

## 阿立哌唑与泰必利治疗儿童抽动障碍的对照研究

刘艳艳<sup>1</sup> 陈燕惠<sup>1</sup> 陈辉<sup>1</sup> 刘智胜<sup>2</sup>

(1. 福建医科大学附属协和医院儿科, 福建 福州 350001; 2. 武汉市儿童医院神经内科, 湖北 武汉 430016)

**[摘要]** **目的** 比较阿立哌唑与泰必利治疗儿童抽动障碍的疗效和安全性。**方法** 将65例6~14岁抽动障碍患儿随机分为两组,分别给予阿立哌唑(2.5~10 mg/d)与泰必利(25~400 mg/d)治疗,观察疗程12周后用《耶鲁综合抽动严重程度量表(YGTSS)评分表》评定临床疗效并观察不良反应。**结果** 从治疗第2周末起阿立哌唑组和泰必利组YGTSS总分得分均下降,但在第2周时阿立哌唑组下降率为(29±13)%,明显高于泰必利组下降率[(16±14)%, $P<0.01$ ]。治疗12周后,阿立哌唑组和泰必利组治疗总体有效率分别为91%和84%,差异无统计学意义。阿立哌唑组和泰必利组不良反应的发生率差异无统计学意义,且两组均未见严重不良反应。**结论** 小剂量阿立哌唑治疗儿童抽动障碍起效快、疗效好、有较好的安全性,为临床治疗儿童抽动障碍提供了一种新的药物选择。  
[中国当代儿科杂志,2010,12(6):421-424]

**[关键词]** 抽动障碍;阿立哌唑;泰必利;儿童

**[中图分类号]** R748 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2010)06-0421-04

### A control study of aripiprazole and tiapride treatment for tic disorders in children

LIU Yan-Yan, CHEN Yan-Hui, CHEN Hui, LIU Zhi-Sheng. Department of Pediatrics, Affiliated Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, China (Chen Y-H, Email: yanhui\_0655@126.com)

**Abstract: Objective** To evaluate the efficacy and safety of aripiprazole in the treatment of tic disorder when tiapride is used as a control. **Methods** Sixty-five children aged 6-14 years old with tic disorders were randomly assigned to two groups: aripiprazole (2.5-10 mg/d) and tiapride treatment (25-400 mg/d). After 12 weeks treatment, the clinical efficacy was assessed by the Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS) score and the adverse reactions were observed. **Results** The YGTSS score in both groups decreased from the second week of treatment. Compared with the tiapride treatment group, the aripiprazole treatment group showed a more decreased YGTSS score [(29±13)% vs (16±14)%;  $P<0.01$ ] by the second week of treatment. The overall effective rate in the aripiprazole and tiapride treatment groups was 91% and 84%, respectively ( $P>0.05$ ) 12 weeks after treatment. There were no significant differences in the incidence of adverse reactions between the aripiprazole and tiapride treatment groups and no severe adverse events were found in either group. **Conclusions** Low dose aripiprazole is safe and effective for treatment of tic disorders in children, suggesting that it represents a new valid option for the treatment of tic disorder.

[Chin J Contemp Pediatr, 2010, 12 (6):421-424]

**Key words:** Tic disorders; Aripiprazole; Tiapride; Child

儿童抽动障碍(tic disorders)是儿童和青少年时期最多见的运动障碍,以不自主的、反复的、快速的一个或多个部位肌肉抽动或发声抽动为基本特征,部分患儿伴有情绪障碍、注意缺陷多动性障碍(attention-deficit hyperactivity disorder, ADHD)和强迫障碍(obsessive-compulsive disorder, OCD)等<sup>[1]</sup>。儿童抽动障碍虽不是危重疾患,但病情容易反复,不易控制,部分患儿的病情可延续至成年,严重影响其就

