

神经免疫相关疾病孤独症谱系障碍的药物治疗与免疫疗法的研究进展

聂祖庆¹, 李斌², 曹霞^{1*}

(1. 昆明医科大学第二附属医院, 云南 昆明 650101; 2. 上海交通大学医学院 / 上海市免疫学研究所, 上海 200025)

[摘要] 孤独症谱系障碍 (autism spectrum disorder, ASD) 又称孤独症或自闭症。ASD 患病率的逐年上升, 给患者的家庭和社会带来了沉重负担。迄今为止 ASD 的发病机制尚不明确, 并且尚无有效的治疗药物。全球已有很多关于 ASD 成因的报道, 如遗传因素、免疫因素和环境因素等。其中免疫因素在神经发育、突触形成等过程中发挥重要作用。有很多研究表明在 ASD 中存在着多种免疫异常, 如自身抗体的出现、免疫细胞及细胞因子的异常和神经-免疫信号传递异常等, 这些异常通常与 ASD 患者的核心症状有关。综述了 ASD 的药物治疗及免疫治疗研究的最新进展, 以为 ASD 的治疗研究提供思路。

[关键词] 孤独症谱系障碍; 药物治疗; 免疫疗法

[中图分类号] R971.4

[文献标志码] A

[文章编号] 1001-5094 (2023) 04-0312-09

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.2023.04.007

Progress of Research on Drugs and Immunotherapy for Neuroimmune-Related Autism Spectrum Disorder

NIE Zuqing¹, LI Bin², CAO Xia¹

(1. The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650101, China; 2. Shanghai Jiao Tong University School of Medicine/ Shanghai Institute of Immunology, Shanghai 200025, China)

[Abstract] Autism spectrum disorder (ASD) is also known as autism. As the prevalence of ASD increases year by year, it poses a heavy burden on families and society. The pathogenesis of ASD is still unclear and there is still no effective therapy for it so far. A line of reports have shown different causes of ASD, including genetic factors, immune factors, environmental factors and so on, among which the immune factors play an important role in neural development and synaptic formation. Many studies have shown various immune abnormalities in ASD, such as the emergence of autoantibodies, abnormal immune cells and cytokines, and abnormal neuro-immune signal transmission, etc., which are usually related to the main symptoms of ASD patients. This article reviews the latest progress of drug therapy and immunotherapy for ASD, in an attempt to provide some insight for the treatment of ASD.

[Key words] autism spectrum disorder; drug therapy; immunotherapy

孤独症谱系障碍 (autism spectrum disorder, ASD) 又称孤独症或自闭症, 是儿童最常见的神经发育障碍性疾病之一, 主要表现为不同程度的社交障碍、

沟通困难、重复刻板的行为及狭隘的兴趣等^[1]。ASD 已成为儿童精神类致残的重要疾病, 无论对患者及其家庭还是对社会经济来说都产生了不小的负担^[2]。一些 ASD 患者通常会出现一定程度的神经炎症, 包括大脑特异性自身抗体水平增高、小胶质细胞激活以及包括 T 细胞或自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞增加等外周炎症反应^[3-6], 例如 Hacohen 等^[7]在 ASD 患儿的血液和脑脊液中发现了自身抗体。此外, DiStasio 等^[8]报道的 25 例死亡 ASD 患者的大部分脑区以及白质和灰质层出现了血管周围的多灶性淋巴细胞袖套状浸润改变 (袖套状浸润指

接受日期: 2021-12-23

项目资助: 国家自然科学基金 (No. 82060306), 云南省李斌专家工作站 (No. 2019IC034), 云南省医学领军人才培养计划 (No. L-2017014), 云南省科技计划项目-生物医药领域 (No. 202102AA10007), 云南省科技厅-昆明医科大学联合专项 (No. 202201AY070001-112)

*** 通信作者:** 曹霞, 教授, 博士生导师;

研究方向: 免疫炎症与中枢系统疾病;

Tel: 0871-63402203; **E-mail:** 1244815508@qq.com

血管周围淋巴细胞浸润: 在脑实质内, 血管充血, 内皮细胞肿胀, 周围有浆细胞、淋巴细胞及单核细胞浸润, 围绕血管呈环形排列的病理现象), 提示 ASD 患者中枢内存在慢性的炎症性改变, 特别是细胞毒性 T 细胞的异常。这些研究结果都提示神经免疫异常与 ASD 之间存在着一定的联系。

截至目前, ASD 的发病机制尚不明确, 美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 仅批准 2 款药物——利培酮及阿立哌唑用于 ASD 治疗, 但均不是针对社会交往缺陷核心症状 (主要表现为患儿回避目光接触、对人的声音缺乏兴趣和反应、对父母不产生依恋感、缺乏与同龄儿童交往或玩耍的兴趣、不会以适当的方式与同龄儿童交往等), 这给临床诊治带来了极大的困难。本文综述了 ASD 药物与免疫疗法相关研究进展, 以期为 ASD 的相关研究及临床治疗提供一定的依据及思路。

