

·综述·

儿童孤独症谱系障碍基因研究及康复治疗进展*

张洁琼¹ 陈翔^{1,2}

孤独症谱系障碍(autism spectrum disorder, ASD)是一组严重的儿童精神发育障碍疾病,以社会沟通障碍,兴趣狭窄,及重复、刻板行为为主要特征^[1]。它是一种多基因病,病程最长可持续一生,难以逆转,且发病率和患病率逐年升高,正在并将持续给家庭和社会带来巨大的负担^[2]。根据世界卫生组织的统计,中国大陆的孤独症儿童数量约为60—180万人,更有学者认为其实际数量可能达到260—800万人^[3]。

迄今为止,孤独症的病因及发病机制尚未完全明确,多被认为是带有遗传易感性的个体在特定环境因素作用下发生的疾病,并缺少有效的治疗和干预。为了进一步明确各孤独症致病基因突变的分子生物学机制以及各类康复治疗对孤独症的作用效果,为孤独症的早期诊断、靶向治疗和预后评估的医疗模式提供可能,本文将针对近年来发现的孤独症致病基因从基因突变和染色体异常的研究、候选基因等方面对相关进展进行综述,并对近年来孤独症康复治疗的热点及概况进行阐述,以期为广大科研人员、医务工作者和相关人员提供参考。

1 染色体异常和基因突变研究

1.1 常染色体—15号染色体

遗传研究学表明,染色体15q11-q13是增加自闭症发生风险的候选区域,其上有许多自闭症相关基因。对15q11-q13染色体上的基因进行测序,鉴定出GABRG3基因中的两个稀有变异体rs201602655和rs201427468以及GABRB3基因中的6个稀有变异体^[4]。在这些突变中,GABRG3的rs201602655及常见的变异体和稀有变异体与孤独症显著相关。结果可能表明在GABRG3中检测到的罕见变异可能导致自闭症风险的增加。虽然罕见变异体的频率很低,但它们可能表现出功能丧失效应,这可能是导致孤独症的原因。此外,GABRB3中的RS4906902和ATP10A中的RS490671也与孤独症有显著的关联^[4]。因此,GABRG3和GABRB3可能参与孤独症的发病机制。另外15q11-q13染色体上若有GABRB3和ATP10A基因,可能增加中国汉族人群患孤独症的风险^[4]。而GRB3中RS2081648和RS1426217单核昔

酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNPs)与ASD无关^[5]。位于染色体15q11-q13上的GABA受体B3、A5和G3亚基基因的不同SNPs与不同种族人群孤独症谱系疾病的发生不存在相关性^[5]。15q13的微缺失除了与ASD相关,还与许多疾病有关,包括癫痫、精神分裂症和智力障碍^[30]。位于15q24上的NEO1基因,编码新生素,是一种参与皮层间神经元迁移和轴突引导的膜受体,在皮质间神经元发育中及ASD的病因学中起着关键作用。NEO1相关的ASD是以常染色体隐性的方式遗传的,因此NEO1缺陷等位基因的携带率可能很高^[6]。上述研究表明在15号染色体上,不同基因与孤独症的发生相关性不一致,且同一与孤独症相关基因的不同SNPs与孤独症的发生也不一致,因此,有必要对15号染色体上其他候选基因与孤独症的关系进行遗传学研究,为研究者和学者们提供新的研究思路。

1.2 性染色体

由于孤独症男女患病率的不同,男孩大约比女孩多4.5倍^[7],因此早期多数学者认为孤独症与性染色体遗传有关。性染色体非整倍体(sex chromosome aneuploidy, SCA)男性的神经发育问题(XXY Klinefelter综合征, XYY, XXYY)包括了ASD的症状,例如言语/语言障碍,言语认知缺陷,社会缺陷和其他孤独症行为。通过比较SCA亚型,发现Y染色体多聚体比X染色体多聚体更容易患孤独症,表明了进一步研究Y染色体基因及其基因剂量在孤独症病因和男性比例优势中的重要性^[8]。在Bishop DV等^[9]的研究结果中,有大约20%的XYY男性和11%的XXY男性被诊断为ASD,比一般人群中的孤独症患病率高出10—20倍,而且有证据表明,在那些没有诊断ASD的患者中也有与ASD患者类似但程度较轻的沟通障碍。表明了性染色体遗传与孤独症的发生有一定的相关性。

