

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2024.03.006

从“神机”与“气立”探讨孤独症谱系障碍的发病机制

梁绿圆¹, 党伟利², 苏洁欣¹, 任翎嘉¹, 曹佳蕾¹, 魏炳琦¹, 马丙祥²✉, 孔亚敏²

1. 河南中医药大学儿科医学院, 河南省郑州市郑东新区金水东路 156 号, 450046; 2. 河南中医药大学第一附属医院

[摘要] 从“神机”“气立”角度探讨孤独症谱系障碍(ASD)的发病机制,认为“神机”代表人体内部的调控机制,“气立”则代表人体与外部环境的交流和适应能力。遗传因素异常导致 ASD 患儿“神机化灭”,ASD 易感性的增加;环境因素失稳导致 ASD “气立孤危”,在遗传易感性的基础上触发和加重 ASD 的表现。此外,表观遗传机制也在 ASD 的发病中起到重要作用,神机失衡、气立失调则脏腑气化失司,机体表现出以五窍为载体的失常症状。提出治疗 ASD 需使“神机”“气立”相辅相成,加速患儿的康复。

[关键词] 孤独症谱系障碍;神机;气立;儿童

孤独症谱系障碍(autism spectrum disorder, ASD)简称孤独症,是一组以社交沟通障碍、兴趣或活动范围狭窄以及重复刻板行为为主要特征的神经发育障碍性疾病^[1]。2019 年发布的《中国孤独症教育康复行业发展状况报告(IV)》根据中国 ASD 患病率 1% 推算,中国 ASD 儿童已超 1000 万^[2]。虽然 ASD 的具体病理机制目前尚不明确,但已明确是由基因变异以及遗传易感性决定的具有高度遗传性和异质性的神经发育障碍疾病^[3],亦有研究发现是环境因素与遗传因素交互作用导致了 ASD 的发生^[4]。

根据 ASD 临床症状,可归属于中医学“童昏”“视无情”“目无情”“昏塞”等病症。我们认为,ASD 多以先天不足导致,表现出神机失常、气立孤危。“神机”“气立”概念源于《素问·五常政大论篇》,言:“根于中者,命曰神机,神去则机息;根于外者,命曰气立,气止则化绝”。五脏为“神机”之本,其中以心、脑为关键,五脏所主的五窍则为“气立”之通道,从而与外界交流^[5]。从 ASD 患儿对外环境的冷漠、无应答等症状来看,ASD 患儿“根于外”的“气立”功能失司,而其遗传信息变异导致的神经发育异常可从“神机”失常解释。从

“气立”与“神机”角度探求二者在儿童 ASD 发病中的作用,可为临床理解、诊治该病提供新思路。

1 “神机”与“气立”的概念

“神”与“气”的概念可追溯到《淮南子·原道训》,曰:“气者,生之元也;神者,生之制也”,说明在生命活动中人体之气是生命活力的基础。《素问·生气通天论篇》曰:“故圣人传精神,服天气,而通神明”;《素问·六节藏象论篇》曰:“气和而生,津液相成,神乃自成”;《灵枢·平人绝谷》载:“神者,水谷之精气也”。以上论述都提示“神”产生于“气”,同时“神”亦为气之彰显。“神”之存亡源于气化运动,气升降出入失常,“神”对生命之主宰能力也将丧失。《灵枢·天年》曰:“血气已和,营卫已通,五藏已成,神气舍心,魂魄毕具,乃成为人”“失神者死,得神者生也”。《素问·六微旨大论篇》从气之升降出入角度阐释“神”之生命主宰的内涵,曰:“出入废则神机化灭,升降息则气立孤危”。《素问·玉版论要篇》曰:“神转不回,回则不转,乃失其机”,“神”通过人体具体的形态动作、言语声音、情感变化等表现出来,一旦神回不转,则“神去机息”。“神”是生命活动的调控机制,决定了生命活动的正常运转。“机”则是枢机、关键之意。脏腑为神之舍,而心、脑则为神之机。

基金项目:国家自然科学基金(81973904);河南省中医药科学研究专项课题(20-21ZY2111)

