

综述

mTOR 信号通路在孤独症谱系障碍中的研究进展

盛国霞 综述 江克文 审校

(浙江大学医学院附属儿童医院神经内科, 浙江 杭州 310000)

[摘要] 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)为细胞内信号通路转导分子,调节很多重要的生理过程。mTOR信号通路在神经系统的突触可塑性、信息传递和加工、神经调控等方面发挥重要作用。mTOR信号通路失调被认为与孤独症谱系障碍(ASD)的发病机制有关,mTOR抑制剂可以改善ASD的症状。本文对mTOR信号通路在ASD发病机制中的作用进行综述,以期对ASD的靶向治疗提供理论依据。

[中国当代儿科杂志, 2019, 21(7): 718-723]

[关键词] 孤独症谱系障碍; mTOR; mTOR抑制剂; 儿童

Research advances in the role of mTOR signaling pathway in autism spectrum disorder

SHENG Guo-Xia, JIANG Ke-Wen. Department of Neurology, Children's Hospital of Zhejiang University, Hangzhou 310000, China (Jiang K-W, Email: jiangkw_zju@zju.edu.cn)

Abstract: Mammalian target of rapamycin (mTOR) is an intracellular signaling pathway molecule which regulates various fundamental physiological processes. The mTOR signaling pathway plays an important role in synaptic plasticity, information transmission and processing, and neuroregulation. Dysregulation of the mTOR signaling pathway is generally considered to be related to the pathogenesis of autism spectrum disorder (ASD); meanwhile, the mTOR inhibitor can ameliorate the symptoms of ASD. The role of mTOR in the pathogenesis of ASD is summarized in this article to provide a theoretical basis for targeted therapy of ASD. [Chin J Contemp Pediatr, 2019, 21(7): 718-723]

Key words: Autism spectrum disorder; Mammalian target of rapamycin; mTOR inhibitor; Child

孤独症谱系障碍(autism spectrum disorder, ASD)是一类神经发育障碍性疾病,我国患病率在1%左右^[1]。ASD患儿主要表现为社会交往障碍、交流障碍、兴趣狭窄及重复、刻板的行为方式,给患儿的日常生活、家庭和社会造成沉重负担,已成为全球关注的公共卫生问题。但ASD至今病因不明,无特异性治疗药物,预后差,因此了解ASD的发病机制至关重要。目前ASD的发病机制被认为是遗传因素和多种环境因素共同作用的结果^[2]。

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)是细胞内信号通路转导分子,调节很多重要的生理过程,如mTOR信号通路调节神经细胞突触可塑性、信息传递和加工、神经

调控及自噬等^[3-4]。mTOR信号通路在ASD发病机制中的作用越来越受重视。研究表明,mTOR信号通路失调可导致ASD发生,mTOR抑制剂雷帕霉素及其衍生物(西罗莫司、依维莫司)可以改善ASD症状^[5-7],mTOR有望成为ASD的治疗靶点。本文从遗传和环境两大方面展开,对mTOR信号通路在ASD发病机制中的作用进行综述。

1 mTOR 信号通路

mTOR属于磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)家族^[3],主要有mTOR复合体1(mTOR complex 1, mTORC1)和mTOR复

[收稿日期] 2019-03-28; [接受日期] 2019-05-23

[作者简介] 盛国霞,女,硕士研究生,住院医师。

[通信作者] 江克文,男,博士研究生,主任医师。Email: jiangkw_zju@zju.edu.cn。

合体2 (mTORC2) 两种存在形式。mTORC1 含 mTOR 调节相关蛋白 (regulatory-associated protein of mTOR, Raptor), 对 mTOR 抑制剂敏感, 主要调节蛋白质的合成、细胞生长和增殖、帽依赖性 mRNA 翻译、自噬; mTORC2 含雷帕霉素不敏感性 mTOR 结合蛋白 (rapamycin-insensitive companion of mTOR, Rictor), 对 mTOR 抑制剂不敏感, 主要参与细胞骨架蛋白的构造及细胞代谢。生长因子、神经营养素等信号分子激活 PI3K, 接着蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB/Akt) 被激活, 负向调节结节性硬化复合体 (tuberous sclerosis complex, TSC)。错构素 (hamartin, TSC1)、马铃薯球蛋白 (tuberin, TSC2) 和 Ras 同系物 (Ras homolog enriched in brain, Rheb) 是 mTOR 上游的调节因子。TSC 抑制 Rheb, Rheb 活化后正向调节 mTORC1, mTORC1 活化后通过核糖体蛋白 S6 激酶 1 (ribosomal protein S6 kinase 1, S6K1)、真核细胞翻译起始因子 4E (eukaryotic translation initiation factor 4E, eIF4E) 结合蛋白 (eIF4E-binding protein, 4E-BP) 及 UNC-51 样激酶 1 (UNC-51-like kinase 1, ULK1) 等 mTOR 下游因子调节蛋白质合成、帽依赖性 mRNA 翻译等生理作用^[8]。

