

周章盈,董安琴,徐红艳,等.纹状体异常时空发育参与孤独症重复刻板行为研究进展[J].中国比较医学杂志,2025,35(6):167-176.

Zhou ZY, Dong AQ, Xu HY, et al. Research progress on the involvement of abnormal temporal and spatial development of the striatum in repetitive and stereotyped behaviors in autism [J]. Chin J Comp Med, 2025, 35(6): 167-176.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2025.06.018

## 纹状体异常时空发育参与孤独症重复刻板行为研究进展

周章盈<sup>1,2</sup>,董安琴<sup>1,2</sup>,徐红艳<sup>1,2</sup>,崔鑫鑫<sup>1,2</sup>,贺婷丽<sup>1,2</sup>,胡文静<sup>1,2</sup>,张哲<sup>1,2</sup>,  
韩雅男<sup>1,2</sup>,程单梦<sup>1,2</sup>,李立国<sup>1,2</sup>,汤有才<sup>1,2</sup>,董献文<sup>1,2\*</sup>

(1.河南省康复医学重点实验室,郑州大学第五附属医院,郑州 450052;  
2.河南省医学科学院康复医学研究所,郑州 450052)

**【摘要】** 孤独症发病率逐年上升,其核心症状之重复刻板行为,难于根治,原因在于发病机理不清。纹状体是控制运动行为的一个重要脑区,具有独特的 mosaic 镶嵌结构。其神经起源复杂且发育进程受到精细调控,极易受到遗传与环境影响。临床及基础研究均显示纹状体核团发育异常可能参与孤独症重复刻板行为发病过程。既往临床影像资料只能显示核团大体轮廓等显著的变异,而无法确定核团内部细胞和亚细胞结构的改变。通过梳理纹状体异常时空发育参与孤独症重复刻板行为研究进展,可为进一步的动物实验与临床研究指明方向。

**【关键词】** 重复刻板行为;孤独症;纹状体

**【中图分类号】** R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2025) 06-0167-10

### Research progress on the involvement of abnormal temporal and spatial development of the striatum in repetitive and stereotyped behaviors in autism

ZHOU Zhangying<sup>1,2</sup>, DONG Anqin<sup>1,2</sup>, XU Hongyan<sup>1,2</sup>, CUI Xinxin<sup>1,2</sup>, HE Tingli<sup>1,2</sup>, HU Wenjing<sup>1,2</sup>, ZHANG Zhe<sup>1,2</sup>,  
HAN Yanan<sup>1,2</sup>, CHENG Danmeng<sup>1,2</sup>, LI Ligu<sup>1,2</sup>, TANG Youcai<sup>1,2</sup>, DONG Xianwen<sup>1,2\*</sup>

(1. Henan Provincial Key Laboratory of Rehabilitation Medicine, the Fifth Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China. 2. Institute of Rehabilitation Medicine, Henan Academy of Innovations in Medical Science, Zhengzhou 450052)

**【Abstract】** As the incidence of autism rises annually, its unknown pathogenesis makes it challenging to treat the varied repetitive and stereotyped behaviors that characterize its core symptoms. The striatum is an important brain region for the control of locomotor behaviors, featuring a unique mosaic structure, complex neural origin, and finely regulated developmental process that is highly susceptible to genetic and environmental influences. Both clinical and basic studies have indicated that abnormal development of the striatal nuclei may contribute to the pathogenesis of

**【基金项目】** 河南省科技重点研发项目(241111210500)。

**【作者简介】** 周章盈(2001—),女,在读硕士研究生,研究方向:儿童孤独症。E-mail:3191227830@qq.com

**【通信作者】** 董献文(1980—),男,博士,硕士生导师,研究方向:儿童孤独症。E-mail:xianwen.2004@163.com

these repetitive stereotyped behaviors in autism. Clinical imaging data have primarily identified gross anatomical variations in the stratum (e. g., its general outline), but lack the resolution necessary to detect the cellular and subcellular alterations within the region. By introducing the abnormalities in the spatiotemporal development of the striatum and their links to the characteristic behaviors of autism, this review aims to advance our understanding of the role of the striatum in autism pathogenesis and to inform future animal studies and clinical research.

**【Keywords】** repetitive and stereotyped behavior; autism; striatum

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

孤独症谱系障碍 (autism spectrum disorder, ASD) 是一种复杂的神经发育障碍<sup>[1]</sup>。DSM-V 将社交障碍和重复刻板行为 (restricted repetitive behaviors, RRBs) 定义为 ASD 的两大核心症状<sup>[2]</sup>。RRBs 是指无明显目的的、持续不断的、以固定或高频率重复的行为,是 ASD 患者最具特征性的行为,其频率之高、程度之重,严重干扰儿童发育中生活技能的习得,给家庭造成严重负担<sup>[3]</sup>。RRBs 异质性高,诊断标准难以统一,对发病机制的基础研究不足影响了临床实践中的精准诊疗。长期以来,大脑发育异常被认为是 ASD 的基础,ASD 患者存在多个脑区的结构或功能改变<sup>[4]</sup>。越来越多的影像学资料表明,纹状体可能是参与 RRBs 发生的一个关键核团<sup>[5]</sup>。纹状体具有独特的 mosaic 镶嵌形态结构,其发育具有关键的时间窗口,时空发育进程极易受到遗传与环境影响,纹状体生理学的改变可能是介导一系列孤独症相关行为的一个中心节点。对纹状体的深入研究有助于为 RRBs 的临床诊疗提供新视角,进一步加深研究者对孤独症生理病理机制的认识,为孤独症早期筛查和辅助治疗提供巨大潜力。

## 1 RRBS 与纹状体

孤独症 RRBs 的分类不断调整,缺乏一致性。1999 年,TURNER<sup>[6]</sup>将 RRBs 分为两类:以重复性身体动作(运动障碍、抽搐、运动刻板印象、重复操作物体和重复自残行为)为特征的“低阶”RRBs 和以程序性和仪式性行为模式(坚持同一性、抵制改变、重复语言和兴趣有限)为特征的“高阶”RRBs。DSM-V 将 RRBs 分为 4 种行为。BODFISH 等<sup>[7]</sup>在《重复行为量表-修订版》(RBS-R)中将刻板行为、自伤行为、强迫行为、同一性行为、仪式化行为以及狭窄兴趣视作 RRBs 的六大类。其中刻板行为、自伤行为这两类较易观察到

