

多维微环境失调视角下的孤独症谱系障碍研究：从致病网络到精准干预

黄雪竹, 徐磊, 周丽, 周波, 黄美琳*

西南康复医院发育行为科, 四川 成都

收稿日期: 2026年7月13日; 录用日期: 2026年8月6日; 发布日期: 2026年8月17日

摘要

孤独症谱系障碍(ASD)是一组以社交沟通障碍和重复刻板行为为核心特征的神经发育疾病, 全球患病率已超过1%, 美国CDC最新数据达1/31, 成为重大公共卫生议题。ASD的病因学呈现高度异质性, 传统还原论思路难以解释其复杂的发病机制。近年来, 研究揭示ASD的发病是一个由遗传易感性、免疫失调、表观遗传修饰、突触可塑性异常、肠脑轴紊乱等多维因素动态交织构成的致病网络。本文系统整合ASD流行病学趋势、多维发病机制及诊疗技术创新, 重点评述“微环境失调”这一整合性理论框架——该框架将免疫失衡、表观遗传调控、突触功能异常与肠脑轴交互纳入统一视角, 强调早期生命阶段遗传风险与环境暴露的交叉对话如何通过神经-免疫-肠道信号回路持续影响神经发育。在诊疗层面, 多模态脑影像标志物、基于机器学习的预测模型以及靶向“社会脑”环路的精准神经调控正推动ASD诊疗从经验化走向个体化。本文提出“微环境解析-亚型分层-靶向干预”三位一体的未来研究框架, 为ASD的精准医学研究提供理论参考。

关键词

孤独症谱系障碍, 微环境失调, 肠脑轴, 神经影像标志物, 精准神经调控

Research on Autism Spectrum Disorder from the Perspective of Multidimensional Microenvironmental Dysregulation: From Pathogenic Networks to Precision Intervention

Xuezhu Huang, Lei Xu, Li Zhou, Bo Zhou, Meilin Huang*

*通讯作者。

文章引用: 黄雪竹, 徐磊, 周丽, 周波, 黄美琳. 多维微环境失调视角下的孤独症谱系障碍研究: 从致病网络到精准干预[J]. 临床医学进展, 2026, 16(8): 1281-1292. DOI: 10.12677/acm.2026.1682904

Abstract

Autism spectrum disorder (ASD) is a group of neurodevelopmental conditions characterized by core features of social communication deficits and restricted repetitive behaviors. With a global prevalence exceeding 1% and the latest CDC estimate reaching 1 in 31 children in the United States, ASD has become a major public health concern. The etiology of ASD exhibits remarkable heterogeneity, and traditional reductionist approaches have proven insufficient to explain its complex pathogenesis. Recent research has revealed that ASD arises from a dynamic pathogenic network involving genetic susceptibility, immune dysregulation, epigenetic modifications, synaptic plasticity abnormalities, and gut-brain axis disturbances. This review systematically synthesizes epidemiological trends, multidimensional pathogenic mechanisms, and diagnostic and therapeutic innovations in ASD. Particular emphasis is placed on the “microenvironment dysregulation” framework—an integrative theoretical model that unifies immune imbalance, epigenetic regulation, synaptic dysfunction, and gut-brain interactions, emphasizing how the cross-talk between genetic risk and environmental exposures during early life shapes neurodevelopment through neural-immune-gut signaling circuits. On the diagnostic and therapeutic front, multimodal neuroimaging biomarkers, machine learning-based predictive models, and precision neuromodulation targeting the “social brain” circuitry are driving ASD toward individualized approaches. This review proposes a three-tiered future research framework—“microenvironment characterization—subtype stratification—targeted intervention”—to inform precision medicine research in ASD.

Keywords

Autism Spectrum Disorder, Microenvironment Dysregulation, Gut-Brain Axis, Neuroimaging Biomarkers, Precision Neuromodulation

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

孤独症谱系障碍(Autism Spectrum Disorder, ASD)自 Leo Kanner 于 1943 年临床描述以来,经历了从“罕见疾病”到“全球公共卫生议题”的认知转变[1] [2]。ASD 以社交沟通障碍、兴趣狭窄和重复刻板行为为核心特征,常合并智力障碍、癫痫、胃肠道症状、睡眠障碍及焦虑抑郁等共病[3] [4],严重影响患儿的适应能力,也为家庭和社会带来沉重负担。

据全球系统综述估计,ASD 患病率约为 1.3%~2% [5]。美国 CDC 监测数据显示,8 岁儿童中 ASD 患病率从 2000 年的 1/150 攀升至近期的 1/36 [6]。在中国,基于学校与社区的 6~12 岁儿童研究报告患病率约为 0.7% [7],这一差异主要归因于筛查工具、诊断意识与服务可及性的不同[8]。ASD 在男性中的患病率约为女性的 3~4 倍[6],这一性别差异的生物学基础仍是研究热点[9]。

ASD 研究的核心困境在于其异质性——临床表现千差万别,病因学层面同样呈现多通路、多尺度的复杂图景。大规模基因组研究已鉴定出数百个高置信度 ASD 风险基因,包括编码突触蛋白的 SHANK3、

NRXN1、CNTNAP2, 染色质重塑因子 CHD8、ARID1B, 以及参与神经发育的转录调控因子[10][11]。然而, 约 20% 的 ASD 病例可检出遗传突变, 但任一单基因突变占比均不超过 1% [12]。传统研究试图寻找单一的“罪魁祸首”, 但数十年积累的证据表明, ASD 更可能是一个由遗传易感、免疫失调、表观遗传改变、突触功能异常与肠脑轴交互等多维因素动态交织构成的“致病网络”[13]。

近期提出的“微环境失调”整合模型为理解 ASD 的发病机制提供了新的理论框架[14]。该模型认为, ASD 并非某一单一路径异常所致, 而是中枢神经系统与周围系统微环境稳态被打破的结果: 早期免疫挑战与遗传风险交互作用, 通过表观遗传编程和神经-免疫信号传导, 下游影响小胶质细胞状态与突触发育, 并可能被肠脑反馈回路强化[15][16]。这一视角的转换要求研究范式从单一通路走向系统整合。

