

早期干预有助孤独症和多动症患者神经心理发育

文/《妇儿健康导刊》特约撰稿 潘 锋

《中国儿童发展纲要(2021—2030年)》提出,促进城乡儿童早期发展服务供给,普及儿童早期发展的知识、方法和技能。良好的神经心理发育有助于提高儿童的注意力、记忆力、思维能力和问题解决能力,有助于培养良好的亲子关系和社会交往能力,近年来我国学者在儿童神经心理发育领域开展了多项研究,为了解儿童神经心理发育过程、早期识别和干预孤独症等儿童神经心理发育障碍疾病提供了新方法。

儿童孤独症谱系障碍筛查及诊断量表

西安市儿童医院副院长陈艳妮主任医师等在“孤独症谱系障碍儿童基层筛查技术的研究”中探讨了适合基层使用的孤独症谱系障碍(autism spectrum disorder, ASD)儿童筛查工具。该研究以妇幼保健三级网络系统为依托,探讨了“预警征”和“漫画图”联用在ASD筛查中的意义,为提升ASD筛查准确率寻找方法,为制定ASD预防政策提供了基础数据。这一研究为现况调查,采用整群抽样方法,选取西安市新城区、鄠邑区为项目区县,2021年7月至2022年9月在两区县的3~36月龄儿童中开展ASD初筛,基层儿童保健医师在“儿童心理行为发育问题预警征象筛查表”基础上使用“孤独症早期的高危警示信号”漫画图片进行初筛,初筛阳性儿童转诊至区县级妇幼保健院复筛,复筛阳性者转至西安市儿童医院确诊。

结果发现,两区县共初筛17905名3~36月龄儿童,其中18~36月龄儿童10588名,初筛阳性50名,复筛50名,诊断ASD儿童23名,ASD儿童的患病率为2.17%。“预警征”初筛阳性42名,最终确诊19名ASD;“漫画图”初筛阳性27名,最终确诊23名ASD;“漫画图”初筛与确诊的一致率高于“预警征”初筛,两

种筛查方式的一致率比较,差异有统计学意义。研究结论认为,该研究依托的妇幼保健三级网络系统实际工作中已广泛应用的“预警征”筛查技术,以西安市两个城区为试点,建立起了ASD儿童筛查、复筛和诊断的路径流程,获得被调查人群中3岁以下ASD患病情况,为制定相应预防政策提供了基础数据,基层医院中“漫画图”可在“预警征”基础上辅助识别ASD儿童。

青岛大学附属医院儿童保健科马良医师等开展了“孤独症谱系障碍儿童神经心理发育分析”研究,该研究探讨了ASD儿童神经心理发育情况,为ASD诊断和鉴别诊断提供重要参考。研究人员选取2021年12月至2023年3月在医院确诊的42例ASD儿童作为ASD组,同期门诊就诊的42例全面发育迟缓(global developmental delay, GDD)儿童作为疾病对照组,同期门诊体检的42例发育正常的儿童作为正常对照组。使用0~6岁小儿神经心理发育量表对神经心理发育进行评估,婴幼儿语言发育进程量表对语言发育进行评估。

结果发现,ASD组与对照组相比,在发育商(developmental quotient, DQ)、适应性分数、语言分数、个人社交分数方面,差异有统计学意义,在大运动分数、精细运动分数方面,差异均无统计学意义。ASD组与疾病对照组相比,在大运动分数、精细运动分数、个人社交方面,差异均有统计学意义,在DQ、适应性分数、语言分数方面,差异无统计学意义。在接受性语言分数、表达性语言分数方面,ASD组与正常对照组相比差异均有统计学意义,与疾病对照组相比差异无统计学意义。在表达实际月龄差、接受实际月龄差、接受表达月龄差方面,ASD组与正常对照组相比,差异均有统计学意义,与疾病对照组相比,差异均无统计学意义。研究

人员总结认为, ASD 儿童大运动、精细运动分数更高, 可以作为与 GDD 儿童鉴别的重要参考。ASD 儿童的语言发育落后于正常对照组, 与 GDD 儿童无差异。

