# 孤独症谱系障碍尿液生物标志物的研究进展

王铭贤[1#]，梁志源[1#]，苏敏珊[1]，陈海毅[1]，袁莹[1]，孙源[1]，沈立明[1,2]

1. 深圳大学生命与海洋科学学院，深圳 518071

2. 深港脑科学创新研究院，深圳 518055

通讯作者：

沈立明

深圳大学生命与海洋科学学院，中国深圳

邮箱: slm@szu.edu.cn

电话: +86-755-26907449

本综述撰写工作得到深圳市基础研究专项自然科学基金计划面上项目（项目编号：JCYJ20250604182221028）、国家自然科学基金（编号：31870825）以及深港脑科学创新研究院（编号：2023SHIBS0003）的共同资助。

# 王铭贤和梁志源为共同第一作者，二人贡献相同。

收稿日期：2025-9-28；接受日期：2026-6-18

Accepted

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0325

**摘要：**孤独症谱系障碍（autism spectrum disorder，ASD）是以社交障碍、重复行为和兴趣狭窄为特征的神经发育障碍，病因复杂，缺乏客观生物标志物。尿液是无创标志物的理想来源。本文基于组学相关研究，系统梳理 ASD 尿液蛋白、代谢物及元素标志物的研究进展。解析其关联的氧化应激、线粒体功能障碍、肠道菌群-代谢轴紊乱等机制，探讨其在疾病诊断、分型、干预中的应用潜力。同时总结当前研究局限，展望未来研究方向，为 ASD 的基础研究和临床转化提供参考。

**关键词：**孤独症谱系障碍；尿液诊断标志物；蛋白质组学；代谢组学；元素

Accepted

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0325

# Research Progress on Urinary Biomarkers for Autism Spectrum Disorders

WANG MingXian[1#], LIANG ZhiYuan[1#], SU MinShan[1], CHEN HaiYi[1], YUAN Ying[1], SUN Yuan[1], SHEN LiMing*[1, 2]

[1] College of Life Science and Oceanography, Shenzhen University, Shenzhen 518071 P. R. China

[2] Shenzhen-Hong Kong Institute of Brain Science-Shenzhen Fundamental Research Institutions, Shenzhen 518055, P. R. China

***Corresponding Author:** Liming Shen

College of Life Sciences and Oceanography, Shenzhen University, Shenzhen 518060, P. R. China

E-mail: slm@szu.edu.cn

Phone: +86-755+26907449

This review was supported by the Shenzhen Basic Research Program (Natural Science General Project； No. JCYJ20250604182221028), the National Natural Science Foundation of China (No. 31870825), and the Shenzhen-Hong Kong Institute of Brain Science-Shenzhen Fundamental Research Institutions, 2023SHIBS0003.

# WANG MingXian and LIANG ZhiYuan contributed equally to this review.

Accepted

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0325

**Abstract**: Autism spectrum disorder (ASD) is a neurodevelopmental disorder characterized by social impairments, repetitive behaviors, and restricted interests. Its etiology is complex, and objective biomarkers are lacking. Urine serves as an ideal source for non-invasive biomarkers. Based on relevant omics studies, this paper systematically reviews the research progress of urinary protein, metabolite and elemental biomarkers in ASD. It elucidates related mechanisms such as oxidative stress, mitochondrial dysfunction and gut microbiota-metabolite axis disorder, and discusses their application potential in disease diagnosis, subtyping and intervention. Meanwhile, this study summarizes existing research limitations and prospects future research directions, aiming to provide references for basic research and clinical translation of ASD.

**Keywords**: Autism Spectrum Disorder; Urinary Diagnostic Biomarkers; Proteomics; Metabolomics; Elements

Accepted

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0325

孤独症谱系障碍（autism spectrum disorder，ASD）是一类神经发育障碍性疾病，核心症状表现为社会交流和社会互动缺陷，以及重复刻板行为和狭窄兴趣。ASD 具有较高的患病率，且呈逐年上升趋势。美国疾病控制与预防中心（Centers for Disease Control and Prevention，CDC）数据显示，2020 年美国 8 岁儿童中 ASD 患病率约为 1/36[1]。中国相关研究报道，中国 6 至 12 岁儿童 ASD 患病率约为 0.7%[2]。该病给患者家庭和社会带来沉重负担。

ASD 病因复杂，由遗传因素、环境因素及其交互作用共同导致。遗传因素在 ASD 发病中占据重要地位，遗传度高达 70%至 90%。研究已鉴定出 100 多个 ASD 风险基因，这些基因参与神经发育、突触形成与功能等过程，其突变或异常表达引发神经发育异常。环境因素，如孕期感染、接触有害物质（如重金属、农药）以及肠道菌群失调等，增加 ASD 发病风险。近年来，研究进一步揭示了基因与环境交互作用的复杂性，这种交互作用可通过表观遗传修饰影响神经发育的关键通路[3]。

ASD 在病因、表型和预后方面表现出显著的异质性。基因异质性是这种异质性的关键因素，不同个体可能携带不同的遗传变异。在临床表型上，不同患者的疾病严重程度和共病情况存在显著差异。这些特点为 ASD 的研究和临床转化带来挑战[3]。早期诊断和干预对改善 ASD 的预后至关重要。然而，目前 ASD 的诊断主要依赖于行为观察和量表评估，缺乏客观的生物标志物，难以实现早期诊断。因此，开发创新的诊断与治疗策略已迫在眉睫[4]。

尿液样本采集方便且无创，适合大规模筛查和动态监测，在 ASD 生物标志物研究中独具优势。本文聚焦尿液生物标志物在 ASD 诊断中的研究进展，综述了代谢物、蛋白质、有毒及必需元素及其他潜在标志物的研究现状，探讨了与标志物相关的病理生理学机制，为 ASD 的早期筛查、亚型分层及靶向干预提供依据（**图 1**）。同时，分析了当前研究存在的问题，并对未来研究方向进行了展望。

Accepted

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0325

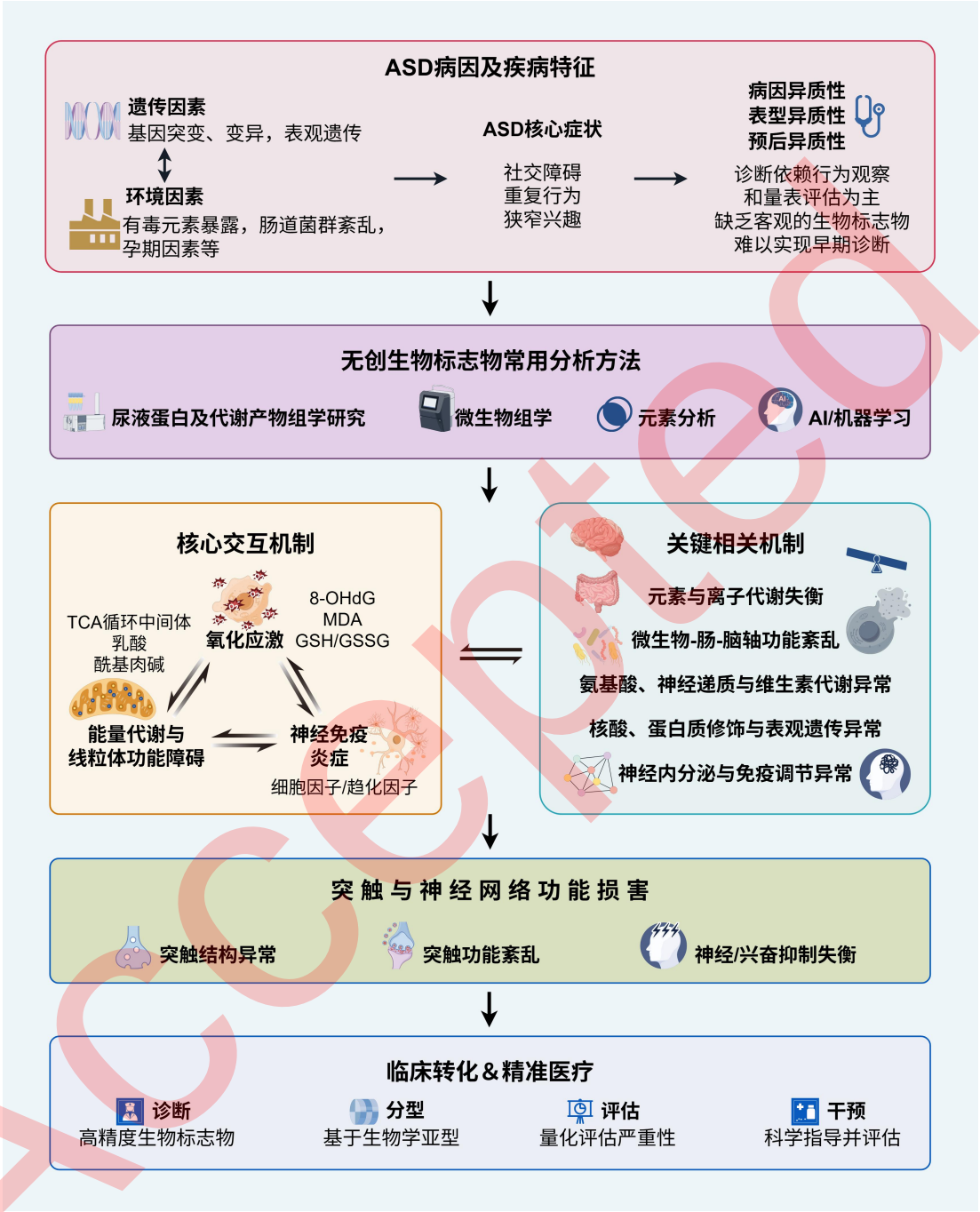



**图 1：ASD 尿液诊断标志物的研究。**ASD 发病由遗传、环境因素及其共同作用所致，核心症状为社交功能缺陷与重复刻板行为，疾病异质性显著，目前仍缺乏客观有效的特异性生物标志物。尿液多组学（蛋白质组、代谢组、微生物组、元素分析等）为系统解析 ASD 的复杂病理机制提供了重要窗口。组学数据揭示，其病理机制主要涉及氧化应激、能量代谢与线粒体功能障碍、神经免疫炎症三大核心环节，并与元素代谢失衡、微生物-肠-脑轴紊乱、氨基酸与神经递质代谢异常等过程广泛关联，最终共同导致突触与神经网络功能损害。基于上述机制网络挖掘的生物标志物，是推动 ASD 精准诊断、亚型分型与靶向干预的转化研究核心。本图通过 Figdraw 绘制，ID：IAAUP9f95b。

**Figure 1. Research framework of urinary diagnostic biomarkers for ASD.** ASD is caused by genetic factors, environmental factors and their interactions, characterized

Accepted

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0325

by social functional deficits and repetitive stereotyped behaviors with prominent disease heterogeneity, and specific and effective objective biomarkers are still lacking at present. Urinary multi-omics including proteomics, metabolomics, microbiomics and elemental analysis offer an important approach to systematically clarify the complex pathological mechanisms of ASD. Omics findings indicate that its pathogenesis mainly involves three core links: oxidative stress, energy metabolism disorder and mitochondrial dysfunction, as well as neuroimmune inflammation. These pathways are closely correlated with elemental metabolic imbalance, microbiota-gut-brain axis disturbance, abnormal metabolism of amino acids and neurotransmitters, which ultimately lead to impairments of synaptic and neural network functions. Biomarkers screened from the above mechanistic network serve as the core of translational research to promote precision diagnosis, subtyping and targeted intervention of ASD. This image was created using Figdraw, ID: IAAUP9f95b.

