

• 综 述 •

谷氨酸能系统在儿童孤独症谱系障碍发病机制中的研究进展

孙雪梅¹, 张晓华²综述, 王芳芳²审校

(胜利油田中心医院: 1. 病理科; 2. 儿童康复保健科, 山东 东营 257034)

[摘 要] 孤独症谱系障碍(ASD)是一种高患病率、严重的神经发育障碍疾病,其临床核心症状为社会交往障碍、重复刻板样动作和狭窄兴趣。目前,ASD 发病机制不明,尚缺乏有效治疗手段。谷氨酸是哺乳动物大脑中主要的兴奋性神经递质。有研究显示,谷氨酸能系统的紊乱参与多种神经精神疾病的发生发展。近年来,谷氨酸在 ASD 发生发展的作用受到越来越多学者关注。目前,研究集中在谷氨酸能基因表达和代谢途径的异常,包括 ASD 患者肠道微生物群谷氨酸代谢的变化。目前,还没有特定治疗 ASD 的谷氨酸能药物。该文提供了关于谷氨酸能系统在 ASD 病理生理学中的作用及作为新治疗的潜在靶点。

[关键词] 孤独症谱系障碍; 谷氨酸; 谷氨酸-谷氨酰胺循环; 基因; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.17.025 **中图法分类号:**R729

文章编号:1009-5519(2023)17-3001-05 **文献标识码:**A

**Research progress of glutamatergic system in the pathogenesis of
autism spectrum disorders in children**

SUN Xuemei¹, ZHANG Xiaohua², WANG Fangfang²

(1. Department of Pathology; 2. Department of Children's Rehabilitation and Health Care,
Shengli Oilfield Central Hospital, Dongying, Shandong 257034, China)

[Abstract] Autism spectrum disorder(ASD) is a severe neurodevelopmental disorder with high prevalence. Its clinical core symptoms are impaired social interaction, repetitive stereotypic movements and narrow interests. At present, the pathogenesis of ASD is unknown, and effective treatments are still lacking. Glutamate is the major excitatory neurotransmitter in the mammalian brain. The studies have shown that disturbance of the glutamatergic system is involved in the occurrence and development of various neuropsychiatric diseases. In recent years, the role of glutamate in the occurrence and development of ASD has received more and more scholars' attention. Current research focuses on abnormalities in glutamatergic gene expression and metabolic pathways, including changes of glutamate metabolism in gut microbiota of ASD patients. Currently, there is no specific glutamatergic drugs for treating ASD. This article provides information about the role of the glutamatergic system in the pathophysiology of ASD and its potential target for new treatments.

[Key words] Autism spectrum disorder; Glutamate; Glutamate-glutamine cycle; Genes; Review

孤独症谱系障碍(ASD)是一种多病因神经发育性疾病,即以社会交流/互动障碍和重复刻板的兴趣、行为及活动为核心症状的一系列疾病(DSM-5)。ASD 的发病率逐年攀升,高达 1% 左右,男性发病率是女性的 4 倍^[1]。ASD 的发病机制复杂且多因素,对双胞胎和家族的研究表明,ASD 具有强大的遗传背景。虽然 ASD 病例之间存在高度异质性,但共同症状的发生表明某些神经发育途径存在共同缺陷。在这一系列中,ASD 的异常神经发育被认为是引起兴奋性/抑制性突触连接失衡的一个潜在的病理机制^[2]。神经递质在外周和中枢神经系统的发育中起着关键作用。谷氨酸(Glu)是哺乳动物大脑中主要的兴奋性神经递质,直接参与大脑发育和突触发生^[3]、记忆、行为和运动活动调节及胃肠功能调节。此外,在 ASD 患者和动物模型中都报道了 Glu 受体基因的异常和

谷氨酸能途径的失调。与普通人群相比,ASD 患者的癫痫患病率增加^[4],因此认为 ASD 患者存在兴奋性和(或)抑制性大脑活动功能障碍。本文从 Glu 在典型脑发育过程中的信号转导入手,介绍了目前支持谷氨酸能系统参与 ASD 病理生理学的证据,包括肠道 Glu 代谢改变的报道和正在进行的治疗 ASD 核心症状的临床试验。

