

• 综 述 •

粪菌移植治疗儿童孤独症谱系障碍的研究进展

王丽红, 于连虎, 曹爱华

山东大学齐鲁医院儿科, 山东 济南 250000

摘 要: 孤独症谱系障碍(ASD)是一类以社会交流障碍及刻板行为为特征的神经发育障碍性疾病,其发病机制复杂,由遗传因素及环境因素共同作用。近年来,研究发现肠道菌群失调或许是 ASD 发生的重要环境因素,寻找 ASD 患者群体较正常发育群体肠道菌群及代谢组学的显著差异特征对探索 ASD 发病机制和临床诊疗或将有重要意义。ASD 的治疗目前以行为干预为主,但效果欠佳。近年来,以纠正肠道菌群紊乱、恢复肠道稳态为理论基础的治疗应运而生,其中以粪菌移植最具代表性。本文旨在总结针对肠道菌群紊乱及代谢组学改变在 ASD 发生发展中的研究现状及粪菌移植在 ASD 群体中的应用进展,为未来 ASD 的探索提供新思路。

关键词: 孤独症谱系障碍; 粪菌移植; 脑肠轴; 代谢紊乱

中图分类号: R749.94 **文献标识码:** A **文章编号:** 1008-6579(2025)01-0083-05 **doi:** 10.11852/zgetbjzz2023-1151

Advances in the treatment of autism spectrum disorder by fecal microbiota transplantation

WANG Lihong, YU Lianhu, CAO Aihua

Department of Pediatric, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan Shandong, 250000, China

Corresponding author: CAO Aihua, Email: xinercal@163.com

Abstract: Autism spectrum disorder (ASD) is a neurodevelopmental disorder characterized by impaired social interactions and communications together with repetitive and restrictive behaviors. The pathogenesis of ASD is complex and heterogeneous. Genetic and environmental factors are associated with the development of ASD. Current researches proposed gut microbiota dysbiosis may be an important trigger in the development of ASD, so the exploration of significant differences in the gut microbiota and metabolomics between individuals with ASD and typically developed individuals may have great significance for understanding the pathogenesis of ASD and clinical diagnosis and treatment. Behavioral interventions are the mainstay of ASD treatment, but their efficacy is limited. Recently, treatments based on the theory of correcting gut microbiota disturbance and restoring intestinal homeostasis have emerged, among which fecal bacteria transplantation is the most representative. In this review, the progress of gut microbiota dysbiosis and metabolomic changes in the occurrence and development of ASD is summarized, and the current research status of fecal microbiota transplantation intervention in ASD population is elucidated, so as to provide new insights for future fecal microbiota transplantation research.

Keywords: autism spectrum disorder; fecal microbiota transplantation; brain-gut-axis; metabolic disturbance

孤独症谱系障碍(autism spectrum disorder, ASD)是一类以社会交流障碍及刻板行为为特征的神经发育障碍性疾病^[1]。目前我国儿童 ASD 患病率约为 7%,世界范围内 ASD 患病率为 2.30%~2.76%,患病率呈逐年上升趋势^[2-4]。ASD 的发病机制复杂,遗传和环境因素均参与 ASD 的发生与发展^[5]。ASD 目前仅通过观察、标准化行为量表和父母访谈量表诊断,尚无敏感、可靠的生物标志物协助临床筛查与诊断 ASD^[6]。目前对于 ASD 尚缺乏有效的治疗药物,临床上主要以康复训练、特殊教育等行为干预为主要手段,但疗效欠满意。近年,随着对

于“肠-脑-轴”概念的不断深入,研究发现肠道菌群失调或许是导致 ASD 发生发展的重要环境因素,寻找 ASD 人群较健康人群存在的差异微生物或许可以为探索 ASD 发病机制及临床诊疗提供新思路;同时,以恢复肠道微生态来实现 ASD 症状缓解的新疗法——粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)应运而生,已有临床研究指出粪菌移植可以缓解 ASD 儿童的核心症状及胃肠道症状^[7]。本文旨在总结针对肠道菌群紊乱及代谢组学改变在 ASD 发生发展中的研究现状及粪菌移植在 ASD 群体中的应用进展,为未来 ASD 的研究提供新思路。

