

临床经验

盐酸托莫西汀治疗大年龄抽动障碍患儿的临床分析

刘明霞 周翊 徐通

(第二军医大学长征医院儿科, 上海 200003)

儿童抽动障碍(tic disorder, TD)是起病于儿童和青少年时期的一种神经精神疾病,主要表现为不自主、反复、快速的一个部位或多个部位肌肉运动抽动或发声抽动,TD患儿常伴有诸多心理行为障碍,如注意缺陷多动障碍(ADHD)、强迫障碍(OCD)、睡眠障碍及情绪障碍等^[1-4]。随着TD患儿年龄的增大,大部分患儿病情逐渐好转,但仍有部分患儿病情顽固,症状长期存在,对患儿的自尊产生很大的影响,同时也对其学习、社会心理等方面造成不良影响。目前TD临床上多用氟哌啶醇、硫必利等抗精神类药物,但通常药物不良反应较大,因此患儿服药的依从性较差,导致最终的疗效欠佳。近年来有学者报告采用盐酸托莫西汀治疗TD患儿有一定的效果,不良反应少^[5-6]。但盐酸托莫西汀治疗TD患儿的疗效报道在国内还并不多见,且既往研究之研究对象的年龄范围大(7~17岁),本研究特别针对大年龄患儿(10~18岁)进行观察分析,探讨盐酸托莫西汀对大龄TD患儿的治疗效果及不良反应,对大龄TD患儿的治疗具有参考性。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2010年1月至2012年12月在上海长征医院儿科门诊就诊的大龄TD患儿38例,TD的诊断及分类符合《美国精神疾病诊断与统计手册》第4版修订本(DSM-IV-TR)标准^[7]。按临床症状和病程特征可分为3种类型:暂时性抽动障碍(TTD)、慢性运动性抽动障碍或发声抽动障碍(CTD)、Tourette综合征(TS)。这3种划分不

是绝对的,一般认为3种类型可有连续性。所有患儿均除外癫痫、哮喘、舞蹈病、肝豆状核变性、脑炎后遗症、咽喉炎、结膜炎、鼻炎及其他锥体外系疾病。

随访中脱落7例,最终收集31例病历资料,其中TTD 2例,CTD 6例,TS 23例。31例TD患儿中,男24例,女7例;年龄10~18岁,平均年龄 13.7 ± 1.9 岁;病程2个月至11年9个月,平均 4.5 ± 1.8 年。

31例TD患儿中,挤眉9例,眨眼23例,吸鼻10例,努嘴15例,张口6例,摇头19例;上肢或下肢抽动11例,腹肌抽动3例;清喉音14例,咳嗽7例,大声尖叫8例。其中单一部位抽动9例,两处或两处以上抽动22例。共患注意力不集中26例,共患学习困难19例,共患强迫行为17例,共患抑郁症12例。既往服药者22例,曾服用药物包括氟哌啶醇、硫必利、泰必利、妥泰、可乐定、丙戊酸钠、中药等,余9例未曾服用药物治疗。

1.2 给药方法

盐酸托莫西汀胶囊(美国礼来公司生产)的起始剂量为每天0.5 mg/kg,晨顿服(对于服药后有嗜睡反应者改为晚顿服,也可早晚分2次给药)维持7 d。根据患儿的反应可增加剂量至每天1.2 mg/kg。每周对疗效及不良反应进行评估,在提高剂量后疗效无改善或不能耐受不良反应时,以上一次剂量为最合适治疗量,最大剂量不超过每天1.4 mg/kg。药物剂量调整期平均为2~3周。维持最适剂量继续服药,服药期共计3个月时再次评估。

1.3 评定工具

(1)采用耶鲁综合抽动严重程度量表(Yale

[收稿日期] 2014-05-19; [接受日期] 2014-06-27
[作者简介] 刘明霞,女,硕士学位,医师。

Global Tic Severity Scale, YGTSS) 评估抽动严重程度: 由研究者对患儿进行评分, 包括运动抽动总分、发声抽动总分和总体损害评分。抽动的评估范围由抽动次数、频率、强度、复杂度、干扰度5个要素组成, 每要素评分: 0分表示无影响, 5分表示严重影响, 运动性抽动总分和发声性抽动总分各25分; 综合损伤从0~50分6个等级, 每等级10分, 0分表示无综合损伤, 50分表示严重综合损伤; 严重度总分 = 运动抽动总分 + 发声抽动总分 + 综合损伤分。

