

中药活性成分靶向干预孤独症研究进展

梁绿圆^{1,2}, 曹佳蕾^{1,2}, 丁圣家^{1,2}, 王淇蓉^{1,2}, 王艺萍^{1,2}, 陈方园^{1,2}, 郭凤真^{1,2}, 王云凯³,
张煜欣², 李予欣^{1,2}, 魏炳琦⁴, 马丙祥^{1,2*}, 党伟利^{1,2*}

(1. 河南中医药大学第一附属医院 儿科医院, 郑州 450099;

2. 河南中医药大学 儿科医学院, 郑州 450046; 3. 澳门科技大学 中医药学院, 澳门 999078;

4. 河南省中医院 河南中医药大学第二附属医院, 郑州 450002)

[摘要] 孤独症(ASD)是一种全球发病率快速增长的神经发育障碍性疾病,以社会交往障碍及刻板重复行为为核心症状。尽管遗传易感性、表观遗传调控异常、围产期环境暴露及营养代谢失衡被认为是ASD的主要风险因素,但其确切病因学机制尚未完全阐明。目前,ASD的临床治疗仍以行为干预为主,药物治疗有限且存在不良反应。近年来中药活性成分在ASD干预中展现出独特的治疗价值,故该文综述了多种中药活性成分治疗ASD的相关机制,包括改善突触功能异常、血脑屏障功能损伤、神经递质调节、小脑功能障碍、免疫紊乱与神经炎症、氧化应激、神经元程序性细胞死亡及脂质代谢等方面。这些中药活性成分通过多靶点、多途径调控,为ASD的治疗提供了新的策略和方向。

[关键词] 孤独症; 中药活性成分; 氧化应激; 铁死亡; 突触; 黄芩苷

[中图分类号] R749;R285;R289 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2026)19-0303-12

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20250811

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.r.20250703.1510.002>

[网络出版日期] 2025-07-04 08:51:43 **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>



Research Progress on Pathogenesis and Targeted Intervention Strategies of Chinese Herbal Active Components in Autism Spectrum Disorder: A Review

LIANG Lyuyuan^{1,2}, CAO Jialei^{1,2}, DING Shengjia^{1,2}, WANG Qirong^{1,2}, WANG Yiping^{1,2},
CHEN Fangyuan^{1,2}, GUO Fengzhen^{1,2}, WANG Yunkai³, ZHANG Yuxin², LI Yuxin^{1,2}, WEI Bingqi⁴,
MA Bingxiang^{1,2*}, DANG Weili^{1,2*}

(1. *Pediatric Hospital, The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450099, China;*

2. *Pediatric Medical College, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China;*

3. *School of Chinese Medicine, Macau University of Science and Technology, Macao 999078, China;*

4. *Henan Provincial Hospital of Chinese Medicine, The Second Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450002, China)*

[Abstract] Autism Spectrum Disorder (ASD) is a neurodevelopmental disorder with rapidly increasing global prevalence, characterized by core symptoms of social communication deficits and stereotyped repetitive behaviors. Although genetic predisposition, abnormal epigenetic regulation, perinatal environmental exposure, and nutritional-metabolic imbalances are

[收稿日期] 2025-05-08

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81973904);国家自然科学基金青年科学基金项目(81904252);国家中医药传承创新中心科研专项(2023ZXZX1060);河南省特色骨干学科中医学学科建设(STG-ZYX06-202144,STG-ZYXKY-2020023);河南省中医学“双一流”创建科学研究专项(HSRP-DFCTCM-2023-2-08);河南省中医药科学研究专项(2023ZY2057);河南省重点研发与推广专项(科技攻关项目)(232102311208)

[第一作者] 梁绿圆,在读博士,从事中医药防治小儿神经精神系统疾病研究,E-mail:1292617868@qq.com

[通信作者] * 马丙祥,教授,主任医师,博士生导师,从事中医药防治小儿神经精神系统疾病研究,E-mail:mbx1963@126.com;

* 党伟利,博士,副主任医师,硕士生导师,从事中医药防治小儿神经精神系统疾病研究,E-mail:dangweili142@163.com

recognized as major risk factors, the precise etiological mechanisms remain incompletely understood. Current clinical management primarily relies on behavioral interventions, with limited pharmacological options accompanied by adverse effects. Recent studies have demonstrated the unique therapeutic value of active components from Chinese herbal medicine in ASD intervention. This article reviews the mechanisms underlying various Chinese herbal active components in ASD treatment, including improvements in synaptic dysfunction, blood-brain barrier impairment, neurotransmitter regulation, cerebellar dysfunction, immune dysregulation and neuroinflammation, oxidative stress, programmed neuronal cell death, and lipid metabolism. These bioactive components exhibit multi-target and multi-pathway regulatory effects, providing novel therapeutic strategies and directions for ASD.

[Keywords] autism; active components of Chinese herbal medicine; oxidative stress; ferroptosis; synapse; baicalin

孤独症谱系障碍(ASD)又称孤独症或自闭症,是一种多发于婴幼儿期的神经发育障碍,通常伴随终身。作为全球发病率增速最快的神经发育障碍性疾病,以社会交往障碍及刻板重复行为为核心临床特征,常伴随多维度发育异常^[1]。其病因学机制尚未完全阐明,现有研究提示遗传易感性、表观遗传调控异常、围产期环境暴露及营养代谢失衡构成主要风险因素^[2]。当前临床治疗仍以行为干预为主导,药物治疗仅利培酮与阿立哌唑获美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于缓解易激惹症状,但二者对社交障碍等核心症状的改善有限,且存在代谢紊乱等显著不良反应^[3]。新型药物如布美他尼、催产素及大麻二酚等虽展现治疗潜力,但其临床转化仍面临疗效稳定性与安全性验证的挑战。中医药在ASD干预领域显现独特治疗价值。现代药理学研究揭示,传统经方及验方中多种活性成分可通过多靶点调控机制发挥神经保护、突触功能调节及免疫稳态重建等作用。系统解析中草药活性成分的药效物质基础,不仅为阐释经典方剂治疗ASD的科学内涵提供实验依据,更为开发具有明确作用机制的植物源创新药物开辟新路径。

本文基于最新研究进展,从改善突触功能异常、修复血脑屏障损伤、调节神经递质与神经可塑性、改善小脑功能障碍、调控免疫紊乱与神经炎症、拮抗氧化应激与调控程序性细胞死亡、调节脂质代谢及干预“微生物-肠-脑轴”等多个关键病理环节切入,阐述淫羊藿苷、黄芩苷、槲皮素等中药活性成分针对上述病理环节的多靶点干预机制,以及其在改善ASD相关症状中的研究进展。系统梳理ASD发病机制的研究成果及中药活性成分靶向治疗策略,旨在为推动中医药现代化进程及临床精准治疗提供理论依据。见图1。

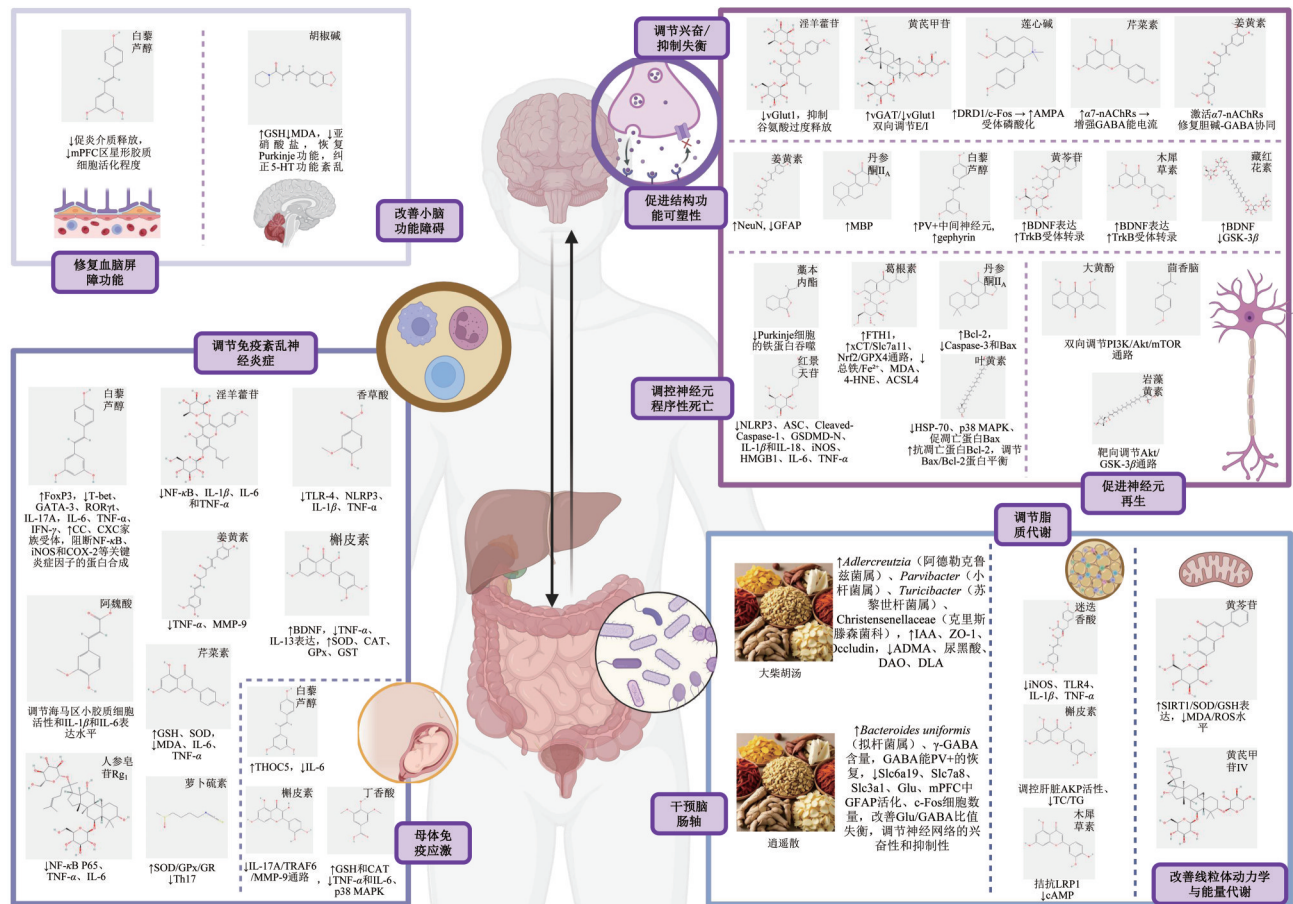
1 改善突触功能与可塑性

1.1 调节兴奋/抑制失衡 神经递质系统的兴奋-抑制(E/I)平衡紊乱被认为是ASD核心症状的重要病理基础。研究显示谷氨酸能系统过度激活与 γ -氨基丁酸(GABA)能系统抑制不足形成的E/I失衡,与ASD患者重复刻板行为及社会认知缺陷存在显著相关性^[4]。在突触水平,囊泡谷氨酸转运体1(VGLUT1)和囊泡抑制性氨基酸转运体(VGAT)分别作为兴奋性与抑制性神经传递的关键调控因子,其表达失衡与ASD行为异常密切相关。中药活性成分可参与调控ASD中的兴奋-抑制平衡。淫羊藿苷可选择性下调海马区VGLUT1表达,纠正突触前膜兴奋性递质转运异常,改善BTBR小鼠模型的社交缺陷及认知功能障碍,且未干扰抑制性递质系统稳态,展现出精准调控E/I平衡的治疗潜力^[5]。

