

• 综述 •

孤独症谱系障碍儿童肠道菌群变化及作用机制

祖姆热提·伊敏, 热娜·买买提, 王敏因

新疆医科大学第一附属医院儿童保健科, 新疆维吾尔自治区 乌鲁木齐 830000

摘要: 孤独症谱系障碍(ASD)是以社交沟通障碍、重复刻板行为、兴趣狭窄为特点的神发育障碍性疾病。最近研究发现, ASD 儿童肠道菌群的组成成分及菌群丰度发生改变, 而肠道菌群的改变可通过脑-肠-菌轴影响儿童的脑功能发育, 导致行为发育障碍。目前不同的研究所报道的 ASD 患儿肠道菌群多样性、分类水平丰度的改变以及作用机制存在显著差异。因此, 本文对 ASD 儿童中最常见的肠道菌群的改变情况以及在 ASD 儿童中的作用机制进行综述, 为 ASD 与肠道菌群之间的相关性研究提供依据。

关键词: 孤独症谱系障碍; 肠道菌群; 脑-肠-菌轴; 儿童

中图分类号: R179 **文献标识码:** A **文章编号:** 1008-6579(2025)06-0638-05 **doi:** 10.11852/zgetbjzz2024-0960

Changes and mechanisms of gut microbiota in children with autism spectrum disorder

ZUMURETI·Yimin, RENA·Maimaiti, WANG Minnan

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

Xinjiang Uygur Autonomous Region 830000, China

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

Abstract: Autism spectrum disorder (ASD) is a neurodevelopmental disorder characterized by difficulties in social communication, restrictive and repetitive behaviors, narrow interests. Recent studies have found that the composition and abundance of gut microbiota are changed in children with ASD, which affect the brain functional development of children through the "microbiota-gut-brain axis", resulting in behavioral development disorder. Currently, there are significant differences in the reported changes in gut microbiome diversity, taxonomic level abundance, and mechanisms of action among children with ASD in different research institutes. Therefore, this article reviews the changes and mechanism of the most common gut microbiota in children with ASD, in order to provide a basis for further study.

Keywords: autism spectrum disorder; gut microbiota; microbiota-gut-brain axis; children

孤独症谱系障碍(autism spectrum disorder, ASD)是一种具有早期发病、病因多样等特点的慢性神经发育障碍性疾病。ASD 患儿在社交沟通和社会互动方面存在持续性的缺陷, 并具有重复刻板行为、兴趣狭窄等特点。ASD 全球平均患病率估计为 1%^[1]。近年来, ASD 的患病率一直在稳步升高, 据美国 CDC 的报告, 8 岁以下儿童 ASD 患病率从 2008 年的 1.1% 增加到 2018 年的 2.3%^[2], 在某种程度上这可能与卫生和教育专业人士对该疾病认知的提高、ASD 诊断标准的优化以及诊断的可行性增加有关, 也代表着 ASD 已成为一个严重的公共卫生问题。除神经系统典型症状外, ASD 患者还常伴有智力障碍、胃肠道问题、饮食障碍、睡眠障碍等共患病。ASD 患者中共患胃肠道问题(即便秘、腹痛、腹

泻、胀气和呕吐)的患病率为 9%~90%^[3]。最近的研究提出, 肠道菌群失调与 ASD 患儿胃肠道问题和神经系统主要症状均有密切的关系^[4]。

肠道菌群是一个定居在人体肠道中的动态而复杂的生态微生物群落。肠道微生物数量庞大, 与人体细胞一样丰富(人体细胞和微生物细胞比例为 1.3:1), 但是肠道微生物所包含的基因组是人体基因的 100 多倍, 因此也被称为“第二基因组”^[5]。肠道菌群受遗传因素、免疫反应、饮食习惯、抗生素使用、生活方式和地理位置等多种因素影响, 不仅可以控制胃肠道的生理、代谢、营养功能, 还能影响人的免疫功能和大脑功能^[6]。此外, 已知肠道菌群与多种疾病相关, 比如癌症、肥胖、肠易激综合征、关节炎以及各种精神、神经系统疾病。近期多项研究表明,

基金项目:“天山英才”医药卫生高层次人才培养计划项目(TSYC202301A013)

