

外周躯体感觉神经元与孤独症谱系障碍关系研究进展

庄婉玉¹,洪钰¹,林栋²,黄龙生^{1*}

1 福建省妇幼保健院,福建 福州 350001;

2 福建中医药大学针灸学院,福建 福州 350122

* 通信作者:黄龙生,E-mail:83194221@qq.com

收稿日期:2021-06-20;接受日期:2021-12-15

基金项目:国家自然科学基金项目(81804173);福建省自然科学基金面上项目(2020J01335)

DOI:10.3724/SP.J.1329.2022.02014

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



摘要 孤独症谱系障碍(ASD)的发病率在全球范围内呈逐年上升趋势,已成为全球性的公共卫生问题。近年来,诸多研究表明外周躯体感觉神经元功能障碍与ASD发病存在密切关系。文章总结归纳外周躯体感觉神经元与ASD关系的国内外研究现状,主要从躯体感觉神经元功能与人体生长发育的关系、ASD患者的躯体感觉障碍、ASD躯体感觉障碍的主要影响因素、研究存在的不足与展望等方面进行阐述。外周躯体感觉神经元是躯体感觉神经通路中的初级处理中枢,也是重要的信息传递枢纽,对躯体感知觉的形成至关重要;其与大脑间的信息传递对大脑发育、各种复杂行为及情绪的发展具有重要的影响。ASD患者普遍存在躯体感觉行为的改变,通过躯体感觉刺激后可能会改善ASD相关症状。ASD躯体感觉障碍的主要影响因素包括遗传因素和环境因素2个方面,其中遗传因素包括 γ -氨基丁酸A型受体亚基 $\beta 3$ 基因突变、甲基化CpG结合蛋白2基因功能缺失或突变、SHANK3基因突变、Fmr1基因缺失、Cntnap2基因缺失;感染、药物、压力、肥胖等不利环境因素均可能导致ASD发病风险增高。外周躯体感觉神经元作为通路中感觉初级处理和神经传递枢纽,是ASD的感觉障碍表型中重要的功能障碍位点。靶向外周躯体感觉神经元也许可以为躯体感觉异常和ASD治疗提供新的策略。但由于ASD临床表现的多样性、不同致病基因和发病机制的差异性、脊髓背角内感觉中间神经元的高度多样性等原因,下一步还需深入开展有关外周躯体感觉神经元在ASD中的应用研究,以进一步明确其内在机制。

关键词 孤独症谱系障碍;外周躯体感觉神经元;感觉障碍;基因突变;基因缺失

孤独症谱系障碍(autism spectrum disorder, ASD)是一种具有临床多样性、病原学异质性且常并发多种其他疾病的复杂神经发育障碍性疾病。自1943年Leo Kanner首次报道儿童孤独症以来,有关孤独症及其相关功能障碍的诊断标准一直在不断修订完善。根据美国精神医学学会最新发布的《精神障碍诊断与统计手册》第5版(diagnostic and statistical manual of mental disorders-V, DSM-V)的定义,ASD以社会和/或交流障碍、狭隘兴趣和重复刻板行为这两大核心症状为主要诊断依据。值得注意的是,相较于前几版DSM,DSM-V将感知觉异常(包括感觉

过敏和感觉迟钝)和特别痴迷某些感觉刺激加入到刻板行为类别中,成为ASD诊断标准之一。由此可见,躯体感觉异常在ASD中普遍存在,也得到越来越多的重视。

根据2018年美国疾病控制和预防中心研究显示,美国8岁以下儿童ASD患病率由2014年1/68上升到1/59^[1],给患儿、家庭和社会造成沉重负担。ASD发病率在全球呈逐年上升趋势,已成为全球关注的公共卫生问题。关于ASD的病因、发病机制及干预治疗等也成为了临床和基础研究的热点,但迄今为止,对ASD的研究绝大部分集中在高级中枢神

引用格式:庄婉玉,洪钰,林栋,等. 外周躯体感觉神经元与孤独症谱系障碍关系研究进展[J]. 康复学报,2022,32(2):183-188.

ZHUANG W Y, HONG Y, LIN D, et al. Research progress on the relationship between peripheral somatosensory neurons and autism spectrum disorder [J]. Rehabilitation Medicine, 2022, 32(2): 183-188.

