doi：10.7499/j.issn.1008-8830.2511143

综述

# 脑-肠轴视角下母源因素影响子代孤独症谱系障碍患病风险的研究进展

丁浩波[1,2] 李闯[1,2] 综述 武书丽[1,2] 审校

（1. 内蒙古医科大学，内蒙古呼和浩特 010010；
2. 内蒙古自治区人民医院儿童保健科，内蒙古呼和浩特 010010）

［摘要］孤独症谱系障碍（autism spectrum disorder, ASD）是一类以社会交往障碍和重复刻板行为为核心特征的神经发育性障碍。母体孕期环境因素被认为是子代ASD发生的重要危险因素，其机制涉及母体与子代肠道菌群紊乱、免疫失调、代谢异常及神经炎症等。特定益生菌干预通过调节肠道菌群结构、改善肠道屏障功能以及调控炎症反应和神经信号通路，在孕期及生命早期展现出预防与改善ASD的潜力。该文从脑-肠轴视角系统综述母源因素影响子代ASD风险的相关机制及潜在干预策略，以期为ASD的早期预防与干预提供理论依据和新的研究思路。［中国当代儿科杂志，2026，28（4）：514-521］

［关键词］孤独症谱系障碍；脑-肠轴；孕期环境；益生菌；神经发育

## Research progress on maternal factors influencing the risk of autism spectrum disorder in offspring from a gut-brain axis perspective

*DING Hao-Bo, LI Chuang, WU Shu-Li. Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010010, China (Wu S-L, Email: 2389570362@qq.com)*

**Abstract:** Autism spectrum disorder (ASD) is a neurodevelopmental disorder characterized by core features of social communication deficits and repetitive, stereotyped behaviors. Maternal environmental factors during pregnancy are considered important risk factors for ASD in offspring, with mechanisms involving dysbiosis of the maternal and offspring gut microbiota, immune dysregulation, metabolic abnormalities, and neuroinflammation. Specific probiotic interventions show potential during pregnancy and early life to prevent and ameliorate ASD by modulating gut microbiota composition, improving intestinal barrier function, and regulating inflammatory responses and neural signaling pathways. This review systematically summarizes, from a gut-brain axis perspective, the mechanisms by which maternal factors influence ASD risk in offspring and the potential intervention strategies, aiming to provide a theoretical basis and new research directions for the early prevention and intervention of ASD.

**[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2026, 28(4): 514-521]**

**Key words:** Autism spectrum disorder; Gut-brain axis; Prenatal environment; Probiotic; Neurodevelopment

孤独症谱系障碍（autism spectrum disorder, ASD）是一组以社交沟通障碍、兴趣或活动范围狭窄以及重复刻板行为为主要特征的神经发育性障碍[1]。全球ASD患病率中位数约为1%，且近年来呈持续上升趋势。[2]。美国最新调查显示，ASD的患病率已高达2.8%[3]；中国的ASD流行病学研究相对较晚，但最新数据显示患病率与全球趋势接近，2020年发表的一项基于中国6个城市的横断面研究显示，6~12岁儿童ASD的患病率为0.7%[4]。ASD已成为5岁以下儿童常见的神经发育障碍性疾病之一[5]。孕期环境因素已被证实能够通过改变母亲肠道菌群，而影响后代肠道-免疫-脑轴的发育[6]。肠道菌群被认为是连接母体环境暴露与子代ASD发生的重要介导因素，基于肠道菌群的干

［收稿日期］2025-11-25；［接受日期］2026-03-10
［作者简介］丁浩波，男，硕士研究生。
［通信作者］武书丽，女，主任医师。Email：2389570362@qq.com。

预手段能否为ASD防治提供新策略已成为当前研究的重要方向。

## 1 婴儿早期肠道菌群发育特征及其与ASD的关联机制

婴儿生命早期肠道微生物的定植是一个高度动态且程序化的过程，其形成受分娩方式、喂养模式、抗生素暴露及其他围生期因素的共同影响，同时在机体免疫系统成熟及神经发育过程中发挥重要作用[7-9]。经阴道分娩的婴儿通常可从母体阴道及肠道获得初始微生物定植，以双歧杆菌、拟杆菌等有益菌为主；而剖宫产婴儿更易定植来源于皮肤与环境的菌群，从而导致初始菌群结构偏离，这种差异可持续至幼儿期[9-10]。喂养方式同样是影响早期肠道菌群结构的重要因素，母乳喂养因富含人乳低聚糖等益生元而促进双歧杆菌优势定植，有利于建立稳定的肠道微生态；而配方奶喂养的婴儿则常表现为菌群多样性增加及拟杆菌相对富集等特征[7-8]。在1~3岁间，随着饮食中固体食物比例的增加，肠道菌群逐渐向成人型菌群结构过渡，这一被称为“微生物发育窗口期”的阶段，对机体免疫耐受建立、神经系统可塑性及长期健康具有重要影响[11-12]。近年来研究表明，与健康婴儿相比，ASD患儿或高风险婴儿的肠道菌群演替轨迹存在显著偏移。尽管其总体演替路径仍遵循“母源菌群定植→母乳喂养期双歧杆菌优势→固体食物引入后逐渐向成人型菌群过渡”的规律，但在关键发育阶段常表现为起点异常、成熟延迟、功能偏移等特征。

