

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.15.015

网络首发 http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20190627.1724.034.html(2019-06-28)

阿立哌唑治疗自闭症谱系障碍共患行为问题的临床分析*

邱继红,王敏建[△],蒋国庆

(重庆市精神卫生中心儿童青少年精神医学教研室 401147)

[摘要] **目的** 探讨阿立哌唑治疗自闭症谱系障碍(ASD)儿童共患行为问题的临床疗效和安全性。**方法** 收集该中心确诊的 ASD 共患行为问题突出且韦氏智力测试总智商大于或等于 70 分的患儿 20 例,使用阿立哌唑治疗 8 周。治疗前和治疗后 8 周分别采用临床疗效总评价量表(CGI)中的病情严重程度分量表(SI)、孤独症治疗评估量表(ATEC)和 CONNER 父母评定量表进行临床疗效评定,采用副反应量表(TESS)进行药物副作用评定。于治疗前和治疗后 8 周分别进行血常规、心电图、肝肾功能和血糖和体质量等检查。**结果** 阿立哌唑最低剂量 2.50 mg/d,最高剂量 20.00 mg/d,平均(8.50±3.25)mg/d。与治疗前比较,治疗后 8 周患者 SI 评分、ATEC 总分及其行为、感知项评分下降,差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗前后语言和社交项比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。与治疗前比较,治疗后 8 周患者 CONNER 父母评定量表的多动、多动-冲动评分下降,差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 阿立哌唑对 ASD 共患行为问题改善疗效好,安全性高。

[关键词] 自闭症谱系障碍;阿立哌唑;儿童精神病学**[中图法分类号]** R749.94**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2019)15-2577-03

Clinical analysis of aripiprazole in the treatment of comorbidity behavior of autism-spectrum disorders*

QIU Jihong, WANG Minjian[△], JIANG Guoqing

(Teaching and Research Section of Children and Adolescent Psychiatry, Chongqing Mental Health Center, Chongqing 401147, China)

[Abstract] **Objective** To explore the clinical efficacy and safety of aripiprazole in the treatment of comorbidity behaviors in children with autism spectrum disorders (ASD). **Methods** A total of 20 children, with Webster Intelligence Test score of greater than or equal to 70 points, diagnosed with ASD and behavior problems in this center were collected and treated with aripiprazole for 8 weeks. Before and 8 weeks after treatment, The severity of illness (SI) scale which was a part of clinical global impression (CGI) scale, autism treatment evaluation checklist (ATEC) and CONNER parental questionnaire were used to evaluate the clinical efficacy. The treatment emergent symptom scale (TESS) was used to evaluate the side effects. The hematuria, electrocardiogram, liver and kidney function, blood glucose and body mass were detected before and 8 weeks after treatment. **Results** The lowest dose of aripiprazole was 2.50 mg/d, the highest dose was 20.00 mg/d, and the mean dose of aripiprazole was (8.50±3.25) mg/d. Compared with before treatment, the SI score, ATEC total score, behavior and perception dimension scores decreased at 8 weeks after treatment, and there were statistically significant differences ($P<0.05$). There was no statistically significant difference in language and social dimensions between before and 8 weeks after treatment ($P>0.05$). Compared with before treatment, the hyperactivity, hyperactivity-pulsation scores of CONNER parental questionnaire decreased at 8 weeks after treatment, and there were statistically significant differences ($P<0.05$). **Conclusion** Aripiprazole is effective and safe in the treatment of comorbidity in children with ASD.

[Key words] autism spectrum disorder; aripiprazole; child psychiatry

自闭症谱系障碍 (autism spectrum disorder, ASD) 又称孤独症谱系障碍,是一种常见的神经发育障碍性疾病,于儿童发育早期起病,主要临床表现为社会交流和互动方面存在持续性的缺陷,受限的、重复的行为模式、兴趣或活动^[1]。ASD 常合并易激惹、

多动、冲动等行为问题,严重影响患者的社会功能,且预后不良^[2]。阿立哌唑是新型抗精神病药,2009 年被美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于治疗 6~17 岁孤独症患者的易激惹症状^[3],近几年国内很多学者在临床中尝试用阿立哌唑治疗 ASD 患者共患行为问

