

孤独症谱系障碍的发育神经生物学研究进展*

方玲玲¹ 高 慧² 吴 德² 桂金贵¹ 李恩耀³ 唐久来^{2,4}

孤独症谱系障碍(autism spectrum disorders, ASD)是一类以社会交流障碍为主,伴有重复刻板行为及兴趣狭窄等为特征的神经发育障碍性疾病。发病机制是疾病产生的内在规律,对指导科学研究和临床治疗具有重要意义。ASD的发病机制尚不明确,目前相关假说包括遗传学、神经生物学、分子生物学、免疫学、基于影像检查的脑结构学损伤等。

美国疾病防治中心报道近年来8岁儿童的ASD患病率从2000年—2002年的1/150,到2010年—2012年的1/68,再到2014年最新报道的1/59呈现逐年上涨趋势^[1]。进一步探索本病的病因和发病机制对其诊断及治疗是非常有必要的。ASD是一种神经发育障碍性疾病,而发育神经生物学(developmental neurobiology, DN)主要是描述大脑从发育到衰老的整个过程,大脑发育从孕3周开始会经历漫长的成熟过程,一直延续至青春期后期。这一成熟过程包括神经元及神经胶质细胞的发生、迁移、分化(分子和结构)、轴突及树突的发育、突触发生、清除及修剪,细胞的凋亡及神经网络形成等^[2]。因此,从DN角度对ASD进行研究是具有重要意义的。目前国内外从发育神经生物角度对ASD进行研究的报道很多,但缺乏进一步系统的整理报道。本文重点总结国内外关于从DN角度研究ASD发病机制的研究报道,旨在为科学研究提供新思路,也为临床诊治提供参考依据。

1 ASD与神经元细胞的发育

胎儿时期大脑的发育主要是神经元细胞的发生、迁移和分化,并经历一系列复杂的联系、分布和折叠等形成信息网络^[3]。大脑皮层包含兴奋性神经元细胞和抑制性GABA能神经元细胞,兴奋性神经元约占80%^[2,4]。这些神经元细胞是由胚胎时期神经干细胞到神经元前体细胞再到神经元细胞分化而来。维持神经元前体细胞增殖和分化之间的平衡和细胞因子的平衡调节对于在合适的时机产生正常数量的神经元至关重要,进而确保中枢神经系统的结构和功能的稳定^[5-7]。

研究发现ASD神经元细胞骨架基质信号通路的调节、

发生、发育轨迹、迁移及分化等存在异常,早期大脑发育的每个环节都有可能是导致ASD的关键^[8-9]。首先,神经元细胞的过度发生或神经纤维增加而兴奋性增加可能会导致大脑出现异常模式^[10-11]。相关研究指示ASD患儿的大脑存在过度增长,与神经元的过多增殖可能存在内在联系。Courchesne等^[12]通过对比研究ASD死亡后的脑组织,发现研究病例中大多数的额叶神经元细胞过多和皮质过度生长,神经元细胞过多、皮质过度生长,兴奋性增加,可能会表现情绪异常、情感感受和表达异常。其次,神经元细胞以各种类型的细胞运动进行迁移,是控制大脑发育的基本过程,迁移发生异常可能会出现大脑皮层发育畸形,这是导致发育迟缓、智力残疾和癫痫病的公认原因之一^[13-14]。Xu等^[15]证明Chd8基因的缺乏与神经元的增殖、迁移延迟和ASD行为之间存在因果关系。迁移发生过度、受损或终止等异常或部分轻度迁移异常,都有可能引起ASD,这一过程极其复杂,因目前临床上的常规检查设备无法识别或因是非特异性的指标,而无法用于诊断,因此仍需要进一步深入研究^[16-18]。还有,大量研究报道死亡后的ASD患者大脑有异常的神经分化,如Mariani^[19]等研究发现ASD患儿的γ-氨基丁酸(GABA)能神经元过度分化,而谷氨酸神经元类型没有变化,致谷氨酸/GABA能神经元比例失衡。谷氨酸能神经元是兴奋性神经元细胞,GABA能神经元是抑制性神经元细胞,抑制性神经元的增多,抑制性功能增强,由此可见ASD与抑制性神经元功能之间可能存在关联。综上,ASD发生可能与神经元细胞的异常发生、迁移和分化密切相关。

