

## · 综述 ·

# 妊娠期母体感染与其后代罹患孤独症关联及其机制的研究进展

田黎越<sup>1</sup>, 范萌<sup>1</sup>, 陈文雄<sup>2</sup>, 韦建瑞<sup>3</sup>, 尹训涛<sup>1</sup> (1. 广州医科大学附属妇女儿童医疗中心放射科, 广东 广州 510020; 2. 广州医科大学附属妇女儿童医疗中心神经内科, 广东 广州 510020; 3. 广州市儿童神经发育重点实验室, 广东 广州 510020)

**【摘要】**孤独症 (autism spectrum disorder, ASD) 在全球患病率高达1%, 是一种严重的神经发育障碍性谱系疾病, 患者主要表现为社交障碍、语言障碍、刻板行为, 这些行为在患者3岁前可以出现, 并且会伴随一生。目前, 孤独症的发病机制尚无定论, 与遗传、母体妊娠环境及围生期免疫状态相关。1970年Stella Chess提出母体感染风疹病毒与幼儿孤独症的患病相关, 近年来, 不断有研究证明母体妊娠期感染和幼儿患病有关联。母体妊娠期间可以通过多种方式影响胎儿神经发育, 主要包括活动性感染及母体的免疫反应对胎儿产生的影响。本文综述了已报道的部分妊娠期间母体感染与其后代自闭症患病相关因素, 包括细菌、病毒、弓形虫感染等对患儿患病的影响, 并进一步阐述不同感染性疾病与患儿患病相关的机制。

**【关键词】**孤独症; 妊娠期感染; 发病机制

DOI: 10.19871/j.cnki.xfcrbzz.2024.02.014

【中图分类号】R749; R714

## Research progress on the association between maternal infection in pregnancy and autism in offspring and its mechanism

Tian Liyue<sup>1</sup>, Fan Meng<sup>1</sup>, Chen Wenxiong<sup>2</sup>, Wei Jianrui<sup>3</sup>, Yin Xuntao<sup>1</sup> (1. Department of Radiology, Women and Children's Medical Center affiliated to Guangzhou Medical University, Guangdong Guangzhou 510020, China; 2. Department of Neurology, Women and Children's Medical Center affiliated to Guangzhou Medical University, Guangzhou 510020, China; 3. Guangzhou Key Lab of Child Neurodevelopment, Guangdong Guangzhou 510020, China)

**【Abstract】** Autism spectrum disorder (ASD) affects 1% of the world's population. It is a severe spectrum of neurodevelopmental disorders characterized by social difficulties, language difficulties, and stereotypical behaviors. These characteristics can appear before the age of three and last a lifetime. At present, the pathogenesis of autism has not been determined. Previous studies have shown that its pathogenesis is related to genetics, maternal pregnancy environment and perinatal immune status. In 1970 Stella proposed that maternal rubella virus infection was associated with autism in offspring. In recent years, there have been repeated studies proving that maternal infection during pregnancy is associated with autism in offspring. Fetal neurodevelopment can be affected in a variety of ways during pregnancy, including active infections and maternal immune response to infections. This article reviews some of the reported infectious factors associated with the etiology of autism, especially maternal infections during pregnancy, including bacterial, viral and toxoplasmosis, and further elaborates the mechanisms associated with different infectious diseases in autistic children.

**【Key words】** Autism spectrum disorder; Infection during pregnancy; Pathogenesis

孤独症 (autism spectrum disorder, ASD) 是一种神经发育障碍性疾病, ASD在全球范围内患病率高达1%, 累及人口达5200万<sup>[1]</sup>, 在中国位于儿童精神疾病经济负担首位<sup>[2]</sup>。ASD的发病与遗传因素<sup>[3]</sup>和围生期免疫状态密切相关<sup>[4]</sup>。自1970年Chess提出母体感染风疹病毒与幼儿ASD的患病相关<sup>[5]</sup>, 并在后续研

