

抽动障碍中药临床试验设计与评价技术指南

中华中医药学会儿科分会, 中华中医药学会中药临床药理分会

摘要: 《抽动障碍中药临床试验设计与评价技术指南》为中华中医药学会标准化项目《儿科系列常见病中药临床试验设计与评价技术指南》之一。其目的是以临床价值为导向, 在病证结合模式下, 讨论具有抽动障碍、儿童和中药特点的临床定位、试验设计与实施等相关问题, 为中药治疗抽动障碍临床试验设计与评价提供思路和方法。制定过程中先后成立指南工作组、起草专家组和定稿专家组, 采用文献研究和共识会议的方法, 最终形成指南送审稿定稿。该《指南》的主要内容包括临床定位、试验总体设计、诊断标准与辨证标准、受试者的选择与退出、干预措施、有效性评价、安全性观察、试验流程、试验的质量控制9部分。希望其制定和发布, 能为申办者/合同研究组织、研究者在中药治疗抽动障碍的临床试验设计, 提供借鉴与参考。

关键词: 抽动障碍; 中药; 临床试验; 技术指南

中图分类号: R287.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2021) 09-1837-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.09.004

Guideline on Design And Evaluation of Clinical Trials for Chinese Medicine in Common Pediatric Diseases: Tic Disorders

Pediatric Branch of China Association of Chinese Medicine, Chinese Medicine Clinical Pharmacology Branch of China Association of Chinese Medicine

Abstract: *Guideline on Design And Evaluation of Clinical Trials for Chinese Medicine in Common Pediatric Diseases: Tic Disorders* is one of the standardization projects of the China Association of Traditional Chinese Medicine — *Guideline on the Design And Evaluation of Clinical Trials for Chinese Medicine in Common Pediatric Diseases*. The purpose is to discuss the clinical positioning, experimental design and implementation of the characteristics of tic disorders, children and traditional Chinese medicine under the mode of combining disease and syndrome with clinical value, so as to provide suggestions and methods for the design and evaluation of clinical trial of tic disorders with traditional Chinese medicine. In the process of developing, working group on the guidelines, drafter group and a finalizer group were established, and the methods of literature research and consensus meeting were adopted to form the final draft of the guidelines. The main contents of this guideline include clinical positioning, overall design of the trial, diagnostic and syndrome differentiation criteria, selection and withdrawal of subjects, intervention, effectiveness evaluation, safety observation, trial process, quality control of the trial. The formulation of this guideline provides references for the sponsor or contract research organizations and researchers to design clinical trials on the treatment of childhood tic disorders with traditional Chinese medicine.

Key words: tic disorders; Chinese medicine; clinical trials; guideline

《抽动障碍中药临床试验设计与评价技术指南》(以下简称本指南)为中华中医药学会标准化项目——《儿科系列常见病中药临床试验设计与评价技术指南》之一, 由中华中医药学会儿科分会和中药临床药理分会委托天津中医药大学第一附属

医院主持制定。指南制定的目标和思路是以临床价值为导向, 在病证结合模式下, 重点讨论具有抽动障碍(tic disorders, TD)、儿童和中药特点的临床定位、试验设计与实施等相关问题, 为中药治疗抽动障碍临床试验设计与评价提供思路和方法。

收稿日期: 2021-07-14

基金项目: 重大新药创制项目“儿童中药新药临床评价技术示范性平台建设”(2020ZX09201-008)

*通信作者: 胡思源, 天津中医药大学第一附属医院、国家中医针灸临床医学研究中心, 教授、主任医师, 博士生导师, 主要从事儿童中药临床评价方法学研究。E-mail: husiyuan1963@sina.com

指南的制定经历3个阶段:第1阶段成立指南工作组,系统检索国内外相关文献,归纳、分析、提炼试验设计与评价技术要点,形成指南初稿;第2阶段组织国内儿科和临床药理专家,组成起草专家组,负责对指南初稿逐条分析、讨论,决定取舍与完善,形成指南送审稿草案;第3阶段采用共识会议法,邀请来自国内药物临床试验机构中医儿专业及临床药理专业的专家学者,组成定稿专家组,负责指南送审稿的定稿,现将主要内容介绍如下。

