

· 综述 ·

兴奋性和抑制性神经元功能失调假说与孤独症谱系障碍的关系研究进展

李平 王斌 付佳佳 薛曼 孙志刚 李素水

050000 石家庄市第八医院精神一科

通信作者: 孙志刚, Email: sunzhigang0913@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2025.06.007

【摘要】孤独症谱系障碍(ASD)是一组严重的神经发育障碍,是遗传因素和复杂环境因素共同作用的结果,病理学机制尚不清楚。目前,关于“兴奋性和抑制性神经元功能失调”的假说引起了学者们的广泛关注,认为在神经发育的关键时期可能参与了 ASD 或至少某一亚型的发病,可能是其重要的病理学基础。现从相关动物实验、临床研究和生物化学制剂等方面进行综述,旨在为未来 ASD 研究提供新的靶目标。

【关键词】孤独症谱系障碍; 兴奋性和抑制性比率; 病理学机制; 综述

基金项目: 石家庄市科技计划项目 (231460033A)

Research progress on relationship between excitatory and inhibitory neuronal dysfunction hypothesis and autism spectrum disorders

Li Ping, Wang Bin, Fu Jiajia, Xue Man, Sun Zhigang, Li Sushui

First Department of Psychiatry, Shijiazhuang Eighth Hospital, Shijiazhuang 050000, China

Corresponding author: Sun Zhigang, Email: sunzhigang0913@163.com

【Abstract】Autism spectrum disorders (ASD) are a group of severe neurodevelopmental disorders that result from a combination of genetic and complex environmental factors, with unclear pathological mechanisms. The hypothesis of "excitatory and inhibitory neuronal dysfunction" has attracted a lot of attention from scholars, and it has been suggested that a critical period of neurodevelopment may be involved in the pathogenesis of ASD, or at least one subtype, and may be an important pathological basis of ASD. This paper reviews the animal tests, clinical studies and biochemicals, aiming to provide new targets for future ASD research.

【Key words】Autism spectrum disorder; Excitability to inhibition ratio; Pathological mechanism; Review

Fund program: Science and Technology Planning Project of Shijiazhuang City (231460033A)

孤独症谱系障碍(autism spectrum disorder, ASD)是一种严重的神经发育障碍,其特点是社会交流、交往持续性受损以及兴趣范围狭窄和刻板重复行为。近年来,相关报道显示 ASD 患病率持续增高,美国疾病预防控制中心的数据显示其发病率为 2.27%(1/44),男女比例约为 4 : 1^[1]。ASD 病因学非常复杂,具有高度异质性,是遗传因素和复杂环境因素共同作用的结果,约 15% 的患者确定是基因突变所致,也有很多非特异性环境因素与 ASD 有关联,如双亲的高生育年龄、孕期胎儿物质暴露(如乙醇、丙戊酸盐和 SSRIs)、孕期糖尿病、未成熟儿或低体重儿等均可增加患病风险^[2]。ASD 共病很多,常伴有智力发育障碍、睡眠紊乱、癫痫、注意力缺陷多

动障碍、易激惹(自残行为、脾气暴躁)、焦虑症和抑郁症等^[2]。针对 ASD 的核心症状,目前尚无有效的药物治疗,临床预后较差。其被认为是一种终身性疾病,也是造成儿童精神残疾的主要原因,严重影响患者及其家庭成员的生活质量和幸福指数^[3]。关于 ASD 的病理生理学机制,虽然进行了很多有价值的、深入的研究^[3-5],但尚未完全阐明。早在 2003 年就有学者提出“兴奋性(excitation, E)和抑制性(inhibition, I)神经元之间的功能不平衡”假说可能与 ASD 发病有关^[6],引起了学者们的高度关注,并进行了相关研究。现从动物实验、ASD 患者临床研究以及新药研发 3 个方面综述相关研究结论,以期 ASD 的治疗提供参考。

