

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2015.07.015

论著 · 临床研究

阿立哌唑治疗儿童抽动障碍疗效和安全性的 Meta 分析

方琼 陈琅 陈巧彬 杨芳

(福建医科大学附属省立临床医学院儿科, 福建 福州 350001)

[摘要] **目的** 运用 Meta 分析方法评价阿立哌唑治疗儿童抽动障碍 (TD) 的临床疗效和安全性。**方法** 检索 2000 年 1 月到 2014 年 8 月国内外主要数据库, 收集有关阿立哌唑治疗儿童 TD 的临床对照试验, 将符合纳入标准的文献进行 Meta 分析。**结果** 6 个随机对照研究 (共 551 个病例) 纳入分析, 显示在随访终点时阿立哌唑与各个传统治疗 TD 的药物的疗效比较差异无统计学意义, 而不同治疗时间疗效的亚组分析显示: 2 周、4 周和 8 周时与传统治疗 TD 的药物比较, 差异亦无统计学意义。与氟哌啶醇比较, 二者疗效无差别, 但阿立哌唑的锥体外系反应较少 ($P < 0.05$), 就总不良反应而言, 尚不能认为阿立哌唑较传统药物具有更低的发生率。**结论** 与传统的药物相比, 阿立哌唑在改善儿童 TD 主要症状方面同样疗效显著, 但尚不能认为阿立哌唑更具安全性。
[中国当代儿科杂志, 2015, 17 (7): 715-720]

[关键词] 阿立哌唑; 抽动障碍; Meta 分析; 儿童

Efficacy and safety of aripiprazole in the treatment of childhood tic disorders: a Meta analysis

FANG Qiong, CHEN Lang, CHEN Qiao-Bing, YANG Fang. Department of Pediatrics, Provincial Clinical Medical College Affiliated to Fujian Medical University, Fuzhou 350001, China (Email: tiantian3618@163.com)

Abstract: Objective To evaluate the clinical efficacy and safety of aripiprazole in the treatment of childhood tic disorders (TD) by a meta analysis. **Methods** A systematic search for randomized controlled trials (RCTs) on the efficacy and safety of aripiprazole in the treatment of childhood TD that were published between January 2000 and August 2014 was conducted. A Meta analysis on the selected RCTs was conducted using Review Manager 5.2 software. **Results** Six RCTs involving 551 TD patients were enrolled. There were no significant differences in the efficacy between aripiprazole and traditional drugs for treatment of TD either by the end of follow-up visit or at 2 weeks, 4 weeks and 8 weeks after treatment. The subgroup analysis results indicated that aripiprazole had the same efficacy for the treatment of TD as traditional drug haloperidol. Aripiprazole had a lower incidence of extrapyramidal reactions than haloperidol ($P < 0.05$), but the overall incidence of side effects of aripiprazole was not lower than traditional drugs for treatment of TD. **Conclusions** The available evidence suggests that aripiprazole has the same curative effect in the treatment of childhood TD compared with the traditional drugs. However, it is difficult to draw a firm conclusion that aripiprazole is a safer drug in the treatment of childhood TD.
[Chin J Contemp Pediatr, 2015, 17(7): 715-720]

Key words: Aripiprazole; Tic disorders; Meta analysis; Child

抽动障碍 (Tic disorders, TD) 以运动抽动和 (或) 发声抽动为特征的精神神经疾病, 起病于儿童和青少年, 病程可短暂或慢性持续终身, 严重影响患儿的学习、生活和社交能力, 给患儿及家长带来沉重的心理负担^[1]。研究发现 TD 的发病

主要与脑内局部多巴胺水平增高, 导致纹状体多巴胺系统亢进, 从而造成不自主抽动有关^[2-3]。临床中早期用于治疗 TD 的药物主要有氟哌啶醇、硫必利 (泰必利) 和利培酮等第 1、2 代抗精神病药, 但由于其潜在的不良反应降低了患儿的耐受

[收稿日期] 2014-11-11; **[接受日期]** 2015-01-09

[基金项目] 省卫计委中医药课题 (wzsy201308)。

[作者简介] 方琼, 女, 硕士, 主治医师。

性^[4-6]。新型的第3代非典型抗精神病药阿立哌唑为喹啉酮衍生物,是多巴胺D2受体的部分激动剂,近年来被用于治疗TD^[7]。目前国内外已有不少的临床对照研究证实了阿立哌唑的疗效和安全性,但由于每个研究样本量的限制,减弱了其作为临床证据的等级。因此,本研究运用Meta分析方法将有关阿立哌唑与传统药物比较的临床对照研究进行合并分析、作出评价,以利于提高临床医生对该药的认识,作为临床决策时的参考。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略

