



电子、语音版

·综述·

## 肠道菌群与孤独症谱系障碍免疫失衡的研究进展

宁丹妮, 钟燕

南华大学儿科学院 / 湖南省儿童医院儿童保健所, 湖南 长沙 410007

**摘要:**孤独症谱系障碍是一种神经发育障碍性疾病,主要表现为缺乏社会交流和互动能力,同时伴有重复刻板行为。近年来研究发现孤独症谱系障碍患者常可伴有胃肠功能异常,同时国内外部分研究发现孤独症谱系障碍患者肠道菌群构成与健康儿童相比发生了显著变化。但其具体机制仍不明确,甚至出现了相反的结论。该文通过回顾相关文献资料,从微生物—肠—脑轴角度出发,着重从肠道代谢产物异常、免疫失衡及神经发育角度对肠道菌群介导的免疫失衡在孤独症谱系障碍发病机制中的作用进行综述。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2023, 50(4): 65–70]

**关键词:**孤独症谱系障碍;肠道菌群;发病机制;免疫失衡

中图分类号:R748

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2023.04.012

## Research advances in the association between gut microbiota and immune imbalance in autism spectrum disorder

NING Danni, ZHONG Yan

Pediatric Academy, University of South China/Institute of Children's Healthcare, Hunan Children's Hospital, Changsha, Hunan 410007, China

Corresponding author: ZHONG Yan, Email: zhongyan@163.com

**Abstract:** Autism spectrum disorder (ASD) is a neurodevelopmental disorder characterized by a lack of social communication and interaction and the presence of repetitive stereotyped behaviors. In recent years, studies have shown that patients with ASD often have abnormal gastrointestinal function, and some studies have found that compared with healthy children, there are significant changes in the composition of gut microbiota in patients with ASD. However, the specific mechanism remains unclear, and even opposite conclusions have been obtained. Based on related literature, this article reviews the role of gut microbiota-mediated immune imbalance in the pathogenesis of ASD from the perspective of the microbial-gut-brain axis, abnormal gut metabolites, immune imbalance, and neurodevelopment.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2023, 50(4): 65–70]

**Keywords:** autism spectrum disorder; gut microbiota; pathogenesis; immune imbalance

孤独症谱系障碍 (autism spectrum disorders, ASD) 是一种神经发育障碍性疾病,其主要特征是在发育早期出现重复、刻板动作、兴趣单一、同时缺乏社会交流和互动能力<sup>[1]</sup>。ASD 无论是对个人、家庭、社会都会产生巨大的

影响。近年来,随着人们对 ASD 的认识不断加深,ASD 的发病率也在逐年增加。研究发现目前我国 ASD 患病率达 0.7%,以我国庞大的人口基数计算,ASD 患病人数已超过百万<sup>[2]</sup>。目前 ASD 的病因不明确,但值得肯定的是环境

基金项目:湖南省自然科学基金(2021JJ30394)。

收稿日期:2023-01-18;修回日期:2023-06-01

作者简介:宁丹妮(1997—),女,住院医师,在读硕士研究生,主要研究方向为儿童保健学。

通信作者:钟燕(1963—),女,主任医师,学士,主要研究方向为儿童保健学。Email:zhongyan@163.com。

和遗传等多种因素的相互作用在ASD的发病中起着关键作用。

肠道菌群是目前世界上规模最大、种类最丰富的群落。肠道菌群是动态而复杂的,可随着宿主的发育而平行发展<sup>[3]</sup>,随着出生后接触到多种不同环境而获得初期的肠道菌群<sup>[4]</sup>。肠道菌群的稳定取决于肠道中多种菌群的相互制约,当肠道菌群紊乱时,肠道的稳态也会被打破。肠道菌群的失调可引起代谢性疾病、胃肠道疾病、自身免疫性疾病、精神性疾病等多种疾病的发生<sup>[5]</sup>。近年来大脑、肠道微生物及免疫之间的联系已成为医学研究的前沿课题,学者们将这种胃肠功能状态与大脑神经发育之间的复杂联系称之为肠-脑轴<sup>[6-7]</sup>。肠道菌群被证明是肠-脑轴的关键调节器,由此微生物-肠道-大脑轴的概念开始被人们熟知。

