

应激反应与孤独症谱系障碍联系的研究

徐瑞阳¹, 康贝贝², 徐磊¹, 姜志梅³, 张竞月¹, 田涛瑞¹

【关键词】 孤独症谱系障碍; 应激反应; 炎症反应; 神经内分泌调节机制

【中图分类号】 R49; R749.94 【DOI】 10.3870/zgkf.2023.03.013

根据美国 DSM-5 最新统计结果显示, 八岁孤独症谱系障碍 (Autism Spectrum Disorder, ASD) 儿童的患病率为 1/44^[1]。目前关于孤独症的发病原因依旧在不断的探究当中, 国际较公认的观点认为是遗传因素和环境因素共同作用的结果^[2]。而且近年来环境中应激因素越来越受到学者们的关注, 其中母体备孕期、孕期以及后代出生后暴露于长期持续性的应激源刺激, 会增加后代神经发育障碍性疾病的发病率。

应激是指机体在面对不良事件和能感知到的威胁等环境刺激时, 使机体在短期内可以调节机体的内分泌、代谢及免疫过程, 并使机体适应环境进而恢复平衡, 而且心理的适度调节在个体适应过程中起到积极作用。但是过度的心理应激刺激会导致个体感觉、注意力、记忆力受损以及焦虑、抑郁等的心理问题^[3]。例如, 突然的亲友故去、患病以及巨大灾难的发生, 都会使个体持续处于一种应激状态, 这中负面情绪会降低个体的适应能力, 也会降低机体的免疫功能, 导致疾病的发生。有研究表明母体在怀孕期间暴露于常见应激性生活事件 (抑郁症、焦虑、经济负担以及疾病等) 的程度越深, 后代中患有 ASD 的相关症状的严重程度越深^[4]。其中母体产前应激 (Prenatal stress, PNS) 会引起后代焦虑、社会交往障碍以及抑郁等行为^[5], 而其中的影响机制可能涉及免疫炎症系统的发生。实验研究表明, 儿童早期受到应激刺激, 会通过下丘脑-垂体-肾上腺素轴 (The hypothalamic - pituitary - adrenal axis, HPA axis)、蓝斑-自主神经系统以及免疫系统是影响大脑 (杏仁核、海马等) 的发育及其之间的信号 (皮质醇、儿茶酚胺等) 联系, 这可能与神经发育障碍有关^[6], 其中 ASD 的抑郁症状与 HPA 轴及自主神经系统 (Autonomic Nervous System, ANS) 有关^[7], 但潜在

的病理机制还有待进一步研究。因此长期受到应激因素的刺激, 机会因内分泌、代谢紊乱和免疫失衡, 以及心理损伤而影响个体发育过程。

本文将对与孤独症谱系障碍发病相关的神经内分泌系统、炎症反应、代谢以及心理应激因素进行讨论, 探讨妊娠期应激因素增加孤独症谱系障碍发病风险的潜在联系。

1 神经内分泌

过度的应激状态刺激, 引起促肾上腺素释放激素 (Corticotropin Releasing Hormone, CRH)、皮质醇及儿茶酚胺等应激激素的过度增加, 这种改变可能影响前额叶皮层、杏仁核及海马等大脑区域的神经元的功能进而加重 ASD 患者临床表现。例如: 前额叶皮层中皮质下的突出神经元所表达的多巴胺 D2 受体 (Dopamine receptor 2, D2R) 与社会交往行为有关, 而在几种不同的孤独症谱系障碍模型中都表现出突出神经元的兴奋性降低, 并且通过抑制 D2R 的表达, 丙戊酸孤独症谱系障碍模型鼠的异常行为学得到改善^[8]。然而这种结果并不能确定是否为单一因素导致, 因为前额叶皮质具有复杂的神经元网络通路, 但这也为干预 ASD 异常行为学提供了潜在目标。而且 ASD 患者的下额叶皮层的椎体神经元相比于正常体积更小^[9], 这会影响下额叶皮层调控模仿、社会交往等功能表现。还有证据表明皮质醇的浓度差异与 ASD 儿童的重复刻板行为有关^[10], 而且交感神经活动和副交感神经活动之间的不平衡也可能与 ASD 的抑郁程度有关^[7]。但是也有研究表明, ASD 儿童与正常发育儿童分泌的皮质醇浓度并没有明显差异, 而且儿童的行为问题与皮质醇和唾液 α -淀粉酶的应激反应性也没有关系。这种研究结果的差异性取决于对研究对象的不同纳入标准和评价标准, 也与儿童在发育过程中的认知水平差异有关。另外, 海马与杏仁核共同对下丘脑调节应激激素的活动进行反馈, 而 ASD 患者的杏仁核和海马发育异常^[11], 表现出梭状皮层的轴突缺失、钙结合蛋白免疫反应性中间神经元数量增加等改变。这使得下丘

