

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.10.035

View this article at: https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2022.10.035

自闭症儿童睡眠障碍神经机制研究进展

季齐^{1,2}, 励思嘉^{1,2}, 赵君波^{1,2}, 熊匀^{1,2} 综述 郑蕴鑫³, 谢姝婉⁴, 朱志茹¹ 审校

- (1. 陆军军医大学军事认知心理学教研室, 重庆 400038; 2. 陆军军医大学基础医学院学员四大队, 重庆 400038;
3. 重庆师范大学教育科学学院, 重庆 401331; 4. 重庆医科大学公共卫生学院, 重庆 400016)

[摘要] 睡眠障碍在自闭症谱系障碍(autism spectrum disorder, ASD)儿童中发病率很高。睡眠障碍会加剧ASD儿童病程发展, 增加护理难度和成本, 给家庭和社会造成沉重负担, 因此具有重要研究价值。对导致ASD儿童睡眠障碍的神经机制的研究表明, 睡眠-觉醒相关神经环路结构功能异常与睡眠障碍发生发展密切相关。首先, ASD儿童蓝斑(locus coeruleus, LC)-去甲肾上腺素(noradrenaline, NE)系统超兴奋活动、下丘脑后部组胺受体增加、下丘脑外侧-食欲素系统活动增强以及中脑黑质致密部多巴胺转运体功能异常可导致其觉醒延长。其次, ASD儿童丘脑网状核功能异常, 短链脂肪酸、铁元素、维生素A等物质水平降低会导致其非快速眼动(non-rapid eye movement, NREM)睡眠异常, 而中缝背核5-羟色胺能神经元活动增强以及杏仁核调控作用异常可扰乱其快速眼动(rapid eye movement, REM)睡眠。此外, ASD儿童脑内褪黑素水平降低和基底前脑胆碱能神经元结构功能改变可导致其睡眠时相转换异常。因此, 研究ASD儿童睡眠障碍病理特征并探索其神经机制对进一步寻找针对其核心症状的治疗新策略具有重要意义。

[关键词] 睡眠障碍; 自闭症; 神经机制

Research progress on the neural mechanisms of sleep disorders in autistic children

JI Qi^{1,2}, LI Sijia^{1,2}, ZHAO Junbo^{1,2}, XIONG Yun^{1,2}, ZHENG Yunxin³, XIE Shuwan⁴, ZHU Zhiru¹

(1. Department of Military Cognitive Psychology, Army Medical University, Chongqing 400038; 2. The Fourth Cadet Brigade, College of Basic Medicine, Army Medical University, Chongqing 400038; 3. College of Educational Sciences, Chongqing Normal University, Chongqing 401331;
4. School of Public Health, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Abstract The incidence of sleep disorder is very high in children with autism spectrum disorder (ASD). Sleep disorders can aggravate the development of ASD, increase the difficulty and cost of care, and cause heavy burden to family and society, and therefore have important research value. According to the study of the neural mechanism leading to sleep disorders in children with ASD, the functional and structural abnormalities of sleep-wakefulness

收稿日期 (Date of reception): 2022-05-14

通信作者 (Corresponding author): 朱志茹, Email: zhuzr2013@163.com

基金项目 (Foundation item): 重庆市自然科学基金 (cstc2019jcyj-msxmX0019); 陆军军医大学科技创新项目 (2019XY08)。This work was supported by the Scientific Foundation of Chongqing (cstc2019jcyj-msxmX0019) and the Scientific and Technological Innovation Foundation of Army Medical University (2019XY08), China.

related neural circuits are strongly correlated with the occurrence and development of sleep disorders. Firstly, hyperexcitability of the locus coeruleus-norepinephrine system, increased histamine receptors expression in the posterior hypothalamus, hyperexcitability of the lateral hypothalamus-orexin system and dysfunction of the dopamine transporters in the substantia nigra pars compacta may lead to extended arousal of ASD children. Secondly, dysfunction of thalamic reticular nucleus, reduced levels of short-chain fatty acids, ion, vitamin A and other substances may induce non-rapid eye movement (NREM) sleep disorders, while the increased activity of serotonergic neurons in the dorsal raphe nucleus and the abnormal regulatory effects of the amygdala in ASD children may disturb rapid eye movement (REM) sleep. In addition, decreased levels of melatonin and functional alterations of basal forebrain cholinergic neurons in ASD children may lead to abnormal sleep-wakefulness rhythm transitions. It is of great significance to study the pathological features and the underlying neural mechanism of sleep disorders in ASD children for finding new treatment strategies for their core symptoms.