* 基金项目:重庆市精神卫生中心院级课题(2018-yjkt-01);重庆市精神卫生中心新兴培育学科建设项目(渝精卫发[2018]50号)。作者简介:邱继红(1969—),副主任医师,本科,主要从事儿童青少年精神心理疾病方面的研究。△ 通信作者,E-mail:wmjdoctor@126.com。

题。本文收集了 20 例患者资料,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2017 年 5 月至 2018 年 6 月在重庆市精神卫生中心确诊的 ASD 共患严重行为问题者 20 例。纳入标准:(1)年龄 6~12 岁;(2)符合美国《精神障碍诊断与统计手册》(DSM-5)关于 ASD 的诊断标准;(3)合并注意缺陷、多动、冲动、攻击、自伤行为、易激惹、睡眠障碍等症状影响特教训练或者影响融合教育者,对其社会功能影响较大者;(4)既往从未使用任何抗精神病药物治疗者;(5)对韦氏智力测评合作且总分大于或等于 70 分者。排除标准:(1)既往有癫痫发作者,脑电图有病性放电者;(2)重大心肝肾疾病、自身免疫系统疾病等患者;(3)共患注意缺陷多动障碍、抑郁障碍、双相障碍和精神分裂症等重大精神疾病患者。医生告知患者监护人患者有使用抗精神病药物的指征,但国内阿立哌唑系超适应证用药,所有患者监护人均签署知情同意书决定使用阿立哌唑治疗。最终随访 8 周资料完整者 20 例。本研究通过重庆市精神卫生中心伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 治疗方案 采用自身前后对照研究;治疗药物:阿立哌唑片(浙江大冢制药有限公司,批号:国药准字 H20061304)。所有患者继续正在进行的特殊教育训练或者融合教育。

1.2.2 评定量表 治疗前和治疗后第 8 周采用临床疗效总评价量表(clinical global impression, CGI)、孤独症治疗评估量表(autism treatment evaluation checklist, ATEC)和 CONNER 父母评定量表评定疗效,治疗后第 1、4、8 周共 3 次采用副反应量表(treatment emergent symptom scale, TESS)评定药物副作用。所有量表由儿童精神科副主任医师及以上职称医生采用盲法评定。(1)CGI:本研究采用 CGI 中的病情严重程度分量表(severity of illness, SI)评定病情严重程度,疗效总评分量表(global improvement, GI)评定疗效,SI 与 GI 均采用 8 级评分法(0~7 分)。SI 分级:0 分为无病,1 分为基本无病,2 分为极轻,3 分为轻度,4 分为中度,5 分为偏重,6 分为重度,7 分为极重;GI 分级:0 分为未评,1 分为显著进步,2 分为进步,3 分为稍进步,4 分为无变化,5 分为稍恶化,6 分为恶化,7 分为严重恶化。(2)ATEC^[4]:由 BERNARD 和 STEPHEN 编制,用于评估孤独症康复治疗的效果,共有 77 个项目,归纳为 4 个分量表,Ⅰ为言语/语言/交流,Ⅱ为社交,Ⅲ为感觉/认知/意识,Ⅳ为健康/躯体/行为。第Ⅰ、Ⅲ分量表按 2、1、0 反向评分,每级评分意义依次为“无、偶尔、经常”;第Ⅱ分量表按 0、1、2 正向计分,每级评分意义依次为“无、偶尔、经常”;第Ⅳ分量表按 0、1、2、3 正向计分,每级评分意义依次为“无、轻、中、重”。(3)CONNER 父母评定量表:用于评估 3~17 岁儿童行为问题;量表共 48 个条目,由父亲或母亲填写,每条目按 0~3 的 4 级评

分,每级评分意义依次为“无、稍有、相当多、很多”,本研究采用多动、多动-冲动两个因子辅助评定疗效。

1.2.3 实验室检查 治疗前行脑电图监测,排除癫痫样放电患者。治疗前测体质量,并行血常规、尿常规、心电图、肝肾功能和血糖等检查,于治疗 8 周后复查上述项目。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行统计分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验,检验水准 $\alpha = 0.05$,双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患儿一般情况 收集坚持随访 8 周病例资料完整者 20 例,其中男性患儿 17 例、女性患儿 3 例;年龄最小 6.0 岁,最大 12.0 岁,平均(9.00±3.15)岁。

