

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.11.018

阿立哌唑联合重复经颅磁刺激治疗儿童抽动障碍临床研究*

罗兴刚¹, 蒋国庆², 王敏建^{2△}

(1. 重庆市精神卫生中心歌乐山院区, 重庆 400036; 2. 重庆市精神卫生中心儿童青少年精神医学教研室, 重庆 401147)

摘要:目的 探讨阿立哌唑联合重复经颅磁刺激治疗儿童抽动障碍的疗效和安全性。方法 选取重庆市精神卫生中心2017年9月至2018年10月收治的6~14岁抽动障碍患儿70例,随机分为对照组(单用阿立哌唑)和研究组(阿立哌唑联合重复经颅磁刺激),均治疗8周。结果 两组患儿的耶鲁综合抽动严重程度量表(YGTSS)评分,治疗前和治疗2周时相当($P>0.05$);研究组治疗4周和8周时明显低于对照组($P<0.05$)。两组治疗2周和4周时的有效率和副反应量表(TESS)评分相当($P>0.05$);研究组治疗8周时的有效率明显高于对照组($P<0.05$),TESS评分明显低于对照组($P<0.05$)。结论 阿立哌唑联合重复经颅磁刺激能有效改善儿童抽动障碍症状,疗效优于单用阿立哌唑。

关键词:抽动障碍;阿立哌唑;重复经颅磁刺激;儿童精神病学;临床疗效;安全性

中图分类号:R969.4;R971

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)11-0062-03

Clinical Study of Aripiprazole Combined with Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in the Treatment of Tic Disorder in Children

LUO Xinggang¹, JIANG Guoqing², WANG Minjian²

(1. Geleshan Hospital of Chongqing Mental Health Center, Chongqing, China 400036; 2. Department of Psychiatry for Children and Adolescents, Chongqing Mental Health Center, Chongqing, China 401147)

Abstract: Objective To investigate the efficacy and safety of aripiprazole combined with repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of tic disorder in children. **Methods** A total of 70 children with tic disorder aged 6-14 years old in the Chongqing Mental Health Center from September 2017 to October 2018 were selected and randomly divided into the control group (treated with aripiprazole alone) and the study group (treated with aripiprazole combined with rTMS). Both groups were treated for eight weeks. **Results** There was no significant difference in the Yale Comprehensive Tourette Severity Scale (YGTSS) score between the two groups before and after two weeks of treatment ($P>0.05$). After four and eight weeks of treatment, the YGTSS score in the study group was significantly lower than that in the control group ($P<0.05$). The effective rate and Treatment Emergent Symptom Scale (TESS) score

*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[渝精卫发[2018]50号]。

第一作者:罗兴刚,男,大学本科,主治医师,研究方向为精神分裂症/儿童青少年精神障碍,(电子信箱)1171082203@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)wmjmaster@126.com。

在用丹参酮Ⅱ_A和丹酚酸B双指标来全面反映丹参的含量。韩治华等^[10]研究发现,止血祛瘀明目片组方合理,多种药味联合作用,对非缺血型视网膜静脉阻塞的疗效显著,可扩张微血管,改善微循环,帮助建立侧支循环,增加血液灌流量,有助于恢复视力。应用止血祛瘀明目片治疗非缺血型视网膜静脉阻塞的临床效果显著^[11-12]。

综上所述,该方法简便可靠,准确度高,所拟订质量标准基本可行,可有效控制止血祛瘀明目片的质量。

参考文献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)[M]. 北京:中国医药科学出版社,2015:76-77.
- [2] 翟少钦,付文贵,闫志强,等. 女贞子正提取液中女贞子薄层色谱鉴别方法的研究[J]. 中兽医医药杂志,2019,38(6):76-79.
- [3] 李德成,刘庆燕. 女贞子化学成分和药理作用的研究进展[J]. 当代医药论丛,2019,17(14):33-34.
- [4] 王涛,刘佳维,赵雪莹. 女贞子中化学成分、药理作用的研究进展[J]. 黑龙江中医药,2019,48(6):352-354.