## 1. ASD 尿液蛋白标志物的研究

尿液蛋白质组学研究主要依赖高通量、高灵敏度的质谱技术。有关 ASD 尿液蛋白质组学的研究已有一些报道[5-10]。早期研究多采用二维凝胶电泳（two-dimensional gel electrophoresis，2D）联合基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱（matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry，MALDI-TOF MS）的技术路线，如 Suganya 等人[5]通过比较 ASD 与正常儿童尿液蛋白的 2D 图谱，初步发现了激肽原-1 等差异蛋白。近年来，液相色谱-串联质谱（liquid chromatography-tandem mass spectrometry, LC-MS/MS）技术已成为主流，尤其是数据非依赖采集（data-independent acquisition，DIA）和平行反应监测技术（parallel reaction monitoring，PRM）的应用，极大地提高了检测的重复性、准确性和通量[11]。

从技术流程看，尿液蛋白质组学通常包括样本标准化采集、蛋白浓缩与去盐、胰蛋白酶酶解、质谱检测、数据库检索以及统计学和通路富集分析等环节，前处理质量可影响低丰度蛋白的检出率和差异蛋白结果的可靠性[12]。尿液蛋白背景相对简单，且可无创、重复采集，适合用于研究中的纵向监测和早期风险评估[13]。在发现阶段，非标记定量、同位素标记定量和 DIA 等策略可在较大样本中系统捕获蛋白表达谱变化，并提高跨批次数据的一致性[14, 15]。其中，DIA 通过连续采集预设质荷比窗口内的碎片离子信息，降低了传统数据依赖采集中低丰度肽段被遗漏的风险，适合复杂临床样本的可重复定量分析[14]。在验证阶段，PRM 可针对候选肽段进行高分辨率、高质量精

Accepted

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0325

度的靶向检测，从而实现对发现阶段候选蛋白的精确定量验证[16]。临床蛋白质组学研究强调样本采集、储存、批次校正、假阳性控制和多中心验证等规范化流程，这对于尿液蛋白标志物从发现研究走向可重复验证尤为关键[17]。

基于尿液的蛋白研究已在 ASD 与对照间鉴定出数百种差异表达蛋白。功能富集分析显示，它们主要涉及以下几类病理生理过程：免疫炎症反应失调是 ASD 尿液蛋白质组中的显著特征，多种免疫球蛋白异常高表达，B 细胞激活与体液免疫紊乱[10]；氧化应激与线粒体功能障碍方面，ASD 患者中晚期糖基化终末产物、二酪氨酸水平升高[6]，尿液氧化损伤标志物排泄增加，超氧化物歧化酶（superoxide dismutase，SOD）/过氧化氢酶（catalase，CAT）比值异常[7]，同时三磷酸腺苷（adenosine triphosphate，ATP）合成酶亚基和热休克蛋白表达下调[8]，提示氧化应激和能量代谢障碍；神经发育与突触功能方面，差异蛋白显著富集于轴突导向、突触发生等信号通路[9]，钙粘蛋白相关家族成员 5（cadherin-related family member 5，CDHR5）、液泡蛋白分选 4 同源物 B（vacuolar protein sorting 4 homolog B，VPS4B）等蛋白的变化，造成细胞粘附和胞内运输机制异常，为神经连接障碍提供了分子依据。此外，载脂蛋白 C3（apolipoprotein C3，APOC3）下调[8]提示脂代谢异常，而肾脏对精氨酸和氯甲酰基蛋氨酸（carbamoyl-L-methionine，CMA）清除率下降[6]则反映氨基酸转运功能改变，影响神经递质合成前体的生物利用度。

从机制研究进展看，ASD 尿液蛋白组学结果并非孤立反映肾脏排泄变化，而可能是系统性免疫异常、氧化损伤和能量代谢障碍在尿液中的综合投射[18, 19]。研究表明，线粒体功能障碍和氧化应激在 ASD 中较为常见，这与 ATP 合成相关蛋白、热休克蛋白及氧化损伤相关指标的异常变化具有较高的关联性[18, 20]。免疫球蛋白、补体及炎症相关蛋白的变化可与 ASD 中免疫激活、细胞因子异常和神经炎症假说相互印证，提示通过检测尿液等体液中的关键指标，有助于识别免疫炎症优势型亚群[19]。氧化修饰蛋白水平升高、抗氧化酶系统活性或浓度异常、以及谷胱甘肽氧化还原平衡失调，表明氧化应激可通过蛋白结构损伤、线粒体功能受损和细胞氧化还原稳态破坏参与 ASD 相关病理过程[20]。值得注意的是，上述尿液蛋白改变可能与肠道微生态

Accepted

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0325

失衡存在交互：肠道菌群异常可通过改变肠道屏障功能、免疫信号通路和血清代谢物影响神经发育相关行为，将代谢组学与肠道菌群分析联合，结合未来尿液蛋白组学研究，有望在ASD儿童中揭示免疫炎症、代谢异常与行为表型之间的潜在关联[21]。

在临床转化层面，蛋白标志物研究的重点正由单一差异蛋白筛选转向候选蛋白组合、通路特征和生物学分型模型的构建，以提高诊断和分层的稳定性[17, 22]。相较于单一蛋白指标，多蛋白组合可通过整合多种生物学通路、结合不同组学信息及功能注释数据库，提高对疾病异质性病理特征的解释能力[22]。未来研究可在发现阶段采用DIA等非靶向高覆盖技术，在验证阶段采用PRM等靶向定量技术，并结合独立队列验证，以形成连续性研究路径。同时，将尿液蛋白组学与代谢组学、元素分析及临床量表数据进行整合，有望进一步提高尿液标志物对早期筛查、病理分型和干预疗效监测的应用价值。

## 2. ASD尿液代谢标志物的研究

### 2.1 尿液代谢组学研究

尿液代谢组学作为研究ASD代谢变化的关键工具，通过对尿液中低分子量代谢物（< 1000 Da）的分析，为理解ASD的病理生理机制提供了独特视角。该技术具有动态反映机体生理病理状态、并能整合遗传与环境因素影响的突出优势，尤其适用于ASD的研究（**表1**）。

在该领域，核磁共振（nuclear magnetic resonance，NMR）、气相色谱-质谱（gas chromatography-mass spectrometry，GC-MS）和液相色谱-质谱（liquid chromatography-mass spectrometry，LC-MS）三大分析平台被广泛运用。NMR能无偏差地检测样本中可及核素（如$^{1}H$、$^{13}C$），特别适合于极性代谢物和代谢通路的全景分析，如三羧酸循环中间产物（琥珀酸、柠檬酸）和氨基酸代谢物的发现[23-30]。GC-MS在挥发性有机物、有机酸和脂肪酸分析中灵敏度高，常通过非靶向策略发现差异物，如色氨酸、对甲酚（p-cresol）及多种有机酸[31-38]。超高效液相色谱-质谱（ultra-high performance liquid chromatography-mass spectrometry，UHPLC-MS）则兼具非靶向发现与靶向验证能力，尤其在分析神经递质、类花生酸、胆汁酸等难挥发、热不稳定化合物方面具有优势[39-48]。在数据分析方面，机器学习与多变量统计分析已成为从复杂代谢组数据中

Accepted

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0325

提取生物信息的核心工具。主成分分析（principal component analysis，PCA）、偏最小二乘判别分析（partial least squares discriminant analysis，OPLS-DA）等方法被广泛用于降维、可视化样本分类以及识别最能区分疾病组与健康对照组的代谢物特征，有效增强了从高通量数据中发现稳健代谢标志物及构建诊断模型的能力。

ASD 尿液代谢组学研究系统揭示了患儿存在的多系统代谢紊乱，涉及氨基酸代谢[24, 28, 39]、能量代谢[25, 31, 34]、神经递质代谢[27, 43, 49]、微生物-肠-脑轴共代谢[23, 32, 50]以及氧化应激与解毒通路[34, 40, 41]等多个方面。

**表 1 ASD 尿液代谢标志物的研究**

**Table 1 Studies on Urinary Metabolic Markers in ASD**

| No. | 作者 | 样本量（n）、年龄 | 主要实验方法 | 关键标志物变化（ASD 组/对照组） | 关键通路 | 应用方向 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Yap et al. (2010) [23] | ASD=39，Sib=28，HC=34；3–9 岁 | $^1$H-NMR | ↑牛磺酸、N-甲基-2-吡啶酮-5-羧酰胺<br>↓谷氨酸、马尿酸 | 色氨酸-烟酸代谢、肠道微生物共代谢 | 诊断、疾病分型 |
| 2 | Ming et al. (2012) [39] | ASD=48，HC=53；均龄 ASD 10.7 岁、HC 10.2 岁 | LC-MS/GC-MS | ↓甘氨酸、丝氨酸、组氨酸、肌肽<br>↑尿刊酸 | 氧化应激、组氨酸代谢、线粒体功能障碍 | 诊断 |
| 3 | Dieme et al. (2015) [51] | ASD=30，HC=32；训练均龄 ASD 8.64 岁、HC 8.08 岁；验证 ASD 9.24 岁、HC 9.37 岁 | $^1$H-NMR、LC-HRMS | ↑吲哚酚硫酸盐、苯乙酰谷氨酰胺<br>↓二氢尿嘧啶 | 精氨酸通路、肠道菌群-宿主共代谢 | 诊断 |
| 4 | Li C et al. (2018) [50] | ASD=33，TD=43；年龄未述 | HPLC-UV | ↑对甲酚 | 肠道菌群失调、神经毒性通路 | 诊断 |
| 5 | Chen et al. (2019) [36] | ASD=156，TD=64；中位年龄 ASD 6 岁、TD 5 岁 | GC-MS | ↑苯乳酸<br>↓乌头酸、α-酮戊二酸、苹果酸、羧基柠檬酸 | 三羧酸循环、氨基酸代谢 | 诊断 |
| 6 | Xiong et al. (2019) [42] | ASD=51，TD=51；均龄 ASD 4.86 岁、TD 5.02 岁 | HPLC-QTOF-MS | ↑腺嘌呤、2-甲基鸟苷<br>↓肌酸 | 嘌呤代谢、甲硫氨酸循环、氧化应激 | 诊断、疾病分型 |
| 7 | Gevi et al. (2020) [43] | ASD=40，HC=40；均龄 ASD 4.95 岁、HC 4.35 岁 | UHPLC-MS | ↑多巴胺、HVA、4-甲酚、维生素 C<br>↓GABA、去甲肾上腺素 | 神经递质失衡、色氨酸代谢 | 诊断、分型 |
| 8 | Mussap et al. (2020) [37] | ASD=31，TD=26；中位年龄 ASD 5 岁、TD 4.46 岁 | GC-MS | ↑己二酸、棕榈酸<br>↓尿酸 | 氧化应激、线粒体能量供应 | 疾病严重程度 |

Accepted

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0325

| No. | 作者 | 样本量（n）、年龄 | 主要实验方法 | 关键标志物变化（ASD 组/对照组） | 关键通路 | 应用方向 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 9 | Liang et al. (2020) [44] | ASD=40，HC=40；训练均龄 ASD 6.50 岁、HC 6.28 岁；验证 ASD 6.60 岁、HC 7.08 岁 | UHPLC-QTOF-MS | ↑烟酰胺、D-新蝶呤、7,8-二氢新蝶呤、邻氨基苯甲酸 | 犬尿氨酸通路、免疫激活 | 诊断 |
| 10 | Ma et al. (2021) [28] | ASD=117，HC=119；均龄 ASD 10.12 岁、HC 9.90 岁 | $^1$H-NMR | ↑苯乙酰甘氨酸、甘氨酸<br>↓牛磺酸、N-甲基烟酰胺 | 肠道菌群-宿主共代谢、牛磺酸代谢 | 诊断 |
| 11 | Khan et al. (2022) [38] | ASD=65，TD=20；均龄 ASD 4.5 岁、TD 6.4 岁 | GC-MS | ↑高香草酸、己二酸、吲哚乙酸、辛二酸<br>↓3-羟基异戊酸 | 脂肪酸β-氧化、多巴胺代谢 | 诊断 |
| 12 | Sotelo-Orozco et al. (2023) [30] | ASD=17，Non-TD=11，TD=42；3-6-12 月龄 | $^1$H-NMR | ↑乙醇胺、次黄嘌呤<br>↓高香草酸、马尿酸 | 一碳代谢、神经递质前体 | 疾病严重程度预测 |
| 13 | Midya et al. (2023) [52] | ASD=231，TD=248；均龄 ASD 4.05 岁、TD 3.82 岁 | HPLC-MS/MS | 与环境化学混合物相关联 | 环境混合物毒性、神经发育干扰通路 | 疾病严重程度、预后与诊断 |
| 14 | Arora et al. (2024) [46] | ASD=38，Other=58；主分析 96 名双生子；均龄 ASD 14.21 岁、Other 15.76 岁 | UHPLC-MS | ↑苯丙酮酸、牛磺酸<br>↓肉碱、吲哚 | 遗传与环境代谢特征 | 诊断、分型 |
| 15 | Liu et al. (2024) [47] | ASD=52，TD=40；中位年龄 ASD 2.84 岁、TD 3.69 岁 | UHPLC/Q-TOF-MS | ↓前列腺素 E2 乙醇酰胺、苯丙氨酸 | 磷脂酰肌醇信号通路、肌醇磷酸代谢通路 | 诊断 |
| 16 | Shazman et al. (2025) [48] | ASD=32，HC=20；均龄 ASD 5.50 岁、HC 5.04 岁 | LC-MS | ↑5-HIAA、甘油酸<br>↓N-乙酰半胱氨酸、脯氨酸-甘氨酸 | 氧化应激、谷胱甘肽合成 | 诊断 |

注：HC: 健康对照；Non-TD: 非典型发育；Other: 其他对照；Sib: 同胞；TD: 典型发育；↑: 水平升高；↓: 水平降低。

Note: HC: healthy controls; Non-TD: non-typically developing controls; Other: other controls; Sib: siblings; TD: typically developing controls; ↑: increased level; ↓: decreased level.

