

HLA - G 3'UTR 基因多态性与精神分裂症发生风险的相关性研究

乔瑞娟 张守亮 张晨光

[摘要] 目的 探讨人类白细胞抗原 G 3'非翻译区(HLA - G 3'UTR)单核苷酸多态性在精神分裂症患者中的分布情况及预测精神分裂症发生风险的价值。方法 选取 2016 年 1 月至 2017 年 10 月新乡医学院第二附属医院收治的 302 例精神分裂症患者为病例组,采用聚合酶链式反应(PCR)技术和 Sanger 测序对病例组患者和 327 例健康对照者的 HLA - G3'UTR 区域位点进行基因分型,应用 SHEsis 软件比较两组等位基因频率、基因型频率及单倍体型频率差异,采用 logistic 回归模型对 4 种遗传模型(共显性、显性、隐性和超显性)进行分析。结果 HLA - G 3'UTR 区域共检测出 10 个多态性位点,有 3 个位点(14 bp ins/del、+3035 C/T、+3058 G/A)符合哈迪 - 温伯格平衡。两组间 14 bp ins/del、+3058G/A 位点等位基因及基因型频率差异无统计学意义($P > 0.05$),+3035 C/T 位点等位基因分布差异有统计学意义($OR = 1.522, 95\% CI: 1.146 \sim 2.022, P = 0.004$),其基因型分布差异有统计学意义($P = 0.019$),+3035 C/T 位点的共显性模型中,与 CC 基因型相比,携带 CT 基因型($OR = 1.450, 95\% CI: 1.019 \sim 2.062, P = 0.039$)和 TT 基因型($OR = 2.275, 95\% CI: 1.064 \sim 4.867, P = 0.030$)患精神分裂症风险相对较高;+3035 C/T 位点的显性模型[(CT + TT) 比 CC, $OR = 1.547, 95\% CI: 1.108 \sim 2.161, P = 0.010$]与精神分裂症的易感性相关;而在+3035 C/T 位点的隐性模型和超显性模型中,两组间差异无统计学意义($P > 0.05$);由 14 bp ins/del、+3035 C/T、+3058 G/A 这 3 个位点组成的单倍型[H3(IGC)、H4(ITG)]频率在两组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 HLA - G 3'UTR +3035 C/T 位点多态性可能与精神分裂症的发病风险相关,其等位基因 T 可能是精神分裂症的易感基因。

[关键词] 人类白细胞抗原 G 3'非翻译区;精神分裂症;单核苷酸多态性

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2022.12.004

Association of HLA - G 3' UTR gene polymorphism with the risk of schizophrenia

QIAO Ruijuan¹, ZHANG Shouliang², ZHANG Chengguang³

1. Department of Clinical Laboratory, the Third Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453003, China

2. Department of Clinical Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453003, China

3. School of Laboratory Medicine of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453003, China

Corresponding author: ZHANG Chengguang, 328151081@qq.com

[Abstract] **Objective** To investigate the distribution of human leukocyte antigen G 3' untranslated region (HLA - G 3'UTR) single nucleotide polymorphisms in patients with schizophrenia and its possible predictive role. **Methods** Genotyping of HLA - G 3'UTR locus in 302 schizophrenics and 327 healthy controls was performed by PCR and Sanger sequencing. SHEsis software was used to compare allele frequency, genotype frequency and haploid frequency between the two groups. Four genetic models (co-dominant, dominant, recessive and over-dominant) were analyzed by Logistic regression analysis. **Results** A total of 10 polymorphic loci were detected in the HLA - G 3'UTR region, and 3 loci (14 bp ins/del, +3035 C/T, +3058 G/A) were consistent with Hardy - Weinberg. There were no significant differences in allele and genotype distribution in the 14 bp INS/Del and +3058 G/A loci between the two groups($P > 0.05$); There was a significant difference in the allele frequencies of the +3035 C/T locus ($OR = 1.522, 95\% CI: 1.146 \sim 2.022, P = 0.004$), and the genotype distribution of this locus was also significantly different ($P = 0.019$); In the co-dominant model of the +3035 C/T locus, compared with the CC genotype, the risk of schizophrenia with CT genotype ($OR = 1.450, 95\% CI: 1.019 \sim 2.062, P = 0.039$) and TT genotype ($OR = 2.275, 95\% CI: 1.064 \sim 4.867, P = 0.030$) was relatively higher; The dominant model of +3035 C/T locus [(CT + TT) vs CC, $OR = 1.547, 95\% CI: 1.108 \sim 2.161, P = 0.010$] is also significantly associated with susceptibility to schizophrenia; In the recessive model and over-dominant model of +3035 C/T locus, no significant difference was found between the two groups ($P > 0.05$); The frequencies of haplotype

