

论 著

饮食行为干预对孤独症谱系障碍患儿血清 α -突触核蛋白、脑源性神经营养因子和谷氨酸表达的影响

孙 岩¹, 王 霞², 何凤英³, 牛梅彦⁴, 郝瑞平⁵, 张爱荣⁶

(1. 河北省石家庄市中医院 公共卫生科, 河北 石家庄, 050000;

2. 河北省儿童医院 心理行为科, 河北 石家庄, 050000;

3. 河北省石家庄市第八医院 康复科, 河北 石家庄, 050081;

4. 河北省石家庄市中医院 放射科, 河北 石家庄, 050000;

5. 河北省石家庄市妇幼保健院 产科, 河北 石家庄, 050051;

6. 河北省石家庄市第八医院 护理部, 河北 石家庄, 050081)

摘要:目的 探讨饮食行为干预对孤独症谱系障碍(ASD)患儿血清 α -突触核蛋白(α -SYN)、脑源性神经营养因子(BDNF)和谷氨酸(Glu)表达的影响。方法 选取 ASD 患儿 88 例,随机分为观察组 44 例和对照组 44 例。对照组给予应用行为分析法,观察组在对照组基础上给予饮食行为干预。比较 2 组患儿相关指标。结果 干预后,2 组患儿角色功能、生理功能、情感功能及社会功能评分均较干预前升高,且观察组生活质量各项评分均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。干预后,2 组患儿 BDNF 水平升高, Glu 水平降低,且观察组 BDNF 水平高于对照组, Glu 水平低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。干预后,观察组谷类、蔬菜类、豆类及豆制品、蛋类及蛋制品、乳类及乳制品、鱼类、肉类、水果类摄入比率均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组胃肠道不良症状总发生率为 4.55%, 低于对照组的 22.73%, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 饮食行为干预能够显著提高 ASD 患儿 BDNF 水平,降低 Glu 水平,改善孤独症行为、生活质量及食物摄入情况,减轻胃肠道不适。

关键词: 饮食行为干预; 孤独症谱系障碍; α -突触核蛋白; 脑源性神经营养因子; 谷氨酸

中图分类号: R 749; R 816.92 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2022)23-080-05 DOI: 10.7619/jcmp.20221894

Effects of dietary behavior intervention on expressions of serum α -synuclein, brain-derived neurotrophic factor and glutamate in children with autism spectrum disorders

SUN Yan¹, WANG Xia², HE Fengying³, NIU Meiyang⁴,
YU Ruiping⁵, ZHANG Airong⁶

(1. Department of Public Health, Shijiazhuang City Hospital of Traditional Chinese Medicine in Hebei Province, Shijiazhuang, Hebei, 050000; 2. Department of Psychological Behavior, Hebei Provincial Children's Hospital, Shijiazhuang, Hebei, 050000; 3. Department of Rehabilitation, the Eighth Hospital of Shijiazhuang City in Hebei Province, Shijiazhuang, Hebei, 050081; 4. Department of Radiology, Shijiazhuang City Hospital of Traditional Chinese Medicine in Hebei Province, Shijiazhuang, Hebei, 050000; 5. Department of Obstetrics, Shijiazhuang City Maternal and Child Health Care Hospital in Hebei Province, Shijiazhuang, Hebei, 050051; 6. Department of Nursing, the Eighth Hospital of Shijiazhuang City in Hebei Province, Shijiazhuang, Hebei, 050081)

