

• 儿童孤独症谱系障碍专栏 •

早期抗生素暴露与孤独症谱系障碍及 胃肠合并症发生风险关联分析

程波利^{1,2}, 孙群英¹, 谭博文², 詹珂², 李星慧¹, 王斯¹

1. 川北医学院附属医院儿科, 四川 南充 637005; 2. 川北医学院临床医学系, 四川 南充 637005

摘要: **目的** 探讨生后早期抗生素暴露与孤独症谱系障碍(ASD)及 ASD 胃肠合并症发生的关联,为部分 ASD 的预防提供理论依据。**方法** 采用病例对照研究,纳入 2022 年 1 月—2023 年 12 月于川北医学院附属医院儿童心理行为门诊就诊的 ASD 儿童为 ASD 组($n=497$),并同期在儿童保健门诊招募性别及年龄相似的健康儿童为对照组($n=506$)。采用问卷调查的方式收集儿童一般情况、胃肠症状及 2 岁内抗生素暴露情况。采用 logistic 回归分析探讨早期抗生素暴露与 ASD 发生的关联,以及在 ASD 合并胃肠症状中的作用。**结果** ASD 组早期抗生素暴露比例显著高于对照组(37.2% vs. 18.8%, $\chi^2=42.407$, $P<0.001$)。有早期抗生素暴露的 ASD 组总胃肠症状、便秘、腹痛、恶心呕吐及大便恶臭的发生率均显著高于无早期抗生素暴露的 ASD 组(67.6%、42.2%、25.4%、9.7%、17.3% vs. 39.4%、25.3%、8.7%、5.1%、7.1%, $P<0.05$)。在校正性别、年龄、早期居住地、母亲文化、母亲怀孕年龄、胎龄、出生方式、喂养方式和早期家庭年收入后,logistic 回归分析显示早期抗生素暴露是 ASD 的危险因素($OR=2.21$, 95%CI: 1.61~3.05, $P<0.001$),也是 ASD 胃肠合并症的危险因素($OR=3.17$, 95%CI: 2.14~4.70, $P<0.001$)。对于具体的胃肠症状,未校正和校正模型均提示早期抗生素暴露增加 ASD 儿童便秘($OR=2.03$)、腹痛($OR=3.90$)及大便恶臭($OR=3.06$)的发生风险($P<0.001$)。**结论** 生后早期抗生素暴露可能增加 ASD 及 ASD 胃肠合并症的发生风险,应避免早期不必要的抗生素使用。

关键词: 孤独症谱系障碍; 胃肠合并症; 抗生素; 发病风险; 生命早期

中图分类号:R749.94 文献标识码:A 文章编号:1008-6579(2026)03-0278-06 doi:10.11852/zgetbjzz2024-1303

Association of early antibiotic exposure with risks of autism spectrum disorder and gastrointestinal comorbidities

CHENG Boli^{1,2}, SUN Qunying¹, TAN Bowen², ZHAN Ke², LI Xinghui¹, WANG Si¹

1. Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637005, China;

2. Department of Clinical Medicine, North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637005, China

Corresponding author: WANG Si, E-mail:chuanbeili@126.com

Abstract: **Objective** To explore the association of early postnatal antibiotic exposure with the development of autism spectrum disorder (ASD) and the occurrence of gastrointestinal comorbidities in ASD, so as to provide theoretical basis for the prevention of certain cases of ASD. **Methods** A case-control study was conducted, including children diagnosed with ASD at the Child Psychology Clinic of the Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College from January 2022 to December 2023 as the ASD group. Healthy children of similar gender and age were recruited from the Child Health Clinic during the same period as the control group. Data on general information, gastrointestinal symptoms, and antibiotic exposure within the first two years of life were collected through questionnaires. Logistic regression analysis was employed to explore the association between early antibiotic exposure and the occurrence of ASD, as well as its role in gastrointestinal symptoms comorbid with ASD. **Results** The proportion of early antibiotic exposure was significantly higher in the ASD group compared to the control group (37.2% vs. 18.8%, $\chi^2 = 42.407$, $P < 0.001$). The incidence rates of overall gastrointestinal symptoms, constipation, abdominal pain, nausea and vomiting, and foul-smelling stools were significantly higher in the antibiotic-exposed ASD group compared to the non-exposed ASD group (67.6%, 42.2%, 25.4%, 9.7%, 17.3% vs. 39.4%, 25.3%, 8.7%, 5.1%, 7.1%, respectively, $P < 0.05$). After adjusting for gender, age, early residence, maternal education, maternal age at pregnancy, gestational age, delivery mode, feeding method, and early family annual income, logistic regression analysis revealed that early antibiotic exposure was a risk factor for ASD ($OR = 2.21$,

