

# 孤独症谱系障碍的多维致病网络:遗传-免疫-肠脑轴-环境交互机制研究进展

庞平<sup>1,3</sup>, 张蕊琰<sup>1,2</sup>, 杨光<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>解放军总医院儿科医学部, 北京 100700; <sup>2</sup>解放军医学院, 北京 100853; <sup>3</sup>贵州中医药大学第二附属医院儿科, 贵州贵阳 550003

**摘要:**孤独症谱系障碍是一种复杂的早期神经发育障碍, 其特征为社交沟通障碍、重复刻板行为及兴趣受限。近年来其患病率上升较快, 已成为重要的全球公共卫生问题。孤独症谱系障碍的发病机制并非单一通路所致, 而是遗传易感性、免疫失调、微生物-肠-脑轴紊乱、氧化应激以及环境暴露等多维度因素复杂交织与相互作用的结果, 这些因素共同构成一个动态的致病网络。本文系统综述了孤独症谱系障碍的各类病因及其相互作用, 聚焦关键交叉调控节点(如氧化应激), 旨在为该病的精准预防与靶向治疗提供新的研究视角与理论参考。

**关键词:**孤独症谱系障碍; 致病网络; 遗传; 免疫炎症; 微生物-肠-脑轴; 氧化应激; 环境

中图分类号: R725

文献标志码: A

文章编号: 2095-5227(2026)05-0550-07

DOI: 10.12435/j.issn.2095-5227.26011201

**引用本文:** 庞平, 张蕊琰, 杨光. 孤独症谱系障碍的多维致病网络: 遗传-免疫-肠脑轴-环境交互机制研究进展 [J]. 解放军医学院学报, 2026, 47 (5): 550-556.

## Multidimensional pathogenic network of autism spectrum disorder: Research progress on the interactive mechanism of genetics-immunity-gut-brain axis-environment

PANG Ping<sup>1,3</sup>, ZHANG Ziyan<sup>1,2</sup>, YANG Guang<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Senior Department of Pediatrics, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100700, China; <sup>2</sup>Chinese PLA Medical School, Beijing 100853, China; <sup>3</sup>Department of Pediatrics, the Second Affiliated Hospital of Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550003, Guizhou Province, China

Corresponding author: YANG Guang. Email: yangg301@126.com

**Abstract:** Autism spectrum disorder (ASD) is a complex early neurodevelopmental disorder. The pathogenesis of ASD is not attributable to a single pathway but rather results from the intricate interplay of multidimensional factors, including genetic susceptibility, immune dysregulation, microbiota-gut-brain axis disturbances, oxidative stress, and environmental exposures. These elements collectively form a dynamic pathogenic network. This review systematically summarizes the etiological factors and their mutual interactions, highlights the key cross-talk nodes (e.g., oxidative stress) and provides novel insights for targeted prevention and treatment strategies.

**Keywords:** autism spectrum disorder; pathogenic network; genetics; immunoinflammation; microbiota-gut-brain axis; oxidative stress; environment

**Cited as:** Pang P, Zhang ZY, Yang G. Multidimensional pathogenic network of autism spectrum disorder: Research progress on the interactive mechanism of genetics-immunity-gut-brain axis-environment [J]. Acad J Chin PLA Med Sch, 2026, 47(5): 550-556.

孤独症谱系障碍 (autism spectrum disorder, ASD) 又称孤独症或自闭症, 是一种复杂的神经发育障碍, 以社会沟通障碍、重复刻板行为、兴趣狭窄及感觉异常为主要临床特征, 男女患病比约为 4 : 1<sup>[1]</sup>。ASD 的全球患病率略低于 1%, 但在高

收入国家相对更高<sup>[1]</sup>。美国疾病控制与预防中心 2022 年最新监测数据显示, 每 31 名儿童中即有 1 名被诊断为 ASD (32.2%)<sup>[2]</sup>。2016 年我国大规模人群调查显示, 6 ~ 12 岁儿童 ASD 患病率约为 0.7%, 据此估算全国至少有 70 万 ASD 患儿<sup>[3]</sup>。

ASD 临床表现高度异质, 病因复杂, 受遗传与环境因素共同影响, 具体发病机制尚不明确。目前既缺乏用于诊断筛查的有效生物标志物, 也无特异性治疗药物。近年来, 随着分子生物学、

收稿日期: 2026-01-12

基金项目: 国家重点研发计划 (2023YFC2706405)

第一作者: 庞平, 在读博士, 主治医师。Email: pangping134@gzy.edu.cn

通信作者: 杨光, 博士, 主任医师。Email: yangg301@126.com

单细胞测序、代谢组学等技术的发展, ASD发病机制研究已从相对单一的遗传突变分析, 逐步拓展至神经代谢调控、微生物-肠-脑轴(microbiota-gut-brain axis, MGBA)、神经突触可塑性等多维度的系统解析。这些致病因素并非孤立存在, 而更可能构成一个相互作用的致病网络。本文就ASD的病因及其相关致病网络进行综述, 以期对未来研究提供思路与参考。

