

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.11.034

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250821.1447.004\(2025-08-21\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250821.1447.004(2025-08-21))

神经炎症在孤独症谱系障碍发生、发展中作用的研究进展*

邓胡静^{1,2}, 田 杰^{2,3}, 顾教伟^{3,4△}

(1. 湖北医药学院第一临床学院, 湖北十堰 442000; 2. 湖北医药学院儿童疾病研究所, 湖北十堰 442000; 3. 湖北医药学院附属太和医院儿科, 湖北十堰 442000; 4. 湖北省脐带血造血干细胞治疗临床医学研究中心, 湖北十堰 442000)

[摘要] 孤独症谱系障碍(ASD)是一种发生于儿童发育早期的神经发育障碍,其核心症状表现为社会交往与交流障碍、兴趣狭窄及重复刻板行为。近年来,全球 ASD 患病率持续攀升,对患儿身心健康、家庭与社会均构成沉重负担。目前,ASD 的发病机制尚未完全阐明,而神经炎症在其中的作用日益受到关注。大量研究表明,ASD 与中枢神经系统慢性炎症密切相关;在 ASD 动物模型中,可观察到脑组织内小胶质细胞被激活,以及 IL-1、IL-6 等炎症细胞因子水平发生改变,这些现象均与 ASD 的发生、发展相关。该文系统综述了神经炎症与 ASD 之间的关联机制,以期为深入解析 ASD 的病理生理过程及探索新的临床干预策略提供思路。

[关键词] 孤独症谱系障碍;神经炎症;小胶质细胞;细胞因子;免疫调节

[中图法分类号] R749.94 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2025)11-2675-05

Research progress on the role of neuroinflammation in the occurrence and development of autism spectrum disorder*

DENG Hujing^{1,2}, TIAN Jie^{2,3}, GU Jiaowei^{3,4△}

(1. Department of First Clinical School, Hubei University of Medicine, Shiyan, Hubei 442000, China; 2. Institute of Pediatric Diseases, Hubei University of Medicine, Shiyan, Hubei 442000, China; 3. Department of Pediatrics, Taihe Hospital Affiliated to Hubei University of Medicine, Shiyan, Hubei 442000, China; 4. Hubei Clinical Research Center for Umbilical Cord Blood Hematopoietic Stem Cell Therapy, Shiyan, Hubei 442000, China)

[Abstract] Autism spectrum disorders (ASD) are a neurodevelopmental disorder that emerges in early childhood, characterized by impairments in social interaction and communication, repetitive and stereotyped behaviors, and restricted interests. The prevalence of ASD has been increasing, imposing significant burdens on the mental and physical health of affected children, their families, and society. While the pathogenesis of ASD remains unclear, the role of neuroinflammation in its development has garnered increasing attention. Numerous studies have indicated that ASD is closely associated with a chronic inflammatory condition of the central nervous system. Findings such as microglial activation in brain tissue of ASD animal models and alterations in levels of inflammatory cytokines, including IL-1 and IL-6, are closely associated with the onset and progression of ASD. This review examines the relationship between neuroinflammation and ASD, to provide insights for a deeper understanding of the pathophysiological processes of ASD and for exploring new clinical intervention strategies.

[Key words] autism spectrum disorders; neuroinflammation; microglia; cytokine; immune modulation

孤独症谱系障碍 (autism spectrum disorder, ASD) 是一种发生于儿童发育早期的神经发育障碍,其核心症状表现为社会交往与交流障碍、兴趣狭窄及重复刻板行为^[1]。全球 ASD 患病率约为 0.6%,亚洲、美洲、欧洲、非洲、大洋洲患病率分别为 0.4%、1.0%、0.5%、1.0% 和 1.7%^[2],而我国儿童 ASD 患

病率为 0.7%^[3]。该疾病严重危害儿童身心健康,给家庭和社会带来沉重的经济与心理负担。

ASD 的病因涉及遗传与环境因素的复杂交互作用,中枢神经系统的慢性炎症可能是其核心机制之一。神经炎症通过影响神经发育过程与突触功能,参与 ASD 的发病过程^[4]。小胶质细胞作为中枢神经系