基金项目:四川省自然科学基金(2024NSFSC1670);南充市市校科技战略合作专项资金(20SXZRKX0007);川北医学院附属医院博士启动资金(202004);川北医学院重点培育项目(CBY23-ZDA05)

作者简介:程波利(1983—),女,副主任医师,博士学位,主要研究方向为发育行为。

通信作者:王斯, E-mail:chuanbeili@126.com

95%CI: 1.61 - 3.05, $P < 0.001$) and for gastrointestinal comorbidities in ASD (OR = 3.17, 95%CI: 2.14 - 4.70, $P < 0.001$). For specific gastrointestinal symptoms, both unadjusted and adjusted models indicated that early antibiotic exposure increased the risk of constipation (OR = 2.03), abdominal pain (OR = 3.90), and foul-smelling stools (OR = 3.06) in children with ASD ($P < 0.001$). **Conclusions** Early antibiotic exposure may increase the risk of ASD and gastrointestinal comorbidities in ASD. Therefore, unnecessary antibiotic use in early life should be avoided.

Keywords: autism spectrum disorder; gastrointestinal comorbidity; antibiotics; morbidity risk; early life

孤独症谱系障碍 (autism spectrum disorder, ASD) 是一组早期起病的神经发育障碍性疾病, 共同的核心症状为社会交往障碍及限制性、重复性行为^[1]。ASD 的具体病因和发病机制尚不明确, 目前公认遗传和环境因素在 ASD 的发病中均起着关键性作用^[1], 生命早期的异常环境因素可能影响神经发育而增加 ASD 的发病风险。

ASD 的临床表现具有高度的异质性, 除了核心症状, 往往还存在共患病, 如睡眠异常、注意缺陷多动障碍及胃肠症状等^[2]。并且, ASD 病因复杂, 不能以单一病因进行解释。因而, 不同的病因可能同时导致 ASD 核心症状和不同共患病的发生。胃肠症状是 ASD 的常见共患病, 已有大量研究显示 ASD 患儿胃肠症状发生率显著高于同龄正常儿童^[3]。因此, 部分病因可能同时影响早期神经发育和胃肠功能而导致 ASD 合并胃肠症状的发生。

抗生素是被熟知和广泛使用的一类药物, 但已有较多研究提示在神经发育关键时期接触抗生素增加神经发育障碍的发生^[4], 也有数项研究提示母孕期抗生素暴露增加子代 ASD 的发生风险^[5-7]。但是, 目前对于生后早期抗生素暴露与 ASD 发生风险的相关研究较少。另外, 抗生素的使用易通过肠道菌群失调等引起胃肠功能紊乱, 但生后早期抗生素暴露与 ASD 胃肠合并症是否存在关联尚不明确。本研究拟分析生后 2 岁内抗生素暴露是否增加 ASD 发生风险, 并进一步探讨生后早期抗生素暴露与 ASD 常见胃肠合并症的关系。

1 对象和方法

1.1 对象 纳入 2022 年 1 月—2023 年 12 月于川北医学院附属医院儿童心理行为门诊就诊的 ASD 儿童为 ASD 组, 并同期在儿童保健门诊招募性别及年龄相似的儿童为对照组。ASD 儿童纳入标准: 1) 符合《精神障碍诊断与统计手册》第 5 版^[8] ASD 诊断标准, 结合儿童孤独症评定量表 (Childhood Autism Rating Scale, CARS) 阳性。2) 年龄 < 8 岁。ASD 儿童排除标准: 独立的其他精神行为疾病、Rett 综合征、遗传代谢性疾病及其他重大躯体疾病史。对照组排除标准: 精神行为疾病、遗传代谢性

