

·综述·

抽动障碍非药物治疗的研究进展*

张晓月¹ 郭岚敏^{1,2} 张 秋¹ 姜志梅¹

抽动障碍(tic disorders, TD)是以突然、快速、反复、非节律性、刻板单一或多部位的运动抽动和或发声抽动为主要表现,起病于儿童和青少年时期的一类神经发育障碍性疾病。分为暂时性抽动障碍(provisional tic disorder, PTD)、持续性(慢性)运动或发声抽动障碍(chronic motor or vocal tic disorder, CTD)和 Tourette 综合征(tourette syndrome, TS)三大类^[1]。儿童TD的发病率约为3%,其中男性约为女性的3—4倍,成人TD发病率相对较低^[2]。Yang等^[3]的研究显示,国内儿童TD的总患病率为6.1%,其中PTD、CTD、TS的发病率分别为1.7%、1.2%和0.3%。TD的病因与发病机制尚未明确,可能与皮质-纹状体-丘脑-皮质回路的损伤有关。除表现抽动外,TD患者往往共患一种或多种精神疾病。对1000多例TS患者进行的一项横断面调查显示,85.7%的TS患者至少共患一种精神疾病,57.7%的患者共患两种或两种以上精神疾病,其中强迫障碍(obsessive-compulsive disorder, OCD)或注意缺陷多动障碍(attention deficit hyperactivity disorder, ADHD)最常见^[4]。以往对TD大多采用药物治疗,由于TD患者应用传统抗精神病类药物后出现了反应迟缓、头昏嗜睡、厌学等严重副作用,影响生活和学习,临床用药逐渐转向可乐定及非典型抗精神病类药物。虽然可乐定及非典型抗精神病类药物未出现严重副作用,但仍有少数患者出现镇静、心动过缓、直立性低血压、体重增加、内分泌异常等症^[5-6]。除了伴有不同程度的副作用外,药物治疗主要针对抽动,没有解决抽动带来的更严重的心理、社会问题。而且药物治疗不适用于抽动症状较轻的患者,因此非药物治疗越来越被关注,尤其是行为治疗无副作用且效果较好,其中习惯逆转训练(habit reversal training, HRT)、综合行为干预(comprehensive behavioral intervention for tics, CBIT)及暴露和反应预防(exposure and response prevention, ERP)被推荐为抽动的一线治疗措施。以下将从心理教育和支持治疗、行为治疗、神经调控技术、手术治疗等方面对目前研究较多的非药物治疗方法进行总结。

1 心理教育和支持治疗

抽动在儿童时期出现,并且在强度和频率上逐渐升高,到青春期通常部分甚至完全缓解,约1/3的TS患者成年后仍保留中至重度抽动。由于抽动可听可见,TD患者易受到他人的排斥、歧视和欺凌,即使在抽动缓解后,由抽动导致的心理社会问题可能依然存在。研究发现无论是否共患精神疾病,TD患者的死亡率都比正常人高,8%—11%的青少年TD有过自杀意念,共患的精神疾病,如焦虑和抑郁情绪显著增加了自杀风险^[7-8]。

心理教育和支持治疗(psychoeducation and supportive therapy, PST)包括对TD的心理学干预,及对抽动和相关问题的支持治疗。心理教育即向患者及家属提供TD相关的信息,包括诊断标准、临床表现、抽动的发展历程、共患病、预后等,纠正患者及家属对抽动的误解,减少病耻感,提升患者应对抽动的信心。在症状严重程度相同的患者中,相信自己能控制病情的患者抑郁程度较低,生存质量较高。心理学干预有助于减轻抽动导致的抑郁情绪,增强自尊。与只接受药物治疗的TD患儿相比,额外接受家庭心理治疗的患儿耶鲁综合抽动严重程度量表(yale global tic severity scale, YGTSS)评分显著下降,抽动症状得到改善^[9]。

