

自闭症谱系障碍发病机制研究进展

赵晓煜 陆书文 林健楠 徐珂 陈俊国 裴培[▲]

嘉兴大学附属第二医院儿科，浙江嘉兴 314000

摘要：自闭症谱系障碍（autism spectrum disorder, ASD）是一类神经发育障碍性疾病，其发病机制具有高度复杂性和异质性。近年来，遗传易感、环境暴露、神经免疫异常、代谢重编程、神经环路及突触功能改变等机制研究不断深入，但不同机制之间的相互关系、关键发育窗口及其临床转化价值仍有待进一步明确。本文围绕遗传易感与环境暴露的交互作用、发育窗口依赖性、神经免疫与代谢异常，以及神经环路和突触功能改变等方面，系统综述 ASD 发病机制的研究进展，旨在为 ASD 早期识别、风险评估、潜在干预靶点探索及个体化干预策略构建提供理论依据。

关键词：自闭症谱系障碍；发病机制；基因-环境相互作用；神经发育；早期干预

【中图分类号】R749

自闭症谱系障碍（autism spectrum disorder, ASD）是一组以社交沟通障碍、重复刻板行为及兴趣狭隘为核心特征的神经发育障碍性疾病，多在儿童早期被识别或诊断^[1]。ASD 发病机制复杂，涉及遗传易感、环境暴露、神经发育异常、突触功能障碍及神经环路改变等多个层面的动态交互作用（如图 1）。不同发育窗口中遗传因素与环境暴露的作用可能具有时间依赖性，从而影响 ASD 相关病理过程和临床表型。近年来，随着基因组学、神经影像学及分子生物学技术的发展，ASD 发病机制研究取得了重要进展，为疾病早期识别、风险评估及潜在干预靶点探索提供了理论依据。

10.12201/bmr.202606.00056V1

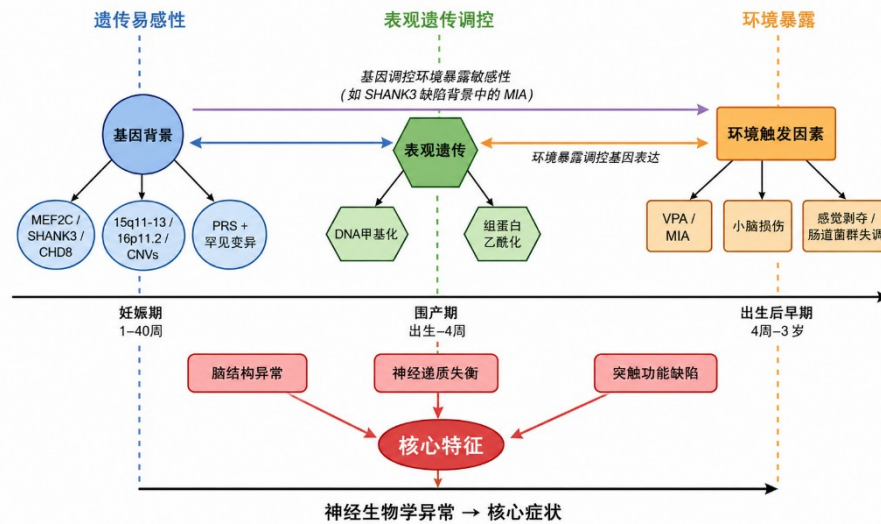


图1 ASD多层次动态交互致病模型示意图。遗传易感性构成基础，环境暴露作为触发因素，表观遗传调控在关键发育窗口期介导二者之间的相互作用，最终导致神经生物学异常及核心症状

一、ASD的遗传基础及其作用机制

ASD病因具有高度异质性，遗传因素是其发病风险的重要组成部分，既往研究提示其遗传率约为80%^[2,3]。ASD遗传架构复杂，涉及罕见高外显度单基因变异、拷贝数变异及大量常见低风险单核苷酸多态性的累积作用^[4]。目前已鉴定出多个高置信度ASD风险/易感基因，其功能主要集中于染色质重塑、转录调控、突触结构与功能维持、神经环路形成及细胞信号转导等神经发育关键过程。

