

## · 研究进展 ·

# 非典型抗精神病药物在儿童多发性抽动障碍治疗中的研究进展

杨春松<sup>1,2</sup>, 张伶俐<sup>1,2</sup>, 朱彩蓉<sup>3</sup>, 许群芬<sup>1,2\*</sup> (1. 四川大学华西第二医院循证药学中心, 成都 610041; 2. 四川大学出生缺陷与相关妇科疾病教育部重点实验室, 成都 610041; 3. 四川大学华西公共卫生学院, 成都 610041)

**摘要:** 多发性抽动障碍 (TS) 是儿童期常见的神经精神疾病, 临床特征表现为运动性抽动和发声性抽动, 抽动症状在青春期后有所改善, 但部分患者可能出现抽动相关的共患病。在传统治疗措施失败, 且某些精神合并症使临床表现复杂化时, 非典型抗精神病药物成为治疗 TS 的新选择。然而, 非典型精神药物治疗 TS 的研究证据比较有限。研究证据显示, 非典型性抗精神病药物广泛应用于 TS 的治疗, 其中利培酮是研究证据相对充足的有效药物, 阿立哌唑是治疗 TS 具有较好前景的药物, 齐拉西酮、奥氮平与喹硫平能改善抽动症状, 但随机对照试验缺乏, 有待进一步研究证实。甲氧氯普胺和氯氮平研究证据缺乏, 且副作用明显, 不推荐用于治疗 TS。

**关键词:** 多发性抽动障碍; 非典型抗精神病药; 儿童; 循证医学; 利培酮; 阿立哌唑; 齐拉西酮; 奥氮平; 喹硫平

中图分类号: R749.94 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2017)01-0007-05  
doi:10.16153/j.1002-7777.2017.01.002

## Research Progress in the Atypical Antipsychotics for Treatment of Tourette's Syndrome in Children

Yang Chunsong<sup>1,2</sup>, Zhang Lingli<sup>1,2</sup>, Zhu Cairong<sup>3</sup>, Xu Qunfen<sup>1,2\*</sup> (1. Evidence-based Pharmacy Center, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Key Laboratory of Birth Defects and Related Diseases of Women and Children, Sichuan University, Ministry of Education, Chengdu 610041, China; 3. West China School of Public Health, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

**Abstract:** Tourette's syndrome (TS) is a common neuropsychiatric disorder of childhood onset characterized by multiple motor and phonic tics. Tic symptoms are often improved in late adolescence, but some children and adults with TS may experience significant tic-related morbidity. When the conservative interventions are not successful, and when certain psychiatric comorbidities further complicate the clinical profile, treating TS with an atypical antipsychotic medication may be a reasonable second-tier approach. However, the evidence supporting the efficacy and safety of the atypical antipsychotics for treatment of tics is still very limited. The current studies show that risperidone is considered to have the most robust evidence for tic treatment efficacy in TS and aripiprazole is a promising therapy. Although ziprasidone, olanzapine and quetiapine can improve tic symptoms, the efficacy is needed to be confirmed in further studies due to the lack of randomized controlled trials. The

基金项目: 国家自然科学基金 (编号 81373381)

作者简介: 杨春松, 硕士, 药师; Tel: (028) 85503716; E-mail: 877081400@qq.com

通信作者: 许群芬, 主管药师; E-mail: 408975078@qq.com

evidence for metoclopramide and clozapine is limited and the side effect is obvious, so they are not recommended for the treatment of TS.

**Keywords:** Tourette's syndrome; atypical antipsychotics; children; evidence-based medicine; risperidone; aripiprazole; ziprasidone; olanzapine; quetiapine

