

网络出版时间: 2019-3-26 13:46 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20190322.1759.032.html>

◇ 综 述 ◇

催产素对自闭症谱系障碍社会功能的调节作用及其神经机制

黄万岭^{1,2,3} 张 龙^{1,2,3} 综述 汪 凯^{1,2,3} 审校

摘要 自闭症谱系障碍(ASD)患者的核心症状是社会功能受损,主要包括社会交往障碍、言语交流困难以及重复刻板的行为等。ASD患者确诊的人数连年增长,而临床上缺乏有效的干预和治疗方法。研究显示催产素可以有效地改善社会认知功能,对ASD患者的社会信息加工能力、共情能力以及社会交流能力有着明显的改善作用。揭示催产素对ASD患者的调节作用和神经机制不仅有助于更加深入地了解ASD的发病机制,同样也有着重要的临床治疗意义。

关键词 催产素;自闭症谱系障碍;社会功能;神经机制

中图分类号 R 749.74

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2019)04-0659-03

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2019.04.032

自闭症谱系障碍(autism spectrum disorder, ASD)患者的社会功能受损严重,主要包括三个方面:社会交往障碍、语言交流困难及重复刻板的行为等^[1]。最新的美国流行病学研究^[2]显示每59名儿童中就有一人患有自闭症谱系障碍。研究^[3]显示催产素对社会功能有着明显的改善作用,催产素作为一种可能的治疗手段被应用到了治疗自闭症的研究领域中来。催产素对社会功能的改善作用受到了很多因素的影响,例如环境和个人因素等^[4]。同时功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)、弥散张量成像等脑成像技术的成熟,给学者们提供了一种更加深入和高效的方法来对ASD患者的神经机制进行研究。该文将从催产素干预ASD患者社会功能的三个方面进行综述。

1 催产素改善ASD患者对社会信息的加工能力

对社会信息进行有效的加工是社会功能的一个

重要的方面,可以帮助理解他人的想法、进行更好地社会交往。根据ASD患者的临床表现,人们可以观察到他们对社会信息有着明显的漠视,学者们发现无论是正常人还是ASD患者,催产素对其社会信息加工能力有着明显的提高作用。通过两者之间的脑区比较,有助于人们探究ASD患者为什么会表现出对周围环境漠不关心这种现象及其背后的神经机制。

催产素可以有效地提高正常人对面部信息的感知、对眼区的注视等。Hubble et al^[5]的实验要求被试观看一个可以引起人情绪反应的人物小短片,运用眼动仪来追踪40名正常成年男性的注视部位及时间,研究结果显示被试在接受24 IU催产素干预后,被试的目光停留在短片中人物眼睛周围的时间增长。相似地,Auyeung et al^[6]也运用眼动仪的方法发现催产素提高了ASD患者对眼睛及周围区域的注视时间。除此之外,Hollander et al^[7]发现催产素可以提高ASD患者对社会信息的加工和记忆能力。一项对15名成年ASD患者的双盲随机对照交叉催产素试验显示,接受单次催产素和安慰剂静脉注射的患者对情感语言的理解能力得到增强,但是在间隔至少1周后对这些患者进行重测,只有接受催产素干预的患者仍然保持着较高的理解能力,而在第2次干预之后,只有催产素可以有效地提高患者的理解能力。这些研究表明ASD患者异常的表现一部分来源于其对社会信息的感知、加工、记忆的能力都出现了下降,催产素通过提高ASD患者的这些能力从而达到治疗效果。

催产素的治疗可能与早期视觉加工皮层有关。Andari et al^[8]运用fMRI观测20名成年ASD患者观看人的面部和几何图形时的大脑活动,结果显示经过单次24 IU经鼻喷雾催产素的干预之后,ASD患者观看人的面部这一社会信息时的右侧枕下回、左侧枕中回、左侧梭状回等脑区的活动度提高,这些脑区是大脑中的早期视觉加工皮层。Gordon et al^[9]研究发现催产素不仅仅提高了ASD患者大脑中相应的感知皮层来提高其对社会信息的感知能力,还增

2018-10-22 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:31571149、91432301)