- [5] 王海花. 女贞子及其有效成分的药理研究[J]. 临床医药文献电子杂志,2019,6(17):192.
- [6] 秦艳芳. 女贞子环烯醚萜类成分及其药理作用研究进展[J]. 家庭医药,2018(10):83.
- [7] 毕莹,赵源,李知晓,等. 中药女贞子的研究进展[J]. 吉林中医药,2019,39(8):1117-1120.
- [8] 万新焕,王瑜亮,周长征,等. 丹参化学成分及其药理作用研究进展[J]. 中草药,2020,51(3):788-798.
- [9] 张彤,刘文杰,李芮琳,等. 丹酚酸B对缺血性脑中风保护作用的研究进展[J]. 中国临床药理学杂志,2019,35(13):1410-1412.
- [10] 韩治华,吴沂旎,王芳,等. 止血祛瘀明目片在非缺血型视网膜静脉阻塞中的作用机制研究[J]. 中国中医眼科杂志,2019,29(3):197-201.
- [11] 宋丽君. 止血祛瘀明目片治疗非缺血型视网膜静脉阻塞的临床疗效观察[J]. 临床合理用药杂志,2014,7(36):138-139.
- [12] 顾建军,吴楚忠. 止血祛瘀明目片治疗非缺血型视网膜静脉阻塞的临床观察[J]. 当代医学,2011,17(22):149.

(收稿日期:2020-08-19;修回日期:2020-12-31)

between the two groups were similar after two and four weeks of treatment ($P > 0.05$). After eight weeks of treatment, the effective rate in the study group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$), while the TESS score in the study group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Aripiprazole combined with rTMS can effectively improve syndrome of the tic disorder in children, and its curative effect is better than that of aripiprazole alone.

Key words: tic disorder; aripiprazole; repetitive transcranial magnetic stimulation; pediatric psychiatry; clinical efficacy; safety

抽动障碍为儿童时期常见神经精神障碍,主要表现为不自主、反复、快速的一个部位或多个部位肌肉抽动或发声抽动^[1-2]。其中,慢性抽动障碍和发声与多种运动联合抽动障碍(Tourette 综合征)对患者的社会功能影响较大,需积极予以药物治疗^[3]。近几年,国内外广泛认可新型抗精神病药物如阿立哌唑、利培酮等治疗抽动障碍的疗效,但长期用药的安全性仍不明确,故需积极寻求其他安全有效的疗法。重复经颅磁刺激(rTMS)基于电感应原理,通过脉冲磁场产生感应电流,进而调节局部脑组织电活动^[4],广泛用于儿童神经精神疾病的治疗。本研究中观察了阿立哌唑联合 rTMS 治疗儿童抽动障碍的临床疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:年龄 6~14 岁;符合《美国精神障碍诊断与统计手册》第 5 版(DSM-5)抽动障碍中慢性抽动障碍、Tourette 综合征的诊断标准;耶鲁抽动症严重程度量表(YGTSS)评分不低于 25 分;既往未使用过控制抽动症的药物;2 h 常规脑电图未见明显痫样放电。本研究经医院医学伦理委员会批准,患儿监护人签署知情同意书。

排除标准:有癫痫发作史,严重的心、肝、肾疾病或免疫系统疾病。

病例选择与分组:选取重庆市精神卫生中心 2017 年 9 月至 2018 年 10 月收治的抽动障碍初诊患儿 70 例。随机分为对照组和研究组,各 35 例。随访 8 周后,对照组脱落 2 例,研究组脱落 3 例,均为外地上学回当地治疗而失访脱落。两组患儿一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表 1。

表 1 两组患儿一般资料比较

Tab. 1 Comparison of the children's general data between the two groups

组别	性别 (男/女,例)	年龄(岁)		病程(年)	
		范围	$\bar{X} \pm s$	范围	$\bar{X} \pm s$
对照组($n=33$)	27/6	6.0~14.8	10.01 $\pm$ 4.68	0.98~3.55	1.85 $\pm$ 1.34
研究组($n=32$)	28/4	6.0~14.9	10.75 $\pm$ 4.21	1.00~4.25	2.26 $\pm$ 1.68
χ^2/t 值	0.471		0.670		1.090
P 值	0.492		0.506		0.280

1.2 方法

两组患儿均予阿立哌唑片(商品名安律凡,浙江大家制药有限公司,国药准字 H20061304,规格为每片 5 mg,口服,起始剂量 2.5 mg/d,2 周后调整至 5~20 mg/d;

治疗期间视锥体外系反应(EPS)适当加服盐酸苯海索片。研究组患儿采用 YRDCCY-II 型经颅磁刺激仪(武汉依瑞德公司)行经颅磁刺激双侧辅助运动区,治疗参数:频率 1 Hz、110% 静息运动阈值强度、每天 1 200 次脉冲,每周治疗 3 次。两组均治疗 8 周。