基金项目: 科技创新2030-“脑科学与类脑科学研究”重大项目 (2021ZD0200522)

通信作者: 尹训涛, Email: xuntaoyin@gmail.com

引用格式: 田黎越, 范萌, 陈文雄, 等. 妊娠期母体感染与其后代罹患孤独症关联及其机制的研究进展[J/CD]. 新发传染病电子杂志, 2024, 9(2): 68-72. Tian Liyue, Fan Meng, Chen Wenxiong, et al. Research progress on the association between maternal infection in pregnancy and autism in offspring and its mechanism[J/CD]. Electronic Journal of Emerging Infectious Diseases, 2024, 9(2): 68-72.

究中证明很多其他感染也与ASD的患病相关,此后越来越多的证据表明母体感染导致免疫系统激活产生的一系列反应对后代患ASD有重大的影响。

母体妊娠期间的细菌、疱疹病毒、弓形虫感染被证明和幼儿ASD患病相关,这是由于母体免疫激活状态下引发各种细胞活化,产生的一系列反应会影响胎儿神经发育<sup>[6-8]</sup>。有研究证明脑-肠轴能通过对肠道神经系统、神经递质、激素和免疫反应的一系列复杂调节而使得机体出现ASD的种种症状,而幼儿脑-肠轴系统和母体妊娠期间的感染、免疫激活也有着密切的关联<sup>[9-10]</sup>。母体妊娠期感染因素对于后代患ASD的影响及其机制值得探讨。

### 1 孤独症的临床诊断标准

1968年Kanner<sup>[11]</sup>首次提出,ASD是一种神经发育障碍,其特征是重复、刻板的行为和社交能力受损。ASD是以语言及非语言交流障碍和行为异常为特征的神经发育障碍,其损伤的3个核心行为领域为社交互动、言语和非言语交流、受限制的兴趣/重复行为<sup>[12]</sup>,患儿在疾病严重程度上有所不同,有时还伴有额外的障碍,如智力和/或语言障碍<sup>[3]</sup>。

根据美国精神医学学会发布的《精神障碍诊断与统计手册》第五版(DSM-5)以及第五版修订版(DSM-5-TR)<sup>[13-14]</sup>,对婴幼儿ASD患者进行临床诊断的时候必须符合以下A、B、C、D标准。

A. 在各种情景下持续存在的社会交流和社会交往缺陷,不能用一般的发育迟缓解释,同时符合以下3项。

(1) 社会-情感互动缺陷:轻者表现为异常的社交接触和不能进行来回对话;中度表现为缺乏分享性兴趣、情绪和情感、社交应答减少;重度表现为完全不能发起社会交往。

(2) 社会交往的非言语交流行为缺陷:轻度表现为言语和非言语交流整合困难;中度表现为目光接触和肢体语言异常或在理解和使用非言语交流方面缺陷;重度表现为完全缺乏面部表情或手势。

(3) 建立或维持与其发育水平相符的人际关系缺陷(与抚养者关系除外):轻度表现为难以调整自身行为以适应不同的社交场景;中度表现为在玩想象性游戏时和结交朋友上存在困难;重度表现为明显对他人没有兴趣。

B. 行为方式、兴趣或活动内容狭隘、重复,至少符合以下2项。

(1) 语言、动作或物体运用刻板或重复(如简单刻板动作、回声语言、反复使用物体、怪异语句)。

(2) 过分坚持某些常规及言语或非言语的仪式行为,或对改变过分抵抗(如运动性仪式行为,坚持同样的路线或食物,重复提问,或对细微变化感到极度痛苦)。

(3) 高度狭隘、固定的兴趣,其在强度和关注度上是异常的(如对不寻常的物品强烈依恋或沉迷,过度局限或持续的兴趣)。

(4) 对感觉刺激反应过度或反应低下,对环境中的感觉刺激表现出异常兴趣(如对疼痛、热、冷感觉麻木,对某些特定声音或物料表现出负面反应,过多地嗅或触摸某些物体,沉迷于光线或旋转物体)。

