

综述

孤独症谱系障碍特质研究进展

梁素改 司徒明镜 综述 黄颐 审校

(四川大学华西心理卫生中心, 四川 成都 610041)

[摘要] 孤独症谱系障碍(ASD)特质主要包括社交互动障碍、言语交流困难、刻板重复行为等,不仅存在于ASD患者及其亲属,也存在于普通人群。近年来对ASD特质的研究越来越多,该文就ASD特质在ASD亲属和一般人群中的研究进展进行了综述。

[中国当代儿科杂志, 2014, 16(5): 560-565]

[关键词] 孤独症谱系障碍特质; 家系研究; 普通人群

Research advance in autistic traits in non-affected population of autism spectrum disorder

LIANG Su-Gai, SI-Tu Ming-Jing, HUANG Yi. Mental Health Centre of West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China (Huang Y, Email: huangyi0412@126.com)

Abstract: Autistic traits including social reciprocal deficits, communication deficits and stereotyped behaviors, are manifested not only in patients with autism spectrum disorders (ASD) and their families, but also in general population. In recent years, there has much research related to autistic traits. This article summarizes research advance of autistic traits in ASD relations and general population.

[Chin J Contemp Pediatr, 2014, 16(5): 560-565]

Key words: Autistic traits; Family study; General population

根据《精神疾病诊断与统计手册第5版》(DSM-5), 孤独症谱系障碍(autism spectrum disorder, ASD)是在社会性交往方面存在持续性的缺陷, 有局限重复的行为、兴趣以及活动, 上述症状常出现于童年早期(但也可能由于个体的社会性需求尚未达到权限水平, 而使症状无法全部表现), 同时存在日常功能受限或损伤。流行病学研究发现全球ASD患病率逐年快速增长。在美国, ASD患病率为11.3/1000^[1]。在中国, ASD患病率为26.6/10000, 其中中国大陆典型孤独症患病率为11.8/10000^[2]。

随着对ASD的研究, 近年来, 有关ASD特质在非ASD患者中的研究越来越多, 日益得到学者们的重视, 并取得了一系列的研究进展, 现就有关的文献综述如下。

1 ASD 特质

1943年Kanner^[3]首次提出, 一些ASD患儿的父母不懂如何与他人建立社交关系, 在建立社交关系上存在明显的困难。Folstein等^[4]1977年对ASD双生子的研究显示, 未达到ASD诊断的同胞中存在较轻的特质, 而且这些特质在质上与ASD所表现的症状相似。Bolton等^[5]于1994年对ASD家系研究中定义了孤独症广泛表型, 即社交互动障碍、言语交流障碍或刻板行为。1995年Bailey等^[6]对27对ASD双生子的研究显示, 60%同卵双生子均患有ASD, 92%的同卵双生子均表现与社交相关的ASD特质。

在ASD患者的一级或二级直系亲属中常有非精神病理学的亚临床的孤独症特质, 称为孤独症广泛表型(broader autism phenotype, BAP)^[7]。BAP

[收稿日期] 2013-10-16; [接受日期] 2013-12-20

[基金项目] 国家自然科学基金(81371495)。

[作者简介] 梁素改, 女, 硕士研究生。

通常在孤独症特质相关量表筛查分数高于划界分,但是不满足 DSM-IV 对 ASD 的诊断标准,同时在基因、认知、行为方式等方面又有特征性表现。研究发现与正常发育儿童的父母比较,ASD 患者的父母有固执、冷漠和焦虑的人格特征,同时存在人际交往困难,语用语言能力差,也有重复刻板行为^[8-9]。Constantino 等^[10]对 178 名广泛发育障碍(pervasive development disorder, PDD)儿童与 48 名正常发育儿童研究发现,社交互动障碍是孤独症特质的核心表现。Silverman 等^[11]对 ASD 家系研究发现,未达到 ASD 诊断标准的同胞也存在不同程度的言语交流障碍和重复刻板行为。Spiker 等^[12]研究发现,ASD 同胞的重复刻板行为与其家系中 ASD 患者的疾病严重程度呈梯度相关。

ASD 特质不仅存在于 ASD 患者及其家属(BAP),也存在于一般人群中。ASD 特质主要包括社交相关特质和非社交相关特质,社交相关特质主要指社交互动障碍和言语交流障碍,非社交相关特质主要指重复刻板行为和兴趣范围狭窄。ASD 特质在人群中的分布特征是独立且连续的,又是可遗传的^[13-14]。ASD 特质也受到基因和环境因素共同作用。

