

doi: 10.3969/j.issn.1672-4933.2025.03.014

孤独症谱系障碍早期诊断的研究进展

Research Progress in Early Diagnosis of Autism

赵飞燕¹ 王小燕^{2#} 张萍^{2#}

ZHAO Fei-yan, WANG Xiao-yan, ZHANG Ping

【摘要】 孤独症谱系障碍(ASD)是一种神经精神类疾病,其核心症状是社会沟通与交往能力缺乏,以及刻板和重复性行为。近年来,除了对大脑发育早期阶段的磁共振成像异常和特定神经电生理标志物的关注外,学者开始探讨综合利用生物标志物形成ASD早期诊断的联合模型旨在为ASD的早期检测提供更多诊断线索,并对患者的预后产生积极影响。

【关键词】 孤独症谱系障碍;婴幼儿;磁共振成像;神经电生理;早期诊断

【中图分类号】 G766 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1672-4933(2025)03-0287-03

【Abstract】 Autism Spectrum Disorder (ASD) is widely recognized as a neurological and psychiatric disorder, characterized by a lack of social communication and interaction skills, as well as stereotyped and repetitive behaviors. In recent years, in addition to paying attention to magnetic resonance imaging abnormalities and specific neurophysiological markers in the early stages of brain development, scholars have also begun to explore the comprehensive use of these biomarkers to form a joint model for early diagnosis of ASD. The in-depth research in this direction aims to provide more diagnostic clues for early detection of ASD and have a positive impact on the prognosis of patients.

【Key words】 Autistic spectrum disorder; Infant; Magnetic resonance imaging; Neuroelectrophysiology; Early diagnosis

孤独症谱系障碍(ASD)是以大脑早期发展障碍为特征,导致沟通、适应行为及社交互动能力损害,同时伴有认知、运动、语言、注意力及情绪调节方面的功能障碍。ASD的全球发病率约1%~2%,我国累计患者达数千万,年增长率10%。美国疾病控制与预防中心数据库最新监测报告显示,在8岁儿童中,约每36名即有1名患有ASD(患病率为2.8%)^[1]。我国2020年调查显示,6~12岁儿童的发病率约为0.7%^[2]。这些数据反映了ASD患病率呈逐年上升趋势。一经确诊,ASD将伴随患者终身,具有较高的致残率,对家庭经济造成负担,已成为全球公共卫生领域的一项重大挑战^[3]。因此,对ASD的发生和发展机制进行深入研究,显得尤为迫切。

ASD的诊断通常需要跨学科医疗团队通过综合评估确定,参照《精神疾病诊断与统计手册》第五版和多种评估工具。这些诊断方法存在一定主观性,可能导致误诊和漏诊率升高,准确性不足。近年来,客观测量工具,如磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)、脑电图(electroencephalogram, EEG)、近红外光谱(near-infrared spectroscopy, NIRS)、脑干听觉诱发电位(brainstem

auditory evoked potential, BAEP)及相关外周血清学检测逐渐被引入临床应用。然而,目前ASD的诊断仍缺乏特异性的生物学指标,早期识别并提供有效地干预,对改善预后至关重要。

ASD可能于胎儿期至婴幼儿期发病,通常在患儿18月龄或更早时期被发现,2岁时可能得到更准确的评估^[4]。目前对ASD的发病机制尚不完全清楚,主要研究集中在遗传及环境因素及其对患儿神经系统的相互作用。现有的客观测量工具研究结果显示,ASD患儿在MRI、BAEPs及NIRS等多种客观测量技术中呈现显著的生物标记物变化。本研究旨在综合生物学标记物的改变,为ASD儿童的早期诊断和干预提供更多证据。

1 相关生物学标志物改变

1.1 大脑结构与功能早期改变

MRI研究揭示,多数ASD患儿在婴幼儿期即表现出大脑结构和功能改变。ASD患儿出生时头围基本正常,12月龄时头围较同龄儿童开始增大,伴随大脑皮质体积显著增大^[5],这与社会交往能力下降有关。大脑皮质体积

