中国科学: 生命科学 2015 年 第 45 卷 第 8 期: 730 ~ 738
SCIENTIA SINICA Vitae www.scichina.com life.scichina.com
《中国科学》杂志社 SCIENCE CHINA PRESS

评 述 孤独症研究专题

孤独症谱系障碍研究进展及中国西部地区研究现状

杨慧明[①], 章岚[②], 杨文旭[①], 屈佳稚[①], 毛萌[①②*]

① 四川大学华西第二医院儿科, 成都 610041;
② 成都市妇女儿童中心医院, 成都市儿童保健指导中心, 成都 610091
* 联系人, E-mail: dffmmao@126.com

卫生部行业基金(批准号: 201302002)资助项目
doi: 10.1360/052010-363

摘要 孤独症谱系障碍(ASDs)是一系列相关性发育障碍, 始于儿童期并持续发展到成年期. ASDs 可导致多种以社会行为异常和交流障碍为特点的症状. 尽管 ASDs 的详细病因学和机制目前尚未明了, 但近年来有许多新的研究和发现. 目前普遍认为, ASDs 的发病原因可能与多种因素有关, 包括遗传因素、脑功能异常、环境因素和其他. 我国西部地区对孤独症病因学、发病机制的研究和流行病学调查起步相对较晚, 西部地区的主要研究集中在成都、南宁、西安、兰州、贵阳和重庆. 多数儿科医师对孤独症认识不足, 整体诊断水平有待提高.

关键词
孤独症谱系障碍
病因学
机制
中国西部

孤独症谱系障碍(autism spectrum disorders, ASDs), 也称广泛发育障碍(pervasive developmental disorder, PDD), 是一类具有社会行为异常和交流障碍的疾病. 它是一种始于脑部发育早期, 并贯穿儿童期甚至发展到成年的动态过程性疾病. 根据 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Five Edition(DSM-V)对孤独症谱系障碍的定义, 孤独症谱系障碍主要包括: 孤独症、Asperger 综合征及其他未分类的广泛性发育障碍. 而孤独症谱系障碍诊断更倾向于临床诊断.

1 孤独症谱系障碍研究进展的简要回顾

大量的流行病学研究显示, ASDs 患病率在 40 年间增加了 10~20 倍[1~4]. 部分学者认为这一增长是由于人们对该类疾病关注度的提高和更为宽泛的诊断标准导致. 由于 ASDs 多与遗传因素有关, 正确的基因检测在一定程度上提高了诊断率. 有研究显示, 目标基因检测可以将广泛性发育障碍典型病例的诊断概率提升到约 15%, 甚至高达 40%[5,6]. 此外, ASDs 发病率与性别的相关性也颇受关注, ASDs 男女比例约为 4∶1, 埃斯博格(Asperger)综合征男女比例为 12∶1, 但是这一结果并不能完全说明 ASDs 相关症状是由 X 染色体造成的, 因为重度孤独症的男女患者比例接近 1∶1. 而 Rett 综合征由于是 X 连锁显性遗传, 患者几乎全部为女性.

目前认为, 孤独症谱系障碍的发病原因可能与多种因素有关, 研究主要集中在遗传、神经生理、神经生化、免疫学、心理学以及家庭环境因素等方面.

引用格式: 杨慧明, 章岚, 杨文旭, 等. 孤独症谱系障碍研究进展及中国西部地区研究现状. 中国科学: 生命科学, 2015, 45: 730–738
Yang H M, Zhang L, Yang W X, et al. Research progress on autism spectrum disorders and current situations in Western China. SCIENTIA SINICA Vitae, 2015, 45: 730–738, doi: 10.1360/052010-363

1.1　病因学研究

(1) 遗传因素. 种群研究显示, ASDs 是一种多因子遗传疾病. 许多证据证明遗传因素是 ASDs 的主要诱因, 数个基因的突变或结构性变异会极大增加患病机率. 有孤独症史家庭的第二个孩子被确诊孤独症的几率是一般家庭的 20~50 倍[7]. 病例对照研究发现, 病例组孤独症患儿的父母或亲属会在认知和行为特征上表现出与患者有细微的相似性(即具有一致的表型). 独立的双生子研究虽然很少, 但是同卵双生子有很高的 ASDs 遗传率是毋庸置疑的, 同卵双生子具有 ASDs 特性的比例(70%~90%)是异卵双生子(0~10%)的数倍多[8]. 但是同卵双生子并非总是有相同的 ASDs 症状, 这可能与生后的环境因素有很大关系[9]. 目前, 基因因素导致的 ASDs 占已知疾病的 10%~15%, 其中脆性 X 综合征占 3%, 结节性硬化占 2%[10]. 在 ASD 中已发现各种染色体的变异, 常见的缺失包括 7q, 22q13, 2q37, 18q 和 Xp[11]. 这些变异都不是某一疾病的特征变异, 但是却可以导致一系列的特殊表型变化, 如理解智力障碍(intellectual disorders).

