

· 综述 ·

## 孤独症谱系障碍的相关遗传学机制研究进展

张翠芳 李素水 李秀萍 袁芳

050000 石家庄市第八医院儿童精神康复学科

通信作者: 李素水, Email: sbylss@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2020.04.013

【摘要】 孤独症谱系障碍(ASD)是一组高异质性的神经发育性障碍,遗传因素对发病起了重要作用,解释了25%~35%患儿的发病原因,但遗传学机制还不清楚。分子遗传学研究发现ASD存在常见和罕见拷贝数或单核苷酸变异体,突变基因编码蛋白质影响早期大脑发育,干扰神经元间的连接、突触形成以及功能,可能是其病理学机制。

【关键词】 孤独症谱系障碍; 病因学机制; 遗传学; 综述

基金项目: 石家庄市科学技术研究与发展计划(171461593)

**Research progress of genetic mechanisms in autism spectrum disorder** Zhang Cuifang, Li Sushui, Li Xiuping, Yuan Fang

Children Rehabilitation Department, Shijiazhuang Eighth Hospital, Shijiazhuang 050000, China

Corresponding author: Li Sushui, Email: sbylss@163.com

【Abstract】 Autism spectrum disorder(ASD) is a group of highly heterogeneous neurodevelopmental disorders. Genetic factor plays an important role in the pathogenesis, explaining the pathogeny in 25%~35% of children, however, the genetic mechanism is still unclear. Molecular genetics studies have found common and rare copy number or single nucleotide variants in ASD. Mutated genes encoded proteins affect early brain development and interfere with neuronal connections, synaptic formation and function, which may be its pathological mechanism.

【Key words】 Autism spectrum disorder; Etiological mechanism; Genetics; Review

Fund program: Scientific and Technological Research and Development Plan of Shijiazhuang (171461593)

孤独症谱系障碍(autism spectrum disorder, ASD)是一种复杂的神经发育性障碍,童年早期起病,主要临床特征是交流交往障碍、刻板重复行为以及兴趣范围狭窄,预后较差,被认为是一种终身性疾病,早期发现、早期诊断、早期综合干预对预后十分重要。目前,病因学方面认为ASD是一种多基因遗传性疾病,遗传因素在发病中起着重要作用,但遗传学机制还不十分清楚<sup>[1]</sup>。近年来,随着遗传学尤其是全基因关联研究以及高通量组学等技术的发展,对ASD遗传学的认识取得了长足进步,发现了数以百计的基因突变与ASD的发病有关联,对基因表达、编码蛋白质功能有了新认识,提出了ASD可能的遗传模式,现综述如下。

### 一、ASD患者遗传学相关研究

1. ASD家族史与同胞共病率研究: 在ASD患儿中,75%为基本的(essential)ASD,该类型同胞患病率约为35%,ASD阳性家族史约为20%;其余25%

为综合征性ASD,这些病例中,孤独症特征与先天异常或异性特征共存,同胞发生率比基本ASD低,为4%~6%,阳性家族史约为9%<sup>[2]</sup>。双生子研究发现单卵双生ASD共病率为70%~90%,双卵双生共病率最多为30%,一般人群中同胞共病率为3%~19%,同胞兄弟共患病是半同胞兄弟的2倍多<sup>[3]</sup>。有学者通过1989—2015年间发表的13个双生子研究,依据1%的发病率计算,最终确定ASD的遗传度为74%<sup>[4]</sup>。

2. 细胞遗传学研究: 在ASD患儿中,结构性畸变罕见,很少反复出现。传统的染色体分型技术发现有2%~5%的ASD患者染色体畸变,大的不平衡核型异常多见于伴有异形特征的ASD,每条染色体均可能出现缺失、重复、插入、易位等结构性改变<sup>[5]</sup>。最常见的是15q11q13重复,在1%~3%的ASD患者中发生,来源于母亲,伴有可变大小,这个区域的很多基因是大脑基本功能所必需的,如GABRA5和

GABRB3(GABA受体亚型)、UBE3A和HERC2(二者均为蛋白酶体复合物成分)、SNRPN(核糖核蛋白N)以及CYFIP1(FMRP相互作用蛋白)<sup>[6-8]</sup>。也有报道ASD患儿有其他染色体的非整倍体异常,如21号、X和Y染色体,但不确定与ASD之间的关系<sup>[5]</sup>。

