

孤独症谱系障碍队列研究进展的概括性评价

吴昀效¹ 李志霞² 吕晓珍³ 王迈⁴ 黄天彧¹ 程建宏⁵ 孟若谷⁴

¹北京大学公共卫生学院, 北京 100191; ²北京大学医学部教育处, 北京 100191; ³北京大学第六医院, 北京 100191; ⁴北京大学健康医疗大数据国家研究院, 北京 100191; ⁵北京阿叟阿巴科技有限公司, 北京 102200

通信作者: 孟若谷, Email: ruogu-meng@bjmu.edu.cn

【摘要】目的 了解孤独症谱系障碍(ASD)队列研究现状, 探讨基于真实世界数据(RWD)构建 ASD 专病队列的可行性。**方法** 检索、筛选主要中英文数据库中截至 2022 年 12 月发表的 ASD 队列研究, 归纳 ASD 队列研究特点。**结果** 共纳入 ASD 队列研究 1 702 篇, 我国仅有 60 项(3.53%)。筛选出 ASD 相关队列 163 个, 其中 55.83% 为出生队列, 28.22% 为 ASD 专病队列, 4.91% 为 ASD 高危人群队列; 多数队列利用医院注册登记等 RWD 或开展社区现场调查获取研究对象信息, 并通过量表或临床诊断确认 ASD 患者。研究内容包括 ASD 发生及预后相关危险因素研究、ASD 共病模式研究及 ASD 对自身其他健康状况和对子代健康影响的研究。**结论** 目前发达国家 ASD 队列研究全面丰富, 我国仍处于起步阶段。RWD 为 ASD 专病队列构建提供了数据基础, 也带来了研究的新机遇, 但仍需开展病例验证等工作保证队列建设的科学性。

【关键词】 孤独症谱系障碍; 队列研究; 概括性评价; 真实世界数据

Scoping review of progress in cohort studies of autism spectrum disorder

Wu Yunxiao¹, Li Zhixia², Lyu Xiaozhen³, Wang Mai⁴, Huang Tianyu¹, Cheng Jianhong⁵, Meng Ruogu⁴

¹School of Public Health, Peking University, Beijing 100191, China; ²Education Department, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China; ³The Sixth Hospital of Peking University, Beijing 100191, China; ⁴National Institute of Health Data Science, Peking University, Beijing 100191, China; ⁵Beijing ALSOABA Technology Company Limited, Beijing 102200, China

Corresponding author: Meng Ruogu, Email: ruogu-meng@bjmu.edu.cn

【Abstract】Objective To understand the status of autism spectrum disorder (ASD) cohort studies and explore the feasibility of constructing ASD disease-specific cohorts based on real-world data (RWD). **Methods** ASD cohort studies published by December 2022 were collected by literature retrieval from major Chinese and English databases. And the characteristics of the cohort were summarized. **Results** A total of 1 702 ASD cohort studies were included, and only 60 (3.53%) were from China. A total of 163 ASD-related cohorts were screened, of which 55.83% were birth cohorts, 28.22% were ASD-specific cohorts, and 4.91% were ASD high-risk cohorts. Most cohorts used RWD such as hospital registries or conducted community-based field surveys to obtain participant information and identified patients with ASD by scales or clinical diagnoses. The contents of the studies included ASD incidence and prognostic risk factors, ASD comorbidity patterns and the impact of ASD on self-health and their offspring's health. **Conclusions** ASD cohort studies in developed countries have been in the advanced stage, while the Chinese studies are still in their infancy. RWD provides the data basis for ASD-specific cohort construction and offers new opportunities for research, but work such as case validation is still needed to ensure the scientific

DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20221027-00918

收稿日期 2022-10-27 本文编辑 万玉立

引用格式: 吴昀效, 李志霞, 吕晓珍, 等. 孤独症谱系障碍队列研究进展的概括性评价[J]. 中华流行病学杂志, 2023, 44(5): 837-844. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20221027-00918.

Wu YX, Li ZX, Lyu XZ, et al. Scoping review of progress in cohort studies of autism spectrum disorder[J]. Chin J Epidemiol, 2023, 44(5): 837-844. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20221027-00918.



nature of cohort construction.

【Key words】 Autism spectrum disorder; Cohort study; Scoping review; Real-world data

孤独症谱系障碍 (autism spectrum disorder, ASD) 是一组以社交沟通障碍、兴趣或活动范围狭窄以及重复刻板行为为主要特征的神经发育性障碍,一般在 3 岁前发病,严重影响儿童青少年的身心健康。近年来,ASD 呈现上升趋势,全球患病率约为 1%^[1],我国为 26.50/10 000^[2],男性高于女性;2020 年美国 CDC 的数据显示,0~8 岁儿童的累积 ASD 发病率为 13.2/1 000^[3]。目前 ASD 的发病机制尚不明确,但遗传和环境因素会影响 ASD 的发生发展,如家族史、高龄父母、妊娠期环境污染暴露史、早产等^[4]。现有 ASD 治疗方法以教育干预、行为矫正为主,药物治疗为辅。ASD 的行为干预包括分析疗法、孤独症和相关沟通障碍儿童治疗与教育、人际关系发展干预等^[5],临床上常以非典型抗精神病药物缓解重复行为、多动和易怒等症状^[6],但相关疗效仍有待提升。