Keywords sleep disorders; autism spectrum disorder; neural mechanism

自闭症谱系障碍(autism spectrum disorder, ASD)是多种神经发育性疾病组成的症候群。ASD的儿童患病率高达1/54,且发病率呈逐年上升趋势^[1]。睡眠障碍是ASD儿童常见的临床症状,有50%左右的ASD儿童存在睡眠障碍^[2]。ASD儿童睡眠障碍与其ASD严重程度密切相关,存在睡眠呼吸障碍和异睡症的儿童的ASD严重程度更高,睡眠时间越少的儿童测得的ASD症状评分越高^[3]。临床证据^[4-7]证明睡眠障碍可从多方面加剧ASD病程的恶性发展。首先,睡眠问题会影响ASD儿童的社交能力,睡眠障碍越严重的ASD儿童其社交缺陷越明显^[4]。其次,睡眠障碍会影响ASD儿童的行为表现,ASD儿童重复刻板行为、日常功能性行为困难和注意力不集中均与睡眠障碍相关^[5]。再次,睡眠障碍会影响ASD儿童的认知功能,ASD儿童的睡眠异常与认知功能缺陷具有相关性^[6]。另外,睡眠障碍还会影响ASD儿童的语言功能。睡眠障碍程度越高的ASD儿童,其语言功能障碍越明显^[7]。同时,ASD儿童睡眠障碍增加了护理难度和成本,给家庭和社会造成沉重负担。

ASD儿童的睡眠障碍类型主要包括入睡困难和睡眠保持困难2类,表现为入睡潜伏期长、夜醒以及睡眠效率低等多种形式^[8]。ASD儿童在工作日的入睡潜伏期比健康对照儿童长30~45 min,ASD儿童平均夜醒时间长达2~3 h,且睡眠效率普遍偏低^[8]。此外,ASD儿童睡眠脑电图也呈现多种形式的异常。正常人的睡眠-觉醒呈周期性,根据脑电波和行为特征,将每个周期分为觉醒期、非快速眼动(non-rapid eye movement, NREM)睡眠期和快速眼动(rapid eye movement, REM)睡眠期3个部分,各个睡眠时相交替出现^[9]。多导睡眠图分析^[10]显示:

ASD儿童觉醒时间变长,NREM睡眠期梭形波减少且总时程变短,REM睡眠期时程变短,眼球运动频率降低,肌肉痉挛次数增加,少梦且容易醒来。

目前,ASD儿童的睡眠障碍相关病理机制和神经基础尚不清楚,缺乏对相关神经机制的系统讨论,这阻碍了对其核心治疗方案探索。本文整理归纳了国内外对ASD儿童睡眠障碍神经机制的相关研究,按照睡眠-觉醒周期构成,从ASD儿童觉醒异常、NREM睡眠异常、REM睡眠异常、睡眠-觉醒节律转换异常4个方面分析了其可能的神经机制,以期为我国今后的ASD儿童睡眠障碍研究提供理论参考,进而为其核心症状治疗策略研究提供思路。

1 ASD儿童觉醒异常的神经机制

1.1 LC与NE能系统

蓝斑(locus coeruleus, LC)是位于脑桥背内侧被盖的一个神经核团,具有维持脑电活动去同步化的作用。LC是大脑中释放大脑去甲肾上腺素(noradrenaline, NE)的主要核团,丰富的NE能神经元集中在此处。LC-NE能神经元广泛投射至皮层、海马体、丘脑、小脑、脑桥和延髓,释放兴奋性神经递质,提高觉醒水平。LC神经元放电频率在清醒时最高,在慢波睡眠期放电减少,而在快波睡眠期放电几乎停止。LC神经元兴奋可导致瞬间觉醒,抑制则会减少觉醒,促进慢波睡眠^[11]。

临床数据^[12]显示ASD儿童LC-NE系统活动异常增强。静息瞳孔实验证实ASD患儿的静息瞳孔直径明显增大,提示LC-NE紧张性活动的增加。此外,原发性ASD患者血浆中NE的水平高于健康

对照组,这也提示ASD患者LC-NE系统的异常激活^[13]。ASD患者的LC-NE超兴奋活动可能与 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)抑制作用减弱有关。LC神经元活动受到GABA能中间神经元的抑制性调节, GABA受体激活抑制LC神经元的活动。动物实验结果^[14]显示: ASD模型小鼠LC神经元突触前GABA释放减少, GABA受体功能下降,导致LC神经元呈现超兴奋活动。上述临床和实验证据提示: ASD儿童脑内LC-NE系统超兴奋活动可能导致ASD儿童觉醒程度增加、睡眠减少。

