

DOI: 10.13376/j.cbls/2020010

文章编号: 1004-0374(2020)01-0077-06

丙戊酸诱导的孤独症模型脑结构 功能改变及神经环路研究展望

吴美霖¹, 田英芳^{2*}, 任 维¹

(1 陕西师范大学现代教学技术教育部重点实验室, 西安 710062; 2 陕西师范大学生命科学院, 西安 710119)

摘 要: 孤独症是一种儿童神经发育障碍性疾病, 主要症状表现为社会交往障碍及刻板重复的兴趣和行为。研究认为, 环境因素和遗传因素在神经系统发育的关键时期相互作用, 影响神经发生以及神经环路的连接等神经可塑性过程, 引起脑内结构和功能的变化, 是孤独症发病的主要原因。啮齿类动物孕期丙戊酸 (VPA) 暴露模型是目前被广泛认可的环境因素诱导的孤独症动物模型。现综述 VPA 诱导的啮齿类动物孤独症模型脑组织形态功能变化的研究进展, 并展望可能的神经环路机制。

关键词: 孤独症; 丙戊酸; 动物模型; 神经环路

中图分类号: Q42; R749.4 **文献标志码:** A

Brain structural and functional impairment and associated neural circuits in valproic acid induced model of autism

WU Mei-Lin¹, TIAN Ying-Fang^{2*}, REN Wei¹

(1 Key Laboratory of Modern Teaching Technology, Ministry of Education, Shaanxi Normal University, Xi'an 710062, China; 2 College of Life Sciences, Shaanxi Normal University, Xi'an 710119, China)

Abstract: Autism spectrum disorder (ASD) is a complex neurodevelopmental disorder characterized by the impairment in social interaction and communication, restricted interests, and repetitive stereotyped behaviors. Environmental factors interacting with genetic factors during prenatal and early postnatal period can influence the processes of neurogenesis and neural plasticity, which may result in autism-like behaviors. Rodent embryonic exposure to valproic acid (VPA) is a common environmental-triggered autism model. In this review, we summarize the structural and functional changes, and also discuss the prospect of neural circuits in VPA induced models of autism.

Key words: autism; valproic acid; animal model; neural circuits

孤独症泛称孤独症谱系障碍 (autism spectrum disorder, ASD), 是一种儿童神经发育障碍性疾病, 主要症状表现为社会交往障碍及刻板重复的兴趣和行为。该病一般在 3 岁之前被发现, 症状可一直延续到成人期, 预后不良, 给患者、家庭和社会造成严重负担。迄今为止, 孤独症的病因及发病的机制尚不清楚, 一般认为, 环境因素和遗传因素相互作用是孤独症发病的主要原因^[1-2]。围产期的病毒感染、重金属和化学致畸剂等环境因素与遗传因素在神经系统发育的关键时期相互作用, 直接

或间接地影响神经发育相关基因的表达, 影响神经发生、神经元突起生长、突触的形成和修剪以及神经环路的连接等神经可塑性过程, 兴奋性谷氨酸和抑制性 γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA;

收稿日期: 2019-08-26; 修回日期: 2019-10-14

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(31371501, 81971285); 中央高校特别资助项目(GK201702006); 陕西师范大学学习科学交叉学科培育计划

*通信作者: E-mail: yingfang_tian@snnu.edu.cn

excitability/inhibitory, E/I) 传递的平衡被打破, 最终可能导致孤独症行为^[1-3]。

丙戊酸 (valproic acid, VPA) 为一种常用的广谱抗癫痫药物。流行病学研究发现, 母体在妊娠早期服用 VPA 后, 其子代罹患孤独症的风险明显升高^[2,4-5]。据此, 在大鼠和小鼠胚胎发育的 12~13 d——神经管闭合和神经元发生的关键时期, 向孕鼠腹腔注射 VPA, 其雄性子代表现出社交障碍、重复刻板行为等孤独症样行为^[4,6]。这种 VPA 诱导的啮齿类动物孤独症模型具有良好的构建效度、表面效度和预测效度, 是目前被广泛认可的环境因素诱导的孤独症动物模型^[4]。现就 VPA 诱导的啮齿类动物孤独症模型脑组织形态功能及神经环路机制的研究进展做一综述。

