

青春健康加油站

患病率持续攀升！探寻儿童孤独症破局之路

——访哈尔滨医科大学公共卫生学院教授武丽杰、王佳

● 本报记者 张思玮

“孤独症受遗传、环境、围产期等多因素影响，科学与规范的康复教育仍是目前干预治疗的主要手段。而早期筛查、早期诊断、早期干预的‘三早’策略，是孤独症儿童获得良好预后的重要前提。”近日，哈尔滨医科大学公共卫生学院教授武丽杰在接受《医学科学报》采访时指出。

孤独症谱系障碍(ASD)是一类以社交交流障碍、重复刻板行为/狭隘的兴趣为主要特征的神经发育障碍性疾病，严重影响儿童青少年健康。

据美国疾病预防控制中心报道，近五年，ASD患病率已由1/44提高至1/31。在我国，由复旦大学附属儿科医院联合11家单位涉及8个地区的户籍抽样调查结果显示，我国6~12岁儿童孤独症患病率为0.7%。其他不同区域性的调查数据也显示，ASD患病率仍在不断攀升。

“孤独症发病机制复杂，国内外对其病因的认知仍不充分。”武丽杰表示，ASD缺乏明确的生物学标志物，且尚无针对性治疗药物，给家庭及社会带来巨大的疾病负担。

国家卫生健康委等13部门联合制订了《儿童青少年“五健”促进行动计划(2026—2030年)》，明确指出促进学龄前儿童心理行为发育，不断提升服务质量，是儿童健康促进的重要举措。

“因此，围绕孤独症的早期筛查、诊断以及病因机制探索开展纵深性研究，有利于推动儿童心理健康水平不断提升。”哈尔滨医科大学公共卫生学院教授王佳说。

沉重的疾病负担

武丽杰、王佳教授研究团队曾多次对黑龙江省孤独症患者家庭疾病负担开展大规模调研。15年追踪的调查显示，2008年黑龙江省孤独症儿童康复治疗年均总费用为1.48万元，2018年总费用则增长至6.44万元。2024年最新调查结果显示，总费用已达8.74万元，直接疾病负担分别是2008年的5.91倍和2018年的1.36倍。



武丽杰

研究团队进一步对全球疾病负担数据库(GBD)中孤独症患病率及伤残调整生命年(DALYs)的分析发现，1990—2021年30余年间，中国的ASD年龄标化患病率和年龄标化DALYs率的年平均增长率均高于全球水平。

“这些研究提示，中国孤独症疾病负担在过去20年持续上升，实施有针对性的应对措施尤为紧迫。”武丽杰说。

诊断范式从“行为观察”
向“客观证据”转变

任何疾病的筛查与诊治策略都离不开一个字——早。但对于ASD而言，缺乏特异性诊断标志物是目前该病临床诊断的主要瓶颈。

为此，武丽杰研究团队继续拓展思路，通过代谢组学进行全面分析，发现了系列代谢物的异常表达，主要包括多不饱和脂肪酸类、肉毒碱类及鞘脂类等，其异常代谢指标还涵盖氨基酸代谢、核苷酸代谢、能量代谢、氧化应激、肠道菌群稳态等生物学改变。

“这些发现均为孤独症特异性标志物筛选提供了创新性证据。”武丽杰说。

作为神经发育障碍性疾病，大脑结构与功能改变是孤独症的核心神经表征。王佳研究团队利用神经影像学技术，通过磁共振成像对儿童皮层结构进行对比研究，发现孤独症儿童大脑左侧颞上回及左侧中央后回的灰质体积显著增加，且与其他脑区的静息态功能连接水平异常，提示大脑结构-功能协同失常。

此外，基于弥散张量成像研究，研究



王佳

人员还发现孤独症儿童大脑左半球大部分束群，包括丘脑前辐射、扣带回、额枕下束等白质纤维束微观结构受损。

“这提示作为皮层连接的关键枢纽的白质纤维束结构异常，也是识别孤独症、理解其临床核心症状的重要基础。”王佳说。

无论是从代谢组学研究，还是从神经影像学技术角度，武丽杰、王佳教授研究团队都试图通过聚焦生物标志物探索的相关研究，将孤独症诊断从行为描述层面切实推进到基于脑结构与特异性标志物的实证性客观层面解析，为实现早期诊断、精准诊疗以及靶向干预指明了方向。

寻找病因机制与干预靶点

针对当前对孤独症病因机制了解的匮乏，武丽杰研究团队继续深入，推动从人群现状描述到机制解析的纵深跨越。

研究团队基于前期代谢组学研究发现，1-磷酸鞘氨醇(S1P)可能是孤独症潜在的、有价值的生物标志物，并进一步开展机制研究揭示S1P水平与孤独症社交行为缺陷存在明确关联。通过开展体内体外实验研究发现，降低S1P水平可通过抑制细胞色素C释放，减少神经元凋亡增强神经元自噬，减轻氧化应激损伤及小胶质细胞介导的神经炎症反应，从而发挥改善孤独症认知行为损伤的作用。

此外，研究团队还证实叶酸缺乏可引起神经元应激性增加，叶酸水解酶转录及表达增多，加重海马神经元细胞膜脂质过氧化的累积，从而引起神经元铁死亡，造成神经元功能损伤；而叶酸干

预可通过抑制铁死亡缓解神经元功能，进而改善孤独症模型鼠的认知和社交功能损伤。

“我们团队聚焦于大脑神经机制探索，利用神经元成像技术在全脑范围内观察激活情况，明确内侧前额叶皮层、腹侧被盖区、海马、杏仁核等多个功能区脑区在社交行为中的激活特征，以及影响社交功能的特异性协同网络连接模式。”王佳说。

在进一步研究中，研究人员利用神经示踪及成像技术，验证腹侧被盖区多巴胺能神经元在孤独症社交行为中的特异性调控作用，阐明内侧前额叶-腹侧被盖区环路是调控社交行为的关键环路。此外，突破性证实神经递质多巴胺释放对孤独症社交行为的影响作用。

“我们团队还依托全国多中心孤独症临床队列，开展环境暴露条件下精准的内暴露检测，阐明生命早期不良环境暴露与孤独症发病结局的联合暴露-效应关联。同时构建可信度高的孤独症综合风险预测模型。”武丽杰说。

此外，研究团队从分子、细胞、脑区到行为的多层次视角出发，围绕神经炎症反应、突触发育、突触功能及神经环路等关键维度，深入阐明在孤独症早期识别中具有重要贡献的关键标志物及其在核心损害中的作用和神经调控机制，为孤独症的病因探索与靶向干预提供新思路。

从流行病学负担的宏观呈现，到生物标志物的分子探索，再到神经环路的机制解析，研究团队围绕孤独症谱系障碍构建了多维度整合的研究体系。

两位教授表示，未来需进一步推动多层次研究的深度融合，探索如何将多组学研究的实证性结果应用于临床筛查，并精准阐明环境暴露与患病的关联，明确社交缺陷等核心症状的神经环路机制，构建“基础研究-临床转化-疾病预防”三位一体的协同创新格局，全面提升孤独症儿童的早期筛查、早期诊断及早期干预水平，为促进其良好预后、提升儿童青少年健康水平贡献积极力量。