多发性抽动症 (Tourette syndrome, TS), 又称 Tourette 综合征, 是儿童时期发病的一种神经精神疾病, 临床特点表现为反复发作的不自主多部位运动性抽动、发声性抽动, 并伴有广泛行为障碍 (如: 注意力缺陷、强迫症及社交、情感问题等)<sup>[1]</sup>。TS 患病率约为 1.0%, 慢性发声抽动或运动抽动为 3%~4%<sup>[2]</sup>。有流行病学研究报道, 儿童 TS 患病率为 0.4%~3.8%<sup>[3]</sup>。TS 发病机制尚不明确, 而被多数学者所接受的可能发病机制如下: ①多巴胺能通路的皮质—纹状体—皮质额叶内功能障碍<sup>[4]</sup>; ②脑发育障碍, 特别是纹状体中间神经元迁移水平降低和遗传易感性<sup>[4]</sup>; ③环境因素, 包括感染和自身免疫功能障碍, 以及产前和围生期的相关影响因素<sup>[5]</sup>。

典型抗精神病药物 (氟哌啶醇、匹莫齐特) 能有效降低抽动严重程度, 但这些药物耐受性差, 锥体外系和代谢的副作用明显。临床实践中, 在传统治疗措施失败, 且某些精神合并症使临床表现复杂化时, 非典型抗精神病药物成为治疗 TS 的一种新选择。本研究拟就非典型抗精神病药治疗 TS 的进展和主要研究证据进行综合分析, 旨在为 TS 的临床实践提供参考依据。

## 1 利培酮

利培酮在低剂量时是一种 5-羟色胺 (5-HT) 受体拮抗剂, 高剂量时是 D2 拮抗剂, 其对  $\alpha$ -2 肾上腺素、D3、D4 和 H1 组胺受体有高亲和力。由于高催乳素血症较高的发病率和高剂量下锥体外系的副作用, 其是一种较弱的非典型抗精神病药物。在非典型抗精神病药物中, 仅有利培酮为控制抽动的 A 级证据药物<sup>[6]</sup>。程文桃等<sup>[7]</sup>于 2012 年, 系统评价了利培酮对比传统药物治疗 TS 的有效性和安全性, 共纳入了 12 篇随机对照试验 (RCT), 共计 741 例患者, 其中治疗组 384 例, 对照组 357 例, 研究结果显示利培酮在降低 YGTSS 评分与传统对照药物 (氟哌啶醇、硫必利、可乐定和匹莫齐特) 相比无统计学差异 [WMD=1.06, 95% CI

(-2.08, 4.20)], 其锥体外系不良反应、中毒反应和植物神经系统不良反应比对照组轻, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ), 其他不良反应与对照组差异无统计学意义。常现超等<sup>[8]</sup>于 2010 年系统评价了利培酮治疗 TS 的疗效, 共纳入 5 项 RCT (172 例患者), 同样显示利培酮在短期内能有效控制抽动症状且耐受性良好, 其常见副作用包括镇静、急性肌张力障碍反应、帕金森综合征、静坐不能、体位性低血压、高泌乳素血症伴乳房发育症和显著体重增加。临床使用时, 起始剂量在 0.25 mg/d, 每 5~7 d 逐步增加用量, 最大剂量为 0.25~4 mg/d<sup>[6]</sup>。

综上所述, 利培酮的研究证据相对充足, 多项随机对照试验证实了其疗效和安全性, 在欧洲和中国的临床指南被推荐为一线用药<sup>[9-10]</sup>, 但在加拿大指南中<sup>[11]</sup>为弱推荐, 其远期疗效和安全性有待进一步研究。

## 2 阿立哌唑

阿立哌唑具有非典型抗精神病药物的独特作用机理, 是 D2 受体、5-HT<sub>1A</sub> 和 5-HT<sub>2C</sub> 受体部分激动剂, 也是 D<sub>3</sub> 和 D<sub>4</sub> 受体部分激动剂。有 RCTs、开放试验研究和病例系列研究评价了阿立哌唑用于 TS 的疗效和安全性<sup>[6]</sup>。其中, 2013 年有一项为期 10 周的多中心随机双盲安慰剂对照研究<sup>[12]</sup>纳入了 61 例儿童, 研究对象被随机分配到阿立哌唑组或安慰剂组, 起始剂量为 2.0 mg/d, 每两周逐步加量 5 mg, 最大剂量为 20 mg/d, 采用 YGTSS 评分作为临床疗效判定指标, 研究结果显示阿立哌唑能有效改善抽动症状, 耐受性良好, 常见副作用为恶心、头痛、镇静和嗜睡等。2013 年另一项 RCT<sup>[13]</sup>评价了阿立哌唑治疗 TS 的疗效, 共纳入 60 例儿童, 随机分配到阿立哌唑组和利培酮组, 在 2 个月的治疗周期后, 阿立哌唑和利培酮都显著降低了 YGTSS 评分, 并提高了患者生活质量, 且耐受性较好。2015 年, 杨春松等<sup>[14]</sup>系统评价了阿立哌唑治疗 TS 的有效性和安全性, 纳入了 12 项研究, 共计 935 名患者, 其中仅有一项 RCT 采用安慰剂

