doi:10.11659/jjssx.12E025083

·基础研究·

红景天苷对孤独症谱系障碍仔鼠神经炎症及行为障碍的影响机制研究

董静怡,杜文冉,王丹平,刘 鑫 (唐山市妇幼保健院儿保科,河北 唐山 063000)

[摘 要] **目的** 探究红景天苷调控高迁移率族蛋白B1(HMGB1)/晚期糖基化终末产物受体(RAGE)通路对孤独症谱系障碍仔鼠神经炎症及行为障碍的影响。**方法** 通过丙戊酸钠构建孤独症谱系障碍仔鼠模型,并分为孤独症模型组、红景天苷组、红景天苷+激活剂组,每组12只;另取12只健康仔鼠为对照组。通过开放场地测试、三腔社交测试、高架十字迷宫测试和新型物体识别测试对仔鼠进行行为障碍评估。HE染色检测仔鼠海马体变化;ELISA检测仔鼠血清中炎症因子白细胞介素(IL)-10、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、IL-6水平;Western blot检测海马体中HMGB1和RAGE蛋白表达水平。**结果** 与对照组相比,孤独症模型组仔鼠中心区域停留时间减少($P<0.05$),社交能力指数(SI)、社交偏好指数(SPI)、焦虑指数(AI)、辨别指数及IL-10水平降低($P<0.05$),IL-6、TNF-α水平和HMGB1、RAGE蛋白表达水平升高($P<0.05$),神经元松散和坏死;与孤独症模型组相比,红景天苷组仔鼠中心区域停留时间增加($P<0.05$),SI、SPI、AI、辨别指数及IL-10水平升高($P<0.05$),IL-6、TNF-α水平和HMGB1、RAGE蛋白表达水平降低($P<0.05$),神经元萎缩减轻;与红景天苷组相比,红景天苷+激活剂组仔鼠中心区域停留时间减少($P<0.05$),SI、SPI、AI、辨别指数及IL-10水平下降($P<0.05$),IL-6、TNF-α水平和HMGB1、RAGE蛋白表达水平升高($P<0.05$),神经元坏死加重。**结论** 红景天苷通过抑制HMGB1/RAGE通路减轻孤独症谱系障碍仔鼠神经炎症及行为障碍。

[关键词] 红景天苷;孤独症谱系障碍;仔鼠;神经炎症;HMGB1/RAGE通路;行为障碍

[中图分类号] R749.94 [文献标志码] A [收稿日期] 2025-12-16

Mechanistic study on the effects of salidroside on neuroinflammation and behavioral disorders in rat pups with autism spectrum disorder

DONG Jing-yi, DU Wen-ran, WANG Dan-ping, LIU Xin (Department of Child Health Care, Tangshan Maternal and Child Health Hospital, Tangshan Hebei 063000, China)

Abstract: Objective To explore the effects of salidroside on neuroinflammation and behavioral disorders in rat pups with autism spectrum disorder by regulating the high-mobility group box 1 (HMGB1)/receptor for advanced glycation end-products (RAGE) pathway. **Methods** Rat pups with autism spectrum disorder models were established by sodium valproate, and the rat pups were divided into the autism model group, the salidroside group, and the salidroside+activator group, with 12 pups in each group. An additional 12 healthy rat pups were taken as the control group. Open field testing, three-chamber social preference test, elevated plus maze testing, and novel object recognition testing were used to assess behavioral disorders of rat pups. HE staining was performed to detect the histological changes in rat pups hippocampal tissue. ELISA was performed to detect the serum levels of inflammatory factors, including interleukin(IL)-10, tumor necrosis factor-alpha (TNF-α), and IL-6 in rat pups. In addition, Western blot was performed to detect the HMGB1 and RAGE protein expression levels in hippocampal tissue. **Results** Compared with the control group, the autism model group showed reduced central area dwell time ($P<0.05$), decreased social ability index (SI), social preference index (SPI), anxiety index (AI), discrimination index, and IL-10 level ($P<0.05$), increased IL-6 and TNF-α levels, as well as HMGB1 and RAGE protein expression levels ($P<0.05$), loose arrangement and necrosis of neurons. Compared with the autism model group, the salidroside group showed increased central area dwell time ($P<0.05$), increased SI, SPI, AI, discrimination index, and IL-10 level ($P<0.05$), and decreased IL-6 and TNF-α levels, as well as HMGB1 and RAGE protein expression levels ($P<0.05$), attenuated neuronal atrophy. Compared with the salidroside group, the salidroside+activator group showed reduced central area dwell time ($P<0.05$), decreased SI, SPI, AI, discrimination index, and IL-10 levels ($P<0.05$), and increased IL-6 and TNF-α levels, as well as HMGB1 and RAGE protein expression levels ($P<0.05$), aggravated neuronal necrosis. **Conclusion** Salidroside alleviates neuroinflammation and behavioral disorders in rat pups with autism spectrum disorder by inhibiting the HMGB1/RAGE pathway.

