

孤独症谱系障碍症状异质性的影响因素概述

张佳玮, 张皓

【关键词】 孤独症谱系障碍; 症状异质性

【中图分类号】 R49; R749.94 【DOI】 10.3870/zgkf.2022.07.013

孤独症全球发病率、患病率逐年上升,在学界及全社会引起广泛关注。人们已经比较熟悉孤独症的核心症状,但孤独症症状表型复杂、异质性高,目前对其背后的影响因素认识相对不足。本文将综述并分析孤独症谱系障碍症状异质性的多种影响因素,以期为个性化分析患者的症状、进而实施个性化干预提供思路。

1 孤独症谱系障碍

孤独症又称自闭症,此概念随科学研究及临床实践的深入而不断发展。2013年美国精神医学学会出版的《精神疾病诊断与统计手册》第五版正式提出“孤独症谱系障碍(Autism Spectrum Disorder, ASD)”,包括孤独症障碍、Asperger综合征及其他广泛性发育障碍^[1]。

根据现有数据,全球范围内 ASD 的患病率逐年升高。世界卫生组织委托多国学者对全球 ASD 与广泛性发育障碍的患病率进行系统回顾研究,截至 2012 年,估计 ASD 的患病率为 62/10000。2020 年 Aldina 等^[2]分析综合了 2014 年后的流行病学数据发现,ASD 全球发病率仍在逐年升高。ASD 患者往往早年发病,终身受到影响,在医疗、护理、教育等方面开支巨大。据估计,美国每年与 ASD 相关的总支出近 2230 亿美元,预计到 2040 年该项支出将高达 1 万亿美元以上^[3]。我国受限于经济因素、医疗条件等,ASD 的患病率以及所造成的社会经济负担可能被严重低估。郭超等基于既往数据指出,就疾病负担而言,我国 ASD 占总疾病负担的比例增速甚至高于全球水平,说明我国在 ASD 防治相关领域开展进一步研究的必要性和紧迫性^[4]。

2 ASD 症状异质性的影响因素分析

ASD 症状表现复杂,除社会和(或)沟通障碍、狭隘兴趣与刻板行为这两大核心症状外,还有多种多样

的相关症状如焦虑、易怒、强迫症状、激越症状、抑郁、睡眠障碍等,且这些症状表型具有显著的异质性,在个体内及个体间均有较大差异,功能障碍的严重程度也相差很大。因此分析 ASD 患者的症状时,应考虑到引起 ASD 症状和表现异质性的多种因素,以及背后的复杂机制。

2.1 年龄和发育对症状的影响 人类大脑发育漫长^[5],各个脑区相互联系。ASD 是一种广泛的发育障碍,大量研究证实 ASD 患者的大脑结构异常是在发育过程中逐渐形成的。因此,ASD 患者表现出的各种症状和行为与发育过程密不可分,年龄引起的 ASD 症状异质性可能与典型的发育规律有关,也可能与发育异常有关。当讨论 ASD 患者某个脑区及其对应的功能和临床表现时,应考虑到与之相互关联的其他皮质、皮质下区域,并将其放在整个发育的时间轴上去分析。研究证实 ASD 患者的脑发育异常最常见于前额叶,尤其是背外侧前额叶和前扣带回皮质。ASD 患者前额叶的发育规律是早期生长过度,后期减小^[6]。婴幼儿期的 ASD 患儿大脑通常大于平均水平,但在学龄期,这种总体差异将会消失,患儿脑体积正常,甚至略小于正常水平^[7]。Carper 等^[8]将 ASD 患儿的前额叶分为背外侧前额叶、内侧前额叶、中央前回和眶部后,分别测量其体积,发现相较于对照组,2~5 岁 ASD 患儿的背外侧前额叶和内侧前额叶皮质明显增大。弥散张量成像研究也揭示了 ASD 患者背外侧前额叶、内侧前额叶的白质异常^[9]。据报道,5~11 岁 ASD 患儿的白质束比对照组大 36%^[10]。发育决定了患有 ASD 的儿童与成人在结构与功能方面并不总是保持一致。例如,ASD 患儿的前额叶中,一种参与社会信息处理的特殊锥体细胞梭形细胞的数量更多^[11],而成年 ASD 患者的脑中,这种差异则不一定存在^[12]。基于前额叶的异常结构及发育,ASD 患者的执行功能存在显著异常,既往研究认为执行功能障碍是 ASD 的显著特征之一,与其核心症状密切相关^[13]。例如,工作记忆方面,既往研究发现 ASD 患者的工作记忆呈不同的发展轨迹,没有明显的线性发展趋势,且存在一个“发育上限”,ASD 患者成长至青少年期也无法达到正常发育对照