* 基金项目:湖北省自然科学基金-十堰创新发展联合基金项目(2025AFD215);湖北省脐带血造血干细胞治疗临床医学研究中心开放课题(2024SCOF010);湖北省重大科技创新计划项目(2013BCB002)。△ 通信作者, E-mail: gjw888gjw@163.com。

统中最主要的免疫细胞,其对炎症刺激的异常活化在 ASD 发生中具有重要作用。一方面,小胶质细胞通过调控促炎与抗炎细胞因子的分泌介导炎症反应;另一方面,它也参与免疫应答的启动及突触功能的调节^[5]。已有证据表明,小胶质细胞的活化及其释放的细胞因子可能与 ASD 的行为表型相关^[6]。本文将对近年来关于神经炎症在 ASD 发生、发展中的作用机制做一综述,重点关注小胶质细胞及相关细胞因子在该过程中的分子通路。

1 神经炎症与 ASD

越来越多的证据表明,神经炎症在 ASD 的发病机制中扮演重要角色^[7]。中枢神经系统中的炎症相关分子信号通路可通过调节小胶质细胞、细胞因子及其受体的功能,影响神经元的连接与突触可塑性^[8]。神经炎症的一个典型特征在于中枢神经系统感染后小胶质细胞出现持续性活化与增殖^[4]。中枢炎症通过持续激活小胶质细胞相关的免疫信号通路,促使促炎因子水平升高,干扰神经发生、突触形成及修剪过程,从而参与 ASD 的发病机制。研究表明,ASD 患儿脑内活化的小胶质细胞数量增多,其介导的神经炎症与免疫失调越强,ASD 发生、发展越快^[9]。小胶质细胞活性增强可导致免疫特征异常,进而影响神经信号传递与认知功能。鉴于炎症所引发的行为异常及大脑结构改变具有一定的特征性,基于炎症建立的动物模型已被广泛用于探索 ASD 的病理机制^[10]。研究证实,多种炎症细胞因子在 ASD 患儿大脑组织、脑脊液及外周血中表达水平升高,如 IL-1 β 、IL-6 和 IL-8 等^[11],其中 IL-1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)等在神经发生、突触形成及可塑性调节中具有重要作用。这些细胞因子通过激活包括磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)通路在内的多种信号转导途径,调控多种细胞反应,从而在 ASD 的发病过程中发挥关键作用^[12]。

2 小胶质细胞与 ASD

神经胶质细胞是维持大脑正常功能的关键参与者,参与调节神经炎症、神经发生、突触形成及髓鞘化等多个生理过程^[13]。作为中枢神经系统中最主要的免疫细胞,小胶质细胞起源于胚胎卵黄囊的原始巨噬细胞,能够通过突触修饰及细胞因子的产生,参与突触发育与免疫调节^[14]。研究表明,ASD 的发生、发展与免疫失调、神经炎症及突触功能异常密切相关。在 ASD 患者及动物模型中,小胶质细胞被认为是参与该疾病发生、发展过程的关键因素之一。

在病理状态下,小胶质细胞通过释放 IL-1 β 、TNF- α 等促炎因子,选择性地修剪前额叶皮层或海马

体 CA1 区的兴奋性突触(如 VGlut1 阳性突触),直接调控兴奋性/抑制性平衡,该平衡的失调被认为是 ASD 社交障碍与重复行为等核心症状的重要机制^[15-16]。中枢炎症可激活小胶质细胞,并进一步干扰神经发育过程,包括神经发生、增殖、凋亡与突触形成,最终诱发类 ASD 行为^[17]。在 ASD 患儿脑组织中,激活态小胶质细胞数量增多,其活性增强可引起免疫特征异常,损害神经可塑性,从而导致社交、沟通与行为障碍^[18]。如在下丘脑室旁核中条件性敲除突触传导调节蛋白 SCGN 的 ASD 小鼠模型中,可观察到小胶质细胞被激活,而抗炎干预能够逆转其社会行为缺陷,提示小胶质细胞在 ASD 发病机制中发挥关键作用^[19]。

