

自闭症在静息态功能性连接上的研究进展

吴晓茵¹, 林芳¹, 孙玮婷¹, 张庭振¹, 孙蕙雯¹, 李军^{1,2*}

¹华南师范大学华南先进光电子研究院, 广东 广州

²经济行为科学重点实验室, 广东 广州

Email: xiaoyin.wu@coer-scnu.org, fang.lin@coer-scnu.org, weiting.sun@coer-scnu.org,
tingzhen.zhang@coer-scnu.org, huiwen.sun@coer-scnu.org, *jun.li@coer-scnu.org

收稿日期: 2021年1月26日; 录用日期: 2021年2月17日; 发布日期: 2021年2月26日

摘要

近年来自闭症发病率持续增加, 对自身、家庭以及社会都有着消极影响。基于脑成像的静息态功能性连接研究对自闭症早期及客观诊断有着重要意义。与正常人相比, 自闭症患者在静息态下长程和短程功能连接都可能存在差异, 但不同研究的结果不一致。本文从短程和长程连接的定义、计算方式、脑成像仪器以及异常脑区等方面, 总结自闭症静息态功能性连接研究的最新发现。这些发现不支持过往提出自闭症短程功能连接过度的理论假设, 如在扣带回处自闭症青少年短程功能性连接不足。而在长程功能性连接, 自闭症儿童半球间颞-颞连接及颞区与其他区域间功能连接不足。因此在未来的研究中, 探索在自闭症群体中呈现一致性变化的功能连接性, 可以为基于脑成像的客观早期诊断提供依据。

关键词

自闭症, 静息态, 功能连接, 短程功能连接, 长程功能连接

A Review on Resting State Functional Connectivity Studies in Autism Spectrum Disorder

Xiaoyin Wu¹, Fang Lin¹, Weiting Sun¹, Tingzhen Zhang¹, Huiwen Sun¹, Jun Li^{1,2*}

¹South China Academy of Advanced Optoelectronics, South China Normal University, Guangzhou Guangdong

²Key Lab for Behavioral Economic Science & Technology, Guangzhou Guangdong

Email: xiaoyin.wu@coer-scnu.org, fang.lin@coer-scnu.org, weiting.sun@coer-scnu.org,
tingzhen.zhang@coer-scnu.org, huiwen.sun@coer-scnu.org, *jun.li@coer-scnu.org

Received: Jan. 26th, 2021; accepted: Feb. 17th, 2021; published: Feb. 26th, 2021

*通讯作者。

文章引用: 吴晓茵, 林芳, 孙玮婷, 张庭振, 孙蕙雯, 李军(2021). 自闭症在静息态功能性连接上的研究进展. *心理学进展*, 11(2), 610-619. DOI: 10.12677/ap.2021.112069

Abstract

In recent year, the prevalence of autism spectrum disorder (ASD) increases rapidly, bringing about negative impacts on individuals with ASD, their families and the society. To date, a variety of Neuroimaging studies have revealed that altered resting state functional connectivity (RSFC) in either long-range or short-range is likely to be associated with ASD, which may potentially provide neuroimaging-based biomarker for early and objective diagnosis on ASD. However, the reported alterations in RSFC in ASD are not consistent across different studies. To clarify this inconsistency, we review the latest findings in the altered RSFC in ASD from various aspects, including the definition of short-range and long-range, analysis methods, brain imaging equipments, and abnormal brain regions. Not all evidence supports the prevailing hypothesis that individuals with ASD have short-range over-connectivity, for example, teenagers with ASD show weaker short-range RSFC in cingulate cortex. Nevertheless, these findings show consistently that individuals with ASD have long-range under-connectivity between the bilateral temporal lobes, and between the frontal cortex and others brain regions. Therefore, to identify RSFC on which individuals with ASD show consistent alteration is important for early and objective prediction of ASD.

Keywords

Autism Spectrum Disorder, Resting State, Functional Connectivity (FC), Short-Range FC, Long-Range FC

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

自闭症(Autism spectrum disorders, ASD)是属于神经发育障碍类疾病,其语言交流和社会交互能力有缺陷,并伴随着刻板重复性行为 and 兴趣狭隘的问题。近几年自闭症患者数目持续增加,在儿童群体中自闭症患者数量增加对于自身成长及其家庭都有着明显消极影响。而到目前为止,对于自闭症产生和形成病理原因仍未能解释清楚,也不能通过有效药物去治愈自闭症(Walsh et al., 2011)。

