

超低频经颅磁刺激联合康复训练对孤独症谱系障碍儿童的疗效

窦云龙,张莹莹,雍曾花,蔡丹丹,朱恒娟,袁宝强

【摘要】 目的:探讨超低频经颅磁刺激联合康复训练包括应用行为分析疗法、言语治疗、感觉统合训练对孤独症谱系障碍儿童的治疗效果。方法:选择60例孤独症谱系障碍儿童进行临床研究,随机分为观察组和对照组,每组各30例;2组患儿均接受应用行为分析疗法、感觉统合训练和言语治疗,观察组在对照组的基础上加用超低频经颅磁刺激治疗。治疗前后分别采用孤独症行为量表(ABC)和儿童孤独症评定量表(CARS)进行评估,并比较2组核心症状的改善率,以观察临床治疗效果。结果:治疗12周后,2组的ABC及CARS评分均较治疗前明显减少($P < 0.05$)。治疗后,观察组的核心症状总改善率明显高于对照组($P < 0.05$)。结论:超低频经颅磁刺激联合应用行为分析疗法、言语治疗和感觉统合训练可能会更有效地改善孤独症谱系障碍儿童的临床症状。

【关键词】 超低频经颅磁;孤独症谱系障碍;康复;治疗

【中图分类号】 R49;R749.94 **【DOI】** 10.3870/zgkf.2018.05.013

孤独症谱系障碍(autism spectrum disorder, ASD)简称孤独症,与自闭症同义,是一种发于婴幼儿时期的神经发育性疾病,以社会交往障碍、沟通交流障碍、活动内容和兴趣的局限及刻板重复的行为方式为基本特征。多数患儿伴有不同程度的智力发育落后和感觉统合失调。该病的病因复杂,至今尚不明确,可能与遗传因素、脑器质因素、神经生化因素、免疫学因素等有关^[1]。自上世纪50年代发现以来一直无特效的治疗手段,如不经过专业康复训练,约2/3的患儿成年后无法独立生活^[2]。经颅磁刺激治疗是目前康复治疗技术中的研究热点,起初用于失眠和抑郁症的治疗,近年逐渐应用于神经康复和精神康复领域^[3]。它能够无创伤地穿过颅骨,有效地作用于脑组织,相比于传统康复训练有无可比拟的优点。经颅磁刺激应用到ASD中的年数尚短,现处于研究探索阶段,且多集中在高频重复经颅磁刺激方面,而超低频经颅磁刺激对ASD儿童的影响尚未见文献报道^[4-5]。我科自2015年开始应用超低频经颅磁刺激配合常规康复训练治疗孤独症患儿,疗效较好。现将我科2年来的治疗资料进行研究,以探讨超低频经颅磁刺激在ASD患儿中的应用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2015年10月~2017年10月在我科治疗的ASD患儿60名。入选标准为:符合美

国精神科学会出版的精神疾病诊断与统计手册第5版(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-fifth edition, DSM-5)中关于ASD的诊断标准^[6];儿童孤独症评定量表(Childhood autism rating scale, CARS)评分 ≥ 30 分。排除严重躯体疾病、儿童精神分裂症、童年瓦解性精神障碍、癫痫等疾病。将以上患儿按住院病历的单双号分为2组各30例。①对照组:男28例,女2例;年龄(45.85 ± 5.03)个月;②观察组:男26例,女4例;年龄(43.31 ± 6.01)个月。2组一般资料比较差异无统计学意义。

