

运动干预改善自闭症谱系障碍的生物学机制

吴晓蕾

湖南工业大学 体育学院 湖南株洲 412008

摘要:近年来,自闭症谱系障碍(Autism spectrum disorder, ASD)患病率逐渐上升。ASD作为一种复杂的神经发育障碍性疾病,严重影响患者的身体健康和生活质量。国内外研究探讨了运动改善ASD的潜在机制。例如,规律的体育活动能够增强神经可塑性,改善大脑的结构和功能,减轻神经炎症反应等,进而作用于ASD的行为表现。研究依据国内外发表的有关运动干预ASD的文献,总结了运动改善ASD的生物学机制。这为ASD的治疗提供了重要理论依据,有利于进一步优化运动干预促进ASD康复的相关策略。

关键词:自闭症;运动;干预;机制

前言

自闭症谱系障碍(autism spectrum disorder, ASD)是一种持续性的神经发育性疾病,其主要表现为社交交往和沟通能力存在缺陷,伴有刻板重复的行为模式与兴趣^[1]。一方面,ASD患者在社交互动中面临规则掌握的难题,像非语言技能、语言表达、理解他人语言和情绪意图等方面存在缺陷,常出现语言表达过多或过少的情况,不能顺应他人情绪变化,难以适应新情境,致使他们难以构建良好的人际关系,在学校、家庭及社交场合等社交互动中难以适应。另一方面,ASD患者在行为和兴趣方面具有固定性与刻板性。比如,部分ASD患者会对特定话题、事物极度执着;对一些事物缺乏兴趣、重复做相同动作等。这些行为特点进一步降低了他们的社交能力与适应能力。

运动作为一种伤害性小且效果显著的干预方式,能在一定程度上改善ASD患者的症状。通过规律的体育锻炼可促进神经元之间的连接,改善大脑的结构和功能,减轻神经炎症等,进而有助于改善ASD患者的社交和表现为表现。

一、运动改善ASD生物学机制

(一)运动改变ASD脑部结构和功能

ASD主要存在脑结构和脑功能两个方面的脑发育障碍。与ASD相关的大脑区域主要有社交交流区(包括前额叶皮质、颞叶和扣带区,与社交认知和情感表达有关)、神经元连接和传输区(在不同大脑区域间传递信息)以及大脑皮层区(主要包括顶、颞、枕等区)。ASD

这三个区域可能存在结构和功能异常。在ASD大脑中,额叶、颞叶、杏仁核、海马等脑区之间存在过多短程连接,过度连接会导致信息传递紊乱,影响大脑功能。与ASD情感、社交、语言和认知能力密切相关的大脑结构和区域(如灰质、白质、杏仁核、额叶和颞叶)异常增大,致使大脑结构发育异常。

Yang等人^[2]对ASD儿童进行了12周的小篮球训练。结果显示,小篮球训练增强了ASD儿童左颞中回与右小脑的功能连通性,抑制了功能连通性缺失的损伤趋势。同时,该运动使ASD儿童胼胝体体部、穹窿、右侧皮质脊髓束等脑区的白质完整性发生可塑性变化,改善脑白质结构促进社会发展。通过磁共振成像,观察到ASD儿童运动前后大脑灰质体积变化,如左侧梭状回灰质体积减少及左侧距状皮层灰质体积增加。刘智妹等^[3]对30名ASD伴有智力低下的儿童进行实验和对照研究,结果表明运动可减弱右侧背外侧额上回与丘脑的功能连接,改善执行功能。体育运动中同伴交流和群体活动的愉悦气氛对小脑的刺激能促进小脑功能,利于ASD儿童社交技能发展。

综上所述,运动可通过肢体活动刺激大脑,激活更多大脑区域,增加ASD大脑各部分间的互联性,增强大脑功能,还能刺激大脑半球,使大脑更同步,影响学习和行为,减少ASD的异常行为,提高其认知和行为能力。

(二)运动影响ASD神经可塑性

神经可塑性也称大脑可塑性,简单而言是指大脑修改其连接或自我重新连接以适应环境变化的能力,在结构和功能上主要包括神经再生、神经元的再生与修复、

突触形态改变、突触传递效率易化等类型。ASD在神经可塑性方面可能存在缺陷。具体而言, ASD在突触形成、维持和调节方面可能有问题。突触是神经元间传递信号的连接点, 对学习和记忆至关重要, ASD突触连接异常可能导致社交和认知功能困难。近年来, 突触异常是ASD发病机制之一, 表现为突触结构和功能改变, 在ASD个体和动物模型大脑中可观察到突触和脊柱密度的增加或减少。