通过计算机检索国内外主要数据库。国内数据库包括中国学术期刊网全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBMdisc)和国家科技图书文献中心。中文检索词为:“阿立哌唑”AND“抽动障碍”OR“抽动秽语综合征”OR“抽动症”AND“儿童”OR“少年”。国外数据库包括PubMed、荷兰医学文摘(EMBASE)和OVID全文数据库以及Cochran系统评价数据库。英文检索词为:“aripiprazole”AND“Tourette's disorder”OR“tic disorder”OR“Tourette's syndrome”AND“children”OR“adolescents”。检索时间为2000年1月至2014年8月。

1.2 纳入标准

(1)研究对象为儿童及青少年(年龄<18岁),智力正常,性别不限;(2)全部TD病例均符合2000年美国《精神疾病诊断统计手册》第4版修订本(DSM-IV-TR)关于TD的诊断标准^[2];(3)研究设计为随机对照临床试验(RCTs)。

1.3 排除标准

(1)研究对象为成年人,或有性别限制,或者合并有其他疾病如肝豆状核变性、风湿性舞蹈病、偏头痛、癫痫、精神发育迟滞、精神分裂症等神经精神病史者,或遗传代谢病史者;(2)未设立对照组或未说明随机方法的临床试验;(3)缺乏主要的评价指标、数据(YGTSS评定、不良反应报告);(4)如文献数据缺失、不全,尽量与作者联系获取,无法提供数据者不予采用。

1.4 数据提取

按照Cochrane推荐专用质量评价表和资料提

取表,进行偏倚评价和数据提取,交叉核对结果,主要包括:(1)一般信息:编号、文献题目、作者、样本量;(2)基本情况:研究对象的年龄、诊断和分型等;(3)干预措施:剂量和疗程;(4)结局指标:随访时间、治疗前后评分、不良反应报告等。

1.5 文献质量评分

对于纳入研究的方法学质量评价使用改良的Jadad制定的量表,总分为7分,1~3分视为低质量,4~7分视为高质量。以上文献及资料由2名作者分别独立地进行评估和收集,如果2人有分歧通过协商达成一致。

1.6 统计学分析

使用Review Manager 5.2软件进行Meta分析,对各对照研究结果先进行异质性检验,异质性检验采用Coharan's χ^2 (Q检验)和 I^2 检验,当结果提示无异质性时,选用固定效应进行Meta分析,反之选择随机效应模型进行分析。计数资料用绝对危险度(OR)作为疗效分析统计量,计量资料采用加权均数差值(WMD)作为疗效分析统计量,二者均以95%置信区间(CI)表示。由于Review Manager 5.2软件需要治疗前标准差($SD_{baseline}$)与治疗后标准差($SD_{follow-up}$)的差值,但纳入文献均只提供了治疗前后的均数和标准差,因此本研究根据Coharan手册的推荐^[8],使用如下公式计算治疗前后的标准差(SD_{change}):
$$SD_{change} = \sqrt{SD_{baseline}^2 + SD_{follow-up}^2 - (2 \times Coerr \times SD_{baseline} \times SD_{follow-up})}$$
其中,为了使分析结果倾向于保守,公式中的系数Coerr值采用0.5。

2 结果

2.1 纳入文献特征

共检索到67篇相关文献,符合纳入标准文献共8篇,排除重复文献的1篇以及缺乏主要测量数据的1篇。共有6个RCT纳入分析^[9-14],其中阿立哌唑与氟哌啶醇比较的有3篇^[9,11-12],与安慰剂、利培酮和硫必利比较的各为1篇,研究共纳入551例TD患儿(阿立哌唑组278例,对照组273例),因失访或药物不良反应等原因,最终纳入497例(阿立哌唑组252例,对照组245例),见表1。

