

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2019.04.007

论著·临床研究

维生素 D₃ 联合早期介入丹佛模式治疗 幼儿孤独症谱系障碍的疗效

冯俊燕 李洪华 单玲 王冰 贾飞勇 杜琳

(吉林大学第一医院发育行为儿科, 吉林 长春 130021)

[摘要] **目的** 探讨维生素 D₃ (VitD₃) 联合早期介入丹佛模式 (ESDM) 对幼儿孤独症谱系障碍 (ASD) 的疗效。**方法** 选择 102 例 1~3 岁的 ASD 幼儿为研究对象。按家长意愿分为三组: 常规康复组、ESDM 组、ESDM+VitD₃ 组。各组幼儿治疗前及治疗 3 个月后进行 ASD 行为量表 (ABC)、ASD 评定量表 (CARS) 评估。**结果** 常规康复组治疗 3 个月后 ABC 总分、躯体运动能区、生活自理能区分数均降低 ($P<0.05$)。ESDM 组治疗 3 个月后 ABC 总分、躯体运动能区、生活自理能区、交往能区、言语能区及 CARS 总分均降低 ($P<0.05$)。ESDM+VitD₃ 组治疗 3 个月后 25(OH)D 水平明显升高, ABC 总分、生活自理能区、感觉能区、交往能区、言语能区及 CARS 总分均降低 ($P<0.05$)。ESDM 组交往能区分数差显著高于常规康复组, ESDM+VitD₃ 组交往能区分数差高于其余两组 ($P<0.05$)。**结论** ESDM 治疗可有效改善 ASD 幼儿的临床症状, 特别针对交往能区相比常规康复疗效显著; ESDM 联合 VitD₃ 治疗对 ASD 幼儿交往能力改善更优, 其可能是目前改善 ASD 幼儿临床症状的最佳方案之一。

[中国当代儿科杂志, 2019, 21(4): 337-341]

[关键词] 孤独症谱系障碍; 维生素 D₃; 早期介入丹佛模式; 幼儿

Clinical effect of vitamin D₃ combined with the Early Start Denver Model in the treatment of autism spectrum disorder in toddlers

FENG Jun-Yan, LI Hong-Hua, SHAN Ling, WANG Bing, JIA Fei-Yong, DU Lin. Department of Developmental-Behavioral Pediatrics, First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China (Du L, Email: zldulin@126.com)

Abstract: Objective To study the clinical effect of vitamin D₃ (VitD₃) combined with the Early Start Denver Model (ESDM) in the treatment of autism spectrum disorder (ASD) in toddlers. **Methods** A total of 102 toddlers with ASD, aged 1 to 3 years, were enrolled. According to the wishes of their parents, they were divided into conventional rehabilitation, ESDM and ESDM+VitD₃ groups. Autism Behavior Checklist (ABC) and Childhood Autism Rating Scale (CARS) were used evaluate behavior problems before treatment and after 3 months of treatment. **Results** The conventional rehabilitation group had significant reductions in the total score and the scores on somatic movement and self-care subscales of the ABC scale after 3 months of treatment ($P<0.05$). After 3 months of treatment, the ESDM group had significant reductions in the total score and the scores on somatic movement, self-care, social interaction and language subscales of the ABC scale ($P<0.05$), as well as a significant reduction in the total score of the CARS ($P<0.05$). After 3 months of treatment, the ESDM+VitD₃ group had a significant increase in the level of 25(OH)D and significant reductions in the total score and the scores on self-care, sensation, social interaction and language subscales of the ABC scale ($P<0.05$), as well as a significant reduction in the total score of the CARS ($P<0.05$). The ESDM group had a significantly greater reduction in the score on social interaction subscale than the conventional rehabilitation group ($P<0.05$). The ESDM+VitD₃ group had a significantly greater reduction in the score on social interaction subscale than the other two groups ($P<0.05$). **Conclusions** ESDM can effectively improve the clinical symptoms of toddlers with ASD, with a significantly better clinical effect in improving social interaction and somatic movement than conventional rehabilitation. ESDM combined with VitD₃ has a significantly better clinical effect in improving social communication