基金项目: 河南省科技攻关课题(项目编号:202102310182),新乡市科技攻关计划项目(项目编号:GG2020008),新乡医学院第三附属医院开放课题(项目编号:KFKTYB202126)

作者单位: 453003 河南新乡 新乡医学院第三附属医院检验科(乔瑞娟)

453003 河南新乡 新乡医学院第二附属医院检验科(张守亮)

453003 河南新乡 新乡医学院医学检验学院(张晨光)

通信作者: 张晨光,328151081@qq.com

H3 (ICG) and H4 (ITG) composed of 14 bp INS/Del, +3035 C/T and +3058 G/A were significantly different between the two groups ($P < 0.05$)。Conclusion HLA-G 3'UTR +3035 C/T locus polymorphism may be associated with the risk of schizophrenia, and the T allele may be a susceptibility gene for schizophrenia。

[Key words] HLA-G 3'UTR; Schizophrenia; Single nucleotide polymorphisms

精神分裂症是严重的慢性精神性疾病,其主要症状为幻觉、妄想、人格障碍和认知功能障碍^[1],给患者、亲属及整个社会带来很大的痛苦和负担。目前,精神分裂症的病因仍不明确,遗传、心理和环境因素均参与精神分裂症的发病,其中遗传因素解释 70%~90% 的表型变异^[2],通过全基因组关联分析,目前已经发现许多与精神分裂症相关的易感基因,主要组织相容性复合体 (major histocompatibility complex, MHC) 已经成为一个重要的研究对象,它是患精神分裂症最强的风险基因之一^[3-4]。人类白细胞抗原 G (human leucocyte antigen protein G, HLA-G) 位于 6p21.31 上,是一种非经典的 MHC I 类分子,其在胚胎发育过程中发挥重要作用,既往研究^[5-6]表明 HLA-G 的多态性与病毒感染、子痫前期、炎症、肿瘤的发展、移植及自身免疫性疾病相关,HLA-G 的异常表达会导致妊娠并发症,从而增加后代患精神分裂症的风险。Rajasekaran 等^[7]研究表明,携带 HLA-G 14 bp ins/ins 基因型患精神分裂症风险显著增加,由此推断 HLA-G 基因多态性很有可能与精神分裂症发生风险相关。人类白细胞抗原 G 3' 非翻译区 (human leucocyte antigen protein G 3' untranslated region, HLA-G 3'UTR) 通过影响 mRNA 的加工和稳定性在 HLA-G 的表达调控中发挥重要作用,目前国内相关研究较少,本研究通过检测健康人群和精神分裂症患者 HLA-G 3'UTR 基因多态性,探讨 HLA-G 基因多态性与精神分裂症发病的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 1 月至 2017 年 10 月被新乡医学院第二附属医院确诊为精神分裂症的 302 例患者作为病例组。精神分裂症的诊断均符合《国际疾病和分类》简称 ICD-10(第 10 版)精神分裂症^[8]的诊断标准,排除标准:①有严重的躯体疾病者;②妊娠期或哺乳期的女性;③合并其他神经系统疾病者。对照组由该院同时期 327 例健康体检者组成,排除标准:①有精神性疾病家族史者;②有不良孕产史女性者;③有神经系统疾病病史者。两组对象均为汉族,年龄、性别差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。本研究经新乡医学院第二附属医院伦理委员会批准(批准文

号:XYLL-20195025),事先获得参与本研究的每位患者及其监护人和健康者的知情同意,自愿参与本项研究。

表 1 两组对象一般资料比较

组别	例数	年龄(岁)	性别(男/女,例)
病例组	302	31(24,45)	160/142
对照组	327	31(26,39)	188/139
Z/ χ^2 值		-1.372	1.293
P 值		0.170	0.255

