

• 基础科研论著 •

低聚果糖和低聚半乳糖饮食对母体免疫激活诱导的子代大鼠孤独症样行为和胃肠功能紊乱的影响

杨晓¹, 刘玲飞², 李爽², 沈文彬², 顾怀婷²

1. 滨州医学院公共卫生学院, 山东 烟台 264000; 2. 济宁医学院公共卫生学院

摘要: **目的** 探究低聚果糖(FOS)和低聚半乳糖(GOS)饮食对母体免疫激活(MIA)的孤独症谱系障碍(ASD)大鼠模型的行为及胃肠道功能紊乱的干预作用,为基于肠道功能改善的 ASD 干预治疗提供新途径。**方法** 24 只 Wistar 孕鼠随机分为 MIA 模型组和对照(NS)组。在孕龄 15d 时, MIA 组孕鼠腹腔注射 10mg/kg Poly(I:C), NS 组注射相同体积的 0.9% 无菌生理盐水, 3h 后活体心脏取血, ELISA 法检测 IL-6、IFN- γ 和 TNF- α 水平。雄性子代随机分为 4 组: 模型组-普通饲料(MIA-Con)、模型组-益生元饲料(MIA-Fos+Gos)、对照组-普通饲料(NS-Con)、对照组-益生元饲料(NS-Fos+Gos)。MIA-Fos+Gos 组和 NS-Fos+Gos 组从 3 周断乳开始进行 FOS+GOS 定制饲料喂养, 连续 5 周。干预结束后进行旷场实验、三箱社交实验、埋珠实验、理毛实验等行为学测试以及粪便含水量和小肠推进率等胃肠道功能评估。**结果** 与 NS 组相比, MIA 组母鼠血清 IL-6、IFN- γ 和 TNF- α 水平显著升高($t=2.390, 2.525, 2.305, P<0.05$), 呈免疫激活状态。与 NS-Con 组相比, MIA-Con 组大鼠旷场实验总运动距离、中心区跨越网格线数显著降低, 社交能力指数和社交偏好指数下降, 埋珠个数增多、理毛时间延长($P<0.05$); 粪便含水量增加, 小肠推进率升高($P<0.05$)。给予 FOS+GOS 饮食干预后, 与 MIA-Con 组相比, MIA-Fos+Gos 组大鼠旷场实验总运动距离增加, 社交能力指数和社交偏好指数有所提高, 埋珠个数减少、理毛时间缩短($P<0.05$); 粪便含水量和小肠推进率下降($P<0.05$)。**结论** FOS+GOS 饮食可改善 MIA 所致的 ASD 子代大鼠的社交缺陷、焦虑刻板行为和胃肠道功能紊乱。

关键词: 低聚果糖和低聚半乳糖; 母体免疫激活; 孤独症样行为; 胃肠道功能

中图分类号: R749.94 文献标识码: A 文章编号: 1008-6579(2025)07-0743-07 doi:10.11852/zgetbjzz2024-0585

Effects of fructo-oligosaccharides and galacto-oligosaccharides diets on the autism-like behaviors and gastrointestinal dysfunction of rat offspring induced by maternal immune activation

YANG Xiao¹, LIU Lingfei², LI Shuang², SHEN Wenbin², GU Huaiting²

1. School of Public Health, Binzhou Medical University, Yantai, Shandong 264000, China;

2. School of Public Health, Jining Medical University

Corresponding author: GU Huaiting, E-mail: guhuaiting@mail.jnmc.edu.cn

Abstract: **Objective** To investigate the intervention effects of fructo-oligosaccharides (FOS) and galacto-oligosaccharides (GOS) diets on the behaviors and gastrointestinal dysfunction of rat model of autism spectrum disorder (ASD) induced by maternal immune activation (MIA), in order to provide a new approach for ASD intervention therapy based on intestinal function improvement. **Methods** Twenty-four Wistar pregnant rats were randomly divided into a MIA model group and a control (NS) group. On gestational day 15 (GD15), pregnant rats in the MIA group were intraperitoneally injected with 10mg/kg of Poly(I:C), while those in the control group were injected with the same volume of 0.9% sterile saline. Three hours later, blood was collected from the live heart, and the levels of interleukin-6 (IL-6), interferon-gamma (IFN- γ), and tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) were measured by ELISA. Male offspring were randomly divided into four groups: model group-regular diet (MIA-Con), model group-prebiotic diet (MIA-Fos+Gos), control group-regular diet (NS-Con), and control group-prebiotic diet (NS-Fos+Gos). Rats in the MIA-Fos+Gos and NS-Fos+Gos groups were fed with customized FOS+GOS diets starting from weaning at 3 weeks of age for 5 consecutive weeks. After the intervention, behavioral tests including the open field test, three-chamber social interaction test, marble burying test, and grooming test, as well as gastrointestinal function assessments such as fecal water content and small intestinal transit rate, were conducted. **Results** Compared with the NS group, the levels of IL-6, IFN- γ , and TNF- α in

基金项目: 贺林院士新医学科研基金(JYHL2022MS17)

