

周荣易,党伟利,周正,等. 孤独症谱系障碍动物模型研究进展[J].中国实验动物学报, 2019, 27(3):380 - 386.

Zou RY, Dang WL, Zhou Z, et al. Advances in research of animal models of autism spectrum disorders [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2019, 27(3):380 - 386.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2019.03.017

孤独症谱系障碍动物模型研究进展

周荣易,党伟利*,周正,李华伟,张晰

(河南中医药大学第一附属医院儿科,河南省中西医结合儿童医院儿童脑病诊疗康复中心,郑州 450000)

【摘要】 孤独症谱系障碍(austim spectrum disorder, ASD)近来全球发病率不断升高,但该病的病因及发病机制尚未明确,从动物模型出发探索疾病的病因及发病机制是必然趋势。国内对本病的认识及动物模型研究相对滞后,国际上 ASD 动物模型可大概分为基因遗传模型、特发性动物模型及调控环境因素动物模型三大类,其中基因遗传模型较多,但研究针对性过强;特发性模型中的 BTBR 模型及调控环境因素模型中的丙戊酸诱导模型能够较好地呈现 ASD 典型临床症状及部分病理学特征,为当前主要应用模型。ASD 的研究尚缺乏完整符合结构有效性、表面有效性、预测有效性的理想动物模型。

【关键词】 孤独症谱系障碍;动物模型;BTBR;丙戊酸暴露模型

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2019) 03-0380-07

Advances in research of animal models of autism spectrum disorders

ZHOU Rongyi, DANG Weili*, ZHOU Zheng, LI Huawei, ZHANG Xi

(Department of Pediatrics, the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Children's Encephalopathy Clinic and Rehabilitation Center of Henan Provincial Hospital of Integrative Medicine, Zhengzhou 450000, China)

Corresponding author: DANG Weili. E-mail: 1694555212@qq.com

【Abstract】 The global incidence of autism spectrum disorders (ASDs) is increasing. However, the etiology and pathogenesis of ASDs are not known, and animal models are used to disclose them. Understanding of ASDs and their study using animal models are relatively new in China. The internationally commonly used animal models of ASD can be divided broadly into three categories: genetic animal models, idiomatic animal models, and animal models developed by environmental interventions. Among them, the genetic animal model has a high profile but a small scope of application. The BTBR mouse model (which is an idiomatic animal model) and the animal models developed by environmental interventions using valproic acid can present typical clinical symptoms and some pathologic features of ASDs better than those elicited by other models. These two models should be selected before research is commenced. Nevertheless, research into ASDs lacks an "ideal" animal model that meets all the "three types of validity": structural, surface, and predictive validities.

【Keywords】 autism spectrum disorders; animal model; BTBR model; valproic acid

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

孤独症谱系障碍 (autism spectrum disorder, ASD),国内简称孤独症、自闭症等,是近年临床上较

常见的严重的神经系统发育障碍性疾病,临床以语言发育障碍、社会交往及适应能力异常、刻板重复

【基金项目】江苏省教育厅研究生创新工程项目(KYZZ16_0410);国家自然科学基金(81273801)。

Funded by Jiangsu Provincial Department of Education Graduate Innovation Project (KYZZ16_0410), and National Natural Science Foundation of China(81273801).

【作者简介】周荣易(1990—),男,博士,研究方向:儿童精神神经系统疾病研究。Email:zhourongyitcm@sina.com

【通信作者】党伟利(1983—),女,主治医师,研究方向:儿童精神神经系统疾病研究。Email:dangweili142@163.com

行为和兴趣狭窄等为主要特征^[1]。近年来,本病全球发病率不断增高,美国儿童发病率约为 1/68,男孩发病率约为女孩的 4.5 倍^[2]。ASD 不仅会给儿童的一生带来严重影响,更会给家庭带来沉重的心理负担及经济负担,影响家庭和谐^[3]。遗憾的是,目前本病病因及发病机制不明,亦没有特效治疗药物^[4],更有报道显示越来越多的 ASD 患儿常共患癫痫、注意缺陷多动障碍、焦虑、抑郁等疾病,使得本病的治疗复杂化^[5-7]。目前在国际范围内,ASD 已不仅仅是一个医学问题,更是逐渐成为医学背景下的急需解决的社会问题。因此,提高对本病的认知和研究水平变得尤为重要。动物模型因其可控性、易得性及预知性等特点,提供了优于人体研究的优势,在人们对疾病病因及发病机制的探索中扮演着重要角色,ASD 动物模型成为人们探索神经系统与孤独症发病关系的关键。目前,国内医学界对 ASD 及其动物模型的认知程度非常有限,为增进了解,本文特对近几年国际上孤独症动物模型的研究进展进行简要总结,以资参考。

1 基因模型

早在 30 年前,ASD 发病的遗传学基础就得到了学术界的认可。基于双胞胎家庭和人群的研究表明,ASD 是所有精神疾病中最易遗传的疾病之一,遗传率接近 50%^[8-9],同卵双胞胎患病一致率更是在 70%~90% 之间^[10]。虽然人们已对遗传因素与 ASD 发病的紧密关联性形成了共识,但通过现有的技术方法,只有约 20% 的 ASD 病例找到了确定的遗传证据,这些因素通常涉及染色体重排、基因拷贝数变异(copy number variations, CNV)或点突变^[11-12]。基于基因技术的遗传动物模型应运而生。

