

Atypical Large Scale Brain Network in Autism Spectrum Disorders

Xiaoxiao Xu, Jun Jiang*

Department of Basic Psychology, School of Psychology, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing

Email: jun.qq.jiang@gmail.com

Received: Nov. 29th, 2017; accepted: Dec. 15th, 2017; published: Dec. 22nd, 2017

Abstract

Autism spectrum disorders (ASD) is a neurodevelopmental disorder involving abnormal activation or functional connectivity of multiple brain regions. Compared with typically developing participants, autistic people show activation deficiencies within default mode network (DMN), executive control network (ECN), salience network (SN) and mirror neuron system (MNS), and under-connectivity or over-connectivity within and between networks. In addition, these abnormal large scale brain networks are influenced by many factors, such as atypical brain structures, task state, participants' age, and analysis methods. Future research needs to deepen the understanding of potential mechanisms under autism brain connectivity, explore sensitive brain intervention methods for ASD and promote the early identification, diagnosis and treatment of ASD.

Keywords

Autism Spectrum Disorders, Large Scale Brain Network, fMRI

自闭症谱系障碍患者异常的大尺度脑网络研究

徐晓晓, 蒋 军*

陆军军医大学(第三军医大学)心理学院基础心理学教研室, 重庆

Email: jun.qq.jiang@gmail.com

收稿日期: 2017年11月29日; 录用日期: 2017年12月15日; 发布日期: 2017年12月22日

摘 要

自闭症谱系障碍(Autism spectrum disorders, ASD)是一种涉及多个大脑区域激活或功能连接异常的神

*通讯作者。

发育障碍。与正常发育个体相比, ASD患者的默认网络(DMN)、执行控制网络(ECN)、突显网络(SN)和镜像神经元系统(MNS)表现出激活的不足, 网络内和网络间功能连接呈现出减弱或增强的特征。此外, 异常的大尺度脑网络可能受大脑结构异常、任务状态、被试年龄、分析方法等多种因素的影响。未来的研究需要加深对ASD脑机制的了解, 寻找ASD患者敏感的大脑干预方法, 促进自闭症的早期识别、诊断与治疗。

关键词

自闭症谱系障碍, 大尺度脑网络, 功能磁共振成像

Copyright © 2017 by authors and Hans Publishers Inc.

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

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



Open Access

1. 引言

自闭症谱系障碍(Autism spectrum disorders, ASD)是一种常见的神经发育障碍, 以社会交往障碍(social deficits)、言语交流困难(communication difficulties)、兴趣狭窄及重复刻板行为(restricted interests and repetitive behavior)为主要特征(American Psychiatric Association, 2013)。据美国疾病控制和预防中心发布的数据表明, 平均每 68 名儿童中就有一人患有 ASD (Centers for Disease Control and Prevention, 2014)。随着发病率的升高, ASD 已经成为儿童精神类致残的重要疾病, 严重危害患儿的身心健康, 给患者的家庭、社会带来沉重的经济和精神负担。

尽管大量研究探讨了 ASD 的病因、心理与行为功能、治疗与教育方法, 但我们仍对其病理生理学机制知之甚少, 从新的视角了解 ASD 的生物学标记物可能对发展出更有效的治疗手段至关重要。越来越多的证据表明 ASD 是一种涉及多个大脑系统激活或功能连接异常的大尺度脑网络障碍, 包括与认知控制有关的执行功能网络(executive control network, ECN)、社会认知有关的默认网络(default mode network, DMN)、根据任务需要调节注意进行内部或外部指向加工的突显网络(salience network, SN)、模仿行为中显著激活的镜像神经元系统(mirror neuron system, MNS)等(Abbott et al., 2016; Menon, 2011), 但我们还对 ASD 异常的大尺度脑网络的具体特点缺乏了解。结合近年来 ASD 的功能磁共振研究, 本研究旨在揭示 ASD 患者大尺度脑网络内部及网络间的活动特征及其与症状之间的关系, 这将加深对 ASD 社会认知机制的理解, 有利于 ASD 的早期识别, 为探索出更有效的干预手段提供有益启示。

2. 大尺度脑网络的功能失调

2.1. 网络内的功能失调

2.1.1. 默认网络

自闭症的心理理论模型(theory of mind, ToM)是近年来关于 ASD 最有影响的理论, 它认为 ASD 患者的主要缺陷是心理理论的欠缺, 即在推测他人信念、愿望、意图、情绪等时存在困难。DMN 是一组在外部注意指向任务中去激活(Gao & Lin, 2012), 在心理理论、自传式记忆、自我参照加工等内部指向的心理活动中激活的大脑区域(Andrews-Hanna, Reidler, Sepulcre, Poulin, & Buckner, 2010), 包括内侧前额叶皮层(medial prefrontal cortex, mPFC)、后部扣带回/楔前叶(posterior cingulate cortex, PCC/precuneus)、颞顶联合处(temporoparietal junction, TPJ)、顶下小叶(inferior parietal lobules, IPL)、海马(hippocampus)、角回(angular

