

药物治疗 Tourette 综合征的 2.0 版欧洲临床指南解读*

林绿萍¹, 高旭¹, 李钰萍¹, 滕尚宇¹, 王素梅², 刘晓芳²

【摘要】 抽动症是儿童时期常见的一类神经发育障碍性疾病, 药物治疗为其常用疗法之一, 现对欧洲 Tourette 综合征研究协会 2021 年发表在 *European Child & Adolescent Psychiatry* 杂志的 Tourette 综合征及其他抽动障碍药物治疗的临床指南 2.0 版本进行解读, 标注其常用药物的疗效及不良反应, 旨在为国内临床工作者治疗抽动症介绍国际前沿信息并提供常用药物参考。简要可概括为: 治疗首选阿立哌唑, 其次为硫比利、利培酮; 当合并注意缺陷/多动障碍时可使用可乐定和胍法辛; 氟哌啶醇和哌迷清不良反应较大, 因此较不推荐使用。

【关键词】 抽动; Tourette 综合征; 指南解读; 药物治疗

【中图分类号】 R748 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 2095-9346(2023)-01-0087-05

doi:10.3969/j.issn.2095-9346.2023.01.020

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Tourette 综合征(Tourette Syndrome, TS), 又名多发性抽动症, 是一种起病于儿童时期的病因不明的精神障碍类疾病, 以进行性发展的多部位、多形式的运动抽动及发声抽动并见为特征, 极大危害患儿的身心健康^[1]。我国 2021 年流调数据显示 TS 的发病率为 0.4%, 基于人口基数大且 TS 病情顽固, 如何有效治疗抽动症状、控制 TS 病情发展已成为摆在临床工作者面前的一个重大问题^[2]。而欧洲 Tourette 综合征研究学会(European Society for the Study of Tourette Syndrome, ESSTS)在 2021 年发表了 Tourette 综合征及其他抽动障碍药物治疗的临床指南 2.0 版本^[3]。2.0 版本更新的数据来源主要分为两部分: 一是 2011~2021 年期间发表的 TS 文献综述(尤其是循证指南、荟萃分析和随机双盲研究文献), 二是 ESSTS 众多专家们临床治疗 TS 情况的经验体会, 在此基础上还参考比较了美国“Tourette 综合征以及慢性抽动障碍治疗的实践指南”的部分内容, 因此 2.0 版本对于临床治疗 TS 具备较大参考价值^[4]。

根据 ESSTS 指南 2.0 版本内容可得目前欧洲用于治疗 TS 的药物可分四大类: (1) 多巴胺调节类药物(dopamine-modulating agents): 可分为第一代、第二代及第三代抗精神病药, 其中氟哌啶醇(haloperidol)及哌迷清(pimozide)为第一代抗精神病药, 利培酮(risperidone)为第二代抗精神病药, 阿立哌唑(aripiprazole)为第三代抗精神病药; (2) 苯甲酰胺类药物

(benzamides): 主要为硫比利(tiapride); (3) 去甲肾上腺素能药物(noradrenergic agents): 主要为可乐定(clonidine)及胍法辛(guanfacine); (4) 其他药物(other agents): 主要为大麻类药物(cannabis-based medicines)、肉毒杆菌毒素(botulinum toxin)及托吡酯(topiramate)。指南还提出关于 TS 共患病用药选择, 包括共患注意缺陷/多动障碍(Attention Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD)、强迫症(Obsessive-Compulsive Disorder, OCD)等。对于上述药物, ESSTS 专家们的临床使用经验可总结为: 阿立哌唑的疗效确切, 且与其他药物相比, 阿立哌唑的不良反应用最小, 即其收益-风险比最大, 故阿立哌唑为 TS 首选用药。其次为硫比利、利培酮; 而氟哌啶醇和哌迷清由于不良反应较大, 目前 ESSTS 已很少用于临床; 当共患 ADHD 时倾向使用可乐定和胍法辛; 大麻类等其他药物目前暂不建议大规模使用。为方便临床工作者, 特将各常用药物的适应证、主要不良反应及治疗期间建议检测的指标绘制图表, 具体见表 1。

