

儿童孤独症的神经影像学研究进展

蒋凌燕*¹ 郭亚梅² 张林¹

1. 昆明市儿童医院 云南 昆明 650034

2. 德宏州人民医院 云南 芒市 678400

摘要: 孤独症谱系障碍 (autism spectrum disorder, ASD) 是幼儿时期的广泛神经发育障碍性疾病, 其发病率逐年上升且致患儿终生精神残疾、生活不能自理, 给社会和家庭带来沉重压力。神经影像学通过评估ASD患650034儿脑结构形态和功能、脑白质纤维束连接以及脑组织代谢等神经病理学改变, 有助于临床ASD的早期诊断, 为临床干预治疗提供依据。作者就儿童孤独症的神经影像学研究进展进行综述。

关键词: 孤独症; 结构磁共振成像; 扩散张量成像; 磁共振波谱成像; 血氧水平依赖功能磁共振成像

DOI: <https://doi.org/10.37155/2717-5669-0301-21>

前言

孤独症谱系障碍是在典型孤独症的基础上, 根据其核心症状扩展定义出来的一组广义上的孤独症, 包括典型孤独症和不典型孤独症, 其中不典型孤独症又包括阿斯伯格综合征、孤独症疑似和孤独症边缘等类型。孤独症谱系障碍是一种严重的神经异质性发育障碍类疾病, 其特征是存在社会沟通障碍和受限的兴趣、重复刻板行为, 多起病于3岁之前, 常共患癫痫、智力障碍、注意缺陷与多动障碍等疾病, 给家庭带来沉重经济和心理负担。近年, 其发病率正在逐年增加, 2020年美国疾病控制中心最新公布的数据显示, 患病率为1/54, 男女比例4.3:1。ASD已然被视为全球公共问题之一, 但其发病机制仍未完全清楚。目前, 大量有关AS儿童大脑的神经生物学基础研究表明, 最有可能存在异质性的区域有额叶、颞叶、杏仁核-海马复合体区、顶叶、小脑、丘脑、扣带回、枕叶、尾状核、壳核等, 这些部位的改变与ASD核心症状之间有不同程度的关联, 可能存在广泛性的神经发育和结构异常。其中, 小脑在语言、工作记忆、执行控制、情绪加工等方面起着重要的作用, 丘脑是感觉传导的接替站, 各种感觉的传导通路均在丘脑内更换神经元, 而后投射到大脑皮质, 丘脑与小脑、额叶及扣带回之间存在广泛联系, 但是丘脑和小脑生化代谢物之间的关系, 这些解剖部位的代谢异常与ASD症状的关系仍不明确。

1 ASD概述

孤独症是一系列神经发展功能失调的综合, 其核心特征包括社会交往功能异常, 重复性行为。最近美国孤独症和发育障碍监测网络的监测数据显示, ASD在8岁儿童中的流行率平均为1.6%。基于不同研究的发现, 有学者认为发达国家的流行率在1.5%左右, 由于近年的研究和监测数据显示ASD流行率高于之前年份, 儿童ASD的流行率整体呈现增加的趋势, 原因部分在于实际确诊数的增加。孤独症的早期诊断对患儿的康复具有重要意义, 研究显示, 3岁前早期发现和干预有利于减轻ASD患儿的认知障碍, 有利于患儿的预后康复。孤独症是儿科常见的广泛性神经发育障碍性疾病, 表现为社交障碍、兴趣受限和重复行为, 部分患儿合并癫痫。一项大型Meta分析中国近16年孤独症的患病率为26.50/10000, 且呈递增趋势。本结果发现, 孤独症合并癫痫患儿存在不同类型的癫痫发作形式, 最常见的是局灶性发作, 其次是不典型失神发作和强直发作。

2 数据来源

采用随机整群抽样方法, 分别抽取3~5所共16所学校(包括小学及幼儿园), 对抽取学校的所有3~12岁儿童(幼儿园儿童年龄为3~5岁, 小学儿童年龄为6~12岁)进行问卷调查。共发放问卷16857份, 回收有效问卷15817份, 有效回收率为93.83%。其中蒙古族儿童7108名(男生3859名, 女生3249名; 城镇儿童4121名, 农村儿童2987名)。采用克氏孤独症行为量表、教师提名表、孤独症行为检测量表进行调查, 所有调查问卷均由儿童主要抚养人现

