

《心理科学进展》审稿意见与作者回应

题目：孤独症谱系障碍多模态磁共振脑影像模式识别

作者：单晓龙 陈华富 段旭君

第一轮

审稿人 1 意见：

本综述字数多，涉猎范围广。但内容和逻辑不严谨，容易误导读者。文字表述带有很重的英文翻译痕迹，而且表述不准确。

回应：感谢评审老师的意见。结合两位审稿专家的意见，我们对全文的内容和逻辑进行了梳理和修改。同时，由于综述引用的英文文献较多，可能在一些术语的翻译及表达上不到位，针对这一问题，我们对全文进行了进一步修改。

审稿人 2 意见：

意见 1：摘要：重点内容不突出、阐述不清。比如关键字多模态包括哪些模态、多模态融合的价值、以及多模态脑影像模式识别的意义；更加全面的表征产生的实践效益是什么？

回应：感谢评审老师的意见。在修改稿中我们重新梳理了摘要的逻辑，突出了多模态包含哪些模态以及多模态融合的意义与实践效益。具体修改如下(修改的地方已标记为黄色高亮)：

摘要：

“现阶段，结构及功能磁共振等多模态脑影像为揭示 ASD 的影像学机制提供了丰富的手段。以往的研究表明，ASD 的大脑结构、功能都表现出了广泛的异常，且异常的脑区大多都涉及到“社会脑”区域。同时，越来越多的证据表明融合多模态信息能对被试进行更加全面的表征，有助于我们全面且深入理解被试异常的神经机制。”

意见 2：引言：1) 关于单模态和多模态的内容铺垫比较少，适当增加一些单模态和多模态各自的优缺点。2) 最后一段关于综述多模态融合在 ASD 中应用必要性的陈述不够有力，“这篇综述带给领域的贡献是什么”需要重点描述。

回应：感谢评审老师的意见。我们在文章中增加了对单模态和多模态内容的铺垫，增加了单模态和多模态各自的优缺点。现阶段，在 ASD 多模态脑影像融合研究还处于初步阶段，且

大多集中于利用机器学习或者深度学习框架的分类研究。因此，ASD 多模态脑影像深度融合研究是我们在展望中提出来的观点。本文综述了孤独症多模态脑影像模式识别研究的进展，其中包括了单模态、多模态融合的研究，还包括了孤独症的辅助诊断及亚型研究，所以多模态指利用了多种模态的影像，而并不是仅仅聚焦于多模态融合研究。最后，我们增加了这篇综述给本领域带来的贡献。具体修改如下：

引言第二段：

“然而，以往研究大多基于单模态脑影像。单模态脑影像研究虽然分析手段简单明了、聚焦于特定的研究问题，但是无法捕捉到模态之间的互补的信息，无法多层次、全方位了解 ASD 大脑的功能与结构的异常机制。”

引言第三段：

“多模态脑影像融合技术的出现为实现 ASD 的全面表征及精准诊疗带来了一线曙光。例如，Park 等人融合功能连接及结构连接，基于黎曼优化算法探究了 ASD 结构与功能耦合的关系，发现 ASD 结构功能耦合差异反映了 ASD 症状的个体差异(Park et al., 2023)。Kim 等人基于 T1 加权成像和弥散张量成像(diffusion tensor mapping, DTI)的特征建立了 ASD 辅助诊断模型，分类准确率达到 88.8%。然而，ASD 多模态脑影像融合研究还处于初步阶段，且多数研究集中于利用多模态影像对 ASD 进行分类，利用多模态融合技术对 ASD 影像学机制的探索还不够深入。因此，本文评述了现阶段 ASD 单模态脑影像研究的发现，从图像级融合、特征级融合及决策级融合三个层面梳理了多模态脑影像融合方法及在 ASD 研究中的初步应用，总结了现有研究的优势和不足，并在文章最后提出来了对未来研究的思考和展望，为后续 ASD 脑影像及其他精神疾病或神经发育障碍的研究提供重要支撑。”

意见 3： ASD 单模态脑影像研究：1) 结构影像学、功能影像学、以及脑网络三者并不是并列关系，就像文中所说脑网络包括结构和功能网络两种，脑网络并不是一种模态。可以考虑将这部分内容分解到结构和功能影像学里。2) FA 的中文是：各向异性分数；FA 的降低无法直接反应白质纤维束条数变少；此外，DTI 这部分综述的文章都比较老了，需要更新。

回应：感谢审稿老师的意见。诚如老师您所说，结构影像学、功能影像学、以及脑网络三者并不是并列关系，根据老师的建议我们对小标题进行修改，将“ASD 结构影像学研究”和“ASD 功能影像学研究”都纳入了“ASD 脑影像局部异常研究”。因为我们对于结构影像学和功能影像学研究进展的评述中只纳入了灰质体积、皮层厚度、任务态激活、功能连接等局部指标。

而脑网络水平的研究是从一个系统水平出发，是比局部指标异常研究更高的一个层次。

另外，感谢老师的纠正，我们已在修改稿中修改了对于 FA 值降低所表示生理意义的描述。FA 是 DTI 研究中应用最为广泛且成熟的指标，近几年单纯探究 FA 的研究相对比较少，所以引用的参考文献时间比较久远。在这里我们更新了最近几年基于 DTI 探究 ASD 大脑局部异常的研究。具体修改如下：

ASD 单模态脑影像研究第一段：

“以往的研究不但探究了结构和功能影像在局部特征的异常，而且从网络水平探究了结构网络或者功能网络的异常。并且这些异常与 ASD 的临床特征表现出了一定的关联性，这对理解 ASD 的起因、神经机制以及促进早期诊断及康复治疗都具有指导意义。”