有 85%病例未找到基因异常, 因此环境因素在 ASD 发病中的作用近来也受到重视, 表观遗传学(Epigenetics)异常的观点也被提出, 主要的核心是可能在 ASD 以及众多其他复杂疾病中, 可能并不存在 DNA 水平的突变或异常, 而可能在基因调控水平(主要是甲基化或组蛋白作用)出现了异常, 从而导致在 DNA 表达的异常, 表现为 ASD. 在这个过程中, 某些目前不清楚的环境因素可能扮演着重要角色, 这些环境因素调控着基因的表达并由此影响发育编程(Developmental Programming), 导致神经系统发育障碍, 最终表现 ASD.

(2) 神经系统异常. 神经解剖和神经影像学研究发现, 部分 ASD 儿童存在小脑的异常, 包括小脑体积减少和浦肯野细胞数量减少. 还有一些发现包括海马回、基底节、颞叶、大脑皮层以及相关皮层的异常. 神经生化检查发现, 超过 30%ASD 儿童全血中 5 羟色胺水平增高. 近年来, 采用 fMRI 技术研究 ASD 患者脑功能, 发现 ASD 儿童脑功能有异于正常儿童, 主要在杏仁核、海马回的大脑边缘系统、额叶和颞叶等部位.

(3) 神经心理学异常. 联合注意(joint attention)缺陷目前被认为是 ASD 早期重要的异常心理特征, 即从婴儿开始患儿不能与抚养者形成共同注意, 而这一能力在正常婴儿是本能性的. 与之相关的是“心智理论”(Theory of mind, 简称 Tom)缺陷, 指 ASD 儿童缺乏对他人心理的认识解读能力. 但深入的研究不多.

(4) 环境因素. 物理环境、化学因素, 或者是压力导致的心理变化, 在发育时期特定的时间窗诱发基因的开启或关闭, 或者在其他方面控制基因表达, 可以间接地诱发 ASDs. 有调查回顾诊断为精神分裂症和孤独症的患儿病史, 发现他们大多具有类似的围产期母体感染史, 这说明围产期母体感染对于生后的神经精神发育是一个极大的危险因素, 其中风疹感染被认为是 ASDs 高风险因子[12]. 患儿父亲年龄偏大也可能是高危因素[13].

(5) 其他. ASD 的发病与接种麻疹、风疹、腮腺炎三联疫苗(MMR)的关系是一个极具争议性的话题. 该理论认为, 减毒疫苗或是通过直接和间接作用导致所谓肠道通透性变化使患儿吸收了对大脑发育有害的大分子物质, 或是 MMR 所含硫柳汞保存剂引起敏感个体慢性汞中毒导致大脑发育障碍, 不过目前大多数的研究否认了两者之间的关系. 在感染方面, 双生子研究发现, ASD 双生子的先天性微小异常发生率要高于非 ASD 双生子, 而这些异常与先天性感染有关, 先天性风疹病毒感染、巨细胞病毒感染被认为可能与 ASD 发病有关; ASD 儿童中自身免疫性疾病发生率较高, T 淋巴细胞亚群也与正常人群有差别, 提示 ASD 存在免疫系统异常. 上述研究结果不一, 在 ASD 病因学中的意义尚不明了.

综合有关研究, 尽管目前 ASD 的病因仍不完全明了, 多数学者认为生物学因素, 主要是遗传基因及其与基因调控相关的环境因素在 ASD 的发病中有重要作用, 成为目前病因研究的热点.

1.2　发病机制

目前没有哪一门神经生物学能够单独阐明 ASDs 的发病机制, 尤其是引起 ASDs 核心症状的主要原因仍存在较大分歧.

(1) 细胞学异常. 突触机能障碍可能导致某些特定的行为性损伤, 一种假设提到了谷氨酸类神经递质的作用, 这一理论是基于减少 *GluR5* 基因剂量可以改善脆性 X 模型小鼠疑似 ASDs 特征而提出的[14],

另有一些假设认为其发生是由于突触被抑制[15], 这可以解释一些孤独症患者发生癫痫的原因. 此外, 孤独症伴癫痫的患儿异常行为有可能与 5-羟色胺有关. 目前学界比较认同的是细胞内存在两个主要的旁路代谢途径: (ⅰ) 抑癌基因 *TSC1/TSC2*, *NF1* 或 PTEN 变异激活了 mTOR/PI3K 途径, 导致细胞/突触的异常增长, 从而表现为一系列 ASDs 症状, 如结节硬化、神经纤维瘤、Cowden 综合征、巨头畸形. mTOR/PI3K 途径中 mTOR-raptor complex(mTORC1)是有丝分裂细胞内一个调控细胞增殖的重要复合体, 而 *NF1*, *TSC1/TSC2* 和 PTEN 可以起到对其负性调节的作用[16]. *TSC1* 和 TSC2 编码生长遏制蛋白, 其变异可引起结节性硬化综合征(tuberous sclerosis complex, TSC), TSC 可确定区域的皮层损伤, 故可研究损伤部位与孤独症症状的关系. 但是众多研究结论不一. 既往认为, 颞叶损伤与孤独症有关, 而近年来 Eluvathingal 等人[17]的研究发现损伤范围可能涉及更广泛的区域; *TSC1/TSC2* 变异可诱导脑皮质的形态发育异常. 另有研究观察到 PTEN 和 5-羟色胺载体变异的小鼠不仅出现巨头畸形和异常行为, 而且可以进一步恶化, 说明 5-羟色胺也可能干预这条代谢途径[18]; (ⅱ) NLGN3/4, SHANK3 或 NRXN1 变异改变了突触结构, 导致突触兴奋/抑制电流之间的不平衡. 可以表现为智障, 典型孤独症或者 Asperger 综合征. ASD 兴奋/抑制电流这一学说是基于观察了 10%~30%合并癫痫的 ASDs 患者的研究提出的[19]. 研究还显示, ASDs 人群中某些变异可以影响突触后细胞黏着分子 Neuroligins(NLGN)的特性, 从而刺激神经细胞的突触形成. 此外, ASDs 在分子水平还有许多细胞内的信号传导通路, 异常的钙离子信号传递也被认为是 ASDs 的一个可能机理[20]. 目前为止, 在众多的基因方面解释中, 还没有一种分子学说可以对这些变异是如何导致认知和行为的异常做出充分解释.