1 药物治疗

1.1 神经递质类药物

5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 是大脑发育过程中非常重要的神经递质之一, 5-HT 系统紊乱与自闭症的发生发展有密切联系^[9], 而选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs) 可阻断 5-HT 转运体, 增强 5-HT 的作用, 对焦虑障碍、抑郁症等精神疾病有重要治疗作用。在 SSRIs 治疗 ASD 的研究中, 芬氟拉明和西酞普兰治疗 ASD 患儿的研究结果显示, 治疗组和安慰剂组之间无显著差异, 且因有严重的副作用, 这 2 种药物并不被建议用于治疗 ASD^[10]。另外有研究显示使用小剂量氟西汀后, 患者的耶鲁-布朗强迫症量表 (Yale-Brown obsessive compulsive scale, Y-BOCS) 评估的重复行为有显著改善。对 6 名 ASD 患者的小型研究结果显示, 患者临床疗效总评量表 (clinical global impression, CGI) 评分有所改善^[10]。但尚无证据支持 5-HT 能药物在 ASD 儿童患者中的应用^[11]。

1.2 谷氨酸能药物

谷氨酸作为氨基酸神经递质, 是脑中主要的兴奋性神经递质, 在治疗精神疾病中的作用越来越受重视。

1.2.1 代谢型谷氨酸受体 5 拮抗剂 研究人员在前期的自闭症动物实验中发现代谢型谷氨酸受体 5 (metabotropic glutamate receptor 5, mGluR5) 水平升高^[12], mGluR5 拮抗剂可改善类似 ASD 症状的动物行为^[13]。基于这些发现, 起初 mGluR5 拮抗剂应用于脆性 X 综合征 (fragile X syndrome, FXS) 的治疗研究。但随后来自 2 项大型研究的结果未能证明其在主要终点中有任何疗效^[14]。相关研究者建议, 为了充分验证 mGluR5 理论, 还需要进一步在更年轻、治疗时间更长的人群中进行试验, 目前针对 mGluR5 在 ASD 中的应用价值的证据也存在疑问^[10]。

1.2.2 美金刚 美金刚是非竞争性的 N-甲基-D-天冬氨酸受体 (N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDA) 拮抗剂^[15]。对美金刚治疗 ASD 的小规模研究表明^[16], 在使用美金刚后 ASD 成年患者的语言功能、社会行为等有所改善。然而随后对 ASD 儿童患者的大规模短期随机对照的研究中, 并未证明美金刚在研究的主要或次要终点中有任何效果^[17]。但在长期开放标签的研究中发现美金刚对儿童患者的社交反应量表 (social responsiveness scale, SRS) 评分还是有所改善, 且药物安全性也较好^[18]。总的来说, 现有的证据并不支持美金刚的常规使用。

1.2.3 D-环丝氨酸 D-环丝氨酸是门冬氨酸受体甘氨酸位点的部分激动剂^[19]。最近一项针对 ASD 儿童患者的中型研究报告显示^[19], 在第 22 周 ASD 儿童患者中 D-环丝氨酸治疗组的 SRS 量表评分改善优于安慰剂组, 但在第 11 周时评估却没有效果。因此, 虽然存在治疗希望, 但目前的证据并不支持 D-环丝氨酸的常规使用。

1.3 非典型抗精神病药

1.3.1 利培酮 利培酮是选择性的单胺能拮抗剂, 对 5-HT₂ 受体、D₂ 受体、H₁ 受体、 α_1 及 α_2 受体亲和力高。其对其他受体亦有较弱的拮抗作用: 对 5-HT_{1C}, 5-HT_{1D} 和 5-HT_{1A} 受体有低到中度的亲和力, 对 D₁ 受体及氟哌啶醇敏感的 σ 受体亲和力弱, 对 M 受体或 β_1 及 β_2 受体没有亲和作用^[20]。美国 FDA 于 2006 年批准利培酮治疗 ASD 儿童患者的易怒、自残及攻击性行为。目前, 利培酮治疗 ASD 儿童多动症和破坏性行为的疗效得到随机对照试验的支持, 许多研究

均认为利培酮能很好地控制 ASD 儿童患者的多动、易怒等问题^[21-22]。然而利培酮所导致的食欲增加、体重增加、血清泌乳素增加以及心血管和神经系统的不良反应给临床治疗工作造成很大的困扰^[23]。

1.3.2 阿立哌唑 阿立哌唑作为新型抗精神病药, 是除利培酮之外由美国 FDA 于 2009 年批准用于治疗 6~17 岁 ASD 儿童患者易怒反应的药物。阿立哌唑通过部分激动多巴胺受体 D₂ 和 5-HT_{1A} 受体及拮抗 5-HT_{2A} 受体来产生作用^[24]。2021 年一项通过灵活剂量方案使用阿立哌唑以及另一项使用该药 3 个固定剂量组治疗 ASD 的荟萃分析显示^[25], 在阿立哌唑进行治疗后, 通过异常行为量表 (aberrant behavior checklist, ABC) 的评估, ASD 儿童患者的刻板、易怒和多动症状减少。阿立哌唑治疗也改善了 ASD 儿童患者生活质量评分中的情绪和认知功能, 但对社交功能和总分没有任何影响。阿立哌唑具有较好的安全性和耐受性, 但有一定的副作用, 主要包括呕吐、嗜睡、体重增加和疲劳。长期研究显示, 阿立哌唑与安慰剂维持治疗组在复发率方面并无显著差异, 提示在易激惹症状缓解并稳定一段时间后, 有必要对阿立哌唑的使用进行再次评估^[26]。

