基于磁共振成像的孤独症儿童大脑皮质功能研究进展

牛春艳[1]，段旭君[2]，李世俊[1]
[1]解放军总医院第一医学中心放射诊断科，北京　100853；[2]电子科技大学生命科学与技术学院，四川成都　611731

摘要：孤独症谱系障碍 (autism spectrum disorder, ASD) 是一种强异质性神经发育障碍，主要包括社会交流障碍、语言发育障碍、刻板重复行为等，ASD 患者个体症状差异较大。目前 ASD 诊断具有一定主观性和随机性。静息态功能磁共振成像可以准确量化评估 ASD 患者异常脑皮质功能的改变，可为 ASD 儿童临床早期诊断和干预提供参考，未来可能成为临床 ASD 儿童早期诊断和临床干预评估的主要客观指标。本文针对孤独症儿童磁共振成像数据处理新技术研究进展，围绕学龄前 ASD 儿童社会交流、认知语言和刻板行为相关脑功能区的改变等研究热点做一综述，为 ASD 早期诊断和临床干预精确评估打下基础。

关键词：孤独症谱系障碍；静息态功能磁共振成像；学龄前儿童；机器学习；深度学习；图神经网络模型
中图分类号：R749.94　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**2095-5227(2023)10-1177-04
DOI：10.12435/j.issn.2095-5227.2023.052
引用本文：牛春艳，段旭君，李世俊. 基于磁共振成像的孤独症儿童大脑皮质功能研究进展［J］. 解放军医学院学报，2023，44（10）：1177-1180.

Research advances in cerebral cortical function in children with autism based on magnetic resonance imaging

NIU Chunyan[1], DUAN Xujun[2], LI Shijun[1]
[1] Department of Radiology, the First Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; [2] School of Life Science and Technology, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 611731, Sichuan Province, China
Corresponding author: LI Shijun. Email: shijunli07@yeah.net

Abstract: Autism spectrum disorder (ASD) is a highly heterogeneous neurodevelopmental disorder, which mainly include social communication disorder, restrictive interest and stereotyped behavior. However, there are large individual differences among ASD patients. Currently, its diagnostic results are subjective and random. Resting-state functional magnetic resonance imaging (rs-fMRI) can accurately quantify the changes of abnormal cerebral cortex function in children with ASD, which can provide reference for early clinical diagnosis and intervention of ASD, and may become an objective indicator for early clinical diagnosis and clinical intervention evaluation of children with ASD in the future. In view of the status quo of imaging research and the progress of research on the cerebral cortex function of children with ASD, this paper reviews the changes in brain function areas related to social communication, cognitive language and stereotyped behavior in preschool children with ASD, so as to provide references for early diagnosis of ASD and accurate evaluation of clinical intervention.

Keywords: autism spectrum disorder; resting-state functional magnetic resonance imaging; preschool children; machine learning; deep learning; graph neural network
Cited as: Niu CHY, Duan XJ, Li SHJ. Research advances in cerebral cortical function in children with autism based on magnetic resonance imaging［J］. Acad J Chin PLA Med Sch, 2023, 44（10）: 1177-1180.

孤独症谱系障碍 (autism spectrum disorder，ASD) 是一种异质性神经发育障碍，特征是社会交流和社会互动困难，以及限制性和重复性的行为、兴趣或活动。功能磁共振成像可以准确量化评估 ASD 患者异常脑皮质功能的改变，特别是静息态功能磁共振成像 (resting-state functional magnetic resonance imaging，rs-fMRI) 在理解大脑皮质功能和识别神经疾病的生物标志物方面表现出巨大的潜力。本文对 rs-fMRI 脑功能连接数据处理分析相关技术和学龄前 ASD 儿童社会交流、认知语言及刻板行为相关脑功能区的相关研究文献进行综述，总结功能磁共振成像的可行研究方法，为 ASD 儿童的早期诊断和干预提供参考。

收稿日期：2022-08-30
基金项目：国家自然科学基金项目 (81971603；62273076)；国家重点研发计划 (2022YFC2409404)；国家社会科学基金重大项目 (20&ZD296)
作者简介：牛春艳，女，本科，住院医师。研究方向：孤独症。Email: niuchunyan96@163.com
通信作者：李世俊，男，博士，副主任医师。Email: shijunli07@yeah.net