1.1 Neuroligins (NLGNs) 基因模型

突触前 NLGNs 与突触后神经素共同构成突触复合体,介导突触的稳定性,并影响着谷氨酸能及 γ -氨基丁酸能神经突触的分化。在已知的人体内表达的五种 NLGN 基因中(NLGN1、NLGN2、NLGN3、NLGN 4X 及 NLGN 4Y),NLGN3 和 NLGN4 与 ASD 症状关系最为密切。核磁扫描显示大鼠 NLGN3 基因敲除/敲入会导致大鼠脑容积显著降低^[13],导致大鼠出现 ASD 症状,进一步研究显示,NLGN3 基因敲入主要影响 GABA 抑制性突触的功能而导致脑内递质水平的失衡及脑发育紊乱^[14]。NLGN4 基因敲除后的表现与 NLGN3 类似,通过 MRI 检测,NLGN4 KO 大鼠的整个大脑以及小脑和脑干的体积减少^[15]。同时,分子生物学研究显示,这些大鼠脑皮层中兴奋性 PSD-95-免疫标记点显著减少,海马

CA3 区中的 GABA_A 受体和卟啉免疫反应性突触密度降低^[16]。动物模型显示,NLGNs 基因敲除引起脑突触发育的改变及脑内递质水平的异常,导致 ASD 症状的出现^[17]。

1.2 Neurexins (NRXNs) 基因模型

NRXNs 基因编码 α -和 β -尿嘧啶,并且作为 NLGN 的突触前结合体配体,在突触的融合、分化和成熟中扮演着重要的角色。临床研究显示具有 NRXN1 基因点突变的受试者广泛存在智力残疾、发育迟缓、言语障碍、ASD、癫痫、肌张力减退等一种或多种问题,并且罹患精神分裂症的风险大大提高^[18],NRXN1 基因点突变已经证实和 ASD 发病有关。NRXN1 含有两个启动子,它们产生两大类同种型 Nrxn1 α 和 Nrxn1 β ^[19]。研究显示,靶向敲除 Nrxn1 α 基因,小鼠会展现出典型 ASD 核心症状,且与野生型(WT)小鼠对照相比,Nrxn1 α 基因敲除小鼠在脑结构上呈现出脑干和皮质中抑制性突触显著减少现象^[20]。此外,CNTNAP2 作为 NRXN 基因家族的成员,主要编码 contactin-associated protein-like 2 (CASPR2) 基因。临床研究发现,在患有智力障碍及 ASD 的个体中观察到 CNTNAP2 基因的隐性突变。CASPR2 基因在促进树突轴突的发育^[21]、维持突触的稳定性^[22]和递质转运中必不可少^[23]。动物实验显示,与正常对照组相比,CNTNAP2 基因敲除小鼠显示胼胝体和皮层躯体感觉调控神经元的异常改变,海马和纹状体中的小白蛋白免疫反应中间神经元减少,躯体感觉皮层中的 GABA 能中间神经元减少^[24],下丘脑室旁核中分泌催产素的神经元减少等^[25],导致脑内突触结构、稳定性及递质传递的紊乱,出现 ASD 症状。除了 NRXN1 基因点突变外,NRXN3 突变虽较为少见,但临床上该位点基因的异常也与 ASD 的发生相关。

1.3 其他基因模型

除如上基因外,国内外报道的基因模型尚有 SH3 and multiple ankyrin repeat domains protein 3 (SHANK3) 基因模型^[26]、methyl-CpG-binding protein 2 (MECP2) 基因模型^[27]、fragile X mental retardation 1 gene (FMR1) 基因模型^[28]、tuberous sclerosis complex 1/2 (TSC1/2) 基因模型^[29]等,这些基因均是在 ASD 临床个体中发现并经基因敲除动物模型验证,是对 ASD 的基因遗传性的有力佐证,也是研究基因靶点调控的重点基因。近期还有报道新兴的单基因模型出现,如 chromodomain helicase DNA-binding protein 8 (CHD8) 模型^[30]、sodium channel, voltage-gated type II α subunit (SCN2A) 模型、synaptic

GTPase activating protein 1 (SynGAP1) 模型、glutamate receptor ionotropic, NMDA 2B (GRIN2B) 模型等^[31], 尚有 15q11-q13 缺失和 15q13.3 微缺失^[32]、15q11-13 重复^[33]、22q11.2 缺失综合征^[34]、16p11.2 删除和复制综合征^[35]等多基因异常模型。基因异常模型均为特定基因缺失及研究目的而造模, 在适用性上有其针对性范围, 故在此不做全面详细介绍。

2 特发性 ASD 动物模型

遗传因素虽在 ASD 的发病过程中占据重要地位, 但 ASD 病因相当复杂, 多种因素均可能导致 ASD 的出现, 表达单一突变的遗传模型并不能完美地模拟 ASD 的所有病理特征。因此, 目前国际上已经通过行为学等手法选择了几种小鼠和大鼠品系^[36], 它们能够较好的模拟 ASD 的核心症状。被认为是特发性自闭症的模型, 因它们的 ASD 相关行为学表现并非由已知的基因突变引起, 因此具有病因的未知性和研究的预测性。

