

儿童抽动障碍安慰剂效应的系统评价和Meta分析

李瑞本^{1,2}, 栾奕博^{1,2}, 郭圣璇^{1,2}, 蔡秋晗^{1,2}, 胡思源^{1,2*}

1. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300381

2. 国家中医针灸临床医学研究中心, 天津 300381

摘要: 目的 系统评价儿童抽动障碍随机对照试验的安慰剂效应, 并探索其影响因素。方法 检索中国学术期刊全文数据库(CNKI)、维普中文期刊全文数据库(VIP)、万方数据库、中国生物医学文献数据库(CBM)、PubMed、Cochrane图书馆、Embase中关于儿童抽动障碍随机对照试验(RCT)中英文文献, 检索时间均从各数据库创建至2021年11月。使用R软件对耶鲁综合抽动严重程度量表抽动总分(YGTSS-TTS)、耶鲁综合抽动严重程度量表(YGTSS)总分及基于其定义的有效率进行定量资料或定性资料的Meta分析, 探索影响安慰剂效应的因素, 并对影响因素进行亚组分析。结果 共纳入11项RCTs, 安慰剂组总样本量606例。对于YGTSS-TTS变化均值及其有效率, Meta分析结果分别为7.2 [95%CI (6.23, 8.18)] 和36% [95%CI (28%, 45%)]; 根据有效率的不同定义阈值(减分率 $\geq 25\%$ 、 $\geq 30\%$ 和 $\geq 50\%$)做亚组分析, 其合并效应值分别为48% [95%CI (43%, 53%)]、42% [95%CI (35%, 49%)] 和20% [95%CI (12%, 29%)]。对于YGTSS总分及其有效率, Meta分析结果分别为13.89 [95%CI (12.4, 15.38)] 和32% [95%CI (24%, 41%)]; 根据有效率的不同定义阈值(减分率 $\geq 30\%$ 和 $\geq 50\%$)做亚组分析, 其合并效应值分别为40% [95%CI (34%, 47%)] 和22% [95%CI (14%, 31%)]。对各结局指标分别进行了Meta回归分析, 结果提示疾病严重程度和疗程, 与安慰剂效应呈正相关。结论 儿童抽动障碍具有一定的安慰剂治疗效应, 其安慰剂效应可能与入组严重程度、疗程等因素有关, 其效应值随着定义阈值的升高而降低。这些结果, 可以为以安慰剂为对照的临床试验设计和样本量估算, 提供借鉴与参考。

关键词: 儿童抽动障碍; 安慰剂效应; 系统评价; Meta分析; 影响因素

中图分类号: R985, R969.4 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2022)04-0759-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.04.021

Systematic review and Meta-analysis of placebo effect in children with tic disorders

LI Ruiben^{1,2}, LUAN Yibo^{1,2}, GUO Shengxuan^{1,2}, CAI Qiuhan^{1,2}, HU Siyuan^{1,2}

1. First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300381, China

2. National Clinical Research Center for Chinese Medicine Acupuncture and Moxibustion, Tianjin 300381, China

Abstract: Objective To systematically evaluate the placebo effect of randomized controlled trials of tic disorders in children and explore its influencing factors. **Methods** The Chinese and English literatures on children's tic disorder randomized controlled trial (RCT) in CNKI, VIP, Wanfang data, CBM, PubMed, Cochrane Library and Embase were searched from the establishment of each database to November 2021. Using R software, the total tic scores of Yale global tic severity scale (YGTSS-TTS), the total scores of Yale global tic severity scale (YGTSS) and the effective rate based on their definitions were analyzed by Meta-analysis of quantitative or qualitative data, to explore the factors affecting the placebo effect, and the influencing factors were analyzed by subgroup. **Result** A total of 11 RCTs were included, with a total sample size of 606 cases in the placebo group. For the mean change and effective rate of YGTSS-TTS, the results of Meta-analysis were 7.2 [95%CI (6.23, 8.18)] and 36% [95%CI (28%, 45%)] respectively; subgroup analysis was performed according to different defined thresholds of efficiency (score reduction rate $\geq 25\%$, \geq

收稿日期: 2022-01-14

基金项目: “十三五”国家科技重大专项——重大新药创制项目(2020ZX09201-008)

第一作者: 李瑞本(1991—),男,博士在读,研究方向为中医儿科常见病临床试验设计与评价。E-mail:352768979@qq.com

*通信作者: 胡思源,男,教授,博士生导师,主要研究方向为中药临床评价方法。E-mail:husiyan1963@sina.com

30% and $\geq 50\%$), the combined effect values were 48% [95%CI (43%, 53%)], 42% [95%CI (35%, 49%)] and 20% [95%CI (12%, 29%)] respectively. For the mean change and effective rate of total YGTSS score, the results of Meta-analysis were 13.89 [95%CI (12.4, 15.38)] and 32% [95%CI (24%, 41%)] respectively; subgroup analysis was performed according to different defined thresholds of efficiency (score reduction rate $\geq 30\%$ and $\geq 50\%$), the combined effect values were 40% [95%CI (34%, 47%)] and 22% [95%CI (14%, 31%)]. Meta regression analysis was carried out for each outcome index and the results showed that the disease severity and course of treatment were positively correlated with the placebo effect. **Conclusion** Children with tic disorders have a certain placebo effect. The placebo effect may be related to factors such as enrollment severity and course of treatment. The effect size decreases with the increase of the defined threshold. These results can provide reference for placebo-controlled clinical trial design and sample size estimation.

