

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2019.08.003

论著·临床研究

学龄前期及学龄期孤独症谱系障碍 儿童脑结构异常的研究

张安易 金星明 马骏

(上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心, 上海 200127)

[摘要] **目的** 研究学龄前期及学龄期孤独症谱系障碍(ASD)儿童脑结构异常的发生率及类型。**方法** 选取上海市74252名3~12岁学龄前期及学龄期儿童为研究对象。通过问卷调查方式收集每位儿童的基本信息,家长及教师根据儿童实际情况填写儿童社会交往量表(SCQ)。针对所有高度可疑ASD儿童由专科医师根据DSM-5诊断标准进行确诊,同时根据家长意愿完善颅脑MRI检查。**结果** 学龄前期及学龄期儿童ASD总体发病率为2.59‰(192/74252)。共收集到73名ASD儿童和185名正常儿童的颅脑MRI资料,ASD儿童中脑结构异常率为55%(40/73),主要异常类型为一侧或双侧脑室扩大(80%,32/40)及一侧或双侧额颞部脑沟加深(30%,12/40)。ASD儿童双侧侧脑室白质信号降低、一侧或双侧额颞部脑沟加深比例高于正常儿童($P<0.05$)。**结论** 学龄前期及学龄期ASD儿童中脑结构异常发生率高,主要结构异常为一侧或双侧脑室扩大及一侧或双侧额颞部脑沟加深,推测其脑结构的异常可能与ASD的发病相关,关于发生异常的脑区结构与ASD儿童的症状之间的关系有待进一步研究确证。**[中国当代儿科杂志, 2019, 21(8): 749-753]**

[关键词] 孤独症谱系障碍;脑结构异常;学龄前期;学龄期;儿童

Abnormal brain structure in preschool and school-aged children with autism spectrum disorder

ZHANG An-Yi, JIN Xing-Ming, MA Jun. Shanghai Children's Medical Center Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China (Ma J, Email: majun@shsmu.edu.cn)

Abstract: Objective To investigate the prevalence and type of abnormal brain structure in preschool and school-aged children with autism spectrum disorder (ASD). **Methods** A total of 74252 preschool and school-aged children aged 3-12 years in Shanghai were enrolled as subjects. A questionnaire survey was performed to collect basic information, and their parents and teachers completed the Social Communication Questionnaire (SCQ) based on the children's conditions. ASD was diagnosed by specialist physicians according to the DSM-5 criteria. Brain magnetic resonance imaging (MRI) was performed according to their parents' desires. **Results** The overall prevalence rate of ASD was 2.59‰ (192/74252) in the preschool and school-aged children. Brain MRI data were collected from 73 children with ASD and 185 healthy children. Among the 73 children with ASD, 40 (55%) had abnormal brain structure, and the most common types were unilateral or bilateral ventriculomegaly in 32 children (80%) and unilateral or bilateral deep frontotemporal sulci in 12 children (30%). Children with ASD showed lower white matter signal in bilateral ventricular and unilateral or bilateral deep frontotemporal sulci, compared to their normal peers ($P<0.05$). **Conclusions** There is a high prevalence rate of abnormal brain structure in preschool and school-aged children with ASD, with major types of unilateral or bilateral ventriculomegaly and unilateral or bilateral deep frontotemporal sulci. It is speculated that abnormal brain structure might be associated with the pathogenesis of ASD, and further studies are needed to clarify the association between abnormal brain structure and symptoms in children with ASD.

