

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.18.025

左乙拉西坦联合氟哌啶醇治疗小儿自闭症临床研究*

倪金凤,张 洁[△],党媛媛,刘国玉

(河北省唐山市妇幼保健院,河北 唐山 063000)

摘要:目的 探讨左乙拉西坦联合氟哌啶醇治疗小儿自闭症的临床疗效。方法 选取医院2018年10月至2020年10月收治的自闭症患儿108例,采用随机数字表法分为观察组和对照组,各54例。两组患儿均予氟哌啶醇片口服,观察组加服左乙拉西坦片。两组均连续治疗4周。结果 观察组总有效率为90.74%,显著高于对照组的72.22% ($P < 0.05$)。观察组患儿治疗后的自闭症儿童发展评定量表评分、自闭症行为检查量表评分均显著低于对照组;脑源性神经营养因子(BDNF)及B淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)蛋白表达水平均显著高于对照组;大体功能评定量表评分、认知功能筛查量表评分均显著高于对照组,社会功能缺陷筛选量表评分显著低于对照组($P < 0.05$)。观察组与对照组不良反应发生率相当(14.81%比9.26%, $P > 0.05$)。结论 左乙拉西坦联合氟哌啶醇治疗小儿自闭症,能改善患儿的症状评分、社会行为能力及BDNF、Bcl-2蛋白的表达水平。

关键词:小儿自闭症;左乙拉西坦;氟哌啶醇;脑源性神经营养因子;B淋巴细胞瘤-2

中图分类号:R969.4;R971^{+.6}

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)18-0097-03

Clinical Study of Levetiracetam Combined with Haloperidol in the Treatment of Children with Autism

NI Jinfeng, ZHANG Jie, DANG Yuanyuan, LIU Guoyu

(Tangshan Maternal and Child Health Hospital, Tangshan, Hebei, China 063000)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of levetiracetam combined with haloperidol in the treatment of children with autism. **Methods** A total of 108 children with autism admitted to the hospital from October 2018 to October 2020 were selected and randomly divided into the observation group and the control group according to the random number table method, with 54 cases in each group. The children in the two groups were given Haloperidol Tablets, on this basis, the children in the observation group were given Levetiracetam Tablets. Both groups were treated continuously for four weeks. **Results** The total effective rate in the observation group was 90.74%, which was significantly higher than 72.22% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the scores of the Children Autism Rating Scale (CARS) and the Autism Behavior Checklist (ABC) in the observation group were significantly lower than those in the control group, the levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and B lymphocyte tumor-2 (Bcl-2) protein in the observation group were significantly higher than those in the control group, the scores of the Global Assessment Function (GAF) and the Cognitive Abilities Screening Instrument (CASI) in the observation group were significantly higher than those in the control group, while the scores of the Social Disability Screening Schedule (SDSS) in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse drug reactions in the observation group was similar to that in the control group (14.81% vs. 9.26%, $P > 0.05$). **Conclusion** Levetiracetam combined with haloperidol in the treatment of children with autism can improve the symptom score, social behavior ability, and the expression levels of BDNF and Bcl-2 protein.

Key words: children with autism; levetiracetam; haloperidol; brain-derived neurotrophic factor; B lymphocyte tumor-2

自闭症又称孤独症或孤独性障碍,是广泛性发育障碍的代表性疾病,以儿童为多发群体,且男性发病率高于女性,已成为危害小儿生命健康的社会公共卫生问题,表现为社会交往障碍、交流障碍、兴趣狭窄和刻板重复的行为方式,严重影响患儿的正常生活和身体发育,且可能造成智力的终身性损伤^[1-2]。目前,对于小儿自闭症尚无特效治疗药物,主要以家属、医师共同参与的行为疗法、综合疗法、生理学干预等非药物治疗为主,同时也可使用抗精神类药物(如氟哌啶醇)减轻多动、冲动、自语、自伤和刻板行为,稳定患儿情绪^[3]。随着研究的深入,临床发现自闭症患儿存在脑部神经细胞