既往 ASD 研究多采用病例对照设计,因果推断能力有限^[7]。而队列研究鉴于其可建立暴露与疾病间因果关联的特性,能为 ASD 提供等级较高的研究证据。由于 ASD 的疾病特征,难以在患者中开展常规随访工作或随访内容难以满足研究需求。建立 ASD 专病队列则为探索有效的治疗模式、分析预后影响因素提供了研究场景。随着电子健康档案的完善、互联网患者社区的兴起,基于真实世界数据 (real-world data, RWD) 构建 ASD 专病队列,能够有效规避传统的以医疗机构或社区为基础的专病队列所面临的高研究成本^[8],为开展 ASD 研究提供了新机遇。另一方面,近年来国内外已有多个大型 ASD 队列探索发病风险和预后情况,但缺乏对这些队列的综合性评价。因此,本研究采用概括性评价的方法系统检索文献^[9],整合既往 ASD 队列研究,总结不同队列的优势与局限性,旨在为基于 RWD 构建 ASD 专病队列提供科学依据。

资料与方法

1. 文献检索:检索主要中英文数据库:中国知网、万方数据知识服务平台、维普数据库、SinoMed、PubMed、Cochrane Library、Embase、Web of Science、Scopus 和 Proquest,以及临床试验注册平台:

Clinical trials 和 International Clinical Trial Registration Platform。检索时间从建库至 2022 年 12 月 31 日。根据不同数据库的特点,采用主题词结合题目、摘要、关键词的方式,检索词主要包括:①疾病:“孤独症”“自闭症”“孤独性障碍”“孤独症谱系障碍”“广泛发育障碍”等;②研究类型:“队列研究”“纵向研究”“随访研究”等。此外,本研究补充检索了 ASD 队列官方网站,以收集更详细的信息。

2. 文献筛选:由两组研究者根据纳入排除标准独立完成文献筛选,根据标题和摘要进行初筛后进一步阅读全文进行复筛,如遇分歧,则咨询第三方协助判断,缺乏的资料通过拓展检索网站和联系作者等方式予以补充,确定最终纳入文献。纳入标准:①队列研究;②研究的暴露或结局为 ASD。排除标准:①动物研究;②综述类研究;③重复发表;④无法获取全文。

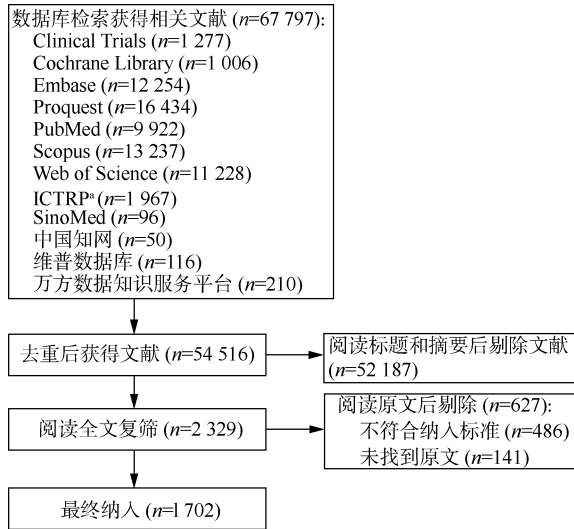
3. 信息提取:一组研究者预先确定了关键信息的提取条目,对确定纳入的文献进行信息提取,并由另一组研究者对提取的内容进行核对,如有分歧,则互相讨论或咨询第三方协助以确定最终结果。资料提取内容:文献基本特征(题目、作者、发表年份)、队列名称、所属机构、研究时间(基线调查、随访结束时间或随访时长)、研究地区、研究人群(纳入排除标准、抽样方法、样本量、人口学特征)、研究目的、研究设计(队列类型、ASD 评估方法等)、队列的优势与局限性等。

4. 整合与分析:按照队列基本特征(包括国家/地区、时间、类型等)将提取的信息分类,归纳汇总相同特征的队列信息,并采用构成比描述纳入研究的地区和时间分布,总结不同类型的 ASD 相关队列中具有代表性的大型队列的优势与局限性,提炼队列的主要研究设计与研究内容,进而探究 ASD 相关队列的发展趋势和研究情况。

结 果

1. 文献基本特征:按限制条件检索数据库,获得文献 67 797 篇。剔除重复文献 13 281 篇,根据标题与摘要剔除 52 187 篇,根据原文剔除 627 篇,最

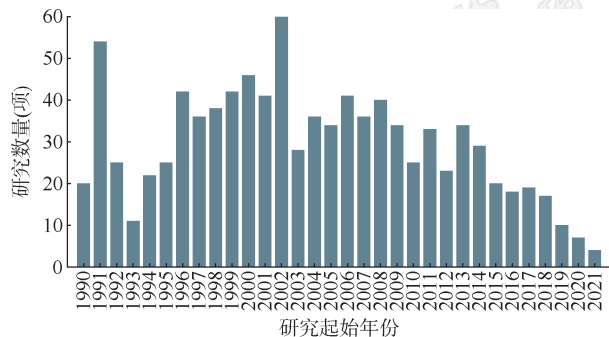
终确定纳入研究的文献共 1 702 篇,其中中文文献 14 篇、英文文献 1 688 篇(图 1)。



