

淋巴细胞亚群及免疫球蛋白 在孤独症谱系障碍儿童中的表达及临床意义

郭雪松, 缪文静, 冯秀娟, 王大海, 王春艳, 陈丽晔

(首都医科大学附属北京儿童医院黑龙江医院/哈尔滨医科大学附属第六医院

江南院区 康复科, 黑龙江 哈尔滨, 150010)

摘要: **目的** 探讨淋巴细胞亚群绝对计数及免疫球蛋白(Ig)在孤独症谱系障碍(ASD)儿童外周血中的表达水平及临床意义。**方法** 选取75例ASD患儿纳入研究组,另选取75例健康体检儿童纳入对照组,采用流式细胞技术检测2组儿童外周血中淋巴细胞亚群(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD19⁺、CD56⁺CD16⁺)绝对计数及IgA、IgG、IgM水平,采用Pearson相关性分析探讨各检测指标与儿童孤独症评定量表(CARS)总分的相关性。**结果** 研究组CD3⁺、CD4⁺绝对计数依次为(62.49 ± 8.71)、(34.87 ± 7.86)个/μL,分别低于对照组的(67.73 ± 5.11)、(39.56 ± 4.60)个/μL,差异有统计学意义($P < 0.05$);2组CD8⁺、CD19⁺、CD56⁺CD16⁺绝对计数比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。研究组IgA、IgG、IgM水平依次为(0.79 ± 0.33)、(8.39 ± 2.03)、(0.95 ± 0.27) g/L,分别低于对照组的(0.94 ± 0.29)、(9.28 ± 1.37)、(1.16 ± 0.39) g/L,差异有统计学意义($P < 0.05$)。Pearson相关性分析结果显示,IgA水平与CARS总分呈显著负相关($r = -0.317$, $P = 0.034$),CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD19⁺、CD56⁺CD16⁺绝对计数和IgG、IgM水平均与CARS总分无相关性($P > 0.05$)。**结论** 淋巴细胞亚群及Ig表达水平异常所致免疫功能障碍与儿童ASD的发生密切相关,CD3⁺、CD4⁺、IgA、IgG和IgM可作为筛查儿童ASD免疫学病因的潜在生物学指标,且IgA可作为有免疫学病因的ASD患儿的疗效判断指标。

关键词: 淋巴细胞亚群; 免疫球蛋白; 免疫; 孤独症谱系障碍; 儿童

中图分类号: R 749.94; R 493; R 446 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2024)04-111-04 DOI: 10.7619/jcmp.20233562

The expression and clinical significance of lymphocyte subsets and immunoglobulins in children with autism spectrum disorder

GUO Xuesong, MIAO Wenjing, FENG Xiujuan, WANG Dahai,
WANG Chunyan, CHEN Liye

(Department of Rehabilitation of Jiangnan Branch, Heilongjiang Hospital of Beijing Children's
Hospital Affiliated to Capital Medical University, the Sixth Hospital Affiliated to Harbin
Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150010)

Abstract: **Objective** To investigate the expression levels and clinical significance of absolute counts of lymphocyte subsets and immunoglobulins (Ig) in peripheral blood of children with autism spectrum disorder (ASD). **Methods** Seventy-five children with ASD were selected as study group, and another 75 healthy children who underwent physical examination were selected as control group. Flow cytometry was used to detect the absolute counts of lymphocyte subsets (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD19⁺, CD56⁺CD16⁺) and IgA, IgG, IgM levels in peripheral blood of both groups of children. Pearson correlation analysis was used to explore the correlation between each detection index and the total score of the Childhood Autism Rating Scale (CARS). **Results** The number of absolute counts of CD3⁺ and CD4⁺ in the study group were (62.49 ± 8.71) and (34.87 ± 7.86) in one μL, respectively, which were separately lower than (67.73 ± 5.11) and (39.56 ± 4.60) in one μL in the control group ($P < 0.05$). There were no significant differences in the absolute counts of CD8⁺, CD19⁺, CD56⁺CD16⁺ between the two groups ($P > 0.05$). The levels of IgA, IgG, IgM in the study group were (0.79 ± 0.33), (8.39 ± 2.03), (0.95 ± 0.27), respectively, which were lower than (0.94 ± 0.29), (9.28 ± 1.37), (1.16 ± 0.39) in the control group ($P < 0.05$). Pearson correlation

