

## 粪菌移植治疗孤独症谱系障碍的研究进展

李晓燕<sup>1</sup>, 徐新杰<sup>2</sup>, 罗欣<sup>1</sup>, 尤欣<sup>1</sup>

中国医学科学院北京协和医院<sup>1</sup> 风湿免疫科<sup>2</sup> 医学科学研究中心, 北京 100730

通信作者: 尤欣, E-mail: youxin@pumch.cn

**【摘要】**孤独症谱系障碍 (autism spectrum disorder, ASD) 是发病于儿童早期的神经发育障碍性疾病, 目前尚无有效的治愈手段。其发病率近年来明显上升, 给患者家庭和社会带来了沉重负担。ASD 患者多存在胃肠道症状和肠道菌群失衡, 研究发现 ASD 患者的胃肠道功能障碍与肠道菌群结构变化密切相关, 且通过粪菌移植可显著改善 ASD 相关症状。本文通过总结粪菌移植治疗 ASD 的最新研究进展, 以期 ASD 的治疗提供新思路。

**【关键词】**孤独症; 粪菌移植; 发育障碍; 肠道菌群

**【中图分类号】**R392; R749.93 **【文献标志码】**A **【文章编号】**1674-9081(2022)05-0753-07

**DOI:** 10.12290/xhyxzz.2022-0301

## Research Progress in the Treatment of Autism Spectrum Disorder with Fecal Microbiota Transplantation

LI Xiaoyan<sup>1</sup>, XU Xinjie<sup>2</sup>, LUO Xin<sup>1</sup>, YOU Xin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Rheumatology and Clinical Immunology, <sup>2</sup>Medical Research Center, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: YOU Xin, E-mail: youxin@pumch.cn

**【Abstract】**Autism spectrum disorder (ASD), a neurodevelopmental disorder during early childhood, currently has no effective treatment. The prevalence of ASD has been increasing, which brings a heavy burden to the family of the patients and the society. Children with ASD are accompanied by gastrointestinal symptoms and have an imbalance of intestinal microbiota. Fecal microbiota transplantation (FMT) can improve autism-related symptoms in children with ASD. This review aims to summarize the research progress of FMT for treating ASD to provide a novel strategy for this untreatable disease.

**【Key words】**autism; fecal microbiota transplantation; developmental disorders; intestinal flora

**Funding:** CAMS Innovation Fund for Medical Sciences (2017-I2M-3-017); Non-Profit Central Research Institute Fund of Chinese Academy of Medical Sciences (2019XK320030)

*Med J PUMCH*, 2022,13(5):753-759

孤独症谱系障碍 (autism spectrum disorder, ASD) 是发病于儿童早期的神经发育障碍性疾病, 以社交障

碍和重复刻板行为为主要特征, 包括孤独症、阿斯伯格、童年瓦解性障碍和未分类的广泛性发育障碍<sup>[1]</sup>。

基金项目: 中国医学科学院医学与健康科技创新工程 (2017-I2M-3-017); 中国医学科学院中央级公益性科研院所基本科研业务费专项资金 (2019XK320030)

引用本文: 李晓燕, 徐新杰, 罗欣, 等. 粪菌移植治疗孤独症谱系障碍的研究进展 [J]. 协和医学杂志, 2022, 13 (5): 753-759. doi: 10.12290/xhyxzz.2022-0301.

美国疾控中心数据显示, ASD 患病率已从 2000 年的 1/150 上升至 2021 年的 1/44<sup>[2]</sup>; 我国 2015 年北京地区学龄儿童的抽样筛查数据显示, ASD 患病率约为 1%<sup>[3]</sup>。除遗传因素外, 目前 ASD 可能的病因还包括环境 (如化学物质暴露<sup>[4]</sup>) 和产前与围产期并发症 (如母亲孕期感染、妊娠期糖尿病、妊娠早期服用精神类药物<sup>[5]</sup>) 等。研究发现, 出生时母亲 ( $\geq 40$  岁) 和父亲 ( $\geq 50$  岁) 年龄、早产 ( $<32$  周)、低出生体重 ( $<1500$  g) 和小于/大于胎龄儿是 ASD 的独立危险因素<sup>[6]</sup>。潜在病理生理机制包括表观遗传效应、炎症/氧化应激及缺氧/缺血性损伤<sup>[7]</sup> 等, 近年来对“肠-脑轴”和“脑-肠轴”的深入研究发现, 肠道菌群紊乱亦被认为是 ASD 的潜在重要发病机制之一<sup>[8]</sup>。该病目前尚无特效药, 已成为导致我国儿童残疾的最主要精神疾患, 而其高额的康复费用和不良预后将给整个家庭和社会带来沉重负担。

