

孤独症谱系障碍症状与脑区的关联研究进展

庞琼怡¹, 伍玉丹², 涂丰霞¹, 张通³

【关键词】 孤独症; 谱系障碍; 孤独症谱系障碍症状; 神经网络; 脑区

【中图分类号】 R49; R742 【DOI】 10.3870/zgkf.2024.09.011

孤独症谱系障碍 (autism spectrum disorder, ASD) 是一种起病于儿童早期的神经发育障碍性疾病, 其症状包括: 社会交往与沟通障碍、兴趣狭窄和刻板行为 (restricted repetitive behaviors, RRBs)、情绪障碍、感觉和动作障碍、行为怪异或伴有智力及认知障碍等^[1]。ASD 的发病率逐年上升, 病因及发病机制仍不明确, 近年来大量的文献研究关注 ASD 神经网络及其组成区域, 由此基础上探究 ASD 行为的个体差异与不同脑区之间的联系, 对识别早期大脑改变, 探索临床行为表型的神经机制以及增加儿童期大脑发育差异理解具有指导意义^[2]。本文主要针对 ASD 症状与神经网络及脑区的关联研究进展进行综述。

1 ASD 内在神经网络功能改变

早期大脑社会加工领域的神经网络与其它的皮层相互交错的, 后期受外界刺激才逐步独立、专业、精细和分化。现在有大量证据表明: ASD 存在内在神经网络的功能连通性改变。Paulsen 等^[3]利用来自两名非 ASD 个体和四种已存在的细胞系重新编辑干细胞, 使其携带 AT 丰富结合 1B 区域 (AT-rich interactive domain-containing protein 1B, ARID1B)、染色质域解旋酶 DNA 结合蛋白 8 (chromodomain helicase DNA binding protein, CHD8) 或染色抑制因子 4-20 同源物 1 (suppressor of variegation 4-20 homolog 1, SUV420H1) 的功能缺失突变, 促使 3 种不同的 ASD 风险基因通过各自独特的分子机制发挥作用, 与典型发育组 (typical developmental, TD) 相比, 细胞分化太早或太晚, 最终都改变回路的连接方式。社会神经网络的定向功能连接改变是 ASD 早期发育阶段非典型

脑发育的核心组成部分, 使用高密度脑电图对 113 名幼儿和学龄前儿童, 其中包括 66 名 ASD 患者, 对全脑神经网络时空动态进行了研究, 与 TD 同龄人相比, ASD 幼儿和学龄前儿童的几个脑区在动态语法上存在差异, ASD 组内大脑行为关系分析表明, 在早期发育阶段, 一些脑区的时间动态与 ASD 疾病的条件有关^[2]。研究小组测量大脑 10 个区域内部之间的连接性, 与典型发育相比, ASD 儿童在控制视觉的神经区域和将感觉信息与运动整合在一起的区域之间具有更强的连接性。

2 ASD 症状与脑区的关联

研究人员通过对 369 个 ASD 的核心家系进行全外显子测序, 鉴定出 ASD 患者中携带的新生突变, 这些新突变可揭示 ASD 相关脑区, 通过对人脑单细胞数据协同分析, 发现携带这批新生突变的基因主要集中在表达在中央前回、中央后回和颞上回、右脑颞上回沟^[4]。有研究分析 112 名 ASD 患者脑组织样本, 对额叶、颞叶、枕叶和顶叶全部进行 RNA 测序, 检测 11 个区域的基因表达, 结果显示: ASD 对全脑均有影响, 这 11 个皮层区域几乎都可以观察到 ASD 患者与健康对照的差异, 包括参与推理、语言、社会认知等功能的区域, 也包括初级感觉区域, 而视皮层和顶叶皮层基因水平降幅最大^[5]。小鼠大脑皮层特异敲除组蛋白甲基化酶 (SET domain-containing 2, Setd2) 基因导致大脑皮层图式形成和皮层-丘脑投射建立缺陷, 表现出社交障碍、空间记忆和运动学习能力下降等异常行为^[6]。有研究指出学龄前儿童观看屏幕超出指南所推荐的时间, 可能会增加儿童注意力、认知能力以及语言与阅读能力受损的风险, 和脑白质发育受损和患孤独症谱系障碍的风险, 同时涉及边缘系统、枕叶、颞叶、丘脑、额叶等脑白质也会受损^[7-9]。

