

杏仁核异常与孤独症患者 社会交往障碍的关系*

李 晋^{1,2,3,4} 梁斯晨** 张 嵘^{1,2,3,4,△}

(¹ 北京大学神经科学研究所; ² 北京大学基础医学院神经生物学系

³ 北京大学教育部重点实验室; ⁴ 卫生部神经科学重点实验室; 北京 100191)

摘要 孤独症是一种病因未明的严重神经精神障碍,至今无有效的治疗方法。研究显示,杏仁核在正常社会认知过程中发挥重要作用,而孤独症患者的社会交往障碍可能与杏仁核结构功能异常有关。本文综述了近年来有关杏仁核异常与孤独症社会交往障碍关系的研究进展,并总结改善杏仁核功能以促进孤独症临床治疗的可能途径,希望能够对孤独症的研究和治疗提供帮助。

关键词 杏仁核; 孤独症; 社会交往障碍

中图分类号 R338

孤独症是一种严重的精神发育障碍性疾病,主要特征为社会交往障碍、语言沟通障碍、行为刻板重复及兴趣范围狭窄等^[1]。目前,孤独症的病因尚不清楚,但由于其特殊的行为症状,推测它可能和一些脑区的结构功能异常有关。

长期以来,杏仁核情绪加工和调节社会行为的作用一直受到人们重视^[2]。孤独症患者的社交障碍虽然表现各异,但不同的研究均提示杏仁核参与构成的“社会脑”结构功能异常,使孤独症患者难以综合处理社交信息,从而产生社会交往障碍(Corbett 等, 2009; Hardan 等, 2006; Pelphrey 等, 2004)。

杏仁核作为边缘系统的重要组成部分,最广为人知的功能是参与习得性恐惧的神经环路和介导逃跑反射。本文通过综述大量对杏仁核基础和临床研究的报道,重点阐释杏仁核结构和功能异常对孤独症患者社会交往障碍的影响,并总结改善杏仁核功能促进孤独症临床治疗的可能途径,希望能够对孤独症的发病机制研究和治疗提供帮助。

一、杏仁核与社会认知

(一) 杏仁核简介、杏仁核源于希腊文“almond”,由于它的形状而命名。它是边缘系统中重要的皮质下核团,其结构复杂,纤维投射和功能十分广泛。

杏仁核位于颞叶的颞极中,在中央皮层的下方。它是一群核团簇,通常被分为三组:基底外侧核、皮层内侧核和中央核。杏仁核的传入来源广泛,包括新皮层各叶、海马和扣带回。值得一提的是,所有感觉系统的传入信息都进入杏仁核,特别是基底外侧核。不同的感觉信息以特定的方式投射入杏仁核,

在杏仁核中相互联系,得到整合。杏仁核有两条主要通路,腹侧杏仁核传出通路和终纹连接杏仁核与下丘脑。此外,通过对各种动物杏仁核化学构筑和神经递质分布的研究,还发现杏仁核内含有多种神经递质,例如集中于基底外侧核群的胆碱能神经元和中央核内大量存在的多巴胺能神经元等(赵健等, 2003)。

(二) 杏仁核在社会交往中的作用 杏仁核在人类情绪的产生和表达、社会判断和面孔识别等活动中扮演了重要的角色。此外,也有研究报道杏仁核在认知功能中也有独特的作用。如杏仁核参与注意、知觉、工作记忆和长时记忆等认知过程^[3]。

早期有文献报道,杏仁核参与人类对恐惧刺激的反应,并伴随一些自主性的表现:比如瞳孔扩大、肾上腺素释放和心率增加;相反,损毁杏仁核会引起攻击行为的减少,使动物变得温顺,平和(Baron-Cohen 等, 2000)。猴脑中的杏仁核功能研究也显示,不同类型面孔刺激的可诱发杏仁核不同程度的激活,其中基底外侧杏仁核对敌意比中性的面孔产生更强的反应(Hoffman 等, 2007)。换言之,杏仁核除了发挥监测周围环境中潜在的危险因素并做出相应警戒水平的调整外,也发挥调节社会行为的作用。杏仁核在正常社会活动中的主要功能总结见表 1。

