

综述

儿童孤独症谱系障碍的治疗研究进展

李洪华 单玲 综述 杜琳 贾飞勇 审校

(吉林大学第一医院小儿神经康复科, 吉林 长春 130021)

[摘要] 孤独症谱系障碍(ASD)为一类广泛性神经系统发育障碍,以社会交往及交流障碍、兴趣狭窄、刻板与重复行为为主要特点。目前ASD的发病率呈显著上升趋势,早期合理的个性化综合干预治疗可明显改善患儿预后。由于ASD的病因不明,目前尚无特效药,主要以行为与教育干预为主;对ASD的伴发症状,如易激惹、自伤行为、注意缺陷多动障碍、睡眠问题等,合理应用一些药物,可改善ASD患儿的行为干预效果。随着ASD发病机制的深入研究,布美他尼、催产素、维生素D及高压氧治疗,可有望改善ASD核心症状。该文对目前针对ASD的行为与发展干预及治疗方法进行了综述。 [中国当代儿科杂志, 2015, 17(8): 886-892]

[关键词] 孤独症谱系障碍; 行为与发展干预; 药物治疗; 高压氧治疗

Research advances in the management of autism spectrum disorders in children

LI Hong-Hua, SHAN Ling, DU Lin, JIA Fei-Yong. Department of Pediatric Neurology and Rehabilitation, First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China (Email: ttian_2332@163.com)

Abstract: Autism spectrum disorders (ASD) are a group of developmental dysfunction of nervous system characterized by social interaction and communication disorders, restricted interests and repetitive stereotyped behaviors. The incidence of ASD has been increasing through the world. Some studies have shown that early reasonable individualized comprehensive intervention can obviously improve the prognosis of children with ASD. The etiology of ASD is unclear now, and behavioral and developmental intervention is the main therapy for ASD. The reasonable application of some drugs can improve the efficacy of the behavioral intervention for concomitant symptoms in ASD. With the in-depth study of the pathogenesis of ASD, bumetanide, oxytocin, vitamin D and hyperbaric oxygen therapy have been found to be promising for the improvement of core symptoms of ASD. This article reviews the research advances in the behavioral and developmental intervention and drug therapy for ASD.

[Chin J Contemp Pediatr, 2015, 17(8): 886-892]

Key words: Autism spectrum disorders; Behavioral and developmental intervention; Drug therapy; Hyperbaric oxygen therapy

孤独症谱系障碍(autism spectrum disorders, ASD)是一类广泛性发育障碍,以社会交往及交流障碍、兴趣狭窄、刻板与重复行为为主要特点。2013年,美国精神医学协会发布了第五版精神障碍诊断与统计手册(DSM-5),已将儿童孤独症、Asperger综合征、未分类的广泛性发育障碍统称为ASD。上世纪80年代以前,ASD被认为是一种罕见病,近几十年以来,ASD的发病率显著上升,目前我国尚没有全国性的ASD相关流行病学研究数据,最新美国由孤独症和发育残疾监控网

(ADDM)发布的数据表明,2010年美国ASD的患病率为14.7/1000,相当于68例儿童中即有1例为ASD患儿^[1]。ASD患儿的环境适应能力、与人沟通交流能力及自我照顾能力均较差,有的需要终身照顾,不能回归社会,因此加重了相关家庭及整个社会的负担,目前已引起了社会各界的关注,2006年,儿童孤独症已于全国第二次残疾人抽样调查残疾标准中被纳入精神残疾的范畴,该病若不能尽早发现并给予早期干预治疗,将成为精神残疾中预后最差的疾病,本文对目前针对

ASD 的行为与发展干预及药物治疗等综述如下。

1 行为与发展干预

目前针对 ASD 的行为与发展干预主要包括三类：(1) 以促进人际关系为基础的干预，包括人际关系发展干预 (relationship development intervention, RDI)、地板时光等，(2) 以技巧发展为基础的干预，包括图片交换交流系统 (the picture change communication system, PECS)、行为分解法、社交故事、同伴介入等，(3) 综合干预模式，是针对 ASD 患者的多种缺陷和多领域的发展目标而设计，如早期介入丹佛模式 (early start denver model, ESDM)、孤独症以及相关障碍儿童治疗教育课程 (treatment and education of autistic and communication related handicapped children, TEACCH)、以 Lovaas/ 应用行为分析 (applied behavior analysis, ABA) 为基础的干预模式等。

