·综　述·

# GABA 能系统在 Tourette 综合征中的作用及治疗展望

许莹[1]，史海水[2,3]，张会丰[1]，田晓瑜[1]

1. 河北医科大学第二医院儿科，河北 石家庄　050000；2. 河北医科大学神经科学研究中心；3. 河北医科大学护理学院

**摘　要：** Tourette 综合征(TS)是一种儿童和青少年中患病率约为 1%的慢性神经精神障碍性疾病。临床特征为眨眼、摇头等头面以及躯干、四肢等部位骨骼肌的突发的、不自主性的抽动症状和发声抽搐。目前 TS 的发病机制不明，尚缺乏有效的治疗手段。γ-氨基丁酸(GABA)是哺乳动物大脑中主要的抑制性神经递质。有研究显示，GABA 能系统的失衡参与了多种神经精神疾病的发生发展。近年来，GABA 能系统在 TS 中的作用被大家关注。目前研究集中在 GABA 能代谢途径的异常以及 TS 患者肠道菌群 GABA 代谢的变化。但目前没有特定治疗 TS 的 GABA 能系统药物。该文提供了关于 GABA 能系统在 TS 病理生理学中的作用以及其作为新治疗的潜在靶点。

**关键词：** 多发性抽动症；γ-氨基丁酸；GABA 能系统；脑肠轴

**中图分类号：**R749.94　**文献标识码：**A　**文章编号：**1008-6579(2024)10-1101-05　doi:10.11852/zgetbjzz2024-0307

## Role of GABAergic system in the pathogenesis and treatment of Tourette syndrome in children

XU Ying[1], SHI Haishui[2,3], ZHANG Huifeng[1], TIAN Xiaoyu[1]

*1. Deparment of Pediatrics, The Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050000, China;*

*2. Neuroscience Research Center, Institute of Medical and Health Science; 3. Nursing School, Hebei Medical University*

*Corresponding author: TIAN Xiaoyu, E-mail: janetian@hebmu.edu.cn*

**Abstract:** Childhood Tourette syndrome(TS) is a chronic neuropsychiatric disorder with a prevalence of about 1% in children and adolescents. Its clinical features include sudden, involuntary twitching symptoms such as eye blinking, head shaking, and tics involving other muscles of the face, trunk, and limbs, as well as vocal tics. At present, the pathogenesis of TS is currently not clear, and there is no effective treatment for TS. γ-aminobotyric acid(GABA) is the primary inhibitory neurotransmitter in the mammalian brain. Some studies have shown that the imbalance of GABAergic system is involved in the occurrence and development of many neuropsychiatric diseases. In recent years, the role of GABAergic system in TS has gained much attention. Current research focuses on the abnormality of GABAergic metabolic pathway and the changes of GABA metabolism of intestinal flora in TS patients. However, there are no specific GABAergic drugs developed for the treatment of TS. This review provides insights into the role of the GABAergic system in the pathophysiology of TS and its potential as a novel therapeutic target.

**Keywords:** Tourette syndrome; γ-aminobotyric acid; GABAergic system; brain-gut axis

Tourette 综合征(Tourette syndrome, TS)是一种发生于儿童期的神经行为和神经精神疾病。作为一种常见的慢性神经精神障碍性疾病，TS 的发病机制尚不明确，是由环境因素和遗传因素共同作用的结果[1]。抽动症患儿家族史调查其父母曾有抽动为 8%～57%[2]。双胞胎研究显示同卵双胞胎共同患病率为 53%～56%，而在异卵双胞胎中共患病仅为 8%[3-4]。有研究表明 TS 发病原因可能是兴奋性递质谷氨酸(Glutamate, Glu)和抑制性递质 γ-氨基丁酸(γ-aminobotyric，GABA)的失衡[5]。GABA 是最主要的抑制性神经递质，在人和其他哺乳动物大脑区域浓度最高。新近文献表明 GABAergic 信号通路的改变与抽动行为有关，尸检结果显示，TS 患者纹状体中 GABAergic 中间神经元的数量显著减少(约 50%)[6-7]。此外，有文献表明 GABA 可以通过对肠道菌群的调节，维持机体胃肠健康功能，通过脑肠轴发挥调节作用[8]。本文从脑发育 GABA 作为抑制性神经递质角度，GABA 能系统参与 TS 病