1 谷氨酸能系统在大脑发育中的关键作用

ASD 症状出现在发育早期(尤其 3 岁以前),在突触快速形成和成熟的基本时期。脑发育涉及许多过程,包括突触发生、轴突和树突树状结构、迁移和突触可塑性。在大脑发育过程中,神经递质及其受体起着至关重要的作用。在脑发育过程中,Glu 受体的分布和分子特性发生了很大的变化,使得大脑在生长过程中容易受到 Glu 神经传递变化的影响。研究表明,

Glu 受体表达和调节的改变已知与某些神经病理状况有关,如神经和精神疾病,包括阿尔茨海默病和帕金森病、精神分裂症、情绪障碍、抑郁症、癫痫、焦虑、压力和 ASD^[5]。对于病理条件下 Glu 受体功能、亚基表达和结合特性的个体发生变化的认识和研究还很不完整。然而,体内和体外的研究已经提供了关于不同 Glu 受体亚单位表达水平的区域密度和时间变化的信息^[6]。Glu 受体分为离子型和代谢型,离子型受体依据其对 Glu 敏感度的不同分为 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体、 α -氨基羧甲基恶唑丙酸(AMPA)受体及红藻氨基酸(Kainate)受体家族^[7]。AMPA 受体由不同亚基的四聚体(Glu R1-4)组成,AMPA、NMDAR 亚基的表达随着发育过程和大脑不同区域的变化而变化。Kainate-2-羧基-3-羧基-甲基-4-异丙烯基吡咯烷受体(KAR)可激活调节新生儿海马的网络和突触活动。KAR 在出生后的第 1 周内广泛表达于杏仁核,这一时期与突触发生的过程相吻合,表明其参与了突触形成的过程。脑发育过程的另一个重要方面是维持 Glu 和 γ -氨基丁酸(GABA)之间的兴奋-抑制(E/I)平衡。与 Glu 相反,GABA 参与抑制神经传递。然而,在发育初期,GABA 能神经元形成兴奋性突触,直到后来在成熟过程中才变得抑制性。在神经元突触和神经回路中维持稳定的 E/I 平衡对于正常的大脑发育和功能至关重要。因此,E/I 平衡的紊乱与包括 ASD 在内的神经发育障碍有关^[8]。

2 谷氨酸能系统与 ASD

2.1 ASD 中的 Glu 信号 据估计,中枢神经细胞内 Glu 水平约为 10 mmol/L,远高于细胞外液(0.5~2.0 μ mol/L)、脑脊液(10 μ mol/L)或血浆(150 μ mol/L)。脑中 Glu 水平受到许多机制的密切调节,如血脑屏障的内皮细胞及神经元和星形胶质细胞之间的 Glu/谷氨酰胺(Gln)循环等。有报道指出,与健康对照组相比,ASD 患者血浆 Glu 水平较高,血浆 Gln 水平较低^[9]。血浆 Glu 水平升高与 ASD 的严重程度增加有关。尽管由于腔膜上的可饱和和立体选择性易化转运体,Glu 不会以可观的数量进入大脑,但原则上,血 Glu 水平可能影响大脑 Glu 水平。血及脑中 Glu 在代谢过程中处于一个紧密平衡和高度动态的循环中,以维持适当水平^[10]。研究表明,在 ASD 患者中,杏仁核-海马区、初级感觉皮层^[11]、前扣带回皮层^[12]和听觉皮层中 Gln 的水平明显较高,而右侧颞内侧叶中 Glu 的水平有降低的趋势。HOLLESTEIN 等^[13]使用氢质子磁共振波谱(¹H-MRS)技术研究发现,随着时间的推移,ASD 组的前扣带回皮层 Glu 水平与对照组相比有所降低,而随着时间的推移,重复行为的增加与同一区域的 Glu 水平降低有关。在健康成人脑中,Glu 和 GABA 都维持 E/I 平衡,增强的 Glu 水平会导致 Glu 受体的长期激活,从而导致神经元的钙超载,这种现象被称为兴奋性毒性。许多证

