

经颅直流电刺激在自闭症谱系障碍中的应用及展望

邬钰玮¹, 李源莉^{2a}, 单春雷^{1,2a,2b,2c}

【关键词】 自闭症谱系障碍; 经颅直流电刺激; 背外侧前额叶皮质; 右侧颞顶交界区

【中图分类号】 R49; R749 【DOI】 10.3870/zgkf.2021.09.011

自闭症谱系障碍 (autism spectrum disorder, ASD) 是一种广泛性神经发育障碍, 其主要特征包括社交互动能力缺陷、沟通障碍和重复性刻板行为等^[1]。有相关研究表明: 遗传和环境因素是 ASD 发病的重要因素, 甚至有研究提出环境因素占 ASD 发病风险的 50% 左右^[2]。但也有相关数据提示导致 ASD 的具体机制仍然不清^[3]。ASD 的治疗方式基于各种不同的研究理论: 例如基于环境因素而提出的减少 ASD 儿童屏幕暴露问题^[4]、基于性格特征而提倡的音乐教育^[5]、游戏治疗^[6]、结合触觉、平衡觉和本体感等方面的感觉统合训练^[7]、高强度高密度的应用行为分析法等^[8]。

近年来, 研究者们开始关注 ASD 患者的脑部发育情况, 更多地开始研究与改善脑发育相关的非侵入性治疗, 例如经颅磁刺激 (transcranial magnetic stimulation, TMS) 和经颅直流电刺激 (transcranial direct current stimulation, tDCS) 等。其中, tDCS 作为一种调节神经元活动的非侵入性治疗方法在 ASD 治疗中被广为研究甚至投入应用^[9]。tDCS 主要通过调节大脑区域网络的兴奋性^[10], 调节神经元膜电位的亚阈值, 从而促进或抑制突触传递^[11]。针对 ASD 患者, 有学者认为 ASD 患者存在右偏侧化的问题, 即特定的大脑区域 (大多为左半球) 的激活存在不足^[12], 也有学者认为 ASD 患者的症状是因镜像系统受损而致^[13]。关于 ASD 病因的研究和推论层出不穷, 但无论学者们着手于何种方向, 运用 tDCS 针对 ASD 的治疗和研究其基本理论是“阳极激活, 阴极抑制”^[14]。

如今越来越多的研究开始倾向于 tDCS 在 ASD 中的应用。相较于 TMS, tDCS 并不需要患者长时间保持静止不动, 这对于功能低下和活动过度的患者而言非常方便^[15], 尤其是那些患有 ASD 和注意力缺陷障碍的儿童。目前 tDCS 在成人 ASD 或高功能 ASD 患儿的研究和应用较多, 尤其是在认知、情感、行为等研究方面。

1 tDCS 干预背外侧前额叶皮质在 ASD 中的应用

背外侧前额叶皮质 (dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC) 是目前 ASD 中较为常用的刺激部位, 尤其是左侧 DLPFC。Schneider 等^[16]的研究选择 tDCS 阳极作用于参与执行功能的左 DLPFC 上, 用以改善语言功能, 尤其是语法和词汇的习得, 同时分析了 tDCS 对于 ASD 患者语言和认知功能脑区的调节作用, 证实了 tDCS 阳极作用于左半球可能有助于促进 ASD 个体大脑的激活。在 Jacobson 等^[17]的研究揭示了 tDCS 的有效性与所测试的运动、认知等功能以及阴阳电极的极性相关, 且 tDCS 阳极的刺激对认知功能有更大的影响之后, 关于语言、认知方面与 tDCS 阴阳极在 DLPFC 作用相关的研究开始不断增加。例如 D'Urso 等^[18]为了降低左 DLPFC 区域的皮质兴奋性, 选择在该区域上进行了阴极刺激, 在接受连续 10 个工作日每天 20min 的 1.5 mA 的 tDCS 刺激后, 8 名年轻成人 ASD 患者的异常行为被成功改善; 而 Amat-achaya 等^[19]考虑到 ASD 患者左半球区域激活不足, 选择了阳极 1 mA 的 tDCS 刺激作用左 DLPFC 持续 20min, 从而达到促进和改善的作用。Hikmat 等^[20]基于 ASD 镜像神经元系统理论研究^[21], 在左右 DLPFC 双侧均进行 1mA 的 tDCS 阳极刺激 20min, 以改善沟通交流、认知等能力。结果证明, 进行双侧 tDCS 阳极刺激的 ASD 儿童在 10 次治疗后的社会认知和沟通能力有显著改善。

