

儿童孤独症谱系障碍免疫治疗研究进展

张蕊琰^{1,2}, 庞平^{1,3}, 杨光^{1,2}

¹解放军总医院第七医学中心儿科医学部, 北京 100700; ²解放军医学院, 北京 100853; ³贵州中医药大学第二附属医院儿科, 贵州贵阳 550003

摘要:孤独症谱系障碍(autism spectrum disorder, ASD)是以社会交往障碍、交流障碍、刻板行为为特征的神经发育障碍性疾病, 其病因及发病机制尚不明确, 但越来越多的证据表明炎症、免疫失调可能在其中起到重要作用。因此, 免疫调节及抗炎干预作为ASD的潜在治疗策略备受关注。当前ASD免疫治疗整体处于探索阶段, 疗效存在显著异质性, 仅对部分特定亚型患者有效, 且缺乏统一的疗效评价标准与长期安全性数据。本文综述了各类免疫治疗方法包括干细胞、静脉注射免疫球蛋白、肠道微生物移植、皮质类固醇及神经类固醇等在儿童ASD中的应用进展, 旨在为未来聚焦ASD免疫病理亚型的精准分型、治疗方案的优化及生物标志物的探索提供理论依据。

关键词:孤独症谱系障碍; 免疫治疗; 干细胞; 肠道微生物组; 神经炎症

中图分类号: R749.94; R392

文献标志码: A

文章编号: 2095-5227(2025)11-1077-06

DOI: 10.12435/j.issn.2095-5227.25090801

引用本文: 张蕊琰, 庞平, 杨光. 儿童孤独症谱系障碍免疫治疗研究进展 [J]. 解放军医学院学报, 2025, 46 (11): 1077-1082.

Research advances in immunotherapy in children with autism spectrum disorder

ZHANG Ziyan^{1,2}, PANG Ping^{1,3}, YANG Guang^{1,2}

¹Senior Department of Pediatrics, the Seventh Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100700, China; ²Chinese PLA Medical School, Beijing 100853, China; ³Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550003, Guizhou Province, China

Corresponding author: YANG Guang. Email: yangg301@126.com

Abstract: Autism spectrum disorder (ASD) is a neurodevelopmental disorder characterized by impairments in social interaction, communication, and restricted, repetitive patterns of behavior. Although its exact etiology and pathogenesis remain unclear, a growing body of evidence suggests that inflammation and immune dysregulation may play significant roles in its development. Consequently, immunomodulatory and anti-inflammatory interventions have garnered increasing attention as potential therapeutic strategies for ASD. Currently, immunotherapy for ASD is still in the exploratory stage, demonstrating significant heterogeneity in treatment efficacy—showing benefit only in certain specific subtypes of patients—while lacking unified criteria for evaluating therapeutic outcomes and long-term safety data. This review aims to summarize the progress of various immunotherapeutic approaches (including stem cell therapy, intravenous immunoglobulin, gut microbiota transplantation, corticosteroids, and neurosteroids) in the treatment of ASD in children. The findings provide a theoretical basis for future research focused on the precise classification of immune pathological subtypes in ASD, optimization of treatment regimens, and exploration of biomarkers, thereby advancing the field toward more precision-based therapeutic strategies.

Keywords: autism spectrum disorder; immunotherapy; stem cells; gut microbiome; neuroinflammation

Cited as: Zhang ZY, Pang P, Yang G. Research advances in immunotherapy in children with autism spectrum disorder[J]. Acad J Chin PLA Med Sch, 2025, 46(11): 1077-1082.