表1 纳入研究的详细信息

纳入研究	入组病人数			最终随访病人数			年龄(岁)		男/女人数		治疗时 间(周)	Jadad 评分
	对照组	阿立哌唑组	总数	对照组	阿立哌唑组	总数	对照组	阿立哌唑组	对照组	阿立哌唑组		
梁月竹等 ^[9]	41	41	82	39	41	80	10.35 ± 2.41	10.40 ± 2.46	31/8	33/8	8	1
刘智胜等 ^[10]	100	100	200	97	98	195	9.9 ± 2.6	10.3 ± 2.7	79/18	77/21	12	3
任志斌等 ^[11]	34	34	68	30	33	63	5~16	5~16	27/7	31/3	8	4
郭芳等 ^[12]	40	40	80	40	40	80	10.8 ± 1.9	10.3 ± 2.1	27/13	28/12	8	4
Yoo 等 ^[13]	29	32	61	21	23	44	10.9 ± 3.0	11 ± 2.5	23/6	30/2	10	5
Ghanizade 等 ^[14]	29	31	60	18	17	35	10.22 ± 2.3	11.12 ± 3.3	25/4	24/7	8	3

2.2 文献质量评价与偏倚

入选的6篇RCT文献用改良Jadad量表(总分7分)进行方法学评定,其中高质量有3篇:1篇5分^[13],2篇4分^[11-12],均是因为虽然采用了分配隐藏和盲法,但方法并不恰当。中低质量有3篇(2篇3分^[10,14],1篇1分^[9]),导致低质量的原因除了未采用分配隐藏和盲法外,其他主要原因是随机分组方法不恰当。所有纳入文献均描述了失访病例及退出的情况。

由于入选的文献篇数较少,本研究默认存在发表偏倚并绘制漏斗图(图1)。另外,为了尽量减少由对照组药物种类、药物剂量、随访时间等各种混杂因素可能对分析结果带来偏倚影响,本研究分别按随访时间、干预措施(对照组药物、安慰剂)进行了亚组分析。

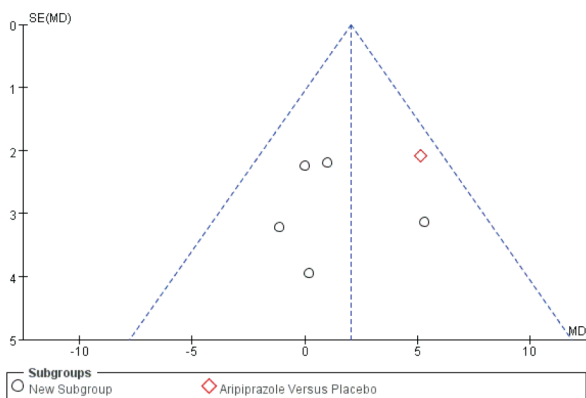


图1 阿立哌唑与对照组(包括安慰剂)疗效比较分析漏斗图

2.3 最终随访结果比较

纳入的6篇文献中,各研究异质性明显($I^2=66\%$, $P=0.09$),采用随机效应模型,分析结果提示治疗效果虽然倾向于阿立哌唑治疗组,但

差异无统计学意义($MD=2.0$, $95\%CI: -0.19\sim4.19$, $P=0.07$)。亚组分析发现虽然与安慰剂比较,阿立哌唑疗效更佳($MD=5.1$, $95\%CI: 1.02\sim9.18$, $P=0.01$),但与其他药物(利培酮、氟哌啶醇和硫必利)的疗效比较差异无统计学意义($MD=0.97$, $95\%CI: -1.43\sim3.36$, $P=0.43$),见图2。

2.4 不同时间疗效比较

本研究对药物治疗后2周、4周及8周的疗效进行亚组分析,由于各组内检测均未见明显异质性,采用固定效应模型进行分析。其中3篇文献^[9-11]研究了2周时的疗效,合并后结果为($MD=2.8$, $95\%CI: -0.81\sim6.41$, $P=0.13$);分别有4篇^[9-11,14]研究了4周时的疗效和5篇^[9-12,14]研究了8周的疗效,合并后结果分别为($MD=2.42$, $95\%CI: -0.37\sim5.22$, $P=0.09$)和($MD=0.91$, $95\%CI: -0.45\sim3.26$, $P=0.45$)。提示在上述3个时间点,阿立哌唑组与各对照组的疗效差别均无统计学意义,见图3。

2.5 阿立哌唑与氟哌啶醇疗效比较

有3篇文献^[9,11-12]是关于阿立哌唑与氟哌啶醇的疗效比较,共纳入223例患儿(阿立哌唑组114例,对照组109例)。合并后未见明显异质性($I^2=0\%$, $P=0.95$),采用固定效应模型分析,结果提示这两种药物疗效的差别无统计学意义($MD=-0.95$, $95\%CI: -4.21\sim2.30$, $P=0.57$),见图4。

