

阿立哌唑治疗儿童孤独症的临床观察

谢琴 汤琚 徐杨 曾红玲

(华中科技大学同济医学院附属武汉精神卫生中心,湖北 武汉 430022)

[摘要] **目的** 研究阿立哌唑治疗儿童孤独症的临床疗效和安全性。**方法** 用阿立哌唑对35例4~16岁合并有行为问题的孤独症儿童进行治疗,疗程8周,在治疗前和治疗后2、4、8周采用临床疗效总评量表(CGI)和孤独症治疗评估量表(ATEC)评分,并观察不良反应。**结果** 治疗第2周末 CGI 中的病情严重程度评分开始下降($P < 0.05$),治疗第8周末下降更加显著($P < 0.01$),疗效评分则于第8周末有显著性提高($P < 0.05$)。ATEC 总分于治疗第8周末明显低于治疗前($P < 0.01$),各项目分中,语言、感知、行为评分较治疗前均有明显下降($P < 0.01$),社交评分于治疗前后无明显变化。对自伤自残行为、睡眠障碍、精神病性症状显著改善,对注意缺陷及多动、冲动攻击行为、刻板行为、易激惹也有一定效果。未见严重不良反应。**结论** 阿立哌唑治疗儿童孤独症有效安全。

[中国当代儿科杂志,2013,15(4):294-297]

[关键词] 阿立哌唑;孤独症;疗效;安全性;儿童

Clinical observation of aripiprazole in the treatment of autism

XIE Qin, TANG Jun, XU Yang, ZENG Hong-Ling. Wuhan Mental Health Center, Tongji Medical College of Huazhong University of Science & Technology, Wuhan 430022, China (Tang J, Email: tangjun9023@163.com)

Abstract: Objective To study the effect and safety of aripiprazole in the treatment of childhood autism. **Methods** Thirty-five children (aged from 4 to 16 years) with autism presenting as behavioral disorders were treated with aripiprazole for 8 weeks. They were evaluated according to the Clinical Global Impression (CGI) and the Autism Treatment Evaluation Checklist (ATEC) before treatment and at the end of the 2nd, 4th and 8th weeks of treatment. Adverse reactions were observed. **Results** The CGI showed illness severity decreased from the second week of aripiprazole treatment ($P < 0.05$) and more significantly decreased illness severity was observed at the end of the 8th week ($P < 0.01$). The curative effect score significantly increased at the end of the 8th week ($P < 0.05$). The ATEC total scores were significantly reduced at the end of the 8th week after aripiprazole treatment. Besides the social intercourse ability, great improvements were shown in verbal communication, apperception and behavioural symptoms after aripiprazole treatment ($P < 0.01$). Self-harm, sleep disorders and psychiatric symptoms were greatly improved after treatment and attention deficit, excessive activities, impulse to attack behavior, stereotyped behaviors and irritability were also improved to some extent. No severe adverse effects were found. **Conclusions** Aripiprazole is safe and effective for the treatment of childhood autism.

[Chin J Contemp Pediatr, 2013, 15(4):294-297]

Key words: Aripiprazole; Autism; Efficacy; Safety; Child

儿童孤独症又称儿童自闭症,是起病于儿童早期的广泛性脑功能发育障碍,主要表现为社会交往障碍、语言和非语言交流障碍、兴趣范围狭窄以及重复刻板的行为。行为矫正训练和教育是目前公认的最有效的治疗方法^[1]。但部分患儿会出现攻击、自伤、多动等行为,情绪的易激惹以及睡眠障碍甚至精神病性症状,需要药物治疗。阿立哌唑(aripiprazole)是已获美国食品和药品管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准的治疗6~17岁儿童孤独症的抗精神病药^[2]。国内关于阿立哌唑在儿童孤独症的应用研究很少,故本研究就阿立哌唑治疗儿童