2.1 近交系 BTBR-T⁺tf/J 小鼠模型

BTBR-T⁺tf/J 近交系小鼠是目前公认的最具 ASD 核心临床特征且能够稳定子代复制的动物模型^[31]。在行为学实验中, BTBR-T⁺tf/J 小鼠主要表现出交互性社交行为减少、发声能力降低和高度刻板重复的自我理毛行为, 这与人类的 ASD 核心症状极为类似^[37-38]。有关 BTBR-T⁺tf/J 小鼠行为学特征异常的原因, 有研究显示 BTBR-T⁺tf/J 小鼠因编码尿氨酸 3-单加氧酶的基因 Kmo 的 3 个单核苷酸多态性, 从而引起氨基酸序列改变^[39]。尿氨酸 3-单加氧酶可以调节色氨酸代谢产物之一的犬尿酸的合成, 而犬尿酸在其他精神疾病如精神分裂症中表达异常。在临床研究中, 多数学者报道 ASD 患者多伴有胼胝体发育不全或胼胝体体积缩小, 导致出现言语障碍及社会交流-交往障碍症状^[40]。影像学研究显示, BTBR-T⁺tf/J 小鼠最显著的神经解剖学特征是胼胝体的缺失及海马神经元的极度减少, 脑白质神经胶质细胞突触投射异常和脑体积的减小^[41]。同时, BTBR-T⁺tf/J 小鼠存在腹侧被盖区、扣带回、外侧丘脑、后丘脑、枕叶和顶叶皮质以及皮质下区域的灰质体积减少, 而嗅球区、内侧前额叶和岛叶皮质、杏仁核和背侧海马体积增大^[42]。这些发现与临床 ASD 患者中脑灰质体积随时间而不断减少具有一定的一致性, 其余脑结构区域的异常可能对临床研究具有一定的提示预测性, 需要不断去研究。

2.2 近交系 BALB/cByJ 小鼠模型

BALB/cByJ 是另一种近交小鼠品系, 与具有高社交性的近交小鼠品系例如 C57BL/6J 和 FVB/NJ 小鼠相比, 显著表现出社交障碍和刻板行为。影像学上, BALB/cByJ 小鼠亦表现出胼胝体体积的缩小。BALB/cByJ 小鼠需特定的对照组, 且不能完整呈现 ASD 的全部典型临床症状, 目前研究和应用相对较少^[43-44]。

3 调控环境因素 ASD 模型

3.1 丙戊酸 (valproic acid, VPA) 暴露

VPA 是临床上常用的抗癫痫药及情绪稳定剂, 主要通过调节 γ -氨基丁酸的浓度减低神经元的兴奋性而发挥药效。临床研究发现, 孕期服用 VPA 的母亲子代罹患 ASD 的风险要较正常人高出三倍^[45-46]。在动物实验中, 学者已通过母鼠孕期 VPA 暴露模拟出新生鼠的典型 ASD 模型, 该模型也是国内报道较多的动物模型。Schneider T 等^[47]通过母鼠孕期腹腔注射 VPA 以观察子代行为学的改变, 发现子代大鼠表现出对疼痛敏感性减低、转圈、理毛等刻板样行为增多、探索性活动减少、群体交往性行为减少等典型行为异常, 这与 ASD 儿童的临床表现极为类似。同时研究发现, 产前 VPA 暴露模型的神经病理学改变程度取决于 VPA 的应用剂量及持续时间^[48]。在啮齿动物实验中, 母鼠孕期暴露于高于治疗剂量的 VPA 会导致子代脑重量的减少^[49-50], 而较低剂量不影响脑重^[51]。而高剂量的急性暴露会导致大脑皮质厚度的减少, 而低剂量的慢性暴露会增加皮质厚度^[52]。长期观察发现, VPA 暴露会导致子鼠早期前额叶皮质和基底外侧杏仁核的厚度减少, 以及随年龄增长而持续存在的海马 CA1 区厚度变薄^[53]。受影响的其他大脑区域包括小脑体积的逐步缩小以及杏仁核体积的增大^[54]。在神经递质的检测中, 孕鼠 VPA 暴露的子代鼠表现出前额叶皮质、海马区、小脑及外周血液中五羟胺水平的改变, 且这一改变与人类当前的临床研究结果高度类似^[55]。孕期 VPA 暴露子代鼠展现出与 ASD 儿童类似的典型行为学表现, 符合目前研究结果及理论假设的脑结构及功能的损伤以及脑内递质的改变。

除此之外, 尚有报道丙酸 (propionic acid, PPA) 诱导模型^[56]、特布他林诱导模型^[57]、沙利度胺 (Thalidomide) 诱导模型^[58]、博尔纳病病毒 (Borna disease virus, BDV) 诱导模型等动物模型^[59], 造模方法及行为特征与 VPA 模型类似, 而应用广度及认