2011年,Kohane等<sup>[8]</sup>通过回顾性研究发现,ASD患者除了核心症状以外,还可伴随有胃肠道症状。有研究发现,缺少经典肠道菌群的小鼠会躲开其他小鼠,回避新的社交情境,并出现过度理毛的行为等ASD样表现<sup>[9]</sup>。另有学者通过益生菌或“微生物移植”治疗伴有胃肠功能紊乱的ASD患儿,发现患儿的胃肠道症状及ASD核心症状评分可较前改善<sup>[10]</sup>。这些都提示肠道菌群失调与ASD的发生发展密切相关。

有研究认为,肠道菌群失调可引起其代谢产物分泌异常,从而激活免疫系统产生免疫应答,导致外周炎性介质增加,相关细胞因子可通过循环系统,通过血脑屏障从而影响神经发育<sup>[7,11]</sup>。

## 1 ASD与肠道菌群失调

发育初期肠道菌群失调可影响大脑发育,增加远期患神经精神疾病的风险。随着人们认识到肠道菌群的早期改变可影响儿童情绪与认知发展,越来越多的研究表明,肠道菌群的组成改变或缺乏可能在ASD发生发展中起着关键作用<sup>[12-13]</sup>。通过对ASD患儿粪便样本进行定性分析发现,粪便中含有大量梭状芽孢杆菌属,其中拟杆菌和厚壁杆菌比例失调,拟杆菌门、乳杆菌门、双歧杆菌门数量增加,而瘤胃球菌科、真杆菌科、漆菌科和丹毒菌科丰度明显下降<sup>[4]</sup>。Liu等<sup>[14]</sup>将30名ASD患儿与20名年龄、性别相当的健康志愿者进行对照发现,ASD患儿肠道菌群的多样性较正常对照组明显减少。同时Strati等<sup>[15]</sup>的研究发现,ASD患儿中棒状杆菌、多尔氏菌属、放射菌属与健康对照组相比丰度增多。但在Coretti等<sup>[16]</sup>的研究中,2~4岁ASD患儿肠道菌群与同年龄、性别的健康儿童进行对照发现,在ASD患儿中类杆菌和变形杆菌明显增多,但放射菌属明显减少。这与Strati等<sup>[15]</sup>的发现刚好相反。

虽现在国内外已有许多研究发现,ASD患儿的肠道菌群改变,但是结果重复性较差,部分甚至出现了相反的

结论。其可能原因主要有:①有些研究仅将性别、年龄作为分组标准将健康儿童与ASD患儿进行对照,但忽略了在ASD患儿中也存在有胃肠功能紊乱及无胃肠功能紊乱的情况,从而造成数据的偏差。②大多数研究没有考虑到患儿年龄、地域、饮食等因素的差异,或者样本量较小,从而得出不同甚至相反的结论。③大多数实验数据由无菌动物模型提供,但人类肠道菌群与动物差异仍需要考虑。

Yap等<sup>[17]</sup>的研究显示,ASD患者中肠道菌群的差异可能是由于饮食习惯的差异引起的,因此学者们对微生物对ASD患者具有驱动作用的说法持有谨慎态度。同期,我国一个来自25个省市自治区、1222名受试者的大型队列研究也发现,年龄、地区、性别、临床合并症、围产期事件等因素均可以影响ASD患儿肠道菌群的表达,该研究同时揭示了ASD儿童偏离正轨的肠道菌群发育图谱,发现ASD儿童肠道菌群存在多样性降低、部分基础功能性细菌定植异常、细菌间共变关系发生明显改变、特定细菌滋生,以及细菌参与的氨基酸代谢、芳香族代谢、神经递质代谢发生明显紊乱;该研究还发现细菌的相互关系变异程度在3岁之前显著高于3岁之后,并与行为的严重程度呈正相关,暗示生命早期的菌群结构存在对神经系统发育有重要影响的“敏感期”或“关键窗口期”<sup>[18]</sup>。