医教结合改善 ASD 儿童行为

南京市妇幼保健院儿童保健科、国家二级心理咨询师郑蓉开展的“医教结合对孤独症谱系障碍儿童问题行为干预的个案研究”, 探讨了医教结合对 ASD 儿童问题在幼儿园融合教育中行为干预方案的成效。医教结合团队通过功能评估中访谈法和观察法两种方法收集研究对象相关资料, 以了解研究对象问题行为的功能, 并依据其行为功能制定和实施正向行为支持计划。研究对象为幼儿园大班的 ASD 儿童, 研究方法采用单一受试研究法, 自变项为依据功能评估所拟定的正向行为支持计划, 依变项为问题行为发生的次数。正向行为支持方案包括前事控制策略、行为教导策略与后果处理策略。实施过程分为基线期、干预期与追踪期三个阶段, 观察和统计各阶段内问题行为次数变化。

结果发现, 经过 30 天的干预, 研究对象的离位乱跑和大喊大叫两个问题行为显著减少。在基线期阶段, 研究对象离位乱跑行为次数 20~35 次, 平均次数为 27.8 次; 大喊大叫行为次数为 23~28 次, 平均次数为 25 次。在干预期阶段, 研究对象离位乱跑行为次数为 2~28 次之间, 平均次数为 9.6 次; 大喊大叫行为次数为 1~20 次, 平均次数为 6 次。最后在追踪期, 研究对象离位乱跑行为次数为 2~5 次, 平均次数为 3.6 次; 大喊大叫行为次数为 1~3 次, 平均次数为 2.2 次, 发现其问题行为并没有增加, 提示该研究的干预是有效的。

研究人员认为, 基于医教结合模式运用正向行为支持计划, 能有效改善研究对象在融合教育中的问题行为且能维持成效, 提高了其在幼儿园融合的适应能力。医疗团队与幼儿园教师团队通过评估、访谈和观察, 确定研究对象干预的目标行为, 以及共同评估分析目标行为的功能, 通过整理与归纳发现, 研究对象的问题行为功能主要是获得物品、获得关注、寻求自我刺激与逃避要求, 并根据上述行为功能为研究对象“量身定制”正向行为支持计划, 包括前事控制策略、行为教导策略与后果处理策略三项, 其中前事控制包括调整座

位、减少诱发刺激、给予寻求刺激的正当机会、调整学习任务量与难度。行为教导策略包括教导功能沟通技能、等待容忍技能、替代行为。后果处理策略包括区别强化、提供正向行为视觉图、反应代偿策略。

听觉训练对发育性语言障碍干预的有效性

南京市妇幼保健院儿童保健科洪琴主任医师等利用言语诱发听性脑干反应(speech auditory brainstem response, sABR), 探讨了学龄前注意缺陷多动障碍(attention deficit hyperactivity disorder, ADHD) 儿童听觉中枢神经系统(central auditory nervous system, CANS) 对言语信号的听处理(auditory processing, AP) 特征, 为临床开展 ADHD 的诊疗提供新线索。sABR 是采用元辅音结合的听觉刺激声来诱发的脑干神经元同步化活动产生的生物电位, 能反映听觉中枢神经系统对语音信息的生物学编码及编码过程。

“学龄前注意缺陷多动障碍儿童言语诱发听性脑干反应的特征”研究选取 84 例 4~6 岁学龄前 ADHD 儿童及 84 例年龄、性别与 ADHD 儿童相匹配的典型发育(typically developing, TD) 儿童, 完成了电生理评估(sABR)、认知评估[韦氏幼儿智力量表第四版(WPPSI-IV)、韦氏儿童智力量表第四版(WISC-IV)]、注意力评估(学龄前儿童持续性操作测试)。结果发现, 与 TD 儿童相比, ADHD 儿童 sABR 的 V、A 和 D 波的潜伏期显著延长。多元线性回归分析显示, sABR 中 V、A 和 D 波的潜伏期受是否患有 ADHD 的影响, 但不受 WPPSI-IV/WISC-IV 评估的总智商的影响。研究人员认为, 该研究揭示了患有 ADHD 的学龄前儿童 CANS 对语音信号的处理异常。研究表明, sABR 可以作为一种可靠的工具来评估这一人群的听觉处理能力, 因为它不受认知或注意力因素的干扰。其中, sABR 的瞬时反应(波 V 和 A) 被证实是评估的重要指标。建议对学龄前儿童进行 sABR 评估, 早期识别 ADHD 儿童的听处理异常并制订针对性的干预措施。

发育性语言障碍(developmental language disorder, DLD) 是一种以语言(口语或手语) 习得、理解、表达或使用方面持续存在缺陷, 显著低于个人年龄预期水平为特征的障碍, 这些缺陷通常在发育时期表现出来, 导

