

药物治疗儿童抽动障碍的系统评价再评价[△]

张建华^{1,2*}, 康冰瑶^{1,2}, 李丹^{1,2}, 罗丹^{1,2}, 杨春松^{2,3}, 陈静^{2,4#}(1.四川大学华西第二医院儿科门诊护理单元, 成都 610041; 2.四川大学出生缺陷与相关妇科疾病教育部重点实验室, 成都 610041; 3.四川大学华西第二医院药学部/循证药学中心, 成都 610041; 4.四川大学华西第二医院小儿消化科, 成都 610041)

中图分类号 R179;R985 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)21-2647-08

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.21.15



摘要 目的:汇总分析药物治疗儿童抽动障碍的系统评价研究证据,为临床实践提供循证参考。方法:计算机检索 Medline、Embase、中国生物医学文献数据库、中国知网、维普中文科技期刊数据库、万方数据知识服务平台等数据库,纳入药物治疗儿童抽动障碍有效性和安全性的系统评价研究,运用 AMSTAR-2 质量评价工具对纳入的系统评价进行质量评价,并提取药物治疗的干预措施、诊断标准、结局指标、纳入研究类型、主要结论、对照措施、效应量值等,对结果进行描述性分析。结果:共纳入 27 项系统评价,其中 5 项为中等质量研究,8 项为低质量研究,14 项为极低质量研究。Meta 分析显示,典型抗精神病药物能控制抽动症状,但不良反应较突出,安全性欠佳;非典型抗精神病药物中的利培酮和阿立哌唑治疗抽动障碍的有效性和安全性均较好,且研究证据较充足; α_2 肾上腺素能激动剂可乐定能有效控制抽动症状,且不良反应较少,特别是针对抽动障碍合并注意缺陷多动障碍(ADHD)患者的有效性和安全性俱佳,研究证据较充足;硫必利能有效改善抽动症状,整体耐受性尚可;托莫西汀和哌甲酯能显著改善抽动障碍合并 ADHD 患者的抽动症状。结论:在儿童抽动障碍的临床治疗中,典型抗精神病药物不良反应较突出,安全性欠佳;利培酮、阿立哌唑、可乐定和硫必利有效性和安全性均较好;可乐定、托莫西汀和哌甲酯能显著改善抽动障碍合并 ADHD 患者的抽动症状,但托莫西汀和哌甲酯的系统评价方法学质量欠佳,有待进一步改进。

关键词 抽动障碍;药物治疗;系统评价;儿童;有效性;安全性

Overview of the Systematic Review of Drug Treatment for Tic Disorders in Children

ZHANG Jianhua^{1,2}, KANG Bingyao^{1,2}, LI Dan^{1,2}, LUO Dan^{1,2}, YANG Chunsong^{2,3}, CHEN Jing^{2,4}(1. Nursing Unit of Pediatric Outpatient, 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 Pharmacy/Evidence-based Pharmacy Center, West China Second Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 4. Dept. of Pediatric Gastroenterology, West China Second Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To overview and analyze the current evidence of systematic reviews of drug treatment for children with tic disorder (TD), and to provide evidence-based reference for clinical practice. METHODS: Retrieved from Medline, Embase, CBM, CNKI, VIP and Wanfang database, and so on, systematic reviews about the efficacy and safety of drug treatment for TD were collected. AMSTAR-2 tools were used to evaluate the quality of included studies; the intervention measures, diagnosis standard, outcome index, the types of included studies, main conclusion, control measures, effect sizes of different drug treatment were also extracted and analyzed descriptively. RESULTS: A total of 27 systematic reviews were included, of which 5 were medium-quality, 8 low-quality and 14 very-low-quality. Meta-analysis showed that although typical psychiatric drugs could control tic symptoms, ADR were prominent and the safety was not good; risperidone and aripiprazole as atypical psychiatric drugs had good efficacy and safety, and the research evidence was relatively sufficient. Clonidine as α_2 adrenergic agonist could effectively control tic symptoms with fewer ADR, especially for patients with attention deficit and hyperactivity disorder (ADHD), and research evidence was sufficient. Tiapride could effectively improve tic symptoms, and the overall tolerance was better. Tomoxetine and methylphenidate could significantly improve the tic symptoms of tic patients with ADHD. CONCLUSIONS: In the clinical treatment of TD in children, ADR induced by typical antipsychotics are prominent and the safety is not good; risperidone, aripiprazole, clonidine and tiapride have good efficacy and safety. Clonidine, tomoxetine and methylphenidate could significantly improve tic symptoms of TD patients with ADHD. But the quality of systematic review methodology for tomoxetine and methylphenidate is not good and further improvement is needed.

[△] 基金项目:国家卫健委卫生技术评估重点实验室开放基金资助项目(No.00402154A8002)

* 主管护士。研究方向:门诊护理。电话:028-85503220。E-mail: 674318784@qq.com

通信作者:副主任护师。研究方向:门诊护理。E-mail: 36034107@qq.com

KEYWORDS Tic disorder; Medication; Systematic review; Children; Efficacy; Safety

抽动障碍(tic disorder)是一种起病于儿童时期、以抽动为主要表现的神经精神疾病,其以多种突然出现的快速、反复、不自主地运动和(或)发声抽动为特征。运动型抽动多表现为抽鼻、眨眼、耸肩等头面部或四肢躯干的不自主动;发声型抽动多表现为清嗓、吸鼻、秽语、学鸟叫等症状,实为抽动累及鼻肌、喉肌、呼吸肌等与发声有关的肌肉。抽动起病年龄以5~10岁为主,其中男性患者明显多于女性。根据临床表现和病程长短,抽动障碍分为短暂性抽动障碍、慢性抽动障碍、图雷特(Tourette)综合征和其他类型,其中短暂性抽动障碍患病率为2.99%,慢性抽动障碍患病率为1.61%,图雷特综合征患病率为0.77%^[1-2]。抽动障碍会影响儿童的身心健康和生活质量,其国内患病率高于国外报道的数据^[1,3]。药物为抽动障碍的主要治疗手段,常用的治疗药物包括抗精神病药物、选择性D2多巴胺受体拮抗剂、抗癫痫药物等。目前有较多药物治疗抽动障碍的系统评价发表,但不同研究的结论有差异,故有必要采用系统评价再评价的方法,汇总分析药物治疗儿童抽动障碍系统评价研究的已有证据,以期为临床实践提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

