

# 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<sup>Δ</sup>

杨春松<sup>1,2\*</sup>, 张伶俐<sup>1,2#</sup>, 俞丹<sup>3</sup>, 杨亚亚<sup>1,2</sup>, 吴小芳<sup>1,2</sup> (1. 四川大学华西第二医院药学部/循证药学中心, 成都 610041; 2. 四川大学出生缺陷与相关妇儿疾病教育部重点实验室, 成都 610041; 3. 四川大学华西第二医院遗传代谢内分泌科, 成都 610041)

中图分类号 R748;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)20-2514-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.20.13



**摘要** 目的:比较硫必利、可乐定、硫必利联合可乐定等3种用药方案用于儿童抽动障碍(TD)的疗效和安全性。方法:连续性收集2019年1—12月于四川大学华西第二医院门诊部就诊的312例TD患儿的资料,按用药方案的不同分为可乐定组、硫必利组、硫必利联合可乐定组,每组104例。硫必利组患儿给予盐酸硫必利片,初始剂量为每天50~100 mg,根据耐受情况和临床经验逐步增加剂量至每天150~500 mg。可乐定组患儿给予可乐定透皮贴片,初始剂量为每周1 mg,维持剂量为每周1~2 mg,每周1次。硫必利联合可乐定组患儿给予盐酸硫必利片(用法用量同硫必利组)+可乐定透皮贴片(用法用量同可乐定组)。3组患儿用药疗程均为3个月,疗程结束后每3个月随访1次(随访时间均以治疗24、36、48周表示)。观察3组患儿治疗前和治疗4、8、12、24、36、48周时的耶鲁综合抽动严重程度量表(YGTSS)评分,并记录各随访时间点的不良反应发生情况。结果:治疗前3组患儿的YGTSS评分比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗4、8、12、24、36、48周时,3组患儿的YGTSS评分均显著低于同组治疗前( $P<0.05$ )。治疗4、8、12周时,硫必利联合可乐定组患儿的YGTSS评分均显著低于硫必利组和可乐定组( $P<0.05$ ),而硫必利组和可乐定组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗24周时,硫必利联合可乐定组患儿的YGTSS评分显著低于硫必利组( $P<0.05$ ),而硫必利联合可乐定组与可乐定组、硫必利组与可乐定组比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ );治疗36、48周时,3组患儿的YGTSS评分比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗12周时,经Bonferroni法校正P值后的结果显示,硫必利联合可乐定组患儿的YGTSS评分均显著低于硫必利组和可乐定组( $P<0.0167$ ),而硫必利组和可乐定组比较差异无统计学意义( $P>0.0167$ )。3组患儿的不良反应总发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论:可乐定、硫必利、硫必利联合可乐定等3种用药方案均能显著改善TD患儿的抽动症状,且安全性较好。

**关键词** 抽动障碍;儿童;可乐定;硫必利;有效性;安全性;队列研究

## Cohort Study on the Effectiveness and Safety of Tiapride Combined with Clonidine versus Tiapride and Clonidine Alone for Children with Tic Disorders

YANG Chunsong<sup>1, 2</sup>, ZHANG Lingli<sup>1, 2</sup>, YU Dan<sup>3</sup>, YANG Yaya<sup>1, 2</sup>, WU Xiaofang<sup>1, 2</sup> (1. Dept. of Pharmacy/Evidence-based Pharmacy Center, West China Second Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Key Laboratory of Birth Defects and Related Diseases of Women and Children, Sichuan University, Ministry of Education, Chengdu 610041, China; 3. Dept. of Genetics, Metabolism and Endocrinology, West China Second Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To compare the effectiveness and safety of three regimens of tiapride, clonidine and tiapride combined with clonidine in the treatment of tic disorder (TD) in children. METHODS: A sequential collection of 312 children with TD from the outpatient department of West China Second Hospital of Sichuan University were conducted during Jan.-Dec. 2019. They were divided into clonidine group, tiapride group, tiapride combined with clonidine group, with 104 cases in each group.