2.1 前额叶 前额叶 (medial prefrontal cortex, mPFC) 参与抽象思维和创造文明, 是人类独有最高阶认知功能的神经基质, 如认知和情绪控制, 针对更高层次目标的有目的行动, 复杂的社会信息处理, 内省和语言等。Herring 等^[10]分析从妊娠期到成年的人类

基金项目: 浙江省残疾人福利基金会孤独症研究专项基金 (20222004)

收稿日期: 2023-07-12

作者单位: 1. 温州医科大学附属第二医院, 浙江温州 325000; 2. 宁波市第六医院, 浙江宁波 315100; 3. 中国康复研究中心北京博爱医院, 北京 100068

作者简介: 庞琼怡 (1991-), 女, 博士研究生, 主要从事孤独症发病机制和康复方面的研究。

通讯作者: 张通, tomwmu@163.com

PFC发育过程中基因表达和染色质的变化,提示40岁前都属于ASD患者的康复时机。

2.1.1 前额叶与注意力 无论是静息状态下还是任务状态,ASD患者大脑与注意力相关的神经活动和神经网络的耦合与正常发育个体存在差异性。额叶(prefrontal cortex, PFC)的进化使得由动机驱使的目标导向行为成为可能。Halassa等^[10]发现完整的神经网络:mPFC调动注意基质,启动基底神经节,激活丘脑网状核,抑制无关脑区的活化,凸显意识的表达,间接解释了ASD注意力缺陷^[11]。一项基于相似的网络动态分析进一步证实,ASD组内侧前额叶皮层与脑岛的强耦合减少可能与外部环境因素的自发注意力转移有关,过度的mPFC与脑岛耦合与社会反应能力降低的趋势显著相关,可解释ASD容易表现出走神和渴望,而较少关注外部环境^[12]。

2.1.2 前额叶与社交 许多大脑区域都与社交互动有关,包括PFC及其对伏隔核和缰核在内的大脑区域投射,非语言交流、情绪辨别、心理训练等干预方式改善社交与认知功能,提高以反讽识别和注视为代表的认知,可能与mPFC活动增加有关^[13]。ASD和智力障碍相关的2个风险基因:活动性神经保护蛋白(helmsmoortel-vanderAa, ADNP)和人类基因组中Pogo转座子家族成员(homo sapiens pogo transposable element with ZNF domain, POGZ),在PFC中表达减少,促使吞噬的小胶质细胞活化显著增加,导致谷氨酸能传递的突触后蛋白表达显著降低,是ASD共患智力障碍的内在机制^[14]。接触蛋白相关蛋白样2(contactin-associated protein-like2, CNTNAP2)或abelson辅助蛋白整合位点1蛋白(abelson helper integration site 1, AHI1)基因敲除小鼠研究揭示,PFC 2/3层锥体神经元兴奋性突触传递减少导致小鼠的社会互动受损和轻微的发声异常,为突触功能障碍与ASD样异常行为之间的机制提供新证据^[15]。

2.2 边缘系统

2.2.1 前扣带回与社交 边缘系统包括扣带回、眶区、胼胝体下回、梨状区、海马回、杏仁核、隔区、下丘脑、乳头体等。在敲除突触后骨架蛋白基因(SH3 and ankyrin repeat-containing, SHANK3)的小鼠中,研究人员发现,前扣带回兴奋性神经元之间的突触连接在结构和功能上出现紊乱,表现出自闭症相关的症状,包括回避社交活动^[16]。

2.2.2 海马与社交 海马体是大脑中负责形成和存储记忆的区域,众多研究表明:ASD儿童和青少年经常有海马体增大的表现,但尚不清楚这种差异是否会持续到青春期和成年期^[17]。最近一项研究揭示,携带

