

## 微生物-肠-脑轴与孤独症谱系障碍研究进展

范彦蓉 张翠芳 李秀萍 袁芳 李素水

050000 石家庄市第八医院院长办公室(范彦蓉), 儿童精神康复学科(张翠芳、李秀萍、袁芳、李素水)

通信作者: 李素水, Email: sbylss@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.05.018

**【摘要】** 孤独症谱系障碍(ASD)是一种严重神经发育性障碍,是遗传因素和环境因素共同作用的结果。近年来,越来越多的证据支持肠道内的微生物通过肠-脑轴影响脑发育,并产生相应的行为表现型。肠道微生物失调和ASD的关系也日益受到重视,可能参与了部分ASD的发生与发展。现综述微生物-肠-脑轴与ASD间的关系。

**【关键词】** 微生物; 肠-脑轴; 孤独症谱系障碍; 综述

**基金项目:** 石家庄市科学技术研究与发展计划(171461593)

### Advances in the relationship between microbial-gut-brain axis and autism spectrum disorder

Fan Yanrong, Zhang Cui Fang, Li Xiuping, Yuan Fang, Li Sushui

Administration Office, the 8th Hospital of Shijiazhuang, Shijiazhuang 050000, China(Fan YR); Child Psychiatric Rehabilitation Department, the 8th Hospital of Shijiazhuang, Shijiazhuang 050000, China(Zhang CF, Li XP, Yuan F, Li SS)

Corresponding author: Li Sushui, Email: sbylss@163.com

**【Abstract】** Autism spectrum disorder (ASD) is a serious neurodevelopmental disorder, which is the result of both genetic and environmental factors. In recent years, more and more findings have supported that intestinal microorganisms affect brain development through the gut-brain axis and produce corresponding behavioral phenotypes. The relationship between intestinal microbial disorders and ASD has been increasingly valued and it is more likely to be involved in the occurrence and development of ASD. The relationship between microbial-gut-brain axis and ASD is reviewed.

**【Key words】** Microorganism; Gut-brain axis; Autism spectrum disorder; Review

**Fund program:** Scientific and Technological Research and Development Plan of Shijiazhuang (171461593)

孤独症谱系障碍(autism spectrum disorder, ASD)是一种神经发育性障碍,童年早期起病,其特征是交流交往障碍、刻板重复行为以及兴趣范围狭窄,常共病胃肠问题、偏食、癫痫、多动和睡眠障碍等。据报道美国儿童人群中发病率约为14.7/1 000,一旦被诊断,通常需要终身康复治疗,给家庭和社会造成严重经济负担。ASD病因学具有异质性,是遗传因素和复杂环境因素共同作用的结果<sup>[1]</sup>,但是确切的病理学机制还不清楚。近年来,越来越多的证据支持定植于肠道内的微生物具有调节脑发育的功能,并通过肠-脑轴产生相应行为表现型<sup>[2-3]</sup>。肠道微生物失调和ASD的关系也日益受到广泛重视,有人认为微生物-肠-脑轴可能参与了ASD的发生与发展,很可能与部分患儿的病理学机制有关。现将相关研究综述如下。

### 一、微生物-肠-脑轴的概念及病理生理学机制

1. 微生物-肠-脑轴的基本概念: 人类肠道内大约栖息着约一百万亿微生物,至少一千种构成了所谓的“肠道内菌群”。近年来,高通量测序技术使我们能够了解到人类肠道微生物的组成成分,最突出的两类是拟杆菌属(Bacteroidetes)和厚壁菌门类(Firmicutes phyla)。早期肠道微生物的种类和多样性受遗传和环境因素的共同影响。正常状态下,定植于肠道的微生物和宿主之间处于生理性的、和谐的、相互依赖又相互制约的状态,维系着肠道的微生态平衡,这是健康保障的基础。碳水化合物供给机体和微生物成长与生存所需的能量。未消化的碳水化合物在肠道内通过微生物发酵产生能量和代谢产物短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs), SCFAs主要包括乙酸、丙酸和丁酸,微生物的代谢

