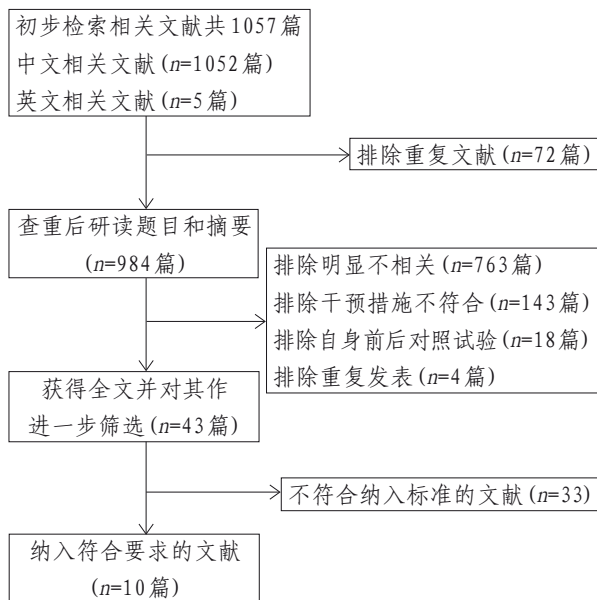


图1 文献筛选流程

2.2 纳入文献基本特征

共纳入10项研究,共计969例,其中试验组496例,对照组473例,基线均具有可比性,所纳入研究试验组均为中药联用常规口服西药,对照组均为单纯常规口服西药。见表1。

2.3 质量评价

纳入的10篇文章中,有3篇^[8,11,15]文章采用随机数字法,3篇^[7,10,12]文章提及随机,但分组方法不明确。2篇^[9,14]文章未采取随机方法,1篇^[16]采用随机表法,1篇^[13]采用区组化随机。1篇文章提及盲法^[16],10篇文章均未提及分配隐藏,1篇^[13]提及失访。风险偏倚分析见图2,风险偏倚总结图见图3。

2.4 Meta分析的结果

2.4.1 总有效率评价

纳入文献均报道了TD的总有效率,异质性分析显示,各研究之间无统计学异质性($I^2=0\%$, $P=0.79$),故采用固定效应模型进行Meta分析。效应量($OR=3.74$, $95\%CI:2.52\sim5.56$, $P<0.00001$),其结果显示两组差异有统计学意义,提示中药联合治疗组相对于单纯西药组来说,其有效率有显著的提高。目前硫必利为治疗TD的一线用药,研究所纳入文献所用西药多为硫必利,因此对硫必利进行亚组分析,中药联合硫必利组与硫必利组共纳入6项研究($OR=2.97$, $95\%CI:1.80\sim4.90$, $P<0.00001$),差异具有统计学意义,其亚组分析结果提示,中药联合治疗效果较单纯西药更好。图3。

2.4.2 愈显率

对所纳入文献进行了愈显率的分析,通过异质性分析($I^2=64\%$, $P=0.003$),发现组间异质性较大,故采用随机效应模型,效应量($OR=3.15$, $95\%CI:1.95\sim5.08$, $P<0.00001$),表明两组差异具有统计学意义。对每项研究逐一排除,发现 I^2 变化不大,猜测异质性可能是因样本量偏小,质量偏低造成。

亚组分析中,6项文献研究为中药联合硫必利组与单纯硫必利组,其($OR=2.91$, $95\%CI:1.99\sim4.25$, $P<0.00001$),差异具有统计学意义,通过逐一排除文献的方法,发现排除李丽墙等^[14]结果后,其 I^2 下降至41%,其异质性可能与本篇文章有关。见图5。

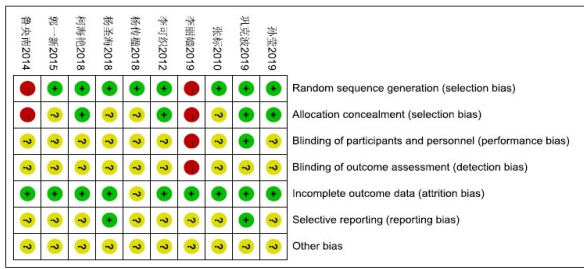
2.4.3 YGTSS评分

纳入的7项研究中报道了两组的YGTSS评分的变化情况。异质性检验显示($I^2=91\%$, $P<0.00001$),各研究间异质性较大,故采用随机效应模型,效应量($MD=-3.67$, $95\%CI:-4.19\sim-3.16$, $P<0.00001$),与对照组作对比,两组有统计学差异,表示中药联合治疗组的YGTSS评分优于单纯西药组。见图6。