2.6 安全性评价

纳入的6篇文献均报道了不良反应发生情况,主要不良反应包括嗜睡、锥体外系反应、头痛、口干、便秘、焦虑、食欲改变、恶心呕吐、乏力以及失眠等。其中4篇文献^[9-10,13-14]报告阿立哌唑组和对照组的不良反应发生率的差异无统计学意义($P>0.05$),1篇文献显示二者差异有统计学意义^[11],1篇未交代统计学结局,但作者认为阿立哌

唑的不良反应较小且发生率低^[12]。

本研究中有 3 篇文献显示,与氟哌啶醇比较,阿立哌唑的锥体外系反应明显减少,差异有统计学意义^[9,11-12]。而刘智胜等^[10]和 Ghanizadeh 等^[14]

的研究报告阿立哌唑组和对照组均未出现锥体外系反应;Yoo 等^[13]的研究发现,阿立哌唑和安慰剂比较,锥体外系反应发生率的差异无统计学意义。见表 2。

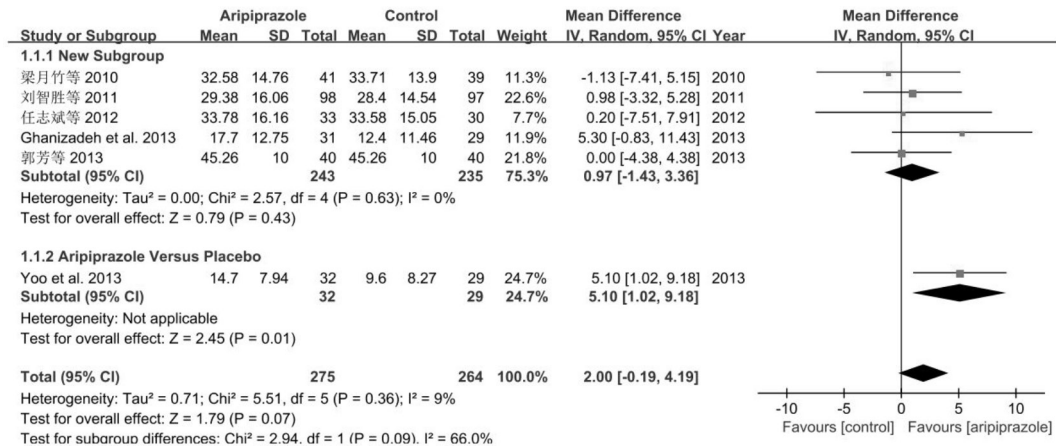


图 2 阿立哌唑与对照组 (包括安慰剂) 最终疗效的比较

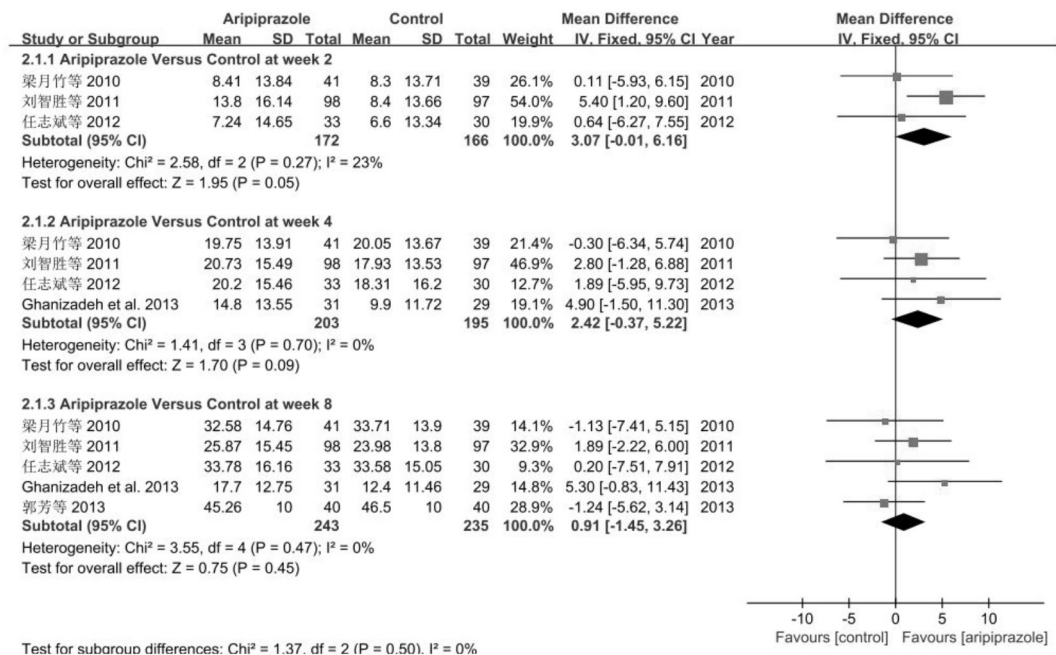


图 3 阿立哌唑与对照组在 2、4、8 周疗效的比较

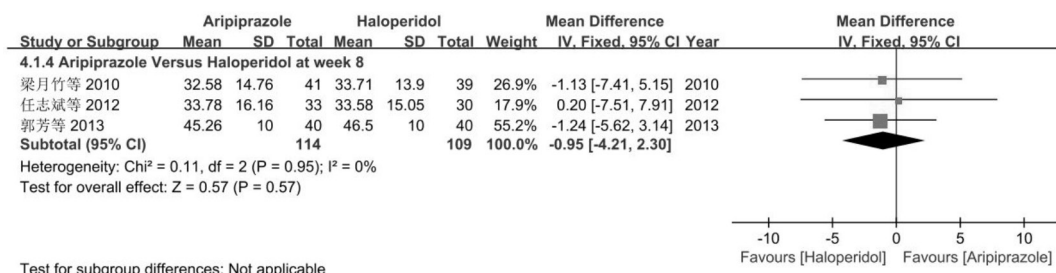


图 4 阿立哌唑与氟哌啶醇疗效比较

表 2 与对照药物不良反应比较 [例(%)]

纳入研究	组别 (例数)	嗜睡	锥体外系	头痛	口干/便秘	焦虑	食欲改变	恶心呕吐	乏力	失眠	其他	合计 P 值
梁月竹等 ^[9] (2010)	氟哌啶醇 (39)	6(15)	17(42.5)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	3(7.5)	0(0)	0(0)	>0.05
	阿立哌唑 (41)	2(5.1)	0(0) ^a	0(0)	1(2.6)	0(0)	0(0)	2(5.1)	1(2.6)	0(0)	0(0)	