2 ASD与神经元突起的发育

神经元细胞主要包括细胞体和突起两部分,其中突起分为树突和轴突。神经细胞之间通过树突和轴突的形成完成信息的传递和再现,而树突和轴突的发育需要经历发生、清除和修剪^[2]。在这一过程中神经元细胞突起的发生异常,可能表现出白质异常、脑室周围软化症等发育异常。同样,这些突起会因清除、修剪不足造成连接过度等病理性改变,导

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2020.05.022

*基金项目:国家科技支持计划基金(2014BAI03B00)

1 安徽中医药大学第一附属医院,安徽省合肥市,230031; 2 安徽医科大学第一附属医院; 3 郑州大学第五附属医院; 4 通讯作者
第一作者简介:方玲玲,女,住院医师; 收稿日期:2019-10-14

致神经发育障碍性疾病。

大量病例研究发现 ASD 患者的大脑会出现这些病理性改变^[20]。如 Tang 等^[21]报道从儿童期到青春期,对照组的树突棘下降约 45%,而 ASD 组仅下降约 16%,说明 ASD 患者神经元树突棘修剪不足。遗憾的是,这是一项非特异性指标,在其他神经发育疾病中也可以出现,如智力障碍,ICD-11 和 DSM-5 中关于 ASD 的分型也列出了伴发智力发育障碍的类型。神经元突起的形成与细胞骨架动力学密切相关,细胞骨架动力学调节异常可能会出现神经元突起形成的异常。ASD 患儿存在细胞骨架动力学调节异常,并导致神经元突起的异常^[22]。Hashimoto 等^[23]分析 ASD 的神经突起的生长情况,发现其发育受到了损伤。也有研究发现 ASD 患者神经元细胞突起形成的数量不足。Martínez^[24]有关人类和动物 ASD 模型的研究,所获得的数据发现,神经元细胞突起的数量普遍减少,其形态也发生了改变,这些改变可能会进一步影响 ASD 患儿的认知水平、言语和非言语以及情感的学习发育。进一步研究还发现 mTOR 失调导致结节性硬化复合缺陷性 ASD 小鼠模型的神经元树突棘修剪缺失,这也证实了神经元树突棘的修剪缺失可能阻碍了新生树突棘的发育而与 ASD 相关。因此,神经元突起的发生、清除及修剪等异常都可能在 ASD 形成的过程中产生重要影响。

3 ASD 与神经突触可塑性

神经元细胞之间进行信息传递,完成电生理活动,主要依靠突触结构。在生理范围内,突触的发育具有可调节性,这一生理特性需要突触发生和修剪,研究发现有系统的连接修剪多达 50%^[3,25]。突触功能和结构的异常及突触可塑性异常是认知发育障碍的病理生理基础,也可能是 ASD 的一个重要标志。如脆性 X 染色体综合征是一个单基因综合征,有 ASD 的临床表现,典型的生物标志就是突触异常^[26-27]。

通过大脑成像和大脑解剖分析表明,突触的过度修剪或者修剪不足,会出现神经发育障碍性疾病,如 ASD、癫痫、精神分裂等^[28]。国内也有研究者发现调节兴奋性突触和抑制性突触的蛋白表达可以改善 ASD 行为^[29]。Bourgeron^[30]的一项研究发现,有 ASD 风险基因的突变会导致突触异常发生(或修剪)并影响突触的可塑性,进而可能导致神经网络之间的异常。突触的兴奋性传递和抑制性传递之间的平衡改变,使信号传递发生异常而导致 ASD^[31]。相关研究证实丙戊酸钠(VPA)诱导的 ASD 模型中小脑皮质的兴奋性和抑制性传递都会存在异常^[32]。Tabuchi 等^[33]研究发现 ASD 相关基因 Neuroligin-3 R451C 的突变会增加抑制性突触传递而不影响兴奋性突触传递,会导致社会行为损害等。因此抑制性突触传递可能与 ASD 有正相关性,故突触传递作为 ASD 的临床评估指标有进一步探索的价值。此外,突触的可塑性是神经