疾病及其他重大躯体疾病史。本研究经川北医学院附属医院医学伦理委员会审查并批准 (2022ER-268-1)。所有纳入儿童家长均被告知有关研究信息, 并签署了知情同意书。

1.2 方法 采用病例对照研究, 通过 ASD 组与对照组比较分析早期抗生素暴露对 ASD 发生的影响; 通过 ASD 不合并胃肠症状儿童与 ASD 合并胃肠症状儿童比较分析早期抗生素暴露在 ASD 胃肠合并症发生中的作用。

1.2.1 一般情况调查 采用自制问卷对所有入组儿童及家长进行调查, 问卷内容主要包括: 1) 社会人口学指标; 2) 儿童出生、早期喂养、早期环境情况; 3) 母孕期情况及孕期环境。

1.2.2 胃肠症状问卷 便秘、腹泻、腹痛、腹胀及恶心呕吐等胃肠道症状相关问题均以《儿科胃肠道症状罗马 IV》(Pediatric Gastrointestinal Symptoms-Rome IV, QPGSRIV) 为基础进行设计^[9]。大便恶臭在 QPGSRIV 中没有明确的定义, 本研究中定义为大便异常臭味, 似臭鸡蛋味等^[10]。

1.2.3 早期抗生素暴露 问卷内容包括: 儿童出生至 2 岁有无口服或静脉使用抗生素, 使用抗生素的种类, 使用时年龄及用法用量等。根据抗生素种类及年龄判断, 凡出生至 2 岁有口服或静脉使用抗生素史, 则定义为早期抗生素暴露。

1.2.4 协变量 本研究根据临床知识选择了潜在混杂因素进行校正, 包括性别、年龄、出生方式、胎龄、早期喂养方式、早期家庭年收入、母亲怀孕时年龄及母亲文化水平。

1.3 质量控制 调查前对参与调查人员进行统一培训, 规范问卷调查指导用语。对儿童家长进行详细的知情同意告知, 告知问卷填写注意事项并承诺保密, 提高研究对象的依从性。问卷回收后现场进行核查, 对遗漏和有逻辑错误的信息进行补充纠正。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 19.0 软件进行统计分析。非正态分布的连续性变量以 $[M (P_{25}, P_{75})]$ 表示, 组间比较采用 Mann-Whitney U 检验; 分类变量以例数 (%) 进行描述, 组间比较采用 χ^2 检验; 采用二元 logistic 回归评估早期抗生素暴露与 ASD

发生风险的关系,以及早期抗生素暴露对 ASD 胃肠合并症发生风险的影响。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ASD 组和对照组儿童一般情况、胃肠症状及早期抗生素暴露情况比较 本研究共纳入 ASD 儿童 497 例,对照组儿童 506 例,两组性别构成比例和年龄差异均无统计学意义($P > 0.05$)。与对照组比

较,ASD 组顺产比例降低,居住于城市的比例下降,生后早期母乳喂养比例下降而人工喂养比例增加,母亲拥有大学以上文化水平的比例减少,早期家庭年收入低的比例增加,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。见表 1。

在 ASD 儿童中,37.2% 在 2 岁前有抗生素暴露史,显著高于对照组儿童(18.8%)($P < 0.001$)。另外,ASD 组胃肠症状发生率显著高于对照组($P < 0.001$)。见表 1。

表 1 ASD 组和对照组儿童基线特征比较(例,%)

Tab. 1 Comparison of demographic characteristics of the participants between ASD group and control group(n , %)

