

α_2 -肾上腺素受体激动剂治疗抽动障碍的研究进展



童 畅¹, 辛莹莹², 卢 青¹, 孙 丹¹, 刘智胜¹

1. 华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院神经内科, 湖北省儿童神经发育障碍临床医学研究中心 (武汉 430016)
2. 华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院儿童保健科 (武汉 430016)

【摘要】 抽动障碍是一种常见的于儿童时期起病的神经发育障碍性疾病, 主要表现为不自主的运动和/或发声抽动。抽动障碍的治疗方式包括药物和非药物治疗。 α_2 -肾上腺素受体激动剂 (包括可乐定、胍法辛) 是治疗抽动障碍的一线药物, 尤其适用于轻中度抽动障碍共患注意缺陷多动障碍, 其使用量逐年上升, 合理用药受到密切关注。本文系统梳理了 α_2 -肾上腺素受体激动剂治疗抽动障碍的作用机制、药动学和药效学特点、相关临床研究, 以探讨总结其在临床疗效、安全性等方面的证据, 同时探讨了当前研究在数据质量、长期疗效监测、药物代谢相关基因多态性等方面存在的不足, 为进一步的研究提供思路。

【关键词】 抽动障碍; α_2 -肾上腺素受体激动剂; 可乐定; 胍法辛

【中图分类号】 R 971+.93 **【文献标识码】** A

Research progression of α_2 -adrenoceptor receptor agonists in treating tic disorder

TONG Chang¹, XIN Yingying², LU Qing¹, SUN Dan¹, LIU Zhisheng¹

1. Department of Neurology, Wuhan Children's Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science & Technology, Hubei Provincial Clinical Medical Research Center for Neurodevelopmental Disorders in Children, Wuhan 430016, China
 2. Department of Child Health, Wuhan Children's Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science & Technology, Wuhan 430016, China
- Corresponding author: LIU Zhisheng, Email: liuzhisheng@hust.edu.cn

【Abstract】 Tic disorder is a common neurodevelopmental disorder that develops in childhood, mainly characterized by motor and/or vocal tics. The treatment methods for tic disorders include both pharmacological and non-pharmacological interventions. α_2 -adrenoceptor receptor agonists (including clonidine and guanfacine) are the first-line drugs for treating tic disorders, especially for mild to moderate tic disorders with comorbid attention-deficit hyperactivity disorder. Moreover, the usage of α_2 -adrenoceptor receptor agonists has been increasing year by year, and their rational use has attracted closed attention. To summarize the evidence regarding clinical efficacy and safety, this article systematically reviews the mechanism, pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics, and relative clinical researches of α_2 -adrenoceptor receptor agonists in treating tic disorders. However, data quality, long-term efficacy monitoring, and genetic polymorphisms related

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202508069

基金项目: 国家重点研发计划 (2016YFC1306202); 湖北省科技计划项目 (2022DCC020); 山西省抽动在线公益基金会研究项目 (2025TD0FRP002)

通信作者: 刘智胜, 博士, 主任医师, Email: liuzhisheng@hust.edu.cn

<https://ywlbxb.whuzhmedj.com/>

to drug metabolism still have limitations, providing insights for further research.

【Keywords】 Tic disorder; α_2 -adrenoceptor receptor agonists; Clonidine; Guanfacine

抽动障碍 (tic disorders, TD) 是一种起病于儿童时期的神经系统发育障碍性疾病, 需要进行全生命周期慢病管理。根据 TD 的临床特点和病程长短, 可将其分为暂时性抽动障碍 (provisional tic disorders, PTD)、慢性运动或发声抽动障碍 (chronic tic disorders, CTD) 和 Tourette 综合征 (Tourette syndromes, TS) 三种类型^[1]。TD 的病因及发病机制目前尚未完全明确, 可能与皮质-基底神经节-丘脑-皮质环路 (cortico-striato-thalamo-cortical, CSTC) 所涉及的神经递质失衡有关^[2]。目前, 治疗 TD 的常用药物包括多巴胺受体阻滞剂 (硫必利和阿立哌唑)、 α_2 -肾上腺素受体激动剂 (可乐定和胍法辛) 等。 α_2 -肾上腺素受体激动剂是治疗轻中度 TD 的一线药物, 尤其适用于 TD 合并注意缺陷多动障碍 (attention deficit hyperactivity disorder, ADHD)。药物流行病学研究^[3]表明, α_2 -肾上腺素受体激动剂使用量正逐年上升, 且在 6 岁以下 TD 患儿中使用量已显著高于抗精神病类药物。 α_2 -肾上腺素受体激动剂治疗 TD 的机制与去甲肾上腺素 (norepinephrine, NE) 能神经元相关, 在临床使用中具有良好的有效性和安全性。本文就目前 α_2 -肾上腺素受体激动剂治疗 TD 的临床研究和应用进展进行综述, 同时展望其未来在精准用药、长期疗效等方面的作用, 为临床合理用药提供思路。

