

董丽仙,尹爱武,李灿委,等. 肠道菌群失调与自闭症谱系障碍的相关性研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2023, 33(6): 95-101.

Dong LX, Yin AW, Li CW, et al. Research progress on the correlation between gut microbiota and autism spectrum disorders [J]. Chin J Comp Med, 2023, 33(6): 95-101.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2023.06.013

肠道菌群失调与自闭症谱系障碍的相关性研究进展

董丽仙^{1,2,3}, 尹爱武⁴, 李灿委^{2,3,5}, 范孟然^{2,3}, 巫秀美^{2,3,5}, 杨自忠^{1,2,3},
张成桂^{1,2,3}, 高鹏飞^{1,2,3*}

(1.大理大学药学院,云南 大理 671000;2.云南省昆虫生物医药研发重点实验室,云南 大理 671000;
3.药用特种昆虫开发国家地方联合工程研究中心,云南 大理 671000;4.湘潭医卫职业技术学院,湖南 湘潭 411104;
5.大理大学公共卫生学院,云南 大理 671000)

【摘要】 自闭症谱系障碍(autism spectrum disorder,ASD)是一种神经发育障碍性疾病,因其发病率持续上升,引起了全球的关注。研究发现,肠道菌群(gut microbiota)与 ASD 之间有一定的关联性,体内动态平衡的肠道菌群可以保证人体正常的生命活动,但当其失去稳态时可能会通过改变神经递质、代谢物、免疫系统、HPA 轴和肠道通透性等影响 ASD 的发生发展。益生菌、益生元以及粪菌移植等肠道菌群干预对于治疗 ASD 有一定效果。中医药也可通过干预肠道菌群达到一定的治疗 ASD 的目的。本文旨在通过总结肠道菌群紊乱影响 ASD 的机制,为 ASD 的研究和治疗提供参考。

【关键词】 肠道菌群;自闭症谱系障碍;机制

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2023) 06-0095-07

Research progress on the correlation between gut microbiota and autism spectrum disorders

DONG Lixian^{1,2,3}, YIN Aiwu⁴, LI Canwei^{2,3,5}, FAN Mengran^{2,3}, WU Xiumei^{2,3,5},
YANG Zizhong^{1,2,3}, ZHANG Chenggui^{1,2,3}, GAO Pengfei^{1,2,3*}

(1. College of Pharmacy, Dali University, Dali 671000, China. 2. Yunnan Provincial Key Laboratory of Entomological Biopharmaceutical R&D, Dali University, Dali 671000. 3. National Joint Engineering Research Center for the Development of Medicinal Special Insects, Dali University, Dali 671000. 4. Xiangtan Medicine and Health Vocational College, Xiangtan 411104. 5. College of Public Health, Dali University, Dali 671000)

【Abstract】 Autism spectrum disorder(ASD) is a kind of neurodevelopmental disorder that has attracted global attention because of its continued rise in incidence. There is a correlation between gut microbiota and ASD. Homeostasis of gut microbiota ensures normal life activities and may affect the occurrence and development of ASD through changing neurotransmitters, metabolites, the immune system, HPA axis, and intestinal permeability by losing its homeostasis. Gut microbiota treatment method, such as probiotics, prebiotics, and fecal microbiota transplantation, have a treatment effects

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(81260676,82160798,81960712);中国国家留学基金(201708535007);云南省重大科技专项计划—生物资源数字化开发应用(202002AA100007)。

[作者简介] 董丽仙(1998—),女,硕士,研究方向:临床药学。E-mail:dong282341@163.com

[通信作者] 高鹏飞(1971—),男,副教授,研究方向:代谢组学、肠道菌群。E-mail:gaodaluan@126.com

on ASD. Additionally, traditional Chinese medicine may exert a certain treatment effect on ASD by through gut microbiota. The purpose of this review was to summarize the mechanism of gut microbiota disturbance affecting ASD as well as related research method and models to provide reference for the research and treatment of ASD.

