

解读北美脆性 X 临床与研究协会临床实践共识 ——脆性 X 综合征药物治疗指南

段现来 李蕾夫 易咏红 廖卫平



易咏红, 神经病学教授、博士研究生导师。研究方向为遗传性智能低下、癫痫的发病机制和临床诊治。主持国家自然科学基金项目 4 项、省市级科研课题多项。在 Neurogenetics、Psychopharmacology 和 Molecular Neurobiology 等国内外核心专业期刊发表论文 50 余篇, 参与编写专著 2 部。作为主要成员参与完成的科研成果获广东省科技进步二等奖 2 项、教育部科技进步二等奖 1 项。

脆性 X 综合征 (fragile X syndrome, FXS) 是 X 连锁智力低下中最常见的疾病, 已证实由 FMR-1 基因突变引起。为指导 FXS 的治疗, 美国国家脆性 X 基金会 (National fragile X foundation, NFXF) 组织脆性 X 临床与研究协会 (fragile X clinical & research consortium, FXCRC) 的专家出版了一系列的共识性文件^[1]。其中, 由 Gudrun Aubertin 教授牵头撰写的脆性 X 综合征药物治疗指南 (medications for individuals with fragile X syndrome, 以下简称该指南)^[2], 建议在行为干预、言语和语言治疗、职业治疗及个性化教育支持等综合措施的基础上, 对有需要的 FXS 患者应用一些精神药物作为辅助治疗。该指南主要基于以往有用的资料和专家们的经验, 针对 FXS 患者常见的焦虑、攻击和自残行为、易激惹及情感障碍和躁狂症、注意缺陷与多动障碍、重复和固执行为、睡眠障碍等核心行为问题的精神药物治疗进行了讨论。同时, 该指南还建议按照症状评定量表 (见文末表 1) 将患者存在的症状按严重程度排序以帮助优化治疗方案。笔者就该指南予以解读, 以方便指导临床实践。

1 FXS 患者核心行为症状之一: “焦虑”的干预

焦虑是大多数 FXS 患者常见的伴随症状, 往往在 2~4 岁开始显示症状, 且多伴有易激惹等症状。对伴有焦虑的 FXS 患者主要推荐使用以下药物进行治疗。

1.1 选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs) SSRIs 类药物是新型抗抑郁药物, 该指南建议治疗 FXS 患者的焦虑和抑郁时应首选。其可用于治疗低至 4 岁伴有焦虑症状的 FXS 患儿, 通常情况下会非常有效。抗抑郁药在治疗 FXS 患者焦虑及异常行为 (或) 情绪症状时, SSRIs 类抗抑郁药有效率超过半数^[3-4]。SSRIs 类药物常见的副作用包括恶心、腹泻、头晕及性欲降低等。如果利用 SSRIs 类药物治疗时出现睡眠困难、行为激越等副作用, 可以通过降低剂量或停药加以管理。服用短效 SSRIs 药物 (如西酞普兰、艾司西酞普兰) 者一旦停药, 将比服用长效药物 (如氟西汀) 者的激越状态等副作用更快消失。当无法通过减少药物剂量控制患者行为激越等副作用时, 则不再考虑使用 SSRIs 类药物, 可选择如曲唑酮、安非他酮等新型抗抑郁药或三环类抗抑郁药等替代。

1.2 苯二氮䓬类药物 苯二氮䓬类药物主要功能是抗焦虑、镇静催眠、抗惊厥和骨骼肌松弛作用。该指南指出苯二氮䓬类药物也可用于治疗伴随严重焦虑的 FXS 患者。代表药物有地西泮、阿普唑仑、艾司唑仑、奥沙西泮和劳拉西泮等, 应根据患者具体焦虑情况有所斟酌, 如果是持续性焦虑可以考虑给予长半衰期

doi:10.3969/j.issn.1006-5725.2015.01.001

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (编号: 81171073, 81471149); 长沙市第三医院学科人才培养基金项目