1 α_2 -肾上腺素受体激动剂及其治疗 TD 的作用机制

肾上腺素受体 (adrenergic receptor, AR) 属于 G 蛋白偶联受体超家族成员, 可与内源性的儿茶酚胺类激素肾上腺素和 NE 结合, 调节平滑肌收缩、神经递质释放、心率和心脏传导功能等生物学功能。根据对肾上腺素、NE 和异丙肾上腺素的亲和性, AR 可分为 α -AR 和 β -AR^[4]。其中, α -AR 根据其药理学特性分为 α_1 -AR 和 α_2 -AR, α_1 -AR 可被苯肾上腺素和甲氧胺激活, 可选择性地被哌唑嗪拮抗; α_2 -AR 可被 NE 和可乐定激活, 可被罗莫素、阿拉可乐定和育亨宾竞争性拮抗^[5]。 α_2 -AR 为 7 次跨膜受体, 由 450 个氨基酸残基组成, 其胞内的疏水片段为 NE 结合的位点。 α_2 -AR 在

人体内广泛分布, 在外周神经系统中, α_2 -AR 分布于外周感觉神经末梢和交感神经末梢。在脊髓水平, α_2 -AR 分布于背角神经元和初级传入神经元末梢。在脑干水平, α_2 -AR 主要分布于蓝斑神经核延脑头端腹内侧区^[6]。利用现代的分子克隆技术, α_2 -AR 可分为 α_{2A} (α_{2b})、 α_{2B} 和 α_{2C} 三种亚型, 各种亚型只能产生部分的 α_2 -AR 激动效应。右美托咪定和可乐定通过激活 α_{2A} -AR 介导中枢镇静和降压作用^[7-8]; 研究^[9]表明激动 α_{2B} -AR 可引起外周血管收缩; 而 α_{2C} -AR 与多种神经精神疾病的发生相关, 具有潜在应用价值^[10]。但目前尚缺乏不同 α_2 -AR 亚型在 TD 致病和治疗中作用的研究。

NE 是 α_2 -AR 的配体, 主要在蓝斑核神经元中合成。NE 能蓝斑神经元投射到整个大脑, 执行多种生物学功能^[11]。研究^[12]表明 NE 介导的压力源是影响抽动严重程度的重要机制之一, 成年 TD 患者被发现脑脊液 NE 水平升高。可乐定通过激动中枢延脑孤束核及侧网状核的 NE 能神经元的突触后膜的 α_2 -AR, 降低 NE 系统活性, 从而改善抽动症状^[13]。胍法辛对 ADHD 具有较好疗效, 但对 TD 的疗效尚不确切。ADHD 患者存在抑制能力受损, 在执行抗扫视任务这一抑制行动时, 背外侧前额叶皮层 (prefrontal cortex, PFC) 高度激活, 表明 PFC 参与 ADHD 发生^[14]。胍法辛通过激活 PFC 中的突触后 α_2 -AR, 抑制环腺苷酸-蛋白激酶 A-钾离子信号通路, 增强神经元之间的连接, 从而改善 PFC 的功能受损所导致的精神障碍^[15], 提示胍法辛具有通过影响 PFC 改善患儿 ADHD 及共患其他精神障碍的潜力。

神经递质的失衡和神经免疫因素可对 CSTC 环路产生影响, 影响 TD 的发生^[16]。有研究^[17]表明可乐定透皮贴片 (clonidine adhesive patch, CAP) 可显著下调兴奋性神经递质多巴胺、5-羟色胺、NE、高香草酸、谷氨酸和天冬氨酸水平, 且联用维生素 D₃ 效果更为显著。CAP 联合硫必利, 较硫必利单药治疗能更显著下调血清兴奋性氨基酸水平^[18]。此外, 可乐定也对免疫细胞水平有影响。T 细胞功能紊乱可能与 TD 相关, TS 患儿血液中 CD4⁺/CD8⁺ 比值较健康对照组低^[1]。CAP 联

用硫必利较硫必利单药能显著提高 TD 患儿外周血 CD4⁺/CD8⁺ 比值^[18]。可乐定也可能影响 T 淋巴细胞亚群水平。研究^[17]发现 CAP 治疗后, TD 患儿总 T 淋巴细胞、辅助 T 淋巴细胞、辅助 T 淋巴细胞/抑制性 T 淋巴细胞比值升高, 抑制性 T 淋巴细胞水平降低。以上研究表明可乐定可影响神经递质水平和神经免疫, 可能作为治疗 TD 的机制。

综上, α_2 -肾上腺素受体激动剂治疗 TD 的作用机制尚未完全明了, 有待进一步研究。

2 α_2 -肾上腺素受体激动剂的药动学和药效学特点

在药物代谢动力学方面, 可乐定的代谢主要涉及肝脏细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP450) 酶系中的 CYP2D6 酶 (cytochrome P450 2D6)。CYP2D6 酶将可乐定代谢为 4-羟基可乐定 (4-OH clonidine)。CYP2D6 单核苷酸多态性对可乐定的代谢速率和内在清除率有影响, 导致患者在正常剂量的药物下产生毒性或无反应性^[19]。

