

# 孤独症谱系障碍微生物-肠-脑轴研究进展

凌梅<sup>1</sup>, 汪月红<sup>2</sup>, 李娜<sup>1</sup>, 熊玉红<sup>2</sup>, 杨舒<sup>1</sup>, 徐桂凤<sup>1, 2</sup>

1. 中国科学技术大学生命科学与医学部, 安徽 合肥 230027; 2. 中国科学技术大学附属第一医院儿科

**摘要:** 孤独症谱系障碍(ASD)是一种复杂的神经系统发育障碍性疾病,近 20 年来其患病率呈持续增长趋势。ASD 患者的行为表现可能与微生物-肠-脑轴(BGM 轴)存在双向调节机制,而 BGM 轴中肠道微生物群改变已有很多报道。因此,本文总结了不同剂量和疗程的益生菌、益生元、合生元和粪便微生物群移植治疗 ASD 的效果,ASD 治疗评估量表(ATEC)、儿童孤独症评定量表(CARS)、ASD 患者异常行为检查量表-日本版(ABC-J)等评估指标显示干预后 ASD 患者症状均有改善,但 4 种疗法仍有缺少大样本临床数据的不足,以及针对 ASD 患者异质性的个性化剂量和疗程调整不充分的短板。未来仍需要对这些针对微生物群的干预措施的有效性和优化方案进一步研究。

**关键词:** 孤独症谱系障碍; 微生物-肠-脑轴; 粪便微生物群移植; 治疗

中图分类号:R749.94 文献标识码:A 文章编号:1008-6579(2025)07-0778-05 doi:10.11852/zgetbjzz2024-1431

## Research progress of the microbiota-gut-brain axis in autism spectrum disorder and treatment

LING Mei<sup>1</sup>, WANG Yuehong<sup>2</sup>, LI Na<sup>1</sup>, XIONG Yuhong<sup>2</sup>, YANG Shu<sup>1</sup>, XU Guifeng<sup>1, 2</sup>

1. Division of Life Sciences and Medicine, University of Science and Technology of China, Hefei, Anhui 230027, China; 2. Department of Pediatrics, The First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China

Corresponding authors: YANG Shu, E-mail: yangshu@ustc.edu.cn; XU Guifeng, E-mail: xguifeng365@ustc.edu.cn

**Abstract:** Autism spectrum disorder (ASD) is a complex neurodevelopmental disorder, and its prevalence has shown a sustained upward trend over the past two decades. Emerging evidence suggests a bidirectional regulatory mechanism between ASD-related behavioral manifestations and the microbiota-gut-brain axis (MGB axis), with numerous studies reporting alterations in gut microbiota composition within this axis. This article reviews the therapeutic effects of probiotics, prebiotics, synbiotics, and fecal microbiota transplantation on ASD at varying dosages and treatment durations. Post-intervention assessments using standardized scales, including the Autism Treatment Evaluation Checklist (ATEC), Childhood Autism Rating Scale (CARS), and Autism Behavior Checklist-Japanese Version (ABC-J), demonstrated symptomatic improvements in individuals with ASD. However, all four interventions share limitations, such as a lack of large-scale clinical data and inadequate personalization of dosage and treatment duration to address the heterogeneity of ASD patients. Future research is warranted to validate the efficacy of these microbiota-targeted interventions and optimize treatment protocols for broader clinical application.

**Keywords:** autism spectrum disorder; microbiota-gut-brain axis; fecal microbiota transplantation; treatment

孤独症谱系障碍(autism spectrum disorder, ASD)是一种高度异质性的复杂的儿童神经系统发育障碍性疾病,通常在生命早期出现<sup>[1]</sup>。根据美国《精神障碍诊断和统计手册》(第五版修订版,DSM-5-TR),ASD 的核心特点包括社会交往困难和受限制的、重复性的、感官性的行为或兴趣<sup>[2]</sup>。近 20 年,8 岁儿童 ASD 患病率从 2000 年的 1/150 到 2023 年的 1/36,发生了迅猛的增长<sup>[3]</sup>。同时,ASD 男女比

例差异明显(男:女=4.2:1)<sup>[4]</sup>。既往研究发现,约 74% ASD 患者至少有一种合并症,包括过敏、睡眠障碍、胃肠道功能问题等<sup>[5]</sup>。本文系统回顾了 ASD 患者微生物-肠-脑(microbiota-gut-brain, BGM)轴的相关机制及基于此机制下 ASD 治疗的研究进展。