1.2 方法

1.2.1 外周血基因组 DNA 提取 使用北京康为世纪生物科技有限公司生产的外周血基因组提取试剂盒分离出全血 DNA,保存于 -20℃ 冰箱备用。

1.2.2 聚合酶链式反应 (polymerase chain reaction, PCR) 扩增 采用 PCR 扩增 HLA-G 3'UTR,引物序列如下:F: 5' - GTT GAG GGG AAC AG GGG AC AT - 3'; R: 5' - AA AG TT CT CAT GT CT CC ATT T - 3',扩增产物为 489 bp。PCR 扩增体系共 25 μL,包括 2 × PFUMaster-Mix 12.5 μL、去离子水 10.5 μL、上下游引物各 1 μL、DNA 1 μL。扩增条件为 95℃ 5 min 变性,94℃ 45 s, 58℃ 45 s, 72℃ 60 s, 共循环 33 次, 最后在 72℃ 延伸 10 min。将扩增产物样本送北京金维智公司进行 Sanger 测序。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 25.0 统计软件进行数据分析,偏态分布计量资料用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验;计数资料用频数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验。通过 DNASTAR V7.0 软件分析各个单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNPs) 位点,使用 SHEsis 软件进行哈迪-温伯格 (Hardy-Weinberg, H-W 平衡)、等位基因和基因型频率、连锁不平衡及单倍型检测。采用 logistic 回归分析对 4 种遗传模型(共显性、显性、隐性和超显性)进行分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组间 HLA-G 3'UTR 基因多态性位点等位基因及基因型分布情况 在 HLA-G 3'UTR 区域共检测出 10 个多态性位点,分别为 14 bp ins/del、+3003 C/T、+3010 G/C、+3027 C/A、+3035 C/T、

+3058 G/A、+3072 C/A、+3142 C/G、+3187 A/G、+3196 C/G,仅有14 bp ins/del、+3035 C/T、+3058 G/A这3个位点符合H-W平衡($P>0.05$)。

两组间等位基因分布相比,+3035 C/T位点等位基因分布差异有统计学意义($OR=1.522,95\%CI:1.146\sim2.022,P=0.004$),但两组间14 bp ins/del和+3058 G/A位点等位基因频率差异无统计学意义($P>$

0.05)。见表2。对照组和病例组患者中,14 bp ins/del、+3035 C/T、+3058 G/A位点的基因型分布最高频率分别为纯合 del/del、CC 和 GG,+3035 C/T 基因型分布在病例组和对照组间差异有统计学意义($P=0.019$),而14 bp ins/del、+3058 G/A位点基因型分布在两组间差异无统计学意义($P>0.05$)。见表3。

表2 两组 HLA-G 3' UTR 基因多态性位点等位基因分布情况[例(%)]

SNPs	等位基因	病例组(n=302)	对照组(n=327)	P值	OR(95%CI)
14 bp ins/del	del	408(67.55)	425(64.98)	0.337	1
	ins	196(32.45)	229(35.02)		0.892(0.705~1.127)
+3035 C/T	C	469(77.65)	550(84.10)	0.004	1
	T	135(22.35)	104(15.90)		1.522(1.146~2.022) ^①
+3058 G/A	G	591(97.85)	645(98.62)	0.294	1
	A	13(2.15)	9(1.38)		1.576(0.669~3.715)

注:在+3035 C/T位点,与C等位基因相比,^① $P<0.05$,SNPs为单核苷酸多态性。

表3 两组 HLA-G 3' UTR 基因多态性位点基因型分布情况[例(%)]

SNPs	基因型	病例组(n=302)	对照组(n=327)	χ^2 值	P值
14 bp ins/del	del/del	144(47.68)	138(42.20)	2.315	0.314
	ins/del	120(39.74)	149(45.57)		
	ins/ins	38(12.58)	40(12.23)		
+3035 C/T	CC	187(61.92)	234(71.56)	7.833	0.019
	CT	95(31.46)	82(25.08)		
	TT	20(6.62)	11(3.36)		
+3058 G/A	GG	289(95.70)	318(97.25)	1.121	0.290
	GA	13(4.30)	9(2.75)		