gyrus, AG)、海马旁回(parahippocampal gyrus, PHC)、颞叶(temporal lobe)等。

ASD 患者的 DMN 功能失调主要表现为激活或去激活的不足以及功能连接的变化。一项心理理论的研究发现, ASD 患者在推测自己或他人的心理状态时, mPFC、PCC/precuneus 和 TPJ 激活降低(Kana et al., 2015)。在需要知觉的任务中, ASD 患者的 DMN 去激活消失(Kennedy & Courchesne, 2008)。而 ASD 患者 DMN 内部连接的异常主要表现为远距离(一般为 14 mm 以上)脑区间的连接下降(如 PCC 与 mPFC) (Assaf et al., 2010; Kennedy & Courchesne, 2008; Monk et al., 2009; Rudie et al., 2012; Starck et al., 2013), 近距离(一般为 14 mm 以内)脑区间的连接增强(如 PCC 与颞叶、压后皮层) (Lynch et al., 2013)。Kennedy 和 Courchesne (2008)使用基于种子点的兴趣区分析发现, 青少年和成人 ASD 患者与社会情绪行为有关的 mPFC 和 AG 之间的连接降低。Assaf 等人(2010)运用独立成分分析的方法发现, 青少年 ASD 患者前后 DMN 之间的连接降低(如 mPFC 和 precuneus), 且与社会交往障碍的严重程度显著反相关。Hagen 及同事采用以上两种方法证实了前人的发现(Hagen, Stoyanova, Baroncohen, & Calder, 2012)。Monk 等(2009)评估了成人 ASD 患者 DMN 的固有功能连接, 与控制组相比, ASD 组的 PCC 与额上回(superior frontal gyrus, SFG)之间的连接降低, PCC 与右侧颞叶、右侧 PHC 的功能连接增强, 降低的连接与差的社会功能有关, 增强的连接与 ASD 患者限制性和重复性行为显著正相关。Weng 及同事检测了 PCC 与其它 11 个 DMN 节点之间的功能连接。与控制组相比, 青少年 ASD 患者的 PCC 与压后皮层(retrosplenial cortex, Rsp)、mPFC、SFG、PHC 等 9 个节点之间的连接降低(Weng et al., 2010)。Wiggins 等人(2011)检测了 10~18 岁的青少年 ASD 患者的 DMN, 发现 DMN 后部节点 IPL 与 SFG 之间的连接随着患者年龄的增加而减弱, 而正常发育组随着年龄的增加而增强。与先前研究不同的是, Doyle-Thomas 等人(2015)计算了大样本非药物 ASD 患者的 PCC 与全脑的功能连接, 发现儿童和青少年 ASD 患者的 PCC 与左侧 mPFC、双边 AG 之间的功能连接降低, 且 ASD 组 PCC-mPFC 之间的连接随着年龄增加而减弱, 控制组 PCC-mPFC 之间的连接随着年龄增加而增强, 这与 Wiggins 及其同事(2011)的研究结果一致。以往的研究只探讨了低频段范围内(0.01~0.1 Hz)ASD 患者 DMN 的功能连接, 最近的两项研究考察了不同频段内(0.01~0.027 Hz, 0.027~0.073 Hz) ASD 个体的大尺度脑网络连接状况, 同样发现 ASD 患者的 DMN 内部节点连接显著降低, 且与社会交往障碍的严重程度呈负相关(Chen et al., 2016; Duan et al., 2017)。综上可知, 内部指向任务中 DMN 的激活不足, 远距离区域连接的减弱, 近距离区域连接的增强, 是临床和非临床 ASD 患者 DMN 内部功能失调的主要表现, 功能连接的改变具有跨频段的一致性, 但受年龄因素的影响。

2.1.2. 执行控制网络

执行功能是目标导向行为的总称, 例如计划、认知灵活性、抑制控制、自我监控、情绪控制和工作记忆等, 它贡献于 ASD 心理理论、社会认知的具体损伤, 严重影响患者的生活质量。该功能由执行控制网络(executive control network, ECN)支持, 主要包括背外侧前额叶皮层(dorsolateral prefrontal cortex, dlPFC)、后部顶叶皮层(posterior parietal cortex, PPC)、背侧前扣带皮层(dorsal anterior cingulate, dACC)等脑区。

ECN 自上而下的认知控制功能有助于个体将注意力集中在目标相关的信息上, 抑制目标无关信息的干扰, 从而保证高效地完成当前任务, ECN 机能的降低可能会导致较高的注意力分散和疾病障碍(Campbell, Grady, Ng, & Hasher, 2012; Smallwood, Brown, Baird, & Schooler, 2012)。抑制控制被看作是执行功能的核心成分, 认知灵活性和工作记忆也被认为是执行功能的重要构成部分。Kana 等人让 ASD 患者以及正常控制组被试完成两项抑制任务(一项简单的反应抑制任务和一项与工作记忆有关的抑制任务), ASD 患者的 ACC 在两项任务中的激活显著低于控制组(Kana, Keller, Minshew, & Just, 2007)。一项需要视空工作记忆的心理旋转任务中, 青少年 ASD 患者的 dlPFC、ACC 比控制组有更少的激活(Silk et al., 2006)。一个需要认知灵活性的任务中, Shafritz 等人发现 ASD 患者的额叶(如 ACC)、顶叶区域(如 PPC)激活降低,

且与限制性、重复性行为显著负相关(Shafritz, Dichter, Baranek, & Belger, 2008)。此外, Lynch 及同事(2017)让 ASD 儿童和正常发育组儿童分别完成静息态 fMRI、选择注意任务 fMRI 和执行功能行为评估量表, 与静息态 fMRI 相比, 正常发育组儿童在完成选择注意任务时额顶等执行控制区域活动显著增强, 而 ASD 组儿童没有显著变化, 并且额顶参与系数的变化可以预测执行功能得分。Solomon 等(2009)让青少年 ASD 患者和控制组被试完成需要克服优势反应的任务, 无论是高控制试次还是低控制试次, ASD 组执行控制相关的前额叶、顶叶等脑区的激活显著低于控制组。功能连接分析发现, ASD 组的额叶、顶叶等区域表现出低水平的连接。Agam 等比较了 ASD 患者、正常发育组被试在朝向眼跳和反朝向眼跳任务(需要抑制控制能力)中额眼区域(frontal eye field, FEF)、dACC 激活和功能连接的状况, FEF 是朝向眼跳的一个关键区域, 与认知控制有关。在反朝向眼跳错误率增加的情况下, ASD 患者 FEF、dACC 这两个区域的激活以及功能连接强度降低(Agam, Joseph, Barton, & Manoach, 2010)。ASD 患者 ECN 内部节点激活的降低和连接的变弱可能导致缺乏计划调节能力、工作记忆存在缺陷、不能抑制优势反应, 难以灵活的转换规则, 因此, ASD 患者常常表现出重复刻板的行为。

2.1.3. 突显网络

突显网络(salience network, SN)主要参与新异刺激的检测、冲突监测、奖赏加工、内感受自动加工和内稳态调节等加工过程(Fang et al., 2015; Seeley et al., 2007; Taylor, Seminowicz, & Davis, 2009), 根据任务需要动态调节外部刺激驱动的 ECN 和加工内部指向心理活动的 DMN 的活动(Menon & Uddin, 2010; Seeley et al., 2007)。它包括的大脑区域有: 双边前脑岛(anterior insular, AI)和前部扣带回皮层(ACC)、杏仁核(amygdala, Amg)、丘脑(thalamus)等皮层及皮层下区域, AI 与感受性、情绪反应和共情有关(Singer, Critchley, & Preusschoff, 2009), ACC 与错误检测、冲突解决、认知控制密切相关(Botvinick, Cohen, & Carter, 2004), 杏仁核等皮层下区域与情绪、内稳态调节、奖励加工有关(Seeley et al., 2007)。