注:^aInternational Clinical Trial Registration Platform:国际临床试验登记平台

图1 文献筛选流程图

在提供了确切队列起始时间的文献(1 060 篇)中,最早的队列始于 1943 年,最晚的始于 2021 年,1990 年之前建立的队列较少(110 篇,10.38%),1993–2002 年呈现快速上升趋势,2003–2008 年保持在一个稳步上升的阶段,2008 年以后开展的研究数量呈现下降趋势,2016–2020 年仅有 75 项(7.08%)(图 2)。



注:由于 1990 年之前建立的队列较少(110 篇),未列出

图2 开展孤独症谱系障碍相关队列研究的时间分布

在 1 702 项研究中,有 11 个国家/地区开展超过 15 项研究,有 18 项多中心研究。研究以欧洲地区、美国为主,美国最多(488 项,28.67%),英国 179 项(10.52%)、瑞典 115 项(6.76%)、丹麦 97 项(5.70%);中国较少,仅有 60 项(3.53%)(表 1)。

2. ASD 队列研究概况:全部研究中共有 376 项涉及的 163 个队列有明确命名,19 项研究涉及 2 个及以上队列。其中,36 项(9.57%)研究源自父母和

表 1 孤独症谱系障碍相关队列研究地区分布情况

国家/地区	研究数量(项)	构成比(%)
美国	488	28.67
英国	179	10.52
瑞典	115	6.76
丹麦	97	5.70
加拿大	78	4.58
澳大利亚	62	3.64
中国	60	3.53
新西兰	53	3.11
法国	33	1.94
以色列	29	1.70
芬兰	16	0.94
其他	492	28.91

儿童埃文郡纵向研究(ALSPAC),分别有 16 项(4.26%)研究源自英国婴幼儿孤独症同胞研究中心(BASIS)、瑞典斯德哥尔摩青年队列(SYC),15 项(3.99%)源自 R 世代研究,14 项(3.72%)源自瑞典儿童和青少年双生子研究(CATSS)。在明确命名的 163 个队列中,有 7 个(4.29%)跨国队列在欧洲地区开展,其他队列主要集中在北美、欧洲和大洋洲地区,美国数量最多(47 个,28.83%),其次是澳大利亚(19 个,11.66%),亚洲地区中国(10 个,6.13%)和日本(6 个,3.68%)的队列数量较多,南美洲地区只有 2 个(1.23%),而非洲地区无队列开展。135 个队列提供了明确的基线调查时间,集中在 1970–2018 年,65.19%的队列开展在 1990–2010 年,其中 1995–1999 年队列建立数量呈快速上升趋势,2000–2004 年逐渐减少,2005–2010 年呈缓慢上升趋势后基本保持稳定水平,只有 14.81%开展于 2011 年后。163 个队列可大致分为出生队列(55.83%)、ASD 高危人群队列(4.91%)、ASD 专病队列(28.22%)和自然人群队列(11.04%)。多数队列利用医院注册登记等 RWD 或开展社区现场调查获取研究对象信息,仅 BASIS 和早期孤独症风险纵向调查(EARLI)通过互联网招募。各队列主要通过筛查量表和临床诊断信息判断研究对象是否患 ASD。研究样本量在 900~450 000 人之间,出生队列样本量均>5 000 人,其中 SYC 高达 44 万人。根据不同队列类型,队列随访方式主要包括:①出生队列主要采取与政府部门合作获取患儿出生登记信息并进行电话随访的方式;②专病队列主要通过国家医疗保险系统获取患者长期就诊信息;③高危人群队列主要通过医院信息系统获取诊疗信息并通过问卷或访谈进行随访。大部分队列随访时间

较长,半数以上队列仍在进行中,但部分队列存在研究数据时效性或准确性不够、研究人群代表性不足等问题。根据不同队列类型,既往 ASD 队列研究主要内容:①出生队列:探索一般人群 ASD 危险因素,包括家庭相关因素(如精神障碍家族史和母亲孕期用药史等)^[10-13]、环境/社会因素(如环境污染程度、文化程度)^[14-15]和其他暴露因素[如疫苗接种史、注意缺陷与多动障碍(ADHD)等]^[16-17];②ASD 高危人群队列:研究高危人群 ASD 发生发展,如 ASD 症状、认知功能、神经发育等状况^[18-19];③自然人群队列:描述 ASD 发病、患病分布^[20];④ASD 专病队列:分析 ASD 与其他疾病(如精神疾病、胃肠道疾病等)共病情况^[21-23];随访 ASD 患者预后,包括行为能力发展(如语言能力、社会交往能力、独立生活能力)^[24]、神经发育状况^[25]和其他结局(如胃肠菌群状态、生活质量、对父母的依赖等)^[26]。

