·临床研究·

托吡酯对多发性抽动症儿童焦虑障碍的影响

周炫孜　肖农　黄琴蓉　余文玉
重庆医科大学附属儿童医院康复科，国家儿童健康与疾病临床医学研究中心，儿童发育疾病研究教育部重点实验室，儿科学重庆市重点实验室，重庆　400014
通信作者：肖农，Email：xiaonongwl@163.com

【摘要】　目的　探讨托吡酯对多发性抽动症儿童焦虑障碍的影响。**方法**　选取 80 例多发性抽动症儿童，按照随机数字表法将其分为试验组和对照组，每组 40 例。试验组予以托吡酯治疗，剂量 0.5~1 mg·kg^{-1}·d^{-1}，治疗 1 周后开始加量，目标剂量控制在 1~2 mg·kg^{-1}·d^{-1}，对照组予以硫必利治疗，每次 50 mg，每日2 次，维持剂量控制在 50~150 mg/d，共治疗 6 个月，治疗期间每 1~2 月定期门诊复诊。治疗前、治疗 6 个月后（治疗后），采用耶鲁抽动严重程度量表（YGTSS）、Conners 父母问卷（PSQ）评估 2 组患儿的抽动症状及焦虑障碍。**结果**　治疗前，2 组患儿抽动症状、焦虑障碍情况比较，差异无统计学意义（P>0.05）。治疗后，2 组患儿抽动症状、焦虑障碍情况均较组内治疗前改善，且试验组治疗后 YGTSS、PSQ 评分优于对照组（P<0.05）。**结论**　托吡酯可改善患儿的抽动症状和焦虑障碍，无明显不良反应。

【关键词】　儿童；　多发性抽动症；　治疗；　托吡酯；　焦虑障碍
DOI：10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2021.09.013

多发性抽动症又称抽动-秽语综合征，是一种儿童时期的神经精神性疾病，特征表现为多种类型的运动和声音的抽动，常伴有心理行为障碍，患病率 0.77%[1-2]。多发性抽动症患者的焦虑障碍发生率为 19%~80%，其中儿童和青年患者的发病率逐渐增加[3]。有研究表明，患有焦虑障碍的多发性抽动症患者的生活质量有所下降[4]。更有一项青少年研究结果显示焦虑程度可以预测其自杀倾向[5]。轻症患者一般仅需健康教育及心理干预即可缓解，部分经上述治疗无法控制的患儿需考虑使用药物治疗，所有的药物治疗方案都是通过缓解、而非治愈抽动症状来达到改善目的[6]。在治疗多发性抽动症的药物研究中，基于随机、双盲、安慰剂对照的研究通常样本量较小[7]。目前在欧洲只有氟哌啶醇被批准应用，但由于其不良反应多，导致应用范围有限[8]。临床上通常将硫必利作为多发性抽动症的首选药物，原因是不良反应少[9]。有研究结果显示，托吡酯具有控制抽动和稳定情绪的疗效，因暂未观察到典型和非典型抗精神病药物所致的患者体重增加及代谢问题，被多数学者认为可能在治疗多发性抽动症方面的前景较好[10-11]。本研究选取 80 例多发性抽动症患儿，探讨托吡酯在控制多发性抽动症儿童焦虑障碍方面的应用价值。

对象与方法

一、研究对象

纳入标准：①符合《美国精神疾病诊断和统计手册》第 5 版中多发性抽动症的诊断标准，即满足以下条件，多种运动与一种或多种发声抽动都曾在疾病的某个时间出现过，不一定是同时出现的；抽动无固定的频率，但自首次抽动起已持续 1 年以上；发病年龄低于 18 岁；抽动症状不能归因于某种物质（如可卡因）的生理效应或其他疾病（如亨廷顿病、病毒性脑炎）；②耶鲁抽动症严重程度量表（Yale global tic severity scale，YGTSS）[12] 评分总分≥25 分；③患儿家长均签署知情同意书，本研究通过医院伦理审批（2017 年伦审第 210 号）。排除标准：①风湿性舞蹈病、肝豆状核变性、癫痫肌阵挛性发作以及其他神经系统疾病引起的抽动障碍；②不能坚持治疗者。

选取 2017 年 9 月至 2019 年 9 月在重庆医科大学附属儿童医院门诊就诊的多发性抽动症患儿 80 例。按照随机数字表法将其分为试验组和对照组，每组 40 例。2 组患儿年龄、性别、病程等一般资料比较，差异无统计学意义（P>0.05），具有可比性，详见表 1。

