

儿童神经发育障碍疾病研究进展

朱红敏¹ 袁纯辉² 综述 刘智胜³ 审校

(华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院 1. 康复医学科;

2. 检验科; 3. 神经内科, 湖北武汉 430016)

[摘要] 儿童神经发育障碍 (neurodevelopmental disorders, NDDs) 是由多种遗传性或获得性病因导致的一组慢性发育性脑功能障碍疾病, 主要包括智力发育障碍、发育性言语或语言障碍、孤独症谱系障碍、发育性学习障碍、注意缺陷多动障碍、抽动障碍和其他神经发育障碍等。随着 NDDs 研究水平和诊治技术的提高, 儿童 NDDs 研究取得了很大进步。为进一步提高儿科医生对儿童 NDDs 认识的广度和深度, 该文就儿童 NDDs 研究进展作一综述。 [中国当代儿科杂志, 2023, 25 (1): 91-97]

[关键词] 神经发育障碍; 诊断; 治疗; 儿童

Recent research on neurodevelopmental disorders in children

ZHU Hong-Min, YUAN Chun-Hui, LIU Zhi-Sheng. Department of Neurology, Wuhan Children's Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science & Technology, Wuhan 430016, China (Liu Z-S, Email: liuzsc@126.com)

Abstract: Neurodevelopmental disorders (NDDs) in children are a group of chronic developmental brain disorders caused by multiple genetic or acquired causes, including disorders of intellectual development, developmental speech or language disorders, autism spectrum disorders, developmental learning disorders, attention deficit hyperactivity disorder, tic disorders, and other neurodevelopmental disorders. With the improvement in the research level and the diagnosis and treatment techniques of NDDs, great progress has been made in the research on NDDs in children. This article reviews the research advances in NDDs, in order to further improve the breadth and depth of the understanding of NDDs in children among pediatricians. [Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2023, 25(1): 91-97]

Key words: Neurodevelopmental disorder; Diagnosis; Treatment; Child

儿童神经发育障碍 (neurodevelopmental disorders, NDDs) 是指在发育时期, 由于多种遗传性或者获得性病因影响大脑功能区包括认知、运动、社会适应能力、行为等, 从而导致的慢性发育性脑功能障碍性疾病。根据《国际疾病分类》第11版和美国《精神疾病诊断与统计手册》第5版, NDDs 分类主要包括智力发育障碍 (disorder of intellectual development, DID)、发育性言语或语言障碍 (developmental speech or language disorder, DSD)、孤独症谱系障碍 (autism spectrum disorder,

ASD)、发育性学习障碍 (developmental learning disorder, DLD)、注意缺陷多动障碍 (attention deficit hyperactivity disorder, ADHD)、抽动障碍 (tic disorder, TD) 和其他神经发育障碍等^[1]。现就几种常见 NDDs 的临床特点、病因、诊断及治疗进展介绍如下。

1 NDDs 的主要特点

NDDs 是一组慢性发育性脑功能障碍疾病, 其

[收稿日期] 2022-08-29; [接受日期] 2022-10-31

[基金项目] 国家重点研发项目 (2016YFC1306202); 湖北省儿童神经发育障碍临床医学研究中心建设项目 (鄂科技发社 2020-19 号)。

[作者简介] 朱红敏, 女, 博士研究生, 副主任医师。

[通信作者] 刘智胜, 男, 主任医师, 教授。Email: liuzsc@126.com。

共同特点有：(1) 起病均在发育早期，常在儿童期起病^[2]（图 1A），其症状及功能损害可持续到青春期及成年期，须建立全生命周期的诊疗管理理念。(2) NDDs 发病率较高，其中 ADHD 发病率为 7.2%^[3]，ASD 约为 2.3%^[4]，TD 约为 2.5%^[5]，DID 约为 1%^[6]，给患者、家庭及社会带来沉重负担。(3) NDDs 好发于男性，男女比例 ADHD 约为 (4~9) : 1^[7]，ASD 约为 4 : 1^[8]，TD 约为 (3~4) : 1^[9]，DID 约 1.4 : 1^[10]。(4) NDDs 均存在发育缺陷的多个场合临床表现，可引起个体的社交、学业或职业等社会适应能力损害，但缺陷的范围不同，可从特定学习局限到社会技能或智力的全面损害，