3. 主要 ASD 队列介绍:本研究梳理了主要的 ASD 专病、高危人群队列和出生队列^[8,27-31]的特征并着重介绍了国内外具有代表性队列的优势和局限性(表 2)。孤独症出生队列(ABC),是挪威母亲和儿童队列研究(MoBa)的子队列,1999 年开始,2009 年结束。该队列的优势为拥有分析基因-环境交互作用所需的数据;局限性在于队列成员为选择性招募,计算患病率或发病率时可能存在偏倚^[27]。BASIS 是于 2008 建立,至今仍在进行中的 ASD 高危人群队列,旨在在儿童生长发育早期识别 ASD 潜在风险并实施干预^[28]。已有 16 项 ASD 研究用到该队列,其通过互联网发布招募信息,符合条件的人群可自行登录网页进行注册成为研究对象,因此队列样本量大且相较传统队列省时省力,对于后期随访数据的管理更加便捷高效;但这种招募方式同样会带来选择偏倚。ALSPAC 是从 1991 年至今在英国埃文郡开展的出生队列^[29]。已有 32 项 ASD 队列研究源自该队列。队列采集医院、社区和学校三方面的数据,样本量大且数据丰富;随访频率高、失访率低,可重复测量,增加了研究的可靠性。但该队列仅有 10% 的样本收集到了 5 岁前的详细数据,后续招募过程不完善,且与全国人口相比该地区较富裕、种族集中,研究人群代表性不足^[29]。依托中国国家出生队列建立的 ASD 亚队列于 2019 年 1 月正式启动。该队列同步纳入且平行随访采用辅助生殖技术(ART)的家庭和自然妊娠家庭,可评价 ART 对子代神经发育与行为能力发展的影响^[8]。但由于 ASD 实际发病率很低且确诊程序较复杂,目前该

队列样本量稍显不足。马鞍山市出生队列始于 2008 年,是研究孕期环境暴露对儿童生长发育影响的出生队列,其系统、全面地收集了 5 084 对母婴的环境暴露以及出生结局信息^[30-31],已有 6 项队列研究源于该队列。该队列随访率高、调查质量好,但仅使用量表筛查儿童 ASD 发病情况,缺少临床明确诊断,在计算患病率时可能存在偏倚。

讨 论

本研究基于文献检索共识别出 163 个 ASD 相关队列,通过整合并归纳文献特征,既往 ASD 队列特征:队列建设时间主要集中在 1990–2010 年,以北美洲和欧洲地区为主;半数以上为出生队列,还包括 ASD 高危人群和专病队列;除 BASIS^[28]和 EARLI^[37]通过互联网招募队列成员外,其余队列主要利用监测系统和医疗机构注册登记等 RWD,或开展社区现场调查进行招募;数据采集方式包括面对面问卷调查、访谈或电话随访等;主要通过量表和临床诊断确定 ASD;研究内容覆盖 ASD 预前、预后,包括 ASD 流行特征分析、ASD 危险因素和预后影响因素研究,以及 ASD 子代健康情况随访等。

ASD 队列研究主要集中在 2000–2010 年开展,可能与 21 世纪初英国、美国 ASD 发病率剧增有关,且这一时期“麻腮风三联(measles-mumps-rubella, MMR)疫苗引起 ASD”的说法盛行,大量相关研究应运而生,但最终未发现 MMR 疫苗与 ASD 间的关联^[38-39]。ASD 队列研究集中在欧洲、美洲地区发达国家,这些国家近年来十分关注儿童精神健康问题,ASD 早期筛查、针对社区需求制定或完善 ASD 早期干预政策等措施促进了 ASD 队列研究的发展^[1]。ASD 队列以医疗机构注册登记和健康档案监测为主,这与欧美国家重视建立疾病监测网络密不可分,例如,加拿大建立了国家 ASD 监测系统,该系统可从卫生健康服务或教育记录中识别患儿^[40];美国 CDC 也建立了 ASD 和发育障碍监测网络,从而全面掌握国家 ASD 发病情况^[3]。有研究表明,ASD 患者的医疗服务在不同发达程度的国家间存在不平等、不均衡的现象^[41],因此需要在国际研究合作的背景下建立欠发达地区的 ASD 相关研究并完善发育障碍儿童的服务体系,缩小不同国家间 ASD 患者医疗保障的差距^[42]。我国已先后开展多项大型出生队列,但专注于 ASD 的专病队列很少,且均处于队列建设初期,存在 ASD 病例不足等问

表 2 主要孤独症谱系障碍(ASD)队列基本信息

队列名称	地区	时间	队列类型	研究对象	招募方式	随访方式	样本量(例)	ASD 患者的定义
ABC ^[27]	挪威	1999-2009 年	专病队列	MoBa 队列中的 ASD 患儿以及根据出生日期(± 14 d)匹配的非 ASD 患儿	医疗机构注册登记	问卷调查、医院信息系统	1 033	通过 36 个月筛查 SCQ; 具备医疗系统的专业转诊信息; 具备父母的自行转诊信息; 能够链接 ASD 患者数据库信息
BASIS ^[28]	英国	2008 年至今	高危人群队列	家系中最早罹患 ASD 成员的兄弟姐妹	互联网平台	访谈、医院信息系统	不详	未提及
ALSPAC ^[29]	英国	1991 年至今	出生队列	埃文郡预产期在 1991 年 4 月至 1992 年 12 月间的孕妇分娩的所有新生儿	社区现场调查	问卷调查、医院信息系统	14 541	2003-2004 年 PLASC 数据中被列为主要或次要关注重点; 医院诊疗记录、社区儿童健康记录通过专家评估
SYC ^[32]	瑞典	2001-2007 年	出生队列	2001-2007 年居住在斯德哥尔摩省的儿童	总人口注册登记	链接国家卫生健康和行政注册登记库	444 154	DSM-IV 或 ICD-10
Generation R ^[33]	荷兰	2002-2006 年	出生队列	研究地区内预产期在 2002 年 4 月至 2006 年 1 月间的孕妇分娩的所有新生儿	医疗机构注册登记	问卷调查、访谈	9 778	通过社会回应量表评估
CATSS ^[34]	瑞典	1992 年至今	出生队列	1992 年 7 月后所有在瑞典出生的双胞胎	医疗机构注册登记	问卷调查、电话访谈	3 444 ^a	通过 A-TAC 清单评估
DNBC ^[35]	丹麦	1996 年至今	出生队列	会讲丹麦语言且可以参加电话采访的孕妇分娩的新生儿	医疗机构注册登记	问卷调查、电话访谈	100 000	具备病理诊断信息
BBC ^[36]	美国	1998 年至今	出生队列	研究期间在波士顿医疗中心分娩的新生儿	医疗机构注册登记	问卷调查	7 612	具备电子病历诊断信息
ASD 亚队列(依托中国 家出生队列) ^[8]	中国	2019 年至今	出生队列	采用辅助生殖技术的家庭和自然妊娠家庭	医疗机构注册登记	问卷调查、电话访谈	3 125 ^b	M-CHAT 筛查阳性的儿童由医院采用标准流程进行检查和评估后明确诊断
马鞍山市出生队列 ^[31]	中国	2008 年至今	出生队列	2008 年 10 月至 2010 年 10 月在马鞍山市 4 家市级医疗卫生机构接受孕期保健的孕妇	医疗机构注册登记	问卷调查、电话访谈	5 084	通过量表对儿童进行 SAT 筛查