肠道菌群失调与ASD的发病存在着密切的联系,但两者到底谁是因、谁是果,还有待进一步研究。上述研究多采用的正常儿童作为对照,但ASD患者中并非所有儿童都有胃肠道症状,ASD有胃肠道症状和无胃肠道症状的两种亚型之间肠道菌群表达有何差异?这种差异是否更能有利于发现特异性的致病菌群?这些都值得关注。

## 2 ASD患儿肠道菌群的影响因素

每个人的肠道菌群组成都具有其独特性。随着人体的不断发育,肠道菌群趋于稳定,而ASD患儿肠道菌群的形成也受到多种因素的影响,其中主要包括遗传、母孕期炎症、性别等。

虽然现有许多研究为宿主基因型对肠道菌群的建立、繁殖和多样性的贡献提供了依据,但是目前数据并没有明确的证据来支持这一观点。有研究发现,新生儿的肠道菌群可在阴道分娩以及母乳喂养期间由母体垂直转移。妊娠期炎症已经被确认为ASD及其他神经系统疾病的重要危险因素,因为母体内的促炎因子可穿过血-胎屏障刺激产生炎症介质影响突触形成和修剪、前体的迁移,从而损害其认知功能<sup>[19-20]</sup>。有研究发现,肥胖母亲肠道中罗伊氏乳杆菌较正常母亲显著下降,与此同时他们发现肥胖母亲后代社会能力受损、对社交新事物兴趣低、社会互动少,表现出类似ASD的症状<sup>[21]</sup>。肠道菌群可通过炎症免疫途径激活母体免疫。Kim等<sup>[22]</sup>通过构建母体免疫激活小鼠模型发现,使用万古霉素治疗母体免疫

激活模型其后代并未出现ASD样症状。ASD的发病存在明显的性别差异,ASD男童数量远超出女童。一些动物实验数据表明,肠道菌群的改变与性别相关,肠道菌群失调可通过减少解毒和吸附毒素、异生素和神经化学化合物来影响免疫系统。而一些肠毒素和食物异生素可促进男性特异性神经毒性,因此有学者认为这可能是该病在男性中患病率较高的原因之一<sup>[23]</sup>。

### 3 ASD与肠道菌群代谢产物

碳水化合物在结肠中经肠道菌群发酵可产生大量的短链脂肪酸,如乙酸、丙酸和丁酸。同时,肠道菌群可产生神经活性化合物,如色氨酸代谢物、多巴胺、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、 $\gamma$ -氨基丁酸( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA)、5-氨基酸戊酸和牛磺酸等。这些代谢产物都可通过肠-脑轴途径作用于大脑神经<sup>[24]</sup>,在ASD患者中主要有以下几个代谢产物发挥重要作用。

#### 3.1 短链脂肪酸

短链脂肪酸可通过平衡肠道炎症反应、破坏血脑屏障完整性以及参与细胞氧化应激反应等多方面与神经系统发育相关。有实验研究发现,口服短链脂肪酸可增加调节性T细胞数量,而调节性T细胞是外周对抗自身和外来抗原的重要部分,其分泌的白介素-10在炎症反应中发挥重要作用<sup>[25]</sup>。同时有研究发现,外周血中短链的短链脂肪酸可使紧密连接蛋白的产生增多,维持血脑屏障的完整性<sup>[26]</sup>。在ASD儿童中短链脂肪酸的水平发生改变,可导致自由基清除减慢,阻碍脑内谷胱甘肽循环,减慢脑内自由基的消除,从而导致神经元受损<sup>[27]</sup>。

#### 3.2 色氨酸

色氨酸可通过影响小胶质细胞发育引发神经系统相关疾病。益生菌在治疗精神疾病方面具有广阔前景,这可能与益生菌可调节肠菌群紊乱及色氨酸代谢有关<sup>[28]</sup>。有研究发现,在肠道菌群失调或是肠道菌群缺失的情况下,血浆中色氨酸的浓度会有所增加,而在菌群移植后血浆中色氨酸浓度可恢复正常<sup>[29]</sup>。有学者发现,色氨酸代谢在维持中枢神经稳态中具有重要作用<sup>[30]</sup>。色氨酸可影响小胶质细胞的活性,可以通过芳香烃受体介导的机制,作用于小胶质细胞的激活及其生长因子的表达<sup>[31]</sup>,从而引起ASD等神经系统疾病的发生。