2 行为治疗

行为治疗(behavioral therapy, BT)认为TD具有神经生物学基础,同时外部因素和内部因素都可以影响抽动。外部因素包括特定的活动和环境,内部因素包括先兆冲动和情绪状态。先兆冲动是多数患者都会体验到的一种发生于抽动之前或者伴随抽动的令人厌恶的感觉。抽动的表现缓解了与先兆冲动相关的不舒服感觉,这导致抽动的负强化。BT目标就是打破先兆冲动与抽动之间的负强化。近几十年来,关于TD行为治疗的研究越来越多,BT在缓解抽动及相关心理、社会损害方面的有效性已得到证实。Renata等^[10]研究表明,BT在降低抽动严重程度方面与药物治疗同样有效,并且这种疗效在治疗结束后的三个月内持续存在,还能减少先兆

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2021.02.022

*基金项目:佳木斯大学科技创新团队项目[cxtd-2013-02];国家自然科学基金青年科学基金项目(81704138)

1 佳木斯大学附属第三医院,佳木斯大学康复医学院,黑龙江佳木斯,154000; 2 通讯作者

第一作者简介:张晓月,女,硕士研究生; 收稿日期:2019-05-16

冲动、提高生存质量。因此,BT可作为CTD/TS药物治疗的替代手段。

2.1 习惯逆转训练

HRT由多项干预措施组成,核心为意识训练、竞争反应训练和社会支持,此外还有心理教育、泛化训练、放松训练、行为奖励、激励程序等^[1]。意识训练是指临床医生与患者合作共同制定抽动出现的定义,并识别早期抽动信号如先兆冲动。一旦定义,患者就在治疗中练习意识到抽动发生的过程和/或模拟抽动发生来增强这种意识。竞争反应训练是在意识训练之后,临床医生帮助患者发展一个在身体上与抽动不相容、在社会交往中不明显且患者容易执行的替代行为即竞争反应,这个行为应该能够持续一分钟,或者直到这种先兆冲动消失。

HRT自1973年被提出以来,现已发展成为研究最广泛、应用最多、最受经验支持的BT,Yates等^[12]的研究显示,团体HRT显著改善患者的运动抽动,表现出中等效果($d=0.55$),YGTSS评分下降14.3%,而之前单人HRT治疗后表现中等效果($d=0.68$),YGTSS运动抽动评分下降27%,与单人HRT相比,团体HRT治疗效果减弱。作为第一个调查团体HRT对TS患儿可行性和有效性的研究,HRT小组良好的出勤率表明分组治疗的可行性和可接受性。之后,为了探究这种团体治疗效果的持久性以及BT治疗与入学率之间的关系,Dabrowski等^[13]继续了这一实验,结果团体HRT组表现出抽动严重程度和生存质量的长期改善,且学校出勤率也有提高。这两项研究表明与其他TD儿童接触不会增加抽动,团体HRT模拟了课堂环境,有利于患儿融入正常的课堂学习。Nissen等^[14]在单独和小组环境下检测HRT与ERP结合的治疗手册的有效性,结果显示,单独治疗和小组治疗后YGTSS评分均有显著下降,分别下降9.48与7.48分。未来研究应该在入学率的基础上增加课堂表现、参与度的比较,其次探索增加团体治疗的次数能否提高有效性,假如增加的有效性能被证明,团体治疗将比单独治疗更有成本效应,有助于BT的普及。

2.2 综合行为干预

CBIT包括HRT的核心组分,同时增加了行为奖励和放松训练等,并且应用功能分析对抽动的诱因和后果进行管理。CBIT的目的是教会患者在先兆冲动出现时使用特殊的技巧抑制抽动,增强抽动抑制能力。最近研究表明大多数TD患者在提供即时奖励的实验室里表现出强大的抽动抑制能力,但在日常生活中是否能保持这种抽动抑制能力仍未知^[15]。Sukhodolsky等^[16]研究显示,无论是否接受药物治疗,CBIT都能改善患者的抽动症状,其中没有接受药物治疗的患者抽动改善更显著。此外,共患的精神疾病也没有减弱CBIT的疗效,这表明CBIT同样适用于有共患病的TD患者,

