

孤独症谱系障碍的遗传基础与神经机制*

李 晶^{1, 2)} 林珠梅^{1, 2)} 朱莉琪^{1)**}

(¹⁾ 中国科学院心理研究所行为科学重点实验室, 北京 100101; (²⁾ 中国科学院大学, 北京 100049)

摘要 孤独症谱系障碍(autism spectrum disorder, ASD)是一种神经精神障碍, 主要表现为社会交往障碍、交流障碍以及局限性的兴趣和重复刻板的行为模式三个主要核心症状。本文介绍了 ASD 的遗传基础和神经机制的最新研究进展。ASD 具有较高的遗传率, 且 ASD 个体的 5-羟色胺和睾丸激素都较高。神经影像学研究发现, ASD 个体的杏仁核、扣带回、梭状回、镜像神经元和前额叶等大脑区域在结构和功能上都与正常发育个体存在差异, 但在个别区域激活模式的差异方向上仍存在不一致的地方。此外, 功能连接的研究结果也证实了 ASD 个体连接不良的假设。未来的研究应该更多地着眼于如何利用这些基础研究成果为临床上提出有效的治疗和训练方式。

关键词 孤独症谱系障碍, 基因, 脑功能, 脑功能连接

学科分类号 B844

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2011.00519

1943 年, 美国精神病学家 Kanner 首次报道并命名孤独症(autism), 但随着研究的不断深入, 目前国内外越来越倾向于用孤独症谱系障碍(autism spectrum disorder, ASDs)这一新的名称。ASDs 是由多种不同原因引起的以社会交往障碍为核心表现的综合征, 包括孤独症、Asperger 综合征(AS)以及广泛性发育障碍未分类型(PDD-NOS)^[1]。该疾病病因复杂, 预后不良, 易导致患者终生残疾。ASD 个体主要表现为社会交往障碍、交流障碍以及局限性的兴趣和重复刻板的行为模式三方面的症状, 同时可能伴有注意力缺陷等症状^[2]。目前仍没有有效的药物治疗方法, 主要以教育训练为主要的治疗方法, 教育训练也是在不同程度上改善患者的症状, 而很难完全消除症状。因此, 孤独症谱系障碍给家庭和社会造成沉重负担, 成为当今全世界面临的一个巨大的公共健康问题。关于孤独症谱系障碍表现背后的神经基础及机制, 众多的研究从不同的方面进行了探讨, 本文将从孤独症的主要缺陷出发对其遗传基础及神经机制进行系统概述, 以提供对孤独症生物机制的深入概括的理解。

1 孤独症谱系障碍的主要缺陷

孤独症的诊断标准主要包括三个领域的缺陷^[3]。第一个是社会交往缺陷, 包括非言语交流行为的应用存在显著的损害, 如目光交流、面部表情、手势的应用等, 不能自发地分享欢乐、兴趣等, 缺乏社交互动。第二个是言语交流方面的缺陷, 包括言语发育缺乏或者延迟、提出和维持谈话能力损害, 存在刻板重复的言语, 缺乏想象性的游戏技能。第三个缺陷包括局限性兴趣和重复刻板的行为模式, 包括对某些事物固定的、异常的兴趣, 刻板的行为或者仪式, 手部、身体的重复动作等。在阐述 ASD 个体缺陷的生物学基础之前, 了解这种缺陷的行为特征是非常有用的。

* 国家重点基础研究发展计划(973)(2010CB8339004)和国家自然科学基金(30970911)资助项目。

** 通讯联系人。

Tel: 010-64836643, E-mail: zhulq@psych.ac.cn

收稿日期: 2011-11-08, 接受日期: 2012-05-10

1.1 社会交往缺陷

孤独症个体的核心症状是社会交往缺陷, 主要表现在以下 6 个方面. 首先, ASD 个体在社会定向(social orientation)上存在缺陷. 正常发育的儿童在出生后不久就能注意到社会性刺激, 但是 ASD 儿童比对照组个体更少可能会优先注视或定向于社会性刺激^[3]. 其次, ASD 个体在联合注意上存在缺陷. 联合注意能力的表现形式包括分享、追随及定向注意. 而 ASD 儿童在多种表现形式的联合注意上都存在缺陷, 这甚至成为社会定向缺陷更为普遍的一个原因^[4]. 社会缺陷的第三个方面是面孔信息的加工. 正常发育的婴儿在出生后就表现出对人类面孔的优先注视, 而 ASD 婴儿缺乏对面孔的注意. 例如, 研究发现^[5]4.5~13 岁的孤独症儿童更多地看面部的嘴巴区域, 而对照组更多地看眼睛, 导致孤独症个体比对照组个体面孔识别的准确性和有效性都有所减少. 第四个方面是动作模仿. 1 岁正常婴儿能够依据复杂的社会线索选择性地、灵敏地模仿他人的行为. 而 ASD 儿童对手、面部和身体动作的自发和被动的模仿上都存在缺陷, 在针对客体简单动作的模仿上也存在缺陷^[6]. 第五, ASD 个体对他人情绪性线索的反应程度存在异常^[7]. ASD 个体在根据视觉和声音的线索来识别情绪上存在困难, 对他人悲痛表现的反应也与正常对照组不同. 第六, 孤独症儿童在理解他人的心理状态上存在缺陷. ASD 个体在整合道德判断的心理状态信息(如: 信念、意图)上存在缺陷^[8]. ASD 成人在推理他人的读心策略的等级上存在选择性困难^[9].

虽然孤独症儿童的社会交往存在不同程度的障碍, 但是并不是所有的社会行为都受到了同样的损害^[10]. 例如, 在与其他人的交互过程中, 部分孤独症儿童对父母的社会性参与能给予正确地回应^[11]. 更多的是, 孤独症儿童能够理解他人作用于客体的行为意图^[12].

