

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.05.011

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.05.011>

泰必利联合心理行为治疗对学龄期抽动秽语综合征患儿的影响

吴霞, 张晓鸥, 朱小波

(如皋市人民医院儿科, 江苏 如皋 226500)

[摘要] 目的: 探讨泰必利联合心理行为治疗对学龄期抽动秽语综合征患儿异常行为及脑电图(electroencephalogram, EEG)改变的影响。方法: 选取2017年1月至2020年5月于如皋市人民医院门诊治疗的80例抽动秽语综合征患儿。采用随机数表法将患者随机分为对照组与观察组, 各40例。观察组给予泰必利结合心理行为治疗, 对照组仅口服泰必利, 对比两组患儿疗效、异常行为、EEG改变和不良反应。结果: 治疗后, 观察组总有效率显著高于对照组($\chi^2=4.020$, $P=0.045$), 异常行为评定量表和问卷调查评分较对照组均有显著改善, 差异具有统计学意义($P<0.05$); 两组患者EEG明显改善, 观察组EEG改善明显优于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 观察组不良反应总发生率低于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。结论: 泰必利联合心理行为可有效改善学龄期抽动秽语综合征患儿异常行为及EEG, 值得临床推广和应用。

[关键词] 泰必利; 心理行为治疗; 抽动秽语综合征; 异常行为; 脑电图

Effect of tiapride combined with psychobehavioral therapy on abnormal behavior and electroencephalogram changes in school-age children with Tourette's syndrome

WU Xia, ZHANG Xiao'ou, ZHU Xiaobo

(Department of Pediatrics, Rugao People's Hospital, Rugao Jiangsu 226500, China)

Abstract **Objective:** To investigate the effect of tiapride combined with psychobehavioral therapy on abnormal behavior and electroencephalogram (EEG) changes in school-age children with Tourette's syndrome. **Methods:** We selected 80 children with Tourette's syndrome who received outpatient treatment at Rugao People's Hospital from May 2017 to May 2020. The patients were randomly divided into a control group and a observation group, 40 cases in each group. The observation group was given tiapride combined with psychobehavioral therapy and the control group was only given tiapride orally. The efficacy, abnormal behavior, EEG changes and adverse reactions were compared between the two groups. **Results:** After treatment, the total effective rate of the observation group was significantly higher than that of the control group ($\chi^2=4.020$; $P=0.045$); the abnormal behavior evaluation scale and the questionnaire score of the observation group improved significantly compared with the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). EEG was significantly improved in the two groups,

收稿日期 (Date of reception): 2020-12-22

通信作者 (Corresponding author): 吴霞, Email: gllsyc2020@163.com

and the EEG was significantly better in the observation group than in the control group. The difference was statistically significant ($P<0.05$); The total incidence of adverse reaction in the observation group was lower than in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion:** Tiapride combined with psychobehavioral therapy can effectively improve the abnormal behavior and EEG in school-age children with Tourette's syndrome, which is worthy of clinical promotion and application.

Keywords tiapride; psychological behaviour therapy; Tourette's syndrome; abnormal behaviour; electroencephalogram

抽动秽语综合征是一组以儿童或青少年发病为主的慢性神经精神障碍疾病, 90%以上的抽动秽语综合征患儿发病于2~12岁, 当前治疗主要以选择性中枢多巴胺受体阻滞剂如氟哌啶醇、泰必利等为主^[1]。抽动障碍患儿的躯体化/惊恐与分离性焦虑水平高于正常儿童, 焦虑性情绪障碍主要受母亲鼓励与宽容少、儿童外向性格的影响^[2]。泰必利系苯酰胺类药物, 主要包括烷茴香酰胺衍生物, 常用于精神安定类治疗, 不良反应相对较少, 疗效优越^[3]。但是药物治疗只能控制症状, 不能根本解决患儿的心理问题, 往往需要进行心理干预, 尤其是父母的引导和干预。因此, 本研究旨在探讨泰必利联合心理行为治疗对学龄期抽动秽语综合征患儿异常行为及脑电图(electroencephalogram, EEG)改变的影响, 以期为该病治疗提供参考。