DOI:10.3724/SP.J.1329.2022.02014

经系统,较少关注外周神经系统和初级中枢神经系统对ASD表型的影响。随着对ASD疾病研究的不断加深,越来越多的证据表明,外周躯体感觉神经元功能障碍与ASD的社交行为异常及焦虑情绪等表现存在密切相关性^[2]。

1 躯体感觉神经元功能与人体生长发育的关系

1.1 躯体感觉信息在脊髓内的编码和转化

人体通过皮肤接收外界各种刺激信号,经过神经系统的转换、传递等抵达大脑皮层,进而产生各种不同感知。在体感知的产生过程中,首先需要激活初级感觉神经元,初级感觉神经元属于假单极神经元,其胞体位于脊髓背根神经节(dorsal root ganglia, DRG)和颅感觉神经节内。该神经元具有一个外周轴突分支支配皮肤和另一个分支支配脊髓背角并在脊髓灰质的二级神经元上形成突触。根据神经元所传递的皮肤信号特点,将其分为2种,一种是对疼痛信号敏感,优先对有害的机械、温度或化学刺激作出反应的高阈值机械感受器(high-threshold mechanoreceptors, HTMR);另一种是主要对无害的轻触觉刺激有反应的低阈值机械感受器(low-threshold mechanoreceptors, LTMR)。初级传入纤维根据其髓鞘厚度及传导速度可大致分为厚的有髓快传导A β 纤维、薄的有髓快传导A δ 纤维和无髓慢传导C纤维。根据LTMR的功能特性及对特定类型轻触觉刺激的反应性等特点,进一步分为A β -LTMR、A δ -LTMR和C-LTMR,不同的LTMR介导了对物体形状、纹理、皮肤抚摸、皮肤压痕、毛发移动和振动的感知^[3]。LTMR产生的冲动在脊髓背角中集合,并在脊髓背角的机械感觉柱中被整合、定向、排列、编码和转化,这是体感知觉在神经系统的初级处理,是机体拥有感知触觉能力的基础。

随着分子生物学和遗传相关研究技术的进步,对脊髓在躯体感觉形成中的作用有了更深认识。机体体感系统主要通过广泛的触觉刺激获得对物体识别、纹理辨别和精细运动控制的能力,触觉信息的传递通过从皮肤发出的LTMR活动集合向脊髓和脑干中心投射,LTMRs汇聚在脊髓深背角内,与LTMR-接受区(LTMR-recipient zone, LTMR-RZ)中间神经元形成突触。研究发现,LTMR-RZ内有7种兴奋性和4种抑制性中间神经元亚型,表现出神经元高度多样性,LTMR-RZ的这些感觉中间神经元接受多个LTMR输入以及LTMR内其他深背角神经

元和皮质脊髓神经元的突触输入^[4-5]。因此,LTMR-RZ作为一个躯体感觉处理区域,并不是单纯的传递信息,而是参与编码和整合多种触摸模式,并在脊髓上感觉运动中枢的下行信号中发挥重要作用,它具有与视网膜相媲美的神经元复杂性,并具有形成触觉知觉基础的上行触摸通路活动模式及功能。背角内抑制性中间神经元以 γ -氨基丁酸(gamma-aminobutyric acid, GABA)或甘氨酸为主要神经递质,兴奋性中间神经元以谷氨酸为主要神经递质,神经递质在处理外周躯体感觉信息中起关键作用^[3]。因此,脊髓背角是躯体感觉信息整合和处理的起始部位,整合后的躯体感觉信息通过丘脑传递至初级躯体感觉皮层及其他各个脑区。总之,躯体感觉开始于外界对皮肤的刺激引起外周躯体感觉神经元的激活,将体感信息传至脊髓背角后,脊髓背角作为躯体感觉初级中枢,通过一系列多样化的脊髓中间神经元和投射神经元的处理、转化和扩散后,将这些信息进一步传递到脑干、丘脑,并最终传递到初级体感皮层。

