

舍曲林联合小剂量阿立哌唑治疗儿童青少年强迫性障碍的随机对照研究

吴海龙, 张振清, 卢大力

(厦门市仙岳医院, 福建 厦门 361012)

【摘要】目的 探讨舍曲林联合小剂量阿立哌唑治疗儿童青少年强迫性障碍的效果和安全性。**方法** 选取2018年6月-2020年5月于厦门市某精神病专科医院门诊就诊、符合《国际疾病分类(第10版)》(ICD-10)强迫性障碍诊断标准的9~16岁儿童青少年患者62例为研究对象,采用完全随机法分为研究组($n=32$)与对照组($n=30$),对照组采用舍曲林单药治疗,研究组采用舍曲林联合小剂量阿立哌唑治疗。于治疗前和治疗第2、4、8、12周末采用耶鲁-布朗强迫量表儿童版(CY-BOCS)评定患儿的强迫症状,采用副反应量表(TESS)评定药物不良反应,比较两种治疗方法在疗效及不良反应的差异。**结果** 治疗第2、4周末,研究组CY-BOCS强迫行为维度评分均低于对照组,差异均有统计学意义($t=-2.083, -2.176, P<0.05$);治疗第2周末,研究组治疗有效率(40.63%)高于对照组(3.33%),差异有统计学意义($\chi^2=12.317, P<0.01$);截止到治疗12周末,两组不良反应发生率差异无统计学意义($\chi^2=1.608, P=0.205$)。**结论** 舍曲林联合小剂量阿立哌唑治疗可能有助于更快改善儿童青少年强迫性障碍的强迫行为,而联合用药与单用舍曲林安全性相当。

【关键词】 舍曲林;阿立哌唑;儿童;强迫性障碍

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



微信扫描二维码

听独家语音释文

与作者在线交流

中图分类号:R749

文献标识码:A

doi:10.11886/scjsws20210428001

Sertraline combined with low-dose aripiprazole in the treatment of obsessive-compulsive disorder in children and adolescents: a randomized controlled study

Wu Hailong, Zhang Zhenqing, Lu Dali

(Xiamen Xianyue Hospital, Xiamen 361012, China)

【Abstract】 Objective To investigate the efficacy and safety of sertraline combined with low-dose aripiprazole in the treatment of obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. **Methods** A total of 62 cases pediatric patients aged 9~16 years who attended the outpatient clinic of a psychiatric hospital in Xiamen from June 2018 to May 2020 and met the diagnostic criteria of International Classification of Diseases, tenth edition (ICD-10) for obsessive-compulsive disorder were enrolled in the study. The selected children were randomly classified into two groups for different treatments. Control group ($n=30$) received sertraline monotherapy, and study group ($n=32$) received sertraline combined with low-dose aripiprazole treatment. At the baseline and the end of the 2nd, 4th, 8th and 12th weeks of treatment, children were assessed using Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (CY-BOCS) and Treatment Emergent Symptoms Scale (TESS). Thereafter, the clinical efficacy and adverse reactions were compared between two groups. **Results** The compulsive behavior dimensional score of CY-BOCS of study group was lower than that of control group at end of the 2nd and 4th weeks of treatment ($t=-2.083, -2.176, P<0.05$). At the end of the 2nd week of treatment, the effective rate was 40.63% in study group, which was significantly higher than 3.33% in control group ($\chi^2=12.317, P<0.01$). By the end of the 12th weeks of treatment, the incidence rate of side effects yielded no statistical difference between two groups ($\chi^2=1.608, P=0.205$). **Conclusion** Compared with sertraline monotherapy, its combination with low-dose aripiprazole treatment can effectively accelerate the improvement of clinical symptoms in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder, while the combination therapy and sertraline monotherapy have equivalent safety.

