

· 综述 ·

孤独症谱系障碍的药物治疗研究进展

徐祥清¹, 王克威^{2*}

(1. 江苏恩华药业股份有限公司, 江苏 徐州 221116; 2. 青岛大学药学院, 山东 青岛 266021)

摘要: 孤独症谱系障碍 (autistic spectrum disorder, ASD) 是一组严重影响儿童健康、具有显著临床和病因异质性的中枢神经系统发育障碍性疾病, 表现为社会互动障碍、语言障碍及多种类型的重复性行为, 其病因及发病机制均尚未完全阐明, 迄今为止尚无特异性的治疗药物。目前, 对 ASD 多采用行为干预为主而药物治疗为辅的综合性治疗措施。行为干预对 ASD 的核心症状有一定的治疗效果, 药物治疗对核心症状效果虽然不大, 但对其他的症状如易激惹、攻击性、自残行为、焦虑、高活动性、失眠、强迫行为及注意力不集中等具有一定的改善作用。目前有较多的药物正在进行 ASD 的临床及临床前实验研究, 这些药物包括第二代抗精神病药、抗抑郁药、抗多动症药物、抗癫痫药、抗感染药、谷氨酸受体调节剂、GABA 受体调节剂、mTOR 抑制剂和神经肽类等。本文将对治疗 ASD 药物的临床及临床前研究进展进行综述。

关键词: 孤独症谱系障碍; 药物治疗; 抗精神病药; 抗抑郁药; 阿立哌唑; 利培酮

中图分类号: R964

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2018) 03-0321-07

Research progress in medicinal treatment of autism spectrum disorders

XU Xiang-qing¹, WANG Ke-wei^{2*}

(1. Jiangsu Nhwa Pharmaceutical Co., Ltd., Xuzhou 221116, China;

2. School of Pharmacy, Qingdao University, Qingdao 266021, China)

Abstract: Autism spectrum disorders (ASD) are a group of behaviorally defined, etiologically heterogeneous neurodevelopmental disorders characterized by impairment in social reciprocity, disturbances in language and various types of repetitive behaviors. The etiology and pathogenic mechanism of ASD are still unclear and there is no effective treatment available yet. ASD treatment includes behavioral and medicinal interventions. Behavioral interventions are the first line of treatment for ASD, alleviating core symptoms. Medicinal treatments, exert limited effect towards the core symptoms, represent an aide to the behavioral intervention and mainly apply to the so-called associated behavioral symptoms, such as irritability, aggression, self-injury, anxiety, insomnia, hyperactivity, low attention and compulsive behavior. A wide range of different agents are currently being tested in the preclinical and clinical studies, which include antipsychotics, antidepressants, anticonvulsants, anxiolytics, anti-infective drugs, glutamate receptor modulators, GABA receptor modulators, mTOR inhibitors and neuropeptides, etc. The purpose of present review is to cover the research advances in drug development and medicinal treatment of autism spectrum disorders.

Key words: autism spectrum disorders; drug therapy; antipsychotic; antidepressant; aripiprazole; risperidone

孤独症谱系障碍 (autistic spectrum disorder,

ASD) 是一组严重影响儿童健康, 具有显著临床和病因异质性的中枢神经系统发育障碍性疾病, 包括儿童孤独症 (childhood autism)、未分类的广泛性发育障碍 (pervasive developmental disorder-not otherwise

收稿日期: 2017-09-13; 修回日期: 2017-10-24.

*通讯作者 Tel / Fax: 86-532-82991070, E-mail: wangkw@qdu.edu.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2017-0912

specified, PDD-NOS) 及阿斯伯格综合征 (Asperger syndrome) 等。ASD 通常在 3 岁前发病, 男女发病比例约为 4:1, 主要的核心症状为社会交互障碍、言语和非言语沟通障碍、重复刻板行为和兴趣范围狭窄等^[1]。其他症状包括易激惹、攻击性、自残行为、焦虑、高活动性和失眠等。

