

学习障碍的多学科团队干预模式

陶朝阳, 陈如洲, 邓伟科, 朱晓敏

上海诺礼医药科技有限公司功能医学实验室, 上海

收稿日期: 2025年6月24日; 录用日期: 2025年7月18日; 发布日期: 2025年7月25日

摘要

学习障碍是一种具有生物学起源的神经发育性障碍, 广义的学习障碍在我国通常称为学习困难, 狭义的学习障碍指发育性学习障碍或特定学习障碍。目前学习障碍的发病机理尚不清楚, 干预方式以教育、认知行为为主。基于复杂的影响因素分析, 本文提出多学科团队干预学习障碍的模式, 主张功能营养师、神经科医生、心理治疗师、教育工作者等共同参与, 达到多维度全面诊断, 个体化干预的目的。

关键词

学习障碍, 学习困难, 多学科团队, 评估, 诊断, 干预

Multidisciplinary Team Intervention Model for Learning Disorder

Chaoyang Tao, Ruzhou Chen, Weiike Deng, Xiaomin Zhu

Functional Medicine Laboratory, Shanghai Novali Pharmaceutical Technology Co., Ltd., Shanghai

Received: Jun. 24th, 2025; accepted: Jul. 18th, 2025; published: Jul. 25th, 2025

Abstract

Learning disorder is a neurodevelopmental disorder with biological origin, learning disorder in the broad sense is commonly referred to as learning difficulty in China, and learning disorder in the narrow sense refers to developmental learning disorder or specific learning disorder. At present, the pathogenesis of learning disorder is still unclear, and the intervention methods are mainly educational, cognitive and behavioral. Based on the analysis of complex influencing factors, this paper proposes a multidisciplinary team intervention model for learning disorder, and advocates the joint participation of functional nutritionists, neurologists, psychotherapists, and educators to achieve the goal of multi-dimensional comprehensive diagnosis and individualized intervention.

Keywords

Learning Disorder, Learning Difficulties, Multidisciplinary Teamwork, Assessment, Diagnosis, Intervention

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

学习障碍是一种具有生物学起源的神经发育性障碍,在《精神疾病诊断与统计手册》第5版(DSM-5)中称为特定学习障碍(specific learning disorders, SLD) [1],在《疾病和有关健康问题的国际统计分类》第十一版(ICD-11)中命名为发育性学习障碍(developmental learning disorder, DLD) (可在线获取: <https://icd.who.int/en>, 代码 6A03)。学习障碍指一组异质性综合征,智力正常儿童在阅读、书写、拼字、表达、计算等方面的基本心理过程存在一种或一种以上的特殊性障碍,推测是中枢神经系统的某种功能障碍所致。LD 儿童排除由于智力障碍、未矫正的视力或听力其他精神或神经疾病、心理社会逆境、不熟悉教学语言、或教育指导不足所致的学习障碍。

因研究角度、时间等不同,LD 患病率统计存在较大差异。国外学者报道约 5%~15%发病率[2],我国专家共识认为国内 LD 发病率约为 10% [3],日本则是幼儿园约 3%、小学约 6%、中学约 6%,男女比例为 4:1 [4]。LD 疾病易反复、共患病多,严重影响 LD 儿童的生活质量,给家庭带来较为沉重的照护负担。由于存在多种亚型和定义、共病以及缺乏标准化的标准和测量方法,LD 诊断过程和治疗计划仍然复杂且具有挑战性[5]。

目前 LD 缺乏对症的药物,干预主要包括教育干预、心理治疗、行为治疗(Behavioral Therapy, BT)、等。这些干预方式在一定程度上可以改善 LD 儿童的症状,但由于孤立的医疗保健系统,干预路径往往支离破碎且协调不力,症状极易反复或加重。鉴于疾病的复杂性,LD 最佳干预需要多学科团队(Multidisciplinary Teams, MDTs),包括功能营养师、神经科医生、心理治疗师、教育工作者等。因此,学龄期 LD 儿童的治疗决策应综合考虑个体需求、可用医疗资源、多学科医生的经验。

本研究旨在探讨 MDT 方法在学习障碍和合并症患者管理的理念、路径及具体实施。这项定性研究的结果将为 MDT 的持续发展和潜在的其他多学科干预措施或举措提供信息,旨在增加 LD 和合并症患者的干预协调。

2. 学习障碍的定义和核心症状

学习障碍可分为狭义学习障碍和广义学习障碍两种,广义的学习障碍通常被称为学习困难。

2.1. LD 的定义

狭义的学习障碍主要参考 DSM-5 和 ICD-11 (可在线访问: <https://icd.who.int/en>)的定义,两者称呼不同,DSM-5 命名为特定学习障碍,而 ICD-11 命名为发育性学习障碍,但两者在定义、分类及临床特征描述上类似。根据 ICD-11 的描述,发育性学习障碍的特点是在学习学术技能方面存在严重和持续的困难,包括阅读、书写或算术。个人在受影响的学术技能方面的表现明显低于按年龄和一般智力水平的预期,并导致个人学术或职业功能的严重损害。发育性学习障碍在学龄早期教授学术技能时首先表现出来。狭义的 LD 往往被称为“隐性残疾”(美国学习障碍协会,网址: <https://ldaamerica.org/types-of-%20learning-disabilities/>),

有学习障碍的人智商等于或高于平均水平，看起来很“正常”，但是无法表现出同龄人所期望的技能水平。因此，LD 不应与主要由视觉、听觉或运动障碍引起的学习问题相混淆；智力障碍；情绪障碍；或环境、文化或经济劣势。

广义的学习障碍包含了更广泛的内容，其核心症状与狭义学习障碍一致，此外把注意缺陷多动性障碍(ADHD)、发育性失用(developmental apraxia)、笨拙儿(clumsy child)、发育性言语障碍(developmental language disorder)、发育性 Gerstman 综合症(developmental Gerstmann's syndrome)等也划归到 LD [6]。在以上神经发育障碍的基础上，《学习困难门诊的规范化建设专家共识》(以下简称学习困难专家共识) [3]进一步扩展 LD 到慢性躯体疾病及其他因素。慢性躯体疾病如哮喘、慢性腹泻病、难治性癫痫、睡眠障碍等亦与学习障碍相关。其他因素包括情绪障碍(焦虑、抑郁)、网络沉迷、学习动机不足、早期学习机会缺乏、忽视和虐待等。

本文采用的术语“学习障碍”是指广义的学习障碍，包含专家共识所规定的神经发育障碍、慢性躯体疾病和其他因素三项内容。

2.2. LD 的核心症状

DSM-5 及 ICD-11 将学习障碍的核心症状分为阅读障碍、数学障碍和书写障碍。

2.2.1. 阅读障碍

阅读障碍是一种可遗传的神经生物学疾病，其特征是无法发展出准确或流利的阅读能力，影响大约 5%~17%的儿童[7]。ICD-11 认为：发育性学习障碍伴阅读障碍的特点是在学习与阅读相关的学术技能方面存在显著和持久的困难，如单词阅读的准确性、阅读的流畅性和阅读理解力。

阅读障碍的研究目前主要采用语音缺陷假说[8]，这导致解码(“读出”单词)、拼写和单词识别方面的障碍。然而，单一的认知缺陷模型存在诸多不足之处，首先并非所有患有阅读障碍的人都表现出语音缺陷，同时并非所有有语音缺陷的个体都有阅读障碍，因此没有发现单一的认知缺陷可以解释所有阅读障碍病例的所有行为症状[9]；其次，单一的缺陷模型不能轻易解释合并症的现象。例如，阅读障碍与其他发育障碍的偶然发生频率高于预期，包括计算障碍、特定语言障碍、语音障碍和注意力缺陷/多动障碍(ADHD)。发育障碍的合并症率通常在 30%左右，例如在阅读障碍和言语声音障碍或阅读障碍和 ADHD 之间[10]，对比阅读障碍 5%~17%的发病率，意味着发育障碍并不是独立的。

2.2.2. 数学障碍

据估计，发育性数学障碍影响了 3%~6%的小儿儿童，但很少被诊断出来[11]。ICD-11 认为：发育性学习障碍伴数学障碍的特点是在学习与数学或算术相关的学术技能方面存在显著和持久的困难，如数字感觉、数字记忆、准确计算、流畅计算和准确数学推理。

Table 1. An overview of math proficiency at different grade levels
表 1. 不同年级的数学能力概述

年龄/年级	数学领域	数学技能和任务
学前班、托儿所、幼儿园	基本数字技能和前身技能	了解数量(例如，需要比较数量和数字的任务)，快速识别少量，掌握计数技能，识别阿拉伯数字
小学	算术事实知识	个位数加法和乘法，例如 $3 + 2$ 或 3×2
从小学开始	算术程序	了解多步计算任务的正确求解步骤顺序
从小学开始，高度依赖教学方法	算术推理；概念算术知识	了解所涉及的量和部分量，了解不同操作方式之间的异同，理解算术程序

大脑中数值处理的发展视为一个神经可塑性成熟过程，该过程导致在童年和青少年时期建立复杂、专业的神经网络。数学能力与年龄/年级的关系总结为以下内容[12] (见表 1)。

研究认为，发育性数学障碍可能是遗传易感性导致的。一项共识支持发育性数学障碍和其他学习障碍的多因素起源[13]。数学障碍也常见于患有神经系统疾病(例如癫痫、早产、代谢紊乱)和遗传综合征(例如脆性 X 综合征、Williams-Beuren 综合征)的儿童。

2.2.3. 书写障碍

据估计，大约 10%~30%的学龄儿童有书写困难[14]。ICD-11 认为：发育性学习障碍伴书面表达障碍，其特征是在学习与书写有关的学术技能方面存在显著和持久的困难，如拼写的准确性、语法和标点符号准确性以及写作中思想的组织和连贯性。

遗传聚集研究表明，语言执行功能任务、正字法技能和拼写能力可能具有遗传基础。然而有学习障碍的个体及其家庭成员在功能性磁共振成像上具有不同的大脑激活模式，这表明遗传贡献，而不是因果关系[15]。书写已被证明是一个复杂的过程，需要高阶认知(语言、语言、工作记忆和组织)与运动规划和执行相协调，以构成功能性书写系统。书写障碍因此划分为三种亚型：(1) 运动性书写障碍。通常是由于缺乏肌肉协调。对受影响儿童的特异性测试突出了精细运动任务(例如，重复手指敲击)或手部力量和耐力测量异常的微小差异[16]。这些缺陷源于精细运动协调、视觉感知和本体感觉的障碍，并表现为难以辨认或形成缓慢的书面产品。(2) 空间性书写障碍。这种书写障碍亚型的主要损伤被认为与空间感知问题有关，空间感知问题损害了字母间距并极大地影响了绘画能力。在这种情况下，口头拼写和手指敲击被保留，但绘画、自发书写和复制文本受到影响[17]。(3) 记忆性书写障碍。这种亚型被认为是语言执行功能受损，包括存储和工作记忆[18]。在语音记忆和书面文字记忆之间存在一条“语音回路”，当书面文字记忆受损引起书写障碍，双向功能障碍则理论上引起阅读障碍。

2.2.4. 小结

学习障碍的核心临床特征可归纳为以下内容(详见表 2)。

Table 2. Core clinical features of learning disorder

表 2. 学习障碍的核心临床特征

名称	受影响的功能	临床特征
阅读障碍	阅读和语言处理技能	1. 理解和表达口头或书面语言困难 2. 难以寻找词语来表达自己 3. 听力障碍 4. 难以了解句子中单词的顺序如何改变含义 5. 难以理解单词和句子
数学障碍	数字和数学技能	1. 估计数量而不进行计数 2. 难以掌握计算技巧 3. 使用过程求解方程困难 4. 心算困难 5. 难以记住序列中的步骤 6. 难以读取图形或图表 7. 难以记住日期和截止日期 8. 难以理解计数变化 9. 难以掌握导航技能
书写障碍	运动、空间、记忆技能	1. 手写内容潦草，不易读 2. 难以记住如何书写某些字母或数字 3. 写字速度缓慢 4. 书写所需的手指移动难以连续 5. 执行功能(计划、组织)困难

3. 发病机制与危险因素

经过几十年的研究，理论家们对 LD 的神经学和认知基础开始出现根本性的分歧，这些理论归纳为两个对立的框架，分别为单一缺陷模型和多因素赤字模型。后者主要依据环境和免疫相关因素在塑造认知发展中起着至关重要的作用[19]。

3.1. 单一缺陷模型

单一缺陷模型的主要理念是，存在导致该疾病所有行为特征的必要且足够的单一认知缺陷。例如，语音缺陷是阅读障碍的原因[8]。语音障碍的定义是口语发展困难，尤其是语音产生难以被他人所理解的问题。进一步的研究认为，语音缺陷可以追溯到更普遍的听觉障碍，它与视觉障碍具有相同的生物学起源，即感觉通路中大细胞功能障碍。这种大细胞功能障碍在触觉领域也很明显，并通过后顶叶皮层到达小脑，导致进一步的损伤，特别是在运动领域。因此，在这个理论中，阅读障碍被视为一种一般的运动感觉综合症[20]。

但基因层面的研究集中在一个结论上，即阅读障碍的病因与其他发育障碍一样，在遗传上是复杂的[10]。因此，不是决定 LD 的单个基因，而是许多基因以概率方式起作用(即多基因性)，每个基因对 LD 的病因只有很小的贡献影响。COMT (儿茶酚 O-甲基转移酶)基因就是这样一个例子，该基因带有一种特殊酶的组码，这种酶负责清除前额叶皮质区的多巴胺。前额叶皮质区是人们做计划、决策、预测未来后果和解决冲突之所在，COMT 与执行功能和阅读[21]相关。另一个例子是 FOXP2 基因，它与言语和语言障碍以及阅读障碍有关。它在其他基因的转录过程中发挥作用，因此在大脑的多个区域表达[22]。通才基因的发现解释了阅读与其他领域(如语言和数学)之间的表现密切相关，以及阅读障碍和其他疾病之间合并症的频率。这表明阅读障碍和其他学习障碍在一定程度上受具有一般遗传基础的学习机制的控制[23]。最重要的是，已经确定了多种基因，它们在神经发育的不同时间点发挥作用，并影响不同的发育阶段，如神经元增殖或神经元间迁移，因此暗示了许多对典型的早期大脑发育至关重要的细胞生物途径[24]。

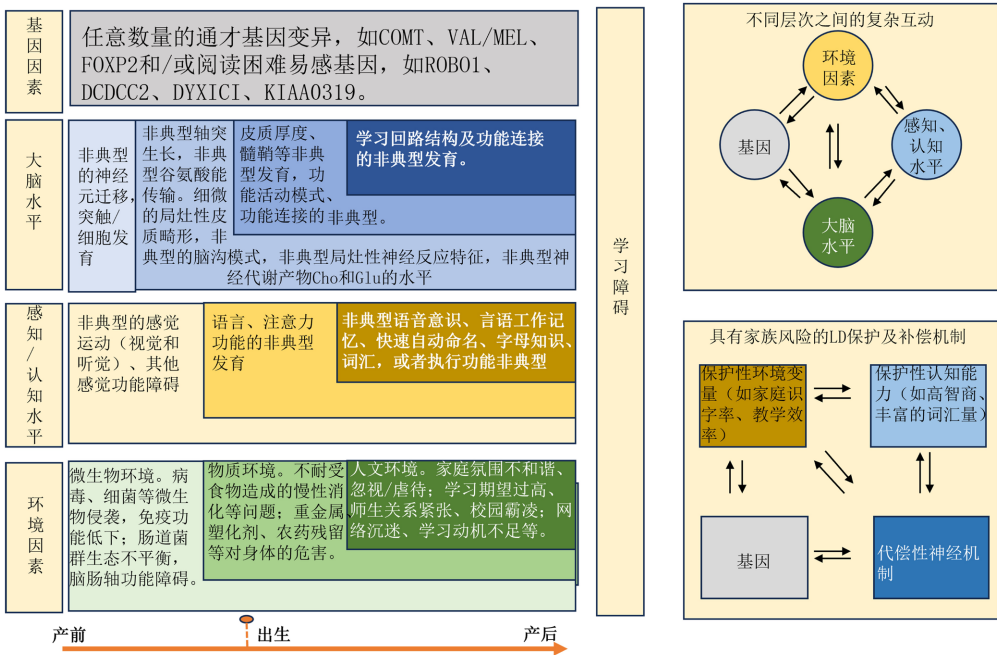


Figure 1. Multiple deficit models for learning disorder
图 1. 学习障碍的多重赤字模型

3.2. 多重赤字模型

与医学中的复杂疾病模型和行为遗传学中的定量遗传模型类似, 多重赤字模型[10]提出(1) 复杂行为障碍的病因是多因素的, 涉及多种风险和保护因素的相互作用, 这些因素可以是遗传的或环境的; (2) 这些风险和保护因素会改变正常所必需的认知功能的发展。

Van Bergen 及其同事[25]通过添加学习障碍的风险和保护因素的代际传递, 扩展了多重赤字模型。扩展模型指定了阅读障碍的认知和家庭环境风险因素。它预测了阅读障碍责任分布的连续体, 并强调了父母认知能力对评估儿童风险的重要性。Ozernov-Palchik 及同事在分析阅读障碍影响因素和机制的基础上, 进一步扩展了模型[26]。他们假设发育轴上各个水平之间的这种相互作用决定了大脑改变的位置、改变的严重程度以及支持阅读的大脑结构之间的连接强度。这些因素会进一步对神经反应和认知功能的发展产生不利影响。这些相互作用很可能根据发育时间点的不同而有很大差异, 并且受到儿童环境的强烈影响。

