

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.22.028

托吡酯治疗 Tourette 综合征 62 例临床观察*

刘盛焱, 蒋国庆, 王敏建[△]

(重庆市精神卫生中心, 重庆 401147)

摘要:目的 探讨托吡酯治疗 Tourette 综合征(TS)的临床疗效和安全性。方法 选取重庆市精神卫生中心收治的 TS 患者 62 例,均予托吡酯片口服,剂量为 1.0~5.0 mg/(kg·d),初始剂量为 0.5 mg/kg,连续治疗 12 周。分别采用耶鲁抽动症严重程度量表(YGTSS)和临床疗效总评价量表(CGI)中的病情严重程度分量表(SI)评估患者的抽动严重程度及疗效,采用副反应量表(TESS)评定药品不良反应。结果 总有效率为 75.81%;患者治疗后的 YGTSS 评分为(30.19±11.03)分,SI 评分为(3.77±0.82)分,明显低于治疗前的(64.10±11.23)分和(5.37±0.93)分($P<0.05$);不良反应发生率为 12.90%,表现为轻度的食欲下降、记忆力减退等,均未给予治疗,逐渐自行消失。结论 托吡酯治疗 TS 疗效确切,可明显降低抽动症状及病情严重程度。

关键词:托吡酯;Tourette 综合征;临床疗效;安全性

中图分类号:R969.4;R971+.6

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)22-0086-03

Clinical Observation of Topiramate in the Treatment of Tourette Syndrome in 62 Cases

LIU Shengyan, JIANG Guoqing, WANG Minjian

(Chongqing Mental Health Center, Chongqing, China 401147)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy and safety of topiramate in the treatment of Tourette syndrome(TS). **Methods** Totally 62 patients with TS admitted to Chongqing Mental Health Center were selected and treated with Topiramate Tablets orally at a dose of 1.0~5.0 mg/(kg·d) with an initial dose of 0.5 mg/kg, the patients were continuously treated for 12 weeks. The severity of convulsions and the clinical efficacy were evaluated by the Severity of Illness(SI) of Clinical Global Impression(CGI) and Yale Global Tic Severity Scale(YGTSS). The adverse drug reactions were evaluated by the Treatment Emergent Symptom Scale(TESS). **Results** The total effective rate was 75.81%. After treatment, the YGTSS score and SI score were (30.19±11.03) points and (3.77±0.82) points, respectively, which were significantly lower than (64.10±11.23) points and (5.37±0.93) points before treatment($P<0.05$). The incidence of adverse reactions was 12.90%, which showed mild loss of appetite and memory, and they disappeared gradually without treatment. **Conclusion** Topiramate is effective in the treatment of TS, which can significantly reduce the severity of tic and disease.

Key words:topiramate;Tourette syndrome;clinical efficacy;safety

Tourette 综合征(TS)又称抽动秽语综合征或多种运动与发声联合抽动障碍,为抽动障碍中最严重的类型,现属神经发育障碍^[1]。TS 症状反复且难以控制,受情绪影响,且共患情绪障碍、强迫障碍及其他儿童神经发育行为障碍的概率较高,随着年龄的增长,对患者的日常生活、在校学习和社会功能等各方面均有严重影响^[2]。目前治疗 TS 以传统抗精神病药物(如硫必利、氟哌啶醇等)为主,副作用大且疗效欠佳,故临床医师需寻求新的治疗药物^[3]。新型广谱抗癫痫药物托吡酯能有效改善 TS 患儿的抽动症状,且与抗精神病药物相比耐受性好、

副作用轻,临床应用前景较好^[4]。本研究中观察了托吡酯治疗 TS 的临床疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《美国精神疾病统计与分类手册(第 5 版)》(DSM-V)诊断标准;年龄小于 18 岁;且耶鲁抽动症严重程度量表(YGTSS)评分总分大于 25 分;治疗前的血沉、抗 O、脑电图检查均正常;使用托吡酯治疗前 2 周,未使用任何抗精神病药物和抗癫痫药物;患者及其监护人均签署知情同意书。

*基金项目:重庆市精神卫生中心院级科研项目[2018-yjkt-01];重庆市精神卫生中心新兴培育学科建设项目。

第一作者:刘盛焱,女,硕士研究生,医师,研究方向为儿童青少年精神卫生学,(电子信箱)734077291@qq.com。

[△]通信作者: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。

治疗慢性阻塞性肺病急性加重临床研究[J]. 国际中医中药杂志,2016,38(4):319-321.

[12] 李竹英,赵仁燕. 慢性阻塞性肺疾病稳定期中医体质与证候关系探析[J]. 中国中医急症,2017,26(3):440-441.

[13] HAKIM A, KHAN Y, ESTEBAN I, et al. Low-Dose Budesonide/Formoterol Counteracts Airway Inflammation and Improves

Lung Function in Chronic Obstructive Pulmonary Disease[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2019, 199(5):662-664.

[14] 张向明,汪根良. 止嗽化痰胶囊联合左氧氟沙星治疗慢性支气管炎急性发作的临床观察[J]. 中国生化药物杂志, 2017, 37(6):259-261.