研究显示，在5月龄时ASD高风险婴儿即可观察到核心菌群结构失衡：具体表现为双歧杆菌等有益菌减少，梭菌等机会致病菌相对增多，同时粪便中γ-氨基丁酸（gamma-aminobutyric acid, GABA）水平下降[13-14]。双歧杆菌可合成GABA，而部分梭菌会消耗GABA，上述菌群变化提示，肠道菌群代谢异常可能在神经发育早期即参与发育轨迹的偏离。纵向研究显示，高风险婴儿5~14月龄的菌群α多样性异常升高，24~36月龄则显著低于健康组，其菌群成熟轨迹呈不对称、滞后化特征，代谢层面如琥珀酸盐代谢、色氨酸代谢通路异常持续存在，并与子代后续的ASD相关行为表现相关[13-15]。分娩方式与喂养模式均可能对上述异常菌群演替轨迹产生重要影响。一方面，剖宫产相关的初始菌群失调可削弱肠道屏障功能，增加微生物相关分子进入循环系统的机会，进而诱发全身性低度炎症反应，而炎症激活与ASD相关的神经炎症密切相关[16]。另一方面，母乳中的分泌型IgA、乳铁蛋白及细胞因子能抑制病原体，调控黏膜免疫，促进免疫稳态，其缺乏会使炎症易于发生。且非母乳喂养会进一步减少短链脂肪酸等益生代谢物的产生，降低机体诱导调节性T细胞的能力，最终破坏免疫耐受平衡[16-17]。

此外，在婴儿神经发育方面，母乳中存在的胰岛素样生长因子1、长链多不饱和脂肪酸等神经营养因子可直接支持神经发育，延长母乳喂养则有助于保障这一作用[17]；而肠道菌群失调可通过肠道微生物介导的免疫-神经调控通路影响神经递质合成与炎症因子释放，进而调控小胶质细胞活化与突触修剪过程，干扰脑网络建立[16-18]。

总体而言，ASD患儿肠道菌群常呈现出“早期偏离—持续延迟—代谢异常”的演替模式，其典型特征包括：α多样性异常动态改变（表现为早期升高而后期降低）、双歧杆菌和乳酸杆菌减少、梭状芽孢杆菌及拟杆菌比例升高，以及短链脂肪酸谱异常等[19-20]。上述菌群变化受遗传背景、分娩方式、抗生素暴露、喂养模式及母乳成分等多重因素交互作用影响，并可通过免疫调节、代谢物信号转导与神经炎症等机制增加子代ASD患病风险[21]。综上所述，生命早期肠道菌群发育不仅反映生物学成熟过程，更可能参与ASD的发生机制；而阴道分娩、母乳喂养乃至减少不必要的抗生素使用，有望成为调控早期肠道菌群发育、降低神经发育风险的策略。未来需开展多中心、纵向、多组学研究，以明确关键微生物与代谢物节点，探索基于微生物群的早期精准干预窗口[22]。

## 2 孕期关键环境因素对母体肠道菌群及后代ASD的影响

### 2.1 母体免疫激活

母体免疫激活（maternal immune activation, MIA）被认为是子代ASD发生的重要非遗传性风险因素之一。当孕妇暴露于特定环境因素时，体内会产生显著的炎症反应，并释放白介素（interleukin, IL）-17A、IL-6等关键促炎细胞因子[23]。这些因子不仅可通过胎盘直接影响胎儿发育，还可改变母体肠道菌群结构，引发菌群失调，

从而在一定程度上加剧子代神经发育异常的发生风险[24]。MIA 可对子代产生多方面且持续性的影响。一方面，IL-17A 等促炎细胞因子可通过胎盘屏障直接作用于胎儿大脑，干扰神经元迁移与突触形成等关键神经发育过程，从而诱发 ASD 相关行为异常[25]。另一方面，母体菌群失调可通过垂直传递影响子代菌群定植，从而导致其肠道屏障功能受损，使细菌内毒素更易进入循环系统，诱发慢性全身性低度炎症反应[24]。此外，子代免疫系统在发育早期即可能发生免疫“预编程”现象，肠道 $CD4^+$T 细胞在表观遗传水平发生重塑，从而更易分化为促炎 Th17 细胞，形成高反应性免疫状态[23]。在中枢神经系统层面，MIA 子代的海马体等关键脑区亦可出现分子水平失调。转录组学研究显示，与能量代谢和蛋白质合成相关的核糖体及线粒体功能可能发生异常，进而导致神经递质系统失衡，主要表现为兴奋性谷氨酸受体信号通路上调，而抑制性神经信号通路受损[24]，这种兴奋/抑制失衡是 ASD 神经病理学的核心特征。

