

ESCAP孤独症实践指南对我国孤独症干预教育的启示

陶朝阳, 陈如洲, 邓伟科, 朱晓敏

上海诺礼医药科技有限公司功能医学实验室, 上海

收稿日期: 2025年1月6日; 录用日期: 2025年2月19日; 发布日期: 2025年2月27日

摘 要

欧洲儿童和青少年精神病学学会于2019年发布了一份旨在改善孤独症谱系障碍(ASD)知识及实践体系的指南文件。本文总结了该指南的内容, 并对其进行优劣势分析, 最后提出我国ASD干预教育中医学模型、干预团队建设的建议。

关键词

孤独症谱系障碍, 欧洲儿童和青少年精神病学学会, 实践指南, 孤独症干预, 医学模型, 干预团队

Enlightenment of ESCAP Autism Practice Guidelines for Autism Intervention Education in China

Chaoyang Tao, Ruzhou Chen, Weike Deng, Xiaomin Zhu

Functional Medicine Laboratory, Shanghai Novali Pharmaceutical Technology Co., Ltd., Shanghai

Received: Jan. 6th, 2025; accepted: Feb. 19th, 2025; published: Feb. 27th, 2025

Abstract

In 2019, the European Society of Child and Adolescent Psychiatry published a guideline document aimed at improving the knowledge and practice of autism spectrum disorder (ASD). This article summarizes the content of the guideline, analyzes its advantages and disadvantages, and finally

puts forward suggestions for the construction of traditional Chinese medicine models and intervention teams for ASD intervention education in China.

Keywords

Autism Spectrum Disorder, European Society of Child and Adolescent Psychiatry, Practice Guidelines, Autism Intervention, Medical Model, Intervention Team

Copyright © 2025 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

近几十年来,在全球范围内,被诊断患有孤独症(autism spectrum disorder, ASD)的人数有增加的趋势,人们普遍认为 ASD 发病率约为 1%左右,意味着欧盟有 450 万人患有孤独症,同时直接影响至少两名家庭成员(ASD 儿童的父母)的生活,影响人数达 1350 万。2018 年,欧洲儿童和青少年精神病学学会(European Society of Child and Adolescent Psychiatry, ESCAP)计划制定一份有助于改善 ASD 知识和实践的实践指南文件(本文简称 ESCAP 实践指南) [1],并于 2019 年 10 月 3 日正式颁布。

该实践指南核心内容可总结为 ASD 诊断、干预和预后的“生理-心理-社会”(biopsychosocial, BPS)医学模型。BPS 模型[2]由 GL Engel 在 1977 年提出,他指出健康和疾病的概念应该是生物、心理、社会多方面的综合因素。BPS 模型不仅是医学技术的进步,也是医学道德的进步,从更高层次上实现了对人的尊重。因此,ESCAP 实践指南对 ASD 医学具有指导意义,但也存在不足之处。本文对 ESCAP 实践指南的内容进行深度解读,以期对我国 ASD 干预教育带来有益的启示。

2. ESCAP 实践指南的内容及评价

在这份实践指南中,ESCAP 遵循 DSM-5 [3]和 ICD-11 [<https://icd.who.int/browse11/l-m/en>, Accessed 5 May 2020]的诊断分类系统。两者在 ASD 的定义上是一致的,ASD 属于“神经发育障碍”,在两个核心领域具有不同的症状严重程度:(1) 社交沟通和社会互动缺陷;(2) 限制重复行为、兴趣和活动。在此 ESCAP 指出了部分地区存在的“ASD 是一种精神障碍”的错误观念,进一步强调重中之重不是诊断,而是“一旦确定,根据 ASD 儿童及其家人的个人需求为他们提供相关信息、服务、转诊和实践”。

2.1. 建档、诊断的 BPS 方案

ESCAP 认为评估的重点应该是确定 ASD 儿童相对优势和劣势的具体领域,并推荐适当的策略来克服、最小化或规避困难领域。ESCAP 因此反对使用单一 ASD 标准化评估工具,需要对身体感官、遗传、情绪及社会环境等多种因素进行综合性的评估,最终形成包含家族史、产前/围产期前因、发展史、病历、家庭和社会心理、诊断和干预等六项内容的临床病史。具体而言,ESCAP 倡导一种临床医生、心理医生、父母(或其他重要家庭成员)、教育工作者等多角度评估模式,相对部分国家/地区仅采用标准化量表的形式更为客观,也更有利于发现 ASD 个体的异质特征。ESCAP 要求评估至少包括以下内容(见表 1) [4]。

诊断评估应从详细的临床病史开始,以确定个体的发育轨迹、病史、发育水平以及相关的家庭或社会因素(见表 2) [5]。

Table 1. Basics of ASD assessment in children
表 1. 对儿童实施 ASD 评估的基础内容

序号	对儿童实施 ASD 评估的内容
1	临床病史
2	自闭症症状的识别
3	评估发展水平以及表达和接受语言技能
4	身体和感官检查(听力和视力、神经系统筛查等)
5	情绪或行为困难的评估
6	有关社会环境因素的信息

Table 2. Clinical history of ASD
表 2. ASD 临床病史

序号	名称	内容
1	家族史	类似问题和/或神经发育障碍的核心和扩展家族史。父母的年龄、兄弟姐妹现状
2	产前/围产期前因	怀孕和分娩。母亲以前使用过药物。出生体重、APGAR 评分、代谢或先天性疾病筛查
3	发展史	运动、沟通和社会里程碑。睡眠、进食、括约肌控制。照顾者报告的主要担忧或早期异常行为
4	病历	医学和遗传疾病；听觉、视觉、感觉困难；神经系统问题
5	家庭和社会心理	孩子在家庭、学校和社会环境中的功能。经历的挑战和提供支持。家庭情况和成长状况
6	诊断和干预	先前咨询的结果，对报告、评估或干预的审查 可从社会、健康和/或教育资源获得