1.3 观察指标

分别于治疗前及治疗 2、4、8 周末采用 YGTSS^[5]评估患儿抽动严重程度,并判定疗效。以 YGTSS 减分率 $\geq 30\%$ 为有效。分别于治疗 2、4、8 周通过副反应量表(TESS)评定药品不良反应发生情况。每例均由 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。

1.4 统计学处理

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

2 结果

结果见表 2 至表 4。对照组 8 例、研究组 7 例患儿出现 EPS,均予盐酸苯海索片对症治疗;其余常见不良反应包括镇静、乏力、心动过速、头晕、口干,心动过速予盐酸普萘洛尔对症治疗,其余症状均予缓慢加量或暂时减量在用药物,未予其他药物治疗,不良反应均缓解。

3 讨论

抽动障碍在 DSM-5 中被归为神经发育障碍,其发病机制尚不清楚,可能与遗传、脑神经递质功能异常、环境因素等有关,其中多巴胺活性或突触后受体功能代谢

表 2 两组患儿 YGTSS 评分比较($\bar{X} \pm s$,分)

Tab. 2 Comparison of YGTSS scores between the two groups
($\bar{X} \pm s$, point)

组别	治疗前	治疗 2 周	治疗 4 周	治疗 8 周
对照组($n=33$)	60.72 $\pm$ 21.63	56.62 $\pm$ 18.07	38.57 $\pm$ 15.96	28.58 $\pm$ 14.12
研究组($n=32$)	61.05 $\pm$ 19.94	53.14 $\pm$ 16.38	30.82 $\pm$ 14.71	21.53 $\pm$ 12.54
t 值	0.064	0.813	2.034	2.126
P 值	0.949	0.419	0.046	0.037

表 3 两组患儿临床有效率比较[例(%)]

Tab. 3 Comparison of effective rate between the two groups[case(%)]

组别	治疗 2 周	治疗 4 周	治疗 8 周
对照组($n=33$)	10(30.30)	16(48.48)	20(60.61)
研究组($n=32$)	11(34.38)	20(62.50)	27(84.38)
χ^2 值	0.071	1.291	4.584
P 值	0.790	0.256	0.032

表 4 两组患儿 TESS 评分比较 ($\bar{X} \pm s$, 分)

Tab. 4 Comparison of TESS scores between the two groups ($\bar{X} \pm s$, point)

组别	治疗 2 周	治疗 4 周	治疗 8 周
对照组 ($n = 33$)	8.46 $\pm$ 4.98	5.83 $\pm$ 2.76	2.84 $\pm$ 1.64
研究组 ($n = 32$)	8.17 $\pm$ 5.02	5.45 $\pm$ 3.07	2.03 $\pm$ 1.61
t 值	0.234	0.525	2.009
P 值	0.816	0.601	0.049

异常是目前大多数学者认同的病理生理过程^[6]。阿立哌唑属多巴胺(D₂)受体部分激动剂^[7],理论上可改善抽动症状。而黑质-纹状体和结节-漏斗通路多巴胺能正常时,阿立哌唑几乎无效应,故 EPS 轻,较少出现高催乳素血症。阿立哌唑治疗抽动障碍的疗效与氟哌啶醇、硫必利等传统药物疗效相当,且药品不良反应明显少于传统抗精神病药物^[8-9]。本研究中,阿立哌唑药品不良反应轻微,但儿童用药后仍可能出现 EPS、镇静、心动过速等。

为避免药品不良反应,临床也在探索通过物理手段治疗抽动障碍^[10-11]。低频 rTMS 被越来越多地用于治疗儿童抽动障碍,能抑制局部神经元活动,升高运动诱发电位阈值,降低波幅,促进抑制性神经递质的释放,降低皮质兴奋性,从而达到治疗目的^[12]。动物试验研究发现,rTMS 重复、规律地连续刺激能产生累积效应,实现皮质功能的区域性重建,并产生长时程刺激,改变大脑神经结构而使其对外界产生适应性,这种可塑性最终会改变相应的行为和学习能力^[13]。提示 rTMS 产生的生物学作用在刺激停止后还能维持一段时间。SINGH 等^[14]采用 1 Hz 频率的 rTMS 对 25 例 16 岁以下患儿进行为期 20 d 的治疗发现,抽动症状严重程度明显下降,6 个月后随访发现疗效仍持续。乐凯等^[15]发现,1 Hz 频率的 rTMS 治疗患儿的抽动症状,疗效至少持续 6 个月。