[Chin J Contemp Pediatr, 2019, 21(8): 749-753]

Key words: Autism spectrum disorder; Abnormal brain structure; Preschool age; School age; Child

[收稿日期] 2019-02-22; **[接受日期]** 2019-05-13

[作者简介] 张安易,女,硕士研究生。

[通信作者] 马骏,男,副主任医师。Email: majun@shsmu.edu.cn。

孤独症谱系障碍 (autism spectrum disorder, ASD) 是以社交功能受损、重复刻板行为以及狭隘兴趣为特点的神发育性疾病, 其发病过程可能涉及到神经系统的多种异常^[1]。近年来, ASD 发病率有所提高, 给患儿、家庭甚至社会带来了严重的影响。因此, 明确病因, 做出准确诊断, 早期有效干预, 对患儿、家庭以及社会来说都是至关重要的^[2-4]。目前, ASD 诊断标准为美国精神疾病诊断与统计手册第五版 (DSM-5), 其实验室检查主要集中在基因检测以及影像学检测^[5]。磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 是一种无创检查手段, 已被广泛应用于 ASD 人群, 用以发现 ASD 儿童的脑发育异常。已有研究表明, MRI 发现脑结构异常主要有双侧半球灰质以及白质、小脑蚓部、小脑扁桃体、胼胝体、以及海马的体积异常等^[6-10]。但上述研究对象大部分来源于门诊病人, 具有高度选择性, 容易产生选择偏倚; 且样本量不大, 代表性不足。因此, 本研究在大样本学龄前期及学龄期儿童中探索 ASD 的流行情况以及 ASD 儿童脑结构异常的情况。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究于 2014 年 12 月在上海进行一项 ASD 普查, 根据不同的经济发展水平以及人口密度, 随机选取杨浦区、徐汇区、静安区、闵行区、浦东区、奉贤区和崇明县 7 个区作为调查地点^[11]。从每个区随机选取幼儿园及小学, 共招募到 134 所幼儿园和 70 所小学的 84075 名 3~12 岁儿童。排除标准为: (1) 父母填写的儿童社会交往量表 (Social Communication Questionnaire, SCQ) 与教师 SCQ 答案有出入者; (2) 问卷有 67% 以上问题未作答者视为无效问卷。最后共纳入 74252 名 3~12 岁学龄前期及学龄期儿童。

本研究通过上海儿童医学中心伦理委员会的审查, 家长均签署问卷调查知情同意书。

1.2 研究方法

由专科医师进入课堂向学生、家长及老师介绍本研究的必要性, 向家长发送问卷并告知其问

卷填写的注意事项。本研究问卷包括 4 个部分: 第一部分主要包括儿童的基本情况以及家庭经济情况; 第二部分为儿童 SCQ 量表^[12]; 第三部分为儿童行为情绪发育调查表; 第四部分为儿童肥胖相关的早期健康状况调查表。SCQ 常用于 ASD 筛查, 具有良好的信效度^[12]。SCQ 共有 40 个问题, 家长填写的问卷中至少 15 个问题的答案都为“是”时, 认定为一级可疑儿童, 随后由了解儿童情况的教师填写 SCQ, 当教师的问卷也同样有至少 15 个问题答案都为“是”时, 认定为高度可疑儿童。由父母带其至上海儿童医学中心发育行为儿科就诊, 由 2 名副主任及以上医师进行接诊, 对高度可疑儿童进行检查, 最后按照 DSM-5 诊断标准进行 ASD 的诊断^[13]。

1.3 MRI 资料

共有 107 名 ASD 儿童及 231 名正常儿童的家长签署颅脑 MRI 检查知情同意书并赴上海儿童医学中心放射科进行颅脑 MRI 检查, 其中有 73 名 ASD 儿童和 185 名正常儿童配合完成检查, 由 2 名放射科副主任及以上医师进行阅片诊断, 2 位医师诊断一致时方可有效。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析。正态分布计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用独立样本 t 检验。计数资料以例数和构成比 (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

共纳入 74252 名 3~12 岁儿童, 平均年龄为 7.6 ± 2.3 岁, 诊断为 ASD 的儿童共有 192 人, 其发病率为 2.59‰。同时, 共有 258 名儿童配合完成颅脑 MRI 数据的收集, 其中 ASD 儿童 73 名, 正常儿童 185 名, 两组儿童的性别、年龄、出生体重、出生时间、出生方式、母亲怀孕年龄、母亲怀孕时父亲年龄差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 完善颅脑 MRI 检查的 ASD 儿童与正常儿童
一般情况比较 [n (%) 或 $\bar{x} \pm s$]

