

神经免疫指标与孤独症谱系障碍的关联

王琳¹, 杨晓蕾², 马永娟¹, 刘晓翠¹, 邹明扬¹, 孙彩虹¹, 武丽杰¹

1. 哈尔滨医科大学公共卫生学院儿少卫生与妇幼保健学教研室, 黑龙江 150081; 2. 齐齐哈尔医学院公共卫生学院

【摘要】 目的 探讨骨桥蛋白(osteopontin, OPN)、白介素 17A(interleukin-17A, IL-17A)、抗髓鞘碱性蛋白抗体(anti-MBP auto-antibody)与孤独症谱系障碍(autism spectrum disorder, ASD)的关系,为 ASD 的病因及发病机制研究提供理论依据。**方法** 采用病例对照研究方法,收集哈尔滨市孤独症康复定点机构进行康复训练的 ASD 儿童 40 例作为病例组,1:1 性别、年龄匹配的正常儿童作为对照组。应用酶联免疫吸附试验(ELISA)方法检测两组儿童血清 OPN, IL-17A, anti-MBP auto-antibody 水平,并采用 Pearson 或 Spearman 相关与 ASD 儿童严重程度及智力水平进行关联分析。**结果** ASD 组血清 OPN, IL-17A 水平[(296.89±162.95), 0.93]pg/mL 均高于对照组[(217.98±113.39), 0.62]pg/mL(P 值均 <0.05)。ASD 组血清 OPN, IL-17A, anti-MBP auto-antibody 水平与儿童孤独症行为量表(ABC), 儿童孤独症评定量表(CARS), 皮博迪图片词汇测验(PPVT)得分相关均无统计学意义(P 值均 >0.05), ASD 组血清 anti-MBP auto-antibody 与 OPN, IL-17A 均呈正相关(r 值分别为 0.35, 0.34, P 值均 <0.05)。**结论** ASD 儿童存在明显的神经免疫异常,机制有待进一步探讨。

【关键词】 骨桥蛋白; 白细胞介素 17; 孤独性障碍; 病例对照研究; 儿童

【中图分类号】 R 749.94 R 446.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-9817(2019)04-0499-04

Association between neuroimmunological indicators and autism spectrum disorders/WANG Lin*, YANG Xiaolei, MA Yongjuan, LIU Xiaocui, ZOU Mingyang, SUN Caihong, WU Lijie. * Department of Child and Adolescent Health, Public Health College, Harbin Medical University, Harbin(150081), China

【Abstract】 Objective To explore the relationship among osteopontin(OPN), Interleukin-17A(IL-17A), anti-MBP auto-antibody and autism spectrum disorder(ASD), and to provide the theoretical basis for the etiology and pathogenesis of ASD. **Methods** Forty autistic children and forty matched healthy children were enrolled in this case-control study. The levels of OPN, IL-17A, anti-MBP auto-antibody in serum were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The associations between those metabolic levels and the severity and intelligence of ASD children were performed by Pearson or Spearman correlation. **Results** Children with ASD had higher serum levels of OPN, IL-17A [(296.89±162.95), 0.93] pg/mL compared to healthy control[(217.98±113.39), 0.62] pg/mL($P<0.05$). Serum OPN, IL-17A, and anti-MBP auto-antibody levels in ASD group were not correlated with the scores of ABC, CARS, and PPVT($P>0.05$). However, anti-MBP auto-antibodies level in children with ASD were positively correlated with OPN and IL-17A levels, respectively($r=0.35, 0.34, P<0.05$). **Conclusion** It was obvious that the ASD children were found with neuroimmunologic abnormality, and the underlying mechanism needs to be further explored.

【Key words】 Osteopontin; Interleukin-17; Autistic disorder; Case-control studies; Child

孤独症谱系障碍(autism spectrum disorders, ASD)是以社会交往交流障碍、异常狭窄的兴趣范围或活动内容及刻板重复行为为核心特征,严重危害儿童健康的神经发育障碍性疾病^[1],患病率近年来持续增高^[2],但病因和发病机制不明。越来越多的研究表明,ASD 儿童体内免疫应答及炎症反应存在异常。本课题组通过检测 ASD 儿童及正常儿童血清骨桥蛋白(OPN)、白介素 17A(IL-17A)、抗髓鞘碱性蛋白抗体(anti-MBP auto-antibody)的水平,并分析其与 ASD 表型的关联性,初步探讨神经免疫指标与 ASD 的关系,

