

迟发性综合征循证治疗指南

孙振晓 于相芬

【摘要】 为了指导迟发性综合征 (Tardive syndromes, TDS) 的临床治疗, 本文对美国神经病学学会制定的 TDS 循证治疗指南作一介绍。

【关键词】 迟发性综合征; 循证医学; 治疗指南

【中图分类号】 R749 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-2952 (2014) 04-0238-03

迟发性综合征 (Tardive syndromes, TDS) 是抗精神病药物治疗的一种不良反应。文献报道在应用抗精神病药物治疗的门诊精神分裂症患者中 TDS 的发生率约为 30%。TDS 发生率大约每年 5%, 5 年累积发生率约为 20% ~ 25%^[1]。为了指导 TDS 的临床治疗, 本文对美国神经病学学会制定的 TDS 循证治疗指南^[1]作一介绍。

一、TDS 的诊断标准

TDS 的诊断标准为: 至少累计应用抗精神病药物 3 个月, 可以是连续用药, 也可以是间断用药; 在身体 1 个或多个部位存在至少“中度”异常不自主运动, 或在身体 2 个或多个部位存在至少“轻度”异常不自主运动, 并排除其他可引起异常不自主运动的疾病^[1,2]。各种不自主运动, 包括口-舌-颊运动障碍, 被认为是迟发性运动障碍 (TDD) 综合征。TDS 不仅包括口-舌-颊运动障碍, 而且包括各种其他形式, 统称为 TDS。本指南中 TDD 包含抗精神病药物引起的各种形式的持久性运动障碍^[1]。

二、停用抗精神病药物是 TDS 的有效治疗吗?

停用抗精神病药物对 TDS 的长期效果证据有限, 且不同的研究得出的结论不同。一个对 36 例 TDS 患者的 III 级研究发现, 停用抗精神病药物 10 周后, 运动障碍和烦躁不安明显加重, 导致 33% 的患者恢复原用抗精神病药物治疗。另一个对慢性精神分裂症患者的 III 级研究发现, 随机分为安慰剂组及常规注射氟奋乃静组, 6 周后, TD 及精神症状无显著恶化。其他的短期研究 (III 级及 IV 级) 也发现, 在停用抗精神病药物最初几周内 TDS 恶化^[1]。

停用抗精神病药物治疗 TDS 的证据不足。美国精神病学学会推荐只有当患者不可耐受时才停用抗精神病药物^[3]。

三、是否从典型换为非典型抗精神病药物可减轻 TDS 症状?

一般认为, 非典型抗精神病药物引起 TDS 的倾向小^[4], 提示从典型换为非典型抗精神病药物可减轻 TDS 症状, 但目前的证据有限, 仅有 IV 级研究, 且结果不一^[1]。从典型换为非典型抗精神病药物可减轻 TDS 症状的证据不足。

四、TDS 治疗的有效药物有哪些?

1 乙酰唑胺

一个 III 级研究验证了乙酰唑胺与维生素 B₁ 联用治疗 TDS 的疗效, 73 岁以上的老年患者应用乙酰唑胺 1.5g/d 分 3 次服用, 年轻患者应用乙酰唑胺 2g/d 合并维生素 B₁ 1.5g/d 治疗, 老年组异常不自主运动量表 (AIMS) 总分减少 46%, 而年轻患者减轻 41% (与安慰剂组比较, P 均 < 0.01)^[5]。乙酰唑胺与维生素 B₁ 联用治疗 TDS 的证据不足 (U 级)^[1]。

2 金刚烷胺

几个对照及非对照研究验证了金刚烷胺对 TDS 的疗效。一个 18 周、双盲、交叉、随机对照试验 (RCT) (II 级) 发现金刚烷胺与抗精神病药物联用对 TDS 有益。应用金刚烷胺 (300mg/d) 与抗精神病药物联用或抗精神病药物与安慰剂联用治疗 7 周, 服用金刚烷胺组 AIMS 评分减少 15% ($P = 0.05$)^[1]。金刚烷胺与抗精神病药物联用可作为 TDS 的短期治疗 (C 级)^[1]。