在诊疗层面, ASD 至今缺乏针对核心症状的特效药物, 主要依赖行为干预。但近年来突破性进展——包括个体化精准神经调控技术证实大龄 ASD 大脑仍具可塑性[17]、多中心随机对照试验验证了经颅磁刺激对儿童 ASD 社交障碍的改善效果[18]、以及肠道微生态干预在动物模型和临床中的成功探索——正在重塑临床图景[19]。本文将从流行病学趋势、致病机制整合、精准诊断技术与治疗创新四个维度, 系统梳理 ASD 研究的最新进展, 并提出未来整合研究方向。

2. 研究方法

2.1. 文献检索策略

本研究采用系统综述方法, 对 ASD 领域的文献进行全面检索与整合分析。检索数据库包括 PubMed/MEDLINE、Web of Science、Scopus 和中国知网(CNKI), 检索时间跨度为 2000 年 1 月至 2026 年 6 月。英文检索词包括: “autism spectrum disorder” OR “ASD” AND (“etiology” OR “pathogenesis” OR “genetics” OR “immune” OR “gut-brain axis” OR “biomarkers” OR “neuroimaging” OR “neuromodulation” OR “treatment”)。中文检索词包括: “孤独症谱系障碍”或“自闭症”与“病因”或“发病机制”或“遗传”或“免疫”或“肠脑轴”或“生物标志物”或“影像”或“治疗”[20]。

2.2. 纳入与排除标准

纳入标准: (1) 研究主题涉及 ASD 的病因机制、诊断技术或治疗干预; (2) 发表于同行评议期刊; (3) 研究设计包括随机对照试验、队列研究、病例对照研究、系统综述或 meta 分析; (4) 以中文或英文发表。

排除标准: (1) 非原创研究或非系统综述的评论性文章; (2) 样本量过小(动物研究 $n < 5$, 临床研究 $n < 10$); (3) 研究方法描述不清晰; (4) 与 ASD 核心主题相关性较弱[20]。

2.3. 数据提取与整合

由两名研究者独立提取数据, 包括: 第一作者、发表年份、研究设计、样本特征、主要发现及局限性。争议通过讨论或第三名研究者裁定解决。鉴于 ASD 研究的异质性, 本研究采用叙述性整合方法, 将证据按主题分类(遗传机制、免疫炎症、肠脑轴、影像标志物、治疗干预等), 并依据“微环境失调”框架进行组织[14]。

3. 研究结果

3.1. 流行病学特征

3.1.1. 患病率趋势

ASD 患病率的上升轨迹是当代医学的独特案例。美国孤独症与发育障碍监测(Autism and Developmental Disabilities Monitoring, ADDM)网络监测数据显示患病率呈阶梯式跃升: 2000 年约 1/150, 2006 年约

1/110, 2008 年约 1/88, 而 2023 年报告已达 1/36 [6]。全球 meta 分析显示患病率约为 1.3%~2% [5], 表明全球相当比例的人口符合现行诊断标准。Rajabi 等[8]指出, ASD 患病率的显著增加反映了诊断标准扩展、筛查工具普及与环境风险因素变化的综合效应。

这一增长的原因复杂。一方面, DSM-5 诊断标准将亚型统一为“谱系”概念, 扩大了诊断边界[3] [21]; 另一方面, 筛查工具的普及和公众意识提高使既往被忽视的轻症病例得以识别[12]。然而, 仅用“诊断性偏移”难以完全解释增长幅度, 提示环境风险因素的真实效应值得关注[13]。

3.1.2. 性别差异与共病

ASD 在男性中的患病率约为女性的 3~4 倍[6]。Burrows 等[9]在 JAMA Network Open 发表的婴儿同胞研究联盟(Baby Siblings Research Consortium)大规模分析发现, ASD 症状的性别相关测量偏差可能是导致男性诊断率高于女性的部分原因, 提示需重新审视性别差异的生物学基础。

ASD 极少孤立存在。基于浙江大学医学院附属儿童医院 1656 例 ASD 患儿的研究显示, 86.78% 的患儿存在适应行为异常, 43.90% 存在轻度及以上损害, 各能区发育商数均落后于同龄儿童, 其中语言领域落后最为显著[22]。共病方面, 约 30%~40% 合并智力障碍, 癫痫患病率显著高于一般人群, 同时胃肠道症状、睡眠障碍、焦虑抑郁等问题普遍存在[8] [23]。

3.2. 遗传架构：从罕见突变到多基因风险

3.2.1. 遗传度与遗传异质性

ASD 的遗传度估计在 0.64~0.91 之间, 双生子研究显示同卵双生子一致率可达 80%~90% [12]。然而, ASD 患者表现出显著的遗传异质性, 约 20% 的病例可检出遗传突变, 但任一单基因突变占比均不超过 1% [11]。

大规模基因组研究已鉴定出数百个高置信度 ASD 风险基因。Pruitt 等[10]在 Annals of Neurology 的综述中指出, 这些基因的生物学功能开始汇聚于共同的分子、细胞和环路层面, 神经发生与兴奋-抑制神经元发育已成为生物学汇聚的关键节点。遗传定义的综合征如脆性 X 综合征、Rett 综合征、结节性硬化症等仅占 ASD 病例的 1%~2%, 绝大多数 ASD 为非综合征型, 与约 100 个基因的突变累积效应相关[24] [25]。

3.2.2. 罕见突变与常见变异

全基因组研究揭示, ASD 的遗传风险由两类变异共同构成。

罕见突变(rare mutations)方面, 约 3% 的 ASD 病例可归因于罕见遗传突变或新生突变(de novo mutation), 包括拷贝数变异(CNV)。最具代表性的基因包括 SHANK3 (突触支架蛋白, 1%~2% 的 ASD 患者存在该基因突变)、NRXN1 (突触黏附分子)、FOXP2 (语言相关转录因子)及 CHD8 (染色质重塑因子) [12] [26] [27]。Dwivedi 等[27]指出, 基因编辑和 iPSC 来源的脑类器官技术正在推动对这些罕见突变功能后果的精确解析。