ASD 是一类复杂的多病因性疾病, 其病因及发病机制均尚未完全阐明, 迄今为止尚无特异性治疗药物。目前对 ASD 多采用行为干预为主及药物治疗为辅的综合性治疗措施。行为干预对 ASD 的核心症状有一定的治疗效果, 可改善患者沟通交流能力, 提高生活技巧, 纠正一些不合适的行为。药物治疗对核心症状效果不大, 但对其他症状如易激惹、攻击性、自残行为、焦虑、高活动性、失眠、强迫行为及注意力不集中等具有一定的改善作用。目前美国 FDA 只批准了利培酮 (risperidone) 及阿立哌唑 (aripiprazole) 两种抗精神病药用于治疗 ASD, 可有效改善 ASD 患者的易激惹、攻击及刻板行为。除了这两个官方批准治疗 ASD 药物外, 还有其他较多类型的药物正在进行临床及临床前的试验研究。这些药物包括第二代抗精神病药、抗抑郁药、抗多动症药物、抗癫痫药、抗感染药、谷氨酸受体调节剂、GABA 受体调节剂、mTOR 抑制剂和神经肽类等。本文将综述近年来用于治疗 ASD 药物的临床及临床前研究进展。

1 用于治疗 ASD 药物的临床试验研究

1.1 抗精神病药

抗精神病药包括第一代抗精神病药及第二代抗精神病药。第一代的抗精神病药如氟哌啶醇 (haloperidol)、氯丙嗪 (chlorpromazine) 等曾用于治疗 ASD, 具有一定的疗效, 但有严重的不良反应, 现在已经较少应用于临床; 第二代抗精神病药如利培酮、阿立哌唑、奥氮平 (olanzapine) 和齐拉西酮 (ziprasidone) 等可改善 ASD 的某些症状, 同时不良反应的发生率相对较低, 近年来有较多的这类药物用于 ASD 的临床试验。

1.1.1 利培酮 利培酮是第一个被 FDA 批准用以治疗 ASD 的药物, 对 ASD 的兴奋、多动和易怒等症状有较好的疗效^[2]。Canitano 等^[3]对 2011 年前利培酮治疗 ASD 的部分临床试验结果进行了综述, 这些早期的试验更关注利培酮对 ASD 的治疗效果。近 5 年来, 在全球范围内又开展了多项利培酮治疗 ASD 的临床试验, 这些试验更注重与其他药物的对比研究及对不良反应的观察。Ghanizadeh 等^[4]及 Wink 等^[5]比较了利培酮与阿立哌唑治疗 ASD 的效果及不良反应。

结果发现, 这两个药物在治疗效果及不良反应上没有明显差别, 均能明显降低异常行为量表 (aberrant behavior checklist, ABC) 评分, 提高临床疗效总评量表 (clinical global impressions-improvement, CGI-I) 评分。在治疗过程中, 最常见的不良反应均为增加食欲、体重增加、多涎和嗜睡等。另外几项临床试验表明, 利培酮中长期给药可改善 5~16 岁 ASD 儿童的攻击、刻板行为、易激惹及多动等症状, 耐受性较好, 常见的不良反应有增加食欲、嗜睡、鼻漏、多涎、肥胖、高泌乳血症及锥体外系等^[6-11]。

1.1.2 阿立哌唑 阿立哌唑是 FDA 批准的第 2 个用于治疗 ASD 的药物, 它能有效治疗 ASD 儿童易怒、多动症状; 其主要不良反应为体重增加、嗜睡和锥体外系等^[12]。Ichikawa 等^[13]对阿立哌唑治疗 ASD 的有效性及其安全性进行了临床试验, 结果发现给予平均剂量 $5.7 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 阿立哌唑 8 周后, ASD 患者的 ABC 评分及 CGI-I 评分均得到了明显的改善。患者整体耐受性好, 最常见的不良反应有嗜睡、鼻炎和食欲增加等。Maloney 等^[14]为了考察阿立哌唑治疗 ASD 的有效性及其安全性, 开展为期 12 周的开放性试验。结果表明, 阿立哌唑组的治疗响应率为 87.5%, 能明显改善 ABC、耶鲁布朗强迫量表 (Yale-Brown obsessive compulsive scale, YBOCS) 及简单精神病量表 (brief psychiatric rating scale, BPRS) 的评分。治疗过程中对泌乳素水平、血压及肝功能均无明显影响, 也未见神经阻滞剂恶性综合征及迟发性运动障碍等不良反应, 但体重增加了 2.6 kg。Xie 等^[15]发现, 阿立哌唑 $1.25 \sim 20 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 连续 8 周治疗给药, 能明显改善 ASD 患者的语言、感知及行为评分, 但对社交评分无明显改善作用。对自伤自残行为、睡眠障碍、精神病性症状有显著改善作用, 对注意缺陷及多动、冲动攻击行为、刻板行为和易激惹也有一定效果。35 例患者中, 5 例用药早期出现嗜睡, 但 1 周后自行缓解。2 例出现恶心和呕吐等消化道不适, 但随着治疗进展逐渐缓解。治疗后体重增加 1~5 kg, 治疗前后血常规、心电图等均正常。