作者简介:祖姆热提·伊敏(1993—), 女, 住院医师, 硕士学位, 主要研究方向为神经发育障碍性疾病。

通信作者:热娜·买买提, E-mail: krena95@aliyun.com

ASD 患者和健康对照组儿童的肠道菌群组成成分及菌群丰度存在差异^[7]。动物实验也表明,改变动物模型消化道中的特定微生物时,可以导致类似于 ASD 的临床表现和功能变化^[8]。

1 脑-肠-菌轴在孤独症谱系障碍中的作用

近年来,随着 ASD 与肠道菌群之间研究的深入,脑-肠-菌(microbiota-gut-brain axis, MGB)轴被

认为是大脑、肠道和肠道菌群之间最重要的双向交流途径^[9]。越来越多的证据表明,该轴与 ASD 的病因和发病机制有关。肠道菌群在肠道和神经系统之间起着至关重要的作用,不仅促进胃肠道稳态,还影响高级认知功能。肠道菌群通过神经信号通路、免疫通路、内分泌通路和代谢通路等多种途径影响大脑功能^[10]。见图 1。

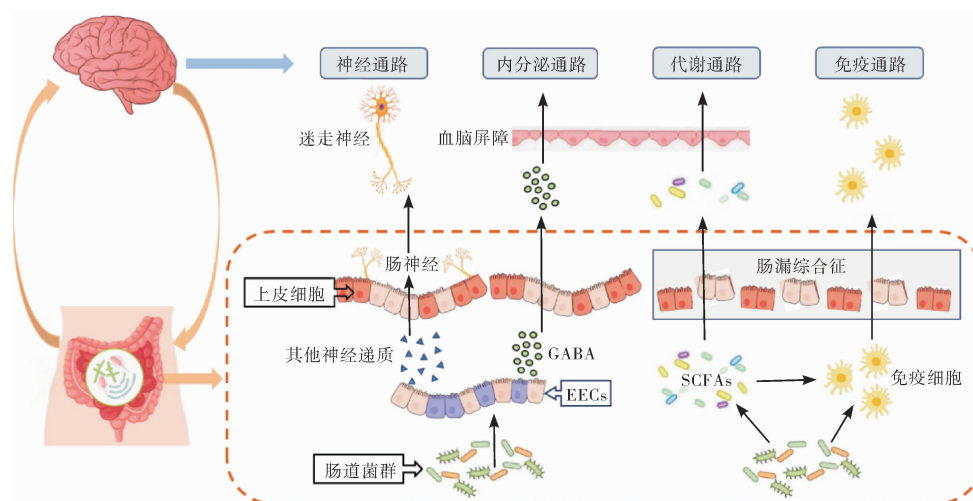


图 1 MGB 轴在 ASD 中的作用机制

Fig. 1 Role of MGB axis in the pathogenesis of ASD

1.1 神经-内分泌通路 肠内分泌系统是肠道中一个复杂的系统,由多种肠内分泌细胞(enteroendocrine cells, EECs)组成。肠道菌群可以分泌 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)、乙酰胆碱、血清素(又称 5-羟色胺, 5-hydroxytryptamine, 5-HT)、谷氨酸、多巴胺、去甲肾上腺素、胰高血糖素样肽-1 (producing glucagon-like peptide 1, GLP-1)、YY 肽(peptide YY, PYY)、缩胆囊素(cholecystokinin, CCK)等一系列神经递质,同时也可以影响它们的合成和代谢^[11]。由于在血脑屏障中有 GABA 转运蛋白,因此这些神经递质中只有 GABA 能通过血脑屏障达到大脑组织,从而直接影响大脑功能^[12]。由于血脑屏障的阻止,其他神经递质通过神经信号通路间接影响大脑。在神经信号通路中迷走神经和肠神经系统发挥着重要作用^[13]。EECs 可以检测到肠道微生物产生的各种信号,从而会释放上述神经递质,所释放的神经递质与迷走传入神经末梢上的受体结合并激活迷走神经,通过迷走神经将信号传递到中枢神经系统,从而实现肠道与大脑之间的交流。神经-内分泌通路中还有一个主要成分是中脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴^[14]。研究发现,ASD 患儿的外周皮质醇水平显著