本文借鉴了 Ozernov-Palchik 的研究成果, 把基因因素、大脑发展水平、感知/认知水平与环境因素放入同一个发展框架, 但细化了环境因素, 形成学习障碍的多重赤字模型(见图 1)。环境对学习障碍的影响可分为三类: (1) 微生物环境。细菌、病毒等微生物通过多种途径入侵大脑, 引起神经炎症。神经炎症的特征是小胶质细胞和星形胶质细胞的慢性激活, 导致促炎细胞因子的过度产生, 如白细胞介素-6 (IL-6) 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)。这种持续的炎症状态会破坏关键的神经发育过程, 包括突触生成、髓鞘形成和神经传递, 这些过程对学习和记忆功能至关重要。在 LDs 个体中, IL-6、TNF- α 和 C 反应蛋白(CRP)水平升高, 表明免疫失调可能导致认知障碍[27]。此外, 发育中的大脑对许多体外和体内环境因素很敏感, 据报道, 大约有 1000 种不同的细菌生活在胃肠道中[28]。“大脑和肠道”之间的对话可能受到至少四种不同途径的调节, 例如(i) 副交感神经系统(最明显的是迷走神经); (ii) 免疫系统; (iii) 肠道神经内分泌系统; 或(iv) 通过循环系统输送直接在肠道中产生的神经活性代谢物和神经递质[29]。许多研究表明, 在没有肠道微生物组的情况下, 大脑无法正常发育[30]。(2) 物质环境。食物不良反应大致可分为两大类: 免疫介导和非免疫介导[31]。免疫介导的反应, 通常称为食物过敏, 涉及免疫系统对食物中某些蛋白质的反应。这些反应从轻微症状到严重全身性过敏反应不等, 后者可能危及生命。非免疫介导的反应, 通常被称为食物不耐受或敏感, 不涉及免疫系统[31]。这些反应通常不太严重, 可能包括消化不良、头痛或皮肤刺激等症状。这些食物不良反应的显著特点在于, 未能消除触发食物成分不仅损害患者的生活质量, 还影响疾病的发展和进程, 导致慢性消化问题, 严重的肠道损伤导致吸收不良, 以及不同的全身表现[32]。此外, 物质环境风险因素中, 空气污染、重金属、农药残留、微塑料等是最突出的危险因素, 这些因素可能损害认知能力, 包括记忆、注意力、语言、判断和思考。长期暴露于空气污染的受试者在语言和数学测试中的认知表现下降, 暴露时间越长, 缺陷越大[33]。砷(As)、锰(Mn)、铅(Pb)和镉(Cd)等重金属可能诱发神经毒性, 长期暴露铅与儿童认知缺陷有关[34], 镉暴露与钙信号传导中断[35]、诱导氧化应激和导致线粒体功能障碍有关。微塑料(MP)定义为直径小于 5 毫米的塑料颗粒、薄膜和纤维, 可在环境中长时间存在。大量研究表明, MP 可以穿过血脑屏障(BBB)并浸润脑组织, 从而破坏神经细胞的正常生长和发育, 诱导大脑组织病理学损伤, 从而发挥神经毒性作用[36]。海马体是与学习和记忆等认知功能相关的关键大脑区域, 特别容易受到这些影响[37], 暴露于 MP 已被证明会损害海马依赖性的学习和记忆功能。有机磷酸酯, 如毒死蜱、敌敌畏、久效磷、马拉硫磷等, 在农业、工业和家庭环境中被广泛用作杀虫剂, 人类接触有机磷农药的一些最公认的后果包括新生儿发育异常、内分泌紊乱、神经退化、神经炎症和癌症。此外, 据报道, 有机磷酸酯暴露后出现神经行为和情绪缺陷[38]。最后, 微量营养, 是指摄入必需的维生素、矿物质和其他微量营养素。体外和体内研究表明, 维生素 D [39]、B 族维生素(B12、B6 和核黄素)[40]、维生素 K [41]和微量元素如硒、铜、镁、铁、锂和锌[42]对神经认知障碍、线粒体功能障碍、免疫功能障碍、炎症、认知和记忆的神经保护特性。(3) 人文环境。根据依恋理论, 母亲和她的孩子之间的关

系为孩子的未来关系建立了内部工作模型[43]。这个基本框架被带到其他环境中,影响儿童如何传递和回应社会线索,并影响他们与同龄人、老师和其他重要成年人。因此,不和谐的家庭环境是导致学习障碍的首要因素,例如父母不和睦或离异、打骂或过度干预、培养目标和期望过高等。校园环境中教师教学简单粗暴或教学方法不当、学校师生关系紧张、校园霸凌等因素也会增加压力,导致学龄期儿童失去学习兴趣。儿童沉迷于网络、学习动机不足等个人因素是第三种学习障碍的人文危险因素。

4. 学习障碍的“筛查-多重干预-联合管理”多学科团队干预(MDT)模式

4.1. 学习障碍的多学科团队干预(MDT)模式

LD 人群中合并症的复杂性和普遍性,以及与治疗相关的需求,往往需要跨学科合作。然而,LD 必须进行细致的评估,以确保有效的治疗,而服务专业人员之间的凝聚力合作是关键。MTD 有利于形成 LD 个性化诊断、干预方案,并且对于实现最佳结果至关重要。

4.1.1. 学习障碍研究的发展历史及 MDT 干预的必要性

学习障碍的研究可以划分为三个阶段(如图 2)。

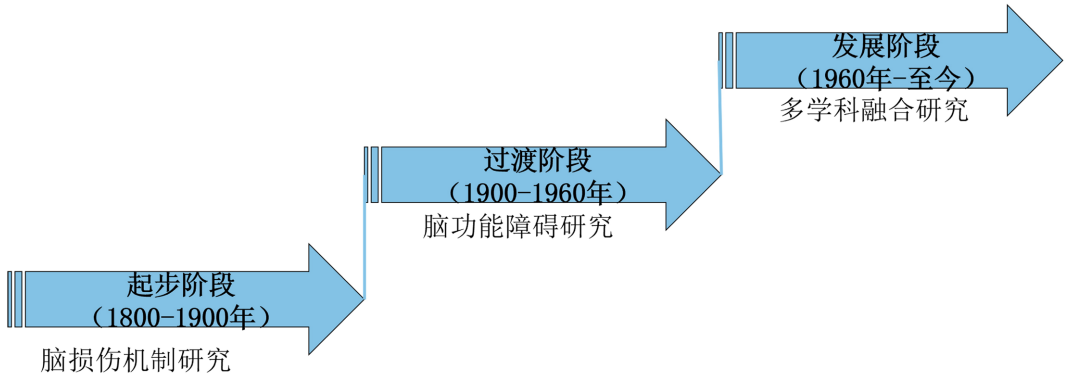


Figure 2. History of the development of learning disorder
图 2. 学习障碍的发展历史

第一个阶段(1800~1900 年),起源于对战后脑损伤士兵的研究发现。1800 年 Gall 发现脑部受损的士兵会失去部分能力,如说话、阅读、计算或书写[44]。1860 年著名的法国医生 Broca 发现左半球额下回靠近外侧裂的部位是运动性语言中枢,该部位受损表现为说话断断续续,不能说出连贯、流畅的语言,但病人能听懂别人说的话,能写字认字,该缺陷被命名为表达性失语症。1874 年发现位于顶、枕、颞叶交汇处的颞上回为听觉性语言中枢,该中枢受到损伤,患者能听到声音、却不能分辨语音、对字词也失去了理解能力,即接受性失语症[45]。1891 年发现左侧顶枕下回的损伤会引起阅读和书写的困难,但口语能力不受到影响,即获得性阅读障碍[44]。这一百年里,主要探讨脑部器质性损伤对学习的影响。

第二阶段(1900~1960 年),学习障碍的研究重点从器质性损伤向脑功能障碍过渡。1925 年 Samuel Orton 提出“大脑半球失衡假说”[46],他认为左脑负责语言信息的储存和输出,而右脑接受到的视觉刺激会以“倒影”方式出现在左脑,因此左脑受损时,“倒影”被输出,他认为这是阅读障碍的病人把字看颠倒的原因。他首次把语言、感觉和运动进行了关联,强调了对视觉和听觉的共同干预。1947 年 Strauss 介绍了六类儿童的异常行为[46],其中的一类为情绪不稳定、知觉混乱、易冲动、注意力分散、爱重复等。该阶段研究重点转移为感觉、运动、情绪、认知等多种轻微脑功能障碍,诊断及干预强调医学、心理学、教育学的融合。

第三阶段(1960 年至今), 学习障碍成为独立的学科, 形成概念界定、病因探讨、干预计划制定的闭环研究。该阶段大量使用了脑电技术, 如正电子发射断层扫描术(Positron Emission Computed Tomography, PET)、功能性磁共振成像(fMRI)和事件相关电位(ERPs)等。脑电技术取得多项发现, 如左侧角回是数学能力的神经基础[47] [48], LD 的小脑功能异常[49]等。大量研究实践使我们对学习障碍的神经机制有了更深入的认识, 然而 LD 的个体化差异巨大, 为 LD 的病因研究、诊断标准及干预措施带来挑战。与以往研究不同, 该阶段的研究开始关注神经发育的阶段特征。与成人不同, 儿童的脑损伤大多是弥散性, 需要考虑很多因素, 损伤发生时的年龄、神经可塑性等。在此背景下, 多学科团队(MDT)干预 LD 的方式引起人们的广泛关注。

多学科团队(MDT)工作的概念被广泛接受为全球癌症护理服务的“黄金标准”。术语各不相同, 癌症MDT 可能也称为肿瘤委员会会议、多学科病例审查或多学科癌症会议。随着慢性病的发病率增加和治疗方案复杂性的增加, 对 MDT 讨论的需求越来越大, 并得到世界卫生组织对综合护理途径的认可[50]。MDT 已被广泛应用于学习障碍的评估[51] [52], 但遗憾的是, 很少发现 LD 干预的 MDT 研究。

据报道, MDT 与患者参与相结合可改善临床决策、协调护理和患者预后[53]。医生及专业人士在这些团队中发挥着关键作用, 是负责治疗决策和患者护理整体管理的关键参与者。在 MDT 中, 来自不同专业的医生、专业人员合作审查患者病例、调整治疗并协调初级和二级环境中以患者为中心的护理。他们的决策以临床指南及其综合专业知识为指导, 从而实现了超越传统医疗保健系统针对特定病情的关注点的整体方法。MDT 已被广泛使用多年, 主要用于在诊断过程中解决新的诊断和治疗(或干预)计划[54]。

4.1.2. 学习障碍多学科干预的团队组成、职责及干预措施

LD 干预的多学科团队组成包括 1 名神经内科医师、2 名临床专科护理人员、1 名营养科医师、1 名儿科医师、1 名心理科医师和数名康复师、教师、认知行为教练、运动教练等专业人士, 要求每位成员熟练掌握相关领域的诊疗技术。其中, 神经内科医师发挥核心管理作用, 包括整合团队诊疗意见、管理患者等, 临床专科护士、营养师、儿科医师、心理科医师为团队的主要成员, 康复师、教师、认知行为教练、运动教练等专业人士为管理团队提供技术保障。

4.1.3. MDT 实施过程描述

MDT 并不是一种标准化的护理模式, 也不具备固定的组织结构或规章制度。常见的专家会诊会议是 MDT 的一种表现形式, 专家会诊指由多位医学专家针对某一疑难病例进行集中讨论和诊断, 以制定最适宜的治疗方案的医疗活动。但专家会诊主要是临时性召开, 在较长时间内应用 MDT 需要与一种“以患者为中心”的理念相结合。

“The needs of the patient comes first.” 意思是一切以患者体验为中心, 这句话来源于著名的梅奥诊所(Mayo Clinic), 这也是他们一以贯之的重要经营宗旨之一。从《阿拉木图宣言》至今, “MDT+ 患者为中心”的医疗体系已经发展成为世界主流力量, 其核心为两项, 其一是以人为本, 其二是整合健康促进、疾病预防、治疗和临终关怀在内的各项医疗服务。促成该医疗体系转型的重要原因可能是疾病谱的变化, 人口老龄化、城市化和不良生活方式使慢性非传染性疾病、精神疾病和伤害成为主要疾病负担。因此, “以医院为中心, 以疾病为重点”的碎片化传统护理模式正在逐步改变。

MDT 常见的组织结构为职能型组织(详见图 3), 但是各个应用场景不同, 主持人及团队成员有较大区别, 比如梅奥诊所的高管健康管理中心的项目主持是健康管理师, 美国医疗体系中 MDT 的项目主持主要是家庭医生。图 3 是针对学习障碍设计的 MDT 组织结构, 在我国的医疗体系背景下适合的项目主持可能是神经内科医生, 整个团队可能需要包括 6 种专业领域的人士。

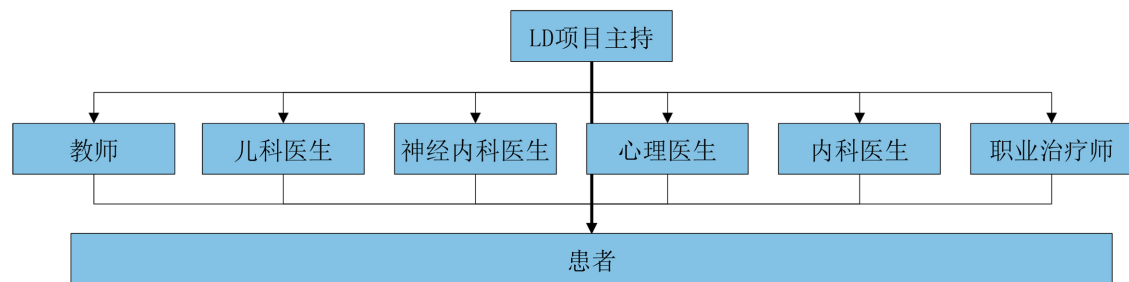


Figure 3. MDT's functional organizational structure
图 3. MDT 的职能型组织结构

各种促进或阻碍 MDT 模式成功应用的因素分为四个主题：支持系统和协作、资源、知识和技能以及互动和沟通。要形成流畅运作的支持系统，项目主持是其中的关键。项目主持人需要完成三种不同的职责：① 信息汇总。项目主持人首先通过完善的病史收集掌握全面的患者信息，病史不全的情况下，主持人指导家长或监护人进行体格检查或实验室检查，这是诊断及干预的核心基础。项目主持人首先考虑 LD 患者的发育里程碑病史：生理系统发育迟缓是否身高、体重和头围的标准测量值；神经系统发育障碍是否有不良围产期事件(影响出生前神经元大量增值、迁移)、是否有原始反射阳性(1 周岁前应整合完善)、知觉运动功能是否存在障碍(视觉、听觉/运动) (2~3 周岁前应充分整合)、是否存在智力或注意力缺陷/多动等神经症状。其次，项目主持人需要影响发育里程碑的重要干扰因素，包括学业成绩或表现、环境干扰及慢性病等。如果病史缺乏该方面的信息，项目主持人需要任课老师或班主任的帮助，以评估 LD 患者的学业成绩或表现，以具体到阅读障碍、书写障碍、数学障碍三个亚型为佳。环境干扰包括学校环境和家庭环境，项目主持人可以转诊至心理医生，以掌握心理或行为问题的环境触发信息。还应确定与学习特别相关的健康问题，包括慢性病、癫痫发作、复发性或持续性中耳炎、铅中毒和缺铁性贫血、甲状腺功能障碍等，项目主持人需要内科医生或专科医生的帮助，以识别或排除可能导致表现不佳的疾病或病症。② 方向引导。无论是梅奥诊所的健康管理师，或是美国医疗体制的家庭医生，生活方式的干预建议是 MDT 的必选项，特别是在高压下的饮食、运动、营养、心理等管理建议是促进各种慢性病康复的重要基础。因此，要求项目负责人具有丰富的生活方式的知识储备。随后，针对部分复杂的病情，项目负责人应有完整的干预或治疗时间管理计划，如 LD 的教育干预、药物治疗、行为干预、心理干预、营养干预等应有目的地梯次进行，以经济成本和时间成本较低的原则引导患者明确的干预方向。③ 跟踪回访。公共政策或社会公益组织等方面的资源有利于帮助患者家庭降低成本，并提高社会关怀感，项目负责人需做好资源整合及分享。此外，团队形成互动和沟通的渠道，并定期或不定期会议是有必要的。沟通渠道建设及时间管理有利于家庭、医生、职业治疗师等团队成员信息共享，动态调整方案。

4.2. 学习障碍的筛查 - 诊断 - 评估

学习障碍的评估诊断模型主要有传统的智力成就模型、动态评估模型、干预反应模型和生物心理社会模型。传统的智力成就模型倾向于使用清晰的标准衡量是否存在学习障碍，如低于全年级平均成绩 1~1.5 个标准差。该模型简洁、明确、易实施，但是研究发现[55]，智力并不与学业成就构成一对一的映射关系。