产物也与许多生理学效应有关,如调节多糖降解、营养吸收、脂肪分布、肠能动性 and 维持上皮屏障的完整性<sup>[4]</sup>。另外,SCFAs还对机体免疫和炎症反应有重要意义<sup>[2]</sup>。

近年来,有证据提示肠道微生物和大脑之间存在双向联系<sup>[3]</sup>,为此提出微生物-肠-脑轴,是指一方面肠道微生物及代谢产物影响大脑活动,反过来脑部信号又调节肠道微生物活性和生理效应。这种双向互通效应由自主神经系统和肠神经系统参与,通过神经内分泌和神经免疫学机制来实现。

2. 微生物-肠-脑轴可能的病理生理学机制: (1) 微生物-肠-脑轴调节肠功能。微生物-肠-脑轴之间的传递信号主要由自主神经系统的交感神经和副交感神经完成。交感神经对肠道有抑制作用,抑制肠运动功能,减少谷氨酸分泌。应激状态下,机体交感神经系统被过度激活,肠黏膜上皮完整性遭到破坏以及肠能动性和分泌物改变,同时肠道微生物居住环境的改变,也加速微生物成分和活性变化<sup>[3]</sup>。另外,鼠模型研究结论支持脑对肠微生物成分有重要调节作用,应激时下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamus-pituitary-adrenal, HPA)轴过度激活,循环皮质醇和促炎性细胞因子显著升高,影响肠道微生物成分<sup>[5-6]</sup>。避水应激(water-avoidance stress, WAS)模型鼠出现小肠炎症和肠道微生物成分改变,同时促肾上腺皮质激素释放激素增加<sup>[5]</sup>。给予小鼠实施嗅觉球囊切开术后,小鼠表现为慢性抑郁样行为,中枢促肾上腺皮质激素释放激素升高,并出现结肠能动性增加和肠道微生物改变<sup>[6]</sup>。(2) 肠微生物除了调节肠道本身外,其代谢产物被吸收,通过血液转运穿过血脑屏障调节大脑功能。 $\gamma$ -氨基丁酸是脑内重要的抑制性神经递质,Clarke等<sup>[7]</sup>研究发现鼠李糖乳杆菌YS9(*Lactobacillus rhamnosus*, L.rhamnosus YS9)菌株能产生 $\gamma$ -氨基丁酸,也有几种细菌菌株产生去甲肾上腺素、多巴胺和5-HT单胺类递质。鼠动物实验结论证实肠微生物及代谢产物与神经递质合成有关<sup>[8-9]</sup>。Yano等<sup>[8]</sup>研究发现鼠微生物活性与5-HT合成有关,在结肠肠色素细胞(enterochromaffin cells)中,微生物原生孢子形成的细菌(sporeforming bacteria, Sp)能促进5-HT的生物合成,并调节血和结肠中5-HT的浓度。再者,Sp能使粪便中的几种代谢产物增加,同时肠色素细胞培养5-HT升高,提示依据代谢信号肠道微生物直接调节5-HT释放。Reigstad等<sup>[9]</sup>研究也发现鼠微生物增多引起结肠色氨酸羟化酶1(tryptophan hydroxylase 1, Tph1)表达明显增加,Tph1是黏膜5-HT合成限速酶,肠微生物通过SCFAs促进肠5-HT生成和体内稳态。

