

• 儿童孤独症谱系障碍专栏 •

系统性抑制 Toll 样受体 4 改善母体免疫激活 子代大鼠的 ASD 样行为及其神经炎症

杨丹¹, 高阳¹, 王丹妮¹, 热娜·买买提²

1. 新疆医科大学儿科学院, 新疆维吾尔自治区 乌鲁木齐 830054; 2. 新疆医科大学第一附属医院儿童保健科

摘要: **目的** 探讨 Toll 样受体 4(TLR4)的特异性阻断剂 TAK-242 对母体免疫激活(MIA)子代大鼠孤独症谱系障碍(ASD)样行为及神经炎症的影响,为 ASD 早期干预提供实验依据。**方法** 将 30 只 SD 孕鼠随机分为对照组、LPS 模型组、TAK-242 干预组每组各 10 只。于妊娠第 9.5 天(G9.5),LPS 组和 TAK-242 组注射 100 μ g/kg LPS,对照组注射等量 PBS,TAK-242 组注射 LPS 前 2h 予以 TAK-242 3mg/kg 腹腔注射。取雄性仔鼠于生后 6~8 周龄进行行为学实验评估其社会行为与认知功能;采用 ELISA 法检测孕鼠和仔鼠血清 IL-6、TNF- α 水平,qRT-PCR 和免疫组化分别检测仔鼠前额叶皮质炎症因子表达及小胶质细胞形态与标志物 Iba-1 表达情况。**结果** 与对照组相比,LPS 组孕鼠及仔鼠血清 IL-6、TNF- α 显著升高,差异均有统计学意义($P<0.001$)。行为学显示,LPS 组仔鼠出现埋珠数增多、中央区停留时间缩短、社交指数下降及学习记忆能力受损($F=9.811, 14.490, 31.750, 5.205, P<0.05$),前额叶皮质促炎因子(IL-1 β 、IL-6、NF- κ B p65、iNOS)mRNA 表达升高,抗炎因子(IL-4、IL-10、Arg-1)mRNA 表达下降($P<0.001$),小胶质细胞呈活化形态(胞体增大、分支缩短),Iba-1 表达升高($P<0.001$)。TAK-242 干预后,上述异常均得到显著改善($P<0.005$)。**结论** TAK-242 通过抑制 TLR4/NF- κ B 通路,改善 MIA 诱发的子代 ASD 样行为,其机制可能与调节小胶质细胞极化及减轻神经炎症有关。

关键词: 孤独症谱系障碍; TAK-242; 小胶质细胞; Toll 样受体 4; 脂多糖**中图分类号:** R749.94 **文献标识码:** A **文章编号:** 1008-6579(2026)03-0290-06 **doi:** 10.11852/zgetbjzz2025-0989

Systemic inhibition of TLR4 improves autism spectrum disorder-like behaviors and neuroinflammation in offspring rats following maternal immune activation

YANG Dan¹, GAO Yang¹, WANG Danni¹, RENA · Maimaiti²

1. School of Pediatrics, Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang Uygur Autonomous Region 830054, China;

2. Department of Child Health Care, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University

Corresponding author: RENA · Maimaiti, E-mail: krena95@aliyun.com

Abstract: **Objective** To investigate the effects of TAK-242, a specific Toll-like receptor 4 (TLR4) inhibitor, on autism spectrum disorder (ASD)-like behaviors and neuroinflammation in offspring rats induced by maternal immune activation (MIA), so as to provide an experimental basis for early ASD intervention. **Methods** Thirty pregnant SD rats were randomly divided into control group, LPS, and TAK-242 intervention group ($n=10$ per group). On gestational day 9.5 (G9.5), the LPS and TAK-242 groups received an intraperitoneal injection of 100 μ g/kg LPS, while the control group received an equivalent volume of PBS. The TAK-242 group received a pre-injection of 3mg/kg TAK-242 2 hours before LPS administration. Male offspring underwent behavioral tests at 6 - 8 weeks of age to assess their social behavior and cognitive function. Serum levels of IL-6 and TNF- α in the dams and offspring were measured using ELISA. In the offspring, the expression of inflammatory factors in the prefrontal cortex (PFC) was detected by qRT-PCR, while microglial morphology and the expression of the marker Iba-1 were examined by immunohistochemistry. **Results** Compared with the control group, the LPS group showed significantly elevated serum levels of IL-6 and TNF- α in both dams and offspring ($P<0.001$). Offspring in the LPS group exhibited ASD-like behavioral abnormalities, including increased marble burying, reduced central zone duration in the open field, decreased social index, and impaired learning and memory ($F=9.811, 14.490, 31.750, 5.250, P<0.05$). Furthermore, the LPS group demonstrated up-regulated mRNA expression of pro-inflammatory factors and down-regulated mRNA expression of anti-inflammatory factors in the PFC ($P<0.001$), along with microglial activation (characterized by enlarged cell bodies and shortened processes) and increased Iba-1 expression. TAK-242

基金项目: 新疆维吾尔自治区儿童重大疾病大数据平台与一体化防治体系建立(2024B03038-2)**作者简介:** 杨丹(1992—),女,硕士学位,主要研究儿童发育障碍及行为问题。**通信作者:** 热娜·买买提, E-mail: krena95@aliyun.com

intervention significantly ameliorated all these abnormalities ($P < 0.05$). **Conclusions** TAK-242 ameliorates MIA-induced ASD-like behaviours in offspring by inhibiting the TLR4/NF- κ B signalling pathway, potentially through modulating microglial polarization and attenuating neuroinflammation.