可度上不及 VPA 模型,在此不做详细论述。

3.2 母体自身抗体模型

在探寻 ASD 的致病因素过程中,发现极少部分患儿母亲血清中存在一种抗胎儿脑蛋白的特异抗体(IgE13-IgE18、IgG)^[60]。孕期阶段,孕母的 IgG 等可经胎盘为胎儿提供被动免疫,保护胎儿的正常发育,然而母亲产生的自身抗体也会经由这一途径影响胎儿。孕期的血脑屏障正在发育,极不完善,母亲产生的抗胎儿脑蛋白的特异性抗体会轻易地影响脑部的发育,自身抗体的存在可能是 ASD 等疾病发病的重要原因,推测部分 ASD 患儿的发病可能与母体自身抗体有关^[61]。动物实验表明,孕母拥有抗胎儿脑蛋白抗体与子代自闭症有密切关联^[62]。在子宫内暴露于母体自身抗体的实验小鼠在胎儿脑发育期间表现出皮质神经元过速增值^[63]以及在出生后脑发育期内大脑神经元和脑体积的异常快速生长^[64]。在恒河猴孕母自身抗体模型中,子代脑容量亦显示出异常的增加^[65],这与临床上携带自身抗体母亲所描述的患儿症状十分类似^[66]。

3.3 母体免疫激活(maternal immune activation, MIA)模型

该模型的研究源于对 ASD 发病因素的流行病学调查,大样本的流行病学资料显示,孕期尤其是孕前 3 月内的感染与 ASD 的发病密切相关^[67]。学者据此开始研究小鼠暴露于妊娠期母体因感染等因素导致母体免疫激活(MIA)模型子代的行为学及神经病理学特征^[68]。为了诱导免疫反应,将孕期母鼠暴露于多核糖核苷酸-多聚胞苷酸(I:C)(polyriboinosinic-polyriboctidylic acid, Poly IC)、脂多糖、模拟病毒、细菌感染等环境,激活母体免疫系统,诱导 MIA 模型^[69]。研究发现,MIA 模型的子代具有与临床上 ASD 患儿相类似的行为表现,主要表现为社交能力障碍及重复刻板行为增多^[70-71]。例如,在妊娠期暴露于 Poly IC 环境的 C57BL/6J 小鼠表现出社交能力的降低以及行为学实验中高度重复刻板的挖掘行为^[72]。产前暴露于流感病毒也导致后代 C57BL/6J 和 BALB/c 小鼠类似的行为改变^[73]。药物研究显示,MIA 后代通过注射抗嘌呤药物苏拉明(suramin)可显著纠正社交行为及刻板行为^[74-75]。MIA 模型子代在出生后给予抗炎药物 ibudilast 能够较好缓解子代的重复刻板行为^[76]。且在临床上,应用具有抗炎作用的噻唑烷二酮和匹格列酮能够显著改善孤独症儿童的易怒、刻板行为等,且对年龄较小的患者效果更为显著^[77]。MIA 模型顺应流行病学结果而产生,且在药理研究中得到

不断验证,对 ASD 发病机制的研究及未来的治疗思路无疑是一个新的启示。

4 对 ASD 动物模型的展望

虽然越来越多的研究显示诸多危险因素与 ASD 的发病密切相关,但这些危险因素均属早期预防范畴,对临床治疗均无直接指导意义^[78]。国内对 ASD 的认识及研究远远迟于国外,详细的动物模型研究较少^[59,69]。动物模型是实验研究的基础,高度还原 ASD 临床特征及发病状态的动物模型是研究 ASD 的理想对象。目前围绕 ASD 病因及发病机制而创制的动物模型不断增多,这一方面显示出学术界对本病的不断重视,同时模型的多样化也造成了研究上的莫衷一是。纵观国际及国内对动物模型的评价标准,三种有效性广泛用于评估模型与人类疾病的接近程度^[79-81]。模型呈现的有效性越多,其对人类疾病的呈现效果就越好。这些有效性不仅在评估动物模型的可靠性上至关重要,其在评估药物治疗的疗效时也不可替代。第一种是结构有效性,即模型要符合一定的理论假说且病理生理改变应与假说或理论相一致。例如基因突变或环境暴露于某些因素所制造的模型。从这一点来看,较好符合结构有效性的模型首推单基因变异的 ASD 动物模型,环境因素模型也能够较好的符合这一特征。第二种是表面有效性,即模型能够在行为学等多方面模拟疾病的典型特征。在 ASD 动物模型中,能够模拟刻板行为及社交、言语障碍等典型临床症状即具有较好的表面有效性。从这一点而论,几乎当前所有报道的 ASD 动物模型均不同程度的符合这一特性,而 BTBR 模型、VPA 模型报道的表面有效性最为接近临床实际。第三种是预测有效性,即模型的药理学反映及非药理学反应与临床治疗表现相一致,并能够为远期的治疗及发病机制研究提供预测性。关于预测有效性,由于当前没有直接药物可用于治疗人类 ASD 所表现出的社会交往障碍及复杂多样的重复刻板行为,因此无法将药物对人类和动物行为的影响进行比较分析,进而预测远期的效果及探索其发病机制。所以,从这一角度来看,目前除了特定单基因的靶向研究外,没有任何一种模型符合这一行特性。综合以上特性,从目前来看,孕期 VPA 暴露子代鼠展现出与 ASD 儿童类似的典型行为学表现、符合目前研究结果及理论假设的脑结构及功能的损伤以及脑内递质的改变,结构有效性及表面有效性较好,对于研究孕期、胎产因素相关的 ASD 病因及发病机制研究较为符合。

