DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20250110

·临床与转化研究·

孤独症转化研究：从机制到精准诊疗的整合路径

张前龙[1#]，袁理利[1#]，随光辉[2#]，李斐[1*]

（1.上海交通大学医学院附属新华医院环境与儿童健康教育部和上海市重点实验室/发育行为儿童保健科，上海 200092；
2.安徽省淮北市妇幼保健院儿童保健科，安徽 淮北 235000）

【摘要】孤独症谱系障碍（ASD），病因复杂、异质性高，其机制解析与诊疗创新是国际医学与科学界的重大挑战。目前，国内孤独症研究面临基础与临床脱节、新型诊疗技术转化滞后等瓶颈。本文聚焦ASD转化研究，关注“精准早筛-机制解析-靶向干预”整合路径，从生物标志物、神经环路及分子机制、干预新技术及转化3个方面进行综述。未来，需融合多模态数据与人工智能，通过资源共享和技术协同，构建“机制-技术-干预”闭环体系，推动ASD诊疗向精准化、个体化转型，实现从精准筛查到精准干预的全链条突破。

【关键词】孤独症；转化研究；机制；精准诊疗

中图分类号：R74　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：2096-8965（2025）01-0068-05

Translational research on Autism: An integrated pathway from mechanisms to precision diagnosis and treatment

Zhang Qianlong[1#], Yuan Lili[1#], Sui Guanghui[2#], Li Fei[1*]

(1. Department of Developmental and Behavioral Paediatric & Child Health and Care Ministry of Education-Shanghai Key Laboratory of Children's Environmental Health, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China;
2. Department of Child Health and Care, Huaibei Maternal and Child Health Care Hospital, Huaibei 235000, Anhui, China)

【**Abstract**】Autism spectrum disorder (ASD), characterized by complex etiology and high heterogeneity, represents a major challenge for the global medical and scientific communities in its mechanistic elucidation and development of innovative diagnostics and therapies. In China, autism research has encountered persistent bottlenecks, including the gap between basic and clinical research and delays in translating novel diagnostic and therapeutic technologies into practice. This study focuses on translational research in ASD, emphasizing an integrated framework of "precision early screening, mechanistic elucidation, and targeted intervention." It reviews ASD research from three key aspects: biomarkers, neural circuits and molecular mechanisms, and novel intervention technologies and their clinical translation. In the future, it is essential to integrate multimodal data and artificial intelligence. Through resource sharing and technological collaboration, a closed-loop system of

收稿日期：2025-01-27；**修回日期**：2025-02-27

基金项目：上海市加强公共卫生体系建设三年行动计划重点学科建设项目（GWVI-11.1-34；GWVI-11.1-41）；中央高校基本科研业务费专项项目（AF000008）

通信作者：李　斐（1976-），女，重庆人，主任医师，教授，主要从事孤独症的病因及临床转化研究，E-mail: feili@shsmu.edu.cn

为共同第一作者

"mechanism-technology-intervention" can be established to drive the transformation of ASD diagnosis and treatment toward precision and individualization, ultimately achieving a comprehensive breakthrough from precision screening to precision intervention.

【Keywords】Autism; Translational research; Mechanisms; Precision diagnosis and treatment

孤独症谱系障碍（Autism Spectrum Disorders，ASD）是一种复杂的神经发育障碍性疾病，以社交沟通缺陷、重复刻板行为及兴趣狭窄为核心特征，其全球患病率逐年上升（约1%~2%），已成为全球公共卫生领域的重大挑战。尽管近年来基础研究与临床诊疗技术取得一定进展，但ASD的病因学机制仍不明确，诊疗手段存在显著局限性。其机制解析与诊疗创新是国际医学与科学界的重大挑战。目前，国内孤独症研究面临基础与临床脱节、新型诊疗技术转化滞后等瓶颈。这一现状凸显转化研究的迫切性，本文聚焦ASD转化研究的整合路径，旨在回答3个核心问题：（1）如何从多因素交互视角筛选可转化的生物标志物？（2）如何基于神经环路机制研究设计靶向诊疗技术？（3）如何通过闭环体系突破当前转化瓶颈？通过系统梳理最新进展，为构建“机制–技术–干预”一体化框架提供理论支撑。