(2) 组织学异常. 脑组织学结构异常学说依然是最早的区域性假说之一, 尤其是有关小脑的理论得到了较为广泛的认同[21,22]. 神经病理学和影像学方面的研究显示, 孤独症的儿童确实有小脑体积结构的异常. 另一项病理学和影像学研究[23]注意到大脑额颞叶和前颞叶等部分, 重点关注的是早期社会行为和语言先期发育与脑内结构的联系. 此类儿童头围的变化也从侧面说明了该疾病在组织学上的异常.

(3) 系统功能异常. 系统学说相当于以上两种学说的综合和扩展, 能更充分解释 ASDs 发病原因. 较多的资料显示广泛性发育障碍与异常和低胆固醇血症、孕期有雄激素史、免疫功能亢进有密切联系[24,25]. 这些假说有待进一步系统的建模研究来证实.

1.3 临床诊断与治疗的相关进展

(1) 早筛查早诊断. 早期筛查和诊断相当必要[26,27]. 这有助于及早制定多样化及个性化的治疗方案, 有利于疾病康复, 为改善患儿智力及语言的发育起到重要作用[28~30]. 孤独症谱系障碍诊断标准: (ⅰ) 在一定情景下, 社会交流和社会互动存在持续缺陷, 不能用发育迟缓解释, 并符合以下三项标准: ① 社会-情感互动缺陷: 从轻者不恰当的社交方法, 不能一问一答进行对话; 中度者缺乏分享兴趣、情绪和情感减少, 重者完全缺乏自发的社会互动反应; ② 用于社会交往的非言语交流行为缺陷: 轻者表现为言语和非言语交流整合困难, 中度者目光接触和肢体语言异常, 或在理解和使用非言语交流方面缺陷, 重者完全缺乏面部表情或手势; ③ 建立或维持与其发育水平相符的人际关系缺陷(与抚养者的除外): 轻者表现为难以调整自身行为以适应不同社交场景, 中度者在玩想象性游戏和结交朋友上存在困难, 重者明显对他人毫无兴趣; (ⅱ) 行为方式、兴趣或活动内容狭隘、重复, 至少符合以下两项: ① 语言、运动或物体运用刻板或重复(如简单的刻板动作、回声语言、反复使用物体、怪异语句); ② 过分坚持某些常规以及言语或非言语行为的仪式, 或对改变的过分抵抗(如运动性仪式行为、坚持同样的路线或食物、重复提问或对细微的变化感到极度痛苦); ③ 高度狭隘、固定的兴趣, 其在强度和关注度上是异常的(如对不寻常的物品强烈依恋或沉迷、过度局限或持续的兴趣); ④ 对感觉刺激反应过度或反应低下, 对环境中的感觉刺激表现出异常的兴趣(如对疼痛、热、冷感觉麻木, 对某些特定的声音或物料出现负面反应, 过多地嗅或触摸某些物体, 沉迷于光线或旋转物体); (ⅲ) 症状必须在儿童早期出现, 但是由于对儿童早期社交需求不高, 症状可能不会完全显现; (ⅳ) 这些症状导致每天的功能受限或损害. 全部满足(ⅰ)(ⅱ)(ⅲ)(ⅳ)4 条标准诊断为孤独症谱系障碍.

