

孤独症的性别差异:从基因、性激素到脑结构

张丽宏¹, 陈安涛¹, 陈骁²

(1.西南大学心理学部,重庆 400715;2.中国科学院心理研究所,北京 100101)

【摘要】 在孤独症谱系障碍中,男性患病比例要远高于女性,且男性和女性孤独症表现存在差异。本文从基因、神经内分泌和脑结构几个角度梳理了孤独症患病比性别差异的影响因素。基因研究表明孤独症基因具有“女性保护效应”,男性孤独症患者较多可能是由于男性对孤独症风险基因更敏感。性激素研究则表明睾酮素和性激素对男性和女性脑发育影响的差异可能是导致孤独症性别差异的原因。脑结构的研究则进一步揭示了这种差异的具体表现以及其与孤独症之间的关系。未来研究需要运用多种手段对孤独症个体及其亲代的基因、内分泌以及脑结构差异开展研究。

【关键词】 孤独症;性别差异;性激素;基因风险

中图分类号: R395.1

DOI: 10.16128/j.cnki.1005-3611.2017.04.010

Sex Difference in Autism: From Gene, Sexual Hormone to Brain Structure

ZHANG Li-hong¹, CHEN An-tao¹, CHEN Xiao²

¹School of Psychology, Southwest University, Chongqing 400715, China;

²Institute of Psychology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China

【Abstract】 One of the most consistent features of the autism spectrum disorders(ASDs) is the predominance among males. There are also remarkable performance differences between males and females with autism. To better understand the biological basis for sex-differential risk, we reviewed the current state of genetic, endocrinological and brain structure works concentrating on ASD prevalence and liability in males and females. Recent studies showed that females had a “female protect effect” against with autism genetic liability. Antenatal and postnatal sex hormones had great impact on the brain development, accounting for the gender difference in brain structure. Brain structure studies further supported the gender differences in autism. Future research needs to study autistic individuals and their parents genetic, neuroendocrine and structural brain differences by multiple methods.

【Key words】 Autism Spectrum Disorders; Sex difference; Sexual hormone; Genetic liability

孤独症谱系障碍(Autism Spectrum Disorder, ASD)为一类广泛性神经系统发育障碍,核心症状包括社会交往及交流障碍、兴趣狭窄、刻板与重复行为。全球范围内ASD的发病率约为7.6%^[1]。研究表明,虽然男女患病比从1995年的5:1,逐渐降到2010年的3.1:1,但男性仍旧是孤独症患者的主体^[2]。因此,男性孤独症患者人数远多于女性是孤独症研究中的一个突出的现象^[3,4]。此外,两性孤独症患者在行为表现上也存在差异。男性孤独症患者表现出较多的外显行为问题,如侵犯行为、活动过度、刻板行为较多,兴趣狭窄。女性孤独症患者则有着更严重的内化症状,如焦虑、抑郁、社交问题、注意问题和思维问题^[5,6]。童年期核心孤独症症状并不存在性别差异,但女性孤独症患者在一生中会有更多的感知觉障碍^[9]。在信息加工方面,有研究认为对于非社会性的信息,男性处理能力要强于女性,也即男性系统化能力更强,而对于社会性的信息的加工,女性更有优势,表现为更强的共情能力^[7]。当比较孤独症患者群体内部的男女差异时,发现共情能力,孤独症女性得分高于孤独症男性,而系统化能力孤独症男性得分要高于孤独症女性^[8]。这些研究结果提示,孤

独症存在着显著的性别差异。过去的科研和临床文献多基于一种男性导向来描述解释孤独症,将女性孤独症提到同样的高度将有助于我们认识、干预孤独症^[9]。另外,性别影响因素也是建构孤独症概念框架的一个重要角度^[10]。本文拟从基因性别差异、内分泌性别差异、脑神经结构性别差异三个角度探讨孤独症的行为性别差异和发病比率的性别差异。