作者简介: 杨晓(1997—), 女, 硕士研究生在读, 主要研究方向为遗传-环境交互作用与儿童孤独症谱系障碍相关研究。

通信作者: 顾怀婷, E-mail: guhuaiting@mail.jnmc.edu.cn

the serum of pregnant rats in the MIA group significantly increased ($t=2.390, 2.525, 2.305, P<0.05$), indicating an immune-activated state. Compared with the NS-Con group, rats in the MIA-Con group exhibited significantly decreased total movement distance and number of crossed grid lines in the center zone during the open field test, reduced social ability index and social preference index, increased number of buried marbles, and prolonged grooming time ($P<0.05$). Additionally, the fecal water content and small intestinal transit rate increased in the MIA-Con group ($P<0.05$). After the intervention of FOS+GOS diet, compared with the MIA-Con group, rats in the MIA-Fos+Gos group showed that the total movement distance in the open field test of increased, the social ability index and social preference index improved, the number of buried marbles decreased, and the grooming time shortened ($P<0.05$). Furthermore, the fecal water content and small intestinal propulsion rate decreased in the MIA-Fos+Gos group ($P<0.05$). **Conclusion** The FOS+GOS diet could attenuate social deficits, anxiety and stereotypical behaviors, and gastrointestinal dysfunction of male offspring which induced by MIA.

Keywords: fructo-oligosaccharides and galacto-oligosaccharides; maternal immune activation; autism-like behaviors; gastrointestinal function

孤独症谱系障碍 (autism spectrum disorder, ASD) 是以社会交往障碍以及重复刻板行为为特征并具有高度临床和病因异质性的一类复杂的神经发育障碍性疾病, 其认知、社交、沟通和行为障碍通常会伴随患者终身, 对家庭及整个社会造成沉重的负担^[1]。儿童早期大脑发育具有很强的可塑性, 因此 ASD 儿童的早期识别、早期干预对于改善预后具有重要意义。

ASD 发病原因相当复杂, 涉及一系列遗传因素及环境危险因素。研究发现, 母亲妊娠期感染可激活母体免疫反应 (maternal immune activation, MIA) 并对后代的神经发育产生不良影响^[2]。通过向怀孕的小鼠注射聚肌胞苷酸 [Poly(I:C)] 建立的 MIA 模型, 其雄性子代可表现出 ASD 的核心症状包括社交缺陷、沟通障碍和刻板行为, 以及焦虑增加、前驱抑制受损和感觉运动协调降低等表现。值得注意的是, 动物实验发现 MIA 小鼠的子代不仅表现出 ASD 相关的行为症状, 还表现出肠道完整性缺陷和肠道菌群失调^[3]。人群研究发现, 胃肠道症状 (包括慢性便秘、腹泻、腹痛等) 是 ASD 儿童常见的并发症, 且会加重儿童社交退缩、刻板、多动等行为问题^[4]。

益生元 (prebiotics) 是一类可以被宿主微生物有选择地利用而带来健康益处的底物, 包括低聚果糖 (fructo-oligosaccharides, FOS)、低聚半乳糖 (galacto-oligosaccharides, GOS)、人乳低聚糖 (human milk oligosaccharides, HMOs)、菊粉等。由于其在稳定性、有效性、安全性等方面的优势, 益生元已经被推荐用来缓解 ASD 儿童的胃肠道症状^[5]。研究发现, FOS 和 GOS 联合使用可促进肠道内乳酸杆菌和双歧杆菌的增殖; 降低应激小鼠模型的肾上腺皮质激素水平和炎症细胞因子水平, 缓解小鼠抑郁和焦虑样行为; 连续灌胃 5 周, 可明显增加大鼠脑源

性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 的表达水平^[6]。

本研究拟探究 FOS+GOS 饮食对 MIA 所致的子代孤独症样行为和胃肠道功能的影响, 以期为基于益生元的 ASD 干预治疗提供线索。

1 材料和方法

1.1 实验动物 SPF 级健康 8 周龄 Wistar 大鼠雌性 24 只, 雄性 12 只, 体重 190~209g, 购买自济南朋悦实验动物繁育有限公司。所有动物实验流程已通过济宁医学院动物中心实验动物伦理委员会批准 (JNMC-2023-DW-005)。

1.2 实验材料 聚肌胞苷酸 [Poly(I:C)], 美国 Sigma, N2304101841, 0.9% 无菌生理盐水, 10% 水合氯醛, 炭末, 10% 阿拉伯胶水溶液 (雷根生物, 1016A23), 白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6)、 γ -干扰素 (interferon γ , IFN- γ)、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor α , TNF- α) ELISA 试剂盒 (上海酶联生物)。行为分析采用江苏赛昂斯生物科技有限公司 ANY-maze 动物行为分析系统。

