

儿童孤独症谱系障碍共患睡眠障碍的评估与干预

吴文华^{1,2}, 洪小霞², 徐开寿²

【关键词】 孤独症谱系障碍;睡眠障碍;儿童;评估;干预

【中图分类号】 R49;R72 【DOI】 10.3870/zgkf.2021.05.014

孤独症谱系障碍 (autism spectrum disorders, ASD) 是一组以社交沟通障碍、重复刻板行为及感知觉异常为主要特征的神经发育障碍性疾病^[1-2]。睡眠障碍是 ASD 的常见共患病^[3-4], 其主要表现为就寝阻抗、频繁夜醒、入睡困难、晚睡习惯、夜惊、夜间遗尿、过度早醒、睡眠时间短、昼夜节律紊乱、白天嗜睡, 睡眠呼吸障碍等^[5-6]。随着患儿成长, 其睡眠障碍将更明显。ASD 患儿发生睡眠障碍的病因及机制尚不清楚, 通常认为是由于生物和社会/环境因素相互作用导致神经内分泌功能紊乱及睡眠习惯改变所致^[7-8], 且可能与松果体体积偏小、脑内血浆褪黑素水平低下和调节昼夜节律的有关基因突变有关^[9-11]。此外, 胃肠道过敏、便秘、咳嗽、哮喘、打鼾、睡眠呼吸暂停、癫痫等也会引起睡眠障碍^[12-13]。睡眠障碍常可加重其日间疲劳、刻板行为、多动和注意缺陷等, 不仅不利于患儿核心症状的干预, 而且还增加了照顾者的精神压力, 严重降低其家庭生活质量^[14-16]。迄今为止, ASD 患儿共患睡眠障碍的报道国内鲜见。因此, 本文重点介绍 ASD 患儿共患睡眠障碍的评估与干预, 以为临床干预及将来研究提供参考。

1 ASD 患儿睡眠障碍的主观与客观评估

主观评估包括睡眠量表及问卷调查, 可测量入睡时间、睡眠潜伏期、睡眠持续时间、夜醒情况及与睡眠相关的行为。客观评估则包括多导睡眠图、腕表式体动记录仪、视频记录仪, 可用于测量睡眠质量或睡眠结构。在临床实践中客观评估成本高且可行性有限; 相比之下, 主观评估更具有成本效益, 并提供了主观的定性信息。

1.1 儿童睡眠习惯调查问卷 (the children's sleep habit questionnaire, CSHQ) 该问卷于 2000 年研发,

广泛用于评估 3~5 岁 ASD 患儿的睡眠问题^[17-18]。其内容包括一般资料及 8 个分量表: 睡眠抵触、入睡延迟、睡眠持续时间、睡眠焦虑、夜醒、异态睡眠、睡眠呼吸障碍及白天睡眠, 家长选择患儿过去 1 个月内睡眠问题比较典型的 1 周, 记录睡眠行为的平均水平。量表共 33 项, 采用三级评分, 依据睡眠有关行为的发生频率, 从低到高依次评为 1 分 (偶尔)~3 分 (通常), 总分大于 41 分表明存在睡眠障碍, 分数越高, 说明睡眠障碍越明显。Owens 等^[17]采用儿童睡眠习惯调查问卷对 469 名睡眠正常儿童及 154 名睡眠障碍患儿进行睡眠研究, 结果显示重测信度为 0.62~0.79, 总量表内部一致性 P 值分别为 0.68 (正常儿童) 及 0.78 (患儿), 但是 8 个分量表的内部一致性较弱 (克伦巴赫系数 α : 0.36~0.70)。该量表通常用来评估睡眠障碍的整体严重程度。Goodlin 等^[19]用儿童睡眠习惯调查问卷评估 194 名学龄前儿童 (包括 ASD 患儿) 的睡眠问题, 提示该量表能辨别儿童的睡眠质量。为了能结合 ASD 的核心症状来评估患儿的睡眠情况, Johnson 等^[20]对 310 名 3~7 岁的 ASD 患儿进行了儿童睡眠习惯调查问卷结构因子的研究, 进而修订了该量表, 分别从睡眠常规问题、睡眠缺乏、入睡相关问题、异态睡眠/睡眠呼吸障碍、睡眠焦虑 5 个分量表评估睡眠行为, 分量表有较好的内部一致性。我国于 2005 年引入的儿童睡眠习惯调查问卷中文版, 研究提示有较好的信度和效度^[21], 但其局限性在于量表的设计未考虑到 ASD 患儿的 core 症状。