神经环路发育异常是ASD神经病理学的另一重要特征。内层前额叶皮层(mPFC)可与其他皮质和皮质下区域形成多个神经环路,在调节社会行为中发挥关键作用,其神经元的兴奋-抑制失衡会加剧社交行为障碍^[6]。黄芪甲苷可影响BTBR小鼠内层前额叶皮层的V层VGLUT1表达减少、VGAT表达增加并调节mPFC的V层锥体神经元的自发兴奋性突触后电流频率降低和自发抑制性突触后电流频率增加,以恢复ASD中兴奋性/抑制性突触传递失衡^[7]。mPFC作为社会信息整合的核心脑区,其谷氨酸能突触传递效率降低与 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸(AMPA)受体亚基[谷氨酸受体A1、A2、A3、A4亚基(GluA1-GluA4)]磷酸化异常显著相关^[8]。多巴胺能系统通过D1受体(DRD1)调控mPFC第五层锥体神经元兴奋性,ASD患者中DRD1信号传导障碍可引发即早基因细胞原癌基因Fos(c-Fos)表达失调,进而影响神经元活性与突触重塑^[9]。针对这一机制,莲心碱通过激活DRD1/c-Fos信号轴,增强AMPA受体亚基Ser845/Ser831位点磷酸化水平,有效恢复侧脑室注射丙戊酸(丙丙酸)(ICV-PPA)模型小鼠mPFC区微型兴奋性突触后电流频率,证实其对突触可塑性的双向调控作用^[10]。

胆碱能系统异常在ASD发病中同样具有关键作用。临床影像学研究发现,ASD患者小脑、丘脑及新皮层等脑区 $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体($\alpha 7$ -nAChRs)密度显著降低,且与胆碱代谢紊乱存在显著相关性,该受体不仅参与调控GABA能中间神经元的小清蛋白表达,还可通过与NMDA受体协同作用调节突触可塑性^[7,11]。药理学研究证实,芹菜素作为 $\alpha 7$ -nAChRs正向变构调节剂,可增强胆碱诱导的快速内向电流,并通过调节海马区自发性抑制性突触后电流(sIPSCs)重塑抑制性神经环路^[12]。此外,姜黄素通过增强 $\alpha 7$ -nAChRs对激动剂的敏感性,恢复中枢胆碱能信号传导效率,为改善ASD相关突触传递障碍提供了新策略^[13]。

1.2 促进突触结构与功能可塑性 ASD儿童脑的异常发育与神经元和星形胶质细胞异常发育有关。ASD动物模型中神经元核抗原(NeuN)表达减少,神经胶质原纤维酸性蛋白(GFAP)表达增高,说明其神经元成熟程度较低,星形胶质细胞过度活跃^[14]。姜黄素干预ASD幼鼠后海马DG、CA3区NeuN表达增加,GFAP表达减少,说明姜黄素的干预可促进成熟神经元的表达^[15]。丹参酮Ⅱ_A恢复结构蛋白髓鞘碱性蛋白(MBP)和神经丝轻链蛋白(NEFL)水平,减轻神经元和神经胶质细胞的病理损伤,减少退化区域的大小,加强了寡突状细胞的形态,减少脱髓鞘轴突区域面积、促进白质恢复,并



注: tGSH. 总谷胱甘肽; MDA. 丙二醛; Nrf2. 核因子E₂相关因子2; SOD. 超氧化物歧化酶; GPx. 谷胱甘肽过氧化物酶; CAT. 过氧化氢酶; ROS. 活性氧; GSH. 谷胱甘肽; IL-17A. 白细胞介素17A; IL-1β. 白细胞介素-1β; IL-6. 白细胞介素-6; TNF-α. 肿瘤坏死因子-α; IFN-γ. 干扰素; TCC. 胆固醇; TLR4. Toll样受体4; NLRP3. NOD样受体蛋白3; MMP-9. 基质金属蛋白酶-9; T1HDC5. T辅助细胞1分化因子5; IL-4. 白细胞介素-4; TRAF6. 肿瘤坏死因子受体相关因子6; JNK. c-Jun氨基末端激酶; MAPK. 丝裂原活化蛋白激酶; p38 MAPK. p38丝裂原活化蛋白激酶; HMGB1. 高迁移率族蛋白1; 5-HT. 5-羟色胺; VGLUT1. 囊泡谷氨酸转运蛋白1; VGAT. 囊泡抑制性氨基酸转运体; DRD1. D1多巴胺受体; AMPA. α-氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸; α7-nAChRs. α7烟碱型乙酰胆碱受体; GABA. γ-氨基丁酸; Glu. 谷氨酸; mPFC. 内侧前额叶皮层; NeuN. 神经元核抗原; GFAP. 胶质纤维酸性蛋白; MBP. 髓鞘碱性蛋白; TPV. 瞬时受体电位香草酸受体; TrkB. 酪氨酸蛋白激酶受体; BDNF. 脑源性神经营养因子; FTH1. 铁蛋白重链1; ASC. 凋亡相关斑点样蛋白; Caspase-1. 胱天蛋白酶-1; GSDMD. 胱天蛋白酶D; Bax. Bcl-2相关X蛋白; Bcl-2. B细胞淋巴瘤-2; c-Fos. 即刻早期原癌基因c-Fos蛋白; HSP70. 热休克蛋白70; mTOR. 雷帕霉素机械靶蛋白; Akt. 蛋白激酶B; GSK-3β. 糖原合成酶激酶-3β; SIRT1. 沉默信息调节因子1; LRP1. 低密度脂蛋白受体相关蛋白1; ICV-PPA. 侧脑室注射丙丙酸; tIAA. 总吲哚乙酸; ZO-1. 紧密连接蛋白1; Occludin. 闭合蛋白; ADMA. 不对称二甲基精氨酸; DAO. 二胺氧化酶; DLA. 二氢硫辛酸; Slc7a1. 溶质载体家族7成员1; LINDS. 脂多糖诱导神经炎症模型; TCTG. 转化生长因子β诱导转录基因; cAMP. 环磷酸腺苷; GATA3. GATA结合蛋白3; RORγ. 维甲酸相关孤儿核受体γ; NF-κB. 核转录因子-κB; iNOS. 诱导型一氧化氮合酶; COX-2. 环氧化酶2; TGF-β. 转化生长因子β; Gpx4. 谷胱甘肽过氧化物酶4; Nrf4. Nrf4核转录因子; ACE. 血管紧张素转换酶; SLC7a11. 溶质载体家族7成员11; Bacteroides. 拟杆菌属; GABA-PV. γ-氨基丁酸阳性小清蛋白神经元; Slc3a1. 溶质载体家族3成员1; Slc7a8. 溶质载体家族7成员8

图1 中药活性成分干预ASD机制图(图片素材部分来自Biorender)

Fig. 1 Mechanism diagram of active components in traditional Chinese medicine (TCM) intervening in ASD (some image materials sourced from Biorender)

修复有髓轴突结构,恢复神经元结构^[16]。在ASD患者中,皮质和皮质下皮层区域的感觉处理错误与兴奋/抑制平衡的改变及皮质柱状和层状模式紊乱之间存在相关性^[17]。小白蛋白阳性(PV⁺)GABA能神经元是皮层中最常见的神经元,占神经元总数的40%。ASD患者内前额叶皮层的PV⁺神经元数量减少^[18]。丙戊酸(VPA)暴露会导致初级感觉皮层和杏仁核PV⁺神经元定位异常,并降低初级体感区抑制性突触

的关键支架蛋白(gephyrin)蛋白水平。白藜芦醇可通过恢复皮层结构层级和神经元分泌、调节PV⁺抑制性神经元的分布及恢复抑制性突触蛋白gephyrin表达,改善ASD样感觉异常和行为障碍^[19]。

1.3 改善神经元功能与促进神经元发生 ASD与海马体的结构异常有关^[20]。有研究发现新生儿使用姜黄素可显著促进神经元神经发生,改善ASD核心障碍^[21]。磷酸酐肌醇3-

激酶/蛋白激酶B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(PI3K/Akt/mTOR)信号通路在神经生成、突触生成和神经元可塑性中发挥根本作用,失调和突变导致类似ASD行为的进展^[22]。茴香脑能增强PI3K/Akt/mTOR信号通路相关基因的表达,缓解了母体分离(MS)小鼠ASD样症状^[23]。然而也有研究认为通过抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路可能会减轻ASD行为,如大黄酚在丙酸(PPA)诱导的大鼠ASD模型中可下调PI3K/Akt/mTOR信号通路,并降低氧化应激、神经炎症和细胞凋亡,改善神经形态异常,恢复神经递质水平,改善大鼠的社会互动、学习和记忆缺陷等ASD样行为^[24],说明中药活性成分可在调控PI3K/Akt/mTOR信号通路中可发挥拮抗作用干预ASD病情。