注: ABC: 孤独症出生队列; MoBa: 挪威母亲和儿童队列研究; SCQ: 社会沟通问卷; BASIS: 英国婴幼儿孤独症同胞研究中心; ALSPAC: 父母和儿童埃文郡纵向研究; PLASC: 年度小学生学校普查; SYC: 瑞典斯德哥尔摩青年队列; DSM-IV: 精神疾病诊断和统计手册第四版; ICD-10: 国际疾病分类第十次修订版; Generation R: R 世代研究; CATSS: 瑞典儿童和青少年双生子研究; A-TAC: 自闭症-抽动态、多动症和其他合并症清单; DNBC: 丹麦国家出生队列; BBC: 美国波士顿出生队列; M-CHAT: 改良版婴幼儿孤独症筛查量表; SAT: 孤独症样行为; ^a截至 2010 年的样本量, 研究对象持续招募; ^b截至 2020 年 9 月的样本量, 研究对象持续招募

题,后续还应继续完善队列建设,依托大型队列构建高质量 ASD 亚队列。

在研究设计方面,主要通过筛查量表和临床诊断信息判断研究对象是否患有 ASD,而 ASD 患者在发病早期易被误诊为 ADHD 和其他神经发育障碍疾病,由于量表使用不当和以往诊断标准不明确等原因还会造成漏诊^[43]。目前 ASD 的临床诊断是根据一系列社会、交流和行为缺陷的严重程度进行的,主要参考精神疾病诊断和统计手册第五版(DSM-V),已从“亚型”转向“谱系”分类,可以减少误诊的发生^[1]。

在研究方向方面,随着 ASD 在全球的发病率不断攀升,早期的行为筛查、基因检测、环境风险因素的识别以及公众对神经发育的更好理解十分重要^[44],因此大部分 ASD 队列研究的主要焦点一直是寻找 ASD 潜在的危险因素和可能的发病机制,并逐渐重视 ASD 患儿看护者对疾病的理解和经验^[45-46]。探究在关键时点暴露于特定环境因素的后果,ASD 的遗传序列突变、染色体异常和表观遗传变化,是目前 ASD 研究的热点问题^[45]。

现有 ASD 队列主要通过社区调查和医疗机构注册登记获取数据。尽管经典的社区调查和主动筛查可以获得更详细的信息、产生更准确的患病率估计值^[47],但会受到研究成本、人口覆盖率、样本代表性等限制。医疗卫生服务数据和疾病监测数据等 RWD 为 ASD 队列研究提供了大样本量,但数据内容精度低、准确性差和数据格式非标准化等问题也局限了研究目的并增加了研究设计和数据处理难度,最终降低研究结果的可靠性。通过对既往 ASD 队列的归纳,本研究发现个别队列通过互联网招募研究对象,可节省成本,提高研究效率,方便数据采集过程中进行质控,为建立 ASD 研究新范式提供了思路—基于互联网患者社区开展 ASD 专病队列研究。

目前互联网患者社区不断形成^[48-49],利用互联网开展针对患者的观察和干预已在多个疾病领域开始兴起,一项比利时的研究表明基于互联网的干预可以减少酗酒者的酒精消费^[50];在我国,已有利用“互联网+”模式进行社区慢性病管理,例如建立微信群和微信公众号收集患者健康状况并实施干预^[51];利用大数据驱动的健康智能治理体系监测大学生的体质健康水平^[52]。上述研究结果表明,互联网患者社区可以为目标人群提供高效、智能、精准、个性化的健康保障服务。相较于传统的社区和医

