

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.10.028

阿立哌唑结合心理行为疗法治疗儿童抽动障碍的疗效 及对血流动力学的影响*

韩 燚 李敬娴[△] 杨欣伟 牛焕红 何金孝

(中国人民解放军空军军医大学第一附属医院儿科 陕西 西安 710000)

摘要 目的:研究阿立哌唑结合心理行为疗法治疗儿童抽动障碍的疗效及对血流动力学的影响。**方法:**选取2018年1月~2020年1月我院收治的抽动障碍患儿80例,将所有患儿以随机数字表法分为对照组与研究组,每组各40例。对照组给予氟哌啶醇结合心理行为疗法治疗,研究组给予阿立哌唑结合心理行为疗法治疗,疗程均为10周。比较两组临床疗效,治疗前后患儿抽动障碍情况、血流动力学指标变化以及不良反应发生情况。**结果:**研究组总有效率为95.00%,高于对照组的77.50% ($P<0.05$)。治疗后研究组发声性抽动、运动性抽动、行为以及运动不宁评分分别为(2.81 ± 1.07)分、(1.94 ± 0.45)分、(1.16 ± 0.44)分、(0.82 ± 0.50)分,均明显低于对照组的(4.71 ± 0.73)分、(2.77 ± 0.38)分、(1.57 ± 0.39)分、(1.22 ± 0.43)分 ($P<0.05$)。治疗前后两组心率(HR)、能量转换指数(MEC)、左心室机械效率(LME)以及心肌耗氧量(MVO)水平对比均无统计学差异 ($P>0.05$)。研究组不良反应发生率为7.50%,低于对照的25.00% ($P<0.05$)。**结论:**阿立哌唑结合心理行为疗法治疗儿童抽动障碍疗效显著,可有效改善患儿临床症状,对血流动力学影响较小,具有较好的安全性。

关键词:儿童;抽动障碍;阿立哌唑;心理行为疗法;疗效;血流动力学

中图分类号:R748;R395 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2021)10-1934-04

Effect of Aripiprazole Combine with Psycho Behavioral Therapy in the Treatment of Children with tic Disorder and Its Influence on Hemodynamics*

HAN Yi, LI Jing-xian[△], YANG Xin-wei, NIU Huan-hong, HE Jin-xiao

(Department of Pediatrics, The First Affiliated Hospital of PLA Air Force Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710000, China)

ABSTRACT Objective: To study the effect of aripiprazole combine with psycho behavioral therapy in the treatment of children with tic disorder and its Influence on hemodynamics. **Methods:** 80 children with tic disorder who were treated in our hospital from January 2018 to January 2020 were selected, all patients were divided into study group and control group according to the random number table method, 80 cases in each group. The control group was treated with haloperidol combined with psycho behavioral therapy, the study group was treated with aripiprazole combined with psycho behavioral therapy, the course of treatment was 10 weeks. The clinical effects of two groups, the situation of children with tic disorder and the change of hemodynamic index before and after treatment and the occurrence of adverse reaction were compared. **Results:** The total effective rate of the study group was 95.00%, which was higher than 77.50% of the control group ($P<0.05$). The voice scores, motor tic disorders, behavioral and motor restlessness scores in the study group after treatment were (2.8 ± 1.07) points, (1.94 ± 0.45) points, (1.16 ± 0.44) points, (0.82 ± 0.50) points respectively, which were significantly lower than (4.71 ± 0.73) points, (2.77 ± 0.38) points, (1.57 ± 0.39) points, (1.22 ± 0.43) points of the control group ($P<0.05$). There were no significant differences in heart rate (HR), energy conversion index (MEC), left ventricular mechanical efficiency (LME) and myocardial oxygen consumption (MVO) before and after treatment between the two groups ($P>0.05$). The incidence of adverse reactions in the study group was 7.50%, which was lower than 25.00% of the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** The treatment of aripiprazole combine with psycho behavioral therapy on children with tic disorder has significant effect, can improve the clinical symptoms of children, it has little effect on hemodynamics, and has good safety.