1.2 家庭睡眠习惯调查 (the family Inventory of Sleep Habits, FISH) 该量表于 2009 年研发^[22], 用于评估 3~10 岁 ASD 患儿睡眠卫生问题。量表收集患儿白天习惯、入睡前习惯、睡眠环境、睡眠常规以及睡前父母行为五方面的内容。照顾者针对每个条目指出患儿最近一个月内这种情况发生的频率 (从不—1 分; 偶尔—2 分; 有时—3 分; 通常—4 分; 总是—5 分)。量表得分越高表明睡眠习惯越好。与儿童睡眠习惯调查问卷相比, 家庭睡眠习惯调查侧重于评估 ASD 患儿的家庭睡眠卫生习惯, 可量化诱发睡眠障碍的睡眠卫生因素, 以获得家庭睡眠卫生真实信息。此量表尚未

收稿日期: 2020-04-15

作者单位: 1. 清远市妇幼保健院儿童心理科, 广东清远 511500; 2. 广州市妇女儿童医疗中心康复科, 广州 510120。

作者简介: 吴文华 (1984-), 男, 硕士研究生, 主要从事儿童心理行为疾病的研究。

通讯作者: 徐开寿, xksyi@126.com

在国内验证,值得在国内进一步研究。

1.3 Achenbach 儿童行为量表 (Child Behavior Checklist, CBCL) 该量表于 1970 年研发,包括 2~3 岁和 4~16 岁两个分量表。量表内容包括一般资料及 100 条行为问题,主要从社交退缩、抑郁、睡眠问题、躯体诉述、攻击行为和破坏行为这六个行为因子评估儿童行为。每个条目分为“没有、有时发生、经常发生”这三个等级按“0、1、2”予以计分。每个行为因子的各条目得分之和为这个行为因子的总粗分。100 个条目的得分加起来构成行为问题总粗分,分数越高,行为问题越大。研究表明该量表可区分问题行为,学龄及学龄前儿童的准确率分别为 87% 及 84%^[23]。此量表有中国常模,现广泛用于 ASD 患儿的评估,除了评估睡眠问题外,还可评估患儿的情绪、行为问题。

1.4 其它量表 有报道提示 Simonds 和 Parrage 睡眠修订问卷、儿童睡眠问卷 (Pediatric Sleep Questionnaire, PSQ) 也可用于评估 ASD 患儿睡眠障碍^[24]。

1.5 多导睡眠图 (Polysomnography, PSG) 多导睡眠监测仪可记录患儿睡眠时的脑电图、肌电图、眼电图、呼吸测试、心电图和腿部肌肉活动情况等生理参数,是儿童睡眠障碍诊断的金标准^[25]。但多导睡眠监测仪要求患儿在实验室睡整晚及在头面部整夜固定电极,而 ASD 患儿通常较难适应陌生且封闭的环境及在身体粘帖异物,因此操作上较为困难^[25]。研究提示尽管存在耐受性差、脱落率高等情况,仍有 86% 的患儿能完成检测^[26]。

1.6 腕表式体动记录仪 (Actigraphy, ACT) 腕表式体动记录仪是一种微型睡眠记录仪,多佩戴于患儿非利手腕部。可收集患儿总睡眠时间、睡眠效率、入睡潜伏期、入睡后醒来时间、总清醒时间、清醒时间百分比、觉醒次数等,从而用于监测儿童的失眠、睡眠-觉醒障碍、中枢性嗜睡障碍等^[27]。有研究表明腕表式体动记录仪可客观有效地评估 ASD 患儿睡眠问题,值得临床推广^[28]。

1.7 视频记录仪 视频记录仪是一种延时视频记录系统,主要用于收集患儿睡眠行为的客观资料,可以记录睡眠持续时间、睡眠觉醒状态、夜间觉醒频率、肢体运动、呼吸暂停及异态睡眠等。其优点是可以在家里收集患儿睡眠状况,对难以适应陌生环境的 ASD 患儿较为适用。但摄像机、红外线光令患儿产生不适感,影响睡眠行为观察;此外,不少 ASD 患儿晚上时常更换睡觉位置而影响即时记录^[24]。鉴于视频记录仪能弥补多导睡眠图或腕表式体动记录仪所不能观察到的患儿具体的睡眠行为,故临床工作中可用视频记录仪、睡眠量表联合多导睡眠图或腕表式体动记录仪评估