Keywords: autism spectrum disorder; TAK-242; microglia; Toll-like receptor 4; lipopolysaccharide

孤独症谱系障碍 (autism spectrum disorder, ASD) 是一种复杂的神经发育障碍性疾病, 其临床表现具有高度异质性, 主要涵盖社交沟通障碍、重复刻板行为等症状范畴。近年来, 全球范围内 ASD 的发病率呈现显著上升趋势, 但由于其病因尚未明确, 目前缺乏根治性治疗手段, 导致患者长期生存质量受到严重影响, 也对社会医疗系统造成沉重负担。

妊娠期母源性免疫激活 (maternal immune activation, MIA) 被认为是子代发生 ASD 的重要风险因素之一。近年多项临床与基础研究指出, 母体在孕期遭遇免疫挑战 (如感染或炎症) 可导致胎儿神经发育异常, 其潜在机制与过度激活的母体免疫反应有关^[1]; 在这一过程中, Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 作为天然免疫系统中的关键模式识别受体, 扮演了核心角色。当母体发生炎症时, TLR4 信号通路被激活, 进而促进促炎细胞因子的释放, 这些因子可能通过胎盘屏障影响胎儿大脑发育进程^[2]。在中枢神经系统中, TLR4 主要表达于小胶质细胞——这是大脑中固有的免疫细胞, 参与神经炎症反应和突触修剪等关键过程^[3]。已有证据表明, 小胶质细胞的功能异常与 ASD 的发病机制密切相关, 尤其在 MIA 模型中可观察到该类细胞向促炎性 M1 表型极化的现象。因此, 调控小胶质细胞的活化状态已成为 ASD 干预研究的一个焦点。TAK-242 作为一种特异性 TLR4 信号通路抑制剂, 可有效阻断 TLR4 介导的下游炎症信号转导^[4]。体外实验显示, 在使用 TAK-242 预处理小胶质细胞后, 脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 刺激所引发的小胶质细胞 M1 型极化受到明显抑制, 说明该化合物具有抗神经炎症的应用潜力^[5]。基于上述理论基础与体外证据, 本研究进一步通过体内实验探讨 TAK-242 对 MIA 孕鼠子代 ASD 样行为表型及小胶质细胞活化的影响。该研究旨在从产前干预的角度出发, 评估靶向 TLR4 信号通路作为潜在临床预防策略的可行性, 并为 ASD 的早期免疫调节治疗提供新的实验依据和思路。

1 材料和方法

1.1 实验动物及试剂 SPF 级 SD 大鼠雌雄各 30 只, 购自新疆医科大学实验动物中心。动物生产许可证号: SYXK (新) 2023-004。本实验经新疆医科大

学实验动物伦理委员会批准 (IACUC-20250114-06)。

LPS 冻干粉购于北京索莱宝科技有限公司。TAK-242、玉米油购于 MCE 公司。PCR 引物序列合成于生工生物技术有限公司。RNA 提取试剂盒购于成都福际生物技术有限公司; 逆转录试剂盒购于全式金生物技术有限公司。IHC 所用抗体购于武汉三鹰生物技术有限公司; 行为学分析采用上海吉量软件科技有限公司的分析系统。

1.2 母体免疫激活孕鼠模型制备及分组 雌雄各 30 只 SD 大鼠 1:1 合笼过夜, 次日早晨在合笼箱中检查到阴栓的雌鼠记为胚胎年龄第 0.5 天 (Gestation 0.5, G0.5)。孕鼠随机分为 3 组: 对照组 ($n = 10$)、LPS 模型组 (LPS 组, $n = 10$)、LPS + TAK-242 处理组 (TAK-242 组, $n = 10$) 于妊娠第 9.5 天 (G9.5) 分别接受腹腔注射: LPS 组和 TAK-242 组注射 $100 \mu\text{g}/\text{kg}$ LPS, 对照组注射等量 PBS; 注射前 2h, TAK-242 组接受预处理, 予以 TAK-242 $3 \text{mg}/\text{kg}$ 腹腔注射 (配置比例 2% DMSO + 98% 玉米油, 超声助溶), 造模后 6h 每组孕鼠随机抽取 6 只收集血清。剩余每组各 4 只孕鼠待其自然产仔, 仔鼠与母鼠组别对应, 为控制性别影响, 只留雄性仔鼠实验 (各组 $n = 16$)。

1.3 行为学测试 各组仔鼠于 6~8 周按顺序完成埋珠实验、旷场实验、三室社交实验、水迷宫实验^[6], 各项行为学测试在光周期内的安静恒温环境进行, 所有行为学实验由两人配合完成, 同一熟悉的实验员轻柔抓取仔鼠, 避免应激, 另一人操作行为分析系统。