作者简介: 王丽红(2001—),女,在读本科生,主要研究方向为肠道菌群失调与孤独症。

通信作者: 曹爱华, E-mail: xinercal@163.com

1 孤独症谱系障碍与肠道菌群紊乱及代谢紊乱

1.1 儿童孤独症谱系障碍的发病机制 ASD 发病机制复杂,遗传与环境均与 ASD 发病相关。遗传的基因变异包括核序列变异、核结构变异和线粒体变异,已有 *Shank3* 等 1 000 个基因被发现,是目前已知的重要病因^[8]。环境相关因素包括肠道菌群紊乱、氧化应激、抗生素暴露、食物过敏等。

1.2 肠道菌群失调与孤独症谱系障碍 在可能导致 ASD 的众多环境因素中,肠道菌群紊乱是近年关注的热点。人体肠道中生存着 10 万亿~100 万亿个微生物,包括细菌、病毒、原生动物和真菌等,这些微生物被统称为肠道菌群^[9]。健康人群中的肠道细菌以厚壁菌门(49%~76%)、拟杆菌门(16%~23%)占主导地位,其次由变形菌门和放线菌门构成,并在一定范围内动态变化,使肠道微生态维持在一个相对稳定的状态。多数研究已证实,ASD 患儿与正常发育儿童相比,肠道菌群多样性及菌群构成存在差异,ASD 患儿肠道菌群的主要特征是 α 多样性降低,部分研究通过菌群分析,发现 ASD 儿童肠道内拟杆菌属、副拟杆菌属、梭状芽孢杆菌属、粪杆菌属和粪杆菌属等菌群的丰度显著升高,而原球菌属和双歧杆菌属等菌群的丰度降低^[10-11]。同时,肠道菌群失调或可解释 ASD 患者患胃肠道疾病的概率远远大于正常发育儿童的临床现象^[12]。

尽管目前普遍认为 ASD 儿童的肠道菌群多样性下降,且分选出了一些差异微生物群,但肠道菌群的组成与变化受年龄、饮食等多因素影响,不同地区和队列研究关于 ASD 群体显著差异菌群的描述尚无统一的定论,针对 ASD 肠道菌群特征的探索仍需要更多的人口学及队列研究。肠道菌群和宿主并不是单方面寄生的关系,而是彼此依赖、互相影响的状态。宏观来讲,宿主为肠道菌群提供了合适的栖息地,而肠道菌群又通过产生细菌素、短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)、过氧化物以及竞争营养物质等影响宿主,在维持宿主的营养、代谢、免疫和对病原体的防御等生态平衡的多个方面发挥着非常重要的作用,肠道菌群通过调控重要的代谢途径,参与了包括 ASD、帕金森病、阿尔茨海默症、癫痫在内的多种神经系统疾病的发生发展。大脑活动与肠道活动之间相互影响,这种复杂的双向对话机制与相互作用被称为“脑-肠-轴”^[13]。以“脑-肠-轴”这一概念为基础,对 ASD 的病因探索、诊断开发与干预进入了新的阶段。