动态评估模型是标准化与非标准化(如阅读能力、数学能力)测试相结合的一种方法，教师直接评估学生在课堂教学中的学习情况，定期进行测试和比较，用评估来衡量教学，不断改进实际效果。相比传统模型，动态评估的施测者，不仅向被试提供行为上的反馈，在学生失败时还会提供指导以提高学生的成就。研究者[56]探讨动态评估的结构及预测效度，发现对干预反应有重要的预测价值。

干预反应模型[57]由 Gresham 及同事于 2000 年提出, 并列入美国身心障碍者教育修正法案(2004), 目前在全美得以广泛应用。该模型是通过连续评估学生学业及行为表现指导教学的一种系统化三级模型, 具有风险预防、循证实践和系统改变三大核心理念。第一层次面向全体学生的常规教学和鉴别, 注重教师持续、高质量的教学改进, 同时以班级为单位进行资源配置; 第二层次面向在上一层级中反应不足的学生, 组成少于 6 个人的小组, 配备指导者以满足学生的特殊学业需求(如阅读问题的解决); 第三层次面向小组指导仍旧没有反应的学生, 采用密集、强化等方式, 进行个别指导。干预反应模型能够鉴别狭义学习障碍的学生, 但干预效果不够理想, 只有相当少数学生在阅读上表现出不充分的提高[58]。

生物心理社会模型(Biopsychosocial Model, BPS)由学者 Engel [59]于 1977 年提出, 超越了传统的生物医学理念, 是健康领域中一个里程碑式的思维转变。学习障碍的 BPS 模型充分考虑到神经发育障碍的复杂性, 结合智力成就模型和干预反应模型的优点, 提出了三级筛选、诊断和干预的路径设计(详见图 4)。

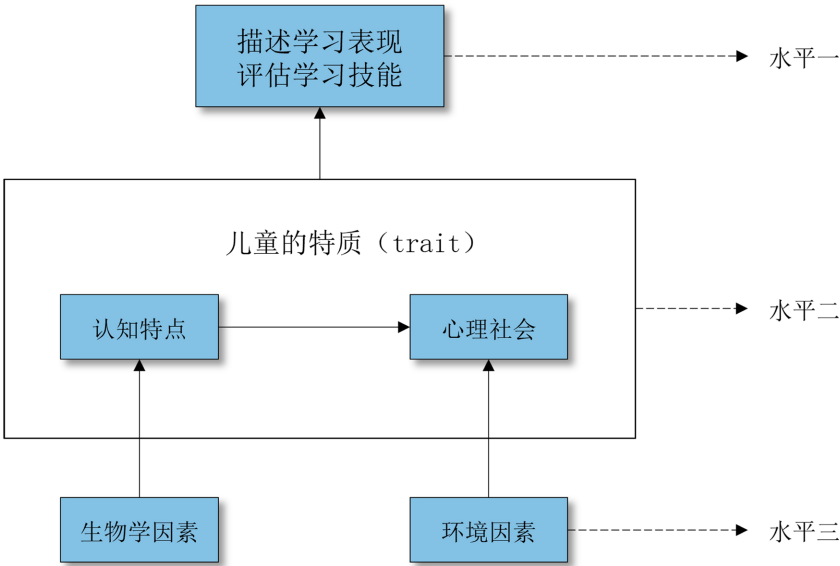


Figure 4. A Biopsychosocial assessment diagnostic model for learning disorder
图 4. 学习障碍的生物心理社会评估诊断模型

4.2.1. 学习障碍的筛查

LD 筛查是学习障碍多学科决策模式的第一步, 但目前缺乏统一的 LD 筛选标准。综合现有研究发现, LD 初次筛查方法可以分为两类: 个体间差异法和个体内差异法。个体间差异法是被评估对象与同年级或同龄群体的平均水平比较, 如存在巨大差异, 需转介接受进一步更全面的评估。其典型代表是年级水平离差法, 即考察个体学业成绩在班级或年级平均水平(可用年表示)差异, 差异达到一年则初步判断为学习障碍。个体内差异法则比较个体学业成绩与根据智商计算的期望学业成绩之间的差距, 如存在 1 或者 1.5 个标准差的差异, 初步认为学习障碍阳性。个体内差异法包括期望公式法、标准分差异法和回归模型差异法等多个方法, 个体内差异法是目前研究较为深入, 使用较广泛的 LD 筛查方法。

个体间差异法及个体内差异法是基于学业结果的评估, 能报告技术的合适性(信度和效度), 并确定测试对象的地位, 是优秀、中等还是下等。但目前绝大多数测题并未拓展到具体学科领域, 未能反应学校所授课程的内容, 如语文训练儿童的书面语与口头语能力、数学偏向于培养儿童的推理和逻辑思维能力。学习障碍的 BPS 模型认为需要进一步的学习技能评估, 如阅读能力、数学能力和书写能力。综上所述, LD 筛查分为两项内容(详见图 5), 描述学习表现和评估学习技能。前者建议选择个体内差异法, 后者侧

重于学习专项能力评估。

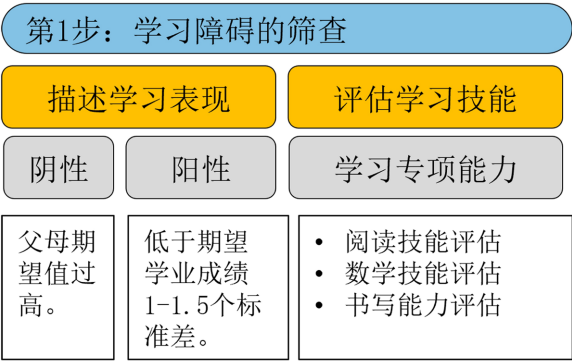


Figure 5. Screening for learning disorder
图 5. 学习障碍的筛查

目前用于筛查儿童学习障碍的工具非常多，根据《学习困难专家共识》[3]分为三个大类：阅读障碍、书写表达障碍和数学学习障碍，共计 19 个工具。表 3 对工具名称、每个工具的适用年龄及评估内容进行了详细的列举。

Table 3. A specific competency assessment tool for learning disorder screening
表 3. 学习障碍筛查的专项能力评估工具

评估类别	工具名称	适用年龄	评估内容
阅读障碍	小学生阅读障碍行为筛查家长问卷	6~12 岁	阅读障碍典型行为
	字词阅读准确性	6~12 岁	识字量
	字词朗读流畅性	6~12 岁	阅读流畅性
	阅读理解	6~12 岁	文本理解能力
	语音意识	6~12 岁	语音意识缺陷
	快速命名	6~12 岁	自动化命名缺陷
	语音记忆	6~12 岁	语音短时记忆缺陷
	语素技能	6~12 岁	语素意识缺陷
	正字法技能	6~12 岁	正字法意识缺陷
书写表达障碍	现代汉语发展性读写障碍评估工具	6~10 岁	字词读写能力及读写相关核心认知能力
数学学习障碍	数字加工与算术计算困难评估量表	6~18 岁	计算困难(评估数感和计算能力)
	数圆点	6~18 岁	计算困难(数感)
	圆点数量估计	6~18 岁	计算困难(数感)
	简单加法计算	6~18 岁	计算困难
	简单数字计算(20 以内减法)	6~18 岁	计算困难
	多步计算	7~18 岁	计算困难
	复杂减法	7~18 岁	计算困难
	多位数计算	8~18 岁	计算困难
	自适应数学学业成就测验	6~18 岁	数学问题解决困难

4.2.2. 学习障碍的诊断

学习障碍多学科决策模式的第二步是应用特定的标准来诊断学习障碍(见图 6)。具体而言,从遗传/环境、认知特点、心理行为等三方面进行全方位的诊断。LD 属于广泛的神经发育障碍类别,受到遗传和环境的双重影响[1]。遗传/环境诊断既是诊断,也是病史采集的过程。通过遗传/环境的诊断,就诊者可分为遗传型、环境型和综合型三个亚型。根据家族史(如家族中是否有神经发育障碍、精神疾病和学习障碍史)的问诊,可以掌握遗传因素的影响;通过养育环境(如询问主要照顾者、亲子关系、有无屏幕暴露、网络沉迷等)、学习环境(如有无同学关系不良、被霸凌、体罚、嘲笑、责骂等不良学习环境因素)的问诊,可以判断人文环境对就诊者的影响权重;最后一类综合型是环境、基因多重影响的结果,通过既往史(如是否有神经系统疾病史,其他系统慢性病史及持续时间)、个人史(如孕期及围生期高危因素、出生史、喂养史、生长发育史、预防接种史等,重点询问生长发育史)的问诊进行判断并分类。

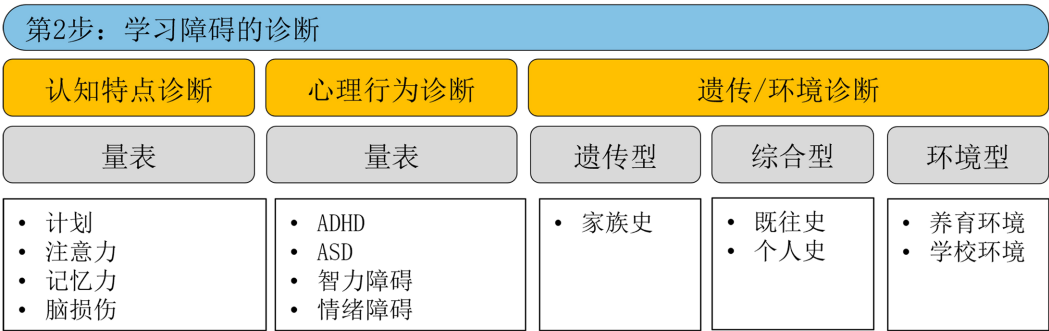


Figure 6. Diagnosis of learning disorder
图 6. 学习障碍的诊断

其次, LD 的诊断标准需满足至少 1 项认知特点诊断标准或 1 项心理行为诊断标准,并根据量表指标将学习障碍分为轻度、中度和重度。认知特点诊断常用的工具可参考表 4, 心理行为诊断常用工具[3]可参考表 5。

Table 4. Common tools for diagnosing cognitive characteristics
表 4. 认知特点诊断常用的工具

工具名称	适用年龄	评估内容
伍德沃克 - 詹森认知能力测验(WJ-III COG)	2~90 岁	语言理解、知觉推理、工作记忆、处理速度等
DN-CAS 认知评估系统	5~17 岁	计划、注意、同时性加工、继时性加工
H-R 神经心理成套测验(HRB)	2~90 岁	脑损伤和疾病

Table 5. Common tools for psychological and behavioral diagnosis
表 5. 心理行为诊断常用的工具

评估类别	工具名称	适用年龄	评估内容
ADHD	执行功能诊断性评估工具	5~18 岁	冷执行功能、热执行功能
	SNAP-IV 家长教师问卷	6~18 岁	ADHD 症状
	Vanderbilt 家长教师问卷	6~12 岁	ADHD 症状
	Achenbach 儿童行为量表	4~16 岁	行为问题症状评定
	困难儿童问卷调查	3~16 岁	ADHD 功能损害

续表

ASD	婴幼儿孤独症筛查量表	3 岁以上	ASD 症状(I 级筛查问卷)
	孤独症儿童行为量表	2 岁以上	ASD 症状(II 级筛查问卷)
	社交反应量表	4~18 岁	ASD 症状(II 级筛查问卷)
	儿童孤独症评定量表	2 岁以上	ASD 症状诊断性评估
	孤独症诊断观察量表	1 岁以上	ASD 症状诊断性评估
	孤独症访谈量表修订版	2 岁以上	ASD 症状诊断性评估
智力障碍	中国韦氏幼儿智力量表	4~6 岁	智力发育水平
	中国韦氏儿童智力量表	6~16 岁	智力发育水平
	婴儿-初中学生社会生活能力	6 月以上	智力发育水平
情绪障碍	儿童抑郁障碍自评量表	8~16 岁	儿童抑郁症状
	儿童焦虑性情绪障碍筛查量表	8~16 岁	儿童焦虑症状
	PHQ-9 心理量表	12 岁以上	儿童抑郁症状

4.2.3. 学习障碍的综合评估

一旦学习障碍的诊断成立,多学科团队(神经内科医师、临床专科护士、营养师、儿科医师和心理科医师等)应在 48 h 内进行全面详细地 LD 综合评估(详见图 7),为制定个性化的 LD 干预计划打下基础。

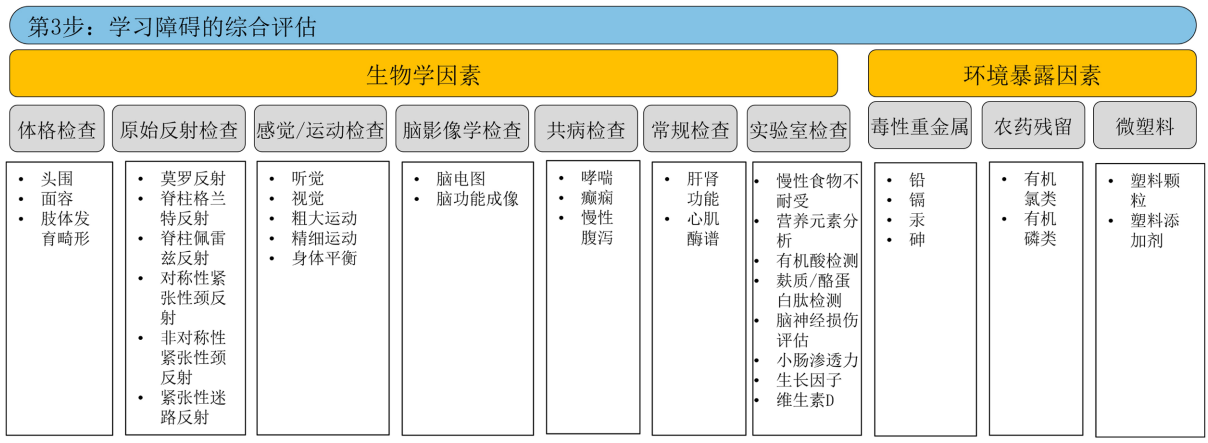


Figure 7. Comprehensive assessment of learning disorder

图 7. 学习障碍的综合评估

LD 综合评估包括生物学因素和环境暴露因素两个大类。生物学因素评估内容包括:(1) 体格检查:应特别注意头围、面容、肢体发育畸形等。(2) 原始反射检查:莫罗反射(Moro reflex, MR)、脊柱格兰特反射(Spinal Galant Reflex, SGR)、脊柱佩雷兹反射(Spinal Perez Reflex, SPR)、对称性紧张性颈反射(Symmetric Tonic Neck Reflex, STNR)、非对称性紧张性颈反射(Asymmetric Tonic Neck Reflex, ATNR)、紧张性迷路反射(Tonic Labyrinthine Reflex, TLR)等,研究发现[60],以上类型的原始反射残留与 ADHD 相关。(3) 感觉/运动检查:听觉、视觉、粗大运动、精细运动和身体平衡能力。(4) 脑影像学检查:脑电图、脑功能成像等。(5) 常规检查:肝肾功能、心肌酶谱。(6) 实验室检查:慢性食物不耐受、营养元素分析、人体新陈代谢有机酸检测、麸质/酪蛋白肽检测、脑神经损伤评估(S100-β)、小肠渗透力、生长因子、维生素 D 等。

儿童的神经系统处于发育阶段，特别容易受到环境荷尔蒙(例如，类固醇，雌激素和睾酮)和有害化学品的影响。污染物暴露可能导致儿童神经系统功能异常、神经行为和学习能力受损。环境暴露评估内容包括：(1) 毒性重金属或矿物质：铅、镉、汞、砷等。(2) 农药残留：有机氯类、有机磷类等。(3) 微塑料：塑料颗粒(粒径从 1 μm 到 <5 mm)、及塑料添加剂(如双酚 A、邻苯二甲酸盐)。

4.3. 学习障碍的多学科团队干预策略

尽管 LD 的病因归于生物学基础，但对其干预矫治还是有赖于教育和心理社会方法[4]。教育干预倡导“医 + 教 + 家”结合的方式进行，即结合医院、教育和家庭三方面资源。医师向教师和家长介绍儿童学习障碍的基本概念、行为表现、诊疗标准和干预方法，帮助教师将行为干预的基本方法融入教学过程中，进而帮助教师在教学过程中支持儿童的学习、认知、情绪和社会适应等能力的发展[61]。教育干预的主要策略是强化学习，《学习困难专家共识》[3]详细列举了特定学习障碍和非特定学习障碍的干预方法。心理社会干预指环境支持关注家庭、学校与社会系统的配合，如家长参与、教师引导与政策保障，营造良好学习氛围[3]。心理社会干预主要包括家庭环境干预、学校环境干预、问题行为干预和情绪管理训练等内容。

以上两种方法为亚阈值和轻度 LD 儿童提供低强度的干预措施。对于对这些方法没有成功反应的患者，或者对于症状更严重的患者，更强化的干预方案是合适的。

4.3.1. 学习障碍的阶梯式干预

自 2004 年起，一些国际循证临床指南开始采用“阶梯式护理”[62]，目前在情绪障碍领域(如抑郁症)应用最为广泛。支持“阶梯式护理”的理论很多，由 May 和 Finch 开发的归一化过程理论为评估复杂干预提供了概念图[63]。LD 属于神经发育障碍，病因并未明确，诊断及干预较为复杂，适用于归一化过程理论及“阶梯式干预”。根据 LD 的病情复杂程度和严重程度，其干预等级分为三种水平(详见图 8)。在生物心理社会评估诊断模型的筛选阶段，可能由于家庭教育资源不足(如父母无力辅导子女作业等)，或者父母对子女的期望值过高等原因，儿童被误认为学习障碍。筛选后，非学习障碍的儿童，应对父母阐述学习障碍的概念宣教。确实符合学习障碍标准的儿童，需使用量表评估阅读、数学、书写等专项技能，交由教育的专业人士进行干预。1 级干预由神经内科医师负责家长的 LD 知识宣教，教育专业人士负责实施专项干预。