1.4 生物标本的采集及处理

1.4.1 标本处理 孕鼠造模后 6h 每组随机抽取 6 只收集血清, 各组仔鼠于 6~8 周完成行为学测试后, 在戊巴比妥钠麻醉下心脏采血收集血清, 每组 6 只心脏灌注后取全脑用来病理切片, 另外每组 10 只冰上取全脑小心分离前额叶皮质, 冻存于 -80°C 。

1.4.2 ELISA 法检测血清炎症因子水平 ELISA 法检测孕鼠及仔鼠 TNF- α 、IL-6 水平, 操作严格按照试剂盒使用说明书进行。

1.4.3 qRT-PCR 检测前额叶皮质目的基因的表达

前额叶皮质中提取总 RNA, 逆转录后加入反应体系进行扩增, 反应结束后以 GAPDH 作为内参, 用 $2^{-\Delta\Delta\text{CT}}$ 值计算法计算目的基因的相对表达量。见表 1。

表 1 PCR 引物序列

Tab. 1 PCR gene primer sequences

基因名称		引物序列(5'-3')
IL-1 β	F	GCACAGTTCCCAACTGGTA
	R	ACACGGGTTCATGGTGAAG
IL-4	F	CTCGAATGTACCAGGAGCCA
	R	AGGACGTTTGGCACATCCAT
IL-6	F	GCCCTTCAGGAACAGCTATG
	R	CAGAATTGCCATTGCACAAC
IL-10	F	GGTGAGAAGCTGAAGACCCTC
	R	GCCTTGTAGACACCTTGGTCTT
NF- κ Bp65	F	CAGATACCACTAAGACGCACCC
	R	CTCCAGGTCTCGCTTCTTCACA
iNOS	F	CGCTACACTTCCAACGCAACA
	R	GAACAATCCACAACCTCGCTCCA
Arg-1	F	CCCCACTCCTCGTTGTATGAT
	R	GCGYGACCTGGTAGATGTCG
GAPDH	F	ATGGGAAGCTGGTCATCAAC
	R	GGATGCAGGGATGATGTTCT

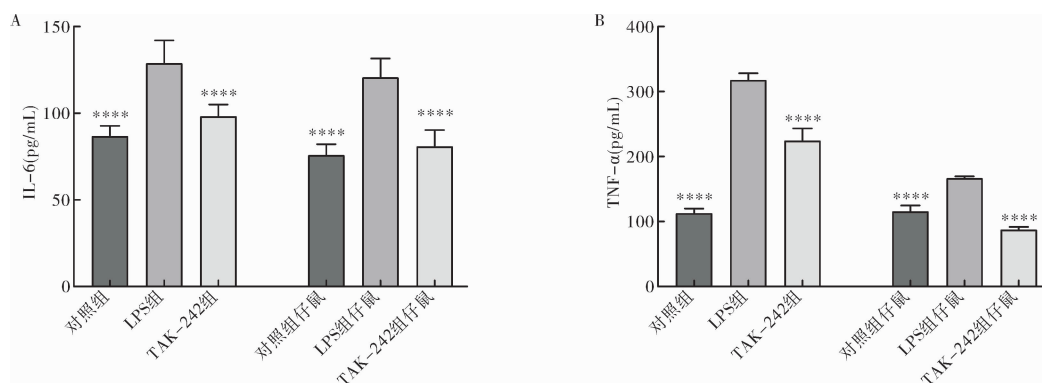
1.4.4 IHC 法检测小胶质细胞形态及标志物 Iba-1 的表达 多聚甲醛固定组织,每组 6 只仔鼠做脑部前额叶皮质部分切片,通过抗原加热修复,用封闭内源性过氧化物酶,孵育一抗过夜后,次日孵育二抗,

封片后用显微镜观察拍照。使用 ImageJ 处理免疫组化图片,并使用“骨架分析”测量小胶质细胞的形态。

1.5 统计学方法 数据采用 SPSS 27.0 软件进行统计分析,图表使用 GraphPad Prism 10.0 软件绘制。符合正态分布的连续变量以 $\bar{x} \pm s$ 表示。多组间数据经方差齐性检验后采用单因素方差分析。水迷宫逃避潜伏期数据经球形检验后采用重复测量方差分析。以 $P < 0.05$ (双侧)为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组孕鼠及仔鼠血清炎症细胞因子的比较结果 与对照组相比,LPS 组孕鼠的血清 IL-6、TNF- α 水平明显升高,与 LPS 组相比,TAK-242 组孕鼠血清 IL-6、TNF- α 水平降低 ($F = 49.600, 509.800, P < 0.001$),提示母体免疫激活模型建立成功。与对照组相比,LPS 组仔鼠的血清 IL-6、TNF- α 水平明显升高,与 LPS 组相比,TAK-242 组仔鼠血清 IL-6、TNF- α 水平降低 ($F = 75.180, 438.400, P < 0.001$)。见图 1。



