

· 基础研究 ·

维生素 A 对孤独症模型大鼠行为学的影响

袁小婕^{1,2}, 区嘉欣², 徐 蓁¹, 杨 蕾¹, 洪 琴¹, 尤梁惠³, 童梅玲¹, 池 霞^{1,2*}

¹南京医科大学附属妇产医院儿童保健科, 江苏 南京 210004; ²南京医科大学儿科研究所, 江苏 南京 210029; ³南京医科大学附属妇产医院医学研究中心, 江苏 南京 210004

[摘要] 目的:探讨维生素 A(vitamin A, VA)对丙戊酸钠(sodium valproate acid, VPA)诱导的孤独症模型大鼠行为学的影响。方法:对孕 12.5 d Wistar 大鼠进行单次腹腔注射,注射物分别为 VPA(600 mg/kg)和等量生理盐水,将出生雄性子鼠分为 3 组:对照组(VPA 组, $n=11$)、维生素 A 治疗组(VPA+VA 组, $n=12$)以及生理盐水组(SAL 组, $n=11$)。从出生后第 7 天开始对 VPA+VA 组大鼠以 50 000 U/2.5 kg 剂量的 VA(豆油溶解)灌胃,其余两组予以等量的豆油灌胃,持续 7 d。3 组大鼠在出生后第 21 天和第 49 天进行眶静脉采血,比较 3 组血清 VA 浓度变化;3 组大鼠出生后第 35 天开始按序进行开场实验、三室实验、埋珠实验和水迷宫实验,比较 3 组的行为表现。结果:与 SAL 组相比, VPA 组重复刻板行为增加、社会交往能力下降、自发活动水平增强、空间学习记忆能力减弱($P < 0.05$);②经 VA 治疗后, VPA+VA 组与 VPA 组相比,社交能力增强、自发活动水平减轻、空间学习记忆能力增强($P < 0.05$),重复刻板行为无明显改善($P > 0.05$)。结论:维生素 A 能够改善 VPA 诱导的孤独症模型大鼠的行为学表现。

[关键词] 维生素 A;丙戊酸钠;孤独症;动物行为学

[中图分类号] R749.94

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2020)09-1307-07

doi: 10.7655/NYDXBNS20200911

Effects of vitamin A on behavior of autistic model rats

YUAN Xiaojie^{1,2}, OU Jiabin², XU Qu¹, YANG Lei¹, HONG Qin¹, YOU Lianghai³, TONG Meiling¹, CHI Xia^{1,2*}

¹Department of Child Health, the Affiliated Obstetrics and Gynaecology Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210004; ²Institute of Pediatrics, Nanjing Medical University, Nanjing 210029; ³Department of Medical Research Center, the Affiliated Obstetrics and Gynecology Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210004, China

[Abstract] **Objective:** This study aims to explore the effect of vitamin A (VA) on the autistic model rats which were induced by sodium valproate (VPA). **Methods:** The 12.5 d pregnant Wistar rats were given intraperitoneal injection of VPA (600 mg/kg) or normal saline. Then the male offsprings were randomly divided into three groups: control group (VPA, $n=11$), vitamin A treatment group (VPA+VA, $n=12$) and saline group (SAL, $n=11$). On the 7th day after birth, rats in the VPA+VA group were given VA (50 000 U/2.5 kg) by gavage for 7 days, other two groups were given the same amount of soybean oil by gavage for 7 days. Three groups of rats were tested the vitamin A levels in blood in the 21st day and the 49th day after the birth. The experiments as open-field, three chamber experiment, marble bury and water maze tests in the 35th day after birth were carried out among 3 groups of rats. **Results:** Compared with the SAL group, repeated behavior and the spontaneous activity level were increasing significantly in the VPA group, the social intercourse ability, spatial learning and memory ability were decreasing in the VPA group ($P < 0.05$). After vitamin A treatment, compared with the VPA group, the social ability, spontaneous activity, the spatial learning and memory ability were obviously improved in the VPA+VA group ($P < 0.05$). However, there were no significant improvement on the repetitive behavior of VPA + VA group ($P > 0.05$). **Conclusion:** Vitamin A partially improves the behavior of VPA-induced autistic model rats.

