

citation, 2018, 130: 6-12.

[18] Miller A C, Scissum K, McConnell L, et al. Real-time audio-visual feedback with handheld nonautomated external

defibrillator devices during cardiopulmonary resuscitation for in-hospital cardiac arrest: A meta-analysis [J]. Int J Crit Illn Inj Sci, 2020, 10 (3): 109-122.

## • 临床研究 •

# 重复经颅磁刺激联合传统康复治疗对孤独症儿童干预效果的 Meta 分析

广州医科大学 广州医科大学附属脑科医院 (广州 511436) 陆翠薇 李德阳 夏禧凤 吴玥琳 廖铭璐 胡思婷 张雪琴<sup>1</sup>

**【摘要】 目的** 通过 Meta 分析系统评价重复经颅磁刺激 (rTMS) 联合传统康复治疗对孤独症儿童的干预效果。**方法** 通过全面检索知网、维普、万方、中国生物医学文献数据库。纳入文献均为 2016 年后的随机对照试验, 样本均为 12 岁以下儿童, 并以儿童孤独症评定量表 (CARS) 评分作为检验效应指标。通过 Review Manager 5.3 对原始数据进行异质性检验, 并采用固定效应模型进行分析, 用漏斗图检验发表偏倚。**结果** 初步检索得到 266 篇文献, 按照标准经过筛选和排查后最终纳入 Meta 分析的研究共 7 篇, 共 490 名儿童。用固定效应模型合并效应量后得到  $Z=12.64$ , 漏斗图检验后提示不存在发表偏倚 ( $P<0.001$ )。**结论** 对于孤独症儿童, 重复经颅磁刺激联合传统康复治疗干预要优于传统康复治疗的干预效果。

**【关键词】** 孤独症; 重复经颅磁刺激; 康复治疗; Meta 分析

**【中图分类号】** R749.4 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1002-2600(2021)02-0011-04

**Repetitive transcranial magnetic stimulation treatment for autism spectrum disorders of Meta-analysis** LU Cuiwei, LI Deyang, XIA Xifeng, WU Yuelin, LIAO Minglu, HU Siting, ZHANG Xueqin. The Affiliated Brain Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong 511436, China

**【Abstract】 Objective** To compare and analyze the intervention effect of the combination of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and traditional rehabilitation therapy with the traditional rehabilitation therapy on autistic children. **Methods** Comprehensive retrieval was carried out through the CNKI, VIP, Wanfang and China biology medicine disc databases. All the included articles were randomized controlled trials after 2016. The samples were children under 12 years old, and the effect was evaluated using CARS score. The test for heterogeneity and sensitivity analysis of the original data were performed using Review Manager 5.3. The results were analyzed with the fixed effect model, and publication bias was tested by the funnel plot. **Results** A total of 290 articles were retrieved preliminarily. Finally, seven articles involving 490 children were included in the Meta-analysis after screening according to the criteria. Fixed effect model combined with effect size obtained  $Z=12.64$ ,  $P<0.001$ . The funnel plot suggested no publication bias. **Conclusion** For autistic children, rTMS combined with traditional rehabilitation therapy is superior to traditional rehabilitation therapy alone in intervention effect.

**【Key words】** autism; repetitive transcranial magnetic stimulation; rehabilitation therapy; Meta-analysis

孤独症谱系障碍是以社交障碍、兴趣或活动范围狭窄以及重复刻板行为为主要特征的神经性发育障碍, 发病于婴儿期, 与父母生育年龄, 围生期危险因素, 以及出生后早年遭受应激或躯体疾病等相关<sup>[1]</sup>。孤独症的治疗没有针对性的特效药或者治疗措施, 目前以传统康复训练作为主要的治疗手段, 主要包括听觉综合训练、感觉统合疗法、结构化训

练、行为分析疗法、人际关系发展干预、个性化教育等。而经颅磁刺激 (repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS) 是一种无痛、无创的绿色的新兴治疗方法, 以法拉第电磁感应定律为理论基础, 主要包括单脉冲、双脉冲以及重复性脉冲 3 种刺激模式<sup>[2]</sup>, 在临床治疗一般采用重复性经颅磁刺激, 以往主要用于抑郁症、卒中、偏头痛患