<sup>Δ</sup> 基金项目:国家卫健委卫生技术评估重点实验室开放基金中标项目

\* 主管药师,博士。研究方向:药物流行病学、循证药学。电话:028-88573059。E-mail: yangchunsong\_123@126.com

# 通信作者:主任药师,博士。研究方向:循证药学、循证决策与管理。电话:028-85503220。E-mail: zhlingli@sina.com

Tiapride group was given Tiapride hydrochloride tablets with initial dose of 50-100 mg per day, and the dose was gradually increased to 150-500 mg per day according to tolerance and clinical experience. Clonidine group was given Clonidine transdermal patches, once a week, with initial dose of 1 mg each week, maintenance dose of 1-2 mg each week, once a

week. Tiapride combined with clonidine group was given Tiapride hydrochloride tablets (same usage and dosage as tiapride group)+ Clonidine transdermal patches (same usage and dosage as clonidine group). The treatment course of 3 groups was 3 months. After the treatment, they were followed up every 3 months (the following were expressed as 24, 36 and 48 weeks after treatment). Yale global tic severity scale (YGTSS) scores of 3 groups were observed before treatment, after 4, 8, 12, 24, 36, 48 weeks of treatment, and the occurrence of ADR was recorded at different follow up time points. RESULTS: Before treatment, there was no statistical significance in YGTSS scores among 3 groups ( $P>0.05$ ). After 4, 8, 12, 24, 36 and 48 weeks of treatment, YGTSS scores of 3 groups were significantly lower than those before treatment ( $P<0.05$ ). After 4, 8 and 12 weeks of treatment, YGTSS scores of tiapride combined with clonidine group were significantly lower than tiapride group and clonidine group ( $P<0.05$ ), while there was no statistical significance between tiapride group and clonidine group ( $P>0.05$ ). At 24 weeks of treatment, YGTSS score of children in tiapride combined with clonidine group was significantly lower than tiapride group ( $P<0.05$ ), but there were no significant differences between tiapride combined with clonidine group and tiapride group, and between tiapride group and clonidine group ( $P>0.05$ ). After 36 and 48 weeks of treatment, there was no significant difference in YGTSS scores among 3 groups ( $P>0.05$ ). After 12 weeks of treatment, the results of  $P$  value corrected by Bonferroni method showed that YGTSS score of tiapride combined with clonidine group was significantly lower than those of tiapride group and clonidine group ( $P<0.0167$ ), while there was no statistical significance in the difference between tiapride group and clonidine group ( $P>0.0167$ ). There was no statistically significant difference in the total incidence of ADR among 3 groups ( $P>0.05$ ). CONCLUSIONS: Clonidine, tiapride and tiapride combined with clonidine can significantly improve the tic symptoms of TD children with good safety.

**KEYWORDS** Tic disorder; Children; Clonidine; Tiapride; Efficacy; Safety; Cohort study

抽动障碍(tic disorder, TD)是一种起病于儿童和青少年期的难治性神经精神性疾病,也是一组原因未明的运动障碍,主要表现为一个或多个部位肌肉运动性或发声性抽动,具有不自主、反复、快速、无目的等特点,分为短暂性抽动障碍(transient tic disorder, TTD)、持续性(慢性)抽动障碍(chronic tic disorder, CTD)、图雷特综合征(Tourette syndrome, TS)和其他类型<sup>[1-2]</sup>。目前,全球的TD发病率约为5.37%,我国约为6.10%且高于国外发病率<sup>[3-4]</sup>。

药物是治疗TD的主要手段,治疗的主要目的是降低抽动频率,减少疾病对患儿生活质量的影响<sup>[5-6]</sup>。TD的常用治疗药物有典型抗精神病药物(如氟哌啶醇)、非典型抗精神病药物(如阿立哌唑、利培酮)、苯甲酰胺类药物(如硫必利)、 $\alpha_2$ 肾上腺素能受体激动剂(如可乐定)和抗癫痫药物(如托吡酯)等<sup>[5]</sup>。但目前关于TD治疗药物的选择尚无统一的全球标准,用药方案的拟定主要基于有限的研究证据和临床使用经验<sup>[6]</sup>。

队列研究是将某一特定人群按是否暴露于某可疑因素或暴露程度分为不同的亚组,追踪并观察治疗结局的发生情况,比较各组之间结局发生率的差异,从而判定暴露因素与该结局之间有无因果关联及关联程度的一种观察性研究方法,可用于评价药物的长期疗效和安全性<sup>[7]</sup>。可乐定、硫必利为我院常用的治疗儿童TD的药物。基于此,本研究探讨了可乐定、硫必利、硫必利联合可乐定等3种用药方案用于儿童TD的有效性和安全性,旨在为临床用药提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

纳入标准包括:(1)均符合《精神疾病诊断与统计手册(第5版)》(DSM-V)中的相关诊断标准<sup>[8]</sup>;(2)年龄<18岁;(3)监护人愿意参与本研究,并签署了知情同意书;(4)正在服用TD治疗药物,包括首次服用或者一直在服用。

排除标准包括:(1)脑瘫、脑膜炎、运动语言发育落后、咬甲症、擦腿综合征、重症肌无力、眼斜患儿以及其他神经精神疾病患儿;(2)就医陪伴人不固定的患儿。

### 1.2 样本量估计

所需样本量参考独立两样本均数差的样本量估计公式计算: $n_A = kn_B, n_B = (1 + \frac{1}{K})(\sigma \frac{Z_1 - \alpha/2 + Z_1 - \beta}{U_A - U_B})^2$ 。式