1 孤独症的精准早筛早诊与生物标志物开发

1.1 基于人工智能的眼动指标可作为孤独症精准早筛的行为学生物标志物

ASD防控强调尽早筛查并启动干预，以减轻致残率[1]。现有防控方案筛查滞后（问卷量表敏感度低）、诊断延迟（3岁依据行为学定诊）、效能不足的问题较为突出。婴儿12月龄的眼动异常是其社交发展障碍的重要线索，ASD视觉症状（如眼动异常）最早可追溯至6月龄，大于80%的ASD患儿存在视觉症状[2-3]。因此，基于视觉损伤症状的早期筛查及辅助诊断为ASD防控关口前移提供了潜在可能性。近年随着人工智能的兴起，基于多模态人工智能大模型和端到端深度学习技术，结合便携式设备（如手机、平板），可早期、有效识别出16~35月龄ASD儿童，ASD预测效能超过80%，更有利于ASD社区大规模筛查和推广[4-6]。当前，在全国进行孤独症普筛的背景下，以眼动指标作为行为学生物标志物开展孤独筛查方案的优化研究具有重要的现实意义。

1.2 基于情绪任务脑电图功能连接的孤独症诊断模型开发与验证

ASD是高度异质性的神经发育障碍，其核心症状（如社交缺陷、情绪处理异常）与脑网络功能失调密切相关。现有诊断依赖行为与症状观察，缺乏客观生物标志物，且多数脑电研究聚焦静息态，忽视了情绪加工这一核心缺陷的神经机制。Wu等[7]围绕ASD的精准早诊需求，基于情绪刺激下的便携式脑电功能连接分析，系统探索了ASD儿童与典型发育儿童在神经同步性及脑网络动态特征上的差异。通过构建多频段、多指标融合的脑电分析框架，结合人工智能学习算法，揭示了ASD特异性脑功能连接模式。该研究为开发低成本、高精度的ASD早诊工具提供了关键技术路径，其构建的“情绪–脑网络–机器学习”框架不仅可辅助早期诊断，还可为个性化神经调控干预（如靶向脑区闭环刺激）提供理论依据，推动ASD诊疗从“行为描述”向“神经机制驱动”的精准医学范式转变。

1.3 基于染色体基因组芯片技术的孤独症精准诊断分型实践与应用

孤独症机制不清且共病交织，其与其他神经发育障碍疾病共病率超过80%。75%的ASD共患发育迟缓/智力障碍（Developmental Delay/Intellectual Disability，DD/ID），50% ASD共患注意缺陷多动障碍。因此，ASD精准诊断分型对于采取有针对性的、有效的临床干预措施至关重要。根据2011年美国遗传学会推荐的ASD分子诊断一线诊断策略，Xu等[8]开展了基于染色体基因组芯片技术的大规模中国儿童DD/ID和ASD的遗传突变研究，发现染色体基因组芯片对DD/ID和ASD的总诊断率为13.6%，其中DD/ID的为14.7%，ASD的为12.0%，表明中国人群的阳性拷贝数变异率与高加索人群相当，但具有种族独特性，一些在高加索人群常见的阳性拷贝数变异特征（比如16p11.2）在中国ASD儿童中并不多见；此外，94.9%的阳性患儿改变了原有治疗策略或者实现早期识别和提前干预，提示进行独立遗传学研究对于疾病诊断和后期治疗的重要性。目前，染色体基因组芯片检测技术已被纳入《染色体基因组芯片在儿科遗传病的临床应用专家共识》[9]。

总之，虽然国内、外研究团队在孤独症精准早筛早诊方面进行了探索，但尚未有可临床转化应用的精准早筛早诊工具。如何结合多模态数据和人工智能方法，识别可靠的生物标志物，进而开发高效、低成本的孤独症精准早筛早诊工具，是目前孤独症早筛早诊领域急需解决的科学问题之一。未来应融合脑电、影像、生物组学、行为学等多模态、多维度数据，运用先进人工智能方法（如深度学习、

稀疏学习、贝叶斯学习等）构建高性能孤独症精准早筛、早诊模型，并实现社区/临床应用推广，显著提升孤独症的早期筛查效率和诊断精度。同时，进一步探究孤独症生物标志物上下游分子相关的生物学机制，对于实施后续的孤独症精准干预不可或缺。