1.1.3 其他类型的抗精神病药 其他类型的精神病药如齐拉西酮、奥氮平、喹硫平 (quetiapine) 及鲁拉西酮 (lurasidone) 也有用于治疗 ASD 的临床试验报道, 这些药物对 ASD 的某些行为症状有改善作用, 特别对激惹、高活动性及自我伤害行为效果较好, 但存在体重增加和镇静等不良反应^[16]。一项 6 周的双盲、随机、安慰剂对照临床试验表明, 鲁拉西酮 (20 及 $60 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$) 对 ASD 患者的 ABC 评分没有明显改

善作用, 60 mg·d⁻¹ 给药组对 CGI-I 也没有明显的影响, 但 20 mg·d⁻¹ 给药组的 CGI-I 评分明显优于安慰剂组, 显示出一定的治疗效果。给药后最常见的不良反应为呕吐及嗜睡^[17]。Golubchik 等^[18]的临床试验表明, 喹硫平连续 8 周给药 (平均剂量 122.7 mg·d⁻¹) 可明显减少 ASD 患者的攻击行为, 提高患者的睡眠质量, 整体耐受性良好。有研究表明, 齐拉西酮对 ASD 患者的 CGI-I 评分有一定的改善作用, 患者的治疗响应率 (CGI-I ≤ 2) 较高, 对攻击、激越和易怒症状有潜在的治疗作用。该药患者整体耐受性较好, 最常见的不良反应为短暂的镇静, 未观察到体重增加等不良反应^[19,20]。奥氮平对 ASD 患者的 ABC 评分 (激越、昏睡、刻板行为、高活动性及不适当的语言) 等有明显的改善作用, 对患者的 CGI-I 评分有一定的改善作用。给药后常见不良反应有体重增加, 食欲增加及乏力等^[21-23]。

第二代抗精神病药虽然对 ASD 的某些症状有较好的改善作用, 但在临床应用中需密切关注其不良反应^[24]。

1.2 抗抑郁药

临床研究表明, 抗抑郁药对抑郁症的强迫症状有效, 由于在 ASD 患者中能观察到重复性及仪式性行为, 这些临床表现与强迫症状相似。因此, 有些研究者在临床试验中采用抗抑郁药对 ASD 进行治疗。从目前的报道看, 抗抑郁药对 ASD 的治疗效果并不一致。有研究表明, 艾司西酞普兰 (citalopram)^[25]、文拉法辛 (venlafaxine)^[26] 及米氮平 (mirtazapine)^[27] 能明显提高 ASD 患者的 CGI 评分, 氟西汀 (fluoxetine) 能明显改善 ASD 患者的儿童耶鲁布朗强迫量表 (children's Yale-Brown obsessive compulsive scale, CY-BOCS) 评分^[28], 以上几个抗抑郁药对 ASD 均显示出一定的治疗效果。而另外几个抗抑郁药的 ASD 临床试验则没有观察到明显的治疗作用, 某些药物甚至能恶化临床症状。一项西酞普兰 (citalopram) 的双盲、随机、安慰剂对照试验表明, 西酞普兰组 (平均剂量 16.5 mg·d⁻¹) 对 CGI 及 CY-BOCS 评分没有明显的改善作用^[29]。另一项为期 10 周的氟伏沙明 (fluvoxamine) 回顾性、开放试验中, 平均给药剂量为 1.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 氟伏沙明同样不能明显改善 ASD 的症状, 对 ASD 没有明显治疗效果^[30]。Sanchez 等^[31] 开展的一项 6 周开放性研究则表明, 采用氯咪帕明 (clomipramine) 治疗 ASD 时 (初始剂量 25 mg·d⁻¹, 以后每天增加 25 mg, 最大剂量为 250 mg·d⁻¹), 药物组对 ASD 的症状不但没有改善效果, 8 例患者中还有