Abstract: Objective To investigate the effects of dietary behavior intervention on the expressions of serum α -synuclein (α -SYN), brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and glutamate (Glu) in children with autism spectrum disorders (ASD). **Methods** A total of 88 children with ASD were randomly divided into observation group ($n = 44$) and control group ($n = 44$). The control group

was conducted with behavior analysis, and the observation group was conducted with dietary behavior intervention on the basis of the control group. The related indexes were compared between the two groups. **Results** After the intervention, the scores of role function, physiological function, emotional function and social function of children in both groups were significantly higher than those before the intervention, and the score of quality of life in the observation group was significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). After intervention, the BDNF level of children increased significantly while the Glu level decreased significantly in both groups, the BDNF level in the observation group was significantly higher than that in the control group, and the Glu level was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). After intervention, the intake rates of cereals, vegetables, beans and bean products, eggs and egg products, dairy and dairy products, fish, meat and fruits in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The total incidence rate of gastrointestinal adverse symptoms was 4.55% in the observation group, which was significantly lower than 22.73% in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Dietary behavior intervention can significantly increase the level of BDNF in children with ASD, reduce the level of Glu, improve autism behavior, quality of life and food intake, and alleviate gastrointestinal discomfort.

Key words: dietary behavior intervention; autism spectrum disorders; α -synuclein; brain-derived neurotrophic factor; glutamate

孤独症谱系障碍(ASD)是一类以行为异常、感知觉异常、语言沟通障碍为特征的发育障碍类疾病,通常在婴幼儿时期起病^[1]。目前,ASD尚无有效的治疗方法^[2],其发病机制也不明确,研究^[3-4]显示ASD的发生与饮食结构关系密切,食物的选择会直接影响肠道菌群,肠道菌群则会影响肠脑,从而影响患儿神经功能。大多数ASD患儿存在挑食、偏食等行为,饮食行为的改变会严重影响患儿营养状况及生长发育,有效的饮食行为干预对ASD患儿有重要意义。既往研究^[5]发现ASD患儿唾液中 α -突触核蛋白(α -SYN)水平低于健康儿童,ASD患儿的血清脑源性神经营养因子(BDNF)水平较低^[6],而ASD患儿血清谷氨酸(Glu)水平升高^[7]。本研究探讨饮食行为干预对ASD患儿胃肠道症状,血清 α -SYN、BDNF、Glu水平,儿童孤独症行为以及生活质量的影响,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用前瞻性研究设计,选取2020年5月—2021年10月在河北省石家庄市中医院接受治疗的ASD患儿88例,按照随机数字表法分为观察组44例和对照组44例。纳入标准:①符合《美国精神障碍诊断与统计手册(DSM-5)》^[8]诊断标

准者;②患儿家属知情同意;③年龄2~6岁者;④儿童孤独症评定量表(CARS)评分 ≥ 30 分者。排除标准:①伴有先天性脑瘫者;②入组前未接受过其他治疗者;③由Prader-Willi综合征、X染色体综合征等基因突变引起的ASD者;④伴有消化道疾病者。本研究经本院伦理委员会批准。

观察组男35例,女9例,体质量9~20 kg,平均 (15.42 ± 1.48) kg,年龄2~5岁,平均 (3.21 ± 0.59) 岁;病程6个月~4年,平均 (2.25 ± 0.70) 年;严重程度^[9]为轻中度(CARS评分为30~<36分)27例,重度(CARS评分>36分)17例;居住地为城镇15例,农村29例;家庭经济状况为较好14例,较差30例。对照组男37例,女7例,体质量10~20 kg,平均 (15.61 ± 1.39) kg,年龄2~6岁,平均 (3.43 ± 0.67) 岁;病程5个月~4年,平均 (2.30 ± 0.71) 年;严重程度为轻中度25例,重度19例;居住地为城镇17例,农村27例;家庭经济状况为较好13例,较差31例。2组患儿年龄、体质量等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 方法

对照组给予应用行为分析法,内容包括认知、精细动作、大运动、语言、模仿、社交和生活能力。①认知和精细动作训练可通过穿珠、匹配图形、

拼图等方式进行;②大运动训练可让患儿旋转身体、向上跳跃、滑梯、走平衡木等方法进行,训练患儿前庭平衡觉、视觉等;③语言训练是通过说单字、说日常用语、回答问题及模仿老师说话等方式锻炼患儿说话能力;④模仿训练主要是动作和语言的模仿;⑤社交能力是通过玩游戏的方式引导患儿参与,增强患儿间的互动及沟通;⑥生活能力主要是训练患儿吃饭、大小便及穿衣能力。具体实施方法为:首先,将教给患儿的技能分解为若干个行为小单元,从简单到复杂,对每个行为小单元进行一对一的训练;其次,在下一阶段中要重点教会患儿较难掌握或未学会的行为,直至患儿掌握;最后,将患儿所学内容逐渐应用到生活中。上述训练每天1次,每次60 min,每周训练5 d,休息2 d,连续训练2个月。