2 修复血脑屏障功能损伤

血脑屏障(BBB)作为神经血管单元的核心组分,由脑微血管内皮细胞、周细胞及星形胶质细胞终足共同构成,通过紧密连接调控物质跨膜运输^[25]。水通道蛋白(AQPs)家族作为BBB水分子转运的关键介质,其异常表达与ASD的神经炎症微环境密切相关。临床病理研究显示,ASD患儿小脑区AQP4蛋白表达显著下调,提示水代谢紊乱可能参与疾病进程^[26]。BBB完整性破坏是脑水肿形成的关键病理环节,促炎细胞因子通过诱导紧密连接蛋白降解及血管内皮通透性改变,驱动白细胞浸润和血管源性水肿发生^[27]。实验研究表明,产前VPA暴露可诱导子代大鼠出现脑区特异性AQPs表达异常,脉络丛AQP1表达显著降低,同时mPFC中AQP4水平下降而初级体感区(pSSA)AQP4异常升高。这种动态失衡伴随出生后30 d BBB通透性增强、脑含水量增加及mPFC/pSSA区星形胶质细胞活化(GFAP荧光强度升高)等病理特征^[28]。白藜芦醇通过抑制促炎介质释放减轻BBB损伤,逆转pSSA区AQP4异常表达,并显著降低mPFC区星形胶质细胞活化程度。值得注意的是,该化合物单独给药即可减少杏仁核及海马区GFAP阳性细胞数量,提示其通过调节AQPs空间分布、抑制胶质细胞过度活化及维持BBB稳态的三重机制发挥治疗作用^[28]。这些发现不仅揭示AQPs动态平衡与星形胶质细胞表型转换在ASD病理中的协同作用,更为靶向神经血管单元的新型治疗策略提供了实验依据。

3 调节神经递质与神经可塑性

神经可塑性的异常调控是ASD的核心病理机制之一,其发生与突触功能失调及神经递质网络失衡密切相关。作为关键调控因子,脑源性神经营养因子(BDNF)通过结合原肌球蛋白受体激酶B(TrkB)受体,在突触可塑性维持、海马神经发生及认知功能调节中发挥核心作用^[29]。临床前研究表明,ASD动物模型及患者外周血与脑组织中BDNF表达水平显著降低,且其下调程度与社交缺陷等行为表型呈负相关,可作为ASD潜在生物标志物^[30]。BDNF/TrkB信号通路功能障碍可导致海马NeuN阳性成熟神经元数量减少,进而引发学习记忆障碍^[31]。黄芩苷通过激活该通路,上调海马CA3区BDNF蛋白及其mRNA表达,促进TrkB受体转录,有效修复神经元形态异常并改善ASD模型动物的认知功能^[32]。中药复方启闭安神汤也可恢复突触可塑性相关蛋白

N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDA)受体(GluN2A、GluN2B)和AMPA受体的表达(GluA1磷酸化),改善突触可塑性,缓解PPA诱导的小鼠ASD样行为,发挥神经保护作用,其中发挥主要作用的成分木犀草素(luteolin)可进一步上调BDNF及其受体TrkB水平,恢复(如GluN2A、GluN2B、AMPA)介导的突触功能,改善PPA模型中的ASD样行为^[33]。

糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β)作为ASD病理进程中的双向调控枢纽,其过度激活或活性不足均可影响突触功能和神经回路形成,展现出显著的脑区特异性作用模式^[34-35]。产前VPA暴露模型进一步证实,内侧前额叶皮层中(mPFC)GSK-3 β 水平升高与BDNF表达抑制共同导致ASD样行为表型,而藏红花素可通过双向调节这两个靶点改善病理进程^[36]。此外,丹参酮II_A在PPA诱导的ASD模型中展现出多递质系统调控能力——通过恢复BDNF水平并平衡多巴胺(DA)、乙酰胆碱(ACh)等神经递质浓度,重建神经网络稳态^[36]。岩藻黄素可靶向Akt/GSK-3 β 信号通路,并恢复抗氧化酶活性、减轻神经炎症、调节神经递质,改善神经元形态,改善ASD行为异常^[37]。这些发现为靶向神经可塑性的多维度干预策略提供了重要理论依据。

4 改善小脑功能障碍与神经保护

神经影像学和组织病理学研究共同揭示,ASD患者普遍存在小脑结构与功能双重异常,表现为小脑体积发育不全及浦肯野细胞数量显著减少,这种形态学改变直接导致小脑-皮层环路信息整合障碍,进而引发认知灵活性下降与运动协调缺陷等核心症状^[38]。针对小脑病理机制,天然化合物干预策略展现出治疗潜力。研究表明胡椒碱在VPA诱导的ASD小鼠模型中通过多靶点调控机制发挥神经修复作用,形态学层面恢复小脑Purkinje细胞层结构完整性,重建颗粒细胞与Purkinje细胞突触连接;递质稳态层面下调血清素异常蓄积,纠正血清素[5-羟色胺(5-HT)]系统功能紊乱;氧化还原层面通过降低脂质过氧化产物丙二醛(MDA)及总亚硝酸盐水平,同时提升谷胱甘肽(GSH)抗氧化储备,有效缓解小脑氧化应激损伤。这种多维度调控最终改善ASD模型动物的认知功能障碍及异常行为表型^[39]。该发现为靶向小脑神经可塑性的治疗策略提供了重要实验依据。

5 调节免疫紊乱与神经炎症

5.1 干预母体免疫激活及其影响 母体免疫激活(MIA)是指在受孕和分娩期间由于感染、过敏、恶性肿瘤、自身免疫性疾病和其他原因而激活免疫系统,是导致后代ASD的重要环境因素^[40]。MIA可以通过增加炎症因子[如白细胞介素(IL)-6]影响神经元的生长发育,并损害线粒体功能,加剧神经炎症和氧化应激,加速神经系统损伤。其中IL-6作为关键介质,可通过上调视黄酸受体相关孤儿核受体 γ t(ROR γ t)驱动辅助性T细胞17型(Th17)细胞分化,导致皮质发育异常^[41]。白藜芦醇可降低IL-6表达,减少小胶质细胞活化,上调转录出口复合物(TREX)的亚基THOC5表达,抑制MIA在后代胎盘、胎儿大脑和大脑皮层中诱导的炎症浸润,可以改善成年子代的ASD样行为^[42]。在IL-17信号通路,IL-17A是MIA诱导的后代ASD样行为不可或缺的炎症因子^[43],并

与其受体结合激活肿瘤坏死因子受体相关因子6 (TRAF6), 激活下游核转录因子- κ B (NF- κ B) 和丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 等信号通路, 促进基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 表达^[44-45]。经典名方抑肝散及其主要活性成分槲皮素可通过下调 IL-17A/TRAF6/MMP-9 信号通路减轻 MIA 模型大鼠的神经炎症并缓解 ASD 样行为异常^[46]。

5.2 恢复 T 细胞亚群平衡 ASD 患儿存在显著的免疫调节异常, 包括 1 型辅助性 T 细胞/2 型辅助性 T 细胞 (Th1/Th2)/Th17 淋巴细胞亚群比例失衡, 和叉头框蛋白 P3 阳性 (FoxP3⁺) 调节性 T 细胞 (Treg) 缺陷及视黄酸受体相关孤儿核受体 γ t (ROR γ t)、T 盒转录因子阳性细胞 (T-bet)、GATA 结合蛋白-3 (GATA-3) 及 CD4 阳性 T 淋巴细胞 (CD4⁺T) 细胞亚群扩增^[47]。Th1/Th2 平衡的核心调控枢纽由 T-bet 和 GATA-3 共同构成, 其中 T-bet 通过拮抗 GATA-3 功能主导 Th1 分化^[48]。ROR γ t 作为 Th17 该信号通路的核心转录因子, 其活性抑制已被证实可改善中枢神经系统自身免疫反应^[49]。Th17 细胞的标志性细胞因子 IL-17A 在 ASD 患者血清中高表达, 且与行为症状严重程度呈显著正相关^[50]。白藜芦醇通过上调 FoxP3 表达并下调 T-bet、GATA-3、ROR γ t 等转录因子, 恢复免疫轴平衡, 同时降低促炎因子 IL-17A 水平, 有效改善 BTBR 小鼠重复刻板行为^[51]。

5.3 调节趋化因子网络 临床研究提示趋化因子受体网络可能与 ASD 患者行为异常存在分子关联, ASD 患儿外周 T 细胞中 CC 型趋化因子受体 (CCR)3、CCR5、CCR7、CCR9 等 CC 家族受体和 CXC 型趋化因子受体 (CXCR)3、CXCR5 等 CXC 家族受体显著上调^[52], 白藜芦醇可同时下调 BTBR 模型中上述趋化因子受体的表达, 为 ASD 的免疫靶向治疗提供了新思路^[53]。

5.4 抑制小胶质细胞异常活化 小胶质细胞作为中枢神经系统重要的固有免疫细胞, 在调控神经炎症和维持脑稳态中发挥关键作用。大量研究证实, ASD 患者多个脑区存在显著的小胶质细胞异常活化现象, 其特征表现为细胞密度异常增高、形态学改变^[54]及促炎细胞因子 [IL-1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子 (TNF)- α 等] 和趋化因子过度表达, 形成持续性的慢性神经炎症微环境^[55]。这种病理性激活的小胶质细胞通过释放炎症介质导致神经元功能障碍, 成为 ASD 神经病理机制的重要标志。多种天然化合物可抑制小胶质细胞异常活化。淫羊藿苷可减少海马 CA1 区活化小胶质细胞的数量和体积, 并下调 NF- κ B、IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 等关键炎症因子, 从而有效缓解社交障碍和认知缺陷^[5]。阿魏酸在 VPA 诱导大鼠模型中通过调节海马区小胶质细胞活性和 IL-1 β 和 IL-6 表达水平, 显著改善神经炎症相关的行为异常^[56]。

5.5 拮抗炎症通路及因子 ASD 患者血清和脑脊液中普遍存在 IL-1 β 、IL-6、IL-12、IL-13、TNF- α 及 MMP-9 等炎症标志物的异常升高^[40, 57], 这为抗炎治疗提供了重要靶点。针对不同炎症通路, 多种中药活性成分展现出特异性调控作用。槲皮素通过下降炎症因子 TNF- α 、IL-13 表达, 并减轻氧化应激, 增加 BDNF 水平并恢复神经元完整性, 发挥神经保护作用^[58]。香草酸则下调炎症因子 Toll 样受体 4 (TLR4), NOD