精神分裂症的风险基因(disrupted in schizophrenia-1, DISC1)和暴露在危险环境中,如子宫内母体感染,可以扰乱早期发育中的海马体到前额叶皮层的结构和功能的投射^[18]。研究者将携带CRISPR/Cas9的腺病毒特异地注射到猕猴调控社交记忆的海马脑区,对甲基CpG结合蛋白2(methyl-CpG-binding protein 2, MECP2)基因进行基因编辑,猕猴出现了社交障碍,睡眠节律紊乱等多种与ASD患者核心症状十分相似的行为改变,但未观察到刻板运动等ASD核心症状^[19]。

2.2.3 杏仁核 杏仁核主要负责情绪记忆的产生、识别和调节脑部功能。研究者发现,ASD患者的杏仁核比普通人大,同时患有焦虑症的患者,杏仁核会更小。其他研究却发现,自闭症儿童在发育早期杏仁核比正常孩子大,随着时间的推移这种差异逐渐变小^[17]。

2.2.3.1 杏仁核与焦虑 一项涉及数百次脑部扫描和长期访谈的研究提示,相对TD儿童,患有焦虑的ASD儿童的杏仁核体积明显增大^[20]。杏仁核的过度活跃可能通过兴奋性毒性导致神经元丢失,这种生长模式的改变可能导致杏仁核功能的改变,表现为焦虑增加,并进一步导致社交障碍。

2.2.3.2 杏仁核与社交 健康大脑的杏仁核从童年到成人的发育过程中神经元的数量不断增加,体积增大大约40%,而ASD患者中,童年时杏仁核神经元多于TD,发育过程中数量减少,发育异常很可能导致ASD患者出现一系列心理与社会行为缺陷,包括情绪表达困难、社交互动障碍、语言及非语言沟通能力缺陷等^[21]。2020年一项研究表明,相比自闭症男孩,杏仁核女孩的影响更大,杏仁核越大意味着情绪问题更严重^[22]。杏仁核对ASD的社会行为的影响在男性和女性表现出不同的改变模式,表明ASD的神经生物学存在性别差异^[23]。多巴胺在基底外侧杏仁核的反复释放对婴儿的社会发展起着关键作用。研究表明,ASD等神经精神疾病中出现的社交行为缺陷,是早年社会压力和记忆形成中起作用的杏仁核内多巴胺水平增加造成的^[24]。

2.3 感觉区域

2.3.1 视觉与情感互动 ASD幼儿大脑感觉区域之间的神经连接异常紧密,在Schallmo等的人的研究中,为了确定ASD异常运动知觉的神经基础,用视觉心理物理学和功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)分别在行为和神经层面上研究了ASD视觉运动处理,使用磁共振光谱测量体内神经递质水平,结果显示:与TD相比,ASD的视觉任务表现和fMRI测量中表现出较弱的神经抑制,可能是由于自上而下处理的差异。通过任务态研究,

ASD 和 TD 组对视觉上可观察到的触觉情感交互(包括积极和消极)和触觉非情感交互的神经表征,通过单变量的全脑分析、多体素模式识别分析以及 ROI 的多元线性回归分析,结果表明患有 ASD 的男性成年人表现出对观察到的社会-情感触摸交互作用的完整理解,但是缺乏自身共鸣能力^[26-27]。

2.3.2 听觉与社交 TD 儿童、ASD 高危儿童和被诊断为 ASD 的儿童在产前、婴儿期和儿童期的听觉处理的研究结论表明:ASD 患者异常听觉发育与社会沟通缺陷之间存在明显的神经生物学和行为联系^[28]。ASD 早期表现是对妈妈语的反应减少和社会信息持续性关注困难。结合大脑成像、眼球追踪和临床测试结果显示:早期社会和语言发展的个体差异与儿童对语言的神经反应有关,对妈妈语神经反应最差 ASD 婴儿和幼儿也表现出最严重的社会症状,涉及先天的颞叶皮质神经系统发育的受损,而该系统通常会对父母的情感语言做出自动反应^[29]。已有研究发现:ASD 患者和精神分裂症患者识别视觉和听觉信息在时间上错位十分困难,观察 155 位大学生视听时间整合窗和分裂型特质、孤独症特质之间的相关关系,结果发现:左侧颞上皮质与左侧楔前叶功能连接越强,左侧小脑与右侧背外侧前额叶功能连接越弱,言语视听时间整合窗越小,即视听不同步觉察敏感度越高^[30-31]。