如 DLD 可以是单一的阅读或计算技能的发育缺陷，ASD 是社会交往和重复固定行为的发育缺陷，而 DID 则是全面的智力和社会技能缺陷。(5) NDDs 病程相对稳定，患儿自身也是不断发育成熟和进步的，但与正常儿童存在持续性的差距。(6) NDDs 多个分类常共同出现，并易与其他疾病重叠，形成一个复杂的神经精神共病谱^[2]（图 1B）。(7) NDDs 病因复杂，大多数尚不明确，目前普遍认为是由神经生物学因素与环境因素独立或相互作用引起。(8) NDDs 大多无明确的靶向治疗手段，目前主要采用对症治疗，且疗效具有高度异质性，需多学科协作诊疗。

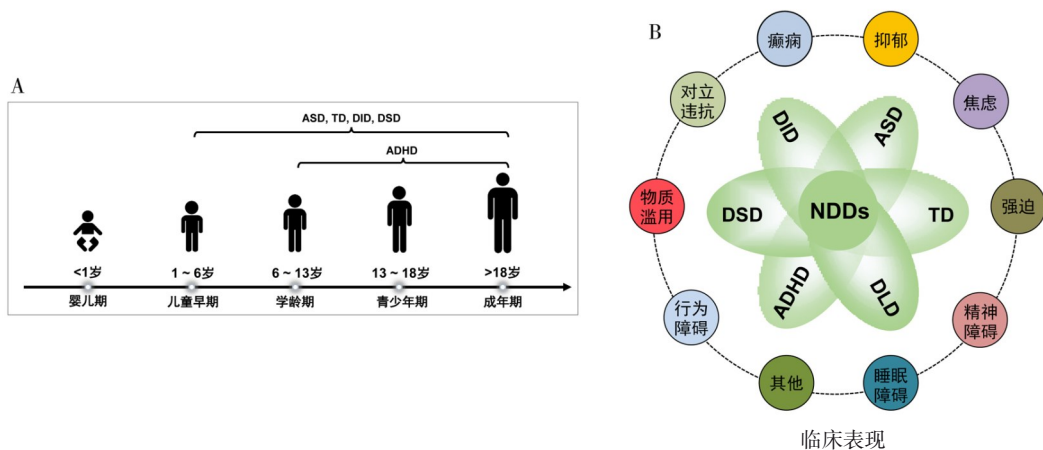


图 1 儿童神经发育障碍疾病发病年龄及临床特点 A: 儿童神经发育障碍疾病常见的典型发病年龄; B: 儿童神经发育障碍疾病和其他相关障碍的关系。[NDDs] 神经发育障碍; [ASD] 孤独症谱系障碍; [DID] 智力发育障碍; [DSD] 发育性言语或语言障碍; [ADHD] 注意缺陷多动障碍; [DLD] 发育性学习障碍; [TD] 抽动障碍。

2 NDDs 的病因

NDDs 的病因学极其复杂，涉及遗传、环境、免疫、代谢及其他等因素，其中遗传因素占主导地位。

2.1 遗传因素

NDDs 遗传病因常见包括染色体异常和拷贝数变异 (copy number variations, CNVs)、单基因变异、多基因变异、表观遗传异常和线粒体突变等。染色体异常和 CNVs 在 DID 中主要有 21-三体综合征、18-三体综合征、22q11 缺失综合征等^[11]；在 ASD 中较常见的是 15q11.2-11.3 重复及 16p11.2 微缺失和重复的互换^[12]。此外，相同的 CNVs 也会导致不同的 NDDs，如 15q13.3 微缺失可出现 DID、ASD、ADHD 等表型^[13]。DID 的单基因变异病因占 1%~5%^[6]，如 *ARID1B*、*STXBPI*、*SATB2* 基因变

异等^[14]。10% 的 ASD 患者也是由单基因变异所致，常见的有 *FMR1*、*MeCP2*、*TSC1* 或 *TSC2* 基因变异^[15]。尤其值得关注的是 NDDs 往往存在多基因共病^[16]，比如 ASD 相关基因突变中约有 70% 与 DID 重叠（如 *ADNP*、*AHDC1*、*ANKRD11*、*ARID1B*、*BAZ2B* 和 *CAMK2A* 等基因）；*HCN1*、*FGF12*、*SLC12A5*、*ARX*、*PCDH19* 和 *KCNA2* 等基因的突变则与 ASD、DID、ADHD 密切相关，这提示不同的 NDDs 之间可能具有交叉共存的分子机制。另外，表观遗传和线粒体突变也参与 NDDs 发病，研究显示 DNA 甲基化、组蛋白修饰和 miRNA 调节等表观遗传学机制在 ASD 发病中具有重要意义^[8]。SH3 和 SHANK 蛋白结构改变和功能丧失导致的线粒体功能障碍与 ASD 和 DID 相关^[17]。因此将 NDDs 视作神经发育过程中分子和细胞功能障碍的多维度表现，从而寻找出共同的遗传学生物标志物，可能对