项目	正常儿童 (n=185)	ASD 儿童 (n=73)	t/χ^2 值	P 值
性别				
男	131(70.8)	44(60.3)	2.66	0.10
女	54(29.2)	29(39.7)		
年龄 (岁)	7.9 $\pm$ 1.3	7.7 $\pm$ 1.5	-1.24	0.22
出生体重 (kg)				
<2500	9(4.9)	3(4.1)	4.43	0.11
2500~	170(91.9)	63(86.3)		
>4000	6(3.24)	7(9.59)		
出生时间				
早产	12(6.5)	7(9.6)	4.71	0.10
足月产	163(88.1)	57(78.1)		
过期产	10(5.4)	9(8.1)		
生产方式				
顺产	125(67.6)	45(61.6)	0.82	0.37
剖腹产	60(32.4)	28(38.4)		
母亲怀孕年龄 (岁)				
<25	49(26.5)	11(15.1)	4.28	0.12
25~	104(56.2)	50(68.5)		
≥ 35	32(17.3)	12(16.4)		
母亲怀孕时 父亲年龄 (岁)				
<25	38(20.5)	9(12.3)	2.41	0.30
25~	120(64.9)	53(72.6)		
≥ 35	27(14.6)	11(15.1)		

2.2 脑结构影像数据

73 名完成颅脑 MRI 的 ASD 儿童中, 有 40 例 (55%) 存在脑结构异常。40 例 ASD 儿童中共发

现 5 个部位的病变。其中一侧或双侧脑室扩大 32 例 (80%), 包括 17 例单纯性病变, 3 例合并一侧或双侧额颞脑沟加深、双侧侧脑室白质信号降低, 3 例合并一侧或双侧额颞脑沟加深, 2 例合并大枕大池, 2 例合并双侧额颞脑沟加深、后颅窝蛛网膜囊肿, 1 例合并双侧颞叶海马区、右侧枕叶多发软化, 1 例合并中线占位考虑脂肪瘤、双侧额颞脑沟加深, 1 例合并脑室后角后方点状异常, 1 例合并基底节小腔隙灶, 1 例合并蛛网膜囊肿; 一侧或双侧额颞脑沟加深 12 例 (30%), 包括 3 例单纯性病变, 3 例合并一侧或双侧脑室扩大、双侧侧脑室白质信号降低, 3 例合并一侧或双侧脑室扩大, 1 例合并双侧脑室扩大、双侧侧脑室后角白质信号降低、后颅窝蛛网膜囊肿, 1 例合并中线占位考虑脂肪瘤、双侧脑室扩大, 1 例合并后颅窝蛛网膜囊肿、双侧脑室扩大; 双侧侧脑室白质信号降低 5 例 (12%), 包括 3 例合并一侧或双侧脑室扩大、一侧或双侧额颞脑沟加深, 1 例为单纯性病变, 1 例合并双侧脑室扩大、双侧额颞脑沟加深、蛛网膜囊肿; 脑室周围白质软化 1 例 (2%), 为单纯性病变; 小脑扁桃体位置偏低 1 例 (2%), 为单纯性病变; 胼胝体部分缺如 1 例 (2%), 为单纯性病变。

与正常儿童相比, ASD 儿童双侧侧脑室白质信号降低、一侧或双侧额颞脑沟加深比例差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 余脑结构异常差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 2。

表 2 ASD 儿童与正常儿童脑结构异常结果比较 [n (%)]

病变部位	异常表现	正常儿童 (n=185)	ASD 儿童 (n=73)	χ^2 值	P 值
脑实质	一侧或双侧脑室扩大	66(35.7)	32(43.8)	1.48	0.22
	双侧侧脑室白质信号降低	3(1.6)	5(6.8)	4.76	0.03
	蛛网膜囊肿	6(3.2)	3(4.1)	0.12	0.73
	脑室周围白质软化	3(1.6)	1(1.4)	0.02	0.88
	脑室后角后方点状异常, 考虑腔隙性改变	1(0.5)	1(1.4)	0.47	0.49
	中线占位, 考虑脂肪瘤	0(0)	1(1.4)	-	0.28
大脑皮层	一侧或双侧额颞脑沟加深	13(7.0)	12(16.4)	5.30	0.02
	双侧颞叶海马区、右侧枕叶多发软化	0(0)	1(1.4)	-	0.28
小脑	小脑扁桃体位置偏低	0(0)	1(1.4)	-	0.28
基底	基底节小腔隙灶	0(0)	1(1.4)	-	0.28
边缘系统	胼胝体部分缺如	0(0)	1(1.4)	-	0.28