基金项目: 佳木斯大学优秀学科团队项目 (JDXKTD-2019006)

收稿日期: 2022-05-10

作者单位: 1. 佳木斯大学康复医学院, 黑龙江 佳木斯 150224; 2. 深圳市福田区妇幼保健院, 深圳 518016; 3. 佳木斯大学, 黑龙江 佳木斯 150224

作者简介: 徐瑞阳 (1998-), 男, 硕士研究生, 主要从事康复医学与理疗学方面的研究。

通讯作者: 徐磊, xulei201005@163.com

脑失去反馈调节过程导致分泌的应激反应性激素水平失衡,这可能导致 ASD 患者的情绪异常并加重认知障碍^[12]。母体与后代之间大多依赖于胎盘、母乳等方式相互关联,而母体妊娠期受到环境或自身应激源刺激导致的皮质醇协同细胞因子、5-羟色胺、儿茶酚胺等物质通过胎盘,影响胎儿正常发育。例如,母体妊娠期高血压^[13]、糖尿病、肥胖及应激刺激会引起母体类固醇激素、胰岛素等内分泌激素失调^[14-16],刺激胎盘释放更多雌二醇、促炎症细胞因子(如白细胞介素)等,减少胎盘对氧气、营养及代谢产物的传递运输过程,并且干扰胎儿神经、器官(如:肺的成熟)等的正常发育,因为雌二醇相比雌三醇具有高效的结合能力且更好地反应母体雌激素水平,因此 Bilder 等^[17]用雌二醇来评价母体雌二醇与 ASD 的关系,并表明其与 ASD 的风险增加有关。而且母体雌激素水平升高会诱导甲状腺球蛋白的合成,减少对于游离的四碘甲状腺原的清除,影响垂体促甲状腺激素的负反馈过程,降低了甲状腺的功能合成。而大脑新皮质、海马及小脑的发育受到甲状腺激素的调控,因为甲状腺激素会调控神经营养因子(brain derived neuro trophic factor, BDNF)水平,而 BDNF 会刺激增殖、胚胎发育中的神经元分化及兴奋性突触传递。改变母体甲状腺激素水平改变的因素本身可能也会增加 ASD 的患病风险,因此还需要更深入地研究甲状腺激素对 ASD 易感性的直接影响机制^[18]。

这些都表明,应激引起的神经内分泌功能紊乱是 ASD 的风险因素之一。这种激素水平的调节,不仅通过改变母体内稳态,间接通过胎盘影响胎儿的大脑及其他器官组织的发育,还会联合炎症、代谢障碍及心理问题负向调节个体及神经发育过程。

2 炎症反应

正如前文提到的,神经内分泌激素水平会影响机体的免疫系统,而且外周和中枢免疫细胞作用于中枢神经系统,这又会影响神经内分泌过程,两者相互联系,并在应激反应中发挥重要作用。研究表明,ASD 患者体内免疫过程改变,表现为促炎细胞因子增加(如白细胞介素 6、17 等),使机体处于一种慢性炎症状态,这可能涉及皮质醇水平以及 JAK-STAT 信号上调的影响^[19]。细胞因子及趋化因子水平在大脑早期发育中会影响神经细胞的分化、突触的修剪等重要过程。同时母体免疫激活(Maternal Immune Activation, MIA)使得细胞因子水平增加并通过胎盘使胎儿暴露于炎症环境影响胎儿发育过程。一项关于空气污染与 ASD 发病风险的研究指出,MIA 过程中增高的白细