ASD 患儿睡眠问题,以便获得更准确的睡眠数据。

2 ASD 共患睡眠障碍的干预

ASD 患儿共患睡眠障碍的干预方法包括睡眠行为教育与治疗、重复经颅磁刺激、口服外源性褪黑激素、利培酮、中医药治疗等^[29]。

2.1 睡眠行为教育与治疗 睡眠行为教育是指教给照顾者关于睡眠的“策略和技术”,其内容是由专业人员对照顾者进行 1h 一对一或团体睡眠行为教育,其内容包括建立就寝程序、规律的作息时间、减少屏幕暴露、适合孩子的就寝环境及常规等^[30-32]。睡眠行为治疗是指对 ASD 患儿睡眠问题评估后,针对性的运用消退法,照顾者的支持、鼓励及安慰,制定睡眠常规、睡眠时相治疗矫正睡眠问题^[33]。与只把睡眠行为教育手册给照顾者相比,对照顾者进行睡眠行为教育更能改善 ASD 患儿的睡眠^[34]。

2.2 重复经颅磁刺激 重复经颅磁刺激通过电磁感应在大脑皮层产生局部电流,导致局部神经元去极化;其在不同频率下可产生不同的生物效应,如频率低于或等于 1Hz 时具有脑皮质功能抑制效应,而频率高于 1Hz 时则具有脑皮质功能增强效应^[35]。临床研究已证实重复经颅磁刺激安全且耐受性好,其可刺激 ASD 患儿额叶背外侧区 (dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC),增加脑内抑制性神经递质,改善睡眠症状;其治疗参数多为频率 1Hz,刺激 8s,间歇 3s,刺激个数为 8 个,重复刺激 82 次,82% 的运动阈值^[36,37]。有学者应用上述参数治疗 5 名 ASD 共患睡眠障碍患儿,1 次/d,15min/次,10 次/疗程;两疗程结束后 5 名儿童的睡眠障碍均有不同程度改善^[38];但其局限在于样本量太小、缺乏对照。也有文献报道低频经颅磁刺激颅顶中央 (Cz) 后 1cm 区可加深睡眠和增强脑电慢波活动^[39]。重复经颅磁刺激作为一种非侵入性神经调控技术,由于其安全且耐受性好,临床上可考虑联合行为干预改善患儿睡眠障碍。

2.3 药物治疗

2.3.1 外源性褪黑激素 褪黑激素由松果体分泌,是睡眠-觉醒节律的调节剂。约 51% 的 ASD 患儿褪黑激素水平较低,且可能与其睡眠障碍有关^[40]。褪黑素主要通过介导褪黑激素受体 1 (melatonin receptor 1, MT1) 和褪黑激素受体 2 (melatonin receptor 2, MT2) 发挥作用,激活褪黑激素受体 1 可抑制视交叉上核神经元放电,促进睡眠;而激活褪黑激素受体 2 则可使放电的时相移动,调节昼夜节律^[41]。研究证实外源性褪黑素可有效改善 ASD 患儿睡眠障碍^[42-43]。目前研究支持短期使用外源性褪黑素治疗 ASD 患儿睡眠障碍,

剂量范围是 0.5~15mg,多数研究使用 3~5mg,在睡前 30min 服用,治疗第 1 周可明显改善患儿睡眠,可持续数月,安全、耐受性好^[44]。此外,补充外源性褪黑激素并辅以行为干预则更有效,尤其是改善睡眠持续时间和睡眠潜伏期^[44]。Gringras 等^[42]报道 125 名 2~17.5 岁 ASD 共患睡眠问题患儿,其睡眠症状 ≥ 3 个月,将患儿随机分为 2 组,一组口服外源性褪黑激素 2~5mg/d(滴定量达 10mg/d),另一组口服安慰剂,两组患儿都辅助以行为治疗,在 13 周时,睡眠日记报告显示口服外源性褪黑激素的睡眠潜伏期下降幅度大于安慰剂组。然而,也有报道提示部分 ASD 患儿口服外源性褪黑激素后睡眠无改善或长期服用产生了耐受^[45]。综上,临床上可推荐口服外源性褪黑激素联合行为干预以改善睡眠潜伏期,提高总睡眠时间和效率。