基金项目: 2019 年广东省本科高校教学质量与教学改革工程项目; 2016 年第三批广州市教育系统创新学术团队项目 (1201610032)

1 通信作者

者,近年来在针对孤独症患者的治疗研究中取得了一定的成绩。儿童孤独症评定量表(childhood autism rating scale, CARS),供专业人员使用,从人际关系、模仿、情感反应、躯体运用能力等 15 个方面对孤独症患儿作出评估,具有良好的信效度,广泛应用于孤独症儿童治疗前后的测评<sup>[3]</sup>。本文检索经脑磁颅刺激对孤独症儿童的治疗效果的相关文献进行 Meta 分析,旨在为经脑磁颅刺激对孤独症患者的疗效提供进一步的循证医学证据。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料:**检索中国期刊全文数据库(CNKI)、维普中文科技全文数据库(VIP)、万方数据库、中国生物医学文献数据库(CBM)4 个数据库,检索时间设定为 2010 年 1 月至 2020 年 2 月。检索词包括“自闭症/孤独症/孤独性障碍/弥漫性发育障碍/孤独症谱系障碍/广泛性发育障碍、经颅磁刺激/TMS/磁刺激、随机、RCT”,检索过程由 2 位评价员独立进行。入选标准:1) 研究类型:均为随机对照试验;2) 研究对象:研究对象均已确诊为孤独症儿童;3) 干预措施:对照组单独对孤独症儿童进行康复治疗,观察组采用在进行传统康复治疗的基础上进行重复 rTMS 干预;4) 结局指标:使用 CARS 量表作为测量工具;5) 时间范围:纳入文献时间为 2016 年后的文献。排除标准:1) 文献中的随机分组方法不符合随机对照试验或半随机对照试验标准;2) 未明确诊断为孤独症患者;3) 患有其他精神疾病的患者;4) 采用自身对照;5) 结局指标不一致;6) 重复样本。

**1.2 方法:**采用 Review Manager 5.3 中的 Cochrane 风险偏倚评估工具,从随机分配方法、分配方法隐藏、盲法、结果数据的完整性、选择性报告研究结果(多个评价指标)、其他偏倚来源 6 个方面对文献进行质量评价。由 2 名研究人员根据偏倚评估工具条目对文献质量进行独立评价,若结果有冲突,则经过讨论进行取舍。根据研究需要,提取文献中的信息,包括第一作者、年份、观察组和对照组的基本信息、研究样本的确诊状况、结局指标等。

**1.3 统计学分析:**采用 Review Manager 5.3 软件对纳入的文献进行统计学分析。用  $I^2$  值的大小对各个研究间的异质性进行检验,多个研究间同质性检验采用固定效应模型,若存在异质性( $I^2 > 50\%$ )则采用随机效应模型或进行亚组分析。经检验发现,各研究之间不存在异质性,因此本文选用

固定效应模型进行分析,对纳入研究的文献进行敏感性分析,评估是否有某篇文献对研究结果造成干扰。用漏斗图检验评估发表偏倚。

## 2 结果

**2.1 文献筛选情况:**通过数据库检索共得到 266 篇文献(知网 80 篇,维普 25 篇,万方 157 篇,CBM 4 篇),去除重复文献后得到 130 篇,除去综述、系统评价共得到文献 124 篇,通过阅读摘要排除内容不吻合或者对照措施不一致的文献后,剩余文献 19 篇;阅读全文,排除结局指标不一致或者无法追踪实验数据的文献,最后得到纳入 Meta 分析的文献共 7 篇<sup>[4-10]</sup>。

**2.2 纳入文献的基本特征:**本研究共纳入 7 篇文献,共 490 名被试,男性比例高于女性,年龄均为 12 岁以下儿童,干预内容主要为康复治疗和重复经颅磁刺激治疗。各研究间的干预方案存在差异,刺激频率存在一定差异,传统康复训练措施也存在一定差异。见表 1。