2 mTOR 信号通路与遗传

mTOR 信号通路相关的基因突变导致许多遗传性疾病, 如结节性硬化症 (TSC)、PTEN 错构瘤肿瘤综合征 (PTEN hamartoma tumor syndrome, PHTS)、脆性 X 综合征 (fragile X syndrome, FXS)、I 型神经纤维瘤病 (neurofibromatosis type 1, NF1) 等。虽然以上四种综合征临床表现不同, 但都可引起症状性 ASD, 可能通过疾病的相同分子途径和细胞表型, 有助揭示 ASD 的发病机制。

2.1 TSC

TSC 是一种常染色体显性遗传的神经皮肤综合征, 是由 TSC1/2 基因突变引起的, 可出现多系统受损, 如 ASD、癫痫、多器官错构瘤。16%~45% 的 TSC 患者合并 ASD^[9], TSC 占 ASD 患者的 1%~4%^[10]。

许多研究表明, TSC 的神经行为表型是 mTORC1 被过度激活引起的。Tsai 等^[11]敲除小鼠浦肯野细胞 TSC1 基因, 发现浦肯野细胞胞体增

大、轴突棘增多、轴突膨体增大、异常轴突侧支、细胞兴奋性降低; mTOR 信号通路的下游影响因子 S6K1 磷酸化增多; 小鼠表现出 ASD 样行为, 包括异常的社会互动、重复行为和发声。雷帕霉素治疗后, TSC 病理表型得到控制, 行为表型得到改善。TSC2 单倍不足的大鼠表现出运动活性降低及社会交往障碍, 应用依维莫司治疗后逆转成年大鼠的 ASD 样社会交往障碍行为^[12]。2017 年 Kilincaslan 等^[13]在依维莫司对 TSC 患者的情绪和行为症状以及难治性癫痫的影响研究中发现患者在社交、语言、重复行为、注意力不集中、多动症和抑郁方面均有改善, 且患者对依维莫司耐受性良好。

2.2 PHTS

由 PTEN 基因突变导致的 PHTS 可影响多个系统, 在神经系统中, 患儿表现为 ASD、精神发育迟滞、巨头畸形及癫痫。PHTS 中 ASD 的发病率不详。

PTEN 抑癌基因负向调节 PI3K, 降低磷脂酰肌醇 (3,4,5) - 三磷酸 (phosphatidylinositol 3,4,5-triphosphate, PIP3) 水平, 然后抑制 Akt, 激活 TSC, 抑制 mTORC1, 形成 PI3K-Akt-TSC-mTORC1 信号通路。PTEN 基因突变, 导致 PI3K 激活, 从而导致 Akt 激活, 进而引起 mTORC1 活化^[14]。2006 年 Kwon 等^[15]观察到小鼠皮质及海马区 PTEN 突变导致 Akt-mTOR-S6K1 通路的激活, 表现为神经元肥大及去极化、异位树突和轴索、突触增加, 引起脑重量增加、皮质及海马扩大的巨头样畸形及社会活动减少、焦虑的 ASD 样行为及癫痫。雷帕霉素治疗后, mTOR 信号通路被阻断, mTORC1 失活, 神经元肥大被抑制并恢复极化状态, 巨头样畸形被阻止/逆转, ASD 样行为好转^[16]。2017 年 Yeung 等^[17]对 21 例巨头畸形和发育迟缓和/或 ASD 患儿进行全外显子测序, 10 例患儿发现与 PI3K-Akt-mTOR 信号通路相关的基因突变, 其中有 PTEN ($n=4$)、PIK3CA ($n=3$)、mTOR ($n=1$) 和 PPP2R5D ($n=2$), 近 50% (10/21) 的患儿在 PI3K-Akt-mTOR 途径中有基因突变。