2.4 运动皮层与学习 ASD 男女在大脑功能有差异,初级运动皮层可预测女性 ASD 患者重复刻板行为^[32]。有研究人员认为主动感觉皮层对于巩固或保留新的运动技能是人类学习运动技能的必需训练,运动学习缓慢是由于释放到大脑运动皮层的去甲肾上腺素数量不足导致的,并且与源于蓝斑区域的去甲肾上腺素分泌不足有关。研究人员发现患有自闭症小鼠模型的大脑在清除旧基底的同时形成了新基底并且出现了延迟,挽救小鼠神经回路缺陷和延迟运动学习,对解决 ASD 儿童延迟的运动学习具有重要意义^[33]。

2.5 基底节与重复刻板行为和社交 有研究认为基底神经节和纹状体结构紊乱是导致 ASD 重复刻板行为的原因。对陌生事物的厌恶与典型的 ASD 表型因果相联系,例如社交缺陷和因环境的失败参与而导致的重复行为,而熟悉的环境可以使得 Shank3 缺陷 ASD 模型小鼠减少重复动作、增加参与度。与纹状体尾部(tail of striatum, TS)多巴胺瞬变增强、前边缘皮层 prelimbic cortex, preL)到 TS 投射神经元的活动减弱有关^[34]。运用 Fiber Photometry 技术检测小鼠基底前脑不同神经元在社交时的活动,发现生长激素抑制素(somatostatin, SST)神经元在社交发生时被强烈激活,从而产生促社交的行为效应^[35]。

2.6 小脑与社交和刻板行为 小脑也参与了非运动功能,包括社交和认知能力的调控。根据影像学研究的荟萃分析,ASD 患者小脑的部分脑组织体积减少^[36]。早产儿在出生时因出血或缺氧而导致小脑受到损伤,将会大大增加 ASD 的几率。在浦肯野细胞中,改变错构瘤蛋白基因(tuberous sclerosis complex 1 gene, TSC1)和磷酸酶基因(gene of phosphate and tension homology deleted on chromosometen, PTEN)等 ASD 相关的基因,会引发小鼠社交障碍,雷帕霉素可以预防 TSC1 小鼠的浦肯野细胞损失,并逆转某些自闭症特质,但是这种逆转只能发生在出生后的 10 周之内^[37]。中脑的腹侧被盖区参与奖赏行为功能,阻断小脑与该区域之间的连接,会削弱了小鼠对社交的兴趣^[37]。一项新研究,眼球运动问题与严重的刻板行为有轻度关联。ASD 患者眼跳改变的神经机制可能与桥小脑网络有关,桥脑和小脑内控制眼球运动的神经元回路,小脑在形成某些 ASD 的核心特征中扮演着重要角色^[38]。