NDDs 的早期识别具有重要意义。

2.2 环境因素

产前因素、围生期因素、环境毒素、饮食因素和心理社会因素等都可能与 NDDs 有关。产前因素如父母生育年龄 ≥ 35 岁、妊娠高血压/糖尿病、先兆流产和产前出血等。围生期因素如剖宫产、胎龄 ≤ 36 周、胎次 ≥ 4 、子痫和胎儿窘迫等；出生后因素如低出生体重、产后出血等。环境毒素如杀虫剂增加、病毒和细菌感染、汞和铅等金属暴露、低水平的电磁辐射、PM_{2.5}、臭氧和氮氧化物等，均与 ASD 发病风险有关^[18]；宫内或儿童早期暴露于铅、有机磷杀虫剂和多氯联苯、营养缺陷（如锌、镁和多不饱和脂肪酸）、营养过剩（如糖和人工食品色素）等均被视为 ADHD 相关风险因素。此外，语言环境、儿童沟通教养方式（溺爱和打骂）、电子屏幕接触时间长等均与 DSD 患病风险相关^[19-21]。

2.3 免疫因素

越来越多的证据表明免疫因素也可能与 NDDs 有关，相关的免疫机制存在以下几种可能性。（1）感染：胚胎期和围生期风疹病毒、巨细胞病毒、单纯疱疹病毒等感染后诱发免疫损害可引起 NDDs 的各种表型^[22]。（2）母体免疫激活假说：各种母体炎症因素（包括肥胖、支气管哮喘、自身免疫性疾病和感染等）可通过炎症细胞信号通路和表观遗传机制传递到胎儿，影响胎儿的神经发育，与后代 NDDs（如 ASD、ADHD、TD）患病风险增加显著相关^[22]。（3）神经免疫：小胶质细胞被异常激活通常与炎症、神经元损伤和神经变性有关，可在 NDDs 的病理生理过程中发挥作用。如髓样细胞触发受体 2 基因失活可导致小胶质细胞吞噬功能缺陷，突触消除受损，兴奋性神经传递增强，远程功能连接减弱，出现 ASD 症状^[23]。（4）全身免疫：ASD 患者脑组织/外周血中伴有多种免疫蛋白如细胞因子、趋化因子、黏附分子和生长因子水平的改变^[24]，TD 患者外周血 T 细胞中的 CD3⁺和 CD4⁺亚群的数量及 CD4⁺/CD8⁺比值也显著低于健康对照人群，并伴有血浆肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-12、白细胞介素-6、白细胞介素-1 β 等促炎症细胞因子的升高^[25]。

2.4 代谢及其他因素

ASD 患儿常伴有琥珀酰丙酮、甲酰胺核苷、琥珀酸、酒石酸等代谢产物异常。代谢性疾病如苯丙酮尿症、腺苷酸琥珀酸裂解酶缺乏症、肌酸缺失综合征、Smith-Lemli-Opitz 综合征等常共患

ASD、DID^[12]；微量元素摄入（如锌、铜、铁及维生素 D）和肠道菌群等能改变机体代谢稳态，参与 ASD、ADHD 的发病^[19, 26]；ASD 和 ADHD 患儿肠道菌群 α 多样性常降低，伴有致病性的梭状芽孢杆菌增加^[27]。此外，肠道菌群稳态失衡还可通过脑-肠轴调节胃肠生理、免疫功能等参与 NDDs 发病^[28]。

综上所述，目前 NDDs 的病因仍有待进一步明确，综合性研究遗传、免疫、代谢、环境等因素的交互作用对 NDDs 发生发展的影响，将有助于 NDDs 的早期识别、治疗和预后评估。