## 2.2 ASD尿液代谢物相关病理生理机制研究

基于上述发现，许多研究进一步聚焦于这些关键代谢异常所对应的病理生理机制，围绕能量与线粒体功能障碍、氨基酸代谢与神经递质失衡、微生物-肠-脑轴调控以及氧化应激与解毒功能等核心议题展开了深入研究（**表2**）。

Accepted

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0325

### 2.2.1 能量代谢与线粒体功能障碍

线粒体作为细胞能量代谢的核心，其功能障碍在ASD相关研究中已被广泛报道[53]。尿液有机酸谱分析为评估机体能量代谢状态提供了有效途径。研究发现，ASD儿童尿液中琥珀酸、己二酸和辛二酸等多种二羧酸含量显著上升[54]，提示线粒体脂肪酸β氧化过程受损，导致能量合成不足及代谢中间产物堆积[55, 56]。三羧酸循环（tricarboxylic acid cycle，TCA）中间代谢物的异常也被视为线粒体功能紊乱的重要标志。尿液内琥珀酸、乌头酸等代谢物异常增高，反映出呼吸链功能受损[54,55]。在部分ASD儿童中，作为无氧代谢产物的乳酸，其尿液水平亦见升高[55]，进一步支持存在氧化磷酸化缺陷。而丙酮酸、苹果酸等糖酵解及TCA循环代谢物的广泛下调，以及辅酶Q10前体减少[55]，共同强化了线粒体功能障碍在ASD代谢异常中的核心地位。

线粒体电子传递链效率下降不仅导致活性氧过度生成与抗氧化物质耗竭[57]，还会影响氨基酸代谢稳态。支链氨基酸与芳香族氨基酸的分解转化高度依赖线粒体，其代谢受阻可诱发氨基酸代谢紊乱，并为神经递质失衡提供关键代谢基础[58,59]。此外，部分肠源性代谢物及微生物毒性产物亦可直接损伤线粒体[60]。这些证据共同表明，ASD个体存在从脂肪酸氧化、TCA循环到糖酵解等多层次能量生成通路紊乱[55, 61]，线粒体功能异常可通过干扰神经细胞的能量供应，参与ASD病理进程，也是各类上游致病因素共同作用形成的关键病理交汇点。

### 2.2.2 氨基酸代谢紊乱与神经递质失衡

代谢组学研究表明，ASD存在广泛的氨基酸代谢紊乱，进一步影响神经递质合成与代谢[62]。研究发现，ASD儿童尿液中缬氨酸、亮氨酸等支链氨基酸水平降低[39]，提示能量代谢异常。苯丙氨酸、酪氨酸等芳香族氨基酸水平异常[23, 40]，可影响多巴胺和血清素合成。同型半胱氨酸升高[54]，表明甲基化代谢通路紊乱。此外，甘氨酸、丝氨酸、苏氨酸、谷氨酰胺等的异常情况[25, 39]，共同指向ASD中广泛的氨基酸代谢失衡。

尤为重要的是，这些紊乱的氨基酸并非孤立存在，其异常构成神经递质系统功能失调的代谢基础。例如，色氨酸是5-羟色胺（5-hydroxytryptamine，5-HT）合成的唯一前体，其代谢紊乱尤为关键。研究报告ASD儿童色氨酸水

Accepted

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0325

平降低[63, 64]，可影响血清素合成。尽管其代谢会向犬尿氨酸（kynurenine，KYN）通路发生偏移[65]，但最新系统综述和元分析显示，ASD 患儿尿液中的犬尿氨酸水平并未升高，反而显著降低[66]，揭示了 ASD 色氨酸代谢的复杂性，还涉及其他分流途径或排泄异常。这种代谢网络的紊乱导致可用于合成血清素和褪黑素的色氨酸量相对改变，部分患儿表现出 5-HT 及其代谢物 5-羟吲哚乙酸（5-hydroxyindoleacetic acid，5-HIAA）水平升高[67, 68]，最终共同导致中枢 5-HT 功能失衡，影响情绪和社交行为。

苯丙氨酸和酪氨酸作为多巴胺前体，其代谢异常[23]影响多巴胺合成。ASD 尿中多巴胺代谢产物高香草酸（homovanillic acid，HVA）升高和香草扁桃酸（vanillylmandelic acid，VMA）降低[38, 43]，提示多巴胺能系统过度活跃，与刻板行为相关。谷氨酸代谢紊乱[23, 39]以及甘氨酸、丝氨酸异常[25]进一步表明 ASD 中存在兴奋/抑制失衡，影响 N-甲基-D-天冬氨酸（N-methyl-D-aspartic acid，NMDA）受体和γ-氨基丁酸（γ-aminobutyric acid，GABA）能信号。值得注意的是，这些氨基酸既是神经递质或其前体，也是能量代谢和抗氧化的重要参与者。其改变一方面与线粒体功能受损及能量代谢障碍相互强化[69]，另一方面又受到肠道菌群分解和转化以及解毒与氧化还原状态的共同调节[70]。

### 2.2.3 肠道菌群-代谢物轴的作用

ASD 的发病机制与微生物-肠-脑轴（Microbiota-Gut-Brain Axis, MGBA）功能紊乱密切相关[71-86]。代谢组学技术和微生物组学技术分别被用于分析尿液中微生物衍生代谢物的变化和评估肠道菌群的功能状态和结构组成。多组学整合分析揭示了菌群、代谢物与大脑之间的互作机制，为 ASD 的疾病分型与机制研究提供了有力支撑。研究发现，ASD 尿液代谢组发生显著改变，这些变化反映了肠道微生物代谢活动的异常及其与宿主互作的失调。

对甲酚及其衍生物是研究中最为一致和显著的微生物代谢标志物，如对甲酚硫酸盐（p-cresol sulfate，PCS）和对甲酚葡萄糖醛酸结合物（p-cresol glucuronide，PCG）。多项研究[75-77, 79, 80, 84, 87]报告 ASD 尿液中游离或结合型对甲酚水平显著升高。近期的一项系统综述与 meta 分析为这一发现提供了强有力的证据，证实 ASD 患儿尿液中对甲酚浓度显著高于健康对照，且研究间异质性低，结果稳健[88]；其在粪便样

Accepted

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0325

本中的变化并未达到统计学显著性，表明尿液相比粪便检测更具临床适用性。对甲酚的来源与肠道中梭菌属等微生物对酪氨酸的代谢异常有关。对甲酚不仅具有神经毒性，可抑制神经元迁移和突触形成，还通过抑制多巴胺β-羟化酶干扰儿茶酚胺代谢[73-75, 77, 89]。由于部分 ASD 个体存在硫酸化能力不足，导致其对甲酚硫酸盐的转化和排泄效率降低，进一步加剧了其在体内的累积和潜在毒性[75, 77, 89]。

微生物与宿主的共代谢在 ASD 中显著异常。梭菌属代谢产物 4-羟基苯丙酮酸（4-hydroxyphenylpyruvic acid，HPPA）在尿液中升高[74, 78]，苯乙酰谷氨酰胺（phenylacetylglutamine，PAGln）在某些模型中升高[86]。色氨酸微生物代谢物如吲哚乙酰谷氨酰胺（indoleacetylglutamine，IAG）[72]、3-甲基吲哚乙酸（3-methylindoleacetic acid，MIA）和 3-甲基吲哚丙酸盐（3-methylindolepropionate，MIP）[73]水平均发生异常改变，提示该代谢通路在生命早期即已受到干扰。马尿酸变化[23, 90]反映微生物对多酚的代谢异常。此外，肠道微生物解毒相关基因 *gshA*、*gshB*、*gloA* 丰度显著降低[82]，且与富马酸、2-羟基马尿酸等尿液有机酸代谢紊乱密切相关，表明肠道微生物解毒功能出现损伤。在合并焦虑、抑郁的 ASD 亚型中，己二酸、3-羟基戊二酸等线粒体相关代谢物水平上升[85]，提示肠道菌群与宿主能量代谢交互作用，这些变化与双歧杆菌、脱硫弧菌等肠道菌群结构失调密切相关[91]。

### 2.2.4 氧化应激与解毒功能受损

氧化应激是 ASD 的核心病理机制之一，表现为氧化产物积累与抗氧化系统耗竭之间的失衡[92, 93]。研究显示，ASD 患者尿液中多个氧化应激指标显著异常，为该机制提供了丰富的生物标志物证据。如有研究发现，脂质过氧化产物丙二醛（malondialdehyde，MDA）水平升高[94]，而重要的内源性抗氧化剂谷胱甘肽（glutathione，GSH）水平则降低[94, 95]。在 DNA 氧化损伤方面，8-羟基脱氧鸟苷（8-hydroxy-2'-deoxyguanosine，8-OHdG）作为关键标志物，也被多项研究纳入检测范围[96]。还有研究观察到 ASD 儿童尿液中总抗氧化能力（total antioxidant capacity，TAC）或总抗氧化容量（total antioxidant capacity，TAOC）显著降低[97, 98]。Yui 等人进一步发现，TAOC 的降低比氧化产物的升高具有更大的效应值，且与社会反应性受损程度关联更为密切[98]。

一氧化氮（nitric oxide，NO）代谢

Accepted

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0325

通路也被发现参与 ASD 的氧化应激过程。Fu 等研究显示，ASD 儿童尿液中亚硝酸盐（nitrite，$NO_2^-$）水平上升，硝酸盐（nitrate，$NO_3^-$）水平下降，$NO_2^-/NO_3^-$比值显著升高，提示机体存在一氧化氮代谢紊乱及其介导的氧化还原应激状态[99]。

### 2.2.5 其他代谢通路的异常

除上述代谢途径外，尿液代谢组学研究还揭示了其他系统层面的代谢紊乱，为理解该疾病的复杂病理生理机制提供了更全面的视角。

维生素代谢异常在尿液中表现明显，尤其是一碳代谢相关的 B 族维生素（如 B6、B12 和叶酸）功能不足，其功能性标志物同型半胱氨酸（homocysteine，Hcy）在 ASD 儿童尿液中显著升高[100, 101]。

多项研究还报道了 ASD 患儿尿液中神经递质代谢物的改变，包括皮质醇、类固醇、香草扁桃酸和 5-羟吲哚乙酸等异常，表明下丘脑-垂体-肾上腺（hypothalamic-pituitary-adrenal，HPA）轴功能紊乱[101]。嘌呤代谢相关甲基化标志物（如 O-甲基鸟苷、7-甲基鸟苷）也发生显著变化，反映核酸甲基化调控异常[102, 103]。新蝶呤（neopterin，NE）与生物蝶呤（biopterin，BIO）的比值（NE/BIO）在 ASD 患者中升高，提示 T 细胞介导的免疫炎症激活，该指标显示出良好的诊断区分能力[104]。尿酸、磷酸盐和铵离子等矿物质代谢物水平下降，表明存在氧化应激及酸碱稳态失调[105]。

综上所述，尿液代谢组学不仅系统揭示了 ASD 多系统代谢紊乱的病理基础，为其诊断与分型提供了多个潜在生物标志物[102-107]，也为针对代谢通路的机制研究和靶向干预策略开发指明了重要方向[101, 108]。

## 3. 尿液元素及离子组学研究

尿液元素与离子组学分析已成为研究 ASD 环境暴露与生物标志物的重要方向（**表 2**）。该领域采用电感耦合等离子体质谱（inductively coupled plasma mass spectrometry，ICP-MS）[109-124]、高效液相色谱-荧光检测（HPLC-fluorescence）[125-127]、原子吸收光谱法（atomic absorption spectrometry，AAS）[126, 128]等技术，系统评估了 ASD 尿液中有毒金属与必需元素的水平及其代谢通路变化。

多项研究报告显示 ASD 尿液中多种有毒金属水平升高，包括铅（Pb）[111, 112, 114, 115, 117, 120]、汞（Hg）[109, 111, 114, 117, 127]、镉（Cd）[111, 114, 120]、砷（As）[111,

Accepted

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0325

[114, 117]、铝（Al）[111, 114, 118, 123]、锡（Sn）[112, 115, 120]、铊（Tl）[112, 115, 122]等，提示环境重金属暴露是 ASD 的重要风险因素。然而，一项综合性的元分析[129]指出，在尿液中，仅砷（As）和 铝（Al）的水平在 ASD 群体中呈现显著升高，而尿铅（Pb）、镉（Cd）和汞（Hg）的水平与健康对照组相比无显著差异甚至更低[110, 113]。

