

孤独症谱系障碍中免疫异常的研究进展

王田甜 杜琳 综述 单玲 贾飞勇 审校

(吉林大学第一医院小儿神经康复科, 吉林 长春 130021)

[摘要] 孤独症谱系障碍 (ASD) 是一组以社会交往和交流障碍、兴趣狭窄和重复刻板性行为为主要特征的神经发育障碍性疾病。其发病原因尚不明确。目前许多研究发现 ASD 患儿免疫功能异常。该文综述了 ASD 的免疫学异常研究进展, 包括免疫细胞、抗体蛋白、补体、细胞因子、主要组织相容性复合体的异常及他们与 ASD 之间的潜在关系, 同时阐述了母体免疫激活等与 ASD 发病相关的免疫学影响。

[中国当代儿科杂志, 2014, 16 (12) : 1289-1293]

[关键词] 孤独症谱系障碍; 免疫异常; 母体免疫激活

Research advances in immunological dysfunction in children with autism spectrum disorders

WANG Tian-Tian, DU Lin, SHAN Ling, JIA Fei-Yong. Department of Pediatric Neurology and Rehabilitation, First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China (Email: jidawangtiantian@163.com)

Abstract: Autism spectrum disorders (ASD) are a group of neuro-developmental disorders in early childhood which are defined by social difficulties, communication deficits and repetitive or restrictive interests and behaviours. The etiology of ASD remains poorly understood. Much research has shown that children with ASD suffer from immunological dysfunction. This article reviews the current research progress on immunological dysfunction in children with ASD, including abnormalities in immune cells, antibodies, complements, cytokines, major histocompatibility complex and their potential association with ASD, and explores the impacts of maternal immunological activation on the immune dysfunction of children with ASD.

[Chin J Contemp Pediatr, 2014, 16(12): 1289-1293]

Key words: Autism spectrum disorders; Immunological dysfunction; Maternal immune activation

孤独症谱系障碍 (autism spectrum disorders, ASD) 是一组以社会交往和交流障碍、兴趣狭窄和重复刻板性行为为主要特征的神经发育障碍性疾病, 其发病机制尚不明确。近年来孤独症发病率逐年上升, 不仅影响患儿自身, 更对家长心理^[1]、家庭经济乃至社会经济产生重大影响。近年来大量研究发现 ASD 患儿存在明确的神经生物学异常, 主要涉及神经发育病理、突触形成、大脑结构等方面^[2], ASD 患者血液及脑脊液中发现免疫细胞、细胞因子、炎症反应、自身抗体等的改变, 而 ASD 患儿免疫功能异常直接影响神经发育, 这些证据表明免疫作用可能在 ASD 发病机制中发挥重要作用。本文对近年来国内外有关 ASD 中免疫

异常的研究进展作一综述。

1 ASD 中免疫细胞的变化

1.1 T 细胞

Ashwood 等^[3-5]发现 ASD 患儿存在 T 细胞免疫功能异常, 表现为 Th1 免疫应答反应的抑制和 Th2 免疫应答增强, 外周血及肠黏膜中 TNF- α T 细胞增多而 IL-10⁺T 细胞减少。

TNF- α 为促炎因子, 有研究表明 TNF- α 过度表达可以增加孤独症的特征性行为—刻板行为。IL-10 由 Tregs 细胞分泌, 为抗炎因子。一项研究报告表明, 73.3% 的 ASD 患儿 Tregs 细胞水平低

下^[6]。此外 Ashwood 等^[3]还发现 CD3⁺T 细胞表达 HLA-DR 增多, HLA-DR 在许多自身免疫病中表达增多, 提示 ASD 中可能有自身免疫的参与; CD8⁺T 细胞表达 CD26 (二肽基肽酶 IV) 增多^[7], 与多发性硬化中免疫变化相似, 提示 ASD 可能是一种慢性炎症性疾病。许多研究发现 ASD 患儿 T 细胞凋亡过程受抑制, T 细胞活性增加可能与细胞凋亡减少相关。神经系统发育是由神经细胞和 T 细胞相互作用来调控的^[8-9], T 细胞数量和活性的改变都将影响神经系统的发育, 任何一个 T 细胞亚群的过度活化, 都将导致神经组织的损伤, 进而影响 ASD 行为。慢性炎症和 T 细胞增殖可能在神经系统发育过程中产生影响, 造成神经系统损伤, 引起 ASD。