的行为被称为低水平的重复刻板行为,其他 4 类行为被称为高水平的重复刻板行为,6 类行为下又细分为 43 种行为清单。在 RBS-R 的六因素模型的基础上,其他研究者也开发了五因素模型和三因素模型<sup>[8]</sup>。总之,由于 RRBs 的高度复杂性和异质性,其分类标准始终存在争议,导致其诊断标准不断更新,最新 DMS-V 仍不能对其精确诊断。临床评估 ASD 儿童的重复刻板行为相对困难,主要依靠各式量表,量表评估依赖于评估者的观察和报告,具有较强的主观性和信息偏见风险,并且使用方式受限。例如,孤独症诊断观察量表是在有限的时间和特定的场合进行评估,其过程可能触发不了儿童的重复刻板行为,从而影响评估的准确性<sup>[9]</sup>。加之 RRBs 病因复杂<sup>[10]</sup>且分型众多,不同分型的患者在重复刻板行为上的表现可能存在显著差异,并受到年龄<sup>[11]</sup>、性别<sup>[12]</sup>、智商<sup>[13]</sup>等多种因素的影响,导致难以对 RRBs 做出精准诊断,存在误漏诊现象。许多 ASD 患者确诊时间延误至青春期甚至成年后<sup>[14]</sup>。针对 ASD 的 RRBs 的干预方式主要是行为干预治疗,效果甚微且不能持久。

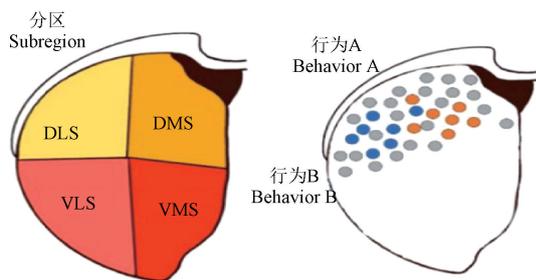
纹状体是大脑中一个关键的运动和奖励调节区域,与习惯形成和动作选择密切相关,其功能障碍被认为是 ASD 中重复运动行为的基础,神经学和脑成像研究支持这一假设<sup>[13]</sup>。影像学发现纹状体中尾状核体积增大与 2~3 岁儿童 RRBs 相关。纹状体中尾状核结构的异常与被试者在威斯康星卡片分类任务中的执行障碍相关<sup>[15]</sup>。随着 ASD 社会动机学理论的提出,ASD 与动机奖励之间的联系开始被研究讨论。奖励行为是一种目标导向行为,皮层-纹状体-丘脑-皮层回路 (cortico-striatal-thalamo-cortical circuit, CSTC) 在 RRBs 的研究中具有重要作用,因为该回路与目标导向行为的执行密切相关。有研究推测在

ASD 患者中皮层纹状体连接的减少改变了习惯和目标导向的行动控制之间的平衡,从而导致持久的运动刻板印象。有研究发现 ASD 儿童经 RBS-R 评估的严重程度与皮质-纹状体网络之间存在显著相关性<sup>[16]</sup>。近年来人类纹状体被报道参与了多种非运动性心理功能。一项 MRI 研究分析了近 6000 项研究中纹状体和皮层区域的共激活情况<sup>[17]</sup>。研究指出,大脑皮层的信号投射到纹状体不同的区域,纹状体不同区域犹如不同专家,处理各种不同的信号,再汇总到基底核出口。皮质钙荧光活动显示,纹状体与皮质活动呈拓扑成像关系<sup>[18]</sup>。纹状体作为脑行为储存库,在 RRBs 的发生发展中扮演者关键的角色<sup>[19]</sup>。最新研究发现皮质纹状体突触处的蛋白质合成失调是脆性 X 综合征模型小鼠表现出 ASD 相关运动表型的分子元凶<sup>[20]</sup>。

## 2 纹状体的结构与功能

### 2.1 纹状体神经元的组成

纹状体是基底核中最大的部分,位于大脑半球深部,通常在内外和背腹方向分为 4 个区,即背内侧纹状体(dorsomedial striatum, DMS)、背外侧纹状体(dorsolateral striatum, DLS)、腹内侧纹状体(ventromedial striatum, VMS)、腹外侧纹状体(ventrolateral striatum, VLS),如图 1 所示。研究比较多的是 DMS 和 DLS。DLS 接收来自躯体感觉和运动皮层区域的主要输入,而 DMS 接收来自



注:左:纹状体;右:特定任务募集。纹状体可能是行为库存的脑区。

图 1 纹状体和纹状体内部特定任务募集

Note. Left, Striatum. Right, Specific task recruitment. Striatum might be the brain region for behavioral repertory.

Figure 1 Striatum and the recruitment of specific tasks within the striatum

关联额叶皮层区域的主要输入,例如眶额叶皮层<sup>[21]</sup>。DLS 与习惯性行为有关,而 DMS 与目标导向行动有关,DMS 的失活降低了对奖励贬值的敏感性。腹侧纹状体包括伏隔核和嗅结节,调节动机、奖励和情绪<sup>[22]</sup>,伏隔核主要参与由多巴胺介导的奖赏、愉悦等行为,和饮食(尤其是享乐性饮食)及成瘾等相关。

纹状体中最丰富的神经元是多棘投射神经元(spiny projection neuron, SPN),也称为中棘神经元(medium spiny neurons, MSNs),占非人类灵长类纹状体神经元的 86%<sup>[23]</sup>。MSNs 是一种 GABA 能神经元,具有大量的树突和树突棘,广泛接收来自大脑皮层、丘脑的谷氨酸输入以及来自黑质的多巴胺输入。它根据多巴胺受体亚型可以分为两类,即表达 D1 多巴胺受体的 D1-MSNs (direct spiny projection neuron, dSPN)<sup>[24]</sup>和表达 D2 多巴胺受体的 D2-MSNs (indirect spiny projection neuron, iSPN)。其他纹状体神经元是中间神经元,包括少量的 GABA 能中间神经元和胆碱能中间神经元,对 SPN 活性和纹状体输出施加强有力的调节控制。其中,胆碱能神经元在微调脑功能以及神经和精神疾病(如帕金森病或精神分裂症)的病因学中起着重要作用<sup>[25]</sup>。