Keywords: salidroside; autism spectrum disorder; rat pups; neuroinflammation; HMGB1/RAGE pathway; behavioral disorders

孤独症谱系障碍是一种起病于儿童早期的神经发育性精神障碍,核心特征表现为社交沟通能力缺陷、兴趣范围狭窄及重复刻板行为,其发病率逐年上升,已成为全球关注的公共卫生问题[1]。孤独症谱系障碍的发病是遗传、表观遗传与环境因素共同作用的

[通信作者] 董静怡,E-mail:htnntr@163.com

结果[2]。尽管已有多种药物、膳食补充剂及行为干预方案用于管理该病症,但目前仍无治愈方案[3]。因此,深入探索孤独症谱系障碍的发病机制并寻找安全有效的干预药物具有重要的临床意义。

红景天苷是从红景天植物根茎中提取的酚类化合物,具有抗缺氧、抗炎、抗肿瘤和神经保护等活性[4]。有研究表明,红景天苷可抑制阿尔茨海默病小鼠的神经元铁死亡,也可改善孤独症模型大鼠的神经炎症[5-6],提示其可能对孤独症谱系障碍具有潜在的干预价值,但相关作用机制尚不明确,仍需进一步探究。高迁移率族蛋白B1(high-mobility group box 1,HMGB1)是一种染色质结合核蛋白,在细胞外可与晚期糖基化终末产物受体(receptor for advanced glycation end-products,RAGE)、Toll样受体(Toll-like receptors,TLR)结合以介导炎症反应[7]。磷酸二酯酶抑制剂可通过调控HMGB1/RAGE通路影响小胶质细胞激活状态,并抑制白细胞介素(interleukin,IL)-1β等炎症因子的产生,从而在抑郁症中发挥作用[8]。骨髓间充质干细胞可通过调控HMGB1/RAGE轴减轻蛛网膜下腔出血后的行为和认知功能障碍[9]。结合前期红景天苷可改善孤独症大鼠神经炎症的研究基础,推测其可能通过调控HMGB1/RAGE通路发挥对孤独症谱系障碍的改善作用。基于此,本研究探究红景天苷对孤独症谱系障碍仔鼠神经炎症及行为障碍的影响及HMGB1/RAGE通路在其中的作用,以期为孤独症谱系障碍的治疗提供新的实验依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物

SPF级健康Wistar雌性大鼠12只、雄性6只(8周龄,280~300 g)以及行为实验所用SPF级健康Wistar仔鼠2只均购于张家口怀信生物科技有限责任公司[生产许可证号:SCXK(冀)2024-003,质量合格证:42010200006837]。大鼠饲养于SPF级实验动物环境中(温度20~24 ℃,相对湿度50%~60%,空气洁净度7级,光暗循环12 h/12 h),适应性喂养7 d。本实验由张家口怀信生物科技有限责任公司提供技术支持,经该公司动物伦理委员会批准(批准号:2024-12-1005)。