(作者工作单位) 山东省临沂市精神卫生中心 (临沂, 276005)。

(第一作者简介) 孙振晓 (1969-), 男, 山东郯城人, 主任医师, 研究方向: 临床精神医学。

3 典型抗精神病药物

一个对伴有 TDS 慢性精神分裂症住院患者的 8 周研究 (II 级) 发现, 服用氟哌啶醇 (20mg) 与安慰剂组比较不自主运动评分无差异。另一个研究 (II 级) 发现应用氟哌啶醇治疗 8 周, AIMS 评分减少, 但仅在治疗的前 2 周减少, 而后又回到治疗前水平, 且引起运动不能-强直综合征。多个应用氟哌啶醇、吗啉酮、舒必利、fluperlapine、氟哌噻吨的单中心、双盲、平行对照研究 (III 级), 发现对 TDS 治疗无明显益处。

氟哌啶醇治疗前 2 周可减轻 TDS 症状, 但可引起运动不能-强直综合征相关, 不推荐应用^[1]。奋乃静、吗啉酮、舒必利、fluperlapine、氟哌噻吨治疗 TDS 的证据不足, 且其本身可引起 TDS, 其安全性有待评估^[1]。

4 非典型抗精神病药物

一个单盲、交叉研究 (III 级) 比较了氯氮平与氟哌啶醇对 TDS 的疗效, 服用氯氮平 (225mg/d) 治疗 TDS 无效^[6]。另一个 III 级研究及几个 IV 级研究, 发现氯氮平可显著改善 TDS 症状^[7,8]。有研究 (II 级) 发现, 应用利培酮 (6~16mg/d) 较安慰剂组运动障碍评分显著降低 ($P < 0.05$)。另一个研究评估了利培酮对 49 例伴严重 TDS 精神分裂症患者的疗效, 发现应用 6mg/d 治疗 8 周后, TDD 显著改善, 主要为舌-面-颊部 ($P < 0.001$)。一个利培酮与奥氮平比较的 24 周研究 (III 级) 发现, 两组 AIMS 评分均显著减少, 但利培酮组减分较多 ($P = 0.0001$)^[1]。一个 III 级研究发现, 应用奥氮平 12mg/d 治疗 8 个月, 70% 的患者不再符合 TDD 标准, 24 周治疗后, AIMS 评分较基线时减少 30% ($P = 0.0002$)。几个 IV 级研究也发现奥氮平可减轻 TDD 症状^[1]。其他非典型抗精神病药物如奎硫平、齐拉西酮、阿立哌唑及舍吲哚, 也可作为 TDD 的替代治疗, 但只有病例报道证据 (IV 级)^[1]。

5 多巴胺耗竭剂

一个非随机、单盲研究 (III 级) 探讨丁苯那嗪对 TDS 的疗效, 在研究前患者持续应用抗精神病药物及其他 TDS 治疗 30 天, 丁苯那嗪 (平均剂量 57.9mg/d) 治疗后患者自评 AIMS 减少 60.4%, 盲法录像评定减少 54.2%, 差异均有极显著性 ($P < 0.001$), 且丁苯那嗪耐受性好, 研究后患者均继续服药。另一个 III 级研究比较了利血平、 α -甲基多巴及安慰剂对 TDS 的疗效, 应用利血平

(0.75~1.5mg/d)、 α -甲基多巴 (750~1500mg/d) 治疗, TDS 明显减轻^[1]。

丁苯那嗪可减轻 TDS 症状, 但其长期疗效证据不足, 且其本身可引起帕金森氏症^[1]。丁苯那嗪可考虑用于 TDS 的治疗 (C 级), 利血平及 α -甲基多巴治疗 TDS 的证据不足 (U 级)。

6 多巴胺激动剂

一个双盲 RCT (III 级) 评估了溴隐亭与甲硫达嗪合用对 TDS 的疗效, 应用甲硫达嗪合并溴隐亭组 TDS 无明显减轻。溴隐亭治疗 TDS 的证据不足 (U 级)^[1]。

