

·临床研究·

经颅直流电刺激改善孤独症谱系障碍儿童社交认知： 基于图片命名的脑电图研究*

周正荣^{1,2} 王晨光^{1,2} 王谦倩^{1,3} 江钟立^{1,2} 贺丹军¹ 林 枫^{2,1,4}

摘要

目的:探索经颅直流电刺激(tDCS)在孤独症谱系障碍(ASD)康复治疗中的疗效机制。

方法:招募12例ASD儿童接受tDCS干预。干预前后行为学评估采用孤独症行为量表(ABC),治疗评定量表(ATEC)、儿童孤独症评估量表(CARS)和孤独症儿童心理教育评核修订第3版(PEP-3),分析tDCS治疗前后行为学改变。同时,5例ASD组患儿和9例典型发育儿童接受社交场景图片命名任务下的高密度脑电检测,并接受头颅磁共振扫描,从而对信号溯源水平的脑电活动,进行患儿治疗前后比较,以及患儿和典型发育儿童的比较。

结果:在接受tDCS治疗后,ABC、ATEC、CARS和PEP-3总分均改善,PEP-3除情感表达外,其他分项目均有显著改善。高密度脑电分析提示接受tDCS治疗后热点脑区激活模式更接近于正常命名模式。tDCS治疗前后,热点脑区在激活程度上未出现显著差异,但热点位置和热点的功能系统分布存在差异性。

结论:在常规康复干预基础上,tDCS治疗可改善ASD患儿临床症状及行为学评价指标,并促使其处理社交信息脑功能活动转向与正常发育儿童相似的模式。

关键词 经颅直流电刺激;孤独症谱系障碍;社交能力;脑电图

中图分类号:R493,R749.9 **文章标识码:**A **文章编号:**1001-1242(2021)-01-0038-08

Improvements of social cognition in children with autism spectrum disorder by transcranial direct current stimulation: evidence from picture naming tasks in electroencephalogram/ZHOU Zhengrong, WANG Chenguang, WANG Qianqian, et al./Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2021, 36(1): 38-45

Abstract

Objective: To explore the therapeutic mechanism of transcranial direct current stimulation(tDCS) in the rehabilitation of autism spectrum disorder (ASD).

Method: Twelve children with ASD were recruited for tDCS intervention. Autism Behavior Checklist(ABC), Autism Treatment Evaluation Checklist(ATEC), Childhood Autism Rating Scale(CARS), and the Psychoeducational Profile-Third Edition(PEP-3) were used for behavioral assessment. The scores of behavioral assessments were compared before and after treatment. Five children in the ASD group and 9 typically-developing children were tested with high-density EEG under the task of social scene picture naming. They also received head magnetic resonance image scanning for source reconstruction. On the source level, the EEG activity characteristics were analyzed by comparing the ASD group and the typically-developing group. The brain activities of source level were also compared before and after therapy.

Result: After tDCS treatment, the score of ABC, ATEC, CARS, and the total score of PEP-3 were all improved, and the components of PEP-3 were significantly improved except for the expression of emotion. High-

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2021.01.007

*基金项目:南京医科大学附属逸夫医院院内临床重点科室建设专项(YFZDXK02-7)

1 南京医科大学第一附属医院(江苏省人民医院),江苏省南京市,210029; 2 南京医科大学附属逸夫医院; 3 南京医科大学附属儿童医院; 4 通讯作者

第一作者简介:周正荣,男,硕士研究生; 收稿日期:2020-06-08

density EEG analysis suggested that the activation pattern of hot brain regions after tDCS treatment was more similar with the normal naming pattern. The comparison of hot spots before and after tDCS treatment showed no significant difference in activation, but there were differences in hot spot location and functional system distribution.

Conclusion: Based on routine rehabilitation, tDCS therapy can improve the clinical symptoms and behavioral measurements of children with ASD and promote the transferring of their brain functional activation to the mode as typically-developing children.

Author's address The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu, Nanjing, 210029

Key word transcranial direct current stimulation; autism spectrum disorder; social skills; electroencephalogram

孤独症谱系障碍 (autism spectrum disorder, ASD) 是一种常见的儿童神经发育障碍, 表现为持续的社交沟通和社会交往障碍, 并且存在行为、兴趣或活动的限制性和重复性模式^[1]。全球 ASD 患病率约 1%, 美国儿童患病率约为 2.41%^[2], 我国儿童患病率约为 0.265%^[3]。由于 ASD 机制尚不明确, 缺少特效药物, 因而通常采用顺应发育过程的综合干预策略^[4]。近年来, 以重复经颅磁刺激 (repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)^[5] 和经颅直流电刺激 (transcranial direct current stimulation, tDCS)^[6] 为代表的非侵入性脑刺激技术开始引起关注^[7]。例如, rTMS 可改善 ASD 儿童注意力、减少重复行为和降低易激惹症状, 同时还缩短了 N200 和 P300 潜伏期^[5]。在左前额叶背外侧 (L-DLPFC) 实施 tDCS 刺激可改善 ASD 儿童的行为学得分^[6]。但是, 关于此类治疗的脑功能活动机制的研究仍然较少。识别特定的社交场景, 是一种基本的社交认知能力, 是做出人际互动和产生社交活动的前提。本研究假设, tDCS 治疗可通过改善社交认知而产生治疗效应, 具体表现为在 tDCS 治疗后, ASD 患儿产生与健康对照相似的任务态脑功能活动模式, 并且可观察到行为学表现的改善。本研究在患儿接受 tDCS 治疗前后, 以社交场景图片作为命名任务的刺激图, 进行任务态高密度脑电 (high-density electroencephalogram, HD-EEG) 检测, 为上述假设提供依据。