1.2 B 细胞

关于 ASD 外周血中 B 细胞的研究结果并不一致。有人研究发现与对照组相比 ASD 患儿 B 细胞数量增加^[10]。相反, 有人发现孤独症患儿 B 细胞没有变化^[11]。这可能是由于样本量不同, 采取的检测方法不同等因素引起。在一个孤独症家系的 B 淋巴细胞周期研究中发现, 与非孤独症儿童组比较, 孤独症儿童组 B 淋巴细胞周期出现了 S 期细胞比例增加和 G0/G1 期细胞比例减少, 同时代表增殖能力的“S 期 + G2/M 期”的细胞比例也显著增高^[12], 提示 B 淋巴细胞激活。

1.3 NK 细胞

Vojdani 等^[13]对 1027 例孤独症患者血样本进行了研究, 与 113 例健康对照组相比发现 45% 的孤独症儿童 NK 细胞活性显著降低。Enstrom 等^[14]发现在孤独症患儿体内的 NK 细胞不能产生足够的毒性蛋白穿孔素和颗粒酶来使靶细胞裂解或死亡。提示免疫细胞杀伤力下降。NK 细胞主要作用在于抗肿瘤和抗病毒, ASD 患者肿瘤发病率升高支持上述发现^[15-16]。这表明 ASD 患者免疫功能异常。

1.4 单核细胞

单核细胞是巨噬细胞、树突状细胞和神经胶质细胞的前体。Sweeten 等^[17]发现孤独症患者循环中单核细胞的数量增加。ASD 患者脑组织中单核细胞浸润增多。体外研究发现, 孤独症患儿 CD14⁺单核细胞活性增强, 分泌 IL-2、IL-6、TNF- α 等细胞因子增多^[10]。IL-2、IL-6 与中枢神经系统发育及孤独症社会行为障碍相关。ASD 患者体内单核细

胞增多及活化, 影响相应细胞因子分泌进而影响 ASD。小胶质细胞是神经系统固有的单核吞噬细胞, 其数量和活性在中枢系统发育中起重要作用, 它参与中枢免疫与突触重塑等许多方面。尸检脑组织进行免疫组化研究发现 ASD 患者某些局部脑组织如旧扣带回、额中回的小胶质细胞和星形胶质细胞处于明显的激活状态, 伴有颗粒细胞层和小脑白质持久性的激活^[18]。此外, 一个观察转录子结构模式的研究发现 ASD 患者脑白质基因联合表达网异常^[19], 这些发现与小胶质细胞和免疫激活相关。这表明 ASD 患者存在神经炎症过程, 对胎儿神经发育产生持久影响, 干扰神经发育及结构, 出现了中枢神经系统失调而导致典型的 ASD。

1.5 树突状细胞

Breece 等^[20]的一项研究发现与对照组相比, ASD 患儿外周血中树突状细胞水平明显升高。树突状细胞的显著增多与 ASD 患儿杏仁体异常增大、肠道症状、异常行为模式增多相关。树突状细胞在调节免疫应答方面有重要作用, 其数量及功能的异常将导致 ASD 患儿的免疫功能失调。

2 细胞因子

细胞因子是具有多种生物学功能的蛋白, 参与免疫应答各个阶段, 通过自分泌、旁分泌、内分泌发挥效应, 在免疫应答中发挥重要作用。细胞因子通过调节神经-免疫作用影响神经系统发育, 其参与神经形成的各个方面, 如细胞分化、定位、转移及突触形成等。大量研究发现 ASD 患儿体内细胞因子发生改变。

2.1 促炎性细胞因子

2.1.1 IL-1 β 研究发现孤独症患儿和成年人血浆 IL-1 β 水平增高^[4,21]。Enstrom 等^[22]发现与对照组相比, 孤独症患儿的单核细胞过度分泌 IL-1 β 。IL-1 β 可以穿过血脑屏障, 并能刺激下丘脑表达引起神经内分泌的变化。IL-1 β 能够诱导中枢神经系统某些区域的神经祖细胞增殖^[23], 这使某些特定区域过度增长。孤独症患儿脑部局部性形态改变可能与 IL-1 β 水平增高相关。IL-1 β 基因、受体、受体相关蛋白与智力障碍、精神分裂症、孤独症相关^[24]。IL-1 β 水平增高影响刻板动作和认知行为^[25]。