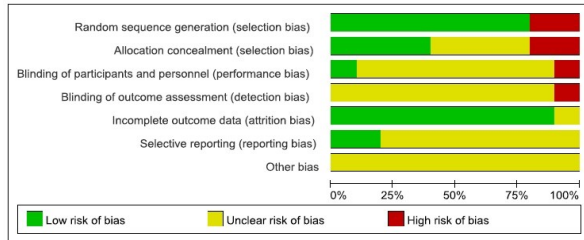
表1 纳入文献的基本特征

纳入研究	随机方法	年龄 (岁)	样本量		干预措施		结局 指标
			试验组(例)	对照组(例)	试验组	对照组	
张标 2010 ^[7]	随机,未说明方法	5~13	21	20	补肾平肝汤+泰必利	泰必利	①
李可知 2012 ^[8]	随机数字	≤18	31	30	自制中药汤剂+齐拉西酮	齐拉西酮	①②③
鲁央南 2014 ^[9]	入院顺序	5~14	45	45	静灵口服液+托吡酯	托吡酯	①②
郭一新 2015 ^[10]	随机,未说明方法	2~15	50	50	静灵口服液+氟哌啶醇	氟哌啶醇	①②④
柯海燕 2018 ^[11]	随机数字	3~14	65	60	羚羊角胶囊+硫必利	硫必利	①②③
杨传楹 2018 ^[12]	随机,未说明方法	5~16	71	71	羚羊角胶囊+硫必利	硫必利	①②
杨圣海 2018 ^[13]	区组化随机	2~18	30	30	健脑止抽颗粒+硫必利	硫必利	①③
李丽墙 2019 ^[14]	根据临床用药	4~16	107	93	羚羊角胶囊+硫必利	硫必利	①③
孙莹 2019 ^[15]	随机数字	4~16	32	32	小儿智力糖浆+阿立哌唑	阿立哌唑	①③
攻克波 2019 ^[16]	随机表法	6~14	50	50	清肝息风汤+硫必利	硫必利	①③

注:①为总有效率;②为不良反应;③为减分指标;④为复发率



注：●表示不清楚；●表示高风险；●表示低风险
图2 纳入试验的各项风险偏倚分析图



注：绿色：低风险偏倚；黄色：不明确偏倚；红色：高风险偏倚
图3 纳入试验的风险偏倚分析

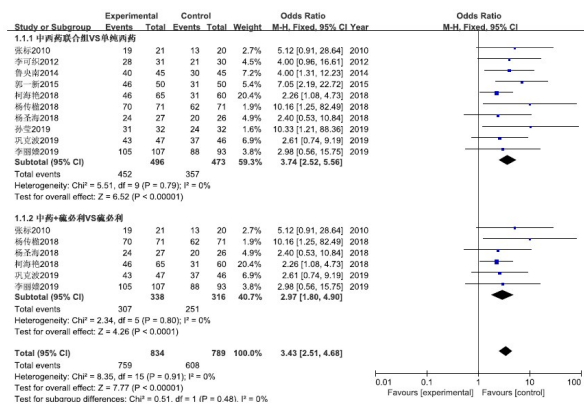


图4 总有效率森林图

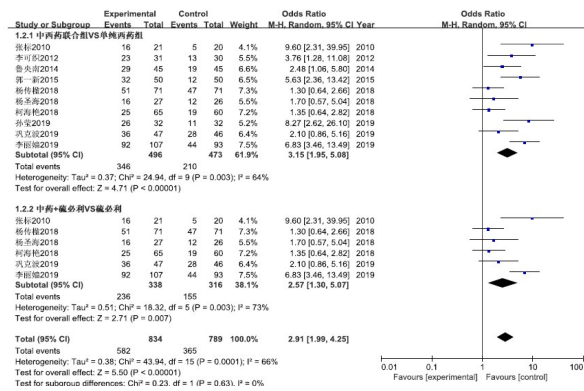


图5 愈速率森林图

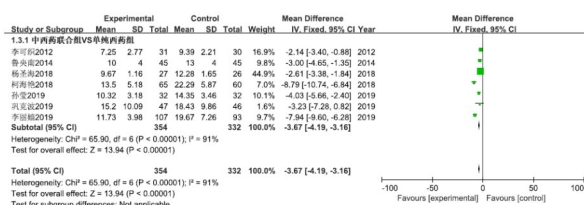


图6 YGTSS评分森林图

2.4.4 不良反应评价 纳入文献中有5篇报道了不良反应。合并后显示无明显异质性($I^2=39%$, $P=0.18$),故采用固定效应模型进行Meta分析,两组差异有统计学意义($OR=0.19$, $95%CI: 0.11\sim 0.34$, $P<0.00001$),说明中西药联合治疗组对的不不良反应发生率少于单纯西药组。见图7。