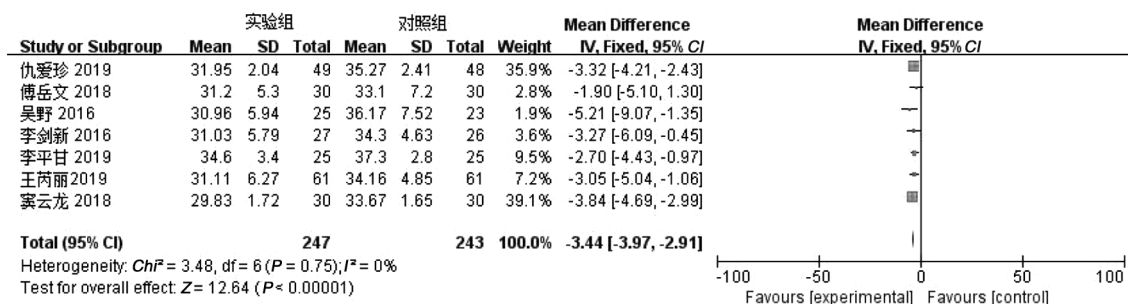
**2.3 纳入文献的质量评价:**在纳入的 7 篇文献中,有 5 篇达到严格随机对照试验标准,采用方法为随机数字表法<sup>[4,6-9]</sup>;2 篇按照入组顺序或病例单双号分组<sup>[5,10]</sup>,为不严格的随机对照。所有文献不存在被试退出现象,因此不存在失访偏倚。纳入文献均未采用隐藏或盲法,且没有指出是否有分配隐藏。所有文献对结局指标进行了详细的报道,且使用了多种测量方法,因此不存在选择性报告。

**2.4 Meta 分析结果:**本研究共纳入 7 篇文献,并以 CARS 量表评分作为结局指标,经过异质性检验, $I^2=0.0\%$ ;Q 检验结果  $P=0.75$ ,提示 7 篇研究文献的异质性不存在统计学意义( $P<0.05$ ),因此选择固定效应模型进行 Meta 分析。效应量统计采用均数差(mean difference, MD)作为效应量指标,由结果可得经颅磁刺激联合传统康复治疗相比传统康复治疗的 CARS 量表评分低 3.44 分 [ $MD=-3.44$  分,  $95\% CI (-3.97, -2.91)$  分],并且接受治疗后,对照组和观察组之间 CARS 评分差异有统计学意义( $Z=12.64, P<0.001$ ),而在干预前,两组的 CARS 评分比较差异无统计学意义。因此,经颅磁刺激联合传统康复训练干预效果要优于仅使用传统康复治疗,具体情况看以下森林图(图 1)。由漏斗图进行偏倚性检验,散点基本对称分布在漏斗图两侧,可认为纳入研究不存在发表偏倚(图 2)。

表 1 纳入文献的基本特征表

纳入研究	性别 (男/女)		康复治疗	经颅磁刺激干预措施	刺激部位
	对照组	观察组			
仇爱珍 2019 年	31/17	33/16	应用行为分析法, 结构化教学, 社交情绪交互支持, 人际关系发展干预	90% RMT, 1 Hz, 每次 400 个磁脉冲, 5 次/周, 4 周/疗程, 共 6 个疗程。	背 外 侧 前 额 叶 皮层
傅岳文 2018	27/3	26/4	结构化教育, 感觉统合训练, 应用行为分析, 音乐疗法, 游戏疗法	100% RMT, 1 次/d, 29 min/次, 10 d / 疗程, 共 6 个疗程。	Broca 区
吴 野 2016	17/6	19/6	未指出具体康复治疗措施	100% RMT, 1 次/d, 20 min/次, 10 d / 疗程, 共 6 个疗程。	左 侧 背 外 侧 前 额 叶区
李剑新 2016	20/6	21/6	结构化教学和行为分析疗法为主, 言语训练, 社会交往训练, 认知训练, 听觉统合训练	100% RMT, 1 次/d, 20 min/次, 10 d / 疗程, 共 6 个疗程。	左侧 Broca 区
李平甘 2019	39/11	25/25	整体模块-康复-孤独症教学	100% RMT, 1 次/d, 20 min/次, 10 d / 疗程, 共 5 个疗程。	左侧 Broca 区.
王芮丽 2019	45/16	46/15	多媒体感觉统合训练	100% RMT, 1 次/d, 20 min/次, 10 d / 疗程, 共 6 个疗程。	左 侧 背 外 侧 前 额叶
窦云龙 2018	28/2	26/4	应用行为分析治疗, 言语治疗, 感觉统合训练	超低频经颅磁刺激治疗: $\gamma$ -氨基丁酸、谷氨酸、去甲肾上腺素各 10 min, 共 30 min。	未指出具体刺激部位