研究发现,ASD 的遗传度在 90% 以上^[15]。在单卵双生子中,若其中之一诊断为 ASD,则另一个 60%~90% 患有 ASD;在异卵双生子中若其中之一诊断为 ASD,则另一个 30%~60% 患有 ASD。在 ASD 父母中,约 33% 父亲和 23% 母亲存在不同程度的孤独症特质^[16]。最早研究数据显示,在 ASD 先证者的同胞中,约 20% 有一种或多种 ASD 的核心症状(社交互动障碍、言语交流障碍和重复刻板行为)^[17]。但 De la Marche 等^[18]研究发现,孤独症特质仅在 ASD 父亲较明显,在其母亲及同胞不明显。

在一般人群中,孤独症特质的遗传度是中度到高度,又有性别差异,孤独症特质在女性的遗传度为 53%,在男性遗传度为 72%^[19],也有研究发现父母存在社交互动障碍与其子女社交互动障碍的相关性为 0.40^[20]。Constantino 等^[21]对 7~15 岁发育正常的双生子研究发现,孤独症特质(主要指社交互动障碍)在男性中检出率为 1.4%,在女性中检出率为 0.3%。

2 筛查孤独症特质的常用量表

2.1 社交反应量表

社交反应量表(social responsiveness scale, SRS)由 Constantino 等^[22]于 2005 年编制,适用于 4~18 岁儿童,由儿童的主要抚养者根据其近 6 个月在自然社交环境中与他人的社交表现来填写。该量表有 65 个条目,包括 5 个亚量表,分别为社交知觉(social awareness)、社交认知(social cognition)、社交沟通(social communication)、社交动机(social motivation)及孤独症行为方式(autistic mannerisms)。每个条目有 4 级评分:1 代表“没有”,2 代表“有时”,3 代表“经常”,4 代表“总是”。SRS 总分为 0~195 分。量表分数越高,社交障碍程度越严重;分数越低,社交能力越好。在国内,陈秋如等^[23]对 SRS 信效度检验显示总分 >60 分考虑孤独症可能性较大,SRS 总量表的内部一致性为 0.95,重测信度为 0.96,各亚量表信效度均较好。

SRS 旨在对孤独症症状和特质进行量化的评估,可用于区分 ASD 和其他精神疾病。SRS 分数在人群中是连续分布的,在不同评估者间有较高的一致性,受被试者智力因素影响小^[24]。该量表已在不同国家和地区得到应用,临床和非临床研究信效度均较好,且多用于孤独症家系和孤独症特质研究^[25]。在台湾,该量表跨文化研究显示有良好的信效度^[26],同时研究发现,在儿童青少年中孤独症特质的社交损害加重了其社会和学校适应不良^[27]。研究发现,在青少年中,有孤独症特质的人群其 SRS 分数与其右侧颞上回皮层的变薄有关^[28]。也有研究发现,在一般人群中,SRS 量表筛查有孤独症特质的人群,其脑电图 delta 波和 theta 波显示的大脑功能连接减弱与 SRS 分数呈正相关,在一般人群中孤独症特质影响其大脑的功能连接^[29]。

2.2 孤独症严重程度量表

孤独症严重程度量表(autism spectrum quotient, AQ)由 Baron-Cohen 等编制^[30-31],儿童版(适用于 4~11 岁儿童)和青少年版(适用于 12~16 岁)均由 ASD 主要抚养者根据其实际情况进行评估。AQ 有 50 个条目,总分 0~150 分,每个条目有 4 个选项:“完全同意”“少许同意”“少许不同意”

和“完全不同意”,5个亚量表分别为社交技巧(social skill)、注意转移(attention switching)、细节关注(attention to detail)、言语交流(communication)、想象力(imagination)。该量表分数越高,表明孤独症特质越明显。该量表已在海外广泛应用,其中在亚洲的日本、中国台湾和马来西亚已有该量表信效度检验,均证实有良好信效度^[32]。在台湾AQ应用中,在结构因子分析中根据调查的实际情况调整AQ为35个条目,且测量维度不变,信效度检验显示内部一致性为0.54~0.88^[33]。