ASD 结构影像局部特征异常研究，第四段：

“各向异性分数(fractional anisotropy, FA)常常在 DTI 研究中被用来刻画大脑白质纤维的完整性。FA 值降低反映了大脑白质纤维束组织结构完整性受损。对于 ASD 儿童以及成人，大部分研究都发现 ASD 相较于 TD 都表现出了降低的 FA，其中降低的区域包括了腹内侧前额叶皮层、眶额、前扣带回、颞顶联合区、双侧颞上沟、颞枕束、胼胝体、(Alexander et al., 2007; Barnea-Goraly et al., 2004; Haigh et al., 2020; Lee et al., 2007; Pardini et al., 2009; Sundaram et al., 2008; Temur et al., 2019)。但是也有研究发现，ASD 儿童在左侧内囊后肢、胼胝体膝部、胼胝体压部、左侧外囊表现出了升高的 FA，ASD 青少年在额叶、右侧扣带回、双侧脑岛、右侧颞上回、双侧小脑中脚表现出了升高的 FA(Bashat et al., 2007)。除了 FA，平均弥散程度(mean diffusivity, MD)也被用来探究大脑白质的微观结构。MD 反映了平均弥散水平和弥散阻力的整体情况。相较于 TD, ASD 在胼胝体、扣带等区域都表现出了 MD 的升高(Cai et al., 2022; Valenti et al., 2020)。ASD 被试 FA 及 MD 的异常表明了白质结构异常在其病理机制中扮演着重要的作用。近年来，一些研究人员除了探究白质的结构外，还开始探究白质的功能，然而 ASD 大脑白质功能的异常还不清楚，未来的研究还需要进一步探究 ASD 白质功能异常以及白质功能异常与行为的关系(Li et al., 2019; Peer et al., 2017)。”

意见 4： ASD 多模态脑影像融合研究：1) 既然文章的定位是综述 ASD 的多模态脑影像研究，那焦点就应该是 ASD 疾病，那些在 ASD 疾病中没有用过的方法，但作者又觉得很有前景，建议放在展望部分。2) 文中有些段落的内容，几乎与 ASD 无关，如特征级融合的倒数第二段。

回应：感谢审稿老师的意见。ASD 多模态脑影像融合研究综述这一部分是按图像级融合、特征级融合以及决策级融合这三种方法进行评述。而在综述基于特征级融合的方法时，又分成了特征耦合模型、特征联合筛选模型、相似性网络模型以及大尺度神经环路模型。其中，相似性网络模型是 2018 年 Seidlitz 等人提出的一种探测大脑皮层组织结构的方法 (2018, Seidlitz et al., Neuron), 在抑郁症、精神分裂症等多种精神疾病中已经得到了广泛的应用(2020, Li et al., Nature Communication; 2019, Morgan et al., PNAS), 但是目前还未有研究探究 ASD 结构相似性网络的异常。在这里从方法的角度为了使得评述更加丰满，我们还是保留了相似性网络模型这一段。我们在这一段的最后，也提出了对未来研究的建议，希望能利用相似性网络模型揭示 ASD 的大脑组织模式。最后，我们展望部分也提到了无论是利用图像级融合、特征级融合还是决策级融合的 ASD 研究都处于初级阶段，未来的研究可以基于多模态脑影像融合技术，发展低维度、个体化、参数化的分析框架，全面揭示 ASD 的神经异常机制。

参考文献：

- Seidlitz, J., Váša, F., Shinn, M., Romero-Garcia, R., Whitaker, K. J., Vértes, P. E., . . . Liu, S. (2018). Morphometric similarity networks detect microscale cortical organization and predict inter-individual cognitive variation. *Neuron*, 97(1), 231-247. e237.
- Li, J., Seidlitz, J., Suckling, J., Fan, F., Ji, G. J., Meng, Y., . . . Liao, W. (2021). Cortical structural differences in major depressive disorder correlate with cell type-specific transcriptional signatures. *Nature Communications*, 12(1), 1647.
- Morgan S E, Seidlitz J, Whitaker K J, et al. Cortical patterning of abnormal morphometric similarity in psychosis is associated with brain expression of schizophrenia-related genes[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2019, 116(19): 9604-9609.

意见 5： ASD 辅助诊断：1) 结合论文的题目，这一段的主题应该围绕多模态脑影像融合在 ASD 辅助诊断中的应用，作者需要分清主次；2) 深度学习里的内容既有基于单模态的、又有基于多模态的，建议阐述时和主题一脉相承。

回应：感谢审稿老师的意见。ASD 的辅助诊断本质是一个分类问题，所以包括在 ASD 多模态脑影像模式识别这个大范围内。前面的单模态脑影像研究和多模态脑影像研究是基于脑影像揭示 ASD 大脑异常影像学机制。ASD 辅助诊断这一小节，仍然包含了基于单模态脑影像和多模态脑影像两种特征的研究。传统的辅助诊断研究大多基于机器学习方法，然而现在

深度学习技术依靠其强大的学习能力也逐渐被广泛应用与辅助诊断的研究中。所以我们的主题仍然是 ASD 多模态脑影像模式识别中的分类问题，从模态的角度来看有基于单模态的，有基于多模态的；从方法的角度来看，是一种从机器学习模型到深度学习模型的过渡。然而，深度学习模型又包含了传统的深度神经网络以及最近兴起的图神经网络。在构建图神经网络的过程中，大部分情况是多模态融合的过程，比如，节点的特征和边的特征可以来自于结构特征和功能特征。

意见 6: ASD 亚型识别: 结合论文的题目，这一段的主题应该围绕多模态脑影像融合在 ASD 亚型识别中的应用

回应: 感谢审稿老师的意见。我们一直不变的主题是 ASD 多模态脑影像模式识别，这个主题不但包括了单模态的研究还包括了多模态融合的研究，所以并本文不是仅仅围绕多模态融合来展开。多模态脑影像融合是实现 ASD 全面表征的关键一环，也是未来需要深入探究的方向。但是，现阶段 ASD 亚型识别的研究主要基于单模态脑影像特征。从 ASD 亚型识别的方法发展来看，是一种从亚型划分到维度划分的过渡，因为在 DSM-5 中已经将 ASD 定义为一种谱系障碍。因此，在第一段主要我们主要评述的是基于亚型划分的研究，而第二段我们主要讲的是维度划分的研究。