肌细胞增强因子2C（myocyte enhancer factor 2C，MEF2C）是神经发育关键转录因子，其单倍体不足可致严重ASD表型与智力障碍；MEF2C在γ-氨基丁酸（gamma-aminobutyric acid，GABA）能抑制性神经元中的功能降低，可引发前额叶皮层抑制性突触传递的性别依赖性异常^[5,6]。染色质解旋酶DNA结合蛋白8（chromodomain helicase DNA-binding protein 8，CHD8）突变是ASD的重要遗传风险因素，且具有剂量敏感性。CHD8单倍体不足、重复或过表达均可影响神经元分化、脑体积发育及ASD样行为，提示其表达水平动态平衡对正常脑发育至关重要^[7]。

脆性 X 信使核糖核蛋白 1（fragile X messenger ribonucleoprotein 1, Fmr1）基因缺陷所致脆性 X 综合征是 ASD 常见单基因病因之一。Fmr1 敲除小鼠表现出典型 ASD 样行为，降低微管相关蛋白 Tau（microtubule-associated protein tau, Tau）水平可改善其 ASD 样表型，提示 Tau 蛋白相关通路可能是 Fmr1 缺陷相关 ASD 样表型的潜在干预方向^[8-10]。编码突触后支架蛋白的 SH3 和多个锚蛋白重复结构域蛋白 3 基因（SH3 and multiple ankyrin repeat domains 3, SHANK3）突变是费兰-麦克德米德综合征（Phelan-McDermid syndrome, PMS）的主要病因，且常伴 ASD。SHANK3 缺陷小鼠存在突触传递异常及 ASD 相关行为缺陷，其机制与突触后致密区结构破坏、受体功能受损及相关神经发育通路异常有关^[11-13]。

除突触后支架蛋白异常外，突触黏附分子改变同样可影响突触连接稳定性及神经环路功能。突触细胞黏附分子神经连接蛋白 3（neuroligin 3, NLGN3）基因变异与 ASD 相关，其可分别通过神经外排素（neurexin, NRXN）及受体型蛋白酪氨酸磷酸酶 δ（protein tyrosine phosphatase receptor type D, PTPδ）相关通路，差异性调控社交动机及多种记忆过程，提示 ASD 表型可能取决于受影响的具体分子通路^[14]。糖原合成酶激酶 3β 基因（glycogen synthase kinase-3 beta, GSK3B）功能缺失型遗传变异可导致一种神经发育障碍，其核心临床表现包括 ASD 和发育迟缓^[15]。此外，部分神经发育相关分子，如纤毛内运输蛋白 172（intraflagellar transport 172, IFT172），可能通过影响细胞信号转导间接参与 ASD 发病过程，但直接致病证据仍需进一步验证^[16]。

除单基因变异外，ASD 还与多种遗传综合征相关，最常见的是 15q11- q13 重复综合征^[17-19]。15q11-q13 重复综合征可通过母源性基因剂量效应及印记调控异常，导致剂量敏感基因泛素蛋白连接酶 E3A（ubiquitin protein ligase E3A, UBE3A）过表达和 GABA 能信号紊乱，从而影响神经祖细胞增殖、神经元迁移、突触形成及神经环路成熟，增加 ASD 相关神经发育异常风险。同时，

部分基因间相互作用可能干扰突触信号网络稳定性，但相关直接证据仍需完善^[20]。上述发现提示，ASD 遗传风险并非由单一基因或单一变异类型决定，而是受多个遗传变异及其所在分子网络共同影响。

当前 ASD 遗传风险模型已由单一遗传因素解释转向多因素整合。多基因风险评分可量化常见风险变异的累积负荷，其与罕见高风险变异联合分析有助于提高 ASD 并发智力障碍风险分层和遗传负荷评估效能^[4]。总体而言，ASD 遗传基础兼具复杂性与异质性，涉及染色质重塑、转录调控、突触结构及功能等广泛生物学过程。未来需整合多组学数据，进一步解析遗传变异如何通过特定神经环路影响行为表型。