## 1 遗传基础构成致病网络的静态框架

ASD具有明显的遗传易患性, 被认为是遗传度最高的常见疾病之一, 遗传因素在其发病中起重要作用<sup>[4]</sup>。双生子研究显示, 同卵双胞胎的共患率为70%~90%, 异卵双胞胎为0~10%<sup>[5]</sup>。家系研究表明, ASD患儿的同胞患病风险较普通人群高25倍, 遗传度估计值为70%~90%, 但不同研究结果仍存在争议<sup>[5-6]</sup>。目前已有数百个基因及基因组区域被明确证实与ASD相关, 这些发现主要基于对生殖细胞新发突变的研究<sup>[7]</sup>。相关遗传变异的规模差异较大, 小至单个碱基, 大至包含数千至数百万个碱基的亚显微DNA片段, 后者即拷贝数变异(copy number variations, CNVs)<sup>[8]</sup>。

### 1.1 染色体异常

染色体异常主要分为数目异常和结构异常两类, 存在此类异常的ASD患者往往表现出特定的行为和躯体特征, 有助于诊断评估。当前经典的染色体核型分析技术可检出2%~5%的ASD个体染色体异常(包括染色体重排、重复及缺失等)<sup>[9]</sup>。尽管几乎所有染色体上均观察到结构改变, 但多数改变较为罕见, 难以证实其与ASD的因果关联。少数发生频率较高的改变已被证实为ASD的风险因素, 其中最常见的是普拉德-威利综合征和安格尔曼综合征, 分别由15q11-13父源、母源缺失引起, 检出率为0.5%~3.0%<sup>[10]</sup>。此外, 16p13.2、16q23.3、22q11.2及15q13.2-13.3等区域也被发现与ASD密切相关<sup>[11]</sup>。在21三体、45X特纳综合征、嵌合型16三体、17三体、18三体、47XYY及47XXY等非整倍体异常中, ASD的发生率均显著升高<sup>[12]</sup>。

### 1.2 拷贝数变异

拷贝数变异在人类基因组中占比5%~10%, 其中绝大多数(约95%)为常见变异, 对遗传多样性的形成具有重要意义<sup>[13-14]</sup>。约1%的拷贝数变异属于罕见变异, 可能在包括ASD在内的多种神经精

神疾病或发育障碍的遗传背景中起关键作用<sup>[15]</sup>。例如, 威廉姆斯综合征中7q11.23区域的微缺失与社交能力异常高度相关, 而同一区域的重复则可能导致ASD样表现及沟通缺陷<sup>[16]</sup>。16p11.2位点的拷贝数变异中, 缺失与巨头畸形及肥胖相关, 重复则与小头畸形及生长受损相关<sup>[17]</sup>。近期研究报道的其他拷贝数变异总结了ASD相关的特异性染色体区域, 包括1号、7号、15号和22号染色体长臂的片段, 以及2号和16号染色体短臂的部分区域<sup>[18]</sup>。然而, 由于CNVs可同时导致数十个基因缺失或重复, 确定其与ASD的确切关联及作用机制仍亟待阐明。

### 1.3 单核苷酸变异

单核苷酸变异约占人类基因组的0.1%, 其中大多数为常见变异, 通常仅影响单个基因<sup>[19]</sup>。多项全外显子组测序和全基因组测序研究已鉴定出众多ASD候选基因。研究最为充分的单核苷酸变异包括突触相关基因(如SHANK3、NRXN1、NLGN3/4)的点突变, 以及参与胎儿发育的基因(如CHD7/8、TBR1)的点突变<sup>[20]</sup>。一般认为, 罕见单核苷酸变异对ASD遗传风险的贡献大于常见单核苷酸多态性<sup>[21]</sup>。与CNVs类似, ASD患者中罕见的新生单核苷酸变异检出率显著高于未患病的兄弟姐妹, 但此规律不适用于同义突变。另有研究发现, 父亲的生育年龄是影响子代新生单核苷酸变异数量的主导因素, 父亲年龄增长与ASD、精神分裂症等疾病风险升高相关<sup>[22]</sup>。

### 1.4 ASD与多基因风险评分

多基因风险评分是通过聚合全基因组常见变异来量化个体遗传风险的指标, 已成为解析ASD复杂遗传架构的重要工具。大规模系统性综述显示, 孤独症-多基因风险评分虽与ASD诊断显著相关( $r=0.158$ ), 且稳定关联于社交行为缺陷、抑郁症状及运动能力等表型, 其个体层面预测准确性尚未达到临床标准, 凸显了常见变异“多基因、微效应”的特征<sup>[23]</sup>。机制研究表明, 孤独症-多基因风险评分与ASD非言语状态显著相关, 且常见变异与新发突变存在交互作用<sup>[24]</sup>; 多组学整合研究进一步揭示, ASD风险位点可通过“肠道菌群-免疫-脑轴”参与免疫通路调控<sup>[25]</sup>。在临床应用层面, 整合多基因风险评分与临床表型的机器学习模型已初步用于ASD风险分层<sup>[26]</sup>。但当前该领域仍面临预测效应量偏小、人群普适性有限等挑战, 未来需整合多组学数据并拓展本土人群研究, 以推

动多基因风险评分的临床转化。

遗传因素为 ASD 病因的多维网络提供了初始的分子架构与遗传易感性。特别是涉及突触功能(如 SHANK3、NRXN1)和神经发育(如 CHD8、TBR1)的关键基因,奠定了大脑早期发育的分子基础,并可能增强个体对外界环境扰动的敏感性。

