

孤独症的神经系统研究进展

· 综述 ·

黎倩仪 综述 肖叶玉 吴仁华 审核

【中图分类号】R749.94; R816.1 【文献标识码】A 【文章编号】1000-0313(2011)04-0456-02

孤独症是一种发生在儿童早期的神经精神发育障碍疾病,病因不明,目前尚无一种检测手段为诊断提供确切证据,孤独症的识别主要依赖医生临床观察。虽孤独症儿童个体差异非常大,但基本特征可归纳为语言交流障碍、社会交往障碍和刻板行为模式三方面。该病常于3岁前发病,治疗关键时期为3~6岁。大多数患儿症状呈进行性加重。孤独症发病率越来越高,病因复杂,是一种多因素影响疾病。目前较一致观点认为,孤独症主要是因为大脑结构异常及整个大脑网络功能异常所致。

语言交流障碍

语言交流障碍是孤独症患者较突出且容易引起患儿家属注意的症状。左侧大脑是负责语言加工的主要部位,包括 Broca 区(大脑半球额下回后部)、Wernicke 区(包括优势半球颞上回、颞中回、缘上回)、角回(angular gyrus)和背外侧前额叶皮层(dorsal lateral prefrontal cortex, DLPC)四个经典言语区。语言功能区器质性或功能性障碍都会致语言功能障碍。

Sonja 等^[1]从基因着手,发现孤独症儿童的 FOXP2 基因受某些罕见因素影响发生了突变,且这一突变致 CNTNAP2 基因表达下调。CNTNAP2 基因在大脑额叶皮质表达非常活跃,它的正常表达对语言发育有重要作用。利用功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)非侵入性检测脑功能的优势,Takeuchi 等^[2]让孤独症患者和健康儿童完成一定听力任务,检测到孤独症患者语言功能激活区主要位于右侧大脑,且激活区域比正常儿童要多,与健康儿童形成一个反转优势,但这种反转很可能是因为左脑语言发育延迟所致的代偿表现。Just 等^[3]也发现孤独症患者 Wernicke 区(主要为左颞上回)激活程度较高,而 Broca's 区(主要为左额下回)激活相对较弱,并显示各语言区激活时间上的同步性或关联性较正常低,提示孤独症患者脑皮层同时只能整合很少一部分语言信息。Lee 等^[4]利用磁共振弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)技术对比 43 例孤独症患者及 34 例健康人颞上回(superior temporal gyrus)和颞干(temporal stem, TS),发现白质同向性降低而异向性增大,表明孤独症患者脑白质的微观结构出现异常,且这种异常符合孤独症患者脑功能区之间联系障碍的理论,提示作为听力重要处理功能区的障碍直接影响听觉信息的处理,从而影响对语言意思的正确理解。

Hisaoka 等^[5]发现孤独症患者颞叶及额叶 N-乙酰天冬氨酸(N-Acetylaspartic acid, NAA)浓度较健康人低, NAA 降低预示着广泛神经元数目的减少和神经元功能障碍,学习并记忆的障碍同样影响语言功能,过于活跃及注意力涣散对语言的学习构成了障碍。Riedel 等^[6]提出记忆过程需要促谷氨酸盐代谢受体(Metabotropic glutamate receptors, mGluRs)促谷氨酸代谢从而对获得信息进行巩固和回忆。Fatemi 等^[7]发现孤独症患者

65kDa 和 67kDa 的谷氨酸脱羧酶(Decarboxylase)缺乏,导致谷氨酸(glutamate, Glu)升高。Page 等^[8]发现成人孤独症患者脑内谷氨酸酯/谷氨酸及肌酸/磷酸肌酸在杏仁-海马区浓度较健康人明显升高。Rubenstein 等^[9]检测到孤独症患者脑内兴奋/抑制物比值上升;而 Blatt 等^[10]通过放射自显影(autoradiography)技术发现孤独症患者的 γ -氨基丁酸(γ -amino butyric acid, GABA)体系受体在边缘系统高结合区包括海马区出现明显下降。舒明跃等^[11]采用单光子发射计算机断层摄影术(single photon emission computed tomography, SPECT)进行视觉定性分析发现,孤独症患者左侧额叶和双侧颞叶皮质存在多个放射降低区,提示视觉神经网络也存在障碍。

社会交往障碍

杏仁核及额叶大脑皮质是构成社会认知功能重要组成部分。Aylward 等^[12]利用 MRI 对比 14 例不具有神经发育延缓的孤独症年轻患者和匹配健康自愿者,发现患者杏仁核的容积明显缩小,只部分患者同时有全脑容积缩小,而全脑容积缩小患者中,海马容积也出现缩小,且 NAA/Cr 比值在海马-杏仁核区出现下降^[13]。但 Schumann 等^[14]发现 7.5~12.5 岁孤独症患者杏仁核体积较正常大,而 12.75~18.5 岁孤独症患者杏仁核容积却没有差异,具有发育迟缓的孤独症患者右侧海马较大,没有发育迟缓者左侧海马较大。虽两者结果存在差异,但都证明孤独症患者的杏仁核和海马发育存在异常,此功能区的异常与孤独症患者社会认知障碍有密切关系。