3. 拷贝数变异体(copy number variations, CNVs)研究: CNVs是基因组结构变异(structural variation),根据大小分为显微水平(microscopic)和亚显微水平(submicroscopic)。依据基因组结构的特异性成分分为再现(recurrent)和非再现(nonrecurrent)两类。再现CNVs是在低拷贝重复区(lowcopy repeats, LCRs)共享一个普通大小断点,由非等位基因同源性重组引起,LCRs为10 kb到数十万碱基对大小的DNA块(blocks),具有95%~97%的序列同一性,这种高度相似序列易产生非等位基因同源性重组,继而引起缺失和(或)复制。而非再现CNVs通常由非同源末端连接(non-homologous end joining, NHEJ)、分叉停滞模块切换(fork stalling and template switching)和微同源性介导断裂诱导复制(microhomology-mediated break-induced replication)引起。NHEJ是双链DNA断点的修补机制,但新的连接处将遗留一个所谓的“分子疤痕”。

队列比较基因组杂交(array comparative genomic hybridization, aCGH)技术用于检测染色体的微缺失和微重复。研究发现7%~14%的特发性(idiopathic)ASD患者存在有临床意义的CNVs,但罕见新发(rare de novo)CNVs多见于散发(sporadic)ASD患儿以及孤独症受累同胞<sup>[9]</sup>。Sebat等<sup>[10]</sup>首次证实新发CNVs与ASD有关联,单发家族的患者中有10%存在新发CNVs,而多发家族患者为3%,健康对照组为1%,提示罕见新发CNVs是ASD尤其是散发者的高风险因素。进一步研究发现5.8%~8.4%的散发患儿有罕见新发CNVs,支持上述结论<sup>[5]</sup>。ASD患儿再现CNVs研究发现最多的是位于16p11.2区域,约600 kb的微缺失和微重复,约1%的患儿存在,共同表型特征是微缺失表现大头畸形,微重复则为小头畸形。其他再现CNVs还有1q21.1、15q13.3、17p11.2以及7q11.23微重复等,多数CNVs含有无数个基因,基因间的相互作用导致了ASD表现型。但是,在ASD个体中检测到的大多数是散发非再现CNVs,如位于2p16.3、7q22q31、22q13.3和Xp22的微缺失,发现很多的非再现CNVs也证实ASD遗传具有异质性特征<sup>[5]</sup>。

进一步研究发现关联ASD的CNVs具有不完全外显率和可变表达特点,表明可出现不同程度的临床表型。CNVs不完全外显的证据有:(1)一些ASD

患儿的CNVs遗传于未受累的一方父母,以及在健康对照人群中发现,因此具有不同的外显率。(2)在ASD患儿和其他神经认知障碍(智力障碍、癫痫、精神分裂症、双相障碍和多动、注意缺陷障碍)中发现了相同的CNVs,提示最终表现型还受其他罕见遗传因素或非遗传因素的影响<sup>[7]</sup>。CNVs表型可变性有原因如下:(1)CNVs大小有差异,不同基因引起不同表现型;(2)CNV区域为隐性突变或功能多态性;(3)在CNV附近存在一个单核苷酸变异体,继而修饰基因表达模式;(4)CNVs不完全外显率的另一原因为“双击模式”(two-hit model),即遭遇2次打击模式才出现典型的临床表型,估计10%的ASD患者还携带着另一个CNV或者点突变,第二个变异体包含数个基因,影响疾病的不同严重程度和临床可变性,在ASD遭受第一次打击时仅引起部分临床特征,当遭遇第二次打击才导致更为严重的表现型和不同程度的智力落后<sup>[11]</sup>。

4. 单基因综合征关联的ASDs研究:有5%~10%的ASD患者是由单基因综合征所致,最常见的是脆性X综合征(fragile X syndrome, FXS),占1.5%~3%的ASD个体,由FMR1基因突变引起,调节脑内约6 000个mRNA,主要影响突触可塑性。另一综合征为多发性硬化(tuberous sclerosis complex, TSC),约占1%的ASD患者,由两个基因突变TSC1和TSC2引起,抑制哺乳动物雷帕霉素信号路径(the mammalian target of the rapamycin signaling pathway, mTOR),与中枢神经系统的局部翻译有关。第三个是MECP2基因突变导致的Rett综合征,约占女孩ASD的1%,MeCP2蛋白质(又称甲基CpG结合蛋白质2)是一个转录因子,调节神经元的很多基因表达。另外,PTEN基因突变直接抑制mTOR路径是大头畸形ASD的病因,其他可能出现ASD临床表现的单基因综合征还有神经纤维瘤1型(NF1基因)、杜兴肌肉营养不良症(DMD基因)、Timothy综合征(CACNA1C基因)。也有报道苯丙酸尿症和Smith-Lemli-Opitz综合征等代谢性疾病伴有ASD表现,以及线粒体DNA突变导致线粒体能量代谢受损出现ASD表现型<sup>[12-13]</sup>。