**基金项目：**河北医科大学“十四五”临床医学创新研究团队 B 类团队项目(2022LCTD-B15)

**作者简介：**许莹(1997-)，女，硕士研究生，主要研究方向为神经与发育行为。

**通讯作者：**田晓瑜，E-mail：janetian@hebmu.edu.cn

理生理，以及肠道中的代谢和临床治疗 TS 进展予以综述。

## 1 大脑的 GABA 能系统

大脑发育包括突触发生、轴突和树突迁移和突触可塑性。GABA 已被证明是在发育中的大脑中最早存在的神经递质之一。有文献表明去极化的 GABA 影响了早期神经元发育过程中未成熟神经元的增殖、迁移和分化。GABA 能系统在许多不同的神经元过程中起着重要的作用，包括神经元活动水平的调节、神经元集合的大小和传播的控制、振荡活动的产生和神经元可塑性[9]。$GABA_A$ 受体是 GABA 的离子型受体，由属于 19 个不同类别的 5 个蛋白质亚基（α 1-6、β 1-3、γ 1-3、δ、∈、θ、π、ρ 1-3）组成[10]，其突变与多种神经系统疾病相关，受体在哺乳动物中枢神经系统中表现出不同的空间和时间表达[11]。在内在/遗传因素（如 $GABA_A$ 受体亚基基因突变）或受到外部不稳定因素刺激，不能被稳态机制补偿的基础上，可能导致神经疾病，如癫痫、认知缺陷或精神障碍，关于大脑皮层的发育，GABAergic 信号通路成熟的时间过程和适当的兴奋/抑制（E/I）平衡在皮层感觉发育中起着至关重要的作用。而目前 TS 的发病已被证明与 E/I 的失衡有关[12-13]。

## 2 TS 的 GABA 能系统变化

TS 的潜在病理生理学还没有被充分理解[14]，TS 的发生发展与 GABA 的功能失调密切相关，GABA 是大脑中最主要的抑制性神经递质，存在于 2%～50%突触中[15]。通过影像技术人们发现皮质-纹状体-丘脑-皮质回路（CSTC）的结构和功能改变是 TS 抽动的基础[16]。而 GABA 功能失调可能导致 CSTC 回路损伤[17]。从结构上来说通过对死后患者大脑研究显示纹状体体积减小，而纹状体是 GABA 汇集的主要区域，并且 TS 患者纹状体中 GABA 能神经元减少了 50%[18-19]，最近的一项转录组研究显示，TS 患者纹状体中 GABA 能和胆碱能中间神经元相关的基因下调最多[20]。从功能上来说 TS 存在神经递质产生和信号转导异常。其中就包括 GABA 能抑制性的缺乏导致兴奋性/抑制性的失衡[21]，在动物模型中发现纹状体中检测到了 GABA 的降低[22]，纹状体整合来自皮层、海 马、丘脑、杏仁核和中脑腹侧被盖区/黑质致密部（Ventral Tegmental Area/ Substantia Nigra pars compacta VTA/SNc）的输入，以指导选择适当的运动动作[23] 同时在皮质和纹状体中检测到了 $GABA_AR$ 的减少[22]，而在动物实验上表明 $GABA_A$ 受体正变构调节剂 DK-Ⅰ-56-1 可减少抽动征小鼠模型的抽动相关行为[24]，这些表明 GABA 抑制性的缺失与 TS 抽动行为有直接联系。另一方面，一项研究使用超高场（7 t）磁共振（ultra-high-field (7 T) magnetic resonance spectroscopy）光谱研究了 TS 患者一级和二级运动区域内 GABA 的体内浓度。结果显示辅助运动区（supplementary motor area, SMA）（与 TS 运动抽动发生密切相关的区域）内的 GABA 浓度在 TS 个体中反常升高，而 SMA 内的 GABA 浓度与初级运动皮层的皮质兴奋性呈负相关，并且可以通过运动抽动的严重程度和投射到每个半球内 SMA 的胼胝体区域内的白质微结构（FA）来预测，这些结果表明了在 SAM 区突触外的 GABA 浓度升高有助于抽动抑制[25]。同时有研究通过对 TS 患者外周血进行检测发现 Glu 升高而 GABA 无差异，由于 GABA 是 Glu 在谷氨酸脱羧酶 56（GAD56）的作用下脱羧而成，所以研究人员推测是由于 Glu 的浓度升高而引起的 GABA 升高，从而弥补了消耗。在治疗后发现患者临床症状改善的同时 GABA 浓度升高[26]，这些也说明了 GABA 在 TS 中的作用。