7 胆碱能药物

一个加兰他敏治疗 TDS 的 II 级研究, 发现加兰他敏不能减轻 TDS, 且可加重帕金森氏症。加兰他敏治疗 TDS 可能无效, 不考虑用于 TDS 的治疗, 其他胆碱能药物治疗 TDS 的证据不足^[1]。

8 抗胆碱能药物

没有对照研究验证苯扎托品、苯海索对 TDS 的疗效。抗胆碱能药物治疗 TDS 的证据不足 (U 级)^[1]。

9 停用苯海索

一个双盲、安慰剂对照研究 (III 级) 评估了 10 例伴有 TDS 的慢性精神分裂症患者停用苯海索的疗效, 应用 AIMS 进行评定, 结果发现 2 周内口面部运动障碍明显减轻 ($P < 0.001$), 但几例患者停用苯海索后帕金森症状恶化 ($P < 0.05$)^[1]。停用苯海索治疗 TDS 的证据不足 (U 级)。

10 抗氧化剂

一个多中心、双盲、安慰剂平行对照研究 (II 级), 将 158 例患者随机分至维生素 E (1600IU/d) 组 (73 例) 及安慰剂组 (85 例), 治疗 2 年, 结果发现 AIMS 总分及其他运动障碍评定显示维生素 E 无明显效果。但其他 II 级研究和 III 级研究发现维生素 E 剂量在 1200~1600IU/d 时, 治疗 4~12 周, TDS 严重程度减轻, AIMS 评分减少 18.5%~43%。3 个 II 级研究提示维生素 E 对新发生的 TDS (5 年内) 疗效较好^[1]。2 个双盲、安慰剂、交叉对照研究 (II 级) 评估了褪黑激素的疗效。1 个研究发现两组评分无显著差异 ($P = 0.91$)。另 1 个研究报告 AIMS 减分高于安慰剂组 ($P = 0.001$)^[1]。另一个双盲 RCT (I 级) 比较了银杏叶提取物 (EGb-761) 与安慰剂对 TDS 的疗效。结果发现接受 EGb-761 组 AIMS 减分明显多

于安慰剂组 ($P < 0.0001$)^[1]。在 1 个小样本双盲、安慰剂 4 周交叉对照研究 (Ⅲ级) 中, 15 例患者接受维生素 B6 (400mg) 治疗, 锥体外系反应量表的 TDD 分量表减分明显大于安慰剂组^[1]。另 1 个非随机、单盲研究 (Ⅲ级), 应用益肝散 (7.5g/d) 治疗 22 例患者, 12 周后, AIMS 评分明显降低 ($P < 0.0001$)^[1]。

银杏叶提取物 EGb-761 治疗 TDS 可能有效, 但资料仅限于住院精神分裂症患者 (B 级)。基于 4 个Ⅱ级和大量Ⅲ级研究发现维生素 E 治疗 TDS 的疗效不一致, 维生素 E 治疗 TDS 的证据不足 (U 级)。褪黑激素在 2mg/d 时可能治疗 TDS 无效, 而在 10mg/d 时可能有效。

11 γ -氨基丁酸兴奋剂

一个 12 周双盲交叉 RCT (Ⅰ级) 证实了氯硝西洋对 TDD 的疗效, 运动障碍及肌张力障碍均显著改善 ($P < 0.001$)。在一个开放研究中, 5 例连续应用氯硝西洋 9 个月以上者, 在连续治疗 5~8 月后, 其抗运动障碍效应消失^[1]。有几个 RCTs 评估了巴氯芬的疗效, 在 2 个Ⅱ级研究中, 巴氯芬与抗精神病药物联用可显著减轻 TDD, 而另一个Ⅱ级研究发现单用巴氯芬对 TDD 无效^[1]。

基于 1 个Ⅰ级研究, 氯硝西洋减轻 TDD 症状在短期 (约 3 月) 内可能有效, 可作为 TDD 的短期治疗 (B 级)。巴氯芬治疗 TDD 的证据不足 (U 级)^[1]。

12 左乙拉西坦

几个前瞻性开放研究和病例报道提示左乙拉西坦对 TDD 有效, 1 个双盲 RCT 报告应用左乙拉西坦 3000mg/d 治疗 12 周后 TDD 显著减轻, 但脱落率超过 20% (Ⅲ级)。左乙拉西坦治疗 TDD 的证据不足 (U 级)^[1]。