5. ASD患儿全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS):在ASD家系中,血缘关系越近同病率越高,提示探索其遗传机制很重要,既往曾对ASD患儿的所有染色体连锁信号进行了研究,仅发现7q35区域重复性最高。ASD是一种复杂性疾病,具有广泛的临床表型,疾病越复杂,关联很多基因的可能性越大,基因多态性也将显著影响疾病的异质性,因此需要更多的同质性样本进

行GWAS研究探讨与ASD关联的基因。研究发现与ASD关联的基因突变和CNVs都对脑神经系统发育有重要作用,包括:(1)突变基因编码蛋白质影响染色质重塑(如CHD8、BAFI55)以及对突触细胞黏附分子、神经递质、突触支架蛋白(如SHANK2和SHANK3)、离子通道蛋白(如CACNA1A、CACNA1H、SCN1A、SCN2A)有重要意义;(2)编码蛋白质影响信号路径和神经网络系统,如影响突触基因的转录和翻译路径(如FMR1、TSC1、TSC2、PTEN、NF1、CYF1P1)、泛素化路径(如UBE3A、PARK2、TRIM33),改变蛋白质合成和降解参与突触和神经元发育、形成以及功能<sup>[5-7]</sup>。很多研究支持上述结论,有报道ASD患儿基因突变影响活性依赖性途径,导致路径神经网络功能失调<sup>[14]</sup>。Cotney等<sup>[15]</sup>活体研究发现CHD8基因与ASD强关联,该基因编码染色质解旋酶DNA-结合蛋白,在中胚胎皮层时调节很多ASD相关风险基因的表达,影响突触分子翻译后修饰和基因转录,对突触形成和成熟起下调效应。Voineagu等<sup>[16]</sup>研究表明,与健康儿童脑相比,孤独症患者脑基因表达显著低下,影响突触形成和功能,并提出基因转录和拼接失调是ASD潜在分子学机制之一,以及有人提出脑蛋白质翻译发生改变导致突触失能发展为ASD。Nia等<sup>[17]</sup>研究认为SHANK3基因的截断突变,影响染色质结合和 $\beta$ -连环蛋白功能,导致Wnt信号路径异常,经由突触后致密区引起兴奋性神经元发育异常。目前,多数认为是输入突触的兴奋性和抑制性信号不平衡可能是其社交和认知功能缺陷的病理学机制。

新一代测序(the next-generation sequencing, NGS)技术对ASD的研究也进一步支持上述研究结论。迄今,共确定了1 000多个ASD风险基因,有5%~14%的特发性ASD病例发现脑区基因表达的外显子新发突变。O'Roak等<sup>[18]</sup>进行的首个ASD患者的全外显子测序研究,在20个特发性ASD三人组中确定了11个新发错义突变,其中四个基因FOXP1、GRIN2B、SCN1A和LAMC3被认为是ASD的潜在致病性基因,与ASD、智力落后和癫痫发作有关。FOXP1基因编码一个转录因子,是脑健康发育所必需的;GRIN2B编码谷氨酸受体,与谷氨酸结合,是中枢神经系统的主要神经递质;SCN1A编码钠离子通道的一个亚单位,与癫痫发作有关,而LAMC3基因在皮层和边缘系统表达为ASD候选基因。Hubert等<sup>[19]</sup>对2例来自不同家族但临床特征一致(均表现ASD、智力障碍和癫痫)的患者实施全外显子测序,结果二者均为杂合子SCAMP5新发突变,是一分泌性膜蛋白变