在2014年,首次在人类微生物群中发现了合成神经递质的色氨酸脱羧酶,表明肠道微生物直接影响宿主的神经递质合成<sup>[10]</sup>。(3) 无菌(the germ-free, GF)动物模型是观察肠微生物生理活性的一个重要工具。GF动物模型的生理改变表现为脑和肠内广泛的生物化学缺失、HPA轴反应缺乏和社会行为改变。与对照GF鼠相比,发现输入肠微生物的GF鼠有38种微生物代谢产物在脑部浓度差异显著,且多数代谢产物具有调节脑活动效应,机制是肠道循环代谢产物穿过血脑屏障进入脑脊液<sup>[11]</sup>。相关证据有:①血脑屏障处大量的SCFAs单羧酸转运体表达,使SCFAs穿过血脑屏障进入脑内。②在鼠脑组织中发现G蛋白耦联受体41高度表达,丙酸激活该受体。③微生物改变血脑屏障的紧密蛋白表达,导致渗透性增加,使脑内循环神经免疫信号分子的水平 and 微生物代谢产物增加<sup>[3]</sup>。(4) 肠道微生物通过调节宿主免疫反应参与多种脑神经精神障碍。病原性微生物、细菌代谢产物以及相关成分刺激肠上皮细胞、肠树突细胞和巨噬细胞分泌促炎性细胞因子(如IL-1、IL-6和IL-18)、循环细胞因子增加与ASD、精神分裂症等多种神经精神障碍有关<sup>[2]</sup>。Vuong和Hsiao<sup>[12]</sup>的综述文献也认为肠道微生物和免疫系统之间存在着双向联系,通过调节机体免疫反应影响脑活动及行为。(5) 微生物-肠-脑轴之间的联系存在神经环路。迷走神经传入是神经路径的关键,肠道微生物变化经由迷走神经将信号传递到脑内。鼠研究发现,给予益生菌长双歧杆菌能明显逆转慢性结肠炎产生的焦虑样行为,但迷走神经切除后则缺乏这种抗焦虑作用。由于长双歧杆菌降低了肠神经的兴奋性,因此激活的是迷走神经路径<sup>[13]</sup>。另一个研究,应用鼠类柠檬酸杆菌(*Citrobacter rodentium*, C.rodentium),感染制作的小肠炎性疾病模型,该微生物感染后明显增加动物焦虑样行为,同时发现给予C.rodentium治疗的动物迷走神经感觉神经节中c-Fos蛋白阳性神经元显著增多,符合C.rodentium相关信号传递脑内由迷走神经完成<sup>[14]</sup>。除了上述效应外,还有研究表明L.rhamnosus益生菌能减少应激产生的皮质酮和中枢 $\gamma$ -氨基丁酸受体的区域依赖性表达,但是迷走神经切除的鼠未发现这种神经生化效应。迷走神经输入,感觉纤维从胃肠道传输到脊背侧角,同时将信息从内脏传递到中枢神经系统(central nervous system, CNS)<sup>[2]</sup>。Nøhr等<sup>[15]</sup>报道在脊背侧根部神经节的感觉神经元中有游离脂肪酸受体3(the free fatty acid receptor3, FFAR3)表达,提示微生物代谢产物SCFAs直接作用于输入纤维投射到脊柱,调节中枢神经元活性。上述结果强有力的提示在肠微生物和中

枢神经系统之间存在重要的神经回路。

综上所述,许多证据提示肠道微生物和脑活动之间存在微生物-肠-脑轴,对调节脑功能有重要意义。

## 二、微生物-肠-脑轴与ASD

20世纪末,有学者提出肠道微生物与ASD之间的关系,越来越多的证据表明微生物-肠-脑轴在ASD发生和发展中具有重要作用,恢复微生物-肠-脑轴平衡可能是治疗ASD新的靶目标。