[Keywords] gut microbiota; autism spectrum disorder; mechanism

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

自闭症谱系障碍 (autism spectrum disorder, ASD) 是一种常发于儿童早期, 由多因素引起的神经发育障碍性疾病, 主要症状为言语障碍、社交困难、行为刻板以及兴趣受限等, 此外还包括自残行为、焦虑、强迫、失眠及注意力不集中等非核心症状^[1-3]。研究显示, ASD 的患病率约为 1%~2%, 且男性患病率高于女性^[2,4]。近年来, 全球 ASD 的发病率呈上升趋势, 给家庭社会带来巨大的经济负担, 引起了国际社会的关注。

ASD 的发病机制复杂, 涉及环境、遗传、饮食等多种因素^[5-7]。近年来大量研究发现, ASD 的发生发展与人体胃肠道中的肠道菌群之间有一定关联性^[8]。本综述主要从肠道菌群失调导致的神经递质、代谢物、免疫系统、HPA 轴和肠道通透性异常等总结 ASD 的机制及相关的研究模型等, 为临床上 ASD 的研究和治疗提供参考。

1 肠道菌群

人体胃肠道中含有大量的肠道菌群 (主要是细菌), 它们的基因数量远超越人体, 被称为“第二基因组”^[9-10]。其在门水平上, 主要包括厚壁菌门、拟杆菌门、变形菌门和放线菌门等, 90% 为厚壁菌门和拟杆菌门, 厚壁菌门/拟杆菌门比值失调是肠道菌群失调的重要标志^[11-12]。微生物-肠-脑轴 (Gut-brain axis, GBA) 是大脑与肠道之间进行双向交流的通道, 可以通过中枢神经系统 (central nervous system, CNS)、肠神经系统 (enteric nervous system, ENS) 和自主神经系统 (autonomic nervous system, ANS) 等进行信息交流; 自主神经系统的交感神经系统对肠道发挥抑制作用, 过度激活的交感神经系统会破坏肠上皮细胞的完整性以及改变肠道运动和分泌, 同时这种应激变化会导致肠道菌群组成改变; 肠道菌群又可以通过迷走神经向 CNS 传递信号, 进而影响宿主的大脑功能与行为^[13]。研究提示, 肠道菌群可能是通过“微生物-肠-脑轴”通路来调节大脑的发育, 影响 ASD 的发生发展^[9]。

通常情况下, 肠道菌群保持动态平衡, 维持人

体健康, 当平衡被打破时可能会影响人的 CNS, 进而影响人的认知、行为与情感^[5]。研究报道, 将 ASD 患者的肠道菌群移植到野生无菌 (GF) 小鼠体内后, GF 小鼠出现交流减少、重复行为增加等 ASD 的相关症状^[14-15]。另有研究显示, 与对照组相比, ASD 儿童体内肠道菌群的多样性、稳定性和组成等发生变化: 拟杆菌属、副拟杆菌属、梭菌属、粪杆菌属和梭状芽孢杆菌属丰度上升, 而双歧杆菌属、粪球菌属、*Akkermansia* 丰度下降^[8,16]。研究显示, ASD 患者体内肠道真菌也有所变化; 与对照组相比, 念珠菌属 (主要是白色念珠菌) 以及酿酒酵母的丰度升高, 导致毒素被释放以及神经炎症产生, 影响 ASD 的发生发展^[17]。

2 研究模型

目前, 研究 ASD 发病机制及干预效果的模型涉及细胞模型、动物模型及 ASD 临床患者。细胞模型常用的细胞有原代人类神经前体细胞 (phNPC)、诱导多能干细胞 (iPSC)、N2a (Neuro-2a) 和 PC12 (Pheochromocytoma-12) 神经细胞体系等^[18-19]。ASD 研究常用的动物模型见表 1。

3 基于肠道菌群探讨 ASD 的发病机制

3.1 神经递质异常

神经递质是一种可以通过突触在神经元之间传递信息以控制情绪、运动和记忆等的化学物质, 包括 5-羟色胺 (serotonin, 5-HT)、 γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA) 和多巴胺 (dopamine, DA) 等^[29]。肠道菌群的改变可能会导致外周神经递质失调, 引发神经发育障碍^[30]。

3.1.1 5-HT

5-HT 作为一种可以调节情绪、记忆、行为和胃肠运动的脑神经递质, 可由念珠菌属、链球菌属、埃希氏菌属和肠球菌属产生, 也可由色氨酸脱羧形成^[1]。研究显示, 血液中 5-HT 水平与 ASD 相关症状呈正相关, ASD 患者体内色氨酸水平降低, 5-HT 水平增加; 使用益生菌干预后, 5-HT 水平降低, 患者的 ASD 症状得到改善^[30]。