ASD 患者存在明显的肠道菌群异常, 由此导致的多系统症状极大影响了患者及其家庭的生活质量。例如, 9%~91% 的 ASD 患者存在胃肠道症状, 包括便秘、腹泻、打嗝、嗝气、腹痛和腹胀等<sup>[9]</sup>, 但由于多数患者存在语言障碍, 无法正确表达主诉, 故胃肠道症状不仅很难被发现, 且可能导致问题行为增加 (如挑食、易怒、攻击性行为、自残等)<sup>[10]</sup>, 这些症状又与刻板行为、睡眠障碍加重相关<sup>[11]</sup>。

随着人类肠道微生物检测技术的进步, 越来越多的研究发现 ASD 患者的胃肠道功能障碍与肠道菌群结构变化密切相关, “菌群-肠-脑轴”对 ASD 的发生和发展作用重大<sup>[12]</sup>, 因此粪菌移植 (fecal microbiota transplantation, FMT) 治疗 ASD 的相关研究亦受到格外关注。本文将对这一领域国内外最新研究进展进行总结, 以期临床诊疗提供参考。

## 1 ASD 与肠道菌群关系

### 1.1 婴幼儿肠道菌群发育特点

婴幼儿的肠道菌群形成具有特殊性, 需经历 3 个不同的发展阶段: 发育阶段 (3~14 个月)、过渡阶段 (15~30 个月) 和稳定阶段 (31~46 个月)。0~3 岁是肠道菌群形成的关键时期, 母乳 (无论是纯母乳还是部分母乳) 在其中发挥了重要作用<sup>[13]</sup>, 此外, 饮食、抗生素、压力、不良生活习惯和环境暴露等多种因素会影响肠道菌群的发育和构成<sup>[14]</sup>。0~3 岁也是中枢神经系统和免疫系统发育的关键阶段, 若肠道有害菌

过度生长, 则可能会对中枢神经系统和免疫系统的发育产生影响<sup>[15-16]</sup>。

### 1.2 ASD 肠道菌群异常

一项纳入 773 例 ASD 患儿和 429 名神经发育正常儿童的队列研究发现, ASD 患儿的肠道菌群  $\alpha$  多样性持续较低, 早期菌群持续不稳定、不成熟, 而神经发育正常儿童的肠道菌群  $\alpha$  多样性与年龄呈正相关<sup>[17]</sup>。不稳定、不成熟的肠道菌群可能会对儿童肝脏、肌肉和大脑代谢产生不利影响<sup>[18]</sup>。Strati 等<sup>[19]</sup>发现 ASD 患者拟杆菌门丰度降低, 厚壁菌门与拟杆菌门的比值显著增加, 这与 Dan 等<sup>[20]</sup>的研究结果一致。厚壁菌门与拟杆菌门比值增加与肠道炎症性疾病及肥胖相关, 提示 ASD 患儿可能存在肠道慢性炎症和代谢紊乱。Strati 等<sup>[19]</sup>同时发现 ASD 患儿假丝酵母菌亦比正常人高出一倍, 推测除细菌外, 真菌可能同样影响着 ASD 患儿的肠道功能。在 ASD 患者中, 梭状芽孢杆菌明显增多<sup>[21]</sup>。梭状芽孢杆菌可分泌一种或多种毒性物质, 如外毒素和侵袭性酶, 引起人体胃肠道功能紊乱和神经系统中毒症状, 而这可能与 ASD 的重复刻板行为相关<sup>[22]</sup>。ASD 患者萨特氏菌丰度增加<sup>[23]</sup>, 产丁酸菌 (瘤胃球菌科、真杆菌属、毛螺菌科和 *Erysipelotrichaceae*) 丰度下降<sup>[24]</sup>, 较低的丁酸水平可能使肠上皮细胞营养缺乏, 进而引发炎症<sup>[25]</sup>。此外, ASD 患者还表现为乳杆菌属增加<sup>[26]</sup>, 双歧杆菌属<sup>[27]</sup>、普雷沃氏菌属<sup>[28]</sup>、韦荣球菌属<sup>[19]</sup>和 *Blautia*<sup>[29]</sup>减少。

