

孤独症谱系障碍发病机制研究进展

葛 玲¹, 高群婷¹, 李学斌², 杨 灿³, 李秋波^{3*}

¹济宁医学院临床医学院(附属医院), 山东 济宁

²滨州市人民医院儿科, 山东 滨州

³济宁医学院附属医院临床医学院儿科, 山东 济宁

收稿日期: 2025年7月19日; 录用日期: 2025年8月12日; 发布日期: 2025年8月20日

摘 要

孤独症谱系障碍(Autism spectrum disorder, ASD)是一组异质性的神经发育疾病, 其特征是早发性社交困难以及异常受限、重复的行为和兴趣。全球人口中自闭症谱系障碍(ASD)的患病率约为1%, 但具体数据会因地区和人群而异。ASD对男性的影响多于女性个体, 并且合并症很常见(70%患有合并疾病)。近年来, ASD的患病率持续上升, 但其发病机制尚未明确。本文综合以往文献资料, 从免疫、肠道菌群、生物分子、信号通路及基因靶点等五个方面对ASD的发病机制进行了阐述。

关键词

孤独症谱系障碍, 发病机制, 生物分子, 基因突变, 环境因素

Research Progress on the Pathogenesis of Autism Spectrum Disorder

Ling Ge¹, Qunting Gao¹, Xuebin Li², Can Yang³, Qiubo Li^{3*}

¹Clinical Medical College of Jining Medical University (Affiliated Hospital), Jining Shandong

²Department of Pediatrics, Binzhou People's Hospital, Binzhou Shandong

³Department of Pediatrics, School of Clinical Medicine, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

Received: Jul. 19th, 2025; accepted: Aug. 12th, 2025; published: Aug. 20th, 2025

Abstract

Autism constitutes a diverse set of neurodevelopmental disorders, marked by early social impairments

*通讯作者。

文章引用: 葛玲, 高群婷, 李学斌, 杨灿, 李秋波. 孤独症谱系障碍发病机制研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(8): 1159-1167. DOI: 10.12677/acm.2025.1582347

and unusually narrow, repetitive behaviors and interests. The prevalence of autism spectrum disorder (ASD) in the global population is about 1%, but the number is specific. It varies by region and population. ASD affects more men than individual women, and comorbidities are common (70% have intercurrent conditions). Recently, the prevalence of ASD has been rising annually, yet its pathogenesis remains elusive. Combined with the previous literature, the pathogenesis was summarized into five aspects: immunity, intestinal flora, biomolecules, signaling pathways and gene targets.

Keywords

Autism Spectrum Disorder, Pathogenesis, Biomolecule, Gene Mutations, Environmental Factors

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

目前,孤独症谱系障碍(Autism spectrum disorder, ASD)已经从一种狭义的罕见儿童期发病疾病发展成为一种广为宣传、倡导和研究的终身疾病,被认为是相当普遍且非常异质的。ASD 属于神经发育障碍,其核心特征被描述为社交沟通障碍、重复行为及不寻常的感觉运动模式,这些特征自首次描述以来并未发生实质性改变。最近的流行病学数据分析显示,ASD 的患病率呈逐年上升趋势,但 ASD 的病因及发病机制尚不清楚[1] [2]。根据既往研究,ASD 发病机制大致如下所述。

2. 遗传与表观遗传风险因素

(1) 15q11-13 区域

15q11-q13 区域极为复杂,是基因组中异常频发的重要区域,与智力障碍、强迫症等多种神经精神疾病紧密相关。15q11-q13 区域由父系表达基因的大近端结构域(2 Mb)、较小的母系表达结构域(MED: ~500 kb)和一个明显双等位基因表达的大远端区域(2 Mb)组成。个体若存在额外的 15q11-13 (dup15)或等双着丝粒 15 号染色体[idic(15)]的倒置重复,将导致 15q11-q13 区域重复,进而表现出孤独症特征。此外,ASD 人群中母系遗传的 15q11-13 重复的发生率约为 1%~3%,这被认为是 ASD 中最常见的拷贝数变异(CNV),但具体发病机制尚不明确[3]。

(2) SHANK2 基因

现有遗传学研究表明,大脑突触结构和功能的异常可能是自闭症谱系障碍(ASD)的重要致病机制。SH3 and multiple ankyrin repeat domains protein 2 (SHANK2)是支架蛋白 SHANKs 家族的成员,主要作用于大脑突触后密集区,具有促进突触的形成和维持兴奋性或抑制性突触平衡并能结合其他功能蛋白的重要作用。流行病学研究发现 SHANK2 基因的突变与 ASD 发病存在显著的关联性;动物实验实证结果证实在敲除 SHANK2 后小鼠表现为多动、焦虑、行为重复和交流障碍等 ASD 样表征,进一步证明 SHANK2 与 ASD 密切相关,SHANK2 可能是中国儿童 ASD 的易感基因;位于 SHANK2 基因的 rs76717360、rs11236697 和 rs74336682 可能是儿童 ASD 发病的遗传位点;超显性和显性模型下 SHANK2 的 rs76717360 位点多态性与 ASD 发病存在显著性关联;单体型包含 rs11236697(C)或者 rs74336682(G)可能会增高患 ASD 的风险;这 9 个位点组成的单体型 C-T-G-G-A-T-T-T-G 患 ASD 的风险显著性增高[4]。