胍法辛是另一种选择性 α_2 -肾上腺素受体激动剂, 其对 α_2 -AR 的亲合力为可乐定的 12 倍。放射配体分析结果表明, 胍法辛对大脑皮层的 α_2 -AR 高度选择性亲和, 而与多巴胺、5-羟色胺、组胺 H₁ 等受体和 β -AR 无结合活力^[20]。胍法辛偏向于与前额叶中的突触后 α_2 -AR 结合, 与改善注意和组织能力相关^[21]。在药物代谢动力学上, 胍法辛主要由 CYP450 酶系中的 CYP3A4 酶 (cytochrome P450 3A4) 代谢为 3-羟基胍法辛 (3-OH guanfacine)。对健康成人的研究^[22]证实, CYP3A4 抑制剂 (如酮康唑、红霉素) 可升高胍法辛血药浓度, 增加不良反应风险; 而 CYP3A4 诱导剂 (如利福平、卡马西平) 可降低其浓度而影响疗效。

3 α_2 -肾上腺素受体激动剂在 TD 治疗中的研究和应用

3.1 可乐定

可乐定用于治疗 TD 的常用剂型包括口服剂型 (片剂和缓释片) 和 CAP。CAP 目前是儿童和青少年轻中度 TD 患者的首选用药, 系临床应用最广泛的 α_2 -肾上腺素受体激动剂^[23]。较之于可乐定口服剂型, CAP 可在长达 1 周的时间范围内

持续给药, 其血药浓度无明显波峰和波谷, 发挥效应稳定, 且给药和撤药方便^[24]。

早期可乐定以口服给药为主, 既往研究表明其对抽动症状有缓解。Leckman 等^[25]发现口服可乐定较安慰剂更显著改善 TS 患儿的 TS 综合严重程度量表 (Tourette Syndrome Global Scale, TSGS) 评分, 但仅对运动抽动的改善有显著效果。Gaffney 等^[26]发现 TS 患者口服可乐定 ($n=12$) 或利培酮 ($n=9$) 治疗 8 周后, 2 组的耶鲁综合抽动严重程度量表 (Yale Global Tic Severity Scale, YGTSS) 总分减少值无显著差异, 表明可乐定与利培酮的近期疗效相当。ADHD 是 TD 最常见的共患病。可乐定对 ADHD 亦有改善。Steingard 等^[27]回顾性分析接受可乐定治疗的 ADHD ($n=30$) 和 ADHD 共患 TD ($n=24$) 患者, 发现 ADHD 共患 TD 患者的有效率显著高于 ADHD 患者, 表明可乐定对 ADHD 的疗效受其共患疾病影响。

目前, 可乐定治疗 TD 以 CAP 给药为主。已有的研究表明 CAP 能在早期缓解 TD 症状。李国凯等^[28]的研究发现 CAP 用药至第 8、12 周时, 仅显著改善了 TD 的运动抽动症状, 但对发声抽动和功能损害的改善作用有限。一项在中重度 TD 合并 ADHD 患儿中开展的研究^[29]发现, CAP 在 12 周内能显著改善 TD 和 ADHD 症状。以上结果表明, CAP 治疗 TD 及 ADHD 共患 TD 能在早期产生疗效, 但是对发声抽动和功能损害的缓解有限。

氟哌啶醇是多巴胺 D₂ 受体阻滞剂, 是治疗 TD 的二线药物。前瞻性研究^[30-32]表明 CAP 治疗 TD 的效果较氟哌啶醇更显著。一项在中重度 TD 患儿中的研究^[33]表明, 治疗第 1 周时 CAP 的有效率、YGTSS 总分和各项分值的减分率均显著低于氟哌啶醇组; 第 3、5、8 周时, 2 组间上述指标已无明显差异, 表明 CAP 对中重度 TD 患儿起效较氟哌啶醇慢, 但疗效相当。上述研究结果提示 CAP 对 TD 疗效至少与氟哌啶醇相当甚至更优, 但不同研究在 TD 的分型和严重程度分级上存在不一致, 且缺少长期疗效观察。

3.2 胍法辛

2009 年, 胍法辛缓释片被美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准为儿童和青少年 ADHD 患者用药^[34]。胍法辛对 ADHD 的疗效较确切, 但对治疗 TD 的研究结果尚不一致。Scahill 等^[35]将 TD 共患 ADHD 患儿随

机分为胍法辛 ($n=17$) 和安慰剂组 ($n=17$) 治疗 8 周, 发现胍法辛较安慰剂能更显著降低患儿的 YGTSS 和 ADHD 评定量表 (ADHD Rating Scale, 18-item) 评分, 表明胍法辛对 TD 和 ADHD 具有改善作用。但也有两项研究^[36-37]发现胍法辛治疗 TD 患儿 4 周和 8 周后, 患儿 YGTSS 总分和各项得分的改善均较安慰剂无显著差异。综上, 已有的关于胍法辛对 TD 的疗效的研究结果尚不肯定, 且相关研究较少。

3.3 联合用药

在 TD 治疗中, CAP 常与其他药物联用。罗华荣等^[38]纳入重度 TD 患儿, 发现联合 CAP 和硫必利治疗第 8、12 周时 YGTSS 评分下降较单用 CAP 或硫必利显著, 但各组之间的总体有效率无显著差异。吴小芳等^[39]进行为期 48 周的研究发现, 联合应用 CAP 和硫必利、单用 CAP 和硫必利均

能显著降低 YGTSS 评分; 在 24 周前, 联合用药较单用 CAP 或硫必利的疗效更显著, 但 24 周以后各组之间效果无显著差异。以上研究提示 CAP 联合硫必利较单药治疗可能更早地改善 TD 症状, 但联合用药较单药治疗的长期效果无显著差异。