1.3 实验动物分组及 MIA 模型构建 适应性喂养 1 周后, 按照 2:1 雌雄合笼, 次日晨阴道涂片法观察到精子的雌鼠记为怀孕第 1 天 (gestation day 1, GD1), 连续合笼 3d。孕鼠随机分为 MIA 组和 NS 组, 每组 12 只。在 GD15, MIA 组孕鼠一次性腹腔注射 10mg/kg Poly(I:C), 对照组孕鼠腹腔注射相同体积的 0.9% 无菌生理盐水。注射 3h 后, 腹腔注射 10% 水合氯醛麻醉后活体心脏取血, 测定血清中 IL-6、IFN- γ 和 TNF- α 水平。雄性子代随机分为 4 组: 模型组-普通饲料 (MIA-Con)、模型组-益生元饲料 (MIA-Fos+Gos)、对照组-普通饲料 (NS-Con)、对照组-益生元饲料 (NS-Fos+Gos)。子代大鼠 3 周龄断乳后, MIA-Fos+Gos 组和 NS-Fos+Gos 组进行益

生元定制饲料喂养(FOS+GOS 剂量为 6g/kg, FOS: GOS=1:9), MIA-Con 组和 NS-Con 组进行普通维持饲料喂养, 连续 5 周。FOS+GOS 联合物的剂量与成分比例根据以往研究^[7-8]中能引起啮齿类动物行为学改变的干预方法为依据。益生元饲料及普通饲料均由鼠来宝(武汉)生物科技有限公司定制。

1.4 行为学检测 雄性子代大鼠于 8~12 周进行行为学测试。

1.4.1 旷场实验^[9] 主要用于测试实验大鼠的自主运动及对新环境的探索行为。使用长宽高为 100cm×100cm×39cm 的旷场实验箱, 依次将实验大鼠从实验箱头朝箱壁于相同位置放入, 每只大鼠测试时间为 10min。在 ANY-maze 软件上将测试区域划分为 25 个相等面积的正方形区域, 摄像系统记录其在中心区域跨线次数和总运动距离。每只大鼠测试结束后乙醇喷洒消除残留气味。

1.4.2 埋珠实验^[10] 主要用于测试实验大鼠的焦虑、重复刻板行为。实验装置为 48cm×35cm×20cm 的鼠笼, 鼠笼中铺满垫料, 压实, 垫料厚度为 5cm, 在笼子的垫料上均匀分布放置 4×5 共 20 颗黑色弹珠(直径约 20mm)。将实验大鼠放入鼠笼中, 实验时间为 10min。实验结束后计算掩埋黑色弹珠的个数, 玉米芯覆盖黑色弹珠超过其大小一半时记为 1 个。

1.4.3 三箱社交实验^[11] 主要用于测试实验大鼠的社交行为。使用长宽高为 60cm×40cm×30cm 的三箱社交箱, 三腔室中间有通道, 左右两侧各放 1 个金属笼子。第一阶段: 在其中一侧笼子内放 1 只同性别、同年龄陌生鼠 1, 另外一侧放置空笼子, 观察测试鼠 5min 内的活动情况。第二阶段: 在另一侧笼内放 1 只同性别、同年龄陌生鼠 2, 继续观察 5min 内测试鼠的活动情况。由摄像系统记录、ANY-maze 软件分析测试鼠在每个侧室中停留的时间及

与陌生鼠 1、2 的接触交流时间。评估实验大鼠的社交能力指数(计算公式为陌生鼠 1 时间/空笼子时间)和社交偏好性指数(计算公式为陌生鼠 2 时间/陌生鼠 1 时间)。

1.4.4 理毛实验^[12] 主要用于测试实验大鼠的重复刻板行为。使用刻板行为观测箱, 连续记录 10min 内测试鼠的梳理行为(梳理行为包括头、身体、生殖器/尾部梳理, 以及舔腿和爪子), 双盲法分析梳理时间。

1.5 大鼠肠道功能评估 动物行为学测试结束后, 进行胃肠道功能检测。

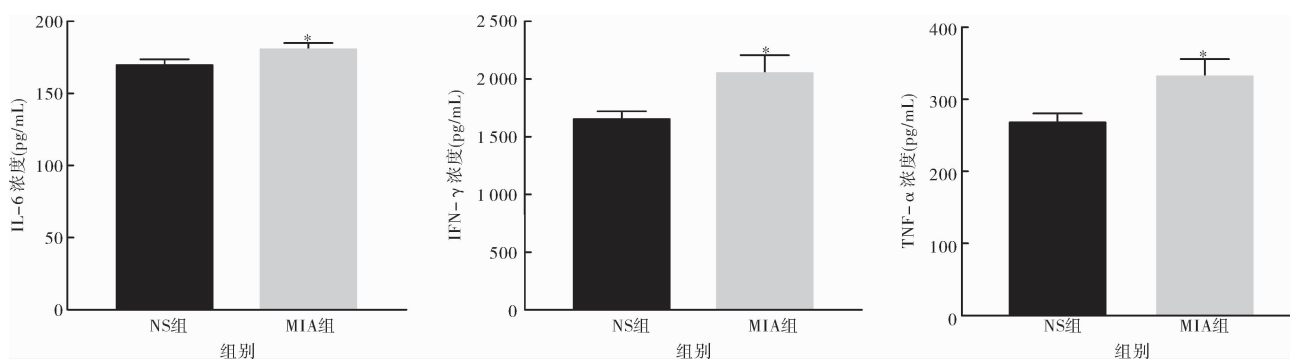
1.5.1 粪便含水量 大鼠单笼放置, 自由饮食 2h 后, 收集粪便称量其湿重和干重, 计算粪便含水量=(粪便湿重-粪便干重)/粪便湿重×100%。