3 讨论

通过对上海地区的学龄前期以及学龄期儿童进行大样本筛查发现, ASD 发病率为 2.59%。对确诊 ASD 的部分儿童进行颅脑 MRI 检查发现, ASD 儿童脑结构异常检出率为 55%, 其中, 最常见的异常类型包括一侧或双侧脑室扩大 (80%) 以及一侧或双侧额颞脑沟加深 (30%)。

近年来随着诊断标准的改变, ASD 发病率随之上升, 近期研究发现世界范围内的 ASD 发病率为 0.1%~7%^[1,14-15], 其中在针对我国 ASD 发病率的研究中发现, ASD 发病率为 10.8%^[14]。一项在美国学龄期儿童中进行的流行病学研究发现, ASD 发病率为 4.1%^[16]。同时一项针对 4~6 岁学龄前期儿童的研究中发现, ASD 发病率为 9.3%^[17]。而本研究中, ASD 发病率为 2.59%, 略低于其他研究, 造成差异的原因可能包括: (1) 研究方法不同。国外研究中多有健全的病例记录系统, 其流行病学调查的样本覆盖率更全面, 不仅包括正常儿童的基本资料, 还包括就诊资料, 因此其研究得到的发病率高一些; 而在本研究中, 我们选取的样本主要来自于学校, 缺乏部分社会功能受损严重而无法入学的可疑 ASD 儿童的资料, 因此本研究得出的发病率较低; 鉴于此原因我们后期应该进行相关的补充研究。(2) 研究对象的监护人受教育程度不同, 对 SCQ 中问题的理解也会存在差异。

目前国内关于大样本 ASD 儿童脑结构的研究较少, 李咏梅等^[18]通过收集 368 例 ASD 患儿颅脑影像学资料发现, 脑结构异常检出率约 35.5%, 低于本研究, 原因可能为: 上述研究样本选自门诊, 具有较高选择性, 而本研究样本选自人群, 家长只有在儿童症状明显时才会选择进行 MRI 检查, 因此, 更容易发现异常; 此外, 上述研究诊断标准采用的是 DSM-4, 而本研究采用的是 DSM-5, 诊断标准的不同可能会引起样本选择的差异。而在国外研究中, ASD 儿童中常见的早期脑结构性障碍包括全脑体积增大、灰质白质体积增大、杏仁核体积增大等^[19-20]。而在少年期或青春期, 脑结构异常主要表现为胼胝体局部体积异常, 左顶叶、双侧颞叶和左侧枕叶区的白质生长速率降低等^[19]。ASD 儿童脑室扩大在之前研究中已有报道, 扩大的脑室可能使得脑其他部位的发育受限, 如大脑

皮层的减小或胼胝体等部位的异常, 进而引起相应的临床症状, 同时之前研究还发现脑室扩大并不单纯见于 ASD, 还可见于其他儿童精神疾病如注意缺陷多动障碍等^[21]。