观察组在对照组基础上给予饮食行为干预,本研究通过干预指南、文献学习,并结合既往研究结果制订了饮食行为干预措施,根据每例患儿存在的饮食行为问题进行个体化干预。具体内容为:①饮食习惯干预。选择固定时间进餐,选择适合患儿的桌椅及餐具,遵循循序渐进的原则,用患儿偏好的食物吸引他,使其能坐到固定的位置,规定在进食时不准玩玩具及看电视,患儿吃完饭后用夸张的语言进行鼓励;要训练患儿独立就餐的能力,不要过度辅助,准确评估患儿手眼协调、持物模仿能力,逐步训练患儿自己进食,以纠正患儿不良饮食习惯。②挑食、偏食干预。纠正患儿吃零食的习惯,将零食放在患儿找不到、取不到的地方,并规定每次吃零食的量,不能因患儿哭闹妥协,或者通过完成简单小任务才能得到零食,以逐步减弱患儿对零食的依赖;逐渐引入新食物,安排正餐时不要一次提供多样食物,每次2样,或将少量新食物加入患儿喜欢的食物中,逐渐增加新食物比率,使患儿慢慢接受,并提供与患儿喜欢食物较为接近的新食物,使患儿产生兴趣;坚持原则,对患儿哭闹甚至绝食行为不妥协,当患儿吃下平时不喜欢吃的食物时给予奖励,达到逐步改善挑食、偏食行为的目的。③厌食干预。食物尽量做到色、香、味、形的合理搭配,吸引患儿进食。增加患儿活动量,使患儿产生饥饿感,从而主动去进食。减少两餐之间患儿零食、饮料使用量,使患儿增加主食摄入量。④食物选择。食物选择要遵循多样性原则,要多给患儿食用谷类(130~260 g/d)、鱼类(40~50 g/d)、肉类(30~40 g/d)、

蔬菜(180~250 g/d)及水果(180~300 g/d)。早餐坚持食用鸡蛋,以保证每天蛋白质的摄入量,并饮用酸奶等助消化食物;午餐、晚餐需食用不同的鱼类或肉类,主食尽量食用米饭、馒头等谷物类食物,午餐、晚餐之间食用当季新鲜的水果,如葡萄、苹果等。饮食行为干预时间为连续2个月。

1.3 观察指标

①儿童孤独症行为:干预前及干预后,采用CARS^[9]及孤独症行为量表(ABC)^[10]评估2组患儿孤独情况,CARS包含15项内容,每项内容1~4分,分数越高提示孤独行为越严重。ABC包含57项内容,每项内容1~4分,总分>67分可考虑为孤独症,分数越高提示孤独症状越严重。②生活质量:干预前及干预后,采用儿童生活质量普适性核心评定量表(PedsQL)^[11]评估2组患儿生活质量,PedsQL包含角色功能、生理功能、情感功能及社会功能4项内容,共23个条目,每个条目0~4分,生活质量与所得分数呈正比。③血清 α -SYN、BDNF和Glu水平:干预前及干预后,抽取2组患儿清晨空腹血3 mL,离心后放入冰箱保存,采用酶联免疫吸附法检测 α -SYN、BDNF、Glu水平。④食物摄入情况:干预后,比较2组患儿谷类、蔬菜类、豆类及豆制品、蛋类及蛋制品、乳类及乳制品、鱼类、肉类、水果类摄入情况。⑤胃肠道不良症状:干预后,比较2组患儿腹痛、便秘、腹泻、腹胀发生情况。