AQ不仅可以筛查ASD(尤其高功能孤独症),也可以在智力正常人群中筛查出孤独症特质。研究显示,AQ分数可预测部分社会认知功能。在ASD中,AQ分数越高,心理理论测验分数越低^[34]。在一般人群中,AQ分数与社交技巧呈负相关,与其细节关注能力呈正相关^[35]。有研究发现,在一般人群中,感觉处理问题与其孤独症特质呈正相关^[36]。也有研究发现,在AQ分数较高的人群在识别愤怒、厌恶和悲伤的情绪准确度较低,且需要较高的情绪化内容^[37]。AQ分数高的受试者在适当区分社会行为和对社会行为反应的理解及认识上较差,同时存在人际关系较差^[38]。

2.3 孤独症广泛表型问卷

孤独症广泛表型问卷(broader autism phenotype questionnaire, BAPQ)由Hurley等^[39]于2007年编制,评估成人孤独症特质及言语特征,包括被试者的社交困难、语用困难和固执刻板个性特征,主要用于ASD表型研究。BAPQ有36个条目组成,3个亚量表:冷漠(alloof)、刻板(rigid)和实用语言(pragmatic language),每个条目6级评分:1代表“很少”、2代表“少”、3代表“偶尔”、4代表“时常”、5代表“经常”、6代表“总是”。BAPQ分数越高,表明孤独症表型越明显。该量表的灵敏度及特异性均在80%以上,总量表及各亚量表的内部一致性均在0.8以上。该量表在ASD家系和一般人群均有应用,研究显示对于评估孤独症特质BAPQ与SRS(成人版)有较好的一致性^[40]。

采用BAPQ由ASD父母对夫妻双方相互评测,结果显示ASD父亲冷漠亚量表分数较高,性格冷漠,ASD母亲刻板亚量表分数较高,行为刻

板,孤独症广泛表型存在性别差异^[41]。在大型社区人群中,采用BAPQ调查,结果显示:ASD父母BAP的检出率为14%~23%,正常发育儿童父母BAP的检查率为5%~9%^[42]。

3 孤独症特质神经影像学研究

3.1 ASD亲属相关研究

正电子发射断层摄影术(positron emission tomography, PET)研究显示,ASD患者的父母在右顶叶和双侧额下叶脑血流灌注减少^[43]。也有研究显示,ASD患者及其父母存在大脑皮层5-HT₂结合电位减低,且大脑皮层5-HT₂结合电位与血小板5-HT₂水平呈负相关^[44]。结构MRI研究显示,ASD患者及其父母的海马体积大于正常对照,ASD患者左侧杏仁核体积小于其父母和正常对照^[45]。ASD父母海马体积的增大可能是ASD潜在遗传学基础的神经影像学表现。同时有研究发现,与正常对照比较,ASD患者的父母在左侧小脑半球前部灰质体积减少,在左侧小脑半球后(包括梭状回、楔叶)、右侧枕中会和颞中回灰质体积增加^[46]。但Palmen等^[47]研究发现,ASD的父母双方与对照组夫妇大脑体积无明显差异。功能MRI研究发现,Asperger综合征患者的父母,在视觉搜索任务双侧视皮层激活减弱,在情绪识别任务中左侧颞中回和左侧背外侧前额叶激活减弱^[48]。在语音加工任务中,ASD患者的父母右侧颞上回、左额下回和左岛叶激活异常,语音处理缺陷可能是BAP的核心特质^[49]。

PET研究显示,ASD患者的同胞在右额叶、右尾状核和左顶叶脑血流灌注减少^[43]。在MRI扩散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)研究中,ASD患者及其同胞在前额叶、顶叶和颞叶白质各向异性值(diffusion anisotropy, FA)减小^[50]。功能MRI研究显示,在图片镶嵌任务中,ASD患者及其同胞在左侧颞中回前部、额下回和颞中回前部激活增强^[51]。在面部表情任务中,ASD患者及其同胞在与同情心和表情加工相关的脑区(左侧额上回、双侧颞极、左侧背外侧前扣带回和梭状回等)激活减弱^[52]。ASD同胞孤独症特质的表现与其神经影像学的改变相一致。

