

自闭症谱系障碍的生物基础

武文佼¹ 张 鹏²

(¹ 山西省朔州师范高等专科学校教育系, 山西朔州 036000) (² 北京师范大学心理学院, 北京 100875)

摘 要 自闭症谱系障碍是一组发病于生命早期, 由一系列生理、心理因素引起的神经发育障碍。遗传、脑神经结构、营养素等是自闭症谱系障碍的生物基础的重要来源。个体在孕育早期形成的大脑和机体异常可能是导致自闭症谱系障碍的关键。这种异常在出生后的发育中具体作用于神经活动、脑发育、免疫系统等生理途径。研究者们今后可以尝试横跨不同自闭症谱系障碍亚型、年龄和发育阶段, 开展横向与纵向相结合的大范围研究, 以进一步明确自闭症谱系障碍的生物基础。

关键词 自闭症谱系障碍; 病理机制; 生物基础

分类号 B845

1 引言

自闭症谱系障碍(Autism Spectrum Disorders, ASD), 又称孤独症, 是一组常见的, 多发于婴幼儿时期的神经发育障碍(Neurodevelopmental Disorders, ND)。患者主要表现为社会交往和沟通能力严重受损, 以及重复、刻板的兴趣、行为或动作(American Psychiatric Association, 2013)。

Kanner (1943)报告了 11 例早期婴儿自闭(early infantile autism)患者, 揭开了有关自闭症研究的序幕。随着对自闭症的进一步认识, 研究者对自闭症的归类发生了一系列演变。上世纪 50 年代以来, 美国心理学会相继颁布的 DSM-I 和 DSM-II 均将自闭症收录为儿童精神分裂的一种。1980 年颁布的 DSM-III 将自闭症区分出一般的精神病, 命名为自闭症谱系障碍, 并作为一般发育障碍的一种(Pervasive Developmental Disorders, PDD)。之后的 DSM-IV 以及最近的 DSM-V 均将自闭症谱系障碍列为一组神经发育障碍, 并认为自闭症谱系障碍以早发的社会交往与沟通损伤为核心症状, 包含 Kanner 自闭症、阿斯伯格综合征、非典型性自闭症和其他未注名普遍发育障碍等亚型。

自闭症谱系障碍的发病率在近半个世纪以来

快速增长(Weintraub, 2011)。1976 年的一项调查显示自闭症谱系障碍的发病率为 0.4% (Wing, Yeates, Brierley, & Gould, 1976), 至 2009 年已上涨至为 11%~15.7% (Baron-Cohen et al., 2009; Kogan et al., 2009)。最近报告于 NHSR (National Health Statistics Reports)的学龄儿童 ASD 发病率则高达 2.00% (Blumberg et al., 2013)。持续攀升的发病率引起了人们的普遍关注, 有学者认为一方面随着心理、生理环境的日益复杂, 的确有更多儿童罹患 ASD, 另一方面 ASD 识别能力的提升、诊断内涵和外延的扩充以及诊断加积(diagnosis accretion) (包含了同一个体在不同生长阶段的诊断数据, 导致统计患病人数高于实际人数)等亦有可能导致 ASD 的发病率上升(Boyd, Odom, Humphreys, & Sam, 2010)。

ASD 发病率的节节攀升, 意味着更多的患者和家庭经受着自闭症谱系障碍带来的痛苦(Bradley & Corwyn, 2002; Lord & Cook, 2013; Shaw, Keenan, Vondra, Delliquadri, & Giovannelli, 1997)。自闭症谱系障碍儿童语言发展迟滞, 缺乏眼神交流、角色游戏、身体语言等基本的社交技能, 这使其社会功能严重受损(Filipek et al., 1999; Manning-Courtney et al., 2013)。同时, 自闭症谱系障碍儿童多并发智力缺陷、注意缺陷综合征(ADHD)、X 综合征、肠胃功能紊乱(Buie, Campbell, et al., 2010; Buie, Fuchs et al., 2010; Ibrahim, Voigt, Katusic,

收稿日期: 2015-09-18

通讯作者: 张鹏, E-mail: zhangpsy@mail.bnu.edu.cn

Weaver, & Barbaresi, 2009)、睡眠障碍(Malow & McGrew, 2008)和癫痫(Turk et al., 2009)等一系列身心疾患(Turk, 2011)。这导致自闭症患者本人和家庭成员经受巨大的痛苦和频繁的家庭冲突(Bradley & Corwyn, 2002; Lord & Cook, 2013; Shaw et al., 1997)。

然而, 由于 ASD 病因的复杂性, 目前尚没有直接、有效的办法来治愈 ASD。患者多采用行为康复训练配合一定药物来进行长期治疗。研究者们也未能解释自闭症谱系障碍的发病机制, 这使得尽快明确 ASD 发病的生物基础尤为重要。虽然, 目前研究积累了大量有关 ASD 生物基础的证据, 但是研究者们并没有一致的结论, 笔者将从遗传、脑神经结构、营养素等方面对现有成果加以简略的总结, 以期对自闭症谱系障碍生物基础的研究提供一些新的思路。

2 遗传因素

2.1 家族与双生子研究

研究者对自闭症谱系障碍患者的家族进行调查, 发现其直系亲属表现出社交缺陷、语言障碍和亲密关系缺失等类自闭症状(Main, Angley, Thomas, O'Doherty, & Fenech, 2010; Malhotra & Sebat, 2012), 进一步对社交缺陷和语言障碍进行定量分析发现, 约 20%~25%的兄弟姐妹存在语言缺陷(Lindgren, Folstein, Tomblin, & Tager-Flusberg, 2009)。同时, 在同一个家族中, 自闭症谱系障碍的复发率为 10%~35% (Constantino, Zhang, Frazier, Abbacchi, & Law, 2010; Freeman, 1989), 已育有自闭症谱系障碍患者的父母再育时, 其孩子患自闭症谱系障碍的概率要高出发病基准率 20~50 倍(O'Roak & State, 2008)。这一系列研究表明 ASD 具有明显的家族遗传性。

此外, 双生子研究是遗传研究的重要方法, 通过比较同卵双生子和异卵双生子的相关指标, 能够很好的反映遗传和环境对个体成长发育的影响。有研究者报告自闭症谱系障碍同卵双生子(monozygotic)的共患率远高于异卵双生子(dizygotic) (Ozonoff et al., 2011)。早期对异卵双生子的研究发现他们的一致性为 10%~15%, 随后更大样本的双生子研究发现异卵双生子的一致性为 21%~36% (Hallmayer et al., 2011; Weintraub, 2011)。而整合 3 个主要双生子研究, 同卵双生子

的一致性高达 60% (Bailey et al., 1995, Hallmayer et al., 2011; Rosenberg et al., 2009)。家族成员的高遗传性和复发率以及同卵双生子的高一致性意味着自闭症谱系障碍具有遗传特性, 这促使研究者们开始关注 ASD 的遗传过程。

2.2 基因变异研究

目前, 有关自闭症谱系障碍遗传因素的研究主要集中在基因变异领域, 因为调查研究虽能表明 ASD 具有遗传特性, 但其在进一步了解遗传机制、基因变异以及预防和治疗 ASD 方面显得十分乏力。自 2003 年以来, 研究者们对 ASD 遗传机制的理解发生了根本性变化, 之前普遍认可的常见变异(disorder-common)模型(该模型认为 ASD 受某一确定的、能够在多数患者身上发现的基因变异的影响)受到质疑(Cook & Sherer, 2008)。研究者们通过全组基因测序(entire genome)、基因组从头测序(de novo mutations)等方法对可能与 ASD 有关的基因进行了探索, 提出了 ASD 受多组基因变异影响的微广(small-to-moderate)模型(该模型认为 ASD 受微弱的、广域基因变异的影响), 并发现一部分可能参与 ASD 遗传的候选基因(Parellada et al., 2014)。

2.2.1 常见变异基因

一般认为, 全基因组测序技术可以测定 DNA 中的单核苷酸多态性(single-nucleotide polymorphisms, SNP)和其它常见基因变异, 从而明确某基因位点对个体疾病或者特质的影响。全基因组关联(Genome-wide association, GWA)研究通过大样本的基因组测序来探索某一基因突变和 ASD 是否具有关联, 从而确定 ASD 的致病基因。自闭症基因组计划发现大约 100 个变异基因和 40 个基因组可能与自闭症谱系障碍有关, 但单个基因对 ASD 的贡献并不明显。随后研究者收集了 2700 多个 ASD 患者的 DNA, 测定了超过 1000000 个 SNP 位点, 结果发现并没有某个确定的 SNP 位点是 ASD 发病的高危因素($OR < 3, P > 5 \times 10^{-8}$) (Anney et al., 2012)。同时, 有调查发现由单一基

*: OR (Odds Ration)是指全基因组关联分析研究中的优势比, P 是 OR 的统计检验力。对基因芯片检测的 SNP 位点数量进行 Bonferroni 校正即可计算出 P 值。一般情况下, 当 $OR > 3, P < 5 \times 10^{-8}$ 时, 可以认为该 SNP 位点是某一疾病的高危因素。

