

低频重复经颅磁刺激对孤独症谱系障碍儿童睡眠障碍及异常行为的影响

陈颖 姚春雨 李娟 杨添洋 勾丽洁

承德医学院附属医院康复医学科,承德 067000

通信作者:勾丽洁,Email:goulijie1974@163.com

【摘要】 目的 观察低频重复经颅磁刺激(rTMS)对孤独症谱系障碍(ASD)儿童睡眠障碍及异常行为的影响。方法 采用随机数字表法将 40 例 ASD 患儿分为观察组及对照组,每组 20 例。2 组患儿均给予睡眠行为干预及个体化常规康复训练,观察组在此基础上辅以低频 rTMS 治疗,磁刺激靶区为左前额叶背外侧皮质区(DLPFC),刺激频率为 1 Hz,每次治疗 30 min,每天治疗 1 次,每周治疗 5 d。于治疗前、治疗 8 周后分别采用孤独症行为检查量表(ABC 量表)、儿童孤独症评定量表(CARS 量表)及儿童睡眠习惯问卷表(CSHQ 量表)对 2 组患儿进行疗效评定。结果 治疗 8 周后 2 组患儿 CARS、CSHQ 评分及 ABC 总分均较治疗前明显改善($P<0.05$),并且观察组 CARS、CSHQ 评分及 ABC 总分[分别为(32.63±4.52)分、(39.65±3.08)分和(74.55±14.67)分]亦显著优于对照组水平($P<0.05$);治疗后 2 组患儿 ABC 量表感觉能力、交往能力、运动能力、语言能力及自我照顾能力评分均较治疗前明显下降($P<0.05$),并且观察组感觉能力、交往能力、运动能力及语言能力评分[分别为(12.25±2.94)分、(15.45±2.64)分、(17.05±4.55)分和(13.45±2.83)分]亦显著优于对照组水平($P<0.05$)。结论 在常规干预基础上辅以低频 rTMS 能有效改善 ASD 患儿睡眠障碍,并纠正其异常行为模式,有助于疾病严重程度减轻。

【关键词】 重复经颅磁刺激; 孤独症谱系障碍; 睡眠障碍; 异常行为; 儿童

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2022.01.013

Repetitive low-frequency transcranial magnetic stimulation can improve sleep disorders and abnormal behavior among children on the autism spectrum

Chen Ying, Yao Chunyu, Li Juan, Yang Tianyang, Gou Lijie

Department of Rehabilitation, Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde 067000, China

Corresponding author: Gou Lijie, Email: goulijie1974@163.com

【Abstract】 Objective To observe any effect of repetitive low-frequency transcranial magnetic stimulation (rTMS) on sleep disorders and abnormal behaviors of children on the autism spectrum. **Methods** Forty autistic children were randomly divided into an observation group and a control group, each of 20. Both groups were given sleep behavior training and individualized conventional rehabilitation training. Those in the observation group also received 30min of rTMS at 1Hz applied over the left dorsolateral prefrontal cortical area once a day, 5 days a week. Before and after 8 weeks of this treatment, both groups were evaluated using the Autism Behavior Checklist (ABC), the Child Autism Rating Scale (CARS) and the children's Sleep Habit Questionnaire (CSHQ). **Results** The average CARS and CSHQ scores, as well as the total ABC score of both groups increased significantly over the 8 weeks, but the average CARS and CSHQ scores, as well as the total ABC score of the observation group were then significantly better than in the control group. After the treatment, the average ABC scores for sensory ability, communication ability, motor ability, and language ability were significantly lower than before the treatment for both groups, but the observation group's averages were then significantly better than those of the control group. **Conclusions** Supplementing routine intervention with low-frequency rTMS can effectively improve the sleeping and correct the abnormal behavior patterns of autistic children.

【Key words】 Transcranial magnetic stimulation; Autism; Sleep disorders; Abnormal behavior; Children

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2022.01.013

孤独症谱系障碍(autism spectrum disorder, ASD)又称自闭症,由利奥·坎纳于 1943 年首次描述,它是一种复杂的多发神经发育障碍性疾病,其核心特征是社会交往困难、沟通障碍以及局限性、刻板性、重复性

行为等^[1]。近年来随着对该疾病研究的不断深入,发现大多数 ASD 患儿同时伴有躯体或精神症状,如行为问题、焦虑、胃肠道问题、癫痫发作或睡眠障碍等^[2]。据报道,睡眠障碍及行为问题在 ASD 儿童中较突出,其中又