二、ASD 发病相关环境风险因素及其作用机制

环境风险因素在 ASD 发病中具有重要作用，其影响主要集中于孕期、围产期及出生后早期等神经发育关键窗口。相关证据来源包括人群研究、动物模型及分子机制研究。这些因素可通过干扰特定分子通路、免疫炎症反应、神经递质稳态及神经发育过程，增加 ASD 相关表型发生风险^[21]。

孕期丙戊酸（valproic acid, VPA）暴露会增加子代患自闭症风险，目前利用孕期暴露 VPA 建立子代自闭症大鼠模型成为经典的自闭症模型建模方法。VPA 相关机制可能涉及催产素神经元压电型机械敏感离子通道成分 2（piezo-type mechanosensitive ion channel component 2, PIEZO2）表达及组蛋白乙酰化改变、催产素分泌下降、磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B（phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B, PI3K-Akt）信号通路受抑、神经突生长受限及神经炎症反应增强等^[9,22,23]；另一类重要孕期风险因素是母体免疫激活（maternal immune activation, MIA）。MIA 可诱导白细胞介素-6（interleukin-6, IL-6）、IL-17 等促炎因子释放，并通过胎盘-胎儿免疫通路影响胎儿脑内小胶质细胞活化，引发神经炎症、突触功能异常及血脑屏障通透性改变，其影响可能持续至成年期，导致长期神经发育缺陷^[24-26]。

围产期，小脑损伤多见于早产儿，尤其发生在孕晚期小脑快速发育阶段及

出生后早期血流动力学不稳定时期，可通过干扰小脑发育和神经环路成熟增加神经发育异常风险。研究表明，围产期小脑损伤可能通过破坏 **sonic hedgehog (SHH)** 信号通路，干扰小脑颗粒神经前体细胞增殖，并影响小脑-丘脑-皮层环路连接发育，从而增加 **ASD** 相关表型风险^[27,28]。

出生后早期阶段，神经系统仍处于高度可塑状态，异常感觉经验及肠道微生物生态改变均可能影响社交行为和神经环路成熟。动物模型研究显示，出生后早期感觉剥夺，如双侧胡须修剪，可降低脑内催产素水平，并导致皮层、杏仁核、海马等脑区单胺类神经递质水平下降，进而诱发青春期后持续存在的触觉认知障碍及社交互动减少等自闭样行为^[9,29]。肠道菌群失调可通过肠-脑轴参与 **ASD** 相关神经发育和行为表型改变，其可能机制包括短链脂肪酸水平异常、肠道局部血清素降低、肠道和脑组织炎症增强，以及 5-羟色胺 (**5-hydroxytryptamine, 5-HT**) 合成、神经免疫调节和神经递质代谢异常。其中，丁酸等代谢产物异常可能与 **ASD** 社交行为异常相关，但其因果关系及个体差异仍需进一步研究^[30-33]。此外，重金属暴露及硫氨基酸代谢失衡等因素也可能通过调控易感基因表达或干扰神经发育微环境，在遗传易感个体中诱发 **ASD** 相关表型^[23,34]。

总体而言，不同环境风险因素的作用路径虽存在差异，但均可能在特定发育窗口内影响神经发育、免疫炎症反应、神经递质稳态及脑区环路连接，最终改变大脑网络功能和行为输出。

三、**ASD** 遗传与环境的发育窗口依赖性动态交互

ASD 发病机制可能涉及遗传易感性与环境暴露在关键神经发育窗口内的交互作用，共同影响神经发育轨迹、脑网络形成及行为表型^[18,22,35]。多种突触结构与功能调控、神经环路形成、转录调控及神经发育相关风险基因的突变或缺失可显著增加 **ASD** 及相关神经发育异常风险。然而，单一遗传变异往往难以完全解释 **ASD** 表型异质性，提示遗传背景可能通过削弱神经发育系统稳态维持和代偿能力，增加个体对环境暴露的敏感性。