1. 微生物-肠-脑轴与ASD的关系研究:目前主要有两方面的研究证据支持微生物-肠-脑轴与ASD有关。

一方面,部分ASD患者表现为神经发育缺陷与胃肠症状的一个共病状态。一组针对1 513例、年龄为20~60个月的幼儿的研究结果发现,ASD幼儿出现胃肠功能障碍的概率是健康对照组的6~8倍,且胃肠症状与ASD的严重性呈正相关<sup>[16]</sup>。Mazurek等<sup>[17]</sup>调查了2 973例ASD儿童,结果发现24%的患儿经历了至少一种类型的胃肠问题,并且胃肠问题与患儿的感觉反应敏感和焦虑症状密切相关,提示患儿的感觉反应敏感和焦虑多由慢性胃肠问题所致。迄今,报道ASD胃肠问题的发生率差异较大,为9%~91%,平均为47%<sup>[18]</sup>,原因与研究方法、诊断标准等不同有关。国内李素水等<sup>[19]</sup>研究报道孤独症组胃肠功能失调的发生率为43.33%,显著高于精神发育迟滞组的21.66%和健康对照组的13.33%,结论支持伴有胃肠功能失调的ASD可能为ASD的亚型之一。ASD引起胃肠并发症的原因还不清楚,但神经系统的神经发育缺陷可能是一个原因。染色质解旋酶DNA结合蛋白8(chromodomain helicase dna binding protein 8, CHD8)是重要的ASD候选基因,该基因突变的儿童发生便秘的概率为60%,显著高于未突变儿童的26%。斑马鱼研究发现,CHD8突变影响胃肠道的神经元定植,引起动力缺乏<sup>[20]</sup>。ASD鼠科模型(鼠孕期暴露丙戊酸模型)研究显示,在后代雄性鼠的肠道发现明显的上皮细胞丢失和中粒细胞浸润,肠炎表现很可能与神经炎症标记物增加有关,而且脑内5-HT水平减少<sup>[21]</sup>。

另一方面,ASD患者的肠道微生物成分发生改变。Wang等<sup>[22]</sup>对54例儿童进行了研究,其中ASD患儿23例、ASD的健康同胞22例和健康对照组9例,结果显示:与对照组相比,ASD儿童粪便标本中萨特菌(*Sutterella* spp.)数量增多;与不伴有功能性胃肠问题的ASD相比,伴有胃肠问题的ASD扭链瘤胃球菌(*Ruminococcus torques*)明显增多。另一个研究纳入ASD患儿33例、正常发育同胞7例和健康对照组儿童8例,结果发现ASD患儿的大便标本中拟杆

菌数量较多,健康对照组儿童中厚壁菌门数量较多,而同胞对照组的微生物种类和数量处于二者之间,提示遗传和环境因素共同作用决定了ASD患儿的肠道微生物成分<sup>[3]</sup>。Rose等<sup>[18]</sup>通过便标本对伴有胃肠症状的ASD患儿进行了微生物方面的研究,结果伴有胃肠症状ASD组与伴有胃肠症状正常发育儿童组之间比较微生物成分有差异,ASD组拟杆菌科、裂果螺科(*lachnospiraceae*)、普雷沃菌科和瘤胃球菌科显著增多;而无胃肠症状的ASD组和无胃肠症状的健康儿童组之间差异无统计学意义。丙戊酸钠暴露制作的ASD鼠模型发现主要为拟杆菌类和厚壁菌门显著改变,这与ASD患儿的相关研究结论较为一致。但也有不一致的报道,分析可能的原因多与研究方法、ASD的异质性、高级抗生素使用和饮食结构有关<sup>[2]</sup>。因此,许多研究提示部分ASD患儿的肠道微生物成分发生了改变,常伴有胃肠功能障碍,可能为ASD的一个特殊亚型。