1.2 下丘脑后部组胺系统

下丘脑后部是与觉醒相关的脑区之一,其中的结节乳头体组胺能神经元兴奋能促进并维持觉醒状态。清醒状态时组胺能神经元活跃,而在NREM和REM睡眠期停止活动。组胺受体激动剂可诱导觉醒,拮抗剂则促进睡眠^[15]。Wright等^[16]对比了ASD患者和健康对照人群脑内组胺受体相关基因,包括组氨酸脱羧酶(histidine decarboxylase, HDC)、组胺甲基化转移酶(histamine N-methyltransferase, HNMT)、组胺H1受体(histamine receptor H1, HRH1)、组胺H2受体(histamine receptor H2, HRH2)、组胺H3受体(histamine receptor H3, HRH3)、组胺H4受体(histamine receptor H4, HRH4)等相关基因。他们发现,ASD患者HRH1、HRH2、HRH3基因表达水平高于健康对照人群。编码组胺受体的基因改变导致脑内睡眠相关核团组胺受体增多,放大组胺促觉醒的作用,这可能是导致ASD儿童觉醒期延长的原因。

1.3 下丘脑外侧食欲素系统

下丘脑外侧区也是促进和维持觉醒的脑区之一,此区有丰富的食欲素能神经元。下丘脑外侧区的食欲素能神经元纤维在大脑中广泛投射,与进食、认知、压力、新陈代谢等功能密切相关。下丘脑外侧区的食欲素能神经元纤维也广泛投射到睡眠相关脑区,能广泛提高觉醒相关神经元的兴奋性,维持觉醒状态并缩短REM与NREM睡眠时长^[17]。

临床数据^[18]显示: ASD患者血浆中食欲素水平高于健康对照人群,食欲素系统呈现超兴奋活动。关于ASD患者食欲素能系统异常兴奋的机制现在尚不清楚,有研究^[19]提示可能与杏仁核调控

有关。食欲素能神经元活动受杏仁核调控,杏仁核功能异常会引起食欲素能神经元超兴奋。某些ASD患者双侧杏仁核出现结构功能异常,包括杏仁核体积增加,杏仁核细胞密度增加^[20],杏仁核神经元同步化活动受到抑制^[19],且功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)结果^[21]显示杏仁核与其他脑区的功能连接降低,导致其对多种生理功能的调控作用减弱^[22]。上述证据提示: ASD患者杏仁核异常可能影响其对食欲素能神经元的调控功能,造成下丘脑外侧区食欲素能神经元超兴奋,导致ASD患者觉醒时间延长。

1.4 中脑黑质致密部多巴胺系统

中脑黑质致密部和腹侧被盖区是觉醒相关核团,人体大部分多巴胺能神经元都位于此处,其分泌的多巴胺可有效促进并维持觉醒。研究^[23]发现:多巴胺转运体(dopamine transporter, DAT)敲除小鼠中脑黑质致密部多巴胺浓度增加,小鼠日间觉醒时间明显延长、REM睡眠期明显缩短。多巴胺受体激动剂可以诱发去同步化脑电波和行为觉醒,而多巴胺拮抗剂会产生镇静和促睡眠作用。

临床证据和模型动物实验结果^[24-27]均表明某些类型的ASD存在编码DAT的基因突变。泛素蛋白连接酶E3A(ubiquitin protein ligase E3A, UBE3A)基因异常是某些ASD儿童的患病原因^[24],UBE3A基因缺失会降低DAT功能,从而影响多巴胺重摄取^[25]。临床还存在溶质载体家族6成员3(solute carrier family 6 member 3, SLC6A3)基因突变的ASD患者^[26],SLC6A3基因突变造成DAT功能异常,多巴胺持续流出细胞,导致细胞外多巴胺浓度异常升高^[27]。因此,存在编码DAT基因突变的ASD患者,脑内DAT功能异常造成觉醒相关的核团中多巴胺浓度升高,可能导致ASD患儿觉醒期延长。

2 NREM 睡眠异常的神经机制

2.1 丘脑网状核

研究^[28-29]表明皮层-丘脑之间的功能连接对睡眠调节具有重要作用。皮层-丘脑功能连接受神经调控,呈现动态变化。fMRI数据^[28]显示:健康成年人在NREM睡眠期丘脑-皮层功能连接降低,丘脑传入皮层的信息减少,从而保证人从清醒状态进入NREM睡眠状态。另有fMRI数据^[29]显示:ASD

儿童丘脑-皮层功能连接调控作用缺失, 造成丘脑-皮层功能连接异常增加, 导致ASD儿童不能顺利由清醒进入NREM睡眠, 产生睡眠障碍。丘脑网状核(thalamic reticular nucleus, TRN)在丘脑-皮层功能连接调节中发挥着关键作用。TRN受到丘脑-皮层系统的特异性兴奋作用, 进而通过其GABA能神经元纤维投射抑制整个背侧丘脑的活动, 这使得TRN成为控制丘脑-皮质环路的抑制性闸门, 通过有效控制丘脑-皮层功能连接, 发挥镇静促睡眠作用^[30]。