analysis showed that IgA level was significantly negatively correlated with CARS total score ($r = -0.317, P = 0.034$), while the absolute counts of $CD3^+, CD4^+, CD8^+, CD19^+, CD56^+ CD16^+$ and IgG, IgM levels had no correlation with CARS total score ($P > 0.05$). **Conclusion** Abnormal expression levels of lymphocyte subsets and Ig-mediated immune dysfunction are closely related to the occurrence of ASD in children. $CD3^+, CD4^+, IgA, IgG,$ and IgM can be used as potential biological indicators for screening the immunological etiology of ASD in children, and IgA can be used as an indicator for evaluating the efficacy of ASD children with immunological etiology.

Key words: lymphocyte subsets; immunoglobulins; immunity; autism spectrum disorder; children

孤独症谱系障碍(ASD)是一种有生物学基础的神经发育障碍,特征包括社会交流、社会互动持续存在缺陷以及受限、重复的行为、兴趣和活动模式^[1]。随着 ASD 病因学研究的不断深入,免疫学说被认为是 ASD 发病机制的主要因素之一,也是解释临床表型差异和病情严重程度等的一种方法^[2]。相关研究^[3]显示,ASD 患者往往存在免疫失调,可引起淋巴细胞亚群及免疫球蛋白(Ig)表达异常,并发生多种淋巴细胞产生细胞因子失衡等现象,且促炎分子产生增多可能是 ASD 发生和病情加重的重要危险因素。本研究检测 ASD 患儿和健康体检儿童外周血淋巴细胞亚群及 Ig 表达水平并分析 ASD 患儿的免疫学病因,以期探寻儿童 ASD 潜在的生物学标志物,为儿童 ASD 的病因诊断和疗效判断提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 1 月—2022 年 12 月在本院康复科就诊的 75 例 ASD 患儿纳入研究组,其中男 54 例,女 21 例,平均年龄(2.95 ± 0.20)岁。另选取同期在本院健康体检的 75 例儿童纳入对照组,其中男 48 例,女 27 例,平均年龄(3.10 ± 0.65)岁。2 组儿童性别、年龄比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。研究组纳入标准:符合美国《精神障碍诊断与统计手册》第 5 版(DSM-V)中的 ASD 诊断标准,并应用国际通用儿童孤独症评定量表(CARS)协助诊断者。排除标准:① 聋哑儿童;② 患有肿瘤或其他严重躯体疾病者;③ 合并其他广泛性发育障碍者;④ 合并 21-三体综合征等遗传性疾病者;⑤ 单纯语言发育障碍及其他诊断不明确的精神障碍性疾病的患者。

1.2 方法

所有研究对象于禁食水 4 h 后抽取空腹静脉

血 4 mL,血液标本于 2 h 内进行检测。使用流式细胞仪以散射比浊法检测 IgG、IgM、IgA 水平,以四色免疫荧光抗体标记-流式细胞技术检测淋巴细胞亚群 $CD3^+、CD4^+、CD8^+、CD56^+ CD16^+、CD19^+$ 绝对计数,分别记录检测结果。通过国际通用的儿童孤独症评定量表(CARS)判断 ASD 患儿病情严重程度,量表总分最高为 60 分,总分 30~36 分且少于 5 项的评分高于 3 分,为轻中度 ASD,总分 >36 分且至少有 5 项的评分高于 3 分,为重度 ASD。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 24.0 软件对数据进行统计学分析,符合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,两变量组间相关性检验采用 Pearson 相关性分析,检验水准为($\alpha = 0.05$), $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 淋巴细胞亚群绝对计数比较

研究组 $CD3^+、CD4^+$ 绝对计数低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);研究组 $CD8^+$ 绝对计数低于对照组, $CD56^+ CD16^+、CD19^+$ 绝对计数高于对照组,但差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 2 组儿童外周血淋巴细胞亚群绝对计数比较($\bar{x} \pm s$) 个/ μL