元细胞重要的生理特性之一,在正常范围内对大脑的发育和学习记忆有重要积极意义。而利用突触可塑性,影响突触蛋白表达可能会是早期干预 ASD 患儿的重点^[34],如 Orefice 等^[35]研究发现 ASD 模型使用 γ -氨基丁酸 A 型受体(GABAAR)激动剂可以使 ASD 的触觉敏感得到改善。

4 ASD 与神经细胞的凋亡

细胞凋亡是细胞死亡的方式之一,这种程序性细胞死亡方式对机体结构和功能的发育是必要的,如清除异位迁移的神经元细胞、优化大脑神经网络的建立^[36]。细胞凋亡的能力强化有助于神经元细胞的分化的多样性。当神经元细胞进入功能回路并成熟时,细胞凋亡的能力就会被极大的限制,从而让成熟的神经系统在整个生命中保持健康和正常功能状态,有证据显示约有 50% 以上的神经元会自然凋亡^[3,37]。出生后早期发育过程中会出现第二次细胞凋亡高峰,这决定了皮层神经元的最终数量,神经细胞凋亡可以有选择地消除不再需要的神经元,以确保有效联系的建立^[38-39]。

目前国内外关于细胞凋亡与 ASD 联系的报道不多。Kathuria 等^[40]的一项研究发现与 ASD 相关的表型出现在神经元有丝分裂后不久,且在突触发生之前,那么可以猜想在这个阶段之前的相关诱因影响因素很大,细胞凋亡在这一阶段中发挥重要作用。Dong 等^[41]通过研究内质网的激活情况,进一步发现了细胞应激和细胞凋亡可能与 ASD 有关。神经元细胞凋亡不足或过度,可能会影响神经元细胞分化的多样性或使神经元细胞数量发生改变,进而影响大脑神经系统的结构和功能,从而导致 ASD 的表型。细胞凋亡受到影响,而细胞的优化和正常功能的发挥可能也会受到影响进而出现 ASD 的相关症状。细胞凋亡主要受到凋亡基因的调控,因此进一步研究 ASD 患儿的凋亡基因可能会有相关发现。同时,细胞凋亡过程还需要线粒体、内质网等细胞器的配合,它们在神经系统发育、成熟及功能等活动中发挥重要作用,与 ASD 的关系有待于进一步深入研究^[42]。

5 ASD 与神经胶质细胞和髓鞘形成

出生后,大脑的发育主要是神经胶质细胞的增殖和迁移,神经胶质细胞主要参与神经元活动和突触的可塑性,对突触的成熟和稳定具有重要作用^[43]。神经胶质病理改变表现为多种形式,如退化、功能丧失、神经胶质衰弱等。其中神经胶质细胞经历特定的结构和功能重塑,会产生神经保护或神经毒性等表现^[44]。研究显示,ASD 的神经胶质细胞功能有缺陷,其中小胶质细胞和星状胶质细胞的种类、数量和密度与 ASD 的形成关系紧密,特别是它们表达的神经营调蛋白水平与社交障碍程度呈现正相关性^[45]。Edmonson 等^[46]通过尸检 ASD 患者对照研究发现前额叶皮层中星形胶质细胞和

小胶质细胞特异性标记物的表达明显更高,小脑中星形胶质细胞标记物升高。Kim等^[47]发现早期发育的小胶质细胞的自噬丧失会损害突触修剪并导致树突棘密度增加,以及异常的社会互动和重复性行为等ASD的行为表现。因此神经胶质细胞既可能是ASD的临床评估指标也可能是治疗的切入点。

髓鞘是包围着神经纤维轴索的管状外膜。中枢神经系统的髓鞘主要由少突胶质细胞等组成,对于建立成熟的大脑神经网络有支持作用。特别是大脑白质的髓鞘形成,是大脑连接、信息传递和功能发育的基础。髓鞘形成发生异常可能会导致ASD、学习记忆障碍、脑性瘫痪等^[48]。大量研究提示ASD患儿存在髓鞘形成不足和少突神经胶质功能障碍^[49]。同样,髓鞘形成的时机也至关重要,因为髓鞘可以稳定神经网络中的轴突结构和连接方式,而研究显示髓鞘形成早熟可能与ASD的形成有关^[50]。Lee等^[51]研究发现细胞内ASD患者高度相关的错位PTEN基因(gene of phosphate and tension homology deleted on chromosome ten, PTEN)的结构性突变会导致髓鞘形成早熟并呈现异常形态。进一步证实神经胶质细胞和髓鞘形成不足、早熟及异常形态与ASD的形成高度相关。