TRN主要由GABA能神经元构成, 神经元活动产生的缓慢同步化振荡能够阻断大脑皮层和边缘系统对感觉信息的加工, 从而促进睡眠。光遗传激活TRN神经元后, 小鼠NREM睡眠期延长, δ 波频率增加且振幅明显增强, 小鼠肌张力降低、活动减少并进入睡眠状态^[31]。此外, TRN神经元活动对NREM睡眠期梭形波的形成有重要的调节作用。梭形波是NREM睡眠期的特征性脑电波, 它能减少外部刺激对睡眠中大脑的影响并稳定睡眠。睡眠梭形波由TRN细胞周期放电诱发的低阈值 Ca^{2+} 电流引起, 切断皮层-丘脑环路细胞与TRN神经元联系后梭形波消失^[32]。

TRN神经元活动与补丁结构域的蛋白质1(patch-domain containing protein 1, *PTCHD1*)密切相关。在小鼠早期发育中, *PTCHD1*在小鼠的TRN中选择性表达, 并在成年后继续高表达。*PTCHD1*基因敲除的小鼠TRN神经元在睡眠状态中放电活动减少, 导致NREM睡眠梭形波减少^[33]。临床上约1%的ASD患者存在*PTCHD1*基因突变, 基因转录活性显著降低^[34]。此外, ASD模型小鼠TRN神经元与野生型小鼠相比体积较大^[35]。这些结果提示: TRN神经元结构功能异常可能是导致某些ASD儿童NREM睡眠时间缩短、梭形波减少的原因。

2.2 短链脂肪酸

短链脂肪酸是人类结肠内的栖息菌群产生的重要代谢产物, 包括乙酸、丙酸、丁酸等^[36]。其中丁酸盐可通过脑-肠轴抑制脑干上行网状系统, 促进睡眠并延长NREM睡眠时间^[37]。肠道菌群代谢研究^[38]发现: 许多ASD患者存在肠道菌群紊乱, 脑中丁酸等短链脂肪酸水平普遍低于健康对照人群。因此, 肠道菌群紊乱以及后续丁酸盐等睡眠相关短链脂肪酸减少, 导致对脑干上行网状系统的抑制作用减弱以及NREM睡眠时间减少, 可能是引起ASD儿童NREM睡眠异常的机制之一。

2.3 铁元素

铁是维持睡眠的重要物质之一, 同时也是参与神经递质合成的一系列酶的重要组成成分。研究缺铁性贫血对婴幼儿睡眠影响的实验结果^[39]表明: 铁元素的缺乏会导致多巴胺等睡眠相关神经递质代谢异常, 减少睡眠时间, 影响NREM期梭形波的形成。Reynolds等^[40]测定了ASD儿童血清中铁蛋白浓度, 发现部分ASD患儿血清铁含量明显减少。ASD患者的缺铁性贫血发病率高于正常人, 人体血液成分分析结果^[41]也显示ASD患者血液中血红蛋白水平较正常人更低。上述结果提示: ASD患者体内铁元素缺乏引起多巴胺等睡眠相关递质代谢异常, 进而导致NREM睡眠期梭形波异常, 可能是导致ASD患者NREM睡眠异常的原因。

2.4 维生素 A

人体维生素A的主要来源是食物摄取。研究^[42]显示: 维生素A对于NREM睡眠期脑电图中 δ 振荡的产生与维持有重要作用。Guo等^[43]比较了ASD儿童($n=332$)与健康发育儿童($n=197$)血清中维生素A含量, 发现ASD患儿维生素A含量明显低于健康发育儿童。不难理解, ASD患者维生素A水平降低, 引起NREM睡眠期 δ 振荡减少甚至消失, 导致ASD患者NREM睡眠大脑节律振荡异常。

3 REM睡眠异常的神经机制

3.1 中缝背核

中缝背核(dorsal raphe nucleus, DRN)中的五羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)能神经元有促进觉醒、减少REM睡眠的功能, 被称为REM-off神经元。REM睡眠期间DRN 5-HT能神经元放电频率与觉醒期相比明显降低。向DRN内微量注射对氯苯丙氨酸阻断5-HT合成后, 可导致睡眠增多, 尤以慢波睡眠增加为主^[44]。

5-HT是ASD的生物标志物, 与健康对照组人群相比, 30%的ASD患者血液中的平均5-HT水平显著高于健康对照组^[45]。由此可推测, ASD患者DRN中的5-HT能神经元活动增加, 导致其REM-off功能增强, 这可能是导致某些ASD儿童REM睡眠时程变短的原因。

3.2 杏仁核

最近在*Science*上发表的文章^[46]报道了REM睡眠

的启动受杏仁核调节。通过光遗传激活瞬时增加杏仁核的多巴胺水平后,处于NREM睡眠状态的小鼠NREM睡眠立刻终止,同时REM睡眠启动。研究^[47]证实:多巴胺通过与杏仁核神经元上多巴胺II型受体结合,引起NREM睡眠向REM睡眠的转换^[46],而抑制杏仁核活动后REM睡眠时间会缩短。