1.2 方法 对照组仅接受ABA行为训练、感觉统合治疗和言语治疗,观察组在对照组治疗项目基础上加用超低频经颅磁刺激治疗。①超低频经颅磁刺激治疗:采用KF-10型号的超低频经颅磁刺激治疗仪(Intra-low Frequency Transcranial Magnetic Stimulation, ILF-TMS)。该治疗仪可选择各种神经递质对应的参数,针对性地输入单个或组合特征频率的磁场。本文观察组选用统一的治疗方案: γ -氨基丁酸(gamma-aminobutyric acid, GABA)、谷氨酸(glutamic acid, GLU)、去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)各10min。共30min。②应用行为分析疗法(applied behaviour analysis, ABA):ABA是科学的应用行为分析疗法,康复治疗师遵照ABA的理念和原则,以一对一的模式进行治疗。患儿一般同时学5个治疗项目,项目依照患儿的年龄和病情选定。包括:模仿项目(一步模仿、二步模仿、声音模仿、口形模仿等);理解语言/听指令(一步指令、二步指令、认识东西和图片等);表达语言(讲出物品的名称、描述图片或复述故事情节,回答有关对此问题的询问);认知概念(包括颜色、形状、形容

收稿日期:2017-12-08

作者单位:徐州医科大学附属医院儿童神经康复中心,江苏 徐州 221000
作者简介:窦云龙(1987-),男,医师,主要从事儿童神经康复方面的研究。

通讯作者:袁宝强, yuanbqiang@hotmail.com

词、代词、介词、性别、物品的作用、相同和区别、分类、回答“为什么”、什么时候、在哪里的问题等); 社会交往(社交问题、交流社会信息……, 学会问问题, 转告语言等); 生活自理(洗脸, 洗手, 刷牙、做饭等); 休闲、游戏(排列积木、讲故事……等)等。ABA 采用回合式教学, 即“发出指令—作出反应—结果(强化或辅助)—停顿—发出指令”的模式循环强化练习。每次治疗 60min。③言语治疗: 以加强沟通为基础, 在建立沟通后顺势诱导。内容包括: a. 注意力训练: 模仿动作, 听口令做动作, 叫名反应等; b. 强化发音: 呼吸训练, 把孩子无意识的发音转化为有意识发音, 或纠正发音; c. 理解性言语训练: 表情的识别, 物品的识别, 字句的理解等; d. 表达性言语训练: 发单音, 仿说词、句, 自动说, 简答, 代名词的使用, 对话与叙述等。每次 30min。④感觉统合训练(sensory integration training): 包括触觉训练(如用软毛刷或指腹轻擦患儿皮肤, 大笼球游戏, 羊角球游戏, 海洋球池游戏等); 平衡觉训练(抱筒游戏、旋转浴盆游戏、网缆游戏、平衡台游戏等); 本体感觉训练(趴地推球, 蹦蹦床游戏, 独脚凳游戏, 滑板游戏等)等, 根据患儿病情进行针对性练习。每次 30min。所有治疗均为 1d/次, 1 周连续 5d。

1.3 评定标准 治疗前后对 2 组 ASD 患儿的孤独症行为量表(autism behavior checklist, ABC)和儿童孤独症评定量表(Childhood autism rating scale, CARS)评分进行比较。ABC 量表的总分 158 分, 筛查界线为 57 分, 诊断分为 >67 分; CARS 量表总分为 60 分, 得分 ≥ 30 分可诊断为 ASD。并对 2 组的 ASD 的 2 项核心症状包括“持久性的社会交流障碍、狭隘刻板兴趣行为”进行比较。

1.4 统计学方法 数据采用 SPSS 16.0 软件分析, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组内、组间均数比较采用 t 检验; 计数资料用百分率表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

治疗 12 周后, 2 组的 ABC 及 CARS 评分均较治疗前明显减少 ($P < 0.05$), 且观察组更低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组治疗前后 ABC 及 CARS 评分比较 分, $\bar{x} \pm s$

组别	n	ABC		CARS	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	30	87.13 $\pm$ 7.20	66.41 $\pm$ 5.02 ^{ab}	37.40 $\pm$ 1.80	29.83 $\pm$ 1.72 ^{ab}
对照组	30	85.43 $\pm$ 4.98	74.30 $\pm$ 4.08 ^a	38.53 $\pm$ 1.58	33.67 $\pm$ 1.65 ^a