2.1.2 IL-6 在孤独症尸检脑标本免疫组织化学分析切片显示 IL-6⁺ 细胞增加^[26]。IL-6 很容易穿过胎盘进入胎儿组织,这是唯一能诱导胎盘的生理变化和基因表达的细胞因子^[27]。动物模型实验表明,IL-6 能够影响神经发育,使 γ -氨基丁酸(GABA)功能失调从而改变行为、认知^[28]。在小脑颗粒细胞培养的突触生长中 IL-6 能增加兴奋-抑制比率,而异常的兴奋性和抑制性比率可能是 ASD 发病机制的一个潜在因素。

2.2 保护性细胞因子

2.2.1 TGF- β 许多研究发现 ASD 患儿血浆中 TGF- β 水平减少^[10,29]。TGF- β 在很大程度上限制过度的 T 细胞活化和炎症,是一种抗炎因子。TGF- β 1 参与神经元的迁移、生存和突触的形成。缺乏 TGF- β 1 的小鼠表现出中枢神经系统发育异常,包括无组织的细胞外基质,广泛的神经元变性,突触素表达减少,谷氨酸能神经元突触和 GABA 能神经元突触缺陷^[30-31],提示 TGF- β 具有神经保护作用。在 ASD 患者死后的大脑标本 TGF- β 水平增加可能是一种内源性抗神经炎症的保护性反应。

2.2.2 GM-CSF Ashwood 等^[4]发现孤独症患者粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)增多,GM-CSF 能够刺激髓样单核细胞特别是树突状细胞的增殖分化,在固有免疫中起重要作用。GM-CSF 能穿过血脑屏障刺激轴突生长和再生。ASD 患儿体内 GM-CSF 增多可能是机体针对炎症刺激所产生的保护反应。研究发现 GM-CSF 增多与改善 ASD 异常行为相关。可能是 GM-CSF 在 ASD 神经炎症中发挥抗炎效应,促进受损轴突再生,从而促进神经发育,进而促进认知和适应功能。

2.3 其他细胞因子

2.3.1 IL-4 两项研究发现 ASD 患儿的母亲在妊娠中期血清^[32]和羊水^[33]中 IL-4 水平显著增高,IL-4 能诱导神经少突胶质细胞并提高胚胎海马培养生存率。神经系统发育的后期阶段,IL-4 可改变突触的形成;增加细胞培养模型的 GABA 能突触的比例。但是目前认为 IL-4 不穿过胎盘,产妇血清及羊水 IL-4 可能会或不会影响到胎儿组织中 IL-4 水平。IL-4 暴露与孤独症相关,但其致病性与保护作用尚不清楚。

2.3.2 IFN- γ IFN- γ 在神经系统发育中起一定作用,但其作用是破坏性的还是保护性的尚不清

楚。如 IFN- γ 影响树突形态和突触的形成,缺乏 IFN- γ 的动物有较少的突触前终端^[34]。而在细胞培养中,高 IFN- γ 可以诱导神经毒性作用。ASD 患者尸检脑标本表明 IFN- γ 水平增加^[35],表明 ASD 患者体内 IFN- γ 可能直接影响中枢神经系统的活动。目前很难确定是否 IFN- γ 在 ASD 中存在致病作用,或者它代表一个潜在的有益的免疫反应^[25]。有研究发现 ASD 患儿的母亲血清 IFN- γ 水平较高^[32]。与 IL-4 一样,IFN- γ 不穿过胎盘,产妇血清水平与胎儿暴露于细胞因子的关系也尚不清楚。

3 免疫球蛋白

与 ASD 中 B 细胞的变化一样,ASD 中免疫球蛋白水平的研究结果亦不一致。有研究发现孤独症患者血清 IgG 的一个亚型 IgG4 显著增加,而 IgG1、IgG2、IgG3 没有改变^[36]。而与之相反,有研究报道孤独症患者血浆 IgG、IgM 显著降低^[37]。也有研究报道孤独症患者血浆 IgA 缺乏^[38]。关于 ASD 患儿免疫球蛋白改变及 B 淋巴细胞改变尚无定论,免疫球蛋白的改变与 B 淋巴细胞有关、还是在复杂的免疫过程中某一成分如 T 细胞、抗原提呈细胞改变所致,尚需要进一步研究。