激活态小胶质细胞可分泌包括 IL-1 β 、IL-6 在内的多种细胞因子与趋化因子,加剧神经炎症反应。在受到损伤刺激时,脑内小胶质细胞被激活并发生增殖与形态改变,一方面释放促炎因子推动疾病进展,另一方面静息态小胶质细胞则释放抗炎因子以维持平衡,显示其在促炎与抗炎反应中的双向调节作用,见图 1。根据其形态与功能差异,激活态小胶质细胞可能通过招募 WBC 导致组织损伤,或进一步释放促炎信号加剧脑损伤^[11,20]。静息态小胶质细胞呈高度分支形态,通过分泌多种神经营养因子与细胞生长因子,参与神经元发育与功能维持^[21]。在受到刺激时,小胶质细胞可极化为 M1 型(经典激活)与 M2 型(替代激活)两种表型,两者均在中枢神经系统炎症及相关疾病中发挥重要作用^[22]。M1 型小胶质细胞释放 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等促炎因子引起神经损伤, M2 型则释放 IL-10、TGF- β 等抗炎因子发挥神经保护作用^[23]。此外,小胶质细胞还可产生脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF),促进神经元存活与分化、突触形成与传递,以及参与学习记忆等认知过程^[24]。小胶质细胞与细胞因子之间存在复杂的相互作用环路:神经元损伤后,小胶质细胞增生并释放促炎因子,而这些因子的神经毒性又可进一步激活小胶质细胞,形成恶性循环,最终导致 ASD 样行为^[21]。

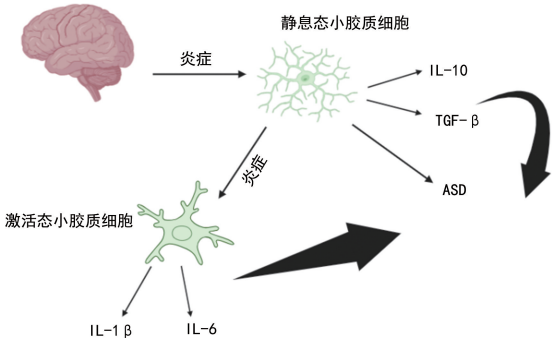


图 1 小胶质细胞调节炎症反应参与 ASD 发生、发展

基础与临床研究均显示,ASD 患儿脑内小胶质细胞存在功能异常,表现为细胞密度上升、形态改变、炎

症细胞因子水平升高,并伴随神经元损伤、突触功能失调及神经可塑性受损^[25]。因此,ASD 的核心症状与神经炎症密切相关,而小胶质细胞作为中枢神经系统免疫调节与炎症反应的核心介质,在其发病机制中发挥着不可或缺的作用^[22]。

3 细胞因子与 ASD

细胞因子是由免疫细胞和基质细胞在抗原刺激下释放的一类信号肽,能够迅速介导中枢及外周神经系统的免疫反应,并在促炎与抗炎反应之间维持动态平衡^[11]。细胞因子水平的异常变化与 ASD 患儿发育过程中的免疫失调密切相关,可能导致大脑免疫功能稳态的破坏^[26]。研究表明,ASD 患儿外周血中促炎细胞因子[IL-1、IL-6、TNF- α 和 γ -干扰素(interferon- γ , IFN- γ)]水平升高,而抗炎细胞因子[如 IL-10、TGF- β 和胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1)]水平则有所降低^[18]。因此,细胞因子通过其促炎与抗炎的双向调节作用参与 ASD 的发生、发展过程。