表 1　2 组患儿一般资料

组别	例数	性别（例）		年龄（岁，$\bar{x}\pm s$）	病程（月，$\bar{x}\pm s$）
		男	女		
试验组	40	33	7	8.4±2.5	15.97±3.59
对照组	40	35	5	8.3±2.4	15.56±4.52

二、治疗方法

试验组采用托吡酯（西安杨森制药有限公司，规格25 mg，国药准字 H20020555）治疗，初始计量 0.5~1 mg·kg^{-1}·d^{-1}，治疗 1 周，根据患儿的不同情况，每周加量 0.5~1 mg·kg^{-1}·d^{-1}（分 2 次服用），目标剂量控制在 1~2 mg·kg^{-1}·d^{-1}。对照组采用硫必利（江苏天士力帝益药业有限公司，规格 100mg，国药准字 H32026011）治疗，初始按每次 50 mg、每日 2 次服用，根据患儿的个体情况，每周加量 50 mg，维持剂量控制在 50~150 mg（分 2 次服用）。持续观察 6 个月，治疗期间每 1~2 月定期门诊复诊。

三、评价方法

治疗前及治疗 6 个月后（治疗后），由专业心理医生对 2 组患儿的抽动症状及焦虑情况进行评价。

1.患儿抽动症状评定：采用 YGTSS 对患儿开展评定，该量表由抽动严重度（运动和发声抽动）和整体损伤度（压力导致整

体残障程度)组成,YGTSS 评分=抽动严重度评分+整体损伤评分。

2.患儿焦虑程度评定:采用 Conners 父母问卷(parent symptom questionnaire,PSQ)[13]进行评定,该量表由品行问题、学习问题、心身问题、冲动-多动、焦虑和多动指数 6 个条目组成。本研究选用焦虑评分进行评价,其中包含惧怕(新环境、陌生人、陌生地方、上学)、怕羞、忧虑比别人多(忧虑、孤独、疾病、死亡)、让自己受别人欺骗这 4 个方面。

3.不良反应:复诊时向家长询问儿童有无头晕、嗜睡、锥体外系反应(如肌张力异常、食欲变化、体重变化、记忆力减退、注意力下降)等情况[14],并进行记录。

四、统计学方法

采用 SPSS 25.0 版统计学软件进行数据处理,符合正态分布的计量资料以($\bar{x}\pm s$)形式表示,两样本均数间比较采用方差分析;不符合正态分布的计量资料比较采用秩和检验,组间比较采用独立样本秩和检验,组内比较采用配对样本秩和检验;计数资料比较采用卡方检验,$P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

结　果

一、2 组患儿治疗前、后抽动情况比较

治疗前,2 组患儿 YGTSS 评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,2 组患儿抽动症状均较组内治疗前有所改善,且治疗组患儿治疗后抽动症状改善优于对照组($P<0.05$),详见表 2。

表 2　2 组患儿治疗前、后 YGTSS 评分比较[分,$M(P_{25},P_{75})$]

组别	例数	治疗前	治疗后
试验组	40	44.50(43.00,56.00)	29.00(0.00,31.00)[ab]
对照组	40	50.00(44.00,58.00)	42.00(32.00,45.00)[a]

注:与组内治疗前比较,[a]$P<0.05$;与对照组治疗后比较,[b]$P<0.05$

二、2 组患儿治疗前、后焦虑障碍情况比较

治疗前,2 组患儿 PSQ 评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,2 组患儿焦虑障碍均较组内治疗前有所改善,且治疗组患儿治疗后焦虑障碍改善优于对照组($P<0.05$),详见表 3。

表 3　2 组患儿治疗前、后 PSQ 评分比较[分,$M(P_{25},P_{75})$]

组别	例数	治疗前	治疗后
试验组	40	2.50(2.25,2.50)	1.25(1.00,1.25)[ab]
对照组	40	2.50(2.25,2.50)	2.25(2.00,2.50)[a]

注:与组内治疗前比较,[a]$P<0.05$;与对照组治疗后比较,[b]$P<0.05$

三、副作用

本研究对照组中有 1 例患儿自诉在服用硫必利后出现嗜睡;托吡酯用作抗癫痫药物时,由于剂量较大,有嗜睡、食欲减退、认知功能障碍、体重下降等不良反应报道。本研究用于治疗多发性抽动症的剂量较小,随访时患儿和家长都未反映有相关的不良反应出现。