注:图 A 为三组孕鼠和仔鼠血清 IL-6 比较,图 B 为三组孕鼠和仔鼠血清 TNF- α 比较。与 LPS 组比较(Tukey 检验),**** $P < 0.0001$ 。

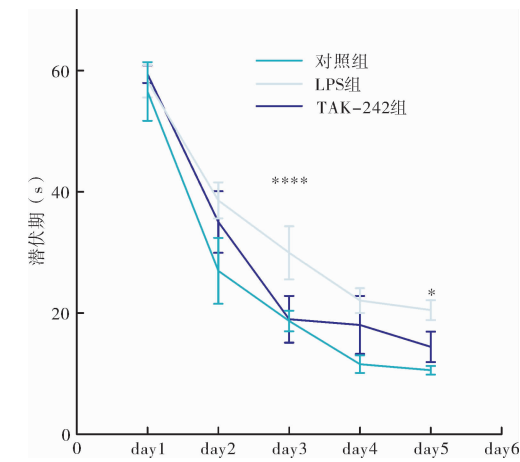
图 1 ELISA 检测血清炎症因子 IL-6、TNF- α 结果Fig. 1 Serum levels of inflammatory cytokines IL-6 and TNF- α measured by ELISA

2.2 三组仔鼠社会行为的比较结果 埋珠实验结果显示,与对照组相比,LPS 组仔鼠的埋珠个数明显增加,与 LPS 组相比,TAK-242 组仔鼠埋珠个数减少 ($F = 9.811, P < 0.001$)。旷场实验结果显示,3 组仔鼠在旷场实验中运动总路程和平均速度结果差异无统计学意义 ($F = 0.875, 0.458, P > 0.05$),说明各组仔鼠运动能力正常。与对照组相比,LPS 组仔鼠在中央区停留时间明显减少;与 LPS 组相比,TAK-242 组仔鼠在中央区停留时间延长 ($F = 14.490, P < 0.001$)。三室社交实验结果显示,与对照组相比,LPS 组仔鼠社交指数明显下降;与 LPS

组相比,TAK-242 组仔鼠社交指数升高 ($F = 31.750, P < 0.001$)。Morris 水迷宫实验结果显示,定位航行 3 组仔鼠 1~5d 潜伏期经 Mauchly 球形度检验符合球形假设 (Mauchly $W = 0.560, P = 0.740$),经重复测量方差分析潜伏期,与对照组相比,LPS 组仔鼠潜伏期延长;与 LPS 组相比,TAK-242 组仔鼠潜伏期缩短 ($F = 43.440, P < 0.001$)。第 6 天空间探索结果显示,与对照组相比,LPS 组仔鼠穿越平台次数明显减少;与 LPS 组相比,TAK-242 组仔鼠穿越平台次数增加 ($F = 5.205, P = 0.012$)。见表 2,图 2。

表 2 三组仔鼠行为学实验结果比较 ($\bar{x} \pm s$)
Tab. 2 Comparison of behavioral tests in offspring rat among three groups ($\bar{x} \pm s$)

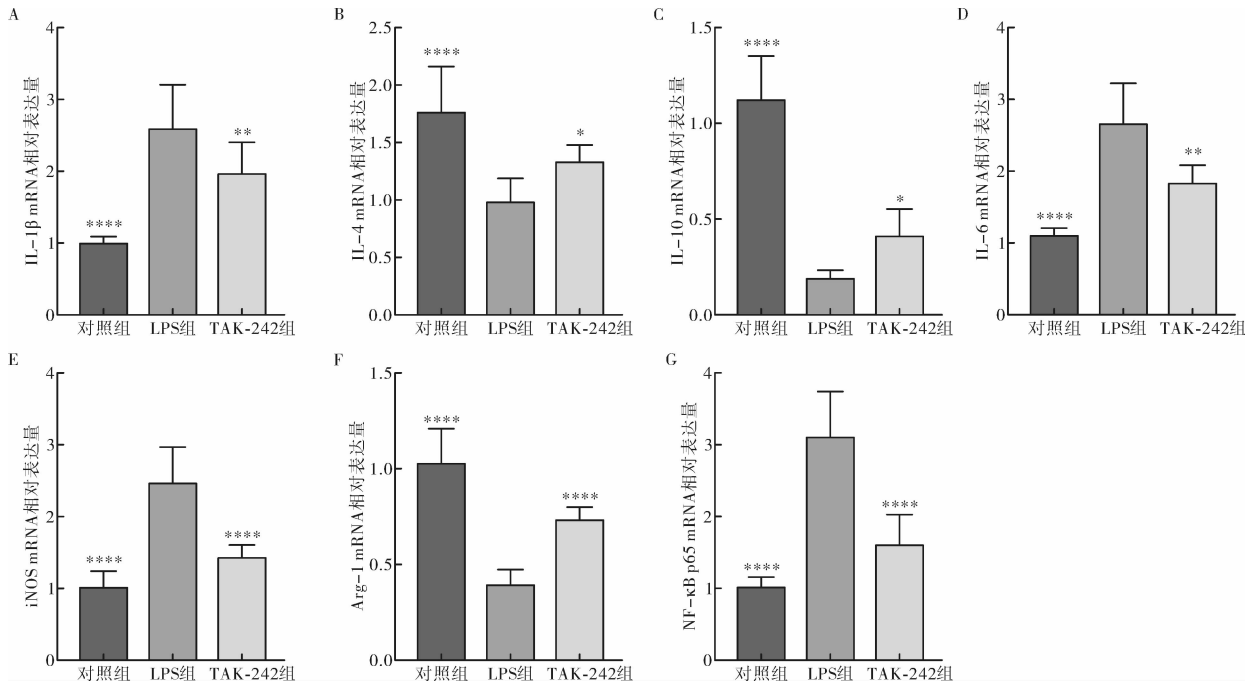
行为学检测	对照组	LPS 组	TAK-242 组	F 值	P 值
埋珠实验					
掩埋数量(个)	2.50±1.65	6.00±1.49	3.90±2.13	9.811	<0.001
旷场实验					
总路程(mm)	75 019±12 568	67 212±15 780	68 949±13 017	0.875	0.429
平均速度(mm/s)	113.30±23.30	111.70±16.76	105.70±15.37	0.458	0.637
中央区停留时间(s)	24.72±8.54	9.01±4.63	13.11±6.56	14.490	<0.001
三室社交实验					
社交指数(SI)	0.49±0.29	-0.27±0.26	0.12±0.19	31.750	<0.001
水迷宫实验					
空间探索(穿越平台次数)	4.90±1.73	2.90±1.19	3.40±1.35	5.205	0.012



