· 流行病学研究 ·

婴儿期社会性反应评估对 18 月龄孤独症行为预测作用队列研究*

孙艳丽[1,2], 江澜[1,2], 王晓燕[1,2], 曹慧[3], 李晴[3], 严双琴[3], 陶芳标[1,2]

摘　要: 目的　识别孤独症在婴幼儿早期的行为发育特点, 为早期干预赢得时机。**方法**　采用前瞻性队列研究的方法建立队列, 记录各阶段研究对象的生长发育状况, 分阶段填写适当的《婴儿社会性反应问卷》并计算得分, 在儿童 18 个月龄时, 用《CHAT - 23 问卷》进行孤独症行为的筛查, 计算 3、6、9、12 个月龄儿童社会性反应得分, 并根据百分位数 P_{25} 和 P_{75} 将其划分为低分组、中分组及高分组, 采用 χ^2 方法分析 18 个月龄儿童的孤独症行为在各月龄不同分组中的分布情况, 利用二元 logistic 回归模型分析 12 月龄内婴儿的社会性反应与 18 月龄孤独症行为的关联效应。**结果**　本研究共纳入 3 月龄(3 个月 ±7 d)的婴儿 1 207 人, 截止到 18 月龄, 追踪到队列儿童共1 085 人, 筛查出孤独症行为儿童 99 人, 检出率 9.1%; 3、6、9、12 月龄的低分组孤独症行为检出率依次为 16.1%、13.3%、13.7% 和 14.5%; 单因素分析结果显示, 各月龄社会性反应得分中低分组的孤独症行为检出率均高于高分组, 且各月龄差异均有统计学意义($P < 0.05$); 二元 logistic 回归分析显示, 低分组是发生孤独症谱系障碍(ASDs)的危险因素, 3、6、9 和 12 月龄的 *RR* 值(95% *CI*)分别为 2.94(1.50 ~ 5.75)、3.28(1.32 ~ 8.09)、2.38(1.16 ~ 4.88)和 4.90(2.08 ~ 11.49)。**结论**　虽然孤独症行为的机制目前尚不明确, 但是在儿童 12 月龄内某些特定行为对 ASDs 具有预测作用, 可为早期干预提供依据。

关键词: 孤独症谱系障碍(ASDs); 预测; 婴儿
中图分类号: R 181　**文献标志码**: A　**文章编号**: 1001-0580(2016)11-1463-04　DOI: 10.11847/zgggws2016-32-11-04

Sociality performance in early infancy as predictors of autism spectrum disorders among 18 month infants: a cohort study

SUN Yan-li*, JIANG Lan, WANG Xiao-yan, et al (* *Department of Maternal, Child and Adolescent Health, School of Public Health, Anhui Medical University, Hefei, Anhui Province* 230032, China)

Abstract: Objective　To explore the relationship between infant sociality performance at the ages of 3 – 12 months and the occurrence of autism spectrum disorders (ASDs) at the age of 18 months. **Methods**　Totally 1 207 infants aged 3 months(±7 days) at the enrollment were recruited at Maanshan Municipal Instruction Center for Community Health Service for a prospective cohort study from March through October 2012. Infant Sociality Performance Questionnaire (ISPQ) was applied to assess sociality performance of the infants at the ages of 3, 6, 9, and 12 months; the ISPQ scores of the infants at different ages were calculated and then the infants were assigned into the low- (1 – 25 percentile), medium-(26 – 75 percentile), and high- (76 – 100 percentile) score groups according their ISPQ scores. Checklist for Autism in Toddlers (CHAT-23) was adopted to screen ASDs among the infants at the age of 18 months. Chi-square analysis and binary logistic regression analysis were performed in data analyses. **Results**　Of all infants enrolled, 1 085 were followed up to their 18 months of age and 99 were identified as suspected ASDs, with an overall detection rate of 9.1%. Among the infants with low ISPQ scores at the ages of 3, 6, 9, and 12 months, the detection rates of ASDs were 16.1%, 13.3%, 13.7%, and 14.5%, respectively. The results of Chi-square analysis showed that compared to the infants with high ISPQ score, those with low ISPQ score had a higher prevalence of ASDs. Binary logistic regression analyses showed that the low ISPQ score was a risk factors for ASDs in early childhood, with the relative risk (*RR*) and its 95% confidence interval (95% *CI*) of 2.94 (1.50 – 5.75), 3.28 (1.32 – 8.09), 2.38 (1.16 – 4.88), and 4.90 (2.08 – 11.49) for the infants at the ages of 3, 6, 9, and 12 months, respectively. **Conclusion**　The results suggest that early sociality performance may be a predictor of incident of ASDs and may provide evidences for early diagnosis and treatment of the disease.