现阶段是通过量表,如 Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS),对自闭症进行诊断。行为研究对自闭症诊断和治疗具有重要作用,但对于年龄较小儿童(0~3岁)其行为表现不稳定,社会行为或交流方式的波动性影响基于行为观察的诊断结果,对早期可靠且有效的诊断造成困难(刘涛,刘星辰,2017)。儿童时期是大脑快速发展的关键期。基于大脑可塑性理论,自闭症患者越早被确诊、越及时干预与治疗能够更有效地改变其发育轨迹,并产生长期有益效果(李军等,2013)。为了能早期且客观准确地诊断出自闭症患者,越来越多的脑成像技术被应用于研究自闭症异常功能脑区和神经病理机制。自闭症患者大脑区域在功能或结构上存在异常。大脑结构异常发育通常会导致脑认知功能的异常,即脑功能区激活异常(刘涛,刘星辰,2017)。此外,认知功能也可能源于大脑不同区域之间复杂的相互作用,而不是某个特定区域活动的结果(Just et al., 2004; Sporns et al., 2004)。研究大脑功能性连接提供更多有关区域间或神经元群体随时间同步激活或相互作用方式的信息。从通过量表对自闭症进行行为研究,逐渐发展为由脑功能成像技术开展对自闭症的研究,其中主要包括脑功能性连接和特定任务下的激活区域,认为自闭症的能

力缺陷和行为表现异常,源于相关脑区功能连接异常或区域局部缺陷(Barttfeld et al., 2011; Long et al., 2016)。而连接性研究可将大脑解剖学特征和功能特征相联系,为自闭症患者大脑功能性研究提供有价值的理论支持(Vissers et al., 2012)。目前研究自闭症功能性连接的脑成像设备,主要有功能性核磁共振(Functional Magnetic Resonance Imaging, fMRI)和近红外光学脑成像技术(Functional Near-Infrared Spectroscopy, fNIRS),也有少部分研究者使用正电子发射计算机断层成像(Positron Emission Computed Tomography, PET)、脑电技术(Electroencephalogram, EEG)等仪器。

功能性连接是指大脑区域间神经元活动变化的相关性,研究包括无任何任务或认知活动的静息状态和某种特定任务下的状态。前人研究表明静息态功能性连接能作为功能定位器,用于预测与任务响应相关的大脑区域,如海马静息态功能性连接相关图揭示在多个实验中评估与记忆相关区域的完整分布。此外,静息态功能性连接还能预测个人的任务表现或行为(Fox & Raichle, 2007)。因此,自闭症患者静息态功能性连接与正常人的差异可从侧面反映某一功能区域受损,而造成其异常行为表现。与任务态功能性连接研究相比,静息态功能性连接更适用于研究与诊断自闭症患儿。因为早期儿童对任务的理解和执行存在一定困难,而静息态的测量只需要保持闭眼放松休息状态,对于语言能力有限的儿童更容易配合完成。因此,自闭症静息态功能性连接有希望成为早期诊断出自闭症的脑功能指标。

自闭症静息态功能性连接研究初期,专注于患者脑区间相对远距离连接,发现自闭症患者长程功能性连接与正常人相比较存在异常,但不同研究者之间结果并不一致。研究结果不一致可能是源于不同被试年龄、采用不同类型的脑成像技术或不同的数据处理方式。部分研究者对于长程功能性连接研究不区分半球间相对应脑区之间或半球内不同脑区之间的连接,即没有相对统一的定义,由此可能得出不一致的结论。随着脑科学不断发展,研究者提出大脑在宏观层面的信息传递源于相邻区域之间相互作用和远距离区域连接共同形成复杂的分布式网络(Bullmore & Sporns, 2009; Sepulcre et al., 2010),认为不同连接性模式可能导致网络具有不同传输效率。研究者把相邻区域之间的相互作用称为短程功能性连接,发现自闭症患者短程连接性与正常人相比存在差异。有研究者提出一理论假设,自闭症患者的短程连接增强,长程连接减弱(Courchesne & Pierce, 2005; Anderson et al., 2011; Barttfeld et al., 2011)。但无论在短程功能连接还是在长程功能连接上,不同研究者的结果都不一致,不能获得自闭症患者短程功能连接过度,长程功能连接不足的一般性结论。尽管在功能性连接研究中经常使用短程连接和长程连接,但仍缺乏对其定义的共识。这促使需要从短程功能性连接和长程功能性连接的定义、计算方式、仪器设备、异常脑区等方面,对目前自闭症静息态功能性连接的研究进行整合梳理,归纳出结论,有助于基于功能连接的自闭症的早期筛选及诊断。

2. 自闭症静息态短程功能性连接

对于自闭症大脑短程连接性的研究,Courchesne等人提出在自闭症患者额区内短程表现为过度连接,额区与其他脑区的长程则表现为连接不足。其研究揭示自闭症患者无论在宏观还是微观水平上,其早期发育异常,集中表现在额区。在微观水平上,额区神经病理学涉及神经元炎症、迁移缺陷、脑神经元数量异常增多或凋亡不足。这些异常过程会使得神经元及其突触连接等畸形,致使额叶小柱微电路故障,其结果会导致脑区异常模式化,并增加短程额叶皮质内连接性,但减少额叶皮层与其他大脑区域之间的长程相互连接性(Courchesne & Pierce, 2005)。Courchesne等人提出的脑区连接性是基于结构性的连接,即关于大脑解剖结构连接的网络。有部分研究者认为脑区区域显示高水平短程功能性连接,很有可能是相邻或附近区域解剖学连接(结构性连接)强的结果(Sepulcre et al., 2010)。在研究自闭症短程功能性连接前期,提出一种理论假设,即与正常人相比,自闭症患者短程连接性过度,长程连接性不足。Maximo以及Dajani等人的研究发现自闭症患者部分脑区内短程功能性连接增强,支持过度连接的理论假设(Maximo et al.,