[收稿日期] 2018-12-13; [接受日期] 2019-02-14

[基金项目] 吉林省教育厅“十三五”科学技术项目 (JJKH06170857KJ); 吉林省科技发展计划项目 (20160101108JC); 科学技术部国家重点研发计划项目 (2016YFC1306204)。

[作者简介] 冯俊燕, 女, 硕士研究生, 主治医师。

[通信作者] 杜琳, 女, 副主任医师。Email: zldulin@126.com。

skills and may be one of the best strategies for improving the clinical symptoms of toddlers with ASD.

[Chin J Contemp Pediatr, 2019, 21(4): 337-341]

Key words: Autism spectrum disorder; Vitamin D₃; Early Start Denver Model; Toddler

孤独症谱系障碍 (autism spectrum disorder, ASD) 是一组以社交障碍、交流障碍、兴趣或活动范围狭窄及重复刻板行为为主要特征的神经发育性障碍。美国疾病控制与预防中心发布的最新数据表明, ASD 患病率高达 16.8%^[1]。ASD 病因尚不清楚, 多认为是遗传因素和环境因素相互作用的结果^[1]。近年来有人报道, 母孕期及出生后早期维生素 D₃ (vitamin D₃, VitD₃) 不足或缺乏是 ASD 危险因素之一, 并有文献表明应用大剂量 VitD₃ 对 ASD 患儿的核心症状具有改善作用^[2-3]。研究表明 VitD₃ 对 ASD 的作用机制除促进脑发育外, 尚有基因稳定、免疫调节、氧化应激、调节神经递质的作用^[4-8]。早期介入丹佛模式 (the Early Start Denver Model, ESDM) 是建立在丹佛模式、关键反应训练以及应用行为分析的理论基础上, 融合了 ASD 人际关系发展模式和应用行为分析的教学实践, 对 ASD 患儿的核心症状具有良好的改善作用^[9-10]。基于 ESDM 及 VitD₃ 单独应用均可改善 ASD 症状, 本文将 ASD 幼儿分为常规康复组、ESDM 组、ESDM+VitD₃ 组三组, 探讨 VitD₃ 联合 ESDM 治疗幼儿 ASD 的疗效。

1 资料与方法

1.1 研究对象

研究对象来源于吉林大学第一医院发育行为儿科诊治的 102 例 ASD 幼儿。入组标准: (1) 符合美国精神障碍诊断统计手册第五版 (DSM-5) 中 ASD 的诊断标准^[11]; (2) 年龄 1~3 岁; (3) 血清中 25(OH)D 的水平低于 30 ng/mL; (4) 在本科室系统接受康复训练; (5) 家长自愿参与本研究。根据家长意愿分为三组, 常规康复组 30 例, ESDM 组 37 例, ESDM+VitD₃ 组 35 例。家长可能由于课程种类和上课时间不同、大剂量肌肉注射 VitD₃ 安全性问题、费用等原因综合考虑做出选择。

本研究经院伦理委员会批准 (批准文号: 20170107), 患儿家长均签署知情同意书。

1.2 干预方法

常规康复组: 接受常规康复训练, VitD₃ 常规

剂量 800 IU/d, 口服。常规康复训练干预包括: 言语训练、感统训练、认知训练、作业治疗, 均为个训治疗。其接受康复训练的时间为每周 6 d, 每次课程为 30 min, 每天干预时间 2 h。

