

· 儿童少年心理卫生 ·

性别因素在孤独症发病中的作用 (综述)*

徐新杰 张嵘

(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 通信作者: 张嵘 zhangrong@bjmu.edu.cn)

【摘要】 孤独症是一类病因未明的广泛性发育障碍性疾病, 男性孤独症患病率明显高于女性, 且患者大脑、心理和行为常表现出一定的极端雄性化倾向。本文对性别差异与孤独症发病的相关理论和研究进展进行了简要概述, 并分析了性激素影响孤独症发病可能机制, 希望能够对孤独症的预防和诊疗提供帮助。

【关键词】 性激素; 孤独症; 社交障碍; 综述

中图分类号: R749.94 文献标识码: A 文章编号: 1000-6729(2012)006-0455-05

doi: 10.3969/j.issn.1000-6729.2012.06.012

(中国心理卫生杂志, 2012, 26(6): 455-459.)

Role of sex differences in pathogenesis of autism: A review

XU Xin-Jie, ZHANG Rong

Neuroscience Research Institute, Peking University; Department of Neurobiology, Peking University Health Science Center; Key Laboratory for Neuroscience of the Ministry of Education, China; Key Laboratory for Neuroscience of the Ministry of Health, Beijing 100191, China

Corresponding author: ZHANG Rong, zhangrong@bjmu.edu.cn

【Abstract】 Autism is a pervasive developmental disorder with an unexplained etiology, and the prevalence of autism is strongly biased towards males. The brain, psychology and behaviors of patients also show kind of extreme masculinization. In this paper, theories and researches related to sex differences and autism were summarized and the effect of sex hormones on the pathogenesis of autism and its possible mechanisms were analyzed.

【Key words】 sex hormone; autism; social impairments; review

(Chin Ment Health J, 2012, 26(6): 455-459.)

孤独症谱系障碍 (autism spectrum disorders, ASDs) 是一类发病于儿童早期的广泛性神经精神发育障碍性疾病。目前认为, 该谱系障碍主要包括典型孤独症、Rett 综合征、童年瓦解性精神障碍、Asperger 综合征和未分类的广泛发育障碍 (pervasive developmental disorder-not otherwise specified, PDD-NOS) 等^[1]。流行病学调查显示, 美国儿童 ASDs 的患病率约为 1%^[2]; 我国尚未进行过系统的流行病学调查, 但估计患病人数约有 400 万~1000 万^[3]。目前, 孤独症发病的精确机制尚未明确, 主要推测与遗传因素 (如致病基因突变、拷

贝数变异等) 和环境因素 (如产前病毒感染、父母生育年龄偏高等) 的共同作用有关^[4-5]; 在治疗方面, 现阶段主要采用行为矫正, 至今尚无有效的特异性疗法^[6-7]。因此, 从病因学上揭示孤独症的发病机制并以此为靶点寻找有效的治疗手段在孤独症的诊断、治疗和预防中显得尤为重要。

孤独症在患病率上存在明显的性别差异, 性别因素在孤独症发病中的作用一直受到研究者的重视。近年来, 性激素在人类大脑性别分化过程中所发挥的重要作用逐渐揭示, 其与孤独症发病的关系亦引起广泛关注, 并成为新的研究热点。笔者以

* 基金项目: 国家自然科学基金 (30973832)

“性激素/sex hormones”（包括雌激素/estrogen、雄激素/androgen）、“性别/sex differences”和“孤独症（自闭症）/autism”为关键词对国内外数据库（维普中国科技期刊数据库、中国生物医学文献数据库、PubMed、embase）进行检索，筛选合并后共得到 504 篇文献，含综述 47 篇、研究性论文 457 篇（其中人体研究 441 篇）。所有文献中，近 5 年论文数占 54.2%，且多为国外报道，而国内目前尚缺乏相关问题的系统研究报道和涉及性激素影响孤独症发病及其生物学机制的综述。本文主要对孤独症发病中性别因素所起作用的相关理论和研究进展进行了总结，并对性激素影响孤独症发病的生物学机制进行初步分析，希望能够对孤独症的诊疗和预防提供帮助。