2.3 FXS

FXS 是常见的遗传性脑发育迟缓疾病之一, 属于 X 连锁隐性遗传病, 典型临床表现有智力障碍, 大耳朵、尖下巴等特殊面容, 青春期后表现大睾丸, 多动、注意力难集中以及孤独、自闭等

症状。21%~47% FXS 共患 ASD, 约 5% 的 ASD 病例伴有 FXS^[9-10]。

FXS 的致病基因是 FMR1 基因, 该基因编码的脆性 X 智力低下蛋白 (fragile X mental retardation protein, FMRP) 是一种负性调节翻译的 RNA 结合蛋白, 该蛋白调控的 mRNAs 是与 ASD 相关基因的产物^[18]。FMRP 结合靶点包括谷氨酸受体亚单位以及对神经传递和结构重要的其他几个突触蛋白。敲除 FMR1 基因小鼠表现出一系列与 FXS 相似的表型, 在社会交往中表现出 ASD 样行为, 如重复、刻板行为和社会互动缺陷^[19-20], 在细胞水平上显示为树突棘密度增多, 细长棘突增多和未成熟棘, 突触可塑性改变^[21]。

虽然精确的机制还不太清楚, 但 FMRP 缺陷与 mTORC1 信号的增加有关^[22]。海马 FMR1 基因被敲除小鼠表现出海马 CA1 区突触谷氨酸受体依赖性长时程抑制的增强和认知缺陷^[23]。mTOR 信号级联的哺乳动物靶点控制帽依赖性翻译的启动, 并受谷氨酸受体的控制。海马 FMR1 基因敲除的幼年小鼠, mTOR 磷酸化和活性升高, mTOR 下游靶点 S6K1 和 4E-BP 磷酸化, 解除对 eIF4E 的阻遏, 促进帽依赖性翻译。FMR1 基因缺失导致过度翻译, 引起树突棘畸形、突触可塑性改变和行为缺陷。

S6K1 是一种关键的翻译起始和延伸调节因子。Bhattacharya 等^[24]发现在 FXS 模型小鼠中, S6K1 基因的缺失阻止了翻译控制分子磷酸化的升高、蛋白质合成的过度、谷氨酸受体依赖性长时程抑制的增强。S6K1 缺失可阻止树突棘的不成熟形态和多种行为表型, 包括社会互动缺陷、新物体识别受损和行为不灵活。Gkogkas 等^[25]在 FXS 患者和敲除 FMR1 小鼠的大脑中发现 eIF4E 磷酸化升高, 而通过药物 / 基因阻止 eIF4E 磷酸化改善了行为缺陷、突触可塑性改变和树突棘形态缺陷。以上两者反过来验证 FMR1 与 mTOR 信号通路的相关性。

2.4 NF1

NF1 是另一种常染色体显性遗传的神经皮肤综合征, 由 NF1 杂合子突变引起的, 神经症状为视觉空间和运动障碍, 注意缺陷多动障碍及 ASD 等。NF1 中约 13%~40% 的患者合并 ASD^[9], 约 0.2% 的 ASD 患者合并 NF1^[26]。

致病基因 NF1 是 Ras 蛋白的一种负性调节

因子, 编码 Ras-GAP 蛋白。NF1 通过 Ras- 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路激活丝裂原活化蛋白激酶激酶 (mitogen-activated protein kinase kinase, MAP2K) 及细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK), 抑制 TSC1/TSC2 复合物, 活化 mTORC1。Ras-MAPK 信号通路被认为是 NF1 作用的主要机制, 另外, NF1 的另一个主要功能是抑制 PI3K-Akt 通路, 使 TSC1/TSC2 复合物失活, 从而释放对 Rheb 的抑制, 激活 mTOR, 引起 Akt 和 S6K1 激活^[27]。