## 3 TS 的 GABA 能系统遗传学

近几年随着基因测序的发展，在整个外显子组研究中揭示了 TS 病理生理学中的一些细胞过程，包括调节细胞极性和迁移的基因，细胞黏附分子涉及跨突触信号，通过 GABA 和 Glu 神经递质的离子通道信号，胶质来源的神经免疫和突触膜稳定性[14]。有文献报道了组蛋白赖氨酸甲基转移酶基因（ASH1L）突变导致图雷特综合征易感性[27]。而 ASH1L 缺陷可以导致突触功能障碍包括 E/I 比值增加导致 前额叶皮质（PFC）锥体神经元过度活跃。ASH1L 缺陷导致的突触抑制作用减弱可能是由于抑制性突触基因 Bsn（bassoon：是一种活性区域支架蛋白，与突触前巨自噬/自噬的控制有关）、Pvalb（小清蛋白）和 Gabra1/b1/g2（$GABA_A$ 受体基因）的表达减少而导致 GABA 突触或 GABA 能中间神经元或 $GABA_A$ 受体的丧失[28]。TS 全基因组关联分析（GWAS）的数据确定了参与星形胶质细胞-神经元代谢耦合（ANMC）基因集在 TS 患者中的差异，这提示了星形胶质细胞参与 TS 的发病机制可能是通过涉及星形胶质细胞中糖原和 Glu/GAGA 代谢改变实现的。同时也确定了与 TS 表型显著相关的基因。其中包括 LICS 基因集，它涉及通过 GABA 和 Glu 参与离子通道信号传导的基因[29]。

## 4　肠道中 GABA 的代谢

在肠道中 GABA 可以由粘膜内分泌样细胞(GandD- 型细胞)合成和分泌,其可以通过不同的神经回路介导胃肠运动、黏膜下和黏膜分泌功能和内脏疼痛感觉[30]。而 GABA 合成和降解也可以调节它的神经传导,其中 GAD 和氨基丁酸转氨酶是其中重要的因素[31]。GABA 转运蛋白也被确定存在于胃肠道,定位于肠神经胶质细胞和肌肉神经元[32]。这些证明了 GABA 作为激素因子或局部旁分泌/自分泌介质可能参与肠道功能调节。有文献报道了 1 例患有 TS 的儿童,其症状通过粪便微生物群移植(fecal microbiota transplantation, FMT)成功控制。并且有研究者尝试给抽动症模型的小鼠移植正常患儿的肠道微生物群后发现小鼠的抽动症样行为改善[33]。这些都表明了 TS 患者的肠道菌群失衡。而肠道微生物可以影响酶的活性,从而影响神经递质的合成。并且正常儿童肠道菌群的一些代谢物可以修复神经系统并保护血脑屏障,它们还可以通过影响免疫细胞的增量和募集来减少或增加炎症因子的分泌,从而改变肠道和神经系统的炎症状态。研究发现,无论是否接受过既往药物治疗,TS 儿童的 GABA 降解水平均显著增加,肠道微生物群也发生相应变化。肺炎克雷伯菌(Klebsiella pneumoniae)是一种 GABA 降解菌,有文献表明其与 TS 症状的恶化呈正相关。目前认为 Eubacterium spp,双歧杆菌(Bifidobacterium spp)和嗜黏蛋白阿克曼菌(Akkermansia muciniphila)与 GABA 的产生有关。Eubacterium spp、双歧杆菌(Bifidobacterium spp)则与 TS 症状的恶化呈负相关,嗜黏蛋白阿克曼(Akkermansia muciniphila)与 YGTSS 评分呈显著负相关。但也有例外,拟杆菌属的几种细菌,例如 B. thetaiotaomicron 和 B. eggerthii,即使被认为是 GABA 生产者,也与 YGTSS 评分的增加呈正相关[34-37]。