3.1 促炎细胞因子

一项纳入 38 项研究的 meta 分析探讨了 IL-1 α 、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、IFN- γ 等炎症因子与 ASD 的关联,结果显示 ASD 患儿血液中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 和 IFN- γ 水平明显升高,而其他促炎细胞因子水平未见明显改变^[27]。SINISCALCO 等^[18]研究同样发现 IL-1 β 、IL-6 在 ASD 患儿中呈高表达,提示这两种细胞因子在 ASD 的发病机制中可能具有更为关键的作用。

IL-1 包括 IL-1 α 和 IL-1 β 两个亚型,在中枢神经系统受到炎症刺激时,小胶质细胞释放 IL-1 激活下游信号通路,不仅发挥促炎效应,还影响神经元的发育和突触可塑性,从而导致大脑功能异常^[28]。IL-1 β 可能通过调控相关信号通路影响小胶质细胞的表型转换,使其在 M1 型与 M2 型之间发生动态变化^[29]。研究显示,ASD 患儿的脑组织及外周血中 IL-1 β 水平明显高于健康儿童^[11]。在儿童早期发育阶段,大脑 IL-1 β 信号缺失可能导致突触稳态失调,进而引发 ASD 典型的行为缺陷^[30]。此外,IL-1 β 水平的升高与 ASD 患儿刻板行为的加重相关,说明其可能通过炎症反应影响神经系统功能并进一步调控行为表现^[18]。因此,调节 IL-1 水平及控制小胶质细胞的激活状态,可能对 ASD 具有潜在的治疗意义。

IL-6 广泛参与大脑的生理发育及多种神经系统疾病的发生。在中枢神经系统中,IL-6 主要由星形胶质细胞和小胶质细胞产生。在产前母体免疫激活所诱导的 ASD 动物模型中,IL-6 被视为关键介导因子,可导致胎儿大脑神经元生长发育异常^[31]。动物实验进一步表明,IL-6 是 ASD 样行为的重要介质:通过腺病毒基因递送方法构建大脑中持续高表达 IL-6 的小鼠模型,可观察到其出现类 ASD 行为^[32]。研究还发现,IL-6 水平升高会引起兴奋性/抑制性突触传递失

衡,并改变树突棘的形态、长度与分布模式,最终导致 ASD 样行为表型^[33]。HUGHES 等^[11]研究指出,ASD 患儿的单核细胞在脂蛋白刺激下使 IL-6 表达水平升高,该反应性升高与限制性及重复性行为相关,进一步支持过度炎症在 ASD 发病机制中的作用。

3.2 抗炎细胞因子

IL-10 通过限制促炎细胞因子与趋化因子的过度产生,减轻组织损伤,进而发挥其抗炎作用。该细胞因子还具有神经保护功能,能够抑制小胶质细胞的过度激活,从而减少神经元损伤。在 ASD 患儿中,小胶质细胞的异常活化与神经元损伤密切相关,而 IL-10 可能通过调节小胶质细胞活性对神经系统起到保护作用^[11]。研究显示,ASD 患儿常伴有 IL-10 水平降低,致使神经炎症反应加剧。与健康儿童比较,ASD 患儿血清中 IL-10 水平明显降低,提示其可能参与疾病发生^[26]。NOSHADIAN 等^[34]研究发现,ASD 患儿大脑内 IL-10 表达水平降低,而通过鼻内注射骨髓间充质干细胞可促进 IL-10 分泌,凭借其抗炎作用缓解免疫失调,进而改善 ASD 样症状。