Key words: autism spectrum disorders; prediction; infant

孤独症谱系障碍(autism spectrum disorders, ASDs)是一组以交流、语言障碍和行为异常为特征的神经系统发育障碍性疾病[1]。以儿童为主要发病人群的孤独症全球患病率正呈现逐年上升趋势。美国疾病控制与预防中心(Centers for Disease Control and Prevention, CDC)2014 年公布的数据显示, 目前儿童 ASDs 的患病率为 1/68, 这个新的估计较 2000 年(1/150)高出 120%[2]。目前还不清楚哪些

* **基金项目**: 国家自然科学基金(81330068); 安徽省科技攻关项目(11010402166)
作者单位: 1. 安徽医科大学公共卫生学院儿少卫生与妇幼保健学系, 安徽 合肥 230032; 2. 安徽人口健康与优生省级实验室; 3. 安徽省马鞍山市妇幼保健院儿童保健科
作者简介: 孙艳丽(1988 –), 女, 山东德州人, 硕士在读, 研究方向: 儿童早期社会行为与健康。
通讯作者: 陶芳标, E-mail: fbtao@126.com
数字出版日期: 2015 – 11 – 12 14:44
数字出版网址: http://www.cnki.net/kcms/detail/21.1234.R.20151112.1444.028.html

原因导致了儿童 ASDs 的患病率上升如此之快,但诊断标准敏感性的不断提高[3]以及诊断技术准确性的不断增加[4-6]可能是其中的原因。美国儿科学界期望能够将识别孤独症的年龄提前到 2 岁(目前平均年龄是 4 岁)[7]。因为 ASDs 的特征性行为一般在 3 岁以前出现[8]。Flanagan 等[9]的研究发现孤独症的特异行为在 6 月龄时就可以显现出来,一项回顾性研究[10]也证实了 ASDs 儿童在 1 岁内表现出某些异常行为。国内对于这方面的研究相对较少,但是天津医科大学张欣教授的团队也关注了孤独症早期行为的调查,同样得出婴儿早期的社会性反应与之后的孤独症行为有关联性的结论[11]。ASDs 对家庭和社会的负担是巨大的[12-13],如果能够早期发现并开展干预对减轻 ASDs 症状,对提高患儿的适应能力和认知能力[14]有很大帮助。鉴于上述原因,本研究于 2012 年 3 月—2013 年 10 月,将在安徽省马鞍山市社区卫生服务指导中心进行常规体检的 1 207 名 3 月龄(3 个月 ±7 d)婴儿纳入队列,追踪观察从 3 ~ 12 月龄内各阶段婴儿的社会性反应状况,探讨 12 月龄内婴儿期的社会性反应评估结果与 18 月龄筛查是否患有孤独症的关联性,为孤独症早期实施干预增加机会。现将结果报告如下。

1　对象与方法

1.1　*对象*　于 2012 年 3 月—2013 年 10 月,在安徽省马鞍山市社区卫生服务指导中心进行常规体检的 3 月龄(3 个月 ±7 d)的婴儿通过纳入标准筛查后,将 1 207 名婴儿纳入队列。纳入标准为:(1)知情同意;(2)非早产儿,即胎龄 37 周以上;(3)出生体重 2 500 g 以上;(4)带养人能独立填写问卷;(5)无明显的发育障碍和畸形。在队列追踪随访的过程中,6、9、12、18 个月龄时分别随访到 1 206、977、948 和 1 085 名儿童,随访率分别为 99.9%、80.9%、78.5%、和 89.9%。