在ASD病理状态下,杏仁核结构功能会发生非常复杂的变化。一方面,如前1.4所述,ASD患者脑内多巴胺浓度存在异常改变。而且临床正电子发射断层显像(positron emission tomography, PET)检查结果^[48]也表明ASD患者脑内多巴胺受体结合能力出现异常变化。另一方面,如1.3所述,ASD患者杏仁核神经元存在结构功能异常。杏仁核与其他脑区的功能连接降低,导致其对很多生理功能的调节能力减弱。因此,ASD病理状态下杏仁核与多巴胺系统复杂的改变造成多巴胺与杏仁核神经元II型多巴胺受体结合异常,这可能是导致某些ASD儿童REM睡眠异常的原因。

4 睡眠 - 觉醒节律转换异常的神经机制

4.1 褪黑素

褪黑素是人体参与睡眠-觉醒周期和昼夜节律调节的重要激素,由松果体在夜间合成。褪黑素与视交叉上核的褪黑素受体结合后,会促进睡眠启动、减弱昼夜节律钟的唤醒。研究^[49]显示内源性褪黑素产生后的几小时内夜间睡眠倾向会急剧增加。

临床数据^[50]显示:约65%的ASD患者的血浆褪黑素水平低于健康对照组平均值的一半,应用褪黑素治疗可增加ASD患者睡眠持续时间,这提示ASD患者睡眠障碍与松果体功能失调以及褪黑素的缺乏有关。因此,松果体功能障碍导致的褪黑素水平下降,可能参与ASD儿童入睡时间延长和睡眠时间缩短的病理过程。

4.2 基底前脑

乙酰胆碱是与唤醒相关的重要神经递质,人体存在2组乙酰胆碱能神经元:一组位于脑干,另一组位于基底前脑。基底前脑胆碱能神经元在睡眠-觉醒周期中发挥皮层激活作用,能促进睡眠由NREM睡眠状态向觉醒状态或向REM睡眠状态转换。基底前脑乙酰胆碱水平在觉醒期和REM睡眠期间很高,而在慢波睡眠期间很低^[51]。

Riva等^[52]发现ASD儿童基底前脑及其连接区域

的灰质体积减小。此外,ASD患者基底前脑胆碱能神经元的病理研究^[53]显示:ASD患者基底前脑胆碱能神经元结构功能存在异常,ASD儿童胆碱能神经元的大小和数量均大于健康对照儿童。因此,ASD儿童基底前脑病变引起基底前脑胆碱能神经元结构功能异常,造成其对睡眠时相的转换调控作用失常,这可能是引起ASD儿童睡眠障碍的神经机制之一。

5 结语

睡眠是生物界普遍存在的自然现象,是所有哺乳动物不可或缺的生理过程。睡眠占据了生命将近1/3的时间,良好的睡眠是大脑发育、执行功能和认知功能发展的重要保障。正常人的睡眠-觉醒呈周期性,各个睡眠时相交替出现。但ASD儿童睡眠时相紊乱,表现为觉醒时间延长、NREM睡眠期梭形波减少且总时程变短,REM睡眠时程变短、REM睡眠期少梦及容易醒等症状。如图1所示,ASD患者脑内存在LC-NE能系统功能亢进,下丘脑后部组胺系统受体增加,下丘脑外侧区的食欲素系统异常活跃、DAT功能异常。这些因素可造成ASD儿童脑内促觉醒功能增强,这可能是导致ASD儿童睡眠潜伏期延长、睡眠总时程缩短、夜间容易醒来的神经病理因素。参与ASD儿童NREM睡眠期缩短,特征脑电波改变的神经机制可能有:丘脑网状核GABA能神经元活动程度降低,肠道菌群紊乱通过脑-肠轴造成脑内丁酸等睡眠相关短链脂肪酸减少,以及体内铁离子和维生素A等NREM睡眠调节相关物质减少。参与REM睡眠异常的可能神经机制有:DRN 5-HT神经元功能增强,杏仁核对睡眠调控作用异常。而松果体合成分泌的褪黑素减少以及基底前脑胆碱能神经元结构功能异常,可引起睡眠-觉醒节律转换异常,导致ASD儿童睡眠保持困难,容易夜间醒来。

本研究聚焦于引起ASD儿童睡眠障碍的神经机制,研究内容将有助于加深对ASD儿童睡眠障碍病理机制的理解。通过对睡眠障碍发生的不同环节实施相应的干预,有望改善ASD儿童的睡眠障碍,为探索ASD儿童睡眠障碍核心症状的治疗策略提供理论基础。目前国内对ASD儿童睡眠障碍治疗的研究尚处于起步阶段,开发出更适合于中国ASD儿童的干预措施尤为必要。从认知神经科学的视角加深对ASD睡眠障碍神经机制的理解,寻找针对核心症状的治疗方法,是今后研究的重要方向。