与治疗前比较, ^a $P < 0.05$; 与对照组比较, ^b $P < 0.05$

治疗 12 周后, 2 组核心症状改善率均 $\geq 80\%$, 观察组的核心症状总改善率明显高于对照组 ($P <$

0.05)。见表 2。

表 2 2 组治疗前后核心症状改善情况比较 例

组别	n	核心症状减轻			总改善率 %
		无	1 项	2 项	
观察组	30	0	18	12	100 ^a
对照组	30	4	21	5	87

与对照组比较, ^a $P < 0.05$

3 讨论

ASD 的发病机制尚不清楚, 但通过大量的神经病理、生理及生化研究发现, ASD 儿童存在神经递质的异常。1961 年 Schain 和 Freedman 就发现 ASD 患者血小板中 5-HT 浓度升高, Glu、 γ -氨基丁酸(γ -Aminobutanoic acid, GABA)和其他氨基酸显著下降^[7]。5-HT 和儿茶酚胺类神经递质去甲肾上腺素(NE)关系密切, 两者有反馈调节作用, 参与大脑的兴奋、觉醒和认知等功能。氨基酸类神经递质 Glu 和 GABA 是一对相互拮抗的神经递质, 前者具有兴奋作用, 后者具有抑制作用。Hussman^[8]认为这对神经递质失衡可能是 ASD 发病的主要机制之一。大量文献证实 ASD 患儿脑内存在神经递质 Glu 和 GABA 系统的改变。Purcell 等^[9]对 10 例 ASD 患儿进行尸检, 结果发现小脑存在 Glu 的 AMPA 受体亚型和转运体异常。Oblak 等^[10-11]发现 ASD 患儿扣带回前部及下部皮层的苯二氮结合位点处的 GABA_A 密度显著降低, 而这部分区域是参与各种社会交往行为和其他交流行为的重要区域。

超低频经颅磁刺激治疗是一种新颖的物理治疗方法。它根据神经递质和脑电超慢波频率的对应关系, 通过磁场在脑中产生毫赫兹(mHz)的感应电流, 调节各种递质的电活动, 进而影响脑组织的生理功能。这种调节作用, 不直接刺激神经细胞产生动作电位, 而是将原动作电位的功效进行放大和平衡。本研究选用的刺激方案为 GABA、GLU、NE 各 10min, 从现有的文献上来看该方案可能是平衡以上神经递质的功能, 提高效率, 也改善大脑皮层兴奋性, 从而达到治疗作用^[12-13]。同时, 超低频经颅磁刺激也能改善脑部血液循环, 提高皮层代谢, 对儿童神经心理发育有较好的促进作用^[14-15]。应用行为分析疗法、言语治疗和感觉统合训练, 均是当前比较成熟、有效的治疗方法^[16]。因为单独运用某种治疗方法无法全面地治疗孤独症, 也没有证据表明哪一种治疗方法显著优于另一种。所以, 目前以上治疗方法有相互融合的趋势; 它们的共同点是运用强化技术, 不断强化正确的行为, 弱化异常行为, 逐渐增进儿童对环境、教育和训练内容的理解和服从, 提高社会交流能力、言语功能, 并弱化刻板性行为。

文献报道表明,综合康复训练可以有效地改善孤独症患儿的临床症状,提高其日常生活能力^[17-18]。本研究也表明综合应用行为分析疗法、言语治疗和感觉统合训练对改善 ASD 患儿的核心症状有较好的效果,而加用超低频经颅磁刺激治疗可能会更加有效的改善 ASD 核心症状。

ABC 和 CARS 是目前普遍采用的评估 ASD 的量表,前者属于筛查量表,后者属于诊断量表,两种量表均有较高的信度和效度^[19-20]。本研究,我们不仅分析了治疗前后的 ABC 和 CARS 评分,还参考了患儿核心症状的改善率,尽量提高研究结果的准确性。但对于经颅磁刺激治疗的效果还需要考虑部分安慰剂效应,因为临床难以做到双盲随机对照,难以排除心理的干扰。如 ILF-TMS 治疗仪体型较大,开机时有嗡嗡的响声,医务人员、患儿和家属都是知情的,其他家长也是知情的且会对既往的效果进行正面的宣传,可能会产生正面的心理影响。