指标	对照组($n = 75$)	研究组($n = 75$)
$CD3^+$	67.73 ± 5.11	$62.49 \pm 8.71^*$
$CD4^+$	39.56 ± 4.60	$34.87 \pm 7.86^*$
$CD8^+$	23.84 ± 5.02	22.87 ± 6.28
$CD19^+$	18.44 ± 4.37	21.67 ± 10.20
$CD56^+ CD16^+$	11.13 ± 3.41	13.36 ± 8.11

与对照组比较, * $P < 0.05$ 。

2.2 Ig 水平比较

研究组 IgA、IgG、IgM 水平低于对照组,差异

有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表2 2组儿童Ig水平比较($\bar{x}\pm s$) g/L

指标	对照组($n=75$)	研究组($n=75$)
IgA	0.94 ± 0.29	$0.79\pm0.33^*$
IgG	9.28 ± 1.37	$8.39\pm2.03^*$
IgM	1.16 ± 0.39	$0.95\pm0.27^*$

Ig: 免疫球蛋白。与对照组比较, $*P<0.05$ 。

2.3 Ig水平与ASD病情严重程度的相关性分析

Pearson相关性分析结果显示, IgA水平与CARS总分呈显著负相关($r=-0.317$, $P=0.034$),见图1; IgG、IgM水平与CARS总分均无相关性($r=-0.098$ 、 0.024 , $P=0.551$ 、 0.884)。

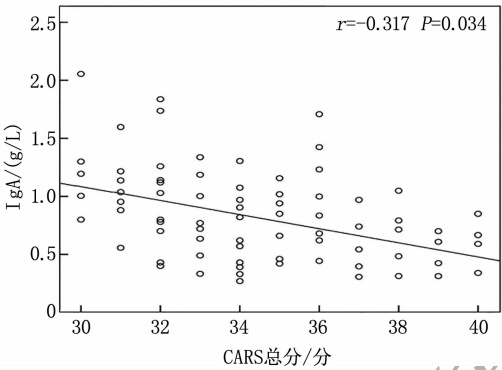


图1 IgA水平与CARS总分的相关性分析散点图

2.4 淋巴细胞亚群与ASD病情严重程度的相关性分析

Pearson相关性分析结果显示,淋巴细胞亚群 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD19^+$ 、 $CD56^+$ 、 $CD16^+$ 绝对计数均与CARS总分无相关性($r=0.130$ 、 0.095 、 0.081 、 -0.228 、 0.083 , $P=0.393$ 、 0.535 、 0.597 、 0.132 、 0.589)。

3 讨论

近年来,儿童ASD患病率呈逐年增高趋势,根据世界卫生组织(WHO)统计结果,全球儿童ASD估计患病率为0.76%^[4]。美国疾病控制和预防中心(CDC)统计结果显示美国8岁儿童中约有1/36被诊断出ASD^[5],中国目前的ASD估计患病率为0.7%^[6]。ASD患病率逐年增高的原因可能与ASD识别、筛查、临床诊断方法不断增多,越来越多的既往被忽视的轻型病例被诊断出来有关。ASD病因复杂,目前多数学者认为遗传、神经、免疫和环境因素可能在ASD发病中共同发挥重要作用^[7-8],其中免疫学说近年来越来越受到重视(免疫功能障碍能够导致神经系统损伤,引发神经发育障碍,从而出现ASD核心症状)。但ASD的确切病因迄今尚未阐明,且缺少辅助诊断

及判定疗效的生物学指标,治疗手段以康复训练对症治疗为主,对于核心症状仍缺乏行之有效的治疗药物,治疗周期长,患者家庭经济负担重。因此,进一步探索ASD的病因与机制,寻找可辅助诊断ASD及判定疗效的生物学指标,对于ASD的预防、早期诊断和对因治疗尤为重要。