2015 年 Weiss 等^[28]发现采用 mTOR 抑制剂西罗莫司治疗 NF1 的良性周围神经鞘肿瘤生长较安慰剂治疗组明显减缓, 30% (7/23) 受试者丛状神经纤维瘤增长率下降约 2 倍, 疾病进展时间延长近 4 个月。由此推测西罗莫司可能降低结节性病变的生长速度, 但与依维莫司能减小室管膜下巨细胞星形细胞瘤体积相比, 西罗莫司未表现出缩小丛状神经纤维瘤体积的疗效^[29]。目前尚没有 mTOR 抑制剂对 NF1 行为异常表型的研究。

3 mTOR 信号通路与特发性 ASD

大量的研究表明, mTOR 信号通路在症状性 ASD 发病机制中发挥重要作用。而目前关于 mTOR 信号通路与特发性 ASD 关系的研究较少。mTOR 信号通路失调也可能是特发性 ASD 的共病机制^[30-31]。2014 年 Tang 等^[32]发现特发性 ASD 患者死亡后颞叶 V 层锥体神经元中树突棘密度增加及发育性树突棘修剪减少, 这些树突棘缺陷是由超活化的 mTOR 及受损的自噬导致的。Tsc2+/- ASD 小鼠出生后表现出树突棘修剪缺陷、自噬阻滞和 ASD 样的社会行为, 雷帕霉素可纠正 Tsc2+/- 小鼠树突棘修剪缺陷和 ASD 样行为。

此外, 在特发性 ASD 患者非神经元细胞中也观察到 mTOR 信号通路的上调。Poopal 等^[33]发现特发性 ASD 多元家系的淋巴母细胞中 S6 磷酸化水平升高, PI3K 的亚基 p110δ 表达增多, 蛋白合成速度增快, 用 p110δ 特异性抑制剂可纠正上述变化。2017 年 Onore 等^[6]发现 41 名特发性 ASD 的儿童外周血单核细胞中存在与 mTOR 信号通路有关的分子, 发现 mTOR、ERK、S6K 的活性比对照组高,

糖原合酶激酶 (glycogen synthase kinase, GSK)、TSC2、PTEN 活性较低。Rosina 等^[5]对特发性 ASD 患者外周血中 mTOR 信号通路的组分从蛋白水平进行分析,发现 ASD 患者 mTOR 通路活性增强。与正常对照组相比,磷酸化的 eIF4E (p-eIF4E)、S6K1、ERK 及其下游效应因子磷酸化的 MAPK 作用激酶 (phosphorylated MAPK-interacting kinase, p-MNK1) 在 ASD 患者中表达升高。而且 p-eIF4E、S6K1 和 p-MNK1 在 ASD 临床表型严重组中的表达更高,提示其有望成为 ASD 临床严重程度的分子标志。综上,特发性 ASD 人群中 mTOR 信号通路普遍失调,而限于已知的症状性 ASD。目前尚不清楚特发性 ASD 人群中 mTOR 信号通路异常是否是由于未知的遗传突变、表观遗传变化或环境因素所致,也可能是由于遗传和环境因素的综合作用所致。

4 mTOR 信号通路与环境

越来越多的研究表明,感染、药物、压力、肥胖等围产期不利因素增加后代患 ASD 的风险^[34]。母体免疫激活 (maternal immune activation, MIA) 模型被用于研究产前母体感染对胎儿大脑发育的影响^[35]。孕期感染引起的 MIA 会增加胎儿患 ASD 的风险^[36]。MIA 动物表现出 ASD 样社会交往障碍、刻板重复的行为方式、兴趣狭窄、交流障碍、焦虑;在细胞方面表现为皮质厚度增加、神经元迁移、树突形态缺陷等^[37-38]。目前尚不清楚母体免疫反应的激活如何与潜在的遗传因素相互作用而影响 ASD 表型。mTOR 复合体是免疫信号通路的中枢,影响突触传递及翻译。翻译控制通路的失调,可能影响 ASD 模型中突触蛋白的表达^[39]。