由诊断标准和程度分级(表 1)可以看出, 早期诊断与筛查的主要依据是孩子父母及其儿科医生通过观察提供的孩子的具体临床表现. 全面收集孩子生后智力发育过程和相关危险因素, 可以为日后所表现出的三大核心症状提供证据. 在筛查过程中一旦出现筛查结果阳性或者有两种以上危险因素, 就必须进行全面的精神专科检查, 包括直接或间接与孩子对话. 这时医生就可以通过观察孩子对外界刺激的反应, 游戏中的眼神交流等表现获得其语言、交流、智力及其他发面的发育概况, 这有助于判断孩子是否有心理行为方面的异常. 然后, 根据不同年龄段用个性化的量表评估孩子的发育水平. 需要强调的是, 体格检查(尤其是神经系统检查)对于排除视力、听力等障碍十分重要. 此外, CT, MRI 及 EEG 检查在寻找病因及排除器质性疾病方面也有一定作用. 目前国际上早期筛查主要采用问卷访谈形式, 参与者多为社区工作者、教育者以及心理学专家等. 筛查内容主要涉及儿童语言发育、社会交流等问题, 这是由于大多数家长对儿童 15~18 月龄期间的发育程度相对关心, 细微的社会交流缺陷和语言的延迟发育可以被家长较早发现. 各国筛查方式又不尽相同. 在英国, 最初早期筛查着重于 2 岁及 3 岁半的普查, 但近年有研究认为对于那些被父母或家庭医生意识到可能有 ASDs 表现的小孩可以直接对其进行个体化有目的的问卷访谈[31]. 这种筛查形式较有利于后期对于 ASDs 儿童个体化治疗方案的制定, 但是由于调查范围缩小, 容易导致漏诊. 美国目前使用常规性普查, 鼓励父母带着自己年龄在 9 月或者 12 月以上的孩子与医生进行交流, 主要探讨孩子的语言发育与社会技能的发育情况. 对在筛查过程中发现有高危因素的患儿再进行专项筛查, 或者对孤独症的高危初始发病年龄段(18 月龄和 24 月龄)进行专项筛查, 或者两者联合筛查[32]. 这种筛查方法在一定程度上可以检漏. 但是 Tebruegge 等人[31]调查了专项筛查的效果, 发现筛查量表过低的特异性和敏感性导致 1/3 以上的患者在 2 岁时没有被确诊. 目前为止, 没有任何一项多中心研究可以证实以上两种早期筛查的结果有明显的差异. 与此同时, 国外部分地区还开展了网络调查, 通过邀请家庭成员在网上参与问卷调查等, 为筛查孤独症患儿提供了更加详细的基础资料. 早期筛查阳性或可疑的儿童需要随访和全面评估, 包括使用 ICD 或 DSM 诊断标准和标准化量表评估孤独症的中心症状, 这是一种结合认知、语言、感知等进行的多学科的阶段性评估. 凡是诊断为 ASDs 的患者都需要在其他评估以前进行听力评估, 这是因为听力障碍可以在幼儿阶段表现为典型的交流障碍. 评估团队应该包括语言发育、心理、教育以及社会工作的各界专家. 此外这种多学科评估还应考虑到家长的对孩子的关注程度, 因为多数家长发现孩子出现明显的发育问题是在一岁半以后, 所以诊断的时间大多因为家长的关注程度不高而拖延至 2 岁以后, 甚至到 6 岁.

(2) 治疗. 目前治疗的特异性偏低, 治疗重点仍在于改善 ASDs 的核心症状和伴随症状, 主要包括特殊化教育(社会心理学)、改善个体行为的治疗和家庭强化训练[33]. (ⅰ) 社会心理学治疗. 根据病情轻重建立全日制特殊教育学校或者临时的特殊教育部门, 培养不同层次的特殊教育人才, 设立有关社交、语言、玩耍技能等课程, 改善这些患儿在认知和不良行为等方面的问题; (ⅱ) 行为治疗. 过去 20 年治疗结果显示, 这种一对一的结构式训练对大部分患儿都很有效. 目前行为治疗方案正向非结构化和更符合行为发育规律的方向发展. 有研究显示半数以上的孩子更适合这种非结构化的治疗, 表现出更强的依

表 1　ASD 程度分级

严重程度	社会交流	狭隘兴趣和重复刻板行为
三级 需要非常高强度的帮助	严重的言语和非言语社会交流技能缺陷导致严重的功能受损; 极少发起社交互动, 对他人的社交示意反应低下	迷恋、固定的仪式和/或重复行为, 显著影响各方面的功能; 当这些行为被中断时表现明显的痛苦反应. 很难从其狭隘的兴趣中转移出来或很快又回到原有的兴趣中
二级 需要高强度的帮助	明显的言语和非言语社会交流技巧缺陷, 即使给予现场支持也表现出明显社交受损, 较少发起社交互动, 对他人的社交示意反应较低或异常	重复刻板行为和/或迷恋或固定的仪式频繁出现, 即使随意观察也可以明显发现. 在很多场合下影响患者的功能. 当这些行为被中断时表现明显的痛苦反应或挫折反应. 较难从其狭隘的兴趣中转移出来
一级 需要帮助	当现场缺乏支持, 社会交流的缺陷引起可察觉到的功能受损. 发起社交困难; 对他人的社交示意的反应显得不正常或不成功; 可能表现出社交兴趣降低	仪式和重复行为在某一个或多个场合中显著影响患者的功能. 若他人试图中断其重复刻板行为或将其从狭隘兴趣中转移出来, 会表现抵抗

从性. 同时, 这种个体化强的治疗方案强调了家长的参与, 家庭成员的支持对于治疗起到关键作用; (iii) 药物治疗. 目前没有任何生物学方面的治疗可以缓解 ASDs 的所有症状. 药物可以较好地改善 ASDs 的伴随症状, 如癫痫和抽搐, 但是需要将药物交替或者多样化的使用以减轻 ASDs 伴随症状在长期治疗过程中的耐药性; (iv) 家庭强化训练. 从 ASDs 的评估到治疗, 家庭成员的积极参与对患儿的预后起重要作用. 随着行为治疗模式的转变, 家长的培训模式也逐渐演化为更生活化、更简化的模式. 这在强化患儿交流以及对外界的反应方面起到了重要作用. 随着神经影像学以及神经生物学技术更新, 越来越多的早期诊断病例可以提供表型特征或者生物学标记, 通过比较治疗前后神经生物学标记的变化, 能够较及时地判定疾病早期治疗效果.