[Key words] vitamin A; sodium valproate; autism; ethology

[J Nanjing Med Univ, 2020, 40(09): 1307-1312]

[基金项目] 国家自然科学基金(81671359, 81601194);江苏省科教强卫工程青年医学人才项目(QNRC2016100);江苏省“六大人才高峰”第十五批高层次人才项目(WSN-125)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: chixia2001@njmu.edu.cn

孤独症谱系障碍 (autism spectrum disorder, ASD) 是一种起病于婴幼儿期的神经发育障碍综合征, 其核心症状为社会交流和交往困难、狭窄的兴趣范围和重复刻板行为^[1], 对儿童的身心健康产生严重影响。近年研究报道显示 ASD 的发病率呈上升趋势^[2], 因此有关 ASD 的研究也越来越引起重视。人们试图从多个角度开展 ASD 的病因、诊断和干预的相关研究, 其中, ASD 与微量营养素的相关性也逐渐进入人们研究的视野。

维生素 A (vitamin A, VA) 是人体必需的一种微量营养素, 在人体免疫、脑发育、生长与生殖等方面有着重要作用^[3]。研究显示大鼠孕期 VA 的缺乏会引起子代认知能力的异常^[4]; 新生儿期的血 VA 水平与 2 岁时的婴幼儿运动和智力水平呈正相关^[5]; 幼年期 VA 的缺乏会损害动物学习记忆能力以及社交能力^[6]; 而 ASD 儿童血清的 VA 水平较正常幼儿显著降低^[7], 提示 VA 可能与 ASD 存在一定的相关性。

动物模型是发育行为基础研究常用的工具。研究显示, 暴露于丙戊酸 (sodium valproate acid, VPA) 孕鼠的子代表现出与 ASD 类似的社交障碍和重复刻板行为的特点^[8], 从而成为较常见的 ASD 动物模型。本研究拟观察 VA 给药对 ASD 大鼠动物模型行为学影响, 为 VA 在 ASD 早期康复治疗中的作用提供客观的动物实验理论依据。

1 材料和方法

1.1 材料

VPA (Sigma 公司, 美国) 按 250 mg/mL 溶于生理盐水中备用。VA 棕榈酸酯 (上海阿拉丁公司) 溶于豆油中备用。

1.2 方法

1.2.1 实验动物模型制备与分组

成年 SPF 级 Wistar 大鼠雄性 5 只、雌性 10 只 (北京维通利华动物实验有限公司), 在屏障结构内分笼饲养。适应环境 1 周后, 参照 Schneider 等^[8] 构建 ASD 动物模型的方法, 将雌雄大鼠按 1:1 比例合笼, 发现阴栓者记为怀孕第 1 天, 孕鼠分为 ASD 模型组和 ASD 模型对照组。ASD 模型组在孕 12.5 d 按 600 mg/kg 剂量腹腔注射 VPA, ASD 模型对照组腹腔注射等量生理盐水。

ASD 模型组孕鼠所产的雄性子鼠随机分为 VA 治疗组和对照组, 分别标记为 VPA+VA 组 ($n=12$) 和 VPA 组 ($n=11$); ASD 模型对照组孕鼠所产的雄性子鼠则为生理盐水组 (SAL 组, $n=11$)。子

鼠出生第 1 天记为 P1, 3 组子鼠从 P7 开始, VPA+VA 组以 50 000 U/2.5 kg^[9] VA 棕榈酸酯灌胃, VPA 组和 SAL 组则灌入等量的大豆油, 每晚 20:00 灌胃, 连续 7 d。各组子鼠均在 P23 时断奶, P35 时开始行为学实验 (图 1)。动物实验符合南京医科大学实验动物福利伦理委员会规定。