为孤独症的病因及发病机制研究提供线索和理论依据。

1 对象与方法

1.1 对象 收集 2015 年 9 月—2017 年 9 月在哈尔滨市孤独症定点康复机构进行康复训练的 ASD 儿童 40 名,其中男童 34 名,女童 6 名;平均年龄为(5.88±2.13)岁。所有入组的 ASD 儿童均经哈尔滨医科大学附属第一医院门诊副高及以上儿科医生和精神科医生诊断,均符合美国精神疾病诊断和统计手册第 5 版(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders fifth Edition, DSM-5) ASD 诊断标准^[1]。排除脑性麻痹、结节性硬化症、脆性 X 染色体综合征、苯丙酮尿症等疾病。按照年龄和性别与病例 1:1 匹配原则,在哈尔滨市 3 所幼儿园及 1 所小学中选取 40 名正常发育儿童作为对照组,其中男童 34 名,女童 6 名,平均年龄

【基金项目】 国家重点基础研究发展计划项目(2012CB517901)。

【作者简介】 王琳(1993-),女,山西省人,在读硕士,主要研究方向为儿童发育障碍及行为问题。

【通讯作者】 武丽杰, E-mail: wulijiehyd@126.com。

DOI: 10.16835/j.cnki.1000-9817.2019.04.007

(6.26±2.33)岁。两组儿童性别、年龄差异均无统计学意义(P 值均 >0.05)。所有入组对象的父母或监护人均签署知情同意书,并经哈尔滨医科大学医学伦理委员会批准通过。

1.2 方法

1.2.1 ASD 儿童症状严重程度及认知水平评估 由专业人员对 ASD 儿童进行评估,同时由家长填写儿童早期的行为发育相关信息,评估内容包括儿童孤独症行为量表(Autism Behavior Checklist, ABC)、儿童孤独症评定量表(Childhood Autism Rating Scale, CARS)、皮博迪图片词汇测验(Peabody Picture Vocabulary Test, PPVT)。ABC 由 Krug 等在 1978 年编制,该量表包含了 57 项关于 ASD 儿童行为特征的问题,通过测试最终获得儿童感觉能力(S)、交往能力(R)、运动能力(B)、语言能力(L)和自我照顾能力(S)5 个方面的情况^[3]。每个条目根据其在量表中不同的负荷给予不同的分数,分别计 1~4 分,最后根据所有条目的总得分评定结果,总分 <53 分为筛查阴性,53 \leq 总分 ≤ 67 分为筛查阳性,总分 ≥ 68 分。可辅助诊断孤独症,得分越高表明孤独症行为问题越严重^[4]。我国学者研究显示,ABC 与临床诊断的阳性符合率达 80%,在我国多年临床应用显示该量表的信效度均较好^[5]。

CARS 是一个标准化且具有诊断意义的孤独症行为测试量表,在 1980 年由 Schopler 等编制,该量表包含 15 个项目,分别是人际关系、模仿(词和动作)、情感反应、躯体运用能力、与非生命物体的关系、对环境变化的适应、视觉反应、听觉反应、近处感觉反应、语言交流、非语言交流、活动水平、智力功能、总的印象等。每项按 1~4 级评分,每级评分意义依次为与年龄相当的行为表现、轻度异常、中度异常、严重异常。总分 <30 分评定为非孤独症,总分 ≥ 30 则评为孤独症。且量表总分越高,症状越严重^[6]。CARS 量表内部 Cronbach α 系数为 0.735,对临床确诊病例的阳性率为 97.7%^[7]。

PPVT 是根据美国 Dunn 在 1965 年修订的皮博迪图片词汇测试,于 1981 年由龚中心教授完成标准化常模编制,是常用的智力测试方法之一。答对 1 题得 1 分,所有答对题目得分相加即为粗分,通过查原始分与智商对照表可得被测儿童智商^[4]。智力商数(Intelligence Quotient, IQ)得分 <70 为智力缺陷。

1.2.2 血样的收集与处理 用真空促凝管采集受试者清晨空腹静脉血 3 mL,震荡摇匀,静置 30 min,2 000 r/min 离心 20 min,分离血清于离心管中,置于 -80 °C 超低温冰箱保存,待批量检测,期间避免样本反复冻融。