1.1 以促进人际关系为基础的干预

RDI: 是人际关系干预治疗的主要方法，其理论基础是认为心理理论缺陷与共同注意缺陷是 ASD 患儿的核心缺陷。心理理论缺陷是指 ASD 患儿对他人的心理活动缺乏推测能力，共同注意缺陷指患儿与正常儿童不同，自婴儿期开始不能与养育者形成共同注意某事物的能力，因此患儿社会参照能力差，不能与他人分享情感、感觉和经验，不能与亲人和他人建立亲情和友谊。RDI 目的是通过改善患儿的共同注意能力，使患儿加强对他人心理理解能力，从而提高患儿的社会交往、交流能力。训练步骤是首先评估患儿的人际关系发展水平，而后根据评估结果，依据正常儿童人际关系发育规律行目光接触 - 社会参照 - 互动 - 协调 - 情感经验分享 - 享受亲情友情等训练。Gutstein^[2] 通过回顾 RDI 的理论基础，目前的方法和初步研究结果显示，尽管目前有关 RDI 的随机、对照、双盲研究尚未完成，但初步研究表明，通过对 ASD 父母进行 RDI 课程培训及治疗过程咨询，父母会对 ASD 患儿的经验分享交流能力、社会交往和适应能力的提高起到很大作用。

地板时光：是由美国精神病学家斯坦利·格林斯潘创立，其为一种游戏治疗方法，主要是通过成人与儿童间的互动游戏改善 ASD 患儿的社会

交往、交流障碍。根据 ASD 患儿的特征及相关发展阶段，地板时光设立了 6 个能力发展阶梯，是促进儿童学习高级技巧的基础。其目标是促进患儿注意力发展，增加对环境的兴趣和亲密感，增加双向和有目的的沟通，帮助表达及使用感受和概念，促进逻辑思维发展。与 RDI 的区别在于地板时光的训练内容是以患儿为主导，训练过程中家长和治疗师配合患儿的兴趣和活动，同时在过程中创造新的变化，制造惊喜和适当的困难从而引导患儿在愉快的时光中解决问题，从而改善其社会交往、交流能力，地板时光训练不限于康复机构，可应用于日常生活中。

1.2 以技巧发展为基础的干预

PECS: 主要训练对象是因语言有限或无语言而导致沟通障碍的儿童。临床观察表明，ASD 患儿善于对视觉信息进行加工，因此视觉工具是补偿 ASD 患儿听觉加工、顺序和组织方面困难的有效工具^[3]。操作原理是教 ASD 患儿使用图片系统来应对简单的问题。美国儿科学会有关 ASD 的非医学干预指南^[4] 中示有部分观察性研究和随机对照研究表明 PECS 可提升 ASD 患儿与人主动沟通、交流的能力，具有有效性，并建议言语交流能力有限的儿童或使用其他提高沟通干预方法无效的 ASD 患儿应给予尝试使用 PECS。

社交故事：是一种社交干预技巧，主要针对社会交往领域的问题，1991 年由 Carol Gray 提出，是一种认知取向的干预方法，以 Baron-Cohen 的“心理理论”和 Hobson 的“感情认知障碍说”为理论基础。目标是向患儿解释特定的目标行为；并说明人与环境互动的情况和适当行为；训练患儿发展新的活动，表现出社会性期待行为。ASD 非医学干预指南指出有研究证据表明社交故事可改善 ASD 患儿的社会交往能力，是一种有效的干预方法^[4]。

1.3 综合干预模式

Warren 等^[5] 的研究提示，ESDM 及以 Lovaas 为基础的早期强化行为治疗可提高儿童的言语能力、社会适应能力及儿童认知能力。ESDM: 1980 年，加州大学心理学教授 Sally Rogers 和其团队开发了一种新的孤独症治疗模式 - 丹佛模式，并于 2009 年出版了 ESDM 治疗手册^[6]。ESDM 是一套标准化的训练课程和评估体系，适用于 12~48 月

