Advances in Psychology 心理学进展, 2020, 10(5), 580-588
Published Online May 2020 in Hans. http://www.hanspub.org/journal/ap
https://doi.org/10.12677/ap.2020.105072

New Progress in the Etiology and Treatment of Autism

Ruijie Yuan[1], Yixin Gao[1], Yue Shen[1], Yuxuan Du[1], Xinyu Li[2], Kun Zhou[1*]

[1]Department of Aviation Psychology, College of Flight Technology, Civil Aviation University of China, Tianjin
[2]Department of Psychology, Tianjin University of Technology and Education, Tianjin
Email: *kzhou@cauc.edu.cn

Received: Mar. 30th, 2020; accepted: May 6th, 2020; published: May 13th, 2020

Abstract

Autism is a typical pervasive developmental disorder characterized by impaired social interaction and communication skills, accompanied with limited stereotyped behaviors and interests. The early diagnosis of autism is the key to treatment. The traditional widely used behavioral assessment method will delay the diagnosis and thus affect the intervention effect. In recent years, new methods such as salivary RNA abundance test and DNA methylation measurement of oral epithelial cells have been proposed to improve this problem to some extent. In the treatment of autism, in addition to the behavior intervention therapy that most autism organizations tend to use, researchers have proposed various treatment means: drugs, gene technology, cord blood, intestinal flora methods of intervention and VR immersion treatment. However, most of the current research on the biomedical methods of autism is still in the stage of animal experiments, and more in-depth research on human beings should be carried out on the premise of not violating ethics and humanitarianism.

Keywords

Autism, Treatment, Risk Factor, Early Diagnosis

自闭症病因及治疗方法新进展

袁瑞婕[1]，高逸新[1]，申　玥[1]，杜雨轩[1]，李鑫宇[2]，周　坤[1*]

[1]中国民航大学飞行技术学院航空心理系，天津
[2]天津职业技术师范大学心理系，天津
Email: *kzhou@cauc.edu.cn

收稿日期：2020年3月30日；录用日期：2020年5月6日；发布日期：2020年5月13日

*通讯作者。

文章引用: 袁瑞婕, 高逸新, 申玥, 杜雨轩, 李鑫宇, 周坤(2020). 自闭症病因及治疗方法新进展. *心理学进展, 10(5),* 580-588. DOI: 10.12677/ap.2020.105072

摘 要

自闭症是一种典型的广泛发育障碍，其症状是社会交往和沟通能力受损，并伴有刻板行为和兴趣受限，自闭症的致病原因主要可以分为遗传和环境两个方面。对自闭症的早期诊断是治疗的关键，传统的广泛使用的行为评估的方法会使得诊断滞后从而影响干预效果，而近年来提出的唾液RNA丰度、口腔上皮细胞DNA甲基化测量等新方法则能够在一定程度上改善这一问题。在自闭症的治疗方面，除了多数自闭症机构倾向于使用的行为干预疗法，近年来研究者们提出了利用各类药物、基因技术、脐带血、肠道菌群干预以及VR沉浸式治疗等方法，但目前很多有关自闭症生物医学方法的最新研究尚且停留在动物实验上，因此未来需要在不违反伦理道德和人道主义的基础上对人类患者进行进一步的研究。

关键词

自闭症，治疗，风险因素，早期诊断

Copyright © 2020 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

随着社会经济的发展，当代父母养育孩子的成本正变得越来越高，在这种情况下，一个患有自闭症的孩子将会给家庭和社会带来很大的负担，因此自闭症在近些年成为了很多研究者关注的重点。自闭症(Autism)又称为孤独症，是一种广泛性发育障碍，其症状主要表现在社会交流缺陷、局限兴趣及刻板行为方面(American Psychiatric Association, 2013)。近些年的调查研究结果显示，当前我国自闭症患病率为0.14%，其中儿童的患病率为0.265%，并且这个比率仍然在不断上升中(刘贤等，2018)。

自闭症于1943年由美国精神病学医生Kanner首次报道(贾秋利等，2013)，由于当时美国精神分析盛行，学界普遍认为自闭症是由父母的不当养育方式造成的精神分裂症。直到80年代以后才有研究者从神经紊乱和遗传等方面入手，对自闭症进行探究。而在此之后，随着科技的进步，研究者们借助新的工具，对自闭症的早期诊断、病理机制以及治疗干预等方面进行了一系列研究并取得了一定成果。目前，国内外研究者对自闭症病因的探索仍在进行中，有研究者基于家族研究，认为问题基因和环境因素共同导致了自闭症(Vijayakumar & Judy, 2016)。由于自闭症具有一定的个体差异性，因此对于不同症状的患者，发病机制存在差异，需要采取的治疗或干预方法也不同，目前的主流治疗方法主要包括行为干预和药物治疗等(段云峰，吴晓丽，金锋，2015)。

本文将从遗传和环境两个角度论述有关自闭症的致病原因的新近研究，并介绍自闭症的早期诊断以及治疗方法的最新研究进展。

2. 病因

迄今为止，自闭症的确切病因尚未被发现，国内外学者仍在进行相关的研究。目前的研究认为，在生理病理学方面，自闭症的产生可能与遗传学和环境因素关系密切(黄圆媛，朱海娟，2018)。