#### 3.3 5-HT

5-HT是中枢神经系统和胃肠道双向联系的关键递质,与多种细胞增殖有关,同时调节多种生物过程。越来越多研究发现,正在发育的5-HT体系容易受到不同肠道菌群定植的影响<sup>[32-33]</sup>。Walsh等<sup>[34]</sup>通过ASD小鼠模型研究发现,5-HT释放增多或者5-HT<sub>1b</sub>受体的直接激活,可改善ASD小鼠的社交缺陷。有研究发现,5-HT可调节多种神经生物过程,其中包括神经突生长、形成神经元调节、树突棘形态、突出传递等,因此认为5-HT可成为治疗

ASD的潜在靶点<sup>[35]</sup>。

#### 3.4 5-氨基酸戊酸和牛磺酸

Sharon等<sup>[36]</sup>将ASD患者的肠道菌群定植到无菌小鼠中,发现其子代可出现ASD行为,且在其子代小鼠中发现其体内5-氨基酸戊酸和牛磺酸含量明显降低,经过5-氨基酸戊酸处理的小鼠其L5锥体神经元的兴奋性显著下降,而经牛磺酸处理的皮质神经元表现出GABA从兴奋性到抑制性反应的延迟转换。这表明5-氨基酸戊酸可影响神经元的兴奋性,牛磺酸可能影响神经元的发育及其对抑制性神经递质的反应。这一发现支持了肠道细菌代谢产物可能通过调节皮质回路中的兴奋和抑制之间的失衡导致小鼠ASD样行为的假说。Yu等<sup>[37]</sup>在研究牛磺酸对小鼠肠道菌群影响时发现,牛磺酸可以抑制有害细菌生长,调节肠道生态,促进短链脂肪酸的产生,而在予以ASD母鼠口服5-氨基酸戊酸和牛磺酸后可改善子代小鼠的重复行为及焦虑行为。但是有学者将ASD患儿与正常儿童进行对照发现,其体内的牛磺酸浓度没有显著差异<sup>[38]</sup>。

### 4 ASD患儿肠道菌群失调与免疫失衡

“微生物-肠-脑轴”是介于消化系统和中枢神经系统之间的双向生化信号传导通路,致病微生物可改变肠道黏膜的渗透性,损坏肠道屏障,使得肠道微生物及其代谢产物更易通过肠壁进入肠道淋巴组织,诱导免疫激活<sup>[39]</sup>,进而通过释放炎症因子和趋化因子透过血脑屏障,影响神经发生、髓鞘形成、小胶质细胞的成熟以及血脑屏障完整性<sup>[40]</sup>。免疫系统的异常激活,如神经炎症、促炎细胞因子、免疫球蛋白、免疫细胞的活化和自身免疫是发生ASD的重要危险因素。

#### 4.1 外周血中异常免疫炎症反应

肠道菌群通过影响淋巴细胞发育、调节炎症因子的释放从而影响神经系统发育。肠道菌群可诱导先天性淋巴样细胞(innate lymphoid cell, ILC)表观遗传学改变,而ILC被认为是黏膜免疫、炎症和机体稳态的重要调节器。辅助性T细胞1、辅助性T细胞17和调节性T细胞可改变肠道局部以及系统的炎症环境。有实验研究表明,无菌小鼠中肠道树突状细胞刺激肠道局部和全身辅助性T细胞1/辅助性T细胞17产生促炎症细胞因子的能力降低,而调节性T细胞的能力相应增加,表明肠道菌群可影响免疫炎症反应<sup>[41]</sup>。Kim等<sup>[22]</sup>认为具有促进辅助性T细胞17分化的肠道微生物通过增加自身炎症或者感染,从而导致母体免疫的激活,增加后代患神经系统疾病的风险。