3 脑区改变预测 ASD 症状

心理理论(theory of mind, ToM)是指儿童对自己和他人的愿望、信念、情绪等心理状态的认知,并由此对行为做出预测和解释的能力。神经影像学技术的发展和应用极大拓展对 ASD 神经机制的理解,既往研究揭示了 ASD 脑结构和脑功能改变,这些改变可能是 ASD 核心症状的潜在机制^[39]。神经影像学研究指出在 ToM 任务期间,腹内侧 PFC 被激活,包括情绪调节,道德敏感性,自我反思,价值决策,以及恐惧反应等^[40]。ASD 患者的大脑活动是如何随着时间推移而变化仍是未知的,应用 fMRI 数据能量图景分析 ASD 患者大脑动态,发现典型的大脑活动经常通过中间状态在大脑状态之间转换,但高功能 ASD 成年人由于中间状态不稳定而表现出较少的神经转换,可有效预测 ASD 的严重程度^[41]。社会交流和 RRBs 的严重程度在个体内部和个体之间显著不同,有研究对社会交流-RRBs 平衡进行建模确定神经回路和遗传机制如何映射到表型异质性上,从而得出结论:与 TD 相比,社会交流严重程度大于 RRBs,大脑躯体运动网络与视轴周围回路紧密相关,而社会交流与 RRBs 严重程度相似时,大脑躯体运动网络则与视觉联想回路紧密相关^[42]。ASD 与皮层下回路异常相关,一项涉及 40 名 ASD 幼儿(年龄<7.5 岁)和 38 名年龄相近 TD 幼儿的研究表明:与 TD 相比,ASD 儿童在左右大脑半球之间,特别是在左右丘脑、右侧苍白球与左伏隔核、左侧苍白球和右侧伏隔核之间,表现出结构协变量降低,

可以预测 ASD 患儿的社交交流以及重复和刻板行为,提示皮层下区域之间的异常发育与 ASD 的社会认知和行为有关^[43]。

4 小结

目前大量研究证明内在神经网络相关的基因、表观遗传、转录、信号通路在 ASD 中皆有不同变异,ASD 不同神经网络的精确解剖边界和功能分离程度仍是研究热点,目前并没有转化成 ASD 干预技术。连接神经元的突触是神经网络的功能连接的基础,参与形成和维持中枢神经系统突触的蛋白质的遗传改变可以导致神经发育障碍。神经元具有独特的自发性、感觉驱动性和活动依赖的可塑性、以及适度的冗余性,这些是社会心理干预有效的底层机制^[44]。执行功能、社交、情绪调节、计划、推理和问题解决的大脑区域的突触可塑性在发育后期增强,提示 ASD 干预在青春期仍具有重要性^[45]。从神经科学,尤其是网络神经出发,针对 ASD 内在神经网络的精准干预,可直接改善孤独症的核心症状外,还可对孤独症孩子的认知和智力的发展产生积极影响。但如何将神经网络科学转化成我们日常所见所知的行为、认知的功能和模块,转化成具体的干预手段存在巨大的挑战。