1 常用药物

1.1 多巴胺调节类药

1.1.1 第一代抗精神病药 氟哌啶醇是首个被证明能有效治疗 TS 的抗精神病药物, 具备多巴胺拮抗效果(尤其是多巴胺 D₂ 受体), 还能阻断毒蕈碱型乙酰胆碱受体和肾上腺素能受体。然而应用氟哌啶醇导致的嗜睡、锥体外系反应、肥胖、催乳素升高、QTc 间期延长

* 基金项目: 国家自然科学基金(编号: 82004422)

作者单位: 1. 100029 北京市, 北京中医药大学 2. 北京中医药大学东方医院

通讯作者: 刘晓芳, E-mail: liuxiaofang1226@163.com

表 1 常用药物参考

药品	适应证	主要不良反应	检测指标
氟哌啶醇	TS	激动、失眠、锥体外系反应、痉挛、头晕	心电图、体质量
哌迷清	TS	头晕、嗜睡、多汗、遗尿	心电图、体质量
阿立哌唑	TS	嗜睡、镇静	体质量、血脂、血糖
利培酮	TS+破坏性行为障碍	失眠、镇静/嗜睡、帕金森病、头痛	体质量、催乳素、血脂、血糖
硫比利	TS	高催乳素血症、嗜睡、失眠、焦虑、冷漠、眩晕、头痛	心电图、体质量、催乳素
可乐定	TS+ADHD	头晕、直立性低血压、口干	血压、心电图
胍法辛	TS+ADHD	镇静、头痛、腹痛	心电图

等不良反应明显,因而现仅用于症状严重及其他治疗无效的患者^[5-7]。哌迷清也是多巴胺 D₂ 受体拮抗剂,并可阻断钙通道。应用哌迷清可导致患者出现嗜睡和锥体外系症状、肥胖、镇静以及 QTc 间期延长等不良事件,虽然它的不良反应率小于氟哌啶醇,但也较为明显,因此目前仅推荐用于症状严重及其他治疗无效的患者^[8-11]。

1.1.2 第二代抗精神病药 利培酮通过对多巴胺 D₂ 受体和 5-HT₂ 受体的拮抗作用发挥抗抽动效果,疗效确切,并有研究表明与阿立哌唑相比,应用利培酮能更快发挥改善患者生活质量及社会功能的效果,但长期应用的疗效相近^[12,13]。利培酮的不良反应主要为肢体震颤、不能静坐、催乳素增高、锥体外系症状或体征、肥胖等^[14]。

1.1.3 第三代抗精神病药 阿立哌唑通过对多巴胺 D₂ 和 5-HT_{1A} 受体的部分激动作用及对 5-HT_{2A} 受体的拮抗作用发挥抗抽动效果^[15]。阿立哌唑治疗抽动症的疗效与氟哌啶醇和利培酮相近,但它的突出优点是不良反应较少,因而是目前治疗抽动的常用药物和研究热点。使用阿立哌唑的不良事件为肥胖、不能静坐、锥体外系症状等,但相较于其他抗精神病药物,其不良事件发生率明显较少^[16]。

1.2 苯甲酰胺类药物 硫比利属于苯甲酰胺类药物,具备多巴胺 D₂、D₃ 受体的选择性拮抗作用,在欧洲地区(主要是德国)常作为治疗 TS 的二线药物^[17]。且美国及中国的指南均提及硫比利治疗抽动症疗效确切并推荐使用^[4,18]。其常见不良反应为头晕、恶心和口干,很少引起锥体外系症状^[19]。

1.3 去甲肾上腺素能药物 去甲肾上腺素能药物对仅有抽动症状的患者疗效较低,但对 TS 共患 ADHD

的患儿的疗效明显增加,可以同时减少抽动及 ADHD 的症状^[20]。因此去甲肾上腺素能药物是共患 ADHD 的 TS 患者的一线药物、单纯 TS 患者的二线药物。