表 1 ASD 研究常用的动物模型
Table 1 Commonly used animal models for ASD studies

动物模型 Animal models	肠道菌群变化 Changes in gut microbiota
BTBR 遗传模型 ^[20-21] BTBR genetic model	拟杆菌门、副拟杆菌门增多;罗伊氏乳杆菌、梭状芽孢杆菌减少 <i>Bacteroidetes</i> and <i>Parasoidetes</i> were increased; <i>Lactobacillus reuteri</i> and <i>Clostridium</i> were decreased
遗传模型 Genetic models	罗伊氏乳杆菌减少 <i>Lactobacillus reuteri</i> was reduced
Shank3 KO 模型 ^[21-23] Shank3 KO model	<i>Bacteroides uniformis</i> , <i>Bacteroides acidifaciens</i> 和 <i>Bacteroides vulgatus</i> 的丰度降低 Abundance of <i>Bacteroides uniformis</i> , <i>Bacteroides acidifaciens</i> and <i>Bacteroides vulgatus</i> was decreased
Chd8 ^{+/-} 模型 ^[24] Chd8 ^{+/-} model	<i>Duncaniella dubosii</i> , <i>Barnesiella sp.</i> , <i>Turicimonas muris</i> 等丰度增加; <i>Eisenbergiella sp.</i> , <i>Lacrimispora saccharolytica</i> , <i>Ruthenibacterium lactatiformans</i> 等丰度下降 Abundance of <i>Duncaniella dubosii</i> , <i>Barnesiella sp.</i> , <i>Turicimonas muris</i> was increased. Abundance of <i>Eisenbergiella sp.</i> , <i>Lacrimispora saccharolytica</i> and <i>Ruthenibacterium lactatiformans</i> was reduced
暴露于对甲酚小鼠模型 ^[25] Exposure to para-cresol mouse model	母体免疫激活小鼠模型 (MIA) ^[26] Maternal immune-activated mouse model
其他模型 Other models	<i>Alistipes</i> 、瘤胃球菌升高;粪球菌属、丹毒菌属和放线菌属降低 <i>Alistipes</i> and <i>Ruminococcus</i> were increased; <i>Coprococcus</i> , <i>Erysipelotrichaies</i> and <i>Actinobacteria</i> were reduced
丙戊酸诱导模型 (VPA) ^[27] Valproic acid induction model	厚壁菌门/拟杆菌门比例下调,变形杆菌、脱硫弧菌、蓝细菌和糖杆菌增加;梭状芽孢杆菌、 <i>Prevotella_9</i> , <i>Phascolarctobacterium</i> 下降 Ratio of <i>Firmicutes/Bacteroides</i> was reduced, <i>Proteobacteria</i> , <i>Desulfovibrio</i> , <i>Cyanobacteria</i> and <i>Saccharibacteria</i> were increased. <i>Clostridium</i> , <i>Prevotella_9</i> and <i>Phascolarctobacterium</i> were decreased
高脂饮食诱导模型 (MHFD) ^[28] High-fat diet induction model	<i>Parabacteroides distasonis</i> 、乳酸杆菌、肝螺杆菌减少 <i>Parabacteroides distasonis</i> , <i>Lactobacillus</i> and <i>Helicobacter hepatis</i> were reduced

注:BTBR 模型:特发性自闭症小鼠模型;Shank3 是一种神经发育障碍相关的基因;Shank3 KO 模型为 Shank3 基因敲除小鼠;Chd8^{+/-}模型:染色体解旋酶 DNA 结合蛋 8(CHD8)单倍体不足模型。
Note. BTBR model, Mouse model for idiopathic autism. Shank3 is a gene associated to a neurodevelopmental disorder. Shank3 KO model is a Shank3 knockout mouse. Chd 8^{+/-} model, Chromodomain helicase DNA-binding protein 8 (CHD8) haploinsufficient model.

3.1.2 GABA

GABA 是一种抑制性神经递质,可由乳酸杆菌属产生,当 GABA 能神经传递改变时,可能会破坏大脑的兴奋/抑制(E/I)平衡,从而改变神经信号和信息处理以及反应行为等^[31]。研究显示,ASD 个体存在感觉运动区域 GABA 减少,摄入罗伊氏乳杆菌的 Shank3 KO 小鼠模型 GABA 受体表达增加,且雌性小鼠的重复行为和雄性小鼠的非社会行为得到改善^[22,31]。

3.1.3 DA

DA 是一种儿茶酚胺类神经递质,可由芽孢杆菌属和沙雷氏菌属产生,是注意力、记忆、动机和奖励等认知功能以及运动控制的重要调节剂^[2,31]。研究发现,无菌小鼠由于缺乏肠道菌群而导致 DA 能神经的传递改变,患有 ASD 的个体,中脑边缘信号通路功能改变,黑质纹状体通路功能发生障碍,进而导致动机减少等认知功能缺陷和刻板行为^[32-33]。