BTBR 模型能够突出的模拟刻板行为及社交障碍的特征,具有较 VPA 模型更优的表面有效性,其脑功能及结构的异常亦符合当前的理论假设,具有较好的结构效度,能够用于一般性的 ASD 病因及发病机制研究,适应性更为广泛。而基因遗传模型因其明确的造模目的,虽在当前能够较好的模型三种有效性,但因其特定的应用范围及高昂的价格,限制了应用广度及普适性。因此,在 ASD 的研究中,建议依据研究计划优先选择 BTBR 模型及 VPA 模型,更好的服务于研究工作,推进 ASD 的不断深入研究。

总结而论,孤独症是一种复杂的发育障碍性疾病,基因异常、脑功能异常等都是近来人们不断探索的方向。ASD 的发病与多种因素密切相关,目前,人们虽通过流行病学资料、临床观察等多种途径掌握了一些易感因素,但对疾病的认识还远远不够。充分发掘利用动物模型是研究孤独症发病原因及治疗方法的最佳选择。当前的模型尚没有符合三个基本有效性的理想的病理学及病因学模型。

参 考 文 献(References)

- [1] 李轶雯,张嵘. 针刺治疗儿童孤独症研究进展[J]. 针刺研究, 2012, 37(3): 242-246.
Li YW, Zhang R. Development of studies on acupuncture treatment of childhood autism [J]. Acupunct Res, 2012, 37(3): 242-246.
- [2] Al-Mendalawi MD, Mahmoud AA. Incidence of autism in high risk neonatal follow up [J]. Neurosciences (Riyadh), 2016, 21(3): 281-282.
- [3] 周洪涛,刘志雄,何金华,等. 头针联合行为疗法对孤独症患儿疗效、心理及父母生活质量的影响[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(15): 3451-3454.
Zhou HT, Liu ZX, He JH, et al. Effect of scalp acupuncture combined with behavioral therapy on curative effect, psychology and parental quality of life in children with autism [J]. Maternal Child Health Care Chin, 2018, 33(15): 3451-3454.
- [4] Bock I, Németh K, Pentelényi K, et al. Targeted next generation sequencing of a panel of autism-related genes identifies an EHMT1 mutation in a Kleefstra syndrome patient with autism and normal intellectual performance [J]. Gene, 2016, 595(2): 131-141.
- [5] 梅松丽,张昭,刘鑫,等. 儿童孤独症谱系障碍与癫痫共患病的研究 [J]. 中国当代儿科杂志, 2017, 19(5): 549-554.
Mei SL, Zhang Z, Liu X, et al. Association between autism spectrum disorder and epilepsy in children [J]. Chin J Contemp Pediatr, 2017, 19(5): 549-554.
- [6] 罗学荣,汪贝妮. 注意缺陷多动障碍共患病的诊断与治疗 [J]. 中国儿童保健杂志, 2018, 26(7): 701-704.
Luo XR, Wang BN. Diagnosis and treatment of comorbidity in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder [J]. Chin J Child Heal Care, 2018, 26(7): 701-704.
- [7] Rodgers J, Wigham S, Meconachie H, et al. Development of the anxiety scale for children with autism spectrum disorder (ASCASD) [J]. Autism Res, 2016, 9(11): 1205-1215.
- [8] Gaugler T, Klei L, Sanders SJ, et al. Most genetic risk for autism resides with common variation [J]. Nat Genet, 2014, 46(8): 881-885.
- [9] Sandin S, Lichtenstein P, Kuja-Halkola R, et al. The familial risk of autism [J]. JAMA, 2014, 311(17): 1770-1777.
- [10] Abrahams BS, Geschwind DH. Advances in autism genetics: on the threshold of a new neurobiology [J]. Nat Rev Genet, 2008, 9(5): 341-355.
- [11] De Rubeis S, He X, Goldberg AP, et al. Synaptic, transcriptional and chromatin genes disrupted in autism [J]. Nature, 2014, 515(7526): 209-215.
- [12] Iossifov I, Ronemus M, Levy D, et al. De novo gene disruptions in children on the autistic spectrum [J]. Neuron, 2012, 74(2): 285-299.
- [13] Radyushkin K, Hammerschmidt K, Boretius S, et al. Neuroligin-3-deficient mice: model of a monogenic heritable form of autism with an olfactory deficit [J]. Genes Brain Behav, 2009, 8(4): 416-425.
- [14] Etherton M, Foldy C, Sharma M, et al. Autism-linked neuroligin-3 R451C mutation differentially alters hippocampal and cortical synaptic function [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011, 108(33): 13764-13769.
- [15] Dadalko OI, Travers BG. Evidence for brainstem contributions to autism spectrum disorders [J]. Front Integr Neurosci, 2018, 12: 47.
- [16] Hammer M, Krueger-Burg D, Tuffy LP, et al. Perturbed hippocampal synaptic inhibition and γ -oscillations in a neuroligin-4 knockout mouse model of autism [J]. Cell Rep, 2015, 13(3): 516-523.
- [17] Stühf TC. Synaptic neuroligin complexes: a molecular code for the logic of neural circuits [J]. Cell, 2017, 171(4): 745-769.
- [18] Brignell A, St John M, Boys A, et al. Characterization of speech and language phenotype in children with NRXN1 deletions [J]. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 2018, 177(8): 700-708.
- [19] Al Shehhi M, Forman EB, Fitzgerald JE, et al. NRXN1 deletion syndrome; phenotypic and penetrance data from 34 families [J]. Eur J Med Genet, 2019, 62(3): 204-209.
- [20] Gorlewicz A, Kaczmarek L. Pathophysiology of trans-synaptic adhesion molecules; implications for epilepsy [J]. Front Cell Dev Biol, 2018, 6: 119.
- [21] Anderson GR, Galfn T, Xu W, et al. Candidate autism gene screen identifies critical role for cell-adhesion molecule CASPR2 in dendritic arborization and spine development [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2012, 109(44): 18120-18125.
- [22] Gdalyahu A, Lazaro M, Peñagarikano O, et al. The autism related protein contactin-associated protein-like 2 (CNTNAP2) stabilizes new spines: an in vivo mouse study [J]. PLoS One, 2015, 10: e0125633.
- [23] Varea O, Martin-de-Saavedra MD, Kopeikina KJ, et al. Synaptic abnormalities and cytoplasmic glutamate receptor aggregates in contactin associated protein-like 2/Caspr2 knockout neurons [J].