【Keywords】 Sertraline; Aripiprazole; Children and adolescents; Obsessive-compulsive disorder

强迫性障碍是一种常见的精神疾病,在全球儿童和青少年中的患病率为1%~2%^[1]。该疾病会导致儿童青少年患者出现社交问题和辍学^[1-2]。目前,

选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, SSRIs)是强迫性障碍的首选治疗药物,其治疗有效率为40%~60%^[3]。即便如此,近半数患者接受治疗后仍存在许多症状^[4]。强迫性障碍药物治疗的效果与剂量相关,患者往往需要较

基金项目:厦门市科技计划指导性项目(项目名称:舍曲林合并阿立哌唑治疗儿童强迫症的随机对照研究,项目编号:3502Z20179003)

高的治疗剂量,而高治疗剂量往往带来更多的不良反应,这使得很多儿童青少年强迫性障碍患者无法耐受,遂导致治疗时间不足,患者症状反复、社会功能恢复差^[5-7]。为此,诸多研究都在探讨针对强迫性障碍更安全有效的治疗方案。2006年,英国国家健康与临床卓越研究所(NICE)发布的关于强迫症治疗方案中首次推荐通过添加抗精神病药物来增强SSRIs的治疗效果^[8]。之后一些典型和非典型抗精神病药物被用于增强SSRIs或氯丙咪嗪的疗效^[9]。2018年徐琼等^[10]Meta分析显示,SSRIs联合阿立哌唑能增强抗强迫疗效,且不增加不良反应。此外,也有研究显示了这种联合治疗方案的有效性,但几乎所有的研究都是基于成人病例^[11]。故本研究对舍曲林联合小剂量阿立哌唑治疗儿童青少年强迫性障碍患者展开随机对照研究,以期探讨联合用药的疗效与安全性,为儿童青少年强迫性障碍的治疗提供参考。

1 对象与方法

1.1 对象

于2018年6月-2020年5月选取厦门市某精神病专科医院门诊患者为研究对象。入组标准:①符合《国际疾病分类(第10版)》(International Classification of Diseases, tenth edition, ICD-10)强迫性障碍诊断标准;②年龄8~17岁;③首次治疗;④自愿参加本研究,并由患儿父母签署知情同意书,≥10岁的儿童青少年患者同时签署知情同意书。排除标准:①合并心血管、肝、肾和造血系统等严重器质性疾病;②共患精神发育迟滞、广泛性发育障碍、儿童精神分裂症、躁狂发作等精神疾病。符合入组标准且不符合排除标准共67例,采用完全随机法分为研究组($n=35$)和对照组($n=32$)。本研究已通过厦门市仙岳医院伦理委员会审核批准(审批号:2016-KY-011)。

1.2 治疗方法

两组患者均接受为期12周的药物治疗。对两组患者均给予舍曲林(左洛复,50 mg/片,辉瑞制药有限公司,生产批次:W25142)治疗,研究组在此基础上联合阿立哌唑(安律凡,5 mg/片,浙江大冢制药有限公司,生产批次:170909A)治疗。两组舍曲林的剂量在治疗第1、2、3周分别为25 mg/d、50 mg/d、100 mg/d,并维持100 mg/d剂量至治疗12周末。研究组阿立哌唑剂量在治疗第1、2、3、4周分别为2.5 mg/d、5 mg/d、7.5 mg/d、10 mg/d,并维持10 mg/d

剂量至治疗12周末。治疗过程中若出现不良反应,可根据需要加用苯海索或/和普奈洛尔。

1.3 评定工具

采用自制调查表收集患儿的性别、年龄、身高、体重、病程等信息。

采用耶鲁-布朗强迫量表儿童版(Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale, CY-BOCS)^[12]评定患儿的强迫症状。CY-BOCS为半定式晤谈问卷,共10个条目,包括强迫思维(1~5项)和强迫行为(6~10项)两个维度。采用0~4分5级评分,总评分范围0~40分。根据CY-BOCS评分减分率评定疗效,减分率=(治疗前评分-治疗后评分)/治疗前评分 $\times 100\%$,减分率 $\geq 25\%$ 为有效, $< 25\%$ 为无效^[12]。