一、ASD 中 E/I 神经功能平衡紊乱假说的提出

在中枢神经系统的发育过程中,突触将 E/I 信号之间的平衡传递到下一级神经元,对早期突触发育和突触可塑性有重要意义^[7]。在神经元环路方面,E/I 平衡通过参与局部神经环路(如 GABA 能中间神经元)和目标锥体神经元之间的相互作用,进一步实施对远程神经元的调控^[7]。在许多功能脑区,I 神经信号对 E 信号具有选择性的精准调控作用,如果抑制功能下降将导致相关功能脑区对学习和认知领域的精密调节发生紊乱,出现不同程度的学习不能和认知缺陷^[2]。2003 年 Rubenstein 和 Merzenich^[6]首次提出 ASD 患者存在 E/I 神经元之间的功能平衡紊乱假说,认为是由于感觉、记忆和情绪系统相关脑区的 E 神经元信号活性增加,导致 E/I 比例增加,使相应脑区神经元和神经环路中的神经信号处于过度兴奋状态,这可能是引起 ASD 发病或某一亚型的重要病理学机制。在 ASD 患者中也常观察到 I 神经信号活性相对较弱的表现,与假说相吻合^[8]。

二、ASD 相关动物模型的研究

动物模型是有效研究神经元 E/I 功能平衡对突触发育及其神经环路影响的重要方法,很多证据支持 E/I 不平衡假说可能参与了 ASD 发生。

1.E 突触发育模型:细胞黏附分子通过跨突触黏附和突触蛋白募集影响突触发育,其中神经胶质蛋白(neuroglian, NL)和神经表面蛋白(neurexin, Nrnx)是重要成员^[9],相关基因突变早已受到广泛关注。已知 4E-BP2 通过西罗莫司靶目标(the mechanistic target of rapamycin, mTOR) 路径抑制 eIF4E 蛋白(Eif4ebp2 是真核生物转移启动因子 4E 结合蛋白家族的成员之一),该蛋白具有上调 NL 作用。在敲除 4E-BP2 小鼠模型中发现,小鼠海马区突触 E/I 比例增加,出现孤独症样行为^[10],而通过 eIF4E 药物抑制剂逆转 E/I 比例可减轻小鼠的孤独症样行为^[9]。兴奋性谷氨酸受体模型研究有 3 种,分别为 α 氨基-3 羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸(alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid, AMPA)受体、N-甲基-D-天门冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)受体和代谢性谷氨酸受体(metabotropic glutamate receptor, mGluR)^[7]。(1)AMPA 受体相关模型^[7]。BTBR 小鼠模型是一种近亲繁殖的 ASD 小鼠模型,存在 AMPA 受体功能低下,表现为社交缺陷,应用 AMPA 受体激动剂 ampakine 可逆转异常行为提示 AMPA 受体效应与社交异常有关。SHANK

家族属于突触框架蛋白,包括 SHANK1、SHANK2 和 SHANK3。SHANK3 是一种兴奋性突触后框架蛋白,SHANK3 杂合子小鼠模型(4-9 外显子缺失)表现为 AMPA 受体介导的兴奋性突触传递减少,抑制长时程增强,其运动功能受损,通过激活 AMPA 受体能拯救该表现型。(2)NMDA 受体相关模型^[7]。离子型谷氨酸受体 1 是 NMDA 受体亚型,也称 GluN1 受体。在 GluN1 受体小鼠模型中,受体发生 85% 的下调作用,表现为社交缺陷和重复行为,提示 ASD 模型表现为 NMDA 受体功能失调。另外, *Nlgn-1* 基因突变小鼠表现为 NMDA 受体功能低下,应用该受体拮抗剂 D-环丝氨酸发现小鼠梳毛行为增多,提示小鼠的社交行为改善。SHANK2 突变小鼠也表现为 NMDA 受体功能低下,应用 D-环丝氨酸或者氯碘羟喹增强 NMDA 受体功能后能够拯救该小鼠的社交缺陷。最新的小鼠模型研究^[11-12]也支持应用 NMDA 受体调节剂能改善小鼠的孤独症样行为症状。(3)mGluR 相关模型^[7]。典型的模型是脆性 X 综合征小鼠模型,脆性 X 精神发育迟滞蛋白(fragile X mental retardation protein, FMRP, 一种 RNA-结合蛋白质)的缺乏导致 mGluR5 功能升高,该类小鼠表现行为异常,应用受体拮抗剂后异常行为改善。遗传学研究进一步支持上述因果关系,通过 *Fmr1* 小鼠与 *mGluR5* 杂合子小鼠杂交,抑制 *Fmr1* 小鼠过度的 mGluR5 信号,可以挽救异常突触、生化和行为表型。*Fmr1* 小鼠与 *Tsc2* 杂合子小鼠遗传杂交能够降低 mGluR5 信号传导,挽救所有相关疾病表型。由于上述 3 种谷氨酸受体的功能并非独立,是相互作用和相互影响的关系,因此上述研究结论需谨慎解释。