药物暴露亦是诱导 MIA 的重要因素之一。孕期使用丙戊酸等特定药物可诱导母体产生促炎细胞因子[26-27]；这些因子穿过胎盘后会改变胎儿大脑的免疫微环境，干扰小胶质细胞功能及突触修剪过程[19]；抗生素使用会破坏母体肠道菌群结构，导致菌群多样性下降及生态失衡[28-29]，这不仅可能削弱母体免疫调节功能，还可能改变对神经发育具有重要作用的菌群代谢产物组成[30]，且母体菌群紊乱可通过垂直传播影响子代脑–肠轴发育，导致行为异常[31]；此外，农药等环境污染物可通过诱导氧化应激与神经炎症直接损害神经元，并与菌群紊乱协同作用，增加子代 ASD 患病风险[31]。不良饮食模式亦是诱导 MIA 的重要因素之一。孕期高盐、高脂饮食可通过破坏母体肠道微生态平衡，从而诱导异常免疫激活[32-33]。研究表明，高盐饮食特异性诱导 Th17 细胞分化，产生大量 IL-17；而高脂饮食则显著提升血清中 IL-6 等促炎细胞因子水平[34]。这些细胞因子形成持续的炎症性宫内环境，母体来源的 IL-17A 可跨越胎盘并作用于胎儿大脑[35]，在胚胎脑内激活小胶质细胞并改变其定位[36]，损害血–脑屏障并扰乱神经干/祖细胞的增殖与分化，进而影响突触可塑性与脑网络建立[37]。

研究表明，补充具有抗炎特性的下一代益生菌（如副拟杆菌），可通过其特有的低酰化脂多糖结构拮抗促炎信号，减轻母体及子代的肠道与全身炎症，改善肠道屏障功能，并调节海马体相关基因表达在动物模型中已被证实可在一定程度上改善 ASD 相关行为表现[24]。此外，科学管理孕期饮食、合理采取药物等措施，均可通过调节炎症–菌群–免疫–脑轴通路降低子代 ASD 风险。

### 2.2 母体孕期情绪

近年来研究表明，母体孕期情绪困扰（如慢性压力、抑郁及焦虑）是子代 ASD 的重要环境危险因素之一[33]。其影响可能通过一系列生物学级联反应发挥作用：母体压力首先激活下丘脑–垂体–肾上腺（hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA）轴，导致皮质醇水平升高，并诱发全身性低度炎症[38]，同时改变其肠道菌属的平衡，造成菌群失调[39]。这种紊乱的母体内环境（包括升高的应激激素水平、促炎细胞因子失衡及肠道菌群改变）可通过胎盘影响胎儿发育[40]。在子代体内，这些异常信号共同作用于其发育中的生理系统，从而可能诱发多系统功能异常：免疫系统倾向于产生促炎 Th17 细胞而导致神经炎症与肠道炎症[41]；脑–肠轴信号转导因自身菌群异常而中断，影响小胶质细胞功能与神经连接[42]；此外，孕期情绪应激还可通过表观遗传调控机制在母源环境暴露与子代 ASD 风险之间建立相对稳定的分子“记忆”[43]，具体来说，产前应激即可导致 HPA 轴及神经系统发育相关基因如 *NR3C1*、*FKBP5* 等的甲基化差异[44]，进而影响组蛋白乙酰化/甲基化等修饰状态[45]，也可通过非编码 RNA 调控影响胎儿神经发育网络而长期改变行为表现[46]，这些机制提示，孕期情绪应激可能通过多层次的表观遗传调控，在不改变基因序列的前提下重塑易感基因表达，从而影响子代神经发育及 ASD 易感性。最终，多系统异常的相互作用可能影响大脑发育，破坏突触修剪、神经发生等关键神经发育过程，最终使子代表现出 ASD 核心行为症状，并常合并胃肠道共病[47]。上述机制提示母体心理健康状态可能与子代神经发育存在重要的生物学联系，并为通过管理孕期压力、调控母体肠道菌群等早期干预策略来预防 ASD 提供了强有力的科学依据。