中, $n_A, n_B$ 表示不同组别的样本量, $Z$ 为统计量 $Z$ 值, $K$ 为两组的样本比例, $\sigma$ 为两组的合并标准差, $U$ 为均数, $\alpha = 0.05, \beta = 0.20, K = 1$ <sup>[9]</sup>。其中,均数和标准差参考已发表的文献[10-11],取最大值 $n = 83$ ,考虑20%的失访率,保守估计每组需要的样本量为104例,3组共计312例。

### 1.3 资料来源

连续性收集2019年1-12月于四川大学华西第二医院门诊部就诊的312例TD患儿的资料,其中男性229例、女性83例;平均年龄( $8.32 \pm 2.54$ )岁;平均病程( $1.95 \pm 1.72$ )年。312例患儿中,91例(29.17%)为TTD,114例(36.54%)为CTD,107例(34.29%)为TS;有51例(16.35%)为共患病(注意力缺陷多动障碍)。

按用药的不同将所有患儿分为硫必利组、可乐定组、硫必利联合可乐定组,每组104例。3组患儿的年龄、抽动症状、抽动类型等基本资料比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ );但其性别、病程、有无共患病比较,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。3组患儿基本资料比较见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会批准,批件号为医学科研2019伦审批第(008号)。

表1 3组抽动障碍患儿基本资料比较

Tab 1 Comparison of baseline data among 3 groups of children with tic disorders

指标	硫必利组 (n=104)	可乐定组 (n=104)	硫必利联合可乐定组 (n=104)	F/ $\chi^2$	P
年龄( $\bar{x}\pm s$ ),岁	8.60±2.46	8.22±2.60	8.15±2.57	0.928	0.396 0
性别,例(%)				7.518	0.023 3
男性	74(71.15)	86(82.69)	69(66.35)		
女性	30(28.85)	18(17.31)	35(33.65)		
病程( $\bar{x}\pm s$ ),年	2.34±1.91	1.80±1.81	1.71±1.34	4.168	0.016 3
抽动症状,例(%)				2.373	0.667 5
运动	56(53.85)	52(50.00)	48(46.15)		
发声	5(4.80)	8(7.69)	10(9.62)		
运动+发声	43(41.35)	44(42.31)	46(44.23)		
抽动类型,例(%)				6.093	0.192 3
TTD	22(21.15)	37(35.58)	32(30.77)		
CTD	45(43.27)	34(32.69)	35(33.65)		
TS	37(35.58)	33(31.73)	37(35.58)		
共患病,例(%)				8.016	0.018 2
有	10(9.62)	25(24.04)	16(15.38)		
无	94(90.38)	79(75.96)	88(84.62)		

#### 1.4 治疗方法

硫必利组患儿给予盐酸硫必利片(江苏恩华药业股份有限公司,国药准字H32025477,规格0.1 g),初始剂量为每天50~100 mg,医师根据患儿的耐受情况和临床经验逐步增加剂量至每天150~500 mg。可乐定组患儿给予可乐定透皮贴片[国药集团山西瑞福莱药业有限公司,国药准字H20083997,规格1 mg/片(1.25 cm<sup>2</sup>)],初始剂量为每周1 mg,维持剂量为每周1~2 mg,每周1次。硫必利联合可乐定组患儿给予盐酸硫必利片(用法用量同硫必利组)+可乐定透皮贴片(用法用量同可乐定组)。如患儿在用药期间发生严重的药物不良反应而无法继续参与研究时,则立即退出,并给予相应对症处理。3组患儿用药疗程均为3个月,疗程结束后每3个月随访1次(随访时间均以治疗24、36、48周表示)。

#### 1.5 观察指标

分别于治疗前和治疗4、8、12、24、36、48周时采用耶鲁综合抽动严重程度量表(Yale global tic severity scale, YGTSS)评价患儿的抽动严重程度。该量表涉及运动性抽动、发声性抽动和社会功能受损程度等3个方面,总分为100分,评分越高表示患儿抽动程度越严重。其中,运动性抽动和发声性抽动均包括抽动类型、频度、强度、复杂度和干扰程度等5个部分,每个部分评分均为0~5

分;社会功能受损程度分为无影响、轻微影响、中度影响、有问题、有较多问题、有很多问题等6个部分,分别计0、10、20、30、40、50分<sup>[12]</sup>。根据临床实践经验和相关文献[12],于治疗12周时评价药物疗效。本研究以治疗12周时患儿的YGTSS评分相较于同组治疗前的变化值为主要疗效指标,治疗4、8、24、36、48周时患儿的YGTSS评分相较于同组治疗前的变化值为次要疗效指标。根据患儿及监护人报告的各随访时间点不良反应进行安全性评价。