Key words: children with tic disorders; placebo effect; systematic review; Meta-analysis; influence factor

儿童抽动障碍(tic disorders, TD)是起病于儿童和青少年时期的一种神经发育障碍,临床表现以快速、不自主的运动性和/或发声性抽动为主要临床表现^[1]。根据其临床症状和持续时间分为短暂性抽动障碍(transitory tic disorder, TTD)、慢性运动性或发声性抽动障碍(chronic motor or vocal tic disorder, CTD)和 Tourette 综合征(Tourette's syndrome, TS)。本病发病率为6.1%,以5~10岁多见,10~12岁病情最严重^[2]。约半数TD患儿共患一种或多种行为障碍,共患病增加了TD的复杂性和严重性,可严重影响患儿及家庭成员日常生活、学习和社会活动。TD的治疗有非药物治疗和药物治疗,后者更是国内TD治疗研究的热点。

近年来,药物治疗TD的临床随机对照试验(random control trials, RCT)日益增多,其中以安慰剂为对照的试验设计占比74.3%。安慰剂对照可反映试验药物的“绝对”有效性和安全性,验证效率高,但研究实施中仍存在较多问题。一方面,有研究显示,在精神类疾病中,安慰剂效应明显,但在不同研究中的波动较大^[3-4]。另一方面,在儿童安慰剂对照临床试验中,不均衡的获益-风险使试验操作难度加大,且具有一定的伦理风险。为此,本研究采用定量资料或定性资料的Meta分析方法,定量评价安慰剂在儿童TD临床研究中的效应值,并探索其影响因素,以期为以安慰剂为对照或外部对照的TD临床研究设计,提供借鉴与参考。

1 方法

1.1 纳入标准

1.1.1 研究类型 随机对照试验,即在研究设计中明确提及“随机”字样,或详细描述了采用的随机方法。

1.1.2 研究对象 符合TD的诊断标准的18岁以下儿童。

1.1.3 干预措施 研究至少有1组为安慰剂,其他

组别干预措施不做限定。

1.1.4 结局指标 耶鲁综合抽动严重程度量表(Yale global tic severity scale, YGTSS)总评分^[5]、YGTSS抽动总分(tic total scale of YGTSS, YGTSS-TTS),或基于以上量表定义的疾病有效率。至少具备上述一项结局指标。

1.2 排除标准

具备以下任意一项的研究予以排除:(1)同一研究在不同时间和期刊重复发表的文献;(2)仅报告研究方案,未涉及试验结果;(3)纳入TTD的研究;(4)无样本量计算依据且安慰剂组样本量 < 20 例的研究;(5)Jadad评分 < 4 分;(6)文献中关键数据无法获取或存在明显错误。

1.3 文献检索

通过计算机检索国内外公开发表的文献,以抽动障碍、抽动-秽语综合征、安慰剂、随机对照试验等为主题词,检索中文数据库,包括中国学术期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库、中国生物医学文献数据库(CBM)、维普生物医学数据库(VIP);以tic disorders、Tourette's syndrome、placebo、randomized controlled trial为主题词,检索英文数据库,包括Medline(via PubMed)、Cochrane Library、Embase。检索时间限定为建库至2021年11月,语种为中文或英文。手动检索已发表的系统评价或Meta分析中符合纳入标准的RCT,检索到源文献并纳入。

1.4 文献筛选和数据提取

组织两位研究者通过阅读题目和摘要根据纳入排除标准对文献进行初步筛选。初筛后进一步阅读全文,确定是否完全符合纳入标准,以上过程中若遇到分歧,两位研究人员讨论协商或者请第3者决定是否纳入。

数据提取也由上述两位研究者采用Excel对文献的资料进行提取,提取的内容:(1)基本信息,包括作者、发表年份、安慰剂组样本量、年龄;(2)疾病

信息,包括疾病类型、严重程度、有无共患病;(3)干预措施,包括治疗方案、疗程;(4)结局指标和结果,包括 YGTSS-TTS、YGTSS 总评分、有效率等;(5)偏倚风险评价的相关信息。

当研究数据缺失时,研究者通过电子邮件联系试验作者来获取原始数据。如果文献作者没有提供治疗前后差值的标准差(standard deviation, SD),则根据文献报道的 t 值、置信区间或标准误差计算。若未报告治疗前后评分变化的情况,但分别具有基线和治疗后评分的平均值和 SD,则通过计算差值和相同研究的相关系数估算^[6]。