✉ 通讯作者:mbx1963@126.com

所谓“有诸内必形于诸外”，即脏腑经络气化功能正常，其产物荣卫气血津液等为内在物质基础和动力源泉，方有适应自然外界气候等条件的变化、护卫机体抗御淫邪侵入的能力^[6]。“气立”即“气交而立”，是万事万物在天地人三才、阴阳二气的运动之中相争相合的运动发展规律，是人在所属外界自然环境下的生存状态，也是调控实现内外环境间的对立统一、协调平衡的能力。“神机”与“气立”相互制衡，最终在阴阳两气相互斗争的基础上，产生万事万物最本质的平衡运行机制^[7]。“神机”与“气立”同时存在，二者内外相联、对立统一的过程即是有形之体 and 无形之气协调统一的前提。

2 从“神机”“气立”认识 ASD 的发病机制

2.1 遗传因素异常导致 ASD 患儿“神机化灭”

一项 Meta 分析指出，64%~91% 的 ASD 风险是由遗传因素引起^[8]。ASD 在人群中患病率为 1%^[9]，异卵双生 ASD 同病率达 18%^[10]，同卵双生子 ASD 同病率高达 80%~90%^[11]。ASD 存在明显家族聚集性，遗传因素在 ASD 病因中起着重要作用，即“谱系”之意。ASD 患儿多存在基因拷贝数变异、单核苷酸多态性、基因综合征、染色体等异常。基因组测序结果显示，有超百个基因认定为 ASD 致病基因^[12]，富集显示均与大脑发育、神经元活动联系密切^[13]，其中许多基因也与其他神经发育和精神疾病有关^[14]。《颅囟经·论初受气》言“小儿之瘦疴，盖他人之过也”，指出小儿先天禀赋以父母为源头，胎儿的强弱秉受于父母。ASD 患儿多属先天禀赋不足，肾精亏虚。肾中精气是生殖功能的根本物质基础，生殖功能的盛衰状态是肾中精气盈亏水平的外在表现，而生殖能力又是生殖健康的主要体现^[15]。有研究显示，患儿父母生育年龄的过高、过低均会增加后代罹患 ASD 的风险^[16-17]。父母神机调控正常，肾精充足则能正常受孕，强壮后嗣，若神机失用，肾精不充，即使受孕亦因父母精血亏损而易致胎儿先天禀赋不足。

中医学认为，心脑也是“神机”之本，心脉通畅，脑髓充养，则“神机”得立。神明之用不足，元神不得滋养而发为精神活动异常。《素问·六微旨大论篇》言：“出入废则神机化灭，升降息则气立孤危。”“出入废”“升降息”均可导致神机化灭与气立孤危，反之亦然。气为人之根本，而升降出入是人体之气的基本运动形式，气化与气行均根于

脏腑。神机指人的精神意识和思维活动，ASD 患儿肾精亏虚则不能化髓充脑，脑失所养，从而 ASD 儿童出现不同程度的认知发育障碍。“神机”为生命活动之主宰，心脑皆是神机主宰生命活动的中心。ASD 患儿发育早期脑部广泛性调节失控，表现为细胞和突触过度生长、凋亡机制消失，出现从 6 月龄至 12 月龄听觉和视觉皮质表面积处理感觉区持续扩张，但新生神经元却没有发育^[18]，从而出现不认亲疏、表情淡漠、不愿交际、听而不闻、言语重复、难理解等表现。

ASD 患儿存在语迟，语言倒退，难以听懂，重复或少语，语句短、不能说连续的句子，语言含混不清、表达不准确，自言自语等问题，皆与五脏气机紊乱、血行不畅有关。舌为心之苗窍，心主血脉，故人体气血运行情况，可反映在舌质的颜色上；心主神明，舌体的运动又受心神的支配，因而舌象可以作为观察体内脏腑气血盛衰变化的窗口，直接反映心、神病变。舌体运动是否灵活自如、言语是否清晰，均与神志密切相关。清代张志聪在其《黄帝内经素问集注·脉要精微论篇第十七》中论：“肾为生气之原，音声由肾气之所发”，故肾气充沛是言语声音发出的必要条件，肾主骨生髓，脑髓发育成熟与否亦与语言能力密切相关。因此，在临床中多因患儿发声晚、发声难而选择就诊。

2.2 环境因素失稳导致 ASD 患儿“气立孤危”