模型研究及部分人群研究提示，遗传易感性可改变个体对孕期感染、药物暴露等环境因素的敏感性，从而影响神经发育关键过程并增加 ASD 相关表型风险。以 SHANK3 为例，携带 SHANK3 基因缺陷的小鼠在母鼠孕期经免疫激活后，ASD 样行为缺陷显著加重，并伴有突触蛋白组成失衡^[2,36]。环境暴露还可通过 DNA 甲基化、组蛋白乙酰化等表观遗传机制调控基因表达，其影响具有明显时间窗口依赖性。孕期炎症刺激可改变突触相关基因甲基化水平，干扰胎儿突触形成与修剪；特定发育阶段暴露更易诱导稳定的 ASD 样表型。

儿童神经发育关键窗口具有阶段特异性和可塑性限制，使遗传与环境交互对神经发育轨迹的影响更为深远。一方面，早期神经损伤的影响可持续较长时间，如围产期小脑损伤对神经发育的影响可延续至青春期甚至成年；另一方面，关键窗口期针对性干预可能具有改善表型的潜力。例如，MAGEL2 基因敲除（MAGEL2 knockout, MAGEL2-KO）小鼠在产后早期补充催产素，可改善其社交功能缺陷，提示发育时序可能影响遗传背景下神经行为表型的干预响应^[37]。

因此，ASD 病因可概括为多层次动态交互模型：遗传背景奠定个体环境敏感性，环境暴露在特定发育关键窗口通过表观遗传调控、免疫炎症和神经递质稳态改变等方式影响神经相关基因表达与功能，最终神经发育结局取决于遗传负荷、环境暴露强度、暴露时机以及神经发育可塑性和代偿能力。

四、ASD 核心症状的神经生物学病理基础

神经生物学异常是 ASD 核心症状形成的重要病理基础，涉及脑结构发育、神经环路连接、神经递质稳态及突触可塑性等多个相互关联层面。这些异常可影响社交认知、感觉处理、运动协调及行为灵活性，参与社交沟通障碍、重复刻板行为和兴趣狭隘等核心表型的形成^[6,8,9,18,20,38]。

在脑结构与神经环路层面，ASD 患者可存在前额叶、颞叶、边缘系统、小脑等关键脑区皮质厚度发育轨迹异常及灰质体积改变。神经血管单元异常也可能参与 ASD 病理过程，表现为脑血管密度改变、血脑屏障完整性受损及通透性

增加^[39-41]。动物模型研究显示，16p11.2 缺失小鼠可出现脑血管密度降低与内皮细胞形态异常；人群神经影像学研究提示，ASD 患儿可表现为小脑皮层体积减小、感觉运动皮层体积增大等特征^[18,27]。

神经环路功能异常在 ASD 中尤为突出^[8,42]。在宏观网络层面，默认网络功能连接异常可能影响自我参照加工、心理理论及社交认知过程^[43]，感觉运动网络异常则与感觉处理、运动协调及刻板行为相关。在特定环路层面，感觉-情绪相关回路功能紊乱可能导致社交触摸区分障碍^[44]。在细胞-微环路层面，小清蛋白阳性中间神经元（parvalbumin-positive interneurons, PV interneurons）低髓鞘化及功能障碍可破坏神经网络 γ 振荡，进而影响感觉辨别和认知功能^[45]。

神经化学机制方面，兴奋性与抑制性神经传递失衡被认为是 ASD 的重要病理机制之一，主要涉及 GABA 能和谷氨酸能传递紊乱，并伴随 5-HT、多巴胺及催产素等神经递质和神经调质系统改变。ASD 患者可能存在 GABA 能传递去极化-超极化转变延迟、丘脑皮质谷氨酸能突触功能缺陷等异常^[46]。这些改变可能共同参与社交行为异常、感觉处理异常及重复刻板行为等 ASD 相关行为表型的形成^[9,38,47]。

突触发育与可塑性障碍是 ASD 神经生物学异常的另一重要维度。多种 ASD 风险基因改变最终可汇聚于突触结构、突触蛋白表达和突触传递效率异常。例如，SHANK3 突变、MEF2C 功能不足可导致突触后致密区蛋白 95（postsynaptic density protein 95, PSD95）、Homer 支架蛋白 1（homer scaffolding protein 1, Homer1）等突触相关蛋白异常，并引发树突棘形态及成熟异常、突触密度改变和突触传递效率降低^[48]。同时，发育关键期突触修剪缺陷可能导致异常神经连接持续存在或有效连接不足，进而影响神经环路成熟并参与 ASD 相关表型形成^[6,20,46]。