3.1.4 其他

研究发现,氨基酸转运体表达增高,可以促进

血清和脑内谷氨酰胺水平升高,改变脑内谷氨酸水平(兴奋性神经递质)以及 E/I 平衡,从而促进 ASD 样行为;补充单形拟杆菌可以降低氨基酸转运体和血清谷氨酰胺水平,改善大脑 E/I 平衡,进而改善小鼠 ASD 症状^[24]。

3.2 肠道菌群代谢物异常

研究证实,肠道菌群代谢物包括短链脂肪酸(short chain fatty acids,SCFAs)、酚类化合物以及游离氨基酸等,其异常会影响神经系统信号的传输,导致 ASD 发生^[2]。

3.2.1 丙酸

丙酸(propionic acid,PPA)是 SCFAs 的一种,可以通过血脑屏障(blood brain barrier,BBB)调节多种细胞信号传导过程,其过量会成为一种神经毒素,导致运动障碍、焦虑、认知缺陷和胃肠道问题等^[34]。Abdelli 等^[34]通过研究发现,ASD 患者的粪便中具有高水平的 PPA,且当母体暴露于 PPA 时有利于人类神经干细胞(hNSC)增殖和存活,促进神经胶质细胞分化,从而导致神经结构紊乱和炎症特性增加,

进而导致 ASD 的发生。

3.2.2 对甲酚

对甲酚(p-cresol)是肠道菌群对酪氨酸的降解产物,对甲酚可抑制 N2a 和 PC12 神经元细胞系中的神经分化和神经突生长,改变神经元的树突发育、突触发生和突触功能,进而影响神经发育^[19]。研究发现,在 ASD 小鼠模型的尿液及粪便中存在高水平的对甲酚;暴露于对甲酚的小鼠模型表现出社会行为缺陷、刻板、顽固等类似 ASD 的行为,且小鼠腹侧被盖区中 DA 神经元兴奋性降低;提示肠道菌群代谢物对甲酚可能会通过减少中枢 DA 神经元活动来引发 ASD^[25]。

3.2.3 4-乙基苯酚硫酸盐

此外,4-乙基苯酚硫酸盐(4-ethylphenol sulfate, 4EPS)除了来源于食物,也可以是卵形芽孢杆菌对酪氨酸降解之后再经硫酸化后的产物。其可以进入大脑,通过影响大脑中少突胶质细胞功能和神经元髓鞘模式,促进小鼠焦虑行为,当给 ASD 患者服用 AB-2004(芳香族和酚类小分子的吸附剂)后,焦虑、易怒等 ASD 症状得到改善^[35-36]。

3.3 免疫系统异常

免疫系统在微生物-肠-脑轴的双向连接中起着重要作用,使大脑和肠道能够相互影响,肠道微生物是维持免疫稳态的关键,肠黏膜表面不断暴露于病原微生物后,可以引发免疫反应^[2]。肠道相关淋巴组织(GALT)可以利用淋巴细胞产生免疫球蛋白(IgA),当微生物细胞与 ENS 中的树突状细胞接触时,IgA 可调节先天免疫反应;而在 ASD 患者体内发现高水平的 IgA,提示 ASD 患者免疫系统异常^[37]。另有研究发现,ASD 患者的炎症和免疫功能障碍之间存在相关性,ASD 个体中炎症因子 IL-1 β (白介素-1 β)、IL-6(白介素-6)、IL-12(白介素-12)、IFN- γ (干扰素- γ)和 TNF- α (肿瘤坏死因子- α)等水平升高,其可以穿过 BBB 到达大脑或刺激脑内皮细胞,诱导局部免疫反应^[38]。此外,据研究报道,ASD 患者大脑中还涉及一种激活小胶质细胞的免疫反应,小胶质细胞在 CNS 中起到主动免疫防御作用,但小胶质细胞的异常激活会导致脑功能损伤^[39]。研究显示,GF 小鼠在不同脑区的小胶质细胞密度更高,具有一定缺陷,且 GF 小鼠具有非典型的社交回避行为和对病毒感染的低免疫反应,补充 SCFA 后,小鼠的小胶质细胞缺陷与 ASD 相关症状得到改善^[40]。