突显网络活动强度和连通性的改变是 ASD 患者的一个典型特征。与神经活动正常的控制组被试相比, ASD 患者在社会任务中(如心理理论、面孔知觉)膝部 ACC、AI 以及非社会任务中(如注意控制、工作记忆)dACC 激活减弱(Di et al., 2009)。Paakki 等人(2010)使用局部一致性的方法分析了青少年 ASD 患者和正常发育个体的静息态大脑活动, 与正常发育个体相比, 青少年 ASD 患者的右侧 AI 等大脑区域表现出局部一致性的降低。Ebisch 等人(2011)使用基于兴趣区方法的研究表明, 青少年自闭症患者 AI 和 ACC 之间的静息态功能连接降低。Barttfeld 及同伴(2012)检测了 ASD 患者和正常控制组被试在注意集中到内部心理状态、外部听觉刺激和闭眼静息三种不同大脑状态下全脑的功能连接状况, 发现 ASD 患者三种状态下的 AI 和 dACC 之间的功能连接均有显著性的降低, 且与症状的严重程度显著相关。Abbott 及同伴(2016)也发现 ASD 组的左侧 AI 和 dACC 之间的连接强度显著低于控制组, 连接的降低可能进一步与目标指向行为的损伤有关, 这将降低 SN 灵活地调节 ECN 和 DMN 的能力。Hagen 等(2012)发现 ASD 患者 AI 与杏仁核之间连通性降低, 提示突显网络内部信息整合的降低可能是 ASD 患者对自我和他人情绪认知障碍的基础, 并可能影响 ASD 患者对社会或情绪刺激时注意力的重新定向。

2.1.4. 镜像神经元系统

镜像神经元系统(mirror neuron system, MNS)是行为观察与模仿、语言学习、心理理论的重要神经基础, ASD 患者社会交往障碍、言语交流困难、兴趣狭窄及重复刻板行为可能与 MNS 的功能失调有关。它包括的脑区有: 额下回(inferior frontal gyrus, IFG)、前运动皮层(premotor cortex, PMC)、前脑岛(anterior insula, AI)、初级感觉运动皮层、顶下小叶(inferior parietal lobule, IPL)以及颞上沟(superior temporal sulcus, STS) (Molnar-Szakacs & Uddin, 2013)。MNS 和 DMN 均与理解他人的行为和推测意图有关, 但两者是结构和功能分离的脑网络, DMN 与表征自我和他人的心理层面特征以及社会认知加工有关, MNS 更多涉

及自我和他人的物理性特征(如运动身体的某一部分)(Van Overwalle & Baetens, 2009)。

在模拟手指运动任务中, Williams 等人(2006)发现正常发育组双边 IPL 的激活显著强于 ASD 组。Jack 和 Morris (2014)发现了正常发育组的右侧 IFG、左后部 STS 等 MNS 区域比 ASD 患者有更强的激活。一项模拟情绪面孔表情的任务也发现, 正常发育组儿童的右侧 IFG 比 ASD 组儿童有更强的活动, ASD 组儿童 IFG 的活动强度与症状严重程度显著负相关(Dapretto et al., 2006)。Shih 等人(2010)检测了男性 ASD 患者与模仿相关的三个大脑区域 IFG、IPL 和 STS 的固有连接和有效连接, 有效连接分析发现 IFG 和 IPL 之间的连接强度降低。此外, 还发现 IFG 和 ECN 的一个前部节点之间的连接增强。降低的功能连接可能与社交功能损伤有关, 增强的功能连接并不意味着强的自上而下的调控能力, 可能只是一种弥补机制。然而, 一些研究并没有发现 ASD 患者和正常发育组被试的 MNS 有显著性的差异(Marsh & Hamilton, 2011; Poulin-Lord et al., 2014)。在一个视觉运动模拟任务中, 只发现 ASD 组合正常发育组在枕叶、颞中回、楔前叶、额上回和内侧额叶皮层有显著差异, 在 MNS 区域无显著差异(Poulin-Lord et al., 2014)。此外, Fishman 等人 MNS 功能连接的研究也没有发现 ASD 组和正常发育组被试之间的连接差异(Fishman, Keown, Lincoln, Pineda, & Muller, 2014)。

2.2. 网络间的功能失调

功能分割(functional segregation)和功能整合(functional integration)一直以来是功能磁共振成像研究的两个取向。近年来, 功能整合的研究趋势逐渐突出。众多研究表明, 人脑的高级认知功能不是由单个脑区负责的, 而是通过多个大尺度脑网络之间的动态交互作用来实现的(Bressler & Menon, 2010)。ASD 的社会交往障碍、言语交流困难、兴趣狭窄及重复刻板行为除了与局部性、网络内的异常激活和功能连接有关, 还与 DMN、ECN、SN 和 MNS 之间的功能整合与分割状况的异常有紧密联系(Fishman et al., 2014; Lynch et al., 2013; Rudie et al., 2012)。

2.2.1. 默认网络与执行控制网络

DMN 与 ECN 是一对反相关网络, 在许多目标导向的任务中, 这两个脑网络的神经活动是负相关的, 即一个网络的活动升高, 另一个网络的活动就下降(Uddin, Clare-Kelly, Xavier-Castellanos, & Milham, 2009)。来自 ECN 自上而下的信号能够抑制 DMN 产生的内部噪音, 从而提高外部注意指向任务的表现(Smallwood et al., 2012)。尽管这两个网络之间的确切关系还可能依赖于具体的实验任务(Gerlach, Spreng, Madore, & Schacter, 2014), 但反相关关系的变弱可能预示着差的任务表现或精神疾病(Anticevic et al., 2012)。Abbott 及同事(2016)发现, ASD 儿童(8~17 岁)的 DMN 与 ECN 多个脑区之间有过强的连接, 如 PCC 与 IPL、dlPFC, 并且过强的连接与选择注意的任务表现显著负相关, 这反映了 ASD 患者 DMN 和 ECN 反相关关系的降低以及注意的异常, 这一结果与先前的研究发现一致(Rudie et al., 2012)。需要注意的是, Lacy 等人同时采用静态和动态功能网络连接的研究却发现了相反的结果, 即右侧 ECN 与 DMN 的两个子网络之间的功能连接强度降低, 这可能由年龄跨度较大的研究对象(7~58 岁)和采用研究方法的差异导致(Lacy, Doherty, King, Rachakonda, & Calhoun, 2017)。