而且CBIT能小幅度提高共患其他精神疾病TD患者的自尊^[17]。这可能是由于患者无意中将从CBIT中学到的管理抽动的技巧用到管理共患病上,增强了自信,从而提升自尊。尽管已有大量证据支持CBIT在降低儿童、成人抽动严重程度方面的安全性、有效性、持久性,但由于经过规范化培训的CBIT从业人员紧缺、地区偏远、经济负担重等原因,很多TD患者无法接受专业的CBIT。远程医疗、在线自助软件的开发或许有助于CBIT的普及,一些小样本试验初步证明了借助视频会议、网络电话的CBIT的有效性,这种方式具有良好的依从性,患者及家属满意度高、治疗联盟评分也高,但对于TD患者常见的ADHD、焦虑等常见的共患病是否有效尚未可知。Ewgeni等^[18]正在进行一项大型随机对照试验,目的是为成人TS患者开发自助式互联网CBIT(Internet-delivered CBIT, iCBIT)并测试其安全性、有效性。另一项名为TicHelper^[19]的交互式在线治疗计划则主要为8岁以上患有CTD或TS的青少年及家人提供CBIT治疗,目的是指导用户采取抽动管理策略,减轻抽动。该计划不需要治疗师指导,易操作、包含个性化和交互式元素,能清楚展现CBIT治疗师手册内容的同时吸引青少年的注意力。遗憾的是还没有公布相关计划成果及可行性、可接受性和可用性的数据。而且该计划可能对抽动严重程度较高、共患其他精神疾病的患者不适用,因为该计划主要针对抽动严重程度,没有很好解决共患病的问题,也没有根据患者的情绪或者其他行为问题调整CBIT策略。

2.3 暴露与反应预防

在ERP治疗期间,要求患者在较长一段时间内忍受抽动前的不适感(暴露:通常为两小时),同时抵抗抽动的执行,结果在治疗期外抽动频率总体下降。相较HRT和CBIT,关于ERP的研究较少。早期有研究表明ERP具有与HRT相似的疗效,但是两个小时的ERP课程对于儿童来说可能时间过长,无法集中注意力,导致治疗疲劳。最新研究将ERP治疗时间1h和2h的患者进行对比,在考虑到两组患者疾病持续时间的差异后,发现短期暴露的效果不亚于长期暴露^[20]。这表明短期ERP是可行的,相比长期暴露更节省时间和成本。目前Hall等^[21]正在进行一项研究,目的是调查治疗师指导,父母协助的在线远程行为干预(online remote behavioural intervention, ORBIT)对儿童和青少年TS的临床效果及其成本效益。

2.4 认知行为治疗

认知-行为理论认为认知因素直接影响行为结果,情绪反应和行为取决于特定情境下的认知过程。对于不适的消极信念和应对不适的能力会导致患者对先兆冲动产生消极的感知和选择性的注意,从而增加抽动。因此,在认知行为治疗(cognitive behavioral therapy, CBT)中,HRT辅以认知

重构,着重改变患者对于特定情况的错误认知,同时管理已知的加剧抽动的情绪状态如焦虑和压力^[22]。Morand等^[23]在刺激-反应兼容性(stimulus-response compatibility, SRC)任务中记录了TD患者和正常人的事件相关电位,并在TD患者接受CBT前后评估刺激-锁定单侧化准备电位(stimulus-locked lateralized readiness potentials, sLRP)、反应-锁定单侧化准备电位(response-locked lateralized readiness potentials, rLRP)。结果显示,TD患者sLRP启动延迟,sLRP和rLRP振幅峰值增大。CBT促进sLRP启动加速,降低rLRP的振幅峰值。这项研究为CBT选择性地使TD患者与SRC相关的运动过程正常化提供了证据,并且发现事件相关电位可以预测CBT改善抽动症状的程度。这有助于在CBT前鉴别出对CBT反应不明显的患者,帮助患者寻找其他有效治疗方式,节省、金钱和精力。