2013; Dajani & Uddin, 2016)。随着关于自闭症大脑功能性研究数量增加,对更全面评估短程功能性连接过度的理论假设提供了可能性。

Long 等人研究结果并不支持短程功能性连接过度的理论假设,自闭症患者其短程功能性连接在后扣带回皮层和内侧前额叶皮层均低于正常被试,表现为短程功能性连接不足(Long et al., 2016)。有研究者提出与正常被试相比较,自闭症患者短程功能性连接在不同脑区上其连接性结果表现不同,而相同脑区其短程功能性连接结果则趋同(Dajani & Uddin, 2016)。

对短程功能性连接的定义以及计算方式进行归纳,再对比各研究结果。通过用某电极点、某像素点或某通道与同一脑区中其他相邻电极点、像素点或通道随时间脑生理指标变化的相关性去衡量短程功能性连接,常用计算方式包括多变量相关性的肯德尔和谐系数、皮尔逊相关系数。也有部分研究者采用图论中的连接密度去衡量短程功能性连接。但不同研究者对于短程功能性连接其距离范围的定义存在差异,涵盖从几毫米到几厘米的空间尺度,具体数值可见表 1。Maximo 等人采用功能性核磁共振脑成像技术,计算某一体素点与不同范围(6、18、26 和 406 体素点)内相邻体素点的肯德尔和谐系数表征自闭症患者的短程功能性连接,发现相对较大的空间尺度,即对应区域半径 ≥ 6 mm,与正常人相比,自闭症短程功能性连接的组间差异结果更稳定(Maximo et al., 2013)。Sepulcre 等人研究不同距离范围(6 mm~18 mm)对计算短程功能性连接的影响,发现区域半径 ≥ 10 mm,短程功能性连接结果能反映出正常人脑区域连接的差异,且维持相对稳定的连接模式与解剖结构和功能结构较一致。短程功能性连接其距离范围取值太小,则不能反映出该区域内连接的变化(Sepulcre et al., 2010)。因此,在比较不同研究者其自闭症短程功能性连接的结果时,应注意空间尺度大小。

Courchesne 等人发现自闭症患儿大脑生长发育的异常调节导致早期过度生长,后期异常缓慢地生长(Courchesne et al., 2001)。Dajani 等人在研究自闭症谱系障碍发育过程中大脑短距离静息态功能性连接时,发现存在年龄主效应,即自闭症人群儿童时期其短距离功能性连接稍微低于青少年及成人时期(Dajani & Uddin, 2016)。Courchesne 和 Dajani 研究结果表明自闭症患者大脑结构与功能上变化与年龄变化相关,应注意区别年龄层进行比较。本文筛选研究自闭症静息态下短距离功能性连接的文章,定义短距离功能性连接的空间尺度均大于等于 6 mm,均对头部运动伪迹进行处理。

Table 1. Short-range resting state functional connectivity in autism

表 1. 自闭症短程静息态功能性连接

作者, 年份	被试数目(年龄)	实验仪器	定义	计算方法	结果
Zhu et al. (2014)	10 ASD (8.9 ± 1.4) 10 TD (9.0 ± 1.3)	fNIRS	感兴趣区域内通道间相关性范围(20~30 mm)	皮尔逊相关系数(某一通道与感兴趣区域内其他通道最大的相关系数值)	自闭症 < 对照组: 两侧颞区
Maximo et al. (2013)	20 ASD (14.4 ± 2.1) 22 TD (14.0 ± 1.8)	fMRI	某一体素与其附近一定范围内(6, 18, 26, 406 体素)体素的相关性	标准肯德尔和谐系数(KCC); 图论(区域密度)	自闭症 < 对照组: 扣带回、内侧颞区 自闭症 > 对照组: 枕区和后颞区
Keown et al. (2013)	29 ASD (13.5 ± 2.2) 29 TD (13.8 ± 2.4)	fMRI	某一体素与其附近 14 mm 内体素的相关性	皮尔逊相关系数; 图论(区域密度: 节点存在连接数量与可能连接总数的比值, $r > 0.25$)	自闭症 < 对照组: 扣带中部、右顶下回 自闭症 > 对照组: 颞枕区, 右中颞区, 额上回