2 孤独症核心特征的神经环路及分子机制解析与精准诊疗

2.1 孤独症基因致病分子机制研究

大约25%~30%的孤独症是由新发突变引起的[10]。这些新发突变可能导致大脑关键基因的功能丧失，从而影响大脑的正常发育和功能，出现孤独症的症状。仇子龙与李斐团队合作，依托世界单站点最大规模的上海市孤独症早期发育队列[11]，完成了迄今亚洲最大规模的孤独症基因组测序研究，共鉴定了22个高置信度的孤独症候选基因（FDR<0.1），其中包含9个未在欧美孤独症遗传学研究中报道的孤独症新候选基因[12]，为东亚人群ASD的精准病因研究提供重要证据。后续聚焦于中国孤独症人群中发现的*TAOK1*、*SENP1*和*SRCAP*基因致病突变，深入探究其导致孤独症的分子机制。针对*TAOK1*基因突变，仇子龙团队[13]构建小鼠模型后发现，*Taok1*单倍体剂量不足会使小鼠出现孤独症核心症状及发育异常表型，且该基因在中缝背核特异表达，其缺失会导致神经元结构和磷酸化网络异常，成年期回补野生型*Taok1*可挽救症状，这为理解孤独症发病机制和干预提供新思路。*SENP1*基因突变研究[14]发现，*Senp1*$^{+/-}$小鼠存在压后皮层（Retrosplenial Cortex，RSC）PV神经元和锥体神经元异常以及社交行为障碍，*Senp1*通过去小泛素样修饰蛋白化修饰催化活性调控脆性X染色体智力迟滞蛋白表达，恢复相关蛋白可改善社交缺陷，提示RSC在社交行为调控中的重要性。对于*SRCAP*基因突变，仇子龙团队[15]构建*Srcap*杂合缺失小鼠模型，发现其出现多种ASD核心症状。跨组学分析揭示了*Srcap*通过调控*Satb2*表达影响神经元发育和突触功能的机制，不同时期回补*Satb2*可改善相应症状，还明确了RSC和海马齿状回区为关键风险脑区[15]。这些研究成果，从不同基因角度深入剖析孤独症机制，为干预和治疗孤独症提供了多个关键靶点和理论依据，极大地推动了孤独症机制研究的发展。

2.2 孤独症感知觉异常的神经环路与神经调控研究

孤独症是一种神经发育障碍疾病，感知觉异常是其核心症状之一。Su等[16]整合系统神经科学和细胞分子生物学的研究策略，深入探究感觉–认知–情绪互作及其障碍的神经生物学基础：发现中脑奖赏中心——腹侧被盖区（Ventral Tegmental Area，VTA）在痒觉信息加工中的作用，揭示其中γ-氨基丁酸能和多巴胺能神经元的先后激活参与痒觉引起的抓挠以及随之而来的愉悦感受，生动刻画了感觉–情绪互作的行为学表现和内在神经机制。动物研究[17]发现，使用单细胞测序方法观察到小鼠Rbp4-Cre皮层神经元在胚胎发育过程中形成功能性突触，而孤独症相关风险基因*Chd8*或*Grin2b*过表达会扰乱Rbp4-Cre神经元发育，并在皮层中形成紊乱的斑块，导致出现感知觉异常的核心特征。细胞质多腺苷酸化元件结合蛋白4是一种RNA结合蛋白，其微外显子异常剪切可破坏mRNA翻译动态平衡，导致神经元发育中断，这一机制在30% ASD患者中被证实[18]。这些原创性研究为孤独症相关感觉、记忆、情绪障碍的神经机制解析奠定理论和技术基础，在探索神经调控手段可及性的实践基础上也为孤独症的转化研究和临床干预提供了新的契机。

