

• 临床报道 •

(文章编号) 1007-0893(2022)18-0072-03

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2022.18.022

可乐定透皮贴剂与硫必利治疗抽动障碍患儿的临床疗效

苏惠红 郑小兰 吴玲玲 林彩梅*

(厦门市儿童医院, 福建 厦门 361000)

〔摘要〕 **目的:** 分析可乐定透皮贴剂联合硫必利治疗抽动障碍患儿的临床疗效。**方法:** 回顾性选取 2019 年 2 月至 2021 年 3 月在厦门市儿童医院首次接受治疗的 69 例抽动障碍患儿, 按治疗方案不同分为对照组 (34 例) 与观察组 (35 例)。对照组患儿给予硫必利治疗, 观察组患儿给予可乐定透皮贴剂联合硫必利治疗。比较两组患儿的临床疗效、耶鲁综合抽动严重程度量表 (YGTSS) 评分、血清神经递质水平及不良反应发生率。**结果:** 观察组患儿治疗总有效率为 94.29%, 高于对照组的 73.53%, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗 4 周后、治疗 12 周后两组患儿 YGTSS 评分较治疗前降低, 且治疗 4 周后、治疗 12 周后观察组患儿 YGTSS 评分均低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗 4 周后、治疗 12 周后两组患儿血清多巴胺 (DA)、 γ -氨基丁酸 (GABA) 水平较治疗前升高, 5-羟色胺 (5-HT)、神经生长因子 (NGF) 水平较治疗前下降, 且治疗 4 周后、治疗 12 周后观察组患儿 DA、GABA 水平均高于对照组, 5-HT、NGF 水平均低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组患儿不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论:** 可乐定透皮贴剂联合硫必利治疗抽动障碍患儿疗效显著, 并能改善患儿神经递质水平。

〔关键词〕 抽动障碍; 可乐定透皮贴剂; 硫必利; 儿童

〔中图分类号〕 R 741 **〔文献标识码〕** B

抽动障碍是临床常见的神经疾病, 主要是指机体一个或多个部位肌肉不自主、反复、快速、无节律的运动, 据统计数据表明, 该病多发于儿童和青少年, 在我国病发率高达 6.1%^[1]。目前, 针对儿童抽动障碍主要采用药物进行治疗, 硫必利属多巴胺受体阻滞剂, 治疗效果在临床上已获得认可, 但长期使用易增加患儿不良反应, 对临床疗效具有一定限制^[2]。可乐定透皮贴剂属于 α 受体激动剂, 能有效抑制去甲肾上腺素或刺激 γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA) 释放, 从而改善患儿抽动症状。但目前关于可乐定透皮贴剂联合硫必利对抽动障碍患儿神经递质水平的研究少见。本研究旨在探讨两种药物联合应用对抽动障碍患儿临床疗效、神经递质水平的影响, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性选取 2019 年 2 月至 2021 年 3 月在厦门市儿童医院首次接受治疗的 69 例抽动障碍患儿, 按治疗方案不同分为对照组 (34 例) 与观察组 (35 例)。对照组男性 26 例, 女性 8 例; 年龄 5~13 岁, 平均年龄 (8.67 ±

1.48) 岁; 疾病类型: 短暂性抽动障碍 11 例, 慢性抽动障碍 14 例, Tourette 综合征 9 例。观察组男性 23 例, 女性 12 例; 年龄 5~14 岁, 平均年龄 (9.13 ± 1.52) 岁; 疾病类型: 短暂性抽动障碍 10 例, 慢性抽动障碍 12 例, Tourette 综合征 13 例。两组患儿一般资料比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 病例选择

1.2.1 纳入标准 (1) 符合《儿童抽动障碍诊断与治疗专家共识 (2017 实用版)》中儿童抽动障碍诊断标准^[3]; (2) 首次接受治疗, 年龄 5~14 岁; (3) 耶鲁综合抽动严重程度量表 (Yale Global Tic severity scale, YGTSS) 评分 ≥ 25 分; (4) 近 14 d 内未接受相关药物治疗; (5) 智力水平正常, 既往无抽动障碍病史。

1.2.2 排除标准 (1) 自闭症; (2) 精神发育迟缓、情绪障碍史; 强迫症; (3) 合并癫痫、舞蹈症、药源性不自主抽动及其他椎体外系病变引起的抽动症状; (4) 合并性早熟、肥胖、哮喘等疾病; (5) 合并遗传性、先天性疾病; (6) 严重躯体疾病; (7) 本研究药物过敏或过敏体质者; (8) 合并心肝肾等器官病变者。