1.3 代谢紊乱与孤独症谱系障碍 如前所述,肠道

菌群可以通过多种途径对机体代谢进行调控,神经科学领域的研究表明,肠道菌群可以通过不同的信号通路来实现对于脑活动的调节;即菌群可通过 SCFA 等代谢物作用于神经内分泌系统,调节 γ -氨基丁酸(Gamma-Aminobutyric Acid, GABA)和 5-羟色胺(5-Hydroxytryptamine, 5-HT)等物质的浓度,直接或间接地影响神经系统,部分代谢产物可作用于迷走神经和肠神经系统影响脑活动;而部分炎症因子的释放则可以通过免疫刺激的形式影响神经活动,这些发现均为探索 ASD 的起病机制提供了新思路^[14-15]。尽管关于 ASD 群体中存在的肠道菌群失调与代谢组学之间的研究相对较少,但不同研究观察到的 ASD 群体中的显著差异微生物与代谢改变均提示了肠道菌群与代谢紊乱在疾病发生发展中的重要意义。Cell 一项针对母体免疫激活的动物实验通过检测表现出 ASD 症状小鼠的肠道菌群,提出了 ASD 模型双歧杆菌减少和艰难梭菌增多为主的肠道菌群特征,研究发现补充双歧杆菌会改善小鼠的 ASD 核心症状与血清代谢水平,提出了血清代谢产物 4-乙基苯硫酸盐和吡啶基-3-丙烯酰基甘氨酸可能是 ASD 潜在的生物标志物^[16]。Nature 一项关于小鼠模型的临床前研究和临床研究指出源自肠道菌群的特定代谢产物,如 4-EPS 可以穿过血脑屏障调节大脑的神经活动和功能连接及少突胶质细胞的成熟和功能,最终调控小鼠的焦虑样行为^[17]。Needham 等^[18]一项研究发现 ASD 患者与正常发育组相比,其氨基酸、脂质等代谢途径和代谢物发生了变化,且这种改变与 ASD 核心症状及胃肠道症状的严重程度相关,后续研究将 ASD 患者与正常发育儿童的粪便及菌群分别移植到无菌小鼠肠道内,发现移植后的小鼠表现出了孤独症症状,其代谢途径也出现了异常,这表明肠道菌群与代谢组学共同参与了 ASD 的发生。此外,越来越多的血浆代谢组学研究表明,ASD 患者血浆中短链脂肪酸、次级胆汁酸、乳酸、丙酮酸等有机酸,甘氨酸、鸟氨酸等氨基酸,5-HT 等神经递质含量较正常发育儿童发生了改变^[19-21]。而针对尿液代谢组学研究也发现了一系列 ASD 人群潜在的生物标志物。Gevi 等^[22]对意大利 ASD 患儿进行了 HILIC-UHPLC 和 MS 尿液代谢组学的分析,揭示了色氨酸代谢途径、嘌呤代谢途径等有意义的指标,并指出肠道生态失调导致的代谢异常可能是胃肠道症状出现的基础。此外,一项孟德尔随机化研究提示肠道代谢物对 ASD 有潜在的因果关系,其中血清素会增加 ASD 的风险,胆碱会降低 ASD 发生的风险^[23]。以上这些动物及临床研

究均支持肠道菌群失调与代谢紊乱在 ASD 发生发展中的重要意义。

综合上述研究, ASD 的病因复杂, 涉及遗传与环境因素的交互作用, 目前尚无明确定论, 而越来越多的证据提示肠道菌群紊乱及代谢改变是 ASD 发生发展的重要因素。但目前关于 ASD 肠道菌群与代谢紊乱的研究尚无统一结论, 对于潜在生物标志物的找寻也仍在探索, 因此需要更大样本量的研究来探索肠道菌群失调-代谢紊乱与 ASD 之间复杂的对话机制, 为以肠道菌群为基础的 ASD 治疗提供循证医学证据, 为临床 ASD 的诊断与治疗提供新思路。

2 肠道菌群移植在孤独症谱系障碍中的应用现状

2.1 ASD 的治疗 ASD 尚无确切有效的治疗方案, 目前主要依靠康复训练、特殊教育等行为干预改善 ASD 的核心行为, 但效果有限且经济负担沉重^[24]。而针对 ASD 核心症状改善目前没有特效药物。近年来, 随着对 ASD 群体肠道菌群紊乱的不断探索, 以“恢复 ASD 患者肠道微生态以实现对其症状改善”为基础, 提出了一系列干预手段。目前已经存在抗生素治疗、补充益生菌和维生素等手段来调节肠道稳态, 但其效果欠满意。在这种情况下, 通过粪便菌群移植来干预孤独症的提议应运而生^[25-26]。