1.5 纳入文献质量评价

参考 Cochrane 协作网中系统评价手册 6.2^[6],对纳入 RCTs 进行质量评价。内容包括 6 个方面 7 个条目,分别为随机序列生成、分配隐藏、对患儿和试验人员实施盲法、对结局评估者实施盲法、结果数据的不完整、选择性报告以及其他偏倚,对每个方面的偏移风险进行独立评估,通过判断为“低风险”“高风险”和“不确定”完成。其中“低风险”即表示该研究中存在的偏倚不会严重影响研究结果,“高风险”为存在的偏倚会严重干扰研究结果,“不确定”表示可能会降低结果的可信度。风险偏倚结果以图形进行展示,图形采用 Review Manager 5.3 软件进行绘制。由两位评价员对纳入研究独立进行方法学质量评价,如遇分歧则与第 3 方讨论协商解决。

1.6 统计分析方法

本研究采用软件 R 4.1 中的“Meta”程序随机效应模型(random effect model, RM)包,对数据进行统计合并分析。对原始率分别进行对数转换、Logit 转换、反正弦转换和双重反正弦转换,采用 Shapiro-Wilk 检验对原始率和 4 种转化率分别进行正态性检验,选择最接近或服从正态检验分布(P 值最大)的率进行 Meta 分析,计算合并效应值;对连续型变量采用未调整均数(MRAW)作为效应指标,各效应量均提供 95% 置信区间(95%CI)。采用 Q 检验分析各研究结果间异质性,检验水准 $\alpha=0.1$,并结合 I^2 判断异质性大小。当 $P<0.1$ 、 $I^2>50\%$ 时,说明各研究效应量存在显著统计学异质性,进一步根据试验设计特征的不同进行敏感性分析。

根据“发表年份”“地区”“试验设计特征(对照设置)”“受试者特征(年龄和男性占比)”“疾病特征(疾病类型、是否合并共患、纳入疾病严重程度、基线 YGTSS-TTS 和 YGTSS 总分)”和“干预措施(对

照药种类和疗程)因素进行单因素 Meta 回归分析,报告回归系数及 95%CI 和 P 值,以 $P<0.05$ 确定为安慰剂效应的可能影响因素。

2 结果

2.1 文献的检索与筛选

系统检索国内外中英文数据库,共检索 463 篇文献,将文献题录导入 Notepress 软件,通过查重删除 155 篇重复文献,剩余文献通过阅读题目和摘要,依据纳排标准排除 282 篇,进一步阅读全文排除 15 篇,最终纳入 11 项研究^[7-17]。文献检索和筛选过程见图 1。

2.2 纳入研究基本信息

研究人员对纳入的 11 项研究^[7-17]中的所需数据逐一提取,发现有 6 项研究所需信息不完整,经发邮件与通信作者联系咨询缺失数据,共收到 4 项^[10,15-17]研究的缺失数据回复,2 项研究^[8,13]治疗前后差值的 SD 缺失,根据计算相关系数进一步估算补充。归纳整理基本信息如下:研究发表时间为 2000 年—2021 年,研究所在国家包括中国、韩国和美国。安慰剂对照组总计 606 例,年龄分布为 4~18 岁(不包括 18 岁)。研究中纳入疾病类型分类,包括 TS 和 CTD+TS。试验组药物为中药研究共 4 项,化学药为 7 项。治疗周期为 4~12 周。纳入 RCTs 基本信息见表 1。

2.3 文献质量评价

纳入的 11 项研究^[7-17]中均使用计算机随机,9 项研究^[7-11,13,15-17]说明有中心药房或固定药师分配实现分配隐藏。全部研究均采用双盲,其中 4 项研究^[10,15-17]实现了结局评估者盲法;全部研究均出现受试者脱落或剔除,但组间缺失的人数相似,不影响对比;所有研究结果报告完整,其他偏倚不明确。纳入文献的质量评估结果见图 2。

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 YGTSS-TTS 共 9 项研究^[7-13,15,17]报告了安慰剂治疗前后的 YGTSS-TTS 差值,共计 465 例,合并效应值为[MRAW=6.51, 95%CI(5.18, 7.84), $I^2=78\%$, $P<0.1$]。经敏感性分析,排除 2 项交叉设计的研究^[8,13]后,合并效应值为[MRAW=7.2, 95%CI(6.23, 8.18), $I^2=46\%$, $P=0.08$],见图 3。

Meta 回归分析显示,入组疾病严重程度和疗程为影响因素,见表 2。其中,入组疾病严重程度的亚组分析结果显示,入组人群限定于较高疾病严重程度时[MRAW=7.9, 95%CI(6.97, 8.83)],与不对疾病严重程度进行限定[MRAW=6.19, 95%CI(5.17, 7.2)]相比,安慰剂效应更高($P<0.05$)。疗程对安