孤独症谱系障碍(autism spectrum disorder, ASD)是一种复杂的神经发育障碍, 主要表现为社会交往障碍、语言和非语言交流困难、行为刻板

及兴趣狭窄等特点^[1]。近年来, ASD的患病率呈逐年上升趋势。根据2025年4月15日美国疾病控制与预防中心发布的报告, 每31例8岁儿童中就有1名(3.22%)被诊断为ASD^[2]。我国一项由复旦大学附属儿童医院牵头的多城市调查显示, 6~12岁儿童的ASD患病率为0.7%。ASD已成为精神残疾的首位病因, 给患者家庭和社会带来了沉重的经济

收稿日期: 2025-09-08

基金项目: 国家重点研发计划(2023YFC2706405)

第一作者: 张蕊琰, 在读硕士。Email: wangzai19990321@163.com

通信作者: 杨光, 博士, 主任医师, 博士生导师。Email: yangg301@126.com

和心理负担^[3]。ASD的病因和发病机制迄今尚不十分清楚。遗传因素和环境因素被认为共同参与其中^[4]。遗传因素导致先天免疫与适应性免疫紊乱,叠加母体免疫因素破坏胎儿宫内环境,且细胞因子(IL-6、IL-17等)失衡,共同促成ASD发生^[5]。ASD患者常被发现存在免疫失调表现,例如中枢神经系统的小胶质细胞、星形胶质细胞过度激活以及外周和脑脊液中多种促炎性细胞因子水平升高^[6]。这些发现提示免疫介导的炎症过程可能是ASD发病机制的重要环节之一。基于这一认识,靶向免疫和炎症通路的干预逐渐成为ASD治疗研究的新方向。目前ASD缺乏特异性治愈药物,临床主要采用行为干预训练,辅助以针对共病症状的药物治疗^[7]。然而,传统干预对核心症状改善有限。免疫炎症机制的深入探究,为ASD的治疗干预研究提供了新思路,带来了前所未有的治疗可能性^[8]。免疫治疗在ASD领域包括多种策略,例如利用干细胞的免疫调节和神经修复功能、静脉注射免疫球蛋白替代或调节异常免疫、调控肠道微生物群以影响“肠-脑轴”、应用糖皮质激素或神经类固醇抗炎,以及使用抗炎剂和免疫调节补充剂等。本文将围绕这些主要方向,综述儿童ASD免疫治疗的最新进展,分析各类疗法的研究证据与局限,并展望未来的发展方向,旨在为ASD免疫治疗提供参考。

1 干细胞治疗

干细胞疗法是近年来ASD治疗研究的热点之一。干细胞具有自我更新和多向分化潜能,某些类型[如间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)]还具有免疫调节和促组织修复特性^[9]。理论上,干细胞移植可通过旁分泌分泌神经营养因子、抗炎细胞因子,以及调节宿主免疫反应等机制改善ASD相关的神经炎症和神经连接异常^[10]。目前干细胞治疗ASD的临床研究多处于早期阶段,来源包括自体或异体的间充质干细胞、脐带血造血干细胞、单个核细胞等。以下介绍不同类型干细胞的研究进展。

1.1 间充质干细胞

间充质干细胞广泛存在于骨髓、脐带及其他成人组织中,具有神经保护作用、低免疫原性和免疫抑制特性^[11]。

骨髓来源间充质干细胞(bone marrow-derived mesenchymal stem cells, BM-MSCs)在ASD治疗中

的潜力已被多项研究证实。在动物模型中, Li等^[12]将人源BM-MSCs静脉注射入ASD模型小鼠(BTBR株),结果改善了小鼠的社交缺陷和重复刻板行为,并调节了肠道微生物群多样性。在临床研究方面, Sharifzadeh等^[13]开展了一项随机对照试验,将32名5~15岁ASD儿童随机分为鞘内注射自体BM-MSCs联合常规康复+利培酮和单纯常规康复+利培酮两组,6个月和12个月随访比较疗效。结果显示,两组在儿童孤独症评定量表[儿童孤独症评定量表(childhood autism rating scale, CARS)总分、Gilliam孤独症量表]和临床总体印象改善度(clinical global impression of improvement, CGI)方面差异无统计学意义;但在CGI疾病严重程度评分及CARS部分子领域上, MSCs组改善幅度更大($P<0.05$),未见严重不良反应。该结果提示BM-MSCs可能对ASD部分核心症状有辅助改善作用,但疗效有限,可能与样本量小(每组16例)、给药途径(鞘内注射对操作技术要求高,可能影响细胞存活)有关。