1.2.3 脱落、退出标准 (1) 治疗期间出现严重不

〔收稿日期〕 2022-07-07

〔作者简介〕 苏惠红, 女, 住院医师, 主要研究方向是小儿神经疾病。

〔*通信作者〕 林彩梅 (E-mail: 378071364@qq.com)

不良反应、难以继续进行随访者；(2) 依从性差或未按要求服用药物；(3) 中途自愿退出试验研究。

1.3 方法

1.3.1 对照组 给予口服盐酸硫必利片（江苏恩华药业，国药准字 H32025477）治疗，起始剂量每次 0.5 ~ 1.0 g，每日 2 次，根据患儿耐受情况、临床经验逐步增加至每次 1.5 ~ 2.0 g，每日 2 次。连续治疗 12 周。

1.3.2 观察组 在对照组的基础上给予可乐定透皮贴剂治疗，可乐定透皮贴剂（国药集团山西瑞福莱药业，国药准字 20053224，2.5 mg · 片⁻¹）敷贴首选位置为背部肩胛骨下，可根据患儿情况选择上臂外侧、上胸部等无毛发且皮肤完好处，用量：体质量 20 ~ 40 kg 的患儿使用 1/2 片，40 ~ 60 kg 的患儿使用 1 片，每周 1 片，注意：每次换新药贴时需改变贴敷位置。连续治疗 12 周。

1.4 观察指标

(1) 临床疗效。痊愈：抽动症状完全消失，YGTSS 评分降低 ≥ 80 %；显效：抽动症状改善明显，YGTSS 评分降低 50 % ~ 79 %；有效：抽动症状有改善，YGTSS 评分降低 30 % ~ 49 %；无效：抽动症状无改善或加重，YGTSS 评分降低 < 30 %。总有效率 = (痊愈 + 显效 + 有效) / 总例数 × 100 %。(2) 比较两组患儿治疗前、治疗 4 周后、治疗 12 周后 YGTSS 评分。YGTSS 评分主要包括发声性抽动、运动性抽动及综合性损伤。分数越高表明病情越严重，重度 > 50 分，中度 25 ~ 50 分，轻度 < 25 分。(3) 比较两组患儿治疗前、治疗 4 周后、治疗 12 周后血清神经递质水平。取静脉血 3 mL，离心后取上清液，用酶联免疫吸附法检测 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT)、多巴胺 (dopamine, DA)、神经生长因子 (nerve growth factor, NGF)，用高效液相色谱法检测 GABA；5-HT、NGF、GABA 试剂盒购于上海酶研生物，DA 试剂盒购于上海广锐生物。(4) 统计两组患儿不良反应情况，包括乏力、口干、头晕、嗜睡。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 21.0 软件进行数据处理，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 *t* 检验，计数资料用百分比表示，采用 χ^2 检验，*P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿临床疗效比较

观察组患儿治疗总有效率为 94.29 %，高于对照组的 73.53 %，差异具有统计学意义 (*P* < 0.05)，见表 1。

表 1 两组患儿临床疗效比较 (n (%))

组别	n	痊愈	显效	有效	无效	总有效
对照组	34	7(20.59)	10(29.41)	8(23.53)	9(26.47)	25(73.53)
观察组	35	11(21.43)	15(42.86)	7(20.00)	2(5.71)	33(94.29) ^a

注：与对照组比较，^a*P* < 0.05。

2.2 两组患儿治疗前后 YGTSS 评分比较

治疗 4 周后、治疗 12 周后两组患儿 YGTSS 评分较治疗前降低，且治疗 4 周后、治疗 12 周后观察组患儿 YGTSS 评分均低于对照组，差异具有统计学意义 (*P* < 0.05)，见表 2。

表 2 两组患儿治疗前后 YGTSS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	n	治疗前	治疗 4 周后	治疗 12 周后
对照组	34	35.11 ± 3.13	25.38 ± 2.79 ^b	19.43 ± 2.87 ^b
观察组	35	34.17 ± 2.42	22.71 ± 3.52 ^{bc}	15.74 ± 2.35 ^{bc}