1.2 主要试剂

红景天苷(目录号:HY-N0109;纯度:99.90%;批号:22060993)、右美托咪定(目录号:HY-12719;纯度:99.93%;批号:22030621)购自美国Med Chem Express;苏木素-伊红(hematoxylin-eosin,HE)染色试剂盒(批号:25110206)购自爱必信(上海)生物科技有限公司;IL-6 ELISA试剂盒(批号:20241106)、肿瘤坏死因子-α(tumour necrosis factor-alpha,TNF-α)ELISA试剂盒(批号:20241013)、IL-10 ELISA试剂盒(批号:20241219)购自湖北普美生物科技有限公司;RAGE抗体(批号:25331069)、HMGB1抗体(批号:25010696)、GAPDH抗体(批号:24151015)和山羊抗兔IgG二抗(批号:24060915)均购自英国Abcam。大小鼠旷场实验视频分析系统(型号:DB018)、新物体识别测试分析系统(型号:DB023)、高架十字迷宫实验视频分析系统(型号:DB015)购自北京智鼠多宝生物科技有限责任公司;正置显微镜(型号:ECLIPSE Si)购自日本尼康公司;超速离心机(型号:Centrifuge CP100NX)购自德国Eppendorf公司;酶标分析仪(型号:HBS-1096A)购自南京德铁生物科技有限公司;垂直电泳系统(型号:Criterion)购自美国Bio-Rad公司;全自动组织包埋机(型号:HistoCore Arcadia)购自德国Leica Biosystems公司;小动物多功能手术台(型号:ST-100)购自上海塔正科技有限公司。

1.3 孤独症谱系障碍大鼠模型构建与分组

确定发情周期后,将雌性和雄性大鼠以2∶1比例交配。次日取阴道涂片,镜检发现精子定义为妊娠第0天。将妊娠大鼠单独饲养在标准条件下。9只雌性妊娠大鼠于妊娠第12.5天腹腔注射600 mg/kg丙戊酸钠(50 mg/mL,溶于生理盐水),3只雌性大鼠腹腔注射等量无菌生理盐水,后代仔鼠于出生后第21天断奶[10]。对雄性仔鼠开展行为学检测[11],仔鼠表现出社交障碍、重复刻板行为、沟通或感知异常则造模成功。本研究中所有仔鼠均造模成功。3只注射等量无菌生理盐水的大鼠后代中选择12只作为对照组;9只丙戊酸钠给药的大鼠后代在第22天后采用随机数字表法分为孤独症模型组、红景天苷组、红景天苷+激活剂组,每组12只。红景天苷组仔鼠灌胃给药30 $mg\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$红景天苷[6];红景天苷+激活剂组仔鼠灌胃给药30 $mg\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$红景天苷,同时腹腔注射2.5 μg/kg HMGB1/RAGE通路激活剂右美托咪定[12];其余组仔鼠灌胃和腹腔注射等量生理盐水,给药30 d。

1.4 开放场地测试

将仔鼠置于100 cm×100 cm×40 cm的黑色塑料盒中。盒子分为中央区域和外围区域,允许仔鼠不受限制地活动10 min。记录仔鼠在中心区域的停留时间。

1.5 三腔社交测试

实验在透明三腔室中进行,以评估仔鼠社交技能。测试前将仔鼠置于测试环境中适应2 h。在左侧金属盒中放入1只陌生仔鼠S1,观察实验仔鼠10 min。社交能力指数(social ability index,SI)为实验仔鼠和S1的接触时间与其在空置侧停留的时间之比。在社交

偏好实验中,在左侧金属盒放入1只陌生仔鼠S1,另一侧放置1只陌生仔鼠S2,实验时间为10 min。社交偏好指数(social preference index,SPI)为实验仔鼠与S2互动时间和与S1互动时间之比。

1.6 高架十字迷宫测试

将各组仔鼠放置在高架十字迷宫的中央平台(15 cm×15 cm)上,使其头部正对其中一条开放臂(45 cm×15 cm)。在昏暗安静环境中记录其5 min内开放臂与闭合臂(45 cm×15 cm×30 cm)的停留时间。焦虑指数(anxiety index,AI)=开放臂时间/(开放臂+闭合臂)时间。

1.7 新型物体识别测试

测试前将仔鼠置于实验室适应1 d。新型物体识别测试包括三个阶段:首先,将两个相同的物体(旧物体和熟悉的物体)置于60 cm×60 cm×60 cm测试箱相对两侧,距离箱壁约10 cm,仔鼠自由探索5 min后移走;随后用75%乙醇清洁测试箱以消除残留气味;24 h后,将其中一个物体随机替换为新物体,位置不变,将仔鼠放回箱中探索5 min。辨别指数为新物体探索次数占新旧物体探索总次数的比例。

1.8 取材

行为学测试后,仔鼠腹腔静脉取血,先固定仔鼠,消毒后于腹中线两侧穿刺采血,止血后收集保存血液样本,然后以乙醚吸入麻醉,断头处死,取出脑组织,分离海马体,用于后续实验。