3.4 HPA 轴异常

下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal axis,HPA 轴)是一个中枢的压力系统,能够调控激素对机体内外产生的反应。当机体受到压力刺激时,会触发下丘脑-垂体-肾上腺的级联反应,促使肾上腺分泌激素,如皮质醇^[41]。Huo 等^[42]的研究显示,GF 小鼠皮质醇等激素水平增高,HPA 轴活动更为活跃,GF 小鼠患有焦虑和认知功能障碍等症状,提示肠道菌群可能对 HPA 轴有影响。研究发现,肠道菌群可以通过调节 HPA 轴活动来介导中枢炎症反应,从而影响 ASD 的发展,通过补充长双歧杆菌菌株 CCFM687 可减轻 HPA 轴的过度反应,逆转外周炎症,从而改善 ASD 相关病理状态^[43-44]。

3.5 肠道通透性异常

肠道菌群在肠上皮细胞定植后,会在肠黏膜表面形成一层抵御致病菌入侵下层组织的化学屏障,被称为肠黏膜屏障;肠道菌群失调会影响肠黏膜紧密连接蛋白(Occludin 和 Zonulin)的表达,使肠黏膜屏障的完整性受到损害^[45]。研究发现,雄性 BTBR 小鼠 Occludin 和 Zonulin 表达的改变,使肠道通透性异常,进而导致血液中脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)水平增加^[38]。LPS 通过脂蛋白转运机制进入大脑,随后激活核因子 κ B(NF- κ B)信号通路,进而激活小胶质细胞,诱导神经炎症和认知障碍^[46]。此外,肠道通透性异常会促进免疫细胞因子(如 TNF- α 、IFN- γ 、IL-1 β 、IL-4)的产生,细胞因子穿过 BBB,诱发全身及 CNS 炎症反应^[2]。研究显示,给怀孕大鼠注射 LPS 后,后代出现 ASD 样行为,且经 LPS 处理的小鼠细胞因子(TNF- α 、IL-1 β 等)水平增加,NF- κ B 信号通路相关蛋白(TLR-4 和 I κ B α)的表达增加,小鼠产生神经炎症及认知障碍^[2,46]。

4 基于肠道菌群干预 ASD

4.1 益生菌、益生元

近年大量研究表明,益生菌是一种活的微生物,能通过增加黏蛋白表达、刺激黏膜免疫和减少细菌过度生长来调节肠道菌群平衡,同时改变神经递质传递,恢复 E/I 平衡和肠屏障功能,减少炎症,从而改善 ASD 相关症状^[47-49]。Wang 等^[30]的研究显示,补充益生菌+低聚果糖一段时间后,ASD 儿童双歧杆菌增加,SCFAs 水平改善,5-HT 水平降低,肠黏膜紧密连接蛋白的表达改变,ASD 儿童的言语交流、社交等行为改善,同时胃肠道严重程度也降低。

益生元是一种寡糖,是益生菌的补充替代品,可以刺激体内双歧杆菌和乳酸杆菌等有益菌的增加^[49]。研究发现,使用益生元低聚半乳糖(B-GOS)之后,乳酸杆菌和双歧杆菌等有益菌的丰度上升,且皮质醇分泌下降,促炎因子减少,进而 ASD 儿童的炎症、焦虑减轻,行为改善^[21,50]。

4.2 粪菌移植及微生物转移疗法

研究显示,将健康供体粪便中的肠道菌群移植到 ASD 患者中,可使 ASD 患者的肠道菌群多样性、位置以及功能等恢复,达到一定的治疗 ASD 的目的^[51]。粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)治疗后,ASD 患者体内肠道菌群趋于正常化,且 ASD 儿童体内的 5-HT、DA 和 GABA 水平改变,ASD 患者的胃肠道问题及社交缺陷、焦虑等症状均得到改善^[51]。Abujamel 等^[52]的研究发现,FMT 治疗后,双歧杆菌等有益菌丰度增加,高水平 PPA 诱导的肠道菌群失调得到改善,ASD 的相关症状减轻。

此外,研究发现,微生物转移疗法(microbiological transfer therapy, MTT)(2 周抗生素治疗后,24 h 禁食以清洁肠道,随后使用高初始剂量 FMT,最后每日口服持续低剂量的胃酸抑制剂,持续 7~8 周)也可以改变肠道微生物组,使肠道菌群的丰度和多样性提高,对甲酚硫酸盐水平降低,进而减轻 ASD 患者相关症状^[53-54]。