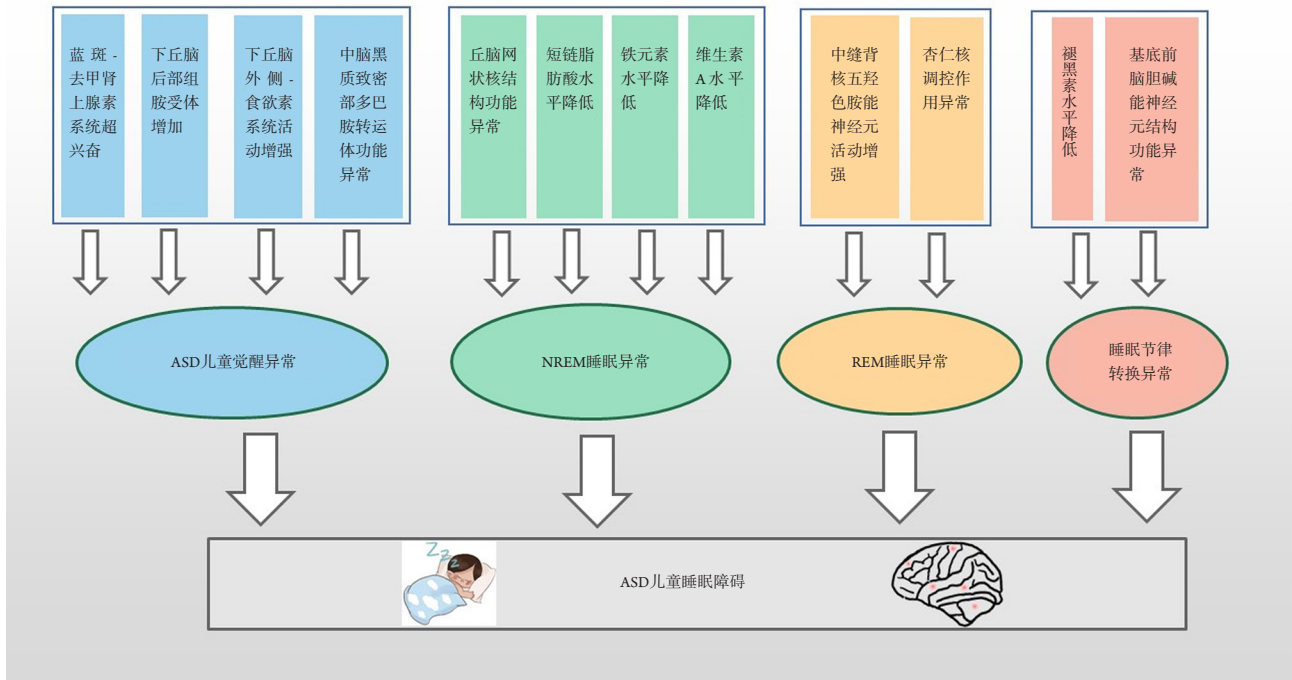


图1 ASD儿童睡眠障碍神经机制示意图

Figure 1 Schematic diagram of neural mechanisms underlying sleep disorders in ASD children

参考文献

- 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.
- Parvataneni T, Srinivas S, Shah K, et al. Perspective on melatonin use for sleep problems in autism and attention-deficit hyperactivity disorder: A systematic review of randomized clinical trials[J]. Cureus, 2020, 12(5): e8335.
- Bangerter A, Chatterjee M, Manyakov NV, et al. Relationship between sleep and behavior in autism spectrum disorder: exploring the impact of sleep variability[J]. Front Neurosci, 2020, 14: 211.
- Schreck KA, Mulick JA, Smith AF. Sleep problems as possible predictors of intensified symptoms of autism[J]. Res Dev Disabil, 2004, 25(1): 57-66.
- Hunter JE, McLay LK, France KG, et al. Sleep and stereotypy in children with autism: effectiveness of function-based behavioral treatment[J]. Sleep Med, 2021, 80: 301-304.
- Tse CYA, Lee HP, Chan KSK, et al. Examining the impact of physical activity on sleep quality and executive functions in children with autism spectrum disorder: a randomized controlled trial[J]. Autism, 2019, 23(7): 1699-1710.
- Souders MC, Zavadny S, Eriksen W, et al. Sleep in children with autism spectrum disorder[J]. Curr Psychiatry Rep, 2017, 19(6): 34.
- van der Heijden KB, Stoffelsen RJ, Popma A, et al. Sleep, chronotype, and sleep hygiene in children with attention-deficit/hyperactivity disorder, autism spectrum disorder, and controls[J]. Eur Child Adolesc Psychiatry, 2018, 27(1): 99-111.
- Schwartz MD, Kilduff TS. The neurobiology of sleep and wakefulness[J]. Psychiatr Clin North Am, 2015, 38(4): 615-644.
- Devnani PA, Hegde AU. Autism and sleep disorders[J]. J Pediatr Neurosci, 2015, 10(4): 304-307.
- Takahashi K, Kayama Y, Lin JS, et al. Locus coeruleus neuronal activity during the sleep-waking cycle in mice[J]. Neuroscience, 2010, 169(3): 1115-1126.
- Keehn B, Kadlaskar G, Bergmann S, et al. Attentional disengagement and the locus coeruleus - norepinephrine system in children with autism spectrum disorder[J]. Front Integr Neurosci, 2021, 15: 716447.
- Lake CR, Ziegler MG, Murphy DL. Increased norepinephrine levels and decreased dopamine-beta-hydroxylase activity in primary autism[J]. Arch Gen Psychiatry, 1977, 34(5): 553-556.
- Jin X, Cui N, Zhong W, et al. GABAergic synaptic inputs of locus coeruleus neurons in wild-type and Mecp2-null mice[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2013, 304(9): C844-C857.
- Thakkar MM. Histamine in the regulation of wakefulness[J]. Sleep Med Rev, 2011, 15(1): 65-74.
- Wright C, Shin JH, Rajpurohit A, et al. Altered expression of histamine signaling genes in autism spectrum disorder[J]. Transl Psychiatry, 2017, 7(5): e1126.