孤独症研究的痛点是尚未发现生理标志物，这也是人们痛斥 DSM-5 主观色彩过于浓烈的原因所在。从表 1 和表 2 可以看出，ESCAP 对客观指标采集、衡量等方面做出了诸多努力，主要是遗传性疾病、身体和感官问题、情绪和行为问题等三方面。ESCAP 把外显子组测序确定的 102 个 ASD 风险基因[6]划分为两类：49 个与同时发生的神经发育迟缓有关，53 个与单独 ASD 有关。同时，ESCAP 预测遗传技术的发展能识别 25%~35%的 ASD 遗传病因[7]。听力和视力障碍、癫痫等身体感官因素与 ASD 密切相关，ESCAP 建议评估团队需要儿科、神经科的参与。情绪和行为问题被 ESCAP 归纳为 ASD 的风险因子，包括注意力缺陷/多动障碍、易怒、攻击性、睡眠问题和心理健康状况，尤其是焦虑和抑郁[8]。需要采集的数据非常庞大，具体实施中将面临团队组建、时间及资金成本等多方面的困难，然而，对客观数据的重视是有益的，有利于提升 ASD 服务水平，更对推动 ASD 研究进步具有决定性意义。

2.2. ASD 的“终身性”伴随及干预的基本原则

ESCAP 毫不掩饰对 ASD 干预的失望，认为“许多治疗 ASD 的说法几乎没有科学依据”，即使在显着治疗效果的情况下，“尚未证明(个体)对治疗反应的可靠预测因子”。ESCAP 对 ASD 预后是悲观的，甚至反对赋予 ASD 家庭过高的期望，认为大多数患有中度至重度认知障碍的 ASD 个体，成年后仍旧需要就业和生活方面的支持[9]。ESCAP 评价认为：即便是平均智商及以上的 ASD 个体，成年后接受高等教育及就业的机会有限，上述群体只有不到 1/3 能从事全职工作。ESCAP 由此倡导理想的 ASD 干预方式是：早发现，早干预。现在有强有力的证据表明，专注于早期亲子互动的干预措施的有效性，在某些情

况下还会产生长期影响[10]-[12]。对错失干预“黄金时段”的 ASD 个体, ESCAP 把期望更多地寄托在 BPS 模型的社会因素, 致力于改善社会环境, 提倡社会对 ASD 人士的尊重、包容和帮助(见图 1)。

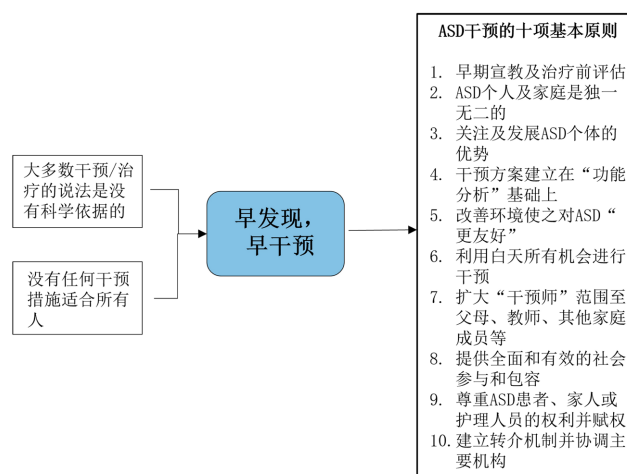


Figure 1. ESCAP's 10 basic principles of ASD intervention

图 1. ESCAP 十项 ASD 干预基本原则

ESCAP 偏向性明显, 把社会因素放到首位, 把心理干预放到次要位置, 生理干预则是全面排斥。ESCAP 实践指南在干预团队建设、干预方法组织方面提供五条具体策略(见图 2): (1) 通过小册子及互联网对家长、教育工作者等开展宣教; (2) 培训 ASD 家长干预技能; (3) 专家协助家长修改、组合各种干预模式, 满足其特定需求, IV 为家长提供当地自闭症协会等社会资源; (4) 关注非 ASD 的生理健康, 例如良好的睡眠、健康的营养和锻炼。学龄期的干预策略, ESCAP 期望教职员对普通课程进行调整, 依赖视觉提示、任务分析等方法发展 ASD 学生的日常生活、社交等技能, 并防范 ASD 学生被剥削、欺凌和虐待的高风险。过渡到成人期阶段, ESCAP 认为缺乏 ASD 相关的服务, 呼吁为青春期 ASD 群体根据特定的优势和兴趣特征量身定制学术或职业课程。成人期的干预策略, ESCAP 强调支持性就业的有效性及其成本效益, 并认为临床医生为 ASD 群体提供定期医疗护理和监测也很重要。