胞介素 6 与 ASD 伴有智力发育障碍的发病风险增加有关^[20]。此外,ASD 患者体内白细胞介素 17A 配体表达增加,这会促进 MIA 的进一步发展,但使用白细胞介素 17A 阻断剂可以防止 ASD 小鼠的社会交往障碍及刻板行为等症状的增加^[21]。另外动物实验研究表明后代异常行为(焦虑、抑郁、社会交往障碍等)表现的原因与周围神经系统增加了胎盘和胎儿大脑中 C-C 类趋化因子配体 2(C-C motif ligand 2, CCL2)水平有关^[22],CCL2 会增加白细胞介素 6 及肿瘤坏死因子的表达加重神经炎症过程,这都间接地导致后代表现出异常行为。但是这种调节机制的结果受到不同的大脑检测部位以及对小胶质细胞激活不同定义的影响。因此,这一结论还有待更多的研究进一步地确认。而且,外部应激源本身与 ASD 的发病风险增加可能无直接关联,而是引起母体免疫反应改变,由胎盘介导母体免疫因子进入胎儿生存环境,引起的炎症环境影响胎儿大脑的正常发育过程。如母体自身抗体会识别应激诱导的磷蛋白 1、鸟嘌呤脱氨酶等对胎儿的海马及其他大脑神经元的迁移、生长及发育至关重要的调节蛋白,如果母体自身抗原识别紊乱会引起 ASD 的发病^[23]。同时某些免疫因子通过胞吞等方式穿过血脑屏障,引起小胶质细胞、星形胶质细胞等激活,爆发中枢神经炎症反应,间接引起大脑及脑室周围白质的体积减小。而且激活的小胶质细胞及其他免疫分子共同诱导孤独症的刻板行为及认知障碍^[24]。另外,通过对比 ASD 儿童与同龄健康儿童体内外周血调节性 B、T 淋巴细胞及记忆 B 细胞和自然杀伤细胞(NK 细胞)水平,发现 ASD 受试者调节性 B、T 淋巴细胞水平降低而记忆 B 细胞与 NK 细胞水平并没有差异,这一改变可能与 ASD 的严重程度相关^[25]。动物实验研究表明,产前暴露于孤独症特异性的母体自身抗体会引起放射状胶质细胞增殖、皮质树突棘的数量减少等神经解剖学变化,这还会导致异常的社会交往、更严重的重复性自我梳理行为等与 ASD 相关的症状^[26]。同时有研究就证实免疫球蛋白(immunoglobulin, Ig)水平在 ASD 儿童血清中也明显降低^[27],其中 IgG 更是对于 37/73kDa 条带的胎儿大脑发育调节蛋白(如:STIP1、GDA 等)存在特异性反应。而且通过静脉注射免疫球蛋白,发现 ASD 儿童的异常行为、情绪问题以及社会交往障碍等方面都有所改善^[28],因此 Ig 水平被认为是 ASD 早期筛查的免疫标志物之一。但是由于静脉注射 Ig 实验中针对的是某一时期的 ASD 儿童,对于免疫球蛋白是否对 ASD 儿童长期的行为改变有关,还需要进一步研究。

上述研究都表明,应激源刺激使机体免疫系统激

活,通过免疫细胞分泌的促炎和抗炎细胞因子,在外周血及中枢神经系统引发持续的慢性炎症,这就加重脑等机体组织的损伤。这种作用使母体的内分泌激素与免疫因子水平失稳态并通过胎盘损害胎儿大脑组织,影响中枢功能发育,导致神经发育障碍性疾病发病率增加或者加重疾病的严重程度。

