

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.23.012

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200828.1406.008.html\(2020-08-28\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200828.1406.008.html(2020-08-28))

可乐定透皮贴片治疗自闭症谱系障碍儿童行为问题的临床疗效分析*

王敏建,周雪,蒋国庆[△]

(重庆市精神卫生中心 401147)

[摘要] **目的** 探讨可乐定透皮贴片治疗自闭症谱系障碍(ASD)患儿行为问题的临床疗效和安全性。**方法** 42例ASD患儿于治疗前、治疗后4周和治疗后8周采用病情严重程度分量表(SI)、孤独症治疗评估量表(ATEC)和CONNER父母用症状问卷(PSQ)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周进行血常规、肝肾功能检查,于治疗前、治疗后4周和治疗后8周行心电图检查,治疗后每周监测血压。**结果** SI、ATEC总分和行为因子、PSQ多动和多动-冲动因子在治疗前、治疗后4周和治疗后8周比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后副作用轻微,主要为镇静、皮肤局部皮疹等。每周监测血压均无临床意义的降低。心电图、脑电图、血常规、尿常规和肝肾功能均无临床意义的异常。**结论** 可乐定透皮贴片对ASD患儿行为问题改善疗效好,安全性高,使用方便。

[关键词] 孤独症谱系障碍;可乐定;发育行为问题;治疗结果;安全性

[中图分类号] R749.94 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2020)23-3916-03

Clinical analysis of clonidine transdermal patch in treatment of behavior problems in children with autism spectrum disorder*

WANG Minjian, ZHOU Xue, JIANG Guoqing[△]

(Chongqing Mental and Health Center, Chongqing 401147, China)

[Abstract] **Objective** To explore the efficacy and safety of clonidine transdermal patch in the treatment of behavioral problems in children with autism spectrum disorder (ASD). **Methods** A total of 42 cases of ASD were assessed by severity scale (SI), Autism Treatment Assessment Scale (ATEC) and CONNER parents questionnaire (PSQ) before treatment and at 4, 8 weeks after treatment. Side effects were assessed using Treatment Emergent Symptom Scale (TESS). Blood and urine routine test, liver and kidney function test were carried out before treatment and 8 weeks after treatment; ECG examination was carried out before treatment and 4, 8 weeks after treatment. Blood pressure was monitored weekly. **Results** There were significant differences in scores of SI, ATEC score and behavioral factors, PSQ hyperactivity and hyperactivity-impulse factors before treatment and 4, 8 weeks after treatment ($P < 0.05$). After treatment, the side effects were mild, including sedation and local skin rash. Weekly monitoring of blood pressure showed no clinically significant reduction. Electrocardiogram, electroencephalogram, blood routine examination, urine routine examination, liver and kidney function showed no clinical significance. **Conclusion** Clonidine transdermal patch has good efficacy in improving behavior problems of ASD with high safety and convenient use.

[Key words] autism spectrum disorder; clonidine; developmental behavior problems; treatment outcome; safety

自闭症谱系障碍 (autism spectrum disorder, ASD) 是一种常见的神经发育障碍性疾病, 于儿童发育早期起病, 主要临床表现为社交交流和社交互动方

面存在持续性的缺陷, 受限的、重复的行为模式、兴趣或活动; ASD 常合并易激惹、多动、冲动和睡眠紊乱等行为问题^[1], 随着年龄增长 ASD 共患精神疾病的概

* 基金项目: 重庆市科卫联合医学科研项目(2019MSXM083); 重庆市精神卫生中心院级项目(2018-yjkt-01)。 作者简介: 王敏建(1981-), 副主任医师, 博士, 主要从事儿童和青少年精神病学研究。 [△] 通信作者, E-mail: cqjshk@126.com。