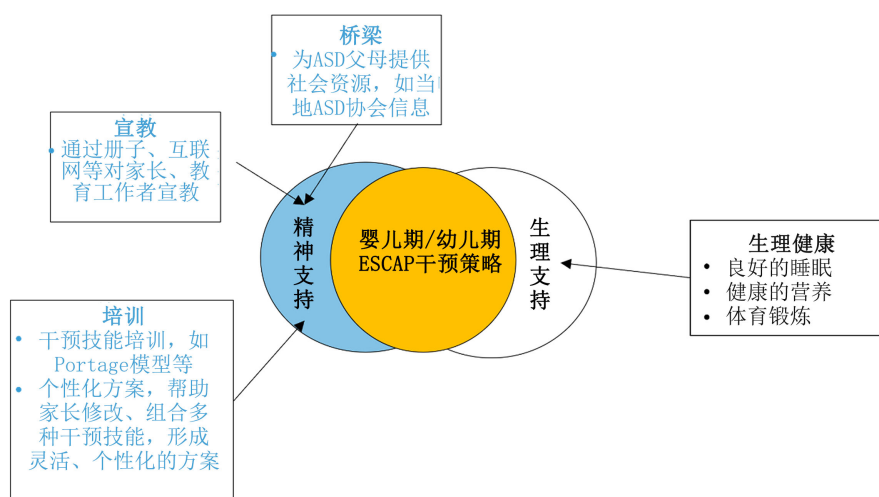


Figure 2. ESCAP's intervention strategy for ASD in infancy/early childhood

图 2. ESCAP 的婴儿期/幼儿期 ASD 干预策略

2.3. 对 ESCAP 实践指南的评价

ESCAP 提供了评估、诊断的全面 BPS 模型内容,对未来 ASD 研究的临床数据收集和分析奠定了坚实基础,但是 BPS 医学模型的精神贯彻并不彻底,几乎否定了所有生理干预的方法,也否定了诸多生理检测的手段,如头发分析、乳糜泻抗体、过敏测试(特别是麸质、酪蛋白、念珠菌和其他霉菌的食物过敏)、免疫或神经化学异常、微量营养素(如维生素)、肠道通透性测试、粪便分析、尿肽、线粒体疾病(包括乳酸和丙酮酸)、甲状腺功能测试或红细胞的诊断分析或治疗谷胱甘肽过氧化物酶研究。一言蔽之,强诊断而弱干预。首先,不能局限于行为干预等心理干预方法,因为错失了突触修剪等“窗口期”,后续的干预难度急剧攀升。其次,即便是 ESCAP 重视的 ASD 社会因素,其指导也是不全面的,忽视了生活方式干预的具体措施。第三,对 ASD 的生理干预总结是不足的。美国精神病学协会强调超过 95%的自闭症患者至少患有一种额外的疾病(参见网址:

<https://www.psychiatry.org/news-room/apa-blogs/apa-blog/2018/10/autism-often-accompanied-by-other-conditions>, Accessed 5 May 2020),并且许多人同时患有多种困难。这些疾病包括智力障碍、睡眠、饮食和排泄问题、癫痫发作、胃肠道疾病等,其中部分共病的临床方案是成熟的,完全可以到相应科室就诊。此外,诸多实证研究也证明了饮食、运动、元素调理等 ASD 生理干预的实效性,这些方案可以概括为“无害”干预,指副作用很小乃至没有。ESCAP 对“无害”生理干预的指导是不足的,在一定意义上,类似性质的方案都足以成为 ASD 家庭的一份希望。

ESCAP 综合了西班牙、英国、美国、澳大利亚和苏格兰/英国的现有临床指南,依托的仅是 2018 年 6 月至 2020 年 4 月期间的英文论文,论文的数量较少,筛选方法并不严谨。ESCAP 实施指南任命三位专家编写,文件草案由 ESCAP 临床部的成员审查,最终进行修订完成。而美国国家孤独症中心(The National Autism Center)制定国家标准计划(National Standards Project) [13]的流程(详见图 3),包括《科学价值评定量表》(SMRS)制定、编码手册修订、SMRS 软件设计、文献评审员制度建设等多方面内容。

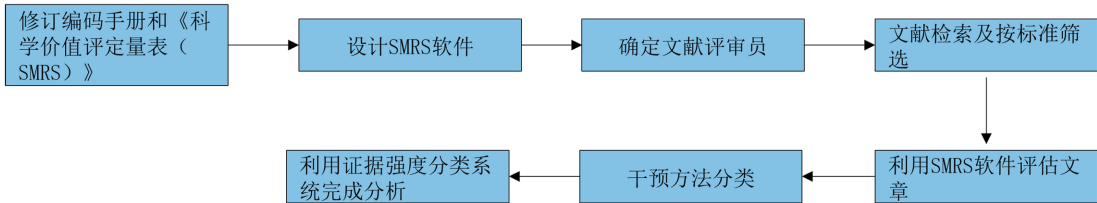


Figure 3. Schematic diagram of the development process of the ASD national standard plan in the United States
图 3. 制定美国 ASD 国家标准计划流程示意图

ESCAP 实践指南的文化适用性不强。ESCAP 在实践指南的结尾提出:“我们完全认可 ASD 可能是有益的,甚至是一份礼物,使 ASD 个体获得杰出成就。”其中的文化来自于“神经多样性运动”人士的观点,神经多样性是 ASD 人士对比生物多样性提出的名词,认为每个大脑处理信息的方式并不相同,在某些场景下甚至是有益的[14]。然而,ESCAP 在 ASD 权利等方面,引用《联合国残疾人权利公约》,在成年人生活质量的阐述中,引用世界卫生组织(World Health Organization, WHO)残疾人八项标准,这无疑把 ASD 个体对应为精神残疾人士。神经多样性与精神残疾的身份标签,存在着较大的冲突,可能不利于 ESCAP 实践指南的传播。

3. ASD 研究进展简介

自 1943 年 Leo Kanner [15]提出“autism”(我国翻译为孤独症)以来,ASD 研究已经取得较大进展。综合

以往研究, 本文认为 ASD 可以明确分为先天性和获得性两个亚型。先天性指的是在胚胎时期或婴儿刚出生时便带有的 ASD 样生理反射或病理, 其风险因素包括产前或围产期发育欠佳史(例如, 妊娠期用药、母亲肥胖、高血压或感染)[16], 以及过于年长或年少的父母、基因等遗传风险, 如单碱基(核苷酸)或/和 DNA 亚微观片段(拷贝数变异或 CNV)的新发、罕见、杂合突变等。先天性 ASD 在以下遗传综合征中常见 ASD 现象[17]: 脆性 X 染色体、唐氏综合征、Rett 综合征、Cornelia de Lange 综合征、结节性硬化症、Angelman 综合征、1 型神经纤维瘤病、Noonan 综合征、Williams 综合征和 22q11.2 缺失综合征。目前基因技术在临床治疗方面的应用效果尚且有待发展, 然而很多获得性 ASD 是有望通过生活方式、生理等干预得到改善的。

出生后的环境压力是获得性 ASD 的风险因素。压力涉及大脑与心血管、免疫和其他系统之间通过神经和内分泌机制的双向交流。除了对急性压力的“逃跑或战斗”反应之外, 日常生活中的一些事件会产生一种慢性压力, 并随着时间的推移导致身体的磨损(“异体负荷”)。儿童早期的社交和/或感官剥夺也会导致成年后出现类似 ASD 的社交缺陷。20 世纪 70 年代的罗马尼亚孤儿院事件发现: 很大一部分经历长期剥夺的儿童发展出了与 ASD 非常相似的社交缺陷。在哈利·哈洛(Harry F. Harlow)的恒河猴实验中也观察到 ASD 现象[18]。重要的是, ASD 样社交缺陷在生命早期是可逆的, 罗马尼亚孤儿可以通过安置在正常的收养家庭来逆转行为障碍[19][20]。