2.1. 遗传因素

自闭症致病基因会影响脑区，尤其是皮层神经元和纹状体的中棘神经元，进而导致智力、社会、行

为等方面的问题(Chang, Gilman, Chiang, Sanders, & Vitkup, 2014)。过去的研究通过候选基因法对自闭症患者进行研究，发现 GABA 受体，5-羟色胺，突触运动调节基因和钙离子相关基因均可能为导致自闭症谱系障碍的因素(张宏，杜亚松，2015)。最近有研究者发现，SH3RF2 单拷贝缺失小鼠表现出自闭症病的各类常见症状，包括刻板重复行为，社会交往缺陷以及多动和癫痫发作等，因此 SH3RF2 单拷贝缺失是自闭症的一种高风险因子，甚至是自闭症的致病基因(Wang et al., 2018)。此外，实验中发现，患有 DiGeorge/22q11 缺失综合征的小鼠在大脑皮层的接触方面存在障碍，并且由于线粒体的功能失调，细胞连接也存在问题，这些小鼠大脑皮层的关键神经细胞在早期发育过程中生长受限，单个神经细胞无法建立正确数量的连接，从而导致其自闭症的发生(Fernandez et al., 2019)。

尽管遗传因素在自闭症发病机制中起着很重要的作用，但在一项 2015 年的 Meta 分析报告中指出，由遗传因素引起的自闭症约占自闭症患者总数的 64%~91% (Picerno, 2015)。这说明遗传并不能完全解释自闭症的发病。目前的研究认为，遗传和环境因素二者共同在自闭症的产生中发挥作用。

2.2. 环境因素

环境因素可通过影响处于不同发育阶段的大脑，对个体的语言及认知能力的发展产生影响，进而引发自闭症(Lyall, Schmidt, & Hertz, 2014)。环境因素主要是通过母亲，改变胎儿所处的宫内环境，进而引发胎儿的自闭症。

孕期接触某些化学物质会对胎儿造成伤害，抗抑郁药很可能因为药物中含有选择性 5-羟色胺再吸收抑制剂，对宫内胎儿的大脑发育产生不利影响(Boukhris, Sheehy, Mottron, Bérard, & Anick, 2015)；含有三氯生的日用品也可能导致胎儿患自闭症的风险增加，这是因为三氯生经由母亲接触进入胎儿体内后，会对神经系统的视黄酸信号通路产生负面影响(Hao et al., 2019)。孕期母亲的激素异常也是胎儿患自闭症的原因之一，患有多囊卵巢综合征的母亲带来的过多雄性激素很可能导致胎儿患自闭症的风险增加(Kosidou et al., 2016)；相对应的，产前雌激素过多会也导致自闭症；产前类固醇激素活性升高，这可能会影响性别分化、大脑发育和功能(Baron et al., 2019)。此外，孕期血糖高度异常的孕妇，其胎儿的大脑发育受到一定的负面影响，有着更高的患自闭症的风险(Xiang, 2017)，而孕期贫血的孕妇则可能因为铁元素的匮乏导致胎儿神经系统发育受影响，进而增加胎儿患自闭症的可能(Wiegersma, Dalman, Lee, Karlsson, & Gardner, 2019)。

3. 自闭症的早期诊断

自闭症的发病一般在三岁以前，家长往往在发现孩子三岁后还不会说话才会引起注意，因此对很多自闭症患者的诊断往往要在三岁以后。研究表明，三岁左右的儿童有着极强的可塑性与发展性，诊断的滞后很可能使患者错过最佳的干预期，因此对自闭症儿童的筛查与诊断越早，干预的效果就越好，越能够有效地改善其语言、行为问题(陈顺森，白学军，张日昇，2011)。传统的自闭症儿童的早期诊断以共情的缺失、联合注意的缺陷、以及语言发展的异常三个方面为标准，但是评估往往耗时较长，再加上自闭症儿童出现行为异常的时间段不同，故此类行为评估的诊断滞后，不利于对自闭症儿童进行早期干预。

为了使自闭症儿童能够早日获得诊断并及时接受干预，研究者们在生物医学方面找到了突破口。一些研究者从自闭症患儿与普通儿童基因的特异性差异出发，研发了更加快捷且高准确率的早期诊断方法。Hicks 等人通过对儿童唾液的 RNA 丰度的测量，发现一组 32 个 RNA 特征能够准确区分自闭症儿童与非自闭症儿童，且准确率达 85% (Hicks et al., 2018)。还有研究从自闭症患儿的 DNAm (DNA 甲基化)与同龄儿童不同出发，利用 PedBE 工具对口腔上皮细胞的 94 个 CpG 位点进行性能评估，将儿童的生物学年龄与实际年龄作比较，发现自闭症患儿的生物学年龄显著大于其实际年龄，利用这一方法也可对自闭症患