环境因素亦是导致 ASD 发病的重要因素。遗传易感性提供了患病的可能性，而潜在的环境因素起到了触发作用，使可能性成为现实性^[19]。环境因素大致可分为两类，一类是外环境摄入到身体内环境的物质，另一类是生物体所处的外界环境。从 ASD 患儿胚胎时期直至成人，两类环境因素都可作为 ASD 的诱发、加重的原因^[20]。一方面，母体备孕期、妊娠期以及胎儿出生后暴露于持续性的应激源刺激，会增加胎儿神经发育障碍性疾病的发病率，母体会因内分泌、代谢紊乱、免疫失衡及心理损伤而影响患儿个体发育过程^[21]。另外，妊娠期摄入酒精、吸烟、药物等也都可导致患儿产生 ASD 倾向^[22]，而妊娠期补充营养特别是叶酸化合物可以降低罹患 ASD 的风险^[23]。另一方面，胎儿后天发育过程中人文环境则占主要地位，家长、学校、社会的影响对于患儿的发病以及康复过程不可忽视。有研究^[24-25]发现，家长的负面情绪会增加对 ASD 患儿的躯体情感施暴行为，不仅将抑郁焦虑情绪传播给患儿，同时也会加重 ASD 患儿的应激反

应, 引发或者加重患儿病情。

气立的平衡, 是一种在合理幅度内有规律波动的平衡^[5]。气立, 依气而立, 依气而存。形体借助气化作用才得成立, 内部脏腑经络活动升降有序, 对外则出入持常, 故需外界环境处于稳定平和之态, 人体才能动静相召, 上下相应, 气血和畅, 生化不息^[26]。若外界刺激超过人体适应限度, 气机阻滞或运行逆乱则导致升降失调、出入失畅, 从而影响五脏六腑功能发挥, 最终气立孤危, 诱发儿童产生 ASD 症状。气机紊乱失调, 外邪深入, 邪留脏腑, 潜而待发, 为伏邪。加之外部环境不稳定则引动伏邪深入, 侵犯神机, 机体会在内外因素影响下产生一系列疾病。

综上, 遗传因素与环境因素干扰人体导致机体内环境平衡紊乱失调, 表现出感知功能障碍症状, 也是“气立孤危”与“神机化灭”互为因果、交互影响的病理过程。遗传因素使得患儿具有 ASD 易感性, 并在环境因素的作用下(包括妊娠期环境因素、产后环境因素以及人文环境因素), 两者共同作用导致神经发育异常, 进而出现 ASD 的临床表型。

2.3 “气立孤危”与“神机化灭”引起表观遗传失常的具体表现

表观遗传指在基因的 DNA 序列没有发生改变的情况下, 基因功能发生了可遗传的变化, 并最终导致了个体形态、性状发生改变。其通过 DNA 甲基化、组蛋白修饰和非编码 RNA 调控等作用机制调节 DNA 的转录和剪接过程, 从而影响转录起始和转录因子的结合^[21]。参与表观遗传基因组 DNA 的异常修饰导致表观遗传失常, 因此, 表观遗传贯穿 ASD 患儿隐匿发病与发病整个进程^[27]。

环境多为诱因出现在 ASD 发病过程, 而外界环境多以五窍为媒介沟通人体内外, 其中与目、口、鼻、耳关系最为紧密。肝气通于目, 目为心之使。《灵枢·大惑论》提出“五轮学说”, 将目的不同部位分属于五脏。五脏六腑之精气皆上注于目, 因而目与五脏六腑皆有密切联系。因此, 望目不仅在望神中有重要意义, 而且可以窥知五脏病变。ASD 患儿早期即开始表现出对有意义的社交刺激视觉注视缺乏或减少, 躲避眼神交流。研究表明, 最终诊断为 ASD 的患儿在 24 月龄时对于人眼部的注视时间仅为正常儿童的二分之一^[28]。有些患儿即使可以对话, 但面对面注视仍不正常, 这些都可以认为是肝失疏泄、升发不利的表现。正如《类证治裁》所言:“惊则神出于舍, 舍空液聚, 痰涎着于

