

Doi: 10.3969/j.issn.1005-5185.2013.08.019

孤独症谱系障碍的功能磁共振成像研究进展

寿小婧¹ 魏青云² 赵莉娜² 张 嵘¹**【关键词】**孤独性障碍; 磁共振成像; 综述**【中图分类号】**R445.2

孤独症谱系障碍 (autism spectrum disorders, ASD) 是儿童期高发疾病, 由 Kanner^[1] 于 1943 年首次报道, 发病率约为 1%^[2], 其核心症状是社会交流障碍、语言交流缺陷、行为重复刻板, 并伴有广泛的发育障碍。MRI 是一种无创性的在体成像技术, 随着应用研究的不断深入, 其不仅能够用于观察大脑结构, 还能用于研究大脑在功能连接方面的活动。功能磁共振成像 (fMRI) 是一种依赖血氧水平的 MRI 检查, 能够无创地显示脑功能活动区的部位、大小和范围, 并具有较高的空间分辨率和对比灵敏度, 时间分辨率也基本满足需求。

本文在 PubMed、ScienceDirect Online、ProQuest、Springer、John Wiley、Cambridge Journals Online 等数据库上搜索 2007~2011 年关于 ASD 的 fMRI 文献, 检索的关键词包括 “autism”、“autistic”、“asperger”、“pervasive developmental disorder”、“functional magnetic resonance imaging”、“fMRI”。入选标准: 原创性英文研究文献, 主要研究对象为 ASD 患者, 文献设置研究组及正常对照组, 利用 fMRI 进行扫描。本文对 ASD 患者的脑功能特点及其与正常人群的脑功能差异作一综述。

1 运动任务

在儿童的手指叩击任务中, 正常发育的儿童同侧小脑的前部活动性更强, 而 ASD 患儿在运动辅助区的激活更显著, 且显示出广泛的运动执行网络连接减弱^[3]。ASD 患儿小脑激活减弱可能反映出其自主模式运动行为环路的协作不良、发育中的运动障碍, 以及对重要的社会化和交流手势获取的迟滞。在生物性运动任务中, ASD 患者的颞叶、顶叶和额叶的活动性减弱^[4], 这可能导致高级运动感觉障碍和 (或) 复杂运动的信息整合障碍。

在视觉引导的扫视任务中, ASD 患者皮层眼区和双侧小脑半球的激活均显著低于对照组, 但是双侧额叶-纹状体-丘脑通路存在更多的激活^[5], 这可能是因为 ASD 患者需要用专属于认知控制的系统来代偿损坏的低级感觉运动系统。

2 视觉加工任务

对于视觉空间能力, 如嵌入式图形任务中, 无论在儿童还是成人, ASD 患者与正常对照者行为层面的操作结果均无明显差异, ASD 患儿只激活了网络 (额叶、颞叶和枕叶) 中的一小部分区域 (如初级运动区)^[6], 且总体的功能性活动

有所减弱; ASD 患者在基本的视觉空间区域 (顶叶及枕叶) 活动性增强, 而在高级的工作记忆 / 执行区域及视觉空间区域 (额叶到顶-枕区域) 的功能性连接减弱^[7]。在三维空间的线条计数任务中, ASD 个体同样显示额叶-后部区域 (顶叶及枕叶) 功能连接弱化^[8]。在视觉搜索任务中, 顶叶和额叶的局部同步化降低^[9]。在一些图像语言推理任务中, ASD 患者更多地激活枕-顶叶、腹侧颞叶和纹状体外皮层, 而对照组则倾向于依赖额叶和颞叶语言区; 相反, ASD 额叶对颞叶的连接相对减弱, 且额叶到顶叶的活动性减弱^[10]。在连续性动作任务中, 无论目标物是连续运动还是随机出现, ASD 患者右侧初级视觉皮层的脑活动均增加, 且无特异性的调制差异, 而正常对照者与神经活动相关的右侧顶上皮质神经活动增加^[11]。

以上研究均提示皮质间的沟通不良使 ASD 患者采用相对简化的视觉加工处理空间图像, ASD 患者无高级的视觉加工能力, 而健康人群具有更强的视觉空间能力抑制干扰信息, 这可能是 ASD 患者中央统合能力障碍的神经机制; 语言相关脑区的活动障碍说明 ASD 患者在推理等高级认知过程中也依赖于视觉介导; 另外, ASD 患者的优势活动性主要在右侧半球。