综上，ASD 核心症状的神经生物学基础并非单一层面异常所致，而是脑结构发育、神经环路连接、神经递质稳态及突触可塑性异常相互作用的结果。

五、ASD 发病机制新兴研究方向与未来展望

近年来，ASD 发病机制研究逐步由单一遗传或环境因素解释转向免疫、代谢、肠道微生态、表观遗传及细胞信号通路等多系统整合模型。其中，神经免疫与炎症、肠道菌群-肠-脑轴异常、表观遗传调控及细胞代谢重编程是当前研究热点；PIEZO2 介导的机械敏感信号通路及神经纤毛蛋白 2（neuropilin 2, Nrp2）调控的中间神经元迁移机制等，也为 ASD 机制研究提供了新的切入点^[22,49]。

在神经免疫与炎症机制方面，小胶质细胞激活引发的神经炎症被认为可能是 ASD 的重要病理特征之一。动物模型研究显示，BTBR T⁺ Itpr3^{fl}（BTBR）小鼠小脑中离子钙结合适配分子 1（ionized calcium-binding adapter molecule 1, Iba1）表达升高，提示小胶质细胞激活增强；激活的小胶质细胞可释放 IL-1 β 、肿瘤坏死因子- α （tumor necrosis factor- α , TNF- α ）等促炎因子，并可能与糖代谢重编程形成相互促进的病理循环^[24,34]。在肠道菌群-肠-脑轴异常方面，肠道微生态被视为连接环境暴露、免疫炎症、代谢状态和中枢神经功能的重要枢纽。菌群组成改变及丁酸、5-HT 等代谢产物异常可能影响中枢神经功能；动物模型研究显示，丁酰化淀粉干预可通过调节肠道菌群改善 ASD 样行为^[23,30,32]。

在表观遗传调控方面，DNA 甲基化异常不仅存在于 ASD 患者外周血中，还可在新生儿脐带血中检测到，提示其具有早期候选生物标志物潜力，但其稳定性、特异性及预测效能仍需进一步验证；同时，MEF2C 基因位点的组蛋白乙酰化异常可能参与部分非 MEF2C 单倍体不足相关 ASD 表型的形成^[6,50]。细胞代谢重编程异常主要涉及能量代谢、线粒体功能及氧化还原稳态改变，可表现为糖酵解通路激活、氧化磷酸化受抑及线粒体功能障碍。例如，SHANK3b 缺陷小鼠可出现前扣带回皮层糖酵解增强及氧化磷酸化受抑^[24,34]。

尽管 ASD 发病机制研究已取得显著进展，但仍存在诸多争议与未解决问题。首先，环境暴露评估中部分污染物的致病阈值尚未明确，不同研究暴露浓度差异较大，剂量-效应关系缺乏统一结论。其次，动物模型与人类神经发育之间存

在差异，限制了研究结果外推。再次，遗传与环境交互的分子细节仍不清楚，环境因素如何通过表观遗传、免疫炎症或代谢途径调节易感基因表达仍需深入解析。最后，ASD仍缺乏特异性生物标志物，现有候选指标存在重复性差、特异性不足等问题；儿童早期干预窗口尚未完全明确，不同发育阶段病理机制差异及干预响应性仍需系统探索。

未来研究应围绕上述问题形成分层研究路径：针对环境暴露阈值不明，应开展多中心、大样本纵向流行病学研究，追踪不同发育阶段环境污染物暴露水平与ASD发病风险的长期关联；针对遗传-环境交互机制不清，应结合单细胞测序、空间转录组和多组学整合技术，解析孕期、围产期等关键发育窗口的分子网络变化；针对动物模型外推受限，应开发更贴近人类神经发育过程的脑类器官和基因编辑动物模型；针对标志物缺乏和干预窗口不明，应整合遗传、表观遗传、神经影像及行为表型数据，构建可验证的风险分层模型。进一步加强跨学科合作，整合免疫炎症、肠道菌群、代谢重编程及神经环路研究，将有助于构建ASD发病机制整合模型，并为ASD早期识别、风险分层及个体化干预策略制定提供依据。