Continued

Long et al. (2016)	18 ASD (9.6 ± 1.0) 20 TD (9.3 ± 1.5) 28 ASD (13.7 ± 1.8) 26 TD (14.5 ± 1.9) 18 ASD (25.4 ± 5.9) 18 TD (25.5 ± 4.2)	fMRI	解剖距离 10~30 mm	皮尔逊相关系数; 保留 相对较强功能连接($r > 0.2$)	自闭症儿童 < 对照组儿童: 双侧 眶额皮质 自闭症 < 对照组: 后扣带回皮层 和内侧前额叶皮层
Dajani & Uddin (2016)	18 ASD (9.3 ± 1.4) 18 TD (9.3 ± 1.3) 20 ASD (14.3 ± 1.8) 20 TD (13.6 ± 1.9) 15 ASD (24.2 ± 4.1) 15 TD (25.6 ± 6.3)	fMRI	某一体素与其附近 26 个 体素的相关性 (约半径 ≥ 6 mm)	标准肯德尔和谐系数 (KCC)	儿童: 自闭症 < 对照组: 枕区外侧皮 层、小脑小叶 VI 区 自闭症 > 对照组: 右前中央回、 颞上回和额下回 青少年: 自闭症 < 对照组: 左后扣带回皮 层、初级体感皮层和双侧楔叶 自闭症 > 对照组: 右眼皮层、杏 仁核和小脑小叶 IX 区
Barttfeld et al. (2011)	10 ASD (23.8 ± 7.6) 10 TD (25.3 ± 6.5)	EEG	内侧前额区内电极点之 间	通道对间的同步可能 性	自闭症 > 对比例: 左内侧额区 (频段: 0.5~3.5 Hz)
Murias et al. (2007)	18 ASD (22.7 ± 4.4) 18 TD (24.9 ± 6.8)	EEG	距离 3~10 cm (排除彼此 相邻的电极对)	电极点间的相干性	自闭症 > 对照组: 左半球额区和 颞区(频段: 3~6 Hz)

注: TD: typically developing, ASD: autism spectrum disorder, r : correlation value, KCC: Kendall's coefficient of concordance.

横向对比不同文章的实验结果, 儿童时期自闭症患者大脑静息态短距离功能性连接与正常人相比并没有发现一致性结果(Zhu et al., 2014; Long et al., 2016; Dajani & Uddin, 2016)。Dajani 其短程功能连接定义约半径 6 mm 区域内相关性, 而 Long 等人选择空间尺度范围为 10~30 mm, 其范围差异可能导致两者在额区短程功能连接结果不一致。Dajani 与 Zhu 等人在颞区发现自闭症功能连接结果也不相同, Zhu 等人其功能连接空间尺度范围是 20~30 mm。Dajani 等人在右前中央回、颞上回和额下回均发现自闭症儿童其短距离功能性连接高于正常儿童, 表现为功能性连接过度。相对在枕骨外侧皮层、小脑小叶 VI 区, Dajani 等人则发现相反的结果。Long 和 Zhu 等人分别在右侧眶额皮层、左右颞叶发现自闭症儿童其短距离功能性连接低于正常儿童。眶额皮层和颞叶分别在社交认知和重复行为、语言理解中起着关键作用, 该区域内短程功能连接不足可能造成发育障碍, 这与自闭症患儿特征是一致的。

青少年时期不同研究者均在扣带回处发现自闭症患者静息态短程功能性连接低于正常青少年, 表现为连接性不足(Keown et al., 2013; Maximo et al., 2013; Dajani & Uddin, 2016; Long et al., 2016)。但在其他脑部区域, 青少年时期自闭症患者与正常被试静息态短程功能性连接相比未发现一致性规律, 表现为功能性连接过度或不足。成年自闭症患者与正常被试在静息态短程功能性连接差异比较中也未发现一致性的变化(Murias et al., 2007; Barttfeld et al., 2011; Dajani & Uddin, 2016; Long et al., 2016), 具体功能性连接差异的脑区分布见表 1。

3. 自闭症静息态长程功能性连接

目前研究者多将跨半球间对称区域连接默认为长程连接, 如双侧颞叶或双侧额叶间的功能连接。而

没有发现对半球内跨功能区的连接性是否属于长程功能性连接进行统一说明(Courchesne & Pierce, 2005; Long et al., 2016)。Courchesne 基于额区提出长程连接不足, 其长程连接定义是额叶与其他区域, 即跨功能区连接。Long 等人对长程连接定义是体素间距离大于 90 mm, 而半球内额 - 枕连接距离符合其定义。对于不同功能脑部区域间相互关联性, 无论是分别位于左右半球还是同一半球内, 都将其跨功能的两点(通道)或两区域连接性定义为非对称长程连接, 例如半球间额 - 顶连接和半球内额 - 枕连接。本文将自闭症长程功能性连接研究结果分为对称长程连接和非对称长程连接进行归纳总结, 见表 2。