7 例出现症状加重。抗抑郁药治疗 ASD 时最常见的不良反应包括镇静、激越、失眠、食欲减退、注意力减退、高活动性、多尿及尿潴留等。

1.3 抗癫痫药

抗癫痫药常作为情绪稳定剂常用于治疗 ASD 伴随的癫痫症状^[3]。丙戊酸可单独或与 5-羟色胺再摄取抑制剂 (SSRIs) 联合用药用于改善 ASD 患者的不合适行为, 包括冲动、攻击和自伤等。左乙拉西坦 (levetiracetam) 及拉莫三嗪 (lamotrigine) 能改善患者的易激惹、刻板及多动症状, 该类药物总体耐受性较好。

1.4 抗注意缺陷多动障碍药物

注意缺陷多动障碍 (ADHD) 的症状在 ASD 中普遍存在, 治疗 ADHD 的药物如哌醋甲酯 (methylphenidate)、阿托西汀 (atomoxetine) 等, 可有效改善 ASD 患儿的注意力缺陷及多动、易激惹等症状。但患者对该类药物总体耐受性较差, 相对易出现激越等不良反应。

1.5 鼻内催产素

ASD 患者中常见症状中包括社会认知障碍及刻板行为, 由于催产素 (oxytocin) 具有调节社会认知及刻板行为的功能。因此, 很多研究者认为催产素可能参与了 ASD 的发病过程^[32]。Anagnostou 等^[33] 采用鼻内给予催产素的方法治疗 15 例 ASD 患者, 结果发现患者每天鼻内给 0.4 U·kg⁻¹ 催产素, 耐受性良好, 没有观察到严重的不良反应, 且对社会认知功能、刻板行为及焦虑行为有明显的改善作用, 有些作用甚至可以维持到停药后 3 个月。

1.6 美金刚

美金刚 (memantine) 是 NMDA 受体拮抗剂, 阻断过量的谷氨酸导致大脑功能障碍, 包括神经炎症等。有研究认为, 谷氨酸与 ASD 有密切的关系。因此, Chez 等^[34] 假设美金刚可用于治疗 ASD, 他们给 151 名年龄超过 21 个月的 ASD 患者服用美金刚。结果发现, 患者的语言功能、社会行为及自我刺激行为得到改善, 且没有发现明显的不良反应。

1.7 乙酰胆碱酯酶抑制剂

研究表明, ASD 患者脑组织内胆碱能系统存在缺陷, 是导致认知障碍的病因之一。一些乙酰胆碱酯酶抑制剂如卡巴拉汀 (rivastigmine)、多奈哌齐 (donepezil)、加兰他敏 (galanthamine) 等对 ASD 有一定的治疗作用^[35]。

卡巴拉汀可以改善 ASD 患者的整体行为, 对 ASD 患者的语言表达和孤独行为有明显改善作用,

其不良反应主要有恶心、多动、腹泻及易怒等^[36]。多奈哌齐可以明显改善 ASD 患者的表达性语言、接受性语言和孤独症行为^[37]。加兰他敏可以改善 ASD 的易怒、恐惧、注意力及不恰当语言^[38]。

1.8 其他

可乐定 (clonidine) 可改善 ASD 患者多动、攻击性和情绪波动等症状, 不良反应有失眠、头痛等^[39]; 纳曲酮 (naltrexone) 对改善 ASD 的自残、多动、刻板行为及情绪不稳等症状效果较好^[40]; 褪黑激素 (melatonin) 可改善患儿的睡眠质量^[41]; 此外, 一些其他药物如维生素 D、B₆ 和 B₁₂ 也有用于治疗 ASD 的临床报道^[42]。

2 用于治疗 ASD 药物的临床前研究

2.1 虾青素

Al-Amin 等^[43]给妊娠 12.5 天的小鼠腹腔注射丙戊酸诱导 ASD 模型, 结果发现小鼠出生后出现社交能力低下及焦虑等症状, 且氧化应激水平显著升高。给这些小鼠注射虾青素 (astaxanthin) 后能显著地降低脑及肝中的氧化应激水平, 改善动物的不良行为, 提示虾青素可用于治疗 ASD。

2.2 植物提取物: 白藜芦醇

白藜芦醇 (resveratrol) 具有神经保护、抗氧化及抗炎等药理作用。Bambini-Junior 等^[44]研究了白藜芦醇对孕期丙戊酸注射诱导的 ASD 模型大鼠社会行为的影响。结果发现, 孕期同时给予白藜芦醇对丙戊酸造成的 ASD 大鼠社会功能缺陷有较好的预防作用, 为 ASD 的治疗提供一种可借鉴的方法。