6 ASD与发育神经生物学相关的临床评估

临床评估指标是临床诊断疾病、判断疾病预后和监测治疗效果的重要依据,也是临床观察的指标,特别是特异性和敏感度都比较高的临床指标价值相对更高。如巨细胞病毒感染新生儿可以通过病毒抗体和DNA检测来确诊和指导临床判断预后;对癫痫患者进行脑电图监测也可以指导临床诊断、用药和判断预后;还有基因检测对遗传性疾病的诊断有特殊价值等。目前国内外主要从遗传学、代谢组学、病理学、神经电生理学及神经影像学等方面对ASD发育神经生物学有关的临床指标进行大量研究。

6.1 遗传学

遗传学研究发现ASD的风险基因多达数百种,包括基因突变和拷贝数变异等,还有一些单基因综合征,如脆性X染色体综合征、Rett综合征等,虽然这些基因没有一种致病的病例超过1%,但这些基因与神经发育障碍关系紧密,为遗传与表型研究建立了一定基础^[52]。同时,通过这些风险基因预测ASD,对进行ASD超早期干预的研究意义重大。

6.2 代谢组学

大脑发育过程中代谢组学有重要参与,分析代谢组可以从分子水平分析ASD发育神经生物学的机制。ASD相关研究发现免疫、炎症、氧化应激、环境毒物和线粒体异常时有非特异性生化指标的代谢障碍^[53],如Ilia等^[54]对照研究发现ASD儿童前额叶皮层灰质的代谢组成存在明显差异,例如谷胱甘肽途径显示谷胱甘肽、L-半胱氨酰甘氨酸和L-γ-谷氨酰-

L-半胱氨酸等五种代谢产物强度降低的差异。还有研究发现ASD儿童中有较高水平的MAP-2、NFP、MBP、MAG、α-突触核蛋白S100B和GFAP(3.2至4.8倍)等自身抗体,与其他脑部疾病中发现的特征相比,神经蛋白的外周自身抗体是ASD儿童所独有的特征^[55]。特异性的代谢组学变化,可能可以指导临床评估并为生物学干预提供依据。

6.3 病理学

Stoner等^[56]对比研究ASD和正常儿童的大脑样本高选择性分子标记物,从前额叶和颞叶皮层获得的大多数分析样品中检测到了异常的层状细胞结构,还发现91%的ASD大脑样本和9%的正常儿童大脑样本中有病理斑块。进行局部三维重建,发现这些病理斑块与皮质层紧密相邻,这可能属于一组发育神经生物学的病理改变。

6.4 神经电生理学

神经电生理方面,有人提出脑电图可以显示ASD患者听觉和视觉刺激诱发时间有电位异常,并提示有神经连接和社交回路功能障碍,同时脑电图还可以反映ASD的严重程度、暴力或攻击行为、自残行为、智力发育等^[57]。随着医学科技的发展,可能通过神经电生理的变化来监测各种临床治疗的效果。

6.5 神经影像学

神经影像学是儿童神经康复科常用的诊断设备之一,特别是能客观的量化大脑的结构和功能,通过神经影像学直观地观察大脑皮层和白质的变化,发现ASD患儿大脑的左额下回后部,左前运动皮层和右颞上皮的厚度和小脑半球的体积呈正相关性^[58-59]。总而言之,对临床评估ASD发育神经生物学的各项指标仍有待于进一步的探索研究,这对进一步探索ASD早期或超早期的识别及早期干预是有重要临床意义的。