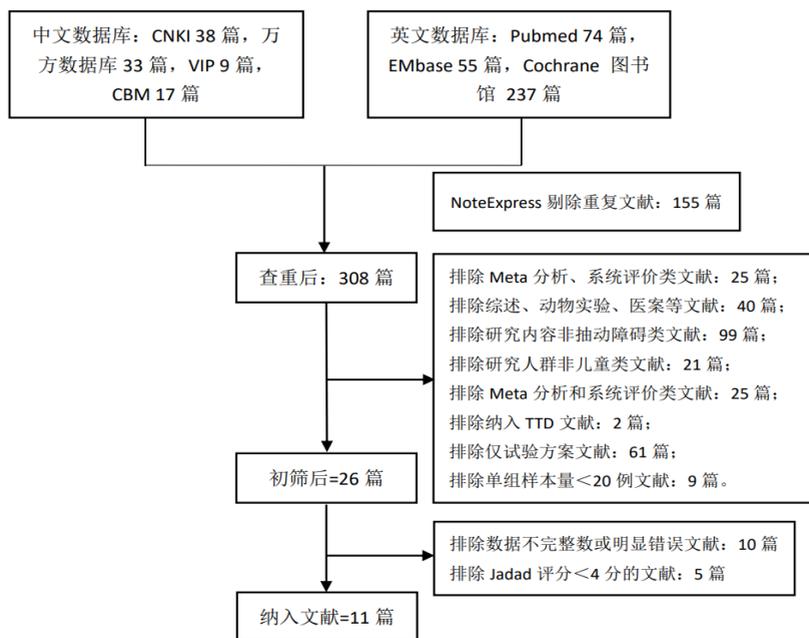


图 1 文献检索和筛选过程

Fig. 1 Literature search and screening process

表 1 纳入研究基本信息

Table 1 Basic information of included studies

纳入研究	疾病类型	年龄岁	入组疾病程度	共患病	干预措施	疗程	结局指标
Jankovic J ^[7] , 2021	TS	6~16	YGTSS-TTS \geq 20	有	T: 丁苯嗪; C: 安慰剂	12 周	③⑤
Gilbert DL ^[8] , 2018	TS	7~17	YGTSS-TTS \geq 20	有	T: 依考匹洋; C: 安慰剂	4 周	①②
Sallee F ^[9] , 2017	TS	7~17	YGTSS-TTS \geq 20	有	T: 阿立哌唑; C: 安慰剂	8 周	③④⑤
Zheng Y ^[10] , 2016	CTD+TS	5~18	YGTSS总分 \geq 30	无	T: 芍麻止痉颗粒; C1: 安慰剂; C2: 硫必利	8 周	①②③④⑤⑥
Yoo H K ^[11] , 2013	CTD+TS	6~18	YGTSS-TTS \geq 22	有	T: 阿立哌唑; C: 安慰剂	10 周	③
Kurlan R ^[12] , 2012	TS	6~17	YGTSS-TTS \geq 22	有	T: 普拉克索溴; C: 安慰剂	6 周	③④
Smith-Hicks C ^[13] , 2007	TS	8~16	YGTSS-TTS \geq 20	有	T: 左乙拉西坦; C: 安慰剂	4 周	①②
Bloch M H ^[14] , 2016	CTD+TS	8~17	YGTSS-TTS \geq 20	有	T: N-乙酰半胱氨酸; C: 安慰剂	12 周	①⑤
杜春燕 ^[15] , 2017	CTD+TS	4~14	未限定	无	T: 九味熄风颗粒; C: 安慰剂	6 周	①③④⑤⑥
杨娜 ^[16] , 2016	TS	4~17	未限定	无	T: 抽动宁胶囊; C1: 安慰剂; C2: 硫必利	6 周	②⑥
马融 ^[17] , 2014	CTD+TS	4~18	未限定	无	T: 熄风止动片; C: 安慰剂	4 周	①③④⑤⑥

T-试验组; C-对照组; ①-YGTSS-TTS; ②-YGTSS 总分; ③-YGTSS-TTS 差值; ④-YGTSS 总分差值; ⑤-YGTSS-TTS 减分定义有效率; ⑥-YGTSS 总分减分率定义有效率

T-test group; C-control group; ①-YGTSS-TTS; ②-YGTSS total score; ③-YGTSS-TTS difference; ④-YGTSS total score difference; ⑤-effective rate defined by the reduction of YGTSS-TTS; ⑥-effective rate defined by reduction of YGTSS total score

安慰剂效应影响分析结果提示, 研究设计疗程越长, 安慰剂效应越高 ($P < 0.05$), 每增加 1 周疗程, YGTSS 差值增加 0.4。

2.4.2 基于 YGTSS-TTS 定义的有效率 共 6 项研究^[7,9-10,14-15,17] 报告了 379 例接受安慰剂治疗的患儿, 有效率在 10.1%~54.8%。经标准化处理并比较正态性后选择双重反正弦转换方法合并计算, 得合并效应值为 [Proportion=36%, 95%CI(28%, 45%)]。

根据有效率的定义做亚组分析, 当定义为 YGTSS-TTS 减分率 $\geq 25%$ ^[7,9-10,14-15,17]、 $\geq 30%$ ^[10,15,17] 和 $\geq 50%$ 时^[9-10,15,17], 合并效应值分别为 [Proportion=48%, 95%CI(43%, 53%)], [Proportion=42%, 95%CI(35%, 49%)] 和 [Proportion=20%, 95%CI(12%, 29%)]。见图 4。