注：YGTSS — 耶鲁综合抽动严重程度量表。与同组治疗前比较，^b*P* < 0.05；与对照组同时间比较，^c*P* < 0.05。

2.3 两组患儿治疗前后神经递质水平比较

治疗 4 周后、治疗 12 周后两组患儿 DA、GABA 水平较治疗前升高，5-HT、NGF 水平较治疗前下降，且治疗 4 周后、治疗 12 周后观察组患儿 DA、GABA 水平均高于对照组，5-HT、NGF 水平均低于对照组，差异具有统计学意义 (*P* < 0.05)，见表 3。

表 3 两组患儿治疗前后血清神经递质水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	5-HT/ng · mL ⁻¹	DA/ng · L ⁻¹	GABA/μg · mL ⁻¹	NGF/pg · mL ⁻¹
对照组	34	治疗前	78.59 ± 9.89	30.89 ± 5.18	1.50 ± 0.62	249.38 ± 30.79
		治疗 4 周后	70.26 ± 8.11 ^d	47.24 ± 5.82 ^e	1.69 ± 0.42 ^d	175.33 ± 20.62 ^d
		治疗 12 周后	57.24 ± 6.15 ^d	61.37 ± 8.63 ^e	2.24 ± 0.50 ^d	112.14 ± 18.76 ^d
观察组	35	治疗前	79.42 ± 11.24	31.48 ± 5.34	1.42 ± 0.35	254.38 ± 32.14
		治疗 4 周后	63.17 ± 7.85 ^{de}	58.72 ± 5.74 ^{de}	2.11 ± 0.35 ^{de}	139.42 ± 21.24 ^{de}
		治疗 12 周后	51.24 ± 6.53 ^{de}	69.49 ± 8.15 ^{de}	2.85 ± 0.43 ^{de}	92.14 ± 12.75 ^{de}

注：5-HT — 5-羟色胺；DA — 多巴胺；GABA — γ-氨基丁酸；NGF — 神经生长因子。与同组治疗前比较，^d*P* < 0.05；与对照组同时间比较，^e*P* < 0.05。

2.4 两组患儿不良反应发生率比较

两组患儿不良反应发生率比较，差异无统计学意义 (*P* > 0.05)，见表 4。

表 4 两组患儿不良反应发生率比较 (n (%))

组别	n	口干	乏力	头晕	嗜睡	总发生
对照组	34	1(2.94)	0(0.00)	0(0.00)	1(2.94)	2(5.88)
观察组	35	2(5.71)	0(0.00)	1(2.86)	0(0.00)	3(8.57)

3 讨论

抽动障碍是儿童时期常见疾病, 主要包括多发性抽动障碍、暂时性抽动障碍及 Tourette 综合征, 该病对患儿注意力、智力均有不同程度影响, 还可引发患儿焦虑、自卑、恐惧等症状, 这严重威胁儿童身心健康成长。迄今为止, 关于儿童抽动障碍病因、发病机制尚不清楚, 临床认为可能与遗传、环境、过敏、神经递质紊乱及家庭等因素有关。由于该病临床症状表现复杂多样, 在治疗上也相应增加治疗难度, 目前, 临床治疗儿童抽动障碍主要以药物治疗、心理治疗为主, 而可乐定透皮贴剂、硫必利是治疗该病的一线药物。可乐定透皮贴剂主要成分为可乐定, 可直接作用大脑蓝斑突触, 从而阻碍去甲肾上腺素或促进 GABA 释放, 进而影响中枢神经系统。硫必利是一种酰胺类药物, 可通过抑制多巴胺神经功能亢进, 并拮抗神经运动障碍, 从而发挥安定、镇静作用, 减少抽动症状发作, 但该药长期使用易产生耐受性, 可影响治疗效果^[4]。

本研究结果显示, 治疗后观察组患儿临床总有效率高于对照组, 而 YGTSS 评分也低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 随治疗时间延长, 效果越明显。可见, 可乐定透皮贴剂联合硫必利可提高抽动障碍患儿的临床疗效, 这与杨春松等^[5]研究结果相似。分析原因可能是因为可乐定透皮贴剂使用方便, 无血药浓度峰谷问题出现, 且在 7 d 内药物释放速度恒定, 无须多次给药, 加上应用硫必利, 二者效果叠加可起协同作用, 进而提高抽动障碍患儿的治疗效果。