异体,编码四氢嘧啶膜蛋白家族成员,提示SCAMP5缺乏是ASD伴有智力障碍和癫痫发作的原因。Iossifov等<sup>[20]</sup>对343个单发ASD家系的外显子进行研究,与非受累同胞相比,ASD发生基因干扰突变(gene-disrupting mutation)的频率增加2倍多,且很多易感基因联系脆性X蛋白质,支持ASD的发病和突触可塑性有关。进一步研究发现14%的ASD患者脑区基因表达为新发非同义突变,证实增加ASD患病风险<sup>[21]</sup>。还有报道SCN2A、KATNAL2和CHD8基因与ASD有关联,KATNAL2基因对神经系统发育有重要作用,而且新发突变的数量与父亲年龄呈正相关。Bi等<sup>[22]</sup>进行的相关研究,发现7个基因突变与ASD有关,分别为ABCA1、ANK3、CLCN6、HTR3A、RIPK2、SLIT3和UNC13B,这些基因均在神经发育和突触功能方面起着重要作用。

目前发现了很多与ASD有关联的基因突变,基因突变性(mutability)取决于基因序列和染色质特征,引起再现突变是由于两侧分段重复区域通过介导非等位基因同源重组所致,但是全基因组并非有相同的突变性,高突变性是ASD基因特征。Turner等<sup>[23]</sup>对53个单发ASD家系进行的全基因组序列分析,在既往认为与ASD有关联的基因区域发现了较多的新发突变、干扰突变和CNVs,提示小的多发CNVs和基因突变影响神经发育是单发孤独症的重要风险因素,也进一步支持ASD基因的高突变性特征。ASD常见关联基因的临床意义见表1。

## 二、ASD表观遗传机制研究

表观遗传学机制是在不改变DNA序列的基础上更改染色质构象,并调节基因表达。研究提示表观遗传机制在ASD病因学中有重要作用,Duffney等<sup>[24]</sup>报道一例10岁男孩,具有ASD和智力落后的诊断,发现了一个新发突变基因,为HIST1H1E基因编码H1组蛋白连接蛋白,H1连接蛋白作用于高级染色质结构,调节基因转录,基因突变导致较低的蛋白质表达,引起ASD、智力落后和行为问题。该作者搜索ASD关联基因数据库,提出在引起ASD的215个基因中有42个基因表达直接参与表观遗传修饰,基因编码蛋白质修饰DNA或组蛋白,调节染色质重构以及核小体组装。表观遗传机制有DNA甲基化、激活免疫反应以及miRNA作用等。

1. DNA甲基化:DNA甲基化是指胞嘧啶-鸟嘌呤(cytosine phosphate guanine, CPG)双核苷的胞嘧啶上被加上了一个甲基,甲基化后通过使基因组中相应区域染色质高度螺旋化,失去转录活性,从而抑制基因表达。许多研究表明ASD患儿大脑有多

**表1** 孤独症谱系障碍常见基因突变的临床意义及特征

基因	与突变相关的临床特征
CACNA1C	Timothy综合征
CHD8	大头畸形
CNTNAP2	轻-中度智力障碍, 癫痫, 语言异常和皮质发育不良
DYRK1A	智力障碍, 小头畸形
FMR1	智力障碍, 脆性X综合征
FOXP1	智力障碍, 语言受损
FOXP2	发育性言语障碍
GRIN2B	智力障碍, 癫痫性脑病
MECP2	智力障碍, Rett综合征
NLG4	智力障碍
NRXN1	智力障碍, 精神分裂症, 轻度面部畸形
PTCHD1	智力障碍
PTEN	轻度-中度智力障碍, 大头畸形, Cowden综合征
RELN	癫痫
SCN2A	癫痫
SHANK2	轻-中度智力障碍
SHANK3	中-重度智力障碍, 重度语言受损, 精神分裂症, 轻度畸形
SYNGAP1	智力障碍, 癫痫

个DNA甲基化改变。Andrew等<sup>[25]</sup>最大范围的Meta分析, 包括近800个AD患者的外周血样本, 发现了55个CpG岛与ASD关联。Berko等<sup>[26]</sup>对47例ASD患者外胚层细胞进行研究, 其母亲孕龄大于35岁, 结果与正常发育的对照组相比, 发现ASD患者脑区基因表达中DNA甲基化有显著差异, 编码蛋白质相互作用导致了ASD, 该作者认为在胚胎生命早期可能是因为配子的年龄较大等因素导致表观遗传改变。