MOLLOY C A等^[9]研究发现,ASD患者的总淋巴细胞水平下降,T淋巴细胞水平异常。GUPTA S^[10]发现,约35%的ASD患儿存在 $CD4^+$ T细胞减少现象。ASHWOOD P等^[11]研究发现,确诊ASD儿童 $CD4^+$ Th细胞分泌的细胞因子白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6、IL-8和IL-12p40水平显著升高,而这些细胞因子水平升高与ASD核心症状和异常行为的加重有关。相关研究^[12]显示,ASD患者存在淋巴细胞亚群失衡现象,淋巴细胞功能发生改变,尤其是T细胞亚群。本研究结果显示,研究组 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 绝对计数均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),与既往研究^[10]结论一致,提示ASD患儿存在总T淋巴细胞、辅助T细胞降低情况和细胞免疫功能异常。本研究结果还显示,研究组 $CD8^+$ 、 $CD56^+$ 、 $CD16^+$ 、 $CD19^+$ 绝对计数与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$),与既往研究^[10]结论不完全一致,考虑与ASD患儿具有临床表型异质性及样本量相对较少、数据可能存在偏倚有关,有待未来扩大样本量继续深入研究。

WARREN R P等^[13]发现,约有20%的ASD患者IgA水平低下,且该缺陷与人白细胞抗原-DR相关。既往研究^[14-15]发现,ASD患者血浆Ig水平降低,各型Ig比例改变,其中IgG、IgM水平降低,且其降低与ASD行为检查表(ABC量表)得分呈负相关。但考虑到ABC量表是家长问卷形式的ASD筛查量表,具有一定主观性和局限性,本研究选用国际通用的ASD诊断量表CARS,可通过观察孩子自主行为进行评估,避免了家长主观性偏差分析。本研究结果显示,研究组IgA、IgG、IgM水平均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),说明ASD患儿血清中存在初次免疫应答及再次免疫应答异常,且存在体液免疫功能异常情况。本研究还发现,CARS总分与IgA水平呈显著负相关,而CARS评分越高表示ASD核心症状越严重,提示IgA水平越低的ASD患儿病情越严重,从另一角度验证了ASD患儿存在Ig异常表达和体液免疫功能异常情况。但本研究并未发现IgG、IgM水平与CARS总分(ASD病情严重程度)具有相关性,亦未发现淋巴细胞亚群水平

与 CARS 总分(ASD 病情严重程度)具有相关性,与既往研究结论不同,考虑与研究对象年龄范围不同及样本量不同有关,有待进一步扩大研究对象年龄范围及样本量深入探究。

本研究发现,ASD 患儿外周血淋巴细胞亚群绝对计数及 Ig 水平异常,存在细胞免疫及体液免疫功能障碍,临床医师可将部分淋巴细胞亚群绝对计数及 Ig 检测指标(CD3⁺、CD4⁺、IgA、IgG 和 IgM)作为辅助诊断 ASD 的潜在生物学指标。IgA 水平降低的 ASD 患儿病情更严重,故 IgA 可以作为判定不排除免疫学病因的 ASD 患儿病情严重程度的生物学指标之一,此类患儿治疗前后检测 IgA 表达水平可判定病情轻重程度,达到评估疗效的目的,从而更好地指导临床治疗。

相关研究^[16-17]证实免疫功能障碍与 ASD 行为特征之间的联系及其在识别具有特定免疫表型 ASD 中的作用。研究^[18]发现,常用的体液免疫谱(IgA、IgG 和 IgE)检测能够识别退行性 ASD 儿童,敏感性为 79%,特异性为 83%,支持该疾病的自身免疫发病机制。长期以来,ASD 一直被认为与大脑中各种组织发育异常有关。相关研究^[19]报道,在 6 个月至 4 岁的自闭症患儿中,蛛网膜下腔脑脊液增加。死亡 ASD 患者大脑和脑脊液中可发现促炎细胞因子、激活的小胶质细胞和星形胶质细胞,这是神经炎症的迹象^[20]。研究^[21]证实,成年 ASD 患者脑脊液中的细胞因子谱发生改变。此外,抗炎与促炎细胞因子失衡引起的免疫改变以及转录因子信号通路的调节与 ASD 的发生有关^[22]。ASD 目前尚无可彻底治愈的方法,近年来提出的免疫系统功能障碍或可成为一个潜在的治疗靶点^[23-24]。2018 年 MELAMED I R 等^[25]应用高剂量 Ig 进行免疫治疗,改善了部分 ASD 患者重复刻板行为及社会交流障碍等临床症状。一项关于静脉注射 Ig 治疗 ASD 的荟萃分析^[24]显示,ASD 患儿总 IgG 水平较低,IgG4 亚类水平较高,但各研究之间存在差异,总体而言 Ig 治疗是一种有效的 ASD 潜在治疗方法。此外,研究^[26-28]报道了干细胞移植在 ASD 患者中的临床应用效果,其利用基于干细胞免疫调节特性的细胞疗法在细胞水平上解决了神经发育异常问题,这些与 ASD 免疫学病因相关的免疫治疗有望为未来 ASD 的靶向药物治疗提供指导方向。