1.4 瘦素

瘦素是脂肪组织分泌的最相关因子之一, 其在能量稳态的平衡中具有重要的调节作用。瘦素一旦分泌进入血液循环, 就会进入中枢和外周神经系统, 通过结合和激活瘦素长型受体, 调节食欲、食物摄入量、骨量、基础代谢和生殖功能, 并对认知功能和免疫功能等有调节作用^[27]。除了大脑发育异常, ASD 儿童患者在发育的早期还表现出与脂质代谢异常相关的几个特征, 其中包括瘦素水平的异常增高^[28-29]。Raghavan 等^[30] 在一项纳入 822 名新生儿的前瞻性队列研究中发现那些在婴儿期体重增长很快的孩子, 早期瘦素水平较高, 日后被诊断为 ASD 的概率更大。随后在小鼠模型上探索了相关机制, 实验分别模拟胎儿生长受限 (产前环境) 和早产 (产后环境) 的状态, 前者瘦素水平低于正常值, 直接导致大脑发育缺乏瘦素的调节功能; 后者则反映出子鼠出生后快速且过度的瘦素水平升高, 导致机体产生瘦素抵抗, 这种抵抗使得子鼠在大脑发育的关键时期失

去了瘦素对大脑发育的调节功能, 对脑结构和回路造成了负面影响。研究显示, 早期瘦素缺乏可能导致自闭症行为和注意缺陷多动障碍 (attention deficit and hyperactive disorder, ADHD) 综合征, 产后瘦素的补充则能改善小鼠的自闭症行为^[31], 这可能是因为瘦素增加了 γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA) 能神经元突触的数量并提高了突触信息传递效率, 从而改善了自闭症样行为^[32]。提示瘦素未来可能成为 ASD 治疗的潜在靶点和生物标志物。

1.5 褪黑素

褪黑素 (melatonin, MLT) 是天然合成的激素, 主要由松果体分泌, 其参与行为和生理的调节过程, 包括睡眠和觉醒周期以及对季节变化的适应, 正常的 MLT 水平对认知和行为功能的发展至关重要^[33]。有研究发现褪黑素水平降低与 ASD 发病率升高有关^[34], 也有研究注意到了睡眠障碍与儿童 ASD 症状的严重程度有关^[35]。因此, 褪黑素被研究用于改善 ASD 患者的睡眠质量。虽然 MLT 并不是对所有存在睡眠障碍的 ASD 患者都有效, 但对部分患者的治疗效果令人满意, 例如睡眠模式、睡眠时长及日常行为得到了改善, 并且缓释型褪黑素总体较为安全^[36]。尽管褪黑素的长期效应、使用剂量标准及副作用还需要更多临床试验提供证明, 但其作为治疗 ASD 睡眠障碍的药物仍具有很大潜力。

1.6 催产素

催产素是由 9 个氨基酸组成的神经肽, 与哺乳动物的各种社会行为, 如社会依恋、择偶行为等有密切关系^[37]。研究显示这种神经肽的缺乏在与社交障碍相关的疾病如 ASD、社交恐惧症和精神分裂症等的发病机制中有潜在作用^[38]。有几项短期单剂量催产素治疗 ASD 的研究结果显示, 在使用催产素治疗后, ASD 患者的重复行为、注意力、面部识别表情和眼动测试等有所改善, 且通过功能磁共振成像 (functional magnetic resonance imaging, fMRI) 检测大脑区域活动, 观察到催产素治疗后的 ASD 患者大脑活动发生变化, 表明催产素可能通过增强神经回路功能从而改善了社交方面的核心症状; 但也有研究表明在使用催产素后 ASD 患者的核心症状改善不明显, 原因在于催产素的作用可能还受限于患者的

年龄、性别、受体基因型以及用药方式等^[39]。但无论如何, 催产素可能是 ASD 发生发展病理过程中的关键分子, 有望作为治疗 ASD 患者核心症状的药物。

1.7 布美他尼

布美他尼是经美国 FDA 批准的髓祥利尿剂, Lemonnier 等^[40]的研究结果初步证明了布美他尼对 ASD 的潜在治疗作用, 该研究显示, 在为期 3 个月的治疗期间, 布美他尼对 5 名婴儿的自闭症行为治疗有效。随后 Grandgeorge 等^[41]报道的布美他尼治疗年轻女性阿斯伯格综合征(属于 ASD)的案例提供了进一步的证据。之后的一项研究提供了布美他尼治疗 ASD 的概念验证结果及大脑功能成像数据, 这些数据提示 ASD 患者经布美他尼治疗后情绪感知能力得到改善^[42]。Dai 等^[43]在一项纳入 120 名 3~6 岁 ASD 儿童患者的随机双盲临床试验结果显示, 布美他尼治疗组与安慰剂组的儿童孤独症评定量表(childhood autism rating scale, CARS)评分总分存在差异且未出现明显的副作用。该研究还结合了磁共振波谱(magnetic resonance spectroscopy, mRS)测量技术对大脑内神经递质进行测定, 提示布美他尼治疗对大脑皮层的 GABA 有影响。近年在欧洲开展了 2 项布美他尼治疗 ASD 的 III 期临床试验^[44], 这 2 项研究共纳入 14 个国家的 422 名患者, 但随后负责这 2 项研究的制药公司 Servier 和 Neurochlore 宣布试验终止, 原因是经过 6 个月的临床试验, 2 个项目的实验组与对照组无明显差别, 但亦未出现明显的药物副作用。研究者推测后续的研究失败可能是因为布美他尼仅对某些亚型的 ASD 治疗有效。

