

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.18.012

IL-1 β rs1143634 基因多态性、血清 IL-1 β 水平与自闭症谱系障碍的关系*

顾宇杭¹,梁德武¹,秦晓柳²,常 城^{3△}

1. 陕西省安康市妇幼保健院儿童保健科,陕西安康 725000;2. 陕西省安康市中心医院儿科,陕西安康 725000;3. 西安交通大学附属儿童医院儿童保健中心,陕西西安 710003

摘 要:目的 分析血清白细胞介素-1 β (IL-1 β)水平和 IL-1 β rs1143634 基因多态性与自闭症谱系障碍(ASD)的关系。方法 选取 2021 年 12 月至 2022 年 12 月在陕西省安康市妇幼保健院儿童保健科诊断为疑似 ASD 的 60 例患儿作为病例组,另选取同期 60 例健康儿童作为对照组。所有患者填写儿童自闭症评定量表(CARS2),根据 CARS2 评分将患者分为非典型自闭症/待分类的广泛性发育障碍(PDD-NOS)组、轻度 ASD 组和中/重度 ASD 组。检测所有受试者血清 IL-1 β 水平及 IL-1 β rs1143634 基因多态性。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 IL-1 β 对 ASD 的诊断价值,对 PDD-NOS 及轻、中/重度 ASD 的鉴别诊断价值,以及对轻度 ASD 和中/重度 ASD 的鉴别诊断价值。结果 病例组血清 IL-1 β 水平高于对照组($P<0.05$)。病例组 3~6 岁及>6 岁患儿血清 IL-1 β 水平高于对照组同年龄段儿童,差异均有统计学意义($P<0.05$)。PDD-NOS 组有 14 例患儿,轻度 ASD 组有 24 例患儿,中/重度 ASD 组有 22 例患儿。中/重度 ASD 组血清 IL-1 β 水平高于 PDD-NOS 组和轻度 ASD 组,且轻度 ASD 组血清 IL-1 β 水平高于 PDD-NOS 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,血清 IL-1 β 诊断 ASD 的曲线下面积(AUC)为 0.976,鉴别诊断 PDD-NOS 和轻、中/重度 ASD 的 AUC 为 0.818,鉴别诊断轻度 ASD 和中/重度 ASD 的 AUC 为 0.674。病例组 C 等位基因频率低于对照组,T 等位基因频率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。PDD-NOS 组、轻度 ASD 组、中/重度 ASD 组各基因型和等位基因频率比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。病例组 TT 基因型患儿血清 IL-1 β 水平高于 CT 基因型和 CC 基因型患儿,差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论 血清 IL-1 β 水平和 IL-1 β rs1143634 基因多态性是诊断 ASD 的潜在生物标志物,而且可用于鉴别诊断疾病严重程度,但是需要更大样本的研究以证实该结论的可靠性。

关键词:自闭症谱系障碍; 白细胞介素-1 β ; 单核苷酸多态性; 血细胞因子; 严重程度

中图法分类号:R749.94;R725.7 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2024)18-2680-05

Relationship between IL-1 β rs1143634 gene polymorphism, serum IL-1 β level and autism spectrum disorder*

GU Yuhang¹, LIANG Dewu¹, QIN Xiaoliu², CHANG Cheng^{3△}

1. Department of Child Health Care, Ankang Maternal and Child Health Hospital, Ankang, Shaanxi 725000, China; 2. Department of Pediatrics, Ankang Central Hospital, Ankang, Shaanxi 725000, China; 3. Child Health Center, Children's Hospital Affiliated to Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi 710003, China

Abstract: **Objective** To analyze the relationship between serum interleukin-1 β (IL-1 β) level and IL-1 β rs1143634 gene polymorphism and autism spectrum disorder (ASD). **Methods** A total of 60 children diagnosed with suspected ASD in the Department of Child Health Care of Ankang Maternal and Child Health Hospital from December 2021 to December 2022 were selected as the case group, and another 60 healthy children were selected as the control group during the same period. All patients filled in the Childhood Autism Rating Scale (CARS2) and were divided into atypical autism/generalized developmental disorder (PDD-NOS) group, mild ASD group, and moderate/severe ASD group according to CARS2 scores. Serum IL-1 β level and IL-1 β rs1143634 gene polymorphism were detected in all subjects. Receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the diagnostic value of serum IL-1 β in ASD, the differential diagnostic value of PDD-NOS and mild, moderate/severe ASD, and the differential diagnostic value of mild and moderate/severe ASD.