3 NDDs 的诊断进展

3.1 基因诊断技术

遗传学诊断方法包括：（1）传统的基因检测，主要依据临床表现选择特定基因进行 Sanger 测序、靶向荧光原位杂交、染色体微阵列芯片分析、染色体核型分析、CNVs、多重连接探针扩增和定量聚合酶链反应等。我国关于儿童 DID 病因诊断策略专家共识^[6]指出，对于 DID 患儿，先用传统的基因检测方法，如使用染色体核型检测 21-三体综合征，使用聚合酶链反应和 Southern 基因组印迹检测脆性 X 综合征。然而这些检测技术诊断敏感性较低，仅能诊断出约 10% 的遗传病。对传统基因检测方法没有明确诊断的，则推荐使用现代基因检测技术进行检测^[16]。（2）现代基因检测技术对临床遗传学诊断具有革命性影响，主要包括全外显子测序、全基因组测序。目前国内外研究应用二代测序（next-generation sequencing）技术发现了众多 NDDs 相关基因，家系全基因组测序可诊断出 42% 的遗传病^[29]。截至 2022 年 10 月 8 日，搜索 OMIM (<https://omim.org/>)、Orphanet (<https://www.orpha.net/>) 及 HPO 数据库 (<https://hpo.jax.org/app/>)，已明确 DID (HP: 0001249) 相关的致病基因共有 1 765 个，与 ASD (HP: 0000729) 相关的致病基因共有 604 个，与 ADHD (HP: 0007018) 相关的致病基因共有 347 个，与 TD (HP: 0100033) 相关的致病基因共有 17 个。

3.2 神经影像学技术

近年来，神经影像学技术包括结构磁共振成像、功能磁共振成像、扩散张量成像、磁共振波谱、正电子发射断层扫描和功能性近红外光谱等在 NDDs 的应用研究大幅增加。相关神经影像学研究表明 ADHD、ASD、TD 各脑区结构及功能与健

康人显著不同^[30-32]：如结构磁共振成像显示 ADHD 患儿伴有全脑体积减小，ASD 患儿额叶、颞叶的脑白质体积增大，TD 患者双侧腹侧壳核、左侧海马和左侧丘脑体积增大而尾状核体积变小，并且额叶、枕叶皮质变薄；功能磁共振成像和功能性近红外光谱则揭示 ADHD、ASD、TD 认知功能相关脑区存在激活或功能连接异常；磁共振波谱和正电子放射断层造影术显示 ADHD、ASD、TD 存在关键脑区的兴奋/抑制神经递质失衡和葡萄糖代谢降低，以及多种重要的神经递质系统异常。神经影像学技术的发展与应用极大地拓展了对 NDDs 神经病理机制的了解，但由于 NDDs 疾病的复杂性，单一的技术仍具有一定的局限，未来需要联合多种神经影像学技术对 NDDs 进行多模态研究来探索其临床适用性。

3.3 神经电生理技术

神经电生理技术主要包括脑电图和诱发电位，可直接反映脑功能活动，且方便、无创、安全，有望成为 NDDs 的诊断、分型和药物疗效监测的工具。多项研究认为，脑电图“TBR（即 $\theta : \beta$ 比率）”是 ADHD 最有效和可重复的诊断及疗效评估的神经电生理标志物^[33]。诱发电位包括：（1）外源性与感觉或运动功能有关的刺激电位，如脑干听觉诱发电位、视觉诱发电位、躯体感觉诱发电位，可以协助检测 NDDs 患者的外周神经、视神经、听神经和脑干的功能，为诊疗提供客观依据；（2）内源性与认知功能有关的事件相关电位，通过叠加从头颅表面记录到的大脑电位，反

映认知过程中大脑的神经电生理改变，故有人称其为“认知电位”。事件相关电位有许多成分，如 N100、N170、N200、P300 和 MMN 等。P300 是目前临床研究最多、应用最广的指标，可有效应用于 ASD、ADHD、TD 的诊断及疗效评估。

3.4 实验室检查

实验室检查有助于 NDDs 的诊断及鉴别诊断。如 TD 患者需与风湿性舞蹈症及肝豆状核变性相鉴别，需检查溶血性链球菌素 O 抗体、红细胞沉降率和铜蓝蛋白相关指标。甲状腺功能检查则有助于鉴别 ADHD 与甲状腺功能亢进引起的多动冲动。微量元素（如铁、锌、钙）、神经递质（如多巴胺、去甲肾上腺素、5-羟色胺）和血尿代谢组学等相关检查则有助于辅助诊断 ADHD、TD。

4 NDDs 的治疗进展

4.1 主要治疗手段

鉴于目前多数 NDDs 病因尚不明确，治疗上多采用对症治疗，包括药物治疗和非药物治疗。精神类药物是药物治疗的主要手段，对 ADHD、TD、ASD 等疾病有较好的效果，但其不良反应及局限性也不可忽视。如治疗 ADHD 的药物主要分为兴奋剂和非兴奋剂，疗效可达 70%，但使用这两类药物可能出现食欲减退、睡眠障碍、恶心和易怒等不良反应，患者的不依从率为 9.8%~64.0%^[34]。常见的 NDDs 治疗药物如表 1 所示。