3.4 辅助治疗

研究^[40]表明, TD 患儿血清维生素 D 水平较正常儿童低, 且维生素 D 水平与 TD 严重程度负相关。补充维生素 D 可作为 TD 的辅助治疗手段。两项前瞻性研究^[17, 41]发现, CAP 联合维生素 D₃ 治疗 TD 12 周后, 患者 YGTSS 总分下降及有效率均明显优于单用 CAP, 表明补充维生素 D₃ 辅助治疗能更有效改善 TD。

综合上述临床研究, 将其研究类型、基本信息、药物干预方案、随访时间、受试者分组和主要结局指标汇总于表 1。

表1 α_2 -肾上腺素受体激动剂治疗抽动障碍的临床研究
Table 1. Research of α_2 -adrenoceptor agonists in treating tic disorder

研究	研究类型	年龄 (岁)	男性比例 (%)	诊断	例数 (T/C)	干预方案		随访 时间	主要结 局指标
						T	C		
Leckman 1991 ^[25]	随机化、双盲 对照研究	7~48	80.0	TS	21/19	口服可乐定4~5 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ (最大剂量0.25 $\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$)	安慰剂	12周	①②
Gaffney 2002 ^[26]	前瞻性、双盲 研究	7~17	90.0	TS	12/9	口服可乐定, 最大剂量: 0.005 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 或 0.35 $\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 最小剂量: 0.002 5 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$	利培酮最大剂量: 0.06 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 最小剂量: 0.03 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$	8周	③④⑤
Steingard 1993 ^[27]	回顾性研究	5~18	89.0	ADHD、 ADHD+TD	ADHD+ TD: 30 ADHD: 24	口服可乐定, 平均剂量 (0.19 $\pm$ 0.02) $\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$	/	4年	⑥
Song 2017 ^[28]	前瞻性、单中 心、自身对照 研究	6~16	83.0	TD	T: 41	CAP ^a	/	12周	③
李国凯 2022 ^[29]	前瞻性、自身 对照研究	4~10	72.0	ADHD+TD	T: 36	CAP ^a	/	12周	③⑦
Du 2008 ^[32]	随机化、双 盲、多中心、 安慰剂对照 研究	6~18	84.0	TD	280/101	CAP ^a	安慰剂	4周	③
Jiao 2016 ^[30]	前瞻性研究	5~12	77.0	TS	128/116	CAP ^a	氟哌啶醇0.5~ 0.7 mg , bid	4周	③
康华 2009 ^[31]	前瞻性研究	5~17	72.0	TS	65/54	CAP ^a	氟哌啶醇0.5~ 0.7 mg , bid	4周	③
郭敬民 2017 ^[33]	前瞻性研究	5~12	72.0	TD	70/64	CAP ^a	氟哌啶醇 0.075 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$	8周	③
廖捷 2023 ^[42]	前瞻性研究	3~10	76.0	ADHD+TD	60/60	托莫西汀1.4~1.8 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ CAP ^a	托莫西汀1.4~ 1.8 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 硫 必利 0.05 mg , bid	12周	③⑦⑧
罗华荣 2024 ^[38]	前瞻性研究	4~16	55.0	TD	C1: 39 C2: 39 T: 41	联用CAP ^a 和硫必利 (最大剂量 600 $\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$)	C1: CAP ^a ; C2:硫必 利 (最大剂量 600 $\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$)	12周	③

续表1

研究	研究类型	年龄 (岁)	男性比例 (%)	诊断	例数 (T/C)	干预方案		随访 时间	主要结 局指标
						T	C		
杨春松 2021 ^[39]	前瞻性队列 研究	—	73.0	TD	C1: 104 C2: 104 T: 104	联用CAP ^a 和硫必利 150~500 mg·d ⁻¹	C1: CAP ^a ; C2: 150~500 mg·d ⁻¹	12周	③
Seahill 2001 ^[35]	随机化、双 盲、安慰剂 对照研究	7~15	—	ADHD+TD	17/17	胍法辛: d1~3, 0.5 mg; d4~7, 1.0 mg; d8~56, 1.5 mg	安慰剂	8周	③⑨
Cummings 2002 ^[36]	随机化、双 盲、安慰剂 对照研究	6~16	83.0	TS或CTD	12/12	胍法辛: d1~7, 2 mg· d ⁻¹ ; d8~14, 1.5 mg; d15~28, 2 mg	安慰剂	4周	③⑨
Murphy 2017 ^[37]	随机化、多中 心、双盲、安 慰剂对照研究	6~17	68.0	CTD (YGTSS≥ 20且 CGI-S≥4)	16/18	胍法辛 ^b	安慰剂	8周	③⑨⑩