* 基金项目:陕西省自然科学基金基础研究计划资助项目(2019JM4030)。

作者简介:顾宇杭,男,主治医师,主要从事儿科临床及儿童保健方向的研究。△ 通信作者,E-mail:cyg12369@163.com。

Results The serum IL-1 β level in the case group was higher than that in the control group ($P<0.05$). Serum IL-1 β levels in children aged 3—6 years and >6 years in case group were higher than those in control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). There were 14 children in the PDD-NOS group, 24 in the mild ASD group, and 22 in the moderate/severe ASD group. The serum IL-1 β level in moderate/severe ASD group was higher than that in PDD-NOS group and mild ASD group, and the serum IL-1 β level in mild ASD group was higher than that in PDD-NOS group, with statistical significance ($P<0.05$). ROC curve analysis results showed that the area under the curve (AUC) of serum IL-1 β for the diagnosis of ASD was 0.976, the AUC for the differential diagnosis of PDD-NOS and mild, moderate/severe ASD was 0.818, and the AUC for the differential diagnosis of mild ASD and moderate/severe ASD was 0.674. The C allele frequency in the case group was lower than that in the control group, and the T allele frequency in the case group was higher than that in the control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The genotype and allele frequencies of PDD-NOS group, mild ASD group and moderate/severe ASD group were significantly different ($P<0.05$). The serum IL-1 β level of different genotypes in control group and case group was higher in TT genotype than in CT genotype and CC genotype, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** Serum IL-1 β level and IL-1 β rs1143634 gene polymorphism are potential biomarkers for the diagnosis of ASD and can be used to discriminate the severity of the disease, but larger sample studies are needed to confirm the reliability of this conclusion.

Key words: autism spectrum disorder; interleukin-1 β ; single nucleotide polymorphism; cytokines; severity

自闭症谱系障碍(ASD)是一种高度多样化的神经发育障碍疾病,在一系列临床行为表现、智力障碍水平和语言发展延迟程度上各不相同^[1-3]。另外,ASD的遗传病因具有异质性,研究表明有数百个基因与之有关,其中约50%的遗传效应归因于常见的遗传变异^[4-5]。细胞因子是一组调节神经系统和免疫系统通讯的急性蛋白质和肽,在神经免疫疾病中起多效性介质的作用^[6]。例如,神经细胞因子通过影响神经元的分裂、迁移和突触形成等过程来促进大脑发育^[7-8]。在ASD患者中,也可观察到慢性活动性神经炎症及血清和脑脊液中促炎性细胞因子水平升高^[9]。白细胞介素-1 β (IL-1 β)基因是重要的细胞因子基因,在免疫学上可能与社会认知和情绪处理有关^[10]。据报道,刺激ASD患儿后,其机体内IL-1 β 水平显著升高^[11]。此外,IL-1 β 基因多态性(SNPs)在认知障碍中也有报道,但是在ASD患儿中的研究较少^[12]。基于上述研究,本研究调查了ASD患儿血清IL-1 β 水平和IL-1 β rs1143634 SNPs,旨在确定血清IL-1 β 是否可作为诊断ASD的生物标志物,以及IL-1 β rs1143634在ASD患儿中的基因型和等位基因分布,并探讨血清IL-1 β 和IL-1 β SNPs之间的关系。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2021年12月至2022年12月在陕西省安康市妇幼保健院儿童保健科诊断为疑似ASD的60例患儿作为病例组,另选取同期60例健康儿童作为对照组。病例组年龄3~15岁,中位年龄为7岁,3~6岁患儿25例, >6 岁患儿35例;男45例,女15例。对照组年龄3~15岁,中位年龄为7岁,