可乐定是 α -2 肾上腺素激动剂,可作为口服和透皮制剂,但研究表明口服可乐定疗效优于透皮给药,且可乐定更适用于共患 ADHD 的患儿,但值得注意的是有研究表明可乐定可以改善 D₂-多巴胺受体拮抗剂治疗无效患者的抽动症状^[21,22]。使用可乐定的不良反应有低血压、心动过缓等,应强调的是突然停用可乐定可能导致反跳性高血压,因此在用药期间、调整剂量时或停用后需要监测患者血压和脉搏^[23]。

胍法辛也是 α -2 肾上腺素激动剂,其疗效与可乐定相近,但也有研究指出胍法辛改善抽动症状效果并不显著,因此临床应当谨慎选用^[24]。其常见不良反应是嗜睡、头痛、乏力、镇静、头晕、易怒、腹痛和恶心,其中嗜睡、镇静和乏力通常在给药的前两周出现,且过一段时间后多会缓解^[25]。

2 少用药物

鉴于临床存在对常用药物耐药或疗效均不佳的情况,因而部分学者开始考虑使用其他药物治疗抽动,如肉毒杆菌毒素、抗癫痫药托吡酯及大麻类药物。

肉毒杆菌毒素是一种肌肉松弛剂,可通过抑制运动神经末梢乙酰胆碱的释放,产生一种化学性失神经支配作用以缓解肌肉的异常收缩。目前关于肉毒杆菌毒素治疗 TS 的证据不多,但有研究指出其对运动性抽动和发声性抽动都有显著改善,且不良反应轻微,仅当注射于喉部治疗发声性抽动时可能会出现暂时性疼痛和轻度肌无力的症状,故对其他治疗均无效的患者,可考虑注射肉毒杆菌毒素^[26-28]。

托吡酯为抗癫痫药物,其作用机制尚不完全清楚,目前仅知其可激活 GABA-A 受体和抑制谷氨酸受体以抑制大脑过度兴奋。近年研究发现与安慰剂或氟哌啶醇相比,托吡酯治疗抽动疗效确切且不良反应少^[29]。不良反应包括语言问题、认知障碍、感觉异常、情绪不稳、攻击反应、厌食等^[30]。值得注意的是托吡酯的不良反应发生率与药物剂量密切相关,当治疗剂量为 25~150 mg/d 时其不良事件少,但当其使用剂量超过 200 mg/d 时,其不良事件明显增加。

有病例报告提出大麻类药物可改善抽动症症状,但目前对大麻类药物治疗 TS 的相关研究有限,且研究对象局限于成年患者,其有效性存在争议^[31-33]。目前已发表的研究提出大麻类药物仅有头晕、疲劳、口干等轻微不良反应^[34,35]。故大麻类药物可作为成人备选治疗措施,但暂不推荐儿童应用。

3 共患病的用药

30%~50%的 TS 患儿共患 ADHD,且 ADHD 的症状可能会比抽动本身更严重地损害认知,更易导致破坏性行为和社会功能障碍^[36,37]。目前已有研究发现哌醋甲酯、右旋安非他明、可乐定、胍法辛和托莫西汀对患儿 ADHD 及 TS 症状均有改善,最值得关注的药物是可乐定和胍法辛,它们可以显著减少共患 ADHD 的 TS 患儿的抽动症状,且安全性良好,即其对于共患 ADHD 的 TS 患儿的收益-风险比最大,但它们对于单纯抽动患者的疗效却不够显著^[38]。

50%的 TS 患者共患 OCD,当行为干预疗效不佳或者没有条件进行时,可以增加药物治疗以减轻强迫症状,如服用选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂^[39,40]。理论而言,对于有抽动症的 OCD 患者,选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂不仅可以减轻强迫症状,还可以降低应激敏感性和情绪问题,从而使机体有更好的自我调节能力并助于改善抽动症状,但目前尚无相关的随机对照试验发表。值得注意的是选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂的疗效及不良反应均与药物剂量有关,当剂量高时疗效更优但不良反应也会更严重^[41]。

