

What causes autism?

孤独谱系障碍病因研究的现况

郑毅

首都医科大学附属北京安定医院, 北京 100088

E-mail: doctorzy@yahoo.com

2015-10-28 收稿, 2015-12-22 修回, 2015-12-23 接受, 2016-01-22 网络版发表

北京市医管局重点医学专业发展计划(ZYLX201403)资助

摘要 探索孤独谱系障碍(ASD)的病因是国内外科学研究的热点, 每年全球大量的人力和资金投入其中, 但收效甚微, 未见到突破性的发现, 而且有些结论相互矛盾, 缺少单一性和特异性的结果. 其实, 不难发现, 目前研究的误区较多, 临床和基础研究脱节, 表型与基因型不符, 单一疾病还是复合障碍没弄清楚, 已严重影响了我国的ASD病因研究. 因此, 精准临床表型、严格分类和诊断、避免盲目和重复的研究是当务之急. 走出误区, 联合攻关是方向.

关键词 孤独谱系障碍, 病因研究, 临床表型

孤独谱系障碍(autism spectrum disorder, ASD)是指以社会交往困难, 语言交流障碍和兴趣范围狭窄及刻板行为为主要临床表现的一组神经发育障碍. 2013美国最新诊断与分类标准明确了这一诊断^[1,2], 包含了既往4种广泛性发育障碍, 即孤独症(亦称自闭症(Autism Disorder, AD)、阿斯伯格综合征(Asperg's Syndrome, AS)、童年瓦解症(Heller's Disease, HD)和未特定的广泛性发育障碍(pervasive developmental disorder not otherwise specified, PDD-NOS), 其患病率高达0.1%~1%^[3,4], 终身影响和社会负担之重已经引起广泛重视和重点研究.

显然, 目前的定义和分类仍然是基于临床症状而非病因. 这些疾病由典型的孤独症到非典型的、未特定的广泛性发育障碍组成了一个连续谱, ASD是这一系列疾病的总称. 但是人们追求病因清楚的理想分类始终没有停止. 任何疾病, 研究人员都想找到病因, 寻求治疗和预防的方法, 以减少人类的痛苦. 对ASD也是如此. 然而至今, 除了雷特综合征(Rett Syndrome)找到MECP2基因的病因以及和部分儿童瓦解

症是中枢神经退化症的表现之外, 全世界的研究仍在继续努力找寻ASD的病因. 目前, 事实证实ASD并不是单一疾病, 就像雷特综合征找到病因后从ASD家族分离一样, 随着医学的进步, 将会有一个一个的疾病病因被研究清楚而按病因分类, 甚至归属到神经科或其他科.

1 艰难的病因探索之路

目前ASD的病因未明, 文献报道中ASD与孤独症的研究也未有明确区分. 经过半个多世纪的研究, 各种证据支持ASD是由多种生物学因素和环境因素所致的神经发育障碍, 近年来研究主要集中在遗传、神经影像、神经生理和生化、神经心理、社会环境以及早期发育中的危险因素等方面^[4]. 每年全球大量的人力和资金投入该病因研究之中.

当前单一因素很难解释孤独症的多种症状, 普遍认为孤独症与早期发育中的危险因素、遗传因素、脑部发育异常都可能存在关联. 多数研究者认为孤独症不是单个基因异常所致, 而可能是涉及3~15个

引用格式: 郑毅. 孤独谱系障碍病因研究的现况. 科学通报, 2016, 61: 677-681

Zheng Y. Comments of the current study on the etiology of autism spectrum disorders (in Chinese). Chin Sci Bull, 2016, 61: 677-681, doi: 10.1360/N972015-01210

基因的多基因遗传性病征,同时易感基因并不一定是引起孤独症的直接原因,孤独症的发病可能是在多种因素的作用下,带有遗传易感性的个体产生基因突变所致^[5].