### 2.2 纹状体的功能环路

纹状体的 D1-MSN 接投往基底神经节的输出核团黑质网状部(substantia nigra reticularis, SNr)与苍白球内侧核(medial nucleus globus pallidus, GPi),形成直接通路;D2-MSNs 通过外侧苍白球(globus pallidus externus, GPe)和丘脑底核(subthalamic nucleus, STN)间接地投向基底神经节的输出核团,形成间接通路<sup>[26]</sup>。多巴胺作用于 D1-MSNs 可以激活直接通路而促进运动,作用于 D2-MSNs 则会抑制间接通路而解除运动抑制,从而达到促运动的效果。直接通路和间接通路依赖于多巴胺调控的活动平衡被认为是基底神经节运动控制的重要基础。研究发现孕期丙戊酸暴露导致 DMS 直接通路 D1-MSN 的基础活动增强,且与社交障碍相关;间接通路 D2-MSN 的基础活动减弱,且与重复刻板行为相关<sup>[27]</sup>。在神经退行性疾病(如帕金森病)中,黑质致密部(substantia nigra pars compacta, SNc)多巴胺能神经元的大量丢失引起基底神经节环路功能受损,导致运动

障碍<sup>[28]</sup>。最新研究发现, D1R 和 D2R 在纹状体神经元中存在共表达, 这种 SPNs 能够整合来自两种受体的信号, 从而在调节 DA 信号传导和更精细地调控运动功能中发挥关键作用<sup>[29]</sup>。

### 3 纹状体的 mosaic 镶嵌结构

#### 3.1 纹状小体与基质

纹状体是一种异质结构, 三十年的解剖学和生化研究已经确定, 纹状体的神经化学组织不是均匀的, 而是可以分化为神经化学上离散的隔室, 即纹状小体 (striosome) 和基质 (matrix)<sup>[30]</sup>。这一发现揭示了一种理解脑结构的新方法: 通过细胞的化学活动而非形状或位置去理解。“纹状小体”也叫做斑块, 是纹状体内神经元密度较高的区域, 而将纹状小体隔开的部分称为“基质”。纹状小体和基质表达不同的生化标志物, 胚胎发育以及传入传出连接<sup>[31]</sup>。乙酰胆碱酯酶染色可以识别纹状小体和基质, 在纹状小体中乙酰胆碱酯酶染色较差, 而在基质中染色较密。许多与神经递质相关的分子在纹状体和基质中分布不同。例如, 纹状小体含有较高水平的 P 物质、阿片  $\mu$  受体, 而纹状体基质富含生长抑素、钙结合蛋白和乙酰胆碱酯酶<sup>[32]</sup>。在神经元分布上, 纹状小体中心部位汇集 SPNs, 周边以胆碱、阳离子珠蛋白、神经肽 Y 和钙网膜蛋白表达的中间神经元环绕构成纹状小体边缘带 (周斑界区域), 位于纹状小体和基质之间的胆碱能和生长抑素阳性神经元具有穿越区域边界的树突和轴突, 多巴胺能神经元轴突末梢自基质延伸到纹状小体。这种特殊的结构使得胆碱能中间神经元<sup>[33]</sup>以及多巴胺神经元都能明显影响中心地带 SPNs 活动<sup>[32]</sup>。中间神经元在斑块和基质之间的分配比例影响了 SPN 的局部微电路的调节, 这构成了未来研究的一个有趣领域。纹状体斑块和基质在传入传出上也具有一定差异。一项研究在 hs599CreER 小鼠中定位 SPNs 并测试它们的功能连接性, 证明斑块神经元从前扣带皮层接收更大的突触输入, 而基质神经元则从初级运动皮层接收更大的输入<sup>[34]</sup>。最新研究发现, 在基质中存在分散的外显斑块, 它们虽然驻留在基质区, 但具有类似斑块神经元的神经化学、连接性和电生理学特性<sup>[35]</sup>。

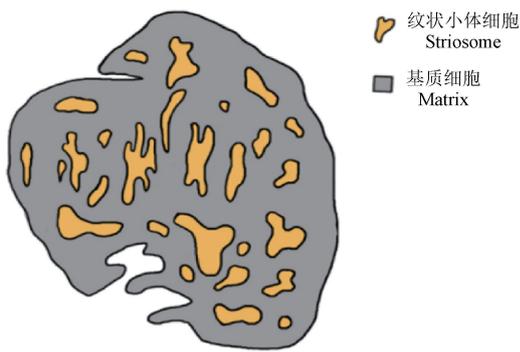
#### 3.2 mosaic 镶嵌

纹状小体和基质呈现独特的 mosaic 镶嵌, 这是一种特征独特的脑结构, 是哺乳动物所独有的。纹状小体 (斑块) 占纹状体体积的 15% ~ 20%, 相互连接, 如同三维迷宫, 插入并交错在纹状体的基质中。这两个隔室都含有投射到直接途径与间接途径的 MSNs。但各室神经元投射的组织存在差异且与不同的行为有关, 例如, 纹状小体神经元参与药物诱导的运动刻板印象的产生、高成本/高价值奖励选项的选择以及学习过程中预期结果的编码。虽然 MSN 细胞群一贯被认为是在纹状体中相对均匀的存在, 但近来有研究发现, 在猕猴纹状体中鉴定出的 9 种 MSN 中, 5 种在背侧纹状体, 4 种在腹侧纹状体。同侧的 MSNs 亚型之间具有更高的相似性<sup>[36]</sup>。纹状体 mosaic 镶嵌形式独特, 纹状小体与基质之间看似独立, 实质是不可分割的两部分。纹状小体和基质功能的不平衡被认为与许多基底节疾病有关。孤独症患者的纹状小体及基质区域可能出现体积变化或神经连接模式的异常。据报道, 超过 60 个基因在纹状体 mosaic 结构中有差异表达, 多个与孤独症风险相关的基因参与调控纹状小体和基质区域的发育和功能, 在基因失调及其影响的背景下, 纹状小体 (striosome) 和基质 (matrix) 活动的相对失衡可能使其产生僵化或刻板行为<sup>[37]</sup>。在一种孤独症转基因模型 (Shank3 <sup>$\Delta$ 11/ $\Delta$ 11</sup>) 研究中发现, 其纹状体中斑块 (striosome) 数目明显增加, 如图 2 所示, 且与过度自我修饰自理相关<sup>[38]</sup>。有实验抑制基质中间神经元, 发现大鼠完成精细动作功能障碍<sup>[31]</sup>。通过双光子技术研究发现纹状小体钙发放对奖赏提示信号反应非常明显, 可见纹状体 mosaic 结构不只对动作编码重要, 对于高级意识信息等也非常重要<sup>[39]</sup>。