据表明,谷氨酸能功能障碍、兴奋性毒性和神经炎症是相互交织的现象。事实上,皮层灌注 NMDA 增加了促炎性细胞因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素-1 β (IL-1 β)的表达。胶质细胞和免疫细胞控制由神经元发出的“开”和“关”信号驱动的促炎活动。Glu 释放是激活促炎性细胞因子 TNF- α 和 IL-1 β 释放的“开启”信号。事实上,TNF- α 通过胞吐 AMPA 受体增强兴奋性突触强度,通过诱导胞吐 GABA(a)受体降低抑制性突触强度,总体上使 E/I 平衡向兴奋方向移动。

2.2 ASD 患者谷氨酸能系统的遗传学研究 近年来,随着基因检测技术的突飞猛进,发现超过 800 个相关基因和基因组区域在 ASD 发病中有一定作用,其中包括 Glu 受体基因的突变及 Glu 受体亚基的 mRNA 和蛋白表达的修饰。有报道指出,SLC1A2 基因,编码胶质高密度 Glu 转运体,参与 Glu 神经传递系统。杂合 de novo GRIA2 变异体已在诊断为智力残疾和神经发育异常的患者中被报道,包括 ASD^[14]。RAMANATHAN 等^[15]提供了进一步的证据,他们观察到,在一个孤独症患者的染色体上,含有 GRIA2 基因的区域有 1 个 19M 位的缺失。对 ASD 患者 GRIN2B 的测序研究发现了大量罕见的错义突变、严重的从头剪接位点变异和 3 个额外的从头功能丧失变异。对从头突变的进一步分析证实 GRIN2B 是一个高置信度的 ASD 候选基因^[16]。同样,GRIN2A 编码 NMDAR 的 2A 型调节亚基,常与神经发育表型和 ASD 相关。GRIN2A 基因罕见的致病性缺失和杂合从头错义变异^[17]与儿童局灶性癫痫有关。遗传学研究也发现,ASD 和 Glu 受体 Kainate 家族的 GRIK 基因之间有遗传联系。关于 GRIK5,在孤独症儿童中发现了 3 个新的错义突变。GRIP1 基因与 ASD 也有关联,该基因编码一种支架蛋白,介导几种跨膜蛋白的转运和膜组织。有学者报道,与 480 例对照者相比,在 480 例 ASD 患者中报道了罕见但发病率较高的错义突变^[18]。全基因组关联研究提供了 ASD 与染色体 7q21-32 区变异之间的联系证据,该区域含有 Glu 代谢受体 8 基因(GRM8)。此外,在 1 名 ASD 和智力残疾儿童的染色体 7q31.33q32.1 区发现了 1 个包含 GRM8 在内的 13 个基因的微缺失^[19]。

2.3 谷氨酸能基因和蛋白在 ASD 中的表达 谷氨酸脱羧酶(GAD)是 Glu/GABA 循环中的限速酶,将 Glu 转化为 GABA,以 2 种异构体 GAD65 和 GAD67 存在。GAD67 基因位于 2 号染色体上的一个易感位点,在小脑浦肯野细胞中大量表达。同时,有报道研究 ASD 患者浦肯野细胞中 GAD67 mRNA 水平显著降低^[20]。值得注意的是,ASD 患者浦肯野细胞的数量和大小也减少。有报道指出,ASD 患儿齿状回大神经元 GAD65 mRNA 显著减少^[21]。ASD 患者小脑中兴奋性氨基酸转运蛋白-1(EAAT1)和 EAAT2 的

mRNA 水平也有所增加。在血浆和光谱研究中观察到的 Glu 水平增加可能有助于增强 EAAT 的表达。ASD 患者大脑的组织学研究显示,边缘区包括海马区有小尺寸神经元和增多的神经元堆积,以及杏仁核和海马体相对于整个大脑的体积减小。