2.2 +3035 C/T位点不同遗传模型与精神分裂症易感性的关联 +3035 C/T位点的共显性模型中,与CC基因型相比,CT基因型($OR=1.450,95\%CI:1.019\sim2.062,P=0.039$)和TT基因型($OR=2.275,95\%CI:1.064\sim4.867,P=0.030$)与精神分裂症的易感性相关。+3035 C/T位点的显性模型[(CT+TT)

比 CC, $OR=1.547,95\%CI:1.108\sim2.161,P=0.010$]与精神分裂症的易感性相关。而在+3035 C/T位点的隐性模型中[(CT+CC)比 TT]和超显性模型中[CT比(CC+TT)],两组间差异无统计学意义($P>0.05$)。见表4。

表4 +3035 C/T位点不同遗传模型与精神分裂症易感性的关联情况[例(%)]

遗传模型	基因型	病例组(n=302)	对照组(n=327)	P值	OR(95%CI)
共显性模型	CC	187(61.92)	234(71.56)	0.039	1
	CT	95(31.46)	82(25.08)		1.450(1.019~2.062) ^①
	TT	20(6.62)	11(3.36)		2.275(1.064~4.867) ^②
显性模型	CC	187(61.92)	234(71.56)	0.010	1
	CT+TT	115(38.08)	93(28.44)		1.547(1.108~2.161) ^③
隐性模型	TT	20(6.62)	11(3.36)	0.059	1
	CT+CC	282(93.38)	316(96.64)		0.491(0.231~1.042)
超显性模型	CC+TT	207(68.54)	245(74.92)	0.075	1
	CT	95(31.46)	82(25.08)		1.371(0.968~1.943)

注:共显性模型,与CC基因型相比,^① $P<0.05$,^② $P<0.05$;显性模型,与CC基因型相比,^③ $P<0.05$ 。

2.3 HLA-G 3' UTR 基因多态性位点连锁不平衡和单倍型分析 14 bp ins/del 与 +3035 C/T 之间 D' 与

R^2 分别为(0.24,0.20);14 bp ins/del 与 +3058 G/A 之间 D' 与 R^2 分别为(0.79,0.20),+3035 C/T 与 +

3058 G/A 之间 D' 与 R^2 分别为(0.23, 0.00)。见图 1。

通过对这 3 个位点进行单倍型分析, 共得到 9 个单倍型, 对于单倍型频率小于 3% 的单倍型不予比较分析, 剩余 4 个单倍型, 分别为 H1(DCG)、H2(DTG)、H3(ICG)、H4(ITG), 病例组和对照组主要的单倍型均为 H1(DCG), 两组间单倍型 H1 及 H2 频率分布差异无统计学意义($P > 0.05$), 单倍型 H3(ICG) 和单倍型 H4(ITG) 在两组中的分布差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 5。

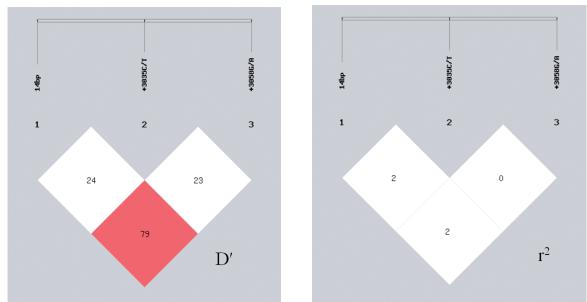


图 1 HLA-G 3'UTR 3 个 SNP 连锁不平衡分析

表 5 两组 HLA-G 3'UTR 单倍型分布

单倍型	病例组(%)	对照组(%)	χ^2 值	P 值	OR(95% CI)
H1(DCG)	56.58	56.56	0.029	0.864	1.020(0.814~1.278)
H2(DTG)	10.80	8.12	2.799	0.094	1.383(0.945~2.023)
H3(ICG)	19.36	26.73	9.167	0.002	0.663(0.508~0.866)
H4(ITG)	11.11	7.21	2.988	0.014	1.622(1.098~2.397)