2.2 治疗前后患儿各量表评分比较 与治疗前比较,治疗后 8 周患儿 SI 评分、ATEC 总分及其行为、感知项评分均明显下降,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗前后 ATEC 语言和社交项评分比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);与治疗前比较,治疗后 8 周 CONNER 父母评定量表的多动和多动-冲动评分均明显下降,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 治疗前后患儿各量表评分比较($n=20, \bar{x} \pm s$, 分)

量表	治疗前	治疗后 8 周	<i>t</i>	<i>P</i>
SI	6.84±1.03	5.21±0.80	5.589	0.000
ATEC				
总分	117.84±15.81	103.66±12.67	3.130	0.003
行为	50.82±14.74	40.49±10.81	2.211	0.033
感知	29.51±7.38	23.15±6.02	2.987	0.049
语言	17.15±7.62	15.42±6.58	0.769	0.447
社交	26.97±7.33	24.46±7.58	1.065	0.294
CONNER				
多动	4.86±1.85	3.82±1.35	2.031	0.049
多动-冲动	3.95±1.82	3.00±1.01	2.040	0.048

2.3 药物剂量及安全性评价 20 例患儿起始剂量 1.25~5.00 mg/d,每 3~5 天根据病情调整剂量,最低剂量 2.50 mg/d,最高剂量 20.00 mg/d,平均治疗剂量(8.50±3.25)mg/d。4 例于加量过程中出现轻度镇静作用,未做特殊处理后自行缓解;2 例加量过程中出现流涎反应,缓慢加量未予特殊处理自行好转;3 例于 10~20 mg/d 出现锥体外系不良反应,加用苯海索片后缓解;3 例加量过程中出现易激惹加重,减量后症状缓解。20 例 8 周内体质量无明显具有临床意义的变化。心电图、血尿常规、肝肾功和血糖未发现具有临床意义的异常。

3 讨论

ASD 是近年来儿童神经精神领域高度关注的疾病,2013 年 5 月美国《精神障碍诊断与统计手册(第 5 版)》出版,与既往的诊断标准不同,核心症状为社会交往障碍和刻板重复行为及兴趣爱好,并不再强调语言发育障碍^[1],目前 ASD 检出率约 1%,我国部分省

市报道检出率与 1% 接近。随着诊断标准的变化和对该病认识程度的提高,越来越多 ASD 会被诊断出来^[5]。对于 ASD 的治疗以早期特教训练为主,缺乏针对核心症状的药物,部分治疗核心症状的药物尚在实验中^[6]。70% 的 ASD 患者可能有一种共病的精神障碍,40% 的患者可能有两种或多种共病的精神障碍,以至于临床上随着 ASD 患者年龄增长,其使用药物的概率逐渐增加^[7]。美国 FDA 先后批准利培酮、阿立哌唑用于治疗儿童 ASD 共患的行为问题。目前,国内外认为利培酮能很好地控制 ASD 患者的行为问题,但利培酮所致食欲增加、体质量增加和潜在的内分泌影响给临床工作造成很大的困难。有研究观察了 147 例 3~19 岁 ASD 患者,肯定了利培酮的疗效,但也发现长期使用利培酮可能对内分泌产生影响,提出药物治疗是 ASD 综合治疗的一部分,用药之前需要详细评估用药的利弊^[8]。因此,寻求一种新的抗精神病药治疗 ASD 有很大的临床意义^[9]。

阿立哌唑是一种多巴胺 D₂ 受体和 5-羟色胺 1A (5-HT_{1A})受体的部分激动剂,能够调节这些受体阻断的程度,被喻为多巴胺受体的平衡剂,用于治疗多种儿童精神疾病^[10-11]。本研究 CGI 结果显示:阿立哌唑治疗第 8 周较治疗前有明显改善,说明服用阿立哌唑能有效改善 ASD 的共患行为问题。ATEC 结果显示,治疗第 8 周与治疗前相比总分、感知项和行为项评分均降低;CONNER 父母评定量表显示,治疗第 8 周多动和多动-冲动评分较治疗前降低;而 ATEC 语言项和社交项评分治疗前后无明显差异,说明阿立哌唑治疗 8 周并不能明显改善 ASD 患者的语言和社会交往能力,这也提示临床医生改善 ASD 的核心症状必须以早期特殊教育训练为主。因智力障碍患者本身行为问题较多,所以临床中收集患者均选择智商正常者进行研究。国外学者对阿立哌唑治疗 ASD 进行了多项研究,均发现阿立哌唑能有效改善 ASD 的共患行为问题^[12-13]。本研究亦显示了阿立哌唑改善 ASD 共患行为问题的疗效。本研究患者平均治疗剂量为(8.50±3.25)mg/d,与国内外报道的常用剂量相当^[14-15],副作用主要为轻微镇静、锥体外系副作用和流涎。阿立哌唑治疗成人精神分裂症中出现流涎的概率很小,可与儿童年龄相关,目前尚无其他报道,需要增大样本量进行观察。