注: —, 缺少相应信息; /, 未设置外部对照组; T, 试验组; C, 对照组; ^a, 按患者体重给药, 20~40 kg, 1.0 mg, 每周1次; 41~60 kg, 1.5 mg, 每周1次; ≥60 kg, 2.0 mg, 每周1次。^b, 体重≤25 kg: d1~14, 3 mg; d15~28, 2 mg; d29~56, 3 mg; 体重>25 kg: d1~7, 4 mg; d8~14, 2 mg; d15~21/28, 3 mg; d22/29~56, 4 mg; ① TSGS; ② TS 临床疗效总量表; ③ YG TSS; ④ 耶鲁-布朗强迫量表评分; ⑤ ADHD 评定量表评分; ⑥ ADHD 临床疗效总量表评分; ⑦ Conners 父母症状问卷 (Parent Symptom Questionnaire, PSQ) 评分; ⑧ 视听整合连续测试; ⑨ ADHD RS; ⑩ PUTS。

3.5 治疗安全性

可乐定口服剂型的不良反应以镇静最常见, 部分患者亦有头晕、口干发生; CAP 以贴片局部皮疹和过敏最为常见, 但多较轻微, 可自行或口服抗过敏药缓解, 较少发生终止用药的情况。CAP 的常见不良反应还包括头晕、嗜睡、口干。胍法辛的不良反应有镇静、睡眠和情绪问题等。可乐定最初作为口服降压药使用, 治

疗 TD 的透皮贴剂剂量较小, 尚未见心血管不良反应的研究报道。此外, 目前的临床研究较少关注血流动力学指标影响。一项回顾性研究^[18]进行了较为全面的血流动力学指标监测, 发现与单用硫必利相比, CAP 联合硫必利对患者心率、能量转换指数、左心室机械效率、心肌耗氧量等无明显影响。上述临床研究的药物不良反应发生情况见表 2。

表2 α₂-肾上腺素受体激动剂治疗抽动障碍相关不良反应
Table 2. Adverse effects reported in α₂-adrenoceptor agonists treating tic disorder

纳入研究	所用药物	例数	不良反应类型 (例数)	因不良反应 退出例数
Leckman 1991 ^[25]	口服可乐定	21	2 ^a	0
Gaffney 2002 ^[26]	口服可乐定	12	镇静 (5), 头晕 (2), 僵硬 (2), 口干 (1)	0
Steingard 1993 ^[27]	口服可乐定	54	镇静 (22)	5
Song 2017 ^[28]	CAP	41	皮疹 (1), 血尿 (1)	0
李国凯 2022 ^[29]	CAP	36	皮疹 (2)	0
Du 2008 ^[32]	CAP	280	皮疹 (3), 心电图异常 (2), 嗜睡 (1) 轻度头痛 (1), 失眠 (1)	0
Jiao 2016 ^[30]	CAP	128	血压降低和头晕 (3)	0
康华 2009 ^[31]	CAP	65	血压降低和头晕 (1)	0
郭敬民 2017 ^[33]	CAP	70	皮疹 (6)	0
杨春松 2021 ^[39]	CAP	104	皮肤过敏 (10), 嗜睡 (1), 烦躁 (1), 恶心呕吐 (2)	—
汪忠鸿 2022 ^[41]	CAP	40	皮肤过敏 (4), 嗜睡 (1), 干呕 (1)	—
吴玲玲 2024 ^[18]	CAP+硫必利	63	皮疹 (2), 头晕 (1), 口干 (2), 心电图异常 (1)	—
Seahill 2001 ^[35]	胍法辛	17	镇静 (7), 早醒 (3), 口干 (4), 便秘 (2), 食欲不振 (2)	1 (镇静)
Cummings 2002 ^[36]	胍法辛	12	头痛、疲劳 (1), 疲劳嗜睡 (2), 噩梦 (1)	2 (疲劳嗜睡)
Murphy 2017 ^[37]	胍法辛	16	疲劳 (14), 困倦 (12), 嗜睡 (7), 头痛 (10), 激惹 (9), 心境低落 (7), 焦虑 (2), 情绪问题 (6), 白日梦 (6), 入睡困难 (5), 早醒 (2), 口干 (10), 胃痛 (8), 食欲不振 (8), 便秘 (2), 恶心 (2), 食欲亢进 (2), 皮疹 (3), 低血压 (3), 其他 (3)	1 (心境低落)

注: ^a, 具体不良反应类型未报道; —, 缺少相应信息。

4 总结与展望

α_2 -肾上腺素受体激动剂是治疗 TD 的一线药物之一, 具有较好的有效性和安全性, 但目前的研究尚存在异质性和不足: ①部分临床研究对纳入的病例没有对 TD 类型和严重程度进行分层, 且缺乏对共患病的诊断; ②纳入的病例大部分为男性, 这可能与 TD 流行病学特点相关; ③部分研究观察节点为近期疗效, 仍缺乏关于其远期疗效的研究; ④部分研究入组患者数量较少, 可能对结果的可靠性产生影响; ⑤缺乏个体化用药指导意见, 可乐定和胍法辛主要经由肝脏中的 CYP450 酶系代谢, 存在单核苷酸多态性, 可能对治疗疗效和不良反应发生率有潜在影响, 但既往研究未见相关分析, 同时 α_2 -肾上腺素受体激动剂的药动学研究数据多来源于成人, 其在儿童和青少年群体中的外推适用性缺乏验证。今后有待更科学、更严谨的研究设计进一步探索 α_2 -肾上腺素受体激动剂的有效性和安全性, 以指导临床合理用药。