1 资料与方法

1.1 被试选择及依据

参照 tDCS 和 TMS 干预 ASD 报道^[8-9], 且遵循小样本研究的最大变异采样策略^[10], 所选被试为便利样本, 要求如下: ①确诊 ASD, 持有专业机构诊断证

明, 符合《精神疾病诊断与统计手册》第 5 版 (DSM-5), 经残联机构审核批准于康复机构中接受门诊治疗的患儿, 且入组前 12 个月内至少有两次孤独症儿童心理教育评核修订第 3 版 (Psychoeducational Profile-Third Edition PEP-3) 评估记录^[11]。②年龄 7—12 岁。③入组时孤独症行为量表 (Autism Behavior Checklist, ABC)^[12] 或儿童孤独症评估量表 (Childhood Autism Rating Scale, CARS) 达到孤独症诊断阈值^[13-14] (ABC > 68 分, CARS > 30 分)。④入组时 PEP-3 合成分数中的沟通项和行为项的发展/适应程度为中度或严重。⑤利手分型问卷为右利手^[15]。根据最大变异采样策略, 对于不在入组标准年龄段的患儿, 需经研究小组讨论方可纳入。对于 PEP-3 的沟通和行为项的要求, 是用以确定患儿存在语言缺陷或其他认知及行为学障碍, 从而有可能在干预后以该项了解改善程度。

根据病史排除以下情况: ①注意缺陷多动障碍; ②言语发育迟缓或言语失用; ③视觉和视空间障碍; ④听觉障碍; ⑤精神障碍 (包括但不限于抑郁、精神发育迟缓、精神类药物使用史等)、癫痫和脑损伤等; ⑥体内有金属等影响磁共振和脑电/脑磁检测的植入设备。其中, 注意缺陷多动障碍、言语发育迟缓或失用等可与 ASD 存在症状重叠与疾病共患^[16], 因而并非严格的诊断性排除。在病史基础上, 经临床心理、儿童发育和康复医学的多学科小组讨论, 决定是否纳入。患儿入组后, 如未完成全程 tDCS 干预, 或治疗前后四种行为学评估结果不完整, 包括 ABC、CARS、孤独症治疗评估表 (ATEC) 和 PEP-3^[6, 8, 17-18], 则从最终分析中剔除。

对照组要求为本地典型发育儿童、7—12 岁、右利手、无神经和精神疾病史、无磁共振和脑电/脑磁

检查禁忌且能配合完成检查。本研究经南京医科大学附属逸夫医院伦理委员会批准,法定监护人均签订知情同意书。

1.2 试验分组及流程

ASD组:接受tDCS干预,并且在干预前1周内和干预结束后1周内,完成行为学检测和HD-EEG图片命名测试。行为学检测采用四种量表。其中,ABC、CARS和ATEC分值越大表示越严重。PEP-3主要用于学龄前儿童,但对于接受教育咨询和行为干预的学龄期患儿,临床工作者仍实际用于了解患儿发展情况、设置干预方案和评估干预效果^[14,18]。PEP-3得分提高表示患儿发展和适应程度改善。tDCS治疗每天1次,每次30min,每周5次,共2周。设备采用南京沃高VC—800C,刺激强度1mA,阳极定位于左前额叶背外侧(L-DLPFC),阴极位于右侧眶额部(R-OFC)。参照 Amatachaya 等的试验方案,在tDCS干预期间,患儿继续接受常规治疗(每天2小时,每周5天,共2周),包括行为干预、引导式教育、感觉统合和音乐游戏课等^[6,17]。患儿还接受头颅MRI扫描,通常在tDCS治疗前进行。如配合不佳而未完成检测,则在干预后再次实施。如仍未完成,则视为MRI数据缺失。

典型发育组(typically-developing group, TD组):不接受tDCS干预,仅在入组时完成HD-EEG图片命名测试和头颅MRI扫描。其入组目的是提供社交任务图片命名的脑电活动数据,作为信号源水平机制分析的参照。

1.3 磁共振扫描

头颅MRI采用Signa(GE Medical Systems, USA)1.5T磁共振扫描仪。在受试者鼻根和左右耳前位点贴放标记,以便成像系统的坐标匹配。

1.4 脑电检测

本研究采用任务态脑电检测,即在图片命名任务时同步记录脑电信号。使用E-prime 2.0控制图片呈现,并使用HD-EEG(EGI Geodesic Netstation高密度全头记录系统)同步记录脑电信号。采样率500Hz,0.01—250Hz带通滤波,均以顶点电极(Cz)为参考。测试图集共分为4类,每类4张:多人场景、双人场景、单人场景和社交无关图。另选取4张社交无关图用于测试前的适应训练。社交场景图来自