作者单位:安徽医科大学第一附属医院¹神经内科、²认知与神经精神疾病安徽省重点实验室,合肥 230022

³安徽省神经精神疾病与心理健康协同创新中心,合肥 230022

作者简介:黄万岭,男,硕士研究生;

汪 凯,男,教授,主任医师,博士生导师,责任作者,E-mail: wangkai1964@126.com

强了皮层与边缘奖赏系统的功能连接。研究运用 fMRI 观测 21 名 8 ~ 16.5 岁的 ASD 患者对生物运动的感知能力,结果显示单次 24 IU 经鼻喷雾催产素干预不仅仅提高了右侧后颞上沟周围脑区的皮层活动度,同时也提高了前额叶(腹侧前额叶、眶额叶)和边缘奖赏系统的功能连接,这可以提高患者进行社会信息感知时的兴趣并从中得到快乐的奖赏。综上所述,催产素调节了 ASD 患者中有关社会信息感知、加工脑区的活动度以及提高与边缘奖赏系统的功能连接从而影响了其对社会信息的加工能力。

2 催产素增强 ASD 患者的共情能力

共情指个体感知或想象他人的情感,并部分体验到他人感受的心理过程^[10]。ASD 患者的共情能力存在着明显的受损^[11],许多的研究^[12-15]表明催产素可以提高正常人的共情能力,Guastella et al^[16]发现催产素可以提高 ASD 患者的共情能力。他们对 16 名男性青少年 ASD 患者进行了双盲随机对照交叉催产素试验,ASD 患者在接受单次 18 IU 或者 24 IU 经鼻喷雾催产素或者安慰剂干预之后进行读心实验任务,结果显示催产素可以有效地提高自闭症患者对面部表情的识别能力。Althaus et al^[17]运用心电图(electrocardiograph, ECG)、事件相关电位(event-related potential, ERP)等方法测量了 31 名男性 ASD 患者和 30 名男性健康者观看情绪图片前后的 ECG 和 ERP 反应。在接受单次 24 IU 经鼻喷雾催产素干预之后被试对情绪图片刺激更加敏感, ECG 观测结果提示被试在接受催产素干预之后出现了更大幅度的心脏诱发反应, ERP 结果显示被试的持续性顶叶皮层兴奋性提高,催产素可以提高 ASD 患者的共情能力。这些实验结果提示, ASD 患者的共情能力与社会信息加工能力相似,出现了感知、加工等方面的受损。催产素通过改善这些功能来提高 ASD 患者对他人情绪的感知与理解能力从而引起更大的情绪反应,最终表现出与正常人相似的感情丰富的内心世界。

Aoki et al^[18]运用 fMRI 对一组 17 名成年男性 ASD 患者组和正常对照组扫描后发现, ASD 患者组在揣测他人的情绪时,右前脑岛和后颞上沟脑区的活跃度与正常对照组相比更低。在另一组 20 名成年男性 ASD 患者的单次 24 IU 催产素干预之后, ASD 患者理解他人情绪的正确率得到了提高,与之一致的是在催产素干预之后这两个脑区的活动度也相应的得到了提高,这一结果提示这两个脑区可能

是催产素治疗自闭症的社会情绪的重要脑区。Schulte-Rüther et al^[19]的研究结果同样也提示脑岛是推测他人情绪以及发生共情的重要脑区,该实验结果与 Aoki et al^[18]研究成果是一致的。催产素通过脑岛发挥作用提高自闭症患者的情绪推测能力。杏仁核可能是催产素干预 ASD 患者共情能力的另一个重要的脑区,研究^[20-21]显示杏仁核是影响共情能力的重要脑区。Gordon et al^[9]的研究发现 ASD 患者在听到快乐或者愤怒的声音时,杏仁核和伏隔核的活动度都得到了提高,催产素提高这些脑区的活动性从而提高 ASD 患者的共情能力。同时,伏隔核也是边缘奖赏系统重要组成部分, Greene et al^[22]发现催产素可以提高 ASD 患者大脑中边缘奖赏系统的活动度,对 28 名儿童和青少年 ASD 患者进行 fMRI 下的社会和非社会延迟奖励任务观测,在单次 24 IU 经鼻喷雾催产素干预之后伏隔核、扣带回、额叶等脑区的活动度明显提高。奖赏系统可以增强 ASD 患者的情绪反应,这也解释了催产素在提高 ASD 患者共情能力的同时也引起一些不友好的情绪如嫉妒等,提示催产素治疗自闭症患者的作用与情境相关。