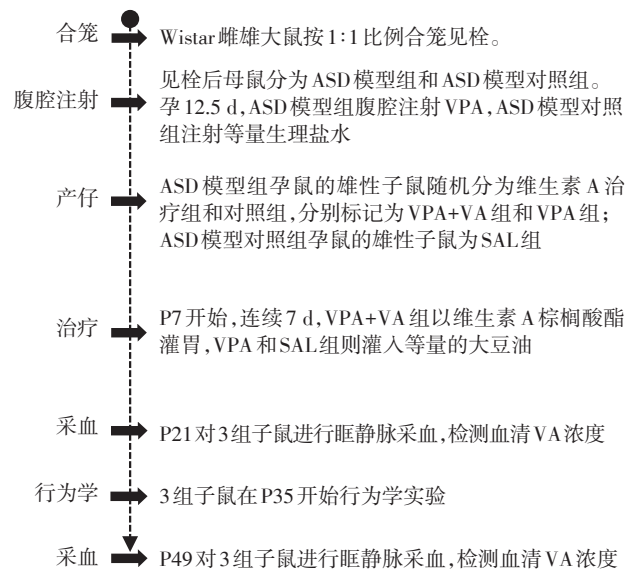


图1 实验流程图

Figure 1 Experimental flow chart

1.2.2 行为学评估

1.2.2.1 开场实验

开场实验评估大鼠的自发活动水平。开场实验箱尺寸为 80 cm×80 cm×50 cm (长×宽×高, 内径), 箱内壁涂黑, 隔音、隔光排除外界因素干扰, 在安静条件下, 将大鼠轻轻放在开场实验箱中间, 系统自动记录 10 min 内大鼠的总路程、活动速度评估大鼠的自发活动水平, 分析系统为 JLBehv 动物行为分析系统-自发活动视频分析系统 (上海吉量软件公司)。

1.2.2.2 三室实验

三室实验测试大鼠的社交行为。三室实验箱是尺寸为 123 cm×50 cm×40 cm (长×宽×高, 内径) 内层涂黑的长方体, 用不透明隔板隔成大小相等的三室, 每个隔板上有一适宜大小的洞, 能让大鼠顺利穿过隔板在各室活动。左右室的外侧挂 1 个能装大鼠的鼠箱, 鼠箱通过带孔的挡板与左右室相通。实验前先用挡板挡住中间箱隔板上的洞, 测试鼠放在中央室适应 5 min, 然后打开左右挡板, 让测试鼠在三室中自由适应 5 min。实验开始前先在左边鼠箱中放入 1 只和测试鼠陌生的大鼠, 观察测试鼠 10 min,

使用JLBehv 动物行为分析系统-自发活动视频分析系统(上海吉量软件公司)统计分析测试鼠分别与陌生鼠、空箱的社交时间。

1.2.2.3 埋珠实验

埋珠实验测试大鼠的重复刻板行为。在标准鼠笼里放 5 cm 厚的玉米芯垫料, 铺平, 将测试鼠放入其中适应 5 min, 后垫料上放 20 个玻璃珠(直径 10 mm), 按 5×4 规律分布, 将老鼠放入笼中 30 min 后取出, 统计所埋玻璃珠的数量(被埋体积大于 50%), 将垫料铺平后重复利用。

1.2.2.4 水迷宫

Morris 水迷宫测试大鼠的空间学习记忆能力。实验装置由直径 130 cm、高 50 cm 内壁涂黑的圆形水池和视频采集系统(上海吉量软件公司)组成, 实验分为两个部分: ①定位航行, 实验连续进行 5 d, 实验前 1 d 先不放平台, 让所有测试鼠适应性游泳 2 min; 第 1~5 天, 在第 1 象限正中离池壁 30 cm 处放 1 个直径为 9 cm、高 29 cm 的圆形平台, 平台顶低于水面 1 cm。将大鼠面向池壁, 依次从迷宫第 3 象限、第 2 象限、第 4 象限、第 1 象限入水点轻放入水, 大鼠从入水到找到平台的时间, 记为潜伏期。若大鼠未能在入水后 2 min 内找到平台, 则将其引导到平台上停留 15 s, 潜伏期记为 2 min。视频采集系统同步记录大鼠寻找及爬上平台的路线图、潜伏期; ②平台搜索, 第 6 天撤去平台, 将大鼠从第 3 象限入水点轻放入水, 记录其 2 min 内穿越原平台区域的次数。

1.2.3 大鼠血清 VA 检测

P23 和 P49 对 3 组老鼠进行眶静脉采血 1.0 mL, 放在带有隔离胶生化管中静置 1 h 后, 4 000 r/min 离心 10 min, 收集约 200 μL 血清, 4 °C 低温贮存, 进行液相色谱串联质谱检测。

1.3 统计学方法

实验数据使用 SPSS22.0 统计软件进行统计学处理, 计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 采用单因素方差分析, 组间两两比较采用 LSD 或 Tamhane's T2 检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 VA 对 ASD 大鼠自发活动水平的影响

开场实验结果表明, SAL 组、VPA 组和 VPA+VA 组总活动路程及活动时间有显著差异(P < 0.05)。其中与 SAL 组相比, VPA 组的总活动路程和活动时间显著增加(P < 0.05), 而 VPA+VA 组的总活动路程和活动时间相比 VPA 组则显著减少(P < 0.05, 表 1, 图 2)。