升高^[15]。慢性压力导致 HPA 轴激活,促进皮质醇的产生,高浓度的皮质醇不仅使社交活动减少和神经元活动增加,还会导致肠道菌群紊乱,引起肠道通透性增加,使脂多糖等有害物质进入大脑,从而影响大脑功能。这表明肠道菌群和 HPA 轴之间存在相互作用。

1.2 代谢-免疫通路 肠道菌群可以通过所衍生的代谢产物来影响大脑,如短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)、次级胆汁酸、氨基酸代谢物等。其中发挥主要作用的是 SCFAs,包括丁酸盐、丙酸盐、乙酸盐等。SCFAs 的生物功能包括为肠道细胞提供能量来源、调节免疫功能、保持肠道上皮的完整性,以及影响大脑发育^[16]。SCFAs 可通过血脑屏障直接影响大脑功能,也可以通过调节基因表达参与肠道免疫系统的正常运作。因此,SCFAs 浓度的任何一种失衡都会改变肠道稳态并引发外周炎症,最终通过免疫通路影响大脑功能。人体内存在的大多数免疫细胞都起源于肠道,因此肠道菌群失调可能导致局部和全身免疫失调。肠道菌群失调所引起的肠漏综合征(leaky gut syndrome, LGS)是发生系统性炎症反应的主要因素,其主要特征是肠道通透性增加。肠道菌群失调后,肠上皮细胞保护性代谢产

物(如 SCFAs)分泌异常,使肠上皮细胞受损,导致肠上皮细胞之间的紧密连接削弱,最终发生 LGS。由于含有脂多糖的革兰氏阴性菌移位导致免疫系统过度激活,引起促炎细胞因子(IL-2, IL-4, IL-6, IFN- γ , CRP 等)的浓度增加,这些细胞因子对中枢神经系统细胞具有破坏性。促炎性细胞因子水平的升高也会激活 HPA 轴,导致皮质醇浓度升高,通过参与内分泌通路影响大脑功能^[17]。

2 孤独症谱系障碍患儿肠道菌群的变化

多项研究在微生物门和属水平上分析 ASD 儿童中肠道菌群的变化。在门水平上,ASD 儿童肠道菌群变化主要表现为拟杆菌门、厚壁菌门、变形杆菌门、放线菌门的相对丰度变化。

2.1 拟杆菌门

2.1.1 拟杆菌丰度的变化 拟杆菌门(Bacteroidetes)是正常人肠道菌群中细胞丰度最多的一门,一般定植在人或动物的肠道中,有时候可成为致病菌。下属单位包括拟杆菌属(*Bacteroides*)、副拟杆菌属(*Parabacteroides*)、普雷沃氏菌属(*Prevotella*)等,其中拟杆菌属(*Bacteroides*)是最主要的菌群种类。根据 Iglesias-Vázquez 等^[3]的荟萃分析,大部分临床研究中显示,ASD 儿童肠道菌群中拟杆菌门总丰度明显高于健康对照组。在拟杆菌门属级水平上,除了以上最常见的菌属丰度增高以外,还发现巴恩斯氏菌属(*Barnesiella*)、臭杆菌属(*Odoribacter*)、另枝菌属(*Alistipes*)、巴恩斯氏菌属(*Barnesiella*)在 ASD 患儿中丰度均增高^[18-19]。但是,也有部分研究得到相反的结果,比如 Chen 等^[20]的研究显示,ASD 患儿中拟杆菌丰度反而下降。

2.1.2 拟杆菌在孤独症谱系障碍中的作用机制

拟杆菌是革兰氏染色阴性、无芽孢、专性厌氧的小杆菌,是人类大肠中的非病原性优势菌种。拟杆菌能分解葡萄糖,可产生丙酸(propionic acid, PPA)。丙酸是一种常见的 SCFAs,通过代谢通路可诱导社会适应障碍、认知障碍、感觉运动功能障碍等重度 ASD 症状。研究者认为,ASD 患儿中拟杆菌丰度增加,所产生的丙酸浓度随之升高,高浓度丙酸通过血脑屏障,使纹状体自由基和羰基化增多,神经胶质细胞谷氨酰胺水平增加,星形胶质细胞组蛋白乙酰化水平增高,从而导致 ASD 儿童的一系列行为障碍^[19]。这一机制与丙酸血症患者的观察结果一致,丙酸血症是一种神经发育代谢紊乱性疾病,其某些临床特征与 ASD 相似。动物实验中也显示,给动物模型注射丙酸盐后,脑组织中出现反应性星形胶质细胞增生和氧化应激等变化,可导致类似于 ASD 的