虽然 ASD 儿童脑发育异常涉及到很多方面, 但是不典型的皮层折叠提供了神经发育过程早期中断的持续证据, 识别脑沟几何形状的变化成为了识别 ASD 脑结构异常的重要第一步^[22]。我们也发现 ASD 儿童中一侧或双侧额颞脑沟加深的发生率显著高于正常儿童。同时, 在本研究中, ASD 儿童中双侧侧脑室白质信号降低的发生率也显著高于正常儿童。白质纤维主要起信息传导的作用, 白质信号降低可能会影响神经网络的传导功能, 而在 ASD 发病过程中, 大脑的异常连接为其中重要一部分^[23], 白质信号降低到后期随着病情的进展可以引起脑瘫、智力障碍、癫痫等神经系统疾病; 在 ASD 儿童中共患脑瘫、智力障碍或癫痫的情况也较为多见^[1]。但是在本研究中我们虽然发现了双侧侧脑室白质信号降低的发生率在 ASD 儿童中显著升高, 但是该异常的整体发生率并不高, 可能与本研究采用的图像采集方式有关, 之前其他针对 ASD 儿童脑白质的研究采用的是弥散张量成像方法, 能够更好地显示全脑白质网络拓扑的属性^[24]。而一侧或双侧脑室扩大在 ASD 儿童与正常儿童之间的差别并不显著, 这可能是由于部分一侧或双侧脑室扩大的儿童与正常儿童相比在许多方面 (包括 IQ、学校表现等) 都是没有差别的, 因此这部分儿童会被认为是正常儿童, 所以可能会出现一侧或双侧脑室扩大病变在正常儿童中也有一定的发生率^[25], 而使得本研究中两组差别不显著。同样我们也发现了 ASD 儿童中存在胼胝体完整性异常。近年来随着影像学技术的发展, 通过 CT、MRI 和 fMRI (functional magnetic resonance imaging) 等检查手段对 ASD 患儿脑结构和功能进行评估, 有助于我们进一步理解 ASD 的发病机制。以往研究中发现, 在 ASD 患儿中额叶、颞叶 (尤其是颞上回、颞上沟和杏仁核)、小脑、胼胝体、基底节、海马和白质纤维等存在结构、功能和连接等的异常^[7,9-10,26-30]。在本研究中, 同样发现在 ASD 儿童中存在额颞部以及小脑扁桃体的异常。综上, 本研究中发现的 ASD 患儿的脑结构异常与 ASD 的发病和症状有或多或少的关系, 这些异常

的出现可能是 ASD 儿童脑发育障碍的基础。

[参 考 文 献]