3~6岁患儿25例, >6 岁患儿35例;男32例,女28例。病例组 and 对照组性别、年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$),有可比性。纳入标准:(1)符合文献[13]中ASD的诊断标准;(2)汉族;(3)中国比奈量表(Binet)评分 ≥ 30 分;(4)父母无精神分裂症、注意力缺陷/多动障碍、抑郁障碍和双相情感障碍等精神障碍。排除标准:(1)有其他遗传和神经疾病,如癫痫、苯丙酮尿症、神经皮肤综合征和脑瘫;(2)有自身免疫性疾病、脑损伤、慢性全身性疾病或肝、肾疾病;(3)合并可能影响IL-1 β 水平的疾病;(4)合并感染性疾病;(5)服用特殊药物,如免疫调节或抗炎症药物。本研究经陕西省安康市妇幼保健院医学伦理委员会审核批准(202109292),且所有患儿家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 血样采集和制备 受试者被告知在采样前清晨禁食,以避免食物、饮料对检测结果的影响。上午8:00—10:00,由培训合格的护士采集受试者肘前区域静脉血5 mL置于促凝管中,将试管轻轻上下颠倒5次,并在室温下静置30 min,将其置于4.0℃环境下5 000 r/min离心10 min。将血清分离并分成1 mL等分试样,并置于-80.0℃环境中储存备用。

1.2.2 DNA提取 由1名经验丰富的技术人员用无菌棉签擦拭受试者的脸颊内侧,并将其放入2 mL标记的无菌Falcon试管中,制备DNA标本。采用Swab Gen DNA试剂盒(北京全式金生物)从标本中提取DNA。使用NanoDrop ND-2000分光光度计测定DNA标本浓度。若吸光度扫描显示260 nm处有

对称峰,且 DNA 纯度为 1.8~2.0,证实 DNA 纯度合格。采用凝胶电泳-紫外分光光度法检测 DNA 水平。

1.2.3 基因分型 本研究中使用的所有等位基因特异性聚合酶链反应(PCR)引物均为人工设计。该 SNP 来自数据库 dbSNP(包含人类 SNPs 突变、微卫星、小规模插入和缺失, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>)。从数据库中检索含有该 SNP 的 1 000 bp 或 500 bp 的核苷酸序列并手动设计等位基因特异性引物。应用 PCR-限制性片段长度多态性分析扩增 IL-1 β rs1143634 SNPs。正向引物: 5'-CCTTCTGATTTTATACCTAAACA-3'; 反向引物: 5'-GGA GAGCTTTCAGTTCATA-3'。在 C1000 Touch PCR 仪(购自美国 Bio-Rad 公司)上进行 PCR,反应体系为 20.0 μ L,由 0.1 μ L Taq、2.0 μ L 10 $\times$ PCR 缓冲液(含 Mg²⁺)、1.6 μ L dNTP 混合物(2.5 mmol/L)、正向和反向引物各 1.0 μ L(10 μ mol/L)、3.0 μ L 基因组 DNA 和 11.3 μ L ddH₂O 组成。PCR 反应条件:95.0 $^{\circ}$ C 初始变性 5 min,95.0 $^{\circ}$ C 变性 30 s,64.5 $^{\circ}$ C 退火 30 s,72.0 $^{\circ}$ C 延伸 1 min,共 35 个循环,最后 72.0 $^{\circ}$ C 延伸 7 min。野生型探针被标记为通过 ROX 通道读取,而突变型探针被标记为通过 VIC 通道读取,使用实时 PCR 突变检测和等位基因鉴别试剂盒测定 IL-1 β rs1143634 SNPs。

1.2.4 检测血清 IL-1 β 水平 通过人 IL-1 β 酶联免疫吸附试验测定试剂盒(货号:KE00021,武汉三鹰生物技术有限公司)评估血清 IL-1 β 水平:每孔 100.0 μ L IL-1 β 抗体预包被 1 h,将每孔 100.0 μ L 的血清标本和连续稀释的 IL-1 β 标准品加入 96 孔酶标板中,并在室温下孵育 2 h,加入辣根过氧化物酶偶联的 IL-1 β 检测抗体在室温下静置 1 h,加入 50 μ L 四甲基联苯胺试剂显色 30 min,用含有硫酸的溶液来停止显色,并使用酶标仪在 450 nm 处测量吸光度。通过对 IL-1 β 标准品(范围为 3.5~250.0 pg/mL)进行连续稀释,绘制标准曲线。