表 1 NDDs 的常用治疗药物

药物	类型	主要分子结构及作用机制	治疗疾病	是否上市
硫必利	典型抗精神病药	多巴胺 D2 受体阻滞剂	TD	是
氟哌啶醇	典型抗精神病药	多巴胺 D2 受体阻滞剂	TD	是
阿立哌唑	非典型抗精神病药	多巴胺（D2，D3，D4 受体）和 5-HT（5-HT1A 和 5-HT2C）受体部分激动剂	TD，ASD	是
利培酮	非典型抗精神病药	低剂量 5-HT2 受体拮抗剂和高剂量多巴胺 D2 受体拮抗剂	TD，ASD	是
可乐定	α 受体激动剂	$\alpha 2$ 肾上腺能受体激动剂	TD，ADHD	是
哌甲酯	兴奋剂	多巴胺和 NE 再摄取抑制剂	ADHD	是
安非他明	兴奋剂	单胺再摄取抑制剂	ADHD	是
右旋安非他明	兴奋剂	单胺再摄取抑制剂	ADHD	是
胍法辛	α 受体激动剂	$\alpha 2$ 受体激动剂	ADHD	是
托莫西汀	非兴奋剂	选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂	ADHD	是
SSRIs 抗抑郁药	抗抑郁药	选择性血清素再摄取抑制剂	ASD，ADHD	是
齐拉西酮	非典型抗精神病药	多巴胺/5-HT 受体阻滞剂和单胺再摄取	ASD	是
丁螺环酮	抗焦虑药	5-HT1A 受体部分激动剂	ASD，ADHD	是
维洛沙嗪	抗抑郁药	去甲肾上腺素再摄取抑制剂	ADHD	是

表 1 (续)

药物	类型	主要分子结构及作用机制	治疗疾病	是否上市
度洛西汀	抗抑郁药	5-HT 和 NE 再摄取抑制剂	ADHD	是
安非他酮	抗抑郁药	NE-多巴胺再摄取抑制剂	ADHD	是
文拉法辛	抗抑郁药	单胺再摄取抑制剂	ADHD	是
盐酸吗啉酮	—	多巴胺 D2 受体拮抗剂	ADHD	否
盐酸依地西汀	—	肾上腺素能吸收抑制剂	ADHD	否
达斯曲林	—	三重再摄取抑制剂, 阻断多巴胺、NE 和 5-HT 转运蛋白	ADHD	否
Centanafadine	—	三重再摄取抑制剂, 阻断多巴胺、NE 和 6-HT 转运蛋白	ADHD	否
OPC-64005	—	三重再摄取抑制剂, 阻断多巴胺、NE 和 7-HT 转运蛋白	ADHD	否
Tipepidine	—	G 蛋白偶联内整流钾通道电流的抑制剂	ADHD	否

注: [TD] 抽动障碍; [ASD] 孤独症谱系障碍; [ADHD] 注意缺陷多动障碍; [5-HT] 5-羟色胺; [NE] 去甲肾上腺素; [SSRIs] 选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂; [6-HT] 6-羟色胺; [7-HT] 7-羟色胺。—示未上市新药, 类型不明确。

非药物治疗主要指康复治疗。传统 NDDs 康复治疗手段包括认知行为干预、运动训练、言语治疗、物理因子治疗等, 主要是根据患儿的具体临床表现采用对症康复手段以达到改善相应功能的目的。随着对 NDDs 认知的加深, 目前多种新型康复疗法, 如音乐治疗、神经调控治疗、数字疗法和虚拟现实治疗等在 NDDs 中被证实有效。音乐疗法可改善 ASD 患儿的社会互动、语言及非语言交际技能、环境适应能力^[26], 改善 DID 患儿的亲子互动及社会情感能力^[35], 改善 ADHD 患儿的临床症状^[36], 提高阅读障碍患儿的阅读能力^[37]等。经颅磁刺激对 ASD、ADHD、TD、DID、DSD 的临床症状均有改善作用^[38]。康复治疗正随着科学技术的发展出现越来越多的治疗手段, 但如何将这些治疗手段更精准地应用于不同个体, 实现精准康复仍需积极探索。此外, 康复治疗与药物治疗相比无明显不良反应, 但所需时间较长, 见效慢, 多种治疗手段联合使用是否能起到“1+1>2”的治疗效果也仍需进一步明确。