- Proc Natl Acad Sci U S A, 2015, 112(19): 6176–6181.
- [24] Peñagarikano O, Abrahams BS, Herman EI, et al. Absence of CNTNAP2 leads to epilepsy, neuronal migration abnormalities, and core autism-related deficits [J]. *Cell*, 2011, 147(1): 235–246.
- [25] Peñagarikano O, Lazaro MT, Lu XH, et al. Exogenous and evoked oxytocin restores social behavior in the Cntnap2 mouse model of autism [J]. *Sci Transl Med*, 2015, 7(271): 271ra8
- [26] Wang X, Bey AL, Katz BM, et al. Altered mGluR5-Homer scaffolds and corticostriatal connectivity in a Shank3 complete knockout model of autism [J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 11459.
- [27] Rietveld L, Stuss DP, McPhee D, et al. Genotype-specific effects of Mecp2 loss-of-function on morphology of Layer V pyramidal neurons in heterozygous female Rett syndrome model mice [J]. *Front Cell Neurosci*, 2015, 9:145.
- [28] Nakai N, Takumi T, Nakai J, et al. Common defects of spine dynamics and circuit function in neurodevelopmental disorders: a systematic review of findings from in vivo optical imaging of mouse models [J]. *Front Neurosci*, 2018, 12: 412.
- [29] LiCausi F, Hartman NW. Role of mTOR Complexes in Neurogenesis [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(5). pii: E1544.
- [30] Iossifov I, O'Roak BJ, Sanders SJ, et al. The contribution of de novo coding mutations to autism spectrum disorder [J]. *Nature*, 2014, 515(7526): 216–221.
- [31] Varghese M, Keshav N, Sarah JD, et al. Autism spectrum disorder: neuropathology and animal models [J]. *Acta Neuropathol*, 2017, 134(4): 537–566.
- [32] Kogan JH, Gross AK, Featherstone RE, et al. Mouse model of chromosome 15q13.3 microdeletion syndrome demonstrates features related to autism spectrum disorder [J]. *J Neurosci*, 2015, 35(49): 16282–16294.
- [33] Isshiki M, Tanaka S, Kuriu T, et al. Enhanced synapse remodelling as a common phenotype in mouse models of autism [J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 4742.
- [34] Fenelon K, Mukai J, Xu B, et al. Deficiency of Dgcr8, a gene disrupted by the 22q11.2 microdeletion, results in altered short-term plasticity in the prefrontal cortex [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(11): 4447–4452.
- [35] Horev G, Ellegood J, Lerch JP, et al. Dosage-dependent phenotypes in models of 16p11.2 lesions found in autism [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(41): 17076–17081.
- [36] Chang YC, Cole TB, Costa LG. Prenatal and early-life diesel exhaust exposure causes autism-like behavioral changes in mice [J]. *Part Fibre Toxicol*, 2018, 15(1):18.
- [37] Dodero L, Damiano M, Galbusera A, et al. Neuroimaging evidence of major morpho-anatomical and functional abnormalities in the BTBR T+TF/J mouse model of autism [J]. *PLoS One*, 2013, 8: e76655.
- [38] Ellegood J, Babineau BA, Henkelman RM, et al. Neuroanatomical analysis of the BTBR mouse model of autism using magnetic resonance imaging and diffusion tensor imaging [J]. *Neuroimage*, 2013, 70: 288–300.
- [39] McFarlane HG, Kusek GK, Yang M, et al. Autism-like behavioral phenotypes in BTBR T+tf/J mice [J]. *Genes Brain Behav*, 2008, 7(2): 152–63.