本研究的纳入标准为:(1)药物治疗抽动障碍的系统评价;(2)研究疾病为抽动障碍;(3)患者年龄小于18岁;(4)纳入的系统评价有结局指标,其中主要结局指标包括耶鲁综合抽动严重程度量表(YGTSS),次要结局指标包括图雷特综合征总体量表、图雷特综合征严重程度量表、图雷特综合征症状表、临床总体印象量表、临床总体印象抽动症严重程度量表、录像带抽动计数、霍普金斯运动/发声抽动症严重程度量表、抽动症状自我报告、由作者自定的抽动症状改善情况、全球抽动症严重程度量表、图雷特障碍量表-临床医师评级。本研究的排除标准为:排除以中药作为干预措施治疗儿童抽动障碍的系统评价、专家意见、述评、观点和综述。

1.2 文献检索

计算机检索Medline、Embase、中国生物医学文献数据库、中国知网、维普中文科技期刊数据库、万方数据知识服务平台等数据库,检索时限均为建库起至2020年12月。中文检索词包括:抽动、图雷特综合征、Tourette综合征、抽动秽语、系统评价、Meta分析等;英文检索词包括:tic、Tourette syndrome、systematic reviews、Meta-analysis等。

1.3 文献筛选和资料提取

由2名研究者独立查看文献题目和摘要,删除不相关的文献,再通读全文,确认是否符合标准;筛选过程中若存在不一致的情况,需要与第3名研究者交流并确认。结合研究目的,设计系统评价资料提取表格,并由2名研究者独立进行资料提取。系统评价提取内容主要包括:第一作者、发表年份、国家、干预措施、诊断标准、

患者疾病、年龄、结局指标、纳入研究类型、患者数、主要结论、对照措施、效应量值等。

1.4 质量评价

采用AMSTAR-2质量评价工具对纳入的系统评价进行质量评价。AMSTAR-2质量评价工具包括16个条目,每个条目的评价结果分为:是、部分是、否。其中,条目(7)、(9)、(11)、(12)、(13)为关键条目。根据评价结果,将纳入的系统评价质量分为4个等级,其中无或仅1个非关键条目不符合要求者为高质量;超过1个非关键条目不符合要求者为中等质量;1个关键条目不符合要求者为低质量;超过1个关键条目不符合要求者为极低质量。纳入系统评价的AMSTAR-2质量评价条目内容见表1。

表1 纳入系统评价的AMSTAR-2质量评价表

Tab 1 AMSTAR-2 quality evaluation scale of included systematic review

条目	评价内容	评价结果,项			未进行Meta分析,项
		是	部分是	否	
(1)	是否基于PICO原则构建研究问题和纳入标准	27	0	0	0
(2)	是否声明在系统评价实施前确定了系统评价的研究方法,对于与研究方案不一致处是否进行说明	8	0	19	0
(3)	是否解释系统评价纳入研究设计类型的原因	0	0	27	0
(4)	是否执行全面的文献检索策略	5	20	2	0
(5)	是否由2名研究者独立完成文献筛选	17	0	10	0
(6)	是否由2名研究者独立完成数据提取	20	0	7	0
(7)	是否提供排除文献的清单及排除理由	18	0	9	0
(8)	是否足够详细地描述纳入研究的基本特征	27	0	0	0
(9)	是否使用合理工具评估纳入研究文献的偏倚风险	21	0	6	0
(10)	是否报告该系统评价纳入研究的资金来源	0	0	27	0
(11)	是否采用适当的统计方法开展数据合并	20	0	0	7
(12)	是否考虑纳入研究的质量对Meta分析结果的潜在影响	18	0	2	7
(13)	在解释或讨论系统评价结果时,是否考虑纳入研究的质量	21	0	6	0
(14)	是否对系统评价结果中异质性来源进行解释或讨论	17	0	10	0
(15)	是否评估了发表偏倚,并讨论其对研究结果的可能影响	14	0	7	6
(16)	是否报告任何相关利益冲突,包括是否接受任何资助	19	0	8	0

1.5 统计学方法

由于本文纳入的系统评价存在较大的临床异质性和方法学异质性,故采用描述性分析方法对结果进行展示。

2 结果

2.1 纳入系统评价的基本特征

本研究共纳入27项系统评价^[4-30],发表时间为2009—2019年。研究实施开展国家涉及中国(16项)、英国(4项)、美国(3项)、加拿大(3项)和伊朗(1项)。纳入研究对象的年龄为2~18岁。疾病类型中,15项研究的疾病为抽动障碍,9项为图雷特综合征,3项为抽动障碍合并注意缺陷多动障碍(ADHD)。给予的干预措施包括:阿立哌唑(8项)、所有药物(7项)、可乐定(3项)、托吡酯(2项)、利培酮(2项)、抗精神病药物和 α_2 肾上腺素能激动剂(1项)、抗精神病药物(1项)、哌迷清(1项)、丙戊酸钠(1项)、托莫西汀(1项)。结局指标中,有25项系统评价采用YGTSS量表进行评价,2项采用其他抽动症状评估量表进行评价。纳入系统评价的基本特征见表2。