1.4 统计学方法

采用SPSS 20.0统计学软件进行数据处理,生活质量及血清 α -SYN、BDNF和Glu水平等符合正态分布的计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,组内及组间比较采用样本 t 检验;胃肠道症状等计数资料采用[n(%)]表示,比较行卡方 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患儿干预前后孤独症行为比较

干预后,2组患儿CARS、ABC评分均较干预前降低,且观察组CARS、ABC评分低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.2 2组患儿干预前后生活质量比较

干预后,2组患儿角色功能、生理功能、情感功能及社会功能评分均较干预前升高,且观察组生活质量各评分高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表 1 2 组患儿干预前后 CARS、ABC 评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	CARS		ABC	
	干预前	干预后	干预前	干预后
观察组 (n=44)	39.63 ± 4.18	35.64 ± 2.38*#	65.72 ± 7.64	58.72 ± 4.83*#
对照组 (n=44)	38.97 ± 4.12	36.88 ± 2.46*	64.18 ± 7.58	61.02 ± 4.88*

CARS: 儿童孤独症评定量表; ABC: 孤独症行为量表。与干预前比较, *P<0.05; 与对照组比较, #P<0.05。

表 2 2 组患儿干预前后生活质量比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时点	观察组 (n=44)	对照组 (n=44)
角色功能	干预前	39.62 ± 8.76	38.82 ± 8.88
	干预后	52.46 ± 10.17*#	47.64 ± 9.86*
生理功能	干预前	62.48 ± 15.42	62.11 ± 15.64
	干预后	76.72 ± 17.26*#	69.27 ± 17.28*
情感功能	干预前	53.82 ± 14.38	53.51 ± 14.62
	干预后	70.17 ± 16.24*#	62.37 ± 15.82*
社会功能	干预前	43.11 ± 10.19	43.62 ± 10.24
	干预后	58.73 ± 12.31*#	52.62 ± 11.87*

与干预前比较, *P<0.05; 与对照组比较, #P<0.05。

2.3 2 组患儿干预前后血清 α -SYN、BDNF 和 Glu 水平比较

干预后, 2 组患儿 BDNF 水平较干预前升高, Glu 水平降低, 且观察组 BDNF 水平高于对照组, Glu 水平低于对照组, 差异均有统计学意义 (P<0.05)。见表 3。

2.4 2 组患儿干预后食物摄入情况比较

观察组患儿谷类、蔬菜类、豆类及豆制品、蛋类及蛋制品、乳类及乳制品、鱼类、肉类、水果类摄入比率均高于对照组患儿, 差异有统计学意义 (P<0.05)。见表 4。

表 3 2 组患儿干预前后血清 α -SYN、BDNF 和 Glu 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	α -SYN/(μ g/L)		BDNF/(ng/mL)		Glu/(mmol/L)	
	干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
观察组 (n=44)	5.68 ± 0.87	5.71 ± 0.92	4.21 ± 1.19	5.82 ± 1.24*#	165.26 ± 30.71	118.46 ± 26.57*#
对照组 (n=44)	5.67 ± 0.86	5.89 ± 0.91	4.23 ± 1.21	5.17 ± 1.31*	164.28 ± 30.82	132.52 ± 28.36*

α -SYN: α -突触核蛋白; BDNF: 脑源性神经营养因子; Glu: 谷氨酸。与干预前比较, *P<0.05; 与对照组比较, #P<0.05。

表 4 2 组患儿干预后食物摄入情况比较[n(%)]

组别	谷类	蔬菜类	豆类及豆制品	蛋类及蛋制品	乳类及乳制品	鱼类	肉类	水果类
观察组 (n=44)	39(88.64)*	32(72.73)*	34(77.27)*	37(84.09)*	42(95.45)*	28(63.64)*	36(81.82)*	32(72.73)*
对照组 (n=44)	31(70.45)	20(45.45)	23(52.27)	28(63.64)	36(81.82)	17(38.64)	22(50.00)	18(40.91)

与对照组比较, *P<0.05。

表 5 2 组患儿干预后胃肠道不良症状发生情况比较[n(%)]