综上所述,ASD 儿童外周血中淋巴细胞亚群及 Ig 表达水平异常,且这些异常所致免疫功能障碍与儿童 ASD 发病密切相关,CD3⁺、CD4⁺、IgA、IgG 和 IgM 可作为儿童 ASD 免疫学病因筛查及辅

助诊断的潜在生物学指标。检测外周血淋巴细胞亚群绝对计数及 Ig 水平变化,可进一步辅助判断 ASD 患儿是否存在免疫学病因及病情轻重程度,未来临床医师或可通过免疫治疗改善 ASD 患儿的核心症状,为 ASD 的靶向治疗提供科学的参考依据。由于研究对象年龄范围相对局限,样本量相对较少,且未能开展中枢免疫细胞相关检查,本研究尚存在一定局限性,未来应扩大研究对象年龄范围及样本量开展多中心随机双盲研究及动物模型实验进一步验证。

参考文献

- [1] 占红,白淑霞,王金堂. 屏幕暴露与儿童孤独症谱系障碍的相关性研究[J]. 实用临床医药杂志, 2021, 25(22): 46-49, 54.
- [2] ROBINSON-AGRAMONTE M L A, NORIS GARCÍA E, FRAGA GUERRA J, *et al.* Immune dysregulation in autism spectrum disorder: what do we know about it[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(6): 3033.
- [3] 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.
- [4] BAXTER A J, BRUGHA T S, ERSKINE H E, *et al.* The epidemiology and global burden of autism spectrum disorders[J]. *Psychol Med*, 2015, 45(3): 601-613.
- [5] MAENNER M J, WARREN Z, WILLIAMS A R, *et al.* Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 years-autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2020[J]. *MMWR Surveill Summ*, 2023, 72: 1-14.
- [6] ZHOU H, XU X, YAN W L, *et al.* Prevalence of autism spectrum disorder in China: a nationwide multi-center population-based study among children aged 6 to 12 years[J]. *Neurosci Bull*, 2020, 36(9): 961-971.
- [7] 谢姝,刘瑜,李德欣,等. 内源性大麻素系统对孤独症谱系障碍异常神经炎症反应调控作用的研究进展[J]. 中国儿童保健杂志, 2022, 30(4): 392-395.
- [8] 卢彦宇,韩颖. 孤独症谱系障碍的免疫相关机制与治疗研究进展[J]. 中华儿科杂志, 2022, 60(5): 482-486.
- [9] MOLLOY C A, MORROW A L, MEINZEN-DERR J, *et al.* Elevated cytokine levels in children with autism spectrum disorder[J]. *J Neuroimmunol*, 2006, 172(1/2): 198-205.
- [10] GUPTA S. Immunological treatments for autism[J]. *J Autism Dev Disord*, 2000, 30(5): 475-479.
- [11] ASHWOOD P, KRAKOWIAK P, HERTZ-PICCIOTTO I, *et al.* Elevated plasma cytokines in autism spectrum disorders provide evidence of immune dysfunction and are associated with impaired behavioral outcome[J]. *Brain Behav Immun*, 2011, 25(1): 40-45.
- [12] GLADYSZ D, KRZYWDZINSKA A, HOZYASZ K K. Immune abnormalities in autism spectrum disorder-could they hold promise for causative treatment[J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(8): 6387-6435.
- [13] WARREN R P, ODELL J D, WARREN W L, *et al.* Brief report: immunoglobulin A deficiency in a subset of autistic subjects[J]. *J Autism Dev Disord*, 1997, 27(2): 187-192.
- [14] HEUER L, ASHWOOD P, SCHAUER J, *et al.* Reduced levels of immunoglobulin in children with autism correlates with behavioral symptoms[J]. *Autism Res*, 2008, 1(5): 275-283.