基金项目:认知障碍的多模态康复技术研究(2018YFC2001703)

收稿日期:2021-10-14

作者单位:首都医科大学康复医学院,中国康复研究中心,北京 100069

作者简介:张佳玮(1990-),女,博士研究生在读,主要从事神经康复、儿童康复方面的研究。

通讯作者:张皓,crzc2020@163.com

组的水平^[14-15]。前额叶的结构异常程度与 ASD 患者功能障碍的程度是否具有相关性是一个值得关注的命题。明确是否存在相关性以及相关的程度,有助于理解并量化 ASD 的疾病严重程度,从而指导临床诊疗。Eugene 等^[16]学者系统综述了执行功能与前额叶活动相关性的系列文献。结果发现,前额叶不同部位的结构破坏所导致的认知功能障碍的严重程度不尽相同。例如,相比于右侧前额叶结构破坏的患者,左侧前额叶破坏的患者认知障碍更加严重。不仅如此,当患者在进行执行功能量表评估时,前额叶的不同区域的兴奋性有显著的差异。尽管如此,研究尚未明确执行功能与前额叶结构破坏程度一一对应的关联性。不止前额叶和执行功能,其他相关脑区(如颞叶、岛叶等)及相应的各种功能(如语言、社交能力等)均有其独特的发育规律。具体到 ASD 患者(尤其是患儿)则可能出现更大变异,需要对比同年龄段正常发育人群的功能发展轨迹,进行更深入的思考。此外进一步推测,ASD 患者在特定时间段/年龄可能只出现了总体症状的一部分,且 ASD 儿童和成人的症状因年龄和发育而各具特点。那么临床研究中,仅凭症状或行为观察可能不足以完全评价疗效,从而掩盖了一些可能对其他亚型的 ASD 患者有益的治疗方案。

小结年龄所带来的异质性,主要源于患儿同样处于生长发育过程之中,脑的结构及功能不断发展,因而进行症状行为和疗效观察时,需予以充分考虑。

2.2 遗传因素 ASD 高度的遗传异质性已为人所熟知,人们相对熟悉基因在 ASD 病因学中的作用,需注意遗传变异也可能是造成 ASD 症状表征异质性的因素。这些基因聚集在影响神经元和突触动态稳定性的共同通路上,在重要发育过程中发挥关键作用^[17]。既往研究发现 SHANKS 蛋白家族、NEUROLIGINS (NLGNs) 蛋白家族等在 ASD 患者中表达异常,这些蛋白参与突触形成和发育,其突变可能引起突触功能和突触可塑性改变,从而引起不同的 ASD 症状。研究最为广泛的是分布在大脑兴奋性神经元突触后密度区的 SHANK 家族基因^[18]。SHANK 家族蛋白质可形成细胞骨架相关的信号复合体,通过将突触后膜的蛋白质与树突棘的肌动蛋白细胞骨架互连,发挥主支架蛋白的功能。大量已研究证实,SHANK 家族基因在 ASD 患者中存在缺失、重复和编码突变^[19-21],基因分子缺陷与 ASD 的相关临床表型有关^[22, 23]。其中 SHANK1 突变与语言交流、重复和刻板的行为模式有关^[24],SHANK3 突变与 ASD 的语言障碍和社交障碍有关^[25]。未来研究值得探讨不同的突变方式是否与 ASD 功能障碍的严重程度相关,例如,该基因的碱基

置换突变、移码突变、缺失突变、插入突变是否表现为不同程度的语言或行为模式障碍。类似的还有 NLGNs,这是一种存在于谷氨酸能和 GABA 能突触后突触的细胞粘着分子。2003 年 Jamain 等^[26]最初报告了一对兄弟位于 X 染色体上的 NLGN3、NLGN4 突变,这对兄弟一人患典型的孤独症,另一人则患有 Asperger 综合征。进一步研究发现 NLGN3、NLGN4 突变与 ASD 的发病有关^[27]。此外,SYNGAP1 基因^[28]、MET 基因^[29]、NEUROLIGIN 基因等多种基因已被证实通过不同途径影响突触功能^[30],进而影响 ASD 的症状表征。总之,关于遗传因素带来的异质性,着重探索 ASD 病理生理通路中的关键蛋白和基因,不仅有利于细化 ASD 的分型,还可能为寻找 ASD 的靶向药物、靶向治疗提供证据。