### 1 孤独症谱系障碍微生物-肠-脑轴相关研究

70%~90%的 ASD 患者存在胃肠道功能紊乱,

**基金项目:**国家自然科学基金优秀青年科学基金项目(RC20211702);安徽省自然科学基金委员会面上项目(2308085MH288);安徽省立医院科学基金委员会重点项目(MAI2023Z002)

**作者简介:**凌梅(1999—),女,在读硕士研究生,主要研究为儿童发育行为障碍。

**通信作者:**杨舒, E-mail: yangshu@ustc.edu.cn; 徐桂凤, E-mail: xguifeng365@ustc.edu.cn

主要表现在胃肠道通透性增加、炎症和肠道微生物群失调等<sup>[6]</sup>。Chakraborty 等<sup>[7]</sup>研究中,胃肠道症状与 ASD 严重程度显著相关。

首先,近 40% 的 ASD 患者存在胃肠道通透性增加<sup>[8]</sup>。目前发现,与对照组相比,ASD 患者中血清膜整合蛋白 occludin 水平显著降低 1.47ng/mL<sup>[9]</sup>,而血清连蛋白水平显著升高 10.22ng/dL<sup>[10]</sup>、粪便钙卫蛋白显著升高 9.95 $\mu$ g/g<sup>[11]</sup>。然而,在 ASD 患者中这些生物标志物水平的升高或降低,以及与 ASD 严重程度之间的相关性尚未明确,有待进一步研究。

其次,ASD 患者肠道微生物群也发生显著改变。在微生物群丰度方面,部分菌属呈特征性下降,包括另枝菌属、嗜胆菌属、韦荣氏球菌属、粪球菌属和双歧杆菌属等;而部分菌属呈上升趋势,包括柯林斯菌属、棒状杆菌属、乳杆菌属、拟杆菌属和克雷伯菌属等<sup>[12-13]</sup>。在肠道微生物群的多样性方面,ASD 患者微生物群  $\alpha$  和  $\beta$  多样性是否发生显著性改变,相关研究结论并未统一<sup>[12]</sup>。

除了胃肠道通透性和微生物群显著改变之外,ASD 患者中也发现相关免疫反应的变化。首先,与对照组相比,ASD 患者中发现部分促炎细胞因子水平增加,如白介素-1 $\beta$  显著升高 39.2pg/mL<sup>[14]</sup>、白介素-6 显著升高 67.1ng/L<sup>[15]</sup>、干扰素- $\gamma$  显著升高 2.46pg/mL<sup>[16]</sup>;部分抗炎因子水平降低,如白介素-10 显著降低约 1.5pg/mL<sup>[17]</sup>。然而,部分细胞因子水平在不同研究中结果不一致。其次,与 ASD 患者免疫反应改变相对应,其脑部也发现发生了相应动态变化,如大脑兴奋/抑制 (E/I) 系统失衡<sup>[18]</sup>。因此,免疫系统和神经系统之间的相互作用,可能与某些 ASD 患者或群体的病因有关。

随着更多研究发现 ASD 患者中胃肠道功能紊乱、大脑和免疫反应改变,ASD 与 BGM 轴之间的关联性也逐渐受到更多关注。BGM 轴的理论认为,肠道微生物、肠道与大脑内存在双向沟通,可以相互作用影响,从而调控各种生理过程<sup>[19]</sup>。它与诸多神经系统疾病具有显著相关性,如帕金森病、ASD、抑郁症等<sup>[20]</sup>。现有研究认为,BGM 轴通过双向交流机制(“自上而下”和“自下而上”的途径)进行信号传导。微生物组对中枢神经系统的“自下而上”的调节包括:1)肠道微生物群通过细菌本身、微生物衍生的代谢物(如短链脂肪酸、次级胆汁酸和氨基酸代谢物)、细菌细胞壁成分(如肽聚糖、脂多糖)、微生物激活的免疫细胞及其分泌因子向大脑发出信号,并调节大脑的发育和功能<sup>[19]</sup>;2)肠道微生物可以分泌部分神经递质,如多巴胺、去甲肾上腺素、 $\gamma$ -氨基丁酸