1 孤独症的性别差异的影响因素

1.1 基因研究

从基因角度来讲,拷贝变异数和点突变与孤独症基因病有关。目前已经确定的孤独症易感基因有200多种,比如6p22.3-p24.3染色体缺失与孤独症个体发育迟缓有关,16q24.2染色体缺失主要与孤独症个体智力缺陷有关,13q12-q1染色体缺失主要与孤独症个体特殊言语缺陷有关,8p21.2-8p21.1染色体与孤独症个体的重复刻板行为相关^[11-13]。而且,这些基因具有复杂的组合模型。

在对孤独症基因进行探索的过程中,研究者们发现虽然孤独症女性相关的致病基因较多,但是其表现症状却远比男性轻微。因而研究者提出了女性保护模型(Female Protective Model),认为尽管女性孤独症患者的基因拷贝变异数,单核苷酸(mononucleotide)变异数量远远高于男性孤独症患者,

【基金项目】 本研究得到国家自然科学基金(61431013)和中央高校基本科研业务费专项资金(SWU1609106)资助

通讯作者:陈安涛, E-mail: xscat@swu.edu.cn

也即女性身上拥有较多与孤独症相关的高危基因突变;但是女性却不太会表现出自闭症症状^[14],原因在于女性孤独症常染色体遗传柄基因缺失的外显表现相对男性会减少^[15]。研究证明即便是家庭中患孤独症的基因风险较高,女性保护效应依旧会起作用:如果一个家庭中头胎是女孩并且患有孤独症,那么下一胎的患病风险要高于那些头胎是男孩且患病的家庭^[16]。近年来对单核苷酸多态性的研究使得人们发现,女性保护模型的存在并非仅仅是借由单一的基因位置作为中介因素,多元基因位点可能在这一过程中也起到了重要的作用^[17]。另外,女性身上存在着的高危基因突变通常伴随着较低的认知水平,即便日后其认知状况有所改善,这种高危基因突变的风险仍存在。这些研究结果提示,和男性相比,女性在环境和基因相互作用的过程中可能较不敏感,其大脑可塑性阈限要高于男性^[18]。

然而,基因的进化是一个漫长而复杂的过程,相较于细菌和病毒的发展速度,人类基因的改变可能是一个不断试误的漫长过程。按照一般逻辑来看,拥有不良基因的个体很难将其传递下去,那么基因变异相关疾病的人数应当是显现出逐渐减少的态势。然而从孤独症发病的现实情况来看,孤独症谱系障碍的发病人数是逐年增加的。因此,单纯的基因因素无法完全解释孤独症的发病原因。

1.2 性激素研究

系统化和共情能力在正常人身上有性别优势差异,男性的系统化能力高而女性的共情能力高。孤独症个体系统-共情能力的异常与睾酮素(testosterone)含量联系较为紧密。研究证明胎儿睾酮素是人类大脑性别分区发育的组织机制,男性的右侧颞顶联合区(right Temporo-Parietal Junction area, rTPJ)和后侧颞上回(Posterior Superior Temporal Gyrus, PSTG)的灰质体积要大于女性,且其大小与胎儿睾酮素水平正相关;而女性颞平面(Planum Temporale)、顶叶岛盖(Parietal Operculum)和后外侧眶额皮质(Posterior Lateral Orbital Frontal Cortex, PLOFC)的灰质体积要大于男性,且其大小与胎儿睾酮素水平呈负相关^[19]。睾酮素也被证明与许多孤独特质行为紧密相关。产前睾酮素和产后睾酮素对于个体的社交和情绪行为有影响。这种影响对男性来说存在一个关键期,大约为孕2周开始持续到孕26周左右;而对于女性来说,产前性激素环境和产后性激素的影响较为平稳^[20]。胎儿睾酮素水平能够预测男孩未来的兴趣狭窄的程度^[21]。另外,胎儿睾酮素与儿童期的系统化认知能力之间存在显著相关,睾酮素含量越高,儿童在系统化认知能力上得分越高^[22]。