(3) microRNAs

microRNAs (miRNAs) 是一种单链非编码 RNA, 具有 20~22 个核苷酸, 通常在转录后水平上抑制其靶 mRNA 的表达。miRNAs 广泛参与生物学过程, 对大脑的发育及稳态维持至关重要。现有研究结果证实, miRNAs 与 ASD 有关, 因为它们针对 ASD 的几个关键基因。ASD 患者的脑组织、血液及唾液中, 部分 miRNA 的表达水平与正常对照组存在差异, 尤其是外周血或唾液中的 miRNA, 有望成为 ASD 的潜在诊断标志物[5]。

(4) 色结构域解旋酶结构域 8 (CHD8)

CHD8 基因是 ASD 中突变频率最高、渗透性最强的基因之一, 其突变与 ASD 表现、大头畸形等临床表型密切相关。CHD8 基因突变的个体表现出 ASD、大头畸形和面部畸形的主要症状。高通量单细胞 RNA 测序(sc-RNAseq)、CRISPR/Cas9 编辑和人类器官的出现在体内和体外确定 CHD8 突变对脑发育早期单个细胞类型的影响方面提供可能。CHD8 突变的确切性质被认为在细胞和机体表型方面起着重要作用。Hurley 等人推断, CHD8 突变可能编码功能丧失(单倍体不足)、亚型或显性负性对蛋白质功能的影响。对小鼠的 CHD8 杂合子、轻度及重度 CHD8 亚型等位基因进行分析, 发现 CHD8 等位基因的缺失, 揭示了脑发育对 CHD8 剂量的高度敏感性。因此, 不同祖细胞群体对基因转录和大脑生长的非线性效应展现出不同的敏感性。CHD8 基因型的不确定性和不同细胞群对 CHD8 基因剂量的不同敏感性可以部分解释体内扰动序列如何使 CHD8 在少突胶质细胞谱系的发育中发挥作用, 而不是在兴奋/抑制系统中起作用[6]。

(5) 基因集蛋白质(FMRP)靶点

既往研究结果证实 FMRP 与脆性 X 综合征、ASD 和认知发展有关。FMRP 靶向转录物可能参与了精神疾病的病因学的一种遗传共享机制。这些发现可以为精神障碍的更普遍的机制指明方向, 使交叉障碍研究成为未来科学研究的一个重要组成部分[7]。

(6) DNA 甲基化

表观遗传修饰在基因-环境相互作用过程中起了重要作用, DNA 甲基化是最常见和研究最多的表观遗传修饰, 是指在 DNA 甲基转移酶催化下, 将甲基转移到特定的碱基上。DNA 甲基化状态的改变能够影响染色质结构、DNA 稳定性、DNA 与蛋白相互作用, 从而能够调控基因表达。关于 ASD 的 DNA 甲基化异常研究包括单基因关联研究以及全基因组关联研究。涉及基因包括 SHANK3 基因、催产素受体 (OXTR) 基因、甲基结合蛋白 2 (MECP2) 基因、RELN 基因等。Li 等发现, ASD 患者 SHANK3 基因甲基化水平显著升高[8]。Nagarajan 等的研究发现孤独症患者 MECP2 基因启动子区呈现高甲基化状态, 这与 MeCP2 蛋白表达量的降低呈现负相关性。这一发现与 MeCP2 基因在孤独症中的作用相一致, 该基因不仅在脑内表达, 还与神经元发育和突触形成密切相关。Zhubi 等研究发现孤独症患者 RELN 基因、GAD1 基因的启动子区域 DNA 甲基化水平显著高于正常对照, 且患者组 MeCP2 蛋白与 RELN 基因、GAD1 基因结合能力更强[9]。上述实证结果证实 ASD 患者存在某些基因异常的 DNA 甲基化状态。表观遗传修饰受到环境的影响, DNA 甲基化状态在发育过程中处于动态变化过程中, 对于研究发现的 ASD 患者 DNA 甲基化差异究竟是疾病的原因还是症状导致的结果仍难以做出推断。

3. 分子与突触水平的病理生理学

3.1. 生物分子因素

(1) 胰岛素样生长因子(Insulin-like growth factor 1, IGF-1)