和乙酰胆碱<sup>[21]</sup>;3)肠壁有丰富的肠神经系统神经支配,主要负责肠道蠕动,神经递质和短链脂肪酸可将其作为靶点。神经系统对微生物组和肠道“自上而下”的调节包括:1)自主神经系统的两个分支能够调节肠道功能(如区域运动、上皮细胞液维持、肠道通透性和粘膜免疫反应等),因此引起的肠道生理变化会影响微生物栖息地,从而调节微生物群的组成和活性<sup>[19]</sup>;2)宿主神经内分泌系统通过腔内释放来自神经元、免疫细胞和肠嗜铬细胞的信号分子(包括但不限于儿茶酚胺、5-羟色胺和细胞因子)直接与微生物群进行交流<sup>[22]</sup>。

## 2 基于微生物-肠-脑轴机制中肠道微生物群改变的孤独症谱系障碍治疗策略

ASD 和肠道微生物群改变的相关性已有很多报道,但肠道微生物群的变化对 ASD 的致病机制是否起到因果作用仍有待明晰。部分研究尝试验证基于 BGM 轴理论开发的相关治疗方法对 ASD 治疗的有效性,包括使用益生菌、益生元、合生元和粪便微生物群移植调节肠道微生物组的治疗方法。

### 2.1 益生菌疗法

益生菌被定义为“活的微生物,当给予足够的量时,会给宿主带来健康益处”<sup>[23]</sup>。

在人群中展开的各项益生菌治疗研究展现了此疗法对 ASD 患者症状改善的有效证据。目前,Mazzone 等<sup>[24]</sup>在一项随机对照试验中进行罗伊氏乳杆菌(6475 + 17938)干预 6 个月后发现,ASD 患者社交反应量表(Social Responsiveness Scale, SRS)T 分数和适应行为评定量表第二版(Adaptive Behavior Assessment System, 2nd edition, ABAS-2)的社交适应分数较基线分别显著下降 7.8 分和提升 4.1 分。Schmitt 等<sup>[25]</sup>一项随机对照试验显示,SB-121(一种研究性益生菌制剂,10.8mL/d,28d)治疗组患者文兰适应行为量表(Vineland-3)综合评分相较基线显著增加 4.87 分。李玉勤等<sup>[26]</sup>一项益生菌联合应用行为分析法(applied behavior analysis, ABA)进行干预的前瞻性随机对照研究显示,干预 3 个月后观察组(口服益生菌联合 ABA 干预)与对照组(仅 ABA 干预)的 ASD 治疗评估量表(Autism Treatment Evaluation Checklist, ATEC)总评分显著下降 27 分和 12 分,且观察组各部分(表达/语言沟通、社交能力、感知/认知能力、健康/生理/行为)评分分别显著下降 7、6、7 分和 8 分。同时,干预后观察组 ATEC 总评分和各部分评分低于对照组。见表 1。

目前关于益生菌对 ASD 影响的研究相对较少,

且现有研究存在以下不足:1)缺乏长期随访队列验证益生菌的长期安全性;2)益生菌疗法的有效性研究目前以部分特定高丰度菌株为主,某些发挥重要作用但相对丰度较低的其他菌株研究较少(如直肠真杆菌<sup>[27]</sup>);3)适合不同年龄段 ASD 患者的有效安全剂量信息研究匮乏<sup>[28]</sup>;4)关于益生菌通过调节肠道微生物群影响 ASD 的具体机制尚未完全阐明,胃肠道炎症和肠道通透性可能发挥的中介作用也不明确。

**2.2 益生元疗法** 与益生菌类似,益生元也发挥调节肠道微生物群落作用。益生元被定义为“被宿主微生物选择性利用并赋予健康益处的底物”<sup>[29]</sup>。在大多数情况下,益生元由菊粉、低聚果糖、低聚半乳糖(GOS)和抗性淀粉等纤维组成,这些纤维无法在小肠中吸收,被肠道微生物选择性发酵。

益生元疗法也能在改善 ASD 患者相关行为方面显示出效果。Palmer 等<sup>[30]</sup>一项随机对照研究显示,益生元(2.4g/d GOS)干预 6 周后 ASD 患者 SRS-2 评分较基线显著降低 3 分。Inoue 等<sup>[31]</sup>一项使用部分水解瓜尔豆胶(6g/d,2~15m)的探索性开放标签试验报告了 ASD 患者异常行为检查量表日本版(Aberrant Behavior Checklist-Japanese version,ABC-J)易激惹分量表分数显著降低 3.2 分。