2 我国西部地区孤独症的研究现况

我国 ASDs 的研究始于陶国泰在 80 年代首先报道的 4 例儿童孤独症, 以后沿海地区率先开展的孤独症相关研究, 邹小兵教授在该领域的研究一直走在全国前列. 但是全国范围内的 ASDs 系统性研究总体来讲, 一直较国外的研究滞后. 我国西部地区对孤独症研究起步较晚, 在流行病学方面, 西安市、贵阳市、成都市及广西省等地开展了一些研究. 但西部地区调查与全国其他省市相比, 横断面研究的样本量尚少, 还缺乏有规模的多中心调查(表 2). 西部各省内小范围的调查显示, 孤独症发病率在(1.0~8.0)/1000. 全国儿童孤独症流行病学抽样调查的贵阳分区[40]和甘肃定西 县[41]将研究对象范围确定为 0~6 岁, 其余调查范围跨度较大, 如西安的刘京媛[42]取儿保门诊儿童为对象, 而贵州遵义杨曙光[43]则是将年龄阶段定位在 3~12 岁(表 3). 其中, 门诊患儿的发病率普遍偏高, 这可能是病例在收集阶段临床表现程度较重, 未包含轻型病例所致. 除全国首次流调中参加评估的人员是“儿科医生+精神科医生”模式外, 其余流调中参加评估的人员多为儿保专业人员, 可能导致评估不全面不彻底.

2013 年, 成都市妇女儿童中心医院借助卫生部行业基金课题, 全面启动孤独症的流行病学调查和临床研究. 将选取社区按照严谨的科研设计整群抽样, 调查社区 15000 名 6~12 岁儿童孤独症发生情况, 采用经过复旦大学修订的 ASRS 父母问卷与教师问卷筛查, 筛查出的异常儿童进行 DSM-V, ADIR, ADOS 确诊. 最后由复旦大学将全国数据统一后得到中国孤独症发病率. 成都市妇女儿童中心医院还将同时研究早期干预模式, 为孤独症儿童早期干预提供最佳方法.

在病因学研究方面, 西部地区研究者主要致力于分子生物学阶段的基因多态性研究, 研究结果与国内外基本一致. 但对于病理解剖学、免疫学、遗传

表 2 全国非西部地区的孤独症流行病学调查情况

作者	调查年份	地区	人数	发病率‰	性别比
罗维武[34]	2000	福建	10802	0.28	2∶1
汪卫华[35]	2002	常州	3978	17.89	2.5∶1
张欣[36]	2004	天津	7316	1.10	7∶1
李爱月[37]	2010	天津	8006	2.62	4.25∶1
刘靖[38]	2007	北京	21866	1.34	1∶1
张枫[39]	2008	江苏	25521	0.98	3.2∶1

表 3 西部地区孤独症流行病学调查情况

作者	调查年份	地区	人数	发病率‰	男女性别比 a)
张国云	2001	贵州贵阳市云岩区	5000	1.00	4.00∶1
刘京媛	1995~2002	陕西西安市	1480 b)	3.51	–
杨曙光	2003	贵州省遵义	10412	5.60	5.00∶1
郭朝霞	2004	甘肃省定西县	3766	7.94	2.90∶1
鲁永[44]	1997~2007	贵州省贵阳市	2963 c)	6.11	4.66∶1