IGF-1 促进对现有脑细胞的保护性监视, 以防止神经元紊乱。研究表明, 新生儿体内 IGF-1 水平的提高与改善运动和行为神经发育相关, 可能降低神经系统缺陷的发生率, 包括自闭症谱系障碍(ASD)的风险。ASD 的病因与 IGF1/IGFR/IRS1/PI3K/AKT/mTOR 细胞内信号通路紊乱有关, ASD 的连接障碍特征可能

与 IGF-1 在新生儿神经发生和骨髓发育中作用减弱有关, 这种减弱可能是 PI3K/AKT 通路障碍或 IGF-1 储存不足所导致的。在新生儿发育早期, 提高生物性 IGF 的主要目的是防止在脑神经回路形成的关键时期(新生儿阶段)出现连接障碍, 尤其是长程的前后连接错误[10]。多种原因(例如早产)可导致血清 IGF-1 水平下降, 进而影响新神经元的髓鞘发育。特别是生后第一年, 由于新神经束的活跃形成, 可能会发生无法修复的大脑接线错误[11]。

(2) 催产素(Oxytocin, OXT)和精氨酸加压素(Vasopressin, AVP)

催产素(OXT)和精氨酸加压素(AVP)在社交和依恋行为中起着重要的调节作用, 此外, 邻近的催产素-加压素基因区域的变异与 ASD 诊断和内表型有关。尽管这些基因在全基因组关联研究中没有出现, 但有证据支持这样一个假设, 即这些受体及其多态性广泛参与了社会行为的调控, 以及调节引起 ASD 病因的神经和生理途径[12]。

(3) 脑源性神经营养因子(Brain-derived neurotrophic factor, BDNF)

BDNF 是神经营养因子家族成员之一, 广泛分布在中枢神经系统和感觉、运动神经元, 尤其是大脑皮质和海马。BDNF 与特异性受体酪氨酸激酶 B (TrkB)结合, 激活细胞内信号转导, 促进多种神经元的存活和生长发育, 影响突触、树突和轴突的生长, 维持神经元正常生理功能起关键作用, 促进神经元损伤后修复再生[13]。BDNF 还参与脑的可塑性相关过程, 促进突触可塑性, 与学习和记忆密切相关。Perry 等[14]的研究以及后续的荟萃分析表明, 孤独症儿童的血清 BDNF 水平显著高于正常儿童, 其中轻度孤独症儿童的 BDNF 水平尤其突出。孤独症的相关研究[15][16]显示, 该病与海马形态异常、细胞凋亡等存在一定关联。海马锥体细胞发生萎缩, 神经元再生障碍均可导致异常行为学表现。孤独症动物模型的海马出现异常状态, 孤独症模型鼠海马 CA1 区锥体神经元细胞排列稀疏, 形态正常细胞数量减少, 部分细胞核固缩, 染色深, 结构不清, 胞浆嗜酸性变, 排列杂乱, 形态不一。孤独症的发病可能与海马 CA1 区锥体细胞脑源性神经营养因子(BDNF)表达水平以及锥体神经细胞的凋亡有关[17]。

(4) 叶酸

根据临床研究, 适量的叶酸补充对于预防胎儿神经管发育畸形具有显著的临床意义。特别是在孕早期, 叶酸水平的不足已被证实是新生儿神经管缺陷的一个重要危险因素[18]。

(5) 体内类固醇激素水平

个体内在激素状态与 ASD 存在关联, 尤其是胎儿时期睾丸激素水平的升高, 可能加剧 ASD 的发病风险。有研究发现孤独症患儿存在类固醇激素水平异常[19], 提示类固醇激素与孤独症的发病可能存在关联。雌二醇是雌激素的主要成分, 是重要的神经类固醇激素, 已有越来越多的研究从不同角度提示雌激素在脑和神经发育过程中的作用。母亲低雌激素水平可能与孤独症发生有关。雌激素水平异常可能与孤独症的神经连接不良有密切关联性, 除此之外, 雌激素还能增加脑源性神经营养因子(BDNF)[20]、催产素受体和乙酰胆碱受体的表达[21], 而后三者均与孤独症的发病亦有密切关系[22][23]。

(6) 维生素 D 水平因素

ASD 患儿血清维生素 D 水平较健康儿童明显低, 与 ASD 多种核心症状之间存在显著的相关关系[24]。口服补充维生素 D 可显著提高循环中 IGF-1 的水平。妊娠中期缺乏维生素 D 的孕妇所生 ASD 患儿的概率是维生素 D 水平正常的孕妇的两倍。既往有 ASD 患儿生育史的孕妇, 孕期服用维生素 D 补充剂后, 其后代 ASD 患病率显著降低, 由 20%降至 5% [25]-[27]。