Key words: Children; Tic disorder; Aripiprazole; Psycho behavioral therapy; Curative effect; Hemodynamics

Chinese Library Classification(CLC): R748; R395 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)10-1934-04

前言

儿童抽动障碍是临床常见的运动障碍性疾病之一,多发于儿童及青少年群体,临床表现为儿童身体任意部位的肌肉群或

* 基金项目:陕西省自然科学基金项目(2012JM4050)

作者简介:韩燚(1981-),女,硕士,主治医师,研究方向:儿童神经、血液及呼吸疾病,E-mail: hanyid2019@163.com

[△] 通讯作者:李敬娴(1984-),女,硕士,主治医师,研究方向:儿童重症及神经疾病,E-mail: 232512992@qq.com

(收稿日期:2020-08-21 接受日期:2020-09-17)

肌肉组发生的非自主、快速反复的收缩或其声带的不正常发声,部分患儿可并发情绪障碍以及强迫障碍,严重影响了患儿的生活质量^[12]。目前,临床上对于儿童抽动障碍主要采用氟哌啶醇等药物进行治疗,虽然临床疗效明显,但患儿易出现一系列不良反应^[3,4]。阿立哌唑是非典型抗精神病药物,近年来被批准应用于儿童抽动障碍治疗,并取得较好的疗效^[5]。心理行为疗法可以起到纠正儿童行为,提高患儿治疗依从性,对抽动障碍患儿具有一定效果^[6]。目前有报道^[7]显示,单纯阿立哌唑治疗儿童抽动障碍效果优于单纯氟哌啶醇治疗,但关于阿立哌唑、氟哌啶醇分别结合心理行为疗法的临床疗效对比研究较少。鉴于此,本文通过分析阿立哌唑结合心理行为疗法治疗儿童抽动障碍的疗效及对血流动力学的影响,旨在为临床制定儿童抽动障碍的治疗方案提供一定的数据参考,现整理如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 1 月~2020 年 1 月我院收治的抽动障碍患儿 80 例。纳入标准:(1)所有患儿均符合《精神疾病诊断与统计手册》^[8]中所制定的儿童抽动障碍相关诊断标准;(2)年龄在 5~12 岁之间;(3)智力处于正常水平;(4)所有患儿均为首次发病治疗。排除标准:(1)合并严重躯体疾病或对本研究药物过敏者;(2)存在药物依赖史或倾向史者;(3)治疗依从性较差者;(4)随访失联者。将所有患儿以随机数字表法分为研究组与对照组各 40 例。其中研究组男性患儿 27 例,女性患儿 13 例,年龄 5~12 岁,平均年龄(8.42±2.14)岁;病程 3 个月~2 年,平均病程(1.14±0.46)年。对照组男性患儿 25 例,女性患儿 15 例,年龄 5~11 岁,平均年龄(8.33±2.11)岁;病程 3 个月~2 年,平均病程(1.15±0.46)年。两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),组间可比。两组患儿父母均签署了知情同意书,我院医学伦理委员会已批准此次研究。

1.2 研究方法

对照组给予氟哌啶醇结合心理行为疗法治疗:(1)氟哌啶醇:治疗第 1 d 予以氟哌啶醇(宁波大红鹰药业股份有限公司,国药准字 H33020585,规格 2 mg/片)口服,起始剂量为 0.25 mg/次、一日两次,症状缓解不明显者每周增加剂量 0.5 mg,最终治疗剂量范围控制在 1-4 mg/d。(2)心理行为疗法:采取心

理疏导的方法,向患儿父母详细讲解疾病的相关知识,并明确患儿及其父母的内心真实想法,予以针对性指导以及健康教育。告知家属不要向患儿提起疾病情况,而应该给予一定的鼓励和支持。当患儿发生抽动时,不要训斥和提醒患儿,应通过交谈、玩耍、做感兴趣的事情分散患儿注意力。此外,正确指导患儿进行习惯逆转训练、放松训练、自我监测、效应预防暴露以及消退练习等。研究组予以阿立哌唑结合心理行为疗法治疗,即在患儿治疗第 1 d 予以阿立哌唑(上海中西制药有限公司,国药准字 H20041507,规格 10 mg/片)口服,起始剂量为 1.25 mg-2.5 mg/次、一日一次,症状缓解不明显者每周增加剂量 1.25-2.5 mg,最终治疗剂量范围控制在 2.5~15 mg/d,同时结合中成药治疗:予以静灵口服液(辽宁东方人药业有限公司生产,国药准字 Z10910056,规格 10 mL 每支),每天 1 支治疗,心理行为疗法同对照组。对两组患儿均进行为期 10 周的治疗。所有患儿均完成治疗,无中途退出的病例。

1.3 疗效评价

治疗后疗效判定标准如下^[9]:抽动次数减少 >50%即为显效;抽动次数减少在 30%~50%之间即为有效;抽动次数减少 <30%即为无效。总有效率 = 显效率 + 有效率。

1.4 观察指标

治疗前后抽动障碍情况采用抽动问卷^[10]进行评估:主要包括发声性抽动、运动性抽动、行为以及运动不宁四个维度,每个维度总分 10 分,得分越高,说明抽动障碍情况越严重。应用血流动力学检测仪检测患儿治疗前后血流动力学变化,主要指标包括心率(HR)、能量转换指数(MEC)、左心室机械效率(LME)以及心肌耗氧量(MVO),并观察两组治疗过程中出现的不良反应情况。