4.3 中医药

ASD 在中医理论中,属于“童昏”“语迟”“胎弱”等范畴^[45]。研究提示,经中药补阳还五汤治疗,ASD 患儿相关症状有所改善;且 16S rDNA 基因测序发现,中药治疗组患者肠道菌群丰度趋于正常化,这提示补阳还五汤治疗 ASD 可能与调节肠道菌群有关^[55]。研究发现,针灸治疗可以调节肠道菌群平衡,减少炎症因子含量,改善机体免疫功能,调节内分泌,同时使 ASD 患儿的理解、感知、语言和行为等症状得到改善^[56-57]。

5 结语

ASD 作为一种发病率持续上升的神经发育障碍性疾病,给家庭及社会带来了沉重负担。大量研究表明,ASD 的发生发展可能与肠道菌群紊乱密切相关。其机制可能涉及神经递质、代谢物、免疫系统、HPA 轴和肠道通透性异常等。

研究发现,除了环境、遗传、饮食、肠道菌群会

导致 ASD 外,ASD 可能还与父母有一定关联,如父母患炎症性肠病(IBD)可能会使围产期免疫失调、微量营养素吸收不良以及贫血,进而导致婴儿 ASD^[58]。

目前 ASD 筛查和诊断主要以儿童行为特征和发育史为基础,基于肠道菌群与 ASD 的关系,研究发现,肠漏相关的生物标志物(SCFAs、LPS、 β -甲酚和细菌毒素等)以及免疫、神经递质等的相关标志物异常可以作为早期诊断 ASD 的工具,为 ASD 的诊治提供新的方向^[37,59]。

现阶段,针对 ASD 的治疗主要集中在教育训练方面,以药物为辅,教育训练需科学性、系统性、个体化、社区化、长期高强度地进行,目前临床上也缺乏行之有效的治疗 ASD 的药物^[3]。随着对肠道菌群与 ASD 关联性的深入研究,研究发现可以通过调节肠道菌群来干预 ASD。益生菌、益生元、FMT 和 MTT 等方法可以通过调节肠道菌群来干预 ASD。中医药可以通过调节肠道菌群起到一定的干预 ASD 的作用。

但目前,基于肠道菌群来干预 ASD 的具体机制还有待深入研究,如研究发现中医药可以干预 ASD,但是具体机制尚未明确。未来可考虑将高通量测序、宏基因组学、转录组学、代谢组学、蛋白质组学、网络药理学等方法结合应用于肠道菌群与 ASD 的相关研究中,为深入研究 ASD 的病理机制及治疗提供新的思路。

参考文献:

- [1] 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, 10: 792490.
- [2] Alharthi A, Alhazmi S, Alburae N, et al. The human gut microbiome as a potential factor in autism spectrum disorder [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3): 1363.
- [3] 闫海虹, 张喜莲, 戎萍, 等. 中西医结合治疗儿童孤独症谱系障碍的临床研究进展 [J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(2): 933-938.
- [4] 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, 2020: 8396708.
- [5] Li G, Song B, Wang C, et al. Diet, microbe, and autism: cause or consequence? [J]. *Cell Host Microbe*, 2022, 30(1): 5-7.
- [6] Yousefi B, Kokhaei P, Mehranfar F, et al. The role of the host microbiome in autism and neurodegenerative disorders and effect of epigenetic procedures in the brain functions [J]. *Neurosci*