Teh等构建的社交内容及情感场景图库^[19]。社交无关图和适应训练图均为动植物或静物,选自课题组已发表的汉语名物义征库^[20-21]。16张不同的刺激图片采取无放回的随机抽样法排列,全部显示完毕为一个循环。进行5次循环,共80个测次。加上训练图片4张,每名被试共有84个测次。每个测次的流程如下^[22]:①屏幕呈现刺激图片,持续600ms;②固定间隔白底屏幕,持续2400ms;③随机间隔白底屏幕,持续700—1000ms;④呈现下一幅刺激图片。要求被试在图片出现时立即进行出声命名。采集前1天给受试者进行实验图片训练,以确保受试者了解要完成的任务。实验前进行宣教和环境适应,要求受试者在实验过程中尽可能保持身体及头部不动,避免频繁眨眼,以确保脑电检测的准确性。

1.5 数据加工和统计分析

受试者基本信息比较采用R3.6.1,月龄采用非配对t检验,性别分布采用卡方检验(Fisher确切概率法),检验水平 $\alpha=0.05$ 。使用SPSS 25.0比较行为学测试得分。正态分布资料采用配对t检验,以均数±标准差表示。非正态分布资料采用Wilcoxon秩和检验,以中位数和四分位数间距表示。检验水平均为 $\alpha=0.05$ 。

MRI数据采用Brainsuite18a处理,该软件可以在T1加权像数据的基础上,自动提取大脑皮层和体积结构数据,并标注感兴趣区(ROIs),供EEG信号溯源使用。根据USCBrain图谱^[23]把每位受试者左右大脑半球皮层各切分成65个ROIs。根据Muldoon等人的研究结果^[24],将ROIs分配到8个认知系统,包括:①额—顶系统、②扣带回—岛盖系统、③内侧默认模式系统、④视觉系统、⑤腹侧颞叶联合系统、⑥注意系统、⑦运动和躯体感觉、⑧听觉系统。

EEG数据采用Brainstorm处理。共分为3步。第一,信号溯源。数据先经过直流电漂移校正、线性趋势消除、带通滤波(1—45Hz)、伪迹识别与消除(信号空间投射和独立成分分析)和时间切片(0—600ms)。基于自身MRI进行信号溯源(sLORETA),并把溯源文件投射至USCBrain-BrainSuite-2017标准头模,以消除头颅个体差异。接着选取社交场景图片相关的60个测次数据,进行组内平均。依据Hassan等^[25]提出的图片命名分期,提取语义加

工阶段(192—320ms),计算各ROI在该阶段的振幅(皮安培,pA),表示各个ROI在语义加工阶段的激活程度。第二,识别热点:以所有ROI振幅的均数作为基准,超过1倍标准差的ROI判断为热点(hot-spots),即相对于其他脑区,热点脑区激活程度更高^[25]。第三,组间比较:以图片呈现前200ms为基线,计算各ROI振幅的z分数,然后以置换t检验(置换10000次,以 $P<0.05$ 为显著)进行比较,包括独立置换t检验(TD组与ASD组),配对置换t检验(ASD组治疗前后)。

2 结果

2.1 入组及测试完成情况

ASD组患儿入组12例(男性10例,女性2例),病史记录的确诊ASD月龄为18—86个月(54.08±19.80月),入组时月龄为70—192个月(112.42±30.19月)。所有患儿均完成tDCS干预流程和行为