组别	n	腹痛	便秘	腹泻	腹胀	合计
观察组	44	0	0	1(2.27)	1(2.27)	2(4.55)*
对照组	44	1(2.27)	4(9.09)	2(4.55)	3(6.82)	10(22.73)

与对照组比较, *P<0.05。

2.5 2 组患儿干预后胃肠道不良症状比较

观察组胃肠道不良症状总发生率为 4.55%, 低于对照组的 22.73%, 差异有统计学意义 (P<0.05)。见表 5。

3 讨论

ASD 是一种发育障碍类疾病, 但其发病机制尚不明确, 可能与神经递质失调、遗传、宫内窒息、饮食等有关^[12]。ASD 会使患儿出现行为异常、沟通障碍、自理能力缺陷等, 严重影响患儿社交、学习及生活质量^[13-14]。目前, 临床常通过应用行为分析法治疗 ASD, 可使患儿孤独症状及行为表现得到显著改善, 但有研究^[15]显示其与家庭教育训练联合更有利于减轻 ASD 患儿的疾病症状。段云峰等^[16]研究显示, 饮食对 ASD 患儿影响较大, 不良的饮食习惯、食物中的有害物质会影响营养物质的吸收及能量代谢, 从而影响大脑发育, 危害患儿健康。

饮食行为干预主要通过干预患儿饮食习惯、挑食偏食、厌食以及食物选择等干预纠正患儿不良饮食习惯, 使患儿营养摄入均衡, 促进机体代谢。

刘杰等^[17]研究发现,对于有饮食行为问题的孤独症患儿,应及时给予饮食行为干预,从而改善患儿饮食行为及营养素缺乏的风险。本研究结果显示,观察组谷类、蔬菜类、豆类及豆制品、蛋类及蛋制品、乳类及乳制品、鱼类、肉类、水果类摄入量较对照组高,而且胃肠道不良症状总发生率显著低于对照组(4.55%:22.73%),提示饮食行为干预能够改善 ASD 患儿胃肠道不良反应,可能与摄入全面的营养物质有关。

BDNF 是主要存在于神经系统内的一种神经营养因子,能够增加突触可塑性,从而增强记忆功能^[18]。Glu 是一种兴奋性递质,能够参与突触的发生,在神经、精神性疾病中发挥重要作用^[19]。 α -SYN 是存在神经元细胞质中的一种突触前蛋白,参与神经元发育、形成^[20-21]。本研究比较 2 组患儿血清 α -SYN、BDNF 和 Glu 水平,结果显示,观察组干预后 BDNF 水平显著高于对照组, Glu 水平显著低于对照组,提示饮食行为干预能够提高 BDNF 神经保护功能,降低 Glu 毒性作用造成的神经损害。分析原因可能与饮食行为干预调整了患儿饮食结构、增加了营养物质的摄入、提高了营养物质的吸收与利用、通过微生物-肠道-脑轴影响大脑的发育等有关。本研究结果还显示,2 组患儿干预后 CARS、ABC 评分降低,且观察组 CARS、ABC 评分显著低于对照组,提示饮食行为干预对孤独症行为有一定的改善作用,可能与应用行为分析法改善了患儿感官功能及语言表达能力以及改善患儿饮食习惯等有关。本研究结果显示,2 组患儿干预后生活质量均提高,且观察组提高更为显著,提示饮食行为干预能够提高患儿生活质量,可能与应用行为分析法及饮食行为干预缓解了患儿语言障碍、促进患儿沟通及情感表达等有关。

综上所述,饮食行为干预能够显著提高 ASD 患儿 BDNF 水平,降低 Glu 水平,改善孤独症行为及生活质量,患儿食物摄入种类更为丰富,胃肠道不适症状显著减轻。

参考文献

[1] MANOLIS S, STATE M W. Autism spectrum disorder genetics and the search for pathological mechanisms [J]. *Am J Psychiatry*, 2021, 178(1): 30-38.