1 适用范围

本指南提出了中药治疗TD临床随机对照试验的设计与评价主要方法,供申办者或合同研究组织、研究者使用。

2 术语和定义

下列术语和定义适用于本指南。

2.1 注意缺陷多动障碍(attention deficit hyperactivity disorder, ADHD)

指主要表现为与年龄或发育水平不相称的注意缺陷,不分场合的过度活动,情绪冲动并伴有认知障碍和学习困难,智力正常或接近正常的慢性神经发育障碍^[1]。

2.2 强迫障碍(obsessive-compulsive disorder, OCD)

指以强迫观念和强迫行为为主要表现的一种儿童和青少年精神疾病^[1]。

2.3 睡眠障碍(sleep disorder, SD)

指各种原因引起的睡眠-觉醒的节律紊乱,导致睡眠质量异常,睡眠中行为异常所造成的临床综合征^[1-2]。

2.4 情绪障碍(emotional disorder, ED)

指起病于儿童时期的焦虑、恐惧、强迫、羞怯等情绪异常,与儿童的发育和境遇有一定关系的精神障碍疾病。其包含的病种与《精神神经病诊断统计手册》第五版(DSM-5)中“焦虑障碍”包括的病种基本相对应^[1,3]。

2.5 品行障碍(conduct disorder, CD)

指儿童青少年中常见的以涉及侵犯他人的基本权利,违反与其年龄相称的社会规范,表现为反复持续出现的攻击性和反社会性行为模式的一种精神障碍^[1]。

2.6 难治性抽动障碍

通常定义为是经心理、行为以及盐酸硫必利、阿立哌唑等药物足量规范治疗1年以上无效,病程迁延不愈的TD患儿^[4]。

3 概述

TD又称“多发性抽动症”,是一种起病于儿童和青少年时期的神经发育障碍,主要表现为不自主、无目的、快速、重复、刻板的单一或多部位肌肉运动抽动和(或)发声抽动。运动抽动或发声抽动可进一步分为简单和复杂两类,但界限并不十分清晰。与其他运动障碍不同,抽动是在运动功能正常的情况下发生,且非持久性存在。抽动的频度和强度在病程中呈现明显的波动性^[4-5]。约50%的TD患儿共患一种或多种行为障碍。其中,以ADHD最常见,其次是OCD,还包括学习困难、睡眠障碍、情绪障碍、自伤行为、品行障碍、暴怒发作等,共患病增加了疾病的复杂性和严重性^[6]。

本病起病年龄2~21岁,以5~10岁最多见^[7],通常在10~12岁病情最严重^[8],男性明显多于女性,男女之比为3~5:1。其诊断主要采用临床描述性的诊断方法,依据患儿抽动症状及相关共患精神行为表现进行诊断,缺乏特异性诊断指标。根据临床特点和病程长短,TD主要分为暂时性抽动障碍(transient tic disorder, TTD)、慢性运动性或发声性抽动障碍(chronic tic disorder, CTD)和Tourette综合征(Tourette syndrome, TS)3种类型^[4]。国外系统性分析显示,TS患病率估计为0.03%~5.26%^[9]。有些患儿不能归于上述任何一类,属于尚未界定的其他类型TD。

TD的确切病因和发病机制不清。学界普遍认为是遗传因素和环境因素共同起作用,引起体内生物学物质发生变化导致不同的临床表现和共患病表现。其治疗主要是行为治疗和药物治疗。多项指南建议,轻度TD患儿,主要进行心理行为治疗;中重度患儿,宜药物治疗与心理行为治疗并重。治疗TD的药物主要包括多巴胺受体阻滞剂(如盐酸硫必利、阿立哌唑), α_2 受体激动剂(如可乐定透皮贴剂)等^[10-13]。TD是一种慢性疾病,治疗时间较长,大多数TD患儿到成年期病情可完全缓解或减轻,亦有5%~10%的病例可迁延至成年或终生,从而影响生活质量^[8]。

中医学认为本病隶属于“肝风”“慢惊风”“抽搐”“瘈瘲”“筋惕肉瞤”等病证范畴。与先天禀赋不足、感受外邪、情志失调、饮食所伤等因素相关。病位在肝,亦可涉及心、脾、肺、肾。临床常见肝亢风动、外风引动、痰火扰神、气郁化火、脾虚痰聚及阴虚风动等证候。临床常用的中成药有九味熄风颗粒、菖麻熄风片、芍麻止痉颗粒^[14]。