症状^[21]。除此之外, Carmel 等^[22]发现 ASD 中拟杆菌增加与白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)的升高有关。IL-6 已被认为抑郁症、精神分裂症、双相情感障碍和 ASD 等几种精神障碍性疾病预后的生物标志物。研究者认为 ASD 患儿中拟杆菌丰度增加,通过免疫通路导致体内 IL-6 分泌增加,高浓度的 IL-6 损害前脑星形胶质细胞,星形胶质细胞的减少导致突触数量的改变,干扰神经元的发育和功能,从而引起长期的行为缺陷。拟杆菌下属单位脆弱芽孢杆菌会分泌脆弱芽孢杆菌毒素(B. fragilis toxin, BFT)。BFT 是一种能够分解 E-钙粘蛋白的金属蛋白酶,会增加肠道通透性,可能导致 LGS,从而参与 ASD 的发病机制。综上所述,拟杆菌分泌 SCFAs,通过代谢通路直接影响大脑功能,也可以激活免疫细胞,导致 LGS,通过免疫通路参与 ASD 的发病机制。

2.2 厚壁菌门

2.2.1 厚壁菌门丰度的变化 厚壁菌门(Firmicutes)是一大类细菌,多数为革兰氏阳性厌氧菌,有细胞壁的结构,表现为球状或者杆状。厚壁菌门常见的下属单位包括乳酸杆菌属(*Lactobacillus*)、梭菌属(*Clostridium*)、毛螺菌属(*Lachnospira*)、瘤胃球菌属(*Ruminococcus*)、巨单胞菌属(*Genus Megamonas*)等。正常人肠道菌群中,厚壁菌门/拟杆菌门比值会随着年龄增长而变化,婴儿中的比值约为 0.4,成人中的比值高达 10.9^[23]。在婴幼儿中,厚壁菌门和拟杆菌门比例与不同的认知和语言特征有关。Dan 等^[24]研究发现,与正常对照组相比,ASD 组的厚壁菌门水平增高,而厚壁菌门/拟杆菌门比率显著较高。相反, Liu 等^[25]研究报告,ASD 儿童中厚壁菌门丰度减少,厚壁菌门/拟杆菌门比率降低。在拟杆菌门属级水平上,乳酸杆菌丰度下降,而梭菌属、毛螺菌属、巨单胞菌属、丹毒丝菌、粪球菌、韦荣氏菌丰度升高,这与其他有关 ASD 肠道菌群改变的大部分研究结果一致^[11, 18-19, 24]。

2.2.2 厚壁菌门在孤独症谱系障碍中的作用机制

乳酸杆菌是厚壁菌门下属单位中最常见的一种有益菌,在 ASD 患儿中数量减少。乳酸杆菌通过产生 SCFAs 发挥对肠上皮细胞屏障的保护作用。当 ASD 患儿中乳酸杆菌丰度下降,引起 SCFAs 浓度下降,肠上皮细胞损伤,肠道通透性增高,导致 LGS^[25]。肠上皮细胞吸收肠道中的营养物质,作为抵御微生物菌群失调的第一道防线发挥着重要作用。在 ASD 患者中这一道防线被破坏,导致过氧化氢(H₂O₂)和超氧化物(O₂⁻)等活性氧(reactive oxygen species, ROS)通过肠道屏障进入血液,从而血液循环中 ROS 水平升高,并进一步破坏血脑屏障,