我们认为不应让 ASD 家庭始终笼罩在悲观的氛围中, 把行为干预视为唯一的依靠。积极开展炎症和胃肠道疾病等共病的治疗、饮食及运动等生活方式的干预、营养元素调理及重金属排除等生理干预, 具有重要的辅助意义。多为 ASD 家庭创造希望, 提供多样化、科学的干预方案应成为 ASD 干预的宗旨, 必须指出 ASD 实践来自于 ASD 病因的深入了解。

3.1. 小脑是 ASD 患者最常被破坏的大脑区域之一

早期的 ASD 研究主要基于 Brodmann 大脑皮层分区理论, 因认知问题而研究额叶等新皮层回路功能障碍, 因情绪问题研究杏仁核等区域。正如 DSM-5 的转变, ASD 被定义为发育性障碍, 研究者开始用发展的视野考察 ASD 病因。小脑具有功能性特征, 也有发展性特征。人们很早就认识到小脑在平衡、姿势和运动控制中的作用, 由此认为小脑对 ASD 患者中经常报告的运动缺陷很重要[21][22]。后续人们观察到较多 ASD 在 2 周岁左右被诊断, 这种规律非常符合小脑的发育特征。约在 2 周岁前, 小脑经历显着的生长和结构细化, 包括颗粒细胞(GC)迁移、浦肯野细胞(PC)树突状树枝化和突触形成。在这个关键时期, 遗传扰动会深刻影响小脑回路和功能, 导致 ASD 个体观察到的神经发育改变[23][24]。更重要的是, 研究者摆脱小脑负责运动的刻板印象, 深刻认识到小脑在认知、情感和语言功能中的作用[25]-[29], 并得到小脑病变和功能成像研究的支持[30][31]。

基因对 ASD 的贡献较大, 但已发现的相关基因数量众多, SFARI 基因网站(<https://gene.sfari.org/>)统计了数百个, 且数量保持增加的趋势。随着这些基因的功能被描述, 共同的主题已经出现, 许多基因在突触及回路功能的调节中发挥关键作用[32][33]。最大的全基因组关联研究(GWAS)涉及 18,000 名 ASD 患者和来自丹麦人群的 28,000 名对照, 发现大多数已鉴定的变异在增强子中富集[34], 特别关注不同发育阶段的小脑增强子[35]。

生理解剖学也发现了与 ASD 高度关联的小脑结构性变化, ASD 患者的小脑异常存在于早期并持续到成年[36]-[38]。持续的小脑体积差异从生命的头两年开始出现[39][40]。围产期小脑损伤导致两岁时对侧前额叶皮层的体积相对减少[41][42]。虽然很多证据指向小脑异常对 ASD 的强大贡献, 但是尚未确定两者的因果关系。

3.2. 免疫功能障碍对大脑早期发育的影响

小脑和前额叶皮层具有长期的发育程序, 两者结构异常是 ASD 研究最一致的发现, 干扰发育“正常

轨道”的因素很多,其中小胶质细胞引起足够的重视。小胶质细胞被认为是中枢神经系统内固有的免疫效应细胞,小胶质细胞对于神经系统的正常发育是必需的。压力[43]、感染[44]或过敏[45]等侮辱会影响小胶质细胞的形态和功能,导致大脑发育中断。

流行病学研究表明,过敏与 ASD [46]、注意缺陷与多动障碍(Attention Deficit and Hyperactive Disorder, ADHD) [47]之间存在很强的共病,过敏和 ADHD 症状的严重程度呈正相关[48]。白细胞介素(interleukin, IL)-4 是过敏反应的主要介质之一,一项动物模型实验给新生小鼠注射 IL-4,结果发现[49]:出生后 IL-4 水平升高会损害小胶质细胞在小脑及前额叶皮层区域中参与细胞清除的百分比,重要的是,小胶质细胞的改变是小脑的颗粒层和前额叶皮层的脑下区域所独有的。

3.3. 肠道菌群对人体免疫力的影响

人体的皮肤、口腔、肠道及其他粘膜环境,都被大量的微生物定植,这些微生物包括细菌、真菌、病毒、寄生虫等,统称为微生物组,肠道的微生物组简称为肠道菌群。微生物组研究的最新进展表明,肠道菌群不仅仅是一个被动的旁观者,而是积极影响多种宿主功能,包括昼夜节律、营养反应、新陈代谢和免疫力[50] [51]。

这种亲密的共生关系是长期进化而来的,并且需要人体免疫系统的正常运行,防止微生物组过度消耗人体资源,同时保持宿主的免疫耐受[52]。微生物组-免疫相互作用深刻影响多种疾病,包括炎症性肠病[53]和乳糜泻[54],以及神经退行性疾病[55]等。ASD 患儿的胃肠道症状比正常人群的普遍性高出 4 倍[56],他们(她们)的细菌多样性较低[57]可能与胃肠道症状的严重程度有关[58]。肠道菌群是母体免疫激活的影响因素,研究发现孕妇病理性激活特定的白细胞介素,这会促进后代的异常皮质发育和 ASD 样表型[59]。

此外,肠道菌群通过“微生物组-肠道-大脑”轴线对神经系统发挥作用,三者之间存在交换信息的双向生理连接[60]。由于新生儿肠道菌群的结构和组成受到母亲微生物组的影响[61],因此肠道菌群可能构成母体免疫激活、ASD 儿童肠道菌群、脑肠轴等三者联系的中枢,成为影响出生前后神经系统发育的共同途径。

4. ESCAP 实践指南对我国发展 ASD 干预教育的启示

我国政府非常重视 ASD 的干预,中国残疾人联合会、教育部、民政部、国家卫生健康委、国家医保局、共青团中央全国妇联等六部委于 2024 年 7 月联合颁布《孤独症儿童关爱促进行动实施方案(2024~2028 年)》(https://zc.gjzwfw.gov.cn/art/2024/9/26/art_14_76475.html),明确提出促进提升孤独症儿童关爱水平的指导思想。

