



探索自闭症的起源

——新研究纵览



关

于疾病病因的研究通常不大可能引起强烈关注的话题。然而近年来对于自闭症病因的探讨在科学家和大众中所激起的热情和分歧却是没有一种疾病可以相比的。激烈的论战甚至已经吸引了媒体的普遍关注，包括《华尔街报》(The Wall Street Journal)、《哥伦比亚新闻评论》(Columbia Journalism Review)和《连线》(Wired)等。看似不可能引发医学争论的一个话题，为什么会引发如此激烈的讨论呢？

在这场激烈的争论中，我们看到的是日益增多的孩子被诊断为自闭症谱群疾病(ASDs)。ASDs中最严重的即是自闭症异常患者(通常简称自闭症)，另外还包括Asperger综合症和更为少见的童年瓦解性障碍。据美国2003年8月发表在《自闭症和发育障碍》(Journal of Autism and

Developmental Disorders)上的一篇报道，十年间在美国被诊断为ASDs的儿童几乎增加了10倍，从二十世纪80年代时的4~5个/万增长到90年代的30~60个/万。2006年5月5日《发病率和死亡率周报》(Morbidity and Mortality Weekly Report)期的一篇报道则描述了2003到2004年期间父母双亲的调查结果，显示自闭症患儿达到55~57个/万(编辑注：鉴于调查的性质，患有其他类型ASDs患儿的父母可

能也把他们的孩子上报为自闭症)。

一些科学家认为，公众对ASDs的认识增加和诊断标准的改变导致了这种疾病明显增加，而真正的患病率则可能一直保持稳定。其他一些科学家则持不同意见。而哥伦比亚大学神经解剖及神经生物学教授W. Ian Lipkin认为：“患病率没有增长的结论还下得太早，至今尚没有一项研究可以明确回答这一问题。”

对于患病率的探讨又进一步提出了关于ASDs病因的疑问。如果发病

率真的在增长，那么很有可能是环境因素的改变所致。这进一步导致了科学家分为相互对立的两派，他们在病因学中遗传和环境因素两者的相对重要性问题上无法达成共识。

看来单单回答患病率的问题并不能平息这场论战。Lipkin认为，即使自闭症的患病率保持稳定，但仍不能排除环境因素致病的可能性。因为毕竟对于引发自闭症的机制，究竟是环境因素还是遗传因素，我们知之甚少。

加州大学戴维斯分校流行病学教授 Irva Hertz-Picciotto认为，到目前为止，对于自闭症的研究很大程度上是属于心理学的范畴。在过去的数十年，研究其行为特征和研发可靠的诊断仪器一直是研究的主要领域。

确实，关于ASDs症状的研究已经很全面，ASDs通常在3岁之前发病，社交冷漠、刻板重复、过分焦虑的行为和沟通的障碍是其主要症状。然而关注引发这些症状原因的研究却很少。

《精神发育迟缓和发育低下研究综述》(Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews)杂志1998年春刊登的一篇文章中报道，上世纪70年代的一些调查发现单卵双生子比双卵双生子有更高的同病率。这些研究表明自闭症的发病存在明显的遗传基础，但是关于引发自闭症的相关基因却还未确定。并且，单卵双生子的同病率也并非100%，那也即是说至少一些病例是由于环境因素或外部因素导致的。

已经证实一些病例与环境因素的刺激有关。包括出生前暴露于化学物质如反应停、丙戊酸，还有一些病原体如风疹病毒、流感病毒。然而即使这样，单卵双生子的同病率仍旧并非100%，从而进一步显示在化学物质和环境因素联合诱导下遗传易感性也是一个必不可少的因素。

诸如此类的一些提示促使科学家开始重新考虑ASDs的研究策略。哈佛医学院的儿童神经学家 Martha Herbert和她的同事已经将基因组学的研究方法应用于鉴别在ASDs中起关键作用的环境易感性基因。