1.2 语言交流缺陷

所有的孤独症个体不论他们的总体功能性水平如何, 他们都会在语言和非语言交流上表现出某种形式的缺陷. 孤独症个体通常会表现出口语的延迟或是缺失, 这是诊断和预知孤独症的首要 and 核心症状. 更为重要的是, 没有获得口语能力的孤独症个体不能用其他的交流形式来进行补偿^[13]. 大约有 1/3~1/2 的孤独症个体没有获得具有交流功能的讲话技能, 即使获得这种技能的孤独症个体通常也会在姿势的使用或者其他形式的非语言交流上存在

缺陷^[13]. 这种语言技能上的广泛性损伤, 以及在使用其他交流形式上存在的困难, 被称为语言交流缺陷.

1.3 局限性兴趣和重复刻板的行为模式

ASD 患者对重复行为、惯例和保持相同性有非常强烈的要求. 孤独症儿童通常会存在执行功能上的缺陷, 表现出反应抑制困难, 信息整合过程受损, 而且 ASD 儿童的自我控制受损也与抑制缺陷有关. 抑制缺陷可能是造成孤独症个体重复刻板行为的一个主要原因. 强有力的证据是孤独症个体在测量执行功能的威斯康星卡片分类任务(Wisconsin card sorting test, WCST)上的表现比较差^[14]. 已有研究最主要的发现是孤独症个体倾向于表现出持续性错误, 在改变认知定势上存在困难, 同时在计划任务中也表现出缺陷^[15]. 尽管存在这种执行功能障碍的证据, 但缺乏执行功能测量与重复刻板行为症状之间关系的直接证据, 而且许多发展障碍, 诸如多动症、唐氏综合征等, 也存在执行功能方面的困难, 说明执行功能异常可能不是 ASD 的一个核心特征.

2 基因基础

行为遗传学研究发现 ASD 具有高遗传率. ASD 是一种遗传生物缺陷疾病, 发病与多个染色体的诸多基因变异有关. 虽然引起孤独症的具体基因仍是不清楚的, 但在连锁和关联分析上仍有所进展.

连锁分析: 它是基于家系研究的一种方法, 是利用遗传标记在家系中进行分型, 再利用数学手段计算遗传标记在家系中是否与疾病产生共分离. 根据孟德尔分离率, 如果同一染色体上的位点不连锁, 那么遗传标记将独立于致病基因而分离, 与致病基因位于同一单倍体或不同单倍体的机会各占一半, 否则表明连锁的存在. 连锁分析是通过鉴定经多代传递仍完整的单倍型为基础的, 检测在一个家系中等位基因与疾病的传递是否相关. 至少两个对孤独症的定性连锁分析报告了在染色体 1p、2q、3q、6q、7q、13、16p、17q、19p 和 Xq 区域上存在连锁^[16]. 近期的一项高密度全基因组调查^[17]发现在 3 个早前确认的区域存在显著的峰值(3q13.2-q13.31、3q26.31-q27.3 和 20q11.21-q13.12). 虽然许多被公认的染色体区域已经得到了确认, 但只有 17q 在独立的样本中得到了复制. 最大的多点协同全基因组孤独症连锁研究发现, 尽管收集了最大的

样本,但仅有染色体 11p 上的连锁峰值被认为具有“暗示性”。Wassink 等^[18]的研究发现孤独症个体在 4 个染色体区域(1q、13p、16q 和 Xq)上存在连锁的实验证据不断增加,而在染色体 7q 和 13q 上存在连锁的实验证据不断减少。

关联研究:关联研究则是通过鉴定经许多代数传递后仍保留完好的相邻近 DNA 变异之间的 DNA 片段,检测在一个群体中疾病和等位基因的相关性的存在与否。关联研究可以确认孤独症个体过度表征的基因变体^[16]。几个关联研究已经对全基因组连锁扫描中确定的几个兴趣区内的候选基因进行了检测,并对卷入孤独症生物通路的候选基因的贡献也进行了检测。Anderson 等^[19]对 403 个孤独症个体家庭基因分型的 45 个单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)检测了 105-HT 通路基因的连锁和关联,虽然结果并没有发现对任何 SNPs 存在连锁,但是染色体 11 上的基因 HTR3A 的标记与孤独症障碍存在显著关联,而且染色体 11 和 16 上的 2 个 SNPs 之间存在适度的交互。有研究发现在关联扫描中确定了 6 个染色体区域:2q、3p、6q、15q、16p 和 18q。

此外,对家族研究已经发现 ASD 存在很强的遗传成分。孤独症与许多的染色体异常有关,这种异常表现在间质的或终端的染色体缺失,均衡或不均衡的易位,以及除染色体 14 和染色体 20 之外的每个染色体的倒位^[20]。同卵双生子的一致性范围在 69%~95%之间,而异卵双生子之间的一致性范围在 0~24%之间。家庭研究已经证明在有一个孤独症孩子的家庭中,兄弟姐妹再患孤独症的风险概率是 2%~6%,这比最高估计也少于 1%的一般人的风险概率要明显高出许多^[21]。

Yang 和 Gill(2007 年)^[22]对已有的研究进行分析,发现孤独症的染色体区域 7q21.2~q36.2, 16p12.1~p13.3, 6q14.3~q23.2, 2q24.1~q33.1, 17q11.1~q21.2, 1q21~q44 和 3q21.3~q29 最有可能包含危险基因,结合神经病理学研究的结果,位于以上这些区域的基因在将来的基因研究中应优先关注。Vorstman 等(2006 年)^[23]也通过对以往研究的分析发现了其他先前没有被确认的位点,包括 2q37, 5p15, 11q25, 16q22.3, 17p11.2, 18q21.1, 18q23, 22q11.2, 22q13.3 和 Xp22.2~p22.3。尽管单基因混乱和染色体异常可能只解释所有孤独症案例中的一小部分,但孤独症行为和某些神经基因疾病的共同出现(如脆性 x 综合症、结节性硬化症、

15q 染色体激增综合症及其他)是更为明显的遗传病理学证据^[24]。

3 激素(神经递质)