2.4.5 发表性偏倚 通过分析中西药联合对比单纯西药治疗抽动障碍,将其总有效率、愈显率发表偏倚漏斗图进行分析,图表显示左右两侧不对称,说明可能存在发表偏倚。见图8—9

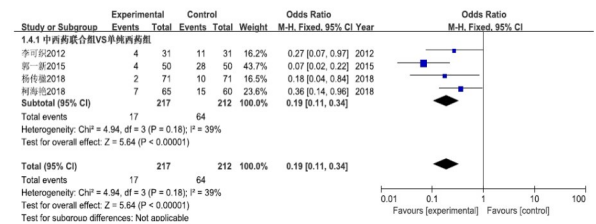


图7 不良反应森林图

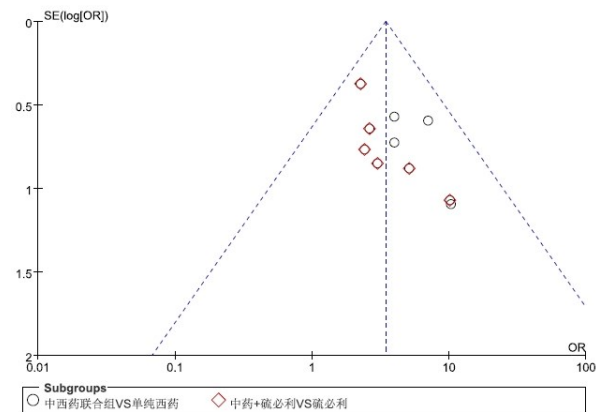


图8 有效率发表偏倚漏斗图

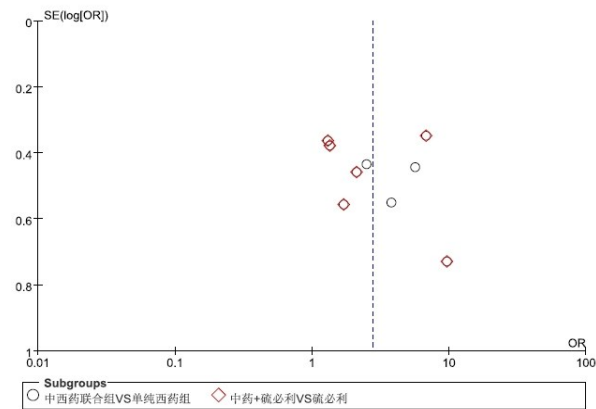


图9 愈速率发表偏倚漏斗图

3 讨论

中医古籍中并无“抽动障碍”这一病名,根据本病的症状与体征常常归纳为“痉病”“慢惊风”“肝风”“癔瘕”等范畴,当前关于该病并没有明确的病因病机,中医理论认为本病主要与肝、脾、心

三脏有关,主要病位在肝,小儿肝常有余,肝阳过盛,易引动肝风,风主升主动,则引发抽动症状^[17]。陈列红^[18]曾将治疗抽动的药物进行统计,平肝潜阳、熄风止痉药物总量位于第一,综合本研究所纳入的文章,大多中药亦从肝论治,且现代研究表明肝与神经-内分泌-免疫系统有着一定的联系,肝的疏泄对神经递质的调节有着重要的影响^[19],这与大众所认可的神经递质失衡因素是相对应的^[20]。

本研究所纳入文献试验组均为中西药联用,为二者联用的疗效评价提供了循证依据,且对当前的常用的药物进行了亚组分析,其结果显示其有效率、愈显率、YGTSS评分、不良反应方面均有利于单纯西药的应用,彰显了中药在提高临床疗效,减少副作用产生的优势,且对文献中的复发率进行分析,显示中药的应用使得远期疗效更好,中西医发挥互补作用,可为患儿及家长提供更多的选择。

本研究也存在着一定局限性,一是所纳入研究质量普遍较低,纳入研究中仅有较小部分表明了所用具体的随机方法,其余未指出其具体方法或未采用随机,且研究基本未提及分配隐藏,也未明确指出盲法的实施,这或许是造成文献质量偏低的原因。二是纳入样本量较小,尤其不良反应和复发率总结分析方面,由于样本量少,使得结局可信度降低。三是所纳入文章其结局指标的评价标准之间有轻微差异,可能会造成结果误差,也不利于结局指标的总结分析。