院队列,基于互联网患者社区建立专病队列具备招募调查过程省时省力、研究对象配合度好且反馈迅速等优势^[53];相较于基于电子病历、医保记录的真实世界研究,互联网患者社区专病队列以患者为中心,具备研究实施的灵活性、交互性、可扩展性。但同时,与经典的 RWD 相似,互联网患者社区数据同样侧重于获取医疗卫生服务的人群,可能存在代表性较差和低估 ASD 患病率等偏倚^[54],且由于受制于研究对象的主观能动性并缺乏主动随访,可能导致较高的人群失访率。因此,在开展基于互联网患者社区的 ASD 专病队列研究时,还应考虑在队列成员中开展病例验证工作、提升数据准确性;通过主动随访等手段追踪失访人群、补全研究对象信息。

本研究利用概括性评价的方法,开展了系统性 ASD 队列的文献研究,全面回顾了既往 ASD 队列研究现状,客观梳理了既往队列设计和研究方向,深入分析了既往队列的优势与局限性,充分讨论了基于互联网患者社区构建 ASD 专病队列的可行性,为后续构建 ASD 专病队列提供科学基础。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 吴昀效:研究设计/实施、论文撰写;李志霞、程建宏:研究设计、论文修改;吕晓珍、王迈:论文修改;黄天或:研究实施;孟若谷:研究设计、论文撰写、论文修改

参 考 文 献

- [1] Zeidan J, Fombonne E, Scora J, et al. Global prevalence of autism: a systematic review update[J]. *Autism Res*, 2022, 15(5):778-790. DOI:10.1002/aur.2696.
- [2] 刘贤,林穗方,陈文雄,等. 中国儿童孤独症谱系障碍患病率 Meta 分析[J]. *中国儿童保健杂志*, 2018, 26(4):402-406, 429. DOI:10.11852/zgetbjzz2018-26-04-15.
- [3] Liu X, Lin SF, Chen WX, et al. Prevalence of autism spectrum disorders among children in China: a systematic review and meta-analysis[J]. *Chin J Child Health Care*, 2018, 26(4):402-406, 429. DOI: 10.11852/zgetbjzz2018-26-04-15.
- [4] Maenner MJ, Shaw KA, Baio J, et al. Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years - autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2016[J]. *MMWR Surveill Summ*, 2020, 69(4):1-12. DOI:10.15585/mmwr.ss6904a1.
- [5] Lyall K, Croen L, Daniels J, et al. The changing epidemiology of autism spectrum disorders[J]. *Ann Rev Public Health*, 2017, 38(1):81-102. DOI:10.1146/annurev-publhealth-031816-044318.
- [6] 中华人民共和国卫生部. 儿童孤独症诊疗康复指南(卫办医政发〔2010〕123号)[J]. *中国儿童保健杂志*, 2011, 19(3):289-294.
- [7] Ministry of Health of the People's Republic of China. Guidelines for diagnosis, treatment and rehabilitation of children with autism (health office medical care

