

## ·基础研究·

## 孤独症儿童血浆多不饱和脂肪酸水平研究

庞伟<sup>1a,1b</sup>, 康倩倩<sup>2</sup>, 郭岚敏<sup>1b,2</sup>, 王景涛<sup>1b</sup>, 姜志梅<sup>1b,2</sup>

**[摘要]** 目的 探讨孤独症儿童血浆多不饱和脂肪酸(PUFAs)水平及其与孤独症临床症状之间的相关性。方法 采用高效液相色谱分析法对 30 名孤独症儿童和 20 名正常儿童血浆 n-3 PUFAs 水平进行测定; 选用 Conner 儿童行为量表(父母问卷)和孤独症刻板重复行为量表(RBS-R)对其临床特征进行评定, 分析 n-3 PUFAs 含量与患儿行为间的关系。结果 孤独症组儿童血浆中亚麻酸(ALA)、二十二碳六烯酸(DHA)以及总 n-3 PUFAs 水平较正常儿童下降( $P<0.05$ ), 其中尤以 DHA 含量下降最为明显( $P<0.01$ ); n-6 PUFAs 水平无明显变化。孤独症儿童血 DHA 及总 n-3 PUFAs 水平与冲动-多动、多动指数、学习问题、焦虑、刻板行为、自伤行为、强迫行为、仪式行为和固定行为呈负相关。结论 孤独症儿童血浆 PUFAs 水平比正常儿童低并与孤独症临床特征之间存在相关性。

**[关键词]** 孤独症; 多不饱和脂肪酸; 二十二碳六烯酸; 孤独症刻板重复行为量表

**Level of Plasma Polyunsaturated Fatty Acid in Autism** PANG Wei, KANG Qian-qian, GUO Lan-min, et al. Department of Developmental and Behavioral Pediatrics, The Third Affiliated Hospital of Jiamusi University, Jiamusi 154002, Heilongjiang, China

**Abstract:** **Objective** To explore the level of polyunsaturated fatty acids (PUFAs) in blood plasma and its relation with the behavior of children with autism. **Methods** High performance liquid chromatography was used to measure the level of free PUFAs of blood plasma in 30 autistic children and 20 healthy children. Conner's Parent Rating Scale (parents) and the Repetitive Behavior Scale-Revised (RBS-R) Rating Scale were used to evaluate the behavior of the children, and the relationship between the PUFAs level and abnormal behavior in the children was also analyzed. **Results** The level of  $\alpha$ -linolenic acid (ALA), docosahexaenoic acid (DHA) and total n-3 PUFAs were lower in autistic children than in healthy children ( $P<0.05$ ), especially lower in DHA ( $P<0.01$ ). There was no significant difference in n-3 PUFAs between two groups ( $P>0.05$ ); There were negative correlations between the level of DHA and total n-3 PUFAs in blood plasma and impulsivity-hyperactivity, hyperactivity index, learning, anxiety, stereotypic behavior, self-injurious behavior, compulsions, ritualistic behavior and sameness behavior. **Conclusion** The level of n-3 PUFAs in blood plasma of autistic children was lower than the healthy children and the level of PUFAs were correlated with the behavior of autistic children.

**Key words:** autism; polyunsaturated fatty acids; docosahexaenoic acid; the Repetitive Behavior Scale-Revised

**[中图分类号]** R395.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1006-9771(2011)08-0742-03

**[本文著录格式]** 庞伟, 康倩倩, 郭岚敏, 等. 孤独症儿童血浆多不饱和脂肪酸水平研究[J]. 中国康复理论与实践, 2011, 17(8): 742—744.

孤独症(autism)是一种严重的广泛发育障碍性疾病, 主要表现为社会交往能力缺陷、言语交流障碍、刻板重复行为方式及兴趣狭窄。多起病于出生 30 个月以内, 男女患者比例为 4~6:1。近几年, 随着对精神疾病与脂肪酸之间关系的研究不断深入, 多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFAs)与精神分裂症、抑郁症和自杀、双向抑郁障碍等精神疾病之间存在关联的研究相继被报道, PUFAs 与孤独症的研究成为一个新的热点<sup>[1-3]</sup>。PUFAs 是人体细胞的重要组成部分, 参与构成细胞膜磷脂, 对维持记忆、注意、思维、情感等大脑功能有重要作用<sup>[4]</sup>。本文探讨孤独症儿童血浆中 PUFAs 水平及其与孤独症儿童临床症状之间的相关性。