注:与同一时间 LPS 组比较, * $P<0.05$, **** $P<0.0001$ 。

图 2 三组仔鼠 1~5d 定位航行潜伏期趋势图

Fig. 2 Trend chart of latency in the Morris water maze for 3



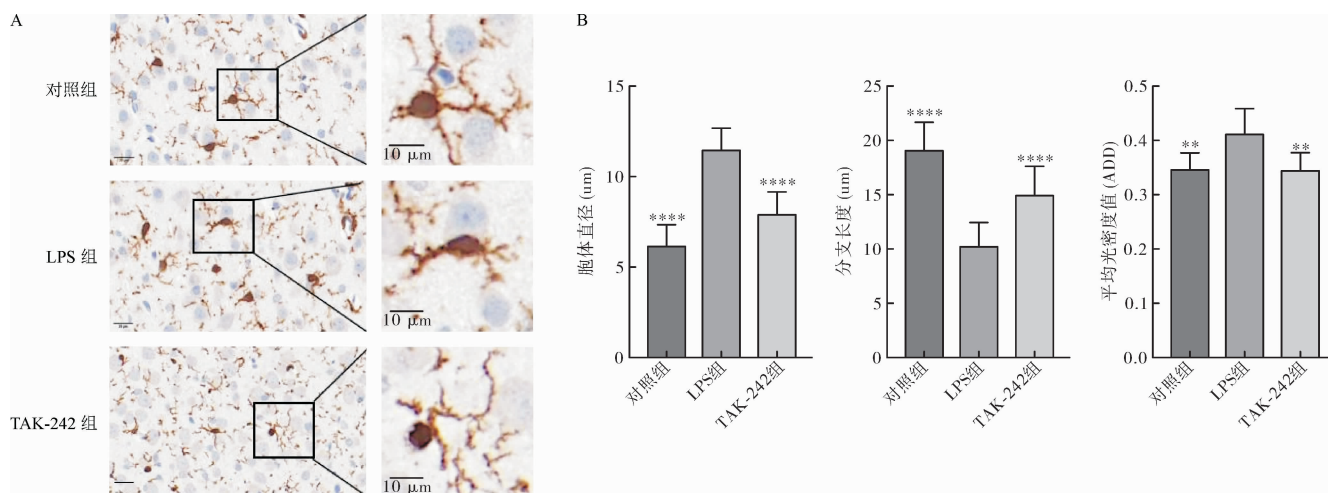
注:与 LPS 组比较(Tukey 检验), * $P<0.05$, ** $P<0.01$, **** $P<0.0001$ 。

图 3 qRT-PCR 检测仔鼠前额叶皮质组织中炎症因子 mRNA 相对表达量

Fig. 3 Relative mRNA expression of inflammatory cytokines in the prefrontal cortex of offspring rats detected by qRT-PCR

2.4 三组仔鼠前额叶皮质小胶质细胞形态及标志物 Iba-1 表达结果 实验结果显示,对照组与 TAK-242 组多数小胶质细胞呈现细胞体直径较小、分支较长的静息状态;LPS 组多数小胶质细胞呈现胞体变大“变形虫”外观且分支缩短的激活状态,而 TAK-242 组小胶质细胞状态有向静息状态逆转趋

势($F=81.030, 44.810, P<0.001$)。与对照组相比, LPS 组前额叶皮质区小胶质细胞标志物 Iba-1 平均光密度升高;与 LPS 组相比, TAK-242 组仔鼠前额叶皮质区 Iba-1 平均光密度降低($F=9.747, P<0.001$)。见图 4。