4 设计与评价技术要点

4.1 临床定位

治疗TD的中药临床试验,其主要目的是控制抽动症状和改善患儿的社会功能^[15-16],也可探索对共患病的治疗作用。

4.2 试验总体设计

一般应采用随机、双盲、安慰剂平行对照、优效性检验、多中心研究的设计方法。

4.2.1 对照 治疗TD的中药临床试验,一般建议采用安慰剂对照;因有公认的有效药物(如盐酸硫必利、可乐定透皮贴剂)^[4],也可以采用阳性药对照,或三臂试验设计。近年来,国内已有九味熄风颗粒、菖麻熄风片、芍麻止痉颗粒等中药新药上市^[17-19],也可以酌情选作阳性药。

4.2.2 随机与分层 儿童临床试验的分层因素主要是年龄和疾病类型。建议按照用药的年龄段进行分层随机设计,保证组间年龄均衡。

4.2.3 盲法 为解决偏倚,原则上应采用双盲法,如试验药与对照药在规格和使用方法等不同,可以考虑采用双或单模拟技术。

4.2.4 样本量估算 确证性试验需要估算样本量。应设置I、II类错误允许范围,确定优效或非劣界值,并有该品种或同类品种前期临床研究数据的支持。

4.2.5 多中心 至少3家中心同期进行。

4.3 诊断标准与辨证标准

TD的诊断标准,建议采用美国精神病学学会《精神神经病诊断统计手册》第五版(DSM-5)标准^[1]。

TD的中医辨证,应采用业界公认的标准,如《中医儿科临床诊疗指南·抽动障碍》^[14]。

4.4 受试者的选择与退出

4.4.1 受试人群与入选标准 TD中药临床试验,一般选择轻、中度4~17岁(<18岁)的TS,或TS和CTD患儿,作为受试人群。入选患儿年龄应符合TD的高发年龄范围,最好包括青少年在内,也建议包括6岁以下儿童在内,且应符合适应症的西医诊断与中医辨证标准,以及伦理学要求。此外,可以基于耶鲁综合抽动严重程度量表(yale global tic severity scale, YGTSS)^[20]评分,对病情予以限定;为减少个体间用药量的误差,还可以限定入选患儿的体重。

4.4.2 排除标准 具有TD疾病特色的排除标准,主要包括:(1)排除可用其他疾病解释的不自主运动者,如风湿性舞蹈症、亨廷顿舞蹈症、肝豆状核变性、手足徐动症、肌阵挛、急性运动障碍、癔症发作、

癫痫、儿童精神分裂、药源性锥体外系症状和其他锥体外系疾病等;(2)要依据药效作用的强弱,考虑是否排除TTD和难治性TD;(3)TD常见的共患病,如ADHD、OCD、学习困难、SD、ED、自伤行为、CD等,因发生率高,一般难以排除,必要时可根据药物作用特点和试验目的,做出限制性的规定^[21-22];(4)可对诊前干预做出限定,如排除诊前服用抗精神病药物、抗惊厥药物(如托吡酯、丙戊酸钠)、停药不足5个半衰期(还要考虑基线稳定需要的时间),或入组4周前接受行为治疗者^[23-26]。

4.5 干预措施

4.5.1 用药方法 对于中药新药,应根据临床经验、前期研究结果等,确定给药剂量。建议以国内普遍采用的年龄分期^[5]为基础,划分用药年龄段,或依据体质量计算用药剂量。无论中药、化学药,均可以考虑采取个体化的剂量调整策略。

4.5.2 基础治疗和合并用药 建议参照《儿童抽动障碍诊断与治疗专家共识》(2017实用版)^[4],对TD患儿进行健康教育。除非联合治疗,一般应禁止使用其他可能对TD有潜在影响的药物及非药物治疗,如抗精神病药物、抗惊厥药物、具有类似作用的中药,以及心理行为治疗等。为减少干扰,一般也不主张对TD患儿的共患病进行合并用药治疗。