1.2.5 儿童自闭症评定量表(CARS2)评估 所有患儿填写 CARS2,CARS2 评分 ≥ 30 分为 ASD,CARS2 评分 <30 分为非典型自闭症/待分类的广泛性发育障碍(PDD-NOS)。CARS2 评分为 30.0~36.5 分为轻度 ASD,CARS2 评分 ≥ 36.5 分为中/重度 ASD。根据 CARS2 评分将患儿分为 PDD-NOS 组、轻度 ASD 组和中/重度 ASD 组。

1.3 统计学处理 采用 SPSS27.0 统计软件分析数据。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,多组间两两比较采用 LSD- t 检验。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 IL-1 β 对 ASD 的诊断价值,对 PDD-NOS 及轻、中/重度 ASD 的鉴

别诊断价值,以及对轻度 ASD 和中/重度 ASD 的鉴别诊断价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 病例组和对照组血清 IL-1 β 水平比较 病例组血清 IL-1 β 水平[(157.58 $\pm$ 28.81)pg/mL]高于对照组[(75.03 $\pm$ 6.38)pg/mL],差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 两组不同年龄段血清 IL-1 β 水平比较 病例组 3~6 岁及 >6 岁患儿 IL-1 β 水平高于对照组同年龄段儿童[(165.72 $\pm$ 28.13)pg/mL vs. (72.82 $\pm$ 30.85)pg/mL,(151.77 $\pm$ 28.26)pg/mL vs. (76.61 $\pm$ 33.19)pg/mL],差异均有统计学意义($t = 11.131$ 、1.201, $P < 0.05$)。

2.3 PDD-NOS 组、轻度 ASD 组和中/重度 ASD 组血清 IL-1 β 水平比较 PDD-NOS 组有 14 例患儿,轻度 ASD 组有 24 例患儿,中/重度 ASD 组有 22 例患儿。PDD-NOS 组、轻度 ASD 组和中/重度 ASD 组血清 IL-1 β 水平分别为(134.31 $\pm$ 12.34)、(156.03 $\pm$ 31.26)、(173.90 $\pm$ 24.34)pg/mL。PDD-NOS 组、轻度 ASD 组和中/重度 ASD 组血清 IL-1 β 水平比较,差异有统计学意义($F = 10.432$, $P < 0.001$)。中/重度 ASD 组血清 IL-1 β 水平高于 PDD-NOS 组和轻度 ASD 组,且轻度 ASD 组血清 IL-1 β 水平高于 PDD-NOS 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

2.4 血清 IL-1 β 对 ASD 的诊断价值 以病例组为阳性对照,对照组为阴性对照,进行 ROC 曲线分析。结果显示,血清 IL-1 β 诊断 ASD 的曲线下面积(AUC)为 0.976(95%CI:0.930~0.995),最佳截断值为 108.22 pg/mL,灵敏度和特异度分别为 98.33%、88.33%,约登指数为 0.867。

2.5 血清 IL-1 β 对 PDD-NOS 及轻、中/重度 ASD 的鉴别诊断价值 以轻度 ASD 组和中/重度 ASD 组为阳性对照,PDD-NOS 组为阴性对照,进行 ROC 曲线分析。结果显示,血清 IL-1 β 鉴别诊断 PDD-NOS 和轻、中/重度 ASD 的 AUC 为 0.818(95%CI:0.697~0.906),最佳截断值为 152.23 pg/mL,灵敏度和特异度分别为 73.91%、100.00%,约登指数为 0.739。

2.6 血清 IL-1 β 对轻度 ASD 和中/重度 ASD 的鉴别诊断价值 以中/重度 ASD 组为阳性对照,轻度 ASD 组为阴性对照,进行 ROC 曲线分析。结果显示,血清 IL-1 β 鉴别诊断轻度 ASD 和中/重度 ASD 的 AUC 为 0.674(95%CI:0.492~0.782),最佳截断值为 170.10 pg/mL,灵敏度和特异度分别为 59.09%、70.83%,约登指数为 0.299。