2.4 ASD 患者中的 Glu/GABA 平衡 由于谷氨酸能和 GABA 能神经传递之间的正确平衡对于正常的信息处理、稳定性和神经网络的组织至关重要,兴奋和抑制之间的不平衡、谷氨酸能信号增强和(或)GABA 能信号减弱的功能障碍可能与 ASD 的病理生理学有关^[22]。GABA 能传递在大脑发育过程中起着关键作用。事实上,在胚胎和出生后早期,GABA 对未成熟神经元起兴奋作用,并与 Glu 协同作用,驱动谷氨酸能神经元突触的发育、细胞迁移和分化。由于 GABA 传递过程中的去极化-超极化转换对于 E/I 平衡的正确建立至关重要,GABA 能信号转导的改变会损害正常的细胞处理,并导致如 ASD 功能的缺陷。到目前为止,越来越多的证据表明,Glu-Gln 循环异常可能为 ASD 发生的核心机制^[23]。在体内的¹H-MRS 测量显示,ASD 儿童血浆 GABA 水平显著增加。相反,脑区分析报告 ASD 儿童额叶 GABA/Glu 值降低,青少年高功能 ASD 患者枕脑区 GABA/Glu 值降低。不同的结果显示,与对照组相比,ASD 儿童视皮层 GABA 水平升高,感觉运动皮层 GABA 水平降低,以及前扣带回皮层中 GABA/肌酸水平降低^[24]。此外,遗传学研究表明在 ASD 中 γ -氨基丁酸能功能障碍的参与。事实上,在染色体 15q11-q13 区域发现了罕见的突变,包括从头突变和固有变异,该区域包含 GABA 受体的特定亚基编码区,包括 GABRB3、GABRA5 和 GABRG3。ASD 遗传和药理动物模型的分子和细胞研究报道 γ -氨基丁酸能功能障碍与 ASD 的发病有关^[25]。总的来说,谷氨酸能和 γ -氨基丁酸能神经传递的功能障碍表明 E/I 平衡的病理转换,至少部分与代偿机制的失败有关,如突触效力、可塑性、膜兴奋性和(或)突触数量的适应,这些机制在生理学上可防止神经元过度兴奋。BRUINING 等^[26]通过神经网络振荡的计算模型证明了 ASD 儿童网络活动的功能性 E/I 值和长程时间相关性的增加有关。同样,SPIEGEL 等^[27]用实验性双眼对抗测试范式法研究,ASD 患者视皮层 E/I 平衡发生改变,ASD 患者大脑中较慢的竞争动力与较高的 ASD 特征有关。此外,在最近的一项研究中,经颅磁刺激监测皮质-脊髓兴奋性和皮质内抑制表明,ASD 表型的严重程度与 E/I 平衡之间存在正相关^[28]。ASD 高雌雄比的性别特异性机制可能不同程度地影响 E/I 平衡,从而影响 ASD 表型。

2.5 肠道 Glu 代谢的变化 越来越多的证据表明,Glu 除了是大脑中主要的兴奋性神经递质外,还是肠神经系统和胃肠道的重要神经递质。在肠道中,Glu

来源于食物,也有少量来源于微生物活动,它与味觉和消化过程等多种功能密切相关。膳食中的 Glu 不能通过血脑屏障。然而,当饮食或微生物群发生改变时,血脑屏障通透性可能改变,Glu 在大脑中积累。肠内 Glu 通过激活分布在迷走神经、内脏神经和盆腔神经上的受体,以及通过包括迷走神经背侧运动核在内的传出通路上的受体,对肠和脑之间的双向交流起着重要的作用。动物模型研究发现,在小鼠体内给予益生菌可以刺激微生物群调节代谢途径,提高脑内 Glu 水平^[29]。此外,最近的研究表明,肠道微生物群失调的小鼠海马组织中蛋白质磷酸化的异常与谷氨酸能神经递质系统紊乱有关^[30]。超微结构和免疫组织化学证据表明肠神经系统具有完整的谷氨酸能机制,包括泡状谷氨酸能转运体^[30]和所有已知的离子型谷氨酸(iGlu)和代谢型谷氨酸(mGlu)受体。在食道、胃、小肠和大肠中都发现了 iGlu 和 mGlu 受体,它们可能参与特定的功能,包括肌肉活动和局部血流。值得注意的是,肠胶质细胞和星形胶质细胞在形态和分子上存在许多相似之处,特别是在 Gln 合成酶和 iGlu 受体表达方面,这表明在肠神经系统中,胶质细胞可能有助于防止细胞外 Glu 水平上升到神经毒性水平。有研究报道,通过对 ASD 肠道微生物群的表征强调了肠道谷氨酸能神经递质机制的失调,这可能在 ASD 症状的发展中发挥作用^[31]。一项针对 43 名 ASD 儿童的研究发现,肠道皮质醇水平降低与 Glu 代谢的变化有关,2-酮基 Glu 显著减少,微生物群的变化,粪便样品中的类杆菌含量特别低,长形卵形芽孢杆菌和肉毒梭菌含量都很高^[32]。与此相一致,富含脂肪和低碳水化合物的生酮饮食通过其对肠道微生物组成的影响,导致副乳酸菌增加,并同时导致脑 Glu 水平的增加,从而降低了 2 种不同 ASD 小鼠模型的癫痫易感性。

