

## 氟哌啶醇治疗伴脑电图异常小儿多发性抽动症疗效观察

庄艳云<sup>1</sup>, 吕霞<sup>2</sup>, 陈言钊<sup>1</sup>, 周克英<sup>1</sup>

1. 暨南大学第二临床医学院/深圳市人民医院儿科, 广东省深圳市 518020

2. 暨南大学第二临床医学院/深圳市人民医院延续服务部, 广东省深圳市 518020

**摘要:**目的 观察氟哌啶醇治疗伴脑电图异常小儿多发性抽动症(TS)的疗效。方法 将符合《美国精神疾病诊断与统计手册》第5版诊断标准的54例小儿TS根据脑电图(EEG)结果分为EEG异常TS组和EEG正常TS组,两组患儿均给予氟哌啶醇治疗,应用《耶鲁综合抽动严重程度量表》于治疗前及治疗4周后、16周后评价其疗效。结果 两组患儿在治疗前、治疗4周后、治疗16周后总运动抽动评分和总发声抽动评分总体比较,差异均有统计学意义( $F = 144.60$ ,  $P < 0.05$ ;  $F = 202.08$ ,  $P < 0.05$ )。两组患儿在治疗前总运动抽动评分和总发声抽动评分比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );两组患儿在治疗4周后脑电图异常TS组总运动抽动评分和总发声抽动评分比较,显著高于脑电图正常TS组( $P < 0.05$ );两组患儿在治疗16周后总运动抽动评分和总发声抽动评分比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论 氟哌啶醇治疗伴脑电图异常小儿TS有效,其近期疗效较脑电图正常小儿TS差,远期疗效与脑电图正常小儿TS无显著性差异。

**关键词:**多发性抽动症;儿童;氟哌啶醇;脑电图

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2018.06.002

## Clinical effect of haloperidol in treatment of Tourette syndrome with electroencephalographic abnormalities in children

ZHUANG Yan-Yun, LÜ Xia, CHEN Yan-Zhao, ZHOU Ke-Ying. Department of Pediatrics, Shenzhen People's Hospital, The Second Clinical Medical College of Jinan University, Shenzhen, Guangdong 518020, China

Corresponding author: ZHOU Ke-Ying, E-mail: keyingzhou@163.com

**Abstract: Objective** To investigate the clinical effect of haloperidol in the treatment of Tourette syndrome (TS) with electroencephalographic (EEG) abnormalities in children. **Methods** A total of 54 children who met the diagnostic criteria in Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-V-Text Revision were enrolled, and according to EEG findings, they were divided into abnormal EEG group and normal EEG group. Both groups were treated with haloperidol, and the Yale Global Tic Severity Scale was used to evaluate outcome before treatment and after 4 and 16 weeks of treatment. **Results** There were significant changes in the total scores of motor tic and vocal tic in both groups after 16 weeks of treatment ( $F = 144.604$  and  $202.08$ , both  $P < 0.05$ ). Before treatment, there were no significant differences in the total scores of motor tic and vocal tic between the two groups ( $P > 0.05$ ); after 4 weeks of treatment, the abnormal EEG group had significantly higher total scores of motor tic and vocal tic than the normal EEG group ( $P < 0.05$ ); after 16 weeks of treatment, there were no significant differences in the total scores of motor tic and vocal tic between the two groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusions** Haloperidol has a good clinical effect in the treatment of TS with abnormal EEG in children. The children with TS and abnormal EEG have a poorer short-term response than those with TS and normal EEG, while there is no significant difference in long-term response between these two groups.

**Key words:** Tourette syndrome; Child; Haloperidol; Electroencephalography

基金项目:深圳市科创委科技研发资金基础项目研究(JCYJ20140416122811973)