率也会增加,严重影响社会适应能力^[2]。美国食品药品监督管理局(FDA)已批准利培酮和阿立哌唑可用于改善 ASD 的易激惹症状^[3-4],但是 ASD 患儿服药依从性差。可乐定透皮贴片已被批准用于治疗抽动障碍及抽动障碍共患注意缺陷多动障碍儿童,笔者在临床中尝试可乐定透皮贴片治疗 ASD 患儿的行为问题,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 6 月至 2019 年 9 月在本中心就诊确诊为 ASD 患儿 44 例为研究对象。纳入标准:(1)年龄 4~<15 岁;(2)体重大于 20 kg;(3)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;(4)伴有冲动、攻击行为、注意缺陷、多动、自伤行为、易激惹等症状,影响特教训练和融合教育、日常生活;(5)既往未使用任何抗精神病药物治疗;(6)既往服用抗精神病药物疗效不佳,停药至少 2 周作为清洗期。排除标准:(1)低血压;(2)既往有癫痫发作,脑电图有痫性放电;(3)有重大心、肝、肾疾病和自身免疫系统疾病等;(4)共病注意缺陷多动障碍、抑郁障碍、双相障碍和精神分裂症等。所有患儿监护人签署知情同意书,有 2 例患儿异地特教训练失访,最终随访 8 周资料完整者 42 例,其中男 37 例,女 5 例,年龄 4.0~14.9 岁,平均(8.50±4.24)岁。本研究通过重庆市精神卫生中心伦理委员会的批准。

1.2 方法

1.2.1 治疗方案

治疗药物:可乐定透皮贴片,国药集团山西瑞福莱药业有限公司,国药准字 H20083997。按照说明书操作:>20~40 kg,外用每周 1.0 mg;>40~60 kg,外用每周 1.5 mg;>60 kg,外用每周 2.0 mg。所贴部位均为背部肩胛骨下。所有患儿用药期间继续在进行的特殊教育、融合教育和居家训练等。

1.2.2 评定量表

病情严重程度分量表(severity of illness, SI)为临床疗效总评价量表(CGI)中的分量表,采用 0~7 分共 8 级评分法。孤独症治疗评估量表(autism treatment evaluation checklist, ATEC)^[5]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。CONNER 父母用症状问卷(PSQ)用于评估 3~17 岁儿童行为问题,本研究采用多动、多动-冲动两个因子评定。副反应量表(treatment emergent symptom scale, TESS)参照成人 TESS 量表来评定药物不良反应。分别于治疗前、治疗后 4 周和 8 周采用 SI、ATEC 和 PSQ 评定疗效,于治疗后 1 周、治疗

后 4 周和治疗后 8 周采用 TESS 评定药物不良反应。所有量表由儿童精神科副主任医师及以上职称医师评定。

1.2.3 实验室检查

治疗前行心电图、脑电图、血常规、尿常规和肝肾肾功能检查,治疗后 8 周复查上述所有项目,治疗后 4 周复查 1 次心电图。治疗前检测血压,治疗后每周检测 1 次。

1.3 统计学处理

采用 SPSS19.0 统计软件进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,满足正态分布时多组间采用方差分析,不满足正态分布采用 Kruskal-Wallis 秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同量表评定情况

SI、ATEC 总分和行为因子、PSQ 两个因子在 3 个时间点比较差异有统计学意义($P < 0.05$),治疗后 8 周得分最低,见表 1。

表 1 不同量表在不同时点评定情况($\bar{x} \pm s$,分)

项目	治疗前	治疗后 4 周	治疗后 8 周	F/H	P
SI	5.75±1.16	5.16±1.29	4.01±0.93	25.46	<0.001
ATEC					
总分	105.62±13.90	99.25±12.70	93.25±14.37	8.59	<0.001
行为	51.60±12.51	45.37±11.63	36.49±10.81	17.78	<0.001
感知	24.73±7.14	22.19±7.54	22.51±6.89	1.55	0.216
语言	15.26±6.48	14.06±7.27	12.86±7.85	1.16	0.317
社交	22.48±6.15	21.35±7.14	19.63±6.92	1.90	0.154
PSQ					
多动	2.52±0.41	1.75±1.05	0.96±0.84	38.79*	<0.001
多动-冲动	2.88±0.11	2.06±0.85	1.27±0.99	47.62*	<0.001

*:Kruskal-Wallis 秩和检验。

2.2 安全性评价

最常见的不良反应为轻度镇静,未予以特殊处理自行缓解。4 例患儿第 1 周皮肤局部轻微皮疹,未予以特殊处理,第 2 周更换部位后未再出现皮疹。2 例年长患儿用药第 1 周反映口渴,后自行缓解。每周监测血压均无临床意义的降低。治疗后 4 周和 8 周心电图均正常,治疗后 8 周脑电图、血常规、尿常规和肝肾肾功能均无临床意义的异常。

3 讨论

ASD 发病率呈逐年上升趋势,美国报道 ASD 检出率高达 1.7%,我国部分省市报道检出率 1% 左右^[6]。其核心症状缺乏药物治疗,以早期特教训练为主^[7]。但 70% 的 ASD 患儿至少有一种共病的精神障碍,40% 有两种或多种共病的精神障碍,以至于临床

