

利培酮在治疗孤独症儿童行为问题中的作用

韦斌垣 黄飞 覃小田 梁巧琦

(广西南宁残疾儿童康复中心,广西 南宁 530003)

[摘要] **目的** 研究利培酮在治疗孤独症儿童行为问题中的作用。**方法** 选取40例5~12岁具有行为问题的孤独症儿童,给予8周的利培酮治疗,在治疗前后进行临床疗效总评量表(CGI)和孤独症治疗评估量表(ATEC)评分,并观察利培酮治疗的不良反应。**结果** 利培酮治疗后第8周末的病情严重程度、ATEC总分均低于治疗前,且耐受性好;其中在ATEC评分中,除了社交评分在治疗前后无明显改变之外,言语、感知和行为评分均得到明显的改善。**结论** 利培酮可以显著地改善孤独症儿童的行为问题且具有良好的耐受性。

[中国当代儿科杂志,2011,13(3):216-218]

[关键词] 孤独症;利培酮;临床疗效总评量表;孤独症治疗评估量表;儿童
[中图分类号] R749.93 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2011)03-0216-03

Treatment of behavioral disorders by risperidone in children with autism

WEI Bin-Yuan, HUANG Fei, QIN Xiao-Tian, LIANG Qiao-Qi. Nanning Rehabilitation Center for Disabled Children, Nanning 530003, China (Email:wbinyuan17@163.com)

Abstract: Objective To study the effect of risperidone treatment on behavioral disorders in children with autism. **Methods** Forty children with behavioral disorders (aged from 5 to 12 years) were treated with risperidone for 8 weeks. The behavioral symptoms were evaluated by the Clinical Global Impression (CGI) and the Autism Treatment Evaluation Checklist (ATEC) before and after the treatment. The adverse events related to risperidone treatment were observed. **Results** The score of severity of illness and the ATEC total scores were significantly reduced 8 weeks after risperidone treatment. Besides the social intercourse ability, great improvements have been shown on the verbal communication, apperception and behavioural symptoms by the ATEC. No severe adverse events related to risperidone treatment were observed. **Conclusions** Risperidone can significantly improve the behavioral disorders in children with autism and is well-tolerated.

[Chin J Contemp Pediatr, 2011, 13 (3):216-218]

Key words: Autism; Risperidone; Clinical Global Impression; Autism Treatment Evaluation Checklist; Child

儿童孤独症是一种严重的神经精神发育障碍,一般在3岁之前发病。主要特征为社会交往障碍、语言交流技巧障碍,以及重复刻板的行为和狭窄的兴趣等^[1],治疗主要是以康复教育训练为主。但临床发现部分患儿的行为问题(攻击行为、自伤行为和激惹等)已严重影响到了康复训练的进程。国外研究表明,利培酮在治疗这些行为问题上安全有效的^[2-3]。但目前利培酮在我国的应用尚缺乏大样本量的研究,因此本研究就利培酮对孤独症儿童行为问题的治疗效果进行了观察,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择自2006年3月至2009年10月在我中心

接受康复训练的孤独症儿童40例,诊断标准符合CCMD-3^[4],年龄在5岁以上,受训时间大于3个月,且具有影响康复训练的严重异常行为(主要异常行为有攻击和自伤行为、睡眠障碍、激惹、多动及注意力缺陷等)。其中男37例,女3例,年龄5~12岁。所有患儿均除外:①入组前7d内使用过两种以上的神经阻滞剂;②正在接受一种或以上其他抗精神病药物治疗;③具有严重药物过敏、变态反应或抗精神病药所致的恶性综合征;④血、尿常规、肝功能、心电图检查异常;⑤有严重的躯体疾病及脑器质性疾病;⑥入组前30d内利培酮(片剂或口服液)治疗。所有患儿家长均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 利培酮治疗 入选患儿均服用利培酮口服液(西安杨森),剂量从每日0.01 mg/kg开始,在第

[收稿日期]2010-05-27;[修回日期]2010-11-17
[作者简介]韦斌垣,男,硕士,主治医师。

3天时增加到每日0.02 mg/kg,第8天始,据治疗反应情况而定量,每天增加量最多只能达每日0.02 mg/kg;最大量为每日0.06 mg/kg(0.97~1.18 mg/d),疗程为8周。如患儿在服药过程中有锥体外系副反应,则给予抗胆碱类药(安坦)行对症治疗。