TGF- β 是一种具有多效性的细胞因子,能够将小胶质细胞从活化状态转变为与维持中枢神经系统稳态相关的静息表型,兼具促进与抑制炎症的双重作用^[35-36]。该因子在免疫反应消退阶段对抑制单核细胞和巨噬细胞的炎症反应至关重要,其缺失可能导致这些细胞持续活化或功能异常^[11]。在特定大脑发育时期,TGF- β 水平的升高对保障正常神经发育及社交能力形成具有关键作用^[35]。OHJA 等^[37]的假说认为,ASD 患儿血清 TGF- β 水平降低会引起调节性 T 细胞与辅助性 T 细胞(T helper, Th)数量下降,Th1/Th2 平衡改变进而促使 IL-4 等细胞因子水平升高,最终导致大脑中 M2 型小胶质细胞激活、局部 TGF- β 协同生成及突触生长相关信号通路改变。尽管目前尚难以完全阐明 TGF- β 在 ASD 中的具体分子机制,但该细胞因子在调节小胶质细胞功能及大脑免疫平衡中具有重要生物学意义。值得注意的是,TGF- β 水平明显升高与 ASD 患儿社交行为改善之间存在关联,提示其可能成为 ASD 潜在的新型治疗靶点。

IGF-1 属于胰岛素样生长因子家族,通过与胰岛素样生长因子-1 受体(insulin-like growth factor-1 receptor, IGF-1R)结合介导生物学效应^[38]。在中枢神经系统中,IGF-1 可由大脑皮层、海马及小脑等区域产生,是一种作用明显的生长因子。与 IGF-1R 相比,IGF-1 mRNA 在大脑中的表达水平相对较低^[39]。ABEDINI 等^[40]研究显示,ASD 患儿外周血中 IGF-1 水平明显下降。动物实验表明,在 Shank3 基因缺失的 ASD 小鼠模型中,腹腔注射 IGF-1 可促进神经元发育、改善突触功能并减轻重复行为。SCIARA 等^[41]观察到 ASD 男性患儿前扣带回皮层组织中 IGF-1 与 IGF-1R 表达发生改变,表明该抗炎因子被激活。

IGF-1/IGF-1R 信号转导的主要经典途径之一为 PI3K/Akt 激酶通路^[42]。PI3K/Akt/p-Akt 通路下游涉及多种炎症相关细胞因子,如 IL-1、IL-6 与 TNF- α 等,通过调节 Akt/p-Akt 活性可能实现对炎症进程的控制。10 号染色体上缺失的磷酸酶和张力蛋白同源物 [phosphatase and tensin homolog (deleted on chromosome 10), PTEN] 失活将引起 PI3K/Akt/mTOR 通路持续活化,可能导致蛋白质合成异常^[12]。PTEN 及其蛋白产物作为该通路的关键负调控因子,其功能失常可导致包括 ASD 在内的严重神经系统表型。PI3K 信号过度激活可能影响神经元与少突胶质细胞,改变其形态结构与投射数目^[43]。研究显示,mTOR 抑制剂雷帕霉素能够改善 ASD 模型小鼠的社交行为^[44]。基因测序富集分析进一步表明,PI3K/Akt 通路在 ASD 中存在表达失调;与健康儿童比较,ASD 患儿中 Akt 及其下游靶点 mTOR 发生明显磷酸化,进而激活 T 细胞^[45]。这些发现揭示了 PI3K/Akt/mTOR 通路在 ASD 中的重要作用,靶向该通路可能为 ASD 治疗提供新的方向。

4 总结与展望

ASD 可被视为一种与中枢神经系统慢性炎症密切相关的神经发育障碍,神经炎症在其发生与发展过程中具有广泛而重要的作用。中枢炎症激活可引发多种细胞因子释放,通过参与神经炎症反应导致神经功能失衡,改变神经元可塑性与连接性,最终引起社交与认知功能异常。小胶质细胞作为中枢神经系统内介导炎症反应的关键免疫细胞,与 ASD 相关的炎症过程紧密关联。未来研究需深入探讨神经炎症、免疫细胞与细胞因子功能变化之间的内在联系,明确神经炎症在 ASD 发病机制中的具体作用,这将为改善 ASD 患儿临床症状提供新的理论依据与干预策略。