13 钙通道阻滞剂

钙通道阻滞剂治疗 TDS 的证据有限。在 1 个双盲、安慰剂对照研究 (Ⅰ级) 中, 应用地尔硫卓 (8 例) 与安慰剂 (9 例) 治疗 TDS 均无改善。

地尔硫卓可能不能减轻 TDD, 不作为治疗选择 (B 级), 硝苯地治疗 TDD 的证据不足 (U 级)^[1]。

14 丁螺环酮

1 个Ⅲ级研究发现丁螺环酮剂量达到 180mg/d 治疗 TDD 12 周以上可显著减少 AIMS 评分。有关丁螺环酮治疗 TDD 的证据不足 (U 级)^[1]。

15 电休克治疗

仅有病例报道电休克可减轻 TDD 症状^[9,10]。电休克治疗 TDD 的证据不足 (U 级)^[1]。

五、TDS 患者是否从肉毒毒素的化学神经阻断术获益?

注射肉毒毒素目前被认为是局灶性肌张力障碍的最佳治疗^[11], 而有关肉毒毒素治疗 TDS 的疗效资料基于开放性回顾性研究 (Ⅳ级)。肉毒毒素治疗 TDS 的证据不足 (U 级)^[1]。

六、TDS 患者是否从外科手术获益?

立体定向手术及苍白球深部脑电刺激 (DBS) 治疗肌张力障碍又引起医学界的重视。但苍白球 DBS 用于 TD 的依据有限, 仅有病例报道及小样本病例系列研究 (Ⅳ级)^[1]。苍白球脑深部电刺激治疗 TDS 的证据不足 (U 级)。

总之, 氯硝西洋可能改善 TDD, 银杏叶提取物 EGb-761 可改善 TDS, 可作为治疗选择 (B 级证据)。利培酮可改善 TDS, 尽管其可掩盖症状, 但由于其本身可引起 TDS, 不作为推荐治疗。金刚烷胺及丁苯那嗪可作为 TDS 的治疗选择 (C 级证据)。地尔硫卓不能作为 TDD 的治疗选择 (B 级证据)。加兰他敏不能作为治疗选择 (C 级证据)。有关乙酰唑胺、溴隐亭、维生素 B1、巴氯芬、维生素 E、维生素 B6、司来吉兰、氯氮平、奥氮平、褪黑激素、硝苯地平、Fluperlapine、舒必利、氟哌噻吨、奋乃静、氟哌啶醇、左乙拉西坦、奎硫平、齐拉西酮、舍吲啶、阿立哌唑、丁螺环酮、益肝散、停用苯海索、A 型肉毒毒素、电休克治疗、 α -甲基多巴、利血平、苍白球深部脑电刺激治疗 TDS 的证据不足 (U 级证据)。停用致病药物或由典型抗精神病药物换成非典型抗精神病药物治疗 TDS 的证据不足 (U 级证据)。

参 考 文 献

1. Bhidayasiri R, Fahn S, Weiner WJ, et al. Evidence-based guideline: treatment of tardive syndromes: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2013; 81(5): 463-469.
2. Schooler NR, Kane JM. Research diagnoses for tardive dyskinesia. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39(4): 486-487.
3. American Psychiatric Association. Tardive dyskinesia: A Task Force Report of the American Psychiatric Association. Washington, DC: American Psychiatric Publishing. 1992.