4.6 有效性评价

4.6.1 有效性评价指标 主要包括YGTSS及其运动性和发声性抽动、社会功能损害评分或疗效,临床疗效总评量表(CGI)评分,生活质量评价量表评分,中医证候评分/疗效等。建议以YGTSS总分,或基于YGTSS总分定义的“疾病疗效”,作为主要评价指标^[22]。随机撤药设计中,可以TD的复发时间或复发率作为主要评价指标^[27]。若同时评价共患病的疗效,可以选择相关指标,如ADHD的SNAP-IV量表评分等,但应作为次要指标之一。

4.6.2 指标估测方法 包括4个方面。(1)评估TD严重程度量表:建议采用YGTSS。也可以酌情采用抽动症状自我报告(ticsymptom self report, TSSR)、父母抽动问卷(parent tic questionnaire, PTQ)、Hopkins抽动量表(Hopkins motor and vocal tic scale, HMVTS)、TS综合量表(Tourette's syndrome global scale, TSGS)、综合抽动评定量表(GTRS)等^[28-32]。此外,还可以采用抽动先兆冲动量表(premonitory urge for tics scale, PUTS)评估TD先兆冲动^[33]。(2)疾病整体评估量表:通常采用临床疗效总评量表(clinical global impression, CGI)中的

总体改善(CGI-I)和病情严重程度评估(CGI-S)^[34]。(3)生活质量评估量表:可选择使用儿童和青少年 Tourette 综合征生存质量量表(gilles de la Tourette syndrome quality of life scale for children and adolescents, C&A-GTS-QoL)等^[35]。(4)中医证候分级量化标准:由本项目组参照《中医儿科临床诊疗指南·抽动障碍》^[14]制定。

4.6.3 终点指标的定义 应明确定义各项终点指标。如“疾病有效”,可定义为 YGTSS 量表总分或抽动总分的减分率 $\geq 50\%$ ^[26,36];“临床疗效总体改善”可定义为 CGI-I 评分为 1 分或 2 分^[21];“中医证候有效”可定义为中医证候评分减少 $\geq 30\%$ 或 50% ^[37];“抽动复发”可定义为 YGTSS 量表总分较撤药时增加 $\geq 50\%$ 等^[27]。

4.7 安全性观察

TD 为慢性疾病,治疗周期一般较长,应特别注意药物对肝肾功能、儿童生长发育(包括性发育)的影响。儿童对精神类药物已知不良反应有易感性增加的可能风险,要特别关注试验用药物的适用年龄范围,关注其对中枢神经、心血管等系统的不良反应。

4.8 试验流程

4.8.1 导入期 建议设置至少 1~2 周的导入期,以洗脱药物和稳定基线。必要时,应重新评估是否符合入选条件。

4.8.2 治疗观察期 治疗 TD 的中药,往往起效稍缓,加之到疗效稳定可能需要的剂量调整时间,建议短期试验的疗程不少于 8~12 周^[26,36]。长期试验或随机撤药试验,疗程至少 6 个月。根据疗程长短和评价需要,一般每 1~4 周设计 1 个观测时点。

4.8.3 随访期 根据试验目的,可以设置 4~12 周的随访期^[15,38-39]。

4.9 试验的质量控制

应重点做好两点:(1)对受试儿童及家长进行健康教育,避免加重病情的刺激因素,如紧张、生气、惊吓、病原微生物感染等^[4];理解按时服药的重要性并按规定服药。(2)TD 的有效性评价,往往涉及量表(如 YGTSS、中医证候分级量化标准)评分,试验开始前,应对全体研究者进行主要量表的一致性培训,并做一致性检验。

4.10 伦理学要求

TD 可见于学龄前儿童,知情同意的过程应由监护人(父母或法定代理人)代为决定,但研究者应在受试儿童能够认知的范围内尽可能尊重儿童的

意愿。若入组 ≥ 8 岁的受试儿童,建议制定儿童版《知情同意书》,受试儿童必须签署或与监护人共同签署。

5 说明

治疗 TD 的中药新药,通常通过短期试验评价药物的疗效和安全性;也可采用长期试验评价药物的维持效应和观察其安全性,探讨停药问题。其临床试验的适应症选择,因 TTD 自发性症状缓解的几率高,而重度 TD 和难治性 TD 病情严重、对常规药物的反应性差,一般只选择轻、中度的 TS,或 CTD 和 TS,而不选择 TTD、重度 TD 和难治性 TD。对于中药新药 IV 期临床试验,则可扩大到整个 TD 人群。