讨　论

有研究认为多发性抽动症有家族聚集现象,可能是多个基因与环境因素相互作用的结果[15]。也有研究表明,多发性抽动症系链球菌感染后引起的自身免疫性反应。其他的影响因素可能有产前和围产期事件、社会心理因素、情绪气氛、家庭环境、父母教育方式和家庭结构等。多发性抽动症合并情绪障碍的高风险期起始于 7 岁,其中焦虑障碍起始于 4 岁[16]。多发性抽动症合并抑郁的风险与抽动症状发作时间、持续时间呈正相关[17]。多发性抽动症成年患者的自杀率较高,尤其是自青少年期患有慢性抽动障碍的患者[18]。研究发现当患儿共患焦虑障碍时,其抽动症状会加重[19]。

托吡酯可能通过非苯二氮卓类药物作用机制和第二信使系统,与变构 GABA-A 受体结合,从而提高人脑中 GABA 浓度,增强 GABA 能抑制性突触的传递。托吡酯可通过拮抗 α-氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸(α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropioinic acid,AMPA)受体,抑制脑谷胱甘肽释放,并可减少 NA^+、Ca^{2+}通道神经元活动。有研究表明,细胞内的钙超载可导致神经细胞的病理损害,然而钙超载是否是多发性抽动症的发病机制之一,还需进一步研究[20]。另有报道,托吡酯可通过 AMPA 受体,增强葡萄糖转运和胰岛素作用,进而抑制食欲[21]。因此,托吡酯可作为非典型抗精神病药物的辅助用药,用于体重增加的患者,尤其是抗精神病类药物耐药的患者[22]。McIntyre 等[23]建议情绪障碍患者应常规完善代谢筛查,且对于合并体重超重的患者,首先推荐药物为托吡酯和二甲双胍。

本研究中,2 组患儿治疗后 YGTSS、PSQ 评分均较组内治疗前改善,且试验组治疗后 YGTSS、PSQ 评分较对照组改善($P<0.05$)。提示与对照组比较,采用托吡酯治疗多发性抽动症患儿,不仅能显著改善患儿的抽动症状,还能控制患儿的焦虑障碍。本研究中,对照组有 1 例患儿在服用硫必利后出现嗜睡副作用,其余患儿未出现明显的特殊不适症状,提示托吡酯的不良反应发生率较低。

综上,托吡酯可以改善多发性抽动症患儿的抽动症状,同时对焦虑障碍也有显著改善作用,其应用剂量小,家长与患儿更容易接受、依从性更好。本研究针对多发性抽动症患儿的焦虑障碍进行了客观的评价,但也存在不足之处,如样本量小、未设立安慰剂对照、缺乏远期疗效评估等,今后将扩大样本量行进一步研究。

参 考 文 献

[1] Stern JS, Burza S, Robertson MM. Gilles de la tourette's syndrome and its impact in the UK[J]. Postgrad Med J,2005,81(951):12-19. DOI:10.1136/pgmj.2004.023614.

[2] Knight T, Steeves T, Day L, et al. Prevalence of tic disorders: a systematic review and meta-analysis[J]. Pediatr Neurol, 2012, 47(2): 77-90. DOI:10.1016/j.pediatrneurol.2012.05.002.

[3] Martino D, Ganos C, Pringsheim TM. Tourette syndrome and chronic tic disorders: the clinical spectrum beyond tics[J].Int Rev Neurobiol, 2017, 134(1):1461-1490. DOI:10.1016/bs.irn.2017.05.006.

[4] Guan B,Deng Y,Cohen P, et al. Relative impact of axis I mental disorders on quality of life among adults in the community[J]. J Affect Disord, 2011, 131(1-3):293-298.DOI:10.1016/j.jad.2011.01.010.

[5] Rodriguez KA, Kendall PC. Suicidal ideation in anxiety-disordered youth: identifying predictors of risk[J].J Clin Child Adolesc Psychol, 2014, 43(1): 51-62. DOI:10.1080/15374416.2013.843463.

[6] Gilbert D. Treatment of children and adolescents with tics and tourette

syndrome[J]. J Child Neurol, 2006, 21(8): 690-700. DOI:10.1177/08830738060210080401.

[7] Robertson MM, Stern JS. Gilles de la tourette syndrome: symptomatic treatment based on evidence[J]. Eur Child Adolesc Psychiatry,2000, 9(1):60-75. DOI:10.1007/s007870070020.

[8] Roessner V, Plessen KJ, Rothenberger A, et al. European clinical guidelines for tourette syndrome and other tic disorders. Part II: pharmacological treatment[J]. Eur Child Adolesc Psychiatry, 2011, 20(4): 173-196.DOI:10.1007/s00787-011-0163-7.