孤独症的疗效及安全性进行评价。

1 资料与方法

1.1 研究对象

1.1.1 入选标准 选择2011年6月至2012年6月在我中心儿童门诊就诊及住院病房住院的儿童孤独症患儿35例,其中男21例,女14例,年龄4~16岁,平均年龄 9.7 ± 3.5 岁。均符合中国精神障碍分类与诊断标准第3版(CCMD-3)^[3]儿童孤独症诊断标准,合并严重的冲动、攻击、自伤行为、易激

[收稿日期]2012-08-15;[修回日期]2012-09-24
[作者简介]谢琴,女,本科,主治医师。
[通信作者]汤琚,副主任医师。

惹、睡眠障碍及多动或伴有精神病性症状。研究方案已经武汉市精神卫生中心伦理委员会批准,患儿法定监护人均已签署书面知情同意书。所有患儿均排除:(1)严重的躯体疾病和脑器质性疾病;(2)入组前正在接受一种或以上的抗精神病药物治疗;(3)血常规、肝功能、心电图检查异常。

1.2 方法

1.2.1 阿立哌唑治疗 35 例患儿均予阿立哌唑(商品名为博思清,成都康弘药业生产)口服,根据年龄给予起始剂量:<6 岁者 1.25 mg/d,≥6 岁者 2.5 mg/d,每日 1 次,后续剂量根据治疗反应及耐受程度调整,治疗剂量为 1.25~20 mg/d,用药后 2 周、4 周及 8 周分别随访一次,8 周后根据病情酌情维持治疗。

1.2.2 疗效评定 由经过培训的研究者(一致性检验 $Kappa=0.89$)于用药开始时及治疗后 2、4、8 周进行临床疗效总评量表(Clinical Global Impression, CGI)和孤独症治疗评估量表(Autism Treatment Evaluation Checklist, ATEC)评分。CGI 量表评定病情严重程度、疗效总评、疗效和副反应 4 项指标。(1)病情严重程度评定:0~7 分,分数越高,病情越重;(2)疗效总评评定:0~7 分,分数越高,疗效总评越差;(3)疗效评定:4 分显效,3 分有效,2 分稍有效,1 分无变化或恶化;(4)副反应评定:1 分无副反应,2 分轻度,即有一些副反应,3 分中度,即副反应明显影响患者的功能,4 分重度,即发生了严重的甚至危及患者安全的副反应。并按照 CGI 规定的方法进行疗效指数评定:根据疗效和副反应两项指标评定疗效指数(疗效指数=疗效/副反应)。

ATEC 量表分语言、社交、感知觉、行为 4 项指标。

语言、感知觉、社交项按 0、1、2 三级计分,每级评分意义依次为无、偶尔、经常;行为项按 0、1、2、3 四级计分,每级评分意义依次为无、轻、中、重。总分为 0~179 分,分值越高,孤独症症状越严重。同时观察与记录每例患者的各项异常行为(注意缺陷及多动、冲动攻击行为、自伤自残行为、刻板行为、易激惹、睡眠障碍、精神病性症状)的变化,异常行为按严重程度分 4 个级别(严重、中度、轻度和无症状),改善一个级别为改善,改善两个级别及以上为控制。

1.2.3 安全性评定 于治疗前对每例患儿常规进行血常规、心电图、肝功能及身高体重评定。用药后密切观察,并于治疗第 2、4、8 周对上述项目进行复查。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 13.0 统计学软件进行统计学分析,数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,治疗前及治疗后各项指标的比较进行单组重复测量方差分析,因素主效应采用事后检验多重比较方法进行分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后 CGI 评分比较

与治疗前相比,治疗第 2 周末患儿严重程度评分开始下降($P<0.05$),治疗第 8 周末下降更加显著($P<0.01$)。疗效总评在治疗第 2 周末与治疗第 8 周末时比较差异有统计学意义($P<0.01$)。疗效评分则随着治疗进展于第 8 周末有显著性提高,与治疗第 2 周末比较差异有统计学意义($P<0.01$)。治疗第 2、4、8 周疗效指数均在 1.0 以上。见表 1。