## 1 对象与方法

**1.1 对象** 从 2009 年 4 月~2009 年 12 月就诊于佳木斯大学附属第三医院发育与行为儿科的儿童孤独症患者中选取 30 名作为孤独症组, 其中男性 20 例, 女性 10 例; 年龄 3~12 岁, 平均 5.4 岁; 身高 85~140 cm, 平均(134.2±59.12)cm; 体重 12~49 kg, 平均(30.8±18.64)kg。孤独症诊断标准符合美国《精神障碍诊断和统计手册》第四版(DSM-IV), 且孤独症儿童行为检查量表(Autism Behavior Checklist, ABC)评分均大于 67 分。排除标准: ①外脆性 X 综合征、精神发育迟滞、选择性缄默症、强迫症、特定感受性语言障碍、Rett 综合征等广泛性发育障碍疾病; ②已确诊有染色体异常或其他与孤独症有关的神经疾病; ③有躯体性疾病、服用兴奋剂及其他治疗孤独症药物史; ④近半年内有服用保健品史。

作者单位: 1.佳木斯大学附属第三医院, a: 发育与行为儿科; b: 小儿神经科, 黑龙江佳木斯市 154002; 2.佳木斯大学儿童神经康复实验室, 黑龙江佳木斯市 154002。作者简介: 庞伟(1976-), 男, 黑龙江佳木斯市人, 硕士研究生, 副主任医师、副教授, 主要研究方向: 小儿脑损伤发病机制及早期防治研究、儿童脑发育与行为障碍研究。通讯作者: 姜志梅。

选取本市某幼儿园和某小学的健康儿童 20 名作正常对照组, 其中男性 13 例, 女性 7 例; 年龄 3~11 岁, 平均 7.2 岁; 身高 85~140 cm, 平均(141.8±50.24) cm; 体重 13~54 kg, 平均(31.2±21.32) kg。排除标准: 严重躯体性疾病、神经系统疾病及发育延迟。

两组儿童在性别、年龄、身高、体重方面无显著性差异( $P>0.05$ )。

所有研究对象的父母均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 临床评估 使用一般资料调查表对研究对象进行信息采集, 同时应用 Conner 儿童行为量表、刻板重复行为量表 (the Repetitive Behavior Scale-Revised, RBS-R) 对孤独症组临床特征进行评定。

1.2.2 脂肪酸分析 两组儿童均于上午 8:00~8:30 空腹抽取肘静脉血 3 ml, 装于肝素抗凝管, 立即以 3000 r/min 的速度离心 15 min, 吸取血浆于 Ep 管内, 置于 -80℃ 冰箱冻存, 采用高效液相色谱系统(Waters)进行脂肪酸分析。采用与标准品保留时间对照的方法定性, 采用面积归一法求各色谱峰面积, 计算其相对含量。

1.3 统计学分析 所有数据均使用 SPSS 16.0 for Windows 统计软件分析, 计量资料采用两样本  $t$  检验, 计数资料  $\chi^2$  检验, 数据间相关性采用 Pearson 相关分析, 显著性水平  $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 儿童 Conner 儿童行为量表(父母问卷)评分比较 孤独症组在品行问题、学习问题、心身障碍、冲动-多动、焦虑、多动指数因子方面得分均高于正常对照组( $P<0.05$ )。见表 1。

2.2 两组儿童 RBS-R 量表因子得分比较 孤独症组在刻板行为、自伤行为、强迫行为、仪式行为、固定行为、限制性行为以及总项目及总评分方面得分均高于正常对照组( $P<0.01$ )。见表 2。