7 展望

大脑的发育有三个关键时期,即胚胎期、胎儿期和分娩后,它们的发育都涉及神经元细胞的发育、成熟和功能发挥的参与。胚胎期主要是神经干细胞、神经元前体细胞的分化;胎儿期神经元细胞发生、迁移和分化;分娩后以神经胶质细胞增殖和迁移为主^[3]。发育神经生物学是站在大脑发育的角度,对ASD的发病机制进行探讨,通过对发育神经生物学的学习和临床总结,可以发现每一个发育神经生物环节发生异常,都有发生神经发育障碍性疾病的高风险。因此在科学研究中可以进一步从发育神经生物学角度出发,抓住某一环节的主要病变,并研究其上一级的病理改变基础和下一级的病理改变表型,进行系统学习、总结,对ASD的发病机制研究有重要意义。此外,建立ASD发育神经生物学的相关临床指标与ASD病情分度的分级系统,如依据美国精神疾病

诊断与统计手册(第5版)对ASD病情的分度,对其进行相应的发育神经生物学研究,总结神经发育病理基础规律,建立相应的分级系统,进而对临床诊断和治疗ASD具有重要意义。

在未来,ASD的早期预防和干预是神经康复的主要方向,目前对ASD发病的病因病机和对建立神经发育的病理基础与临床表型之间联系的研究难度仍然较大,因此未来面临的挑战和机遇是十分巨大的。

参考文献

- [1] Baio J, Wiggins L, Christensen DL, et al. Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years—autism and developmental disabilities monitoring network, 11 Sites, United States, 2014[J]. *MMWR Surveill Summ*, 2018, 67(6):1—23.
- [2] Kast RJ, Levitt P. Precision in the development of neocortical architecture: from progenitors to cortical networks[J]. *Prog Neurobiol*, 2019, 175:77—95.
- [3] Stiles J, Jernigan TL. The basics of brain development[J]. *Neuropsychol Rev*, 2010, 20(4):327—348.
- [4] Favuzzi E, Deogracias R, Marques-Smith A, et al. Distinct molecular programs regulate synapse specificity in cortical inhibitory circuits[J]. *Science*, 2019, 363(6425):413—417.
- [5] Gaitanou M, Segklia K, Matsas R. Cend1, a story with many tales: from regulation of cell cycle progression/exit of neural stem cells to brain structure and function[J]. *Stem Cells Int*, 2019, 2019: 2054783.
- [6] Brookes E, Riccio A. Location, location, location: nuclear structure regulates gene expression in neurons[J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2019, 59:16—25.
- [7] Santo SD, Seiler S, Andres R, et al. Endothelial progenitor cells conditioned medium supports number of GABAergic neurons and exerts neuroprotection in cultured striatal neuronal progenitor cells[J]. *Cell Transplant*, 2019, 28(4): 367—378.
- [8] DeRosa BA, El Hokayem J, Artimovich E, et al. Convergent pathways in idiopathic autism revealed by time course transcriptomic analysis of patient-derived neurons[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):8423.
- [9] Usui N, Araujo DJ, Kulkarni A, et al. Foxp1 regulation of neonatal vocalizations via cortical development[J]. *Genes Dev*, 2017, 31(20):2039—2055.
- [10] Pirone A, Alexander JM, Koenig JB, et al. Social stimulus causes aberrant activation of the medial prefrontal cortex in a mouse model with autism-like behaviors[J]. *Front Synaptic Neurosci*, 2018, 10:35.
- [11] Varghese M, Keshav N, Jacot-Descombes S, et al. Autism spectrum disorder: neuropathology and animal models[J]. *Acta Neuropathol*, 2017, 134(4):537—566.