TD 的有效性评价,一般以抽动和社会功能损害为主,可以分别或联合评价。中医证候疗效,在病证结合模式下,可以评价单项症状消失比例为主,也可以评价整体证候疗效。本病常存在共患病,且发病机制有着某种内在联系,可以同时评价药物对共患病(如 ADHD)的治疗效果。

本指南执笔人:胡思源。

本指南主要起草人:马融、胡思源、戎萍、杜亚松、黄宇虹、王素梅、向希雄、杨一民、张葆青。

本指南定稿人:汪受传、熊磊、胡镜清、丁樱、徐荣谦、虞坚尔、杨忠奇、郭宇博、高蕊、王俊宏、王有鹏、李新民、万力生、胡艳、薛征、白晓红、闫永彬、张学青、袁斌、冯晓纯、邓雪梅、张喜莲、钟成梁、陈常青、李红珠、陈犁。

本指南工作人员:李梅芳、李瑞本、郭圣璇、马延宁。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 美国精神医学学会. 张道龙, 译. 精神障碍诊断与统计手册 [M]. 第 5 版. 北京: 北京大学出版社, 2015.
American Psychiatric Association. Translated by Zhang D L. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* [M]. 5th edition. Beijing: Peking University Press, 2015.
- [2] American Academy of Sleep Medicine. *International Classification of Sleep Disorders* [M]. 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
- [3] 窦建军. 精神障碍的诊断与治疗 [M]. 北京: 中国古籍出版社, 2009.
Dou J J. *Diagnosis and Treatment of Mental Disabilities* [M]. Beijing: China Ancient Book Publishing House, 2009.
- [4] 中华医学会儿科学分会神经学组. 儿童抽动障碍诊断