C. 症状必须在儿童早期出现(但当对儿童社交需求未超出其受限能力时,症状可能不会完全显现)。

D. 所有症状共同限制和损害了日常功能。

另外,根据第五版修订版(DSM-5-TR),医生在对婴幼儿患者做出ASD诊断的同时,应明确指出:①患儿是否伴随智力障碍;②患儿是否伴随语言障碍;③患儿是否伴随已知的医学、遗传状况或环境致病因素;④患儿是否与另一种神经发育、精神或者行为问题相关。

### 2 妊娠期感染与孤独症发病关联

妊娠期病毒和细菌感染可能会导致一系列不良妊娠结局,如流产、早产、胎儿神经系统缺陷等<sup>[15]</sup>。母体妊娠期间可以通过多种方式影响胎儿神经发育,主要包括活动性感染及母体对感染的免疫反应对胎儿产生影响<sup>[16]</sup>。大量证据表明,母体妊娠期间患特定感染性疾病会导致胎儿脑损伤、神经发育异常,使幼儿患某些精神疾病的终生风险增加<sup>[6-8]</sup>。

#### 2.1 感染导致发热

母体对感染的反应、发热时间及减轻发热的措施可能会影响胎儿发育,增加胎儿患ASD的风险<sup>[17]</sup>。母体因感染而导致的发热在妊娠期很常见,20%的孕妇都曾报告患有一次或多次发热<sup>[18]</sup>。在一项针对8700例妊娠中期感染发热的女性的研究中,发现其后代患ASD的相对风险增高<sup>[19]</sup>。另一项研究发现,母体在妊娠期间发热导致幼儿患ASD的风险升高的机制可能是孕妇妊娠期严重感染伴随强烈炎症反应,影响胎儿脑部发育<sup>[20]</sup>。妊娠早期发热与胎儿严重的脑损伤和结构异常有关,妊娠晚期发热则对胎儿神经元增殖和髓鞘形成有影响<sup>[21-22]</sup>,神经元的增殖及修剪的异常可与ASD等多种发育性神经系统疾病发病相关<sup>[23]</sup>。

#### 2.2 细菌感染

Zerbo等<sup>[24]</sup>一项研究证明,母体细菌感染与幼儿ASD患病风险增加相关。一项超过10 000例ASD病例的

研究发现, 患儿罹患ASD与母体妊娠早期细菌感染的相关性较高 ( $OR$  2.98, 95% $CI$  1.29~7.15)<sup>[25]</sup>。在对后代诊断为精神分裂症和ASD的母体储存的妊娠期血清样本评估显示, 母体炎症反应相关生化指标细胞因子和C反应蛋白的浓度较高<sup>[26]</sup>。母体被感染后, 免疫系统被激活导致炎症和神经胶质细胞产生, 继而可使胎儿发育中的大脑发生神经元损伤<sup>[27-28]</sup>。一些研究表明, ASD患儿可在中枢和外周神经系统表现出慢性炎症状态<sup>[29-30]</sup>。

一项针对1 791 520例儿童患者的研究发现, 胎儿时期暴露于严重的母体感染(败血症、脑膜炎或肺炎、肺炎、流感、肾盂肾炎或绒毛膜羊膜炎)的儿童一生中罹患ASD的风险增高 ( $OR$  1.81, 95% $CI$  1.18~2.78)<sup>[31]</sup>。啮齿动物感染模型研究发现, 受感染或免疫激活的母体的后代表现出ASD的主要行为特征, 后代大脑和外周免疫失调可以在胎儿发育期间开始显现, 并持续到成年期<sup>[32]</sup>。