(2) 采用治疗前后 YGTSS 减分率评估临床疗效。YGTSS 减分率 $\geq 80\%$ 为痊愈, $60\% \sim 79\%$ 为显效, $30\% \sim 59\%$ 为有效, $<30\%$ 为无效。以痊愈 + 显效 + 有效合并计算总有效率。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 16.0 统计软件进行数据处理及统计学分析, 对计量资料采用自身前后配对 t 检验。 $P < 0.05$ 示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 盐酸托莫西汀的临床疗效

经盐酸托莫西汀治疗后3个月, 31例患儿中, 23例有效(74%), 其中痊愈2例, 显效2例, 有效19例; 无效7例, 加重1例。

2.2 盐酸托莫西汀治疗前后患儿的 YGTSS 评分比较

治疗3个月后TD患儿YGTSS的运动抽动总分、发声抽动总分、综合损伤分和严重度总分均较治疗前明显下降(均 $P < 0.01$) (表1)。

2.3 不良反应

31例TD患儿中, 11例患儿出现不良反应, 不良反应发生率为35%, 其中食欲下降10例, 腹痛5例, 头晕4例, 嗜睡3例, 倦怠2例, 易激惹2例, 咳嗽1例。服药后出现的不良反应患儿基本上能耐受, 一段时间后大多逐渐消失。所有患儿治疗前后血常规、肝肾功能、心电图检查均未见异常。

表1 盐酸托莫西汀治疗前后患儿的 YGTSS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

时间	例数	运动抽动分	发声抽动分	抽动总分	综合损伤分	严重度总分
治疗前	31	18 ± 4	13 ± 7	31 ± 10	27 ± 10	58 ± 18
治疗3个月	31	10 ± 4	8 ± 5	19 ± 7	15 ± 9	34 ± 15
t 值		14.93	7.27	13.46	7.20	11.74
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

3 讨论

TD 三大主要症状为不自主运动、发声抽动及秽亵言语^[8], 病情常反复发作, 病程迁延。有研究发现, 青少年晚期的 TS 患儿社会心理功能明显损害^[9], 有更高的共病发生率, 较易患一系列行为和情绪问题, 而导致学业、生活和社会功能受损^[10], 给患儿及其家庭带来沉重的心理负担, 越来越引起人们的关注, 加强对大龄 TD 患儿的治疗显得非常重要。

目前大多数学者认为 TD 存在着中枢神经递质失衡, 其中主要与多巴胺 (DA)、去甲肾上腺素 (NE) 和 5-羟色胺 (5-HT) 等单胺类递质异常有关。目前临床常选用多巴胺受体拮抗药氟哌啶醇、硫必利等作为治疗药物。但服药后部分患儿容易出现锥体外系症状、记忆障碍、体重增加等, 且随

着用量的增加, 不良反应可能明显增多, 以致临床服药的依从性较差。近年来, 有学者报告用托莫西汀治疗 TD 可取得一定的治疗效果, 可能是由于托莫西汀是一种高度选择性 NE 再摄取抑制剂, 抑制了 NE 再摄取^[11], 降低了中枢 NE 的浓度^[12], 从而起到良好效果。Spencer 等^[5]对 117 例 7~17 岁 TS 合并 ADHD 患儿进行前瞻性研究, 显示托莫西汀可显著改善患儿 ADHD 症状, 同时还明显降低其抽动发作。国内张玉娟等^[6]单用托莫西汀治疗共患 TD 的 ADHD 患者, 结果显示 ADHD 和 TD 的有效率均为 70%, 不论对运动抽动还是发声抽动的控制均有明显的效果, 且其临床效果 1 个月左右即趋于稳定。

本研究结果发现盐酸托莫西汀治疗大龄 TD 患儿取得较好疗效, 有效率为 74%, 比其他学者报告稍高, 原因可能为: (1) 本研究对象为大龄患儿,

部分患儿至青少年期后病情可好转,有自愈倾向。

(2)大龄患儿多合并情绪障碍,托莫西汀对伴发的情绪障碍如抑郁、ADHD等常常有较好的疗效,也有利于改善抽动症状。(3)脱落病例中有2例因疗效不满意而退出研究,可能影响最终结果。