参考文献

- [1] USUI N, KOBAYASHI H, SHIMADA S. Neuroinflammation and oxidative stress in the pathogenesis of autism spectrum disorder[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(6): 5487.
- [2] SALARI N, RASOULPOOR S, RASOULPOOR S, et al. The global prevalence of autism spectrum disorder: a comprehensive systematic review and meta-analysis[J]. *Ital J Pediatr*, 2022, 48(1): 112.
- [3] JIANG X, CHEN X, SU J, et al. Prevalence of autism spectrum disorder in mainland China over the past 6 years: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Psychiatry*, 2024, 24(1): 404.
- [4] MATTA S M, HILL-YARDIN E L, CRACK P J. The influence of neuroinflammation in autism spectrum disorder[J]. *Brain Behav Immun*, 2019, 79: 75-90.
- [5] MORGADO P L. Dorothy schaffer: sculpting the next generation of microglia researchers[J]. *J Cell Biol*, 2022, 221(9): e202208061.
- [6] LUKENS J R, EYO U B. Microglia and neurodevelopmental disorders[J]. *Annu Rev Neurosci*, 2022, 45: 425-445.
- [7] SHEN Y, ZHONG J G, LAN W T, et al. Bibliometric study of neuroinflammation in autism spectrum disorder[J]. *Front Psychiatry*, 2023, 14: 1086068.
- [8] GEVEZOVA M, SBIRKOV Y, SARAFIAN V, et al. Autistic spectrum disorder (ASD): gene, molecular and pathway signatures linking systemic inflammation, mitochondrial dysfunction, transsynaptic signalling, and neurodevelopment[J]. *Brain Behav Immun Health*, 2023, 30: 100646.
- [9] TAN Z, XIA R, ZHAO X, et al. Potential key pathophysiological participant and treatment target in autism spectrum disorder: microglia[J]. *Mol Cell Neurosci*, 2024, 131: 103980.
- [10] ANTONIO J X, VINCENT A. Maternal immunity in autism spectrum disorders: questions of causality, validity, and specificity[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(8): 2590.
- [11] HUGHES H K, MORENO R J, ASHWOOD P. Innate immune dysfunction and neuroinflammation in autism spectrum disorder (ASD)[J]. *Focus*, 2024, 22(2): 229-241.
- [12] JIANG C C, LIN L S, LONG S, et al. Signalling pathways in autism spectrum disorder: mechanisms and therapeutic implications[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 229.
- [13] GZIELO K, NIKIFORUK A. Astroglia in autism spectrum disorder[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(21): 11544.
- [14] SUN S, LUO S, CHEN J, et al. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells alleviate valproate-induced immune stress and social deficiency in rats[J]. *Front Psychiatry*, 2024, 15: 1431689.
- [15] LUO Y, WANG Z. The impact of microglia on neurodevelopment and brain function in autism[J]. *Biomedicine*, 2024, 12(1): 210.
- [16] XIONG Y, CHEN J, LI Y. Microglia and astrocytes underlie neuroinflammation and synaptic susceptibility in autism spectrum disorder[J].