2.5 其他行为治疗方法

其他的行为治疗包括密集消退训练(massed negative practice, MNP)、应急管理(contingency management, CM)和基于功能的干预(function-based interventions, FBI)、放松训练(relaxation training, RT)、意识训练(awareness training, AT)和基于正念的减压等,目前关于这些干预方式的研究较少,对于TD患者的疗效缺乏足够的证据支持,多与其他干预方法联合应用。

3 神经调控技术

3.1 脑电生物反馈

脑电生物反馈无创伤、副作用小,并且易于操作,以游戏的形式进行训练,增加了训练乐趣,在儿童TD患者中取得良好效果,尤其是共患ADHD的患者,但不适用于抽动程度较重、反复发作的TD患者。虽然TD的病理生理学仍有部分未知,但有证据表明皮质-纹状体-丘脑-皮质通路的异常与重复、刻板、不必要的运动及伴随的认知障碍和情感障碍有关。脑电生物反馈的优势在于通过加强相应的神经生理过程,尤其是与注意力和记忆相关的神经生理过程,从而增强认知的自我调节。TS患者的脑电图显示感觉运动节律(sensorimotor rhythm, SMR)降低,额中区4—7Hz的 θ 波增加,这可能是TS患者运动和认知障碍的基础。运动知觉程度可用SMR衡量,运动知觉程度高,SMR高;反之则低。脑电生物反馈的目的是增强SMR或者同时降低 θ 波。相比ADHD,关于脑电生物反馈治疗TD的研究较少,且都是一些小样本试验,结果也不一致。李肖莉^[24]研究表明,CBT联合脑电生物反馈可明显提高治疗效果,有效降低YGTSS评分,改善问题行为。这可能是由于脑电生物反馈能有效提高患者的专注力,使患者更明显地感知先兆冲动,从而有意识地使用预防抽动的管理策略。

3.2 重复经颅磁刺激

重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)是指给予某一特定皮质部位重复磁刺激,通过改变它的刺激频率可以兴奋或抑制大脑皮质功能。低频rTMS($\leq 1\text{Hz}$)能够抑制大脑皮质,高频($\geq 5\text{Hz}$, $< 50\text{Hz}$)则增加皮质的兴奋性。TS患者表现出丘脑皮质去抑制的一般模式,短间隔皮质抑制减少,导致大脑运动区过度兴奋。因此认为通过rTMS增加这些区域的抑制作用并降低运动皮质的兴奋性可以改善抽动严重程度。目前研究发现,rTMS对儿童和青少年TS患者是安全的,不良事件发生率与成人相似。

最近,Hsu等^[25]的META分析表明rTMS能显著降低抽动症状的严重程度,其中以SMA为刺激重点的rTMS效果较好,并且rTMS改善了共患的OCD症状,而ADHD没有明显改善。该研究还发现年龄与疗效呈负相关,年龄越小,rTMS治疗后抽动减轻越明显。不过这项研究存在一些限制,比如没有纳入随机盲法交叉性研究;没有排除药物的影响,药物可能与rTMS相互作用。尽管目前国内外已经有一些研究初步证明了rTMS在降低抽动严重程度方面的疗效,但rTMS仍处于初始研究阶段,缺乏大样本随机对照试验,rTMS的副作用,长期疗效还不清楚,相关刺激参数没有统一。未来需要大样本随机对照试验探索rTMS的最佳刺激参数,确定疗效最好、最安全的刺激方法。

3.3 深部脑刺激

美国食品与药品监督管理局已经陆续批准深部脑刺激(deep brain stimulation, DBS)作为特发性震颤、帕金森、肌张力失常和强迫症的治疗手段。而DBS用于治疗TD尚处于初步研究阶段,主要用于治疗成人难治性TS及对药物和BT无反应者。DBS治疗抽动主要是通过对丘脑相关核团及苍白球进行电刺激,干扰神经回路,使多巴胺递质的释放减少,达到抑制抽动的目的。DBS治疗TS应用最多的刺激靶点包括丘脑相关核团、苍白球和内囊前肢及伏隔核。Baldermann等^[26]进行的META分析中YGTSS评分中位数下降了52.68%,证实了DBS的疗效。但是这一积极的结果主要依据开放试验,纳入的57项研究中只有三个随机对照试验,而且都是小样本,主要刺激靶点是丘脑,尚不能说明其他刺激靶点的有效性。