3 代谢过程

机体的神经内分泌激素水平紊乱以及炎症反应会影响糖、脂质以及蛋白质的代谢过程,这会向耗能组织器官的供应,尤其是影响大脑的发育及神经信号的传递。而且这种能量代谢的障碍在 ASD 患者中可能更严重。例如,ASD 儿童体内高乳酸和琥珀酸水平表明自身线粒体功能受到损伤^[29],并且无氧糖酵解过程引起脑内活性氧物质的增多,加速了星形胶质细胞以及脑细胞的损伤,这也进一步加重了 ASD 儿童症状表现。另外,ASD 患儿于正常发育儿童相比,前者体内 3 碳及 6 碳多不饱和脂肪酸水平增加及两者的比值异常,并且分析了亚麻酸、亚油酸等与 ASD 的社会交往之间的联系,发现血浆中多不饱和脂肪酸的增加与社会交往障碍明显相关^[30]。同时,氨基酸在 ASD 患者体内代谢和向大脑传输过程失调是 ASD 大脑神经元应激的原因之一,这其中就包括谷氨酸、谷胱甘肽以及 γ -谷氨酰代谢物等^[31],而且降低 γ -谷氨酰等氧化代谢物可以改善 ASD 儿童的异常行为^[32]。另外,磁共振波谱发现 ASD 大脑中谷氨酸、谷氨酰胺以及 γ -氨基丁酸等重要神经递质代谢异常^[33],而这种兴奋性和抑制性神经递质的不平衡可能是 ASD 异常行为及感觉的神经机制之一^[34]。然而研究又受到 ASD 个体差异性、年龄、性别、检测方法、统计分析差异的影响,因此结果并不统一,但总体来说,所有的研究结果都表明,ASD 儿童体内的 γ -氨基丁酸合成及其离子受体表达减少等病理生理表现与能量代谢异常有关。

机体需要的能量通过糖以及非糖物质异生后的有氧代谢和无氧酵解,转化为腺嘌呤核苷三磷酸(Adenosine triphosphate, ATP)为机体的功能活动提供能量,而这个过程离不开线粒体的三羧酸循环。因此线粒体的功能水平关系到能量供应是否满足机体大脑等重要器官的基本生理活动,而这有可能与 ASD 发病相关。有研究就针对线粒体功能水平与 ASD 儿童的关联进行了临床研究,发现 ASD 儿童体内血浆中丙酮酸、呼吸复合体 I 以及谷胱甘肽转移酶等线粒体标志物的水平异常^[35],而且通过基因检测也发现 ASD 儿童线粒体 DNA 的缺失^[36],这种线粒体基因拷贝数的异常表现会导致 ASD 的发病风险升高^[37]。母亲患有

妊娠糖尿病会增加后代 ASD 的发病风险^[38],原因可能是母亲妊娠糖尿病影响 cytochromeP450 family2 subfamilyE polypeptide1(CYP2E1)基因的表达,使得脐带血甲基化水平升高^[39],造成胎儿大脑神经等发育异常。

另外,线粒体还参与体内钙离子水平、氧化活性物质以及炎症反应等活动的调节^[40]。它是体内氧化物水平(如活性氧或活性氮)的重要细胞调节器,氧化活性物质通过激活活化蛋白 1 和核因子-kB,导致促炎性细胞因子、趋化因子及淋巴细胞活化和增殖,进而激活星形胶质细胞以及小胶质细胞从而诱发神经炎症,这使得大脑神经受到氧化活性物质的损害增加,还会诱发个体表现出 ASD 的症状^[41]。但是这种氧化还原失衡在 ASD 中的致病作用还不清楚,未来还需要深入探究其诱导 ASD 发病的具体机制。

从能量物质代谢到线粒体功能以及氧化应激水平与 ASD 的关联,都表明应激改变机体的代谢过程还损伤线粒体,使得机体的线粒体在氧化还原水平、炎症反应、神经递质代谢等方面的调节作用减弱,诱导神经元的损伤,使机体向 ASD 的症状表现发展。这间接的说明了应激的深层作用,并可在 ASD 发病中发挥作用,但具体的致病机制还需要深入研究。

4 心理因素

一项动物实验研究表明母体怀孕期间暴露于可变电超声波会引起母体的抑郁症状,而其后代会表现出社会交往障碍及焦虑情绪,这一改变与后代杏仁核脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)基因表达下降有关,但结果存在性别差异^[42]。而且需要其他行为学测试证明后代为 ASD 的可能性,但这为产前母体心理应激导致后代异常行为学表现提供了实验支持。另外母体抑郁或焦虑与学龄前 ASD 后代的发育异常有关,有研究就表明母亲抑郁或焦虑会增加后代 ASD(并同时存在运动和语言发育迟缓等不同临床症状)的发病几率^[43],具体影响机制可能涉及母体抑郁或焦虑后自身应激和心境轴、自主神经反应以及免疫反应等改变有关。这就更加需要对 ASD 后代密切关注,因为母体抑郁或焦虑会增加患儿的产期和产后压力,这有可能会加重 ASD 儿童的临床表现。