致个体的沟通能力受到显著限制,且语言的障碍不能被归因于其他神经发育障碍、感觉障碍或神经系统疾病(如脑损伤或感染等),DLD 对儿童的教育和社交发展具有深远的影响。听觉训练已被研究作为儿童 DLD 可能的干预措施,但它的疗效尚未明确。

洪琴等开展的“听觉训练对发育性语言障碍儿童干预效果的系统评价”研究,旨在评估听觉训练对 DLD 儿童语言能力、语音感知、听处理行为学评估、电生理评估和工作记忆的有效性。研究人员通过计算机系统检索了 PubMed、Web of Science、Embase、MEDLINE、Cochrane Library、CINAHL 等数据库,检索时限为从建库至 2023 年 8 月 7 日。纳入听觉训练对 DLD 儿童语言能力等的干预效果的随机对照试验(randomized controlled trials, RCT)和类实验研究,两名研究者依据纳入、排除标准,独立进行文献筛选、质量评价、资料提取。研究共纳入 8 篇 RCT 和 1 篇类实验研究,在 8 项 RCT 中,有 2 项整体偏倚风险较低,而另外 6 项存在一些问题,类实验研究被判定存在严重的偏倚风险。采集到的有限证据表明,听觉训练对儿童的听处理、语音感知以及工作记忆可能具有促进作用,但仍需开展更高质量的研究,探索更广泛的听觉训练方法,针对学龄前 DLD 儿童深入研究听觉训练对语言能力的影 响,为临床开展 DLD 儿童的干预提供线索。

基因变异和有毒物质 可致神经发育障碍

近年来,越来越多的研究揭示了 ZNF711 基因在神经系统发育中的重要作用。ZNF711 基因的功能失调被认为与多种神经发育障碍紧密相关,如 ASD、认知障碍、语言发展延迟等,这些症状不仅影响患儿的生活质量,更对其家庭和社会造成重大负担。尽管先前的研究已指出 ZNF711 与这些障碍之间存在联系,但该基因具体如何影响神经发展的分子机制和路径尚未充分了解。

南京医科大学附属妇产医院儿童保健科池霞教授等报道了“ZNF711 基因变异在神经发育障碍中的表型特征”,该研究通过多角度的实验设计,探讨了 ZNF711 基因变异对认知及行为发育的影响及其在神经发育障碍中的潜在作用。研究者通过高通量全外显子组测序技术分析了 80 例被诊断为发育迟缓或其他神经发育障碍疾病的儿童样本,鉴定了 ZNF711 基因的变异情况。基于变异数据,筛选出有代表性的变异型号进行深入研究。同时,利用 CRISPR-Cas9 和特定的小干扰 RNA (siRNA) 技术在斑马鱼和 C57 黑色小鼠中敲除和敲降 ZNF711 基因,建立了动物模型。这些模型被用于行为学实验,用来评估 ZNF711 缺失对认知功能、社交行为以及学习记忆能力的影响。

结果发现,ZNF711 基因敲除和敲降的动物模型在多个行为学测试中显著表现出与 ASD 相关的特征,例如社交互动的减少、学习记忆能力的降低以及增加的焦虑行为。特别是,在 Morris 水迷宫测试中,与对照组相比,ZNF711 基因变异的小鼠显示出在空间学习与记忆任务中的明显障碍。在斑马鱼中 ZNF711 的敲降和敲除导致了可观测的 ASD 相关行为异常和显微结构中神经突触的改变。研究人员认为,ZNF711 基因在维持正常的神经发育和行为表型中的关键作用。

池霞教授等还开展了“全氟和多氟烷基化合物对神经发育影响的研究进展”,旨在阐明全氟及多氟烷基化合物(per-and polyfluoroalkyl substance, PFAS)暴露对儿童神经发育影响的相关机制。研究人员在 PubMed 和 Web of Science 数据库上系统搜索 PFAS 相关文献,并依据研究内容对其进行分类。研究发现,PFAS 具有持久性、生物蓄积性和生物毒性,其长久存在于人体内,不会代谢成为任何其他物质。此前的研究指出,PFAS 能通过血脑屏障,分布并积累在大脑的不同区域,这种积累和分布可能导致中枢神经系统的毒性影响,包括 PFAS 诱导的行为和认知障碍。经 PFAS 暴露的儿童均显示出一定的神经发育异常,特别是与多动症和孤独症相关的行为特点。