1.2.2 评估工具和方法 由不参与诊疗过程的评估师对患儿在治疗前后进行临床疗效总评量表(CGI)、孤独症治疗评估量表(ATEC)评分。ATEC量表分为语言、社交、感知觉、行为4项,总分为0~179,分值越高,孤独症症状越严重。以CGI中的病情严重程度(SI)评分、ATEC总分及各项的减低值判定疾病的严重程度的改善情况。定期观察并记录异常行为(攻击行为、自伤行为、多动及注意力缺陷、睡眠障碍、激惹、社交和刻板动作及行为等)的改变情况,异常行为按症状表现分为4个级别,为严重、中度、轻度和无,症状改变两个级别以上为控制,一个级别为改善。

1.2.3 不良反应的监测 治疗前和治疗后进行身高体重的测量及心电图、血常规、肝功能的检测;治疗前和治疗后每两周进行一次锥体外系副反应量表的评估。

1.3 统计学分析

用SPSS 13.0统计软件,数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,以配对t检验进行治疗前后均数的比较, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效

本研究发现,和治疗前相比,治疗后第8周末SI评分及ATEC总分已明显下降,差异有统计学意义($P < 0.01$),提示经利培酮治疗后,患儿的病情得到改善。其中,ATEC项目中,除了社交评分在治疗前后无明显改变之外,语言、感知和行为评分均低于治疗前($P < 0.01$)。见表1。到第8周时,患儿服药剂量为0.5~2.0 mg/d,平均为 1.07 ± 0.05 mg/d[95%CI(0.97,1.18)],其中29例患儿(72.5%)在第3周时剂量已稳定。

2.2 行为问题改善情况

本研究中,20例有攻击行为患儿中19例(95%)得到控制,所用时间为 15.3 ± 1.4 d[95%CI(12.43,18.10)];22例有自伤行为患儿中20例(90%)得到控制,所用时间为 14.5 ± 1.2 d[95%CI(11.91,17.09)];23例有睡眠障碍儿童中22例

(96%)得到控制,所用时间为 12.5 ± 1.4 d[95%CI(9.52,15.48)];36例有激惹的患儿中34例(94%)得到控制,所用时间为 11.5 ± 0.7 d[95%CI(10.08,12.84)]。另外多动及注意力缺陷和刻板动作及行为得到了改善,而社交则未得到改善。

表1 SI和ATEC在治疗前后的比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	治疗前	治疗后	t值	P值
SI	6.4±0.5	3.2±0.7	34.375	<0.001
ATEC总分	106.8±21.0	73.1±17.6	17.738	<0.001
语言项	19.7±6.6	15.7±7.1	5.714	<0.001
社交项	30.8±6.6	29.9±6.3	1.764	>0.05
感知项	26.8±6.1	20.8±6.0	5.595	<0.001
行为项	29.6±6.6	6.8±4.6	20.333	<0.001

2.3 不良反应

40例患儿中,出现流涎1例(3%),食欲增加7例(18%),有8例(20%)在服药第4天开始出现一过性困倦;治疗后比治疗前体重增加1~7 kg,平均 1.49 ± 0.67 kg。锥体外系副反应量表评分在治疗前和治疗后均正常。

3 讨论

孤独症儿童的行为问题主要表现为激惹、攻击、自伤、多动等行为障碍,目前尚无有效的药物足以控制其病情进展,目前的药物主要是针对行为问题的治疗。某些非典型抗精神病药物如阿立哌唑、奥氮平、齐拉西酮及喹硫平在改善攻击行为、多动以及自伤行为的症状上有一定的效果^[5],但因缺乏随机对照试验和长期疗效的数据,其临床应用受到限制^[6],而利培酮由于安全有效、耐受好在2006年10月被美国FDA批准用于儿童孤独症的治疗^[5]。

利培酮又名维思通,为苯并异噁唑类衍生物,属于选择性单胺能拮抗剂,与5-HT_{2A}和多巴胺D₂受体有较高的亲和力,能与α₁-肾上腺素受体结合,但不能与胆碱能受体结合^[7]。郭兰婷^[8]对8例4~10岁使用培酮治疗的孤独症患儿的研究表明,利培酮对固定行为模式,攻击和自伤行为、恐怖、精神病性症状及睡眠障碍效果好,对易怒、活动过多和注意力不集中有部分效果。在本研究中,治疗后第8周末的SI和ATEC总分均明显低于治疗前,提示利培酮可以改善孤独症儿童的病情严重程度。在ATEC各项目中,除了社交方面,语言、感知和行为均得到明显的改善。Fombonne^[9]也曾报道,利培酮能够显著改善患儿狭窄的兴趣、重复及刻板等行为,但对社会