Ashwood等<sup>[42]</sup>比较了ASD患儿、正常发育患儿以及非ASD表现的神经发育障碍患儿的血浆细胞因子差异发现,ASD组血浆中多种细胞因子水平显著升高,其中包括白细胞介素(interleukin, IL)-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8和IL-12p40。对炎症具有抑制性调节作用的转化生长因子 $\beta$ 1生成减



少,促炎因子 IL-21 和 IL-22 增多<sup>[43]</sup>。Matta 等<sup>[44]</sup>研究发现,使用抗炎试剂、木犀草素和二甲基黄酮来抑制 IL-6 的活性,降低免疫应答,可以减轻 MIA 后代的 ASD 样行为。这也进一步表明,肠道微生物的紊乱可引起细胞因子的释放,并通过免疫途径影响大脑发育。但值得注意的是,有学者发现,一些 ASD 患儿在经历炎症伴发热时其症状可有所改善,通过一系列实验发现在全身炎症状态的前提下,IL-17 可通过直接影响神经活动来改善 ASD 患者社会行为的缺陷<sup>[45]</sup>。

#### 4.2 中枢神经系统中异常免疫炎症反应

肠道菌群以及代谢产物通过影响血脑屏障调节功能,通过免疫途径影响神经细胞发育,继而引发疾病的发生。通过动物研究发现,肠道菌群的缺失可导致血脑屏障紧密连接蛋白的表达减少,从而导致血脑屏障通透性增加<sup>[46]</sup>。丁酸盐及其他肠道微生物源性短链脂肪酸可促进组蛋白磷酸化调控结肠中的基因表达<sup>[47]</sup>,也可通过表观遗传影响链接蛋白表达,从而调控血脑屏障中的基因表达<sup>[48]</sup>,由此影响血脑屏障的组成,有利于细胞因子的通过,从而影响脑神经。

小胶质细胞是大脑中的常驻免疫细胞,也是大脑免疫防御的重要屏障,同时也参与中枢神经系统空间构型以及突触连接<sup>[49]</sup>。小胶质细胞分泌的转化因子 $\alpha$ 及血管内皮生长因子 B 能与星形胶质细胞表面受体结合调节星形胶质细胞行为,从而影响神经系统的发育和功能,而宿主微生物群可影响小胶质细胞的稳态<sup>[31,50]</sup>。Erny 等<sup>[51]</sup>将无菌小鼠与正常喂养小鼠对照发现,无菌小鼠表现出小胶质细胞的整体缺陷,细胞比例改变,表型不成熟,并导致先天免疫应答受损,而复杂的微生物群可恢复小胶质细胞的稳态。在免疫激活模型中,ASD、抑郁症等神经发育障碍性疾病与微生物群之间常常以小胶质细胞作为中介<sup>[52]</sup>。有研究发现,母体免疫的激活可影响其后代大脑中小胶质细胞功能,导致突触棘修剪异常,从而影响神经元之间的联系,而引起后代出现 ASD 样表现<sup>[53]</sup>。

ASD 患儿胃肠道屏障的渗透性增加,导致细菌产物和毒素进入血液,从而激活免疫系统释放炎症细胞因子及迷走神经系统,进而调控中枢神经系统的神经元活动<sup>[51]</sup>。有研究发现,在大肠、小肠内有一些迷走神经末梢与肠神经系统的神经元突触相连接<sup>[52]</sup>。Sgritta 等<sup>[54]</sup>研究发现,罗伊氏杆菌可在催产素介导下以迷走神经依赖的方式在 ASD 小鼠腹侧被盖区发挥作用,从而改善 ASD 动物模型的社会行为。5-HT 转运蛋白主要参与新陈代谢以及维持 5-HT 的稳态水平,而 5-HT 转运蛋白的选择性抑制剂,即选择性 5-HT 再摄取抑制剂,可对几种精神性疾病的治疗有效<sup>[55]</sup>。此外有研究发现,5-HT 转运蛋白在大脑皮质和边缘区大量表达,而这些区域与人体行为、情绪的表达具有重要关系<sup>[56]</sup>。肠道菌群通过与宿主结肠的嗜