变量	对照组($n=506$)	ASD 组($n=497$)	χ^2/Z 值	P 值
性别			0.815 ^a	0.367
男性	403(79.6)	407(81.9)		
女性	103(20.4)	90(18.1)		
年龄[岁, $M(P_{25}, P_{75})$]	4.4(3.1, 5.4)	4.0(3.3, 5.0)	-1.229 ^b	0.220
出生方式			9.358 ^a	0.002
顺产	281(55.5)	228(45.9)		
剖宫产	225(44.5)	269(54.1)		
胎龄			1.934 ^a	0.164
早产儿	51(10.1)	64(12.9)		
非早产儿	455(89.9)	433(87.1)		
早期居住地			21.820 ^a	<0.001
城市	458(90.5)	398(80.1)		
农村	48(9.5)	99(19.9)		
前 6 月喂养方式			17.178 ^a	<0.001
母乳喂养	286(56.5)	227(45.7)		
混合喂养	170(33.6)	183(36.8)		
人工喂养	50(9.9)	87(17.5)		
母亲怀孕时年龄(岁)			0.728 ^a	0.394
<35	463(91.5)	447(89.9)		
≥ 35	43(8.5)	50(10.1)		
母亲文化水平			71.464 ^a	<0.001
小学以下	3(0.6)	13(2.6)		
中学	115(22.7)	229(46.1)		
大学以上	388(76.7)	255(51.3)		
早期家庭年收入(万元)			143.268 ^a	<0.001
<5	158(31.2)	312(62.8)		
5~10	161(31.8)	143(28.8)		
>10	187(37.0)	42(8.5)		
早期抗生素暴露			42.407 ^a	<0.001
是	95(18.8)	185(37.2)		
否	411(81.2)	312(62.8)		
胃肠症状			60.415 ^a	<0.001
是	132(26.1)	248(49.9)		
否	374(73.9)	249(50.1)		

注:^a为 χ^2 值,^b为 Z 值。

2.2 有无早期抗生素暴露的 ASD 儿童胃肠合并症发生情况比较 根据有无早期抗生素暴露将 ASD 儿童分为暴露 ASD 组和非暴露 ASD 组,对两组胃肠合并症进行比较。结果显示暴露 ASD 组胃肠症状发生率显著高于非暴露 ASD 组($P < 0.001$)。从不同的胃肠合并症来看,暴露 ASD 组便秘、腹痛、恶

心呕吐及大便恶臭的发生率均显著高于非暴露 ASD 组($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 早期抗生素暴露与 ASD 及胃肠合并症发生风险关联分析 未校正的 logistic 回归模型提示生后早期抗生素暴露是 ASD 的危险因素($OR = 2.57$, 95% CI : 1.92~3.42, $P < 0.001$)。校正性别、年龄

和早期居住地后,结果趋势未发生改变;在校正以上变量的基础上,进一步校正母亲文化、母亲怀孕年龄、胎龄、出生方式、喂养方式和早期家庭年收入后,早期抗生素暴露仍是 ASD 的危险因素($OR=2.21$, $95\%CI:1.61\sim3.05$, $P<0.001$)。见表 3。

对于 ASD 胃肠合并症,未校正的 logistic 回归模型提示生后早期抗生素暴露是 ASD 合并总胃肠症状的危险因素($OR=3.20$, $95\%CI:2.18\sim4.69$, $P<0.001$)。校正性别、年龄和早期居住地,以及在此基础上进一步校正母亲文化、母亲怀孕年龄、胎龄、出生方式、喂养方式和早期家庭年收入后仍然提示早期抗生素暴露是 ASD 胃肠合并症的危险因素($OR=3.17$, $95\%CI:2.14\sim4.70$, $P<0.001$)。针对具体的各种 ASD 胃肠合并症,未校正与校正的

logistic 回归模型均提示早期抗生素暴露是 ASD 儿童发生便秘、腹痛和大便恶臭的危险因素($P<0.01$)。见表 3。

表 2 有无早期抗生素暴露的 ASD 儿童胃肠合并症比较(例,%)

Tab. 2 Comparison of gastrointestinal symptoms in ASD children with and without early antibiotic exposure(<i>n</i> , %)				
胃肠症状	非暴露 ASD 组 (<i>n</i> =312)	暴露 ASD 组 (<i>n</i> =185)	χ^2 值	<i>P</i> 值
便秘	79(25.3)	78(42.2)	15.243	<0.001
腹泻	19(6.1)	17(9.2)	1.661	0.198
腹痛	27(8.7)	47(25.4)	25.717	<0.001
恶心呕吐	16(5.1)	18(9.7)	3.859	0.049
腹胀	19(6.1)	9(4.9)	0.328	0.567
大便恶臭	22(7.1)	32(17.3)	12.589	<0.001
总胃肠症状	123(39.4)	125(67.6)	36.798	<0.001