参考文献

- [1] KHACHADOURIAN V, ARILDSKOV E S, GROVE J, et al. Familial confounding in the associations between maternal health and autism[J]. *Nat Med*, 2025, 31(3): 996-1007.
- [2] PARKHILL M, SALMASO N, D'ANGIULLI A, et al. Emerging autism and Fragile X syndrome treatments[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2025, 46(4): 357-371.
- [3] STRATHEARN L, MOMANY A, KOVÁCS E H, et al. The intersection of genome, epigenome and social experience in autism spectrum disorder: Exploring modifiable pathways for intervention[J]. *Neurobiol Learn Mem*, 2023, 202: 107761.
- [4] MASHAYEKHI F, SALEHI Z. Autism spectrum disorder genetics; a comprehensive review[J]. *Rev Neurosci*, 2025, 36(8): 881-900.
- [5] NGUYEN C, BROERSMA E H, WARDEN A S, et al. Transcriptional and epigenetic targets of MEF2C in human microglia contribute to cellular functions related to autism risk and age-related disease[J]. *Nat Immunol*, 2025, 26(11): 1989-2003.
- [6] TRUDLER D, GHATAK S, BULA M, et al. Dysregulation of miRNA expression and excitation in MEF2C autism patient hiPSC-neurons and cerebral organoids[J]. *Mol Psychiatry*, 2025, 30(4): 1479-1496.
- [7] KAWAMURA A, FUJII K, TAMADA K, et al. Duplication of the autism-related gene *Chd8* leads to behavioral hyperactivity and neurodevelopmental defects in mice[J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 4641.
- [8] CHARI T, HERNANDEZ A, COUTO J, et al. A reduced ability to discriminate social from non-social touch at the circuit level may underlie social avoidance in autism[J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 4600.
- [9] WANG Z H, XU C, MA Y Y, et al. Oxytocin Improves Autistic Behaviors by Positively Shifting GABA Reversal Potential via *NKCC1* in Early-Postnatal-Stage[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2025, 12(21): e2415432.
- [10] CHENG X, NAREDDULA S, GAO H C, et al. Disrupted theta synchronization and synaptic connectivity in the visual cortex of *Fmr1* KO mice[J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 10583.
- [11] SHI Q, REN B, LU X, et al. Neural mechanisms underlying reduced nocifensive sensitivity in autism-associated *Shank3* mutant dogs[J]. *Mol Psychiatry*, 2025, 30(8): 3640-3649.
- [12] HUANG M, QI Q, XU T. Targeting *Shank3* deficiency and paresthesia in autism spectrum disorder: A brief review[J]. *Front Mol Neurosci*, 2023, 16: 1128974.
- [13] MIHALJ D, BORBELYOVA V, PIRNIK Z, et al. *Shank3* Deficiency Results in a Reduction in GABAergic Postsynaptic Puncta in the Olfactory Brain Areas[J]. *Neurochem Res*, 2024, 49(4): 1008-1016.
- [14] LI L Y, IMAI A, IZUMI H, et al. Differential contribution of canonical and noncanonical *NLGN3* pathways to early social development and memory performance[J]. *Mol Brain*, 2024, 17(1): 16.
- [15] TAN S, ZHANG Q, ZHAN R, et al. Monoallelic loss-of-function variants in *GSK3B* lead to autism and developmental delay[J]. *Mol Psychiatry*, 2025, 30(5): 1952-1965.
- [16] ZHENG N X, MIAO Y T, ZHANG X, et al. Primary cilia-associated protein *IFT172* in ciliopathies[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2023, 11: 1074880.
- [17] PEREZ Y, VELMESHEV D, WANG L, et al. Single-cell analysis of *dup15q* syndrome reveals developmental and postnatal molecular changes in autism[J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 6177.
- [18] AHIRWAR L K, BLACKBURN S L, MCBRIDE D W, et al. Reviewing vascular influences on neuronal migration, cortical development, and neurodevelopmental disorders: focus on autism, ADHD and schizophrenia[J]. *Mol Psychiatry*, 2025, 30(12): 5953-5966.
- [19] CHAIR S Y, CHOW K M, CHAN C W, et al. Structural Variations Identified in Patients with Autism Spectrum Disorder (ASD) in the Chinese Population: A Systematic Review of Case-Control Studies[J]. *Genes (Basel)*, 2024, 15(8): 1082.