2 免疫治疗

2.1 益生菌、益生元与粪菌移植

除了神经发育障碍的症状之外, 很多 ASD 患者还表现出胃肠道症状, 如腹泻、便秘, 尤其是腹痛, 并有越来越多的证据显示胃肠道症状可能会加剧 ASD 患者的行为问题^[45]。近几年研究的热点——“微生物-肠-脑”(“microbiota-gut-brain”, MGB)轴也揭示了肠道微生物与 ASD 的病理生理关系。有 4 项随机双盲对照试验显示益生菌组与对照组患者在行为问题与症状的严重程度无显著性差异^[46]。

Liu 等^[47]在更高质量的研究设计及适当的样本量下开展了一项针对益生菌 PS128 的研究, 结果显示益生菌组与对照组的整体行为学评估并未出现显著差异, 但进一步按年龄分层分析发现 7~12 岁的 ASD 患者在接受益生菌 PS128 治疗后, 焦虑、注意力不集中和多动症等症状有所改善。其他的非随机对照研究结果显示在益生菌治疗后患者的孤独症治疗评估量表(autism treatment evaluation checklist, ATEC)评分出现了显著的改善^[48]。但相较于随机对照试验, 这些研究提供的证据质量较低。有 2 项关于粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)的研究显示^[49-50], 在治疗后症状严重程度、社交技能缺陷、易怒、多动、嗜睡、刻板印象和异常的言语等获得改善。但关于 FMT 的广泛应用还存在诸多挑战与风险, 例如粪菌的制备安全性、患者的依从性以及长期使用对宿主免疫功能影响的不确定性等。目前来看, 益生菌、益生元及 FMT 对 ASD 的治疗效果仍有限, 不过利用益生菌等治疗改善 ASD 患者的胃肠道问题, 通过缓解共病从而在一定程度上减轻患者的核心症状可能也是潜在的辅助治疗手段。

2.2 干细胞疗法

干细胞治疗 ASD 是基于 ASD 患者的免疫功能紊乱及干细胞在免疫系统中的调节作用, 例如干细胞通过抑制免疫炎症反应, 保护或修复受损的神经元等来发挥作用^[51]。目前干细胞疗法中采用的干细胞主要来自脐带血、间充质干细胞, 也有少数来自自体骨髓。在 2020 年的一项个案报道中, ASD 患者接受了鞘内自体骨髓单核细胞移植和神经康复治疗, 治疗后患者的吉列姆自闭症评定量表-2(Gilliam autism rating scale-2, GARS-2)中的“刻板行为”“社交互动”“语言交流”3 份量表评估得分及自闭症指数都获得了改善^[52]。几项单臂开放标签的研究结果显示, 细胞产品对受试者相对安全可靠, 但仅有少数受试者出现部分的症状改善^[53-54]。在 2 项随机对照的研究中, 其中一项研究将受试者随机分为 3 组, 第 1 组 14 名受试者, 通过静脉及鞘内注射脐带血单个核细胞进行治疗, 第 2 组 9 名受试者同样通过静脉及鞘内注射的方式使用脐带血单个核细胞和骨髓间充质干细胞进行治疗。在治疗 6 个月后, 相

较于安慰剂组和其他单一治疗组, 使用脐带血单个核细胞及骨髓间充质干细胞的联合用药组的 CARS 和 CGI 量表评分出现了改善^[55]。而在另一项近年发表的研究结果中^[56], 180 名 2~7 岁的 ASD 儿童患者被随机分为 3 组, 分别接受异体脐带干细胞、自体脐带干细胞及安慰剂治疗, 治疗 6 个月后结果显示受试者对注射脐带干细胞耐受性良好, 但治疗组与安慰剂组的主要终点和次要终点并无差异, 治疗后仅在无智力残障的受试者中表现出沟通技能的提升、眼动测试以及脑电图 (electroencephalogram, EEG) 结果的改善。这些研究都有一定的局限性, 例如样本量小、无对照、入组患者不均衡等, 可能在一定程度上造成了结果的偏倚和主观。总的来说, 神经系统发育障碍的细胞疗法还处于起步阶段, 还有更多的机制需了解, 需要更多的高质量临床试验的证据来支持。

2.3 静脉注射免疫球蛋白

静脉注射免疫球蛋白 (intravenous immunoglobulin, IVIG) 是可以调节免疫能力的被动免疫疗法, IVIG 常用于伴随免疫系统异常激活的神经系统疾病, 例如急性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病、多发性硬化症等^[57]。IVIG 治疗 ASD 也是基于 ASD 患者的免疫功能紊乱, 特别是体液免疫异常。在一项前瞻性对照研究中^[58], 78 例有叶酸基因缺陷或免疫功能障碍的 ASD 患儿接受了每个月剂量为 $2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的 IVIG 治疗, 另外 32 名 ASD 患儿作为对照组进行标准治疗, 为期 6 个月。结果显示, 经过 IVIG 治疗后, “完全消除 ASD 的表型” 的有 21 例 (27%), “显著改善” 33 例 (42%), 另外 23 例 (29%) 有轻度至中度改善。总体而言, 77 人 (99%) 的情况有所改善。此外, 29 名合并癫痫的患者癫痫发作得到改善, 49 名患者胃肠道症状得到改善。在另一项持续 30 周的开放标签试验中, 14 名免疫异常的 ASD 患儿接受 10 次剂量为 $1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的 IVIG 治疗。结果与基线相比, 患者的临床总体印象-严重程度量表 (clinical global impressions-severity, CGI-S) 总分、临床总体印象-改善量表 (clinical global impressions-improvement, CGI-I) 总分、SRS 总分等有显著改善。与该项研究类似的另一项研究显示, 31 名脑自