2.3 代谢因素 与 ASD 相关的代谢紊乱可见于患者的血清、尿液、唾液、甚至是脑皮层样本,主要包括氨基酸代谢、胆固醇代谢、叶酸异常、抗氧化状态、烟酸代谢、线粒体代谢等,也有研究指出肠道微生物群的一些代谢物也可能发挥重要作用,这些代谢途径的改变影响了 ASD 的症状,塑造了 ASD 患者的异常行为^[31-32]。Gevi 等^[33]对比了 30 例 ASD 患儿与正常发育的对照组,发现二者色氨酸和嘌呤代谢途径差异最大,维生素 B6、核黄素、苯丙氨酸-酪氨酸-色氨酸生物合成、泛酸酯和辅酶 a、嘧啶代谢也有显著差异。这些代谢异常可能引起一些 ASD 相关的合并症,如癫痫、睡眠障碍与胃肠道症状,也可能影响 ASD 的严重程度。有癫痫症状的 ASD 患者可表现出多种代谢异常,如线粒体代谢异常,以及必需代谢物如叶酸、胆固醇和支链氨基酸的代谢异常等。代谢紊乱与 ASD 相关研究证据表明,对于一些 ASD 患者,症状可能是由系统性异常引起的,而非局部的大脑的异常^[34]。以线粒体代谢为例,研究表明,30% ~ 50% 的 ASD 患儿存在线粒体功能异常的生物标志物^[35],且 ASD 患儿免疫细胞中线粒体功能异常的发生率极高^[36]。虽然机制尚不明确,但线粒体功能障碍可能是 ASD 伴癫痫的表型的基础。此外,线粒体代谢异常还可能与 ASD 患者的发育倒退有关^[37]。ASD 行为表现的发生有两种模式:一种是早期发病模式,即 ASD 患儿在发育早期即表现出行为异常;另一种则是倒退模式,指一部分患儿在一段时期内基本正常发育,随后先前获得的技能的大幅度下降或丧失^[38]。既往数据表明,约 32% 的 ASD 患儿在 2 岁时经历发育倒退^[37]。研究认为,细胞能量代谢功能失调的 ASD 患儿,如同时伴有炎症或一些免疫情况,那么他们在 18~30 个月龄时更容易出现发育倒退,而且潜在的线粒体功能障碍可能加剧或影

响倒退的严重程度^[39]。当前,关于代谢与 ASD 的关联研究尚处于起步阶段,然而新兴的高通量代谢产物检测手段例如代谢组学等,将有助于发现新的代谢物,阐明其与 ASD 的关联,并有助于发现与症状密切相关的代谢标志。