2.2.2. 执行控制网络与突显网络

ECN 和 SN 构成了与 DMN 具有反相关关系的任务正网络, 是大脑完成自上而下控制的核心网络(Seeley et al., 2007)。ECN 在高级认知神经加工任务的过程中, 有着重要作用, 它可以激发或者适应性调整控制认知加工过程。Cole 等(2013)使用 64 种认知任务, 发现在任务进行过程中, ECN 与其他大尺度脑网络的功能连接模式不是一成不变的, 而是根据当前任务控制需求灵活地进行调整, 这说明了 ECN 是大脑实现灵活性控制的关键性网络, 在任务需求和认知控制的相互平衡中起到关键的适应性调整的作用。

SN 主要负责探测内源性和外源性的突显刺激, 根据任务需要灵活地调节 ECN 和 DMN 的活动。ECN 与单个试次的认知控制有关, 而 SN 与跨试次任务相关整体目标的维持以及错误后阶段性认知控制有关 (Dosenbach et al., 2008)。ECN (如 IPL) 和 SN (如 AI) 之间降低的连接与 ASD 患者认知控制能力的下降, 目标指向行为的损伤有关 (Abbott et al., 2016)。

2.2.3. 默认网络与突显网络

DMN 去激活的异常与自闭症、精神分裂症等一系列精神疾病和行为障碍有关 (Abbott et al., 2016; Menon, 2011), SN 在自上而下调节 DMN 的去激活中起着关键作用 (Bonnelle et al., 2012)。SN 的异常导致检测突显刺激的功能降低, 引起过渡关注目标相关或无关的外部刺激和内部心理活动, 造成内外环境的失衡。一项自我参照加工的任务中, SN 和 DMN 功能连接的降低预示着个体外部目标相关行为表现和自我意识的缺陷, 混淆了自我相关的和自我无关的信息, 将与自我无关的信息也当成突显刺激进行加工 (Pankow et al., 2015)。Nomi 和 Uddin (2015) 使用独立成分分析的方法比较了自闭症儿童、青少年和成人患者大尺度脑网络之间的功能连接状况, 只在青少年 ASD 患者身上发现 DMN 和 SN (如 insular) 之间的连接强度降低, SN 与任务转换和认知灵活性有关, 降低的连接可能与 ASD 患者的限制性和重复性行为模式有关。

2.2.4. 默认网络与镜像神经元系统

尽管 DMN 和 MNS 都与理解他人的社会认知有关, 但两者在结构和功能上存在分离, DMN 与内部高水平的自我、他人的心理归因有关, MNS 涉及自我、他人的身体和外方面。Fishman 等人 (2014) 调查了 11~18 岁的青少年 ASD 患者与社会加工有关的 DMN 和 MNS 是否有显著性改变, 发现 DMN 的 precuneus 与 MNS 系统的 IFG, 以及 DMN 的 PCC 与 MNS 系统的右侧顶内沟前部之间的连接过强。Rudie 等人 (2012) 认为 IFG 与 DMN 关键节点的反相关关系允许个体更加灵活地进行认知加工, 然而 ASD 患者 IFG 与 vmPFC 之间的反相关关系缺乏。MNS 和 DMN 这两个网络间过强的连接预示着差的功能分割性, 可能反映了 ASD 患者理解自我、他人内部心理状态时发育过程的不成熟或异常 (Rudie et al., 2012; Shih et al., 2010)。

为深入理解 ASD 患者异常的大脑活动特征, 我们提出了一个大尺度脑网络模型 (见图 1)。ASD 患者大尺度脑网络功能失调主要表现为: DMN 内部远距离功能连接减弱 (如 PCC 与 mPFC), 近距离功能连接增强 (如 PCC 与 PHC、Rsp); ECN、SN 和 MNS 网络内部关键节点之间的连接强度降低; DMN 与 ECN、SN 反相关关系的减弱可能与 ASD 患者目标指向行为、自我意识和灵活地认知控制能力的损伤有关, 增强的 DMN 和 MNS 功能连接可能反映了差的社会认知功能。此外, ASD 的 ECN、SN 和 MNS 内部节点的激活变弱。

3. 小结与展望

ASD 患者大尺度脑网络的异常主要表现为: 1) 网络内节点激活的不足; 2) DMN 内部远距离脑区间的连接下降, 近距离脑区间的连接增加, 而 ECN、SN 和 MNS 网络内部显示出功能连接的降低; 3) 网络间的连接关系表现为, DMN 和 ECN、SN 之间的反相关关系变弱, DMN 和 MNS 之间的连接增强, 任务正网络 ECN 和 SN 之间的连接强度也有显著降低。需要注意的是, 目前的研究结果并不完全一致, 大脑结构异常、任务状态、被试年龄、数据分析方法等因素也可能导致大脑激活和连接的不同。此外, 应用行为分析疗法 (applied behavior analysis, ABA) 等认知行为方法常常被用到 ASD 的干预中, 未来需要借助 ERP、fMRI 等技术, 从大脑干预的视角, 加深对 ASD 社会认知机制的理解, 促进 ASD 的早期识别和有效干预。