1.5 统计学方法

采用 SPSS25.0 软件进行统计学分析,计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验,计数资料以[n(%)]表示,采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 作为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,研究组总有效率为 95.00%(38/40),高于对照组的 77.50%(31/40)($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组临床疗效对比[n(%)]

Table 1 Comparison of clinical efficacy between the two groups[n(%)]

Groups	n	Excellent	Valid	Invalid	Total effective rate
Study group	40	26(65.00)	12(30.00)	2(5.00)	38(95.00)
Control group	40	21(52.50)	10(25.00)	9(22.50)	31(77.50)
χ^2	-				5.165
P	-				0.023

2.2 治疗前后两组抽动问卷评分对比

治疗前两组患儿发声性抽动、运动性抽动、行为以及运动不宁评分比较差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后两组患儿发声性抽动、运动性抽动、行为以及运动不宁评分均显著降低,研究组评分均明显低于对照组($P<0.05$)。见表 2。

2.3 治疗前后两组血流动力学指标对比

治疗前后两组 HR、MEC、LME 以及 MVO 水平对比均无统计学差异($P>0.05$)。见表 3。

2.4 两组不良反应发生情况对比

研究组不良反应发生率为 7.50%(3/40),低于对照组的

25.00%(10/40),差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

表2 治疗前后两组抽动问卷评分对比($\bar{x}\pm s$,分)

Table 2 Comparison of twitch questionnaire scores between the two groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$, scores)

Items	Times	Study group(n=40)	Control group(n=40)	t	P
Voice	Before treatment	7.05± 2.21	7.04± 2.20	0.020	0.984
	After treatment	2.81± 1.07*	4.71± 0.73*	9.277	0.000
Motor tic disorders	Before treatment	3.85± 1.98	3.81± 2.01	0.090	0.929
	After treatment	1.94± 0.45*	2.77± 0.38*	8.913	0.000
Behavior	Before treatment	1.97± 0.55	1.94± 0.56	0.242	0.810
	After treatment	1.16± 0.44*	1.57± 0.39*	4.410	0.000
Motor restlessness	Before treatment	1.62± 0.82	1.64± 0.81	0.110	0.913
	After treatment	0.82± 0.50*	1.22± 0.43*	3.836	0.000

Note: compared with before treatment, * $P<0.05$.

表3 治疗前后两组血流动力学指标对比($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of hemodynamic indexes between the two groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

Groups	Times	Study group(n=40)	Control group(n=40)	t	P
HR(beats/min)	Before treatment	75.37± 11.74	75.51± 12.01	0.053	0.958
	After treatment	78.56± 14.37	77.40± 13.86	0.367	0.714
MEC	Before treatment	0.40± 0.15	0.40± 0.14	0.000	1.000
	After treatment	0.35± 0.11	0.38± 0.13	1.114	0.269
LME[L/(min·m ²)]	Before treatment	0.22± 0.13	0.21± 0.14	0.331	0.742
	After treatment	0.22± 0.11	0.23± 0.13	0.371	0.711
MVO(mL/min)	Before treatment	13.01± 6.52	12.99± 6.48	0.014	0.989
	After treatment	13.01± 8.06	12.74± 8.04	0.150	0.881

表4 两组不良反应发生情况对比[n(%)]

Table 4 Comparison of adverse reactions between the two groups[n(%)]

Groups	n	Thirst	Constipation	Nausea	Headache	Incidence rate
Study group	40	1(2.50)	0(0.00)	1(2.50)	1(2.50)	3(7.50)
Control group	40	2(5.00)	3(7.50)	3(7.50)	2(5.00)	10(25.00)
χ^2						4.501
P						0.034

3 讨论

儿童抽动障碍主要包括暂时性抽动障碍、多发性抽动障碍以及慢性抽动障碍,对患儿的注意力以及智力均有不同程度的影响^[11-13]。且相关数据^[14]表明,抽动障碍主要发生于4~7岁儿童群体,且多见于男性儿童,不利于儿童正常生长发育,甚至会引发焦虑、自卑、恐惧等负性情绪,进一步加剧临床症状。迄今为止,抽动障碍的具体发病机制尚未完全阐明,多数学者认为该病发病可能和神经递质失衡以及受体异常存在密切相关,其中突触后的受体存在功能障碍和代谢异常,多巴胺被过度激活是目前临床上公认的发病机制^[15,16]。当前临床中用于治疗抽动障碍的代表性药物为氟哌啶醇,具有明显的临床疗效,但其具有耐受性差的特点,影响了该药物的临床应用^[17,18]。阿立哌唑是一种选择性的多巴胺 D2 受体激动剂,它能在多巴胺不足时激动多巴胺受体,而在多巴胺活性较高的地方则发挥着拮抗作用,