ESDM 组: 接受 ESDM 干预训练, VitD₃ 常规剂量 800 IU/d, 口服。ESDM 治疗师根据每个患儿评估结果制定个体干预计划。干预前, 治疗师需评估患儿在所有领域的发展情况 (包括认知、言语表达、言语理解、模仿、大肌肉、小肌肉等), 据此设定治疗目标。课程中以患儿为主导, 引导患儿模仿、沟通、社会发展和游戏等技能的发展。所有 ASD 幼儿由接受过 ESDM 培训的老师实施干预, 其接受干预的时间为每周 6 d, 每天干预时间 2 h。

ESDM+VitD₃ 组: Cannell 建议 ASD 患儿 25(OH)D 水平维持在 40~70 ng/mL^[12], 故此组 ASD 幼儿在接受上述 ESDM 治疗基础上接受大剂量 VitD₃ 冲击治疗, 每月给予 15 万 IU VitD₃ 肌肉注射一次, 800 IU/d 口服^[2-3], 3 个月后复查 25(OH)D 水平。

所有 ASD 幼儿在治疗前及治疗 3 个月后, 分别使用儿童 ASD 评定量表 (Childhood Autism Rating Scale, CARS)、ASD 行为量表 (Autism Behavior Checklist, ABC) 对其进行评估。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析。正态分布计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组间比较采用方差分析, 组内治疗前后比较采用配对 *t* 检验。非正态分布计量资料以中位数 (四分位数间距) [*M* (*P*₂₅, *P*₇₅)] 表示, 多组间比较采用 Kruskal-Wallis *H* 检验, 组间两两比较采用 Nemenyi 检验。计数资料以例数和百分比 (%) 表示, 组间比较采用卡方检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象一般资料

三组 ASD 幼儿的一般情况差异均无统计学意义 (*P* > 0.05), 见表 1。

表1 三组ASD幼儿一般情况的比较 [$n(\%)$ 或 $\bar{x} \pm s$]

项目	常规康复组 ($n=30$)	ESDM组 ($n=37$)	ESDM+ VitD ₃ 组 ($n=35$)	F/χ^2 值	P 值
年龄(月)	29.0±0.9	30.0±1.2	28.0±1.6	1.614	0.211
男	23(76)	30(81)	28(80)	0.209	0.901
母孕年龄(岁)	27.6±1.1	26.5±3.2	26.9±2.2	1.614	0.211
父育年龄(岁)	28.5±1.9	28.1±2.3	29.4±1.2	2.754	0.074
孕周(周)	38.9±2.4	39.2±1.3	38.3±1.7	0.548	0.582
出生体重(kg)	3.4±0.4	3.3±0.2	3.2±0.2	1.714	0.194
ABC总分	45.5±3.3	48.7±2.8	50.6±3.4	2.887	0.066
CARS总分	34.0±1.3	34.1±0.9	33.9±1.1	2.632	0.089
25(OH)D(ng/mL)	25.5±2.3	26.3±1.6	27.0±2.7	1.923	0.158

2.2 常规康复组ASD幼儿的疗效

常规康复组治疗3个月后ABC总分、躯体运动能区、生活自理能区分数较治疗前显著降低($P<0.05$)。感觉能区、交往能区、言语能区、CARS总分有降低,但差异无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

2.3 ESDM组ASD幼儿的疗效

ESDM组治疗3个月后ABC总分、交往能区、躯体运动能区、言语能区、生活自理能区及CARS总分较治疗前显著降低($P<0.05$)。感觉能区分数有降低,但差异无统计学意义($P<0.05$)。见表3。

2.4 ESDM+VitD₃组ASD幼儿的疗效

ESDM+VitD₃组治疗3个月后25(OH)D水平明显升高,ABC总分、感觉能区、交往能区、言语能区、生活自理能区及CARS总分较治疗前显著降低($P<0.05$)。躯体运动能区分数有降低,但差异无统计学意义($P<0.05$)。见表4。