表2 纳入系统评价的基本特征

Tab 2 General characteristics of included systematic review

第一作者(发表年份)	国家	干预措施	诊断标准	患者疾病	患者年龄,岁*	结局指标	研究类型	患者数,例	主要结论	质量等级
Karen(2013) ^[6]	英国	所有药物	不清楚	图雷特综合征	6~65	YGTS	RCTs	1 385(33项RCTs)	可乐定是疗效和不良反应兼具优势的药物治疗,尤其针对抽动障碍合并ADHD患者。缺乏高水平的研究证据证实其他有治疗前景的药物的疗效,如阿立哌唑	极低质量
Bloch(2009) ^[5]	美国	所有药物	DSM,ICD-10	抽动障碍合并ADHD	5~17	YGTS	RCTs	477(9项RCTs)	哌醋甲酯能最大程度、最直接地改善ADHD症状,并且不会使抽动症状恶化。 α_2 肾上腺素能激动剂可在抽动和ADHD症状方面产生最佳的综合改善作用。托莫西汀和地西帕明能有效改善抽动障碍合并ADHD患者症状。应避免使用过量的右旋苯丙胺	极低质量
Pringsheim(2011) ^[6]	加拿大	所有药物	DSM-III,DSM-IV,DSM-IV-TR,ICD-10	图雷特综合征	5~17	YGTS	RCTs	510(8项RCTs)	哌醋甲酯、可乐定、胍法辛、地昔帕明和托莫西汀可减轻儿童抽动障碍患者的多动症状。但在个别情况下,兴奋剂可能会加剧抽动症状,此时,可使用 α_2 肾上腺素能激动剂或托莫西汀治疗。尽管有证据表明地昔帕明对儿童抽动障碍和抽动症状均有效,但出于安全性考虑,限制了地昔帕明在儿童抽动障碍患者中的使用	中等质量
Zhang(2018) ^[7]	中国	所有药物	DSM,DSM-III,DSM-IV,DSM-III-R,DSM-IV-R,DSM-IV-TR,ICD-10,CCMD-3	抽动障碍、抽动障碍合并ADHD	2~62	YGTS	RCTs	3 155(53项RCTs)	α_2 肾上腺素能激动剂的有效性和安全性评价最优,但研究样本量不足,建议进一步开展研究	极低质量
Hollis(2016) ^[8]	英国	所有药物	DSM-V,ICD-10	图雷特综合征	<18	YGTS	RCTs和前后对照研究	2 721(70项研究)	抗精神病药、去甲肾上腺素能药物可有效减少图雷特综合征儿童和青少年的抽动症状。利弊平衡后最常用的药物为利培酮、可乐定和阿立哌唑	中等质量
Whittington(2016) ^[9]	英国	所有药物	不清楚	图雷特综合征	6~65	YGTS	RCTs和前后对照研究	2 060(40项研究)	当开始使用药物治疗抽动障碍时,可乐定和胍法辛可作为一线药物。抗精神病药物也有效,但存在一定的风险。当一线药物无效或耐受性差时,应保留抗精神病药物	低质量
Osland(2018) ^[10]	加拿大	所有药物	DSM-V	抽动障碍合并ADHD	≤ 18	其他抽动症状评估量表	RCTs	510(8项RCTs)	哌甲酯、可乐定、胍法辛、地昔帕明和托莫西汀均可减轻儿童抽动障碍患者的ADHD症状	中等质量
Weisman(2013) ^[11]	美国	抗精神病药物、 α_2 肾上腺素能激动剂	不清楚	抽动障碍	5~65	YGTS	RCTs	1 001(抗精神病药物:9项RCTs; α_2 肾上腺素能激动剂:6项RCTs)	抗精神病药物和 α_2 肾上腺素能激动剂治疗抽动障碍均具有显著优势,但 α_2 肾上腺素能激动剂在抽动障碍未合并ADHD患者中可能获益较少	低质量
Yang(2018) ^[12]	中国	抗精神病药物	DSM-III,DSM-III-R,DSM-IV,DSM-IV-TR,ICD-10,CCMD	抽动障碍	2~65	YGTS	RCTs	4 077(60项RCTs)	非典型抗精神病药物(利培酮和阿立哌唑)似乎是治疗抽动障碍最可靠的、且有循证医学证据支持的药物选择。喹硫平可能是一种有前途的治疗药物。齐帕西酮和奥氮平也有效,但缺乏证据	低质量
Cheng(2012) ^[13]	中国	利培酮	CCMD,ICD-10,DSM-IV	图雷特综合征	<50	YGTS	RCTs	741(12项RCTs)	利培酮治疗图雷特综合征具有与传统药物相似的有效性和安全性。由于纳入研究有限,尚需更高质量的RCT证实	极低质量
Chang(2010) ^[14]	中国	利培酮	DSM-III,DSM-IV	图雷特综合征	6~65	YGTS	RCTs	172(5项RCTs)	利培酮对于图雷特综合征的短期治疗是安全有效的,但需更多长期随访试验证实	极低质量
王鑫(2018) ^[15]	中国	阿立哌唑	DSM-IV	抽动障碍	<18	YGTS	RCTs	488(7项RCTs)	阿立哌唑与氟哌啶醇效果类似	极低质量
方琼(2015) ^[16]	中国	阿立哌唑	DSM-IV-TR	抽动障碍	<18	YGTS	RCTs	551(6项RCTs)	阿立哌唑与传统药物相比疗效显著,但安全性不确定	极低质量
Yang(2015) ^[17]	中国	阿立哌唑	DSM-III,DSM-IV,DSM-IV-TR,ICD-10,CCMD	抽动障碍	4~18	YGTS	RCTs,quasi-RCTs,开放的对照试验	935(12项研究)	阿立哌唑是治疗儿童抽动障碍的一种有前途的药物,但需进一步高质量的RCT证实	低质量
Ghanizadeh(2012) ^[18]	伊朗	阿立哌唑	不清楚	抽动障碍	<18	YGTS	所有研究类型	275(6项研究)	阿立哌唑能有效治疗抽动障碍,其不良反应较哌嗪清和其他抗精神病药物轻微	极低质量
Cox(2016) ^[19]	英国	阿立哌唑	不清楚	抽动障碍	4~18	YGTS	RCTs,开放试验,病例报告	121(2项RCTs);338(10项开放试验)	阿立哌唑是一种有效、耐受性较好的药物。与阿立哌唑相关的不良反应(恶心、镇静和体重增加)与其他治疗抽动障碍的抗精神病药物相比,发生频率较低,并且大多为短暂和轻度的	极低质量
Wang(2017) ^[20]	中国	阿立哌唑	DSM-IV,ICD-10,CCMD	抽动障碍	3~17	YGTS	RCTs,前瞻性对照研究	1 305(17项研究)	阿立哌唑可能是安全有效的,但需进一步研究论证	低质量

注:“*”表示文献纳入的所有患者年龄分布,但本文只分析2~<18岁儿童患者。DSM表示精神疾病诊断与统计手册;ICD表示国际疾病分类;CCMD表示中国精神障碍分类与诊断标准。RCT表示随机对照试验

Note:“*” indicates the age distribution of all patients included in the literature, but this paper only analyzes children aged 2-<18 years. DSM means diagnostic and statistical manual of mental disorders; ICD means international classification of diseases; CCMD means the classification and diagnostic criteria of mental disorders in China. RCT means randomized controlled trial