身抗体阳性的 ASD 患者接受 IVIG 治疗后, 患者在 SRS 总分、认知和言语行为子量表、ABC 总分、易怒、嗜睡、多动和言语不当等子量表上均有显著改善^[59]。有报道显示在使用 IVIG 治疗后, 患者的炎性细胞因子如白细胞介素 (interleukin, IL) -6, IL-12, IL-23 等的表达量下降, 抑炎因子转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 表达量上升^[60]。另几项研究结果显示, 在接受 IVIG 治疗后, 患者除量表评分获得改善外, 其受到机会性感染的概率也有所下降, 但在停止使用 IVIG 一段时间后, 这种改善立即消失^[61]。同时其他个案报道, 在几例合并脱髓鞘神经病变的 ASD 中使用 IVIG 治疗后, 患者神经病变减轻但自闭症的症状并未获得改善^[62-63]。总的来说, IVIG 似乎对许多 ASD 患儿有效, 尤其是对那些有明确免疫问题的患儿似乎疗效更佳, 并且其通常具有良好的耐受性和较少的不良反应。然而, 这些使用 IVIG 作为 ASD 常规治疗的证据质量仍然欠佳, 原因在于许多研究表现出偏差, 包括缺乏随机化、缺乏偏倚的检测以及研究中容易失去患者的随访等。因此, 需要更多的样本量及高质量的临床试验来验证 IVIG 的有效性。此外, IVIG 高昂的治疗费用也是其成为常规治疗手段存在的挑战。

3 其他新药或疗法

Xu 等^[64]通过弓形虫可溶性速殖子抗原 (soluble tachyzoite antigen, STAg) 诱导的母体免疫激活 (maternal immune activation, MIA) 建立了同时具有免疫功能异常及自闭症样行为的小鼠模型, 其子代鼠存在外周及中枢神经免疫异常, 且异常的 CD4^+ T 细胞谱系与部分自闭症患者高度一致, 同时子代小鼠具有自闭症核心症状。该研究通过过继输注高活性的调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg), 在趋化因子 (C-C 基元) 配体 22 [chemokine (C-C motif) ligand 22, CCL22] 的作用下迁入脑内, 并通过程序性死亡受体-1 (programmed death-1, PD-1), IL-10 等细胞因子调节大脑神经功能, 从而改善小鼠自闭症样行为, 这一研究为未来工程化改造 Treg 治疗 ASD 奠定了基础。2018 年美国 FDA 授予罗氏公司开发的后叶加压素 1a (vasopressin 1a, V1a)

受体拮抗剂 balovaptan 治疗 ASD 的“突破性药物资格”^[65]。该药物通过拮抗 V1a 受体显示出其提高 ASD 患者社交能力的潜力, 但随后罗氏公司终止了该药物的 III 期临床试验, 原因可能是该药物的 II 期临床试验结果的有效性不足以支持继续开展 III 期临床试验, 但罗氏公司依然有其他针对 ASD 的专利以及在研药物^[66]。此外, 诺华公司与基因编辑技术公司 Sangamo Therapeutics 合作开发出治疗 ASD 的锌指蛋白基因编辑疗法, Yamo 制药公司的用于缓解 ASD 患者社交障碍和沟通障碍的酪氨酸羟化酶抑制药 L1-79 也已获得美国 FDA 的快速通道认定, 这些新疗法与新药物未来都可能具有治疗 ASD 的潜力^[67]。

4 结语

孤独症是终生的发育障碍, 迄今为止没有有效

的治疗措施。目前仅有阿立哌唑和利培酮被批准用于治疗孤独症的易怒症状, 其他的治疗药物仍处于研究阶段, 虽然孤独症患者表现出相似的核心症状, 但遗传、免疫、环境和代谢等因素可能会单独或共同作用产生不同亚型的孤独症。这些亚型可能存在不同的生物学表现或不同的治疗靶点, 例如很多孤独症患者携带的突变基因也具有调控免疫功能的作用, 这些基因在神经系统和免疫系统中有双重作用, 鉴于孤独症发病机制的复杂性, 仅从某一方面或某一角度对孤独症进行治疗可能是不够的。因此, 准确鉴别不同亚型的孤独症, 并根据亚型不同靶点制定相应的治疗方案应该是未来孤独症治疗的方向。总而言之, 对于孤独症的治疗应该是多方面的, 甚至是个体化的, 因此除了需要更多高质量的临床试验提供证据外还要依赖于对孤独症发病机制和生物标志物的进一步深入探索。

[参考文献]