2. 激活机体免疫反应: Atladóttir等<sup>[27]</sup>研究发现母孕期遭遇流感者后代患ASD概率增加2倍, 孕期发烧持续时间延长者后代患ASD概率增加3倍, 以及各种抗菌药物使用者增加ASD患病风险, 提示表观遗传调节机制是激活孕期免疫反应, 增加ASD易感性。Vogel等<sup>[28]</sup>通过鼠母体过敏性哮喘(maternal allergic asthma, MAA)模型研究, 发现孕期母体免疫反应发生改变增加后代患ASD风险, MAA后代鼠出现社交障碍和异常重复行为。进一步观察发现MAA后代鼠小胶质细胞存在差异化的甲基化区, 小胶质细胞富含很多基因, 涉及免疫信号路径和突触功能。这些研究提示母体免疫反应能引起早期表观遗传改变与ASD发病有关。

3. miRNA作用: miRNA是一个小的非编码RNA分子, 长度为18~22个单核苷酸, 这些小分子形成的步骤是, 首先转录阶段形成一个称为pri-miRNA的前体, 然后在转录进程中产生一个约70个核苷酸长的pre-miRNA, 这两步均发生于细胞核内。pre-

miRNA被运输到胞浆, 形成一个成熟的具有功能的单链miRNA分子, 这些分子通过调节不同的mRNA活性控制很多基因表达, 结果抑制蛋白质合成或mRNA降解<sup>[29]</sup>。已知人类近一半的miRNA在脑内表达, 约50%的基因受这些小分子调节, 精确地调控着每一个功能路径, 与细胞分化、增殖、发育和凋亡有关。每一个miRNA调节无数基因表达, 每个基因受不同miRNA调节。特定细胞中有不同层面的miRNA表达, 精确修饰着个体基因的表达, 以适应特定细胞需求。动物模型研究已表明miRNA合成失控将导致多种神经发育性障碍<sup>[5]</sup>。Kichukova等<sup>[30]</sup>对30例ASD患者血清实施的最新研究, 选择了42个miRNA表达, 结果与对照组相比, ASD组有3个miRNA表达水平相对较高, 其他5个miRNA表达较低, 分析miRNA调节的基因表明对中枢神经系统发育有重要作用。这与其他脑组织尸检研究得出的miRNA表达水平是一致的。Vasu等<sup>[31]</sup>综述文献认为miRNA在中枢神经系统内广泛表达, 使多种细胞和组织调节异常可能对ASD的发病有重要意义。因此血清miRNA表达反映了组织的异常状态, miRNA有望成为ASD的生物学标志物。

### 三、ASD可能的遗传模式

基于GWAS、aCGH和测序研究结论, 推测新发突变和双亲遗传均对ASD的发病起重要作用, 常见变异体(common variants, CV)增加ASD发病风险, 但还不足以致病; 罕见变异体(rare variants, RV)对ASD发病有中或大的效应值。为此提出以下几个ASD遗传假说。

第一个遗传模式假说为罕见变异体-常见疾病(the rare variant-common disease, RVCD)假说, 即一个罕见的基因变异体具有显著风险导致ASD发病。支持这个假说的证据有: (1) 在ASD患者中出现新发突变, 而对照组未发现。(2) 单基因障碍引起的ASDs综合征符合ASD诊断。但是, 大多数单基因综合征为不完全外显的可变表达, 如脆性X综合征中仅30%符合ASD诊断标准, 多数仅有部分ASD特征, 还有10%无孤独症表现型特征<sup>[20]</sup>, 这种可变表现和不完全外显提示还有其他病因学因素(如遗传、表观遗传和环境因素)调节着ASD表型。再者, 在ASD个体、未受累亲属和对照组中均有罕见变异体的发现, 导致判断何为致病基因, 何与临床特征无关非常困难。

