

孤独症谱系障碍儿童的局部脑血流灌注特点研究

陈凯云 邓红珠 岑超群 邹小兵 许杰华 汪瑜

【摘要】 目的 探讨孤独症谱系障碍 (ASD) 儿童局部脑血流灌注 (rCBF) 的特点。方法 采用单光子发射型计算机断层显像仪 (SPECT) 对 66 例 ASD 患儿 (男 56 例、女 10 例) 的 rCBF 进行显像, 观察 rCBF 的变化。结果 66 例中 65 例 (98.5%) 出现 rCBF 异常, 60 例 (92.3%) 有 rCBF 降低, 5 例 (7.69%) 除了有某个区域 rCBF 降低, 也有其他区域 rCBF 增高的情况。rCBF 降低的发生部位集中于颞叶 (41.2%) 和海马回 (42.9%)。个体 rCBF 异常部位数量以 2 个或 2 个以上多见。结论 ASD 患儿大多数存在 rCBF 异常, 以 rCBF 降低为主, 发生部位以颞叶及海马回为主, 且单发少见。

【关键词】 儿童; 孤独症谱系障碍; 局部脑血流灌注; 单光子发射型电子计算机断层显像

Characteristics of regional cerebral blood flow in children with autism spectrum disorder Chen Kaiyun, Deng Hongzhu, Cen Chaoqun, Zou Xiaobing, Xu Jiehua, Wang Yu. *Child Developmental-Behavioral Center, the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China*
Corresponding author, Zou Xiaobing, E-mail: zouxb@vip.tom.com

【Abstract】 **Objective** To evaluate the characteristics of regional cerebral blood flow (rCBF) in children diagnosed with autism spectrum disorder (ASD). **Methods** The changes of rCBF in 66 ASD affected children, 56 male and 10 female, were observed by using single photon emission computed tomography (SPECT). **Results** Among 66 cases, 65 (98.5%) presented with abnormal rCBF including 60 (92.3%) with rCBF decline and 5 cases (7.69%) with rCBF elevation in certain regions and rCBF reduction in other regions. The rCBF decline mainly occurred at the temporal lobe (41.2%) and hippocampal gyrus (42.9%). For each individual, rCBF abnormality was primarily observed at 2 sites or above. **Conclusions** A majority of ASD affected children present with rCBF abnormality, primarily rCBF decline at the temporal lobe and hippocampal gyrus. rCBF abnormality occurring at a single site is rarely seen.

【Key words】 Child; Autism spectrum disorder; Regional cerebral blood flow; Single photon emission computed tomography

孤独症谱系障碍 (ASD) 是一种神经精神发育障碍性疾病, 于儿童早期出现, 男性发病率高于女性。在美国, 有统计数据显示每 55 ~ 68 个儿童中就有 1 个患有 ASD^[1-2]。2012 年, 英国剑桥大学公共卫生及初级保健中心对中国大陆、香港及台湾地区 1987 年至 2011 年的 18 个孤独症患病率调查的 Meta 分析显示, 该病总患病率为 26.6/10 000, 其中中国大陆为 11.8/10 000, 与发达国家相比, 我国 ASD 患病率较低, 这可能与调查的儿童群体年龄组不同相关, 且我国目前缺乏大样本的流行病学

调查数据^[3]。但分析近 10 余年国内孤独症患病率数据, ASD 的发病率确实在不断升高。ASD 越来越受到人们重视, 其诊治技术水平也在不断提高, ASD 儿童能得到的帮助和支持力度也在不断增加。

ASD 发病机制多样且复杂, 目前其病因尚未明确, 已有研究显示 ASD 患者脑功能解剖结构及大脑功能活动存在异常^[4-5]。脑影像学技术可为此提供重要依据, 其中单光子发射型电子计算机断层显像 (SPECT) 是测量局部脑血流灌注 (rCBF) 的常用影像学手段。脑血流在脑组织的营养、能量供

给和代谢上均有重要作用, 静脉注射小分子、脂溶性的显像剂后, 示踪剂可通过血脑屏障在脑内随血流灌注固定分布, 显像剂在脑组织内的聚集量跟局部血流灌注量呈正比, 通过 SPECT 进行采集和图像处理, 则可了解该区域脑功能的活跃程度。本研究正是通过 SPECT 的这种功能性脑显像技术研究 ASD 儿童的 rCBF 特点。