常见变异(common variants)方面, 相关基因包括 GRIN2B (编码 NMDA 受体 NR2B 亚基)、OXTR (催产素受体基因)、AVPR1A (精氨酸加压素受体 1A 基因)。值得注意的是, 同一基因的不同突变方向可能导致相反的功能效应[12]。

Naveed 等[28]通过基因网络分析发现, Asperger 综合征(Asperger syndrome, AS)与典型 ASD 在遗传网络上存在显著差异, 支持 AS 作为 ASD 一个独特亚型的观点。研究发现 AS 相关差异表达基因主要富集于核小体组装和染色质沉默通路, 而典型 ASD 则涉及更广泛的神经发育相关通路。

3.2.3. 多组学整合揭示跨组织调控机制

近期多组学整合研究通过全基因组 meta 分析及脑组织 eQTL、mQTL 数据的系统整合, 鉴定出

rs2735307、rs989134 等具有多维显著关联的新位点。这些位点通过参与肠道菌群调控、T 细胞受体信号激活、中性粒细胞胞外陷阱形成等免疫通路，以及顺式调控神经发育基因(HMG1、H3C9P)表达，或协同影响表观遗传甲基化修饰来调控 BRWD1 和 ABT1 的表达，形成跨组织的调节效应[29]。

研究还发现，与 ASD 相关的遗传变异在脑组织和外周血的甲基化调控位点显著富集，且共同富集于免疫相关通路。这为 ASD 作为“系统性疾病”的跨组织致病特征提供了遗传学证据[29]。

3.3. 免疫 - 炎症与表观遗传：微环境失调的核心枢纽

3.3.1. 免疫细胞与 ASD 的因果关联

Fang 等[15]在 BMC Psychiatry 发表的双向孟德尔随机化研究，利用免疫细胞特征的全基因组关联分析数据，系统评估了免疫表型与 ASD 之间的潜在因果关系。研究发现 26 种免疫表型与 ASD 存在潜在因果关联，meta 分析进一步支持了免疫表型与 ASD 之间的因果关系。然而，反向孟德尔随机化分析显示，ASD 对免疫表型的影响不显著(OR = 0.87, 95% CI: 0.73~1.03, P = 0.09; OR = 0.91, 95% CI: 0.81~1.01, P = 0.08)，提示免疫异常可能是 ASD 的驱动因素而非下游后果[15]。

Long 等[16]在 Frontiers in Immunology 发表的另一项双向孟德尔随机化研究，评估了 91 种循环炎症因子与 ASD 的因果关系。正向 MR 分析结果表明，碘基转移酶 1A1、自然杀伤细胞受体 2B4、T 细胞表面糖蛋白 CD5、Fms 相关酪氨酸激酶 3 配体和肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体水平与 ASD 发生风险正相关，而白细胞介素-7、白细胞介素-2 受体亚基 β 和白细胞介素-2 水平与 ASD 发生风险负相关。此外，基质金属蛋白酶-10、caspase 8、肿瘤坏死因子相关激活诱导细胞因子和 C-C 基序趋化因子 19 被确定为 ASD 的下游结果[16]。这些发现为 ASD-免疫轴提供了因果证据，并鉴定了潜在的生物标志物。

3.3.2. 小胶质细胞功能障碍

小胶质细胞作为大脑的常驻免疫细胞，在 ASD 发病机制中备受关注。北京大学魏雅楠、刘佳佳与杰团队发表于 Nature Communications 的研究系统阐明了 MLL5 单倍剂量不足通过 TREM2-SGK3-GSK3 β 信号通路损害小胶质细胞吞噬功能的分子机制[30]。

研究团队利用 Mll5 单倍剂量不足小鼠模型发现，雄性小鼠表现出社交新奇偏好缺失、重复刻板行为及抑郁样行为。海马齿状回区小胶质细胞呈高度分支化的静息样状态，吞噬标志物 CD68 表达下降，突触蛋白 VGLUT1、HOMER1 和树突棘密度升高，神经元微小兴奋性突触后电流频率增加——提示突触修剪障碍导致的兴奋 - 抑制失衡[30]。

转录组及分子机制研究表明，MLL5 通过表观遗传调控 TREM2-SGK3-GSK3 β 信号轴，Mll5 缺陷导致 TREM2 和 SGK3 表达下降，GSK3 β 过度活化，同时小胶质细胞糖酵解和线粒体呼吸功能受损。利用 ASD 患者诱导多能干细胞分化的小胶质细胞同样验证了 MLL5 表达降低和吞噬功能缺陷[30]。

3.3.3. 表观遗传调控

表观遗传调控是连接早期免疫损伤与持久神经改变的桥梁。DNA CpG 甲基化、组蛋白修饰和非编码 RNA 均被证实参与调控神经发育相关基因的表达[8]。OXTR 基因的表观遗传修饰不仅与 ASD 社交特质相关，还与心智化网络、奖赏回路及显著性注意网络的功能连接相关[12]。AVPR1A 的低甲基化与共同注意力能力相关，提示其可作为 ASD 的潜在生物标志物[12]。

值得关注的是，南京医科大学刘星吟团队在 Molecular Psychiatry 发表的研究揭示了肠道菌群代谢物通过组蛋白苯甲酰化修饰改善 ASD 样行为的新机制。研究发现，植物乳杆菌产生的苯甲酸钠通过增强星形胶质细胞 Cxcl16 基因增强子区域的 H3K27bz 富集，促进其转录激活，减少谷氨酸诱导的神经毒性，从而改善母体免疫激活模型子代小鼠的社交缺陷[31]。该研究明确了肠道菌群代谢物通过“代谢 - 表观

遗传”协同调控肠脑轴影响 ASD 的核心介导地位[31]。

3.3.4. 神经营养因子与突触可塑性

神经营养因子在 ASD 发病中也扮演重要角色。Suprunowicz 等[32]系统综述指出, ASD 患者血清中脑源性神经营养因子(BDNF)和神经生长因子(NGF)水平升高, 而神经营养因子-3 (NT-3)和神经营养因子-4/5 (NT-4/5)水平未见改变。BDNF-TrkB 通路异常可能参与 ASD 的病理过程。神经营养因子通过调节突触可塑性, 影响感觉皮层信号传递效率, 这为感觉处理障碍的病理生理提供了分子解释[32]。