龄的ASD婴幼儿,或发育水平在3岁以内的儿童。其治疗原则是以丹佛模式、应用行为分析以及核心反应训练作为理论基础,并且在治疗过程中融合了应用行为分析的教育实践和以人际关系为中心的干预模式。课程设计以儿童发育进程为依据,针对儿童早期的各发育技能如语言、游戏、社会交往、注意力、模仿、运动技能、生活自理和适应行为进行教育训练。Fulton等^[7]研究表明ESDM治疗可显著改善婴幼儿ASD的核心发展领域,减少不适应行为。ESDM为一种全天候训练模式,可适用于康复机构、社区、家庭等多个场景,Vivanti等^[8]给予27例学龄前ASD患儿于社区服务机构采取ESDM干预治疗,每周训练时间15~25h,为期12个月,对照组采用其他干预模式治疗,研究结果显示两组均可提高患儿的认知、适应能力和社交能力,ESDM干预组对ASD患儿发育速度和语言理解及表达能力提高水平显著高于对照组。Dawson等^[9]将48例18~30个月ASD患儿随机分为ESDM治疗组和社区干预组,干预2年后ESDM组对孤独症症状的改善、IQ、语言和社会适应能力均显著高于对照组。ASD作为一种社交障碍,患儿与家人的关系必然成为干预的核心,ESDM倡导父母参与并主导,支持亲子互动,Rogers等^[10]研究发现,对患儿父母及家庭实施专业培训,治疗过程中给予相应的专业指导,有望开拓新的家庭与康复机构相结合的干预模式。Eapen等^[11]的研究发现,ESDM干预治疗可提高ASD患儿的语言理解及表达能力、减轻孤独症症状、提高患儿的视觉接收能力及智力水平。且其适用于多种情景,可广泛应用于儿童保健机构、社区。ESDM为2012年度美国医学十大突破之一^[9]。

ABA:是指应用行为主义原理,以正性强化、惩罚、消退等技术,矫正ASD患儿的各种异常行为,同时促进ASD患儿整体能力的发展。ABA干预模式主要包括回合训练法(DTT)和关键反应训练法(PRT)。DTT与PRT均是以强调实证为基础的自闭症干预策略,均为高度结构化的干预模式。训练过程应个体化、系统化,并保证治疗具有一定的强度,每周25~40h,每天1~3次,每次1~3h。1987年Lovaas对19例孤独症儿童主要采用DTT疗法干预2年,并以IQ分数的增长和能否顺利进入普通小学作为指标,47%的治疗组患儿

获得了“正常功能”。与DTT不同的是,PRT更强调情感与人际关系的发展,其以儿童为主导,尊重儿童个人兴趣,有研究显示ASD患儿关键性技能主要包括学习动机、注意力、自我管理能力和自我决定能力^[12-13]。ASD患儿在生活及集体活动中,缺乏主动参与和互动,最直接的原因是缺乏广泛性动机,且其研究表明以PRT为主要方法的早期强化行为干预可增加患儿的主动语言,提高IQ及接受性语言水平。Ospina等^[14]对ASD的行为和发展干预系统综述显示目前研究表明DTT可改善ASD患儿的适应性和实用技能,但对沟通技能改善不明显,且目前尚没有证据支持以Lovaas为基础的干预模式优于其他干预模式。

TEACCH:理论基础是社会学习理论、发展和行为理论。TEACCH充分运用患儿的视觉优势,合理安排训练环境和干预程序,增加患儿对环境、训练内容的理解能力和适应性,从而改善患儿的社会交流、感知觉及运动、语言等方面的缺陷。首先依据训练内容的不同安排训练场地,物品、玩具的摆放要强调视觉提示;训练过程应程序化、设置训练程序表;训练的内容主要包括儿童模仿能力、粗大运动、精细运动、认知能力、手眼协调、语言表达及理解能力、自我照顾能力、社交能力和情感情绪处理等;训练过程中应充分利用身体姿势、标签、提示、文字和图表等增加患儿对内容的理解和掌握,同时运动行为强化和矫正技术改善异常行为。Warren等^[15]研究示TEACCH对ASD患儿的社会交往、交流和认知水平均有改善,改善ASD的核心症状,但目前尚无证据证实和评估其优于其他行为干预、或补充与替代医学治疗。

2 药物治疗法

ASD的治疗目前尚无特效药物,对ASD的伴发症状,如易激惹、自伤行为、注意缺陷多动障碍(ADHD)、睡眠问题等,一些药物的合理应用,可以改善ASD患儿的行为及教育干预效果。随着ASD发病机制的深入研究,维生素D与ASD间存在一定关系,补充维生素D可望改善ASD核心症状。

2.1 针对易激惹、自伤等行为的治理

利培酮是美国食品和药物管理局(FDA)批准的第1个孤独症用药,主要用于合并兴奋、多动、易怒症状的ASD患儿,并对ASD患儿的核心症状如社会交往障碍也有一定的效果^[16]。Sharma等^[17]的一项Meta分析表明,利培酮可缓解ASD患儿的易怒、攻击性行为、重复刻板行为。2011年国内研究显示,利培酮可显著减少ASD患儿的自伤行为、攻击性行为,改善其睡眠障碍,且能提升患儿的认知、语言能力^[18]。其常见的副作用有疲劳、嗜睡、遗尿,部分有颤抖等锥体外系反应。阿立哌唑是美国FDA批准的第2个用于治疗ASD患儿易怒行为的药物,有随机对照研究示阿立哌唑可改善患儿的易激惹行为,用药安全性及耐受性良好,主要副作用为体重的增加、嗜睡和锥体外系反应,但其锥体外系反应发生率低于利培酮^[19-20]。