1 VPA诱导的孤独症模型鼠的分子机制

VPA 属于短链脂肪酸, 相对分子质量很小, 可以迅速通过血脑屏障。它也是一种组蛋白去乙酰化酶的抑制剂 (histone deacetylase inhibitor, HDACi), 而组蛋白乙酰化状态会影响基因的复制与转录。现有研究表明, 胚胎 VPA 暴露可以影响大量基因的表达及选择性剪接, 通过调控 Wnt/ β -catenin、PI3K/Akt、ERK、Notch 等多个信号通路, 影响抗氧化应激、神经发育、轴突引导、突触形成及神经环路的可塑性, 导致 E/I 失衡, 促进孤独症样行为的表达^[7-9]。

2 VPA诱导的孤独症模型鼠的行为学表现

VPA 暴露的子代模型鼠表现出社交障碍、刻板性重复等孤独症样行为。在孕 12.5 d 腹腔注射 VPA, 模型鼠转圈、理毛、舔舐、埋珠等重复刻板动作增加, 在三箱等社交行为检测实验中表现出社交行为减少和社交行为潜伏期增加^[4,7,10]。除表现出孤独症基本行为, VPA 模型鼠还表现出与孤独症相关的某些情绪、感觉和认知障碍。研究表明, VPA 模型大鼠焦虑及抑郁样行为增加, 在旷场中心区的探索性活动减少, 进入高架十字开臂的次数和停留时间减少, 强迫游泳实验中不动时间延长^[11-12]; 此外, 其共情行为减弱, 表现为首次打开束缚器 (同伴被束缚) 门的潜伏期延长, 次数减少, 成功率降低^[13]。五孔注意力测试系统检测结果表明, VPA 模型大鼠存在注意力缺陷^[14]。模型大鼠的恐惧记忆增强并更加持久, 不易消退^[15]。另外, 有研究报道 VPA 模型大鼠在水迷宫测试中表现出空间学习记忆

障碍, 但也有研究对此提出异议, 这可能与造模 VPA 的剂量有关^[12,16]。VPA 模型大鼠还出现发育迟滞现象, 如体重减少、睁眼延迟、斜坡实验中转身时间延长、游泳协调能力降低、嗅觉寻巢时间延长等^[17]。VPA 模型大鼠尾部出现弯曲等不同程度的发育畸形, 对疼痛敏感性降低而对非疼痛的刺激敏感性升高^[10]。

3 VPA诱导的孤独症模型鼠脑组织结构和功能的改变

在神经发育的关键时期, VPA 处理可以影响神经发生、神经祖/干细胞增殖和神经元迁移以及突触形成, 从而引起多个脑区细胞构筑异常。研究表明, 在胚胎发育 14 d 和 16 d, VPA 模型大鼠的神经干细胞增殖缓慢, 脑重降低。而从 18 d 后, 神经干细胞迅速增殖并分化为神经元, 导致出生后 (P2、P7) 的鼠脑重量明显高于对照组^[18]。在 VPA 诱导的猕猴孤独症模型中, 磁共振检测结果表明, 前联合 (anterior commissure, AC) 明显减小, 提示两个半球之间的连接异常^[9]。与认知、情绪和运动相关的多个脑区, 包括前额叶 (prefrontal cortex, PFC)、海马、丘脑、杏仁核、中缝背核、纹状体等皮层和皮层下结构均参与 VPA 诱导的孤独症的病理过程^[19]。