收稿日期:2018-08-20;修回日期:2018-11-24

作者简介:庄艳云,女,硕士在读,主任护师,从事儿科临床与护理研究。

通信作者:周克英,男,医学博士,主任医师,教授,硕士研究生导师,主要研究方向为儿童神经系统疾病的诊治。E-mail:keyingzhou@163.com。

抽动障碍 (tic disorders, TD) 是一种起病于儿童时期,以抽动为主要表现的神经精神疾病,多发性抽动症 (Tourette syndrome, TS) 是其中的一个种类型,也可称为 Tourette 综合征或抽动秽语综合征,临床特点主要为反复发作的不自主多部位运动性抽动、不自主爆发性发声,病程常长达一年以上<sup>[1,2]</sup>。该病发病机制尚不明确,考虑与遗传、神经生化、免疫和环境等因素相关。越来越多的研究发现部分 TS 患儿伴有脑电图异常,但是其病性放电的机制尚不清楚,脑电图异常与 TS 临床特征、预后之间的关系尚不明确。对于影响到日常生活、学习或社交活动的中重度 TS 患儿,单纯心理行为治疗效果不佳时,需要加用药物治疗,常用的药物包括氟哌啶醇和泰必利等<sup>[1,3]</sup>。有文献报道托吡酯<sup>[4]</sup>、丙戊酸钠<sup>[5]</sup>等药物具有抗抽动作用,提示抗癫痫药物可能具有控制抽动的疗效,但是目前对伴有脑电图异常的 TS 患儿是否需要应用抗癫痫药物治疗尚无定论。本研究采用氟哌啶醇治疗伴脑电图异常小儿 TS 和脑电图正常小儿 TS,以探讨氟哌啶醇治疗伴脑电图异常小儿 TS 的效果,现将结果报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

共 54 例 TS 患儿纳入本研究,均系本院 2015 年 6 月~2018 年 8 月小儿神经专科门诊病人,入组标准:符合《美国精神疾病诊断与统计手册》第 5 版儿童抽动障碍中 Tourett 综合征诊断标准<sup>[6]</sup>:①具有多种运动性抽动及 1 种或多种发声性抽动,但二者不一定同时出现;②首发抽动后,抽动的频率可以增多或减少,病程在 1 年以上;③ 18 岁以前起病;④排除某些药物或内科疾病所致。排除标准:①患有严重躯体疾病者及对研究药物过敏者;②被检查者患病前曾服用或检查前 2 周内曾使用可引起运动障碍不良反应的药物。

### 1.2 脑电图检查和分组方法

所有患儿均采用美国 CADWELL 数字化脑电图仪 (型号 EASY III) 进行视频脑电图检测,按照国际 10/20 系统安放电极,双耳垂为参考点,以多种导联方式回放分析,脑电图具体操作流程及诊断标准参照《临床脑电图学》标准判定<sup>[7]</sup>。

根据患儿有无脑电图异常分为两组:EEG 异常 TS 组和 EEG 正常 TS 组。

### 1.3 治疗方案

两组均给予氟哌啶醇 (宁波大红鹰药业股份有

限公司) 治疗,由 0.5 mg/d 开始,每周增加 0.5 mg/d,早晚各 1 次,口服,以后根据病情逐步调整至最佳剂量,为防治锥体外系症状,同时服用等量的安坦片。

### 1.4 疗效评估

采用美国儿童精神病研究院编制的《耶鲁综合抽动严重程度量表》(Yale Global Tic Severity Scale, YGTSS)<sup>[8]</sup> 作为疗效判断标准,在治疗前及治疗 4 周、16 周末,用 YGTSS 对 TS 患儿的运动抽动及发声抽动进行评估。抽动的评估范围由程度、部位数、频率、干扰度及复杂度五要素组成,每要素评 0~5 分:0 分表示无影响,5 分表示严重影响。YGTSS 运动抽动总分和发声抽动总分各 25 分。每名患儿都有 2 名小儿神经专科医师诊断,实验前都进行量表培训,研究人员采用统一的评定标准,一致性检验的 kappa 值到达 0.82~0.91。

### 1.5 药物不良反应观察

两组患儿均于治疗 4 周后、16 周后对出现的不良反应,应用副反应量表 (Treatment Emergent Symptoms Scale, TESS)<sup>[9]</sup> 进行不良反应评定。

### 1.6 统计学处理

全部数据均录入 SPSS 19.0 统计软件进行处理。计量资料以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,两组间均数比较用 *t* 检验,多样本间均数比较用方差分析,计数资料采用  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般情况

本研究共计 54 例患儿入组,治疗过程中共脱落 3 例,共计 51 例患儿研究资料纳入统计分析。其中男 38 例,女 13 例,年龄 5~14 岁,病程 1~4 年。伴脑电图异常 TS 组 16 例,其中男 12 例,女 4 例,平均年龄  $9.31 \pm 2.77$  岁,平均病程  $2.25 \pm 1.25$  年;脑电图正常 TS 组 35 例,其中男 26 例,女 9 例,平均年龄  $8.31 \pm 2.67$  岁,平均病程  $2.11 \pm 1.05$  年。两组间的性别构成比、平均年龄和平均病程差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),具有可比性。见表 1。

### 2.2 疗效评估

本研究经方差分析显示,两组患儿在治疗前、治疗 4 周后、治疗 16 周后总运动抽动评分和总发声抽动评分总体比较,差异均有统计学意义 ( $F = 144.604, P < 0.05$ ;  $F = 202.08, P < 0.05$ )。经