1.1 遗传因素

多年的研究表明,ASD是高度可遗传的,其家族聚集性已经在遗传学研究中证实,ASD在同卵双生子中同病率更高达60%~90%,双卵双生子同病率为10%,约2%~14%的同胞和其他家庭成员也患有这种障碍,比普通人群高出10~20倍.

分子遗传学的研究揭示,ASD的易感基因涉及多个基因,其中位于第7对染色体7q22/3132的*Wnt2*和*HoxA1*基因在调控胎儿早期大脑发育或细胞分化过程中起关键作用,血清素转运基因(5-hydroxyamine transporter, *5-HTT*)和位于第15号染色体上15q11-13的*GABRB*(gamma-aminobutyric acid receptor beta)基因与维持正常脑功能的某些中枢神经递质有关.这些基因突变可能导致胎儿大脑发育异常,从而引发ASD;通过相关分析及与对照组的差异,由家族有多人罹患ASD,尤其亲子二代有3人罹病的trios来分析某些疑似基因和ASD的相关性.但是这种研究方法由于ASD表型本身的异质性受到了限制.迄今为止,经过几次国际范围内的分子遗传学筛查,在多条染色体上都发现了至少一处孤独症相关的位点,并且热门研究区域集中位于X, 2, 3, 7, 15, 17和22号染色体上.显然,表型对基因型研究影响巨大^[6].

1.2 环境因素

尽管ASD主要的病因被认为是遗传因素,但是环境因素也能影响表型,从而影响病情,特别是那些在胎儿大脑发育关键期接触的环境因素可能会影响基因的表达.有研究显示,父方或母方的年龄与孩子患ASD的风险相关,年龄越大孩子患病的比例越高,这可能是由基因突变的积累和基因印迹造成的.在怀孕早期接触中枢神经系统致畸剂也会导致ASD发病可能性增加^[7].一些研究还暗示某些表观遗传机制和外显子异常可能与ASD有关.目前,研究主要集中在以下几方面.

(i) 脑器质性因素. 大量的磁共振(magnetic resonance imaging, MRI)、功能磁共振(functional magnetic resonance imaging, fMRI)、正电子扫描

(positron emission tomography, PET)等研究显示,孤独症患者存在脑结构和功能的异常^[8].特别是基于面孔和表情识别、情绪理解、社交手势等认知任务的功能性磁共振研究显示,孤独症患者存在颞上沟、梭状回、杏仁核等功能异常.因此,有学者提出“社会脑”的概念,即与社会交往关系密切的脑区,包括前额叶皮层中部、颞顶叶连接区、前扣带回、脑岛、杏仁核等.因社会脑功能发生异常,个体难以综合处理社交信息,从而产生社会交往障碍.尸解研究发现该障碍患者颞中回、小脑、海马和杏仁核存在细胞学异常.

(ii) 神经生化因素. 既往有关五羟色胺(5-hydroxyamine, 5-HT)的研究较多,研究结果不一致.有研究发现,约1/3孤独症患者血5-HT水平增高,但这种现象也存在于患儿亲属中;还有研究发现孤独症患者皮质和丘脑的5-HT合成减少,孤独症患者母亲的血浆5-HT水平明显低于正常儿童母亲等.目前,基于动物实验的研究提示5-HT与儿童脑发育关系密切.因此,有学者认为,发育早期血脑屏障发育不完善,血中高浓度的5-HT可通过血脑屏障进入脑,经脑内5-HT的负反馈机制而作用于5-HT神经元,影响其生长,从而造成儿童行为上的改变.还有学者认为,母亲低血浆5-HT水平可能通过影响胎儿脑发育而成为儿童孤独症的危险因素之一.

除5-HT外,还有个别研究发现,孤独症患者脑脊液中多巴胺(dopamine, DA)代谢产物高草香酸(homovanillic acid, HVA)水平增高,并与该障碍的多动及刻板行为相关.虽有部分关于孤独症儿童脑脊液中 β -内啡肽水平的研究报道,但研究结果不一致.