者进行早期诊断(McEwen et al., 2019)。发育相关表型也能用于早期诊断，通过对家族有自闭症史的婴儿的脑成像研究，发现患儿在 6~12 个月时，大脑皮质过度生长，在 12~24 个月时，大脑发育速度过快，患儿大脑的变化与自闭症症状出现时间相一致，采用这一方法可以预测家族有自闭症史的儿童的患病风险，但其对普通婴儿的预测效果还有待验证(Hazlett et al., 2017)。还有研究者设计出一套可以准确识别自闭症小鼠的瞳孔波动变化的计算机算法，该算法可以用于对自闭症的快速识别和早期诊断(Artoni et al., 2019)。此外，用深度全基因测序来测量父亲精子的嵌合现象，对存在于后代和仅存在于父亲精子中的变异进行测量，并鉴定单核苷酸、结构与短串重复变异，也可以准确预测后代中自闭症的复发风险，降低自闭症患儿的出生率(Martin et al., 2020)。

4. 自闭症的治疗方法

自闭症难以治愈的原因其一是它的病因众多，无法确认其是由单一因素还是多重因素引起的。除此之外，自闭症的症状表现也倾向于多样化，需要针对核心症状表现进行个性化的治疗和训练，这也为治疗带来了难度。在多年的理论与实践研究中，针对自闭症，研究者们也提出了多种治疗方法，其中各类行为干预被广泛应用。而现阶段，研究者们针对因基因和环境等方面的问题而产生的自闭症亚型的生物医学干预治疗的研究也取得了一定的进展，为自闭症的完全治愈提供了希望。

4.1. 行为干预

行为干预指的是介入并人为中断某行为发生、发展的自然过程，力图消除或改变行为的干预方式(黄希庭，杨治良，林崇德，2003)，目前在自闭症儿童的治疗中被广泛使用。其中应用行为分析(Applied Behavior Analysis, ABA)是治疗自闭症患者异常行为的主要方法，其基本原理是给予患者刺激，得到理想反应，对其反应进行正强化，使反应保持(陈顺森，白学军，张日昇，2011)。ABA 在语言、自理能力等方面对患者有较大的积极影响，但这种干预方法也存在训练内容及形式较为固定化、与真实情境不尽相符的问题(丁大为等，2015)。同时，随着信息技术的发展，基于 ABA 理论的移动终端 APP 作为一种新的医疗形式逐渐兴起。比起传统的干预方式，它们拥有使用便捷、针对性强等优势。国内某些针对自闭症儿童有效果的 APP，可帮助有语言障碍的自闭症患儿用图片的方式与父母交流。这类 APP 能够以一种新的形式辅助自闭症儿童进行社会技能培训以及认知训练，而这种将科技与自闭症的治疗相结合的形式也为未来的研究指出了方向(周雁，宋方昊，2018)。

游戏对儿童的认知发展和社会性发展有着积极作用，而许多实证研究也都证实了游戏对于儿童患者存在的社交障碍、重复行为等症状的改善具有积极作用(毛颖梅等，2012)，因此游戏疗法也受到了很多治疗机构的青睐。近几年研究者们在游戏的呈现形式上进行了创新：结合了暴露技术与神经反馈机制的视频游戏 Mindlight 能够有效缓解自闭症儿童焦虑症状(Lieke, Daan, Rutger, & Isabela, 2015)；BCI 游戏 Farmer Keeper 在要求患者保持注意完成任务的过程中也能够缓解患者的焦虑情绪(Jose & Ismael, 2019)；还有研究者开发了帮助自闭症儿童识别面部表情的电脑游戏 ALTRIRAS (Leandro et al., 2019)。可见电子游戏在对自闭症儿童的治疗上有着较好的发展前景，但在真人互动以及防沉迷方面仍需改善。

4.2. 药物治疗

目前，由于自闭症病因的生理机制还未能得到全面清晰的解释，因此还没有针对自闭症的特效药。但对部分自闭症患者会可能出现的兴奋、多动、易怒等症状，可适量使用一些用于改变 5-HT 和 DA 等神经生化系统的抗精神病药物(段云峰，吴晓丽，金锋，2015)。利培酮和阿立哌唑是现在唯二通过国际认证的可用于低龄儿童的自闭症药物。其他的药物比如西酞普兰、艾司西酞普兰和氟西汀等可以用于治疗存

在自伤、刻板行为等行为问题的患者。而针对注意缺陷、多动等症状的药物有哌甲酯、胍法辛、可乐定等(李洪华等，2015)。

近年，研究者们还从百年老药中发现了治疗自闭症核心症状的契机，如用于治疗非洲昏睡病的苏拉明和用于治疗癌症的罗米地辛。苏拉明在 ASD 患儿的治疗过程中，利用改变嘌呤通路的原理，减少了使细胞发生危险反应的介质，改善了自闭症症状，但其长期效果还有待更大规模的临床试验证明(Naviaux et al., 2017)。罗米地辛能够通过使 HDAC2 的转录上调，减少不应被抑制的基因，提高了 Grin2a 和肌动蛋白调控基因的表达和组蛋白乙酰化，恢复 Shank3 基因缺陷小鼠的 NMDA 受体功能和肌动蛋白丝，从而帮助 Shank3 缺乏的自闭症小鼠改善自闭症行为，且其效果持续了三周。这一发现为携带 Shank3 突变的自闭症患者提供了潜在的治疗策略(Qin et al., 2018)。