1.9 HE染色检测仔鼠海马体变化

将仔鼠海马体常规固定于4%多聚甲醛中,石蜡包埋,切成5 μm厚的切片,脱蜡后行HE染色,使用尼康成像系统观察切片。

1.10 ELISA检测仔鼠血清中炎症因子水平

于仔鼠处死前抽取静脉血,3 500 r/min离心15 min后收集血清,参照ELISA试剂盒说明书检测血清中IL-6、IL-10和TNF-α的水平。

1.11 Western blot检测HMGB1和RAGE相关蛋白表达

RIPA裂解液提取海马体蛋白,采用BCA法测定蛋白浓度。制备SDS-PAGE凝胶并分离蛋白质样品,将其转移到PVDF膜上。为防止非特异性结合,使用5%牛血清白蛋白密封膜。添加HMGB1、RAGE和GAPDH一抗在4 ℃下孵育过夜。用TBST洗涤样品3次。加入二抗孵育1 h,ECL显影后,以GAPDH作为内部对照分析各蛋白表达量。

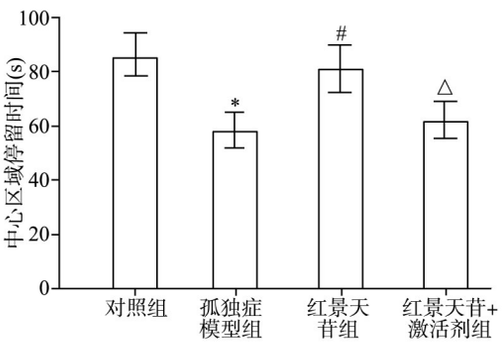
1.12 统计学分析

所有数据均采用SPSS 25.0软件进行分析。数据以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示。多组间比较采用单因素方差分析,组内比较采用*Tukey*检验。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组仔鼠开放场地测试结果

与对照组比较,孤独症模型组仔鼠中心区域停留时间缩短($P<0.05$);相较于孤独症模型组,红景天苷组仔鼠中心区域停留时间延长($P<0.05$);与红景天苷组比较,红景天苷+激活剂组仔鼠中心区域停留时间减少($P<0.05$),见图1。



*:与对照组比较,$P<0.05$;#:与孤独症模型组比较,$P<0.05$;△:与红景天苷组比较,$P<0.05$

图1 各组仔鼠中心区域停留时间

2.2 各组仔鼠三腔社交测试结果

与对照组比较,孤独症模型组仔鼠SI和SPI均降低($P<0.05$);与孤独症模型组比较,红景天苷组仔鼠SI和SPI均升高($P<0.05$);与红景天苷组比较,红景天苷+激活剂组仔鼠SI和SPI均下降($P<0.05$),见表1。

表1 各组仔鼠SI和SPI比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	SI	SPI
对照组	12	4.14±0.47	0.84±0.10
孤独症模型组	12	2.03±0.24*	0.24±0.03*
红景天苷组	12	3.86±0.41#	0.78±0.09#
红景天苷+激活剂组	12	2.35±0.28△	0.29±0.04△
F		102.598	233.068
P		<0.001	<0.001

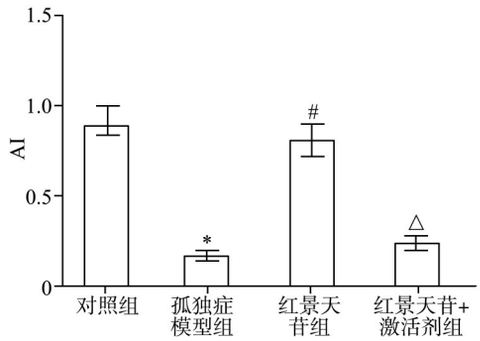
*:与对照组比较,$P<0.05$;#:与孤独症模型组比较,$P<0.05$;△:与红景天苷组比较,$P<0.05$

2.3 各组仔鼠高架十字迷宫测试结果

与对照组比较,孤独症模型组仔鼠AI下降($P<0.05$);与孤独症模型组比较,红景天苷组仔鼠AI升高($P<0.05$);与红景天苷组比较,红景天苷+激活剂组仔鼠AI下降($P<0.05$),见图2。