表 1 治疗前后 CGI 评分比较 ($\bar{x} \pm s; n=35$)

组别	严重程度	疗效总评	疗效	副反应	疗效指数
治疗前	4.65±0.68	—	—	—	—
治疗 2 周	4.52±0.53 ^a	3.74±0.43	2.25±0.42	1.05±0.35	2.10±0.03
治疗 4 周	3.88±0.48 ^a	3.24±0.35	2.63±0.74	1.00±0.55	2.63±0.41
治疗 8 周	2.56±0.42 ^b	2.34±0.12 ^c	3.06±0.27 ^c	1.04±0.36	2.88±0.52 ^c
F 值	31.94	58.30	86.85	1.52	16.30
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	>0.05	<0.001

a: 与治疗前相比, $P<0.05$; b: 与治疗前相比, $P<0.01$; c: 与治疗 2 周相比, $P<0.01$

2.2 治疗前后 ATEC 评分比较

治疗 8 周后 ATEC 总分下降,明显低于治疗前,差异有统计学意义($P<0.01$)。ATEC 各项目评分中,行为评分在治疗第 2 周与治疗前比较差异有统计学意义($P<0.05$),在治疗第 8 周差异更明显($P<0.01$);语言、感知评分在治疗第 4 周与治疗前比较差异有统计学意义($P<0.05$),在治疗 8 周时下

降更明显($P<0.01$);社交评分于治疗前后无明显变化($P>0.05$)。见表 2。

2.3 异常行为疗效

注意缺陷:15 例中有 12 例改善(80%);多动:9 例中有 8 例改善(88%);冲动攻击行为:20 例中有 18 例改善(90%);自伤自残行为:19 例均改善;刻板行为:17 例中有 14 例改善(82%);睡眠障碍:8 例均

改善;易激惹:11 例中有 10 例改善(91%);精神病性 症状:6 例均改善。

表 2 治疗前后孤 ATEC 评分比较 ($\bar{x} \pm s; n = 35$)

组别	ATEC 总分	语言项	社交项	感知项	行为项
治疗前	110 ± 21	19.9 ± 5.8	31.5 ± 6.4	26.7 ± 6.3	31.4 ± 5.8
治疗 2 周	102 ± 18	18.4 ± 4.9	30.9 ± 5.8	24.5 ± 6.0	28.6 ± 4.6 ^b
治疗 4 周	98 ± 20	16.6 ± 7.2 ^b	29.6 ± 7.1	23.8 ± 4.7 ^b	27.5 ± 3.2 ^b
治疗 8 周	93 ± 18 ^a	15.2 ± 5.3 ^a	29.3 ± 6.7	22.6 ± 5.8 ^a	25.7 ± 2.8 ^a
F 值	14.03	14.21	1.84	24.76	40.41
P 值	<0.001	<0.001	>0.05	<0.001	<0.001

a: 与治疗前相比, $P < 0.01$; b: 与治疗前相比, $P < 0.05$

2.4 安全性

患儿副反应评分低,且于治疗第 2 周末与治疗第 8 周末比较差异无统计学意义(表 1)。35 例患儿中,5 例(14%)用药早期有嗜睡,但 1 周后自行缓解;2 例(5%)出现恶心、呕吐等消化道不适,但随着治疗进展逐渐缓解;治疗后体重比治疗前增加 1 ~ 5 kg,治疗前后血常规、心电图等均正常。