## 5　基于 GABA 能系统的药物

TS 的临床治疗还是有很大挑战,目前临床常用药物为氟哌啶醇,但是因为其锥体外系的反应并且对于症状控制有限而大大限制了应用。因此寻找新的药理靶点,基于改善发病机制治疗,找到能够长期改善临床症状的药物迫在眉睫。针对 GABA 能系统治疗 TS 的研究还十分有限。其中氯硝西泮是一种长效、高效的苯二氮卓类药物,它与 $GABA_A$ 受体结合,通过增强内源性 GABA 的作用来发挥作用,广泛抑制通过中枢神经系统的突触传递,在一项研究中表明氯硝西泮作为辅助治疗,降低了抽动频率和严重程度,但是因为其潜在的强成瘾性所以在很多国家受到了限制[38]。巴氯芬作为 GABA 的类似物,是一种肌肉松弛剂,它主要用于治疗痉挛,可口服。在一项队列研究中 264 例接受巴氯芬治疗的患者中,共有 250 例抽动严重程度显著下降[39]。在一项随机双盲实验中使用巴氯芬治疗 TS 儿童,结果发现与安慰剂治疗相比,巴氯芬治疗 4 周后 CGI 评分显著改善。在巴氯芬治疗期间,所有受试者的 YGTSS 总评分均有所改善[40]。在早期也有报道对 14 例 4～12 岁抽动儿童口服 GABA 治疗两个月,发现总有效率为 85.7%,并且长期使用未发现副作用。这也说明了 GABA 在治疗 TS 中的潜力[42]。目前 GABA 能系统药物的开发还很有限,精确靶向 GABA 能的中间神经元药物目前仍然是一个难以实现的目标。在实验室中,发现了纹状体 GABA 能中间神经元的选择性激活剂(IEM-1460),但需要脑内注射[41]。因此在临床中难以实现。

## 6　小结与展望

TS 是一种由遗传和环境等多种原因引起的神经发育性疾病。目前研究发现 GABA 系统失衡在 TS 的发生发展中扮演着重要角色。GABA 作为主要的抑制性神经递质参与了脑发育和功能并且可以作为一种信号在肠道和大脑之间建立联系。目前对于 TS 的研究还很局限,其具体的机制还不清晰,并且在临床治疗上也收效甚微。所以寻找生物标志物,开发新型药物可以极大改善 TS 患儿家庭目前的困境,有助于早期识别和靶向治疗。阐明 GABA 系统在 TS 上的作用可能有助于新药的开发。至今 GABA 系统药物对于 TS 治疗的证据还很少,所以深入研究 GABA 系统对于其作用及其机制有助于更加深入理解 TS。同时也为寻找 TS 的诊断和治疗方法提供理论依据基础,并提供潜在的分子靶标。

**参考文献**


[1] Robertson NP. Advances in Tourette's syndrome[J]. J Neurol, 2023, 270(3): 1808-1810.

[2] Yu D, Sul JH, Tsetsos F, et al. Interrogating the genetic determinants of Tourette's syndrome and other tic disorders through genome-wide association studies[J]. Am J Psychiatry, 2019, 176(3): 217-227.

[3] Mahjani B, Bey K, Boberg J, et al. Genetics of obsessive-compulsive disorder[J]. Psychol Med, 2021, 51(13): 2247-2259.