2.2 针对注意缺陷与多动症状的治理

目前研究表明,41%~78%的ASD患儿合并多动、冲动、注意缺陷等症状,这些症状会严重影响儿童的生活质量。根据现有ASD合并ADHD治疗的研究,2012年孤独症治疗网精神药理委员会对伴随ADHD的ASD患儿给出了临床用药参考^[21],可选择哌甲酯治疗,但与单纯ADHD患儿相比,ASD合并ADHD患儿治疗疗效欠佳,且副作用如出现激动等情绪副反应的几率增加。另外盐酸托莫西汀可适用于同时合并抽动、焦虑症状的患儿,有效率约50%。胍法辛、可乐定也是可以选择的药物,但当ASD合并ADHD的患儿同时伴有严重易激惹、冲动、攻击行为时,应考虑应用非典型抗精神病药物。 ω -3脂肪酸是一类多不饱和脂肪酸,具有调节多种神经递质传递过程,抑制氧化应激,降低大脑神经元凋亡水平等作用,初步研究表明 ω -3脂肪酸可能会减少合并多动障碍ASD患儿的多动症状,但Bent等^[22]的一项为期6周的随机对照研究示试验组多动症状有一定程度改善,但与对照组比较差异无统计学意义,因此尚需大样本研究进一步证实其有效性。

2.3 针对睡眠障碍的治理

与正常儿童相比,ASD患儿合并睡眠障碍问题更多见,约44%~83%的ASD患儿伴随睡眠障碍^[23],Miano等^[24]研究示部分ASD患者血中褪黑素水平下降、昼夜节律消失,尚可能有基因异

常导致的褪黑素受体功能不良等。Cortesi等^[25]的随机对照研究结果示褪黑素治疗ASD患儿睡眠障碍有效,常用剂量为1~3mg。其他有少量证据的药物如利培酮、左旋肉碱、米氮平、可乐定等。目前研究不支持补充维生素或其他物质对改善睡眠有效。

2.4 布美他尼

研究表明,ASD患儿大脑发育过程中兴奋性与抑制性神经递质表达失衡和兴奋性与抑制性突触失衡,对大脑皮层正常水平的抑制对其发育是必须的,但若抑制水平不足,除了增加癫痫发作的风险外,还会导致患儿运动能力及认知水平缺陷。大脑神经元的成熟与电压门控离子通道受体基因的依次表达相关, γ -氨基丁酸(GABA)是中枢神经系统中最重要的抑制性神经递质,但在未成熟神经元内,由于 Na^+ - K^+ - 2Cl^- 共转运体1(NKCC1)的早期表达,从而引起 Cl^- 在细胞内堆积, Cl^- 顺浓度差外流从而导致GABA起兴奋性作用^[26]。研究示ASD患儿由于 Cl^- 在大脑神经元内过度堆积,导致GABA的功能发生改变。布美他尼为NKCC1转运体抑制剂,可减少 Cl^- 细胞内堆积,从而使起兴奋作用的GABA恢复为抑制性作用,从而对孤独症症状起到治疗作用。Lemonnier等^[27]的研究示采用口服布美他尼的方法治疗了5例ASD患儿,疗程3个月,以临床疗效总评(CGI)、孤独症行为量表(ABC)及儿童孤独症评定量表(CARS)作为治疗前后评价指标,治疗后患儿的三项指标均有改善,且年龄越小效果越明显。随后Lemonnier等^[28]对60例ASD患儿进行了为期3个月的随机对照研究,以及国内的研究^[29]进一步证实了布美他尼可改善ASD患儿孤独症样行为,而且没有明显的副作用。

2.5 催产素

近年来研究表明,催产素(oxytocin, OT)水平与ASD的发病密切相关。最早于1992年Modahl等^[30]研究发现孤独症患者产生的社会交往障碍可能与OT水平缺乏有关,ASD患儿血浆中的OT水平低于正常同龄儿,且与社交障碍的严重程度相关。Green等^[31]研究显示,孤独症患者血浆OT水平偏低,但其前体物质OT-X较正常同龄儿比较偏高,因此体内OT前体代谢异常可能是ASD的发病原因之一。Gordon等^[32]的研究示鼻喷催产素治