学评估,而且均完成EEG图片命名测试。但是,仅有5例配合完成头颅MRI扫描。

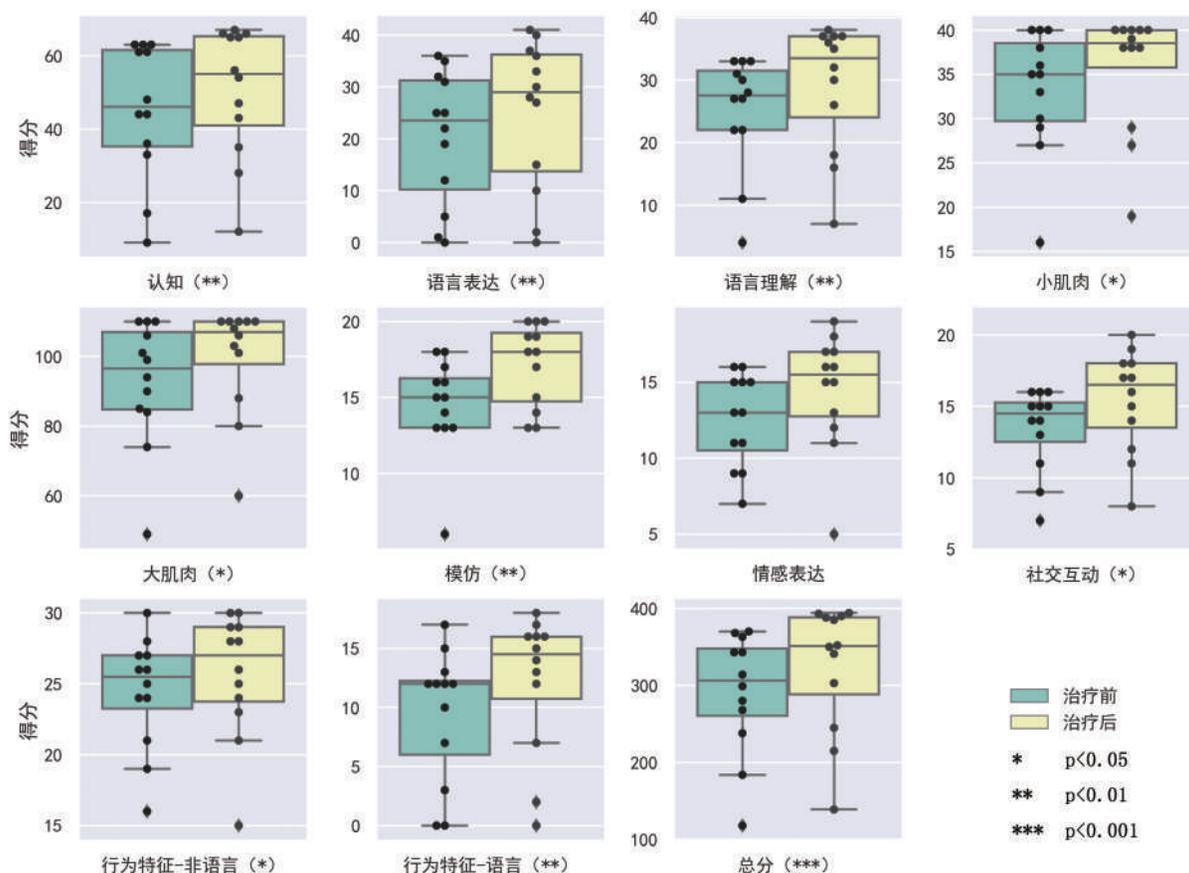
TD组儿童招募10例,其中1例未配合MRI扫描,最终入组9例(男性4例,女性5例)。入组时月龄为95—139个月(121.89±15.7月)。ASD患儿与TD儿童相比,月龄无组间差异($P=0.4033$),性别无组间差异($P=0.1588$)。5例完成MRI的患儿与9例TD儿童相比,月龄无组间差异($P=0.104$),性别分布无组间差异($P=0.5378$)。

2.2 治疗前后行为学比较

表1显示在10次tDCS治疗后,ABC、CARS和ATEC的总分均下降($P<0.05$),而PEP-3总分提高($P<0.001$),提示治疗产生显著的行为改善。图1显示tDCS干预后,PEP-3的总分改善。在10个子项目中,ASD儿童在认知、语言表达、语言理解、小肌肉、大肌肉、模仿、社交活动、行为特征—非语言、行为特征—语言等方面均有显著改善,而在情感表达方面

图1 治疗前后PEP-3各子项分值变化

(n=12)



未见明显改善。

2.3 脑电溯源分析:治疗前后热点和功能系统分布

脑电溯源需要同时具备 EEG 和 MRI 数据,TD 组 9 例均满足条件,但 ASD 患儿仅有 5 例具备 MRI 数据。这 5 例实施脑电信号溯源的患儿在治疗后有显著行为学改变($P<0.05$,表 2),并且与 ASD 组剩余的 7 例未溯源患儿在治疗前和治疗后均无显著差异($P>0.05$,表 3)。因此,本研究进一步对 5 例溯源患儿进行治疗前后的脑区激活程度比较,并予以与 TD 组进行比较。

如表 4 所示,与 TD 组相比,治疗前 ASD 组右颞上回前部、左扣带回前部、右颞中回中部、左颞下回后部和右枕下回前部激活水平显著低(见 TD 组一

表 1 ASD 患儿行为学评定总分比较 (n=12)

	ABC	CARS	ATEC	PEP-3
治疗前 ($\bar{x}\pm s$)	81.58±12.02	38.17±3.83	79.00(55.50, 91.75)	290.67±78.73
治疗后 ($\bar{x}\pm s$)	72.33±13.51	35.83±3.90	61.50(47.25, 82.75)	324.58±83.32
统计量 (治疗后-治疗前)	$t=-3.578$	$t=-2.88$	$Z=-2.986$	$t=7.933$
P 值	0.004	0.015	0.003	7.08×10^{-6}

表 2 ASD 溯源者治疗前后行为学评定总分比较 (n=5)

	ABC	CARS	ATEC	PEP-3
治疗前 ($\bar{x}\pm s$)	77.00±13.87	37.80±3.90	67.20±17.70	294.20±101.59
治疗后 ($\bar{x}\pm s$)	68.00±13.47	34.60±2.97	58.60±18.65	331.00±108.67
统计量 (治疗后-治疗前)	$t=-3.034$	$t=-3.138$	$t=-3.715$	$t=6.289$
P 值	0.039	0.035	0.021	0.003

表 3 ASD 未溯源者和溯源者的行为学评定总分比较

治疗及量表	未溯源者 (n=7)	溯源者 (n=5)	统计量 (溯源-未溯源)	P 值
前				
ABC	84.86±10.32	77.00±13.87	$t=-1.131$	0.285
CARS	38.43±4.08	37.80±3.90	$t=-0.268$	0.794
ATEC	81.57±18.43	67.20±17.70	$t=-1.353$	0.206
PEP-3	280.00 (238.00, 363.00)	343.00 (208.50, 355.50)	$Z=-0.407$	0.684
后				
ABC	75.43±13.67	68.00±13.47	$t=-0.933$	0.373
CARS	36.71±4.46	34.60±2.97	$t=-0.918$	0.38
ATEC	69.14±20.24	58.60±18.65	$t=-0.918$	0.38
PEP-3	341.00 (245.00, 390.00)	385.00 (244.50, 390.50)	$Z=0.406$	0.685