2 候选基因

2.1 SLC25A12基因

SLC25A12在ASD的线粒体功能及三磷酸腺苷(ATP)合成中起着重要作用,因此被公认为是ASD的候选基因,尤其

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2021.08.029

*基金项目:温州医科大学附属第二医院临床研究专项基金(SAHOWMU-CR 2018-06-219)

1 温州医科大学,浙江省温州市,325000; 2 通讯作者

第一作者简介:张洁琼,女,硕士研究生; 收稿日期:2019-07-09

是SLC25A12中的RS2056202和RS229828基因^[7]。Chien WH等^[10]研究了中国台湾汉族人群的孤独症与SLC25A12基因之间的关联,结果表明SLC25A12基因与孤独症的诊断并无关联,但是他们认为该基因可能与孤独症的某些临床症状或行为维度相关联。延正红等^[11]以日本孤独症家系为对象进行SLC25A12基因的多态性分析,未发现SLC25A12基因与孤独症存在关联,他们认为孤独症作为遗传因素作用较强的精神神经性疾病,受种族和民族的影响。而爱尔兰和芬兰的研究样本支持SLC25A12基因是孤独症的相关危险因素。综上所述,SLC25A12在不同种族ASD中的发生率不同,需要进一步研究基因—基因和基因—环境相互作用的比率来证实目前在不同种族群体中的发现。

2.2 CHD基因

CHD2基因突变与发育迟缓、智力残疾、孤独症和癫痫发作有关,CHD8基因突变与孤独症和智力残疾有关。CHD2和CHD8在发育中的中枢神经系统中广泛表达,在新生儿大脑皮质、海马、嗅球和小脑中均均有中度表达。这两种基因都表达于海马的亚颗粒区,与神经调节有关,与孤独症患者所见的一些神经学改变有着明确的联系^[12-14]。CHD8在人脑发育过程中调控着共同表达的基因,其中大部分与孤独症有关^[13]。CHD8突变可导致轻度智力残疾、早期运动缺陷和语言延迟,其行为特征与孤独症的行为特征一致,同时伴随出生后快速生长、胃肠道问题和睡眠障碍的发病率增加,且没有明显的结构或脑电图异常。CHD8突变也与性别有关,表现为女性对CHD8突变更有抵抗力,这也可能是导致孤独症男孩比女孩多的因素之一。CHD8是迄今为止发现的最容易导致孤独症的基因之一^[12]。

2.3 SHANK3基因

SHANK基因突变约占临床ASD病例中的1%,其中SHANK3基因是最常见的基因变异体^[15]。SHANK3基因负责组装位于中枢神经系统谷氨酸兴奋性突触的突触后致密物中的突触支架蛋白。SHANK3单倍体功能不全被认为是导致ASD和其他神经系统共同发病的机制^[16]。许多孤独症患者有与胃肠道疾病相关的症状,表现出锌缺乏症,因此锌缺乏可能促进孤独症的发展。妊娠期缺锌可能是引起孤独症的主要危险因素之一^[16]。SHANK3基因的突触稳定性受锌的高度调控,驱动突触后蛋白复合物的形成,并增加兴奋性突触强度^[17]。SHANK3可能通过与肠细胞膜上的锌转运体直接相互作用,参与锌浓度的调控途径,也可能参与必需锌转运体的转录调控^[16]。饮食补充锌可以预防与孤独症相关的重复性和焦虑行为,以及社交和对新事物认知方面的缺陷,为食物药物预防和改善孤独症提供治疗方案。SHANK3基因在小鼠中,无论是纯合突变还是杂合突变都会导致与ASD相关的行为异常,如异常的社交和焦虑样行为,因此

SHANK3基因是孤独症的致病基因之一。

2.4 PTEN基因

PTEN是一种双特异性磷酸酶,是神经连接性和可塑性的重要调节因子。生殖系PTEN突变发生在多达10%的ASD和巨头儿童中^[18]。PTEN基因能够控制神经元的形态和生长,若神经元中缺乏PTEN基因,可出现肥大、树突过度生长和巨脑发育以及与孤独症相似的其他行为表型,如社会行为、重复行为、活动和焦虑的长期改变^[19]。海马神经元亚群中PTEN基因的缺失导致PI3K/AKT/mTOR通路过度激活,PTEN基因是该通路在介导ASD表型中的重要调节因子,其基因突变与ASD-巨脑内表型有关,是孤独症的主要候选基因,也是孤独症的重要潜在治疗靶点^[20-22]。敲除PTEN基因的小鼠表现出许多自闭症的行为特征,也说明PTEN是导致ASD的重要致病基因之一^[21]。