#### 1.6 统计学方法

采用SAS 9.4软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,符合正态分布的资料采用 $t$ 检验或方差分析,不符合的则采用秩和检验。计数资料以率表示,采用 $\chi^2$ 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。采用重复测量混合效应模型(MMRM)比较药物的疗效,以治疗时间为低水平、患儿个体为高水平,拟合重复测量数据资料的多水平分析模型。纳入MMRM模型变量的标准为:(1)考虑各变量在3组间的基线是否均衡;(2)若不均衡,则将该变量纳入MMRM模型,如果纳入模型变量的统计学检验结果为 $P>0.05$ ,则从模型中删除;(3)无论组别和治疗时间的交互项是否有统计学意义均纳入模型。以患儿为随机变量,残差的协方差为无结构(UN),估计方法为极大似然估计(REML),自由度采用Kenwood-Roger检验。采用SAS 9.4软件对主要疗效指标进行敏感性分析:(1)针对缺失值,采用多重填补法,对缺失数据填补1 000次后进行敏感性分析;(2)针对患儿中途换药或停药的情况,将中途换药或停药后的YGTSS评分处理为缺失,或者处理为缺失并采用多重填补法对缺失数据填补1 000次这两种方法进行敏感性分析。

## 2 结果

### 2.1 3组患儿治疗前后各时间点的YGTSS评分结果

治疗前,3组患儿的YGTSS评分比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。随着治疗时间的增加,YGTSS总分均有不同程度的下降。结果见表2、图1。

### 2.2 治疗12周时YGTSS评分相较于同组治疗前的变化值

由于3组患儿的性别、病程、有无共患病等基线指标并不均衡,故本研究将上述3个指标纳入MMRM模型以调整混杂因素。以性别、有无共患病、治疗时间、组别、治疗时间与组别的交互为分类变量,病程和同组治疗前的YGTSS评分为协变量,将上述各变量作为固定效应纳入MMRM模型,按“1.6”项下统计学方法进行分析。结果显示,性别、有无共患病统计学检验的 $P>0.05$ ,故从模型中剔除这两个变量。

治疗12周时,3组患儿的YGTSS评分相较于同组治

表2 3组抽动障碍患儿治疗前后各时间点的 YGTSS 评分结果

Tab 2 Results of YGTSS scores of children with tic disorders in 3 groups before and after treatment

指标	硫必利组	可乐定组	硫必利联合可乐定组
治疗前			
样本例数(失访例数)	104(0)	104(0)	104(0)
YGTSS评分( $\bar{x} \pm s$ ),分	20.37 ± 8.75	22.55 ± 10.79	20.72 ± 10.49
治疗4周			
样本例数(失访例数)	103(1)	103(1)	99(5)
YGTSS评分( $\bar{x} \pm s$ ),分	17.25 ± 9.40	18.96 ± 11.50	13.51 ± 11.05
治疗8周			
样本例数(失访例数)	103(1)	103(1)	98(6)
YGTSS评分( $\bar{x} \pm s$ ),分	14.69 ± 9.02	16.10 ± 11.64	11.09 ± 11.16
治疗12周			
样本例数(失访例数)	103(1)	103(1)	99(5)
YGTSS评分( $\bar{x} \pm s$ ),分	12.23 ± 9.97	12.79 ± 12.11	8.69 ± 10.25
治疗24周			
样本例数(失访例数)	102(2)	102(2)	97(7)
YGTSS评分( $\bar{x} \pm s$ ),分	13.41 ± 14.29	11.72 ± 16.90	6.92 ± 9.02
治疗36周			
样本例数(失访例数)	101(3)	102(2)	97(7)
YGTSS评分( $\bar{x} \pm s$ ),分	6.46 ± 6.02	6.57 ± 10.11	5.07 ± 6.43
治疗48周			
样本例数(失访例数)	101(3)	100(4)	99(5)
YGTSS评分( $\bar{x} \pm s$ ),分	4.99 ± 6.28	5.56 ± 9.22	3.60 ± 5.33

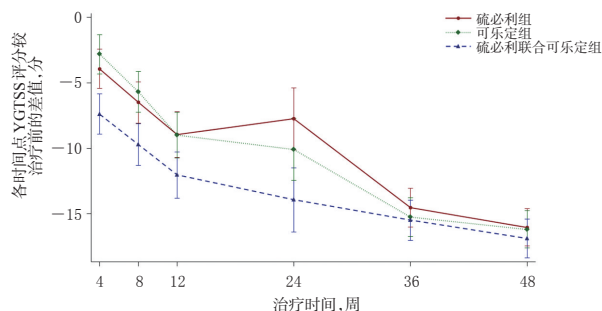


图1 3组抽动障碍患儿各治疗时间点的 YGTSS 评分相较于同组治疗前的变化趋势( $\bar{x} \pm s$ ,分)

