

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.12.034

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210520.0844.002.html>(2021-05-20)

自闭症谱系障碍儿童社交及情绪障碍的研究进展^{*}

赖渝¹,何丽¹,姜欣²综述,吴至凤^{1△}审校

(1.陆军军医大学第二附属医院儿科,重庆 400037;2.广州中医药大学,广州 510405)

[摘要] 自闭症谱系障碍(ASD)是一种神经发育性障碍,社交能力的缺失、重复行为刻板及兴趣狭窄是该病的核心特征,同时在情绪面孔识别上存在障碍。社交障碍是 ASD 的核心症状,其中共患情绪障碍常见,严重影响了患儿及家庭的生活质量。该文对 ASD 的社交及情绪障碍的发病机制和干预方法进行综述,为 ASD 共患情绪障碍、行为障碍的干预提供理论依据。

[关键词] 自闭症谱系障碍;儿童;情绪障碍;社交障碍

[中图法分类号] R749.94 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)12-2133-04

Study advances in social communication and emotional disorders in children with autism spectrum disorders^{*}

LAI Yu¹, HE Li¹, JIANG Xin², WU Zhifeng^{1△}

(1. Department of Pediatrics, Second Affiliated Hospital of Army Military Medical University, Chongqing 400037, China; 2. Guangzhou University of Chinese Traditional Medicine, Guangzhou, Guangdong 510405, China)

[Abstract] Autism spectrum disorder (ASD) is a neurodevelopmental disorder. Lack of social skills ability, repeat stereotyped behavior and narrow interest are the core characteristics of this disease, meanwhile the emotional facial recognition has disorder. Social communication disorder is the core symptoms of ASD, in which the comorbid mood disorder is common and seriously affects the living quality of ASD children and their family. Therefore, this paper reviews the related studies on the pathogenesis in the aspects of social and emotional disorders in ASD and intervention methods in order to provide a theoretical basis for the intervention of the comorbid mood disorder and behavior disorder of ASD.

[Key words] autistic spectrum disorder; children; mood disorders; social communication disorders

自闭症谱系障碍(autistic spectrum disorder, ASD)是一种以社交障碍、行为刻板、兴趣狭窄、语言和非语言交流障碍为主要特征的具有生物学基础的神经发育性障碍。最新的 DSM-5 将原来 DSM-4 的 3 个核心障碍合并为 2 个(社交障碍和局限性的兴趣/重复行为)^[1]。社交障碍一直是 ASD 的核心症状,其常与情绪障碍相互伴随,哭叫、自残、攻击、对立违抗等不良情绪行为不仅严重影响儿童的社交,还会持续存在于整个生命周期之中,50% 的 ASD 患儿上学后仍持续存在情绪问题^[2],情绪障碍在成人自闭症中有很高的患病率,表现出更明显的抑郁症状和自杀倾向^[3]。良好的情绪能促成最佳的社交,二者密不可分。本文就 ASD 社交及情绪障碍方面进行综述,以期为临床诊治提供借鉴资料。

1 ASD 社交及情绪障碍的现状

社交障碍是 ASD 的主要症状表现之一,也是核心缺陷,一般表现为缺乏和他人交流的能力或技巧,与父母之间缺乏安全依恋关系等。自闭症儿童在社交方面往往存在着严重的缺陷,导致他们很难融入社会当中,不能像健康儿童那样与同伴进行交往,这严重影响其言语能力、心理理论能力的发展。

情绪障碍是正常情感反应的夸张、混乱和减退,与其所处的社会情境及社会评价相违背,在行为上明显地异于常态,且妨碍个人对正常社会生活的适应。相关研究^[4]表明,ASD 患儿情绪行为问题发生率为 68.32%。MASKEY 等^[5]调查了居住在英格兰东北部的 863 例 ASD 患儿的情绪和行为问题,发现无论年龄、能力或上学程度如何,对他人的焦虑、发脾气和

* 基金项目:重庆市科卫联合医学科研项目(2021MSXM091);陆军军医大学课题项目(2019XLC3030)。作者简介:赖渝(1983—),护师,本科,主要从事临床儿科学研究。△ 通信作者,E-mail:wuzhifengvip@126.com。