3.1 前额叶的结构和功能改变

研究证明, 在 VPA 诱导的孤独症动物模型中, 前额叶神经元数量、细胞构筑和突触传递效能发生异常。与正常组比较, VPA 模型大鼠前额叶 II、III 和 V 层尼氏染色阳性的神经元数目减少^[12], 前额叶的扣带回 1 区和前边缘减小^[20]。高尔基染色证明, 模型大鼠前额叶皮层兴奋性的锥体神经元密度增加、突起紊乱、树突棘数目减少^[21-22], GABA 能小清蛋白 (parvalbumin, PV) 阳性神经元胞体较小, 突起减少且紊乱^[23]。兴奋性锥体神经元和抑制性 PV 神经元在形态结构上的异常可能会导致 E/I 失衡, 是导致孤独症样行为的基础。锥体神经元与其临近的神经元局部环路超常连接, 可能致内在兴奋性降低^[24-25]。功能连接磁共振 (functional connectivity MRI, fcMRI) 研究表明, VPA 模型大鼠扣带回与其他脑区功能连接降低^[26]。

3.2 顶叶感觉皮层的变化

孤独症患者存在显著的感觉障碍, 在 VPA 模型中, 同样观察到躯体感觉皮层的结构和功能障碍。VPA 模型大鼠躯体感觉皮层 V 层尼氏染色阳性的神经元数目减少^[12]; 其顶叶皮层的 V 层的脑源性

神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 免疫阳性神经元数目、胞体大小及突起异常^[17]; 电生理检测结果同前额叶类似, 表现为锥体神经元之间的超常连接, 突触可塑性增加及内在兴奋性降低。兴奋性突触可塑性的增加可能与 *N*-甲基-D-天冬氨酸受体 (*N*-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDAR) 亚单位 NR2A 和 NR2B 的表达增加有关^[27-28]。

3.3 海马

VPA 模型大鼠的海马 CA1、CA2、CA3、齿状回以及下托区域细胞密度发生改变, 且 CA1、CA2 和 CA3 区域的细胞胞体直径减小^[29]。新生 VPA 模型小鼠海马区的颗粒细胞凋亡增加^[30], 模型大鼠海马区的 PV 阳性神经元胞体较大且以梭形神经元为主, 背侧海马 CA1 区的树突棘密度减小, 腹侧海马 CA1 区树突棘密度增加^[22]。fMRI 研究表明, VPA 模型大鼠海马与其他脑区功能连接降低^[26]。

3.4 杏仁核

VPA 孤独症模型大鼠杏仁核的 PV 阳性神经元胞体较小, 突起较少^[23]。在青少年期 (P21、P35), 模型大鼠杏仁核外侧基底核区树突棘的密度较正常组减少, 成年后 (P70) 杏仁核外侧基底核区树突棘的密度及突起的总长度增加^[22]。神经元突起的紊乱可能导致神经元之间的无序连接。电生理研究发现 VPA 模型大鼠外侧杏仁核对刺激的反应增强 (hyperactivity)、兴奋性突触传递功能增强, E/I 失衡, 在行为上表现为模型鼠恐惧记忆增加、时间延长^[15]。

3.5 丘脑

VPA 模型大鼠的丘脑活动减弱, 丘脑与其他脑区的功能连接异常; 对 VPA 模型大鼠的丘脑进行深部磁刺激, 可以引起前额叶、海马、纹状体等多个脑区的激活以及功能连接增强, 引起多巴胺 D2 受体表达变化以及突触传递功能改变, 并改善社交障碍等孤独症样行为^[25]。

3.6 纹状体

VPA 模型小鼠纹状体内细胞的排列分区出异常, PV 阳性神经元数目减少, 从皮层投射到纹状体中型多棘神经元 (medium spiny neurons, MSN) 形成的兴奋性突触减少^[31-32]。模型大鼠伏隔核内 MSN 的树突分支、树突棘和树突总长度增加^[22]; fMRI 研究表明, VPA 模型大鼠的纹状体与其他脑区连接降低^[26]。

3.7 小脑

VPA 诱导的大鼠孤独症模型中, 小脑发育异常, 中央核包括顶核、中间核及齿状核的长度及体积减

小, 细胞数目增加^[33]。在小鼠 VPA 模型中, 小脑皮层的蒲肯野细胞和颗粒细胞数目显著减少^[34-35], 蒲肯野细胞树突分支及长度减少。由于蒲肯野细胞接受颗粒细胞的兴奋性投射以及分子层中间神经元的抑制性投射, 蒲肯野细胞数目形态的改变可能会影响突触传递。研究表明, 在 VPA 诱导的小鼠孤独症模型中, 小脑蒲肯野细胞兴奋性和抑制性突触传递强度均降低^[35]。

