

醒脾养儿颗粒治疗小儿原发性夜间遗尿症的临床观察[△]

余益萍*,田永波#,刘颖,陈富菊(黔南布依族苗族自治州中医医院儿科,贵州都匀 558000)

中图分类号 R272.6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)06-0738-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.06.05

摘要 目的:观察醒脾养儿颗粒治疗小儿原发性夜间遗尿症的疗效和安全性。方法:97例原发性夜间遗尿症患者随机分为对照组(46例)和观察组(51例)。对照组患儿给予消旋山莨菪碱片0.5 mg/(kg·d),口服,每日1次+维生素B₁片10 mg,口服,每日3次+谷维素片10 mg,口服,每日3次+睡前30 min口服盐酸甲氧芬酯胶囊0.1 g,口服,每日1次。观察组患儿在对照组治疗的基础上加服醒脾养儿颗粒5~6岁0.4 g,7~14岁0.6 g,每日3次。两组均连续治疗4周。观察两组患儿的临床疗效,治疗前后肾阳虚症状积分、唤醒阈、膀胱容量、膀胱容量壁厚指数(BVWI)、遗尿频率、血清精氨酸加压素(AVP)、环磷酸腺苷(cAMP)、环磷酸鸟苷(cGMP)、cAMP/cGMP,复发率及不良反应发生情况。结果:观察组患儿总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$)。治疗后,两组患儿肾阳虚症状积分、唤醒阈、BVWI、遗尿频率、血清cGMP均显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组;两组患儿膀胱容量、血清AVP、cAMP、cAMP/cGMP均显著高于同组治疗前,且观察组显著高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.01$)。治疗3个月后,两组总有效患儿复发率比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗6个月后,观察组总有效患儿复发率显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$)。两组患儿不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:在常规治疗的基础上,醒脾养儿颗粒治疗小儿原发性夜间遗尿症的疗效和安全性均较好,可改善患儿肾阳虚症状及唤醒阈,提高患儿的膀胱容量和血清AVP。

关键词 醒脾养儿颗粒;小儿;原发性夜间遗尿症;疗效;安全性;血清精氨酸加压素

Clinical Observation of Xingpi Yang'er Granule in the Treatment of Primary Nocturnal Enuresis in Children

YU Yiping, TIAN Yongbo, LIU Ying, CHEN Fujun (Dept. of Pediatrics, the Hospital of Traditional Chinese Medicine of Qiannan Buyi and Miao Autonomous Prefecture, Guizhou Duyun 558000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the efficacy and safety of Xingpi yang'er granule in the treatment of primary nocturnal enuresis in children. METHODS: 97 children with primary nocturnal enuresis were randomly divided into control group (46 cases) and observation group (51 cases). Control group received Racemic anisodamine tablet 0.5 mg/(kg.d), orally, once a day+Vitamin B₁ tablet 10 mg, orally, 3 times a day+Oryzanol tablet 10 mg, orally, 3 times a day + Meclofenac hydrochloride capsule 0.1 g 30 min before going to bed, orally, once a day. Observation group was additionally received Xingpi yang'er granule 0.4 g for 5-6 years old and 0.6 g for 7-14 years old, 3 times a day. They were treated for 4 weeks. Clinical efficacy, kidney Yang deficiency score, wake-up threshold, bladder capacity, bladder volume, BVWI, enuresis frequency, AVP, cAMP, cGMP, cAMP/cGMP before and after treatment, recurrence rate and the incidence of adverse reactions in 2 groups were observed. RESULTS: The total effective rate in observation group was significantly higher than control group ($P<0.01$). After treatment, the kidney Yang deficiency score, wake-up threshold, BVWI, enuresis frequency and cGMP in 2 groups were significantly lower than before, and observation group was significantly lower than control group; bladder capacity, serum AVP, cAMP and cAMP/cGMP in 2 groups were significantly higher than before, and observation group was significantly higher than control group ($P<0.01$). After 3 months, there was no significant difference in the recurrence rate in total effective children ($P>0.05$); after 6 months, the total effective rate recurrence rate in observation group was significantly lower than control group ($P<0.01$). And there was no significant difference in the incidence of adverse reactions ($P>0.05$). CONCLUSIONS: Based on conventional treatment, Xingpi yang'er granule shows good efficacy and safety in the treatment of primary nocturnal enuresis in children, which can improve children's kidney Yang deficiency score, wake-up threshold and bladder capacity and serum AVP.