2.4 免疫异常和炎症反应 大量证据表明 ASD 儿童的免疫系统发生了改变,例如:相较对照组,ASD 患儿血浆 IgA 水平降低^[40],自然杀伤细胞的细胞毒性下降^[41]。免疫功能异常和炎症相互关联,免疫反应的改变可能影响炎症反应,从而影响患儿的脑发育以及症状的严重程度^[42]。既往许多研究报道了 ASD 患者炎症标志物的异常水平,其中最常见的是血浆细胞因子。Ashwood 等^[43]对 75 例 ASD 患儿和 96 例对照组的血浆转化生长因子 $\beta 1$ (transforming growth factor $\beta 1$, TGF $\beta 1$) 的活性水平进行了评估,发现 ASD 患儿血浆 TGF $\beta 1$ 水平显著降低,且患儿的文兰适应行为量表 (Vineland Adaptive Behavior Scales) 与 TGF $\beta 1$ 水平之间存在显著相关性,TGF $\beta 1$ 水平较低与较差的适应行为和更严重的行为症状相关。Ashwood 等^[44]的另一项研究发现有胃肠道症状的 ASD 患儿,其外周血和回肠淋巴组织的黏膜的 CD3+ 淋巴细胞表现出显著的免疫失调,这些淋巴细胞所产生的促炎因子 TNF- α 、INF- γ 增加,抑炎因子 IL-10 降低。遵守伦理原则,该研究没有对无胃肠道症状的 ASD 患儿进行活检采样,因此尚不清楚细胞因子的模式变化能够在多大程度上区分行为诊断相同而症状表型不同的 ASD 群体。不过通过无创、接受度高的技术来探索能够对 ASD 人群分型的生物标志物仍是前景广阔的研究趋势。当前,关于免疫异常与炎症反应所介导 ASD 的发生及发展机制,目前研究主要集中在出生前胎儿阶段以及出生后的成长期两个阶段。已有的基础研究证据主要包括异常的免疫反应、持续激活的炎症反应以及内源性自身抗体的产生等多个方面。很多研究者通过动物实验进行分析免疫异常与 ASD 症状和行为之间的关系^[45]。这其中包含了细胞免疫异常与体液免疫的异常两个方面。例如 Martin 等^[46]从 ASD 患儿的母亲身上收集 IgG,并将这些抗体保留于 4 只怀孕的恒河猴,可诱导后代的刻板行为和多动症,这些症状与 ASD 有同源。同时,T 细胞和自然杀伤细胞等功能异常,也被证实影响了胎儿神经系统的发育。而针对炎症因素对于 ASD 的影响,主要关注的焦点在于炎症因子的作用。例如,研究者发现 IL-6 水平与出记忆受损、探索行为减少密切相关^[47-48]。Amory Meltzer 等^[49]学者撰写的综述中系统地总结了免疫系统在 ASD 发生发展中的作用。

2.5 其他因素 影响 ASD 症状表型异质性的因素还有很多,包括性别、环境、心理等因素。这些因素相互关联,每位 ASD 患者的症状和行为,往往是多个因素共同作用的结果。例如许多遗传学研究表明,ASD 与具有免疫功能的基因之间存在联系,包括补体 C4 等位基因、MHC 单倍型 B44-SC30-DR4、人类白细胞抗原-DRB1 和 DR13^[50-51]。一些已知的调节线粒体功能的基因是 ASD 的风险基因,如 CYP2C9 和 SLC6A2 等^[52]。总之,上述因素可能不仅影响 ASD 患者当前的症状,也可能影响他们对某种临床治疗的反应,从而影响个性化治疗方案的选择和制订。越来越多的学者支持从多维角度分析和理解 ASD 症状及其异质性,呼吁关注客观指标测量的重要性^[53],借助基因组学、神经影像学和病理生理学研究方法,探索各种生物标志物,以降低诊断异质性,并通生物标志物的变化,在特定症状出现之前给予关注甚至必要的治疗,以期改善患者的远期结局,并提高对疗效的预测。此外,应正视现有研究结论,大部分 ASD 异质性相关因素与 ASD 症状间的特异性尚未稳定建立,仍处于实验阶段,后续研究应考虑使用以上客观的生物标志物来继续探索 ASD 症状异质性机制,而非将它们用于从某种治疗中排除患者。

3 小结

ASD 除核心症状外,还有多种相关症状,这些症状具有显著的异质性,在个体内及个体之间相差很大,目前依靠对核心症状和行为表现的观察和评估的诊断标准,难以区分症状表征复杂的 ASD 人群。因此分析 ASD 患者的症状时,首先要考虑到年龄和发育对症状的影响,意识到 ASD 作为一种发育性障碍,年龄引起的症状异质性既可能与典型的发育规律有关,也可能与发育的异常情况有关。其次,要分析引起 ASD 症状和表现异质性其他多种因素,如遗传因素、代谢因素、免疫异常和炎症反应等,以及这些因素背后的机制,并借助新技术手段,从多维度去探索相关生物标志物,以降低诊断的异质性。

【参考文献】

- [1] First MB. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th edition, and clinical utility[J]. J Nerv Ment Dis. 2013,201(9):727-729.
- [2] Chiarotti F, Venerosi A. Epidemiology of Autism Spectrum Disorders: A Review of Worldwide Prevalence Estimates Since 2014 [J]. Brain Sci. 2020,10(5):274.
- [3] Blaxill M, Rogers T, Nevison C. Autism Tsunami: the Impact of Rising Prevalence on the Societal Cost of Autism in the United States[J]. Journal of Autism and Developmental Disorders.