2.3 孤独症社交识别记忆的分子细胞机制研究

幼年社交识别记忆有助于儿童个体与儿时同伴的交流、互动，促进学习交流和良好合作社会关系的形成。社交识别记忆受损或不足往往导致群居动物的行为异常，在人类和啮齿类动物的各种精神类疾病如ASD中常常会出现。Liu等[19]通过筛选幼年小鼠在社交行为以及识别记忆中具有显著响应的神经核团，发现海马区尤其是CA3区神经元对于社交识别行为具有强烈的反应，鉴定出大脑发育关键期CA3区特异性表达突触PDZ脚手架蛋白（Lnx1）及其直接结合的突触后膜N-甲基-D-天冬氨酸受体和酪氨酸蛋白激酶受体对于社交记忆产生的关键作用。该研究阐明了参与幼年期社交识别记忆的关键核团海马重要脑区以及内在的细胞和分子机制，为理解孤独症等儿童发育性疾病的社交行为异常提供了重要思路。神经环路研究[20]进一步揭示了病因–症状的关联路径，内侧前额叶皮质PV神经元活动异常会损害社交记忆编码。这些发现不仅阐明了ASD的核心病理机制，更为孤独症的精准靶向干预提供了分子与环路基础。

2.4 孤独症刻板重复行为的神经环路及分子机制研究

以身体为导向的刻板重复行为是一种常见的神经精神疾病症状（如孤独症核心症状之一重复刻板行为），尚不清楚其神经环路机制。Sun等[21]利用啮齿动物重复自我理毛行为作为研究模型探索刻板重复行为调控情绪的神经环路机制，发现控制刻板重复行为的神经元集群同时具有编码奖赏的作用，揭

示内侧脑桥旁核的兴奋性生长抑素神经元可作为脑内连接压力和奖赏的转接点。孤独症儿童的刻板性暴食行为发生率高达40%~70%，尤其高糖刻板暴食是其超重、肥胖的重要原因。李斐团队[22-23]利用模式动物解析机制，发现高糖刻板暴食的认知调控机制中，包括形成一种独特的“刻板偏好记忆”，雷帕霉素可作用于“刻板偏好记忆”，实现特异性解救；该研究首次显示刻板暴食行为的高糖偏好记忆，探索相关分子通路，对代谢和进食障碍治疗具有重要意义。

总之，解析导致孤独症社交障碍的核心神经环路机制是衔接孤独症早筛、早诊到精准干预的理论基础，当前的研究具备跨物种研究体系（如非人灵长类、小鼠、类器官模型、人群队列），能够从分子、细胞到行为层面进行多层次解析，为孤独症的干预策略提供理论依据。

3 基于孤独症发病机制的干预新技术开发与转化研究

3.1 基因编辑技术在孤独症治疗中的应用

MEF2C单倍剂量不足综合征是一类神经发育障碍。仇子龙团队[24]通过全外显子组测序技术在上海市孤独症早期发育队列患儿的*MEF2C*基因上发现了一个新发点突变（de novo mutation，c.T104C，p.L35P），该突变和孤独症核心症状相关；开发了一种基于CRISPR/Cas9的新型胞嘧啶单碱基编辑系统，使其将小鼠*Mef2c*基因中特定位置上异常的C-G碱基对转换为正常的T-A碱基对，从而建立了全脑碱基编辑修复基因突变孤独症小鼠模型。95%以上的孤独症谱系障碍雷特综合征患儿携带甲基化CpG结合蛋白2基因突变，该基因编辑技术为雷特综合征基因治疗临床干预提供了安全有效的新方法[25]。该研究提出了一种单碱基编辑系统在全脑水平修复致病基因单核苷酸突变的体内基因编辑策略，为遗传疾病提供新的治疗方案和思路，为后期临床干预奠定重要基础。