以睡眠障碍最为常见,患病率约为 50%~80%^[3]。有多项研究表明,睡眠障碍与异常行为间存在关联,表现为睡眠不佳的 ASD 儿童往往有更多的行为问题,且睡眠障碍可能影响针对异常行为的治疗效果^[4],因此改善睡眠问题可能是治疗自闭症的重要环节之一。

国内、外针对 ASD 患儿睡眠障碍多采取认知行为疗法和药物治疗,但由于儿童依从性较差及药物副作用等因素影响导致治疗效果不理想,临床亟待改进治疗手段。重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)是一种无痛、无创的神经调控技术,可通过脉冲磁场刺激大脑皮质,进而调控异常脑功能。近年来,rTMS 在自闭症治疗中的应用逐渐增多并取得了积极疗效^[5]。基于此,本研究采用低频 rTMS 治疗 ASD 患儿,并观察其对患儿睡眠障碍及异常行为的影响。

对象与方法

一、研究对象

患儿纳入标准包括:①符合美国精神疾病诊断与统计手册第 5 版(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-V)关于 ASD 的诊断标准^[1],且儿童睡眠习惯问卷表(children's sleep habits questionnaire, CSHQ)评分>41 分^[6];②患儿家属或看护人对本研究知晓并签署知情同意书;③患儿为右利手,为学龄前儿童(<6 岁)。患儿排除标准包括:①患有儿童精神分裂症或有癫痫发作史、脑电图异常等情况;②正服用改善睡眠障碍或其他症状的药物;③有颅内高压或合并重要脏器疾病;④磁刺激靶区附近有金属或电子仪器等,如电子耳蜗、脉冲发生器、医疗泵等体内植入体;⑤不能按要求配合治疗等。本研究同时经承德医学院附属医院伦理学委员会审批(CYFYLL2021100)。

选取 2020 年 3 月至 2021 年 3 月期间在承德医学院附属医院康复科治疗且符合上述标准的 40 例 ASD 患儿作为研究对象,采用随机数字表法将其分为观察组及对照组,每组 20 例。2 组患儿一般资料情况(详见表 1)经统计学比较,发现组间差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

表 1 入选时 2 组患儿一般资料情况比较

组别	例数	性别(例)		平均年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$)	平均病程 (月, $\bar{x}\pm s$)
		男	女		
对照组	20	15	5	3.65±0.68	10.15±3.83
观察组	20	14	6	3.95±0.85	11.15±5.35

二、治疗方法

2 组患儿均给予睡眠行为干预及常规康复训练,观察组患儿在此基础上辅以低频 rTMS 治疗,具体治疗方法如下。

1.睡眠行为干预:①创造适宜的睡眠环境(如对环境温度、灯光、噪音等进行控制);②制订固定的作息时间表并规律执行;③限制白天睡眠时间或避免日间休息;④睡前养成规律卫生习惯(如刷牙、洗脸、洗脚等);⑤适量增加白天运动量;⑥睡前勿进行剧烈活动;⑦积极进行心理疏导以缓解焦虑、恐惧情绪;⑧选用宽松款式睡衣、舒适棉被等。

2.常规康复训练:由治疗师对患儿认知、言语、行为、感觉、心理、精细及粗大运动功能等进行评估,并根据患儿具体情况制订个体化康复方案,包括行为分析训练、手工精细训练、感觉统合训练、语言训练和集体小组游戏训练(有照顾者参与)等,每次训练持续 30 min,每天训练 1 次,每周训练 5 d,共训练 8 周。

3.rTMS 治疗:采用武汉依瑞德公司产 CCY-1 型经颅磁刺激仪及圆形磁刺激线圈,治疗前患儿取坐位并正确佩戴定位帽,选择单脉冲模式刺激患儿左侧拇指运动皮质区(M1 区),通过连续微调磁刺激部位及磁刺激量,以 10 次连续刺激中至少有 5 次能诱发拇短展肌运动诱发电位(motor evoked potential, MEP)波幅>50 μV 的最小刺激强度为静息运动阈值(resting motor threshold, RMT)。在正式治疗时患儿取坐位并佩戴定位帽,可同时观看喜欢的动画片或听音乐或玩简单的小玩具等,选取患儿左侧背外侧前额叶皮质区(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)作为刺激靶区,磁刺激频率为 1 Hz,磁刺激强度为 80% RMT,每个序列刺激时间为 10 s,每个序列结束后间隔 5 s,磁脉冲总量约为 1200 次,每次治疗 30 min,每天治疗 1 次,每周治疗 5 d,共治疗 8 周。