1.2 触觉对生长发育至关重要

正常的触觉反应是哺乳动物大脑和行为发育所必需的,人类早在子宫内发育8周就开始出现触觉反应,它是人类早期发育的关键组成部分^[6]。适当的触觉输入对大脑发育至关重要,初级躯体感觉皮层、前额叶皮层、上丘、纹状体等与某些对广泛的情绪和社会行为有重要影响的区域密切联系,在人体发育过程中躯体感觉反应的异常改变会对大脑功能和社会行为产生负面影响。研究表明,触觉不仅能传达刺激物的特征,而且可以传达愉悦感,具有社交属性,触觉的敏锐度也会影响大脑辨识能力、身体的灵活度及情绪的好坏^[7-9]。异常的躯体感觉对人体发育的不同阶段均有影响,如婴幼儿通过触摸传递情感,当其触觉系统没有得到充分的刺激,使躯体感觉发育受损,会引起刻板行为增加以及社会行为和认知能力的缺陷^[10-11]。因此,外界对机体丰富的触觉刺激在人体生长发育中是必要的。

2 ASD患者的躯体感觉障碍

研究发现,超过90%ASD患者存在感觉异常,约60.9% ASD患者表现出触觉敏感性异常,其中成年ASD患者对振动和热痛刺激的敏感性增加^[12-14]。ASD中躯体感觉异常与社会行为异常、焦虑情绪等常常是同时出现的。研究发现,ASD儿童的触觉过度反应与社交障碍之间存在显著相关性,患儿触摸

刺激的愉悦度评级与交流受损之间存在负相关^[15]; RICHARDS 等^[16]发现增加大鼠幼崽的触觉刺激能够改善其认知,减轻焦虑样行为。CASCIO^[17]研究提出 ASD 幼儿缺乏触觉输入可能对其行为和发育产生深远影响。李博霞等^[18]研究发现,触觉感知刺激能有效改善孤独症患儿的情绪与行为问题,单亚等^[19]发现特殊教育结合触觉、前庭、本体等感觉综合训练可有效改善 ASD 患儿自闭程度、行为状态,提高患儿的治疗效果。这说明躯体感觉障碍在 ASD 中普遍存在,通过躯体感觉刺激后可改善 ASD 相关症状。躯体感觉异常可能诱发大脑发育异常,导致社会行为、认知功能和情绪的异常,从而影响 ASD 发病^[20-21]。

3 ASD 躯体感觉障碍的主要影响因素

3.1 ASD 躯体感觉障碍的遗传影响因素

ASD 是遗传和多种环境因素共同作用的结果,其中遗传因素对 ASD 发病的作用估计高达 80%^[22]。随着全基因组连锁、全基因组关联、拷贝数变异筛查等研究技术的开展,越来越多与 ASD 相关基因被发现,其中有多个致病基因会影响躯体感觉通路的正常发育。

3.1.1 GABA A 型受体亚基 $\beta 3$ 基因突变 GABA A 型(GABAA)能系统在许多神经发育障碍性疾病中常见紊乱的关键通路,有研究发现 ASD 出现 GABA 能信号传导缺陷^[23-24]。GABAA 受体亚基 $\beta 3$ (GABAA receptor $\beta 3$ subunit, Gabrb3)基因突变可导致 ASD 发生,同时伴有躯体感觉异常症状,主要表现为对触觉刺激的超敏反应^[25]。Gabrb3 突变(Gabrb3 +/-)ASD 模型小鼠除了表现出 ASD 的相关核心症状以外,还伴有对热和机械刺激过敏以及感觉运动损伤^[26]。OREFICE 等^[27]研究发现含 Gabrb3 的 GABAA 受体主要位于脊髓背角 $\alpha\beta$ -LTMR 和 $\alpha\delta$ -LTMR 中枢末梢的突触前区,是脊髓感觉输入的主要调节受体,外周感觉神经元中 Gabrb3 的缺失会导致 GABAA 受体介导的脊髓输入突触前抑制显著减少,导致进入中枢神经系统的感觉信息量增加,从而引起以躯体感觉过敏为主的躯体感觉异常。