作者单位:1 武汉科技大学湖北省妇幼保健院联合培养基地 武汉 430070

2 湖北省妇幼保健院 武汉 430070

作者简介:赵飞燕 硕士在读,研究方向:儿科学

通讯作者:王小燕, E-mail: wxyask@163.com

张萍, E-mail: pingzhang521@sina.cn

#为共同通讯作者

在出生后第1年及第2年增加的儿童,后续被诊断为ASD的风险更高^[6]。

胼胝体是一类神经纤维束,参与连接大脑左右半球,与大脑功能密切相关。ASD患儿胼胝体前部面积明显减少,其轴向扩散率降低,纤维密度明显减少,尤其是在低龄患儿中^[7~9]。此外,低龄ASD患儿的白质纤维束各向异性分数较普通儿童升高,提示可能存在早期过度发育^[10,11]。这些研究均表明,ASD患儿的胼胝体结构及功能异常与其临床症状紧密相关。同时,ASD患儿海马体形态与纹理表现出特异性改变^[12]。因此,针对ASD患儿大脑的特异性改变进行研究,有助于准确地了解ASD的病理生理特征。

脑脊液是一种无色透明的液体,广泛存在于脑室及蛛网膜下腔中。传统上被认为其主要功能是为大脑和脊髓提供缓冲保护。脑脊液对于大脑发育及功能发挥不可忽视的作用。ASD患儿的轴外脑脊液量异常升高,特别是在6月龄及以上婴幼儿中^[13~15]。尽管关于ASD儿童脑脊液水平的研究相对较少,但现有证据表明,轴外脑脊液异常增高是ASD婴幼儿的早期特征,对于ASD的早期诊断具有重要意义。

1.2 神经电生理改变

EEG通过放大并记录大脑生物电活动产生的波形,用以评估大脑神经功能。EEG异常是ASD患儿最早被观察到的电生理改变,目前受到众多研究者关注。ASD患儿EEG表现多样,一些表现为以慢波为主,其他可能出现类似癫痫样放电^[16]。EEG在婴儿出生后前3个月就能具有高灵敏度和特异性^[17]。ASD高风险婴儿较正常婴儿,在3~12月龄的频谱功率降低,这一指标可预测24月龄时儿童的语言能力评分,表明EEG的发展轨迹可作为早期诊断ASD的预测工具^[18]。在婴儿6个月时EEG高频功率下降可能增加ASD的风险^[19]。因此,EEG异常改变可作为早期诊断ASD的电生理改变指标之一。

BAEP是通过短暂声音刺激后,在头皮上记录到的自听觉通路传递至各级中枢神经系统的电位活动。BAEP包括5个主要波峰(I~V),分析这些波幅、潜伏期及峰间延迟的变化,有助于研究ASD的电生理特性。ASD患儿常见的异常包括III波和/或V波绝对潜伏期延长^[20~22],以及相应的I~III、III~V和I~V峰间延迟^[23,24],部分患儿还会出现波幅变异。BAEP的改变不仅在ASD幼儿期可见,在婴儿期也有相关电生理发现。多数被确诊为ASD的患儿在出生后的前3个月已经显现出BAEP V波异常延长^[25]。在1~3月龄的ASD患儿中,BAEP V波潜伏期的延长是持续的,并且在12个月时,儿童可能已经出现神经心理发展迟滞迹象^[26]。这些发现可作为ASD

早期预警指标之一。由此可见,ASD患儿的BAEP存在V波潜伏期延长,因此,BAEP的改变可作为早期筛查孤独症谱系障碍的多种生物标志物之一。

1.3 近红外光谱

NIRS技术是一种新兴的非侵入式脑功能成像技术,已被应用于婴幼儿大脑活动研究。通过监测功能性近红外光谱(functional near-infrared spectroscopy, fNIRS),研究者可观测大脑特定区域在神经活跃时血液动力学变化。在对是否携带ASD高风险因素的婴幼儿研究中,高风险婴幼儿在左中颞上回^[27]、后颞叶^[28]对声音刺激的反应减弱,且多个大脑皮质区域对视觉刺激的反应同样减弱^[29]。Braukmann等^[29]进行前瞻性研究发现,被诊断为ASD的患儿在4~6月龄时就表现出对视觉社交刺激的激活减少。可见,未来的ASD早期诊断研究应考虑将NIRS技术纳入其中。