4 自身抗体

抗脑抗体是血清中能够作用于脑组织的抗体。许多文献报道孤独症患者血清抗核抗体^[39]、抗神经节苷脂抗体^[40]、骨桥蛋白^[41]等抗脑抗体水平明显高于对照组,并与孤独症的严重程度呈正相关^[42]。Al-Ayadhi 等^[43]用 ELISA 方法测量 60 例 3~12 岁孤独症患者血浆抗核小体特异性抗体,发现与健康对照组相比,孤独症患者血浆内存在高水平的抗核小体特异性抗体($P<0.001$);存在自身免疫病家族史的孤独症患者(40%)血浆抗核小体抗体水平(83.3%)显著高于无自身免疫病家族史孤独症患者(22.2%, $P<0.001$)。核小体是染色质的基本结构单位,是细胞凋亡的产物,在系统性红斑狼疮等自身免疫病的诱导和致病中起重要作用。虽然没有确切的证据表明孤独症是自身免疫病,但是这些数据表明自身免疫可能是孤独症发病机制之一。

5 补体

Corbett 等^[44]研究发现严格控制年龄、种族、性别等,与健康儿童对照组相比 ASD 患儿血液中补体蛋白水平增加,如 C1q。在 ASD 患儿肠道黏膜中发现补体抗体结合现象。补体可以调节突触修整,在神经发育中也起到作用。ASD 患儿体内增加的补体可能通过调节突触修整而影响神经系统发育,也可能通过与特定自身抗体结合导致细胞凋亡。

6 主要组织相容性复合体

主要组织相容性复合体(MHC)是一组紧密连锁的基因群,在启动特异性免疫应答中起重要作用。C4B 等位基因位于 MHC 的经典Ⅲ类基因区,孤独症患儿体内 C4B 无效等位基因增加,导致 C4B 蛋白表达减少^[45]。有人研究了 HLA 即人类的 MHC 与孤独症的关系,发现沙特阿拉伯地区孤独症患儿 HLA*A01, HLA*A02, HLA*B07 等等位基因表现出更高的频率^[46]。在中枢神经系统中 HLA I 类分子参与调节突触形成过程。HLA I 类分子参与 CD8⁺T 细胞识别抗原, MHC 在 ASD 患儿中可能通过上述两方面在 ASD 的发病机制中起作用。

7 母体免疫激活

研究发现母孕期的第一、二阶段病毒感染与 ASD 相关^[47]。母孕期感染引起的母体免疫激活使母亲及胎儿的免疫成分发生改变可能影响胎儿的大脑发育。母亲体内的细胞因子和免疫球蛋白可以通过胎盘屏障进入胎儿体内,引起胎儿神经及外周免疫改变而影响胎儿中枢神经系统的发育,从而导致 ASD。

总之,本文总结了 ASD 中各种免疫成分的异常及与免疫相关的其他方面异常,提示免疫异常在 ASD 发病机制中可能具有广泛且重要的作用。目前 ASD 病因涉及遗传环境的交互作用,免疫功能很大程度上受基因和环境影响,因此免疫细胞及分子等可以作为基因及环境等病因的生物学信号,为进一步病因研究提供线索,同时也可以作为 ASD 诊断的新生物学指标。进一步明确免疫功能异常在 ASD 发病机制中的作用及中枢神经炎症

与神经免疫病理学的关系,从而有针对性寻求治疗方案,这对于 ASD 的治疗具有重要意义。基于目前 ASD 患儿的免疫方面的研究,通过预防母孕期第一、二阶段感染,减少孕期环境刺激,检测早期免疫细胞及分子水平,调节早期免疫异常,控制神经炎症等从而达到预防及早期干预的目的。

[参 考 文 献]