三、疗效评定分析

于治疗前、治疗 8 周后由患儿家长或照顾者填写问卷调查表,再由同一位不参与治疗且对分组不知情的康复医师进行疗效评定,具体评定内容包括以下方面。

1.孤独症行为评定:选用孤独症行为检查量表(autism behavior checklist, ABC)进行评定,该量表评定内容包括感觉能力、交往能力、躯体运动能力、语言能力与生活自理能力共 5 个方面(共 57 个评定项目),满分为 158 分,筛查界限分为 57 分,诊断分为 67 分以上,得分越高表明受试者孤独症样行为越多、患孤独症的可能性越大^[7]。

2.孤独症程度评定:选用儿童孤独症量表(child autism rating scale, CARS)进行评定,该量表评定内容包括人际关系、模仿(词与动作)、情感反应等 15 个项目,每个项目均按 1~4 级标准计分(分别计 1~4 分),1 分表示正常,2 分表示轻度异常,3 分表示中度异常,4 分表示严重异常,总分为 60 分,得分越高表示受试者孤独症程度越严重^[7]。

3. 睡眠情况评定: 选用儿童睡眠习惯问卷表 (children's sleep habit questionnaire, CSHQ) 进行评定, 该量表是筛查行为及生理睡眠障碍的综合工具, 共包括 41 个问题, 其中 33 个为评分项。家长或照顾者根据患儿睡眠情况, 于治疗前 1 个月及治疗后 1 个月期间各选择睡眠表现较典型的 1 周, 分别从就寝习惯、入睡潜伏期、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嗜睡 8 个层面如实记录患儿睡眠情况, 满分为 99 分, 如得分 >41 分即认为患儿存在睡眠障碍, 得分越高表示患儿睡眠问题越严重^[6]。

四、统计学分析

本研究所得计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 SPSS 26.0 版统计学软件包进行数据分析, 计量资料组内比较采用配对样本 t 检验, 组间比较采用独立样本 t 检验, 计数资料比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

结 果

治疗前, 2 组患儿 CARS、CSHQ、ABC 各因子评分及总分组间差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗 8 周后, 2 组患儿上述各项指标评分均较治疗前明显改善 ($P < 0.05$)。通过进一步组间比较发现, 治疗后观察组患儿 CARS、CSHQ 评分及 ABC 总分改善幅度均显著优于对照组水平, 组间差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$); 另外观察组 ABC 量表感觉能力、交往能力、运动能力及语言能力评分亦显著优于对照组, 组间差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$), 而自我照顾能力评分较对照组有改善趋势, 但组间差异仍无统计学意义 ($P > 0.05$)。具体数据见表 2、表 3。

讨 论

本研究结果显示, 治疗后 2 组患儿 CARS、CSHQ

评分及 ABC 总分均较治疗前明显改善 ($P < 0.05$), 并且观察组上述量表评分亦显著优于对照组水平 ($P < 0.05$), 表明睡眠行为干预联合常规康复训练或辅以低频 rTMS 刺激均可纠正 ASD 患儿各方面异常行为, 改善睡眠障碍, 减轻疾病程度, 并以联合干预的治疗效果较优。

ASD 患儿睡眠障碍的特点主要是睡眠启动及维持困难。Elrod 等^[8]通过与正常发育儿童比较, 发现 ASD 患儿睡眠持续时间较短, 睡眠潜伏期较长, 睡眠效率相对较低。目前关于 ASD 患儿睡眠障碍的发生机制尚未明确, 可能与以下多种风险因素交互作用有关, 包括: ①生物因素, 如褪黑素水平、分泌模式以及与促进睡眠有关的神经递质异常; ②心理因素, 如焦虑、抑郁、恐惧等情绪; ③感觉异常, 如对周围环境过度敏感等; ④异常行为, 如刻板、多动、自伤等; ⑤共病, 如便秘、腹泻、癫痫等疾病^[9]。ASD 患儿睡眠障碍若未得到及时有效干预, 其睡眠问题可能会持续终生。