这种看似矛盾的现象，揭示了 ASD 个体在金属代谢与解毒排泄方面存在根本性功能紊乱。其核心在于，ASD 个体中普遍存在的谷胱甘肽代谢异常与线粒体功能障碍[130]，导致重金属更易在脑等靶器官内蓄积，而经肾脏排出的效率降低，从而出现体内负荷升高而尿排泄量未同步增加的情况[93, 131-133]。与此同时，部分研究发现 ASD 患儿尿液中锌（Zn）[111]、硒（Se）[134]、镁（Mg）[111]、锰（Mn）[118, 123]、钙（Ca）[123]等水平降低，尤其是锌、硒的缺乏，会削弱依赖于这些元素的抗氧化防御系统（如谷胱甘肽过氧化物酶）及金属转运蛋白的活性，从而加剧重金属的蓄积和解毒障碍，加剧氧化应激[111, 118]。元素间的比例失衡，如 Cu/Zn 比值升高[126]，也被发现与神经炎症相关，进一步表明元素稳态失调的重要性[124, 126]。

蓄积的金属可通过干扰线粒体功能、诱发氧化应激及破坏神经递质平衡等途径，直接参与神经毒性过程[111, 112, 114, 115, 120, 123]。功能上，汞等重金属对血红素合成通路的抑制效应，在 ASD 儿童中表现为尿液中卟啉代谢产物的异常升高，且其水平与症状严重程度呈正相关[109, 125, 127]。

总之，尿液元素研究显示，ASD 人群存在重金属暴露异常、排泄紊乱及必需元素代谢失衡的综合特征[109, 111, 112, 114, 115, 118, 120, 123, 124, 126]，这些变化通过氧化应激[111, 118, 124, 135]、卟啉代谢紊乱[125, 127]、神经毒性[111, 112, 114, 115, 120]等通路参与 ASD 的病理生理过程。因此，单一尿液金属水平可能不足以准确评估 ASD 儿童的真实暴露与体内风险，需结合多元素谱分析及功能代谢指标进行综合评估。

**表 2 基于主要病理生理机制的 ASD 尿液生物标志物重点研究分类汇总**

**Table 2 Categorized summary of key research areas on ASD urinary biomarkers based on the principal pathophysiological mechanisms**

Accepted

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0325

| No. | 作者 | 样本量（n）、年龄 | 主要实验方法 | 关键标志物变化（ASD 组/对照组） | 关键通路 | 应用方向 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **能量代谢与线粒体功能障碍** | | | | | | |
| 1 | Kałużna-Czaplińska et al. (2011) [54] | ASD=20，HC=10；4–7 岁 | GC-MS | ↑琥珀酸、己二酸、辛二酸 | 三羧酸循环、脂肪酸氧化 | 干预与评估 |
| 2 | Bam et al. (2021) [61] | ASD=20，HC=13；6–12 岁 | GC-MS | ↑3-羟基-3-甲基戊二酸、乙基丙二酸 | 脂肪酸氧化、支链氨基酸代谢 | 疾病分型 |
| 3 | Sertoglu et al. (2023) [55] | ASD=42，HC=43；3–18 岁；均龄 ASD 6.9 岁、HC 7.5 岁 | GC-MS & LC-MS/MS | ↑琥珀酸、3-甲基戊烯二酸；↓丙酮酸、乳酸、苹果酸 | 线粒体功能障碍、三羧酸循环、糖酵解 | 早期辅助诊断 |
| 4 | Hussein et al. (2024) [56] | ASD=50，HC=50；3–9 岁；均龄 ASD 6.52 岁、HC 6.40 岁 | ELISA | ↑尿 GOT、尿 GPT、血清苹果酸、血清丙酮酸 | 线粒体酶活性异常、三羧酸循环障碍 | 早期辅助诊断 |
| **氨基酸代谢紊乱与神经递质失衡** | | | | | | |
| 1 | Mulder et al. (2010) [68] | ASD=19（正常/高血清素组 10/9）；均龄 15.3±4 岁 | HPLC | ↑5-HT、5-HIAA；↓6-硫酸褪黑素 | 色氨酸-血清素代谢、褪黑素合成 | 早期分型 |
| 2 | Kałużna-Czaplińska et al. (2010) [63] | ASD=33，HC=21；4–10 岁 | GC-MS | ↓色氨酸 | 5-羟色胺合成前体不足 | 早期诊断 |
| 3 | Olesova et al. (2020) [136] | ASD=61，HC=29；均龄 ASD 4.5±1.8 岁、HC 5.7±2.1 岁 | UHPLC-QqQ-MS | 仅在≥6 岁组：↑甲基胍、N-乙酰精氨酸、吲哚硫酸盐、吲哚-3-乙酸 | 氧化应激、精氨酸-NO 通路 | 早期诊断、分型 |
| 4 | Gątarek et al. (2022) [137] | ASD=129；3–18 岁 | GC-MS | ↑HVA、VMA | 儿茶酚胺代谢 | 早期干预监测 |
| 5 | Marcotulli et al. (2022) [138] | ASD=55（按 EEG 异常分组）；2–16 岁 | GC-MS | ↑3-羟基-3-甲基戊二酸 | 神经兴奋性调节、亮氨酸代谢 | 早期分型 |
| 6 | Anastasescu et al. (2024) [139] | ASD=45，HC=30；2–12 岁 | LC-MS/MS | ↑谷氨酰胺、羟脯氨酸、酪氨酸、天冬氨酸、色氨酸；↓丝氨酸 | 谷氨酸-GABA 平衡、兴奋性神经毒性 | 早期诊断、分型 |
| 7 | Osredkar et al. (2025) [87] | ASD=161，HC=71；ASD 2.5–17 岁，HC 2.4–16.7 岁 | LC-MS/MS | ↑PCS/TMAO、重症 PCS；↓IS/PCS、低龄/重症 IS、TMAO | 肠源性尿毒素 | 疾病严重程度评估 |
| **肠道菌群-宿主共代谢标志物** | | | | | | |

Accepted

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0325

| No. | 作者 | 样本量（n）、年龄 | 主要实验方法 | 关键标志物变化（ASD 组/对照组） | 关键通路 | 应用方向 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Shaw (2010) [74] | ASD=262，HC=60；2–13 岁；另含婴儿与成人参考 | GC-MS | ↑HPPA | 苯丙氨酸代谢 | 诊断、干预 |
| 2 | Persico et al. (2012) [76] | ASD=59，HC=59；低龄亚组 2–7 岁 | HPLC-UV | ↑硫酸对甲酚、葡萄糖醛酸对甲酚 | 肠道菌群-宿主 II 相解毒代谢 | 早期诊断、分型 |
| 3 | Gątarek et al. (2020) [83] | ASD=120；3–18 岁 | GC-MS | ↑苯甲酸、对羟基苯甲酸、对羟基苯乙酸 | 芳香族氨基酸的菌群发酵 | 早期分型、干预线索 |
| 4 | Daneberga et al. (2022) [84] | ASD=44；2–12 岁 | GC-MS、宏基因组 | 对甲酚相对量异常 | 肠道菌群代谢 | 早期菌群改变评估、分型 |
| 5 | Hong RP et al. (2022) [85] | ASD-AD=36，ASD 无 AD=25；均龄 3.86±2.22 岁/4.12±1.83 岁 | 宏基因组、GC-MS | ↑己二酸、3-羟基戊二酸 | 脂质代谢、外源物降解 | 早期共病分型 |
| 6 | Zhou Y et al. (2023) [86] | rCDI=11（年龄未列明）；小鼠 26 只（8 周龄） | LC-MS | ↑硫酸对甲酚、葡萄糖醛酸对甲酚、苯乙酰谷氨酰胺 | 酪氨酸代谢、次级胆汁酸代谢 | 敏感干预监测 |
| 7 | Osredkar et al. (2025) [87] | ASD=161，HC=71；ASD 2.5–17 岁，HC 2.4–16.7 岁 | LC-MS/MS | 总体差异有限；↑PCS ↓氧化三甲胺、硫酸吲哚酚 | 氧化应激与炎症、神经血管调节 | 早期分层、严重程度 |
| **氧化应激与解毒功能受损** | | | | | | |
| 1 | AL-Ayadhi et al. (2013) [95] | ASD=60；2–12 岁 | ELISA | ↑GSH、SOD（干预后升高） | 氧化还原代谢、解毒与抗氧化防御 | 干预 |
| 2 | Ranjbar et al. (2014) [97] | ASD=29，Sib=24；6–12 岁 | Spectrophotometry | ↑CAT ↓TAC、总巯基 | 氧化还原稳态失衡 | 诊断 |
| 3 | Yui et al. (2017) [98] | ASD=20，HC=11；ASD 6–22 岁，HC 5–21 岁 | ELISA | ↑己酰基赖氨酸 ↓TAOC | 脂质过氧化、氧化应激损伤 | 诊断、疾病严重程度 |

Accepted

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0325

| No. | 作者 | 样本量（n）、年龄 | 主要实验方法 | 关键标志物变化（ASD 组/对照组） | 关键通路 | 应用方向 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 4 | Osredkar et al. (2019) [96] | ASD=139，HC=47；ASD 2.1–18.1 岁，HC 2.5–20.8 岁 | ELISA | ↓ 8-OHdG | DNA 氧化损伤修复、排泄通路 | 诊断 |
| 5 | Fu et al. (2020) [99] | ASD=44，TD=30；ASD 2–7 岁，TD 3–7 岁 | Chemiluminescence | ↑ $NO_2^-$、$NO_2^-$/$NO_3^-$比值<br>↓ $NO_3^-$ | 一氧化氮代谢失衡、亚硝化应激 | 诊断 |
| 6 | Damodaran et al. (2021) [140] | ASD=45，HC=45；4–12 岁 | Chemical Analysis | ↑ 脂质过氧化物<br>↓ 酶性与非酶性抗氧化剂 | 氧化应激与抗氧化平衡失调 | 诊断、疾病严重程度 |
| 7 | Nasrallah et al. (2022) [94] | ASD=30，Sib=15，HC=15；1–13 岁 | Colorimetry | ↑ MDA、晚期氧化蛋白产物<br>↓ GSH | 脂质与蛋白质氧化损伤 | 疾病严重程度及预后 |
| **免疫炎症、核酸修饰及其他新兴标志物** | | | | | | |
| 1 | Lakshmi Priya et al. (2013) [100] | ASD=45，TD=45；4–12 岁 | ELISA | ↑ 皮质类固醇、VMA；尿游离皮质醇节律异常 | HPA 轴功能异常 | 疾病严重程度及预后 |
| 2 | Zimmerman et al. (2021) [108] | ASD=45；3–12 岁 | HPLC、qPCR | ↑ ATP 相关呼吸<br>↓ 炎症因子 | 抗氧化-抗炎协同通路、线粒体功能 | 干预 |
| 3 | Oge-Enver et al. (2023) [104] | ASD=212，HC=68；均龄 ASD 7.5±2.8 岁、HC 8.78±3.85 岁 | HPLC | ↑ 新蝶呤/肌酐比值、新蝶呤/生物蝶呤比值 | 蝶呤代谢、T 细胞介导的免疫激活 | 诊断 |
| 4 | Sarigul et al. (2023) [105] | ASD=26，TD=26；3–5 岁 | ATR-FTIR | ↓ 尿酸、磷酸盐、铵离子 | 矿物质代谢相关 | 诊断 |
| 5 | Osredkar et al. (2023) [103] | ASD=143，TD=68；中位年龄 ASD 9.5 岁、TD 8.3 岁 | LC-MS/MS | ↑ 7-甲基鸟苷、O-甲基鸟苷<br>↓ 1-甲基腺苷、8-OHdG | 核酸甲基化调控、嘌呤代谢 | 诊断、严重程度 |

Accepted

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0325

| No. | 作者 | 样本量（n）、年龄 | 主要实验方法 | 关键标志物变化（ASD 组/对照组） | 关键通路 | 应用方向 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 6 | Stein et al. (2023) [106] | ASD=66，ADHD=46，HC=37；均龄 ASD 10.11±3.41 岁、ADHD 10.53±3 岁、HC 8.78±2.96 岁 | LC-MS/MS | ↓葡糖醛酸化效率 | 环境毒素排泄受损 | 分型 |
| 7 | Neluwa-Liyanage et al. (2024) [107] | 综述；无原始样本，年龄不适用 | 文献综述 | ↑粪卟啉、前粪卟啉、五羧基卟啉等 | 卟啉代谢、重金属解毒、氧化应激 | 诊断、分型、干预靶点 |
| **金属元素与微量元素** | | | | | | |
| 1 | Blaurock-Busch et al. (2011)[111] | ASD=25，HC=25；3–9 岁 | ICP-MS | 尿液：↑Al、Ba、Ce、Hg、Pb；<br>头发：↓Mg、Zn 为辅助证据 | 重金属神经毒性、必需微量元素缺乏 | 诊断、分型 |
| 2 | Adams et al. (2013)[112] | ASD=55，TD=44；5–16 岁 | ICP-MS | ↑Pb、Tl、Sn、W | 重金属排泄异常、谷胱甘肽解毒能力 | 疾病严重程度及预后 |
| 3 | Metwally et al. (2015)[114] | ASD=55，HC=75；均龄 ASD 4.01±1.91 岁、HC 4.02±1.33 岁 | ICP-MS | ↑Hg、Pb、As、Al | 环境毒素暴露 | 疾病严重程度及预后 |
| 4 | Nabgha-E-Amen et al. (2020)[117] | ASD=90，HC=76；3–16 岁 | ICP-MS | ↑As、Hg、Pb | 环境暴露-基因交互、氧化应激 | 早期暴露风险识别 |
| 5 | Liu et al. (2022)[118] | ASD=70，TD=71；3–6 岁 | ICP-MS | ↑Co、Al<br>↓Mn、Hg | 金属暴露-排泄失衡、神经毒性 | 诊断 |
| 6 | Rafi'i et al. (2023)[121] | ASD=81，TD=74；3–6 岁 | ICP-MS | ↓Cd、Pb、As（对照组更高） | 重金属排泄障碍假说 | 疾病分型、干预 |