脐带来源间充质干细胞(umbilical cord-derived mesenchymal stem cells, UC-MSCs)因其神经营养和免疫调节作用备受关注。在动物模型中, Sun等^[14]在丙戊酸钠诱导孤独症大鼠模型中通过静脉注射人UC-MSCs,显著减轻了孤独症大鼠的大脑中的小胶质细胞活化,并有效改善了社交能力。在临床研究方面, Sun等^[15]报告了一项I期开放标签临床研究,将12例4~9岁ASD儿童接受人UC-MSC(第三方供体)的静脉输注。结果显示,6例儿童在至少两项ASD核心症状评估量表上得到明显改善。总体安全可行,仅部分患儿在输注时出现一过性躁动等不适。5例患儿在治疗后出现针对供体HLA抗原的低滴度抗体,但未见临床症状。其长期影响需进一步随访观察。

1.2 脐带血

脐带血中含有可以重建人体造血和免疫系统的造血干细胞,其安全性和潜在疗效已在多项试验中得到初步验证。Dawson等^[16]针对25例2~6岁ASD儿童开展了一项I期开放标签试验,进行单次自体脐带血输注。结果显示,脐带血治疗安全且耐受性良好,患者在社交沟通技能及行为测试方面显著改善,尤其在非言语智商较高的儿童改善程度更大。头颅核磁显示,与行为改善相关的额叶、颞叶和皮质下区域间白质连接增加^[17]。

Chez等^[18]进行的一项随机、双盲、安慰剂对

照交叉试验评估了自体脐带血输注对2~6岁ASD儿童的疗效。结果发现两组在主要临床评估指标上的改善幅度差异无统计学意义,治疗过程安全、耐受性好。2020年有一项更大型的II期临床试验纳入了180例ASD儿童,比较自体或异体脐带血输注与安慰剂的疗效,其结果同样未观察到主要结局的显著差异。仅在事后分析中发现某些亚组在社交沟通方面有更大改善^[19]。结果前后不一致可能与细胞剂量、随访时间及安慰剂效应等相关。

1.3 骨髓或脐血单个核细胞

自体骨髓或脐血单个核细胞移植也是ASD干细胞治疗探索的一部分。单个核细胞群包含造血干细胞和各种免疫细胞,可发挥免疫调节作用。单个核细胞在治疗ASD中的安全性和潜在疗效已获得初步验证。一项针对30例ASD儿童的研究报告显示,自体骨髓单个核细胞(bone marrow mononuclear cells, BMMNC)鞘内移植后儿童CARS评分下降^[20]。另一项研究对32例儿童进行鞘内BMMNC输注,62%在CGI-I量表上症状严重程度降低,在言语、社交等方面也有进步^[21]。此外,LYU等^[22]将ASD患儿分为脐血单个核细胞治疗组、脐血单个核细胞+脐带MSC联合治疗组和康复治疗对照组,结果发现联合组在随访24周时的CARS、ABC和CGI评分改善幅度均优于单一治疗组,且未出现明显安全性问题。这一结果提示“干细胞联合治疗”可能通过协同作用增强疗效,但该研究为开放性设计,缺乏随机对照,且样本量较小,结果需进一步验证。

1.4 脂肪来源干细胞

脂肪组织来源干细胞(adipo-stem cells, ASCs)也是MSCs的一种,易于获取且免疫调节能力强。Ha等^[23]将人源ASCs移植入丙戊酸诱导的孤独症小鼠脑室中,发现小鼠重复刻板行为减少、社交偏好增加。目前尚无ASCs用于ASD的临床试验报道。

总体而言,干细胞疗法为ASD提供了全新的干预思路,其安全性已得到初步验证,小规模研究显示其在改善社交行为、调节免疫等方面具有一定作用且安全可行。然而,大样本随机对照试验结果尚不一致,一些研究未能证明干细胞疗法较常规治疗有显著优势。且面临着不同类型干细胞的选择、给药途径和剂量方案的优化、疗效评价标准的统一,以及潜在机制的阐明等挑战。未来需进一步开展大样本、多中心随机对照试验,优化细胞类型与给药方案。