## 3 基于肠道菌群的 ASD 干预策略及研究证据

### 3.1 基于肠道菌群的 ASD 孕期干预策略

在 MIA 模型中，孕期补充特定益生菌可显著降低母体 IL-6、IL-17A 等促炎细胞因子水平，并改善子代社交障碍与重复行为。研究表明，某些候选益生菌（如脆弱拟杆菌）可改善肠道屏障功能、恢复血清代谢物平衡，从而有效改善行为异常[48]；而副拟杆菌则通过其独特的低炎症性脂多糖缓解全身性炎症，调控海马体基因表达，减轻焦虑与社交缺陷[49]。基于上述机制推测，孕期使用脆弱拟杆菌可能通过以下途径降低子代 ASD 相关风险：维持孕母健康的肠道菌群与免疫稳态，使子代继承更平衡的微生物群，促进肠道屏障正常发育，这有助于从源头预防由母体免疫激活引发的肠道通透性增加及菌群失调，阻止肠道菌群产生的 4-乙基苯硫酸酯等有害代谢产物进入循环系统，避免其对胎儿及出生后神经发育产生负面影响[48]。该策略的核心在于通过早期调控肠道微生物介导的免疫–神经调控通路，有望减轻母体免疫激活及肠道功能失调对子代神经发育的不利影响，从而在一定程度上降低子代 ASD 相关风险，或改善后续神经行为异常及相关共病症状。需要指出的是，目前关于孕期益生菌干预降低子代 ASD 风险的证据主要来源于动物研究及有限的人群关联研究，尚缺乏高质量、大样本的随机对照试验予以证实。因此，任何孕期微生态干预措施均应在专业医生指导下进行，不应将益生菌视为可自行服用的 ASD 预防手段。

### 3.2 基于肠道菌群的 ASD 生命早期干预策略

特定益生菌菌株在生命早期可能通过调节脑–肠轴，对改善 ASD 核心症状及相关共病展现出潜力。现有研究表明，不同菌株可通过多种机制发挥作用。植物乳杆菌 PS128 在临床研究中被证实可改善儿童对立违抗、多动和焦虑行为[50]。相关机制研究表明，PS128 能促进双歧杆菌等有益菌增殖，激活迷走神经，提升下丘脑室旁核催产素表达。催产素信号通过激活 Erk/CaMK Ⅱ/PKA 激酶通路，促进海马与前额叶皮质神经元树突结构重塑，增加树突棘密度并上调谷氨酸受体表达，从而改善突触功能及神经环路活动，进而改善社交、认知与焦虑行为[51]。此外，罗伊氏乳杆菌（*L.reuteri*）是另一研究深入的候选菌株，在多种 ASD 模型中，该菌株通过激活迷走神经–催产素信号通路恢复社会奖励回路功能，显著改善社交障碍[52-54]。具体而言，*L.reuteri* 通过依赖迷走神经的肠–脑轴通路，提升下丘脑室旁核催产素水平，激活腹侧被盖区多巴胺神经元中的催产素受体，修复社交互动诱导的突触长时程增强，从而挽救 ASD 模型小鼠的社交缺陷[55]。临床试验显示，含 *L.reuteri* 的益生菌合剂可改善 ASD 儿童的社交功能，但对核心症状改善有限[54]。其他如双歧杆菌与乳酸杆菌等菌株可通过改变菌群构成、增加有益短链脂肪酸、下调炎症信号来改善肠道屏障与免疫稳态，进而通过免疫–代谢–神经通路影响中枢功能[56]。近年来的系统综述与 Meta 分析表明，尽管现有临床研究结果存在不一致，但整体趋势显示益生菌对 ASD 儿童胃肠症状、社交沟通及重复行为有轻至中度改善。2023 年一项纳入 11 项随机对照试验的 Meta 分析显示，益生菌干预对 ASD 核心症状具有小效应量的改善作用（标准化均数差=–0.24），提示益生菌干预具有广阔前景[57]。综上所述，特定益生菌菌株通过调节肠道微生物介导的免疫–神经调控机制，在改善 ASD 症状方面有潜力，但其疗效仍需更大规模研究进一步验证。

## 4 基于脑–肠轴视角的 ASD 风险评估与干预思路

基于当前研究证据，从脑–肠轴视角出发，对 ASD 高风险个体的评估与干预可考虑采取分层管理及循序渐进的干预思路。

### 4.1 风险筛查与基础评估

对存在 ASD 高风险因素的孕妇及婴幼儿，如孕期感染或免疫激活、显著情绪应激、不良饮食模式、抗生素暴露史，以及家族遗传易感性等人群，建议加强早期筛查与随访管理。评估内容可包括孕期病史采集、心理状态评估、婴幼儿神经发育筛查（如社会交往、语言与运动发育评估）及胃肠道症状记录。在具备临床指征的情况下，可在必要时开展相关辅助评估，如炎症指标、代谢指标及肠道菌群组成分析，以帮助识别潜在的免疫或微生态异常状态。但需强调，这类检测目前尚未作为 ASD 的常规诊断手段，其结果应结合临床表现综合解读。

### 4.2 干预时机与补充原则

当孕妇或婴幼儿合并明显胃肠道症状、反复

感染、炎症指标异常或存在菌群失衡风险因素时，可在医生指导下考虑营养与微生态支持措施，包括饮食结构调整、益生元或特定益生菌的补充。干预重点应放在改善肠道功能及维持免疫稳态上，而非直接针对ASD本身。

### 4.3 干预方案的个体化与动态评估

鉴于ASD及肠道菌群均具有高度异质性，相关干预措施均应遵循个体化原则，并在随访过程中动态评估其安全性与潜在获益。对干预反应不佳或出现不良反应者，应及时调整或终止相关措施。