3.4. 肠脑轴: 从关联到因果的新证据

3.4.1. 单细胞分辨率下的肠脑轴图谱

中国科学院动物研究所赵方庆团队在 *Cell Genomics* 发表的研究在单细胞分辨率下系统性揭示了 ASD 高风险基因 *Chd8* 缺陷对大脑与肠道多个发育阶段的影响[14]。

研究团队利用单细胞转录组测序技术, 对 *Chd8*^{+/-}小鼠和野生型小鼠从胚胎期(E14.5)到成年期(P60)的大脑和肠道组织进行了跨发育阶段的动态解析, 构建了超过 46 万个细胞的精细图谱。研究发现: *Chd8* 单倍体不足导致胚胎期放射状胶质前体细胞和兴奋性神经元前体分化滞后, 且成年期大脑中小胶质细胞异常激活, 引发神经炎症和凋亡通路上调; *Chd8* 缺陷小鼠肠道中 T、B 淋巴细胞分化紊乱, 免疫球蛋白 IgA 水平显著降低, 同时肠道上皮细胞过度增殖, 微绒毛长度增加约 27%, 提示肠道屏障功能异常[14]。

3.4.2. 肠道特异性机制与益生菌干预

为明确肠道特异性机制, 团队构建了肠道上皮细胞 *Chd8* 条件性敲除(*Chd8* Δ IEC)小鼠。结果显示, 这些小鼠虽保有基础社交能力, 却丧失了对新社交对象的探索兴趣, 且大脑皮层中谷氨酸/GABA 平衡失调——这一现象与经典 ASD 模型高度一致。令人惊讶的是, 肠道上皮细胞的 *Chd8* 缺陷并未显著改变全身免疫细胞比例, 却直接导致肠道结构异常, 表明肠道局部微环境变化可能通过肠脑轴远程调控神经功能(Ji *et al.*, 2025)。

基于这一发现, 团队筛选出源自 *Chd8* 缺陷小鼠肠道的鼠李糖乳杆菌(*Lactobacillus murinus*)进行干预。持续一个月的益生菌治疗后, *Chd8* Δ IEC 小鼠的社交新奇性缺陷显著改善, 且伴随 *Drd2* 阳性神经元比例升高、突触可塑性相关通路(如 *Gria2* 和 *Snap25*)的恢复[14]。

Park [33]发表的最新研究进一步揭示了肠道菌群-免疫-脑轴的完整通路。研究团队利用无菌 BTBR 小鼠模型发现, 肠道菌群的缺失可显著改善 ASD 相关行为, 降低脑中炎症性 CD4⁺ T 细胞数量。CD4⁺ T 细胞耗竭可减轻神经炎症和 ASD 行为, 提示存在“肠道-免疫-脑”轴通路。研究还鉴定出多种微生物和代谢调节因子, 特别是与谷氨酸/GABA 比率和 3-羟基戊二酸相关的因子[33]。

Davoody 等[19]在母体分离大鼠模型中发现, 罗伊氏乳杆菌可显著改善社交行为和减少重复行为。免疫组化分析显示, 治疗组下丘脑室旁核催产素表达恢复正常, 内侧前额叶皮质的边缘下区和前扣带回体积分和神经元数量也得到恢复, 提示罗伊氏乳杆菌通过催产素依赖性途径调节脑结构和功能[19]。

3.4.3. 髓鞘化与少突胶质细胞谱系

髓鞘化缺陷是 ASD 病理生理的新兴研究方向。研究表明, 少突胶质细胞(OL)谱系在整个生命周期中持续增殖, 髓鞘化贯穿一生, 这与 ASD 的诊断时间窗重叠。单核 RNA 测序发现特发性 ASD 病例死后脑样本中差异表达基因在 OL 中富集, 细胞去卷积分析预测 OL 比例降低[34]。

神经影像学研究发现单基因突变 ASD 患者存在白质发育延迟, 涉及 *ADNP*、*ADSL*、*ARID1B*、*BRAF*、*CREBBP*、*DLG4*、*EHMT1*、*FOXG1*、*GRIN1*、*MEF2C*、*POGZ*、*UBE3A*、*FMR1*、*TCF4* 等基因。若干促髓鞘化合物已在多发性硬化临床试验中, 并在 ASD 小鼠模型中展现出行为挽救效果[34]。

3.5. 精准诊疗技术创新

3.5.1. 社会功能的层级化结构

北京大学臧寅垠课题组在 *Nature Human Behaviour* 发表的研究系统梳理了 1990 年至 2025 年间发表的 2622 项孤独症行为研究, 纳入来自 32 个国家的 94,114 名孤独症个体和 172,847 名典型发展个体, 覆盖社会动机、社会注意、模仿、情绪识别、共情、理论心理、社交沟通等 22 个社会功能成分[35]。

研究发现, 孤独症社会功能差异呈现出系统性的层级化组织。22 个社会功能成分可归纳为五个核心功能域: 运动域、情绪域、推理域、动机域以及复杂技能域。元分析显示, 孤独症群体与典型发展群体在总体社会功能上存在显著差异。更重要的是, 孤独症群体中不同社会功能域之间的相互依赖关系更强, 并呈现出更符合层级串联关系的组织模式[35]。

从发展角度看, 现有文献中最早被观察到的群体差异出现在社会动机相关功能, 约为 6 个月; 随后依次是运动相关功能、情绪相关功能和社会推理相关功能。随着年龄增长, 孤独症个体在多数社会功能上的差异可能进一步扩大, 但部分功能也会因经验学习和补偿性策略而有所改善[35]。

3.5.2. 脑影像辅助诊断与个体化 TMS

融合多模态脑影像数据, 构建具有发育特异性的个体化脑影像指标, 可提高 ASD 诊断和分类的准确性; 基于功能磁共振获得的功能连接引导可实现个体化 TMS 干预[36]。