3.2 基于神经发育机理的孤独症干预临床研究

3.2.1 脑机接口技术在孤独症临床干预的应用

从病因学角度出发，阐明ASD核心症状的脑环路机制，找到针对性的脑靶点，是实现ASD精准干预的突破口。在前述ASD神经环路机制研究中，Yang等[14]发现RSC脑区Ⅱ/Ⅲ层锥体神经元的抑制性和兴奋性突触传递发生改变与社会行为缺陷和刻板行为增加特异性增加的关系，提示RSA脑区在调节小鼠的社会行为中发挥关键作用，随后证实可以通过特异性治疗RSA区域来改善孤独症模型小鼠的社会行为缺陷。既有研究[26-27]发现，基于神经环路进行靶向重复经颅磁刺激，可以重塑神经环路活动和功能，改善受试者认知灵活性、执行功能、重复刻板行为和社交缺陷等症状。Ghung等[28]针对RSA脑区，使用一种新的靶向重复经颅磁刺激方案连续爆发模式脉冲刺激（continuous Theta Burst Stimulation，cTBS），开展2阶段靶向RSA神经环路的干预开盲临床预实验研究[29-30]（NCT05238298；NCT05472870）发现，靶向RSA神经环路异常脑区的cTBS干预可安全、有效改善孤独症儿童的核心症状。cTBS可通过更短的刺激时间和更低的整体刺激强度产生更强的脑可塑性变化，为配合度较差的患者比如ASD低龄低智商儿童提供了一种相对可接受的干预模式。

3.2.2 药物精准干预在孤独症治疗中的应用

康复资源缺乏成为孤独症患儿面临的严重问题。针对无法获得康复的3~6岁孤独症儿童，李斐团队[31-32]在确证精细调节发育期γ-氨基丁酸可改善社交缺陷的神经发育机理上，先后发起2项临床干预试验——开盲（ChiCTR-OPC-16008336）和随机双盲安慰剂对照试验（NCT03156153），利用一种价格便宜、温和、副作用小、儿科广泛使用的利尿剂布美他尼口服片剂，老药新用，干预低龄孤独症患儿，观察其疗效、安全性及潜在的神经生物学机制。研究[33-34]显示，布美他尼“老药新用”可改善约30%~40% ASD儿童社交障碍；同时，借助大数据和机器学习，基于脑影像和外周血细胞免疫因子等生物学标记物，开发布美他尼疗效反馈分类器模型，发现基线细胞因子水平能帮助明确布美他尼药物响应亚型[35]。该系列研究成果被*Nature spotlight*高度评价，称其为中国精准医学提供优秀范式，亦为布美他尼在ASD临床干预中实施精准医学奠定基础。

3.3 行为学干预新技术在孤独症治疗中的应用

中国服务孤独症儿童的康复机构数量逐年上升，但对1 000万的孤独症患儿来说依然不足，专业师资力量也较为匮乏。*The Lancet*在全球ASD干预共识中强调数字化家庭介导干预在康复中的重要地位，帮助父母接受系统指导，为孩子实现特定目标或结果，家长参与的干预可以是主要的干预策略。李斐团队等[36-38]自行研发和引入了多种团体干预模式即数字化家庭介导干预，让“家长成为孩子沟通训练的老师”家长介导干预项目以及“行为干预研究单位孤独症网络家长培训”项目等，分别专注于语言交流、社交技能和行为管理等方面的训练。利用线上平台提供的专业培训课程，确保家长

能够在日常生活中正确应用所学知识和技术，帮助孩子克服障碍，提高服务的可达性，使更多家庭受益于专业指导，缓解整体康复资源的压力。

4 未来展望

随着人工智能技术的迅猛发展和高通量检测技术成本的显著降低，整合分析多维度数据（包括但不限于脑电、影像、生物组学、行为学等多模态、多维度数据），开发基于人工智能的ASD精准诊疗模型已成为可能。同时，通过资源共享（如数据库与平台）、技术协同（如多组学与类器官验证）及临床转化（如人工智能精准诊断与脑机接口干预），构建“队列研究–机制解析–精准分型–精准干预”的闭环研究体系，有望从根本上阐明ASD的病因机制，突破现有诊断和干预瓶颈，实现ASD诊疗从传统行为学评估向精准化、个体化方向的重大转变。在此基础上，进一步建立基于生物学标志物的早期筛查和干预体系，也方能成为可能。

参考文献

[1] 国家卫生健康委办公厅. 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[EB/OL]. [2022-08-23]. https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2022-09/23/content_5711379.htm.

[2] SHEN C, LUO Q, JIA T, et al. Neural correlates of the dual-pathway model for ADHD in adolescents[J]. Am J Psychiatry, 2020, 177(9): 844-854.

[3] GIRAULT J B, DONOVAN K, HAWKS Z, et al. Infant visual brain development and inherited genetic liability in autism[J]. Am J Psychiatry, 2022, 179(8): 573-585.