意见 7: 小结与展望: 1) 最好罗列一些多模态融合带来的实实在在的好处; 2) 展望部分或许可以从以下几个方面展开: a) 大样本、多中心数据减小 sample bias; b) 更多技术手段的融合; c) 更多样的融合方法; 3) 社会脑这部分内容的出现非常突兀，跟前面的内容几乎没关系，展望应该基于已有的内容进行进一步的扩展。

回应: 感谢审稿老师的意见。我们的文章主题 ASD 多模态磁共振脑影像模式识别，所以基于现在大多数集中于单一模态的研究，多模态融合是未来的研究方向之一。在这一点描述中，我们指出了“基于大样本、多中心、多模态脑影像融合技术为从多尺度、多层次对 ASD 进行表征提供了新的手段。然而，无论是利用图像级融合、特征级融合还是决策级融合的 ASD 研究都处于初级阶段。未来的研究可以基于多模态脑影像融合技术，发展低维度、个体化、参数化的分析框架，全面揭示 ASD 的神经异常机制，寻找具有分类识别能力的生物标记物，为实现 ASD 的辅助诊断及亚型分类提供客观依据。”，其中包含了评审老师提到的多中心、大样本、多种融合手段与技术。多模态融合的实实在在的好处就包括了第一，从多维度揭示 ASD 的异常机制；第二，为未来的精准识别提供客观的依据。

对于“社会脑”这一部分的展望是基于以往的 ASD 多模态磁共振研究结果的进一步扩展。在摘要中我们也总结了这一点：“以往的研究表明，ASD 的大脑结构、功能都表现出了广泛的异常，且异常的脑区大多都涉及到“社会脑”区域”。实现 ASD 全面表征的目的就是为了解释其病理机制，为临床诊断或者干预提供客观依据。总结以往的研究发现，ASD 异常的区域大多都集中在了“社会脑”网络（“社会脑”区域主要有内侧前额叶、腹内侧前额叶、后颞上沟、楔前叶、梭状回、额下回、额叶-脑岛皮质、杏仁核）。因此对于“社会脑”网络异常机制的揭示就显得尤为重要。再加上，最近几年神经调控的研究逐渐兴起，为需要提供干预支持的这些 ASD 带来了新的曙光，而在精准干预过程中刺激靶点的选择是关键所在。如果，基于多模态脑影像揭示清楚了“社会脑”网络的机制，选择其中的关键节点作为刺激靶点，将可能有助于改善 ASD 的社交困难。

本文展望的第三点是助力临床实现精准诊疗。这是基于第一点实现全面表征和第二点为 ASD 提供精准干预后更高层次的展望。只有发现可靠的生物标记物才能实现精准诊断，才能为治疗手段提供干预模型，为制定个性化的治疗方案提供客观依据。

意见 8： 文章需要再次细致检查，有不少错别字，个别语句不通顺，标点符号使用不当。

回应： 感谢老师在细节上的纠正。针对此类错误，我们就全文进行了审查并修正。

意见 9： 标题不恰当，孤独症多模态脑影像模式识别，第一，脑影像还包括 CT、PET、SPECT 等，比如 CT 可以和 MRI 融合，SPECT 和 MRI 融合，CT 和 PET 融合等，该文章主要综述了 MRI，并没有提到 PET 等其他技术，建议题目改成多模态磁共振成像；第二，什么叫模式识别，只概括了文中第三部分的内容，后面的辅助诊断和亚型识别在题目中都没有体现，建议修改题目。

回应： 感谢评审老师的意见。在修改稿中，已经将题目改为《孤独症多模态磁共振脑影像模式识别》。模式识别是指对表征事物或现象的各种形式的信息进行处理和分析，以对事物或现象进行描述、辨认、分类和解释的过程，已经被广泛应用于人工智能、生物学医学工程等领域。孤独症磁共振多模态脑影像模式识别包含了对孤独症异常神经机制的解释、理解以及判别等多方面内容。本文综述了孤独症单模态和多模态脑影像研究进展，这两方面的研究本质是基于磁共振脑影像对孤独症异常神经机制的描述与解释。同时，本文还综述了基于多模态磁共振脑影像的孤独症辅助诊断和亚型识别。辅助诊断本质是分类问题，而亚型识别的本质是聚类的问题。分类及聚类的方法都是在模式识别领域被广泛应用的手段。因此，在题目中

还是保留了“模式识别”这一术语。

意见 10: 文章引用时：姓氏有的用拼音，有的用汉字，需统一

回应: 感谢评审老师的意见。文章中姓氏用中文的原因是引用了中文文献。根据《心理科学进展》参考文献著录格式（著者-出版年制）详细要求，我们修改了参考文献不恰当的格式，已将文后的文献列表设置为中文在前，英文在后。

第二轮

审稿人 1 意见:

该综述从单模态和多模态角度阐释了磁共振技术在孤独症谱系障碍的脑机制和辅助诊断中的研究进展，能反映最新进展。但具有一些不足之处，特别是对一些研究的争议点没有客观阐释，建议补充。并对整篇文章进行凝练，提炼出核心问题和观点，减少文字的冗长表述。另见文中批注。

回应: 感谢审稿老师的意见。根据老师指出的问题，我们对文章的摘要以及引言进行了凝练，补充了基于不同模态影像研究存在的争议，并对其进行了客观解释。同时，我们对文章的表达进行修改，减少了表达的冗余。为方便查阅，在回应下方已将修改后的段落用斜体标出，在正文中用黄色高亮标出。