2. 微生物-肠-脑轴影响ASD的可能病理学机制:微生物-肠-脑轴紊乱可能参与了部分ASD的发生和发展。(1)SCFAs是微生物-肠-脑轴中的关键介质,直接通过血脑屏障调节脑活动。SCFAs包括乙酸、丙酸和丁酸等,是肠道微生物的主要代谢产物,尤其是丙酸更为重要。大量的丙酸迅速进入血液后,穿过血脑屏障,在脑内神经元集聚,引起细胞内酸化,然后改变神经递质释放和神经活性<sup>[3]</sup>。另外,研究还发现,给予啮齿类物种丙酸和丁酸导致基因表达改变,从而影响神经递质系统、神经细胞黏附分子、炎症、氧化应激、脂类代谢和线粒体功能,这对ASD均有重要意义<sup>[23-24]</sup>。(2)大部分ASD患者均有使用广谱抗生素的病史<sup>[3]</sup>。口服抗菌药物后破坏肠道内的保护性微生物群,并引起厌氧菌增殖,梭菌属(*Clostridia*)、拟杆菌和脱硫弧菌(*Desulfovibrio*)三种厌氧细菌增殖是ASD患儿出现胃肠症状和孤独症行为的常见细菌<sup>[25]</sup>。另外,这些细菌也产生一些代谢产物调节小肠免疫系统,与ASD的病理学机制有关,如梭菌属*Tetani*是一种随处可见的厌氧杆菌,产生一种强效的神经毒素即破伤风神经毒素(the tetanus neurotoxin, TeNT),迷走神经具有传输TeNT的能力,将其从肠道传输到大脑,然后TeNT通过分解突触生长蛋白破坏神经递质的释放,导致各种孤独症样行为缺陷。3-羟基苯基-3-羟基丙酸是一种特殊的梭菌类代谢产物,具有耗竭脑内儿茶酚胺效应,产生孤独症症状,支持梭菌属和ASD病因学之间具有相关性<sup>[3]</sup>。脱硫细菌是另一种革兰阴性厌氧杆菌,与梭菌不同,不产生孢子,脱硫细菌导致大量硫代谢异常产生毒性物质可能关系ASD的

病理生理学<sup>[3]</sup>。细胞杂志发表了一项重要研究成果,在ASD鼠模型中研究发现肠道微生物的异常对行为产生影响,成年雌性鼠免疫活化出生的后代具有ASD特征、肠道微生态失调(梭菌属和拟杆菌发生改变)和血清代谢物改变。代谢物4-乙基苯基硫酸盐(4-ethylphenylsulfate, 4EPS)能增加免疫活化,还发现应用4EPS治疗幼小鼠产生ASD相关行为异常,提示肠道微生物作用于宿主产生的代谢产物影响生物行为<sup>[26]</sup>。因此,ASD鼠模型研究结果也支持微生物-肠-脑之间的相互联系,并参与ASD的发生与发展。

三、微生物-肠-脑轴可能是治疗ASD患儿新的靶目标

1. 益生菌治疗: 益生菌是一组生活在肠内的非病原性微生物,主要包括两类:一是乳酸产生的菌类,如乳酸杆菌、乳酸球菌和双歧杆菌;另一是酵母菌属。益生菌具有调节肠道微生物成分和小肠免疫系统效应,促进食物消化、营养吸收和改善肠屏障功能。口服益生菌已常规用于治疗感染性腹泻、小肠炎性疾病和肠激惹综合征等胃肠问题。近年来研究证明,益生菌通过调节微生物-肠-脑轴可能是治疗ASD患儿的一种有效方法。一个双盲安慰剂对照研究应用益生菌*Lactobacillus plantarum* WCFS1治疗,与安慰剂相比,该益生菌显著增加*Lactobacilli/Enterococci*菌数量,减少*Erec482*(一种梭菌株)数量,结果益生菌组有效改善便秘,且行为评分显著减少<sup>[27]</sup>。最近Shaaban等<sup>[28]</sup>应用三联益生菌(嗜乳酸杆菌、鼠李糖乳杆菌和长双歧杆菌)对埃及30例5~9岁并伴有胃肠症状的ASD患儿进行了为期3个月的开放性前瞻性研究,发现益生菌能显著减少胃肠症状,并减轻ASD症状的严重性,该作者认为益生菌应作为ASD儿童重要的辅助治疗方法,值得广泛应用。Hsaio等<sup>[26]</sup>研究显示,鼠模型为母亲免疫活化鼠,出生的后代为ASD模型,后代接受脆弱拟杆菌益生菌治疗后ASD相关行为异常和胃肠问题显著减少,进一步支持上述研究结论,还发现益生菌改善小肠屏障的完整性以及改变34%的血清总代谢产物,尤其是4EPS,该物质是一种ASD的尿生物标记物。因此,提示益生菌是治疗ASD有前景的方法。