Herbert认为，当你意识到我们在自闭症患者大脑中所看到的普遍改变，有可能同时还伴有或导致身体其他部位(比如免疫系统)的改变，而这些改变很可能是环境因素诱发，那么你就会寻找方法从更大范围考虑基因易感性了，而这绝不仅仅是脑部的基因。

一些新的流行病学研究也在就此探索基因和环境的交互作用。一位流行病学专家，美国CDC资助的自闭症研究项目主管 Diana Schendel认为，这些积极主动的研究探索将会有助于发现很多可能导致发病的原因，包括基因和环境因素在不同的儿童亚群中引发的障碍。

其中的一些项目已经在进行中，而另外的一些也将会很快启动。然而，相关的所有科学家都认为他们的研究最终会为我们渴望解决的问题提供一些答案。

儿童自闭症的遗传与环境风险性项目(CHARGE)

CHARGE(儿童自闭症的遗传与环境风险性)项目在目前的ASD大型流行病学研究中是独一无二的，它主要关注自闭症，并强调环境因素，包括食品、消费品、空气中一系列化学物质，还有一些感染和医源性暴露等所有可能相关因素。这项研究由NIH资助。

CHARGE是以人群为基础的病例对照研究，以2~5岁的自闭症患儿为病例组，年龄匹配的健康儿童为对照，CHARGE的主要研究者Hertz-



Picciotto说：“由于加州地区儿童发育服务机构（这是一个非盈利合作中心，主要协调健康服务部门间工作以及帮助有发育缺陷的人群）的大力帮助，我们才能在特定时间和地区内收集到大量的新近诊断的自闭症患儿资料，同时我们也在此时间和地区内收集非患病儿童的资料，以便从两组人群中进行抽样。”

这个项目始于2002年，以招募1000~2000名儿童为目标，一半的儿童作为自闭症病例组，而另外一半将会分为两组对照，第一组对照为发育迟缓儿童（但不是自闭症），第二组对照为从正常人群中选出的无发育障碍的儿童。

这项病例对照研究设计的优点是科学家能收集很多病例，而相比队列研究，在假定患病率条件下，为获得同样多的病例，研究者就需要相当大的样本量。

Hertz-Picciotto希望到2006年8月，第一期资助结束时能收集到大约700名儿童。她说：“我已经申请了第二个五年研究经费，希望在二期研究中能收集约900名儿童，那么就会有1600名儿童参加此项研究了。”

CHARGE关注出生前和儿童早期阶段可能

的暴露因素，很多相关的数据将会通过对父母全面调查获得，然而Hertz-Picciotto承认这并不是一个调查暴露的最好的方法。她认为：“你问他们问题，他们的回答很可能带着某种感情色彩，因为他们知道他们孩子的状况（患病还是非患病）。他们很可能会花很长时间去思考孩子可能做了什么，可能有哪些做错了，还有可能会预先考虑一些可能会导致疾病的因素。总之他们提供的答案很有可能不客观。”这些由于诊断后调查获得的信息产生的问题被认为是回顾性研究的一大缺点。

科学家们正在通过调查每个孩子的医院出生记录和母亲在怀孕和分娩时的记录（每日的产科护理记录的客观数据）来解决上述问题。他们还收集了一些血、尿和头发样本进行实验室分析。

这项研究已经提供了一些有趣的结果。Hertz-Picciotto说：“我们发现自闭症患儿的免疫系统处于较低水平。这是一个很重要的证据。可能一些引起自闭症的因素也阻断了免疫系统，又可能免疫系统阻断了神经发育，从而导致出生前或出生后儿童早期阶段大脑环路中的一些物质失去平衡。”