### 2.3 弓形虫感染

传染性弓形虫主要攻击恒温动物, 并引起弓形虫感染病, 这是一种常见的全球性疾病, 弓形虫主要通过食物(未煮熟的肉)、受污染的水和猫粪传播, 在成人或儿童中的直接传播通常不会引起症状, 但是母体通过胎盘传播给胎儿的先天性弓形虫感染会对胎儿产生不利影响, 主要影响中枢神经和肌肉系统<sup>[33-34]</sup>。据报道, 弓形虫感染可能会对ASD儿童的某些大脑区域造成损害。弓形虫感染可导致多巴胺水平升高, 这可能会影响人类行为并导致精神疾病<sup>[35-36]</sup>。还有研究发现, 母体弓形虫感染和幼儿患ASD相关<sup>[37-38]</sup>。

### 2.4 风疹病毒感染

人体感染风疹病毒时会表现为全身症状, 如淋巴结肿大、皮疹、发热。有研究表明, 高达85%的妊娠早期感染风疹病毒的孕妇娩出的新生儿出生时出现生长畸形, 即先天性风疹综合征(congenital rubella syndrome, CRS), 妊娠早期风疹病毒感染的晚发后遗症之一则为后代的ASD<sup>[39-40]</sup>。早在1970年, Chess<sup>[5]</sup>就发现患有CRS的儿童中, ASD的患病率很高, 是当时普通人群的200倍。有研究表明, 母体风疹感染导致后代患ASD的机制和维生素A的代谢有关, 即风疹病毒感染引起怀孕最初几周母体维生素A代谢的改变, 进而导致母体肝损伤, 母体内储存的类视黄醇以毒性浓度进入胎儿体内循环并影响胎儿神经发育<sup>[41]</sup>。

### 2.5 疱疹病毒科病毒感染

疱疹病毒科病毒包括许多常见的人类易感病原体, 如巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)和单

纯性疱疹病毒2型(herpes simplex virus 2, HSV2)。病毒初次感染人体后会进入潜伏期, 在宿主的整个生命周期内它们可以重新被激活<sup>[42]</sup>。CMV具有首次感染人体病程久、再次感染后适应性免疫应答速度慢的特性, 会致使宿主长期处于免疫反应状态<sup>[43]</sup>。母体感染CMV后通过胎盘将病毒直接传播给胎儿, 使胎儿罹患先天性CMV感染, 并导致胎儿严重的神经发育障碍<sup>[44-45]</sup>。Sakamoto等<sup>[46]</sup>在一项对27例ASD患儿的回顾性研究中检测脐带CMV DNA, 验证了母体妊娠期CMV感染与ASD发病可能相关。Garofoli等<sup>[47]</sup>在一项对意大利70例确诊先天性CMV感染患儿的前瞻性研究中证明了患儿的ASD患病率(2.86%)比当地普通人群(0.66%~1.36%)高2~3倍。Slawinski等<sup>[48]</sup>检测了82例3~6岁ASD患儿母体的血清CMV IgG及HSV2 IgG, 结果表明, 母体妊娠期感染CMV与患儿罹患ASD存在关联, 而母体妊娠期HSV2感染则与患儿罹患ASD关联不明显。

### 2.6 肠道感染

对脑-肠轴系统的研究表明, 肠道包含数百万个神经细胞, 最终形成一个称为肠神经系统(enteric nervous system, ENS)的广泛网络, 这种肠道神经系统也被认为是我们的第二大脑<sup>[49]</sup>。ENS和中枢神经系统(central nervous system, CNS)主要通过迷走神经连接并形成肠-脑轴系统, 肠-脑轴系统内通过自主神经系统、肠道神经系统、神经递质、激素和免疫反应进行沟通连接<sup>[9]</sup>。ASD患儿常表现出异常的肠道通透性和肠道微生物组的改变<sup>[50]</sup>。分节丝状杆菌等细菌可以紧密依附于肠道, 并诱导肠道上皮中聚集大量的免疫T细胞, 妊娠期母体受到感染后, 特定肠道微生物诱导的免疫细胞产生的大量白细胞介素-17(interleukin 17, IL-17)通过胎盘屏障进入胎儿体内, 从而影响胎儿中枢神经系统发育<sup>[10, 51]</sup>。在另一项研究中, 研究人员找到了上述过程相关的特定脑部变化区域<sup>[52]</sup>。Choi等<sup>[53]</sup>证明, IL-17a在胎儿特定脑区发生的变化与ASD症状产生相关。