意见 1. 题目中建议用专业术语：孤独症谱系障碍

回应: 感谢老师的意见。在文章题目中已经修改为孤独症谱系障碍。

意见 2. 题目中如果是揭示其机制，那么用识别是不合适的。

回应: 感谢老师的意见。在题目中我们使用的词语是“模式识别”，“模式识别”是对需要表征对象或现象的各种形式的数据进行处理分析，进而对物体或现象进行表征描述、解释以及分类的过程。模式识别技术已经在图像处理与计算机视觉、脑影像研究、类脑智能等领域得到了广泛的应用。本文主要综述了基于多模态磁共振脑影像的孤独症谱系障碍模式识别研究进展，包括了基于多模态磁共振脑影像对孤独症进行表征（描述和解释）、辅助诊断以及亚型识别三大模块。因此，我们对题目中的“模式识别”这一词语未进行修改。

意见 3. 摘要需要重新凝练，明确其核心要义。

回应：感谢老师的意见。我们对摘要进行了重新组织，凝练出了写这一综述的必要性。

摘要

孤独症谱系障碍(Autism spectrum disorder, ASD)是一组高度复杂的神经发育障碍。ASD 发病率高、异质性强、会造成终生影响，但其神经病理机制仍不清楚。磁共振多模态脑影像为揭示ASD 的影像学机制提供了新的手段。基于单模态磁共振脑影像的研究已经发现了ASD 在大脑结构、功能及脑网络层面都表现出了广泛的异常，其异常区域包括了杏仁核、梭状回、眶额皮层、内侧前额叶、前扣带、颞顶联合区以及脑岛等，这些脑区大多都涉及到了“社会脑”网络。虽然图像级融合、特征级融合、决策级融合的多模态脑影像分析框架在揭示被试神经机制过程中提供了多维度、多层级的信息，但是基于多模态磁共振脑影像融合的 ASD 研究还处于起步阶段。基于磁共振脑影像的 ASD 辅助诊断及亚型划分有望为临床诊疗提供客观依据。未来的研究可以构建一个融合多模态脑影像的分析框架，结合大脑功能、结构以及网络等多维度信息，全面刻画 ASD 发生发展规律，揭示其非典型神经发育机制。除此之外，未来的研究需要深入挖掘 ASD “社会脑”网络异常机制，探索 ASD 社交障碍环路，寻找潜在精准神经调控靶点，助力临床实现 ASD 精准诊疗。

意见 4. 需要凝练该部分引言，清晰明了的引入自己的主题。

回应：感谢老师的意见。在修改稿中，我们梳理了引言的逻辑，将多模态融合的部分从第三段整合到了第二段，在第三段强调了不管是单模态还是多模态融合研究的优势及不足，引出了本综述的必要性和重要性。

引言第二段

“随着信息融合技术的不断进步，研究人员尝试将多模态磁共振脑影像融合起来，从多层次、全方位、多角度对疾病进行表征，以此来达到用于临床诊断和治疗评估的目的(He et al., 2020; Hirjak et al., 2022; Maglanoc et al., 2020; Park et al., 2021; Weng et al., 2020; Zhang et al., 2020)。例如，Park 等人融合功能连接及结构连接，基于黎曼优化算法探究了 ASD 结构与功能耦合的关系，发现ASD 结构功能耦合差异反映了ASD 症状的个体差异(Park et al., 2023)。Kim 等人基于 T1 加权成像和弥散张量成像(diffusion tensor mapping, DTI)的特征建立了 ASD 辅助诊断模型，分类准确率达到 88.8%。”

引言第三段

“无论是基于单模态的研究，还是多模态融合的研究都加深了我们对 ASD 影像学机制的理解，

但是他们都有各自的优势和不足。单模态脑影像研究虽然分析手段简单明了、聚焦于特定的研究问题，但是无法捕捉到模态之间的互补的信息，无法多层次、全方位探索 ASD 大脑的功能与结构的异常机制。多模态脑影像融合虽然整合了多维度信息，但是也面临着融合难、可解释性差等问题，而且多模态脑影像融合的分析框架在 ASD 研究中的应用并不广泛。因此，本文评述了现阶段 ASD 单模态脑影像研究的发现，从图像级融合、特征级融合及决策级融合三个层面梳理了多模态脑影像融合方法及在 ASD 研究中的初步应用，总结了现有研究的优势和不足，并在文章最后提出来了对未来研究的思考和展望，为后续 ASD 脑影像及其他精神疾病或神经发育障碍的研究提供重要支撑。”

意见 5. 你的研究本就是综述多模态的研究进展，这里这么讲令人困惑。可以在介绍完单模态后，用这段引入多模态的介绍

回应: 感谢老师的意见。本综述的题目是《孤独症谱系障碍多模态磁共振脑影像模式识别》，多模态磁共振脑影像是指结构、功能等模态的磁共振影像。虽然有多种模态的磁共振影像，但是现阶段的大多数研究都是集中于单一模态研究，聚焦于特定的研究问题，而真正做到多模态融合的研究还比较少，因此，引言第三段强调了利用多模态融合技术对孤独症谱系障碍影像机制探索的不足。所以，在这里多模态并不是特指多模态融合，而是指不同的磁共振脑影像模态。本综述的主要逻辑也是先综述了单模态研究的进展；接着，从三个层级综述了多模态脑影像融合的方法以及在孤独症谱系障碍研究中的初步应用；最后，综述了基于多模态脑影像对于孤独症谱系障碍的辅助诊断以及亚型划分。根据老师您的建议，我们已经对引言的逻辑进行梳理，已经对这一部分进行了调整。