2.7 病例组和对照组 IL-1 β rs1143634 SNPs 等位基因及基因型频率比较 病例组和对照组各基因型频率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。病例组 C 等位基因频率低于对照组,T 等位基因频率高于对照

组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.8 PDD-NOS 组、轻度 ASD 组、中/重度 ASD 组 IL-1 β rs1143634 SNPs 等位基因及基因型频率比较

PDD-NOS 组、轻度 ASD 组、中/重度 ASD 组各基因型和等位基因频率比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.9 对照组和病例组不同基因型的血清 IL-1 β 水平比较

病例组 TT 基因型患儿血清 IL-1 β 水平高于 CT 基因型和 CC 基因型患儿,差异均有统计学意义

($P<0.05$)。对照组 CC、CT、TT 基因型血清 IL-1 β 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 1 病例组 and 对照组 IL-1 β rs1143634 SNPs 等位基因及基因型频率比较[n(%)]

组别	n	基因型			等位基因	
		CC	CT	TT	C	T
病例组	60	34(56.67)	22(36.67)	4(6.66)	90(75.00)	30(25.00)
对照组	60	46(76.67)	12(20.00)	2(3.33)	104(86.67)	16(13.33)
χ^2			5.408			5.271
P			0.067			0.022

表 2 PDD-NOS 组、轻度 ASD 组、中/重度 ASD 组 IL-1 β rs1143634 SNPs 等位基因及基因型频率比较[n(%)]

组别	n	基因型			等位基因	
		CC	CT	TT	C	T
PDD-NOS 组	14	14(100.00)	0(0.00)	0(0.00)	28(100.00)	0(0.00)
轻度 ASD 组	24	14(58.33)	7(29.17)	3(12.50)	35(72.92)	13(27.08)
中/重度 ASD 组	22	6(27.27)	15(68.18)	1(4.55)	27(61.36)	17(38.64)
χ^2			21.774			13.805
P			<0.001			0.001

表 3 对照组与病例组不同基因型的血清 IL-1 β 水平比较($\bar{x}\pm s$,pg/mL)

组别	n	CC 基因型	CT 基因型	TT 基因型	F	P
对照组	60	74.69 $\pm$ 33.88	77.68 $\pm$ 27.50	68.50 $\pm$ 0.71	0.079	0.924
病例组	60	157.99 $\pm$ 24.96	150.30 $\pm$ 31.49	194.18 $\pm$ 19.00 ^{*#}	4.382	0.017

注:与同组 CC 基因型比较,* $P<0.05$;与同组 CT 基因型比较,# $P<0.05$ 。

3 讨 论

ASD 是一种儿童神经发育障碍,涉及社会交往和沟通问题。遗传和环境因素在 ASD 病因中起着一定作用^[14]。许多基因如催乳素、锚蛋白重复结构域蛋白 2、神经连接蛋白 3、X 射线修复交叉互补蛋白 4 在 ASD 中的作用已逐渐被证实。病毒感染、怀孕期间服用的药物、围生期并发症及空气污染等环境因素都会引发 ASD^[15]。尽管如此,ASD 的病因仍然未知。需要确定 ASD 候选基因,以便为未来的儿童 ASD 病例制订个性化的药物治疗计划,以改善其预后和社会功能,实现成人社会中的独立性。

有研究表明,细胞免疫功能的损害会影响神经发育过程,且细胞因子水平的变化可能与 ASD 有关^[16]。SOTO-ICAZA 等^[17]确定了 ASD 在患者大脑不同部位的神经炎症过程中表现出高水平的免疫激活。笔者认为先天免疫反应形式的神经胶质细胞反应在 ASD 神经功能障碍的相关机制中很重要,小脑是 ASD 活跃和慢性神经炎症过程的焦点。本研究中,从血清细胞因子 IL-1 β 获得的结果也证实了对神经炎症主题的遗传学研究。新的证据表明 IL-1 β 信号通路及血清细胞因子水平的改变与社会认知和情感障碍有关,并且 IL-1 β 结构与成纤维细胞生长因子具有相似性,成纤维细胞生长因子对胚胎神经发育的早期阶段至关重要^[18]。IL-1 β 通过激活淋巴细胞和巨噬细胞的