2. I 突触发育模型^[7]: 在 ASD 动物模型研究中也多次报道 GABA 能神经信号改变,其中抑制性突触黏附分子是重要的调节因子。产后 6 周的成年鼠模型研究显示,通过病毒介导的特异性抑制性突触 *Nlgn2* 蛋白缺失,前额叶内侧皮层抑制性突触致密区减少、突触后抑制性电流频率和振幅变小以及输入输出的电流曲线延迟,表现出社交和认知缺陷。改变 GABA 亚型 A(GABAA)受体功能直接影响 E/I 平衡。当小鼠模型缺乏 GABAA 受体亚型 β_3 时, GABAA 受体水平降低,小鼠癫痫易感性增加,伴有认知和运动缺陷。给予野生型小鼠 GABAA 受体拮抗剂 DMCM,可观察到小鼠社交功能受损,支持 GABA 能神经信号减弱与 ASD 样行为有关。另外,突触受体和通道上下游的信号路径改变也会影响 E/I

平衡^[13], 例如 mTOR 路径在脆性 X 综合征和 ASD 中有重要意义, 该路径通过 NMDA 受体、mGluR 和受体酪氨酸激酶激活; 动物实验发现, 应用 mTOR 抑制剂西罗莫司增强 mTOR 路径传导信号能拯救孤独症样表现型^[7]。综上所述, 动物模型研究支持 E/I 不平衡假说可能参与了早期神经发育障碍的发生和发展, 这对进一步研究 ASD 相关病理学机制提供了重要方向。

三、ASD 患者 E/I 不平衡相关研究

关于 ASD 患者皮层神经元相关 E/I 平衡的研究可以通过测定血浆或脑组织的谷氨酰胺、GABA 和肌酸水平进行判断。很多学者的研究发现, ASD 患者存在谷氨酰胺、GABA 和肌酸水平的异常, 导致谷氨酸能神经信号和 GABA 能神经信号传递异常, 支持 E/I 平衡紊乱假说^[2]。

Siegel-Ramsay 等^[14]通过测量谷氨酸浓度以及于静息状态下功能连接之间的关系进行脑背侧前扣带回皮层的质子磁共振波谱(proton magnetic resonance spectroscopy, ¹H-MRS)和静息状态下功能性磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)研究, 其中 19 例成年男性 ASD 患者, 对照组为 19 例年龄性别相匹配健康者, 结果显示, 与对照组相比, 研究组在背侧前扣带回皮层、岛叶、边缘叶和顶叶区域等关键脑区, 谷氨酸代谢浓度与功能性连接系数之间显著相关, ASD 个体谷氨酸浓度增加与功能性连接减少之间呈显著负相关, 表明高的谷氨酸盐/谷氨酰胺水平改变与 ASD 患者相关脑区功能性连接发生异常有关, 支持 E 信号增加导致 E/I 比例失调是 ASD 重要的理论基础。Rasero 等^[15]进行功能性连接的神经遗传学研究, 通过有质量保证的神经影像学资料以及高分辨率基因转录组数据确定其分子机制, 将 657 例 ASD 患者主要分为神经网络低连接性组(348 例)和高连接性组(284 例), 通过 ASD 诊断量表以及行为量表评定临床特征, 结果显示, 两组患者的临床特征和行为得分差异无统计学意义。两组患者分别与健康对照组(884 名)比较, 结果显示低连接组主要影响颞上回、后扣带皮层和岛叶, 连接性改变发生于默认模式网络, 经校正对比后改变网络中未发现显著的基因富集; 而高连接组占样本的 43%, 主要影响丘脑、壳核和中央前回, 显示躯体运动和默认模式中的网络改变, 并且有基因富集, 富集基因是 *DLG4*, 又称 *PSD95*, 该基因介导 NMDA 和 AMPA 受体集聚和功能, 影响谷氨酸能