* 国家自然科学基金(30973832; 81271507),北京市中医药科技发展基金,国家基础科学人才培养基金, J1030831/J0108 资助课题

** 北京大学医学部临床医学 2008 级学生

△ 通讯作者

表 1 杏仁核的主要功能

功能	研究作者	论文年代
社会识别		
识别面部情绪	Adolphs 等	2002
识别面孔身份(熟悉,陌生)	Phelps 等	2003
评估不可信任面孔	Winston 等	2002
调节个人空间感的产生	Kennedy 等	2009
社会记忆		
调节注意系统对视觉皮层的影响	Sabatinelli 等	2005
参与工作记忆任务	Schaefer 等, McIntyre 等	2006, 2003
增强情绪性记忆	Schaefer 等	2006

表 1 显示了杏仁核在正常社会认知过程中发挥重要作用。这些研究结果初步提示杏仁核异常与孤独症患者社会交往障碍之间的关系。

二、孤独症患者杏仁核结构和功能异常

Bauman 和 Kemper 于 1985 年第一次报道在孤独症患者尸体解剖中发现杏仁核组织学异常(Bauman 等, 1985); 随后孤独症体视学和形态学的研究相继显示杏仁核结构上细胞堆积密度异常(Schumann 等, 2006)、体积异常(Schumann 等, 2009, Mosconi 等, 2009); 脑功能成像研究显示孤独症患者在加工社会任务时杏仁核异常激活(Pelphrey 等, 2007)等。杏仁核的病理学改变已经成为引起孤独症患者社会交往障碍的特定因素。

(一) 孤独症患者杏仁核结构异常 研究者们应用多种脑成像技术,对孤独症患者脑部发育的特点和结构进行了探测,发现孤独症患者杏仁核体积与正常人存在差异。一些研究指出,与年龄匹配(约 2.5 岁)的正常儿童相比,孤独症儿童杏仁核增大约 15%(Schumann 等, 2009, Mosconi 等, 2009)。但是,对年龄更大的青少年、成人和年龄范围分布广泛的被试进行研究,发现孤独症患者杏仁核与正常人几乎没有差异(Haznedar 等, 2000)或者更小(Nacewicz 等, 2006)。有学者发现,孤独症男性儿童的杏仁核尺寸在几乎 8 岁时已达到成年水平,而正常儿童若干年后才能达到该水平(Schumann 等, 2004)。而且研究也发现,与正常儿童相比,孤独症儿童 37 个月时,杏仁核开始出现不均衡增大^[4]。这些研究为孤独症患者提出了一个杏仁核生长的理论发展模式:即儿童期过度生长,在随后的青春期和成年期出现萎缩(Nacewicz 等, 2006)。该模式在孤独症谱系障碍中是否确实存在,仍需要进一步的实验

验证。

(二) 孤独症患者杏仁核功能障碍 目前,对于孤独症患者杏仁核功能异常的报道不一致。Dalton 等(2005)研究发现,在面孔识别任务中,孤独症患者杏仁核过度激活及激活幅度和眼球固定时间呈正相关。Baron-Cohen 等(1999)和 Critchley 等(2000)的报道则显示,与正常人相比,孤独症患者识别情绪状态时杏仁核激活减少。另有报道显示,在涉及熟悉的面孔识别和感知任务中,孤独症患者杏仁核呈现正常激活(Pierce 等, 2004)。有学者提出,这些矛盾的结果可能和孤独症内在的异质性有关,也可能是不同研究之间方法学上的差异,甚至一些合并症和周围环境刺激的干扰造成的(Muller 等, 2007)。