3.2. 信号通路因素

(1) GABA 信号通路

ASD 患儿存在多种神经递质异常, 主要集中于谷氨酸(Glutamic acid, Glu)、 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric

acid, GABA)、多巴胺、5-羟色胺和催产素等。Glu 能神经递质和 GABA 能神经递质失衡与 ASD 的发病密切相关。丙戊酸(valproic acid, VPA)作为去乙酰酶抑制剂, 其宫内暴露会增加大鼠后代 ASD 症状的风险, 这归因于突触前和突触后 GABA 信号水平的下降, 进而引发神经元兴奋与抑制功能的失衡。少数 ASD 患儿中发现了一些单基因的突变, 例如 Neuroligin3 基因[28] [29]和 En2 基因[30], 二者敲除小鼠均能表现出孤独症样行为, 而这些基因的作用机制均与 GABA 信号改变相关。El-Ansary 等[31] [32]对 20 名 3 至 5 岁 ASD 患儿与正常对照儿童的血清 GABA、Glu 及 GABA/Glu 水平进行研究, 结果显示 ASD 患儿的这些指标显著升高, 表明其脑内 Glu 和 GABA 传递功能状态异常。研究人员利用尸检、发射断层扫描(ECT)及磁共振波谱(MRS)等技术, 对 ASD 患者脑组织中的 GABA 信号水平及功能进行研究, 结果一致显示 ASD 患者脑内 GABA 信号存在异常。ASD 患者的尸检结果表明, ASD 患者脑内 GABA 受体水平改变: 扣带回皮层、海马中、小脑内、额中回等多个部位发现异常。GABA 信号通路异常在 ASD 的发病机制中起重要作用, 但其具体作用机制及作用亚群尚不明确。

(2) Notch 信号通路

Notch 基因在 1919 年于果蝇体内被发现, 由于其部分功能缺失导致果蝇翅膀边缘形成缺口(Notch)而命名。Notch 信号通路多方面调控个体神经系统发育。胚胎发育阶段, Notch 信号通路确保神经元与神经胶质细胞按比例增殖, 从而维持神经系统的正常发育[33]。ASDs 患儿脑发育过度, 头围偏大, 可能与前额叶皮质神经元数量显著增加相关[34]。ASDs 患儿皮质投射神经元呈现出异常的层流定位, 这可能与 ASDs 发病存在联系[35]。神经元数量异常及皮质投射神经元定位异常均与神经干细胞分化、迁移等发育过程紧密相关[36]。Notch 信号通路对神经干细胞分化的调控, 被广泛认为是神经系统疾病病因分析及治疗方案的关键要素之一, 而神经干细胞的分化、自我更新能力异常与包括 ASDs 在内的多种神经系统疾病相关[37]。

(3) WNT/ β -catenin 通路

生物节律是与环境相互作用的复杂系统, 控制着包括大脑在内的多种生理途径发展和行为过程。最近的研究结果表明, 核心时钟神经发育信号的解除调控与 ASD 的临床表现有关。WNT/ β -catenin 通路是发展性认知障碍的主要通路之一。生物钟在某些组织中起着主要作用, 它通过驱动生理和代谢功能相关基因的昼夜表达。ASD 患者的 CRs 异常可调节能量代谢的变化。在 ASD 中, WNT/ β -catenin 的典型通路增加。WNT/ β -catenin 通路的上调影响了 ASD 中代谢酶的能量代谢模式, 促使有氧糖酵解过程加剧, 进而生成乳酸。这解释了在孤独症患者中观察到的葡萄糖高代谢。WNT 通路由 CRs 驱动, 在能量代谢变化的昼夜节律机制下运作。CRs 直接参与调节 WNT/ β -catenin 途径参与细胞重编程的分子途径, 引起细胞能量代谢异常导致 ASD [38]。WNT 信号通路同样是进化高度保守的信号通路, 其在细胞增殖、分化以及个体发育等过程中都起着重要的调控作用[39]。还有相关实验提出[40] WNT 通路可通过抑制糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthasekinase-3 β , GSK-3 β)的磷酸化效应, 而使 WNT 通路的重要因子 β -catenin 积聚而活化, 同时抑制 GSK-3 β 也会导致胞内域(intracellular Notch, NICD)的积聚和 Notch2 的磷酸化, 最终使 Notch 信号活化。Notch 与 WNT 信号传导系统在 ASDs 中形成 crosstalk, 两种信号通路联系紧密、作用交互。ASDs 可能存在 Notch 信号通路传导障碍, 同时深入探究 ASDs 中 WNT 信号通路与 Notch 信号通路间的相互作用机制, 也将为揭示 ASDs 发病机制提供一个新思路。