采用副反应量表(Treatment Emergent Symptom Scale, TESS)^[13]评定治疗中的不良反应。

1.4 评定方法

由项目组一位固定医师在安静的心理测验室进行量表评定,耗时约15 min,评定者不知道受试者的分组情况。于治疗前和治疗第2、4、8、12周末进行CY-BOCS评定,于治疗第2、4、8、12周末进行TESS评定。

1.5 统计方法

采用SPSS 24.0进行数据分析。年龄、身高、体重、病程及CY-BOCS评分等计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示;治疗有效例数及副反应发生例数等计数资料采用 $[n(\%)]$ 表示。两组间评分比较采用 t 检验,组间性别差异、治疗有效率及不良反应发生率等计数资料比较采用 χ^2 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结 果

2.1 患者一般资料比较

共入组儿童青少年强迫性障碍患者67例,有5例(7.46%)因未按约定时间复诊脱落,其中对照组3例,研究组2例,最终完成研究共62例,其中对照组30例,研究组32例。对照组中男生22例(73.33%),女生8例(26.67%),年龄 (12.67 ± 2.19) 岁,身高 (155.87 ± 13.70) cm,体重 (43.01 ± 12.67) kg,病程 (16.40 ± 14.83) 月。研究组中男生24例(75.00%),女生8例(25.00%),年龄 (13.22 ± 2.37) 岁,身高 (157.47 ± 11.88) cm,体重 (46.01 ± 12.93) kg,病程 (17.06 ± 17.00) 月。两组性别、年龄、身高、体重、病程比较差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。

2.2 两组 CY-BOCS 评分比较

治疗第 2、4 周末, 研究组 CY-BOCS 强迫行为维度

评分均低于对照组, 差异均有统计学意义 ($t=-2.083$ 、 -2.176 , P 均 <0.05)。见表 1。

表 1 两组 CY-BOCS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	项目	CY-BOCS 评分				
		治疗前	治疗 2 周末	治疗 4 周末	治疗 8 周末	治疗 12 周末
研究组 ($n=32$)	强迫思维	14.03±2.60	9.69±3.75	8.00±3.30	7.00±2.65	5.50±3.46
	强迫行为	13.41±3.48	9.34±3.82	7.09±2.31	6.81±2.80	5.16±3.38
	总评分	27.44±5.57	19.03±7.47	15.09±5.52	13.81±6.22	10.66±6.68
对照组 ($n=30$)	强迫思维	12.93±2.97	10.87±2.58	8.73±1.86	7.47±2.37	5.53±2.79
	强迫行为	13.41±2.58	11.07±2.61	8.43±2.54	6.57±2.46	5.37±2.79
	总评分	25.47±5.16	21.93±4.96	17.17±4.30	14.03±4.76	10.90±5.56
t_1		1.552	-1.451	-1.087	-0.593	-0.042
P_1		0.126	0.153	0.283	0.555	0.967
t_2		1.126	-2.083	-2.176	0.366	-0.266
P_2		0.265	0.042	0.034	0.715	0.791
t_3		1.444	1.790	-1.655	-0.156	-0.154
P_3		0.154	0.079	0.103	0.876	0.878

注: CY-BOCS, 耶鲁-布朗强迫量表儿童版; t_1 、 P_1 , 两组强迫思维评分比较; t_2 、 P_2 , 两组强迫行为评分比较; t_3 、 P_3 , 两组 CY-BOCS 总评分比较

2.3 两组治疗有效率比较

治疗第 2 周末, 研究组治疗有效率高于对照组, 差异有统计学意义 (40.63% vs. 3.33%, $\chi^2=12.317$, $P<0.01$)。治疗第 4、8、12 周末, 两组治疗有效率差异均无统计学意义 (P 均 >0.05)。见表 2。