因诱发 ASD 的情况仅占 1%, 这提示 ASD 可能并不存在特定的致病基因(State & Šestan, 2012)。研究者认为, ASD 的发病更多源于数种常见变异的同时表达, 从而表现出社交受损、刻板行为、智力障碍等症状(Levy, Mandell, & Schultz, 2009)。而常见的基因变异对个体的影响通常比较温和, 加之多个基因变异之间的相互作用尚难以明确, 这解释了为何没有确定的 SNP 位点是 ASD 的高危因素。

但是, 常见基因变异与自闭症谱系障碍的密切关联不容忽视。GWA 的研究将有助于 ASD 更深入的病理机制的探索。例如, 自闭症基因组计划研究发现, 与 ASD 关系最为密切的 SNP 编码为 rs1718101, 这个基因位于 CNTNAP2, 而 CNTNAP2 是七号染色体上负责蛋白质编码的重要基因组, 其参与神经细胞轴突的分化和发育(Anney et al., 2012)。更多的关联研究发现, 部分 ASD 儿童的脆性 X 智力低下基因(fragile mental retardation 1 gene, FMR1)发生了突变, 而位于 X 染色体 q27.3 处的 FMR1 发生突变是导致先天性智力低下的主要原因, 这解释了多数 ASD 患者并发先天性智力低下(Ramocki & Zoghbi, 2008)。同时, 研究发现位于 X 染色体的 NLGN4X 和 NLGN3 发生变异与自闭症状关系密切, 而这两个基因对神经细胞粘附和突触的发育作用重大(El-Fishawy & State, 2010; Tabuchi et al., 2007)。研究者们还发现 ASD 患者基因中能够引起免疫系统异常的 MECP2 (影响 γ -干扰素的合成)发生突变(Ramocki & Zoghbi, 2008)。综上所述, 不同的常见基因变异导致不同的临床症状, 最终以多样化的形式表征于 ASD 患者。

2.2.2 罕见变异基因

相对于常见基因变异与 ASD 风险之间的微弱关联, 罕见基因变异的发生对 ASD 的贡献率更高。基于染色体核型分析技术的细胞遗传异常检测发现, 基因组拷贝数变异(基因组拷贝数变异是基因组变异的一种形式, 通常使基因组中大片段的 DNA 形成非正常的拷贝数量。例如人类正常染色体拷贝数是 2, 有些染色体区域拷贝数变成 1 或 3, 这样该区域发生拷贝数缺失或增加, 位于该区域内的基因表达便会受到影响)能够解释 5% 的 ASD, 而对于并发有智力障碍的 ASD 患者, 解释率高达 22%(Miles, 2011; Shen et al., 2010)。基因组从头测序研究进一步探讨了 CNVs 对 ASD 的影

响。结果发现 ASD 与脆性 X 染色体综合征与结节性硬化综合征表现出部分相同的 CNVs, 而这种变异抑制了谷氨酸的合成, 进一步导致突触发育不良, 从而表征出一些神经活动异常症状(Auerbach, Osterweil & Bear, 2011)。另外一些研究发现 ASD 患者 16p11.2, 7q11.23 和 15q11.2 基因组复制异常, 但未能发现这一异常是否与临床症状有关(Levy et al., 2011)。总之, 大量研究发现 CNVs 与 ASD 关系密切(Marshall et al., 2008; Neale et al., 2012; O'Roak et al., 2012a; Sanders et al., 2012; Sebat et al., 2007), 但由于缺乏 CNVs 的人口基数数据, 我们无法进一步确认自闭症谱系障碍与基因组拷贝数变异之间的明确关联, 不过这不失为一个值得努力的研究方向。

2.2.3 候选基因

当前研究确定了一些与 ASD 有关的候选基因, 但其对 ASD 发病的具体作用仍不清楚。这些基因主要涉及突触蛋白的合成和转运, 如 NRXNs、NLNGs、CNTN3/4、CNTNAP2 和 SHANK3 (Gilman et al., 2011; Kumar et al., 2011; Peça et al., 2011); 神经细胞的迁移、生长和分化异常, 如 EN2、MET、PTEN、TSC1/2 和 FMR1 (Eagleson, Campbell, Thompson, Bergman, & Levitt, 2011; Peñagarikano & Geschwind, 2012); 神经递质的合成, 如控制 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA, 一种非蛋白质氨基酸, 是人体中枢神经系统重要的抑制性神经递质, 约 50% 的中枢神经突触部位以 GABA 为递质)和谷氨酸受体合成的 GRIN2B; 细胞膜离子通透性, 如 SCN2A (Sanders et al., 2011)。此外, 研究还发现个别基因变异参与细胞分化和细胞结构的形成, 如 DYRK1A 和 KANTAL2, 并作用于细胞核, 如控制 DNA 结合蛋白的 POGZ 和参与染色体修复的 CHD8 (O'Roak et al., 2012b)。这些基因不仅与自闭症谱系障碍有关, 而且与其他神经发育障碍也有密切的联系(Bozdagi et al., 2010; Campbell, Li, Sutcliffe, Persico, & Levitt, 2008; Hussman et al., 2011)。

研究还发现, 主要参与细胞生长与分化的受体酪氨酸激酶受 MET 基因控制, 这个基因片段位于 7q31, 而这是 GAW 研究列出的候选基因区域。研究者认为 MET 是 ASD 很明显的候选基因。MET 在皮质和小脑的发展中发挥重要作用, 并且调控免疫系统, 这与 ASD 患者的功能性障碍有很大关

系, 家族研究亦发现 MET 与 ASD 有关联(Campbell et al., 2006; Heuer, Braunschweig, Ashwood, van de Water, & Campbell, 2011)。

3 脑神经异常

3.1 区域性脑发育异常

ASD 患者存在时间和空间进程上的脑发育异常。相比于正常儿童, 大约 25%~30% 的 ASD 儿童在 1~2 岁时大脑体积过度增加, 并因此罹患巨头症(Macrocephaly)。在随后的 1~2 年内, 他们出现自闭症谱系障碍的核心症状, 并持续加重(Minschew & Williams, 2007; Stanfield et al., 2008)。跟踪调查发现, ASD 患者的大脑在青春期的时候发育不完全(Courchesne, Redcay, & Kennedy, 2004)。同时, 神经影像学的研究表明患者大脑的额叶、颞叶过度发育, 主要集中在皮质白质(cortical white matter)和边缘结构(limbic structures)(Pardo & Eberhart, 2007)。而这些区域在社会交往、运动等方面发挥着重要作用。同时, 患者的皮质微柱体(cortical minicolumn)、梭状回面孔区(fusiform face area)和颞上沟(superior temporal sulcus)也发现了明显的异常, 这使得他们在面孔的感知与识别上存在缺陷(DiCicco-Bloom et al., 2006; Schultz, 2005), 另外一个过度发育的则是杏仁核(Amaral, Schumann & Nordahl, 2008; Courchesne, Campbell & Solso, 2011; Herbert, 2009), 而杏仁核对社交威胁信息的识别与处理十分关键(Zhao, Zhang, Chen, & Zhou, 2014)。还有研究证实尾状核(caudate)的体积与患者的刻板行为有关(Hollander et al., 2005)。研究亦发现 ASD 患者小脑半球过度发育以及胼胝体(corpus callosum volume, CCV)萎缩(Frazier & Hardan, 2009, Stanfield et al., 2008)。小脑的发育异常还包括小脑蚓体浦肯野细胞(purkinje cells)(小脑皮层中唯一的传出神经元)活动数量与规模减小(Schultz, 2005)。近年来形态测量学研究者还检测了 ASD 患者大脑皮层的厚度、表面积和曲率, 以探索其与 ASD 的关系。有研究报告了相对于正常儿童而言, ASD 儿童的大脑顶叶皮层过度折叠(Kates, Ikuta, & Burnette, 2009), 并且厚度增加(Ecker et al., 2013), 但是, 目前并没有太多研究证实大脑皮层体积和形态的异常与 ASD 患者的临床症状有关。

总之, 研究者们发现了 ASD 患者存在一系列

的大脑发育异常, 但无论是神经影像研究、形态研究或者解剖研究, 我们依然无法了解到大脑神经胶质细胞的大小与规模、髓鞘的含量、神经元树突, 轴突的发育程度以及神经炎性反应等更为细微的变化(Courchesne & Pierce, 2005; DiCicco-Bloom et al., 2006; Vargas, Nascimbene, Krishnan, Zimmerman, & Pardo, 2005)。这使得我们在进一步定论相关区域的发育异常对 ASD 的影响时需要更加谨慎。