样受体蛋白 3 (NLRP3), IL-1 β , TNF- α 表达, 调控 TLR4/NLRP3 信号通路调控, 恢复神经元结构, 改善 ASD 样行为特征^[59]。姜黄素可降低 TNF- α 和 MMP-9 表达, 抑制氧化硝化应激, 改善 ASD 核心症状^[60]。人参皂苷 Rg₁ 通过激活沉默调节蛋白 1 (SIRT1)/NF- κ B 信号通路, 抑制 NF- κ B p65、TNF- α 、IL-6 表达^[61], 为神经炎症调控提供了新的通路靶点。Janus 激酶/信号转导与转录激活因子 (JAK/STAT) 信号通路是调控基因表达的关键信号网络, 该通路的异常活化通过磷酸化 STAT3 触发级联反应, 该通路的激活被认为参与 ASD 的发生发展^[62]。白藜芦醇特异性抑制 JAK1/STAT3 的 mRNA 转录及磷酸化蛋白表达, 并降低脑组织与脾脏的 IL-6、TNF- α 、IFN- γ 等促炎因子水平, 通过调节 JAK/STAT 信号传导发挥神经保护效应^[63]。Toll 样受体 (TLR) 家族, 包括 TLR2、TLR3、TRL4 等参与多种神经功能紊乱过程, 与 ASD 的发生发展有密切关系^[64]。其下游的 NF- κ B 作为核心转录因子, 可调控环氧合酶-2 (COX-2) 等炎症介质的表达, 在神经炎症介导的发育异常中起枢纽作用。白藜芦醇表现出显著的广谱抑制作用, 通过同步下调 TLR2/3/4 受体表达, 阻断 NF- κ B、诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 和 COX-2 等关键炎症因子的蛋白合成, 实现对 TLRs/NF- κ B 信号轴的协同调控^[65]。这种多靶点干预策略有效改善了神经免疫稳态失衡, 为 ASD 的炎症调控提供了新的治疗方向。

6 拮抗氧化应激与线粒体功能障碍

6.1 减轻氧化应激指标, 恢复抗氧化酶活性 氧化应激在 ASD 的病理进程中扮演重要角色, 临床研究证实 ASD 患儿存在系统性氧化还原失衡, 表现为外周血抗氧化酶 [超氧化物歧化酶 (SOD)、过氧化氢酶 (CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GPx)、谷胱甘肽转移酶 (GST)] 活性显著降低, 脂质过氧化产物 (如 MDA) 及活性氧 (ROS) 水平异常升高, 此外线粒体功能障碍导致晚期糖基化终产物蓄积, 加剧氧化应激状态^[66]。

多种中药活性成分展现出多靶点干预氧化应激的潜力。藏红花素通过双向调节脑内氧化指标, 降低 MDA、提升 GSH/CAT 水平, 显著改善焦虑样行为及运动功能障碍^[67]; 芹菜素在前额叶皮层区域可同步恢复氧化还原 (降低 MDA、升高 GSH/SOD) 和炎症抑制 (下调 IL-6/TNF- α), 有效缓解重复刻板行为并增强社交能力^[68]; 姜黄素通过恢复海马及小脑 SOD/CAT 活性, 纠正 BTBR 小鼠的氧化应激相关行为异常^[13]。NADPH 氧化酶 2 (NOX2) 作为 ROS 生成的关键酶, 其亚基 47 kDa 吞噬细胞氧化酶亚基 (p47phox) 的磷酸化驱动复合体组装, 在 ASD 患儿外周免疫细胞中呈现异常高表达, 并与 ROS/iNOS 水平升高形成正反馈环路^[69]。人参皂苷 Rg₁ 通过抑制 p47phox 磷酸化阻断 NOX2/ROS 信号通路, 显著改善模型鼠社会交流障碍及认知缺陷^[70], 揭示了氧化酶靶向治疗的潜力。余甘子提取物恢复 GST 和谷胱甘肽还原酶 (GR) 等抗氧化酶, 降低 MDA 和 NO 水平, 降低了促炎标志物 (IL-1 β 和 TNF- α), 上调 5-羟色胺 1D 受体 (5-HT1D)、5-羟色胺 2A 受体 (5-HT2A) 和 D2 受体蛋白的表达, 减轻氧化应激和神经炎症, 并改善神经元损伤, 发挥神经保护作用^[71]。

核因子红素2相关因子2(Nrf2)促进了大量抗氧化基因的表达,参与ASD中的氧化应激^[72]。萝卜硫素可激活Nrf2通路上调SOD/GPx/GR活性,还通过抑制Th17免疫反应,降低STAT3/维甲酸相关孤儿受体C(RORC)/IL-17A信号通路及NF- κ B/iNOS信号通路,实现“氧化-炎症-免疫网络”的协同调控,为ASD的整合治疗提供了新思路^[73]。

6.2 改善线粒体动力学与能量代谢 ASD的病理机制与线粒体功能紊乱密切相关,临床研究发现ASD患者普遍存在线粒体动力学异常及能量代谢障碍^[74]。线粒体融合蛋白(Mfn)作为调控线粒体网络稳态的关键酶,通过协调线粒体融合/分裂平衡参与细胞凋亡、氧化应激等病理过程^[75]。SIRT1作为NAD⁺依赖性去乙酰化酶,可通过脱乙酰化修饰Mfn增强其功能,形成神经保护机制^[76]。黄芩苷(Baicalin)在此通路上展现出多靶点治疗潜力,通过上调SIRT1/SOD/GSH表达,降低MDA/ROS水平,同时促进小脑Mfn2介导的线粒体融合,恢复线粒体跨膜电位及三磷酸腺苷(ATP)生成,最终减少Purkinje细胞凋亡并改善神经行为异常^[77]。

线粒体氧化磷酸化(OXPHOS)缺陷是ASD的重要特征。研究发现,钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶II抑制因子(Camk2n2)作为OXPHOS与神经传递的调控枢纽,可能参与ASD发病。黄芪甲苷IV通过抑制Camk2n2并激活mPFC脑区的钙离子(Ca²⁺)/钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶II(Camk2)/环磷酸腺苷反应元件结合蛋白(CREB)信号通路,显著改善线粒体能量代谢障碍^[78]。

6.3 调控抗氧化相关通路 δ -氨基酮戊酸脱水酶(ALA-D)作为血红素合成途径的关键限速酶,是氧化应激的敏感生物标志物,其抑制会导致底物5-氨基酮戊酸(5-ALA)异常蓄积,加剧神经氧化损伤,与ASD神经精神症状相关^[79]。槲皮素恢复海马区ALA-D酶活性,有效防止5-ALA蓄积引发的氧化级联反应,并上调SOD、CAT、GPx、GST等抗氧化酶活性增强内源性防御系统,减少活性氧和脂质过氧化物,减轻ASD氧化应激^[80]。

产前性激素暴露被确认为ASD的重要环境风险因素。研究指出,胚胎期孕激素暴露通过表观遗传机制抑制杏仁核雌激素受体 β (ER β)受体表达,ER β 作为氧化应激调控枢纽,其功能抑制导致SOD2及雌激素相关受体 α (ERR α)等下游靶基因表达异常,进而引发线粒体能量代谢紊乱、脂质过氧化加剧及神经元损伤,最终形成ASD样行为表型^[81]。白藜芦醇通过双重复合表观遗传调控——降低ER β 启动子区DNA甲基化及组蛋白甲基化修饰水平,显著恢复ER β 受体表达,进而重建SOD2/ERR α 介导的抗氧化防御网络,有效缓解线粒体功能障碍及脂质代谢异常^[82],改善社交障碍与刻板行为。此外,ASD患者唾液、血液及脑组织均存在特征性miRNA表达谱紊乱^[83]。白藜芦醇干预可有效降低miR134-5p表达水平并改善神经行为表型^[84],提示表观遗传可能成为中药活性成分调节神经免疫的重要靶点。

MAPK信号通路家族由4个主要信号分支构成:细胞外信号调节激酶(ERK1/2)、c-Jun氨基末端激酶(JNK1/2/3)、p38 MAPK及ERK5通路,其中JNK和p38 MAPK作为

MAPK家族的核心成员,不仅调控神经发生、神经元迁移和突触形成等关键事件,其异常激活更可能导致神经元死亡、认知功能损伤^[85]。近年研究发现中药活性成分对MAPK通路的调控具有治疗潜力。丹参酮II_A通过显著降低JNK和p38 MAPK的蛋白表达水平,有效抑制其信号传导,从而改善ASD样行为并展现神经保护特性^[16]。丁香酸对产前丙戊酸暴露大鼠具有多靶点保护效应,其作用机制涉及提升GSH和CAT等内源性抗氧化酶活性,同时调节 γ -氨基丁酸(γ -GABA)和谷氨酸等神经递质平衡。此外,该化合物能显著降低促炎因子TNF- α 和IL-6水平,改善海马区神经元结构完整性,并通过下调p38 MAPK表达逆转病理性神经元凋亡,最终实现神经功能的保护性调控^[86]。

7 调控神经元程序性细胞死亡

7.1 抑制细胞异常凋亡 程序性细胞死亡作为神经发育的重要调控机制,不仅决定脑组织形态构建,更精细调节神经元网络的精确连接。在ASD的病理过程中,凋亡通路的异常活化可能导致神经解剖结构紊乱。丹参酮II_A对丙酸诱导的神经损伤模型具有修复作用,通过降低皮层、海马及纹状体区域胱天蛋白酶-3(Caspase-3)和B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)相关X蛋白(Bax)表达,同时提升Bcl-2水平,实现多脑区协同抗凋亡效应^[16]。此外,氧化应激作为关键诱导因素,可通过直接激活凋亡执行系统加速神经损伤^[87]。叶黄素纳米制剂可通过减轻氧化应激,下调热休克蛋白-70(HSP-70)、p38 MAPK及促凋亡蛋白Bax的表达水平,同时上调抗凋亡蛋白Bcl-2,通过调节Bax/Bcl-2蛋白平衡,有效抗神经凋亡^[88]。这些发现为ASD的靶向治疗提供了重要的分子干预策略。