另外,有学者认为父母的情绪变化会影响 ASD 儿童的早期发现和临床诊断,并通过孤独症筛查量表、艾森克人格问卷、症状自评量表等分别对双亲进行问卷调查,发现 ASD 儿童的父母情绪改变、情绪中的躯体与强迫症状的问卷得分与 ASD 的早期发现存在相关

性^[44]。

母亲产生的这种负面情绪,多数受到情感、身体虐待等刺激,这种刺激可能导致母体下丘脑-垂体-腺体以及免疫系统的改变,而且母亲在这种刺激下与后代孤独症的发病有很大关联^[45]。但是这种测试会因为自身的自我保护的干扰,影响结果的准确性,而且这一结果分析了母体受虐待后与 ASD 后代的发病率之间的线性关系,没有明确其中的具体致病机制,这需要后续的深入探究。

5 小结

应激反应的发生旨在恢复由外部或内部刺激因素改变引起的内环境紊乱,目的是为了机体适应新的环境变化。但是当刺激持续作用,母体会因为下丘脑-垂体-腺体过度刺激、慢性免疫反应、线粒体损伤等损害,影响后代大脑的发育,从而诱发神经发育障碍性疾病如孤独症谱系障碍等^[46]。而且这种对后代大脑的损害并非是母体单一病理改变的结果,而是多种因素相互作用,并且在大脑发育的不同关键时期,引起大脑神经元发育及其功能链接的迟缓甚至损伤。这其中就有神经激素的分泌调节紊乱,神经及周围炎症反应,能量代谢失调以及心理因素引起的损害通过胎盘和羊水等途径影响胎儿的组织器官尤其是大脑的发育进程。

但是这种综合作用对于 ASD 发病的具体机制并不明确,目前的研究只表明这种慢性应激刺激与 ASD 儿童的发病率增加以及症状加重有关联,通过改变母体激素、免疫因子以及 ATP 水平,进而影响胎儿在母体的生存环境。总之应激在 ASD 儿童的发病以及症状表现发挥重要作用,未来需要深入探究其中的具体机制,在理论依据的基础上为 ASD 的病因研究提供实验证据。