3.2 功能性联结障碍

近期的研究更多关注大脑区域之间的功能性联结, 而非某个特定的区域, 因为研究发现, ASD 通常与大脑区域之间的联结异常联系比较密切, 而非解剖学上的缺陷(Pina-Camacho et al., 2012)。如此, 功能核磁共振成像(Functional Magnetic Resonance Imaging, fMRI)(依赖任务、非依赖任务和静息状态下的 fMRI)和扩散张量成像(Diffusion Tensor Imaging, DTI)为研究大脑结构之间的功能性关联做出了巨大贡献。fMRI 关注解剖意义上完整大脑的功能性变化、区域性脑活动异常及各个异常活动区域之间的关联。DTI 则通过测定水分子沿轴突扩散的情况来评估某区域活动的完整性。DTI 和 fMRI 研究发现, 与正常人相比, ASD 患者及其兄弟姐妹后额叶皮层、杏仁核等区域功能联结显示出激活与连通的异常, 但我们无法明确这些异常是如何与自闭症临床症状相关联(例如社交困难、语言障碍和刻板行为到底对应哪个区域的联结异常)(Barnea-Goraly, Lotspeich, & Reiss, 2010; Pina-Camacho et al., 2012; Schipul, Keller, & Just, 2011; Wass, 2011)。神经生理学的研究使用脑电图(electroencephalography, EEG)和脑磁图(magnetoencephalography, MEG)发现 ASD 患者存在广域的功能整合障碍, 主要表现在信号激活的不同步(Gandal et al., 2010; Kenet et al., 2012; Neumann et al., 2011; Oberman et al., 2013), 但是这种非连通性的模型并不是总与 ASD 的严重程度相关联, 这可能是因为这些研究的被试多来自高功能和成人 ASD 患者(Philip et al., 2012)。研究者据此提出了 ASD 患者大脑功能性联结异常的广域链接模型(long-distance)和区域链接模型(local and short-range)。广域链接模型是指在整个大脑产生的联结异常, 诸如信号活动不同步。区域连接模型是指在某一区域或针对某一活动产生

的活动异常, 诸如视觉控制区的活动异常。这种“非连通性(disconnectivity)”的模式导致 ASD 患者大脑各区域无法有效的整合, 在接受刺激后无法有效的调节各区域间的功能性连结, 并由此产生复杂而无效的神活动(Philip et al., 2012)。

因此, 这种大脑各区域间功能整合(激活、定时、同步)异常被认为是 ASD 患者脑神经活动的主要缺陷。研究者认为细胞级的活动异常, 诸如神经元连接异常, 浦肯野细胞减少、突触功能受损以及神经胶质细胞活动的异常可能是 ASD 患者大脑皮层活动紊乱和信息整合加工能力受损的元凶(Parellada et al., 2014)。

3.3 生物化学因素

核磁共振光谱(Magnetic Resonance Spectroscopy, MRS)研究发现 ASD 患者大脑中的 N-乙酰天冬氨酸(N-acetylaspartate, NAA)含量低于正常人, 而这被认为是神经元损伤严重程度的一项重要生化指标, 脑组织 NAA 含量降低表明神经元代谢紊乱(Anagnostou & Taylor, 2011; Fujii et al., 2010)。近期研究还探索了促进脑细胞生长的谷氨酸酯(glutamate, Glu)和谷氨酰胺(glutamine, Gln), 有学者报告 ASD 患者前扣带回(Anterior Cingular Cortex, ACC)的 Glu 和 Gln 浓度以及左颞顶联结区(temporoparietal junction, TPJ)的肌醇(inositol)浓度均要低于正常人(Bernardi et al., 2011)。研究发现 ASD 患者前额叶、顶叶和小脑中 GABA 的含量显著低于正常人(Fatemi, Folsom, Reutiman & Thuras, 2009)。这很好的解释了 ASD 儿童多伴有智力发育障碍和癫痫(Amaral et al., 2008)。不过, 目前有关 MRS 的研究十分有限, 且不够深入, 今后的研究可以进一步探讨 ASD 患者的脑生化机制。

4 营养素因素

4.1 谷蛋白和酪蛋白

研究发现, 自闭症谱系障碍患者的尿液中存在未经分解的谷蛋白和酪蛋白。这提示了自闭症谱系障碍患者可能存在分解谷蛋白和酪蛋白障碍。随后研究者们开始尝试给予自闭症谱系障碍患者不含谷蛋白和酪蛋白的结构化饮食(gluten-free, casein-free diet, GFCFD), 以明确谷蛋白和酪蛋白是否与自闭症谱系障碍有关。Knivsberg, Reichelt, Høien 和 Nødland (2002)将 20 名自闭症谱系障碍儿童随机分为实验组和控制组, 分别给予他们

GFCFD 和普通饮食, 1 年后, 实验组儿童的刻板行为减少, 非言语认知水平及运动障碍明显改善。Niederhofer (2007)研究发现, 自闭症谱系障碍儿童口服盐酸美金刚(memantine, 一种代谢型氨基酸拮抗剂, 可以促进谷蛋白和酪蛋白的分解, 常被用来治疗阿尔茨海默型痴呆)4 周(20 mg/d)后, 其应激水平显著降低, 过度兴奋和不准确言语得到明显的改善。Whiteley 等(2010)以 55 名自闭症谱系障碍儿童为研究对象, 26 名儿童参与实验组给予为期一年的 GFCFD, 29 名儿童参与对照组给予为期一年的普通饮食, 结果发现实验组儿童在自闭症诊断观察量表(Autism Diagnostic Observation Schedule, ADOS)、自闭症行为评定量表(Gilliam Autism Rating Scale, GARS)和注意缺陷综合征诊断标准第四版(Attention-Deficit Hyperactivity Disorder-IV scale, ADHD-IV)上的得分均显著降低。

研究表明 GFCFD 对自闭症谱系障碍有一定治疗作用(Arnold, Hyman, Mooney, & Kirby, 2003; Elder, 2013), 这说明谷蛋白和酪蛋白未能正常分解与自闭症谱系障碍关系密切。其背后的生理途径可能有以下两条: 第一, 谷蛋白和酪蛋白具有阿片活性, 它们会通过消化道吸收进入血液, 并穿过血脑屏障进入大脑, 进而影响中枢神经功能。第二, 谷蛋白和酪蛋白还能引起自身免疫反应, 对大脑造成直接损伤。这两方面的作用导致自闭症谱系障碍患者的大脑功能失调, 并表现出对应的临床症状。但亦有研究未能发现 GFCFD 与自闭症谱系障碍之间存在关联(Elder et al., 2006; Johnson, Handen, Zimmer, Sacco, & Turner, 2011), Elder 等(2006)选取 15 名自闭症谱系障碍儿童给予 GFCFD, 没有发现这些儿童的临床症状在实验后有明显的缓解。因此, 有关这方面的研究尚不够完善, 研究者们也没有提出明确的结论。今后的研究需要进一步确认谷蛋白和酪蛋白在自闭症谱系障碍发病中的具体作用。

4.2 多聚不饱和脂肪酸

当前有关多聚不饱和脂肪酸(Polyunsaturated Fatty Acid, PUFA)对自闭症谱系障碍影响的研究主要集中在 ω -3。它是一组含有 3 个或 3 个以上双键的多聚不饱和脂肪酸。 ω -3 的主要成分为 α -亚麻酸(α -linolenic acid, ALA,)、二十二碳六烯酸(docosahexaenoic acid, DHA)和二十碳五烯酸(eicosapentaenoic acid, EPA)。Amminger 等(2007)

选取 13 名接受常规治疗的自闭症谱系障碍儿童,并随机分为实验组($n=7$)和控制组($n=6$)。要求实验组被试每天口服 700 mg DHA 和 840 mg EPA, 控制组每天口服安慰剂药片(无实际有效成分), 持续 6 周后发现, 随着时间的推移, 实验组儿童的治疗效果显著好于控制组($p<0.05$)。

虽然暂时没有更多有关食物供给 $\omega-3$ 的干预研究, 但上述结果提示了 $\omega-3$ 的摄入增加伴随着自闭症谱系障碍患者临床症状的缓解。这种关系的生理机制可能与 $\omega-3$ 参与脑细胞的磷脂代谢有关。一般认为, 磷脂代谢与脑神经活动关系密切, 异常的磷脂代谢会降低细胞膜的流动性, 从而导致神经活动异常。 $\omega-3$ 可以有效的参与并改善磷脂酰肌醇、花生四烯酸等物质的代谢, 而它们是磷脂代谢的重要参与成分。如果个体缺乏足够的 PUFA 来参与磷脂代谢, 那么脑细胞的磷脂代谢就会发生异常。当个体自身不能产生足够的 PUFA 来维持脑组织的磷脂代谢时, 机体会增加食物中的必需脂肪酸(Essential Fatty Acid, EFA)和 PUFA 的吸收来代替, 诸如 $\omega-3$ 。这意味着, 食物供给 PUFA 可以通过维持脑细胞磷脂代谢平衡, 进而改善神经细胞膜的流动性和信号传递, 以缓解自闭症谱系障碍患者的临床症状。

5 其它生理途径

5.1 氧化还原反应异常和线粒体功能紊乱

研究者认为 ASD 患者可能存在氧化还原反应(redox system)异常, 并因此导致慢性氧化应激(chronic oxidative stress) (James et al., 2008)。研究发现, 相比于正常人, ASD 儿童的活性氧族(Reactive Oxygen Species, ROS)和抗氧化剂(antioxidant)的活动并不稳定, 主要体现在谷胱甘肽(glutathione)较常人水平偏高, 半胱氨酸(cysteine), S-腺苷甲硫胺酸(S-adenosylmethionine), s-腺苷高半胱氨酸(S-adenosylhomocysteine)较常人水平偏低(James et al., 2004; Parellada et al., 2012; Söğüt et al., 2003; Zoroglu et al., 2004)。同时, 研究发现 ASD 患者和其父母的蛋氨酸(methionine)和谷胱甘肽的代谢异常保持高度的一致性, 这表明遗传因素可能在氧化还原异常中起重要作用(James et al., 2008)。