## 5 总结与展望

近年来研究逐渐揭示，母体肠道菌群可通过肠道微生物介导的免疫–神经调控机制在子代ASD发病中起关键作用。MIA是关键机制之一，其触发的炎症反应可干扰胎儿神经发育，而母体菌群失调会进一步放大该过程，并通过垂直传播导致子代形成“跨代易感”状态。除感染外，孕期情绪压力、不良饮食、药物暴露等因素也可通过类似通路诱发免疫失衡与肠屏障功能障碍，共同参与ASD的发生。针对上述机制，以特定益生菌为代表的微生物干预策略展现出潜力。副拟杆菌、*L.reuteri*、植物乳杆菌PS128等菌株在临床前研究中被证实具有调节免疫、修复肠屏障、调控神经可塑性等多重作用，为ASD的早期预防与辅助治疗提供了新方向。然而，该领域仍面临诸多挑战。现有机制研究多基于动物模型，其在人类中的普适性与因果关系需通过大规模出生队列进一步验证。临床研究中益生菌干预效果存在异质性，其对核心症状的改善尚不稳定，最佳菌株组合、干预时机与方案有待标准化。此外，ASD具有高度异质性，未来需结合多组学与人工智能技术，深入解析不同亚型特异的微生物–宿主互作模式，推动实现精准干预。

尽管现有研究提示，特定益生菌干预在改善ASD相关行为及胃肠道共病方面具有一定潜力，但其疗效仍存在一定局限。首先，益生菌的作用具有明显的菌株特异性，不同菌种甚至同一菌种的不同菌株在免疫调节、代谢产物生成及神经调控方面存在较大差异，研究结果之间的可比性有限。其次，ASD本身具有高度个体异质性，包括临床表型、共病情况及遗传背景的差异，且干预效果可能受个体基线肠道菌群结构与功能状态的显著影响，这在一定程度上解释了不同研究中疗效不一致的现象。此外，现有临床研究多为小样本、短时间随访设计，缺乏对长期疗效及安全性的系统评估，益生菌干预是否能够产生持久的神经行为改善仍有待验证。最后，大量机制性证据主要来源于动物模型，其在剂量、干预时机及病理机制上的发现向人类转化仍存在不确定性。因此，未来亟需开展基于ASD亚型分层的大规模、长期随访的随机对照研究，以明确不同菌株、干预窗口及受益人群，从而推动益生菌干预向精准化与规范化方向发展。同时，结合多组学分析与机器学习方法，构建可预测干预反应的生物标志物体系，可能是提升益生菌干预有效性的重要方向。

综上，ASD的研究与防治正逐渐由单一神经发育视角转向系统生物学框架。母体肠道菌群作为环境因素与神经发育之间的核心枢纽，不仅为早期风险预测提供生物标志物，也为干预提供了全新的靶点。未来通过多学科整合及精准微生态调控，有望实现ASD从孕期到婴幼儿期的早期预防与个体化干预。

作者贡献声明：丁浩波负责文章构思、初稿撰写与修改；李闯负责文献检索与资料整理；武书丽负责论文修订、审校及最终定稿。

利益冲突声明：所有作者均声明不存在利益冲突。

## ［参 考 文 献］

[1] 中华医学会儿科学分会发育行为学组, 中国医师协会儿科分会儿童保健专业委员会, 儿童孤独症诊断与防治技术和标准研究项目专家组. 孤独症谱系障碍儿童早期识别筛查和早期干预专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2017, 55(12): 890-897. PMID: 29262466.
DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2017.12.004.

[2] Zeidan J, Fombonne E, Scorah J, et al. Global prevalence of autism: a systematic review update[J]. Autism Res, 2022, 15(5): 778-790. PMID: 35238171. PMCID: PMC9310578.
DOI: 10.1002/aur.2696.

[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. PMID: 36952288. PMCID:

PMC10042614. DOI: 10.15585/mmwr.ss7202a1.

[4] Sun X, Allison C, Wei L, et al. Autism prevalence in China is comparable to Western prevalence[J]. Mol Autism, 2019, 10: 7. PMID: 30858963. PMCID: PMC6394100. DOI: 10.1186/s13229-018-0246-0.

[5] Hirota T, King BH. Autism spectrum disorder: a review[J]. JAMA, 2023, 329(2): 157-168. PMID: 36625807. DOI: 10.1001/jama.2022.23661.

[6] Husso A, Pessa-Morikawa T, Koistinen VM, et al. Impacts of maternal microbiota and microbial metabolites on fetal intestine, brain, and placenta[J]. BMC Biol, 2023, 21(1): 207. PMID: 37794486. PMCID: PMC10552303. DOI: 10.1186/s12915-023-01709-9.

[7] Fehr K, Moossavi S, Sbihi H, et al. Breastmilk feeding practices are associated with the co-occurrence of bacteria in mothers' milk and the infant gut: the CHILD cohort study[J]. Cell Host Microbe, 2020, 28(2): 285-297.e4. PMID: 32652062. DOI: 10.1016/j.chom.2020.06.009.