作者单位: 410015 长沙市第三医院神经内科, 中南大学湘雅医学院长沙三临床学院 (段现来, 李蕾夫); 510260 广州医科大学附属第二医院神经内科, 广州医科大学神经科学研究所, 神经遗传与离子通道省部共建教育部重点实验室 (易咏红, 廖卫平)

通信作者: 易咏红 E-mail: yyh168@sina.com

药物,如地西洋;如果呈波动性可以选择短半衰期的药物,如劳拉西洋、奥沙西洋等。

1.3 其他药物 可乐定或胍法辛也可用于治疗 FXS 患者的焦虑症状,尤其是对环境的感官刺激高度敏感者^[5];非苯二氮䓬类抗焦虑药丁螺环酮可以单独或与 SSRI 类药物联合以减少 FXS 患者的焦虑状态。

1.4 注意事项 (1)值得注意的是,包括属于 SSRI 的帕罗西汀、西酞普兰等和属于 5-羟色胺去甲肾上腺素再摄取抑制剂的文拉法辛及去甲肾上腺素和多巴胺再摄取抑制剂安非他酮等治疗焦虑障碍的常用药物,均可降低患者癫痫发作阈值,有诱发癫痫的风险,因此伴有活动性癫痫及焦虑的 FXS 患者需慎用,必要时可予以丙戊酸钠控制癫痫发作,同时该药还可以控制患者的焦虑症状。(2)苯二氮䓬类药物一般能很好耐受,最常见的副作用除了会成瘾甚至会产生诱导耐受外,还会产生嗜睡、过度镇静、智力记忆受损等副作用,还可加重混乱甚至导致伴有多动和难以控制的反常兴奋状态,故应避免该类长期应用,最好不超过 1 个月,如果患者在长期应用,应缓慢停药以免产生戒断症状。

2 FXS 患者核心行为症状之二:“攻击和自残行为”的干预

除焦虑症状外,FXS 患者出现攻击或自残行为的现象也很常见,甚至在幼儿时期即可出现。而这一核心行为症状往往同严重的焦虑和广泛性激惹密切相关。患儿除经常攻击同龄儿童或家人外,有时还会有自残行为出现,其攻击或自残行为可能会导致严重后果。家长带患儿就诊的主诉往往与患儿攻击或自残行为有关。

2.1 SSRI SSRI 可有效控制和治疗 FXS 患儿的焦虑症状,特别是当 FXS 患儿有自主神经兴奋时常提示可能有潜在的焦虑或恐慌发作,如果 FXS 儿童出现上述行为是由于焦虑所致,这时候需要对患儿的异常兴奋予以 SSRI 治疗干预,及时有效干预会避免患儿进一步出现攻击或自残行为,做到防患于未然。

2.2 新型抗精神病药 新型抗精神病药又称非传统或非经典抗精神病药,包括第二代和第三代抗精神病药。按药理作用新型抗精神病药可以分为 4 类:5-羟色胺和多巴胺受体拮抗剂(利培酮等)、多受体作用药(奥氮平、喹硫平等)、选择性多巴胺受体拮抗剂(氨磺必利等)和多巴胺受体部分激动剂(阿立哌唑)等。对于表现严重行为障碍的患者,无论是儿童、青少年或者是成人,都会影响其社会功能或对他形成严重威胁,该指南推荐可选择第二代抗精神病药物利培酮和第三代抗精神病药物多巴胺受体部分激动剂阿立哌唑等。阿立哌唑主要针对性地治疗患儿注意力不集中、焦虑、情绪不稳定、攻击和异常社会适应缺陷等^[4,6],该药治疗 FXS 患儿的良好反应率达到 70%以上,且该药几乎不影响体重,也极少发生锥体外系症状。由于 FXS 患儿可能存在严重的行为障碍,超过 3 岁以上且伴有上述异常行为(攻击和自残行为)的 FXS 患儿都可以使用这些药物,目前已取得良好效果且副作用可以耐受。美国 FDA 已经批准这些药物用于治疗那些 6 岁以上伴有易激惹和攻击行为的自闭症谱系障碍(自闭症)患儿。