影响大脑功能^[27]。梭菌是厚壁菌门下属的另外一个重要菌群,而高丰度的梭菌在 ASD 中的致病机制与 5-HT 有关。5-HT 是一种涉及人的食欲、睡眠、情绪、认知和社交技能等多种行为功能的神经递质。当 ASD 患儿中梭菌丰度增高时,5-HT 浓度随代谢活性升高而升高,高浓度的 5-HT 通过神经通路导致 ASD 患者的情绪障碍^[3]。研究显示,ASD 患儿中毛螺菌、瘤胃球菌、巨单胞菌丰度菌也增高。毛螺菌属可产生丁酸盐,瘤胃球菌可产生乙酸盐,巨单胞菌可产生乙酸盐和丙酸盐,因此 ASD 患儿体内丁酸盐、乙酸盐、丙酸盐等短链脂肪酸水平均升高,这些产物通过代谢途径参与 ASD 的发病机制^[28]。除此之外,瘤胃球菌分泌葡糖聚糖,通过 Toll 样受体 4 (Toll-like receptors 4, TLR-4) 刺激免疫细胞,增加体内肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α) 的分泌,高水平的瘤胃球菌触发宿主的免疫反应,从而参与 ASD 的发病机制。但是,还有一些研究结果显示,ASD 患儿中瘤胃球菌属丰度减少,这与瘤胃球菌对精氨酸代谢的影响有关。瘤胃球菌水平降低可能导致血液中精氨酸浓度升高,从而增加一氧化氮的产生,一氧化氮是一种神经毒素,这可能与 ASD 的行为障碍有关^[29]。综上所述,厚壁菌门下属的不同菌群属通过神经、内分泌、代谢、免疫等多途径参与 ASD 的发病机制,而关于丹毒丝菌、粪球菌、韦荣氏菌等在 ASD 中的具体作用机制尚不清楚,需进一步研究。

2.3 放线菌门

2.3.1 放线菌门丰度的变化 放线菌门 (*Actinobacteria*) 大多数是革兰氏阳性细菌,含有富含 GC 的线性基因组,具有强大的生物合成潜力,可产生具有广泛结构多样性和商业重要性的次级代谢物。不同的研究中关于放线菌门的结果存在差异,大部分研究中提示,ASD 患儿放线菌门丰度降低^[12]。双歧杆菌 (*Bifidobacterium*) 是放线菌门最常见的下属单位。大多数研究中显示,ASD 患儿中双歧杆菌丰度降低。但是,也有部分研究发现 ASD 患儿双歧杆菌丰度增加。比如, Wong 等^[28]发现,与不伴有胃肠道疾病的 TD 患者相比,不伴有胃肠道疾病的 ASD 患者双歧杆菌丰度增加。

2.3.2 放线菌门在孤独症中的作用机制 双歧杆菌具有多种益生功能,如改善免疫系统紊乱导致的肠道疾病,抑制病原菌侵入肠道,改善因肠道菌群失调引起的疾病等。双歧杆菌能产生 GABA,因为 ASD 患儿中双歧杆菌丰度降低,导致 ASD 儿童体内 GABA 的浓度较低,GABA 能神经元上的 N-甲基-D-天冬氨酸受体功能降低,引起谷氨酸过度释

放,从而导致神经毒性。谷氨酸与 ASD 中焦虑症状以及社交、行为障碍的严重程度相关^[3]。除此之外,双歧杆菌与乳酸杆菌的生理作用一样,保护肠道黏膜,避免肠漏综合征的发生。因此,ASD 患儿低水平的双歧杆菌通过内分泌、代谢等途径导致 ASD 的行为异常。

2.4 变形菌门 变形菌门 (*Proteobacteria*) 一般都是革兰氏阴性菌,其外膜主要由脂多糖组成。它们能产生胞外酶水解大分子物质,如蛋白质、核酸、脂肪酸酯以及包括纤维素在内的多种碳水化合物。根据 Iglesias-Vázquez 等^[3]的荟萃分析,大部分临床研究中提示,变形菌门在 ASD 儿童中的总丰度明显高于健康对照组。这一结果与大部分研究结果一致,但是在 Zou 等^[30]的研究中,ASD 儿童的变形菌门数量减少。变形菌门下属最常见的是变形杆菌属 (*Proteus*) 和埃希氏菌属 (*Escherichia*),在 ASD 儿童中两种菌属丰度均高于健康对照组,并且通过产生去甲肾上腺素而参与 ASD 的机制中^[12]。此外,志贺氏菌属 (*Shigella*) 和 δ -变形菌纲、脱硫弧菌目、脱硫弧菌科的脱硫弧菌属 (*Desulfovibrio*) 均在 ASD 儿童中丰度增高^[12],但是在 ASD 中的具体作用机制尚不清楚,有待研究。