- [1] 欧婉杏,查彩慧,汪玲华.孤独症儿童父母心理健康状态的研究[J].中国当代儿科杂志,2010,12(12):947-949.
- [2] Parellada M, Penzol MJ, Pina L, et al. The neurobiology of autism spectrum disorders[J]. Eur Psychiatry, 2014, 29(1): 11-19.
- [3] Ashwood P, Krakowiak P, Hertz-Picciotto I, et al. Altered T cell responses in children with autism[J]. Brain Behav Immun, 2011, 25(5): 840-849.
- [4] Ashwood P, Wakefield AJ. Immune activation of peripheral blood and mucosal CD3⁺ lymphocyte cytokine profiles in children with autism and gastrointestinal symptoms[J]. J Neuroimmunol, 2006, 173(1-2): 126-134.
- [5] Ashwood P, Anthony A, Torrente F, et al. Spontaneous mucosal lymphocyte cytokine profiles in children with autism and gastrointestinal symptoms: mucosal immune activation and reduced counter regulatory interleukin-10[J]. J Clin Immunol, 2004, 24(6): 664-673.
- [6] 段晓燕.维生素D与孤独症谱系障碍的关系[J].中国当代儿科杂志,2013,15(8):698-702.
- [7] Onore C, Careaga M, Ashwood P. The role of immune dysfunction in the pathophysiology of autism[J]. Brain Behav Immun, 2012, 26(3): 383-392.
- [8] Ziv Y, Schwartz M. Immune-based regulation of adult neurogenesis: implications for learning and memory[J]. Brain Behav Immun, 2008, 22(2): 167-176.
- [9] Ziv Y, Ron N, Butovsky O, et al. Immune cells contribute to the maintenance of neurogenesis and spatial learning abilities in adulthood[J]. Nat Neurosci, 2006, 9(2): 268-275.
- [10] Ashwood P, Corbett BA, Kantor A, et al. In search of cellular immunophenotypes in the blood of children with autism[J]. PLoS One, 2011, 6(5): e19299.
- [11] Heuer LS, 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.
- [12] 申晨,邹小兵,邹俊华,等.一个孤独症家系的B淋巴细胞周期研究[J].标记免疫分析与临床,2012,19(6):358-359.
- [13] Vojdani A, Mumper E, Granpeesheh D, et al. Low natural killer cell cytotoxic activity in autism: the role of glutathione, IL-2 and IL-15[J]. J Neuroimmunol, 2008, 205(1-2): 148-154.
- [14] Enstrom AM, Lit L, Onore CE, et al. Altered gene expression and function of peripheral blood natural killer cells in children with autism[J]. Brain Behav Immun, 2009, 23(1): 124-133.
- [15] Shavelle RM, Strauss DJ, Pickett J. Causes of death in autism[J]. J Autism Dev Disord, 2001, 31(6): 569-576.