性激素与孤独症的联系较复杂,有研究发现孤独症男性体内的雄性激素含量与其疾病严重程度正相关^[23]。但Bejerot等人的研究证明男性孤独症患者的女性特质比控制组男性更为明显,而女性孤独症患者身上的男性特质比控制组女性的更为明显。与此相联系的神经内分泌结果表明孤独症男性和女性存在分离,患有孤独症的女性体内雄性激素要高于正常女性,而男性雄性激素则低于正常男性^[24]。这些激素水平的异常可能是孤独症患者系统-共情能力异常的原因。

性激素对于个体发育有一定调节作用,因而在未来性激

素将有可能作为阻断个体孤独基因特异倾向的新型手段。要达到这一目的,则需要搞清楚睾酮素与神经发育路径、增加自闭症倾向的风险基因之间相互作用,明确这一过程中细胞和分子机制的具体状况。

1.3 脑结构研究

孤独症脑结构的纵向研究结果表明,孤独症儿童的全脑体积的发展曲线最初是上升的,在青春期开始逐渐降低,最终在10-15岁时和正常儿童的发展曲线相重合。而孤独症患者许多其他脑结构体积在青春期阶段则继续异常下降。从儿童期到青春期,随着时间的变化,孤独症患者的全脑体积和局部脑区体积会发生复杂的动态变化^[25]。

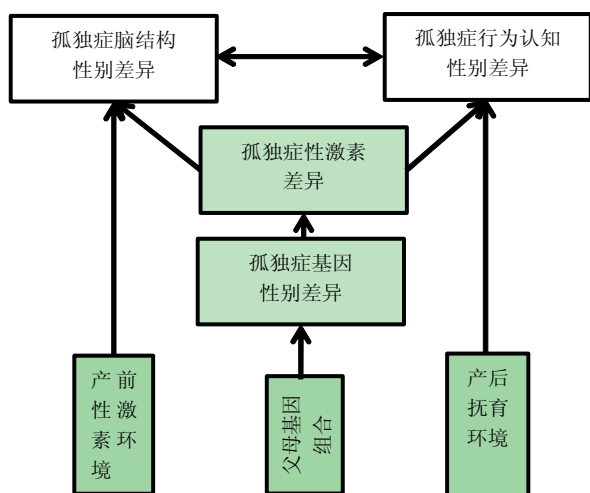
孤独症儿童的脑神经解剖结果表明,患有孤独症的男孩的左侧枕回中部和右侧前颞叶回的灰质体积要大于正常男孩;而孤独症女孩的双侧额叶(bilateral Frontal Lobe)的灰质体积要显著大于正常女孩,孤独症男孩和女孩的神经解剖结构上的差异主要在于,女孩的右侧前扣带回(right Inferior Cingulate Gyrus)和右侧小脑(right Cerebellum)灰质体积要大于男孩^[26]。男性和女性相比,他们拥有更大的灰质、白质体积更多的脑脊液。另外,孤独症女性双侧颞顶枕区域(bilateral Temporo-parietal Area)的两个神经束有差异,包括后部双侧扣带回(bilateral Cingulate Gyrus)、下纵束(Inferior Longitudinal Fasciculus, ILF)、胼胝体(Corpus Callosum)和右侧弓形束(right Arcuate Fasciculus)都更大,而男性孤独症和正常男性在这些部位并没有显著差异^[27]。孤独症男性和女性与正常男性女性在完成言语流畅性和心理旋转任务时,枕叶(Occipital Lobe)、颞叶(Temporal Lobe)、顶叶(Parietal Lobe)和中部额叶(Middle Frontal Lobe)显示出一种较为复杂的疾病与性别的交互作用。在任务态下孤独症与正常个体的性别差异呈现出一种更复杂的态势^[28]。Kim等人的研究则证明孤独症儿童杏仁核大小与正常儿童存在差异,且孤独症儿童杏仁核(amygdala)大小的性别差异也大于正常儿童^[29]。以往的研究结果表明正常人的杏仁核大小能够正向预测情绪和认知理解。在孤独症患者群体中的也发现,孤独症病人的杏仁核大小与重复刻板行为之间负相关,正常个体杏仁核体积和情绪识别、社会认知均负相关,而孤独症个体的杏仁核体积与情绪识别、社会认知的相关并不显著^[30,31]。杏仁核损伤的个体在社会认知和面孔情绪识别方面会出现障碍,故而杏仁核被认为是社会信息加工、面部表情识别的神经机制^[32]。