我国的孤独症研究始于 1982 年陶国泰教授发表的《婴儿孤独症的诊断和归属》[62],起步较晚,但进展迅速。知网数据库检索显示,1993 年 ASD 论文仅为 9 篇,2023 年上升至 251 篇。文章作者主要来自于高等院校和医疗机构,两者研究角度有所不同,医生主要从医学、临床视角进行研究,而高校教师更偏重于心理学、教育学角度。为了响应提升孤独症儿童服务水平的需求,ASD 临床实施群体与学术研究群体之间有必要加强交流与合作。

现有 ASD 研究成果与 ESCAP 实践指南相结合,本文提出我国发展 ASD 干预教育的思考和建议,总结为干预制度与干预团队两个方面。

4.1. 我国 ASD 干预制度建设的启示

2021 年我国 ASD 临床研究领域的专业人士发表《孤独症谱系障碍婴幼儿家庭实施早期干预专家共识》[63],文章不推荐粪菌移植等治疗手段,与中华预防医学会发表的《2024 肠菌移植治疗儿童孤独症谱系障碍中国专家共识》构成矛盾。此外,中华医学会也发表了 ASD 早期干预内容的《孤独症谱系障碍

儿童早期识别筛查和早期干预专家共识》[64]，令出多门，信息杂乱。有必要组织医院和学术机构人员，汇总《儿童孤独症谱系障碍中西医结合干预专家共识》[65]、《中国低龄孤独症谱系障碍患儿家庭干预专家共识》[66]、《生酮饮食疗法在癫痫及相关神经系统疾病中的应用专家共识》[67]、《儿童癫痫共患孤独症谱系障碍诊断治疗的中国专家共识》[68]等内容，制定 ASD 诊断、干预方面的统一标准。

自我国卫生部 2010 年发布《儿童孤独症诊疗康复指南》[69]已经过去十多年，ASD 研究日新月异，结合最新的循证医学研究成果，制定适用于全国的 ASD 指导制度具有重大意义。“早发现、早干预”始终是 ASD 实践的核心，我国虽然 2022 年出台了 0~6 岁 ASD 筛查的通知[70]，执行筛查任务的主要是各级医疗人员，但是 ASD 父母的宣教其实更为重要，宜提炼 ESCAP 实践指南简洁易懂、面向普通人群的 ASD 早发现内容。在建档和诊断领域，不应局限于行为观察和标准化量表的形式，考虑家族史、病史等生理或社会因素，诊断内容应包含感觉障碍、BIM 等体格检查。过敏、睡眠障碍、喂养困难等共病的治疗是 ASD “早干预”的有力补充，过敏药物也被证明可以有效地改善患者的 ADHD 行为[71]，调节肠道菌群或脑肠轴可能是改善 ASD 病症的有效且有前途的方法[72]。局限于行为干预的方法容易错失“黄金干预期”，生活方式、饮食调理、运动干预可以加速 ASD 儿童好转的进程。

4.2. 我国 ASD 干预团队建设的建议

基于大脑发育窗口期的假说，对生命早期的 ASD 儿童进行高密度的干预是有必要的。ESCAP 建议白天全时段的训练，担任教练最适合的对象应该是 ASD 家长(或其他家族成员)，建议建设以 ASD 儿童的家长为中心的干预团队。团队成员包括干预专家、临床医生等，为 ASD 儿童的家长减压、发展知识及技能、阶段性评估、ASD 儿童优势挖掘及未来规划。

ASD 儿童的家长常常处于高压状态，这些压力包括精神和物质等两方面。通过互助小组等方式，确保 1 天/周的休息，可以缓解 ASD 儿童家长的精神压力；帮助 ASD 儿童家长对接社会资源，可以缓解他们的经济压力。

干预专家为 ASD 儿童家长培训干预知识及技能，并根据异质性原理，协助家长完成个性化干预方案。指导或协助家长对 ASD 儿童进行阶段性评估，查漏补缺，阶段性的进步也能增强家长的信心。

“回归到正常轨道”是 ASD 儿童家长的理想，挖掘 ASD 儿童的优势却是更有实现可能的替代性目标。优势的挖掘及培养需要团队的共同努力。

参考文献

- [1] Fuentes, J., Hervás, A. and Howlin, P. (2020) ESCAP Practice Guidance for Autism: A Summary of Evidence-Based Recommendations for Diagnosis and Treatment. *European Child & Adolescent Psychiatry*, **30**, 961-984. <https://doi.org/10.1007/s00787-020-01587-4>
- [2] Engel, G.L. (1977) The Need for a New Medical Model: A Challenge for Biomedicine. *Science*, **196**, 129-136. <https://doi.org/10.1126/science.847460>
- [3] American Psychiatric Association, DSM-5 Task Force (2013) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5™. 5th Edition, American Psychiatric Publishing.
- [4] National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2011) Autism Spectrum Disorder in under 19s: Recognition, Referral and Diagnosis. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg128>
- [5] Díez Cuervo, Á., Muñoz Yunta, J.A., Fuentes Biggi, J., Canal Bedia, R., Idiazábal Alecha, M.Á., Ferrari Arroyo, M.J., et al. (2005) Guía de buena práctica para el diagnóstico de los trastornos del espectro autista. *Revista de Neurología*, **41**, 299-310. <https://doi.org/10.33588/rn.4105.2005057>
- [6] Satterstrom, F.K., Kosmicki, J.A., Wang, J., Breen, M.S., De Rubeis, S., An, J., et al. (2020) Large-Scale Exome Sequencing Study Implicates Both Developmental and Functional Changes in the Neurobiology of Autism. *Cell*, **180**, 568-584.E23. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.12.036>
- [7] Whitehouse, A.J.O., Evans, K., Eapen, V. and Wray, J. (2018) A National Guideline for the Assessment and Diagnosis of Autism Spectrum Disorders in Australia. Cooperative Research Centre for Living with Autism.