- [20] HUO Y, ZHAO D, ZHU X, et al. RPS23RG1 inhibits SORT1-mediated lysosomal degradation of MDGA2 to protect against autism[J]. *Theranostics*, 2025, 15(4): 1338-1352.
- [21] WIKARSKA A, ROSZAK K, ROSZEK K. Mesenchymal Stem Cells and Purinergic Signaling in Autism Spectrum Disorder: Bridging the Gap between Cell-Based Strategies and Neuro-Immune Modulation[J]. *Biomedicines*, 2024, 12(6): 1310.
- [22] LIU S, LIU X, DUAN Y, et al. PIEZO2 is the underlying mediator for precise magnetic stimulation of PVN to improve autism-like behavior in mice[J]. *J Nanobiotechnology*, 2025, 23(1): 494.
- [23] LI W, KONG Q, GUO M, et al. Butyrylated modification of corn starch alleviates autism-like behaviors by modulating 5-hydroxytryptamine metabolism and gut-brain neural activity[J]. *Carbohydr Polym*, 2025, 351: 123073.
- [24] QIN Q, FAN L, ZENG X, et al. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles alleviate autism by regulating microglial glucose metabolism reprogramming and neuroinflammation through PD-1/PD-L1 interaction[J]. *J Nanobiotechnology*, 2025, 23(1): 201.
- [25] QING L, QIAN X, ZHU H, et al. Maternal-infant probiotic transmission mitigates early-life stress-induced autism in mice[J]. *Gut Microbes*, 2025, 17(1): 2456584.
- [26] PEARSON C A, IADECOLA C. When the BBB goes MIA[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2022, 119(19): e2204159119.
- [27] D'OLEIRE UQUILLAS F, SEFIK E, LI B, et al. Multimodal evidence for cerebellar influence on cortical development in autism: structural growth amidst functional disruption[J]. *Mol Psychiatry*, 2025, 30(4): 1558-1572.
- [28] WEAVER O, GANO D, ZHOU Y, et al. Fibrinogen inhibits sonic hedgehog signaling and impairs neonatal cerebellar development after blood-brain barrier disruption[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2024, 121(31): e2323050121.
- [29] MURASAWA H, SOUMIYA H, KOBAYASHI H, et al. Neonatal bilateral whisker trimming in male mice age-dependently alters brain neurotransmitter levels and causes adolescent onsets of social behavior abnormalities[J]. *Biomed Res*, 2023, 44(4): 147-160.
- [30] PRINCE N, PERALTA MARZAL L N, ROUSSIN L, et al. Mouse strain-specific responses along the gut-brain axis upon fecal microbiota transplantation from children with autism[J]. *Gut Microbes*, 2025, 17(1): 2447822.
- [31] LUNA R A, FOSTER J A. Gut brain axis: diet microbiota interactions and implications for modulation of anxiety and depression[J]. *Curr Opin Biotechnol*, 2015, 32: 35-41.
- [32] HERATH M, BORNSTEIN J C, HILL-YARDIN E L, et al. Mice expressing the autism-associated neuroligin-3 R451C variant exhibit increased mucus density and altered distributions of intestinal microbiota[J]. *ISME J*, 2025, 19(1) : wraf037.
- [33] YAN J, HAN V X, JONES H F, et al. Cerebrospinal fluid metabolomics in autistic regression reveals dysregulation of sphingolipids and decreased β -hydroxybutyrate[J]. *EBioMedicine*, 2025, 114: 105664.
- [34] XIAN P, WANG M, XIE R, et al. Mitochondrial dysfunction reveals H(2)S-mediated synaptic sulfhydration as a potential mechanism for autism-associated social defects[J]. *Cell Metab*, 2025, 37(10): 2076-2092.e2078.
- [35] EGHAN K, LEE S, YOO D, et al. 2-Ethylhexanol induces autism-like neurobehavior and neurodevelopmental disorders in zebrafish[J]. *J Hazard Mater*, 2025, 488: 137469.
- [36] ATANASOVA E, ARÉVALO A P, GRAF I, et al. Immune activation during pregnancy exacerbates ASD-related alterations in Shank3-deficient mice[J]. *Mol Autism*, 2023, 14(1): 1.
- [37] DROMARD Y, BORIE A M, CHAKRABORTY P, et al. Disengagement of somatostatin neurons from lateral septum circuitry by oxytocin and