## 2 免疫与神经炎症是致病网络的动态放大器与传导枢纽

### 2.1 ASD 与神经免疫炎症

既往研究曾将大脑视为“免疫特权器官”,但当前研究证实,中枢神经系统与免疫系统之间存在密切的相互作用。B 淋巴细胞、T 淋巴细胞、巨噬细胞及其分泌的抗体可穿透血脑屏障,与中枢神经系统驻留免疫细胞(如小胶质细胞)协同调控中枢-外周通讯<sup>[27]</sup>。外周免疫细胞浸润中枢神经系统可能通过激活小胶质细胞和星形胶质细胞,使其进入促炎状态并释放细胞因子,触发正反馈信号,从而协调神经生长与发育<sup>[28]</sup>。在发育过程中,小胶质细胞不仅是中枢神经系统的主要抗原提呈细胞,还参与调控神经发生、突触可塑性及突触修剪;其被认为是抵御中枢神经系统感染和损伤的第一道防线,并在神经炎症过程中发挥关键作用<sup>[29-30]</sup>。神经免疫炎症可能通过影响突触修剪、神经元连接及神经递质系统改变神经回路,进而参与 ASD 的发生发展<sup>[31]</sup>。免疫系统的过度激活可能在胚胎期等发育早期阶段对中枢神经系统产生有害影响。

### 2.2 ASD 与母体免疫激活

孕期母体免疫激活被认为是 ASD 的潜在病因之一,可导致子代脑内出现异常的突触修剪,并引起轴突导向和细胞骨架形成相关基因的下调,以及翻译、细胞周期和 DNA 损伤修复相关基因的上调<sup>[32-33]</sup>。母体免疫激活可由妊娠期感染或自身免疫易感性引发,其产生的细胞因子通过胎盘传递至胎儿大脑,增加 ASD、智力残疾、重度抑郁症、双相情感障碍和精神分裂症等发育及精神障碍的发病风险<sup>[34]</sup>。在小鼠模型中,母体免疫激活引发的母体炎症经白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)激活辅助性 T 细胞 17,进而分泌 IL-17A<sup>[35-36]</sup>。连接母体与胎儿的胎盘亦发生炎症反应,其组织中 IL-17A 的 mRNA 表达水平显著上调<sup>[35]</sup>。母体来源的 IL-17A 可穿过胎盘屏障,作用于小鼠胚胎大脑中表达的 IL-17A 受体,诱导神经元凋亡,损害社交

行为<sup>[35]</sup>。该凋亡被认为可导致小鼠皮质中小清蛋白阳性的  $\gamma$ -氨基丁酸能神经元数量减少,造成兴奋/抑制平衡紊乱,最终推动 ASD 的发病进程<sup>[20,36]</sup>。

母体免疫激活对大脑发育的影响之一是小胶质细胞的激活与聚集<sup>[37]</sup>。当大脑稳态失衡时,小胶质细胞立即启动免疫反应,从静息状态转变为活化状态,释放细胞因子、趋化因子和生长因子以维持正常脑功能<sup>[38]</sup>。小鼠脑内的小胶质细胞表达 IL-17A 受体,并对炎症和免疫刺激做出应答。为探究母体免疫激活对小胶质细胞的影响,研究人员向胎鼠侧脑室直接注射 IL-17A,结果发现该操作可诱导小胶质细胞激活,并改变了其在大脑皮质中的定位<sup>[37]</sup>。

### 2.3 ASD 与自身免疫

免疫是机体识别、中和或清除外来有害物质的能力,而在自身免疫状态下,机体将自身特定靶标误判为异物加以清除。Edmiston 等<sup>[39]</sup>报告 ASD 发病与家族性自身免疫疾病史存在正相关,自身免疫被认为是 ASD 的病因之一。研究人员在 ASD 患儿母亲血清中检测到以促炎特征为主的指标,包括靶向淋巴细胞抗原的循环抗体<sup>[39]</sup>,这些促炎指标与其后代罹患 ASD 的风险增加相关<sup>[40]</sup>。此外,在 ASD 患者体内也发现了针对胎儿神经元迁移及神经网络相关脑靶标的血清自身抗体,主要包括 LDH-A、LDH-B、STIP1、CRMP1、CRMP2、Cypin 及 YBX1<sup>[41]</sup>。

母体自身抗体相关孤独症被证实为一种重要的免疫介导亚型。研究表明,母体孕期产生的抗胎儿脑蛋白抗体,特别是接触素相关蛋白 2 抗体,可通过胎盘屏障进入胎儿循环,干扰神经元迁移、突触形成及小胶质细胞功能等神经发育关键过程,并在动物模型中诱导出社交障碍、刻板行为等 ASD 样表型<sup>[42]</sup>。N-甲基-D-天冬氨酸受体是母源致病性抗体的另一潜在作用靶点<sup>[42]</sup>。上述证据支持免疫机制在 ASD 发病中发挥重要作用,并为未来通过筛查高危人群及开展免疫干预实现早期预防提供了理论依据。

免疫系统,特别是神经免疫炎症,在 ASD 致病网络中扮演关键角色,既可作为其他因素的效应器,也可放大其对神经系统的损害。母体免疫激活是经典例证,其由感染等因素引发、产生的炎症因子如 IL-17A 可影响胎儿大脑,导致神经元凋亡和兴奋/抑制平衡紊乱,从而增加 ASD 风险。小胶质细胞作为中枢神经系统的核心免疫细胞,