注:图 A 为三组仔鼠前额叶皮质区 Iba-1 免疫组化染色代表图(比例尺=10 μm),图 B 为小胶质细胞胞体直径、分支长度及平均光密度结果($\times 400$)。与 LPS 组比较(Tukey 检验),** $P<0.01$,**** $P<0.0001$ 。

图 4 免疫组化检测前额叶皮质小胶质细胞形态与标志物 Iba-1 表达

Fig. 4 Immunohistochemistry detects microglial morphology and Iba-1 expression in the prefrontal cortex of offspring

3 讨论

3.1 TAK-242 对仔鼠社会行为的影响 TAK-242 是一种能够高选择性抑制 TLR4 信号通路的小分子化合物,研究发现其可阻断 LPS 全身给药后炎症细胞因子的释放,其作用机制是通过与该受体胞内区 Cys747 残基特异性结合,从而阻断下游 MyD88 与 TRIF 依赖的信号转导过程^[7]。TLR4 是识别 LPS 并启动先天免疫应答的关键分子,在机体应对感染及损伤过程中发挥核心作用^[8]。妊娠期间若母体接触病原体或相关危险信号,可通过 TLR4 通路导致免疫异常激活,进而影响胎儿神经发育^[9],表明 TLR4 信号通路可能在母体免疫状态与子代神经行为异常之间起桥梁作用。已有证据表明,早期抑制 TLR4 信号可改善神经炎症相关疾病结局。例如在出血性脑积水模型中,应用 TAK-242 干预能够减轻大鼠远期的认知缺陷及纤维化病变,其保护效应可能与抑制 TLR4/NF-κB 通路有关^[10]。另外,创伤性脑损伤小鼠进行尾静脉注射 TAK-242,可以通过抑制自噬和神经炎症活性显著降低海马神经元损伤,这可能是通过 NF-κB 信号通路实现的^[11]。临床研究也发现,ASD 患儿外周血中 TLR4 表达水平及

IL-1β、IL-6、TNF-α 等炎症因子浓度均显著高于健康对照^[12]。此外, TAK-242 已在脓毒症患者中完成一项临床试验,结果显示其整体安全性良好,耐受性较高^[13]。由于孕期感染在临床上较为常见,采用 LPS 诱导的 MIA 模型对探讨 ASD 发病机制及干预策略具有较高转化价值。在本研究中,通过产前系统性注射 TAK-242,提示整体性抑制 TLR4 信号通路能够有效缓解 LPS 诱导的 MIA 子代 ASD 样行为。尽管 TAK-242 可作用于全身多种表达 TLR4 的免疫细胞,但本研究发现子代行为改善的同时,伴随着外周血炎症因子的下降、大脑前额叶皮质炎症环境的改善以及小胶质细胞形态的显著变化。

3.2 TAK-242 对仔鼠大脑小胶质细胞功能的影响

小胶质细胞作为中枢神经系统中固有的巨噬细胞群体,在介导免疫反应与神经发育调控中起关键作用。研究表明,该类细胞可能是 MIA 子代神经发育障碍风险增高的重要细胞基础^[14]。当机体发生炎症时,TLR4 信号通路被激活,进而促进诸如 IL-1β、TNF-α 和 iNOS 等促炎因子的合成与释放。部分此类因子可跨越血脑屏障,进一步激活小胶质细胞并引发神经炎症级联反应^[15]。TAK-242 作为一种具有良好血脑屏障穿透能力的小分子化合物,可有效

抑制神经炎症进程^[16]。研究发现汉黄芩素和 TAK-242 等化合物可通过调控 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路,抑制小胶质细胞过度激活,减轻 LPS 刺激的 BV-2 细胞炎症反应,进而发挥神经元保护效应^[17]。而在体内实验研究发现, TAK-242 在多种动物模型中表现出抗炎与器官保护效应,例如 TAK-242 可以抑制 TLR4 通路调节小胶质细胞极化,改善中暑所致大鼠的神经功能障碍和脑水肿^[18]。另有研究发现,腹腔内注射 TAK-242 显著减少了急性脑缺血/再灌注损伤小鼠的脑梗死并改善了神经功能。此外, TAK-242 通过抑制 TLR4 可以减弱小胶质细胞炎症反应^[19]。

对 ASD 患者开展的尸检研究显示,其大脑组织中存在小胶质细胞密度异常增高及广泛激活现象,并伴有明显的免疫功能紊乱^[20]。小胶质细胞可极化为两种不同功能表型:经典激活的 M1 型主要表达 CD86、CD16 及 CD32 等表面标志物,并分泌多种促炎因子;相反,替代激活的 M2 型则高表达 CD206 和 CD163 等分子,同时生成 IL-4、IL-10 和转化生长因子- β (TGF- β) 等抗炎因子,从而抑制炎症反应^[21]。本研究在 MIA 模型中予以前期 TAK-242 干预,发现该处理可显著抑制子代中枢神经系统关键脑区——前额叶皮质中 TLR4/NF- κ B 信号通路关键蛋白及基因的表达。进一步检测显示, M1 型标志物 iNOS 及促炎因子 IL-1 β 、IL-6 等水平下降,而 M2 型标志物 Arg-1 与抗炎因子 IL-4、IL-10 等表达上升,以及免疫组化对 Iba-1 的小胶质细胞进行 AOD 和形态学分析,发现 TAK-242 干预后子代在行为学、中枢神经系统以及外周血的改变在组别及时间上一致,因此,本研究所观察到的子代行为表型改善以及大脑炎症指标的缓解,可能是 TAK-242 直接作用于脑内小胶质细胞的结果,也可能是通过抑制外周免疫炎症进而间接影响脑功能的“外周-中枢”相互作用机制,抑或是两者共同作用。