包络之间, 神不得归”, 肝失疏泄则脾气不升, 木土不运易生痰阻, 水谷精微无法上输于脑, 脑窍失养则发为运动迟缓、反应迟钝等症。脾主运化, 水谷赖口摄入, 故“脾气通于口”。脾胃属土, 居中央。鼻居面中, 为清阳之气交会及一身血脉聚集之处, 因此鼻为脾胃之外候。鼻的功能是通行呼吸, 辨别香臭, 故脾胃功能的正常与否决定了嗅觉状况是否正常。口为饮食通道, 脏腑要冲, 脾开窍于口, 其华在唇, 手足阳明经环绕口唇, 故望口与唇的异常变化, 可以诊察脾与胃的病变。脾的功能正常, 则食欲旺盛, 口味调和。据统计有超 90% 的 ASD 儿童存在饮食问题, 如咀嚼无力, 喜软食、流食, 不喜咀嚼; 或喜温热饮食, 不喜冷食、水果、蔬菜; 或喜甜食等^[29]。ASD 儿童通常对味道、质地等刺激极端敏感, 并对特殊食物产生偏嗜习惯。ASD 患儿饮食不丰、偏嗜奇味则导致胃有所纳而脾不化。志意和则五脏和, 脾意不充亦会出现注意力涣散、神思不定、反应迟钝、闻而不应等症状。耳为肾之窍, 耳具有主持听觉、分辨五音的功能, 《灵枢·邪气脏腑病形》提到耳为“宗脉之所聚”, 所以耳与全身上下均有联系。幼儿对父母的呼唤声充耳不闻、叫名反应不敏感通常是家长较早发现的 ASD 表现之一。不应行为的出现多伴随认知功能异常, 而非由听力障碍等器质性诱因导致。因此, 五窍通达则神明智聪, 天人则交互合一。

总之, 外界环境的波动过大可引起“气立”的失衡, 导致气立孤危, 进而影响“神机”的正常运行。这种失衡可能导致表观遗传机制的紊乱, 进而影响 ASD 患儿的神经发育和行为表现。神机涣散紊乱, 五神脏气血运行失常, 五窍随之闭塞不通, 则出现 ASD 典型的“窍闭”“神昏”之象。表观遗传机制不仅丰富了神经发育障碍基因筛查和评估, 同时解释了临床中部分 ASD 患儿在出生时做基因检测中未发现异常, 确诊后检测却发现存在基因变异, 这也提示患儿的成长环境起着重要作用。

3 从“神机”与“气立”分析孤独症病机的意义

临床中 ASD 与全面发育迟缓两者都以语言少、发育慢为首诊主诉, 导致 ASD 错诊、漏诊而贻误病情。两者是完全不同的发病机制, 全面发育迟缓患儿的主要病因是“神机”失常, 而 ASD 具有“气立孤危”的独有特征, 具体表现为刻板行为、社交障碍等。因此, 治疗 ASD 需使“神机”“气立”相辅相成, 加速患儿的康复。

家庭和学校在 ASD 患儿康复进程中扮演更为重要的角色。家庭和学校要保持 ASD 患儿生活环境的稳态,避免因一些环境的骤变导致患儿产生应激情绪,加重病情。故如何加强对 ASD 患儿的干预力度,改善患儿的养育环境成为 ASD 康复过程中最为基础却又最为困难的环节。ASD 患儿本身的一些刻板行为、刻板印象维持时间并不长,但因这些行为导致的后果则会不断形成自我刺激和知觉强化,从而导致“神机”与“气立”交互影响加重 ASD 患儿的刻板行为。如果 ASD 先兆或诊断发现及时,即使改变不了个体 DNA 顺序和遗传易感性,依然可以通过改善养育环境去影响表观遗传从而降低 ASD 行为的表达。

4 小结

ASD 病因高度复杂,涉及基因突变、母体免疫激活和环境触发因素。遗传因素是 ASD 的主要原因,但是环境对于 ASD 的发病以及康复不可忽视,二者共同导致了表观遗传的失常。父母神机失调,两精搏而不合,则胎儿先天不足。髓不充脑,心不舍神则形神分离,出现“五不”行为。小儿少阳之气充盛,性属“纯阳”。ASD 患儿先天不足,肾精空虚,元阳不足。《素问·生气通天论篇》曰:“阳气者,精则养神,柔则养筋。”患儿阳气不足,则神失所主,机不循制,则对外环境的冷漠、无应答。筋失所养,活动不能自如则出现刻板运动、运动协调性差。“气立”作为机体内外环境交联的支点和核心,神机失去平衡,气机升降失调则脏腑气化失司,机体表现出以五窍为载体的出入失常症状。心、肺、脾不和则鼻不能知香臭、舌不能知五味,出现对味道的偏嗜;肝不和则目能不能辨;肾不和则耳不能闻五音,故五脏不和则五窍不通。五窍不通则天人分离,患儿与外界不能有效的双向沟通则出现社交、言语交流障碍。