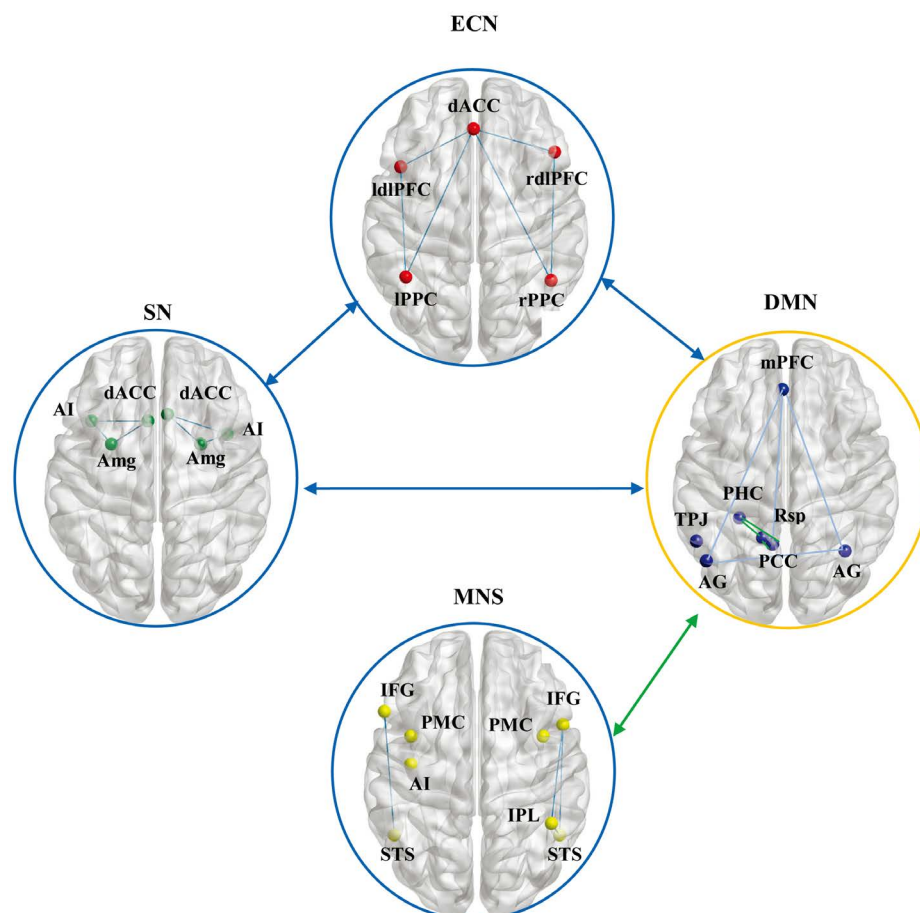


Figure 1. Large scale brain network model of ASD. Blue circle = decreased connectivity, yellow circle = both increased and decreased connectivity, blue solid line = decreased connectivity between nodes, green solid line = increased connectivity between nodes, blue arrow = decreased connectivity between networks, green arrow = increased connectivity between networks

图 1. 自闭症谱系障碍患者的大尺度脑网络模型。蓝色圆圈 = 降低的功能连接, 黄色圆圈 = 功能连接同时存在增强和减弱, 蓝色线段 = 节点间连接降低, 绿色线段 = 节点间连接增强, 蓝色箭头 = 网络间连接降低, 绿色箭头 = 网络间连接增强

3.1. 影响大尺度脑网络激活和功能连接的因素

ASD 大尺度脑网络激活和功能连接受大脑结构异常、任务状态及任务间的转换、年龄与认知能力差异、数据分析方法等因素的影响已被证实(Abbott et al., 2016; Uddin, Supekar, & Menon, 2013)。已有研究发现, ASD 患者异常的功能活动与大脑的灰质和白质有密切联系。Sophia 及同事(2013)发现 ASD 患者双侧颞上沟功能连接的降低与颞叶灰质体积的减小有关, 右侧 TPJ 和左侧额叶的各项异性分数(fractional anisotropy, FA)显著低于正常被试, 这些脑区的白质连通性与其社交障碍、语言困难等症状的严重程度有显著相关(陈顺森, 白学军, 张日昇, 2011)。未来的研究在分析 ASD 大尺度脑网络异常的活动时需要考察 ASD 患者和正常个体在大脑灰质、白质、大脑体积等结构数据上的差异及其与 ASD 症状的关系。

不同层级的认知任务、静息态向任务态转换、高级任务之间的切换均可能导致大脑不同的激活和功能连接模式。低层次的感知加工任务更依赖局部连接, 而高层次的加工任务更依赖远距离的功能连接(Sophia et al., 2013)。未来需要注意区分不同任务以及任务切换时大脑功能连接的异常。

年龄是不同发展阶段个体大尺度脑网络活动差异至关重要的因素。一项元分析发现, 与年龄匹配的

正常被试相比, 青少年和成人 ASD 患者均存在功能连接不足的现象, 但 ASD 儿童患者的大脑功能连接过度增强, 而且儿童 ASD 患者的年龄与增强的功能连接显著反相关(Just, Keller, Malave, Kana, & Varma, 2012)。Washington 等人(2014)比较了不同年龄阶段 ASD 患者(6~9 岁与 10~17 岁)和正常被试的功能连接, 发现 6~9 岁 ASD 患者的 DMN 连接与正常发育组没有差异, 而 10~17 岁 ASD 的 DMN 远距离功能连接降低。Nomi and Uddin (2015)比较了儿童、青少年和成人 ASD 患者大尺度脑网络内部和网络间的功能连接状况, 与年龄匹配的正常被试相比, ASD 儿童网络内的连接增强, 网络间的连接降低。青少年 ASD 患者网络内功能连接与正常发育组没有差异, 而网络间的功能连接强度降低。成人 ASD 患者网络内及网络间的连接均与健康成人没有显著差异。

最后, ASD 研究中采用的方法学变量的不同也可能导致大尺度脑网络激活或功能连接模式的差异, 如采用的连接指标、空间划分指标、空间距离标准、兴趣区分析或独立成分分析、滤波等。Müller 等人(2011)发现, 对 fMRI 数据进行低通滤波导致了功能连接的增强。