- administration file [2010] No.123)[J]. Chin J Child Health Care, 2011, 19(3): 289-294.
- [6] Lim S, Lee S. Chemical modulators for targeting autism spectrum disorders: from bench to clinic[J]. Molecules, 2022, 27(16):5088. DOI:10.3390/molecules27165088.
- [7] Dupépe EB, Kicieliński KP, Gordon AS, et al. What is a case-control study? [J]. Neurosurgery, 2019, 84(4): 819-826. DOI:10.1093/neuros/nyy590.
- [8] 杜江波, 丁叶, 黄磊, 等. 中国国家出生队列孤独症谱系障碍亚队列建设概况 [J]. 中华流行病学杂志, 2021, 42(4): 591-596. DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20201211-01405. Du JB, Ding Y, Huang L, et al. The autism spectrum disorder cohort-the sub-cohort of China national birth cohort[J]. Chin J Epidemiol, 2021, 42(4): 591-596. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20201211-01405.
- [9] Iannizzi C, Akl EA, Kahale LA, et al. Methods and guidance on conducting, reporting, publishing and appraising living systematic reviews: a scoping review protocol[J]. F1000Res, 2021, 10: 802. DOI: 10.12688/f1000research.55108.1.
- [10] Leppert B, Havdahl A, Riglin L, et al. Association of maternal neurodevelopmental risk alleles with early-life exposures[J]. JAMA Psychiatry, 2019, 76(8):834-842. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2019.0774.
- [11] Sujan AC, Rickert ME, Öberg AS, et al. Associations of maternal antidepressant use during the first trimester of pregnancy with preterm birth, small for gestational age, autism spectrum disorder, and attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring[J]. JAMA, 2017, 317(15):1553-1562. DOI:10.1001/jama.2017.3413.
- [12] Hagberg KW, Robijn AL, Jick S. Maternal Depression and antidepressant use during pregnancy and the risk of autism spectrum disorder in offspring[J]. Clin Epidemiol, 2018, 10:1599-1612. DOI:10.2147/CLEP.S180618.
- [13] Schmidt RJ, Iosif AM, Guerrero Angel E, et al. Association of maternal prenatal vitamin use with risk for autism spectrum disorder recurrence in young siblings[J]. JAMA Psychiatry, 2019, 76(4): 391-398. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2018.3901.
- [14] Bai D, Yip BHK, Windham GC, et al. Association of genetic and environmental factors with autism in a 5-country cohort[J]. JAMA Psychiatry, 2019, 76(10):1035-1043. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2019.1411.
- [15] Pagalan L, Bickford C, Weikum W, et al. Association of prenatal exposure to air pollution with autism spectrum disorder[J]. JAMA Pediatr, 2019, 173(1): 86-92. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2018.3101.
- [16] Fombonne E, Goin-Kochel RP, O'Roak BJ, et al. Beliefs in vaccine as causes of autism among SPARK cohort caregivers[J]. Vaccine, 2020, 38(7): 1794-1803. DOI: 10.1016/j.vaccine.2019.12.026.
- [17] Joshi G, DiSalvo M, Faraone SV, et al. Predictive utility of autistic traits in youth with ADHD: a controlled 10-year longitudinal follow-up study[J]. Eur Child Adolesc Psychiatry, 2020, 29(6): 791-801. DOI: 10.1007/s00787-019-01384-8.
- [18] Sparaci L, Northrup JB, Capirci O, et al. From using tools to using language in infant siblings of children with autism[J]. J Autism Dev Disord, 2018, 48(7): 2319-2334. DOI:10.1007/s10803-018-3477-1.
- [19] Ozonoff S, Young GS, Carter A, et al. Recurrence risk for autism spectrum disorders: a Baby Siblings Research Consortium study[J]. Pediatrics, 2011, 128(3): e488-495. DOI:10.1542/peds.2010-2825.
- [20] Schulze A, Bauman M, Tsai ACH, et al. Prevalence of creatine deficiency syndromes in children with nonsyndromic autism[J]. Pediatrics, 2016, 137(1): e20152672. DOI:10.1542/peds.2015-2672.
- [21] Velthorst E, Froudast-Walsh S, Stahl E, et al. Genetic risk for schizophrenia and autism, social impairment and developmental pathways to psychosis[J]. Transl Psychiatry, 2018, 8(1): 204. DOI: 10.1038/s41398-018-0229-0.
- [22] Hatch B, Iosif AM, Chuang A, et al. Longitudinal differences in response to name among infants developing ASD and risk for ADHD[J]. J Autism Dev Disord, 2021, 51(3):827-836. DOI: 10.1007/s10803-020-04369-8.
- [23] McCue LM, Flick LH, Twyman KA, et al. Gastrointestinal dysfunctions as a risk factor for sleep disorders in children with idiopathic autism spectrum disorder: a retrospective cohort study[J]. Autism, 2017, 21(8): 1010-1020. DOI:10.1177/1362361316667061.
- [24] Saul J, Norbury C. Does phonetic repertoire in minimally verbal autistic preschoolers predict the severity of later expressive language impairment? [J]. Autism, 2020, 24(5): 1217-1231. DOI:10.1177/1362361319898560.
- [25] Kern JK, Geier DA, Homme KG, et al. A ten year longitudinal examination of the incidence rate and age of childhood encephalopathy diagnoses in an autism spectrum disorder diagnosed cohort[J]. Acta Neurobiol Exp, 2020, 80(1):66-75. DOI:10.21307/ane-2020-007.
- [26] Hirokawa K, Kimura T, Ikehara S, et al. Associations between broader autism phenotype (BAP) and maternal attachment are moderated by maternal postpartum Depression when infants are one month old: a prospective study of the Japan environment & children's study[J]. J Affect Dis, 2019, 243: 485-493. DOI: 10.1016/j.jad.2018.09.060.
- [27] Magnus P, Group TMS, Irgens LM, et al. Cohort profile: the norwegian mother and child cohort study (MoBa)[J]. Int J Epidemiol, 2006, 35(5): 1146-1150. DOI: 10.1093/ije/dyl170.
- [28] Basis Network[EB/OL]. [2022-07-25]. <https://www.basisnetwork.org/>.
- [29] Boyd A, Golding J, Macleod J, et al. Cohort profile: the 'children of the 90s'-the index offspring of the Avon longitudinal study of parents and children[J]. Int J Epidemiol, 2013, 42(1): 111-127. DOI: 10.1093/ije/dys064.
- [30] 王磊. 马鞍山市出生队列的建立与出生结局随访研究[D]. 合肥:安徽医科大学, 2013. DOI:10.7666/d.D387574. Wang L. Establishment of Ma'anshan birth cohort and its birth outcomes[D]. Hefei: Anhui Medical University, 2013. DOI:10.7666/d.D387574.
- [31] 孙艳丽, 邵婷, 姚余有, 等. 母亲妊娠特有焦虑与学龄前儿童孤独症样行为关系的出生队列研究[J]. 中华预防医学杂志, 2016, 50(2): 118-122. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2016.02.004. Sun YL, Shao T, Yao YY, et al. Pregnancy-related anxiety and subthreshold autism trait in preschool children based a birth cohort study[J]. Chi J Prev Med, 2016, 50(2):