2.5 常规康复组、ESDM组、ESDM+VitD₃组三组之间疗效比较

治疗3个月后,ESDM组交往能区分数差显著高于常规康复组($P<0.05$)。ESDM+VitD₃组ABC总分差、交往能区分数差、躯体运动能区分数差

显著高于常规康复组($P<0.05$)。ESDM+VitD₃组交往能区分数差显著高于ESDM组($P<0.05$)。见表5。

表2 常规康复组治疗前后ABC总分及五大能区分数、CARS总分的变化 ($n=30, \bar{x} \pm s$)

项目	治疗前	治疗后	t 值	P 值
ABC总分	45.5±3.3	30.1±3.8	3.416	0.002
感觉能区	7.4±0.9	6.5±1.2	0.687	0.58
交往能区	11.5±1.6	8.4±1.1	1.561	0.13
躯体运动能区	7.2±1.2	2.9±0.9	2.848	0.008
言语能区	11.7±1.7	9.3±2.1	0.882	0.38
生活自理能区	8.7±1.1	5.5±0.9	2.259	0.032
CARS总分	34.0±1.3	32.5±1.2	1.523	0.174

表3 ESDM组治疗前后ABC总分及五大能区分数、CARS总分的变化 ($n=37, \bar{x} \pm s$)

项目	治疗前	治疗后	t 值	P 值
ABC总分	48.7±2.8	32.9±2.8	6.213	<0.001
感觉能区	6.6±0.7	5.4±0.8	1.304	0.185
交往能区	12.1±1.1	7.9±0.9	2.903	0.006
躯体运动能区	9.6±1.1	5.5±0.8	2.903	0.006
言语能区	10.8±1.0	7.9±1.1	2.063	0.04
生活自理能区	9.7±0.7	6.6±0.7	2.167	0.003
CARS总分	34.1±1.0	30.0±0.8	2.297	0.016

表4 ESDM+VitD₃组治疗前后25(OH)D、ABC总分及五大能区分数、CARS总分的变化 ($n=35, \bar{x} \pm s$)

项目	治疗前	治疗后	t 值	P 值
25(OH)D(ng/mL)	27.0±2.7	54.2±3.5	6.185	<0.001
ABC总分	50.6±3.4	36.8±3.3	2.904	0.006
感觉能区	6.3±0.7	4.6±0.8	2.48	0.018
交往能区	15.9±1.0	12.4±1.4	2.4	0.022
躯体运动能区	7.6±1.5	5.1±1.4	1.288	0.195
言语能区	8.5±1.1	6.3±0.8	2.385	0.023
生活自理能区	11.6±1.2	8.4±1.0	2.06	0.04
CARS总分	33.9±1.1	29.1±1.2	2.849	0.008

表5 三组治疗前后ABC及CARS分数差值的比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	ΔABC总分	Δ感觉能区	Δ交往能区	Δ躯体运动能区	Δ言语能区	Δ生活自理能区	ΔCARS总分
常规康复组	30	13.5(9.8,15.3)	0.0(0.0,2.5)	2.0(0.0,5.5)	2.0(-2.3,4.0)	2.5(0.0,4.0)	0.0(-0.8,3.0)	2.0(0.0,4.8)
ESDM组	37	14.5(12.5,18.5)	2.0(-1.5,4.0)	3.5(2.0,6.5) ^a	4.0(3.5,4.5)	3.0(0.0,5.0)	0.5(-1.5,4.3)	2.5(0.8,4.8)
ESDM+VitD ₃ 组	35	17.0(15.0,22.0) ^a	3.0(0.0,7.0)	7.0(5.0,8.5) ^{ab}	6.0(1.5,9.0) ^a	4.0(1.5,7.0)	3.0(1.0,4.0)	3.0(1.0,5.0)
H 值		8.255	6.861	7.808	7.861	2.723	2.285	0.593
P 值		0.016	0.038	0.02	0.02	0.256	0.319	0.743