3.2. 从大尺度脑网络的视角寻找有效干预自闭症的方法

对自闭症有效的干预方案中, 最常用的是应用行为分析疗法, 它是以科学为基础的训练方法, 获得最多的实验支持。自闭症及有关交流障碍儿童教育训练项目(treatment and education of autistic and related communication-handicapped children, TEACCH)、游戏疗法(play therapy)、感觉统合训练(sensory integrated training)、音乐疗法(music therapy)、认知行为疗法(cognitive behavior therapy, CBT)也是较有希望的治疗方法, 均以提高患者在日常生活中的自理、认知、社会交往及适应社会的能力为目标(Uddin et al., 2013)。但国内对 ASD 的干预研究还处于起步阶段, 开发出更适合于中国 ASD 患者的干预方法尤为必要。从认知神经科学的视角, 使用 ERP、fMRI 等技术加深对 ASD 社会认知机制的理解, 寻找基于脑网络干预 ASD 的治疗方法, 促进 ASD 的早期识别和有效干预, 将是今后研究的重要取向。

基金项目

本研究得到重庆市社会科学规划项目(2016QNJY33)、第三军医大学人文社科基金项目(2016XRW05)资助。

参考文献 (References)

- 陈顺森, 白学军, 张日昇. (2011). 自闭症谱系障碍的症状、诊断与干预. *心理科学进展*, 19(1), 60-72.
- Abbott, A. E., Nair, A., Keown, C. L., Datko, M., Jahedi, A., Fishman, I., & Muller, R. A. (2016). Patterns of Atypical Functional Connectivity and Behavioral Links in Autism Differ Between Default, Salience, and Executive Networks. *Cerebral Cortex*, 26, 4034-4045. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhv191>
- Agam, Y., Joseph, R. M., Barton, J. J., & Manoach, D. S. (2010). Reduced Cognitive Control of Response Inhibition by the Anterior Cingulate Cortex in Autism Spectrum Disorders. *Neuroimage*, 52, 336-347. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.04.010>
- Andrews-Hanna, J. R., Reidler, J. S., Sepulcre, J., Poulin, R., & Buckner, R. L. (2010). Functional-Anatomic Fractionation of the Brain's Default Network. *Neuron*, 65, 550-562. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.02.005>
- Anticevic, A., Cole, M. W., Murray, J. D., Corlett, P. R., Wang, X. J., & Krystal, J. H. (2012). The Role of Default Network Deactivation in Cognition and Disease. *Trends in Cognitive Sciences*, 16, 584-592. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2012.10.008>
- Assaf, M., Jagannathan, K., Calhoun, V. D., Miller, L., Stevens, M. C., Sahl, R. et al. (2010). Abnormal Functional Connectivity of Default Mode Sub-Networks in Autism Spectrum Disorder Patients. *Neuroimage*, 53, 247-256. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.05.067>
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5®)* (5th Edition). America: America Psychiatric Publishing. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
- Barttfeld, P., Wicker, B., Cukier, S., Navarta, S., Lew, S., Leiguarda, R., & Sigman, M. (2012). State-Dependent Changes of

- Connectivity Patterns and Functional Brain Network Topology in Autism Spectrum Disorder. *Neuropsychologia*, 50, 3653-3662. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2012.09.047>
- Bonnelle, V., Ham, T. E., Leech, R., Kinnunen, K. M., Mehta, M. A., Greenwood, R. J., & Sharp, D. J. (2012). Salience Network Integrity Predicts Default Mode Network Function after Traumatic Brain Injury. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109, 4690-4695. <https://doi.org/10.1073/pnas.1113455109>
- Botvinick, M. M., Cohen, J. D., & Carter, C. S. (2004). Conflict Monitoring and Anterior Cingulate Cortex: An Update. *Trends in Cognitive Sciences*, 8, 539-546. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2004.10.003>
- Bressler, S. L., & Menon, V. (2010). Large-Scale Brain Networks in Cognition: Emerging Methods and Principles. *Trends in Cognitive Sciences*, 14, 277-290. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2010.04.004>
- Campbell, K. L., Grady, C. L., Ng, C., & Hasher, L. (2012). Age Differences in the Frontoparietal Cognitive Control Network: Implications for Distractibility. *Neuropsychologia*, 50, 2212-2223. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2012.05.025>
- Centers for Disease Control and Prevention. (2014). Prevalence of Autism Spectrum Disorder among Children Aged 8 Years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2010. *Morbidity and Mortality Weekly Report. Surveillance Summaries*, 63, 1-21.
- Chen, H., Duan, X., Liu, F., Lu, F., Ma, X., Zhang, Y. et al. (2016). Multivariate Classification of Autism Spectrum Disorder Using Frequency-Specific Resting-State Functional Connectivity—A Multi-Center Study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 64, 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2015.06.014>
- Cole, M. W., Reynolds, J. R., Power, J. D., Repovs, G., Anticevic, A., & Braver, T. S. (2013). Multi-Task Connectivity Reveals Flexible Hubs for Adaptive Task Control. *Nature Neuroscience*, 16, 1348-1355. <https://doi.org/10.1038/nn.3470>
- Dapretto, M., Davies, M. S., Pfeifer, J. H., Scott, A. A., Sigman, M., Bookheimer, S. Y., & Iacoboni, M. (2006). Understanding Emotions in Others: Mirror Neuron Dysfunction in Children with Autism Spectrum Disorders. *Nature Neuroscience*, 9, 28-30. <https://doi.org/10.1038/nn1611>
- Di, M. A., Ross, K., Uddin, L. Q., Sklar, A. B., Castellanos, F. X., & Milham, M. P. (2009). Functional Brain Correlates of Social and Nonsocial Processes in Autism Spectrum Disorders: An Activation Likelihood Estimation Meta-Analysis. *Biological Psychiatry*, 65, 63-74. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.09.022>
- Dosenbach Nico, U. F., Damien, A., Cohen, A. L., Schlaggar, Steven, E. et al. (2008). A Dual-Networks Architecture of Top-Down Control. *Trends in Cognitive Sciences*, 12, 99-105. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2008.01.001>
- Doyle-Thomas, K. A. R., Lee, W., Foster, N. E. V., Ana Tryfon, B. A., Tia Ouimet, M. A., Hyde, K. L., Evdokia Anagnostou, M. D. et al. (2015). Atypical Functional Brain Connectivity during Rest in Autism Spectrum Disorders. *Annals of Neurology*, 77, 866-876. <https://doi.org/10.1002/ana.24391>
- Duan, X., Chen, H., He, C., Long, Z., Guo, X., Zhou, Y., Chen, H. et al. (2017). Resting-State Functional Under-Connectivity within and between Large-Scale Cortical Networks across Three Low-Frequency Bands in Adolescents with Autism. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 79, 434-441. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.07.027>
- Ebisch, S. J. H., Gallese, V., Willems, R. M., Mantini, D., Groen, W. B., Romani, G. L., Bekkering, H. et al. (2011). Altered Intrinsic Functional Connectivity of Anterior and Posterior Insula Regions in High-Functioning Participants with Autism Spectrum Disorder. *Human Brain Mapping*, 32, 1013-1028. <https://doi.org/10.1002/hbm.21085>
- Fang, Z., Spaeth, A. M., Ma, N., Zhu, S., Hu, S., Goel, N., Rao, H. et al. (2015). Altered Salience Network Connectivity Predicts Macronutrient Intake after Sleep Deprivation. *Scientific Reports*, 5, 8215. <https://doi.org/10.1038/srep08215>
- Fishman, I., Keown, C. L., Lincoln, A. J., Pineda, J. A., & Muller, R. A. (2014). Atypical Cross Talk between Mentalizing and Mirror Neuron Networks in Autism Spectrum Disorder. *JAMA Psychiatry*, 71, 751-760. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.83>
- Gao, W., & Lin, W. (2012). Frontal Parietal Control Network Regulates the Anti-Correlated Default and Dorsal Attention Networks. *Human Brain Mapping*, 33, 192-202. <https://doi.org/10.1002/hbm.21204>
- Gerlach, K. D., Spreng, R. N., Madore, K. P., & Schacter, D. L. (2014). Future Planning: Default Network Activity Couples with Frontoparietal Control Network and Reward-Processing Regions during Process and Outcome Simulations. *Social Cognitive & Affective Neuroscience*, 9, 1942-1951. <https://doi.org/10.1093/scan/nsu001>
- Hagen, E. A. H. V. D., Stoyanova, R. S., Baroncohen, S., & Calder, A. J. (2012). Reduced Functional Connectivity within and between "Social" Resting State Networks in Autism Spectrum Conditions. *Social Cognitive & Affective Neuroscience*, 8, 694-701. <https://doi.org/10.1093/scan/nss053>
- Jack, A., & Morris, J. P. (2014). Neocerebellar Contributions to Social Perception in Adolescents with Autism Spectrum Disorder. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 10, 77-92. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2014.08.001>
- Just, M. A., Keller, T. A., Malave, V. L., Kana, R. K., & Varma, S. (2012). Autism as a Neural Systems Disorder: A Theory