1.2　*方法*　队列随访:队列婴儿带养人在 3 月龄(3 个月 ±7 d)、6 月龄(6 个月 ±7 d)、9 月龄(9 个月 ±7 d)、12 月龄(12 个月 ±7 d)时填写由本课题组编制的《婴儿社会性反应问卷》(Infant Sociality Performance Questionnaire, ISPQ)[15],并继续随访至 18 月龄。在儿童 18 月龄时由主要带养者填写《Checklist for Autism in Toddlers, CHAT - 23 问卷》,以评定儿童孤独症行为。调查内容包括:(1)人口统计学及主要带养者信息:在上述 5 个年龄段收集父母文化程度、家庭收入、工作性质(脑力劳动为主还是体力劳动为主)、家庭现居地、父母的性格类型、主要带养者年龄和文化程度等。(2)儿童母乳喂养及教养情况:收集各月份的母乳喂养类型,包括 0 ~ 3 个月纯母乳喂养,0 ~ 5 月母乳喂养情况,11 个月前母乳喂养情况;主要带养者在儿童 18 月龄前的半年内因儿童吵闹受责打次数。(3)儿童社会反应性:于 3、6、9、12 个月龄时采用《婴儿社会性反应问卷》调查社会性反应。该问卷采用 3 级评分,即每个条目按照发生频率"没有"、"有时"、"经常"分别记为 1、2、3 分。最后将每个月龄条目分别相加,得出总分。按照百分位数 P_{25} 和 P_{75} 将得分划分为低分组、中分组和高分组。(4)孤独症行为:队列儿童于 18 月龄时由主要带养者填写筛查幼儿孤独症行为量表 CHAT-23[16]。该问卷包含 M-CHAT 自填问卷的汉化版及 CHAT 量表的 Section B 医生观察项目。CHAT-23 自填问卷筛查阳性标准:"总 23 项中 ≥6 项阳性"或"7 项核心项目中 ≥2 项阳性"为初筛阳性;CHAT-23 Section B 筛查标准:医生观察部分阳性标准:总 4 项中 ≥2 项阳性。本研究选择自填问卷标准作为筛查阳性标准。

1.3　*统计分析*　采用 Epi Data 3.0 软件建立数据库并进行数据录入,应用 SPSS 13.0 软件进行数据统计分析。涉及的统计方法主要有统计描述、χ^2 检验以及二元 logistic 回归分析。

2　结　果

2.1　*孤独症行为的检出率及其分布特征(表 1)*　截止到 18 月龄,追踪到队列儿童共 1 085 人,筛查出孤独症行为儿童 99 例,检出率为 9.1%。

表 1　孤独症行为检出率的分布情况

变 量	人数	孤独症例数	检出率(%)
儿童性别			
男童	567	61	10.8
女童	518	38	7.3
母亲年龄(岁)			
<24	82	5	6.1
24 ~ 30	799	71	8.9
>31	204	23	11.3
现居地			
市区	889	85	8.7
非市区	85	14	12.6
家庭人均月收入(元)			
<2 000	254	26	10.2
2 000 ~ 4 000	552	59	10.7
>4 000	279	14	5.0
父亲性格			
内向	192	35	18.2
外向	358	17	4.7
中性	535	47	8.8
最近半年因吵闹受到父母责打			
无	483	43	8.9
1 ~ 4 次	512	41	8.0
5、6 次	90	15	16.7
0 ~ 3 月龄纯母乳喂养			
是	453	30	6.6
否	632	69	10.9
0 ~ 5 月龄有母乳喂养			
是	737	69	9.4
否	348	30	8.6

中国公共卫生 CPH

2.2　是否有孤独症行为各月龄儿童社会性反应量表得分情况(表2)　按照18月龄筛查孤独症的结果,将 1 085 名儿童分为孤独症组(99 例)和非孤独症组(986 人),然后分别计算 2 组队列儿童在 3、6、9 及 12 月龄时社会性反应问卷的得分,按照百分位数 P_{25} 和 P_{75} 将各个月龄得分划分为低分组、中分组和高分组,各月龄段低分组 ASDs 的检出率均较高分组高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