研究发现,ASD 个体还受到各种激素的影响,主要包括 5-羟色胺(5-HT)、睾丸激素(fetal testosterone)和多巴胺(dopamine)。

5-羟色胺(5-HT):Whitaker-Azmitia 提出 ASD 个体的血羟色胺过多的理论,认为早期过多接触 5-羟色胺会导致 5-HT 受体减少,从而导致在发育后期 5-HT 效应的敏感性减少,这个理论得到了 ASD 动物模型的支持。另外,胎儿期接触可卡因、酒精等影响 5-HT 的药物将导致儿童患 ASD 的比率增加。ASD 个体比非 ASD 个体血小板中的 5-HT 提高了 25%~50%,青春期的这种差异达到了最大值,ASD 个体血小板中的 5-HT 有所提高得到了重复验证^[25]。另一方面,有研究发现,孤独症个体的 5-羟色胺转运体结合比对照组低,而前扣带回和后扣带回皮层上 5-羟色胺转运体结合的减少与孤独症个体社会认知的受损情况相关,孤独症个体的重复行为和狭隘兴趣与丘脑区域 5-羟色胺转运体结合的减少显著相关^[26]。

睾丸激素:胎儿睾丸激素与个体的认知和行为相关。孤独症可能是一些男性典型特质的极端证明,有研究证实了出生前雄性激素水平与儿童表现出更多孤独症特质相关的假设^[27]。神经解剖学研究发现,ASD 个体的大脑结构性差异(包括半球不对称)和高水平的胎儿雄性激素有关。胎儿雄性激素水平过高的女孩比她们胎儿期雄性激素水平正常的姐妹有更多的孤独症特质。这些发现支持了 ASD 个体的雄性激素理论,该理论指出胎儿雄性激素的增高会导致大脑发育的差异,而这可能是孤独症个体认知特质的原因^[28]。

多巴胺:Ernst 和同事^[29]使用 PET 考察了 14 个没有使用药物治疗的孤独症儿童和 10 个健康儿童的多巴胺递质情况,结果发现孤独症儿童在前额叶皮层前中部和枕叶皮层上多巴胺活动比率减少了 39%,前额叶皮层多巴胺能的减少可能是孤独症儿童认知受损的一个原因。另外一个研究考察了孤独症和正常儿童的多巴胺转运体情况上的差异,结果发现孤独症个体整个大脑区域的多巴胺转运体结合都比正常组个体有所增加,而纹状体和小脑区域的多巴胺转运体结合情况与正常组个体没有差异^[30]。此外,也有研究发现孤独症个体在眶额皮层的多巴胺转运体结合显著高于正常组个体^[26]。

虽然 ASD 具有高遗传率并受到内在激素的影响, 但一些科学家认为环境因素也扮演了不可忽视的角色, 孤独症是基因因素与环境因素相互作用的结果. 早期妊娠期的暴露是非常关键的, 因为异常的结构变化发生在胎儿大脑发展的早期. 研究发现当胎儿期过多接触化学接触镇静剂、2-丙基戊酸钠、迷索前列醇时, 孤独症风险会增加. 现在的焦点逐渐转到一系列具有神经毒性化学物质, 如杀虫剂、重金属、多氯化联二苯、多溴联苯醚, 人类经常能在食物、水、空气和其他产品中接触到这些混合物, 这也是孤独症和其他发育异常的一个可能原因^[21]. 此外, 一个最具有争议性的物质就是在水、空气和食物(如鱼)中经常会见到的汞, 同时童年期用于预防疾病的疫苗中所包含的复合物(工汞硫代水杨酸钠)中的汞成分也随着时间不断的累积^[21]. 有研究者证明就疫苗的毒性来说, 二乙汞是完全不同于甲基汞的一种复合物, 此外, 许多流行病学的研究发现二乙汞与罹患孤独症的风险之间没有关联, 工汞硫代水杨酸钠也不会引发孤独症^[21]. 但是争论仍在继续, 尤其是, 父母的担心以及一些流行病学和基础科学进一步揭示二乙汞的神经毒性效应使得这种担忧更为明显^[22].

4 脑神经机制研究

除了探讨基因和激素基础之外, 越来越多的研究考察了 ASD 个体的脑机制, 包括障碍源于大脑不同区域活动异常的研究和障碍源于脑功能连接异常两方面的证据.

4.1 障碍源于大脑不同区域活动异常的研究证据

4.1.1 杏仁核.

杏仁核主要参与的活动包括面孔加工、情绪识别、观点采择、社会判断、移情和威胁检测. 杏仁核的损伤会减少社会交互过程中目光对视的时间, 而且会损伤对基本情绪和社会性情绪的识别. 杏仁核的这些功能具有发育敏感性, 因为在生命早期杏仁核的损伤会削弱人类心理理论推理能力和动物的社会性游戏行为, 而生命晚期杏仁核的损伤则不会出现上述结果.

有影响力的模型都假设杏仁核在 ASD 中具有核心地位. 杏仁核发育的早期异常可能导致大脑发育的一系列缺陷, 这些缺陷导致孤独症个体在社会交流上存在障碍, ASD 个体的杏仁核在结构和功能上都与对照组有所差异. 孤独症个体杏仁核异常的证据来自 5 个方面^[23]: a. 尸检证据. 尸检的神