2.5 PTCHD1基因

PTCHD1基因突变是神经发育障碍的高度显性遗传危险因素。其编码区功能丧失将使得X连锁神经发育紊乱,导致强烈的自闭行为倾向,约1%的孤独症患者和智力障碍患者与该位点有关^[23]。它的表达时间(产前)和解剖学模式(主要是大脑,尤其是小脑)与神经发育表型相容。多种证据表明小脑在孤独症及相关疾病的病理生理学中起非常重要的作用,包括组织解剖学、影像学 and 遗传学的研究证据^[24]。因此,PTCHD1基因除了是神经发育障碍的候选基因,更是ASD的相关候选基因^[25]。

2.6 CC2D1A基因

每一个CC2D1基因都有助于学习、记忆和社交能力,缺乏CC2D1A基因的小鼠表现出认知和社交缺陷、多动和焦虑,且雄性受到的影响比雌性略多。CC2D1A基因曾与大缺失家族中的智力低下有关^[26]。在脊椎动物中,CC2D1A基因具有同源基因CC2D1B基因。CC2D1A基因和CC2D1B基因在认知功能和社会功能上有部分重复,失去CC2D1B基因只会导致认知缺陷,而CC2D1A/1B双杂合动物与缺乏CC2D1A基因的小鼠相似。隐性CC2D1B基因突变和跨杂合子CC2D1A和CC2D1B基因突变可能有助于智力障碍的遗传,而智力障碍是孤独症患者的一个共同特征。CC2D1A基因条件敲除的小鼠表现出学习与记忆障碍、社交障碍、多动、焦虑和重复行为,CC2D1A基因是智力障碍型孤独症患者的致病基因。关于CC2D1A基因的新研究可能会在不久的将来带来新的孤独症治疗策略,尤其是选择性血清再吸收抑制剂的提取,可防止孤独症患者出现冲动、焦虑、多动、易怒和攻击性等异常行为^[26-27]。

除了以上提及的基因,还有许多ASD易感性的候选基因,如NRXN1、NLGN1、IL1RAPL1、GRIN2B、SCN2A、SYNGAP1、NLGN3、NLGN4和CNTNAP2等,可导致孤独症的发

生^[23, 28-29]。在上述提及的基因中, SHANK3、PTEN 以及 CC2D1A 基因在小鼠中敲除后可以制备孤独症模型, 是重要的孤独症致病基因。许多其他单基因疾病也与 ASD 有关, 包括神经纤维瘤病、结节性硬化症和威廉姆斯-贝伦综合征等。所有这些疾病也与智力残疾有关, 并且许多与其他神经精神疾病有关。虽然这些疾病中有个别是罕见的, 但累积起来它们约占所有 ASD 病例的 10%^[29]。

3 孤独症的康复治疗

近些年来, 孤独症谱系障碍发病率呈升高之势, 且其发病机制尚未完全明确, 但为了改变和改善孤独症者发展轨迹, 众多学者从西医、中医、家庭社会支持^[31]、补充和替代疗法、基因治疗等各个方面对其康复治疗展开了大量的研究和探讨。西医主要有内科治疗; 中医主要有针灸、气功与中药并用等治疗; 家庭社会支持主要来自家庭、政府、学校、机构等; 补充和替代疗法包括动物辅助疗法、海马疗法、艺术疗法和音乐疗法等^[39]; 同时, 还可配合饮食康复治疗。虽然治疗方案较多, 但各自仍有局限性。以下将列举部分西医、中医、补充替代治疗、饮食、基因等康复疗法治疗孤独症的优势及局限性, 以此为孤独症的进一步康复研究提供参考。