研究发现, 自愿轮跑运动通过促进小胶质细胞的突触修剪, 降低受母体免疫激活(MIA)影响后代的海马CA3突触密度, 逆转类似ASD行为^[4]。运动干预还可通过上调BDNF/TrkB信号通路改善突触结构可塑性, 增加ASD突触密度减轻ASD异常行为^[5]。Chen等人^[6]首次证明运动训练可通过激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白-S6(mammalian target of rapamycin, mTOR-S6)通路改善小鼠学习运动技能能力, mTOR-S6通路对脊柱形成和突触传递至关重要。有研究表明^[7], ASD依赖于mTOR的蛋白质合成信号通路表达减少。因此, 可推断体育活动可能调节ASD的mTOR依赖性蛋白合成信号通路, 改变其突触和脊柱密度, 最终缓解ASD症状。

结合先前研究可得出, 运动干预影响突触结构及其密度以改善ASD症状的可能分子机制包括突触形成、BDNF/TrkB信号通路、依赖于mTOR的蛋白质合成信号通路以及调节小胶质细胞的炎症因子等。

(三) 运动减轻ASD神经炎症

ASD的发病可能涉及遗传、环境因素和免疫系统功能紊乱等多方面。虽目前ASD确切病因不明, 但有证据显示神经炎症在其发展中起关键作用。母亲孕期暴露于炎症或免疫相关因素可能影响胎儿大脑发育致ASD, 胎儿脑组织反应的炎症细胞因子和自身抗体增加可改变后代正常突触发育, 与ASD行为异常有关, 如重复行为、刻板印象、焦虑和社交行为受损。母体C反应蛋白水平升高与后代患ASD概率显著相关, 表明母体炎症可能严重影响ASD发育^[8]。

有研究发现, 规律运动可提高机体抗感染能力、改善神经炎症, 对ASD症状可能有积极影响, 此免疫调控与不同细胞因子反应相关, 表现为外周抗炎细胞因子, 如白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-10(Interleukin-10, IL-10)和白细胞介素-1受体拮抗剂(Interleukin-1ra, 又称IL-1ra)水平升高, 促炎细胞因子, 如肿瘤坏死因子- α (Tumor Necrosis Factor- α ,

TNF- α)和白细胞介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β)水平降低^[9]。研究发现^[10], 水中运动可降低ASD儿童血浆中IL-1 β 、白介素2受体(Interleukin-2 receptor, IL-2R)、白细胞介素-4(Interleukin-4, IL-4)、IL-6等细胞因子水平, 改善ASD症状。此外, 运动还能通过调节细胞因子水平抑制小胶质细胞活化, 减少神经炎症发生^[11]。

血清可溶性髓系细胞触发受体(soluble triggering receptor expressed on myeloid cells, sTREM2)2可通过激活小胶质细胞中蛋白激酶B-糖原合成酶激酶3 β - β -连环蛋白(Akt-GSK3 β - β -catenin)和核因子 κ B(Nuclear Factor- κ B, NF- κ B)信号通路, 调节炎性细胞因子产生和吞噬凋亡神经元, 诱导炎症反应。Jensen等^[12]对阿尔茨海默病患者进行16周中高强度有氧运动干预, 训练后患者脑脊液中sTREM2浓度升高, 认知能力改善。虽无直接证据表明运动可通过调节ASD中枢神经炎症改善症状, 但从该研究可推断运动能减轻神经炎症, 改善其他精神或神经类疾病症状, 说明运动在减轻ASD神经炎症和缓解认知能力方面有重要作用。

NF- κ B是重要核转录因子, 存在于几乎所有细胞包括小胶质细胞中, 是炎症反应、免疫反应核心介质, 运动可能通过抑制NF- κ B激活减轻炎症反应。Qu等人发现^[13], 有氧运动可通过激活海马微小核糖核酸-223/toll样受体4/髓样分化因子88-NF- κ B(miR-223/TLR4/MyD88-NF- κ B)通路, 增加抑郁小鼠海马miR-223表达, 抑制小鼠海马炎症反应, 改善抑郁行为。由此可推断运动可能经NF- κ B信号通路调控ASD患儿小胶质细胞功能, 减轻中枢神经炎症反应, 改善ASD样行为。

在ASD相关研究中, “微生物-肠-脑轴”成热门研究方向。ASD肠道中的微生物组成可能与正常人不同, 且与ASD发病机制相关。微生物-肠-脑轴功能紊乱可能影响ASD神经系统。短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFAs)是肠道微生物衍生物, 可调节小胶质细胞成熟和稳态功能, 可能通过微生物-肠-脑轴到大脑, 影响小胶质细胞增殖、形态、活化等, 最终可能诱导ASD-神经炎症反应发生。运动能促进肠道有益细菌菌株产生, 增加肠道微生物多样性, 影响微生物-肠-脑轴, 可能减轻神经炎症, 改善ASD相关症状。