【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] Bochet A, Sperdin HF, Rihs TA, et al. Early alterations of large-scale brain networks temporal dynamics in young children with autism [J]. *Commun Biol.* 2021,4(1):968.
- [3] Paulsen B, Velasco S, Kedaigle AJ, et al. Autism genes converge on asynchronous development of shared neuron classes [J]. *Nature.* 2022,602(7896):268-273.
- [4] Yuan B, Wang M, Wu X, et al. Identification of de novo Mutations in the Chinese Autism Spectrum Disorder Cohort via Whole-Exome Sequencing Unveils Brain Regions Implicated in Autism [J]. *Neurosci Bull.* 2023,39(10):1469-1480.
- [5] Gandal MJ, Haney JR, Wamsley B, et al. Broad transcriptomic dysregulation occurs across the cerebral cortex in ASD [J]. *Nature.* 2022,611(7936):532-539.
- [6] Xu L ZY, Li X, Wang A, et al. Abnormal neocortex arealization and Sotos-like syndrome-associated behavior in *Setd2* mutant mice [J]. *Sci Adv.* 2021,7(1):eaba1180.
- [7] WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Guidelines on Physical Activity, Sedentary Behaviour and Sleep for Children under 5 Years of Age. Geneva; World Health Organization World Health Organization 2019,2019.
- [8] Zhao J, Yu Z, Sun X, et al. Association Between Screen Time Trajectory and Early Childhood Development in Children in China [J]. *JAMA Pediatr.* 2022,176(8):768-775.
- [9] Kushima M, Kojima R, Shinohara R, et al. Association Between Screen Time Exposure in Children at 1 Year of Age and Autism Spectrum Disorder at 3 Years of Age: The Japan Environment and Children's Study [J]. *JAMA Pediatr.* 2022,176(4):384-391.
- [10] Herring CA, Simmons RK, Freytag S, et al. Human prefrontal cortex gene regulatory dynamics from gestation to adulthood at single-cell resolution [J]. *Cell.* 2022,185(23):4428-4447, e4428.
- [11] Munz M, Bharioke A, Kosche G, et al. Pyramidal neurons form active, transient, multilayered circuits perturbed by autism-associated mutations at the inception of neocortex [J]. *Cell.* 2023,186(9):1930-1949, e1931.
- [12] Chen YY, Uljarevic M, Neal J, Greening S, Yim H, Lee TH. Excessive Functional Coupling With Less Variability Between Salience and Default Mode Networks in Autism Spectrum Disorder [J]. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging.* 2022,7(9):876-884.
- [13] Ibrahim K, Soorya LV, Halpern DB, Gorenstein M, Siper PM, Wang AT. Social cognitive skills groups increase medial prefrontal cortex activity in children with autism spectrum disorder [J]. *Autism Res.* 2021,14(12):2495-2511.
- [14] Conrow-Graham M, Williams JB, Martin J, et al. A convergent mechanism of high risk factors ADNP and POGZ in neurodevelopmental disorders [J]. *Brain.* 2022,145(9):3250-3263.
- [15] Sacai H, Sakoori K, Konno K, et al. Autism spectrum disorder-like behavior caused by reduced excitatory synaptic transmission in pyramidal neurons of mouse prefrontal cortex [J]. *Nat Commun.* 2020,11(1):5140.
- [16] Guo B, Chen J, Chen Q, et al. Anterior cingulate cortex dysfunction underlies social deficits in Shank3 mutant mice [J]. *Nat Neurosci.* 2019,22(8):1223-1234.
- [17] Barnea-Goraly N, Frazier TW, Piacenza L, et al. A preliminary longitudinal volumetric MRI study of amygdala and hippocampal volumes in autism [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2014,48:124-128.
- [18] Kringel R, Song L, Xu X, Bitzenhofer SH, Hanganu-Opatz IL. Layer-specific impairment in the developing lateral entorhinal cortex of immune-challenged *Disc1(+/-)* mice [J]. *J Physiol.* 2023,601(4):847-857.
- [19] Wu SH, Li X, Qin DD, et al. Induction of core symptoms of autism spectrum disorder by in vivo CRISPR/Cas9-based gene editing in the brain of adolescent rhesus monkeys [J]. *Sci Bull (Beijing).* 2021,66(9):937-946.
- [20] Andrews DS, Aksman L, Kerns CM, et al. Association of Amygdala Development With Different Forms of Anxiety in Autism Spectrum Disorder [J]. *Biol Psychiatry.* 2022,91(11):977-987.
- [21] Avino TA, Barger N, Vargas MV, et al. Neuron numbers increase in the human amygdala from birth to adulthood, but not in autism [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018,115(14):3710-3715.
- [22] Lee JK, Amaral DG, Solomon M, Rogers SJ, Ozonoff S, Nordahl CW. Sex Differences in the Amygdala Resting-State Connectome of Children With Autism Spectrum Disorder [J]. *Biol Psy-*

