

孤独症谱系障碍疼痛敏感程度及机制的研究进展

刘思彤 于佳弘 华然 李齐 李想 范莉莉 施梅

150001 哈尔滨医科大学附属第一医院精神科(刘思彤、于佳弘、施梅); 20237 乔治华盛顿大学(华然); 150001 哈尔滨医科大学公共卫生学院(李齐、李想、范莉莉)

通信作者: 施梅, Email: shimei2702@163.com; 范莉莉, Email: db2003@sina.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2021.01.010

【摘要】 孤独症谱系障碍(autism spectrum disorders, ASD)是一种起始于婴幼儿时期的神经发育障碍性疾病,除社会交往障碍、认知缺失、重复刻板行为等核心症状外,还存在明显的多感官异常,其中ASD患者疼痛异常会做出重复性的自我伤害行为,这种障碍不仅给患者也对其家庭造成了较为严重的伤害,引起家庭和社会的广泛关注。对患儿疼痛敏感程度及影响疼痛敏感性的原理及机制进行深入研究,不仅可以减轻患儿的痛苦体验,也能够为ASD患儿治疗方面提供新的思路。现对近年来在ASD人群中流行病学、临床实验、遗传学、影像学及ASD动物模型的痛觉敏感程度及可能机制的研究进行综述,在今后的研究中,可以尝试探索优化干预方案,为进一步推广临床提供理论依据。

【关键词】 孤独症谱系障碍; 疼痛敏感程度; 机制; 综述

基金项目: 黑龙江省卫生计生委科研课题(2017-166); 黑龙江省省属高校基本科研业务费科研项目(2018-KYYWF-0440)

Advances in autism spectrum disorders pain sensitivity and mechanism Liu Sitong, Yu Jiahong, Hua Ran, Li Qi, Li Xiang, Fan Lili, Shi Mei

Department of Psychiatry, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China (Liu ST, Yu JH, Shi M); The George Washington University, Washington 20237, American (Hua R); Public Health Institute, Harbin Medical University, Harbin 150001, China (Li Q, Li X, Fan LL)

Corresponding authors: Shi Mei, Email: shimei2702@163.com; Fan Lili, Email: db2003@sina.com

【Abstract】 Autism spectrum disorders (ASD) is a neurodevelopmental disorder starting in infancy. In addition to the core symptoms of social interaction disorder, cognitive impairment and repetitive stereotyped behavior, there are also obvious multi-sensory abnormalities. ASD patients with abnormal pain will make repetitive self-injurious behavior, which not only causes serious harm to patients but also their families, causing widespread concern of families and society. Further study on the pain sensitivity of children and the principle and mechanism of pain sensitivity can not only reduce the pain experience of children, but also provide new ideas for the treatment of children with ASD. This paper reviewed the recent studies on the epidemiology, clinical trials, genetics, imaging and the pain sensitivity of ASD animal models. The future study could focus on the optimal intervention scheme, and provide theoretical basis for further clinical promotion.

【Key words】 Autism spectrum disorders; Pain sensitivity; Mechanism; Review

Fund programs: Scientific Research Project Approved by Health and Family Planning Commission of Heilongjiang Province (2017-166); Fundamental Research Funds for Heilongjiang Provincial Universities (2018-KYYWF-0440)

孤独症谱系障碍(autism spectrum disorders, ASD)是一种神经发育障碍性疾病,患病率逐年增高。据统计在美国,ASD的患病率为每1 000名8岁儿童中有18.5名(1/54),男孩的患病率是女孩的4.3倍,较十年前患病率增幅近2.5倍^[1]。除了社会交往障碍、认知缺失、重复刻板行为等核心症状外,ASD

儿童还表现为触觉、嗅觉、味觉和疼痛等相关的广泛感觉异常,尤其是疼痛异常更加值得关注。由于ASD儿童与正常发育儿童相比更容易出现撞头、咬手等自伤行为,且近一半的患儿可能出现胃部不适或疼痛,行为较孤僻的年龄较大的ASD儿童更有可能出现胃部疼痛^[2-3]。近年来,对ASD儿童疼痛敏