1.5.2 小肠推进率 大鼠禁食不禁水过夜, 次晨, 用含 5% 炭末与 5% 阿拉伯胶混悬液 2mL 灌胃, 25min 后处死大鼠, 分离幽门至盲肠部分, 铺于白纸上, 测量小肠的总长度和炭末前段在小肠的移行距离, 计算小肠推进率=(炭末推进长度/小肠长度)×100%。

1.6 统计学方法 利用 SPSS 26.0 软件进行数据统计与分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 数据符合正态分布, 两组间比较采用 t 检验, 多组间比较采用单因素方差分析, 两两比较方差齐采用 LSD 检验, 方差不齐采用 Dunnett's T_3 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ (双侧)。

2 结果

2.1 母鼠血清 IL-6、IFN- γ 和 TNF- α 水平变化 孕鼠在怀孕 15d 腹腔注射 Poly(I:C) 后血清炎症因子 IL-6 水平、IFN- γ 水平和 TNF- α 水平显著升高, 差异有统计学意义($t=2.390, 2.525, 2.305, P<0.05$)。见图 1。



注: * 与 NS 组比较, $P<0.05$ 。

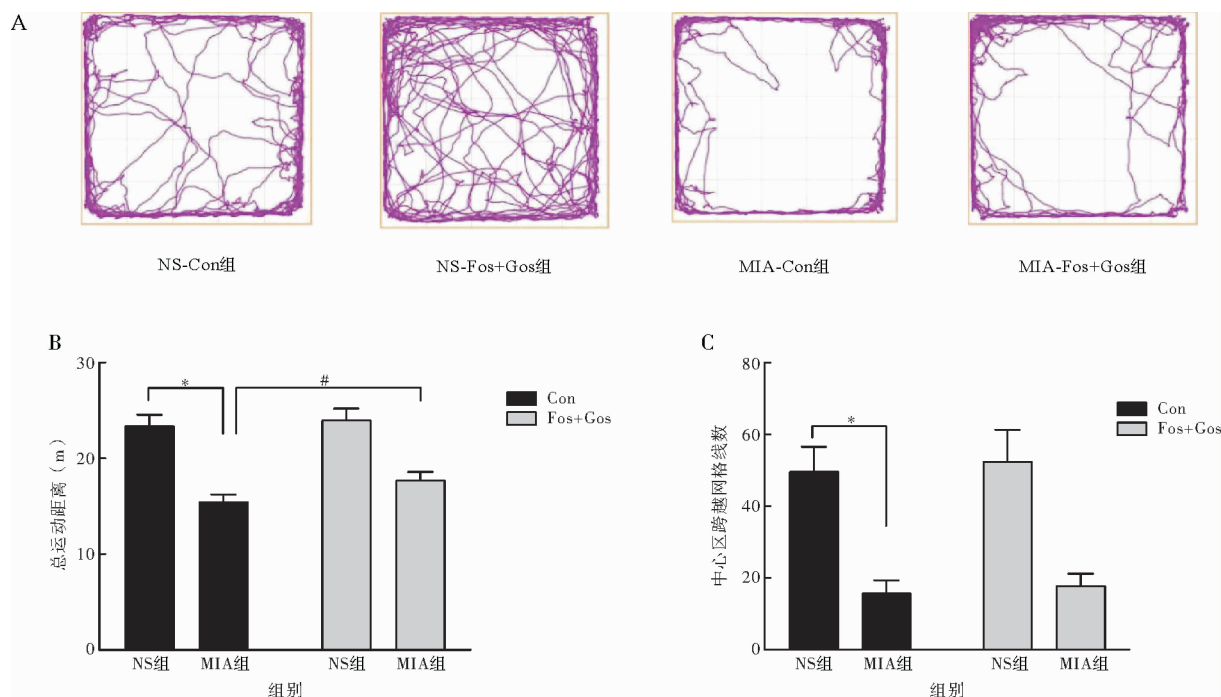
图 1 MIA 组和 NS 组血清炎症因子水平比较($n=12$)

Fig. 1 Comparison of serum inflammatory factor levels between MIA group and NS group($n=12$)

2.2 子代行为学测试

2.2.1 旷场实验 MIA-Con 组与 NS-Con 组相比,旷场实验的总运动距离和中心区跨越网格线数显著

降低;MIA-Fos+Gos 组与 MIA-Con 组相比,旷场实验中的总运动距离有所增加($P<0.05$)。见图 2。



注:A为各组大鼠在旷场箱中的轨迹代表图(其中中间9小格为中心区),B为各组大鼠在旷场箱中总运动距离的比较,C为各组大鼠中心区跨越网格线数的比较。* MIA-Con组与NS-Con组比较, $P<0.05$;# MIA-Fos+Gos组与MIA-Con组比较, $P<0.05$ 。

图2 FOS+GOS对大鼠自主运动及探索行为的影响

Fig. 2 Effects of FOS+GOS on autonomic motor ability and exploratory behavior in rats