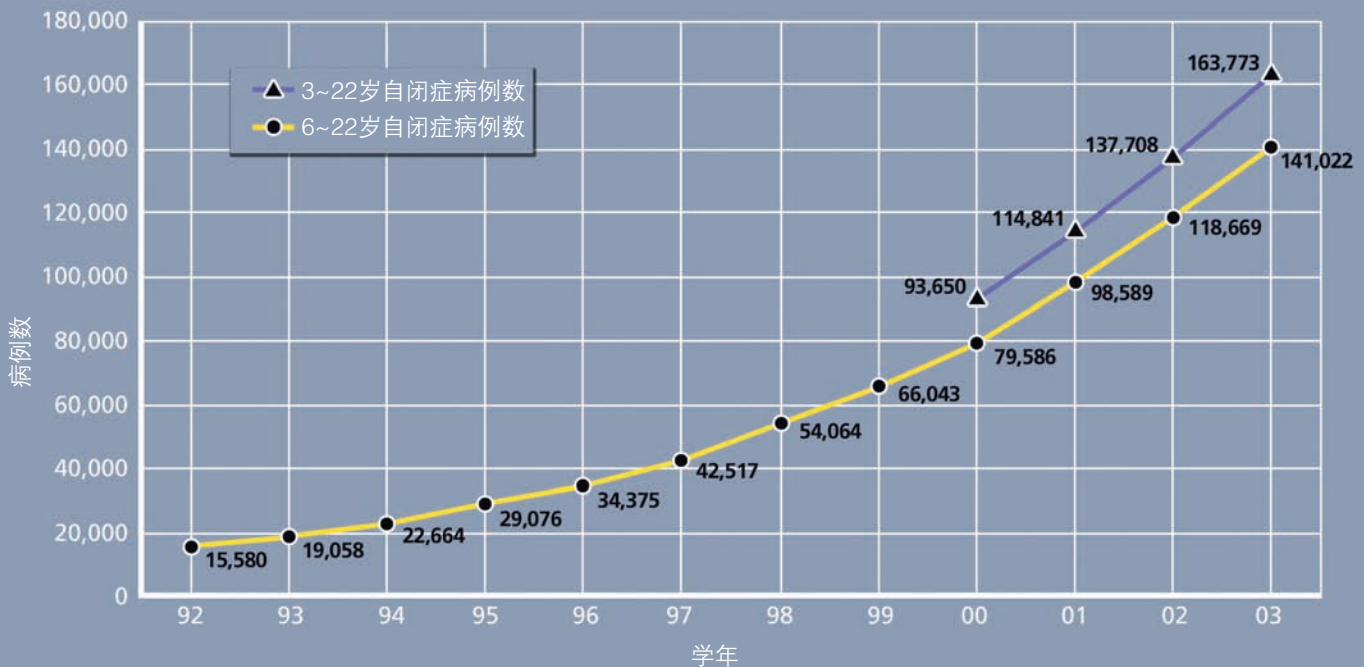
自闭症出生队列研究（ABC）

正在挪威进行的ABC（自闭症出生队列）研究是一项希望收集10万例孩子的大型前瞻性队列研究，这项研究是哥伦比亚大学Mailman公共卫生学院与挪威公共卫生研究院的合作项目，资助则来自于美国国立神经障碍和中风研究院。

哥伦比亚大学流行病学专家，ABC项目合作调查者Ezra Susser认为：“当你想知道人群中为什么有些人患病的风险比其他人高，那么最好的回答是用队列研究设计。”Susser还认为，“当我们考虑引起ASDs的环境因素时，我们可能会对发生在出生前或是出生后不久的一些现象感兴趣，因此你就可能会想从怀孕期就开始收集一些前瞻性的数据。”但是ASDs并不是常见病，为了达到较高的统计学把握度，因此需要相当大的样本量。

目前ABC已经收集了75000例挪威怀孕妇女的数据，Susser则希望能收集更多。他说：“我们已经收集了足够样本来研究环境危险因素，但为了研究基因和环境的交互作用，我们需要更多的样本，这显然很重要。ABC很有可能会通过与其他的研究组织合作来获取更多的样本量。”一个候选的合作研究单位是英国的Avon Longitudinal

美国及其周边地区每年报告ASDs的病例数



来源：Graph—Fighting Autism, <http://www.fightingautism.org/idea/autism.php?>; data—<http://www.IDEAdata.org/>; CDC National Center for Health Statistics