信号传导。*DLG4* 在脑发育时期也影响树突刺的大小和密度, 对突触连接性以及活性有重要作用。该结论支持 ASD 中有一亚型, 存在 E/I 信号失衡, 与神经网络的功能连接性改变有关。此外, 该亚型的总体特征是大脑神经网络高连接性, 主要发生于躯体运动和默认模式。但是 Briend 等^[16]对成年高功能孤独症患者的研究未能发现左右前扣带回皮层谷氨酸盐水平差异有统计学意义。

在神经发育障碍的研究中, 突变基因直接影响谷氨酸能受体或突触蛋白质合成导致 E/I 失衡, 继而影响神经发生或突触形成。在 ASD 患者研究中发现杂合子突变缺失, 该基因突变可以消除 *Nrxn-1a* 基因的外显子, 支持 *Nrxn* 和 *NL* 家族在神经发育障碍中的重要作用^[9]。ASD 患者的谷氨酸能和 GABA 能神经信号改变最终效应将导致总 E/I 比例增加^[17]。E/I 比例通过微柱调节椎体的谷氨酸能神经元和抑制性 GABA 能小蛋白(阳性中间神经元)决定新皮层结构。微柱的功能是功能性调节自主神经元, 分化和影响神经信号微环路连接。关于 ASD 患者出现谷氨酸能神经过度兴奋的机制可能有以下几方面。(1) 在确定的兴趣区域点突变、截断和染色体重排改变了 *NL* 家族 1 ~ 4 (*NL1* ~ 4) 和 *Nrxn* 家族 1 ~ 3 (*Nrxns1* ~ 3); (2) *SHANK1*、*SHANK2* 和 *SHANK3* 是框架蛋白, 三者基因突变影响谷氨酸能神经突触后致密区, 出现谷氨酸能神经信号过度兴奋。如 Phelan-McDermid 综合征具有 ASD 的临床表型, 伴有中到重度的智力发育障碍, 与 *SHANK3* 突变有关; 而 *SHANK2* 和 *SHANK1* 突变与伴有轻度智力障碍的 ASD 表型以及高功能个体有关^[2, 14]。

在人类神经发育过程中, GABA 神经传递对细胞增殖、分化、突触成熟和细胞凋亡等均有重要调节作用。关于 GABA 能神经元的抑制功能与 ASD 核心症状之间的关系还在进一步研究中。有研究认为人类正常的视觉功能发展主要依赖于视觉皮层中的 E 和 I 信号之间的平衡。研究发现, ASD 患者出现特殊的双目对视缺陷, 与 GABA 功能缺乏有关, 提示 ASD 个体存在 GABA 抑制功能的相对不足^[18]。

四、E/I 平衡调节剂在 ASD 患者中的相关疗效研究

E/I 平衡调节剂通常是指一组能使大脑皮层 E 和 I 信号之间的传递失衡恢复正常的生物化学制剂, 这些化合物的靶目标主要是 mGlu 受体、NMDA 受体和 AMPA 受体, 具有降低 E 神经元的活性效应, 继而恢复 E/I 平衡。依据 ASD 的 E/I 失衡理论(即谷氨