3.2 一般人群中孤独症特质 MRI 研究

在一般人群（非 ASD 患者及其家系）中，静息态 MRI 研究显示，SRS 分数与前扣带回膝前部与岛叶前中部之间的功能接连呈负相关。低水平的孤独症特质与岛叶前中部和扣带回膝前部功能连接呈正相关^[53]。同时，Jakab 等^[54]研究发现在静息态 MRI，孤独症特质的水平与右后侧扣带回的激活呈负相关。近年来，在一般人群中 AQ 的筛查与大脑磁共振相结合的研究较多。研究者发现，与 AQ 得分较低者相比，AQ 得分高者颞上回后部（posterior superior temporal sulcus, pSTS）白质减少，在 stroop 任务中 pSTS 激活减弱。pSTS 与处理社会相关刺激有关^[55]。同时，结构 MRI 显示高水平的孤独症特质与右侧 pSTS 皮层变薄有关^[56]。有研究发现，AQ 总分与颞上回-杏仁核白质连接体积呈正相关，颞上回与杏仁核白质连接主要负责面部表情处理^[57]。也有研究发现，有孤独症特质者在双侧颞叶梭状回和海马回 FA 值减少^[53]。

在一般人群中，高水平孤独症特质者与 ASD 患者的大脑结构改变是相似的，主要涉及社会信息加工和表情处理的脑区。这进一步说明了社交互动障碍是孤独症特质的核心症状。

4 孤独症特质相关认知研究

在执行功能的研究中，结果显示 ASD 的父母及其同胞存在执行功能受损，尤其注意灵活性和计划^[58-59]。在韦氏智力测验中，ASD 的父母及其同胞在言语智商、拼写和阅读得分数较低^[60]。在眼神测试中，BAPQ“冷漠”分数高的 ASD 父母不能准确地从眼神中认识到所表达的情绪，存在社会认知缺陷^[61]。在面部表情识别中，BAPQ“冷漠”分数高的 ASD 父母对于眼部关注减少，更多关注对方的口部，有着特殊的面部表情处理方式^[62]。有研究发现，孤独症的父母存在言语工作记忆障碍，在心理推理任务中表现较差^[63]。也有研究发现，ASD 及其有孤独症特质的父母均存在社会认知缺损，社会认知的神经环路与正常人存在差异。大多数研究者认为社会认知可能是孤独症从认知过程到大脑结构的内表现^[64]。

5 总结

Skuse 等^[65]基于学校的调查研究显示，在小学拒绝接纳的学生中，约三分之一有轻度到中度的类似孤独症行为（ASD 特质），约 70% 有 ASD 特质的社会认知功能障碍。Skuse 等^[66]研究也发现在小学生中，ASD 特质增加了其社会和行为问题。对 ASD 特质的认识和研究可以对学校拒绝接纳的小学生进行适当的干预与指导，减少其退学率。

此外，孤独症特质处于疾病和遗传基因之间，与遗传基因联系密切，同时受到外界环境的影响较小，因此通过孤独症特质的研究对 ASD 复杂遗传机制的探索有着独特的优势。目前，国内对孤独症特质及孤独症广泛表型的研究较少，存在的问题主要有：缺少有效的筛查评估工具，在 ASD 亲属及一般人群中孤独症特质的检出率及遗传度尚不明确，ASD 及其亲属认知功能及神经影像学的研究较少。同时，在国内外均缺乏对 ASD 患者及孤独症特质人群的基因与神经影像学的综合研究。

考虑到目前国内研究的不足，我们需要引进国外相关的适合跨文化研究的量表，结合国内实际情况，完成量表的信效度检验。使用信效度较好的量表，筛查出 ASD 亲属及一般人群的孤独症特质，也可进一步探索对于一个或多个 ASD 先证者家系的遗传机制是否存在差异。同时，应把遗传学研究与神经影像学有效结合，建立微观与宏观的连接。通过对 ASD 表型及特质的研究，希望可以对认识 ASD 的精神病理学及遗传机制进一步阐释，分辨影响 ASD 易感性的生物学途径，同时为 ASD 干预提供有力的证据。

[参 考 文 献]

- [1] Baio J. Prevalence of autism spectrum disorders: Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 14 Sites, United States, 2008[J]. MMWR Surveill Summ, 2012, 61(3): 1-19.
- [2] Sun X, Allison C, Matthews FE, et al. Prevalence of autism in mainland China, Hong Kong and Taiwan: a systematic review and meta-analysis[J]. Mol Autism, 2013, 4(1): 7.
- [3] Kanner L. Autistic disturbances of affective contact[J]. Nervous