疗可增强 ASD 患儿接受外界对大脑的刺激,改善患儿社会适应及学习能力。Andari 等^[33]对 13 名高功能孤独症患儿的研究显示,经鼻吸入 OT 后,患儿在模拟球类游戏中更喜欢与优秀的队员配合,社交行为趋向合理化,且患者在观察面部照片时对陌生面容的注视时间尤其是眼部区域时间延长,扫视的频率减低,推测 OT 可能降低了 ASD 患儿对陌生面容的恐惧与焦虑。Hollander 等^[34-35]研究发现,补充 OT 后 ASD 患儿的重复刻板行为、语言能力及感知觉异常可得到一定程度的改善。

2.6 维生素 D 治疗

维生素是人和动物为维持正常生理功能所必需的一类微量有机物质,在人体生长、代谢、发育过程中发挥着重要的作用。维生素 D 与其他维生素不同,其来源主要依赖于自身合成,而从食物中的获得的量较少^[36]。研究表明,维生素 D 除了传统的钙磷代谢调节作用外,尚具有促进脑发育^[37]、免疫调节^[38]、增加谷胱甘肽的合成^[39]及基因稳定^[40]等功能。国内外多项研究表明 ASD 患儿外周血维生素 D 水平较正常对照人群低下,并普遍存在维生素 D 缺乏^[41-46],结合 Fernell 等^[47]报道的居住于瑞典的 ASD 索马里裔患儿母亲存在着极度维生素 D 水平低下,说明可能从胎儿期开始 ASD 患儿长期存在着维生素 D 的缺乏。

Grant 等^[48]对美国 6~17 岁 ASD 患病率与太阳紫外线照射量的生态研究中指出,太阳紫外线照射量与青少年自闭症患病率呈负相关。自上世纪 80 年代始美国社会倡议广泛应用防晒霜预防皮肤癌,之后美国人群中维生素 D 水平显著下降^[49],同期美国 ASD 患病率明显升高。自身合成的维生素 D 水平受肤色影响,与其他人种相比,黑色人种需接受更长的日照时间(约为其他肤色人种时间的 5~10 倍)才能产生同等量的维生素 D,因此高纬度地区的黑色人种移民所生儿童孤独症患病率明显较高。此外,抗癫痫药物如丙戊酸钠也会影响维生素 D 的代谢,母亲服用抗癫痫药物期间所生的儿童中 ASD 的患病率较正常人群偏高。最近的动物研究表明丙戊酸诱导的 ASD 模型大鼠中存在着维生素 D 的降低^[50]。这些资料均提示维生素 D 与 ASD 间存在一定关系。维生素 D 的遗传性和环境因素所致的胎儿期或生后早期的维生素 D

缺乏很可能是引起自闭症的病因,由于维生素 D 的缺乏,影响了发育早期脑的正常发育,出现了炎症反应、免疫异常、氧化应激、神经递质及继发性的遗传学异常等机制,从而出现 ASD 的临床症状。最新研究表明^[51],补充维生素 D 对 ASD 的核心症状具有改善作用。

3 高压氧治疗

高压氧治疗(hyperbaric oxygen therapy, HBOT)是指将患者置于高于 1 个大气压,氧含量为 100% 的高压氧舱中,通过提高血氧分压、抗炎、抑制氧化应激等机制对患者进行治疗的一种方法。研究表明^[52]ASD 患儿存在着单核细胞、巨噬细胞、树突细胞、T 和 B 淋巴细胞在内的多种淋巴细胞和炎性细胞因子的异常。James 等^[53]发现 ASD 患儿血浆中甲硫氨酸、S-腺苷甲硫氨酸、同型半胱氨酸、胱硫醚、半胱氨酸和总谷胱甘肽的浓度显著降低;S-腺苷同型半胱氨酸、腺苷和氧化谷胱甘肽的血浆浓度明显升高,提示 ASD 患儿体内甲基化作用能力下降,而氧化应激水平增高。因此高压氧治疗通过抗炎、抑制氧化应激等机理可用于 ASD 治疗。2007 年,ROSSIGNOL 等^[54]对高压氧治疗 18 例 ASD 患儿进行了一项开放性试验研究,试验前后均测定了两组儿童的 C 反应蛋白(CRP)和氧化应激标志物氧化谷胱甘肽(GSSG)的浓度,治疗前后应用社会反应量表(SRS)及孤独症疗效评估表(ATEC)行症状评估,结果示两组治疗后 CRP 水平较前均降低,且初始 CRP 水平越高,降低越明显。提示 HBOT 可能通过抑制 ASD 患儿神经细胞炎症起作用。治疗后 ASD 患儿的动机、语言表达和认知意识有改善。随后于 2009 年进行了一项多中心、随机、双盲对照研究^[55],治疗前后采用 CGI、ABC、ATEC 进行评估,结果示 HBOT 可改善 ASD 患儿的接受性语言、社交、目光接触和认知意识,治疗耐受性良好,没有明显副作用。ROSSIGNOL 等^[56]对 ASD 患儿采用 1.3 个标准大气压,24%~100% 氧浓度行 HBOT,治疗前后通过 SPECT 扫描发现患儿额叶、颞叶脑血流灌注增加,而这两个区域与人的社交、认知和语言均密切相关,从组织层面进一步证实了 HBOT 对 ASD 的有效性。