(4) SIRT1/PGC-1 α 信号通路

线粒体氧化应激影响 ASD 患儿, SIRT1/PGC-1 α 信号通路在 ASD 患者中, SIRT1/PGC-1 α 轴基因表达在转录和翻译水平降低; ASD LCLs 中 SIRT1/PGC-1 α 轴基因的表达下调, Cyto C 和 DIABLO 从线粒体释放到胞质; ASD 促进 LCLs 细胞凋亡; ASD LCLs 线粒体胞内活性氧增高; 胞内活性氧导致 ASD LCLs 线粒体呼吸链的损伤; 过表达的过氧化物酶增殖子激活的 γ 受体辅激活因子 1 α (PGC-1 α)上调 SIRT1/PGC-

1 α 轴基因的表达, 减少 Cyto C 和 DIABLO 的产生; 转染 PGC-1 α 过表达载体的 ASD LCLs 胞内活性氧和线粒体胞内活性氧显著减少; 过氧化物酶增殖子激活的 γ 受体辅激活因子 1 α (PGC-1 α) 的过表达抑制 ASD LCLs 胞内活性氧引起的线粒体呼吸链的损伤[41]。

(5) 痘苗相关激酶相关通路

痘苗相关激酶(Vaccinia related kinases, VRKs)作为多因子丝氨酸/苏氨酸激酶, 在细胞信号传导、周期进程调控、凋亡机制及神经元发育分化中扮演关键角色。尽管 VRK3 在人类自闭症谱系障碍(ASD)中展现出潜在病因价值, 但其具体的神经功能机制仍待深入探究。

4. 系统水平的功能失调(整合免疫系统、脑-肠轴及神经环路)

4.1. 免疫系统失调

在过去十年中, 免疫功能障碍的发病机制已经出现并得到许多独立研究的支持[42]。免疫异常在 ASD 的发病中起着重要的作用, 包括细胞因子平衡失调、T 细胞和 B 细胞异常、自然杀伤细胞功能改变、免疫抑制因子生成减少和功能减弱、自身抗体生成等, 另外, 小胶质细胞在 ASD 病理生理学中的作用是主要研究进展之一[43]。孤独症的发生可能是在基因易感的基础上, 在 1~3 岁免疫建立的关键时期, 由环境因素触发, 引起免疫介导的炎症, 改变胃肠道和血脑屏障的通透性, 导致慢性的中枢神经系统炎症, 从而影响神经形成、迁移及突触的形成。有实验表明, 在孤独症儿童的母亲血清中可识别出产前表达的脑抗原的特异性血清抗体, 这些自身抗体可以穿过胎盘并改变胎儿大脑发育[44] [45]。这些 ASD 特异性母体抗体的蛋白靶抗原最近被鉴定出来, 正是通过母体抗体识别这些蛋白的各种组合, 赋予了母体抗体相关(MAR) ASD 的特异性[46]。在 23% 的 ASD 儿童母亲中对这些蛋白具有抗体反应性, 而在正常发育儿童母亲中具有抗体反应者不足 1%, 因此免疫系统失调在 ASD 患者及其家庭成员中经常被描述[42]。

4.2. 肠道菌群失调

肠道被称为人的“第二大脑”或“肠脑”。肠道与大脑之间通过脑-肠轴这一双向通路相互作用[47], 影响中枢神经系统, 对人的情感、认知和行为产生影响[48]。肠道菌群不仅会调节机体的生理功能, 而且会影响心理和行为表现。其作用机制可能是通过神经系统、血液系统和内分泌系统, 并且它们之间相互作用构成了菌群-肠道-大脑轴。研究显示, 自闭症谱系障碍(ASD)儿童的肠道菌群存在显著变化, 包括酵母菌、梭菌属和脱硫弧菌数量的增加, 以及双歧杆菌数量的减少。这些菌群的变化可能与 ASD 的发生和发展有重要的关联。母亲妊娠期间及产后的不同环境因素的暴露都可能影响 ASD 患儿肠道内菌群的组成。肠道菌群的变化会引起相关代谢物质的改变, 影响肠道通透性, 导致相关代谢产物进入血液, 通过脑-肠轴对中枢神经系统产生影响。

5. 小结

ASD 风险基因众多, 每一个变异都会在分子和细胞水平上产生不同程度的变化, 这些变化会在早期大脑发育及以后的过程中汇聚成微电路和宏电路的形成。大脑发育成熟依赖于神经、免疫及细胞间复杂相互作用的微妙平衡, 这一平衡构成了精神健康的重要基石。ASD 是一种与神经元发展密切相关的神经元突触疾病, 但其发病机制仍需进一步研究, 深入研究 ASD 的病因和发病机制, 不仅有助于全面了解 ASD, 而且有助于合理设计药物和开发更有效、及时的治疗方法。例如, 研究发现, 非典型精神药物、抗炎和抗氧化药物、激素药物等多种药物在临床试验中展现出了显著的疗效。