2.3 免疫抑制类药物: 芬戈莫德

芬戈莫德 (fingolimod) 是一种口服的免疫抑制剂, 用于治疗多发性硬化症^[45]。Wu 等^[46]给丙戊酸诱导的 ASD 模型大鼠口服 0.25、0.5 及 1 mg·kg⁻¹ 芬戈莫德, 结果发现, 芬戈莫德能明显改善模型大鼠的社会行为、空间认知及记忆能力, 对 ASD 的症状有较好的治疗作用。作用机制研究发现, 该药不仅能直接保护神经元, 还可通过调控炎症反应间接地减少神经元的丢失。

2.4 抗生素类药物: 米诺环素

米诺环素 (minocycline) 是一种四环素类抗生素, 由于其多效的抗炎作用及神经保护作用, 常用来治疗精神类疾病。Kumar 等^[47]用米诺环素治疗丙戊酸诱导的 ASD 大鼠时发现, 米诺环素能明显逆转由丙戊酸导致的模型大鼠行为学、神经生化及血脑屏障损伤等障碍, 对模型大鼠的 ASD 症状有较好的改善作用, 为该药临床上用于治疗 ASD 提供了实验依据。

2.5 作用于 5-羟色胺系统的药物: 8-OH-DPAT

Wang 等^[48]在研究杏仁核中 5-羟色胺系统稳态与 ASD 表型的关系时发现, 给丙戊酸诱导的 ASD 模型大鼠注射 5-HT_{1A} 受体激动剂 8-OH-DPAT, 可增加模型大鼠的社会交往能力并提高其记忆能力。结果提示, 对杏仁核起调节作用的 5-羟色胺投射通路在 ASD 中发挥重要的作用, 并可能成为潜在的治疗靶标。

2.6 抗嘌呤类药物: 舒拉明

ASD 是遗传和环境互相作用的多病因疾病, 而线粒体可通过调控基因编码的代谢网络来改变细胞内的化学物质及环境, 从而影响基因与环境之间的相互作用。嘌呤信号通路是线粒体发挥上述作用的重要通路。Naviaux 等^[49]通过给母体免疫激活诱导的 ASD 小鼠服用非选择性的嘌呤拮抗剂舒拉明 (suramin), 成功地逆转了模型小鼠出现的 16 类孤独样异常症状包括社交障碍等, 提示抗嘌呤治疗可成为一种新的 ASD 治疗方式。

2.7 组胺 H3 受体拮抗剂: ciproxifan

组胺是一种中枢神经系统重要神经递质, 可调节机体的循环功能、先天性和获得性免疫、细胞增殖及造血功能等, 组胺系统是精神类疾病的重要治疗靶标。Baronio 等^[50]研究发现, H3 受体拮抗剂 ciproxifan 能明显地改善丙戊酸模型鼠的社交障碍及刻板行为。

2.8 GABA_B 受体激动剂: 巴氯芬

兴奋/抑制失衡被认为是 ASD 的重要病因, GABA 是中枢神经系统重要的抑制性递质。Silverman 等^[51]研究发现, GABA_B 受体激动剂巴氯芬 (baclofen) 能明显改善两种近交系小鼠 (BTBR 及 C58) 的孤独样异常行为, 能减少 BTBR 鼠的刻板理毛行为及大理石掩埋实验中掩埋大理石的数目, 减少 C58 鼠的刻板跳跃行为。

2.9 Glu 受体拮抗剂: JNJ16259685、fenobam、MPEP

在大脑发育时期, 过量的 mRNA 翻译被认为与 ASD 的发病密切相关, 而代谢型谷氨酸受体如 mGluR1 及 mGluR5 可以通过激活 mRNA 的翻译来调控突触的生理功能。Aguilar-Valles 等^[52]的研究发现, *Eif4ebp2*^{-/-} 小鼠具有孤独症的表型, 可作为 ASD 的动物模型。*Eif4ebp2*^{-/-} 小鼠单次给予 mGluR1 受体拮抗剂 JNJ16259685 (0.3 mg·kg⁻¹) 及 mGluR5 受体拮抗剂 fenobam (3 mg·kg⁻¹) 均可明显改善小鼠社交能力及减少刻板的行为。他们的研究结果表明, 抑制 mGluR1/mGluR5 能有效治疗由 mRNA 过度翻译导致的生理和行为学异常。Mehta 等^[53]的研究也表明, mGluR5 受体的拮抗剂 2-methyl-6-phenylethyl-pyridi-

dine (MPEP) 对丙戊酸诱导的 ASD 模型大鼠有较好的治疗作用, 能明显减少大鼠的刻板行为, 但对自主活动没有明显的影响。

ASD 治疗药物的临床前研究取得了一定的进展, 发现了一些潜在对 ASD 动物模型的症状有较好改善作用的药物。但由于 ASD 的病因尚未阐明, 目前的动物模型只能模拟 ASD 患者的部分症状, 而对动物模型有效的药物是否在人体有效还需进一步的临床试验进行验证。