注: a示与常规康复组比较, $P<0.05$; b示与ESDM组比较, $P<0.05$ 。

3 讨论

本研究旨在探讨 ASD 幼儿治疗的最佳干预方法,发现 ESDM 可有效改善 ASD 幼儿的临床症状,特别是针对交往能区相比常规康复疗效更为显著。另外,ESDM+VitD₃ 组对交往能力的改善优于其余两组,表明 ESDM 联合 VitD₃ 可更大程度改善 ASD 幼儿的临床症状,其可能是目前改善 ASD 幼儿临床症状的最佳方案之一,为 ASD 的临床治疗指引了另一方向。

ESDM 是基于发育科学、幼儿学习方式及 ASD 对早期发育影响的科学研究成果基础上,为 1~3 岁 ASD 幼儿编制的综合性强化干预方案,其目的是改善 ASD 症状、加快儿童发育速度,尤其在认知、社交-情感和言语领域。在 ESDM 教学互动过程中,治疗师能敏锐捕捉到儿童对面部和身体(社交导向)的注意力,及时提供明显的社交和沟通信号与儿童进行互动,来逐渐培养 ASD 幼儿的言语能力、社会性和象征性游戏能力,以及 ASD 幼儿亲近他人、与他人交往的社交主动性和参与性,并提高他们的人际交往能力^[9-10]。一项随机对照实验证实 ESDM 有效性,可以提高认知和适应性行为,减轻 ASD 患儿的临床症状^[13]。另一研究发现 ESDM 干预有利于创造更多学习机会,ASD 患儿的适应性和社会性行为较对照组均有明显改善^[14-15]。本研究中 ESDM 组治疗 3 个月后交往能力、运动能力、言语能力和生活自理能力显著改善,与上述研究结果基本一致。

ASD 发病机制涉及多种学说:遗传学说、炎症学说、自身免疫学说、氧化应激学说、神经递质学说。研究表明 VitD 除了传统的钙磷代谢调节作用外,尚具有基因稳定、免疫调节、氧化应激、调节神经递质的作用^[4-8]。8-羟脱氧鸟苷(8-OHdG)是 DNA 氧化损伤的标记物,研究表明 VitD 具有下调 8-OHdG 水平,上调 Bax 水平,起到促进凋亡而防止基因突变的作用^[5]。DNA 修复酶(poly ADP-ribose polymerase, PARP)的修复作用需要 VitD 参与, VitD 水平低下时, PARP 往往反应过度并破坏邻近的 DNA^[6]。ASD 也是一种炎症性疾病, VitD 能够减少炎症反应,并能增强保护性免疫反应。抗髓鞘相关糖蛋白(MAG)抗体与脑组织抗原结合形成免疫复合物,透过血脑屏障进入

循环,损伤神经组织,引起 ASD 儿童言语、认知和社交等方面障碍^[7]。研究表明 VitD₃ 与抗 MAG 抗体呈负相关,补充 VitD₃ 可能减少 ASD 患儿自身抗体的产生^[16]。ASD 患儿体内甲基化作用能力下降,而氧化应激水平增高。研究发现 VitD₃ 可上调 γ -谷氨酰转肽酶表达,从而增加脑内谷胱甘肽含量,因此活性 VitD₃ 对脑组织有解毒作用^[8]。多项研究表明 ASD 患儿 VitD₃ 水平较健康对照人群低,普遍存在 VitD₃ 缺乏^[17-21]。给予补充 VitD₃ 后 ASD 患儿的临床症状得到明显改善,且越早补充治疗效果越好^[2-3]。本研究验证了 ESDM+VitD₃ 可最大程度改善 ASD 幼儿的交往能力。本研究除在 VitD₃ 治疗前后行自身对照之外,尚在 ESDM 组及 ESDM+VitD₃ 组间进一步验证了 VitD₃ 的治疗效果。