- of Frontal-Posterior Underconnectivity. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 36, 1292-1313. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.02.007>
- Kana, R. K., Keller, T. A., Minshew, N. J., & Just, M. A. (2007). Inhibitory Control in High-Functioning Autism: Decreased Activation and Underconnectivity in Inhibition Networks. *Biological Psychiatry*, 62, 198-206. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.08.004>
- Kana, R. K., Maximo, J. O., Williams, D. L., Keller, T. A., Schipul, S. E., Cherkassky, V. L., Just, M. A. et al. (2015). Aberrant Functioning of the Theory-of-Mind Network in Children and Adolescents with Autism. *Molecular Autism*, 6, 1-12. <https://doi.org/10.1186/s13229-015-0052-x>
- Kennedy, D. P., & Courchesne, E. (2008). The Intrinsic Functional Organization of the Brain Is Altered in Autism. *Neuroimage*, 39, 1877-1885. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.10.052>
- Lacy, N. D., Doherty, D., King, B. H., Rachakonda, S., & Calhoun, V. D. (2017). Disruption to Control Network Function Correlates with Altered Dynamic Connectivity in the Wider Autism Spectrum. *Neuroimage*, 15, 513-524. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.05.024>
- Lynch, C. J., Breedem, A. L., You, X., Ludlum, R., Gaillard, W. D., Kenworthy, L., & Vaidya, C. J. (2017). Executive Dysfunction in Autism Spectrum Disorder Is Associated with a Failure to Modulate Frontoparietal-Insular Hub Architecture. *Biological Psychiatry*, 2, 537-545.
- Lynch, C. J., Uddin, L. Q., Supekar, K., Khouzam, A., Phillips, J., & Menon, V. (2013). Default Mode Network in Childhood Autism: Posteromedial Cortex Heterogeneity and Relationship with Social Deficits. *Biological Psychiatry*, 74, 212-219. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.12.013>
- Müller, R. A., Shih, P., Keehn, B., Deyoe, J. R., Leyden, K. M., & Shukla, D. K. (2011). Underconnected, But How? A Survey of Functional Connectivity MRI Studies in Autism Spectrum Disorders. *Cerebral Cortex*, 21, 2233-2243. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhq296>
- Marsh, L. E., & Hamilton, A. F. (2011). Dissociation of Mirroring and Mentalising Systems in Autism. *Neuroimage*, 56, 1511-1519. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.02.003>
- Menon, V. (2011). Large-Scale Brain Networks and Psychopathology: A Unifying Triple Network Model. *Trends in Cognitive Sciences*, 15, 483-506. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.08.003>
- Menon, V., & Uddin, L. Q. (2010). Saliency, Switching, Attention and Control: A Network Model of Insula Function. *Brain Structure & Function*, 214, 655-667. <https://doi.org/10.1007/s00429-010-0262-0>
- Molnar-Szakacs, I., & Uddin, L. Q. (2013). Self-Processing and the Default Mode Network: Interactions with the Mirror Neuron System. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 1-11. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00571>
- Monk, C. S., Peltier, S. J., Wiggins, J. L., Weng, S. J., Carrasco, M., Risi, S., & Lord, C. (2009). Abnormalities of Intrinsic Functional Connectivity in Autism Spectrum Disorders. *Neuroimage*, 47, 764-772. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.04.069>
- Nomi, J. S., & Uddin, L. Q. (2015). Developmental Changes in Large-Scale Network Connectivity in Autism. *NeuroImage*, 7, 732-741. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2015.02.024>
- Paakki, J. J., Rahko, J., Long, X., Moilanen, I., Tervonen, O., Nikkinen, J., Haapsamo, H. et al. (2010). Alterations in Regional Homogeneity of Resting-State Brain Activity in Autism Spectrum Disorders. *Brain Research*, 1321, 169-179. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.12.081>
- Pankow, A., Katthagen, T., Diner, S., Deserno, L., Boehme, R., Kathmann, N., Heinz, A. et al. (2015). Aberrant Salience Is Related to Dysfunctional Self-Referential Processing in Psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 42, 67-76. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv098>
- Poulin-Lord, M. P., Barbeau, E. B., Soulières, I., Monchi, O., Doyon, J., Benali, H., & Mottron, L. (2014). Increased Topographical Variability of Task-Related Activation in Perceptive and Motor Associative Regions in Adult Autistics. *Neuroimage*, 4, 444-453. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2014.02.008>
- Rudie, J. D., Shehzad, Z., Hernandez, L. M., Colich, N. L., Bookheimer, S. Y., Iacoboni, M., & Dapretto, M. (2012). Reduced Functional Integration and Segregation of Distributed Neural Systems Underlying Social and Emotional Information Processing in Autism Spectrum Disorders. *Cerebral Cortex*, 22, 1025-1037. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhr171>
- Seeley, W. W., Menon, V., Schatzberg, A. F., Keller, J., Glover, G. H., Kenna, H., Greicius, M. D. et al. (2007). Dissociable Intrinsic Connectivity Networks for Salience Processing and Executive Control. *Journal of Neuroscience*, 27, 2349-2356. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5587-06.2007>
- Shafritz, K. M., Dichter, G. S., Baranek, G. T., & Belger, A. (2008). The Neural Circuitry Mediating Shifts in Behavioral Response and Cognitive Set in Autism. *Biological Psychiatry*, 63, 974-980. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.06.028>
- Shih, P., Shen, M., Ottl, B., Keehn, B., Gaffrey, M. S., & Müller, R. A. (2010). Atypical Network Connectivity for Imitation