续表2

Continued tab 2

第一作者(发表年份)	国家	干预措施	诊断标准	患者疾病	患者年龄,岁*	结局指标	研究类型	患者数,例	主要结论	质量等级
Liu(2016) ^[21]	中国	阿立哌唑	DSM-IV-TR	图雷特综合征	11.6(平均值)	其他抽动症状评估量表	RCTs、开放试验	302(10项研究)	阿立哌唑是安全的,并且对患有抽动障碍的儿童和青少年治疗效果较好	极低质量
Zheng(2016) ^[23]	中国	阿立哌唑	DSM-IV、ICD-10、CCMD-3	图雷特综合征	6~18	YGTSS	RCTs	528(6项RCTs)	阿立哌唑与硫必利、氟哌啶醇效果类似,但其导致的锥体外系症状明显少于氟哌啶醇。阿立哌唑可作为图雷特综合征的替代治疗选择方案	低质量
Pringsheim(2009) ^[25]	加拿大	哌迷清	DSM-III、DSM-IV	图雷特综合征	7~53	YGTSS	RCTs	162(6项RCTs)	哌迷清对图雷特综合征有效。与非典型抗精神病药物相比,需要有更长随访时间(至少6个月)的试验来研究哌迷清的长期作用	中等质量
宋好鑫(2019) ^[24]	中国	可乐定	DSM、CCMD	抽动障碍	<18	YGTSS	RCTs	1320(8项RCTs)	可乐定是有效、安全的药物	极低质量
柯钟灵(2016) ^[25]	中国	可乐定	DSM-IV-TR、DSM-V、CCMD-3	抽动障碍	<18	YGTSS	RCTs	1043(6项RCTs)	可乐定与传统药物效果类似,但安全性高,且使用方便	极低质量
Wang(2017) ^[26]	中国	可乐定	DSM-III、DSM-IV、DSM-V、ICD-10、CCMD	抽动障碍	5~18	YGTSS	RCTs、开放试验	1145(6项研究)	可乐定贴剂可能是抽动障碍有效且安全的治疗选择,并且迫切需要进行进一步试验验证	中等质量
Yang(2013) ^[27]	中国	托吡酯	DSM-IV、ICD-10、CCMD	抽动障碍	2~17	YGTSS	RCTs	1003(14项RCTs)	托吡酯是有希望治疗抽动障碍的药物,但由于纳入研究的质量差,尚不足以支持托吡酯在儿童图雷特综合征中的常规使用。建议开展进一步的高质量安慰剂对照试验	低质量
Zheng(2015) ^[28]	中国	托吡酯	DSM-IV、ICD-10、CCMD	抽动障碍	2.5~17.0	YGTSS	RCTs	1148(16项RCTs)	对于抽动障碍儿童(尤其是图雷特综合征患者),托吡酯比氟哌啶醇更有效和安全性	极低质量
Yang(2015) ^[29]	中国	丙戊酸钠	DSM-III、DSM-IV、DSM-IV-TR、ICD-10、CCMD	抽动障碍	4~18	YGTSS	所有研究类型	410(10项研究)	不建议使用丙戊酸钠	低质量
Hutchison(2016) ^[30]	美国	托莫西汀	不清楚	抽动障碍合并ADHD	11~12	YGTSS	RCTs、开放试验	131(2项研究)	托莫西汀对某些抽动障碍合并ADHD的青少年和成年人有效,并且可能作为这些患者的治疗选择	极低质量

2.2 纳入系统评价的质量评价

纳入的27项系统评价中,5项为中等质量研究,8项为低质量研究,14项为极低质量研究。27项系统评价均基于PICO原则构建研究问题和纳入标准;8项研究在系统评价实施前确定了系统评价的研究方法;所有研究均未解释系统评价纳入研究设计类型的原因;5项研究执行了全面的文献检索策略;17项研究由2名研究者独立完成文献筛选;20项研究由2名研究者独立完成数据提取;18项研究提供了排除文献的清单及排除理由;所有研究均详细地描述了纳入研究的基本特征;21项研究使用合理工具评估纳入研究文献的偏倚风险;所有研究均未报告该系统评价纳入研究的资金来源;20项研究采用了适当的统计方法开展数据合并;18项研究考虑了纳入研究的质量对Meta分析结果的潜在影响;21项研究在解释或讨论系统评价结果时考虑了纳入研究的质量;17项研究对系统评价结果中异质性来源进行了解释或讨论;14项研究评估了发表偏倚,并讨论其对研究结果的可能影响;19项研究报告了相关利益冲突,包括是否接受了资助。纳入系统评价的AMSTAR-2质量评价结果见表1。

2.3 纳入系统评价的循证结果

纳入系统评价的药物效应量汇总结果见表3。

2.3.1 典型抗精神病药物 4项研究评价了哌迷清和氟哌啶醇治疗抽动障碍的有效性和安全性,结果表明哌迷清和氟哌啶醇可显著改善抽动症状,但不良反应常见,

包括锥体外系反应、镇静、体质量增加、QTc期间延长等^[4,6,8,11]。5项研究评价了哌迷清治疗抽动障碍的有效性和安全性,结果表明哌迷清能降低抽动症状评分,但容易引起运动不能和静坐不能等不良反应^[6-8,11-12]。4项研究评价了氟哌啶醇治疗抽动障碍的有效性和安全性,结果表明氟哌啶醇能有效降低抽动症状评分,常见不良反应为嗜睡、锥体外系反应和口干^[7-8,11-12]。

2.3.2 非典型抗精神病药物 (1)利培酮:7项研究评价了利培酮治疗抽动障碍的有效性和安全性,结果表明利培酮能显著改善抽动症状,且耐受性较好,不良反应主要包括口干、便秘、恶心、食欲不振、体质量增加、头晕、嗜睡、催乳激素过多症和锥体外系反应^[4,7-8,11-14]。(2)阿立哌唑:11项研究评价了阿立哌唑治疗抽动障碍的有效性和安全性,结果表明阿立哌唑能较好地改善抽动症状,并且较哌迷清和其他抗精神病药物更安全、耐受性较好,但嗜睡、食欲增大、体质量增加和腰围增加是比较常见的不良反应^[7-8,12,15-22]。(3)齐拉西酮:4项研究评价了齐拉西酮治疗抽动障碍的有效性和安全性,结果表明不同系统评价的疗效不一致,患者在服药过程中容易出现嗜睡、静坐不能和轻度镇静等不良反应^[7-8,11-12]。(4)奥氮平:4项研究评价了奥氮平治疗抽动障碍的有效性和安全性,结果表明奥氮平能有效缓解抽动症状,最常见的不良反应为镇静;但由于样本量不足,奥氮平的疗效尚需开展更多研究进一步综合评估^[4,7-8,12]。