表 1 3 组大鼠在开场实验中的行为学比较

Table 1 The behavioral comparison of rats in the open-field test among three groups

组别	总活动路程(mm)	活动时间(s)
SAL组(n=11)	15 781.69 ± 3 778.88	315.77 ± 65.93
VPA组(n=11)	20 794.41 ± 3 043.72*	408.22 ± 34.51*
VPA+VA组(n=12)	16 286.75 ± 3 617.99 [#]	356.98 ± 54.12 [#]
F 值	6.92	8.36
P 值	0.003	0.001

与 SAL 组比较, *P < 0.05; 与 VPA 组比较, [#]P < 0.05。

2.2 VA 对 ASD 大鼠社交行为的影响

三室实验结果显示, 3 组测试鼠与陌生鼠、空箱接触时间有显著差异(P < 0.05), 3 组大鼠与陌生鼠和空箱的接触时间比值也有明显差异(P < 0.05)。与 SAL 组相比, VPA 组表现为与陌生幼鼠交往时间短, 与空箱接触时间长(P < 0.05); 与 VPA 组大鼠相比, VPA+VA 组大鼠与陌生鼠接触时间较长(P < 0.05), 与空箱接触时间较短(P < 0.05, 表 2)。

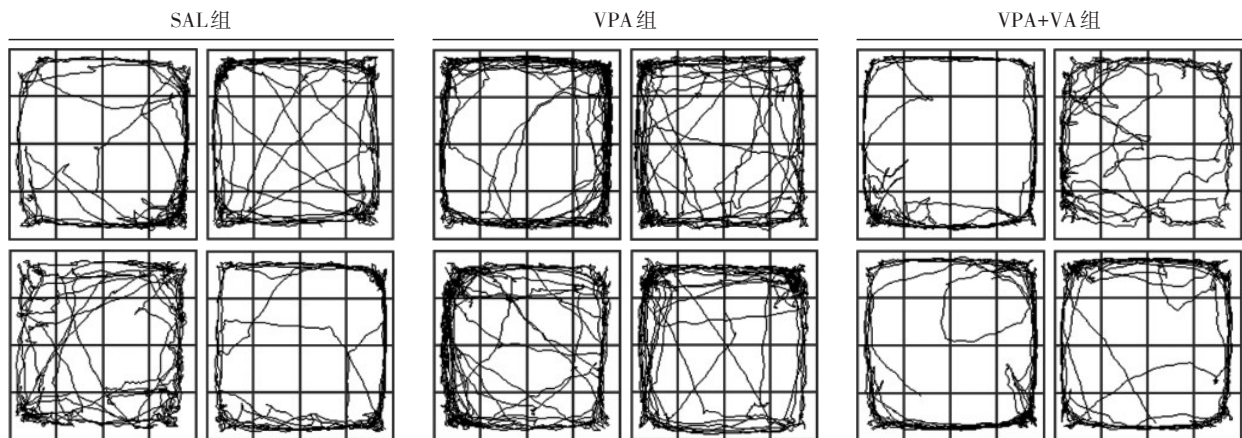


图 2 3 组大鼠开场实验典型轨迹图

Figure 2 The typical trajectories of rats in the open-field test among three groups

表2 3组大鼠在三室实验中的行为比较

Table 2 Comparison of behavior in the three-chamber test of rats in three groups

组别	接触时间(s)		测试鼠与陌生鼠、空箱接触时间之比
	陌生鼠	空箱	
SAL组(n=11)	279.56 ± 77.04	188.78 ± 56.34	1.54 ± 0.42
VPA组(n=11)	204.97 ± 47.75 [*]	277.33 ± 91.60 [*]	0.78 ± 0.18 [*]
VPA+VA组(n=12)	290.07 ± 64.86 [#]	192.95 ± 43.04 [#]	1.52 ± 0.28 [#]
F值	5.84	6.34	21.82
P值	0.007	0.005	< 0.001

与SAL组比较,^{*} $P < 0.05$;与VPA组比较,[#] $P < 0.05$ 。

2.3 VA对ASD大鼠刻板行为的影响

埋珠实验结果显示,3组间埋珠数目有显著差异($P < 0.05$)。与SAL组相比,VPA组的埋珠数目明显增多($P < 0.05$),而VPA+VA组的埋珠数目与VPA组相比差异无统计学意义($P > 0.05$,表3)。