[4] JONES W, KLAIMAN C, RICHARDSON S, et al. Eye-tracking-based measurement of social visual engagement compared with expert clinical diagnosis of autism[J]. JAMA, 2023, 330(9): 854-865.

[5] CHANG Z, DI MARTINO J M, AIELLO R, et al. Computational methods to measure patterns of gaze in toddlers with autism spectrum disorder[J]. JAMA Pediatr, 2021, 175(8): 827-836.

[6] PEROCHON S, DI MARTINO J M, CARPENTER K L H, et al. Early detection of autism using digital behavioral phenotyping[J]. Nat Med, 2023, 29(10): 2489-2497.

[7] CAI C, WANG J H, LIN J, et al. Functional connectivity analysis of children with autism under emotional clips[J]. IEEE Transactions on Affective Computing, 2025.

[8] XU M, JI Y, ZHANG T, et al. Clinical application of chromosome microarray analysis in Han Chinese children with neurodevelopmental disorders[J]. Neurosci Bull, 2018, 34(6): 981-991.

[9] 中国医师协会医学遗传学分会, 中国医师协会青春期医学专业委员会临床遗传学组, 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组. 染色体基因组芯片在儿科遗传病的临床应用专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(6): 410-413.

[10] MITRA I, HUANG B, MOUSAVI N, et al. Patterns of de novo tandem repeat mutations and their role in autism[J]. Nature, 2021, 589(7841): 246-250.

[11] DAI Y, LIU Y, ZHANG L, et al. Shanghai autism early development: An integrative Chinese ASD Cohort[J]. Neurosci Bull, 2022, 38(12): 1603-1607.

[12] WANG J, YU J, WANG M, et al. Discovery and validation of novel genes in a large Chinese autism spectrum disorder cohort[J]. Biol Psychiatry, 2023, 94(10): 792-803.

[13] WANG J C, LI W K, LI Z M, et al. Taok1 haploinsufficiency leads to autistic-like behaviors in mice via the dorsal raphe nucleus[J]. Cell Reports, 2023, 42(9): 113078.

[14] YANG K, SHI Y, DU X, et al. SENP1 in the retrosplenial agranular cortex regulates core autistic-like symptoms in mice[J]. Cell Reports, 2021, 37(5): 109939.

[15] DING C D, ZHOU W, SHI Y H, et al. Srcap haploinsufficiency induced autistic-like behaviors in mice through disruption of satb2 expression[J]. Cell Reports, 2024, 43(15): 114231.

[16] SU X Y, CHEN M, YUAN Y, et al. Central processing of itch in the midbrain reward center[J]. Neuron, 2019, 102(4): 858-872.e5.

[17] MUNZ M, BHARIOKE A, KOSCHE G, et al. Pyramidal neurons form active, transient, multilayered circuits perturbed by autism-associated mutations at the inception of neocortex [J]. Cell, 2023, 186(9): 1930-1949.e31.

[18] GARCIA-CABAU C, BARTOMEU A, TESEI G, et al. Mis-splicing of a neuronal microexon promotes CPEB4 aggregation in ASD[J]. Nature, 2025, 637(8045): 496-503.

[19] LIU X D, AI P H, ZHU X N, et al. Hippocampal Lnx1-NMDAR multiprotein complex mediates initial social memory[J]. Mol Psychiatry, 2021, 26(8): 3956-3969.

[20] LUO Y, WANG L, CAO Y, et al. Reduced excitatory activity in the developing mPFC mediates a PVH-to-PVL transition and impaired social cognition in autism spectrum disorders[J]. Transl Psychiatry, 2024, 14(1): 325.

[21] SUN J, YUAN Y, WU X, et al. Excitatory SST neurons in the medial paralemniscal nucleus control repetitive self-grooming and encode reward[J]. Neuron, 2022, 110(20): 3356-3373.e8.

[22] YAN Y, ZHANG L, ZHU T, et al. Reconsolidation of a post-ingestive nutrient memory requires mTOR in the central amygdala[J]. Mol Psychiatry, 2021, 26(7): 2820-2836.

[23] LI W G, LIU M, DENG S, et al. ASIC1a regulates insular long-term depression and is required for the extinction of

（下转第77页）