KEYWORDS Xingpi yang'er granule; Children; Primary nocturnal enuresis; Efficacy; Safety; AVP

本栏目协办

南京正大天晴制药有限公司

地址:江苏省南京市玄武区长江路188号德基大厦22层
电话:025-86816983 邮编:210018

[△] 基金项目:贵州省中医药、民族医药科学技术研究课题(No. QZY2013-14);黔南州科技计划项目(No.黔南科合字2013010)

* 副主任医师。研究方向:小儿遗尿症基础诊断及治疗。电话:0854-8221202。E-mail: dyuyuyiping0854@163.com

通信作者:主任医师。研究方向:小儿遗尿症基础诊断及治疗。电话:0854-8221202。E-mail: dytianrongbo7788@163.com

夜间遗尿症(Nocturnal enuresis, NE)是指5岁以上儿童不能自主控制排尿、经常睡中小便自遗、醒后方遗的一种常见病^[1],临床分为原发性NE和继发性NE两种。据国内外文献报道,小儿原发性NE发病率大约占NE的4.6%~18.7%^[2-4],其主要临床表现为儿童睡眠较深,不易唤醒,自己不能起床排尿,每夜或隔日发生尿床,严重影响患儿的生长发育与身心健康。目前尚缺乏统一的NE治疗方案和特效方法,临床主要采用山莨菪碱、甲氯芬酯、去氨加压素等药物治疗,但单一用药效果较差,复发率较高^[5]。近年来研究表明,中医药治疗NE有显著疗效^[2]。中医认为,NE的发病与“肾气不足”有关,治疗以“温补肾阳、补益脾肾”为主^[6-7]。为此,在本研究中笔者观察了醒脾养儿颗粒治疗小儿原发性NE的疗效和安全性,旨在为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2013年8月—2015年12月我院儿科收治的97例原发性NE患儿,其中男性60例,女性37例;年龄5~14岁,平均年龄(7.68±2.31)岁;病程6~25月,平均病程(11.87±3.68)月;遗尿频率4~7次/周,平均遗尿频率(5.72±1.25)次/周;均符合中国儿童遗尿疾病管理协作组制定的《中国儿童单症状性夜遗尿疾病管理专家共识》^[8]中的诊断标准:(1)年龄≥5岁,自幼遗尿并持续存在;(2)遗尿频率≥3次/周;(3)持续时间>3个月;(4)尿常规检查未见异常。按随机数字表法将所有患儿分为对照组(46例)和观察组(51例)。两组患儿性别、年龄、病程、遗尿频率等基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,所有家长或监护人均知情同意并签署了知情同意书。

表1 两组患儿基本资料比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Comparison of general data between 2 groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	男性/女性,例	年龄,岁	病程,月	遗尿频率,次/周
观察组	51	31/20	7.62±2.53	11.96±3.72	5.77±1.28
对照组	46	29/17	7.74±2.09	11.78±3.64	5.68±1.22

1.2 纳入/排除/脱落/剔除标准

纳入标准:(1)均符合上述诊断标准,中医辨证为肾阳虚证型;(2)年龄5~14岁;(3)入组前1个月内未进行任何治疗;(4)能进行稳定随访。排除标准:(1)不符合诊断标准,辨证分型为其他证型者;(2)先天性骶柱裂或脊髓损伤者;(3)泌尿道畸形或感染者;(4)大脑发育不全、癫痫、尿崩症者;(5)糖尿病等内分泌系统疾病者;(6)蛲虫病者;(7)正在接受其他方法治疗或不配合治疗者;(8)入组前1个月内采用其他方法治疗者;(9)对本研究用药物过敏者。脱落、剔除标准:(1)受试者研究过程中出现继发性感染或其他疾病者;(2)出现严重不良事件或过敏反应者;(3)受试者依从性差,自行改用本研

究以外的药物者;(4)受试者无任何原因不愿继续参加研究或向主治医师提出终止研究者;(5)自动脱落、退出、失访或无随访记录者;(6)其他。

1.3 治疗方法

对照组患儿给予消旋山莨菪碱片(杭州民生药业有限公司,规格:5 mg/片,批准文号:国药准字H33021706)0.5 mg/(kg·d),口服,每日1次+维生素B₁片(亚宝药业四川制药有限公司,规格:10 mg/片,批准文号:国药准字H51020425)10 mg,口服,每日3次+谷维素片(天津太平洋制药有限公司,规格:10 mg/片,批准文号:国药准字H12020296)10 mg,口服,每日3次+睡前30 min口服盐酸甲氯芬酯胶囊(广东先强药业股份有限公司,规格:0.2 g/粒,批准文号:国药准字H20053737)0.1 g,口服,每日1次。观察组患儿在对照组治疗的基础上加服醒脾养儿颗粒(贵州健兴药业有限公司,规格:0.2 g/袋,批准文号:国药准字Z20025415)5~6岁0.4 g,7~14岁0.6 g,每日3次。两组均连续治疗4周。