- 2021,18. doi: 10.1007/s10803-021-05120-7.
- [4] 郭超, 赵艺皓, 郑晓璞. 从罕见到高发:对孤独症的重新审视[J]. 残疾人研究. 2020(2):60-65.
- [5] Tooley UA, Bassett DS, Mackey AP. Environmental influences on the pace of brain development[J]. *Nature Reviews Neuroscience*. 2021,22(6):372-384.
- [6] Teffer K, Semendeferi K. Human prefrontal cortex: evolution, development, and pathology[J]. *Prog Brain Res*. 2012,195:191-218.
- [7] Lee JK, Andrews DS, Ozonoff S, et al. Longitudinal Evaluation of Cerebral Growth Across Childhood in Boys and Girls With Autism Spectrum Disorder[J]. *Biol Psychiatry*. 2021,90(5):286-294.
- [8] Carper RA, Courchesne E. Localized enlargement of the frontal cortex in early autism[J]. *Biol Psychiatry*. 2005,57(2):126-133.
- [9] Barnea-Goraly N, Lotspeich LJ, Reiss AL. Similar white matter aberrations in children with autism and their unaffected siblings: a diffusion tensor imaging study using tract-based spatial statistics [J]. *Arch Gen Psychiatry*. 2010,67(10):1052-1060.
- [10] Rafiee F, Rezvani Habibabadi R, Motaghi M, et al. Brain MRI in Autism Spectrum Disorder: Narrative Review and Recent Advances[J]. *J Magn Reson Imaging*. 2021. doi: 10.1002/jmri.27949.
- [11] Santos M, Uppal N, Butti C, et al. Von Economo neurons in autism: a stereologic study of the frontoinsular cortex in children [J]. *Brain Res*. 2011,1380:206-217.
- [12] Kennedy DP, Semendeferi K, Courchesne E. No reduction of spindle neuron number in frontoinsular cortex in autism[J]. *Brain Cogn*. 2007,64(2):124-129.
- [13] Hill EL. Evaluating the theory of executive dysfunction in autism [J]. *Developmental Review*. 2004,24(2):189-233.
- [14] Kouklari EC, Tsermentseli S, Monks CP. Hot and cool executive function in children and adolescents with autism spectrum disorder: Cross-sectional developmental trajectories[J]. *Child Neuropsychol*. 2018,24(8):1088-1114.
- [15] Andersen PN, Skogli EW, Hovik KT, et al. Working memory arrest in children with high-functioning autism compared to children with attention-deficit/hyperactivity disorder: results from a 2-year longitudinal study[J]. *Autism*. 2015,19(4):443-450.
- [16] Alvarez JA, Emory E. Executive function and the frontal lobes: a meta-analytic review[J]. *Neuropsychol Rev*. 2006,16(1):17-42.
- [17] Rylaarsdam L, Guemez-Gamboa A. Genetic Causes and Modifiers of Autism Spectrum Disorder[J]. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2019,13(385). doi: 10.3389/fncel.2019.00385.
- [18] Wan L, Liu D, Xiao W-B, et al. Association of SHANK Family with Neuropsychiatric Disorders: An Update on Genetic and Animal Model Discoveries[J]. *Cellular and Molecular Neurobiology*. 2021:1-21.
- [19] Durand CM, Betancur C, Boeckers TM, et al. Mutations in the gene encoding the synaptic scaffolding protein SHANK3 are associated with autism spectrum disorders[J]. *Nat Genet*. 2007,39(1):25-27.
- [20] Pinto D, Pagnamenta AT, Klei L, et al. Functional impact of global rare copy number variation in autism spectrum disorders [J]. *Nature*. 2010,466(7304):368-372.
- [21] Sato D, Lionel AC, Leblond CS, et al. SHANK1 Deletions in Males with Autism Spectrum Disorder[J]. *Am J Hum Genet*. 2012,90(5):879-887.
- [22] Guilmatre A, Huguet G, Delorme R, et al. The emerging role of SHANK genes in neuropsychiatric disorders[J]. *Dev Neurobiol*. 2014,74(2):113-122.
- [23] Monteiro P, Feng G. SHANK proteins: roles at the synapse and in autism spectrum disorder[J]. *Nat Rev Neurosci*. 2017,18(3):147-157.
- [24] May HJ, Jeong J, Revah-Politi A, et al. Truncating variants in the SHANK1 gene are associated with a spectrum of neurodevelopmental disorders[J]. *Genetics in Medicine*. 2021,23(10):1912-1921.
- [25] Pagani M, Bertero A, Liska A, et al. Deletion of Autism Risk Gene Shank3 Disrupts Prefrontal Connectivity[J]. *J Neurosci*. 2019,39(27):5299-5310.
- [26] Jamain S, Quach H, Betancur C, et al. Mutations of the X-linked genes encoding neuroligins NLGN3 and NLGN4 are associated with autism[J]. *Nat Genet*. 2003,34(1):27-29.
- [27] Sledziowska M, Galloway J, Baudouin SJ. Evidence for a contribution of the Nlgn3/Cyflp1/Fmr1 pathway in the pathophysiology of autism spectrum disorders[J]. *Neuroscience*. 2020;445:31-41.
- [28] Llamasas N, Michaelson SD, Vaissiere T, et al. Syngap1 regulates experience-dependent cortical ensemble plasticity by promoting in vivo excitatory synapse strengthening[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2021,118(34). eCollection.
- [29] Ma X, Qiu S. Control of cortical synapse development and plasticity by MET receptor tyrosine kinase, a genetic risk factor for autism[J]. *Journal of neuroscience research*. 2020;98(11):2115-2129.
- [30] Tian C, Paskus JD, Fingleton E, et al. Autism Spectrum Disorder/Intellectual Disability-associated mutations in Trio disrupt Neuroligin 1-mediated synaptogenesis [J]. *Journal of Neuroscience*. 2021,41(37):7768-7778.
- [31] Ginton KE, Elsea SH. Untargeted Metabolomics for Autism Spectrum Disorders: Current Status and Future Directions[J]. *Front Psychiatry*. 2019, 10: 647. doi: 10.3389/fpsy.2019.00647.
- [32] Shen L, Liu X, Zhang H, et al. Biomarkers in autism spectrum disorders: Current progress[J]. *Clin Chim Acta*. 2020,502:41-54.
- [33] Gevi F, Zolla L, Gabriele S, et al. Urinary metabolomics of young Italian autistic children supports abnormal tryptophan and purine metabolism[J]. *Mol Autism*. 2016;47. doi: 10.1186/s13229-016-0109-5.
- [34] Likhitweerawong N, Thonusin C, Boonchooduang N, et al. Profiles of urine and blood metabolomics in autism spectrum disorders [J]. *Metabolic Brain Disease*. 2021,36(7):1641-1671.
- [35] Rossignol DA, Frye RE. Mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis[J].