本研究中联合治疗与单药治疗在治疗 2 周末的疗效及相关量表评分均无明显差异,而在治疗 4 周末和 8 周末联合治疗优势体现出来,提示可能因为 rTMS 起效慢于药物治疗,其原因需增大样本量进一步研究。本研究结果显示,rTMS 能降低阿立哌唑所致不良反应。林巧玲等^[16]报道,rTMS 能缓解抽动障碍患者伴发的焦虑情绪,可能与 rTMS 作用于大脑皮层,使中枢神经突触细胞去极化,引起一系列脑内代谢及神经电位活动改变的生理功能反应有关。rTMS 能改变突触可塑性、促进认知功能发展,其本身产生的生物学作用能减轻药品不良反应。既往关于 rTMS 治疗儿童神经精神疾病的报道均未发现 rTMS 治疗本身可导致明显不良反应。

综上所述,阿立哌唑联合 rTMS 治疗儿童抽动障碍的疗效优于单用阿立哌唑,且药品不良反应较少。但本研究样本量偏少,随访时间只有 8 周,还需进一步研究联合治疗的长期有效性及安全性,尤其是 rTMS 减轻药

品不良反应等方面。

参考文献

- [1] DOOLEY JM. Tic disorders in childhood[J]. Semin Pediatr Neurol, 2012,19(13):231-242.
- [2] 衣明纪. 儿童抽动障碍的非药物治疗[J]. 中华实用儿科临床杂志,2016,31(12):1771-1777.
- [3] 王敏建,陈黎明,蒋国庆. 利培酮与氟哌啶醇治疗儿童抽动障碍的对照研究[J]. 临床精神医学杂志,2018,28(1):42-44.
- [4] KIOUS BM, JIMENEZ-SHAHED J, SHPRECHER DR. Treatment-refractory Tourette Syndrome[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2016,70:227-236.
- [5] 钟佑泉,吴 惧,谢晓丽,等. 耶鲁抽动症整体严重度量表对抽动障碍患儿的临床评估[J]. 中国实用儿科杂志,2006,21(3):214-216.
- [6] PÉREZ-VIGIL A, DE LA CRUZ LF, BRANDER G, et al. The link between autoimmune diseases and obsessive-compulsive and tic disorders: A systematic review[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2016,71:542-562.
- [7] DE SANTIS M, LIAN JM, HUANG XF, et al. Early Antipsychotic treatment in Juvenile rates elicits long-term alterations to the dopamine neurotransmitter system[J]. Int J Mol Sci, 2016,17(11):E1944.
- [8] 孙 莹,王惠萍,段丽芬. 阿立哌唑治疗抽动障碍的临床疗效和安全性[J]. 中国医药科学,2014,4(21):64-65.
- [9] 李婉婉,罗 强,和宁辛,等. 阿立哌唑联合心理疗法治疗儿童抽动障碍研究[J]. 中国实用神经疾病杂志,2017,20(9):29-31.
- [10] 姚洪秀,李国海,章皎洁. 经颅微电流刺激治疗难治性儿童抽动秽语综合征患者 6 个月临床观察[J]. 临床精神医学杂志, 2015,25(5):321-322.
- [11] 吴传军,陈燕惠. 经颅微电流刺激与阿立哌唑治疗儿童抽动障碍的对照研究[J]. 中国儿童保健杂志,2016,24(6):576-578.
- [12] BLOEH Y, ARAD S, LEVKOVITZ Y. Deep-TMS add-on treatment for intractable Tourette syndrome: a feasibility study[J]. World J Biol Psychiatry, 2014,8(2):1-5.
- [13] HO JANG KWON A, WON SEOK LIM B. 1-Hz low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in children with Tourette's syndrome[J]. Neuroscience Letters, 2011,492(1):1-4.
- [14] SINGH S, KUMAR S, KUMAR N, et al. Low-frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Treatment of Tourette Syndrome: A Naturalistic Study with 3 Months of Follow-up[J]. Indian J Psychol Med, 2018,40(5):482-486.
- [15] 乐 凯,刘 玲,孙曼莉,等. 重复经颅磁刺激治疗儿童多发性抽动症疗效观察[J]. 中华物理医学与康复杂志,2012,34(5):365-368.
- [16] 林巧玲,张 捷,简小兰. 护理干预联合经颅磁治疗抽动症并焦虑状态患者护理分析[J]. 中国卫生标准管理,2018,9(11):150-152.

(收稿日期:2020-03-01;修回日期:2020-09-17)