(收稿日期:2019-11-01;二次修回日期:2020-05-26)

排除标准:既往有癫痫发作;严重心、肝、肾疾病或免疫系统疾病;实验室检查指标明显异常。

病例选择:选取重庆市精神卫生中心 2017 年 10 月至 2019 年 10 月收治的 TS 患者 62 例。其中男 47 例,女 15 例;年龄 8.5~16.0 岁,平均 (11.5 ± 3.8) 岁;病程 1.5~5.2 年,平均 (3.0 ± 1.8) 年。

1.2 方法

患者均予托吡酯片(西安杨森制药有限公司,国药准字 H20020555,规格为每片 25 mg)口服,初始剂量为 0.5 mg/kg,每日 1 次;第 2 周增至 1.0 mg/(kg·d),分 2 次服用;以后每 1、2 周增加 0.5~1.0 mg/kg,直至症状减轻或控制,最大量不超过 5.0 mg/(kg·d)。连续治疗 12 周。

1.3 观察指标及疗效判定标准

抽动严重程度:采用 YGTSS 量表评估,包括运动抽动、发声抽动及综合损伤 3 个方面,前两者满分各为 25 分,后者满分为 50 分。严重度为 3 项得分之和。分数越高表明抽动程度越严重。

病情严重程度:采用临床疗效总评价量表(CGI)中的病情严重程度分量表(SI)评定 TS 程度,无病 0 分,基本无病 1 分,极轻 2 分,轻度 3 分,中度 4 分,偏重 5 分,重度 6 分,极重 7 分。

药品不良反应(ADR):采用副反应量表(TESS)评定,包括 6 组(行为不良反应、实验室检测、神经系统反应、自主神经系统症状、心血管系统反应及其他)、34 项症状。

疗效判定:采用 YGTSS 评分减分率算法评估临床疗效,减分率(%)=(治疗前评分-治疗后评分)/治疗前评分 $\times 100\%$ 。减分率 $\geq 60\%$ 为显效,减分率 30%~59%为有效, $< 30\%$ 为无效。总有效=显效+有效。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 17.0 统计学软件分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。检验水准 $\alpha = 0.05$ (双侧), $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 1。治疗后的 SI 量表评分为 (3.77 ± 0.82) 分,明显低于治疗前的 (5.37 ± 0.93) 分($P < 0.05$)。显效 18 例(29.03%),有效 29 例(46.77%),无效 15 例(24.19%),总有效率 75.81%。62 例患者中出

现 8 例 ADR(12.90%),其中食欲下降 3 例(4.84%)、记忆力减退 2 例(3.23%)、注意力下降、嗜睡、头晕各 1 例(均为 1.61%),均为轻度,且均未给予治疗,逐渐自行消失,未见明显锥体外系 ADR 和体质量增加。

3 讨论

TS 为儿童时期常见的言语和(或)行为异常的疾病,主要表现为反复发作的不自主多部位运动性、发声性抽动,并易共患广泛行为障碍(如注意力缺陷、强迫症、情感问题等)。儿童患病率为 0.39%~1.51%,男女比例约为 4:1^[5]。本研究中得出相同结果,这种性别差异可能与雄激素水平不同有关。

TS 的确切病因尚不清楚,目前普遍认为受遗传和环境双重因素影响^[1,6]。但大多数学者认为其发病机制与中枢神经递质变化相关,尤其是纹状体多巴胺功能活动过度、突触后多巴胺受体超敏^[6]。除多巴胺功能紊乱外,近年的研究还发现,抽动症的发生还与脑内抑制性神经递质 γ -氨基丁酸(GABA)系统功能低下有关,GABA 投射通路减少后,对大脑皮层兴奋性神经元活动抑制性减弱,导致神经兴奋性氨基酸谷氨酸和天冬氨酸增多,引起大脑兴奋性增加,从而产生抽动症状^[7]。其他理论包括脑发育障碍,自身激素影响,包括感染和自身免疫功能障碍等环境因素的影响,以及产前和围生期相关因素的影响等^[2,6]。

临床治疗 TS 的常用药物:抗精神病药物,如氟哌啶醇、硫必利、匹莫齐特等;非典型抗精神病药物,如利培酮、奥氮平、阿立哌唑等; α_2 肾上腺素能受体激动剂,如可乐定、胍法辛等;抗癫痫药物,如丙戊酸盐、托吡酯、左乙拉西坦等;其他,如镁、维生素 B₆ 等^[3,8]。目前作为治疗 TS 一线用药的抗精神病药物及 α_2 肾上腺素能受体激动剂类药物因 ADR 严重,临床使用受限。

以托吡酯为代表的抗癫痫药物被证明能有效控制 TS 症状,且 ADR 相对较轻。托吡酯为由氨基磺酸酯取代单糖的吡喃果糖氨基磺酸酯化合物,属新型广谱抗癫痫药物,临床也用于治疗双相情感障碍、震颤等病症。托吡酯于 2001 年首次报道用于 2 例氟哌啶醇等常规药物治疗无效的 TS 病例,有效控制了抽动症状^[9]。此后,多项研究均报道托吡酯改善 TS 患儿抽动症状的效果优于氟哌啶醇和硫必利等常规药物,且 ADR 较少,安全性更高^[4,10]。

本研究结果表明,托吡酯能有效改善 TS 患儿的症状,在运动性抽动、发声性抽动、综合损伤方面均有较好的改善作用,有效率较高,ADR 轻微,安全性较高。目前认为,托吡酯能增加 γ -氨基丁酸 A 亚型(GABA_A)受体诱导的氯离子内流,通过氯离子大量流入,使神经元细胞膜发生超极化,抑制神经兴奋性氨基酸的释放,增

表 1 患者治疗前后 YGTSS 量表评分比较($\bar{x} \pm s$,分, $n=62$)

项目	治疗前	治疗后	t 值	P 值
运动性抽动	16.50 $\pm$ 3.65	8.90 $\pm$ 2.76	19.587	0.000
发声性抽动	15.02 $\pm$ 3.25	7.52 $\pm$ 2.43	19.821	0.000
综合损害	32.42 $\pm$ 7.83	13.87 $\pm$ 8.37	14.523	0.000
严重度	64.10 $\pm$ 11.23	30.19 $\pm$ 11.03	21.845	0.000