1.2.3 OPN, IL-17A, anti-MBP auto-antibody 检测 采用武汉华美生物工程有限公司生产的酶联免疫吸附试验(Enzyme Linked Immunosorbent Assay, ELISA)试

剂盒定量检测病例与对照组儿童血清中 OPN, IL-17A 和 anti-MBP auto-antibody 水平。

1.3 质量控制 试验操作者在进行试验前已熟练掌握 ELISA 的实验原理及操作方法,并严格照试剂盒说明书要求进行操作。统一培训调查员后进行量表评估。

1.4 统计学方法 利用 SPSS 19.0 统计软件对实验数据进行统计分析,计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 和 $M(IQR)$ 表示。计量资料两组间比较采用 t 检验或 Mann-Whitney U 检验。各指标与 ASD 儿童严重程度及智力水平的相关性分析采用 Pearson 或 Spearman 相关;各指标间的相关性分析采用 Spearman 相关。所有检验均为双侧检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ASD 组与对照组儿童血清中 OPN, IL-17A, anti-MBP auto-antibody 水平的差异 ASD 组血清 OPN, IL-17A, anti-MBP auto-antibody 水平均高于对照组,其中 OPN, IL-17A 水平差异有统计学意义(P 值均 <0.05),而 anti-MBP auto-antibody 水平差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 ASD 组与对照组儿童血清 OPN, IL-17A, anti-MBP auto-antibody 比较/(pg·mL⁻¹)

组别	人数	OPN ($\bar{x}\pm s$)	IL-17A [$M(IQR)$]	anti-MBP auto-antibody [$M(IQR)$]
ASD 组	40	296.89±162.95	0.93(1.18)	126.79(175.24)
对照组	40	217.98±113.39	0.62(0.21)	116.28(97.18)
t/Z 值		2.51	-4.50	-0.29
P 值		0.01	<0.01	0.77

2.2 OPN, IL-17A, anti-MBP auto-antibody 与 ASD 儿童严重程度及智力水平的关联性 ASD 组血清 OPN, IL-17A, anti-MBP auto-antibody 水平与 ABC, CARS, PPVT 得分的相关均无统计学意义(P 值均 >0.05)。见表 2。

表 2 OPN, IL-17A, anti-MBP auto-antibody 水平与 ASD 儿童严重程度及智力水平的相关系数($n=40, r$ 值)

变量	OPN	IL-17A	anti-MBP auto-antibody
ABC 总分	-0.139	-0.086	-0.237
CARS 总分	0.053	-0.083	0.046
PPVT 总分	0.016	-0.350	0.073

注: P 值均 >0.05 。

2.3 ASD 儿童血清 OPN, IL-17A, anti-MBP auto-antibody 水平的关联性 在控制年龄、性别因素后,对 ASD 儿童血清 OPN, IL-17A, anti-MBP auto-antibody 水平进行相关分析,结果显示血清 anti-MBP auto-antibody 与 OPN, IL-17A 水平均呈正相关(r 值分别为

0.35, 0.34, P 值均 < 0.05)。

3 讨论

越来越多的研究证实, ASD 儿童存在免疫系统异常, 包括血清细胞因子、免疫遗传学和脑抗体^[8]。OPN 是一种与免疫疾病相关的多功能性蛋白, 是由被激活的淋巴细胞、巨噬细胞分泌的促炎细胞因子, 在多种细胞中表达并调节包括免疫应答等多种生物学功能^[9-11], 在免疫性疾病病程进展中起到推进作用。IL-17A 是一种由 Th17 等多种人类免疫细胞分泌的前炎症性细胞因子, 可以通过不同途径调节细胞因子、趋化因子的表达, 募集炎症细胞特别是中性粒细胞而发挥炎症反应, 参与炎症性疾病^[12-15]。虽然 ASD 病因尚不清楚, 但研究发现某些 ASD 儿童存在中枢神经系统自身免疫反应异常, 其主要表现为脑特异性自身抗体水平异常^[13], 包括 anti-MBP auto-antibody 等多种攻击脑蛋白的抗体。近年来有少量研究显示, ASD 儿童存在明显 OPN, IL-17A, anti-MBP auto-antibody 水平异常, 但此结论还缺乏一致性^[14-17]。