1 ASD 诊疗难点与 rs-fMRI 技术

1.1 ASD 诊疗难点 ASD 的复杂性和异质性与发育因素 (如年龄和智商) 和环境因素 (如支持的可用性，包括个性化的教育服务和言语、语言和行为干预) 有关[1]。ASD 涵盖了严重程度不同的广泛异质性人群。ASD 被认为是不同病因相关障碍的集合，如社会交流和社会互动困难表现在与沟通相关的语用学或社会规范上，如在适当的物理距离上互动，用适当的音量说话，以及根据手势和面部表情来检测和调整沟通；重复刻板行为表现为要求别人以特定的方式说话或行为，或需要遵守规定的时间表或活动。另外，ASD 患者常伴有抑郁、焦虑、睡眠困难、癫痫、智力障碍等[2]。

目前还没有发现特异性的 ASD 诊断生物标志物[1]。自闭症谱系障碍的诊断标准由多学科临床医师团队进行综合评估，基于对儿童行为的半结构化直接观察，使用标准化措施 (如自闭症诊断观察表-第二版和自闭症诊断访谈) 对个人发展和行为的半结构化照顾者进行访谈。可以看出，ASD 诊断存在耗时耗力的问题，且基本基于行为标准。基于完善的行为分析原则的早期干预主要集中在学龄前儿童，临床医师迫切需要一种客观性评价指标协助或指导 ASD 诊断，以实现早期干预和治疗。

1.2 rs-fMRI 技术简介 静息态功能磁共振成像技术基于血液氧合水平依赖信号的自发波动，通过非侵入性和相对快速的采集过程获得脑功能成像，可以测量全脑神经元活动在一系列时间点引起的血流动力学变化[3]。静息态功能磁共振成像技术具有不需要认知任务、参与者协作较少、扫描时对额外设备的依赖较少、数据获取相对容易等优点，被认为是研究脑功能连接性的一种有价值的技术[4]。大量 rs-fMRI相关研究发现孤独症儿童的异常脑皮质功能的改变。基于 rs-fMRI 数据的脑功能连接可以描述脑功能连接网络的大规模异常或功能障碍[5]。许多机器学习模型和方法被提出来分析大脑脑功能连接网络，尤其是深度学习模型及其分支图神经网络模型的应用，提高了识别和诊断 ASD 儿童的准确率和精确性。

2 学龄前 ASD 儿童脑功能 rs-fMRI 异常表现

2.1 社交障碍与相关脑区的 rs-fMRI 异常表现 社会行为由多个大脑区域参与的大型分布式神经网络调节[6]。近年来，rs-fMRI 相关研究提出 ASD 可能在分布式功能网络而并非单个脑区的神经活动异常。在 ASD 儿童脑区间的功能网络中，默认模式网络 (default mode network，DMN)、突出性执行网络和额顶网络之间均存在连通性差异[4]，以 DMN 最为重要。DMN 在静息状态下活跃，它的关键节点后扣带皮质的异常及其动态功能相互作用，在参与认知和社会处理的各个领域中具有重要作用[7-8]。具有社交视觉参与困难的 ASD 学龄前儿童在 DMN 与视觉脑网络之间的功能连接减弱，并与更严重的社交沟通障碍相关[9]。学龄前 ASD 儿童大脑中后扣带皮质与右侧中央前回的动态连接模式减低与患者的社交动机和人际间交往行为存在显著负相关[10]。而学龄前 ASD 男孩感觉网络区域的异常连接模式可能是与社交障碍有关的 ASD 儿童高阶多感觉统合受损的基础[11]。另外，ASD 学龄前儿童 DMN 的大脑区域处于连接增加的状态，这可能与其社会障碍症状有关[12]。一项进行了 12 周的迷你篮球训练计划发现学龄前 ASD 儿童右侧小脑与左侧额下回的功能连通性明显增强[13]，这说明通过 rs-fMRI 评估治疗干预方面也具有明确的辅助诊断作用。

2.2 认知语言与相关脑区的 rs-fMRI 异常表现 ASD 儿童通常表现出显著的语言缺陷和持续的认知障碍。最近，rs-fMRI 研究显示学龄前 ASD 儿童在认知、语言等区域的脑功能连接上存在广泛的异常。后扣带区域在学龄前 ASD 儿童异常的社会认知中扮演着重要角色[14]。右侧距状回与右侧舌回之间的功能连接增强，右侧内侧眶额叶皮质也显示与双侧颞下回的功能连接增加，该研究揭示了学龄前 ASD 儿童的非典型视觉注意与学习能力差之间可能存在关系，社交语言发育迟缓可能是 ASD 儿童的继发症状[15]。另外，学龄前 ASD 男孩右侧角回和左侧中央后回之间的连接异常可能是导致 ASD 儿童在整合和协调多个认知域方面存在缺陷的神经基质，而左侧颞上回对言语感知、听觉短期记忆和言语理解至关重要，并涉及社会认知[16]。学龄前 ASD 男孩语言相关脑区 (左侧额下回岛盖部、左侧颞中回、左侧角回) 局部一致性减少可能与 ASD 儿童的早期语言发育延迟具有密切关系[17]。

