

## 孤独症谱系障碍儿童的临床药物治疗研究进展

## Progress in clinical effect of medication for child with autism spectrum disorders

王冬青, 张 嵘

(北京大学神经科学研究所, 北京 100191)

WANG Dong-qing, ZHANG Rong

(Neuroscience Research Institute, Peking University, Beijing 100191, China)

**摘要:** 孤独症谱系障碍是婴儿期起病的一大类广泛性发育障碍。逐年增高的发病率、缺少有效治疗手段与不良的预后,使其成为国内外神经科学研究热点。临床治疗方法是行为治疗和药物治疗相结合。本文对近5年国内外孤独症药物治疗的临床研究进展(包括传统抗精神病药、非典型抗精神病药、抗癫痫药、选择性5-羟色胺再摄取抑制剂以及催产素等)、药理机制、临床疗效以及不良反应,进行了比较与归纳。

**关键词:** 抗精神病药物; 抗癫痫药; 催产素; 孤独症

**中图分类号:** R748; R971.4 **文献标识码:** A

**文章编号:** 1001-6821(2012)09-0698-03

**Abstract:** Autism spectrum disorder (ASD) is a series of pervasive developmental disorders. Since the prevalence of ASD is increasing year by year with no effective treatment available and poor prognosis, it has become one of the most heated research fields of neuroscience in China and abroad. The most commonly used therapies of ASD are behavioral interventions combined with drug therapies. This review summarized the advances in drug therapy for childhood autism in the last 5 years. The drugs involved include conventional antipsychotic drugs, antiepileptic drugs, selective serotonin reuptake inhibitors and oxytocin etc. This review introduced and compared their pharmacological mechanisms, clinical applications and adverse effects.

**Key words:** antipsychotic drugs; antiepileptic drugs; oxytocin; autism

孤独症谱系障碍(autism spectrum disorder, ASD)是婴儿期起病的一类广泛性发育障碍的统称,临床上以社会交往障碍、语言障碍、重复刻板行为为主要表现。在2010年,刘靖等<sup>[1]</sup>系统回顾了儿童孤独症精神药物研究治疗研究进展。此领域发展迅速且时有新药投入使用,为此本文对抗ASD药物的临床研究做一个系统性的整理和归纳。

### 1 传统抗精神病药

在20世纪80、90年代,传统抗精神病药(antipsychotic drugs)最常用于治疗ASD的药物。研究发现<sup>[2]</sup>,这类药物可有效缓解ASD患者的多动、易怒和社会交往障碍。其主要药理机制是阻断中枢的多巴胺D2受体。其中最具代表性的是氟哌啶醇,多项研究表明<sup>[3]</sup>,氟哌啶醇可有效治疗儿童ASD患者的行为学症状;氟哌啶醇与行为干预相结合的治疗方法,可加快ASD患儿模仿性语言的习得,提示氟哌啶醇与行为治疗相结合可能对于ASD患儿的学习过程有所帮助。然而其有如下不良反应<sup>[2]</sup>,如镇静作用、锥体外系反应(如急性肌张

收稿日期:2011-11-18

修回日期:2012-03-21

基金项目:国家基础科学人才培养基金资助项目(30831/J0108);国家自然科学基金资助项目(30973832)

作者简介:王冬青(1990-),男,主要从事孤独症的治疗与发病机制研究

通信作者:张嵘,副教授

Tel: (010) 82801067

E-mail: zhangrong@bjmu.edu.cn

力障碍)、运动障碍等。原因可能是与脑内的多巴胺 D2 受体亲和力强,结合紧密;且一旦结合便不易脱离,从而在脑组织中过量堆积所致<sup>[4]</sup>。而其他传统抗精神病药用于治疗 ASD 行为学症状的有效性,目前尚缺乏足够的证据。

## 2 非典型抗精神病药

非典型抗精神病药(atypical antipsychotic drugs)耐受性更好,不良反应较少。可能是由于这类药物与脑内的多巴胺 D2 受体亲和力低,结合疏松;且一旦结合后,很快就又从受体上脱离下来,所以药物不易在脑组织中过量堆积<sup>[4]</sup>。另外此类药物不仅是多巴胺 D2 受体拮抗剂,而且还有 5-羟色胺受体拮抗剂的作用<sup>[3]</sup>。

利培酮(risperidone) 其同时为多巴胺受体拮抗剂和 5-羟色胺受体拮抗剂。是用于治疗 ASD 的非典型抗精神病药中较具代表性的药物;也是目前美国食品和药物管理局(FDA)唯一批准的可以用来治疗儿童和青少年 ASD 患者易怒症状的药物。利培酮对有严重易怒症状的 ASD 患儿有疗效;且对 ASD 患儿的其他症状(如社会交往障碍)也有一定的效果<sup>[5]</sup>。2011 年一项综合了 21 个研究、608 个接受利培酮治疗的 ASD 患儿的分析表明<sup>[6]</sup>,利培酮对于缓解 ASD 患儿的行为学症状(如易怒、攻击性行为、重复刻板行为)的确有显著效果。我国临床研究也显示<sup>[7]</sup>,利培酮可以显著改善 ASD 患儿的行为问题,具有良好的耐受性且不易出现锥体外系反应。尽管利培酮引发的锥体外系反应和迟发型运动障碍相对较少;但最常见的不良反应是食欲过盛、显著的体重增加和一过性困倦等<sup>[6,7]</sup>。所以临床医生必须足够小心谨慎并充分斟酌利弊。