2 孤独症疾病性别差异的发生路径

孤独症中两性症状上的性别差异,很有可能是由于两性神经环路上的差异造成的;性激素对大脑的影响早在产前就已经开始;异常的基因可能会导致神经内分泌的异常,同样也可能受到神经内分泌的逆向调控^[33,34]。患有孤独症的个体的行为表现,可能最初来源于基因的异常,异常的基因引发个体神经内分泌的问题,最终导致患者大脑结构异常。

综合前人研究,同时考虑了孤独症个体内部性别因素与外部环境因素对性别的塑造作用,本文提出孤独症性别差异发生路径的模型(参见附图)。该模型认为,孤独症的性别差

异,并非仅仅是由于两性大脑结构差异而导致的,而本质源于女性可能具有的,优于男性的抑制孤独症基因表达的能力^[18]。已有研究证明普通人所携带的孤独症相关多元基因会影响个体一般认知能力。而性激素水平对个体社会行为有重要影响,然而更加细致的作用路径依旧需要进一步的研究。另外,性激素在孤独症个体大脑性别特异化过程中的塑造作用同样还未清晰的被人们所理解。要明确孤独症的产生发展过程中天生与后天教育各自贡献比例,就需要我们在未来更加重视纵向研究和对于孤独症个体及其家庭的关联研究,刻画孤独症一生发展的动态属性以及父母系的影响。



附图 孤独症个体自身因素与环境因素作用的可能路径

3 展 望

3.1 扩大以孤独症女性为主体的系列研究

大多数现有的行为研究取样均以男性孤独症患者为主,而据此得出的一系列结果是否能够推广至女性身上仍存疑问。在以男性为主体制定出的孤独症诊断标准下,女性要获得孤独症诊断证明会比较困难^[35]。尚未确诊的女孩尽管在交流上显示出更多的障碍,但其社交能力要高于那些尚未确诊的男孩。可能正是由于女性孤独症有着更高水平的社会交往能力,才使得确诊女性孤独症更为困难。未来的研究应当更加注重以女性作为被试主体,更加全面地反映孤独症在两性中各自的表现。

3.2 通过纵向追踪研究,来探索孤独症性别差异的动态发展

孤独症神经影像学研究结果表明孤独症个体大脑结构在一生当中是动态变化的,因此大脑性别差异会因为发育而发生改变。高智商的孤独症女性的社交行为要好于高智商的孤独症男性,而在低功能孤独症人群中男性和女性在社交上的差异则并不显著。一些典型的性别差异在孤独症个体的脑结构上能够反映出来,而有一些则不能,孤独症性别差异存究竟是普遍的还是特异的亟待研究^[36]。Messinger等人对患ASD风险程度不同的婴儿的兄弟姐妹进行追踪研究,结果表明早期孤独症婴儿性别差异并非特异的,而是较为普遍

的表现在认知和重复行为上^[37]。因此追踪研究可能能够明确孤独症的性别差异是如何随年龄变化的。

3.3 增加针对低功能孤独症个体的研究

现有大多数研究主要使用高功能孤独症群体,其结论是否能够推广到低功能孤独症个体还有待检验,故而针对低功能孤独症研究需要被人们重视。长期以来,由于对低功能孤独症患者进行研究存在许多实际的困难,如被试配合度低,样本来源较少等,导致针对低功能孤独症被试的研究极为缺乏。低功能孤独症患者可能具有更为典型的症状,针对他们的研究也许更能够反映孤独症的病因,因此,未来的研究应当尝试对低功能孤独症患者进行更为深入的研究。