攻击是经常发生的。53% 的儿童经常有 4 种或 4 种以上的问题,语言水平低的 ASD 患儿出现共患情绪、行为问题的概率更大,不利于患儿正常情绪的表达。

社交障碍是 ASD 治疗的重点与难点。情绪行为问题和社交障碍有着密不可分的生物学基础及临床关系,二者常常相互影响、相互制约,导致不能与同龄人、家长、教师等建立或维持令人满意的人际关系^[2]。因此提出积极有效的减少情绪行为问题的治疗方案是促进 ASD 患儿更快地融入社会的必要措施^[6]。

2 ASD 社交和情绪障碍的产生机制

2.1 社交障碍的产生机制

2.1.1 遗传因素

神经连接蛋白(NLGN)1 基因可能主要与记忆力有关,而 NLGN2、NLGN3、NLGN4 主要涉及社会行为方面的功能^[7]。有研究^[8]表明,代谢性谷氨酸受体-1(mGluR-1)能够通过 HOMER/Shank/SAPAP/PSD-95 和 PI3K/Akt/mTOR 途径控制 AMPA 受体和神经元谷氨酸受体(NMARs)的表达,从而影响自闭症患儿的社交能力。另有相关研究^[9]表明,mTOR 和 PSD-95 可能通过 TSC 信号通路相关的自噬过程调控突触修剪,对 ASD 患儿的社交能力产生影响,且 PSD-95 还可能通过与 BAI1 蛋白和鼠双微体蛋白(MDM2)的相互作用,影响突触可塑性,进而导致海马相关的空间记忆学习功能异常。此外,磷脂酶 A2 升高与自闭症患者认知、社交和感觉功能障碍的严重程度相关^[10]。虽然遗传因素被认为是 ASD 的重要发病机制,但环境因素、免疫功能紊乱等其他因素也不可忽视,在同样基因核苷酸序列的情况下,可能其他因素影响了基因的表观遗传修饰,从而导致疾病症状的多样化^[11]。

2.1.2 心理理论

心理理论是指个体对自己和他人心理状态的理解能力,并依此解释和预测他人的动机和行为的能力。该能力有利于发展社会性,而 ASD 患儿存在不同程度的心理理论缺失,可解释儿童出现社交障碍、假扮性游戏障碍、想象障碍等一系列功能障碍。ASD 患儿在心理理论方面可能存在一个模块化的障碍,因此必须制订补偿策略来推断他人的心理状态,但这个补偿策略可能不足以让他们在社会环境的快速变化中自发有效地推断他人的心理状态;其次,ASD 患儿可能无法自发地将社会性的相关线索转化为社会认知,因此也导致了 ASD 患儿的社交障碍^[12]。研究结果显示 ASD 患儿不能结合主体的意图状态进行因果判断,可导致其对主体的意图在偶然伤害条件下产生误解,而在意图伤害条件下低估了主体意图。与对他人信念的理解相对比,ASD 患儿的道德推理情况似乎更容易受到对他人意图的理解的影响,这也可能是他们在现实生活中经常发生社会冲突的原因之一^[13]。

2.1.3 学习理论

学习理论认为儿童的社会技能是通过学习获得的,而 ASD 患儿之所以不能习得主要源于能力和动机的缺乏^[14]:(1)部分 ASD 患儿智力受损;(2)外界未能提供与 ASD 患儿相匹配的学习环境。对于健康儿童而言,社交技能的习得本身是一项内在奖励,但 ASD 患儿社会信息的感知加工能力欠佳,边缘奖赏系统活跃度不高,因而缺乏社交技能学习的动机。

2.1.4 社交障碍的内分泌机制

多项研究^[15-16]结果表明,催产素能够通过提升 ASD 患儿有关社会信息感知、加工脑区的活动度及前额叶与边缘奖赏系统的功能连接,有效提高患儿对眼区的注视时间,在改善 ASD 患儿对社会信息的感知加工能力及共情能力方面有效。