第二个遗传假说为多基因遗传模式, 认为ASD是多种基因变异体共同作用的结果。多基因模式分四种情况: 第一, 多基因模式为常见变异体-常见疾

病(the common variant-common disease, CVCD)模式,认为ASD是由很多常见基因变异体共同作用结果。GWAS研究表明大多数CVs仅对ASD有一个小的效应值,因此需要很多CVs共同作用。支持的证据有ASD患者亲属存在某些孤独症特质,部分CVs引起内表型。不支持的证据是GWAS研究中发现一些ASD个体仅有少量常见变异体。第二和第三个多基因模式推论ASD是罕见和常见变异体共同作用的结果。第二个多基因模式是指CVs与单个RV相互作用导致ASD。第三个多基因模式是由多个罕见和常见变异体共同作用。支持上述两个遗传模式的证据有:(1)ASD患儿罕见变异体来源于健康双亲;(2)在ASD患儿和健康人中均发现新发CNVs;(3)已确定罕见和常见变异体均影响神经元、突触的形成和发育;(4)在含有基因变异体的亲属中发现某些孤独症特质。第四个多基因模式认为出现一个RV时使个体具有易患该病倾向,当出现第二个RV或遭遇更严重的病理学因素后才发病,又称“二次打击模式”。相关证据有:(1)Gau等<sup>[32]</sup>在一个ASD患者中发现了两个突变分别为4q12q13重复4.5 Mb和5q32缺失1.8 Mb,一个遗传于母亲,另一个遗传于父亲,两个基因突变均未在突变数据库中发现,作者推论单个CNVs不足以发病,需有两个RVs同时出现,提示突变基因间相互作用导致了该疾病;(2)发现ASD患者是来源于双亲的多个罕见变异和一个新发RV(健康对照组中发现)共同作用所致<sup>[32]</sup>。总之,支持多基因模式最强有力证据是需罕见和常见变异体共同作用才引起ASDs。

#### 四、ASD的遗传诊断建议

ASD是一组异质性障碍,遗传病因学解释了25%~30%的患者,这部分患儿常伴有外形异常特征、先天性畸形、癫痫、小头和大头畸形,因此应依据其临床特征对患儿进行遗传评估和基因检测。第一,ASD的临床表现型与单基因障碍有关,应排除三个单基因突变:(1)所有男性ASD患儿无论外形特征如何,都应做脆性X综合征的筛查,女性患者做FMR1基因突变筛查;(2)所有与智力落后共病的女性ASD患者都应做MECP2突变筛查;(3)所有大头畸形的ASD患者都做PTEN基因筛查。第二,由于CNVs的异质性特征,大多为亚显微大小,推荐aCGH作为一种细胞遗传诊断方法。如果发现了与患者表现型相关的拷贝数变异体,有必要实施家族基因诊断。如果检测到的基因畸变还未曾报道与ASD有关,还需了解基因表达和功能,位于什么区域,畸变大小和类型(缺失/重复),判断临床意义。

所有畸变病例均需判断来源,估计家族遗传风险。第三,当可疑为非整倍体变异时,推荐做染色体分型检测。第四,有人提出每个ASD病例尤其是伴有智力落后的即使aCGH分析正常,也需实施全外显子和基因组测序检测<sup>[33]</sup>。第五,NGS诊断技术还不是ASD患者的首选,原因是结果解释有困难,但是随着实施NGS检测的ASD例数越来越多,也许会有新发现。最后,尽管ASD的遗传学机制还不很清楚,但每个ASD病例都必须作家族遗传评估。

#### 五、小结

染色体微阵列和测序技术很大程度上提升了对ASD遗传病因学的理解,确定了数以百计的基因位点与ASD有关,基因变异体作为病因学解释了25%~30%的患者。由于很多ASD相关基因变异体也与其他神经发育障碍有关,或不完全外显性特点,有时判断基因风险等级较难,但是很多研究支持ASD是多基因遗传模式。今后,应依据受累患者的不同表现型进一步研究其分子遗传学,掌握更多的病理学机制,发展更为精确的诊断技术,力争早期诊断、早期干预。另外,还需依据目前掌握的分子遗传学知识制作更多相应的动物模型,研发新的有效治疗方法,争取早日攻克严重影响儿童健康的ASD。