2.2 粪菌移植 粪便菌群移植是一种从健康供体向受体患者移植标准化肠道菌群, 重建受体肠道微环境治疗方法, 目的是治疗与肠道菌群改变相关的特定疾病, 粪菌移植已被成熟应用于以复发性艰难梭菌为代表的胃肠道疾病中^[27]。常规的粪菌移植给药途径包括口服胶囊、结肠镜、胃镜和灌肠等。

2.3 粪菌移植的疗效及安全性论证 粪菌移植治疗孤独症的研究目前较少, 但其安全性和有效性均得到了初步验证。Kang 等^[28-29]开展的一项开放标签治疗研究, 采用改良的粪菌移植疗法, 包括万古霉素、肠道清洁剂、奥美拉唑和人类标准健康肠道菌群共 10 周的疗程, 后研究者通过问卷评估 ASD 核心症状和胃肠道症状, 结果显示两者均取得显著改善, 并在之后 8 周及 2 年的随访中维持该效果。另一项关于粪菌移植治疗 ASD 的临床研究结果也提示粪菌移植可以显著改善 ASD 胃肠道症状和核心症状, 且未引起严重的并发症^[30]。一个案例报道结果提示粪菌移植可以改善患者的核心症状和胃肠道症状^[7]。总体而言, 粪菌移植治疗 ASD 的核心症状和胃肠道症状是有一定效果的, 但上述研究均停留在小样本或个案研究, 需要更大样本的随机双盲对照试验来验证其疗效, 并排除粪菌移植不耐受、传播潜

在病原和自身免疫病等不良事件发生的风险。

3 粪菌移植对肠道菌群失调及代谢组学的影响

现有的临床研究表明粪菌移植可以改善 ASD 的胃肠道症状和核心症状, 并获得长期收益, 但其机制尚未明确, 可能与调节肠道菌群与代谢紊乱相关。Kang 等^[28-29]在粪菌移植治疗后检测 ASD 患者的肠道菌群发现肠道菌群和肠道环境趋向于供体, 与基线水平相比, 其菌群多样性增高, 双歧杆菌、普雷沃氏菌等有益菌的丰度升高并可维持两年。另两项研究在评估肠道菌群改变的同时, 还检测了血液神经递质代谢物的改变, 结果显示粪菌移植后 12 周的时间里, 血浆内 5-HT 和 GABA 浓度显著降低, 多巴胺浓度显著升高, 这些物质的改变与胃肠道症状的改善相关; 而对于肠道微生态的分析提示, 粪菌移植可以促进肠道微生态的稳态恢复, 增加肠道菌群的多样性, 同时使肠道菌群的构成重新分配, 即减少以 *Eubacterium coprostanoligenes* 为代表的与 ASD 人群中的特征菌群的丰度, 而增加拟杆菌丰度, 使肠道菌群组成趋近于健康供体, 而菌群的改变会继续影响代谢组学的改变, 比如促进短链脂肪酸及丁酸盐等有益菌群参与的代谢物的合成, 最终实现肠道屏障结构的正向改变(肠道粘膜光滑, 溃疡愈合等)^[7, 30]。由此可见, 粪菌移植有利于 ASD 患者肠道内正常菌群的定植, 促使肠道菌群趋向于供体改变, 同时增加有益菌的水平, 并改善了相关代谢物的浓度, 但肠道菌群改变与代谢及 ASD 发生发展的关系仍需更多的数据与分析进行验证。

4 总结与展望

4.1 肠道菌群失调在 ASD 的普遍性 ASD 是一类复杂的神经发育障碍性疾病, 其发病机制目前尚未明确, 肠道菌群作为 ASD 发病过程中重要的一环, 是近期 ASD 研究的热点之一。多数研究证明 ASD 患者普遍存在肠道菌群紊乱与血、尿等代谢组学紊乱, 寻找 ASD 患者肠道菌群的显著差异特征及差异微生物产生的生物代谢物作为可靠的生物标志物将为临床的早期诊断提供新途径。