阿立哌唑(aripiprazole) 其是较新的非典型抗精神病药,其最大特点是对多巴胺 D2 受体和 5-羟色胺 1A 受体有兴奋作用;而对 5-羟色胺 2A 受体有拮抗作用。2009 年随机双盲研究发现<sup>[8]</sup>,其治疗 ASD 患者的易怒行为有效;且耐受性和安全性也较好,其导致的主要不良反应包括体重增加、镇静催眠和锥体外系反应<sup>[9]</sup>。

## 3 抗癫痫药(antiepileptics)

ASD 患者发生癫痫的倾向很强,很多 ASD 患者会出现癫痫样的脑电图,尤其是智力较低的患者。抗癫痫药用于治疗 ASD 患者的癫痫,也用于稳定 ASD 患者的情绪。

双丙戊酸钠(divalproex sodium)被 FDA 批准用于治疗癫痫、躁郁症和偏头痛。ASD 的发病机制可能与

中枢抑制性控制的减少有关<sup>[10]</sup>。可能是因双丙戊酸钠加强了中枢神经系统中  $\gamma$  氨基丁酸(GABA)的抑制性作用,所以其用于治疗 ASD<sup>[11]</sup>。目前临床上有单用双丙戊酸钠和与选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂联用这 2 种方式,来治疗 ASD 患者的不适应行为<sup>[12]</sup>。2005 年随机双盲实验发现<sup>[13]</sup>,双丙戊酸钠对 ASD 患儿的重复性行为有较好的疗效。2010 年样本数量较大的随机双盲实验发现<sup>[14]</sup>,双丙戊酸钠对 ASD 患儿的易怒症状有一定的疗效,且导致的不良反应很少。

## 4 选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)

目前用于临床治疗的 SSRIs 主要包括 5 种:氟西汀、氟伏沙明、西酞普兰、舍曲林和帕罗西汀等,可用于治疗抑郁障碍、焦虑症、强迫症和孤独症等多种精神疾患。

氟伏沙明(flvoxamine) 1996 年,最早研究氟伏沙明对 ASD 疗效的对照研究显示<sup>[14]</sup>,与安慰剂相比,氟伏沙明能更有效地减少 ASD 患者重复性的思维和行为、不适应的行为以及攻击性,且可减少患者的语言障碍。其不良反应为暂时且轻微的恶心和镇静。2000 年对 34 名 ASD 儿童或青少年的随机双盲对照研究显示<sup>[15]</sup>,18 位服用氟伏沙明的患者,只有 1 名儿童有明显的临床症状改善;却有多达 14 人出现了不良反应,证明氟伏沙明不仅耐受性很差,而且药效很有限。2005 年的随机双盲对照交叉研究显示<sup>[16]</sup>,氟伏沙明用于治疗 ASD,可能会导致多动和恶心等不良反应。

艾司西酞普兰(escitalopram) 2005 年的一项相关研究表明<sup>[17]</sup>,ABC 量表显示,在基线水平上其显著改善 ASD 患儿的易怒、嗜睡、刻板行为、多动以及不当言语;经 CGI 量表评估,其与安慰剂比较差异有统计学意义。2009 年的随机双盲对照试验显示<sup>[18]</sup>,其与安慰剂比较,疗效差异无统计学意义;与治疗前的基线水平相比差异也无统计学意义;且可能会导致易激动、注意力降低、多动、刻板行为、腹痛和失眠等不良反应。

## 5 催产素(Oxytocin)

催产素具有刺激乳腺分泌乳汁以及在分娩时刺激子宫平滑肌收缩的作用。催产素可能对学习记忆和社会交往等多种生理现象均具有重要的调节作用。研究显示<sup>[19]</sup>,ASD 患儿社会交往障碍(如恐惧、进攻等)很可能与其体内催产素缺乏或催产素代谢障碍有关。催产素对杏仁核有负性调控作用,从而使个体亲社会行为增加<sup>[20]</sup>;且降低患儿对他人消极表情的负

性评估<sup>[21]</sup>。2010年的对13名高功能ASD患儿的研究显示<sup>[22]</sup>，鼻喷催产素后，患者在模拟球类游戏中更善于同优秀队友进行配合，社交行为趋于合理化；同时，患者在观察面部照片时，对陌生面容的注视时间（特别是眼部区域）延长，扫视频率降低，提示催产素可能降低陌生面容对ASD患儿造成的焦虑和恐惧。某些ASD患儿在静脉输注催产素时，可能伴随困倦、头痛、麻刺感等一些轻微症状，但停药后均可迅速好转<sup>[23]</sup>。催产素经鼻腔给药后，可穿过血脑屏障进入中枢，且给药方式安全性更高<sup>[24]</sup>。