[4] Pedersen JH, Skytthe A, Bybjerg-Grauholm J, et al. Con-

cordance and comorbidities among monozygotic twins with tic disorders[J]. J Psychiatr Res, 2022, 146: 297-303.

[5] Wang X, Liu X, Chen L, et al. The inflammatory injury in the striatal microglia-dopaminergic-neuron crosstalk involved in Tourette syndrome development[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1178113.

[6] Israelashvili M, Yael D, Vinner E, et al. Common neuronal mechanisms underlying tics and hyperactivity[J]. Cortex, 2020, 127: 231-247.

[7] Schilke E D, Tremolizzo L, Appollonio I, et al. Tics: Neurological disorders determined by a deficit in sensorimotor gating processes[J]. Neurol Sci, 2022, 43(10): 5839-5850.

[8] Chen M, Ruan G, Chen L, et al. Neurotransmitter and intestinal interactions: Focus on the microbiota-gut-brain axis in irritable bowel syndrome[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 817100.

[9] Peerboom C, Wierenga C J. The postnatal GABA shift: A developmental perspective[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2021, 124: 179-192.

[10] Luscher B, Maguire J L, Rudolph U, et al. GABA(A) receptors as targets for treating affective and cognitive symptoms of depression[J]. Trends Pharmacol Sci, 2023, 44(9): 586-600.

[11] Koh W, Kwak H, Cheong E, et al. GABA tone regulation and its cognitive functions in the brain[J]. Nat Rev Neurosci, 2023, 24(9): 523-539.

[12] Sears SM, Hewett SJ. Influence of glutamate and GABA transport on brain excitatory/inhibitory balance[J]. Exp Biol Med (Maywood), 2021, 246(9): 1069-1083.

[13] Tanaka K. Astroglia and obsessive compulsive disorder[J]. Adv Neurobiol, 2021, 26: 139-149.

[14] Johnson KA, Worbe Y, Foote KD, et al. Tourette syndrome: clinical features, pathophysiology, and treatment[J]. Lancet Neurol, 2023, 22(2): 147-158.

[15] Favuzzi E, Huang S, Saldi GA, et al. GABA-receptive microglia selectively sculpt developing inhibitory circuits[J]. Cell, 2021, 184(15): 4048-4063. e32.

[16] Cothros N, Medina A, Pringsheim T. Current pharmacotherapy for tic disorders[J]. Expert Opin Pharmacother, 2020, 21(5): 567-580.

[17] Shitovaa D, Zharikova TS, Kovaleva ON, et al. Tourette syndrome and obsessive-compulsive disorder: A comprehensive review of structural alterations and neurological mechanisms[J]. Behav Brain Res, 2023, 453: 114606.

[18] Israelashvili M, Yael D, Vinner E, et al. Common neuronal mechanisms underlying tics and hyperactivity[J]. Cortex, 2020, 127: 231-247.

[19] Worbe Y, Marrakchi-Kacem L, Lecomte S, et al. Altered structural connectivity of cortico-striato-pallido-thalamic networks in Gilles de la Tourette syndrome[J]. Brain, 2015, 138(Pt 2): 472-482.

[20] Lennington JB, Coppola G, Kataoka-Sasaki Y, et al. Transcriptome analysis of the human striatum in Tourette syndrome[J]. Biol Psychiatry, 2016, 79(5): 372-382.

[21] Barbour AJ, Gourmaud S, Lancaster E, et al. Seizures exacerbate excitatory: inhibitory imbalance in Alzheimer's disease and 5XFAD mice[J]. Brain, 2024, 147(6): 2169-2184.

[22] Zhang W, Yu W, Liu X, et al. Effect of Jian-Pi-Zhi-Dong decoction on the amino acid neurotransmitters in a rat model of Tourette syndrome and comorbid anxiety disorder[J]. Front Psychiatry, 2020, 11: 515.

[23] Xiao L, Priest MF, Nasenbeny J, et al. Biased oxytocinergic modulation of midbrain dopamine systems[J]. Neuron, 2017, 95(2): 368-384. e5.