经解剖学研究发现孤独症个体杏仁核细胞的密度增加, 而体积是正常的. ASD 个体杏仁核的神经元数量减少, 尤其是外侧神经核上的神经元. b. 孤独症的动物模型. 灵长类动物的切除手术结果发现切除杏仁核会导致猴子不能发起社会互动, 而且不能对社会性姿势做出正确的反应. c. 孤独症个体与杏仁核切除病人临床表现的相似性. 杏仁核切除病人表现出社会判断缺陷, 从而导致他们具有和孤独症类似的临床表现. 孤独症个体和杏仁核损伤的病人也表现出相同的临床症状. d. 结构性神经影像. 结构性核磁成像研究发现孤独症的杏仁核体积有所减少. 此外, 磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)形态测量表明尽管孤独症的杏仁核体积是减小还是扩大存在不一致, 但是杏仁核的体积确实存在异常. e. 功能性神经影像. 功能性影像研究^[24]发现孤独症障碍与杏仁核的功能有密切关系, 但是这个障碍究竟是杏仁核激活的减弱有关, 还是与激活的增强有关仍是不清楚的. 相对于对照组被试来说, 孤独症个体在对面孔反应和通过面孔判断心理状态时, 杏仁核激活程度都有所减弱. 在涉及仅从眼部和从整个面孔识别表情的任务中, 相对于正常成人来说, ASD 成人杏仁核区域基本没有激活^[25]. ASD 个体在模仿过程中没有表现出左脑杏仁核活动的调节^[26]. 然而, 也有研究发现^[27], ASD 个体比对照组表现出更强的杏仁核激活情况, 这可能是因为在这个研究中 ASD 个体的注视时间与杏仁核激活程度之间存在相关, 而对照组个体在这两者上却并不存在相关. Monk 等^[28]发现, 当对情绪面孔的注意偏好相等时, ASD 个体杏仁核的激活程度比正常个体要强, 这可能是因为在这个研究中, 研究者额外考虑了不同群体在注意上存在的组间差异. 为了建立 ASD 个体大脑功能的一致性模型, 一个很重要的方面是需要考虑任务方面的因素, 如认知因素和熟悉度等.

4.1.2 扣带回.

ASD 个体扣带回的结构存在异常. 神经影像学研究发现 ASD 个体前扣带回(anterior cingulate cortex, ACC)的白质、总体积和静息新陈代谢率都有所减少, 而且左 ACC 区域的葡萄糖代谢预测了与社会交互以及语言和非语言交流相关的症状^[29].

ASD 个体扣带回激活程度是增强还是减弱并不是很清楚. 有研究发现 ASD 个体的扣带回激活程度有所增强. Schmitz 等^[40]使用功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)考察

了 ASD 个体和对照组个体金钱奖赏的神经基础, 结果发现当得到奖赏时, ASD 个体左脑前扣带回区域的激活程度比对照组更大, 而这一区域的激活程度与孤独症个体的社会交往能力呈负相关. Hall 等^[41]发现, 在尝试将人类说话声音的情绪与面孔表情进行匹配的任务中, ASD 成人的 ACC 区域比对照组表现出更大的激活, 但前者会表现出更多的错误, 这样的激活情况可能说明 ASD 个体需要较大的与任务相关的注意资源, 或者是视觉和听觉信息之间可能存在竞争.

另有研究发现 ASD 个体的扣带回激活程度有所减弱. Kana 等^[42]使用 go-no-go 任务的两个变式探讨了孤独症成人和对照组的反应抑制能力, 结果发现孤独症个体在包含 ACC 在内的与抑制有关的大脑区域的激活程度都较少. Kennedy 等^[43]发现, 在社会判断任务中, ASD 成人的腹侧 ACC 区域比非 ASD 成人的激活要少. ASD 个体扣带回激活程度方面的研究结果之所以存在不一致, 一个可能的原因是研究者所使用的实验任务有所不同, 在更易伴随情绪体验的实验任务中, ASD 个体扣带回的激活可能会增强, 而在较少引发情绪体验的认知判断任务中, ASD 个体扣带回的激活可能会减弱.

4.1.3 梭状回.

对于正常成人来说, 梭状回专门加工面孔信息, 被称为“梭状面孔区域”(fusiform face area, FFA), 这一区域对社会知觉起着重要作用. ASD 个体的 FFA 在结构和功能上的变化都很明显. 相对于对照组来说, ASD 个体 FFA 区域的灰质密度减少, 灰质体积增加, 而且神经元数量也减少, 尤其是右脑的 FFA 区域^[44].

神经影像学研究发现孤独症个体梭状回的病灶性缺损可能会引起他们对面孔表现出选择性活动. Wang 等^[45]发现当面部表情匹配时, ASD 个体梭状回上的激活显著低于正常组个体. Piggot 等^[46]发现在从面孔判断心理状态的任务中, 孤独症个体梭状回的激活程度也有所减弱. 但也有研究发现孤独症与正常个体在这一区域的激活程度上并不存在差异^[47].

此外, 研究发现面孔熟悉性可能会调节 ASD 个体梭状回的反应, 熟悉的面孔会引发更多的典型反应. Grelotti 等^[48]发现 ASD 个体的 FFA 对不熟悉的面孔没有表现出激活, 而对熟悉的面孔表现出了激活. Pierce 等^[49]发现, ASD 儿童的 FFA 对陌生成人的面孔表现出的激活相对弱, 而对熟悉的成

人、熟悉的儿童和不熟悉的儿童的面孔表现出更多的正常反应, 这可能是由于熟悉的或儿童的面孔能够引发 ASD 个体更多的兴趣和注意力, 从而导致个体的 FFA 对熟悉的成人面孔比不熟悉的成人面孔表现出更多的激活.

4.1.4 镜像神经元.

镜像神经元系统(mirror neuron system, MNS). 包括额下皮层(inferior frontal cortex, IFC, 由腹侧运动前区皮层和后额下回组成)和一部分顶下小叶(inferior parietal lobule, IPL). MNS 通常被认为是模仿能力的基础. MNS 对人类的动作进行反应, 也参与包括心理理论和移情在内的社会认知加工过程^[50]. 人类的镜像神经元与边缘系统和脑岛一起为人们理解并分享他人的情绪提供了神经基础.