3.1.2 甲基化 CpG 结合蛋白 2 基因功能缺失或突变

甲基化 CpG 结合蛋白 2(methyl CpG binding protein 2, MeCP2)是一种丰富的染色质结构蛋白,在中枢神经系统神经元和 GABA 能中间神经元中高度表达,可调节突触和神经可塑性,促进运动技能、认知和社会行为发育,MeCP2 基因功能缺失或突变会

出现社交障碍、重复刻板行为及感觉统合缺陷等 ASD 和 Rett 综合征的相关表现^[28]。OREFICE 等^[27]研究发现,虽然 MeCP2 缺陷会导致大脑及初级躯体感觉神经元中 Gabrb3 表达降低,但引起躯体感觉异常改变的主要机制是:由于脊髓和外周神经系统中的 MeCP2 突变使初级躯体感觉神经元突触前末梢上含 Gabrb3 的 GABAA 受体减少,导致输入中枢神经系统的突触前抑制缺失,引起机械感觉神经元功能障碍,从而表现出轻触觉、有害性冷热刺激等躯体感觉的异常改变。Rett 综合征患儿普遍存在皮肤敏感性异常,SYMONS 等^[29]研究发现,Rett 综合征患者皮肤中表皮感觉神经纤维密度增加,形态异常,反映了 DRG 神经元异常,导致患者皮肤神经支配过度,引起外周躯体感觉障碍。

3.1.3 SHANK3 基因突变 SHANK3 基因所编码的兴奋性谷氨酸能突触后致密体折叠蛋白可促进兴奋性突触形成和树突棘发育,维持谷氨酸受体功能。SHANK3 是 SHANK 家族中与 ASD 相关性较强的基因,2%ASD 患者中发现了 SHANK3 基因突变。SHANK3 基因对 ASD 的作用研究主要集中在大脑,但在外周躯体感觉神经中伤害性感受器神经元和脊髓背角的 LTMR 突触前末梢也有 SHANK3 表达。瞬时受体电位(transient receptor potential, TRP)通道家族成员赋予了其对伤害感受器(a 和 C)广泛的模式敏感性,其中最显著的是在肽能伤害感受器中表达瞬时受体电位亚型 V1(transient receptor potential subtype V1, TRPV1)的高阈值热敏感性和对有害化学辣椒素的敏感性。研究发现,SHANK3 基因在外周躯体感觉神经元中的缺失会导致伤害性感受神经元中 TRPV1 表达的减少,LTMR 中的超极化激活环核苷酸门控通道(hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channel, HCN)功能缺陷,从而引起轻触觉及疼痛等躯体感觉异常^[30-31]。

3.1.4 Fmr1 基因缺失 由于 Fmr1 基因的转录沉默使其编码的脆性 X 智力低下蛋白(fragile X mental retardation protein, FMRP)丢失而出现脆性 X 染色体(fragile X syndrome, FXS),这是 ASD 最常见的单基因病因。FXS 突变除了社交障碍、重复刻板行为等 ASD 核心症状外,还出现热痛敏感性降低引起的自伤行为、轻触觉过敏等。ANTAR 等^[32]研究发现, FMRP 在外周躯体感觉系统中定位于伤害性感受器神经元轴突以及脊髓背角内浅层神经元, FMRP 通过对 I 型代谢型谷氨酸受体(mGluR1/5)活化的调节作用影响突触的可塑性。脊髓背角中 mGluR1/5

对中枢敏感化,尤其是对痛觉信息传递至关重要,Fmr1基因表达沉默使外周神经元缺乏对mGluR1/5刺激的敏化反应,从而引起疼痛敏感性改变和自伤行为等相关表型的出现^[33-34]。此外,研究发现FXS的感觉异常与大脑皮层神经元网络回路改变相关^[35],至于Fmr1缺失引起的感觉异常是否起源于外周并扩散到躯体感觉皮层,或者是同步发生,还有待进一步研究。