表 4 热点脑区和组间差异脑区的功能系统分布

热点	ASD 组 (n=5)		TD 组 (n=9)	系统填色
	治疗前	治疗后		
	左颞上回前部	左颞上回前部	左颞上回前部	<div style="display: flex; flex-direction: column; align-items: center;"> <div style="width: 20px; height: 20px; background-color: #f8cbad; border: 1px solid black; margin-bottom: 5px;"></div>注意 <div style="width: 20px; height: 20px; background-color: #fff9c4; border: 1px solid black; margin-bottom: 5px;"></div>听觉 <div style="width: 20px; height: 20px; background-color: #c8e6c9; border: 1px solid black; margin-bottom: 5px;"></div>扣带回-岛盖 <div style="width: 20px; height: 20px; background-color: #e0e0e0; border: 1px solid black; margin-bottom: 5px;"></div>额-顶 <div style="width: 20px; height: 20px; background-color: #e0e0e0; border: 1px solid black; margin-bottom: 5px;"></div>内侧默认模式 <div style="width: 20px; height: 20px; background-color: #e0e0e0; border: 1px solid black; margin-bottom: 5px;"></div>运动和躯体感觉 <div style="width: 20px; height: 20px; background-color: #e0e0e0; border: 1px solid black; margin-bottom: 5px;"></div>腹侧颞叶联合 <div style="width: 20px; height: 20px; background-color: #e0e0e0; border: 1px solid black; margin-bottom: 5px;"></div>视觉 </div>
	左基底部	右颞上回前部	右颞上回前部↘	
	右三角部前部	左扣带回前部	左扣带回前部↘	
	左额横回外侧部	右扣带回前部	右扣带回前部	
	左额横回中央部	左直回	左额横回中央部	
	右终板旁回	右后颞回	右额横回中央部	
	左颞极	左额横回中央部	左梭前叶下部	
	右枕下回腹部	右额横回中央部	右终板旁回	
	右舌回前部	左终板旁回	右颞下回前部	
	右舌回后部	右颞下回后部	右颞下回中部↓	
		左颞极	右海马旁回	
		右枕下回腹部	左颞极	
		左舌回前部	右枕下回腹部	
			右舌回前部	
非热点			右颞上回中部↓ 右角回中部↗ 右颞中回中部↘ 左颞下回后部↘ 右颞中回背部↑ 左颞中回腹部↑ 右梭状回前部↓ 右枕下回前部↘ 左枕下回背部↓	

斜向箭头表示 ASD 组治疗前与 TD 组比较:↗表示治疗前显著高;↘表示治疗前显著低。竖向箭头表示 ASD 组治疗后与 TD 组比较:↑表示治疗后显著高;↓表示治疗后显著低。非热点:不是热点,但仍有组间差异的脑区。值得注意的是,由于热点并不一定是组间差异点,因而在表中并非所有热点都标有箭头。同时,组间差异点也并不一定是脑中热点,因而在表中有一栏为非热点。该表主要用于查看有组间差异的热点。

列的斜下粗箭头),右角回中部则显著偏高(斜上粗箭头)。同时,TD 组比治疗前 ASD 儿童在听觉(橙色)、扣带回-岛盖(黄色)、内侧默认模式(绿色)和腹侧颞叶联合(淡紫色)等系统都获得更多的调用。与治疗前相比,治疗后在听觉(橙色)、扣带回-岛盖(黄色)、额-顶(茶色)和腹侧颞叶联合系统(紫色)的调用增加。上述热点脑区的变化使得治疗后的激活模式更接近 TD 组。治疗前后在脑区激活程度上未发现显著性差异。在 TD 组一系列所示的儿童命名图片的热点与非热点脑区,虽然标注与 ASD 组有显著活性差异,但是这些并非 ASD 组的图片命名热点脑区。

3 讨论

由于 ASD 的发病机制尚未阐明,其干预措施通常分为三个方面,包括心理学、教育学和医学类。医学方面主要以减轻症状、改善语言功能、矫正异常行为、提高自理能力为干预目的,采用综合疗法,即进

行系统的、持续的和有针对性的行为矫正、心理干预、教育训练、感统训练和药物治疗。在发病机制未明的情况下,寻找疗效机制,可以为经验性的治疗方法提供基础依据,有助于改进疗法和进一步探索发病机制。EEG是一种传统的脑功能活动检测手段,应用于ASD诊断和分型^[26-27],也用于检查癫痫和多动症等ASD共患病^[28-29]。传统的EEG依靠肉眼识别或仅有半定量数据,随着近年来计算机技术和软件工程的发展,定量脑电图已经广泛应用于临床和科研^[26]。检测硬件的改进和信号处理能力的提高,也使得传统的数个或数十个通道的EEG,发展到128—256通道的HD-EEG,并随之提高了信号溯源的精度与效率^[30]。目前HD-EEG已经开始应用于ASD的脑电生理检测^[27],并且已经在任务态脑功能活动检测方面,开始提供与ASD社交行为障碍有关的脑电生理机制证据^[31]。本研究采用带有社交场景的图片进行命名任务下的HD-EEG检测,以探索ASD的脑调控机制。