[8] LI P C, DING D C. Stem-cell therapy in stress urinary incontinence; a review[J]. *Tzu Chi Med J*, 2022, 35(2): 111 – 119.

[9] DOMINGUEZ-ANTUÑA E, DIZ J C, SUÁREZ-IGLESIAS D, *et al*. Prevalence of urinary incontinence in female CrossFit athletes; a systematic review with meta-analysis[J]. *Int Urogynecol J*, 2023, 34(3): 621 – 634.

[10] 赵怡颖, 陈珍珍, 蔡劲, 等. 盆底超声在电针治疗压力性尿失禁精准治疗中的作用[J]. *浙江中西医结合杂志*, 2023, 33(4): 324 – 327.

[11] 朱韵, 姜丽英, 胡萍, 等. 盆底超声评估经闭孔无张力尿道中段悬吊术治疗压力性尿失禁中吊带与治疗效果的关系[J]. *中国超声医学杂志*, 2023, 39(1): 74 – 77.

[12] 郭碧莲. 初产妇盆底超声测量前腔室结构参数在产后压力性尿失禁诊断及防治中的应用[J]. *中国妇幼保健*, 2021, 36(5): 1187 – 1189.

[13] 马春燕, 魏珊, 符叶柳. 盆底超声测量前腔室结构参数及静态 MRI 在初产妇产后压力性尿失禁诊断及防治中的应用观察[J]. *中国临床医学影像杂志*, 2022, 33(3): 210 – 215.

[14] 谢文, 汪瑁莉, 尹薇薇. 经会阴盆底超声测量前腔室结构参数诊断膀胱脱垂合并压力性尿失禁价值[J]. *中国计划生育学杂志*, 2023, 31(3): 680 – 683, 688.

[15] 胡洋, 楼叶琳, 张恒, 等. 盆底超声与盆底肌电生理参数评估产后女性压力性尿失禁的相关性研究[J]. *浙江医学*, 2022, 44(10): 1099 – 1103.

[16] 王春丽, 苏洁, 赵红敏, 等. 盆底四维超声对盆腔脏器脱垂患者术后下尿路结构的评估及尿失禁的预测价值[J]. *中国医疗设备*, 2023, 38(3): 138 – 142.

[17] 孙世甜, 殷伟红. 盆底超声诊断产后早期压力性尿失禁的研究进展[J]. *山东医药*, 2022, 62(19): 109 – 112.

[18] 谢颖, 郭德全, 黄志平. 盆底超声测量前腔室结构参数对初产妇产后压力性尿失禁的诊断价值[J]. *中国医学创新*, 2023, 20(2): 100 – 103.

[19] ZHU Y H, LI G F, ZHU Y B, *et al*. Comprehensive treatment of pelvic floor muscle training plus biofeedback electrical stimulation for stress urinary incontinence; a clinical study[J]. *Am J Transl Res*, 2022, 14(3): 2117 – 2122.

[20] HWANG J C, SUN F J, SU T H, *et al*. Efficacy of biofeedback and electrostimulation-assisted pelvic floor muscle training between women with mild and moderate to severe stress urinary incontinence[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(21): 6424.

[21] LIU Y J, WU W Y, HSIAO S M, *et al*. Efficacy of pelvic floor training with surface electromyography feedback for female stress urinary incontinence[J]. *Int J Nurs Pract*, 2018, 24(6): e12698.

[22] 王铁刚, 潘丽娜, 王海, 等. 棒击推拿联合电刺激生物反馈治疗成年女性压力性尿失禁: 盆底肌表面肌电值的变化[J]. *中国组织工程研究*, 2022, 26(35): 5693 – 5699.