MNS 活动的紊乱会阻碍对他人经验性的理解, 从而导致孤独症个体的社会性缺陷. 有研究者认为功能性模仿器的发育性缺陷, 尤其是 MNS, 可能是 ASD 个体模仿、心理理论、移情和实用性语言等缺陷的基础^[50]. 孤独症个体的 MNS 假设得到了各种研究技术和取向的支持. 结构影像研究发现 ASD 个体 MNS 的皮层厚度比对照组个体更薄, 而在童年期这一区域的皮层厚度与社会交往和语言交流缺陷的症状相关. 更多的是, 沟深度地图分析发现 ASD 儿童和青少年额下回的形状异常表现得更为严重. 功能影像研究发现人类 MNS 的功能紊乱也可能导致了 ASD 个体的社会性障碍. Dapretto 等^[34]使用 fMRI 调查了 ASD 个体的 MNS 活动, 要求被试对情绪性的面孔表情进行模仿和观察, 结果发现正常发育个体的 MNS 被激活, 而 ASD 个体并没有表现出这种模型, 尤其是额下回没有表现出显著的激活, 而且 ASD 个体 MNS 区域的激活情况与孤独症儿童社会性缺陷呈负相关. 在非模仿性动作执行过程中、对中性面孔加工及观察或模仿面部表情时, ASD 个体 MNS 区域的激活范围更小^[36]或是没有被激活, 而这一区域的激活程度与社会功能相关联. Villalobos 等^[51]发现 ASD 个体前额叶 MNS 存在缺陷. 这些结果说明镜像神经元功能紊乱可能是孤独症的一个核心缺陷, 而且镜像神经元的活动也能成为 ASD 个体缺陷程度的一个有效的生物学标记.

MNS 可能是 ASD 个体模仿缺陷的神经学基础. 定量研究 MNS 活动的最初方法是通过脑电图(electroencephalographic, EEG)对感觉运动皮层的 μ 节律进行记录. Altschuler 等^[52]的研究记录了

一个孤独症儿童的 μ 波抑制, 结果发现在观察他人的动作时, ASD 儿童缺乏 μ 波抑制, 这说明 MNS 可能存在缺陷. Oberman 等^[53]证实了这个结果, 他们发现 ASD 个体对自己表演的手部运动表现出 μ 抑制, 但却在观察手部运动时并没有表现出 μ 抑制. 而对照组在两种条件下都表现出抑制. 越少的抑制预示了越弱的模仿技能, 这些结果说明缺陷不仅存在于低水平视觉加工过程中, 而且也存在于前额叶区域的高级认知过程.

4.1.5 大脑皮层的其他区域.

颞上沟(superior temporal sulcus, STS)^[54]: 它在社会知觉中发挥着重要作用. ASD 个体的 STS 在结构和功能都存在异常. ASD 儿童双侧 STS 上的灰质呈现减少的现象, 右颞叶顶点部分的白质减少, STS 前部的白质增加, ASD 个体的 STS 表现出变薄的现象, 这些异常与社会性和交流障碍有关^[55]. 功能成像研究证实了孤独症个体的 STS 的神经活动存在异常. Gervais 等^[56]发现在听语言时, 非 ASD 成人的 STS 上部区域比听非语言性声音时出现更多的激活, 而在 ASD 成人组中, 在两种条件下观察到的 STS 激活都非常少.

前额叶皮层: 孤独症个体前额区域的结构、生理和功能都存在异常. 这一区域也与社会功能密切相关^[54]. Uddin 等^[57]发现在对他人面孔信息加工过程中右脑前额叶区域活动的减弱可能是孤独症儿童社交参与减少和理解减弱的一个神经标志. 有研究^[58]发现正常发育个体在对自己和他人的心理状态进行反应的心理理论任务中会激活中部前额叶皮层, 而 ASD 个体的这一区域在类似任务中的激活有所减少. ASD 个体在对面部表情的反应上会较少地激活腹侧前额叶皮层^[54]. 使用单光子发射计算机断层成像技术, Ohnishi 等^[59]发现 ASD 儿童的内侧前额叶皮层和前扣带回的静息脑血流量有所减少, 而内侧前额叶皮层的血流量与社会性和交流障碍之间呈现负相关.

此外, 前额叶皮层和执行功能之间也存在紧密联系. 孤独症个体神经生物学研究发现引起执行功能缺陷的前额叶存在异常的神经生物学过程. 功能成像研究也发现孤独症个体前额叶众多区域的活动、灌注和葡萄糖新陈代谢都存在不同的模式. Shafritz 等^[60]用 fMRI 调查了高功能孤独症个体执行功能两个维度上的神经通路, 结果发现, 相对于对照组来说, 孤独症个体在额叶区域的活动有所减

弱. 此外, 在孤独症组中, 重复性行为的严重程度与前扣带回和后顶叶区域的活动呈负相关.

右脑颞顶联合区(right temporo-parietal junction, RTPJ)^[36]: 它也是 ASD 个体心理理论缺失背后的一个神经区域. 对照组个体的 RTPJ 在进行心理判断比进行物理刺激判断时的激活程度更大, 但 ASD 个体并没有表现出对心理刺激的选择性反应, RTPJ 对心理刺激的选择化反应与 ASD 个体社会性损伤的程度是相关的. 在模仿和动作观察的激活模型上, ASD 个体和对照组个体在右脑颞顶连接区域的差异最为明显.

颞平面和布洛卡区: 孤独症语言缺陷的神经影像学主要关注颞平面和布洛卡区. 形态测定的结果发现额叶和颞叶语言区域与孤独症个体的语言障碍有关. 额叶与语言相关的皮层(布洛卡区)出现不对称的逆转, 左额下沟和双侧颞上沟的前部和上部的转换都出现异常, 双侧颞上沟的灰质密度出现减少^[55]. 这些研究结果说明孤独症个体与语言相关区域的皮层发育轨迹是不同于正常个体的.

Tesink 等^[60]发现相对于 ASD 个体组, 对照组个体在面对常识异常的句子比面对正常句子时左脑额下回(布洛卡区)表现出显著多的激活, 这个结果可能说明 ASD 个体的综合能力有所减弱. 在面对常识异常的句子时, 正常组个体比 ASD 个体在右脑额下回表现出更强的激活. 右脑额下回的缺乏参与可能与 ASD 个体在处理异常情况上存在的困难有关. 一项句子水平的语义加工过程的 fMRI 研究发现, 相对于对照组被试来说, ASD 成人在左脑额下回区域(布洛卡 45/47)的激活程度有所减少, 而颞中回上部区域(布洛卡 21/22)的激活程度增加, 在字词水平的语义加工过程中也发现了类似的结果. 这些结果说明在语义加工过程中, ASD 个体的大脑更少参与综合的加工过程(左脑额下回区域参与这个过程), 而更多地关注于较低水平的词汇加工.