3 催产素加强 ASD 患者的社会交流

社会交流是一个复杂的过程, ASD 患者社会交流受损是社会交往障碍和语言交流困难共同引起的。催产素能明显提高正常人的社会交流能力, Bornaerts et al^[23]和 Nave et al^[24]发现催产素能加强人与人之间的联系与信任,发挥着“社会键”的作用。日本学者 Watanabe et al^[25]进行了更加详细的研究,认为 ASD 患者出现社会交流困难是因为 ASD 患者无法对他人表达的意思进行正确的理解,尤其是对复杂的情感丰富的社会交流进行判断例如:讽刺、幽默等。当语言和表情所表达的意思不一样时, ASD 患者往往会忽略表情所表达出的意思。研究计算 40 名成年男性 ASD 的非语言信息(即表情等传递出的信息)判断的正确率和反应时间,在单次 24 IU 的经鼻喷雾催产素治疗后, ASD 患者对非语言信息的理解能力提高,催产素可以增强 ASD 患者对情感丰富的矛盾信息的认知能力,加强了 ASD 患者与他人的社会交流,催产素让 ASD 患者的交流更加符合正常人的特点。Watanabe et al^[25]推测催产素对社会交流的改善作用可能是通过提高内侧前额叶的活动来实现的。在进行基于非语言判断时大脑内侧前额叶的活动度是下降的,尤其是扣带回和腹

内侧前额叶 在催产素干预之后,内侧前额叶的大脑活动度提高,扣带回和腹内侧前额叶之间的大脑功能连接也得到了提高,同时幅度的变化大小和催产素干预引起的行为学变化是有关系的。

4 催产素干预 ASD 患者的局限性

也有很多的实验提示催产素对 ASD 患者的社会功能没有效果^[26-27] 这可能是因为催产素在干预 ASD 患者的时候也受到了其他因素的影响^[28] ,而且 ASD 患者之间有很大的异质性,催产素对 ASD 患者的干预效果并不能一概而论。Parker et al^[28] 发现,催产素干预 ASD 患者的效果受到了治疗前 ASD 患者血液中催产素离子浓度的影响,对 32 名 6~12 的 ASD 患儿进行 24 IU 为期 4 周、每天 2 次的经鼻喷雾催产素干预实验,用社会反应量表测量其社交能力,结果提示血液中催产素离子浓度最低的患者社交能力提高的幅度更大,受到了最好的干预效果。在 Quintana et al^[29] 的实验中催产素的剂量的改变也同样引起了不同的干预效果,8 IU 的催产素提高了 17 名成年男性 ASD 患者对情绪面孔的感知能力,相比较之下 24 IU 的催产素并没有治疗效果。从上述的实验中可以看出催产素干预 ASD 患者有很多的局限性,受到了个体特质和剂量等很多因素的影响。

5 总结与展望

综上所述,催产素对 ASD 患者的社会功能包括对社会信息的加工、共情以及社会交流能力有着明显的改善作用,催产素治疗 ASD 患者的脑区主要是和这些社会功能密切相关的脑区,如与共情能力相关的脑岛、杏仁核区域。这些研究不仅说明催产素的治疗效果,同时也揭示了 ASD 患者脑区异常的神经机制,让人们更加深入地了解了 ASD 这个疾病。但目前并没有很好的理论可以系统地解释催产素的治疗作用,在未来还需要更多的研究来进行探索,系统地说明催产素的作用机制。

参考文献

[1] Fernandez B A, Scherer S W. Syndromic autism spectrum disorders: moving from a clinically defined to a molecularly defined approach[J]. *Dialogues Clin Neurosci*, 2017, 19(4): 353-71.
[2] Baio J, Wiggins L, Christensen D L, et al. Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years-autism and developmental disabilities monitoring network, 11 Sites, United States [J]. *MMWR Surveill Summ*, 2018, 67(6): 1-23.