其吞噬功能异常是连接外周免疫事件与中枢突触病理的关键枢纽。该细胞通过过度或不足的突触修剪等吞噬行为,与神经元、神经干细胞、内皮细胞、少突胶质细胞及星形胶质细胞进行复杂的信号交互,深度参与调节突触可塑性、神经发生、血管形成、髓鞘构建及血脑屏障通透性<sup>[43]</sup>。因此,小胶质细胞的激活与功能障碍不仅是ASD的重要驱动因素,也是多种脑损伤与神经退行性疾病的关键病理机制。

### 3 MGBA是重要的双向调节与交互通路

近期研究发现,肠道菌群是大脑发育、功能及行为的重要调节因子<sup>[44]</sup>。多项对照研究证实,与典型发育儿童相比,ASD儿童的肠道微生物菌群特征存在显著改变,表现为肠道微生物丰度下降及有益共生菌缺失<sup>[45-48]</sup>。Sharon等<sup>[49]</sup>将ASD患儿的肠道菌群移植至无菌小鼠,成功诱导受体小鼠产生ASD样核心行为,为肠道菌群与ASD的因果关联提供了直接证据。此后,多项研究利用不同动物模型验证并深化了这一发现<sup>[50-52]</sup>。

ASD患者常伴有腹胀、腹痛、腹泻、便秘等多种胃肠道症状,这些症状与ASD严重程度密切相关<sup>[53]</sup>。在ASD患者及动物模型中均观察到肠道菌群组成及代谢产物的改变<sup>[54-55]</sup>。异常肠道菌群产生的毒素可增加肠道通透性并加重ASD症状,例如,梭杆菌可产生某些神经活性物质进而对机体产生全身性影响。上述结果表明,肠道菌群紊乱及代谢异常在ASD患者的胃肠道症状和神经发育功能障碍中起着重要作用。

肠道菌群及其构成的MGBA是连接内部生理与外部环境、沟通肠道与大脑的核心交互通道。研究表明,MGBA功能异常是ASD的发病机制之一,肠道菌群通过神经、内分泌、代谢和免疫途径参与肠道与中枢神经系统的双向调节<sup>[56-57]</sup>。改善肠道菌群的微生态疗法可缓解ASD患者的部分胃肠道症状及核心症状<sup>[58-59]</sup>。另有研究证实,罗伊乳杆菌可通过迷走神经-催产素通路,选择性改善遗传型、环境型和特发性ASD小鼠模型的社交缺陷,且不依赖于其他肠道微生物<sup>[60]</sup>。

### 4 氧化应激是致病网络中的重要交联节点

氧化应激在ASD病理生理中扮演关键角色<sup>[61-62]</sup>,其在ASD的病因网络中具有独特的交联与放大效应。氧化应激是指生物体内活性氧

(reactive oxygen species, ROS)与DNA、脂质、蛋白质等大分子发生反应,引发脂质过氧化、基因突变及酶失活的过程<sup>[62]</sup>。ASD患者存在明确的线粒体功能障碍,而线粒体在自由基生成与ATP合成中起着核心作用<sup>[63]</sup>。与其他神经疾病不同,ASD中线粒体电子传递链异常与三羧酸循环关键酶——顺乌头酸酶活性下降耦联,导致脂质过氧化标志物显著升高<sup>[64]</sup>。同时,抗氧化相关血清蛋白(转铁蛋白、铜蓝蛋白)水平降低,分别引起游离亚铁离子浓度升高及金属离子催化脂质过氧化增强,形成铁、铜代谢紊乱的独特代谢模式<sup>[61]</sup>。此外,ASD患儿谷胱甘肽氧化还原通路呈现特异性失衡:还原型谷胱甘肽(reduced glutathione, GSH)下降,氧化型谷胱甘肽二硫化物(oxidized glutathione disulfide, GSSG)升高,GSH/GSSG比值降低<sup>[61,65]</sup>。ASD患者死后脑组织评估显示,小脑内氧化蛋白损伤标志物3-硝基酪氨酸(3-NT)水平升高<sup>[61]</sup>;颞叶皮质及小脑中8-羟基脱氧鸟苷水平升高,且与GSH/GSSG比值降低直接相关<sup>[64]</sup>。上述证据表明,ASD的氧化应激不仅表现为抗氧化能力下降,更呈现出组织特异性(小脑、颞叶皮质)、代谢通路耦联性(线粒体-抗氧化-金属代谢)及标志物谱系特征。

氧化应激是ASD病因网络的核心枢纽,充当环境暴露、遗传易感性、炎症反应及肠-脑轴异常交互作用的“中间桥梁”与“病理放大器”。ASD多个易感基因直接或间接调控氧化应激通路,后者又可反向加剧遗传及表观遗传异常。氧化应激亦是炎症与神经损伤之间的关键纽带:外周及中枢炎症可激活ROS生成,而ROS作为第二信使,通过激活关键炎症通路进一步放大炎症反应。同时,氧化应激介导MGBA异常:肠道菌群失调可诱发肠道局部氧化应激及肠黏膜通透性增加,外周氧化应激则经肠-脑轴途径放大中枢损伤。因此,氧化应激在ASD中并非泛化的共性机制,而是具有代谢耦联、组织选择性及网络放大特异性的核心病理节点。

### 5 环境暴露是触发与修饰致病网络的关键外部输入

环境因素对ASD易感性具有显著影响。在215个ASD候选基因中,约20%为表观遗传调控因子<sup>[66]</sup>,提示遗传-环境交互作用在ASD病因学中具有重要地位,该交互作用被视为ASD患病率上升