对象与方法

一、研究对象

2012 年至 2013 年在我院儿童发育行为中心就诊的 ASD 患儿, 均符合《美国精神疾病诊断和统计手册》第 4 版 (DSM-IV) 中儿童 ASD 的诊断标准, 均排除患精神分裂症、结节性硬化、中枢神经系统损伤、癫痫、代谢性疾病等。按上述标准共收集了 ASD 66 例, 其中男 56 例、女 10 例, 年龄 (41 ± 13) 个月。

二、研究方法

使用 SPECT 对研究对象的 rCBF 进行显像和分析。

1. 显像

显像前 30 min 嘱患儿口服高氯酸钾 50 ~ 100 mg, 封闭脑脉络丛及甲状腺, 塞耳闭眼休息 15 min 后按体质量计算对其注射放射性显像剂^{99m}Tc-半胱乙酯二聚体 (ECD), 30 min 后进行局部脑血流显像。对不合作患儿, 检查前给予水合氯醛口服镇静。

表 1 66 例 ASD 患儿 rCBF 异常情况 例 (%)

| 性 别 | 仅有 rCBF 降低 | 仅有 rCBF 增高 | 同时存在 rCBF 增高和降低 | 正 常 |
|-----------|------------|------------|-----------------|---------|
| 男 (56 例) | 51 (91.1) | 0 | 4 (7.1) | 1 (1.8) |
| 女 (10 例) | 9 (90.0) | 0 | 1 (10.0) | 0 |
| 合计 (66 例) | 60 (90.9) | 0 | 5 (7.6) | 1 (1.5) |

二、ASD 患儿 rCBF 的异常部位

66 例中男女均以双侧出现 rCBF 异常的比例高, 男女比较差异无统计学意义 ($\chi^2 = 1.702$, $P = 0.192$)。另外, 不同性别左侧和右侧大脑 rCBF 异常的发生率比较差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.049$, $P = 0.824$), 见表 2。在 ASD 患儿 rCBF 异常发生的部位数量方面看, 单个部位异常的较少, 以 2 个部位以上 (包括 2 个) 的异常多见, 见表 3。在 ASD 患儿 rCBF 降低发生部位分布来看, 集中于颞叶和海马回, 见表 4。而在 rCBF 升高的部位分布来看, 集中于基底节, 见表 5。

2. 数据采集

按显像条件为探头配带低能通用准直器 (LEGP), 放大倍数 2.0, 矩阵 64 × 64, 以最小旋转半径, 用连续旋转断层采集模式 (Continue Mode), 每旋转 1 周时间为 2 min, 采集 8 周完毕, 数据自动存盘。

3. 图像处理

调用原始数据, 然后叠加图像, 选脑断层显像重建程序, 进行常规断层图像重建处理, 显示横断面、矢状面、冠状面及三维脑断层图像。应用各断层同步显示软件及最大投影三维立体图像进行定性分析, 由固定的 2 名核医学专业医师分别阅片, 与正常图像或左右对照比较, 以 2 名医师一致判断阳性为阳性结果。

三、统计学处理

应用 SPSS 22.0 中文版软件进行数据处理和统计分析, 分类资料组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、ASD 患儿 rCBF 的异常情况

66 例 ASD 患儿中, 65 例 (98.5%) 出现 rCBF 异常, 1 例 (1.5%) 无异常。有 rCBF 异常的患儿中, 60 例 (92.3%) 有局部区域 rCBF 降低 (图 1), 5 例 (7.7%) 除了有某个区域 rCBF 降低, 也有其他区域 rCBF 增高的情况, 见表 1。

讨 论

1943 年, 美国医师 Kanner 首次提出“孤独症”, 认为该疾病是儿童精神分裂症的一个亚型。随着孤独症研究的增多以及各类研究技术的不断发展, 我们不断修正了对于“孤独症”的认识, 目前对孤独症行为定义已取得了共识, 将孤独症统称为 ASD, 但该疾病病因仍不明确。