[24] Cadeddu R, Knutson DE, Mosher LJ, et al. The α6 GABA(A) receptor positive allosteric modulator DK-I-56-1 reduces tic-related behaviors in mouse models of Tourette syndrome[J]. Biomolecules, 2021, 11(2): 175.

[25] Draper A, Stephenson MC, Jackson GM, et al. Increased GABA contributes to enhanced control over motor excitability in Tourette syndrome[J]. Curr Biol, 2014, 24(19): 2343-2347.

[26] 于文静,白雪,张雯,等.健脾止动汤对多发性抽动症患儿神经递质的影响[J].中华中医药杂志,2015,30(5):1757-1761.
Yu WJ, Bai X, Zhang W, et al. Effect of spleen-enhancing and stopping action soup on neurotransmitters in children with multiple tic disorders[J]. Chinese Medicine Miscellany, 2015, 30(5): 1757-1761. (in Chinese)

[27] Liu S, Tian M, He F, et al. Mutations in ASH1L confer susceptibility to Tourette syndrome[J]. Mol Psychiatry, 2020, 25(2): 476-490.

[28] Qin L, Williams JB, Tan T, et al. Deficiency of autism risk factor ASH1L in prefrontal cortex induces epigenetic aberrations and seizures[J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 6589.

[29] Tsetsos F, Yu D, Sul JH, et al. Synaptic processes and immune-related pathways implicated in Tourette syndrome[J]. Transl Psychiatry, 2021, 11(1): 56.

[30] Dicks LMT. Gut Bacteria and neurotransmitters[J]. Microorganisms, 2022, 10(9): 1838.

[31] Serrano-Castro P J, Rodríguez-Uranga JJ, Cabezudo-García P, et al. Cenobamate and clobazam combination as personalized medicine in autoimmune-associated epilepsy with anti-Gad65 antibodies[J]. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2023, 10(6): e200151.

[32] Liao Y, Fan L, Bin P, et al. GABA signaling enforces intestinal germinal center B cell differentiation[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2022, 119(44): e2215921119.

[33] Zhao H, Shi Y, Luo X, et al. The effect of fecal microbiota transplantation on a child with Tourette syndrome[J]. Case Rep Med, 2017, 2017: 6165239.

[34] Xi W, Gao X, Zhao H, et al. Depicting the composition of gut microbiota in children with tic disorders: An exploratory study[J]. J Child Psychol Psychiatry, 2021, 62(10): 1246-1254.

[35] Sanchez M, Fernández J, Martin M, et al. Purification and properties of two succinic semialdehyde dehydrogenases from Klebsiella pneumoniae[J]. Biochim Biophys Acta, 1989, 990(3): 225-231.

[36] Strandwitz P, Kim KH, Terekhova D, et al. GABA-modulating bacteria of the human gut microbiota[J]. Nat Microbiol, 2019, 4(3): 396-403.

[37] Yunes RA, Poluektovae U, Dyachkovam S, et al. GABA production and structure of gadB/gadC genes in Lactobacillus and Bifidobacterium strains from human microbiota[J]. Anaerobe, 2016, 42: 197-204.

[38] Hartmann A. Clinical pharmacology of nondopaminergic drugs in Tourette syndrome[J]. Int Rev Neurobiol, 2013, 112: 351-372.

[39] Awaad Y. Tics in Tourette syndrome: New treatment options[J]. J Child Neurol, 1999, 14(5): 316-319.

[40] Singer HS, Wendlandt J, Krieger M, et al. Baclofen treatment in Tourette syndrome: A double-blind, placebo-controlled, crossover trial[J]. Neurology, 2001, 56(5): 599-604.

[41] Giyyis AH, Leventhal DK, Fensterheim BA, et al. Selective inhibition of striatal fast-spiking interneurons causes dyskinesias[J]. J Neurosci, 2011, 31(44): 15727-15731.