Welter等^[27]的双盲交叉试验显示,在DBS刺激苍白球后的3个月双盲观察期内,抽动严重程度没有改善,而之后6个月的开放研究期间,运动和声音抽动出现显著改善,并且职业和生活满意度都有提高,因此可能需要更长的刺激时间来评估DBS在TS治疗中的疗效。由于每年接受DBS手术的患者较少,因此很难评估DBS对TD的疗效,国际DBS数据库试图通过汇集多国数据来解决数据缺乏问题。Martinez等^[28]对DBS国际数据库中2012年初至2016年底接受

DBS的TS患者研究发现,YGTSS评分下降45.1%,不同刺激靶点之间没有显著差异。不良事件发生率为35.4%,其中最常见的是构音障碍和感觉异常,不同刺激靶点出现的不良事件不同,苍白球DBS常出现肌张力障碍和运动障碍,而丘脑DBS易出现感觉异常和体重增加。TS中出现不良事件的比率高于DBS治疗的其他疾病,DBS的疗效及安全性仍需进一步研究。由于TD通常在成年后改善,因此不建议25岁之前进行有创性治疗,欧洲指南明确提出DBS用于成人难治性TS患者,广泛用于儿童TD还有待研究。但最近研究表明,年龄与DBS刺激后的疗效呈负相关,这表示年龄越小的患者可能从DBS中获益更多^[26]。因此,严格的年龄限制可能会排除合适的候选人,年龄应该只是决定一个患者是否适合DBS治疗的众多因素之一。除了年龄因素,对于候选人的选择,术前抽动评分可能也是考虑因素,YGTSS评分与DBS疗效呈负相关,抽动程度较轻的患者预后更好。

4 手术治疗

在寻求系统药物治疗、心理行为治疗和神经调控技术控制抽动症状无效的情况下,患者考虑进行外科手术治疗。但目前关于手术治疗TD的研究较少,且大部分是针对难治性成人TS患者。李玉辉等^[29-30]的两项研究均对难治性TD患者进行CT引导的立体定向双侧内囊前肢射频毁损术,结果都显示抽动症状不同程度的改善,血清多巴胺水平显著下降,血清5-羟色胺水平显著上升。术后出现发热、小便障碍、术后早期一侧轻度偏瘫等并发症,经治疗后均恢复。

5 补充与替代医学

TD患儿常在玩电子游戏、看电视时抽动加重,而专注于创造性活动,或参加体育锻炼、户外活动时抽动频率下降。有研究表明主动或被动地参与音乐活动能有效降低抽动严重程度。Doja A等^[31]研究表明身体活动较多的患者声音抽动严重程度较低、生存质量较高。系统回顾发现,急性运动对抽动的的影响与强度有关,低强度运动可明显缓解抽动,剧烈运动则明显加重抽动;长期坚持的体育运动无论强度高低都能有效改善抽动,而在体育锻炼停止后抽动恢复到基线水平^[32]。建议TD患者坚持长期、规律的体育运动,先从低强度开始,逐渐增加强度,不仅能减轻抽动,且有助于缓解紧张、焦虑情绪。未来研究应探索运动的类型、时间、强度、频率等对抽动的的影响,旨在确定针对TD患者的最佳运动处方。

TD患者在食用含糖精制糖、咖啡因、色素的食物后,抽动症状加重,而无糖饮食、无麸质饮食可能有助于改善抽动症状^[33]。Walkup^[34]的开放性研究表明,尽管伴有口腔溃疡、唾液分泌过多等轻度不良反应,但口腔矫形器治疗TD是无害、可行、可接受的,并且患者满意度高。与此类似,Sang

等^[35]也报道了3例青少年TD患者使用颞下颌关节平衡矫形器治疗的初步疗效,评估使用视觉模拟量表、YGTSS和视频,结果显示3人的抽动症状在30天内减轻,并在240—300天内保持这种降低的水平,大多数症状240—300天后消失。目前关于口腔矫形器都是一些小样本试验,需要大规模的临床试验证明其疗效。