7.2 拮抗铁死亡 铁死亡作为一种铁依赖性细胞程序性死亡方式,其核心在于细胞内ROS异常蓄积、铁离子稳态失衡及脂质过氧化损伤,最终导致细胞膜系统崩解,在ASD的发病中发挥重要作用^[89]。在铁死亡调控信号通路中,溶质载体家族7成员11(SLC7A11)/胱氨酸/谷氨酸反向转运体(xCT)通过介导胱氨酸-谷氨酸逆向转运,促进细胞内GSH合成,在维持氧化还原平衡中起关键作用^[90]。葛根素展现出显著抗铁死亡效应,激活xCT/Slc7a11信号通路,通过降低总铁/二价铁离子(Fe²⁺)水平、上调铁蛋白重链(FTH1)、抑制脂质过氧化标志物[MDA、4-羟基-2-壬烯醛(4-HNE)、酰基辅酶A合成酶长链家族成员4(ACSL4)]表达,同时修复线粒体结构功能异常,并协同激活Nrf2/GPX4抗氧化信号通路,最终有效改善VPA诱导ASD模型小鼠的社交缺陷和刻板行为^[91]。

7.3 调节自噬稳态 自噬参与维持神经元稳态,调控神经发育过程中神经干细胞的维持、轴突和树突的生长、突触的形成和修剪等,并调节突触蛋白和受体的降解和突触可塑性,进而影响学习和记忆等高级脑功能,其功能障碍与ASD认知缺陷密切相关^[92]。微管相关蛋白1轻链3(LC3)蛋白、自噬接头蛋白p62(p62)和抗凋亡蛋白Beclin1是自噬特异性蛋白,在ASD患者和动物模型中,自噬功能障碍伴有LC3蛋白、Beclin1蛋白表达降低,p62蛋白表达升高^[93]。人参皂苷Rg₁可提高海马LC3和Beclin1蛋白的表达,抑制p62蛋白过

表达,从而激活ASD模型鼠海马神经元的自噬活性,改善社交能力、学习记忆与空间认知能力,减少重复刻板行为。

铁自噬是一种选择性自噬形式,通过降解铁蛋白,导致游离铁过载,从而引发脂质过氧化、细胞膜损伤和细胞死亡,进而促进铁死亡的发生^[94]。近年来研究发现铁蛋白吞噬与ASD发病密切相关。核受体共激活因子4(NCOA4)通过选择性降解铁蛋白调控铁代谢介导铁自噬^[95]。丝氨酸/苏氨酸激酶(ULK1)启动自噬并促进自噬小体与溶酶体的结合^[96]。在来自结节性硬化症复合物2(TSC2)突变的ASD患者的诱导多能干细胞(iPSC)的体外实验中,激活ULK1可以调节异常的神经网络^[97]。在ASD患者中存在小脑功能障碍,如小脑体积异常和Purkinje细胞丢失。藁本内酯可通过ULK1/NCOA4依赖途径抑制Purkinje细胞的铁蛋白吞噬,改善VPA暴露和BTBR的ASD小鼠模型的ASD样表现和运动障碍^[98]。

7.4 抑制细胞焦亡 近期研究表明,在神经系统疾病中细胞焦亡可能成为继凋亡、自噬及坏死之后神经元死亡的主要形式。细胞焦亡是一种由跨膜成孔蛋白gasdermin介导的炎症性细胞死亡形式,可通过依赖炎症小体或非依赖炎症小体的方式被激活^[99]。NLRP3炎症小体的激活会引发胱天蛋白酶-1(Caspase-1)的成熟,进而导致下游细胞因子IL-1 β 和IL-18的分泌^[100]。切割型(cleaved)-Caspase-1切割焦亡素D(GSDMD)产生气穿孔蛋白D氨基端活性片段(GSDMD-N),后者在脂质膜上形成孔状结构,驱动细胞焦亡并释放炎症因子等物质至膜外^[101]。体内外实验发现红景天苷显著降低VPA诱导的NLRP3、ASC cleaved Caspase-1、GSDMD-N、IL-1 β 和IL-18蛋白表达,减少海马神经元焦亡,改善尼氏小体数量及微管相关蛋白2(MAP2)表达,抑制小胶质细胞过度激活[离子钙结合衔接分子-1(IBA-1)]表达下降,下调促炎因子[iNOS、高迁移率族蛋白B1(HMGB1)、IL-6、TNF- α]的表达,抑制小胶质细胞介导的神经炎症,明显改善VPA诱导的海马神经元退行性变,恢复神经元活性,缓解认知功能障碍,并减轻脂多糖(LPS)引起的细胞膜穿孔、线粒体损伤和神经元凋亡及坏死,说明红景天苷通过抑制NLRP3炎症小体及其下游通路和促炎因子释放,通过靶向NLRP3/Caspase-1/GSDMD信号通路抑制细胞焦亡^[102]。该作用机制证实其通过精准干预NLRP3/Caspase-1/GSDMD信号通路,实现对焦亡-炎症级联反应的双重阻断。

8 调节脂质代谢异常

研究表明脂质代谢紊乱可能构成ASD的重要病理基础,临床代谢组学分析显示ASD患儿血浆及粪便中类固醇激素水平异常升高,并伴随总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)等脂质代谢标志物的显著紊乱^[103]。动物实验证实槲皮素可通过调控肝脏碱性磷酸酶(AKP)活性、降低TC/TG水平及减少脂滴沉积,有效改善VPA模型动物的脂质代谢异常及ASD样行为^[104]。低密度脂蛋白受体相关蛋白1(LRP1)作为中枢神经系统的关键调控因子,参与神经可塑性调控,其基因异常与ASD发病风险相关^[105]。其配体

MMP-9可促进神经修复,切割细胞外基质和膜受体调控突触重塑及神经环路形成^[106]。值得注意的是,血管内皮LRP1可通过抑制亲环蛋白A(CypA)/MMP-9炎症信号级联反应,在血脑屏障层面发挥神经保护作用^[107]。木犀草素是LRP1的天然配体,通过拮抗LRP1降低环磷酸腺苷(cAMP)水平,抑制炎症因子释放及外周免疫激活,改善PPA诱导的ASD样行为^[33]。

硝化系统失衡在ASD发病中具有关键作用,表现为iNOS在胶质细胞异常激活,导致海马等脑区亚硝酸盐水平升高^[108]。迷迭香酸的治疗机制涉及下调海马区iNOS、TLR4及促炎因子(IL-1 β 、TNF- α)表达,同时降低亚硝酸盐水平,从而改善母婴分离模型动物的社交缺陷和刻板行为^[109]。

9 干预“微生物-肠-脑轴”功能紊乱

“肠道菌群-肠-脑轴”是胃肠道和中枢神经系统之间复杂的双向通信系统以维持大脑稳态,肠脑轴功能紊乱与ASD发病和多种表型密切相关^[110]。肠道微生物群及其代谢物可参与调控神经系统的发育和功能,并导致ASD多种内表型^[111]。此外,肠道屏障功能障碍在ASD中较为常见,主要表现为紧密连接蛋白缺失及通透性升高,引发肠腔内容物进入体循环,进而引发免疫炎症反应并激活中枢神经系统小胶质细胞,促进促炎因子释放,最终诱发神经炎症并影响大脑功能及行为^[112-113]。经典名方大柴胡汤可改善PPA诱导的ASD大鼠的肠道菌群及其代谢物结构,增加益生菌*Adlercreutzia*(阿德勒克鲁兹菌属)、*Parvibacter*(小杆菌属)、*Turicibacter*(苏黎世杆菌属)和*Christensenellaceae*(克里斯滕森菌科)的丰度,还增加了有益代谢物吲哚-3-乙酸(IAA)的水平,降低了与认知障碍相关的代谢物不对称二甲基精氨酸(ADMA)和尿黑酸的水平,并通过增加紧密连接蛋白-1(ZO-1)、闭合蛋白(Occludin)水平、下降血清二胺氧化酶(DAO)和二氢硫辛酸(DLA)水平增强肠道屏障功能,进而减轻炎症反应和氧化应激,改善ASD行为^[114]。经典名方逍遥散可通过增加有益菌群,特别是*Bacteroides uniformis*(拟杆菌属),下调小肠中氨基酸转运蛋白(如Slc6a19、Slc7a8、Slc3a1)的表达,减少谷氨酰胺(Gln)等氨基酸从肠道进入体循环,进而降低脑内谷氨酰胺(Glu)水平、升高 γ -GABA含量,改善Glu/GABA值失衡,进而抑制mPFC中GFAP活化,促进GABA能PV⁺的恢复,降低c-Fos细胞数量,调节神经网络的兴奋性和抑制性,最终缓解ASD样行为障碍。见增强出版附加材料^[115-117]。

10 讨论与展望

本文系统综述了ASD发病机制及多种中药活性成分的多靶点调控机制发挥神经保护、突触功能调节及免疫稳态重建等作用干预ASD从而改善相关症状。一些活性成分的神经保护作用已在临床上得到验证,如一种木犀草素和槲皮素的组合物在40名ASD儿童中发现可有效减轻ASD样症状^[118]。另一种以木犀草素、槲皮素和芦丁为主要成分和橄榄核油(OKO)为介质的脂质体制剂在37名ASD儿童中发现可有效改善胃肠和过敏症状、眼神接触和注意力^[119]。一项双盲随机对照试验发现在使用利培酮时选择白藜芦醇作为辅助药物在62名ASD患者中明显改善了多动和不依从症