3 针对谷氨酸能系统的药物治疗

在美国,批准的治疗 ASD 的药物干预仅限于利培酮和阿立哌唑,这 2 种药物都被美国食品药品监督管理局(FDA)指示用于治疗 ASD 相关的易激惹症状,但不用于 DSM-5 确定的对 ASD 诊断至关重要的核心症状。因此,寻找新的药理靶点以减少症状、改善功能和潜在影响长期结果的、有效的基于发病机制的治疗是至关重要的。目前临床试验集中在针对许多神经生物学途径、 γ -氨基丁酸能和谷氨酸能传递、神经炎症、神经肽和内源性大麻素系统。迄今为止,Glu 受体拮抗剂治疗 ASD 的临床疗效有限。在这些试验中测试的药物包括美金刚(一种 NMDA 受体拮抗剂)和 mGlu5 拮抗剂(如苯那班、马伏格鲁坦和巴西格鲁坦)。功能磁共振成像用于测量药物利鲁唑治疗后前额叶皮层的功能连通性。之所以使用该类药物,是因为其对 GABA 和 Glu 靶点有广泛的作用,因此似乎能够在大多数个体中调节 Glu 及 GABA 通

量,且利鲁唑具有良好的药代动力学特征和极低的不良反应。有研究指出,利鲁唑治疗可增加 ASD 患者前额叶皮质的抑制指数,并增加了前额叶功能连接。值得注意的是,在对照组患者中,GABA 含量的减少与 Gln 含量的增加有关,而在 ASD 患者中,利鲁唑增加了抑制指数,但不改变 Gln。总之,利鲁唑使 ASD 患者的平衡向 GABA 转移,而对照组的平衡向 Gln 转移。利鲁唑通过抑制电压依赖性钠通道,减少神经递质释放,促进星形胶质细胞摄取细胞外 Glu 而起作用^[33]。JOSHI 等^[34] 在一项为期 12 周的随机试验中使用美金刚(一种非选择性的 NMDA 受体拮抗剂)治疗 ASD 青少年的社会缺陷,在治疗前和治疗后进行神经影像、功能磁共振成像和共振波谱分析,以评估患有 ASD 的青少年和健康志愿者的功能性神经元缺陷,在非语言准确性量表的诊断分析和自我报告的执行功能方面,非语言交流有显著的改善,没有引起严重的不良反应。通常,高 Glu 水平对应于大脑中的过度兴奋性,这可能是由突触中 Glu 水平升高和(或)其受体过度表达引起的。在一项双盲安慰剂对照研究中,28 名 ASD 儿童接受了拉莫三嗪(一种调节葡萄糖释放剂),接受治疗的儿童在沟通和社会化的语言方面表现出改善^[35]。NMDA 受体拮抗剂似乎对高兴奋性和攻击行为有效。美金刚已经被假设在潜在的调节学习、阻断 Glu 的过度效应(可能包括神经炎症活动)和影响 ASD 的神经胶质活动中发挥作用。在设计治疗 ASD 核心症状的药物开发计划时,必须考虑 ASD 是一种贯穿整个人类生命周期的神经发育障碍,在此期间对特定治疗的疗效和反应可能不同。因此,对 ASD 治疗的初始批准应该包括儿童和年轻人。药物开发可能需要在儿童和成人中进行单独的临床试验,以确保 2 组的有效性和安全性。