- [8] Lai, M., Kasse, C., Besney, R., Bonato, S., Hull, L., Mandy, W., *et al.* (2019) Prevalence of Co-Occurring Mental Health Diagnoses in the Autism Population: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Lancet Psychiatry*, **6**, 819-829. [https://doi.org/10.1016/s2215-0366\(19\)30289-5](https://doi.org/10.1016/s2215-0366(19)30289-5)
- [9] Howlin, P. and Magiati, I. (2017) Autism Spectrum Disorder: Outcomes in Adulthood. *Current Opinion in Psychiatry*, **30**, 69-76. <https://doi.org/10.1097/yco.0000000000000308>
- [10] Pickles, A., Le Couteur, A., Leadbitter, K., Salomone, E., Cole-Fletcher, R., Tobin, H., *et al.* (2016) Parent-Mediated Social Communication Therapy for Young Children with Autism (PACT): Long-Term Follow-Up of a Randomised Controlled Trial. *The Lancet*, **388**, 2501-2509. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)31229-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)31229-6)
- [11] Kasari, C., Gulsrud, A., Freeman, S., Paparella, T. and Hellemann, G. (2012) Longitudinal Follow-Up of Children with Autism Receiving Targeted Interventions on Joint Attention and Play. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, **51**, 487-495. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2012.02.019>
- [12] Rogers, S.J., Estes, A., Vismara, L., Munson, J., Zierhut, C., Greenson, J., *et al.* (2018) Enhancing Low-Intensity Coaching in Parent Implemented Early Start Denver Model Intervention for Early Autism: A Randomized Comparison Treatment Trial. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, **49**, 632-646. <https://doi.org/10.1007/s10803-018-3740-5>
- [13] National Autism Center (2009) National Standards Report—Addressing the Need for Evidence-Based Practice Guidelines for Autism Spectrum Disorders.
- [14] Zentall, S.S., Kuester, D.A. and Craig, B.A. (2010) Social Behavior in Cooperative Groups: Students at Risk for ADHD and Their Peers. *The Journal of Educational Research*, **104**, 28-41. <https://doi.org/10.1080/00220670903567356>
- [15] Kanner, L. (1943) Autistic Disturbance of Affective Contact. *Child's Nervous System*, **2**, 217-250.
- [16] Modabbernia, A., Velthorst, E. and Reichenberg, A. (2017) Environmental Risk Factors for Autism: An Evidence-Based Review of Systematic Reviews and Meta-Analyses. *Molecular Autism*, **8**, Article No. 13. <https://doi.org/10.1186/s13229-017-0121-4>
- [17] Richards, C., Jones, C., Groves, L., Moss, J. and Oliver, C. (2015) Prevalence of Autism Spectrum Disorder Phenomenology in Genetic Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Lancet Psychiatry*, **2**, 909-916. [https://doi.org/10.1016/s2215-0366\(15\)00376-4](https://doi.org/10.1016/s2215-0366(15)00376-4)
- [18] 德博拉·布卢姆. 爱与依恋的力量: 20 世纪最伟大的心理学实验[M]. 北京: 中国纺织出版社有限公司, 2021.
- [19] Rutter, M., Andersen-Wood, L., Beckett, C., Bredenkamp, D., Castle, J., Groothues, C., *et al.* (1999) Quasi-Autistic Patterns Following Severe Early Global Privation. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, **40**, 537-549. <https://doi.org/10.1017/s0021963099003935>
- [20] Smyke, A.T., Zeanah, C.H., Fox, N.A. and Nelson, C.A. (2009) A New Model of Foster Care for Young Children: The Bucharest Early Intervention Project. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, **18**, 721-734. <https://doi.org/10.1016/j.chc.2009.03.003>
- [21] Bhat, A.N. (2020) Motor Impairment Increases in Children with Autism Spectrum Disorder as a Function of Social Communication, Cognitive and Functional Impairment, Repetitive Behavior Severity, and Comorbid Diagnoses: A spark Study Report. *Autism Research*, **14**, 202-219. <https://doi.org/10.1002/aur.2453>
- [22] Sydnor, L.M. and Aldinger, K. (2022) Structure, Function, and Genetics of the Cerebellum in Autism. *Journal of Psychiatry and Brain Science*, **7**, e220008. <https://doi.org/10.20900/jpbs.20220008>
- [23] Wang, S.S.-H., Kloth, A.D. and Badura, A. (2014) The Cerebellum, Sensitive Periods, and Autism. *Neuron*, **83**, 518-532. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.07.016>
- [24] Stoodley, C.J. and Limperopoulos, C. (2016) Structure-Function Relationships in the Developing Cerebellum: Evidence from Early-Life Cerebellar Injury and Neurodevelopmental Disorders. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, **21**, 356-364. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2016.04.010>
- [25] Middleton, F.A. and Strick, P.L. (1997) Chapter 32 Dentate Output Channels: Motor and Cognitive Components. *Progress in Brain Research*, **114**, 553-566. [https://doi.org/10.1016/s0079-6123\(08\)63386-5](https://doi.org/10.1016/s0079-6123(08)63386-5)
- [26] Middleton, F.A. and Strick, P.L. (1998) Cerebellar Output: Motor and Cognitive Channels. *Trends in Cognitive Sciences*, **2**, 348-354. [https://doi.org/10.1016/s1364-6613\(98\)01220-0](https://doi.org/10.1016/s1364-6613(98)01220-0)
- [27] Middleton, F. (2000) Basal Ganglia and Cerebellar Loops: Motor and Cognitive Circuits. *Brain Research Reviews*, **31**, 236-250. [https://doi.org/10.1016/s0165-0173\(99\)00040-5](https://doi.org/10.1016/s0165-0173(99)00040-5)
- [28] Dum, R.P., Li, C. and Strick, P.L. (2002) Motor and Nonmotor Domains in the Monkey Dentate. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **978**, 289-301. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb07575.x>
- [29] Kelly, R.M. and Strick, P.L. (2003) Cerebellar Loops with Motor Cortex and Prefrontal Cortex of a Nonhuman Primate. *Journal of Neuroscience*, **23**, 8432-8444. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-23-08432.2003>
- [30] Stoodley, C. and Schmahmann, J. (2009) Functional Topography in the Human Cerebellum: A Meta-Analysis of Neuroimaging Studies. *NeuroImage*, **44**, 489-501. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.08.039>