综上所述, 运动可改善神经炎症, 提高机体抗感染能力, 降低相关细胞因子水平, 抑制小胶质细胞活化, 减轻中枢神经炎症反应, 从而改善ASD行为表现。同时,

肠道微生物与ASD相关,运动能影响微生物-肠-脑轴,促进有益菌产生和改变微生物多样性,进而减轻神经炎症以改善ASD症状。

结语

运动作为改善ASD症状的非药物手段,其生物学机制已逐渐被揭示。运动通过增强脑区功能连接、优化白质完整性及灰质体积分布,促进大脑功能整合;通过调节突触密度、激活BDNF/TrkB和mTOR-S6等信号通路,改善突触可塑性;同时,运动还能抑制促炎因子释放、降低小胶质细胞活化水平,并通过微生物-肠-脑轴间接调控神经炎症反应,从而多靶点改善ASD的社交障碍、刻板行为及认知缺陷。然而,现有研究仍存在一定局限性。首先,运动干预的分子机制尚未完全阐明,例如肠道菌群与神经炎症的交互作用仍需深入探索;其次,不同运动类型(如有氧运动、力量训练)对ASD的差异化效果缺乏系统比较;最后,针对ASD异质性群体的个性化运动方案设计及长期疗效跟踪仍需更多临床证据支持。未来,我们仍需持续深化对运动在ASD康复中作用的研究,开拓创新路径,积极探索多样化的应用模式与科学方法。通过不断优化研究设计,完善康复体系,制定更加科学、规范且系统全面的康复方案,为ASD群体开辟更广阔的康复前景,注入更多希望与可能性。

参考文献

- [1] American Psychiatric Association Autism Spectrum Disorder, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition(DSM-5). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2013: 50-59
- [2] Yang S, Liu Z, Xiong X, et al. Effects of mini-basketball training program on social communication impairment and executive control network in preschool children with autism spectrum disorder[J]. International Journal of Environmental Research and Public Health, 2021, 18(10): 5132.
- [3] 刘智妹,蔡可龙,朱丽娜,等.运动干预对孤独症伴有智力低下儿童执行功能及默认网络功能连接的影响[J].

首都体育学院学报, 2023, 35(05): 493-502.

- [4] Andoh M, Shibata K, Okamoto K, et al. Exercise reverses behavioral and synaptic abnormalities after maternal inflammation[J]. Cell reports, 2019, 27(10): 2817-2825. e5.
- [5] Chen K, Zhang L, Tan M, et al. Treadmill exercise suppressed stress-induced dendritic spine elimination in mouse barrel cortex and improved working memory via BDNF/TrkB pathway[J]. Translational psychiatry, 2017, 7(3): e1069-e1069.
- [6] Chen K, Zheng Y, Wei J, et al. Exercise training improves motor skill learning via selective activation of mTOR[J]. Science Advances, 2019, 5(7): eaaw1888.
- [7] Costa-Mattioli M, Monteggia L M. mTOR complexes in neurodevelopmental and neuropsychiatric disorders[J]. Nature neuroscience, 2013, 16(11): 1537-1543.
- [8] Brown A S, Sourander A, Hinkka-Yli-Salomäki S, et al. Elevated maternal C-reactive protein and autism in a national birth cohort[J]. Molecular psychiatry, 2014, 19(2): 259-264.
- [9] Calegari L, Nunes R B, Mozzaquattro B B, et al. Exercise training improves the IL-10/TNF- α cytokine balance in the gastrocnemius of rats with heart failure[J]. Brazilian journal of physical therapy, 2018, 22(2): 154-160.
- [10] 武月丹.适应水中运动对自闭症儿童行为及血清白细胞介素水平的影响[D].广州体育学院, 2017.
- [11] Ignácio Z M, da Silva R S, Plissari M E, et al. Physical exercise and neuroinflammation in major depressive disorder[J]. Molecular neurobiology, 2019, 56(12): 8323-8335.
- [12] Jensen C S, Bahl J M, Østergaard L B, et al. Exercise as a potential modulator of inflammation in patients with Alzheimer's disease measured in cerebrospinal fluid and plasma[J]. Experimental gerontology, 2019, 121: 91-98.
- [13] Qu H, Liu R, Chen J, et al. Aerobic exercise inhibits CUMS-depressed mice hippocampal inflammatory response via activating hippocampal miR-223/TLR4/MyD88-NF- κ B pathway[J]. International Journal of Environmental Research and Public Health, 2020, 17(8): 2676.