2. 猪鞭虫卵(*Trichuris suis* ova, TSO)治疗: TSO为猪鞭虫净化卵,是猪胃肠道中一种常见寄生虫。由于TSO具有调节免疫和保护黏膜屏障效应,被广泛用于小肠炎性疾病研究。也有人建议用于ASD的治疗。临床上报道了1例罕见的ASD病例,每2周给予一次TSO,每次2500个卵,治疗10周,发现改善孤独症性症状,但是TSO剂量一旦减少,孤独症症状再现,如果剂量恢复,症状再次减轻<sup>[3]</sup>。另

一较少样本的研究显示,收集10例成年ASD患者伴有自身免疫性疾病,采用双盲随机横断面研究,观察28周,结果成年ASD患者应用TSO是可行的、安全的,各种治疗参数均好转<sup>[29]</sup>,但仍需进一步研究。

3. 限制饮食: 食物摄入也对微生物-肠-脑轴有影响。研究已表明食物可影响肠道微生物的成分。与人工喂养的婴儿相比,母乳喂养的婴儿肠道微生物中艰难梭菌和*Escherichia coli*数量显著减少。膳食乳化剂能改变肠道微生物的定植、组成成分和促炎性电位,然后限制饮食导致肠道微生物改变再影响血清代谢产物,调节脑活动。限制某些食物摄入有助于恢复微生物-肠-脑轴平衡,对ASD相关行为有治疗作用<sup>[3]</sup>。国内有研究提示伴有胃肠功能失调的ASD患儿多存在食物不耐受现象,多为消化谷蛋白和酪蛋白异常,禁食相关食物对ASD核心症状有效,尤其是在治疗的早期阶段<sup>[30]</sup>。Pennesi等<sup>[31]</sup>研究通过严格禁食谷蛋白和酪蛋白,结果显示ASD行为、生理学症状和社会行为明显改善。但也有无效结论的报道<sup>[32]</sup>。另外,还有报道生酮饮食用于ASD的治疗,但无一致结论。

ASD是一种神经发育性障碍,病因学具有异质性,是遗传因素和复杂环境因素共同作用的结果,但是确切的病理学机制还不清楚。有证据支持定植于肠道内的微生物具有调节脑功能的作用,并通过肠-脑轴产生相应行为表现型,为此提出微生物-肠-脑轴的概念。研究认为伴有胃肠功能问题的ASD患者可能为其一特殊亚型,微生物-肠-脑参与了该亚型的病理生理学变化,对ASD的发生、发展与转归起重要作用,动物实验和人类研究初步认为益生菌对治疗ASD有效。因此,微生物-肠-脑轴有望成为治疗ASD患者的新途径。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 资料收集为李秀萍、李素水,撰写为范彦蓉、李素水,修订审校为张翠芳、袁芳

## 参 考 文 献

- [1] 孙志刚,李素水,宋丽华,等.孤独症谱系障碍共病问题的临床特征研究进展[J].临床精神医学杂志,2015,25(2):129-132. Sun ZG, Li SS, Song LH, et al. Advances in research on clinical features of comorbidity in autism spectrum disorders[J]. J Clin Psychiatry, 2015, 25(2): 129-132.
- [2] Doenyas C. Gut Microbiota, Inflammation, and Probiotics on Neural Development in Autism Spectrum Disorder[J]. Neuroscience, 2018, 374: 271-286. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2018.01.060.
- [3] Li Q, Zhou JM. The microbiota-gut-brain axis and its potential therapeutic role in autism spectrum disorder[J]. Neuroscience, 2016, 324: 131-139. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2016.03.013.
- [4] Liu S, Feng J, Luo J, et al. Eact, a small molecule activator of