2.2.2 三箱社交实验 MIA-Con组与NS-Con组相比,社交能力指数和社交偏好指数显著降低;MIA-Fos+Gos组与MIA-Con组相比,社交能力指数和社交偏好指数提高($P<0.05$)。见图3。

2.2.3 埋珠实验和理毛实验 MIA-Con组与NS-Con组相比,埋珠个数和理毛时间也显著增加;MIA-Fos+Gos组与MIA-Con组相比,埋珠个数和理毛时间有所下降($P<0.05$)。见图4。

2.3 子代胃肠道功能评估 与NS-Con组相比,MIA-Con组大鼠粪便含水量和小肠推进率显著升高,差异具有统计学意义($P<0.05$);MIA-Fos+Gos组与MIA-Con组相比,粪便含水量和小肠推进率降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。见图5。

2.4 行为学指标与胃肠道功能的相关分析 相关分析结果显示,粪便含水量与社交偏好指数呈负相关;小肠推进率与跨越网格线数、社交偏好指数呈负相关,与理毛时间呈正相关,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

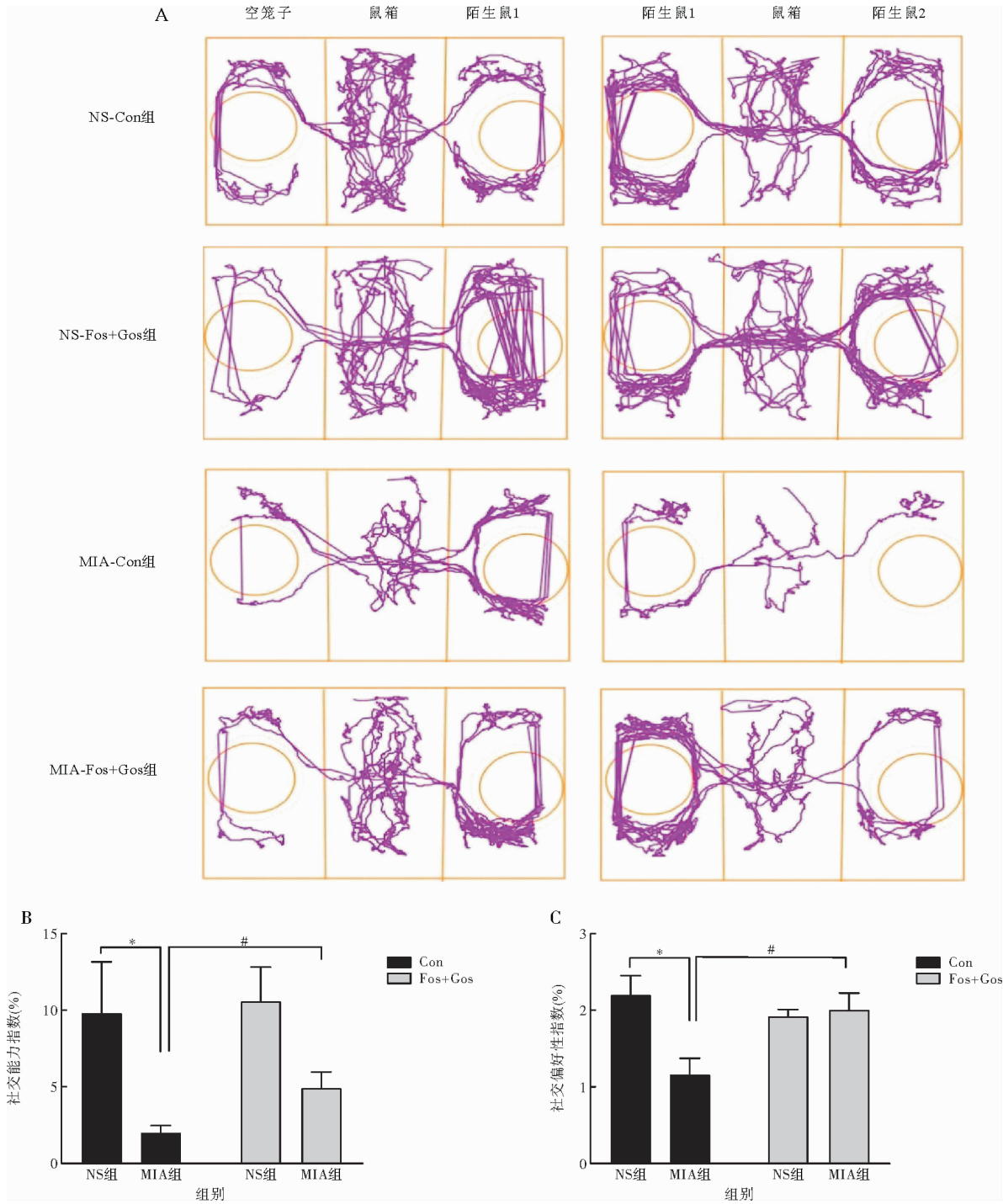
3 讨论

人群研究和动物实验结果显示,母亲孕期感染

所引起的MIA是子代患ASD的重要危险因素^[13]。Poly(I:C)诱导的MIA模型是最常用的ASD动物模型之一^[14]。本研究以MIA诱导的雄性子代ASD大鼠模型为研究对象,探索FOS+GOS饮食对孤独症样行为和胃肠道功能紊乱的干预作用。