表 2　孤独症组与非孤独症组儿童婴儿期社会性反应得分比较

项目	人数	孤独症例数	检出率(%)	χ^2 值	P 值
3 月龄					
低分组	224	36	16.1	17.28	<0.001
中分组	622	49	7.9		
高分组	239	14	5.9		
6 月龄	1 026	92	9.0		
低分组	256	34	13.3	11.54	0.003
中分组	607	52	8.6		
高分组	163	6	3.7		
9 月龄	977	86	8.8		
低分组	183	25	13.7	9.32	0.009
中分组	604	52	8.6		
高分组	190	9	4.7		
12 月龄	948	82	8.6		
低分组	235	34	14.5	17.95	<0.001
中分组	500	41	8.2		
高分组	213	7	3.3		

2.3　儿童孤独症行为影响因素多因素 logistic 回归分析(表 3)　以 18 月龄幼儿孤独症行为发生情况为因变量(未发生 = 0,发生 = 1)建立 logistic 回归模型,考察婴儿期社会性反应与 18 月龄 ASDs 的关联性。自变量选入标准 $\alpha=0.05$。将家庭人均月收入(月收入大于 4 000 元为参照)、父亲性格(以外向性格为参照)、0 ~ 3 月龄纯母乳喂养情况(非纯母乳喂养为参照)、0 ~ 5 月龄有母乳喂养情况(没有母乳喂养过为参照)、最近半年孩子因吵闹受父母责打情况(未受到责打为参照)等单因素分析有意义的变量作为混杂因素控制后,应用多因素非条件 logistic 回归模型分析各月龄不同社会性反应得分(低分组、中分组、高分组)与 18 月龄儿童是否发生孤独症行为的关系。结果显示,各月龄的低分组中ASDs 的检出率均明显高于高分组的检出率,*RR* 值均大于 1,且 95% *CI* 也有统计学意义(不包括 1)。提示,婴儿社会性反应得分低是发生 ASDs 的危险因素。

表 3　儿童孤独症行为影响因素多因素 logistic 回归分析社会性反应得分与 18 月龄 ASDs 关系

项目		B	$S_{\bar{x}}$	Wald χ^2 值	P 值	RR 值	95% CI
3 月龄	高分组			14.00	0.001	1.00	
	中分组	0.780	0.244	10.22	0.001	2.18	1.35 ~ 3.52
	低分组	1.079	0.342	9.93	0.002	2.94	1.50 ~ 5.75
6 月龄	高分组			7.16	0.028	1.00	
	中分组	0.375	0.242	2.41	0.120	1.46	0.91 ~ 2.34
	低分组	1.186	0.462	6.59	0.010	3.28	1.32 ~ 8.09
9 月龄	高分组			5.78	0.056	1.00	
	中分组	0.388	0.269	2.09	0.149	1.47	0.87 ~ 2.50
	低分组	0.979	0.414	5.60	0.018	2.38	1.16 ~ 4.88
12 月龄	高分组			14.60	0.001	1.00	
	中分组	0.599	0.257	5.43	0.020	1.82	1.10 ~ 3.01
	低分组	1.587	0.436	13.26	0.000	4.90	2.08 ~ 11.49

3　讨　论

本研究结果显示,截止到 18 月龄时,共随访到 1 085 名儿童,其中 ASDs 儿童 99 例,阳性检出率为 9.1%。该阳性检出率介于国内部分报道的检出率范围之间[17-18]。导致检出率存在差异的原因可能是筛查工具选择以及研究对象的年龄分布差异。

单因素分析表明,社会性反应得分较低组中 ASDs 儿童的检出率明显高于高分组,且二元 logistic 回归分析结果显示,1 岁内各月龄婴儿社会性反应低分组儿童在 18 月龄发生孤独症行为的风险增加,表明婴儿社会性反应得分低是儿童发生孤独症行为的危险因素。本研究注重观察儿童早期社会性反应与孤独症行为的关联,而本研究结果恰恰显示婴儿早期的社会性反应与之后的孤独症行为具有关联性。提示,儿童早期的行为可以预测将来孤独症行为的发生,此结论可为实现孤独症行为的早发现早干预提供理论依据。