对照, 其余为阳性对照。研究结果显示阿立哌唑能显著改善 YGTSS 评分, 且与传统治疗组相比疗效无统计学差异。

由于阿立哌唑短期治疗儿童 TS 的有效性和安全性, 其证据级别为 B 级, 基于不同地区的临床实践差异, 阿立哌唑在中国被推荐为一线治疗方案<sup>[10]</sup>。在加拿大指南的推荐级别为弱推荐<sup>[11]</sup>。阿里哌唑与利培酮作用类似, 可用于治疗抽动及其共患病, 比如注意力不集中症 (ADHD), 其也是具有较好治疗前景的药物, 但需进一步研究来确认其长期疗效和安全性。临床使用时, 起始剂量为 1 mg, 每 7~14 d 增加 2.5~5 mg, 剂量范围是 2~30 mg/d<sup>[6]</sup>。

### 3 齐拉西酮

齐拉西酮对 5-HT<sub>2A</sub> 受体具有较高亲和力, 还能结合 5-HT<sub>1A</sub> 和 5-HT<sub>2C</sub> 受体, 是 5-HT<sub>2C</sub> 受体拮抗剂, 并对肾上腺素能  $\alpha$  和组胺 H<sub>1</sub> 受体具有中等亲和力。在一项随机安慰剂对照试验中<sup>[15]</sup>, 纳入了 28 名 7~17 岁的 TS 患者, 齐拉西酮剂量为 5~40 mg/d, 其治疗后的总抽动得分变化值为 34.8%, 安慰剂组为 6.9%, 两组具有统计学差异。在一项开放试验中共纳入 24 例儿童<sup>[16]</sup>, 研究结果显示齐拉西酮能有效控制抽动, 不良反应包括嗜睡、镇静和静坐不能, 未出现明显的体重增加。与奥氮平、利培酮和氟哌啶醇相比, 其可能存在 QT 间期延长的更高风险。

齐拉西酮治疗 TS 的证据级别为 B 级, 可用于治疗伴有肥胖或有其他危险因素的代谢综合征 / 糖尿病的 TS 患者。临床使用时, 起始剂量 5~10 mg/d, 每周逐步增量至 10~40 mg/d<sup>[6]</sup>。

### 4 奥氮平

奥氮平的特点是对 D<sub>1</sub>、D<sub>2</sub>、D<sub>3</sub>、D<sub>4</sub>、5-HT<sub>2A</sub>、5-HT<sub>2C</sub>、毒蕈碱和组胺 H<sub>1</sub> 受体有高亲和力的拮抗作用。虽有开放试验和病例报告的研究证据表明奥氮平可控制抽动, 但证据级别仅为 C 级, 目前研究证据主要来源于无对照的研究数据, 其疗效还需大样本的随机对照试验验证。奥氮平可能对治疗抽动并伴有精神共患病有效果, 但研究数据非常缺乏。此外, 显著的体重增加和过度镇静等常见的不良反应也限制其广泛应用<sup>[17-18]</sup>。临床使用时, 起始剂量为 2.5~5 mg, 每 5~7 d 逐步加量, 最大剂量为 30 mg/d<sup>[6]</sup>。

### 5 喹硫平

喹硫平是一种二苯硫氮卓类药物, 对 5-HT<sub>1A</sub>、5-HT<sub>2</sub>、D<sub>1</sub>、D<sub>2</sub> 和组胺 H<sub>1</sub> 受体有较为温和的亲和力, 对于  $\alpha$ -1 和  $\alpha$ -2 肾上腺素能受体有较低亲和力。支持喹硫平治疗 TS 疗效的证据, 仅来源于一些病例报告研究和开放性试验<sup>[19-24]</sup>, 证据级别为 C 级。镇静和体重增加是最常见的副作用。临床使用时, 喹硫平起始剂量为 12.5~25 mg/d, 根据耐受性逐步增加用量, 最大剂量为 300~400 mg/d。