2.2 情绪障碍的产生机制

2.2.1 遗传因素

情绪障碍的发生与脆性 X 智力低下蛋白-代谢型谷氨酸受体 5(FMRP-mGluR5)信号通路的表达较密切,自闭症大脑中 FMRP 的 mRNA 靶向表达会明显降低,无法正常抑制 mGluR5 介导的信号传导,使得 γ-氨基丁酸(GABA)的 A 受体亚基的表达发生变化,从而导致 GABA 能受体功能异常,进而打破大脑中兴奋性/抑制性信号传导之间的平衡,引发焦虑、抑郁、恐慌等一系列情绪障碍^[17]。与 ASD 情绪障碍有关的基因可能具有多重效应,可带来其他类型精神疾病的风险,称之为“共享基因”^[17]。一项包括 33 332 例 ASD、双相情感障碍、单相重性抑郁症、精神分裂症、注意力多动障碍患者和 27 888 例对照者的全基因组关联 meta 分析发现,3 号和 10 号染色体上的 3 个单核苷酸多态性与 ASD 等上述 5 种疾病均相关。一个多样性位点位于编码钙离子通道亚单位在脑中表达的基因可通过钙离子信号调节神经元的生长和发育;一个一致的易感基因位点是 CACNA1C,该基因编码钙离子通道的一个亚单位并涉及通道门控^[18]。

2.2.2 脑功能及神经回路异常

眶前额叶皮质和内侧前额叶皮质及前扣带至杏仁核和伏隔核的双向投射、调节该环路的 5-羟色胺能投射及背外侧前额叶皮质、腹侧纹状体和苍白球、内侧丘脑、下丘脑、导水管周围灰质等均为情绪处理的脑区,是调节机体情绪障碍的主要神经网络^[19]。转移注意控制及改变认知是调节情绪的两个重要方法,主要依赖于扣带回及与情绪有关的杏仁核和腹侧纹状体。主要涉及参与认知(如背外侧前额叶皮质)和情绪功能(如杏仁核)的几个脑部网络出现异常会导致 ASD 发生情绪与认知障碍。有一半以上的 ASD 患儿脑电图检查异常^[20],提示患儿的大脑皮质、大脑中颞叶的电生理功能受到了一定程度的损伤。有研究^[21]表明,ASD 患儿额叶皮层[前扣带回(ACC)、额中回

(MFG)、副扣带回 (Pcg) 和眶额额叶皮层 (OFC)] 及纹状体 [伏隔核 (NAcc) 和尾状核] 区域之间的功能连接较强。ACC 和尾状核之间功能连接的增强与尾状核对社会奖励的失活有关, 正确的 MFG 和尾状核之间的连接程度越高, 相关的限制兴趣和重复行为越高, 双边 Pcg 和 NAcc 之间的连接程度越高, OFC 和 NAcc 之间的连接程度与社交和交际缺陷呈负相关。目前已有的关于自闭症患者社会性注意异常的神经机制研究大都集中在前额叶、颞上沟、杏仁核等一些关键脑区部位, 目前还未有探究自闭症的这些关键脑区之间功能连接是否异常的相关研究, 未来需要就此方面做进一步的研究。

2.2.3 情绪障碍的内分泌机制

因许多内分泌激素对杏仁核、海马及其他对社交行为有调控作用的脑区具有影响, 故内分泌机制与 ASD 患儿的社交、情绪、行为有着直接或间接的关系。高睾丸素水平可能是 ASD 共情缺损产生的一个重要生物学因素, ASD 患儿在胎儿时期的睾丸素水平明显高于健康胎儿, 胎儿时期的雄激素水平越高, 自闭症的指数及特质就越高, 儿童的情绪障碍能力越低, 二者呈负相关^[22]。此外, 有报道甲状腺素过高或过低与 ASD 有一定关系^[23]。

2.2.4 情绪共享理论

情绪共享是指个体在接收到他人的声音、表情、动作等信息时, 大脑中的情感及动作部位被激活, 从而产生对他人情感情绪的理解、情绪的感染和共享等。ASD 患儿难以识别他人面部表情, 进而导致其存在严重的情绪共享障碍^[24]。因此患儿难以识别他人的情绪行为进而做出反应, 导致情绪出现障碍。