*t* 检验分析显示,两组患儿在治疗前总运动抽动评分和总发声抽动评分比较,差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ );两组患儿在治疗 4 周后脑电图异常 TS 组总运动抽动评分和总发声抽动评分比较,显著高于脑电图正常 TS 组 ( $P < 0.05$ );两组患儿在治疗 16 周后总运动抽动评分和总发声抽动评分比较,差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 2 和表 3。

表 2 两组患儿治疗前后总运动抽动 YGTSS 评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	治疗前	治疗 4 周后	治疗 16 周后	<i>F</i>	<i>P</i>
EEG 异常 TS 组	16	16.88 ± 3.67	13.75 ± 3.44	5.81 ± 1.97	144.60	0.000
EEG 正常 TS 组	35	15.71 ± 3.59	11.32 ± 2.59	5.74 ± 1.86		
<i>t</i>		1.064	2.778	0.134		
<i>P</i>		0.293	0.008	0.894		

表 3 两组治疗前后总发声抽动 YGTSS 评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	治疗前	治疗 4 周后	治疗 16 周后	<i>F</i>	<i>P</i>
EEG 异常 TS 组	16	15.38 ± 4.03	12.69 ± 3.03	10.91 ± 2.49	202.08	0.000
EEG 正常 TS 组	35	15.03 ± 3.20	4.75 ± 1.69	4.63 ± 1.17		
<i>t</i>		0.330	2.194	0.298		
<i>P</i>		0.743	0.033	0.767		

2.3 不良反应评估

本研究中,为防治可能的锥体外系反应,所有患儿均加用等剂量的安坦。治疗过程中未出现严重不良反应,不良反应主要有肌强直、震颤、口干等,发生率均较低,总体不良反应小。EEG 异常 TS 组 4 周后、16 周后 TESS 评分与 EEG 正常 TS 组同时间 TESS 评分比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 4。

表 4 两组患儿治疗后 TESS 评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	治疗 4 周后	治疗 16 周后
EEG 异常 TS 组	16	3.13 ± 1.20	1.81 ± 1.05
EEG 正常 TS 组	35	3.03 ± 1.10	1.63 ± 1.06
<i>t</i>		0.282	0.577
<i>P</i>		0.779	0.566

3 讨论

有研究发现抽动障碍患儿脑电图异常率高达 7.56%,主要异常为痫性放电(占 6.4%),主要位于颞区部位,痫性放电率与正常儿童无差别<sup>[10,11]</sup>。患儿 EEG 有痫性放电,而无明确癫痫发作,视频监测可见异常放电与抽动症状在时间上不同步,出现抽动症状的同步视频 EEG 监测中也未见明确的发

表 1 两组间主要临床特征的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )				
组别	例数	男/女	年龄(岁)	平均病程(年)
EEG 异常 TS 组	16	12/4	9.3 ± 2.8	2.25 ± 1.25
EEG 正常 TS 组	35	26/9	8.3 ± 2.7	2.11 ± 1.05
<i>t</i> / $\chi^2$		0.000	1.225	0.403
<i>P</i>		1.000	0.226	0.689

作放电<sup>[12]</sup>。TS 患儿痫性放电的机制尚不清楚,目前有 2 种解释:①可能是基本的脑功能障碍既导致抽动症状,也产生痫样放电。②可能是属于正常非癫痫人群中极少数人具有的临床下放电的情况,同时合并有 TS<sup>[7]</sup>。中枢神经系统多巴胺与 TS 发病密切相关,本病是由于神经突触多巴胺活动过度或多巴胺受体超敏感所致,氟哌啶醇是一种高性能的多巴胺受体阻滞剂,是治疗抽动障碍的常用药物之一<sup>[13,14]</sup>。本研究采用氟哌啶醇治疗伴脑电图异常小兒 TS 和脑电图正常小兒 TS,探讨了氟哌啶醇治疗伴脑电图异常小兒 TS 的效果。

本研究结果显示两组患儿治疗前、治疗 4 周后、治疗 16 周后总运动抽动评分和总发声抽动评分总体比较差异均有统计学意义,说明氟哌啶醇对脑电图异常 TS 患儿同样有效。两组患儿治疗第 4 周后脑电图异常 TS 组总运动抽动评分和总发声抽动评分显著高于脑电图正常 TS 组,说明其近期疗效较脑电图正常小兒 TS 差,其具体原因尚不清楚,未见相关报道,需要扩大样本进一步研究。治疗第 16 周后两组间上述评分差异无统计学意义,说明氟哌啶醇对伴有脑电图异常 TS 同样具有较好的远期疗效。在加用同等剂量安坦的前提下,副作用量