改善抽搐症状^[19,20]。目前已有研究显示^[21,22],抽动障碍患儿普遍存在一定程度的心理障碍,从而可能导致其用药的依从性下降,进一步影响临床疗效。因此,在对患者临床症状进行有效控制时,给予其积极有效的心理行为干预对提高临床治疗效果具有重要的意义^[23]。

本研究对我院收治的抽动障碍患儿进行了对照研究,结果显示研究组总有效率高于对照组,且治疗后研究组发声性抽动、运动性抽动、行为以及运动不宁评分均明显低于对照组,这说明了阿立哌唑结合心理行为疗法治疗儿童抽动障碍具有显著的临床疗效。以往有报道显示^[24],单纯阿立哌唑治疗抽动障碍效果优于单纯氟哌啶醇治疗。目前有研究显示^[25],患儿通常会因抽动症状出现自卑、紧张以及恐惧等负性情绪,从而加重了症状,影响临床治疗效果。研究组通过心理行为疗法,可有效帮助患儿父母正确认识该病,有利于帮助患儿缓解自卑、紧张等情绪,从而提高了临床治疗依从性,进一步提高了治疗效果。

治疗前后两组 HR、MEC、LME 以及 MVO 水平对比均无统计学差异,这提示了阿立哌唑、氟哌啶醇两种药物结合心理行为疗法治疗儿童抽动障碍均不会对患儿的血流动力学产生严重影响。何国琪^[26]等人的研究结果显示阿立哌唑对精神分裂症患者的血流动力学影响程度较小,而服用氟哌啶醇的患者用药前后的血液循环动力学参数波动较大,具有更明显的心脏毒副作用。研究组在服用阿立哌唑后,通过心理行为治疗可有效帮助患儿及其父母建立战胜疾病的信心,从而积极配合治疗,提高了临床治疗效果,进一步有利于减少对血流动力学产生的影响。此外,研究组不良反应发生率低于对照组,这表明了阿立哌唑结合心理行为疗法治疗儿童抽动障碍可有效降低患儿不良反应发生率,具有更好的安全性。在单疗程早期,服用阿立哌唑后可能存在口干、便秘等不良反应,但随着治疗的持续进行,以上症状会逐渐减轻,患儿均能耐受^[27,28]。与此同时,心理行为干预中的效应预防暴露以及习惯逆转训练均属于预防暴露的一线干预手段,有利于减少因暴露导致的不良反应^[29,30]。本研究尚存在样本量不足的缺陷,在今后的研究中将通过采取扩大样本量的措施来弥补这一缺陷,以得到更为精确的数据。

综上所述,阿立哌唑结合心理行为疗法治疗儿童抽动障碍疗效显著,可有效改善患儿临床症状,对血流动力学影响小,安全性较好,具有一定的临床应用价值。

参考文献(References)