感程度的量表评估、临床及基础研究也逐渐增多。本文对近年来ASD人群和动物模型痛觉敏感程度及可能机制的研究进行综述,旨在为后续优化临床靶向干预提供理论依据。

一、ASD人群疼痛敏感的研究

ASD以往多称为孤独症,2013年5月,美国精神病学学会(APA)颁布了精神疾病诊断统计手册第五版(DSM-5),对原有孤独症及其相关障碍诊断标准做出了修订,正式提出了ASD的概念,明确列出“对疼痛及温度不敏感”是ASD的病症特点之一^[4]。迄今为止,ASD痛觉异常的病因及发病机制尚不明确。目前对ASD人群的研究多集中在流行病学、临床实验、遗传学及影像学等几个方面。

1. ASD疼痛敏感程度的流行病学研究:在ASD患儿流行病学相关研究中,使用定性内容分析法分析ASD患儿的自传,发现其疼痛程度与常人不同,有着非常高的疼痛阈值,常常不易察觉其受伤经历^[5]。同时Klintwall等^[6]通过对其父母进行系统的询问,发现疼痛异常是ASD儿童最常见的症状,而且有40%的儿童对疼痛,特别是机械疼痛的反应不足。对曾做过手术的ASD儿童父母进行访谈,父母也表示孩子不仅很少表达疼痛,且这种疼痛还会延迟^[7]。除了通过对ASD父母的回顾性分析外,Tordjman等^[8]观察并使用量表评估患儿对疼痛的反应,发现ASD儿童总体疼痛反应性缺失或降低的比例分别为68.6%和34.2%。采用儿童孤独症评定量表(Childhood Autism Rating Scale, CARS)和心理教育量表(PEP-R)评定严重程度及发育年龄,并用CARS的第IX项评定疼痛敏感度,结果表明40%的ASD儿童疼痛敏感度降低,并认为疼痛敏感性的降低与自我攻击的频率、强度、位置显著相关^[9]。无论是对ASD父母的回顾性分析还是使用量表对ASD儿童进行痛觉相关评估,大部分学者均认为ASD患儿的疼痛敏感性明显下降。另外,还有其他研究使用非交流儿童疼痛检查量表(Non-Communicating Children's Pain Checklist, NCCPC-R)对患儿及父母进行评估。结果表明自残、攻击、刻板印象的频率和严重程度越高,NCCPC-R总分就越高,提示自我伤害的个体可能有更强的疼痛表达^[10]。然而Courtemanche和Black^[11]使用同样的方法,试验结果却表明组间在疼痛表现方面无明显差异。在使用定量感觉测试表(Quantitative Sensory Testing, QST)对ASD成人和对照组进行痛阈检测,发现痛阈无组间差异^[12]。由于

ASD患儿无法像正常患儿一样表达自己的想法,且在ASD患儿的自传、量表测评及其父母的回顾性研究等不同方法中,样本量不同且尚无统一的疼痛测量标准,因此对于ASD患儿痛觉敏感性高低尚存在争议,但多数研究数据均支持ASD存在明显的痛觉异常。

2. ASD痛觉敏感程度的临床试验研究:许多学者采用临床实验方法研究ASD儿童疼痛敏感程度。Vaughan等^[13]在13例患有ASD的成年人和对照组的右上斜方肌进行探针刺激,发现其机械性疼痛阈值增高。Duerden等^[14]测量了患儿的主前臂近10 cm(内)手腕处皮肤折痕的热痛阈,结果表明ASD青少年的热痛阈值升高,且认为其热痛敏感度降低可能与注意力缺陷相关的认知障碍有关。Yasuda等^[15]也赞同这一观点,其通过患者和对照组对电、热和冷的疼痛耐受性,发现患者对电痛刺激的敏感度较低,对疼痛情感方面较常人迟钝。以上临床试验的相关研究表明,ASD患儿对疼痛如机械性痛以及电、热疼痛的耐受性均增加。另外,也有学者通过观察ASD儿童在家中(68.6%)、日托(34.2%)和静脉穿刺期间(55.6%)的表现发现,其对痛觉反应缺失或减少,但其在静脉穿刺时表现为心率加快。试验人员认为虽然患儿在静脉穿刺时疼痛敏感性降低,但心率增快的表现证明患儿可以感受到疼痛,疼痛敏感性应进一步研究^[16]。同样,在静脉穿刺时使用儿童面部编码系统(Child Facial Coding System, CFCS)评估面部反应并用量表评分,各组之间在面部、行为和生理反应方面差异均无统计学意义,同时发现ASD儿童在痛苦经历后往往恢复地更慢,此研究表明ASD患儿对静脉穿刺的疼痛敏感程度与正常儿童无差异^[17]。还有研究人员将手持式压力计放置在ASD患者食指左侧和右侧近节指骨背侧的皮肤上,结果表明患有ASD的青少年压力痛阈(pressure pain threshold, PPT)较低^[18],在双侧嘴唇、脸颊、鱼际PPT的评定中也得出同样的结果,可能解释了与超敏反应相关的回避行为,这两个试验均表明患儿的压力痛阈较正常儿童低^[19]。Bandstra等^[20]让患有和未患有ASD的青少年对常见童年情境的图片和卡通图像中描述的疼痛情况进行分析,表明患有ASD的青少年与对照者在疼痛经验方面差异无统计学意义,提示ASD青少年对待图像形式的疼痛敏感程度与正常人群并无差异。综上所述,虽然有部分临床实验提示ASD患儿疼痛阈值无差异或降低,但