3 听觉和语言任务

在一些语义理解相关的任务中, 正常对照者左半球的额叶和颞叶语言区显著激活, 而 ASD 患者右半球的活动性更强烈, 左半球激活的区域更加局限, 且活动减弱^[12], 此外, ASD 患者的一些附加脑区, 如双侧额外的纹状体视觉皮质 (视觉联合皮层) 显著激活^[6], 而对于各种类型的推断语句, ASD 患者相关脑区的激活则缺乏相应的选择性, 表现出普遍相似的激活, 而正常受试者在不同情境下脑区的激活存在特异性^[12]。在对 ASD 患儿进行反语理解的试验中, 发现内侧前额叶的激活程度与其社交障碍呈负相关, 而内侧前额叶的激活则受对面部表情意图的解释说明和声音语调的调控^[13]。以上结果表明 ASD 患者的处理语义及语义加工的左半球活

【基金项目】国家自然科学基金项目 (30973832); 北京市中医药科技发展基金项目。

【作者单位】1. 北京大学神经科学研究所, 北京大学基础医学院神经生物学系, 神经科学教育部重点实验室, 卫生部神经科学重点实验室 北京 100191; 2. 阳光友谊康复训练中心 北京 100094

【通讯作者】张 嵘 E-mail: zhangrong@bjmu.edu.cn

动效率降低, 需要右半球的过度加工来代偿; 并且视觉形象化在患者的语义决定过程中具有重要意义; 另外, 内侧前额叶皮质可能是 ASD 患者理解他人意图的一个重要网络组成。

在听觉相关的语义合理性理解的任务中, 正常人群激活区域为扣带皮质和左侧的枕-颞区域, 而 ASD 患者的激活空间分布更加局限^[14], 正常对照者在听到违背常识的语句时额下皮层的激活增加, ASD 患者则激活缺陷^[4]。当判断讲话者与语境是否符合时, 虽然行为层面相似, 但是 ASD 患者右侧额下回的活动代偿性增加, 而对照者听到讲话者与语境不一致时右侧腹内侧前额叶皮质活动性减弱^[15], 表明在听觉加工过程中, ASD 患者在各个方面均缺少高级的加工处理, 而是以听觉加工的基本方面为核心。

4 执行功能任务

在抑制控制相关任务中, ASD 患者的抑制网络(前扣带回、中扣带回和岛叶)的激活程度降低, 在正常对照者与 ASD 患者中, 前扣带回的活动减弱均与操作的高错误率有关^[16], 即当任务需要执行与习惯性操作不同时, ASD 患者的相关功能脑区活动明显异常, 这一点解释了 ASD 患者的限制性及重复性行为; 而当任务可以收到金钱奖励时, ASD 患者的前扣带回激活显著增加^[17]。ASD 患儿在行为和功能连接层面均与正常儿童无显著性差异, 但是额叶下皮质的连接程度和年龄呈负相关^[18]。

在需要注意力与执行能力的任务中, ASD 患者在额叶-后部区域(颞叶、顶叶、枕叶及小脑)的激活降低, 其中胼胝体的尺寸与额-颞叶的功能连接有关, 顶叶后部的激活程度与 ASD 患者的行为重复刻板呈负相关, 额-顶连接减少与注意力极度分散相关^[19], 提示 ASD 患者相关脑区活动减弱可能是其行为重复刻板的原因, 而注意力极度分散可能使其无法转移兴趣到新事物上, 进而导致兴趣范围狭窄。

5 基础社会加工任务

在面孔加工的任务中, 儿童和成人 ASD 的研究结果基本一致: 梭状回的面孔区和(或)杏仁核普遍呈现低激活。ASD 患儿在看到自己母亲或其他儿童的面孔时, 梭状回的活动正常; 当看到颠倒的面孔时梭状回的激活增加^[20], 这可能与患儿的注意力和兴趣的增加有关。另外, ASD 患者的杏仁核对面孔刺激的适应性减低, 表现出持续激活^[21]; 相对于对图形的应答, 中性面孔可以激活 ASD 患者的前扣带回^[22]。