4.2 其他治疗

生酮饮食可通过调控大脑能量代谢和神经递质水平、改善肠道菌群分布、降低活性氧生成和炎症水平等途径降低神经兴奋性并保护神经元^[39], 已被广泛应用于 ASD 和 DID 的治疗。此外, 相关研究证实采用益生菌、益生元和菌群移植等重塑肠道微生态, 可通过脑-肠轴显著改善 ASD、TD 和 ADHD 患儿的症状^[40-41]; 补充 ω-3 脂肪酸、维生素 B₆、维生素 B₁₂、叶酸等, 可改善 ASD、ADHD 的相关临床症状^[26]。

基因技术的飞速发展证实 NDDs 主要为多基因障碍, 这给直接靶向 NDDs 基因疗法的研发带来了一定的挑战, 但对部分单基因病伴发的 NDDs 症状

则是一个重要突破口, 如 Rett 综合征、脆性 X 综合征、结节性硬化等均可导致 ASD 表型, 靶向这些疾病的基因疗法 (如以腺病毒载体负载 *MCO*、*UBE3A* 或 *FMR1* 基因) 可显著改善对应的 NDDs 症状和功能, 为部分 NDDs 的精准治疗带来了希望^[42]。

5 总结

NDDs 是一组常见的儿童慢性发育性脑功能障碍疾病, 病因及临床表现复杂, 具有高度异质性, 常与其他神经系统疾病共同发生并有重叠, 形成一个复杂的神经精神疾病谱。NDDs 发病机制涉及多方面, 病因诊断需要合理选择检测策略及解释检测结果。各种诊断技术的不断涌现及快速发展有助于 NDDs 的诊断、疗效评估及治疗。NDDs 的治疗多为综合治疗, 随着 NDDs 发病机制的不断深入, 也为其精准治疗提供了理论基础。

利益冲突声明: 所有作者均声明不存在利益冲突关系。

[参 考 文 献]

[1] 陈静, Garralda M, 程文红. ICD-11 精神与行为障碍(草案)关于神经发育障碍诊断标准的进展[J]. 中华精神科杂志, 2017, 50(6): 411-413. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7884.2017.06.003.

[2] Thapar A, Cooper M, Rutter M. Neurodevelopmental disorders[J]. Lancet Psychiatry, 2017, 4(4): 339-346. PMID: 27979720. DOI: 10.1016/S2215-0366(16)30376-5.

[3] Thomas R, Sanders S, Doust J, et al. Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis[J]. Pediatrics, 2015, 135(4): e994-e1001. PMID: 25733754. DOI: 10.1542/peds.2014-3482.