4 小结与展望

ASD 是一种由遗传、表观遗传和环境等多种因素引起的多因素神经发育性疾病。然而,ASD 的行为症状和发育阶段的一致性提示了一个共同的神经生物学基础上的病因。大量研究表明,谷氨酸能功能障碍可能参与 ASD 病理生理学,因为 Glu 直接参与脑发育和功能,以及肠道微生物群和中枢神经系统之间的双向通信轴。目前,人们对 ASD 在成年后是如何发展的,或者主要症状是否持续或改变仍然知之甚少。同样令人担忧的是,靶向治疗的有限可用性和(或)开发新药物的有限成功。识别新的生物标志物将大大有助于靶向和精确治疗的发展,阐明谷氨酸能功能障碍对 ASD 症状的影响可能有助于确定新的药理靶点。迄今为止,还没有批准谷氨酸能药物治疗 ASD,尽管一些临床试验处于早期阶段,旨在评估已经批准用于 ASD 患者其他情况的谷氨酸能药物。深入研究谷氨酸能系统的作用及其机制将有助于了解 ASD 的发病机制,为寻找 ASD 的诊断和治疗方法提供理论

基础,并提供潜在诊疗分子靶标。

参考文献

- [1] PICKLES A, MCCAULEY J B, PEPA L A, et al. The adult outcome of children referred for autism: Typology and prediction from childhood[J]. J Child Psychol Psychiatry, 2020, 61(7):760-767.
- [2] JECKEL P, KRIEBEL M, VOLKMER H. Autism spectrum disorder risk factor met regulates the organization of inhibitory synapses[J]. Front Mol Neurosci, 2021, 14:659856.
- [3] BASU S K, PRADHAN S, DU PLESSIS A J, et al. GABA and glutamate in the preterm neonatal brain: In-vivo measurement by magnetic resonance spectroscopy[J]. Neuroimage, 2021, 238:118215.
- [4] BOZZI Y, PROVENZANO G, CASAROSA S. Neurobiological bases of autism-epilepsy comorbidity: A focus on excitation/inhibition imbalance[J]. Eur J Neurosci, 2018, 47(6):534-548.
- [5] EGBENYA D L, AIDOO E, KYEI G. Glutamate receptors in brain development[J]. Childs Nerv Syst, 2021, 37(9):2753-2758.
- [6] BEHUET S, CREMER J N, CREMER M, et al. Developmental changes of glutamate and GABA receptor densities in wistar rats[J]. Front Neuroanat, 2019, 13:100.
- [7] 贾雅楠, 胡风云, 蔚洪恩. 谷氨酸在孤独症谱系障碍发病机制及相关治疗中的研究进展[J]. 中华精神科杂志, 2020, 53(1):59-64.
- [8] KIM S, KWON S H, KAM T I, et al. Transneuronal propagation of pathologic α -synuclein from the gut to the brain models Parkinson's disease[J]. Neuron, 2019, 103(4):627-641.
- [9] KHALIFA D, SHAHIN O, SALEM D, et al. Serum glutamate was elevated in children aged 3-10 years with autism spectrum disorders when they were compared with controls[J]. Acta Paediatr, 2019, 108(2):295-299.
- [10] ANDERSEN J V, MARKUSSEN K H, JAKOBSEN E, et al. Glutamate metabolism and recycling at the excitatory synapse in health and neurodegeneration[J]. Neuropharmacology, 2021, 196:108719.
- [11] HE J L, OELTZSCHNER G, MIKKELSEN M, et al. Region-specific elevations of glutamate + glutamine correlate with the sensory