从“神机”“气立”角度阐释 ASD 发病机制,认为“神机”与“气立”双向勾联才有气机的升降出入,人体一身之气才能转化正常。因此,在不断探寻 ASD 的候选基因群的同时,也要注意在基因不可改变的情况下,父母双方备孕条件以及后天的生长环境因素也会通过调控基因的表达从而影响患儿的神经发育。注重妊娠期的保健以及养育环境,配合补肾填精、健脑益智药物,早期筛查,早期干预,可大大缩短 ASD 患儿的康复疗程,提高康复效果。

参考文献

- [1]HIROTA T, KING BH. Autism spectrum disorder: a review [J]. JAMA, 2023, 329(2): 157-168.
- [2]五彩鹿孤独症研究院. 中国孤独症教育康复行业发展状况报告(IV) [M]. 北京:光明日报出版社, 2022: 50.
- [3]LORD C, BRUGHA TS, CHARMAN T, et al. Autism spectrum disorder [J]. Nat Rev Dis Primers, 2020, 6(1): 508-520.
- [4]MASINI E, LOI E, VEGA-BENEDETTI AF, et al. An overview of the main genetic, epigenetic and environmental factors involved in autism spectrum disorder focusing on synaptic activity [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(21): 8290.
- [5]陈津生. 神机气立学说述要 [J]. 上海中医药杂志, 1996(1): 2-5.
- [6]牛占和. 何谓“神机”、“气立”? [J]. 河南中医, 1981(6): 21-23, 41.
- [7]马源, 曲保利. 从三阴三阳气化理论探析气立与神机 [J]. 国医论坛, 2022, 37(1): 65-68.
- [8]TICK B, BOLTON P, HAPPÉ F, et al. Heritability of autism spectrum disorders: a meta-analysis of twin studies [J]. J Child Psychol Psychiatry, 2016, 57(5): 585-595.
- [9]WANG J, MA B, WANG J, et al. Global prevalence of autism spectrum disorder and its gastrointestinal symptoms: a systematic review and meta-analysis [J]. Front Psychiatry, 2022, 13: 963102. doi:10.3389/fpsy. 2022. 963102.
- [10]POURCAIN BST, HAWORTH CMA, DAVIS OSP, et al. Heritability and genome-wide analyses of problematic peer relationships during childhood and adolescence [J]. Hum Genet, 2015, 134(6): 539-551.
- [11]ROSENBERG RE, LAW JK, YENOKYAN G, et al. Characteristics and concordance of autism spectrum disorders among 277 twin pairs [J]. Arch Pediatr Adolesc Med, 2009, 163(10): 907-914.
- [12]DE LA TORRE-UBIETA L, WON H, STEIN JL, et al. Advancing the understanding of autism disease mechanisms through genetics [J]. Nat Med, 2016, 22(4): 345-361.
- [13]KRISHNAN A, ZHANG R, YAO V, et al. Genome-wide prediction and functional characterization of the genetic basis of autism spectrum disorder [J]. Nat Neurosci, 2016, 19(11): 1454-1462.
- [14]VORSTMAN JAS, PARR JR, MORENO-DE-LUCA D, et al. Autism genetics: opportunities and challenges for clinical translation [J]. Nat Rev Genet, 2017, 18(6): 362-376.
- [15]张弛, 张伟, 传鹏, 等. 马烈光教授论《黄帝内经》生