Meta 回归分析显示, 不同定义有效率组内的发表年份、试验设计和疾病特征等均非影响因素, 见表 3。

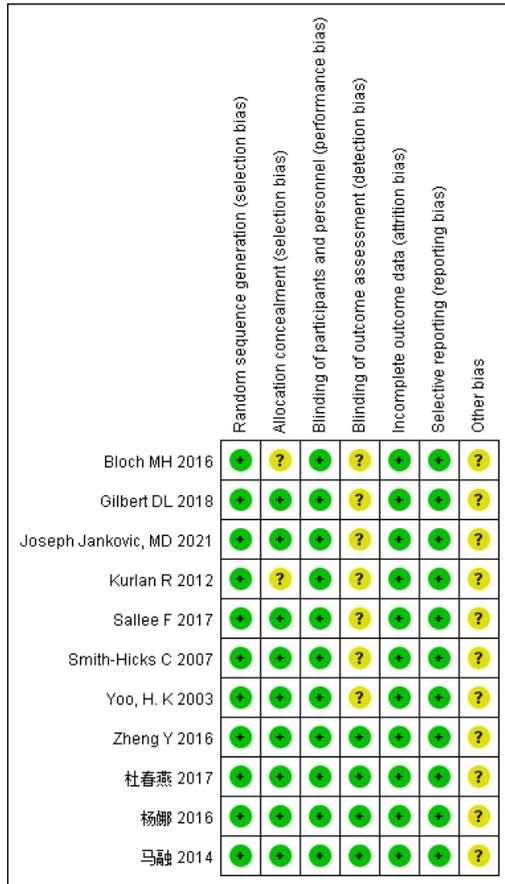


图2 文献风险偏倚图
Fig. 2 Literature risk bias

2.4.3 YGTSS总分 共6项研究^[7,10,12,15-17]报告了安慰剂治疗儿童TD治疗前后YGTSS总分差值,共计447例患儿,合并效应值为[MRAW=13.89, 95%CI(12.4, 15.38)],见图5。

Meta回归分析显示,发表年份、地区、试验设计和疾病特征等均非影响因素,见表2。

2.4.4 基于YGTSS总分定义的有效率 共4项研究^[10,15-17]报告了385例接受安慰剂治疗的患儿,有效率在13.9%~46.6%。经标准化处理并比较正态性后选择没有转换的原始率合并计算,得合并效应值

为[Proportion=32%, 95%CI(24%, 41%)]。

根据有效率的不同定义做亚组分析,当定义为YGTSS总分减分率 $\geq 30%$ ^[10,15-17]和 $\geq 50%$ ^[10,15,17]时,合并效应值分别为[Proportion=40%, 95%CI(34%, 47%)]、和[Proportion=22%, 95%CI(14%, 31%)],见图6。

Meta回归分析显示,不同定义有效率组内的发表年份、试验设计和疾病特征等均非影响因素,见表4。

2.5 发表偏倚

YGTSS-TTS治疗前后差值均值没有显著的发表偏倚风险($P>0.05$)。由于研究数量有限,未对YGTSS总分治疗前后差值均值及有效率进行发表偏倚分析。

3 讨论

本研究针对TD临床研究中常用的主要评价指标,采用定量资料或定性资料Meta分析的方法,系统定量评价了国内外抽动障碍随机对照试验文献中的安慰剂效应。研究结果,在YGTSS-TTS维度评分、YGTSS总评分以及基于此两者定义的有效率方面,均显示出一定的安慰剂治疗效应。其影响因素分析结果显示,TD疾病严重程度、疗程及安慰剂组入组率是TD安慰剂效应的可能影响因素。其中,疾病严重程度和疗程,与安慰剂效应呈正相关,该结果与既往发表的其他儿童精神障碍疾病安慰剂效应系统评价结果趋于一致^[3-4],提示在临床设计时,可通过合理限定入组基线的疾病严重程度和疗程,可以调控安慰剂效应。

因YGTSS-TTS包括运动性和发声性抽动症状而不包括主要由共患病所致社会功能受损,以其定义的有效率可以直接反映临床意义和价值,且可为以安慰剂为对照或外部对照的临床研究样本量估算提供依据,我们对其效应值进行了分析。结果,基于各定义阈值(YGTSS-TTS减分率 $\geq 25%$ 、 \geq

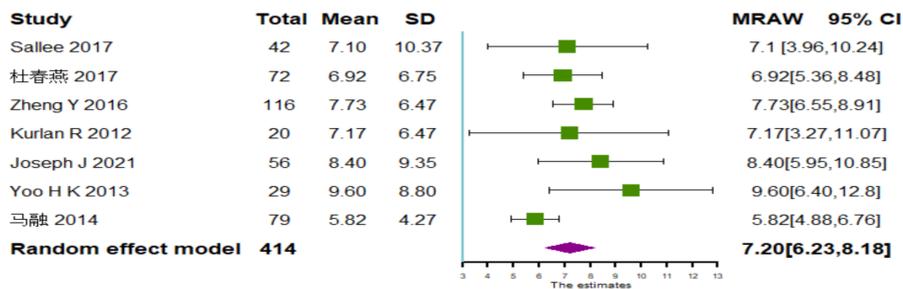


图3 YGTSS-TTS变化差值的Meta分析森林图
Fig. 3 Meta-analysis of forest plot in YGTSS-TTS changes difference