大多数情况下, 氧化还原反应异常与能量转化关系密切。在 ASD 患者身上发现乳酸酸性中毒(lactic acidosis)、左旋肉碱(carnitine, 即卡尼丁)

缺乏和一系列 β -氧化异常的迹象(Palmieri & Persico, 2010), 这进一步证实了氧化还原反应的异常导致了个体有氧呼吸、脂肪吸收等生理活动难以正常进行。另外有关高半胱氨酸(homocysteine, Hcy)的酶代谢(这是维持细胞正常甲基化和体内氧化还原平衡的一个重要路径)研究发现, ASD 患者在抗氧化能力和甲基化作用均显著弱于正常儿童(Deth & Muratone, 2010)。与之一致的是, 基因多态性的研究发现这种异常的代谢途径减弱了患者甲基化能力, 而在其父母身上也发现了同样的异常(James et al., 2006, 2008)。

线粒体是个体细胞内活性氧族电子转移链(electron transport chain, ETC)活动的主要能量来源(Gandal et al., 2010), 这提示线粒体功能紊乱可能与 ASD 患者氧化还原反应异常关系密切。研究发现众多 ASD 患者存在线粒体功能障碍, 而线粒体功能障碍不仅与个体的细胞功能紊乱和神经衰弱有关, 而且对突触发育、学习和记忆也有重要影响(Manji et al., 2012; Nissenkorn et al., 2000)。研究发现, Ca^{2+} 浓度对线粒体的功能产生重要的作用。线粒体的谷氨酸转运蛋白(aspartate/glutamate carrier, AGC)受 Ca^{2+} 浓度的调控, 而 ASD 患者脑组织的 AGC 和 Ca^{2+} 浓度均要高于正常人, 这增加了细胞内的 Ca^{2+} 浓度, 进一步导致异常的氧化还原反应并影响突触的功能和神经细胞间的连通性(Palmieri et al., 2010)。但是, 目前的研究尚不能明确线粒体功能紊乱与氧化还原反应异常是否存在因果关系, 还需要研究者进一步探索。

5.2 免疫系统异常

一些研究发现 ASD 患者血液中部分免疫因子, 如肿瘤坏死因子(Tumor Necrosis Factor, TNF)、干扰素(interferon)和白细胞介素(interleukin, IL)含量上升(Ashwood et al., 2011a; Molloy et al., 2006; Zimmerman et al., 2005)。脑脊髓液(cerebral spinal fluid, CSF)中的促炎细胞因子(Pro-inflammatory cytokines)也有所上涨(Chez, Dowling, Patel, Khanna, & Kominsky, 2007; Vargas et al., 2005)。有研究者通过对死亡 ASD 患者的大脑进行蛋白质阵列(protein arrays)分析发现, 其存在过度促炎的现象(Li et al., 2009)。免疫物质的含量在各个组织不明原因的上涨以及脑组织过度的炎症反应提示着 ASD 患者免疫系统异常。流行病学的研究发现, 多半 ASD 儿童和发育障碍儿童伴有自身免疫系

统障碍(Ashwood et al., 2011b; Atladóttir et al., 2009; Keil et al., 2010)。与正常儿童相比, ASD 儿童中枢神经系统存在过度的炎性反应, 这一结果很好的解释了为何 ASD 儿童多伴有自身免疫系统障碍(Mostafa & Al-Ayadhi, 2011; Mostafa & Kitchener, 2009; Singh, 2009)。研究发现小神经胶质细胞活动异常与类精神疾病性的临床症状关系密切(Giaume, Kirchhoff, Matute, Reichenbach, & Verkhatsky, 2007; Marin, 2012)。研究者认为小神经胶质细胞可能是免疫反应与 ASD 的中间枢纽。小神经胶质细胞是定居在脑组织的吞噬细胞, 在炎性刺激下抗原性增强并杀死神经细胞, 过度的炎性反应导致小神经胶质细胞异常活跃, 大量正常脑细胞受到攻击和吞噬, 进而影响到个体的神经活动(Schafer et al., 2012)。

5.3 环境毒素

研究发现, 孕期妇女暴露在某些环境下会提升孩子患 ASD 的概率。诸如产前服用帝拔颠、反应停等药物, 以及早产和低龄生育(Croen, Najjar, Fireman, & Grether, 2007; Reichenberg, 2006)。同时, 研究发现, 在怀孕早期的化学毒素暴露(沙利度胺, 米索前列醇, 丙戊酸)、感染风疹, 有机磷杀虫剂, 毒死蜱和自闭症都有特殊的联系(Landrigan, 2010)。这些环境因素在非常有限的情况下解释了外部效应如何在产前和产后造成自闭症的生理病理现象(有时在其他人体上没有明显的异常)(Rossignol & Frye, 2012)。

然而, 难以明确这些化合物对自闭症风险的具体作用。随着社会环境的日益复杂, 大量化学物质, 空气污染和其他有毒物质对人的暴露程度持续增强, 这些物质会影响大脑发育。已知一些杀虫剂会对怀孕母体的甲状腺功能造成损害, 还有一些会改变大脑平衡的兴奋/抑制, 另外一些会影响线粒体的功能, 导致神经炎症或氧化应激压力。在发展的敏感时期, 这些机制全部或部分触发都可能导致自闭症。然而, 很少有人知道这些环境毒素的潜在阈值。而且, 暴露的化学物质很容易与其他因素相结合, 这使得环境毒素对 ASD 影响过程更加复杂。因此, 有关环境毒素的研究是非常困难的, 需要巨大的样本, 并且目前的研究技术也不是很成熟。

5.4 激素类物质

有关催产素的动物模型研究发现催产素和加

压素与社交行为关系密切, 这引发了人们对于 ASD 患者社交异常的思考。有研究显示催产素和加压素对大脑肽受体产生两种截然相反的影响, 具体表现为注射催产素的田鼠活动频繁、社交活跃, 而注射加压素的田鼠冷漠自闭(Hammock & Young, 2005; Young, Nilsen, Waymire, Macgregor, & Insel, 1999)。有关 ASD 患者的研究亦得出了同样的结果, 这说明低水平的催产素可能是 ASD 发病的重要因素(Modahl et al., 1998)。而大样本的调查显示这与催产素受体基因的 SNP 有关(Jacob et al., 2007; Wu et al., 2005)。同时, 一些临床研究发现, 催产素可以提升心理治疗干预 ASD 患者的效果(Yamasue et al., 2012)。这意味着激素类物质可能对自闭症谱系障碍的发病有一定作用, 目前尚没有研究探讨直接供给催产素能否缓解 ASD, 但上述边缘证据提示我们存在这一可能性。

6 总结与展望

6.1 现有结论的不足

目前, 我们从遗传、脑神经、营养素、环境毒素以及免疫反应、氧化还原反应等方面获得了大量有关 ASD 生物基础的证据, 几乎包含了可以引起个体疾患的生物因素的各个方面。但当我们进一步探讨其与临床症状的关系和作用于发病的机制时, 却难以得出明确的结论。

第一, ASD 难以简单划分为遗传疾病, 基因变异解释 ASD 发病并不具有普适性。首先, 很多 ASD 患者并未表现出任何遗传迹象。其次, 虽然研究发现了一些确定位点的罕见基因变异, 但它们只是出现在部分患者的身上。这表明 ASD 并不具有遗传疾病的特性。常见的基因变异只能解释 ASD 的部分症状, 而其他一些罕见变异如基因拷贝数变异(CNVs)也被证明与 ASD 有很大的关联, 尤其在解释智力障碍方面(Auerbach et al., 2011)。大量不同的基因变异均与 ASD 有关, 而某一种变异会导致对应的临床症状。不同基因和基因组在时间和空间上的规律性和共表现性, 是导致基因变异不同而临床表现相同的重要因素。

第二, 脑神经发育异常只是下游症状, 不能解释 ASD 发病的机制。神经病理学的研究发现, ASD 患者的发病受脑发育异常、功能连通性异常、脑化学物质水平异常、浦肯野细胞数量减少和大脑皮层的活动异常等一系列脑神经相关的致病因

素影响。但是,上述异常和 ASD 并没有特异性的联系。诸如,浦肯野细胞是小脑皮层中的唯一传出神经元,其对小脑功能的影响十分巨大;大脑皮层是人神经活动的主要集中区域(Schultz, 2005)。这两个重要脑结构的异常必然导致脑神经功能的紊乱,在其它精神疾病和神经发育障碍患者身上也是同样的情况。因此,这些发现只能作为 ASD 患者发病的下游症状,而不是最初的发病机制。

第三,有关营养素、环境毒素等与 ASD 发病的研究数量少而且观点不一致,结论难以推广。谷蛋白和酪蛋白过剩、不饱和脂肪酸和激素类物质的缺失均能提升 ASD 的患病几率,孕期摄入环境毒素也会增加罹患 ASD 的风险。这一系列生理过程均与 ASD 有关,但其背后的生理机制并不清楚。研究者在报告这些异常与 ASD 有关时,只是简单的说明了一种统计学意义上的联系,并不能解释因果关系以及背后的生理原理。而且,这些关系并不稳固,其受到个体差异和环境交互的巨大影响(Elder et al., 2006; Johnson et al., 2011)。因此,我们无法证明某营养物质或毒素是导致 ASD 发病的罪魁祸首。