- [4] Maenner MJ, Shaw KA, Bakian AV, et al. Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 years—autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2018[J]. *MMWR Surveill Summ*, 2021, 70(11): 1-16. PMID: 34855725. PMCID: PMC8639024. DOI: 10.15585/mmwr.ss7011a1.
- [5] 辛莹莹, 孙丹, 刘智胜. 儿童抽动障碍及其共患病治疗进展[J]. *中华儿科杂志*, 2022, 60(3): 263-266. PMID: 35240753. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20210806-00653.
- [6] 中华医学会儿科学分会神经学组, 中国医师协会神经内科分会儿童神经疾病专业委员会. 儿童智力障碍或全面发育迟缓病因诊断策略专家共识[J]. *中华儿科杂志*, 2018, 56(11): 806-810. PMID: 30392203. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2018.11.003.
- [7] Homberg JR, Kyzar EJ, Nguyen M, et al. Understanding autism and other neurodevelopmental disorders through experimental translational neurobehavioral models[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2016, 65: 292-312. PMID: 27048961. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.03.013.
- [8] 张红梅, 薛曼, 王斌, 等. 孤独症谱系障碍早期遗传诊断和治疗研究进展[J]. *中华精神科杂志*, 2022, 55(3): 232-237. DOI: 10.3760/cma.j.cn113661-20211123-00339.
- [9] Freeman RD, Fast DK, Burd L, et al. An international perspective on Tourette syndrome: selected findings from 3,500 individuals in 22 countries[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2000, 42(7): 436-447. PMID: 10972415. DOI: 10.1017/s0012162200000839.
- [10] Piton A, Redin C, Mandel JL. XLID-causing mutations and associated genes challenged in light of data from large-scale human exome sequencing[J]. *Am J Hum Genet*, 2013, 93(2): 368-383. PMID: 23871722. PMCID: PMC3738825. DOI: 10.1016/j.ajhg.2013.06.013.
- [11] Topper S, Ober C, Das S. Exome sequencing and the genetics of intellectual disability[J]. *Clin Genet*, 2011, 80(2): 117-126. PMID: 21627642. PMCID: PMC4343531. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2011.01720.x.
- [12] Miles JH. Autism spectrum disorders—a genetics review[J]. *Genet Med*, 2011, 13(4): 278-294. PMID: 21358411. DOI: 10.1097/GIM.0b013e3181ff67ba.
- [13] Ben-Shachar S, Lanpher B, German JR, et al. Microdeletion 15q13.3: a locus with incomplete penetrance for autism, mental retardation, and psychiatric disorders[J]. *J Med Genet*, 2009, 46(6): 382-388. PMID: 19289393. PMCID: PMC2776649. DOI: 10.1136/jmg.2008.064378.
- [14] 彭镜, 尹飞. 重视儿童神经发育障碍性疾病的病因及临床研究[J]. *中国医师杂志*, 2018, 20(9): 1281-1283. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-1372.2018.09.001.
- [15] 黄开拓, 张烨, 赵睿, 等. 孤独症谱系障碍的遗传学研究进展[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2022, 39(1): 103-107. PMID: 34964979. DOI: 10.3760/cma.j.cn511374-20201012-00710.
- [16] Vissers LE, Gilissen C, Veltman JA. Genetic studies in intellectual disability and related disorders[J]. *Nat Rev Genet*, 2016, 17(1): 9-18. PMID: 26503795. DOI: 10.1038/nrg3999.
- [17] Rojas-Charry L, Nardi L, Methner A, et al. Abnormalities of synaptic mitochondria in autism spectrum disorder and related neurodevelopmental disorders[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2021, 99(2): 161-178. PMID: 33340060. PMCID: PMC7819932. DOI: 10.1007/s00109-020-02018-2.
- [18] Wang C, Geng H, Liu W, et al. Prenatal, perinatal, and postnatal factors associated with autism: a meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(18): e6696. PMID: 28471964. PMCID: PMC5419910. DOI: 10.1097/MD.0000000000006696.
- [19] Saxena R, Babadi M, Namvarhaghighi H, et al. Role of environmental factors and epigenetics in autism spectrum disorders[J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2020, 173: 35-60. PMID: 32711816. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2020.05.002.
- [20] Thapar A, Cooper M. Attention deficit hyperactivity disorder[J]. *Lancet*, 2016, 387(10024): 1240-1250. PMID: 26386541. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00238-X.
- [21] 刘雨睿, 刘静, 罗娟, 等. 157例语言发育迟缓儿童的发育特征及影响因素分析[J]. *内蒙古医学杂志*, 2019, 51(2): 135-137. DOI: 10.16096/J.cnki.nmgxyzz.2019.51.02.003.
- [22] Han VX, Patel S, Jones HF, et al. Maternal immune activation and neuroinflammation in human neurodevelopmental disorders[J]. *Nat Rev Neurol*, 2021, 17(9): 564-579. PMID: 34341569. DOI: 10.1038/s41582-021-00530-8.
- [23] Filipello F, Morini R, Corradini I, et al. The microglial innate immune receptor TREM2 is required for synapse elimination and normal brain connectivity[J]. *Immunity*, 2018, 48(5): 979-991.e8. PMID: 29752066. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.04.016.
- [24] Shen L, Zhang K, Feng C, et al. iTRAQ-based proteomic analysis reveals protein profile in plasma from children with autism[J]. *Proteomics Clin Appl*, 2018, 12(3): e1700085. PMID: 29274201. DOI: 10.1002/prca.201700085.
- [25] Parker-Athill EC, Ehrhart J, Tan J, et al. Cytokine correlations in youth with tic disorders[J]. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2015, 25(1): 86-92. PMID: 25658821. PMCID: PMC4340338. DOI: 10.1089/cap.2014.0103.
- [26] Sharma SR, Gonda X, Tarazi FI. Autism spectrum disorder: classification, diagnosis and therapy[J]. *Pharmacol Ther*, 2018, 190: 91-104. PMID: 29763648. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2018.05.007.
- [27] Dan Z, Mao X, Liu Q, et al. Altered gut microbial profile is associated with abnormal metabolism activity of autism spectrum disorder[J]. *Gut Microbes*, 2020, 11(5): 1246-1267. PMID: 32312186. PMCID: PMC7524265. DOI: 10.1080/19490976.2020.1747329.
- [28] Strati F, Cavalieri D, Albanese D, et al. New evidences on the altered gut microbiota in autism spectrum disorders[J]. *Microbiome*, 2017, 5(1): 24. PMID: 28222761. PMCID: PMC5320696. DOI: 10.1186/s40168-017-0242-1.
- [29] Wright CF, FitzPatrick DR, Firth HV. Paediatric genomics: diagnosing rare disease in children[J]. *Nat Rev Genet*, 2018, 19(5): 253-268. PMID: 29398702. DOI: 10.1038/nrg.2017.116.
- [30] Bednarz HM, Kana RK. Advances, challenges, and promises in pediatric neuroimaging of neurodevelopmental disorders[J].