表2 YGTSS-TTS和YGTSS总分变化差值的Meta回归分析汇总
Table 2 Summary of Meta regression about difference of YGTSS-TTS and YGTSS

纳入文献	YGTSS-TTS			YGTSS总分		
	研究数	回归系数(95%CI)	P值	研究数	回归系数(95%CI)	P值
发表年份	7	-0.1(-0.3,0.2)	0.62	6	-0.1(-1.4,1.2)	0.88
地区						
亚洲	4	-0.6(-2.9,1.6)	0.57	4	-0.5(-6.1,5.0)	0.85
美洲	3	—	—	2	—	—
研究类型						
双臂(1:1)	1	-0.7(-2.8,1.4)	0.51	5	2.6(0.003,5.2)	0.05
三臂(3:1:1)	6	—	—	1	—	—
年龄	5	0.5(-0.7,1.8)	0.42	5	1.1(-1.4,3.6)	0.38
男性占比	5	-0.1(-0.4,0.1)	0.34	5	-0.002(-0.6,0.6)	0.99
疾病类型						
CTD+TS	4	—	—	3	—	—
TS	3	0.7(-1.6,2.9)	0.57	3	-2.3(-4.8,0.2)	0.07
共患病						
有	4	1.4(-0.6,3.4)	0.17	2	0.5(-4.9,6.1)	0.85
无	3	—	—	4	—	—
限定严重程度						
是	5	1.8(0.6,3.0)	0.005	3	1.7(-1.3,4.7)	0.27
否	2	—	—	3	—	—
基线YGTSS-TTS	5	0.1(-0.1,0.4)	0.36	4	-0.2(-0.9,0.6)	0.71
基线YGTSS总分	4	0.1(-0.1,0.3)	0.23	5	0.2(-0.1,0.5)	0.18
对照药						
中药	3	-1.2(-3.9,1.4)	0.36	4	-1.6(-9.7,6.6)	0.71
一线化学药	2	0.3(-3.1,3.7)	0.85	1	-1.8(-12,8.9)	0.73
其他化学药	2	—	—	1	—	—
疗程	7	0.4(0.2,0.7)	0.002	6	0.3(-0.8,1.4)	0.63

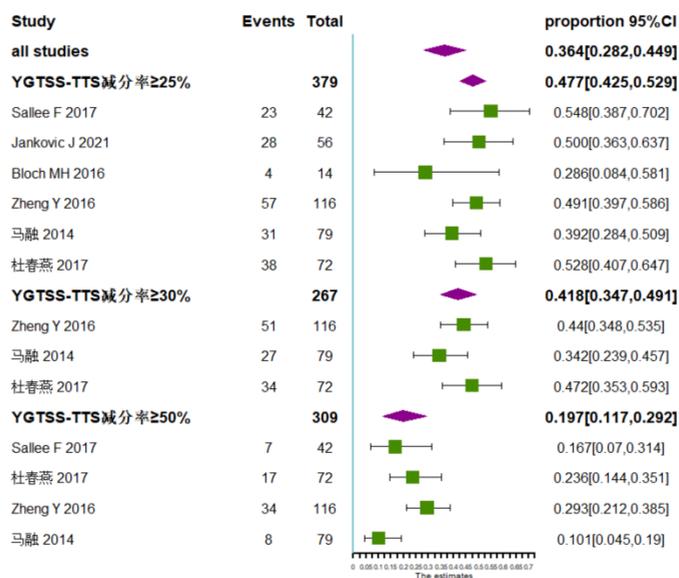


图4 YGTSS-TTS减分率定义有效率的Meta分析森林图
Fig. 4 Meta-analysis of forest plot in efficiency defined by YGTSS-TTS reduction

表3 YGTSS-TTS减分率定义有效率的Meta回归分析汇总
Table 3 Summary of Meta regression about reduction of YGTSS-TTS