近几年,因动物实验表明催产素在亲社会行为中起着重要作用,因此,众多研究关注于催产素与儿童孤独症之间的关系.有研究显示,孤独症患者与年龄匹配的正常对照相比,血浆催产素水平显著降低,无活性的催产素前体与催产素的比值显著高于正常对照.还有研究报道给孤独症患者注射催产素,催产素注射组的重复行为较安慰剂组显著减少.因此,催产素神经通路的异常可能与儿童孤独症相关.

(iii) 感染与免疫因素. 已有研究表明,孤独症患者存在免疫系统异常,包括T淋巴细胞、辅助T细胞和B淋巴细胞数量减少,抑制-诱导T细胞缺乏,自然杀伤细胞活性降低;补体C4B蛋白水平明显降低;IL-12和INF- γ 水平明显高于正常对照等.另有研究报道,在孤独症患者中针对髓鞘蛋白、轴索蛋白和胶质

纤维酸性蛋白的自身抗体的水平明显高于正常对照。孤独症患者还存在免疫基因的异常,如*HLA-DR4*基因,*HLA-A2*基因等。因此,有学者提出,由于孤独症患者免疫系统存在异常,因而易于发生病毒感染,而病毒诱导的自身免疫反应可能在儿童孤独症的发生中发挥一定作用^[9]。

(iv) 营养及脑肠循环。目前的研究表明,饮食与自闭症关系密切,不良的饮食习惯、食物中的有害物质、对营养物质的吸收、利用和代谢异常,可能影响免疫、内分泌和能量代谢系统,最终影响大脑的发育。维生素D、欧米伽3、欧米伽5在临床使用和机理研究已经引起关注。同时,食物是肠道微生物的重要因素,而肠道微生物对人体健康至关重要,且通过微生物-肠道-脑轴(microbiome-gut-brain axis, 菌肠脑轴)影响大脑。饮食,肠道微生物与ASD的关系正在成为当前的研究热点。

1.3 神经心理机制

近年来,关于儿童孤独症神经心理机制的研究日益增多。目前引人关注的是心理理论缺陷理论、中央信息整合缺陷理论、执行功能障碍理论。心理理论是指个体识别他人心理状态(如需要、信念、愿望、意图、感知、知识、情绪等),并由此对他人行为做出因果性解释和预测的能力。目前研究显示,孤独症患儿在心理理论能力方面存在缺陷,从而影响其社会交往。孤独症患儿中央信息整合能力存在缺陷,他们擅长于处理信息局部特征,而不善于处理整体和关联信息,从而难以从整体的角度观察、分析和理解事物。孤独症患儿存在执行功能的缺陷,他们从一个分类原则转换到另一个分类原则时存在困难,抑制控制能力弱、计划能力弱等。虽然孤独症患儿存在上述认知功能缺陷,但是这些认知功能缺陷并非孤独症患儿所特有,其脑机制及其与孤独症症状的关系也不明确。

显然,许多研究者和临床专家从不同的层面向ASD的病因、发病机制和临床表现的研究进军,希望对ASD提出有效的治疗和预防措施。但是,目前离理想的病因诊断和治疗还相差甚远。

2 ASD病因学研究中的误区

近5年国家已经将许多项目都直接或间接投入到了ASD相关的研究,如国家重点基础研究发展计划、

国家高技术研究发展计划、国家公共卫生专项、国家科技支撑计划、国家自然科学基金、推进创新神经技术脑研究计划等项目投入经费,估计要以“亿”为单位计算;国家卫生和计划生育委员会颁布了“中国孤独症诊疗康复指南”和“中国儿童心理保健技术规范”来规范ASD的临床表型和规范化的诊断;中国残疾人联合会也积极推进全社会对ASD的关注,国家领导人和社会公益人士也积极关心、推动ASD的研究和治疗。