注: RMT, 静息运动阈值 (resting motor threshold)。



注: mean, 均数; SD, 标准差; total, 总数; weight, 权重; Iv. fixed, 固定效应模型; 95% CI, 95% 置信区间。

图 1 孤独症儿童 Meta 分析森林图

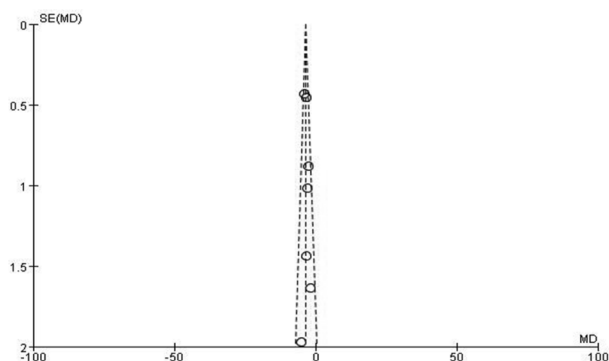


图 2 孤独症儿童 Meta 分析漏斗图

### 3 讨论

经过 Meta 分析得出, 传统康复治疗联合重复经颅磁刺激干预的疗效要明显优于康复治疗的干预

效果。从纳入研究对照组情况来看, 仅使用传统康复治疗对孤独症儿童的干预效果并不理想, 而重复经颅磁刺激联合康复治疗会有明显的干预效果。

目前临床研究显示, 不同刺激部位均可有效改善孤独症症状, 经刺激干预后的患儿 CARS 量表评分显著降低, 而发育商 (DQ) 有所提升<sup>[4-8,10-14]</sup>。但孤独症行为 (aberrant behavior checklist, ABC) 量表评分显示, 刺激位点不同对患者不同临床症状的改善程度不一样。如 Broca 区的损伤会引起语言运动功能障碍, 因此刺激 Broca 区更有利于改善患者的交往和言语<sup>[11,15]</sup>。而额叶对人的运动功能有重要影响, 孤独症患者的攻击性行为与额叶的损伤有关<sup>[16]</sup>。此外, 额叶还是整合信息的重要中枢, 因此额叶皮层的损伤会引起孤独症儿童的感觉统合缺

陷,从而影响到孤独症儿童的社会交往功能,比如听和看语言的整合障碍会对人际交流产生影响<sup>[17-18]</sup>。有研究通过对比试验得出,刺激背外侧前额叶对改善躯体运动以及社会交往的效果更显著<sup>[11,15]</sup>。

不同频率的设定的治疗效果存在差异,高频刺激可提高局部代谢,使皮层兴奋,而低频刺激可降低局部代谢,起到抑制作用<sup>[7]</sup>。本文纳入研究中无论是高频<sup>[5-7,9]</sup>刺激还是低频<sup>[4,8,10]</sup>刺激,在干预后观察组较对照组的 CARS 量表评分更低,并且与治疗前有明显差异。高频 rTMS 容易诱发癫痫发作,而低频 rTMS 则有抑制癫痫发作的作用<sup>[2]</sup>。需要进一步的研究验证,寻找到更多不同脑区刺激点和频率对于患者不同症状的改善作用,才能更好地根据患者症状加以不同的有针对性的干预措施。