1.4 特异性血清学生物标志物

对于ASD的病因学诊断,有部分学者尝试研究相关血清学生物标志物。ASD患儿的血清甘丙肽和神经丝轻链水平均有所增加^[30]。外周血淀粉酶样前体蛋白的表达在ASD儿童中显示出特异性^[31],有望作为疾病筛查的实验室指标。在典型的ASD患儿血清学中,胸腺激活调节趋化因子较普通儿童减少^[32],表示测定血清学中胸腺激活调节趋化因子水平可能对ASD的诊断具有潜在价值。以上研究表明,ASD患儿的血清学相关因子变化对于ASD早期诊断具有一定参考意义。

以上ASD的单项生物学标志物研究对早期诊断具有一定价值,然而,单一生物学指标的早期异常并不能直接诊断ASD,因此,有学者尝试使用联合多个指标的方法,以期更早地发现ASD患者,实现早期诊断和治疗。

2 孤独症早期联合诊断模式探索

2.1 脑干功能联合模式

作为中枢神经系统的核心构成,脑干承担重要的传导及反射功能,其网状结构在内脏活动调控、睡眠-觉醒周期及意识状态调控中发挥关键作用。脑干的功能和结构异常可导致呼吸功能障碍、感觉感知障碍以及植物神经系统功能紊乱等多种损害。因此,构建以脑干为依据的孤独症谱系障碍框架(brainstem-informed autism framework, BIAF),旨在通过分析ASD患者脑干功能变化(包括心血管和呼吸系统发育、睡眠-觉醒模式、感觉及听觉系统等),识别脑干功能改变的特征性指标,进而构建BIAF模型,为ASD儿童的早期筛查提供新的诊断思路和途径^[33]。ASD患者的相关行为特征改变有关的神经系统改变在妊娠期间就已经出现,且可在新生儿期通过

BIAF精确定位易感人群进行初步筛查,从而有助于ASD患儿的早期诊断。

2.2 BAEP联合早期发展指数模式

王小燕等^[34]通过对不同胎龄早产儿和足月儿在1、3、6、8月及2岁各年龄阶段的BAEP以及智力发育指数(mental development index, MDI)和心理运动发展指数(psychomotor development index, PDI)进行纵向研究,发现早产儿的BAEP值与足月儿相比存在差异,随着年龄的增长,早产儿的神经发育水平逐渐提升,逐步靠近足月儿水平。无论是早产儿还是足月儿,BAEP异常婴儿的MDI评分均低于BAEP正常婴儿。早产儿在6月龄时的BAEP值与其2岁时的MDI评分呈负相关,说明6月龄时超出正常范围的BAEP值对神经发育迟缓具有预测作用,并可能联合MDI评分预示认知和运动技能的发育迟缓。以上分析可见,ASD高风险儿童在婴儿期已经表现出神经系统相关改变。

2.3 脑电图结合眼动追踪的限制性兴趣分析模式

脑电图功能连接(electroencephalography functional connectivity, EFC)和眼动追踪(eye tracking, ET)目前已被大多数学者认为是ASD诊断的客观筛查指标之一。然而,针对ASD患者特有的限制性和重复性行为,尚缺乏综合性的神经生理与行为分析模型。Sun等^[35]选取2~4岁ASD患儿及正常发育对照儿童,施以高限制性和低限制性兴趣刺激,分别记录其EFC及ET的变化。研究结果显示,在高限制性兴趣刺激下,ASD组儿童的 α 带连接与瞳孔大小及总注视时间之间存在显著正相关。此外,ASD患儿的EFC和ET数据与其通过孤独症诊断观察量表第二版(autism diagnostic observation schedule, second edition, ADOS-2)评估的限制性及重复性行为之间也呈正相关。据此,联合应用EFC和ET技术,在早期ASD诊断中具有潜在应用价值。