维甲酸对 15q11-13 染色体区域的扩增和 UBE3A 超活性相关的自闭症小鼠的病症也能起到缓解作用，因此口服安全剂量的维甲酸或许在未来能对部分自闭症患者能起到一定治疗作用(Xu et al., 2018)。催产素对于部分男性自闭症患者而言也可能是一种有效的治疗药物，研究表明，催产素可以缓解自闭症患者难以理解语言和非语言信息冲突下的交流内容的症状，通过增加内层前额叶皮层的活动及增强功能协调，患者的非言语信息判断的频率提高且反应时间缩短，其效果可以停留数小时(Watanabe et al., 2014)。另外，Balovaptan 对于改善自闭症患者的重复行为和社会交往缺陷也有着极大的潜力，其在二阶段双盲测试中取得了较好的结果，并于 2018 年获得 FDA 授予的治疗自闭症谱系障碍的“突破性药物资格” (Lisa, 2018)。

然而多数药物并不能从根源上治愈自闭症，只是对于自闭症的部分症状起到了抑制或缓解的作用。此外，在国内，在自闭症患儿的药物治疗方面缺乏足够的临床经验，而一些国外学者的研究也仅限于动物实验或小规模的人体实验，其研究结果并没有得到大范围的推广和检验(段云峰，吴晓丽，金锋，2015)。从发育原则的角度来说，对 0~6 岁的患儿的治疗还是应以康复训练为主，不推荐使用药物(中华人民共和国卫生部，2015)。

4.3. 基因技术

脆性 X 综合征(一种常见的单基因形式的自闭症谱系障碍)会导致个体产生重复行为等自闭症症状。有研究发现，通过对 mGluR5 (谷氨酸受体 5)的抑制，或许能减少患者神经细胞之间的过度交流，从而缓解症状。在以患有脆性 X 综合征的小鼠为实验对象的实验中，研究者将包含了 Cas9 和 Cpf1 核糖核酸蛋白的 CRISP 系统注射到小鼠的脑脊液后，CRISP 系统以纳米金颗粒为载体进入到小鼠脑内，对细胞进行编辑，降低了纹状体中局部的 mGluR5 水平，给患症小鼠带来了症状上的改善，使其重复行为大幅减少。但由于人脑中作为载体的纳米金颗粒的耐受性有限，因此不能多次注射。尽管如此，基于这一研究成果，仍有望在未来实现对人类自闭症患者大脑的靶向疗法(Lee et al., 2018)。

在另一项研究中，研究者利用敲除了 PEN、PEN+mTORC1 和 PEN+mTORC2 的小鼠为实验对象，发现 mTORC2 的缺失可以延长 PEN 缺失小鼠的寿命，且抑制其癫痫发作，改善其长期记忆和自闭症样的行为如社交障碍并使 PEN 缺失小鼠的大脑代谢正常化。这一发现或为自闭症的治疗提供了理论基础和技术支持(Chen et al., 2019)。

4.4. 脐带血治疗

在自闭症患者的大脑中免疫病理学的发病机理可能是由于免疫相关基因网络的过度表达以及胎儿脑组织母源性抗体的存在，在脑脊液中非典型的促炎细胞因子水平(IL-6, TNF-a)和过度的小胶质激活导致神经连接通路的异常。因此，针对这一人群或可采用影响免疫调节或神经连接调节的治疗方法。脐带血中的效应细胞可以通过旁分泌信号改变脑连接，同时抑制炎症反应。在对 25 名自闭症患儿的静脉滴注脐带

血治疗中发现该治疗是安全的且耐受性良好，能显著改善患儿的社会沟通能力和自闭症症状，并且其效果对非语言智力基线较高的儿童更为明显(Chez et al., 2018)。但这一方法只适用于那些拥有脐带血的私人银行资源的家庭，研究者下一步将测试可用的最佳供体(自体或异体)与安慰剂，将这一治疗方法推广(Dawson et al., 2017)。

4.5. 肠道菌群干预

患有自闭症的儿童经常出现与自闭症严重程度相关的胃肠道问题，肠道微生物群异常已被证实为引起自闭症症状的原因之一。肠道菌群的失调，以及它们在调节代谢产物(4-乙基苯基硫酸盐、吲哚丙酮酸和皮质酮)功能上的缺失，会影响胃肠道功能和神经生物学条件，进而导致自闭症症状；同时病毒也可能通过肠道菌群的丰度、进化轨迹和代谢输出影响自闭症症状。研究者们发现微生物菌群转移治疗后双歧杆菌、普雷沃特拉菌和脱硫弧菌的总体细菌多样性和丰度增加，这些变化在治疗停止后能持续至少 8 周，期间患儿的胃肠道症状减少了约 80%，自闭症行为症状也有明显的持续性的改善(Kang et al., 2017)。

4.6. VR 沉浸式治疗

虚拟现实(Virtual Reality, VR)技术基于计算机对真实世界的模拟，能够创造接近真实情况的情境以辅助治疗。虚拟现实技术在社交训练、注意力训练、改善恐惧情绪、学习各种技能以及躯体运动训练等方面都能起到一定作用(陈静，杜亚松，2019)，如在辅助患者学习过马路技能的 VR 程序中，程序能够根据患者的学习情况由易到难地调整难度，在训练过程中添加各种干扰因素，使患者接触的场景逐渐趋近于真实情景，帮助患者掌握技能(Dixon, Miyake, Nohelty, Novack, & Granpeesheh, 2019)。Facesay 作为一款通过游戏化身对自闭症儿童进行教学的程序，曾被证实对患者面部识别、情绪识别和自然环境中的社会互动的能力有着不同程度的改善(Hopkins et al., 2011)，如果将这一程序与 VR 技术相结合，以更贴近现实的形式呈现刺激，也可能起到更好的治疗效果。