- [1] Coury D L. DSM-5 and autism spectrum disorders: implications for families and clinicians[J]. *J Dev Behav Pediatr*, 2013, 34(7):494-496.
- [2] Buescher A V, Cidav Z, Knapp M, et al. Costs of autism spectrum disorders in the United Kingdom and the United States[J]. *JAMA Pediatr*, 2014, 168(8): 721-728.
- [3] Masi A, Glozier N, Dale R, et al. The immune system, cytokines, and biomarkers in autism spectrum disorder[J]. *Neurosci Bull*, 2017, 33(2): 194-204.
- [4] Mead J, Ashwood P. Evidence supporting an altered immune response in ASD[J]. *Immunol Lett*, 2015, 163(1): 49-55.
- [5] Meltzer A, Van de Water J. The role of the immune system in autism spectrum disorder[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2017, 42(1): 284-298.
- [6] Ormstad H, Bryn V, Saugstad O D, et al. Role of the immune system in autism spectrum disorders (ASD)[J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2018, 17(7): 489-495.
- [7] Hacoen Y, Wright S, Gadian J, et al. N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antibodies encephalitis mimicking an autistic regression[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2016, 58(10): 1092-1094.
- [8] DiStasio M M, Nagakura I, Nadler M J, et al. T lymphocytes and cytotoxic astrocyte blebs correlate across autism brains[J]. *Ann Neurol*, 2019, 86(6): 885-898.
- [9] 雷蕾, 陈茉弦, 成熟, 等. 5-羟色胺与自闭症发生的关系研究进展[J]. *山东医药*, 2018, 58(11): 108-110.
- [10] Howes O D, Rogdaki M, Findon J L, et al. Autism spectrum disorder: consensus guidelines on assessment, treatment and research from the British association for psychopharmacology[J]. *J Psychopharmacol*, 2018, 32(1): 3-29.
- [11] Williams K, Brignell A, Randall M, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for autism spectrum disorders (ASD) [J/OL]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013(8): CD004677[2021-12-23]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23959778/>. DOI: 10.1002/14651858.CD004677.pub3.
- [12] Dölen G, Bear M F. Role for metabotropic glutamate receptor 5 (mGluR5) in the pathogenesis of fragile X syndrome[J]. *J Physiol*, 2008, 586(6): 1503-1508.
- [13] Silverman J L, Tolu S S, Barkan C L, et al. Repetitive self-grooming behavior in the BTBR mouse model of autism is blocked by the mGluR5 antagonist MPEP[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2010, 35(4): 976-989.
- [14] Berry-Kravis E, Des Portes V, Hagerman R, et al. Mavoglurant in fragile X syndrome: results of two randomized, double-blind, placebo-

- controlled trials[J/OL]. *Sci Transl Med*, 2016, 8(321): 321ra5[2021-12-23]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26764156/>. DOI: 10.1126/scitranslmed.aab4109.
- [15] Parsons C G, Stöffler A, Danysz W. Memantine: a NMDA receptor antagonist that improves memory by restoration of homeostasis in the glutamatergic system—too little activation is bad, too much is even worse[J]. *Neuropharmacology*, 2007, 53(6): 699–723.
- [16] Chez M G, Burton Q, Dowling T, et al. Memantine as adjunctive therapy in children diagnosed with autistic spectrum disorders: an observation of initial clinical response and maintenance tolerability[J]. *J Child Neurol*, 2007, 22(5): 574–579.
- [17] Hardan A Y, Hendren R L, Aman M G, et al. Efficacy and safety of memantine in children with autism spectrum disorder: results from three phase 2 multicenter studies[J]. *Autism*, 2019, 23(8): 2096–2111.
- [18] Aman M G, Findling R L, Hardan A Y, et al. Safety and efficacy of memantine in children with autism: randomized, placebo-controlled study and open-label extension[J]. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2017, 27(5): 403–412.
- [19] Wink L K, Minshawi N F, Shaffer R C, et al. D-Cycloserine enhances durability of social skills training in autism spectrum disorder[J/OL]. *Mol Autism*, 2017, 8: 2[2021-12-23]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28138381/>. DOI: 10.1186/s13229-017-0116-1.
- [20] 李国胜, 严明. 精神科常用药物手册 [M]. 天津: 天津科学技术出版社, 2009.
- [21] Kent J M, Hough D, Singh J, et al. An open-label extension study of the safety and efficacy of risperidone in children and adolescents with autistic disorder[J]. *J Child Adol Psychop*, 2013, 23(10): 676–686.
- [22] Malek M, Ashraf-Ganjouei A, Moradi K, et al. Prednisolone as adjunctive treatment to risperidone in children with regressive type of autism spectrum disorder: a randomized, placebo-controlled trial[J]. *Clin Neuropharmacol*, 2020, 43(2): 39–45.
- [23] DeVane C L, Charles J M, Abramson R K, et al. Pharmacotherapy of autism spectrum disorder: results from the randomized BAART clinical trial[J]. *Pharmacotherapy*, 2019, 39(6): 626–635.
- [24] Casey A B, Canal C E. Classics in chemical neuroscience: aripiprazole[J]. *ACS Chem Neurosci*, 2017, 8(6): 1135–1146.
- [25] Rodrigues R, Lai M C, Beswick A, et al. Practitioner review: pharmacological treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in children and youth with autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Child Psychol Psychiatry*, 2021, 62(6): 680–700.
- [26] Hirsch L E, Pringsheim T. Aripiprazole for autism spectrum disorders (ASD)[J/OL]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016(6): CD009043[2021-12-23]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27344135/>. DOI: 10.1002/14651858.CD009043.pub3.
- [27] Abella V, Scotece M, Conde J, et al. Leptin in the interplay of inflammation, metabolism and immune system disorders[J/OL]. *Nat Rev Rheumatol*, 2017, 13(2): 100–109.
- [28] Ashwood P, Kwong C, Hansen R, et al. Brief report: plasma leptin levels are elevated in autism: association with early onset phenotype?[J]. *J Autism Dev Disord*, 2008, 38(1): 169–175.
- [29] Bardi P, de Lalla A, Ceccatelli L, et al. Variations of plasma leptin and adiponectin levels in autistic patients[J]. *Neurosci Lett*, 2010, 479(1): 54–57.
- [30] Raghavan R, Zuckerman B, Hong X, et al. Fetal and infancy growth pattern, cord and early childhood plasma leptin, and development of autism spectrum disorder in the boston birth cohort[J]. *Autism Res*, 2018, 11(10): 1416–1431.
- [31] Meyer L R, Zhu V, Miller A, et al. Growth restriction, leptin, and the programming of adult behavior in mice[J/OL]. *Behav Brain Res*, 2014, 275: 131–135[2021-12-23]. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.08.054>.
- [32] Sahin G S, Luis Rodriguez-Llamas J, Dillon C, et al. Leptin increases GABAergic synaptogenesis through the Rho guanine exchange factor β -PIX in developing hippocampal neurons[J/OL]. *Sci Signal*, 2021, 14(683): eabe4111[2021-12-23]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34006608/>. DOI: 10.1126/scisignal.abe4111.
- [33] Dmitrzak-Weglaz M, Reszka E. Pathophysiology of depression: molecular regulation of melatonin homeostasis—current status[J]. *Neuropsychobiology*, 2017, 76(3): 117–129.
- [34] Braam W, Ehrhart F, Maas A, et al. Low maternal melatonin level increases autism spectrum disorder risk in children[J/OL]. *Res Dev Disabil*, 2018, 82: 79–89[2021-12-23]. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2018.02.017>.
- [35] Sikora D M, Johnson K, Clemons T, et al. The relationship between sleep problems and daytime behavior in children of different ages with autism spectrum disorders[J/OL]. *Pediatrics*, 2012, 130 (Supplement_2): S83–S90.