表 1 两组 Conner 儿童行为量表因子得分比较

因子	孤独症组(n=30)	正常对照组(n=20)	<i>t</i>	<i>P</i>
品行问题	15.40±2.51	1.85±0.87	7.319	0.000
学习问题	5.06±1.42	3.15±1.13	5.067	0.000
心身障碍	4.73±1.70	2.45±1.31	5.070	0.000
冲动-多动	5.03±1.77	2.20±1.05	6.749	0.000
焦虑	2.40±0.51	1.15±0.36	5.461	0.000
多动指数	5.33±2.14	1.45±0.25	9.846	0.000

2.3 儿童血浆 PUFAs 含量对比 孤独症组儿童  $\alpha$ -亚麻酸( $\alpha$ -linolenic acid, ALA 18:3, n-3)、二十二碳六烯酸

(docosahexenoic acid, DHA, 22:6, n-3) 和总 n-3 PUFAs 较正常对照组儿童下降( $P<0.05$ ), 其中以 DHA 下降尤为明显( $P<0.01$ )。而亚油酸(Linoleic Acid, LA, 18:2, n-6)、花生四烯酸(Arachidonic Acid, AA, 20:4, n-6)以及总 n-6 PUFAs 水平在两组间无显著性差异( $P>0.05$ )。见表 3。

表 2 孤独症组与正常对照组 RBS-R 量表因子得分比较

因子	孤独症组(n=30)	正常对照组(n=20)	<i>t</i>	<i>P</i>
刻板行为	10.10±4.13	0.65±0.67	10.110	0.000
自伤行为	7.07±0.70	0.70±0.80	6.779	0.000
强迫行为	6.80±3.81	0.75±0.79	6.965	0.000
仪式行为	11.70±3.84	0.40±0.60	13.002	0.000
固定行为	19.73±7.57	0.50±0.60	11.306	0.000
限制性行为	6.13±2.90	0.70±0.86	8.124	0.000
总项目及总评分	61.13±14.28	3.70±1.87	17.828	0.000

表 3 孤独症组与正常对照组血浆 PUFAs 水平比较( $\mu\text{mol/L}$ )

PUFAs	孤独症组(n=30)	正常对照组(n=20)	<i>t</i>	<i>P</i>
ALA	0.56±0.94	0.71±0.26	2.238	0.030
n-3 族				
DHA	1.24±0.25	1.54±0.36	3.394	0.005
总 n-3	0.39±0.19	0.99±0.47	2.127	0.036
LA	20.96±1.61	21.32±1.71	0.757	0.453
n-6 族				
AA	5.03±0.14	5.51±0.75	1.947	0.057
总 n-6	13.17±1.09	11.76±1.25	0.256	0.799

2.4 孤独症组 Conner 儿童行为量表(父母问卷)评分结果及其与血浆 PUFAs 水平的相关分析 将孤独症组 Conner 儿童行为量表问卷 6 个因子与孤独症组血浆 PUFAs 水平进行 Pearson 相关分析。结果发现冲动-多动因子得分与 DHA 和总 n-3 PUFAs 呈负相关( $P<0.05$ ); 多动指数因子得分与 DHA 呈负相关( $P<0.01$ ); 而品行问题因子和身心障碍因子得分与血浆 PUFAs 水平不具相关性。见表 4。

表 4 孤独症组 Conner 儿童行为量表得分结果与血浆 PUFAs 水平的相关分析

因子	ALA		DHA		总 n-3 PUFAs	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
学习问题	-0.288	0.122	-0.344	0.063	-0.031	0.870
冲动-多动	-0.281	0.133	-0.467	0.024	-0.360	0.034
多动指数	-0.027	0.886	-0.594	0.003	-0.129	0.495
焦虑	-0.256	0.172	-0.280	0.134	-0.295	0.114