6 小结

TD是一种复杂的神经发育障碍性疾病,发病机制目前还不清楚。除了表现出运动或发声抽动外,TD患者经常出现严重的心理、社会损害。因此,对TD的治疗不仅要针对抽动的症状,还要结合患者自身特点,提供个性化、综合性的治疗方案。

参考文献

- [1] 张道龙,刘春宇,董慧琦,等译. 抽动障碍[M]//美国精神医学学会. 精神障碍诊断与统计手册. 第5版. 北京:北京大学出版社, 2015:77—82.
- [2] Knight T, Steeves T, Day L, et al. Prevalence of tic disorders: a systematic review and meta-analysis[J]. *Pediatric Neurology*, 2012, 47(2): 77—90.
- [3] Yang C, Zhang L, Zhu P, et al. The prevalence of tic disorders for children in China[J]. *Medicine*, 2016, 95(30): e4354.
- [4] 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 Psychiatry*, 2015, 72(4): 325.
- [5] Quezada J, Coffman KA. Current approaches and new developments in the pharmacological management of Tourette syndrome[J]. *CNS Drugs*, 2018, 32(1): 33—45.
- [6] Zhang Z, Yang C, Zhang LL, et al. Pharmacotherapies to tics: a systematic review[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(46): 28240—28266.
- [7] Meier SM, Dalsgaard S, Mortensen PB, et al. Mortality risk in a nationwide cohort of individuals with tic disorders and with tourette syndrome[J]. *Movement Disorders*, 2017, 32(4): 605—609.
- [8] Johnco C, Mcguire JF, McBride NM, et al. Suicidal ideation in youth with tic disorders[J]. *Journal of Affective Disorders*, 2016, 200: 204—211.
- [9] Chistol A, Lozinschi O. The role of family psychoeducation in the management of tics and tic-related impairment in grade school children[J]. *European Neuropsychopharmacology*, 2018, 28: S30—S31.
- [10] Renata R, Alessandra P, Rosaria SP, et al. A randomized controlled trial comparing behavioral, educational, and pharmacological treatments in youths with chronic tic disorder