[42] 胡屹伟,巩利,李林文.肌苷和γ-氨基丁酸治疗抽动-秽语综合征疗效观察[J].山东医药,1995,39(7):12.
Hu YW, Gong L, Li LW. Observation on the efficacy of inosine and gamma-aminobutyric acid in the treatment of Tourette's syndrome[J]. Shandong Medicine, 1995, 39(7): 12. (in Chinese)

**收稿日期**:2024-03-21　**修回日期**:2024-08-09　**本文编辑**:杨媛媛

(上接第 1079 页)

[10] Guthrie W, Wallis K, Bennett A, et al. Accuracy of autism screening in a large pediatric network[J]. Pediatrics, 2019, 144(4): e20183963.

[11] Begus K, Southgate V. Infant pointing serves an interrogative function[J]. Dev Sci, 2012, 15(5): 611-617.

[12] Bilszta JL, Sunita. Early identification of autism: A comparison of the Checklist for Autism in Toddlers and the Modified Checklist for Autism in Toddlers[J]. J Paediatr Child Health, 2013, 49(6): 438-444.

[13] 邱婷,卫雅蓉,肖婷,等.改良婴幼儿孤独症量表和婴幼儿孤独症量表-23在孤独症谱系障碍早期筛查中的临床适应性比较[J].临床精神医学杂志,2020,30(1):44-46.
Qiu T, Wei YR, Xiao T, et al. A comparison study on modified checklist for autism in toddlers and checklist for autism in toddlers-23 for early screening of autism spectrum disorder[J]. J Clin Psychiatry, 2020, 30(1): 44-46. (in Chinese)

[14] 龚郁杏,刘靖,李长璟,等.改良婴幼儿孤独症量表中文修订版的信效度[J].中国心理卫生杂志,2012,26(6):476-480.
Gong YX, Liu J, Li CJ, et al. Reliability and validity of the Chinese revised version of the Modified Checklist for Autism in Toddlers[J]. Chin J Ment Health, 2012, 26(6): 476-480. (in Chinese)

[15] Zou B, Li X, Huang X, et al. Telephone follow-up design and practice for advanced cancer pain patients[J]. J Cancer Educ, 2020, 35(4): 751-759.

[16] 魏星,张崎,高心,等.临床研究电话随访方法探索[J].中国胸心血管外科临床杂志,2023,30(9):1235-1239.
Wei X, Zhang Q, Gao X, et al. Method exploration of telephone follow-up in clinical research[J]. Chin J Clin Thorac Cardiovasc Surg, 2023, 30(9): 1235-1239. (in Chinese)

[17] Chlebowski C, Robins DL, Barton ML, et al. Large-Scale use of the modified checklist for autism in low-risk toddlers[J]. Pediatrics, 2013, 131(4): e1121-e1127.

[18] Kim SH, Joseph RM, Frazier JA, et al. Predictive validity of the Modified Checklist for Autism in toddlers (M-CHAT) born very preterm[J]. J Pediatr, 2016, 178: 101-107.

[19] Pierce K, Gazestani VH, Bacon E, et al. Evaluation of the diagnostic stability of the early autism spectrum disorder phenotype in the general population starting at 12 months[J]. JAMA Pediatr, 2019, 173(6): 578-587.

[20] Toh TH, Tan VW, Lau PS, et al. Accuracy of Modified Checklist for Autism in Toddlers (M-CHAT) in detecting autism and other developmental disorders in community clinics[J]. J Autism Dev Disord, 2018, 48(1): 28-35.

[21] Hatch B, Iosif A-M, Chuang A, et al. Longitudinal differences in response to name among infants developing asd and risk for ADHD[J]. J Autism Dev Disord, 2021, 51(3): 827-836.

[22] Yama B, Freeman T, Graves E, et al. Examination of the properties of the modified checklist for autism in toddlers (M-CHAT) in a population sample[J]. J Autism Dev Disord, 2012, 42(1): 23-34.

**收稿日期**:2023-12-18　**修回日期**:2024-03-16　**本文编辑**:杨媛媛