4 VPA诱导的孤独症模型的神经环路研究展望

虽然已有的研究表明, 与认知、情绪和运动相关的皮层和皮层下的结构, 包括前额叶、海马、纹状体、中缝背核、丘脑以及小脑等结构广泛参与 VPA 诱导的孤独症模型的病理过程, 但相关的神经环路机制的研究却比较少。前额叶与社会认知情绪等高级神经功能密切相关^[24], 其结构功能异常引起情绪行为改变, 并进一步涉及皮层下的调控中枢; 纹状体接受内侧前额叶、海马、杏仁核等的谷氨酸能投射, 以及黑质多巴胺神经元的调控, 整合多种来源信息, 参与感觉运动控制和运动学习, 对情感、奖赏、动机等高级神经活动进行调控, 参与孤独症等精神疾病的病理过程^[36]。

纹状体由背侧的尾状核 (caudate putamen, CPu) 和腹侧的伏隔核 (nucleus accumbens, NAc) 组成。纹状体内部大约 95% 的神经元是 GABA 能 MSN。MSN 接收源于皮层的谷氨酸能投射, 其发出的纹状体传出神经元分为两类: (1) 纹状体 - 黑质神经元 (striatonigral neurons), 该类神经元表达多巴胺 I 型受体 (dopamine D1 receptor, D1R), 又称为多巴胺 I 型受体 MSN (D1-MSN), 投射到黑质网状部 (substantia nigra, SNr), 参与构成经典的运动调控“直接通路” (direct pathway); (2) 纹状体 - 苍白球神经元 (striatopallidal neurons), 该类神经元表达多巴胺 II 型受体 (dopamine D2 receptor, D2R), 又称为多巴胺 II 型受体 MSN (D2-MSN), 先发出投射至外侧苍白球 (external globus pallidus, GPe) 等中间核团, 然后投射到 SNr 等输出核团, 参与构成经典的运动调控“间接通路” (indirect pathway)^[37]。直接通路和间接通路通过基底神经节的输出核团的中继, 对丘脑 - 大脑皮层环路的行为调控发挥相反的作用。大量研究表明, 直接通路 (D1-MSN) 和间接通路 (D2-MSN) 的协同活动的失衡, 可能是诱发帕金森氏症、抑郁症、药物成瘾以及孤独症等神经精神疾病的关键机制^[36,38-41]。

近年来,一系列的临床和基因敲除动物模型研究提供了皮层-纹状体通路参与调控孤独症样行为的证据^[33]。孤独症患者普遍表现出肌张力障碍等经典的基底神经节病变的症状^[42],完成社会奖赏任务过程中纹状体活动也出现异常^[43],纹状体结构发生改变,且患者纹状体的体积与刻板行为等典型的孤独症核心症状相关^[36,44-45]。在环境因素(如VPA)诱导和基因敲除(16P11.2、MetR、FMR1、Cntnap2&4、Neroligin 3、Shank 3等)制备的孤独症动物模型中,纹状体的结构与功能也发生异常,表现为皮层向纹状体的兴奋型投射发生改变,纹状体MSN神经元数量、树突分支、树突棘的数量形态和突触功能异常等现象^[46-48]。更重要的是,在基因敲除小鼠孤独症模型中,D1-MSN和D2-MSN两类神经元表现出不同的形态结构变化和功能反应,两类MSN结构功能产生不同程度的异常变化,进一步诱发直接通路(D1-MSN)和间接通路(D2-MSN)协同活动的异常,从而导致孤独症样行为^[38,49]。前期研究表明,VPA在发育的关键时期与孤独症易感基因相互作用,通过影响这些基因的功能诱导孤独症样行为^[1-3,7]。这也进一步提示,VPA诱导的孤独症模型很可能与基因敲除(遗传因素)导致的孤独症模型共享相似的纹状体神经环路。由于纹状体接受前额叶、丘脑的兴奋性谷氨酸能神经元的投射,以及黑质多巴胺神经元的调控^[50-51],在将来的研究中,应该进一步探讨这些核团对纹状体直接通路和间接通路的调控,明确VPA这一环境因素参与孤独症样行为的神经环路机制。