表 3 早期抗生素暴露与 ASD 及胃肠合并症发生关联分析

Tab. 3 Association of early postnatal antibiotic exposure with the risk of ASD and gastrointestinal symptoms

项目	模型 1		模型 2		模型 3	
	OR 值(95%CI)	<i>P</i> 值	OR 值(95%CI)	<i>P</i> 值	OR 值(95%CI)	<i>P</i> 值
ASD	2.57(1.92~3.42)	<0.001	2.40(1.79~3.22)	<0.001	2.21(1.61~3.05)	<0.001
ASD 合并总胃肠症状	3.20(2.18~4.69)	<0.001	3.19(2.16~4.71)	<0.001	3.17(2.14~4.70)	<0.001
ASD 合并便秘	2.15(1.46~3.17)	<0.001	2.11(1.42~3.13)	<0.001	2.03(1.36~3.04)	0.001
ASD 合并腹泻	1.56(0.79~3.08)	0.200	1.76(0.88~3.54)	0.111	1.65(0.81~3.36)	0.172
ASD 合并腹痛	3.60(2.15~6.02)	<0.001	3.63(2.14~6.14)	<0.001	3.90(2.26~6.72)	<0.001
ASD 合并恶心呕吐	1.99(0.99~4.01)	0.053	1.90(0.93~3.87)	0.079	1.86(0.89~3.89)	0.097
ASD 合并腹胀	0.79(0.35~1.78)	0.568	0.70(0.30~1.61)	0.398	0.67(0.29~1.59)	0.368
ASD 合并大便恶臭	2.76(1.55~4.91)	0.001	2.74(1.52~4.94)	0.001	3.06(1.67~5.62)	<0.001

注:模型 1 未校正变量;模型 2 校正了性别、年龄和早期居住地;模型 3 校正了性别、年龄、居住地、母亲文化、母亲怀孕年龄、胎龄、出生方式、喂养方式和早期家庭年收入。

3 讨论

3.1 儿童早期抗生素暴露情况 抗生素在近年被广泛使用,部分医务人员因应对家属的焦虑等原因可能更多地使用了抗生素,甚至有部分家长会在儿童一生病就自行给予“消炎药”,这些都导致了抗生素的过度使用。本研究中约 1/5(18.8%)的正常儿童在 2 岁前有抗生素暴露史。在国外,瑞典的一项研究发现 41.6%的儿童 2 岁前有抗生素暴露^[11],加拿大一项大规模研究中儿童生后第 1 年抗生素暴露率为 46.7%,第 2 年达 58.2%^[12],希腊的研究显示婴儿期抗生素暴露高达 32.4%^[13],可见,早期抗生素暴露非常普遍。从胚胎到生后 2 岁是神经发育包括神经发生、轴突树突生长和突触发生等的关键时期,早期抗生素暴露可能通过多种途径影响大脑等发育^[4]。本研究中,ASD 患儿早期抗生素暴露率(37.2%)显著高于对照组儿童,约为对照组 2 倍,提示早期抗生素暴露可能和 ASD 发生存在相关性。

3.2 早期抗生素暴露与孤独症谱系障碍发病风险

采用 logistic 回归模型分析了生后早期抗生素暴露与 ASD 发生的关联,结果提示 2 岁前有抗生素暴露的儿童 ASD 发生风险是无相应暴露史儿童的 2.57 倍,并且在校正了基本的性别、年龄和早期居住地以及进一步校正了母亲文化、母亲怀孕年龄、胎龄、出生方式、喂养方式和早期家庭年收入等可能的混杂因素后结果趋势未发生变化,提示早期抗生素暴露是 ASD 的危险因素,和相关文献报道相似。在 Njotto 等^[11]的研究中,也发现 2 岁前抗生素暴露增加 ASD 的风险,并且这种关联较母孕期抗生素暴露与 ASD 的关联更强。Slob 等^[14]的研究也提示早期抗生素暴露与 ASD 有关,但发现这种关联在同卵双胞胎中消失。推测,早期抗生素暴露可能对部分遗传因素的表达存在一定作用并与 ASD 相关。已有动物研究报道抗生素暴露影响部分基因的表达水平。有研究显示小鼠使用抗生素后中枢神经系统(central nervous system, CNS)中与神经元存活和