3 结语和展望

ASD 的确切发病机制尚未阐明, 目前临床上还没有特效的治疗药物。对 ASD 未来应该加强以下几方面的研究: ① 病因学研究。以往针对 ASD 患者的遗传学研究很多, 也发现了很多与之相关的突变基因, 但不同的研究者得到的结论都不一致, 结果能相互重合或验证的很少, 难以确定特异的致病基因。这可能与不同研究者得到的临床样本不同及研究方法不同有关。研究者应该严格按照最新的诊断标准选择适合的样本。同时应细化临床样本的分类, 把不同表型、不同疾病亚型、不同年龄性别和不同严重程度的样本单独进行遗传学研究, 这样能更加准确地发现每个表型或疾病亚型对应的遗传变异。从分子水平深入了解 ASD 的发病机制, 找到 ASD 的关键致病基因。② 在病因学研究的基础上, 找到合适的药物靶标, 并对靶标进行遗传学或药理学的验证和确认。截至目前为止, 有很多与 ASD 相关的靶标报道, 但大部分都没有进行遗传学和药理学的确证, 尚未发现一个真正的 ASD 药物靶标。因此需建立 ASD 的遗传学模型, 对潜在靶标进行确认研究。③ 在发现药物靶标的基础上, 建立高通量的药物筛选平台, 大力加强小分子化合物的靶向筛选工作, 争取早日研发出治疗 ASD 的新药。由于 ASD 是一个多基因病变的复杂疾病, 多靶点的药物或作用于不同通路的药物组成的复方可能是未来新药研究的方向之一。

References

- [1] Lai MC, Lombardo MV, Baron-Cohen S. Autism [J]. *Lancet*, 2014, 383: 896–910.
- [2] McCracken JT, McGough J, Shah B, et al. Risperidone in children with autism and serious behavioral problems [J]. *N Engl J Med*, 2002, 347: 314–321.
- [3] Canitano R, Scandurra V. Psychopharmacology in autism: an update [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2011, 35: 18–28.
- [4] Ghanizadeh A, Sahraeizadeh A, Berk M. A head-to-head comparison of aripiprazole and risperidone for safety and treating autistic disorders, a randomized double blind clinical trial [J]. *Child Psychiatry Hum Dev*, 2014, 45: 185–192.
- [5] Wink LK, Early M, Schaefer T, et al. Body mass index change in autism spectrum disorders: comparison of treatment with risperidone and aripiprazole [J]. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2014, 24: 78–82.
- [6] Boon-yasidhi V, Jearnarongrit P, Tulayapichitchock P, et al. Adverse effects of risperidone in children with autism spectrum disorders in a naturalistic clinical setting at Siriraj Hospital, Thailand [J]. *Psychiatry J*, 2014, 2014: 136158.
- [7] Hongkaew Y, Ngamsamut N, Puangpetch A, et al. Hyperprolactinemia in Thai children and adolescents with autism spectrum disorder treated with risperidone [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2015, 11: 191.
- [8] Levine SZ, Kodesh A, Goldberg Y, et al. Initial severity and efficacy of risperidone in autism: results from the RUPP trial [J]. *Eur Psychiatry*, 2016, 32: 16–20.
- [9] Kent JM, Kushner S, Ning X, et al. Risperidone dosing in children and adolescents with autistic disorder: a double-blind, placebo-controlled study [J]. *J Autism Dev Disord*, 2013, 43: 1773–1783.
- [10] Aman M, Rettiganti M, Nagaraja HN, et al. Tolerability, safety, and benefits of risperidone in children and adolescents with autism: 21-month follow-up after 8-week placebo-controlled trial [J]. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2015, 25: 482–493.
- [11] Ghaeli P, Nikvarz N, Alaghband-Rad J, et al. Effects of risperidone on core symptoms of autistic disorder based on childhood autism rating scale: an open label study [J]. *Indian J Psychol Med*, 2014, 36: 66.
- [12] Marcus RN, Owen R, Manos G, et al. Safety and tolerability of aripiprazole for irritability in pediatric patients with autistic disorder: a 52-week, open-label, multicenter study [J]. *J Clin Psychiatry*, 2011, 72: 1270–1276.
- [13] Ichikawa H, Mikami K, Okada T, et al. Aripiprazole in the treatment of irritability in children and adolescents with autism spectrum disorder in Japan: a randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. *Child Psychiatry Hum Dev*, 2016. DOI: 10.1007/s10578-016-0704-x.
- [14] Maloney A, Mick EO, Frazier J. Aripiprazole decreases irritability in 12 out of 14 youth with autism spectrum disorders [J]. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2014, 24: 357–359.
- [15] Xie Q, Tang J, Xu Y, et al. Clinical observation of aripiprazole in the treatment of autism [J]. *Chin J Contemp Pediatr (中国*