2.3 刻板动作与相关脑区的 rs-fMRI 异常表现 限制性重复行为 (restricted，repetition behaviors，RRBs) 是 ASD 儿童的核心诊断标准之一，包括对物体的专注、仪式化的行为模式、高度受限/固定的兴趣和刻板/重复运动等[18]。而 RRBs 不是 ASD 所特有的，不应该孤立地用于识别 ASD 儿童[19]。rs-fMRI 研究发现学龄前 ASD 儿童大脑存在广泛异常的全脑功能连接环路，其中与感觉运动功能

相关的主要连接环路表现为过连接，这与学龄前 ASD 儿童的 RRBs 显著相关[20]。这种在学龄前 ASD 儿童上的失连接/过连接混合模式与之前在大年龄段人群中的发现并不一致，说明在 ASD 谱系障碍研究中采用更小年龄段被试的必要性。另外，RRBs 的神经病理学可能涉及特定大脑区域的改变以及多个大脑区域网络之间的异常连接模式。社会认知网络中背内侧前额叶皮质的连通性改变与学龄前 ASD 儿童 RRBs 的严重程度相关[21]。目前，学龄前 ASD 儿童的 rs-fMRI 研究中，评估 RRBs 的研究要比社会和语言缺陷少得多。未来对 ASD 中基于小年龄段的异质性研究需要使用更多的样本，与年龄相关的影响应与 RRBs 相关的行为模式一起被正式测量和调查，以解决这一重大研究的差距。

3　rs-fMRI 在学龄前 ASD 儿童诊疗中的应用

3.1　机器学习模型　随着人工智能在医学影像领域的应用，机器学习模型可以整合来自 rs-fMRI 和结构磁共振成像 (structural MRI，sMRI) 的神经成像特征，提高对学龄前 ASD 儿童的识别率，对 ASD 的诊断、风险预后的确定和治疗反应的监测都有很大的帮助。近 5 年，高级深度学习和多站点 ASD 脑成像数据交换数据集成为研究趋势[22]。特征加权融合的方法联合 rs-fMRI 数据[23] 在 ASD 儿童的诊断识别精准性方面具有显著的提升，平均准确率可达 89.47%。通过融合 rs-fMRI 和 sMRI 数据来提高表征大脑状态的时空分辨率，两者融合时准确度达到 81%，可为每个受试者提供个性化的报告[24]。为确定儿童是否在早期阶段易患 ASD，设计自动的 ASD 预测模型结合逻辑回归或许能给出较高的准确性和精确度[25]。若能进一步增加研究对象的数量来验证相关预测模型的准确性，或许将有助于简化 ASD 儿童诊断过程。

3.2　深度学习模型　深度学习 (deep learing，DL) 是指以大脑神经网络为基础，通过学习样本数据中蕴含的内在逻辑与特征，实现某项特定任务[26]。DL 模型预测 ASD 相较于其他机器学习模型具有更高的诊断准确性，并能很好地推广到其他 MRI 数据集[27]。近年来，大量基于 DL 的 ASD 诊断模型被提出，用来辅助医师对 ASD 患者进行临床诊断。在利用 rs-fMRI 数据构建功能脑网络和 DL 模型的基础上，获得 79.2% 分类准确率的图论和 AES 算法可从 ASD 脑功能脑网络中提取特征[28]。为区分健康或可能患有 ASD 风险的儿童，一种使用图片的 DL 模型准确率达到 94.6%，可以有效诊断 ASD[29]。结合卷积神经网络的自编码器的深度学习模型[30] 的准确率为 84.05%，可为 ASD 患者尤其 ASD 儿童提供了较为有效的诊断方法。另外，使用面部图像的 ASD 筛选方案的 DL 模型获得 95% 的分类精度和 0.95 的 F1 分，可实现低成本方案筛查 ASD 儿童[31]。一项基于 rs-fMRI 数据和 DL 的客观精准的分类诊断技术，可脱离 ASD 先验知识，自动对 5 ~ 13 岁 ASD 学龄儿童进行辨别并获得了较高的准确性，可能会为未来检测学龄前儿童的分类诊断技术提供了一个思路[32]。