2.4 VA对ASD大鼠学习记忆能力的影响

定位航行实验结果表明,随着训练次数的增加,3组大鼠的潜伏期均缩短,第2~5天3组大鼠潜伏期均存在差异($P < 0.05$),其中第2~5天VPA组潜伏期显著大于SAL组($P < 0.05$),而VPA+VA组大鼠的潜伏期明显小于VPA组($P < 0.05$,表4)。

平台搜索实验表明,3组大鼠穿越平台次数有

表3 3组大鼠在埋珠实验中的行为表现

Table 3 The behavior of rats in marble bury test in three groups

组别	埋珠数目(个)
SAL组(n=11)	5.45 ± 2.69
VPA组(n=11)	13.81 ± 5.65 [*]
VPA+VA组(n=12)	14.08 ± 5.75 [*]
F值	11.01
P值	< 0.001

与SAL组相比,^{*} $P < 0.05$ 。

差异($F=9.65, P=0.001$)。SAL组、VPA组和VPA+VA组穿越平台次数分别为(4.55±1.92)次、(2.64±

表4 3组大鼠水迷宫定位航行实验中潜伏期比较

Table 4 Comparison of incubation period in the navigation experiment of water maze positioning in rats of three groups

时间	SAL组(s)	VPA组(s)	VPA+VA组(s)	F值	P值
第1天	81.81 ± 26.43	86.06 ± 20.13	83.88 ± 25.62	0.08	0.920
第2天	45.81 ± 18.31	64.10 ± 16.92 [*]	44.37 ± 17.76 [#]	4.33	0.020
第3天	24.75 ± 10.40	35.60 ± 8.39 [*]	26.35 ± 10.16 [#]	4.04	0.030
第4天	16.62 ± 6.53	25.68 ± 6.17 [*]	24.18 ± 10.05 [#]	4.23	0.020
第5天	11.34 ± 3.55	18.61 ± 4.63 [*]	13.57 ± 5.15 [#]	7.51	0.002

与SAL组比较,^{*} $P < 0.05$;与VPA组比较,[#] $P < 0.05$ 。

1.29)次和(5.67±1.72)次。与SAL组相比,VPA组穿越平台次数明显减少($P < 0.05$);而VPA+VA组穿越平台次数较VPA组明显增加($P < 0.05$,图3)。

2.5 血清VA浓度检测

在P21和P49时,3组血清VA浓度均有差异($P < 0.05$)。在P21和P49,VPA组大鼠血清VA浓度低于SAL组($P < 0.05$);在P21和P49,VPA+VA组大鼠血清VA浓度明显高于VPA组($P < 0.001$);在P21时,VPA+VA组血清VA浓度显著高于SAL组($P < 0.05$);在P49时,VPA+VA组血清VA浓度与SAL组没有差异($P > 0.05$,表5)。

3 讨论

ASD是一种广泛的、严重的遗传性、异质性神经发育障碍性疾病,两大核心症状是社会交流和交往障碍,局限、刻板的行为或狭窄兴趣,部分患儿伴有不同程度的学习记忆能力低下、焦虑等相关症状。目前认为ASD是由复杂的遗传因素和环境因素在脑发育的关键期共同作用的结果^[10]。微量营养素作为环境因素之一,其与ASD的相关性也逐渐进入人们研究的视野。近年来研究发现ASD儿童血清VA和叶酸水平显著低于正常儿童^[7],也有研究