【参考文献】

- [1] Maenner M J, Shaw K A, Bakian A V, et al. Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2018[J]. MMWR Surveill Summ, 2021,70(11):1-16.
- [2] Masini E, Loi E, Vega-Benedetti A F, et al. An Overview of the Main Genetic, Epigenetic and Environmental Factors Involved in Autism Spectrum Disorder Focusing on Synaptic Activity[J]. Int J Mol Sci, 2020,21(21):8290-8299.
- [3] 郑爱明. 新型冠状病毒肺炎疫情下公众心理反应及干预对策[J]. 南京医科大学学报(社会科学版), 2020,20(5):425-428.
- [4] Varcin K J, Alvares G A, Uljarević M, et al. Prenatal maternal stress events and phenotypic outcomes in Autism Spectrum Disorder [J]. Autism Res, 2017,10(11):1866-1877.
- [5] Gur T L, Palkar A V, Rajasekera T, et al. Prenatal stress disrupts social behavior, cortical neurobiology and commensal microbes in adult male offspring[J]. Behav Brain Res, 2019,359(10):886-894.
- [6] Agorastos A, Pervanidou P, Chrousos G P, et al. Developmental Trajectories of Early Life Stress and Trauma: A Narrative Review on Neurobiological Aspects Beyond Stress System Dysregulation [J]. Front Psychiatry, 2019,10(1):118-129.
- [7] Muscatello R A, Andujar J, Taylor J L, et al. Exploring Key Physiological System Profiles at Rest and the Association with Depressive Symptoms in Autism Spectrum Disorder[J]. J Autism Dev Disord, 2021,51(1):15-29.
- [8] Brumback A C, Ellwood I T, Kjaerby C, et al. Identifying specific prefrontal neurons that contribute to autism-associated abnormalities in physiology and social behavior[J]. Mol Psychiatry, 2018,23(10):2078-2089.
- [9] Jacot-Descombes S, Uppal N, Wicinski B, et al. Decreased pyramidal neuron size in Brodmann areas 44 and 45 in patients with autism[J]. Acta Neuropathol, 2012,124(1):67-79.
- [10] Gabriels R L, Agnew J A, Pan Z, et al. Elevated repetitive behaviors are associated with lower diurnal salivary cortisol levels in autism spectrum disorder[J]. Biol Psychol, 2013,93(2):262-268.
- [11] Richards R, Greimel E, Kliemann D, et al. Increased hippocampal shape asymmetry and volumetric ventricular asymmetry in autism spectrum disorder [J]. Neuroimage Clin, 2020,26(3):102207-102215.
- [12] Ibrahim K, Eilbott J A, Ventola P, et al. Reduced Amygdala-Prefrontal Functional Connectivity in Children With Autism Spectrum Disorder and Co-occurring Disruptive Behavior[J]. Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging, 2019,4(12):1031-1041.
- [13] Mtali Y S, Lyimo M A, Luzzatto L, et al. Hypertensive disorders of pregnancy are associated with an inflammatory state: evidence from hematological findings and cytokine levels[J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2019,19(1):237-251.
- [14] Kelly A C, Powell T L, Jansson T. Placental function in maternal obesity[J]. Clin Sci (Lond), 2020,134(8):961-984.
- [15] Beversdorf D Q, Stevens H E, Margolis K G, et al. Prenatal Stress and Maternal Immune Dysregulation in Autism Spectrum Disorders: Potential Points for Intervention[J]. Curr Pharm Des, 2019,25(41):4331-4343.
- [16] Desoye G, Hauguel-de M S. The human placenta in gestational diabetes mellitus. The insulin and cytokine network[J]. Diabetes Care, 2007,30(2):120-126.
- [17] Bilder D A, Esplin M S, Coon H, et al. Early Second Trimester Maternal Serum Steroid-Related Biomarkers Associated with Autism Spectrum Disorder[J]. J Autism Dev Disord, 2019,49(11):4572-4583.
- [18] Rotem R S, Chodick G, Shalev V, et al. Maternal Thyroid Disorders and Risk of Autism Spectrum Disorder in Progeny[J]. Epidemiology, 2020,31(3):409-417.
- [19] Ahmad S F, Nadeem A, Ansari M A, et al. Upregulation of IL-9 and JAK-STAT signaling pathway in children with autism[J].

- Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2017, 79(2):472-480.
- [20] Volk H E, Park B, Hollingue C, et al. Maternal immune response and air pollution exposure during pregnancy: insights from the Early Markers for Autism (EMA) study[J]. J Neurodev Disord, 2020, 12(1):42-50.
- [21] Choi G B, Yim Y S, Wong H, et al. The maternal interleukin-17a pathway in mice promotes autism-like phenotypes in offspring[J]. Science, 2016, 351(6276):933-939.
- [22] Chen H J, Antonson A M, Rajasekera T A, et al. Prenatal stress causes intrauterine inflammation and serotonergic dysfunction, and long-term behavioral deficits through microbe- and CCL2-dependent mechanisms[J]. Transl Psychiatry, 2020, 10(1):191-206.
- [23] Edmiston E, Ashwood P, Water J. Autoimmunity, Autoantibodies, and Autism Spectrum Disorder [J]. Biol Psychiatry, 2017, 81(5):383-390.
- [24] Perry V H, Teeling J. Microglia and macrophages of the central nervous system: the contribution of microglia priming and systemic inflammation to chronic neurodegeneration[J]. Semin Immunopathol, 2013, 35(5):601-612.
- [25] De Giacomo A, Gargano C D, Simone M, et al. B and T Immunoregulation: A New Insight of B Regulatory Lymphocytes in Autism Spectrum Disorder[J]. Front Neurosci, 2021, 15(11):732611-732611.
- [26] Jones K L, Pride M C, Edmiston E, et al. Autism-specific maternal autoantibodies produce behavioral abnormalities in an endogenous antigen-driven mouse model of autism[J]. Mol Psychiatry, 2020, 25(11):2994-3009.
- [27] Bhat S S, Kalal B S, Veena K M, et al. Serum and salivary immunoglobulin G4 levels in children with autism spectrum disorder from south India: a case-control study[J]. Am J Clin Exp Immunol, 2021, 10(4):103-111.
- [28] Rossignol D A, Frye R E. A Systematic Review and Meta-Analysis of Immunoglobulin G Abnormalities and the Therapeutic Use of Intravenous Immunoglobulins (IVIG) in Autism Spectrum Disorder[J]. J Pers Med, 2021, 11(6):488-497.
- [29] Castora F J. Mitochondrial function and abnormalities implicated in the pathogenesis of ASD[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2019, 92(1):83-108.
- [30] Usui N, Iwata K, Miyachi T, et al. VLDL-specific increases of fatty acids in autism spectrum disorder correlate with social interaction[J]. EBioMedicine, 2020, 58(11):102917-102917.
- [31] Smith A M, King J J, West P R, et al. Amino Acid Dysregulation Metatypes: Potential Biomarkers for Diagnosis and Individualized Treatment for Subtypes of Autism Spectrum Disorder[J]. Biol Psychiatry, 2019, 85(4):345-354.
- [32] 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[J]. Mol Autism, 2018, 9(1):1-12.
- [33] 白晨, 王献娜, 张通. 孤独症谱系障碍神经影像学研究进展[J]. 中国康复, 2021, 36(12):760-764.
- [34] Rubenstein J L, Merzenich M M. Model of autism: increased ratio of excitation/inhibition in key neural systems[J]. Genes Brain Behav, 2003, 2(5):255-267.
- [35] Khemakhem A M, Frye R E, El-Ansary A, et al. Novel biomarkers of metabolic dysfunction in autism spectrum disorder: potential for biological diagnostic markers[J]. Metab Brain Dis, 2017, 32(6):1983-1997.
- [36] Varga N á, Pentelényi K, Balicza P, et al. Mitochondrial dysfunction and autism: comprehensive genetic analyses of children with autism and mtDNA deletion[J]. Behav Brain Funct, 2018, 14(1):4-19.
- [37] Chalkia D, Singh L N, Leipzig J, et al. Association Between Mitochondrial DNA Haplogroup Variation and Autism Spectrum Disorders[J]. JAMA Psychiatry, 2017, 74(11):1161-1168.
- [38] Wan H, Zhang C, Li H, et al. Association of maternal diabetes with autism spectrum disorders in offspring: A systemic review and meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(2):9438-9450.
- [39] Howe C G, Cox B, Fore R, et al. Maternal Gestational Diabetes Mellitus and Newborn DNA Methylation: Findings From the Pregnancy and Childhood Epigenetics Consortium[J]. Diabetes Care, 2020, 43(1):98-105.
- [40] Cabral-Costa J V, Kowaltowski A J. Neurological disorders and mitochondria[J]. Mol Aspects Med, 2020, 71(3):100826-100839.
- [41] Bjørklund G, Doşa M D, Maes M, et al. The impact of glutathione metabolism in autism spectrum disorder[J]. Pharmacol Res, 2021, 166(8):105437-105437.
- [42] Abramova O V, Zubkov E A, Zorkina Y A, et al. Social and Cognitive Impairments in Rat Offspring after Ultrasound-Induced Prenatal Stress[J]. Bull Exp Biol Med, 2020, 168(6):730-733.
- [43] Wiggins L D, Rubenstein E, Daniels J, et al. A Phenotype of Childhood Autism Is Associated with Preexisting Maternal Anxiety and Depression[J]. J Abnorm Child Psychol, 2019, 47(4):731-740.
- [44] 尹兵兵. 父母的性格倾向及情绪因素与孤独症的早期发现及诊断的相关性分析[D]. 大连医科大学, 2012.
- [45] Roberts A L, Lyall K, Rich-Edwards J W, et al. Association of maternal exposure to childhood abuse with elevated risk for autism in offspring[J]. JAMA Psychiatry, 2013, 70(5):508-515.
- [46] Caparros-Gonzalez R A, Torre-Luque A, Romero-Gonzalez B, et al. Stress During Pregnancy and the Development of Diseases in the offspring: A Systematic-Review and Meta-Analysis[J]. Midwifery, 2021, 97(5):102939-102951.