Table 2. Long-range resting state functional connectivity in autism

表 2. 自闭症静息态长程功能性连接

作者, 年份	被试数目(年龄)	实验仪器	定义	计算方法	结果
对称					
Dinstein et al. (2011)	29 ASD (29 M) 13 LD (19 M) 30 TD (28 M)	fMRI	对应体素的左右半球间相关值	左右半球体素的时间序列之间的皮尔逊相关系数	自闭症 < 对照组: 额下回和额上回
Anderson et al. (2011)	53 ASD (22.4 ± 7.2) 39 TD (21.1 ± 6.5)	fMRI	两半球间的相关性	左右半球体素的时间序列之间的皮尔逊相关系数	自闭症 < 对照组: 感觉运动皮层、岛叶前部、梭状回、额上回和顶上小叶
Li et al. (2016)	25 ASD (9.3 ± 1.4) 22 TD (9.5 ± 1.6)	fNIRS	双侧皮层间的静息态功能性连接	通道间皮尔逊相关系数	自闭症 < 对照组: 双侧颞区皮层
Zhu et al. (2014)	10 ASD (9.0 ± 1.3) 10 TD (8.9 ± 1.4)	fNIRS	半球间对称通道功能连接	通道间皮尔逊相关系数	自闭症 < 对照组: 双侧额下区皮层和双侧颞区皮层
Kikuchi et al. (2013)	15 ASD (47-86M) 15 TD (45-82 M)	fNIRS	左右侧皮层的功能连接	在 0.02 Hz 频率下半球间通道的相干性	自闭症 > 对照组: 双侧前额区前部皮层
非对称					
Long et al. (2016)	18 ASD (9.6 ± 1.0) 20 TD (9.3 ± 1.5) 28 ASD (13.7 ± 1.8) 26 TD (14.5 ± 1.9) 18 ASD (25.4 ± 5.9) 18 TD (25.5 ± 4.2)	fMRI	基于解剖距离(L > 90 mm)的两区域相关性	皮尔逊相关分析, Fisher 变换	自闭症 < 对照组: 后扣带皮层、内侧前额区皮层和其他大脑区域
Barttfeld et al. (2011)	10 ASD (23.8 ± 7.6) 10 TD (25.3 ± 6.5)	EEG	大脑皮层间的连接	计算所有通道对之间的同步可能性	自闭症 < 对照组: 额-枕连接和额-额连接(频段: 0.5-3.5 Hz)
Horwitz et al. (1988)	14 ASD (27 ± 6.6) 14 TD (与 ASD 年龄匹配)	PET	大脑区域间的连接	不同区域的静息状态葡萄糖局部脑代谢率与全脑代谢的比值之间的相关性	自闭症 < 对照组: 额区和其他大脑区域
Monk et al. (2009)	12 ASD (26 ± 5.9) 12 TD (27 ± 6.1)	fMRI	在默认网络的特定区域间的功能连接	不同区域的体素之间的相关性	自闭症 < 对照组: 后扣带皮层与额上回连接(与自闭症患者社会功能较差有关) 自闭症 > 对照组: 后扣带皮层-右侧颞区连接和后扣带皮层-右侧海马旁回连接(与自闭症患者较严重的限制性和重复性行为有关)

注: TD: typically developing, ASD: autism spectrum disorder, LD: language delayed, M: month.

对称长程功能性连接通常指两半球间呈对称分布脑区的连接。使用 fNIRS 和 fMRI 研究对称长程连接最广泛, 其表征方式主要为皮尔逊相关系数。已有研究表明自闭症患者与正常被试在大脑的对称长程连接性上具有显著差异。Li 等人使用 fNIRS 仪器采集静息态下含氧血红蛋白(HbO₂)和脱氧血红蛋白浓度(Hb)变化, 通过计算对称通道相关系数, 发现自闭症儿童在双侧颞叶基于 HbO₂ 和 Hb 的半球间静息态功能性长程连接明显弱于正常儿童(Li et al., 2016)。Zhu 等人在双侧额下和颞叶皮层区域发现相同结果, 自闭症儿童半球间对称长程连接低于正常发育儿童(Zhu et al., 2014)。Dinstein 等人使用 fMRI 采集幼儿数据, 发现自闭症幼儿在额下回(inferior frontal gyrus, IFG)和颞上回(superior temporal gyrus, STG)其左右半球间连接性明显弱于正常幼儿(Dinstein et al., 2011)。Anderson 等人也在颞上回、顶上小叶等区域发现自闭症对称长程功能性连接不足(Anderson et al., 2011)。自闭症儿童言语交流功能存在障碍, 而颞上回与语言理解有关, 这些结果表明自闭症儿童其半球间颞上回功能连接低, 可能导致自闭症患者语言理解不足, 造成患者无法正常与人交流。Li 和 Zhu 等人研究颞区通道覆盖到初级听觉皮层, 该区域对称通道功能性连接不足, 可能导致自闭症患者在感知语音信息时存在障碍。可见与正常人相比, 自闭症患者在颞区对称性(半球间)长程功能性连接不足。

而 Kikuchi 等人和 Zhu 等人对于 3~7 岁和 8~11 岁自闭症儿童在额区静息态对称长程功能连接研究没有一致性结果(Kikuchi et al., 2013; Zhu et al., 2014)。Kikuchi 等人的结果表明 3~7 岁自闭症儿童的前额叶皮质半球间功能连接较正常发育儿童强, 且功能连接强度与自闭症儿童的社交障碍程度成正比。而 Zhu 等人的结果显示 8~11 岁自闭症儿童的额区半球间长程功能性连接较正常儿童发育更弱, 且左右脑网络不对称。大脑发展是逐渐的、连续的, 在各个功能区中最晚成熟的是额区。额区在 7 岁后才开始有显著发展, 一直到青春期还未完成髓鞘化(林崇德, 2009)。自闭症患者大脑连接与年龄变化有关。Zhu 和 Kikuchi 在额区对称功能性连接研究结果不一致, 可能是由于额区随着年龄不断发展变化导致的。此外, Zhu 等人也揭示出正常儿童左右半球间连接性似乎存在某种对称相关模式, 而自闭症儿童左右对称性却不明显。