意见 6. 其实无论哪个模态研究都有很多争议点，综述的介绍不应该只给出肯定的研究结果，这样会产生主观误导。建议凝练从研究发现、争议点等进行综合性阐述。该意见适用于全文。

回应: 感谢审稿老师的意见。诚如您所说，确实是无论哪个模态的研究都有很多的争议点，我们在孤独症谱系障碍单模态脑影像研究、孤独症谱系障碍多模态脑影像融合研究以及展望中都凝练加入了其优势以及不足，避免对读者产生误导。

引言第三段

“无论是基于单模态的研究，还是多模态融合的研究都加深了我们对 ASD 影像学机制的理解，但是他们都有各自的优势和不足。单模态脑影像研究虽然分析手段简单明了、聚焦于特定的

研究问题，但是无法捕捉到模态之间的互补的信息，无法多层次、全方位探索 ASD 大脑的功能与结构的异常机制。多模态脑影像融合虽然整合了多维度信息，但是也面临着融合难、可解释性差等问题，而且多模态脑影像融合的分析框架在 ASD 研究中的应用并不广泛。”

意见 7. 感觉后面有些融合技术并未在 ASD 中应用，所以不建议作为重点介绍，可以高度凝练提出未来可探索之处即可

回应: 感谢审稿老师的意见。多模态融合是一个老生常谈的话题，多模态融合的思想也已经被提出来很多年，但是事实上，多模态融合的大多停留在脑影像模态多上，并没有形成一套完备的多模态脑影像融合的理论。本文对于孤独症谱系障碍多模态脑影像融合研究的综述，从三个层面（图像、特征、决策级融合）来展开，简要介绍了其方法的思想以及在孤独症谱系障碍中的应用。在特征级融合当中，相似性网络模型是融合多模态影像揭示大脑皮层宏观组织结构的一种新手段，在对这个方法的综述中，没有查找到在孤独症谱系障碍中应用的文献，因此，根据您的建议，我们提炼了未来的可探索之处，对原文进行了修改。

特征级融合，第四段

“相似性网络模型提供了一种新颖的、鲁棒的以及具有神经可解释性的手段去理解人类大脑的网络结构。然而，ASD 形态学及功能相似性网络的异常及其潜在的分子机制还不清楚。未来的研究需要从结构及功能两个角度出发，分别构建形态学及功能相似性网络，探究 ASD 相似性网络的异常与基因表达、细胞层流分化等微观指标的关系。”

意见 8. 什么叫鲁棒性？

回应: 鲁棒是 Robust 的音译，鲁棒性即强壮、稳定的意思。基于小样本数据训练的模型，可能受到数据量及孤独症谱系障碍的异质性等影响，不具有鲁棒性和推广性，因此，研究人员逐渐转向对多中心大样本的分析，以此来提升模型鲁棒性和泛化能力。

意见 9. ASD 脑电功率谱异常，这一条在你的阐述中能体现出来吗？

回应: “ASD 脑电功率谱异常”这一句话出现在本文的展望中，在这里我们希望结合更多模态的数据，包括电生理、眼动追踪、肠道菌群等数据来加强信息互补，多维度、全面探索孤独症谱系障碍的发生发展规律。虽然在本文中并没有体现出来孤独症谱系障碍脑电功率谱异常，但是在引用的参考文献中(Wang, J., Barstein, J., Ethridge, L. E., Mosconi, M. W., Takarae, Y., & Sweeney, J. A. (2013). Resting state eeg abnormalities in autism spectrum disorders. Journal of Neurodevelopmental Disorders,

5, 1-14.), 作者综述了孤独症谱系障碍包括功率谱在内的静息态脑电异常。

.....

审稿人 2 意见:

针对目前的意见回复和文章修改, 建议退稿, 理由如下:

意见 1.很多总结性的用词会产生误导, 且不专业, 如: 一线曙光、更高的一个层次、不够深入

回应: 谢谢审稿老师的意见。这次修改已经对总结性的词语进行订正, 删除了“一线曙光”、“更高的一个层次”、“不够深入”等不专业的表达, 使全文更具有学术化、专业化。

意见 2.意见回复中有好几个问题都答非所问, 如意见 4 和 5

回应: 谢谢审稿老师的意见。我们的文章主题是孤独症谱系障碍多模态磁共振脑影像模式识别, 多模态是指利用结构 (T1 加权、弥散张量成像等)、功能 (静息态、任务态等) 等模态的磁共振数据, 因此, 多模态融合是多模态脑影像模式识别的一部分, 同时还包括了基于单模态的磁共振脑影像模式识别。根据您在第一轮审稿时的建议, 我们再一次对文章进行了修改。