3 讨论

精神分裂症是一种复杂的精神疾病, 涉及多种遗传和环境因素的相互作用, 最近的全基因组关联研究^[9~10] 数据表明, 常见的多基因变异与患精神分裂症风险显著相关。Liu 等^[11] 发现 GABRB3 5' 启动子区 rs4906902 和 rs8179184 与精神分裂症相关, C-A 单倍型可能增加患精神分裂症的风险; Azari 等^[12] 发现 GRM7 基因 rs779867 位点的 GG 基因型与伊朗精神分裂症的发病风险相关, 该 SNP 在共显性和显性模型中与精神分裂症发病相关。除遗传变异外, 由于暴露于环境逆境亦可导致精神分裂症^[13~14], 这些研究涉及免疫相关基因, 这些基因在基因与环境的相互作用中起着至关重要的作用, MHC 已被确定为精神分裂症的相关的最强危险因素之一^[3~4]。

位于 6 p 21.31 上的 HLA-G 是非经典的 MHC-I 类分子, HLA-G 作为一种重要的免疫调节分子, 通过其免疫调节功能, 在各种癌症、自身免疫性疾病、病毒、寄生虫感染的发病机制中发挥作用。与此同时, HLA-G 被证明与各种精神疾病有关, 例如“低表达”(HLA-G 14bp Ins/Ins) 基因型在冬季出生的双相障碍患者中较少见, 提示 14 bp Ins/Ins 可能作为双相障碍的保护性基因型^[15]。此外, 14 bp Ins/Ins 基因型和 14 bp Ins 等位基因频率在自闭症谱系儿童以及他们的母亲中显著增高^[16]。Rajasekaran 等^[7] 发现 14 bp Ins/Ins 基因型具有很高的患精神分裂症风险。HLA-G 基因在 5'URR(上游调控区) 和 3'UTR(非翻译区) 有许多多态性位点。5'URR 的多态性影响 HLA-G 基

因的转录, 而 3'UTR 的多态性影响 mRNA 的加工和稳定性。HLA-G 的表达受 3'UTR 的多态性调控, 目前研究较多的多态性位点为 14 bp、+3187 A/G 和 +3142 C/G, 在此区域还有其他多态性位点如 +3010 G/C、+3072 C/A、+3035 C/T、+3058 G/A 等, 关于这些位点与精神分裂症的研究相对较少, 故本研究旨在研究 HLA-G 3'UTR 基因多态性与精神分裂症的关系, 为精神分裂症的发病风险提供理论依据。

本研究发现, 在 HLA-G 3'UTR 这个区域共检测出 10 个多态性位点, 仅 14 bp ins/del、+3035 C/T、+3058 G/A 这 3 个位点符合 H-W 平衡。通过对两组间等位基因和基因型分布进行分析发现, 14 bp ins/del 位点基因多态性与精神分裂症的风险无关, 与 Rajasekaran 等^[7] 的研究不一致, 出现这种现象的原因可能是由于研究的人群和种族不同, 导致基因多态性位点分布不同。本研究发现, +3058 G/A 位点基因多态性与精神分类症的风险无关, 而 +3035 C/T 位点基因多态性与精神分类症的风险相关, 携带 T 等位基因的个体发生精神分裂症的风险约是携带 C 等位基因的 1.522 倍。通过 +3035 C/T 位点各个遗传模型研究发现, +3035 C/T 位点的共显性模型中, 携带 CT 基因型和 TT 基因型的个体发生精神分裂症的风险约是携带 CC 基因型个体的 1.450 和 2.275 倍。+3035 C/T 位点的显性模型($OR = 1.547$, 95% CI: 1.108~2.161, $P = 0.010$) 与精神分裂症的易感性相关。在人类基因组中常存在连锁不平衡现象, 可以用来定位参与疾病诊疗的相邻变体, 通过对 HLA-G 的 3 个多态性位点进行分析, 未发现这 3 个位点具有连锁现象($R^2 < 0.8$)。

通过对 HLA - G 3'UTR 单倍型分析发现,单倍型 H3 对精神分裂症的发病具有保护作用($OR = 0.663, 95\% CI: 0.508 \sim 0.866, P = 0.002$),而单倍型 H4(IGC)可以增加患精神分裂症的风险($OR = 1.622, 95\% CI: 1.098 \sim 2.397, P = 0.014$)。