3.1.5 Cntnap2基因缺失 Cntnap2基因所编码的接触蛋白相关蛋白-2(contactin associated protein-like 2, CASPR2)是轴突蛋白家族神经元黏附分子,CASPR2基因具有参与协调神经网络活动、中间神经元发育和功能发挥、突触组织活动以及发育大脑中神经元的迁移等重要作用。Cntnap2基因的破坏与ASD、精神分裂症、智力残疾、阅读障碍和语言障碍等神经系统疾病发生密切相关^[36]。Cntnap2基因在许多脑区均有表达,尤其是在所有感觉处理通路中高表达,并存在于所有初级感觉器官中^[37],CASPR2基因与电压门控钾通道Kv1形成电压门控钾通道复合物,通过调节Kv1通道定向聚集,影响DRG神经元兴奋性。Cntnap2基因敲除小鼠除了表现ASD核心症状,还伴有热痛敏感性增强等感觉异常表型。DAWES等^[38]研究发现Cntnap2基因敲除小鼠Kv1通道不再聚集在有髓轴突近端,即钾通道的错误定位,导致DRG神经元的兴奋性增强,使初级传入兴奋性和随后背角内的伤害性传递均增加,最终表现出对有害机械刺激、热和致痛剂的疼痛相关超敏反应增强。

3.2 ASD躯体感觉障碍与环境影响因素

除了遗传因素外,环境也是影响ASD的重要因素。围产期感染、药物、压力、肥胖等不利因素会大大增加后代罹患ASD的风险。孕期感染导致的母体免疫激活(maternal immune activation, MIA)会引起胎儿患ASD的风险增加^[39]。MIA动物的后代也表现出了ASD样社会交往障碍、刻板重复的行为方式、兴趣狭窄、焦虑等症状^[40]。有研究发现,MIA小鼠在初级躯体感觉皮层的颗粒异常区表现出解剖和功能异常,并且有触觉过度反应性的表型^[41],但其感觉异常是否与外周躯体感觉神经元功能障碍相关有待进一步研究。此外,研究表明,在子宫内暴露于丙戊酸(valproic acid, VPA)的啮齿动物幼崽表现出了社交障碍、重复刻板行为等行为改变,同时伴有躯体感觉的异常^[42];BOLD等^[43]发现VPA宫内给药会导致小鼠胎儿DRG神经元解剖结构和和

邻节段的束间吻合被破坏,使脊神经出现缺损。可见,产前暴露于VPA会增加ASD发病率,但VPA诱导的DRG神经元变化是否是引起躯体感觉改变的原因,目前尚未有相关研究证实,有待进一步研究探索。

4 总结与展望

儿童早期触觉输入对大脑发育、认知功能和社会行为有深远的影响,感觉缺陷情况与负性情绪、焦虑和抑郁等情感症状的严重程度相关^[44]。从外周神经系统到脊髓、大脑构成的躯体感觉通路中任何部位的异常均会影响机体对躯体感觉的处理。外周躯体感觉神经元作为通路中感觉初级处理和神经传递枢纽,是ASD的感觉障碍表型中重要的功能障碍位点。因此,在临床诊疗过程中需要考虑是否由于外周感觉神经元的功能改变影响了大脑功能和各种复杂行为的正常发展,并最终导致ASD相关表型出现的可能性。这也许可为ASD治疗提供新的思路,如可利用人工智能技术辅助ASD的诊断及康复训练^[45],减少具有不良反应的中枢性药物的使用,使ASD患者的躯体感觉异常得到改善,从而改善ASD大脑功能及其他相关行为。

ASD患者的躯体感觉障碍与外周初级感觉神经元病变密切相关,但ASD是高度异质性的神经障碍性疾病,其临床表现极具多样性,如感觉异常可表现为感觉过敏、感觉迟钝或执着于某些感觉刺激。相关研究表明,ASD患者的躯体感觉障碍与相关致病基因缺失或其他致病因素相关,值得注意的是,不同的致病基因或因素的发病机制存在差异,但基本都在脊髓中发现了异常病变,这可能是ASD躯体感觉异常有不同表型的重要原因。此外,脊髓背角内感觉中间神经元存在高度多样性,其中存在的功能细胞类型和各种触觉模式在脊髓背角内的编码转换尚未完全明确,有关脊髓相关病变对躯体感觉障碍的影响还有待进一步研究。

参考文献

- [1] Centers for Disease Control and Prevention. New Autism Spectrum Disorder (ASD) reports show higher prevalence at age 8, more children identified by age 4 than previous reports [EB/OL]. (2021-11-02) [2021-11-20]. <https://www.cdc.gov/ncbddd/autism/features/new-autism-spectrum-disorder-report.html>.
- [2] BAIO J, WIGGINS L, CHRISTENSEN D L, et al. Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years—autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2014 [J]. MMWR Surveill Summ, 2018, 67(6): 1-23.