3.3　图神经网络模型　图神经网络 (graph neural network，GNNs) 作为非欧几里得空间深度学习的一个分支，在处理图结构数据尤其是大脑形态、结构和功能连接的各种任务中广泛应用。GNNs 采用神经网络模型，通过多层网络对复杂的数据模式进行建模和分析，能够处理高维数据，从中挖掘深层次的抽象特征[33]。图数据的结构与脑网络的拓扑结构天然相似，可更好地推广到非欧氏数据类型，更形象地表达各个脑区之间的功能连接，故基于图神经网络的 ASD 诊断方法成为最近研究的热点。Ktena 等[34] 于 2017 年首次将图卷积度量学习运用到 ASD 脑功能连接网络，提出一个孪生图卷积网络来学习图相似性度量，进而使用该模型来评估脑功能连接网络之间的相似度。利用成像和非成像信息的全面评估通用框架可评估大规模人群的大脑分析，该框架对 ASD 分类准确率为 70.4%[35]。使用深度信念网络的基于图的分类模型在获得较高平均精度的基础上可利用 rs-fMRI 数据来识别 ASD 患者，另外该模型的可解释性能够揭示 ASD 患者大脑中的相关模式，有望成为利用 rs-fMRI 数据识别 ASD 儿童的候选工具[36]。

4　结语

静息态功能磁共振成像技术在学龄前 ASD 儿童筛查中应用较广泛，可发现特定脑区间异常网络通路与 ASD 儿童认知、行为等临床症状的相关性，为了解 ASD 儿童神经生物学病因提供客观证据。从 rs-fMRI 临床应用角度看，结合人工智能技术和跨学科研究的模式将是 ASD 研究的重要手段，通过融合 sMRI 数据处理结果能够提高表征大脑状态的时空分辨率，有利于进一步探究 ASD 的发病机制；从学龄前 ASD 儿童脑皮质功能角度看，针对特定年龄段的 ASD 人群研究有待进一步扩展，采用多中心合作进行大样本、标准化纵向研究是今后 ASD 研究的趋势，可为 ASD 儿童早期诊断提供可靠客观的量化方法。

作者贡献 牛春艳：文献查阅，初稿撰写，文章修订；段旭君：文献查阅，文章修订；李世俊：文献查阅，文章审阅及修正。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突。