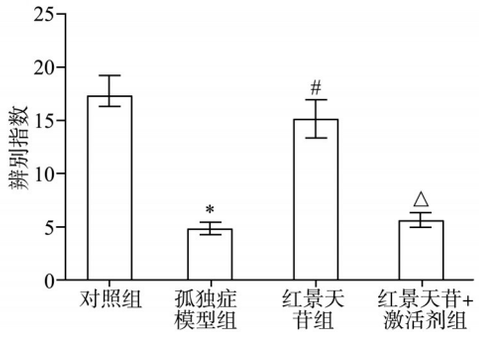
2.4 各组仔鼠新型物体识别测试结果

与对照组比较,孤独症模型组仔鼠辨别指数下降($P<0.05$);与孤独症模型组比较,红景天苷组仔鼠辨别指数提高($P<0.05$);与红景天苷组比较,红景天苷+激活剂组仔鼠辨别指数下降($P<0.05$),见图3。



*:与对照组比较,$P<0.05$;#:与孤独症模型组比较,$P<0.05$;△:与红景天苷组比较,$P<0.05$

图2 各组仔鼠AI比较



*:与对照组比较,$P<0.05$;#:与孤独症模型组比较,$P<0.05$;△:与红景天苷组比较,$P<0.05$

图3 各组仔鼠辨别指数比较

2.5 各组仔鼠海马体HE染色

与对照组比较,孤独症模型组仔鼠海马体表现出松散的神经元和坏死神经元排列;与孤独症模型组比较,红景天苷组仔鼠海马体神经元排列更紧密,细胞萎缩减轻;与红景天苷组比较,红景天苷+激活剂组仔鼠海马体神经元坏死加重,见图4。

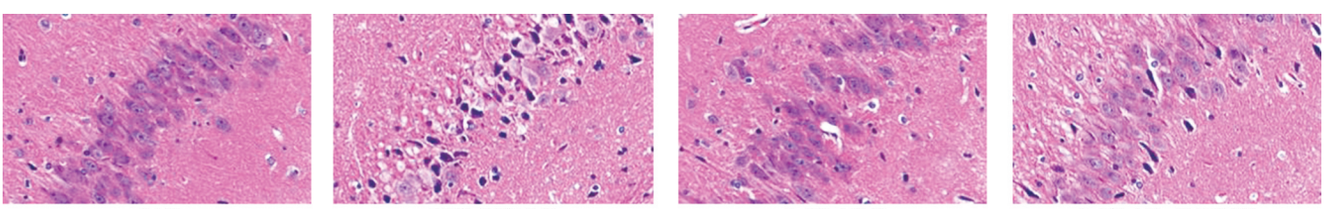


图4 各组仔鼠海马体HE染色(×200)

2.6 各组仔鼠血清中炎症因子水平比较

孤独症模型组仔鼠血清中IL-10水平较对照组降低($P<0.05$),IL-6、TNF-α水平则高于对照组($P<0.05$);与孤独症模型组比较,红景天苷组仔鼠血清中炎症指标变化趋势发生逆转($P<0.05$);与红景天苷组比较,红景天苷+激活剂组仔鼠血清中IL-10水平降低,IL-6、TNF-α水平升高($P<0.05$),见表2。

表2 各组仔鼠血清中炎症因子水平比较($\bar{x}\pm s$,pg/mL)

组别	n	IL-10	IL-6	TNF-α
对照组	12	40.24±4.63	412.27±42.83	208.46±23.12
孤独症模型组	12	23.54±2.72*	482.58±49.35*	276.34±29.35*
红景天苷组	12	37.46±3.96#	415.64±43.84#	215.38±22.96#
红景天苷+激活剂组	12	25.85±2.93△	479.37±48.59△	259.82±2.76△
F		62.340	8.423	27.466
P		<0.001	<0.001	<0.001

*:与对照组比较,$P<0.05$;#:与孤独症模型组比较,$P<0.05$;△:与红景天苷组比较,$P<0.05$

2.7 各组仔鼠海马体中HMGB1/RAGE通路蛋白表达比较

与对照组相比,孤独症模型组仔鼠海马体中HMGB1与RAGE的蛋白表达水平显著上调($P<0.05$);经红景天苷干预后,二者表达均明显下调($P<0.05$)。然而,当同时给予红景天苷与通路激活剂后,HMGB1与RAGE的表达又出现显著回升($P<0.05$),见图5、表3。