- TMEM16A, activates TRPV1 and elicits pain- and itch-related behaviours [ J ]. *Br J Pharmacol*, 2016, 173(7): 1208-1218. DOI: 10.1111/bph.13420.
- [ 5 ] Sun Y, Zhang M, Chen CC, et al. Stress-induced corticotropin-releasing hormone-mediated NLRP6 inflammasome inhibition and transmissible enteritis in mice [ J ]. *Gastroenterology*, 2013, 144(7): 1478-1487. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.02.038.
- [ 6 ] Park AJ, Collins J, Blennerhassett PA, et al. Altered colonic function and microbiota profile in a mouse model of chronic depression [ J ]. *Neurogastroenterol Motil*, 2013, 25(9): 733. DOI: 10.1111/nmo.12153.
- [ 7 ] Clarke G, Stilling RM, Kennedy PJ, et al. Minireview: Gut microbiota: the neglected endocrine organ [ J ]. *Mol Endocrinol*, 2014, 28(8): 1221-1238. DOI: 10.1210/me.2014-1108.
- [ 8 ] Yano JM, Yu K, Donaldson GP, et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis [ J ]. *Cell*, 2015, 161(2): 264-276. DOI: 10.1016/j.cell.2015.02.047.
- [ 9 ] Reigstad CS, Salomonson CE, Rainey JF 3rd, et al. Gut microbes promote colonic serotonin production through an effect of short-chain fatty acids on enterochromaffin cells [ J ]. *FASEB J*, 2015, 29(4): 1395-1403. DOI: 10.1096/fj.14-259598.
- [ 10 ] Williams BB, Van Benschoten AH, Cimermancic P, et al. Discovery and characterization of gut microbiota decarboxylases that can produce the neurotransmitter tryptamine [ J ]. *Cell Host Microbe*, 2014, 16(4): 495-503. DOI: 10.1016/j.chom.2014.09.001.
- [ 11 ] Desbonnet L, Clarke G, Shanahan F, et al. Microbiota is essential for social development in the mouse [ J ]. *Mol Psychiatry*, 2014, 19(2): 146-148. DOI: 10.1038/mp.2013.65.
- [ 12 ] Vuong HE, Hsiao EY. Emerging Roles for the Gut Microbiome in Autism Spectrum Disorder [ J ]. *Biol Psychiatry*, 2017, 81(5): 411-423. DOI: 10.1016/j.biopsych.2016.08.024.
- [ 13 ] Bercik P, Park AJ, Sinclair D, et al. The anxiolytic effect of *Bifidobacterium longum* NCC3001 involves vagal pathways for gut-brain communication [ J ]. *Neurogastroenterol Motil*, 2011, 23(12): 1132-1139. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2011.01796.x.
- [ 14 ] Lyte M, Li W, Opitz N, et al. Induction of anxiety-like behavior in mice during the initial stages of infection with the agent of murine colonic hyperplasia *Citrobacter rodentium* [ J ]. *Physiol Behav*, 2006, 89(3): 350-357. DOI: 10.1016/j.physbeh.2006.06.019.
- [ 15 ] Nøhr MK, Egerod KL, Christiansen SH, et al. Expression of the short chain fatty acid receptor GPR41/FFAR3 in autonomic and somatic sensory ganglia [ J ]. *Neuroscience*, 2015, 290: 126-137. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2015.01.040.
- [ 16 ] Chaidez V, Hansen RL, Hertz-Picciotto I. Gastrointestinal problems in children with autism, developmental delays or typical development [ J ]. *J Autism Dev Disord*, 2014, 44(5): 1117-1127. DOI: 10.1007/s10803-013-1973-x.
- [ 17 ] Mazurek MO, Vasa RA, Kalb LG, et al. Anxiety, sensory over-responsivity, and gastrointestinal problems in children with autism spectrum disorders [ J ]. *J Abnorm Child Psychol*, 2013, 41(1): 165-176. DOI: 10.1007/s10802-012-9668-x.
- [ 18 ] Rose DR, Yang H, Serena G, et al. Differential immune responses and microbiota profiles in children with autism spectrum disorders and co-morbid gastrointestinal symptoms [ J ]. *Brain Behav Immun*, 2018, 70: 354-368. DOI: 10.1016/j.bbi.2018.03.025.