此外,有研究发现,孤独症患者包括杏仁核在内的脑区之间连接异常。如对传入到杏仁核的白质途径研究,显示孤独症患者杏仁核和其他脑区之间的功能连接度减少(Barnea-Goraly 等, 2004, Conturo 等, 2008)。Kleinhans 等的研究也显示,在面孔加工过程中,孤独症患者右侧杏仁核和梭状回面孔区之间功能连接度降低^[5]。

(三) 杏仁核结构和功能异常与孤独症患者社会交往障碍之间的关系 早期的研究资料显示,孤独症患者在日常的社会交往活动中出现的注意力缺失(Sigman 等, 1992)、情感性行为减弱(Corona 等, 1998)、面孔反应不当(Yirmiya 等, 1989)等社交情感障碍,和杏仁核结构或功能异常有着直接关系。

一些研究报道,孤独症患者在情绪性面孔加工(Ashwin 等, 2006, Monk 等, 2010)、情绪识别(Dalton 等, 2005)、情绪归因(Wang 等, 2004)等认知过程中呈现的情绪性学习和记忆功能障碍,与杏仁核激活异常相伴发生。3~4 岁的孤独症患者杏仁核体积越大预示着 3~6 岁时临床病症更严重^[6]。同时,一些孤独症理论模型也将社会交往和情感障碍症状与杏仁核功能障碍相联系。Spezio 等(2007)发现,杏仁核完全损毁的人在和正常人进行对话交流时,会导致其眼睛直接交流明显减少而对嘴部的注意异常增加。Wilbarger 等(2009)对杏仁核介导的基本情感性反应“惊吓反应”的研究发现,与正常人在负性刺激下惊吓增加而正性刺激下惊吓降低不同,孤独症患者在正性和负性刺激下惊吓反应均增加。Kleinhans 等(2010)等对孤独症患者普遍存在的焦虑研究,也发现孤独症患者社会性焦虑与右侧杏仁核的激活呈正相关。

另外,有研究者对杏仁核三个主要核群分别进

行研究,报道显示,孤独症患者细胞构筑异常出现在特定的杏仁核亚区,且主要集中在外侧核群(Schumann 等, 2006)。Kim 等(2010)报道 6~7 岁的孤独症儿童基底外侧杏仁核增大,且基底外侧杏仁核的增大程度与孤独症患者社会交往和交流障碍的严重程度呈正相关。杏仁核不同核群功能异常与孤独症之间关系的研究较少,有待研究者进一步探寻。

三、改善杏仁核功能促进社会交往的可能途径

随着大量文献报道孤独症患者杏仁核结构和杏仁核功能发生异常,一些学者的研究提示可通过改善杏仁核功能促进孤独症患者的社会交往行为。

近年来,催产素(oxytocin, OXT)和后叶加压素(arginine-vasopressin, AVP)在中枢神经系统对社会交往的重要调节作用引起广泛关注。催产素和后叶加压素是两种结构高度同源的 9 肽,均由下丘脑室旁核与视上核神经细胞合成,而后经神经垂体后叶的轴突末梢释放入血,也可旁分泌到广泛脑区。研究发现,催产素和后叶加压素在中央杏仁核上有广泛的受体结合位点^[7],并在调节哺乳类动物行为等社会认知过程中发挥重要作用^[8]。

(一) 外源性补充催产素和后叶加压素增加社会交往的可能机制 早期研究报道,与正常同龄儿童相比,孤独症患者血浆中催产素水平偏低,且催产素水平的降低程度与其社会交往功能障碍程度明显相关(Modahl 等, 1992)。功能性核磁共振成像显示,鼻喷催产素抑制被试接受恐怖视觉刺激时杏仁核的激活,降低杏仁核与防御行为相关脑区的联系(Krisch 等, 2005)。动物研究发现,杏仁核上催产素受体的激活是催产素发挥社会认知作用、尤其是同种识别的基础(Ferguson 等, 2001)。尽管已有许多研究支持杏仁核是催产素发挥功能的主要靶点,Gamer 等(2010)报道指出,催产素对杏仁核特定亚区影响不同。鼻喷催产素一方面使前侧和前背亚区杏仁核对恐怖面孔的激活减弱而对快乐面孔的激活增强;另一方面,使对眼部区域注视增加(即使被试被要求注视嘴部)时,基底侧杏仁核的激活增强。该研究和之前普遍报道催产素使“杏仁核激活减弱”的结果相矛盾,提示催产素通过杏仁核发生亲社会作用的机制可能更为复杂。