大脑非对称长程功能连接是指某一点(或区域)与跨脑区、跨功能区的另一点(或区域)之间的功能连接。非对称长程连接研究揭示人脑复杂网络结构, 可进一步揭示自闭症大脑功能性连接的异常。与双侧额区对称功能连接相比, 研究者在额区和其他区域间功能性连接结果较一致(Horwitz et al., 1988; Monk et al., 2009; Bartfeld et al., 2011; Long et al., 2016)。Long 等人发现自闭症患者在后扣带皮层、内侧前额叶皮层和其他区域之间非对称长程功能连接低于正常人。Bartfeld 等人使用 EEG 评估在低频率范围(delta: 1~3 Hz)动态脑功能连接, 计算通道间信号的相干性, 发现自闭症其脑电图中功能性网络连接模式与对照组不同。自闭症患者额-枕功能连接较弱, 且随着自闭症谱系障碍的严重程度增加, 其非对称长程功能连接减弱。Horwitz 等人研究发现自闭症患者额叶皮层和其他区域之间相关性降低, 表明患者额叶皮层对其他低水平大脑系统的控制减少或受损。

4. 自闭症静息态功能性连接总结与研究前景

综合整理目前关于自闭症静息态功能性连接差异研究, 其中包括短程功能连接和长程功能连接, 既涉及可能揭示的自闭症患者大脑信息, 也涉及未来研究中应解决的问题。对自闭症静息态短程功能性连接研究总结以下三点: 第一, 发现过往研究者基于 Courchesne 文章中额区内皮质结构性连接增强, 提出自闭症短程功能性连接过度(Courchesne & Pierce, 2005), 这一理论假设不是普遍存在。Honey 等人借助计算建模研究功能网络是否可以由基础解剖网络来解释, 以高分辨率测量同一个人的静息状态功能连接和结构连接, 其发现在没有直接结构连接的区域之间存在较强的功能连接, 且直接结构连接无法解释间接连接和区域间距离造成的某些功能连接差异(Honey et al., 2009)。结构性连接增加, 并不等同于功能性连接增加。自闭症患者在不同脑区短程功能连接表现并不一致, 存在连接过度或连接不足。第二, 短程功

能性连接的空间尺度取值太小不能稳定反映出区域内连接的变化。Sepulcre 等人使用图论对正常人短程功能连接的定义进行探究。而 Maximo 等人通过自闭症患者与正常人功能连接组间差异的角度去研究短程连接适当的距离范围。从不同角度对如何恰当地定义短程功能连接距离范围,使静息态功能连接能稳定反映出长程与短程间存在差异,这需要研究者进一步探索短程功能连接的距离范围。第三,静息态短程功能连接与年龄变化相关。目前多位研究者都发现青少年期自闭症患者在扣带回处呈现短程功能连接不足,而其他年龄层并没有在该区域发现较一致性规律。自闭症儿童在短程功能连接结论不一致可能是短程功能连接的距离范围不一致造成的。小于 10 mm 范围内自闭症儿童短程功能连接没发现一致规律,而在 10~30 mm 距离范围内发现自闭症儿童基于血液动力学参数的短程功能连接不足(Zhu et al., 2014; Long et al., 2016)。

对自闭症静息态长程功能性连接研究总结,多名研究者都发现自闭症儿童在双侧颞区对称长程功能连接不足。Li 等人通过支持向量机模型将双侧颞区间功能连接、HbO₂ 和 Hb 波动振幅作为指标区分自闭症儿童和正常儿童,能得到较高准确度和精确度(Li et al., 2016)。研究者发现自闭症群体在双侧颞区间功能连接低于正常儿童群体,从群体差异研究探索脑生理指标的临界阈值可能协助临床早期诊断自闭症。其次,若将双侧颞区间功能连接指标的临界阈值作为图论指标中功能连接阈值,可能通过图论中相关参量上的差异区分自闭症与正常人。而在双侧颞区间长程功能连接未发现相统一的结论。

关于非对称长程功能连接的研究,目前主要发现自闭症患者在额区与其他区域之间功能连接性低于正常人,表现为连接性不足。研究者从自闭症患者额叶中发现的结构和功能异常可能干扰该区域与大脑其他部分区域间长距离交互联系(Courchesne & Pierce, 2005)。与自闭症较为密切的大脑皮层区域主要有额区与颞区。额区主要负责认知功能,包括语言产生、识别与模仿情绪面孔、社会交互等(Sanders & Orrison, 1995; Mori et al., 2015; Liu et al., 2019);而颞区目前更多与语言理解相关,这都是自闭症患者异常行为表现最为突出的部分。但研究自闭症颞区与其他区域间的静息态长程功能连接较少。颞顶联合区域(temporo-parietal junction)在社会过程中发挥重要作用,特别是在社会感知和认知过程。Pantelis 等人利用 fMRI 技术采集被试在观看影片中出现的社交尴尬场景时的血液动力学参数,发现自闭症患者在颞顶联合区域激活程度低于正常人(Pantelis et al., 2015)。研究颞区与其他大脑区域的静息态长程功能连接,如半球内颞-顶连接,能揭示复杂的自闭症大脑功能连接,且可能作为预测个体在社会过程中行为表现的指标。