- [36] Rzepka-Migut B, Paprocka J. Efficacy and safety of melatonin treatment in children with autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder—a review of the literature[J/OL]. *Brain Sci*, 2020, 10(4):219 [2021-12-23]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32272607/>. DOI: 10.3390/brainsci10040219.
- [37] Donaldson Z R, Young L J. Oxytocin, vasopressin, and the neurogenetics of sociality[J]. *Science*, 2008, 322(5903): 900–904.
- [38] Meyer-Lindenberg A, Domes G, Kirsch P, et al. Oxytocin and vasopressin in the human brain: social neuropeptides for translational medicine[J/OL]. *Nat Rev Neurosci*, 2011, 12(9): 524–538.
- [39] Yamasue H, Domes G. Oxytocin and autism spectrum disorders[J/OL]. *Curr Top Behav Neurosci*, 2018, 35: 449–465[2021-12-23]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28766270/>. DOI: 10.1007/7854_2017_24.
- [40] Lemonnier E, Ben-Ari Y. The diuretic bumetanide decreases autistic behaviour in five infants treated during 3 months with no side effects[J]. *Acta Paediatr*, 2010, 99(12): 1885–1888.
- [41] Grandgeorge M, Lemonnier E, Degrez C, et al. The effect of bumetanide treatment on the sensory behaviours of a young girl with Asperger syndrome[J/OL]. *BMJ Case Rep*, 2014: bcr2013202092 [2021-12-23]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24488662/>. DOI: 10.1136/bcr-2013-202092.
- [42] Hadjikhani N, Zürcher N R, Rogier O, et al. Improving emotional face perception in autism with diuretic bumetanide: a proof-of-concept behavioral and functional brain imaging pilot study[J]. *Autism*, 2015, 19(2): 149–157.
- [43] Dai Y, Zhang L L, Yu J H, et al. Improved symptoms following bumetanide treatment in children aged 3 to 6 years with autism spectrum disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Sci Bull*, 2021, 66(15): 1591–1598.
- [44] Crutel V, Lambert E, Penelaud P F, et al. Bumetanide oral liquid formulation for the treatment of children and adolescents with autism spectrum disorder: design of two phase 3 studies (SIGN Trials)[J]. *J Autism Dev Disord*, 2021, 51(8): 2959–2972.
- [45] Ferguson B J, Dovgan K, Takahashi N, et al. The relationship among gastrointestinal symptoms, problem behaviors, and internalizing symptoms in children and adolescents with autism spectrum disorder[J/OL]. *Front Psychiatry*, 2019, 10: 194[2021-12-23]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31024357/>. DOI: 10.3389/fpsy.2019.00194.
- [46] Tan Q, Orsso C E, Deehan E C, et al. Probiotics, prebiotics, synbiotics, and fecal microbiota transplantation in the treatment of behavioral symptoms of autism spectrum disorder: a systematic review[J]. *Autism Res*, 2021, 14(9): 1820–1836.
- [47] Liu Y W, Liong M T, Chung Y E, et al. Effects of *Lactobacillus plantarum* PS128 on children with autism spectrum disorder in Taiwan: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J/OL]. *Nutrients*, 2019, 11(4): 820 [2021-12-23]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30979038/>. DOI: 10.3390/nu11040820.
- [48] Niu M, Li Q, Zhang J, et al. Characterization of intestinal microbiota and probiotics treatment in children with autism spectrum disorders in China[J/OL]. *Front Neurol*, 2019, 10: 1084 [2021-12-23]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31749754/>. DOI: 10.3389/fneur.2019.01084.
- [49] Kang D W, Adams J B, Coleman D M, et al. Long-term benefit of microbiota transfer therapy on autism symptoms and gut microbiota[J/OL]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 5821[2021-12-23]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30967657/>. DOI: 10.1038/s41598-019-42183-0.
- [50] Kang D W, Adams J B, Gregory A C, et al. Microbiota transfer therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study[J/OL]. *Microbiome*, 2017, 5(1): 10[2021-12-23]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28122648/>. DOI: 10.1186/s40168-016-0225-7.
- [51] Gesundheit B, Ashwood P, Keating A, et al. Therapeutic properties of mesenchymal stem cells for autism spectrum disorders[J]. *Med Hypotheses*, 2015, 84(3): 169–177.
- [52] Maric D M, Papic V, Radomir M, et al. Autism treatment with stem cells: a case report[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(15): 8075–8080.
- [53] Dawson G, Sun J M, Davlantis K S, et al. Autologous cord blood infusions are safe and feasible in young children with autism spectrum disorder: results of a single-center phase 1 open-label trial[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2017, 6(5): 1332–1339.
- [54] Sun J M, Dawson G, Franz L, et al. Infusion of human umbilical cord tissue mesenchymal stromal cells in children with autism spectrum disorder[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2020, 9(10): 1137–1146.
- [55] Lv Y T, Zhang Y, Liu M, et al. Transplantation of human cord blood mononuclear cells and umbilical cord-derived mesenchymal stem