3 讨论

目前儿童孤独症的病因不明,各种证据表明孤独症是由多种生物学因素所致的一种神经精神发育综合征^[4]。神经递质研究发现孤独症患者存在 5-羟色胺(5-HT)系统平衡失调^[5]。另外增加脑内多巴胺水平可引起部分孤独症儿童刻板行为增加,抗精神病药通过阻断多巴胺受体可减少孤独症患儿的刻板与多动等行为,因而推测孤独症症状可能与多巴胺有关。利培酮和阿立哌唑是目前仅有的两个已获美国 FDA 批准用于儿童孤独症的抗精神病药,对利培酮的研究较多,其疗效得到了国内外学者的广泛肯定^[6-8]。但国内对阿立哌唑应用于儿童孤独症的报道很少。

阿立哌唑是第三代非典型抗精神病药,具有独特的受体结合特性,它是多巴胺 D2 受体和 5-HT1A 受体的部分激动剂及 5-HT2A 受体的拮抗剂,2009 年美国 FDA 已批准其用于治疗孤独症的易怒症状^[2]。国外已有开放性和随机、双盲、安慰剂对照研究显示该药可有效改善孤独症患儿的多动、冲动、攻击、情绪问题及睡眠紊乱等^[9-11]。Owen 等^[11]对 98 名 6 ~ 17 岁伴有行为障碍的孤独症患儿进行 8 周可变剂量的阿立哌唑(2 ~ 15 mg/d)治疗,CGI 评分从治疗第 1 周就有显著下降。本研究结果显示,CGI 中病情严重程度在治疗开始与治疗的第 2 周末及第 8 周末的评分差异有统计学意义,提示阿立哌唑可使病情严重程度逐渐减轻。疗效总评在治疗的

第 2 周末与治疗第 8 周末时比较差异有统计学意义,而疗效评分则随着治疗进展于第 8 周末有显著性提高,提示随着疗程的延长,效果更加明显。副反应评分很低,且于治疗第 2 周末与治疗第 8 周末比较差异无统计学意义,说明药物副反应很小。疗效指数均在 1.0 以上,达到了药理学上药物具有价值的标准。

本研究中使用 ATEC 量表评估治疗前后的变化,ATEC 量表是由美国孤独症研究所 Bernard Rimlandh 和 Stephen M Edelson 编制,用于孤独症患儿治疗前后的效果评定,国内外研究显示有较好的信度和效度^[12]。本研究中治疗第 8 周末 ATEC 总分明显低于治疗前,说明阿立哌唑对儿童孤独症有治疗作用。另外 ATEC 各项目中除了社交方面,语言、感知、行为均有明显改善,结果与 Marcus 等^[10]报道一致。特别是行为方面改善更显著,这说明阿立哌唑改善行为问题效果明显,通过改善患儿的情绪问题,冲动攻击、多动等行为问题,可能间接提高了康复训练的效果,但其对社会交往的改善疗效却不显著。本研究发现,经阿立哌唑治疗后患儿的注意缺陷及多动、冲动攻击行为、刻板行为、易激惹均有改善,特别是对于自伤自残行为、睡眠障碍、精神病性症状的改善效果明显,这与国内舒畅等^[13]报道结果一致。

本研究发现,5 例患儿治疗早期出现一过性嗜睡,2 例出现恶心、呕吐等消化道不适,但随着疗程的延长逐渐缓解,这可能与阿立哌唑本身的药理特点及个体差异有关。治疗期间复查体重、血常规及心电图均未发现明显异常,提示药物安全性较好。

本研究显示,阿立哌唑可有效改善儿童孤独症的情绪及行为问题,安全性好。由于样本量偏少且研究时间较短,有待于扩大样本量或对于长期疗效的进一步随访研究。

[参 考 文 献]

[1] 郭兰婷,李元媛.我国儿童孤独症临床研究的发展与展望

[J]. 中国心理卫生杂志, 2011, 25(26): 460-463.

[2] 范鸣. 阿立哌唑在美国获准用于治疗孤独症的易怒症状[J]. 药学进展, 2010, 34(3): 附页2.

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

[4] 苏林雁. 儿童孤独症的病因及发病机制[J]. 实用儿科临床杂志, 2010, 23(25): 1765-1767.