目前对于ASD对疼痛敏感度低尚无定论,可能与其行为表达方式有关,亟待进一步研究。

3. ASD痛觉异常影像学研究:在ASD儿童影像学相关研究中,在患者受到疼痛刺激后的功能磁共振成像中观察到ASD患者的后扣带回皮质晚期信号减弱,在处理痛苦刺激的评估或应对阶段明显表现出神经反应减少,并且在持续疼痛期间和刺激抵消后的神经疼痛特征反应显著降低。研究人员认为,疼痛反应的减少可能不是来自外部调制器区域抑制的结果,而是神经疼痛特征本身的内在抑制,这一观点也部分解释了ASD患者会出现反复自伤的原因^[21]。在ASD痛觉的影像学研究中,提示ASD儿童疼痛敏感性降低。然而,Gu等^[22]用相同的方法和皮肤电导反应(skin conductance response, SCR)记录研究成人ASD和对照组疼痛的感知和预期,结果表明ASD患者疼痛的耐受性较低,且在预期刺激时,喙侧和背侧前扣带回皮质都表现出更大的激活,提示对即将到来的厌恶刺激具有异常高的敏感性。综上所述,现有关于ASD人群痛觉敏感度的研究中,无论是对于ASD患儿及父母的回顾性分析还是使用量表对ASD儿童进行痛觉相关评估以及相关临床实验、影像学等大多数研究均支持ASD存在痛觉异常,符合ASD儿童常出现自伤行为的特征,但由于测量工具、方法及标准的不统一,痛觉敏感性增高还是降低有待于进一步研究。

二、ASD遗传学及动物模型疼痛敏感性的研究

在ASD儿童遗传学相关的研究中,采集并分析了40例ASD患者外周血中和疼痛不敏感相关候选基因的mRNA表达,结果表明与疼痛不敏感相关的基因HTR1E、OPRL1、OPRM1、TACR1在ASD患者和对照组中的表达差异均有统计学意义,支持了ASD患者对疼痛的低敏感性^[23]。

随着学者们对ASD痛觉异常的逐渐重视,应用ASD模型鼠进行痛觉异常机制的研究也有了很大进展。与正常小鼠相比,ASD模型鼠表现出类ASD样症状,包括自然缺乏社交能力、重复行为增加、认知受损以及感觉异常等,并且有与ASD类似的脑发育异常和免疫生化指标异常^[24]。在ASD遗传学研究中,已经发现SHANK基因、FMR1基因、MECP2基因、CASPR2基因、GABRB3基因等均与患儿的疼痛敏感程度有关,由此构建出由上述基因缺失的ASD模型鼠,并进行病因及机制研究。

SHANK基因缺失的ASD模型鼠相关研究中,任

何主要SHANK异构体(SHANK1、SHANK2或SHANK3)的缺失都会导致类似ASD的行为,如SHANK2KO小鼠对急性疼痛反应受损,对慢性神经病理性和炎症性疼痛的敏感性降低^[25]。进一步研究证明,SHANK2基因突变会导致N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid, NMDA)受体功能障碍,也可引起对疼痛的低敏性。鉴于脊髓NMDA受体在痛觉超敏中起关键作用,Yoon等^[26]对SHANK2KO小鼠鞘内注射NMDA,NMDA诱导的疼痛反应在SHANK2KO小鼠中显著降低。随后研究人员发现完全敲除纯合子和杂合子SHANK3基因小鼠的炎症性和神经病理性疼痛中的热敏性痛觉减退,辣椒素引起的自发性疼痛以及神经损伤引起的热痛觉过敏明显减少^[27]。同样在表达Nav1.8的感觉神经元中,SHANK3的特异性缺失也会引起纯合子和杂合子小鼠的严重热痛觉和轻度机械痛觉缺陷。因此,上述各项研究表明SHANK基因缺失构建的ASD模型鼠与其疼痛敏感性降低有关。