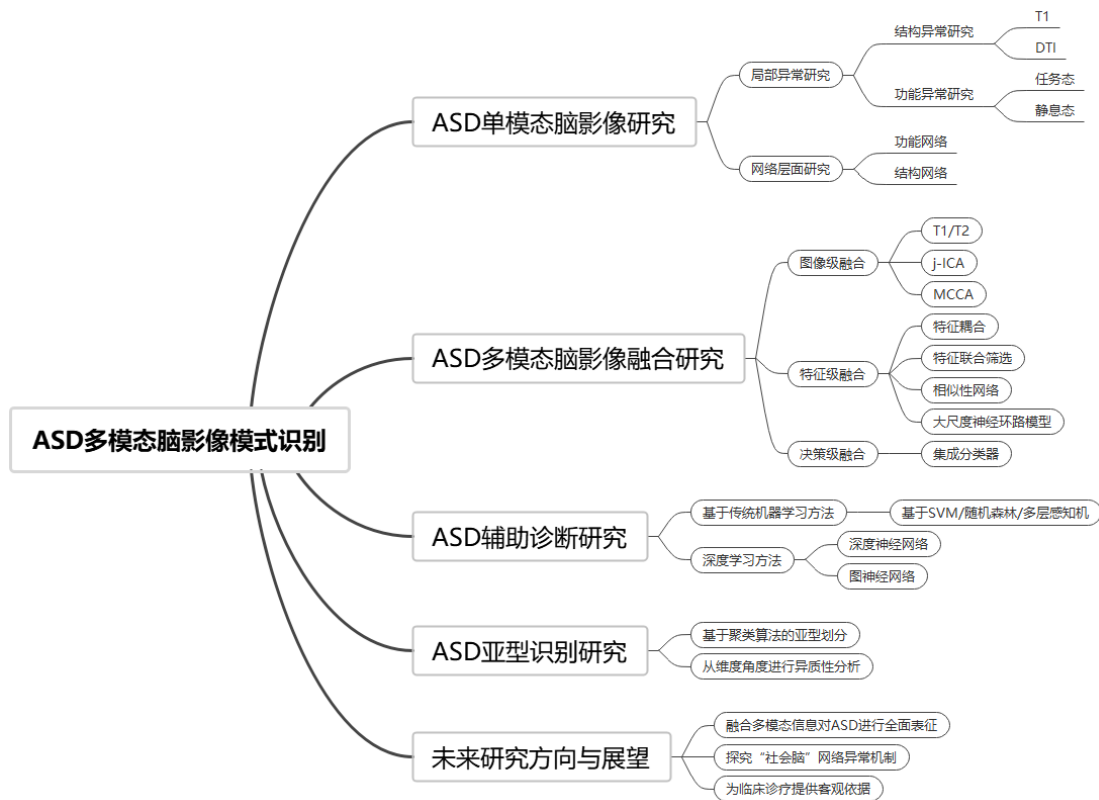
意见 3.文章里有些概念不清, 如单模态指的是结构像还是各种不同加权的成像 (比如 T1, DTI)、深度学习和机器学习的关系

回应: 谢谢审稿老师的意见。单模态是指磁共振脑影像的单一模态, 比如 T1 加权成像, 弥散张量成像, 静息态功能磁共振成像等。单模态数据可以用来研究大脑的不同层面, 比如结构、功能、脑网络等多个方面。在综述单模态脑影像研究时, 我们是从结构、功能以及脑网络三个角度进行。在综述的这些文献中, 无论刻画那个大脑哪个角度, 都只用了一种模态的数据。深度学习是机器学习中一种基于对数据进行表征学习的方法, 是机器学习的一个重要分支。在文章中我们也提到了除了用传统的机器学习方法 (支持向量机、随机森林、多层感知机等) 对孤独症谱系障碍进行分类外, 深度学习技术作为机器学习的一个重要分支, 依靠其强大的学习能力也逐渐被应用于孤独症谱系障碍的辅助诊断研究中。

“除了应用类似于支持向量机、随机森林、多层感知机等传统的机器学习方法对 ASD 进行分类识别外，深度学习技术作为机器学习的一个重要分支，依靠其强大的学习能力也逐渐被广泛应用于辅助诊断的研究中。”

意见 4.目前文章的逻辑仍欠严谨。

回应：谢谢审稿老师的意见。在这次修改中已经对文章摘要、引言、以及多模态融合综述部分的逻辑进行了重新梳理。在摘要中加入了实际性的内容，包括单模态研究及多模态研究的现状、对未来的研究方向进行了更加清晰的解释；在引言中加入了单模态研究及多模态研究优势及不足的评述，突出了本综述的重要性和必要性；在多模态融合小节中，针对在 ASD 中没有得到应用的方法（相似性网络模型），我们展望了其独特的优势，希望在以后能利用相似性网络模型去探索 ASD 异常的大脑的架构模式；在 ASD 辅助诊断和亚型识别这两小节最后加入了对研究现状及不足的评述。最后，下图展示了全文的逻辑结构：



审稿人 3 意见：

孤独症谱系障碍的客观诊断与分型是神经发育障碍研究领域的前沿热点。该综述以多模态磁共振影像模式为切入点，选题具有重要的理论和实践意义。此外，该论文对相关文献的

综述较为充分。为了进一步提高文章的质量，建议对下面方面进行思考和修改：

回应：谢谢审稿老师的意见。我们根据您的建议，已经对文章的逻辑、语言进行了修改，具体情况如下面点对点的回应。修改的地方在文章中以经用黄色标出，在审稿意见中用斜体标出。

意见 1. 摘要部分建议进一步提炼本论文的核心观点并使其具体化。“以往的研究表明，ASD 的大脑结构、功能都表现出了广泛的异常，且异常的脑区大多都涉及到“社会脑”区域”主要涉及哪些脑区？异常的表现是什么？等。“同时，越来越多的证据表明融合多模态信息能对被试进行更加全面的表征，有助于我们全面且深入理解被试异常的神经机制。”，这句话的信息含量也较低。“更加全面的表征”是什么？“未来的研究可以构建一个融合多模态影像的分析框架对 ASD 进行全面表征。除此之外，未来的研究需要进一步揭示 ASD“社会脑”网络异常机制以及探究如何通过脑影像助力临床实现 ASD 精准诊疗”，这一观点需要做更清晰的阐述，对未来研究方向进行更明确的说明。