### 6 甲氧氯普胺

甲氧氯普胺是一个强大的 D<sub>2</sub> 受体拮抗剂, 也是 5-HT<sub>3</sub> 受体拮抗剂 / 5-HT<sub>4</sub> 受体激动剂。在临床实践中, 常作为止吐剂而应用。在一项随机双盲安慰剂对照临床试验中<sup>[25]</sup>, 针对 27 名 TS 青少年患者, 甲氧氯普胺降低了 30% 的总体抽动评分, 安慰剂组降低了 13%, 两组具有统计学差异。一些开放性试验和病例系列研究中也显示其能有效治疗抽动症状<sup>[26]</sup>。其证据级别为 B 级。但锥体外系副作用较明显, 并未广泛用于治疗 TS。

### 7 氯氮平

氯氮平是一种二苯硫氮卓类药物, 对 5-HT<sub>2A</sub>、5-HT<sub>2C</sub>、5-HT<sub>3</sub> 和 D<sub>1</sub> 有拮抗作用。基于少量病例报道, 氯氮平不能有效治疗 TS, 并有证据说明其有加重抽动的现象<sup>[27-28]</sup>。由于缺乏支持氯氮平治疗抽动的证据, 其副作用较明显, 包括粒细胞缺乏症和代谢综合征, 不推荐氯氮平用于治疗 TS<sup>[29]</sup>。

### 8 结语

非典型性抗精神病药物广泛应用于 TS 的治疗, 其中利培酮是研究证据相对充足的有效药物; 阿立哌唑是治疗 TS 具有较好前景的药物; 齐拉西酮、奥氮平与喹硫平虽能改善抽动症状, 但随机对照试验缺乏, 有待进一步研究证实。甲氧氯普胺和氯氮平研究证据缺乏, 且副作用明显, 目前不推荐用于治疗 TS。

### 参考文献:

- [1] 杨春松, 张伶俐, 黄红, 等. 抗癫痫药物在儿童多发性抽动症治疗中的研究进展 [J]. 中华妇幼临床医学杂志, 2015, 03: 407-410.
- [2] Robertson M, Eapen V, Cavanna A. The International Prevalence, Epidemiology, and Clinical Phenomenology of Tourette Syndrome: A Cross-cultural Perspective [J]. J