见表 1。

然而,目前对 ASD 患者使用益生元疗法进行干预的研究依然存在以下不足:1)益生元疗法的益处大小尚不确定,且临床试验数据仍然稀缺<sup>[32]</sup>;2)服用低聚半乳糖治疗可能导致膳食成分吸收不良,进而引起腹泻、胀气等不适症状。

**2.3 合生元疗法** 合生元是益生菌和益生元的组合,其中益生元的作用是提高益生菌的活力,提供可发酵纤维来源,并作为一般益生元发挥作用<sup>[33]</sup>。人群研究显示合生元疗法可以改善 ASD 患者的症状。Wang 等<sup>[34]</sup>一项合生元双盲随机对照试验发现,ASD 患者在被给予合生元 60d 和 108d 后 ATEC 总分分别显著下降 17.37 分和 25.73 分。同时,ATEC 中言语/语言/交流和社交能力类别分数在第 60 天和第 108 天都显著降低。Phan 等<sup>[35]</sup>一项开放标签试验中,定制合生元补充剂干预 3 个月后,父母对孤独症改善的总体印象(Parent Global Impression of Improvement,PGIA)量表结果显示有 62% 的参与者报告症状改善,且相较于所有 ASD 患者的平均 PGIA 评分是(0.36±0.55)分,PGIA 改善的参与者中平均评分是(0.69±0.54)分。见表 1。

表 1 益生菌疗法、益生元疗法、合生元疗法应用于 ASD 的研究汇总

Tab. 1 Summary of probiotics therapy, prebiotics therapy, synbiotics therapy in ASD treatment

| 疗法    | 作者                             | 国家                     | 试验类型    | 年龄(岁)  | 样本量(实验组/对照组) | 干预措施                                                    | 干预时间   | 量表                 | 指标变化                | 显著性 |
|-------|--------------------------------|------------------------|---------|--------|--------------|---------------------------------------------------------|--------|--------------------|---------------------|-----|
| 益生菌疗法 | Mazzone (2023) <sup>[24]</sup> | 意大利                    | 双盲随机对照  | 6~12   | 22/21        | ATCC-PTA-6475 + DSM-17938 2 片/d                         | 6 月    | SRS<br>ABAS-2 社交适应 | -7.8<br>4.1         | 显著  |
|       | Schmitt (2023) <sup>[25]</sup> | 美国                     | 随机对照    | 15~45  | 7/8          | SB-121<br>10.8mL/d                                      | 28d    | Vineland-3         | -4.87               | 显著  |
|       | 李玉勤 (2021) <sup>[26]</sup>     | 中国                     | 前瞻性随机对照 | 3~6    | 21/20        | 口服益生菌(2g/包,0.5包/次,3次/d)+ABA                             | 3 月    | ATEC               | 较基线-27              | 显著  |
| 益生元疗法 | Palmer (2024) <sup>[30]</sup>  | 澳大利亚                   | 双盲随机对照  | 4~10   | 22/19        | GOSYAN® GOS, QHTbio (1周:1.2g/d;5周:2.4g/d)               | 6 周    | SRS-2              | -3                  | 显著  |
|       | Inoue (2019) <sup>[31]</sup>   | 日本                     | 前瞻性干预   | 4~9    | 13           | 部分水解瓜尔豆胶补充剂(6g/d)                                       | 2~15 月 | ABC-J<br>易激惹分量表    | -3.2                | 显著  |
| 合生元疗法 | Wang (2020) <sup>[34]</sup>    | 中国                     | 双盲随机对照  | 3~9    | 16/10        | Bf-26、HN001、BL-04、LPC-37 (10 <sup>10</sup> CFU/包·d)+FOS | 60d    | ATEC               | -17.37              | 显著  |
|       | Wang (2020) <sup>[34]</sup>    | 中国                     | 双盲随机对照  | 3~9    | 16/10        | 同上                                                      | 108d   | ATEC               | -25.73              | 显著  |
|       | Phan (2024) <sup>[35]</sup>    | 美国加拿大<br>欧洲以色列<br>澳大利亚 | 开放标签    | 2.5~75 | 170/123      | 定制合生元(4~8 种不同浓度的益生菌菌株和 1~2 种益生元)                        | 3 月    | PGIA               | 62%ASD 患者报告<br>症状改善 | /   |