上随着 ASD 患儿年龄增长,其使用药物的概率逐渐增加^[8]。部分 ASD 患儿有吞咽功能障碍拒绝服用片剂药物,也有患儿味觉和嗅觉非常敏感拒绝服用口服液剂型药物。有研究提出药物治疗是 ASD 综合治疗的一部分^[4],用药之前需要详细评估用药利弊,所以寻求新的剂型药物治疗 ASD 有很大临床意义。

可乐定是一种选择性肾上腺素 α_2 受体激动剂,被用来治疗儿童抽动障碍和多动障碍,也可用于发育行为障碍的冲动行为^[9]。JASELSKIS 等^[10]在 1992 年首次报道了口服可乐定 6 周能有效改善 ASD 的多动和易激惹,CGI 的分值明显下降。KOSHES 等^[11]报道口服可乐定片改善 1 例成年女性 ASD 患者的攻击行为,有助于其结构化训练。很多学者也通过小样本研究发现,口服可乐定片能改善 ASD 的多动、易激惹甚至睡眠问题,但关于其对注意力的改善存在争议,大多研究认为其改善注意缺陷效果不明显^[12-13]。

可乐定片剂和其他口服抗精神病药一样面临依从性差的问题,故开始逐渐研发儿童经皮给药,现临床中可乐定剂型更多采用可乐定透皮贴片,是可连续 7 d 向体内恒速释放可乐定的透皮治疗系统,一种对患儿安全无创的给药方式^[14]。国外可乐定透皮贴片治疗 ASD 行为问题的研究较前片剂的研究增多^[15-16],尤其集中在 ASD 共患注意缺陷多动障碍的患者,使用可乐定透皮贴片后其多动、冲动明显改善。本研究发现可乐定透皮贴片总体上能改善 ASD 共患的多动、冲动问题,与国外大多数学者结论一致,只是本研究未专门就注意力因子进行观察,尚不能确定可乐定透皮贴片对注意力的改善情况。本研究发现,可乐定透皮贴片能明显改善 ATEC 行为因子分,对社交、语言等无明显改善;其中的行为因子包括健康、躯体、行为 3 个方面,含大小便自理、进食、自伤、攻击、破坏、重复语言和重复动作等,可以看出可乐定透皮贴片能够改善上述诸多问题行为,能明显提高 ASD 患儿的社会适应能力,减轻家庭的照料负担。但对于具体某一方面的改善,需要以后对每个量表条目进行分析才能得出结论。

本研究中发现有轻度镇静、皮疹等不良反应,未发现具有临床意义的血压降低。2019 年一项研究评估 ASD 患者常用的精神病药物,显示可乐定透皮贴片益处大于不良反应^[17]。国内关于可乐定透皮贴片治疗抽动障碍的 Meta 分析显示,可乐定透皮贴片安全性优于硫必利和氟哌啶醇^[18],使用方便。可以看出,可乐定透皮贴片使用方便、不良反应轻微,易被家长和患者接受。

综上所述,本研究通过随访 8 周发现可乐定透皮

贴片治疗 ASD 儿童的行为问题有良好疗效,安全性高,使用方便。但本研究样本量小,随访时间短,且未做自身前后对照研究,存在一定局限性;并且 ASD 个体差异很大,关于可乐定透皮贴片对于其中不同群体的疗效,尚需进行大样本、多中心队列研究以提供更多临床依据。

参考文献

- [1] 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.
- [2] GUPTA S,CASKEY A,SOARES N,et al. Autism spectrum disorder and mental health comorbidity leading to prolonged inpatient admission[J]. J Dev Behav Pediatr,2018,39(6):523-525.
- [3] BOON-YASIDHI V,JEARNARONGRIT P,TULLA YAPICHITCHOCK 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, 2014,2014:136158.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] LEVY F. Child and adolescent changes to DSM-5[J]. Asian J Psychiatr,2014,11:87-92.
- [7] 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.
- [8] SHAFIQ S,PRINGSHEIM T. Using antipsychotics for behavioral problems in children[J]. Expert Opin Pharmacother, 2018, 19(13): 1475-1488.
- [9] 王玉凤. 注意缺陷多动障碍[M]. 北京:北京大学医学出版社,2019:345-346. (下转第 3922 页)