2.3.2 利培酮 利培酮为多巴胺和 5 羟色胺受体的拮抗剂,选择性作用于大脑前额叶外皮层,通过增加其多巴胺含量来改善睡眠症状^[46]。研究显示 16 例共患睡眠障碍的 ASD 患儿口服小剂量利培酮后,14 例患儿的睡眠质量显著改善^[47]。也有文献报道 101 名 5~17 岁 ASD 共患睡眠障碍患儿每天口服一次 0.5~3.5mg 的利培酮,持续治疗 8 周后,患儿入睡困难较前改善且平均睡眠时间每天增加 29min^[29]。由于长期口服利培酮存在体重增加的风险及可能引起阻塞性睡眠呼吸暂停,故治疗时应定期监测体重、血脂和血糖等^[48]。临床上常采用利培酮联合行为干预治疗严重 ASD 共患多动、激越及睡眠障碍患儿。

2.4 其他治疗 部分 ASD 患儿由于扁桃体或腺样体肥大引起阻塞性睡眠呼吸暂停,则需手术治疗,同时还需控制体重^[35],必要时持续正压通气治疗。不少文献报道中医药及食物疗法治疗 ASD 患儿睡眠障碍,如按摩疗法、针灸、中药治疗、芳香疗法、补充维生素、饮食治疗等,其可能有一定疗效,但缺乏循证学支持^[49-50]。

3 小结

ASD 患儿常共患睡眠障碍,其与问题行为、社交、认知缺陷及 ASD 症状严重程度正相关;良好的睡眠可增加大脑可塑性,进而有助于认知、情感和行为发展。主观评估由于其实用、经济,是临床评估 ASD 睡眠常用的方法。客观评估则能更准确反映患儿睡眠生理状况,但因价格昂贵、操作困难,故在临床使用较少。然而,若要准确收集 ASD 患儿睡眠数据仍需主观与客观评估相结合。ASD 患儿睡眠障碍的干预疗效仍不满意,研究提示褪黑激素、睡眠行为教育与治疗、重复经颅磁刺激这三种技术较有前景,但缺乏大样本的随机对照试验。未来应进一步进行临床研究以及探寻

ASD 的睡眠调节及控制基因,以加强儿童 ASD 共患睡眠障碍的管理与干预。

【参考文献】

- [1] 刘芸,李志斌,徐开寿. 2019 年加拿大儿科学会立场声明《孤独症谱系障碍诊断性评估标准》解读[J]. 中国全科医学, 2020, 23(8):889-895.
- [2] 邱慧莹,徐开寿. 孤独症谱系障碍儿童的运动技能障碍[J]. 中国实用儿科杂志, 2019, 34(8):645-648.
- [3] 孙志刚,李素水,宋丽华,等. 孤独症谱系障碍共病问题的临床特征研究进展[J]. 临床精神医学杂志, 2015, 25(2):129-132.
- [4] Elrod MG, Hood BS. Sleep differences among children with autism spectrum and disorders typically developing peers: a meta-analysis[J]. Dev Behav Pediatr, 2015, 36(3):166-177.
- [5] Cohen S, Conduit R, Lockley SW, et al. The relationship between sleep and behavior in autism spectrum disorder (ASD): a review[J]. Neurodev Disord, 2014, 6(44):1-10.
- [6] Deliens G, Leproult R, Schmitz R, et al. Sleep disturbances in autism spectrum disorders[J]. Autism Dev Disord, 2015, 12(4):343-356.
- [7] Ballester P, Martinez MJ, Javaloyes A, et al. Sleep problems in adults with autism spectrum disorder and intellectual disability[J]. Autism Res, 2019, 12(1):66-79.
- [8] Vasa RA, Mazurek MO, Mahajan R, et al. Assessment and Treatment of Anxiety in Youth With Autism Spectrum Disorders[J]. Pediatrics, 2016, 137(2):115-123.
- [9] Anna Maruani, Guillaume Dumas. Morning Plasma Melatonin Differences in Autism: Beyond the impact of pineal gland volume[J]. Frontiers in Psychiatry, 2019, 10(1):11-15.
- [10] Cuomo BM, Vaz S, Eal L, et al. Effectiveness of Sleep-Based Interventions for Children with Autism Spectrum Disorder: A Meta-Synthesis[J]. Pharmacotherapy, 2017, 37(5):555-578.
- [11] Yang Z, Matsumoto A, Nakayama K, et al. Circadian-relevant genes are highly polymorphic in autism spectrum Disorder patients[J]. Brain Dev, 2016, 38(1):91-99.
- [12] Cook IA, Wilson AC, Peters JM, et al. EEG Spectral Features in Sleep of Autism Spectrum Disorders in Children with Tuberculous Sclerosis Complex[J]. J Autism Dev Disord, 2020, 50(3):916-923.
- [13] 朱悦,睦有昕,王文秀,等. 孤独症肠道菌群失调的干预进展[J]. 中国康复, 2019, 34(12):665-668.
- [14] Mazurek MO, Sohl K. Sleep and Behavioral Problems in Children with Autism Spectrum Disorder[J]. Autism Dev Disorder, 2016, 46(6):1906-1915.
- [15] Levin A, Scher A. Sleep problems in young children with autism spectrum disorders: a study of parenting stress, mothers sleep-related cognitions, and bedtime behaviors[J]. CNS Neurosci Ther, 2016, 22(11):921-927.
- [16] Moore M, Evans V, Hanvey G, et al. Assessment of sleep in children with autism spectrum disorder[J]. Children, 2017, 4, (8):72-88.
- [17] Owens JA, Spirito A, McGuinn M. The children's Sleep Habits Questionnaire (CSHQ): Psychometric Properties of a Survey Instrument for School-Aged Children[J]. Sleep, 2000, 23(8):1043-1051.
- [18] Veatch OJ, Sutcliffe JS, Warren ZE, et al. Shorter sleep duration is associated with social impairment and comorbidities in ASD[J]. Autism