1 对象与方法

1.1 对象

选取2017年1月至2020年5月于如皋市人民医院门诊治疗的80例抽动秽语综合征患儿。采用随机数表法将患者随机分为对照组与观察组, 各40例。在本研究中, 根据样本量计算公式: $\frac{(q_1^{-1} + q_2^{-1})(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 S^2}{\delta^2}$, 检验标准 $\alpha=0.05$, 检验功效 $1-\beta=0.9$, 容许误差 $\delta=18.50$, 变异指标 $S=25$, 计算得到第一组需要39例, 第二组需要40例, 故本研究样本量设计为两组各40例。入选标准: 1)符合《美国精神障碍诊断与统计手册(第5版)》中抽动秽语综合征的诊断标准^[4]; 2)首次就诊, 未经治疗; 3)排除肝痘状核变性、舞蹈症、癫痫、肌阵挛、药源性锥体外系症状及其他锥体外系疾病; 4)患儿及患儿家长或监护人知情且同意本研究方案。排除标准: 1)韦氏智力测验智商 <80 分; 2)有精神障碍家族史; 3)合并严重躯体障碍及神经系统疾病; 4)儿童精神分裂症, 情感障碍; 5)对本研究方案治疗药物存在禁忌证。本研究经如皋市人

民医院医学伦理委员会批准, 入选者均知情同意并签订知情同意书。

1.2 治疗方法

两组患者均给予泰必利口服治疗。泰必利(黑龙江铁力红叶制药有限公司, 批号: 010101)每次50~100 mg, 3次/d, 由小剂量开始服用, 根据患者病情控制状况调整用药剂量。观察组在对照组的基础上进行心理行为治疗: 儿童心理模型的建立以华生氏经典应答性条件反射作用原理为基础, 12周为1个疗程, 主要包括以下内容: 1)激活患儿焦虑的同时通过自我暗示和医生的言语暗示顺次辅助患儿使肌肉放松, 进而使焦虑和刺激的联系得以削弱, 达到抑制或消除情绪的效果, 此为交互抑制法; 2)分别通过肌肉放松训练、对不适单位进行评定并将靶症状分级和给予现实或想象刺激3个步骤, 对患儿按等级逐步由轻至重脱敏, 此为系统脱敏法; 3)使患儿在应激因素前最大程度充分暴露, 如让患儿持续直接接触可引起惊恐或恐怖的情境, 直到患儿恐惧紧张感全部消失, 此为冲击疗法; 4)鼓励并监督患儿在习惯性动作发生前克制自身行为, 坚持有意地进行其他活动, 在预防成功后则逐步撤退监督者, 此为预防疗法; 5)在患儿出现行为不良时给予负面刺激(间接刺激的方式, 如言语等), 使患儿出现痛苦或厌恶的情绪, 进而消除或终止其不良行为, 此为惩罚疗法; 6)把训练和形成良好的适应行为作为目标, 通过赞许表扬等精神上的鼓舞或奖品、实物等患儿喜闻乐见的物品进行奖励使其正性强化, 此为阳性强化疗法; 7)榜样具有无穷的力量, 通过患儿和良好适应正常行为的人相处, 在耳濡目染、潜移默化的作用下使不良行为得以消除, 模仿正常行为。

1.3 观察指标

1.3.1 疗效

参照Achenbach儿童行为量表^[5]进行评分, 对比治疗前后得分情况, 评分减少80%以上, 成绩

明显提高, 临床症状基本消失为痊愈; 评分减少50%以上, 成绩进步但有反复, 临床症状改善为显效; 评分减少 $\leq 50\%$, 成绩和临床症状无变化或退步为无效, 其中痊愈和显效即为总有效。

1.3.2 异常行为

采用耶鲁综合抽动严重程度量表(Yale Global Tic Severity Scale, YGTSS)评估观察组患儿抽动严重程度。YGTSS评分包括运动性抽动、发声性抽动和综合性损伤。运动性抽动和发声性抽动均由抽动的次数、频度、强度、复杂度和干扰度5个要素组成。每个要素中, 无影响为0分; 严重影响为5分, 总分25分。综合性损伤从0~50分, 每10分为1个等级, 无综合性损伤为0分; 严重综合性损伤为50分。YGTSS评分 < 30 分为轻度, YGTSS评分 ≥ 30 分为中重度, 分数越高, 代表病情越严重^[6]。

1.3.3 EEG改变

治疗前后分别在患儿清醒、闭目且安静状态下行EEG检查, 采用10/20系统(日本光电, 型号4314, 14道)置于头皮进行单、双极描记, 持续至少半个小时, 在此过程中进行闪光刺激、过度换气和睁眼闭眼等诱发试验。轻度异常为顶枕部较多5.0~6.0 Hz θ 低波幅出现; 中度异常为顶枕部出现波幅度偏高的主要为8~10 Hz的有节律的 α 波; 重度异常为各导联见中等波幅的 θ 波且中-高波幅散在或在顶枕部出现较多中-高幅 θ 波, 呈阵发性短-中程出现。