但是,客观地讲,病因学研究收效甚微,未见突破性发现,而且有些发现相互矛盾。有些发现可以涉及多种疾病,缺少单一性和特异性的结果。其实,不难发现,目前研究的误区仍较多,临床和基础研究脱节;表型与基因型不符;单一疾病还是复合障碍没弄清楚,这些已严重地影响了我国的ASD病因研究。

3 走出误区联合攻关

回顾近些年国内的研究历程和纵观国际的研究发展,发挥各学科的优势联合攻关可谓是一条成功之路。

3.1 精准临床表型

从根本上分析,ASD的临床表型确定就存在很多问题。寻找ASD的基因,最大的困难是ASD的表型和基因型的异质性。目前基础研究条件和水平较高的研究单位,临床力量不一定强大;临床条件较好的医院,基础研究不一定很强。目前虽然多是采用基础与临床结合的方式,但是我国儿童精神科医师队伍薄弱,又缺乏专业医师的严格准入制度;还有我国各地快速建立起来的众多“自闭症康复中心”,多数缺乏专业人士把关。可想而知临床病例无法做到标准化的问题必然非常严重。

其实,国家已经颁布了“孤独症诊疗康复指南”,较为准确的诊断,临床表型的确定是可行的。关键是要强强联合,开展专业机构的联合攻关。

3.2 科学掌握疾病的分类和诊断

最新的美国疾病诊断与分类手册明确了ASD的概念,是一组神经发育障碍。因此,探讨病因的研究临床表型要准确,研究应该尽量确定到亚型。很显然,AS与HD临床表型是不一样的,病因应该有所不同。若临床样本混为一谈,可想而知,病因研究又怎么能有个体化的发现呢?显然,在采用最新诊断标准时要科学。特别是病因学研究时更应该细化,将亚

型和功能进行细化和分析. 事实上, 目前ASD与孤独症概念混用, 许多智力发育障碍与孤独症诊断相混淆. 例如, 20世纪80年代之前, 孤独症很少见, 主要诊断是精神发育迟滞; 而现在孤独症很普遍, 而精神发育迟滞的诊断明显减少. 显然, 正确的疾病诊断和分类直接影响病因学研究.

3.3 科学决策避免盲目和重复

目前多部门投入, 大量资金用于ASD病因学研

究是好事, 但是有许多研究雷同和重复. 因此, 国家层面统筹资金和研究力量, 严格把关, 把好钢用到刀刃上, ASD的病因研究一定能有所突破.

ASD是神经发育障碍中最具代表性的疾病, 其病因学的突破不但能为临床诊断和治疗提供科学的依据, 促进疗效, 攻克这一顽症; 对脑功能的研究和相关疾病的研究提供科学的模式和基础. 让研究者们共同努力, 期待着ASD病医学研究的突破, 期待着人类战胜ASD这一天的到来!

参考文献

- 1 American Psychiatric Association (APA). Dignostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fifth Edition. (DSM-5). Alingdon: American Psychiatric Association Publishing, 2013. 31-86
- 2 Zheng Y. Commentary: The new diagnosis and classification of child mental disorders-reflections on Rutter. J Child Psychol Psy, 2011, 52: 677-668
- 3 Zheng Y, Zheng X X. Current state and recent developments of child psychiatry in China. Child Adoles Psy Ment Health, 2015, 9: 2-10
- 4 US-CDC. Center for disease control and prevention: Prevalence of autism spectrum disorders-autism and development disabilities monitoring network, 14 Sites, USA, 2008, 61: 1-19
- 5 Zheng Y. The mental disorders usually occurring in childhood and adolescence. In: Jiang Z F, Shen K L, Shen Y, eds. Zhu Futang Practical of Pediatrics (8th Ed). Beijing: People's Medical Publishing House, 2015 [郑毅. 儿童和青少年期常见的心理障碍. 见: 江载芳, 申昆玲, 沈颖, 主编. 诸福棠实用儿科学, 第8版. 北京: 人民卫生出版社, 2015]
- 6 Warrier V, Chee V, Smith P, et al. A comprehensive meta-analysis of common genetic variants in autism spectrum conditions. Mol Autism, 2015, 6: 49
- 7 Rossignol D A, Genuis S J, Frye R E. Environmental toxicants and autism spectrum disorders: A systematic review. Transl Psychiat, 2014, 4: e360
- 8 Bos D J, van Raalten T R, Oranje B, et al. Developmental differences in higher-order resting-state networks in Autism Spectrum Disorder. NeuroImage Clinlin, 2014, 4: 820-827
- 9 Wu S Q, Ding Y Y, Wu F Q, et al. Family history of autoimmune diseases is associated with an increased risk of autism in children: A systematic review and meta-analysis. Neurosci Biobehav Rev, 2015, 55: 322-332