应发生率差异无统计学意义 ($\chi^2=1.608$, $P=0.205$)。见表 3。

表 2 两组临床疗效比较

组别	有效例数 (%)			
	治疗 2 周末	治疗 4 周末	治疗 8 周末	治疗 12 周末
研究组 ($n=32$)	13(40.63)	25(78.13)	28(87.50)	29(90.63)
对照组 ($n=30$)	1(3.33)	22(73.33)	23(76.67)	26(86.67)
χ^2	12.317	0.194	1.245	0.008
P	<0.010	0.660	0.264	0.928

2.4 两组不良反应比较

截止到治疗 12 周末, 研究组出现不良反应 11 例 (34.38%), 对照组 6 例 (20.00%)。两组不良反

表 3 两组不良反应比较

组别	例数 (%)						
	恶心	失眠	嗜睡	静坐不能	视力模糊	头晕	总计
研究组 ($n=32$)	4(12.50)	2(6.25)	0(0)	2(6.25)	1(3.13)	2(6.25)	11(34.38)
对照组 ($n=30$)	3(10.00)	1(3.33)	1(3.33)	0(0)	0(0)	1(3.33)	6(20.00)

3 讨论

本研究是一项针对儿童青少年强迫性障碍患者的随机对照研究, 结果显示研究组在接受舍曲林联合小剂量阿立哌唑治疗后快速改善, 治疗第 2 周末的有效率高于对照组 (40.63% vs. 3.33%, $P<0.01$), CY-BOCS 强迫行为维度评分在治疗第 2、4 周末均低于对照组 (P 均 <0.05)。阿立哌唑是 D_2 受体的部分阻断药和 $5-HT_{1A}$ 受体的部分激动剂及 $5-HT_{2A}$ 受体的拮抗剂^[14], 快速改善强迫症状特别是强迫行为的原因可能是阿立哌唑除了对 $5-HT_{1A}$ 受体的部分激动作用外^[15], 对 D_2 受体的阻断有选择性。在多巴胺 (DA) 功能不足的脑区对 D_2 受体没有阻断作用; 在

DA 功能亢进的脑区, 可以快速阻断 D_2 受体, 这使不同脑区的 DA 功能迅速恢复到正常水平^[16]。强迫性障碍的发病机制与大脑皮层-纹状体-丘脑-皮层环路中 $5-HT$ 功能低下和 DA 功能紊乱有关^[12], 阿立哌唑可以同时作用于这一环路的两个受体, 起到快速起效的作用, 特别是对强迫行为的改善。其他类似研究结果, 如以阿立哌唑作为增效剂联合治疗成人强迫性障碍的研究^[17], 以及国内外以阿立哌唑作为舍曲林或氟伏沙明的增效剂联合治疗儿童青少年强迫性障碍的研究^[18-19], 都提示联合治疗在早期对强迫行为的改善作用较单一用药更明显。上述结果提示舍曲林联合小剂量阿立哌唑治疗可能有助于更快改善儿童青少年强迫性障碍的强迫行为。

这在诸多的其他非典型抗精神病药物联合 SSRIs 治疗强迫性障碍的研究中较少提及^[20]。本研究采用小剂量阿立哌唑作为增效剂,是由于阿立哌唑参与 SSRIs 细胞色素酶 CYP2D6 的代谢,CYP2D6 抑制药可以抑制阿立哌唑的清除,使血药浓度升高,因此,两者联用只需较小剂量的阿立哌唑即可取得较好的疗效^[12]。但本研究结果显示,在不良反应发生率方面,研究组高于对照组(34.38% vs. 20.00%, $P>0.05$),虽然差异无统计学意义,但在临床使用中儿童青少年患者仍应特别注意。

本研究的局限在于:①由于入组样本为儿童青少年患者,纳入样本难度较大,收集到的样本数量较小,后续的研究需要增加样本量;②12 周的追踪时间仍然较短。今后考虑可以建立多中心的儿童青少年强迫性障碍的研究,并将研究时间尽可能延长。