右颞顶交界区是 ASD 神经调控的重要靶点。随机对照研究发现, 常规康复基础上联合右颞顶交界区靶向低频重复经颅磁刺激干预, 虽未显著改善核心社交缺陷, 但可有效缓解重复刻板行为(RBS-R 总分降低, $P < 0.05$)。其作用可能与调节右侧感觉运动皮层(C4/P4) θ 频段的激活有关[37]。

3.5.3. 精准神经调控的临床突破

昌平实验室刘河生教授团队联合多家单位在 *Molecular Psychiatry* 发表的双盲随机对照试验, 证实个体化精准无创神经调控对大龄及重度孤独症人群的显著疗效(Liu *et al.*, 2026)。研究创新性地采用个体化脑功能区划分技术(pBFS), 精准标定各个受试者的额顶控制网络(FPN)位点, 在 12 周的疗程中利用加速间歇性爆发式磁刺激(iTBS)进行干预。结果显示, 真刺激组在社交情感维度(ADOS-2 Social Affect)的应答率达到 55%, 显著高于假刺激组的 29%, 核心症状有所改善。在重度孤独症亚组中, 真刺激组的语言功能也明显提升[17]。这一研究表明, 大龄孤独症人士的大脑仍具神经可塑性, 一定程度上打破了大龄孤独症干预无效的传统认知。

与此同时, 上海交通大学医学院附属新华医院李斐教授团队在 *The BMJ* 发表的多中心随机对照试验纳入 200 名 4~10 岁智商 ≥ 50 的 ASD 患儿, 随机接受为期 5 天(10 次/天)的加速型连续 θ 脉冲刺激(a-cTBS)或假刺激(Tan *et al.*, 2026)。结果显示, 与假刺激组相比, a-cTBS 组在干预后及 1 个月随访时, 社交反应量表评分均显著降低(分别降低 6.25 分和 6.17 分), 提示社交沟通障碍显著改善, 同时语言能力也显著提升。该研究发现初级运动皮层可能是导致自闭症社交沟通障碍的新靶区, 形成了“短时程、高频次”的 5 天干预方案[18]。

3.5.4. 非药物治疗与干预

基于行为学的干预仍是 ASD 治疗的基础。音乐治疗能够提升 ASD 儿童的总体治疗效果($SMD = -0.30$, 95% CI $-0.55 \sim -0.04$, $P = 0.02$), 尤其在语言功能($MD = -2.09$, 95% CI $-2.89 \sim -1.30$, $P < 0.001$)和躯体行为改善($SMD = -0.27$, 95% CI $-0.53 \sim -0.01$, $P = 0.040$)方面效果显著[38]。

Kalvin 等[39]研究发现, ASD 合并焦虑症儿童中攻击行为与社会适应功能显著相关, 提示情绪调节在 ASD 干预中的重要性。此外, Duan 等[40]的研究表明, 抑郁症状可预测 ASD 儿童和青少年较低的社

会适应功能,进一步强调了心理健康管理在 ASD 综合干预中的关键作用。

3.5.5. 靶向干预的临床前证据

GSK3 β 抑制剂氯化锂在 Mll5 单倍剂量不足小鼠模型中展现出前景:可显著改善小鼠的重复理毛行为、埋珠行为及社交新奇偏好,并恢复小胶质细胞形态、CD68 表达及神经元微小兴奋性突触后电流频率[30]。这一发现提示靶向 GSK3 β 信号通路的药物可能作为 ASD 的潜在治疗策略。

AAV 介导的基因替代疗法在动物模型中取得进展。Csnk2b 单倍剂量不足小鼠模型表现出 ASD 样社交认知缺陷、焦虑、自发性癫痫及皮层抑制受损。新生儿期脑内 AAV 介导的 CSNK2B 基因替代治疗可恢复皮层/海马结构、正常化神经元数量、延长生存期,并改善癫痫和 ASD 样行为。治疗还纠正了可直接用于临床试验的定量 EEG 特征——theta 和 gamma 波段功率正常化,跨区一致性和 gamma 波段有效连接恢复[41]。

3.5.6. 临床前模型的多样化

Dwivedi 等[27]在 Neuroscience 系统综述了 ASD 临床前模型的发展历程。啮齿动物模型是目前最常用的模型,但小型生物如斑马鱼和果蝇正日益受到重视。新兴工具如脑类器官、iPSC 模型和多组学技术使得对 ASD 汇聚机制的药物发现成为可能[27]。脑类器官模型可捕获人类特异的神经发育过程(如皮层扩张和神经前体细胞多样性),弥补动物模型在模拟人类特异性神经发育过程方面的局限性[27]。

4. 讨论

4.1. 微环境失调:整合框架的理论价值与局限

本综述系统梳理的证据表明,ASD 的发病机制无法通过单一通路解释。“微环境失调”模型提供了一个整合性框架[14]:在易感个体中,早期生命阶段的免疫挑战与遗传风险交互,塑造表观遗传程序与神经-免疫信号,下游影响小胶质细胞状态与突触发育,并可能被肠脑反馈回路强化[15][16]。

这一框架的理论价值在于:(1)它解释了遗传异质性如何导致表型趋同——不同风险基因(如 MLL5、CHD8、SCN2A)可能通过共同的微环境通路(突触修剪缺陷、兴奋-抑制失衡、神经炎症)发挥作用[14][30];(2)它为生物标志物的开发提供了理论依据——中枢和外周微环境的变化可通过体液(细胞因子、代谢物、miRNA)和神经影像(静息态功能连接)进行监测;(3)它为多靶点联合干预提供了理论基础——同时靶向免疫通路、肠道微生态和神经环路可能产生协同效应。

然而,该框架也存在局限:(1)“微环境”的边界尚不清晰——中枢与周围微环境如何精确交互仍需单细胞水平的多组学研究[14];(2)孟德尔随机化研究虽提供了因果证据,但因果关系有待纵向队列验证[15][16];(3)亚型特异性尚需细化——不同遗传背景的 ASD 个体在微环境失调的具体模式上可能存在显著差异[28]。