3 ASD 社交及情绪障碍的干预治疗

迄今为止, 尚无一种药物对 ASD 患儿的社交障碍有确切的疗效, 在 ASD 患儿的易激惹性、自我伤害及攻击行为的治疗上美国 FDA 批准了利培酮和阿立哌唑两种药物^[25], 但目前 ASD 的社交及情绪障碍的主要干预手段是非药物干预方案, 即社交障碍训练和情绪障碍训练。

3.1 社交障碍训练

以社会认知与社交技能训练为主, 包括认知方向训练、由父母参与的社会技能训练方法、社会技能团体训练等, 在进行社会技能训练的同时, 可通过录像演示、社交游戏, 将计算机辅助、社交故事等方法进行辅助训练, 从而提高 ASD 患儿的理解、沟通及社交能力^[26]。目前图片交换沟通系统 (PECS) 对提高自闭症儿童的社交功能应用较广泛, 尤其有助于需求表达的提高; 对词汇数量的增加及语言沟通功能也有促进作用。期望未来人工智能领域的辅助系统, 包括可穿戴设备、智能应用程序及社交机器人等, 利用增强现实和视觉支持的有效课程, 来帮助自闭症儿童在现实生活

中练习社交技能。

3.2 情绪障碍训练

(1) “运输车”情绪认知及理解训练: 将三维动画分成不同的小片段, 每个片段中均包含了一种重要的情绪面部表情, 这些表情有简单情绪到复杂情绪分别包括高兴、生气、恐惧、羞愧、自负、嫉妒及悲伤等, 根据 ASD 患儿的同一性及重复刻板行为的特性, 将动画片设计为在缆线牵引下行驶的交通工具, 以提高患儿的注意力。并在这些交通工具上贴上伴有相应情绪的真实面孔, 让患儿观看, 并引导患儿多注意交通工具上的面部表情, 帮助患儿关注这些面部的整体而非某一区域^[27]。(2) 心理理论训练: 心理理论干预主要是由若干个从简单到难的训练阶段组成。刚开始从训练患儿打招呼等基础理论技巧开始, 然后通过模仿社交情境来训练识别他人情感, 接下来再训练患儿去感受对方情绪, 最后尝试让患儿通过另一个人的角度去体会第三个人的情感^[28]。

4 小结

ASD 社交障碍的产生与心理理论、学习理论有关, 但上述理论假设仍不能全面解释 ASD 社交障碍的发生机制; ASD 情绪障碍的产生主要与调节机体情绪的脑功能及神经回路异常有关。社交障碍和情绪障碍在 ASD 患儿中常常共同存在, 有着密切的生物学基础, 二者的产生均与遗传因素、内分泌机制相关。ASD 患儿社交障碍、情绪障碍可能由多种因素共同作用。

目前尚无单一的方法对 ASD 的治疗完全有效, 影响 ASD 预后的关键因素考虑有以下几点: 早期诊断时间、智力水平、适当干预、社会支持等, 因此早期个体化的结合家庭参与的长期综合训练可改善患儿的预后。目前已有多项 ASD 特殊教育和训练课程体系, 尚无证据表明哪一种疗法疗效更好, 因此, 在为患儿选择治疗方案前, 应尽可能多的收集各种治疗方法信息, 根据患儿发育评估水平选择个体化治疗方案。

参考文献

- PETERS W J, MATSON J L. Comparing rates of diagnosis using DSM-IV-TR versus DSM-5 criteria for autism spectrum disorder[J]. J Autism Dev Disord, 2020, 50(6): 1898-1906.
- GORDON-LIPKIN E, MARVIN A R, LAW J K, et al. Anxiety and mood disorder in children with autism spectrum disorder and ADHD[J]. Pediatrics, 2018, 141(4): e20171377.
- DELL' OSSO L, CARPITA B, BERTELLONI C A, et al. Subthreshold autism spectrum in bipolar disorder: prevalence and clinical correlates