## 3 总结

ASD是以刻板行为、社交障碍为核心的神经发育障碍疾病, 在全球的患病率日益升高, 其发病和很多因素相关, 其中母体细菌、病毒感染所导致的免疫状态改变是引起后代患病的因素之一, 它通过多种途径影响代谢、神经胶质细胞的发育及树突棘修剪, 从而影响胎儿神经发育, 进一步导致孤独症相关行为产生。如果母体妊娠期能够规避这些感染, 可能会降低其后代患ASD的概率。另外, 肠-脑轴系统内通过神经



系统、神经递质和免疫反应进行沟通连接,影响到其中任何一环,都可能发生一系列复杂的连锁反应,提高胎儿罹患ASD概率。肠道菌群在免疫反应及胎儿神经发育中起着至关重要作用,因此,通过药物治疗改变患者肠道微生物环境,可能是关于ASD治疗的一个新思路。

# 参考文献

- [1] BAXTER AJ, BRUGHA TS, ERSKINE HE, et al. The epidemiology and global burden of autism spectrum disorders[J]. Psychol Med, 2015, 45(3): 601-613.
- [2] XIONG N, YANG L, YU Y, et al. Investigation of raising burden of children with autism, physical disability and mental disability in China[J]. Res Dev Disabil, 2011, 32(1): 306-311.
- [3] MANOLI DS, STATE MW. Autism Spectrum Disorder Genetics and the Search for Pathological Mechanisms[J]. Am J Psychiatry, 2021, 178(1): 30-38.
- [4] HAN VX, PATEL S, JONES HF, et al. Maternal immune activation and neuroinflammation in human neurodevelopmental disorders[J]. Nat Rev Neurol, 2021, 17(9): 564-579.
- [5] CHESS S. Autism in children with congenital rubella[J]. Autism Child Schizophr, 1971, 1(1): 33-47.
- [6] BROWN AS, MEYER U. Maternal Immune Activation and Neuropsychiatric Illness: A Translational Research Perspective[J]. Am J Psychiatry, 2018, 175(11): 1073-1083.
- [7] CANETTA SE, BAO Y, Co MD, et al. Serological documentation of maternal influenza exposure and bipolar disorder in adult offspring[J]. Am J Psychiatry, 2014, 171(5): 557-563.
- [8] ASH S, SHARMA S. Pathogenic Infections during Pregnancy and the Consequences for Fetal Brain Development[J]. Pathogens, 2022, 11(2):193.
- [9] CRYAN JF, DINAN TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour[J]. Nat Rev Neurosci, 2012, 13(10): 701-712.
- [10] KIM S, KIM H, YIM YS, et al. Maternal gut bacteria promote neurodevelopmental abnormalities in mouse offspring[J]. Nature, 2017, 549(7673): 528-532.
- [11] KANNER L. Autistic disturbances of affective contact[J]. Acta Paedopsychiatr, 1968, 35(4): 100-136.
- [12] LAI MC, LOMBARDO MV, BARON-COHEN S. Autism[J]. Lancet, 2014, 383(9920): 896-910.
- [13] AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed)[M]. Arlington: American Psychiatric Publishing, 2013.
- [14] AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed., text rev.)[M]. Arlington: American Psychiatric Publishing, 2022.
- [15] MEGLI CJ, COYNE CB. Infections at the maternal-fetal interface: an overview of pathogenesis and defence[J]. Nat Rev Microbiol, 2022, 20(2): 67-82.
- [16] SHI L, FATEMI SH, SIDWELL RW, et al. Maternal influenza infection causes marked behavioral and pharmacological changes in the offspring[J]. J Neurosci, 2003, 23(1): 297-302.