功能损伤。左乙拉西坦可抑制海马癫痫样突发放电,可能选择性地抑制癫痫样突发放电的超同步性和癫痫发作的传播,能调节神经活动功能状态,且不影响正常神经细胞的兴奋性^[4]。本研究中探讨了左乙拉西坦联合氟哌啶醇治疗小儿自闭症的临床疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《儿童孤独症诊疗康复指南》^[5]中相关诊断标准,经综合病史、躯体和神经系统检查、精神检查、辅助检查确诊;年龄3~12岁;对本研究拟用药物无禁忌证或过敏反应;能配合研究方案的实施。本研究

*基金项目:河北省医学科学研究重点课题[20171324]。

第一作者:倪金凤,女,硕士研究生,副主任医师,研究方向为儿科学,(电子信箱)nijinfeng2021@163.com。

[△]通信作者:张洁,女,大学本科,主任医师,研究方向为儿科学,(电子信箱)toulangdou7031@163.com。

经医院医学伦理委员会批准[伦理学批件号:伦〔2018〕10号],患儿家属签署知情同意书。

排除标准:先天性疾病;原发性精神障碍;入组前已接受相关治疗药物干预;基础资料、临床检测数据缺失;中途自愿退出;未严格执行治疗方案。

病例选择与分组:选取医院2018年10月至2020年10月收治的自闭症患儿108例,采用随机数字表法分为观察组和对照组,各54例。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($n = 54$)

Tab. 1 Comparison of the children's general data between the two groups ($n = 54$)				
组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	体质量 ($\bar{X} \pm s$,kg)	病程 ($\bar{X} \pm s$,月)
观察组	38/16	7.79 $\pm$ 1.98	25.98 $\pm$ 4.11	4.39 $\pm$ 1.09
对照组	40/14	8.27 $\pm$ 2.11	26.34 $\pm$ 4.87	4.58 $\pm$ 1.12
χ^2/t 值	0.782	0.931	0.865	0.653
P 值	0.333	0.308	0.317	0.475

1.2 方法

两组患儿入院后均予心理疏导和健康宣教,进行身体锻炼,并以行为教育疗法对自闭症状进行干预缓解,同时于餐后服用氟哌啶醇片(宁波大红鹰药业股份有限公司,国药准字H33020585,规格为每片2 mg)2 mg,每日2次。观察组患者加予左乙拉西坦片(UCB Pharma公司,国药准字H20120152,规格为每片0.25 g)10 mg/kg,口服,每日2次。两组患儿均连续治疗4周。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:1)症状评分,采用自闭症儿童发展评定量表(CARS)、自闭症行为检查量表(ABC)评估症状严重程度。CARS共15个小项,每项1~4分,满分60分,分值越高表明自闭症状越严重;ABC共57个小项,满分158分,分值越高表明自闭症行为越严重。2)血清学指标,采集患儿治疗前后空腹静脉血3 mL,抗凝,3 000 r/min离心15 min,分离,得血清,采用酶联免疫吸附法、以多功能酶标仪检测脑源性神经营养因子(BDNF)、B淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)蛋白表达水平,试剂盒购自上海蓝基生物科技有限公司,严格按说明书操作。3)社会行为能力评分,采用大体功能(GAF)评分量表、社会功能缺陷筛选表(SDSS)、认知功能筛查量表(CASI)评估。GAF评分量表包括心理、社会、职业功能等内容,满分100分,分值越高表明社会行为功能越好;SDSS包括职业、社会等10项,采用无、轻、中、重四级评分法,分别计0,1,2,3分,满分30分,分值越高表明社会行为功能越差;CASI量表包括注意力、定向力、记忆力、思维流畅性、语言表达力5项,每项满分10分,分值越高表明认知功能越好。

疗效判定^[6]:显效,各项症状完全消退,CARS评分

下降>80%;有效,各项症状均有显著减退,CARS评分下降30%~80%;无效,各项症状及CARS评分均无改善。总有效=显效+有效。

安全性:观察治疗期间两组患儿不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 21.0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2至表6。

表2 两组患儿临床疗效比较[例(%), $n = 54$]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case (%), $n = 54$]				
组别	显效	有效	无效	总有效
观察组	28(51.85)	21(38.89)	5(9.26)	49(90.74)
对照组	20(37.04)	19(35.19)	15(27.78)	39(72.22)
χ^2 值				6.136
P 值				0.013

表3 两组患儿症状评分比较($\bar{X} \pm s$,分, $n = 54$)

Tab. 3 Comparison of symptom scores between the two groups ($\bar{X} \pm s$, point, $n = 54$)				
组别	CARS评分		ABC评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	39.48 $\pm$ 6.93	18.37 $\pm$ 2.95*	102.31 $\pm$ 13.28	48.82 $\pm$ 5.38*
对照组	41.09 $\pm$ 6.84	22.34 $\pm$ 3.72*	104.02 $\pm$ 14.27	53.16 $\pm$ 5.12*
t 值	1.215	6.145	0.645	4.294
P 值	0.227	0.000	0.521	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表4、表5同。

Note: Compared with those before treatment, * $P < 0.05$ (for Tab. 3-5).