Accepted

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0325

| No. | 作者 | 样本量（n）、年龄 | 主要实验方法 | 关键标志物变化（ASD 组/对照组） | 关键通路 | 应用方向 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 7 | Mlinarič et al. (2024)[122] | ASD=107，高功能 ASD=38，HC=49；均龄 ASD 9.16±3.28 岁、高功能 ASD 12.02±3.19 岁、HC 9.14±3.98 岁 | ICP-MS | ↑V、Rb、Tl | 神经发育与脑结构调控 | 分型 |
| 8 | Kaur et al. (2025)[124] | ASD=42，TD=66；5–16 岁；均龄 ASD 9.62±2.79 岁、TD 10.48±1.07 岁 | ICP-MS | ↑Cu、Mn<br>↑Pb（非线性关系） | 金属离子稳态失衡、神经炎症 | 诊断 |

注：HC: 健康对照；TD: 典型发育；EEG: 脑电图；DA: 多巴胺；NE: 去甲肾上腺素；FMT: 粪菌移植；TMAO: 氧化三甲胺；Sib: 兄弟姐妹；HPA: 下丘脑-垂体-肾上腺；ICP-MS: 电感耦合等离子体质谱；↑: 水平升高；↓: 水平降低。

Note: HC: healthy controls; TD: typically developing controls; EEG: electroencephalography; DA: dopamine; NE: norepinephrine; FMT: fecal microbiota transplantation; TMAO: trimethylamine N-oxide; Sib: siblings; HPA: hypothalamic-pituitary-adrenal axis; ICP-MS: inductively coupled plasma mass spectrometry; ↑: increased level; ↓: decreased level.

## 4. ASD尿液诊断标志物的临床转化应用

### 4.1 尿液生物标志物揭示的ASD病理机制研究进展

近年来，ASD 尿液生物标志物研究已由早期单一分子鉴定逐渐转向对复杂病理生理网络的系统解析，呈现出明显的研究范式转变[141]。基于尿液多组学的整合证据表明，ASD 并非由单一通路驱动，而可能是能量代谢与线粒体功能障碍、氨基酸代谢紊乱及神经递质失衡、肠道菌群–代谢物轴异常、氧化应激与解毒功能受损以及元素稳态失衡等多种病理机制共同作用并相互影响的结果[66]。

如**图 1** 所示，在遗传易感性背景下，环境毒素暴露，如铅、汞、铝等重金属暴露[118]，以及肠道微生态失调[71]等因素，共同触发并持续加剧由氧化应激、线粒体功能障碍和神经免疫炎症构成的相互促进过程。氧化应激、线粒体功能障碍和神经免疫炎症之间相互促进，构成推动 ASD 相关病理过程持续发展的核心环节。该过程可进一步引发一系列下游改变，包括有毒金属蓄积和必需元素缺乏所致的生物学损害、以对甲酚等为代表的肠道菌群代谢异常[88]、影响神经递质如 5-羟色胺和 GABA 合成的氨基酸代谢紊乱，以及

Accepted

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0325

蛋白质、DNA 等分子的氧化损伤。需要指出的是，这些下游改变并非单向终末效应，而可进一步消耗机体抗氧化能力并持续促进炎症反应，从而加重上述核心病理过程，形成具有自我强化特征的病理网络。这一多层次、相互作用的机制框架已在近年的系统综述中得到梳理与强调[66]。

上述机制认识的深化，为解释 ASD 显著的临床异质性提供了重要的生物学依据，也提示相关研究正由行为表型描述逐步转向生物学分型。通过分析尿液标志物所反映的主要病理特征，有助于识别不同潜在亚型，并为开发无创诊断方法、制定个体化干预方案以及监测治疗效果提供理论依据。下文将从尿液蛋白、代谢产物及元素分析三个维度，进一步阐述其潜在转化路径。

### 4.2 基于尿液蛋白的ASD临床转化研究

在 ASD 临床转化研究中，尿液蛋白质组学相关探索目前主要围绕诊断标志物的开发与验证展开。基于蛋白质组学技术，多项研究从 ASD 患儿尿液中鉴定出大量差异表达蛋白，例如激肽原-1（kininogen-1，KNG-1）、甘露聚糖结合凝集素相关丝氨酸蛋白酶 2（mannose-binding lectin-associated serine protease 2，MASP-2）[5]、骨桥蛋白（osteopontin，OPN）、白细胞介素-17B（interleukin-17B，IL-17B）、血管细胞粘附分子 1（vascular cell adhesion molecule 1，VCAM1）等上调蛋白[10]，以及谷胱甘肽 S-转移酶 M3（glutathione S-transferase M3，GSTM3）、γ-谷氨酰转移酶 6（gamma-glutamyltransferase 6，GGT6）[10]、三磷酸腺苷合成酶α亚基 1（ATP synthase alpha subunit 1，ATP5A1）[8]等下调蛋白。这些蛋白广泛参与补体激活[5]、氧化应激[6, 7]免疫炎症、谷胱甘肽代谢及线粒体功能障碍等关键通路[8]，具有成为 ASD 尿液蛋白标志物的潜力。

在标志物验证方面，Meng 等人采用 DIA 策略对 3 至 7 岁儿童尿液样本进行分析，鉴定出 118 个差异表达蛋白，并通过随机分组验证表明其可靠性高[9]；Wang 等人则运用发现与验证的思路，首先通过非标记定量蛋白质组学筛选出 34 个候选蛋白，进而借助 PRM 技术在独立样本集中成功验证了 7 个核心标志物[8]。Anwar 等人的研究也发现 ASD 患儿尿液中氧化自由加合物排泄增加，且精氨酸与 CMA 的肾脏清除率下降，进一步支持尿液标志物指示氧化应激及氨基酸转运障碍的潜

Accepted

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0325

力[6]。整合多个生物标志物可以提高诊断的效力，Meng 等人研究中提出的尿液蛋白组合，在机器学习算法的辅助下显示出较高的灵敏性、特异性与鉴别准确率[9]。在疾病分型方面，Liu 等人的整合组学研究提出了基于神经炎症水平的 ASD 亚型分类策略，为实现更精细的临床分型提供了新思路[10]。

### 4.3 基于尿液代谢物的ASD临床转化研究

尿液代谢物研究为 ASD 的临床转化提供了丰富的生物标志物资源。本部分将从诊断标志物识别、疾病亚型划分、严重程度评估及个性化干预指导四个方面，阐述其在 ASD 精准医疗中的转化路径与应用前景。

#### 4.3.1 诊断生物标志物

一系列重复出现且涉及重要病理生理过程的尿液代谢物被视为具有潜力的诊断标志物。在肠道菌群与宿主共代谢产物中，对甲酚及其硫酸酯/葡萄糖醛酸结合物在多个独立研究中一致上调[75-77]，是极具潜力的候选标志物；3-(3-羟基苯基)-3-羟基丙酸（3-(3-hydroxyphenyl)-3-hydroxypropionic acid，HPHPA）水平升高[42, 74]，硫酸吲哚酚水平升高[40]。在能量代谢相关代谢物中，琥珀酸多次被报道在尿液中积累[25, 31]，己二酸、辛二酸等脂肪酸氧化中间产物的水平升高[31, 37]。在氨基酸代谢相关代谢物中，ASD 个体内马尿酸水平多呈下降趋势[23, 90]，犬尿喹啉酸、5 - 羟基吲哚乙酸等色氨酸代谢物含量亦存在明显异常波动[40, 142]。在氧化应激标志物中，8-OHdG 水平升高[96]，MDA 水平升高[94]。在嘌呤/嘧啶代谢物中，尿酸、次黄嘌呤水平异常[102]，多种甲基化核苷（如 7-甲基鸟苷）水平异常[103]。

#### 4.3.2 疾病亚型的划分

ASD 在临床上表现出极大的异质性，涉及从核心症状到多种共病的广泛表型。近年来，尿液代谢组学研究通过揭示其内在的生物学特征，为超越行为表型进行客观分型提供了新途径，这对于理解疾病机制和实现个体化治疗具有重要意义。

首先，基于核心代谢通路的生物亚型划分已取得显著进展。ASD 至少存在三种核心代谢亚型：菌群失调型、高氧化应激型及线粒体功能障碍型[40, 44, 82]。菌群失调型以尿液中对甲酚、硫酸对甲酚及 IAG 的显著升高为特征，反映了梭菌属、双歧杆菌属等特定肠道微生物的芳香氨基酸代谢异常[75, 76, 79]。

Accepted

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0325

此亚型患者常伴有慢性便秘等胃肠道症状，且对靶向肠道菌群的干预响应更佳。相反，高氧化应激型则以尿液中MDA升高、TAC降低及8-OHdG等氧化损伤标志物的变化为特征[94, 97]，其深层机制往往伴随一碳代谢和转硫化通路异常[31]，提示其病理核心为氧化还原系统失衡，此亚型患者可能对抗氧化治疗更为敏感。

线粒体功能障碍型在尿液代谢物中拥有明确的特征[31, 56]。该亚型以尿液中乳酸、琥珀酸、己二酸、辛二酸等TCA循环中间物和脂肪酸氧化衍生物的异常波动以及细胞应激标志物（如谷草转氨酶（glutamic-oxaloacetic transaminase，GOT）、谷丙转氨酶（glutamic-pyruvic transaminase，GPT））的升高为标志[55, 61]，提示能量代谢缺陷和线粒体功能异常。伴有语言倒退等特定临床表型的患者，其尿液代谢谱常显示能量代谢物的显著紊乱[55]。

其次，尿液代谢物与特定临床表型及共病紧密关联。研究表明，ASD共病注意力缺陷的亚型在尿液代谢谱上也有体现，其特征是己二酸、3-羟基戊二酸等脂质代谢中间产物的上调，并伴有特定肠道菌群构成[85]。神经递质紊乱构成了另一重要维度，睡眠障碍共病可能与尿液中褪黑素、GABA的减少及犬尿氨酸通路代谢物的增加有关[27, 40]，而基于血清素水平的亚型分化也具有重要价值[68]。

最后，人口学因素如年龄、性别也可影响到尿液代谢标志物的表达。研究发现，对甲酚的升高在小于8岁的低龄ASD儿童中更为显著[75, 88]，而甲基胍等神经递质代谢物的差异仅在6岁及以上的学龄期儿童中显现[136]。尽管ASD主要影响男性，但部分研究显示女性ASD患者的尿液硫酸对甲酚浓度高于男性患者[42]，提示生物学性别可能调控ASD的病理过程。

这些研究揭示了ASD的内在生物学亚型，将其异质性与深层分子机制联系起来。基于尿液生物标志物的分型与外在表型紧密关联，为ASD的个性化治疗提供重要依据。

### 4.3.3 评估严重程度与预测预后

ASD临床表型的异质性还体现在其严重程度存在差异，这种异质性与远期结局的差异性密切相关，通过代谢标志物进行分层，对描绘临床轨迹和制定个体化干预策略意义重大。

目前，对甲酚及其硫酸盐是研究最为充分的与ASD严重程度相关的尿液标志物。多项研究证实，其水平与孤独症诊断观察量表（Autism Diagnostic

Accepted

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0325

Observation Schedule，ADOS）社交评分呈正相关，且在伴有语言障碍的亚型中显著升高[75-77]。另外，肠道梭菌属代谢产物 HPPA 的尿液水平与异常行为量表（Abnormal Behavior Checklist，ABC）评分呈正相关[143]。氧化应激标志物如 8-OHdG 和 MDA 也被发现与 ASD 症状严重度显著相关[94, 96]。同时，尿液中的多巴胺和去甲肾上腺素代谢产物（HVA、VMA）与刻板行为严重程度相关[137]，而 TCA 循环中间产物（琥珀酸、己二酸）的浓度升高则与认知功能障碍显著相关[144]。