Study of Parents and Children, 他们正开展一个纵向研究父母与孩子的项目, 他们也在研究关于环境因素特征与孩子发育与健康的关系。但Susser说, 目前还未签署合作协议。

即使如此, ABC对他们的研究还是很乐观。这个项目的调查者Lipkin认为: “由于我们对ASDs的自然史知之甚少, 因此在孩子出生前就开始详细地收集环境暴露相关的主要信息避免了研究偏倚。”

科学家们还收集了血浆、血清、DNA和RNA。Lipkin认为: “我们有不同寻常的生物样

品, 我们能够寻找暴露于毒物或感染的生物标记物。我们还有母亲DNA、父亲DNA、孩子的DNA (三组完整数据), 于是我们还可以寻找突变基因。”

ABC项目研究者将在研究对象6、18、36月龄时随访队列中的儿童, 随访时由父母填写涉及孩子健康以及孩子的社会环境的调查问卷。一位参与该研究项目的哥伦比亚大学科研人员Mady Hornig说: “通过对儿童发育轨迹的调查可以了解到比单个年龄节点要多得多的信息, 这有利于对ASDs的发病机理的了解。”

尽管对这个项目的潜力充满热情, ABC的研究者认为如果有更多的资金, 他们可能获得更多的结果。Lipkin认为: “不能去做一些生物学的工作是一大遗憾。我们收集了样本, 并进行了问卷调查, 但是我们缺乏资金去进一步发现环境危险因素, 我们收集血标本, 但是只有等到我们做生物标记物分析时我们才知道是否有标记物存在。我们有资金去收集RNA, 但是为了描绘基因表达转录谱我们大概需要每例样本花费400美金。”

Lipkin还介绍道, 他们能做的只能是处理问卷数据。他说: “我们也调查感染和饮食, 但是

ASDs的环境因素研究



研究名称	目标	研究规模	研究时限	研究对象年龄段	资金来源
自闭症出生队列研究 (挪威)	调查导致ASDs的出生前后环境暴露	100000	2004~2008	妊娠~3岁	哥伦比亚大学, 挪威公共卫生学院, NINDS
加州自闭症双胞胎研究 (美国)	研究ASDs患儿及其双胞胎间的行为和学习能力	300对双胞胎	2004~2009	未指明	NIMH
自闭症和发育缺陷研究及流行病学调查中心 (美国)	对比ASDs患儿, 有神经发育障碍的非ASD患儿和普通人群的环境暴露	2700	2000~2011	3~5岁	NIH
儿童自闭症环境与遗传危险因素研究 (美国)	调查可能导致ASDs的出生前和儿童早期环境暴露	2000	2002~2006 (可能会延长5年)	2~5岁	NIH
自闭症早期标志物研究 (美国)	通过母体和胎儿血样本分析以开展ASDs早期生物标记物研究	400	2004~2006	妊娠~3岁	NIMH, 自闭症研究国立联盟
婴儿期自闭症早期危险标志研究—发现早期信号 (美国)	在有ASDs患儿的兄弟姐妹中研究可能影响ASDs发育的出生前因素	未知	2006~2011 (计划)	妊娠~未知	未知

注: 几个相关的美国研究基金会: NIMH—美国国家精神健康研究所; NINDS—美国神经疾病和中风研究所; NIH—美国国立卫生研究院

Corbis

价值却远不如实验室结果那样可以证明我们的结论,并找出与结果直接关联的因素。”

Lipkin觉得他们所存在的问题部分是由于他们寻找环境危险因素的研究与现在常规的ASDs的研究相悖。他说:“遗传因素、传染病、毒理学和免疫学方面的因素没有得到足够的重视。很显然,ABC是一个非常好的机会去发现其他的病因,因为我们收集了出生前后理想的生物样品。”

科学家们现在正在接受36月龄的问卷调查反馈。Hornig说:“两年之后就可能看到他们首次的报道结果。”36月龄随访的资金已经到位,然而,ABC则希望能对其进行终生追踪调查。