- in Autism Spectrum Disorder. *Neuropsychologia*, 48, 2931-2939. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.05.035>
- Silk, T. J., Rinehart, N., Bradshaw, J. L., Tonge, B., Egan, G., O'Boyle, M. W., & Cunnington, R. (2006). Visuospatial Processing and the Function of Prefrontal-Parietal Networks in Autism Spectrum Disorders: A Functional MRI Study. *American Journal of Psychiatry*, 163, 1440-1443. <https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.8.1440>
- Singer, T., Critchley, H. D., & Preuschoff, K. (2009). A Common Role of Insula in Feelings, Empathy and Uncertainty. *Trends in Cognitive Sciences*, 13, 334-340. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2009.05.001>
- Smallwood, J., Brown, K., Baird, B., & Schooler, J. W. (2012). Cooperation between the Default Mode Network and the Frontal-Parietal Network in the Production of an Internal Train of Thought. *Brain Research*, 1428, 60-70. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2011.03.072>
- Solomon, M., Ozonoff, S., Ursu, S., Ravizza, S., Cummings, N., Ly, S., & Carter, C. (2009). The Neural Substrates of Cognitive Control Deficits in Autism Spectrum Disorders. *Neuropsychologia*, 47, 2515-2526. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.04.019>
- Sophia, M., Daniel, K., Samson, A. C., Valerie, K., Janusch, B., Michel, G., Reiser, M. F. et al. (2013). Convergent Findings of Altered Functional and Structural Brain Connectivity in Individuals with High Functioning Autism: A Multimodal MRI Study. *PLoS ONE*, 8, e67329. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0067329>
- Starck, T., Nikkinen, J., Rahko, J., Remes, J., Hurtig, T., Haapsamo, H., Jansson-Verkasalo, E. et al. (2013). Resting State fMRI Reveals a Default Mode Dissociation between Retrosplenial and Medial Prefrontal Subnetworks in ASD Despite Motion Scrubbing. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 1-10. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00802>
- Taylor, K. S., Seminowicz, D. A., & Davis, K. D. (2009). Two Systems of Resting State Connectivity between the Insula and Cingulate Cortex. *Human Brain Mapping*, 30, 2731-2745. <https://doi.org/10.1002/hbm.20705>
- Uddin, L., Clare-Kelly, A., Bb, Xavier-Castellanos, F., & Milham, M. (2009). Functional Connectivity of Default Mode Network Components: Correlation, Anticorrelation, and Causality. *Human Brain Mapping*, 30, 625-637. <https://doi.org/10.1002/hbm.20531>
- Uddin, L. Q., Supekar, K., & Menon, V. (2013). Reconceptualizing Functional Brain Connectivity in Autism from a Developmental Perspective. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 1-11.
- Van Overwalle, F., & Baetens, K. (2009). Understanding Others' Actions and Goals by Mirror and Mentalizing Systems: A Meta-Analysis. *Neuroimage*, 48, 564-584. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.06.009>
- Washington, S. D., Gordon, E. M., Brar, J., Warburton, S., Sawyer, A. T., Wolfe, A., Mbwana, J. et al. (2014). Dysmaturational of the Default Mode Network in Autism. *Human Brain Mapping*, 35, 1284-1296. <https://doi.org/10.1002/hbm.22252>
- Weng, S. J., Wiggins, J. L., Peltier, S. J., Carrasco, M., Risi, S., Lord, C., & Monk, C. S. (2010). Alterations of Resting State Functional Connectivity in the Default Network in Adolescents with Autism Spectrum Disorders. *Brain Research*, 1313, 202-214. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.11.057>
- Wiggins, J. L., Peltier, S. J., Ashinoff, S., Weng, S. J., Carrasco, M., Welsh, R. C., Monk, C. S. et al. (2011). Using a Self-Organizing Map Algorithm to Detect Age-Related Changes in Functional Connectivity during Rest in Autism Spectrum Disorders. *Brain Research*, 1380, 187-197. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.10.102>
- Williams, J. H., Waiter, G. D., Gilchrist, A., Perrett, D. I., Murray, A. D., & Whiten, A. (2006). Neural Mechanisms of Imitation and "Mirror Neuron" Functioning in Autistic Spectrum Disorder. *Neuropsychologia*, 44, 610-621. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2005.06.010>

知网检索的两种方式:

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2160-7273, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>
期刊邮箱: ap@hanspub.org