的原因之一<sup>[67]</sup>。产前暴露于空气污染、特定膳食因素、高致畸性药物或先天性病毒感染与ASD发病率升高相关<sup>[68-69]</sup>。此外,产前暴露于香烟烟雾<sup>[70]</sup>、营养补充剂<sup>[69]</sup>或通过胎盘的重金属<sup>[71]</sup>可导致DNA甲基化水平改变。丙戊酸钠具有强致畸性与神经毒性,其诱发子代ASD的机制可能涉及神经传递的干扰<sup>[72]</sup>。

空气污染物作为环境暴露因素正日益受到关注。流行病学研究表明,长期暴露于有害空气污染物可能与ASD存在关联,其中二氧化氮和颗粒物(particulate matter, PM)对神经发育可能产生不利影响<sup>[73-74]</sup>。然而,现有证据尚未达成一致,差异可能源于样本量、暴露评估方法、地域特征及混杂因素控制等方面的研究异质性。例如,部分研究发现PM10暴露与ASD风险无关,可能与样本量有限、暴露浓度范围较窄或PM10成分的神经毒性较低有关<sup>[75]</sup>;有研究显示产前二氧化氮暴露与ASD发病率呈正相关<sup>[76]</sup>,而另有研究未发现显著关联<sup>[77]</sup>。此类不一致可能归因于暴露浓度、暴露窗口期、评估方法、地域交通结构与气象条件的差异,以及共污染物混合效应和混杂因素校正程度的不同。相比之下,产前及产后PM2.5暴露与ASD风险升高显著相关的证据基本一致<sup>[77]</sup>。PM2.5含有多环芳烃、金属等神经毒性物质,可诱发炎症反应、氧化应激及基因表达改变<sup>[78]</sup>。

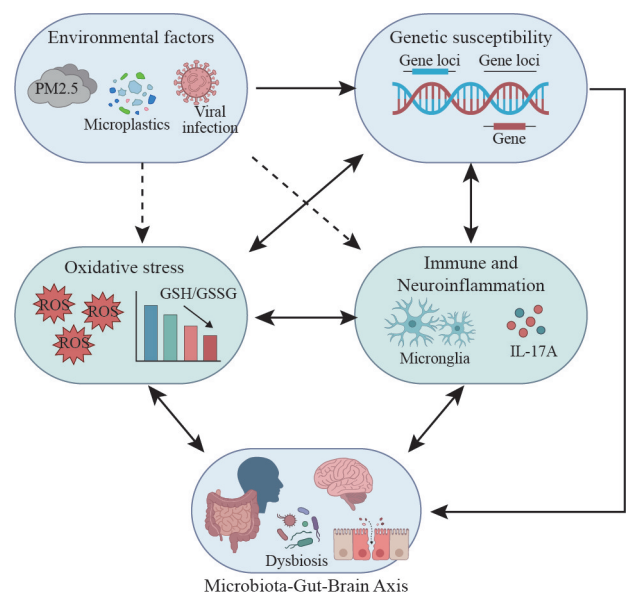
微塑料暴露亦是ASD的潜在致病因素。微塑料可通过嗅觉途径或穿透血脑屏障<sup>[79-80]</sup>影响神经炎症因子的分泌。动物研究表明,产前及产后早期暴露于微塑料或塑料添加剂(如双酚A、邻苯二甲酸酯)可诱导ASD样行为改变,其机制涉及免疫、表观遗传或内分泌干扰<sup>[81]</sup>。塑料食品容器含有大量内分泌干扰物,聚乙烯暴露可导致小鼠重复行为增加及社会互动减少<sup>[82-83]</sup>。

环境因素作为关键外部输入,在生命早期(尤其是孕期)对ASD致病网络发挥触发与修饰作用。环境毒素(如PM2.5、微塑料)及孕期不良因素部分通过加剧氧化应激与神经炎症发挥作用。上述环境暴露与个体遗传背景相互作用,共同影响疾病表现。

## 6 结语

ASD的病因是一个典型的“遗传-环境”交互模型,涉及遗传、环境、免疫、氧化应激、MGBA等多维度动态交互的复杂网络(图1)。遗传

因素奠定核心易感基础,直接削弱神经突触功能与抗氧化储备,使个体发病阈值降低。环境因素作为关键触发因素,通过表观遗传修饰启动病理改变;孕期免疫激活、环境暴露等可加剧氧化应激,而氧化应激又作为核心枢纽,串联起线粒体功能障碍与神经炎症,形成“ROS蓄积-促炎因子释放”的恶性循环。MGBA是外周-中枢沟通的桥梁,当肠道菌群多样性下降、抗炎菌减少时,会引发肠黏膜通透性增加和代谢紊乱,导致肠道ROS及炎症因子入脑,从而放大中枢病理损伤。鉴于MGBA调控网络的复杂性,未来研究应依托系统生物学手段,深入挖掘其间的关键分子节点。这种基于整体网络视角的解析,将有助于推动从单一靶点向“预防-治疗”一体化策略的转变(如高危孕期干预与MGBA靶向调控),这也为未来的研究提供了新思路。