4 展望

目前尚无单一的方法对 ASD 治疗完全有效,影响 ASD 预后的关键因素考虑有以下几点:早期诊断时间、早期语言交流水平、智力水平、病情严重程度、共患疾病、家庭参与、适当干预、社会支持,因此早期个体化的结合家庭参与的长期综合训练可改善患儿预后,目前认为年龄越小,干预效果越好。目前已有多种 ASD 特殊教育和训练课程体系,尚无证据表明哪一种疗法疗效更显著,因此,在为患儿选择治疗方案前,应尽可能多的收集各种治疗方法信息,根据患儿发育评估水平选择个体化治疗方案。另外,ASD 的治疗也受家庭经济状况、父母心态、社会和环境等因素的影响,训练过程中应对患儿行为宽容和理解,以家庭为中心,同时充分利用各种社会资源,向家长传递相关信息及知识,使其与医生建立长期合作关系,以使患儿能早期融入社会。

[参 考 文 献]

- [1] Developmental Disabilities Monitoring Network Surveillance Year 2010 Principal Investigators; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years-autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2010[J]. *MMWR Surveill Summ*, 2014, 63(2): 1-21.
- [2] Gutstein SE. Empowering families through relationship development intervention: an important part of the biopsychosocial management of autism spectrum disorders[J]. *Ann Clin Psychiatry*, 2009, 21(3): 174-182.
- [3] Lal R, Bali M. Effect of visual strategies on development of communication skills in children with autism[J]. *Asia Pacific Dis Rehabil J*, 2007, 18(2):120-130.
- [4] Maglione MA, Gans D, Das L, et al. Nonmedical interventions for children with ASD: recommended guidelines and further research needs[J]. *Pediatrics*, 2012, 130(Suppl 2): S169-S178.
- [5] Warren Z, McPheeters ML, Sathe N, et al. A systematic review of early intensive intervention for autism spectrum disorders[J]. *Pediatrics*, 2011, 127(5): 1303-1311.
- [6] Rogers S, Dawson G. Early start denver model for young children with autism: promoting language, learning, and engagement[M]. New York: The Guilford Press, 2009: 77-78.
- [7] Fulton E, Eapen V, Crnec R, et al. Reducing maladaptive behaviors in preschool-aged children with autism spectrum disorder using the early start denver model[J]. *Front Pediatr*, 2014, 9(2): 40.
- [8] Vivanti G, Paynter J, Duncan E, et al. Effectiveness and feasibility of the early start denver model implemented in a group-based community childcare setting[J]. *J Autism Dev Disord*, 2014, 44(12): 3140-3153.
- [9] Dawson G, Jones EJ, Merkle K, et al. Early behavioral intervention is associated with normalized brain activity in young children with autism[J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2012, 51(11): 1150-1159.
- [10] Rogers SJ, Estes A, Lord C, et al. Effects of a brief early start denver model(ESDM)-based parent intervention on toddlers at risk for autism spectrum disorders: a randomized controlled trial[J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2012, 51(10): 1052-1065.
- [11] Eapen V, Crnec R, Walter A. Clinical outcomes of early intervention program for preschool children with Autism Spectrum Disorder in a community group setting[J]. *BMC Pediatr*, 2013, 13(1): 3.
- [12] Koegel RL, Bradshaw JL, Ashbaugh K, et al. Children with autism using pivotal response treatment[J]. *J Autism Dev Disord*, 2014, 44(4): 816-827.
- [13] Smith IM, Koegel RL, Koegel LK, et al. Effectiveness of a novel community-based early intervention model for children with autistic spectrum disorder[J]. *Am J Intellect Dev Disabil*, 2010, 115(6): 504-523.
- [14] Ospina MB, Krebs Seida J, Clark B, et al. Behavioural and developmental interventions for autism spectrum disorder: a clinical systematic review[J]. *PLoS One*, 2008, 3(11): e3755.
- [15] Warren Z, Veenstra-Vander Weele J, Stone W, et al. Therapies for children with autism spectrum disorders[M]. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2011.
- [16] Posey DJ, Erickson CA, McDougle CJ. Developing drugs for core social and communication impairment in autism[J]. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, 2008, 17(4): 787-801.
- [17] Sharma A, Shaw SR. Efficacy of risperidone in managing maladaptive behaviors for children with autistic spectrum disorder: a meta analysis[J]. *J Pediatr Health Care*, 2012, 26(4): 291-299.
- [18] 韦斌垣, 黄飞, 覃小田. 利培酮在治疗孤独症儿童行为问题中的作用[J]. *中国当代儿科杂志*, 2011, 13(3): 216-218.
- [19] Findling RL, Mankoski R, Timko K, et al. A randomized controlled trial investigating the safety and efficacy of aripiprazole in the long-term maintenance treatment of pediatric patients with irritability associated with autistic disorder[J]. *J Clin Psychiatry*, 2014, 75(1): 22-30.
- [20] Marcus RN, Owen R, Manos G, et al. Safety and tolerability of aripiprazole for irritability in pediatric patients with autistic disorder: a 52-week, open-label, multicenter study[J]. *J Clin Psychiatry*, 2011, 72(9): 1270-1276.
- [21] Mahajan R, Bernal MP, Panzer R, et al. Clinical practice pathways for evaluation and medication choice for attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in autism spectrum disorders[J]. *Pediatrics*, 2012, 130(Suppl 2): S125-S138.
- [22] Bent S, Hendren RL, Zandi T, et al. Internet-based, randomized controlled trial of omega-3 fatty acids for hyperactivity in autism[J]. *J Am Acad Child and Adolesc Psychiatry*, 2014, 53(6): 658-666.
- [23] Malow BA, Byars K, Johnson K, et al. A practice pathway for the identification, evaluation, and management of insomnia in children and adolescents with autism spectrum disorders[J].