酸能神经信号相对过强以及GABA能信号相对低下的病理学假说),相关生物化学制剂治疗核心症状的研究也正在进行中,主要包括mGlu受体拮抗剂、NMDA受体拮抗剂和AMPA受体的激动剂^[2]。目前,认为在神经元和胶质细胞(glia)中谷氨酸盐是通过NMDA和mGlu受体参与细胞内传递而发挥作用,AMPA受体也被认为是研究儿童青少年ASD患者核心症状的重要靶目标^[19]。

1. NMDA受体拮抗剂美金刚:美金刚是主要的NMDA受体拮抗剂,已经被应用于儿童和青少年ASD临床研究。其是一种非竞争性、低亲和力的NMDA受体拮抗剂。早在2006年就有学者对14例3~12岁的ASD患者进行了为期8周的开放性研究,给予美金刚20 mg/d,结果显示患者的记忆力、易激惹、懒散、刻板行为、多动和不恰当言语显著好转^[5]。另一回顾性研究选取18例6~19岁ASD患者,给予美金刚,最大剂量20 mg/d,应用临床大体印象量表(the Clinical Global Impression, CGI)和紊乱行为量表(Aberrant Behavior Checklist, ABC)进行测评,结果显示多动行为显著改善^[2]。Chez等^[20]进行的一项151例孤独症或广泛发育障碍未特定化患者的大样本研究显示,给予美金刚(最大量30 mg/d)后,70%的患者的语言、社交行为和刻板行为显著改善,但也有11.84%的患者恶化,表现为易激惹、多动和躁狂样行为。Aman等^[21]进行的多中心双盲随机安慰剂对照研究进一步评价了美金刚(每日1次缓释剂型)的安全性、耐受性和有效性,结果显示两组之间有效性差异无统计学意义,但耐受性和安全性较好。另一项双盲安慰剂对照研究中,研究组为美金刚联合利培酮治疗,对照组为安慰剂组,并应用ABC量表进行测评,结果显示,与对照组相比,研究组易激惹、多动和刻板行为亚量表分显著改善,提示美金刚可能是治疗ASD儿童行为问题的有效辅助手段^[22]。

2. GABA能调节剂STX209:STX209又称阿巴氯芬,是一种选择性GABAB受体能激动剂,该化合物通过3种路径发挥生物效应,具体如下。(1)刺激突触前GABAB受体抑制谷氨酸释放,降低mGluR5神经信号活性;(2)刺激GABA受体经下调节作用产生抑制效应;(3)经下调节激活K通道产生抑制效应^[23]。2014年有学者对STX209在ASD患者中的安全性、耐受性和有效性进行了开放性研究,结果较为满意。随后一个为期12周的随机双盲对照研究发现STX209治疗仅改善ASD患者的易激惹症状,

其他症状改善差异无统计学意义^[24]。在对有ASD表型的脆性X综合征患者进行的Ⅲ期临床试验发现,儿童患者的易激惹症状减轻,但对成年患者无效^[23]。鉴于ASD病因学具有高度异质性,STX209又具有良好的耐受性,有必要进一步研究。另一个GABA能调节剂布美他尼(Bumetanide)是一种钠-钾-钙协同转运蛋白氯化物导入抑制剂,能够将GABA能神经元的E转化为抑制作用,被认为是一种有潜力的ASD治疗方法。首个布美他尼相关临床研究对象为5例3~11岁的ASD儿童,得出了初步有效的结论,随后进行了多项随机双盲对照研究。在一项安慰剂随机对照研究中,观察期为3个月,结果证明布美他尼可减少ASD核心症状^[25]。另一项对6例患有严重ASD和智力障碍的儿童进行开放性研究,通过家长观察报告,服用3个月后所有儿童的交往能力均有改善^[26]。但是,最新的双盲安慰剂随机对照研究以及多中心开放性研究均未能进一步证实,而且有患者出现电解质紊乱、多尿等严重不良反应^[27]。