1.3.4 不良反应

观察并记录患者治疗过程中用药反应, 如嗜

睡、反应迟钝、锥体外系症状等, 如出现危及生命的情况及时采取治疗措施。

1.4 统计学处理

数据采用SPSS 19.0统计软件进行数据分析。计数资料以例(%)表示, 分析采用 χ^2 检验; 计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 分析采用 t 检验; 等级资料采用Ridit分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较

两组患者在性别、年龄、家庭类型、家庭经济状况及父母文化程度等一般资料方面差异均无统计学意义, 具有可比性($P > 0.05$, 表1)。

2.2 临床疗效

经不同方案治疗后, 观察组的总有效率为90.0%(36/40), 对照组的总有效率为72.5%(29/40), χ^2 检验结果显示观察组的总有效率显著高于对照组($\chi^2=4.020$, $P=0.045$; 表2)。

2.3 患儿异常行为评估

两组治疗前注意缺陷多动障碍量表和问卷评分无显著差异, 经不同方案治疗后, 两组的评分均降低, 且观察组评分较对照组均有显著改善, 差异具有统计学意义($P < 0.05$, 表3)。

表1 两组一般资料比较($n=40$)

Table 1 Comparison of general data between the 2 groups ($n=40$)

组别	性别(男/女)	家庭类型	家庭经济状况	双亲文化程度	年龄/岁	病程/月
观察组	24/16	28/7/5	8/25/7	11/21/8	8.20 \pm 2.25	5.26 \pm 1.47
对照组	26/14	30/6/4	6/27/7	12/19/9	8.76 \pm 2.10	5.45 \pm 1.62
χ^2/t	0.213	1.101	0.363	0.203	1.151	0.549
P	0.644	0.578	0.834	0.904	0.253	0.584

家庭类型——核心家庭/重组家庭/单亲家庭; 家庭经济状况——贫困/中等/富裕; 双亲文化程度——小学/中学/大学。
Family type—nuclear family/reconstituted family/single parent family; Family economic status—poor/medium/rich; Education level of parents—primary school/high school/university.

表2 两组临床疗效比较($n=40$)Table 2 Comparison of clinical efficacy between the 2 groups ($n=40$)

组别	痊愈/例	显效/例	无效/例	总有效/[例(%)]
观察组	16	20	4	36 (90.0)
对照组	14	15	11	29 (72.5)
χ^2		—		4.020
P		—		0.045

表3 两组患者治疗前后注意缺陷多动障碍量表和问卷评分($n=40$, $\bar{x} \pm s$)Table 3 Attention Defects Hyperactivity Disorder Scale and questionnaire rating scores in the 2 groups before and after treatment ($n=40$, $\bar{x} \pm s$)

组别	量表/分		问卷/分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	60.13 ± 13.26	32.51 ± 9.06*	59.88 ± 11.75	31.64 ± 8.89*
对照组	61.11 ± 13.45	37.66 ± 11.48*	60.12 ± 12.04	40.77 ± 10.98*
t	0.328	2.227	0.090	4.087
P	0.744	0.029	0.928	0.000

与治疗前对比, * $P < 0.05$ 。

Compared with before treatment, * $P < 0.05$.

2.4 EEG改变比较

治疗后, 两组患者EEG明显改善, 观察组EEG改善明显优于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$, 表4)。

表4 两组患者治疗后脑电图情况对比($n=40$)Table 4 Comparison of EEG between the 2 groups after treatment ($n=40$)

组别	正常/例	轻度异常/例	中度异常/例	重度异常/例
观察组	28	6	4	2
对照组	19	9	7	5
U		2.080		
P		0.038		

2.5 不良反应比较

治疗期间, 观察组不良反应总发生率低于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$, 表5)。

表5 两组患者治疗期间并发症发生情况对比($n=40$)Table 5 Comparison of complications between the 2 groups during treatment ($n=40$)

组别	嗜睡/例	反应迟钝/例	锥体外系症状/例	其他/例	总发生/[例(%)]
观察组	3	1	1	0	5 (12.5)
对照组	8	3	2	0	13 (32.5)
χ^2		—			4.590
P		—			0.032

3 讨论

抽动秽语综合征一般于儿童时期起病, 病程长, 易反复, 主要表现为多种抽动, 常伴有情绪障碍、人格障碍、躁狂症、强迫症等, 甚至出现自杀倾向, 严重影响患儿的身心健康^[7]。人体大脑约占身体重量的2%, 但需使用全身近20%的能