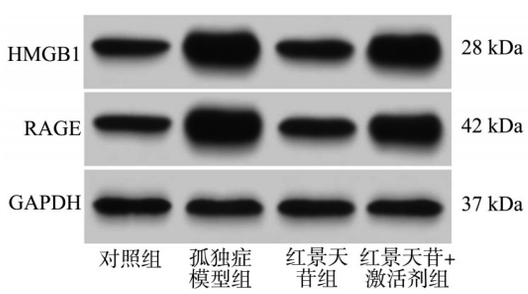


图5 Western blot检测HMGB1/RAGE通路蛋白表达

表3 各组仔鼠海马体中HMGB1/RAGE通路蛋白表达比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	HMGB1	RAGE
对照组	12	1.05±0.11	1.03±0.11
孤独症模型组	12	2.58±0.31*	2.47±0.29*
红景天苷组	12	1.14±0.13#	1.16±0.14#
红景天苷+激活剂组	12	2.46±0.28△	2.38±0.27△
F		160.541	151.046
P		<0.001	<0.001

*:与对照组比较,$P<0.05$;#:与孤独症模型组比较,$P<0.05$;△:与红景天苷组比较,$P<0.05$

3 讨论

孤独症谱系障碍影响着全球约1.5%的人口,且患病率呈逐年上升趋势,其病因尚未完全明确,仍缺乏明确的诊断标志物和有效药物[13-14]。因此,深入探索孤独症谱系障碍的发病机制,筛选安全有效的治疗

药物并明确其作用靶点,对孤独症谱系障碍的临床防治具有重要意义。

红景天苷毒性低、副作用少,具有广泛的药理特性,在神经系统中具有多种生物和药理学活性[15-16]。已有研究证实,红景天苷干预可显著改善阿尔茨海默病动物模型的行为异常,有效增加超氧化物歧化酶活性,抑制氧化应激和炎症反应[17]。另外,红景天苷能够抑制中枢神经系统疾病中的一系列病理反应,改善神经功能障碍[18],为其应用于神经发育性疾病的干预提供了重要实验依据。本研究结果显示,孤独症谱系障碍仔鼠在开放场地测试中中心区域停留时间减少,三腔社交测试中SI和SPI降低,高架十字迷宫测试中AI降低,新物体识别中辨别指数下降,HE染色提示仔鼠海马体神经元松散和坏死,且仔鼠血清中炎症水平升高,提示仔鼠出现焦虑、社交能力和学习能力降低,且神经元损伤明显;而经红景天苷处理后,孤独症谱系障碍仔鼠的上述行为障碍得到缓解,仔鼠炎症和海马体损伤减轻;提示红景天苷对孤独症谱系障碍仔鼠神经炎症及行为障碍均具有治疗效果,与前人研究[17-18]结果相符。

HMGB1是一种在进化中高度保守的非组蛋白染色质结合蛋白,具有非组蛋白核蛋白和细胞外炎症细胞因子的双重功能,其可与细胞核中的DNA广泛结合,参与转录调控、DNA复制和修复、端粒维持和核小体组装[19]。RAGE是一种非特异性多配体模式识别受体,可与一系列不同的配体结合,在多种细胞上表达。配体-RAGE轴可触发与神经系统疾病相关的信号事件[20]。有研究表明,抑制HMGB1/RAGE轴可抑制脊髓损伤后促炎巨噬细胞/小胶质细胞极化,发挥神经保护作用[21]。普瑞巴林可通过抑制辐射诱导脑损伤中的HMGB1信号通路来减轻小胶质细胞活化和神经元损伤[22]。因此,本研究对HMGB1/RAGE通路蛋白表达进行检测,发现孤独症谱系障碍仔鼠海马体中HMGB1、RAGE蛋白表达升高;红景天苷干预可抑制其表达,同时减轻神经炎症和行为障碍。为验证该通路的作用,本研究在红景天苷干预的同时给予HMGB1/RAGE通路激活剂处理,结果显示HMGB1和RAGE蛋白表达均升高,同时神经炎症及行为障碍加重。该结果进一步证实,HMGB1/RAGE通路的激活是孤独症谱系障碍仔鼠神经炎症与行为障碍发生发展的重要机制之一,红景天苷可通过抑制该通路的异常激活,发挥改善孤独症谱系障碍仔鼠神经炎症及行为障碍的治疗效果。

综上所述,红景天苷通过抑制HMGB1/RAGE通路减轻孤独症谱系障碍仔鼠神经炎症及行为障碍。本研究结果不仅为深入理解孤独症谱系障碍的发病机制提供了新的实验依据,也为开发孤独症谱系障碍的靶向治疗药物提供了新的思路与候选成分。

[参考文献]

[1] Bührer C, Endesfelder S, Scheuer T, et al. Paracetamol (acetaminophen) and the developing brain[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(20): 11156. doi:10.3390/ijms222011156.