[3] Grace S A, Rossell S L, Heinrichs M, et al. Oxytocin and brain activity in humans: a systematic review and coordinate-based meta-analysis of functional MRI studies [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2018, 96: 6-24.
[4] Rae M, Zanos P, Georgiou P, et al. Environmental enrichment enhances conditioned place preference to ethanol *via* an oxytocinergic-dependent mechanism in male mice [J]. *Neuropharmacology*, 2018, 138: 267-74.
[5] Hubble K, Daughters K, Manstead A S R, et al. Oxytocin increases attention to the eyes and selectively enhances self-reported affective empathy for fear [J]. *Neuropsychologia*, 2017, 106: 350-7.
[6] Auyeung B, Lombardo M V, Heinrichs M, et al. Oxytocin increases eye contact during a real-time, naturalistic social interaction in males with and without autism [J]. *Transl Psychiatr*, 2015, 5: e507.
[7] Hollander E, Bartz J, Chaplin W, et al. Oxytocin increases retention of social cognition in autism [J]. *Biol Psychiatry*, 2007, 61(4): 498-503.
[8] Andari E, Richard N, Leboyer M, et al. Adaptive coding of the value of social cues with oxytocin, an fMRI study in autism spectrum disorder [J]. *Cortex*, 2016, 76: 79-88.
[9] Gordon I, Jack A, Pretzsch C M, et al. Intranasal oxytocin enhances connectivity in the neural circuitry supporting social motivation and social perception in children with autism [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 35054.
[10] Coll M P. Meta-analysis of ERP investigations of pain empathy underlines methodological issues in ERP research [J]. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 2018, 13(10): 1003-17.
[11] Mensi M M, Gasparini L, Chiappedi M, et al. Empathy and behavior in children affected by autism spectrum disorders [J]. *Mi-nerva Pediat*, 2018. [Epub ahead of print].
[12] Xu L, Ma X, Zhao W, et al. Oxytocin enhances attentional bias for neutral and positive expression faces in individuals with higher autistic traits [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2015, 62: 352-8.
[13] Feeser M, Fan Y, Weigand A, et al. Oxytocin improves mentalizing-pronounced effects for individuals with attenuated ability to empathize [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2015, 53: 223-32.
[14] Geng Y, Zhao W, Zhou F, et al. Oxytocin enhancement of emotional empathy: generalization across cultures and effects on amygdala activity [J]. *Front Neurosci*, 2018, 12: 512.
[15] Kampka N, Frommann N, Henning U, et al. Oxytocin reactivity to an emotional challenge paradigm and its relation to social-cognitive functions in healthy volunteers [J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2019, 126(2): pp211-8.
[16] Guastella A J, Einfeld S L, Gray K M, et al. Intranasal oxytocin improves emotion recognition for youth with autism spectrum disorders [J]. *Biol Psychiatry*, 2010, 67(7): 692-4.
[17] Althaus M, Groen Y, Wijers A A, et al. Oxytocin enhances orienting to social information in a selective group of high-functioning male adults with autism spectrum disorder [J]. *Neuropsychologia*, 2015, 79(Pt A): 53-69.

网络出版时间: 2019-3-26 13:46 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20190322.1759.033.html>

干细胞治疗脊髓损伤的研究进展

李惠民 综述 申才良 审校

摘要 脊髓损伤可以导致严重的运动、感觉和自主功能障碍,目前仍然没有有效的方法来治疗脊髓损伤。细胞移植治疗作为一种脊髓损伤的干预方法,近年来受到研究者的广泛研究,其中一些干细胞在临床研究中出现令人满意的结果,本文就干细胞治疗脊髓损伤的最新研究进展进行综述。

关键词 脊髓损伤;干细胞;胚胎干细胞;诱导多能干细胞;骨髓间充质干细胞;神经干细胞

中图分类号 R 651.21

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2019)04-0662-05

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2019.04.033

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)是由外界暴力直接或间接作用于脊柱,引起脊椎骨的骨折或累及脊髓神经节的损伤。世界范围中,创伤所导致的