3.4 进行基因、内分泌、脑结构的多层次综合研究

孤独症是一种受到基因、内分泌、脑结构多层次多因素综合影响的疾病。多种因素的综合作用可能才是孤独症发病的关键因素^[38]。目前的研究都仅仅着眼于单个因素,很少有研究去探讨各个因素之间的相互作用。未来的研究应当尝试对孤独症家庭和患病个体进行多方位的研究,以探明在整个疾病发生前和发生时,基因、神经内分泌、脑神经结构和环境在其中所起到的作用。

参 考 文 献

- 1 Baxter AJ, Brugha TS, Erskine HE, et al. The epidemiology and global burden of autism spectrum disorders. *Psychological Medicine*, 2015, 45(3): 601-613
- 2 Jensen CM, Steinhausen HC, Lauritsen MB. Time trends over 16 years in incidence-rates of autism spectrum disorders across the lifespan based on nationwide Danish register data. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 2014, 44(8): 1808-18
- 3 Harrop C, Gulsrud A, Kasari C. Does Gender Moderate Core Deficits in ASD? An Investigation into Restricted and Repetitive Behaviors in Girls and Boys with ASD. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 2015, 45(11): 3644-3655
- 4 田金来, 王丽英, 张向葵. 公立小学儿童孤独症谱系障碍患病率及其影响因素. *中国临床心理学杂志*, 2016, 24(2): 277-281+292
- 5 Frazier TW, Georgiades S, Bishop SL, et al. Behavioral and Cognitive Characteristics of Females and Males With Autism in the Simons Simplex Collection. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2014, 53(3): 329-340
- 6 Supekar K, Menon V. Sex differences in structural organization of motor systems and their dissociable links with repetitive/restricted behaviors in children with autism. *Molecular Autism*, 2015, 6: 50
- 7 张怡, 王建平, 徐慰, 等. 中国大学生自闭特征在共情和系统化上的差异. *中国临床心理学杂志*, 2014, 22(3): 462-465+489
- 8 Baron-Cohen S, Cassidy S, Auyeung B, et al. Attenuation of typical sex differences in 800 adults with autism vs. 3,900 controls. *PloS One*, 2014, 9(7): e102251