情绪障碍、焦虑、破坏性行为障碍(包括对立违抗性障碍及品行障碍)也是普遍共患的精神疾病,且相较于儿童,青少年和成人更多见共患情绪障碍的情况^[39]。阿立哌唑和利培酮可以改善患者的易怒情绪和攻击性行为,胍法辛和可乐定可能对伴有冲动控制障碍的患者有效,而当患者出现自伤自残行为时可以考虑使用利培酮或氟西汀治疗^[42,43]。

TS 本身的运动及发声抽动已给患者带来极大的身心负担,而共患病的存在常更大程度上加重患者的痛苦和身心负担。有研究表明与一般人群对照组相比,抽动症患者的自杀死亡及企图自杀的风险均增加,调整了共患的精神疾病后可降低该风险,但较于健康人而言,仍具备较高风险,因此要注意对共患病的管理及制定并实施相应的干预措施改变患者的自杀倾向^[40]。

4 中医治疗抽动的优势

ESSTS 指南 2.0 版本中提及美国“Tourette 综合征以及慢性抽动障碍治疗的实践指南”推荐将“五灵颗粒”及“宁动颗粒”作为中等证据的治疗药物,但鉴于中药在欧洲的使用并不广泛,因此 ESSTS 专家们在本次指南中并未过多提及中药治疗抽动的论述^[3,4]。而根据目前的研究及临床经验而言,中医治疗抽动具备疗效与化学药物相近或更优,而安全性明显更佳的特点,因此是值得关注的疗法之一^[44~46]。关于抽动症的类似描述及治疗方法,在中国古代便已提及,如抽动症

患儿首发症状以头面部抽动为主,其中以频繁眨眼占比最高,而“目连眨”这类表述早已见于古籍,如《明医杂著》中提及“若因乳食不调,脾胃亏损,木来侮土,似慢惊而见抽搐摇头札目切牙等症,宜用六君子加钩藤钩。”^[47,48]近代抽动症的概念被明确,且其逐年升高的发病率引起更多人的关注,但其西医病因病机尚不明确,因此虽有用于治疗抽动的西药,但却因疗效不足、不良反应大等诸多因素而不能达到令患者及临床医生均足够满意的治疗结果。此时使用中医治疗抽动便是一个极大的优势,外治方法如耳穴压丸、针灸,内治方法如复方中药、中成药,并且它们都有大量的临床随机对照试验及系统评价文献表明其相较西药具备相似或更高的疗效,且突出优势是不良反应极小,如林雁等^[45]系统评价分析 14 个随机对照试验(共 905 例患者),得出结论针刺较常规西药治疗抽动症具备更佳的疗效及安全性,田春馨等^[46]系统评价分析 27 个随机对照试验(共 2 152 例患者),也得出结论中药治疗 TS 具备更佳的疗效及安全性。

5 小结与讨论

TS 治疗应在具备明确诊断基础上进行,根据 ESSTS 建议,一旦确诊,行为干预应作为首选治疗^[48]。但由于大部分患者起病时为幼儿或学龄前儿童,其自控力及配合度不能达到行为干预的要求,且对于患者家庭和医生而言,行为干预需要耗费较多时间和精力,在目前中国医生相对紧缺、患者家属较为焦虑的情况下,行为干预较难开展。另外 TS 的普及在中国尚不全面,许多患者就诊时病情已经较为严重,故确诊 TS 后多首选药物治疗。临床应该注意的是,选择 TS 用药种类应考虑其潜在不良影响及患者共患病的情况,具体可参考前文。