[8] Ma J, Li Z, Zhang W, et al. Comparison of gut microbiota in exclusively breast-fed and formula-fed babies: a study of 91 term infants[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 15792. PMID: 32978424. PMCID: PMC7519658. DOI: 10.1038/s41598-020-72635-x.

[9] Mitchell CM, Mazzoni C, Hogstrom L, et al. Delivery mode affects stability of early infant gut microbiota[J]. Cell Rep Med, 2020, 1(9): 100156. PMID: 33377127. PMCID: PMC7762768. DOI: 10.1016/j.xcrm.2020.100156.

[10] Shao Y, Forster SC, Tsaliki E, et al. Stunted microbiota and opportunistic pathogen colonization in caesarean-section birth [J]. Nature, 2019, 574(7776): 117-121. PMID: 31534227. PMCID: PMC6894937. DOI: 10.1038/s41586-019-1560-1.

[11] Laue HE, Coker MO, Madan JC. The developing microbiome from birth to 3 years: the gut-brain axis and neurodevelopmental outcomes[J]. Front Pediatr, 2022, 10: 815885. PMID: 35321011. PMCID: PMC8936143. DOI: 10.3389/fped.2022.815885.

[12] Lynch CMK, Cowan CSM, Bastiaanssen TFS, et al. Critical windows of early-life microbiota disruption on behaviour, neuroimmune function, and neurodevelopment[J]. Brain Behav Immun, 2023, 108: 309-327. PMID: 36535610. DOI: 10.1016/j.bbi.2022.12.008.

[13] Zuffa S, Schimmel P, Gonzalez-Santana A, et al. Early-life differences in the gut microbiota composition and functionality of infants at elevated likelihood of developing autism spectrum disorder[J]. Transl Psychiatry, 2023, 13(1): 257. PMID: 37443359. PMCID: PMC10344877. DOI: 10.1038/s41398-023-02556-6.

[14] Ahrens AP, Hyötyläinen T, Petrone JR, et al. Infant microbes and metabolites point to childhood neurodevelopmental disorders[J]. Cell, 2024, 187(8): 1853-1873.e15. PMID: 38574728. DOI: 10.1016/j.cell.2024.02.035.

[15] Laue HE, Bonham KS, Coker MO, et al. Prospective association of the infant gut microbiome with social behaviors in the ECHO consortium[J]. Mol Autism, 2024, 15(1): 21. PMID: 38760865. PMCID: PMC11101342. DOI: 10.1186/s13229-024-00597-2.

[16] Koren O, Konnikova L, Brodin P, et al. The maternal gut microbiome in pregnancy: implications for the developing immune system[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2024, 21(1): 35-45. PMID: 38097774. PMCID: PMC12635954. DOI: 10.1038/s41575-023-00864-2.

[17] Saigh BH. Breastfeeding duration and neurodevelopment: insights into autism spectrum disorders and weaning practices[J]. J Health Popul Nutr, 2025, 44(1): 62. PMID: 40033428. PMCID: PMC11877936. DOI: 10.1186/s41043-025-00784-8.

[18] Deng W, Yi P, Xiong Y, et al. Gut metabolites acting on the gut-brain axis: regulating the functional state of microglia[J]. Aging Dis, 2024, 15(2): 480-502. PMID: 37548933. PMCID: PMC10917527. DOI: 10.14336/AD.2023.0727.

[19] Caputi V, Hill L, Figueiredo M, et al. Functional contribution of the intestinal microbiome in autism spectrum disorder, attention deficit hyperactivity disorder, and Rett syndrome: a systematic review of pediatric and adult studies[J]. Front Neurosci, 2024, 18: 1341656. PMID: 38516317. PMCID: PMC10954784. DOI: 10.3389/fnins.2024.1341656.

[20] Fahur Bottino G, Bonham KS, Patel F, et al. Early life microbial succession in the gut follows common patterns in humans across the globe[J]. Nat Commun, 2025, 16(1): 660. PMID: 39809768. PMCID: PMC11733223. DOI: 10.1038/s41467-025-56072-w.

[21] Di Gesù CM, Buffington SA. The early life exposome and autism risk: a role for the maternal microbiome? [J]. Gut Microbes, 2024, 16(1): 2385117. PMID: 39120056. PMCID: PMC11318715. DOI: 10.1080/19490976.2024.2385117.

[22] Agrawal S, Rath C, Rao S, et al. Critical appraisal of systematic reviews assessing gut microbiota and effect of probiotic supplementation in children with ASD: an umbrella review[J]. Microorganisms, 2025, 13(3): 545. PMID: 40142438. PMCID: PMC11946400. DOI: 10.3390/microorganisms13030545.

[23] Holingue C, Brucato M, Ladd-Acosta C, et al. Interaction between maternal immune activation and antibiotic use during pregnancy and child risk of autism spectrum disorder[J]. Autism Res, 2020, 13(12): 2230-2241. PMID: 33067915. PMCID: PMC7839062. DOI: 10.1002/aur.2411.