突触可塑性相关的脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 表达下调^[15]。Guida 等^[16]的研究也提示幼龄小鼠暴露于广谱抗生素后海马中 BDNF/TrkB 信号改变以及和神经元放电有关的 TRPV1 磷酸化异常。未来可对有早期抗生素暴露的 ASD 儿童和正常儿童基因表达差异进行全面分析,进一步寻找与抗生素相互作用增加 ASD 发生风险的相关基因。

3.3 早期抗生素暴露与孤独症谱系障碍胃肠合并症发生风险 胃肠症状是 ASD 常见的共患病^[3],本研究中近一半 ASD 儿童合并胃肠症状,显著高于对照组儿童。本研究中,还比较了有和无早期抗生素暴露的 ASD 儿童胃肠症状发生情况。结果显示有早期抗生素暴露的 ASD 儿童总胃肠症状发生率达 67.6%,远高于无相应暴露的 ASD 儿童(39.4%)。从各项胃肠症状来看,有早期抗生素暴露的 ASD 儿童便秘、腹痛、恶心呕吐及大便恶臭的发生率均显著高于无暴露的 ASD 儿童。提示抗生素暴露与 ASD 胃肠合并症存在关联。进一步,采用 logistic 回归模型分析早期抗生素暴露与 ASD 胃肠合并症的关系,结果提示早期抗生素暴露是 ASD 胃肠共患病的危险因素,便秘、腹痛及大便恶臭的发生风险均显著增加,并且结果趋势在校正可能的混杂因素后未发生变化。目前,关于早期抗生素暴露与 ASD 胃肠合并症发生风险的研究报道很少,有一项研究对美国一家健康保险公司生后前两年内纳入保险的儿童索赔数据进行了回顾性分析,发现在纳入的前三年口服较多抗生素可显著增加 ASD 儿童后来出现胃肠相关诊断的风险率^[17]。

生后早期抗生素暴露增加 ASD 胃肠合并症发生风险的机制尚不完全清楚。有研究发现早期使用全身抗生素通过降低小鼠肠细胞增殖、绒毛高度、隐窝深度以及杯状和潘氏细胞数量而损害肠道发育^[18];抗生素使用后小鼠肠神经系统 (enteric nervous system, ENS) BDNF 表达上调^[15]。也有研究发现新生小鼠暴露于低剂量青霉素 10d 后肠道菌群发生变化^[19];抗生素能促进氧化应激,引起肠道菌群失调,抑制黏膜免疫系统,诱导细胞凋亡^[20]。这些研究提示,生后早期抗生素暴露增加 ASD 胃肠合并症发生风险可能和抗生素直接影响 ENS 发育,直接引起肠道炎症和损害肠道发育,以及引起肠道菌群失调有关。另外,微生物-肠-脑轴在神经发育包括血脑屏障的建立、神经发生、小胶质细胞的成熟和髓鞘形成等过程中起着重要的作用^[21],肠道的变化可能通过微生物-肠-脑轴影响脑的发育和功能。因

此,早期抗生素暴露可同时增加 ASD 核心症状和胃肠合并症的发生风险。

总之,抗生素被广泛应用有助于部分感染性疾病治疗的同时,也可能带来一些健康问题。生后前 2 年是 CNS 和 ENS 等发育的一个关键时期,早期的抗生素暴露可能导致发育异常,增加 ASD 及 ASD 胃肠合并症的发生风险。因此,医务人员在诊疗活动中,要尽量避免早期不必要的抗生素使用,并加大宣传以减少家属自行使用抗生素情况,减少儿童在早期不必要的抗生素暴露。