- [40] Frazier TW, Hardan AY. A meta-analysis of the corpus callosum in autism [J]. *Biol Psychiatry*, 2009, 66(10): 935–941.
- [41] Stark KL, Xu B, Bagechi A, et al. Altered brain microRNA biogenesis contributes to phenotypic deficits in a 22q11-deletion mouse model [J]. *Nat Genet*, 2008, 40(6): 751–760.
- [42] Pagani M, Damiano M, Galbusera A, et al. Semi-automated registration-based anatomical labelling, voxel based morphometry and cortical thickness mapping of the mouse brain [J]. *J Neurosci Methods*, 2016, 267: 62–73.
- [43] Fairless AH, Dow HC, Kreibich AS, et al. Sociability and brain development in BALB/cJ and C57BL/6J mice [J]. *Behav Brain Res*, 2012, 228(2): 299–310.
- [44] Fairless AH, Dow HC, Toledo MM, et al. Low sociability is associated with reduced size of the corpus callosum in the BALB/cJ inbred mouse strain [J]. *Brain Res*, 2008, 1230: 211–217.
- [45] Bromley RL, Mawer G, Clayton-Smith J, et al. Autism spectrum disorders following in utero exposure to antiepileptic drugs [J]. *Neurology*, 2008, 71(23): 1923–1924.
- [46] Caspers J, Zilles K, Amunts K, et al. Functional characterization and differential coactivation patterns of two cytoarchitectonic visual areas on the human posterior fusiform gyrus [J]. *Hum Brain Mapp*, 2014, 35(6): 2754–2767.
- [47] Barrett CE, Hennessey TM, Gordon KM, et al. Developmental disruption of amygdala transcriptome and socioemotional behavior in rats exposed to valproic acid prenatally [J]. *Mol Autism*, 2017, 8: 42.
- [48] Bringas ME, Carvajal-Flores FN, Lopez-Ramirez TA, et al. Rearrangement of the dendritic morphology in limbic regions and altered exploratory behavior in a rat model of autism spectrum disorder [J]. *Neuroscience*, 2013, 241:170–187.
- [49] Mychasiuk R, Richards S, Nakahashi A, et al. Effects of rat prenatal exposure to valproic acid on behaviour and neuroanatomy [J]. *Dev Neurosci*, 2012, 34(2–3): 268–276.
- [50] Olde Loohuis NF, Kole K, Glennon JC, et al. Elevated microRNA-181c and microRNA-30d levels in the enlarged amygdala of the valproic acid rat model of autism [J]. *Neurobiol Dis*, 2015, 80: 42–53.
- [51] Sabers A, Bertelsen FC, Scheel-Krüger J, et al. Long-term valproic acid exposure increases the number of neocortical neurons in the developing rat brain. A possible new animal model of autism [J]. *Neurosci Lett*, 2014, 580: 12–16.
- [52] Sabers A, Bertelsen FC, Scheel-Krüger J, et al. Corrigendum to “Long-term valproic acid exposure increases the number of neocortical neurons in the developing rat brain”. A possible new animal model of autism [J]. *Neurosci Lett*, 2015, 588: 203–207.
- [53] Sosa-Diaz N, Bringas ME, Atzori M, et al. Prefrontal cortex, hippocampus, and basolateral amygdala plasticity in a rat model of autism spectrum [J]. *Synapse*, 2014, 68(10): 468–473.
- [54] Mowery TM, Wilson SM, Kostylev PV, et al. Embryological exposure to valproic acid disrupts morphology of the deep cerebellar nuclei in a sexually dimorphic way [J]. *Int J Dev Neurosci*, 2015, 40: 15–23.