- Pediatrics, 2012, 130(Suppl 2): S106-S124.
- [24] Miano S, Ferri R. Epidemiology and management of insomnia in children with autistic spectrum disorders[J]. *Paediatr Drugs*, 2010, 12(2): 75-84.
- [25] Cortesi F, Giannotti F, Sebastiani T, et al. Controlled-release melatonin, singly and combined with cognitive behavioural therapy, for persistent insomnia in children with autism spectrum disorders: a randomized placebo-controlled trial[J]. *J Sleep Res*, 2012, 21(6): 700-709.
- [26] Nakane R, Oka Y. Excitatory action of GABA in the terminal nerve gonadotropin-releasing hormone neurons[J]. *Neurophysiol*, 2010, 103(3): 1375-1384.
- [27] Lemonnier E, Ben-Ari Y. The diuretic bumetanide decreases autistic behaviour in five infants treated during 3 months with no side effects[J]. *Acta Paediatr*, 2010, 99(12): 1885-1888.
- [28] Lemonnier E, Degrez C, Phelep M, et al. A randomised controlled trial of bumetanide in the treatment of autism in children[J]. *Transl Psychiatry*, 2012, 2: e202.
- [29] 李洪华, 贾飞勇. 口服布美他尼联合康复训练治疗儿童孤独症的初步研究 [D]. 吉林大学学位论文, 2012.
- [30] Modahl C, Fein D, Waterhouse L, et al. Does oxytocin deficiency mediate social deficits in autism?[J]. *J Autism Dev Disord*, 1992, 22(3): 449-451.
- [31] Green L, Fein D, Modahl C, et al. Oxytocin and autistic disorder: alterations in peptide forms[J]. *Biol Psychiatry*, 2001, 50(8): 609-613.
- [32] Gordon I, Vander Wyk BC, Bennett RH, et al. Oxytocin enhances brain function in children with autism[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(52): 20953-20958.
- [33] Andari E, Duhamel JR, Zalla T, et al. Promoting social behavior with oxytocin in high functioning autism spectrum disorders[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(9): 4389-4394.
- [34] Hollander E, Novotny S, Hanratty M, et al. Oxytocin infusion reduces repetitive behaviors in adults with autistic and Asperger's disorders[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2003, 28(1): 193-198.
- [35] Hollander E, Bartz J, Chaplin W, et al. Oxytocin increases retention of social cognition in autism[J]. *Biol Psychiatry*, 2007, 61(4): 498-503.
- [36] Gröber U, Spitz J, Reichrath J, et al. Vitamin D: Update 2013: From rickets prophylaxis to general preventive healthcare[J]. *Dermatoendocrinol*, 2013, 5(3): 331-347.
- [37] Kalueff AV, Minasyan A, Keisala T, et al. The vitamin D neuroendocrine system as a target for novel neurotropic drugs[J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2006, 5(3): 363-371.
- [38] Vignali DA, Collison LW, Workman CJ. How regulatory T cells work[J]. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8(7): 523-532.
- [39] Kocovska E, Fernell E, Billstedt E, et al. Vitamin D and autism: Clinical review[J]. *Res Dev Disabil*, 2012, 33(5): 1541-1550.
- [40] Humblea MB, Gustafsson S, Bejerota S. Low serum levels of 25-hydroxyvitamin D (25-OH-D) among psychiatric outpatients in Sweden: Relations with season, age, ethnic origin and psychiatric diagnosis[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2010, 121(1-2): 467-470.