2.5 孤独症组 RBS-R 量表评分及其与血浆 PUFAs 水平的相关分析 将孤独症组 RBS-R 量表得分的 6 个因子(刻板行为、自伤行为、强迫行为、仪式行为、固定行为、限制性行为)与孤独症组血浆 PUFAs 水平进行 Pearson 相关分析。结果发现, 刻板行为因子和自伤行

为因子得分分别与 ALA、DHA 呈负相关( $P<0.01$ ); 强迫行为因子得分与 ALA 呈负相关( $P<0.05$ ), 但与 DHA 无统计学意义( $P>0.05$ ); 同时 6 个因子与血浆 PUFAs 水平均没有相关性( $P>0.05$ )。见表 5。

表 5 孤独症组 RBS-R 评分与血浆 PUFAs 水平的相关分析

因子	ALA		DHA		总 n-3 PUFAs	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
刻板行为	-0.573	0.002	-0.498	0.005	-0.292	0.117
自伤行为	-0.515	0.004	-0.536	0.003	-0.318	0.086
强迫行为	-0.398	0.035	-0.318	0.087	-0.049	0.797
仪式行为	-0.302	0.105	-0.310	0.095	-0.088	0.644
固定行为	-0.332	0.073	-0.335	0.070	-0.152	0.423

### 3 讨论

PUFAs 是指含有两个或两个以上双键且碳链长度为 18~22 个碳原子的直链脂肪酸。按照从甲基端开始第 1 个双键的位置不同, 可分为 n-3 和 n-6 PUFAs, 距甲基端的双键在第 3 个碳原子上的称为 n-3 PUFAs, 在第 6 个碳原子上的, 则称为 n-6 PUFAs。n-3 PUFAs 的母体是 ALA, 它在  $\Delta 5$ 、 $\Delta 6$  去饱和酶的作用下转化成二十碳五烯酸(eicosapentaenoic acid, EPA, C20:5)和 DHA。n-6 PUFAs 的母体是 LA, 由它可衍生出 AA 和 GLA<sup>[5]</sup>。不饱和脂肪酸是神经组织中膜磷脂的重要组成部分, 其中以 AA 和 DHA 最为重要。

许多研究表明, 多不饱和脂肪酸在精神性疾病发病过程中起到重要作用, PUFAs 对孤独症的治疗作用也引起了研究者的注意<sup>[6]</sup>。Decsi 等研究发现, 从出生到成年的孤独症组脂肪酸水平同正常组相比总 n-3 PUFAs 降低 50%<sup>[7]</sup>。Sliwinski 等研究发现, 孤独症儿童血浆磷脂脂肪酸的含量同正常儿童相比, DHA 和总 n-3 PUFAs 均减少, 而 n-6 PUFAs 未见明显变化<sup>[8]</sup>。Bell 研究报道, 孤独症儿童患者中红细胞膜 DHA 和总 n-3 PUFAs 水平与正常组相比明显下降<sup>[9]</sup>。Bu 等报道显示, 孤独症儿童与正常儿童相比 EPA 和二十二碳-13-烯酸芥酸含量降低<sup>[10]</sup>。本研究结果显示, 孤独症儿童与正常对照组相比 ALA、DHA 和总 n-3 PUFAs, 水平下降, 孤独症组儿童在学习问题、冲动-多动, 多动系数、焦虑方面与各脂肪酸水平成负相关, 与以往报道结果相符。

PUFAs 是磷脂和胆固醇酯的重要组成部份, 在维持神经系统正常功能中发挥重要作用。正常情况下, PUFAs 主要存在于神经元细胞膜上, 尤其是突触和树突膜, 保持细胞膜流动性<sup>[11]</sup>, 如果这些脂肪酸供给不足, 便会由其他种类脂肪酸代替, 细胞膜的流动性降