1 人类心理、行为的性别分化与 E-S 理论

1.1 人类心理和行为的性别分化

人类的性别分化表现在多个层面上，如生理层面、心理层面和行为层面等。男女两性在心理和行为模式上的不同特点在不同年龄阶段均有所表现。例如整体而言，童年时期，男孩往往更喜欢汽车等机械类玩具，倾向于对玩具进行组装拆卸，女孩往往更喜欢娃娃等玩偶类玩具，倾向于与玩偶进行情感交流和社会角色扮演；成年后，男性一般在数学、物理学、工程学、空间识别和工具制造等方面更有优势，而女性一般在语言运用、社会交往、情感解析和教育护理等方面更有优势^[8-9]。

造成上述心理行为模式存在性别差异的原因除生物因素外，也可能受到抚养方式、成长经验和性别认同等的影响。为尽量排除其他因素的干扰，Connellan 等人对出生后 24 小时内的婴儿进行观察，发现当在其面前同时展示一张面容和机械移动体时，男婴有更多的时间注视机械移动体，而女婴有更多的时间注视面容^[10]；Alexander 等人以长尾猴为研究对象，发现雄性倾向选择玩具卡车，而雌性倾向选择玩具娃娃^[11]。这表明生物因素在心理和行为模式的性别分化中具有重要作用。

1.2 心理性别差异的 E-S 理论

Baron-Cohen 等在 2002 年曾提出一项有关心理性别差异的共情化 - 系统化（Empathizing-Systemizing, E-S）理论^[12]。共情化（empathizing）又称同理心，是指辨识他人心理状态并反馈以恰当的情

绪，能够预测他人的行为并做出合适的反应；系统化（systemizing）是指分析系统的运行规律，以预测系统行为并推断支配系统的输入 - 处理 - 输出规则^[13]。根据共情化和系统化间的差异，E-S 理论可将个体分为 S 型（S > E）、E 型（E > S）和 B 型（E = S），此外亦存在极端性的 S >> E 或者 E >> S 型。相对而言，男性系统化得分较高，多属 S 型；女性共情化得分较高，多属 E 型^[14]。

2 孤独症行为与大脑雄性化

2.1 孤独症患病率的性别差异

孤独症谱系障碍在患病率上存在显著的性别差异，男性发病率明显高于女性^[15]。在 ASDs 各亚类中，典型孤独症患病的男女比例为 4:1^[16]，而对于 Asperger 综合征该比例更可高达 11:1^[17]。（Rett 综合征目前似乎仅见于女性，具体讨论见下文。）这种患病率男性高于女性的状况，也存在于如注意缺陷多动障碍（attention-deficit/hyperactivity disorder, ADHD）、抽动秽语综合征（Tourette syndrome）等其他神经精神发育障碍性疾病中^[18]。目前，导致孤独症患病率存在性别差异的原因尚未明确，不同学者曾提出与遗传有关的 X/Y 染色体相关理论和与发育环境有关的胚胎雄性化理论等，其中 X/Y 染色体相关理论主要基于男女两性染色体核型的不同（正常男性 46, XY；正常女性 46, XX）从遗传学的角度对孤独症患病率的性别差异进行解释^[19]，而胚胎雄性化理论主要着眼于发育环境。

2.2 孤独症行为的雄性化特征

作为一类谱系障碍，尽管 ASDs 不同亚类下患者的表现并不完全相同，但患者往往表现出下述多个或全部症状：语言障碍、社会交往障碍、兴趣范围狭窄和刻板重复行为等^[1]。上述症状提示在性别分化上女性优势行为的障碍和共情化（empathizing）能力的降低。