然而,本研究仍存在一定局限性:由于 LPS 和 TAK-242 均通过腹腔注射进行全身性给药,它们不仅作用于中枢神经系统,也会影响外周免疫系统,无法明确具体作用机制。大脑皮质组织中检测到的炎症因子 mRNA 变化,虽然与小胶质细胞激活状态高度相关,但其细胞来源也可能包括星形胶质细胞等其它神经胶质细胞。为了更直接地证实小胶质细胞的特异性作用,未来的研究可考虑以下方法:1)使用小胶质细胞特异性 TLR4 基因敲除小鼠模型;2)通过脑室内 (intracerebroventricular, ICV) 注射 TAK-242 的方式,实现药物在中枢神经系统的局部作用;3)利用体外原代小胶质细胞与神经元共培养

体系,在可控环境下验证 TAK-242 的直接细胞效应。这些研究将有助于精确解析小胶质细胞在 MIA 诱导的神经发育障碍中的独立贡献。此外,研究还可扩展至子代不同发育阶段及多脑区的综合分析,将有助于全面评估干预策略的长期神经保护效应。

综上所述,本研究结合动物行为学与分子生物学方法,揭示了 MIA 通过促进小胶质细胞激活影响子代 ASD 样行为的可能作用机制,另外本研究通过系统性使用 TLR4 抑制剂 TAK-242 能够显著改善 MIA 子代大鼠的 ASD 样行为,这一保护效应与前额叶皮质 TLR4/NF- κ B 通路活性的下调、炎症环境的改善以及小胶质细胞激活状态的逆转密切相关。本研究结果支持 TLR4 信号通路作为 ASD 干预靶点的潜力,并提示小胶质细胞可能是其关键作用节点之一。

参考文献

- [1] Bian Q, Chen Y, Zhang J, et al. Maternal natural killer cells drive neuroimmune disorders in offspring through aberrant secretion of extracellular granzyme B[J]. *Immunity*, 2025, 58 (6): 1502-1518. e8.
- [2] Yu H, Lin L, Zhang Z, et al. Targeting NF- κ B pathway for the therapy of diseases: mechanism and clinical study[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 209.
- [3] Mastenbroek LJM, Kooistra SM, Eggen BJL, et al. The role of microglia in early neurodevelopment and the effects of maternal immune activation[J]. *Semin Immunopathol*, 2024, 46 (1-2): 1.
- [4] Ono Y, Maejima Y, Saito M, et al. TAK-242, a specific inhibitor of Toll-like receptor 4 signalling, prevents endotoxemia-induced skeletal muscle wasting in mice[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 694.
- [5] Xie J, Tuo P, Zhang W et al. Inhibition of the TLR4/NF- κ B pathway promotes the polarization of LPS-induced BV2 microglia toward the M2 phenotype[J]. *Neuroreport*, 2023, 34 (17): 834-844.
- [6] 张蓓, 王敏因, 尼罗帕, 等. 产后早期免疫激活对小鼠孤独症样行为和胶质细胞的影响[J]. *中国儿童保健杂志*, 2024, 32 (4): 405-411.
Zhang B, Wang MN, Niluopa, et al. Effects of early postpartum immune activation on autism-like behavior and glial cells in mice[J]. *Chin J Child Health Care*, 2024, 32(4): 405-411. (in Chinese)
- [7] Xia YM, Guan YQ, Liang JF, et al. TAK-242 improves sepsis-associated acute kidney injury in rats by inhibiting the TLR4/NF- κ B signaling pathway. [J]. *Ren Fail*, 2024, 46(1): 2313176.
- [8] Norollahi SE, Babaei K, Pashidy-Pour A, et al. Role of the TLR signaling pathway in the pathogenesis of glioblastoma multiforme with an emphasis on immunotherapy[J]. *Biochem Biophys Rep*, 2025, 43: 102149.