2 静脉注射免疫球蛋白

静脉注射免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)是从健康人血浆中提取的免疫球蛋白制剂,富含IgG抗体,具有免疫替代、调节和抗炎等多重作用。IVIG最初用于原发免疫缺陷和自身免疫病治疗,现已扩展到神经系统疾病领域,在儿科应用中安全性良好^[24-26]。高剂量IVIG可显著抑制炎症反应,可能对神经发育产生积极影响^[25]。

临床研究方面,Melamed等^[27]进行了一项开放性的IVIG试验,招募了17例4~14岁免疫功能异常的ASD儿童,其中14例患儿接受IVIG治疗(剂量1g/kg,每21天1次,共10个周期)。结果显示,治疗后患儿在多项行为和交流评估中均有显著改善。同时,多项反映神经炎症的免疫生物标志物(如CD154、细胞因子水平等)在治疗后显著下降。这些结果表明,IVIG可能通过调节异常的免疫反应而改善ASD部分症状。一些病例报告和小样本研究也支持IVIG在缓解ASD相关行为问题上的潜在益处^[28-29]。然而,需强调的是,IVIG用于ASD仍处于探索阶段,其有效性尚无大规模随机对照试验的证实。尽管IVIG总体耐受良好,常见不良反应主要有输注相关反应(如头痛、低热等),一般为一过性且可控,但长期使用的安全性和可能的不良反应仍需监测评估。

综上,IVIG可作为“合并明确免疫异常(如自身抗体阳性、促炎细胞因子显著升高)”ASD儿童的候选治疗方案,但需严格筛选患者,避免盲目使用。

3 肠道微生态治疗

肠道微生态失调会激活免疫细胞释放促炎因子、削弱免疫调节、破坏黏膜屏障致免疫反应加剧;而免疫异常又会反向抑制有益菌、促进致病菌,加重菌群失调^[30]。基于上述认识,通过调节肠道微生物组来干预ASD症状成为新的探索方向之一。粪微生态移植(faecal microbiota transplantation, FMT)是将健康供体的粪便菌群移植到患者肠道,以重建正常肠道菌群的方法。早期数项开放标签研究报告,FMT治疗后ASD患者的消化道症状和行为症状都有不同程度改善^[31-33]。本课题组于2023年报道了一项随机、双盲、安慰剂对照口服FMT胶囊干预研究^[34],纳入103例3~17岁的ASD儿童,随机分为FMT组(n=52)和安慰剂组(n=51),在第1和第5周各住院6天连续口服

粪菌胶囊。供体粪菌来自5例健康儿童，FMT组每名受试者固定接受同一供体的胶囊。研究在第9周和第17周对所有儿童进行多项量表评估，主要结局为17周时SRS-2总分的变化差异。结果显示，FMT与安慰剂相比未能显著改善社交沟通等核心症状。次要结局Vineland-3量表提示FMT可能对提高ASD儿童的日常生活技能和社交能力有一定帮助。进一步的敏感性分析按照受体对供体菌群的定植率分层，结果发现，在FMT组中定植率 $\geq 20\%$ 的儿童，其Vineland-3量表综合及各领域评分提升幅度显著大于安慰剂组。换言之，只有当供体菌成功在患者肠道定植时，FMT才能带来较明显的行为改善。这在一定程度上解释了主要分析中疗效偏弱的原因，也提示定植效率可能是影响FMT疗效的关键因素。安全性方面，两组不良反应发生率类似，未发生严重不良事件，FMT主要的不良反应为一过性腹痛、便秘或轻度行为波动等，均可耐受。

肠道微生物生态疗法在ASD中展现出一定前景。一些ASD儿童经过FMT后不仅肠道症状改善，某些行为功能也有提升。特别是对于伴有胃肠道问题的ASD儿童，调整菌群可能双重受益。