- Front Neurosci,2023,17:1125428.
- [17] WANG B,QIN Y,WU Q, et al. mTOR signaling pathway regulates the release of proinflammatory molecule CCL5 implicated in the pathogenesis of autism spectrum disorder[J]. Front Immunol,2022,13:818518.
- [18] SINISCALCO D,SCHULTZ S,BRIGIDA A L, et al. Inflammation and neuro-immune dysregulations in autism spectrum disorders[J]. Pharmaceuticals, 2018,11(2):56.
- [19] LIU Z,TAN S,ZHOU L, et al. SCGN deficiency is a risk factor for autism spectrum disorder[J]. Signal Transduct Target Ther,2023,8(1):3.
- [20] LIAO X,CHEN M,LI Y. The glial perspective of autism spectrum disorder convergent evidence from postmortem brain and PET studies [J]. Front Neuroendocrinol,2023,70:101064.
- [21] SUBHRAMANYAM C S,WANG C,HU Q, et al. Microglia-mediated neuroinflammation in neurodegenerative diseases[J]. Semin Cell Dev Biol,2019,94:112-120.
- [22] FAN G,MA J,MA R, et al. Microglia modulate neurodevelopment in autism spectrum disorder and schizophrenia[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24 (24):17297.
- [23] LIAO X,YANG J,WANG H, et al. Microglia mediated neuroinflammation in autism spectrum disorder[J]. J Psychiatr Res, 2020, 130: 167-176.
- [24] MIRANDA M,MORICI J F,ZANONI M B, et al. Brain-derived neurotrophic factor: a key molecule for memory in the healthy and the pathological brain [J]. Front Cell Neurosci, 2019,13:363.
- [25] MATTA S M,MOORE Z,WALKER F R, et al. An altered glial phenotype in the NL3R451C mouse model of autism[J]. Sci Rep, 2020, 10 (1):14492.
- [26] NOORI A S,RAJABI P,SARGOLZAEI J, et al. Correlation of biochemical markers and inflammatory cytokines in autism spectrum disorder (ASD) [J]. BMC Pediatr,2024,24(1):696.
- [27] SAGHAZADEH A,ATAEINIA B,KEYNEJAD K, et al. A meta-analysis of pro-inflammatory cytokines in autism spectrum disorders: effects of age,gender,and latitude[J]. J Psychiatr Res,2019, 115:90-102.
- [28] CAVALLI G,COLAFRANCESCO S,EMMI G, et al. Interleukin 1 α : a comprehensive review on the role of IL-1 α in the pathogenesis and treatment of autoimmune and inflammatory diseases[J]. Autoimmun Rev,2021,20(3):102763.
- [29] GAO C,JIANG J,TAN Y, et al. Microglia in neurodegenerative diseases: mechanism and potential therapeutic targets[J]. Signal Transduct Target Ther,2023,8(1):359.
- [30] BORRECA A,MANTOVANI C,DESIATO G, et al. Loss of interleukin 1 signaling causes impairment of microglia-mediated synapse elimination and autistic-like behaviour in mice[J]. Brain Behav Immun,2024,117:493-509.
- [31] LI H,WANG X,HU C, et al. IL-6 Enhances the activation of PI3K-AKT/mTOR-GSK-3 β by upregulating GRPR in hippocampal neurons of autistic mice[J]. J Neuroimmune Pharmacol,2024,19(1):12.
- [32] LIANG Z K,XIONG W,WANG C, et al. Resolving neuroinflammatory and social deficits in ASD model mice: dexmedetomidine downregulates NF- κ B/IL-6 pathway via α 2AR[J]. Brain Behav Immun,2024,119:84-95.
- [33] CARPITA B,MASSONI L,BATTAGLINI S, et al. IL-6, homocysteine, and autism spectrum phenotypes: an investigation among adults with autism spectrum disorder and their first-degree relatives[J]. CNS Spectr,2023,28(5):620-628.
- [34] NOSHADIAN M,RAGERDI KASHANI I,ASADI-GOLSHAN R, et al. Benefits of bone marrow mesenchymal stem cells compared to their conditioned medium in valproic acid-induced autism in rats[J]. Mol Biol Rep,2024,51(1):353.
- [35] LI L,SUN B,HARRIS O A, et al. TGF- β Signaling in microglia: a key regulator of development, homeostasis and reactivity[J]. Biomedicines,2024,12(11):2468.
- [36] DENG Z,FAN T,XIAO C, et al. TGF- β signaling in health,disease,and therapeutics[J]. Signal Transduct Target Ther,2024,9(1):61.
- [37] OHJA K,GOZAL E,FAHNESTOCK M, et al. Neuroimmunologic and neurotrophic interactions in autism spectrum disorders: relationship to neuroinflammation[J]. Neuromolecular Med,2018,20 (2):161-173.
- [38] KUMAR S,CHAUDHRI S. Recent update on IGF-1/IGF-1R signaling axis as a promising therapeutic target for triple-negative breast cancer[J]. Pathol Res Pract,2024,263:155620.
- [39] MIAO J,ZHANG Y,SU C, et al(下转第 2685 页)