(下转第 333 页)

- Disord, 2024, 59(4):1517-1537.
- [31] Wood JJ, Kendall PC, Wood KS, et al. Cognitive behavioral treatments for anxiety in children with autism spectrum disorder: A randomized clinical trial[J]. *JAMA Psychiatry*, 2020, 77(5):474-483.
- [32] Simonoff E, Kent R, Stringer D, et al. Trajectories in symptoms of autism and cognitive ability in autism from childhood to adult life: Findings from a longitudinal epidemiological cohort[J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2020, 59(12):1342-1352.
- [33] Li L, Su YE, Hou W, et al. Expressive language profiles in a clinical screening sample of mandarin-speaking preschool children with autism spectrum disorder[J]. *J Speech Lang Hear Res*, 2023, 66(11):4497-4518.
- [34] Vermeij B, Wiefferink CH, Knoors H, et al. Effects in language development of young children with language delay during early intervention[J]. *J Commun Disord*, 2023, 103:106326.
- [35] 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.
- [36] Pruneti C, Coscioni G, Guidotti S. Evaluation of the effectiveness of behavioral interventions for autism spectrum disorders: A systematic review of randomized controlled trials and quasi-experimental studies[J]. *Clin Child Psychol Psychiatry*, 2024, 29(1):213-231.
- [37] Mira Coelho A, da Conceição V. Predictors in ASD: The importance of parents' perception[J]. *Front Psychiatry*, 2021, 12:506148.
- [38] Bondi BC, Tassone VK, Bucsea O, et al. A systematic review of neurodevelopmental assessments in infancy and early childhood: Developing a conceptual framework, repository of measures, and clinical recommendations[J]. *Neuropsychol Rev*, 2024.
- [39] Baumer NT, Pawlowski KG, Amaral JL, et al. Clinically derived 12-factor structure and confirmatory factor analysis of the neurodevelopmental parent report for outcome monitoring[J]. *Front Psychiatry*, 2023, 14:1243467.
- [40] Nohelty K, Bradford CB, Hirschfeld L, et al. Effectiveness of telehealth direct therapy for individuals with autism spectrum disorder [J]. *Behav Anal Pract*, 2022, 15 (3): 643-658.
- 收稿日期:2025-02-26 修回日期:2025-08-21 本文编辑:杨媛媛

(上接第 295 页)

- [9] Sorge RE, Lacroix-Fralish ML, Tuttle AH, et al. Spinal cord Toll-like receptor 4 mediates inflammatory and neuropathic hypersensitivity in male but not female mice[J]. *J Neurosci*, 2011, 31(43): 15450-15454.
- [10] 林涛. TAK-242 通过抑制 TLR4-NF- κ B 通路减轻出血后脑积水的研究[D]. 济南:山东大学,2022.
- Lin T. Pharmacological inhibition of TLR4-NF- κ B signaling by TAK-242 attenuates posthemorrhagic hydrocephalus [D]. Jinan: Shandong University, 2022. (in Chinese)
- [11] Feng Y, Ju Y, Wu Q, et al. TAK-242, a toll-like receptor 4 antagonist, against brain injury by alleviates autophagy and inflammation in rats[J]. *Open Life Sci*, 2023, 18(1): 20220662.
- [12] Hughes HK, Rowland ME, Onore CE, et al. Dysregulated gene expression associated with inflammatory and translation pathways in activated monocytes from children with autism spectrum disorder[J]. *Transl Psychiatry*, 2022, 12(1): 39.
- [13] Rice TW, Wheeler AP, Bernard GR, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of TAK-242 for the treatment of severe sepsis[J]. *Crit Care Med*, 2010, 38 (8): 1685-1694.
- [14] Sultan S, Alhejin N, Serafi R, et al. Does vitamin D deficiency increase the risk of autism spectrum disorder? Linking evidence with theory—A narrative review[J]. *Psychiatry Int*, 2025, 6(1): 22.
- [15] Yu H, Lin L, Zhang Z, et al. Targeting NF- κ B pathway for the therapy of diseases: Mechanism and clinical study [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 209.
- [16] Mowry FE, Peadar SC, Stern JE, et al. TLR4 and AT1R mediate blood-brain barrier disruption, neuroinflammation, and autonomic dysfunction in spontaneously hypertensive rats[J]. *Pharmacol Res*, 2021, 174: 105877.
- [17] 孙梦菲. 基于 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路探讨汉黄芩素抑制小胶质细胞炎症并保护神经元细胞的实验研究 [D]. 北京:中国中医科学院,2024.
- Sun MF. Experimental study on wogonin inhibiting microglial inflammation and protecting neuronal cells with wogonin based on TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway[D]. Beijing: China Academy of Chinese Medical Sciences, 2024. (in Chinese)
- [18] Wu X, He T, Yang C, et al. Suppressing TLR4 alleviates cerebral injury in heatstroke rats through the modulation of microglial polarization[J]. *Int J Hyperthermia*, 2025, 42 (1): 2503312.
- [19] Zhang X, Li J, Cao C, et al. Nrf2 activation by neferine mitigates microglial neuroinflammation after subarachnoid hemorrhage through inhibiting TAK1-NF- κ B signaling[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 130: 111693.
- [20] Hughes HK, Moreno RJ, Ashwood P. Innate immune dysfunction and neuroinflammation in autism spectrum disorder (ASD)[J]. *Focus*, 2024, 22(2): 229-241.
- [21] Paolicelli RC, Sierra A, Stevens B, et al. Microglia states and nomenclature: A field at its crossroads[J]. *Neuron*, 2022, 110(21): 3458-3483.
- 收稿日期:2025-09-02 修回日期:2025-11-15 本文编辑:杨媛媛