a) 性别比为孤独症患病儿童性别比; b) 均为心理行为障碍儿童; c) 均为儿保门诊儿童

学等方面的研究几乎没有涉足. 孤独症伴儿童的异常行为可能与 5-羟色胺有关. 2004 年, 陕西孙晓勉等人[45]的研究认为, 5-HTTLPR 多态性的基因型与儿童孤独症的躯体运动因子(B)有显著相关性, 通过调控 5-HT 的含量可以达到减轻孤独症患者中的一些行为及情绪化的症状[46]. 与此同时, 与调节脑内 5-羟色胺相关的脑源性神经生长因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF)[47], 也同样受到关注. 2001~2004 年, 周家秀等人[48]以成都 73 例孤独症患儿及 142 例孤独症直系亲属为对象, 对其血清标本用聚合酶链反应(PCR)扩增进行 BDNF 基因的二核苷酸重复多态性位点的检测, 结果显示含二核苷酸重复多态性的 A1(174 bp)等位基因和 A3(170 bp)等位基因分别与儿童孤独症的社会交往因子呈相应的负相关和正相关, 这与国外发现[49]的 BDNF 基因二核苷酸重复多态性与双相情感障碍的关系相似. 在基因多态性方面, 还有 2004~2007 年陕西的陈艳妮等人的研究[50]. GRPR 基因第 2 个外显子 1106 和 1316 基因多态性研究, 虽然未发现上述两基因多态性与孤独症的明确联系, 但在对西安市儿童医院接受治疗的 59 例孤独症患儿进行临床多因素研究中发现, GRPR 第 2 外显子不同基因型间社会行为量表有粗分差异. 此外, 重庆张静等人[51]对染色体脆性变异与孤独症的关系进行了研究, 通过比较孤独症儿童与对照组的外周血淋巴细胞脆性位点检测和染色体畸变率, 发现该类患者染色体畸变率和脆性位点表达率分别为 16.2%和 18.75%, 远高于对照组, 且两组罕见型脆性位点表达率差异有统计学意义(P<0.05). 但随后周佳秀等人[52]又在 2006 年对孤独症儿童进行脆性位点精神发育迟滞 1(*FMR-1*)基因检测, 结果发现孤独症患儿 *FMR-1* 基因异常率仅 1.3%. 在筛查诊断方面, 我国西部各地筛查工具较为多样, 但比较统一的工具仍然是改良婴幼儿孤独症量表(M-CHAT)、儿童期孤独症评定量表(CARS)、儿童心理教育评定量表(PEP)、克氏孤独症行为量表(CABS)以及孤独症行为量表(ABC). 诊断标准基本为 ICD-10 及 DSM-Ⅳ或者 CCMD-2-R. 成都的郭兰婷等人[53]2002 年对 117 例患儿初诊时进行精神障碍分类与诊断标准的比较, 发现 CCMD-3 较之 CCMD-2-R 与 ICD-10 诊断的一致性更高, 故成都地区现多按照 ICD-10 及 CCMD-3(DSM-IV)作为诊断标准. 在卫生部行业基金项目《儿童孤独症诊断与防治技术和标准研究》的带动下, 成都市妇女儿童中心医院与四川大学华西精神心理卫生中心均具有进行国际金标准 ADIR 与 ADOS 诊断孤独症儿童的能力. 孤独症主要评估办法是病史采集和观察, 已有 ABC 儿童孤独症症状量表的筛查, CARS 辅助诊断, 克氏儿童行为量表, 有条件的儿童进行韦氏智力量表检查以及 ADIR 与 ADOS 评估. 但在西部地区特别是一些农村地区和基层医疗单位, 对孤独症认识不足, 患儿常常被当作单纯的智力障碍、抽动症、失语、脑瘫等处理, 部分则到普通儿科门诊就诊而导致延迟诊断和误诊, 这需要引起高度重视.

在治疗方法方面, 西部与国内其他地区基本一致. 主要是各地的特殊教育人士、部分医院康复中心和国家的残疾人康复中心等政府组织来完成. 训练内容包括: (ⅰ) 个体化训练, 包括: 语言训练、认知训练、精细运动训练和日常生活能力训练; (ⅱ) 团体训练, 特殊教育人员组织患儿进行集体活动, 培养其社会交往能力和意识; (ⅲ) 感觉统合训练; (ⅳ) 强化教育. 目的是让患儿尽早融入正常儿童的生活学习, 通常有特殊教育人员老师陪同, 规范、记录孩子的日常表现, 修订孩子的训练计划. 这与国外目前提倡的以家庭为中心的康复概念还存在一定差异. 有研究收集家长反映, 患儿经治疗后比以往更加活跃, 愿意较主动地参与社会活动. 西部地区由于经济落后、医疗资源有限等原因, 家庭用于就诊费用有限, 长期坚持治疗困难, 加上相关的医疗卫生人员培训不够, 民众跟进意识不足, 造成治疗理念局限, 家庭与医院配合差. 目前, 孤独症的治疗大多在民办机构中艰难开展, 大型医院开展相关治疗的还很少, 部分地区出现了人才流失, 让人痛心.

3　小结

ASDs 病因学研究虽然在经历了细胞学、组织学和系统学层面的研究后, 正朝着更明朗的方向前进, 但是仍然存在很多欠缺, 如相关的 ASDs 基因测定和症状的解释还有待时日. 尽管我国西部地区关于 ASDs 的研究起步较晚, 很多病因学和发病机制的研究还处于初期阶段, 但是近年来随着各方面技术的提高和应用、专业人才的培养, 越来越多的西部地区正酝酿完善本地区的流行病学调查、病因学和发病机制研究, 并积极寻求可行的干预模式, 为孤独症患儿

康复献计献策. 同时, 国内学术界和决策层逐渐重视儿童行为发展, 政府和民间组织能提供更多的资金和场地, 让越来越多的医疗和教育工作者看到了希望, 对病患投入了更多的热情和心血. 相信在不远的将来, 我国西部地区在 ASDs 的病因学研究、诊断评估手段和治疗及综合训练方面均会取得令人满意的进步.