与催产素相比,后叶加压素改变与社会认知有关的神经活性的报道较少。尽管有研究采用双盲、安慰剂对照的方法发现,鼻喷后叶加压素可以改变被试男性的神经激活模式,并促进社会交往行为的发生^[9],目前还没有证据显示后叶加压素对杏仁核

反应性有直接影响。

(二) 改善杏仁核功能促进孤独症临床治疗的可能性 成像基因学的研究呈现了催产素受体基因和后叶加压素受体基因与孤独症的相关联系^[10,11]。而且研究发现,后叶加压素的受体编码基因 AVPR1a 对人类杏仁核功能有很大影响^[11],为通过改善杏仁核功能治疗孤独症社会交往障碍提供了相关依据。

大量学者的研究显示,鼻喷催产素可以增加对面孔眼部区域的注视(Guastella 等, 2008),增加对恐惧面孔的识别(Fischer-Shofty 等, 2010),增加人际交往中的信任^[12],增加通过眼睛推断他人情感心理状态的能力(Domes 等, 2007)等。另有少量研究表明,鼻喷后叶加压素能促进男性^[13]和动物(Caldwell 等, 2008)的社会识别。这些研究提示可通过外源性补充催产素和后叶加压素,改变杏仁核活性,促使孤独症患者社会交往障碍得到改善。

另外,新近有学者对一个 13 岁有严重自残行为的重度孤独症男孩给予杏仁核部位的深部脑刺激,研究发现,深部脑刺激基底外侧杏仁核使该孤独症男孩的核心症状及自残行为得到改善(Sturm 等, 2012)。

四、结语与展望

综上所述,一系列研究工作表明,杏仁核自身结构和功能异常或杏仁核与其他脑区之间的连接异常已成为孤独症患者社会交往障碍不容忽视的病因。鼻喷催产素和后叶加压素对于改善孤独症患者杏仁核功能,促进社会交往有很好的应用前景。当然,目前研究结果也提示,对于这两种激素尤其是后叶加压素改善杏仁核功能的研究仍然处于初期阶段,仍需要进一步明确其作用靶点与疗效。此外,除了部分不一致的研究结果外,研究中也存在一些问题:如样本量较少,且研究对象多为青少年和成年人,对儿童孤独症患者的研究十分有限;主要以横断面研究为主,缺乏对后续脑功能变化的追踪观察等。这些均提示在今后的研究工作中要继续完善研究方法,细致筛选研究对象,合理设计简单易行的实验任务。

参 考 文 献

- 1 Neuhaus E, Beauchaine TP, Bernier R. Neurobiological correlates of social functioning in autism. *Clin Psychol Rev*, 2010, 30: 733~748.
- 2 Adolphs R. Fear, faces, and the human amygdala. *Curr*