- [55] Sacco R, Curatolo P, Manzi B, et al. Principal pathogenetic components and biological endophenotypes in autism spectrum disorders [J]. *Autism Res*, 2010, 3(5): 237–252.
- [56] Shultz SR, Macfabe DF, Martin S, et al. Intracerebroventricular injections of the enteric bacterial metabolic product propionic acid impair cognition and sensorimotor ability in the Long-Evans rat; further development of a rodent model of autism [J]. *Behav Brain Res*, 2009, 200(1): 33–41.
- [57] Zerrate MC, Pletnikov M, Connors SL, et al. Neuroinflammation and behavioral abnormalities after neonatal terbutaline treatment in rats: implications for autism [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2007, 322(1): 16–22.
- [58] Donovan AP, Basson MA. The neuroanatomy of autism — a developmental perspective [J]. *J Anat*, 2017, 230(1): 4–15.
- [59] 李音, 衣明纪. 孤独症动物模型的研究进展 [J]. *中华全科医学*, 2012, 10(1): 95–97.
Li Y, Yi MJ. Research progress on animal models of autism [J]. *Chin J Gen Pract*, 2012, 10(1): 95–97.
- [60] Singer HS, Morris C, Gause C, et al. Prenatal exposure to antibodies from mothers of children with autism produces neurobehavioral alterations: A pregnant dam mouse model [J]. *J Neuroimmunol*, 2009, 211(1–2): 39–48.
- [61] Braunschweig D, Ashwood P, Krakowiak P, et al. Autism; maternally derived antibodies specific for fetal brain proteins [J]. *Neurotoxicology*, 2008, 29(2): 226–231.
- [62] Gładysz D, Krzywdzińska A, Hozyasz KK. Immune abnormalities in autism spectrum disorder — could they hold promise for causative treatment? [J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(8): 6387–6435.
- [63] Kadam SD, French BM, Kim ST, et al. Altered postnatal cell proliferation in brains of mouse pups prenatally exposed to IgG from mothers of children with autistic disorder [J]. *J Exp Neurosci*, 2013, 7: 93–99.
- [64] Martínez-Cerdeño V, Camacho J, Fox E, et al. Prenatal exposure to autism-specific maternal autoantibodies alters proliferation of cortical neural precursor cells, enlarges brain, and increases neuronal size in adult animals [J]. *Cereb Cortex*, 2016, 26(1): 374–383.
- [65] Bauman MD, Iosif AM, Ashwood P, et al. Maternal antibodies from mothers of children with autism alter brain growth and social behavior development in the rhesus monkey [J]. *Transl Psychiatry*, 2013, 3: e278.
- [66] Nordahl CW, Braunschweig D, Iosif AM, et al. Maternal autoantibodies are associated with abnormal brain enlargement in a subgroup of children with autism spectrum disorder [J]. *Brain Behav Immun*, 2013, 30: 61–65.
- [67] Zerbo O, Iosif AM, Walker C, et al. Is maternal influenza or fever during pregnancy associated with autism or developmental delays? Results from the CHARGE (Childhood Autism Risks from Genetics and Environment) study [J]. *J Autism Dev Disord*, 2013, 43(1): 25–33.
- [68] Atlad óttir HO, Thorsen P, Østergaard L, et al. Maternal infection requiring hospitalization during pregnancy and autism spectrum disorders [J]. *J Autism Dev Disord*, 2010, 40(12): 1423–1430.
- [69] 王伟, 姜慧轶, 杜琳, 等. 孤独症动物模型的研究进展 [J]. *中国实验诊断学*, 2012, 16(12): 2339–2343.
Wang W, Jiang HY, Du L, et al. Research progress on animal models of autism [J]. *Chin J Lab Diagn*, 2012, 16(12): 2339–2343.
- [70] Boksa P. Effects of prenatal infection on brain development and behavior: a review of findings from animal models [J]. *Brain Behav Immun*, 2010, 24(6): 881–897.
- [71] Wong H, Hoeffler C. Maternal IL-17A in autism [J]. *Exp Neurol*, 2017, 229(Pt A): 228–240.
- [72] Kim S, Kim H, Yim YS, et al. Maternal gut bacteria promote neurodevelopmental abnormalities in mouse offspring [J]. *Nature*, 2017, 549(7673): 528–532.
- [73] Li Y, Dugyala SR, Ptacek TS, et al. Maternal immune activation alters adult behavior, gut microbiome and juvenile brain oscillations in ferrets [J]. *eNeuro*, 2018, 5(5).
- [74] Naviaux JC, Schuchbauer MA, Li K, et al. Reversal of autism-like behaviors and metabolism in adult mice with single-dose antipurinergic therapy [J]. *Transl Psychiatry*, 2014, 4: e400.
- [75] Naviaux RK, Zolkipli Z, Wang L, et al. Antipurinergic therapy corrects the autism-like features in the poly (IC) mouse model [J]. *PLoS One*, 2013, 8: e57380.
- [76] Coiro P, Padmashri R, Suresh A, et al. Impaired synaptic development in a maternal immune activation mouse model of neurodevelopmental disorders [J]. *Brain Behav Immun*, 2015, 50: 249–258.
- [77] Kirsten TB, Casarin RC, Bernardi MM, et al. Pioglitazone abolishes autistic-like behaviors via the IL-6 pathway [J]. *PLoS One*, 2018, 13(5): e0197060.
- [78] 殷道根, 何珍, 段学燕, 等. 中国人群儿童孤独症危险因素 Meta 分析 [J]. *中国妇幼保健*, 2018, 33(12): 2877–2880.
Yin DG, He Z, Duan XY, et al. Meta-analysis of risk factors for children with autism in Chinese population [J]. *Maternal Child Health Care Chin*, 2018, 33(12): 2877–2880.
- [79] Chadman KK. Animal models for autism in 2017 and the consequential implications to drug discovery [J]. *Expert Opin Drug Discov*, 2017, 12(12): 1187–1194.
- [80] 周荣易, 王娇娇, 韩新民. SHR、WKY 与 SD 大鼠注意缺陷多动障碍模型行为学特征比较 [J]. *中国实验动物学报*, 2017, 25(4): 380–385.
Zhou RY, Wang JJ, Han XM. Comparison of the behavior characteristics in SHR, WKY and SD rat models of attention deficit/hyperactivity disorder [J]. *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2017, 25(4): 380–385.
- [81] 周荣易, 王娇娇, 韩新民. ADHD 实验动物模型比较研究 [J]. *中国比较医学杂志*, 2016, 26(9): 100–105.
Zhou RY, Wang JJ, Han XM. A comparative research for experimental animal model of ADHD [J]. *Chin J Comp Med*, 2016, 26(9): 100–105.