- [16] Goyal K, Miyan JA. Neuro-immune abnormalities in autism and their relationship with the environment :a variable insult model for autism[J]. *Front Endocrinol(Lausanne)*, 2014, 5: 29.
- [17] Sweeten TL, Posey DJ, McDougle CJ. High blood monocyte counts and neopterin levels in children with autistic disorder[J]. *Am J Psychiatry*, 2003, 160(9): 1691-1693.
- [18] Vargas DL, Nascimbene C, Krishnan C, et al. Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism[J]. *Ann Neurol*, 2005, 57(1): 67-81.
- [19] Voineagu I, Wang X, Johnston P, et al. Transcriptomic analysis of autistic brain reveals convergent molecular pathology[J]. *Nature*, 2011, 474(7351): 380-384.
- [20] Breece E, Paciotti B, Nordahl CW, et al. Myeloid dendritic cells frequencies are increased in children with autism spectrum disorder and associated with amygdala volume and repetitive behaviors[J]. *Brain Behav Immun*, 2013, 31: 69-75.
- [21] Ashwood P, Krakowiak P, Hertz-Picciotto I, et al. Elevated plasma cytokines in autism spectrum disorders provide evidence of immune dys-function and are associated with impaired behavioral outcome[J]. *Brain Behav Immun*, 2011, 25(1): 40-45.
- [22] Enstrom AM, Onore CE, Van de Water JA, et al. Differential monocyte responses to TLR ligands in children with autism spectrum disorders[J]. *Brain Behav Immun*, 2010, 24(1): 64-71.
- [23] de la Mano A, Gato A, Alonso MI, et al. Role of interleukin-1beta in the control of neuroepithelial proliferation and differentiation of the spinal cord during development[J]. *Cytokine*, 2007, 37(2): 128-137.
- [24] Handley MT, Lian LY, Haynes LP, et al. Structural and functional deficits in a neuronal calcium sensor-1 mutant identified in a case of autistic spectrum disorder[J]. *PLoS One*, 2010, 5(5): e10534.
- [25] Goines PE, Ashwood P. Cytokine dysregulation in autism spectrum disorders (ASD): possible role of the environment[J]. *Neurotoxicol Teratol*, 2013, 36: 67-81.
- [26] Wei H, Zou H, Sheikh AM, et al. IL-6 is increased in the cerebellum of autistic brain and alters neural cell adhesion, migration and synaptic formation[J]. *J Neuroinflammation*, 2011, 8: 52.
- [27] Hsiao EY, Patterson PH. Activation of the maternal immune system induces endocrine changes in the placenta via IL-6[J]. *Brain Behav Immun*, 2011, 25(4): 604-615.
- [28] Samuelsson AM, Jennische E, Hansson HA, et al. Prenatal exposure to interleukin-6 results in inflammatory neurodegeneration in hippocampus with NMDA/GABA(A) dysregulation and impaired spatial learning[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2006, 290(5): R1345-R1356.
- [29] Okada K, Hashimoto K, Iwata Y, et al. Decreased serum levels of transforming growth factor-beta1 in patients with autism[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2007, 31(1): 187-190.
- [30] Heupel K, Sargsyan V, Plomp JJ, et al. Loss of transforming growth factor-beta 2 leads to impairment of central synapse function[J]. *Neural Dev*, 2008, 3: 25.
- [31] Vashlishan AB, Madison JM, Dybbs M, et al. An RNAi screen identifies genes that regulate GABA synapses[J]. *Neuron*, 2008, 58(3): 346-361.
- [32] Goines PE, Croen LA, Braunschweig D, et al. Increased midgestational IFN-gamma, IL-4 and IL-5 in women bearing a child with autism: a case-control study[J]. *Mol Autism*, 2011, 2: 13.
- [33] Abdallah MW, Larsen N, Grove J, et al. Amniotic fluid inflammatory cytokines: potential markers of immunologic dysfunction in autism spectrum disorders[J]. *World J Biol Psychiatry*, 2013, 14(7): 528-538.
- [34] Victorio SC, Havton LA, Oliveira AL. Absence of IFNgamma expression induces neuronal degeneration in the spinal cord of adult mice[J]. *J Neuroinflammation*, 2010, 7: 77.
- [35] Li X, Chauhan A, Sheikh AM, et al. Elevated immune response in the brain of autistic patients[J]. *J Neuroimmunol*, 2009, 207(1-2): 111-116.
- [36] Enstrom A, Krakowiak P, Onore C, et al. Increased IgG4 levels in children with autism disorder[J]. *Brain Behav Immun*, 2009, 23(3): 389-395.
- [37] 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.
- [38] Wasilewska J, Kaczmarek 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.
- [39] Mostafa GA, Kitchener N. Serum anti-nuclear antibodies as a marker of autoimmunity in Egyptian autistic children[J]. *Pediatr Neurol*, 2009, 40(2): 107-112.
- [40] Al-Ayadhi LY, Mostafa GA. Increased serum levels of anti-ganglioside M1 auto-antibodies in autistic children: relation to the disease severity[J]. *J Neuroinflammation*, 2011, 8: 39.
- [41] Al-ayadhi LY, Mostafa GA. Increased serum osteopontin levels in autistic children: relation to the disease severity[J]. *Brain Behav Immun*, 2011, 25(7): 1393-1398.
- [42] Al-Ayadhi LY, Mostafa GA. A lack of association between hyperserotonemia and the increased frequency of serum anti-myelin basic protein auto-antibodies in autistic children[J]. *J Neuroinflammation*, 2011, 8: 71.
- [43] Al-Ayadhi LY, Mostafa GA. Serum antinucleosome-specific antibody as a maker of autoimmunity in children with autism[J]. *J Neuroinflammation*, 2014, 11: 69.
- [44] Corbett BA, Kantor AB, Schulman H, et al. A proteomic study of serum from children with autism showing differential expression of apolipoproteins and complement proteins[J]. *Mol Psychiatry*, 2007, 12(3): 292-306.
- [45] Odell D, Maciulis A, Cutler A, et al. Confirmation of the association of C4B null allele in autism[J]. *Human Immunol*, 2005, 66(2): 140-145.
- [46] Al-Hakbany M, Awadallah S, Al-Ayadhi L. The relationship of HLA class I and II alleles and haplotype with autism: a case control study[J]. *Autism Res Treat*, 2014, 2014: 242048.
- [47] Atladóttir 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.