- Res. 2017, 10(7):1221 - 1238.
- [19] Katz T, Shui AM, Johnson CR, et al. Modification of the Children's Sleep Habits Questionnaire for Children with Autism Spectrum Disorder [J]. *J Autism Dev Disord*, 2018, 48(8):2629-2641.
- [20] Johnson CR, Demand A, Lecavalier L, et al. Psychometric properties of the children's sleep habits questionnaire in children with autism spectrum disorder[J]. *Sleep Med*, 2016, 4(20):5-11.
- [21] 李生慧, 金星明, 沈晓明, 等. 儿童睡眠习惯问卷中文版制定及测量性能考核[J]. *中华儿科杂志*, 2007, 45(3):176-180.
- [22] Malow B A, Crowe C, Henderson L, et al. A Sleep Habits Questionnaire for Children With Autism Spectrum Disorders[J]. *J Child Neuro*, 2009, 24(1):19-24.
- [23] Lindor E, Sivaratnam C, May T, et al. Problem Behavior in Autism Spectrum Disorder: Considering Core Symptom Severity and Accompanying Sleep Disturbance[J]. *Front Psychiatry*, 2019, 10:487. DOI:10.3389/fpsy.2019.00487.
- [24] 李秀萍, 张翠芳, 袁芳, 等. 孤独症谱系障碍患儿睡眠障碍的评定方法研究进展[J]. *中国健康心理学杂志*, 2019, 27(4):636-640.
- [25] Meltzer LJ, Wong P, Biggs SN, et al. Validation of Actigraphy in Middle Childhood[J]. *Sleep*, 2016, 39(6):1219-1224.
- [26] Primeau M, Gershon A, Talbot L, et al. Individuals with autism spectrum disorders have equal success rate but require longer periods of systematic desensitization than control patients to complete ambulatory polysomnography[J]. *J Clin Sleep Med*, 2016, 12(3):357-362.
- [27] Smith MT, McCrae CS, Cheung J, et al. Use of actigraphy for the evaluation of sleep disorders and circadian rhythm sleep-wake disorders: an american academy of sleep medicine clinical practice guideline[J]. *J Clin Sleep Med*, 2018, 14(7):1231-1237.
- [28] Yavuz-Kodat E, Reynaud E, Geoffroy MM, et al. Validity of Actigraphy Compared to Polysomnography for Sleep Assessment in Children with Autism Spectrum Disorder[J]. *Frontiers in Psychiatry*, 2019, 10(4):551-556.
- [29] Jenabi E, Ataei S, Bashirian S. Evaluation of drug interventions for the treatment of sleep disorders in children with autism spectrum disorders: a systematic review[J]. *Korean J Pediatr*, 2019, 62(11):405-409.
- [30] 王广海, 鲁明辉, 译. 孤独症谱系障碍儿童睡眠问题实用指南[M]. 北京: 华夏出版社, 2017:20-46.
- [31] Robert CA, Smith KC, Sherman AK, et al. Comparison of Online and Face-to-Face Parent Education for Children with Autism and Sleep Problems[J]. *J Autism Dev Disord*, 2019, 49(4):1410-1422.
- [32] Wachob D, Lorenzi DG. Brief Report: Influence of Physical Activity on Sleep Quality in Children with Autism[J]. *J Autism Dev Disord*, 2015, 45(8):2641-2646.
- [33] 苏林雁, 万国斌, 杜亚松, 等. 儿童精神医学[M]. 长沙: 湖南科学技术出版社, 2014:337-340.
- [34] Williams Buckley A, Hirtz D, Oskoui M, et al. Practice guideline: Treatment for insomnia and disrupted sleep behavior in children and adolescents with autism spectrum disorder; Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology[J]. *Neurology*, 2020, 94(9):392-404.