1.4 观察指标

1.4.1 治疗前后肾阳虚症状积分 主症评分标准——0分:无夜尿;3分:每周遗尿<3次;5分:每周遗尿3~6次;7分:每晚均遗尿^[9]。次症评分标准——0分:面色红润,唇红,精神良好,无畏寒;3分(轻):面色稍白无光泽,唇色微红或不红,精神稍差,不喜言语,无畏寒;5分(中):面色介于轻与重之间,神情疲乏,欲寐少言,畏寒介于轻与重之间;7分(重):面色淡白,唇干色淡,精神淡漠,懒于言语活动,形寒肢冷^[9]。

1.4.2 治疗前后唤醒阈 采用WS844分贝仪(深圳市万胜通科技有限公司),从轻声唤起,声音逐渐加强,直至患儿唤醒,记录唤醒阈^[10]。

1.4.3 治疗前后膀胱容量、膀胱容量壁厚指数(BVWI)和遗尿频率 膀胱容量检测采用尿流率、剩余尿等非侵入性测量方法结合“频率-体积表”对下泌尿道功能进行评估。当患儿膀胱充盈且想要排尿(第一冲动)时,用超声测量膀胱容量。排尿后重复超声测量,以测定排空后的残余尿量和膀胱壁的厚度,计算BVWI。BVWI=膀胱容量/膀胱壁的厚度^[11]。BVWI:<70 mL/mm为厚,70~130 mL/mm为正常,>130 mL/mm为薄。

1.4.4 治疗前后血清精氨酸加压素(AVP)、环磷酸腺苷(cAMP)、环磷酸鸟苷(cGMP)、cAMP/cGMP 采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测AVP、cAMP、cGMP(试剂盒由美国R&D公司生产)。

1.4.5 复发情况 观察两组患儿治疗3、6个月后的复发情况。复发标准:临床痊愈者疗程结束后又出现遗尿或显效、有效患儿遗尿次数增多^[12]。复发率=复发例数/总有效例数×100%。

1.4.6 不良反应 观察两组患儿治疗期间的不良反应发生情况。

1.5 疗效判定标准

临床痊愈:患儿每周遗尿次数较治疗前减少>90%;显效:患儿每周遗尿次数较治疗前减少50%~90%;有效:患儿每周遗尿次数较治疗前减少<50%;无效:未达上述标准^[12]。总有效率=(临床痊愈例数+显效例数+有效例数)/总例数×100%。

1.6 统计学方法

采用SPSS 17.0统计软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 脱落情况

观察组有3例患儿脱落,48例患儿完成治疗;对照组有2例患儿脱落,44例患儿完成治疗。

2.2 两组患儿临床疗效比较

观察组患儿总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$),详见表2。

表2 两组患儿临床疗效比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of clinical efficacy between 2 groups [case(%)]

组别	n	临床痊愈	显效	有效	无效	总有效率,%
观察组	48	20(41.67)	17(35.42)	8(16.67)	3(6.25)	93.75*
对照组	44	7(15.91)	14(31.82)	13(29.55)	10(22.73)	77.27

注:与对照组比较,* $P < 0.01$

Note:vs. control group,* $P < 0.01$

2.3 两组患儿治疗前后肾阳虚症状积分比较

治疗前,两组患儿肾阳虚症状积分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患儿肾阳虚症状积分均显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.01$),详见表3。

表3 两组患儿治疗前后肾阳虚症状积分比较($\bar{x} \pm s$,分)

Tab 3 Comparison of kidney yang deficiency score between 2 groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$,score)

组别	n	时段	肾阳虚症状积分
观察组	48	治疗前	7.95±2.67
		治疗后	2.35±1.98**
对照组	44	治疗前	7.92±2.85
		治疗后	4.61±2.13*

注:与治疗前比较,* $P < 0.01$;与对照组比较;# $P < 0.01$

Note:vs. before treatment,* $P < 0.01$;vs. control group,# $P < 0.01$

2.4 两组患儿治疗前后唤醒阈、膀胱容量、BVWI、遗尿频率比较

治疗前,两组患儿唤醒阈、膀胱容量、BVWI、遗尿频率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患儿唤醒阈、BVWI、遗尿频率均显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组;两组患儿膀胱容量显著高于同组治疗前,且观察组显著高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.01$),详见表4。