- Biobehav Rev, 2022, 132: 998–1009.
- [7] Roe K. Autism spectrum disorder initiation by inflammation-facilitated neurotoxin transport [J]. Neurochem Res, 2022, 47 (5): 1150–1165.
- [8] 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): 792.
- [9] 王芳, 杨广学, 郭德华. 自闭症谱系障碍成因的菌肠脑轴模型研究新进展 [J]. 中国康复医学杂志, 2018, 33(5): 598–603.
- [10] Turner PV. The role of the gut microbiota on animal model reproducibility [J]. Animal Model Exp Med, 2018, 1(2): 109–115.
- [11] Zhang Y, Si X, Yang L, et al. Association between intestinal microbiota and inflammatory bowel disease [J]. Animal Model Exp Med, 2022, 5(4): 311–322.
- [12] 厉颖, 李灿委, 范孟然, 等. 微生物-肠-脑轴与酒精诱导脑损伤的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(9): 124–129.
- [13] 邹荣, 郑华军. 肠道菌群与儿童自闭症谱系障碍关系的研究进展 [J]. 中华神经医学杂志, 2020, 19(3): 320–324.
- [14] Sharon G, Cruz NJ, Kang DW, et al. Human gut microbiota from autism spectrum disorder promote behavioral symptoms in mice [J]. Cell, 2019, 177(6): 1600–1618.
- [15] Andreo-Martínez P, Rubio-Aparicio M, Sánchez-Meca J, et al. A meta-analysis of gut microbiota in children with autism [J]. J Autism Dev Disord, 2022, 52(3): 1374–1387.
- [16] Xu M, Xu X, Li J, et al. Association between gut microbiota and autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis [J]. Front Psychiatry, 2019, 10: 473.
- [17] 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.
- [18] Gordon A, Geschwind DH. Human *in vitro* models for understanding mechanisms of autism spectrum disorder [J]. Mol Autism, 2020, 11(1): 26.
- [19] Guzmán-Salas S, Weber A, Malci A, et al. The metabolite p-cresol impairs dendritic development, synaptogenesis, and synapse function in hippocampal neurons: implications for autism spectrum disorder [J]. J Neurochem, 2022, 161(4): 335–349.
- [20] Coretti L, Cristiano C, Florio E, et al. Sex-related alterations of gut microbiota composition in the BTBR mouse model of autism spectrum disorder [J]. Sci Rep, 2017, 7: 45356.
- [21] Cryan JF, O’ Riordan KJ, Cowan CSM, et al. The microbiota-gut-brain axis [J]. Physiol Rev, 2019, 99(4): 1877–2013.
- [22] Tabouy L, Getselter D, Ziv O, et al. Dysbiosis of microbiome and probiotic treatment in a genetic model of autism spectrum disorders [J]. Brain Behav Immun, 2018, 73: 310–319.
- [23] 罗卓慧, 庞硕, 张连峰. 常见精神疾病的大、小鼠遗传模型研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(11): 119–126.
- [24] Yu Y, Zhang B, Ji P, et al. Changes to gut amino acid transporters and microbiome associated with increased E/I ratio in Chd8^{+/-} mouse model of ASD-like behavior [J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 1151.
- [25] Bermudez-Martin P, Becker JAJ, Caramello N, et al. The microbial metabolite p-Cresol induces autistic-like behaviors in mice by remodeling the gut microbiota [J]. Microbiome, 2021, 9(1): 157.
- [26] 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.
- [27] Gu Y, Han Y, Ren S, et al. Correlation among gut microbiota, fecal metabolites and autism-like behavior in an adolescent valproic acid-induced rat autism model [J]. Behav Brain Res, 2022, 417: 113580.
- [28] Needham BD, Tang W, Wu WL. Searching for the gut microbial contributing factors to social behavior in rodent models of autism spectrum disorder [J]. Dev Neurobiol, 2018, 78(5): 474–499.
- [29] Chen Y, Xu J, Chen Y. Regulation of neurotransmitters by the gut microbiota and effects on cognition in neurological disorders [J]. Nutrients, 2021, 13(6): 2099.
- [30] 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.
- [31] Umehara Y, Atsumi T, Chakrabarty M, et al. GABA concentration in the left ventral premotor cortex associates with sensory hyper-responsiveness in autism spectrum disorders without intellectual disability [J]. Front Neurosci, 2020, 14: 482.
- [32] González-Arancibia C, Urrutia-Piñones J, Illanes-González J, et al. Do your gut microbes affect your brain dopamine? [J]. Psychopharmacology (Berl), 2019, 236(5): 1611–1622.
- [33] Mandic-Maravic V, Grujicic R, Milutinovic L, et al. Dopamine in autism spectrum disorders-focus on D2/D3 partial agonists and their possible use in treatment [J]. Front Psychiatry, 2021, 12: 787097.
- [34] Abdelli LS, Samsam A, Naser SA. Propionic acid induces gliosis and neuro-inflammation through modulation of PTEN/AKT pathway in autism spectrum disorder [J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 8824.
- [35] Needham BD, Funabashi M, Adame MD, et al. A gut-derived metabolite alters brain activity and anxiety behaviour in mice [J]. Nature, 2022, 602(7898): 647–653.
- [36] Stewart Campbell A, Needham BD, Meyer CR, et al. Safety and target engagement of an oral small-molecule sequestrant in adolescents with autism spectrum disorder: an open-label phase 1b/2a trial [J]. Nat Med, 2022, 28(3): 528–534.