4 皮质类固醇及神经类固醇治疗

4.1 皮质类固醇

糖皮质类固醇激素(如泼尼松龙、地塞米松等)因其强大的抗炎和免疫抑制作用，长期以来用于多种自身免疫及炎症性疾病的治疗^[35]。

Malek等^[36]在2020年报道了一项针对倒退型ASD儿童的随机、安慰剂对照试验。该研究将30余例3~12岁、有发育倒退史的ASD儿童随机分配，两组在常规服用利培酮基础上，加用泼尼松龙或安慰剂口服。统计学分析表明，泼尼松龙辅助治疗在降低ASD儿童的易怒、刻板行为和多动冲动等共病行为上有积极作用，未见严重不良事件。

Brito等^[37]2021年的研究关注激素治疗对ASD儿童语言功能的作用。该随机对照试验纳入了年龄较小的一组语言发育显著落后或退步ASD儿童(多数 < 5 岁)，给予泼尼松龙或安慰剂治疗。结果发现，在一些语言评估指标上泼尼松龙组的进步要优于安慰剂组，特别是对于起始时几乎无语言能力的儿童，而对照组无明显改变。

需要注意的是，糖皮质激素虽有免疫抑制作用，其潜在不良反应包括生长抑制、骨质疏松、

内分泌代谢紊乱等。综合现有证据，泼尼松龙等激素可能在某些亚型ASD(如炎症相关或发育倒退的儿童)中发挥一定辅助疗效，但并非普遍适用。

4.2 神经类固醇

神经类固醇是指在中枢神经系统内合成或代谢的类固醇激素，具有调节神经元兴奋性和神经炎症的作用^[38]。孕烯醇酮(Pregnenolone)具有免疫调节和抗炎活性，能抑制小胶质细胞和辅助性Th17细胞的致炎反应^[39]。临床上，Ayatollahi等^[40]在2020年进行了一项随机、双盲、安慰剂对照试验。该研究招募了59例青少年ASD患者(11~17岁)，所有受试者均接受利培酮治疗以控制基本行为问题，同时加服孕烯醇酮或安慰剂。与安慰剂+利培酮组比较，孕烯醇酮+利培酮组在ABC的易怒分量表、刻板行为分量表和多动分量表上均有显著的改善(P 均 < 0.05)。安全性方面，两组不良反应发生率相当，且均无严重不良反应。

维生素D也被视为一种广义的神经类固醇，具有调节免疫的作用，缺乏可能增加神经发育障碍的风险。一项开放研究曾报道补充维生素D3后ASD儿童的症状有所改善^[41]。然而一项在爱尔兰进行的为期20周的随机安慰剂对照试验显示，每日2000 IU维生素D3补充虽然纠正了ASD儿童的低维生素D状态，但在ABC量表刻板行为等主要结局上与安慰剂组无显著差异^[42]。综合这些结果，目前尚不能确定维生素D或其他神经类固醇对ASD核心症状有显著疗效。

神经类固醇作为内源性分子，应权衡潜在的内分泌影响，并注意与其他药物的相互作用，需要更多研究来确认其长期效果。

5 其他免疫调节疗法

在ASD中，小胶质细胞和某些T细胞(如Th17细胞)的异常激活被认为与行为症状有关^[43]。非甾体抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)可抑制这些细胞的促炎途径，目前报道较多的是选择性COX-2抑制剂塞来昔布的研究。有研究表明其可降低易怒/情绪波动、嗜睡/社交退缩以及刻板行为^[44]。需要注意的是，NSAIDs长期使用在儿童中可能带来胃肠道、心血管等不良反应风险。

米诺环素可穿透血脑屏障，抑制小胶质细胞和外周炎症细胞的激活，降低促炎性细胞因子和金属蛋白酶的产生^[45]。研究表明米诺环素作为利培酮的辅助治疗在提高ASD患儿整体反应率方面

具有潜力^[46]，但仍需更多试验来验证其长期疗效。

乙酰半胱氨酸是一种抗氧化剂，作为细胞内还原性谷胱甘肽的前体，具有抗氧化、抗凋亡、抑制炎症介质释放、调节细胞代谢等作用^[47-48]，可能通过逆转小胶质细胞的促炎激活和调节 Treg/Th17 轴改善 ASD 症状。多项随机、安慰剂对照试验研究了 NAC 对 ASD 儿童和青少年症状的影响，总体而言，NAC 可能对改善易怒有效，但对其他症状的改善效果不一^[49-53]。