- [17] CORDEIRO CN, TSIMIS M, BURD I. Infections and Brain Development[J]. Obstet Gynecol Surv, 2015, 70(10): 644-655.
- [18] COLLIER SA, RASMUSSEN SA, FELDKAMP ML, et al. Prevalence of self-reported infection during pregnancy among control mothers in the National Birth Defects Prevention Study[J]. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2009, 85(3): 193-201.
- [19] HORNIG M, BRESNAHAN MA, CHE X, et al. Prenatal fever and autism risk[J]. Mol Psychiatry, 2018, 23 (3) : 759-766.
- [20] CROEN LA, QIAN Y, ASHWOOD P, et al. Infection and Fever in Pregnancy and Autism Spectrum Disorders: Findings from the Study to Explore Early Development[J]. Autism Res, 2019, 12(10): 1551-1561.
- [21] DREIER JW, ANDERSN AM, BERG-BECKHOFF G. Systematic review and meta-analyses: fever in pregnancy and health impacts in the offspring[J]. Pediatrics, 2014, 133(3): e674-688.
- [22] JONAKAIT GM. The effects of maternal inflammation on neuronal development: possible mechanisms[J]. Int J Dev Neurosci, 2007, 25(7): 415-425.
- [23] TANG G, GUDSNUK K, KUO SH, et al. Loss of mTOR-dependent macroautophagy causes autistic-like synaptic pruning deficits[J]. Neuron, 2014, 83(5): 1131-1143.
- [24] ZERBO O, QIAN Y, YOSHIDA C, et al. Maternal Infection During Pregnancy and Autism Spectrum Disorders[J]. J Autism Dev Disord, 2015, 45(12): 4015-4025.
- [25] 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.
- [26] JONES KL, CROEN LA, YOSHIDA CK, et al. Autism with intellectual disability is associated with increased levels of maternal cytokines and chemokines during gestation[J]. Mol Psychiatry, 2017, 22(2): 273-279.
- [27] PRATT L, NI L, PONZIO NM, et al. Maternal inflammation promotes fetal microglial activation and increased cholinergic expression in the fetal basal forebrain: role of interleukin-6[J]. Pediatr Res, 2013, 74(4): 393-401.
- [28] OSKVIG DB, ELKAHLOUN AG, JOHNSON KR, et al. Maternal immune activation by LPS selectively alters specific gene expression profiles of interneuron migration and oxidative stress in the fetus without triggering a fetal immune response[J]. Brain Behav Immun, 2012, 26(4): 623-634.
- [29] HUGHES HK, MORENO RJ, ASHWOOD P. Innate immune dysfunction and neuroinflammation in autism spectrum disorder (ASD)[J]. Brain Behav Immun, 2023, 108: 245-254.
- [30] VARGAS DL, NASCIBENE C, KRISHNAN C, et al. Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism[J]. Ann Neurol, 2005, 57(1): 67-81.
- [31] AL-HADDAD BJS, JACOBSSON B, CHABRA S, et al. Long-term Risk of Neuropsychiatric Disease After Exposure to Infection In Utero[J]. JAMA Psychiatry, 2019, 76(6): 594-