刘智胜等 ^[10] (2011)	硫必利 (97)	5(5.2)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0.0)	4(4.1)	5(5.1)	3(3.1)	2(2.1)	4(4.1)	>0.05
	阿立哌唑 (98)	5(5.1)	0(0)	1(1.0)	1(1.0)	2(2.0)	6(6.1)	3(3.0)	2(2.0)	1(1.0)	6(6.1)	
任志斌等 ^[11] (2012)	氟哌啶醇 (30)	2(6.7)	12(35.3)	0(0)	5(14.7)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	<0.05
	阿立哌唑 (33)	0(0)	2(5.9) ^a	1(2.9)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(2.9)	0(0)	
郭芳等 ^[12] (2013)	氟哌啶醇 (40)	—	10(31.3)	—	4(12.5)	—	—	4(12.5)	—	—	2(6.25)	—
	阿立哌唑 (40)	—	2(6.25) ^a	—	0(0)	—	—	6(18.8)	—	—	1(3.13)	
Yoo 等 ^[13] (2013)	安慰剂 (21)	0(0)	2(7.1)	1(3.6)	2(7.1)	4(14.3)	1(3.6)	5(17.8)	0(0)	3(10.7)	8(28.6)	0.755
	阿立哌唑 (23)	4(12.5)	3(9.4)	5(15.6)	1(3.1)	2(6.3)	4(12.6)	6(18.8)	0(0)	0(0)	11(34.4)	
Ghanizad 等 ^[14] (2013)	利培酮 (18)	5(17.2)	0(0)	1(3.4)	0(0)	0(0)	8(27.6)	1(3.4)	1(3.4)	0(0)	12(41.4)	0.05
	阿立哌唑 (17)	8(25.8)	0(0)	2(6.3)	0(0)	0(0)	12(38.7)	3(9.7)	3(9.7)	1(3.2)	10(32.3)	