铬细胞瘤相互作用调节结肠和血清 5-HT,可直接作用于迷走神经末梢或者激活肠内神经元起间接作用<sup>[57]</sup>。5-HT 与小胶质细胞上的 5-HT 受体结合可诱导携带细胞因子的外泌体释放,从而诱发神经炎症引发神经发育异常<sup>[50]</sup>。

肠道菌群在肠道内的局部免疫系统中起着协调作用,并在远端形成免疫细胞,发挥作用,因此目前部分研究认为肠道菌群以及代谢产物异常可引起免疫系统产生免疫应答,导致外周炎症介质增加,相关炎症介质通过血液循环,透过血脑屏障,从而影响中枢神经系统发育,引发 ASD<sup>[11]</sup>。但肠道菌群及其代谢产物如何触发免疫应答的相关报道较少,有待进一步研究。

#### 5 总结与展望

综上所述,ASD 是一种受环境和遗传共同作用的复杂疾病,发育中大脑非常容易受到环境因素的影响,产生永久性的改变。肠道菌群的建立和功能似乎更加复杂,虽然现有小样本动物实验以及临床研究均支持肠道菌群与 ASD 发病具有相关性,但现有的实验数据不能明确肠道菌群失调所致的一系列神经免疫反应与 ASD 发病的因果关系,肠道菌群及其代谢产物异常究竟如何触发 ASD 患儿的免疫紊乱,其具体机制尚待进一步研究。因此,应该更进一步了解肠-脑轴及其参与 ASD 的发病机制。

近年来,微生物移植治疗及益生菌疗法在国内外均有文献报道,其能有效改善 ASD 儿童的临床症状<sup>[57]</sup>。由此,通过调节肠道菌群这一途径对一系列神经发育障碍性疾病进行有效治疗,从而更好地改善疾病症状,让患者能早日融入社会,减轻因疾病引起的个人、家庭、社会负担。

#### 参 考 文 献

- [1] BATTLE DE. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM)[J]. Codas, 2013, 25(2): 191-192.
- [2] ZHOU H, XU X, YAN WL, et al. Prevalence of autism spectrum disorder in China: a nationwide multi-center population-based study among children aged 6 to 12 years[J]. Neurosci Bull, 2020, 36(9): 961-971.
- [3] ADAK A, KHAN MR. An insight into gut microbiota and its functionalities[J]. Cell Mol Life Sci, 2019, 76(3): 473-493.
- [4] MANGIOLA F, IANIRO G, FRANCESCHI F, et al. Gut microbiota in autism and mood disorders[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(1): 361-368.
- [5] JACKSON MA, VERDI S, MAXAN ME, et al. Gut microbiota associations with common diseases and prescription medications in a population-based cohort[J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 2655.
- [6] CLAPP M, AURORA N, HERRERA L, et al. Gut microbiota's effect on mental health: the gut-brain axis[J]. Clin Pract, 2017, 7(4): 987.
- [7] CHERNIKOVA MA, FLORES GD, KILROY E, et al. The brain-gut-microbiome system: pathways and implications for autism