综上所述,研究发现了大量异常的存在,但没有一种是普遍性的。存在同样异常的个体,部分罹患了自闭症谱系障碍,而部分罹患了其它疾病,还有少部分个体没有观察到明显的病变。因此研究者们难以提出明确的结论与模型。

6.2 自闭症谱系障碍生物基础的孕期异常模型

当前研究大多先入为主,努力探索某种确定因素与 ASD 的关联,往往会忽略许多无关变量,难以得出更为普遍的结论。众多生物因素交叉出现提示了 ASD 并未存在与一般疾患类似的模式,即在发育过程中不由明确的致病因子诱发。

自闭症谱系障碍一般发病于生命早期,但在生命早期,环境对个体生理、心理的影响十分有限,且需要一个过程。而当前研究亦未能发现自闭症个体各种生理异常的明确致病因子,这意味着致病因素要追溯到孕期。在个体出生之前,胎儿的大脑和机体会不可避免的受到影响,这种影响在生育后的成长过程中也必然表达出来。虽然没有研究直接探讨这一问题,但是有关大小鼠孕期异常导致自闭症幼鼠的研究佐证了我们的假设。研究证实,孕期大小鼠注射丙戊酸(Valproic

Acid, VPA)可以导致其生产的幼鼠出现类自闭症状和脑神经解剖异常(Favre et al., 2015; Olexová, Senko, Štefánik, Talarovičová, & Kršková, 2013)。因此, VPA 被认为是导致自闭症的高危险因素,众多研究者们使用孕期注射 VPA 的大小鼠的后代来作为自闭症幼鼠开展研究(Banerjee et al., 2014; Cusmano & Mong, 2014; Mehta, Gandal, & Siegel, 2011)。

这说明孕期异常的表达是自闭症发病的重要因素。当然,这种表达同样受到个体阈限和婴幼儿期外界环境的调控,这解释了为什么同卵双生子的基因和孕期环境具有很高的-致性,但仍表现出个体差异。如此,研究搜集到的脑发育异常、神经活动紊乱、免疫反应异常、过度促炎和营养素缺失等一系列生物线索都可能成为自闭症谱系障碍的下游症状,而非原始的致病因子。这些下游症状的表达,在某种程度上可能进一步促进了自闭症的发展,而通过行为干预以及药物干预的对抗,自闭症患者亦表现出部分症状和生理指标的可逆性,这表明个体对已有的生理异常具有抵抗能力,该能力在外源性行为和药物干预的促进下进行机体的自我修复。这为自闭症谱系障碍的可治愈性提供了理论依据。

综上所述,我们认为动物孕期异常模型可以进一步拓展至人类,来解释自闭症谱系障碍发病机制。首先,受基因变异和孕期环境(诸如胚胎暴露于 VPA)的影响,个体在孕期形成大脑和机体异常;其次,这种异常通过大脑发育、神经活动、免疫系统等生理途径在出生后的发育中表现出来;最后,表现途径受到出生后环境和个体阈限的共同调节,最终表现为以社交困难和刻板行为为核心的症状群。

当然,ASD 发病的生物机制尚不能一概而论。是否存在更为切贴的理论和临床模型来解释 ASD 的生物机制呢?这一问题还需要研究者们进一步探索。

6.3 今后的研究方向

虽然我们更新和拓展了现有的孕期异常模型,并在有限范围内解释了 ASD 患者复杂生物异常的机制,但并不全面。今后的研究可以从以下方向探索:第一,进一步细化 ASD 及其亚型的分类以及明确 ASD 概念的内涵和外延可能会对理清这些繁多的生物线索有所帮助。第二,生物影响

的动态性提示我们,今后可以开展横跨不同 ASD 亚型、年龄、发育阶段、性别的大范围、横向与纵向相结合的研究。第三,大多研究集中在 ASD 临床群体,并与正常人进行比较,鲜有研究将其与其他精神障碍类型比较。这亦是 ASD 病理机制研究的短板。第四,开展不同学科的交叉研究是值得探索的方向。不同学科理论和方法的差异将有助于我们更好的排除无关变量,提升研究的可信度。

参考文献

- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5)* (6th ed.). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.
- Amminger, G. P., Berger, G. E., Schäfer, M. R., Klier, C., Friedrich, M. H., & Feucht, M. (2007). Omega-3 fatty acids supplementation in children with autism: A double-blind randomized, placebo-controlled pilot study. *Biological Psychiatry*, 61, 551–553.
- Amaral, D. G., Schumann, C. M., & Nordahl, C. W. (2008). Neuroanatomy of autism. *Trends in Neurosciences*, 31, 137–145.
- Anagnostou, E., & Taylor, M. J. (2011). Review of neuroimaging in autism spectrum disorders: What have we learned and where we go from here. *Molecular Autism*, 2, 4.
- Anney, R., Klei, L., Pinto, D., Almeida, J., Bacchelli, E., Baird, G., ... Devlin, B. (2012). Individual common variants exert weak effects on the risk for autism spectrum disorders. *Human Molecular Genetics*, 21, 4781–4792.
- Arnold, G. L., Hyman, S. L., Mooney, R. A., & Kirby, R. S. (2003). Plasma amino acids profiles in children with autism: Potential risk of nutritional deficiencies. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 33, 449–454.
- Ashwood, P., Corbett, B. A., Kantor, A., Schulman, H., van de Water, J., & Amaral, D. G. (2011a). In search of cellular immunophenotypes in the blood of children with autism. *PLoS One*, 6, e19299.
- Ashwood, P., Krakowiak, P., Hertz-Picciotto, I., Hansen, R., Pessah, I., & van de Water, J. (2011b). Elevated plasma cytokines in autism spectrum disorders provide evidence of immune dysfunction and are associated with impaired behavioral outcome. *Brain, Behavior, and Immunity*, 25, 40–45.
- Atladóttir, H. Ó., Pedersen, M. G., Thorsen, P., Mortensen, P. B., Deleuran, B., Eaton, W. W., & Parner, E. T. (2009). Association of family history of autoimmune diseases and autism spectrum disorders. *Pediatrics*, 124, 687–694.
- Auerbach, B. D., Osterweil, E. K., & Bear, M. F. (2011). Mutations causing syndromic autism define an axis of synaptic pathophysiology. *Nature*, 480, 63–68.
- Bailey, A., Le Couteur, A., Gottesman, I., Bolton, P., Simonoff, E., Yuzda, E., & Rutter, M. (1995). Autism as a strongly genetic disorder: Evidence from a British twin study. *Psychological Medicine*, 25, 63–78.
- Banerjee, A., Engineer, C. T., Sauls, B. L., Morales, A. A., Kilgard, M. P., & Ploski, J. E. (2014). Abnormal emotional learning in a rat model of autism exposed to valproic acid *in utero*. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 8, 387.
- Barnea-Goraly, N., Lotspeich, L. J., & Reiss, A. L. (2010). Similar white matter aberrations in children with autism and their unaffected siblings: A diffusion tensor imaging study using tract-based spatial statistics. *Archives of General Psychiatry*, 67, 1052–1060.
- Baron-Cohen, S., Scott, F. J., Allison, C., Williams, J., Bolton, P., Matthews, F. E., & Brayne, C. (2009). Prevalence of autism-spectrum conditions: UK school-based population study. *The British Journal of Psychiatry*, 194, 500–509.
- Bernardi, S., Anagnostou, E., Shen, J., Kolevzon, A., Buxbaum, J. D., Hollander, E., ... Fan, J. (2011). In vivo 1H-magnetic resonance spectroscopy study of the attentional networks in autism. *Brain Research*, 1380, 198–205.
- Blumberg, S. J., Bramlett, M. D., Kogan, M. D., Schieve, L. A., Jones, J. R., & Lu, M. C. (2013). Changes in prevalence of parent-reported autism spectrum disorder in school-aged U.S. children: 2007 to 2011–2012. *National Health Statistics Reports*, 65, 1–11.
- Boyd, B. A., Odom, S. L., Humphreys, B. P., & Sam, A. M. (2010). Infants and toddlers with autism spectrum disorder: Early identification and early intervention. *Journal of Early Intervention*, 32, 75–98.
- Bozdagi, O., Sakurai, T., Papapetrou, D., Wang, X. B., Dickstein, D. L., Takahashi, N., ... Buxbaum, J. D. (2010). Haploinsufficiency of the autism-associated Shank3 gene leads to deficits in synaptic function, social interaction, and social communication. *Molecular Autism*, 1, 15.
- Bradley, R. H., & Corwyn, R. F. (2002). Socioeconomic status and child development. *Annual Review of Psychology*, 53, 371–399.
- Buie, T., Campbell, D. B., Fuchs, G. J., Furuta, G. T., Levy, J., Vandewater, J., ... Winter, H. (2010). Evaluation, diagnosis, and treatment of gastrointestinal disorders in individuals with ASDs: A consensus report. *Pediatrics*, 125(Supplement 1), S1–S18.
- Buie, T., Fuchs, G. J., Furuta, G. T., Kooros, K., Levy, J., Lewis, J. D., ... Winter, H. (2010). Recommendations for evaluation and treatment of common gastrointestinal