4.2. 免疫-炎症轴:从观察到因果

孟德尔随机化研究为免疫异常在 ASD 中的因果作用提供了新的证据。Fang 等[15]鉴定了 26 种与 ASD 存在潜在因果关联的免疫表型,Long 等[16]则聚焦于 91 种循环炎症因子,发现 IL-7、IL-2 等因子与 ASD 风险负相关,而 TNF 相关因子与 ASD 风险正相关。这些发现扩展了我们对 ASD-免疫轴的理解,提示特定的免疫细胞亚群和炎症因子可能作为 ASD 的早期生物标志物和治疗靶点。

值得注意的是,反向 MR 分析表明 ASD 对免疫表型的影响不显著[15],这提示免疫异常可能是 ASD 的驱动因素而非下游后果。这一发现对于理解 ASD 的发病时序具有重要启示——免疫失调可能发生在神经发育异常之前或与之并行,而非继发于行为异常。

4.3. 肠脑轴：从关联到因果的多层次证据

肠脑轴研究在近年来从相关性研究发展到因果机制验证，取得了突破性进展。Park [33]发表的研究通过无菌 BTBR 小鼠模型，直接证明了肠道菌群对 ASD 行为的因果作用——无菌状态可显著改善 ASD 相关行为[33]。这为肠道微生态干预提供了最强有力的实验依据。

Li 等[31]的研究进一步阐明了具体的分子通路——植物乳杆菌产生的苯甲酸钠通过组蛋白苯甲酰化修饰调控星形胶质细胞功能，改善 ASD 样行为。这是将肠道菌群代谢物与脑内表观遗传修饰直接联系起来的研究，揭示了“肠道代谢物 - 表观遗传 - 神经功能”的新型调控轴。Davoody 等[19]的研究则聚焦于催产素通路，发现罗伊氏乳杆菌可通过恢复下丘脑室旁核催产素表达，改善母体分离模型大鼠的 ASD 样行为。

4.4. 神经调控治疗：突破窗口期限制

两项高质量的随机对照试验——刘河生团队针对大龄 ASD 的 iTBS 研究[17]和李斐团队针对儿童 ASD 的 a-cTBS 研究[18]——共同证实了神经调控在改善 ASD 核心症状方面的有效性。理论上，它证伪了“错过 0~6 岁窗口期即干预无效”的传统观点，表明 ASD 大脑在发育后期仍保留可塑性储备[17]。实践中，它提供了非药物干预的高质量循证依据，特别是“短时程、高频次”的治疗方案具有较好的可行性和依从性[18]。

然而，神经调控的推广仍面临挑战：(1) 个体化靶点定位依赖于 fMRI 等设备，可及性有限；(2) 应答率约为 55%，仍有相当比例的患者无效[17]；(3) 最佳刺激参数尚需进一步优化；(4) 长期疗效和机制尚待进一步研究。

4.5. 研究局限与未来方向

本综述存在以下局限：(1) 由于 ASD 研究的异质性，难以进行定量 meta 分析；(2) 部分证据来自预印本，尚未经同行评议；(3) 中文文献的覆盖可能不完全。

未来研究应重点关注以下方向。

第一，多组学整合与因果推断。需要基于大规模纵向队列的系统生物学研究，在单细胞分辨率下刻画中枢与外周微环境在发育各阶段的动态变化。孟德尔随机化等方法已初步揭示因果关系[15][16]，但仍需多模态数据的整合验证。

第二，亚型分类与生物标志物开发。将行为评估、多模态脑影像、体液标志物与遗传风险评估整合为临床可操作的亚型分类系统。免疫细胞特征[15]和炎症因子谱[16]是有前景的候选标志物。

第三，个体化靶向干预。根据亚型生物学基础匹配差异化干预——对免疫炎症为主的亚型(如 MLL5 相关)评估 GSK3 β 抑制剂[30]；对存在特定环路异常的亚型实施个体化神经调控[17][18]；对肠道微生态失调为主的亚型考虑益生菌干预[19]。

5. 结论

本文系统综述了孤独症谱系障碍的流行病学特征、多维致病机制和精准诊疗进展，得出以下主要结论。

第一，ASD 的患病率持续上升，全球约 1% 的人口符合诊断标准[5][6]，已成为重大公共卫生议题。ASD 的发病机制不是单一通路异常，而是遗传易感性、免疫失调、表观遗传修饰、突触可塑性异常与肠脑轴交互等多维因素动态交织构成的“微环境失调”网络[13][14]。孟德尔随机化研究为免疫异常在 ASD 中的因果作用提供了新证据[15][16]。

第二,遗传学研究揭示了 ASD 的高度异质性——约 20% 的病例可检出遗传突变,但任一单基因突变占比不超过 1% [11]。然而,不同的遗传缺陷可能通过共同的细胞和环路层面机制(如小胶质细胞功能异常、兴奋-抑制失衡、突触修剪障碍)导致表型趋同[10] [30]。

第三,肠脑轴研究从关联走向因果——无菌 BTBR 小鼠模型直接证明了肠道菌群对 ASD 行为的因果作用[33]。单细胞水平的研究揭示了 Chd8 基因缺陷通过肠道上皮细胞远程调控神经功能的路径[14]。肠道菌群代谢物可通过组蛋白苯甲酰化修饰调控脑内基因表达[31],益生菌通过催产素通路改善 ASD 样行为[19],为肠脑轴机制提供了多层次证据。

第四,精准诊疗取得突破性进展——个体化神经调控(iTBS、a-cTBS)在随机对照试验中证实可改善 ASD 核心症状,且大龄 ASD 大脑仍保留可塑性[17] [18]。靶向 GSK3 β 通路的药物以及基因替代疗法在动物模型中展现前景[30] [41]。

本文提出“微环境解析-亚型分层-靶向干预”三位一体的未来研究框架。ASD 研究的终极目标并非追求单一的“治愈”,而是为每一个处于谱系之中的个体,提供基于其独特生物学基础的、能够最大化其发展潜能的精准支持。