除上述皮层-纹状体环路机制外,在VPA诱导的啮齿类模型中,小脑、杏仁核、中缝背核、海马等结构和功能也发生改变^[15,35,52]。因此,小脑运动回路以及小脑-大脑皮层环路有可能参与VPA诱导的孤独症的病理过程。此外,杏仁核发出谷氨酸兴奋投射至海马和前额叶^[15],前额叶与海马、前额叶和中缝背核之间存在双向投射^[26,35,53]。这些环路的变化以及相关的机制都有可能参与VPA诱导的孤独症模型的病理过程。

综上所述,在神经发生的关键时期,VPA可能通过组蛋白乙酰化等机制影响了多种孤独症易感基因的表达,从而导致与神经发生、突触形成及神经环路可塑性相关的多个信号通路的改变。

[参 考 文 献]

- [1] Gilbert J, Man HY. Fundamental elements in autism: from neurogenesis and neurite growth to synaptic plasticity. *Front Cell Neurosci*, 2017, 11: 359
- [2] Dufour-Rainfray D, Vourc'h P, Tourlet S, et al. Fetal exposure to teratogens: evidence of genes involved in autism. *Neurosci Biobehav Rev*, 2011, 35: 1254-65
- [3] Lee E, Lee J, Kim E. Excitation/inhibition imbalance in animal models of autism spectrum disorders. *Biol Psychiatry*, 2017, 81: 838-47
- [4] Mabunga DF, Gonzales EL, Kim JW, et al. Exploring the validity of valproic acid animal model of autism. *Exp Neurobiol*, 2015, 24: 285-300
- [5] Chomiak T, Turner N, Hu B. What we have learned about autism spectrum disorder from valproic acid. *Pathol Res Int*, 2013, 2013: 1-8
- [6] Rice D, Barone S Jr. Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models. *Environ Health Persp*, 2000, 108: 511-33
- [7] Zhang R, Zhou J, Ren J, et al. Transcriptional and splicing dysregulation in the prefrontal cortex in valproic acid rat model of autism. *Reprod Toxicol*, 2018, 77: 53-61
- [8] Zhang Y, Sun Y, Wang F, et al. Downregulating the canonical Wnt/ β -catenin signaling pathway attenuates the susceptibility to autism-like phenotypes by decreasing oxidative stress. *Neurochem Res*, 2012, 37: 1409-19
- [9] Mimura K, Oga T, Sasaki T, et al. Abnormal axon guidance signals and reduced interhemispheric connection via anterior commissure in neonates of marmoset ASD model. *Neuroimage*, 2019, 195: 243-51
- [10] Schneider T, Przewlocki R. Behavioral alterations in rats prenatally exposed to valproic acid: animal model of autism. *Neuropsychopharmacology*, 2005, 30: 80-9
- [11] Nakasato A, Nakatani Y, Seki Y, et al. Swim stress exaggerates the hyperactive mesocortical dopamine system in a rodent model of autism. *Brain Res*, 2008, 1193: 128-35
- [12] Kataoka S, Takuma K, Hara Y, et al. Autism-like behaviours with transient histone hyperacetylation in mice treated prenatally with valproic acid. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2013, 16: 91-103
- [13] Fontes-Dutra M, Della-Flora Nunes G, Santos-Terra J, et al. Abnormal empathy-like pro-social behaviour in the valproic acid model of autism spectrum disorder. *Behav Brain Res*, 2019, 364: 11-8
- [14] Anshu K, Nair AK, Kumaresan UD, et al. Altered attentional processing in male and female rats in a prenatal valproic acid exposure model of autism spectrum disorder. *Autism Res*, 2017, 10: 1929-44
- [15] Markram K, Rinaldi T, La Mendola D, et al. Abnormal fear conditioning and amygdala processing in an animal model of autism. *Neuropsychopharmacology*, 2008, 33: 901-12
- [16] Bambini-Junior V, Rodrigues L, Behr GA, et al. Animal model of autism induced by prenatal exposure to valproate: behavioral changes and liver parameters. *Brain Res*, 2011, 1408: 8-16
- [17] 王月华, 姚君茹, 陈明军, 等. BDNF免疫反应阳性神经