纳入文献	YGTSS-TTS减分率≥25%			YGTSS-TTS减分率≥30%			YGTSS-TTS减分率≥50%		
	研究数	回归系数(95%CI)	P	研究数	回归系数(95%CI)	P	研究数	回归系数(95%CI)	P
发表年份	6	0.02(-0.01,0.04)	0.20	3	0.05(-0.01,0.10)	0.09	4	0.05(-0.03,0.13)	0.24
地区									
亚洲	4	0.03(-0.11,0.17)	0.66	不适用			不适用		
美洲	2	—	—						
研究类型									
双臂(1:1)	1	-0.02(-0.16,0.12)	0.78	2	-0.03(-0.25,0.18)	0.75	3	-0.15(-0.36,0.05)	0.15
三臂(3:1:1)	5	—	—	1	—	—	1	—	—
年龄	6	0.001(-0.06,0.07)	0.96	3	-0.10(-0.38,0.19)	0.51	4	-0.02(-0.17,0.12)	0.75
男性占比	6	-0.01(-0.02,0.002)	0.10	3	-0.02(-0.04,0.003)	0.09	4	-0.01(-0.03,0.02)	0.70
疾病类型									
CTD+TS	4	—	—	不适用			3	—	—
TS	2	0.06(-0.06,0.18)	0.34				1	-0.04(-0.35,0.26)	0.78
共患病									
有	3	0.16(-0.11,0.14)	0.79	不适用			1	-0.04(-0.35,0.26)	0.78
无	3	—	—				3	—	—
限定严重程度									
是	4	0.03(-0.08,0.14)	0.58	1	0.03(-0.17,0.25)	0.75	2	0.09(-0.13,0.32)	0.43
否	2	—	—	2	—	—	2	—	—
基线YGTSS-TTS	6	0.003(-0.01,0.02)	0.62	3	-0.05(-0.18,0.07)	0.42	4	-0.01(-0.04,0.03)	0.74
基线YGTSS总分	6	0.004(-0.01,0.02)	0.57	3	-0.01(-0.06,0.04)	0.66	4	-0.002(-0.02,0.02)	0.81
对照药									
中药	3	0.02(-0.13,0.18)	0.38	不适用			3	0.04(-0.26,0.35)	0.78
一线化学药	1	0.10(-0.12,0.32)	0.77				1	—	—
其他化学药	2	—	—				不适用		
疗程	6	0.005(-0.02,0.02)	0.63	3	0.02(-0.02,0.06)	0.30	4	0.04(-0.005,0.09)	0.08

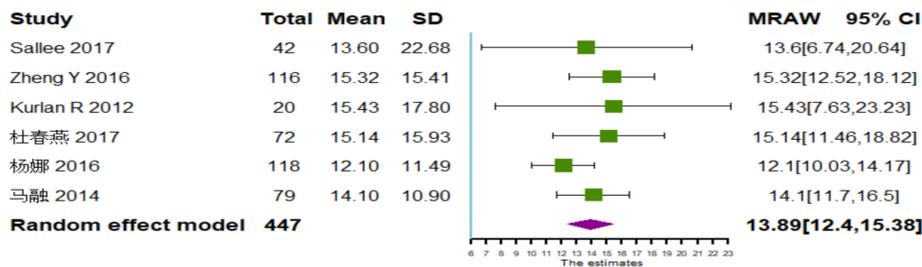


图5 YGTSS总分变化差值的Meta分析森林图

Fig. 5 Meta-analysis of forest plot in total YGTSS change difference

30%和≥50%)的有效率总的合并效应值为[Proportion=36%,95%CI(28%,45%)].亚组分析结果,以YGTSS-TTS减分率≥25%、≥30%和≥50%定义的有效率分别为[Proportion=48%,95%CI(43%,53%)],[Proportion=42%,95%CI(35%,49%)]和[Proportion=20%,95%CI(12%,29%)],可见随着有效率定义阈值的升高,安慰剂效应降低。

这些结果提示,在临床试验设计和样本量估算中,选择以减分率≥50%定义有效率^[18],所需要的样本量最小;安慰剂效应值可以选择总的合并效应值或各亚组结果,因后者纳入的研究较少,前者更为稳妥;具体效应值,可以选用中位数或其95%CI上限,后者较为稳妥,但所需要的样本量会明显加大。

本研究存在一定的局限性:(1)因需要纳入具

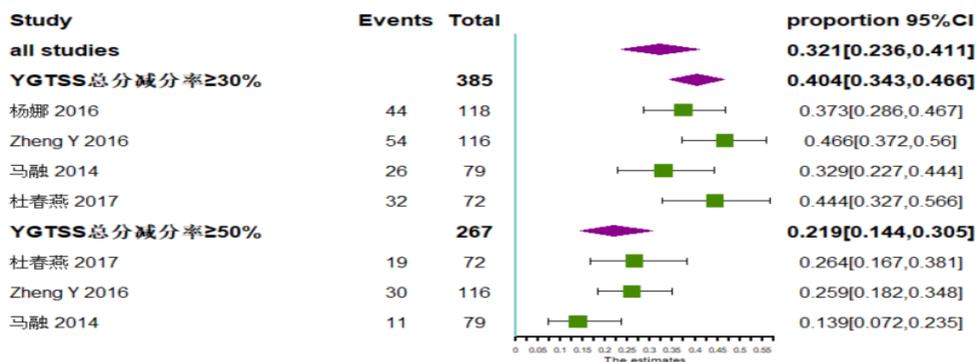


图6 YGTSS总分减分率定义有效率Meta分析结果森林图

Fig. 6 Meta-analysis of forest plot in efficiency defined by reduction of YGTSS total scores