[2] You M, Li S, Yan S, et al. Exposure to nonylphenol in early life causes behavioural deficits related with autism spectrum disorders in rats[J]. Environ Int, 2023, 180(1): 108228. doi: 10.1016/j. envint. 2023. 108228.

[3] Nakhal MM, Aburuz S, Sadek B, et al. Repurposing SGLT2 inhibitors for neurological disorders: a focus on the autism spectrum disorder[J]. Molecules, 2022, 27(21): 7174. doi:10.3390/molecules27217174.

[4] Liang K, Ma S, Luo K, et al. Salidroside: an overview of its promising potential and diverse applications[J]. Pharmaceuticals (Basel), 2024, 17(12): 1703. doi:10.1016/j. ejmech. 2025. 118451.

[5] Yang S, Xie Z, Pei T, et al. Salidroside attenuates neuronal ferroptosis by activating the Nrf2/HO1 signaling pathway in Aβ1-42-induced Alzheimer's disease mice and glutamate-injured HT22 cells[J]. Chin Med, 2022, 17(1): 82. doi:10.1186/s13020-022-00634-3.

[6] Wu Q, Shan X, Li X, et al. Salidroside ameliorates neuroinflammation in autistic rats by inhibiting NLRP3/Caspase-1/GSDMD signal pathway [J]. Brain Res Bull, 2025, 220(1): 111132. doi: 10.1016/j. brainresbull. 2024. 111132.

[7] Singh H, Agrawal DK. Therapeutic potential of targeting the HMGB1/RAGE axis in inflammatory diseases[J]. Molecules, 2022, 27(21): 7311. doi:10.3390/molecules27217311.

[8] 阿迪力·阿不都肉苏力,迪丽呼玛尔·阿尔肯,朱虎虎,等. 磷酸二酯酶4抑制剂在中枢神经系统疾病中的作用研究进展[J]. 浙江大学学报(医学版),2024,53(3):390-398. doi:10.3724/zdxbyxb-2024-0023.

[9] Jung H, Youn DH, Park JJ, et al. Bone-marrow-derived mesenchymal stem cells attenuate behavioral and cognitive dysfunction after subarachnoid hemorrhage via HMGB1-RAGE axis mediation[J]. Life (Basel), 2023, 13(4): 881. doi:10.3390/life13040881.

[10] Tian Y, Xiao X, Liu W, et al. TREM2 improves microglia function and synaptic development in autism spectrum disorders by regulating P38 MAPK signaling pathway[J]. Mol Brain, 2024, 17(1): 12. doi: 10.1186/s13041-024-01081-x.

[11] 吴 吉,郝兴宇,叶 勇,等. 基于BDNF/TrkB/CREB通路研究六味地黄丸对丙戊酸钠诱导的孤独症谱系障碍模型仔鼠的作用机制[J]. 湖南中医药大学学报,2024,44(2):176-184. doi:10.3969/j. issn. 1674-070X. 2024. 02. 002.

[12] 于 倩,宋 昱,赵林亚. 胡黄连苷Ⅱ调节HMGB1/RAGE信号通路对冠心病大鼠内皮细胞损伤的影响[J]. 中国免疫学杂志,2024,40(9):1815-1821. doi: 10.3969/j. issn. 1000-484X. 2024. 09. 004.

[13] 刘 蓉,徐 毅,刘英飞,等. 脑脊液和血液生物标志物在阿尔茨海默病早期诊断的应用[J]. 解剖学研究,2025,47(3):276-281. doi:10.20021/j. cnki. 1671-0770. 2025. 03. 013.

[14] Wang L, Wang B, Wu C, et al. Autism spectrum disorder: neurodevelopmental risk factors, biological mechanism, and precision therapy [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(3): 1819. doi:10.3390/ijms24031819.