3.1 母体孕期Poly(I:C)暴露对雄性子代行为和胃肠道的影响 本研究通过GD15腹腔注射Poly(I:C)成功建立MIA大鼠模型,其雄性子代出现孤独症样症状,包括社交能力和社交偏好性显著降低,焦虑、重复刻板行为增加,这与以往研究结果一致^[15]。同时还观察到MIA大鼠模型雄性子代的小肠推进率升高、粪便含水量增加,提示可能存在肠道屏障功能受损,肠道通透性增加和肠道炎症的表现。本研究结果显示,孕期Poly(I:C)暴露不仅导致子代大鼠孤独症样表现,还合并胃肠蠕动加快、肠上皮通透性增加等不良表现,这与叶莎莎等^[16]通过孕期暴露脂多糖诱导的孤独症样大鼠模型表现相一致。以往有研究还关注MIA诱导ASD模型鼠的学习记忆能力缺陷,本研究主要聚焦于社交障碍和焦虑、重复刻板行为,后续实验将进一步完善模型鼠的认知能力检测。

相关分析结果显示,粪便含水量和小肠推进率



注：A 为各组大鼠三箱社交实验轨迹代表图，B 为各组大鼠社交能力指数的比较；C 为各组大鼠社交偏好性指数的比较。* MIA-Con 组与 NS-Con 组比较， $P<0.05$ ；# MIA-Fos+Gos 组与 MIA-Con 组比较， $P<0.05$ 。

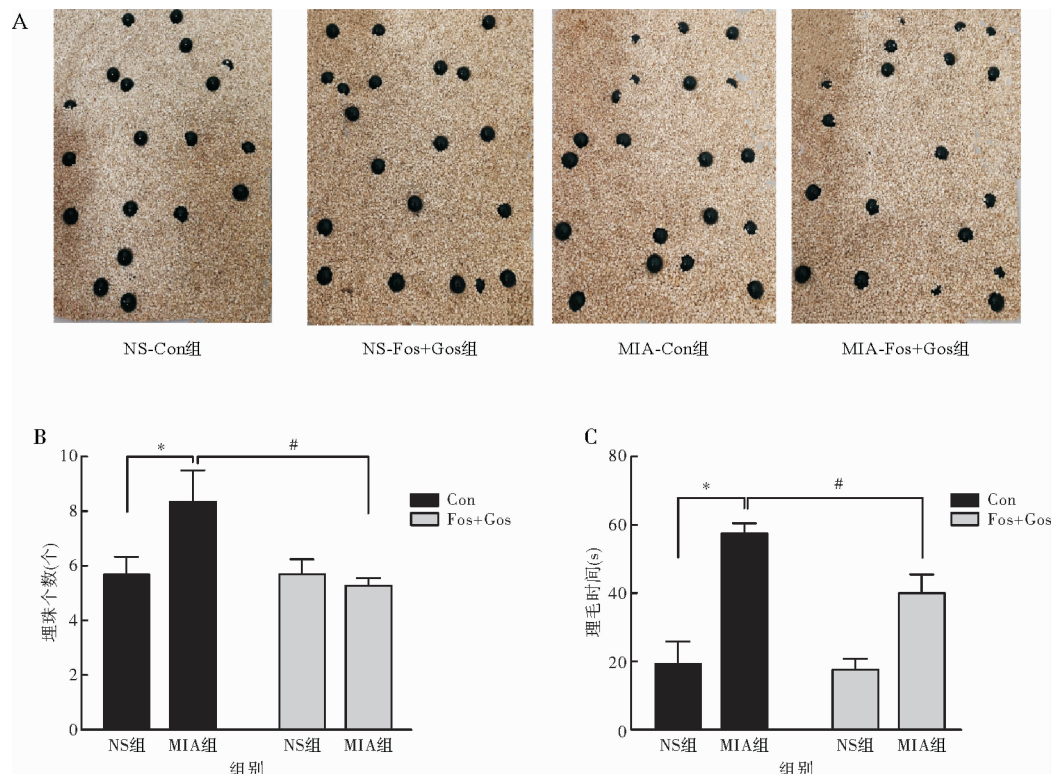
图 3 FOS+GOS 对大鼠社交行为的影响

Fig. 3 Effects of FOS+GOS on social behavior in rats

与社交偏好指数呈负相关；小肠推进率与跨越网格线数呈负相关、与理毛时间呈正相关，提示 MIA 模型雄性子代的胃肠功能紊乱可能与其社交障碍和焦虑、重复刻板行为存在关联。在 ASD 儿童中也观察到，有胃肠道症状的患儿其社交退缩、刻板、多动等行为问题更加严重^[17]。人群研究和动物实验均表明肠脑轴在 ASD 发病中扮演重要角色，而基于肠脑