### 4 纹状体时空发育

#### 4.1 纹状体的神经起源

时空维度对大脑皮层和纹状体的发育和结构有深远影响。大脑皮层和纹状体的神经元产生、迁移和分层发生在胚胎发育早期阶段。大脑皮层神经元严格遵循时间序列, 形成不同功能区域, 而纹状体内神经元的发育受基因表达和环境因素影响更大。大脑皮层空间分布分层, 不同层



注:黄色部分为纹状小体,灰色部分为基质,二者呈 mosaic 镶嵌结构。

图 2 纹状小体和基质示意图

Note. Yellow part is the striosome and the gray part is the matrix, and the two present a mosaic structure.

Figure 2 Schematic illustration of striosome and matrix

次承担不同功能,而纹状体内空间分布基于神经元类型的组织排列。大脑皮层具有明显层次结构,而纹状体由不同类型神经元组成,形成镶嵌结构。

胚胎祖细胞起源控制着成熟纹状体神经元成分、位置和连接的许多方面。人类胚胎的经典描述性发育将纹状体起源追溯至脑室的外侧神经节隆起(lateral ganglionic eminence, LGE)。随着现代基因结构技术的发展,对纹状体的发育起源有了新的认知。在胚胎发育过程中,外胚层在特定信号诱导下形成神经板,随后折叠成神经管,神经管两端逐渐闭合,形成前、中、后脑。神经管模式的现代基因结构研究表明,来源于下丘脑尾状体翼板的端脑被进一步分化为两个区域,即皮层(pallium)和下皮层(subpallium)。皮层(pallium)在发育过程中被细分为多个功能模块单元(functional module units, FMUs),这些模块负责形成大脑皮层和杏仁体的皮层部分。与此同时,下皮层(subpallium)则被细分为 4 个纵向的 FMUs,这些模块在空间上位于皮层的前方,但在发育后期,它们从预期的隔膜(septum)延伸到预期的杏仁体(amygdala),呈现出从前到后的延伸方向。4 个下皮层(subpallium) FMUs 被命名为:前视核(preoptic, Poa)、斜角带(diagonal, Dg)、苍白球(pallidum, Pal)和纹状体(striatum)。因此,伏隔核(nucleus accumbens, NAc)、壳核(putamen)、尾状核(caudate nucleus)以及部分外

侧沟顶(top of the lateral sulcus, TOL)都是从纹状体发展而来的<sup>[40]</sup>。通过基因结构技术清楚划分下皮层的 FMUs 与 LGE 的界限有助于更好理解纹状体起源。已有研究证实, LGE 由 St 组成;中间神经节隆起(intermediate ganglionic eminence, MGE)由纹状体、Pal、Dg 和 Poa 组成;尾侧神经节隆起(caudal ganglionic eminence, CGE)由纹状体、Pal 和 Dg 的最尾端部分组成。在小鼠胚胎的细胞谱系研究中,发现 MSNs 都是在纹状体 FMUs 中生成的。而纹状体胆碱能中间神经元由 Dg 中产生,纹状体 gabaergic 中间神经元在 Pal 中产生;纹状体中间神经元一旦产生,就会从祖细胞区域向发育中的纹状体进行切向迁移。基因结构的划分有助于理解纹状体的起源,纹状体胚胎起源复杂,与上述功能模块密切相关,并非来自单一区域。

#### 4.2 纹状体神经元的差异出生

对于 LGE 和 MGE 衍生的神经元,出生时间是影响神经元化学特性和空间分布的关键因素。这些神经元在不同时间产生,有着不同的发育程序,在发育过程中迅速成为两个神经元室<sup>[41]</sup>。在小鼠中,纹状小体细胞主要在胚胎日 E11.5 和 E13.5 之间产生,而基质细胞主要从 E12.5 开始产生。恒河猴的纹状体遵循类似的组织发育模式,即纹状体和基质神经元的差异出生。在神经发生早期阶段出生的 SPNs 倾向于被优先整合到斑块中,而后出生的 SPNs 则定居在周围的基质中<sup>[41]</sup>。有研究通过遗传谱系证明纹状体-基质区隔化起源于嵌入在 LGE 胶质祖细胞中的谱系程序,其通过两种不同类型的中间祖细胞(intermediate progenitor cells, IPC)介导神经发生。该程序的早期阶段通过有限容量的脂质限制性顶端 IPC(apical intermediate progenitor cells, aIPC)产生纹状小体 SPNs;晚期通过容量扩大的脂质限制性基础 IPs(basal intermediate progenitor cells, bIPs)产生基质 SPNs<sup>[42]</sup>。MATSUSHIMA 等<sup>[43]</sup>揭示了纹状体斑块是通过一个普遍的中心-环绕规则形成的,其中早期出生的 SPNs 主要发现在斑块隔室的中心,并被越来越晚出生的 SPNs 所包围。

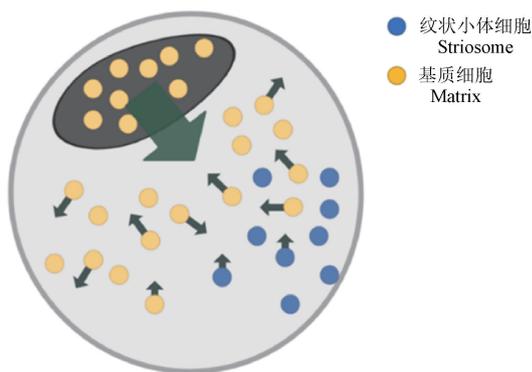
#### 4.3 mosaic 镶嵌的独特发育迁移模式

前述纹状小体/基质的 mosaic 镶嵌结构在细

胞水平上也具有独特的时空发育特性。在纹状体嵌合的初始阶段,纹状小体细胞大多是静止的,而基质细胞则无论是否存在纹状小体细胞,都在各个方向上迁移。大多数静止的纹状小体细胞仍能通过吸引性的相互作用结合成斑块或簇。纹状小体细胞的受限迁移能力可能只有在它们恰好彼此靠近并且没有被积极迁移的基质细胞分开时才允许它们聚集在一起,如图 3 所示。因此,相互迁移的基质细胞与大多数静止的纹状小体细胞混合的方式可能决定了纹状体的拓扑特征。在后期阶段,积极迁移的基质细胞开始排斥纹状体的斑块簇,可能增强了纹状体簇的形成并最终形成了两种均匀的纹状小体/基质室<sup>[41]</sup>。