4.2 障碍源于脑功能连接异常的研究证据

用于解释孤独症研究中神经影像学^[61]发现的一个主要的理论基础是连接不良假设(under connectivity hypothesis), 这个假设认为孤独症个体的神经生物学异常与白质发育的变化、大范围神经网络的功能连接不良和小范围神经网络的功能过度连接有关. 孤独症个体出现大范围功能连接的减弱. EEG 研究^[62]发现 ASD 个体的一些区域内(如额叶)连接

过度,而一些区域之间(如额叶、枕叶和颞叶)连接不足。

孤独症个体异常的大脑发育轨迹可能导致大范围功能连接和结构连接的减弱,也可能导致孤独症个体障碍的行为表现。孤独症儿童大脑两半球间功能连接的下降导致了孤独症个体大范围功能连接的减弱。因为胼胝体中包含的纤维会促进额叶和顶叶之间两半球内的交流,所以这一区域的结构异化可能会对连接性产生广泛性的影响。

ASD个体可能在对社会认知和社会行为重要的脑区之间的连接上存在异常。连接性改变的理论基于两个方面的研究,一个是童年期大脑发育轨迹的变化,另一个是局部和细节定向加工过程中整体的自上而下的加工存在损伤。Courchesne等^[63]认为,ASD个体大脑区域之间的长范围连接有所减少(如额叶和顶叶之间的连接),从而导致整合多感觉加工的可能性减弱,同时短范围连接提高,激发细节定向加工策略的高度特异化区域的可能性增强。考虑到社会性刺激的复杂性和多感觉本质,在任何区域的连接不足或是过度连接都将可能会损害社会功能。

与社会行为最为相关的是在社会定向任务中的功能连接。Castelli等^[58]发现在要求被试将心理状态归因到动画片中的几何图形的任务中时,ASD个体枕叶皮层的纹状体区域与颞上沟之间的沟通减少。Kana等^[64]发现ASD个体与心理理论相关的额叶区域和颞叶后部区域之间的连接不足。Monk等^[38]发现ASD个体杏仁核和腹内侧前额叶皮层之间存在更强的连接(这个网络参与情绪调节),而杏仁核和颞叶皮层之间的连接较弱(这个通路参与面孔表情的识别)。这些连接上的改变与ASD个体在情绪和面孔加工上的失调情况是一致的。当观看面孔时,ASD个体的右FFA与左杏仁核、双侧后扣带回、左楔片和丘脑之间的连接都减弱,而且右FFA和左杏仁核之间的连接越弱,症状严重性程度越大^[65]。

5 小 结

本文对孤独症个体障碍的行为表现进行了描述,同时也从基因水平、神经递质水平、大脑神经网络水平对孤独症谱系障碍背后的遗传与神经基础进行了阐述。不论是遗传基础还是神经基础,目前研究者已经进行了大量相关方面的考察,这对我们

进一步了解孤独症谱系障碍的本质提供了一定的基础。但是目前仍存在的问题是已有的许多研究结果之间仍存在相互矛盾的地方,之后的研究应致力于发现这些矛盾结果背后的原因,从而对孤独症谱系障碍的本质有更全面准确的认识。此外,将来的研究应该更多地着眼于如何利用这些基础研究成果为临床上提出行之有效的治疗和训练方式。

参 考 文 献

- [1] 刘 静,徐 秀. 儿童孤独症谱系障碍早期发现的研究进展. 实用儿科临床杂志, 2010, **25**(23): 1775-1777
Liu J, Xu X. J Applied Clinical Pediatrics, 2010, **25**(23): 1775-1777
- [2] Association Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR. American Psychiatric Publishing, Inc, 2000
- [3] Freeth M, Chapman P, Ropar D, *et al.* Do gaze cues in complex scenes capture and direct the attention of high functioning adolescents with ASD? Evidence from eye-tracking. J Autism and Developmental Disorders, 2010, **40**(5): 534-547
- [4] Sullivan M, Finelli J, Marvin A, *et al.* Response to joint attention in toddlers at risk for autism spectrum disorder: a prospective study. J Autism and Developmental Disorders, 2007, **37**(1): 37-48
- [5] Deruelle C, Rondan C, Gepner B, *et al.* Spatial frequency and face processing in children with autism and Asperger syndrome. J Autism and Developmental Disorders, 2004, **34**(2): 199-210
- [6] Colombi C, Liebal K, Tomasello M, *et al.* Examining correlates of cooperation in autism. Autism, 2009, **13**(2): 143
- [7] Dawson G, Bernier R. Social brain circuitry in autism//Coch D, Dawson G, Fischer K. Human Behavior and The Developing Brain. 2nd. New York: Guilford Press, 2007, 28-55
- [8] Moran J M, Young L L, Saxe R, *et al.* Impaired theory of mind for moral judgment in high-functioning autism. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, **108**(7): 2688-2692
- [9] Yoshida W, Dziobek I, Kliemann D, *et al.* Cooperation and heterogeneity of the autistic mind. J Neurosci, 2010, **30** (26): 8815-8818
- [10] Liebal K, Colombi C, Rogers S J, *et al.* Helping and cooperation in children with autism. J Autism and Developmental Disorders, 2008, **38**(2): 224-238
- [11] Kasari C, Sigman M, Yirmiya N. Focused and social attention of autistic children in interactions with familiar and unfamiliar adults: A comparison of autistic, mentally retarded, and normal children. Development and Psychopathology, 1993, **5**(3): 403-403
- [12] Carpenter M, Pennington B F, Rogers S J. Understanding of others' intentions in children with autism. J Autism and Developmental Disorders, 2001, **31**(6): 589-599
- [13] Parks L K, Hill D E, Thoma R J, *et al.* Neural correlates of communication skill and symptom severity in autism: A