在一些情绪加工任务中, ASD 儿童或成人在可以自由注视带表情面孔时, 杏仁核、梭状回及相关通路(杏仁核-腹内侧前额叶是情绪调制的网络, 杏仁核-颞叶是设计面孔表达的通路)的激活和功能连接减弱, 且缺乏对不同程度的恐惧表情的回应差异^[23]; 而在需要特别关注面部表情时, 杏仁

核的激活普遍增强, 尤其是当定位靶点越接近眼部时, 杏仁核的激活越强^[24]。对面部进行模糊化处理, ASD 患者对于表达恐惧的肢体语言、大脑的激活与中性情绪无差异^[25]。杏仁核激活增强可能与 ASD 患者在关注表情时的焦虑情绪有关, 说明 ASD 患者对面孔及情绪的加工处理异常; 当对表情的注意力受到限制时, 涉及社会-情感加工的结构激活有所增加。

在社会线索(眼神方向)与非社会线索(箭头方向)介导的应答效应中, 尽管 ASD 患者对于非社会线索与正常对照组的应答相似, 但是在社会线索引导注意力时, 额-顶叶的注意网络、扣带回、视觉区和纹状体的激活程度较正常对照者显著减低^[26]; 在 ASD 患儿应答易化任务和干扰任务时, 对于社会性和非社会性线索的应答脑区与正常儿童的应答脑区相反^[27], 说明社会性刺激可能会影响 ASD 患者正常的脑区功能; 患儿在自发处理社会与非社会交流的线索中发生功能紊乱。

6 复杂社会认知

在评判自身和(或)他人的内在或外在特征任务中, 正常个体在应答有关自身的问题时, 优先需要中扣带皮质和腹侧前额叶; 而 ASD 患者腹侧前额叶在对自身和他人的应答中无差异^[28], 且在静息和评判状态下, 腹侧前额叶皮质、扣带皮质的活动性均较正常人减弱。右侧的颞顶联合区域在正常对照者中选择性地对内在特征评估有更多的应答, 而在 ASD 患者中则缺乏^[29]。腹侧前额叶皮质的自身编码优先的神经环路异常可能是 ASD 自我指涉和社交障碍的关键机制, 颞顶联合区也可能是 ASD 精神障碍的一个重要神经系统。

心智理论与移情作用。心智理论网络主要涉及的脑区有内侧前额叶、前扣带回及右侧颞顶交界区。ASD 患者在归因心理状态时, 心智网络的功能连接低下, 特别是额部的激活程度较正常对照者显著降低^[30], 且只有在自身相关任务时才被激活; 在颞顶区域 ASD 患者缺乏任务相关的选择性激活^[12], 活动性减少, 并与心智理论评估测量能力有关^[30]。对他人的移情作用需要个体的自身情绪意识与镜像系统(额叶)共同参与, 而自我情绪意识的障碍与岛叶区域的低激活有关, ASD 患者用自身异常的情绪状态去应答他人的感受, 可能是其社会交往障碍的原因之一。

7 小结

对于 ASD 患者功能性的研究, 需要进行一系列的测试任务以观察大脑区域性激活及功能连接的变化, 所进行的操作主要是围绕患者的核心症状相关的任务, 研究对象是高功能孤独症及 Asperger 综合症的青少年及成人, 因为这一年龄段的亚群在各种智商层面接近正常人群, 具有良好的可操作性。

ASD 患者额叶、颞叶、顶叶、梭状回及杏仁核在各种任

务中的功能异常,表明其群镜像系统的损害及情感-社会神经网络的活动异常是主要社交障碍的神经机制。而行为重复刻板及兴趣狭窄可能是由抑制控制方面和中央统合方面的障碍所致。

此外,尽管MRI技术的空间分辨率较高,可达到毫米级,但其时间分辨率较低,完成一次扫描往往需要几分钟时间。而大脑中神经元之间的活动和信息传递瞬息万变,因此在用fMRI研究脑功能连接时,可能会错过实时的神经活动;且MRI技术依赖血氧水平,在很大程度上受脉管系统的影响。因此,进行ASD患者脑功能研究时,可以与时间分辨率较高的脑磁图或脑电图相互配合,以得到最佳的研究结果。