*通讯作者: 蒋凌燕, 1979.4, 女, 布朗, 云南保山, 副主任医师, 本科, 研究方向: 医学影像学。

场填写，儿童参与调查。

初筛ASD阳性儿童249名，确诊孤独症儿童26例，患病率为0.37%；男生患病率为0.44%（17/3859），女生为0.28%（9/3249）；城镇儿童为0.17%（7/4121），农村儿童为0.64%（19/2987）；幼儿园儿童为0.33%（7/2121），小学儿童为0.38%（19/4987）。

ASD组与正常组儿童不良习惯和基本情况对比结果显示，城乡、语言发展水平、多动在蒙古族ASD组与正常组儿童间差异均有统计学意义（*P*值均<0.05），ASD组儿童中农村构成高于城镇，有多动不良习惯的儿童居多，见表1。

表1 不同组别儿童各不良习惯报告率比较

组别	患病儿童	正常儿童	χ^2 值	<i>P</i> 值
人数	26	7082		
多动	13 (50.00)	1303 (18.40)	16.68	0.00
咬指甲	5 (19.23)	1061 (14.98)	0.33	0.57
遗尿	1 (3.85)	75 (1.06)	1.85	0.17
口吃	0	77 (1.09)	0.29	0.59
入睡困难	3 (11.54)	694 (9.80)	0.07	0.79
吃饭习惯不好	8 (30.77)	5167 (72.96)	0.30	0.58
注意力不集中	8 (30.77)	185 (2.61)	0.23	0.63
吮指	3 (11.54)	513 (7.24)	0.67	0.41

3 神经影像学评估 ASD

3.1 DTI

DTI技术是目前唯一能够无创性在活体内定量评估脑白质纤维束的完整性和方向性的检测方法，对生物组织内水分子的扩散十分敏感，能够直观地显示脑白质纤维束的宏观和微观结构以及白质纤维束的传导通路及其发育变化情况，是当前研究大脑白质结构性连接的最为有效的方法之一。利用对各向异性分数和径向扩散率的数据分析，研究脑组织中白质纤维束和脑功能认知的联系（如图1所示）。对ASD儿童行DTI研究发现ASD组腹侧前额叶皮层附近、扣带回前部以及颞顶交界处的白质中部分各向异性降低，在双侧靠近杏仁核的颞叶、胼胝体和双侧邻近颞上沟附近也可见FA降低的其他簇。近年来许多学者的研究也发现ASD患儿脑白质FA降低，包括弓状束、扣带束、上纵束、内囊和胼胝体压部等，推测ASD相关神经通路的髓鞘和轴突体积较小及密度降低，导致轴突完整性缺陷和髓磷脂存在受限，进而引起ASD患儿相应临床症状的出现，众多研究结果提示白质结构在ASD患儿发育中似乎特别受影响，表现出髓鞘形成减少，FA值降低，这都表明ASD有一种独特的神经发育模式。