综上所述,本研究通过小样本随访 8 周发现阿立哌唑治疗 ASD 的共患行为问题疗效确切,安全性高,值得临床推广。但本研究样本量小,随访时间短,且只做治疗前后的对照研究,未做安慰剂对照研究,存在一定局限性,尚需进行大样本量多中心队列研究以提供更多的临床依据。

参考文献

[1] American Psychiatric Association. Diagnostic and statisti-

cal manual of mental disorders[M]. 5th ed. Washington DC:APA,2013;50-59.

- [2] 孙志刚,李素水,宋丽华,等.孤独症谱系障碍共病问题的临床特征研究进展[J].临床精神医学杂志,2015,25(2):129-132.
- [3] KIRINO E. Efficacy and tolerability of pharmacotherapy options for the treatment of irritability in autistic children [J]. Clin Med Insights Pediatr,2014,8(8):17-30.
- [4] GEIER D A, KERN J K, GEIER M R. A comparison of the autism treatment evaluation checklist (ATEC) and the childhood autism rating scale (CARS) for the quantitative evaluation of autism[J]. J Ment Health Res Intellect Disabil,2013,6(4):255-267.
- [5] LEVY F. Child and adolescent changes to DSM-5[J]. Asian J Psychiatr,2014,11:87-92.
- [6] 宋丽华,孙志刚,李素水,等.孤独症谱系障碍药物治疗研究进展[J].临床精神医学杂志,2016,26(6):419-421.
- [7] SHAFIQ S, PRINGSHEIM T. Using antipsychotics for behavioral problems in children[J]. Expert Opin Pharmacother,2018,19(13):1475-1488.
- [8] BOON-YASIDHI V, JEARNARONGRIT P, TULAYAPI-CHITCHOCK P, et al. Adverse effects of risperidone in children with autism spectrum disorders in a naturalistic clinical setting at siriraj hospital, Thailand [J]. Psychiatry J, 2014 (2014):136-158.
- [9] ICHIKAWA H, HIRATANI M, YASUHARA A, et al. An open-label extension long-term study of the safety and efficacy of aripiprazole for irritability in children and adolescents with autistic disorder in Japan[J]. Psychiatry Clin Neurosci,2018,72(2):84-94.
- [10] COSKUN M. Aripiprazole monotherapy was effective in treating obsessive-compulsive disorder in a preschool boy [J]. J Clin Psychopharmacol,2017,37(5):636-637.
- [11] EARLE J F. An Introduction to the psychopharmacology of children and adolescents with autism spectrum disorder [J]. J Child Adolesc Psychiatr Nurs,2016,29(2):62-71.
- [12] ROBB A S, ANDERSSON C, BELLOCCHIO E E, et al. Safety and tolerability of aripiprazole in the treatment of irritability associated with autistic disorder in pediatric subjects(6-17 years old): results from a pooled analysis of 2 studies[J]. Prim Care Companion CNS Disord,2011,13(1):pii:PCC.10m01008.
- [13] KIM H W, PARK E J, KIM J H, et al. Aripiprazole for irritability in Asian children and adolescents with autistic disorder: a 12-week, multinational, multicenter, prospective open-label study[J]. J Child Adolesc Psychopharmacol,2018,28(6):402-408.
- [14] 周天红,孙凌.阿立哌唑在儿童精神障碍中的应用[J].天津药学,2011,3(2):59-62.
- [15] 舒畅,白雪光,王晓萍.阿立哌唑治疗儿童孤独症与精神发育迟滞临床观察[J].临床精神医学杂志,2007,17(5):333-334.