相比较一般的行为治疗方法，VR 技术还拥有输入刺激可控、学习情境安全、针对性强等优势，但这一技术仍存在实验样本量小、部分患者晕屏等问题(李改智，杜亚松，2018)。此外，由于 VR 技术更多的是人机互动，缺少真人之间的沟通，部分患者社交障碍的问题或许不能得到有效的改善，因此这一技术虽然具有一定的发展前景，但还是需要更多的研究支持及技术改进。

4.7. 其他方法

有研究者在实验中发现发烧在某些情况下能够缓解自闭症症状，其机理是发烧期间小鼠的初级躯体感觉皮层发育不良区神经元活动减少，因此社交障碍症状得到缓解，其中 IL-17a 细胞因子起到了关键作用，这为特定亚型下的自闭症患者的治疗开辟了新途径(Reed et al., 2020)。此外还有研究发现，饮食以一种高度反映人类自闭症谱系障碍的方式调节血浆代谢物、神经炎症和神经发生的脑标记物，高糖饮食对 ASD 表型有显著的影响。因此减少饮食中的糖分或许能在一定程度上缓解自闭症症状作用，但是这一研究结果能否推广到人类患者身上仍需进一步探究(Currais, Farrokhi, Dargusch, Goujon-Svrzic, & Maher, 2015)。在一项最近的实验中发现，睡眠障碍会对自闭症患者的情绪和情绪调节、行为和认知功能等方面产生负面的影响，因此利用低剂量的褪黑素改善患者的睡眠症状之后，也能在一定程度上缓解其自闭症症状(Buckley et al., 2020)。

5. 总结与展望

目前来说，自闭症的准确病因尚未被找到，现有的研究都是针对不同个体的症状做出了较为合理的解释，并不适用于所有的自闭症患者，但其对于自闭症的治疗有着非常积极的作用。近年来，研究者们

建立了基因突变及环境诱导两种模型下的自闭症的小鼠模型，运用现代生物学及神经科学的理论和设备，针对不同的自闭症亚型从不同的方面提出了有效的治疗方法及思路，使用苏拉明、罗米地辛、催产素、褪黑激素等药物对不同的患者均有一定疗效。在基因突变的自闭症小鼠模型的研究中，发现口服安全剂量的维甲酸能够缓解由于染色体 15q11-q13 拷贝数的变化而间接引起的自闭症症状，抑制 mTORC2 能够改善由于 PEN 缺失引起的自闭症症状。此外还有脐带血治疗、肠道菌群干预、VR 沉浸式等治疗方法，这一系列研究的结果都为自闭症的治疗提供了新的思路。

虽然目前自闭症的治疗手段还只是局限于症状的缓解上，但其相关的研究为这一疾病的改善和防治提出了建设性的方案。比如在孕期保持孕妇的血糖正常或许能降低胎儿患自闭症的风险；避免孕妇接触三氯生等化学物质也能降低胎儿患自闭症的可能性。

由于当前很多的研究都是以动物为实验对象，虽然这些研究为自闭症的治疗提供了宝贵的数据，但其结果是否可推广并应用到人类患者身上还有待进一步的检验。另外，因为人道主义和伦理问题，自闭症的研究仍旧缺乏人类患者的实验数据，如若未来能在确保安全的基础上更多地收集人类自闭症患者的数据，就能进一步验证这些假设，或许就能够更准确地发现自闭症的病因，提出更有效的治疗方法。

基金项目

本研究得到天津市大学生创新创业训练计划项目(项目编号：201910059127；项目名称：“大手拉小手”陪伴特殊儿童成长公益项目)资助。

参考文献

陈静，杜亚松(2019). 沉浸式虚拟现实技术在孤独症谱系障碍治疗中的应用进展. *中国儿童保健杂志, 28(5),* 543-546.

陈顺森，白学军，张日昇(2011). 自闭症谱系障碍的症状、诊断与干预. *心理科学进展, (1),* 64-76.

丁大为，钟燕，成新宁，江淑娟(2015). 应用行为分析训练对孤独症儿童生存质量的影响. *中国临床心理学杂志, (3),* 188-190.

段云峰，吴晓丽，金锋(2015). 自闭症的病因和治疗方法研究进展. *中国科学: 生命科学, 45(9),* 820-844.

黄希庭，杨治良，林崇德(2003). *心理学大辞典*. 上海: 上海教育出版社, 1440.

黄圆媛，朱海娟(2018). 遗传与环境因素对自闭症谱系障碍影响作用研究进展. *精神医学杂志, (6),* 467-470.

贾秋利，曾序春，谷学英，林圣，段山(2013). 孤独症病因研究进展. *中国实用儿科杂志, 28(8),* 630-634.

李改智，杜亚松(2018). 虚拟现实在孤独谱系障碍中的应用. *中国儿童保健杂志, 26(2),* 174-176.