在预后预测方面，尿液代谢物展现出巨大潜力。例如，尿液 Hcy 水平在干预后的下降与症状改善相关[54]，而糖胺聚糖等代谢物的持续高水平可预测认知改善缓慢[107]，精氨酸与脯氨酸代谢通路的紊乱也与线粒体功能障碍和神经发育结局相关[46, 51]。

#### 4.3.4 指导个性化干预与治疗监测

尿液生物标志物在 ASD 的精准医疗中扮演着关键角色，为个体化干预策略的制定和疗效评估提供了重要依据。通过对特定尿液代谢物的动态监测，能够识别 ASD 患者不同的病理生理亚型，并据此实施针对性干预。

在指导干预策略制定方面，主要可分为以下几个方向。首先是营养补充与代谢调节，研究表明针对尿液中间型半胱氨酸水平升高的患者，补充维生素 B12、叶酸和镁剂可有效改善甲基化代谢通路，显著降低该指标水平达 30-50%[54]。其次是微生物组调节，对于对甲酚等微生物-肠-脑轴标志物异常，采用万古霉素短期干预或粪菌移植（fecal microbiota transplantation，FMT）治疗可有效调节肠道菌群平衡[78, 142]。针对氧化应激标志物如 8-OHdG 和 MDA 的异常升高，骆驼奶或萝卜硫素等抗氧化治疗能显著改善氧化还原状态[95, 108, 145]。

在客观评估干预效果方面，尿液生物标志物展现出独特优势。这些代谢物指标的变化往往先于临床症状的改善，为实时评估干预效果和调整治疗方案提供了可靠依据。例如，维生素干预后同型半胱氨酸水平的下降、微生物调节后对甲酚水平的降低以及抗氧化治疗后氧化应激标志物的改善，均可作为疗效评估的客观指标。尿液 5-HIAA 水平的变化可作为预测 ASD 儿童对粪菌移植响应情况的生物标志物[142]。

因此，基于生物标志物的动态监测体系，有力推动了 ASD 治疗模式向精准化、个体化方向的转变，使临床干预

Accepted

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0325

更加有的放矢，显著提升了治疗效果评估的客观性和准确性。

### 4.4 基于尿液元素分析的ASD临床转化研究

ASD 尿液元素及其相关代谢标志物的研究在诊断、分型、严重程度评估及干预指导方面取得了系统性进展。在诊断方面，尽管单一尿液有毒金属元素的结论存在异质性[129]，但铅、汞、砷、铝等多元素谱的组合分析以及功能性代谢指标展现出更高的价值[111, 112, 125]。基于尿液元素谱构建的机器学习模型对 ASD 分类显示出高准确度[118]，凸显了其应用潜力。必需元素如硫、钼、锌的缺乏也为 ASD 诊断提供了补充视角[116, 123]。在疾病分型与严重程度评估中，Cu/Zn 比值[126]等特定元素的变化与不同亚型或行为症状严重性存在关联。在干预指导方面，尿液元素检测为靶向治疗提供了依据[115, 128]。例如，螯合疗法可通过尿液促进重金属排泄[109]，而微量元素如钼的缺乏或氧化应激相关代谢物改变可为营养或抗氧化干预提供精准方向[116, 135]。

综上所述，ASD 尿液生物标志物的研究不仅深入揭示了疾病相关的病理机制，也正逐步推动 ASD 临床管理向无创诊断、精准分型及个体化干预的新阶段迈进，展现出广阔的转化应用前景。

## 5. ASD 尿液诊断标志物研究面临的挑战

### 5.1 研究局限性与临床转化挑战

当前 ASD 尿液标志物研究仍面临诸多现实挑战[141]。早期筛查与尽早干预可有效改善孤独症患儿预后，1～2 岁是干预黄金窗口期，此阶段患儿异常行为尚不典型，神经系统可塑性强，干预效果更佳[146]。但临床中多数患儿直至 2～4 岁甚至学龄前方能确诊[147]，根源在于缺乏特异性生物标志物，难以实现早期诊断。现有相关研究不仅存在样本量偏小、人群代表性不足等问题，且研究对象年龄跨度较大，对 1～2 岁低龄婴幼儿关注不足（**表 1**、**表 2**）。在技术层面，代谢组与蛋白组等组学分析方法仍面临灵敏度不足、标准化流程缺失以及结果可比性低等问题。饮食结构、药物使用和共患疾病等混杂因素会显著影响尿液标志物的表达水平与稳定性，增加结果解读的复杂性。现有标志物多停留在发现阶段，尚缺乏在真实就诊人群中开展的大规模、多中心、前瞻性队列及诊断试验的系统验证，其诊断敏感性、特异性、增量价值与成本效益仍不明确，目前

Accepted

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0325

尚不足以支持其用于常规临床筛查与推广。

### 5.2 未来研究方向与临床转化路径

未来需在夯实方法学基础的同时，明确尿液生物标志物的临床定位并构建可落地的转化路径。后续研究应优先聚焦 1～2 岁婴幼儿高危群体，扩大样本规模，开展多中心、长期随访的前瞻性队列及真实世界研究，覆盖不同年龄、性别及合并疾病状态，依托独立外部队列完成验证，挖掘其在临床行为症状出现前的早期预警作用。同时，亟需建立统一的样本采集、前处理及储存规范，围绕有潜力的候选指标开发可重复、可量化的靶向检测方法，并搭建跨实验室质量控制与数据比对体系，为后续临床推广奠定技术基础。

在此基础上，整合代谢组、蛋白组、基因组及宏基因组等多组学数据，借助人工智能与机器学习构建多指标联合预测模型，并在高危儿童早期筛查、诊断辅助、客观分型及干预疗效监测等明确场景中开展规范化的诊断试验，系统评估其临床可行性与增量价值。通过纵向随访解析标志物随发育及干预过程的动态变化，并将其与氧化应激、线粒体功能障碍、肠道菌群与代谢物等核心机制相衔接，有望推动尿液生物标志物由基础研究迈向早期风险预警、精准分型及个体化干预的临床转化与广泛应用。

## 6. 结论

尿液生物标志物研究为解析 ASD 的病理机制及实现无创早期诊断提供了有价值的新途径。现有研究已在蛋白质组、代谢组及元素分析等多个维度取得进展，初步表明 ASD 患儿存在能量代谢与线粒体功能障碍、氨基酸代谢紊乱、氧化应激、金属元素失衡以及微生物-肠-脑轴调控异常等重要生物学特征。这些异常相互关联，共同构成了 ASD 复杂的生理网络，为疾病机制理解、亚型分型及靶向干预策略的开发提供了潜在依据。

尽管目前研究显示出良好的科学价值和转化潜力，尤其是代谢组学领域成果较为丰富，但整体仍处于探索阶段。要实现从基础研究向临床应用的跨越，仍需通过大规模、多中心协作和先进计算模型整合多组学数据，系统构建和验证尿液标志物组合。随着标准化检测技术的建立和人工智能分析方法的引入，尿液标志物有望成为 ASD 精准早期筛查、分层诊疗及动态监测中的重要工具，最终推动 ASD 诊疗向个体化和预防性医疗模式发展。

Accepted

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0325

## 参考文献


1 Maenner M J, Warren Z, Williams A R, 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. MMWR Surveill Summ, 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. Neurosci Bull, 2020, 36(9): 961-971.

3 Zhuang H, Liang Z, Ma G, et al. Autism spectrum disorder: pathogenesis, biomarker, and intervention therapy. MedComm (2020), 2024, 5(3): e497.

4 Shen L, Liu X, Zhang H, et al. Biomarkers in autism spectrum disorders: Current progress. Clin Chim Acta, 2020, 502: 41-54.

5 Suganya V, Geetha A, Sujatha S. Urine proteome analysis to evaluate protein biomarkers in children with autism. Clin Chim Acta, 2015, 450: 210-219.

6 Anwar A, Abruzzo P M, Pasha S, et al. Advanced glycation endproducts, dityrosine and arginine transporter dysfunction in autism - a source of biomarkers for clinical diagnosis. Mol Autism, 2018, 9: 3.

7 Yenkoyan K, Harutyunyan H, Harutyunyan A. A certain role of SOD/CAT imbalance in pathogenesis of autism spectrum disorders. Free Radic Biol Med, 2018, 123: 85-95.

8 Wang Y, Zhang J, Song W, et al. A proteomic analysis of urine biomarkers in autism spectrum disorder. J Proteomics, 2021, 242: 104259.

9 Meng W, Huan Y, Gao Y. Urinary proteome profiling for children with autism using data-independent acquisition proteomics. Transl Pediatr, 2021, 10(7): 1765-1778.

10 Liu W, Li L, Xia X, et al. Integration of Urine Proteomic and Metabolomic Profiling Reveals Novel Insights Into Neuroinflammation in Autism Spectrum Disorder. Front Psychiatry, 2022, 13: 780747.

11 Shen L, Zhao Y, Zhang H, et al. Advances in Biomarker Studies in Autism Spectrum Disorders. Adv Exp Med Biol, 2019, 1118: 207-233.

12 Adachi J, Kumar C, Zhang Y, et al. The human urinary proteome contains more than 1500 proteins, including a large proportion of membrane proteins. Genome Biol, 2006, 7(9): R80.

13 Pisitkun T, Johnstone R, Knepper M A. Discovery of urinary biomarkers. Mol Cell Proteomics, 2006, 5(10): 1760-1771.

14 Gillet L C, Navarro P, Tate S, et al. Targeted data extraction of the MS/MS spectra generated by data-independent acquisition: a new concept for consistent and accurate proteome analysis. Mol Cell Proteomics, 2012, 11(6): O111.016717.

15 Aebersold R, Mann M. Mass-spectrometric exploration of proteome structure and function. Nature, 2016, 537(7620): 347-355.

16 Peterson A C, Russell J D, Bailey D J, et al. Parallel reaction monitoring for high resolution and high mass accuracy quantitative, targeted proteomics. Mol Cell Proteomics, 2012, 11(11): 1475-1488.

17 Mischak H, Allmaier G, Apweiler R, et al. Recommendations for biomarker identification and qualification in clinical proteomics. Sci Transl Med, 2010, 2(46): 46ps42.

18 Rossignol D A, Frye R E. Mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. Mol Psychiatry, 2012, 17(3): 290-314.

19 Onore C, Careaga M, Ashwood P. The role of immune dysfunction in the pathophysiology of autism. Brain Behav Immun, 2012, 26(3): 383-392.

20 Frustaci A, Neri M, Cesario A, et al. Oxidative stress-related biomarkers in autism: systematic review and


Accepted

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0325

meta-analyses. Free Radic Biol Med, 2012, 52(10): 2128-2141.

21 Hsiao E Y, McBride S W, Hsien S, et al. Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. Cell, 2013, 155(7): 1451-1463.

22 Tyanova S, Temu T, Sinitcyn P, et al. The Perseus computational platform for comprehensive analysis of (prote)omics data. Nat Methods, 2016, 13(9): 731-740.

23 Yap I K, Angley M, Veselkov K A, et al. Urinary metabolic phenotyping differentiates children with autism from their unaffected siblings and age-matched controls. J Proteome Res, 2010, 9(6): 2996-3004.

24 Mavel S, Nadal-Desbarats L, Blasco H, et al. 1H-13C NMR-based urine metabolic profiling in autism spectrum disorders. Talanta, 2013, 114: 95-102.

25 Nadal-Desbarats L, Aïdoud N, Emond P, et al. Combined 1H-NMR and 1H-13C HSQC-NMR to improve urinary screening in autism spectrum disorders. Analyst, 2014, 139(13): 3460-3468.

26 Lussu M, Noto A, Masili A, et al. The urinary (1) H-NMR metabolomics profile of an italian autistic children population and their unaffected siblings. Autism Res, 2017, 10(6): 1058-1066.

27 Liang Y, Xiao Z, Ke X, et al. Urinary Metabonomic Profiling Discriminates Between Children with Autism and Their Healthy Siblings. Med Sci Monit, 2020, 26: e926634.

28 Ma Y, Zhou H, Li C, et al. Differential Metabolites in Chinese Autistic Children: A Multi-Center Study Based on Urinary (1)H-NMR Metabolomics Analysis. Front Psychiatry, 2021, 12: 624767.

29 Piras C, Mussap M, Noto A, et al. Alterations of the Intestinal Permeability are Reflected by Changes in the Urine Metabolome of Young Autistic Children: Preliminary Results. Metabolites, 2022, 12(2).

30 Sotelo-Orozco J, Schmidt R J, Slupsky C M, et al. Investigating the Urinary Metabolome in the First Year of Life and Its Association with Later Diagnosis of Autism Spectrum Disorder or Non-Typical Neurodevelopment in the MARBLES Study. Int J Mol Sci, 2023, 24(11).