参考文献

- [1] Hyman SL, Levy SE, Myers SM. Identification, evaluation, and management of children with autism spectrum disorder [J]. *Pediatrics*, 2020, 145(1):e20193447.
- [2] Lord C, Charman T, Havdahl A, et al. The Lancet Commission on the future of care and clinical research in autism [J]. *Lancet*, 2022, 399(10321):271-334.
- [3] Wang J, Ma B, Wang J, et al. Global prevalence of autism spectrum disorder and its gastrointestinal symptoms: A systematic review and Meta-analysis [J]. *Front Psychiatry*, 2022, 13: 963102.
- [4] Diamanti T, Prete R, Battista N, et al. Exposure to antibiotics and neurodevelopmental disorders: Could probiotics modulate the gut-brain axis? [J]. *Antibiotics (Basel)*, 2022, 11(12):1767.
- [5] Lin YC, Lin CH, Lin MC. The association of prenatal antibiotic use with attention deficit and autism spectrum disorders: A nationwide cohort study [J]. *Children (Basel)*, 2023, 10(7):1128.
- [6] Gómez-Vallejo S, Leoni M, Ronald A, et al. Autism spectrum disorder and obstetric optimality: A twin study and Meta-analysis of sibling studies [J]. *J Child Psychol Psychiatry*, 2021, 62(11):1353-1362.
- [7] Nitschke AS, do Valle HA, Vallance BA, et al. Association between prenatal antibiotic exposure and autism spectrum disorder among term births: A population-based cohort study [J]. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 2023, 37(6):516-526.
- [8] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders [M]. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2013.
- [9] Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: Child/adolescent [J]. *Gastroenterology* 2016; 130(5): 1527-1537.
- [10] Cheng B, Zhu J, Yang T, et al. Vitamin A deficiency increases the risk of gastrointestinal comorbidity and exacerbates core symptoms in children with autism spectrum disorder [J]. *Pediatr Res*, 2021, 89(1): 211-216.
- [11] Njotto LL, Simin J, Fornes R, et al. Maternal and early-life exposure to antibiotics and the risk of autism and attention-deficit hyperactivity disorder in childhood: A Swedish population-based cohort study [J]. *Drug Saf*, 2023, 46(5):

- 467-478.
- [12] Delara M, McMillan DE, Nickel NC, et al. Early life exposure to antibiotics and the risk of mood and anxiety disorders in children and adolescents: A population-based cohort study[J]. *J Psychiatr Res*, 2021, 137: 621633.
- [13] Margetaki K, Stratakis N, Roumeliotaki T, et al. Prenatal and infant antibiotic exposure and childhood growth, obesity and cardiovascular risk factors: The Rhea mother-child cohort study, Crete, Greece[J]. *Pediatr Obes*, 2022, 17(1):e12843.
- [14] Slob EMA, Brew BK, Vijverberg SJH, et al. Early-life antibiotic use and risk of attention-deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorder: Results of a discordant twin study[J]. *Int J Epidemiol*, 2021, 50(2): 475-484.
- [15] Bistoletti M, Caputi V, Baranzini N, et al. Antibiotic treatment-induced dysbiosis differently affects BDNF and TrkB expression in the brain and in the gut of juvenile mice[J]. *PLoS One* 2019, 14(2):e0212856.
- [16] Guida F, Turco F, Iannotta M, et al. Antibiotic-induced microbiota perturbation causes gut endocannabinoidome changes, hippocampal neuroglial reorganization and depression in mice[J]. *Brain Behav Immun*, 2018, 67: 230-245.
- [17] Vargason T, McGuinness DL, Hahn J. Gastrointestinal symptoms and oral antibiotic use in children with autism spectrum disorder: Retrospective analysis of a privately insured U. S. population[J]. *J Autism Dev Disord*, 2019, 49(2): 647-659.
- [18] Chaaban H, Patel MM, Burge K, et al. Early antibiotic exposure alters intestinal development and increases susceptibility to necrotizing enterocolitis: A mechanistic study[J]. *Microorganisms*, 2022, 10(3):519.
- [19] Volkova A, Ruggles K, Schulfer A, et al. Effects of early-life penicillin exposure on the gut microbiome and frontal cortex and amygdala gene expression[J]. *iScience*, 2021, 24(7):102797.
- [20] Shi F, Huang Y, Yang M, et al. Antibiotic-induced alterations in gut microflora are associated with the suppression of immune-related pathways in grass carp (*Ctenopharyngodon idellus*) [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 970125.
- [21] Dash S, Syed YA, Khan MR. Understanding the role of the gut microbiome in brain development and its association with neurodevelopmental psychiatric disorders [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 880544.