2.5 两组患儿治疗前后血清AVP、cAMP、cGMP、cA-

表4 两组患儿治疗前后唤醒阈、膀胱容量、BVWI、遗尿频率比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 4 Comparison of wake-up threshold, bladder capacity, BVWI and enuresis frequency between 2 groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时段	唤醒阈,db	膀胱容量,mL	BVWI,mL/mm	遗尿频率,次/周
观察组	48	治疗前	110.23±12.67	202.45±29.35	79.12±13.57	5.77±1.28
		治疗后	94.31±10.21**	276.82±30.52**	44.62±12.88**	1.32±1.02**
对照组	44	治疗前	110.97±12.85	201.29±27.53	78.65±13.64	5.68±1.22
		治疗后	101.36±10.42*	232.62±29.37*	59.34±12.91*	3.21±1.13*

注:与治疗前比较,* $P < 0.01$;与对照组比较;# $P < 0.01$

Note:vs. before treatment,* $P < 0.01$;vs. control group,# $P < 0.01$

MP/cGMP比较

治疗前,两组患儿血清AVP、cAMP、cGMP、cAMP/cGMP比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患儿血清AVP、cAMP、cAMP/cGMP均显著高于同组治疗前,且观察组显著高于对照组;两组患儿血清cGMP显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.01$),详见表5。

表5 两组患儿治疗前后血清AVP、cAMP、cGMP、cAMP/cGMP比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 5 Comparison of serum AVP, cAMP, cGMP and cAMP/cGMP between 2 groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时段	AVP,pmol/L	cAMP,pmol/L	cGMP,pmol/L	cAMP/cGMP
观察组	48	治疗前	4.39±1.33	141.65±23.65	24.76±3.67	5.72±1.71
		治疗后	13.33±12.67**	189.74±25.63**	12.34±2.35**	15.37±1.65**
对照组	44	治疗前	4.42±1.63	142.51±22.84	24.53±3.89	5.81±1.35
		治疗后	7.32±1.41*	169.96±24.61*	18.43±2.87*	9.22±1.57*

注:与治疗前比较,* $P < 0.01$;与对照组比较;# $P < 0.01$

Note:vs. before treatment,* $P < 0.01$;vs. control group,# $P < 0.01$

2.6 两组总有效患儿复发率比较

治疗3个月后,两组总有效患儿复发率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗6个月后,观察组总有效患儿复发率显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$),详见表6。

表6 两组总有效患儿复发率比较[例(%)]

Tab 6 Comparison of recurrence rate in total effective children between 2 groups [case(%)]

组别	n	治疗3个月后	治疗6个月后
观察组	45	1(2.22)	5(11.11)*
对照组	34	3(8.82)	13(38.24)

注:与对照组比较,* $P < 0.01$

Note:vs. control group,* $P < 0.01$

2.7 不良反应

两组患儿不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表7。

3 讨论

有研究认为,小儿NE的发生可能与遗传、神经内分泌及心理因素等有关^[13-16]。目前,较广泛认同的是遗传因素、膀胱功能发育不良、夜间睡眠过深、中枢神经系统

发育延迟及心理因素等。鉴于小儿NE的发病较为复杂,故治疗应采用综合治疗^[2]。

表7 两组患儿不良反应发生率比较(例)

Tab 7 Comparison of the incidence of adverse reactions between 2 groups(case)

组别	n	恶心	呕吐	胃不适	轻度腹痛	总发生率,%
观察组	48	1	1	0	1	6.25
对照组	44	1	1	1	1	9.09

甲氯芬酯可兴奋中枢神经系统;山莨菪可松弛平滑肌;谷维素可改善植物神经功能及内分泌调节;维生素B₁可平衡神经。中医学认为,小儿NE属“肾气不足”,肾阳虚为主要证型,肾阳虚者脾肺气虚不能充养肾气,导致肾气亏虚,不能固摄膀胱,膀胱气化功能失约而出现遗尿^[17]。醒脾养儿颗粒由一点红、毛大丁草、山柃茶、蜘蛛香等4种中药材组成,方中一点红清热解毒、消炎利尿;毛大丁草利水、行气、活血、补虚、燥湿醒脾;山柃茶养血补虚、活血通络、镇静安神;蜘蛛香理气和中、活血补虚。诸药合用共奏调整患儿脏腑功能、温阳化气、滋补肾源、温补健脾、固摄缩尿之功效。

正常生理状况下,夜间垂体后叶分泌的AVP较多,而抗利尿作用可使尿量减少,若大脑垂体滞后而使这一节奏发生紊乱,夜间AVP分泌减少,则夜间尿量增加。据文献报道,有70%以上NE患儿夜间AVP分泌水平不足,导致夜间尿量增多,膀胱张力过大而发生遗尿^[6]。有研究显示,小儿NE可能与核苷酸调节异常有关,腺苷环化酶因花生四烯酸增多而受抑制,继而使cAMP下降,cGMP上升,cAMP/cGMP比值降低,机体呈现肾阳虚表现,导致膀胱功能和睡眠觉醒障碍^[9]。因此,上调cAMP、cAMP/cGMP、AVP水平,下调cGMP表达,可能为治疗小儿NE的有效途径。