- [3] ABRAIRA V E, GINTY D D. The sensory neurons of touch [J]. *Neuron*, 2013, 79(4): 618–639.
- [4] KOCH S C, ACTON D, GOULDING M. Spinal circuits for touch, pain, and itch [J]. *Annu Rev Physiol*, 2018, 80: 189–217.
- [5] ABRAIRA V E, KUEHN E D, CHIRILA A M, et al. cellular and synaptic architecture of the mechanosensory dorsal horn [J]. *Cell*, 2017, 168(1/2): 295–310. e19.
- [6] MONTAGU A. The skin, touch, and human development [J]. *Clin Dermatol*, 1984, 2(4): 17–26.
- [7] LÖKEN L S, EVERT M, WESSBERG J. Pleasantness of touch in human glabrous and hairy skin: order effects on affective ratings [J]. *Brain Res*, 2011, 1417: 9–15.
- [8] KEYSERS C, KAAS J H, GAZZOLA V. Somatosensation in social perception [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2010, 11(6): 417–428.
- [9] MORRISON I, LÖKEN L S, OLAUSSEN H. The skin as a social organ [J]. *Exp Brain Res*, 2010, 204(3): 305–314.
- [10] FERBER S G, FELDMAN R, MAKHOUL I R. The development of maternal touch across the first year of life [J]. *Early Hum Dev*, 2008, 84(6): 363–370.
- [11] MAIN M, STADTMAN J. Infant response to rejection of physical contact by the mother: aggression, avoidance, and conflict [J]. *J Am Acad Child Psychiatry*, 1981, 20(2): 292–307.
- [12] LEEKAM S R, NIETO C, LIBBY S J, et al. Describing the sensory abnormalities of children and adults with autism [J]. *J Autism Dev Disord*, 2007, 37(5): 894–910.
- [13] CASCIO C, MCGLONE F, FOLGER S, et al. Tactile perception in adults with autism: a multidimensional psychophysical study [J]. *J Autism Dev Disord*, 2008, 38(1): 127–137.
- [14] FAILLA M D, GERDES M B, WILLIAMS Z J, et al. Increased pain sensitivity and pain-related anxiety in individuals with autism [J]. *Pain Rep*, 2020, 5(6): e861.
- [15] CASCIO C J C J, LORENZI J, BARANEK G T. Self-reported pleasantness ratings and examiner-coded defensiveness in response to touch in children with ASD: effects of stimulus material and bodily location [J]. *J Autism Dev Disord*, 2016, 46(5): 1528–1537.
- [16] RICHARDS S, MYCHASIUK R, KOLB B, et al. Tactile stimulation during development alters behaviour and neuroanatomical organization of normal rats [J]. *Behav Brain Res*, 2012, 231(1): 86–91.
- [17] CASCIO C J. Somatosensory processing in neurodevelopmental disorders [J]. *J Neurodev Disord*, 2010, 2(2): 62–69.
- [18] 李博霞, 杜锋, 周继娟, 等. 触觉感知刺激对孤独症儿童情绪与行为矫正的疗效[J]. *临床医学研究与实践*, 2019, 4(26): 32–34.
- LI B X, DU F, ZHOU J J, et al. Therapeutic effect of tactile perception stimulation on emotional and behavioral modification in children with autism [J]. *Clin Res Pract*, 2019, 4(26): 32–34.
- [19] 单亚, 朱敏. 特殊教育结合感觉统合训练治疗孤独症谱系障碍患儿疗效观察[J]. *康复学报*, 2019, 29(6): 55–58, 69.
- SHAN Y, ZHU M. Special education combined with sensory integration training for children with autism spectrum disorder [J]. *Rehabil Med*, 2019, 29(6): 55–58, 69.
- [20] BALASCO L, PROVENZANO G, BOZZI Y. Sensory abnormalities in autism spectrum disorders: a focus on the tactile domain, from genetic mouse models to the clinic [J]. *Front Psychiatry*, 2019, 10: 1016.
- [21] LEE MASSON H, PILLET I, AMELYNCK S, et al. Intact neural representations of affective meaning of touch but lack of embodied resonance in autism: a multi-voxel pattern analysis study [J]. *Mol Autism*, 2019, 10: 39.
- [22] BAI D, YIP B H K, WINDHAM G C, et al. Association of genetic and environmental factors with autism in a 5-country cohort [J]. *JAMA Psychiatry*, 2019, 76(10): 1035–1043.
- [23] BRAAT S, KOOY R F. The GABAA receptor as a therapeutic target for neurodevelopmental disorders [J]. *Neuron*, 2015, 86(5): 1119–1130.
- [24] PUTS N A J, WODKA E L, HARRIS A D, et al. Reduced GABA and altered somatosensory function in children with autism spectrum disorder [J]. *Autism Res*, 2017, 10(4): 608–619.
- [25] TAVASSOLI T, AUYEUNG B, MURPHY L C, et al. Variation in the autism candidate gene GABRB3 modulates tactile sensitivity in typically developing children [J]. *Mol Autism*, 2012, 3(1): 6.
- [26] DELOREY T M, SAHBAIE P, HASHEMI E, et al. Somatosensory and sensorimotor consequences associated with the heterozygous disruption of the autism candidate gene, Gabrb3 [J]. *Behav Brain Res*, 2011, 216(1): 36–45.
- [27] OREFICE L L, ZIMMERMAN A L, CHIRILA A M, et al. Peripheral mechanosensory neuron dysfunction underlies tactile and behavioral deficits in mouse models of ASDs [J]. *Cell*, 2016, 166(2): 299–313.
- [28] GOGOLLA N, TAKESIAN A E, FENG G P, et al. Sensory integration in mouse insular cortex reflects GABA circuit maturation [J]. *Neuron*, 2014, 83(4): 894–905.
- [29] SYMONS F J, BARNEY C C, BYIERS B J, et al. A clinical case-control comparison of epidermal innervation density in Rett syndrome [J]. *Brain Behav*, 2019, 9(5): e1285.
- [30] HAN Q, KIM Y H, WANG X, et al. SHANK₃ deficiency impairs heat hyperalgesia and TRPV₁ signaling in primary sensory neurons [J]. *Neuron*, 2016, 92(6): 1279–1293.
- [31] OREFICE L L, MOSKO J R, MORENCY D T, et al. Targeting peripheral somatosensory neurons to improve tactile-related phenotypes in ASD models [J]. *Cell*, 2019, 178(4): 867–886.
- [32] ANTAR L N, BASSELL G J. Sunrise at the synapse: the FMRP mRNP shaping the synaptic interface [J]. *Neuron*, 2003, 37(4): 555–558.
- [33] PRICE T J, FLORES C M, CERVERO F, et al. The RNA binding and transport proteins staufen and fragile X mental retardation protein are expressed by rat primary afferent neurons and localize to peripheral and central axons [J]. *Neuroscience*, 2006, 141(4): 2107–2116.
- [34] PRICE T J, RASHID M H, MILLECAMP S, et al. Decreased nociceptive sensitization in mice lacking the fragile X mental retardation protein: role of mGluR1/5 and mTOR [J]. *J Neurosci*, 2007, 27(51): 13958–13967.
- [35] HE C X, CANTU D A, MANTRI S S, et al. Tactile defensiveness