#### 4.4 纹状体时空发育的调控机制

纹状体斑块-基质组织发育包括神经前体细胞增殖、迁移、分化、神经元成熟和功能区域形成等步骤。这一过程受多种分子和遗传因素调控,对纹状体功能至关重要,任何阶段受到遗传或环境影响均可导致神经发育障碍<sup>[44]</sup>。硫酸软骨素蛋白聚糖家族在轴突引导和神经回路的成熟与稳定中发挥作用,研究表明其在形成功能性皮质纹状体和黑质纹状体连接方面具有不同的作用<sup>[45]</sup>。解剖学研究表明,纹状小体的 MSN 簇在多巴胺能纤维输入之前成熟,这个过程需要表达包括阿片 Mu 受体 (Mu opioid receptors, MOR) 在内的多种纹状体标记物。深入理解这一发展机



注:纹状体细胞沿多方向进行迁移,纹状小体与基质细胞簇间存在排斥力。

图 3 纹状体细胞迁移示意图

Note. Striatal cells migrate along multiple directions, and a repulsive force exists between the striosomes and the matrix cell clusters.

Figure 3 Schematic illustration of striatal cell migration

制对疾病病理生理学 and 治疗方法具有重要意义。

纹状体的发育在出生后的几年中,神经元之间的连接(突触)不断形成和修剪,这一过程对纹状体功能的成熟至关重要。对纹状体进行髓磷脂相关基因的研究显示,这些基因在背侧纹状体中表达较多,在伏隔核中表达水平较低<sup>[46]</sup>。由于髓磷脂是突触可塑性的有效抑制剂,表明相比于背侧纹状体,腹侧纹状体具有更高的可塑性。随着突触的形成和修剪,以及神经元间相互作用的增强,纹状体逐渐发挥其在运动控制和认知功能中的作用。

## 5 纹状体异常发育参与 RRBs

来自人类尸体大脑研究和人类诱导多能干细胞的证据确定早期胚胎发育对 ASD 发病有重要影响。研究显示,源自孤独症患者的干细胞有更高的增殖率<sup>[47]</sup>。降低的分化潜力以及与对照供体不同的基因组。最近的全外显子测序研究揭示了携带孤独症风险基因中间神经元在孤独症发病机制中的关键作用<sup>[48]</sup>。任何早期发育的改变均可能导致神经回路功能的长期改变,进而影响行为,神经祖细胞和神经回路形成的早期改变是孤独症的重要发病机制。纹状体在多种复杂行为的调控中发挥着关键作用,包括运动控制、行为选择以及奖励学习等方面,纹状体异常被认为是 ASD 病理生理的基础<sup>[49]</sup>。纹状体的发育是一个精细且关键的过程,受到多种基因和信号通路的精确调控,神经发育迁移的任何环节出现障碍均会导致斑块-基质组织失调,进而出现 ASD 样刻板行为。一项利用 RNAseq 鉴定纹状体中差异表达基因 (differentially expressed genes, DEG) 的研究发现,Shank3 突变小鼠的过度自我梳理与纹状小体和基质区室之间的基因失调和不平衡有关<sup>[38]</sup>。纹状小体与基质两个区域服务于行为的不同方面,基质可能介导适应性运动功能,而纹状小体可能介导与奖励相关的行为。

### 5.1 纹状体异常发育与低阶 RRBs

低阶 RRBs 指重复的感觉运动行为。基底神经节回路参与动作选择和运动控制,ASD 纹状体受累的早期临床证据来自神经学测试中发现的广泛“运动障碍”,孤独症患者表现出基底神经节功能障碍的典型神经系统体征,包括四肢肌张力

障碍和“纹状体脚趾”——一种类似巴宾斯基的自发反射。dSPN 和 iSPN 构成的直接与间接通路在运动控制中构成了经典的行动-停止模式<sup>[50]</sup>。在一项 2~7 岁的 ASD 儿童队列研究中,51% 的 ASD 儿童表现出肌张力障碍,34% 表现出运动失用症<sup>[21]</sup>,并常见运动迟缓现象,导致运动输出的启动、调节和停止出现显著延迟。可见孤独症的运动异常与刻板现象可能与 dSPN 的某种功能障碍相关。

在纹状体正常时空发育进程中,iSPN 通过胞内迁移逐渐与 dSPN 混合于所有隔室。二者在胚胎早期就具有不同的遗传指纹,两种细胞在进入纹状体前就已被指定。与 iSPN 相比,dSPN 在发育中具有更长的转录动力学和更大的转录复杂性。转录因子广泛参与神经发育事件的调控,转录因子突变是纹状体出现异常时空发育的重要原因之一。dSPN 特异性转录因子 *Ebf1* 对于 dSPN 和 iSPN 的身份选择以及向 GABAergic 的 SPN 神经元的分化是不可或缺的。在条件突变小鼠中,*Ebf1* 的突变导致了纹状体异常时空发育,破坏了 iSPN/dSPN 的混合与均匀分布,扰乱了背侧纹状体的基质<sup>[51]</sup>。背侧纹状体的功能之一是编码并连接不同的短运动程序来增加运动输出的复杂性,并且支持更自动化的反应,以提高整体行为效率,减轻皮层计算负担<sup>[21]</sup>。有使用孤独症模型 BTBR 小鼠研究,发现 DMS 与过度重复行为密切相关,且损毁 DMS 基质能减少重复行为<sup>[50]</sup>。当纹状体异常发育导致斑块-基质组织失调时,其神经回路可能倾向于驱动重复的、自动的短运动程序,这可能导致孤独症个体中经常观察到的重复行为和运动异常。