本研究发现, ASD 儿童血清 OPN, IL-17A, anti-MBP auto-antibody 水平均高于对照组儿童, 其中 OPN, IL-17A 水平差异有统计学意义。有研究发现, ASD 儿童血清 OPN 水平增高可能归因于神经炎症增强及脑特异性自身抗体产生^[15]。环境交叉抗原进入体内不仅形成脑内神经炎症, 小胶质细胞和星形胶质细胞均显著激活, 分泌多种细胞因子^[18], 还促使先前存在的自身反应 T 细胞穿过血脑屏障, 导致大脑抗原提呈细胞激活, 产生细胞因子^[19]。OPN 作为促炎细胞因子被研究, Laila 等^[15]对沙特阿拉伯 42 对 ASD 病例与对照儿童血清中 OPN 的检测发现, ASD 儿童该指标水平显著高于对照。OPN 水平增加刺激 IL-17A 水平升高, 主要是在 CD4+T 细胞上与 $\beta 3$ 整合素受体结合诱发 Th17 细胞分泌 IL-17A, 诱导中性粒细胞募集趋化因子, 从而参与炎症反应^[20]。Laila 等^[14]通过对 45 例 ASD 儿童和 40 例对照儿童血清 IL-17A 检测发现, ASD 儿童该指标水平显著高于对照儿童。Ahmad 等^[21]研究发现, IL-17A 在 ASD 儿童及孤独症模型鼠 (BTBR 鼠) 中均呈现高表达。以上研究结果均提示 ASD 儿童存在 OPN, IL-17A 水平异常。此外, 脑内细胞因子的增加导致少突细胞破坏和髓鞘脱失, 脱失的髓鞘蛋白又可作为自身抗体进入血液循环, 导致 anti-MBP auto-antibody 的增加, 诱导身体产生免疫反应^[22]。Laila 等^[16-17]分别在 2013, 2015 年对沙特阿拉伯 ASD 儿童及对照儿童进行血清 anti-MBP auto-antibody 检测显示 ASD 儿童该指标水平明显升高。虽然本研究结果发现 ASD 儿童血清 anti-MBP auto-antibody 水平高于对照组儿童, 但差异无统计学意义, 可能是因为地域差异所形成的环境交叉抗原并不完全相同,

最终导致身体产生脑抗体水平和类型不同。

对 ASD 儿童血清 OPN, IL-17A, anti-MBP auto-antibody 水平与 ABC, CARS, PPVT 总分进行关联性分析, 发现 OPN, IL-17A, anti-MBP auto-antibody 水平与 ASD 儿童严重程度及智力水平均无明显关联。Laila 等^[14-15]研究发现, OPN, IL-17A 水平与 ASD 儿童严重程度呈正相关, 但 Laila 团队^[16-17]针对 anti-MBP auto-antibody 水平与 ASD 儿童严重程度是否关联的研究结果缺乏一致性。本研究与国外研究结果不一致, 可能由于样本例数过少, 也可能来自不同研究所收集的样本年龄以及所选择的智力测验方法差异, 需进一步扩大样本量进行深入分析。

本研究发现, 在控制年龄、性别因素后, ASD 儿童血清 OPN 与 anti-MBP auto-antibody, IL-17A 与 anti-MBP auto-antibody 水平存在关联。OPN 作为 T 细胞活化蛋白, 可以促成 Th17 细胞应答从而分泌 IL-17A, 进而诱导嗜中性粒细胞募集趋化因子产生脑特异性自身抗体^[11, 23]。产生的脑特异性自身抗体及神经炎症的增强进一步加剧了 OPN 的产生^[24-25], 可见三者自身免疫神经发育障碍性疾病中发挥关键作用并存在关联性。本研究结果显示, OPN 与 anti-MBP auto-antibody, IL-17A 与 anti-MBP auto-antibody 水平存在关联, 表明 ASD 儿童血清 anti-MBP auto-antibody 水平异常可能会影响 OPN, IL-17A 水平的改变, 但因体内免疫机制与环境交互发挥作用, 内在联系仍需进一步探究。

本研究是以人群为基础的病例对照研究, 证实了 ASD 儿童体内存在 OPN, IL-17A 水平异常, 并验证 OPN, IL-17A, anti-MBP auto-antibody 三者水平存在关联, 提示 ASD 儿童存在神经免疫系统异常。但本研究也存在局限性: 样本量较少, 且仅来自于北方地区, 需进一步扩大不同地区样本量以提高样本代表性。