基金项目

2024YXNS035 济宁市重点研发计划项目, 儿童癫痫合并认知障碍的预测模型的建立与验证。

参考文献

- [1] Genovese, A. and Butler, M.G. (2020) Clinical Assessment, Genetics, and Treatment Approaches in Autism Spectrum Disorder (ASD). *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 4726. <https://doi.org/10.3390/ijms21134726>
- [2] Lord, C., Brugha, T.S., Charman, T., Cusack, J., Dumas, G., Frazier, T., *et al.* (2020) Autism Spectrum Disorder. *Nature Reviews Disease Primers*, **6**, Article No. 5. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0138-4>
- [3] Zhao, X., Zhang, R. and Yu, S. (2020) Mutation Screening of the UBE3A Gene in Chinese Han Population with Autism. *BMC Psychiatry*, **20**, Article No. 589. <https://doi.org/10.1186/s12888-020-03000-5>
- [4] 白烨. SHANK2 基因多态性与儿童孤独症谱系障碍易感性的遗传关联性研究[D]: [硕士学位论文]. 长春: 吉林大学, 2018.
- [5] Wu, X., Li, W. and Zheng, Y. (2020) Recent Progress on Relevant MicroRNAs in Autism Spectrum Disorders. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 5904. <https://doi.org/10.3390/ijms21165904>
- [6] Hoffmann, A. and Spengler, D. (2021) Single-Cell Transcriptomics Supports a Role of CHD8 in Autism. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 3261. <https://doi.org/10.3390/ijms22063261>
- [7] Jansen, A., Dieleman, G.C., Smit, A.B., Verhage, M., Verhulst, F.C., Polderman, T.J.C., *et al.* (2017) Gene-Set Analysis Shows Association between FMRP Targets and Autism Spectrum Disorder. *European Journal of Human Genetics*, **25**, 863-868. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2017.55>
- [8] Strathearn, L., Momany, A., Kovács, E.H., Guiler, W. and Ladd-Acosta, C. (2023) The Intersection of Genome, Epigenome and Social Experience in Autism Spectrum Disorder: Exploring Modifiable Pathways for Intervention. *Neurobiology of Learning and Memory*, **202**, Article 107761. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2023.107761>
- [9] Bahado-Singh, R.O., Vishweswaraiah, S., Aydas, B. and Radhakrishna, U. (2021) Placental DNA Methylation Changes and the Early Prediction of Autism in Full-Term Newborns. *PLOS ONE*, **16**, e0253340. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0253340>
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8279352/#sec014>
- [10] Steinman, G. (2020) The Putative Etiology and Prevention of Autism. In: *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, Elsevier, 1-34. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2020.04.013>
- [11] Steinman, G. and Mankuta, D. (2019) Molecular Biology of Autism's Etiology—An Alternative Mechanism. *Medical Hypotheses*, **130**, Article 109272. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2019.109272>
- [12] Cataldo, I., Azhari, A. and Esposito, G. (2018) A Review of Oxytocin and Arginine-Vasopressin Receptors and Their Modulation of Autism Spectrum Disorder. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, **11**, Article ID: 12. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2018.00027>
- [13] Numakawa, T., Odaka, H. and Adachi, N. (2017) Actions of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Glucocorticoid Stress in Neurogenesis. *International Journal of Molecular Sciences*, **18**, Article 2312. <https://doi.org/10.3390/ijms18112312>
- [14] Zhao, D., Huo, Y., Zheng, N., Zhu, X., Yang, D., Zhou, Y., *et al.* (2025) Mdga2 Deficiency Leads to an Aberrant Activation of BDNF/TrkB Signaling That Underlies Autism-Relevant Synaptic and Behavioral Changes in Mice. *PLOS Biology*, **23**, e3003047. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3003047>
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40168357/>
- [15] Goh, S. and Peterson, B.S. (2012) Imaging Evidence for Disturbances in Multiple Learning and Memory Systems in Persons with Autism Spectrum Disorders. *Developmental Medicine & Child Neurology*, **54**, 208-213. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2011.04153.x>
- [16] Banker, S.M., Gu, X., Schiller, D. and Foss-Feig, J.H. (2021) Hippocampal Contributions to Social and Cognitive Deficits in Autism Spectrum Disorder. *Trends in Neurosciences*, **44**, 793-807. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2021.08.005>
- [17] Liu, C., Liu, J., Gong, H., Liu, T., Li, X. and Fan, X. (2023) Implication of Hippocampal Neurogenesis in Autism Spectrum Disorder: Pathogenesis and Therapeutic Implications. *Current Neuropharmacology*, **21**, 2266-2282. <https://doi.org/10.2174/1570159x21666221220155455>
- [18] Hoxha, B., Hoxha, M., Domi, E., Gervasoni, J., Persichilli, S., Malaj, V., *et al.* (2021) Folic Acid and Autism: A Systematic Review of the Current State of Knowledge. *Cells*, **10**, Article 1976. <https://doi.org/10.3390/cells10081976>
- [19] Wang, Z., Zhang, B., Mu, C., Qiao, D., Chen, H., Zhao, Y., *et al.* (2024) Androgen Levels in Autism Spectrum Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Endocrinology*, **15**, Article ID: 1371148. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1371148>
- [20] de Assis, G.G., de Sousa, M.B.C. and Murawska-Ciałowicz, E. (2025) Sex Steroids and Brain-Derived Neurotrophic Factor Interactions in the Nervous System: A Comprehensive Review of Scientific Data. *International Journal of Molecular Sciences*, **26**, Article 2532. <https://doi.org/10.3390/ijms26062532>