31 Kałużna-Czaplińska J. Noninvasive urinary organic acids test to assess biochemical and nutritional individuality in autistic children. Clin Biochem, 2011, 44(8-9): 686-691.

32 Emond P, Mavel S, Aïdoud N, et al. GC-MS-based urine metabolic profiling of autism spectrum disorders. Anal Bioanal Chem, 2013, 405(15): 5291-5300.

33 Cozzolino R, De Magistris L, Saggese P, et al. Use of solid-phase microextraction coupled to gas chromatography-mass spectrometry for determination of urinary volatile organic compounds in autistic children compared with healthy controls. Anal Bioanal Chem, 2014, 406(19): 4649-4662.

34 Kałużna-Czaplińska J, Żurawicz E, Struck W, et al. Identification of organic acids as potential biomarkers in the urine of autistic children using gas chromatography/mass spectrometry. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2014, 966: 70-76.

35 Noto A, Fanos V, Barberini L, et al. The urinary metabolomics profile of an Italian autistic children population and their unaffected siblings. J Matern Fetal Neonatal Med, 2014, 27 Suppl 2: 46-52.

36 Chen Q, Qiao Y, Xu X J, et al. Urine Organic Acids as Potential Biomarkers for Autism-Spectrum Disorder in Chinese Children. Front Cell Neurosci, 2019, 13: 150.

37 Mussap M, Siracusano M, Noto A, et al. The Urine Metabolome of Young Autistic Children Correlates with Their Clinical Profile Severity. Metabolites, 2020, 10(11).

38 Khan Z U N, Chand P, Majid H, et al. Urinary metabolomics using gas chromatography-mass spectrometry: potential biomarkers for autism spectrum disorder. BMC Neurol, 2022, 22(1): 101.

39 Ming X, Stein T P, Barnes V, et al. Metabolic perturbance in autism spectrum disorders: a metabolomics study. J Proteome Res, 2012, 11(12): 5856-5862.

40 Gevi F, Zolla L, Gabriele S, et al. Urinary metabolomics of young Italian autistic children supports abnormal tryptophan and purine metabolism. Mol Autism, 2016, 7: 47.

Accepted

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0325

41 Bent S, Lawton B, Warren T, et al. Identification of urinary metabolites that correlate with clinical improvements in children with autism treated with sulforaphane from broccoli. Mol Autism, 2018, 9: 35.
42 Xiong X, Liu D, He W, et al. Identification of gender-related metabolic disturbances in autism spectrum disorders using urinary metabolomics. Int J Biochem Cell Biol, 2019, 115: 105594.
43 Gevi F, Belardo A, Zolla L. A metabolomics approach to investigate urine levels of neurotransmitters and related metabolites in autistic children. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2020, 1866(10): 165859.
44 Liang Y, Ke X, Xiao Z, et al. Untargeted Metabolomic Profiling Using UHPLC-QTOF/MS Reveals Metabolic Alterations Associated with Autism. Biomed Res Int, 2020, 2020: 6105608.
45 Xu X J, Cai X E, Meng F C, et al. Comparison of the Metabolic Profiles in the Plasma and Urine Samples Between Autistic and Typically Developing Boys: A Preliminary Study. Front Psychiatry, 2021, 12: 657105.
46 Arora A, Mastropasqua F, Bölte S, et al. Urine metabolomic profiles of autism and autistic traits-A twin study. PLoS One, 2024, 19(9): e0308224.
47 Liu X, Sun X, Guo C, et al. Untargeted urine metabolomics and machine learning provide potential metabolic signatures in children with autism spectrum disorder. Front Psychiatry, 2024, 15: 1261617.
48 Shazman S, Carmel J, Itkin M, et al. Urine Metabolomic Profiling and Machine Learning in Autism Spectrum Disorder Diagnosis: Toward Precision Treatment. Metabolites, 2025, 15(5).
49 Timperio A M, Gevi F, Cucinotta F, et al. Urinary Untargeted Metabolic Profile Differentiates Children with Autism from Their Unaffected Siblings. Metabolites, 2022, 12(9).
50 Li C, Shen K, Ning Y, et al. Improved sample preparation using packed-fiber solid phase extraction in the determination of urinary P-cresol. Nanoscience and Nanotechnology Letters, 2018, 10(10): 1469-1475.
51 Diémé B, Mavel S, Blasco H, et al. Metabolomics Study of Urine in Autism Spectrum Disorders Using a Multiplatform Analytical Methodology. J Proteome Res, 2015, 14(12): 5273-5282.
52 Midya V, Alcala C S, Rechtman E, et al. Machine Learning Assisted Discovery of Interactions between Pesticides, Phthalates, Phenols, and Trace Elements in Child Neurodevelopment. Environ Sci Technol, 2023, 57(46): 18139-18150.
53 Frye R E, Rincon N, McCarty P J, et al. Biomarkers of mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis. Neurobiol Dis, 2024, 197: 106520.
54 Kałużna-Czaplińska J, Socha E, Rynkowski J. B vitamin supplementation reduces excretion of urinary dicarboxylic acids in autistic children. Nutr Res, 2011, 31(7): 497-502.
55 Sertoglu E, Balik A R, Duman U G, et al. Preliminary evaluation of potential urinary organic acid biomarkers with mass spectrometry in children with autism spectrum disorder. Research in Autism Spectrum Disorders, 2023, 106: 102198.
56 Hussein Z, Alzamily A. MITOCHONDRIAL VITIATION CONGRUENTLY APTLY WITH AUTISM SPECTRUM DISORDER. Georgian Med News, 2024, (349): 154-160.
57 Khaliulin I, Hamoudi W, Amal H. The multifaceted role of mitochondria in autism spectrum disorder. Mol Psychiatry, 2025, 30(2): 629-650.
58 Gao Q, Bi D, Li B, et al. The Association Between Branched-Chain Amino Acid Concentrations and the Risk of Autism Spectrum Disorder in Preschool-Aged Children. Mol Neurobiol, 2024, 61(8): 6031-6044.
59 Ferraro S, Saielli L, Biganzoli D, et al. Amino Acid Patterns in Children with Autistic Spectrum Disorder: A Preliminary Biochemical Evaluation. Nutrients, 2025, 17(2).
60 Gupta P, Dutta S, Dutta K, et al. Interconnection between gut microbial metabolites and mitochondrial ROS production: implications for cellular health. Mol Cell Biochem, 2025.
61 Bam S, Buchanan E, Mahony C, et al. DNA methylation of PGC-1α is associated with elevated mtDNA

Accepted

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0325

copy number and altered urinary metabolites in autism spectrum disorder. Frontiers in cell and developmental biology, 2021, 9: 696428.

62 Al-Beltagi M, Saeed N K, Bediwy A S, et al. Metabolomic changes in children with autism. World J Clin Pediatr, 2024, 13(2): 92737.

63 Kałuzna-Czaplinska J, Michalska M, Rynkowski J. Determination of tryptophan in urine of autistic and healthy children by gas chromatography/mass spectrometry. Med Sci Monit, 2010, 16(10): Cr488-492.

64 Li C, Shen K, Chu L, et al. Decreased levels of urinary free amino acids in children with autism spectrum disorder. J Clin Neurosci, 2018, 54: 45-49.

65 Yildirim V, Simsek S, Cetin I, et al. Kynurenine, Kynurenic Acid, Quinolinic Acid and Interleukin-6 Levels in the Serum of Patients with Autism Spectrum Disorder. Medicina (Kaunas), 2023, 59(11).

66 Almulla A F, Thipakorn Y, Tunvirachaisakul C, et al. The tryptophan catabolite or kynurenine pathway in autism spectrum disorder; a systematic review and meta-analysis. Autism Res, 2023, 16(12): 2302-2315.

67 Minderaa R B, Anderson G M, Volkmar F R, et al. Urinary 5-hydroxyindoleacetic acid and whole blood serotonin and tryptophan in autistic and normal subjects. Biol Psychiatry, 1987, 22(8): 933-940.

68 Mulder E J, Anderson G M, Kemperman R F, et al. Urinary excretion of 5-hydroxyindoleacetic acid, serotonin and 6-sulphatoxymelatonin in normoserotonemic and hyperserotonemic autistic individuals. Neuropsychobiology, 2010, 61(1): 27-32.

69 Li Q, Hoppe T. Role of amino acid metabolism in mitochondrial homeostasis. Front Cell Dev Biol, 2023, 11: 1127618.

70 Qu S, Yu Z, Zhou Y, et al. Gut microbiota modulates neurotransmitter and gut-brain signaling. Microbiol Res, 2024, 287: 127858.

71 Srikantha P, Mohajeri M H. The Possible Role of the Microbiota-Gut-Brain-Axis in Autism Spectrum Disorder. Int J Mol Sci, 2019, 20(9).

72 Bull G, Shattock P, Whiteley P, et al. Indolyl-3-acryloylglycine (IAG) is a putative diagnostic urinary marker for autism spectrum disorders. Med Sci Monit, 2003, 9(10): Cr422-425.

73 Pavlova T, Vidova V, Bienertova-Vasku J, et al. Urinary intermediates of tryptophan as indicators of the gut microbial metabolism. Anal Chim Acta, 2017, 987: 72-80.

74 Shaw W. Increased urinary excretion of a 3-(3-hydroxyphenyl)-3-hydroxypropionic acid (HPHPA), an abnormal phenylalanine metabolite of Clostridia spp. in the gastrointestinal tract, in urine samples from patients with autism and schizophrenia. Nutr Neurosci, 2010, 13(3): 135-143.

75 Altieri L, Neri C, Sacco R, et al. Urinary p-cresol is elevated in small children with severe autism spectrum disorder. Biomarkers, 2011, 16(3): 252-260.

76 Persico A M, Napolioni V. Urinary p-cresol in autism spectrum disorder. Neurotoxicol Teratol, 2013, 36: 82-90.

77 Gabriele S, Sacco R, Cerullo S, et al. Urinary p-cresol is elevated in young French children with autism spectrum disorder: a replication study. Biomarkers, 2014, 19(6): 463-470.

78 Xiong X, Liu D, Wang Y, et al. Urinary 3-(3-Hydroxyphenyl)-3-hydroxypropionic Acid, 3-Hydroxyphenylacetic Acid, and 3-Hydroxyhippuric Acid Are Elevated in Children with Autism Spectrum Disorders. Biomed Res Int, 2016, 2016: 9485412.

79 Gabriele S, Sacco R, Altieri L, et al. Slow intestinal transit contributes to elevate urinary p-cresol level in Italian autistic children. Autism Res, 2016, 9(7): 752-759.

80 Tevzadze G, Shanshiashvilli L, Mikeladze D. Children with epilepsy and autistic spectrum disorders show similarly high levels of urinary p-cresol. J Biol Phys Chem, 2017, 17: 77-80.

81 Vissoker R E, Berger D, Latzer Y, et al. Food selectivity, gastrointestinal symptoms and urine organic acids

Accepted

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0325

in autism spectrum disorder: A pilot study. Current Nutrition & Food Science, 2018, 14(2): 171-179.

82 Zhang M, Chu Y, Meng Q, et al. A quasi-paired cohort strategy reveals the impaired detoxifying function of microbes in the gut of autistic children. Sci Adv, 2020, 6(43).

83 Gatarek P, Jozwik-Pruska J, Bjorklund G, et al. Urinary carboxylic acids (UCAs) in subjects with autism spectrum disorder and their association with bacterial overgrowth. REVIEWS IN ANALYTICAL CHEMISTRY, 2020, 39(1): 78-87.

84 Daneberga Z, Nakazawa-Miklasevica M, Berga-Svitina E, et al. Urinary organic acids spectra in children with altered gut microbiota composition and autistic spectrum disorder. Nord J Psychiatry, 2022, 76(7): 523-529.

85 Hong R P, Hou Y Y, Xu X J, et al. The Difference of Gut Microbiota and Their Correlations With Urinary Organic Acids Between Autistic Children With and Without Atopic Dermatitis. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12: 886196.

86 Zhou Y, Bi Z, Hamilton M J, et al. p-Cresol Sulfate Is a Sensitive Urinary Marker of Fecal Microbiota Transplantation and Antibiotics Treatments in Human Patients and Mouse Models. Int J Mol Sci, 2023, 24(19).

87 Osredkar J, Fabjan T, Godnov U, et al. Systemic Uremic Toxin Burden in Autism Spectrum Disorder: A Stratified Urinary Metabolite Analysis. Int J Mol Sci, 2025, 26(15).

88 Serrano-Tomás M I, Contreras-Romero P, Parellada M, et al. Recognition of the microbial metabolite p-cresol in autism spectrum disorder: systematic review and meta-analysis. Front Mol Neurosci, 2025, 18: 1576388.