综上所述,中西医结合在治疗抽动障碍方面有着良好的临床疗效,且有着较小的不良反应率,但由于当前抽动障碍的中医证型并未有统一的标准,也无法进行有针对性的中药治疗的动物建模,因此对其治疗的安全性和有效性仍需前瞻性、大样本、多中心、高质量的临床试验,以获得更多的可靠的临床证据。

参考文献

- [1] LIU Z S, CUI Y H, SUN D, et al. Current status, diagnosis, and treatment recommendation for tic disorders in China[J]. Front Psychiatry, 2020, 11: 774.
- [2] 柯钟灵, 陈燕惠. 抽动障碍相关共患病及治疗[J]. 中国儿童保健杂志, 2020, 28(9): 1009-1012.
- [3] 翟倩, 丰雷, 张国富. 儿童抽动障碍病因及治疗进展[J]. 中国实用儿科杂志, 2020, 35(1): 66-72.
- [4] RIZZO R, GULISANO M. Treatment options for tic disorders[J]. Expert Rev Neurother, 2020, 20(1): 55-63.
- [5] 郭婷, 马融, 张喜莲, 等. 从整体观念探讨儿童抽动障碍的中医治疗[J]. 天津中医药, 2018, 35(4): 271-273.
- [6] 倪新强, 吴正治, 秦鉴, 等. 中药治疗儿童抽动障碍随机对

照试验的Meta分析[J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(3): 449-453.

- [7] 张标, 严靖, 朱俊, 等. 中西医结合治疗多发性抽动症 21 例疗效观察[J]. 山西医药杂志, 2010, 39(10): 980-981.
- [8] 李可织, 周斌. 齐拉西酮联合中药治疗 Tourette 综合征临床观察[J]. 浙江中西医结合杂志, 2012, 22(3): 201-202.
- [9] 鲁央南, 沈科, 叶峰. 托吡酯联合静灵口服液治疗抽动障碍患儿效果分析[J]. 中国医药, 2014, 9(9): 1359-1361.
- [10] 郭一新, 陆业平. 氟呱啉醇联合静灵口服液治疗小儿多发性抽动症的临床研究[J]. 医学信息, 2015, 28(29): 85.
- [11] 柯海艳, 祝雪芬, 刘占利, 等. 羚羊角胶囊联合硫必利治疗 Tourette 综合征临床研究[J]. 浙江中西医结合杂志, 2018, 28(12): 1037-1039.
- [12] 杨传檀. 羚羊角胶囊联合硫必利治疗儿童多发性抽动症的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2018, 33(5): 1207-1211.
- [13] 杨圣海, 王立文, 王琚, 等. 健脑止抽颗粒联合硫必利治疗儿童抽动秽语综合征的效果[J]. 中国医药导报, 2018, 15(17): 65-67, 71.
- [14] 李丽端, 陈娜, 高宝勤, 等. 硫必利联合羚羊角胶囊治疗儿童抽动秽语综合征[J]. 长春中医药大学学报, 2019, 35(3): 476-479.
- [15] 孙莹, 王惠萍, 段丽芬, 等. 小儿智力糖浆联合阿立哌唑治疗儿童抽动障碍的疗效及其对免疫功能的影响[J]. 医学信息, 2019, 32(20): 139-141.
- [16] 巩克波, 刘远昌, 武志华. 清肝息风汤辅助治疗多发性抽动症临床研究[J]. 中国中医药现代远程教育, 2019, 17(23): 46-49.
- [17] 孙春敏. 中医药治疗小儿多发性抽动症的研究进展[J]. 内蒙古中医药, 2020, 39(10): 165-166.
- [18] 陈列红, 孙经纬, 杜斌. 多发性抽动症中医处方之综合分析[J]. 江苏中医药, 2010, 42(5): 61-63.
- [19] 田蕾, 吴昊, 韦昱, 等. 肝主疏泄与单胺类神经递质相关性的研究进展[J]. 环球中医药, 2019, 12(4): 636-640.
- [20] 米继强, 张小洁. 小儿多发性抽动症研究进展[J]. 中国社区医师, 2017, 33(34): 16-19.

收稿日期: 2024-10-25

*基金项目: 国家重点研发计划重点专项(2016YFC1306100, 2016YFC1306103)。

作者简介: 郭宁(1994—), 女, 在读硕士研究生。研究方向: 儿童心理行为障碍性疾病的基础与临床研究。

△通讯作者: 李亚平(1974—), 女, 硕士学位, 硕士研究生导师, 副主任医师。研究方向: 儿童心理行为障碍性疾病的基础与临床研究。Email: zf-ts@163.com。