- spectrum disorder[J]. *Nutrients*, 2021, 13(12): 4497.
- [8] KOHANE IS, MCMURRY A, WEBER G, et al. The co-morbidity burden of children and young adults with autism spectrum disorders[J]. *PLoS One*, 2012, 7(4): e33224.
  - [9] 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.
  - [10] KANG DW, ADAMS JB, COLEMAN DM, et al. Long-term benefit of microbiota transfer therapy on autism symptoms and gut microbiota[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 5821.
  - [11] AGIRMAN G, HSIAO EY. SnapShot: the microbiota-gut-brain axis[J]. *Cell*, 2021, 184(9): 2524-2524.e1.
  - [12] JENDRASZAK M, GAŁECKA M, KOTWICKA M, et al. Commercial microbiota test revealed differences in the composition of intestinal microorganisms between children with autism spectrum disorders and neurotypical peers[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 24274.
  - [13] 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.
  - [14] LIU SM, LI EY, SUN ZY, et al. Altered gut microbiota and short chain fatty acids in Chinese children with autism spectrum disorder[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 287.
  - [15] STRATI F, CAVALIERI D, ALBANESE D, et al. New evidences on the altered gut microbiota in autism spectrum disorders[J]. *Microbiome*, 2017, 5(1): 24.
  - [16] CORETTI L, PAPARO L, RICCIO MP, et al. Gut microbiota features in young children with autism spectrum disorders[J]. *Front Microbiol*, 2018, 9: 3146.
  - [17] YAP CX, HENDERS AK, ALVARES GA, et al. Autism-related dietary preferences mediate autism-gut microbiome associations[J]. *Cell*, 2021, 184(24): 5916-5931.e17.
  - [18] LOU MX, CAO AH, JIN CY, et al. Deviated and early unsustainable stunted development of gut microbiota in children with autism spectrum disorder[J]. *Gut*, 2022, 71(8): 1588-1599.
  - [19] SOTGIU S, MANCA S, GAGLIANO A, et al. Immune regulation of neurodevelopment at the mother-foetus interface: the case of autism[J]. *Clin Transl Immunology*, 2020, 9(11): e1211.
  - [20] HUGHES HK, MORENO RJ, ASHWOOD P. Innate immune dysfunction and neuroinflammation in autism spectrum disorder (ASD)[J]. *Brain Behav Immun*, 2023, 108: 245-254.
  - [21] DONALDSON ZR, YOUNG LJ. Oxytocin, vasopressin, and the neurogenetics of sociality[J]. *Science*, 2008, 322(5903): 900-904.
  - [22] KIM S, KIM H, YIM YS, et al. Maternal gut bacteria promote neurodevelopmental abnormalities in mouse offspring[J]. *Nature*, 2017, 549(7673): 528-532.
  - [23] SHOBEIRI P, KALANTARI A, TEIXEIRA AL, et al. Shedding light on biological sex differences and microbiota-gut-brain axis: a comprehensive review of its roles in neuropsychiatric disorders[J]. *Biol Sex Differ*, 2022, 13(1): 12.
  - [24] GERSHON MD, MARGOLIS KG. The gut, its microbiome, and the brain: connections and communications[J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(18): e143768.
  - [25] SMITH PM, HOWITT MR, PANIKOV N, et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis[J]. *Science*, 2013, 341(6145): 569-573.
  - [26] MOHAJERI MH, BRUMMER RJM, RASTALL RA, et al. The role of the microbiome for human health: from basic science to clinical applications[J]. *Eur J Nutr*, 2018, 57(Suppl 1): 1-14.
  - [27] 吴建业,徐磊,康贝贝,等. 肠道菌群产生的短链脂肪酸影响孤独症谱系障碍核心症状的相关机制研究[J]. *中国中西医结合儿科学*, 2022, 14(6): 481-485.
  - [28] TIAN PJ, CHEN Y, ZHU HY, et al. Bifidobacterium breve CCFM1025 attenuates major depression disorder via regulating gut microbiome and tryptophan metabolism: a randomized clinical trial[J]. *Brain Behav Immun*, 2022, 100: 233-241.
  - [29] 王丽群,庞日朝,胡晓敏,等. 肠道菌群对色氨酸代谢的影响研究进展[J]. *中国比较医学杂志*, 2021, 31(4): 129-136.
  - [30] CLARKE G, GRENHAM S, SCULLY P, et al. The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner[J]. *Mol Psychiatry*, 2013, 18(6): 666-673.
  - [31] ROTHHAMMER V, BORUCKI DM, TJON EC, et al. Microglial control of astrocytes in response to microbial metabolites[J]. *Nature*, 2018, 557(7707): 724-728.
  - [32] XIAO L, YAN JY, YANG T, et al. Fecal microbiome transplantation from children with autism spectrum disorder modulates tryptophan and serotonergic synapse metabolism and induces altered behaviors in germ-free mice[J]. *mSystems*, 2021, 6(2): e01343-20.
  - [33] LIU N, SUN SQ, WANG PJ, et al. The mechanism of secretion and metabolism of gut-derived 5-hydroxytryptamine[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(15): 7931.
  - [34] WALSH JJ, LLORACH P, CARDOZO PINTO DF, et al. Systemic enhancement of serotonin signaling reverses social deficits in multiple mouse models for ASD[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2021, 46(11): 2000-2010.
  - [35] LEE A, CHOO H, JEON B. Serotonin receptors as therapeutic targets for autism spectrum disorder treatment[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(12): 6515.
  - [36] 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.e17.
  - [37] YU HN, GUO ZZ, SHEN SR, et al. Effects of taurine on gut microbiota and metabolism in mice[J]. *Amino Acids*, 2016, 48(7): 1601-1617.
  - [38] PARK E, COHEN I, GONZALEZ M, et al. Is taurine a biomarker in autistic spectrum disorder?[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 975(Pt 1): 3-16.
  - [39] ANAND N, GORANTLA VR, CHIDAMBARAM SB. The role of gut dysbiosis in the pathophysiology of neuropsychiatric disorders[J]. *Cells*, 2022, 12(1): 54.