ASD 患儿各门类肠道菌群的变化通过代谢、神经、免疫等途径改变大脑功能,从而出现各种行为障碍。但是需要注意的是,不同的研究所报道的 ASD 患儿肠道菌群多样性指数或分类水平丰度的结果存在显著差异,因此所揭示的发病机制也不同。导致这种差异可能的原因包括 ASD 的异质性、受试者的年龄、性别、饮食习惯、是否存在胃肠道疾病、标本类型及采集方法、预处理、统计分析方法等方面。为了得到更准确的结果,未来研究中可以采用以下方法: 1) 在研究设计阶段,建议采用随机化、匹配等减小混杂因素的方法,严格设定纳入和排除标准。2) 资料收集阶段,建议使用更均匀标准的样本,并采用标准化的测量方法。大多数研究使用 16s rRNA 测序来分析肠道菌群的组成,但也有一些研究使用靶向 PCR、定量实时 PCR、鸟枪法宏基因组学和 FISH 方法等。研究中发现 16s rRNA 测序对肠道菌群检测的灵敏度和特异度最高,因此未来研究中建议采用 16s rRNA 测序来检测肠道菌群。

虽然目前解析 MGB 轴与 ASD 之间关系的研究很多,但是存在局限性。首先大部分研究详细的分析拟杆菌门和厚壁菌门相对丰度的改变以及作用机制,但是针对放线菌门和变形菌门的研究甚少。其次,虽然很多研究已提供 MGB 轴的作用机制,但具体不同门级、属级的肠道菌群相对丰度的变化是

如何参与和促进这些通路,如何影响大脑功能,以及最终引起哪些行为的改变尚不清楚。因此,不同门类的肠道菌群在 ASD 患儿中的变化,以及每一类菌群在 MGB 轴中发挥着什么样的作用是一个关键且持续的研究领域。