- chiatry Cogn Neurosci Neuroimaging. 2020,5(3):320-329.
- [23] Lee JK, Andrews DS, Ozturk A, et al. Altered Development of Amygdala-Connected Brain Regions in Males and Females with Autism [J]. J Neurosci. 2022,42(31):6145-6155.
- [24] Opendak M, Raineki C, Perry RE, et al. Bidirectional control of infant rat social behavior via dopaminergic innervation of the basolateral amygdala [J]. Neuron. 2021,109(24):4018-4035 e4017.
- [25] Schallmo MP, Kolodny T, Kale AM, et al. Weaker neural suppression in autism [J]. Nat Commun. 2020,11(1):2675.
- [26] Lee Masson H, Pillet I, Amelyneck 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.
- [27] Failla MD, Peters BR, Karbasforoushan H, et al. Intra-insular connectivity and somatosensory responsiveness in young children with ASD [J]. Mol Autism. 2017,8:25.
- [28] Yu L, Wang S. Aberrant auditory system and its developmental implications for autism [J]. Sci China Life Sci. 2021,64(6):861-878.
- [29] Xiao Y, Wen TH, Kupis L, et al. Neural responses to affective speech, including motherese, map onto clinical and social eye tracking profiles in toddlers with ASD [J]. Nat Hum Behav. 2022,6(3):443-454.
- [30] Zhou HY, Wang YM, Zhang RT, Cheung EFC, Pantelis C, Chan RCK. Neural Correlates of Audiovisual Temporal Binding Window in Individuals With Schizotypal and Autistic Traits: Evidence From Resting-State Functional Connectivity [J]. Autism Res. 2021,14(4):668-680.
- [31] Zhou HY, Cai XL, Weigl M, Bang P, Cheung EFC, Chan RCK. Multisensory temporal binding window in autism spectrum disorders and schizophrenia spectrum disorders; A systematic review and meta-analysis [J]. Neurosci Biobehav Rev. 2018,86:66-76.
- [32] Supekar K, de Los Angeles C, Ryali S, Cao K, Ma T, Menon V. Deep learning identifies robust gender differences in functional brain organization and their dissociable links to clinical symptoms in autism [J]. Br J Psychiatry. 2022:1-8.
- [33] Yin X, Jones N, Yang J, et al. Delayed motor learning in a 16p11.2 deletion mouse model of autism is rescued by locus coeruleus activation [J]. Nat Neurosci. 2021,24(5):646-657.
- [34] Kruttner S, Falasconi A, Valbuena S, et al. Absence of familiarity triggers hallmarks of autism in mouse model through aberrant tail-of-striatum and prelimbic cortex signaling [J]. Neuron. 2022,110(9):1468-1482, e1465.
- [35] Wang J, Li J, Yang Q, et al. Basal forebrain mediates prosocial behavior via disinhibition of midbrain dopamine neurons [J]. Proc Natl Acad Sci U S A. 2021,118(7):e2019295118.
- [36] Stoodley CJ. Distinct regions of the cerebellum show gray matter decreases in autism, ADHD, and developmental dyslexia [J]. Front Syst Neurosci. 2014,8:92.
- [37] Kelly E, Meng F, Fujita H, et al. Regulation of autism-relevant behaviors by cerebellar-prefrontal cortical circuits [J]. Nat Neurosci. 2020,23(9):1102-1110.
- [38] Bast N, Mason L, Freitag CM, et al. Saccade dysmetria indicates attenuated visual exploration in autism spectrum disorder [J]. J Child Psychol Psychiatry. 2021,62(2):149-159.
- [39] 白晨, 王献娜, 张通. 孤独症谱系障碍神经影像学研究进展[J]. 中国康复. 2021年12月;第36卷第12期:760-764.
- [40] Salehinejad MA, Paknia N, Hosseinpour AH, et al. Contribution of the right temporoparietal junction and ventromedial prefrontal cortex to theory of mind in autism: A randomized, sham-controlled tDCS study [J]. Autism Res. 2021,14(8):1572-1584.
- [41] Watanabe T, Rees G. Brain network dynamics in high-functioning individuals with autism [J]. Nat Commun. 2017,8:16048.
- [42] Zhang K, Yu F, Zhu J, et al. Imbalance of Excitatory/Inhibitory Neuron Differentiation in Neurodevelopmental Disorders with an NR2F1 Point Mutation [J]. Cell Rep. 2020,31(3):107521.
- [43] Duan X, Wang R, Xiao J, et al. Subcortical structural covariance in young children with autism spectrum disorder [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2020,99:109874.
- [44] Vardalaki D, Chung K, Harnett MT. Filopodia are a structural substrate for silent synapses in adult neocortex [J]. Nature. 2022,612(7939):323-327.
- [45] Sydnor VJ, Larsen B, Seidlitz J, et al. Intrinsic activity development unfolds along a sensorimotor-association cortical axis in youth [J]. Nat Neurosci. 2023,26(4):638-649.

本刊办刊方向:

立足现实 关注前沿 贴近读者 追求卓越