(4)抽样和药物使用的差异性或许影响研究结果。尽管以上诸原因可能影响到结果,但是总体来讲,盐酸托莫西汀对大龄TD患儿确有较好疗效。

有研究发现TD患儿伴发的行为问题与患儿的抽动症状也有一定关系,抽动症状越严重的患儿其伴发的行为问题也越严重,社会能力受损明显。因此改善患儿抽动症状的同时,也可改善伴发疾病。本研究发现大龄TD患儿不仅YGTSS抽动总分明显下降,而且总体损害分也随之下降,可见抽动症状的改善可使患儿的行为问题及整体社会功能得到改善。可见,盐酸托莫西汀对大龄TD患儿所伴发的情绪及行为问题有效。

有研究报道,少数TS患儿应用托莫西汀治疗后出现抽动加重、疾病复发等现象^[13]。本研究也发现1例TS患儿服用盐酸托莫西汀后抽动症状加重,停用该药后,原症状未再加重。本研究随访脱落的7例患儿中,2例因为不能耐受药物不良反应(临床评估为轻度不良反应)而停药,2例因为疗效不满意退出,1例为外地患儿失访,1例家长担心药物不良反应而拒绝继续用药,1例因药价贵而拒绝用药。在本研究中,盐酸托莫西汀治疗患儿症状好转并稳定后,对入组前已服用其他药物的患儿逐渐减少或停用原服用药物,症状未见加重。除了药物治疗,同时需加强患儿的心理治疗和父母教育,从而提高治疗依从性和治疗效果^[14]。

本研究采用了开放性的研究设计,且样本量较小,观察时间短,托莫西汀治疗大龄TD患儿的安全性与其有效性仍需大样本随机对照研究进一步验证其疗效。

[参 考 文 献]

- [1] 刘智胜. 儿童抽动障碍的研究现状与进展[J]. 临床儿科杂志, 2009, 27(11): 1098-1100.
- [2] Samar SM, Moyano MB, Braña-Berrios M, et al. Children and adolescents with Tourette's disorder in the USA versus Argentina: behavioral differences may reflect cultural factors[J]. Eur Child Adolesc Psychiatry, 2013, 22(11): 701-707.
- [3] Reese HE, Scahill L, Peterson AL, et al. The premonitory urge to tic: measurement, characteristics, and correlates in older adolescents and adults[J]. Behav Ther, 2014, 45(2): 177-186.
- [4] Steinberg T, Harush A, Barnea M, et al. Tic-related cognition, sensory phenomena, and anxiety in children and adolescents with Tourette syndrome[J]. Compr Psychiatry, 2013, 54(5): 462-466.
- [5] Spencer TJ, Sallee FR, Gilbert DL, et al. Atomoxetine treatment of ADHD in children with comorbid Tourette syndrome[J]. J Atten Disord, 2008, 11(4): 470-481.
- [6] 张玉娟, 王玉凤. 盐酸托莫西汀治疗共患抽动障碍的注意缺陷多动障碍的临床疗效[J]. 实用儿科临床杂志, 2009, 24(3): 220-222.
- [7] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorder[M]. 4th ed. Washington DC: American Psychiatric Association, 1994.
- [8] Lemay M, Lê TT, Richer F, et al. Effects of a secondary task on postural control in children with Tourette syndrome[J]. Gait Posture, 2010, 31(3): 326-330.
- [9] Gorman DA, Thompson N, Plessen KJ, et al. Psychosocial outcome and psychiatric comorbidity in older adolescents with Tourette syndrome: controlled study[J]. Br J Psychiatry, 2010, 197(1): 36-44.
- [10] Chang HL, Liang HY, Wang HS. Behavioral and emotional problems in adolescents with Tourette syndrome[J]. Chang Gung Med J, 2008, 31(2): 145-152.
- [11] 段丽娟. 简述抽动障碍的病因学[J]. 四川精神卫生, 2013, 26(2): 148-151.
- [12] Katon WJ. Clinical practice. Panic disorder[J]. N Engl J Med, 2006, 354(22): 2360-2367.
- [13] Parraga HC, Parraga MI, Harris DK. Tic exacerbation and precipitation during atomoxetine treatment in two children with attention-deficit hyperactivity disorder[J]. In J Psychiatry Med, 2007, 37(4): 415-424.
- [14] Nussey C, Pistrang N, Murphy T. How does psychoeducation help? A review of the effects of providing information about Tourette syndrome and attention-deficit/hyperactivity disorder[J]. Child Care Health, 2013, 39(5): 617-627.

(本文编辑: 邓芳明)