**利益冲突** 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

**作者贡献声明** 论文资料收集为张翠芳、李素水,论文撰写为张翠芳,论文修订审核为李秀萍、袁芳

#### 参 考 文 献

- [1] Baio J, Wiggins L, Christensen DL, et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2014 [J]. *MMWR Surveill Summ*, 2018, 67(6): 1-23. DOI: 10.15585/mmwr.ss6706a1.
- [2] Elsabbagh M, Divan G, Koh YJ, et al. Global Prevalence of Autism and Other Pervasive Developmental Disorders [J]. *Autism Res*, 2012, 5(3): 160-179. DOI: 10.1002/aur.239.
- [3] Constantino JN, Todorov A, Hilton C, et al. Autism Recurrence in Half Siblings: Strong Support for Genetic Mechanisms of Transmission in ASD [J]. *Mol Psychiatry*, 2013, 18(2): 137-138. DOI: 10.1038/mp.2012.9.
- [4] Gyawali S, Patra BN. Autism Spectrum Disorder: Trends in Research Exploring Etiopathogenesis [J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2019, 73(8): 466-475. DOI: 10.1111/pcn.12860.
- [5] Wiśniowiecka-Kowalnik B, Nowakowska BA. Genetics and Epigenetics of Autism Spectrum Disorder-Current Evidence in the Field [J]. *J Appl Genet*, 2019, 60(1): 37-47. DOI: 10.1007/s13353-018-00480-w.
- [6] 王敏,常乔乔,杨桦,等.表观遗传修饰在孤独症谱系障碍发病机制中的研究进展 [J]. *中华精神科杂志*, 2019, 52(2): 145-148. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7884.2019.02.008.