然而, 2021 年 Yap 等<sup>[30]</sup>发表了不同观点, 认为是由于 ASD 患儿的局限兴趣导致其饮食多样性下降, 进而引起肠道菌群多样性降低, 即肠道菌群与 ASD 之间并无直接联系。然而该研究的样本是否具有代表性仍有待商榷: (1) ASD 组患者症状普遍较轻, 不能代表典型的 ASD 群体; (2) ASD 组年龄跨度大, 为 2~17 岁, 平均年龄为 8.7 岁,  $<3$  岁患儿仅 7 人, 采样时间和神经发育的关键时期相差较远; (3) 根据继往研究, 52%~95% 的 ASD 患者曾尝试饮食、营养补充和替代疗法治疗<sup>[31]</sup>, 该研究并未排除此类病例。以上情况均会降低研究结果的可信度。令人费解的是, 该研究在经过年龄、性别、饮食偏好调整后, 仍找到了 ASD 组不同于正常组的差异菌 *Romboutsia timonensis*, 且与 ASD 的重复刻板行为存在显著相关, 因此, 笔者认为该研究并不能得出“饮食是 ASD 菌群差异的直接原因”这一结论, 亦不能证明 ASD 的发生发展与肠道菌群无直接联系, 未来仍需开展更多的基础研究加以验证。

2 肠-脑轴与 FMT

2.1 肠-脑轴

19 世纪 40 年代, Beaumont 提出情绪可影响消化功能, 大脑与肠道之间存在脑-肠轴<sup>[32]</sup>。近年来的研究表明, 胃肠道症状和功能异常伴随着越来越多的中枢神经系统疾病, 如帕金森等, 且胃肠道症状早于中枢神经系统症状<sup>[33]</sup>, 提示胃肠道和中枢神经系统间可能存在肠-脑轴。人体肠道中数以百万亿的肠道菌群在肠-脑轴的双向调节中发挥了重要作用<sup>[34]</sup>。肠道菌群可通过神经途径(如迷走神经感知细菌代谢物, 将信号传至中枢神经系统)、内分泌途径(皮质醇等)和免疫途径(多种细胞因子和免疫细胞)影响大脑<sup>[35]</sup>, 导致脑功能异常以及认知、行为障碍<sup>[36]</sup>。上述机制为 FMT 改善中枢神经系统功能障碍提供了可能, 进而为治疗慢性神经系统疾病带来了新的希望。

2.2 FMT

FMT 是将健康供者的肠道菌群提取出来, 输注至患者的肠道中, 以治疗特殊疾病。1700 年前, 东晋葛洪在《肘后备急方》中首次记载了用“粪清”治疗食物中毒和严重腹泻。1958 年, 美国外科医生 Ben Eiseman 采用粪便灌肠治疗重症伪膜性肠炎取得了良好效果<sup>[37]</sup>。2021 年, 美国胃肠病学会将 FMT 治疗艰难梭菌感染写入指南<sup>[38]</sup>。这种新的替代疗法可有效治疗溃疡性结肠炎<sup>[39]</sup>, 缓解肠易激综合征以及内分泌代谢性疾病, 明显提升患者的生活质量<sup>[40]</sup>。

此外, FMT 也可治疗慢性神经系统疾病。Kim 等<sup>[41]</sup>通过基础研究, 发现移植健康菌群可减少阿尔茨海默病小鼠淀粉样蛋白和 tau 蛋白, 改善其认知障碍。同年, 一项病例报道介绍阿尔茨海默病患者 FMT 持续治疗 4 个月后记忆力改善, 6 个月后情绪显著改善<sup>[42]</sup>。

ASD 患者存在肠道菌群异常, 多表现为有害菌的过度生长和菌群代谢紊乱。通过 FMT 重建 ASD 患者肠道微生态平衡, 减少代谢异常, 可能改善 ASD 核心和相关症状。近年来, 国内外已有多家医院开展了 FMT 治疗 ASD 的临床研究。