- [31] Schmahmann, J.D., Guell, X., Stoodley, C.J. and Halko, M.A. (2019) The Theory and Neuroscience of Cerebellar Cognition. *Annual Review of Neuroscience*, **42**, 337-364. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-070918-050258>
- [32] Kenny, E.M., Cormican, P., Furlong, S., Heron, E., Kenny, G., Fahey, C., *et al.* (2013) Excess of Rare Novel Loss-of-Function Variants in Synaptic Genes in Schizophrenia and Autism Spectrum Disorders. *Molecular Psychiatry*, **19**, 872-879. <https://doi.org/10.1038/mp.2013.127>
- [33] Bourgeron, T. (2015) From the Genetic Architecture to Synaptic Plasticity in Autism Spectrum Disorder. *Nature Reviews Neuroscience*, **16**, 551-563. <https://doi.org/10.1038/nrn3992>
- [34] Visel, A., Rubin, E.M. and Pennacchio, L.A. (2009) Genomic Views of Distant-Acting Enhancers. *Nature*, **461**, 199-205. <https://doi.org/10.1038/nature08451>
- [35] Ramirez, M., Badayeva, Y., Yeung, J., Wu, J., Abdalla-Wyse, A., Yang, E., *et al.* (2022) Temporal Analysis of Enhancers during Mouse Cerebellar Development Reveals Dynamic and Novel Regulatory Functions. *eLife*, **11**, e74207. <https://doi.org/10.7554/elife.74207>
- [36] Abell, F., Krams, M., Ashburner, J., Passingham, R., Friston, K., Frackowiak, R., *et al.* (1999) The Neuroanatomy of Autism: A Voxel-Based Whole Brain Analysis of Structural Scans. *NeuroReport*, **10**, 1647-1651. <https://doi.org/10.1097/00001756-199906030-00005>
- [37] Becker, E.B.E. and Stoodley, C.J. (2013) Autism Spectrum Disorder and the Cerebellum. *International Review of Neurobiology*, **113**, 1-34. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-418700-9.00001-0>
- [38] Wegiel, J., Kuchna, I., Nowicki, K., Imaki, H., Wegiel, J., Marchi, E., *et al.* (2010) The Neuropathology of Autism: Defects of Neurogenesis and Neuronal Migration, and Dysplastic Changes. *Acta Neuropathologica*, **119**, 755-770. <https://doi.org/10.1007/s00401-010-0655-4>
- [39] Hashimoto, T., Tayama, M., Murakawa, K., Yoshimoto, T., Miyazaki, M., Harada, M., *et al.* (1995) Development of the Brainstem and Cerebellum in Autistic Patients. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, **25**, 1-18. <https://doi.org/10.1007/bf02178163>
- [40] Stanfield, A.C., McIntosh, A.M., Spencer, M.D., Philip, R., Gaur, S. and Lawrie, S.M. (2008) Towards a Neuroanatomy of Autism: A Systematic Review and Meta-Analysis of Structural Magnetic Resonance Imaging Studies. *European Psychiatry*, **23**, 289-299. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2007.05.006>
- [41] Bolduc, M., du Plessis, A.J., Sullivan, N., Guizard, N., Zhang, X., Robertson, R.L., *et al.* (2011) Regional Cerebellar Volumes Predict Functional Outcome in Children with Cerebellar Malformations. *The Cerebellum*, **11**, 531-542. <https://doi.org/10.1007/s12311-011-0312-z>
- [42] Sullivan, N., Plessis, A.J.D., Robertson, R.L., *et al.* (2014) Injury to the Premature Cerebellum: Outcome is Related to Remote Cortical Development. *Cerebral Cortex*, **24**, 728-736. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhs354>
- [43] Delpech, J., Wei, L., Hao, J., Yu, X., Madore, C., Butovsky, O., *et al.* (2016) Early Life Stress Perturbs the Maturation of Microglia in the Developing Hippocampus. *Brain, Behavior, and Immunity*, **57**, 79-93. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.06.006>
- [44] Mattei, D., Ivanov, A., Ferrai, C., Jordan, P., Guneykaya, D., Buonfiglioli, A., *et al.* (2017) Maternal Immune Activation Results in Complex Microglial Transcriptome Signature in the Adult Offspring That Is Reversed by Minocycline Treatment. *Translational Psychiatry*, **7**, e1120. <https://doi.org/10.1038/tp.2017.80>
- [45] Saitoh, B., Tanaka, E., Yamamoto, N., Kruining, D.v., Iinuma, K., Nakamuta, Y., *et al.* (2021) Early Postnatal Allergic Airway Inflammation Induces Dystrophic Microglia Leading to Excitatory Postsynaptic Surplus and Autism-Like Behavior. *Brain, Behavior, and Immunity*, **95**, 362-380. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.04.008>
- [46] Xu, G., Snetselaar, L.G., Jing, J., Liu, B., Strathearn, L. and Bao, W. (2018) Association of Food Allergy and Other Allergic Conditions with Autism Spectrum Disorder in Children. *JAMA Network Open*, **1**, e180279. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.0279>
- [47] Cortese, S., Sun, S., Zhang, J., Sharma, E., Chang, Z., Kuja-Halkola, R., *et al.* (2018) Association between Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis and a Swedish Population-Based Study. *The Lancet Psychiatry*, **5**, 717-726. [https://doi.org/10.1016/s2215-0366\(18\)30224-4](https://doi.org/10.1016/s2215-0366(18)30224-4)
- [48] Chuang, Y., Wang, C., Huang, W., Wang, L., Kuo, H., Chen, Y., *et al.* (2022) Two Meta-Analyses of the Association between Atopic Diseases and Core Symptoms of Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Scientific Reports*, **12**, Article No. 3377. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-07232-1>
- [49] Ferreira, P.A., Lebre, C., Costa, J., Amaral, F., Ferreira, R., Martinho, F., *et al.* (2024) Early-Life IL-4 Administration Induces Long-Term Changes in Microglia in the Cerebellum and Prefrontal Cortex. *Journal of Neurochemistry*, **169**, e16266. <https://doi.org/10.1111/jnc.16266>
- [50] Hacquard, S., Garrido-Oter, R., González, A., Spaepen, S., Ackermann, G., Lebeis, S., *et al.* (2015) Microbiota and Host Nutrition across Plant and Animal Kingdoms. *Cell Host & Microbe*, **17**, 603-616. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.04.009>