表评估结果显示氟哌啶醇治疗 TS 副反应较小, 具有较好的耐受性与安全性。

TS 患儿伴有 EEG 异常放电是否可以作为使用抗癫痫药的依据, 目前尚无统一意见。本研究发现氟哌啶醇对伴有痫性放电患儿和不伴脑电图异常 TS 患儿远期效果并无显著差异, 反过来支持 TS 患儿脑电图放电为临床下放电的结论, 阵发性放电与典型的抽动症状无直接的因果关系, 故 EEG 异常放电作为使用抗癫痫药的依据不足, 临床上对伴临床下放电患儿的治疗不需强调其放电而首选抗癫痫药物, 仍应该首选氟哌啶醇等常用药物。然而, 如果经规范治疗, 效果均不佳, 并且反复多次复发而成为难治性病例, 可以尝试单用或联合抗癫痫药物治疗。目前已经有相关研究表明, 难治性的抽动症也可以通过深部脑刺激技术 (deep brain stimulation, DBS) 以及立体定向射频毁损术<sup>[15]</sup> 等外科干预来减轻 TS 患者的抽动症状。

治疗过程中医疗随访十分重要, 可以及时鉴别临床症状是抽动还是癫痫发作, 改善患儿对药物的依从性, 获得患者身体恢复情况、治疗的远期效果等临床数据。我院目前已通过延伸服务实现了对小儿多发性抽动症等疾病患者的远程随访跟踪服务, 提供就医指导, 从而帮助患者更好地控制疾病<sup>[16]</sup>。

综上所述, 本研究结果显示, 氟哌啶醇治疗伴脑电图异常小儿 TS 安全有效, 其近期疗效较脑电图正常小儿 TS 稍差, 远期疗效与脑电图正常小儿 TS 无显著性差异。

#### 参 考 文 献

- [1] 中华医学会儿科学分会神经学组. 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.
- [2] Hartmann A, Worbe Y. Tourette syndrome: clinical spectrum, mechanisms and personalized treatments [J]. Curr Opin Neurol, 2018, 31(4): 504-509.
- [3] 王敏建, 陈黎明, 蒋国庆. 利培酮与氟哌啶醇治疗儿童抽动障碍的对照研究 [J]. 临床精神医学杂志, 2018, 28(1): 42-44.
- [4] Ganos C, Martino D. Tics and tourette syndrome [J]. Neurol Clin, 2015, 33(1): 115-136.
- [5] Ye L, Lippmann S. Tourette disorder treated with valproic acid [J]. Clin Neuropharmacol, 2014, 37(1): 36-37.
- [6] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5) [M]. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2013, 81.
- [7] 刘晓燕主编. 临床脑电图学 (第二版) [M]. 人民卫生出版社, 2017, 86-88; 518-519.
- [8] McGuire JF, Piacentini J, Storch EA, et al. A multicenter examination and strategic revisions of the Yale Global Tic Severity Scale [J]. Neurology, 2018, 90(19): e1711-e1719.
- [9] 杨富菊. 奥氮平与齐拉西酮对精神分裂症患者阳性与阴性症状量表、副反应量表评分及疗效的影响比较 [J]. 实用临床医药杂志, 2017, 21(1): 156-158.
- [10] 牟常华. 抽动障碍儿童的脑电图与临床研究 [D]. 重庆医科大学, 2017, 10-14.
- [11] 牟常华, 蒋莉, 李秀娟. 脑电图在抽动障碍儿童中的临床应用研究进展 [J]. 现代医药卫生, 2017, 33(17): 2634-2636.
- [12] 陈毅华, 区少萍, 李智华, 等. 抽动障碍儿童 EEG 样放电的临床意义 [J]. 癫痫与神经电生理学杂志, 2012, 21(5): 280-284.
- [13] 周围, 张咏梅, 周朝雄. 阿立哌唑与氟哌啶醇治疗儿童抽动障碍的对照分析 [J]. 医学信息, 2015, 28(13): 230-231.
- [14] 赵欣, 吴敏, 张欣, 等. 抽动障碍药物治疗现状分析 [J]. 国际精神病学杂志, 2016, 43(4): 617-619.
- [15] 王天鹏. 难治性抽动症的外科治疗进展 [J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2018, 45(2): 207-210.
- [16] 陈静, 金巍, 董文师. 远程神经病学的应用研究 [J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2015, 42(1): 92-96.