TS 的临床治疗存在困难与其发病机制不明确相关,故对于 TS 发病机制的研究具有重要意义。对此,ESSTS 归纳目前众多相关研究后指出其发病机制与许多神经递质系统紊乱相关,包括多巴胺能、血清素能、去甲肾上腺素能、谷氨酸能、GABA 能、胆碱能、组胺能、内源性大麻素和阿片类系统强调 TS 发病与多巴胺能系统紊乱相关,并基于核影像学的研究成果提出以下四个假说:(1)纹状体内多巴胺过度神经支配;(2)突触后纹状体多巴胺受体超敏感;(3)多巴胺化酶突触前多巴胺异常;(4)由于紧张性和时相性多巴胺水平的不平衡,突触内多巴胺释放升高。后期可根据上述假说设计实验以探析 TS 发病背后机理,为 TS 治疗提供进一步指导。

在 ESSTS 指南 2.0 版本中也有一些关于药物治疗 TS 的详细问题没有阐述清楚,建议后期 3.0 版本时可

补充描述:(1)治疗 TS 患者所需的治疗时间及病情控制、完全痊愈时间的相关描述,这是临床医生及患者极为关注的问题;(2)指南中所提药物治疗 TS 患者是否需要长期用药,部分患者青春期过后可自愈,那么用药时间是到青春期还是终身服药;(3)患者病情控制后是否可以减药或停药,如果可以那么具体的操作方法及减药剂量如何;(4)如果患者可以停药,那么停药后是否会出现病情反复,若出现反复时的药物选择是否发生改变。诸如此类的细节问题指南中没有详细描述,我国目前多依靠临床医生的治疗经验判断患者的减药剂量及变更治疗方案,期待未来能有更多相关研究探究 TS 的发病机制、最佳治疗时间以及停药后的长期结果以明确相关结论。中医为我国特色疗法,目前已有更多关于中医药治疗精神类疾患的案例及研究证实其有效性,因此建议对于化学药物治疗无效、病情顽固的 TS 患者可以尝试中医疗法^[49,50]。