与SHANK3基因相关研究相似,在FMR1基因缺失的ASD模型鼠相关研究中,表现为热痛敏感性降低,并且出现了自伤行为^[28]。FMR1-KO小鼠对有害热刺激和C-感觉纤维电刺激均有低反应性。有研究显示,FMR1基因突变会导致ASD疼痛敏感性降低^[29]。

在MECP2基因缺失的ASD模型鼠相关研究中,MECP2基因突变雄性小鼠对疼痛不敏感。研究显示,热板法实验中,突变小鼠对热痛反应的潜伏期较正常小鼠显著增加^[30]。因此,MECP2基因的突变不仅是ASD的致病基因,也可能是患儿疼痛敏感性下降的原因。

在CASPR2基因缺失的ASD模型鼠的相关研究中,用Von Frey机械刺激小鼠的后爪,表现出过度反应,并对疼痛的针刺刺激敏感性增强。在接触蛋白关联蛋白样2(contactin associated protein-like 2, cntnap2)并且以细胞自主的方式增强背根神经节(DRG)神经元的兴奋性,初级传入兴奋性和随后的背角内伤害性传递均增加,提示该ASD模型鼠表现出对有害机械刺激、热和变应原的疼痛相关超敏反应增强^[31]。

在GABRB3基因缺失的ASD模型鼠研究中,因阻断脊髓 γ -氨基丁酸(GABA)介导,GABA A受体电流幅值明显降低,突触前GABA A受体的功能丧失,其可增加对伤害性刺激的反应和对无害刺激的

痛苦感觉,从而引起小鼠对机械性疼痛和热痛的超敏反应^[32]。

ASD 动物模型对疼痛敏感性的研究表明, SHANK 基因、FMR1 基因、MECP2 基因的缺失与患儿的疼痛敏感性降低高度相关。SHANK 家族基因通过脊髓突触功能障碍,扣带回皮层、体感皮层的大脑缺陷及 NMDA 受体功能障碍等方面影响患儿疼痛敏感性。FMR1 基因及 MECP2 基因缺失的小鼠对热痛反应的潜伏期均增强,并且 FMR1 基因还明显出现自伤行为和 C-感觉纤维电刺激敏感性降低;而 CASPR2 基因、GABRB3 基因的突变与患儿的疼痛敏感度增高有关。CASPR2 基因通过调节使缺失 CASPR2 基因小鼠表现出对有害机械刺激、热和变应原的疼痛耐受性减弱。GABRB3 基因突变小鼠,使突触前 GABA A 受体的功能丧失,可能与患儿疼痛阈值降低有关。ASD 动物模型对疼痛敏感性还有待进一步深入研究。

三、小结

通过使用流行病学、临床实验、影像学、遗传学及动物模型的方法探究 ASD 疼痛敏感性是否异常及可能的机制,大多数学者认为 ASD 儿童疼痛敏感性降低,但也有部分研究人员认为疼痛敏感性是增高或无异常的。ASD 儿童往往较正常发育的儿童经历更多无法避免的疼痛。通常疼痛的程度是通过口头自我报告来衡量的,但在 ASD 儿童中,由于沟通困难、认知缺陷及对疼痛表达的不同,使得这些报告主观性较强。目前,对 ASD 儿童的疼痛敏感程度仍未有充分的研究和了解,未来需要寻找更加具有可信性的疼痛问卷、临床实验及相关检查,对这一区域进行更系统的探究,以了解 ASD 儿童对疼痛的敏感程度及反应;按疼痛敏感程度将 ASD 患者分类,进一步探索优化临床综合干预方案,并继续研究影响疼痛敏感性的原理及机制,进而减轻患儿的痛苦体验。

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 文章的构思与设计、文献检索、文献资料质量评估、数据提取、文章撰写为刘思彤;监督管理资料收集过程、文章的质量控制、中英文的修订为于佳弘、华然、李想、李齐;文章的构思与设计、文献资料的筛选、文章修改为范莉莉、施梅