业、社交等社会活动。

目前治疗抽动障碍普遍使用的药物有泰必利、氟哌啶醇等,尽管这些药物有一定的疗效,但仍有部分患者的症状控制不满意<sup>[2]</sup>。阿立哌唑为喹啉酮衍生物,是一种多巴胺D2受体部分激动剂,同时对5-羟色胺1A(5-HT1A)受体具有部分激动活性和对5-羟色胺2A(5-HT2A)受体具有拮抗活性<sup>[3-5]</sup>,属第三代非典型抗精神病药物。国外有报道<sup>[6-7]</sup>对抽动障碍常规治疗不敏感患者试用阿立哌唑,取得较好

[收稿日期]2009-10-06; [修回日期]2009-12-21

[基金项目]中国小儿神经临床协作组抽动障碍多中心合作研究项目子课题。

[作者简介]刘艳艳,女,硕士。

[通信作者]陈燕惠,主任医师。

疗效。为了进一步探讨其疗效和安全性,我们进行阿立哌唑和泰必利的对照研究,以期抽动障碍临床治疗用药提供更多选择。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

1.1.1 入选标准 2008年9月至2009年6月在我院儿童神经内科门诊就诊的抽动障碍患儿,均符合2000年美国《精神疾病诊断统计手册》第四版修订本(DSM-IV-TR)关于儿童抽动障碍中慢性抽动障碍或Tourett综合征诊断标准<sup>[8]</sup>。所有入组患儿皆由家长签署知情同意书。排除有肝豆状核变性、舞蹈病、儿童偏头痛、癫痫、精神发育迟滞、精神分裂症、有遗传代谢病史、严重躯体疾病者、心律失常及肝肾功能异常及有药物过敏史。

1.1.2 临床资料 共有65例符合标准的汉族患儿入选,其中男57例、女8例,年龄6~14岁。其中慢性抽动障碍34例,Tourett综合征31例。

### 1.2 方法

本研究采用随机、对照的临床试验设计。将入选患儿随机分配入阿立哌唑组或泰必利组,疗程12周。阿立哌唑组中慢性抽动障碍17例,Tourett综合征16例,共33例,其中男性30例、女性3例,平均年龄 $9.4 \pm 1.9$ 岁;泰必利组中慢性抽动障碍18例,Tourett综合征14例,共32例,其中男性27例、女性5例,平均年龄 $8.5 \pm 2.1$ 岁。

1.2.1 给药方法 阿立哌唑片(浙江大冢制药有限公司生产,批号:080403A),每片含阿立哌唑有效成分5mg。泰必利片(江苏天士力帝益药业有限公司生产,批号:20080227),每片含泰必利有效成分100mg。阿立哌唑组阿立哌唑的起始剂量2.5mg,每日一次,口服,每周加量2.5mg,最大剂量不超过每日10mg。泰必利组泰必利的起始剂量25mg,每日两次,口服,每周加量25mg,最大剂量不超过每日400mg。用药后2周、4周、8周、12周分别随访一次。若患儿不能耐受阿立哌唑或泰必利的最小剂量则退出试验。12周观察结束后根据病情继续维持治疗。

1.2.2 疗效评定 (1)评定方法:在入组时和治疗第2周、4周、8周、12周末,对所有患儿的抽动状况进行耶鲁综合抽动严重程度量表(YGTSS)评定<sup>[9]</sup>。YGTSS是根据抽动症状的次数、频率、强度、复杂性和受干扰情况定量评估得出运动性抽动和发声性抽动分数,根据患儿因抽动而导致在自尊心、社

会交往、学习工作等方面的功能损害程度得出整体功能受损分数(全部损害率分数)。运动性抽动和发声性抽动分数及全部损害率分数相加得出YGTSS总分作为疗效评价指标,并计算减分率[(治疗前评分-治疗后评分)/治疗前评分 $\times 100\%$ ]。