Lombardo 等^[40]发现 ASD 患者相关皮质转录组下调基因与 MIA 小鼠下调基因基本一致,转录组共表达网络在 MIA 模型和 ASD 中高度一致,均包含 PI3K-TSC1/2-mTOR-eIF4E 轴,翻译起始过程的激活均是通过下调 PI3K-TSC1/2-mTOR-eIF4E 轴。他们还发现 MIA 影响小鼠胎脑发育早期的 TSC-mTOR-eIF4E 轴的表达和 4E-BP 的调节,在早期胎脑发育过程中帽依赖性翻译途径中基因表达的改变影响 ASD 的病理生理。Amodeo 等^[41]发现 MIA 小鼠后代表现出社会行为受损的 ASD 样表型;还发

现额叶皮质钾离子通道活性失调和 mTORC2 结合蛋白 Rictor 下调。Rictor 在神经元中高表达,在大脑发育及功能中发挥巨大作用。Siuta 等^[42]消除神经元中 Rictor,发现 mTORC2 介导的 Akt 磷酸化下调,mTOR 过度激活,影响蛋白合成及翻译,小鼠产生精神分裂症及与自闭症有关的行为缺陷表型。

丙戊酸是一种抗癫痫药。产前暴露于丙戊酸会增加 ASD 发病率^[43]。在子宫内暴露于丙戊酸的啮齿动物幼崽被用作 ASD 的动物模型,该模型中观察到 mTOR 信号通路的激活^[44],临床表型为社会交往缺陷、重复刻板行为、焦虑等^[45],雷帕霉素能改善 ASD 样社会交往缺陷^[46]。

5 总结与展望

从遗传因素到环境因素,mTOR 信号通路在 ASD 发病机制中展现出重要作用。提示可通过防范特定环境因素来预防 ASD 的发生,也可通过药物控制信号通路特定基因的表达来治疗 ASD。一项针对难治性癫痫 TSC 患者 III 期随机双盲安慰剂对照临床研究结果显示依维莫司可显著改善患者的癫痫发作频率^[47]。然而,随着基因技术的发展,越来越多的 ASD 风险基因被发现,mTOR 信号的失调是否与其他基因突变引起的 ASD 相关缺陷有关尚不清楚,mTOR 抑制剂能在多大程度上纠正治疗前已经形成的神经元形态也尚不清楚;再者 mTOR 抑制剂停用后易出现症状反复,需长期维持治疗,而 mTOR 通路参与众多生理过程,长期使用可能引起严重不良反应,如何合理调整用法仍待解决。因此,mTOR 在 ASD 发病机制中的作用还需进一步研究,以期 ASD 提供治疗靶点。

[参考文献]

- [1] Sun X, Allison C, Wei L, et al. Autism prevalence in China is comparable to Western prevalence[J]. *Mol Autism*, 2019, 10: 7.
- [2] Chaste P, Leboyer M. Autism risk factors: genes, environment, and gene-environment interactions[J]. *Dialogues Clin Neurosci*, 2012, 14(3): 281-292.
- [3] Saxton RA, Sabatini DM. mTOR signaling in growth, metabolism, and disease[J]. *Cell*, 2017, 168(6): 960-976.
- [4] Yan J, Porch MW, Court-Vazquez B, et al. Activation of autophagy rescues synaptic and cognitive deficits in fragile X mice[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(41): E9707-E9716.