注:CFU,Colony Forming Unit,菌落形成单位。

合生元疗法对于 ASD 患者的干预也存在以下几点不足:1)使用合生元疗法的剂量效应关系尚无

定论;2)当前针对 ASD 干预进行的合生元疗法中益生元和益生菌组合较单一,研究集中包括罗伊氏乳

杆菌、植物乳杆菌、鼠李糖乳杆菌、婴儿双歧杆菌与菊粉、低聚糖的组合<sup>[32, 36]</sup>。

2.4 粪便微生物群移植疗法 粪便微生物群移植(fecal microbiota transplantation, FMT)疗法是一种将粪便微生物群从健康供体移植到患者体内并达到治疗效果的方法。同时,洗涤粪菌移植(washed microbiota transplantation, WMT)疗法作为基于FMT的优化也是 ASD 治疗的一种备受关注的方

法。WMT 是通过一系列自动洗涤程序获得健康人有益肠道菌群的提取物移植到患者体内。与益生菌、益生元和合生元疗法类似,FMT 和 WMT 也可能通过多种肠道微生物群影响 ASD 的症状或病程。

研究初步表明,FMT 治疗后 ASD 患者行为症状显著改善。Wan 等<sup>[37]</sup>随机对照研究显示,口服

FMT 干预 17 周后,FMT 组 ASD 患者 Vineland-3 社会领域评分较安慰剂组显著升高 5.05 分。Li 等<sup>[38]</sup>开放标签研究显示,FMT 干预 4 周后,评估 ASD 患者核心 ASD 症状的儿童孤独症评定量表(Childhood Autism Rating Scale, CARS)评分在治疗结束时显著降低 10%,8 周后继续显著降低 6%。Zhang 等<sup>[39]</sup>观察性研究(120mL/d,持续 6d)和 Pan 等<sup>[40]</sup>回顾性研究(60~90mL/d,持续 6d)利用了 WMT 疗法。Zhang 等<sup>[39]</sup>研究结果显示,合并便秘的 ASD 患者和无便秘的 ASD 患者在 WMT 治疗的第 2 个疗程后 CARS 相对基线分别显著降低 2.75 分和 2.76 分。在 Pan 等<sup>[40]</sup>研究中,WMT 后 ASD 患者的自闭症行为量表(Autism Behavior Checklist, ABC)和 CARS 评分显著低于基线分数。见表 2。

表 2 粪便微生物群移植疗法应用于 ASD 的研究汇总

Tab. 2 Summary of studies on fecal microbiota transplantation therapy in ASD treatment

| 疗法  | 作者                           | 国家 | 试验类型    | 年龄(岁)            | 样本量(实验组/对照组)               | 干预措施                                          | 干预时间      | 量表              | 指标变化                                               | 显著性 |
|-----|------------------------------|----|---------|------------------|----------------------------|-----------------------------------------------|-----------|-----------------|----------------------------------------------------|-----|
| FMT | Wan (2024) <sup>[37]</sup>   | 中国 | 双盲、随机对照 | 4~14             | 52/51                      | 口服,80mg/粒,8 粒/d,6d,间隔 5 周再 6d                 | 17 周      | Vineland-3 社会领域 | 较安慰剂组高 5.05                                        | 显著  |
|     | Li (2021) <sup>[38]</sup>    | 中国 | 开放标签    | 2~17             | 40/16                      | 2 × 10 <sup>14</sup> CFU/周,4 周;8 周随访          | 12 周      | CARS            | 较基线:<br>4 周后-10%<br>8 周后-6%                        | 显著  |
| WMT | Zhang (2022) <sup>[39]</sup> | 中国 | 观察性     | 3~14             | 24 合并便秘 ASD/<br>25 无便秘 ASD | 120mL/, 6d, 4 周 1 次                           | 2 月,8 周随访 | CARS            | 较基线:<br>合并便秘的 ASD:<br>-2.75;<br>无便秘的 ASD:<br>-2.76 | 显著  |
|     | Pan (2022) <sup>[40]</sup>   | 中国 | 回顾性     | 6.00 (3.75~8.25) | 42                         | 5.0 × 10 <sup>13</sup> 细菌, 60~90mL/d,6d,间隔 1M | ≥2 月      | ABC             | 3 次 WMT 后较基线 -14.04                                | 显著  |