- 118-122. DOI:10.3760/cma.jissn.0253-9624.2016.02.004.
- [32] Idring S, Rai D, Dal H, et al. Autism spectrum disorders in the Stockholm youth cohort: design, prevalence and validity[J]. *PLoS One*, 2012, 7(7): e41280. DOI: 10.1371/journal.pone.0041280.
- [33] Jaddoe VWV, van Duijn CM, Franco OH, et al. The generation R study: design and cohort update 2012[J]. *Eur J Epidemiol*, 2012, 27(9): 739-756. DOI: 10.1007/s10654-012-9735-1.
- [34] Anckarsäter H, Lundström S, Kollberg L, et al. The child and adolescent twin study in Sweden (CATSS) [J]. *Twin Res Hum Genet*, 2011, 14(6): 495-508. DOI: 10.1375/twin.14.6.495.
- [35] Olsen J, Melbye M, Olsen SE, et al. The Danish national birth cohort—its background, structure and aim[J]. *Scand J Public Health*, 2001, 29(4): 300-307. DOI: 10.1177/14034948010290040201.
- [36] Raghavan R, Fallin MD, Hong XM, et al. Cord and early childhood plasma adiponectin levels and autism risk: a prospective birth cohort study[J]. *J Autism Dev Dis*, 2019, 49(1): 173-184. DOI: 10.1007/s10803-018-3688-5.
- [37] Newschaffer CJ, Croen LA, Fallin MD, et al. Infant siblings and the investigation of autism risk factors[J]. *J Neurodev Disord*, 2012, 4(1): 7. DOI: 10.1186/1866-1955-4-7.
- [38] deStefano F, Shimabukuro TT. The MMR vaccine and autism[J]. *Annu Rev Virol*, 2019, 6(1): 585-600. DOI: 10.1146/annurev-virology-092818-015515.
- [39] Kemp ML, Hart MB. MMR vaccine and autism: is there a link? [J]. *JAAPA*, 2010, 23(6): 48-50. DOI: 10.1097/01720610-201006000-00012.
- [40] Diallo FB, Fombonne É, Kisely S, et al. Prevalence and correlates of autism spectrum disorders in Quebec: prévalence et corrélats des troubles du spectre de l'autisme au Québec[J]. *Can J Psychiatry*, 2018, 63(4): 231-239. DOI: 10.1177/0706743717737031.
- [41] Guler J, de Vries PJ, Seris N, et al. The importance of context in early autism intervention: A qualitative South African study[J]. *Autism*, 2018, 22(8): 1005-1017. DOI: 10.1177/1362361317716604.
- [42] Pillay S, Duncan M, de Vries PJ. "We are doing the best we can to bridge the gap"—service provider perspectives of educational services for autism spectrum disorder in south Africa[J]. *Front Psychiatry*, 2022, 13: 907093. DOI: 10.3389/fpsy.2022.907093.
- [43] 周宇航, 赵宏博, 郭岚敏, 等. 儿童及青少年孤独症谱系障碍漏误诊研究进展[J]. *中国儿童保健杂志*, 2021, 29(4): 409-413. DOI: 10.11852/zgetbjzz2020-0161.
- Zhou YH, Zhao HB, Guo LM, et al. Research advances in missed diagnosis and misdiagnosis of autism spectrum disorder in children and adolescents[J]. *Chin J Child Health Care*, 2021, 29(4): 409-413. DOI: 10.11852/zgetbjzz2020-0161.
- [44] Styles M, Alsharshani D, Samara M, et al. Risk factors, diagnosis, prognosis and treatment of autism[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2020, 25(9): 1682-1717. DOI: 10.2741/4873.
- [45] Chaste P, Leboyer M. Autism risk factors: genes, environment, and gene-environment interactions[J]. *Dialogues Clin Neurosci*, 2012, 14(3): 281-292. DOI: 10.31887/DCNS.2012.14.3/pchaste.
- [46] Elsabbagh M. Linking risk factors and outcomes in autism spectrum disorder: is there evidence for resilience? [J]. *BMJ*, 2020, 368:l6880. DOI: 10.1136/bmj.l6880.
- [47] Fombonne E. Epidemiology of pervasive developmental disorders[J]. *Pediatr Res*, 2009, 65(6): 591-598. DOI: 10.1203/PDR.0b013e31819e7203.
- [48] Tracxn. Top online patient communities startups[EB/OL]. [2023-01-11] [2023-02-23]. <https://tracxn.com/d/trending-themes/Startups-in-Online-Patient-Communities>.
- [49] ALSOLIFE. 中国自闭症评估干预平台[EB/OL]. [2022-07-26]. <https://www.alsolife.com/about/alsolife>.
- [50] Vangrunderbeek A, Raveel A, Matheï C, et al. Effectiveness of guided and unguided online alcohol help: a real-life study[J]. *Internet Interv*, 2022, 28: 100523. DOI: 10.1016/j.invent.2022.100523.
- [51] 王伟英, 周玉杰, 闫振娟, 等. "互联网+社区医师"规范化管理模式在 2 型糖尿病患者中的应用效果[J]. *中国心血管病研究*, 2022, 20(8): 721-725. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5301.2022.08.010.
- Wang WY, Zhou YJ, Yan ZX, et al. The effect of standardized "internet plus general practitioners" for the healthcare of type 2 diabetics[J]. *Chin J Cardiovasc Res*, 2022, 20(8): 721-725. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5301.2022.08.010.
- [52] Deng CL, Yu QY, Luo GL, et al. Big data-driven intelligent governance of college students' physical health: system and strategy[J]. *Front Public Health*, 2022, 10: 924025. DOI: 10.3389/fpubh.2022.924025.
- [53] Nittas V, Puhon MA, von Wyl V. Toward a working definition of eCohort studies in health research: narrative literature review[J]. *JMIR Public Health Surveill*, 2021, 7(1): e24588. DOI: 10.2196/24588.
- [54] Magalhães T, Dinis-Oliveira RJ, Taveira-Gomes T. Digital health and big data analytics: implications of real-world evidence for clinicians and policymakers[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 19(14): 8364. DOI: 10.3390/ijerph19148364.