自闭症和发育缺陷研究和流行病学调查中心(CADDRE)

为了响应2000年的儿童健康法案(Children's Health Act),CDC建立并资助了6个自闭症和发育缺陷的研究和流行病学调查中心(CADDRE),调查影响ASDs的潜在的危险因素。约翰·霍普金斯大学Bloomberg公共卫生学院CADDRE的流行病学家和项目负责人Craig Newschaffer认为,多地域的研究设计在地理空间和人口学特征方面都比小样本的地区性研究更能代表美国人群的总体特征。

Newschaffer说,CADDRE将会采用病例队列的研究设计,ASDs病例组的暴露危险因素将与居住在同一地理区域的随机抽样儿童做对照,第三组则包括一些神经发育受损但没有ASDs的孩子,将会补充到样本人群之中。科研人员希望能在不同研究现场,不同的研究小组中收集650~900名年龄在3~5岁间的儿童,从而使CADDRE成为全美国同类研究中最大的一项。不同研究现场采取统一工作方案,这将有助于科学家汇总数据。

CADDRE将收集孩子的血样本、颊粘膜细胞、头发样本并建立档案,广泛调查潜在危险因素。Newschaffer说:“我们不像CHARGE那样只关注环境,我们除了收集暴露的生物样本外,我们还收集问卷数据并回顾有关暴露的医院记录,并根据生物样品来研究暴露状况。”

科学家们应该有足够的样本去研究基因和环境的交互作用。Newschaffer说:“我们从每组的父母和孩子收集DNA样本,我们收集三组的每三对数据,这真的是一个有巨大潜能的研究。”

CADDRE的科学家还将记录这些孩子的行为特征,描述他们的任何共病的医学情况和不典型的体征。其目的是在自闭症疾病谱内分出各种病因的亚型。正如Newschaffer所解释的那样,“解决遗传和非遗传危险因素的研究仍需要一段艰难的历程,这其中包含了许多可能的原因,困难之一即是自闭症是一种复杂的疾病,不同的病因有可能会让孩子出现相同的表现型。如果不能区分不同的病因亚群,就很难发现基因与暴露之间的联系。如果我们限制性地分析某一表型,那么我们将能够有据地推测究竟是哪种表型允许危险因素出现。”CADDRE从2006年秋天已经开始收集研究对象。

更多的研究

当然,还有很多其他的小型流行病学研究正在进行中。在加州,科学家们正在尝试收集母亲怀孕期间和孩子出生时的血样建立生物样品库。关于自闭症早期标记物(EMA)的研究致力于病例对照设计,100名自闭症患儿,100名发育迟滞患儿,另有200名来自正常人群。加州的Kaiser研究部和项目负责人Lisa Croen说:“我们能够发现母体事件与孩子之间的关联,这真的很令人振奋。”

据Croen所述,EMA是一个包含流行病学家、遗传学家、免疫学家、神经学家、内分泌学家等的多学科合作组织。她认为,自闭症机制复杂,因此多学科专家互相交流是很重要的。EMA是ASDs研究中的一个很好的典范。正如Croen所说,EMA的独特就在于这项研究致力于寻找自闭症早期(妊娠期或出生时)发育中的生物标记物。因此这就使研究集中在了发现导致自闭症的机制而不是自闭症不良后果的机制。

EMA项目的科研人员正在调查一些遗传和非遗传因素,并重点假设是由于免疫失调导致的ASDs。Croen说:“我们正在检测各种不同的免疫标记物,包括特定病原体产生的抗体和免疫球蛋白,细胞因子和自身抗体。我们正在研究一些能将诊断为自闭症的孩子与其他孩子区分开来的物质。这将有助于理解自闭症的病理特征,即发育中导致免疫失调的机制。”