## 5.2 纹状体异常发育与高阶 RRBs

高阶 RRBs 反映了基于奖励的过程。纹状体内多巴胺能神经元对于与动机、奖励过程相关的行为至关重要。纹状体内的多巴胺释放具有很高的区域特征,多巴胺及其受体、转运体分布不同,纹状小体多巴胺释放速度明显较基质快,且 DMS 释放的多巴胺量较 DLS 明显更高<sup>[52]</sup>。这些因素可能共同构成了纹状体精细调控的基础。如前所述,孤独症儿童的 RRBs 与奖励系统失调有关,表现出一定的动机失衡,即社会动机的减弱和对非社会刺激的需要。多巴胺对调节奖赏

和动机至关重要,DMS 内的多巴胺轴突信号可以预测哪些个体小鼠具有在面临令人不快的电击结果时继续寻求奖励的倾向,光遗传学操作证实了 DMS 内多巴胺神经元在惩罚抵抗中的因果和时间特异性作用<sup>[53]</sup>。多巴胺能神经元的阶段性 (phasic) 放电与奖励预测错误的编码和促进强化学习密切相关<sup>[54]</sup>。强化过程会导致目标行为的习惯化,过度依赖习惯是许多病理状态的特征。

此外,ASD 的 RRBs 与纹状体异常所导致的某种习惯异常相关。有实验选择性激活纹状小体,发现可以调整习惯性行为<sup>[55]</sup>。先前的研究发现 *reeler* 基因产物 *Reelin* 的瞬时表达在大鼠纹状体生成过程中的神经元定位和轴突引导上起着至关重要的作用,*Reelin* 在出生早期以 mosaic 样式差异性地集中在两个不同的区室中<sup>[56]</sup>。缺乏 *Reelin* 导致的纹状体异常发育会使多巴胺能纤维横向迁移受阻造成神经元错位<sup>[57]</sup>,影响对动机、奖励、习惯行为的调节,从而导致一定程度的 RRBs。滥用药物导致的纹状体异常发育会造成异常高的多巴胺释放,扰乱正常的行动选择,引发受限制的重复行为,这种现象在多种疾病和成瘾状态中均有发现。多巴胺和乙酰胆碱的释放具有交叉调节效应。纹状体中乙酰胆碱信号转导可以有效抵抗滥用药物诱导的重复行为,胆碱能中间神经元的活性能够调节纹状体神经元的放电模式,影响行为反应,对于行为的灵活性和动作选择尤为关键。采用胆碱能 M1 受体部分激动剂能很好地缓解孤独症模型 BTBR 小鼠的刻板行为以及提高其反式学习能力,这充分显示出纹状体中胆碱能中间神经元的调制作用的重要性<sup>[58]</sup>。

## 6 结语

纹状体细胞来源复杂,呈现出独特的 mosaic 镶嵌模式,其时空发育过程复杂且受到精细调控。纹状体可能作为多种行为的储存库,与孤独症患者表现出复杂多变的重复刻板行为密切相关,但其具体机制尚不明晰。临床 MRI 研究无法涉及纹状体的精细显微结构,限制了对参与重复刻板行为亚区结构的观察。因此,亟需通过进一步的动物实验研究,揭示纹状体的异常时空发育与孤独症重复刻板行为异质性之间的机制关联。

## 参考文献:

- [ 1 ] 董丽仙, 尹爱武, 李灿委, 等. 肠道菌群失调与自闭症谱系障碍的相关性研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2023, 33(6): 95-101.  
DONG L X, YIN A W, LI C W, et al. Research progress on the correlation between gut microbiota and autism spectrum disorders [J]. Chin J Comp Med, 2023, 33(6): 95-101.
- [ 2 ] SACAI H, SAKOORI K, KONNO K, et al. Autism spectrum disorder-like behavior caused by reduced excitatory synaptic transmission in pyramidal neurons of mouse prefrontal cortex [J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 5140.
- [ 3 ] 石晓辉. 孤独症儿童重复刻板行为的功能分析与管理 [J]. 现代特殊教育, 2024(19): 25-28.  
SHI X H. Functional analysis and management of repetitive and stereotyped behaviors in children with autism [J]. Mod Speci Educ, 2024(19): 25-28.
- [ 4 ] 张竞, 贾相斌, 夏昆, 等. 孤独症谱系障碍的遗传病因和神经生物学机制 [J]. 中国科学: 生命科学, 2024, 54(11): 2051-2067.  
ZHANG J, JIA X B, XIA K, et al. The genetic etiologies and neurobiological mechanisms of autism spectrum disorders [J]. Sci Sin (Vita), 2024, 54(11): 2051-2067.
- [ 5 ] 樊亚蕾, 李恩耀, 赵鹏举, 等. 纹状体及其环路参与孤独症重复刻板行为机制研究进展 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2021, 24(24): 2184-2193.  
FAN Y L, LI E Y, ZHAO P J, et al. Research progress on the mechanism of striatum and its circuitry involved in restricted repetitive behaviors in autism [J]. Chin J Pract Nerv Dis, 2021, 24(24): 2184-2193.
- [ 6 ] TURNER M. Annotation: repetitive behaviour in autism: a review of psychological research [J]. J Child Psychol Psychiatry, 1999, 40(6): 839-849.
- [ 7 ] BODFISH J W, SYMONS F J, PARKER D E, et al. Varieties of repetitive behavior in autism: comparisons to mental retardation [J]. J Autism Dev Disord, 2000, 30(3): 237-243.
- [ 8 ] LAM K S L, AMAN M G. The repetitive behavior scale-revised: independent validation in individuals with autism spectrum disorders [J]. J Autism Dev Disord, 2007, 37(5): 855-866.
- [ 9 ] 李春阳, 贺莉, 田琳, 等. 孤独症谱系障碍儿童重复刻板行为的特点及相关影响因素 [J]. 中国妇幼健康研究, 2023, 34(1): 15-20.  
LI C Y, HE L, TIAN L, et al. Features of restricted, repetitive behavior in children with autism spectrum disorder and its related influencing factor [J]. Chin J Health Res, 2023, 34(1): 15-20.
- [ 10 ] LEWIS M, KIM S J. The pathophysiology of restricted repetitive behavior [J]. J Neurodev Disord, 2009, 1(2): 114-132.
- [ 11 ] ESBENSEN A J, SELTZER M M, LAM K S L, et al. Age-related differences in restricted repetitive behaviors in autism spectrum disorders [J]. J Autism Dev Disord, 2009, 39(1): 57-66.
- [ 12 ] VAN'T WESTEINDE A, CAUVET É, TORO R, et al. Sex differences in brain structure: a twin study on restricted and repetitive behaviors in twin pairs with and without autism [J]. Mol Autism, 2019, 11(1): 1.
- [ 13 ] BISHOP S L, HUS V, DUNCAN A, et al. Subcategories of restricted and repetitive behaviors in children with autism spectrum disorders [J]. J Autism Dev Disord, 2013, 43(6): 1287-1297.
- [ 14 ] 邱婷, 钱璐, 肖湘, 等. 2~3 岁孤独谱系障碍儿童尾状核体积与重复刻板行为的关系 [J]. 临床精神医学杂志, 2014, 24(2): 83-85.  
QIU T, QIAN L, XIAO X, et al. Correlation between caudate nucleus volume and repetitive behaviors in 2 to 3 year old children with autism spectrum disorder [J]. J Clin Psychiatry, 2014, 24(2): 83-85.
- [ 15 ] 孙炜奇, 冯建新. 孤独症儿童的执行功能与重复刻板行为相关性研究综述 [J]. 现代特殊教育, 2023, 32(2): 61-67.  
SUN W Q, FENG J X. A review of researches on executive function and repetitive and restricted behavior in children with autism [J]. Mod Spec Educ, 2023, 32(2): 61-67.
- [ 16 ] IRENE D, ADRIANA D M. Hyper-connectivity of the striatum related to restricted and repetitive behaviors' severity in children with ASD [EB/OL]. (2020-02-24) [2024-12-04]. <https://europepmc.org/article/PPR/PPR114474>.
- [ 17 ] PAULI W M, O'REILLY R C, YARKONI T, et al. Regional specialization within the human striatum for diverse psychological functions [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2016, 113(7): 1907-1912.
- [ 18 ] PETERS A J, FABRE J M J, STEINMETZ N A, et al. Striatal activity topographically reflects cortical activity [J]. Nature, 2021, 591(7850): 420-425.
- [ 19 ] LIPTON D M, GONZALES B J, CITRI A. Dorsal striatal circuits for habits, compulsions and addictions [J]. Front Syst Neurosci, 2019, 13: 28.
- [ 20 ] LONGO F, ARYAL S, ANASTASIADIS P G, et al. Cell-type-specific disruption of cortico-striatal circuitry drives repetitive patterns of behavior in fragile X syndrome model mice [J]. Cell Rep, 2023, 42(8): 112901.
- [ 21 ] FUCCILLO M V. Striatal circuits as a common node for autism pathophysiology [J]. Front Neurosci, 2016, 10: 27.

