

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.23.019

阿立哌唑联合舍曲林治疗青少年 Tourette 氏障碍临床分析*

王敏建,邱继红,蒋国庆[△]

(重庆市精神卫生中心,重庆 401147)

摘要:目的 探讨阿立哌唑联合舍曲林治疗青少年 Tourette 氏障碍的临床疗效和安全性。方法 将 60 例青少年(12~18 岁)Tourette 氏障碍患者随机分为对照组和研究组,各 30 例。对照组患者予阿立哌唑治疗,研究组患者采用阿立哌唑联合舍曲林治疗。结果 对照组完成随访 28 例,研究组 27 例,两组患者各量表基线水平差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后 4 周和 12 周,研究组的耶鲁抽动症严重程度量表(YGTSS)、临床疗效总评量表(CGI)和 Kovacs 儿童抑郁量表(CDI)分值均明显低于对照组($P<0.05$);两组患者副反应量表(TESS)分值比较无显著差异($P>0.05$)。结论 阿立哌唑联合舍曲林治疗青少年 Tourette 氏障碍的临床疗效优于单用阿立哌唑,且对抑郁情绪改善明显。

关键词:阿立哌唑;舍曲林;Tourette 氏障碍;儿童精神障碍;临床疗效;安全性

中图分类号:R969.4;R971*.5

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)23-0060-03

Clinical Efficacy of Aripiprazole Combined with Sertraline in the Treatment of Tourette's Disorder in Adolescents

WANG Minjian, QIU Jihong, JIANG Guoqing

(Chongqing Mental Health Center, Chongqing, China 401147)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy and safety of aripiprazole combined with sertraline in the treatment of Tourette's disorder in adolescents. **Methods** Totally 60 adolescent patients with Tourette's disorder(12-18 years old) were randomly divided into

*基金项目:重庆市精神卫生中心 2018 年院级科研项目[2018-yjkt-01]。

第一作者:王敏建,男,博士研究生,副主任医师,研究方向为儿童青少年精神卫生学,(电子信箱)wmjdoctor@126.com。

[△]通信作者:蒋国庆,男,大学本科,主任医师,研究方向为儿童精神病学,(电子信箱)cqjshk@126.com。

治疗后治疗组患者血清中 TP 等营养指标明显高于对照组,对慢性肾功能衰竭患者来说,血液透析治疗不仅致营养物质丢失,还会导致肾性贫血、钙磷代谢紊乱等。钙磷代谢紊乱将会导致骨代谢异常,从而增加骨质疏松风险。提示辅以肾康注射液有利于改善钙磷代谢紊乱现象,对改善营养状况具有积极作用;同时,还可增加患者透析期间 EPO 的生成,有效调节铁代谢,避免铁丢失,改善贫血状况。炎性细胞因子的存在将会诱发微炎症反应,最终会增强炎症反应而加重病情。CTGF 等细胞因子还可促进成纤维细胞增殖,导致肾间质纤维化,影响预后。辅以肾康注射液可改善炎症反应,减少肾间质纤维相关因子的合成,对控制病情具有积极作用。肾康注射液由大黄、黄芪、丹参、红花等组方,具有活血通络、益气活血等功效。其中,大黄活血通络,通腑泻浊,具有抗凝和抗炎等作用,可有效抑制多种细胞因子,同时还可抑制肾小管间质的炎症^[5];黄芪补气,可提高人体免疫功能,同时还可降低尿蛋白,有效保护肾脏功能;丹参可有效抑制肾脏成纤维细胞增殖,加速其凋亡,同时还能改善肾脏微循环^[6];红花可抑制人体血管内皮产生与释放纤溶酶原激活物,同时还有抑制肾上腺素等收缩血管的作用,对肾脏血液循环的改善具有积极促进作用^[7],与 大黄合用可增强大黄的抗凝、排毒效果。因此,采用肾康注射液辅助治疗慢性肾功能衰竭不仅可改善临床症

状,同时还可纠正患者的营养状况,对改善其预后具有重要作用^[8]。

综上所述,肾康注射液辅助治疗慢性肾功能衰竭疗效显著,且安全性好。

参考文献:

- [1] 汪慧琪,魏林,吴伟,等.中医药治疗慢性肾功能衰竭的系统评价再评价[J].中草药,2014,45(5):738-744.
- [2] 王海燕.肾脏病学[M].第3版.北京:人民卫生出版社,2008:1813-1823.
- [3] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社,2002:129.
- [4] 沈会,陶汉华,张诏,等.基于《金匱要略》虚劳理论探讨慢性肾功能衰竭的辨治规律[J].中华中医药杂志,2014,29(3):752-754.
- [5] 李鹏,孟庆泽,刘德海,等.大黄灌肠汤联合前列地尔治疗慢性肾功能衰竭临床研究[J].中医学报,2017,32(1):120-123.
- [6] 唐英,朱祎,王东,等.黄芪、丹参有效单体对慢性肾功能衰竭大鼠肾组织转化生长因子 β_1 和结缔组织生长因子 mRNA 的影响[J].中医杂志,2014,55(2):144-147.
- [7] 贺娟,行延霞,高继宁.红花注射液联合前列地尔注射液用于慢性肾功能衰竭治疗的临床观察[J].山西医药杂志,2014,43(16):1960-1961.
- [8] 李雨昕.肾康注射液联合血液透析治疗慢性肾功能衰竭的临床效果分析[J].中药药理与临床,2015,31(4):286-289.

(收稿日期:2018-09-28)

the control group and the study group, 30 cases in each group. The patients in the control group were treated with aripiprazole, while the patients in the study group were treated with aripiprazole combined with sertraline. **Results** Totally 28 cases in the control group and 27 cases in the study group were followed up, but there was no significant difference in the baseline level of each scale between the two groups ($P > 0.05$). Four and twelve weeks after treatment, the scores of Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS), Clinical Global Impression (CGI) and Kovacs Children's Depression Inventory (CDI) in the study group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the score of Treatment - Emergent Symptoms Scale (TESS) between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Aripiprazole combined with sertraline is better than aripiprazole alone in the treatment of Tourette's disorder in adolescents and has a significant improvement in the depression.

Key words: aripiprazole; sertraline; Tourette's disorder; child mental disorder; clinical efficacy; safety

Tourette 氏障碍 (Tourette's disorder) 是抽动障碍中最严重的类型, 属神经发育障碍性疾病, 表现为多种运动和一个或更多的发声抽动^[1]。Tourette 氏障碍病程迁延, 且易共患注意缺陷多动障碍、强迫及相关障碍、抑郁障碍等。目前, 对于 Tourette 氏障碍的治疗, 主要采用药物治疗, 如传统抗精神病药物氟哌啶醇、硫必利等。近年来, 新型抗精神病药物广泛用于治疗抽动障碍^[2], 但用抗精神病药物治疗 Tourette 氏障碍效果不佳, 尤其对共患问题的处理不甚满意。本研究中采用阿立哌唑联合舍曲林治疗 Tourette 氏障碍, 临床疗效较好。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准: 符合美国《精神障碍诊断与统计手册(第5版)》(DSM-5)中 Tourette 氏障碍的诊断标准; 耶鲁抽动症严重程度量表(YGTSS)评分总分在25分以上; 年龄12~18岁; 清醒加睡眠脑电图无痫样放电; 既往未服用药物治疗, 或服用除阿立哌唑和舍曲林以外的其他药物治疗效果欠佳, 停用以前药物至少2周; 本研究经医院医学伦理委员会批准, 患者监护人签署知情同意书。

排除标准: 既往有癫痫发作史; 既往有严重心、肝、肾疾病和严重神经免疫系统疾病; 实验室检查有临床意义的异常。

病例选择与分组: 选取医院门诊2018年1月至2019年1月确诊为青少年 Tourette 氏障碍患者60例, 随机分为对照组和研究组, 各30例。随访12周后, 对照组脱落2例, 研究组脱落3例。两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较

组别	性别(男/女, 例)	年龄($\bar{X} \pm s$, 岁)	病程($\bar{X} \pm s$, 年)
对照组($n=28$)	22/6	15.5 $\pm$ 3.4	2.8 $\pm$ 1.6
研究组($n=27$)	19/8	14.8 $\pm$ 2.9	2.4 $\pm$ 2.0
t/χ^2 值	0.487	0.813	0.821
P 值	0.485	0.416	0.536

1.2 方法

对照组患者予阿立哌唑片(商品名安律凡, 浙江大冢制药有限公司, 国药准字 H20061304, 规格为每片

5 mg), 口服, 起始剂量 2.5~5.0 mg/d, 间隔1周按病情增加剂量, 剂量最低 5 mg/d, 最高 30 mg/d, 平均(20.0 $\pm$ 7.5)mg/d。研究组患者联用盐酸舍曲林片(商品名左洛复, 辉瑞制药有限公司, 国药准字 H10980141, 规格为每片 50 mg), 口服 12 岁以下 25 mg/d 起始, 12 岁及以上 50 mg/d 起始, 隔1周按病情逐渐增加剂量, 剂量最低 25 mg/d, 最高 150 mg/d, 平均(75.5 $\pm$ 30.0)mg/d; 阿立哌唑片剂量最低 5 mg/d, 最高 30 mg/d, 平均(17.5 $\pm$ 12.5)mg/d。本研究随访至治疗后12周, 但嘱患者监护人坚持长期治疗。