另外一个调控 DLPFC 的研究方向是情绪和情感

基金项目: 国家重点研发计划 (2018YFC2001604); 上海市卫生健康委中西医结合康复诊疗提升项目 (ZY(2018-2020)-FWTX-8002); 上海市卫生计生委加快中医药事业发展三年行动计划项目 (ZY(2018-2020)-CCCX-2001-06, ZY(2018-2020)-CCCX-2004-05)

收稿日期: 2020-10-15

作者单位: 1. 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院康复医学中心, 上海 200437; 2. 上海中医药大学 a. 康复医学院, 上海 201203; b. 康复医学研究所, 上海 201210; c. 中医智能康复教育部工程研究中心, 上海 201203

作者简介: 邬钰玮 (1989-), 女, 硕士研究生, 主要从事中西医结合康复方面的研究。

通讯作者: 单春雷, shanchunlei@163.com

障碍。除了语言和认知能力外,情绪和情感控制问题一直是 ASD 长期以来难以解决的问题。情感淡漠、情绪失控等方面的问题常常让家长束手无策。Etkin 等^[22]通过功能性磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)测量用以确定经典 Stroop 范例的变体,即情绪化的面部表情 Stroop 任务执行过程中潜在的大脑动力学数据,提出 DLPFC 和杏仁核与情感冲突检测相关。Aishani 等^[23]针对 ASD 典型人群,分析行为学和事件相关电位的数据,用以推断针对典型成人面部表情的神经处理的差异和影响。但无论是在 fMRI 抑或是脑电图的研究中,大脑的激活与行为之间的联系都仅仅建立在相关推论上^[24]。而 tDCS 作为一种重要的非侵入性神经调控技术,可以直接通过弱直流电的刺激有效地改变神经元的活动和行为,电流在活动电极和参考电极之间通过颅骨进入大脑,从而降低或增强皮层的兴奋性^[25]。

有研究显示 ASD 中感觉处理、认知、重复性刻板行为等可能是由半球间失衡所引起的^[26]。闻芳等^[27]用脑电熵值对 ASD 儿童作为评估标准。在已知 ASD 儿童的脑电熵值比正常发育儿童更低的情况下,研究者证明:tDCS 作用于左 DLPFC 皮质区域后部脑区引起熵值上升的同时,提升 ASD 患者的大脑复杂度,平衡半球脑区,促进神经环路。

2 tDCS 干预右侧颞顶交界区在 ASD 中的应用

右侧颞顶交界区(right temporoparietal junction, rTPJ)目前已被广泛建议作为与社会认知相关的关键枢纽^[28]。因此 tDCS 作用于右侧颞顶交界区已被研究用来解决 ASD 儿童的社会认知以及社交技能问题,特别是对于情感口语流利性的提高^[29]。

社会认知和社交技能所包含的内容除了沟通交流对话,还包括共情、意图信息的理解、自身情绪调控等方面。Esse 等^[30]在个案中将阳极以 1.5mA 的强度置于 rTPJ,治疗 8d,每天 30min,用以提高高功能成人 ASD 的社交功能;而后他们^[9]用同样的位置针对 6 例成人 ASD 患者使用真假刺激的对比方式,2.0mA 的治疗持续 30min 后即刻测评,结果显示刺激改善了同理心和基于情感的口语表达流利度。他们所得结果与 Sellaro 等^[29]研究结果相似,即 rTPJ 在较高水平的社会认知(例如共情)中起着至关重要的作用;同时证实 rTPJ 可成为 ASD 成人社会认知和情感词加工中的重要干预脑区;从而肯定了 tDCS 与 ASD 的治疗干预相结合的效果^[9]。甘甜等^[31]研究了另一个较高水平的社会认知—意图信息的理解,他们的研究着重于分析右侧颞顶交界区是否对助人意图加工起到了核心

作用,1.5 mA 持续 20min 的 tDCS 阴极刺激是否会影响道德判断中对助人意图信息加工。结果证实 rTPJ 在助人行为中的重要作用,并提示可以运用 tDCS 对 ASD 患者助人意图信息的理解进行加工,从而推动 ASD 患者的社会参与性和技能的提高。