Fig 1 Change trend of YGTSS scores of children with tic disorders in 3 groups at each treatment time point compared with corresponding group before treatment ( $\bar{x} \pm s$ , score)

疗前的平均变化值分别为 -12.05、-8.95、-9.00 分 ( $P < 0.05$ )。硫必利联合可乐定组患儿的 YGTSS 评分均显著低于硫必利组 ( $P = 0.0149$ ) 和可乐定组 ( $P = 0.0164$ )，而硫必利组与可乐定组比较差异无统计学意义 ( $P = 0.9670$ )。根据 Bonferroni 法校正  $P$  值，校正后的  $P$  值为 0.0167，硫必利联合可乐定组患儿 YGTSS 评分均显著低于硫必利组与可乐定组 ( $P < 0.0167$ )，而硫必利组与可乐定组比较差异无统计学意义 ( $P > 0.0167$ )。结果见表 3。

### 2.3 主要疗效指标的敏感性分析结果

采用多重填补方法对缺失数据填补 1 000 次后进行

表3 治疗12周时各组抽动障碍患儿 YGTSS 评分相较于同组治疗前的变化值

Tab 3 Changes of YGTSS scores of children with tic disorders after 12 weeks of treatment compared with corresponding group before treatment

组别	均值差值[95%置信区间(CI)]	$P$
硫必利联合可乐定组 vs. 同组治疗前	-12.05(-13.82, -10.27)	<0.0001
硫必利组 vs. 同组治疗前	-8.95(-10.69, -7.21)	<0.0001
可乐定组 vs. 同组治疗前	-9.00(-10.73, -7.26)	<0.0001
硫必利联合可乐定组 vs. 硫必利组	-3.10(-5.59, -0.61)	0.0149
硫必利联合可乐定组 vs. 可乐定组	-3.05(-5.53, -0.56)	0.0164
硫必利组 vs. 可乐定组	0.05(-2.41, 2.51)	0.9670

敏感性分析。结果显示，治疗 12 周时，3 组患儿的 YGTSS 评分相较于同组治疗前的变化均值分别为 -11.99、-8.95、-8.98 分 ( $P < 0.0001$ )，且硫必利联合可乐定组均显著低于硫必利组和可乐定组 ( $P$  分别为 0.0155、0.0161)，而硫必利组与可乐定组比较差异无统计学意义 ( $P = 0.9829$ )。这表明数据填补并不影响结果的稳定。结果见表 4。

表4 主要疗效指标的敏感性分析结果

Tab 4 Sensitivity analysis results of main efficacy indexes

敏感性分析方法	组别	均值差值(95%CI)	$P$
多重填补法	硫必利联合可乐定组 vs. 同组治疗前	-11.99(-13.75, -10.24)	<0.0001
	硫必利组 vs. 同组治疗前	-8.95(-10.67, -7.22)	<0.0001
	可乐定组 vs. 同组治疗前	-8.98(-10.69, -7.26)	<0.0001
	硫必利联合可乐定组 vs. 硫必利组	-3.04(-5.51, -0.58)	0.0155
	硫必利联合可乐定组 vs. 可乐定组	-3.02(-5.48, -0.56)	0.0161
	硫必利组 vs. 可乐定组	0.03(-2.41, 2.47)	0.9829
缺失处理法	硫必利联合可乐定组 vs. 同组治疗前	-11.81(-13.67, -9.95)	<0.0001
	硫必利组 vs. 同组治疗前	-9.05(-10.81, -7.29)	<0.0001
	可乐定组 vs. 同组治疗前	-8.87(-10.65, -7.08)	<0.0001
	硫必利联合可乐定组 vs. 硫必利组	-6.28(-9.93, -2.62)	0.0008
	硫必利联合可乐定组 vs. 可乐定组	-3.99(-7.65, -0.33)	0.0328
	硫必利组 vs. 可乐定组	2.29(-1.25, 5.83)	0.2045
缺失处理+多重填补法	硫必利联合可乐定组 vs. 同组治疗前	-11.92(-13.74, -10.10)	<0.0001
	硫必利组 vs. 同组治疗前	-9.07(-10.83, -7.32)	<0.0001
	可乐定组 vs. 同组治疗前	-8.86(-10.62, -7.10)	<0.0001
	硫必利联合可乐定组 vs. 硫必利组	-2.85(-5.37, -0.32)	0.0274
	硫必利联合可乐定组 vs. 可乐定组	-3.06(-5.59, -0.53)	0.0177
	硫必利组 vs. 可乐定组	-0.21(-2.70, 2.27)	0.8660