功能来刺激炎症反应^[19]。此外,它增加了黏附分子的表达,帮助炎症细胞从循环中浸润组织,导致慢性炎症状态。人脑将炎症细胞因子如 IL-1 β 识别为疾病的分子信号。此外,IL-1 β 和其他促炎性细胞因子穿过血脑屏障,作用于下丘脑,促进疾病发生、发展。

在本研究中,病例组 3~6 岁及>6 岁患儿 IL-1 β 水平高于对照组同年龄段儿童,差异均有统计学意义($P<0.05$)。中/重度 ASD 组血清 IL-1 β 水平高于 PDD-NOS 组和轻度 ASD 组,且轻度 ASD 组血清 IL-1 β 水平高于 PDD-NOS 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,血清 IL-1 β 诊断 ASD 的曲线下面积(AUC)为 0.976,鉴别诊断 PDD-NOS 和轻、中/重度 ASD 的 AUC 为 0.818,鉴别诊断轻度 ASD 和中/重度 ASD 的 AUC 为 0.674。这些结果证明了血清 IL-1 β 在本研究纳入的病例群体中可作为诊断 ASD 及鉴别诊断 ASD 患儿疾病严重程度的潜在生物标志物。

PEKKOC 等^[20]发现,携带 IL-1 β rs1143634 SNPs 中的 CT 基因型的土耳其人群 ASD 发生风险增加 2.33 倍。本研究结果显示,病例组 C 等位基因频率低于对照组,T 等位基因频率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。PDD-NOS 组、轻度 ASD 组、中/重度 ASD 组各基因型和等位基因频率比较,差异有统计学意义($P<0.05$),表明 T 等位基因可能与 ASD 发病风险有关,并反映了 IL-1 β rs1143634 SNPs 的基

因变化,这可能也间接解释了由 IL-1 β rs1143634 SNPs 引起的大脑社会反应技能缺陷的原因。

本研究结果显示,中/重度 ASD 组血清 IL-1 β 水平高于 PDD-NOS 组和轻度 ASD 组,且轻度 ASD 组血清 IL-1 β 水平高于 PDD-NOS 组,差异均有统计学意义($P<0.05$),说明血清 IL-1 β 及 IL-1 β rs1143634 基因改变可以作为一种简单的生物标志物评估 ASD 患儿的疾病严重程度,以达到诊断、监测目的。与全基因组测序或脑成像方法相比,外周血标本中的基因和蛋白质生物标志物在实验室中分析更容易、更价廉,具有 ASD 诊断的高通量潜力。

课题组资金和人手的可行性问题限制了本研究中大样本量的招募。虽然估计的研究样本量足以用于血清 IL-1 β 分析,但数量仍然不足以推广到整个汉族人群。样本量会影响 SNPs 与疾病之间的相关性。在 1:1 的病例对照研究中检测单个 SNPs,在某个假设下,根据等位基因遗传模型,至少需要 248 例病例才能达到 80% 的统计能力。研究数量不足是目前对 IL-1 β rs1143634 SNPs 的调查的局限性。

综上所述,疑似 ASD 患儿血清 IL-1 β 水平普遍更高,而且血清 IL-1 β 水平的升高可能反映了 IL-1 β rs1143634 基因变化,例如 rs1143634 位点 T 等位基因携带者可能血清 IL-1 β 水平上调。另外,必须在大量人群中研究 ASD 与 IL-1 β rs1143634 SNPs 具有统计学意义的相关性,这种关系被认为有助于理解 ASD 的病因和开发新的治疗方案。

参考文献

[1] 胡荣贵,魏襄祺,张文阳. 自闭症谱系障碍研究进展[J]. 世界科学,2023(11):33-36.

[2] 魏文青,黄志芳,余婧,等. 学龄前孤独症谱系障碍儿童智力结构特点及与症状严重程度的相关性[J]. 中国儿童保健杂志,2023,31(12):1308-1313.