3.1 西医康复治疗

现阶段, 内科药物治疗对孤独症患者多使用抗精神病药物。有证据表明胆碱能神经传递在调节与 ASD 相关的行为症状(包括注意力、认知灵活性和社会互动)方面起着至关重要的作用, 并且有证据表明 ASD 患者存在胆碱能系统功能障碍^[32]。盐酸多奈哌齐(多奈哌齐)可以阻断乙酰胆碱酯酶, 使胆碱能神经递质在突触裂隙中发挥更长的作用。因此, 多奈哌齐可以帮助 ASD 中异常的胆碱能受体恢复正常功能^[33]。研究发现, 孤独症患者在盐酸多奈哌齐联合胆碱治疗后, 语言接受能力提高。然而这项测试的局限性在于它只适用于 6 岁 11 个月以下的儿童, 对 10 岁以后患有孤独症的青少年效果较差^[33]。这促使在细胞和分子水平上针对 ASD 病因采用生物学方法来治疗 ASD。免疫失调和炎症与孤独症儿童有关, 间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)具有抗炎和免疫调节特性, 使其成为治疗孤独症症状的有趣选择^[35]。来源于脐带组织的间充质干细胞(umbilical cord mesenchymal stem cells, UC-MSCs)具有免疫调节和抗炎特性, 已被安全地用于治疗各种神经和自身免疫疾病^[36]。接受包括 MSCs 在内的骨髓来源细胞治疗的 ASD 儿童表现出全方面的改善, 包括行为模式、社会关系以及言语、语言和沟通^[37]。且经过反复输注 UC-MSCs 的治疗后, 孤独症患儿的 ASD 症状和炎症细胞因子水平改善^[35]。因此, 干细胞的再生治疗有望为孤独症患儿及其家属带来希望和光明, 对减轻社会和家庭负担, 提高患儿生活质量具有重要意义。但由于受

病例数量限制, 其远期疗效及不良反应还需要进一步观察。

3.2 中医康复治疗

最近的一项研究表明, 太极拳和气功相辅相成, 可作为治疗行为障碍(如注意力缺陷多动障碍、对立违抗障碍和行为障碍)的一种有效方法^[34]。研究表明, 气功似乎对患有 ASD 的儿童有很好的疗效, 但需要更严格的对照试验来进一步检验。气功已经证明早期干预可以有效地降低孤独症个体感觉、行为和社会成分的严重程度, 并提高自我控制、社交能力、感觉和认知意识以及健康的身体行为。然而, 现有方法论似乎不足以说明气功是普通行为疗法的另一种选择。因此, 建议在进行更多的研究之前, 气功只能作为补充, 或者在无法获得行为疗法的情况下使用^[38]。除了气功之外, 针灸也可用于 ASD 的治疗。在中医的观点中, 先天不足为孤独症的主要病因, 患儿患病位置主要集中在脑部, 和心、肾与肝三脏有着较大的关联。因此, 采用中医针灸治疗, 主要是进行头部针灸, 辅助以手部与足部针灸, 头针可以发挥醒脑开窍的效果, 足部与手部针灸能够让患儿的气血调和得到有效促进, 并且还可以取得平衡身体的功效, 最终, 患儿的语言沟通能力将会出现明显的改善^[39]。

3.3 补充和替代疗法

孤独症的医学治疗方法很多, 但药物治疗主要针对继发性或共病性症状, 并没有解决其相互沟通交流的核心症状^[40]。且药物治疗可能会有不良反应, 因此孤独症患儿的家庭更喜欢非药物干预。音乐疗法作为一种标准治疗方法已经被广泛接受。由于孤独症患者的中央节律被扰乱, 类似于小脑受损的患者, 音乐可用于同步运动, 唤起受影响个体的情绪。音乐可以作为一种工具, 以改善大脑皮层的可塑性。它可以用来给感觉运动的大脑一小脑回路重新布线, 以改善运动控制和重复行为。节律可以用来耦合听觉运动功能, 增加 ASD 个体的运动功能^[41]。也有数据表明, 音乐疗法对孤独症患儿的选择性注意技能有积极影响^[42]。有一种由来已久的理论认为, 与动物互动可以通过代替社会支持来改善人类的心理健康, 从而提高个人的复原力和幸福感。越来越多的证据表明, 动物辅助治疗对孤独症患者也有作用, 特别是在改善社交和沟通行为方面^[43]。在动物辅助疗法试验条件下的孤独症患者表现出更积极的情绪面部表情和手势的使用, 其注视成年人和同伴的目光也更热切。因此, 动物辅助治疗可能会改善孤独症患者的社会沟通行为^[44]。