以 Asperger 综合征为例，患者存在社会交往障碍和兴趣范围狭窄，但语言功能正常，智商等同或高于常人^[1]。AS 患者表现出明显的共情化能力降低、系统化能力正常或增强的特点。例如，与正常对照相比，患者在情绪识别测试、“失礼/失言”测试（“faux pas” test）等一系列社会性测试中得分较低，而在空间测试、嵌入图形测试中得分较

高^[12, 20]。典型孤独症和 PDD-NOS 患者也表现出类似的特征^[21]。

上述 ASDs 症状特点使患者在 E-S 理论分类中多处于 S 型或极端 S 型 ($S \gg E$)。在行为的性别分化上, 患者多表现出女性优势行为障碍、男性优势行为正常或增强的现象。患者的行为特征似乎体现出一种极端雄性化的特点。因此, 有关孤独症发病的 EMB 理论受到研究者的广泛重视。

2.3 孤独症发病的 EMB 理论

EMB (extreme male brain) 理论认为孤独症症状是一种大脑过度雄性化的体现, 对应 E-S 理论中共情化的损伤和系统化的增强^[22]。该理论与 X/Y 染色体相关理论和发育环境相关的胚胎雄性化理论等相互补充^[19], 自提出以来便受到研究者的广泛重视并不断发展完善, 目前已获得大量研究结果的支持。本文将从神经解剖、脑功能以及心理认知等层面对相关进展进行简要概述。

正常情况下, 男女两性间在神经解剖的许多方面存在群体差异, 而孤独症患者中某些神经解剖异常则表现出极端雄性化的特点。例如, 整体而言男性大脑体积约比女性大 10%, 该差异主要是由于白质含量不同所造成^[23]; 而对孤独症儿童的研究发现其头围和全脑体积均大于正常对照, 且脑体积的增大主要源于白质的异常增多^[24]。其次, 男性大脑左右半球间的不对称性高于女性, 这种不对称性在孤独症大脑结构中更加明显; 而与女性相比, 男性较小的胼胝体体积在孤独症患者中则进一步减小^[13, 19]。此外, 作为调节情绪的重要核团, 杏仁核被认为与社交焦虑和恐惧情绪密切相关。研究发现, 儿童期男性杏仁核体积较女性大, 而与正常对照相比, 孤独症儿童杏仁核体积的异常增大即使在进行了全脑体积校正后仍然存在^[25]。而在女性中较大的大脑外侧裂语言区在孤独症患者群体中体积最小^[26]。因此, 孤独症患者的神经解剖表现出极端雄性化的特点, 且这些结构异常可能与个体的社会交往障碍、语言障碍等典型症状相关。

孤独症患者大脑极端雄性化的特点不仅表现在神经解剖结构上, 即使在大脑功能和心理认知水平上也有所体现。例如, 在静息状态下, 相对于女性而言男性的默认模式网络 (default mode network, DMN) 功能联系偏低, 而孤独症患者这种 DMN 联系度则更低^[27]。功能性核磁共振 (functional

magnetic resonance imaging, fMRI) 研究发现, 在执行相关任务时女性脑区激活多表现为双侧和多区域的, 而孤独症患者脑区激活多为单侧和局部的^[19]。与此相关的研究发现, 孤独症大脑中不但联系左右半球的胼胝体偏小, 而且异常增多的白质呈现出短程投射增多和远程投射减少的特点^[13]。这种投射异常可能与患者共情化 (涉及多个脑区对信息进行整合) 障碍和系统化 (涉及对局部细节的注意) 增强有关, 但尚需进一步证实。此外, 在女性较擅长的眼部情绪识别任务中, 男性双侧额下回的活动度偏低, 孤独症患者在执行此任务时该脑区活动度更低^[28]。在一系列孤独症诊断评估检测如儿童孤独症谱系测试 (Childhood Autism Spectrum Test, CAST)、孤独症谱系商数 (Autism Spectrum Quotient, AQ)、社会性反应量表 (Social Responsiveness Scale, SRS) 中, 也均有孤独症 > 男性 > 女性的得分趋势^[29-31]。上述结果体现出孤独症患者在脑功能和心理认知水平上的极端雄性化特点, 但这些研究多选用智商正常或偏高的 AS 或典型孤独症患者作为受试, 相关结论对其他类型的孤独症患者是否适用尚需进一步评估。