- problems in children with ASDs. *Pediatrics*, 125(Supplement 1), S19–S29.
- Campbell, D. B., Li, C., Sutcliffe, J. S., Persico, A. M., & Levitt, P. (2008). Genetic evidence implicating multiple genes in the MET receptor tyrosine kinase pathway in autism spectrum disorder. *Autism Research*, 1, 159–168.
- Campbell, D. B., Sutcliffe, J. S., Ebert, P. J., Militerni, R., Bravaccio, C., Trillo, S., ... Levitt, P. (2006). A genetic variant that disrupts *MET* transcription is associated with autism. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103, 16834–16839.
- Chez, M. G., Dowling, T., Patel, P. B., Khanna, P., & Kominsky, M. (2007). Elevation of tumor necrosis factor- α in cerebrospinal fluid of autistic children. *Pediatric Neurology*, 36, 361–365.
- Constantino, J. N., Zhang, Y., Frazier, T., Abbacchi, A. M., & Law, P. (2010). Sibling recurrence and the genetic epidemiology of autism. *American Journal of Psychiatry*, 167, 1349–1356.
- Cook, E. H., Jr., & Scherer, S. W. (2008). Copy-number variations associated with neuropsychiatric conditions. *Nature*, 455, 919–923.
- Courchesne, E., Redcay, E., & Kennedy, D. P. (2004). The autistic brain: Birth through adulthood. *Current Opinion in Neurology*, 17, 489–496.
- Courchesne, E., & Pierce, K. (2005). Why the frontal cortex in autism might be talking only to itself: Local over-connectivity but long-distance disconnection. *Current Opinion in Neurobiology*, 15, 225–230.
- Courchesne, E., Campbell, K., & Solso, S. (2011). Brain growth across the life span in autism: Age-specific changes in anatomical pathology. *Brain Research*, 1380, 138–145.
- Croen, L. A., Najjar, D. V., Fireman, B., & Grether, J. K. (2007). Maternal and paternal age and risk of autism spectrum disorders. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 161, 334–340.
- Cusmano, D. M., & Mong, J. A. (2014). In utero exposure to valproic acid changes sleep in juvenile rats: A model for sleep disturbances in autism. *Sleep*, 37, 1489–1499.
- Deth, R., & Muratore, C. (2010). The redox/methylation hypothesis of autism: A molecular mechanism for heavy metal-induced neurotoxicity. In *Autism: Oxidative stress, inflammation, and immune abnormalities*. Boca Raton: CRC Press.
- DiCicco-Bloom, E., Lord, C., Zwaigenbaum, L., Courchesne, E., Dager, S. R., Schmitz, C., ... Young, L. J. (2006). The developmental neurobiology of autism spectrum disorder. *The Journal of Neuroscience*, 26, 6897–6906.
- Eagleson, K. L., Campbell, D. B., Thompson, B. L., Bergman, M. Y., & Levitt, P. (2011). The autism risk genes *MET* and *PLAUR* differentially impact cortical development. *Autism Research*, 4, 68–83.
- Ecker, C., Ginestet, C., Feng, Y., Johnston, P., Lombardo, M. V., Lai, M. C., ... the MRC AIMS Consortium. (2013). Brain surface anatomy in adults with autism: The relationship between surface area, cortical thickness, and autistic symptoms. *JAMA Psychiatry*, 70, 59–70.
- Elder, J. H. (2013). Autism and the gluten-free, casein-free (GFCF) diet. *Family Health*, 10, 8–15.
- Elder, J. H., Shankar, M., Shuster, J., Theriaque, D., Burns, S., & Sherrill, L. (2006). The gluten-free, casein-free diet in autism: Results of a preliminary double blind clinical trial. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 36, 413–420.
- El-Fishawy, P., & State, M. W. (2010). The genetics of autism: Key issues, recent findings, and clinical implications. *Psychiatric Clinics of North America*, 33, 83–105.
- Fatemi, S. H., Folsom, T. D., Reutiman, T. J., & Thuras, P. D. (2009). Expression of GABAB receptors is altered in brains of subjects with autism. *The Cerebellum*, 8, 64–69.
- Favre, M. R., La Mendola, D., Meystre, J., Christodoulou, D., Cochrane, M. J., Markram, H., & Markram, K. (2015). Predictable enriched environment prevents development of hyper-emotionality in the VPA rat model of autism. *Frontiers in Neuroscience*, 9, 127.
- Filipek, P. A., Accardo, P. J., Baranek, G. T., Cook, E. H., Jr., Dawson, G., Gordon, B., ... Volkmar, F. R. (1999). The screening and diagnosis of autistic spectrum disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 29, 439–484.
- Frazier, T. W., & Hardan, A. Y. (2009). A meta-analysis of the corpus callosum in autism. *Biological Psychiatry*, 66, 935–941.
- Freeman, B. J. (1989). The UCLA-University of Utah epidemiologic survey of autism: Recurrence risk estimates and genetic counseling. *American Journal of Psychiatry*, 146, 1032–1036.
- Fujii, E., Mori, K., Miyazaki, M., Hashimoto, T., Harada, M., & Kagami, S. (2010). Function of the frontal lobe in autistic individuals: A proton magnetic resonance spectroscopic study. *The Journal of Medical Investigation*, 57, 35–44.
- Gandal, M. J., Edgar, J. C., Ehrlichman, R. S., Mehta, M., Roberts, T. P. L., & Siegel, S. J. (2010). Validating γ oscillations and delayed auditory responses as translational biomarkers of autism. *Biological Psychiatry*, 68, 1100–1106.
- Giaume, C., Kirchhoff, F., Matute, C., Reichenbach, A., & Verkhratsky, A. (2007). Glia: The fulcrum of brain diseases. *Cell Death & Differentiation*, 14, 1324–1335.
- Gilman, S. R., Iossifov, I., Levy, D., Ronemus, M., Wigler, M., & Vitkup, D. (2011). Rare de novo variants associated

- with autism implicate a large functional network of genes involved in formation and function of synapses. *Neuron*, 70, 898–907.
- Hallmayer, J., Cleveland, S., Torres, A., Phillips, J., Cohen, B., Torigoe, T., ... Risch, N. (2011). Genetic heritability and shared environmental factors among twin pairs with autism. *Archives of General Psychiatry*, 68, 1095–1102.
- Hammock, E. A., & Young, L. J. (2005). Microsatellite instability generates diversity in brain and sociobehavioral traits. *Science*, 308, 1630–1634.
- Herbert, M. R. (2009). Autism: The centrality of active pathophysiology and the shift from static to chronic dynamic encephalopathy. In *Autism: Oxidative stress, inflammation, and immune abnormalities*. Boca Raton: CRC Press.
- Heuer, L., Braunschweig, D., Ashwood, P., van de Water, J., & Campbell, D. B. (2011). Association of a MET genetic variant with autism-associated maternal autoantibodies to fetal brain proteins and cytokine expression. *Translational Psychiatry*, 1, e48.
- Hollander, E., Anagnostou, E., Chaplin, W., Esposito, K., Haznedar, M. M., Licalzi, E., ... Buchsbaum, M. (2005). Striatal volume on magnetic resonance imaging and repetitive behaviors in autism. *Biological Psychiatry*, 58, 226–232.
- Hussman, J. P., Chung, R. H., Griswold, A. J., Jaworski, J. M., Salyakina, D., Ma, D. Q., ... Pericak-Vance, M. A. (2011). A noise-reduction GWAS analysis implicates altered regulation of neurite outgrowth and guidance in autism. *Molecular Autism*, 2, 1.
- Ibrahim, S. H., Voigt, R. G., Katusic, S. K., Weaver, A. L., & Barbaresi, W. J. (2009). Incidence of gastrointestinal symptoms in children with autism: A population-based study. *Pediatrics*, 124, 680–686.
- Jacob, S., Brune, C. W., Carter, C. S., Leventhal, B. L., Lord, C., & Cook, E. H., Jr. (2007). Association of the oxytocin receptor gene (OXTR) in Caucasian children and adolescents with autism. *Neuroscience Letters*, 417, 6–9.
- James, S. J., Cutler, P., Melnyk, S., Jernigan, S., Janak, L., Gaylor, D. W., & Neubrandner, J. A. (2004). Metabolic biomarkers of increased oxidative stress and impaired methylation capacity in children with autism. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 80, 1611–1617.
- James, S. J., Melnyk, S., Jernigan, S., Cleves, M. A., Halsted, C. H., Wong, D. H., ... Gaylor, D. W. (2006). Metabolic endophenotype and related genotypes are associated with oxidative stress in children with autism. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 141, 947–956.
- James, S. J., Melnyk, S., Jernigan, S., Hubanks, A., Rose, S., & Gaylor, D. W. (2008). Abnormal transmethylation/transsulfuration metabolism and DNA hypomethylation among parents of children with autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 38, 1966–1975.
- Johnson, C. R., Handen, B. L., Zimmer, M., Sacco, K., & Turner, K. (2011). Effects of gluten free / casein free diet in young children with autism: A pilot study. *Journal of Developmental and Physical Disabilities*, 23, 213–225.
- Kanner, L. (1943). Autistic disturbances of affective contact. *The Nervous Child*, 2, 217–250.
- Kates, W. R., Ikuta, I., & Burnette, C. P. (2009). Gyrification patterns in monozygotic twin pairs varying in discordance for autism. *Autism Research*, 2, 267–278.
- Keil, A., Daniels, J. L., Forssen, U., Hultman, C., Cnattingius, S., Söderberg, K. C., ... Sparen, P. (2010). Parental autoimmune diseases associated with autism spectrum disorders in offspring. *Epidemiology*, 21, 805–808.
- Kenet, T., Orekhova, E. V., Bharadwaj, H., Shetty, N. R., Israeli, E., Lee, A. K. C., ... Manoach, D. S. (2012). Disconnectivity of the cortical ocular motor control network in autism spectrum disorders. *NeuroImage*, 61, 1226–1234.
- Knivsberg, A. M., Reichelt, K. L., Høien, T., & Nødland, M. (2002). A randomised, controlled study of dietary intervention in autistic syndromes. *Nutritional Neuroscience*, 5, 251–261.
- Kogan, M. D., Blumberg, S. T., Schieve, L. A., Boyle, C. A., Perrin, J. M., Ghandour, R. M., ... van Dyck, P. C. (2009). Prevalence of parent-reported diagnosis of autism spectrum disorder among children in the US, 2007. *Pediatrics*, 124, 1395–1403.
- Kumar, A., Swanwick, C. C., Johnson, N., Menashe, I., Basu, S. N., Bales, M. E., & Banerjee-Basu, S. (2011). A brain region-specific predictive gene map for autism derived by profiling a reference gene set. *PLoS One*, 6, e28431.
- Landrigan, P. J. (2010). What causes autism? Exploring the environmental contribution. *Current Opinion in Pediatrics*, 22, 219–225.
- Levy, D., Ronemus, M., Yamrom, B., Lee, Y. H., Leotta, A., Kendall, J., ... Wigler, M. (2011). Rare de novo and transmitted copy-number variation in autistic spectrum disorders. *Neuron*, 70, 886–897.
- Levy, S. E., Mandell, D. S., & Schultz, R. T. (2009). Autism. *The Lancet*, 374, 1627–1638.
- Li, X. H., Chauhan, A., Sheikh, A. M., Patil, S., Chauhan, V., Li, X. M., ... Malik, M. (2009). Elevated immune response in the brain of autistic patients. *Journal of Neuroimmunology*, 207, 111–116.
- Lindgren, K. A., Folstein, S. E., Tomblin, J. B., & Tager-Flusberg, H. (2009). Language and reading abilities of children with autism spectrum disorders and specific