参考文献

- [1] Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Acta Paedopsychiatr*, 1968, 35(4): 100-136.
- [2] Weintraub K. The prevalence puzzle: autism counts. *Nature*, 2011, 479(7371): 22-24.
- [3] Mostofsky SH, Powell SK, Simmonds DJ, et al. Decreased connectivity and cerebellar activity in autism during motor task performance. *Brain*, 2009, 132(Pt 9): 2413-2425.
- [4] Koldewyn K, Whitney D, Rivera SM. Neural correlates of coherent and biological motion perception in autism. *Dev Sci*, 2011, 14(5): 1075-1088.
- [5] Takarae Y, Minshew NJ, Luna B, et al. Atypical involvement of frontostriatal systems during sensorimotor control in autism. *Psychiatry Res*, 2007, 156(2): 117-127.
- [6] Gaffrey MS, Kleinhans NM, Haist F, et al. Atypical participation of visual cortex during word processing in autism: an fMRI study of semantic decision. *Neuropsychologia*, 2007, 45(8): 1672-1684.
- [7] Damarla SR, Keller TA, Kana RK, et al. Cortical underconnectivity coupled with preserved visuospatial cognition in autism: evidence from an fMRI study of an embedded figures task. *Autism Res*, 2010, 3(5): 273-279.
- [8] Liu Y, Cherkassky VL, Minshew NJ, et al. Autonomy of lower-level perception from global processing in autism: evidence from brain activation and functional connectivity. *Neuropsychologia*, 2011, 49(7): 2105-2111.
- [9] Shukla DK, Keehn B, Müller RA. Regional homogeneity of fMRI time series in autism spectrum disorders. *Neurosci Lett*, 2010, 476(1): 46-51.
- [10] Soulières I, Dawson M, Samson F, et al. Enhanced visual processing contributes to matrix reasoning in autism. *Hum Brain Mapp*, 2009, 30(12): 4082-4107.
- [11] Brieber S, Herpertz-Dahlmann B, Fink GR, et al. Coherent motion processing in autism spectrum disorder (ASD): an fMRI study. *Neuropsychologia*, 2010, 48(6): 1644-1651.
- [12] Mason RA, Williams DL, Kana RK, et al. Theory of mind disruption and recruitment of the right hemisphere during narrative comprehension in autism. *Neuropsychologia*, 2008, 46(1): 269-280.
- [13] Wang AT, Lee SS, Sigman M, et al. Reading affect in the face and voice: neural correlates of interpreting communicative intent in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 2007, 64(6): 698-708.
- [14] Catarino A, Luke L, Waldman S, et al. An fMRI investigation of detection of semantic incongruities in autistic spectrum conditions. *Eur J Neurosci*, 2011, 33(3): 558-567.
- [15] Tesink CM, Buitelaar JK, Petersson KM. Neural correlates of pragmatic language comprehension in autism spectrum disorders. *Brain*, 2009, 132(Pt 7): 1941-1952.
- [16] Agam Y, Joseph RM, Barton JJ, et al. Reduced cognitive control of response inhibition by the anterior cingulate cortex in autism spectrum disorders. *Neuroimage*, 2010, 52(1): 336-347.
- [17] Schmitz N, Rubia K, van Amelsvoort T, et al. Neural correlates of reward in autism. *Br J Psychiatry*, 2008, 192(1): 19-24.
- [18] Lee PS, Yerys BE, Della Rosa A, et al. Functional connectivity of the inferior frontal cortex changes with age in children with autism spectrum disorders: a fcMRI study of response inhibition. *Cereb Cortex*, 2009, 19(8): 1787-1794.
- [19] Solomon M, Ozonoff SJ, Ursu S, et al. The neural substrates of cognitive control deficits in autism spectrum disorders. *Neuropsychologia*, 2009, 47(12): 2515-2526.
- [20] Bookheimer SY, Wang AT, Scott A, et al. Frontal contributions to face processing differences in autism: evidence from fMRI of inverted face processing. *J Int Neuropsychol Soc*, 2008, 14(6): 922-932.
- [21] Kleinhans NM, Johnson LC, Richards T, et al. Reduced neural habituation in the amygdala and social impairments in autism spectrum disorders. *Am J Psychiatry*, 2009, 166(4): 467-475.
- [22] Dichter GS, Felder JN, Bodfish JW. Autism is characterized by dorsal anterior cingulate hyperactivation during social target detection. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 2009, 4(3): 215-226.
- [23] Ashwin E, Baron-Cohen S, Wheelwright S, et al. Differential activation of the amygdala and the 'social brain' during fearful face-processing in Asperger syndrome. *Neuropsychologia*, 2007, 45(1): 2-14.
- [24] Perlman SB, Hudac CM, Pegors T, et al. Experimental manipulation of face-evoked activity in the fusiform gyrus of individuals with autism. *Soc Neurosci*, 2011, 6(1): 22-30.
- [25] Grèzes J, Wicker B, Berthoz S, et al. A failure to grasp the affective meaning of actions in autism spectrum disorder subjects. *Neuropsychologia*, 2009, 47(8-9): 1816-1825.
- [26] Greene DJ, Colich N, Iacoboni M, et al. Atypical neural networks for social orienting in autism spectrum disorders.