表4 两组患儿血清学指标水平比较($\bar{X} \pm s$,ng/mL, $n = 54$)

Tab. 4 Comparison of serum index levels between the two groups ($\bar{X} \pm s$, ng/mL, $n = 54$)				
组别	BDNF		Bcl-2	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	19.37 $\pm$ 3.91	42.64 $\pm$ 4.91*	47.74 $\pm$ 5.48	89.12 $\pm$ 7.90*
对照组	20.33 $\pm$ 3.95	38.04 $\pm$ 4.42*	48.58 $\pm$ 5.67	83.56 $\pm$ 7.42*
t 值	1.269	5.117	0.783	3.770
P 值	0.207	0.000	0.435	0.000

表5 两组患儿社会行为能力评分比较($\bar{X} \pm s$,分, $n = 54$)

Tab. 5 Comparison of social behavior ability scores between the two groups ($\bar{X} \pm s$, point, $n = 54$)						
组别	GAF评分		SDSS评分		CASI评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	56.22 $\pm$ 5.87	84.12 $\pm$ 7.33*	18.31 $\pm$ 3.52	5.86 $\pm$ 1.62*	23.22 $\pm$ 4.32	41.05 $\pm$ 5.49*
对照组	55.43 $\pm$ 5.78	79.35 $\pm$ 7.73*	18.09 $\pm$ 3.41	8.35 $\pm$ 1.90*	24.04 $\pm$ 4.47	38.05 $\pm$ 4.90*
t 值	0.705	3.290	0.330	7.328	0.969	2.996
P 值	0.483	0.001	0.742	0.000	0.335	0.003

表6 两组患儿不良反应发生情况比较[例(%), n = 54]

Tab. 6 Comparison of the incidence of adverse drug reactions between the two groups [case (%), n = 54]					
组别	恶心呕吐	腹痛腹泻	皮疹	嗜睡	合计
观察组	2(3.70)	2(3.70)	2(3.70)	2(3.70)	8(14.81)
对照组	2(3.70)	1(1.85)	1(1.85)	1(1.85)	5(9.26)
χ^2 值	0.787				
P值	0.375				

3 讨论

小儿自闭症的发病机制尚未明确,现有研究显示其与遗传、感染、免疫和孕期理化因子刺激等多重因素有关,尚缺乏特效治疗手段,行为疗法、综合疗法、生理学干预等非药物治疗仍为主流治疗手段,但单用时存在起效慢、疗效不足等问题。为进一步提高疗效,须给予相应药物治疗以迅速改善症状。抗精神类药物的应用较广泛,如氟哌啶醇可缓解患儿的多动、冲动、自语、自伤和刻板行为,稳定患儿的情绪,以改善精神类相关症状^[7]。但小儿自闭症发病过程中出现的脑部神经细胞功能的损伤仍缺少相应的治疗药物干预。

本研究中观察组临床疗效明显优于对照组,表明联合用药疗效良好。左乙拉西坦对电流或多种致惊剂最大刺激诱导的单纯癫痫发作无抑制作用,并在亚最大刺激和阈值试验中仅显示微弱活性^[8]。另外,左乙拉西坦可特异性结合靶蛋白物质mTOR,抑制mTOR信号通路的磷酸化过程,保护神经细胞,减少神经细胞损害。mTOR信号通路是调节人体脑神经功能的重要通路,在患儿发病过程中,mTOR信号通路被激活,导致神经元胞体增大、电活动异常,而左乙拉西坦可通过抑制mTOR信号通路,明显改善脑内神经细胞活动^[9-10]。另外,左乙拉西坦还可抑制脑内神经胶质细胞的过度增殖,维持神经细胞微环境中兴奋性谷氨酸盐的稳定性,进一步发挥神经细胞的保护作用^[11]。本研究中观察组患者治疗后的CARS评分、ABC评分均明显低于对照组,表明左乙拉西坦能进一步改善患儿的自闭症症状。