状^[120]。萝卜硫素在儿童和成人中也展示出显著的改善 ASD 症状的效果^[121-122]。经典名方大柴胡汤可显著降低 30 例 ASD 儿童的 ASD 核心症状^[114]。中药活性成分作为纳米载体具有较高的生物相容性、不良反应较小,能提高生物利用度与药效,并实现靶向给药与控释释放。目前,已有研究对叶黄素、柚皮素的纳米载药形式在 ASD 中的神经保护作用已进行研究^[116,123]。未来可对中草药活性成分的具体药理机制进行进一步挖掘,增加其在 ASD 治疗中的临床试验,验证其疗效和安全性,推动其临床转化应用,促进中药学、神经科学、免疫学、代谢组学等多学科的交叉合作,共同探索 ASD 的发病机制和治疗策略。通过现代科学技术手段,并进一步探索更多的给药形式,推动中医药的现代化研究,为 ASD 补充疗法提供新的研发思路。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] BOUGEARD C, PICAREL-BLANCHOT F, SCHMID R, et al. Prevalence of autism spectrum disorder and co-morbidities in children and adolescents: A systematic literature review[J]. *Front Psychiatry*, 2021, 12: 744709.
- [2] WANG L, WANG B, WU C, et al. Autism spectrum disorder: Neurodevelopmental risk factors, biological mechanism, and precision therapy[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3): 1819.
- [3] TAN P, SHEN X, ZENG L, et al. Pharmacotherapy for the core symptoms of autism spectrum disorder[J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2024, 25(11): 956-971.
- [4] HOLLESTEIN V, POELMANS G, FORDE N J, et al. Excitatory/inhibitory imbalance in autism: The role of glutamate and GABA gene-sets in symptoms and cortical brain structure[J]. *Transl Psychiatry*, 2023, 13(1): 18.
- [5] JIANG P, ZHOU L, DU Z, et al. Icariin alleviates autistic-like behavior, hippocampal inflammation and VGLUT1 expression in adult BTBR mice[J]. *Behav Brain Res*, 2023, 445: 114384.
- [6] CAO W, LI H, LUO J. Prefrontal cortical circuits in social behaviors: An overview[J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2024, 25(11): 941-955.
- [7] DEUTSCH S I, BURKET J A. An evolving therapeutic rationale for targeting the $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor in autism spectrum disorder[J]. *Curr Top Behav Neurosci*, 2020, 45: 167-208.
- [8] 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.
- [9] LEE Y, KIM H, KIM J E, et al. Excessive D1 dopamine receptor activation in the dorsal striatum promotes autistic-like behaviors[J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(7): 5658-5671.
- [10] LIU Q Q, MI J, DU Y Y, et al. Lotusine ameliorates propionic acid-induced autism spectrum disorder-like behavior in mice by activating D1 dopamine receptor in medial prefrontal cortex[J]. *Phytother Res*, 2024, 38(2): 1089-1103.
- [11] VALLÉS A S, BARRANTES F J. Dysregulation of neuronal

- nicotinic acetylcholine receptor-cholesterol crosstalk in autism spectrum disorder[J]. *Front Mol Neurosci*, 2021, 14: 744597.
- [12] JAYAPRAKASH P, ISAEV D, YANG K S, et al. Apigenin alleviates autistic-like stereotyped repetitive behaviors and mitigates brain oxidative stress in mice[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2024, 17(4): 482.
- [13] JAYAPRAKASH P, ISAEV D, SHABBIR W, et al. Curcumin potentiates $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors and alleviates autistic-like social deficits and brain oxidative stress status in mice[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(14): 7251.
- [14] BÓDI V, MÁJER T, KELEMEN V, et al. Alterations of the hippocampal networks in valproic acid-induced rat autism model[J]. *Front Neural Circuits*, 2022, 16: 772792.
- [15] 黄丹丹, 姜志梅, 周玉楠, 等. 姜黄素早期干预对孤独症模型鼠海马神经元和星形胶质细胞的影响[J]. *中国康复医学杂志*, 2021, 36(11): 1351-1356.
- HUANG D D, JIANG Z M, ZHOU Y N, et al. Effects of curcumin early intervention on hippocampal neurons and astrocytes in autism model rats[J]. *Chin J Rehabil Med*, 2021, 36(11): 1351-1356.
- [16] SHERAWAT K, MEHAN S, KHAN Z, et al. Neuroprotective potential of tanshinone- II_A in mitigating propionic acid-induced experimental autism-like behavioral and neurochemical alterations: Insights into c-JNK and p38 MAPK pathways[J]. *Curr Mol Pharmacol*, 2024, 17: e18761429326799.
- [17] KHAN S, MICHMIZOS K, TOMMERDAHL M, et al. Somatosensory cortex functional connectivity abnormalities in autism show opposite trends, depending on direction and spatial scale[J]. *Brain*, 2015, 138(Pt 5): 1394-1409.
- [18] HASHEMI E, ARIZA J, ROGERS H, et al. The number of parvalbumin-expressing interneurons is decreased in the prefrontal cortex in autism[J]. *Cereb Cortex*, 2017, 27(3): 1931-1943.
- [19] FONTES-DUTRA M, SANTOS-TERRA J, DECKMANN I, et al. Resveratrol prevents cellular and behavioral sensory alterations in the animal model of autism induced by valproic acid[J]. *Front Synaptic Neurosci*, 2018, 10: 9.
- [20] XU Q, ZUO C, LIAO S, et al. Abnormal development pattern of the amygdala and hippocampus from childhood to adulthood with autism[J]. *J Clin Neurosci*, 2020, 78: 327-332.
- [21] ZHONG H, XIAO R, RUAN R, et al. Neonatal curcumin treatment restores hippocampal neurogenesis and improves autism-related behaviors in a mouse model of autism[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2020, 237(12): 3539-3552.
- [22] SHARMA A, MEHAN S. Targeting PI3K-Akt/mTOR signaling in the prevention of autism[J]. *Neurochem Int*, 2021, 147: 105067.
- [23] YADOLLAHI-FARSANIY, VANANIV R, LORIGOOINIZ, et al. Anethole via increase in the gene expression of PI3K/Akt/mTOR mitigates the autistic-like behaviors induced by maternal separation stress in mice[J]. *IBRO Neurosci Rep*, 2024, 16: 1-7.
- [24] SHARMA A, BHALLA S, MEHAN S. PI3K/Akt/mTOR

- signalling inhibitor chrysophanol ameliorates neurobehavioural and neurochemical defects in propionic acid-induced experimental model of autism in adult rats[J]. *Metab Brain Dis*, 2022, 37(6):1909-1929.
- [25] ABBOTT N J. Blood-brain barrier structure and function and the challenges for CNS drug delivery[J]. *J Inherit Metab Dis*, 2013, 36(3):437-449.
- [26] FATEMI S H, FOLSOM T D, REUTIMAN T J, et al. Expression of astrocytic markers aquaporin 4 and connexin 43 is altered in brains of subjects with autism [J]. *Synapse*, 2008, 62(7):501-507.
- [27] STAMATOVIC S M, DIMITRIJEVIC O B, KEEP R F, et al. Inflammation and brain edema: New insights into the role of chemokines and their receptors[J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2006, 96:444-450.
- [28] DECKMANN I, SANTOS-TERRA J, FONTES-DUTRA M, et al. Resveratrol prevents brain edema, blood-brain barrier permeability, and altered aquaporin profile in autism animal model[J]. *Int J Dev Neurosci*, 2021, 81(7):579-604.
- [29] MOHAMADIAN M, FALLAH H, GHOFRANI-JAHROMI Z, et al. Mood and behavior regulation: Interaction of lithium and dopaminergic system [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2023, 396(7):1339-1359.
- [30] SAGHAZADEH A, REZAEI N. Brain-derived neurotrophic factor levels in autism: A systematic review and Meta-analysis [J]. *J Autism Dev Disord*, 2017, 47(4):1018-1029.
- [31] WATERHOUSE E G, AN J J, OREFICE L L, et al. BDNF promotes differentiation and maturation of adult-born neurons through GABAergic transmission[J]. *J Neurosci*, 2012, 32(41):14318-14330.
- [32] 胡格格. 黄芩苷对孤独症模型鼠学习记忆及海马BDNF/TrkB信号通路的影响[D]. 佳木斯:佳木斯大学, 2023.
- Hu Gege. Effects of baicalin on learning-memory abilities and hippocampal BDNF/TrkB signaling pathway in autism model rats [D]. Jiamusi: Jiamusi University, 2023.
- [33] ZHANG M, YU J, LIU A, et al. Luteolin in the Qi Bi Anshen decoction improves propionic acid-induced autism-like behavior in rats by inhibiting LRPI/MMP9[J]. *Phytomedicine*, 2023, 118:154965.
- [34] 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.
- [35] WANG M, LIU X, HOU Y, et al. Decrease of GSK-3 β activity in the anterior cingulate cortex of Shank3b (-/-) mice contributes to synaptic and social deficiency[J]. *Front Cell Neurosci*, 2019, 13:447.
- [36] HOSSEINI S, GHADIMI M, REYHANI N, et al. BDNF and GSK-3 β expression changes underlie the beneficial effects of crocin on behavioral alterations in a rat model of autism induced by prenatal valproic acid administration [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2025, 398(6):7571-7582.
- [37] ANAND P, KAUR A, SINGH S. Fucoxanthin mitigates valproic acid-induced autistic behavior through modulation of the Akt/GSK-3 β signaling pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2024, 967:176335.
- [38] CLAUSI S, OLIVITO G, SICILIANO L, et al. The cerebellum is linked to theory of mind alterations in autism. A direct clinical and MRI comparison between individuals with autism and cerebellar neurodegenerative pathologies[J]. *Autism Res*, 2021, 14(11):2300-2313.
- [39] PRAGNYA B, KAMESHWARI J S, VEERESH B. Ameliorating effect of piperine on behavioral abnormalities and oxidative markers in sodium valproate induced autism in BALB/C mice[J]. *Behav Brain Res*, 2014, 270:86-94.
- [40] ZHAO H, ZHANG H, LIU S, et al. Association of peripheral blood levels of cytokines with autism spectrum disorder: A Meta-analysis[J]. *Front Psychiatry*, 2021, 12:670200.
- [41] NADEEM A, AHMAD S F, ATTIA S M, et al. Dysregulation in IL-6 receptors is associated with upregulated IL-17A related signaling in CD4⁺ T cells of children with autism [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2020, 97:109783.
- [42] ZENG X, FAN L, LI M, et al. Resveratrol regulates Thoc5 to improve maternal immune activation-induced autism-like behaviors in adult mouse offspring[J]. *J Nutr Biochem*, 2024, 129:109638.
- [43] CARTER M, CASEY S, O'KEEFFE G W, et al. Maternal immune activation and interleukin 17A in the pathogenesis of autistic spectrum disorder and why it matters in the COVID-19 era[J]. *Front Psychiatry*, 2022, 13:823096.
- [44] DRABEROVA H, JANUSOVA S, KNIZKOVA D, et al. Systematic analysis of the IL-17 receptor signalosome reveals a robust regulatory feedback loop[J]. *EMBO J*, 2020, 39(17):e104202.
- [45] CHEN X, CHANG L, LI X, et al. Tc17/IL-17A up-regulated the expression of MMP-9 via NF- κ B pathway in nasal epithelial cells of patients with chronic rhinosinusitis[J]. *Front Immunol*, 2018, 9:2121.
- [46] FAN L, ZENG X, JIANG Y, et al. Yigansan ameliorates maternal immune activation-induced autism-like behaviours by regulating the IL-17A/TRAF6/MMP9 pathway: Network analysis and experimental validation[J]. *Phytomedicine*, 2024, 128:155386.
- [47] AHMAD S F, ZOHEIR K, ANSARI M A, et al. Dysregulation of Th1, Th2, Th17, and T regulatory cell-related transcription factor signaling in children with autism[J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(6):4390-4400.
- [48] USUI T, PREISS J C, KANNO Y, et al. T-bet regulates Th1 responses through essential effects on GATA-3 function rather than on IFNG gene acetylation and transcription[J]. *J Exp Med*, 2006, 203(3):755-766.
- [49] YANG Y, WINGER R C, LEE P W, et al. Impact of suppressing retinoic acid-related orphan receptor gamma t (ROR) γ t in ameliorating central nervous system autoimmunity[J]. *Clin Exp Immunol*, 2015, 179(1):108-118.