收稿日期:2024-10-30 修回日期:2025-02-28 本文编辑:杨媛媛

(上接第 271 页)

- [20] Verbanck M, Chen CY, Neale B, et al. Detection of widespread horizontal pleiotropy in causal relationships inferred from Mendelian randomization between complex traits and diseases[J]. *Nat Genet*, 2018, 50(5):693-698.
- [21] 肖乐,叶小娜. 重视孤独症谱系障碍发生的神经生物学机制[J]. *中国儿童保健杂志*, 2024, 32(12):1277-1281.
- Xiao L, Ye XS. Emphasizing the neurobiological mechanisms of autism spectrum disorder[J]. *Chin J Child Health Care*, 2024, 32(12):1277-1281. (in Chinese)
- [22] Nolvi S, Merz EC, Kataja EL, et al. Prenatal stress and the developing brain: Postnatal environments promoting resilience[J]. *Biol Psychiatry*, 2023, 93(10):942-952.
- [23] Ong LT, Fan SWD. Morphological and functional changes of cerebral cortex in autism spectrum disorder[J]. *Innov Clin Neurosci*, 2023, 20(10-12):40-47.
- [24] Yoo T, Kim SG, Yang SH, et al. A DLG2 deficiency in mice leads to reduced sociability and increased repetitive behavior accompanied by aberrant synaptic transmission in the dorsal striatum[J]. *Mol Autism*, 2020, 11(1):19.
- [25] Langen M, Bos D, Noordermeer SD, et al. Changes in the development of striatum are involved in repetitive behavior in autism[J]. *Biol Psychiatry*, 2014, 76(5):405-411.
- [26] Tian J, Gao X, Yang L. Repetitive restricted behaviors in autism spectrum disorder: From mechanism to development of therapeutics[J]. *Front Neurosci*, 2022, 16:780407.
- [27] Sato W, Kubota Y, Kochiyama T, et al. Increased putamen volume in adults with autism spectrum disorder[J]. *Front Hum Neurosci*, 2014, 8:957.
- [28] Tan AP, Ngoh ZM, Yeo SSP, et al. Left lateralization of neonatal caudate microstructure affects emerging language development at 24-months[J]. *Eur J Neurosci*, 2021, 54(2):4621-4637.
- [29] Estes A, Shaw DW, Sparks BF, et al. Basal ganglia morphometry and repetitive behavior in young children with autism spectrum disorder [J]. *Autism Res*, 2011, 4(3): 212-220.
- [30] Langen M, Schnack HG, Nederveen H, et al. Changes in the developmental trajectories of striatum in autism[J]. *Biol Psychiatry*, 2009, 66(4):327-333.
- [31] Shiohama T, Ortug A, Warren JLA, et al. Small nucleus accumbens and large cerebral ventricles in infants and toddlers prior to receiving diagnoses of autism spectrum disorder[J]. *Cereb Cortex*, 2022, 32(6):1200-1211.
- [32] Antonacci C, Buthmann JL, Borchers LR, et al. Nucleus accumbens volume mediates the association between prenatal adversity and attention problems in youth[J]. *Dev Psychopathol*, 2025, 15:1-13.
- [33] Walker LO, Murry N. Maternal stressors and coping strategies during the extended postpartum period: A retrospective analysis with contemporary implications[J]. *Womens Health Rep*, 2022, 3(1):104-114.
- [34] Beversdorf DQ, Manning SE, Hillier A, et al. Timing of prenatal stressors and autism[J]. *J Autism Dev Disord*, 2005, 35(4):471-478.
- [35] Chan SY, Low XZ, Ngoh ZM, et al. Neonatal nucleus accumbens microstructure modulates individual susceptibility to preconception maternal stress in relation to externalizing behaviors[J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2024, 63(10):1035-1046.

收稿日期:2025-02-25 修回日期:2025-07-10 本文编辑:杨媛媛