实线箭头表示正向促进或激活,双向箭头表示相互调控或反馈环路,虚线箭头表示间接影响或环境触发。

图1 孤独症谱系障碍的多维致病网络

Fig. 1 Multi-dimensional pathogenic network of autism spectrum disorder

**作者贡献** 庞平: 论文撰写及修订; 张蕊琰: 文献查阅; 杨光: 论文修订, 监督指导, 资金获取。

**利益冲突** 所有作者声明无利益冲突。

## 参考文献

- Hirota T, King BH. Autism spectrum disorder: a review [J]. JAMA, 2023, 329 (2): 157-168.
- Shaw KA, Williams S, Patrick ME, et al. Prevalence and Early Identification of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged

- 4 and 8 Years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 16 Sites, United States, 2022[J]. *MMWR Surveill Summ*, 2025, 74(2): 1-22.
- 3 Zhou H, Xu X, Yan WL, et al. Prevalence of autism spectrum disorder in China: a nationwide multi-center population-based study among children aged 6 to 12 years [J]. *Neurosci Bull*, 2020, 36 (9): 961-971.
- 4 Boles RG, Bar O, Boles PT, et al. De novo variants predominate in autism spectrum disorder [J]. *Genes*, 2025, 16 (9): 1099.
- 5 梁晨, 刘芳, 陈晓丽. 孤独症的早期诊断和遗传研究进展 [J]. *职业与健康*, 2019, 35 (21): 3010-3016.
- 6 Genovese A, Butler MG. Clinical assessment, genetics, and treatment approaches in autism spectrum disorder (ASD) [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (13): 4726.
- 7 Gogate A, Kaur K, Khalil R, et al. The genetic landscape of autism spectrum disorder in an ancestrally diverse cohort [J]. *npj Genom Med*, 2024, 9: 62.
- 8 Treccarichi S, Vinci M, Virgillito M, et al. Unraveling the genetic and molecular architecture of autism spectrum disorder: implications for clinical genetics and genomic diagnostics [J]. *Int J Mol Sci*, 2026, 27 (7): 3278.
- 9 Wiśniowiecka-Kowalik B, Nowakowska BA. Genetics and epigenetics of autism spectrum disorder: current evidence in the field [J]. *J Appl Genet*, 2019, 60 (1): 37-47.
- 10 Hogart A, Wu D, LaSalle JM, et al. The comorbidity of autism with the genomic disorders of chromosome 15q11.2-Q13 [J]. *Neurobiol Dis*, 2010, 38 (2): 181-191.
- 11 Freitag CM, Chiocchetti AG, Haslinger D, et al. Genetische Risikofaktoren und ihre Auswirkungen auf die neurale Entwicklung Bei Autismus-Spektrum-Störungen [J]. *Z Für Kinder Und Jugendpsychiatrie Und Psychother*, 2022, 50 (3): 187-202.
- 12 Devlin B, Scherer SW. Genetic architecture in autism spectrum disorder [J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2012, 22 (3): 229-237.
- 13 Zarrei M, MacDonald JR, Merico D, et al. A copy number variation map of the human genome [J]. *Nat Rev Genet*, 2015, 16 (3): 172-183.
- 14 Bourgeron T. Current knowledge on the genetics of autism and propositions for future research [J]. *Comptes Rendus Biol*, 2016, 339 (7/8): 300-307.
- 15 Thapar A, Cooper M. Copy number variation: what is it and what has it told us about child psychiatric disorders? [J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2013, 52 (8): 772-774.
- 16 Järvinen A, Korenberg JR, Bellugi U. The social phenotype of Williams syndrome [J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2013, 23 (3): 414-422.
- 17 Vos N, Kleinendorst L, van der Laan L, et al. Evaluation of 100 Dutch cases with 16p11.2 deletion and duplication syndromes; from clinical manifestations towards personalized treatment options [J]. *Eur J Hum Genet*, 2024, 32 (11): 1387-1401.
- 18 Vicari S, Napoli E, Cordeddu V, et al. Copy number variants in autism spectrum disorders [J]. *Prog Neuro Psychopharmacol Biol Psychiatry*, 2019, 92: 421-427.
- 19 Kereszturi É. Diversity and classification of genetic variations in autism spectrum disorder [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24 (23): 16768.