轴的干预如服用益生菌、益生元以及粪菌移植等对于治疗 ASD 的行为症状具有潜在临床价值^[6]。

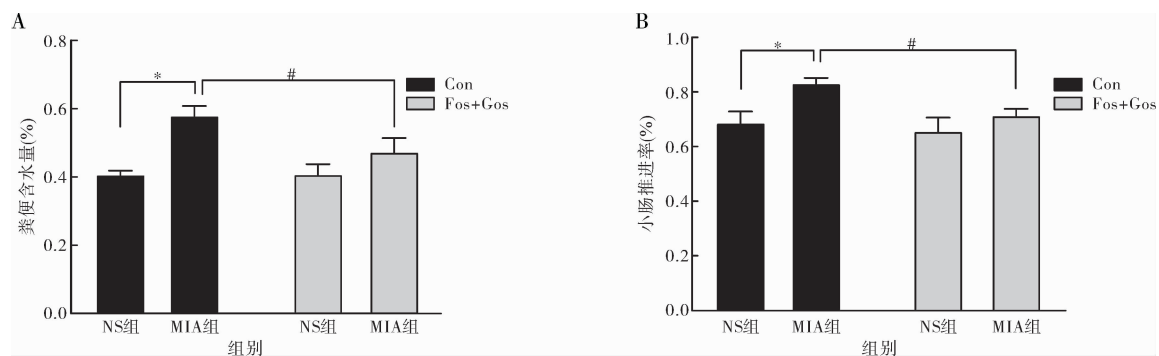
3.2 FOS+GOS 饮食对大鼠孤独症样行为和胃肠功能紊乱的影响 本研究结果显示，通过连续 5 周的 FOS+GOS 饮食干预（FOS/GOS 为 1:9），MIA 大鼠雄性子代的社交能力指数和社交偏好指数提高，埋珠个数、理毛时间降低，小肠推进率和粪便含



注: A 为各组大鼠埋珠个数代表图, B 为各组大鼠埋珠个数的比较, C 为各组大鼠理毛时间的比较。* MIA-Con 组与 NS-Con 组比较, $P < 0.05$; # MIA-Fos+Gos 组与 MIA-Con 组比较, $P < 0.05$ 。

图 4 FOS+GOS 对大鼠重复刻板行为的影响

Fig. 4 Effects of FOS+GOS on repetitive behavior in rats



注: A 为各组大鼠粪便含水量的比较, B 为各组大鼠小肠推进率的比较。* MIA-Con 组与 NS-Con 组比较, $P < 0.05$; # MIA-Fos+Gos 组与 MIA-Con 组比较, $P < 0.05$ 。

图 5 FOS+GOS 对大鼠粪便含水量和小肠推进率的影响

Fig. 5 Effects of FOS+GOS on fecal moisture content and small intestinal propulsion in rats

水量降低,表明其孤独症样行为和胃肠功能紊乱得到有效改善。Prince 等^[18]在 VPA 诱导的 MIA 小鼠模型中也观察到了相似的结果,即通过 FOS+GOS 饮食干预,雄性子代的社交障碍有所缓解,空间记忆缺陷正常化,肠道屏障通透性得到有效改善。本研究未观察到 FOS+GOS 干预对旷场实验的中心区跨越网格线数指标的明显影响,后续实验将进一步研究不同剂量的干预效果,在验证 FOS+GOS 改善社交障碍和重复刻板行为的基础上,探究最佳干预剂量。

研究发现,婴儿配方奶粉中 FOS/GOS 比例为

1:9 时可以模拟 HMOs 调节肠道菌群、提高免疫、预防过敏性疾病的作用^[19]。FOS+GOS 联合使用可以选择性促进肠道内乳酸杆菌和双歧杆菌的增殖,进一步通过微生物-肠-脑轴影响神经系统功能^[8]。此外, FOS+GOS 可以促进小鼠额叶皮质和海马部位 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 水平升高,降低小胶质细胞激活水平、减轻神经炎症反应^[20-21],从而影响认知功能和社交行为。本研究发现, FOS+GOS 饮食有效改善了肠道上皮屏障的完整性和功能,同时社交障碍、焦虑、重复刻板行为得

表 1 MIA 模型子代大鼠胃肠道功能指标与行为学指标的相关分析

Tab. 1 Correlation analysis of gastrointestinal function indices and behavioral indicators in the offspring rats of the MIA model

行为学指标		粪便含水量		小肠推进率	
		r 值	P 值	r 值	P 值
旷场实验	总运动距离	-0.472	0.237	-0.634	0.092
	跨越网格线数	-0.147	0.752	-0.653	0.029
三箱社交实验	社交能力指数	-0.72	0.068	-0.73	0.161
	社交偏好指数	-0.864	0.027	-0.715	0.046
理毛时间		0.611	0.145	0.798	0.018
埋珠个数		0.625	0.098	0.434	0.283

到缓解,进一步验证了肠脑轴在 ASD 发病中的作用,下一步本课题组拟从肠道菌群及相关代谢产物以及神经炎症等方面对其作用机制进行深入研究。

综上所述,本研究成功构建了 Poly(I:C)诱导的 ASD 大鼠模型,孕期母体免疫激活可导致雄性子代出现孤独症样行为及胃肠道功能的改变,并证明了 FOS+GOS 饮食干预逆转这些变化的潜力。未来的研究将进一步探索 FOS+GOS 通过肠脑轴对 ASD 的作用机制,以期为 ASD 的治疗提供临床参考价值。

参考文献

[1] Zhou H, Xu X, Yan W, 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.