(2)评定标准:根据YGTSS减分率作为疗效的判断标准,12周末YGTSS减分率 $\geq 80\%$ 为临床痊愈;减分率为 $\geq 50\%$ 且 $< 80\%$ 为显著进步即显效;减分率为 $\geq 30\%$ 且 $< 50\%$ 为进步即有效;减分率小于30%为无效。

1.2.3 安全性评定 治疗前对每例患儿常规进行血常规、肝肾功能检查及身高、体重等生长发育测评。用药后密切观察,随访期间由专人根据《不良反应量表》询问患儿或家长并记录,并且在治疗第4、12周时对每例患儿再进行血常规、肝肾功能检查及生长发育测评。

### 1.3 统计学处理

采用SPSS 15.0统计软件进行统计分析,数据以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示。采用 $t$ 检验和四格表 $\chi^2$ 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

两组患儿的性别、年龄、抽动障碍类型差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。65例患者中完成12周治疗的共有64例,脱落1例,总脱落率为1.5%。其中阿立哌唑组全部完成治疗,泰必利组32例中随访丢失1例(3.1%)。

### 2.2 两组临床疗效比较

本研究发现阿立哌唑组最终剂量为2.5~10mg/d,平均剂量为 $4.9 \pm 1.6$ g/d,显效率为73%,有效率为91%;泰必利组最终剂量为100~300mg/d,平均剂量为 $165.3 \pm 35.8$ mg/d,显效率为68%,有效率为84%。两组疗效比较,差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.223, P > 0.05$ ),说明阿立哌唑可以有效治疗儿童抽动症,并且其疗效与泰必利疗效相当。见表1。

### 2.3 两组各期YGTSS减分率比较

第2周末时阿立哌唑组患儿YGTSS减分率较泰必利组显著降低( $P < 0.01$ ),运动性抽动分数、发声性抽动分数、全部损害率分数减分率也均较泰必利组降低( $P < 0.05$ ),且阿立哌唑组运动性抽动分数减分率在第4周末时仍高于泰必利组( $P < 0.05$ ),但在治疗第8和12周末时两组比较差

异无统计学意义。提示阿立哌唑与泰必利治疗儿童抽动障碍均有确切疗效,与泰必利相比,阿立哌唑起效更为迅速,可以较早控制抽动症状。治疗后不同时间段的比较结果显示,在治疗第4、8、12周时,除了泰必利组发声性抽动分数减分率较治疗第2周时虽有增高趋势,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ )外,

余各组减分率均显著高于第2周,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),这种疗效差异的现象可能与最初2周患儿尚处于药物加量期有关,这一结果也提示抽动症状的控制与给药剂量相关,当药物剂量过小时,抽动症状控制效果较差。

表1 阿立哌唑组和泰必利组临床疗效比较 [例(%)]

疗效	总例数	痊愈	显效	有效	无效	显效率/%	有效率/%
阿立哌唑组	33	12(36)	12(36)	6(18)	3(9)	73	91
泰必利组	31	11(35)	10(32)	5(16)	5(16)	68	84

表2 各组 YGTSS 评分情况 ( $\bar{x} \pm s, \%$ )

分组	YGTSS 减分率				运动性抽动分数减分率			
	阿立哌唑组	泰必利组	t 值	P 值	阿立哌唑组	泰必利组	t 值	P 值
2周	29 ± 13	16 ± 14	3.869	<0.01	28 ± 9	23 ± 11	2.234	<0.05
4周	52 ± 23	46 ± 24	1.103	>0.05	46 ± 14	38 ± 12	2.572	<0.05
8周	59 ± 23	58 ± 23	0.082	>0.05	57 ± 16	50 ± 14	1.876	>0.05
12周	64 ± 23	63 ± 25	0.157	>0.05	68 ± 15	61 ± 15	1.733	>0.05
F 值	18.300	28.794			48.548	50.579		
P 值	<0.01	<0.01			<0.01	<0.01		

续表2 各组 YGTSS 评分情况 ( $\bar{x} \pm s, \%$ )