三年计划的EMA目前正处于最后一年。Croen说:“虽然我们仍旧需要很多东西要分析,但我们已经开始撰写论文了。我们发现不同儿童在母体怀孕期间收集的循环血中蛋白质水平的差异。我觉得这项研究在很大程度上有助于我

们对生物学中哪个环节出问题的理解。”

Croen同时也是CATS(加利福尼亚孪生自闭症研究项目)的一位科研人员,而这个组织则希望能在1987~1999年收集300对同卵和异卵的并至少有1名患病的双胞胎。对比每对双胞胎可以评估遗传率,并可以判断遗传与环境因素各自的相对作用。Croen说:“了解了双胞胎行为和发育的不同会有助于我们理解基因表达的效应,宫内环境和外界环境诱导的效应。”

Hertz-Picciotto和她的同事则为他们即将开始的一个5年的项目而兴奋不已。与CHARGE不同的是,这个名为MARBLES(婴儿时期自闭症风险因子——探索早期特征)项目是一项在孩子未被诊断自闭症前就开始收集数据的前瞻性研究。那些已经有过一例患有自闭症孩子的妇女将会在怀孕初始就被纳入研究,这些母亲将会用日记记下她们的症状和一些健康相关的事件,研究者则收集脐带血和胎盘组织样本。

基于以前的研究,Hertz-Picciotto预计在自闭症患儿的兄弟姐妹中出现异常的概率为10%,而20%~25%会患相关的病谱疾病或者相对不那么严重的疾病如Asperger综合症,或出现广泛的行为学异常的症状,或语言发育迟滞和非典型的社交障碍。她说:“这是对病例对照研究的补充,为我们在CHARGE的基础上提供更多的信息,这应该是一个非常完美的策略。”

迫切需要一场革命

2004年4月美国DHHS(卫生与公共服务部)发表了《国会拨款委员会关于自闭症研究的报告》(Congressional Appropriations Committee Report on the State of Autism Research),报告阐述了由多部门自闭症研究协调委员会(IACC)召集的众多科学家提出的建议。IACC专家组制定了一个大胆的规划,其目标包括:在4~6年内确定环境危险因素和相关的发育窗口期,在7~10年内确定ASDs的遗传和非遗传病因以及它们的交互作用。

IACC专家组的成员之一,Hertz-Picciotto认为完成这些目标尚需要很大的努力。她非常乐观的认为:“在2008~2010年我们会确定一些环境危险因素,并排除一些其他环境因素,但我们无法得出最终的结论。遗传学和基因与环境的交互作用可能会很棘手。遗憾的是,并没有太多的组织投入到ASDs的环境病因研究中,因此可能进程会比预期晚一些。”

SafeMinds (一个由家长组成的游说团体) 的副主席Mark Blaxill也认为环境危险因素并没有得到足够的重视。他认为:“CDC并没有负责任地发表自闭症所面临的危机。他们应该发出警报,但他们没有那样做;他们应该去问一下为什么有这么多孩子患病,然而他们却试图对发病率一定程度增加提出质疑,并建议把注意力和资金从环境病因的研究中转移出去。

SchendeI的回应是,“显然越来越多的孩子

被诊断为ASD,作为一种急待解决的公共卫生问题,我们应该采取一些措施以应对这些常见的发育障碍疾病,特别是ASDs,这非常重要。对于这一公共卫生问题,CDC应尽力资助有关自闭症的检测,以了解自闭症的流行趋势,加强健康教育做到早期发现和及时对存在发育问题的儿童采取干预措施。”

尽管新的流行病学研究一片前景,但一些研究者仍然很失望,正如一位科学家所言:“遗

传学家在操纵着这场表演,他们忽略了环境因素。”怎样改变这种状况呢?Blaxill引用了哲学家Thomas Kuhn的话,当旧事物被新事物取代时,就会发生科学革命。Blaxill认为:“我们正处于这种事物更迭之中,遗传模式不能合理地解释ASDs发病率的大幅增加,这种不合理性终将推翻旧的科学理论。”

—Michael Szpir

译自 EHP 114:A412–A418 (2006)