利益冲突声明: 作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

参考文献

- Li Y, Wang X, Yang H, et al. Profiles of proinflammatory cytokines and T cells in patients with tourette syndrome: a Meta-analysis[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 843247. DOI: [10.3389/fimmu.2022.843247](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.843247).
- Naro A, Billeri L, Colucci VP, et al. Brain functional connectivity in chronic tic disorders and gilles de la tourette syndrome[J]. *Prog Neurobiol*, 2020, 194: 101884. DOI: [10.1016/j.pneurobio.2020.101884](https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2020.101884).
- Cothros N, Martino D, McMorris C, et al. Prescriptions for alpha agonists and antipsychotics in children and youth with tic disorders: a pharmacoepidemiologic study[J]. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*, 2019, 15: 9. DOI: [10.7916/tohm.v0.645](https://doi.org/10.7916/tohm.v0.645).
- Ahlquist RP. A study of the adrenotropic receptors[J]. *Am J Physiol*, 1948, 153(3): 586–600. DOI: [10.1152/ajplegacy.1948.153.3.586](https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1948.153.3.586).
- Saunders C, Limbird LE. Localization and trafficking of alpha2-adrenergic receptor subtypes in cells and tissues[J]. *Pharmacol Ther*, 1999, 84(2): 193–205. DOI: [10.1016/s0163-7258\(99\)00032-7](https://doi.org/10.1016/s0163-7258(99)00032-7).
- Civantos CB, Aleixandre DAA. Alpha-adrenoceptor subtypes[J]. *Pharmacol Res*, 2001, 44(3): 195–208. DOI: [10.1006/phrs.2001.0857](https://doi.org/10.1006/phrs.2001.0857).
- Persson N, Uusalo P, Nedergaard M, et al. Could dexmedetomidine be repurposed as a glymphatic enhancer?[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2022, 43(12): 1030–1040. DOI: [10.1016/j.tips.2022.09.007](https://doi.org/10.1016/j.tips.2022.09.007).
- Reid JL. Alpha-adrenergic receptors and blood pressure control[J]. *Am J Cardiol*, 1986, 57(9): 6E–12E. DOI: [10.1016/0002-9149\(86\)90716-2](https://doi.org/10.1016/0002-9149(86)90716-2).
- Muszkat M, Sofowora GG, Xie HG, et al. Alpha2B adrenergic receptor 301–303 deletion polymorphism and vascular alpha2 adrenergic receptor response[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2005, 15(1): 23–28. DOI: [10.1097/01213011-200501000-00004](https://doi.org/10.1097/01213011-200501000-00004).
- Cottingham C, Ferryman CJ, Wang Q. α_2 Adrenergic receptor trafficking as a therapeutic Target in antidepressant drug action[J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2015, 132: 207–225. DOI: [10.1016/bs.pmbts.2015.03.007](https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2015.03.007).
- Goulty M, Botton-Amiot G, Rosato E, et al. The monoaminergic system is a bilaterian innovation[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 3284. DOI: [10.1038/s41467-023-39030-2](https://doi.org/10.1038/s41467-023-39030-2).
- Rizzo R, Gulisano M, Cali PV, et al. Tourette syndrome and comorbid ADHD: current pharmacological treatment options[J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2013, 17(5): 421–428. DOI: [10.1016/j.ejpn.2013.01.005](https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2013.01.005).
- Bortolato M, Chen K, Shih JC. Monoamine oxidase inactivation: from pathophysiology to therapeutics[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2008, 60(13–14): 1527–1533. DOI: [10.1016/j.addr.2008.06.002](https://doi.org/10.1016/j.addr.2008.06.002).
- Fernandez-Ruiz J, Hakvoort SR, Alahyane N, et al. Dorsolateral prefrontal cortex hyperactivity during inhibitory control in children with ADHD in the antisaccade task[J]. *Brain Imaging Behav*, 2020, 14(6): 2450–2463. DOI: [10.1007/s11682-019-00196-3](https://doi.org/10.1007/s11682-019-00196-3).
- Arnsten AFT. Guanfacine's mechanism of action in treating prefrontal cortical disorders: successful translation across species[J]. *Neurobiol Learn Mem*, 2020, 176: 107327. DOI: [10.1016/j.nlm.2020.107327](https://doi.org/10.1016/j.nlm.2020.107327).
- 许婉冰, 孙丹, 刘智胜. 儿童抽动障碍共患注意缺陷多动障碍相关神经递质水平的研究进展 [J]. *国际儿科学杂志*, 2023, 50(7): 482–486. [Xu WB, Sun D, Liu ZS. Advances in the levels of neurotransmitters associated with attention deficit hyperactivity disorder in children with tic disorders[J]. *International Journal of Pediatrics*, 50(7): 482–486.] DOI: [10.3760/cma.j.issn.1673-4408.2023.07.013](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4408.2023.07.013).
- 董菲艳, 卓晓峰, 陈竞建, 等. 可乐定联合维生素 D₃ 治疗儿童抽动障碍疗效分析及对神经免疫功能的影响 [J]. *中南医学科学杂志*, 2024, 52(5): 815–818. [Dong FY, Zhuo XF, Chen JJ, et al. Analysis of therapeutic effects of clonidine combined with vitamin D₃ in the treatment of children with tic disorder and their influence on neuroimmune function[J]. *Medical Science Journal of Central South China*, 52(5): 815–818.] DOI: [10.15972/j.cnki.43-1509/r.2024.05.031](https://doi.org/10.15972/j.cnki.43-1509/r.2024.05.031).
- 吴玲玲, 林彩梅. 可乐定透皮贴剂联合硫必利对抽动障碍患儿血流动力学及抽动程度的影响 [J]. *深圳中西医结合杂志*, 2024, 34(15): 102–105. DOI: [10.16458/j.cnki.1007-0893.2024](https://doi.org/10.16458/j.cnki.1007-0893.2024).