- voxel-based morphometry study. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 2009, **3**(2): 444-454
- [14] Sumiyoshi C, Kawakubo Y, Suga M, *et al.* Impaired ability to organize information in individuals with autism spectrum disorders and their siblings. *Neurosci Res*, 2011, **69**(3): 252-257
- [15] Liss M, Fein D, Allen D, *et al.* Executive functioning in high-functioning children with autism. *J Child Psychol Psyc*, 2001, **42**(02): 261-270
- [16] Piggot J, Shirinyan D, Shemmashian S, *et al.* Neural systems approaches to the neurogenetics of autism spectrum disorders. *Neuroscience*, 2009, **164**(1): 247-256
- [17] Allen-Brady K, Miller J, Matsunami N, *et al.* A high-density SNP genome-wide linkage scan in a large autism extended pedigree. *Mol Psychiatry*, 2009, **14**(6): 590-600
- [18] Wassink T H, Vieland V J, Sheffield V C, *et al.* Posterior probability of linkage analysis of autism dataset identifies linkage to chromosome 16. *Psychiatric Genetics*, 2008, **18**(2): 85
- [19] Anderson B, Schnetz-Boutaud N, Bartlett J, *et al.* Examination of association of genes in the serotonin system to autism. *Neurogenetics*, 2009, **10**(3): 209-216
- [20] Cowan W M, Kopnisky K L, Hyman S E. The human genome project and its impact on psychiatry. *Annu Rev Neurosci*, 2002, **25**(1): 1-50
- [21] Sigman M, Spence S J, Wang A T. Autism from developmental and neuropsychological perspectives. *Annu Rev Clin Psychol*, 2006, **2**: 327-355
- [22] Yang M S, Gill M. A review of gene linkage, association and expression studies in autism and an assessment of convergent evidence. *International J Developmental Neuroscience*, 2007, **25**(2): 69-85
- [23] Vorstman J, Staal W, Van Daalen E, *et al.* Identification of novel autism candidate regions through analysis of reported cytogenetic abnormalities associated with autism. *Molecular Psychiatry*, 2005, **11**(1): 18-28
- [24] Spence S J. The genetics of autism. *Seminars in Pediatric Neurology*, 2004, **11**(3): 196-204
- [25] Anderson G M. Genetics of childhood disorders: XLV. Autism, part 4: Serotonin in autism. *J American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 2002, **41**(12): 1513-1516
- [26] Nakamura K, Sekine Y, Ouchi Y, *et al.* Brain serotonin and dopamine transporter bindings in adults with high-functioning autism. *Arch Gen Psychiat*, 2010, **67**(1): 59-68
- [27] Auyeung B, Baron-Cohen S, Ashwin E, *et al.* Fetal testosterone and autistic traits. *Brit J Psychol*, 2009, **100**(1): 1-22
- [28] Ingudomnukul E, Baron-Cohen S, Wheelwright S, *et al.* Elevated rates of testosterone-related disorders in women with autism spectrum conditions. *Hormones and Behavior*, 2007, **51**(5): 597-604
- [29] Ernst M, Zametkin A, Matochik J, *et al.* Low medial prefrontal dopaminergic activity in autistic children. *The Lancet*, 1997, **350**(9078): 638
- [30] Xiao-mian S, Jing Y, Min L, *et al.* Study of 99mTc-TRODAT-1 imaging on human brain with children autism by single photon emission computed tomography. In: 2006: IEEE; 2006: 5328-5330.
- [31] Andrews N, Miller E, Grant A, *et al.* Thimerosal exposure in infants and developmental disorders: a retrospective cohort study in the United Kingdom does not support a causal association. *Pediatrics*, 2004, **114**(3): 584-591
- [32] Hornig M, Chian D, Lipkin W I. Neurotoxic effects of postnatal thimerosal are mouse strain dependent. *Molecular Psychiatry*, 2004, **9**(9): 833-845
- [33] Baron-Cohen S, Ring H A, Bullmore E T, *et al.* The amygdala theory of autism. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2000, **24**(3): 355-364
- [34] Dapretto M, Davies M S, Pfeifer J H, *et al.* Understanding emotions in others: mirror neuron dysfunction in children with autism spectrum disorders. *Nature Neuroscience*, 2006, **9**(1): 28-30
- [35] Critchley H D, Daly E M, Bullmore E T, *et al.* The functional neuroanatomy of social behaviour. *Brain*, 2000, **123** (11): 2203-2212
- [36] Williams J H G, Waite G D, Gilchrist A, *et al.* Neural mechanisms of imitation and mirror neuron functioning in autistic spectrum disorder. *Neuropsychologia*, 2006, **44**(4): 610-621
- [37] Dalton K M, Nacewicz B M, Johnstone T, *et al.* Gaze fixation and the neural circuitry of face processing in autism. *Nature Neuroscience*, 2005, **8**(4): 519-526
- [38] Monk C S, Weng S J, Wiggins J L, *et al.* Neural circuitry of emotional face processing in autism spectrum disorders. *J Psychiatry Neuroscience: JPN*, 2010, **35**(2): 105-114
- [39] Haznedar M M, Buchsbaum M S, Wei T C, *et al.* Limbic circuitry in patients with autism spectrum disorders studied with positron emission tomography and magnetic resonance imaging. *American J Psychiatry*, 2000, **157**(12): 1994-2001
- [40] Shafritz K M, Dichter G S, Baranek G T, *et al.* The neural circuitry mediating shifts in behavioral response and cognitive set in autism. *Biological Psychiatry*, 2008, **63**(10): 974-980
- [41] Hall G B C, Szechtman H, Nahmias C. Enhanced salience and emotion recognition in autism: A PET study. *American J Psychiatry*, 2003, **160**(8): 1439-1441
- [42] Kana R K, Keller T A, Minshew N J, *et al.* Inhibitory control in high-functioning autism: decreased activation and underconnectivity in inhibition networks. *Biological Psychiatry*, 2007, **62** (3): 198-206
- [43] Kennedy D P, Courchesne E. Functional abnormalities of the default network during self-and other-reflection in autism. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 2008, **3**(2): 177-190
- [44] van Kooten I A J, Palmen S J M C, von Cappeln P, *et al.* Neurons in the fusiform gyrus are fewer and smaller in autism. *Brain*, 2008, **131**(4): 987-999
- [45] Wang A T, Dapretto M, Hariri A R, *et al.* Neural correlates of facial affect processing in children and adolescents with autism spectrum disorder. *J American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 2004, **43**(4): 481-490
- [46] Piggot J, Kwon H, Mobbs D, *et al.* Emotional attribution in