- language impairment and their first-degree relatives. *Autism Research*, 2, 22–38.
- Lord, C., & Cook, E. H. (2013). Autism spectrum disorders. *Autism: The Science of Mental Health*, 28, 217–236.
- Main, P. A. E., Angley, M. T., Thomas, P., O'Doherty, C. E., & Fenech, M. (2010). Folate and methionine metabolism in autism: A systematic review. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 91, 1598–1620.
- Marín, O. (2012). Interneuron dysfunction in psychiatric disorders. *Nature Reviews Neuroscience*, 13, 107–120.
- Manji, H., Kato, T., Di Prospero, N. A., Ness, S., Beal, M. F., Krams, M., & Chen, G. (2012). Impaired mitochondrial function in psychiatric disorders. *Nature Reviews Neuroscience*, 13, 293–307.
- Malow, B. A., & McGrew, S. G. (2008). Sleep disturbances and autism. *Sleep Medicine Clinics*, 3, 479–488.
- Malhotra, D., & Sebat, J. (2012). CNVs: Harbingers of a rare variant revolution in psychiatric genetics. *Cell*, 148, 1223–1241.
- Manning-Courtney, P., Murray, D., Currans, K., Johnson, H., Bing, N., Kroeger-Geoppinger, K., ... Messerschmidt, T. (2013). Autism spectrum disorders. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*, 43, 2–11.
- Marshall, C. R., Noor, A., Vincent, J. B., Lionel, A. C., Feuk, L., Skaug, J., ... Scherer, S. W. (2008). Structural variation of chromosomes in autism spectrum disorder. *The American Journal of Human Genetics*, 82, 477–488.
- Mehta, M. V., Gandal, M. J., & Siegel, S. J. (2011). mGluR5-antagonist mediated reversal of elevated stereotyped, repetitive behaviors in the VPA model of autism. *PLoS One*, 6, e26077.
- Miles, J. H. (2011). Autism spectrum disorders—a genetics review. *Genetics in Medicine*, 13, 278–294.
- Minshew, N. J., & Williams, D. L. (2007). The new neurobiology of autism: Cortex, connectivity, and neuronal organization. *Archives of Neurology*, 64, 945–950.
- Modahl, C., Green, L. A., Fein, D., Morris, M., Waterhouse, L., Feinstein, C., & Levin, H. (1998). Plasma oxytocin levels in autistic children. *Biological Psychiatry*, 43, 270–277.
- Mostafa, G. A., & Kitchener, N. (2009). Serum anti-nuclear antibodies as a marker of autoimmunity in Egyptian autistic children. *Pediatric Neurology*, 40, 107–112.
- Mostafa, G. A., & Al-Ayadhi, L. Y. (2011). Increased serum levels of anti-ganglioside M1 auto-antibodies in autistic children: Relation to the disease severity. *Journal of Neuroinflammation*, 8, 39–44.
- Molloy, C. A., Morrow, A. L., Meinzen-Derr, J., Schleifer, K., Dienger, K., Manning-Courtney, P., ... Wills-Karp, M. (2006). Elevated cytokine levels in children with autism spectrum disorder. *Journal of Neuroimmunology*, 172, 198–205.
- Neale, B. M., Kou, Y., Liu, L., Ma'Ayan, A., Samocha, K. E., Sabo, A., ... Daly, M. J. (2012). Patterns and rates of exonic de novo mutations in autism spectrum disorders. *Nature*, 485, 242–245.
- Neumann, N., Dubischar-Krivec, A. M., Poustka, F., Birbaumer, N., Bölte, S., & Braun, C. (2011). Electromagnetic evidence of altered visual processing in autism. *Neuropsychologia*, 49, 3011–3017.
- Niederhofer, H. (2007). Glutamate antagonists seem to be slightly effective in psychopharmacologic treatment of autism. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 27, 317–318.
- Nissenkorn, A., Zeharia, A., Lev, D., Waternberg, N., Fattal-Valevski, A., Barash, V., ... Lerman-Sagie, T. (2000). Neurologic presentations of mitochondrial disorders. *Journal of Child Neurology*, 15, 44–48.
- Oberman, L. M., McCleery, J. P., Hubbard, E. M., Bernier, R., Wiersema, J. R., Raymaekers, R., & Pineda, J. A. (2013). Developmental changes in mu suppression to observed and executed actions in autism spectrum disorders. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 8, 300–304.
- Olexová, L., Senko, T., Štefánek, P., Talarovičová, A., & Kršková, L. (2013). Habituation of exploratory behaviour in VPA rats: Animal model of autism. *Interdisciplinary Toxicology*, 6, 222–227.
- O'Roak, B. J., & State, M. W. (2008). Autism genetics: Strategies, challenges, and opportunities. *Autism Research*, 1, 4–17.
- O'Roak, B. J., Vives, L., Fu, W., Egerton, J. D., Stanaway, I. B., Phelps, I. G., ... Shendure, J. (2012a). Multiplex targeted sequencing identifies recurrently mutated genes in autism spectrum disorders. *Science*, 338, 1619–1622.
- O'Roak, B. J., Vives, L., Girirajan, S., Karakoc, E., Krumm, N., Coe, B. P., ... Eichler, E. E. (2012b). Sporadic autism exomes reveal a highly interconnected protein network of de novo mutations. *Nature*, 485, 246–250.
- Ozonoff, S., Young, G. S., Carter, A., Messinger, D., Yirmiya, N., Zwaigenbaum, L., ... Stone, W. L. (2011). Recurrence risk for autism spectrum disorders: A baby siblings research consortium study. *Pediatrics*, 128, e488–e495.
- Palmieri, L., Papaleo, V., Porcelli, V., Scarcia, P., Gaita, L., Sacco, R., ... Persico, A. M. (2010). Altered calcium homeostasis in autism-spectrum disorders: Evidence from biochemical and genetic studies of the mitochondrial aspartate/glutamate carrier AGC1. *Molecular Psychiatry*, 15, 38–52.
- Palmieri, L., & Persico, A. M. (2010). Mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorders: Cause or effect? *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics*, 1797,