- [35] Barahona-Corrêa JB, Velosa A, Chainho A, et al. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Treatment of Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Front Integr Neurosci*, 2018, 12(1):27-33.
- [36] Oberman LM, Enticott PG, Casanova MF, et al. Transcranial Magnetic Stimulation in Autism Spectrum Disorder: Challenges, Promise, and Roadmap for Future Research[J]. *Autism Res*, 2016, 9(2):184-203.
- [37] 李梦青, 姜志梅, 李雪梅, 等. rTMS结合脑电生物反馈对孤独症谱系障碍儿童刻板行为的疗效[J]. *中国康复*, 2018, 33(2):114-117.
- [38] 董晓鹏, 张欣. 孤独症谱系障碍儿童睡眠特点及重复经颅磁刺激个案干预研究[D]. 天津: 天津医科大学, 2018:7-38.
- [39] 刘琦, 魏璐珊, 陈万强. 低频重复经颅磁刺激治疗医护慢性疲劳综合征睡眠障碍的随机对照研究[J]. *国外医学*, 2018, 39(4):315-319.
- [40] Missig G, McDougle CJ, Carlezon WA. Sleep as a Translationally-relevant endpoint in studies of autism spectrum disorder (ASD)[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2020, 45(1):90-103.
- [41] 龙森, 陈嘉辉, 韩峰. 童年孤独症发病机制及药物治疗进展[J]. *神经药理学报*, 2016, 6(6):55-63.
- [42] Gringras P, Nir T, Breddy J, et al. Efficacy and safety of pediatric Prolonged-Release melatonin for insomnia in children with autism spectrum disorder[J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2017, 56(11):948 - 957.
- [43] Hollway JA, Mendoza-Burcham M, Andridge R, et al. Atomoxetine, parent training, and their effects on sleep in youth with autism spectrum disorder and Attention-deficit/hyperactivity disorder[J]. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2018, 28(2): 130-135.
- [44] Tordjman S, Davlantis KS, Georgieff N, et al. Autism as a disorder of biological and behavioral rhythms: Toward new therapeutic perspectives [J]. *Front Pediatr*, 2015, 3(1):1-9.
- [45] Bruni O, Alonso-Alconada D, Besag F, et al. Current role of melatonin in pediatric neurology: clinical recommendations[J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2015, 19(2):122 - 133.
- [46] Ichikawa J, Ishii H, Bonaccorso S, et al. 5-HT_{2A} and D₂ receptor blockade increases cortical DA release via 5-HT_{1A} receptor activation: a possible mechanism of atypical antipsychotic Induced cortical dopamine release[J]. *J Neurochem*, 2001, 76(5):1521-1531.
- [47] George T, Capone MD, Parag Goyal BA, et al. Risperidone Use in Children with Down Syndrome, Severe Intellectual Disability, and Comorbid Autistic Spectrum Disorders: A Naturalistic Study[J]. *J Dev Behav Pediatr*, 2008, 29(2):106-116.
- [48] Correll C, Carlson H. Endocrine and metabolic adverse effects of psychotropic medications in children and adolescents[J]. *Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2006, 45(7):771 - 791.
- [49] McLay LL, France K. Empirical research evaluating non-traditional approaches to managing sleep problems in children with autism[J]. *Dev Neurorehabil*, 2016, 19(2):123-134.
- [50] Narasingharao K, Pradhan B, Navaneetham J. Efficacy of structured yoga intervention for sleep, gastro intestinal and behaviour problems of ASD children: an exploratory study[J]. *J Clin Diagn Res*, 2017, 11(3): 1-6.