- 9 Shefcyk A. Count us in: Addressing gender disparities in autism research. *Autism: the International Journal of Research and Practice*, 2015, 19(2): 131-132
- 10 Lai MC, Lombardo MV, Auyeung B, et al. Sex/gender differences and autism: setting the scene for future research. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2015, 54(1): 11-24
- 11 Tao Y, Gao H, Ackerman B, et al. Evidence for contribution of common genetic variants within chromosome 8p21.2-8p21.1 to restricted and repetitive behaviors in autism spectrum disorders. *BMC Genomics*, 2016, 17(1): 163
- 12 Celestino-Soper PBS, Skinner C, Schroer R, et al. Deletions in chromosome 6p22.3-p24.3, including ATXN1, are associated with developmental delay and autism spectrum disorders. *Molecular Cytogenetics*, 2012, 5
- 13 Handrigan GR, Chitayat D, Lionel AC, et al. Deletions in 16q24.2 are associated with autism spectrum disorder, intellectual disability and congenital renal malformation. *Journal of Medical Genetics*, 2013, 50(3): 163-173
- 14 Jacquemont S, Coe BP, Hersch M, et al. A higher mutational burden in females supports a "female protective model" in neurodevelopmental disorders. *American Journal of Human Genetics*, 2014, 94(3): 415-425
- 15 Sato D, Lionel AC, Leblond CS, et al. SHANK1 Deletions in Males with Autism Spectrum Disorder. *American Journal of Human Genetics*, 2012, 90(5): 879-887
- 16 Werling DM, Geschwind DH. Recurrence rates provide evidence for sex-differential, familial genetic liability for autism spectrum disorders in multiplex families and twins. *Molecular Autism*, 2015, 6(1): 27
- 17 Gockley J, Willsey AJ, Dong S, et al. The female protective effect in autism spectrum disorder is not mediated by a single genetic locus. *Molecular Autism*, 2015, 6: 25
- 18 Mottron L, Duret P, Mueller S, et al. Sex differences in brain plasticity: a new hypothesis for sex ratio bias in autism. *Molecular Autism*, 2015, 6: 33
- 19 Lombardo MV, Ashwin E, Auyeung B, et al. Fetal testosterone influences sexually dimorphic gray matter in the human brain. *The Journal of Neuroscience: the Official Journal of the Society for Neuroscience*, 2012, 32(2): 674-80
- 20 Sex Differences in the Brain. New York, US: Oxford University Press, 2008
- 21 Knickmeyer R, Baron-Cohen S, Raggatt P, et al. Foetal testosterone, social relationships, and restricted interests in children. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 2005, 46(2): 198-210
- 22 Clarke TK, Lupton MK, Fernandez-Pujals AM, et al. Common polygenic risk for autism spectrum disorder(ASD) is associated with cognitive ability in the general population. *Molecular Psychiatry*, 2016, 21(3): 419-425
- 23 El-Baz F, Hamza RT, Ayad MS, et al. Hyperandrogenemia in male autistic children and adolescents: relation to disease severity. *International Journal of Adolescent Medicine and Health*, 2014, 26(1): 79-84
- 24 Bejerot S, Eriksson JM, Bonde S, et al. The extreme male brain revisited: gender coherence in adults with autism spectrum disorder. *The British Journal of Psychiatry: the Journal of Mental Science*, 2012, 201: 116-123
- 25 Lange N, Travers BG, Bigler ED, et al. Longitudinal volumetric brain changes in autism spectrum disorder ages 6-35 years. *Autism Research: Official Journal of the International Society for Autism Research*, 2015, 8(1): 82-93
- 26 Retico A, Giuliano A, Tancredi R, et al. The effect of gender on the neuroanatomy of children with autism spectrum disorders: a support vector machine case-control study. *Molecular Autism*, 2016, 7: 5
- 27 Lai MC, Lombardo MV, Suckling J, et al. Biological sex affects the neurobiology of autism. *Brain: a Journal of Neurology*, 2013, 136: 2799-2815
- 28 Beacher FD, Radulescu E, Minati L, et al. Sex differences and autism: brain function during verbal fluency and mental rotation. *PloS One*, 2012, 7(6): e38355
- 29 Kim JE, Lyoo IK, Estes AM, et al. Laterobasal Amygdalar Enlargement in 6- to 7- Year- Old Children With Autism Spectrum Disorder. *Archives of General Psychiatry*, 2010, 67(11): 1187-1197
- 30 Rice K, Viscomi B, Riggins T, et al. Amygdala volume linked to individual differences in mental state inference in early childhood and adulthood. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 2014, 8: 153-63
- 31 Dziobek I, Fleck S, Rogers K, et al. The 'amygdala theory of autism' revisited: linking structure to behavior. *Neuropsychologia*, 2006, 44(10): 1891-1899
- 32 刘宏艳, 葛列众. 面部表情识别对社会交往能力的影响作用. *中国临床心理学杂志*, 2014, 22(3): 413-417
- 33 Yang CF, Shah NM. Representing sex in the brain, one module at a time. *Neuron*, 2014, 82(2): 261-278
- 34 Cisternas CD, Tome K, Caeiro XE, et al. Sex chromosome complement determines sex differences in aromatase expression and regulation in the stria terminalis and anterior amygdala of the developing mouse brain. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2015, 414: 99-110
- 35 Halladay AK, Bishop S, Constantino JN, et al. Sex and gender differences in autism spectrum disorder: summarizing evidence gaps and identifying emerging areas of priority. *Molecular Autism*, 2015, 6: 36
- 36 Schaer M, Kochalka J, Padmanabhan A, et al. Sex differences in cortical volume and gyrification in autism. *Molecular Autism*, 2015, 6: 42
- 37 Messinger DS, Young GS, Webb SJ, et al. Early sex differences are not autism-specific: A Baby Siblings Research Consortium(BSRC) study. *Molecular Autism*, 2015, 6: 32
- 38 丁大为, 钟燕, 成新宁等. 应用行为分析训练对孤独症儿童生存质量的影响. *中国临床心理学杂志*, 2015, 23(3): 564-566