- and impaired adaptation of neuronal activity in the Fmr1 knock-out mouse model of autism [J]. *J Neurosci*, 2017, 37(27): 6475–6487.
- [36] RODENAS-CUADRADO P, HO J, VERNES S C. Shining a light on CNTNAP2: complex functions to complex disorders [J]. *Eur J Hum Genet*, 2014, 22(2): 171–178.
- [37] GORDON A, SALOMON D, BARAK N, et al. Expression of Cntnap2 (Caspr2) in multiple levels of sensory systems [J]. *Mol Cell Neurosci*, 2016, 70: 42–53.
- [38] DAWES J M, WEIR G A, MIDDLETON S J, et al. Immune or genetic-mediated disruption of CASPR2 causes pain hypersensitivity due to enhanced primary afferent excitability [J]. *Neuron*, 2018, 97(4): 806–822.
- [39] BILBO S D, BLOCK C L, BOLTON J L, et al. Beyond infection – Maternal immune activation by environmental factors, microglial development, and relevance for autism spectrum disorders [J]. *Exp Neurol*, 2018, 299: 241–251.
- [40] SHI L, FATEMI S H, SIDWELL R W, et al. Maternal influenza infection causes marked behavioral and pharmacological changes in the offspring [J]. *J Neurosci*, 2003, 23(1): 297–302.
- [41] SHIN YIM Y, PARK A, BERRIOS J, et al. Reversing behavioural abnormalities in mice exposed to maternal inflammation [J]. *Nature*, 2017, 549(7673): 482–487.
- [42] SCHNEIDER T, PRZEWŁOCKI R. Behavioral alterations in rats prenatally exposed to valproic acid: animal model of autism [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2005, 30(1): 80–89.
- [43] BOLD J, SAKATA-HAGA H, FUKUI Y. Spinal nerve defects in mouse embryos prenatally exposed to valproic acid [J]. *Anat Sci Int*, 2018, 93(1): 35–41.
- [44] BEN-SASSON A, CERMAK S A, ORSMOND G I, et al. Sensory clusters of toddlers with autism spectrum disorders: differences in affective symptoms [J]. *J Child Psychol Psychiatry*, 2008, 49(8): 817–825.
- [45] 马博森, 曾小荣, 龚然, 等. 国外人工智能辅助自闭症谱系障碍诊断及康复训练研究进展 [J]. *康复学报*, 2019, 29(6): 65–69.
- MA B S, ZENG X R, GONG R, et al. Advances in the study of AI-assisted diagnosis and rehabilitation of ASD [J]. *Rehabil Med*, 2019, 29(6): 65–69.