李洪华，单玲，杜琳，贾飞勇(2015). 儿童孤独症谱系障碍的治疗研究进展. *中国当代儿科杂志, 17(8),* 886-892.

刘贤，林穗方，陈文雄，产凡凡，沈松英，邱琇(2018). 中国儿童孤独症谱系障碍患病率 meta 分析. *中国儿童保健杂志, 26(4),* 402-406 + 429.

毛颖梅，田赛，李博，阎芳(2012). 两种游戏治疗干预孤独症幼儿沟通行为案例. *中国特殊教育, (10),* 43-49 + 37.

张宏，杜亚松(2015). 孤独症谱系障碍的遗传学研究进展. *精神医学杂志, 28(6),* 467-470.

中华人民共和国卫生部(2010). 儿童孤独症诊疗康复指南. *中国药物滥用防治杂志, (5),* 307-310.

周雁，宋方昊(2018). 基于应用行为分析法的自闭症儿童认知训练 APP 设计. *包装工程, (8),* 132-139.

American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5®)* (5th ed.). Washington DC: American Psychiatric Pub. https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596

Artoni, P., Piffer, A., Vinci, V., LeBlanc, J., Nelson, C. A., Hensch, T. K., & Fagiolini, M. (2019). Deep Learning of Spontaneous Arousal Fluctuations Detects Early Cholinergic Defects across Neurodevelopmental Mouse Models and Patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. https://doi.org/10.1073/pnas.1820847116

Baron, C. S., Tsompanidis, A., Auyeung, B., Nørgaard-Pedersen, B., Hougaard, D. M., Abdallah, M., Cohen, A., & Pohl, A. (2019). Foetal Oestrogens and Autism. *Molecular Psychiatry*. https://doi.org/10.1038/s41380-019-0454-9

Boukhris, T., Sheehy, O., Mottron, L., Bérard, & Anick (2015). Antidepressant Use during Pregnancy and the Risk of Autism Spectrum Disorder in Children. *JAMA Pediatrics, 170,* 117-124. https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2015.3356

Buckley, A. W., Hirtz, D., Oskoui, M., Armstrong, M. J., Batra, A., Bridgemohan, C., Coury, D., Dawson, G., Donley, D., Findling, R. L., Gaughan, T., Gloss, D., Gronseth, G., Kessler, R., Merillat, S., Michelson, D., Owens, J., Pringsheim, T., Sikich, L., Stahmer, A., Thurm, A., Tuchman, R., Warren, Z., Wetherby, A., Wiznitzer, M., & Ashwal, S. (2020). Practice Guideline: Treatment for Insomnia and Disrupted Sleep Behavior in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology, 94,* 392-404. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009033

Chang, J., Gilman, S. R., Chiang, A. H., Sanders, S. J., & Vitkup, D. (2014). Genotype to Phenotype Relationships in Autism Spectrum Disorders. *Nature Neuroence, 18,* 191-198. https://doi.org/10.1038/nn.3907

Chen, C. J., Sgritta, M., Mays, J., Zhou, H., Lucero, R., Park, J., Wang, I. C., Park, J. H., Kaipparettu, B. A., Stoica, L., Jafar, N. P., Rigo, F., Chin, J., Noebels, J. L., & Costa, M. M. (2019). Therapeutic Inhibition of mTORC2 Rescues the Behavioral and Neurophysiological Abnormalities Associated with Pten-Deficiency. *Nature Medicine, 25,* 1684-1690. https://doi.org/10.1038/s41591-019-0608-y

Chez, M., Lepage, C., Parise, C., Ashley Dang-Chu, Hankins, A., & Carroll, M. (2018). Safety and Observations from a Placebo-Controlled, Crossover Study to Assess Use of Autologous Umbilical Cord Blood Stem Cells to Improve Symptoms in Children with Autism. *Stem Cells Translational Medicine, 7,* 333-341. https://doi.org/10.1002/sctm.17-0042

Currais, A., Farrokhi, C., Dargusch, R., Goujon, S. M., & Maher, P. (2015). Dietary Glycemic Index Modulates the Behavioral and Biochemical Abnormalities Associated with Autism Spectrum Disorder. *Molecular Psychiatry, 21,* 426-436. https://doi.org/10.1038/mp.2015.64

Dawson, G., Sun, J. M., Davlantis, K. S., Murias, M., Franz, L., Troy, J., Simmons, R., Sabatos, D. M., Durham, R., & Kurtzberg, J. (2017). Autologous Cord Blood Infusions Are Safe and Feasible in Young Children with Autism Spectrum Disorder: Results of a Single-Center Phase I Open-Label Trial. *Stem Cells Translational Medicine, 6,* 1332-1339. https://doi.org/10.1002/sctm.16-0474

Dixon, D. R., Miyake, C. J., Nohelty, K., Novack, M. N., & Granpeesheh, D. (2019). Evaluation of an Immersive Virtual Reality Safety Training Used to Teach Pedestrian Skills to Children with Autism Spectrum Disorder. *Behavior Analysis in Practice*. https://doi.org/10.1007/s40617-019-00401-1