先进的神经影像学技术已成为我们了解 ASD 的潜在神经生物学机制的有力手段。SPECT 主要通过同位素标记的低分子量脑显影剂经血脑屏障后

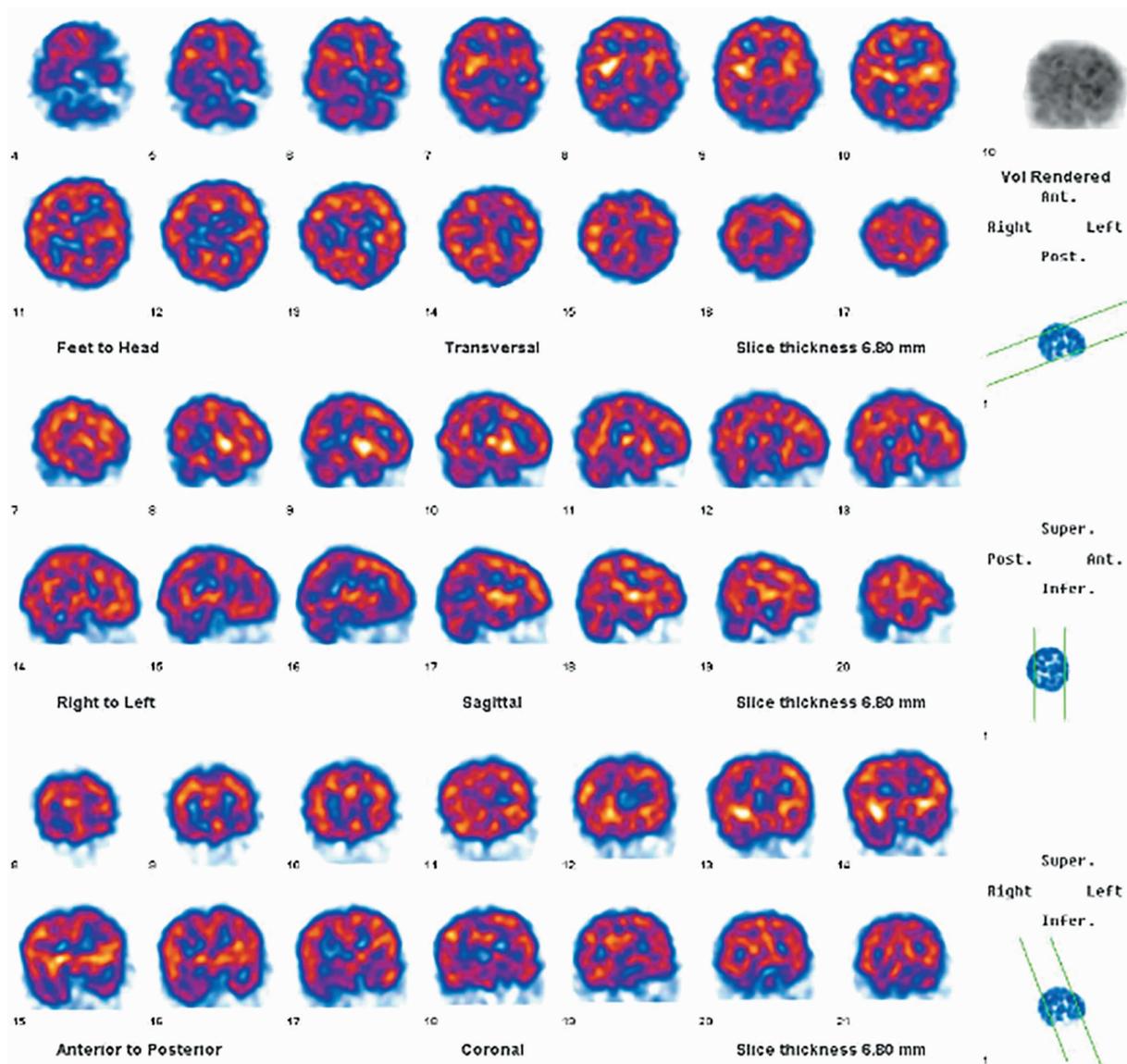


图 1 ASD 患儿 SPECT 显像

从上到下依次为大脑的横断面、矢状面和冠状面；冠状面左侧海马回可见明显放射性稀疏灶，矢状面及横断面在相应部位亦可见放射性稀疏灶（暖色表示放射性浓集灶，冷色表示放射性稀疏灶）