3 tDCS 应用的安全性

tDCS 的研究在很大程度上所采用的是哥廷根协议,其中包括使用时需要 25cm²~35cm² 的湿海绵,施加的电流大致为 1~2mA,持续时间 20min^[32]。这是在经过反复验证和试验后,在成人中被确认的安全标准。而相较于其他病种,tDCS 在 ASD 中的使用除了成人以外,还包括了儿童。儿童和成人之间的神经解剖学差异,例如灰质白质体积的相对比例、头围大小等方面都有可能会导致研究中所观察到的表面电场的变化^[33]。因此,对成人来说较为安全和有效的标准可能并不完全适用于儿童。而当治疗或研究延伸到儿科人群时,美国食品药品监督管理局和欧洲联盟条例都会提出需要特别注意剂量的选择^[34]。Kilaru 等^[33]在关于儿童 tDCS 剂量方面的试验显示在儿科人群中施加 2mA 或更大电流强度需要谨慎。

文献中关于 tDCS 在 ASD 儿童和青少年中应用安全性的描述很少,其中的一部分是基于经颅电刺激(transcranial current stimulation, tCS)所衍生的。Krishnan 等^[35]就安全性问题对超过 191 例接受过 tCS 的儿童进行了研究分析,显示没有受试者经历过任何重大的副作用,且有约 60% 的研究报告分析指出 tCS 耐受性良好。他们对于 tCS 在患有神经系统疾病和神经精神疾病的儿童和青少年中应用的安全性问题总结中提示“发红”、“轻微刺痛”、“发痒”和“灼热感”虽然是最常出现的轻微且短暂的不良反应,但这些不良反应轻微且不可避免,同时相较于成人,儿童和青少年出现的此类不良反应更少。此外,目前罕有关于 tDCS 诱发癫痫发作的病例报道出现^[11]。因此 tDCS 作为治疗措施其安全性较强,可以成为神经系统疾病和神经精神疾病的儿童和青少年的长期干预措施。

虽然 tDCS 适用性较为广泛,耐受性和安全性较好,但与其他非侵入性治疗一样,头部含有金属、装有起搏器等患者要被排除在治疗范围之外^[11]。如果患者不予配合或者无法忍受治疗,也会被排除在外,例如在 D'Urso 等^[18]的研究中有两位 ASD 患者就因为无法忍受而中断治疗。tDCS 的适用人群并没有严格的规定,成人和儿童均可使用,但在给儿童使用 tDCS 时应当更为谨慎,可以通过心率变异性、呼吸频率、血压等重要参数进行监测和分析^[36],以防因为剂量问题

产生不良反应。

4 总结

目前关于 tDCS 在 ASD 中的应用基于“阳极激活,阴极抑制”的理论主要着重作用于 DLPFC 和 rTPJ 这两个区域^[14],以改善 ASD 患者语言交流、社会认知、情感、行为等方面。从各项研究可以发现,DLPFC 所能够作用的区域较广,从语言习得到认知再到刻板行为的改善都显示有一定的效用,因此 DLPFC 是目前 tDCS 作用于 ASD 患者的重要脑区。而关于 rTPJ 的研究多着重于社会认知和社交技能,这一部分的能力要求较高,所显示的效果体现不是即刻的,因此虽也有部分研究,但范围较窄。

目前为止,关于 tDCS 对于 6 岁以下 ASD 儿童的研究较少。因此,对于低龄 ASD 儿童是否适用、是否有更优的治疗手段,还需要进一步研究。同时,tDCS 的疗程时间、强度、疗程间隔等参数,以及所伴随的药物治疗和个体特征等方面还需要进一步探讨研究,而不是单纯的阳极激活,阴极抑制概念^[14]。这些方面的关注,将促进对于 ASD 患儿个体方面的研究,不同的 ASD 儿童所应用的神经调控的剂量、时长、部位都不相同。虽然目前为止 tDCS 被证实其安全性较高,但由于 tDCS 作用的 ASD 患者多为儿童,在安全性和耐受性方面还需要长期不断的观察和检验。此外,一部分 ASD 儿童会有癫痫、注意力等方面的用药,如何在用药的情况下达到协同治疗,或者运用 tDCS 治疗缓解药物的副作用,达到最佳治疗效果,也将成为研究的新方向。