3 性激素与孤独症发病的关系及可能机制

3.1 性激素异常与孤独症发病间的关系

目前已有大量研究表明性激素异常与孤独症发病之间存在密切关系。例如, 患有先天性肾上腺增生 (congenital adrenal hyperplasia, CAH) 的女性在出生前暴露于高水平的雄激素环境, 出生后与正常对照相比有更高的 AQ 得分和更多的孤独症相关特性^[32-33]; 其他雄激素异常增高的疾病如多囊卵巢综合征、妇女多毛症等在患有孤独症的女性中发病率也比较高^[19, 34]。尽管孤独症在女性中发病率较低, 但女性一旦患病 (如 Rett 综合征) 则各方面异常往往较严重。患有孤独症的男性不但青春期提前且在青春期雄激素水平较高^[35], 女性孤独症患者则存在月经初潮推迟的现象^[36]。造成上述现象的具体原因目前尚不清楚, 但已有研究显示孤独症患者中作为内分泌活动调节中枢的下丘脑存在异常^[37]。

其他一些较间接的证据也提示性激素可能在孤独症发病中具有重要作用。如男性食指与无名指数长度比例比女性低, 而在孤独症人群中这种比值则更

低^[32]；目前认为该比值受到胚胎睾酮（fetal testosterone, fT）的影响，羊水检测中也表明孤独症组睾酮水平较高，且睾酮水平升高与孤独症特性相关^[38]，提示孤独症儿童生前可能暴露于高水平的雄激素环境中。对动物的研究发现，雄性大鼠比雌性大鼠在放射臂和水迷宫试验中表现明显要好，但如果在出生时对雄性进行阉割或对雌性给予睾酮后，这种性别差异将会消除^[39]，说明性激素与个体的行为表现存在联系。此外，一些与性激素合成、代谢和运输相关的基因如 DHCR7、SLC25A12、CYP17A1 的变异也被证实与孤独症有关^[40-41]。

3.2 性激素影响孤独症发病的可能机制

目前孤独症发病的具体机制尚未明确，因此有关性激素影响孤独症的详细机制只能通过现有研究进行简单推论。

雌激素和雄激素对神经系统的发育和功能具有重要调节作用。如雌激素对神经元具有重要的保护作用，参与调节树突棘的生长和突触稳定性的维持^[42]；雄激素可调节发育期下丘脑视前区（sexually dimorphic nucleus of the preoptic area, SDN-POA）等脑区的细胞凋亡，对神经连接、神经细胞的分化和星形细胞复杂性也有调控作用^[13]。性激素编码基因的变异^[40]和性激素水平的异常（雄激素水平升高）^[41]均发现与孤独症发病有关。但最新的研究表明，单纯的遗传因素只占孤独症发病原因的 37%，而环境等非遗传因素占 55%^[43]，提示独立于基因变异等 DNA 序列改变的其他因素在孤独症发病中扮演重要角色。

雌激素和雄激素可对多种基因的转录水平进行调控。例如，作为一种脂溶性小分子，睾酮可轻易地跨过血脑屏障和细胞膜，与胞质内的雄激素受体（androgen receptor, AR）结合后进入细胞核，在核内与 DNA 结合影响相关基因的转录。与此类似，雌激素也可与其受体 ER- α 或 ER- β 并影响转录。现已证明，催产素受体基因上游存在雌激素调控位点^[44]，且雌激素受体与催产素及其受体转录水平存在明显的正相关^[45]；而在正常人和孤独症患者群体中，催产素对社会交往功能均有良好的正向调节作用，催产素系统功能异常可能与孤独症患者社交障碍有关^[46]。性激素对加压素等其他与社交相关的神经递质的调控也有报道^[45]。此外，在