- Child, 1943, 2: 217-250.
- [4] Folstein S, Rutter M. Infantile autism: a genetic study of 21 twin pairs[J]. *J Child Psychol Psychiatry*, 1977, 18(4): 297-321.
- [5] Bolton P, Macdonald H, Pickles A, et al. A case-control family study of autism[J]. *J Child Psychol Psychiatry*, 1994, 35: 877-900.
- [6] Bailey A, Le Couteur A, Gottesman I, et al. Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British Twin study[J]. *Psychol Med*, 1995, 25: 63-77.
- [7] Piven J, Palmer P, Jacobi D, et al. Broader Autism Phenotype: Evidence from a family history study of multiple-incidence autism families[J]. *Am J Psychiatry*, 1997, 154(2): 185-190.
- [8] Piven J, Wzorek M, Landa R, et al. Personality characteristics of the parents of autistic individuals[J]. *Psychol Med*, 1994, 24(3): 783-795.
- [9] Piven J, Palmer P. Cognitive deficits in parents from multiple-incidence autism families[J]. *J Child Psychol Psychiatry*, 1997, 38(8): 1011-1021.
- [10] Constantino JN, Gruber CP, Davis S, et al. The factor structure of autistic traits[J]. *J Child Psychol Psychiatry*, 2004, 45(4): 719-726.
- [11] Silverman JM, Smith CJ, Schmeidler J, et al. Symptom domains in autism and related conditions: evidence for familiarity[J]. *Am J Med Genet*, 2002, 114(1): 64-73.
- [12] Spiker D, Lotspeich LJ, Dimiceli S, et al. Behavioral phenotypic variation in autism multiplex families: evidence for a continuous severity gradient[J]. *Am J Med Genet*, 2002, 114(2): 129-136.
- [13] Plomin R, Haworth CMA, Davis OSP. Common disorders are quantitative traits[J]. *Nat Rev Genet*, 2009, 10(12): 872-878.
- [14] Whitehouse AJ, Hickey M, Ronald A. Are autistic traits in the general population stable across development?[J]. *PLoS One*, 2011, 6(8): e23029.
- [15] Levy SE, Mandell DS, Schultz RT. Autism[J]. *Lancet*, 2009, 374(9701): 1627-1638.
- [16] Wheelwright S, Auyeung B, Allison C, et al. Defining the broader, medium and narrow autism phenotype among parents using the Autism Spectrum Quotient (AQ)[J]. *Mol Autism*, 2010, 1(1): 10.
- [17] Bolton P, Macdonald H, Pickles A, et al. A case-control family history study of autism[J]. *J Child Psychol Psychiatry*, 1994, 35(5): 877-900.
- [18] De la Marche W, Noens I, Luts J, et al. Quantitative autism traits in first degree relatives: evidence for the broader autism phenotype in fathers, but not in mothers and siblings[J]. *Autism*, 2012, 16(3): 247-260.
- [19] Robinson EB, Koenen KC, McCormick MC, et al. Evidence that autistic traits show the same etiology in the general population and at the quantitative extremes (5%, 2.5%, and 1%)[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2011, 68(11): 1113-1121.
- [20] Constantino JN, Todd RD. Intergenerational transmission of subthreshold autistic traits in the general population[J]. *Biol Psychiatry*, 2005, 57(6): 655-660.
- [21] Constantino JN, Todd RD. Autistic traits in the general population a twin study[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2003, 60(5): 524-530.
- [22] Constantino JN, Gruber CP. Social Responsiveness Scale (SRS). 2005[M/OL]. Los Angeles, CA: Western Psychological Services. <http://portal.wpspublish.com/portal/page>.
- [23] 陈秋如, 邹小兵. 社交反应量表的修订和应用初步研究 [D]. 中山大学学位论文, 2009.