- 15.031.
- 19 Li XY, Hu XX, Yang F, et al. Effects of 24 *CYP2D6* variants found in Chinese population on the metabolism of clonidine *in vitro*[J]. Chem Biol Interact, 2019, 313: 108840. DOI: [10.1016/j.cbi.2019.108840](https://doi.org/10.1016/j.cbi.2019.108840).
- 20 Sorkin EM, Heel RC. Guanfacine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in the treatment of hypertension[J]. Drugs, 1986, 31(4): 301–336. DOI: [10.2165/00003495-198631040-00003](https://doi.org/10.2165/00003495-198631040-00003).
- 21 Aoki C, Go CG, Venkatesan C, et al. Perikaryal and synaptic localization of alpha 2A-adrenergic receptor-like immunoreactivity[J]. Brain Res, 1994, 650(2): 181–204. DOI: [10.1016/0006-8993\(94\)91782-5](https://doi.org/10.1016/0006-8993(94)91782-5).
- 22 Li A, Yeo K, Welty D, et al. Development of guanfacine extended-release dosing strategies in children and adolescents with ADHD using a physiologically based pharmacokinetic model to predict drug–drug interactions with moderate CYP3A4 inhibitors or inducers[J]. Paediatr Drugs, 2018, 20(2): 181–194. DOI: [10.1007/s40272-017-0270-0](https://doi.org/10.1007/s40272-017-0270-0).
- 23 柯钟灵, 陈燕惠, 念欲霞, 等. 可乐定透皮贴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. [Ke ZL, Chen YH, Nian YX, et al. Efficacy and safety of clonidine adhesive patch in the treatment of childhood tic disorders: a systematic review and Meta-analysis[J]. Chinese Journal of Evidence-Based Pediatrics, 2016, 11(6): 426–430.] DOI: [10.3969/j.issn.1673-5501.2016.06.005](https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-5501.2016.06.005).
- 24 Weber MA, Drayer JJ, Brewer DD, et al. Transdermal continuous antihypertensive therapy[J]. Lancet, 1984, 8367: 9–11. DOI: [10.1016/s0140-6736\(84\)90180-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(84)90180-6).
- 25 Leckman JF, Hardin MT, Riddle MA, et al. Clonidine treatment of Gilles de la Tourette's syndrome[J]. Arch Gen Psychiatry, 1991, 48(4): 324–328. DOI: [10.1001/archpsyc.1991.01810280040006](https://doi.org/10.1001/archpsyc.1991.01810280040006).
- 26 Gaffney GR, Perry PJ, Lund BC, et al. Risperidone versus clonidine in the treatment of children and adolescents with Tourette's syndrome[J]. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2002, 41(3): 330–336. DOI: [10.1097/00004583-200203000-00013](https://doi.org/10.1097/00004583-200203000-00013).
- 27 Steingard R, Biederman J, Spencer T, et al. Comparison of clonidine response in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder with and without comorbid tic disorders[J]. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1993, 32(2): 350–353. DOI: [10.1097/00004583-199303000-00016](https://doi.org/10.1097/00004583-199303000-00016).
- 28 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. DOI: [10.3389/fneur.2017.00032](https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00032).
- 29 李国凯, 黄欣欣, 欧萍, 等. 可乐定透皮贴治疗中重度抽动障碍共患注意缺陷多动障碍儿童的近期疗效 [J]. 海峡药学报, 2022, 34(6): 64–66. [Li GK, Huang XX, Ou P, et al. Short-term efficacy of clonidine transdermal patch in the treatment of children with moderate-to-severe tic disorder comorbid with attention deficit hyperactivity disorder[J]. Strait Pharmaceutical Journal, 2022, 34(6): 64–66.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-3765.2022.06.019](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-3765.2022.06.019).
- 30 Jiao F, Zhang X, Zhang X, et al. Clinical observation on treatment of Tourette syndrome in Chinese children by clonidine adhesive patch[J]. Eur J Paediatr Neurol, 2016, 20(1): 80–84. DOI: [10.1016/j.ejpn.2015.10.002](https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2015.10.002).
- 31 康华, 张月芳, 焦富勇, 等. 可乐定透皮贴剂治疗儿童抽动 – 秽语综合征的疗效观察 [J]. 中国当代儿科杂志, 2009, 11(7): 537–539. [Kang H, Zhang YF, Jiao FY, et al. Efficacy of clonidine transdermal patch for treatment of Tourette's syndrome in children[J]. Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2009, 11(7): 537–539.] <https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/CiBQZXJpb2RpbY2FsQ0hJU29scjkyMDI1MTEwNzE2MDEwNzI1RemdkZGVrenoyMDA5MDcwMDcaCGdnOWp5NTMO>.
- 32 Du Y, Li H, Vance A, et al. Randomized double-blind multicentre placebo-controlled clinical trial of the clonidine adhesive patch for the treatment of tic disorders[J]. Aust N Z J Psychiatry, 2008, 42(9): 807–813. DOI: [10.1080/00048670802277222](https://doi.org/10.1080/00048670802277222).
- 33 郭敬民, 施晓茜, 杨式薇, 等. 可乐定透皮贴片治疗儿童中重度抽动障碍的临床研究 [J]. 中国当代儿科杂志, 2017, 19(7): 786–789. [Guo JM, Shi XX, Yang SW, et al. Efficacy of clonidine transdermal patch in treatment of moderate to severe tic disorders in children[J]. Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2017, 19(7): 786–789.] DOI: [10.7499/j.issn.1008-8830.2017.07.011](https://doi.org/10.7499/j.issn.1008-8830.2017.07.011).
- 34 May DE, Kratochvil CJ. Attention-deficit hyperactivity disorder: recent advances in paediatric pharmacotherapy[J]. Drugs, 2010, 70(1): 15–40. DOI: [10.2165/11530540-000000000-00000](https://doi.org/10.2165/11530540-000000000-00000).
- 35 Seahill L, Chappell PB, Kim YS, et al. A placebo-controlled study of guanfacine in the treatment of children with tic disorders and attention deficit hyperactivity disorder[J]. Am J Psychiatry, 2001, 158(7): 1067–1074. DOI: [10.1176/appi.ajp.158.7.1067](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.7.1067).
- 36 Cummings DD, Singer HS, Krieger M, et al. Neuropsychiatric effects of guanfacine in children with mild tourette syndrome: a pilot study[J]. Clin Neuropharmacol, 2002, 25(6): 325–332. DOI: [10.1097/00002826-200211000-00009](https://doi.org/10.1097/00002826-200211000-00009).
- 37 Murphy TK, Fernandez TV, Coffey BJ, et al. Extended-release guanfacine does not show a large effect on tic severity in children with chronic tic disorders[J]. J Child Adolesc Psychopharmacol, 2017, 27(9): 762–770. DOI: [10.1089/cap.2017.0024](https://doi.org/10.1089/cap.2017.0024).
- 38 罗华荣, 叶子珊. 盐酸硫必利与可乐定透皮贴剂联合治疗儿童抽动障碍的疗效分析 [J]. 中华养生保健, 2024, 42(7): 40–43. [Luo HR, Ye ZS. Analysis for the combination of thiamphenicol hydrochloride and colistin transdermal patch in the treatment of tic disorders[J]. Zhonghua Yangsheng Baojian, 42(7), 40–43.] <https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/CiBQZXJpb2RpbY2FsQ0hJU29scjkyMDI1MTEwNzE2MDEwNzI1aUUtCSkJEjMjAyNDIwMjQwMzIyMDAwMDkxMTMwCGF0azJyY2w3>.
- 39 杨春松, 张伶俐, 俞丹, 等. 硫必利联合可乐定对比硫必利、可乐定单药用于儿童抽动障碍有效性和安全性的队列研究[J]. 中国药房, 2021, 32(20): 2514–2519. [Yang CS, Zhang LL,