芳香酶（aromatase）的作用下，睾酮可在靶细胞内转化为雌二醇。研究者在孤独症患者脑内发现一种称为维甲酸相关孤儿受体 α （retinoic acid-related orphan receptor- α , RORA）的基因表达水平降低，该基因表达水平的下降可导致芳香酶的下降，由此引起睾酮的积聚和雌二醇的缺乏^[47]。

雌激素和雄激素也可影响某些基因的甲基化状态。甲基化是一种发生在 CpG 位点的表观遗传学修饰；某些基因上游存在较密集的 CpG 岛，基因功能易受到甲基化的影响。甲基化水平的升高往往导致基因功能的下降。目前已有大量研究证实孤独症患者中许多重要基因存在异常的甲基化模式^[48]。对大鼠的研究发现，性激素可影响加压素编码基因启动子区的甲基化状态，进而改变基因的转录水平^[49]；而加压素已被证实与大鼠的社会识别有关^[50]。

上述一系列结果表明，性激素可通过多种方式对个体的神经功能和社会交往产生影响，但有关性激素影响孤独症发病的详细机制尚需进一步研究。

4 展望

目前，已有大量证据表明性别因素与孤独症发病之间存在密切关系，性激素在孤独症发病中的重要作用也日益受到研究者的重视。随着相关研究的不断深入，性激素影响孤独症的具体生物机制正不断阐明。相信这些工作定能为孤独症的诊断、治疗和预防提供极大的帮助。

参考文献

- [1] Fred RV, Lisa AW. A practical guide to autism—what every parent, family, and teacher needs to know [M]. Hoboken: John Wiley & Sons, 2009: 1–24.
- [2] Fombonne E. Epidemiology of pervasive developmental disorders [J]. *Pediatr Res*, 2009, 65(6): 591–598.
- [3] 樊越波, 揭晓峰, 邹小兵. 孤独症患病率回顾 [J]. *中国儿童保健杂志*, 2008, 16(4): 439–440.
- [4] Harony H, Wagner S. The contribution of oxytocin and vasopressin to mammalian social behavior: potential role in autism spectrum disorder [J]. *Neurosignals*, 2010, 18(2): 82–97.
- [5] Rutter ML. Progress in understanding autism: 2007–2010 [J]. *J Autism Dev Disord*, 41(4): 395–404.
- [6] 李春明. 自闭症的预防和治疗方法 [J]. *现代生物医学进展*, 2009, 9(11): 2162–2167.
- [7] 刘靖, 马俊红, 杨文. 儿童孤独症精神药物治疗研究的系统回顾 [J]. *中国儿童保健杂志*, 2010, 18(10): 732–735.
- [8] McClure EB. A meta-analytic review of sex differences in facial expression processing and their development in infants, children, and adolescents [J]. *Psychol Bull*, 2000, 126(3): 424–453.
- [9] Lawson J, Baron-Cohen S, Wheelwright S. Empathising and systemising in adults with and without Asperger syndrome [J]. *J Au-*