回应：谢谢审稿老师的意见。在摘要中，我们对单模态脑影像的发现、多模态脑影像融合的应用以及对未来的研究方向进行了更明确的说明，使得摘要更加具体化。

摘要

“孤独症谱系障碍(Autism spectrum disorder, ASD)是一组高度复杂的神经发育障碍。ASD 发病率高、异质性强、会造成终生影响，但其神经病理机制仍不清楚。磁共振多模态脑影像为揭示 ASD 的影像学机制提供了新的手段。基于单模态磁共振脑影像的研究已经发现了 ASD 在大脑结构、功能及脑网络层面都表现出了广泛的异常，其异常区域包括了杏仁核、梭状回、眶额皮层、内侧前额叶、前扣带、颞顶联合区以及脑岛等，这些脑区大多都涉及到了“社会脑”网络。虽然图像级融合、特征级融合、决策级融合的多模态脑影像分析框架在揭示被试神经机制过程中提供了多维度、多层级的信息，但是基于多模态磁共振脑影像融合的 ASD 研究还处于起步阶段。基于磁共振脑影像的 ASD 辅助诊断及亚型划分有望为临床诊疗提供客观依据。未来的研究可以构建一个融合多模态脑影像的分析框架，结合大脑功能、结构以及网络等多维度信息，全面刻画 ASD 发生发展规律，揭示其非典型神经发育机制。除此之外，未来的研究需要深入挖掘 ASD “社会脑”网络异常机制，探索 ASD 社交障碍环路，寻找潜在精准神经调控靶点，助力临床实现 ASD 精准诊疗。”

意见 2. 引言部分需要进一步凝练，直入主题，阐明综述的必要性和重要性即可。

回应：谢谢审稿老师的意见。我们对引言部分的逻辑进行了修改，具体修改如下：

引言第二段

“随着信息融合技术的不断进步，研究人员尝试将多模态磁共振脑影像融合起来，从多层次、全方位、多角度对疾病进行表征，以此来达到用于临床诊断和治疗评估的目的(He et al., 2020; Hirjak et al., 2022; Maglanoc et al., 2020; Park et al., 2021; Weng et al., 2020; Zhang et al., 2020)。例如，Park 等人融合功能连接及结构连接，基于黎曼优化算法探究了 ASD 结构与功能耦合的关系，发现 ASD 结构功能耦合差异反映了 ASD 症状的个体差异(Park et al., 2023)。Kim 等人基于 T1 加权成像和弥散张量成像(diffusion tensor mapping, DTI)的特征建立了 ASD 辅助诊断模型，分类准确率达到 88.8%。”

引言第三段

“无论是基于单模态的研究，还是多模态融合的研究都加深了我们对 ASD 影像学机制的理解，但是他们都有各自的优势和不足。单模态脑影像研究虽然分析手段简单明了、聚焦于特定的研究问题，但是无法捕捉到模态之间的互补的信息，无法多层次、全方位探索 ASD 大脑的功能与结构的异常机制。多模态脑影像融合虽然整合了多维度信息，但是也面临着融合难、可解释性差等问题，而且多模态脑影像融合的分析框架在 ASD 研究中的应用并不广泛。因此，本文评述了现阶段 ASD 单模态脑影像研究的发现，从图像级融合、特征级融合及决策级融合三个层面梳理了多模态脑影像融合方法及在 ASD 研究中的初步应用，总结了现有研究的优势和不足，并在文章最后提出来了对未来研究的思考和展望，为后续 ASD 脑影像及其他精神疾病或神经发育障碍的研究提供重要支撑。”

意见 3. 本文的重点是在于如何利用多模态磁共振脑影像模式对 ASD 进行识别和表征，对于单模态脑影像的研究应更为凝练以剖析所存在的问题为主要，与多模态脑影像部分形成递进和衔接关系，可使整个文章的逻辑更为清晰。目前在单模态部分阐述和逻辑结构尚不清晰需要进一步凝练和调整，显得冗长；

回应：谢谢审稿老师的意见。本综述的主题是孤独症谱系障碍多模态磁共振脑影像模式识别，多模态磁共振脑影像是指多种模态的影像数据，如 T1 加权、弥散张量成像、功能磁共振成像等。因此，在多模态磁共振脑影像模式识别这一主题下就包含了基于单模态磁共振脑影像的研究以及多模态融合的研究。基于单模态磁共振脑影像的研究往往针对特定的问题，从结构、功能以及脑网络三个层面来刻画孤独症谱系障碍的大脑特征，其中结构主要包含了 T1

成像以及弥散张量成像的研究，而功能主要包含静息态以及任务态功能磁共振成像的研究，脑网路主要包含了功能网络的结构网络的研究。虽然结构、功能以及脑网络涉及到了不同的模态，但是这些研究中只使用了一种模态的数据，因此将其归纳到了单模态脑影像研究中。在单模态研究阐述时的逻辑如下图：



意见 4.3.2 开始后续内容所介绍的有些融合技术并未在 ASD 中应用，不建议作为重点介绍，应主要探讨哪些技术可尝试用于 ASD 其独特优势是什么，可以解决什么问题。

回应：感谢审稿老师的意见。多模态融合是一个老生常谈的话题，多模态融合的思想也已经被提出来很多年，但是事实上，多模态融合的大多停留在脑影像模态多上，并没有形成一套完备的多模态脑影像融合的理论。本文对于孤独症谱系障碍多模态脑影像融合研究的综述，从三个层面（图像、特征、决策级融合）来展开，简要介绍了其方法的思想以及在孤独症谱系障碍中的应用。您提到的在特征级融合当中，相似性网络模型是融合多模态影像揭示大脑皮层宏观组织结构的一种新手段，在对这个方法的综述中，没有查找到在孤独症谱系障碍中应用的文献，因此，根据您的建议，我们提炼了该方法对于揭示孤独症谱系障碍的影像学机制有什么帮助，并对原文进行了修改。

特征级融合，第四段

“相似性网络模型提供了一种新颖的、鲁棒的以及具有神经可解释性的手段去理解人类大脑的网络结构。然而，ASD 形态学及功能相似性网络的异常及其潜在的分分子机制还不清楚。未来的研究需要从结构及功能两个角度出发，分别构建形态学及功能相似性网络，探究 ASD 相似性网络的异常与基因表达、细胞层流分化等微观指标的关系。”