- [24] Constantino JN, Abbacchi AM, Lavesser PD, et al. Developmental course of autistic social impairment in males[J]. *Dev Psychopathol*, 2009, 21: 127-138.
- [25] Bolte S, Poustka F, Constantino JN. Assessing autistic traits: cross-cultural validation of the social responsiveness scale (SRS) [J]. *Autism Res*, 2008, 1(6): 354-363.
- [26] Wang J, Lee LC, Chen YS, et al. Assessing autistic traits in a taiwan preschool population: cross-cultural validation of the social responsiveness scale (SRS)[J]. *J Autism Dev Disord*, 2012, 42(11): 2450-2459.
- [27] Hsiao MN, Tseng WL, Huang HY, et al. Effects of autistic traits on social and school adjustment in children and adolescents: The moderating roles of age and gender[J]. *Res Dev Disabil*, 2013, 34(1): 254-265.
- [28] Wallace GL, Shaw P, Lee NR, et al. Distinct cortical correlates of autistic versus antisocial traits in a longitudinal sample of typically developing youth[J]. *J Neurosci*, 2012, 32(14): 4856-4860.
- [29] Barttfeld P, Amoroso L, Ais J, et al. Organization of brain networks governed by long-range connections index autistic traits in the general population[J]. *J Neurodev Disord*, 2013, 5(1): 16.
- [30] Auyeung B, Baron-Cohen S, Wheelwright S, et al. The autism spectrum quotient: children's version (AQ--Child)[J]. *J Autism Dev Disord*, 2008, 38(7): 1230-1240.
- [31] Baron-Cohen S, Hoekstra RA, Knickmeyer R, et al. The Autism-Spectrum Quotient (AQ)—Adolescent Version[J]. *J Autism Dev Disord*, 2006, 36(3): 343-350.
- [32] Freeth M, Sheppard E, Ramachandran R, et al. A cross-cultural comparison of autistic traits in the UK, India and Malaysia[J]. *J Autism Dev Disord*, 2013, 43(11): 2569-2583.
- [33] Baron-Cohen S, Wheelwright S, Hill J, et al. The "Reading the Mind in the Eyes" Test Revised Version: a study with normal adults, and adults with asperger syndrome or high-functioning autism[J]. *J Child Psychol Psychiatry*, 2001, 42(2): 241-251.
- [34] Bayliss AP, Tipper SP. Gaze and arrow cueing of attention reveals individual differences along the autism spectrum as a function of target context[J]. *Br J Psychol*, 2005, 96(1): 95-114.
- [35] Lau WY, Gau SS, Chiu YN, et al. Psychometric properties of the Chinese version of the Autism Spectrum Quotient(AQ)[J]. *Res Dev Disabil*, 2013, 34(1): 294-305.
- [36] Robertson AE, Simmons DR. The Relationship between sensory sensitivity and autistic traits in the general population[J]. *J Autism Dev Disord*, 2013, 43(4): 775-784.
- [37] Poljac E, Poljac E, Wagemans J. Reduced accuracy and sensitivity in the perception of emotional facial expressions in individuals with high autism spectrum traits[J]. *Autism*, 2013, 17(6): 668-680.
- [38] Yang DY, Baillargeon R. Brief report: difficulty in understanding social acting (But Not False Beliefs) mediates the link between autistic traits and ingroup relationships[J]. *J Autism Dev Disord*, 2013, 43(9): 2199-2206.
- [39] Hurley RS, Losh M, Parlier M, et al. The broad autism phenotype questionnaire[J]. *J Autism Dev Disord*, 2007, 37(9): 1679-1690.
- [40] Ingersoll B, Hopwood CJ, Wainer A, et al. A comparison of three self-report measures of the broader autism phenotype in a non-clinical sample[J]. *J Autism Dev Disord*, 2011, 41(12): 1646-1657.
- [41] Seidman I, Yirmiya N, Milshtein S, et al. The broad autism