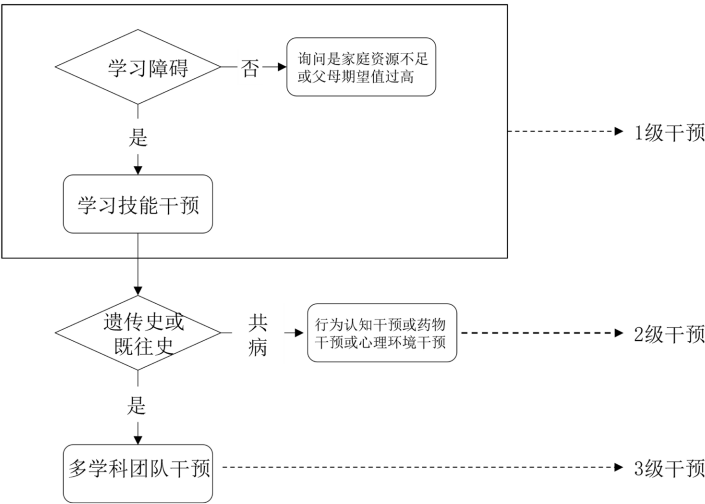


Figure 8. A step-by-step intervention for learning disorder
图 8. 学习障碍的阶梯式干预

专项教育干预效果不佳的儿童,可能有必要更深入地实施行为认知干预及共病干预(如 ADHD、ASD、智力障碍及情绪障碍),其中 ADHD 是学习障碍的主要共病,干预措施遵循国际临床实践指南的要求,将在下一节展开分析。2 级干预由心理学家、发育行为儿科医生、教育人士或学校教师进行管理。

家庭有 LD 遗传史,或围产期、发育期神经受损的儿童,可能需要 3 级干预。根据体格、原始反射、感觉运动、慢性疾病、功能医学等检查结果,实行行为认知、运动、营养和功能等融合的个体化精准干预。其详细内容将在《学习障碍的三级干预》章节详细分析。

4.3.2. 学习障碍的二级干预

学习障碍的二级干预包括两个部分:行为认知和 ADHD 干预、心理环境干预。

1) 行为认知和 ADHD 干预

以前对儿童的研究表明,ADHD 和阅读障碍之间存在 15%~40%的诊断重叠,并且 ADHD 与运动困难同时发生约 50% [64] [65]。Rochelle 等人[66]使用平衡激发范式,发现阅读障碍学生的小脑/平衡困难可能主要与同时发生的 ADHD 症状有关。同样,在一项涉及 17 项研究的早期荟萃分析中,发现阅读障碍样本和对照样本之间的平衡差异在未筛查 ADHD 症状的研究中最为明显[67]。对同时患有 ADHD 的 LD 儿童实施有效干预,可能有助于改善运动困难症状。

Table 6. Behavioural intervention and educational services for learning disorder
表 6. 学习障碍的行为干预及教育服务

项目名称	类别	举例
行为父母培训	对适应性、负责任的儿童行为	遵守父母的要求
		与兄弟姐妹的适当行为
		完成家务和生活日常
	对适应不良行为的系统性、适当的后果	系统地忽视高频、非适应性行为 抱怨、不遵守父母要求的惩罚或回应成本 攻击性行为的及时制止响应
行为课堂管理	在全班范围内实施的常规策略	张贴课堂规则
		对适当行为和作业完成/准确性的积极强化
	孩子在课堂上的具体问题制订个性化计划	违反规则的适当后果 为孩子建立日常目标和评估手段 向孩子及其父母/看护人提供每日反馈
行为同伴干预	技能缺陷	缺乏关于适当社交互动的知识
	不适当的社交行为	对其他儿童的言语和身体攻击
组织技能培训	培训学生整理学习思路	通过提问引导学生思考,激发好奇心
		分享有趣的故事或案例,激发学习兴趣
	任务跟踪	通过逻辑游戏、编程等活动,训练逻辑推理能力
		培训如何构建和分析论证,培养逻辑表达能力
	计划并完成工作	鼓励提出问题、假设,并通过实验等寻找答案 提供资源和指导,鼓励自主学习和解决问题

有许多有效的治疗方法可用于减轻 ADHD 症状和相关损伤。临床实践指南将药物、行为干预和教育

服务总结为有效治疗 ADHD 的组成部分[68]。药物和行为疗法的使用建议因年龄而异。建议将父母培训形式的行为疗法作为 6 岁以下儿童的一线治疗,并建议 6~11 岁儿童将药物和行为疗法相结合;建议 12~17 岁的青少年使用药物,并鼓励在有条件的情况下将其与行为干预相结合。除了家长培训之外,行为课堂管理、行为同伴干预和组织培训也证明了公认的有效性。许多治疗 ADHD 儿童的方法,例如游戏疗法、感觉统合、马术疗法和眼动追踪,几乎没有证据支持其使用,因此不推荐使用。实证有效的行为干预及教育服务的具体内容参考表 6。

与年龄较大的儿童相比,药物对学龄前儿童的效果可能稍差,不良副作用在学龄前儿童和发育障碍儿童中可能更常见。药物治疗 ADHD,需要考虑共存病症的影响,辩证施治(具体内容参考表 7)。

Table 7. Pharmacological strategies (and behavioural interventions) for ADHD
表 7. 多动症的药物(及行为干预)治疗策略

ADHD 共病名称	状态	干预内容
ADHD & 学习障碍		兴奋剂和托莫西汀(兴奋剂的证据强度通常大于托莫西汀)
ADHD & 孤独症谱系障碍		哌醋甲酯
ADHD & 智力障碍		哌醋甲酯
ADHD & 抽动障碍	抽搐 > ADHD	抽搐综合行为干预[69]优先, α 2-肾上腺素能受体激动剂(可乐定和胍法辛)
	抽搐 < ADHD	兴奋剂,若抽搐增加,则改用抽搐综合行为干预或非兴奋剂
ADHD & 物质使用障碍		首先解决成瘾问题,然后解决多动症。非兴奋剂(如托莫西汀)
ADHD & 内化障碍	内化 > ADHD	优先选择焦虑认知行为疗法[70]和抑郁症人际关系疗法[71], 其次考虑选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂。
	内化 < ADHD	兴奋剂药物和托莫西汀
ADHD & 破坏性行为障碍		破坏性行为干预[72]优先,其次兴奋剂药物
ADHD & 社会人口学劣势		行为干预和药物治疗相结合

2) 心理环境干预

著名心理学家 Kurt Lewin 提出了一个经典的行为函数公式:

$$B = f(P, E)$$

其中, B (Behavior)代表行为, P (Person)指代个体特征, E (Environment)则表征环境因素。该公式强调:人的行为是个人特质与环境条件共同作用的函数式产物,二者通过复杂的互动共同塑造具体的行为表现。《学习困难专家共识》[3]把心理环境干预分为四类:(1) 家庭环境干预,(2) 学校环境干预,(3) 问题行为干预,(4) 情绪管理训练。

其中,学校环境干预对 LD 的影响至关重要,需要积极发挥多学科团队中心理医师的作用,与患者班主任或学校心理咨询师建立沟通渠道,共同商讨校内干预的有效途径。具体可参考如下方式:(1) 心理医师为班主任提供心理健康知识培训。使其熟悉该年龄段学生心理发展的特点和规律,传授提升学生心理素质的一些技巧和方法。同时,发动班主任充分利用学校的心理咨询室,培训班主任掌握专业的评估工具(如 SDQ 问卷、PHQ-9 问卷、心理评定量表等)和方法(如观察法、会谈法等)。(2) 班主任为 LD 儿童创造良好的同伴氛围。通过组织集体活动增加 LD 儿童的归属感和认同感,通过组建学习互助小组,为 LD 儿童创造先进生带动后进生的条件。(3) 班主任为 LD 儿童明确学习目标。根据 LD 儿童的学习进度和专项能力,班主任为 LD 儿童提供心理疏导,一起共同制定学习短期目标和长期目标。同时为 LD 儿童提供有效的学习方法和策略指导,通过案例讲解、课外阅读、社会实践等方式激发 LD 儿童的学习兴趣

和动力。(4) 班主任与 LD 儿童的家长实现有效沟通。全面了解 LD 儿童的家庭信息, 密切联系家长, 及时掌握其在家庭中的变化。与 LD 儿童的家长在学习干预计划方面取得共识, 反馈学生的成长变化。

4.3.3. 学习障碍的三级干预

“不是由脑损伤或其他创伤事件引起的先前获得的技能的丧失”[73], 这是 Zhang 及同事在《发育倒退达成的共识》一书中所描述的, 用于形容发育的动态特征, 如新生儿有多种原始反射, 几个月后却消失了。学习障碍从属于神经发育障碍, 发育是个复杂、非线性的系统, 在 Thelen 和 Smith 创建的动态系统理论里[74], 发育系统是自组织的, 在与环境的相互作用中发展为涌现和不连续。像发育中的孩子一样的复杂系统由许多相互作用的元素组成, 这些元素跨越了从遗传到神经到行为再到社会的多个层次。层内和层间元素之间的交互是非线性的, 并且与时间相关。

因此, 根据健康儿童的发育路径, 检查 LD 儿童的原始反射、感觉运动系统、神经功能是有必要的, 同时关注环境暴露因素的重要影响, 最终根据检查结果实施学习障碍的三级个性化干预。

1) 原始反射异常的干预

在出生后的一年内, 大部分的原始反射会被抑制或“消退”。“原始反射”一词最早由 Buckley [75] 使用, 是出生时存在的感觉/运动反射。这些反射的功能之一是帮助孩子“自行出生”, 其次原始反射让婴儿移动并对环境做出反应, 后者属于环境适应性的一种表现。这些反射的控制来自多个脑干区域。延髓中的下反射被认为首先是活跃的, 其次是与脑桥和中脑相关的反射控制。如果这种被称为“自下而上的干扰”的自下而上的投射出现延迟或中断, 那么大脑中较晚、更高级的区域可能会延迟发育。反之, 额叶发育最终导致自上而下的控制和抑制原始反射。如果在以后的生活中额叶或皮质脊髓束退化或损伤, 这些反射可能会恢复。它们被认为是额叶释放体征。研究认为, 原始反射的整合不完全可能导致反射模式的非自主运动反应, 表现为笨拙和学习障碍[76] [77]。

目前原始反射整合发展了系列的干预措施, 如刻板的胎儿和婴儿运动、前庭、触觉、视觉、听觉刺激以及各种粗大运动技能练习。困难在于目前大多数此类计划都没有经过严格的评估和审查。这些类型的干预策略总是采用特定的运动活动和锻炼。Melillo 等人[78]研究发现, 对于 4 至 5 岁的儿童, 练习特定的动作通过抑制原始反射来促进他们的精细运动活动和学习成绩。Chambers 等人[79]发现运动技能表现的无效性与学习成绩高度相关, 支持精细和粗大运动技能的干预计划成功地促进了日常生活活动, 因此是儿童早期学习的重要因素。但多位专家审查[80]-[82]认为, 没有提供证据证明通过抑制原始反射治疗任何类型的发育障碍是有效的。

国内推广较为普遍的有三种原始反射整合干预策略: (1) 布隆贝格韵律运动疗法(Blomberg Rhythmic Movement Therapy, BRMT)是一个综合干预体系, 其内容整合了健脑操、反射整合神经运动训练(MNRI)及胎儿运动模式。该疗法在致力于原始反射整合的同时, 亦高度关注饮食结构、环境因素及情绪状态等对注意力缺陷多动障碍(ADHD)及其他神经发育障碍儿童的影响。(2) 健脑操(Brain Gym)是由美国教育肌动学家保罗丹尼逊(Paul Dannison)创立的一种基于神经科学和教育肌动学的干预体系, 其核心包含中线运动、伸展运动、能量运动与深化运动四大类, 涵盖交叉爬行、卧 8 字等 26 项具体动作。(3) 胎儿运动由克莱尔霍金(Claire Hocking)提出, 旨在通过模仿胎儿在受孕后几个月所做的运动, 来促进原始反射的整合。

2) 感觉运动障碍干预

皮亚杰 1930 年代开创性的认知发展理论将儿童的前 2 年归类为感觉运动阶段[83]。运动障碍与学习障碍具有高度的合并症, 例如 35%~50%的病例患有阅读障碍和 ADHD [84]。在学龄前儿童中, 父母报告的常见特征包括发育里程碑延迟的历史, 尤其是爬行、行走和说话、穿衣困难、球技差、不成熟的艺术

作品和难以交朋友。大约 25%的运动障碍儿童将在开始上学前被转介，其余 75%将在小学的最初几年被转介。这个年龄段表现出学习障碍的系列问题，例如书写缓慢、不成熟和费力以及从黑板上抄写困难[85]。

学习障碍合并感觉/运动障碍可分为两种亚型，(1) 广义学习障碍所定义的明显感觉或运动障碍，如视觉、听觉、粗大运动、精细运动、身体平衡等存在明显缺陷；(2) 并不明显的感觉\运动障碍，如失认症、失写症等。前者的干预适用于听觉矫正或视觉矫正等方法，或根据运动缺陷进行针对性训练。后者则根据具体病因实施跨学科的个性化干预。

狭义 LD 的书写障碍描述了书写能力的损害或丧失。失写症可以单独发生，尽管它经常与其他神经功能缺损同时发生，例如失语、失用症或偏侧空间忽视。临床上，书写障碍可分为中枢性书写障碍(语言性或失语性书写障碍)和外周书写障碍(非语言性或非失语性书写障碍) [86]。为了执行书写行为，个人会产生一系列字素来传达有意义的信息。在英语中，字素由拉丁字母组成。要正确写作，首先必须了解字母本身，然后了解如何组织字母以形成合适的单词和语法正确的句子。破坏这些过程的病变导致中枢性失写症。然后，个人必须知道正确绘制字母的一组协调动作(练习)，在脑海中将正确的字母序列排队以组成一个完整单词的能力(运动编程)，在书写表面上引导书写工具的视觉空间能力，最后，运动系统执行这些任务。参与书写的运动规划或运动动作的后几个步骤受损会导致外周失写症。外周性书写障碍的特点是身体书写有困难，例如，形成字母和保持一致的字母形状、大小和方向。外周失写症患者可能会出现大小写替换、字母替换以及印刷体和草书体之间的不一致等错误。

为失写症制定干预计划前，区分原发性和继发性失写症类型是必不可少的。原发性失写症是指由病变损伤直接对明确参与写作的大脑区域引起的书写障碍。原发性失写症通常是孤立的或主要的表现缺陷，因此，它不应归因于其他障碍，无论是运动、语言还是认知障碍。继发性失写症是由另一种原发性疾病引起的，无论是视觉障碍(如偏盲、视觉失认症)、运动性(如偏瘫、震颤、肌张力障碍)、注意力障碍(如偏侧空间忽视)或认知功能障碍(如痴呆性疾病)。因此区分原发性和继发性失写症在临床上至关重要，因为治疗方法差异很大。原发性失写症通常需要针对书写过程的直接干预，而继发性失写症通常通过首先治疗潜在疾病来解决。这种区别也具有神经解剖学意义，因为原发性失写症涉及特定的与写作相关的神经回路，而继发性失写症反映了多个系统中更广泛的功能障碍。失写症干预策略总结如下(表 8)。

Table 8. Intervention strategies for agraphia
表 8. 失写症的干预策略

失写症亚型	干预类型	干预内容
中枢和外周失写症	职业治疗	言语和语言治疗(SLT) [87] [88]
中风引起的中枢失写症	职业治疗	高剂量 SLT 优于低剂量 SLT
	药	胆碱酯酶抑制剂(如多奈哌齐)和 N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂美金刚[89]
卒中后急性失写症	药	吡拉西坦[90]
中风后失写症	神经调节	重复经颅磁刺激(rTMS) [91]
中枢失写症	神经调节	经颅直流电刺激(tDCS) [92]
视觉空间失写症	物理	棱镜镜片[93]
痛性痉挛失写症	药	局部肉毒杆菌毒素注射[94]
痉挛失写症	综合	矫形器、职业治疗和放松技巧[95]

因视觉引起的失认症大致分为两种类型，腹流在构建世界及其中物体的感知表征方面起着重要作用，而背流则介导了针对这些物体的动作的视觉控制[96]。前者的病变往往会引起问题，例如中央半色素沉着

症、视觉失认症、无失写症的失语症和面容失认症。后者功能障碍可导致偏侧忽视、视神经共济失调、动眼神经失用症和同时失认症。缺陷也可以分为从低级(例如, V1/V2/V3 中的处理)到高级(例如, 顶下小叶和舌回中的处理)的视觉处理水平。

高阶视觉功能障碍的精确诊断特别困难, 因为患者发现难以表达他们的症状。当视力正常、眼部和双眼检查正常以及与功能任务减少相关的相当不明确的视觉症状时, 临床医生应开始寻找高阶视觉功能障碍的体征。在这种情况下, 最普遍的视觉抱怨之一是阅读困难。