- 殖健康观 [J]. 成都中医药大学学报, 2022, 45(4): 67-70.
- [16] 孙娅男, 周子晴, 魏凤香. 儿童孤独症谱系障碍病因学研究进展 [J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(10): 1822-1826.
- [17] SANDIN S, SCHENDEL D, MAGNUSSON P, et al. Autism risk associated with parental age and with increasing difference in age between the parents [J]. Mol Psychiatry, 2016, 21(5): 693-700.
- [18] HAZLETT HC, GU H, MUNSELL BC, et al. Early brain development in infants at high risk for autism spectrum disorder [J]. Nature, 2017, 542(7641): 348-351.
- [19] SRIVASTAVA AK, WANG Y, HUANG R, et al. Human genome meeting 2016 : Houston, TX, USA. 28 February-2 March 2016 [J]. Hum Genomics, 2016, 10(Suppl 1): 12.
- [20] 陈润泽, 王玉平, 戚小红. 孤独症谱系障碍的环境危险因素研究进展 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2021, 38(12): 1124-1125.
- [21] TSENG CJ, MCDUGLE CJ, HOOKER JM, et al. Epigenetics of autism spectrum disorder: histone deacetylases [J]. Biol Psychiatry, 2022, 91(11): 922-933.
- [22] LYALL K, SCHMIDT RJ, HERTZ-PICCIOTTO I. Maternal lifestyle and environmental risk factors for autism spectrum disorders [J]. Int J Epidemiol, 2014, 43(2): 443-464.
- [23] SCHMIDT RJ, TANCREDI DJ, OZONOFF S, et al. Maternal periconceptional folic acid intake and risk of autism spectrum disorders and developmental delay in the CHARGE (CHildhood Autism Risks from Genetics and Environment) case-control study [J]. Am J Clin Nutr, 2012, 96(1): 80-89.
- [24] 徐瑞阳, 康贝贝, 徐磊, 等. 应激反应与孤独症谱系障碍联系的研究 [J]. 中国康复, 2023, 38(3): 188-192.
- [25] 李谷秀. 浅析自闭症儿童在课堂上出现问题行为的原因 [J]. 黑河教育, 2016, 23(9): 67-68.
- [26] 郑晓红. 《黄帝内经》五运六气气化理论与天人合一 [J]. 中医杂志, 2019, 60(12): 1008-1014.
- [27] STATHOPOULOS S, GAUJOUX R, LINDEQUE Z, et al. DNA methylation associated with mitochondrial dysfunction in a South African autism spectrum disorder cohort [J]. Autism Res, 2020, 13(7): 1079-1093.
- [28] JONES W, KLIN A. Attention to eyes is present but in decline in 2-6-month-old infants later diagnosed with autism [J]. Nature, 2013, 504(7480): 427-431.
- [29] SHARP WG, BERRY RC, MCCracken C, et al. Feeding problems and nutrient intake in children with autism spectrum disorders: a meta-analysis and comprehensive review of the literature [J]. J Autism Dev Disord, 2013, 43(9): 2159-2173.

Discussion on Disease Mechanism of Autism Spectrum Disorders from the Concepts of “Vital Activity” and “Qi Configuration”

LIANG Lyuyuan¹, DANG Weili², SU Jiexin¹, REN Lingjia¹, CAO Jialei¹, WEI Bingqi¹, MA Bingxiang², KONG Yamin²

1. School of Pediatrics, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou, 450046; 2. First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine

ABSTRACT This paper explored the disease mechanism of autism spectrum disorders (ASD) from the perspectives of “vital activity” and “qi configuration”, and it is believed that “vital activity” represents the internal regulatory mechanisms of the human body, while “qi configuration” represents the ability of the body to communicate and adapt to the external environment. Abnormal genetic factors lead to the extinction of vital activity in children with ASD, resulting in increased susceptibility to ASD. Environmental instability leads to the solitary qi configuration in ASD, triggering and exacerbating the manifestations of ASD on the basis of genetic susceptibility. In addition, epigenetic mechanisms also play an important role in the pathogenesis of ASD. Imbalances in vital activity and disruptions in qi configuration result in failure in qi transformation of zang-fu organs, with abnormal symptoms manifested through the five orifices. It is proposed that the treatment of ASD should aim to achieve a harmonious interaction between “vital activity” and “qi configuration” to accelerate the recovery of affected children.

Keywords autism spectrum disorders; vital activity; qi configuration; children

(收稿日期: 2023-06-29; 修回日期: 2023-10-30)

[编辑: 叶晨]