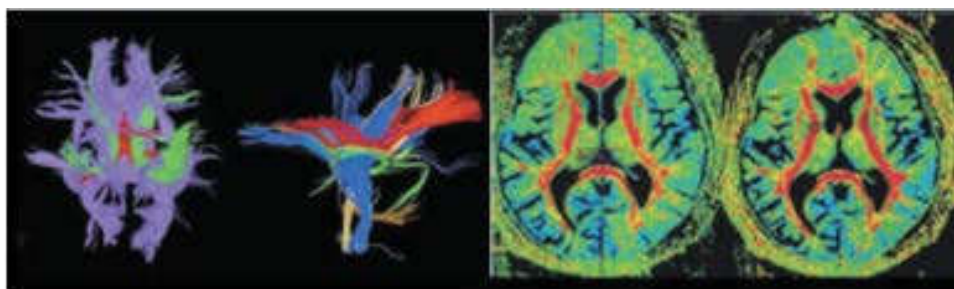


图1 ASD患儿DTI神经纤维束图（左）和各向异性分数图（右）

3.2 MRS

MRS利用磁共振现象和化学位移作用，以非侵入性技术测量活体脑组织内特定神经化学产物的稳态浓度及其代谢活性，间接反映脑功能状态。目前应用最广泛的是¹H-MRS成像，其主要检测的代谢产物包括N-乙酰天冬氨酸、谷氨酸、 γ -氨基酸等。NAA仅存在于中枢神经系统的神经元中，是衡量神经密度、完整性及灵敏度的指标，NAA浓度的降低提示中枢神经元结构的完整性及功能的损伤。有学者发现ASD患者丘脑、扣带回前部区域的NAA浓度降低，且NAA浓度越低，核心症状越严重，推测神经元的损伤可能与ASD的临床症状相关。

3.3 fNIRS

fNIRS是一种新兴的非侵入性脑功能神经影像学技术,通过向特定脑功能区照射近红外光(650~950nm),利用近红外光窗口内生物组织的相对透明度,以神经元激活后局部血氧浓度的变化观察神经活动,进而探测大脑功能。fNIRS具有设备便携、可移动的优点,可在更自然的环境中研究大脑活动,这意味着fNIRS可以更准确地探索ASD的社交沟通障碍。与对照组相比,ASD儿童具有更高的半球间连通性,两侧血流动力学活动有0.02Hz的波动。有学者发现ASD儿童在额中下回及颞上中回皮质激活与ASD严重程度相关,与对照组儿童显示双侧对称激活不同,ASD的儿童在额中下回显示出更多的左侧激活,在颞上中回显示右侧化激活。此外,左额中下回较低的激活和更严重的重复的行为相关联。另有学者发现右半球的血流动力学信号在ASD和正常儿童之间的差异性比左半球更高。ASD幼儿的血氧饱和水平检测信号呈偏侧化,在左侧前侧的颞上叶皮层出现低活化,并且这种异常偏侧性随着年龄的增长而增加。fNIRS可探测神经活动引起的局部脑血流变化评估大脑活动状态,因其具有便携和较低的环境要求,在婴幼儿ASD中的应用十分广泛。

4 结束语

神经功能影像学研究发现,与同龄健康儿童相比,2~5岁孤独症患儿的额叶、颞叶、低位灰质(GM)、白质(WM)和海马回、杏仁核的边缘系统体积发育异常,而与社交—情绪障碍相关的脑结构主要在额叶和颞叶中的边缘系统。孤独症患者在静息状态下脑网络功能连接下降,尤其是前额皮质中部、楔前叶、扣带回皮质,并且其功能连接下降程度和社会交往能力缺损程度呈正相关。IEA代表神经元过度活动H81,一些研究发现较高的IEA意味着孤独症患者中调控GABA受体表达的基因发生突变,导致GABA能神经系统(GABAergic system)被破坏,使兴奋性(excitatory, E)谷氨酸能(glutamatergic)和抑制性(inhibitory, I) γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)平衡中的兴奋性改变。智商低于80的孤独症患者IEA最多见。目前,神经影像学在反映ASD神经病理学改变的研究中取得较好的成果,但与临床症状、基因学的相关性研究仍有不足,单纯的神经影像学表现作为诊断ASD的依据尚不能令人信服。未来需要影像组学、基因组学以及人工智能从宏观、微观水平为临床ASD的诊断提供更可靠、更客观的依据。

参考文献:

- [1]刘炳光,曹满瑞,朱志军,等.1~3岁幼儿孤独谱系障碍脑形态异常的磁共振研究[J].磁共振成像,2020,11(11):990-993,998.
- [2]刘梦婉,卢虹冰,王化宁,等.基于磁共振成像技术的孤独症患者脑连接异常的研究进展[J].中华精神科杂志,2020,53(4):351-355.
- [3]储康康,祝敬溪,肖婷,等.2-3岁孤独症谱系障碍患儿脑白质体积的2年随访研究[J].中华实用儿科临床杂志,2018,33(24):1845-1850.