黄酮木犀草素(Luteolin)具有抗氧化、抗炎和微弱的雌激素样作用，可抑制 Mast 细胞和小胶质细胞的活化，降低促炎介质释放，并调节 mTOR 通路^[54]。目前尚缺乏大规模随机对照试验验证黄酮木犀草素对 ASD 症状的疗效。一些初步临床研究提示了黄酮类化合物(包括黄酮木犀草素)对 ASD 的潜在益处，但证据仍不足以支持临床推荐^[54-55]。

银杏叶提取物具有抗氧化、抗炎和改善微循环的作用，其作为辅助治疗并未带来预期的核心症状改善^[28,56-57]。目前银杏提取物尚未被视为 ASD 的有效干预。

6 结语

在 ASD 治疗领域，从干细胞移植到免疫调节剂应用的免疫治疗探索尚处于起步阶段。当前，该领域最核心的挑战在于疗效显著异质性——现有疗法均未显示对所有 ASD 儿童有效，仅在特定患者亚组中观察到疗效。这种异质性的本质是 ASD 免疫病理机制的高度多样性，提示“一刀切”的治疗模式不可行，需建立基于免疫标志物的亚型分型体系，为后续精准治疗奠定基础。

在疗效评价维度，现有研究存在局限性。当前多数研究依赖 CARS、ABC 等传统行为量表，这类工具虽能评估核心症状改善，却难以全面、真实地反映治疗对患儿日常生活质量的实际影响。为突破这一局限，未来研究需从两方面完善评价体系：一是增加功能性指标，如采用 Vineland-3 量表，重点评估患儿的日常生活技能、社交互动能力等与生活质量直接相关的维度；二是引入客观生物标志物，例如通过脑影像学技术监测白质连接变化、检测外周血中促炎细胞因子水平，以此提升疗效评价的客观性与科学性，减少主观评分带来的偏差。

安全性方面，现有免疫治疗手段的长期风险仍不明确，需重点关注。短期来看，干细胞治疗的异

体免疫排斥、皮质类固醇可能引发的生长抑制、NAC 导致的胃肠道反应等不良反应发生率较低，安全性可控；但长期潜在影响，如干细胞治疗对生殖系统的未知作用、皮质类固醇对骨骼发育的长期干预效应等，目前缺乏足够研究数据支撑。因此，开展至少 5 年的长期随访研究，系统监测治疗的远期安全性，已成为该领域亟待推进的关键任务。

展望未来，ASD 免疫治疗的突破需围绕“精准化”与“系统化”两大方向展开。一方面，需解决当前研究的局限性——鉴于 ASD 病理生理机制的高度异质性，现有研究普遍存在样本量小、部分疗法有效性证据不足的问题，未来需加强免疫机制、遗传学、免疫学及微生物组学等多维度标志物的联合筛选，为患者分型提供更精准的依据；另一方面，需优化治疗方案细节，例如明确干细胞疗法的最佳细胞类型、给药剂量与途径，同时建立标准化的 ASD 免疫病理亚型分型体系，推动治疗从“经验性”向“精准化”转变。此外，持续强化长期安全性随访，将“疗效-安全”双维度评估贯穿研究全程，将是推动 ASD 免疫治疗向临床转化、实现可持续发展的重要支撑。

作者贡献 张蕊琰：论文撰写，文献查阅；庞平：文献查阅；杨光：审读和修订，监督指导。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突。