1.3 观察指标

分别于治疗前、治疗后4周和治疗后12周3个时间点进行量表评定, 均由2名精神科医师采用盲法评定, 一致性检验的 kappa 值为 0.83~0.90。采用 YGTSS 评估抽动严重程度, <25 分属轻度, 25~50 分属中度, >50 分属重度。

采用临床疗效总评量表(CGI)中的病情严重程度分量表(SI)评定病情严重程度, SI 采用 0~7 分的共 8 级评分法, 0 分为无病, 1 分为基本无病, 2 分为极轻, 3 分为轻度, 4 分为中度, 5 分为偏重, 6 分为重度, 7 分为极重。

采用 Kovacs 儿童抑郁量表(CDI)评定 7~17 岁儿童的抑郁症状, 分数越高表示抑郁症状越重^[3]。

采用副反应量表(TESS)评定多个系统的药品不良反应症状及实验室指标改变情况。

1.4 统计学处理

采用 SPSS17.0 统计学软件分析。计量资料采用 t/F 检验, 计数资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2和表3。

3 讨论

Tourette 氏障碍大多病程迁延, 严重者甚至可造成躯体损伤, 如眼部损伤、骨伤或神经系统损伤, 如强烈的头部与颈部运动造成椎间盘疾病, 社会功能损害严重。其发病机制可能与遗传、神经生化、感染和心理因素等有关, 多巴胺活性过度或突触后受体功能代谢异常是目前大多数学者认同的病理生理过程。Tourette 氏障碍伴

表 2 两组患者各量表评分比较 ($\bar{X} \pm s$, 分)

组别	治疗前			治疗后 4 周			治疗后 12 周		
	YGTSS	CDI	CGI	YGTSS	CDI	CGI	YGTSS	CDI	CGI
对照组 ($n=28$)	70.23 $\pm$ 20.35	37.40 $\pm$ 11.47	5.56 $\pm$ 1.30	59.04 $\pm$ 17.64 [*]	34.16 $\pm$ 10.26	4.97 $\pm$ 1.08 [*]	36.25 $\pm$ 10.14 [#]	26.59 $\pm$ 9.73 ^{*#}	3.72 $\pm$ 0.85 [#]
研究组 ($n=27$)	75.60 $\pm$ 27.41	38.43 $\pm$ 12.05	5.87 $\pm$ 0.98	48.25 $\pm$ 20.74 [*]	28.36 $\pm$ 11.07 [*]	4.35 $\pm$ 0.93 [*]	28.37 $\pm$ 11.03 [#]	21.28 $\pm$ 6.47 [#]	2.83 $\pm$ 1.2 [#]
t 值	0.827	0.325	0.996	2.081	2.016	2.278	2.760	2.374	3.183
P 值	0.412	0.747	0.324	0.042	0.048	0.027	0.008	0.021	0.002

注:与本组治疗前相比,^{*} $P < 0.05$;与本组治疗后 4 周相比,[#] $P < 0.05$ 。

表 3 两组患者不同时间点 TESS 评分比较 ($\bar{X} \pm s$, 分)

组别	治疗后 4 周	治疗后 12 周
对照组 ($n=28$)	3.39 $\pm$ 2.16	2.46 $\pm$ 2.18
研究组 ($n=27$)	3.87 $\pm$ 2.35	2.92 $\pm$ 2.64
t 值	0.789	0.706
P 值	0.434	0.484

强迫障碍、抑郁障碍和焦虑障碍等的发生率远高于普通人群,强迫障碍加重了抽动本身的危害,情绪症状可以与抽动症状互为恶性循环、迁延不愈^[4]。

近年来,非典型抗精神病药物、抗癫痫药等治疗抽动障碍的报道越来越多^[5]。阿立哌唑为 D₂ 受体部分激动剂^[6],在多巴胺活性高的地方起到拮抗作用,可改善抽动症状。国内外均有报道称,阿立哌唑治疗抽动障碍的疗效与传统药物相当,且不良反应轻^[7-8]。20%~30% 的抽动障碍患者疗效欠佳,且对情绪问题并无明显疗效^[9]。本研究中发现,Tourette 氏障碍 CDI 分值较高,可能与青少年群体有关,因疾病被同学嘲笑、自尊心下降继发或共患抑郁情绪。舍曲林是 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs),可治疗青少年抑郁障碍和强迫障碍^[10]。本研究结果发现,治疗后 12 周,两组患者的抑郁情绪均有明显改善,且研究组于治疗后 4 周则起效,抑郁情绪改善更明显,提示研究组情绪改善起效快于对照组。