- 20 de la Torre-Ubieta L, Won H, Stein JL, et al. Advancing the understanding of autism disease mechanisms through genetics [J]. *Nat Med*, 2016, 22 (4): 345-361.
- 21 Ali NMH, Chawner SJRA, Kushan-Wells L, et al. Comparison of autism domains across thirty rare variant genotypes [J]. *eBioMedicine*, 2025, 112: 105521.
- 22 Kong A, Frigge ML, Masson G, et al. Rate of de novo mutations and the importance of father's age to disease risk [J]. *Nature*, 2012, 488 (7412): 471-475.
- 23 de Wit MM, Morgan MJ, Libedinsky I, et al. Systematic review and meta-analysis: phenotypic correlates of the autism polygenic score [J]. *JAACAP Open*, 2025, 3 (4): 839-851.
- 24 Liu H, Wang SH, Cao BB, et al. Unraveling genetic risk contributions to nonverbal status in autism spectrum disorder probands [J]. *Behav Brain Funct*, 2025, 21 (1): 15.
- 25 Liao XX, Long JZ, Wang XN, et al. Correction: Multi-omics reveals cross-tissue regulatory mechanisms of autism risk loci via gut microbiota-immunity-brain axis [J]. *AMB Express*, 2025, 15 (1): 161.
- 26 Zhang YL, Yahia A, Sandin S, et al. Prematurity and genetic liability for autism spectrum disorder [J]. *Genome Med*, 2025, 17 (1): 108.
- 27 Maldonado-Ruiz R, Fuentes-Mera L, Camacho A. Central modulation of neuroinflammation by neuropeptides and energy-sensing hormones during obesity [J/OL]. <https://doi.org/10.1155/2017/7949582>.
- 28 Buehler MR. A proposed mechanism for autism: an aberrant neuroimmune response manifested as a psychiatric disorder [J]. *Med Hypotheses*, 2011, 76 (6): 863-870.
- 29 Morini R, Tagliatti E, Bizzotto M, et al. Microglial and TREM2 dialogues in the developing brain [J]. *Immunity*, 2025, 58 (5): 1068-1084.
- 30 Ajoalabady A, Kim B, Abdulkhalik AA, et al. Dual role of microglia in neuroinflammation and neurodegenerative diseases [J]. *Neurobiol Dis*, 2025, 216: 107133.
- 31 Ayoub G. Autism spectrum disorder as a multifactorial disorder: the interplay of genetic factors and inflammation [J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26 (13): 6483.
- 32 Yong Q, Zhao C, Xia L, et al. Maternal immune activation and neurodevelopmental disorders: integrating molecular, cellular and systems mechanisms [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2025, 21: 2575-2594.
- 33 Hayes LN, An K, Carloni E, et al. Prenatal immune stress blunts microglia reactivity, impairing neurocircuitry [J]. *Nature*, 2022, 610 (7931): 327-334.
- 34 Doi M, Usui N, Shimada S. Prenatal environment and neurodevelopmental disorders [J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13: 860110.
- 35 Choi GB, Yim YS, Wong H, et al. The maternal interleukin-17a pathway in mice promotes autism-like phenotypes in offspring [J]. *Science*, 2016, 351 (6276): 933-939.
- 36 Shin Yim Y, Park A, Berrios J, et al. Reversing behavioural abnormalities in mice exposed to maternal inflammation [J]. *Nature*, 2017, 549 (7673): 482-487.
- 37 Sasaki T, Tome S, Takei Y. Intraventricular IL-17A administration activates microglia and alters their localization in the mouse embryo cerebral cortex [J]. *Mol Brain*, 2020, 13 (1): 93.
- 38 Ogunleye FA, Zhou YM, Yan L, et al. Metabolic and inflammatory roles of glial cells in neurodegenerative and cerebrovascular diseases [J]. *Ageing Res Rev*, 2026, 118: 103120.
- 39 Edmiston E, Ashwood P, Van de Water J. Autoimmunity, autoantibodies, and autism spectrum disorder [J]. *Biol Psychiatry*, 2017, 81 (5): 383-390.
- 40 Chen SW, Zhong XS, Jiang LN, et al. Maternal autoimmune diseases and the risk of autism spectrum disorders in offspring: A