郑毅

主任医师, 教授, 博士生导师. 北京安定医院副院长. 国际儿童青少年精神医学及相关学科协会副主席. 中国杰出精神科医师; 国际儿童青少年精神医学突出贡献奖获得者. 曾主持国家“十二五”科技支撑计划、国家和北京市自然科学基金、北京市科委科研专项等重大项目, 研究重点为儿童神经精神发育障碍的病因、诊疗和预防. 负责制定国家《孤独症诊疗康复指南》等多部行业指南和规范.

Comments of the current study on the etiology of autism spectrum disorders

ZHENG Yi

Beijing Anding Hospital, Capital Medical University, Beijing 100088, China

Autism spectrum disorder (ASD) was proposed in the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders version 5 (DSM-5), released May 2013. The new diagnosis encompasses previous diagnoses of autistic disorder, Asperger's syndrome, childhood disintegrative disorder, and pervasive developmental disorder not otherwise specified (PDD-NOS). So ASD is a group of developmental disabilities that can cause significant social, communication and behavioral challenges. To estimate a prevalence is 0.1%–1%. The importance of lifelong influence and social burden has attracted extensive attention and focus of research. Searching for the cause of ASD is the hotspot of medical study in China and all of the world recently.

Many etiologic researches focus on genetics, brain imaging, nerve biochemistry, infection and immunity, nutrition and intestinal cerebral circulation, and neuropsychology. Obviously, many researchers and clinical experts explore the etiology of ASD from different levels and different point of view on the pathogenesis and clinical manifestation of ASD and aim to put forward effective prevention and treatment of ASD. However, it is also far away from making the etiological diagnosis and treatment of ASD. Although there were a large number of scholars and the influx of funds, a little success was achieved. There is no breakthrough discovery, and some results have been found conflicting. Especially it is lack of distinctive and specific results.

In fact, it is obvious that the some current researches were fallen in many misunderstandings, the separation of clinical and basic research; no match in phenotype and genotype; no clear for single disease or composite disorders. These have seriously affected etiological research. From the fundamental analysis, the search for ASD, the biggest difficulty is the heterogeneity of the phenotype and genotype of ASD. There are many problems to determine the ASD phenotype. Most of power basic research groups are not necessarily strong in clinical diagnosis and evaluation and in contrast some power clinical research units are not relatively good in basic research. Although it is the use of both basic and clinical methods, our child psychiatrist team is weak, and the lack of strict admittance system of professional child psychiatrist. Many autism rehabilitation center established quickly in our country are lack of professional diagnosis and screening system. So the clinical cases not be standardized is the inevitable problems. In fact, the state has promulgated the guidelines for the diagnosis and treatment of autism, more accurate diagnosis and clinical phenotype determination are feasible. The key is to cooperation between basic and clinical research groups, to carry out joint research and development of specialized institutions. The etiological study of ASD is more suitable to research autistic disorder, Asperger's syndrome, childhood disintegrative disorder, and PDD-NOS respectively.

Therefore, precise clinical phenotype, strict classification and diagnosis, to avoid the blindness and repetition of research are imperative. Out of misunderstanding, joint research are direction in future etiological research.

autism spectrum disorder, etiological research, clinical phenotype

doi: 10.1360/N972015-01210