- phenotype questionnaire: mothers versus fathers of children with an autism spectrum disorder[J]. *J Autism Dev Disord*, 2012, 42(5): 837-846.
- [42] Sasson NJ, Lam KS, Childress D, et al. The broad autism phenotype questionnaire: prevalence and diagnostic classification[J]. *Autism Res*, 2013, 6(2): 134-143.
- [43] Degirmenci B, Miral S, Kaya GC, et al. Technetium-99m HMPAO brain SPECT in autistic children and their families[J]. *Psychiatry Res*, 2008, 162(3): 236-243.
- [44] Goldberg J, Anderson GM, Zwaigenbaum L, et al. Cortical serotonin type-2 receptor density in parents of children with autism spectrum disorders[J]. *J Autism Dev Disord*, 2009, 39(1): 97-104.
- [45] Rojas DC, Smith JA, Benkers TL, et al. Hippocampus and amygdala volumes in parents of children with autistic disorder [J]. *Am J Psychiatry*, 2004, 161(11): 2038-2044.
- [46] Peterson E, Schmidt GL, Tregellas JR, et al. A voxel-based morphometry study of gray matter in parents of children with autism[J]. *Neuroreport*, 2006, 17(12): 1289-1292.
- [47] Palmen SJ, Hulshoff Pol HE, Kemner C, et al. Brain anatomy in non-affected parents of autistic probands: a MRI study[J]. *Psychol Med*, 2005, 35(10): 1411-1420.
- [48] Baron-Cohen S, Ring H, Chitnis X, et al. fMRI of parents of children with Asperger Syndrome: A pilot study[J]. *Brain Cogn*, 2006, 61(1): 122-130.
- [49] Wilson LB, Tregellas JR, Slason E, et al. Phonological processing in first-degree relatives of individuals with autism: an fMRI study[J]. *Hum Brain Mapp*, 2013, 34(6): 1447-1463.
- [50] Barnea-Goraly N, Lotspeich LJ, Reiss AL. Similar white matter aberrations in children with autism and their unaffected siblings[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2010, 67(10): 1052-1060.
- [51] Spencer MD, Holt RJ, Chura LR, et al. Atypical activation during the Embedded Figures Task as a functional magnetic resonance imaging endophenotype of autism[J]. *Brain*, 2012, 135(11): 3469-3480.
- [52] Spencer MD, Holt RJ, Chura LR, et al. A novel functional brain imaging endophenotype of autism: the neural response to facial expression of emotion[J]. *Transl Psychiatry*, 2011, 1: e19.
- [53] Di Martino A, Shehzad Z, Kelly C, et al. Relationship between cingulo-insular functional connectivity and autistic traits in neurotypical adults[J]. *Am J Psychiatry*, 2009, 166(8): 891-899.
- [54] Jakab A, Emri M, Spisak T, et al. Autistic traits in neurotypical adults: correlates of graph theoretical functional network topology and white matter anisotropy patterns[J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e60982.
- [55] Von dem Hagen EA, Nummenmaa L, Yu R, et al. Autism spectrum traits in the typical population predict structure and function in the posterior superior temporal sulcus[J]. *Cereb Cortex*, 2011, 21(3): 493-500.
- [56] Wallace GL, Shaw P, Lee NR, et al. Distinct cortical correlates of autistic versus antisocial traits in a longitudinal sample of typically developing Youth[J]. *J Neurosci*, 2012, 32(14): 4856-4860.
- [57] Iidaka T, Miyakoshi M, Harada T, et al. White matter connectivity between superior temporal sulcus and amygdala is associated with autistic trait in healthy humans[J]. *Neurosci Lett*, 2012, 510(2): 154-158.
- [58] Hughes C, Leboyer M, Bouvard M. Executive function in parents of children with autism[J]. *Psychol Med*, 1997, 27(1): 209-220.
- [59] Delorme R, Goussé V, Roy I, et al. Shared executive dysfunctions in unaffected relatives of patients with autism and obsessive-compulsive disorder[J]. *Eur Psychiatry*, 2007, 22(1): 32-38.
- [60] Folstein SE, Santangelo SL, Gilman SE, et al. Predictors of cognitive test patterns in autism families[J]. *J Child Psychol Psychiatry*, 1999, 40(7): 1117-1128.
- [61] Losh M, Piven J. Social-cognition and the broad autism phenotype: identifying genetically meaningful phenotypes[J]. *J Child Psychol Psychiatry*, 2007, 48(1): 105-112.
- [62] Adolphs R, Spezio ML, Parlier M, et al. Distinct face processing strategies in parents of autistic children[J]. *Curr Biol*, 2008, 18(14): 1090-1093.
- [63] Gokcen S, Bora E, Erermis S, et al. Theory of mind and verbal working memory deficits in parents of autistic children[J]. *Psychiatry Res*, 2009, 166(1): 46-53.
- [64] Losh M, Adolphs R, Poe MD, et al. The neuropsychological profile of autism and the broad autism phenotype[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2009, 66(5): 518-526.
- [65] Skuse DH. SD-D9 social cognition and school exclusion[J]. *State Sci Rev*, 2008. <http://discovery.ucl.ac.uk/119388/>.
- [66] Skuse DH, Mandy W, Steer C, et al. Social communication competence and functional adaptation in a general population of children: preliminary evidence for sex-by-verbal IQ differential risk[J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2009, 48(2): 128-137.

(本文编辑: 邓芳明)