- [1] Lai MC, Lombardo MV, Baron-Cohen S. Autism[J]. *Lancet*, 2014, 383(9920): 896-910.
- [2] Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network Surveillance Year 2000 Principal Investigators, Centers for Disease Control and Prevention. Prevalence of autism spectrum disorders—autism and developmental disabilities monitoring network, six sites, United States, 2000[J]. *MMWR Surveill Summ*, 2007, 56(1): 1-11.
- [3] Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network Surveillance 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[J]. *MMWR Surveill Summ*, 2012, 61(3): 1-19.
- [4] Li D, Karnath HO, Xu X. Candidate biomarkers in children with autism spectrum disorder: a review of MRI studies[J]. *Neurosci Bull*, 2017, 33(2): 219-237.
- [5] Goldani AA, Downs SR, Widjaja F, et al. Biomarkers in autism[J]. *Front Psychiatry*, 2014, 5: 100.
- [6] Gori I, Giuliano A, Muratori F, et al. Gray matter alterations in young children with autism spectrum disorders: comparing morphometry at the voxel and regional level[J]. *J Neuroimaging*, 2015, 25(6): 866-874.
- [7] Wang SS, Kloth AD, Badura A. The cerebellum, sensitive periods, and autism[J]. *Neuron*, 2014, 83(3): 518-532.
- [8] Weir RK, Bauman MD, Jacobs B, et al. Protracted dendritic growth in the typically developing human amygdala and increased spine density in young ASD brains[J]. *J Comp Neurol*, 2018, 526(2): 262-274.
- [9] Hanaie R, Mohri I, Kagitani-Shimono K, et al. Abnormal corpus callosum connectivity, socio-communicative deficits, and motor deficits in children with autism spectrum disorder: a diffusion tensor imaging study[J]. *J Autism Dev Disord*, 2014, 44(9): 2209-2220.
- [10] Chaddad A, Desrosiers C, Hassan L, et al. Hippocampus and amygdala radiomic biomarkers for the study of autism spectrum disorder[J]. *BMC Neurosci*, 2017, 18(1): 52.
- [11] Chen C, Jin Z, Yang Y, et al. Prevalence of grade 1, 2 and 3 thinness is associated with lower socio-economic status in children in Shanghai, China[J]. *Public Health Nutr*, 2016, 19(11): 2002-2010.
- [12] Marvin AR, Marvin DJ, Lipkin PH, et al. Analysis of Social Communication Questionnaire (SCQ) screening for children less than age 4[J]. *Curr Dev Disord Rep*, 2017, 4(4): 137-144.
- [13] American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-fifth edition[M]. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2013: 50-59.
- [14] Sun X, Allison C, Wei L, et al. Autism prevalence in China in comparable to Western prevalence[J]. *Mol Autism*, 2019, 10: 7.
- [15] Heys M, Gibbons F, Haworth E, et al. The estimated prevalence of autism in school-aged children living in rural Nepal using a population-based screening tool[J]. *J Autism Dev Disord*, 2018, 48(10): 3483-3498.
- [16] Durkin MS, Maenner MJ, Baio J, et al. Autism spectrum disorder among US children (2002-2010): socioeconomic, racial, and ethnic disparities[J]. *Am J Public Health*, 2017, 107(11): 1818-1826.
- [17] 姜凌霄, 李改智, 郝丽丽, 等. 上海市公立幼儿园 4~6 岁儿童孤独症谱系障碍现状调查[J]. *中华流行病学杂志*, 2015, 36(12): 1365-1368.
- [18] 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[J]. *中国儿童保健杂志*, 2014, 22(9): 929-932.
- [19] Laihart JE. Brain imaging research in autism spectrum disorders: in search of neuropathology and health across the lifespan[J]. *Curr Opin Psychiatry*, 2015, 28(2): 76-82.
- [20] Nordahl CW, Scholz R, Yang X, et al. Increased rate of amygdala growth in children aged 2 to 4 years with autism spectrum disorders: a longitudinal study[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2012, 69(1): 53-61.
- [21] Turner AH, Greenspan KS, van Erp TGM. Pallidum and lateral ventricle volume enlargement in autism spectrum disorder[J]. *Psychiatry Res Neuroimaging*, 2016, 252: 40-45.
- [22] Auzias G, Viellard M, Takerkart S, et al. Atypical sulcal anatomy in young children with autism spectrum disorder[J]. *Neuroimage Clin*, 2014, 4: 593-603.
- [23] Blanken LME, Muetzel RL, Jaddoe VWV, et al. White matter microstructure in children with autistic traits[J]. *Psychiatry Res Neuroimaging*, 2017, 263: 127-134.
- [24] Ameis SH, Catani M. Altered white matter connectivity as a neural substrate for social impairment in autism spectrum disorder[J]. *Cortex*, 2015, 62: 158-181.
- [25] Atad-Rapoport M, Schweiger A, Lev D, et al. Neuropsychological follow-up at school age of children with asymmetric ventricles or unilateral ventriculomegaly identified in utero[J]. *BJOG*, 2015, 122(7): 932-938.
- [26] Yoshimura Y, Kikuchi M, Hayashi N, et al. Altered human voice processing in the frontal cortex and a developmental language delay in 3- to 5-year-old children with autism spectrum disorder[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 17116.
- [27] Wolff JJ, Jacob S, Elison JT. The journey to autism: insights from neuroimaging studies of infants and toddlers[J]. *Dev Psychopathol*, 2018, 30(2): 479-495.
- [28] Valvo G, Baldini S, Retico A, et al. Temporal lobe connects regression and macrocephaly to autism spectrum disorders[J]. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2016, 25(4): 421-429.
- [29] Cardon GJ, Hepburn S, Rojas DC. Structural covariance of sensory networks, the cerebellum, and amygdala in autism spectrum disorder[J]. *Front Neurol*, 2017, 8: 615.
- [30] Varghese M, Keshav N, Jacot-Descombes S, et al. Autism spectrum disorder: neuropathology and animal models[J]. *Acta Neuropathol*, 2017, 134(4): 537-566.

(本文编辑: 王颖)