- 当代儿科杂志), 2013, 15: 294–297.
- [16] Stachnik JM, Nunn-Thompson C. Use of atypical antipsychotics in the treatment of autistic disorder [J]. *Ann Pharmacother*, 2007, 41: 626–634.
- [17] Loebel A, Brams M, Goldman RS, et al. Lurasidone for the treatment of irritability associated with autistic disorder [J]. *J Autism Dev Disord*, 2016, 46: 1153–1163.
- [18] Golubchik P, Sever J, Weizman A. Low-dose quetiapine for adolescents with autistic spectrum disorder and aggressive behavior: open-label trial [J]. *Clin Neuropharmacol*, 2011, 34: 216–219.
- [19] Malone RP, Delaney MA, Hyman SB, et al. Ziprasidone in adolescents with autism: an open-label pilot study [J]. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2007, 17: 779–790.
- [20] McDougle CJ, Kem DL, Posey DJ. Case series: use of ziprasidone for maladaptive symptoms in youths with autism [J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2002, 41: 921–927.
- [21] Hollander E, Wasserman S, Swanson EN, et al. A double-blind placebo-controlled pilot study of olanzapine in childhood/adolescent pervasive developmental disorder [J]. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2006, 16: 541–548.
- [22] Kemner C, Willemsen-Swinkels S, De Jonge M, et al. Open-label study of olanzapine in children with pervasive developmental disorder [J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2002, 22: 455–460.
- [23] Fido A, Al-Saad S. Olanzapine in the treatment of behavioral problems associated with autism: an open-label trial in Kuwait [J]. *Med Princ Pract*, 2008, 17: 415–418.
- [24] McPheeters ML, Warren Z, Sathe N, et al. A systematic review of medical treatments for children with autism spectrum disorders [J]. *Pediatrics*, 2011, 127: e1312–e1321.
- [25] Owley T, Walton L, Salt J, et al. An open-label trial of escitalopram in pervasive developmental disorders [J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2005, 44: 343–348.
- [26] Hollander E, Kaplan A, Cartwright C, et al. Venlafaxine in children, adolescents, and young adults with autism spectrum disorders: an open retrospective clinical report [J]. *J Child Neurol*, 2000, 15: 132–135.
- [27] Posey DJ, Guenin KD, Kohn AE, et al. A naturalistic open-label study of mirtazapine in autistic and other pervasive developmental disorders [J]. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2001, 11: 267–277.
- [28] Hollander E, Phillips A, Chaplin W, et al. A placebo controlled crossover trial of liquid fluoxetine on repetitive behaviors in childhood and adolescent autism [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2005, 30: 582.
- [29] King BH, Hollander E, Sikich L, et al. Lack of efficacy of citalopram in children with autism spectrum disorders and high levels of repetitive behavior: citalopram ineffective in children with autism [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2009, 66: 583–590.
- [30] Martin A, Koenig K, Anderson GM, et al. Low-dose fluvoxamine treatment of children and adolescents with pervasive developmental disorders: a prospective, open-label study [J]. *J Autism Dev Disord*, 2003, 33: 77–85.
- [31] Sanchez LE, Campbell M, Small AM, et al. A pilot study of clomipramine in young autistic children [J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1996, 35: 537–544.
- [32] Domes G, Heinrichs M, Gläscher J, et al. Oxytocin attenuates amygdala responses to emotional faces regardless of valence [J]. *Biol Psychiatry*, 2007, 62: 1187–1190.
- [33] Anagnostou E, Soorya L, Brian J, et al. Intranasal oxytocin in the treatment of autism spectrum disorders: a review of literature and early safety and efficacy data in youth [J]. *Brain Res*, 2014, 1580: 188–198.
- [34] Chez MG, Burton Q, Dowling T, et al. Memantine as adjunctive therapy in children diagnosed with autistic spectrum disorders: an observation of initial clinical response and maintenance tolerability [J]. *J Child Neurol*, 2007, 22: 574–579.
- [35] Xu CJ. Advances in medicine and supplementary treatment of autism spectrum disorders [J]. *Chin Comm Doc (中国社区医师)*, 2014, 30: 10–11.
- [36] Chez MG, Aimonovitch M, Buchanan T, et al. Treating autistic spectrum disorders in children: utility of the cholinesterase inhibitor rivastigmine tartrate [J]. *J Child Neurol*, 2004, 19: 165–169.
- [37] Hardan AY, Handen BL. A retrospective open trial of adjunctive donepezil in children and adolescents with autistic disorder [J]. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2002, 12: 237–241.
- [38] Nicolson R, Craven-Thuss B, Smith J. A prospective, open-label trial of galantamine in autistic disorder [J]. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2006, 16: 621–629.
- [39] Ming X, Gordon E, Kang N, et al. Use of clonidine in children with autism spectrum disorders [J]. *Brain Dev*, 2008, 30: 454–460.
- [40] Eichaar GM, Maisch NM, Augusto LM, et al. Pediatrics efficacy and safety of naltrexone use in pediatric patients with autistic disorder [J]. *Ann Pharmacother*, 2006, 40: 1086–1095.
- [41] Wirojanan J, Jacquemont S, Diaz R, et al. The efficacy of melatonin for sleep problems in children with autism, fragile X syndrome, or autism and fragile X syndrome [J]. *J Clin Sleep Med*, 2009, 5: 145–150.
- [42] Cannell JJ. On the aetiology of autism [J]. *Acta Paediatr*,