- high-functioning individuals with autistic spectrum disorder: a functional imaging study. *J American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 2004, **43**(4): 473–480
- [47] Hadjikhani N, Joseph R M, Snyder J, *et al.* Abnormal activation of the social brain during face perception in autism. *Human Brain Mapping*, 2007, **28**(5): 441–449
- [48] Grelotti D J, Klin A J, Gauthier I, *et al.* fMRI activation of the fusiform gyrus and amygdala to cartoon characters but not to faces in a boy with autism. *Neuropsychologia*, 2005, **43**(3): 373–385
- [49] Pierce K, Redcay E. Fusiform function in children with an autism spectrum disorder is a matter of. *Biological Psychiatry*, 2008, **64**(7): 552–560
- [50] Oberman L M, Ramachandran V S. The simulating social mind: The role of the mirror neuron system and simulation in the social and communicative deficits of autism spectrum disorders. *Psychological Bulletin*, 2007, **133**(2): 310–327
- [51] Villalobos M E, Mizuno A, Dahl B C, *et al.* Reduced functional connectivity between V1 and inferior frontal cortex associated with visuomotor performance in autism. *Neuroimage*, 2005, **25**(3): 916–925
- [52] Altschuler E L, Vankov A, Hubbard E M, *et al.* Mu wave blocking by observer of movement and its possible use as a tool to study theory of other minds//Poster session presented at the 30th Annual Meeting of the Society for Neuroscience, 2000, November, New Orleans, LA
- [53] Oberman L M, Hubbard E M, McCleery J P, *et al.* EEG evidence for mirror neuron dysfunction in autism spectrum disorders. *Cognitive Brain Research*, 2005, **24**(2): 190–198
- [54] Neuhaus E, Beauchaine T P, Bernier R. Neurobiological correlates of social functioning in autism. *Clinical Psychology Review*, 2010, **30**(6): 733–748
- [55] Boddaert N, Chabane N, Gervais H, *et al.* Superior temporal sulcus anatomical abnormalities in childhood autism: a voxel-based morphometry MRI study. *Neuroimage*, 2004, **23**(1): 364–369
- [56] Gervais H, Belin P, Boddaert N, *et al.* Abnormal cortical voice processing in autism. *Nature neuroscience*, 2004, **7**(8): 801–802
- [57] Uddin L Q, Davies M S, Scott A A, *et al.* Neural basis of self and other representation in autism: an FMRI study of self-face recognition. *PloS one*, 2008, **3**(10): e3526
- [58] Castelli F, Frith C, Happé F, *et al.* Autism, Asperger syndrome and brain mechanisms for the attribution of mental states to animated shapes. *Brain*, 2002, **125**(8): 1839–1849
- [59] Ohnishi T, Matsuda H, Hashimoto T, *et al.* Abnormal regional cerebral blood flow in childhood autism. *Brain*, 2000, **123** (9): 1838–1844
- [60] Tesink C M J Y, Buitelaar J K, Petersson K M, *et al.* Neural correlates of language comprehension in autism spectrum disorders: When language conflicts with world knowledge. *Neuropsychologia*, 2011, **49**(5): 1095–1104
- [61] Just M A, Cherkassky V L, Keller T A, *et al.* Cortical activation and synchronization during sentence comprehension in high-functioning autism: evidence of underconnectivity. *Brain*, 2004, **127**(8): 1811–1821
- [62] Murias M, Webb S J, Greenson J, *et al.* Resting state cortical connectivity reflected in EEG coherence in individuals with autism. *Biological Psychiatry*, 2007, **62**(3): 270–273
- [63] Courchesne E, Pierce K. Why the frontal cortex in autism might be talking only to itself: local over-connectivity but long-distance disconnection. *Curr Opin Neurobiol*, 2005, **15**(2): 225–230
- [64] Kana R K, Keller T A, Cherkassky V L, *et al.* Atypical frontal-posterior synchronization of Theory of Mind regions in autism during mental state attribution. *Social Neuroscience*, 2009, **4** (2): 135–152
- [65] Kleinhans NM, Richards T, Sterling L, *et al.* Abnormal functional connectivity in autism spectrum disorders during face processing. *Brain*, 2008, **131**(4): 1000–1012

Genetic Basis and Neural Mechanism of Autism Spectrum Disorder*

LI Jing^{1,2)}, LIN Zhu-Mei^{1,2)}, ZHU Li-Qi^{1)**}

⁽¹⁾ Key Laboratory of Behavioral Science, Institute of Psychology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China;

²⁾ University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

Abstract Autism spectrum disorder (ASD) is a defective mental disease and its core impairments are social function defect, communication defect, restrictive and stereotyped behavior pattern. The paper introduces the genetic basis and neural mechanism of ASD. ASD has high genetic rate, and 5-HT and testosterone of ASD individual are both higher. Neuroimaging studies find that there are some differences between ASD and normal individuals in the structure and function of amygdala, cingulate gyrus, the fusiform gyrus, mirror neurons, prefrontal lobe and other brain areas, but it is inconsistent in the discrepancy direction of some areas' activation patterns. In addition, the results of functional connectivity studies also confirm the hypothesis that the ASD individuals are under-connection. Future research should focus more on how to use the basic research outcomes to put forward effective treatment and training for clinical research.

Key words autism spectrum disorder, gene, brain function, brain function connectivity

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2011.00519

* This work was supported by grants from National Basic Research Program of China (2010CB8339004) and The National Natural Science Foundation of China (30970911).

**Corresponding author.

Tel: 86-10-64836643, E-mail: zhulq@psych.ac.cn

Received: November 8, 2011 Accepted: May 10, 2012