参 考 文 献

- [1] Maenner MJ, Shaw KA, Baio J, et al. Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years - autism and developmental disabilities monitoring network, 11 Sites, United States, 2016 [J]. *MMWR Surveill Summ*, 2020, 69(4): 1-12. DOI: 10.15585/mmwr.ss6904a1.
- [2] Summers J, Shahrami A, Cali S, et al. Self-injury in autism spectrum disorder and intellectual disability: exploring the role of reactivity to pain and sensory input [J]. *Brain Sci*, 2017, 7(11): 140. DOI: 10.3390/brainsci7110140.
- [3] Ferguson BJ, 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]. *Front Psychiatry*, 2019, 10: 194. DOI: 10.3389/fpsy.2019.00194.
- [4] Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®) [M]. Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2013.
- [5] Elwin M, Ek L, Schroder A, et al. Autobiographical accounts of sensing in Asperger syndrome and high-functioning autism [J]. *Arch Psychiatr Nurs*, 2012, 26(5): 420-429. DOI: 10.1016/j.apnu.2011.10.003.
- [6] Klintwall L, Holm A, Eriksson M, et al. Sensory abnormalities in autism. A brief report [J]. *Res Dev Disabil*, 2011, 32(2): 795-800. DOI: 10.1016/j.ridd.2010.10.021.
- [7] Benich S, Thakur S, Schubart JR, et al. Parental perception of the perioperative experience for children with autism [J]. *AORN J*, 2018, 108(1): 34-43. DOI: 10.1002/aorn.12274.
- [8] Tordjman S, Anderson GM, Charrier A, et al. Relationships between self-injurious behaviors, pain reactivity, and β -endorphin in children and adolescents with autism [J]. *J Clin Psychiatry*, 2018, 79(2): 16m10889. DOI: 10.4088/JCP.16m10889.
- [9] Halayem S, Charfi N, Touati M, et al. Sensitivity to pain in autistic spectrum disorders: its links with self-gressivity [J]. *Tunis Med*, 2018, 96: 501-504.
- [10] Courtemanche AB, Black WR, Reese RM. The relationship between pain, self-injury, and other problem behaviors in young children with autism and other developmental disabilities [J]. *Am J Intellect Dev Disabil*, 2016, 121(3): 194-203. DOI: 10.1352/1944-7558-121.3.194.
- [11] Courtemanche AB, Black WR. Everyday expressions of pain in children with and without autism spectrum disorder [J]. *Res Autism Spect Dis*, 2016, 26: 65-70. DOI: 10.1016/j.rasd.2016.02.010.
- [12] Frundt O, Grashorn W, Schottle D, et al. Quantitative sensory testing in adults with autism spectrum disorders [J]. *J Autism Dev Disord*, 2017, 47(4): 1183-1192. DOI: 10.1007/s10803-017-3041-4.
- [13] Vaughan S, Mcglone F, Poole H, et al. A quantitative sensory testing approach to pain in autism spectrum disorders [J]. *J Autism Dev Disord*, 2020, 50(5): 1607-1620. DOI: 10.1007/s10803-019-03918-0.
- [14] Duerden EG, Taylor MJ, Lee M, et al. Decreased sensitivity to thermal stimuli in adolescents with autism spectrum disorder: relation to symptomatology and cognitive ability [J]. *J Pain*, 2015, 16(5): 463-471. DOI: 10.1016/j.jpain.2015.02.001.
- [15] Yasuda Y, Hashimoto R, Nakae A, et al. Sensory cognitive abnormalities of pain in autism spectrum disorder: a case-control study [J]. *Ann Gen Psychiatry*, 2016, 15: 8. DOI: 10.1186/s12991-016-0095-1.
- [16] Tordjman S, Anderson GM, Botbol M, et al. Pain reactivity and