自闭症静息态功能连接研究中无论长程连接还是短程连接,研究者都是从群体间功能连接的差异证明自闭症患者静息态功能连接不足或过度。Fingelkurts 等人在研究抑郁症时,通过比较自身的短程功能连接在左半球与右半球的差异(Fingelkurts et al., 2007)。而 Sepulcre 等人使用一种新颖方法评估人脑功能连接,研究了个体内短程与长程功能连接的差异。他们发现人脑在各个区域表现出不同的功能连接,主要感觉和运动区域显示出优先的短程功能连接,异质联结区域显示出优先的长程功能连接(Sepulcre et al., 2010)。与自闭症异常行为密切相关的颞上回、额下回和颞顶联合区域等脑区域是否表现出优先的短程功能连接或长程连接,待进一步研究自闭症患者其个体内短程与长程功能连接的差异。

脑成像技术不断发展,静息态功能性连接研究对自闭症早期客观的诊断有着重要意义。过往研究者提出自闭症患者短程功能连接过度的理论假设,并不是普遍适用于所有脑区。此外,短程功能连接定义的距离范围不能过小。本文通过归纳整理最新研究,得出自闭症静息态短程功能性连接与年龄变化有关,在扣带回处青少年短程功能性连接不足,其他年龄层未发现相一致的结果。在对称长程功能性连接上,自闭症儿童双侧颞区功能性连接不足。在非对称长程功能连接上,自闭症患者额区与其他区域功能连接不足。自闭症功能连接研究的数量逐渐增多,但仍有未来研究中应解决的问题。一方面,探究如何确定短程功能性连接的距离范围。另一方面,重视与自闭症社交认知相关的非对称长程功能性连接如半球内

颞-顶连接等, 探索功能连接的临界值以区分自闭症与正常人, 为在临床应用早期诊断自闭症提供客观依据。

基金项目

本研究得到国家自然科学基金(项目编号: 81771876)和广东省大学生科技创新培育专项(“攀登计划”)(项目编号为 pdjh2020b0155)的资助。

参考文献

- 李军, 朱志方, 朱绘霖, 郭欢, 张潇, Svanberg Sune (2013). 自闭症患者的光学脑成像研究. *华南师范大学学报(自然科学版)*, 45(6), 62-67.
- 林崇德(2009). *发展心理学*. 北京: 人民教育出版社.
- 刘涛, 刘星辰(2017). fNIRS 在自闭症脑功能研究中的应用与展望. *心理科学*, 40(4), 1005-1010.
- Anderson, J. S., Druzgal, T. J., Froehlich, A. et al. (2011). Decreased Interhemispheric Functional Connectivity in Autism. *Cerebral Cortex*, 21, 1134-1146. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhq190>
- Barttfeld, P., Wicker, B., Cukier, S. et al. (2011). A Big-World Network in ASD: Dynamical Connectivity Analysis Reflects A Deficit in Long-Range Connections and An Excess of Short-Range Connections. *Neuropsychologia*, 49, 254-263. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.11.024>
- Bullmore, E., & Sporns, O. (2009). Complex Brain Networks: Graph Theoretical Analysis of Structural and Functional Systems. *Neuroscience*, 10, 186-198. <https://doi.org/10.1038/nrn2575>
- Courchesne, E., & Pierce, K. (2005). Why the Frontal Cortex in Autism Might Be Talking Only to Itself: Local Over-Connectivity but Long-Distance Disconnection. *Current Opinion in Neurobiology*, 15, 225-230. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2005.03.001>
- Courchesne, E., Karns, C. M., Davis, H. R. et al. (2001). Unusual Brain Growth Patterns in Early Life in Patients with Autistic Disorder: An MRI Study. *Neurology*, 57, 245-254. <https://doi.org/10.1212/WNL.57.2.245>
- Dajani, D. R., & Uddin, L. Q. (2016). Local Brain Connectivity across Development in Autism Spectrum Disorder: A Cross-Sectional Investigation. *Autism Research*, 9, 43-54. <https://doi.org/10.1002/aur.1494>
- Dinstein, I., Pierce, K., Eyster, L. et al. (2011). Disrupted Neural Synchronization in Toddlers with Autism. *Neuron*, 70, 1218-1225. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.04.018>
- Fingelkurts, A. A., Fingelkurts, A. A., Rytälä, H. et al. (2007). Impaired Functional Connectivity at EEG Alpha and Theta Frequency Bands in Major Depression. *Human Brain Mapping*, 28, 247-261. <https://doi.org/10.1002/hbm.20275>
- Fox, M. D., & Raichle, M. E. (2007). Spontaneous Fluctuations in Brain Activity Observed with Functional Magnetic Resonance Imaging. *Neuroscience*, 8, 700-711. <https://doi.org/10.1038/nrn2201>
- Honey, C. J., Sporns, O., Cammoun, L. et al. (2009). Predicting Human Resting-State Functional Connectivity from Structural Connectivity. *Neuroscience*, 106, 2035-2040. <https://doi.org/10.1073/pnas.0811168106>
- Horwitz, B., Rumsey, J. M., Grady, C. L. et al. (1988). The Cerebral Metabolic Landscape in Autism: Intercorrelations of Regional Glucose Utilization. *Archives of Neurology*, 45, 749-755. <https://doi.org/10.1001/archneur.1988.00520310055018>
- Just, M. A., Cherkassky, V. L., Keller, T. A. et al. (2004). Cortical Activation and Synchronization during Sentence Comprehension in High-Functioning Autism: Evidence of Underconnectivity. *Brain*, 127, 1811-1821. <https://doi.org/10.1093/brain/awh199>
- Keown, C. L., Shih, P., Nair, A. et al. (2013). Local Functional Overconnectivity in Posterior Brain Regions Is Associated with Symptom Severity in Autism Spectrum Disorders. *Cell Reports*, 5, 567-572. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2013.10.003>
- Kikuchi, M., Yoshimura, Y., Shitamichi, K. et al. (2013). Anterior Prefrontal Hemodynamic Connectivity in Conscious 3- to 7-Year-Old Children with Typical Development and Autism Spectrum Disorder. *PLoS ONE*, 8, e56087. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056087>
- Li, J., Qiu, L., Xu, L. et al. (2016). Characterization of Autism Spectrum Disorder with Spontaneous Hemodynamic Activity. *Biomedical Optics Express*, 7, 3871-3881. <https://doi.org/10.1364/BOE.7.003871>
- Liu, T., Liu, X., Yi, L. et al. (2019). Assessing Autism at Its Social and Developmental Roots: A Review of Autism Spectrum Disorder Studies Using Functional Near-Infrared Spectroscopy. *NeuroImage*, 185, 955-967.