- 1130–1137.
- Pardo, C. A., & Eberhart, C. G. (2007). The neurobiology of autism. *Brain Pathology*, 17, 434–447.
- Parellada, M., Moreno, C., Mac-Dowell, K., Leza, J. C., Giraldez, M., Bailón, C., ... Arango, C. (2012). Plasma antioxidant capacity is reduced in Asperger syndrome. *Journal of Psychiatric Research*, 46, 394–401.
- Parellada, M., Penzol, M. J., Pina, L., Moreno, C., González-Vioque, E., Zalsman, G., & Arango, C. (2014). The neurobiology of autism spectrum disorders. *European Psychiatry*, 29, 11–19.
- Peça, J., Feliciano, C., Ting, J. T., Wang, W. T., Wells, M. F., Venkatraman, T. N., ... Feng, G. P. (2011). Shank3 mutant mice display autistic-like behaviours and striatal dysfunction. *Nature*, 472, 437–442.
- Peñagarikano, O., & Geschwind, D. H. (2012). What does *CNTNAP2* reveal about autism spectrum disorder? *Trends in Molecular Medicine*, 18, 156–163.
- Philip, R. C. M., Dauvermann, M. R., Whalley, H. C., Baynham, K., Lawrie, S. M., & Stanfield, A. C. (2012). A systematic review and meta-analysis of the fMRI investigation of autism spectrum disorders. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 36, 901–942.
- Pina-Camacho, L., Villero, S., Fraguas, D., Boada, L., Janssen, J., Navas-Sánchez, F. J., ... Parellada, M. (2012). Autism spectrum disorder: Does neuroimaging support the DSM-5 proposal for a symptom dyad? A systematic review of functional magnetic resonance imaging and diffusion tensor imaging studies. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 42, 1326–1341.
- Postel, J., & QUÉTEL, C. (1987). Historia de la psiquia Historia de la psiquia Historia de la psiquiatria. Cidade do México: *Biblioteca de Psicologia y Psicoanalisis*.
- Ramocki, M. B., & Zoghbi, H. Y. (2008). Failure of neuronal homeostasis results in common neuropsychiatric phenotypes. *Nature*, 455, 912–918.
- Reichenberg, A., Gross, R., Weiser, M., Bresnahan, M., Silverman, J., Harlap, S., ... Susser, E. (2006). Advancing paternal age and autism. *Archives of General Psychiatry*, 63, 1026–1032.
- Rosenberg, R. E., Law, J. K., Yenokyan, G., McGready, J., Kaufmann, W. E., & Law, P. A. (2009). Characteristics and concordance of autism spectrum disorders among 277 twin pairs. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 163, 907–914.
- Rossignol, D. A., & Frye, R. E. (2012). A review of research trends in physiological abnormalities in autism spectrum disorders: Immune dysregulation, inflammation, oxidative stress, mitochondrial dysfunction and environmental toxicant exposures. *Molecular Psychiatry*, 17, 389–401.
- Sanders, S. J., Ercan-Sencicek, A. G., Hus, V., Luo, R., Murtha, M. T., Moreno-De-Luca, D., ... State, M. W. (2011). Multiple recurrent de novo CNVs, including duplications of the 7q11.23 Williams syndrome region, are strongly associated with autism. *Neuron*, 70, 863–885.
- Sanders, S. J., Murtha, M. T., Gupta, A. R., Murdoch, J. D., Raubeson, M. J., Willsey, A. J., ... State, M. W. (2012). De novo mutations revealed by whole-exome sequencing are strongly associated with autism. *Nature*, 485, 237–241.
- Schafer, D. P., Lehrman, E. K., Kautzman, A. G., Koyama, R., Mardinly, A. R., Yamasaki, R., ... Stevens, B. (2012). Microglia sculpt postnatal neural circuits in an activity and complement-dependent manner. *Neuron*, 74, 691–705.
- Schultz, R. T. (2005). Developmental deficits in social perception in autism: The role of the amygdala and fusiform face area. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 23, 125–141.
- Schipul, S. E., Keller, T. A., & Just, M. A. (2011). Inter-regional brain communication and its disturbance in autism. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 5, 10.
- Sebat, J., Lakshmi, B., Malhotra, D., Troge, J., Lese-Martin, C., Walsh, T., ... Wigler, M. (2007). Strong association of de novo copy number mutations with autism. *Science*, 316, 445–449.
- Shaw, D. S., Keenan, K., Vondra, J. I., Delliquardi, E., & Giovannelli, J. (1997). Antecedents of preschool children's internalizing problems: A longitudinal study of low-income families. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 36, 1760–1767.
- Shen, Y. P., Dies, K. A., Holm, I. A., Bridgemohan, C., Sobeih, M. M., Caronna, E. B., ... Miller, D. T. (2010). Clinical genetic testing for patients with autism spectrum disorders. *Pediatrics*, 125, e727–e735.
- Singh, V. K. (2009). Phenotypic expression of autoimmune autistic disorder (AAD): A major subset of autism. *Annals of Clinical Psychiatry*, 21, 148–161.
- Söğüt, S., Zoroğlu, S. S., Özyurt, H., Yılmaz, H. R., Özügür, F., Sivaslı, E., ... Akyol, Ö. (2003). Changes in nitric oxide levels and antioxidant enzyme activities may have a role in the pathophysiological mechanisms involved in autism. *Clinica Chimica Acta*, 331, 111–117.
- Stanfield, A. C., McIntosh, A. M., Spencer, M. D., Philip, R., Gaur, S., & Lawrie, S. M. (2008). Towards a neuroanatomy of autism: A systematic review and meta-analysis of structural magnetic resonance imaging studies. *European Psychiatry*, 23, 289–299.
- State, M. W., & Šestan, N. (2012). The emerging biology of autism spectrum disorders. *Science*, 337, 1301–1303.
- Tabuchi, K., Blundell, J., Etherton, M. R., Hammer, R. E., Liu, X. R., Powell, C. M., & Südhof, T. C. (2007). A

- neuroligin-3 mutation implicated in autism increases inhibitory synaptic transmission in mice. *Science*, 318, 71–76.
- Turk, J. (2011). Fragile X syndrome: Lifespan developmental implications for those without as well as with intellectual disability. *Current Opinion in Psychiatry*, 24, 387–397.
- Turk, J., Bax, M., Williams, C., Amin, P., Eriksson, M., & Gillberg, C. (2009). Autism spectrum disorder in children with and without epilepsy: Impact on social functioning and communication. *Acta Paediatrica*, 98, 675–681.
- Vargas, D. L., Nascimbene, C., Krishnan, C., Zimmerman, A. W., & Pardo, C. A. (2005). Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism. *Annals of Neurology*, 57, 67–81.
- Wass, S. (2011). Distortions and disconnections: Disrupted brain connectivity in autism. *Brain and Cognition*, 75, 18–28.
- Weintraub, K. (2011). The prevalence puzzle: Autism counts. *Nature*, 479, 22–24.
- Whiteley, P., Haracopos, D., Knivsberg, A. M., Reichelt, K. L., Parlar, S., Jacobsen, J., ... Shattock, P. (2010). The Scanbrit randomised, controlled, single-blind study of a gluten- and casein-free dietary intervention for children with autism spectrum disorders. *Nutritional Neuroscience*, 13, 87–100.
- Wing, L., Yeates, S. R., Brierley, L. M., & Gould, J. (1976). The prevalence of early childhood autism: Comparison of administrative and epidemiological studies. *Psychological Medicine*, 6, 89–100.
- Wu, S. P., Jia, M. X., Ruan, Y., Liu, J., Guo, Y. Q., Shuang, M., ... Zhang, D. (2005). Positive association of the oxytocin receptor gene (*OXTR*) with autism in the Chinese Han population. *Biological Psychiatry*, 58, 74–77.
- Yamasue, H., Yee, J. R., Hurlemann, R., Rilling, J. K., Chen, F. S., Meyer-Lindenberg, A., & Tost, H. (2012). Integrative approaches utilizing oxytocin to enhance prosocial behavior: From animal and human social behavior to autistic social dysfunction. *The Journal of Neuroscience*, 32, 14109–14117.
- Young, L. J., Nilsen, R., Waymire, K. G., Macgregor, G. R., & Insel, T. R. (1999). Increased affiliative response to vasopressin in mice expressing the V_{1a} receptor from a monogamous vole. *Nature*, 400, 766–768.
- Zhao, X., Zhang, P., Chen, L., & Zhou, R. L. (2014). Gender differences in the relationship between attentional bias to threat and social anxiety in adolescents. *Personality and Individual Differences*, 71, 108–112.
- Zimmerman, A. W., Jyonouchi, H., Comi, A. M., Connors, S. L., Milstien, S., Varsou, A., & Heyes, M. P. (2005). Cerebrospinal fluid and serum markers of inflammation in autism. *Pediatric Neurology*, 33, 195–201.
- Zoroglu, S. S., Armutcu, F., Ozen, S., Gurel, A., Sivasli, E., Yetkin, O., & Meram, I. (2004). Increased oxidative stress and altered activities of erythrocyte free radical scavenging enzymes in autism. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 254, 143–147.

Biological basis of autism spectrum disorders

WU Wen-Jiao¹; ZHANG Peng²

(¹ School of Education, Shuozhou Normal College, Shuozhou 036000, Shanxi, China)

(² School of Psychology, Beijing Normal University, Beijing 100875, China)

Abstract: Autism spectrum disorder is a set of neuro-developmental disorders caused by a series of physiological and psychological factors which occurs in early life. The current evidence of the biological basis of autism spectrum disorders is analyzed from genetics, brain structure, nutrients and other aspects. Brain and body abnormalities formed in individuals early gestation could be crucial to autism spectrum disorders. These abnormalities affect postnatal development, specifically on physiological pathway such as neural activity, brain development, immune system, inflammatory reactions et. al. In the future researchers could try to stretch across different subtypes of autism spectrum disorders, ages and developmental stages to carry out a large-scale study which combines horizontal and vertical views.

Key words: autism spectrum disorders; physiological pathway; biological basis