研究发现, 儿童抽动障碍与神经递质紊乱有关, 由于患儿皮层-纹状体-下丘脑-皮层环路功能异常, 导致神经回路活动失衡, 大脑神经元兴奋性增强, 最终引起神经递质水平分泌紊乱^[6]。5-HT 主要存在大脑皮层、神经突触内, 可经单胺氧化酶催化生成 5-羟色醛和 5-羟吲哚乙酸, 随尿液排出体外, 研究发现, 在抽动障碍患儿血清内 5-HT 含量升高, 引起患儿神经功能紊乱, 导致抽动症状发生^[7]。DA 主要存在大脑中, 是一种含量比较丰富的神经递质, 可参与中枢神经系统多种生理功能, 研究显示, 在抽动障碍患儿血清内 DA 释放减少, 引起神经功能减退, 进而促进抽动发生^[8]。GABA 主要是由谷氨酸转化生成, 可介导参与神经元兴奋, 通过与相关受体结合降低细胞膜通透性, 引起细胞膜超极化, 从而抑制神经元放电^[9]。NGF 是神经细胞生长因子, 不仅促进中枢神经元生长分化, 还能维持神经元细胞存活,

在正常成熟神经元中 NGF 含量减少, 当神经元受到刺激后, NGF 含量释放增多, 有报道称, 在抽动症患儿血清内 NGF 含量增多, 且疾病越严重 NGF 含量越多^[10]。本研究结果显示, 治疗后观察组患儿血清 5-HT、NGF 水平均低于对照组, 而 DA、GABA 水平均高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 表明可乐定透皮贴剂联合硫必利治疗儿童抽动障碍, 可改善患儿神经递质水平, 且未增加不良反应发生率。可能是因为以上两种药物联合后可有效改善患儿神经元活性, 降低大脑皮层兴奋性, 从而减少抽动发生。

综上所述, 本研究用可乐定透皮贴剂联合硫必利治疗儿童抽动障碍, 不仅能提高患儿临床疗效, 还可改善其神经递质水平。

[参考文献]

- (1) Doobay M, Sharma V, Eccles H. Antiseizure medication-induced obsessive-compulsive disorder and tic disorder: a pragmatic review (J). *Expert Rev Neurother*, 2022, 22(8): 721-731.
- (2) 张建华, 康冰瑶, 李丹, 等. 药物治疗儿童抽动障碍的系统评价再评价 (J). *中国药房*, 2021, 32(21): 2647-2654.
- (3) 刘智胜, 秦炯, 王家勤, 等. 儿童抽动障碍诊断与治疗专家共识 (2017 实用版) (J). *中华实用儿科临床杂志*, 2017, 32(15): 1137-1140.
- (4) 柳旒, 陈振辉, 李沫民, 等. 硫必利联合维生素 B12 对儿童抽动障碍患者的效果及其对神经功能的影响 (J). *国际精神病学杂志*, 2020, 47(6): 1210-1212.
- (5) 杨春松, 张伶俐, 俞丹, 等. 硫必利联合可乐定对比硫必利、可乐定单药用于儿童抽动障碍有效性和安全性的队列研究 (J). *中国药房*, 2021, 32(20): 2514-2519.
- (6) 曹杏, 沈雷, 陈振辉, 等. 氟哌啶醇联合苣麻熄风片治疗儿童抽动症的疗效及其对神经递质和 T 淋巴细胞亚群的影响 (J). *安徽医学*, 2022, 43(3): 318-321.
- (7) 孙奇, 李侗, 李姣, 等. 低龄儿童抽动障碍应用超剂量苣麻熄风片并延长用药时间的疗效及安全性评价 (J). *中医药学报*, 2020, 48(12): 46-49.
- (8) 杨文江, 陈大坤, 苗汾明, 等. 健脾养髓疏肝方治疗小儿抽动症脾虚肝旺证 39 例 (J). *环球中医药*, 2022, 15(6): 1083-1086.
- (9) 郑方, 李文魁, 刘波, 等. 佐金平木联合健脾化痰法对多发性抽动症患儿肌肉功能、肾脏损害及血清 GABA、NE 的影响 (J). *现代生物医学进展*, 2020, 20(21): 4143-4146.
- (10) 葛莉, 金霞, 朱丽. 25 羟维生素 D、神经生长因子在抽动症患儿血清中的水平及相关性研究 (J). *标记免疫分析与临床*, 2020, 27(11): 1943-1946.