17. Clark JW, Brian ML, Drummond SPA, et al. Effects of orexin receptor antagonism on human sleep architecture: a systematic review[J]. *Sleep Med Rev*, 2020, 53: 101332.
18. Kobylinska L, Gabreanu G, Simion A, et al. Measuring orexin B values in a Romanian population of children with autism spectrum disorders[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2016, 26(2): S206.
19. Kohyama J. Possible neuronal mechanisms of sleep disturbances in patients with autism spectrum disorders and attention-deficit/hyperactivity disorder[J]. *Med Hypotheses*, 2016, 97: 131-133.
20. Howard MA, Cowell PE, Boucher J, et al. Convergent neuroanatomical and behavioural evidence of an amygdala hypothesis of autism[J]. *Neuroreport*, 2000, 11(13): 2931-2935.
21. Ibrahim K, Eilbott JA, Ventola P, et al. Reduced amygdala-prefrontal functional connectivity in children with autism spectrum disorder and co-occurring disruptive behavior[J]. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*, 2019, 4(12): 1031-1041.
22. Seo M, Anderson G. Gut-amygdala interactions in autism spectrum disorders: developmental roles via regulating mitochondria, exosomes, immunity and microRNAs[J]. *Curr Pharm Des*, 2019, 25(41): 4344-4356.
23. Qu WM, Xu XH, Yan MM, et al. Essential role of dopamine D2 receptor in the maintenance of wakefulness, but not in homeostatic regulation of sleep, in mice[J]. *J Neurosci*, 2010, 30(12): 4382-4389.
24. Zhao X, Zhang R, Yu S. Mutation screening of the UBE3A gene in Chinese Han population with autism[J]. *BMC Psychiatry*, 2020, 20(1): 589.
25. Kosillo P, Bateup HS. Dopaminergic dysregulation in syndromic autism spectrum disorders: insights from genetic mouse models[J]. *Front Neural Circuits*, 2021, 15: 700968.
26. Saha S, Chatterjee M, Shom S, et al. Functional SLC6A3 polymorphisms differentially affect autism spectrum disorder severity: A study on Indian subjects[J]. *Metab Brain Dis*, 2022, 37(2): 397-410.
27. DiCarlo GE, Aguilar JI, Matthies HJ, et al. Autism-linked dopamine transporter mutation alters striatal dopamine neurotransmission and dopamine-dependent behaviors[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(8): 3407-3419.
28. Picchioni D, Pixa ML, Fukunaga M, et al. Decreased connectivity between the thalamus and the neocortex during human nonrapid eye movement sleep[J]. *Sleep*, 2014, 37(2): 387-397.
29. Linke AC, Chen B, Olson L, et al. Sleep problems in preschoolers with autism spectrum disorder are associated with sensory sensitivities and thalamocortical overconnectivity[J]. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*, 2021, Epub ahead of print.
30. Takata N. Thalamic reticular nucleus in the thalamocortical loop[J]. *Neurosci Res*, 2020, 156: 32-40.
31. Lewis LD, Voigts J, Flores FJ, et al. Thalamic reticular nucleus induces fast and local modulation of arousal state[J]. *Elife*, 2015, 4: e08760.
32. Golomb D, Wang XJ, Rinzel J. Synchronization properties of spindle oscillations in a thalamic reticular nucleus model[J]. *J Neurophysiol*, 1994, 72(3): 1109-1126.
33. Wells MF, Wimmer RD, Schmitt LI, et al. Thalamic reticular impairment underlies attention deficit in Ptchd1(Y/-) mice[J]. *Nature*, 2016, 532(7597): 58-63.
34. Torricco B, Fernández-Castillo N, Hervás A, et al. Contribution of common and rare variants of the PTCHD1 gene to autism spectrum disorders and intellectual disability[J]. *Eur J Hum Genet*, 2015, 23(12): 1694-1701.
35. Pirone A, Viaggi C, Cantile C, et al. Morphological alterations of the reticular thalamic nucleus in Engrailed-2 knockout mice[J]. *J Anat*, 2020, 236(5): 883-890.
36. Tan J, McKenzie C, Potamitis M, et al. The role of short-chain fatty acids in health and disease[J]. *Adv Immunol*, 2014, 121: 91-119.
37. Szentirmai É, Millican NS, Massie AR, et al. Butyrate, a metabolite of intestinal bacteria, enhances sleep[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 7035.
38. Hua X, Zhu J, Yang T, et al. The gut microbiota and associated metabolites are altered in sleep disorder of children with autism spectrum disorders[J]. *Front Psychiatry*, 2020, 11: 855.
39. 张杰. 缺铁性贫血对婴幼儿睡眠的影响[J]. *中华妇幼临床医学杂志*, 2012, 8(3): 380-382.
ZHANG Jie. Influence of iron deficiency anemia on the toddlers sleep of infants[J]. *Chinese Journal of Obstetrics & Gynecology and Pediatrics. Electronic Edition*, 2012, 8(3): 380-382.
40. Reynolds A, Krebs NF, Stewart PA, et al. Iron status in children with autism spectrum disorder[J]. *Pediatrics*, 2012, 130(Suppl 2): S154-159.
41. Gunes S, Ekinci O, Celik T. Iron deficiency parameters in autism spectrum disorder: Clinical correlates and associated factors[J]. *Ital J Pediatr*, 2017, 43(1): 86.
42. Sei H. Vitamin A and sleep regulation[J]. *J Med Invest*, 2008, 55(1/2): 1-8.
43. Guo M, Zhu J, Ting Y, et al. Vitamin A and vitamin D deficiencies exacerbate symptoms in children with autism spectrum disorders[J]. *Nutr Neurosci*, 2019, 22(9): 637-647.
44. 章功良, 赵乐章, 高隽, 等. 中缝背核注射对氯苯丙氨酸观察睡眠的变化及5-羟色胺神经元形态学的改变[J]. *安徽医科大学学报*, 2002, 37(3): 175-177.
ZHANG Gongliang, ZHAO Yuezhong, GAO Juan, et al. Effects of microinjection of PCPA into dorsal raphe nuclei on sleep and serotonergic neurons[J]. *Acta Universitatis Medicinalis Anhui*, 2002, 37(3): 175-177.
45. Gabriele S, Sacco R, Persico AM. Blood serotonin levels in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur*