- 元在大鼠孤独症动物模型大脑顶叶感觉皮层中的表达. 神经解剖学杂志, 2008, 24: 219-25
- [18] Go HS, Kim KC, Choi CS, et al. Prenatal exposure to valproic acid increases the neural progenitor cell pool and induces macrocephaly in rat brain via a mechanism involving the GSK-3 β / β -catenin pathway. *Neuropharmacology*, 2012, 63: 1028-41
- [19] Rouillet FI, Lai JK, Foster JA. In utero exposure to valproic acid and autism--a current review of clinical and animal studies. *Neurotoxicol Teratol*, 2013, 36: 47-56
- [20] Sosa-Diaz N, Bringas ME, Atzori M, et al. Prefrontal cortex, hippocampus, and basolateral amygdala plasticity in a rat model of autism spectrum. *Synapse*, 2014, 68: 468-73
- [21] 李瑞锡, 江开达, 彭裕文. 孤独症研究新进展. 复旦学报: 医学版, 2010, 37: 110-15
- [22] Bringas ME, Carvajal-Flores FN, Lopez-Ramirez TA, et al. Rearrangement of the dendritic morphology in limbic regions and altered exploratory behavior in a rat model of autism spectrum disorder. *Neuroscience*, 2013, 241: 170-87
- [23] 王维霞, 王月华, 陈明军, 等. PV阳性神经元在孤独症模型大鼠情绪与认知相关脑区内的表达. 神经解剖学杂志, 2008, 24: 131-40
- [24] Rinaldi T, Perrodin C, Markram H. Hyper-connectivity and hyper-plasticity in the medial prefrontal cortex in the valproic acid animal model of autism. *Front Neural Circuits*, 2008, 2: 4
- [25] Walcott EC, Higgins EA, Desai NS. Synaptic and intrinsic balancing during postnatal development in rat pups exposed to valproic acid in utero. *J Neurosci*, 2011, 31: 13097-109
- [26] Lin TC, Lo YC, Lin HC, et al. MR imaging central thalamic deep brain stimulation restored autistic-like social deficits in the rat. *Brain Stimul*, 2019, 12: 1410-20
- [27] Rinaldi T, Kulangara K, Antonello K, et al. Elevated NMDA receptor levels and enhanced postsynaptic long-term potentiation induced by prenatal exposure to valproic acid. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104: 13501-6
- [28] Rinaldi T, Silberberg G, Markram H. Hyperconnectivity of local neocortical microcircuitry induced by prenatal exposure to valproic acid. *Cereb Cortex*, 2008, 18: 763-70
- [29] Edalatmanesh MA, Nikfarjam H, Vafae F, et al. Increased hippocampal cell density and enhanced spatial memory in the valproic acid rat model of autism. *Brain Res*, 2013, 1526: 15-25
- [30] Yochum CL, Dowling P, Reuhl KR, et al. VPA-induced apoptosis and behavioral deficits in neonatal mice. *Brain Res*, 2008, 1203: 126-32
- [31] Kuo HY, Liu FC. Valproic acid induces aberrant development of striatal compartments and corticostriatal pathways in a mouse model of autism spectrum disorder. *FASEB J*, 2017, 31: 4458-71
- [32] Lauber E, Filice F, Schwaller B. Prenatal valproate exposure differentially affects parvalbumin-expressing neurons and related circuits in the cortex and striatum of mice. *Front Mol Neurosci*, 2016, 9: 150
- [33] Mowery TM, Wilson SM, Kostylev PV, et al. Embryological exposure to valproic acid disrupts morphology of the deep cerebellar nuclei in a sexually dimorphic way. *Int J Dev Neurosci*, 2015, 40: 15-23
- [34] Roux S, Bailly Y, Bossu JL. Regional and sex-dependent alterations in Purkinje cell density in the valproate mouse model of autism. *Neuroreport*, 2019, 30: 82-8