- tism Dev Disord,2004,34(3): 301-310.
- [10] Connellan J, Baron-Cohen S, Wheelwright S, et al. Sex differences in human neonatal social perception[J]. *Infant Behav Dev*,2000,23(1): 113-118.
- [11] Alexander MG, Hines M. Sex differences in response to children's toys in nonhuman primates (*Cercopithecus aethiops sabaeus*) [J]. *Evolut Human Behav*,2002,23: 467-479.
- [12] Baron-Cohen S. The extreme male brain theory of autism [J]. *Trends Cogn Sci*,2002,6(6): 248-254.
- [13] Baron-Cohen S, Knickmeyer RC, Belmonte MK. Sex differences in the brain: implications for explaining autism [J]. *Science*,2005,310(5749): 819-823.
- [14] Baron-Cohen S. Autism: the empathizing-systemizing (E-S) theory [J]. *Ann N Y Acad Sci*,2009,1156: 68-80.
- [15] Fombonne E. The changing epidemiology of autism [J]. *J Appl Res Intellect Disabil*,2005,18(4): 281-294.
- [16] Chakrabarti S, Fombonne E. Pervasive developmental disorders in preschool children [J]. *JAMA*,2001,285(24): 3093-3099.
- [17] Gillberg C, Cederlund M, Lamberg K, et al. Brief report: "The autism epidemic". The registered prevalence of autism in a Swedish urban area [J]. *J Autism Dev Disord*,2006,36(3): 429-435.
- [18] Rutter M, Caspi A, Moffitt TE. Using sex differences in psychopathology to study causal mechanisms: unifying issues and research strategies [J]. *J Child Psychol Psychiatry*,2003,44(8): 1092-1115.
- [19] Baron-Cohen S, Lombardo MV, Auyeung B, et al. Why Are Autism Spectrum Conditions More Prevalent in Males? [J]. *PLoS Biol*,2011,9(6): e1001081.
- [20] Golan O, Baron-Cohen S, Hill J. The Cambridge mindreading (CAM) face-voice battery: Testing complex emotion recognition in adults with and without Asperger syndrome [J]. *J Autism Dev Disord*,2006,36(2): 169-183.
- [21] Baron-Cohen S, Jolliffe T, Mortimore C, et al. Another advanced test of theory of mind: evidence from very high functioning adults with autism or Asperger syndrome [J]. *J Child Psychol Psychiatry*,1997,38(7): 813-822.
- [22] Baron-Cohen S. Empathizing, systemizing, and the extreme male brain theory of autism [J]. *Prog Brain Res*,2010,186: 167-175.
- [23] Giedd JN. The teen brain: insights from neuroimaging [J]. *J Adolesc Health*,2008,42(4): 335-343.
- [24] Hazlett HC, Poe M, Gerig G, et al. Magnetic resonance imaging and head circumference study of brain size in autism-birth through age 2 years [J]. *Arch Gen Psychiatry*,2005,62(12): 1366-1376.
- [25] Kim JE, Lyoo IK, Estes AM, et al. Laterobasal amygdalar enlargement in 6-to 7-year-old children with autism spectrum disorder [J]. *Arch Gen Psychiatry*,2010,67(11): 1187-1197.
- [26] Rojas DC, Camou SL, Reite ML, et al. Planum temporale volume in children and adolescents with autism [J]. *J Autism Dev Disord*,2005,35(4): 479-486.
- [27] Assaf M, Jagannathan K, Calhoun VD, et al. Abnormal functional connectivity of default mode sub-networks in autism spectrum disorder patients [J]. *Neuroimage*,2010,53(1): 247-256.
- [28] Baron-Cohen S, Ring HA, Wheelwright S, et al. Social intelligence in the normal and autistic brain: an fMRI study [J]. *Eur J Neurosci*,1999,11(6): 1891-1898.
- [29] Williams JG, Allison C, Scott FJ, et al. The Childhood Autism Spectrum Test (CAST): sex differences [J]. *J Autism Dev Disord*,2008,38(9): 1731-1739.
- [30] Baron-Cohen S, Wheelwright S, Skinner R, et al. The Autism-Spectrum Quotient (AQ): evidence from Asperger syndrome/high-functioning autism, males and females, scientists and mathematicians [J]. *J Autism Dev Disord*,2001,31(1): 5-17.