相关研究报道, rTMS 在改善睡眠质量及优化睡眠结构方面较药物治疗及认知行为干预更有效^[10]。近年来 rTMS 正逐渐应用于睡眠障碍治疗领域, 如在治疗原发性睡眠障碍方面, Feng 等^[11]选取 32 例患者并以 DLPFC 区为刺激靶点, 给予 10 次/d 的连续双侧 1 Hz rTMS 治疗, 发现治疗后患者睡眠质量明显提高。徐丹等^[12]将低频 rTMS 持续作用于脑卒中后睡眠障碍患者, 经 1 个月治疗后发现患者匹兹堡睡眠质量指数及神经功能缺损评分均显著降低。当前国内、外将 rTMS 应用于治疗 ASD 患儿睡眠障碍均鲜见报道; 本研究发现在睡眠行为干预及常规康复训练基础上辅以低频 rTMS 治疗, 入选 ASD 患儿其睡眠质量较治疗前及对照组均明显提高 ($P < 0.05$), 表明该联合治疗能显著改善 ASD 患儿睡眠障碍。其治疗机制可能包括: (1) 低频 rTMS (≤ 1 Hz) 能促使神经细胞超极化, 对大脑

表 2 治疗前、后 2 组患儿 ABC、CARS 及 CSHQ 量表评分结果比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	ABC 评分		CARS 评分		CSHQ 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	20	94.50±12.35	84.30±14.32 ^a	40.65±5.74	37.68±5.62 ^a	50.30±4.68	45.60±5.54 ^a
观察组	20	97.49±12.19	74.55±14.67 ^{ab}	41.75±6.43	32.63±4.52 ^{ab}	50.70±4.71	39.65±3.08 ^{ab}

注: 与组内治疗前比较, ^a $P < 0.05$; 与对照组相同时间点比较, ^b $P < 0.05$

表 3 治疗前、后 2 组患儿 ABC 量表各因子评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	感觉能力评分	交往能力评分	运动能力评分	语言能力评分	自我照顾能力评分
对照组						
治疗前	20	16.50±2.82	20.20±2.44	21.90±3.48	18.10±2.31	17.80±2.14
治疗后	20	14.45±3.10 ^a	17.65±2.76 ^a	19.85±4.04 ^a	15.90±2.65 ^a	16.45±2.82 ^a
观察组						
治疗前	20	16.85±2.80	20.85±2.34	22.85±3.42	18.60±2.60	18.25±2.17
治疗后	20	12.25±2.94 ^{ab}	15.45±2.64 ^{ab}	17.05±4.55 ^{ab}	13.45±2.83 ^{ab}	16.35±3.00 ^a

注: 与组内治疗前比较, ^a $P < 0.05$; 与对照组相同时间点比较, ^b $P < 0.05$

皮质过度兴奋产生长期抑制作用^[13],因此可缓解 ASD 患儿高觉醒状态;(2)低频 rTMS 能促进机体睡眠-觉醒相关激素及神经递质平衡,包括:①促进睡眠,如增加多巴胺、脑内 5-羟色胺及褪黑素释放,提升血清中 γ -氨基丁酸及脑源性神经营养因子水平^[11];②抑制觉醒,如降低夜间下丘脑-垂体-肾上腺轴、下丘脑-垂体-甲状腺轴的相关分泌功能,进而下调机体皮质醇激素水平^[14],促使睡眠-觉醒周期恢复正常及长期维持;(3)良好的睡眠习惯及不同层面的常规康复训练均有助于提高睡眠质量。

另外,相关研究还显示,ASD 患者存在整体大脑连接不足及局部特定区域过度连接等现象,主要集中在额叶及枕叶区域^[15],而额叶是与机体认知、行为及学习功能密切相关的重要脑区,ASD 患儿表现出重复、刻板、攻击、自伤等异常行为模式可能与该区域病损有关。传统康复干预对 ASD 患儿异常行为无显著疗效,可能是因其无法直接作用于该病损区域。当前国内、外学者已将 rTMS 应用于自闭症治疗领域,并取得积极效果。如 Sokhadze 等^[16]将低频 rTMS 作用于 ASD 患儿 DLPFC 区,经 18 个疗程干预后,发现患儿烦躁情绪、多动症状以及刻板行为等均显著缓解。本研究结果显示,2 组患儿经连续 8 周干预后,其异常行为均得到不同程度纠正,并且观察组患儿 ABC 评分较对照组降低更显著($P < 0.05$)。这可能与以下方面有关:①rTMS 能透过大脑皮质作用于颅脑深部,促进局部脑组织灌注,增加神经间连通性,改善皮质区域性功能^[17];②行为分析训练、感觉统合训练及手部精细训练等有助于改善患儿异常行为;③根据自闭症睡眠障碍与行为问题相互影响的双向理论^[18],当 ASD 患儿睡眠质量提高时,其异常行为也会相应减少,并由此形成良性循环。

综上所述,本研究结果表明,在睡眠行为干预、常规康复训练基础上辅以低频 rTMS,能进一步改善 ASD 患儿睡眠障碍,并纠正其异常行为模式,该联合疗法值得临床深入研究、探讨。需要指出的是,本研究还存在诸多不足,包括样本量较小、未进行长期随访、缺乏客观评估手段等,后续研究将针对上述不足进一步完善。

参 考 文 献

[1] Gnanavel S, Robert RS. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition, and the impact of events scale-revised [J]. Chest, 2013, 144 (6): 1974. DOI: 10.1378/chest.13-1691.