舍曲林通过促进 5-羟色胺(5-HT)的重吸收来改善抑郁情绪。强迫症状不仅与 5-HT 有关,同时与 DA 系统有关。阿立哌唑可通过抑制 DA 功能,对 5-HT 和 DA 系统起到平衡作用;且阿立哌唑也能抑制 5-HT_{2A} 受体功能,提高突触间隙 5-HT 浓度^[11-12],从而改善 Tourette 氏障碍的抽动症状。舍曲林可显著降低阿立哌唑的体内消除现象,提高阿立哌唑的血药浓度,故两药作用机制各有不同,可协同增效^[13],且并未发现不良反应加重情况。有研究发现,SSRIs 类药物抑制 5-HT 回收,协同抗精神病药物阻断黑质-纹状体通路的突触前膜上的 5-HT_{2A} 受体,导致 DA 脱抑制性释放,抵消了对突触后膜 D₂ 受体的阻断效应,减少了锥体外系反应等的发生^[14-15]。

综上所述,阿立哌唑联合舍曲林治疗青少年 Tourette 氏障碍的疗效优于单用阿立哌唑,且不增加不良反应。但本研究样本量少,随访时间短,且仅对 12~

18 岁青少年群体进行研究,还需扩大样本量,增加随访时间,扩大研究群体。

参考文献:

- [1] CAVANNA AE, SERI S. Tourette's Syndrome[J]. BMJ, 2013, 20: 1-6.
- [2] BUDMAN CL. The Role of Atypical Antipsychotics for Treatment of Tourette's Syndrome: An Overview[J]. Drugs, 2014, 74 (11): 1177-1193.
- [3] 尹星,刘正奎. 流动儿童抑郁症状的学校横断面研究[J]. 中国心理卫生杂志, 2013, 27(11): 864-867.
- [4] DOOLEY JM. Tic disorders in childhood[J]. Semin Pediatr Neurol, 2012, 19(13): 231-242.
- [5] 陆聪,张文锐. 氟哌啶醇联合托吡酯治疗小儿抽动障碍疗效及安全性研究[J]. 中国药业, 2018, 27(14): 53-55.
- [6] YANG CS, HUANG H, ZHANG LL, et al. Aripiprazole for the Treatment of Tic Disorders in Children: A Systematic Review and Meta-analysis[J]. BMC Psychiatry, 2015, 15: 179-181.
- [7] 杨春松,张伶俐,朱彩蓉,等. 非典型抗精神病药物在儿童多发性抽动障碍治疗中的研究进展[J]. 中国药事, 2017, 31(1): 7-11.
- [8] ZUDDAS A, ZANNI R, USALA T. Second generation antipsychotics(SGAs) for non-psychotic disorders in children and adolescents: a review of the randomized controlled studies[J]. Eur Neuropsychopharmacol, 2011, 21(8): 600-620.
- [9] 仲崇丽,崔永华,郑毅. 喹硫平合并舍曲林治疗成人 Tourette 综合征临床观察[J]. 临床精神医学杂志, 2010, 20(4): 256-257.
- [10] 何兆宇,符巍,吴胜. 选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂对青少年抑郁患者认知功能的影响[J]. 中国药业, 2018, 27(20): 37-40.
- [11] DENYS D. Pharmacotherapy of obsessive-compulsive disorder and obsessive-compulsive spectrum disorders[J]. Psychiatr Clin North Am, 2006, 29: 553-584.
- [12] GRANT JE. Clinical practice: Obsessive-compulsive disorder[J]. N Engl J Med, 2014, 371(7): 646-653.
- [13] 常双海,寇建华,杜亚松. 利培酮联合氟伏沙明治疗抽动障碍 29 例疗效分析[J]. 临床心身疾病杂志, 2006, 2(6): 408-410.
- [14] 姚素华,谢秀东. 舍曲林联合小剂量阿立哌唑治疗难治性强迫症的对照研究[J]. 赣南医学院学报, 2013, 33(2): 247-249.
- [15] 李志涛,谢宪平,全戈. 舍曲林合并阿立哌唑治疗强迫症的对照研究[J]. 中国医药指南, 2016, 14 (25): 179-180.

(收稿日期:2019-06-04)