- symptoms of autism spectrum disorders[J]. *Transl Psychiatry*, 2021, 11(1):411.
- [12] JIMÉNEZ-ESPINOZA C, MARCANO SERRANO F, GONZÁLEZ-MORA J L. N-Acetylaspartyl-glutamate metabolism in the cingulate cortices as a biomarker of the etiology in ASD: A ¹H-MRS model[J]. *Molecules*, 2021, 26(3):675.
- [13] HOLLESTEIN V, BUITELAAR J K, BRANDEIS D, et al. Developmental changes in fronto-striatal glutamate and their association with functioning during inhibitory control in autism spectrum disorder and obsessive compulsive disorder [J]. *Neuroimage Clin*, 2021, 30: 102622.
- [14] SALPIETRO V, DIXON C L, GUO H, et al. AMPA receptor GluA2 subunit defects are a cause of neurodevelopmental disorders[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1):3094.
- [15] RAMANATHAN S, WOODROFFE A, FLODMAN P L, et al. A case of autism with an interstitial deletion on 4q leading to hemizygosity for genes encoding for glutamine and glycine neurotransmitter receptor sub-units (AMPA2, GLRA3, GLRB) and neuropeptide receptors NPY1R, NPY5R [J]. *BMC Med Genet*, 2004, 5:10.
- [16] SATTERSTROM F K, KOSMICKI J A, WANG J, et al. Large-scale exome sequencing study implicates both developmental and functional changes in the neurobiology of autism[J]. *Cell*, 2020, 180(3):568-584.
- [17] MANGANO G D, RIVA A, FONTANA A, et al. De novo GRIN2A variants associated with epilepsy and autism and literature review[J]. *Epilepsy Behav*, 2022, 129:108604.
- [18] MEJIAS R, ADAMCZYK A, ANGGONO V, et al. Gain-of-function glutamate receptor interacting protein 1 variants alter GluA2 recycling and surface distribution in patients with autism [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(12): 4920-4925.
- [19] SANGU N, SHIMOJIMA K, TAKAHASHI Y, et al. A 7q31.33q32.1 microdeletion including LRRC4 and GRM8 is associated with severe intellectual disability and characteristics of autism[J]. *Hum Genome Var*, 2017, 4:17001.
- [20] YIP J, SOGHOMONIAN J J, BLATT G J. Decreased GAD67 mRNA levels in cerebellar purkinje cells in autism: Pathophysiological implications[J]. *Acta Neuropathol*, 2007, 113(5): 559-568.
- [21] MONTANARI M, MARTELLA G, BONSI P, et al. Autism spectrum disorder: Focus on glutamatergic neurotransmission [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(7):3861.
- [22] CANITANO R, PALUMBI R. Excitation/inhibition modulators in autism spectrum disorder: Current clinical research [J]. *Front Neurosci*, 2021, 15:753274.
- [23] 袁启锋, 姚宝珍. 谷氨酸-谷氨酰胺循环异常与孤独症谱系障碍研究进展[J]. *生物技术进展*, 2021, 11(2):170-175.
- [24] EDMONDSON D A, XIA P, MCNALLY KE EHN R, et al. A magnetic resonance spectroscopy study of superior visual search abilities in children with autism spectrum disorder [J]. *Autism Res*, 2020, 13(4):550-562.
- [25] PROVENZANO G, GILARDONI A, MAGGIA M, et al. Altered expression of gabaergic markers in the forebrain of young and adult engrailed-2 knockout mice [J]. *Genes (Basel)*, 2020, 11(4):384.
- [26] BRUINING H, HARDSTONE R, JUAREZ-MARTINEZ E L, et al. Measurement of excitation-inhibition ratio in autism spectrum disorder using critical brain dynamics [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):9195.
- [27] SPIEGEL A, MENTCH J, HASKINS A J, et al. Slower binocular rivalry in the autistic brain [J]. *Curr Biol*, 2019, 29(17):2948-2953.
- [28] OLIVEIRA B, MITJANS M, NITSCHKE M A, et al. Excitation-inhibition dysbalance as predictor of autistic phenotypes [J]. *J Psychiatr Res*, 2018, 104:96-99.
- [29] EL-ANSARY A, BACHA A B, BJØRKLUND G, et al. Probiotic treatment reduces the autistic-like excitation/inhibition imbalance in juvenile hamsters induced by orally administered propionic acid and clindamycin [J]. *Metab Brain Dis*, 2018, 33(4):1155-1164.
- [30] WANG H, LIU L, RAO X, et al. Integrated phosphoproteomic and metabolomic profiling reveals perturbed pathways in the hippocampus of gut microbiota dysbiosis mice [J]. *Transl Psychiatry*, 2020, 10(1):346.