3.4 饮食康复治疗

孤独症儿童的微生物失调以及某些细菌类群对 ASD 症状的影响已经被认识到。患有孤独症的儿童经常被描述为挑食者, 他们对于富含纤维的食物, 包括水果和蔬菜摄入量很低^[45]。孤独症儿童也经常出现睡眠障碍, 特别是睡眠持续时间短, 睡眠质量/效率低, 以及昼夜睡眠不同步, 如睡眠相

位延迟和/或晚起晚睡^[46]。孤独症的儿童对特定碳水化合物饮食(specific carbohydrate diet, SCD)方案的干预有良好的耐受性,从而改善患儿的生长状况、胃肠症状、行为和睡眠状况^[47]。在无谷蛋白生酮饮食中补充中链甘油三酯也是改善自闭症谱系障碍核心特征的一种潜在的、有益的治疗选择^[47]。40%—50%的ASD患儿存在麸质敏感性^[50]。无麸质饮食通常被视为治疗ASD的替代疗法,然而,其有效性仍不确定。临床医生可以考虑指导患儿父母如何最好地根据孩子的胃肠道表现和目前关于ASD的有效科学知识来合理搭配患儿的饮食^[49]。有研究表明,孕妇在怀孕的第一个月内摄入的维生素可以将高危家庭中患有ASD儿童的弟弟妹妹的ASD复发率降低一半,但是是什么维生素以及该维生素的剂量和作用,还需要进一步的研究来发现和证实^[50]。Guo等^[51]使用原子吸收分光光度法测定ASD患儿及年龄匹配的正常儿童中的矿物质含量,结果显示:ASD患儿的钙、镁、铁和锌水平明显低于正常儿童,而铜水平无明显差异,且钙水平与ASD症状呈负相关,钙、铁和锌与孤独症儿童格塞尔发育量表评分呈正相关。因此可以发现自闭症儿童比正常儿童有更多的矿物质缺乏,并且其矿物质水平与ASD症状相关。因此,临床医生有必要对ASD儿童进行详细的营养评估,并提供及时和强化的干预措施。

3.5 基因治疗

基因治疗已经在神经学领域产生了临床影响,例如在脊髓性肌萎缩症中获得批准使用的反义寡核苷酸疗法^[52],以及AveXis在脊髓性肌萎缩中进行的一项临床试验证明,携带SMN1替代基因的重组腺相关病毒9(rAAV9)在新生儿中是安全有效的^[52],但在短期内,基因疗法显然是昂贵的,在许多医疗系统中仍然负担不起。还有另一种有用的方法,RNA敲除,用于解除抑制目标基因的表达^[51]。例如,上文提及的染色体15q11-13与UBE3A基因的表达增加和下调小脑蛋白1前体(一种突触组织蛋白)有关^[53]。因此,敲除UBE3A可以用来恢复Cbln1表达。在成年ASD小鼠模型中,脑室注射一种针对UBE3A-AST的抗降解反义寡核苷酸可导致UBE3A-AST水平的特异性和持续降低,使得ASD小鼠的运动缺陷恢复^[54]。另一项研究显示了该特定表型逆转的时间依赖性,焦虑和重复行为的恢复需要在小鼠早期发育过程中激活基因,而运动缺陷的恢复可以在小鼠成年期激活基因而实现^[55]。这些时间因素在其他单基因ASD中尚未被彻底研究,但在考虑有用的时间点时显然是至关重要的。

3.6 教育康复

有研究结果表明,ASD症状的改善与特殊教育服务的使用相关^[59]。近年来,我国越来越重视孤独症儿童的教育和康复,逐步形成了以私立机构为主,以公办残疾人康复机构和公立特殊教育机构为辅的局面^[56]。然而,由于自闭症个体之

间存在巨大差异以及康复机构教育的质与量都很难满足现实社会发展的需要,康复师资、针对性的培训、康复设备仪器和经费支持的紧缺,使得培训效果参差不齐,甚至停滞不前^[57—58]。因此,对孤独症教育教师培养模式的探索与实践迫在眉睫,重视孤独症师资队伍的建设是发展国内孤独症教育事业的必然之举。