本研究结果从行为学水平支持tDCS对ASD的疗效。首先,在实施tDCS干预10次后,ABC、CARS、ATEC和PEP-3总分均得到显著改善(表1)。其次,PEP-3子项目得分治疗前后比较提示,除情感表达以外,其余9项行为均显著改善(图1)。在目前常用的两种脑功能调控手段中,rTMS治疗ASD已有较多报道^[9]。但是rTMS附带声响,对临床干预和试验研究产生听觉干扰,降低患儿和监护人配合程度。tDCS除电极贴附部位的轻微刺激以外,无明显附加感受,不易对患儿造成激惹^[32]。Osório和Brunoni在一项系统回顾中发现共有五个研究结果报道了tDCS治疗ASD有效,其中包括一个随机对照治疗研究(20例5—8岁男性患儿,治疗5次),一个随机对照刺激研究(20例5—8岁男性患儿,单次刺激),一项非随机对照治疗研究(18例5—10岁患儿,其中14例男性,20次治疗),一项非随机对照刺激测试(10例6—21岁患者,其中8例男性,1次刺激)和一篇个案研究(14岁女性患儿,共治疗28次)^[8]。所选用的刺激位点,均位于L-DLPFC,其中三个为阳极刺激,两个为阴极刺激,有4个为1mA剂量,1个为2mA剂量。研究对tDCS疗效的证据,主要在行为学水平,例如ATEC得分的改善。本研究

同样采用L-DLPFC阳极刺激,在1mA剂量下达到了与这些前期报道相似的结果,由此支持tDCS可改善患儿行为学表现。

本研究还采用了社交场景命名任务的HD-EEG检测,尝试为tDCS改善ASD患儿社交行为提供带有电生理学依据的治疗线索。tDCS是通过在大脑皮层输送微弱而恒定的电流,改变靶区的兴奋阈值,从而影响任务实施。本研究发现(表4),治疗前后的激活程度未见显著差异,但热点脑区有区别。例如,治疗前的右三角部前部脑区是热点。三角部在布罗德曼分区系统属于45区(BA45),而左侧BA45参与组成Broca区^[33]。Koshy使用MRI比较语言相关脑区的左右体积差异,发现ASD儿童的三角部在结构体积上具有与此前报道一致的右侧优势^[34]。本研究发现的右三角部前部属于热点,从功能角度而言,该发现与患儿语言处理的右侧优势特征相符。在社交场景命名任务下,治疗后的右三角部既不属于热点,也不与TD组有差异,结合行为学方面的语言表达改善,可以提示tDCS能抑制患儿与左侧语言生成区对应的右侧脑区活性,从而改善语言能力。

比较tDCS治疗前后的热点,可以发现激活程度未出现显著差异,但热点位置和热点的功能系统分布有差别(表4)。治疗后听觉系统、扣带回—岛盖系统、额—顶系统和腹侧颞叶联合系统的热点都增加,而视觉系统的热点减少。与TD组相比,tDCS治疗后调用了与TD组相似的热点。由此提示tDCS治疗可以使ASD患儿采用与TD儿童类似的脑部活动模式来实现语义加工。这种增强,是发生在语言理解(听觉系统)、单次任务执行(额—顶系统)^[35]、持续注意力与纠错(扣带回—岛盖系统)^[36]、视觉分类(腹侧颞叶联合系统)^[37]等方面。由于本研究采用的是社交场景图片命名任务,因而在HD-EEG信号源水平的发现,可对语言与社交方面,以及需要持续配合的动作评估方面的改善做出解释,即tDCS可以使患儿通过功能系统的内部重组,以接近TD儿童的脑功能活动模式来完成社交场景处理任务。

进一步细节分析可发现,ASD组的治疗后热点脑区,在激活程度上与TD组相比并没有显著差异,但是ASD组的热点组合趋近于TD组(表4)。在听理解系统,治疗后新增右颞上回为热点,并呈现为与

TD组相同的热点组合。扣带回-岛盖系统的热点在治疗后与TD组相同,均为双侧扣带回前部。Patriquin等的一项荟萃分析发现,ASD的扣带回前部活性偏低,可能影响面部信息加工和社交决策^[38]。Apps等提出,扣带回前部具有推测他人动机和估算他人行为的功能^[39]。结合本研究结果,可以推测tDCS治疗使扣带回前部热点化,并且使其激活程度趋近于正常对照,从而改善模仿和社交互动。额一顶功能系统通常与执行功能有关。额叶腹侧的眶额皮质区域主要包括内侧的直回,外侧眶额部(又分为前后两部分),以及两者之间的中间眶额部。在一项基于大样本数据库的ASD脑功能网络建模研究中,Cheng等发现,由眶额部、扣带回、颞中回和楔前叶等构成的自指信息处理(self-referential processing)相关的脑网络,在ASD患者出现功能连接减少,并且其减少程度与ASD的症状严重程度正相关。他们还发现,直回参与了自传体记忆(autobiographical memory)相关的脑网络,其在ASD患者中也存在与症状严重程度正相关的功能连接减少。腹侧颞叶联合系统在视觉识别和命名任务中,起到检索图片语义知识的作用^[31,40]。左颞极在各组都是热点。在治疗前,腹侧颞叶联合系统仅有左颞极为热点。在治疗后,虽然在颞下回后部的活跃度与TD组无显著差异,但此处为新增热点。在TD组,则以右颞下回前部、中部和右海马旁回为热点,显示出更多的腹侧颞叶联合区域的调用。结合ASD患儿语言处理的右偏侧化特点,可以提示tDCS治疗强化了右侧参与的语义知识提取活动,从而在行为学上改善语言理解。本课题在治疗后呈现的上述脑区的热点化表现,也可以支持tDCS通过增强额一顶系统和腹侧颞叶联合系统的调用,从而改善整体行为学评分,以及提高孤独症评核中的认知子项目评分。