- Mol Psychiatry. 2012,17(3):290-314.
- [36] Schwede M, Nagpal S, Gandal MJ, et al. Strong correlation of downregulated genes related to synaptic transmission and mitochondria in post-mortem autism cerebral cortex[J]. Journal of neurodevelopmental disorders. 2018,10(1):1-9.
- [37] Singh K, Singh IN, Diggins E, et al. Developmental regression and mitochondrial function in children with autism[J]. Annals of clinical and translational neurology. 2020,7(5):683-694.
- [38] Estabillo JA, Matson JL, Cervantes PE. Autism symptoms and problem behaviors in children with and without developmental regression[J]. Journal of Developmental and Physical Disabilities. 2018,30(1):17-26.
- [39] Varga Ná, Pentelényi K, Balicza P, et al. Mitochondrial dysfunction and autism: comprehensive genetic analyses of children with autism and mtDNA deletion[J]. Behavioral and Brain Functions. 2018,14(1):4.
- [40] Mehrjerdian M, Ebrahimi M, Rahafard S, et al. Evaluation of Serum Immunoglobulins (IgM, IgG, IgA) Levels in Children with Autism Spectrum Disorder in Gorgan, Iran[J]. International Journal of Pediatrics. 2021,9(8):14147-14156.
- [41] Bennabi M, Tarantino N, Gaman A, et al. Persistence of dysfunctional natural killer cells in adults with high-functioning autism spectrum disorders: stigma/consequence of unresolved early infectious events? [J]. Molecular autism. 2019,10(1):1-13.
- [42] Nadeem A, Ahmad SF, Al-Ayadhi LY, et al. Differential regulation of Nrf2 is linked to elevated inflammation and oxidative stress in monocytes of children with autism[J]. Psychoneuroendocrinology. 2020,113:104554.
- [43] Ashwood P, Enstrom A, Krakowiak P, et al. Decreased transforming growth factor beta1 in autism: a potential link between immune dysregulation and impairment in clinical behavioral outcomes[J]. J Neuroimmunol. 2008,204(1-2):149-153.
- [44] Ashwood P, Wakefield AJ. Immune activation of peripheral blood and mucosal CD3+ lymphocyte cytokine profiles in children with autism and gastrointestinal symptoms [J]. J Neuroimmunol. 2006,173(1-2):126-134.
- [45] Jones KL, Van de Water J. Maternal autoantibody related autism: mechanisms and pathways[J]. Molecular psychiatry. 2019, 24(2):252-265.
- [46] Martin LA, Ashwood P, Braunschweig D, et al. Stereotypies and hyperactivity in rhesus monkeys exposed to IgG from mothers of children with autism[J]. Brain Behav Immun. 2008,22(6):806-816.
- [47] Baier PC, May U, Scheller J, et al. Impaired hippocampus-dependent and -independent learning in IL-6 deficient mice[J]. Behav Brain Res. 2009,200(1):192-196.
- [48] Nadeem A, Ahmad SF, Attia SM, et al. Dysregulation in IL-6 receptors is associated with upregulated IL-17A related signaling in CD4+ T cells of children with autism[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2020,97:109783.
- [49] Meltzer A, Van de Water J. The Role of the Immune System in Autism Spectrum Disorder [J]. Neuropsychopharmacology. 2017,42(1):284-298.
- [50] Ferrante P, Saresella M, Guerini FR, et al. Significant association of HLA A2-DR11 with CD4 naive decrease in autistic children [J]. Biomed Pharmacother. 2003,57(8):372-374.
- [51] Torres AR, Maciulis A, Odell D. The association of MHC genes with autism[J]. Front Biosci. 2001,6:D936-943.
- [52] Shindler A, Hill-Yardin E, Petrovski S, et al. A preliminary study of pharmacogenetic biomarkers for individuals with autism and gastrointestinal dysfunction[J]. Research in Autism Spectrum Disorders. 2020,71:101516.
- [53] McPartland JC, Bernier RA, Jeste SS, et al. The autism biomarkers consortium for clinical trials (ABC-CT): scientific context, study design, and progress toward biomarker qualification[J]. Frontiers in integrative neuroscience. 2020,14:16.