然而,现有报道的临床试验大多是开放标签试验或观察性研究,缺少大样本的随机对照双盲研究。除此之外,FMT 涉及摄入 1 000 多种肠道微生物菌株,存在引入有害微生物的风险。另外,肠道微生物群移植过程复杂且治疗难度和费用高可能限制其在临床应用中的推广和普及。最后,FMT 可能会引起包括腹泻、短暂性过敏、发热或呕吐等常见的不良反应。

3 小结与展望

综上,ASD 患者中与 BGM 轴有关的肠道通透性增加、肠道微生物群丰度改变,特征菌株改变包括双歧杆菌、普雷沃氏菌。基于 BGM 轴中肠道微生物群改变的 4 种疗法均显示改善 ASD 症状。其中,益生菌疗法干预后 ASD 患者 ATEC 评分显著降低 27 分;益生元疗法干预后 ASD 患者 ABC-J 评分显

著降低 3.2 分;合生元疗法在 ASD 患者干预 60d 和 108d 后 ATEC 评分均显著降低 17.37 分和 25.73 分;FMT 干预 4 周后 ASD 患者 CARS 评分显著下降 10%,WMT 干预 3 次后 ABC 评分显著降低 14.04 分。然而,4 种疗法都各有不足。首先,4 种疗法对 ASD 患者本身都存在一些不良反应;其次,4 种疗法都缺少大样本的临床试验数据;最后,ASD 的异质性决定了 4 种疗法需要进行个性化的剂量和疗程调整。另外,目前 FMT 疗法费用相对较高。未来,还需要通过结合小鼠和人群研究寻找有效的益生菌组合、益生元组合、合生元组合以及 FMT 中的微生物群组合。同时,需要更大规模、随机、双盲、安慰剂对照的研究进一步验证其有效性和安全性,依据 ASD 儿童的临床特征个性化调整其剂量和疗程实现治疗效果的最大化和不良反应的最小化。另