- [22] 梁光利, 赵超齐, 刘婷婷, 等. 伴忧郁特征抑郁症患者腹侧纹状体功能连接改变与临床特征的相关性研究 [J]. 精神医学杂志, 2024, 37(1): 18-23.  
LIANG G L, ZHAO C Q, LIU T T, et al. The correlations between functional connectivity changes of ventral striatum and clinical features in patients with melancholic depression [J]. *J Psychiatry*, 2024, 37(1): 18-23.
- [23] DEL REY N L, TRIGO-DAMAS I, OBESO J A, et al. Neuron types in the primate striatum: stereological analysis of projection neurons and interneurons in control and parkinsonian monkeys [J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2022, 48(5): e12812.
- [24] 张建军, 吴双, 薛冰, 等. 大鼠动机缺乏行为及伏隔核多巴胺受体的作用 [J]. 中国比较医学杂志, 2025, 35(1): 67-78.  
ZHANG J J, WU S, XUE B, et al. Behavioral model of motivation deficiency in rats and role of dopamine receptors in the nucleus accumbens [J]. *Chin J Comp Med*, 2025, 35(1): 67-78.
- [25] AHMED N Y, KNOWLES R, DEHORTER N. New insights into cholinergic neuron diversity [J]. *Front Mol Neurosci*, 2019, 12: 204.
- [26] 宋恒毅, 胥寒, 韩峰. 背侧纹状体参与认知功能神经环路信息整合研究进展 [J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2022, 42(12): 1759-1766.  
SONG H Y, XU H, HAN F. Research progress of dorsal striatum involved in information integration of neural circuits in cognitive function [J]. *J Nanjing Med Univ Nat Sci*, 2022, 42(12): 1759-1766.
- [27] 郑其, 范娟, 田英芳, 等. 多巴胺系统参与孤独症核心症状表达的神经病理机制研究进展 [J]. 空军军医大学学报, 2024, 45(6): 705-709, 716.  
ZHENG Q, FAN J, TIAN Y F, et al. Advances in neuropathologic mechanisms of dopamine system involved in the expression of core symptoms of autism [J]. *J Air Force Med Univ*, 2024, 45(6): 705-709, 716.
- [28] 黄世明, 岳建兰, 尹亮, 等. 帕金森病模型大鼠纹状体 11C-CFT microPET/CT 多巴胺转运蛋白显像与中脑黑质多巴胺能神经元受损的相关性研究 [J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2021, 41(5): 291-295.  
HUANG S M, YUE J L, YIN L, et al. Correlation study of 11C-CFT microPET/CT dopamine transporter imaging in the striatum and the damage of dopaminergic neurons in the midbrain substantia nigra in Parkinson's disease model rats [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 41(5): 291-295.
- [29] BONNAVION P, VARIN C, FAKHFOURI G, et al. Striatal projection neurons coexpressing dopamine D1 and D2 receptors modulate the motor function of D1- and D2-SPNs [J]. *Nat Neurosci*, 2024, 27(9): 1783-1793.
- [30] GERFEN C R. The neostriatal mosaic: compartmentalization of corticostriatal input and striatonigral output systems [J]. *Nature*, 1984, 311(5985): 461-464.
- [31] LOPEZ-HUERTA V G, NAKANO Y, BAUSENWEIN J, et al. The neostriatum: two entities, one structure [J]. *Brain Struct Funct*, 2016, 221(3): 1737-1749.
- [32] BRIMBLECOMBE K R, CRAGG S J. The striosome and matrix compartments of the striatum: a path through the labyrinth from neurochemistry toward function [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2017, 8(2): 235-242.
- [33] CRITTENDEN J R, LACEY C J, WENG F J, et al. Striatal cholinergic interneurons modulate spike-timing in striosomes and matrix by an amphetamine-sensitive mechanism [J]. *Front Neuroanat*, 2017, 11: 20.
- [34] MCGREGOR M M, MCKINSEY G L, GIRASOLE A E, et al. Functionally distinct connectivity of developmentally targeted striosome neurons [J]. *Cell Rep*, 2019, 29(6): 1419-1428.
- [35] SMITH J B, KLUG J R, ROSS D L, et al. Genetic-based dissection unveils the inputs and outputs of striatal patch and matrix compartments [J]. *Neuron*, 2016, 91(5): 1069-1084.
- [36] HE J, KLEYMAN M, CHEN J, et al. Transcriptional and anatomical diversity of medium spiny neurons in the primate striatum [J]. *Curr Biol*, 2021, 31(24): 5473-5486.
- [37] CANALES J J, GRAYBIEL A M. A measure of striatal function predicts motor stereotypy [J]. *Nat Neurosci*, 2000, 3(4): 377-383.
- [38] FERHAT A T, VERPY E, BITON A, et al. Excessive self-grooming, gene dysregulation and imbalance between the striosome and matrix compartments in the striatum of Shank3 mutant mice [J]. *Front Mol Neurosci*, 2023, 16: 1139118.
- [39] BLOEM B, HUDA R, SUR M, et al. Two-photon imaging in mice shows striosomes and matrix have overlapping but differential reinforcement-related responses [J]. *eLife*, 2017, 6: e32353.
- [40] DEL REY N L, GARCÍA-CABEZAS M Á. Cytology, architecture, development, and connections of the primate striatum: Hints for human pathology [J]. *Neurobiol Dis*, 2023, 176: 105945.
- [41] HAGIMOTO K, TAKAMI S, MURAKAMI F, et al. Distinct migratory behaviors of striosome and matrix cells underlying the mosaic formation in the developing striatum [J]. *J Comp Neurol*, 2017, 525(4): 794-817.
- [42] KELLY S M, RAUDALES R, HE M, et al. Radial glial lineage progression and differential intermediate progenitor amplification underlie striatal compartments and circuit organization [J]. *Neuron*, 2018, 99(2): 345-361.