- [ 7 ] 范彦蓉, 张翠芳, 李秀萍, 等. 孤独症谱系障碍病因学相关神经生物学路径研究进展[ J ]. 中华精神科杂志, 2018, 51(6): 393-397. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7884.2018.06.012.
- [ 8 ] Puffenberger EG, Jinks RN, Wang H, et al. A Homozygous Missense Mutation in HERC2 Associated With Global Developmental Delay and Autism Spectrum Disorder[ J ]. Hum Mutat, 2012, 33(12): 1639-1646. DOI: 10.1002/humu.22237.
- [ 9 ] Geschwind DH, State MW. Gene Hunting in Autism Spectrum Disorder: On the Path to Precision Medicine[ J ]. Lancet Neurol, 2015, 14(11): 1109-1120. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)00044-7.
- [ 10 ] Sebat J, Lakshmi B, Malhotra D, et al. Strong Association of De Novo Copy Number Mutations With Autism[ J ]. Science, 2007, 316(5823): 445-449. DOI: 10.1126/science.1138659.
- [ 11 ] Girirajan S, Rosenfeld JA, Coe BP, et al. Phenotypic Heterogeneity of Genomic Disorders and Rare Copy-Number Variants[ J ]. N Engl J Med, 2012, 367(14): 1321-1331. DOI: 10.1056/NEJMoa1200395.
- [ 12 ] Wang YQ, Picard M, Gu ZL. Genetic Evidence for Elevated Pathogenicity of Mitochondrial DNA Heteroplasmy in Autism Spectrum Disorder[ J ]. PLoS Genet, 2016, 12(10): e1006391. DOI: 10.1371/journal.pgen.1006391.
- [ 13 ] Valiente-Pallejà A, Torrell H, Muntané G, et al. Genetic and Clinical Evidence of Mitochondrial Dysfunction in Autism Spectrum Disorder and Intellectual Disability[ J ]. Hum Mol Genet, 2018, 27(5): 891-900. DOI: 10.1093/hmg/ddy009.
- [ 14 ] 李素水, 袁芳, 王汝宁, 等. 活性依赖性神经保护蛋白基因新发突变致孤独症谱系障碍一例[ J ]. 中华精神科杂志, 2019, 52(1): 89-90. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7884.2019.01.013.
- [ 15 ] Cotney J, Muhle RA, Sanders SJ, et al. The Autism-Associated Chromatin Modifier CHD8 Regulates Other Autism Risk Genes During Human Neurodevelopment[ J ]. Nat Commun, 2015, 6: 6404. DOI: 10.1038/ncomms7404.
- [ 16 ] Voineagu I, Wang XC, Johnston P, et al. Transcriptomic Analysis of Autistic Brain Reveals Convergent Molecular Pathology[ J ]. Nature, 2011, 474(7351): 380-384. DOI: 10.1038/nature10110.
- [ 17 ] Nia FH, Woike D, Klothe K, et al. Truncating Mutations in SHANK3 Associated With Global Developmental Delay Interfere With Nuclear  $\beta$ -Catenin Signaling[ J ]. J Neurochem, 2020. DOI: 10.1111/jnc.15014.
- [ 18 ] O'Roak BJ, Deriziotis P, Lee C, et al. Exome Sequencing in Sporadic Autism Spectrum Disorders Identifies Severe De Novo Mutations[ J ]. Nat Genet, 2011, 43(6): 585-589. DOI: 10.1038/ng.835.
- [ 19 ] Hubert L, Serio MC, Villoing-Gaudé L, et al. De novo SCAMP5 Mutation Causes a Neurodevelopmental Disorder With Autistic Features and Seizures[ J ]. J Med Genet, 2020, 57(2): 138-144. DOI: 10.1136/jmedgenet-2018-105927.
- [ 20 ] Iossifov I, Ronemus M, Levy D, et al. De Novo Gene Disruptions in Children on the Autistic Spectrum[ J ]. Neuron, 2012, 74(2): 285-299. DOI: 10.1016/j.neuron.2012.04.009.
- [ 21 ] Sanders SJ, Murtha MT, Gupta AR, et al. De Novo Mutations Revealed by Whole-Exome Sequencing Are Strongly Associated With Autism[ J ]. Nature, 2012, 485(7397): 237-241. DOI: 10.1038/nature10945.
- [ 22 ] Bi C, Wu JY, Jiang T, et al. Mutations of ANK3 Identified by Exome Sequencing Are Associated With Autism Susceptibility[ J ]. Hum Mutat, 2012, 33(12): 1635-1638. DOI: 10.1002/humu.22174.
- [ 23 ] Tumer TN, Hormozdiari F, Duyzend MH, et al. Genome Sequencing of Autism-Affected Families Reveals Disruption of Putative Noncoding Regulatory DNA[ J ]. Am J Hum Genet, 2016, 98(1): 58-74. DOI: 10.1016/j.ajhg.2015.11.023.
- [ 24 ] Duffney LJ, Valdez P, Tremblay MW, et al. Epigenetics and Autism Spectrum Disorder: A Report of an Autism Case With Mutation in H1 Linker Histone HIST1H1E and Literature Review[ J ]. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 2018, 177(4): 426-433. DOI: 10.1002/ajmg.b.32631.
- [ 25 ] Andrews SV, Sheppard B, Windham GC, et al. Case-control Meta-Analysis of Blood DNA Methylation and Autism Spectrum Disorder[ J ]. Mol Autism, 2018, 9: 40. DOI: 10.1186/s13229-018-0224-6.
- [ 26 ] Berko ER, Suzuki M, Beren F, et al. Mosaic Epigenetic Dysregulation of Ectodermal Cells in Autism Spectrum Disorder[ J ]. PLoS Genet, 2014, 10(5): e1004402. DOI: 10.1371/journal.pgen.1004402.
- [ 27 ] Atladóttir HÓ, Henriksen TB, Schendel DE, et al. Autism After Infection, Febrile Episodes, and Antibiotic Use During Pregnancy: An Exploratory Study[ J ]. Pediatrics, 2012, 130(6): e1447-e1454. DOI: 10.1542/peds.2012-1107.
- [ 28 ] Vogel AV, Careaga M, LaSalle JM, et al. Microglia From Offspring of Dams With Allergic Asthma Exhibit Epigenomic Alterations in Genes Dysregulated in Autism[ J ]. Glia, 2018, 66(3): 505-521. DOI: 10.1002/glia.23261.
- [ 29 ] Fregeac J, Colleaux L, Nguyen LS. The Emerging Roles of MicroRNAs in Autism Spectrum Disorders[ J ]. Neurosci Biobehav Rev, 2016, 71: 729-738. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.10.018.
- [ 30 ] Kichukova TM, Popov NT, Ivanov IS, et al. Profiling of Circulating Serum MicroRNAs in Children With Autism Spectrum Disorder Using Stem-loop qRT-PCR Assay[ J ]. Folia Med (Plovdiv), 2017, 59(1): 43-52. DOI: 10.1515/folmed-2017-0009.
- [ 31 ] Vasu MM, Sumitha PS, Rahna P, et al. microRNAs in Autism Spectrum Disorders[ J ]. Curr Pharm Des, 2019, 25(41): 4368-4378. DOI: 10.2174/1381612825666191105120901.
- [ 32 ] Gau SS, Liao HM, Hong CC, et al. Identification of Two Inherited Copy Number Variants in a Male With Autism Supports Two-Hit and Compound Heterozygosity Models of Autism[ J ]. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 2012, 159B(6): 710-717. DOI: 10.1002/ajmg.b.32074.
- [ 33 ] Bourgeron T. From the Genetic Architecture to Synaptic Plasticity in Autism Spectrum Disorder[ J ]. Nat Rev Neurosci, 2015, 16(9): 551-563. DOI: 10.1038/nrn3992.

(收稿日期: 2020-02-17)

(本文编辑: 戚红丹)