[24] Zappala C, Barrios CD, Depino AM. Social deficits in mice prenatally exposed to valproic acid are intergenerationally inherited and rescued by social enrichment[J]. Neurotoxicology, 2023, 97: 89-100. PMID: 37207798. DOI: 10.1016/j.neuro.2023.05.009.

[25] Kwon HK, Choi GB, Huh JR. Maternal inflammation and its ramifications on fetal neurodevelopment[J]. Trends Immunol, 2022, 43(3): 230-244. PMID: 35131181. PMCID: PMC9005201. DOI: 10.1016/j.it.2022.01.007.

[26] Harshaw C, Kojima S, Wellman CL, et al. Maternal antibiotics disrupt microbiome, behavior, and temperature regulation in unexposed infant mice[J]. Dev Psychobiol, 2022, 64(6): e22289. PMID: 35748626. PMCID: PMC9236156. DOI: 10.1002/dev.22289.

[27] Love C, Sominsky L, O'Hely M, et al. Prenatal environmental risk factors for autism spectrum disorder and their potential

mechanisms[J]. BMC Med, 2024, 22(1): 393. PMID: 39278907. PMCID: PMC11404034. DOI: 10.1186/s12916-024-03617-3.

[28] Miyoshi J, Hisamatsu T. The impact of maternal exposure to antibiotics on the development of child gut microbiome[J]. Immunol Med, 2022, 45(2): 63-68. PMID: 34392799. DOI: 10.1080/25785826.2021.1963189.

[29] White ND. Drug-induced microbiome changes: considerations in pregnancy[J]. Am J Lifestyle Med, 2023, 17(1): 50-53. PMID: 36636397. PMCID: PMC9830251. DOI: 10.1177/15598276221130259.

[30] Gholamalizadeh H, Amiri-Shahri M, Rasouli F, et al. DNA methylation in autism spectrum disorders: biomarker or pharmacological target?[J]. Brain Sci, 2024, 14(8): 737. PMID: 39199432. PMCID: PMC11352561. DOI: 10.3390/brainsci14080737.

[31] Xu Y, Yang X, Chen D, et al. Maternal exposure to pesticides and autism or attention-deficit/hyperactivity disorders in offspring: a meta-analysis[J]. Chemosphere, 2023, 313: 137459. PMID: 36470360. PMCID: PMC9839607. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2022.137459.

[32] Afroz KF, Alviña K. Maternal elevated salt consumption and the development of autism spectrum disorder in the offspring[J]. J Neuroinflammation, 2019, 16(1): 265. PMID: 31837704. PMCID: PMC6911292. DOI: 10.1186/s12974-019-1666-2.

[33] Alamoudi RA, Al-Jabri BA, Alsulami MA, et al. Prenatal maternal stress and the severity of autism spectrum disorder: a cross-sectional study[J]. Dev Psychobiol, 2023, 65(2): e22369. PMID: 36811367. DOI: 10.1002/dev.22369.

[34] Urbonaite G, Knyzeliene A, Bunn FS, et al. The impact of maternal high-fat diet on offspring neurodevelopment[J]. Front Neurosci, 2022, 16: 909762. PMID: 35937892. PMCID: PMC9354026. DOI: 10.3389/fnins.2022.909762.

[35] Kim H. Visualization of maternal IL-17a across the placental membrane[J]. Sci Prog, 2023, 106(3): 368504231195500. PMID: 37643019. PMCID: PMC10467380. DOI: 10.1177/00368504231195500.

[36] Sasaki T, Tome S, Takei Y. Intraventricular IL-17A administration activates microglia and alters their localization in the mouse embryo cerebral cortex[J]. Mol Brain, 2020, 13(1): 93. PMID: 32546246. PMCID: PMC7298827. DOI: 10.1186/s13041-020-00635-z.

[37] Gomes AKS, Dantas RM, Yokota BY, et al. Interleukin-17a induces neuronal differentiation of induced-pluripotent stem cell-derived neural progenitors from autistic and control subjects[J]. Front Neurosci, 2022, 16: 828646. PMID: 35360153. PMCID: PMC8964130. DOI: 10.3389/fnins.2022.828646.

[38] Vuong HE, Pronovost GN, Williams DW, et al. The maternal microbiome modulates fetal neurodevelopment in mice[J]. Nature, 2020, 586(7828): 281-286. PMID: 32968276. PMCID: PMC7554197. DOI: 10.1038/s41586-020-2745-3.

[39] Zhang M, Shi Z, Wu C, et al. Cushing syndrome is associated with gut microbial dysbiosis and cortisol-degrading bacteria[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2024, 109(6): 1474-1484. PMID: 38157274. DOI: 10.1210/clinem/dgad766.

[40] Wampach L, Heintz-Buschart A, Hogan A, et al. Colonization and succession within the human gut microbiome by archaea, bacteria, and microeukaryotes during the first year of life[J]. Front Microbiol, 2017, 8: 738. PMID: 28512451. PMCID: PMC5411419. DOI: 10.3389/fmicb.2017.00738.