- [50] FUJITANI M, MIYAJIMA H, OTANI Y, et al. Maternal and adult interleukin-17A exposure and autism spectrum disorder[J]. *Front Psychiatry*, 2022, 13: 836181.
- [51] BAKHEET S A, ALZAHIRANI M Z, ANSARI M A, et al. Resveratrol ameliorates dysregulation of Th1, Th2, Th17, and T regulatory cell-related transcription factor signaling in a BTBR T⁺tf/J mouse model of autism[J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(7): 5201-5212.
- [52] AHMAD S F, ANSARI M A, NADEEM A, et al. Upregulation of peripheral CXC and CC chemokine receptor expression on CD4⁺ T cells is associated with immune dysregulation in children with autism[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2018, 81: 211-220.
- [53] BAKHEET S A, ALZAHIRANI M Z, NADEEM A, et al. Resveratrol treatment attenuates chemokine receptor expression in the BTBR T⁺tf/J mouse model of autism [J]. *Mol Cell Neurosci*, 2016, 77: 1-10.
- [54] LIAO X, YANG J, WANG H, et al. Microglia mediated neuroinflammation in autism spectrum disorder[J]. *J Psychiatr Res*, 2020, 130: 167-176.
- [55] XIONG Y, CHEN J, LI Y. Microglia and astrocytes underlie neuroinflammation and synaptic susceptibility in autism spectrum disorder[J]. *Front Neurosci*, 2023, 17: 1125428.
- [56] 张晓月, 郭岚敏, 李庆红, 等. 阿魏酸对孤独症谱系障碍模型鼠行为及白介素-1 β 、白介素-6和肿瘤坏死因子- α 表达的影响[J]. *中国儿童保健杂志*, 2023, 31(11): 1208-1213, 1253.
- ZHANG X Y, GUO L M, LI Q H, et al. Effects of ferulic acid on behavior and expression of interleukin-1 β , interleukin-6, and tumor necrosis factor- α in autism spectrum disorder model rats [J]. *Chin J Child Health Care*, 2023, 31(11): 1208-1213, 1253.
- [57] KORDULEWSKA N K, KOSTYRA E, PISKORZ-OGÓREK K, et al. Serum cytokine levels in children with spectrum autism disorder: Differences in pro- and anti-inflammatory balance[J]. *J Neuroimmunol*, 2019, 337: 577066.
- [58] KILIÇ K D, GARİPOĞLU G, ÇAKAR B, et al. Antioxidant-effective quercetin through modulation of brain interleukin-13 mitigates autistic-like behaviors in the propionic acid-induced autism model in rats [J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2025, 20(1): 36.
- [59] FARZAN M, FARZAN M, AMINI-KHOEI H, et al. Protective effects of vanillic acid on autistic-like behaviors in a rat model of maternal separation stress: Behavioral, electrophysiological, molecular and histopathological alterations [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 118: 110112.
- [60] BHANDARI R, KUHAD A. Neuropsychopharmacotherapeutic efficacy of curcumin in experimental paradigm of autism spectrum disorders[J]. *Life Sci*, 2015, 141: 156-169.
- [61] 吕新悦. 人参皂苷 Rg₁ 对孤独症模型鼠行为及 SIRT1/NF- κ B 通路的影响[D]. 佳木斯: 佳木斯大学, 2023.
- LYU X Y. Effects of ginsenoside Rg₁ on behavior and the SIRT1/NF- κ B pathway in autism model rats [D]. *Jiamusi: Jiamusi University*, 2023.
- [62] 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(Pt B): 472-480.
- [63] AHMAD S F, ANSARI M A, NADEEM A, et al. Resveratrol attenuates pro-inflammatory cytokines and activation of JAK1-STAT3 in BTBR T⁺ Itpr3(tf)/J autistic mice[J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 829: 70-78.
- [64] HUGHES H K, ONORE C E, CAREAGA M, et al. Increased monocyte production of IL-6 after Toll-like receptor activation in children with autism spectrum disorder (ASD) is associated with repetitive and restricted behaviors[J]. *Brain Sci*, 2022, 12(2): 220.
- [65] AHMAD S F, ANSARI M A, NADEEM A, et al. Resveratrol improves neuroimmune dysregulation through the inhibition of neuronal toll-like receptors and COX-2 signaling in BTBR T⁺ Itpr3(tf)/J mice[J]. *Neuromolecular Med*, 2018, 20(1): 133-146.
- [66] KUŹNIAR-PAŁKA A. The role of oxidative stress in autism spectrum disorder pathophysiology, diagnosis and treatment[J]. *Biomedicines*, 2025, 13(2): 388.
- [67] SEYEDINIA S A, TARAHOMI P, ABBARIN D, et al. Saffron and crocin ameliorate prenatal valproic acid-induced autistic-like behaviors and brain oxidative stress in the male offspring rats[J]. *Metab Brain Dis*, 2023, 38(7): 2231-2241.
- [68] FARBIN M, HEJAZI A, FAKHRAEI N, et al. Neuroprotective effects of apigenin on prenatal valproic acid-induced autism spectrum disorder in rats[J]. *IBRO Neurosci Rep*, 2024, 17: 493-502.
- [69] AL-HARBI N O, NADEEM A, AHMAD S F, et al. Elevated expression of toll-like receptor 4 is associated with NADPH oxidase-induced oxidative stress in B cells of children with autism [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 84: 106555.
- [70] 李文霞. 人参皂苷 Rg₁ 对孤独症模型鼠行为及 NOX2/ROS 通路的影响[D]. 佳木斯: 佳木斯大学, 2022.
- LI W X. Effects of ginsenoside Rg₁ on behavior and the NOX2/ROS pathway in autism model rats [D]. *Jiamusi: Jiamusi University*, 2022.
- [71] GOUDA B, SINHA S N, SANGARAJU R, et al. Extraction, phytochemical profile, and neuroprotective activity of *Phyllanthus emblica* fruit extract against sodium valproate-induced postnatal autism in BALB/c mice[J]. *Heliyon*, 2024, 10(15): e34992.
- [72] CHEICHOWSKA M, GAJEWSKA J, SZCZEPANIK E, et al. Oxidative stress indicated by nuclear transcription factor Nrf2 and glutathione status in the blood of young children with autism spectrum disorder: Pilot study[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2025, 14(3): 320.
- [73] NADEEM A, AHMAD S F, AL-HARBI N O, et al. Nrf2 activator sulforaphane ameliorates autism-like symptoms through suppression of Th17 related signaling and rectification of oxidant-antioxidant imbalance in periphery and brain of BTBR T⁺tf/J mice [J]. *Behav Brain Res*, 2019, 364: 213-224.