参考文献

- [1] Kalra SK, Swedo SE. Children with obsessive-compulsive disorder: are they just "little adults"? [J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(4): 737-746.
- [2] McGuire JF, Tan PZ, Piacentini J. Symptom dimension response in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder [J]. *J Clin Child Adolesc Psychol*, 2019, 48(3): 529-538.
- [3] Krzyszkowiak W, Kuleta-Krzyszkowiak M, Krzanowska E. Treatment of obsessive-compulsive disorders (OCD) and obsessive-compulsive-related disorders (OCRD) [J]. *Psychiatr Pol*, 2019, 53(4): 825-843.
- [4] Seibell PJ, Hollander E. Management of obsessive-compulsive disorder [J]. *F1000Prime Rep*, 2014, 6: 68.
- [5] Del Casale A, Sorice S, Padovano A, et al. Psychopharmacological treatment of obsessive-compulsive disorder (OCD) [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2019, 17(8): 710-736.
- [6] Hirschtritt ME, Bloch MH, Mathews CA. Obsessive-compulsive disorder: advances in diagnosis and treatment [J]. *JAMA*, 2017, 317(13): 1358-1367.
- [7] Bloch MH, Storch EA. Assessment and management of treatment-refractory obsessive-compulsive disorder in children [J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2015, 54(4): 251-262.
- [8] National Collaborating Centre for Mental Health (UK). Obsessive-compulsive disorder: core interventions in the treatment of obsessive-compulsive disorder and body dysmorphic disorder [M]. Leicester (UK): British Psychological Society, 2006: 179.
- [9] Pignon B, Tezenas du Montcel C, Carton L, et al. The place of antipsychotics in the therapy of anxiety disorders and obsessive-compulsive disorders [J]. *Curr Psychiatry Rep*, 2017, 19(12): 103.
- [10] 徐琼, 吴新发, 徐仲雨, 等. 选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂联合阿立哌唑治疗强迫性障碍对照研究 Meta 分析 [J]. *国际精神病学杂志*, 2018, 45(3): 437-440.
- [11] Ercan ES, Ardic UA, Ercan E, et al. A promising preliminary study of aripiprazole for treatment-resistant childhood obsessive-compulsive disorder [J]. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2015, 25(7): 580-584.
- [12] 司天梅, 杨彦春. 中国强迫症防治指南 [M]. 北京: 中华医学电子音像出版社, 2016: 23, 104, 157, 205.
- [13] 张明园, 何燕玲. 精神科评定量表手册 [M]. 长沙: 湖南科学技术出版社, 2015: 421-428.
- [14] 吴仁容, 李乐华. 新型抗精神病药: 阿立哌唑 [J]. *国外医学(精神病学分册)*, 2004, 31(3): 177-179.
- [15] Brakoulias V, Stockings E. A systematic review of the use of risperidone, paliperidone and aripiprazole as augmenting agents for obsessive-compulsive disorder [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2019, 20(1): 47-53.
- [16] Fusion Medical Education LLC. Optimizing pharmacotherapy to maximize outcome in schizophrenia [J]. *J Clin Psychiatry*, 2005, 66(1): 122-133.
- [17] 张鹏. 舍曲林联合阿立哌唑治疗强迫症的临床观察 [J]. *医学理论与实践*, 2019, 32(9): 1329-1330.
- [18] Akyol Ardic U, Ercan ES, Kutlu A, et al. Successful treatment response with aripiprazole augmentation of ssris in refractory obsessive-compulsive disorder in childhood [J]. *Child Psychiatry Hum Dev*, 2017, 48(5): 699-704.
- [19] 姜桂兰, 曾波涛, 王克. 阿立哌唑联合氟伏沙明治疗儿童强迫症的效果 [J]. *青岛大学医学院学报*, 2014, 50(1): 57-58, 61.
- [20] 马明悦, 刘燕, 高洪彩, 等. 非典型抗精神病药物联合选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂治疗难治性强迫症的效果与安全性的网状 Meta 分析 [J]. *四川精神卫生*, 2021, 34(2): 144-152.

(收稿日期:2021-04-28)

(本文编辑:戴浩然)