- Opin Neurobiol, 2008, 18 : 166 ~ 172.
- 3 刘聪慧 俞国良. 杏仁核在认知过程中的作用. 生理科学进展, 2009, 40 : 349 ~ 352.
 - 4 Nordahl CW, Scholz R, Yang X, et al. Increased rate of amygdala growth in children aged 2 to 4 years with autism spectrum disorders: a longitudinal study. Arch Gen Psychiatry, 2012, 69 : 53 ~ 61.
 - 5 Kleinhans NM, Richards T, Sterling L, et al. Abnormal functional connectivity in autism spectrum disorders during face processing. Brain, 2008, 131 : 1000 ~ 1012.
 - 6 Munson J, Dawson G, Abbott R, et al. Amygdala volume and behavioral development in autism. Arch Gen Psychiatry, 2006, 63 : 686 ~ 693.
 - 7 Huber D, Veinante P, Stoop R. Vasopressin and oxytocin excite distinct neuronal populations in the central amygdala. Science, 2005, 308 : 245 ~ 248.
 - 8 Heinrichs M, von Dawans B, Domes G. Oxytocin, vasopressin, and human social behavior. Front Neuroendocrinol, 2009, 30 : 548 ~ 557.
 - 9 Rilling JK, DeMarco AC, Hackett PD, et al. Effects of intranasal oxytocin and vasopressin on cooperative behavior and associated brain activity in men. Psychoneuroendocrinology, 2012, 37 : 447 ~ 461.
 - 10 Liu X, Kawamura Y, Shimada T, et al. Association of the oxytocin receptor (OXTR) gene polymorphisms with autism spectrum disorder (ASD) in the Japanese population. J Hum Genet, 2010, 55 : 137 ~ 141.
 - 11 Meyer-Lindenberg A, Kolachana B, Gold B, et al. Genetic variants in AVPR1A linked to autism predict amygdala activation and personality traits in healthy humans. Mol Psychiatry, 2009, 14 : 968 ~ 975.
 - 12 Kosfeld M, Heinrichs M, Zak PJ, et al. Oxytocin increases trust in humans. Nature, 2005, 435 : 673 ~ 676.
 - 13 Guastella AJ, Kenyon AR, Alvares GA, et al. Intranasal arginine vasopressin enhances the encoding of happy and angry faces in humans. Biol Psychiatry, 2010, 67 : 1220 ~ 1222.

神经递质的不对称释放导致果蝇的嗅觉单侧化

当果蝇受到不对称的气味刺激时能分清左右,其神经机制尚不清楚。Rachel Wilson 等人证实果蝇的触须产生的每个峰电位引起左右脑的神经递质释放不对称进而导致嗅觉单侧化,该论文被选为最新一期的《Nature》的封面文章。

研究者用戊酸对果蝇进行非对称刺激,引起了果蝇转向刺激强的一侧。通过 Orco 基因特异性除去双侧投射的嗅觉受体神经元(ORNs)后这种转向行为显著减少。用光遗传法在双侧投射的 ORNs 中表达视紫红质后,光照一侧触须使果蝇转向刺激侧,改变光照方向后果蝇转向了另一侧。说明双侧投射的 ORNs 而非单侧投射的 ORNs 介导了果蝇的转向行为。去掉果蝇的一侧触须后,用气味刺激健侧触须,发现健侧投射神经元(PNs)峰电位比对侧早且发射率较高。使用拮抗剂抑制了局部神经元释放 GABA 后双侧 PN 的发射率差异没有显著改变,提示 PNs 峰电位的非对称性源于 ORNs 输入 PN 的水平。双侧姊妹 PNs 的兴奋性突触后电位(EPSC)以配对的形式出现,说明 ORNs-PNs 突触的数量是左右对称的。两侧 PNs 的 EPSC 到达时间差比 PNs 峰电位的时间差小,说明除了轴突传导延迟外还有突触兴奋激发的延迟导致两侧 PNs 产生峰电位的时间不同。使用突触囊泡蛋白-GFP 作为突触递质释放的标记,发现健侧突触泡荧光高于对侧,说明神经递质释放位点的数量或大小是不对称的。在 ORNs 表达钙的指示物后发现同侧 ORNs 轴突终末的钙信号强于对侧,证实 EPSC 的不对称有突触前的原因。

该研究证实果蝇的嗅觉单侧化是由双侧投射的 ORNs 介导的,且神经递质的释放不对称是其神经基础,从而为果蝇的嗅觉行为单侧化提供了新的神经机制。

(Nature, 2013, 493 : 424 ~ 429) (兰 聪 张吉强)