4 结论

综上所述,孤独症是一种复杂的多基因、多因素疾病,它的广泛表型可能与其涉及的个别特定基因的突变、缺失或者某组特定基因的多态性有关,并且与人种和人群易感性、环境以及社会等外在因素的共同影响相关。随着科学技术的不断发展,孤独症的病因与发病机制研究正在不断深入,许多连锁遗传位点与易感基因已被发现。通过对儿童孤独症分子遗传学的研究,可以更深入地从基因水平了解孤独症的病因及发病机制,探索控制孤独症发病的有效途径,从而使得对本病的早期筛查、早期诊断、早期预防与有效治疗有望在不远的将来得以实现,从而降低儿童孤独症的患病率。对孤独症患儿的基因治疗,也在不停的研究和探索中,但仍然有很多不足之处,尚不成熟,需要进一步的研究改进以及更多的实践证明。且基因治疗的费用较高,对孤独症患儿家庭以及社会的负担大,临床医生可综合考虑患儿个体及家庭情况,适当选取不同的康复治疗方法,提供及时和强化的干预措施,尽可能改善患儿的孤独症症状,使其尽早融入社会。

参考文献

- [1] Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders 5th ed[M]. Arlington: American Psychiatric Publishing, 2013.
- [2] 段云峰, 吴晓丽, 金锋. 自闭症的病因和治疗方法研究进展[J]. 中国科学: 生命科学, 2015, 45(9): 820—844.
- [3] 李敬. 关于自闭症儿童状况的调研报告. 北京孤独症康复协会, 2009, <http://www.guduzheng.net/2009/6/20908.html>
- [4] Wang L, Li J, Shuang M, et al. Association study and mutation sequencing of genes on chromosome 15q11-q13 identified GABRG3 as a susceptibility gene for autism in Chinese Han population[J]. Transl Psychiatry, 2018, 8: 152.
- [5] Mahdavi M, Kheirollahi M, Riahi R, et al. meta-analysis of the association between GABA receptor polymorphisms and autism spectrum disorder(ASD) [J]. J Mol Neurosci, 2018, 65(1): 1—9
- [6] Siu WK, Lam CW, Gao WW, et al. Unmasking a novel disease gene NEO1 associated with autism spectrum disorders by a hemizygous deletion on chromosome 15 and a functional polymorphism[J]. Behav Brain Res, 2016, 300: 135—42.
- [7] Liu J, Yang A, Zhang Q, et al. Association between genet-