- or tourette syndrome[J]. *Frontiers in Psychiatry*, 2018, 9: 100.
- [11] Fründt O, Woods D, Ganos C. Behavioral therapy for Tourette syndrome and chronic tic disorders[J]. *Neurology: Clinical Practice*, 2017, 7(2): 148—156.
- [12] Yates R, Edwards K, King J, et al. Habit reversal training and educational group treatments for children with Tourette syndrome: a preliminary randomised controlled trial[J]. *Behaviour Research and Therapy*, 2016, 23(3): 43—50.
- [13] Dabrowski J, King J, Edwards K, et al. The long-term effects of group-based psychological interventions for children with Tourette syndrome: a randomized controlled trial[J]. *Behavior Therapy*, 2018, 49(3): 331—343.
- [14] Nissen JB, Martin K, Lisbeth L, et al. Combined habit reversal training and exposure response prevention in a group setting compared to individual training: a randomized controlled clinical trial[J]. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 2019, 28(1): 57—68.
- [15] Conelea CA, Brianna W, Woods DW, et al. Patterns and predictors of tic suppressibility in youth with tic disorders[J]. *Frontiers in Psychiatry*, 2018, 9: 188.
- [16] Sukhodolsky DG, Woods DW, Piacentini J, et al. Moderators and predictors of response to behavior therapy for tics in Tourette syndrome[J]. *Neurology*, 2017, 88(11): 1029—1036.
- [17] Hilary W, Lawrence S, Susanne H, et al. Self-esteem in adults with Tourette syndrome and chronic tic disorders: The roles of tic severity, treatment, and comorbidity[J]. *Comprehensive Psychiatry*, 2018, 84: 95—100.
- [18] Ewgeni J, Cornelia R, Annika K, et al. The ONLINE-TICS study protocol: a randomized observer-blind clinical trial to demonstrate the efficacy and safety of internet-delivered behavioral treatment for adults with chronic tic disorders[J]. *Frontiers in Psychiatry*, 2016, 7: 119.
- [19] Conelea CA, Wellen BCM. Multi-media field test: tic treatment goes tech: a review of TicHelper.com[J]. *Cognitive and Behavioral Practice*, 2017, 24(3): 374—381.
- [20] van de Griendt JMTM, Van Dijk MK, Verdellen CWJ, et al. The effect of shorter exposure versus prolonged exposure on treatment outcome in Tourette syndrome and chronic tic disorders - an open trial[J]. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 2018, 22(4): 262—267.
- [21] Hall CL, Davies EB, Andrén P, et al. Investigating a therapist-guided, parent-assisted remote digital behavioural intervention for tics in children and adolescents-'Online Remote Behavioural Intervention for Tics' (ORBIT) trial: protocol of an internal pilot study and single-blind randomised controlled trial[J]. *BMJ Open*, 2019, 9(1): e027583.
- [22] Gagné JP. The psychology of Tourette disorder: revisiting the past and moving toward a cognitively-oriented future[J]. *Clinical Psychology Review*, 2019, 67: 11—21.
- [23] Morand-Beaulieu S, O'Connor KP, Blanchet PJ, et al. Electrophysiological predictors of cognitive-behavioral therapy outcome in tic disorders[J]. *Journal of Psychiatric Research*, 2018, 105: 113—122.
- [24] 李肖莉. 认知行为干预联合脑电生物反馈治疗抽动障碍患儿问题行为的影[J]. *中国医学工程*, 2019, 27(1): 14—17.
- [25] Hsu CW, Wang LJ, Lin PY. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation for Tourette syndrome: A systematic review and meta-analysis[J]. *Brain Stimulation*, 2018, 11(5): 1110—1118.
- [26] Baldermann JC, Schüller T, Huys D, et al. Deep brain stimulation for tourette-syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. *Brain Stimulation*, 2016, 9(2): 296—304.
- [27] Welter ML, Houeto JL, Thobois S, et al. Anterior pallidal deep brain stimulation for Tourette's syndrome: a randomised, double-blind, controlled trial[J]. *The Lancet Neurology*, 2017, 16(8): 610—619.
- [28] Martinez-Ramirez D, Jimenez-Shahed J, Leckman JF, et al. Efficacy and safety of deep brain stimulation in tourette syndrome: the international tourette syndrome deep brain stimulation public database and registry[J]. *JAMA Neurology*, 2018, 75(3): 353—359.
- [29] 李玉辉, 赵开, 赵国栋, 等. 立体定向微创手术治疗难治性抽动障碍的研究[J]. *实用临床医药杂志*, 2017, 21(17): 109—110.
- [30] 李玉辉, 赵开, 郝青峰, 等. 立体定向手术治疗难治性抽动—秽语综合征[J]. *临床合理用药杂志*, 2016, 9(32): 11—12.
- [31] Doja A, Bookwala A, Pohl D, et al. Relationship between physical activity, tic severity and quality of life in children with tourette syndrome[J]. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2018, 27(4): 222—227.
- [32] Kim DD, Der W, Wu N, et al. Effects of physical activity on the symptoms of Tourette syndrome: A systematic review[J]. *European Psychiatry*, 2018, 48: 13—19.
- [33] Luis R, Alvarez N, Fernández-Bustillo E, et al. Efficacy of a gluten-free diet in the gilles de la tourette syndrome: a pilot study[J]. *Nutrients*, 2018, 10(5): 573.
- [34] Mathews CA, Stern JS. The first world congress on tourette syndrome and tic disorders: controversies and hot topics in etiology and treatment[J]. *Frontiers in Neuroscience*, 2016, 10: 246.
- [35] Sang KO, Min LS, Kwang-Ho C, et al. Effects of orthopedic treatment using temporomandibular joint balancing appliance (TBA) at improving the symptoms of tic/Tourette syndrome: case report[J]. *Integrative Medicine Research*, 2018, 7(4): 381—386.