- systematic review and meta-analysis [J]. *Behav Brain Res*, 2016, 296: 61-69.
- 41 Fox-Edmiston E, Van de Water J. Maternal anti-fetal brain IgG autoantibodies and autism spectrum disorder: current knowledge and its implications for potential therapeutics [J]. *CNS Drugs*, 2015, 29 (9): 715-724.
- 42 Marks K, Coutinho E, Vincent A. Maternal-autoantibody-related (MAR) autism: identifying neuronal antigens and approaching prospects for intervention [J]. *J Clin Med*, 2020, 9 (8): 2564.
- 43 Huo AR, Wang JL, Li Q, et al. Molecular mechanisms underlying microglial sensing and phagocytosis in synaptic pruning [J]. *Neural Regen Res*, 2024, 19 (6): 1284-1290.
- 44 Mi K, Cao M, Zhang LL, et al. An integrative multi-omics approach identifies microbiome alterations linked to pathological and behavioral features in autism spectrum disorder [J]. *Cell Rep Med*, 2026, 7 (3): 102655.
- 45 Osama A, Anwar AM, Ezzeldin S, et al. Integrative multi-omics analysis of autism spectrum disorder reveals unique microbial macromolecules interactions [J]. *J Adv Res*, 2025, 77: 265-279.
- 46 Dan Z, Mao XH, Liu QS, et al. Altered gut microbial profile is associated with abnormal metabolism activity of Autism Spectrum Disorder [J]. *Gut Microbes*, 2020, 11 (5): 1246-1267.
- 47 Wang Y, Li N, Yang JJ, et al. Probiotics and fructo-oligosaccharide intervention modulate the microbiota-gut brain axis to improve autism spectrum reducing also the hyper-serotonergic state and the dopamine metabolism disorder [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 157: 104784.
- 48 Wan YT, Zuo T, Xu ZL, et al. Underdevelopment of the gut microbiota and bacteria species as non-invasive markers of prediction in children with autism spectrum disorder [J]. *Gut*, 2022, 71 (5): 910-918.
- 49 Sharon G, Cruz NJ, Kang DW, et al. Human gut microbiota from autism spectrum disorder promote behavioral symptoms in mice [J]. *Cell*, 2019, 177 (6): 1600-1618.
- 50 Qi ZY, Lyu MK, Yang LP, et al. A novel and reliable rat model of autism [J]. *Front Psychiatry*, 2021, 12: 549810.
- 51 肖露. 孤独症谱系障碍儿童粪便菌群对无菌鼠行为的影响及可能机制的研究 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2021.
- 52 Li YY, Zhang Y, Luo X, et al. The fecal microbiota from children with autism impact gut metabolism and learning and memory abilities of honeybees [J]. *Front Microbiol*, 2023, 14: 1278162.
- 53 Vargason T, McGuinness DL, Hahn J. Gastrointestinal symptoms and oral antibiotic use in children with autism spectrum disorder: retrospective analysis of a privately insured U. S. population [J]. *J Autism Dev Disord*, 2019, 49 (2): 647-659.
- 54 Bermudez-Martin P, Becker JAJ, Caramello N, et al. The microbial metabolite p-Cresol induces autistic-like behaviors in mice by remodeling the gut microbiota [J]. *Microbiome*, 2021, 9 (1): 157.
- 55 Kushak RI, Buie TM, Murray KF, et al. Evaluation of intestinal function in children with autism and gastrointestinal symptoms [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2016, 62 (5): 687-691.
- 56 Powell N, Walker MM, Talley NJ. The mucosal immune system: master regulator of bidirectional gut - brain communications [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14 (3): 143-159.
- 57 Osadchiv V, Martin CR, Mayer EA. The gut - brain axis and the microbiome: mechanisms and clinical implications [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2019, 17 (2): 322-332.
- 58 Kong XJ, Liu J, Liu K, et al. Probiotic and oxytocin combination therapy in patients with autism spectrum disorder: a randomized, double-blinded, placebo-controlled pilot trial [J]. *Nutrients*, 2021, 13 (5): 1552.
- 59 Mazzone L, Dooling SW, Volpe E, et al. Precision microbial intervention improves social behavior but not autism severity: A pilot double-blind randomized placebo-controlled trial [J]. *Cell Host Microbe*, 2024, 32 (1): 106-116.
- 60 Sgritta M, Dooling SW, Buffington SA, et al. Mechanisms underlying microbial-mediated changes in social behavior in mouse models of autism spectrum disorder [J]. *Neuron*, 2019, 101 (2): 246-259.
- 61 Usui N, Kobayashi H, Shimada S. Neuroinflammation and oxidative stress in the pathogenesis of autism spectrum disorder [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24 (6): 5487.
- 62 Sies H, Jones DP. Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21 (7): 363-383.
- 63 Frye RE, Lionnard L, Singh I, et al. Mitochondrial morphology is associated with respiratory chain uncoupling in autism spectrum disorder [J]. *Transl Psychiatry*, 2021, 11: 527.
- 64 Chauhan A, Gu F, Essa MM, et al. Brain region-specific deficit in mitochondrial electron transport chain complexes in children with autism [J]. *J Neurochem*, 2011, 117 (2): 209-220.
- 65 Rose S, Melnyk S, Pavliv O, et al. Evidence of oxidative damage and inflammation associated with low glutathione redox status in the autism brain [J]. *Transl Psychiatry*, 2012, 2 (7): e134.
- 66 Duffney LJ, Valdez P, Tremblay MW, et al. Epigenetics and autism spectrum disorder: A report of an autism case with mutation in H1 linker histone HIST1H1E and literature review [J]. *American J Med Genetics Pt B*, 2018, 177 (4): 426-433.
- 67 Ahadullah, Yau SY, Lu HX, et al. PM2.5 as a potential risk factor for autism spectrum disorder: Its possible link to neuroinflammation, oxidative stress and changes in gene expression [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2021, 128: 534-548.
- 68 Ghassabian A, Dickerson AS, et al. Prenatal air pollution exposure and autism spectrum disorder in the ECHO consortium [J]. *Environ Health Perspect*, 2025: EHP16675.
- 69 Bakulski K. Environmental epigenetics in autism spectrum disorder [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2019, 29: S747-S748.
- 70 陈溪, 杨泓生, 李炜, 等. 中国儿童孤独症谱系障碍影响因素的 Meta 分析 [J]. *预防医学*, 2025, 37 (2): 181-188.
- 71 Kim JI, Lee DW, Lee YJ, et al. Prenatal exposure to heavy metals and the trajectory of autistic traits in childhood [J]. *Environ Res*, 2026, 288: 123269.
- 72 Hernández-Díaz S, Straub L, Bateman BT, et al. Risk of autism after prenatal topiramate, valproate, or lamotrigine exposure [J]. *N Engl J Med*, 2024, 390 (12): 1069-1079.
- 73 O' Sharkey K, Mitra S, Chow T, et al. Prenatal exposure to criteria air pollution and traffic-related air toxics and risk of autism spectrum disorder: A population-based cohort study of California births (1990 - 2018) [J]. *Environ Int*, 2025, 201: 109562.
- 74 Chun H, Leung C, Wen SW, et al. Maternal exposure to air pollution and risk of autism in children: A systematic review and meta-analysis [J]. *Environ Pollut*, 2020, 256: 113307.
- 75 Simoncic V, Wenger R, Monnier M, et al. Perinatal air pollution exposure and autism spectrum disorder severity: The intertwined roles of green space, grey space and healthcare accessibility-A cohort study [J]. *Environ Res*, 2025, 285: 122577.
- 76 Wang LX, Li W, Yao YC, et al. Maternal exposure to indoor and outdoor air pollution during pregnancy increases offspring risk of autism spectrum disorder [J]. *Environ Res*, 2026, 288: 123274.