4.2 粪菌移植或可纠正 ASD 儿童菌群失调及代谢紊乱以实现症状缓解 之前的研究已证实粪菌移植后异常的肠道菌群趋向于供体的正常菌群, 肠道微生物多样性升高且有益菌出现增多的趋势, 同时 ASD 相关的代谢紊乱得到纠正, 结合其症状的改善, 更加佐证了肠道菌群-代谢组学-ASD 之间存在紧密联系。与康复训练及益生菌等治疗方式相比, 粪菌移

植可以显著改善 ASD 的核心症状与胃肠道症状,其收益得以长期维持,且目前的临床研究及个案报道暂未见粪菌移植带来的严重并发症,因此,粪菌移植可以考虑作为干预 ASD 患者的治疗方式之一。

4.3 粪菌移植的局限性 尽管目前粪菌移植在治疗 ASD 方面展现了巨大前景,但仍有许多局限性。首先,目前针对粪菌移植干预 ASD 的研究和试验仍停留在个案或小样本,缺乏多中心、大样本的高质量循证支持,需要更大样本的随机双盲对照试验对粪菌移植的疗效和安全性进行论证;再者,关于粪菌移植的研究目前多停留在 ASD 核心症状与胃肠道症状改善的观察阶段,尽管目前普遍认为 ASD 患者存在肠道菌群紊乱,但菌群在整个疾病发生中的具体作用尚未阐明,而代谢组学作为连接细菌与宿主的重要桥梁,或可成为重要的突破点,而目前对 ASD 群体中肠道菌群与代谢组学研究较少,因此在未来的研究中,为了更好地理解 ASD 的发生发展、探索诊断标志物以及新治疗手段,需要关注肠道菌群、代谢组学改变与症状改善的关系。