- Neurosci Biobehav Rev, 2018, 90: 50-69. PMID: 29608989. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2018.03.025.
- [31] 张漫雪, 黄颐. 孤独症与多动症神经影像学比较研究进展[J]. 临床精神医学杂志, 2019, 29(3): 208-209. DOI: 10.3969/j.issn.1005-3220.2019.03.022.
- [32] 胡爽, 李红, 张雅清, 等. 儿童孤独症的神经影像学研究进展[J]. 磁共振成像, 2021, 12(11): 105-108. DOI: 10.12015/issn.1674-8034.2021.11.026.
- [33] Jeste SS, Frohlich J, Loo SK. Electrophysiological biomarkers of diagnosis and outcome in neurodevelopmental disorders[J]. Curr Opin Neurol, 2015, 28(2): 110-116. PMID: 25710286. PMCID: PMC7334029. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000181.
- [34] Khan MU, Aslani P. A review of factors influencing the three phases of medication adherence in people with attention-deficit/hyperactivity disorder[J]. J Child Adolesc Psychopharmacol, 2019, 29(6): 398-418. PMID: 31120328. DOI: 10.1089/cap.2018.0153.
- [35] Zyga O, Russ SW, Meeker H, et al. A preliminary investigation of a school-based musical theater intervention program for children with intellectual disabilities[J]. J Intellect Disabil, 2018, 22(3): 262-278. PMID: 28355942. DOI: 10.1177/1744629517699334.
- [36] 刘乐, 钱昀, 江文庆, 等. 团体音乐治疗对注意缺陷多动障碍患儿治疗效果的研究[J]. 中国儿童保健杂志, 2020, 28(4): 399-402, 406. DOI: 10.11852/zgetbjzz2019-1489.
- [37] Habib M, Lardy C, Desiles T, et al. Music and dyslexia: a new musical training method to improve reading and related disorders[J]. Front Psychol, 2016, 7: 26. PMID: 26834689. PMCID: PMC4722115. DOI: 10.3389/fpsyg.2016.00026.
- [38] 孟甜甜, 王朝晖. 经颅磁刺激在神经发育障碍性疾病中的应用进展[J]. 中国儿童保健杂志, 2020, 28(3): 292-294. DOI: 10.11852/zgetbjzz2019-0175.
- [39] Jensen NJ, Wodschow HZ, Nilsson M, et al. Effects of ketone bodies on brain metabolism and function in neurodegenerative diseases[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(22): 8767. PMID: 33233502. PMCID: PMC7699472. DOI: 10.3390/ijms21228767.
- [40] Kang DW, Adams JB, Vargason T, et al. Distinct fecal and plasma metabolites in children with autism spectrum disorders and their modulation after microbiota transfer therapy[J]. mSphere, 2020, 5(5): e00314-20. PMID: 33087514. PMCID: PMC7580952. DOI: 10.1128/mSphere.00314-20.
- [41] Zhao H, Shi Y, Luo X, et al. The effect of fecal microbiota transplantation on a child with Tourette syndrome[J]. Case Rep Med, 2017, 2017: 6165239. PMID: 29666652. PMCID: PMC5865276. DOI: 10.1155/2017/6165239.
- [42] Daily JL, Nash K, Jinwal U, et al. Adeno-associated virus-mediated rescue of the cognitive defects in a mouse model for Angelman syndrome[J]. PLoS One, 2011, 6(12): e27221. PMID: 22174738. PMCID: PMC3235088. DOI: 10.1371/journal.pone.0027221.

(本文编辑: 王颖)