本研究使用的《婴儿社会性反应量表》是由本课题组根据文献阅读及现场经验相结合而编制的,其中包括应人 - 应物反应维度,如会对母亲和陌生人做出不同的反应等,这些可以当作预测孤独症行为发生的特征性反应。Grossmann 的研究[19]认为面孔认知属于社交范畴,是个体与社会其他成员之间交流的技能,婴儿在新生儿时期就能表现出对面孔的偏好,对母亲面孔的注视时间相对比陌生人要长,这种婴儿对不同人面孔偏爱的差异反应,本质是婴儿社会认知发育的萌芽。国内外一些相关研究显

中国公共卫生 CPH

示,某些孤独症儿童的特征性行为在童年发育早期(一般是在 3 岁之前)就展现出来,并且这些行为以不同的形式和程度贯穿于整个生命历程[7]。其中有些行为可以较精确的预测将来发生孤独症的可能。如婴儿对母亲微笑被看作为一种社会性微笑,它反映了婴儿与成人之间的早期互动,预示着婴儿社会功能的发育[20],而且这种行为很容易在生活中观察,可以用于早期识别 ASDs。高磊等[21]进行的病例对照研究结果显示,ASDs 的患儿出现对母亲微笑、出现自己用手抓东西的时间和出现使用短语的时间明显晚于健康对照组,这些发育特征可以作为 ASDs 早期的诊断指标。某些回顾性研究[22-23]也表明,ASDs 儿童在 12 月龄之前就会出现较明显的反应特征,如不愿意看人脸、对名字缺乏反应、没有积极的社会性微笑以及非言语沟通行为较少等。

此外,量表中包含了自主运动和游戏性反应 2 个维度,这 2 个维度可以作为预测孤独症行为发生的可能性这一观点,在国内外学者的研究中得到肯定。李玲等[24]认为由于孤独症儿童存在脑功能失调,中枢集合功能明显影响到精细动作的发育。Landa 等[25]最初研究发现在 14 个月和 24 个月时,最终确诊的自闭症患儿在特定测验中精细动作和粗大动作得分均较非自闭症患儿低,之后对一个大样本进行追踪研究,得出一致结果。ASDs 儿童视觉注视的行为和习惯有别于正常儿童[26]。ASDs 儿童可能对多数儿童喜欢的活动和事不感兴趣,但是会对特别的物体或者某些特殊活动产生不适当的兴趣,如对旋转的车轮或物体的某一部分过于着迷等[27]。这种行为表现常归为兴趣狭窄和刻板动作。对于 ASDs 儿童与正常儿童行为发育异常的研究方面,国内学者认为目前对于孤独症的诊断缺乏普遍性[11],还需更深入的研究。

本研究的样本量为 1 000 余人,且皆是在同一个地方体检,人群分布较集中,代表性较差。而且本研究使用的评价工具为筛查量表,并不能对孤独症行为进行确诊,所以呈现的患病率可能会较实际高。但是本研究是第一次以队列的形式追踪观察孤独症行为儿童在婴幼儿时期的行为征兆,属于前瞻性研究,可靠性强。而且,整个调查的流程质量控制较好,数据精确度高,可以给未来的孤独症行为儿童早期研究提供依据。

参考文献

[1] Uno Y, Uchiyama T, Kurosawa M, et al. The combined measles, mumps, and rubella vaccines and the total number of vaccines are not associated with development of autism spectrum disorder: the first case-control study in Asia[J]. Vaccine, 2012, 30(28): 4292-4298.

[2] CDC. Autism spectrum disorder (ASD) [EB/OL]. http://www.cdc.gov/ncbddd/autism/data.html.

[3] Lohr WD, Tanguay P. DSM-5 and proposed changes to the diagnosis of autism[J]. Pediatr Ann, 2013, 42(4): 161-166.

[4] 杜琳,单玲,冯俊燕,等. 孤独症谱系障碍患儿血清 25(OH)D 水平的检测[J]. 中国当代儿童杂志,2015,17(1):68-71.

[5] Shen MD, Nordahl CW, Young GS, et al. Early brain enlargement and elevated extra-axial fluid in infants who develop autism spectrum disorder[J]. Brain, 2013, 136(Pt 9): 2825-2835.

[6] 俞志凌,宫建,于嵩,等. G 蛋白偶联受体 37 与儿童孤独症关系[J]. 中国公共卫生,2014,30(3):324-325.