- ic variants in SLC25A12 and risk of autism spectrum disorders: An integrated meta-analysis[J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2015, 168B:236—246.
- [8] Tartaglia NR, Wilson R, Miller JS, et al. Autism spectrum disorder in males with sex chromosome aneuploidy: XXY/Klinefelter Syndrome, XYY, and XYYY[J]. *J Dev Behav Pediatr*, 2017, 38:197—207.
- [9] Bishop DV, Jacobs PA, Lachlan K, et al. Autism, language and communication in children with sex chromosome trisomies[J]. *Arch Dis Child*, 2011, 96:954—959.
- [10] Chien WH, Wu YY, Gau SS, et al. Association study of the SLC25A12 gene and autism in Han Chinese in Taiwan [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2010, 34: 189—192.
- [11] 延正红, 王桂香, 罗海英, 等. 儿童孤独症家系中的FMR1基因多态性分析[J]. *中国妇幼保健*, 2007, 22(29):4173—4175.
- [12] Kasah S, Oddy C, Basson MA. Autism-linked CHD gene expression patterns during development predict multi-organ disease phenotypes[J]. *J Anat*, 2018, 233:755—769.
- [13] Wang J, Liu J, Gao Y, et al. Autism spectrum disorder early in development associated with CHD8 mutations among two Chinese children[J]. *BMC Pediatr*, 2018, 18:338.
- [14] Andrae LC, Basson MA. Sex bias in autism: new insights from Chd8 mutant mice [J]. *Nat Neurosci*, 2018, 21:1144—1146.
- [15] Balaan C, Corley MJ, Eulalio T, et al. Juvenile Shank3b deficient mice present with behavioral phenotype relevant to autism spectrum disorder[J]. *Behav Brain Res*, 2019, 356:137—147.
- [16] Pfaender S, Sauer AK, Hagmeyer S, et al. Zinc deficiency and low enterocyte zinc transporter expression in human patients with autism related mutations in SHANK3[J]. *Sci Rep*, 2017, 7:45190.
- [17] Fourie C, Vyas Y, Lee K, et al. Dietary zinc supplementation prevents autism related behaviors and striatal synaptic dysfunction in exon 13—16 mutant mice[J]. *Front Cell Neurosci*, 2018, 12:374.
- [18] Tilot AK, Bebek G, Niazi F, et al. Neural transcriptome of constitutional Pten dysfunction in mice and its relevance to human idiopathic autism spectrum disorder[J]. *Mol Psychiatry*, 2016, 21:118—125.
- [19] Spinelli L, Black FM, Berg JN, et al. Functionally distinct groups of inherited PTEN mutations in autism and tumour syndromes[J]. *J Med Genet*, 2015, 52(2):128—134.
- [20] Mahmood U, Ahn S, Yang EJ, et al. Dendritic spine anomalies and PTEN alterations in a mouse model of VPA-induced autism spectrum disorder[J]. *Pharmacol Res*, 2018, 128:110—121.
- [21] Lugo JN, Smith GD, Arbuckle EP, et al. Deletion of PTEN produces autism-like behavioral deficits and alterations in synaptic proteins[J]. *Front Mol Neurosci*, 2014, 7:27.
- [22] Marchese M, Conti V, Valvo G, et al. Autism-epilepsy phenotype with macrocephaly suggests PTEN, but not GLIAL-CAM, genetic screening[J]. *BMC Med Genet*, 2014, 15:26.
- [23] Noor A, Whibley A, Marshall CR, et al. Disruption at the PTCHD1 Locus on Xp22.11 in Autism spectrum disorder and intellectual disability[J]. *Sci Transl Med*, 2010, 2:49ra68.
- [24] Fatemi SH, Aldinger KA, Ashwood P, et al. Consensus paper: pathological role of the cerebellum in autism[J]. *Cerebellum*, 2012, 11(3):777—807.
- [25] Chaudhry A, Noor A, Degagne B, et al. Phenotypic spectrum associated with PTCHD1 deletions and truncating mutations includes intellectual disability and autism spectrum disorder[J]. *Clin Genet*, 2015, 88:224—233.
- [26] Sener EF, Cıkkılı Uytun M, Korkmaz Bayramov K, et al. The roles of CC2D1A and HTR1A gene expressions in autism spectrum disorders[J]. *metab Brain Dis*, 2016, 31:613—619.
- [27] Zamarbide M, Oaks AW, Pond HL, et al. Loss of the intellectual disability and autism gene and its homolog differentially affect spatial memory, anxiety, and hyperactivity [J]. *Front Genet*, 2018, 9:65.
- [28] Muglia P, Filosi M, Da Ros L, et al. The Italian autism network (ITAN): a resource for molecular genetics and biomarker investigations[J]. *BMC Psychiatry*, 2018, 18:369.
- [29] Woodbury-Smith M, Scherer SW. Progress in the genetics of autism spectrum disorder[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2018, 60:445—451.
- [30] Lowther C, Costain G, Stavropoulos DJ, et al. Delineating the 15q13.3 microdeletion phenotype: a case series and comprehensive review of the literature[J]. *Genet Med*, 2015, 17:149—57.
- [31] 许新竹. 我国自闭症患者及其家属社会支持研究综述[J]. *社会心理学*, 2012, 27(Z1):142—146.
- [32] Eissa N, Al-Houqani M, Sadeq A, et al. Current enlightenment about etiology and pharmacological treatment of autism spectrum disorder[J]. *Front Neurosci*, 2018, 12:304.
- [33] Gabis LV, Ben-Hur R, Shefer S, et al. Improvement of language in children with autism with combined donepezil and choline treatment[J]. *J Mol Neurosci*, 2019, 69(2): 224—234.
- [34] Rodrigues JMSM, Mestre MICP, Matos LC, et al. Effects of taijiquan and qigong practice over behavioural disorders in school-age children: A pilot study[J]. *J Bodyw Mov Ther*, 2019, 23:11—15.
- [35] Riordan NH, Hincapié ML, Morales I, et al. Allogeneic human umbilical cord mesenchymal stem cells for the treat-