- [12] Courchesne E, Mouton PR, Calhoun ME, et al. Neuron number and size in prefrontal cortex of children with autism[J]. *JAMA*, 2011, 306(18):2001—2010.
- [13] Buchsbaum IY, Cappello S. Neuronal migration in the CNS during development and disease: insights from in vivo and in vitro models[J]. *Development*, 2019, 146(1):1—17.
- [14] Hori K, Hoshino M. Neuronal migration and AUTS2 syndrome[J]. *Brain Sci*, 2017, 7(5):54.
- [15] Xu Q, Liu YY, Wang X, et al. Autism-associated CHD8 deficiency impairs axon development and migration of cortical neurons[J]. *Mol Autism*, 2018, 9:65.
- [16] Reiner O, Karzbrun E, Kshirsagar A, et al. Regulation of neuronal migration, an emerging topic in autism spectrum disorders[J]. *J Neurochem*, 2016, 136(3):440—456.
- [17] Li X, Han X, Tu X, et al. An autism-related, nonsense foxp1 mutant induces autophagy and delays radial migration of the cortical neurons[J]. *Cereb Cortex*, 2019, 29(7): 3193—3208.
- [18] Pan YH, Wu N, Yuan XB. Toward a better understanding of neuronal migration deficits in autism spectrum disorders[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2019, 7:205.
- [19] Mariani J, Coppola G, Zhang P, et al. FOXP1-dependent dysregulation of GABA/glutamate neuron differentiation in autism spectrum disorders[J]. *Cell*, 2015, 162(2):375—390.
- [20] Nagy J, Kobolák J, Berzsényi S, et al. Altered neurite morphology and cholinergic function of induced pluripotent stem cell-derived neurons from a patient with kleeft syndrome and autism[J]. *Transl Psychiatry*, 2017, 7(7):e1179.
- [21] 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.
- [22] Griesi-Oliveira K, Suzuki AM, Alves AY, et al. Actin cytoskeleton dynamics in stem cells from autistic individuals[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):11138.
- [23] Hashimoto R, Nakazawa T, Tsurusaki Y, et al. Whole-exome sequencing and neurite outgrowth analysis in autism spectrum disorder[J]. *J Hum Genet*, 2016, 61(3):199—206.
- [24] Martínez-Cerdeño V. Dendrite and spine modifications in autism and related neurodevelopmental disorders in patients and animal models[J]. *Dev Neurobiol*, 2017, 77(4):393—404.
- [25] Goel P, Khan M, Howard S, et al. A screen for synaptic growth mutants reveals mechanisms that stabilize synaptic strength[J]. *J Neurosci*, 2019, 39(21):4051—4065.
- [26] Edfawy M, Guedes JR, Pereira MI, et al. Abnormal mGluR-mediated synaptic plasticity and autism-like behaviours in Gprasp2 mutant mice[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1):1431.
- [27] Bagni C, Zukin RS. A synaptic perspective of fragile X syndrome and autism spectrum disorders[J]. *Neuron*, 2019, 101(6):1070—1088.
- [28] Neniskyte U, Gross CT. Errant gardeners: glial-cell-depen-