- [74] CITRIGNO L, MUGLIA M, QUALTIERI A, et al. The mitochondrial dysfunction hypothesis in autism spectrum disorders: Current status and future perspectives[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(16): 5785.
- [75] FILADI R, PENDIN D, PIZZO P. Mitofusin 2: From functions to disease[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(3): 330.
- [76] BIEL T G, LEE S, FLORES-TORO J A, et al. Sirtuin 1 suppresses mitochondrial dysfunction of ischemic mouse livers in a mitofusin 2-dependent manner[J]. *Cell Death Differ*, 2016, 23(2): 279-290.
- [77] ELESAWY R O, EL-DEEB O S, ELTOKHY A K, et al. Postnatal baicalin ameliorates behavioral and neurochemical alterations in valproic acid-induced rodent model of autism: The possible implication of sirtuin-1/mitofusin-2/Bcl-2 pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 150: 112960.
- [78] CHEN M, SHI J, LIU T, et al. Astragaloside IV ameliorates autism-like behaviors in BTBR mice by modulating Camk2n2-dependent OXPHOS and neurotransmission in the mPFC[J]. *J Adv Res*, 2025, 77: 763-777.
- [79] BECHARA E J. Oxidative stress in acute intermittent porphyria and lead poisoning may be triggered by 5-aminolevulinic acid[J]. *Braz J Med Biol Res*, 1996, 29(7): 841-851.
- [80] DE M B, SOARES M, SPOHR L, et al. Quercetin prevents alterations of behavioral parameters, delta-aminolevulinic dehydratase activity, and oxidative damage in brain of rats in a prenatal model of autism[J]. *Int J Dev Neurosci*, 2020, 80(4): 287-302.
- [81] ZOU Y, LU Q, ZHENG D, et al. Prenatal levonorgestrel exposure induces autism-like behavior in offspring through ER β suppression in the amygdala[J]. *Mol Autism*, 2017, 8: 46.
- [82] XIE W, GE X, LI L, et al. Resveratrol ameliorates prenatal progesterone exposure-induced autism-like behavior through ER β activation[J]. *Mol Autism*, 2018, 9: 43.
- [83] GARRIDO-TORRES N, GUZMÁN-TORRES K, GARCÍA-CERRO S, et al. miRNAs as biomarkers of autism spectrum disorder: A systematic review and Meta-analysis[J]. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2024, 33(9): 2957-2990.
- [84] HIRSCH M M, DECKMANN I, FONTES-DUTRA M, et al. Behavioral alterations in autism model induced by valproic acid and translational analysis of circulating microRNA[J]. *Food Chem Toxicol*, 2018, 115: 336-343.
- [85] SINGH A, UPADHAYAY S, MEHAN S. Understanding abnormal c-JNK/p38 MAPK signaling overactivation involved in the progression of multiple sclerosis: Possible therapeutic targets and impact on neurodegenerative diseases[J]. *Neurotox Res*, 2021, 39(5): 1630-1650.
- [86] MALLAN S, SINGH S. Syringic acid alleviates valproic acid induced autism via activation of p38 mitogen-activated protein kinase: Possible molecular approach[J]. *Environ Toxicol*, 2023, 38(10): 2400-2415.
- [87] PANGRAZZI L, BALASCO L, BOZZI Y. Oxidative stress and immune system dysfunction in autism spectrum disorders[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(9): 3293.
- [88] LI Z, CAO Z, CHEN F, et al. Lutein inhibits glutamate-induced apoptosis in HT22 cells via the Nrf2/HO-1 signaling pathway[J]. *Front Neurosci*, 2024, 18: 1432969.
- [89] WU X, LI R, HONG Q, et al. Development and validation of a novel diagnostic model for childhood autism spectrum disorder based on ferroptosis-related genes[J]. *Front Psychiatry*, 2022, 13: 886055.
- [90] KOPPULA P, ZHANG Y, ZHUANG L, et al. Amino acid transporter SLC7A11/xCT at the crossroads of regulating redox homeostasis and nutrient dependency of cancer[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2018, 38(1): 12.
- [91] JIANG P, ZHOU L, ZHAO L, et al. Puerarin attenuates valproate-induced features of ASD in male mice via regulating Slc7a11-dependent ferroptosis[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2024, 49(3): 497-507.
- [92] HAM A, CHANG A Y, LI H, et al. Impaired macroautophagy confers substantial risk for intellectual disability in children with autism spectrum disorders[J]. *Mol Psychiatry*, 2025, 30(2): 810-824.
- [93] DANA H, BAYRAMOV K K, DELİBAŞI N, et al. Disregulation of autophagy in the transgenerational Cc2d1a mouse model of autism[J]. *Neuromolecular Med*, 2020, 22(2): 239-249.
- [94] AJOOLABADY A, ASLKHODAPASANDHOKMABAD H, LIBBY P, et al. Ferritinophagy and ferroptosis in the management of metabolic diseases[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2021, 32(7): 444-462.
- [95] 贾晨, 林岗基, 崔芳, 等. NCOA4介导的铁自噬及其相关疾病的研究进展[J]. *生理学报*, 2025, 77(1): 194-208.
- JIA C, LIN H J, CUI F, et al. Research advances in NCOA4-mediated ferritinophagy and related diseases[J]. *Acta Physiol Sin*, 2025, 77(1): 194-208.
- [96] LEE D E, YOO J E, KIM J, et al. NEDD4L downregulates autophagy and cell growth by modulating ULK1 and a glutamine transporter[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(1): 38.
- [97] ALSAQATI M, HEINE V M, HARWOOD A J. Pharmacological intervention to restore connectivity deficits of neuronal networks derived from ASD patient iPSC with a TSC2 mutation[J]. *Mol Autism*, 2020, 11(1): 80.
- [98] ZHOU L, JIANG P, ZHAO L, et al. Ligustilide inhibits Purkinje cell ferritinophagy via the ULK1/NCOA4 pathway to attenuate valproic acid-induced autistic features[J]. *Phytomedicine*, 2024, 126: 155443.
- [99] HU Y, WANG B, LI S, et al. Pyroptosis and its role in central nervous system disease[J]. *J Mol Biol*, 2022, 434(4): 167379.
- [100] JIANG Z, YIN X, WANG M, et al. β -Hydroxybutyrate alleviates pyroptosis in MPP⁺/MPTP-induced Parkinson's disease models via inhibiting STAT3/NLRP3/GSDMD pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 113(Pt B): 109451.
- [101] MULLA J, KATTI R, SCOTT M J. The role of gasdermin-D-mediated pyroptosis in organ injury and its therapeutic implications[J]. *Organogenesis*, 2023, 19(1): 2177484.

- [102] WU Q, SHAN X, LI X, et al. Salidroside ameliorates neuroinflammation in autistic rats by inhibiting NLRP3/Caspase-1/GSDMD signal pathway[J]. Brain Res Bull, 2025, 220: 111132.
- [103] NEEDHAM B D, ADAME M D, SERENA G, et al. Plasma and fecal metabolite profiles in autism spectrum disorder[J]. Biol Psychiatry, 2021, 89(5): 451-462.
- [104] 范明磊, 李佳敏, 谢梦裴, 等. 启闭安神汤中活性成分对孤独症脂质代谢异常的作用[J]. 神经解剖学杂志, 2025, 41(1): 45-53.
- FAN M L, LI J M, XIE M P, et al. Effects of active ingredients in Qibi Anshen decoction on lipid metabolism disorders in autism[J]. Chin J Neuroanat, 2025, 41(1): 45-53.
- [105] TORRICO B, SHAW A D, MOSCA R, et al. Truncating variant burden in high-functioning autism and pleiotropic effects of LRP1 across psychiatric phenotypes[J]. J Psychiatry Neurosci, 2019, 44(5): 350-359.
- [106] GORE S V, JAMES E J, HUANG L C, et al. Role of matrix metalloproteinase-9 in neurodevelopmental deficits and experience-dependent plasticity in *Xenopus laevis* [J]. Elife, 2021, 10: e62147.
- [107] NIKOLAKOPOULOU A M, WANG Y, MA Q, et al. Endothelial LRP1 protects against neurodegeneration by blocking cyclophilin A[J]. J Exp Med, 2021, 218(4): e20202207.
- [108] AMAL H, BARAK B, BHAT V, et al. Shank3 mutation in a mouse model of autism leads to changes in the S-nitroso-proteome and affects key proteins involved in vesicle release and synaptic function[J]. Mol Psychiatry, 2020, 25(8): 1835-1848.
- [109] MAHMOUDIAN M, LORIGOOINI Z, RAHIMI-MADISEH M, et al. Protective effects of rosmarinic acid against autistic-like behaviors in a mouse model of maternal separation stress: Behavioral and molecular amendments [J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2024, 397(10): 7819-7828.
- [110] MORTON J T, JIN D M, MILLS R H, et al. Multi-level analysis of the gut-brain axis shows autism spectrum disorder-associated molecular and microbial profiles[J]. Nat Neurosci, 2023, 26(7): 1208-1217.
- [111] TAO X, LI Z, WANG D, et al. Perturbations in gut microbiota in autism spectrum disorder: A systematic review [J]. Front Neurosci, 2025, 19: 1448478.
- [112] CHELAKKOT C, GHIM J, RYU S H. Mechanisms regulating intestinal barrier integrity and its pathological implications[J]. Exp Mol Med, 2018, 50(8): 1-9.
- [113] DARGENIO V N, DARGENIO C, CASTELLANETA S, et al. Intestinal barrier dysfunction and microbiota-gut-brain axis: Possible implications in the pathogenesis and treatment of autism spectrum disorder[J]. Nutrients, 2023, 15(7): 1620.
- [114] ZHANG Y, LI H, LI B, et al. Dachaihu decoction ameliorates abnormal behavior by regulating gut microbiota in rats with propionic acid-induced autism[J]. Front Microbiol, 2025, 16: 1535451.
- [115] 杜美玲. 人参皂苷 Rg₁ 对孤独症模型鼠行为及海马神经元自噬水平的影响[D]. 佳木斯: 佳木斯大学, 2024.
- DU M L. Effects of ginsenoside Rg₁ on behavior and hippocampal neuronal autophagy in autism model rats [D]. Jiamusi; Jiamusi University, 2024.
- [116] VIANA C E, BORTOLOTO V C, ARAUJO S M, et al. Lutein-loaded nanoparticles reverse oxidative stress, apoptosis, and autism spectrum disorder-like behaviors induced by prenatal valproic acid exposure in female rats[J]. Neurotoxicology, 2023, 94: 223-234.
- [117] LIN C, ZHU J, ZHANG L, et al. Xiaoyao San ameliorates maternal inflammation-induced neurobehavioral deficits by modulating the microbiota-gut-brain axis in offspring[J]. Front Pharmacol, 2025, 16: 1563496.
- [118] TALIOU A, ZINTZARAS E, LYKOURAS L, et al. An open-label pilot study of a formulation containing the anti-inflammatory flavonoid luteolin and its effects on behavior in children with autism spectrum disorders[J]. Clin Ther, 2013, 35(5): 592-602.
- [119] THEOHARIDES T C, ASADI S, PANAGIOTIDOU S. A case series of a luteolin formulation (NeuroProtek®) in children with autism spectrum disorders[J]. Int J Immunopathol Pharmacol, 2012, 25(2): 317-323.
- [120] HENDOUEI F, SANJARI MOGHADDAM H, MOHAMMADI M R, et al. Resveratrol as adjunctive therapy in treatment of irritability in children with autism: A double-blind and placebo-controlled randomized trial[J]. J Clin Pharm Ther, 2020, 45(2): 324-334.
- [121] ZIMMERMAN A W, SINGH K, CONNORS S L, et al. Randomized controlled trial of sulforaphane and metabolite discovery in children with autism spectrum disorder[J]. Mol Autism, 2021, 12(1): 38.
- [122] YANG J, HE L, DAI S, et al. Therapeutic efficacy of sulforaphane in autism spectrum disorders and its association with gut microbiota: Animal model and human longitudinal studies[J]. Front Nutr, 2023, 10: 1294057.
- [123] BHANDARI R, PALIWAL J K, KUHAD A. Enhanced bioavailability and higher uptake of brain-targeted surface engineered delivery system of naringenin developed as a therapeutic for autism spectrum disorder[J]. Curr Drug Deliv, 2023, 20(2): 158-182.

[责任编辑 顾雪竹]