参考文献

- 1 Lord C, Brugha TS, Charman T, et al. Autism spectrum disorder [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6: 5.
- 2 Shaw KA, Williams S, Patrick ME, et al. Prevalence and early identification of autism spectrum disorder among children aged 4 and 8 years - autism and developmental disabilities monitoring network, 16 sites, United States, 2022 [J]. *MMWR Surveill Summ*, 2025, 74 (2): 1-22.
- 3 Zhou H, Xu X, Yan WL, et al. Prevalence of autism spectrum disorder in China: a nationwide multi-center population-based study among children aged 6 to 12 years [J]. *Neurosci Bull*, 2020, 36 (9): 961-971.
- 4 Majhi S, Kumar S, Singh L. A review on autism spectrum disorder: pathogenesis, biomarkers, pharmacological and non-pharmacological interventions [J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2023, 22 (5): 659-677.
- 5 de Los Angeles Robinson-Agramonte M, Noris García E, Fraga Guerra J, et al. Immune dysregulation in autism spectrum disorder: what do we know about it? [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23 (6): 3033.
- 6 Hughes HK, Ashwood P. Innate immune dysfunction and neuroinflammation in autism spectrum disorder (ASD) [J]. *Brain Behav Immun*, 2023, 108: 245-254.
- 7 Thom RP, McDougle CJ. Immune modulatory treatments for autism spectrum disorder [J]. *Semin Pediatr Neurol*, 2020, 35: 100836.
- 8 Salloum-Asfar S, Zawia N, Abdulla SA. Retracing our steps:

- A review on autism research in children, its limitation and impending pharmacological interventions [J]. *Pharmacol Ther*, 2024, 253: 108564.
- 9 Usui N, Kobayashi H, Shimada S. Neuroinflammation and oxidative stress in the pathogenesis of autism spectrum disorder [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24 (6): 5487.
 - 10 Darwish M, El Hajj R, Khayat L, et al. Stem cell secretions as a potential therapeutic agent for autism spectrum disorder: a narrative review [J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2024, 20 (5): 1252-1272.
 - 11 Song ZD, Tao Y, Jiang R, et al. Translational potential of mesenchymal stem cells in regenerative therapies for human diseases: challenges and opportunities [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2024, 15 (1): 266.
 - 12 Li JY, Wang L, Chen Y, et al. Intravenous transplantation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells improved behavioral deficits and altered fecal microbiota composition of BTBR mice [J]. *Life Sci*, 2024, 336: 122330.
 - 13 Sharifzadeh N, Ghasemi A, Tavakol Afshari J, et al. Intrathecal autologous bone marrow stem cell therapy in children with autism: A randomized controlled trial [J]. *Asia Pac Psychiatry*, 2021, 13 (2): e12445.
 - 14 Sun SX, Luo SL, Chen J, et al. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells alleviate valproate-induced immune stress and social deficiency in rats [J]. *Front Psychiatry*, 2024, 15: 1431689.
 - 15 Sun JM, Dawson G, Franz L, et al. Infusion of human umbilical cord tissue mesenchymal stromal cells in children with autism spectrum disorder [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2020, 9 (10): 1137-1146.
 - 16 Dawson G, Sun JM, Davlantis KS, et al. Autologous cord blood infusions are safe and feasible in young children with autism spectrum disorder: results of a single-center phase I open-label trial [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2017, 6 (5): 1332-1339.
 - 17 Carpenter KLH, Major S, Tallman C, et al. White matter tract changes associated with clinical improvement in an open-label trial assessing autologous umbilical cord blood for treatment of young children with autism [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2019, 8 (2): 138-147.
 - 18 Chez M, Lepage C, Parise C, et al. Safety and observations from a placebo-controlled, crossover study to assess use of autologous umbilical cord blood stem cells to improve symptoms in children with autism [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2018, 7 (4): 333-341.
 - 19 Dawson G, Sun JM, Baker J, et al. A phase II randomized clinical trial of the safety and efficacy of intravenous umbilical cord blood infusion for treatment of children with autism spectrum disorder [J]. *J Pediatr*, 2020, 222: 164-173.
 - 20 Nguyen Thanh L, Nguyen HP, Ngo MD, et al. Outcomes of bone marrow mononuclear cell transplantation combined with interventional education for autism spectrum disorder [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2021, 10 (1): 14-26.
 - 21 Sharma A, Gokulchandran N, Sane H, et al. Autologous bone marrow mononuclear cell therapy for autism: an open label proof of concept study [J/OL]. <https://doi.org/10.1155/2013/623875>.
 - 22 Lv YT, Zhang Y, Liu M, et al. Transplantation of human cord blood mononuclear cells and umbilical cord-derived mesenchymal stem cells in autism [J]. *J Transl Med*, 2013, 11: 196.
 - 23 Ha S, Park H, Mahmood U, et al. Human adipose-derived stem cells ameliorate repetitive behavior, social deficit and anxiety in a VPA-induced autism mouse model [J]. *Behav Brain Res*, 2017, 317: 479-484.
 - 24 Dalakas MC. Update on intravenous immunoglobulin in neurology: modulating neuro-autoimmunity, evolving factors on efficacy and dosing and challenges on stopping chronic IVIg therapy [J]. *Neurotherapeutics*, 2021, 18 (4): 2397-2418.
 - 25 Danieli MG, Antonelli E, Auria S, et al. Low-dose intravenous immunoglobulin (IVIg) in different immune-mediated conditions [J]. *Autoimmun Rev*, 2023, 22 (11): 103451.
 - 26 Bayry J, Ahmed EA, Toscano-Rivero D, et al. Intravenous immunoglobulin: mechanism of action in autoimmune and inflammatory conditions [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2023, 11 (6): 1688-1697.
 - 27 Melamed IR, Heffron M, Testori A, et al. A pilot study of high-dose intravenous immunoglobulin 5% for autism: Impact on autism spectrum and markers of neuroinflammation [J]. *Autism Res*, 2018, 11 (3): 421-433.
 - 28 Niederhofer H, Staffen W, Mair A. Immunoglobulins as an alternative strategy of psychopharmacological treatment of children with autistic disorder [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2003, 28 (5): 1014-1015.
 - 29 Connery K, Tippett M, Delhey LM, et al. Intravenous immunoglobulin for the treatment of autoimmune encephalopathy in children with autism [J]. *Transl Psychiatry*, 2018, 8 (1): 148.
 - 30 De Sales-Millán A, Aguirre-Garrido JF, González-Cervantes RM, et al. Microbiome-gut-mucosal-immune-brain axis and autism spectrum disorder (ASD): a novel proposal of the role of the gut microbiome in ASD aetiology [J]. *Behav Sci*, 2023, 13 (7): 548.
 - 31 Li N, Chen HY, Cheng Y, et al. Fecal microbiota transplantation relieves gastrointestinal and autism symptoms by improving the gut microbiota in an open-label study [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 759435.
 - 32 Li YR, Xiao P, Ding HF, et al. Fecal microbiota transplantation in children with autism [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2024, 20: 2391-2400.
 - 33 Kang DW, Adams JB, Gregory AC, et al. Microbiota Transfer Therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study[J]. *Microbiome*, 2017, 5 (1): 10.
 - 34 Wan L, Wang H, Liang Y, et al. Effect of oral faecal microbiota transplantation intervention for children with autism spectrum disorder: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Clin Transl Med*, 2024, 14 (9): e70006.
 - 35 Bäckström T, Doverskog M, Blackburn TP, et al. Allopregnanolone and its antagonist modulate neuroinflammation and neurological impairment[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2024, 161: 105668.
 - 36 Malek M, Ashraf-Ganjouei A, Moradi K, et al. Prednisolone as adjunctive treatment to risperidone in children with regressive type of autism spectrum disorder: a randomized, placebo-controlled trial[J]. *Clin Neuropharmacol*, 2020, 43(2): 39-45.
 - 37 Brito AR, de Paula Teixeira Vairo G, Dias APBH, et al. Effect of prednisolone on language function in children with autistic spectrum disorder: a randomized clinical trial[J]. *J Pediatr*, 2021, 97(1): 22-29.
 - 38 Fedotcheva TA, Shimanovsky NL. Neurosteroids progesterone and dehydroepiandrosterone: molecular mechanisms of action in neuroprotection and neuroinflammation[J]. *Pharmaceuticals*, 2025, 18(7): 945.