将患儿中途换药或停药后的 YGTSS 评分作缺失处理后进行敏感性分析。结果显示，治疗 12 周时，3 组患儿的 YGTSS 评分相较于同组治疗前的变化均值分别为 -11.81、-9.05、-8.87 分 ( $P < 0.0001$ )，且硫必利联合可乐定组显著低于硫必利组 ( $P = 0.0008$ )，和可乐定组比较差异无统计学意义 ( $P = 0.0328$ )，而硫必利组与可乐定组比较差异无统计学意义 ( $P = 0.2045$ )。结果见表 4。

将患儿中途换药或停药后的 YGTSS 评分作缺失处

理并采用多重填补法填补1 000次后进行敏感性分析。结果显示,治疗12周时,3组患儿的YGTSS评分相较于同组治疗前的变化均值分别为-11.92、-9.07、-8.86分( $P < 0.000 1$ ),但采用Bonferroni法校正 $P$ 值后,3组组间比较差异均无统计学意义( $P > 0.016 7$ )。结果见表4。

#### 2.4 治疗4、8、24、36、48周时YGTSS评分相较于同组治疗前的变化值

治疗4、8、24、36、48周时,3组患儿的YGTSS评分均显著低于同组治疗前( $P < 0.05$ )。治疗4、8周时,硫必利联合可乐定组患儿的YGTSS评分均显著低于硫必利组和可乐定组( $P < 0.05$ ),而硫必利组与可乐定组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗24周时,硫必利联合可乐定组患儿的YGTSS评分显著低于硫必利组( $P < 0.05$ ),而硫必利联合可乐定组与可乐定组、硫必利组与可乐定组比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗36、48周时,3组组间比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。结果见表5。

表5 治疗4、8、24、36、48周时YGTSS评分相较于同组治疗前的变化值

Tab 5 Changes of YGTSS scores after 4, 8, 24, 36 and 48 weeks of treatment compared with corresponding group before treatment

时间点	组别	均值差值(95%CI)	$P$
治疗4周	硫必利联合可乐定组 vs. 同组治疗前	-7.38(-8.90, -5.85)	<0.000 1
	硫必利组 vs. 同组治疗前	-3.93(-5.43, -2.43)	0.000 2
	可乐定组 vs. 同组治疗前	-2.82(-4.32, -1.33)	<0.000 1
	硫必利联合可乐定组 vs. 硫必利组	-3.45(-5.60, -1.31)	0.001 7
	硫必利联合可乐定组 vs. 可乐定组	-4.56(-6.69, -2.42)	<0.000 1
	硫必利组 vs. 可乐定组	-1.10(-3.23, 1.02)	0.306 7
治疗8周	硫必利联合可乐定组 vs. 同组治疗前	-9.71(-11.32, -8.10)	<0.000 1
	硫必利组 vs. 同组治疗前	-6.49(-8.07, -4.92)	<0.000 1
	可乐定组 vs. 同组治疗前	-5.69(-7.26, -4.12)	<0.000 1
	硫必利联合可乐定组 vs. 硫必利组	-3.22(-5.47, -0.97)	0.005 3
	硫必利联合可乐定组 vs. 可乐定组	-4.02(-6.27, -1.78)	0.000 5
	硫必利组 vs. 可乐定组	-0.80(-3.03, 1.43)	0.478 9
治疗24周	硫必利联合可乐定组 vs. 同组治疗前	-13.94(-16.39, -11.49)	<0.000 1
	硫必利组 vs. 同组治疗前	-7.75(-10.14, -5.37)	<0.000 1
	可乐定组 vs. 同组治疗前	-10.08(-12.46, -7.70)	<0.000 1
	硫必利联合可乐定组 vs. 硫必利组	-6.18(-9.61, -2.76)	0.000 4
	硫必利联合可乐定组 vs. 可乐定组	-3.86(-7.27, -0.44)	0.027 0
	硫必利组 vs. 可乐定组	2.33(-1.04, 5.70)	0.175 2
治疗36周	硫必利联合可乐定组 vs. 同组治疗前	-15.49(-17.02, -13.97)	<0.000 1
	硫必利组 vs. 同组治疗前	-14.52(-16.01, -13.04)	<0.000 1
	可乐定组 vs. 同组治疗前	-15.25(-16.72, -13.77)	<0.000 1
	硫必利联合可乐定组 vs. 硫必利组	-0.97(-3.11, 1.16)	0.371 1
	硫必利联合可乐定组 vs. 可乐定组	-0.25(-2.37, 1.87)	0.818 1
	硫必利组 vs. 可乐定组	0.72(-1.37, 2.82)	0.498 0
治疗48周	硫必利联合可乐定组 vs. 同组治疗前	-16.89(-18.37, -15.41)	<0.000 1
	硫必利组 vs. 同组治疗前	-16.03(-17.47, -14.60)	<0.000 1
	可乐定组 vs. 同组治疗前	-16.19(-17.62, -14.76)	<0.000 1
	硫必利联合可乐定组 vs. 硫必利组	-0.86(-2.92, 1.21)	0.414 5
	硫必利联合可乐定组 vs. 可乐定组	-0.70(-2.76, 1.36)	0.502 5
	硫必利组 vs. 可乐定组	0.16(-1.88, 2.19)	0.880 6