综上所述，非典型抗精神病药与传统抗精神病药相比，疗效确定且不良反应明显减少。抗癫痫药、选择性5-羟色胺再摄取抑制剂还需更多的试验来验证，很可能是未来临床研究的热点。催产素作为一种新型药物，对社交行为具有直接正性调节作用，再加上极少的不良反应，极可能在未来ASD治疗中被广泛采用。

#### 参考文献:

- [1] 刘靖, 马俊红, 杨文. 儿童孤独症精神药物治疗研究的系统回顾[J]. 中国儿童保健杂志, 2010; 18: 732-735.
- [2] Campbell M, Armenteros JL, Malone RP, et al. Neuroleptic-related dyskinesias in autistic children: a prospective, longitudinal study[J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1997; 36: 835-843.
- [3] Posey DJ, Stigler KA, Erickson CA, et al. Antipsychotics in the treatment of autism[J]. *J Clin Invest*, 2008; 118: 6-14.
- [4] Heykants J, Huang ML, Mannens G, et al. The pharmacokinetics of risperidone in humans: a summary[J]. *J Clin Psychiatry*, 1994; 55: 13-17.
- [5] Posey DJ, Erickson CA, McDougle CJ. Developing drugs for core social and communication impairment in autism[J]. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, 2008; 17: 787-801.
- [6] Sharma A, Shaw SR. Efficacy of risperidone in managing maladaptive behaviors for children with autistic spectrum disorder: A Meta-analysis[J]. *J Pediatr Health Care*, 2012; 26: 291-299.
- [7] 韦斌垣, 黄飞, 覃小田, 等. 利培酮在治疗孤独症儿童行为问题中的作用[J]. 中国当代儿科杂志, 2011; 13: 216-218.
- [8] Owen R, Sikich L, Marcus RN, et al. Aripiprazole in the treatment of irritability in children and adolescents with autistic disorder[J]. *Pediatrics*, 2009; 124: 1533-1540.
- [9] Marcus RN, Owen R, Kamen L, et al. A placebo-controlled, fixed-dose study of aripiprazole in children and adolescents with irritability associated with autistic disorder[J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2009; 48: 1110-1119.
- [10] Casanova MF, Buxhoeveden D, Gomez J. Disruption in the inhibitory architecture of the cell minicolumn: implications for autism[J]. *Neuroscientist*, 2003; 9: 496-507.
- [11] Soderpalm B. Anticonvulsants: aspects of their mechanisms of action[J]. *Eur J Pain*, 2002; 6: 3-9.
- [12] Anagnostou E, Esposito K, Soorya L, et al. Divalproex versus placebo for the prevention of irritability associated with fluoxetine treatment in autism spectrum disorder[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2006; 26: 444-446.
- [13] Hollander E, Soorya L, Wasserman S, et al. Divalproex sodium vs. placebo in the treatment of repetitive behaviours in autism spectrum disorder[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2006; 9: 209-213.
- [14] McDougle CJ, Naylor ST, Cohen DJ, et al. A double-blind, placebo-controlled study of fluvoxamine in adults with autistic disorder[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 1996; 53: 1001-1008.
- [15] McDougle CJ, Kresch LE, Posey DJ. Repetitive thoughts and behavior in pervasive developmental disorders: treatment with serotonin reuptake inhibitors[J]. *J Autism Dev Disord*, 2000; 30: 427-435.
- [16] Sugie Y, Sugie H, Fukuda T, et al. Clinical efficacy of fluvoxamine and functional polymorphism in a serotonin transporter gene on childhood autism[J]. *J Autism Dev Disord*, 2005; 35: 377-385.
- [17] Owley T, Walton L, Salt J, et al. An open-label trial of escitalopram in pervasive developmental disorders[J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2005; 44: 343-348.
- [18] King BH, Hollander E, Sikich L, et al. Lack of efficacy of citalopram in children with autism spectrum disorders and high levels of repetitive behavior: citalopram ineffective in children with autism[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2009; 66: 583-590.
- [19] Green L, Fein D, Modahl C, et al. Oxytocin and autistic disorder: alterations in peptide forms[J]. *Biol Psychiatry*, 2001; 50: 609-613.
- [20] Huber D, Veinante P, Stoop R. Vasopressin and oxytocin excite distinct neuronal populations in the central amygdala[J]. *Science*, 2005; 308: 245-248.
- [21] Petrovic P, Kalisch R, Singer T, et al. Oxytocin attenuates affective evaluations of conditioned faces and amygdala activity[J]. *J Neurosci*, 2008; 28: 6607-6615.
- [22] Andari E, Duhamel JR, Zalla T, et al. Promoting social behavior with oxytocin in high-functioning autism spectrum disorders[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010; 107: 4389-4394.
- [23] Hollander E, Novotny S, Hanratty M, et al. Oxytocin infusion reduces repetitive behaviors in adults with autistic and Asperger's disorders[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2003; 28: 193-198.
- [24] Born J, Lange T, Kern W, et al. Sniffing neuropeptides: a transnasal approach to the human brain[J]. *Nat Neurosci*, 2002; 5: 514-516.