虽然本研究的文献经过严格筛选,但依然存在一定局限:关于经颅磁刺激对孤独症患者的治疗缺乏大规模的临床试验研究,并由于技术限制,试验中对照组缺少外观与经颅磁刺激相似,但无治疗功效的实验设备作为伪刺激对照,难以达到双盲标准。此外,研究样本范围局限于单一孤独症儿童,对于有并发症的孤独症患者,以及更大范围的年龄群体缺乏进一步的研究。

#### 参考文献

- [1] 周家秀,郭兰婷,黄晓琦,等. 儿童孤独症的临床及危险因素分析 [J]. 华西医学, 2005, 20 (2): 275-276.
- [2] 任萍,秦幸娜,李小明. 经颅磁刺激干预自闭症的理论基础和应用 [J]. 中华神经医学杂志, 2017, 16 (6): 643-648.
- [3] Schopler E, Reichler R J, DeVellis R F, et al. Toward objective classification of childhood autism: childhood autism rating scale (CARS) [J]. J Autism Dev Disord, 1980, 10 (1): 91-103.
- [4] 仇爱珍,刘晓鸣,杨忠秀,等. 重复经颅磁刺激联合综合康复训练对自闭症患儿心理及生活质量的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17 (18): 2843-2847.
- [5] 傅岳文,杨超,印花. 经颅重复高频磁刺激联合康复训练治疗小儿孤独症谱系障碍临床观察 [J]. 医药前沿, 2018, 8 (24): 80.
- [6] 吴野,李新剑,金鑫,等. 高频经颅磁刺激背外侧前额叶联合康复训练对孤独症谱系障碍儿童的治疗作用 [J]. 中国医药导报, 2016, 13 (27): 119-122.
- [7] 李新剑,仇爱珍,金鑫,等. 高频重复经颅磁模式刺激 Broca 区联合康复训练对孤独症患儿的治疗作用 [J]. 中国医药导报, 2016, 13 (18): 113-116.
- [8] 李平甘,吴若豪,刘木金,等. 低频重复经颅磁刺激对孤独症儿童语言障碍的研究 [J]. 大医生, 2019, 4 (10): 7-9.
- [9] 王芮丽,吴英英. 经颅磁刺激治疗配合多媒体感觉统合训练对孤独症患儿疗效观察 [J]. 中国医学工程, 2019, 27 (8): 101-103.
- [10] 窦云龙,张莹莹,雍曾花,等. 超低频经颅磁刺激联合康复训练对孤独症谱系障碍儿童的疗效 [J]. 中国康复, 2018, 33 (5): 487-489.
- [11] 陈静. 不同部位经颅重复高频磁刺激治疗孤独症谱系障碍的疗效对比 [J]. 临床研究, 2018, 26 (8): 55-57.
- [12] 邢晓曼. 高频 rTMS 刺激 Broca 区配合康复训练治疗 ASD 患儿疗效及对儿童行为、心理发育的影响 [J]. 中国疗养医学, 2018, 27 (7): 721-723.
- [13] 陈佳佳,耿香菊,吴英英,等. 高频经颅磁刺激配合常规康复训练治疗孤独谱系障碍患儿疗效及家属心理韧性分析 [J]. 山西职工医学院学报, 2018, 28 (4): 7-9.
- [14] 杨芳,陈艳琳,李丽,等. 经颅重复高频磁刺激治疗 3~6 岁孤独症的效果研究 [J]. 中国妇幼卫生杂志, 2018, 9 (2): 75-78.
- [15] 李新剑,仇爱珍,金鑫,等. 经颅重复高频磁刺激联合康复训练治疗小儿孤独症谱系障碍临床观察 [J]. 山东医药, 2016, 56 (15): 64-66.
- [16] 张梦颖. 前额叶皮层调控自闭症模型小鼠的攻击性行为 [D]. 杭州: 浙江大学, 2019: 2-3.
- [17] Beker S, Foxe J J, Molholm S. Ripe for solution: delayed development of multisensory processing in autism and its remediation [J]. Neurosci Biobehav Rev, 2018 (84): 182-192.
- [18] 贾磊,金冰. 儿童自闭症感觉统合障碍干预的新视角: rTMS 技术及其理论基础 [J]. 科教导刊: 下旬, 2018, 9 (9): 159-160.