本课题虽在tDCS改善ASD儿童社交能力脑功能活动方面获得了初步证据,但仍有不足。首先,实验样本数据偏少,而且测试脑电、脑磁及磁共振检查时,ASD患儿的情绪易受环境因素的影响。尤其是磁共振检查的声响干扰使12例入组患儿中仅有5例完成扫描,从而使研究结果可能受到患儿本身能否配合的影响。本研究结果未发现孤独症评核的情绪子项得到治疗改善,也可能是因增加EEG和MRI检

测影响所致。在现有研究范式下,尚待进一步积累更大样本。其次,本研究设置的对照组并非根据智商匹配,而是提供了相同年龄段的典型发育儿童的脑电检测结果,作为该年龄段儿童的社交类图片认知的预期脑部激活模式。TD儿童并未接受tDCS刺激,而tDCS治疗的行为学效应,采用的是孤独症儿童治疗前后自身对比,因而并不影响疗效判断。最后,脑电数据分析尚待深入。例如,脑功能连接是ASD研究的焦点之一。今后需要在扩大样本量的基础上,对不同频段上的脑功能网络进行建模分析。

4 结论

本研究在小样本病例对照实验基础上,就tDCS治疗可改善ASD患儿行为学表现提供了新的支持证据。同时,本研究借助HD-EEG检测和信号溯源分析技术,为tDCS的起效机制提供了脑电生理依据。本研究采用的社交场景图片刺激任务,为使用tDCS探索ASD患者的社交信息处理机制提供了脑功能分析手段。综上,在常规康复干预基础上,tDCS治疗可改善患者症状,并促使患者处理社交信息脑功能活动转向与典型发育儿童相似的模式。

参考文献

- [1] Cooper R. Diagnosing the diagnostic and statistical manual of mental disorders[M]. New York, USA: Routledge, 2018. 1—95.
- [2] Xu G, Strathearn L, Liu B, et al. Prevalence of autism spectrum disorder among US children and adolescents, 2014-2016[J]. JAMA, 2018, 319(1):81—82.
- [3] 刘贤, 林穗方, 陈文雄, 等. 中国儿童孤独症谱系障碍患病率 Meta分析[J]. 中国儿童保健杂志, 2018, 26(4):402—406.
- [4] Monz BU, Houghton R, Law K, Loss G, et al. Treatment patterns in children with autism in the United States [J]. Autism Research, 2019, 12(3):517—526.
- [5] Casanova M, Baruth J, El-Baz A, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (RTMS) modulates event-related potential (ERP) indices of attention in autism[J]. Translational Neuroscience, 2012, 3(2):170—180.
- [6] 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, 2014:1—7.
- [7] Gómez L, Vidal B, Maragoto C, et al. Non-invasive brain stimulation for children with autism spectrum disorders: a short-term outcome study[J]. Behavioral Sciences, 2017, 7(4):63.
- [8] Osório AAC, Brunoni A R. Transcranial direct current stimulation in children with autism spectrum disorder: a systemat-