- [5] Rosina E, Battan B, Siracusano M, et al. Disruption of mTOR and MAPK pathways correlates with severity in idiopathic autism[J]. *Transl Psychiatry*, 2019, 9(1): 50.
- [6] Onore C, Yang H, Van de Water J, et al. Dynamic Akt/mTOR signaling in children with autism spectrum disorder[J]. *Front Pediatr*, 2017, 5: 43.
- [7] Huber KM, Klann E, Costa-Mattioli M, et al. Dysregulation of mammalian target of rapamycin signaling in mouse models of autism[J]. *J Neurosci*, 2015, 35(41): 13836-13842.
- [8] Switon K, Kotulska K, Janusz-Kaminska A, et al. Molecular neurobiology of mTOR[J]. *Neuroscience*, 2017, 341: 112-153.
- [9] Garg S, Green J. Studying child development in genetic models of ASD[J]. *Prog Brain Res*, 2018, 241: 159-192.
- [10] Caglayan AO. Genetic causes of syndromic and non-syndromic autism[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2010, 52(2): 130-138.
- [11] Tsai PT, Hull C, Chu Y, et al. Autistic-like behaviour and cerebellar dysfunction in Purkinje cell Tsc1 mutant mice[J]. *Nature*, 2012, 488(7413): 647-651.
- [12] Schneider M, de Vries PJ, Schöning K, et al. mTOR inhibitor reverses autistic-like social deficit behaviours in adult rats with both Tsc2 haploinsufficiency and developmental status epilepticus[J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2017, 267(5): 455-463.
- [13] Kilincaslan A, Kok BE, Tekturk P, et al. Beneficial effects of everolimus on autism and attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in a group of patients with tuberous sclerosis complex[J]. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2017, 27(4): 383-388.
- [14] Lee YR, Chen M, Pandolfi PP. The functions and regulation of the PTEN tumour suppressor: new modes and prospects[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19(9): 547-562.
- [15] Kwon CH, Luikart BW, Powell CM, et al. PTEN regulates neuronal arborization and social interaction in mice[J]. *Neuron*, 2006, 50(3): 377-388.
- [16] Zhou J, Blundell J, Ogawa S, et al. Pharmacological inhibition of mTORC1 suppresses anatomical, cellular, and behavioral abnormalities in neural-specific Pten knock-out mice[J]. *J Neurosci*, 2009, 29(6): 1773-1783.
- [17] Yeung KS, Tso WWY, Ip JJK, et al. Identification of mutations in the PI3K-AKT-mTOR signalling pathway in patients with macrocephaly and developmental delay and/or autism[J]. *Mol Autism*, 2017, 8: 66.
- [18] Darnell JC, Van Driesche SJ, Zhang C, et al. FMRP stalls ribosomal translocation on mRNAs linked to synaptic function and autism[J]. *Cell*, 2011, 146(2): 247-261.
- [19] Kazdoba TM, Leach PT, Silverman JL, et al. Modeling fragile X syndrome in the Fmr1 knockout mouse[J]. *Intractable Rare Dis Res*, 2014, 3(4): 118-133.
- [20] Tian Y, Yang C, Shang S, et al. Loss of FMRP impaired hippocampal long-term plasticity and spatial learning in rats[J]. *Front Mol Neurosci*, 2017, 10: 269.
- [21] McKinney BC, Grossman AW, Elisseeu NM, et al. Dendritic spine abnormalities in the occipital cortex of C57BL/6 Fmr1 knockout mice[J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2005, 136B(1): 98-102.
- [22] Sharma A, Hoeffler CA, Takayasu Y, et al. Dysregulation of mTOR signaling in fragile X syndrome[J]. *J Neurosci*, 2010, 30(2): 694-702.
- [23] Ronesi JA, Collins KA, Hays SA, et al. Disrupted homer scaffolds mediate abnormal mGluR5 function in a mouse model of fragile X syndrome[J]. *Nat Neurosci*, 2012, 15(3): 431-440, S1.
- [24] Bhattacharya A, Kaphzan H, Alvarez-Dieppa AC, et al. Genetic removal of p70 S6 kinase 1 corrects molecular, synaptic, and behavioral phenotypes in fragile X syndrome mice[J]. *Neuron*, 2012, 76(2): 325-337.
- [25] Gkogkas CG, Khoutorsky A, Cao R, et al. Pharmacogenetic inhibition of eIF4E-dependent Mmp9 mRNA translation reverses fragile X syndrome-like phenotypes[J]. *Cell Rep*, 2014, 9(5): 1742-1755.
- [26] Bilder DA, Bakian AV, Stevenson DA, et al. Brief report: the prevalence of neurofibromatosis type 1 among children with autism spectrum disorder identified by the autism and developmental disabilities monitoring network[J]. *J Autism Dev Disord*, 2016, 46(10): 3369-3376.
- [27] Borrie SC, Brems H, Legius E, et al. Cognitive dysfunctions in intellectual disabilities: the contributions of the Ras-MAPK and PI3K-AKT-mTOR pathways[J]. *Annu Rev Genomics Hum Genet*, 2017, 18: 115-142.
- [28] Weiss B, Widemann BC, Wolters P, et al. Sirolimus for progressive neurofibromatosis type 1-associated plexiform neurofibromas: a neurofibromatosis clinical trials consortium phase II study[J]. *Neuro Oncol*, 2015, 17(4): 596-603.
- [29] Franz DN, Agricola K, Mays M, et al. Everolimus for subependymal giant cell astrocytoma: 5-year final analysis[J]. *Ann Neurol*, 2015, 78(6): 929-938.
- [30] Codina-Solà M, Rodríguez-Santiago B, Homs A, et al. Integrated analysis of whole-exome sequencing and transcriptome profiling in males with autism spectrum disorders[J]. *Mol Autism*, 2015, 6: 21.
- [31] Magdalon J, Sánchez-Sánchez SM, Griesi-Oliveira K, et al. Dysfunctional mTORC1 signaling: a convergent mechanism between syndromic and nonsyndromic forms of autism spectrum disorder[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(3): pii: E659.
- [32] Tang G, Gudsnek K, Kuo SH, et al. Loss of mTOR-dependent macroautophagy causes autistic-like synaptic pruning deficits[J]. *Neuron*, 2014, 83(5): 1131-1143.
- [33] Poopal AC, Schroeder LM, Horn PS, et al. Increased expression of the PI3K catalytic subunit p110δ underlies elevated S6 phosphorylation and protein synthesis in an individual with autism from a multiplex family[J]. *Mol Autism*, 2016, 7: 3.
- [34] Jiang HY, Xu LL, Shao L, et al. Maternal infection during pregnancy and risk of autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis[J]. *Brain Behav Immun*, 2016, 58: 165-172.
- [35] Solek CM, Farooqi N, Verly M, et al. Maternal immune activation in neurodevelopmental disorders[J]. *Dev Dyn*, 2018, 247(4): 588-619.
- [36] Bilbo SD, Block CL, Bolton JL, et al. Beyond infection—maternal immune activation by environmental factors, microglial development, and relevance for autism spectrum disorders[J]. *Exp Neurol*, 2018, 299(Pt A): 241-251.