- ment of autism spectrum disorder in children: safety profile and effect on cytokine levels[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2019, 8(10):1008—1016.
- [36] Shi Y, Wang Y, Li Q, et al. Immunoregulatory mechanisms of mesenchymal stem and stromal cells in inflammatory diseases[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2018, 14:493—507.
- [37] Sharma A, Gokulchandran N, Sane H, et al. Autologous bone marrow mononuclear cell therapy for autism: An open label proof of concept study[J]. *Stem Cells Int*, 2013, 2013:623875.
- [38] Rodrigues JM, Mestre M, Fredes LI. Qigong in the treatment of children with autism spectrum disorder: A systematic review[J]. *J Integr Med*, 2019, 17:250—260.
- [39] 原宝华, 邵荣波, 伊宏波. 针灸对孤独症儿童语言沟通能力改善的效果观察[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2019, 19(54):199+202.
- [40] Shefer S, Leon Attia O, Rosenan R, et al. Benefits of medical clowning in the treatment of young children with autism spectrum disorder[J]. *Eur J Pediatr*, 2019, 178(8):1283—1289.
- [41] Bharathi G, Jayaramayya K, Balasubramanian V, et al. The potential role of rhythmic entrainment and music therapy intervention for individuals with autism spectrum disorders[J]. *J Exerc Rehabil*, 2019, 15:180—186.
- [42] LaGasse AB, Manning RCB, Crasta JE, et al. Assessing the impact of music therapy on sensory gating and attention in children with autism: A pilot and feasibility study [J]. *J Music Ther*, 2019, 56(3):287—314.
- [43] O'Haire M. Research on animal-assisted intervention and autism spectrum disorder, 2012—2015[J]. *Appl Dev Sci*, 2017, 21(3):200—216.
- [44] Germone MM, Gabriels RL, Guérin NA, et al. Animal-assisted activity improves social behaviors in psychiatrically hospitalized youth with autism[J]. *Autism*, 2019, 23(7):1740—1751.
- [45] Berding K, Donovan SM. Diet can impact microbiota composition in children with autism spectrum disorder[J]. *Front Neurosci*, 2018, 12:515.
- [46] Carmassi C, Palagini L, Caruso D, et al. Systematic review of sleep disturbances and circadian sleep desynchronization in autism spectrum disorder: toward an integrative model of a self-reinforcing loop[J]. *Front Psychiatry*, 2019, 10:366.
- [47] Barnhill K, Devlin M, Moreno HT, et al. Brief report: implementation of a specific carbohydrate diet for a child with autism spectrum disorder and fragile X syndrome[J]. *J Autism Dev Disord*, 2018.
- [48] Lee RWY, Corley MJ, Pang A, et al. A modified ketogenic gluten-free diet with MCT improves behavior in children with autism spectrum disorder[J]. *Physiol Behav*, 2018, 188:205—211.
- [49] Rubenstein E, Schieve L, Bradley C, et al. The prevalence of gluten free diet use among preschool children with autism spectrum disorder[J]. *Autism Res*, 2018, 11:185—193.
- [50] Bavykina IA, Zvyagin AA, Petrova IV, et al. Markers of gluten intolerance in children with autism spectrum disorders and Down's syndrome[J]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 2018, 118:64—68.
- [51] Guo M, Li L, Zhang Q, et al. Vitamin and mineral status of children with autism spectrum disorder in Hainan Province of China: associations with symptoms[J]. *Nutr Neurosci*, 2018, 20:1—8.
- [52] Bengier M, Kinali M, Mazarakis ND. Autism spectrum disorder: prospects for treatment using gene therapy[J]. *Mol Autism*, 2018, 9:39.
- [53] Krishnan V, Stoppel DC, Nong Y, et al. Autism gene Ube3a and seizures impair sociability by repressing VTA Cbln1[J]. *Nature*, 2017, 543(7646):507—512.
- [54] Meng L, Ward AJ, Chun S, et al. Towards a therapy for Angelman syndrome by reduction of a long non-coding RNA[J]. *Nature*, 2015, 518(7539):409—412.
- [55] Silva-Santos S, van Woerden GM, Bruinsma CF, et al. Ube3a reinstatement identifies distinct developmental windows in a murine Angelman syndrome model[J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(5):2069—2076.
- [56] 李敬, 程为敏. 透视孤独症:本土家庭实证研究与海外经验[M]. 北京:研究出版社, 2011.
- [57] 王梅. 孤独症儿童教育与医学康复的最新成果综述[J]. *中国特殊教育*, 2001(3):46—49.
- [58] 邓猛, 黄伟, 颜廷睿, 关文军. 孤独症儿童教育康复现状与思考[J]. *残疾人研究*, 2014(2):37—42.
- [59] McDonald CA, Donnelly JP, Feldman-Alguire AL, et al. Special education service use by children with autism spectrum disorder[J]. *J Autism Dev Disord*, 2019, 49:2437—2446.