(下转第633页)

- [14] Weller GE, Villanueva FS, Tom EM, et al. Targeted ultrasound contrast agents: in vitro assessment of endothelial dysfunction and multi-targeting to ICAM-1 and sialyl Lewisx. *Biotechnol Bioeng*, 2005, 92(6): 780-788.
- [15] Kaufmann BA, Sanders JM, Davis C, et al. Molecular imaging of inflammation in atherosclerosis with targeted ultrasound detection of vascular cell adhesion molecule-1. *Circulation*, 2007, 116(3): 276-284.
- [16] Wei K. Future applications of contrast ultrasound. *J Cardiovasc Ultrasound*, 2011, 19(3): 107-114.
- [17] 陈智毅, 谢明星. 超声靶向破坏微泡技术的应用进展. *中国医学影像技术*, 2010, 26(9): 1790-1792.
- [18] Lawrie A, Brisken AF, Francis SE, et al. Microbubble-enhanced ultrasound for vascular gene delivery. *Gene Ther*, 2000, 7(23): 2023-2027.
- [19] 马小五, 张平洋, 王沛. 靶向超声介导血管内皮生长因子基因转染对兔损伤动脉血管内皮功能的影响. *临床超声医学杂志*, 2011, 13(9): 577-580.
- [20] 杨文凯, 陈庆, 杨春丽, 等. 六氟化硫微泡介导人脂联素基因兔主动脉内转染及表达. *中国组织工程研究*, 2012, 16(15): 2704-2708.
- [21] Zhou J, Wang Y, Xiong Y, et al. Delivery of TFPI-2 using ultrasound with a microbubble agent (SonoVue) inhibits intimal hyperplasia after balloon injury in a rabbit carotid artery model. *Ultrasound Med Biol*, 2010, 36(11): 1876-1883.
- [22] 张群霞, 王志刚, 冉海涛, 等. 超声微泡介导 VEGF 基因治疗下肢血管闭塞. *中国医学影像技术*, 2005, 21(4): 507-509.
- [23] 吴长君, 张春梅, 刘兴汉, 等. 超声爆破微泡介导内皮抑素基因抑制兔颈动脉粥样硬化的实验研究. *中华超声影像学杂志*, 2011, 20(2): 159-163.

【收稿日期】2012-08-03 【修回日期】2013-06-27

(责任编辑 唐洁)

(上接第630页)

- Neuroimage, 2011, 56(1): 354-362.
- [27] Vaidya CJ, Foss-Feig J, Shook D, et al. Controlling attention to gaze and arrows in childhood: an fMRI study of typical development and autism spectrum disorders. *Dev Sci*, 2011, 14(4): 911-924.
- [28] Lombardo MV, Chakrabarti B, Bullmore ET, et al. Atypical neural self-representation in autism. *Brain*, 2010, 133(Pt 2): 611-624.
- [29] Lombardo MV, Chakrabarti B, Bullmore ET, et al. Specialization of right temporo-parietal junction for mentalizing and its relation to social impairments in autism. *Neuroimage*, 2011, 56(3): 1832-1838.
- [30] Kana RK, Keller TA, Cherkassky VL, et al. Atypical frontal-posterior synchronization of theory of mind regions in autism during mental state attribution. *Soc Neurosci*, 2009, 4(2): 135-152.

【收稿日期】2012-12-07 【修回日期】2013-07-16

(责任编辑 张春辉)