- plasma beta-endorphin in children and adolescents with autistic disorder[J]. *PLoS One*, 2009, 4(8): e5289. DOI: 10.1371/journal.pone.0005289.
- [17] Rattaz C, Dubois A, Michelon C, et al. How do children with autism spectrum disorders express pain? A comparison with developmentally delayed and typically developing children[J]. *Pain*, 2013, 154(10): 2007-2013. DOI: 10.1016/j.pain.2013.06.011.
- [18] Chen C, Hung AY, Fan YT, et al. Linkage between pain sensitivity and empathic response in adolescents with autism spectrum conditions and conduct disorder symptoms[J]. *Autism Res*, 2017, 10(2): 267-275. DOI: 10.1002/aur.1653.
- [19] Riquelme I, Hatem SM, Montoya P. Abnormal pressure pain, touch sensitivity, proprioception, and manual dexterity in children with autism spectrum disorders[J]. *Neural Plast*, 2016, 2016: 1723401. DOI: 10.1155/2016/1723401.
- [20] Bandstra NF, Johnson SA, Filliter JH, et al. Self-reported and parent-reported pain for common painful events in high-functioning children and adolescents with autism spectrum disorder[J]. *Clin J Pain*, 2012, 28(8): 715-721. DOI: 10.1097/AJP.0b013e318243ecf6.
- [21] Failla MD, Moana-Filho EJ, Essick GK, et al. Initially intact neural responses to pain in autism are diminished during sustained pain[J]. *Autism*, 2018, 22(6): 669-683. DOI: 10.1177/1362361317696043.
- [22] Gu X, Zhou TJ, Anagnostou E, et al. Heightened brain response to pain anticipation in high-functioning adults with autism spectrum disorder[J]. *Eur J Neurosci*, 2018, 47(6): 592-601. DOI: 10.1111/ejn.13598.
- [23] Sener EF, Taheri S, Sahin MC, et al. Altered global mRNA expressions of pain and aggression related genes in the blood of children with autism spectrum disorders[J]. *J Mol Neurosci*, 2019, 67(1): 89-96. DOI: 10.1007/s12031-018-1213-0.
- [24] Mcfarlane HG, Kusek GK, Yang M, et al. Autism-like behavioral phenotypes in BTBR T+tf/J mice[J]. *Genes Brain Behav*, 2008, 7(2): 152-163. DOI: 10.1111/j.1601-183X.2007.00330.x.
- [25] Ko HG, Oh SB, Zhuo M, et al. Reduced acute nociception and chronic pain in Shank2-/- mice[J]. *Mol Pain*, 2016, 12: 1744806916647056. DOI: 10.1177/1744806916647056.
- [26] Yoon SY, Kwon SG, Kim YH, et al. A critical role of spinal Shank2 proteins in NMDA-induced pain hypersensitivity[J]. *Mol Pain*, 2017, 13: 1744806916688902. DOI: 10.1177/1744806916688902.
- [27] Han Q, Kim YH, Wang X, et al. SHANK3 deficiency impairs heat hyperalgesia and TRPV1 signaling in primary sensory neurons[J]. *Neuron*, 2016, 92(6): 1279-1293. DOI: 10.1016/j.neuron.2016.11.007.
- [28] Spencer CM, Alekseyenko O, Hamilton SM, et al. Modifying behavioral phenotypes in Fmr1KO mice: genetic background differences reveal autistic-like responses[J]. *Autism Res*, 2011, 4(1): 40-56. DOI: 10.1002/aur.168.
- [29] Wang L, Almeida LE, Nettleton M, et al. Altered nociceptive behavior in animal models of autism spectrum disorder: the role of the nicotinic cholinergic system[J]. *Neuropharmacology*, 2016, 111: 323-334. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2016.09.013.
- [30] Xu M, Song P, Huang W, et al. Disruption of AT-hook 1 domain in MeCP2 protein caused behavioral abnormality in mice[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2018, 1864(2): 347-358. DOI: 10.1016/j.bbadis.2017.10.022.
- [31] Dawes JM, Weir GA, Middleton SJ, et al. Immune or genetic-mediated disruption of CASPR2 causes pain hypersensitivity due to enhanced primary afferent excitability[J]. *Neuron*, 2018, 97(4): 806-822 e10. DOI: 10.1016/j.neuron.2018.01.033.
- [32] Chen JT, Guo D, Campanelli D, et al. Presynaptic GABAergic inhibition regulated by BDNF contributes to neuropathic pain induction[J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 5331. DOI: 10.1038/ncomms6331.

(收稿日期: 2020-11-10)

(本文编辑: 赵金鑫)

· 声明 ·

撤稿: 31 例中枢神经系统真菌感染临床分析[神经疾病与精神卫生, 2010, 10(3): 286-288]

《神经疾病与精神卫生》杂志编辑部:

我们在《神经疾病与精神卫生》杂志 2010 年第 10 卷第 3 期发表的“31 例中枢神经系统真菌感染临床分析”^[1]一文, 由于作者的原因, 造成科研资料重复使用, 从而内容重复发表, 特申请从《神经疾病与精神卫生》杂志撤稿, 并就此带来的不便向编辑部致歉。

董齐 李国忠 韩伟

2021 年 1 月 11 日

[1] 董齐、李国忠、韩伟. 31 例中枢神经系统真菌感染临床分析[J]. 神经疾病与精神卫生, 2010, 10(3): 286-288.