- [31] Constantino JN, Todd RD. Intergenerational transmission of sub-threshold autistic traits in the general population [J]. *Biol Psychiatry*,2005,57(6): 655-660.
- [32] Falter CM, Plaisted KC, Davis G. Male brains, androgen, and the cognitive profile in autism: convergent evidence from 2D: 4D and congenital adrenal hyperplasia [J]. *J Autism Dev Disord*,2008,38(5): 997-998.
- [33] Jordan-Young RM. Hormones, context, and "Brain Gender": a review of evidence from congenital adrenal hyperplasia [J]. *Soc Sci Med*,2011, doi: 10.1016/j.socscimed.2011.08.026.
- [34] Ingudomnukul E, Baron-Cohen S, Wheelwright S, et al. Elevated rates of testosterone-related disorders in women with autism spectrum conditions [J]. *Horm Behav*,2007,51(5): 597-604.
- [35] Tordjman S, Ferrari P, Sulmont V, et al. Androgenic activity in autism [J]. *Am J Psychiatry*,1997,154(11): 1626-1627.
- [36] Knickmeyer RC, Wheelwright S, Hoekstra R, et al. Age of menarche in females with autism spectrum conditions [J]. *Dev Med Child Neurol*,2006,48(12): 1007-1008.
- [37] Kurth F, Narr KL, Woods RP, et al. Diminished gray matter within the hypothalamus in autism disorder: a potential link to hormonal Effects? [J]. *Biol Psychiatry*,2011,70(3): 278-282.
- [38] Auyeung B, Baron-Cohen S, Ashwin E, et al. Fetal testosterone and autistic traits [J]. *Br J Psychol*,2009,100(Pt 1): 1-22.
- [39] Roof RL, Zhang Q, Glasier MM, et al. Gender-specific impairment on morris water maze task after entorhinal cortex lesion [J]. *Behav Brain Res*,1993,57(1): 47-51.
- [40] Chakrabarti B, Dudbridge F, Kent L, et al. Genes related to sex steroids, neural growth, and social-emotional behavior are associated with autistic traits, empathy, and Asperger syndrome [J]. *Autism Res*,2009,2(3): 157-177.
- [41] Ruta L, Ingudomnukul E, Taylor K, et al. Increased serum androstenedione in adults with autism spectrum conditions [J]. *Psychoneuroendocrinology*,2011,36(8): 1154-1163.
- [42] Woolley CS. Effects of estrogen in the CNS [J]. *Curr Opin Neurobiol*,1999,9(3): 349-354.
- [43] Hallmayer J, Cleveland S, Torres A, et al. Genetic heritability and shared environmental factors among twin pairs with autism [J]. *Arch Gen Psychiatry*,2011,68(11): 1095-1102.
- [44] Harony H, Wagner S. The contribution of oxytocin and vasopressin to mammalian social behavior: potential role in autism spectrum disorder [J]. *Neurosignals*,2010,18(2): 82-97.
- [45] Murakami G, Hunter RG, Fontaine C, et al. Relationships among estrogen receptor, oxytocin and vasopressin gene expression and social interaction in male mice [J]. *Eur J Neurosci*,2011,34(3): 469-477.
- [46] 张嵘,徐新杰,韩济生. 催产素在孤独症患者社交障碍中的作用及治疗潜能(综述) [J]. *中国心理卫生杂志*,2011,25(6): 464-467.
- [47] Sarachana T, Xu MY, Wu RC, et al. Sex hormones in autism: androgens and estrogens differentially and reciprocally regulate RO-RA, a novel candidate gene for autism [J]. *Plos One*,2011,6(2): e17116.
- [48] Nguyen A, Rauch TA, Pfeifer GP, et al. Global methylation profiling of lymphoblastoid cell lines reveals epigenetic contributions to autism spectrum disorders and a novel autism candidate gene, RO-RA, whose protein product is reduced in autistic brain [J]. *Faseb J*,2010,24(8): 3036-3051.
- [49] Auger CJ, Coss D, Auger AP, et al. Epigenetic control of vasopressin expression is maintained by steroid hormones in the adult male rat brain [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*,2011,108(10): 4242-4247.
- [50] Tobin VA, Hashimoto H, Wacker DW, et al. An intrinsic vasopressin system in the olfactory bulb is involved in social recognition [J]. *Nature*,2010,464(7287): 413-417.

编辑: 赵志宇

2011-12-30 收稿