2.3.3 选择性D2多巴胺受体拮抗剂 (1)硫必利:2项

表3 纳入系统评价的药物效应量汇总结果

Tab 3 Summary result for effect sizes of included systematic review

药物	系统评价数,个	第一作者(发表年份)	纳入Meta分析数,个	对照措施	指标	效应量值(95%CI)	质量等级
典型抗精神病药物	4	Karen(2013) ^[6]	描述性分析	-	-	-	极低质量
		Pringsheim(2011) ^[8]	描述性分析	-	-	-	中等质量
		Hollis(2016) ^[8]	4	安慰剂	①	SMD=-0.74(-1.08~-0.41)	中等质量
哌迷清	5	Weisman(2013) ^[11]	5	安慰剂	②	SMD=0.58(0.36~0.80)	低质量
		Pringsheim(2011) ^[8]	描述性分析	-	-	-	中等质量
		Zhang(2018) ^[7]	1	安慰剂	①	SMD=-9.700(-18.436~-0.964)	极低质量
		Hollis(2016) ^[8]	1	安慰剂	①	SMD=-1.23(-1.73~-0.74)	中等质量
		Weisman(2013) ^[11]	2	安慰剂	②	SMD=0.48(0.04~1.04)	低质量
氟哌啶醇	4	Yang(2018) ^[12]	2	安慰剂	①	SMD=-0.42(-0.90~0.07)	低质量
		Zhang(2018) ^[7]	1	安慰剂	①	WMD=-1.700(-3.006~-0.394)	极低质量
		Hollis(2016) ^[8]	1	安慰剂	①	SMD=-1.23(-1.73~-0.74)	中等质量
		Weisman(2013) ^[11]	3	安慰剂	③	SMD=0.52(0.16~0.88)	低质量
利培酮	7	Yang(2018) ^[12]	2	安慰剂	①	SMD=-0.58(-1.03~-0.14)	低质量
		Karen(2013) ^[6]	描述性分析	-	-	-	极低质量
		Zhang(2018) ^[7]	1	安慰剂	①	WMD=-6.400(-11.059~-1.741)	极低质量
		Hollis(2016) ^[8]	1	安慰剂	④	RR=0.27(0.10~0.73)	中等质量
		Weisman(2013) ^[11]	2	安慰剂	③	SMD=0.76(0.31~1.21)	低质量
		Yang(2018) ^[12]	2	安慰剂	①	SMD=-0.77(-1.22~-0.31)	低质量
		Cheng(2012) ^[13]	12	传统药物	①	WMD=1.06(-2.08~4.20)	极低质量
阿立哌唑	11	Chang(2010) ^[14]	描述性分析	-	-	-	极低质量
		Zhang(2018) ^[7]	1	安慰剂	①	WMD=-5.100(-9.178~-1.022)	极低质量
		Hollis(2016) ^[8]	1	硫必利	④	RR=1.01(0.80~1.27)	中等质量
		Yang(2018) ^[12]	1	氟哌啶醇	④	RR=1.21(0.76~1.91)	低质量
		Yang(2018) ^[12]	1	安慰剂	①	SMD=-0.63(-1.14~-0.11)	低质量
		Yang(2018) ^[12]	6	氟哌啶醇	①	SMD=0.04(-0.15~0.23)	低质量
		Yang(2018) ^[12]	2	硫必利	①	SMD=-0.67(-1.01~-0.34)	低质量
		Yang(2018) ^[12]	1	利培酮	①	SMD=-0.44(-0.95~0.08)	低质量
		王鑫(2018) ^[15]	7	氟哌啶醇	①	WMD=0.03(-0.21~0.27)	极低质量
		方琼(2015) ^[16]	6	其他药物	①	WMD=2.00(-0.19~4.19)	极低质量
		方琼(2015) ^[16]	7	氟哌啶醇	①	WMD=-0.95(-4.21~2.30)	低质量
		Yang(2015) ^[17]	4	氟哌啶醇	①	WMD=2.50(-6.93~11.92)	低质量
		Yang(2015) ^[17]	2	硫必利	①	WMD=-3.15(-11.38~5.09)	低质量
		Yang(2015) ^[17]	1	利培酮	①	WMD=-6.50(-12.71~-0.29)	低质量
Yang(2015) ^[17]	1	安慰剂	①	WMD=-0.80(-1.48~-0.12)	低质量		
齐拉西酮	4	Ghanizadeh(2012) ^[18]	描述性分析	-	-	-	极低质量
		Cox(2016) ^[19]	描述性分析	-	-	-	极低质量
		Wang(2017) ^[20]	10	其他药物	①	SMD=0.04(-0.18~0.25)	低质量
		Liu(2016) ^[21]	9	无	①	SMD=-2.03(-2.32~-1.74)	极低质量
		Liu(2016) ^[21]	1	安慰剂	①	SMD=-1.71(-2.15~-1.28)	低质量
		Zheng(2016) ^[22]	2	硫必利	①	SMD=-0.38(-1.32~0.56)	低质量
		Zhang(2018) ^[7]	1	安慰剂	①	WMD=-6.900(-11.234~-2.566)	极低质量
		Hollis(2016) ^[8]	1	安慰剂	①	SMD=-0.71(-1.50~0.09)	中等质量
		Weisman(2013) ^[11]	1	安慰剂	③	SMD=0.76(-0.02~1.53)	低质量
		Yang(2018) ^[12]	1	氟哌啶醇	①	SMD=-0.09(-0.65~0.48)	低质量
奥氮平	4	Karen(2013) ^[6]	描述性分析	-	-	-	极低质量
		Zhang(2018) ^[7]	1	哌迷清	①	WMD=-13.000(-15.504~-10.496)	极低质量
		Hollis(2016) ^[8]	1	氟哌啶醇	①	SMD=-1.39(-1.99~-0.79)	中等质量
		Yang(2018) ^[12]	2	氟哌啶醇	①	SMD=-0.22(-0.58~0.13)	低质量
硫必利	2	Yang(2018) ^[12]	1	哌迷清	①	SMD=-1.18(-2.71~0.36)	低质量
		Zhang(2018) ^[7]	1	安慰剂	①	WMD=-11.700(-15.101~-8.299)	极低质量
		Yang(2018) ^[12]	3	氟哌啶醇	①	SMD=0.28(-0.09~0.65)	低质量