- <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.09.044>
- Long, Z., Duan, X., Mantini, D. et al. (2016). Alteration of Functional Connectivity in Autism Spectrum Disorder: Effect of Age and Anatomical Distance. *Scientific Reports*, 6, Article No. 26527. <https://doi.org/10.1038/srep26527>
- Maximo, J. O., Keown, C. L., Nair, A. et al. (2013). Approaches to Local Connectivity in Autism Using Resting State Functional Connectivity MRI. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 605. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00605>
- Monk, C. S., Peltier, S. J., Wiggins, J. L. et al. (2009). Abnormalities of Intrinsic Functional Connectivity in Autism Spectrum Disorders. *NeuroImage*, 47, 764-772. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.04.069>
- Mori, K., Toda, Y., Ito, H. et al. (2015). Neuroimaging in Autism Spectrum Disorders: ¹H-MRS and NIRS Study. *The Journal of Medical Investigation*, 62, 29-36. <https://doi.org/10.2152/jmi.62.29>
- Murias, M., Webb, S. J., Greenson, J. et al. (2007). Resting State Cortical Connectivity Reflected in EEG Coherence in Individuals with Autism. *Society of Biological Psychiatry*, 62, 270-273. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.11.012>
- Pantelis, P. C., Byrge, L., Tyszka, J. M. et al. (2015). A Specific Hypoactivation of Right Temporo-Parietal Junction/Posterior Superior Temporal Sulcus in Response to Socially Awkward Situations in Autism. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 10, 1348-1356. <https://doi.org/10.1093/scan/nsv021>
- Sanders, J. A., & Orrison, W. W. (1995). Functional Magnetic Resonance Imaging. In W. W. Orrison, Jr., J. D. Lewine (Eds.), *Functional Brain Imaging* (pp. 239-326). Amsterdam: Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-8151-6509-5.50011-4>
- Sepulcre, J., Liu, H., Talukdar, T. et al. (2010). The Organization of Local and Distant Functional Connectivity in the Human Brain. *PLoS Computational Biology*, 6, e1000808. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1000808>
- Sporns, O., Chialvo, D. R., Kaiser, M. et al. (2004). Organization, Development and Function of Complex Brain Networks. *Trends in Cognitive Sciences*, 8, 418-425. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2004.07.008>
- Vissers, M. E., Cohen, M. X., & Geurts, H. M. (2012). Brain Connectivity and High Functioning Autism: A Promising Path of Research That Needs Refined Models, Methodological Convergence, and Stronger Behavioral Links. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 36, 604-625. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.09.003>
- Walsh, P., Elsabbagh, M., Bolton, P. et al. (2011). In Search of Biomarkers for Autism: Scientific, Social and Ethical Challenges. *Neuroscience*, 12, 603-612. <https://doi.org/10.1038/nrn3113>
- Zhu, H., Fan, Y., Guo, H. et al. (2014). Reduced Interhemispheric Functional Connectivity of Children with Autism Spectrum Disorder: Evidence from Functional Near Infrared Spectroscopy Studies. *Biomedical Optics Express*, 5, 1262-1274. <https://doi.org/10.1364/BOE.5.001262>