[2] Lai MC, Lombardo MV, Baron CS. Autism [J]. Lancet, 2014, 383 (9920): 896-910. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61539-1.

[3] Moore M, Evans V, Hanvey G, et al. Assessment of sleep in children with autism spectrum disorder [J]. Children, 2017, 4 (8): 72. DOI: 10.3390/children4080072.

[4] Cohen S, Conduit R, Lockley SW, et al. The relationship between sleep and behavior in autism spectrum disorder (ASD): a review [J]. J Neurodev Disord, 2014, 6 (1): 44. DOI: 10.1186/1866-1955-6-44.

[5] Cole EJ, Enticott PG, Oberman LM, et al. The potential of repetitive transcranial magnetic stimulation for autism spectrum disorder: a consensus statement [J]. Biol Psychiatry, 2019, 85 (4): 21-22. DOI: 10.1016/j.biopsych.2018.06.003.

[6] Owens JA, Anthony S, Melissa MG. The Children's Sleep Habits Questionnaire (CSHQ): psychometric properties of a survey instrument for school-aged children [J]. Sleep, 2000, 23 (8): 1043-1051.

[7] 卢建平, 杨志伟, 舒明耀, 等. 儿童孤独症量表评定的信度、效度分析 [J]. 中国现代医学杂志, 2004, 14 (13): 119-121. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2004.13.037.

[8] Elrod MG, Hood BS. Sleep differences among children with autism spectrum disorders and typically developing peers: a meta-analysis [J]. J Dev Behav Pediatr, 2015, 36 (3): 166-177. DOI: 10.1097/DBP.000000000000140.

[9] Roussis S, Richdale AL, Katz T, et al. Behaviour, cognition, and autism symptoms and their relationship with sleep problem severity in young children with autism spectrum disorder [J]. Res Autism Spectr Disord, 2021, 83 (1): 101743. DOI: 10.1016/j.rasd.2021.101743.

[10] Aleman A. Use of repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment in psychiatry [J]. Clin Psychopharmacol Neurosci, 2013, 11 (2): 53-59. DOI: 10.9758/cpn.2013.11.2.53.

[11] Feng J, Zhang Q, Zhang C, et al. The effect of sequential bilateral low-frequency rTMS over dorsolateral prefrontal cortex on serum level of BDNF and GABA in patients with primary insomnia [J]. Brain Behav, 2019, 9 (2): 1206. DOI: 10.1002/brb3.1206.

[12] 徐丹, 田峻, 陈晨, 等. 低频重复经颅磁刺激治疗脑卒中后失眠的疗效 [J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2021, 28 (1): 58-60, 66. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2963.2021.01.010.

[13] Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex [J]. Lancet, 1985, 1 (8437): 1106-1107. DOI: 10.1016/S0140-6736(85)92413-4.

[14] Nardone R, Sebastianelli L, Versace V, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in subjects with sleep disorders [J]. Sleep Med, 2020, 71 (1): 113-121. DOI: 10.1016/j.sleep.2020.01.028.

[15] Lord C, Elsabbagh M, Baird G, et al. Autism spectrum disorder [J]. Lancet, 2018, 392 (10146): 508-520. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31129-2.

[16] Sokhadze EM, Lamina EV, Casanova EL, et al. Exploratory study of rTMS neuromodulation effects on electrocortical functional measures of performance in an oddball test and behavioral symptoms in autism [J]. Front Syst Neurosci, 2018, 12: 20. DOI: 10.3389/fnsys.

[17] 颜华, 张惠佳. 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. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9771.2015.09.014.

[18] Deliens G, Peigneux P. Sleep-behaviour relationship in children with autism spectrum disorder: methodological pitfalls and insights from cognition and sensory processing [J]. Dev Med Child Neurol, 2019, 61 (12): 1368-1376. DOI: 10.1111/dmcn.14235.

(修回日期: 2021-09-25)

(本文编辑: 易 浩)