注:SMD表示标准化均数差;WMD表示加权均数差;RR表示相对危险度。“-”表示无此项。①表示降低抽动症状评分;②表示改善抽动症状评分;③表示改善抽动症状;④表示抽动症状改善率;⑤表示改善ADHD严重程度;⑥表示YGTSS减分率;⑦表示减少抽动发生率

Note: SMD means the difference of standardized mean; WMD means weighted mean difference; RR means relative risk. “-” means no such item. ① means to reduce the score of tic symptoms; ② means to improve the score of tic symptoms; ③ means to improve tic symptoms; ④ means improvement rate of tic symptoms; ⑤ means to improve the severity of ADHD; ⑥ means deduction rate of YGTSS; ⑦ means to reduce the incidence of tic symptoms

续表3

Continued tab 3

药物	系统评价数,个	第一作者(发表年份)	纳入Meta分析数,个	对照措施	指标	效应量值(95%CI)	质量等级
α_2 肾上腺素能激动剂	6	Karen(2013) ^[4]	描述性分析	-	-	-	极低质量
		Bloch(2009) ^[5]	3	安慰剂	⑤	WMD=0.61(0.32~0.90)	极低质量
			2	安慰剂	③	WMD=0.74(0.44~1.04)	
		Pringsheim(2011) ^[6]	描述性分析	-	-	-	中等质量
		Hollis(2016) ^[8]	4	安慰剂	①	SMD=-0.72(-1.03~-0.40)	中等质量
		Whittington(2016) ^[9]	4	安慰剂	①	SMD=-0.74(-1.06~-0.42)	低质量
可乐定	8	Weisman(2013) ^[11]	6	安慰剂	③	SMD=0.31(0.15~0.48)	低质量
		Karen(2013) ^[4]	描述性分析	-	-	-	极低质量
		Zhang(2018) ^[7]	1	安慰剂	①	WMD=-0.600(-0.996~-0.204)	极低质量
			1	左乙拉西坦	①	WMD=-2.000(-15.455~11.455)	
			1	利培酮	①	WMD=-2.900(-15.142~9.342)	
		Hollis(2016) ^[8]	1	安慰剂	①	SMD=-1.04(-1.71~-0.38)	中等质量
		Whittington(2016) ^[9]	1	安慰剂	①	SMD=-0.10(-0.32~0.12)	低质量
		Osland(2018) ^[10]	1	安慰剂	②	WMD=10.9(2.1~19.7)	中等质量
		宋好鑫(2019) ^[24]	3	氟哌啶醇	⑥	WMD=21.94(21.03~22.86)	极低质量
			2	硫必利	⑥	WMD=10.66(-15.68~37.00)	
		柯钟灵(2016) ^[25]	3	氟哌啶醇	⑥	WMD=21.82(20.97~22.88)	极低质量
	2	硫必利	⑥	WMD=10.66(-15.67~36.99)			
Wang(2017) ^[26]	3	氟哌啶醇	①	WMD=9.61(9.12~10.10)	中等质量		
	1	硫必利	②	WMD=7.03(3.64~10.42)			
胍法辛	3	Karen(2013) ^[4]	描述性分析	-	-	-	极低质量
		Pringsheim(2011) ^[6]	描述性分析	-	-	-	中等质量
		Zhang(2018) ^[7]	2	安慰剂	①	WMD=-4.596(-8.798~-0.393)	极低质量
托莫西汀	6	Bloch(2009) ^[5]	1	安慰剂	⑤	WMD=0.51(0.27~0.74)	极低质量
			1	安慰剂	②	WMD=0.32(0.09~0.56)	
		Pringsheim(2011) ^[6]	描述性分析	-	-	-	中等质量
		Zhang(2018) ^[7]	2	安慰剂	①	WMD=-2.767(-4.649~-0.882)	极低质量
		Hollis(2016) ^[8]	1	安慰剂	①	SMD=-0.63(-1.00~-0.25)	中等质量
		Whittington(2016) ^[9]	1	安慰剂	①	WMD=-0.32(-0.65~0.01)	低质量
Hutchison(2016) ^[9]	1	安慰剂	①	SMD=0.4,均值(标准差)托莫西汀vs.安慰剂=-5.1(7.1)vs.-2.0(-8.4)	极低质量		
哌甲酯	3	Bloch(2009) ^[5]	3	安慰剂	⑤	WMD=0.73(0.53~0.94)	极低质量
			4	安慰剂	①	WMD=0.28(-0.03~0.58)	
		Zhang(2018) ^[7]	7	安慰剂	①	WMD=0.035(-4.442~4.512)	极低质量
		Osland(2018) ^[10]	1	安慰剂	②	WMD=11.0(2.1~19.8)	中等质量
托吡酯	4	Karen(2013) ^[4]	描述性分析	-	-	-	极低质量
		Zhang(2018) ^[7]	1	安慰剂	①	WMD=-9.290(-16.697~-1.883)	低质量
		Yang(2018) ^[12]	2	氟哌啶醇	①	WMD=-11.01(-17.78~-4.25)	低质量
			1	硫必利	①	WMD=-7.09(-10.10~-4.08)	
		Zheng(2016) ^[23]	6	氟哌啶醇	①	WMD=-13.58~-4.58(-22.44~-1.32)	低质量
丙戊酸钠	1	Yang(2015) ^[29]	2	氟哌啶醇	⑦	RR=1.04(0.89~1.22)	低质量
			1	硫必利	⑦	RR=1.50(0.95~2.37)	
左乙拉西坦	3	Karen(2013) ^[4]	描述性分析	-	-	-	极低质量
		Zhang(2018) ^[7]	1	安慰剂	①	WMD=0.050(-16.175~16.275)	极低质量
		Hollis(2016) ^[8]	1	可乐定	①	SMD=-0.16(-0.72~0.40)	中等质量