分组	发声性抽动分数减分率				全部损害率分数减分率			
	阿立哌唑组	泰必利组	t 值	P 值	阿立哌唑组	泰必利组	t 值	P 值
2周	13 ± 16	5 ± 9	2.500	<0.05	26 ± 33	5 ± 20	3.072	<0.01
4周	22 ± 27	11 ± 20	1.960	>0.05	59 ± 42	53 ± 50	0.506	>0.05
8周	28 ± 32	14 ± 26	1.972	>0.05	59 ± 42	66 ± 47	0.629	>0.05
12周	32 ± 35	17 ± 31	1.815	>0.05	59 ± 42	63 ± 48	0.337	>0.05
F 值	2.883	1.684			5.657	13.526		
P 值	<0.05	>0.05			<0.01	<0.01		

## 2.4 两组安全性分析

阿立哌唑组中有1例出现头痛,1例焦虑,1例失眠,其他无不良反应;泰必利组中1例出现食欲不振,1例出现嗜睡,1例遗尿。两组不良反应率分别为9.1%与9.7%,差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.000$ ,  $P > 0.05$ )。随访血常规及肝肾功能两组均未见异常。治疗前后两组儿童体重、身高以及增长情况均与健康儿童相仿。

## 2.5 两组依从性分析

药物依从性是指患儿家长能按时遵医嘱给患儿服药至少3个月以上。阿立哌唑组中,33例患儿全部坚持服药3个月,服药12周内患儿无复发病例;泰必利组32例随访丢失1例,余31例也全部完成试验,其中3例患儿服用泰必利后病情控制,但在第8周时复发。两组患儿治疗依从性相仿。

## 3 讨论

抽动障碍是一种儿童行为问题及精神运动功能失调的慢性神经、精神障碍性疾病。1825年 Itard 首次报道了该病,但其病因及发病机制至今尚不清楚,一般认为可能与遗传、脑神经递质功能异常及环境因素等多种原因有关,其中多巴胺活性过度或突触后受体功能代谢异常是目前大多数学者认同的病理生理过程。

阿立哌唑是第三代非典型抗精神病药物,具有独特的药理特性,既是多巴胺突触后受体的拮抗剂也是多巴胺突触前自身受体的激动剂。在中脑边缘系统通路上具有典型的拮抗 D2 受体的作用,在中脑皮质却有独特的 D2 受体部分激动作用,在被盖区可同时对 D2 神经元起激动和拮抗作用,能抑制

黑质-纹状体通路多巴胺能传递。有报道阿立哌唑在前额皮质多巴胺功能不足时可作为激动剂而起作用,能改善认知和抑郁等症状;当边缘系统多巴胺功能亢进时,又作为拮抗剂起作用,能改善兴奋、幻觉和妄想等症状<sup>[10]</sup>,被称为多巴胺系统稳定剂。同时,阿立哌唑还具有相对较低的体重增加风险<sup>[11]</sup>和过敏风险<sup>[12]</sup>。泰必利是治疗儿童抽动障碍的经典一线药物。本研究发现小剂量阿立哌唑治疗12周时的YGTSS减分率与泰必利组相仿,疗效也与泰必利组相当,提示阿立哌唑可有效治疗儿童抽动障碍。同时本研究还发现在治疗最初2~4周时阿立哌唑组的YGTSS减分率显著高于泰必利组,提示与泰必利组比较,阿立哌唑治疗儿童抽动障碍起效更为迅速。国外研究报道阿立哌唑对常规药物不敏感的难治性抽动症效果较好<sup>[6-7]</sup>,在临床观察中,本研究也发现泰必利既往治疗无效的患儿改用阿立哌唑后有较好疗效,提示阿立哌唑可作为泰必利疗效不佳患儿的另一选择。