- ic scoping review[J]. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 2019, 61(3):298—304.
- [9] Barahona-Corrêa J B, Velosa A, Chainho A, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment of autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis[J]. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 2018, 12:27.
- [10] Patton MQ. *Qualitative research & evaluation methods: Integrating theory and practice*[M]. 4th Ed. USA: SAGE Publications, 2014: 283.
- [11] Tanet A, Hubert-Barthelemy A, Crespin GC, et al. A Developmental and sequenced one-to-one educational intervention for autism spectrum disorder: a randomized single-blind controlled trial[J]. *Frontiers in Pediatrics*, 2016, 4:99.
- [12] Mohammadi MR. The validity and reliability of autism behavior checklist in Iran[J]. *Iranian Journal of Psychiatry*, 2015, 10(3):144.
- [13] Magyar CI, Pandolfi V. Factor structure evaluation of the childhood autism rating scale[J]. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 2007, 37(9): 1787—1794.
- [14] Dawkins T, Meyer AT, Van Bourgondien ME. The Relationship between the childhood autism rating scale: second edition and clinical diagnosis utilizing the DSM-IV-TR and the DSM-5[J]. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 2016, 46(10): 3361—3368.
- [15] 李天心. 中国人的左右利手分布[J]. *心理学报*, 1983, 15(3):268—275.
- [16] 李廷玉. 注意缺陷多动障碍早期识别、规范诊断和治疗的儿科专家共识[J]. *中华儿科杂志*, 2020, 58(3):188—193.
- [17] Amatachaya A, Jensen MP, Patjanasontorn N, et al. The short-term effects of transcranial direct current stimulation on electroencephalography in children with autism: a randomized crossover controlled trial[J]. *Behavioural Neurology*, 2015, 2015:1—11.
- [18] Yu L, Zhu X, Shek DTL, et al. Validation of the simplified Chinese psychoeducational profile third edition in mainland China[J]. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 2019, 49(4):1599—1612.
- [19] Teh EJ, Yap MJ, Liow SJR. PiSCES: Pictures with social context and emotional scenes with norms for emotional valence, intensity, and social engagement[J]. *Behavior Research Methods*, 2018, 50(5):1793—1805.
- [20] 林枫. 面向言语治疗的汉语词汇语义表征分析研究[D]. 南京: 南京师范大学, 2015.
- [21] 向伟华, 林枫, 江钟立. 汉语名词语义特征建模与分析[J]. *中国康复医学杂志*, 2015, 30(11):1118—1124.
- [22] 蒋玉尔, 林枫, 钟丽娟, 等. 同类图片命名中信息处理的脑磁图研究[J]. *中国康复医学杂志*, 2020, 35(7):801—807.
- [23] Joshi AA, Choi S, Sonkar G, et al. A whole brain atlas with sub-parcellation of cortical gyri using resting fMRI[C]// STYNER MA, ANGELINI ED. *Proceedings of SPIE, Medical Imaging: Image Processing*. 2017, 10133:1013300—9.
- [24] Muldoon SF, Pasqualetti F, Gu S, et al. Stimulation-based control of dynamic brain networks[J]. *PLoS computational biology*, 2016, 12(9):e1005076.
- [25] Hassan M, Benquet P, Biraben A, et al. Dynamic reorganization of functional brain networks during picture naming [J]. *Cortex*, 2015, 73:276—288.
- [26] McVoy M, Lytle S, Fulchiero E, et al. A systematic review of quantitative EEG as a possible biomarker in child psychiatric disorders[J]. *Psychiatry Research*, 2019, 279: 331—344.
- [27] Brihadiswaran G, Haputhanthri D, Gunathilaka S, et al. EEG-based processing and classification methodologies for autism spectrum disorder: a review[J]. *Journal of Computer Science*, 2019, 15(8):1161—1183.
- [28] Swatzyna RJ, Boutros NN, Genovese AC, et al. Electroencephalogram (EEG) for children with autism spectrum disorder: evidential considerations for routine screening[J]. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 2019, 28(5): 615—624.
- [29] Lau-Zhu A, Fritz A, McLoughlin G. Overlaps and distinctions between attention deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder in young adulthood: Systematic review and guiding framework for EEG-imaging research[J]. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2019, 96:93—115.
- [30] Michel CM, Brunet D. EEG source imaging: A practical review of the analysis steps[J]. *Frontiers in Neurology*, 2019, 10:325.
- [31] Jan RK, Rihs TA, Kojovic N, et al. Neural processing of dynamic animated social interactions in young children with autism spectrum disorder: a high-density electroencephalography study[J]. *Frontiers in Psychiatry*, 2019, 10:582.
- [32] Bikson M, Grossman P, Thomas C, et al. Safety of transcranial direct current stimulation: evidence based update 2016[J]. *Brain stimulation*, 2016, 9(5):641—661.
- [33] Ardila A, Bernal B, Rosselli M. Why Broca's area damage does not result in classical Broca's aphasia[J]. *Frontiers in Human Neuroscience*, 2016, 10:249.
- [34] Koshy B, Thomas THM, Chitra D, et al. Parcellation analysis of language areas of the brain and its clinical association in children with autism spectrum disorder[G]//GULYÁS B, PADMANABHAN P, FRED A L, et al. *ICTMI 2017*. Singapore: Springer Singapore, 2019:91—103.
- [35] Sheffield JM, Repovs G, Harms MP, et al. Fronto-parietal and cingulo-opercular network integrity and cognition in health and schizophrenia[J]. *Neuropsychologia*, 2015, 73:82—93.
- [36] Sadaghiani S, D'Esposito M. Functional characterization of the cingulo-opercular network in the maintenance of tonic alertness[J]. *Cerebral Cortex*, 2015, 25(9):2763—2773.
- [37] Grill-Spector K, Weiner KS. The functional architecture of the ventral temporal cortex and its role in categorization[J]. *Nature Reviews Neuroscience*, 2014, 15(8): 536—548.
- [38] Patriquin MA, DeRamus T, Libero L E, et al. Neuroanatomical and neurofunctional markers of social cognition in autism spectrum disorder[J]. *Human brain mapping*, 2016, 37(11):3957—3978.
- [39] Apps MAJ, Rushworth MFS, Chang SWC. The anterior cingulate gyrus and social cognition: tracking the motivation of others[J]. *Neuron*, 2016, 90(4):692—707.
- [40] Sapey-Triomphe LA, Boets B, Van Eylen L, et al. Ventral stream hierarchy underlying perceptual organization in adolescents with autism[J]. *NeuroImage: Clinical*, 2020, 25:102197.