表 2 ASD 患儿 rCBF 异常左右侧的比较 例 (%)

| 性 别 | 单侧左侧异常 | 单侧右侧异常 | 双侧均有异常 | 正 常 |
|-----------|-----------|-----------|-----------|---------|
| 男 (56 例) | 14 (25.0) | 9 (16.1) | 32 (57.1) | 1 (1.8) |
| 女 (10 例) | 1 (10.0) | 1 (10.0) | 8 (80.0) | 0 |
| 合计 (66 例) | 15 (22.7) | 10 (15.2) | 40 (60.6) | 1 (1.5) |

表 3 ASD 患儿 rCBF 异常部位数量的比较 例 (%)

| 性 别 | 1 个部位异常 | 2 个部位异常 | 3 个部位异常 | 4 个及以上部位异常 | 正 常 |
|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|---------|
| 男 (56 例) | 12 (21.4) | 25 (44.6) | 12 (21.4) | 6 (10.7) | 1 (1.8) |
| 女 (10 例) | 1 (10.0) | 2 (20.0) | 5 (50.0) | 2 (20.0) | 0 |
| 合计 (66 例) | 13 (19.7) | 27 (40.9) | 17 (25.8) | 8 (12.1) | 1 (1.5) |

表 4 ASD 患儿 rCBF 降低部位分布的比较 例次 (%)

| 部 位 | 颞 叶 | 额 叶 | 顶 叶 | 枕 叶 | 海马回 | 丘 脑 | 合 计 |
|-----|-----------|----------|---------|---------|-----------|---------|-----|
| 左 | 22 | 4 | 3 | 1 | 20 | 0 | 50 |
| 右 | 13 | 3 | 1 | 1 | 14 | 2 | 34 |
| 双侧 | 12 | 3 | 0 | 0 | 15 | 0 | 30 |
| 合计 | 47 (41.2) | 10 (8.8) | 4 (3.5) | 2 (1.8) | 49 (42.9) | 2 (1.8) | 114 |

表 5 ASD 患儿 rCBF 增高部位分布的比较 例次

| 部 位 | 岛 叶 | 基底节 |
|-----|-----|-----|
| 左 | 0 | 2 |
| 右 | 1 | 2 |
| 双侧 | 0 | 0 |

随血流灌注及脑神经细胞功能的分布情况,来判断 rCBF 情况及相应的神经系统功能。2009 年, Gupta 等^[6]选取 10 例 ASD 合并智力障碍的患儿,通过 SPECT 技术评估其 rCBF 情况,结果显示 10 例多存在低灌注,并以额叶、前额叶最为明显,大脑皮层下、丘脑及基底节部分亦有明显 rCBF 降低。国内方面,党桂娟等^[7]的有关 23 例 ASD 患儿 SPECT 检查的研究显示,83% ASD 患儿存在 rCBF 降低,其中 78% 的病灶位于海马回、颞叶、顶枕叶、扣带回等边缘系统,显著高于非边缘系统。苏梅蕾等^[8]的相关研究结果显示 ASD 患儿 rCBF 异常主要涉及额叶、颞叶、小脑和边缘系统,以左侧为主,且 rCBF 发生异常的部位越多,孤独症评定量表的总分越高。由此可见,国内外研究结果均提示 ASD 患儿 rCBF 异常,但异常部位各有不同,可能与各检查样本量小,选取标准(年龄、性别、智力受损程度等)不同有关。在本研究中,样本量较以往报道有所增加,66 例 ASD 患儿以 rCBF 降低为主,与以往国内外研究的结果是一致的。另外本研究显示 rCBF 降低的部位主要位于颞叶、海马回,从两者的功能来分析,颞叶颞上回的 41 区和 42 区及颞横回为听觉皮质区,颞上回的后部在优势半球为听觉言语中枢,海马回主要负责记忆和学习,而 ASD 患儿的临床症状中有不听、不理、不说的表现,并且这些症状常作为患儿来医院就诊的主诉症状,因此是否可以考虑 ASD 患儿的 rCBF 降低影响了该部位的功能,而引发 ASD 的主要临床症状,值得商榷。

ASD 的男女患病率差异较大,男性明显高于女性,约为 4:1~5:1^[2]。患病率的差异使得研究

者们也试图找出 ASD 患儿在临床表现、影像学检查等有无性别差异。在本研究中,男女病例均以双侧出现 rCBF 异常的比例高,虽然比较差异无统计学意义,但因为样本数量少,尤其女性病例只有 10 例,经计算功效很低,假阴性率很高,因此不能说明是否存在性别差异。