- 与治疗专家共识(2017实用版) [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2017, 32(15): 1137-1140.
- The Neurology Group of Chinese Pediatric Society, Chinese Medical Association. Experts consensus of treatment and diagnosis of tic disorders in children(2017 practical version) [J]. Chin J Appl Clin Pediatr, 2017, 32(15): 1137-1140.
- [5] 江载芳, 申昆玲, 沈颖. 诸福棠实用儿科学 [M]. 第8版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 2089-2092.
- Jiang Z F, Shen K L, Shen Y. *Zhu Futang Practical Pediatrics* [M]. 8th edition. Beijing: People's Health Press, 2015: 2089-2092.
- [6] 刘智胜. 儿童抽动障碍诊断要点 [J]. 中国实用儿科杂志, 2012, 27(7): 481-485.
- Liu Z S. Main points in the diagnosis of tic disorders [J]. Chin J Pract Pediatr, 2012, 27(7): 481-485.
- [7] Kurlan R. *Handbook of Tourette's Syndrome and Related Tic and Behavioral Disorders* [M]. 2nd ed. New York: Marcel Dekker, 2005: 155-171.
- [8] Oluwabusi O O, Parke S, Ambrosini P J. Tourette syndrome associated with attention deficit hyperactivity disorder: The impact of tics and psychopharmacological treatment options [J]. World J Clin Pediatr, 2016, 5(1): 128-135.
- [9] Scharf J M, Miller L L, Gauvin C A, et al. Population prevalence of Tourette syndrome: A systematic review and meta-analysis [J]. Mov Disord, 2015, 30(2): 221-228.
- [10] Practice guideline recommendations summary: Treatment of tics in people with Tourette syndrome and chronic tic disorders [J]. Neurology, 2019, 92(19): 896-906.
- [11] Murphy T K, Lewin A B, Storch E A, et al. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with tic disorders [J]. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2013, 52(12): 1341-1359.
- [12] Verdellen C, Griendt J V D, Hartmann A, et al. European clinical guidelines for tourette syndrome and other tic disorders. part III: Behavioural and psychosocial interventions [J]. Eur Child Adolesc Psychiatry, 2011, 20(4): 197-207.
- [13] Steeves T, McKinlay B D, Gorman D, et al. Canadian guidelines for the evidence based treatment of tic disorders: behavioural therapy, deep brain stimulation, and transcranial magnetic stimulation [J]. Can J Psychiatry, 2012, 57(3): 144-151.
- [14] 中华中医药学会. 中医儿科临床诊疗指南 [S]. 2020.
- China Association of Chinese Medicine. Guidelines for clinical diagnosis and treatment of pediatrics in traditional Chinese medicine [S]. 2020.
- [15] 杨娜, 马融, 胡思源, 等. 评价抽动宁胶囊治疗小儿多发性抽动障碍脾虚痰聚证有效性和安全性的分层区组随机、双盲双模拟、三臂平行对照、多中心、III期临床研究 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(16): 3100-3106.
- Yang N, Ma R, Hu S Y, et al. Efficacy and safety of Choudongning capsule (CDN) in children with Tourette's syndrome of spleen deficiency and phlegm accumulation [J]. China J Chin Mater Med, 2016, 41(16): 3100-3106.
- [16] 马融, 胡思源, 田恬, 等. 熄风止动片与安慰剂对照治疗小儿抽动障碍肝风内动挟痰证的临床研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(4): 426-430.
- Ma R, Hu S Y, Tian T, et al. Xifeng Zhidong Tablet and the placebo control treatment of tic disorder children patients of internal disturbance of gan - wind with phlegm syndrome: a clinical study [J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2014, 34(4): 426-430.
- [17] 国家药品监督管理局. 苒麻熄风片 (国药准字 Z20140013) [EB/OL]. (2019-10-29) [2020-02-21]. <http://app1.sfda.gov.cn/datasearchcnda/face3/base.jsp?tableId=25&tableName=TABLE25&title=国产药品&bcId=152904713761213296322795806604>.
- National Medical Products Administration. Changma Xifeng Tablets (SFDA Approval No. Z20140013) [EB/OL]. (2019-10-29) [2020-03-01]. <http://app1.sfda.gov.cn/datasearchcnda/face3/base.jsp?tableId=25&tableName=TABLE25&title=国产药品&bcId=152904713761213296322795806604>.
- [18] 国家药品监督管理局. 九味熄风颗粒 (国药准字 Z20150075) [EB/OL]. (2015-09-06) [2020-03-07]. <http://app1.sfda.gov.cn/datasearchcnda/face3/base.jsp?tableId=25&tableName=TABLE25&title=国产药品&bcId=152904713761213296322795806604>.
- National Medical Products Administration. Jiwei Xifeng Granules (SFDA Approval No. Z20150075) [EB/OL]. (2015-09-06) [2020-02-15]. <http://app1.sfda.gov.cn/datasearchcnda/face3/base.jsp?tableId=25&tableName=TABLE25&title=国产药品&bcId=152904713761213296322795806604>.
- [19] 国家药品监督管理局. 芍麻止痉颗粒 (Z20190022) [EB/OL]. (2019-12-18) [2020-03-01]. <http://app1.sfda.gov.cn/datasearchcnda/face3/base.jsp?tableId=25&tableName=TABLE25&title=国产药品&bcId=152904713761213296322795806604>.
- National Medical Products Administration. Shaoma Zhijing Keli (Z20190022) [EB/OL]. (2019-12-18) [2020-03-01]. <http://app1.sfda.gov.cn/datasearchcnda/face3/base.jsp?tableId=25&tableName=TABLE25&title=国产药品&bcId=152904713761213296322795806604>.
- [20] Leckman J F, Riddle M A, Hardin M T, et al. The yale global tic severity scale: initial testing of a clinician-rated scale of tic severity [J]. J Am Acad Child Adolesc