SCI大概有133 226万例,每年新增病例大概有179 312例^[1]。治疗SCI的方法主要包括药物治疗、手术治疗以及康复治疗,但都只是对症治疗。细胞移植理论认为干细胞不仅可以自我复制,而且是具有分化成多种组织细胞潜能的细胞。应用干细胞的多向分化潜能,可生成各种组织细胞,特别是特定的神经细胞,这样就有可能修复受损的脊髓组织,恢复脊髓功能^[2]。目前已有一些早期临床试验证明干细胞移植的可行性^[3-4],该文就干细胞移植修复SCI的研究进展进行综述,以期为临床上进一步治疗SCI提供新的理论依据。

1 胚胎干细胞和诱导多能干细胞

多能胚胎干细胞(embryonic stem cells, ESCs)可以从早期胚胎的内细胞团中获得。McDonald et al^[5]将ESCs注射到挫伤的SCI大鼠脊髓中,发现存活的ESCs在体内分化成神经元、星形胶质细胞和少突胶质细胞,而且接受移植的SCI模型的大鼠BBB评分都得到提高。

2018-07-27 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:81472088)

作者单位:安徽医科大学第一附属医院骨科,合肥 230022

作者简介:李惠民,男,硕士研究生;

申才良,男,教授,主任医师,博士生导师,责任作者, E-mail: shencailiang1616@163.com

- [18] Aoki Y, Yahata N, Watanabe T, et al. Oxytocin improves behavioural and neural deficits in inferring others' social emotions in autism [J]. *Brain* 2014, 137(Pt 11): 3073-86.
- [19] Schulte-Rüther M, Greimel E, Piefke M, et al. Age-dependent changes in the neural substrates of empathy in autism spectrum disorder [J]. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2014, 9(8): 1118-26.
- [20] Lorenzetti V, Melo B, Basilio R, et al. Emotion regulation using virtual environments and real-time fMRI neurofeedback [J]. *Front Neurol* 2018, 9: 390.
- [21] Hua A Y, Sible I J, Perry D C, et al. Enhanced positive emotional reactivity undermines empathy in behavioral variant frontotemporal dementia [J]. *Front Neurol* 2018, 9: 402.
- [22] Greene R K, Spanos M, Alderman C, et al. The effects of intranasal oxytocin on reward circuitry responses in children with autism spectrum disorder [J]. *J Neurodev Disord* 2018, 10(1): 12.
- [23] Bernaerts S, Prinsen J, Berra E, et al. Long-term oxytocin administration enhances the experience of attachment [J]. *Psychoneuroendocrinology* 2017, 78: 1-9.
- [24] Nave G, Camerer C, McCullough M, et al. Does oxytocin increase trust in humans? A critical review of research [J]. *Perspect Psychol Sci* 2015, 10(6): 772-89.
- [25] Watanabe T, Abe O, Kuwabara H, et al. Mitigation of socio-communicational deficits of autism through oxytocin-induced recovery of medial prefrontal activity: a randomized trial [J]. *JAMA Psychiatry* 2014, 71(2): 166-75.
- [26] Dadds M R, MacDonald E, Cauchi A, et al. Nasal oxytocin for social deficits in childhood autism: a randomized controlled trial [J]. *J Autism Dev Disord* 2014, 44(3): 521-31.
- [27] Guastella A J, Gray K M, Rinehart N J, et al. The effects of a course of intranasal oxytocin on social behaviors in youth diagnosed with autism spectrum disorders: a randomized controlled trial [J]. *J Child Psychol Psychiatry* 2015, 56(4): 444-52.
- [28] Parker K J, Oztan O, Libove R A, et al. Intranasal oxytocin treatment for social deficits and biomarkers of response in children with autism [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2017, 114(30): 8119-24.
- [29] Quintana D S, Westlye L T, Hope S, et al. Dose-dependent social-cognitive effects of intranasal oxytocin delivered with novel breath powered device in adults with autism spectrum disorder: a randomized placebo-controlled double-blind crossover trial [J]. *Transl Psychiatry* 2017, 7(5): e1136.