89 Flynn C K, Adams J B, Krajmalnik-Brown R, et al. Review of Elevated Para-Cresol in Autism and Possible Impact on Symptoms. Int J Mol Sci, 2025, 26(4).

90 Lis A W, McLaughlin I, Mpclaughlin R K, et al. Profiles of ultraviolet-absorbing components of urine from autistic children, as obtained by high-resolution ion-exchange chromatography. Clin Chem, 1976, 22(9): 1528-1532.

91 Kang D W, Adams J B, Coleman D M, et al. Long-term benefit of Microbiota Transfer Therapy on autism symptoms and gut microbiota. Sci Rep, 2019, 9(1): 5821.

92 Liu X, Lin J, Zhang H, et al. Oxidative Stress in Autism Spectrum Disorder-Current Progress of Mechanisms and Biomarkers. Front Psychiatry, 2022, 13: 813304.

93 Bjørklund G, Tinkov A A, Hosnedlová B, et al. The role of glutathione redox imbalance in autism spectrum disorder: A review. Free Radic Biol Med, 2020, 160: 149-162.

94 Nasrallah O, Alzeer S. Measuring Some Oxidative Stress Biomarkers in Autistic Syrian Children and Their Siblings: A Case-Control Study. Biomark Insights, 2022, 17: 11772719221123913.

95 Al-Ayadhi L Y, Elamin N E. Camel Milk as a Potential Therapy as an Antioxidant in Autism Spectrum Disorder (ASD). Evid Based Complement Alternat Med, 2013, 2013: 602834.

96 Osredkar J, Gosar D, Maček J, et al. Urinary Markers of Oxidative Stress in Children with Autism Spectrum Disorder (ASD). Antioxidants (Basel), 2019, 8(6).

97 Ranjbar A, Rashedi V, Rezaei M. Comparison of urinary oxidative biomarkers in Iranian children with autism. Res Dev Disabil, 2014, 35(11): 2751-2755.

98 Yui K, Tanuma N, Yamada H, et al. Decreased total antioxidant capacity has a larger effect size than increased oxidant levels in urine in individuals with autism spectrum disorder. Environ Sci Pollut Res Int, 2017, 24(10): 9635-9644.

99 Fu H, Deng W, Yao L, et al. Urinary NO(x), a novel potential biomarker for autism spectrum disorder. Free Radic Biol Med, 2020, 146: 350-356.

Accepted

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0325

100 Lakshmi Priya M D, Geetha A, Suganya V, et al. Abnormal circadian rhythm and cortisol excretion in autistic children: a clinical study. Croat Med J, 2013, 54(1): 33-41.

101 Quillet J C, Siani-Rose M, McKee R, et al. A machine learning approach for understanding the metabolomics response of children with autism spectrum disorder to medical cannabis treatment. Sci Rep, 2023, 13(1): 13022.

102 Bobrowska-Korczak B, Gątarek P, Rosiak A, et al. Reduced levels of modified nucleosides in the urine of autistic children. Preliminary studies. Anal Biochem, 2019, 571: 62-67.

103 Osredkar J, Kumer K, Fabjan T, et al. Determination of modified nucleosides in the urine of children with autism spectrum disorder. Acta Biochim Pol, 2023, 70(2): 335-342.

104 Oge-Enver E, Isat E, Cansever M S, et al. Urinary neopterin and biopterin indicate that inflammation has a role in autism spectrum disorder. Metab Brain Dis, 2023, 38(8): 2645-2651.

105 Sarigul N, Bozatli L, Kurultak I, et al. Using urine FTIR spectra to screen autism spectrum disorder. Sci Rep, 2023, 13(1): 19466.

106 Stein T P, Schluter M D, Steer R A, et al. Bisphenol-A and phthalate metabolism in children with neurodevelopmental disorders. PLoS One, 2023, 18(9): e0289841.

107 Indika N R, Senarathne U D, Malvaso A, et al. Abnormal Porphyrin Metabolism in Autism Spectrum Disorder and Therapeutic Implications. Mol Neurobiol, 2024, 61(7): 3851-3866.

108 Zimmerman A W, Singh K, Connors S L, et al. Randomized controlled trial of sulforaphane and metabolite discovery in children with Autism Spectrum Disorder. Mol Autism, 2021, 12(1): 38.

109 Bradstreet J, Geier D A, Kartzinel J J, et al. A case-control study of mercury burden in children with autistic spectrum disorders. J Am Phys Surg, 2003, 8(3): 76-79.

110 Soden S E, Lowry J A, Garrison C B, et al. 24-hour provoked urine excretion test for heavy metals in children with autism and typically developing controls, a pilot study. Clin Toxicol (Phila), 2007, 45(5): 476-481.

111 Blaurock-Busch E, Amin O R, Rabah T. Heavy metals and trace elements in hair and urine of a sample of arab children with autistic spectrum disorder. Maedica (Bucur), 2011, 6(4): 247-257.

112 Adams J B, Audhya T, McDonough-Means S, et al. Toxicological status of children with autism vs. neurotypical children and the association with autism severity. Biol Trace Elem Res, 2013, 151(2): 171-180.

113 Wright B, Pearce H, Allgar V, et al. A comparison of urinary mercury between children with autism spectrum disorders and control children. PLoS One, 2012, 7(2): e29547.

114 Metwally F M, Abdelraoof E R, Rashad H, et al. Toxic effect of some heavy metals in Egyptian autistic children. Int J Pharm Clin Res, 2015, 7(03): 206-211.

115 Adams J, Howsmon D P, Kruger U, et al. Significant Association of Urinary Toxic Metals and Autism-Related Symptoms-A Nonlinear Statistical Analysis with Cross Validation. PLoS One, 2017, 12(1): e0169526.

116 Qureshi F, Adams J, Coleman D, et al. Urinary Essential Elements of Young Children with Autism Spectrum Disorder and their Mothers. Res Autism Spectr Disord, 2020, 72.

117 Nabgha E A, Eqani S, Khuram F, et al. Environmental exposure pathway analysis of trace elements and autism risk in Pakistani children population. Sci Total Environ, 2020, 712: 136471.

118 Liu A, Cai C, Wang Z, et al. Inductively coupled plasma mass spectrometry based urine metallome to construct clinical decision models for autism spectrum disorder. Metallomics, 2022, 14(12).

119 Rezaei M, Rezaei A, Esmaeili A, et al. A case-control study on the relationship between urine trace element levels and autism spectrum disorder among Iranian children. Environ Sci Pollut Res Int, 2022, 29(38):

Accepted

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0325

57287-57295.

120 Zhao G, Liu S J, Gan X Y, et al. Analysis of Whole Blood and Urine Trace Elements in Children with Autism Spectrum Disorders and Autistic Behaviors. Biol Trace Elem Res, 2023, 201(2): 627-635.

121 Rafi'i M R, Ja'afar M H, Abd Wahil M S, et al. Urine manganese, cadmium, lead, arsenic, and selenium among autism spectrum disorder children in Kuala Lumpur. PeerJ, 2024, 12: e17660.

122 Mlinarič M, Jekovec Vrhovšek M, Neubauer D, et al. Association between Autism Spectrum Disorder, Trace Elements, and Intracranial Fluid Spaces. Int J Mol Sci, 2024, 25(15).

123 Rashaid A H B, Shanayneh T, Alqhazo M, et al. Elemental examination in blood and urine samples of Jordanian children with autism spectrum disorder. Biomarkers in Neuropsychiatry, 2024, 11: 100110.

124 Kaur S, Canals-Sans J, Morales-Hidalgo P, et al. Association between urinary toxic and essential metals exposure and autism in children. Research in Autism, 2025, 125: 202616.

125 Woods J S, Armel S E, Fulton D I, et al. Urinary porphyrin excretion in neurotypical and autistic children. Environ Health Perspect, 2010, 118(10): 1450-1457.

126 Macedoni-Lukšič M, Gosar D, Bjørklund G, et al. Levels of metals in the blood and specific porphyrins in the urine in children with autism spectrum disorders. Biol Trace Elem Res, 2015, 163(1-2): 2-10.

127 Khaled E M, Meguid N A, Bjørklund G, et al. Altered urinary porphyrins and mercury exposure as biomarkers for autism severity in Egyptian children with autism spectrum disorder. Metab Brain Dis, 2016, 31(6): 1419-1426.

128 Yorbik O, Kurt I, Haşimi A, et al. Chromium, cadmium, and lead levels in urine of children with autism and typically developing controls. Biol Trace Elem Res, 2010, 135(1-3): 10-15.

129 Shiani A, Sharafi K, Omer A K, et al. A systematic literature review on the association between exposures to toxic elements and an autism spectrum disorder. Sci Total Environ, 2023, 857(Pt 2): 159246.

130 Bjørklund G, Doşa M D, Maes M, et al. The impact of glutathione metabolism in autism spectrum disorder. Pharmacol Res, 2021, 166: 105437.

131 Mold M, Umar D, King A, et al. Aluminium in brain tissue in autism. J Trace Elem Med Biol, 2018, 46: 76-82.

132 Stojsavljević A, Lakićević N, Pavlović S. Mercury and Autism Spectrum Disorder: Exploring the Link through Comprehensive Review and Meta-Analysis. Biomedicines, 2023, 11(12).

133 Lash L H. Renal Glutathione: Dual roles as antioxidant protector and bioactivation promoter. Biochem Pharmacol, 2024, 228: 116181.

134 Błażewicz A, Szymańska I, Dolliver W, et al. Are Obese Patients with Autism Spectrum Disorder More Likely to Be Selenium Deficient? Research Findings on Pre- and Post-Pubertal Children. Nutrients, 2020, 12(11).

135 Bent S, Chen Y, McDonald M G, et al. An examination of changes in urinary metabolites and behaviors with the use of leucovorin calcium in children with autism spectrum disorder (ASD). Advances in Neurodevelopmental Disorders, 2020, 4(3): 241-246.

136 Olesova D, Galba J, Piestansky J, et al. A Novel UHPLC-MS Method Targeting Urinary Metabolomic Markers for Autism Spectrum Disorder. Metabolites, 2020, 10(11).

137 Gątarek P, Kałużna-Czaplińska J. Effect of Supplementation on Levels of Homovanillic and Vanillylmandelic Acids in Children with Autism Spectrum Disorders. Metabolites, 2022, 12(5).

138 Marcotulli D, Davico C, Somà A, et al. Association between EEG Paroxysmal Abnormalities and Levels of Plasma Amino Acids and Urinary Organic Acids in Children with Autism Spectrum Disorder. Children (Basel), 2022, 9(4).

139 Anastasescu C M, Gheorman V, Popescu F, et al. A Clinical Study of Urine Amino Acids in Children with

Accepted

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0325

Autism Spectrum Disorder. Life (Basel), 2024, 14(5).

140 Damodaran L P, Arumugam G. Urinary oxidative stress markers in children with autism. Redox Rep, 2011, 16(5): 216-222.

141 Jensen A R, Lane A L, Werner B A, et al. Modern Biomarkers for Autism Spectrum Disorder: Future Directions. Mol Diagn Ther, 2022, 26(5): 483-495.

142 Wang Z, Zhang B, Mu C, et al. Androgen levels in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. Front Endocrinol (Lausanne), 2024, 15: 1371148.

143 Siracusano M, Arturi L, Riccioni A, et al. Metabolomics: Perspectives on Clinical Employment in Autism Spectrum Disorder. Int J Mol Sci, 2023, 24(17).

144 Castor K J, Shenoi S, Edminster S P, et al. Urine dicarboxylic acids change in pre-symptomatic Alzheimer's disease and reflect loss of energy capacity and hippocampal volume. PLoS One, 2020, 15(4): e0231765.

145 Liu Y, Yang Z, Du Y, et al. Antioxidant interventions in autism spectrum disorders: A meta-analysis. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2022, 113: 110476.

146 Developmental and Behavioral Pediatrics Group, Pediatric Society, Chinese Medical Association; Child Health Care Committee, Pediatric Branch, Chinese Medical Doctor Association; Expert Group of the Research Project on Technical Specifications and Standards for Diagnosis and Treatment of Childhood Autism. Expert consensus on early identification, screening and early intervention for children with autism spectrum disorder (in Chinese). Chin J Pediatr, 2017, 55: 890—897 [中华医学会儿科学分会发育行为学组，中国医师协会儿科分会儿童保健专业委员会，儿童孤独症诊断与防治技术和标准研究项目专家组. 孤独症谱系障碍儿童早期识别筛查和早期干预专家共识. 中华儿科杂志, 2017, 55: 890—897]

147 Long D, Yang T, Chen J, et al. Age of Diagnosis and Demographic Factors Associated with Autism Spectrum Disorders in Chinese Children: A Multi-Center Survey. Neuropsychiatr Dis Treat, 2022, 18: 3055-3065.

Accepted

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0325