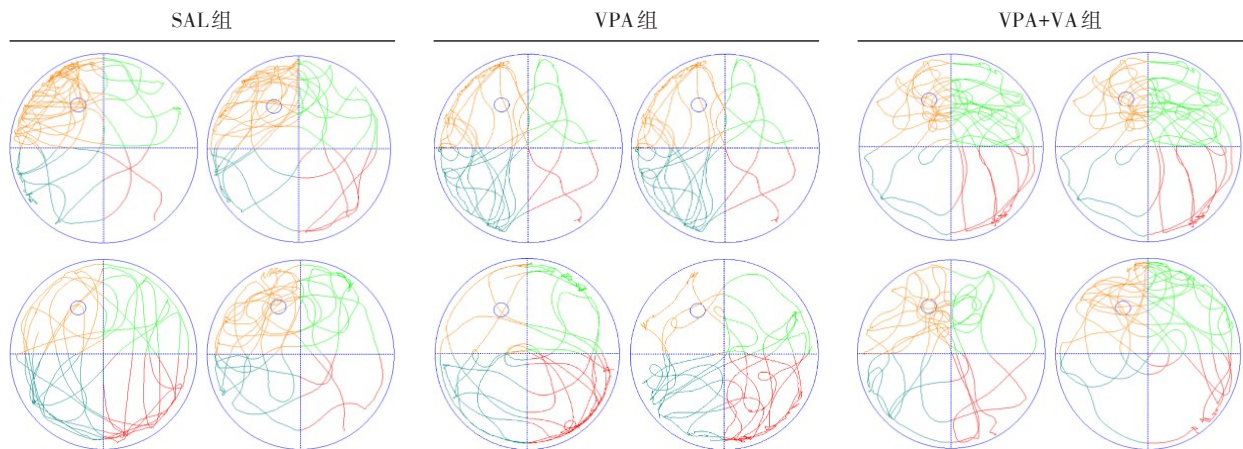


图3 3组大鼠水迷宫平台搜索期典型轨迹图

Figure 3 The typical trajectories in the platform search period of water maze test in rats of three groups

表5 3组大鼠在P21和P49时血清VA浓度比较

Table 5 Comparison of serum VA concentrations of rats in three groups at P21 and P49

组别	n	血清VA浓度(mg/L)	
		P21	P49
SAL组	11	0.30 ± 0.05	0.33 ± 0.05
VPA组	11	0.22 ± 0.03*	0.24 ± 0.04*
VPA+VA组	12	0.34 ± 0.04**	0.30 ± 0.06#
F值		22.04	8.48
P值		< 0.001	0.001

与SAL组比较,* $P < 0.05$;与VPA组比较,** $P < 0.05$ 。

认为VA缺乏可能参与ASD的发病^[11],因此VA与ASD的相关性值得我们探讨。

VPA是常用的一线广谱抗癫痫药^[12],研究发现孕妇在孕早期服用VPA,其后代患ASD的概率显著增加^[13]。众多研究发现,在大鼠孕12.5 d单次腹腔注射VPA 600 mg/kg,其子代与ASD患者的病因、病理和行为表现等方面有明显的相似性^[8,14-15],被认为是较经典的ASD造模方法。本研究造模结果显示,与SAL组相比,VPA组的社会交往能力显著受损,重复、刻板行为明显增加,学习记忆能力明显受损,自发活动水平明显增多,这与ASD患者的临床表现非常相似,表明本实验ASD动物模型制备成功,可进行后续实验。

VA是人体生长发育所必需的一种脂溶性微量营养素,不仅在人体的视觉、免疫、生长发育及细胞分化等方面发挥广泛的生理作用,而且还能够影响神经系统的发育和功能,VA缺乏不仅会损害海马区的可塑性及空间学习记忆能力,也会引起认知功能障碍^[4]。本课题组观察VA给药对VPA诱导的

ASD模型大鼠行为学的影响,结果发现,VA治疗能够明显减少ASD大鼠的活动总路程及活动时间,提示显著缓解其焦虑行为;VA治疗能够显著提高ASD大鼠与陌生鼠的接触时间,提示能够改善其社会交往能力;VA治疗缩短了ASD大鼠寻找平台的潜伏期,增加穿越平台的次数,提示显著改善其空间学习记忆能力;VA治疗后ASD大鼠的埋珠个数无明显减少,提示对其重复刻板行为无明显改善作用。本研究结果显示,VA能改善模型大鼠的类ASD样行为表现。研究显示,孕期及幼年期VA缺乏的幼鼠在社会交往实验中与同伴互动时间减少,在强迫游泳实验中存在重复刻板行为增加,VA治疗后症状改善^[16]。在母婴隔离诱导的ASD幼鼠模型,VA缺乏可以加重ASD幼鼠的相关症状,治疗后有好转^[17]。同时,有研究发现ASD患者存在氧化稳态异常^[18],而VA的抗氧化作用能保护神经元,减少氧化应激对神经元的损伤^[19]。临床实验发现ASD患儿存在 γ -氨基丁酸能神经系统异常^[20],而VA可能通过调控 γ -氨基丁酸能系统神经元的发育而参与ASD的治疗^[21]。

综上所述可以明确,VA在ASD的发病和治疗中具有一定作用,但VA以何种机制影响ASD发生和发展,仍需进一步研究。

[参考文献]