BDNF主要由星形胶质细胞和神经细胞以自分泌和旁分泌的形式分泌,主要在脑组织的海马区、扣带前回、杏仁核以及皮质等区域有大量的分布。而在患儿脑组织中BDNF通常呈低表达,神经细胞缺乏营养,会导致海马依赖性的学习与记忆能力受到一定损害^[12]。Bcl-2家族蛋白主要调控细胞凋亡,可抑制多种细胞毒素引起的细胞死亡,自闭症的发病过程中由于Bcl-2蛋白表达水平降低,神经细胞凋亡增多,其增殖、分化和凋亡间的平衡被打破^[13]。本研究中,观察组患者治疗后的BDNF及Bcl-2蛋白表达水平明显升高,初步推断左乙拉西坦对小儿自闭症的作用机制可能与上调BDNF及

Bcl-2蛋白表达有关。本研究结果显示,观察组患者治疗后的GAF评分、CASI评分均明显高于对照组,SDSS评分明显低于对照组,表明左乙拉西坦能进一步改善患儿的社会行为能力,缓解社交功能障碍。且观察组患儿增加左乙拉西坦治疗,不良反应发生率未明显增加。

综上所述,左乙拉西坦联合氟哌啶醇治疗小儿自闭症,能改善患儿的症状评分,上调BDNF、Bcl-2蛋白表达水平,改善社会行为能力。

参考文献

[1] 郭盼盼,刘立志,王利霞. 自闭症患儿家长的绝望感状况及影响因素[J]. 中国健康心理学杂志,2020,28(7):26-29.

[2] KEKLIK D, NAZIK E. Knowledge about childhood autism among nurses in Turkey: A cross-sectional descriptive study[J]. Perspectives in Psychiatric Care, 2021, 57(4): 1637-1644.

[3] 冯鹏飞. 小儿智力糖浆联合综合康复训练对孤独症儿童语言障碍的疗效分析[J]. 中国药业, 2017, 26(11): 72-74.

[4] 丁盛,王翠锦,王纪文,等. 热性惊厥复发及左乙拉西坦间歇短程预防的临床研究[J]. 中国小儿急救医学, 2021, 28(5): 405-409.

[5] 国家卫生健康委员会. 儿童孤独症诊疗康复指南(卫办医政发[2018]123号)[J]. 中国儿童保健杂志, 2011, 19(3): 289-294.

[6] 中华医学会儿科学分会发育行为学组,中国医师协会儿科学分会儿童保健专业委员会,儿童孤独症诊断与防治技术和标准研究项目专家组. 孤独症谱系障碍儿童早期识别筛查和早期干预专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2017, 55(12): 890-897.

[7] 杜青,何宏祥. 孤独症谱系障碍儿童语言和社交沟通障碍相关问题[J]. 中国实用儿科杂志, 2019, 34(8): 21-26.

[8] BENNURI SC, ROSE S, FRYE RE. Mitochondrial Dysfunction Is Inducible in Lymphoblastoid Cell Lines From Children With Autism and May Involve the TORC1 Pathway[J]. Frontiers in Psychiatry, 2019, 10(23): 269-274.

[9] 张建英,汤娟,张倩,等. 右美托咪定对抑郁症大鼠行为及海马BDNF和mTOR蛋白表达的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2020, 36(2): 282-288.

[10] 盛国霞,江克文. mTOR信号通路在孤独症谱系障碍中的研究进展[J]. 中国当代儿科杂志, 2019, 21(7): 105-110.

[11] 梁稀,许虹,李欣璐. 左乙拉西坦改善颞叶癫痫认知功能障碍的研究进展[J]. 中华神经科杂志, 2020, 53(5): 376-381.

[12] 王玲娇,周春华,王建欣. HPLC-MS/MS法同时测定脑卒中后癫痫患者血浆中丙戊酸钠和左乙拉西坦的浓度[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(19): 2395-2398.

[13] 赵婷,于静,王婷婷,等. 新疆癫痫患儿左乙拉西坦稳态血药浓度影响因素探讨及参考区间的初步建立研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(10): 1208-1211.

(收稿日期:2021-08-19;修回日期:2022-01-08)