3. 脑谷氨酸盐调节剂N-乙酰半胱氨酸(N-acetylcysteine, NAC):NAC是一种抗氧化剂,通过两种机制调节E和I信号之间平衡,一是降低谷氨酸能神经信号传递;二是半胱氨酸使氧化剂谷胱甘肽合成增加,半胱氨酸被氧化成胱氨酸,进一步减少谷氨酸能神经传递。基于核磁影像学研究也提示NAC有调节脑谷氨酸作用,继而调节E/I平衡^[28]。一项为期12周的安慰剂随机对照研究中,第1个4周NAC剂量为900 mg,1次/d;第2个4周为900 mg/次,2次/d;第3个4周为900 mg/次,3次/d。结果显示,与安慰剂比较,NAC组ABC量表的易怒因子评分显著降低($P < 0.001$),另外刻板亚量表分($P < 0.014$)以及孤独症怪癖亚量表分($P < 0.045$)也改善,提示NAC对ASD刻板行为可能有效,值得进一步研究^[2]。

综上所述,尽管动物实验支持E/I失衡假说可能是ASD重要的病理生理学机制,临床研究也有证据支持,但是相关生物化学制剂治疗ASD核心症状疗效的研究还缺乏一致结论。今后,还需对新型的“E/I失衡”调节剂如Nytrosynapsin等进一步研究。据报道,该化合物通过改善E/I平衡发挥神经保护效应,已完成了临床前期试验^[29]。此外,“E/I失衡”假说是否是早期复杂神经发育障碍的主要理论基础还需进一步验证。因此,还需从神经遗传学、神经免疫学、神经网络信息学等多方面进一步

综合研究影响早期神经发育障碍尤其是 ASD 的病理学机制。

五、总结与展望

ASD 是一种严重的神经发育障碍,病因学具有高度异质性,临床症状严重性差异很大,基于核心症状的干预尚无有效的药物治疗,预后较差。目前,关于 ASD 病理生理学机制的研究依然不足。早在 2003 年就有学者提出“脑神经元 E/I 之间平衡紊乱”假说可能参与了 ASD 的发生和发展,并进行了大量的研究。本文从动物实验、临床研究以及 E/I 平衡调节剂 3 个方面进行了综述,结果显示动物实验支持在早期神经发育的关键阶段, E 神经元和 I 神经元之间的功能平衡对神经发育有重要影响,这可能是 ASD 发病或某一亚型的重要理论基础,联系其核心症状。ASD 患者脑神经网络遗传学研究以及静息状态下功能性磁共振研究支持某一亚型存在“E/I 失衡”,该亚型的主要特征是在躯体运动和网络默认模式的相关脑区存在神经网络的高连接性,基因突变影响谷氨酸信号传导。相关生物制剂治疗核心症状的研究也在进行中,目前还缺乏一致性结论。由于 ASD 是一种严重的早发性的复杂神经发育障碍,影响因素较多,近年来的流行病学研究提示患病率有逐渐增高的趋势。因此,未来主要研究方向应继续探索遗传和环境因素对孕期女性的影响,努力从神经免疫学、神经遗传学、神经生物学等方面寻找引起神经发育障碍的相关生物学标志物^[30],争取早日攻克严重影响儿童身心健康的神经发育障碍。

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 资料收集为李平、王斌、付佳佳、薛曼,论文撰写为李平,论文修订与审校为孙志刚、李素水