综上所述,HLA - G +3035 C/T 位点基因多态性与精神分裂症的易感性相关,等位基因 T 可能是发生精神分裂症的易感基因,从基因水平上研究了精神分裂症可能的发病原因,可能为精神分裂症的发病机制提供理论基础。本研究也存在一定局限性:本研究为单中心研究,且本研究的样本量有限,可能会存在样本偏倚,因此需要在多个地区、不同民族及人群中进行验证,以此来降低研究结果的偶然性。此外,本次研究缺乏患者的生存数据,HLA - G 3'UTR 多态性是否与精神分裂症患者的生存有关需要进一步研究。

参考文献

- [1] RAHIMI S, SAYAD A, MOSLEMI E, et al. Blood assessment of the expression levels of matrix metalloproteinase 9 (MMP9) and its natural inhibitor, TIMP1 genes in Iranian schizophrenic patients [J]. *Metab Brain Dis*, 2017, 32(5): 1537 - 1542.
- [2] NÖTHEN M M, NIERATSCHKER V, CICHON S, et al. New findings in the genetics of major psychoses [J]. *Dialogues Clin Neurosci*, 2010, 12(1): 85 - 93.
- [3] DEBNATH M, CANNON D M, VENKATASUBRAMANIAN G. Variation in the major histocompatibility complex [MHC] gene family in schizophrenia: associations and functional implications [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2013, 42: 49 - 62.
- [4] SAITO T, KONDO K, IWAYAMA Y, et al. Replication and cross - phenotype study based upon schizophrenia GWASs data in the Japanese population: support for association of MHC region with psychosis [J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2014, 165B(5): 421 - 427.
- [5] BORTOLOTTI D, GENTILI V, ROTOLA A, et al. Impact of HLA - G analysis in prevention, diagnosis and treatment of pathological conditions [J]. *World J Methodol*, 2014, 4(1): 11 - 25.
- [6] DEBNATH M, CHAUDHURI T K. The role of HLA - G in cytokine homeostasis during early pregnancy complicated with maternal infections: a novel etiopathological approach to the neurodevelopmental understanding of schizophrenia [J]. *Med Hypotheses*, 2006, 66(2): 286 - 293.
- [7] RAJASEKARAN A, SHIVAKUMAR V, KALMADY S V, et al. The impact of HLA - G 3'UTR variants and sHLA - G on risk and clinical correlates of schizophrenia [J]. *Hum Immunol*, 2016, 77(12): 1166 - 1171.
- [8] 陆林, 濮鸣亮, 蒋田仔, 等. 沈渔邨精神病学 [M]. 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 315 - 316.
- [9] PURCELL S M, WRAY N R, STONE J L, et al. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder [J]. *Nature*, 2009, 460(7256): 748 - 752.
- [10] Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia - associated genetic loci [J]. *Nature*, 2014, 511(7510): 421 - 427.
- [11] LIU Y, SUN X F, DING M, et al. The GABRB3 Polymorphism and its association with Schizophrenia [J]. *J Mol Neurosci*, 2018, 64(1): 75 - 79.
- [12] AZARI I, MOGHADAM R H, FALLAH H, et al. GRM7 polymorphisms and risk of schizophrenia in Iranian population [J]. *Metab Brain Dis*, 2019, 34(3): 847 - 852.
- [13] VAN OS J, RUTTEN B P, POULTON R. Gene - environment interactions in schizophrenia: review of epidemiological findings and future directions [J]. *Schizophr Bull*, 2008, 34(6): 1066 - 1082.
- [14] KALMADY S V, VENKATASUBRAMANIAN G, SHIVAKUMAR V, et al. Relationship between interleukin - 6 gene polymorphism and hippocampal volume in antipsychotic - naïve schizophrenia: evidence for differential susceptibility? [J]. *PLoS One*, 2014, 9(5): e96021.
- [15] DEBNATH M, BUSSON M, JAMAIN S, et al. The HLA - G low expressor genotype is associated with protection against bipolar disorder [J]. *Hum Immunol*, 2013, 74(5): 593 - 597.
- [16] GUERINI F R, BOLOGNESI E, CHIAPPEDI M, et al. An HLA - G (*)14bp insertion/deletion polymorphism associates with the development of autistic spectrum disorders [J]. *Brain Behav Immun*, 2015, 44: 207 - 212.

(2021-12-29 收稿)

(本文编校: 张迪, 周雪春, 闵敏)