高级视觉功能障碍没有根治性的特效方法, 在神经心理康复中可以区分出两种方法[97]。第一种类型是恢复, 旨在通过直接和重复地训练受损的功能, 从而改善受损的大脑结构来改善特定功能。第二种类型, 补偿, 是指使用一个完整的函数来补偿另一个函数的损失, 如用触觉、听觉等补偿视觉缺陷。因此, 受损的功能本身不是针对性的, 而是试图在活动和参与层面上发挥作用。根据患者的损伤程度, 如果患者学习代偿策略的能力有限, 也可以实施环境适应, 例如标路。通常, 在康复制度中可能需要结合这些方法。选择的治疗类型还应考虑患者所遭受的脑损伤类型。

3) LD 的膳食补充剂干预

在学龄儿童中发现的神经发育障碍有所增加, 其中包括学习障碍、注意力缺陷多动障碍等, 目前患病率约 15%。人们对在儿科人群中使用补充和替代健康医学(complementary and alternative health medicine, CAM)的兴趣也越来越大。在 2012 年美国全国健康访谈调查中, 4~17 岁儿童对 CAM 的利用率约为 12% [98]。最常用的方式是膳食补充剂, 其次是脊椎按摩疗法或整骨疗法。

对 LD 患者实施膳食补充剂干预之前, 进行全面的 LD 影响因素检查可能是必要的, 其次根据检查结果进行个性化的膳食补充剂干预。影响神经发育障碍的因素较多, LD 的检查同样包括这些项目(详见表 9)。

Table 9. Examination of influencing factors of neurodevelopmental disorders
表 9. 神经发育障碍的影响因素检查

检查项目	检查的原因
全血细胞计数和肝肾功能检查	常规检查
食物特异性 IgE 和 IgG 抗体	食物反应是神经发育障碍的常见表现[99]
多维元素检查	必需元素、毒性元素(农残和微塑料)、脂肪酸、氨基酸、有机酸、脂溶性维生素和氧化应激标志物
粪便测试	评估消化道微生物状况和消化道功能
乳糜泻筛查	发现神经发育障碍存在麸质不耐受和麸质敏感[100]
谷胱甘肽和甲基化酶突变的基因检测	神经发育障碍发现此类酶突变率增加[101]
尿多肽	神经发育障碍发现特定多肽升高[102]
用 DMPS 激发法检测尿毒元素	神经发育障碍发现升高的重金属[103]

膳食补充剂干预的重要步骤是首先关注脑肠轴, 其原因有两点。第一, 胃肠道是膳食补充剂的主要消化吸收场所。其次, 在肠道同时共生有大约 1000 种细菌, 肠道微生物组和大脑之间通过代谢、神经内分泌和神经免疫途径存在双向连接, 这种联系被称为微生物群 - 肠道 - 大脑轴。鉴于肠道屏障通过形成物理和生化防御来防止微生物、毒素和抗原从肠道转移到其他器官和组织, 膳食补充剂干预方案需要关注肠道屏障通透性和肠道菌群的生态平衡。总体干预步骤总结为五个: 去除(remove), 补充(replace), 再接种(reinoculate), 修复(repair), 重建平衡(re-balance)。

(1) 去除(remove)。去除指从食谱中排除对个体有食物反应的食品，如过敏或不耐受。近年来，已经发现令人信服的证据证明我们吃的食物在微生物群的组成、功能、多样性和物种丰度中起着至关重要的作用。例如，研究表明，高纤维饮食会促进双歧杆菌和乳酸菌等有益细菌的生长，而富含饱和脂肪和精制糖的西方饮食会导致微生物多样性下降和肠杆菌科等促炎物种的增加。例如，在西方饮食的所有弊端中，已发现肠道微生物群发生了显著变化，有益和保护物种减少，促炎功能增加[104]。根据食物反应的轻重程度不同，实行不同的干预周期和频率(见表 10)。

Table 10. Intervention cycle and frequency of food reactions
表 10. 食物反应的干预周期和频率

食物反应程度	去除方式	干预频率及周期
轻度不耐受的食物	轮替	1 次/4 天，轮替进食，持续 3 个月
中度不耐受的食物	忌食	停止 3 个月，可按 1 次/4 天轮替
重度不耐受的食物	忌食	停止 6 个月，可按 1 次/4 天轮替

(2) 补充(replace)。补充的首要意义是健康饮食方案的选择，地中海饮食被公认为世界上最健康的饮食之一，它通过增加与丁酸盐等短链脂肪酸代谢相关的有益纤维和碳水化合物降解细菌的丰度来证明其有益效果[105]。低发酵低聚糖、二糖、单糖和多元醇(FODMAP)饮食的研究也较为广泛，结果显示对大多数患者有适度、不显著的益处。有动力在 4 至 8 周内采用上述饮食干预是合理的[106]。

补充的次要意义在于解决功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)的症状，FD 是一种慢性异质性疾病，其特征是近端胃肠道症状，没有可通过适当的诊断性评估(包括上消化道内窥镜检查)检测到的代谢或结构性疾病。最新版本的罗马标准(Rome IV)将 FD 定义为一种以至少以下症状之一为特征的疾病：餐后饱胀感、早饱感和上腹痛或烧灼感，没有可以解释症状的器质性疾病迹象。根据症状聚集的因子分析研究，亚太胃肠病学协会工作组提出了 4 组症状重叠的 FD [107]：(1) 胃食管反流病-FD：上腹部灼热感或餐后饱胀感，与嗝气、酸度有关，可能伴有吞咽困难。(2) 肠易激综合征 - 上腹痛综合征：与食物摄入相关的上腹痛或烧灼感，在排便或胀气后改善，在此之前排便次数发生变化。(3) 肠易激综合征 - 餐后痛苦综合征：饱胀感、腹胀、嗝气和胀气。(4) 便秘-FD：腹部上部疼痛或不适，与排便频率降低或排便强度增加有关。

复方消化酶胶囊(规格：每粒含胃蛋白酶 25 mg、木瓜蛋白酶 50 mg、淀粉酶 15 mg、熊去氧胆酸 25 mg、纤维素酶 15 mg、胰蛋白酶 25 mg)作为治疗 FD 的常用药物，理论上可以通过补充消化酶来促进食物的消化吸收，从而缓解消化不良的症状。然而，在实际临床应用中，患者对这种药物的治疗反应存在显著的个体差异[108]。其他多种治疗 FD 方案，如抑酸治疗、促动力药、质子泵抑制剂等临床效果不一，整理 FD 治疗的建议方案如下(表 11)。

Table 11. Recommendations for the treatment of functional dyspepsia
表 11. 功能性消化不良治疗的建议

建议/不建议	项目名称	研究依据
建议	复方消化酶胶囊	治疗反应存在显著的个体差异[111]
建议	质子泵抑制剂(如奥美拉唑，兰索拉唑，泮托拉唑，雷贝拉唑和艾司奥美拉唑)	进行低剂量质子泵抑制剂的短期治疗，不适当和长期使用 PPI 与严重并发症联系起来，包括艰难梭菌感染、骨质疏松性骨折、慢性肾病以及镁和维生素 B12 等微量营养素缺乏[109]

续表

建议	促动力剂(多巴胺-2 受体拮抗剂、乙酰胆碱酯酶抑制剂、胃动素激动剂和生长素释放肽激动剂)	与安慰剂相比, 治疗效果提高了 14% [110]
建议	神经调节剂(三环类抗抑郁药、选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂、血清素和去甲肾上腺素再摄取抑制剂、去甲肾上腺素能和特异性 5-羟色胺能抗抑郁药和四环类抗抑郁药、氮杂吡酮类、非典型抗精神病药、抗惊厥药、神经溶解剂和 δ 配体)	作为一个群体, 神经调节剂已被证明可用于治疗 FD [111]
不建议	抗酸剂、铋盐和粘膜保护剂(如硫糖铝)	与安慰剂对比, 疗效没有统计学意义差异[112]
不建议	组胺 H2 受体拮抗剂(西咪替丁、雷尼替丁、法莫替丁、尼扎替丁)	快速耐受限制了它们的长期使用[113]
不建议	钾离子竞争性酸阻滞剂(如瑞伐拉赞、沃诺拉赞、特戈拉赞)	很有前途的新药, 但目前的证据不足以推荐它们在 FD 中使用[114]
不建议	血清素 5-HT4 受体激动剂(西沙必利、莫沙必利、普鲁卡必利)	西沙必利有致心律失常的潜力, 在美国被撤出市场[115]

备注: 三环类抗抑郁药包括: 阿米替林、丙咪嗪、去甲替林、地昔帕明。选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂包括: 西酞普兰、艾司西酞普兰、氟西汀、舍曲林、帕罗西汀。血清素和去甲肾上腺素再摄取抑制剂包括: 度洛西汀、去甲文拉法辛、米那普仑、文拉法辛。去甲肾上腺素能和特异性 5-羟色胺能抗抑郁药和四环类抗抑郁药包括: 阿莫沙平、米安色林、米氮平、曲唑酮。氮杂吡酮类包括: 丁螺环酮、坦螺环酮。非典型抗精神病药包括: 阿立哌唑、brexpiprazole、氟哌噻醇、左旋必利、奥氮平、喹硫平、舒必利。抗惊厥药包括: 丙戊酸、托吡酯、卡马西平、拉莫三嗪、奥卡西平。神经溶解剂和 δ 配体包括: 加巴喷丁、普瑞巴林。

(3) 再接种(reinoculate)。再接种的目的是达到肠道菌群的生态平衡, 这种平衡通常建立在抑制小肠菌群过度生长和益生菌定植两个方面。

小肠细菌过度生长被定义为由小肠内过多的细菌负荷引起的特异性或非特异性胃肠道症状, 肠动力改变、内脏超敏反应、异常的脑-肠相互作用、自主神经功能障碍、低度粘膜炎症和粘膜免疫激活是小肠细菌过度生长的危险因素。越来越多的证据支持利福昔明作为小肠细菌过度生长的一线治疗, 来自领先组织[116][117]这些指南偏爱利福昔明, 因为其疗效已得到证实, 非系统性, 安全性良好。利福昔明是一种不可吸收的抗生素, 它对革兰氏阳性和阴性菌株以及需氧和厌氧菌均有效。根据患者的情况, 通常建议服用 7~10 天, 但也可以定期使用。

1907 年, Metchnikoff 首次提出益生菌疗法[118], 通过补充活微生物来改变肠道微生物群, 这些微生物的作用是抑制病原体粘附在粘膜上, 改善肠上皮和粘膜屏障功能, 产生细菌素, 增加 IgA 产生并下调促炎细胞因子分泌。益生菌主要分为细菌和酵母菌两类, 细菌种类如乳酸杆菌、双歧杆菌、链球菌、肠系膜明串珠菌、片球菌、丙酸杆菌、芽孢杆菌、尿肠球菌、大肠杆菌菌株等, 酵母及霉菌如酿酒酵母、布氏酵母、黑曲霉、米曲霉、念珠菌等。益生菌的最佳持续时间为 2 周以上, 单独使用益生菌效果并不满意。一项关于益生菌单一疗法的荟萃分析[119], 包括 11 项研究(403 名患者), 报告幽门螺杆菌的平均根除率为 14%, 不同菌株之间的差异很小(即乳酸杆菌为 16%, 布拉酵母菌为 12%, 多菌株组合为 14%)。添加多种益生菌到三联方案, 导致更高的幽门螺旋杆菌根除率[120], 如嗜酸乳杆菌(或布拉酵母菌、乳酸菌)+ 双歧杆菌 + 肠球菌, 又如乳酸菌 + 双歧杆菌 + 蜡样芽孢杆菌的多菌组合。

益生菌通常配合益生元一起使用, 有助于益生菌的定植。益生元最初被定义为通过刺激结肠细菌的生长或活性来改善宿主健康的不可消化的食品成分, 现在已被重新分类为包括对胃酸性、宿主酶水解和上消化肠道吸收、由肠道微生物群发酵并刺激对宿主健康有益的微生物物种生长的成分。大多数类型的益生元是碳水化合物基团的子集, 主要是低聚糖碳水化合物:

- 果糖：菊粉和低聚果糖：刺激天然益生菌乳酸杆菌和双歧杆菌的富集；
- 低聚半乳糖(也称为反式低聚半乳糖)：刺激天然益生菌乳酸杆菌、双歧杆菌、肠杆菌、拟杆菌门和厚壁菌门的富集；
- 淀粉和葡萄糖衍生的低聚糖：抗性淀粉、聚葡萄糖；
- 其他低聚糖：果胶 - 低聚糖(来自多糖果胶)；
- 非碳水化合物低聚糖：可衍生的黄烷醇。

最后，合生元是由益生菌和益生元组合而成的补充剂[121]。发酵食品，如开菲尔[122]、光果甘草[123]和泰国发酵米粉[124]也取得了令人鼓舞的结果，这些食品已被证明会产生抑制幽门螺旋杆菌的细菌素样物质。

在临床上，标准三联疗法通常用于根除幽门螺杆菌感染，包含 1 种质子泵抑制剂、2 种抗生素的组合药物组合。标准四联疗法是在三联疗法基础上，增加铋剂(胶体果胶铋或枸橼酸铋钾)。结合再接种的理念，三联方案和四联方案可以调整为添加益生菌或利福昔明。研究发现，由于联合益生菌和标准三联方案的根除率低于铋四联方案，因此益生菌无法替代铋，益生菌与铋四联方案的联合发挥了最佳的根除效果[125]。

(4) 修复(repair)。修复指改善肠道屏障的通透性，修补“肠漏”。除了肠道微生物群以外，靶向肠道通透性作为神经发育障碍的个性化医学方法越来越受到关注。肠道屏障退化、高通透性和炎症有关，所有这些“肠漏症”的标志。肠道通透性的变化被认为会促进细菌和有害分子通过粘膜屏障进入体循环，从而诱导炎症反应。广义上讲，肠漏是指肠道通透性过高的状态，在最明确的情况下，它伴随着肠道炎症和肠道上皮层的形态/结构变化。最近的一项系统评价和荟萃分析包括 11 项研究，发现与健康对照组相比，炎症性肠病患者在注意力、执行功能和工作记忆方面表现出显著缺陷[126]。此外，最近的几项基于人群的研究和荟萃分析发现肠易激综合征与痴呆之间存在单向关联，肠易激综合征患者患痴呆的总体风险显著高于一般人群[127]。

“肠漏”的膳食补充剂方案包括饮食、非营养剂、氨基酸和维生素等干预方式：

- 膳食纤维。除了有助于维持健康的肠道表面粘膜外，膳食纤维还含有微生物群可利用的碳水化合物(MAC)，已被证明可以增强紧密连接蛋白的表达；此外，有证据表明，短链脂肪酸是 MAC 的发酵产物，可能通过影响肠道内 T 细胞介导的神经免疫功能来改善肠道屏障功能[128]。短链脂肪酸中的丁酸盐为结肠上皮细胞提供 90% 能量，维持肠黏膜屏障完整性。
- 非营养剂。多酚类物质(如单宁素、黄烷醇、黄烷酮、黄酮、异黄酮、黄酮-3-醇、木脂素、绿原酸、花青素)被肠道微生物组代谢并转化为活性酚类衍生物，通过激活芳烃受体 - 核因子红细胞 2 相关因子 2 依赖性途径上调上皮紧密连接蛋白来促进肠道屏障完整性[129]。
- 氨基酸。谷氨酰胺是细胞内和细胞外区室中含量最丰富的氨基酸，目前被认为是治愈肠漏症的最重要营养素。大量证据表明，谷氨酰胺在各种胃肠道粘膜损伤条件下可以保持肠道屏障功能并防止毒素和病原体的渗透性[130]。精氨酸它可以影响固有层免疫细胞的成熟和功能，并调节血清 IgM 水平。在临床前模型中，精氨酸饮食处理显示组织学异常和紧密连接蛋白表达得到改善[131]。
- 维生素。维生素 A 和 D 在维持上皮细胞和肠道微生物组的完整性方面起着至关重要的作用，同时还调节不同水平的免疫反应。体外研究表明，这两种维生素都可以改变紧密连接分子的表达并调节先天免疫和适应性免疫[128]。

(5) 重建平衡(re-balance)。重建平衡是指在以上四个步骤后，执行措施使机体恢复平衡状态。重建平衡的实施方案考虑三个因素：两对矛盾(有毒金属负荷/矿物质缺乏、线粒体功能障碍)的解决、脑功能的补益和健康状态的维持。

(I) 第一对矛盾是有毒金属负荷/矿物质缺乏。神经发育障碍患者可能存在有毒重金属负荷,如铝、砷、汞、铅、铍、镍、镉等,同时矿物质失衡是该类患者普遍特征之一,如铁、锌、镁、钙、硒、铜、钴、铬、锰、钼等[132]。使用电感耦合等离子体质谱(ICP-MS)的高灵敏度和可靠的痕量元素分析方法取得了重大进展,使其能够应用于法医研究和估计人体内慢性有毒金属负荷和矿物质缺乏症[133]。因此,基于 ICP-MS 的可靠头发矿物质分析方法的临床应用已被尝试研究某些疾病/症状与微量生物元素动力学(包括有毒金属和必需矿物质)的关系。