3 FMT 治疗 ASD 的现状

近年来, 随着人们对肠道菌群与疾病认识的不断深入以及 FMT 技术方法的优化提升, FMT 治疗 ASD 的

研究也越来越多, 为 ASD 的治疗提供了新的证据和思路。

3.1 基础研究

将 ASD 患者和正常发育人群的粪便分别移植至无菌小鼠, 接受 ASD 患者粪便的小鼠出现重复刻板行为增加和社交减少等 ASD 样特征<sup>[43-44]</sup>。Xiao 等<sup>[43]</sup>发现移植 ASD 患者粪便的小鼠与移植正常人群粪便的小鼠肠道菌群构成相比, 副拟杆菌、幽门螺杆菌、另枝菌属和 *Anaerotruncus* 增加, 阿克曼菌氏菌属、*Parasutterella*、*Lachnoclostridium* 和 *unidentified\_Erysipelotrichaceae* 减少, 差异菌属与色氨酸和血清素代谢相关, 且无论是 ASD 患者还是移植 ASD 患者粪便的小鼠, 血清代谢组学均表现为与色氨酸代谢有关的犬尿氨酸途径产物水平升高, 血清素代谢产物水平降低。Sharon 等<sup>[44]</sup>发现 ASD 微生物群的定植足以诱导标志性的孤独症行为, ASD 微生物群定植的小鼠大脑显示出 ASD 相关基因(如正常认知发育所需的脆性 X 智力低下基因, 与婴儿孤独症相关的腺苷琥珀酸裂解酶基因和与 ASD 及智力缺陷相关的 POGZ 基因等)的可变剪接事件显著上调, 表明肠道微生物可通过影响基因的选择性剪接, 调节与 ASD 相关基因的表达, 进而引起 ASD 相关症状。Goo 等<sup>[45]</sup>进一步研究证实, 通过 FMT 可改善小鼠的孤独症样行为, 特别是记忆缺陷和社交障碍, 同时发现肠道中嗜黏蛋白阿克曼氏菌增加, 大脑中肿瘤坏死因子- $\alpha$  和 Iba1 水平降低。此外, FMT 还可改善 EphB6 基因缺陷小鼠的孤独症样行为, 移植野生型小鼠的粪便可增加 EphB6 缺陷小鼠血浆和前额叶皮层中吡哆胺的水平, 增加前额叶中的多巴胺, 吡哆胺和多巴胺的改善进一步使 EphB6 缺陷小鼠社交行为增加<sup>[46]</sup>。

3.2 临床应用研究

Kang 等<sup>[47]</sup>的一项开放标签临床试验发现, FMT 可改善 ASD 患者的孤独症症状和胃肠道症状。FMT 后, ASD 患者肠道菌群多样性增加, 且与供者菌群更相似, ASD 患者双歧杆菌和普雷沃氏菌的相对丰度增加, 且这两种菌对 ASD 患者具有潜在治疗作用。即使在 FMT 终止 2 年后, FMT 对患者的胃肠道和 ASD 症状仍有改善作用, 且胃肠道症状和 ASD 症状的改善存在显著相关<sup>[48]</sup>。FMT 前产粪甾醇真细菌的相对丰度与胃肠道症状评估量表(gastrointestinal symptom rating scale, GSRS)的分数呈正相关, 且在 FMT 后, 产粪甾醇真细菌相对丰度降低与 FMT 的疗效相关<sup>[49]</sup>。FMT 也可显著影响 ASD 患者的代谢。研究发现, ASD 患者存在多种代谢物紊乱, 如烟酰胺



核苷和甲基琥珀酸显著降低，辛酸和庚酸显著升高，甲酚硫酸盐基线水平偏高<sup>[50]</sup>。FMT 后，ASD 患者的血浆代谢谱更接近于正常发育的同龄人<sup>[50-51]</sup>。综上所述，FMT 治疗不仅可使患者 ASD 样行为及胃肠道症状得到明显改善，且 ASD 患者的肠道菌群和代谢均向有利的方向转变。

截至 2022 年 6 月 15 日，国内外临床试验注册中心关于 FMT 治疗 ASD 的研究共 23 项，已完成研究 2 项（ChiCTR1800014745、NCT02504554）。从开放标签到多中心、随机、双盲安慰剂对照研究，从疗效探索研究到有效性、安全性和耐受性研究，研究方法更加严谨，内容更加全面，更有 FMT 联合小肠液移植治疗 ASD 的全新探索。

我国自 2015 年解放军总医院成功应用 FMT 治疗第一例 ASD 患者以来，全国已有多个中心开展 FMT 治疗 ASD 的临床研究。北京协和医院目前共有 100 多例 ASD 患儿在 FMT 积极治疗下病情明显改善，有效率接近 80%，部分低龄患儿可达到临床治愈，且在临床试验阶段并未出现严重并发症。近期，一项大样本、多中心、双盲、随机对照研究正在开展中，涵盖来自我国 15 家医院的 318 例 ASD 患者<sup>[52]</sup>。我国 FMT 治疗 ASD 尚处于探索阶段，揭示肠道微生态重建治疗 ASD 的机制、优化 FMT 各个环节、形成 FMT 治疗 ASD 的标准化流程以提高疗效和安全性，仍然任重而道远。

4 FMT 治疗 ASD 的优化探索

4.1 FMT 途径优化

目前临床常用的 FMT 途径包括经口（口服）、经小肠（鼻空肠管）、经结肠。经结肠途径常用的方法包括经内镜肠道植管术（transendoscopic enteral

tubing, TET）、结肠镜和灌肠。比较不同途径下 FMT 治疗艰难梭菌感染的临床效果，发现结肠镜明显优于灌肠，结肠镜与口服途径无明显差异<sup>[53]</sup>。Li 等<sup>[49]</sup>也发现口服和结肠镜下 FMT 对于 ASD 患儿的治疗效果相似，两组 FMT 前后孤独症行为评定量表（autism behavior checklist, ABC）和儿童孤独症评定量表（childhood autism rating scale, CARS）分数下降程度未见统计学差异，但该研究中结肠镜组的 ASD 患儿 ABC 和 CARS 总体分数更高，病情更重。