- [J]. Psychiatry Res, 2019, 281:112605.
- [4] SAITO A, STICKLEY A, HARAGUCHI H, et al. Association between autistic traits in pre-school children and later emotional/behavioral outcomes [J]. J Autism Dev Disord, 2017, 47(11):3333-3346.
- [5] MASKEY M, WARNELL F, PARR J R, et al. Emotional and behavioural problems in children with autism spectrum disorder [J]. J Autism Dev Disord, 2013, 43(4):851-859.
- [6] YORKE I, WHITE P, WESTON A, et al. The association between emotional and behavioral problems in children with autism spectrum disorder and psychological distress in their parents: a systematic review and meta-analysis [J]. J Autism Dev Disord, 2018, 48(10):3393-3415.
- [7] HE L, LIU X, SONG Y, et al. Role of NRXN-NLGN-SHANK pathway gene variations in the pathogenesis of autism spectrum disorders [J]. Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi, 2018, 35(5):753-756.
- [8] BORROTO-ESCUELA D O, TARAKANOV A O, BRITO I, et al. Glutamate heteroreceptor complexes in the brain [J]. Pharmacol Rep, 2018, 70(5):936-950.
- [9] YOHN S E, GALBRAITH J, CALIPARI E S, et al. Shared behavioral and neurocircuitry disruptions in drug addiction, obesity, and binge eating disorder: focus on group I mGluRs in the mesolimbic dopamine pathway [J]. ACS Chem Neurosci, 2019, 10(5):2125-2143.
- [10] QASEM H, AL-AYADHI L, AL DERA H, et al. Increase of cytosolic phospholipase A2 as hydrolytic enzyme of phospholipids and autism cognitive, social and sensory dysfunction severity [J]. Lipids Health Dis, 2017, 16(1):117.
- [11] 王敏, 常乔乔, 杨桦, 等. 表观遗传修饰在孤独症谱系障碍发病机制中的研究进展 [J]. 中华精神科杂志, 2019, 52(2):145-148.
- [12] ROSENTHAL I A, HUTCHERSON C A, ADOLPHS R, et al. Deconstructing theory-of-mind impairment in high-functioning adults with autism [J]. Curr Biol, 2019, 29(3):513-519.
- [13] YAMADA T, MIURA Y, OI M, et al. Examining the treatment efficacy of peers in Japan: improving social skills among adolescents with autism spectrum disorder [J]. J Autism Dev Disord, 2020, 50(3):976-997.
- [14] OJEA M R. Contributions of neurological psychology and social theory to facilitate the learning of children with autistic spectrum disorders through a specific program of development of conceptual categories [J]. Int J Dev Disabil, 2017, 64(4/5):230-237.
- [15] MARISCAL M G, OZTAN O, ROSE S M, et al. Blood oxytocin concentration positively predicts contagious yawning behavior in children with autism spectrum disorder [J]. Autism Res, 2019, 12(8):1156-1161.
- [16] 郑培榆, 邵智, 张雅如, 等. 孤独症患儿血清催产素水平与社交能力关系的研究 [J]. 重庆医学, 2017, 46(14):1922-1923, 1926.
- [17] RÉGIO BRAMBILLA C, VESELINOVIC T, RAJKUMAR R, et al. mGluR5 receptor availability is associated with lower levels of negative symptoms and better cognition in male patients with chronic schizophrenia [J]. Hum Brain Mapp, 2020, 41(10):2762-2781.
- [18] MUHLE R. The Genetics of ASD: relevance for clinical practice in the era of precision medicine [J]. J Am Acad Child Psy, 2018, 57(Suppl 10):S133-134.
- [19] LI X, DVORNEK N C, ZHUANG J, et al. Graph embedding using infomax for ASD classification and brain functional difference detection [J]. Proc SPIE Int Soc Opt Eng, 2020, 11317:1131702.
- [20] LUSCHEKINA E A, LUSCHEKIN V S, STRELETSC V B. EEG spectral power in children with autistic spectrum disorders: heterogeneity of the group [J]. Hum Physiol, 2019, 45(3):242-248.
- [21] CAUDA F, NANI A, COSTA T, et al. The morphometric co-atrophy networking of schizophrenia, autistic and obsessive spectrum disorders [J]. Hum Brain Mapp, 2018, 39(5):1898-1928.
- [22] QUARTIER A, CHATROUSSE L, REDIN C, et al. Genes and pathways regulated by androgens in human neural cells, potential candidates for the male excess in autism spectrum disorder [J]. Biol Psychiatry, 2018, 84(4):239-252.
- [23] KOREVAAR T. Both high and low maternal thyroid function are associated with child autistic spectrum disorders, while only hypothyroxinemia is associated with child ADHD [J]. Clin Thyroidol, 2018, 30(5):220-222. (下转第 2142 页)