- [1] Martino D, Pringsheim TM. Tourette syndrome and other chronic tic disorders: an update on clinical management [J]. Expert Rev Neurother, 2018, 18(2): 125-137
- [2] Weisman H, Parush S, Apter A, et al. Benaroya-Milshtein N, Steinberg T. A study of sensory dysregulation in children with tic disorders[J]. J Neural Transm (Vienna), 2018, 125(7): 1077-1085
- [3] Kınay D, Soyata AZ. Biperiden-Induced Delirium In A Five-Years Old Child[J]. Curr Drug Saf, 2019, 14(1): 48-50
- [4] Zheng W, Li XB, Xiang YQ, et al. Aripiprazole for Tourette's syndrome: a systematic review and meta-analysis [J]. Hum Psychopharmacol, 2016, 31(1): 11-18
- [5] Yang C, Yi Q, Zhang L, et al. Safety of aripiprazole for tics in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(22): e15816
- [6] Dabrowski J, King J, Edwards K, et al. The Long-Term Effects of Group-Based Psychological Interventions for Children With Tourette Syndrome: A Randomized Controlled Trial [J]. Behav Ther, 2018, 49(3): 331-343
- [7] 方琼, 陈琅, 陈巧彬, 等. 阿立哌唑治疗儿童抽动障碍疗效和安全性的 Meta 分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2015, 17(7): 715-720
- [8] 陈艳妮. 孤独症谱系障碍标准的演变及《精神疾病诊断与统计手册》第 5 版中标准的意义 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2014, 29(12): 881-883
- [9] 张艳, 苏静, 胡忠杰, 等. 阿立哌唑与盐酸硫必利治疗儿童抽动障碍的临床疗效与安全性对比[J]. 山东医药, 2014, 54(20): 44-46
- [10] 谭新国, 崔明湖. 阿立哌唑对儿童期抽动症疗效与多巴胺 D3 受体基因多态性的关联性 [J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2015, 24(8): 726-729
- [11] Houghton DC, Capriotti MR, Seahill LD, et al. Investigating Habituation to Premonitory Urges in Behavior Therapy for Tic Disorders[J]. Behav Ther, 2017, 48(6): 834-846
- [12] Poh W, Payne JM, Gulenc A, et al. Chronic tic disorders in children with ADHD[J]. Arch Dis Child, 2018, 103(9): 847-852
- [13] Silvestri PR, Chiarotti F, Giustini S, et al. Alexithymia and tic disorders: a study on a sample of children and their mothers [J]. Eur Child Adolesc Psychiatry, 2019, 28(4): 461-470
- [14] 魏利锋, 褚祝飞, 傅慧慧, 等. 抽动障碍患儿的生理心理特点及其家庭环境因素分析[J]. 重庆医学, 2017, 46(3): 392-394
- [15] Telgote SA, Pendharkar SS, Kelkar AD, et al. Very Early-onset Schizophrenia with Secondary Onset Tic Disorder [J]. Indian J Psychol Med, 2017, 39(4): 519-522
- [16] 陈怡, 夏翔群, 马碧涛, 等. 某医院儿童抽动障碍发病因素调查分析[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(20): 3949-3952, 3948
- [17] Pringsheim T, Holler-Managan Y, Okun MS, et al. Comprehensive systematic review summary: Treatment of tics in people with Tourette syndrome and chronic tic disorders [J]. Neurology, 2019, 92(19): 907-915
- [18] 许晓艳, 蒋燕清, 肖丽, 等. 健脑止抽颗粒辅助氟哌啶醇治疗抽动障碍疗效及对 T 细胞的影响研究 [J]. 检验医学与临床, 2016, 13(13): 1821-1823
- [19] Prommer E. Aripiprazole [J]. Am J Hosp Palliat Care, 2017, 34(2): 180-185
- [20] Sallee F, Kohegyi E, Zhao J, et al. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Demonstrates the Efficacy and Safety of Oral Aripiprazole for the Treatment of Tourette's Disorder in Children and Adolescents [J]. J Child Adolesc Psychopharmacol, 2017, 27(9): 771-781
- [21] Thienemann M, Murphy T, Leckman J, et al. Clinical Management of Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome: Part I-Psychiatric and Behavioral Interventions [J]. J Child Adolesc Psychopharmacol, 2017, 27(7): 566-573
- [22] 南彦武. 韩斐从心论治小儿抽动障碍经验总结[J]. 中国中医药信息杂志, 2015, 22(8): 113-115
- [23] Soler N, Hardwick C, Perkes IE, et al. Sensory dysregulation in tic disorders is associated with executive dysfunction and comorbidities [J]. Mov Disord, 2019, 34(12): 1901-1909
- [24] Janik P, Szejko N. Aripiprazole in treatment of Gilles de la Tourette syndrome New therapeutic option[J]. Neurol Neurochir Pol, 2018, 52(1): 84-87
- [25] Robinson S, Hedderly T, Conte G, et al. Misophonia in Children with Tic Disorders: A Case Series [J]. J Dev Behav Pediatr, 2018, 39(6): 516-522
- [26] 何国琪, 曹世林, 郑春梅, 等. 脉图检测阿立哌唑和氟哌啶醇对精神分裂症患者心脏功能和血流动力学的影响 [J]. 中国现代医生, 2013, 51(31): 30-32
- [27] Jakobsen KD, Bruhn CH, Pagsberg AK, et al. Neurological, Metabolic, and Psychiatric Adverse Events in Children and Adolescents Treated With Aripiprazole[J]. J Clin Psychopharmacol, 2016, 36(5): 496-499
- [28] Ghanizadeh A. Twice-weekly aripiprazole for treating children and adolescents with tic disorder, a randomized controlled clinical trial[J]. Ann Gen Psychiatry, 2016, 15(1): 21
- [29] Efron D, Dale RC. Tics and Tourette syndrome [J]. J Paediatr Child Health, 2018, 54(10): 1148-1153
- [30] 陈颖萍, 陈燕惠. 系统化行为干预对抽动障碍患儿的疗效[J]. 中国儿童保健杂志, 2017, 25(5): 448-451