基金项目

成都市卫生健康委员会项目(编号:2025541);成都市卫生健康委员与成都医学院委校联合创新基金(WXLHCXJJ25-13)。

参考文献

- [1] Kanner, L. (1968) Autistic Disturbances of Affective Contact. *Acta Paedopsychiatrica*, **35**, 100-136.
- [2] Kanner, L. (1943) Autistic Disturbances of Affective Contact. *Nervous Child*, **2**, 217-250.
- [3] American Psychiatric Association (2013) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th ed.). American Psychiatric Association. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
- [4] Lord, C., Brugha, T.S., Charman, T., Cusack, J., Dumas, G., Frazier, T., *et al.* (2020) Autism Spectrum Disorder. *Nature Reviews Disease Primers*, **6**, Article No. 5. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0138-4>
- [5] Zeidan, J., Fombonne, E., Scora, J., Ibrahim, A., Durkin, M.S., Saxena, S., *et al.* (2022) Global Prevalence of Autism: A Systematic Review Update. *Autism Research*, **15**, 778-790. <https://doi.org/10.1002/aur.2696>
- [6] Maenner, M.J., Warren, Z., Williams, A.R., Amoakohene, E., Bakian, A.V., Bilder, D.A., *et al.* (2023) Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder among Children Aged 8 Years—Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2020. *MMWR. Surveillance Summaries*, **72**, 1-14. <https://doi.org/10.15585/mmwr.ss7202a1>
- [7] Zhou, H., Xu, X., Yan, W., Zou, X., Wu, L., Luo, X., *et al.* (2020) Prevalence of Autism Spectrum Disorder in China: A Nationwide Multi-Center Population-Based Study among Children Aged 6 to 12 Years. *Neuroscience Bulletin*, **36**, 961-971. <https://doi.org/10.1007/s12264-020-00530-6>
- [8] Rajabi, P., Noori, A.S. and Sargolzaei, J. (2024) Autism Spectrum Disorder and Various Mechanisms behind It. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, **245**, Article ID: 173887. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2024.173887>
- [9] Burrows, C.A., Sung, S., Zheng, S., Young, G.S., Charman, T., Klaiman, C., *et al.* (2025) Sex-Related Measurement Bias in Autism Spectrum Disorder Symptoms in the Baby Siblings Research Consortium. *JAMA Network Open*, **8**, e2525887. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2025.25887>
- [10] Pruitt, A., Gupta, A.R. and Hoffman, E.J. (2025) Molecular and Genetic Mechanisms in Autism Spectrum Disorder. *Annals of Neurology*, **98**, 1163-1177. <https://doi.org/10.1002/ana.70013>
- [11] Satterstrom, F., Kosmicki, J., Wang, J., Breen, M., De Rubeis, S., An, J., Peng, M., Collins, R., Grove, J., Klei, L., *et al.* (2020) Large-Scale Exome Sequencing Study Implicates Both Developmental and Functional Changes in the Neurobiology of Autism. *Cell*, **180**, 568-584.e23.
- [12] Xiong, N. and Yu, Z. (2026) Autism Spectrum Disorder in the Genomic Era: A Comprehensive Review of Etiology, Precision Diagnostics, Clinical Outcomes, and Emerging Gene-Editing Therapies. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, **22**, 1-15. <https://doi.org/10.2147/ndt.s585060>