[3] 杨树法,司艳梅. 孤独症患者药物以及药物靶点分析[J]. 中国优生与遗传杂志,2023,31(11):2212-2216.

[4] GENOVESE A, BUTLER M G. The autism spectrum: behavioral, psychiatric and genetic associations[J]. *Genes (Basel)*, 2023, 14(3):677.

[5] WILFERT A B, TURNER T N, MURALI S C, et al. Recent ultra-rare inherited variants implicate new autism candidate risk genes[J]. *Nat Genet*, 2021, 53(8):1125-1134.

[6] SALVADOR A F, DE LIMA K A, KIPNIS J. neuromodulation by the immune system: a focus on cytokines[J]. *Nat Rev Immunol*, 2021, 21(8):526-541.

[7] KHALIFEH B, BALLOUT N, AL ARAB A. Tissue Engineering in injured facial nerve: a narrative review[J]. *Datess*, 2022, 1:1-26.

[8] GÓMEZ-VIRGILIO L, SILVA-LUCERO M D C, FLORES-MORELOS D S, et al. Autophagy: a key regulator of homeo-

stasis and disease: an overview of molecular mechanisms and modulators[J]. *Cells*, 2022, 11(15):2262.

[9] RUNGE K, FIEBICH B L, KUZIOR H, et al. Altered cytokine levels in the cerebrospinal fluid of adult patients with autism spectrum disorder[J]. *J Psychiatr Res*, 2023, 158:134-142.

[10] NGUYEN H D, JO W H, HOANG N H M, et al. Curcumin-attenuated TREM-1/DAP12/NLRP3/caspase-1/IL1B, TLR4/NF- κ B pathways, and Tau hyperphosphorylation induced by 1,2-Diacetyl benzene: an in vitro and in silico study[J]. *Neurotox Res*, 2022, 40(5):1272-1291.

[11] SAAD K, ABDALLAH A E M, ABDEL-RAHMAN A A, et al. Polymorphism of interleukin-1 β and interleukin-1 receptor antagonist genes in children with autism spectrum disorders [J]. *Prog Neuro-psychoph*, 2020, 103:109999.

[12] HAUSMAN-COHEN S, LAVALLEY W, WAY H, et al. Utilizing genomically targeted molecular data to improve patient-specific outcomes in autism spectrum disorder[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(4):2167

[13] LEWIS G, DSMI V. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edn by the American psychiatric association[J]. *Psychol Med*, 1996, 26(3):651-652.

[14] MASINI E, LOI E, VEGA-BENEDETTI A F, et al. An overview of the main genetic, epigenetic and environmental factors involved in autism spectrum disorder focusing on synaptic activity [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(21):8290.

[15] NADEEM M S, AL-ABBASI F A, KAZMI I, et al. Multiple risk factors: a challenge in the management of autism [J]. *Curr Pharm Des*, 2020, 26(7):743-754.

[16] HAN V X, PATEL S, JONES H F, et al. Maternal immune activation and neuroinflammation in human neurodevelopmental disorders [J]. *Nat Rev Neurol*, 2021, 17(9):564-579.

[17] SOTO-ICAZA P, BEFFARA-BRET B, VARGAS L, et al. Differences in cortical processing of facial emotions in broader autism phenotype[J]. *PLoS One*, 2022, 17(1):e0262004-e0262027.

[18] JIN K Y, LU J, YU Z B, et al. Linking peripheral IL-6, IL-1 β and hypocretin-1 with cognitive impairment from major depression[J]. *J Affect Disord*, 2020, 277:204-211.

[19] HACKEL A, AKSAMIT A, BRUDEREK K, et al. TNF- α and IL-1 β sensitize human MSC for IFN- γ signaling and enhance neutrophil recruitment[J]. *Eur J Immunol*, 2021, 51(2):319-330.

[20] PEKKOC U K C, KALAYCI Y A, DOGANGUN B, et al. Evaluation of IL1B rs1143634 and IL6 rs1800796 polymorphisms with autism spectrum disorder in the Turkish children[J]. *Immunol Invest*, 2022, 51(4):766-777.