量, 由于神经元自身不能储存足够的能量以快速激发神经元, 其中大部分能量用于神经元放电后离子浓度梯度重建。一旦神经元达到分泌尖峰, 它们在突触处释放的神经递质也会刺激附近的去甲肾上腺素变态反应, 进而导致机体兴奋系统被激活, 抑制系统功能降低^[8-9]。5羟色胺是另一种广泛分布于中枢神经系统、肠黏膜和血小板的单胺类神经递质, 可使多巴胺和去甲肾上腺素直接释放至神经元突触间隙, 进而使机体变态反应减轻, 兴奋性得以抑制, 故临床常应用于注意力缺陷障碍伴多动的患儿, 疗效显著^[10]。

泰必利、氟哌啶醇是目前广泛应用于抽动秽语综合征治疗的药物, 其中氟哌啶醇因患儿使用后常出现较大个体差异, 不良反应频发, 部分小剂量即可引起锥体外系症状, 家长普遍接受度较差, 难以配合完成治疗, 临床使用效果欠佳^[11]。目前, 泰必利因不良反应少、疗效明显而备受关注, 通过与心理干预治疗结合, 其临床效果显著^[12]。本研究中, 观察组通过泰必利联合心理干预治疗学龄期抽动秽语综合征患儿, 临床症状改善明显, 不良反应发生率明显降低。其机制可能为降低神经元兴奋性, 改善症状^[13]。

药物治疗是抽动秽语综合征治疗的主流, 而非药理学治疗通常被定义为一种补充方法或替代药物治疗, 其中通过华生氏应答性经典条件作用原理建立儿童心理模型的心理干预取得了一定的成果, 其关键因素包括条件反射的建立和泛化。条件反射是以特定的条件刺激进而使机体产生相关反应的过程; 泛化是指动物或人将学习获得的经验应用于相似情况中的倾向, 结合Pavlov神经症实验模型的经典条件反射理论, 个体行为的建立、更改和减弱符合条件刺激与反应以及后续的继发反应的规律, 社会性的学习包括奖励或惩罚性条件可塑造行为。因此, 教育与改造可改变行为^[14-15]。

抽动秽语综合征患儿EEG常出现散在或阵发性活动性 θ 波增加(前额叶居多), 表明患儿存在未完全觉醒, 大脑皮质功能抑制障碍, 这可引诱皮质下中枢活动活跃, 进而出现多动行为。研究^[16-17]表明: θ 波多与困倦和白日梦有关, α 波与放松状态和闲散相关, β 波则与认知加工、高度警觉等过程密切相关。抽动秽语综合征患儿与同龄普通儿童对比, 普遍存在 θ 波增多, α 和 β 波相应减少。

在本研究中, 两组患儿治疗后异常行为评分均降低, 但观察组评分较对照组均有显著改善,

且观察组EEG改善明显。抽动秽语综合征患儿通常存在行为和心理异常, 泰必利联合心理行为治疗将行为治疗、身体运动和心理辅导有效地结合在一起, 为患儿提供不间断的正性支持, 改善了患儿自我控制异常行为的能力。Maric等^[18]通过对54例抽动秽语综合征患儿观察发现: 家庭因素对其病情影响至关重要, 父母的言行、鼓励可有效改善患儿的心理及异常行为, 联合药物治疗效果更优越。