3 总结

目前,大多数研究者对于ASD的临床诊断仍常规依赖于儿童的早期发育、行为特征及相关辅助评估量表,有研究者寻找并把相关生物学标志物转化为临床可行的早期诊断工具,少数研究者尝试构建模型进行多生物标志物联合分析。综上所述,除相关主观性指标,可通过结合ASD患儿的影像学特征、电生理改变及动态发育水平等进行多因素联合分析,以提高ASD的早期诊断能力。多因素联合分析有助于提早诊断ASD,提高诊断精准度,降低误诊率。未来可以通过增加多维度分析手段,更精确地识别ASD患儿的异常神经生理变化,进而针对特定异常领域提供个性化的干预策略,为ASD的早期干预开辟

新的研究方向。

参考文献

- [1] 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]. Morbidity and mortality weekly report Surveillance summaries (Washington, DC: 2002), 2023, 72(2): 1-14.
- [2] Zhou H, Xu X, Yan W, et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorder in China: A Nationwide Multi-center Population-based Study Among Children Aged 6 to 12 Years [J]. Neuroscience bulletin, 2020, 36(9): 961-971.
- [3] Rojas V, Rivera A, Nilo N. Update in diagnosis and early intervention of Autistic Spectrum Disorder [J]. Revista chilena de pediatria, 2019, 90(5): 478-484.
- [4] Skellern CY, Rogers Y, O'Callaghan MJ. A parent-completed developmental questionnaire: follow up of ex-premature infants [J]. Journal of paediatrics and child health, 2001, 37(2): 125-129.
- [5] Hazlett HC, Poe M, Gerig G, et al. Magnetic resonance imaging and head circumference study of brain size in autism: birth through age 2 years [J]. Archives of general psychiatry, 2005, 62(12): 1366-1376.
- [6] Hazlett HC, Gu H, Munsell BC, et al. Early brain development in infants at high risk for autism spectrum disorder [J]. Nature, 2017, 542(7641): 348-351.
- [7] 白芝兰, 戚威, 张晓娜, 等. 孤独症患儿胼胝体磁共振形态及扩散张量成像 [J]. 中国医学影像技术, 2010, 26(5): 825-827.
- [8] Minnigulova A, Davydova E, Pereverzeva D, et al. Corpus callosum organization and its implication to core and co-occurring symptoms of Autism Spectrum Disorder [J]. Brain structure & function, 2023, 228(3-4): 775-785.
- [9] Kirkovski M, Singh M, Dhollander T, et al. An Investigation of Age-related Neuropathophysiology in Autism Spectrum Disorder Using Fixel-based Analysis of Corpus Callosum White Matter Micro- and Macrostructure [J]. Journal of Autism and Developmental Disorders, 2024, 54(6): 2198-2210.
- [10] 陈韵, 蔡金华, 刘晓, 等. 小年龄段孤独症谱系障碍的脑白质纤维束弥散张量成像研究 [J]. 重庆医科大学学报, 2015, 40(12): 1528-1532.
- [11] Lewis JD, Evans AC, Pruett JR Jr, et al. The Emergence of Network Inefficiencies in Infants With Autism Spectrum Disorder [J]. Biol Psychiatry, 2017, 82(3): 176-185.
- [12] Chaddad A, Desrosiers C, Hassan L, et al. Hippocampus and amygdala radiomic biomarkers for the study of autism spectrum disorder [J]. BMC neuroscience, 2017, 18(1): 52-52.
- [13] Shen MD, Nordahl CW, Young GS, et al. Early brain enlargement and elevated extra-axial fluid in infants who develop autism spectrum disorder [J]. Brain: a journal of neurology, 2013, 136(Pt 9): 2825-2835.
- [14] Shen MD, Kim SH, McKinstry RC, et al. Increased Extra-axial Cerebrospinal Fluid in High-Risk Infants Who Later Develop Autism [J]. Biological psychiatry, 2017, 82(3): 186-193.
- [15] Shen MD, Nordahl CW, Li DD, et al. Extra-axial cerebrospinal fluid in high-risk and normal-risk children with autism aged 2-4 years: a case-control study [J]. The lancet Psychiatry, 2018, 5(11): 895-904.

(下转316页)