Fernandez, A., Meechan, D. W., Karpinski, B. A., Paronett, E. M., Bryan, C. A., Rutz, H. L., Radin, E. A., Lubin, N., Bonner, E. R., Popratiloff, A., Rothblat, L. A., Maynard, T. M., & LaMantia, A. S. (2019). Mitochondrial Dysfunction Leads to Cortical Under-Connectivity and Cognitive Impairment. *Neuron, 102,* 1127-1142.e3. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.04.013

Hao, Z., Wu, Q., Li, Z., Li, Y., Li, Q., Lai, X., Liu, H., Zhang, M., Yang, T., Chen, J., Tang, Y., Miao, J., Xu, H., Li, T., & Hu, R. (2019). Maternal Exposure to Triclosan Constitutes a Yet Unrecognized Risk Factor for Autism Spectrum Disorders. *Cell Research, 29,* 866-869. https://doi.org/10.1038/s41422-019-0220-1

Hazlett, H. C., Gu, H., Munsell, B. C., Kim, S. H., Styner, M., Wolff, J. J., Elison, J. T., Swanson, M. R., Zhu, H., Botteron, K. N., Collins, D. L., Constantino, J. N., Dager, S. R., Estes, A. M., Evans, A. C., Fonov, V. S., Gerig, G., Kostopoulos, P., McKinstry, R. C, Pandey, J., Paterson, S., Pruett, J. R., Schultz, R. T., Shaw, D. W., Zwaigenbaum, L., & Piven, J. (2017). Early Brain Development in Infants at High Risk for Autism Spectrum Disorder. *Nature, 542,* 348-351. https://doi.org/10.1038/nature21369

Hicks, S. D., Rajan, A. T., Wagner K. E., Barns, S., Carpenter, R. L., & Middleton, F. A. (2018). Validation of a Salivary RNA Test for Childhood Autism Spectrum Disorder. *Frontiers in Genetics, 9,* 534. https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00534

Hopkins, I. M., Gower, M. W., Perez, T. A., Smith, D. S., Amthor, F. R., Wimsatt, F. C., & Biasini, F. J. (2011). Avatar Assistant: Improving Social Skills in Students with an ASD through a Computer-Based Intervention. *Journal of Autism and Developmental Disorders, 41,* 1543-1555. https://doi.org/10.1007/s10803-011-1179-z

Jose, M., & Ismael, E. C. M. T. (2019). Developing and Evaluating a BCI Video Game for Neurofeedback Training: The Case of Autism. *Multimedia Tools and Applications, 78,* 13675-13712. https://doi.org/10.1007/s11042-018-6916-2

Kang, D. W., Adams, J. B., Gregory, A. C., Borody, T., Chittick, L., Fasano, A., Khoruts, A., Geis, E., Maldonado, J., McDonough, M. S., Pollard, E. L., Roux, S., Sadowsky, M. J., Lipson, K. S., Sullivan, M. B, Caporaso, J. G., & Krajmalnik, B. R. (2017). Microbiota Transfer Therapy Alters Gut Ecosystem and Improves Gastrointestinal and Autism Symptoms: An Open-Label Study. *Microbiome, 5,* 10. https://doi.org/10.1186/s40168-016-0225-7

Kosidou, K., Dalman, C., Widman, L., Arver, S., Lee, B. K., Magnusson, C., & Gardner, R. M. (2016). Maternal Polycystic Ovary Syndrome and the Risk of Autism Spectrum Disorders in the Offspring: A Population-Based Nationwide Study in Sweden. *Molecular Psychiatry, 21,* 1441-1448. https://doi.org/10.1038/mp.2015.183

Leandro, M. A., Diego, P. S., Daieny, P. T., Wolley, W. S., Silvia, C. M. R., Terigi, A. S., Alessandro, P., & Silva, A. A. (2019). *ALTRIRAS: A Computer Game for Training Children with Autism Spectrum Disorder in the Recognition of Basic*

Emotions. https://doi.org/10.1155/2019/4384896

Lee, B., Lee, K., Panda, S., Gonzales, R. R., Chong, A., Bugay, V., Park, H. M., Brenner, R., Murthy, N., & Lee, H. Y. (2018). Nanoparticle Delivery of CRISPR into the Brain Rescues a Mouse Model of Fragile X Syndrome from Exaggerated Repetitive Behaviours. *Nature Biomedical Engineering, 2,* 497-507. https://doi.org/10.1038/s41551-018-0252-8

Lieke, A. M. W. W., Daan, H. M. C., Rutger, C. M. E. E., & Isabela, G. (2015). The Effect of the Video Game Mindlight on Anxiety Symptoms in Children with an Autism Spectrum Disorder. *BMC Psychiatry, 15,* 138. https://doi.org/10.1186/s12888-015-0522-x

Lisa, S. (2018). 5.13 Effects of Balovaptan on Health-Related Quality of Life of Adult Men with ASD: Results from a Phase 2 Randomized Double-Blind Placebo Controlled Study (Vanilla). *Journal of the American Academy of Child Adolescent Psychiatry, 57,* S231-S231. https://doi.org/10.1016/j.jaac.2018.09.308

Lyall, K., Schmidt, R. J., & Hertz, P. I. (2014). Maternal Lifestyle and Environmental Risk Factors for Autism Spectrum Disorders. *International Journal of Epidemiology, 43,* 443-464. https://doi.org/10.1093/ije/dyt282