研究评价了硫必利治疗抽动障碍的有效性和安全性,结果显示硫必利可改善抽动障碍患者的抽动症状;虽然患者对该药物的整体耐受性尚可,但服药过程中容易出现头晕、嗜睡、焦虑、镇静、静坐不能、乏力、头痛、恶心、呕吐等不良反应^[7,12]。(2) α_2 肾上腺素能激动剂:6项研究评价了 α_2 肾上腺素能激动剂治疗抽动障碍的有效性和安全性,结果表明可乐定和胍法辛均可以减轻抽动障碍引起的多动和抽动症状,但需要监测患者服药过程中的镇静、体位性低血压情况,以确保药物使用的安全性^[4-6,8-9,11]。8项研究评价了可乐定治疗儿童抽动障碍的有效性和安

全性,结果表明可乐定是有效性和安全性俱佳的药物,特别是针对抽动障碍合并ADHD患者,最常见不良反应为镇静、体位性低血压和贴片部位过敏等^[4,7-10,24-26]。3项研究评价了胍法辛治疗图雷特综合征的有效性和安全性,结果表明胍法辛可改善抽动障碍合并ADHD患者的多动症状和抽动症状,最常见不良反应为镇静,需监测与该药物降压作用有关的不良反应^[4,6-7]。

2.3.4 托莫西汀 6项研究评价了托莫西汀治疗儿童抽动障碍合并ADHD的有效性和安全性,结果表明托莫西汀能有效降低抽动障碍合并ADHD患者的YGTSS

得分,常见不良反应为嗜睡、头晕、恶心、呕吐和腹痛等^[5-9,30]。

2.3.5 哌甲酯 3项研究评价了哌甲酯治疗儿童抽动障碍合并ADHD的有效性和安全性,结果表明哌甲酯针对抽动障碍患者的ADHD症状改善效果尚可^[5,7,10]。尽管在大多数情况下尚未显示出兴奋剂能使抽动障碍患者的抽动症状恶化,但该类药物仍可能会加剧抽动,故建议使用 α_2 肾上腺素能受体激动剂或托莫西汀治疗。

2.3.6 抗癫痫药物 (1)托吡酯:4项研究评价了托吡酯治疗抽动障碍的有效性和安全性,结果表明托吡酯是减少抽动症状的有效药物,特别是针对肥胖、偏头痛或图雷特综合征患者,常见的不良反应为体质量降低、记忆力降低、食欲降低和嗜睡^[4,7,12,22]。(2)丙戊酸钠:1项研究评价了丙戊酸钠对抽动障碍的应用效果,结果显示基于有限的证据,针对儿童抽动障碍患者不主张使用该药物,其常见不良反应为胃肠道反应、嗜睡^[29]。(3)左乙拉西坦:3项研究评价了左乙拉西坦治疗抽动障碍的有效性和安全性,结果显示左乙拉西坦尚不能有效降低抽动症状评分,其常见不良反应为易怒、运动亢进、失眠等^[4,7-8]。

3 讨论

本研究纳入的27项系统评价涉及多种抽动障碍治疗药物的有效性和安全性评价,但绝大部分为低质量或极低质量研究。存在的主要问题包括:一是大多数系统评价没有进行注册,不可避免选择性报告;二是未说明系统评价纳入何种研究类型的原因,部分系统评价仅纳入RCT,部分系统评价纳入所有研究类型,这可能与目前药物治疗儿童抽动障碍的RCT研究缺乏相关;三是由于纳入的文献中存在一定程度的异质性,部分系统评价未开展Meta分析,同时也未对异质性的来源及原因进行讨论,从而影响了研究结果真实性。此外,除了有效性和安全性,经济性也是药物治疗需要考虑的重要因素,但目前尚无关于儿童抽动障碍治疗药物的经济学评价证据。

在临床实践中,治疗抽动障碍患者的第一步通常为心理教育和行为疗法。2020年中国抽动障碍指南建议当行为疗法无法控制抽动时,则应启动药物治疗,且需长期规范治疗,但药物不良反应和依从性差会影响治疗效果^[31]。目前本文纳入的系统评价证据表明,非典型抗精神病药物可有效控制抽动障碍的抽动症状,且不良反应较少;利培酮和阿立哌唑的疗效得到了有力的证据支持; α_2 肾上腺素能激动剂(如可乐定和胍法辛)能显著改善抽动障碍合并ADHD患者的症状,可作为一线治疗方案;抗癫痫药物的证据非常有限,且质量不高,极少的证据显示托吡酯是一种有效性和安全性俱佳的治疗药物。

2016年,Yang等^[32]采用系统评价再评价的方法汇总分析了所有干预措施治疗儿童抽动障碍的有效性和安

全性。结果表明,行为治疗是一线治疗方案,可单独使用或联合药物使用;若行为治疗失败,则启动药物治疗。其中氟哌啶醇和哌迷清效果好,但耐受较差;利培酮为首选药物;阿立哌唑为有前景的药物,但需注意代谢综合征和QTc间期延长等不良反应;可乐定和胍法辛是抽动障碍合并ADHD患者的首选药物,但需注意镇静、头晕等不良反应;如上述药物无效,可考虑抗癫痫药物(如托吡酯)。随着近几年的证据不断更新,本系统评价再评价结果显示,越来越多的证据证实阿立哌唑和可乐定在儿童抽动障碍治疗中的优势,故这2种药物被多个国家列入治疗抽动障碍的指南,作为一线药物推荐使用;利培酮证据也比较充分,但托吡酯证据数量变化不大。

本系统评价再评价存在一定的局限性:一是未纳入灰色文献,所以可能存在发表偏倚;二是由于原始文献存在异质性,无法对纳入的研究进行合并分析;三是未对纳入文献的质量进行重新评价,而是直接引用原始文献的评价结果。

综上所述,在儿童抽动障碍的临床治疗中,典型抗精神病药物不良反应较突出,安全性欠佳;利培酮、阿立哌唑、可乐定和硫必利有效性和安全性均较好;可乐定、托莫西汀和哌甲酯能显著改善抽动障碍合并ADHD患者的抽动症状,但托莫西汀和哌甲酯的系统评价方法学质量欠佳,有待进一步改进。

参考文献

- [1] 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.
- [2] YANG C G, ZHANG Z J, ZHANG L L, et al. Quality assessment of clinical practice guidelines on tic disorders with AGREE II instrument[J]. *Psychiat Res*, 2018, 2018: 385-391.
- [3] YANG C, ZHANG L, ZHU P, et al. The prevalence of tic disorders for children in China: a systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine*, 2016, 95(30): e4354.
- [4] KAREN W, JONATHAN H, CRISTIANO T, et al. Trials of pharmacological interventions for Tourette syndrome: a systematic review[J]. *Behav Neurol*, 2013, 26(4): 265-273.
- [5] BLOCH M H, PANZA K E, LANDEROS-WEISENBERGER A, et al. Meta-analysis: treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children with comorbid tic disorders[J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2009, 48(9): 884-893.
- [6] PRINGSHEIM T, STEEVES T. Pharmacological treatment for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children with comorbid tic disorders[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011(4): CD007990.