- (9):1553-1563.
- [6] KAMIOK H, TSUTANI K, YAMADA M, et al. Effectiveness of music therapy: a summary of systematic reviews based on randomized controlled trials of music interventions[J]. Patient Prefer Adherence, 2014, 16(8):727-754.
- [7] NAGENDRA R P, MARUTHAI N, KUTTY B M. Meditation and its regulatory role on sleep[J]. Front Neurol, 2012, 3:54.
- [8] OKAMOTO-MIZUNO K, YAMASHIRO Y, TA NAKA H, et al. Heart rate variability and body temperature during the sleep onset period[J]. Sleep Biol Rhythms, 2008, 6(1):42-49.
- [9] 徐蕾, 胡珊博, 张琳苑, 等. 基于场景模拟法和心率变异性时域分析法对护生人格特质与心理应激强度的相关研究[J]. 护理研究, 2019, 33(13):2185-2191.
- [10] 钦玲玲, 陆华东. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征行多导睡眠检测仪监测的舒适护理干预效果观察[J]. 中国现代医生, 2015, 53(26):147-150.
- [11] SHAFFER F, GINSBERG J P. An overview of heart rate variability metrics and norms[J]. Front Public Health, 2017, 5:258.
- [12] 郑棒, 李曼, 王凯路. 匹兹堡睡眠质量指数在某高校医学生中的信度与效度评价[J]. 北京大学学报(医学版), 2016, 48(3):424-428.
- [13] 周心灏, 黄国平, 周云飞. 睡眠个人信念及态度与主观和客观睡眠的相关分析[J]. 四川精神卫生, 2017, 30(6):528-531.
- [14] 李鑫, 乌云特娜, 袁方舟, 等. 基于经典测量理论与概化理论的五因素正念度量表的信效度检验[J]. 内蒙古师范大学学报(自然科学汉文版), 2017, 46(5):776-780.
- [15] 刘利, 王涛, 刘江静. 睡眠训练对帕金森病非运动症状的改善作用[J]. 中国现代医学杂志, 2017, 23(10):52-56.
- [16] ANGELA L, DUCKWORT H, MARTIN E. The science and practice of self-control[J]. Perspect Psychol Sci, 2017, 12(5):715-718.
- [17] ZWOSTA K, RUGE H, GOSCHKE T, et al. Habit strength is predicted by activity dynamics in goal-directed brain systems during training[J]. Neuroimage, 2018, 165:125-137.

(收稿日期:2020-04-28 修回日期:2020-09-02)

(上接第 3918 页)

- [10] JASELSKIS C A, COOK E H, FLETCHER K E, et al. Clonidine treatment of hyperactive and impulsive children with autistic disorder[J]. J Clin Psychopharmacol, 1992, 12(5):322-327.
- [11] KOSHES R J, ROCK N L. Use of clonidine for behavioral control in an adult patient with autism[J]. Am J Psychiatry, 1994, 151(11):1714.
- [12] WON D C, FELDMAN H M, HUFFMAN L C. Sleep problem detection and documentation in children with autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder by developmental-behavioral pediatricians: a DBPnet study[J]. J Dev Behav Pediatr, 2019, 40(1):20-31.
- [13] HAZELL P. Drug therapy for attention-deficit/hyperactivity disorder-like symptoms in autistic disorder[J]. J Paediatr Child Health, 2007, 43(1/2):19-24.
- [14] DELGADO-CHARRO M B, GUY R H. Effective use of transdermal drug delivery in children[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2014, 73(1):63-82.
- [15] NAGUY A. Pharmacotherapy of attention deficit hyperactivity disorder symptom profile in ASD[J]. J Nerv Ment Dis, 2017, 205(9):738.
- [16] MANOHAR H, KUPPILI P P, KANDASAMY P, et al. Implications of comorbid ADHD in ASD interventions and outcome: results from a naturalistic follow up study from south India[J]. Asian J Psychiatr, 2018, 33:68-73.
- [17] COLEMAN D M, ADAMS J B, ANDERSON A L, et al. Rating of the effectiveness of 26 psychiatric and seizure medications for autism spectrum disorder: results of a national survey[J]. J Child Adolesc Psychopharmacol, 2019, 29(2):107-123.
- [18] 宋好鑫, 黄宗瑶, 杨春松, 等. 可乐定透皮贴片治疗儿童抽动障碍的有效性与安全性的 Meta 分析[J]. 中国药房, 2019, 31(1):125-130.

(收稿日期:2020-03-18 修回日期:2020-08-21)