#### 2.5 安全性评价

硫必利组患儿出现腹痛3例、嗜睡3例、头晕1例、食欲不振1例、失眠1例、干呕1例,不良反应总发生率为9.62%。可乐定组患儿出现贴药处皮肤过敏10例、嗜睡1例、烦躁1例、呕吐1例、恶心1例,不良反应总发生率为13.46%。硫必利联合可乐定组患儿出现头晕6例、皮肤过敏瘙痒5例、嗜睡3例、腹痛3例、精神不佳2例、食欲减退2例、干呕1例、腹泻1例,不良反应总发生率为22.11%。3组患儿不良反应总发生率比较,差异无统计学意义( $\chi^2 = 3.467, P = 0.177$ );同时,3组患儿均未见严重的不良反应发生。

#### 3 讨论

本研究基于西南地区一家大型儿童医院的TD患儿建立前瞻性队列研究,评价了可乐定、硫必利、硫必利联合可乐定等3种用药方案用于儿童TD的有效性和安全性。结果显示,随着治疗时间的延长,3组患儿的抽动症状均得到有效改善,且硫必利联合可乐定组的疗效显著优于硫必利组和可乐定组。治疗4、8周时,3组患儿的疗效与治疗12周时相似,但随着治疗时间的延长,硫必利联合可乐定组与硫必利组、可乐定组的疗效差异逐渐缩小;治疗36、48周时,3组患儿的疗效比较差异均无统计学意义。安全性方面,3组患儿均未见严重的不良反应发生,虽然硫必利联合可乐定组患儿的不良反应总发生率略高于硫必利组和可乐定组,但3组组间比较差异无统计学意义。笔者分析认为:(1)患儿监护人对疾病的重视程度和熟悉程度会随着治疗时间的延长而有所提高,能较好地接受治疗方案并监督;(2)由于短期内药物引起的不良反应较少,但随着治疗时间的延长,两药联合后引起的不良反应发生率高于两药单用,这使得患儿监护人对联合用药的接受程度有所降低。

李俭俭等<sup>[13]</sup>采用非随机对照试验纳入了107例TD患儿,评价了硫必利联合可乐定的疗效,结果显示,联合用药组在治疗2、4、8周时的YGTSS评分显著优于硫必利组,提示联合用药起效快、疗效好,与本研究结果一致。王健彪等<sup>[14]</sup>评估了可乐定和硫必利用于TS患儿的效果,该研究共纳入58例患儿,治疗12周时的结果显示,可乐定的疗效优于硫必利。张娟等<sup>[15]</sup>采用随机对照试验评估了硫必利和可乐定治疗TD患儿的疗效,结果与王健彪等<sup>[14]</sup>的研究结果相似。Du等<sup>[16]</sup>评价了可乐定透皮贴剂对比安慰剂用于TD患儿的疗效,治疗4周时的结果显示,可乐定透皮贴剂能有效控制抽动症状。Song等<sup>[17]</sup>采用自身前后对照法评估了可乐定透皮贴片治疗12周时的疗效,结果显示,该药的有效性和安全性均较好。但吕娟<sup>[18]</sup>研究发现,治疗12周后,可乐定和硫必利用于TD患儿的疗效比较差异无统计学意义。而

Yang等<sup>[19]</sup>采用观察性研究的方法,评价了可乐定透皮贴片联合硫必利以及单用硫必利和可乐定等3种用药方案用于儿童TD的效果,该研究共纳入150例患儿,其中硫必利组94例、可乐定14例、硫必利联合可乐定42例,结果显示,治疗12周后3组患儿的YGTSS评分比较差异无统计学意义,这可能与样本量的大小以及每组样本量的不平衡有关。上述文献的研究结果与本研究结果类似,但这些研究的随访时间均较短,样本量均较小,且均未随访治疗后的长期疗效。