外,未来 FMT 疗法期望可以通过技术优化来降低其治疗费用。

## 参考文献

- [1] Lord C, Brugha TS, Charman T, et al. Autism spectrum disorder[J]. Nat Rev Dis Primers, 2020, 6(1): 5.
- [2] First MB, Clarke DE, Yousif L, et al. DSM-5-TR: Rationale, process, and overview of changes[J]. Psychiatr Serv, 2023, 74(8): 869-875.
- [3] Maenner MJ, Warren Z, Williams AR, et al. Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 years: Autism and developmental disabilities monitoring network, 11 Sites, United States, 2020[J]. MMWR Surveill Summ, 2023, 72(2): 1-14.
- [4] Zeidan J, Fombonne E, Scora J, et al. Global prevalence of autism: A systematic review update[J]. Autism Res, 2022, 15(5): 778-790.
- [5] Khachadourian V, Mahjani B, Sandin S, et al. Comorbidities in autism spectrum disorder and their etiologies[J]. Transl Psychiatry, 2023, 13(1): 71.
- [6] Al-Beltagi M. Autism medical comorbidities[J]. World J Clin Pediatr, 2021, 10(3): 15-28.
- [7] Chakraborty P, Carpenter KLH, Major S, et al. Gastrointestinal problems are associated with increased repetitive behaviors but not social communication difficulties in young children with autism spectrum disorders[J]. Autism, 2021, 25(2): 405-415.
- [8] Bjørklund G, Pivina L, Dadar M, et al. Gastrointestinal alterations in autism spectrum disorder: What do we know? [J]. Neurosci Biobehav Rev, 2020, 118: 111-120.
- [9] Nalbant K, Erden S, Yazar A, et al. Investigation of the relation between epithelial barrier function and autism symptom severity in children with autism spectrum disorder[J]. J Mol Neurosci, 2022, 72(4): 741-747.
- [10] Kara H, Burak Açikel S, Çetinkaya M, et al. Serum zonulin levels are higher among children with autism spectrum disorders and correlated with social impairment[J]. Alpha Psychiatry, 2021, 22(5): 250-256.
- [11] Azouz HG, Zakaria NHE, Khalil AF, et al. Gastrointestinal manifestations and their relation to faecal calprotectin in children with autism[J]. Prz Gastroenterol, 2021, 16(4): 352-357.
- [12] Kortenien J, Karlsson L, Aatsinki A. Systematic review: Autism spectrum disorder and the gut microbiota[J]. Acta Psychiatr Scand, 2023, 148(3): 242-254.
- [13] Vernocchi P, Ristori MV, Guerrera S, et al. Gut microbiota ecology and inferred functions in children with ASD compared to neurotypical subjects[J]. Front Microbiol, 2022, 13: 871086.
- [14] Han Y, Xiong W, Liu J, et al. Associations of serum cytokine levels and interleukin-6-572C/G polymorphism with myelin damage in Chinese children with autism spectrum disorder[J]. Neuroscience, 2021, 465: 95-104.
- [15] Yildirim V, Simsek S, Cetin I, et al. Kynurenine, kynurenic acid, quinolinic acid and interleukin-6 levels in the serum of patients with autism spectrum disorder [J]. Medicina (Kaunas, Lithuania), 2023, 59(11): 1906.
- [16] Cao X, Liu K, Liu J, et al. Dysbiotic gut microbiota and dysregulation of cytokine profile in children and teens with autism spectrum disorder [J]. Front Neurosci, 2021, 15: 635925.
- [17] Shim S, Ha S, Choi J, et al. Alterations in plasma cytokine levels in Korean children with autism spectrum disorder [J]. Yonsei Med J, 2024, 65(2): 70-77.
- [18] Bridi MCD, Peixoto L. Excitatory/Inhibitory imbalance as a mechanism linking autism and sleep problems[J]. Curr Opin Neurobiol, 2025, 90: 102968.
- [19] Wang Q, Yang Q, Liu X. The microbiota-gut-brain axis and neurodevelopmental disorders[J]. Protein Cell, 2023, 14(10): 762-775.
- [20] Socała K, Doboszewska U, Szopa A, et al. The role of microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric and neurological disorders[J]. Pharmacol Res, 2021, 172: 105840.
- [21] 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.
- [22] Kasarello K, Cudnoch-Jedrzejewska A, Czarzasta K. Communication of gut microbiota and brain via immune and neuroendocrine signaling [J]. Front Microbiol, 2023, 14: 1118529.
- [23] Hill C, Guarner F, Reid G, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2014, 11(8): 506-514.
- [24] Mazzone L, Dooling SW, Volpe E, et al. Precision microbial intervention improves social behavior but not autism severity: A pilot double-blind randomized placebo-controlled trial[J]. Cell Host Microbe, 2024, 32(1): 106-116. e6.
- [25] Schmitt LM, Smith EG, Pedapati EV, et al. Results of a phase Ib study of SB-121, an investigational probiotic formulation, a randomized controlled trial in participants with autism spectrum disorder[J]. Sci Rep, 2023, 13(1): 5192.
- [26] 李玉勤, 孙映红, 梁亚鹏, 等. 益生菌联合应用行为分析法治疗儿童孤独症谱系障碍的前瞻性随机对照研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2021, 23(11): 1103-1110.  
Li YQ, Sun YH, Liang YP, et al. Effect of probiotics combined with applied behavior analysis in the treatment of children with autism spectrum disorder: A prospective randomized controlled trial[J]. Chin J Contemp Pediatr, 2021, 23(11): 1103-1110. (in Chinese)
- [27] Bojović K, Ignjatović DI, Soković Bajić S, et al. Gut microbiota dysbiosis associated with altered production of short chain fatty acids in children with neurodevelopmental disorders[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2020, 10: 223.