低, 突触和树突的功能及细胞膜上的受体功能受损<sup>[12]</sup>, 从而对脑功能产生影响。另外, Calderon 等研究发现 DHA 能促进海马神经元存活, 显著增加神经元突起数量和长度<sup>[13]</sup>; 神经元突起的数量和长度增加, 可使突触的密度增大, 形成更多神经网络, 这对神经系统发育的重要表现, 是学习记忆等高级脑机能的基础。PUFAs 供给不足则可能影响突触的发育, 这可能是孤独症发病的原因之一。

Meiri 等从另一方面研究 PUFAs 对孤独症的影响, 他们在孤独症儿童食物中添加 n-3 PUFAs, 经过 12 周的治疗, 发现 9 例患儿中, 有 8 例儿童孤独症疗效评估量表得分增加 33% 以上, 且未出现任何副作用<sup>[14]</sup>。这表明补充 PUFAs 可以作为孤独症治疗的辅助手段, 具有一定的应用前景。

### [参考文献]

- [1] Sethom MM, Fares S, Bouaziz N, et al. Polyunsaturated fatty acids deficits are associated with psychotic state and negative symptoms in patients with schizophrenia [J]. Prostaglandins Leukotrienes Essent Fatty Acids, 2010, 83(3): 131-136.
- [2] Assies J, Mocking RJ, Pouwer F. Maternal depression and child development after prenatal DHA supplementation [J]. JAMA, 2011, 305(4): 360; author reply 360-361.
- [3] Jans LA, Giltay EJ, van der Does AJ. The efficacy of n-3 fatty acids DHA and EPA (fish oil) for perinatal depression [J]. Br J Nutr, 2010, 104(11): 1577-1585.
- [4] Freeman MP, Rapaport MH. Omega-3 fatty acids and depression: from cellular mechanisms to clinical care [J]. J Clin Psychiatry, 2011, 72(2): 258-259.
- [5] Bousquet M, Gue K, Emond V, et al. Transgenic conversion of omega-6 into omega-3 fatty acids in a mouse model of Parkinson's disease [J]. J Lipid Res, 2011, 52(2): 263-271.
- [6] Meiri G, Bichovsky Y, Belmaker RH. Omega 3 fatty acid treatment in autism [J]. J Child Adolesc Psychopharmacol, 2009, 19(4): 449-451.
- [7] Decsi T, Koletzko B. Fatty acid composition of plasma lipid classes in healthy subjects from birth to young adulthood [J]. Eur J Pediatr, 1994, 153(7): 520-525.
- [8] Sliwinski S, Croonenberghs J, Christophe A, et al. Polyunsaturated fatty acids: do they have a role in the pathophysiology of autism [J]. Neuro Endocrinol Lett, 2006, 27(4): 465-471.
- [9] Bell J, MacKinlay E, Dick J, et al. Essential fatty acids and phospholipase A2 in autistic spectrum disorders [J]. Prostaglandins Leukotrienes Essent Fatty Acids, 2004, 71(4): 201-204.
- [10] Bu B, Ashwood P, Harvey D, et al. Fatty acid compositions of red blood cell phospholipids in children with autism [J]. Prostaglandins Leukotrienes Essen Fatty Acids, 2006, 74(4): 215-221.
- [11] Hirashima F, Parow AM, Stoll AL, et al. Omega-3 fatty acid treatment and T2 whole brain relaxation times in bipolar disorder [J]. Am J Psychiatry, 2004, 161: 1922-1924.
- [12] Kodas E, Vancassel S, Lejeune B, et al. Reversibility of n-3 fatty acid deficiency-induced changes in dopaminergic neurotransmission in rats: critical role of developmental stage [J]. J Lipid Res, 2002, 43(8): 1209-1219.
- [13] Calderon F, Kim HY. Role of RXR in neurite outgrowth induced by docosahexaenoic acid [J]. Prostaglandins Leukotrienes Essent Fatty Acids, 2007, 77(5-6): 227-232.
- [14] Meiri G, Bichovsky Y, Belmaker RH. Omega 3 fatty acid treatment in autism [J]. J Child Adolesc Psychopharmacol, 2009, 19(4): 449-451.

(收稿日期: 2011-05-20)