参考文献

- [1] 江载芳,申昆玲,沈颖. 诸福棠实用儿科学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社, 2015:2089-2092.
- [2] Li FH, Cui YH, Li Y, et al. Prevalence of mental disorders in school children and adolescents in China: Diagnostic data from detailed clinical assessments of 17,524 individuals[J]. Child Psychol Psychiatry, 2022, 63:34-46.
- [3] Roessner V, Eichele H, Stern J, et al. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders-version 2.0. Part III: Pharmacological treatment [J]. Eur Child Adolesc Psychiatry, 2022, 31:425-441.
- [4] Pringsheim T, Okun M, 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.
- [5] Yang C, Hao Z, Zhang LL, et al. Comparative efficacy and safety of antipsychotic drugs for tic disorders: A systematic review and Bayesian network meta-analysis [J]. Pharmacopsychiatry, 2019, 52:7-15.
- [6] Pringsheim T, Doja A, Gorman D, et al. Canadian guidelines for the evidence-based treatment of tic disorders: Pharmacotherapy[J]. Can J Psychiatry, 2012, 57(3):57:133-143.
- [7] Pringsheim T, Holler-Managan Y, Okun MS, et al. Comprehensive systematic review summary: Treatment of tics in people with Tourette syndrome and chronic tic disorders[J]. Neurology, 2019, 93(9):907-915.
- [8] Singer HS. Treatment of tics and Tourette syndrome [J]. Curr Treat Options Neurol, 2010, 12(6):621-624.
- [9] Pringsheim T, Marras C. Pimozide for tics in Tourette's syndrome [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2009, 2: CD006996.
- [10] Waldon K, Hill J, Termine C, et al. Trials of pharmacological interventions for Tourette syndrome: A systematic review[J]. Behav Neuro, 2013, 26(4):265-273.
- [11] Liu ZS, Cui YH, Sun D, et al. Current Status, diagnosis, and treatment recommendation for tic disorders in China [J]. Front Psychiatry, 2020, 11:774.
- [12] Deeb W, Malaty IA, Mathews CA. Tourette disorder and other tic disorders[J]. Handb Clin Neurol, 2019, 165:123-153.
- [13] Ghanizadeh A, Haghghi A. Aripiprazole versus risperidone for treating children and adolescents with tic disorder: A randomized double blind clinical trial[J]. Child Psychiatry Hum Dev, 2014, 45:596-603.
- [14] Pringsheim T, Ho J, Sarna JR, et al. Feasibility and relevance of antipsychotic safety monitoring in children with Tourette syndrome: A prospective longitudinal study[J]. J Clin Psychopharmacol, 2017, 37:498-504.
- [15] Burris KD, Molski TF, Xu C, et al. Aripiprazole, a novel antipsychotic, is a high-affinity partial agonist at human dopamine D₂ receptors [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2002, 302:381-389.
- [16] Bernagie C, Danckaerts M, Wampers M, et al. Aripiprazole and acute extrapyramidal symptoms in children and adolescents: A meta-analysis [J]. CNS Drugs, 2016, 30(9):807-818.
- [17] Bachmann CJ, Roessner V, Glaeske G, et al. Trends in psychopharmacologic treatment of tic disorders in children and adolescents in Germany [J]. Eur Child Adolesc Psychiatry, 2015, 24(2):199-207.
- [18] 戎萍,马融,韩新民,等. 中医儿科临床诊疗指南·抽动障碍(修订)[J]. 中医儿科杂志, 2019, 15(6):1-6.
- [19] Dose M, Lange HW. The benzamide tiapride: Treatment of extrapyramidal motor and other clinical syndromes [J]. Pharmacopsychiatry, 2000, 33(1):19-27.
- [20] Craig W, Mary P, Tim K, et al. Practitioner Review: Treatments for Tourette syndrome in children and young people - a systematic review [J]. J Child Psychol Psychiatry, 2016, 57(9):988-1004.
- [21] Weisman H, Qureshi IA, Leckman JF, 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.
- [22] Song PP, Jiang L, Li XJ, et al. The efficacy and tolerability of the clonidine transdermal patch in the treatment for children with tic disorders: A prospective, open, single-group, self-controlled study [J]. Front Neurol, 2017, 8:32.
- [23] Hirota T, Schwartz S, Correll CU. Alpha-2 agonists for attention-deficit/hyperactivity disorder in youth: A