- Neuropsychopharmacol, 2014, 24(6): 919-929.
46. Hasegawa E, Miyasaka A, Sakurai K, et al. Rapid eye movement sleep is initiated by basolateral amygdala dopamine signaling in mice[J]. Science, 2022, 375(6584): 994-1000.
47. Wellman LL, Lonart G, Adkins AM, et al. Regulation of dark period sleep by the amygdala: a microinjection and optogenetics study[J]. Brain Res, 2022, 1781: 147816.
48. Kubota M, Fujino J, Tei S, et al. Binding of dopamine D1 receptor and noradrenaline transporter in individuals with autism spectrum disorder: a PET study[J]. Cereb Cortex, 2020, 30(12): 6458-6468.
49. Zisapel N. New perspectives on the role of melatonin in human sleep, circadian rhythms and their regulation[J]. Br J Pharmacol, 2018, 175(16): 3190-3199.
50. Rossignol DA, Frye RE. Melatonin in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis[J]. Dev Med Child Neurol, 2011, 53(9): 783-792.
51. Irmak SO, de Lecea L. Basal forebrain cholinergic modulation of sleep transitions[J]. Sleep, 2014, 37(12): 1941-1951.
52. Riva D, Bulgheroni S, Aquino D, et al. Basal forebrain involvement in low-functioning autistic children: a voxel-based morphometry study[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2011, 32(8): 1430-1435.
53. Bauman ML, Kemper TL. Neuroanatomic observations of the brain in autism: a review and future directions[J]. Int J Dev Neurosci, 2005, 23(2-3): 183-187.

本文引用: 季齐, 励思嘉, 赵君波, 熊匀, 郑蕴鑫, 谢姝婉, 朱志茹. 自闭症儿童睡眠障碍神经机制研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2022, 42(10): 2566-2573. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.10.035

Cite this article as: JI Qi, LI Sijia, ZHAO Junbo, XIONG Yun, ZHENG Yunxin, XIE Shuwan, ZHU Zhiru. Research progress on the neural mechanisms of sleep disorders in autistic children disorders in autistic children[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2022, 42(10): 2566-2573. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.10.035