根据实际检测结果,补充缺乏的矿物质。目前学习障碍的矿物质缺乏研究较少,在孤独症谱系障碍(ASD)的研究[134]发现,锌、镁、钙缺乏的比例较大。29.7% ASD 有锌缺乏症,且锌浓度与年龄存在显著相关性。观察到镁和钙缺乏症的比例分别为 17.6%和 5.8%。选择有机盐干预矿物质缺乏症是较佳的方法,如柠檬酸锌、柠檬酸镁、柠檬酸钙等有机补剂。

为了降低重金属负荷,临床常规使用螯合法[135](见表 12),多项研究也证明了非螯合法(见表 13)的效用。

Table 12. Chelation to reduce heavy metal loading
表 12. 降低重金属负荷的螯合法

螯合剂名称	重金属名称	给药途径	FDA 批准的适应症	药代动力学	药效学	常见不良反应
二巯基丁二酸 (DMSA)	铅; 砷; 汞中毒	口服	成人和 12 个月 > 儿童铅中毒	最高 1 至 2 小时; 消除 $t_{1/2}$ 2 小时至 2 天; 主要经肾脏排泄	与重金属形成水溶性螯合物,经肾脏排泄	皮疹; 胃肠道不适
乙二胺四乙酸二钠(EDTA)	钙	静脉注射(IV)	高钙血症(紧急治疗); 洋地黄中毒; 成人室性心律失常	消除 $t_{1/2}$ 1.4 至 3 小时	与钙形成可溶性螯合物,导致血浆钙浓度迅速降低	疲劳; 低钙血症; 血栓性静脉炎
2,3-二巯基丙磺酸钠 (DMPS)	砷; 次柠檬酸铋; 汞; Wilson 病 (铜)	静脉注射(IV)和口服	未获准在美国使用	消除 $t_{1/2}$ 1.8 小时	与许多重金属形成水溶性螯合物,这些重金属经肾脏排泄,对汞的高亲和力	皮疹; 恶心; 味觉障碍
乙二胺四乙酸钙二钠	铅	静脉注射(IV)和肌肉注射(IM)	急性和慢性铅中毒; 成人和儿童铅脑病	消除 $t_{1/2}$ 20 至 60 分钟(IV), 1.4 至 3 小时(IM)	一种有效的细胞外铅螯合剂,导致尿液排泄增加	疲劳; 肾毒性
二巯基琥珀酸	铅	口服	成人和儿童铅脑病			改善铅暴露大鼠的学习、注意力和唤醒调节,但在没有铅暴露的情况下会产生持久的认知障碍[136]

Table 13. Non-chelation to reduce heavy metal loading
表 13. 降低重金属负荷的非螯合法

非螯合剂名称	重金属种类	研究依据
硒	汞	高水平的硒似乎确实可以保护小鼠和大鼠的大脑免受汞的侵害,而且大脑中的中和机制实际上可能相当迅速[137]。此外,一项针对大鼠的研究甚至报告说,当大鼠的饮食转向富含硒的饮食时,汞毒性发生了逆转。此外,一些日本居民食用了大量的鲸鱼肉,并且头发和血液中的甲基汞含量达到危险的高水平,他们的神经损伤很小。经过分析,很明显他们血液中的 Hg/Se 原子比总是小于 1,因此得出结论,Se 可能会减轻他们的风险[138]。

续表

有机硅	铝	硅是 Al^{3+} 的天然拮抗剂，连续 12 周每天饮用多达 1 升富含硅的矿泉水有助于通过尿液去除 Al^{3+} ，而不会对尿液中铁和铜的分泌产生任何影响[139]。有一些证据表明[140]，有机硅既可以作为神经保护剂，因为低剂量会增加细胞活力并降低 $\text{TNF-}\alpha$ 水平，也可以在较高浓度下充当神经毒性剂。
哌醋甲酯	锰	较低剂量的哌醋甲酯(0.5 mg/kg/d)在缓解发育性锰暴露产生的注意力功能障碍方面非常有效。具体来说，在一项包括四种不同口服哌醋甲酯剂量(0、0.5、1.5 或 3 mg/kg/d)的研究中，观察到锰暴露动物(而不是对照)的注意力准确性的倒 U 形剂量反应，最低的 0.5 mg/kg 剂量完全改善了锰的注意力缺陷，同样在较高剂量下没有看到益处或不良反应[141]。

考虑到先前关于严重不良事件的报道，包括低钙血症、肾功能损害和报告的死亡，部分研究者[134]表示，目前螯合治疗神经系统障碍所涉及的风险超过了益处。多项研究探索了非螯合法降低重金属负荷的途径(表 13)。

第二对矛盾是线粒体功能障碍。线粒体是具有多种功能的亚细胞器，包括通过氧化磷酸化产生能量、钙稳态、活性氧产生、清除、细胞凋亡调节和激活蛋白酶的 caspase 家族。在原发性线粒体疾病中，高能量需求组织受到影响，导致神经、视力、听力、神经肌肉、神经发育和行为异常[142]。与广泛定义的学习障碍所描述的视力障碍、听力障碍、认知障碍、ADHD 等多种表征重叠。线粒体医学会认为[143]，线粒体疾病的治疗仍处于起步阶段，大多数专家使用维生素组合，优化患者的营养和整体健康状况。该医学会提供可治疗线粒体疾病/障碍的药物(或补充剂)和剂量(表 14)如下。

Table 14. Mitochondrial medications and supplements
表 14. 线粒体药物和补充剂

名称	儿童剂量	评价
辅酶 Q10 泛醇(首选)	每天 2~8 mg/kg po，分两次给药	首选可溶的生物可利用配方。随餐服用可能会改善吸收
CoQ10 泛醌	每天 10~30 mg/kg po，分 2 剂	比泛醇效力差，吸收效果较差；首选溶解的生物可用配方。随餐服用可能会改善吸收
核黄素(B2)	每天 50~400 毫克，口服	改变尿液颜色和气味；睡前给药可以最大限度地减少影响
L-肌酸	每天 0.1 g/kg po；最大 10 g/d	主要用于肌病患者，但有证据表明所有线粒体疾病患者均常规使用；在肠道中转化为肌酐
L-精氨酸	急性中风：每天 500 mg/kg IV，持续 1~3 天；维持：150~300 mg/kg po 或静脉注射(IV)，每天 2~3 次	用于代谢性卒中，尤其是在 MELAS 或血浆精氨酸正常偏低的患者中；瓜氨酸用于尿素循环缺陷，作为精氨酸的替代品
左旋肉碱	每天 10~100 mg/kg，静脉注射或口服，每天 3 次	FDA 批准用于代谢疾病。仅吸收 10%~20%。乙酰肉碱是一种替代品
B50 或 B100 (B 族维生素复合物)	每天 1~2 次，每次 1 片 po	适口性差；长期使用大于推荐剂量的药物可能会发生中毒性神经病变
维生素 E	每天 1~2 IU/kg po	随餐服用可能会改善吸收，剂量 > 400 IU/d 时可能存在的心脏不良风险
维生素 C	每天 5 mg/kg po	增加铁的吸收；高剂量可能导致肾功能不全；易吸收的水溶性维生素
α -硫辛酸	50~200 mg/d	无
亚叶酸，含有 D 和 L 异构体	每天 0.5~1.5 mg/kg po，每天 1~2 次 (亚叶酸反应性癫痫使用更高剂量)	脑叶酸也可以用异戊酸(L-异构体，活性形式)或 5-甲基-四氢叶酸(Deplin)补充，这是叶酸穿过血脑屏障的天然运输形式。考虑用于症状恶化或证实脑叶酸缺乏的患者

备注：FDA——美国食品和药物管理局；GI——胃肠道；IU——衡量药物、维生素、激素等生物活性物质效价的标准化计量单位；IV——静脉注射；po——口服；MELAS——线粒体脑肌病、乳酸酸中毒和中风样发作。

以上药物(或补充剂)在临床治疗上,经常搭配混合使用,被称为线粒体疾病鸡尾酒疗法。辅酶 Q10、 α -硫辛酸、N-乙酰半胱氨酸(NAC),已被用于减少各种代谢条件下活性氧的过量产生[144]。近年来,掺入专门针对线粒体的泛醌(CoQ10)或维生素 E 的抗氧化化合物已陆续用于治疗线粒体功能障碍[145]。生酮饮食是治疗线粒体疾病中顽固性癫痫的一个积极争议的问题[146],因为尽管它提供了一种替代燃料来源(酮)来绕过糖酵解,增加了复合体 II 依赖性呼吸,并且已被证明可以延缓线粒体肌病小鼠模型的进展。

(II) 脑功能的补益。脑功能补益指使用增强脑功能的补充剂或药物。Omega-6(n-6)和 omega-3(n-3)在表 9 已有阐述,但建议在重建平衡阶段使用。n-6 和 n-3 在各种生理过程中起着至关重要的作用,对神经发育尤为重要,因为这些脂肪酸是神经元膜的主要成分,对关键的产前神经发育过程至关重要,包括神经元膜的形成和功能、突触、神经递质释放以及整体大脑功能和发育的调节。已经发现 n-3 与认知、记忆等能力密切相关。研究发现,DHA 摄入量较高的人患认知障碍或 AD 的风险较低[147]。合理的不饱和脂肪酸膳食摄入指南将学习障碍等神经发育障碍的研究提供新的思路。n-3 和 n-6 竞争掺入细胞膜并表现出相反的生理作用,n-6 是促炎类花生酸(如前列腺素和白三烯)的前体,而 n-3 是抗炎类花生酸和消退素的前体,可减轻过度炎症[148]。因此,建议膳食中 n-3/n-6 的比值为 4:1 或更低。

促脑功能的药物临床主要使用脑复新(吡拉西坦)、脑复康等。

(III) 健康状态的维持。健康状态主要通过饮食和运动等生活方式进行维持。研究表明[149],在运动后观察到 2 型糖尿病患者的肌肉线粒体呼吸和线粒体含量、氧化酶活性和线粒体密度显著增加。运动刺激 AMP 活化蛋白激酶(AMPK 的刺激通常是抑制 ATP 产生的过程或加速 ATP 消耗的过程),导致苏氨酸和丝氨酸残基的直接磷酸化激活 PGC1。这种磷酸化事件可能最终促进线粒体生物发生。此外,定期运动会触发许多其他信号通路,这些信号通路涉及健康和骨骼肌线粒体的生物发生、动力学和新陈代谢。适度运动(每周 5~7 次,每次约 30 分钟的中等强度活动)可以促进健康的大脑功能,包括增强记忆力、改善情绪和改善认知能力[150]。

5. 结论

早期中枢神经系统发育是一个极其复杂的过程,受多种遗传、生物、代谢和环境因素的影响。这些因素包括母亲的生活习惯、环境毒素暴露、营养状况、情绪症状、药物使用,甚至母亲微生物群。在我们的研究中,我们考虑了其中几个因素调整了回归模型,例如社会人口学特征(家庭社会经济地位);临床方面(慢性病);窗口期(原始反射、感觉/运动发育);营养因素(微量元素和重金属负荷);生活习惯(饮食和体育锻炼);微生物群指标(脑肠轴和肠道菌群)以及发育评估时的婴儿喂养类型。这种调整使我们能够独立于其他效应评估学习障碍的诊断和干预。

基于此,本文提出多学科团队干预的理念,在教育、认知行为等干预方式之外,补充了医药及膳食补充剂的学习障碍干预方案。多学科团队干预模式可能为未来旨在优化学习障碍儿童的饮食建议或公共卫生策略的研究提供信息。

参考文献

- [1] American Psychiatric Association (2013) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th Edition, American Psychiatric Publishing.
- [2] Lioliou, S., Pediotti, N., Vagionaki, K., Kounali, V., Bitsakos, N., Pitsikaki, S., et al. (2025) Exploring the Prevalence of Learning Disabilities in a Community Sample of Children Using the Greek Weschler Intelligence Scale for Children (WISC-V GR). *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 22, Article 377. <https://doi.org/10.3390/ijerph22030377>
- [3] 贾飞勇, 池霞, 周新林, 等. 学习困难门诊的规范化建设专家共识[J]. 中国儿童保健杂志, 2025, 33(4): 349-354.
- [4] 静进. 对儿童学习障碍的理解及其诊疗[J]. 中国儿童保健杂志, 2011, 19(3): 195-198.

- [5] Vidyadharan, V. and Tharayil, H.M. (2019) Learning Disorder or Learning Disability: Time to Rethink. *Indian Journal of Psychological Medicine*, **41**, 276-278. https://doi.org/10.4103/ijpsym.ijpsym_371_18
- [6] Lerner, J.W. (2000) Learning Disabilities: Theories, Diagnosis, and Teaching Strategies. 8th Edition, Houghton Mifflin Company, 5-30.
- [7] Elliott, J.G. and Grigorenko, E.L. (2014) The Dyslexia Debate. Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/cbo9781139017824>
- [8] Wagner, R.K. (1986) Phonological Processing Abilities and Reading: Implications for Disabled Readers. *Journal of Learning Disabilities*, **19**, 623-629. <https://doi.org/10.1177/002221948601901009>
- [9] Ramus, F. and Ahissar, M. (2012) Developmental Dyslexia: The Difficulties of Interpreting Poor Performance, and the Importance of Normal Performance. *Cognitive Neuropsychology*, **29**, 104-122. <https://doi.org/10.1080/02643294.2012.677420>
- [10] Pennington, B. (2006) From Single to Multiple Deficit Models of Developmental Disorders. *Cognition*, **101**, 385-413. <https://doi.org/10.1016/j.cognition.2006.04.008>
- [11] Roulstone, A., Morsanyi, K. and Bahnmueller, J. (2024) Performance on Curriculum-Based Mathematics Assessments in Developmental Dyscalculia: The Effect of Content Domain and Question Format. *Psychological Research*, **88**, 2444-2454. <https://doi.org/10.1007/s00426-024-02015-x>
- [12] Kovas, Y. and Plomin, R. (2007) Learning Abilities and Disabilities: Generalist Genes, Specialist Environments. *Current Directions in Psychological Science*, **16**, 284-288. <https://doi.org/10.1111/j.1467-8721.2007.00521.x>
- [13] Von Aster, M.G. and Shalev, R.S. (2007) Number Development and Developmental Dyscalculia. *Developmental Medicine & Child Neurology*, **49**, 868-873. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2007.00868.x>
- [14] Gosse, C., Dricot, L. and Van Reybroeck, M. (2022) Evidence of Graphomotor Dysfunction in Children with Dyslexia: A Combined Behavioural and fMRI Experiment. *Cortex*, **148**, 68-88. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2021.11.021>
- [15] Rosenblum, S. and Livneh-Zirinski, M. (2008) Handwriting Process and Product Characteristics of Children Diagnosed with Developmental Coordination Disorder. *Human Movement Science*, **27**, 200-214. <https://doi.org/10.1016/j.humov.2008.02.011>
- [16] Tseng, M.H. and Chow, S.M.K. (2000) Perceptual-Motor Function of School-Age Children with Slow Handwriting Speed. *The American Journal of Occupational Therapy*, **54**, 83-88. <https://doi.org/10.5014/ajot.54.1.83>
- [17] Deuel, R.K. (1995) Developmental Dysgraphia and Motor Skills Disorders. *Journal of Child Neurology*, **10**, S6-S8. <https://doi.org/10.1177/08830738950100s103>
- [18] Berninger, V.W. (2008) Defining and Differentiating Dysgraphia, Dyslexia, and Language Learning Disability within a Working Memory Model. In: Mody, M. and Silliman, E.R., Eds., *Brain, Behavior, and Learning in Language and Reading Disorders*, The Guilford Press, 103-134.
- [19] Comer, A.L., Carrier, M., Tremblay, M. and Cruz-Martín, A. (2020) The Inflamed Brain in Schizophrenia: The Convergence of Genetic and Environmental Risk Factors That Lead to Uncontrolled Neuroinflammation. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, **14**, Article 274. <https://doi.org/10.3389/fncel.2020.00274>
- [20] Ramus, F. (2003) Developmental Dyslexia: Specific Phonological Deficit or General Sensorimotor Dysfunction? *Current Opinion in Neurobiology*, **13**, 212-218. [https://doi.org/10.1016/s0959-4388\(03\)00035-7](https://doi.org/10.1016/s0959-4388(03)00035-7)
- [21] Landi, N., Frost, S.J., Mencl, W.E., Preston, J.L., Jacobsen, L.K., Lee, M., et al. (2012) The COMT Val/Met Polymorphism Is Associated with Reading-Related Skills and Consistent Patterns of Functional Neural Activation. *Developmental Science*, **16**, 13-23. <https://doi.org/10.1111/j.1467-7687.2012.01180.x>
- [22] Lai, C.S.L. (2003) FOXP2 Expression during Brain Development Coincides with Adult Sites of Pathology in a Severe Speech and Language Disorder. *Brain*, **126**, 2455-2462. <https://doi.org/10.1093/brain/awg247>
- [23] Kovas, Y. and Plomin, R. (2006) Generalist Genes: Implications for the Cognitive Sciences. *Trends in Cognitive Sciences*, **10**, 198-203. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2006.03.001>
- [24] Hu, W.F., Chahrour, M.H. and Walsh, C.A. (2014) The Diverse Genetic Landscape of Neurodevelopmental Disorders. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, **15**, 195-213. <https://doi.org/10.1146/annurev-genom-090413-025600>
- [25] van Bergen, E., van der Leij, A. and de Jong, P.F. (2014) The Intergenerational Multiple Deficit Model and the Case of Dyslexia. *Frontiers in Human Neuroscience*, **8**, Article 346. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00346>
- [26] Ozernov-Palchik, O., Yu, X., Wang, Y. and Gaab, N. (2016) Lessons to Be Learned: How a Comprehensive Neurobiological Framework of Atypical Reading Development Can Inform Educational Practice. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, **10**, 45-58. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2016.05.006>
- [27] Brown, A.S. and Derkits, E.J. (2010) Prenatal Infection and Schizophrenia: A Review of Epidemiologic and Translational Studies. *American Journal of Psychiatry*, **167**, 261-280. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09030361>
- [28] Douglas-Escobar, M., Elliott, E. and Neu, J. (2013) Effect of Intestinal Microbial Ecology on the Developing Brain.