- [51] Lynch, J.B. and Hsiao, E.Y. (2019) Microbiomes as Sources of Emergent Host Phenotypes. *Science*, **365**, 1405-1409. <https://doi.org/10.1126/science.aay0240>
- [52] Macpherson, A.J., Geuking, M.B. and McCoy, K.D. (2005) Immune Responses That Adapt the Intestinal Mucosa to Commensal Intestinal Bacteria. *Immunology*, **115**, 153-162. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2005.02159.x>
- [53] Zhang, M., Sun, K., Wu, Y., Yang, Y., Tso, P. and Wu, Z. (2017) Interactions between Intestinal Microbiota and Host Immune Response in Inflammatory Bowel Disease. *Frontiers in Immunology*, **8**, Article 942. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00942>
- [54] Valitutti, F., Cucchiara, S. and Fasano, A. (2019) Celiac Disease and the Microbiome. *Nutrients*, **11**, Article 2403. <https://doi.org/10.3390/nu11102403>
- [55] Main, B.S. and Minter, M.R. (2017) Microbial Immuno-Communication in Neurodegenerative Diseases. *Frontiers in Neuroscience*, **11**, Article 151. <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00151>
- [56] Marler, S., Ferguson, B.J., Lee, E.B., Peters, B., Williams, K.C., McDonnell, E., et al. (2017) Association of Rigid-Compulsive Behavior with Functional Constipation in Autism Spectrum Disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, **47**, 1673-1681. <https://doi.org/10.1007/s10803-017-3084-6>
- [57] Finegold, S.M., Summanen, P.H., Downes, J., Corbett, K. and Komoriya, T. (2017) Detection of Clostridium Perfringens Toxin Genes in the Gut Microbiota of Autistic Children. *Anaerobe*, **45**, 133-137. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2017.02.008>
- [58] Kang, D., Park, J.G., Ilhan, Z.E., Wallstrom, G., LaBaer, J., Adams, J.B., et al. (2013) Reduced Incidence of Prevotella and Other Fermenters in Intestinal Microflora of Autistic Children. *PLOS ONE*, **8**, e68322. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0068322>
- [59] Choi, G.B., Yim, Y.S., Wong, H., Kim, S., Kim, H., Kim, S.V., et al. (2016) The Maternal Interleukin-17a Pathway in Mice Promotes Autism-Like Phenotypes in Offspring. *Science*, **351**, 933-939. <https://doi.org/10.1126/science.aad0314>
- [60] Santocchi, E., Guiducci, L., Fulceri, F., Billeci, L., Buzzigoli, E., Apicella, F., et al. (2016) Gut to Brain Interaction in Autism Spectrum Disorders: A Randomized Controlled Trial on the Role of Probiotics on Clinical, Biochemical and Neurophysiological Parameters. *BMC Psychiatry*, **16**, Article No. 183. <https://doi.org/10.1186/s12888-016-0887-5>
- [61] Mesa, M.D., Loureiro, B., Iglesia, I., Fernandez Gonzalez, S., Llorba Olivé, E., García Algar, O., et al. (2020) The Evolving Microbiome from Pregnancy to Early Infancy: A Comprehensive Review. *Nutrients*, **12**, Article 133. <https://doi.org/10.3390/nu12010133>
- [62] 陶国泰. 婴儿孤独症的诊断和归属问题[J]. 中华神经科杂志, 1982, 15(2): 104-107.
- [63] 徐秀, 邹小兵, 柯晓燕, 等. 孤独症谱系障碍婴幼儿家庭实施早期干预专家共识[J]. 中国循证儿科杂志, 2021, 16(5): 327-332.
- [64] 中华医学会儿科学分会发育行为学组, 中国医师协会儿科分会儿童保健专业委员会, 儿童孤独症诊断与防治技术和标准研究项目专家组. 孤独症谱系障碍儿童早期识别筛查和早期干预专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2017, 55(12): 890-897.
- [65] 湖南省中医药和中西医结合学会儿科专业委员会. 儿童孤独症谱系障碍中西医结合干预专家共识[J]. 湖南中医药大学学报, 2024, 44(2): 169-175.
- [66] 中华医学会儿科学分会发育行为学组, 中国医师协会儿科分会儿童保健学组. 中国低龄孤独症谱系障碍患儿家庭干预专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2022, 60(5): 395-400.
- [67] 中华医学会儿科学分会神经学组, 中国抗癫痫协会, 中华儿科杂志编辑委员会. 生酮饮食疗法在癫痫及相关神经系统疾病中的应用专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2019, 57(11): 820-825.
- [68] 韩颖, 张月华, 李荔, 等. 儿童癫痫共患孤独症谱系障碍诊断治疗的中国专家共识[J]. 癫痫杂志, 2019, 5(1): 3-10.
- [69] 中华人民共和国卫生部. 儿童孤独症诊疗康复指南(卫办医政发[2010]123号)[J]. 中国儿童保健杂志, 2011, 19(3): 289-294.
- [70] 国家卫生健康委办公厅关于印发 0~6 岁儿童孤独症筛查干预服务规范(试行)的通知(国卫办妇幼发[2022]12号)[J]. 中华人民共和国国家卫生健康委员会公报, 2022(8): 4-26.
- [71] Ding, B. and Lu, Y. (2024) Omalizumab in Combination with Subcutaneous Immunotherapy for the Treatment of Multiple Allergies Associated with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Case Report and a Literature Review. *Frontiers in Pharmacology*, **15**, Article 1367551. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1367551>
- [72] Bik, E.M. (2016) The Hoops, Hopes, and Hypes of Human Microbiome Research. *Yale Journal of Biology & Medicine*, **89**, 363-373.