[23] 彭丽仁, 王惠芬, 刘玥, 等. 盆底肌训练联合电刺激生物反馈用于原位新膀胱术后患者尿失禁干预[J]. *护理学杂志*, 2022, 37(19): 17 – 20.

[24] 王巧云, 任伟. 盆底超声测量前腔室结构参数对产后压力性尿失禁的诊断价值[J]. *陕西医学杂志*, 2022, 51(12): 1540 – 1543.

(本文编辑: 周娟 钱锋)

(上接第 114 面)

[15] HEUER L S, ROSE M, ASHWOOD P, *et al*. Decreased levels of total immunoglobulin in children with autism are not a result of B cell dysfunction[J]. *J Neuroimmunol*, 2012, 251(1/2): 94 – 102.

[16] ROBINSON-AGRAMONTE M L A, NORIS GARCIA E, FRAGA GUERRA J, *et al*. Immune dysregulation in autism spectrum disorder; what do we know about it[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(6): 3033.

[17] EBRAHIMI MEIMAND S, ROSTAM-ABADI Y, REZAELI N. Autism spectrum disorders and natural killer cells: a review on pathogenesis and treatment[J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2021, 17(1): 27 – 35.

[18] WASILEWSKA J, KACZMARSKI M, STASIAK-BARMUTA A, *et al*. Low serum IgA and increased expression of CD23 on B lymphocytes in peripheral blood in children with regressive autism aged 3-6 years old[J]. *Arch Med Sci*, 2012, 8(2): 324 – 331.

[19] PETERSON M, PRIGGE M B D, BIGLER E D, *et al*. Evidence for normal extra-axial cerebrospinal fluid volume in autistic males from middle childhood to adulthood[J]. *Neuroimage*, 2021, 240: 118387.

[20] RUNGE K, FIEBIGH B L, KUZIOR H, *et al*. Altered cytokine levels in the cerebrospinal fluid of adult patients with autism spectrum disorder[J]. *J Psychiatr Res*, 2023, 158: 134 – 142.

[21] PETROZZIELLO T, AMARAL A C, DUJARDIN S, *et al*. Novel genetic variants in MAPT and alterations in tau phosphorylation in amyotrophic lateral sclerosis post-mortem motor cortex and cerebrospinal fluid[J]. *Brain Pathol*, 2022, 32(2): e13035.

[22] AHMAD S F, ANSARI M A, NADEEM A, *et al*. Dysregulation of T cell immunoglobulin and mucin domain 3 (TIM-3) signaling in peripheral immune cells is associated with immune dysfunction in autistic children[J]. *Mol Immunol*, 2019, 106: 77 – 86.

[23] ROSSIGNOL D A, FRYE R E. A review of research trends in physiological abnormalities in autism spectrum disorders; immune dysregulation, inflammation, oxidative stress, mitochondrial dysfunction and environmental toxicant exposures[J]. *Mol Psychiatry*, 2012, 17(4): 389 – 401.

[24] 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.

[25] MELAMED I R, HEFFRON M, TESTORI A, *et al*. A pilot study of high-dose intravenous immunoglobulin 5% for autism; impact on autism spectrum and markers of neuroinflammation[J]. *Autism Res*, 2018, 11(3): 421 – 433.

[26] SHARMA A, GOKULCHANDRAN N, SANE H, *et al*. Autologous bone marrow mononuclear cell therapy for autism: an open label proof of concept study[J]. *Stem Cells Int*, 2013, 2013: 623875.

[27] LV Y T, ZHANG Y, LIU M, *et al*. Transplantation of human cord blood mononuclear cells and umbilical cord-derived mesenchymal stem cells in autism[J]. *J Transl Med*, 2013, 11: 196.

[28] DAWSON G, SUN J M, DAVLANTIS K S, *et al*. Autologous cord blood infusions are safe and feasible in young children with autism spectrum disorder; results of a single-center phase I open-label trial[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2017, 6(5): 1332 – 1339.

(本文编辑: 陆文娟 钱锋)