针对孤独症患者存在面部情感识别障碍这一症状, Critchley 等^[15]发现孤独症患者面部表情识别功能区(左侧杏仁核、左侧小脑)未激活。边缘系统异常会致社会认知障碍,同时边缘系统与皮质间联系障碍同样会致社会认知障碍。研究^[16]发现在连接到额叶皮质、前扣带回及颞顶部白质各向异性分数(fractional anisotropy, FA)减少。在很多疾病中,多巴胺(dopamine, DA)系统的异常是认知功能障碍主因,改善 DA 系统异常可减轻认知功能障碍程度,而小脑与大脑额叶皮质之间有神经纤维的连接,能够调节额叶皮质 DA 流出^[17]。额叶皮质或者小脑皮质区异常可导致 DA 系统异常,从而导致社交认知障碍。有研究^[18]发现,孤独症患者边缘系统及小脑存在发育低下,尤其小脑蚓部第 VI 及 VII 区,且此类患者的探索能力较正常人低下^[19]。

重复刻板活动

孤独症患者特别热衷仪式性、强迫性的行为,对那些重复的、无生命力的活动特别感兴趣,此种症状影响着患者获得学习机会。Levitt 等^[20]研究发现胆碱(choline, Cho)浓度在左侧扣带回前部较健康对照组低 27.2%, 右侧尾状核头高 19.1%, Cr 浓度在右侧尾状核头较健康对照组高 21.1%, 但左侧尾状核体部和右侧枕部皮质区分别低 17.9% 和 16.6%。尾状核前部及枕部皮质区异常主要与情绪障碍有关,而扣带回前部异常主要与重复刻板行为有关。Cho 浓度异常提示局部神经细胞膜代谢障碍或胶质细胞密度降低或两者同时存在异常。

作者单位:515041 广东,汕头大学医学院第二附属医院放射科
作者简介:黎倩仪(1985-),女,广东东莞人,硕士研究生,主要从事磁共振频谱诊断工作。

通讯作者:肖叶玉, E-mail: xyuy73@yahoo.com.cn; 吴仁华, E-mail: rhwu@stu.edu.cn

基金项目:广东省卫生厅医学科研项目(A2009448, B2007130)

Hollander 等^[21]对比 17 例孤独症患者与 17 例健康志愿者,发现孤独症患者的右侧尾状核容积缩小。且缩小程度越严重,强迫性精神障碍(obsessive-compulsive disorder, OCD-like)评分越高。临床观察,强迫症(obsessive compulsive disorder, OCD)患者具有与孤独症患者相同的重复刻板动作的临床表现,且有研究发现 OCD 患者的基底节区容积缩小,且缩小程度与重复刻板行为严重程度有密切关系。Smith 等^[22]发现 OCD 患者双侧内侧丘脑 Cho 浓度较健康对照组有明显上升。Hardan 等^[23]发现孤独症患者左侧丘脑的 NAA、PCr/Cr、Cho 等代谢物浓度下降,未发现容积异常。阿斯综合征患者 5-HT_{2A} 受体密度在扣带回皮质区、两侧额叶及颞上回、左顶叶均出现下降^[24]。Tsuji no 等^[25]利用丙戊酸制造孤独症小鼠模型,发现 5-HT 浓度较对照组高,还认为孤独症患者睡眠觉醒规律的异常与额叶皮质 5-HT 高浓度有密切关系。

孤独症症状并不独立,它们相互影响,互为因果。语言交流障碍及重复刻板活动使孤独症患者更难从外界获得新信息,进一步加重孤独症患者对社会认知障碍。孤独症发病机制复杂,对孤独症的诊断仍停留在临床观察。目前,尚无一种检查手段可提供确诊,大多数研究结果因实验局限性及不一致性等受到不同程度质疑。随着科技发展,诊断技术提高,MRS 提供了一种活体中检查脑内代谢物手段,它具有可重复性、无创性等优点,易被患者接受,使临床应用成为可能。由于 MRI 技术发展限制,从实验对象的挑选、实验参数的选取、后处理软件的差异或不稳定性等因素影响,导致实验结论不一致性,或者相同实验结论,却不能很好全面解释孤独症症状。发展准确的磁共振频谱定量技术检测孤独症脑代谢物的异常将会是该病重要的诊断手段。

参考文献:

- [1] Vernes SC, Newbury DF, Abrahams BS, et al. A functional genetic link between distinct developmental language disorders[J]. *New Engl J Med*, 2008, 359(22): 2337-2345.
- [2] Takeuchi M, Harada M, Matsuzaki K, et al. Difference of signal change by a language task on autistic patients using functional MRI[J]. *J Med Invest*, 2004, 51(1-2): 59-62.
- [3] Just MA, Cherkassky VL, Keller TA, et al. Cortical activation and synchronization during sentence comprehension in high-functioning autism: evidence of underconnectivity[J]. *Brain*, 2004, 127(8): 1811-1821.
- [4] Lee JE, Bigler ED, Alexander AL, et al. Diffusion tensor imaging of white matter in the superior temporal gyrus and temporal stem in autism[J]. *Neurosci Lett*, 2007, 424(2): 127-132.
- [5] Hisaoka S, Harada M, Okada T, et al. Multiple covariance analysis of metabolic differences in the brain of autistic patients depending on de cerebral region and age measured by proton MR spectroscopy[J]. *Proc Intl Sot Mag Reson Med*, 2000, 8(1): 1911.
- [6] Riedel G, Platt B, Micheau J. Glutamate receptor function in learning and memory[J]. *Behav Brain Res*, 2003, 140(1-2): 1-47.
- [7] Fatemi SH, Halt AR, Stary JM, et al. Glutamic acid decarboxylase 65 and 67kDa proteins are reduced in autistic parietal and cerebellar cortices[J]. *Biol Psychiatry*, 2002, 52(8): 805-810.
- [8] Page LA, Daly E, Schmitz N, et al. In vivo ¹H-magnetic resonance spectroscopy study of amygdala-hippocampal and parietal regions in autism[J]. *Am J Psychiatry*, 2006, 163(12): 2189-2192.
- [9] Rubenstein JL, Merzenich MM. Model of autism: increased ratio of excitation/inhibition in key neural systems[J]. *Gen Brain Behav*, 2003, 2(5): 255-267.
- [10] Blatt GJ, Fitzgerald CM, Guptill JT, et al. Density and distribution of hippocampal neurotransmitter receptors in autism: an autoradiographic study[J]. *J Autism Dev Disord*, 2001, 31(6): 537-543.
- [11] 舒明跃, 贾少微, 张繁新, 等. 孤独症患儿脑单光子发射计算机断层摄影术的研究[J]. *中华精神科杂志*, 2001, 2(1): 6-8.
- [12] Aylward EH, Minschew NJ, Goldstein G, et al. MRI volumes of amygdala and hippocampus in non-mentally retarded autistic adolescents and adults[J]. *Neurology*, 1999, 53(9): 2145-2150.
- [13] Endo T, Shioiri T, Kitamura H, et al. Altered chemical metabolites in the amygdala-hippocampus region contribute to autistic symptoms of autism spectrum disorders[J]. *Biol Psychiatry*, 2007, 62(9): 1030-1037.
- [14] Schumann CM, Hamstra J, Goodlin-Jones BL, et al. The amygdala is enlarged in children but not adolescents with autism; the hippocampus is enlarged at all ages[J]. *J Neurosci*, 2004, 24(28): 6392-6401.
- [15] Critchley HD, Daly EM, Bullmore ET, et al. The functional neuroanatomy of social behaviour changes in cerebral blood flow when people with autistic disorder process facial expressions[J]. *Brain*, 2000, 123(11): 2203-2212.
- [16] Barnea-Goraly N, Kwon H, Menon V, et al. White matter structure in autism: preliminary evidence from diffusion tensor imaging[J]. *Biol Psychiatry*, 2004, 55(3): 323-326.
- [17] Mittleman G, Goldowitz D, Heck DH, et al. Cerebellar modulation of frontal cortex dopamine efflux in mice: relevance to autism and schizophrenia[J]. *Synapse*, 2008, 62(7): 544-550.
- [18] Courchesne E. Brainstem, cerebellar and limbic neuroanatomical abnormalities in autism[J]. *Curr Opin Neurobiol*, 1997, 7(2): 269-278.
- [19] Pierceab K, Courchesne E. Evidence for a cerebellar role in reduced exploration and stereotyped behavior in autism[J]. *Biol Psychiatry*, 2001, 49(8): 655-664.
- [20] Levitt JG, O'Neill J, Blanton RE, et al. Proton magnetic resonance spectroscopic imaging of the brain in childhood autism[J]. *Biol Psychiatry*, 2003, 54(12): 1355-1366.
- [21] Hollander E, Anagnostou E, Chaplin W, et al. Striatal volume on magnetic resonance imaging and repetitive behaviors in autism[J]. *Biol Psychiatry*, 2005, 58(3): 226-232.
- [22] Smith EA, Russell A, Lorch E, et al. Increased medial thalamic choline found in pediatric patients with obsessive-compulsive disorder versus major depression or healthy control subjects: a magnetic resonance spectroscopy study[J]. *Biol Psychiatry*, 2003, 54(12): 1399-1405.
- [23] Hardan AY, Minschew NJ, Melhem NM, et al. An MRI and proton spectroscopy study of the thalamus in children with autism[J]. *Psychiatry Res Neuroimaging*, 2008, 163(2): 97-105.
- [24] Murphy DG, Daly E, Schmitz N, et al. Cortical serotonin 5-HT_{2A} receptor binding and social communication in adults with Asperger's syndrome: an in vivo SPECT study[J]. *Am J Psychiatry*, 2006, 163(5): 934-936.
- [25] Tsujino N, Nakatani Y, Seki Y, et al. Abnormality of circadian rhythm accompanied by an increase in frontal cortex serotonin in animal model of autism[J]. *Neurosci Res*, 2007, 57(2): 289-295.