另外本研究显示 ASD 患儿的 rCBF 异常不仅局限于单个部位,更多的是发生于 2 个或 2 个以上部位,所以 ASD 患儿脑功能异常也可以考虑为神经系统多个部位功能异常的综合结果,这一特点与 ASD 的临床表现多样性相符,被称为 ASD 正是因为其临床特征如光谱似的存在多样性。

社会交往障碍是 ASD 最核心的症状,主要表现为缺乏自发性社会或情感交流动机和行为,即使是随着年龄增长及接受治疗干预,其人际沟通障碍仍可能伴随终生。自 1990 年, Brothers 提出了涉及人类社会认知功能的“社会脑”(Social brain)区域以来,研究者们认为,“社会脑”包括杏仁核、颞叶皮质及眶前额叶皮层区域,其基本功能是承担社会交往过程中了解和观察他人的目的、意图、信念、推测等信息的处理,从而与他人进行有效的交流沟通^[9-10]。而本研究结果及其他国内外相关研究结果提示的常见低血流灌注脑区与“社会脑”区域基本吻合,可进一步解释 ASD 患儿社会交往能力障碍的发生机制。

综上所述,ASD 患儿颞叶、海马回等多部位的 rCBF 减少,而这些区域与儿童社会认知、语言发育、情感反应及学习记忆等方面密切相关。虽然 ASD 的 SPECT 检查结果尚不具有诊断价值,也不能作为与其他儿童发育障碍性疾病的鉴别依据,但 SPECT 可为了解 ASD 的神经生物学机制提供帮助,且有望结合其他解剖及功能性影像学检查手段进一步探寻 ASD 患儿的神经影像学内表型,为了解其病因、制定针对性干预方案带来希望^[11]。

参 考 文 献

[1] Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network Sur-

- veillance Year 2008 Principal Investigators; Centers for Disease Control and Prevention. Prevalence of autism spectrum disorders-autism and developmental disabilities monitoring network, 14 sites, United States, 2008. *MMWR Surveill Summ*, 2012, 61 (3): 1-19.
- [2] Blumberg SJ, Bramlett MD, Kogan MD, Schieve LA, Jones JR, Lu MC. Changes in prevalence of parent-reported autism spectrum disorder in school-aged U. S. children; 2007 to 2011-2012. *Natl Health Stat Report*, 2013 (65): 1-11.
- [3] Sun X, Allison C, Matthews FE, Sharp SJ, Auyeung B, Baron-Cohen S, Brayne C. Prevalence of autism in mainland China, Hong Kong and Taiwan; a systematic review and meta-analysis. *Molecular Autism*, 2012, 4 (1): 1-13.
- [4] 邱小英, 程木华. 儿童孤独症的脑影像学研究现状. *新医学*, 2008, 39 (7): 477-478.
- [5] 李咏梅, 梁亚勇, 邹小兵. 儿童孤独症 368 例临床脑影像学资料分析. *中国儿童保健杂志*, 2014, 22 (9): 929-932.
- [6] Gupta SK, Ratnam BV. Cerebral perfusion abnormalities in children with autism and mental retardation: a segmental quantitative SPECT study. *Indian Pediatrics*, 2009, 46 (2): 161-164.
- [7] 党桂娟, 裴丹. 孤独症儿童的脑血流变化分析. *中国误诊学志*, 2010, 10 (7): 1575-1576.
- [8] 苏梅蕾, 洪军, 池晓华, 赵勇智. 孤独症患者 SPECT 脑血流灌注显像的研究. *新医学*, 2012, 43 (12): 850-854.
- [9] 陈巍, 丁峻, 陈箬灵. 社会脑研究二十年: 回顾与展望. *西北师大学报 (社会科学版)*, 2008, 45 (6): 84-89.
- [10] Adolphs R. The social brain: neural basis of social knowledge. *Annu Rev Psychol*, 2009, 60: 693-716.
- [11] Mahajan R, Mostofsky SH. Neuroimaging endophenotypes in autism spectrum disorder. *Cns Spectrums*, 2015, 20 (4): 412-426.

(收稿日期: 2016-08-30)

(本文编辑: 洪悦民)