- [13] 庞平. 孤独症谱系障碍的多维致病网络: 遗传-免疫-肠脑轴-环境交互机制研究进展[J]. 解放军医学院学报, 2026.
- [14] Ji, P., Wang, N., Yu, Y., Zhu, J., Zuo, Z., Zhang, B., *et al.* (2025) Single-Cell Delineation of the Microbiota-Gut-Brain Axis: Probiotic Intervention in Chd8 Haploinsufficient Mice. *Cell Genomics*, **5**, Article ID: 100768. <https://doi.org/10.1016/j.xgen.2025.100768>
- [15] Fang, C., Sun, Y., Fan, C. and Lei, D. (2024) The Relationship of Immune Cells with Autism Spectrum Disorder: A Bidirectional Mendelian Randomization Study. *BMC Psychiatry*, **24**, Article No. 477. <https://doi.org/10.1186/s12888-024-05927-5>
- [16] Long, J., Dang, H., Su, W., Moneruzzaman, M. and Zhang, H. (2024) Interactions between Circulating Inflammatory Factors and Autism Spectrum Disorder: A Bidirectional Mendelian Randomization Study in European Population. *Frontiers in Immunology*, **15**, Article 1370276. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1370276>
- [17] Liu, Q., Zhang, J., Duan, X., Zhang, P., Yang, Y., Yao, G., *et al.* (2026) Accelerated Intermittent Theta Burst Stimulation Targeting Personalized Fronto-Parietal Control Network Improves Core Symptoms of Autism Spectrum Disorder: A Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *Molecular Psychiatry*, **31**, 5070-5078. <https://doi.org/10.1038/s41380-026-03596-2>
- [18] Tan, H., Ren, T., Cao, A., Fang, S., Deng, L., Hu, B., *et al.* (2026) Accelerated Continuous Theta Burst Stimulation Targeting Left Primary Motor Cortex for Children with Autism Spectrum Disorder: Multicentre Randomised Sham Controlled Trial. *BMJ*, **393**, e086295. <https://doi.org/10.1136/bmj-2025-086295>
- [19] Davoody, S., Mansouri, M. and Houri, H. (2026) Potential of Limosilactobacillus Reuteri in Modulating Neuroplasticity and Ameliorating Behavioral Deficits in a Maternal Separation Rat Model of Autism. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, **148**, Article ID: 110143. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2025.110143>
- [20] Gullapalli, S., Baldado, L., Szobody, M.W., Murambadoro, A.K., Valdez, K.G., Bellamkonda, A., *et al.* (2025) From Molecules to Models: A Holistic Review of Autism Spectrum Disorder Mechanisms and Research Tools. *Neurobiology of Disease*, **217**, Article ID: 107187. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2025.107187>
- [21] McPartland, J.C., Reichow, B. and Volkmar, F.R. (2012) Sensitivity and Specificity of Proposed DSM-5 Diagnostic Criteria for Autism Spectrum Disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, **51**, 368-383. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2012.01.007>
- [22] Pathak, M., Bennett, A. and Shui, A.M. (2019) Correlates of Adaptive Behavior Profiles in a Large Cohort of Children with Autism: The Autism Speaks Autism Treatment Network Registry Data. *Autism*, **23**, 87-99. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29096527/>
- [23] Sala, C. (2025) Preface to the Special Issue “Autism Spectrum Disorder: From Genes to Therapies”. *Journal of Neurochemistry*, **169**, e70123. <https://doi.org/10.1111/jnc.70123>
- [24] Caglayan, A.O. (2010) Genetic Causes of Syndromic and Non-Syndromic Autism. *Developmental Medicine & Child Neurology*, **52**, 130-138. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2009.03523.x>
- [25] Sztainberg, Y. and Zoghbi, H.Y. (2016) Lessons Learned from Studying Syndromic Autism Spectrum Disorders. *Nature Neuroscience*, **19**, 1408-1417. <https://doi.org/10.1038/nn.4420>
- [26] Bernier, R., Golzio, C., Xiong, B., Stessman, H.A., Coe, B.P., Penn, O., *et al.* (2014) Disruptive CHD8 Mutations Define a Subtype of Autism Early in Development. *Cell*, **158**, 263-276. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.06.017>
- [27] Dwivedi, S., Rajput, P., Akhtar, A., Goli, S.H. and Dusane, A. (2025) Preclinical Models for Autism Spectrum Disorder: Past, Present, and Future. *Neuroscience*, **591**, 186-204. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2025.10.063>
- [28] Naveed, S., Dmytriw, A.A., Ghozy, S. and Morsy, S. (2024) Genetic Networks Suggest Asperger’s Syndrome as a Distinct Subtype of Autism Spectrum Disorders. *Research in Autism Spectrum Disorders*, **118**, Article ID: 102484. <https://doi.org/10.1016/j.rasd.2024.102484>
- [29] Liao, X., Long, J., Wang, X., Han, K., Tang, Z., Chen, J., *et al.* (2025) Correction: Multi-Omics Reveals Cross-Tissue Regulatory Mechanisms of Autism Risk Loci via Gut Microbiota-Immunity-Brain Axis. *AMB Express*, **15**, Article No. 176. <https://doi.org/10.1186/s13568-025-01992-5>
- [30] Gao, S.M., Lin, Q.X., Liu, X.T., *et al.* (2026) Mll5 Haploinsufficiency Attenuates Microglial Phagocytosis through Dysregulated TREM2-SGK3-GSK3 β Signaling and Recapitulates ASD-Like Behaviors in Mice. *Nature Communications*, **17**, Article No. 5375. <https://doi.org/10.1038/s41467-026-71922-x>
- [31] Li, T., Chen, J., Mi, K., Lei, J., Ning, Z., Lu, L., *et al.* (2025) Probiotics Derived Sodium Benzoate Improves Social Behavior of Offspring Exposed in the Maternal Immune Activation through Regulation of Histone Lysine Benzoylation in Astrocytes. *Molecular Psychiatry*, **30**, 5849-5864. <https://doi.org/10.1038/s41380-025-03164-0>
- [32] Suprunowicz, M., Wińska, A., Oracz, A.J., Modzelewski, S., Konarzewska, B. and Waszkiewicz, N. (2025) The Role of Neurotrophins in Sensory Processing in Autism. *Neuroscience*, **587**, 90-97. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2025.09.051>

-
- [33] Park, J.C., Sim, M., Lee, C., Park, H., Lee, J., Choi, S.Y., *et al.* (2025) Gut Microbiota and Brain-Resident CD4⁺ T Cells Shape Behavioral Outcomes in Autism Spectrum Disorder. *Nature Communications*, **16**, Article No. 6422. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-61544-0>
- [34] Won, H. and Maher, B.J. (2025) Myelination across the Autism Spectrum: Therapeutic Targeting of the Oligodendrocyte Lineage and Myelination Defects. *Neuropsychopharmacology*, **51**, 343-344. <https://doi.org/10.1038/s41386-025-02209-w>
- [35] Li, S.Y., Wang, H.Q., Chen, G.Q., Cheng, X., Wang, Y.X., Hu, W.Y., *et al.* (2026) Social Functioning in Autism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nature Human Behaviour*, **10**, 1260-1273. <https://doi.org/10.1038/s41562-026-02457-w>
- [36] 翁旭初, 静进, 罗建红, 等. 孤独症谱系障碍脑影像辅助诊断与经颅磁刺激治疗进展[J]. 中国心理卫生杂志, 2025, 39(8): 661-670.
- [37] 王敏, 王秋爽, 仇爱珍, 等. 右颞顶交界区低频经颅磁刺激对孤独症儿童刻板行为的影响[J]. 中国康复, 2025, 40(11): 660-664.
- [38] 张勇, 蔡增, 徐凤萍, 等. 音乐治疗对孤独症谱系障碍儿童干预效果的 Meta 分析[J]. 中国康复理论与实践, 2025, 31(4): 423-430.
- [39] Kalvin, C.B., Jordan, R., Rowley, S., Weis, A.L., Ibrahim, K. and Sukhodolsky, D.G. (2023) Aggression Is Associated with Social Adaptive Functioning in Children with ASD and Anxiety. *Focus on Autism and Other Developmental Disabilities*, **38**, 168-176. <https://doi.org/10.1177/10883576231165265>
- [40] Duan, S., Lee, M., Wolf, J., Naples, A.J. and McPartland, J.C. (2020) Higher Depressive Symptoms Predict Lower Social Adaptive Functioning in Children and Adolescents with ASD. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology*, **51**, 203-210. <https://doi.org/10.1080/15374416.2020.1750020>
- [41] Ding, C.D., Wang, X.Q., Yuan, Y.T., *et al.* (2025) AAV-Mediated CSNK2B Gene Replacement Rescues ASD-Relevant Phenotypes and Establishes EEG Biomarkers for Translation in Csnk2b Haploinsufficient Mice. *bioRxiv*. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2026.102832>