2.3 抗癫痫药物 针对于治疗情绪不稳的抗惊厥药物,如卡马西平、拉莫三嗪和丙戊酸等,偶尔对控制攻击行为/自残行为有效,可以作为二线治疗药物。

2.4 注意事项 (1)需要指出的是,服用抗精神病药物者可以出现超早期副作用,如肌张力障碍或眼动反应;早期副作用如静坐不能及最初几周上肢僵硬等锥体外系运动障碍;晚期的副作用如迟发性运动障碍等。(2)阿立哌唑具有多巴胺激动剂活性,其副作用包括用药初期易导致激越、焦虑,表现为好斗、易怒及固执等症状,故有些人不能忍受阿立哌唑^[4]。(3)奥氮平、利培酮等第二代抗精神病药物可导致体重增加等问题,嗜睡也可能与此有关。在临床使用中应注意抗精神病药物长期治疗可导致迟发性运动障碍以及紧急撤药问题等,应详细监测患者血糖、肝功能、电解质和血脂等,尤其是针对体重增加明显的患者。

3 FXS 患者核心行为症状之三:“易激惹、心境障碍和躁狂症”的干预

除上述两项核心行为症状外,FXS 患者也经常会出现易激惹现象,有时也会伴有心境障碍及出现躁狂等。对于 FXS 患者,躁狂症和精神错乱很难区分诊断,因为在有认知损害的情况下难以定义精力充沛、目标导向活动、幻觉和妄想等症状。易激惹可能是严重抑郁症或双相情感障碍等潜在心境障碍的结果,也可能是躁狂症的症状。躁狂症可能并不由单一神经递质介导,或许涉及神经元活动中几种相互作用神经递质的变化。

3.1 SSRI 高功能的 FXS 患者出现诸如社会焦虑、刻板行为、强迫症或某种程度持续行为等相关的易激惹症状时,也可给予 SSRI 类药物治疗。低剂量缓慢加药的方法可以减少此类药物的副作用。如果 SSRI 类药物无效或易激惹行为与焦虑或固执行为无关时,阿立哌唑或利培酮等抗精神病药物可以有好的疗效。

3.2 心境稳定剂 心境稳定剂又称情绪稳定剂或抗躁狂药,主要包括碳酸锂和某些抗癫痫药,如丙戊酸钠、卡马西平和拉莫三嗪等。新型抗精神病药如第二代(喹硫平、利培酮)和第三代(阿立哌唑)也可以治疗患者的躁狂或抑郁发作症状,药物的副作用及耐受性成为选择抗精神病药物的标准。当考虑 FXS 患者确实有躁狂症,或患者出现对 SSRI 类药物无效及冲动增加或出现一系列不稳定情绪时,心境稳定剂治疗可能有效。碳酸锂是最经典的心境稳定剂,而卡马西平、拉莫三嗪和丙戊酸等抗惊厥药可用于针对躁郁症(双相障碍)的情绪不稳定。

3.3 注意事项 (1)心境稳定剂如碳酸锂盐及丙戊酸钠、卡马西平等大都需要认真监测血清药物浓度、血液常规、血液生化等。(2)临床上可能很难区分躁狂、冲动和重度多动症,当症状分类混淆不清时,需要不同的药物试验来获得适当的症状控制。(3)SSRI 类药物通常会加重情绪不稳症状,尤其是躁狂症,因此临床医生应注意,焦虑与躁狂已经稳定至少 6 个月的患者才可以使用 SSRI 类药物。(4)有些抗抑郁药如属于去甲肾上腺素和多巴胺再摄取抑制剂安非他酮,可能有较少的破坏情绪倾向,有待进一步行对照临床试验。(5)躁狂反应并不一定随停药而减轻,相反,躁狂反应长时间存在或根本不会消失,因此,应给予积极治疗及给予心境稳定剂以避免症状进一步加重。

4 FXS 患者核心行为症状之四:“注意缺陷与多动障碍”的干预

在临床实践中发现注意缺陷与多动症是 FXS 患者出现的最普遍的行为问题,尤其是男性 FXS 患者,特别是在转换和保持注意力方面有一定困难。多数男性 FXS 患儿会在 4~10 岁出现多动,随青春期来临会逐渐减少。处理这些问题的主要方法是使用精神兴奋剂药物通过增加大脑中的多巴胺转运蛋白活性和多巴胺水平而发挥其效果,这些药物有许多不同制剂,主要有:

4.1 哌甲酯(MPH)系列(利他林)或右旋安非他命 可给予患者最佳个体化给药方案和剂量,相对于 MPH 家族药物,安非他命家族平均具有双效价(即 1:2 比例的等效剂量)。MPH 和右旋型兴奋剂家族对脑内神经递质影响略有差异,因此,有些患者对 MPH 反应非常好,但对右旋型兴奋剂家族疗效不佳或出现严重的副作用,反之亦然。治疗儿童多动症时 MPH 等兴奋性药物只有短期疗效。哌醋甲酯对治疗注意力缺陷有效,且会有 2/3 的 FXS 患者社会功能得到改善^[7]。

4.2 其他药物 可乐定和胍法辛等 α -受体激动剂在治疗伴有睡眠障碍和焦虑状态为特征的注意缺陷多动障碍时也有效^[8],对伴有多动症、过度警觉、感官刺激超敏或共患注意缺陷多动障碍和抽动的 FXS 患者效果更佳,特别是年幼的儿童和严重认知障碍的患者,以及那些曾对兴奋剂出现躁动或出现抽搐的患者。多动往往也是对兴奋剂治疗的反应,通过可乐定在治疗攻击、焦虑和失眠时的副作用来治疗多动^[4-5]。

L-乙酰肉碱(左卡尼汀)对患有多动-冲动的 FXS 和注意缺陷多动障碍男孩有明显效果,且无副作用,可作为 FXS 男孩注意缺陷多动障碍治疗中兴奋剂的安全替代药^[9]。

4.3 注意事项 兴奋剂治疗^[4]后大部分男性 FXS 患者可提高注意力和减少多动症状;但在高剂量使用这些兴奋性药物时,患者可能会出现情绪不稳、易怒和激动以及食欲减少或睡眠中断等。有些患者导致烦躁加重、攻击性增强或话语增多甚至导致放弃继续服用兴奋剂。如托莫西汀是一种选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂,可用于治疗 FXS 患者的注意力问题,但该药可引起 FXS 患者易激惹和攻击行为,一旦出现上述副作用应立即停止服药。

5 FXS 患者核心行为症状之五:“重复和固执行为”干预

经常可见 FXS 患者有重复语言和固执的动作、刻板行为、不断咀嚼衣服或其他物品和扯头发等异常行为。强迫行为可能主要由 5-羟色胺系统介导,持续重复的行为和刻板行为可能会与多巴胺系统更加密切相关。因此,SSRI 类或抗精神病药两者均可能对此类行为有帮助,但持续和刻板行为可能难以靠药物予以消除,随着年纪增长症状可能会有所减轻。

6 FXS 患者核心行为症状之六:“睡眠障碍”干预

在神经内科门诊,睡眠障碍是 FXS 患者比较常见的问题^[10],作为临床医生,我们要明白如何管理不同的 FXS 患者睡眠障碍问题,无论入睡困难还是觉醒后再难入睡,或者是睡眠启动与维持均困难,最常见导致睡眠问题的原因是过度警觉和无法安顿下来^[11]。

6.1 制定一致睡眠障碍管理策略 管理患者睡眠障碍第一步是要保证行为策略的实施,如一致就寝时间与睡眠计划、睡前常规程序以及睡前和夜间醒来后镇静策略等,必要时可结合适当予以药物治疗助眠。

6.2 褪黑激素及其他药物的运用 褪黑激素已被成功地用于治疗有睡眠问题的一组 FXS 儿童,该药在治疗入睡困难方面特别有效(睡眠诱导问题)^[12]。如果睡眠问题主要是夜间觉醒,建议给予缓释剂型药物可能更有益。如果褪黑激素无效,服用可乐定和胍法辛、曲唑酮、喹硫平等 α_2 激动剂,这些药物都可以帮助诱导和维持睡眠。可乐定是这些药物中副作用最少的,故通常首先试用该药。但应注意 α_2 受体激动剂可以导致夜间失眠。