[41] Kim E, Paik D, Ramirez RN, et al. Maternal gut bacteria drive intestinal inflammation in offspring with neurodevelopmental disorders by altering the chromatin landscape of $CD4^+$ T cells[J]. Immunity, 2022, 55(1): 145-158.e7. PMID: 34879222. PMCID: PMC8755621. DOI: 10.1016/j.immuni.2021.11.005.

[42] Muhammad F, Fan B, Wang R, et al. The molecular gut-brain axis in early brain development[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(23): 15389. PMID: 36499716. PMCID: PMC9739658. DOI: 10.3390/ijms232315389.

[43] DeSocio JE. Epigenetics, maternal prenatal psychosocial stress, and infant mental health[J]. Arch Psychiatr Nurs, 2018, 32(6): 901-906. PMID: 30454636. DOI: 10.1016/j.apnu.2018.09.001.

[44] Jones K, Acevedo BP, Avalos LA, et al. Association between maternal perceived stress during pregnancy and offspring DNA methylation changes in HPA axis genes at birth in the ECHO consortium[J]. Environ Epigenet, 2025, 11(1): dvaf024. PMID: 41020071. PMCID: PMC12462613. DOI: 10.1093/eep/dvaf024.

[45] Zheng Y, Fan W, Zhang X, et al. Gestational stress induces depressive-like and anxiety-like phenotypes through epigenetic regulation of *BDNF* expression in offspring hippocampus[J]. Epigenetics, 2016, 11(2): 150-162. PMID: 26890656. PMCID: PMC4846107. DOI: 10.1080/15592294.2016.1146850.

[46] Woo T, King C, Ahmed NI, et al. microRNA as a maternal marker for prenatal stress-associated ASD, evidence from a murine model[J]. J Pers Med, 2023, 13(9): 1412. PMID: 37763179. PMCID: PMC10533003. DOI: 10.3390/jpm13091412.

[47] Lautarescu A, Craig MC, Glover V. Prenatal stress: effects on fetal and child brain development[J]. Int Rev Neurobiol, 2020, 150: 17-40. PMID: 32204831. DOI: 10.1016/bs.irn.2019.11.002.

[48] Hsiao EY, McBride SW, Hsien S, et al. Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders[J]. Cell, 2013, 155(7): 1451-1463. PMID: 24315484. PMCID: PMC3897394. DOI: 10.1016/j.cell.2013.11.024.

[49] Lin TL, Lu CC, Chen TW, et al. Amelioration of maternal immune activation-induced autism relevant behaviors by gut commensal *Parabacteroides goldsteinii*[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(21): 13070. PMID: 36361859. PMCID: PMC9657948. DOI: 10.3390/ijms232113070.

[50] Liu YW, Liong MT, Chung YE, et al. Effects of *Lactobacillus plantarum* PS128 on children with autism spectrum disorder in Taiwan: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Nutrients, 2019, 11(4): 820. PMID: 30979038. PMCID: PMC6521002. DOI: 10.3390/nu11040820.

[51] Chen CM, Wu CC, Kim Y, et al. Enhancing social behavior in an autism spectrum disorder mouse model: investigating the

underlying mechanisms of *Lactiplantibacillus plantarum* intervention[J]. Gut Microbes, 2024, 16(1): 2359501. PMID: 38841895. PMCID: PMC11164232. DOI: 10.1080/19490976.2024.2359501.

[52] Dooling SW, Sgritta M, Wang IC, et al. The effect of limosilactobacillus reuteri on social behavior is independent of the adaptive immune system[J]. mSystems, 2022, 7(6): e0035822. PMID: 36286493. PMCID: PMC9765170. DOI: 10.1128/msystems.00358-22.

[53] Danhof HA, Lee J, Thapa A, et al. Microbial stimulation of oxytocin release from the intestinal epithelium via secretin signaling[J]. Gut Microbes, 2023, 15(2): 2256043. PMID: 37698879. PMCID: PMC10498800. DOI: 10.1080/19490976.2023.2256043.

[54] 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. PMID: 38113884. DOI: 10.1016/j.chom.2023.11.021.

[55] Sgritta M, Dooling SW, Buffington SA, et al. Mechanisms underlying microbial-mediated changes in social behavior in mouse models of autism spectrum disorder[J]. Neuron, 2019, 101 (2): 246-259.e6. PMID: 30522820. PMCID: PMC6645363. DOI: 10.1016/j.neuron.2018.11.018.

[56] Silva YP, Bernardi A, Frozza RL. The role of short-chain fatty acids from gut microbiota in gut-brain communication[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2020, 11: 25. PMID: 32082260. PMCID: PMC7005631. DOI: 10.3389/fendo.2020.00025.

[57] 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. PMID: 36986145. PMCID: PMC10054498. DOI: 10.3390/nu15061415.

（本文编辑：王颖）

（©《中国当代儿科杂志》编辑部，开放获取CC BY-NC-ND 4.0协议）
（© Editorial Office of *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*. OA under CC BY-NC-ND 4.0 license）