• 外刊拾粹 •

A 型肉毒素对高频阵发性偏头痛的疗效

据估计,偏头痛影响超过 14% 的人口。根据每月偏头痛天数 (MMD), 高频阵发性偏头痛 (HFEM) 与转化为慢性偏头痛 (CM) 的风险增加有关。本研究评估了 A 型肉毒素 (BoNT-A) 在 HFEM 受试者中的疗效和安全性。研究对象为每月有 8—14 天偏头痛发作频率的偏头痛患者, 他们之前的干预措施失败, 并且在 50 岁以后有偏头痛发作的经历。所有患者的偏头痛导致的相关残疾都很严重 (偏头痛残疾评估 (MIDAS) IV 级)。受试者在 31 个部位接受了 155 单位的 BoNT-A 治疗, 治疗重复 3 次, 间隔 12 周。所有参与者均完成了头痛日记, 并在每次就诊时进行 MIDAS、偏头痛特异性问卷 (MSQ) 和医院焦虑和抑郁量表 (HADS) 评分。主要结果变量是偏头痛天数减少至少两天。对于完成试验的 28 名受试者, MMD 的数量平均减少了 3.68 天 ($P < 0.001$)。39% 的患者偏头痛天数至少减少了 50%。MIDAS 和 MSQ 评分显著提高 (分别为 $P = 0.001$ 和 $P < 0.001$)。只有一名患者因注射部位出现轻微的自限性皮肤过敏反应而停用研究药物。结论: 这项针对高频阵发性偏头痛患者的研究发现, BoNT-A 可以降低偏头痛的发作频率、急性药物的摄入量和疾病负担。

(邹颖译)

Martinelli D, et al. BoNT-A Efficacy in High-Frequency Migraine: An Open-Label, Single-Arm, Exploratory Study Applying the PREEMPT Paradigm, Cephalalgia. 2022;42(2):170-175.

中文翻译 由 WHO 康复培训与研究合作中心 (武汉) 组织
本期由中国医科大学附属盛京医院 张志强教授主译编