其他主要环境相关疾病的研究

研究名称	目标	研究规模	时间时限	研究年龄段	资金来源
农业卫生研究(美国)	在农村地区评估农业暴露在癌症和其他疾病发展中的地位	90000	1993~2008	儿童,成人	NCI, NIEHS, EPA
澳大利亚环境与免疫功能多中心研究(澳大利亚)	调查环境因素如何影响免疫性疾病和在澳洲不同地区免疫紊乱有何不同	1000	2003~2008	青少年,成人	国立多发性硬化团体(美国)
Avon母婴队列研究(英国)	调查孩子健康和发育的现存问题和如何预防	14000	1991~2010	婴儿~早期儿童	英国医学研究委员会
孟加拉国维生素E、硒试验	调查维生素E/硒是否对降低皮肤癌和其他癌有益	4500	2005~2010	25~65岁	NIH
柴油颗粒暴露及肺癌研究(美国)	评价柴油机废气和肝癌死亡率之间的联系	55750	2001~2007	成人	NCI
法国儿童队列研究(法国)	描述不同年龄段儿童生长状况,评价主要环境暴露物水平,及对健康的影响	20000	2005~待定	出生~成人	法国政府,其他
基因与环境因素在欧洲哮喘发生中的多学科研究	调查遗传和环境因素对哮喘发展的影响	40000	2006~2009	儿童,成人	欧洲委员会
唇裂的基因—环境交互作用(丹麦,挪威)	利用分子生物学技术理解一种出生缺陷疾病的特征	200000	1998~2007	婴儿	NIDCR
儿童生长发育中的基因和环境作用(尼泊尔)	阐明了遗传和环境因素对儿童生长发育的作用	900	2002~2007	3~18岁	NICHHD
砷健康效应的队列研究(孟加拉国)	前瞻性得检测饮用水中慢性暴露砷对儿童健康的效应	15000	2000~2011	18~75岁	NIH
澳大利亚儿童的队列研究(澳大利亚)	评价健康和发育和它们对儿童的影响	10000	2003~2009	婴儿~12岁	澳大利亚政府
美国儿童调查研究	调查环境对于儿童健康和发育的影响	100000	2000~2006	妊娠~21岁	NICH,NIEHS,EPA,CDC
NewGeneris 研究(欧盟)	调查食品和环境中的化学物质与儿童癌症和免疫紊乱的关系	600000	2006~2001	出生~7岁	欧洲共同体
与水污染,气候和花粉相关的儿童过敏和呼吸道症状研究(瑞士)	调查长期暴露于空气污染物与儿童呼吸健康和过敏的关系	17846	1997~2008	6~14岁	瑞士政府
膳食与肿瘤的队列研究/新加坡儿童健康(新加坡)	阐明饮食与遗传在人类癌症成因中的作用	63257	1999~2010	45~74岁	NIEHS,NCI
姐妹研究(美国)	研究环境和遗传是如何引起乳腺癌的	50000	2003~2013	35~74岁	NIEHS
美国南部社区的队列研究(美国)	获得一些癌症,心脏疾病和其他常见病的病因的信息	100000	2002~2007	40~79岁	NCI
青少年糖尿病环境因素调查研究(美国、芬兰、德国、瑞典)	调查一些感染因素,饮食因素,环境因素,心理因素,触发I型糖尿病	7092	2004~2023	婴儿~15岁	NIDD,NIAID,NICH,NIEHS,CDC,JDRF

注:几个相关的美国研究组织及基金会:CDC—美国疾病预防控制中心,EPA—美国国家环保局,JDRF—美国青少年糖尿病研究基金会,NCI—美国国立癌症研究所,NIAID—美国国立过敏与感染性疾病研究所,NICHHD—美国国立儿童健康与人类发展研究所,NIDCR—美国国立牙科及颅骨研究所,NIDDK—美国国立糖尿病、消化系统和肾病研究所,NIEHS—美国国立环境卫生研究所,NIH—美国国立卫生研究院