[7] Johnson CP, Myers SM. Identification and evaluation of children with autism spectrum disorders[J]. Pediatrics, 2007, 120(5): 1183-1215.

[8] Robel L, Rousselot-Pailley B, Fortin C, et al. Subthreshold traits of the broad autistic spectrum are distributed across different subgroups in parents, but not siblings, of probands with autism[J]. Eur Child Adolesc Psychiatry, 2013.

[9] Flanagan JE, Landa R, Bhat A, et al. Head lag in infants at risk for autism: a preliminary study[J]. Am J Occup Ther, 2012, 66(5): 577-585.

[10] Kleinman JM, Robins DL, Ventolaet PE, et al. The modified checklist for autism in toddlers: a follow-up study investigating the early detection of autism spectrum disorders[J]. J Autism Dev Disord, 2008, 38(5): 827-839.

[11] 朱瑜,张欣. 天津市 1.5~3 岁儿童孤独症相关行为调查[J]. 中国妇幼保健,2009,24(3):388-391.

[12] Ou JJ, Shi LJ, Xun GL, et al. Employment and financial burden of families with preschool children diagnosed with autism spectrum disorders in urban China: results from a descriptive study[J]. BMC Psychiatry, 2015, 15(3): 3.

[13] 杨昱,王曼. 学龄前孤独症儿童家庭的职业和经济负担调查[J]. 中国临床心理学杂志,2014,22(2):295-297,361.

[14] Dillenburger K, Jordan JA, McKerr L, et al. The millennium child with autism: early childhood trajectories for health, education and economic wellbeing[J]. Developmental Neurorehabilitation, 2015, 18(1): 37-46.

[15] 江澜,严双琴,王晓燕,等. 婴儿社会性反应问卷的编制与信效度评价[J]. 中国儿童保健杂志,2014,22(3):231-235.

[16] Wong V, Hui LH, Lee WC, et al. A modified screening tool for autism (Checklist for Autism in Toddlers[CHAT-23]) for Chinese children[J]. Pediatrics, 2004, 114(2): e166-176.

[17] 邬方彦,徐秀,刘静,等. 孤独症筛查量表(CHAT-23)的应用研究[J]. 中国儿童保健杂志,2010,18(4):288-291.

[18] 蒲焱,张健,罗怡,等. 贵阳市云岩区 2~6 岁儿童孤独症现状调查[J],中国公共卫生,2014,30(1):89-91.

[19] Grossmann T. The development of emotion perception in face and voice during infancy[J]. Restor Neurol Neurosci, 2010, 28(2): 219-236.

[20] 蒋秋静. 儿童孤独症的早期特征与影响异常情况发现时间的因素分析[D]. 武汉:华中科技大学,2011. DOI:10.7666/d.d189669.

[21] 高磊,苏媛媛,戴炜,等. 孤独症谱系障碍的早期危险因素[J]. 中国心理卫生杂志,2014,28(6):440-444.

[22] Deconinck N, Soncarrieu M, Dan B. Toward better recognition of early predictors for autism spectrum disorders[J]. Pediatr Neurol, 2013, 49: 225-231.

[23] Saint-Georges C, Mahdhaoui A, Chetouani M, et al. Do parents recognize autistic deviant behavior long before diagnosis? Taking into account interaction using computational methods[J]. PLoS One, 2011, 6(7): e22393.

[24] 李玲,孙畅,蔡小凡,等. 孤独症谱系障碍儿童早期智能特征和疗效分析[J]. 中国儿童保健杂志,2010,18(2):162-164.

[25] Landa R, Garret ME. Development in infants with autism spectrum disorders: a prospective study[J]. J Child Psychol Psychiatry, 2006, 47(6): 629-638.

[26] Elison JT, Sasson NJ, Turner-Brown LM, et al. Age trends in visual exploration of social and nonsocial information in children with autism[J]. Res Autism, 2012, 6(2): 842-851.

[27] 李雪,刘婧,杨文,等. 孤独障碍儿童静息状态脑功能磁共振研究[J]. 中华精神科杂志,2013,46(3):137-141.

收稿日期: 2015-12-03　　(张翠编辑　解学魁校对)