参考文献

- [1] Battle DE. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM)[J]. CoDAS, 2013, 25(2): 190-191.
- [2] 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[J]. 中华人民共和国国家卫生健康委员会公报, 2022, 226(8): 4-26.
Notice of the general office of the national health commission on printing and distributing the guidelines for autism screening and intervention services for children aged 0-6 (Trial)[J]. Bull Natl Health Comm PRC, 2022, 226(8): 4-26. (in Chinese)
- [3] Maenner MJ, Warren Z, Williams AR, et al. Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 Years — autism and developmental disabilities monitoring network, 11 Sites, United States, 2020 [J]. MMWR Surveill Summ, 2023, 72(2): 1-14.
- [4] Hirota T, King BH. Autism spectrum disorder[J]. JAMA, 2023, 329(2): 157.
- [5] Masini E, Loi E, Vega-Benedetti AF, et al. An overview of the main genetic, epigenetic and environmental factors involved in autism spectrum disorder focusing on synaptic activity[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(21): 8290.
- [6] Parellada M, Andreu-Bernabeu Á, Burdeus M, et al. In search of biomarkers to guide interventions in autism spectrum disorder: A systematic review[J]. Am J Psychiatry, 2023, 180(1): 23-40.
- [7] Hu C, He T, Zou B, et al. Fecal microbiota transplantation in a child with severe ASD comorbidities of gastrointestinal dysfunctions—a case report [J]. Front Psychiatry, 2023, 14: 1219104.
- [8] Trost B, Thiruvahindrapuram B, Chan AJS, et al. Genomic architecture of autism from comprehensive whole-genome sequence annotation[J]. Cell, 2022, 185(23): 4409-4427 e18.
- [9] Adak A, Khan MR. An insight into gut microbiota and its functionalities[J]. Cell Mol Life Sci, 2019, 76(3): 473-493.
- [10] Lou M, Cao A, Jin C, et al. Deviated and early unsustainable stunted development of gut microbiota in children with autism spectrum disorder[J]. Gut, 2022, 71(8): 1588-1599.
- [11] Iglesias-Vázquez L, Van Ginkel Riba G, Arijia V, et al. Composition of gut microbiota in children with autism spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis[J]. Nutrients, 2020, 12(3): 792.
- [12] Lasheras I, Real-López M, Santabàrbara J. Prevalence of gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder: A meta-analysis[J]. An Pediatr (Engl Ed), 2023, 99(2): 102-110.
- [13] Srikantha P, Mohajeri MH. The possible role of the microbiota-gut-brain-axis in autism spectrum disorder[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(9): 2115.
- [14] Nagpal J, Cryan JF. Microbiota-brain interactions: Moving toward mechanisms in model organisms[J]. Neuron, 2021, 109(24): 3930-3953.
- [15] Xiao L, Yan J, Yang T, et al. Fecal microbiome transplantation from children with autism spectrum disorder modulates tryptophan and serotonergic synapse metabolism and induces altered behaviors in germ-free mice[J]. mSystems, 2021, 6(2): e01343-20.
- [16] Hsiao EY, McBride SW, Hsien S, et al. Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders [J]. Cell, 2013, 155(7): 1451-1463.
- [17] Needham BD, Funabashi M, Adame MD, et al. A gut-derived metabolite alters brain activity and anxiety behaviour in mice[J]. Nature, 2022, 602(7898): 647-653.
- [18] Needham BD, Adame MD, Serena G, et al. Plasma and fecal metabolite profiles in autism spectrum disorder [J]. Biol Psychiatry, 2021, 89(5): 451-462.
- [19] Smith AM, Natowicz MR, Braas D, et al. A metabolomics approach to screening for autism risk in the children's autism metabolome project [J]. Autism Res, 2020, 13(8): 1270-1285.
- [20] Martin CR, Osadchiy V, Kalani A, et al. The brain-gut-microbiome axis[J]. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 2018, 6(2): 133-148.
- [21] Marotta R, Risoleo MC, Messina G, et al. The neurochemistry of autism[J]. Brain Sci, 2020, 10(3): 163.
- [22] Gevi F, Zolla L, Gabriele S, et al. Urinary metabolomics of young Italian autistic children supports abnormal tryptophan and purine metabolism [J]. Mol Autism, 2016, 7(1): 47.
- [23] Liu D, Bu D, Li H, et al. Intestinal metabolites and the risk of autistic spectrum disorder: A two-sample mendelian randomization study[J]. Front Psychiatry, 2023, 13: 1034214.
- [24] Fuentes J, Hervás A, Howlin P, et al. ESCAP practice guid-

- ance for autism: A summary of evidence-based recommendations for diagnosis and treatment[J]. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2021, 30(6): 961-984.
- [25] Johnson D, Letchumanan V, Thuraiarasingam S, et al. A revolutionizing approach to autism spectrum disorder using the microbiome[J]. *Nutrients*, 2020, 12(7): 1983.
- [26] 王芳芳, 孙雪梅, 张晓华. 肠道微生物在儿童孤独症谱系障碍发病中作用的研究进展[J]. *国际免疫学杂志*, 2023, 46(5): 586-590.
- Wang FF, Sun XM, Zhang XH. Research progress on the role of gut microbiome in the pathogenesis of autism spectrum disorders in children[J]. *Int J Immunol*, 2023, 46(5): 586-590. (in Chinese)
- [27] Cammarota G, Ianiro G, Tilg H, et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice[J]. *Gut*, 2017, 66(4): 569-580.
- [28] Kang DW, Adams JB, Gregory AC, et al. Microbiota transfer therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: An open-label study[J]. *Microbiome*, 2017, 5(1): 10.
- [29] Kang DW, Adams JB, Coleman DM, et al. Long-term benefit of microbiota transfer therapy on autism symptoms and gut microbiota[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 5821.
- [30] Li N, Chen H, Cheng Y, et al. Fecal microbiota transplantation relieves gastrointestinal and autism symptoms by improving the gut microbiota in an open-label study[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 759435.
- 收稿日期: 2023-11-03 修回日期: 2024-03-04 本文编辑: 杨媛媛

(上接第 76 页)