参 考 文 献

- [1] Maenner MJ, Shaw KA, Bakian AV, et al. Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 years - autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2018 [J]. MMWR Surveill Summ, 2021, 70(11): 1-16. DOI: 10.15585/mmwr.ss7011a1.
- [2] Canitano R, Palumbi R. Excitation/inhibition modulators in autism spectrum disorder: current clinical research[J]. Front Neurosci, 2021, 15: 753274. DOI: 10.3389/fnins.2021.753274.
- [3] 张翠芳, 李素水, 李秀萍, 等. 孤独症谱系障碍的相关遗传学机制研究进展[J]. 神经疾病与精神卫生, 2020, 20(4): 295-300. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2020.04.013.
Zhang CF, Li SS, Li XP, et al. Research progress of genetic mechanisms in autism spectrum disorder[J]. Journal of Neuroscience and Mental Health, 2020, 20(4): 295-300.
- [4] 张红梅, 薛曼, 王斌, 等. 孤独症谱系障碍早期遗传诊断和治疗研究进展[J]. 中华精神科杂志, 2022, 55(3): 232-237. DOI: 10.3760/cma.j.cn113661-20211123-00339.
Zhang HM, Xue M, Wang B, et al. Advances in the early genetic diagnosis and treatment of autism spectrum disorders[J]. Chin J Neurol, 2022, 55(3): 232-237.
- [5] 孙志刚, 薛曼, 张红梅, 等. 微小 RNA 与孤独症谱系障碍研究进展[J]. 神经疾病与精神卫生, 2021, 21(3): 213-217. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2021.03.012.
Sun ZG, Xue M, Zhang HM, et al. Research progress of the relationship between microRNAs and autism spectrum disorders[J]. Journal of Neuroscience and Mental Health, 2021, 21(3): 213-217.
- [6] Rubenstein JL, Merzenich MM. Model of autism: increased ratio of excitation/inhibition in key neural systems[J]. Genes Brain Behav, 2003, 2(5): 255-267. DOI: 10.1034/j.1601-183x.2003.00037.x.
- [7] Lee E, Lee J, Kim E. Excitation/inhibition imbalance in animal models of autism spectrum disorders[J]. Biol Psychiatry, 2017, 81(10): 838-847. DOI: 10.1016/j.biopsych.2016.05.011.
- [8] Port RG, Oberman LM, Roberts TP. Revisiting the excitation/inhibition imbalance hypothesis of ASD through a clinical lens[J]. Br J Radiol, 2019, 92(1101): 20180944. DOI: 10.1259/bjr.20180944.
- [9] Südhof TC. Neuroligins and neuroligins link synaptic function to cognitive disease[J]. Nature, 2008, 455(7215): 903-911. DOI: 10.1038/nature07456.
- [10] Kogkas CG, Khoutorsky A, Ran I, et al. Autism-related deficits via dysregulated eIF4E-dependent translational control[J]. Nature, 2013, 493(7432): 371-377. DOI: 10.1038/nature11628.
- [11] Adil KJ, Gonzales EL, Remonde CG, et al. Autism-like behavioral phenotypes in mice treated with systemic N-methyl-D-aspartate[J]. Biomol Ther (Seoul), 2022, 30(3): 232-237. DOI: 10.4062/biomolther.2021.133.
- [12] Fonteneau M, Brugoux A, Jaccaz D, et al. The NMDA receptor modulator zellastinel durably relieves behavioral deficits in three mouse models of autism spectrum disorder[J]. Neuropharmacology, 2024, 248: 109889. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2024.109889.
- [13] Huber KM, Klann E, Costa-Mattioli M, et al. Dysregulation of mammalian target of rapamycin signaling in mouse models of autism[J]. J Neurosci, 2015, 35(41): 13836-13842. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2656-15.2015.
- [14] Siegel-Ramsay JE, Romaniuk L, Whalley HC, et al. Glutamate and functional connectivity - support for the excitatory-inhibitory imbalance hypothesis in autism spectrum disorders[J]. Psychiatry Res Neuroimaging, 2021, 313: 111302. DOI: 10.1016/j.psychres.2021.111302.
- [15] Rasero J, Jimenez-Marin A, Diez I, et al. The neurogenetics of functional connectivity alterations in autism: insights from subtyping in 657 individuals[J]. Biol Psychiatry, 2023, 94(10): 804-813. DOI: 10.1016/j.biopsych.2023.04.014.
- [16] Briand F, Barantin L, Cléry H, et al. Glutamate levels of the right and left anterior cingulate cortex in autistic adults[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2023, 126: 110801. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2023.110801.