- [21] Dwyer, C.M. (2014) Maternal Behaviour and Lamb Survival: From Neuroendocrinology to Practical Application. *Animal*, **8**, 102-112. <https://doi.org/10.1017/s1751731113001614>
- [22] Xu, X., Shou, X., Li, J., Jia, M., Zhang, J., Guo, Y., *et al.* (2013) Mothers of Autistic Children: Lower Plasma Levels of Oxytocin and Arg-Vasopressin and a Higher Level of Testosterone. *PLOS ONE*, **8**, e74849. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0074849>
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24086383>
- [23] Karvat, G. and Kimchi, T. (2013) Acetylcholine Elevation Relieves Cognitive Rigidity and Social Deficiency in a Mouse Model of Autism. *Neuropsychopharmacology*, **39**, 831-840. <https://doi.org/10.1038/npp.2013.274>
- [24] Wang, Z., Ding, R. and Wang, J. (2020) The Association between Vitamin D Status and Autism Spectrum Disorder (ASD): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, **13**, Article 86. <https://doi.org/10.3390/nu13010086>
- [25] Zhang, M., Wu, Y., Lu, Z., Song, M., Huang, X., Mi, L., *et al.* (2023) Effects of Vitamin D Supplementation on Children with Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, **21**, 240-251. <https://doi.org/10.9758/cpn.2023.21.2.240>
- [26] Principi, N. and Esposito, S. (2020) Vitamin D Deficiency during Pregnancy and Autism Spectrum Disorders Development. *Frontiers in Psychiatry*, **10**, Article ID: 987. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2019.00987>
- [27] Cannell, J.J. (2017) Vitamin D and Autism, What's New? *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, **18**, 183-193. <https://doi.org/10.1007/s11154-017-9409-0>
- [28] Pizzarelli, R. and Cherubini, E. (2013) Developmental Regulation of GABAergic Signalling in the Hippocampus of Neuroligin 3 R451C Knock-In Mice: An Animal Model of Autism. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, **7**, Article ID: 85. <https://doi.org/10.3389/fncel.2013.00085>
- [29] Kılınç, K., Türkoğlu, S., Kocabaş, R., Güler, H.A., Yılmaz, Ç. and Büyükkateş, A. (2025) What Are the Levels and Interactions of Neuroligin-1, Neuroligin-3, and Inflammatory Cytokines (IL-6, IL-8) in Children Diagnosed with Autism Spectrum Disorder? *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, **137**, Article 111275. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2025.111275>
- [30] Sgadò, P., Genovesi, S., Kalinovsky, A., Zunino, G., Macchi, F., Allegra, M., *et al.* (2013) Loss of GABAergic Neurons in the Hippocampus and Cerebral Cortex of Engrailed-2 Null Mutant Mice: Implications for Autism Spectrum Disorders. *Experimental Neurology*, **247**, 496-505. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2013.01.021>
- [31] Vargason, T., Kruger, U., McGuinness, D.L., Adams, J.B., Geis, E., Gehn, E., *et al.* (2018) Investigating Plasma Amino Acids for Differentiating Individuals with Autism Spectrum Disorder and Typically Developing Peers. *Research in Autism Spectrum Disorders*, **50**, 60-72. <https://doi.org/10.1016/j.rasd.2018.03.004>
- [32] Wang, B., Li, H., Yue, X., *et al.* (2018) A Review on the Role of Gamma-Aminobutyric Acid Signaling Pathway in Autism Spectrum Disorder. *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*, **20**, 974-978.
- [33] LaFoya, B., Munroe, J.A., Mia, M.M., Detweiler, M.A., Crow, J.J., Wood, T., *et al.* (2016) Notch: A Multi-Functional Integrating System of Microenvironmental Signals. *Developmental Biology*, **418**, 227-241. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2016.08.023>
- [34] Hashem, S., Nisar, S., Bhat, A.A., Yadav, S.K., Azeem, M.W., Bagga, P., *et al.* (2020) Genetics of Structural and Functional Brain Changes in Autism Spectrum Disorder. *Translational Psychiatry*, **10**, Article No. 229. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-00921-3>
- [35] Casanova, M.F., Sokhadze, E.M., Casanova, E.L. and Li, X. (2020) Transcranial Magnetic Stimulation in Autism Spectrum Disorders: Neuropathological Underpinnings and Clinical Correlations. *Seminars in Pediatric Neurology*, **35**, Article 100832. <https://doi.org/10.1016/j.spen.2020.100832>
- [36] Dickinson, A., Daniel, M., Marin, A., Gaonkar, B., Dapretto, M., McDonald, N.M., *et al.* (2021) Multivariate Neural Connectivity Patterns in Early Infancy Predict Later Autism Symptoms. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, **6**, 59-69. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2020.06.003>
- [37] Bacigaluppi, M., Russo, G.L., Peruzzotti-Jametti, L., Rossi, S., Sandrone, S., Butti, E., *et al.* (2016) Neural Stem Cell Transplantation Induces Stroke Recovery by Upregulating Glutamate Transporter GLT-1 in Astrocytes. *The Journal of Neuroscience*, **36**, 10529-10544. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.1643-16.2016>
- [38] Vallée, A., Lecarpentier, Y., Guillevin, R. and Vallée, J. (2020) The Influence of Circadian Rhythms and Aerobic Glycolysis in Autism Spectrum Disorder. *Translational Psychiatry*, **10**, Article No. 400. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-01086-9>
- [39] Zuccarini, M., Giuliani, P., Ziberi, S., Carluccio, M., Iorio, P.D., Caciagli, F., *et al.* (2018) The Role of Wnt Signal in Glioblastoma Development and Progression: A Possible New Pharmacological Target for the Therapy of This Tumor. *Genes*, **9**, Article 105. <https://doi.org/10.3390/genes9020105>
- [40] Forsberg, S.L., Ilieva, M. and Maria Michel, T. (2018) Epigenetics and Cerebral Organoids: Promising Directions in Autism Spectrum Disorders. *Translational Psychiatry*, **8**, Article No. 14. <https://doi.org/10.1038/s41398-017-0062-x>