本研究尚有不足之处:(1)根据家长意愿分为三组不够随机,可能影响研究结果;(2)每个幼儿除接受医院康复之外尚接受家庭康复训练,其家庭康复时间及水平没有办法统一控制;(3)本研究入组幼儿 25(OH)D 水平均低于 30 ng/mL,故未行 VitD₃ 水平正常和低下幼儿的症状差别和疗效对比;(4)常规康复组、ESDM 组两组幼儿治疗 3 个月后未行 25(OH)D 水平检测;(5)样本量尚不够大,对幼儿采用家长意愿进行分组并通过统计手段验证其年龄、性别、病情等均质化,但无法均衡疾病严重程度的每一个指标,个体差异仍有可能在一定程度上影响着研究结果。

[参考文献]

- [1] Baio J, Wiggins L, Christensen DL, et al. Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 years—Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 sites, United States, 2014[J]. MMWR Surveill Summ, 2018, 67(6): 1-23.
- [2] Jia F, Wang B, Shan L, et al. Core symptoms of autism improved after vitamin D supplementation[J]. Pediatrics, 2015, 135(1): e196-e198.
- [3] Feng J, Shan L, Du L, et al. Clinical improvement following vitamin D3 supplementation in autism spectrum disorder[J]. Nutr Neurosci, 2017, 20(5): 284-290.
- [4] Kočovská E, Fernell E, Billstedt E, et al. Vitamin D and autism: clinical review[J]. Res Dev Disabil, 2012, 33(5): 1541-1550.
- [5] Guillot X, Semerano L, Saidenberg-Kermanac'h N, et al. Vitamin D and inflammation[J]. Joint Bone Spine, 2010, 77(6): 552-557.
- [6] Neve A, Corrado A, Cantatore FP. Immunomodulatory effects of vitamin D in peripheral blood monocyte-derived macrophages

- from patients with rheumatoid arthritis[J]. Clin Exp Med, 2014, 14(3): 275-283.
- [7] Mostafa GA, Al-Ayadhi LY. The possible relationship between allergic manifestations and elevated serum levels of brain specific auto-antibodies in autistic children[J]. J Neuroimmunol, 2013, 261(1-2): 77-81.
- [8] Patrick RP, Ames BN. Vitamin D hormone regulates serotonin synthesis. Part 1: relevance for autism[J]. FASEB J, 2014, 28(6): 2398-2413.
- [9] Vivanti G, Dissanayake C, Duncan E, et al. Outcomes of children receiving Group-Early Start Denver Model in an inclusive versus autism-specific setting: a pilot randomized controlled trial[J]. Autism, 2018:1362361318801341. doi: 10.1177/1362361318801341. [Epub ahead of print].
- [10] 徐秀. 孤独症婴幼儿早期介入丹佛干预模式[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 30(11): 801-802.
- [11] 美国精神医学学会. 精神障碍诊断与统计手册(第五版)[M]. 张道龙, 刘春宇, 童慧琦, 等, 译. 北京: 北京大学出版社, 2015: 46-55.
- [12] Cannell JJ, Hollis BW. Use of vitamin D in clinical practice[J]. Altern Med Rev, 2008, 13(1): 6-20.
- [13] Dawson G, Rogers S, Munson J, et al. Randomized, controlled trial of an intervention for toddlers with autism: the Early Start Denver Model[J]. Pediatrics, 2009, 125(1): e17-e23.
- [14] Vivanti G, Dissanayake C, Zierhut C, et al. Brief report: predictors of outcomes in the Early Start Denver Model delivered in a group setting[J]. J Autism Dev Disord, 2013, 43(7): 1717-1724.
- [15] Estes A, Munson J, Rogers SJ, et al. Long-term outcomes of early intervention in 6-year-old children with autism spectrum disorder[J]. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2015, 54(7): 580-587.
- [16] 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.
- [17] Molloy CA, Kalkwarf HJ, Manning-Courtney P, et al. Plasma 25(OH)D concentration in children with autism spectrum disorder[J]. Dev Med Child Neurol, 2012, 52(10): 969-971.
- [18] Tostes MH, Polonini 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.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] 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.

(本文编辑: 王颖)