- [17] Howell BW, Smith KM. Synaptic structural protein dysfunction leads to altered excitation inhibition ratios in models of autism spectrum disorder[J]. Pharmacol Res, 2019, 139: 207-214. DOI: 10.1016/j.phrs.2018.11.019.
- [18] Dunn S, Jones M. Binocular rivalry dynamics associated with high levels of self-reported autistic traits suggest an imbalance of cortical excitation and inhibition[J]. Behav Brain Res, 2020, 388: 112603. DOI: 10.1016/j.bbr.2020.112603.
- [19] Uzunova G, Hollander E, Shepherd J. The role of ionotropic glutamate receptors in childhood neurodevelopmental disorders: autism spectrum disorders and fragile X syndrome[J]. Curr Neuropsychopharmacol, 2014, 12(1): 71-98. DOI: 10.2174/1570159X113116660046.
- [20] Chez MG, 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. DOI: 10.1177/0883073807302611.
- [21] Aman MG, Findling RL, Hardan AY, 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. DOI: 10.1089/cap.2015.0146.
- [22] Ghaleiha A, Asadabadi M, Mohammadi MR, et al. Memantine as adjunctive treatment to risperidone in children with autistic disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2013, 16(4): 783-789. DOI: 10.1017/S1461145712000880.
- [23] 付佳佳, 孙志刚, 李霄宇, 等. 孤独症谱系障碍核心症状的新型靶向药物治疗研究进展[J]. 国际精神病学杂志, 2024, 51(1): 13-17. DOI: 10.13479/j.cnki.jip.2024.01.077.
- [24] Veenstra-VanderWeele J, Cook EH, King BH, et al. Arbaclofen in children and adolescents with autism spectrum disorder: a randomized, controlled, phase 2 trial[J]. Neuropsychopharmacology, 2017, 42(7): 1390-1398. DOI: 10.1038/npp.2016.237.
- [25] Aishworiya R, Valica T, Hagerman R, et al. An update on psychopharmacological treatment of autism spectrum disorder[J]. Neurotherapeutics, 2022, 19(1): 248-262. DOI: 10.1007/s13311-022-01183-1.
- [26] Fernell E, Gustafsson P, Gillberg C. Bumetanide for autism: open-label trial in six children[J]. Acta Paediatr, 2021, 110(5): 1548-1553. DOI: 10.1111/apa.15723.
- [27] Baribeau D, Vorstman J, Anagnostou E. Novel treatments in autism spectrum disorder[J]. Curr Opin Psychiatry, 2022, 35(2): 101-110. DOI: 10.1097/YCO.0000000000000775.
- [28] Minarini A, Ferrari S, Galletti M, et al. N-acetylcysteine in the treatment of psychiatric disorders: current status and future prospects[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2017, 13(3): 279-292. DOI: 10.1080/17425255.2017.1251580.
- [29] Ghatak S, Talantova M, McKercher SR, et al. Novel therapeutic approach for excitatory/inhibitory imbalance in neurodevelopmental and neurodegenerative diseases[J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2021, 61: 701-721. DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-032320-015420.
- [30] Parellada M, Andreu-Bernabeu Á, Burdeus M, et al. In search of biomarkers to guide interventions in autism spectrum disorder: a systematic review[J]. Am J Psychiatry, 2023, 180(1): 23-40. DOI: 10.1176/appi.ajp.21100992.

(收稿日期: 2024-09-20)

(本文编辑: 王影)

· 消息 ·

《神经疾病与精神卫生》杂志在线采编系统启用公告

为了更好地服务于广大读者、作者及审稿专家,方便查询论文信息、投稿、询稿及审稿,提高杂志工作效率,《神经疾病与精神卫生》编辑部已开通期刊采编系统。系统入口位于我刊官方网站(www.jnmh.cn)首页。作者投稿,请首先在本刊网站在线注册账号,以该账号登录稿件采编系统投稿,并可随时了解稿件编审进度。如您在操作中遇到任何问题,请与编辑部联系(010-83191160)。

本刊编辑部