综上所述,可乐定、硫必利、硫必利联合可乐定等3种用药方案均能显著改善TD患儿的抽动症状,且安全性较好;同时,随着治疗时间的延长,3种用药方案的疗效趋于一致。本研究的局限性如下:(1)由于儿童为特殊用药群体,开展随机对照试验有一定难度,故未对TD患儿进行随机分组,结果可能存在偏倚,但鉴于本研究对基线不平衡的变量纳入MMRM模型进行分析,故本研究结果具有一定的参考价值;(2)患儿的不良反应评价来源于患儿监护人的报告,缺乏相关的医学检查结果,具有一定的测量偏倚。因此,本文所得结论有待长期随访研究进一步证实。

#### 参考文献

[1] YANG C S, CHENG X, ZHANG Q Y R, et al. Interventions for tic disorders: an updated overview of systematic reviews and meta analyses[J]. *Psychiatry Res*, 2020, 287: 112905.

[2] SCAHILL L, SPECHT M, PAGE C. The prevalence of tic disorders and clinical characteristics in children[J]. *J Obsessive Compuls Relat Disord*, 2014, 3(4): 394-400.

[3] YANG C S, ZHANG L L, ZHU P, et al. The prevalence of tic disorders for children in China: a systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(30): e4354.

[4] KNIGHT T, STEEVES T, DAY L, et al. Prevalence of tic disorders: a systematic review and meta-analysis[J]. *Pediatr Neurol*, 2012, 47(2): 77-90.

[5] ESSOE J K, GRADOS M A, SINGER H S, et al. Evidence-based treatment of Tourette's disorder and chronic tic disorders[J]. *Expert Rev Neurother*, 2019, 19(11): 1103-1115.

[6] 刘茂昌, 刘智胜. 儿童抽动障碍药物治疗研究现状[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2020, 35(12): 948-951.

[7] 王俊彦, 程吟楚, 周鹏翔, 等. 药物流行病学研究的设计原理与方法简介[J]. *药物流行病学杂志*, 2021, 30(5): 291-295.

[8] ROESSNER V, HOEKSTRA P J, ROTHENBERGER A. Tourette's disorder and other tic disorders in DSM-5: a comment[J]. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2011, 20(2): 71-74.

[9] 李晓松. 医学统计学[M]. 4版. 北京: 高等教育出版社, 2020: 202.

[10] 张红宇, 林悦, 刘美娜, 等. 可乐定控释贴治疗儿童抽动障碍的临床研究[J]. *儿科药理学杂志*, 2006, 12(6): 8-9, 16.

[11] 张毓娟. 可乐定贴片与盐酸硫必利联合应用和盐酸硫必利治疗抽动障碍的临床比较[J]. *健康之路*, 2018, 17(11): 124.

[12] 杜亚松, 李华芳, 钟佑泉, 等. 可乐定透皮贴剂治疗抽动障碍的随机、双盲、安慰剂对照、多中心临床试验[J]. *上海精神医学*, 2006, 18(4): 193-198.

[13] 李俭俭, 郑华城, 刘振奎. 可乐定透皮贴剂联合盐酸硫必利治疗儿童抽动障碍的疗效分析[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2017, 25(6): 376-378.

[14] 王健彪, 徐晓华, 华颖. 可乐定透皮贴剂治疗58例儿童Tourette综合症的临床研究[J]. *中国儿童保健杂志*, 2016, 24(9): 1002-1005.

[15] 张娟, 刘文龙, 王真真. 盐酸硫必利与可乐定透皮贴剂治疗抽动障碍临床疗效的比较研究[J]. *临床合理用药杂志*, 2019, 12(30): 77-78.

[16] DU Y S, LI H F, VANCE A, et al. Randomized double-blind multicentre placebo-controlled clinical trial of the clonidine adhesive patch for the treatment of tic disorders[J]. *Aust N Z J Psychiatry*, 2008, 42(9): 807-813.

[17] SONG P P, JIANG L, LI X J, et al. The efficacy and tolerability of the clonidine transdermal patch in the treatment for children with tic disorders: a prospective, open, single-group, self-controlled study[J]. *Front Neurol*, 2017, 8: 32.

[18] 吕娟. 可乐定透皮贴片和盐酸硫必利治疗抽动障碍的对比研究[D]. 吉林: 吉林大学, 2015.

[19] YANG C S, KANG B Y, YU D, et al. Effectiveness and safety of a clonidine adhesive patch for children with tic disorders: study in a real-world practice[J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 361.

(收稿日期: 2021-05-03 修回日期: 2021-08-17)

(编辑: 陈宏)

《中国药房》杂志——《化学文摘》(CA)收录期刊, 欢迎投稿、订阅