【参考文献】

- [1] Worley JA, Matson JL. Comparing symptoms of autism spectrum disorders using the current DSM-IV-TR diagnostic criteria and the proposed DSM-V diagnostic criteria[J]. research in autism spectrum disorders,2012,6(2):965-970.
- [2] Sandin S, Lichtenstein P, Kuja-Halkola R, et al. The Familial Risk of Autism[J]. Jama Journal of the American Medical Association,2014,311(17):1770-1777.
- [3] Stamou M, Streifel KM, Goines PE, et al. Neuronal connectivity as a convergent target of gene $\times$ environment interactions that confer risk for Autism Spectrum Disorders[J]. Neurotoxicology & Teratology,2013,36:3-16.
- [4] Heffler KF, Oestreicher LM. Causation Model of Autism: Audiovisual Brain Specialization in Infancy Competes with Social Brain Networks[J]. Medical Hypotheses,2015,77:114-122.
- [5] Epstein S, Elefant C, Thompson G. Music Therapists' Perceptions of the Therapeutic Potentials Using Music When Working With Verbal Children on the Autism Spectrum: A Qualitative Analysis[J]. Journal of music therapy,2019,57(1):66-90.
- [6] 张晓宇. 沙盘游戏对自闭症儿童语言表达能力的影响[J]. 中国医学工程,2020,28(4):102-104.
- [7] 李海玉. 感觉统合训练在自闭症患儿中的应用效果分析[J]. 实用中西医结合临床,2019,19(12):103-104.
- [8] Mohammadzaheri F, Koegel LK, Rezaei M, et al. A Randomized Clinical Trial Comparison Between Pivotal Response Treatment (PRT) and Adult-Driven Applied Behavior Analysis (ABA) Intervention on Disruptive Behaviors in Public School Children with Autism[J]. Journal of Autism & Developmental Disorders,2015,45(9):2899-2907.
- [9] Esse JW, Trumbo MC, Wilson JK, et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) over right temporoparietal junction (rTPJ) for social cognition and social skills in adults with autism spectrum disorder (ASD)[J]. Journal of Neural Transmission,2018,125(12):1857-1866.
- [10] 汪文静,李甲笠,张思聪,等. 经颅直流电刺激的作用机制及在脑卒中康复中的应用进展[J]. 中国康复,2019,34(10):535-539.
- [11] Woods AJ, Antal A, Bikson M, et al. A technical guide to tDCS, and related non-invasive brain stimulation tools[J]. Clinical Neurophysiology,2016,127(2):1031-1048.
- [12] Cardinale RC, Shih P, Fishman I, et al. Pervasive Rightward Asymmetry Shifts of Functional Networks in Autism Spectrum Disorder[J]. JAMA Psychiatry,2013,70(9):975-982.
- [13] Antunes G, Da Silva SFF, De Souza FMS. Mirror Neurons Modeled Through Spike-Timing-Dependent Plasticity are Affected by Channelopathies Associated with Autism Spectrum Disorder[J]. International Journal of Neural Systems,2018,28(5):11750058.
- [14] Yavari F, Jamil A, Samani MM, et al. Basic and functional effects of transcranial Electrical Stimulation(tES) - an introduction[J]. Neuroscience & Biobehavioral Reviews,2018,85:81-92.
- [15] D'Urso G, Ferrucci R, Bruzzese D, et al. Transcranial Direct Current Stimulation for Autistic Disorder[J]. Biological Psychiatry,2014,76(5):5-6.
- [16] Schneider HD, Hopp JP. The use of the Bilingual Aphasia Test for assessment and transcranial direct current stimulation to modulate language acquisition in minimally verbal children with autism[J]. Clinical Linguistics & Phonetics,2011,25(6-7):640-654.
- [17] Jacobson L, Koslowsky M, Lavidor M. tDCS polarity effects in motor and cognitive domains: a meta-analytical review[J]. Experimental Brain Research,2012,216(1):1-10.
- [18] D'Urso G, Bruzzese D, Ferrucci R, et al. Transcranial direct current stimulation for hyperactivity and noncompliance in autistic disorder[J]. World Journal of Biological Psychiatry,2015,16(5):361-366.
- [19] Amatachaya A, Auvichayapat N, Patjanasoonorn N, et al. Effect of Anodal Transcranial Direct Current Stimulation on Autism: A Randomized Double-Blind Crossover Trial[J]. Behavioural Neurology,2014,2014:173073.
- [20] Hadoush H, Nazzari M, Almasri NA, et al. Therapeutic Effects of Bilateral Anodal Transcranial Direct Current Stimulation on Prefrontal and Motor Cortical Areas in Children with Autism Spectrum Disorders: A Pilot Study[J]. Autism Research,2020,13(5):828-836.