- JAMA Pediatrics*, **167**, 374-379. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2013.497>
- [29] Berger, M., Gray, J.A. and Roth, B.L. (2009) The Expanded Biology of Serotonin. *Annual Review of Medicine*, **60**, 355-366. <https://doi.org/10.1146/annurev.med.60.042307.110802>
- [30] Sampson, T.R. and Mazmanian, S.K. (2015) Control of Brain Development, Function, and Behavior by the Microbiome. *Cell Host & Microbe*, **17**, 565-576. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.04.011>
- [31] Turnbull, J.L., Adams, H.N. and Gorard, D.A. (2014) Review Article: The Diagnosis and Management of Food Allergy and Food Intolerances. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **41**, 3-25. <https://doi.org/10.1111/apt.12984>
- [32] Pasta, A., Formisano, E., Calabrese, F., Plaz Torres, M., Bodini, G., Marabotto, E., *et al.* (2024) Food Intolerances, Food Allergies and IBS: Lights and Shadows. *Nutrients*, **16**, Article 265. <https://doi.org/10.3390/nu16020265>
- [33] Zhang, X., Chen, X. and Zhang, X. (2018) The Impact of Exposure to Air Pollution on Cognitive Performance. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **115**, 9193-9197. <https://doi.org/10.1073/pnas.1809474115>
- [34] Canfield, R.L., Jusko, T.A. and Kordas, K. (2005) Environmental Lead Exposure and Children's Cognitive Function. *Rivista italiana di pediatria*, **31**, 293-300.
- [35] Jiang, J.H., Ge, G., Gao, K., Pang, Y., Chai, R.C., Jia, X.H., *et al.* (2015) Calcium Signaling Involvement in Cadmium-Induced Astrocyte Cytotoxicity and Cell Death through Activation of MAPK and PI3K/Akt Signaling Pathways. *Neurochemical Research*, **40**, 1929-1944. <https://doi.org/10.1007/s11064-015-1686-y>
- [36] Kopatz, V., Wen, K., Kovács, T., Keimowitz, A.S., Pichler, V., Widder, J., *et al.* (2023) Micro- and Nanoplastics Breach the Blood-Brain Barrier (BBB): Biomolecular Corona's Role Revealed. *Nanomaterials*, **13**, Article 1404. <https://doi.org/10.3390/nano13081404>
- [37] Kaur, M., Sharma, A., John, P. and Bhatnagar, P. (2024) Manifestation of Polystyrene Microplastic Accumulation in Brain with Emphasis on Morphometric and Histopathological Changes in Limbic Areas of Swiss Albino Mice. *Neurotoxicology*, **105**, 231-246. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2024.10.008>
- [38] Roman, P., Cardona, D., Sempere, L. and Carvajal, F. (2019) Microbiota and Organophosphates. *NeuroToxicology*, **75**, 200-208. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2019.09.013>
- [39] Hill, T.R., Granic, A. and Aspray, T.J. (2018) Vitamin D and Ageing. In: Harris, J. and Korolchuk, V., Eds., *Biochemistry and Cell Biology of Ageing: Part I Biomedical Science*, Springer, 191-220. https://doi.org/10.1007/978-981-13-2835-0_8
- [40] Mikkelsen, K. and Apostolopoulos, V. (2018) B Vitamins and Ageing. In: Harris, J. and Korolchuk, V., Eds., *Biochemistry and Cell Biology of Ageing: Part I Biomedical Science*, Springer, 451-470. https://doi.org/10.1007/978-981-13-2835-0_15
- [41] Simes, D.C., Viegas, C.S.B., Araújo, N. and Marreiros, C. (2019) Vitamin K as a Powerful Micronutrient in Aging and Age-Related Diseases: Pros and Cons from Clinical Studies. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article 4150. <https://doi.org/10.3390/ijms20174150>
- [42] Bourre, J.M. (2006) Effects of Nutrients (in Food) on the Structure and Function of the Nervous System: Update on Dietary Requirements for Brain. Part 1: Micronutrients. *Journal of Nutrition Health & Aging*, **10**, 386-399.
- [43] Bowlby, J. (1982) Attachment and Loss: Retrospect and Prospect. *American Journal of Orthopsychiatry*, **52**, 664-678. <https://doi.org/10.1111/j.1939-0025.1982.tb01456.x>
- [44] 王书荃, 张冬冬. 国外学习障碍研究的历史和现状[J]. 中国特殊教育, 1996(3): 42-48.
- [45] 毛荣建. 学习障碍儿童教育概论[M]. 天津: 天津教育出版社, 2007.
- [46] Sylvia Farnham Diggory, 等, 著. 学习失能[M]. 金娣, 等, 译. 沈阳: 辽海出版社, 2000: 18-22.
- [47] 臧传丽, 沈德立. 计算的脑科学研究及其对数学教育的启示[J]. 心理与行为研究, 2008(1): 65-69.
- [48] 白学军, 臧传丽. 发展性计算障碍研究及数学教育对策[J]. 辽宁师范大学学报, 2006(1): 45-49.
- [49] Nicolson, R.I., Fawcett, A.J., Berry, E.L., Jenkins, I.H., Dean, P. and Brooks, D.J. (1999) Association of Abnormal Cerebellar Activation with Motor Learning Difficulties in Dyslexic Adults. *The Lancet*, **353**, 1662-1667. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(98\)09165-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(98)09165-x)
- [50] World Health Organization (2015) WHO Global Strategy on People-Centred and Integrated Health Services: Interim Report. World Health Organization.
- [51] Chessare, J.B., Joost, J., Smith, J., Zinna, D. and Pohorecki, S. (1988) Multidisciplinary Team Evaluation of School Dysfunction. *Clinical Pediatrics*, **27**, 201-205. <https://doi.org/10.1177/000992288802700406>
- [52] Hendriksen, J.G.M., Keulers, E.H.H., Feron, F.J.M., Wassenberg, R., Jolles, J. and Vles, J.S.H. (2007) Subtypes of Learning Disabilities: Neuropsychological and Behavioural Functioning of 495 Children Referred for Multidisciplinary

- Assessment. *European Child & Adolescent Psychiatry*, **16**, 517-524. <https://doi.org/10.1007/s00787-007-0630-3>
- [53] Lamb, B.W., Brown, K.F., Nagpal, K., Vincent, C., Green, J.S.A. and Sevdalis, N. (2011) Quality of Care Management Decisions by Multidisciplinary Cancer Teams: A Systematic Review. *Annals of Surgical Oncology*, **18**, 2116-2125. <https://doi.org/10.1245/s10434-011-1675-6>
- [54] Brown, G.T.F., Bekker, H.L. and Young, A.L. (2022) Quality and Efficacy of Multidisciplinary Team (MDT) Quality Assessment Tools and Discussion Checklists: A Systematic Review. *BMC Cancer*, **22**, Article No. 286. <https://doi.org/10.1186/s12885-022-09369-8>
- [55] Stanovich, K.E. and Siegel, L.S. (1994) Phenotypic Performance Profile of Children with Reading Disabilities: A Regression-Based Test of the Phonological-Core Variable-Difference Model. *Journal of Educational Psychology*, **86**, 24-53. <https://doi.org/10.1037//0022-0663.86.1.24>
- [56] Fuchs, D., Compton, D.L., Fuchs, L.S., Bouton, B. and Caffrey, E. (2011) The Construct and Predictive Validity of a Dynamic Assessment of Young Children Learning to Read: Implications for RTI Frameworks. *Journal of Learning Disabilities*, **44**, 339-347. <https://doi.org/10.1177/0022219411407864>
- [57] Gresham, F.M., MacMillan, D.L., Beebe-Frankenberger, M.E. and Bocian, K.M. (2000) Treatment Integrity in Learning Disabilities Intervention Research: Do We Really Know How Treatments Are Implemented? *Learning Disabilities Research and Practice*, **15**, 198-205. https://doi.org/10.1207/sldrp1504_4
- [58] Toste, J.R., Compton, D.L., Fuchs, D., Fuchs, L.S., Gilbert, J.K., Cho, E., et al. (2014) Understanding Unresponsiveness to Tier 2 Reading Intervention: Exploring the Classification and Profiles of Adequate and Inadequate Responders in First Grade. *Learning Disability Quarterly*, **37**, 192-203. <https://doi.org/10.1177/0731948713518336>
- [59] Engel, G.L. (1977) The Need for a New Medical Model: A Challenge for Biomedicine. *Science*, **196**, 129-136. <https://doi.org/10.1126/science.847460>
- [60] Taylor, M.F., Houghton, S. and Chapman, E. (2003) Primitive Reflexes and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Developmental Origins of Classroom Dysfunction. *International Journal of Special Education*, **19**, 23-37.
- [61] 金星明, 禹东川. 注意缺陷多动障碍标准化门诊建设与规范化管理[M]. 北京: 科学出版社, 2019.
- [62] Group, N.Z.G. (2009) Identification of Common Mental Disorders and Management of Depression in Primary Care. *Midwifery News*.
- [63] May, C.R., Mair, F., Finch, T., MacFarlane, A., Dowrick, C., Treweek, S., et al. (2009) Development of a Theory of Implementation and Integration: Normalization Process Theory. *Implementation Science*, **4**, Article No. 29. <https://doi.org/10.1186/1748-5908-4-29>
- [64] Kadesjö, B. and Gillberg, C. (2001) The Comorbidity of ADHD in the General Population of Swedish School-Age Children. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, **42**, 487-492. <https://doi.org/10.1111/1469-7610.00742>
- [65] Kaplan, B.J., N. Wilson, B., Dewey, D. and Crawford, S.G. (1998) DCD May Not Be a Discrete Disorder. *Human Movement Science*, **17**, 471-490. [https://doi.org/10.1016/s0167-9457\(98\)00010-4](https://doi.org/10.1016/s0167-9457(98)00010-4)
- [66] Rochelle, K.S.H., Witton, C. and Talcott, J.B. (2008) Symptoms of Hyperactivity and Inattention Can Mediate Deficits of Postural Stability in Developmental Dyslexia. *Experimental Brain Research*, **192**, 627-633. <https://doi.org/10.1007/s00221-008-1568-5>
- [67] Rochelle, K.S.H. and Talcott, J.B. (2006) Impaired Balance in Developmental Dyslexia? A Meta-Analysis of the Contending Evidence. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, **47**, 1159-1166. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2006.01641.x>
- [68] Barbaresi, W.J., Campbell, L., Diekroger, E.A., Froehlich, T.E., Liu, Y.H., O'Malley, E., et al. (2020) The Society for Developmental and Behavioral Pediatrics Clinical Practice Guideline for the Assessment and Treatment of Children and Adolescents with Complex Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Process of Care Algorithms. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, **41**, S58-S74. <https://doi.org/10.1097/dbp.0000000000000781>
- [69] McGuire, J.F., Piacentini, J., Brennan, E.A., Lewin, A.B., Murphy, T.K., Small, B.J., et al. (2014) A Meta-Analysis of Behavior Therapy for Tourette Syndrome. *Journal of Psychiatric Research*, **50**, 106-112. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.12.009>
- [70] Walkup, J.T., Albano, A.M., Piacentini, J., Birmaher, B., Compton, S.N., Sherrill, J.T., et al. (2008) Cognitive Behavioral Therapy, Sertraline, or a Combination in Childhood Anxiety. *New England Journal of Medicine*, **359**, 2753-2766. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0804633>
- [71] Luty, S.E., Carter, J.D., McKenzie, J.M., Rae, A.M., Frampton, C.M.A., Mulder, R.T., et al. (2007) Randomised Controlled Trial of Interpersonal Psychotherapy and Cognitive-Behavioural Therapy for Depression. *British Journal of Psychiatry*, **190**, 496-502. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.106.024729>
- [72] Jensen, P.S., Arnold, L.E., Richters, J.E., et al. (1999) A 14-Month Randomized Clinical Trial of Treatment Strategies for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Archives of General Psychiatry*, **56**, 1073-1086.

- <https://doi.org/10.1001/archpsyc.56.12.1073>
- [73] Zhang, D., Bedogni, F., Boterberg, S., Camfield, C., Camfield, P., Charman, T., *et al.* (2019) Towards a Consensus on Developmental Regression. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, **107**, 3-5. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.08.014>
- [74] Thelen, E. and Smith, L.B. (1994) *A Dynamic Systems Approach to Development*. MIT Press.
- [75] Buckley, A.C. (1927) Observations Concerning Primitive Reflexes as Revealed in Reactions in Abnormal Mental States. *Brain*, **50**, 573-600. <https://doi.org/10.1093/brain/50.3-4.573>
- [76] Grzywniak, C. (2017) Integration Exercise Programme for Children with Learning Difficulties Who Have Preserved Vestigial Primitive Reflexes. *Acta Neuropsychologica*, **15**, Article No. 8. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0010.5491>
- [77] Feldhacker, D., Cosgrove, R., Feiten, B., Schmidt, K. and Stewart, M. (2021) Relationship between Retained Primitive Reflexes and Scholastic Performance. *The American Journal of Occupational Therapy*, **75**, 7512505164p1. <https://doi.org/10.5014/ajot.2021.75s2-rp164>
- [78] Melillo, R., Leisman, G., Mualem, R., Ornai, A. and Carmeli, E. (2020) Persistent Childhood Primitive Reflex Reduction Effects on Cognitive, Sensorimotor, and Academic Performance in ADHD. *Frontiers in Public Health*, **8**, Article 431835. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.431835>
- [79] Chambers, M.E. and Sugden, D.A. (2014) Intervention for Young Children Displaying Coordination Disorders. *Journal of Early Childhood Research*, **14**, 115-131. <https://doi.org/10.1177/1476718x14548780>
- [80] Rider, B.A. (1972) Relationship of Postural Reflexes to Learning Disabilities. *The American Journal of Occupational Therapy*, **26**, 239-243.
- [81] Case-Smith, J., Frolek Clark, G.J. and Schlabach, T.L. (2013) Systematic Review of Interventions Used in Occupational Therapy to Promote Motor Performance for Children Ages Birth-5 Years. *The American Journal of Occupational Therapy*, **67**, 413-424. <https://doi.org/10.5014/ajot.2013.005959>
- [82] Mailloux, Z., Leão, M., Becerra, T.A., Mori, A.B., Soechting, E., Roley, S.S., *et al.* (2014) Modification of the Postrotary Nystagmus Test for Evaluating Young Children. *The American Journal of Occupational Therapy*, **68**, 514-521. <https://doi.org/10.5014/ajot.2014.011031>
- [83] Beilin, H. and Fireman, G. (1999) The Foundation of Piaget's Theories: Mental and Physical Action. *Advances in Child Development and Behavior*, **27**, 221-246. [https://doi.org/10.1016/s0065-2407\(08\)60140-8](https://doi.org/10.1016/s0065-2407(08)60140-8)
- [84] Kirby, A., Sugden, D., Beveridge, S., Edwards, L. and Edwards, R. (2008) Dyslexia and Developmental Co-Ordination Disorder in Further and Higher Education—Similarities and Differences. Does the 'Label' Influence the Support Given? *Dyslexia*, **14**, 197-213. <https://doi.org/10.1002/dys.367>
- [85] Gibbs, J., Appleton, J. and Appleton, R. (2007) Dyspraxia or Developmental Coordination Disorder? Unravelling the Enigma. *Archives of Disease in Childhood*, **92**, 534-539. <https://doi.org/10.1136/adc.2005.088054>
- [86] Roeltgen, D.P. and Lacey, E.H. (2010) Reading, Writing, and Their Disorders. *Continuum*, **16**, 59-68. <https://doi.org/10.1212/01.con.0000368260.15544.35>
- [87] Johnson, J.P., Ross, K. and Kiran, S. (2017) Multi-step Treatment for Acquired Alexia and Agraphia (Part I): Efficacy, Generalisation, and Identification of Beneficial Treatment Steps. *Neuropsychological Rehabilitation*, **29**, 534-564. <https://doi.org/10.1080/09602011.2017.1311271>
- [88] Ross, K., Johnson, J.P. and Kiran, S. (2017) Multi-Step Treatment for Acquired Alexia and Agraphia (Part II): A Dual-Route Error Scoring System. *Neuropsychological Rehabilitation*, **29**, 565-604. <https://doi.org/10.1080/09602011.2017.1311796>
- [89] Winstein, C.J., Stein, J., Arena, R., *et al.* (2013) Guidelines for Adult Stroke Rehabilitation and Recovery a Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, **47**, e98-e169.
- [90] Greener, J., Enderby, P. and Whurr, R. (2001) Pharmacological Treatment for Aphasia Following Stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **119**, CD000424. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd000424>
- [91] Shah-Basak, P., Boukrina, O., Li, X.R., *et al.* (2023) Targeted Neurorehabilitation Strategies in Post-Stroke Aphasia. *Restorative Neurology & Neuroscience*, **41**, 129-191.
- [92] Cichon, N., Włodarczyk, L., Saluk-Bijak, J., Bijak, M., Redlicka, J., Gorniak, L., *et al.* (2021) Novel Advances to Post-Stroke Aphasia Pharmacology and Rehabilitation. *Journal of Clinical Medicine*, **10**, Article 3778. <https://doi.org/10.3390/jcm10173778>
- [93] Rusconi, M.L. and Carelli, L. (2012) Long-Term Efficacy of Prism Adaptation on Spatial Neglect: Preliminary Results on Different Spatial Components. *The Scientific World Journal*, **2012**, Article ID: 618528. <https://doi.org/10.1100/2012/618528>
- [94] Kruisdijk, J.J.M., Koelman, J.H.T.M., Ongerboer de Visser, B.W., de Haan, R.J. and Speelman, J.D. (2006) Botulinum Toxin for Writer's Cramp: A Randomised, Placebo-Controlled Trial and 1-Year Follow-up. *Journal of Neurology*,