- [43] MATSUSHIMA A, GRAYBIEL A M. Combinatorial developmental controls on striatonigral circuits [J]. *Cell Rep*, 2022, 38(2): 110272.
- [44] 何芳, 毛蕾蕾, 庞楠, 等. POLR3A 基因复合杂合突变导致全面发育落后合并癫痫、纹状体变性 [J]. *中华神经科杂志*, 2021, 54(12): 1282-1289.
- HE F, MAO L L, PANG N, et al. Comprehensive developmental delay combined with epilepsy and striatal degeneration caused by POLR3A gene complex heterozygous mutations [J]. *Chin J Neurol*, 2021, 54(12): 1282-1289.
- [45] LEE H, LEAMEY C A, SAWATARI A. Rapid reversal of chondroitin sulfate proteoglycan associated staining in subcompartments of mouse neostriatum during the emergence of behaviour [J]. *PLoS One*, 2008, 3(8): e3020.
- [46] KRISTIANSEN L V, BANNON M J, MEADOR-WOODRUFF J H. Expression of transcripts for myelin related genes in postmortem brain from cocaine abusers [J]. *Neurochem Res*, 2009, 34(1): 46-54.
- [47] CHEFFER A, FLITSCH L J, KRUTENKO T, et al. Human stem cell-based models for studying autism spectrum disorder-related neuronal dysfunction [J]. *Mol Autism*, 2020, 11(1): 99.
- [48] 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.
- [49] 李双宇, 赵鑫, 宣德胜, 等. 扩散峰度成像评估孤独症谱系障碍儿童纹状体异常 [J]. *中国临床医学影像杂志*, 2023, 34(3): 164-168.
- LI S Y, ZHAO X, XUAN D S, et al. Diffusion kurtosis imaging for evaluating striatum abnormalities in children with autism spectrum disorder [J]. *J China Clin Med Imaging*, 2023, 34(3): 164-168.
- [50] CRITTENDEN J R, GRAYBIEL A M. Basal Gangliadisorders associated with imbalances in the striatal striosome and matrix compartments [J]. *Front Neuroanat*, 2011, 5: 59.
- [51] TINTERRI A, MENARDY F, DIANA M A, et al. Active intermixing of indirect and direct neurons builds the striatal mosaic [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 4725.
- [52] JAQUINS-GERSTL A, NESBITT K M, MICHAEL A C. In vivo evidence for the unique kinetics of evoked dopamine release in the patch and matrix compartments of the striatum [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2021, 413(27): 6703-6713.
- [53] SEILER J L, COSME C V, SHERATHIYA V N, et al. Dopamine signaling in the dorsomedial striatum promotes compulsive behavior [J]. *Curr Biol*, 2022, 32(5): 1175-1188.
- [54] SIPPY T, TRITSCH N X. Unraveling the dynamics of dopamine release and its actions on target cells [J]. *Trends Neurosci*, 2023, 46(3): 228-239.
- [55] NADEL J A, PAWELKO S S, SCOTT J R, et al. Optogenetic stimulation of striatal patches modifies habit formation and inhibits dopamine release [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 19847.
- [56] NISHIKAWA S, GOTO S, HAMASAKI T, et al. Transient and compartmental expression of the reeler gene product reelin in the developing rat striatum [J]. *Brain Res*, 1999, 850(1/2): 244-248.
- [57] KANG W Y, KIM S S, CHO S K, et al. Migratory defect of mesencephalic dopaminergic neurons in developing reeler mice [J]. *Anat Cell Biol*, 2010, 43(3): 241-251.
- [58] ATHNAIEL O, JOB G A, OCAMPO R, et al. Effects of the partial M1 muscarinic cholinergic receptor agonist CDD-0102A on stereotyped motor behaviors and reversal learning in the BTBR mouse model of autism [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2022, 25(1): 64-74.

[收稿日期]2024-12-04