- [21] Rizzolatti G, Fabbri-Destro M. Mirror neurons: from discovery to autism[J]. *Experimental Brain Research*, 2010, 200(3-4): 223-237.
- [22] Etkin A, Egner T, Peraza DM, et al. Resolving Emotional Conflict: A Role for the Rostral Anterior Cingulate Cortex in Modulating Activity in the Amygdala[J]. *Neuron*, 2006, 51(6): 871-882.
- [23] Desai A, Foss-Feig JH, Naples AJ, et al. Autistic and alexithymic traits modulate distinct aspects of face perception[J]. *Brain and Cognition*, 2019, 137: 103616.
- [24] Kuehne M, Schmidt K, Heinze HJ, et al. Modulation of Emotional Conflict Processing by High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation (HD-TDCS) [J]. *Frontiers in Behavioral Neuroence*, 2019, 13: 224-224.
- [25] Nitsche MA, Cohen LG, Wassermann EM, et al. Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008[J]. *Brain Stimulation*, 2008, 1(3): 206-223.
- [26] Gogolla N, Leblanc JJ, Quast KB, et al. Common circuit defect of excitatory-inhibitory balance in mouse models of autism[J]. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 2009, 1(2): 172-181.
- [27] 闻芳, 庞蛟, 李小隼, 等. 经颅直流电刺激对孤独症谱系障碍儿童脑电的影响研究[J]. *中国生物医学工程学报*, 2019(5): 567-572.
- [28] Wang H, Callaghan E, Gooding-Williams G, et al. Rhythm makes the world go round: An MEG-TMS study on the role of right TPJ theta oscillations in embodied perspective taking[J]. *Cortex*, 2015, 75: 68-81.
- [29] Sellaro R, Nitsche MA, Colzato LS. The stimulated social brain: effects of transcranial direct current stimulation on social cognition[J]. *Annals of the New York Academy of sciences*, 2016, 1369: 218-239.
- [30] Wilson JE, Quinn DK, Wilson JK, et al. Transcranial Direct Current Stimulation to the Right Temporoparietal Junction for Social Functioning in Autism Spectrum Disorder: A Case Report[J]. *The journal of ECT*, 2018, 34(1): 10-13.
- [31] 甘甜, 石睿, 刘超, 等. 经颅直流电刺激右侧颞顶联合区对助人意图加工的影响[J]. *心理学报*, 2018, 50(1): 40-50.
- [32] Bikson M, Datta A, Elwassif M. Establishing safety limits for transcranial direct current stimulation. [J]. *Clinical Neurophysiology Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 2009, 120(6): 1033-1034.
- [33] Kilaru KS, Preet M, Woods AJ, et al. Dosage Considerations for Transcranial Direct Current Stimulation in Children: A Computational Modeling Study[J]. *Plos One*, 2013, 8(9): e76112.
- [34] Cella M, Knibbe C, Danhof M, et al. What is the right dose for children[J]. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2010, 70(4): 597-603.
- [35] Krishnan C, Santos L, Peterson MD, et al. Safety of Noninvasive Brain Stimulation in Children and Adolescents[J]. *Brain Stimulation*, 2015, 8(1): 76-87.
- [36] Parazzini M, Rossi E, Rossi L, et al. Evaluation of the current density in the brainstem during transcranial direct current stimulation with extra-cephalic reference electrode[J]. *Clinical Neurophysiology*, 2013, 124(5): 1039-1040.

· 外刊拾粹 ·

强化针刺对膝关节骨性关节炎的疗效

膝关节骨性关节炎(KOA)患者的治疗选择有限。虽然已经发表的几项研究证明了针灸对 KOA 症状的疗效,但对电针的效果知之甚少。本研究评估了电针(EA)治疗 KOA 的效果。这项多中心、随机对照试验招募了年龄在 45-75 岁之间,且经影像学证实的 KOA 至少持续 6 个月的患者。受试者被随机分为三组,均进行每周 3 次,每次 30 分钟,持续 8 周的治疗。这些组包括假针灸(SA)组、不接受电流的手动针灸(MA)组和接受 2/100 Hz 电流治疗的电针(EA)组。主要结果衡量指标是“反应率”,是指受试者在第 8 周时疼痛和功能获得最小临床重要改善的比例。功能评定采用西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数功能量表,疼痛评定采用数值评分量表(NRS)。收集了 442 例患者的数据。在第 8 周,EA 组的反应率为 60.3%,MA 组为 58.6%,SA 组为 47.3%,(EA vs SA; $P=0.0507$, MA vs SA $P=0.023$)。EA 组和 MA 组在 16 周和 26 周时的反应率均显著高于 SA 组。结论:本项对膝关节骨性关节炎患者的研究发现,针灸可有效减轻疼痛,改善功能,并且电针可更快地发挥作用。

(张东云 译)

Tu J, et al. Efficacy of Intensive Acupuncture versus Sham Acupuncture in Knee Osteoarthritis: A Randomized, Controlled Trial. *Arthritis Rheum*, 2021, 73(3): 448-458.

中文翻译由 WHO 康复培训与研究合作中心(武汉)组织

本期由陆军军医大学西南医院刘宏亮教授主译编