- 602.
- [32] PATTERSON PH. Maternal infection and immune involvement in autism[J]. Trends Mol Med, 2011, 17(7): 389-394.
- [33] ABDOLI A, DALIMI A, ARBABI M, et al. Neuropsychiatric manifestations of latent toxoplasmosis on mothers and their offspring[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2014, 27(13): 1368-1374.
- [34] MONTOYA JG, LIESENFIELD O. Toxoplasmosis[J]. Lancet. 2004, 363(9425): 1965-1976.
- [35] PRANDOVSKY E, GASKELL E, MARTIN H, et al. The neurotropic parasite *Toxoplasma gondii* increases dopamine metabolism[J]. PLoS One, 2011, 6(9): e23866.
- [36] NAKAMURA K, SEKINE Y, OUCHI Y, et al. Brain serotonin and dopamine transporter bindings in adults with high-functioning autism[J]. Arch Gen Psychiatry, 2010, 67(1): 59-68.
- [37] SPANN MN, SOURANDER A, SURCEL HM, et al. Prenatal toxoplasmosis antibody and childhood autism[J]. Autism Res, 2017, 10(5): 769-777.
- [38] AL MALKI JS, HUSSEIN NA, AL MALKI F. Maternal toxoplasmosis and the risk of childhood autism: serological and molecular small-scale studies[J]. BMC Pediatr, 2021, 21(1): 133.
- [39] LAMBERT N, STREBEL P, ORENSTEIN W, et al. Rubella[J]. Lancet, 2015, 385(9984): 2297-2307.
- [40] DESMOND MM, WILSON GS, MELNICK JL, et al. Congenital rubella encephalitis. Course and early sequelae[J]. J Pediatr, 1967, 71(3): 311-331.
- [41] MAWSON AR, CROFT AM. Rubella Virus Infection, the Congenital Rubella Syndrome, and the Link to Autism[J]. Int J Environ Res Public Health, 2019, 16(19):3543.
- [42] TRAYLEN CM, PATEL HR, FONDAW W, et al. Virus reactivation: a panoramic view in human infections[J]. Future Virol, 2011, 6(4): 451-463.
- [43] ABATE DA, WATANABE S, MOCARSKI ES. Major human cytomegalovirus structural protein pp65 (ppUL83) prevents interferon response factor 3 activation in the interferon response[J]. J Virol, 2004, 78(20): 10995-11006.
- [44] RACICOT K, MOR G. Risks associated with viral infections during pregnancy[J]. J Clin Invest, 2017, 127(5): 1591-1599.
- [45] ANDRIESE GI, WEERSINK AJ, DE BOER J. Visual impairment and deafness in young children: consider the diagnosis of congenital infection with cytomegalovirus, even years after birth[J]. Arch Ophthalmol, 2006, 124(5): 743.
- [46] SAKAMOTO A, MORIUCHI H, MATSUZAKI J, et al. Retrospective diagnosis of congenital cytomegalovirus infection in children with autism spectrum disorder but no other major neurologic deficit[J]. Brain Dev, 2015, 37(2): 200-205.
- [47] GAROFOLI F, LOMBARDI G, ORCESI S, et al. An Italian Prospective Experience on the Association Between Congenital Cytomegalovirus Infection and Autistic Spectrum Disorder[J]. J Autism Dev Disord, 2017, 47(5): 1490-1495 .
- [48] SLAWINSKI BL, TALGE N, INGERSOLL B, et al. Maternal cytomegalovirus sero-positivity and autism symptoms in children[J]. Am J Reprod Immunol, 2018, 79(5): e12840.
- [49] GERSHON MD. The enteric nervous system: a second brain[J]. Hosp Pract (1995), 1999, 34(7): 31-32, 35-38, 41-42.
- [50] D'EUFEMIA P, CELLI M, FINOCCHIARO R, et al. Abnormal intestinal permeability in children with autism[J]. Acta Paediatr, 1996, 85(9): 1076-1079.
- [51] IVANOV, II, ATARASHI K, MANEL N, et al. Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria[J]. Cell, 2009, 139(3): 485-498.
- [52] SHIN YIM Y, PARK A, BERRIOS J, et al. Reversing behavioural abnormalities in mice exposed to maternal inflammation[J]. Nature, 2017, 549(7673): 482-487.
- [53] CHOI GB, YIM YS, WONG H, et al. The maternal interleukin-17a pathway in mice promotes autism-like phenotypes in offspring[J]. Science, 2016, 351(6276): 933-939.

【收稿日期】 2023-12-01