我感受负担水平的效果。另外,国外学者 MIKI 等^[12]报道指出,积极医学应对方式可缓解患者自我感受负担,与本研究结论一致。分析其原因,患者在对残疾现状内心接受的过程中会对其心理成长产生积极影响,从而使患者从心理上接受现实,并从现实出发采用具有实际意义和积极作用的医学应对方式,进而降低自我感受负担水平。而回避、屈服应对方式是负性方式,不能正面面对疾病和残疾现状,患者的内心多为逃避、认命等心理,很难采取积极有效的疾病应对方式,不利于疾病康复,从而加重自我感受负担水平。建议临床可通过对患者开展积极心理引导,通过针对性干预措施帮助患者树立积极医学应对方式,提升自我管理水平和促进疾病康复,进而降低自我感受负担。

综上所述,老年骨质疏松性骨折患者自我感受负担不容忽视,是影响康复的相关因素之一,且其与残疾接受度和医学应对方式关系密切,临床应根据患者情况,给予针对性预防干预措施,帮助患者建立积极心理,勇敢面对疾病,提升疾病导致的残疾现状接受度,引导其采取积极医学应对方式,以达到加速疾病康复,降低自我感受负担,提升自我管理水平和生活质量的目的是。

参考文献

- [1] 林华. 中国老年人群迫在眉睫的骨折风险[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2021, 37(5): 436-440.
- [2] REHMANN S C. Self-perceived burden to others as a moral emotion in wishes to die. A conceptual analysis[J]. Bioethics, 2019, 33(4): 439-447.
- [3] CUI S S, WANG R, LU L, et al. Influence of education level on mental health and medical coping modes: A correlation analysis in the elderly[J]. Am J Nurs Sci, 2019, 8(6): 325-329.
- [4] 李咏梅. 脑卒中患者自我感受负担与生活质量的相关研究[J]. 中国疗养医学, 2018, 27(6): 608-610.
- [5] PEDROSO C M, CABRERA I, MARQUEZ G M, et al. Validation of the guilt associated with self-perception as a burden scale(G-SPBS)[J]. Behav Cognit Psychoth, 2020, 49(2): 11-12.
- [6] 荣娴, 吴际军. 老年 COPD 患者自我感受负担及其影响因素分析[J]. 卫生职业教育, 2020, 38(20): 114-116.
- [7] 杨靖, 王睿. 乳腺癌放疗患者自我感受负担与心理症状群的相关性[J]. 临床心身疾病杂志, 2021, 27(2): 72-75.
- [8] 邱晓蓉, 易倩, 陈晓燕. 糖尿病足患者自我感受负担对自我管理水平的影响[J]. 临床医学工程, 2021, 28(12): 1729-1730.
- [9] 易文琳, 余雨枫, 刘艳, 等. 基于文献计量学的自我感受负担研究可视化分析[J]. 现代医药卫生, 2021, 37(6): 994-998.
- [10] 王文碧, 黄英. 围手术期综合性护理对高龄骨质疏松性股骨颈骨折半髓关节置换术患者预后及减轻自我感受负担的价值[J]. 现代医药卫生, 2018, 34(21): 3380-3382.
- [11] JOHNO K, KEITH G W, LACHLAN A, et al. Self-perceived burden in chronic pain: Relevance, prevalence, and predictors [J]. Pain, 2012, 153(8): 1735-1741.
- [12] MIKI O. Physical and cognitive factors associated with self-perceived burden in patients with advanced cancer [J]. Hiroshima J Med Sci, 2019, 66(3): 55-59.
- (收稿日期: 2022-10-08 修回日期: 2023-03-22)
- (上接第 3005 页)
- [31] LI W, POZZO-MILLER L. Dysfunction of the corticostriatal pathway in autism spectrum disorders[J]. J Neurosci Res, 2020, 98(11): 2130-2147.
- [32] WANG M, WAN J, RONG H, et al. Alterations in gut glutamate metabolism associated with changes in gut microbiota composition in children with autism spectrum disorder[J]. mSystems, 2019, 4(1): e00321-18.
- [33] PITTENGER C, CORIC V, BANASR M, et al. Riluzole in the treatment of mood and anxiety disorders[J]. CNS Drugs, 2008, 22(9): 761-786.
- [34] JOSHI G, WOZNIAC J, FARAONE S V, et al. A prospective open-label trial of memantine hydrochloride for the treatment of social deficits in intellectually capable adults with autism spectrum disorder [J]. J Clin Psychopharmacol, 2016, 36(3): 262-271.
- [35] BELSITO K M, LAW P A, KIRK K S, et al. Lamotrigine therapy for autistic disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. J Autism Dev Disord, 2001, 31(2): 175-181.
- (收稿日期: 2022-12-09 修回日期: 2023-01-18)