4. Kane JM. Tardive dyskinesia rates with atypical antipsychotics in adults: prevalence and incidence. *J Clin Psychiatry* 2004; 65(suppl 9) : 16 – 20.
5. Cowen MA ,Green M ,Bertollo DN ,et al. A treatment for tardive dyskinesia and some other extrapyramidal symptoms. *J Clin Psychopharmacol* ,1997; 17(3) : 190 – 193.
6. Burke RE ,Fahn S ,Jankovic J ,et al. Tardive dystonia: late – onset and persistent dystonia caused by antipsychotic drugs. *Neurology* ,1982; 32(12) : 1335 – 1346.
7. Burke RE ,Kang UJ ,Jankovic J ,et al. Tardive akathisia: an analysis of clinical features and response to open therapeutic trials. *Mov Disord* ,1989; 4(2) : 157 – 175.
8. Simpson GM ,Lee JH ,Shrivastava RK. Clozapine in tardive dyskinesia. *Psychopharmacology* ,1978; 56(1) : 75 – 80.
9. Peng LY ,Lee Y ,Lin PY. Electroconvulsive therapy for a patient with persistent tardive dyskinesia: a case report and literature review. *J ECT*. 2013; 29(3) : e52 – 54.
10. Sienaert P , Peuskens J. Remission of tardive dystonia (blepharospasm) after electroconvulsive therapy in a patient with treatment – refractory schizophrenia. *J ECT* ,2005; 21(2) : 132 – 134.
11. Truong D. Botulinum toxins in the treatment of primary focal dystonias. *J Neurol Sci*. 2012; 316(1 – 2) : 9 – 14.

(收稿日期: 2013 年 11 月 6 日)

电痉挛疗法的作用机理研究进展

童 颜 龙 赟

【摘要】 本文通过近年来从正电子发射断层扫描 (PET)、功能磁共振成像 (fMRI) 及分子生物学研究中发现的电痉挛治疗 (ECT) 作用机理加以介绍。

【关键词】 电痉挛疗法; PET; fMRI; 分子生物学

【中图分类号】 R749.05 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673 – 2952 (2014) 04 – 0241 – 03

电痉挛疗法 (ECT) 自 1938 年在意大利开创以来, 已有 70 多年历史, 但其作用机理迄今尚未获得阐明。本文则通过近年来从正电子发射断层扫描 (PET)、功能磁共振成像 (fMRI) 及分子生物学研究中发现的 ECT 作用机理加以介绍。

一、利用 PET 对 ECT 作用机理的解释

PET 是利用半衰期较短的同位素 (^{15}O 、 ^{11}C 、 ^{18}F 等) 为标志物来示踪机体内各种生物活性物质, 达到定量测定机体生化、生理、病理信息的核医学检查手段之一。通过这种示踪方法, 能观测到脑内神经传递物质与受体结合或传递的功能活动信息, 从而测算出各种生物学参数, 因此用来探讨 ECT 作用机理是一个比较好的研究工具。

1 ECT 对脑血流灌注的影响

在单次 ECT 的脑血流灌注研究中, 通过 PET 及单一光源发射断层扫描发现全脑血流灌注出现显著增加。高野等 (2007) ^[1] 对 6 例抑郁症患者在首

次 ECT 治疗前、治疗痉挛中、治疗后的整个过程用 H_2^{15}O 进行示踪, 采用 PET 测定脑血流灌注。以静脉注射丙泊酚 (propofol) 达到深度麻醉时的脑血流测定为基础, 然后在 ECT 通电刺激的同时静脉注射 H_2^{15}O , 测定从发作开始到结束 (约数 10 秒 ~ 1 分钟) 的全过程。 H_2^{15}O 半衰期约 2 分钟, 待放射能衰减约 10 分钟后再次测定脑血流灌注。结果痉挛发作中与基础血流相比, 脑血流灌注出现了广泛性显著增加, 特别是脑干、间脑、大脑基底核、颞叶内侧部显著。全身痉挛性发作既往多倡导“中心脑 (高位脑干及间脑)”假说, 但这一假说只是建立在推测基础上, 而 ECT 发作时脑干、间脑血流灌注显著增加的结果支持了全身痉挛发作时的“中心脑”假说^[2]。相反, 当 ECT 未能引起痉挛发作时不仅脑血流灌注未能显示增加, 且临床症状也未获得改善, 表明中心脑的脑血流变化确实与 ECT 作用机理有关。进一步在发作结束 10 ~ 30 分

(作者工作单位) 四川省自贡市精神卫生中心 (自贡, 643020) 。

(第一作者简介) 童颜 (1981 –), 男, 四川自贡人, 主治医师, 研究方向: 临床精神病学。