表4 YGTSS总分减分率定义有效率的Meta回归分析汇总

Table 4 Summary of Meta regression about the reduction of YGTSS total score

纳入文献	YGTSS总分减分率≥30%			YGTSS总分减分率≥50%		
	研究数	回归系数(95%CI)	P值	研究数	回归系数(95%CI)	P值
发表年份	4	0.04(-0.01,0.10)	0.14	3	-0.001(-0.1,0.1)	0.99
地区		不适用			不适用	
研究类型						
双臂(1:1)	2	-0.03(-0.18,0.11)	0.65	2	-0.07(-0.3,0.18)	0.54
三臂(3:1:1)	2	—	—	1	—	—
年龄	4	0.01(-0.20,0.22)	0.90	3	-0.09(-0.5,0.31)	0.67
男性占比	4	-0.02(-0.04,0.01)	0.14	3	-0.03(-0.06,0.001)	0.05
疾病类型						
CTD+TS	3	—	—		不适用	
TS	1	-0.04(-0.2,0.12)	0.59		不适用	
共患病		不适用			不适用	
限定严重程度						
是	1	0.09(-0.02,0.20)	0.12	1	0.07(-0.18,3.2)	0.58
否	3	—	—	2	—	—
基线YGTSS-TTS	4	-0.02(-0.07,0.03)	0.50	3	-0.05(-0.2,0.13)	0.58
基线YGTSS总分	4	0.005(-0.02,0.03)	0.65	3	-0.01(-0.07,0.06)	0.81
对照药		不适用			不适用	
疗程	4	0.03(-0.001,0.07)	0.6	3	0.03(-0.01,0.08)	0.1

有高级别循证证据的文献,导致纳入文献的数量较少,故仅对影响因素进行了单因素Meta回归分析,使本研究的结论属于探索性质。(2)基于文献研究得出的本研究结果,将其直接作为外部对照数据用于统计推断,依据尚不十分充分,建议主要用于未来安慰剂对照临床试验的样本量估算^[19]。

4 结论

儿童TD具有一定的安慰剂治疗效应,其安慰剂效应可能与入组严重程度、疗程等因素有关,其效应值随着定义阈值的升高而降低。这些结果可以为以安慰剂为对照的临床试验设计和样本量估

算,提供借鉴与参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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.

- [2] Kurlan R. *Handbook of Tourette's Syndrome and Related Tic and Behavioral Disorders* [M]. 2nd Ed. New York: Maccel Dekker, 2005: 155-171.
- [3] Yeung V, Sharpe L, Glozier N, et al. A systematic review and Meta-analysis of placebo versus no treatment for insomnia symptoms [J]. *Sleep Med Rev*, 2018, 38: 17-27.
- [4] Faraone S V, Newcorn J H, Cipriani A, et al. Placebo and nocebo responses in randomised, controlled trials of medications for ADHD: A systematic review and Meta-analysis [J]. *Molecular Psychiatry*, 2021, 10: 1-8.
- [5] 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.
- [6] Higgins J P T, Thomas J, Chandler J, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2* [M/OL]. (2021-02)[2021-12-20]. <http://www.training.cochrane.org/handbook>.
- [7] Jankovic J, Coffey B, Claassen D O, et al. Safety and efficacy of flexible-dose deutetrabenazine in children and adolescents with tourette syndrome: A randomized clinical trial [J]. *JAMA Netw Open*, 2021, 4(10): e2128204.
- [8] Gilbert D L, Murphy T K, Jankovic 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.
- [9] 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(9): 771-781.
- [10] Zheng Y, Zhang Z J, Han X M, et al. A proprietary herbal medicine (5-Ling Granule) for Tourette syndrome: A randomized controlled trial [J]. *J Child Psychol Psychiatry*, 2016, 57(1): 74-83.
- [11] 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- e 780.
- [12] Kurlan R, Crespi G, Coffey B, et al. A multicenter randomized placebo - controlled clinical trial of pramipexole for Tourette's syndrome [J]. *Mov Disord*, 2012, 27(6): 775-778.
- [13] Smith-Hicks C L, Bridges D D, et al. A double blind randomized placebo control trial of levetiracetam in Tourette syndrome [J]. *Mov Disord*, 2007, 22(12): 1764-1770.
- [14] 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(4): 327-334.
- [15] 杜春雁, 胡思源, 赵宾江, 等. 九味熄风颗粒治疗小儿抽动障碍肾阴亏损、肝风内动证的疗效观察 [J]. *现代药物与临床*, 2017, 32(4): 718-722.
- Du C Y, Hu S Y, Zhao B J, et al. Therapeutic effect of Jiuwei Xifeng Granule on children with tic disorder of kidney Yin loss and liver wind internal movement syndrome [J]. *Drugs Clin*, 2017, 32(4): 718-722.
- [16] 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.
- [17] 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 Phelegm syndrome: A clinical study [J]. *Chin J Integr Tradit West Med*, 2014, 34(4): 426-430.
- [18] 胡思源. 抽动障碍中药临床试验设计与评价技术指南 [J]. *药物评价研究*, 2021, 44(9): 1837-1842.
- Hu S Y. Guideline on Design And Evaluation of Clinical Trials for Chinese Medicine in Common Pediatric Diseases: Tic Disorders [J]. *Drug Eval Res*, 2021, 44(9): 1837-1842.
- [19] Hoekman D R, Zeevenhooven J, Etten-Jamaludin F V, et al. The placebo response in pediatric abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders: A systematic review and Meta-analysis [J]. *J Pediatr*, 2017, 182: 155-163.

[责任编辑 李红珠]