[5] Croonenberghs J, Spaas K, Wauters A, Verkerk R, Scharpe S, Deboutte D, et al. Faulty serotonin-DHEA interactions in autism: Results of the 5-hydroxytryptophan challenge test[J]. Neuro Endocrinol Lett, 2008, 29(3): 385-390.

[6] 韦斌垣, 黄飞, 覃小田, 梁巧琦. 利培酮在治疗孤独症儿童行为问题中的作用[J]. 中国当代儿科杂志, 2011, 13(3): 216-218.

[7] 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.

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

[9] Valicenti M, cDermott MR, Demb HM. Clinical effects and adverse reactions of off-label use of aripiprazole in children and adolescents with developmental disabilities[J]. J Child Adolesc Psychopharmacol, 2006, 16(5): 49-56.

[10] Marcus RN, Owen R, Kamen L, Manos G, McQuade RD, Carson WH, et al. A placebo-controlled, fixed-dose study of aripiprazole in children and adolescents with irritability associated with autistic disorder[J]. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2009, 48(11): 1110-1119.

[11] Owen R, Sikich L, Marcus RN, Corey-Lisle P, Manos G, McQuade RD, et al. Aripiprazole in the treatment of irritability in children and adolescents with autistic disorder[J]. Pediatrics, 2009, 124(6): 1533-1540.

[12] 陶国泰. 儿童少年精神医学[M]. 南京: 江苏科学技术出版社, 2009: 195-196.

[13] 舒畅, 白雪光, 王晓萍, 白静. 阿立哌唑治疗儿童孤独症与精神发育迟滞临床观察[J]. 临床精神医学杂志, 2007, 17(5): 333-334.

(本文编辑: 邓芳明)

· 消息 ·

2013 西部、东北地区儿科医师和护士培训项目及
2014 儿科高级研修班招生简章

上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心与美国 HOPE 基金会共同筹建“上海儿童医学中心 - 西部、东北地区儿科医师和护士培训项目”和儿科高级研修班, 旨在提高当地医护人员的专业水平。

上海儿童医学中心建立该培训项目, 不但符合上海儿童医学中心的办院宗旨, 也对提高这些地区儿童健康水平有着重要意义。

培训地区: 云南、贵州、广西、四川、重庆、西藏、陕西、宁夏、甘肃、内蒙古、新疆、青海、辽宁、吉林、黑龙江(儿科高级研修班不限地区)

要求: ① 进修医生: 本科毕业; 二级医院需工作 5 年以上; 三级医院需工作 4 年以上。

② 进修护士: 中专以上学历; 二级医院需工作 5 年以上; 三级医院需工作 3 年以上。

招生专业: 急救与 PICU 科、新生儿与 NICU 科、普内科、血液肿瘤科、小儿外科、儿童保健和小儿营养等。

培训时间: ① 西部班: 2013 年 7 月至 2014 年 6 月(一年)(因西部班各专业的招生名额有限, 若面试成绩达优秀者, 可调剂到明年的高研班。)

② 高研班: 2014 年 3 月至 2015 年 2 月(一年)

西部奖学金: 录取的学员均能获得奖学金, 医生 10000 元/年, 护士 8000 元/年, 同时免收进修费、住宿费。

报名办法: 请报名者将个人简历、申请表、进修班次(西部班和高研班限选一个)、进修科目(只限选一个专业)、一位正高级职称医师推荐信、盖有单位公章的介绍信于 2013 年 4 月 30 日前寄联系人。2013 年 6 月面试(面试地点及时间另行通知)

联系地址: 上海东方路 1678 号(200127)上海儿童医学中心科教部

电 话: 021-38626161 × 83181/83082 传真: 021-50904612

申请表请从医院网站下载: www.scmc.com.cn

联 系 人: 王老师/陆老师

上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心
美国 HOPE 基金会
2013 年 3 月