- [40] ILIODROMITI Z, TRIANTAFYLLOU AR, TSAOUSI M, et al. Gut microbiome and neurodevelopmental disorders: a link yet to be disclosed[J]. *Microorganisms*, 2023, 11(2): 487.
- [41] LEE YK, MENEZES JS, UMESAKI Y, et al. Proinflammatory T - cell responses to gut microbiota promote experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(Suppl 1): 4615-4622.
- [42] ASHWOOD P, KRAKOWIAK P, HERTZ-PICCIOTTO I, et al. Elevated plasma cytokines in autism spectrum disorders provide evidence of immune dysfunction and are associated with impaired behavioral outcome[J]. *Brain Behav Immun*, 2011, 25(1): 40-45.
- [43] AHMAD SF, NADEEM A, ANSARI MA, et al. Imbalance between the anti - and pro - inflammatory milieu in blood leukocytes of autistic children[J]. *Mol Immunol*, 2017, 82: 57-65.
- [44] MATTA SM, HILL-YARDIN EL, CRACK PJ. The influence of neuroinflammation in autism spectrum disorder[J]. *Brain Behav Immun*, 2019, 79: 75-90.
- [45] HOOGENRAAD CC, RIOL - BLANCO L. Interleukin - 17: a social cytokine[J]. *Cell*, 2020, 181(3): 517-519.
- [46] BRANISTE V, AL - ASMAKH M, KOWAL C, et al. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice [J]. *Sci Transl Med*, 2014, 6(263): 263ra158.
- [47] BHATTARAI Y. Microbiota-gut-brain axis: Interaction of gut microbes and their metabolites with host epithelial barriers[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2018, 30(6): e13366.
- [48] CAMILLERI M, FORD AC. Irritable bowel syndrome: pathophysiology and current therapeutic approaches[J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2017, 239: 75-113.
- [49] GLEBOV K, LÖCHNER M, JABS R, et al. Serotonin stimulates secretion of exosomes from microglia cells[J]. *Glia*, 2015, 63(4): 626-634.
- [50] DE MOURA AB, ABITANTE MS, SILVA RH, et al. Microglial activation in the neurodevelopment: a narrative review[J]. *Curr Mol Med*, 2022, 22(8): 722-734.
- [51] 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.
- [52] COWAN M, PETRI WA Jr. Microglia: immune regulators of neurodevelopment[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2576.
- [53] GE TT, YAO XX, ZHAO HS, et al. Gut microbiota and neuropsychiatric disorders: Implications for neuroendocrine - immune regulation[J]. *Pharmacol Res*, 2021, 173: 105909.
- [54] 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.
- [55] FERNÁNDEZ DE COSSÍO L, GUZMÁN A, VAN DER VELDT S, et al. Prenatal infection leads to ASD - like behavior and altered synaptic pruning in the mouse offspring[J]. *Brain Behav Immun*, 2017, 63: 88-98.
- [56] DE PONTI F, TONINI M. Irritable bowel syndrome: new agents targeting serotonin receptor subtypes[J]. *Drugs*, 2001, 61(3): 317-332.
- [57] SETTANNI CR, IANIRO G, BIBBÒ S, et al. Gut microbiota alteration and modulation in psychiatric disorders: Current evidence on fecal microbiota transplantation[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2021, 109: 110258.

责任编辑:龚学民