- systematic review and meta-analysis of monotherapy and add-on trials to stimulant therapy [J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2014, 53: 153-173.
- [24] Murphy TK, Fernandez TV, Cofey BJ, et al. Extended-release guanfacine does not show a large effect on tic severity in children with chronic tic disorders [J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2017, 48(2): 155-165.
- [25] Sallee F, McGough J, Wigal T, et al. Guanfacine extended release in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: A placebo-controlled trial [J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2009, 48(2): 155-165.
- [26] Lotia M, Jankovic J. Botulinum toxin for the treatment of tremor and tics [J]. *Semin Neurol*, 2016, 36: 54-63.
- [27] Jankovic J. An update on new and unique uses of botulinum toxin in movement disorders [J]. *Toxicon*, 2018, 147: 84-88.
- [28] Abuzzahab FS, Brown VL. Control of Tourette's syndrome with topiramate [J]. *Am J Psychiatry*, 2001, 158: 968.
- [29] Yu L, Yan J, Wen F, et al. Revisiting the efficacy and tolerability of topiramate for tic disorders: A meta-analysis [J]. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2020, 30(5): 316-325.
- [30] Choi J, Yoon D, Park M, et al. Topiramate-related adverse events: Pattern and signals in the Korea Adverse Event Reporting System, 2010-2017 [J]. *Medicine*, 2020, 99(42): e22669.
- [31] Artukoglu BB, Bloch MH. The potential of cannabinoid-based treatments in Tourette syndrome [J]. *CNS Drugs*, 2019, 33(5): 417-430.
- [32] Milosev LM, Psathakis N, Szejko N, et al. Treatment of Gilles de la Tourette Syndrome with cannabis-based medicine: Results from a retrospective analysis and online survey [J]. *Cannabis Cannabinoid Res*, 2019, 4: 265-274.
- [33] Black N, Stockings E, Campbell G, et al. Cannabinoids for the treatment of mental disorders and symptoms of mental disorders: A systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Psychiatry*, 2019, 6: 995-1010.
- [34] Müller-Vahl KR, Schneider U, Prevedel H, et al. Delta 9-tetrahydrocannabinol (THC) is effective in the treatment of tics in Tourette syndrome: A 6-week randomized trial [J]. *J Clin Psychiatry*, 2003, 64: 459-465.
- [35] Müller-Vahl KR, Schneider U, Koblenz A, et al. Treatment of Tourette's syndrome with Delta 9-tetrahydrocannabinol (THC): A randomized crossover trial [J]. *Pharmacopsychiatry*, 2002, 35(2): 57-61.
- [36] Roessner V, Becker A, Banaschewski T, et al. Psychopathological profile in children with chronic tic disorder and co-existing ADHD: Additive effects [J]. *J Abnorm Child Psychol*, 2007, 35(1): 79-85.
- [37] Groth C, Mol Debes N, Rask CU, et al. Course of Tourette syndrome and comorbidities in a large prospective clinical study [J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2017, 56: 304-312.
- [38] Osland ST, Steeves TD, Pringsheim T. Pharmacological treatment for Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in children with comorbid tic disorders [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 6(6): CD007990.
- [39] Hirschtritt ME, Lee PC, Pauls DL, et al. Lifetime prevalence, age of risk, and genetic relationships of comorbid psychiatric disorders in Tourette syndrome [J]. *JAMA Psychiat*, 2015, 72: 325-333.
- [40] Masi G, Pfanner C, Brovedani P. Antipsychotic augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors in resistant tic-related obsessive-compulsive disorder in children and adolescents: A naturalistic comparative study [J]. *J Psychiatr Res*, 2013, 47: 1007-1012.
- [41] Bloch MH, Landeros-Weisenberger A, Kelmendi B, et al. A systematic review: Antipsychotic augmentation with treatment refractory obsessive-compulsive disorder [J]. *Mol Psychiatry*, 2006, 11(7): 622-632.
- [42] Hirsch LE, Pringsheim T. Aripiprazole for autism spectrum disorders (ASD) [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, (6): CD009043.
- [43] Sandor P, Stephens RJ. Risperidone treatment of aggressive behavior in children with Tourette syndrome [J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2000, 20: 710-712.
- [44] 尹文静, 牛笛, 赵林, 等. 宁动颗粒对儿童抽动-秽语综合征伴睡眠障碍的影响 [J]. *医药导报*, 2017, 36(4): 413-416.
- [45] 林雁, 喻闽凤, 黄烁佳, 等. 普通针刺对比常规西药治疗儿童抽动障碍的 Meta 分析 [J]. *广州中医药大学学报*, 2022, 39(12): 2989-2996.
- [46] 田春馨, 刘璐佳, 景伟超, 等. 中药治疗多发性抽动症 Meta 分析 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2017, 19(1): 182-186.
- [47] 郎伯旭, 金灵青, 郎珈望, 等. 600 例多发性抽动症患者临床特点回顾性分析 [J]. *中国现代医生*, 2021, 59(5): 12-15, 19, 193.
- [48] Natalia S, Sally R, Andreas H, et al. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders-version 2.0. Part I: Assessment [J]. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2022, 31: 383-402.
- [49] 戈志强, 付秋月, 孙杰, 等. 从“怵惕思虑则伤神”探析焦虑抑郁诸症的中医辨治 [J]. *精神医学杂志*, 2022, 35(5): 535-539.
- [50] 刘敬, 杨振宁. 后疫情时代情志病的发病特点与应对策略 [J]. *精神医学杂志*, 2022, 35(5): 552-556.

(收稿日期: 2022-12-26)