- Psychosom Res, 2009, 7: 475-483.
- [3] Robertson M. The Prevalence and Epidemiology of Gilles de la Tourette Syndrome. Part I: The Epidemiological and Prevalence Studies[J]. J Psychosom Res, 2008, 65: 461-472.
- [4] Felling RJ, Singer HS. Neurobiology of Tourette Syndrome: Current Status and Need for Further Investigation[J]. J Neurosci, 2011, 31: 12387-12389.
- [5] Cavanna AE, Seri S. Tourette's Syndrome[J]. BMJ, 2013, 20: 1-6.
- [6] Budman CL. The Role of Atypical Antipsychotics for Treatment of Tourette's Syndrome: An Overview[J]. Drugs, 2014, 74 ( 11 ) : 1177-1193.
- [7] 程文桃, 林力, 郭少楠. 利培酮与传统药物治疗 Tourette 综合征疗效及安全性的 Meta 分析 [J]. 中南大学学报 ( 医学版 ), 2012, 04: 40-46.
- [8] 常现超, 郑荣远, 张正学, 等. 利培酮治疗 Tourette 综合征对照试验系统评价 [J]. 药物流行病学杂志, 2010, 10: 545-548.
- [9] Roessner V, Plessen KJ, Rothenberger A, et al. European Clinical Guidelines for Tourette Syndrome and Other Tic Disorders. Part II: Pharmacological Treatment[J]. Eur Child Adolesc Psychiatry, 2011, 20 ( 4 ) : 173-196.
- [10] The Branch of Neurology of Chinese Medical Association. The Guideline of the Diagnosis and Treatment for Tic Disorders in Children[J]. Chin J Pediatr, 2013, 51 ( 1 ) : 72-75.
- [11] Pringsheim T, Doja A, Gorman D, et al. Canadian Guidelines for the Evidence-based Treatment of Tic Disorders: Pharmacotherapy[J]. Can J Psychiatry, 2012, 57 ( 3 ) : 133-143.
- [12] 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 ) : 772-780.
- [13] Ghanizadeh A, Haghghi 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.
- [14] Yang CS, Huang H, Zhang LL, et al. Aripiprazole for the Treatment of Tic Disorders in Children: A Systematic Review and Meta-analysis[J]. BMC Psychiatry, 2015, 15: 179-181.
- [15] Sallee F, Kurlan R, Goetz C, et al. Ziprasidone Treatment of Children and Adolescents with Tourette's Syndrome: A Pilot Study[J]. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2000, 39: 292-299.
- [16] Sallee F, Miceli J, Tensfeldt T, et al. Single-dose Pharmacokinetics and Safety of Ziprasidone in Children and Adolescents[J]. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2006, 45: 720-728.
- [17] McCracken J, Suddath R, Chang S, et al. Effectiveness and Tolerability of Open Label Olanzapine in Children and Adolescents with Tourette Syndrome[J]. J Child Adolesc Psychopharmacol, 2008, 18: 501-508.
- [18] Onofrij M, Paci C, D' Andreamatteo G, et al. Olanzapine in Severe Gilles de la Tourette Syndrome: A 52 Week Double-blind Cross-over Study vs. Low-dose Pimozide[J]. J Neurol, 2000, 247: 443-446.
- [19] Matur Z, Ucock A. Quetiapine Treatment in a Patient with Tourette's Syndrome, Obsessive Compulsive Disorder and Drug-induced mania[J]. Isr J Psychiatry Relat Sci, 2003, 40: 150-152.
- [20] Parraga H, Parraga M, Woodward R, et al. Quetiapine Treatment of Children with Tourette's Syndrome: Report of Two Cases[J]. J Child Adolesc Psychopharmacol, 2001, 11: 187-191.
- [21] Shaller J, Behar D. Quetiapine Treatment of an Adolescent and Child Tic Disorders[J]. Eur Child Adolesc Psychiatry, 2002, 11: 196-197.
- [22] Copur M, Arpacı B, Demir T, et al. Clinical Effectiveness of Quetiapine in Children and Adolescents with Tourette's Syndrome: A Retrospective Case-note Survey[J]. Clin Drug Investig, 2007, 27: 123-130.
- [23] Copur M, Hergüner S, Arpacı B. Tolerability of Quetiapine in Children and Adolescents with Tourette's syndrome[J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2011, 49: 177-178.
- [24] Mukaddes N, Abali O. Quetiapine Treatment of Children and Adolescents with Tourette's Disorder[J]. J Child Adolesc Psychopharmacol, 2003, 13: 295-299.
- [25] Nicolson R, Craven-Thuss B, Smith J, et al. A



- Randomized, Double-blind, placebo-controlled Trial of Metoclopramide for Treatment of Tourette's Disorder[J]. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2005, 44: 640-646.
- [26] Acosta M, Castellanos FX. Use of the "Inverse Neuroleptic" Metoclopramide in Tourette Syndrome: An Open Case Series[J]. J Child Adolesc Psychopharmacol, 2004, 14: 123-128.
- [27] Bastiampillai T, Dhillon R, Mohindra R. Exacerbation of Tics Secondary to Clozapine Therapy[J]. Aust N Z J Psychiatry, 2008, 42: 1068-1070.
- [28] Begum M. Clozapine-induced Stuttering, Facial Tics and Myoclonic Seizures: A Casereport[J]. Aust N Z J Psychiatry, 2005, 39: 202-205.
- [29] Scarff J, Casey D. Newer Oral Atypical Antipsychotic Agents: A Review[J]. Pharm Ther, 2011, 36: 832-838.

(收稿日期 2016 年 6 月 9 日 编辑 邹宇玲)