参考文献

- [1] Salari N, Rasoulopoor S, Rasoulopoor S, et al. The global prevalence of autism spectrum disorder: A comprehensive systematic review and Meta-analysis [J]. *Ital J Pediatr*, 2022, 48(1):112-128.
- [2] Hirota T, King BH. Autism spectrum disorder: A Review [J]. *JAMA*, 2023, 329(2):157-168.
- [3] Iglesias-Vázquez L, Van Ginkel Riba G, Arijia V, et al. Composition of gut microbiota in children with autism spectrum disorder: A systematic review and Meta-analysis[J]. *Nutrients*, 2020, 12(3):1-21.
- [4] Korteniemi J, Karlsson L, Aatsinki A. Systematic review: Autism spectrum disorder and the gut microbiota[J]. *Focus (Am Psychiatr Publ)*, 2024, 22(2):242-251.
- [5] Oh D, Cheon KA. Alteration of gut microbiota in autism spectrum disorder: An overview[J]. *Soa Chongsomyon Chongsin Uihak*, 2020, 31(3):131-145.
- [6] Neubauer J, Kaiser A, Hohmann S. Gut microbiota and autism spectrum disorders: An overview of correlations and potential implications for therapeutic interventions[J]. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother*, 2024;52(3):151-165.
- [7] Ding X, Xu Y, Zhang X, et al. Gut microbiota changes in patients with autism spectrum disorder[J]. *J Psychiatr Res*, 2020, 129(2020):149-159.
- [8] Lungba RM, Khan SZA, Ajibawo-Aganbi U, et al. The role of the gut microbiota and the immune system in the development of autism[J]. *Cureus*, 2020, 12(10):1-5.
- [9] Xue Y, An S, Qiu W, et al. Exercise changes gut microbiota: A new idea to explain that exercise improves autism[J]. *Int J Sports Med*, 2023, 44(7):473-483.
- [10] Mehra A, Arora G, Sahni G, et al. Gut microbiota and autism spectrum disorder: From pathogenesis to potential therapeutic perspectives [J]. *J Tradit Complement Med*, 2022, 13(2):135-149.
- [11] Socala K, Doboszewska U, Szopa A, et al. The role of microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric and neurological disorders[J]. *Pharmacol Res*, 2021, 172(10):1-38.
- [12] Dargenio VN, Dargenio C, Castellaneta S, et al. Intestinal barrier dysfunction and microbiota-gut-brain axis: possible implications in the pathogenesis and treatment of autism spectrum disorder[J]. *Nutrients*, 2023, 15(7):1-27.
- [13] Posar A, Visconti P. Gut microbiota alterations in autism spectrum disorder[J]. *Turk Arch Pediatr*, 2024, 59(5):506-507.
- [14] Poupard L, Page G, Thoreau V, et al. Relationships between gut microbiota and autism spectrum disorders: Development and treatment[J]. *Clin Psychopharmacol Neurosci*, 2024, 22(4):554-564.
- [15] Wang Q, Yang Q, Liu X. The microbiota-gut-brain axis and neurodevelopmental disorders[J]. *Protein Cell*, 2023, 14(10):762-775.
- [16] Peralta-Marzal LN, Prince N, Bajic D, et al. The impact of gut microbiota-derived metabolites in autism spectrum disorders[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(18):1-25.
- [17] Gonçalves CL, Doifode T, Rezende VL, et al. The many faces of microbiota-gut-brain axis in autism spectrum disorder[J]. *Life Sci*, 2024, 337(1):1-26.
- [18] Liu J, Gao Z, Liu C, et al. Alteration of gut microbiota: New strategy for treating autism spectrum disorder[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 3(10):1-17.
- [19] Hu T, Dong Y, He C, et al. The gut microbiota and oxidative stress in autism spectrum disorders (ASD)[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 20(1):13-26.
- [20] Chen YC, Lin HY, Chien Y, et al. Altered gut microbiota correlates with behavioral problems but not gastrointestinal symptoms in individuals with autism[J]. *Brain Behav Immun*, 2022, 106(11):161-178.
- [21] Ni JJ, Xu Q, Yan SS, et al. Gut microbiota and psychiatric disorders: A two-sample mendelian randomization study [J]. *Front Microbiol*, 2022, 4(12):1-11.
- [22] Carmel J, Ghanayem N, Mayouf R, et al. Bacteroides is increased in an autism cohort and induces autism-relevant behavioral changes in mice in a sex-dependent manner[J]. *NPJ Biofilms Microbiomes*, 2023, 9(1):103-111.
- [23] Ho LKH, Tong VJW, Syn N, et al. Gut microbiota changes in children with autism spectrum disorder: A systematic review[J]. *Gut Pathog*, 2020, 12(6):1-18.
- [24] Dan Z, Mao X, Liu Q, et al. Altered gut microbial profile is associated with abnormal metabolism activity of autism spectrum disorder [J]. *Gut Microbes*, 2020, 11(5):1246-1267.
- [25] Liu S, Li E, Sun Z, et al. Altered gut microbiota and short chain fatty acids in Chinese children with autism spectrum disorder[J]. *Sci Rep*, 2020, 9(1):287-296.
- [26] Nápoles-Medina AY, Aguilar-Uscanga BR, Solís-Pacheco JR, et al. Oral administration of lactobacillus inhibits the permeability of blood-brain and gut barriers in a parkinsonism model[J]. *Behav Neurol*, 2023, 23(1):1-10.
- [27] Mohammad FK, Palukuri MV, Shivakumar S, et al. A computational framework for studying gut-brain axis in autism spectrum disorder[J]. *Front Physiol*, 2022, 13(1):1-24.
- [28] Wong OWH, Lam AMW, Or BPN, et al. Disentangling the relationship of gut microbiota, functional gastrointestinal disorders and autism: A case-control study on prepubertal Chinese boys[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1):1-13.
- [29] Levkova M, Chervenkov T, Pancheva R. Genus-level analysis of gut microbiota in children with autism spectrum disorder: A mini review[J]. *Children (Basel)*, 2023, 10(7):1-13.
- [30] Zou R, Xu F, Wang Y, et al. Changes in the gut microbiota of children with autism spectrum disorder[J]. *Autism Res*, 2020, 13(9):1614-1625.

收稿日期:2024-08-15 修回日期:2024-12-12 本文编辑:李少闻