- al ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) in suspected lymphoma: a prospective cohort study [J]. Clin Respir J, 2020, 14(9): 800-805.
- [32] BISWAS A, WYNNE J P, PATEL D, et al. Comparison of the yield of 19-G excelon core needle to a 21-G EBUS needle during endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration of mediastinal lymph nodes for the detection of granulomas in cases of suspected sarcoidosis [J]. J Thorac Dis, 2017, 9 (9): E864-866.
- [33] CZARNECKA-KUJAWA K, TREMBLAY A, YASUFUKU K, et al. A preclinical evaluation comparing the performance of a novel 19-G flexible needle to a commercially available 22-G EBUS-TBNA sampling needle [J]. Respiration, 2018, 95(1): 55-62.
- [34] PORFYRIDIS I, FRANGOPOULOS F, VOGAZI-ANOS P, et al. Comparison of diagnostic performance of 19-gauge and 21-gauge needles during endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration [J]. Eur Respirat J, 2017, 50 (Suppl 61): A823.
- [35] DOOMS C, VANDER BORGHT S, YSERBYT J, et al. A randomized clinical trial of flex 19G needles versus 22G needles for endobronchial ultrasonography in suspected lung cancer [J]. Respiration, 2018, 96(3): 275-282.
- [36] KINOSHITA T, UJIIE H, SCHWOCK J, et al. Clinical evaluation of the utility of a flexible 19-gauge EBUS-TBNA needle [J]. J Thorac Dis, 2018, 10(4): 2388-2396.
- [37] PICKERING E M, HOLDEN V K. Tissue acquisition during EBUS-TBNA: comparison of cell blocks obtained from a 19G versus 21G needle [J]. J Bronchol Interv Pulmonol, 2019, 26 (4): 237-244.
- [38] WOLTERS C, DARWICHE K, FRANZEN D, et al. A prospective, randomized trial for the comparison of 19-G and 22-G endobronchial Ultrasound-Guided transbronchial aspiration needles; introducing a novel end point of sample weight corrected for blood content [J]. Clin Lung Cancer, 2019, 20(3): e265-273.
- [39] MOMEN W, DAVIDSON K, CHENG G, et al. Performance of 19-gauge needle during EBUS-TBNA in the diagnosis and testing of molecular markers in lung cancer [J]. Chest, 2019, 156 (4): A1769-1770.
- [40] TRISOLINI R, NATALI F, FERRARI M, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration with the flexible 19-gauge needle [J]. Clin Respir J, 2018, 12(4): 1725-1731.
- [41] TREMBLAY A, MCFADDEN S, BONIFAZI M, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration with a 19-G needle device [J]. J Bronchol Interv Pulmonol, 2018, 25 (3): 218-223.

(收稿日期:2020-08-13 修回日期:2021-01-08)

(上接第 2136 页)

- [24] RUSSO-PONSARAN N M, LERNER M D, MCKOWN C, et al. Web-based assessment of social-emotional skills in school-aged youth with autism spectrum disorder [J]. Autism Res, 2019, 12(8): 1260-1271.
- [25] REZAEI M, MORADI A, TEHRANI-DOOST M, et al. A pilot study on combining risperidone and pivotal response treatment on communication difficulties in children with autism spectrum disorder [J]. Adv Aut, 2018, 4(2): 56-65.
- [26] MOODY C T, LAUGESON E A. Social skills training in autism spectrum disorder across the lifespan [J]. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am, 2020, 29(2): 359-371.
- [27] DAVIDSON D, HILVERT E, MISIUNAITÉ I, et al. Recognition of facial emotions on human and canine faces in children with and without autism spectrum disorders [J]. Motiv Emotion, 2019, 43(1): 191-202.
- [28] SIVARATNAM C, NEWMAN L, RINEHART N. Emotion-recognition and theory of mind in high-functioning children with ASD: relationships with attachment security and executive functioning [J]. Res Autism Spect Dis, 2018, 53: 31-40.

(收稿日期:2020-11-18 修回日期:2021-03-11)