注：“—”示文中未交代；a 示与对照药物比较， $P<0.05$ 。

3 讨论

近来，虽然已有不少文献报道用阿立哌唑治疗 TD，能有效降低患儿的运动和发声抽动障碍，且不良反应少^[14-17]，但还缺乏大样本、多中心、高质量的研究。

本研究结果显示在最终随访时，阿立哌唑疗效明显优于安慰剂组，与传统药物比较，阿立哌唑的总疗效虽然较好，但差别无统计学意义。为了明确治疗时间对药物的效果有无影响，本研究在用药的第 2 周、4 周及 8 周进行亚组分析，发现在各个随访时间点上，阿立哌唑组与各对照组的疗效效果相当；另一个亚组分析显示，阿立哌唑与氟哌啶醇比较疗效相当。综合研究结果提示，阿立哌唑与传统精神病药物在治疗小儿 TD 的效果相当。

氟哌啶醇可阻断中枢神经系统多巴胺通路，出现严重的锥体外系不良反应，而第 2 代精神病药如利培酮、氯氮平等对 5-HT 和多巴胺具有双重阻断作用，但同样会出现镇静、食欲增加、血脂异常等不良反应^[18-19]。因此，作为一种新药，阿立哌唑在安全性方面的评价也备受关注。既往文献报告发现，传统治疗药物的主要不良反应集中在 3 个方面（神经系统、消化系统、精神反应），如嗜睡、乏力、锥体外系反应、食欲改变、头晕、头痛及恶心呕吐等，这些反应多发生在用药后的 1~2 周内，虽然大部分可在 1 个月左右自然消失，

但严重的不良反应如锥体外系反应往往是导致患儿停药的主要原因^[15,20-22]。而阿立哌唑是一种双向的多巴胺 D2 受体激动剂，可以减少动物锥体外系反应的发生^[23]。一项来自 Lyon 等^[24]的共包含有 11 例对传统药物治疗无效或不能耐受患者的前瞻性研究表明，经过最少 10 周的阿立哌唑治疗，患者的平均 YGTSS 评分和 CGI-Tics 评分均显著改善，主要的不良反应是食欲/体重增加，头痛和疲倦以及轻度的锥体外系反应，并没有出现因无法耐受的不良反应而停药。而 Murphy 等^[20]对 16 名 TD 患儿进行为期 6 周的治疗，治疗后 YGTSS 评分较治疗前明显下降，未发现严重的锥体外系反应。总的来说，阿立哌唑治疗 TD 产生锥体外系反应发生率似乎更低，本研究结果也体现了这一观点。尽管本研究结果发现在其他并发症的发生率方面，阿立哌唑和传统药物之间并没有明显差别，尚不能认为其是一种更为安全的药物。

Yoo 等^[13]的研究发现，阿立哌唑和安慰剂两者的各种不良反应发生率没有差别（ $P=0.755$ ）。所以和安慰剂比较，在治疗效果明显提升的情况下，阿立哌唑的各种不良反应并没有增加。当然，这一结论还有待于进一步大样本的临床研究证实。

本研究存在一定的不足和局限性。首先，纳入的文献篇数较少，样本量不大；其次，在文献方法学评价方面，由于部分纳入文献随机分配、盲法及隐藏方法未说明或者不恰当，减低了 Jadad 评分总分，存在选择偏倚可能。最后，由于不是

和同一种对照组的药物进行比较,且无法对治疗药物的剂量、治疗时间进行明确的亚组分析,这些可能的混杂因素都可能使结果产生偏倚。还需要更多大样本、多中心、高质量研究对其远期疗效及安全性作进一步评价。

综上,与传统的药物相比,阿立哌唑在改善儿童TD主要症状方面同样疗效显著。而且阿立哌唑较氟哌啶醇治疗组锥体外系反应发生率低,但总的不良反应的发生率尚不能认为有差别,故尚不能认为阿立哌唑更具安全性。

[参 考 文 献]