(下转第 795 页)

- neurological and psychiatric disorders[J]. Medical Recapitulate, 2012, 18(07):969-972. (in Chinese)
- [26] 林炳岐, 李峰, 马捷, 等. 基于 GABA 能系统通路探讨失眠的机制[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18 (3):565-568.  
Lin BQ, Li F, Ma J, et al. Based on the GABA acid system to explore the mechanism of insomnia[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2018, 18 (3):565-568. (in Chinese)
- [27] 徐建兰, 徐晓雪, 蔡青等. 连续多次  $\gamma$ -氨基丁酸和多巴胺特征重复超低频经颅磁刺激对大鼠脑内神经递质功率的影响[J]. 中国康复医学杂志, 2010, 25(2):127-130.  
Xu JL, Xu XX, Cai Q, et al. Effects of gamma aminobutyric acid and dopamine characteristic repetitive ultra-low frequency transcranial magnetic stimulations on rat neurotransmitters in rat's power[J]. Chin J Rehabil Med, 2010, 25(02):127-130. (in Chinese)
- [28] Ballester P, Martínez MJ, Javaloyes A, et al. Sleep problems in adults with autism spectrum disorder and intellectual disability[J]. Autism Res, 2019, 12(1):66-79.
- [29] Rana M, Kothare S, DeBassio W. The assessment and treatment of sleep abnormalities in children and adolescents with autism spectrum disorder; A review[J]. J Can Acad Child Adolesc Psychiatry, 2021, 30(1):25-35.
- [30] 石娜娜, 闻春波, 赵永红. 低频重复经颅磁刺激联合睡眠行为教育治疗孤独症合并睡眠障碍患儿的效果及其对睡眠质量的影响[J]. 临床心身疾病杂志, 2024, 30(1):70-75.  
Shi, NN, Wen CB, Zhao YH. Efficacy of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation combined with sleep behavior education in the treatment of children with autism complicated by sleep disorders and its influence on sleep quality[J]. Journal of Clinical Psychosomatic Diseases, 2024, 30(1):70-75. (in Chinese)
- 收稿日期:2024-07-23 修回日期:2025-03-10 本文编辑:杨媛媛

(上接第 782 页)

- [28] He X, Liu W, Tang F, et al. Effects of probiotics on autism spectrum disorder in children: A systematic review and meta-analysis of clinical trials[J]. Nutrients, 2023, 15 (6):1415.
- [29] Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2017, 14(8): 491-502.
- [30] Palmer JK, van der Pols J C, Sullivan KA, et al. A double-blind randomised controlled trial of prebiotic supplementation in children with autism: Effects on parental quality of life, child behaviour, gastrointestinal symptoms, and the microbiome[J]. J Autism Dev Disord, 2025, 55 (3): 775-788.
- [31] Inoue R, Sakaue Y, Kawada Y, et al. Dietary supplementation with partially hydrolyzed guar gum helps improve constipation and gut dysbiosis symptoms and behavioral irritability in children with autism spectrum disorder[J]. J Clin Biochem Nutr, 2019, 64(3): 217-223.
- [32] Tan Q, Orsso CE, Deehan EC, et al. Probiotics, prebiotics, synbiotics, and fecal microbiota transplantation in the treatment of behavioral symptoms of autism spectrum disorder: A systematic review[J]. Autism Res, 2021, 14(9): 1820-1836.
- [33] Swanson KS, Gibson GR, Hutkins R, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2020, 17 (11): 687-701.
- [34] Wang Y, Li N, Yang JJ, et al. Probiotics and fructo-oligosaccharide intervention modulate the microbiota-gut brain axis to improve autism spectrum reducing also the hyper-serotonergic state and the dopamine metabolism disorder[J]. Pharmacol Res, 2020, 157: 104784.
- [35] Phan J, Calvo DC, Nair D, et al. Precision synbiotics increase gut microbiome diversity and improve gastrointestinal symptoms in a pilot open-label study for autism spectrum disorder[J]. mSystems, 2024, 9(5): e0050324.
- [36] Wang C, Chen W, Jiang Y, et al. A synbiotic formulation of Lactobacillus reuteri and inulin alleviates ASD-like behaviors in a mouse model: The mediating role of the gut-brain axis[J]. Food Funct, 2024, 15(1): 387-400.
- [37] 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.
- [38] Li N, Chen H, 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.
- [39] Zhang Y, Zhang J, Pan Z, et al. Effects of washed fecal bacteria transplantation in sleep quality, stool features and autism symptomatology: A Chinese preliminary observational study [J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2022, 18: 1165-1173.
- [40] Pan ZY, Zhong HJ, Huang DN, et al. Beneficial effects of repeated washed microbiota transplantation in children with autism[J]. Front Pediatr, 2022, 10: 928785.
- 收稿日期:2025-01-06 修回日期:2025-05-26 本文编辑:杨媛媛