本研究中阿立哌唑组不良反应发生率,与泰必利组差异无统计学意义,且均无严重不良事件发生,提示泰必利与阿立哌唑治疗儿童和青少年抽动障碍均有较好的耐受性。有文献报道阿立哌唑不良反应有失眠、困倦、乏力、静坐不能、焦虑、肌强直、震颤、头晕、口干、食欲下降、头痛、心动过速等<sup>[13-14]</sup>,且被认为与剂量相关<sup>[14]</sup>。但本研究中阿立哌唑治疗组中除了有轻微头痛、焦虑、失眠各1例外,未发现有其他不良事件发生,这可能与本研究中阿立哌唑的剂量较临床抗精神病时阿立哌唑的建议使用剂量(10~20 mg/d)小有关。尽管本研究提示阿立哌唑组与泰必利组比较药物治疗依从性相仿,但临床随访观察提示,与泰必利组比较,阿立哌唑每天仅需给药一次,对儿童来说更为便捷,且不易漏服或担心在校服药对儿童带来的不良心理影响。

综上所述,小剂量阿立哌唑治疗儿童抽动症疗效快速、显著、持久,不良反应少,依从性良好,提示阿立哌唑可作为临床儿童抽动障碍治疗药物的又一

新选择。

### [参 考 文 献]

- [1] 陈会,钟佑泉,何志旭. 儿童抽动障碍的免疫因素[J]. 重庆医学, 2007, 36(20):2107-2109.
- [2] 杜亚松,李华芳,钟佑泉,焦富勇,于得澧,王惠梅,等. 可乐定透皮贴剂治疗抽动障碍的随机、双盲、安慰剂对照、多中心临床试验[J]. 上海精神医学, 2006, 18(4):193-198.
- [3] 吴仁容,李乐华. 新型抗精神病药:阿立哌唑[J]. 国外医学精神病学分册, 2004, 31(3):177-179.
- [4] Kuroki T, Nagao N, Nakahara T. Neuropharmacology of second-generation antipsychotic drugs: a validity of the serotonin-dopamine hypothesis[J]. Prog Brain Res, 2008, 172:199-212.
- [5] Seo WS, Sung HM, Sea HS, Bai DS. Aripiprazole treatment of children and adolescents with Tourette disorder or chronic Tic disorder[J]. J Child Adolesc Psychopharmacol, 2008, 18(2):197-205.
- [6] Davies L, Stern JS, Agrawal N, Robertson MM. A case series of patients with Tourette's syndrome in the United Kingdom treated with aripiprazole[J]. Hum Psychopharmacol, 2006, 21(7):447-453.
- [7] Miranda CM, Castiglioni TC. Aripiprazole for the treatment of Tourette syndrome. Experience in 10 patients[J]. Rev Med Chil, 2007, 135(6):773-776.
- [8] American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-IV-TR (Text Revision) [M]. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2000:1-943.
- [9] Leckman JF, Riddle MA, Hardin MT, Ort SI, Swartz KL, Stevenson J, 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.
- [10] Kane JM. Optimizing pharmacotherapy to maximize outcome in schizophrenia[J]. J Clin Psychiatry, 2005, 66(1):122-133.
- [11] Haupt DW. Differential metabolic effects of antipsychotic treatments[J]. Eur Neuropsychopharmacol, 2006, 16(s3):149-155.
- [12] Ben Djebara M, Worbe Y, Schupbach M, Hartmann A. Aripiprazole: A Treatment for Severe Coprolalia in "Refractory" Gilles de la Tourette Syndrome[J]. Movement Disorders, 2008, 23(3):438-440.
- [13] Murphy TK, Bengtson MA, Soto O, Edge PJ, Sajid MW, Shapira N, et al. Case series on the use of aripiprazole for Tourette syndrome[J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2005, 8(3):489-490.
- [14] 张彬,寇金爰. 不同剂量阿立哌唑治疗精神分裂症的临床研究[J]. 中华临床医学研究杂志, 2008, 14(3):310-311.

(本文编辑:王庆红)