- [1] 衣明纪,孙中运,冉霓. Tourette 综合征儿童主观生活质量研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2011, 13(9): 732-735.
- [2] Ghanizadeh A, Mosallaei S. Psychiatric disorders and behavioral problems in children and adolescents with Tourette syndrome[J]. Brain Dev, 2009, 31(1): 15-19.
- [3] Rasmussen C, Soleimani M, Carroll A, et al. Neuropsychological functioning in children with Tourette syndrome (TS)[J]. J Can Acad Child Adolesc Psychiatry, 2009, 18(4): 307-315.
- [4] Scahill L, Leckman JF, Schultz RT, et al. A placebo-controlled trial of risperidone in Tourette syndrome[J]. Neurology, 2003, 60(7): 1130-1135.
- [5] Budman CL, Gayer A, Lesser M, et al. An open-label study of the treatment efficacy of olanzapine for Tourette's disorder[J]. J Clin Psychiatry, 2001, 62(4): 290-294.
- [6] Sallee FR, Nesbitt L, Jackson C, et al. Relative efficacy of haloperidol and pimozide in children and adolescents with Tourette's disorder[J]. Am J Psychiatry, 1997, 154(8): 1057-1062.
- [7] Hounie A, De Mathis A, Sampaio AS, et al. Aripiprazole and Tourette syndrome[J]. Rev Bras Psiquiatr, 2004, 26(3): 213.
- [8] Higgins J, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0[updated March 2011]. Available at: <http://www.cochrane-handbook.org/>; The Cochrane Collaboration, 2011.
- [9] 梁月竹,周福春,郑毅,等. 阿立哌唑治疗 Tourette 综合征对照研究[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2010, 36(2): 111-112.
- [10] 刘智胜,陈燕惠,钟佑泉,等. 阿立哌唑治疗 Tourette 综合征患儿的多中心对照研究[J]. 中华儿科杂志, 2011, 49(8): 572-576.
- [11] 任志斌,金卫东,王鹤秋. 阿立哌唑与氟哌啶醇治疗儿童抽动障碍的对照研究[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2012, 38(4): 222-224.
- [12] 郭芳,秦鑫,郭素芹,等. 阿立哌唑与氟哌啶醇治疗儿童少年抽动障碍的对照研究[J]. 中国健康心理学杂志, 2013, 21(12): 1767-1768.
- [13] Yoo HK, Joung YS, Lee JS, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of aripiprazole in children and adolescents with Tourette's disorder[J]. J Clin Psychiatry, 2013, 74(8): e772-e780.
- [14] Ghanizadeh A, Haghighi A. Aripiprazole versus risperidone for treating children and adolescents with tic disorder: a randomized double blind clinical trial[J]. Child Psychiatry Hum Dev, 2013, 45(5): 596-603.
- [15] Seo WS, Sung HM, Sea HS, et al. Aripiprazole treatment of children and adolescents with Tourette disorder or chronic tic disorder[J]. J Child Adolesc Psychopharmacol, 2008, 18(2): 197-205.
- [16] Yoo HK, Choi SH, Park S, et al. An open-label study of the efficacy and tolerability of aripiprazole for children and adolescents with tic disorders[J]. J Clin Psychiatry, 2007, 68(7): 1088-1093.
- [17] 谢琴,汤珺,徐杨,等. 阿立哌唑治疗儿童孤独症的临床观察[J]. 中国当代儿科杂志, 2013, 15(4): 294-297.
- [18] Gulisano M, Cali PV, Cavanna AE, et al. Cardiovascular safety of aripiprazole and pimozide in young patients with Tourette syndrome[J]. Neurol Sci, 2011, 32(6): 1213-1217.
- [19] Degrauw RS, Li JZ, Gilbert DL. Body mass index changes and chronic neuroleptic drug treatment for Tourette syndrome[J]. Pediatr Neurol, 2009, 41(3): 183-186.
- [20] Murphy TK, Mutch PJ, Reid JM, et al. Open label aripiprazole in the treatment of youth with tic disorders[J]. J Child Adolesc Psychopharmacol, 2009, 19(4): 441-447.
- [21] Davies L, Stern JS, Agrawal N, et al. A case series of patients with Tourette's syndrome in the United Kingdom treated with aripiprazole[J]. Hum Psychopharmacol, 2006, 21(7): 447-453.
- [22] 杨自金. 硫必利与氟哌啶醇治疗 Tourette 综合征疗效及安全性[J]. 临床儿科杂志, 2012, 30(11): 1051-1053.
- [23] Kirschbaum KM, Hiemke C, Schmitt U. Rotarod impairment: catalepsy-like screening test for antipsychotic side effects[J]. Int J Neurosci, 2009, 119(10): 1509-1522.
- [24] Lyon GJ, Samar S, Jummani R, et al. Aripiprazole in children and adolescents with Tourette's disorder: an open-label safety and tolerability study[J]. J Child Adolesc Psychopharmacol, 2009, 19(6): 623-633.

(本文编辑: 王庆红)