综上所述, 泰必利联合心理行为治疗对学龄期抽动秽语综合征患儿疗效确切, 能够有效改善患儿异常行为及EEG, 有利于患儿正常学习和生活, 值得临床推广和应用。

参考文献

1. Pringsheim T, Okun MS, Müller-Vahl K, et al. Practice guideline recommendations summary: Treatment of tics in people with Tourette syndrome and chronic tic disorders[J]. *Neurology*, 2019, 92(19): 896-906.
2. 李韵, 刘秀勤, 陈丽清, 等. 抽动障碍患儿焦虑情绪特点及影响因素[J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2018, 27(5): 416-420.
LI Yun, LIU Xiuqin, CHEN Liqing, et al. Characteristic of anxiety and the influence factor in children with tic disorder[J]. *Chinese Journal of Behavioral Medicine and Brain Sciences*, 2018, 27(5): 416-420.
3. Wang S, Wei YZ, Yang J, et al. Clonidine adhesive patch for the treatment of tic disorders: A systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2017, 21(4): 614-620.
4. 张道龙, 刘春宇, 童慧琦, 等. 美国精神医学学会(精神障碍诊断与统计手册)[M]. 5版. 北京: 北京大学出版社, 2015: 77-82.
ZHANG Daolong, LIU Chunyu, TONG Huiqi, et al. *American Psychiatric Association (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)*[M]. 5th ed. Beijing: Peking University Press, 2015: 77-82.
5. 朱晶晶, 王雨见, 李燕. 儿童行为量表教师版在中国学前儿童中的信效度检验[J]. *中国临床心理学杂志*, 2018, 26(5): 910-913.
ZHU Jingjing, WANG Yujian, LI Yan. Reliability and validity of the Child Behavior Scale in Chinese preschoolers[J]. *Chinese Journal of Clinical Psychology*, 2018, 26(5): 910-913.
6. Hirschtritt ME, Dy ME, Yang KG, et al. Child neurology: Diagnosis and treatment of Tourette syndrome[J]. *Neurology*, 2016, 87(7): e65-e67.
7. 吴元贞, 郑毅, 崔永华. 抽动秽语综合征患者父母的情感表达及其对患者治疗效果的影响[J]. *临床精神医学杂志*, 2017, 27(5): 307-310.
WU Yuanzhen, ZHENG Yi, CUI Yonghua. Study on parents' expressed emotion and their influence on therapeutic effect of

- patients with Tourette syndrome[J]. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2017, 27(5): 307-310.
8. Holst Y, Thorell LB. Functional impairments among adults with ADHD: A comparison with adults with other psychiatric disorders and links to executive deficits[J]. *Appl Neuropsychol Adult*, 2020, 27(3): 243-255.
 9. Septier M, Peyre H, Amsellem F, et al. Increased risk of ADHD in families with ASD[J]. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2019, 28(2): 281-288.
 10. Kropotov JD, Pronina MV, Ponomarev VA, et al. Latent ERP components of cognitive dysfunctions in ADHD and schizophrenia[J]. *Clin Neurophysiol*, 2019, 130(4): 445-453.
 11. Takaki M, Kodama M, Mizuki Y, et al. Effects of the antipsychotics haloperidol, clozapine, and aripiprazole on the dendritic spine[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2018, 28(5): 610-619.
 12. Nobilis M, Vybíralová Z, Szotáková B, et al. High-performance liquid chromatographic determination of tiapride and its phase I metabolite in blood plasma using tandem UV photodiode-array and fluorescence detection[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2011, 879(32): 3845-3852.
 13. Mediavilla C, Mahía J, Bernal A, et al. The D2/D3-receptor antagonist tiapride impairs concurrent but not sequential taste aversion learning[J]. *Brain Res Bull*, 2012, 87(2/3): 346-349.
 14. Dark C, Homman-Ludiye J, Bryson-Richardson RJ. The role of ADHD associated genes in neurodevelopment[J]. *Dev Biol*, 2018, 438(2): 69-83.
 15. 焦喜涛, 宫宏宇. 小儿抽动症66例的临床与脑电图分析[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2016, 19(10): 108-109. JIAO Xitao, GONG Hongyu. Clinical and electroencephalogram analysis of 66 cases of children with tic disease[J]. *Chinese Journal of Practical Nervous Diseases*, 2016, 19(10): 108-109.
 16. Zaiwalla Z. To EEG or not EEG[J]. *Paediatrics and Child Health*, 2018, 28(6): 289-292.
 17. 裘晓芬. 熄风颗粒剂联合心理干预疗法治疗小儿抽动秽语综合征疗效观察[J]. *中国药物与临床*, 2019, 19(23): 4031-4033. QIU Xiaofen. Efficacy of Xifeng Granule combined with psychological intervention therapy in the treatment of children with Tourette's syndrome[J]. *Chinese Remedies & Clinics*, 2019, 19(23): 4031-4033.
 18. Maric M, Bögels SM. Parenting behaviors associated with youth AD diagnosis vs. youth ADHD diagnosis[J]. *European Journal of Psychiatry*, 2019, 33(1): 17-23.

本文引用: 吴霞, 张晓鸥, 朱小波. 泰必利联合心理行为治疗对学龄期抽动秽语综合征患儿的影响[J]. *临床与病理杂志*, 2021, 41(5): 1046-1051. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.05.011

Cite this article as: WU Xia, ZHANG Xiao'ou, ZHU Xiaobo. Effect of tiapride combined with psychobehavioral therapy on abnormal behavior and electroencephalogram changes in school-age children with Tourette's syndrome[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2021, 41(5): 1046-1051. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.05.011