[2] 占红,白淑霞,王金堂. 屏幕暴露与儿童孤独症谱系障碍的相关性研究[J]. *实用临床医药杂志*, 2021, 25(22): 46-49, 54.

[3] SETTANNI C R, BIBBÒ S, IANIRO G, *et al.* Gastrointesti-

nal involvement of autism spectrum disorder: focus on gut microbiota [J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 15(6): 599-622.

- [4] 邹荣,郑华军. 肠道菌群与儿童自闭症谱系障碍关系的研究进展[J]. *中华神经医学杂志*, 2020, 19(3): 320-324.
- [5] SIDDIQUE A, KHAN H F, ALI S, *et al.* Estimation of alpha-synuclein monomer and oligomer levels in the saliva of the children with autism spectrum disorder: a possibility for an early diagnosis [J]. *Cureus*, 2020, 12(8): e9936.
- [6] FRANCIS K, DOUGALI A, SIDERI K, *et al.* Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in children with ASD and their parents: a 3-year follow-up [J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2018, 137(5): 433-441.
- [7] 石永言译. 3~10 岁自闭症谱系疾病患儿的血清谷氨酸水平高于正常 [J]. *国际儿科学杂志*, 2019, 46(2): 139.
- [8] 彭丹涛,朱瑞,许贤豪.《精神障碍诊断与统计手册》-5 神经认知障碍诊断标准(草案) [J]. *中华老年医学杂志*, 2011, 30(1): 7-12.
- [9] 陶国泰,郑毅,宋维村. 儿童少年精神医学 [M]. 2 版. 南京:江苏科学技术出版社, 2008: 124-125.
- [10] 张春林,张国兵,伍业光. 团体沙盘游戏治疗孤独症谱系障碍的效果分析 [J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2021, 30(6): 540-545.
- [11] 卢奕云,田琪,郝元涛,等. 儿童生存质量测定量表 PedsQL4.0 中文版的信度和效度分析 [J]. *中山大学学报: 医学科学版*, 2008, 29(3): 328-331.
- [12] STYLES M, ALSHARSHANI D, SAMARA M, *et al.* Risk factors, diagnosis, prognosis and treatment of autism [J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2020, 25(9): 1682-1717.
- [13] 石碧君,曹牧青,静进. 孤独症谱系障碍患儿重复刻板行为及其干预的研究进展 [J]. *中华儿科杂志*, 2020, 58(3): 245-248.
- [14] 杨娇,廖章伊,任锦丽,等. 环境对自闭症影响的研究进展 [J]. *中国生育健康杂志*, 2019, 30(2): 183-185.
- [15] 成诺,严芳. 应用行为分析法联合家庭教育训练在孤独症谱系障碍患儿中的应用 [J]. *护理研究*, 2021, 35(22): 4084-4088.
- [16] 段云峰,吴晓阳,金锋. 饮食对自闭症的影响研究进展 [J]. *科学通报*, 2015, 60(30): 2845-2861.
- [17] 刘杰,董萍,王怡,等. 孤独症儿童饮食行为问题及相关干预 [J]. *中国儿童保健杂志*, 2020, 28(1): 6-9, 14.
- [18] 毕开湘,陶红莉,杨丽丽. 孤独症谱系障碍儿童血清叶酸与脑源性神经营养因子水平检测的临床意义 [J]. *现代检验医学杂志*, 2020, 35(6): 171-175.
- [19] 林花,杨清. 儿童孤独症患者血清 α -SYN、BDNF 和 Glu 检测及临床意义 [J]. *中国实验诊断学*, 2020, 24(2): 203-204.
- [20] 魏丽萍,薛莉,许文帅,等. P2X4R 过表达对帕金森病模型鼠脑黑质中白介素-1 β 、 α 突触核蛋白及多巴胺能神经元的影响 [J]. *中国临床神经科学*, 2019, 27(6): 617-623.
- [21] 叶鑫,吴灵敏. 社会支持对自闭症患儿康复及家长应对方式的影响 [J]. *中外医学研究*, 2018, 16(35): 95-97.

(本文编辑:梁琥)