- [35] Wang R, Tan J, Guo J, et al. Aberrant development and synaptic transmission of cerebellar cortex in a VPA induced mouse autism model. *Front Cell Neurosci*, 2018, 12: 500
- [36] Fuccillo MV. Striatal circuits as a common node for autism pathophysiology. *Front Neurosci*, 2016, 10: 27
- [37] 王炳蔚, 张辰雨, 陈重九, 等. 纹状体神经通路与运动调控. 生理科学进展, 2016, 47: 241-8
- [38] Wang W, Li C, Chen Q, et al. Striatopallidal dysfunction underlies repetitive behavior in Shank3-deficient model of autism. *J Clin Invest*, 2017, 127: 1978-90
- [39] Rothwell PE, Fuccillo MV, Maxeiner S, et al. Autism-associated neuroligin-3 mutations commonly impair striatal circuits to boost repetitive behaviors. *Cell*, 2014, 158: 198-212
- [40] Chen JY, Wang EA, Cepeda C, et al. Dopamine imbalance in Huntington's disease: a mechanism for the lack of behavioral flexibility. *Front Neurosci*, 2013, 7: 114
- [41] Maia TV, Frank MJ. From reinforcement learning models to psychiatric and neurological disorders. *Nat Neurosci*, 2011, 14: 154-62
- [42] Ming X, Brimacombe M, Wagner GC. Prevalence of motor impairment in autism spectrum disorders. *Brain Dev*, 2007, 29: 565-70
- [43] Kohls G, Schulte-Ruther M, Nehr Korn B, et al. Reward system dysfunction in autism spectrum disorders. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 2013, 8: 565-72
- [44] Langen M, Bos D, Noordermeer SD, et al. Changes in the development of striatum are involved in repetitive behavior in autism. *Biol Psychiatry*, 2014, 76: 405-11
- [45] Qiu T, Chang C, Li Y, et al. Two years changes in the development of caudate nucleus are involved in restricted repetitive behaviors in 2-5-year-old children with autism spectrum disorder. *Dev Cogn Neurosci*, 2016, 19: 137-43
- [46] Martins GJ, Shahrokh M, Powell EM. Genetic disruption of Met signaling impairs GABAergic striatal development and cognition. *Neuroscience*, 2011, 176: 199-209
- [47] Jung KM, Sepers M, Henstridge CM, et al. Uncoupling of the endocannabinoid signalling complex in a mouse model of fragile X syndrome. *Nat Commun*, 2012, 3: 1080
- [48] Karayannis T, Au E, Patel JC, et al. Cntnap4 differentially contributes to GABAergic and dopaminergic synaptic transmission. *Nature*, 2014, 511: 236-40
- [49] Peca J, Feliciano C, Ting JT, et al. Shank3 mutant mice display autistic-like behaviours and striatal dysfunction. *Nature*, 2011, 472: 437-42
- [50] Paval D. A dopamine hypothesis of autism spectrum disorder. *Dev Neurosci*, 2017, 39: 355-60
- [51] Lewis MH, Tanimura Y, Lee LW, et al. Animal models of restricted repetitive behavior in autism. *Behav Brain Res*,

- 2007, 176: 66-74
- [52] Wang R, Hausknecht K, Shen RY, et al. Potentiation of glutamatergic synaptic transmission onto dorsal raphe serotonergic neurons in the valproic acid model of autism. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1185
- [53] Luo M, Zhou J, Liu Z. Reward processing by the dorsal raphe nucleus: 5-HT and beyond. *Learn Mem*, 2015, 22: 452-60