参考文献

1 Newschaffer C J, Croen L A, Daniels J, et al. The epidemiology of autism spectrum disorders. Annu Rev Public Health, 2007, 28: 235–258
2 Baird G, Simonoff E, Pickles A, et al. Prevalence of disorders of the autism spectrum in a population cohort of children in South Thames: the Special Needs and Autism Project (SNAP). Lancet, 2006, 368: 210–215
3 Baron-Cohen S, Scott F J, Allison C, et al. Prevalence of autism-spectrum conditions: UK school-based population study. Br J Psychiatry, 2009, 194: 500–509
4 Wong V C N, Hui S L H. Epidemiological study of autism spectrum disorder in China. J Child Neurol, 2008, 23: 67–72
5 Battaglia A, Carey J C. Etiologic yield of autistic spectrum disorders: a prospective study. Am J Med Genet C Semin Med Genet, 2006, 142: 3–7
6 Schaefer G B, Lutz R E. Diagnostic yield in the clinical genetic evaluation of autism spectrum disorders. Genet Med, 2006, 8: 549–556
7 O'Roak B J, State M W. Autism genetics, strategies, challenges, and opportunities. Autism Res, 2008, 1: 4–17
8 Bailey A, Le Couteur A, Gottesman I, et al. Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. Psychol Med, 1995, 25: 63–77
9 Fraga M F, Ballestar E, Paz M F, et al. Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102: 10604–10609
10 Kumar R, Christian S. Genetics of autism spectrum disorders. Curr Neurol Neurosci Rep, 2009, 9: 188–197
11 Vorstman J A, Staal W G, van Daalen E, et al. Identification of novel autism candidate regions through analysis of reported cytogenetic abnormalities associated with autism. Mol Psychiatry, 2006, 11: 18–28
12 Patterson P H. Neuroscience. Maternal effects on schizophrenia risk. Science, 2007, 318: 576–577
13 Reichenberg A. Advancing paternal age and autism. Arch Gen Psychiatry, 2006, 63: 1026–1032
14 Dolen G. Correction of fragile X syndrome in mice. Neuron, 2007, 56: 955–962
15 Tabuchi K, Blundell J, Etherton M R, et al. A neuroligin-3 mutation implicated in autism increases inhibitory synaptic transmission in mice. Science, 2007, 318: 71–76
16 Kelleher R J, Bear M F. The autistic neuron: troubled translation. Cell, 2008, 135: 401–406
17 Eluvathingal T J, Behen M E, Chugani H T, et al. Cerebellar lesions in tuberous sclerosis complex: neurobehavioral and neuroimaging correlates. J Child Neurol, 2006, 21: 846–851
18 Zhou J, Blundell J, Ogawa S, et al. Pharmacological inhibition of mTORC1 suppresses anatomical, cellular, and behavioral abnormalities in neural-specific Pten knock-out mice. J Neurosci, 2009, 29: 1773–1783
19 Canitano R. Epilepsy in autism spectrum disorders. Eur Child Adolesc Psychiatry, 2007, 16: 61–66
20 Krey J F, Dolmetsch R E. Molecular mechanisms of autism: a possible role for Ca^{2+} signaling. Curr Opin Neurobiol, 2007, 17: 112–119
21 Herbert M R, Ziegler D A, Deutsch C K, et al. Brain asymmetries in autism and developmental language disorder: a nested whole-brain analysis. Brain, 2005, 128: 213–226
22 Dapretto M, Davies M S, Pfeifer J H, et al. Understanding emotions in others: mirror neuron dysfunction in children with autism spectrum disorders. Nature Neurosci, 2006, 9: 28–30
23 Courchesne E, Carper R, Akshoomoff N. Evidence of brain overgrowth in the first year of life in autism. Jama, 2003, 290: 337–344
24 Hogart A, Nagarajan R P, Patzel K A, et al. 15q11-13 GABAA receptor genes are normally biallelically expressed in brain yet are subject to epigenetic dysregulation in autism-spectrum disorders. Hum Mol Genet, 2007, 16: 691–703
25 Tierney E. Abnormalities of cholesterol metabolism in autism spectrum disorders. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 2006, 141: 666–668
26 Kasari C, Freeman S, Paparella T. Joint attention and symbolic play in young children with autism: a randomized controlled intervention study. J Child Psychol Psychiatry, 2006, 47: 611–620
27 Sallows G O, Graupner T D. Intensive behavioral treatment for children with autism: four-year outcome and predictors. Am J Ment Retard, 2005, 110: 417–438
28 Smith T, Eikeseth S, Klevstrand M, et al. Intensive behavioural treatment for preschoolers with severe mental retardation and pervasive