- vasopressin restores social-fear extinction and suppresses aggression outbursts in Prader-Willi syndrome model[J]. *Biol Psychiatry*, 2024, 95(8): 785-799.
- [38] CHEN M, SHI J, LIU T, et al. Astragaloside IV ameliorates autism-like behaviors in BTBR mice by modulating Camk2n2-dependent OXPHOS and neurotransmission in the mPFC[J]. *J Adv Res*, 2025, 77: 763-777.
- [39] LIU S, ZENG D, YI C, et al. Neurocognitive mechanisms underlying autism spectrum disorders: a literature review[J]. *Front Psychiatry*, 2025, 16: 1633658.
- [40] BISWAS M S, ROY S K, HASAN R, et al. The crucial role of the cerebellum in autism spectrum disorder: Neuroimaging, neurobiological, and anatomical insights[J]. *Health Sci Rep*, 2024, 7(7): e2233.
- [41] WANG Y, YU S, LI M. Neurovascular crosstalk and cerebrovascular alterations: an underestimated therapeutic target in autism spectrum disorders[J]. *Front Cell Neurosci*, 2023, 17: 1226580.
- [42] HE Y, LI J, ZHENG W, et al. Hypomyelination in autism-associated neuroligin-3 mutant mice impairs parvalbumin interneuron excitability, gamma oscillations, and sensory discrimination[J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 6382.
- [43] [PADMANABHAN A, LYNCH C J, SCHAER M, et al. The Default Mode Network in Autism\[J\]. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*, 2017, 2\(6\): 476-486.](#)
- [44] JAHANI A, JAHANI I, KHADEM A, et al. Twinned neuroimaging analysis contributes to improving the classification of young people with autism spectrum disorder[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 20120.
- [45] RESSA H J, NEWMAN B T, JACOKES Z, et al. Widespread Associations between Behavioral Metrics and Brain Microstructure in ASD Suggest Age Mediates Subtypes of ASD[J]. [Imaging Neurosci \(Camb\) , 2025, 3: IMAG.a.144.](#)
- [46] VILELA J, MARTINIANO H, MARQUES A R, et al. Identification of Neurotransmission and Synaptic Biological Processes Disrupted in Autism Spectrum Disorder Using Interaction Networks and Community Detection Analysis[J]. *Biomedicines*, 2023, 11(11): 2971.
- [47] PRETORIUS L, COETZEE J A, SANTOS A P D, et al. Modulating autism spectrum disorder pathophysiology using a trace amine-focused approach: targeting the gut[J]. *Mol Med*, 2025, 31(1): 198.
- [48] AKHGARI A, MICHEL T M, VAFAEE M S. Dendritic spines and their role in the pathogenesis of neurodevelopmental and neurological disorders[J]. *Rev Neurosci*, 2024, 35(5): 489-502.
- [49] SUBRAMANIAN D, EISENBERG C, HUANG A, et al. Dysregulation of neuropilin-2 expression in inhibitory neurons impairs hippocampal circuit development and enhances risk for autism-related behaviors and seizures[J]. *Mol Psychiatry*, 2025, 30(7): 2799-2809.
- [50] CORTESE S, BELLATO A, GABELLONE A, et al. Latest clinical frontiers related to autism diagnostic strategies[J]. *Cell Rep Med*, 2025, 6(2): 101916.