4 参考文献

- [1] American Psychiatric Association DSM-Task Force Arlington VA US. Diagnostic and statistical manual of mental disorders; DSM-5 (5th ed.) [J]. Codas, 2013, 25(2): 191.
- [2] ZABLOTSKY B, BLACK L I, MAENNER M J, et al. Estimated prevalence of autism and other developmental disabilities following questionnaire changes in the 2014 National Health Interview Survey [J]. Natl Health Stat Rep, 2015, 2015(87): 1-20.
- [3] MARTELETO M R, PEDROMONICO M R. Validity of Autism Behavior Checklist (ABC): preliminary study [J]. Braz J Psychiatr, 2005, 27(4): 295-301.
- [4] 杨玉凤, 王惠珊, 洪琦, 等. 儿童发育行为心理评定量表 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016: 131-134.
- [5] 王子才, 钱冬梅, 盛晓慰, 等. 用 ABC 量表分析儿童孤独症 [J]. 临床儿科杂志, 2002, 20(2): 80-81.
- [6] EAVES R C, MILNER B. The criterion-related validity of the childhood autism rating scale and the autism behavior checklist [J]. J Abnorm Child Psychol, 1993, 21(5): 481-491.

- [7] 卢建平, 杨志伟, 舒明辉, 等. 儿童孤独症量表评定的信度、效度分析[J]. 中国现代医学杂志, 2004, 14(13): 119-121.
- [8] 朱平, 关广霞, 王永霞, 等. 孤独症谱系障碍的免疫学研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2016, 32(4): 588-590.
- [9] SHINOHARA M L, LU L, BU J, et al. Osteopontin expression is essential for interferon-alpha production by plasmacytoid dendritic cells[J]. *Nature Immunol*, 2006, 7(5): 498-519.
- [10] SHINOHARA M L, KIM H J, KIM J H, et al. Alternative translation of osteopontin generates intracellular and secreted isoforms that mediate distinct biological activities in dendritic cells[J]. *Proceed Nat Acad Sci United States Am*, 2008, 105(20): 7235-7239.
- [11] SHINOHARA M L, KIM J H, GARCIA V A, et al. Engagement of the type I interferon receptor on dendritic cells inhibits T Helper 17 Cell development; role of intracellular osteopontin[J]. *Immunity*, 2008, 29(1): 68-89.
- [12] BETTELLI E, CARRIER Y, GAO W, et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells[J]. *Nature*, 2006, 441(7090): 235-238.
- [13] MANGAN P R, HARRINGTON L E, O' QUINN D B, et al. Transforming growth factor-beta induces development of the T(H)17 lineage[J]. *Nature*, 2006, 441(7090): 231-234.
- [14] AL-AYADHI L Y, MOSTAFA G A. Elevated serum levels of interleukin-17A in children with autism[J]. *J Neuroimmunol*, 2012, 9(1): 158-163.
- [15] AL-AYADHI L Y, MOSTAFA G A. Increased serum osteopontin levels in autistic children; relation to the disease severity[J]. *Brain Behav Immun*, 2011, 25(7): 1393-1398.
- [16] MOSTAFA G A, AL-AYADHI L Y. The possible relationship between allergic manifestations and elevated serum levels of brain specific auto-antibodies in autistic children[J]. *J Neuroimmunol*, 2013, 261(1/2): 77-81.
- [17] MOSTAFA G A, EL-KHASHAB H Y, AL-AYADHI L Y. A possible association between elevated serum levels of brain-specific auto-antibodies and reduced plasma levels of docosahexaenoic acid in autistic children[J]. *J Neuroimmunol*, 2015, 280: 16-20. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2015.01.009.
- [18] TETREAULT N A, HAKEEM A Y, JIANG S, et al. Microglia in the cerebral cortex in Autism[J]. *J Autism Dev Dis*, 2012, 42(12): 2569-2584.
- [19] MOSTAFA G A, ALAYADHI L Y. A lack of association between hy-perserotonemia and the increased frequency of serum anti-myelin basic protein auto-antibodies in autistic children[J]. *J Neuroinflammation*, 2011, 8: 71-78.
- [20] MURUGAIYAN G, MITTAL A, WEINER H L. Increased osteopontin expression in dendritic cells amplifies IL-17 production by CD4+ T cells in experimental autoimmune encephalomyelitis and in multiple sclerosis[J]. *J Immunol*, 2008, 181(11): 7480-7488.
- [21] AHMAD S F, ZOHEIR K M, ANSARI M A, et al. Dysregulation of Th1, Th2, Th17, and T regulatory cell-related transcription factor signaling in children with autism[J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 54(6): 1-11.
- [22] VOJDANI A, ANYANWU E, KASHANIAN A, et al. Antibodies to neuron-specific antigens in children with autism: possible cross-reaction with encephalitogenic proteins from milk, chlamydia pneumoniae, and streptococcus, group A[J]. *J Neuroimmunol*, 2002, 129(1-2): 168-177.
- [23] CHEN M, CHEN G, NIE H, et al. Regulatory effects of IFN-beta on production of osteopontin and IL-17 by CD4+T cells in MS[J]. *Europ J Immunol*, 2010, 39(9): 2525-2536.
- [24] HUR E M, YOUSSEF S, HAWS M E, et al. Osteopontin-induced relapse and progression of autoimmune brain disease through enhanced survival of activated T cells[J]. *Nat Immunol*, 2007, 8(1): 74-83.
- [25] STROMNES I M, GOVERMAN J M. Osteopontin-induced survival of T cells[J]. *Nat Immunol*, 2007, 8(1): 19-20.