- [ 19 ] 李素水, 王霞, 范彦蓉, 等. 孤独症患者胃肠失功能的临床研究 [ J ]. *中国健康心理学杂志*, 2013, 21(2): 191-193. DOI: 10.13342/j.cnki.cjhp.2013.02.046.
- Li SS, Wang X, Fan YR, et al. A Clinical Study on Gastrointestinal Dysfunction in Patients with Autism [ J ]. *China Journal of Health Psychology*, 2013, 21(2): 191-193.
- [ 20 ] Bernier R, Golzio C, Xiong B, et al. Disruptive CHD8 mutations define a subtype of autism early in development [ J ]. *Cell*, 2014, 158(2): 263-276. DOI: 10.1016/j.cell.2014.06.017.
- [ 21 ] de Theije CG, Koelink PJ, Korte-Bouws GA, et al. Intestinal inflammation in a murine model of autism spectrum disorders [ J ]. *Brain Behav Immun*, 2014, 37: 240-247. DOI: 10.1016/j.bbi.2013.12.004.
- [ 22 ] Wang L, Christophersen CT, Sorich MJ, et al. Increased abundance of *Sutterella* spp. and *Ruminococcus torques* in feces of children with autism spectrum disorder [ J ]. *Mol Autism*, 2013, 4(1): 42. DOI: 10.1186/2040-2392-4-42.
- [ 23 ] El-Ansary A, Al-Ayadhi L. Relative abundance of short chain and polyunsaturated fatty acids in propionic acid-induced autistic features in rat pups as potential markers in autism [ J ]. *Lipids Health Dis*, 2014, 13: 140. DOI: 10.1186/1476-511X-13-140.
- [ 24 ] Nankova BB, Agarwal R, MacFabe DF, et al. Enteric bacterial metabolites propionic and butyric acid modulate gene expression, including CREB-dependent catecholaminergic neurotransmission, in PC12 cells--possible relevance to autism spectrum disorders [ J ]. *PLoS One*, 2014, 9(8): e103740. DOI: 10.1371/journal.pone.0103740.
- [ 25 ] MacFabe DF. Enteric short-chain fatty acids: microbial messengers of metabolism, mitochondria, and mind: implications in autism spectrum disorders [ J ]. *Microb Ecol Health Dis*, 2015, 26: 28177. DOI: 10.3402/mehd.v26.28177.
- [ 26 ] Hsiao EY, McBride SW, Hsien S, et al. The microbiota modulates gut physiology and behavioral abnormalities associated with autism [ J ]. *Cell*, 2013, 155(7): 1451-1463. DOI: 10.1016/j.cell.2013.11.024.
- [ 27 ] Parracho HM, Gibson GR, Knott FJ, et al. A double-blind, placebo-controlled, crossover-designed probiotic feeding study in children diagnosed with autistic spectrum disorders [ J ]. *Int J Probiol Prebiot*, 2010, 5(2): 69-74.
- [ 28 ] 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. DOI: 10.1080/1028415X.2017.1347746.
- [ 29 ] Friedrich MJ. Research on psychiatric disorders targets inflammation [ J ]. *JAMA*, 2014, 312(5): 474-476. DOI: 10.1001/jama.2014.8276.
- [ 30 ] 李素水, 贾美香, 孙志刚, 等. 禁食敏感食物对孤独症谱系障碍患者的临床疗效研究 [ J ]. *国际精神病学杂志*, 2015, 42(1): 23-26.
- Li SS, Jia MX, Sun ZG, et al. The clinical effects of fasting sensitive food in patients with autism spectrum disorders [ J ]. *Journal of International Psychiatry*, 2015, 42(1): 23-26.
- [ 31 ] Pennesi CM, Klein LC. Effectiveness of the gluten-free, casein-free diet for children diagnosed with autism spectrum disorder: based on parental report [ J ]. *Nutr Neurosci*, 2012, 15(2): 85-91. DOI: 10.1179/1476830512Y.0000000003.
- [ 32 ] Johnson CR, Handen BL, Zimmer M, et al. Effects of Gluten Free / Casein Free Diet in Young Children with Autism: A Pilot Study [ J ]. *J Dev Phys Disabil*, 2011, 23(3): 213-225. DOI: 10.1007/s10882-010-9217-x.

(收稿日期: 2019-03-17)

(本文编辑: 戚红丹)