因超低频经颅磁刺激应用于我科的时间尚短,本研究还存在一些不足,如样本量小,干扰因素较多,随访时间短等,今后我们将继续研究,逐渐完善相关不足。

【参考文献】

- [1] 静进. 孤独症谱系障碍诊疗现状与展望[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2015, 36(4): 481-488.
- [2] 石萍, 于情, 郭少芹, 等. 应用行为分析法治疗儿童孤独症[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2007, 11(52): 10489-10491.
- [3] 张丽华, 郑淑燕. 经颅磁刺激在儿童康复中的应用进展[J]. 中国康复医学杂志, 2015, 30(77): 735-739.
- [4] 樊越波. 经颅磁刺激在孤独症谱系障碍患者中的应用进展[J]. 中国康复, 2015, 30(3): 181-183.
- [5] 李新剑, 仇爱珍, 金鑫, 等. 高频重复经颅磁模式刺激 Broca 区联合康复训练对孤独症谱系障碍患儿的治疗作用[J]. 中国医药导报, 2016, 13(18): 113-116.
- [6] 邹小兵, 邓红珠. 美国精神疾病诊断分类手册第 5 版"孤独症谱系障碍诊断标准"解读[J]. 中国实用儿科学杂志, 2013, 28(8): 561-563.
- [7] Schain RJ, Freedan DX. Studies on 5-hydroxyindole metabolism in autistic and other mentally retarded children[J]. J Pediatrics, 1961, 589(4): 315.
- [8] Hussman JP. Suppressed GABA ergic inhibition as a common factor in suspected etiologies of autism. J Autism Dev Disord, 2001, 31(2): 247-248.
- [9] Purcell AE, Jeon OH, Zimmerman AW, et al. Postmortem brain abnormalities of the glutamate neurotransmitter system in autism. Aeuology, 2001, 57(9): 1618-1628.
- [10] Oblak AL, Gibbs TT, Blatt GJ. Decreased GABAA receptors and benzodiazepine binding sites in the anterior cingulate cortex in autism[J]. Autism Res, 2009, 2(4): 205-219.
- [11] Oblak AL, Gibbs TT, Blatt GJ. Decreased GABA(B) receptors in the cingulate cortex and fusiform gyrus in autism[J]. J Neurochem, 2010, 114(5): 1414-1423.
- [12] Sallustio F, Di Legge S, Rizzato B, et al. Changes in cerebrovascular reactivity following low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation[J]. J Neurol Sci, 2010, 295(1-2): 58-61.
- [13] 谭祥芹, 吴卫红, 曾凡勇, 等. 超低频经颅磁刺激对脑性瘫痪患儿脑血流的影响[J]. 中国康复理论与实践, 2014, 7(20): 675-678.
- [14] 商淑云, 冉平. 经颅磁刺激在脑瘫康复中应用的体会[C]. 第四届全国儿童康复、第十一届全国小儿脑瘫康复学术会议暨国际学术交流会议, 2010: 233.
- [15] 颜华. 经颅磁刺激在儿童脑功能障碍中的应用进展[J]. 中国康复理论与实践, 2015, 21(9): 1049-1054.
- [16] 樊越波. 孤独症谱系障碍康复研究进展[J]. 中国康复理论与实践, 2012, 18(11): 1044-1046.
- [17] 段桂琴, 姚梅玲, 靳彦琴. 儿童孤独症的综合治疗分析[J]. 吉林医学, 2013, 34: 3781-3782.
- [18] 胡春维, 魏玉珊, 孙艳萍, 等. 综合康复训练对孤独症儿童康复效果分析[J]. 神经损伤与功能重建, 2015, 10(2): 131-133.
- [19] 冯雅静, 王雁. 孤独症儿童的诊断工具: 现状及展望[J]. 中国特殊教育, 2012(9): 45-52.
- [20] 姜凌霄, 李改智, 杜亚松. 孤独症谱系障碍筛查工具的比较分析[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2015, 41(3): 189-192.