- cells in autism[J/OL]. *J Transl Med*, 2013, 11: 196[2021-12-23]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23978163/>. DOI: 10.1186/1479-5876-11-196.
- [56] Dawson G, Sun J M, Baker J, *et al*. A phase 2 randomized clinical trial of the safety and efficacy of intravenous umbilical cord blood infusion for treatment of children with autism spectrum disorder[J/OL]. *J Pediatr*, 2020, 222: 164-173. e5[2021-12-23]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32444220/>. DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.03.011.
- [57] 王锁彬, 贾建平. 静脉滴注免疫球蛋白在神经系统疾病中的应用[J]. *北京医学*, 2006(10): 622-624.
- [58] Maltsev D V, Yevtushenko S K. High-dose intravenous immunoglobulin therapy efficiency in children with autism spectrum disorders associated with genetic deficiency of folate cycle enzymes[J/OL]. *Int Neurol J*, 2016: 35[2021-12-23]. <https://inj.zaslavsky.com.ua/index.php/journal/article/view/410>. DOI:10.22141/2224-0713.2.80.2016.74004.
- [59] Melamed I R, Heffron M, Testori A, *et al*. A pilot study of high-dose intravenous immunoglobulin 5% for autism: impact on autism spectrum and markers of neuroinflammation[J]. *Autism Res*, 2018, 11(3): 421-433.
- [60] Jyonouchi H, Geng L, Kapoor S, *et al*. Characterization of children with autism spectrum disorders (ASD) requiring intravenous immunoglobulin (IVIG) for specific polysaccharide antibody deficiency (SPAD)/hypogammaglobulinemia – distinct patterns of cytokine production and gene expression profiles[J/OL]. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 127(2): AB231[2021-12-23]. <http://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.12.920>.
- [61] Rossignol Daniel A, Frye Richard E. A systematic review and meta-analysis of immunoglobulin G abnormalities and the therapeutic use of intravenous immunoglobulins (IVIG) in autism spectrum disorder[J/OL]. *J Pers Med*, 2021, 11(6): 488 [2021-12-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8229039/>. DOI: 10.3390/jpm11060488.
- [62] Kamata A, Muramatsu K, Sawaura N, *et al*. Demyelinating neuropathy in a 6-year-old girl with autism spectrum disorder[J]. *Pediatr Int*, 2017, 59(8): 951-954.
- [63] Xu Z, Prasad K, Yeo T. Progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus in an intellectually disabled patient mimicking neuroleptic malignant syndrome[J]. *J Mov Disord*, 2017, 10(2): 99-101.
- [64] Xu Z, Zhang X, Chang H, *et al*. Rescue of maternal immune activation-induced behavioral abnormalities in adult mouse offspring by pathogen-activated maternal Treg cells[J]. *Nat Neurosci*, 2021, 24(6): 818-830.
- [65] Selina McKee. Roche investor update: breakthrough status for Roche's autism drug[EB/OL]. (2018-01-30)[2021-12-23]. https://www.pharmatimes.com/news/breakthrough_status_for_roches_autism_drug_1219357.
- [66] 邓丽娟, 张铮, 杨倩, 等. 自闭症治疗药物的中国专利状况分析[J]. *中国当代医药*, 2018, 25(24): 26-29.
- [67] Rothman J, Bartky E J, Halas F P. Effect of L1-79 on core symptoms of autism spectrum disorder: a case series[J]. *Clin Ther*, 2019, 41(10): 1972-1981.



【专家介绍】曹霞: 医学博士, 教授, 博士研究生导师, 现任昆明医科大学第二附属医院科技教育处处长兼中心实验室负责人, 从事免疫学教学、科研工作 24 年, 主持国家自然科学基金 3 项; 省级科研项目 7 项; 发表论文 30 余篇, 第一作者及通信作者 19 篇, 其中 SCI 文章 10 篇, 核心期刊 13 篇。任中国免疫学会全国委员、云南省医学会科学普及分会主任委员、云南省医师协会科学普及分会主任委员、云南省医学会医学细胞生物学会副主任委员。获得科技部“2018 年全国科普讲解大赛”三等奖、科技部“2018 年全国优秀科普讲解人员”称号、2017 年中国康复医学会科学技术进步三等奖、2015 年云南省卫生科技成果奖三等奖、2014 年云南省科学技术奖三等奖。2015 年被评为云南省中青年学术技术带头后备人才; 2018 年被评为云南省卫生系统领军人才。