6.3 控制焦虑 睡眠问题是潜在焦虑的症状,适当药物控制焦虑症状后睡眠问题会得到解决。

7 小结

尽管目前有些针对 FXS 发病机制的药物已被研发和逐步进入临床研究,但疗效还尚待明确,对不同核心行为症状予以精神药物治疗具有较大的临床实际意义。该指南指出 FXS 患者可能对精神药物更敏感,比普通人群有更小的反应阈值,相对低剂量就会有副作用。因此,FXS 药物治疗的重要原则是个体化,以低剂量起始逐渐加量滴定,直到出现期望的疗效或出现副作用为止。

8 参考文献

- [1] Fragile X Clinical & Research Consortium. Consensus of the Fragile X Clinical & Research Consortium on Clinical Practices [EB/OL]. [2014-12-08]. <http://www.fxrc.org/index.php/document-library/81>.
- [2] Aubertin G, Turk J, Levitas A, et al. Consensus of the Fragile X Clinical & Research Consortium on Clinical Practices. Medications for Individuals with Fragile X Syndrome [EB/OL]. [2014 -12 -08].http://www.fragilex.org/wp-content/uploads/2012/08/Medications_for_Individuals_with_Fragile_X_Syndrome2012-Oct.pdf.
- [3] Hagerman RJ, Hills J, Scharfenaker S, et al. Fragile X syndrome and selective mutism [J]. Am J Med Genet, 1999, 83(4): 313-317.
- [4] Berry-Kravis E, Sumis A, Hervey C, et al. Clinic-based retrospective analysis of psychopharmacology for behavior in fragile x syndrome [J]. Int J Pediatr, 2012;843016.
- [5] Hagerman RJ, Riddle JE, Roberts LS, et al. A survey of the efficacy of clonidine in fragile X syndrome [J]. Dev Brain Dysfunct, 1995, 8: 336-344.
- [6] Erickson CA, Stigler KA, Wink LK, et al. A prospective open-label study of aripiprazole in fragile X syndrome [J]. Psychopharmacology (Berl), 2011, 216(1):85-90.
- [7] Hagerman RJ, Murphy MA, Wittenberger MD. A controlled trial of stimulant medication in children with the fragile X syndrome [J]. Am J Med Genet, 1988, 30 (1-2): 377-392.
- [8] Ingrassia A, Turk J. The use of clonidine for severe and intractable sleep problems in children with neurodevelopmental disorders--a case series [J]. Eur Child Adolesc Psychiatry, 2005, 14(1):34-40.
- [9] Torrioli MG, Vernacotola S, Peruzzi L, et al. A double-blind, parallel, multicenter comparison of L-acetylcarnitine with placebo on the attention deficit hyperactivity disorder in fragile X syndrome boys [J]. Am J Med Genet A, 2008, 146A(7):803-812.
- [10] Kronk R, Bishop EE, Raspa M, et al. Prevalence, nature, and correlates of sleep problems among children with fragile X syndrome based on a large scale parent survey [J]. Sleep, 2010, 33(5):679-687.
- [11] Turk J. Sleep disorders in children and adolescents with learning disabilities and their management [J]. Adv Ment Health Learn Disabil, 2010, 4(1):50-59.
- [12] Wirojanan J, Jacquemont S, Diaz R, et al. The efficacy of melatonin for sleep problems in children with autism, fragile X syndrome, or autism and fragile X syndrome [J]. J Clin Sleep Med, 2009, 5(2):145-150.

(收稿:2014-12-08 编辑:袁宁)

表 1 症状评定量表

目标症状	是	否
1.焦虑		
2a.攻击性		
2b.自残行为(例如咬手、扯头发)		
3a.易激惹		
3b.躁狂症(持续情绪高涨或行为失控)		
4a.注意力障碍		
4b.多动症		
5a.固执和刻板行为(程式化/墨守成规、在计划或其他事情上很难有微细变化)		
5b.重复运动或感觉活动(例如拍打或刻板运动)		
6.睡眠障碍(失眠症或夜间觉醒)		