- 2010, 99: 1128–1130.
- [43] Al-Amin MM, Rahman MM, Khan FR, et al. Astaxanthin improves behavioral disorder and oxidative stress in prenatal valproic acid-induced mice model of autism [J]. *Behav Brain Res*, 2015, 286: 112–121.
- [44] Bambini-Junior V, Zanatta G, Nunes GDF, et al. Resveratrol prevents social deficits in animal model of autism induced by valproic acid [J]. *Neurosci Lett*, 2014, 583: 176–181.
- [45] Li G, Han WJ, Jin J, et al. Design, synthesis and biological evaluation of fingolimod analogues containing diphenyl ether moiety [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2014, 49: 896–904.
- [46] Wu H, Wang X, Gao J, et al. Fingolimod (FTY720) attenuates social deficits, learning and memory impairments, neuronal loss and neuroinflammation in the rat model of autism [J]. *Life Sci*, 2017, 173: 43–54.
- [47] Kumar H, Sharma B. Minocycline ameliorates prenatal valproic acid induced autistic behaviour, biochemistry and blood brain barrier impairments in rats [J]. *Brain Res*, 2016, 1630: 83–97.
- [48] Wang CC, Lin HC, Chan YH, et al. 5-HT_{1A}-receptor agonist modified amygdala activity and amygdala-associated social behavior in a valproate-induced rat autism model [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2013, 16: 2027–2039.
- [49] Naviaux RK, Zolkipli Z, Wang L, et al. Antipurinergic therapy corrects the autism-like features in the poly (IC) mouse model [J]. *PLoS One*, 2013, 8: e57380.
- [50] Baronio D, Castro K, Gonchoroski T, et al. Effects of an H3R antagonist on the animal model of autism induced by prenatal exposure to valproic acid [J]. *PLoS One*, 2015, 10: e0116363.
- [51] Silverman JL, Pride MC, Hayes JE, et al. GABAB receptor agonist R-baclofen reverses social deficits and reduces repetitive behavior in two mouse models of autism [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2015, 40: 2228–2239.
- [52] Aguilar-Valles A, Matta-Camacho E, Khoutorsky A, et al. Inhibition of group I metabotropic glutamate receptors reverses autistic-like phenotypes caused by deficiency of the translation repressor eIF4E binding protein 2 [J]. *J Neurosci*, 2015, 35: 11125–11132.
- [53] Mehta MV, Gandal MJ, Siegel SJ. mGluR5-antagonist mediated reversal of elevated stereotyped, repetitive behaviors in the VPA model of autism [J]. *PLoS One*, 2011, 6: e26077.