交往的改善无作用。本研究中,患儿的言语、感知能得到改善,可能与利培酮控制了患儿的异常行为,从而提高了他们的康复训练效果有关。McCracken等^[10]对101例5~17岁具有行为障碍的孤独症患者进行为期8周的随机双盲对照试验,利培酮用量在0.5~3.5 mg/d时,可有效治疗孤独症患儿易怒、攻击或自残行为,刻板行为和多动症状亦有改善。本次研究亦发现,经过利培酮治疗后,患儿的攻击、自伤行为、睡眠及激惹得到了控制,且多动及注意力缺陷和刻板动作及行为也得到了改善。由于5-HT参与了情绪、睡眠和食欲等一系列行为反应的调节^[11],所以患儿行为障碍的改善和控制可能与利培酮拮抗了5-HT功能有关。

本研究中患儿服药剂量为0.5~2.0 mg/d,平均为 1.07 ± 0.05 mg/d,而且大部分患儿在第3周时剂量已稳定;Pandina等^[12]发现利培酮的有效剂量为0.5~4.2 mg/d(1.37 ± 0.7 mg/d)。本研究与国外孤独症儿童在服药剂量上存在差异,除了可能与患儿的病情严重程度不一致有关之外,可能还与人群中的CYP2D6具有遗传多态性有关。东方人和白种人CYP2D6的表型存在差异,从而导致利培酮血药浓度存在差异,进而影响临床疗效^[13]。

本研究发现1例患儿在服药后出现流涎,经下调药物剂量后消失,所有患儿中无一例出现运动障碍,而利培酮最常引起的几种副反应的比率,如食欲增加(18%)和一过性困倦(20%)等,均少于Malone等^[3]所报道的31.8%和68.1%。

研究表明,利培酮剂量在0.97~1.18 mg/d可以显著地改善患儿的异常行为,而又具有良好的安全性和耐受性。但对于患儿的异常行为在停药后的反应,还有待于未来的随访研究。

[参 考 文 献]

[1] Stehr Green P, Tull P, Stellfeld M, Mortenson PB, Simpson D. Autism and thimerosal-containing vaccines; lack of consistent evidence for an association[J]. *Am J Prev Med*, 2003, 25(2):101-106.

[2] Posey DJ, Walsh KH, Wilson GA, McDougale CJ. Risperidone in the treatment of two very young children with autism[J]. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 1999, 9(4):273-276.

[3] Malone RP, Maislin G, Choudhury MS, Gifford C, Delaney MA. Risperidone treatment in children and adolescents with autism: short- and long-term safety and effectiveness[J]. *J Am Acad Child Adolesc Psych*, 2002, 41(2):140-147.

[4] 刘靖. 儿童孤独症的诊断和评估[J]. *中国实用儿科杂志*, 2008, 23(3):59-62.

[5] Tankosic T. Autism; Expanding R&D and clinical trials[J]. *Drug Market Development*, 2007, 18(5):20-25.

[6] Stachnik JM, Nunn-Thompson C. Use of atypical antipsychotics in the treatment of autistic disorder[J]. *Ann Pharmacother*, 2007, 41(4):626-634.

[7] Tyson PJ, Roberts KH, Mortimer AM. Are the cognitive effects of atypical antipsychotics influenced by their affinity to 5HT-2A receptors? [J]. *Int J Neurosci*, 2004, 114(6):593-611.

[8] 郭兰婷. 利培酮对儿童孤独症的开放性治疗[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2001, 27(4):291-293.

[9] Fombonne E. Risperidone improves restricted, repetitive, and stereotyped behaviour in autistic children and adolescents[J]. *Evid Based Ment Health*, 2006, 9(1):6.

[10] McCracken JT, McGough J, Shah B, Cronin P, Hong D, Aman MG, et al. Risperidone in children with autism and serious behavioral problems[J]. *N Engl J Med*, 2002, 347(5):314-321.

[11] Veenstra-Vander Weele J, Anderson GM, Cook EH Jr. Pharmacogenetics and the serotonin system: initial studies and future directions[J]. *Eur J Pharmacol*, 2000, 410(2-3):165-181.

[12] Pandina GJ, Bossie CA, Youssef E, Zhu Y, Dunbar F. Risperidone improves behavioral symptoms in children with autism in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *J Autism Dev Disord*, 2007, 37(2):367-373.

[13] 周宏渊. 遗传药理学[M]. 北京:科学出版社,2001:91-94.

(本文编辑:王庆红)