- [27] Robins DL, Casagrande K, Barton M, et al. Validation of the modified checklist for autism in toddlers, revised with follow-up (M-CHAT-R/F)[J]. *Pediatrics*, 2014, 133(1): 37-45.
- [28] Dawson G, Rogers S, Munson J, et al. Randomized, controlled trial of an intervention for toddlers with autism: The early start denver model[J]. *Pediatrics*, 2010, 125(1): e17-e23.
- [29] Gengoux GW, Abrams DA, Schuck R, et al. A pivotal response treatment package for children with autism spectrum disorder: An RCT[J]. *Pediatrics*, 2019, 144(3).
- [30] Green J, Charman T, McConachie H, et al. Parent-mediated communication-focused treatment in children with autism (PACT): A randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2010, 375(9732): 2152-2160.
- [31] Ingersoll B. Pilot randomized controlled trial of reciprocal imitation training for teaching elicited and spontaneous imitation to children with autism[J]. *J Autism Dev Disord*, 2010, 40(9): 1154-1160.
- [32] Kasari C, Gulsrud AC, Wong C, et al. Randomized controlled caregiver mediated joint engagement intervention for toddlers with autism[J]. *J Autism Dev Disord*, 2010, 40(9): 1045-1056.
- [33] 中华医学会儿科学分会发育行为学组, 中国医师协会儿科学分会儿童保健学组. 中国低龄儿童孤独症谱系障碍早期诊断专家共识[J]. *中华儿科杂志*, 2022, 60(7): 640-646.
- Developmental Behavior Group of the Chinese Medical Association Pediatrics Branch, Pediatric Health Professional Committee of the Pediatric Branch of the Chinese Medical Doctor Association. Expert consensus on early diagnosis of autism spectrum disorder in Chinese young children[J]. *Chin J Pediatr*, 2022, 60(7): 640-646. (in Chinese)
- [34] 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.
- Xu X, Zou XB, Ke XY, et al. Expert consensus on early intervention for families of infants with autism spectrum disorder[J]. *Chin J Evid Based Pediatr*, 2021, 16(5): 327-332. (in Chinese)
- [35] 中华医学会儿科学分会发育行为学组, 中国医师协会儿科学分会儿童保健学组. 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.
- Developmental Behavior Group of the Chinese Medical Association Pediatrics Branch, Pediatric Health Professional Committee of the Pediatric Branch of the Chinese Medical Doctor Association. Expert consensus on family intervention for young children with autism spectrum disorder in China[J]. *Chin J Pediatr*, 2022, 60(5): 395-400. (in Chinese)
- [36] 李慧冉, 马江霞, 李珍珍, 等. 自闭症人群媒体形象分析——基于某新闻网的报道[J]. *现代特殊教育*, 2019(4): 74-80.
- Li HR, Ma JX, Li ZZ, et al. Analysis of media images of people with autism spectrum disorders——based on a new network[J]. *Modern Special Education*, 2019(4): 74-80. (in Chinese)
- [37] 潘娇娇, 彭兴蓬. 我国自闭症儿童融合教育的困境、成因及对策[J]. *现代特殊教育*, 2016, 8(20): 22-26.
- Pan JJ, Peng XP. The Dilemma, causes and countermeasure of the education of children with autism in China[J]. *Modern Special Education*, 2016, 8(20): 22-26. (in Chinese)
- [38] Miller LE, Dai YG, Fein DA, et al. Characteristics of toddlers with early versus later diagnosis of autism spectrum disorder[J]. *Autism*, 2021, 25(2): 416-428.
- [39] 王佳, 曹孟儒, 周雪, 等. 孤独症患儿就诊及家庭养护现状调查[J]. *中国儿童保健杂志*, 2010, 18(10): 757-760.
- Wang J, Cao MR, Zhou X, et al. Survey on the status of clinic visits and family nursing care for autism children[J]. *Chin J Child Health Care*, 2010, 18(10): 757-760. (in Chinese)
- 收稿日期: 2023-11-03 修回日期: 2024-03-04 本文编辑: 杨媛媛