- dent synaptic pruning and neurodevelopmental disorders[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2017, 18(11):658—670.
- [29] 罗瑜平, 周波, 刘芬, 等. 增强自噬激活p38/MEF2C通路调节突触相关蛋白的表达改善孤独症大鼠的症状[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2019, 35(3):236—242.
- [30] Bourgeron T. From the genetic architecture to synaptic plasticity in autism spectrum disorder[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2015, 16(9):551—563.
- [31] Howell BW, Smith KM. Synaptic structural protein dysfunction leads to altered excitation inhibition ratios in models of autism spectrum disorder[J]. *Pharmacol Res*, 2019, 139:207—214.
- [32] Wang R, Tan J, Guo J, et al. Aberrant development and synaptic transmission of cerebellar cortex in a VPA induced mouse autism model[J]. *Front Cell Neurosci*, 2018, 12:500.
- [33] Tabuchi K, Blundell J, Etherton MR, et al. A neuroligin-3 mutation implicated in autism increases inhibitory synaptic transmission in mice[J]. *Science*, 2007, 318(5847):71—76.
- [34] Lovinger DM. An indirect route to repetitive actions[J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(5):1618—1621.
- [35] Orefice LL, Mosko JR, Morency DT, et al. Targeting peripheral somatosensory neurons to improve tactile-related phenotypes in ASD models[J]. *Cell*, 2019, 178(4):867—886.
- [36] Fricker M, Tolkovsky AM, Borutaite V, et al. Neuronal cell death[J]. *Physiol Rev*, 2018, 98(2):813—880.
- [37] Hollville E, Romero SE, Deshmukh M. Apoptotic cell death regulation in neurons[J]. *FEBS J*, 2019, 286(17):3276—3298.
- [38] Geden MJ, Romero SE, Deshmukh M. Apoptosis versus axon pruning: molecular intersection of two distinct pathways for axon degeneration[J]. *Neurosci Res*, 2019, 139:3—8.
- [39] Wong FK, Marín O. Developmental cell death in the cerebral cortex[J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2019, 35:523—542.
- [40] Kathuria A, Nowosiad P, Jagasia R, et al. Stem cell-derived neurons from autistic individuals with SHANK3 mutation show morphogenetic abnormalities during early development[J]. *Mol Psychiatry*, 2018, 23(3):735—746.
- [41] Dong D, Zielke HR, Yeh D, et al. Cellular stress and apoptosis contribute to the pathogenesis of autism spectrum disorder[J]. *Autism Res*, 2018, 11(7):1076—1090.
- [42] Anitha A, Nakamura K, Thanseem I, et al. Brain region-specific altered expression and association of mitochondria-related genes in autism[J]. *Mol Autism*, 2012, 3:12.
- [43] Van Horn MR, Ruthazer ES. Glial regulation of synapse maturation and stabilization in the developing nervous system[J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2019, 54:113—119.
- [44] Verkhatsky A, Ho MS, Zorec R, et al. The concept of neuroglia[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1175:1—13.
- [45] Ikawa D, Makinodan M, Iwata K, et al. Microglia-derived neuregulin expression in psychiatric disorders[J]. *Brain Behav Immun*, 2017, 61:375—385.
- [46] Edmonson C, Ziats MN, Rennert OM. Altered glial marker expression in autistic post-mortem prefrontal cortex and cerebellum[J]. *Mol Autism*, 2014, 5(1):3.
- [47] Kim HJ, Cho MH, Shim WH, et al. Deficient autophagy in microglia impairs synaptic pruning and causes social behavioral defects[J]. *Mol Psychiatry*, 2017, 22(11):1576—1584.
- [48] Dai X, Müller HG, Wang JL, et al. Age-dynamic networks and functional correlation for early white matter myelination[J]. *Brain Struct Funct*, 2019, 224(2):535—551.
- [49] Shen HY, Huang N, Reemmer J, et al. Adenosine actions on oligodendroglia and myelination in autism spectrum disorder[J]. *Front Cell Neurosci*, 2018, 12:482.
- [50] Khanbabaei M, Hughes E, Ellegood J, et al. Precocious myelination in a mouse model of autism[J]. *Transl Psychiatry*, 2019, 9(1):251.
- [51] Lee H, Thacker S, Sarn N. Constitutional mislocalization of Pten drives precocious maturation in oligodendrocytes and aberrant myelination in model of autism spectrum disorder[J]. *Transl Psychiatry*, 2019, 9:13.
- [52] State MW, Šestan N. Neuroscience. The emerging biology of autism spectrum disorders[J]. *Science*, 2012, 337(6100):1301—1303.
- [53] Kleijer KT, Schmeisser MJ, Krueger DD, et al. Neurobiology of autism gene products: towards pathogenesis and drug targets[J]. *Psychopharmacology*, 2014, 231:1037—1062.
- [54] Kurochkin I, Khrameeva E, Tkachev A, et al. Metabolome signature of autism in the human prefrontal cortex[J]. *Commun Biol*, 2019, 2:234.
- [55] Abou-Donia MB, Suliman HB, Siniscalco D, et al. De novo blood biomarkers in autism: autoantibodies against neuronal and glial proteins[J]. *Behav Sci (Basel)*, 2019, 9(5):47.
- [56] Rich Stoner, Maggie L. Chow, Maureen P. Boyle, et al. Patches of disorganization in the neocortex of children with autism[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(13):1209—1219.
- [57] Nicotera AG, Hagerman RJ, Catania MV, et al. EEG abnormalities as a neurophysiological biomarker of severity in autism spectrum disorder: a pilot cohort study[J]. *J Autism Dev Disord*, 2019, 49(6):2337—2347.
- [58] Foti F, Piras F, Vicari S, et al. Observational learning in low-functioning children with autism spectrum disorders: a behavioral and neuroimaging study[J]. *Front Psychol*, 2019, 9:2737.
- [59] Hong SJ, Hyung B, Paquola C, et al. The superficial white matter in autism and its role in connectivity anomalies and symptom severity[J]. *Cereb Cortex*, 2019, 29(10):4415—4425.