- [41] Mostafa GA, Al-Ayadhi LY. Reduced serum concentrations of 25-hydroxy vitamin D in children with autism: relation to autoimmunity[J]. *J Neuroinflammation*, 2012, 9: 201.
- [42] De Souza Tostes MH, Pooninin HC, Gattaz WF, et al. Low serum levels of 25-hydroxyvitamin D(25-OHD) in children with autism[J]. *Trends Psychiatry Psychother*, 2012, 34(3): 161-163.
- [43] Neumeyer AM, Gates A, Ferrone C, et al. Bone density in peripubertal boys with autism spectrum disorders[J]. *J Autism Dev Disord*, 2013, 43(7): 1623-1629.
- [44] Gong ZL, Luo CM, Wang L, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels in Chinese children with autism spectrum disorders[J]. *Neuroreport*, 2014, 25(1): 23-27.
- [45] Kocovska E, Andorsdottir G, Weihe P, et al. Vitamin D in the general population of young adults with autism in the faroe islands[J]. *J Autism Dev Disord*, 2014, 44(12): 2996-3005.
- [46] 杜琳, 单玲, 王冰, 等. 孤独症谱系障碍患儿血清 25(OH)D 水平的检测 [J]. 中国当代儿科杂志, 2015, 17(1): 68-71.
- [47] Fernell E, Barnevik-Olsson M, Bagenholm G, et al. Serum levels of 25-hydroxyvitamin D in mothers of Swedish and of Somali origin who have children with and without autism[J]. *Acta Paediatr*, 2010, 99(5): 743-747.
- [48] Grant WB, Cannell JJ. Autism prevalence in the United States with respect to solar UV-B doses: an ecological study[J]. *Dermatoendocrinol*, 2013, 5(1): 159-164.
- [49] Ginde AA, Liu MC, Camargo CA Jr. Demographic differences and trends of vitamin D insufficiency in the US population, 1988-2004[J]. *Arch Intern Med*, 2009, 169(6): 626-632.
- [50] Selim ME, Al-Ayadhi LY. Possible ameliorative effect of breastfeeding and the uptake of human colostrum against coeliac disease in autistic rats[J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(21): 3281-3290.
- [51] Jia FY, Wang B, Shan L, et al. Core symptoms of autism improved after vitamin D supplementation[J]. *Pediatrics*, 2015, 135(1): e196-e198.
- [52] Noriega DB, Savelkoul HF. Immune dysregulation in autism spectrum disorder[J]. *Eur J Pediatr*, 2014, 173(1): 33-43.
- [53] James SJ, Melnyk S, Jernigan S, et al. Metabolic endophenotype and related genotypes are associated with oxidative stress in children with autism[J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2006, 141B(8): 947-956.
- [54] Rossignol DA, Rossignol LW, James SJ, et al. The effects of hyperbaric oxygen therapy on oxidative stress, inflammation, and symptoms in children with autism: an open-label pilot study[J]. *BMC Pediatr*, 2007, 7: 36.
- [55] Rossignol DA, Rossignol LW, Smith S, et al. Hyperbaric treatment for children with autism: a multicenter, randomized, double-blind, controlled trial[J]. *BMC Pediatr*, 2009, 9: 21.
- [56] Rossignol DA, Bradstreet JJ, Dyke KV, et al. Hyperbaric oxygen treatment in autism spectrum disorders[J]. *Med Gas Res*, 2012, 2(1): 16.

(本文编辑: 万静)