[9] Roessner V, Schoenefeld K, Buse J, et al. Pharmacological treatment of tic disorders and tourette syndrome[J]. Neuropharmacology, 2013, 68(1): 143-149. DOI:10.1016/j.neuropharm.2012.05.043.

[10] 杨春松,张伶俐,黄红,等.抗癫痫药物在儿童多发性抽动症治疗中的研究进展[J].中华妇幼临床医学杂志(电子版),2015,11(3):407-410. DOI:10.3877/cma.j.issn.1673-5250.2015.03.026.

[11] Egolf A, Coffey BJ. Current pharmacotherapeutic approaches for the treatment of tourette syndrome[J]. Drugs Today, 2014, 50(2): 159-179. DOI: 10.1358/dot.2014.50.2.2097801.

[12] Leckman JF, Riddle MA, Hardin MT, et al. The Yale global tic severity scale: initial testing of a clinician-rated scale of tic severity[J]. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1989, 28(4): 566-573. DOI: 10.1097/00004583-198907000-00015.

[13] 苏林雁,李雪荣,黄春香,等. Conners 父母症状问卷的中国城市常模[J].中国临床心理学杂志,2001,9(4):241-243,252.DOI:10.3969/j.issn.1005-3611.2001.04.001.

[14] Yang CS, Zhang LL, Zeng LN, et al. Topiramate for tourette's syndrome in children: a meta-analysis[J]. Pediatr Neurol, 2013, 49(5): 344-350.DOI:10.1016/j.pediatrnerol.2013.05.002.

[15] Keen-Kim D, Freimer NB. Genetics and epidemiology of tourette syndrome[J]. J. Child Neurol, 2006, 21(8): 665-671.DOI:10.1177/08830738060210081101.

[16] Hirschtritt ME, Lee PC, Pauls DL, et al. Lifetime prevalence, age of risk, and genetic relationships of comorbid psychiatric disorders in tourette syndrome[J]. JAMA Psychiatry, 2015, 7(4): 325-333. DOI:10.1001/jamapsychiatry.2014.2650.

[17] Rickards H, Robertson M. A controlled study of psychopathology and associated symptoms in tourette syndrome[J].World J Biol Psychiatry, 2003, 4(2): 64-68. DOI:10.3109/15622970309167953.

[18] Storch EA, Hanks CE, Mink JW, et al. Suicidal thoughts and behaviors in children and adolescents with chronic tic disorders[J]. Depress Anxiety 2015,32(10):744-753. DOI:10.1002/da.22357.

[19] Johnco C, McGuire JF, McBride NM, et al. Suicidal ideation in youth with tic disorders[J].J Affect Disord, 2016, 200(1): 204-211. DOI: 10.1016/j.jad.2016.04.027.

[20] 姚冬莉,崔敏娴,张源.妥泰治疗小儿难治性多发性抽动症的疗效观察[J].现代中西医结合杂志,2006,15(11):1482-1483.DOI:10.3969/j.issn.1008-8849.2006.11.044.

[21] Çiçek NP, Kamaşak T, Serin M, et al. The effects of valproate and topiramate use on serum insulin, leptin, neuropeptide Y and ghrelin levels in epileptic children[J]. Seizure, 2018, 58(1): 90-95. DOI: 10.1016/j.seizure.2018.03.013.

[22] Yu L, Yan JJ, Wen F, et al. Revisiting the efficacy and tolerability of topiramate for tic disorders: a meta-analysis[J]. J Child Adolesc Psychopharmacol, 2020, 30(5): 316-325. DOI: 10.1089/cap.2019.0161.

[23] McIntyre RS, Alsuwaidan M, Goldstein BI, et al. The Canadian network for mood and anxiety treatments (CANMAT) task force recommendations for the management of patients with mood disorders and comorbid metabolic disorders[J]. Ann Clin Psychiatry, 2012, 24(1): 69-81. DOI:10.1111/bdi.12025.

(修回日期:2021-08-03)
(本文编辑:凌　琛)

·读者·作者·编者·

本刊对基金项目的有关要求

论文所涉及的课题若取得国家或部、省级以上基金资助或属攻关项目,请以中英文双语形式脚注于文题页左下方,如“基金项目:国家重点基础研究发展计划(973 计划)(2013CB532002);国家自然科学基金(30271269);Funding:National Key Basic Research Program of China(973 Program)(2013CB532002);National Natural Science Foundation of China(30271269)”,并请附基金证书复印件。论文刊登后获奖者,请及时通知编辑部,并附获奖证书复印件。