意见 5. ASD 辅助诊断和亚型识别部分应紧扣和突出多模态磁共振成像模式在其中的作用和潜在应用方向，否则在文章结构上会显得欠缺逻辑。

回应：感谢审稿老师的意见。这个问题跟意见 3 有相同之处，多模态磁共振脑影像模式识别是指多种模态的影像数据，多模态融合是其中的一部分。我们在文章中也提到了这一问题，

例如在 ASD 辅助诊断这一部分我们也是从基于单模态的分类研究再过渡到多模态融合研究。在亚型识别部分的最后一段,我们增加了对现阶段亚型识别研究不足之处的评述以及希望可以利用多模态融合实现更精确的脑影像划分的展望。

ASD 辅助诊断, 最后一段

“无论是基于单模态脑影像, 还是基于多模态脑影像融合技术; 无论是利用传统的机器学习框架, 还是利用最新的深度学习技术, 建立高特异性、高灵敏性的 ASD 辅助诊断系统是研究人员一直追求的目标。以多模态脑影像为基础, 建立符合中国国情、具有高鲁棒性、泛化能力强、可在 ASD 专业诊断人员匮乏地区进行推广的 ASD 辅助诊断平台是未来需要着力发展的方向。”

ASD 亚型识别, 最后一段

“基于亚型及维度划分的 ASD 脑影像研究致力于探索 ASD 高度异质性的神经机制。然而, 大多数研究都是基于单模态脑影像, 如何融合多模态的磁共振脑影像, 建立亚型/维度与 ASD 临床症状、神经干预疗效等这些临床指标之间的关系, 探索适合不同亚型/维度的个体化诊疗策略将是未来 ASD 研究的一个重要方向。”

意见 6. 语言方面需要进一步修改和完善, 部分未使用科学用语, 影响可读性。

回应: 感谢审稿老师的意见。我们对文章的语言进行了进一步的修改和完善, 以此来增强文章的可读性。

意见 7. 请作者仔细核对参考文献、字符标点, 文字润色, 提高文章的规范性。

回应: 感谢审稿老师的意见。在修改版本中已经对全文检查了参考文献、字符标点、文字表达, 以此来提高文章的规范性。

第三轮

审稿人 3 意见:

作者对本人提出的修改意见和建议做了认真思考和相应修改, 达到期刊要求水平, 本人没有进一步修改意见和建议, 谢谢。

回应: 感谢审稿老师对我们在修改过程中的持续努力和不断改进所给予的认可。我们衷心感

感谢您的建议。

编委意见：

修改稿较好地回复了同行评审专家的意见，基本达到发表的水平。但还有一些小问题我已批注文中（请见附件），建议作者对文中批注逐一修改核对，完善后建议发表。

回应：感谢编委老师的指正。根据老师的建议，我们已经在正文中对用词不够恰当的地方以及参考文献进行了逐条修改。为方便查阅，在回应下方已将修改后的段落用斜体标出，在正文中用黄色高亮标出。

意见 1. 补充对我国 ASD 发病率约为 1% 的参考文献。

回应：感谢老师的意见。我们在正文中已经添加了参考文献。

我国虽缺少全国性的 ASD 发病率调查数据，但 2022 年发布的《中国孤独症教育康复发展状况报告 IV》显示我国的 ASD 发病率约为 1% (王培实, 2022)。

意见 2. “无论是基于单模态的研究，还是多模态融合的研究都加深了我们对 ASD 影像学机制的理解，但是他们都有各自的优势和不足。”中影像学机制是否可以更改为脑机制？

回应：感谢老师的意见。在这里我们修改为了“大脑影像学神经机制”。

无论是基于单模态的研究，还是多模态融合的研究都加深了我们对 ASD 大脑影像学神经机制的理解，但是他们都有各自的优势和不足。

意见 3. “诞生已久”，语言使用不够严谨，类似语言建议再进行修改，使用科学用语。

回应：感谢老师的意见。我们对不够科学性的表达已进行了修改。

虽然研究人员早已提出了多模态脑影像融合研究的构想，但是如何真正做到多模态脑影像融合是该领域一直面临的挑战。

意见 4. “ASD 发病率高、异质性强、诊断难、负担重。”中“发病率高”不够准确，建议修

改为“患病率日趋升高”。

回应：感谢老师的意见。我们在正文中已进行修改。

ASD 患病率日趋升高、异质性强、诊断难、负担重(Lai et al., 2014; Maenner et al., 2023), 早发现、早诊断、早干预可以明显改善预后。

意见 5. 鲁棒性建议补充英语 Robust。

回应：感谢老师的意见。我们在正文中已添加英文解释 Robust。

基于小样本数据训练的模型, 可能受到数据量及孤独症谱系障碍的异质性等影响, 不具有鲁棒性(Robust)和推广性, 因此, 研究人员逐渐转向对多中心大样本的分析, 以此来提升模型鲁棒性和泛化能力。

意见 6. (Cackowski et al., 2023; Guo et al., 2017; Khodatars et al., 2021; X. Li, N. C. Dvornek, et al., 2020; Li et al., 2018) 参考文献格式有问题。

回应：感谢老师的意见。我们重新核对了参考文献格式。

(Cackowski et al., 2023; Guo et al., 2017; Khodatars et al., 2021; Li et al., 2018)。

意见 7. “美国精神障碍诊断与统计手册(The diagnostic and statistical manual of mental disorders, DSM)-III 和 DSM-IV 将 ASD 划分为阿斯伯格综合征、未分类的广泛性发育障碍以及自闭症。”中“自闭症”应改为“典型孤独症”。

回应：感谢老师的意见。我们在正文中已进行修改。

美国精神障碍诊断与统计手册(The diagnostic and statistical manual of mental disorders, DSM)-III 和 DSM-IV 将 ASD 划分为阿斯伯格综合征、未分类的广泛性发育障碍以及典型孤独症。

主编意见：根据编委和审稿专家的意见，建议发表。