- [1] CAMPISI L, IMRAN N, NAZEER A, et al. Autism spectrum disorder[J]. Br Med Bull, 2018, 127(1): 91-100
- [2] 寇 聪, 柯晓殷, 张 英, 等. 孤独症流行病学和病因学探讨[J]. 国际精神病学杂志, 2015, 42(2): 132-135
- [3] BLOMHOFF R, BLOMHOFF H K. Overview of retinoid metabolism and function[J]. J Neurobiol, 2006, 66(7): 606-630

- [4] ZHANG X, YUAN X G, CHEN L J, et al. The change in retinoic acid receptor signaling induced by prenatal marginal vitamin A deficiency and its effects on learning and memory[J]. *J Nutr Biochem*, 2017, 47: 75–85
- [5] ZHANG X, CHEN K, WEI X P, et al. Perinatal vitamin A status in relation to neurodevelopmental outcome at two years of age[J]. *Int J Vitam Nutr Res*, 2009, 79(4): 238–249
- [6] HOU N L, REN L, GONG M, et al. Vitamin A deficiency impairs spatial learning and memory: the mechanism of abnormal CBP-dependent histone acetylation regulated by retinoic acid receptor alpha[J]. *Mol Neurobiol*, 2015, 51(2): 633–647
- [7] GUO M, LI L, ZHANG Q, et al. Vitamin and mineral status of children with autism spectrum disorder in Hainan Province of China: associations with symptoms[J]. *Nutr Neurosci*, 2018, 20: 1–8
- [8] SCHNEIDER T, PRZEWLOCKI R. Behavioral alterations in rats prenatally exposed to valproic acid: animal model of autism[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2005, 30(1): 80–89
- [9] TAN L, BABBS A E, GREEN M H, et al. Direct and indirect vitamin A supplementation strategies result in different plasma and tissue retinol kinetics in neonatal rats[J]. *J Lipid Res*, 2016, 57(8): 1423–1434
- [10] LAI M C, LOMBARDO M V, BARON-COHEN S. Autism[J]. *Lancet*, 2014, 383(9920): 896–910
- [11] LIU L, LIU J, XIONG X, et al. Correlation between nutrition and symptoms: nutritional survey of children with autism spectrum disorder in Chongqing, China[J]. *Nutrients*, 2016, 8(5): 294–308
- [12] 朱明媚, 景霞, 孙芳, 等. CYP2C9、CYP2A6基因多态性对丙戊酸钠血药浓度的影响[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2017, 37(1): 40–47
- [13] Wood A G, Nadebaum C, Anderson V, et al. Prospective assessment of autism traits in children exposed to antiepileptic drugs during pregnancy[J]. *Epilepsia*, 2015, 56(7): 1047–1055
- [14] KIM K C, KIM P, GO H S, et al. Exploring the validity of valproic acid animal model of autism[J]. *Exp Neurobiol*, 2015, 24(4): 285–300
- [15] NICOLINI C, FAHNESTOCK M. The valproic acid-induced rodent model of autism[J]. *Exp Neurol*, 2018, 299: 217–227
- [16] LAI X, WU X F, HOU N L, et al. Vitamin A deficiency induces autistic-like behaviors in rats by regulating the RAR β -CD38-oxytocin axis in the hypothalamus[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2018, 62(5): 1–10
- [17] 吴小凤, 李廷玉. VA营养对母婴隔离诱导的孤独症样行为的影响及作用机制初探[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2016: 1–86
- [18] ABRUZZO P M, MATTE A, BOLOTTA A, et al. Plasma peroxiredoxin changes and inflammatory cytokines support the involvement of neuro-inflammation and oxidative stress in autism spectrum disorder[J]. *J Transl Med*, 2019, 17(1): 332–343
- [19] PRIYANKA S H, SYAM D S, THUSHARA A J, et al. All trans retinoic acid attenuates markers of neuroinflammation in rat brain by modulation of SIRT1 and NF κ B[J]. *Neurochem Res*, 2018, 43: 1791–1801
- [20] PUTS N A J, WODKA E L, HARRIS A D, et al. Reduced GABA and altered somatosensory function in children with autism spectrum disorder[J]. *Autism Res*, 2017, 10(4): 608–619
- [21] CRANDALL J E, GOODMAN T, MCCARTHY D M, et al. Retinoic acid influences neuronal migration from the ganglionic eminence to the cerebral cortex[J]. *J Neurochem*, 2011, 119(4): 723–735

[收稿日期] 2019-08-19