收稿日期: 2018-09-18; 修回日期: 2018-11-08

(上接第 498 页)

- [10] 王子才, 钱冬梅, 盛晓尉, 等. 用 ABC 量表分析儿童孤独症[J]. 临床儿科杂志, 2002, 20(2): 80-81.
- [11] 卢建平, 杨志伟, 舒明耀, 等. 儿童孤独症量表评定的信度、效度分析[J]. 中国现代医学杂志, 2004, 14(13): 119-121.
- [12] LORD C, RUTTER M, COUVEUR A. Autism diagnostic Interview Revised; a revised version of a diagnostic interview of for caregivers of individuals with possible pervasive development disorders[J]. *J Autism Dev Disord*, 1994, 24: 659-685.
- [13] LORD C, RISI S, LAMBRECHT L, et al. The autism dig diagnostic observation schedule-generic a standavd measure of social and communication deticits associated with the spectrum of autism[J]. *J Autism Dev Disord*, 2000, 30(3): 205-223.
- [14] DABBOUS A O. Characteristics of auditory brainstem response latencies in children with autism spectrum disorders[J]. *Audiol Med*, 2012, 10(3): 122-131.
- [15] 梁纯, 洪琦, 罗小杏, 等. 孤独症谱系障碍和发育性语言延迟儿童的听觉处理特征研究[J]. 中国儿童保健杂志, 2013, 21(6): 578-580.
- [16] VERVERI A, VARGIAMI E, PAPAPOPOULOU V, et al. Brainstem auditory evoked potentials in boys with autism; Still Searching for the Hidden Truth[J]. *Iran J Child Neurol*, 2015, 9(2): 21-28.
- [17] MIRON O, ROYH D A, GABIS L V, et al. Prolonged auditory brainstem responses in infants with autism[J]. *Autism Res*, 2016, 9(6): 689-695.
- [18] 颜华, 张惠佳, 郭春光, 等. 孤独症儿童的脑干听觉诱发电位检测结果临床分析[J]. 中国儿童保健杂志, 2013, 21(4): 419-421.
- [19] 王建军, 李乐加, 刘芳. 孤独症患者脑干听觉通路功能的评估与研究[J]. 癫痫与神经电生理学杂志, 2012, 21(5): 288-290.
- [20] 张楠, 李玉茹. 自闭症患儿听觉诱发反应检测分析[J]. 听力学及言语疾病杂志, 2008, 16(2): 129-131.
- [21] 李曰兵, 许克铭. 儿童脑干听觉诱发电位正常值及其在高危新生儿的应用[J]. 中华医学杂志, 1990, 70(11): 642-645.
- [22] MIRON O, BEAM A L, KOHANE I S. Auditory brainstem response in infants and children with autism spectrum disorder; a Meta-analysis of wave V[J]. *Autism Res*, 2017, 11(2): 355-363.
- [23] TALGE N M, TUDOR B M, KILENYI P R. Click-evoked auditory brainstem responses and autism spectrum disorder; a meta-analytic review[J]. *Autism Res*, 2018, 11(6): 916-927.
- [24] 程华, 龚高浪, 彭芸, 等. 孤独症儿童的脑自活动低频振幅改变的功能磁共振成像研究[J]. 中国心理卫生杂志, 2016, 30(6): 441-447.

收稿日期: 2018-09-18; 修回日期: 2018-11-09