Research Progress on the Relationship between Peripheral Somatosensory Neurons and Autism Spectrum Disorder

ZHUANG Wanyu¹, HONG Yu¹, LIN Dong², HUANG Longsheng^{1*}

¹ Fujian Provincial Maternity and Child Health Care Hospital, Fuzhou, Fujian 350001, China;

² College of Acupuncture and Moxibustion, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou, Fujian 350122, China

*Correspondence: HUANG Longsheng, E-mail: 83194221@qq.com

ABSTRACT The incidence of autism spectrum disorder (ASD) is increasing year by year worldwide and has become a global public health problem. Many studies showed that there was a close relationship between peripheral somatosensory neuron dysfunction and the pathogenesis of ASD. This article summarizes the research from domestic and foreign of the relationship between peripheral somatosensory neurons and autism spectrum disorder at home and abroad, mainly from the relationship between somatosensory neuron function and human growth and development, somatosensory disorders, the main influencing factors, and the shortcomings and prospects of research. Peripheral somatosensory neurons are the primary processing centers in somatosensory neural pathways and important information transmission hubs, which are essential for the formation of somatosensory perception; their information transmission with the brain has an important impact on brain development, the development of various complex behaviors and emotions. The influencing factors include genetic and environmental factors, of which genetic factors include γ -aminobutyric acid type A receptor subunit $\beta 3$ gene mutation, methylated CpG binding protein 2 gene loss or mutation, SHANK3 gene mutation, Fmr1 gene deletion, Cntnap2 gene deletion; environmental factors such as infection, drugs, stress, and obesity. Peripheral somatosensory neurons are important dysfunction sites in the sensory disorder phenotype. Targeting peripheral somatosensory neurons may provide new strategies for somatosensory abnormalities and ASD treatment. However, due to the diversity of clinical manifestations of ASD, differences in different pathogenic genes and pathogenesis, and the high diversity of sensory interneurons in the spinal dorsal horn, the next step still needs to be in-depth study on the application of peripheral somatosensory neurons in ASD, and further clarify its internal mechanism.

KEY WORDS autism spectrum disorder; peripheral somatosensory neuron; sensory disorder; gene mutation; gene deletion

DOI:10.3724/SP.J.1329.2022.02014