- [37] Garcia-Gutierrez E, Narbad A, Rodríguez JM. Autism spectrum disorder associated with gut microbiota at immune, metabolomic, and neuroactive level [J]. Front Neurosci, 2020, 14: 578666.
- [38] Fung TC, Olson CA, Hsiao EY. Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease [J]. Nat Neurosci, 2017, 20(2): 145–155.
- [39] Robinson-Agramonte MLA, Noris García E, Fraga Guerra J, et al. Immune dysregulation in autism spectrum disorder: what do we know about it? [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(6): 3033.
- [40] Erny D, Hrabě de Angelis AL, Jaitin D, et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS [J]. Nat Neurosci, 2015, 18(7): 965–977.
- [41] Scriven M, Dinan TG, Cryan JF, et al. Neuropsychiatric disorders: influence of gut microbe to brain signalling [J]. Diseases, 2018, 6(3): 78.
- [42] Huo R, Zeng B, Zeng L, et al. Microbiota modulate anxiety-like behavior and endocrine abnormalities in hypothalamic-pituitary-adrenal axis [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2017, 7: 489.
- [43] 杨震, 徐珊, 李爱武, 等. 基于“火生土, 土伏火”理论探讨肠道菌群与自闭症谱系障碍的关系 [J]. 中医杂志, 2022, 63(6): 534–538.
- [44] Tian P, Zou R, Song L, et al. Ingestion of *Bifidobacterium longum* subspecies infantis strain CCFM687 regulated emotional behavior and the central BDNF pathway in chronic stress-induced depressive mice through reshaping the gut microbiota [J]. Food Funct, 2019, 10(11): 7588–7598.
- [45] 陶桂萍, 龙宇, 李灿委, 等. 肠道菌群在中草药抗溃疡性结肠炎中的作用 [J]. 药科学报, 2021, 56(2): 391–402.
- [46] Zhao J, Bi W, Xiao S, et al. Neuroinflammation induced by lipopolysaccharide causes cognitive impairment in mice [J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 5790.
- [47] 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.
- [48] Shaaban SY, El Gendy YG, Mehanna NS, et al. The role of probiotics in children with autism spectrum disorder: a prospective, open-label study [J]. Nutr Neurosci, 2018, 21(9): 676–681.
- [49] El-Ansary A, Bacha AB, Bjørklund G, et al. Probiotic treatment reduces the autistic-like excitation/inhibition imbalance in juvenile hamsters induced by orally administered propionic acid and clindamycin [J]. Metab Brain Dis, 2018, 33(4): 1155–1164.
- [50] Grimaldi R, Cela D, Swann JR, et al. *In vitro* fermentation of B-GOS: impact on faecal bacterial populations and metabolic activity in autistic and non-autistic children [J]. FEMS Microbiol Ecol, 2017, 93(2): fiw233.
- [51] 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.
- [52] Abujamel TS, Al-Otaibi NM, Abuaiash S, et al. Different alterations in gut microbiota between *Bifidobacterium longum* and fecal microbiota transplantation treatments in propionic acid rat model of autism [J]. Nutrients, 2022, 14(3): 608.
- [53] Kang DW, Adams JB, Gregory AC, et al. Microbiota Transfer Therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study [J]. Microbiome, 2017, 5(1): 10.
- [54] Kang DW, Adams JB, Vargason T, et al. Distinct fecal and plasma metabolites in children with autism spectrum disorders and their modulation after microbiota transfer therapy [J]. mSphere, 2020, 5(5): e00314–e00320.
- [55] Zhang Y, Hu N, Cai Q, et al. Treatment with the traditional Chinese medicine *BuYang HuanWu Tang* induces alterations that normalize the microbiome in ASD patients [J]. Biosci Microbiota Food Health, 2020, 39(3): 109–116.
- [56] 叶慧伶, 张学君. 基于肠道菌群作用探讨针灸治疗儿童自闭症的机制 [J]. 贵州中医药大学学报, 2021, 43(6): 1–6.
- [57] 司原成, 苗维纳, 何嘉悦, 等. 基于“脑-肠-菌”轴探讨健脾益气针法对肥胖鼠肠道菌群及 TLR4 的调控机制 [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(10): 4457–4460.
- [58] Sadik A, Dardani C, Pagoni P, et al. Parental inflammatory bowel disease and autism in children [J]. Nat Med, 2022, 28(7): 1406–1411.
- [59] Al-Ayadhi L, Zayed N, Bhat RS, et al. The use of biomarkers associated with leaky gut as a diagnostic tool for early intervention in autism spectrum disorder: a systematic review [J]. Gut Pathog, 2021, 13(1): 54.

[收稿日期] 2022-08-19