本研究结果显示,观察组患儿总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义;治疗后,两组患儿肾阳虚症状积分、唤醒阈、BVWI、遗尿频率、血清cGMP均显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组;两组患儿膀胱容量、血清AVP、cAMP、cAMP/cGMP均显著高于同组治疗前,且观察组显著高于对照组,差异均有统计学意义。治疗3个月后,两组临床痊愈患儿复发率比较,差异无统计学意义;治疗6个月后,观察组临床痊愈患儿复发率显著低于对照组,差异有统计学意义。两组患儿不良反应发生率比较,差异无统计学意义。这提示,在常规治疗的基础上,醒脾养儿颗粒能有效改善小儿原发性NE的肾阳虚症状,提高疗效,其原因可能与醒脾养儿颗粒可有效降低血清cGMP水平,升高血清AVP、cAMP水平,调节血清cAMP/cGMP平衡有关。

综上所述,在常规治疗的基础上,醒脾养儿颗粒治疗小儿原发性NE的疗效和安全性均较好,可改善患儿肾阳虚症状及唤醒阈,提高患儿的膀胱容量。由于本研

究纳入的样本量较小,所得结果具有一定的局限性,故此结论有待大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

- [1] 王静,徐秀娟.去氨加压素联合温肾健脾中药治疗小儿遗尿的临床研究[J].中华中医药学刊,2016,34(1):248-250.
- [2] 郭新.升气壮阳法治疗小儿遗尿症临床研究[J].中医学报,2016,31(3):443-445.
- [3] Harari MD.Nocturnal enuresis[J]. *J Pediatr Child Health*, 2013,49(4):264-251.
- [4] Hashem M, Morteza A, Mohammed K, et al. Prevalence of nocturnal enuresis in school aged children: the role of personal and parents related socio-economic and educational factors[J]. *Iran J Pediatr*, 2013,23(1):59-65.
- [5] 王豪,王素梅,万梦婷,等.基于现代文献研究中治疗小儿遗尿的用药规律[J].中国实验方剂学杂志,2016,22(6):200-203.
- [6] 陈秋雨.小儿厌食症应用醒脾养儿颗粒的临床疗效观察[J].中国实用医药,2016,11(15):213-216
- [7] 张筱林,邵青.某妇女儿童医院2012-2013年门诊基本药物使用情况分析[J].中国药房,2015,26(18):2498-2500.
- [8] 中国儿童遗尿疾病管理协作组.中国儿童单症状性夜遗尿疾病管理专家共识[J].临床儿科杂志,2014,32(10):970-973.
- [9] 胡爱霞.遗尿方治疗肾阳虚型小儿遗尿的临床与实验研究[D].武汉:湖北中医药大学,2010.
- [10] 许楷斯.升气壮阳法治疗原发性小儿夜遗尿疗效及机理探讨[D].广州:广州中医药大学,2007.
- [11] 贾小红.去氨加压素联合奥昔布宁治疗儿童单症状性夜间遗尿症的疗效观察[J].中国医院用药评价与分析,2015,15(12):1572-1575.
- [12] 郭翠翠,吕学云,张玉琨,等.沙丁胺醇联合醒脾养儿颗粒治疗儿童夜遗尿疗效观察[J].中国中西医结合儿科学,2015,7(6):581-583.
- [13] Fatouh AA, Motawie AA, Abd AA, et al. Antidiuretic hormone and genetic study in primary nocturnal enuresis [J]. *J Pediatr Urol*, 2013,9(6PtA):831-842.
- [14] Banakhar MA, Al-Shaiji TF, Hassouna MM. Pathophysiology of overactive bladder[J]. *Int Urogynecol J*, 2012,23(8):975-983.
- [15] 邵晶晶,陈小野.小儿遗尿的主要病理是机体整体发育迟缓[J].现代中西医结合杂志,2014,23(32):3639-3642.
- [16] 赵海,林涛,李旭良,等.生物反馈和行为疗法治疗儿童原发性遗尿症的对比研究[J].中华小儿外科杂志,2013,34(8):595-598.
- [17] 杜捷,吴春节.小儿遗尿病的中医辨证治疗[J].中国临床医生,2012,40(12):8-10.

(收稿日期:2016-06-07 修回日期:2016-12-19)

(编辑:陈宏)