参考文献

1 Hirota T，King BH. Autism spectrum disorder：a review［J］. JAMA，2023，329（2）：157-168.
2 Lord C，Brugha TS，Charman T，et al. Autism spectrum disorder［J］. Nat Rev Dis Primers，2020，6（1）：5.
3 Chu Y，Wang G，Cao L，et al. Multi-scale graph representation learning for autism identification with functional MRI［J］. Front Neuroinform，2021，15：802305.
4 Haghighat H，Mirzarezaee M，Araabi BN，et al. Functional networks abnormalities in autism spectrum disorder：age-related hypo and hyper connectivity［J］. Brain Topogr，2021，34（3）：306-322.
5 Wang N，Yao D，Ma L，et al. Multi-site clustering and nested feature extraction for identifying autism spectrum disorder with resting-state fMRI［J］. Med Image Anal，2022，75：102279.
6 Kim S，Kim YE，Song I，et al. Neural circuit pathology driven by Shank3 mutation disrupts social behaviors［J］. Cell Rep，2022，39（10）：110906.
7 Harikumar A，Evans DW，Dougherty CC，et al. A review of the default mode network in autism spectrum disorders and attention deficit hyperactivity disorder［J］. Brain Connect，2021，11（4）：253-263.
8 Padmanabhan A，Lynch CJ，Schaer M，et al. The default mode network in autism［J］. Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging，2017，2（6）：476-486.
9 Lombardo MV，Eyler L，Moore A，et al. Default mode-visual network hypoconnectivity in an autism subtype with pronounced social visual engagement difficulties［J］. Elife，2019，8：e47427.
10 He CC，Chen YC，Jian TR，et al. Dynamic functional connectivity analysis reveals decreased variability of the default-mode network in developing autistic brain［J］. Autism Res，2018，11（11）：1479-1493.
11 Wang J，Wang X，Wang R，et al. Atypical resting-state functional connectivity of intra/inter-sensory networks is related to symptom severity in young boys with autism spectrum disorder［J］. Front Physiol，2021，12：626338.
12 Qin B，Wang L，Cai J，et al. Functional brain networks in preschool children with autism spectrum disorders［J］. Front Psychiatry，2022，13：896388.
13 Yang S，Liu Z，Xiong X，et al. Effects of mini-basketball training program on social communication impairment and executive control network in preschool children with autism spectrum disorder［J］. Int J Environ Res Public Health，2021，18（10）：5132.
14 Leung MK，Lau WK. Resting-state abnormalities of posterior cingulate in autism spectrum disorder［J］. Prog Mol Biol Transl Sci，2020，173：139-159.
15 Lan ZH，Xu SJ，Yu XR，et al. Functional connectivity underlying symptoms in preschool boys with autism：a resting-state functional magnetic resonance imaging study［J］. Front Neurosci，2022，16：844821.
16 Wang JA，Fu KA，Chen L，et al. Increased gray matter volume and resting-state functional connectivity in somatosensory cortex and their relationship with autistic symptoms in young boys with autism spectrum disorder［J］. Front Physiol，2017，8：588.
17 蓝智鸿. 学龄前期自闭症男孩的静息态功能磁共振局部一致性改变［D］. 广州：南方医科大学，2021.
18 Tian J，Gao X，Yang L. Repetitive restricted behaviors in autism spectrum disorder：from mechanism to development of therapeutics［J］. Front Neurosci，2022，16：780407.
19 Vicente AM，Martins GJ，Costa RM. Cortico-basal Ganglia circuits underlying dysfunctional control of motor behaviors in neuropsychiatric disorders［J］. Curr Opin Genet Dev，2020，65：151-159.
20 Chen H，Wang J，Uddin LQ，et al. Aberrant functional connectivity of neural circuits associated with social and sensorimotor deficits in young children with autism spectrum disorder［J］. Autism Res，2018，11（12）：1643-1652.
21 Delbruck E，Yang M，Yassine A，et al. Functional connectivity in ASD：Atypical pathways in brain networks supporting action observation and joint attention［J］. Brain Res，2019，1706：157-165.
22 Liu MJ，Li BJ，Hu DW. Autism spectrum disorder studies using fMRI data and machine learning：a review［J］. Front Neurosci，2021，15：697870.
23 赵小虎，葛曼玲，陈盛华，等. 静息态功能磁共振成像的脑网络特征融合在机器学习识别自闭症中应用［J］. 磁共振成像，2021，12（12）：55-61.
24 Dekhil O，Ali M，El-Nakieb Y，et al. A personalized autism diagnosis CAD system using a fusion of structural MRI and resting-state functional MRI data［J］. Front Psychiatry，2019，10：392.
25 Vakadkar K，Purkayastha D，Krishnan D. Detection of autism spectrum disorder in children using machine learning techniques［J］. SN Comput Sci，2021，2（5）：386.
26 Zaharchuk G，Gong E，Wintermark M，et al. Deep learning in neuroradiology［J］. AJNR Am J Neuroradiol，2018，39（10）：1776-1784.
27 Mellema CJ，Nguyen KP，Treacher A，et al. Reproducible neuroimaging features for diagnosis of autism spectrum disorder with machine learning［J］. Sci Rep，2022，12（1）：3057.
28 Yin WT，Mostafa S，Wu FX. Diagnosis of autism spectrum disorder based on functional brain networks with deep learning［J］. J Comput Biol，2021，28（2）：146-165.
29 Hosseini MP，Beary M，Hadsell A，et al. Deep learning for autism diagnosis and facial analysis in children［J］. Front Comput Neurosci，2022，15：789998.
30 Sewani H，Kashef R. An autoencoder-based deep learning classifier for efficient diagnosis of autism［J］. Children，2020，7（10）：182.
31 Lu A，Perkowski M. Deep learning approach for screening autism spectrum disorder in children with facial images and analysis of ethnoracial factors in model development and application［J］. Brain Sci，2021，11（11）：1446.
32 肖志勇. 基于fMRI和深度学习的ASD儿童分类研究［D］. 南昌：南昌大学，2019.
33 Bessadok A，Ali Mahjoub M，Rekik I. Graph neural networks in network neuroscience［J］. IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell，2023，45（5）：5833-5848.
34 Ktena SI，Parisot S，Ferrante E，et al. Metric learning with spectral graph convolutions on brain connectivity networks［J］. Neuroimage，2018，169：431-442.
35 Parisot S，Ktena SI，Ferrante E，et al. Disease prediction using graph convolutional networks：application to Autism Spectrum Disorder and Alzheimer's disease［J］. Med Image Anal，2018，48：117-130.
36 Huang ZA，Zhu Z，Yau CH，et al. Identifying autism spectrum disorder from resting-state fMRI using deep belief network［J］. IEEE Trans Neural Netw Learn Syst，2021，32（7）：2847-2861.

（责任编辑：施晓亚）