- [7] ZHANG Z, YANG C, ZHANG L L, et al. Pharmacotherapies to tics: a systematic review[J]. *Oncotarget*, 2018, 9 (46):28240-28266.
- [8] HOLLIS C, PENNANT M, CUENCA J, et al. Clinical effectiveness and patient perspectives of different treatment strategies for tics in children and adolescents with Tourette syndrome: a systematic review and qualitative analysis[J]. *Health Technol Assess*, 2016, 20(4):441-450.
- [9] WHITTINGTON C, PENNANT M, KENDALL T, et al. Practitioner review: treatments for tourette syndrome in children and young people: a systematic review[J]. *J Child Psychol Psys*, 2016, 57(9):988-1004.
- [10] OSLAND S T, STEEVES T D L, PRINGSHEIM T. Pharmacological treatment for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children with comorbid tic disorders [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018(6):CD007990.
- [11] WEISMAN H, QURESHI I A, LECKMAN J F, et al. Systematic review: pharmacological treatment of tic disorders: efficacy of antipsychotic and alpha-2 adrenergic agonist agents[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2013, 37(6):1162-1171.
- [12] YANG C S, HAO Z L, ZHANG L L, et al. Comparative efficacy and safety of antipsychotic drugs for tic disorders: a systematic review and bayesian network meta-analysis[J]. *Pharmacopsychiatry*, 2018, 52(1):7-15.
- [13] CHENG W T, LIN L, GUO S N. A Meta-analysis of the effectiveness of risperidone versus traditional agents for Tourette's syndrome[J]. *J Cent South Univ*, 2012, 37(4):359-365.
- [14] CHANG X C, ZHENG R Y, ZHANG Z X, et al. Systematic review of the treatment of Tourette syndrome with risperidone[J]. *Chin J Pharmacoepidemiol*, 2010, 19(10):545-548.
- [15] 王鑫,徐冲锋,张敏,等.阿立哌唑与氟哌啶醇治疗儿童抽动障碍疗效的Meta分析[J]. *中国社区医师*, 2018, 34(34):72-73.
- [16] 方琼,陈琅,陈巧彬,等.阿立哌唑治疗儿童抽动障碍有效性和安全性的Meta分析[J]. *中国当代儿科杂志*, 2015, 17(7):715-720.
- [17] YANG C S, HUANG H, ZHANG L L, et al. Aripiprazole for the treatment of tic disorders in children: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Psychiatry*, 2015, 15(1):179-193.
- [18] GHANIZADEH A. Systemic review of aripiprazole for the treatment of children and adolescents with tic disorders[J]. *Neurosciences*, 2012, 17(3):200-204.
- [19] COX J H, SERI S, CAVANNA A E. Safety and efficacy of aripiprazole for the treatment of pediatric Tourette syndrome and other chronic tic disorders[J]. *Pediatric Health Med Ther*, 2016, 27(7):57-64.
- [20] WANG S, WEI Y Z, YANG J H, et al. The efficacy and safety of aripiprazole for tic disorders in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis[J]. *Psychiatry Res*, 2017, 254:24-32.
- [21] LIU Y Y, NI H, WANG C H, et al. Effectiveness and tolerability of aripiprazole in children and adolescents with Tourette's disorder: a meta-analysis[J]. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2016, 26(5):436-441.
- [22] ZHENG W, LI X B, XIANG Y Q, et al. Aripiprazole for Tourette's syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. *Hum Psychopharmacol*, 2016, 31(1):11-18.
- [23] PRINGSHEIM T, MARRAS C. Pimozide for tics in Tourette's syndrome[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009(2):CD006996.
- [24] 宋好鑫,黄宗瑶,杨春松,等.可乐定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, 30(1):125-130.
- [25] 柯钟灵,陈燕惠,念欲霞,等.可乐定治疗儿童抽动障碍疗效与安全性的系统评价和Meta分析[J]. *中国循证儿科杂志*, 2016, 11(6):426-430.
- [26] WANG S, WEI Y Z, 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.
- [27] YANG C S, ZHANG L L, ZENG L N, et al. Topiramate for Tourette's syndrome in children: a meta-analysis[J]. *Pediatr Neurol*, 2013, 49(5):344-350.
- [28] ZHENG W, ZHANG N, YANG J H, et al. Meta-analysis of children with tic disorder treated with topiramate and haloperidol[J]. *Chin J Child Health Care*, 2015, 23(3):303-309.
- [29] YANG C S, ZHANG L L, LIN Y Z, et al. Sodium valproate for the treatment of Tourette's syndrome in children: a systematic review and meta-analysis[J]. *Psychiatry Res*, 2015, 226(2/3):411-417.
- [30] HUTCHISON S L, GHUMAN J K, GHUMAN H S, et al. Efficacy of atomoxetine in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder in patients with common comorbidities in children, adolescents and adults: a review[J]. *Ther Adv Psychopharmacol*, 2016, 6(5):317-334.
- [31] LIU Z S, CUI Y H, SUN D, et al. Current status, diagnosis, and treatment recommendation for tic disorders in China [J]. *Front Psychiatry*, 2020, 11:774-790.
- [32] YANG C, HAO Z L, ZHU C R, et al. Interventions for tic disorders: an overview of systematic reviews and meta analyses[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2016, 63:239-255.

(收稿日期:2021-05-09 修回日期:2021-09-16)

(编辑:舒安琴)