Martin, W. B., Danny, A., Renee, D. G., Morgan, K., Kiely, N. J., Laurel, L. B., Oanh, H., Ileena, M., Yang, X., Sara, A. W., Jing, G., Camila, A. B. G., Madhusudan, G., William, M. B., Damir, M., An, N., Jennifer, M.V., Renatta, K., Evan, S., Martha, C. C. B., Javiera, U. F., Maria, C. P., Maria, A., Andrea, B. M., Wang, Z., Amaia, H., Orrin, D., Melissa, G., Jonathan, S., & Joseph, G. G. (2020). Autism Risk in Offspring Can Be Assessed through Quantification of Male Sperm Mosaicism. *Nature Medicine, 26,* 143-150. https://doi.org/10.1038/s41591-019-0711-0

McEwen, L. M., O'Donnell, K. J., McGill, M. G., Edgar, R. D., Jones, M. J., MacIsaac, J. L., Lin, D. T. S., Ramadori, K., Morin, A., Gladish, N., Garg, E., Unternaehrer, E., Pokhvisneva, I., Karnani, N., Kee, M. Z. L., Klengel, T., Adler, N. E., Barr, R. G., Letourneau, N., Giesbrecht, G. F., Reynolds, J. N., Czamara, D., Armstrong, J. M., Essex, M. J., Weerth, C., Beijers, R., Tollenaar, M. S., Bradley, B., Jovanovic, T., & Ressler, K. (2019). The PedBE Clock Accurately Estimates DNA Methylation Age in Pediatric Buccal Cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. https://doi.org/10.1073/pnas.1820843116

Naviaux, R. K., Curtis, B., Li, K., Naviaux, J. C., Bright, A. T., Reiner, G. E., Westerfield, M., Goh, S., Alaynick, W. A., Wang, L., Capparelli, E. V., Adams, C., Sun J., Jain, S., He, F., Arellano, D. A., Mash, L. E., Chukoskie, L., Lincoln, A., & Townsend, J. (2017). Low-Dose Suramin in Autism Spectrum Disorder: A Small, Phase I/II, Randomized Clinical Trial. *Annals of Clinical and Translational Neurology, 4,* 491-505. https://doi.org/10.1002/acn3.424

Picerno, J. (2015). *The Heritability of Cognitive Ability across the Lifespan: A Meta-Analysis of Twins Studies*. Rochester, NY: Social Science Electronic Publishing.

Qin, L., Ma, K., Wang, Z., Hu, Z., Matas, E., Wei, J., & Yan, Z. (2018). Publisher Correction: Social Deficits in Shank3-Deficient Mouse Models of Autism Are Rescued by Histone Deacetylase (HDAC) Inhibition. *Nature Neuroscience, 21,* 564-575. https://doi.org/10.1038/s41593-018-0165-6

Reed, M. D., Yim, Y. S., Wimmer, R. D., Kim, H., Ryu, C., Welch, G. M., Andina, M., King, H. O., Waisman, A., Halassa, M. M., Huh, J. R., & Choi, G. B. (2020). IL-17a Promotes Sociability in Mouse Models of Neurodevelopmental Disorders. *Nature, 577,* 249-253. https://doi.org/10.1038/s41586-019-1843-6

Vijayakumar, N. T., & Judy, M. V. (2016). Autism Spectrum Disorders: Integration of the Genome, Transcriptome and the Environment. *Journal of the Neurological Sciences, 364,* 167-176. https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.03.026

Wang, S., Tan, N., Zhu, X., Yao M., Wang Y., Zhang, X., & Xu, Z. (2018). Sh3rf2 Haploinsufficiency Leads to Unilateral Neuronal Development Deficits and Autistic-Like Behaviors in Mice. *Cell Reports, 25,* 2963-2971.e6. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.11.044

Watanabe, T., Abe, O., Kuwabara, H., Yahata, N., Takano, Y., Iwashiro, N., Natsubori, T., Aoki, Y., Takao, H., Kawakubo, Y., Kamio, Y., Kato, N., Miyashita, Y., Kasai, K., & Yamasue, H. (2014). Mitigation of Sociocommunicational Deficits of Autism through Oxytocin-Induced Recovery of Medial Prefrontal Activity: A Randomized Trial. *JAMA Psychiatry, 71,* 166-175. https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.3181

Wiegersma, A. M., Dalman, C., Lee, B. K., Karlsson, H., & Gardner, R. M. (2019). Association of Prenatal Maternal Anemia with Neurodevelopmental Disorders. *JAMA Psychiatry, 76,* 1294-1304. https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.2309

Xiang, A. H. (2017). Association of Maternal Diabetes with Autism in Offspring. *JAMA, 317,* 537-538. https://doi.org/10.1001/jama.2016.20122

Xu, X., Li, C., Gao, X., Xia, K., Guo, H., Li, Y., Hao, Z., Zhang, L., Gao, D., Xu, C., Xu, H., Xiong, Z., Qiu, Z., Mei, L., Xie, X., Ruan, K., & Hu, R. (2018). Excessive UBE3A Dosage Impairs Retinoic Acid Signaling and Synaptic Plasticity in Autism Spectrum Disorders. *Cell Research, 28,* 48-68. https://doi.org/10.1038/cr.2017.132