- [37] Smith SE, Elliott RM, Anderson MP. Maternal immune activation increases neonatal mouse cortex thickness and cell density[J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2012, 7(3): 529-532.
- [38] Fernández de Cossío L, Guzmán A, van der Veldt S, et al. Prenatal infection leads to ASD-like behavior and altered synaptic pruning in the mouse offspring[J]. *Brain Behav Immun*, 2017, 63: 88-98.
- [39] Estes ML, McAllister AK. Maternal immune activation: implications for neuropsychiatric disorders[J]. *Science*, 2016, 353(6301): 772-777.
- [40] Lombardo MV, Moon HM, Su J, et al. Maternal immune activation dysregulation of the fetal brain transcriptome and relevance to the pathophysiology of autism spectrum disorder[J]. *Mol Psychiatry*, 2018, 23(4): 1001-1013.
- [41] Amodeo DA, Lai CY, Hassan O, et al. Maternal immune activation impairs cognitive flexibility and alters transcription in frontal cortex[J]. *Neurobiol Dis*, 2019, 125: 211-218.
- [42] Siuta MA, Robertson SD, Kocalis H, et al. Dysregulation of the norepinephrine transporter sustains cortical hypodopaminergia and schizophrenia-like behaviors in neuronal reeler null mice[J]. *PLoS Biol*, 2010, 8(6): e1000393.
- [43] Smith V, Brown N. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism[J]. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*, 2014, 99(5): 198.
- [44] Qin L, Dai X, Yin Y. Valproic acid exposure sequentially activates Wnt and mTOR pathways in rats[J]. *Mol Cell Neurosci*, 2016, 75: 27-35.
- [45] Tartaglione AM, Schiavi S, Calamandrei G, et al. Prenatal valproate in rodents as a tool to understand the neural underpinnings of social dysfunctions in autism spectrum disorder[J]. *Neuropharmacology*, 2019. pii: S0028-3908(18)30913-4. doi: 10.1016/j.neuropharm.2018.12.024. [Epub ahead of print]
- [46] Kotajima-Murakami H, Kobayashi T, Kashii H, et al. Effects of rapamycin on social interaction deficits and gene expression in mice exposed to valproic acid in utero[J]. *Mol Brain*, 2019, 12(1): 3.
- [47] French JA, Lawson JA, Yapici Z, et al. Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Lancet*, 2016, 388(10056): 2153-2163.

(本文编辑: 王颖)