- Yu D, et al. Cohort study on the effectiveness and safety of tiapride combined with clonidine versus tiapride and clonidine alone for children with tic disorders[J]. China Pharmacy, 2021, 32(20): 2514–2519.] DOI: [10.6039/j.issn.1001-0408.2021.20.13](https://doi.org/10.6039/j.issn.1001-0408.2021.20.13).
- 40 Li HH, Shan L, Wang B, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and tic severity in Chinese children with tic disorders[J]. Psychiatry Res, 2018, 267: 80–84. DOI: [10.1016/j.psychres.2018.05.066](https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.05.066).
- 41 汪忠鸿, 张翼飞. 可乐定透皮贴剂联合维生素 D₃ 滴剂治疗儿童抽动障碍的疗效及对血清 25 羟维生素 D 水平的影响 [J]. 实用医学杂志, 2022, 38(19): 2472–2475. [Wang ZH, Zhang YF. The clinical efficacy and serum 25 hydroxy vitamin D levels of clonidine transdermal patch combined with vitamin D₃ drops in the treatment of tic disorder in children[J]. Journal of Practical Medicine, 2022, 38(19): 2472–2475.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-5725.2022.19.018](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-5725.2022.19.018).
- 42 廖捷. 应用托莫西汀联用盐酸硫必利与联用可乐定贴片在注意力缺陷多动障碍合并抽动障碍治疗中的对照性研究 [J]. 中国医药指南, 2023, 21(36): 72–74. [Liao J. A comparative study of tomoxetine combined with tiapride hydrochloride and clonidine patch in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder complicated with tic disorder[J]. Guide of China Medicine, 2023, 21(36): 72–74.] DOI: [10.15912/j.cnki.gocm.2023.36.024](https://doi.org/10.15912/j.cnki.gocm.2023.36.024).
- 收稿日期: 2025 年 08 月 18 日 修回日期: 2025 年 11 月 26 日
本文编辑: 沈静怡 周璐敏