- Neurosurgery & Psychiatry*, **78**, 264-270. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.083170>
- [95] Singam, N.V., Dwivedi, A. and Espay, A.J. (2013) Writing Orthotic Device for the Management of Writer's Cramp. *Frontiers in Neurology*, **4**, Article 2. <https://doi.org/10.3389/fneur.2013.00002>
- [96] Goodale, M.A. and Milner, A.D. (1992) Separate Visual Pathways for Perception and Action. *Trends in Neurosciences*, **15**, 20-25. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(92\)90344-8](https://doi.org/10.1016/0166-2236(92)90344-8)
- [97] Heutink, J., Indorf, D.L. and Cordes, C. (2018) The Neuropsychological Rehabilitation of Visual Agnosia and Balint's Syndrome. *Neuropsychological Rehabilitation*, **29**, 1489-1508. <https://doi.org/10.1080/09602011.2017.1422272>
- [98] Black, L.I., Clarke, T.C., Barnes, P.M., et al. (2015) Use of Complementary Health Approaches among Children Aged 4-17 Years in the United States: National Health Interview Survey, 2007-2012. *National Health Statistics Reports*, No. 78, 1-19.
- [99] Kidd, P.M. (2002) Autism, an Extreme Challenge to Integrative Medicine. Part 2: Medical Management. *Alternative Medicine Review*, **7**, 472-499.
- [100] Liu, Z., Li, N. and Neu, J. (2005) Tight Junctions, Leaky Intestines, and Pediatric Diseases. *Acta Paediatrica*, **94**, 386-393. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2005.tb01904.x>
- [101] Williams, T.A., Mars, A.E., Buyske, S.G., et al. (2007) Risk of Autistic Disorder in Affected Offspring of Mothers with a Glutathione S-Transferase P1 Haplotype. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, **161**, 356-361.
- [102] Wakefield, A.J., Puleston, J.M., Montgomery, S.M., Anthony, A., O'Leary, J.J. and Murch, S.H. (2002) The Concept of Entero-Colonic Encephalopathy, Autism and Opioid Receptor Ligands. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **16**, 663-674. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2002.01206.x>
- [103] Blaylock, R.L. (2015) A Possible Central Mechanism in Autism Spectrum Disorders, Part 1. *Alternative Therapies in Health & Medicine*, **14**, 46-53.
- [104] Pinart, M., Dötsch, A., Schlicht, K., Laudes, M., Bouwman, J., Forslund, S.K., et al. (2021) Gut Microbiome Composition in Obese and Non-Obese Persons: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, **14**, Article 12. <https://doi.org/10.3390/nu14010012>
- [105] Rosés, C., Cuevas-Sierra, A., Quintana, S., Riezu-Boj, J.I., Martínez, J.A., Milagro, F.I., et al. (2021) Gut Microbiota Bacterial Species Associated with Mediterranean Diet-Related Food Groups in a Northern Spanish Population. *Nutrients*, **13**, Article 636. <https://doi.org/10.3390/nu13020636>
- [106] Rettura, F., Lambiase, C., Grosso, A., Rossi, A., Tedeschi, R., Ceccarelli, L., et al. (2023) Role of Low-Fodmap Diet in Functional Dyspepsia: "Why", "When", and "to Whom". *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, **62**, Article ID: 101831. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2023.101831>
- [107] Potter, M.D.E., Duncanson, K., Jones, M.P., et al. (2020) Asia-Pacific Guidelines for Managing Functional Dyspepsia Over-Lapping with Other Gastrointestinal Symptoms. *Nutrients*, **12**, Article 1947.
- [108] Lacy, B.E., Chase, R.C. and Cangemi, D.J. (2023) The Treatment of Functional Dyspepsia: Present and Future. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, **17**, 9-20. <https://doi.org/10.1080/17474124.2023.2162877>
- [109] Maes, M.L., Fixen, D.R. and Linnebur, S.A. (2017) Adverse Effects of Proton-Pump Inhibitor Use in Older Adults: A Review of the Evidence. *Therapeutic Advances in Drug Safety*, **8**, 273-297. <https://doi.org/10.1177/2042098617715381>
- [110] Pittayanon, R., Yuan, Y., Bollegala, N.P., Khanna, R., Lacy, B.E., Andrews, C.N., et al. (2018) Prokinetics for Functional Dyspepsia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Control Trials. *American Journal of Gastroenterology*, **114**, 233-243. <https://doi.org/10.1038/s41395-018-0258-6>
- [111] Ford, A.C., Luthra, P., Tack, J., Boeckstaens, G.E., Moayyedi, P. and Talley, N.J. (2015) Efficacy of Psychotropic Drugs in Functional Dyspepsia: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gut*, **66**, 411-420. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-310721>
- [112] Kumar, M., Yachha, S.K., Aggarwal, R., et al. (1996) Healing of Chronic Antral Gastritis: Effect of Sucralfate and Colloidal Bismuth Subcitrate. *Indian Journal of Gastroenterology*, **15**, 90-93.
- [113] Oh, J.H., Kwon, J.G., Jung, H., Tae, C.H., Song, K.H., Kang, S.J., et al. (2020) Clinical Practice Guidelines for Functional Dyspepsia in Korea. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, **26**, 29-50. <https://doi.org/10.5056/jnm19209>
- [114] Huh, C.W., Youn, Y.H., Jung, D.H., Cha, R.R., Kim, Y.J., Jung, K., et al. (2024) Efficacy of Tegoprazan in Patients with Functional Dyspepsia: A Prospective, Multicenter, Single-Arm Study. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, **30**, 313-321. <https://doi.org/10.5056/jnm23150>
- [115] Tack, J., Camilleri, M., Chang, L., Chey, W.D., Galligan, J.J., Lacy, B.E., et al. (2012) Systematic Review: Cardiovascular Safety Profile of 5-HT₄ Agonists Developed for Gastrointestinal Disorders. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **35**, 745-767. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2012.05011.x>
- [116] Pimentel, M., Saad, R.J., Long, M.D. and Rao, S.S.C. (2020) ACG Clinical Guideline: Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *American Journal of Gastroenterology*, **115**, 165-178. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000501>

- [117] Erdrich, S., Harnett, J.E., Hawrelak, J.A. and Myers, S.P. (2021) Re: European Guideline on Indications, Performance, and Clinical Impact of Hydrogen and Methane Breath Tests in Adult and Pediatric Patients. *United European Gastroenterology Journal*, **10**, 124-124. <https://doi.org/10.1002/ueg2.12184>
- [118] Caramia, G. (2008) Metchnikoff and the Centenary of Probiotics: An Update of Their Use in Gastroenteric Pathology during the Age of Development. *Minerva Pediatrica*, **60**, 1417-1435.
- [119] Losurdo, G., Cubisino, R., Barone, M., Principi, M., Leandro, G., Ierardi, E., et al. (2018) Probiotic Monotherapy and *Helicobacter pylori* Eradication: A Systematic Review with Pooled-Data Analysis. *World Journal of Gastroenterology*, **24**, 139-149. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i1.139>
- [120] Wang, F., Feng, J., Chen, P., Liu, X., Ma, M., Zhou, R., et al. (2017) Probiotics in *Helicobacter pylori* Eradication Therapy: Systematic Review and Network Meta-analysis. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, **41**, 466-475. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2017.04.004>
- [121] Gibson, G.R., Probert, H.M., Loo, J.V., Rastall, R.A. and Roberfroid, M.B. (2004) Dietary Modulation of the Human Colonic Microbiota: Updating the Concept of Prebiotics. *Nutrition Research Reviews*, **17**, 259-275. <https://doi.org/10.1079/nrr200479>
- [122] Bekar, O., Yilmaz, Y. and Gulden, M. (2011) Kefir Improves the Efficacy and Tolerability of Triple Therapy in Eradicating *Helicobacter pylori*. *Journal of Medicinal Food*, **14**, 344-347. <https://doi.org/10.1089/jmf.2010.0099>
- [123] Yoon, J.Y., Cha, J.M., Hong, S.S., Kim, H.K., Kwak, M.S., Jeon, J.W., et al. (2019) Fermented Milk Containing *Lactobacillus paracasei* and *Glycyrrhiza glabra* Has a Beneficial Effect in Patients with *Helicobacter pylori* Infection: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Medicine*, **98**, e16601. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000016601>
- [124] Techo, S., Visessanguan, W., Vilaichone, R. and Tanasupawat, S. (2018) Characterization and Antibacterial Activity against *Helicobacter pylori* of Lactic Acid Bacteria Isolated from Thai Fermented Rice Noodle. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, **11**, 92-102. <https://doi.org/10.1007/s12602-018-9385-z>
- [125] Shi, X., Zhang, J., Mo, L., Shi, J., Qin, M. and Huang, X. (2019) Efficacy and Safety of Probiotics in Eradicating *Helicobacter pylori*: A Network Meta-Analysis. *Medicine*, **98**, e15180. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000015180>
- [126] Hopkins, C.W.P., Powell, N., Norton, C., Dumbrell, J.L., Hayee, B. and Moulton, C.D. (2021) Cognitive Impairment in Adult Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of the Academy of Consultation-Liaison Psychiatry*, **62**, 387-403. <https://doi.org/10.1016/j.psychm.2020.10.002>
- [127] Liu, M., Li, D., Hong, X. and Sun, Z. (2022) Increased Risk for Dementia in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Population-Based Studies. *Frontiers in Neurology*, **13**, Article 813266. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.813266>
- [128] Khoshbin, K. and Camilleri, M. (2020) Effects of Dietary Components on Intestinal Permeability in Health and Disease. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, **319**, G589-G608. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00245.2020>
- [129] Singh, R., Chandrashekhara, S., Bodduluri, S.R., Baby, B.V., Hegde, B., Kotla, N.G., et al. (2019) Enhancement of the Gut Barrier Integrity by a Microbial Metabolite through the Nrf2 Pathway. *Nature Communications*, **10**, Article No. 89. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-07859-7>
- [130] Krishna Rao, R. (2012) Role of Glutamine in Protection of Intestinal Epithelial Tight Junctions. *Journal of Epithelial Biology and Pharmacology*, **5**, 47-54. <https://doi.org/10.2174/1875044301205010047>
- [131] Farré, R., Fiorani, M., Abdu Rahiman, S. and Matteoli, G. (2020) Intestinal Permeability, Inflammation and the Role of Nutrients. *Nutrients*, **12**, Article 1185. <https://doi.org/10.3390/nu12041185>
- [132] Baj, J., Flieger, W., Flieger, M., Forma, A., Sitarz, R., Skórzyńska-Dziduszko, K., et al. (2021) Autism Spectrum Disorder: Trace Elements Imbalances and the Pathogenesis and Severity of Autistic Symptoms. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, **129**, 117-132. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.07.029>
- [133] Goullé, J., Mahieu, L., Castermant, J., Neveu, N., Bonneau, L., Lainé, G., et al. (2005) Metal and Metalloid Multi-Elementary ICP-MS Validation in Whole Blood, Plasma, Urine and Hair: Reference Values. *Forensic Science International*, **153**, 39-44. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2005.04.020>
- [134] Yasuda, H. and Tsutsui, T. (2013) Assessment of Infantile Mineral Imbalances in Autism Spectrum Disorders (ASDs). *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **10**, 6027-6043. <https://doi.org/10.3390/ijerph10116027>
- [135] James, S., Stevenson, S.W., Silove, N. and Williams, K. (2015) Chelation for Autism Spectrum Disorder (ASD). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **5**, CD010766. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd010766.pub2>
- [136] Stangle, D.E., Smith, D.R., Beaudin, S.A., Strawderman, M.S., Levitsky, D.A. and Strupp, B.J. (2007) Succimer Chelation Improves Learning, Attention, and Arousal Regulation in Lead-Exposed Rats but Produces Lasting Cognitive Impairment in the Absence of Lead Exposure. *Environmental Health Perspectives*, **115**, 201-209.

- <https://doi.org/10.1289/ehp.9263>
- [137] Folven, K.I., Glover, C.N., Malde, M.K. and Lundebye, A. (2009) Does Selenium Modify Neurobehavioural Impacts of Developmental Methylmercury Exposure in Mice? *Environmental Toxicology and Pharmacology*, **28**, 111-119. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2009.03.007>
- [138] Nakamura, M., Hachiya, N., Murata, K., Nakanishi, I., Kondo, T., Yasutake, A., *et al.* (2014) Methylmercury Exposure and Neurological Outcomes in Taiji Residents Accustomed to Consuming Whale Meat. *Environment International*, **68**, 25-32. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2014.03.005>
- [139] Pogue, A.I. and Lukiw, W.J. (2014) The Mobilization of Aluminum into the Biosphere. *Frontiers in Neurology*, **5**, Article 262. <https://doi.org/10.3389/fneur.2014.00262>
- [140] Garcimartín, A., Merino, J.J., Santos-López, J.A., López-Oliva, M.E., González, M.P., Sánchez-Muniz, F.J., *et al.* (2015) Silicon as Neuroprotector or Neurotoxic in the Human Neuroblastoma SH-SY5Y Cell Line. *Chemosphere*, **135**, 217-224. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2015.04.060>
- [141] Smith, D.R. and Strupp, B.J. (2023) Animal Models of Childhood Exposure to Lead or Manganese: Evidence for Impaired Attention, Impulse Control, and Affect Regulation and Assessment of Potential Therapies. *Neurotherapeutics*, **20**, 3-21. <https://doi.org/10.1007/s13311-023-01345-9>
- [142] Pinto Payares, D.V., Spooner, L., Vosters, J., Dominguez, S., Patrick, L., Harris, A., *et al.* (2024) A Systematic Review on the Role of Mitochondrial Dysfunction/Disorders in Neurodevelopmental Disorders and Psychiatric/Behavioral Disorders. *Frontiers in Psychiatry*, **15**, Article 1389093. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2024.1389093>
- [143] Parikh, S., Saneto, R., Falk, M.J., Anselm, I., Cohen, B.H. and Haas, R. (2009) A Modern Approach to the Treatment of Mitochondrial Disease. *Current Treatment Options in Neurology*, **11**, 414-430. <https://doi.org/10.1007/s11940-009-0046-0>
- [144] Yorek, M.A. (2003) The Role of Oxidative Stress in Diabetic Vascular and Neural Disease. *Free Radical Research*, **37**, 471-480. <https://doi.org/10.1080/1071576031000083161>
- [145] Kelso, G.F., Porteous, C.M., Coulter, C.V., Hughes, G., Porteous, W.K., Ledgerwood, E.C., *et al.* (2001) Selective Targeting of a Redox-Active Ubiquinone to Mitochondria within Cells. *Journal of Biological Chemistry*, **276**, 4588-4596. <https://doi.org/10.1074/jbc.m009093200>
- [146] Kang, H., Lee, Y., Kim, H.D., Lee, J.S. and Slama, A. (2006) Safe and Effective Use of the Ketogenic Diet in Children with Epilepsy and Mitochondrial Respiratory Chain Complex Defects. *Epilepsia*, **48**, 82-88. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00906.x>
- [147] Hanley, K., Jiang, Y., Crumrine, D., Bass, N.M., Appel, R., Elias, P.M., *et al.* (1997) Activators of the Nuclear Hormone Receptors PPAR α and FXR Accelerate the Development of the Fetal Epidermal Permeability Barrier. *Journal of Clinical Investigation*, **100**, 705-712. <https://doi.org/10.1172/jci119583>
- [148] Simopoulos, A.P. (2003) Importance of the Ratio of ω -6/ ω -3 Essential Fatty Acids: Evolutionary Aspects. *World Review of Nutrition and Dietetics*, **92**, 1-22. <https://doi.org/10.1159/000073788>
- [149] Bhatti, J.S., Bhatti, G.K. and Reddy, P.H. (2017) Mitochondrial Dysfunction and Oxidative Stress in Metabolic Disorders—A Step Towards Mitochondria Based Therapeutic Strategies. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Molecular Basis of Disease*, **1863**, 1066-1077. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2016.11.010>
- [150] Liang, X., Li, R., Wong, S.H.S., Sum, R.K.W., Wang, P., Yang, B., *et al.* (2021) The Effects of Exercise Interventions on Executive Functions in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Medicine*, **52**, 75-88. <https://doi.org/10.1007/s40279-021-01545-3>