developmental disorder. Am J Ment Retard,1997, 102: 238–249
29 Jocelyn L J, Casiro O G, Beattie D, et al. Treatment of children with autism: a randomized controlled trial to evaluate a caregiver-based intervention program in community day-care centers. J Dev Behav Pediatr, 1998, 19: 326–334
30 Smith T, Groen A D, Wynn J W. Randomised trial of intensive early intervention for children with pervasive developmental disorder. Am J Ment Retard, 2000, 105: 269–285
31 Tebruegge M, Nandini V, Ritchie J. Does routine child health surveillance contribute to the early detection of children with pervasive developmental disorders? An epidemiological study in Kent, UK. BMC Pediatr, 2004, 4: 4–11
32 Johnson C P, Myers S M. Identification and evaluation of children with autism spectrum disorders. Pediatrics, 2007, 120: 1183–215
33 Rogers S J, Vismara L A. Evidence-based comprehensive treatments for early autism. J Clin Child Adolesc Psychol, 2008, 37: 8–38
34 罗维武, 林力, 陈榕, 等. 福建省儿童孤独症流行病学调查. 上海精神医学, 2000, 12: 3–5
35 汪卫华, 翟灵伟, 郑丽, 等. 常州市儿童孤独症的流行病学调查. 临床精神医学杂志, 2002, 12: 148–149
36 张欣, 季成叶, 李金水, 等. 天津市 2~6 岁儿童孤独症调查. 中国生育健康杂志, 2004, 15: 206–208
37 李爱月, 张欣, 吕丛超, 等. 天津市 1.5~3 岁儿童孤独症行为特征分析. 中国心理卫生杂志, 2010, 24: 215–218
38 刘靖, 杨晓玲, 贾美香, 等. 2004 年北京市 2~6 岁儿童广泛性发育障碍的现况调查. 中国心理卫生杂志, 2007, 21: 290–293
39 张枫, 眭茜, 王洁, 等. 无锡市 1~6 岁儿童孤独症患病现状调查. 中国妇幼保健, 2008, 23: 3878–3880
40 张国云, 徐远容, 黄信初, 等. 贵阳市云岩区儿童孤独症的流行病学调查. 贵阳医学院学报, 2009, 34: 463–465
41 郭朝霞. 定西县 2~6 岁精神残疾儿童流行病学调查. 中国康复理论与实践, 2004, 10: 118–119
42 刘京媛, 王国忠, 王淑贞, 等. 1480 例儿童心理行为临床分析. 陕西医学杂志, 2002, 31: 932–933
43 杨曙光, 胡月璋, 韩允. 儿童孤独症的流行病学调查分析. 实用儿科临床杂志, 2007, 22: 1872–1873
44 鲁永辉, 王秀荣, 杨惠萍, 等. 儿保专家门诊中儿童孤独症的状况分析. 中国妇幼保健, 2009, 24: 3823–3824
45 孙晓勉, 李雅妹, 郑崇勋. 5-HTTLPR 多态性基因型与儿童孤独症临床特征的相关分析. 中国全科医学, 2004, 7: 1734–1735
46 Todorov C, Freeston M H, Borgeat F. On the pharmacotherapy of obsessive-compulsive disorder: is a consensus possible? Can J Psychiatry, 2000, 45: 257–262
47 Durany N, Thome J. Neurotrophic factors and the pathophysiology of schizophrenic psychoses. Eur Psychiatry, 2004, 19: 326–337
48 周家秀, 郭兰婷, 吴康敏, 等. BDNF 基因二核苷酸多态性与儿童孤独症的关系. 中国妇幼保健, 2007, 22: 1483–1485
49 Neves-Pereira M, Mundo E, Muglia P, et al. The brain-derived neurotrophic factor fene confers susceptibility to bipolar Disorder: evidence from a family-based association study. Am J Hum Genet, 2002, 71: 651–655
50 陈艳妮, 王珏, 黄燕霞, 等. 儿童孤独症临床分析及其与 GRPR 基因多态性的关系. 中国康复医学杂志, 2008, 23: 810–814
51 张静, 彭惠民, 唐吟宇, 等. 儿童孤独症的染色体脆性位点研究. 重庆师范学院学报, 2002, 19: 81–83
52 周家秀, 郭兰婷, 吴康敏, 等. 孤独症儿童脆性位点精神发育迟滞 1 基因检测. 实用儿科临床杂志, 2006, 21: 1415–1416
53 郭兰婷, 万云, 单友荷. 中国精神障碍分类与诊断标准第 3 版孤独症诊断标准的临床研究. 中华精神科杂志, 2002, 35: 162–165

Research Progress on Autism Spectrum Disorders and Current Situations in Western China

YANG HuiMing[1], ZHANG Lan[2], YANG WenXu[1], QU JiaZhi[1] & MAO Meng[1,2]

1 Department of pediatrics, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China;
2 Chengdu Child Health Care Center, Chengdu Women's and Children's Central Hospital, Chengdu 610091, China

Autism spectrum disorders (ASDs) are a range of related developmental disorders that begin in childhood and persist throughout adulthood. ASDs can cause a wide range of symptoms characterized by abnormalities of social interactions and impairments of communication. Althouth the detailed etiology and mechanism of ASDs are not known now, there is a great deal of new research and new information on the subject recently. ASDs are likely to have multiple etiologies including genetics, brain structure, environmental impacts and more. In western China, studies about ASDs on etiology, pathogenesis and epidemiology have been started relatively late, and most of these researches were carried out in the cities such as Chengdu, Nanning, Xi'an, Lanzhou, Guiyang and Chongqing. So far, it's urgent for most of the pediatricians to recognize the deficiency on the knowledge of autism and to improve the level of diagnosing this disease.

autism spectrum disorders, etiology, mechanism, Western China

doi: 10.1360/052010-363