-
- [41] 卜笑松. SIRT1/PGC-1 α 在孤独症谱系障碍线粒体氧化应激中的作用[D]: [博士学位论文]. 合肥: 安徽医科大学, 2017.
- [42] Hughes, H.K., Mills Ko, E., Rose, D. and Ashwood, P. (2018) Immune Dysfunction and Autoimmunity as Pathological Mechanisms in Autism Spectrum Disorders. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, **12**, Article ID: 405. <https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00405>
- [43] Wang, L., Wang, B., Wu, C., Wang, J. and Sun, M. (2023) Autism Spectrum Disorder: Neurodevelopmental Risk Factors, Biological Mechanism, and Precision Therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 1819. <https://doi.org/10.3390/ijms24031819>
- [44] Marks, K., Coutinho, E. and Vincent, A. (2020) Maternal-Autoantibody-Related (MAR) Autism: Identifying Neuronal Antigens and Approaching Prospects for Intervention. *Journal of Clinical Medicine*, **9**, Article 2564. <https://doi.org/10.3390/jcm9082564>
- [45] Ramirez-Celis, A., Becker, M., Nuño, M., Schauer, J., Aghaeepour, N. and Van de Water, J. (2021) Risk Assessment Analysis for Maternal Autoantibody-Related Autism (MAR-ASD): A Subtype of Autism. *Molecular Psychiatry*, **26**, 1551-1560. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-00998-8>
- [46] Jones, K.L. and Van de Water, J. (2018) Maternal Autoantibody Related Autism: Mechanisms and Pathways. *Molecular Psychiatry*, **24**, 252-265. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0099-0>
- [47] Appleton, J. (2018) The Gut-Brain Axis: Influence of Microbiota on Mood and Mental Health. *Integrative Medicine*, **17**, 28-32.
- [48] Kim, C., Cha, J., Sim, M., Jung, S., Chun, W.Y., Baik, H.W., *et al.* (2020) Probiotic Supplementation Improves Cognitive Function and Mood with Changes in Gut Microbiota in Community-Dwelling Older Adults: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Trial. *The Journals of Gerontology: Series A*, **76**, 32-40. <https://doi.org/10.1093/gerona/glaa090>