[2] Gyawali S, Patra BN. Autism spectrum disorder: Trends in research exploring etiopathogenesis[J]. *Psychiatr Clin Neurosci*, 2019, 73(8): 466-475.

[3] Gardner RM, Brynne M, Sjöqvist H, et al. Maternal immune activation and autism in the offspring-what is the evidence for causation? [J]. *Biol Psychiatr*, 2024, S0006-3223 (24)01760-8.

[4] Ferguson BJ, Dovgan K, Takahashi N, et al. The relationship among gastrointestinal symptoms, problem behaviors, and internalizing symptoms in children and adolescents with autism spectrum disorder [J]. *Front Psychiatry*, 2019, 10: 194.

[5] Settanni CR, Bibbò S, Ianiro G, et al. Gastrointestinal involvement of autism spectrum disorder: Focus on gut microbiota[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 15(6): 599-622.

[6] Sorboni SG, Moghaddam HS, Jafarzadeh-Esfehani R, et al. A comprehensive review on the role of the gut microbiome in human neurological disorders[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2022, 35(1): e0033820.

[7] Burokas A, Arbolea S, Moloney RD, et al. Targeting the microbiota-gut-brain axis: Prebiotics have anxiolytic and antidepressant-like effects and reverse the impact of chronic stress in mice[J]. *Biol Psychiatry*, 2017, 82(7): 472-487.

[8] Zhang S, Lv S, Li Y, et al. Prebiotics modulate the microbiota-gut-brain axis and ameliorate cognitive impairment in APP/PS1 mice[J]. *Eur J Nutr*, 2023, 62(7): 2991-3007.

[9] 王月. 脂多糖对孤独症大鼠行为学发育的影响及病理机制[D]. 合肥:安徽医科大学, 2022.

Wang Y. Effects of lipopolysaccharide on behavioral development and pathological mechanism of autism rats [D]. Hefei: Anhui Medical University, 2022. (in Chinese)

[10] Lee GA, Lin YK, Lai JH, et al. Maternal immune activation causes social behavior deficits and hypomyelination in male rat offspring with an autism-like microbiota profile [J]. *Brain Sci*, 2021, 11(8):1085.

[11] 董红晓. 孤独症模型大鼠脑星形胶质细胞谷氨酸转运体表达的研究[D]. 苏州:苏州大学, 2021.

Dong HX. The expression of astrocyte glutamate transporter in rat model of autism[D]. Suzhou: Suzhou University, 2021. (in Chinese)

[12] 刘思濛. 酪酸梭菌改善自闭症谱系障碍小鼠肠道屏障功能和行为症状的机制研究[D]. 郑州: 郑州大学, 2019.

Liu SM. Clostridium butyricum modulates intestinal barrier function and behavioral abnormalities in two mouse models of autism spectrum disorder[D]. Zhengzhou:Zhengzhou University, 2019. (in Chinese)

[13] Kwon HK, Choi GB, Huh JR. Maternal inflammation and its ramifications on fetal neurodevelopment[J]. *Trends Immunol*, 2022, 43(3): 230-244.

[14] Haddad FL, Patel SV, Schmid S. Maternal immune activation by poly I:C as a preclinical model for neurodevelopmental disorders: A focus on autism and schizophrenia[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2020, 113: 546-567.

[15] Gziel K, Piotrowska D, Litwa E, et al. Maternal immune activation affects socio-communicative behavior in adult rats [J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 1918.

[16] 叶莎莎, 闫俊艳, 肖露, 等. 孕期脂多糖诱导的孤独症样大鼠肠道 5-羟色胺相关代谢通路的变化[J]. *中国病理生理杂志*, 2023, 39(4): 577-587.

Ye SS, Yan JY, Xiao L, et al. Changes of colonic 5-hydroxytryptamine-related metabolic pathways in autism-like rats induced by lipopolysaccharide during pregnancy [J]. *Chinese Journal of Pathophysiology*, 2023, 39(4): 577-587. (in Chinese)

[17] Hung LY, Margolis KG. Autism spectrum disorders and the gastrointestinal tract: Insights into mechanisms and clinical relevance [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2024, 21(3): 142-163.

[18] Prince N, Peralta Marzal LN, Markidi A, et al. Prebiotic diet normalizes aberrant immune and behavioral phenotypes in a mouse model of autism spectrum disorder[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2024, 45(8):1591-1603.

[19] Salminen S, Stahl B, Vinderola G, et al. Infant formula supplemented with biotics: Current knowledge and future perspectives[J]. *Nutrients*, 2020, 12(7):1952.

[20] Li H, Wang P, Huang L, et al. Effects of regulating gut microbiota on the serotonin metabolism in the chronic unpredictable mild stress rat model[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2019, 31(10): e13677.

[21] Chunchai T, Thunapong W, Yasom S, et al. Decreased microglial activation through gut-brain axis by prebiotics, probiotics, or synbiotics effectively restored cognitive function in obese-insulin resistant rats[J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15 (1): 11.