- Psychiatry, 1989, 28(4): 566-573.
- [21] Gilbert D L, Murphy T K, Joseph J, et al. Ecopipam, a D1 receptor antagonist, for treatment of tourette syndrome in children: A randomized, placebo-controlled crossover study [J]. *Mov Disord*, 2018, 33(8): 1272-1280.
- [22] Murphy T K, Fernandez T V, Coffey B J, 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.
- [23] Yoo H K, Joung Y S, Lee J S, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of aripiprazole in children and adolescents with Tourette's disorder [J]. *J Clin Psychiatry*, 2013, 74(8): e772-e780.
- [24] Martino D, Pringsheim T M. Tourette syndrome and other chronic tic disorders: an update on clinical management [J]. *Expert Rev Neurother*, 2018, 18(2): 125-137.
- [25] Ye L, Lippmann S. Tourette disorder treated with valproic acid [J]. *Clin Neuropharmacol*, 2014, 37(1): 36-37.
- [26] Bloch M H, Panza K E, Yaffa A, et al. N-acetylcysteine in the treatment of pediatric Tourette syndrome: randomized, double-blind, placebo-controlled add-on trial [J]. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2016, 26: 327-334.
- [27] Clinical Trials. Trial to evaluate the long-term efficacy of oral aripiprazole in the treatment of pediatric subjects with tourette's disorder [EB/OL]. (2020-03-05)[2020-04-15]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03661983?term=NCT03661983&draw=1&rank=1>.
- [28] Cohen D J, Leckman J F. Tourette's syndrome: advances in treatment and research [J]. *J Am Acad Child Psychiatry*, 1984, 23(2): 123-125.
- [29] Chang S, Himle M B, Tucker B T P, et al. Initial psychometric properties of a brief parent-report instrument for assessing tic severity in children with chronic tic disorders [J]. *Child Fam Behav Ther*, 2009, 31(3): 181-191.
- [30] 林英明, 施意, 杜亚松. 评价 Hopkins 抽动量表在儿童抽动障碍中的应用 [J]. *四川精神卫生*, 1998(2): 46.
Lin Y M, Shi Y, Du Y S. Evaluation of the application of Hopkins twitch gauge in children with agitation disorders [J]. *Sichuan Mental Health*, 1998(2): 46.
- [31] Walkup J T, Rosenberg L A, Brown J, et al. The validity of instruments measuring tic severity in Tourettes syndrome [J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1992, 31(3): 472-477.
- [32] Harcherik D F, Leckman J F, Detlor J, et al. A new instrument for clinical studies of Tourett syndrome [J]. *J Am Acad Child Psychiatry*, 1984, 23(2): 153-160.
- [33] Woods D W, Piacentini J, Himle M B, et al. Premonitory urge for tics scale (PUTS): initial psychometric results and examination of the premonitory urge phenomenon in youths with tic disorders [J]. *J Dev Behav Pediatr*, 2005, 26(6): 397-403.
- [34] 张明园, 何燕玲. 精神科评定量表手册 [M]. 长沙: 湖南科学技术出版社, 2015.
Zhang M Y, He Y L. *Psychiatric Rating Scale Manual* [M]. Changsha: Hunan Science and Technology Press, 2015.
- [35] Su M T, McFarlane F, Cavanna A E, et al. The English version of the gilles de la Tourette syndrome-quality of life scale for children and adolescents (C&A-GTS-QOL): A validation study in the United Kingdom [J]. *J Child Neurol*, 2017, 32(1): 76-83.
- [36] Sallee F, Kohegyi E, Zhao J, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial demonstrates the efficacy and safety of oral aripiprazole for the treatment of Tourette's disorder in children and adolescents [J]. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2017, 27: 771-781.
- [37] 国家药品监督管理局. 中药新药临床研究一般原则 [EB/OL]. (2015-11-03)[2020-03-01]. <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL0087/>.
National Medical Products Administration. General guidelines of clinical trials on new drugs of traditional Chinese medicine [EB/OL]. (2015-11-03) [2020-03-03]. <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL0087/>.
- [38] 李金惠, 马融, 胡思源, 等. 金童颗粒治疗肾阴亏损、肝风内动证小儿抽动障碍患者随机双盲对照试验 [J]. *中医杂志*, 2016, 57(10): 860-863.
Li J H, Ma R, Hu S Y, et al. Jintong Keli for treatment of children tic disorder with deficiency of kidney yin and liver wind stirring up internally syndrome: a randomized double-blind controlled trial [J]. *J Tradit Chin Med*, 2016, 57(10): 860-863.
- [39] 中华中医药学会儿科分会临床评价学组. 儿童抽动障碍中药新药临床试验设计与评价技术指南 [J]. *药物评价研究*, 2015, 38(6): 589-595.
Clinical Evaluation Unit, Pediatric Branch of China Association for Traditional Chinese Medicine. Guideline on evaluation of Chinese medicine research for treatment of tic disorders in children [J]. *Drug Eval Res*, 2015, 38(6): 589-595.

[责任编辑 李红珠]