ASD 患者多存在认知理解障碍、感觉异常并伴有情绪问题，通常很难主动配合 FMT 治疗。鼻空肠管途径有较强的异物感，ASD 患者往往难以接受。TET 通过内镜辅助植管并将管道固定于肠道深部，体外端沿肠道与外界相通，管道可长时间保留，给药较为方便，可一定程度减轻患者的痛苦。但同鼻空肠管相似，感觉异常的 ASD 患者难以长时间带管，可能存在拔管风险。ASD 患者对于无痛电子结肠镜下 FMT 较易接受，该途径能完整显示结肠结构，可提供更大的 FMT 治疗量，从而提高临床有效率。口服途径操作简单，方便快捷，对于无吞咽障碍的 ASD 患者是较好的选择。FMT 各种途径均具有适宜的人群及各自优劣势（表 1），因此 FMT 前需对 ASD 患者进行评估。TET 植管和无痛电子结肠镜下 FMT 均需进行术前肠道准备，对于认知理解障碍的 ASD 患者肠道准备通常存在困难，未来需为 ASD 患者定制合适的肠道准备方案。

4.2 FMT 剂量优化

目前已发表的 FMT 治疗 ASD 的临床试验中，治疗剂量分别为：（1）首日菌量  $2.5 \times 10^{12}$ ，其后每日  $2.5 \times 10^9$  维持，直至第 74 天<sup>[47]</sup>；（2）菌量  $2 \times 10^{13}$ ，每周 1 次，共 4 周<sup>[49]</sup>。2020 年我国发表了《洗涤粪菌移植南京共识》<sup>[54]</sup>，建议  $10^{13}$  是临床使用的基本单

表 1 FMT 治疗 ASD 患者各途径比较

途径	适宜人群	优点	缺点
口服胶囊	会吞咽胶囊的轻中度 ASD 患者	操作简单、方便，可多次 FMT	胶囊的制作和检测尚无统一标准
鼻空肠管	无感觉异常，无兴奋或多动的 ASD 患者	可长期留置，多次 FMT	操作难度大，易导致鼻咽部不适
TET	有一定认知理解力，可带管生活的轻度 ASD 患者	可肠道内一定时间留置，肠道深部多次 FMT，减少患者痛苦	存在拔管风险，可导致腹部及肛门不适感
无痛电子结肠镜	无麻醉禁忌的 ASD 患者	完整展示结肠结构，一次性输送较大菌量，治疗效果显著，患者痛苦小	需麻醉，存在手术风险，不便于重复操作
灌肠	无感觉异常且能配合的轻度 ASD 患者	方便易行	无法将菌液输送至回盲部，存在肛门不适感，易产生恐惧心理

ASD：孤独症谱系障碍；FMT：粪菌移植；TET：经内镜肠道植管术

位剂量。未来研究中，需在基本单位剂量的基础上不断探索，找到适合的菌量并确定 ASD 患者的 FMT 菌量标准。

4.3 FMT 长期疗效监测

肠道菌群受饮食、压力和环境毒素等多种因素影响，FMT 后肠道菌群的动态监测、效果维持仍是有待探索的领域。研究者基于一种名为 Strainer 的统计方法，从宏基因组测序数据中检测和跟踪细菌菌株，发现在 FMT 后 5 年内可检测到 71% 的供体菌群菌株在受者体内稳定植入，80% 的受体原有菌株被清除，且 FMT 后受体中存在的菌株与环境获得的菌株一起持续存在长达 5 年<sup>[55]</sup>。Kang 等<sup>[48]</sup>对 FMT 治疗终止 2 年的 ASD 患者进行随访，发现多数受者在治疗后的 2 年保持了更高的肠道菌群多样性，并非完全保留供者的菌群，而是形成了新的状态，粪便中双歧杆菌和普雷沃氏菌的相对丰度仍然较高，FMT 终止 2 年后，胃肠道和 ASD 症状仍有改善。为使移植的菌群更容易定植，有研究提出高膳食纤维以及少加工食品的饮食原则有助于维持 FMT 的效果<sup>[56]</sup>。

4.4 FMT 不良事件预防

2019 年首例 FMT 死亡病例报道后，引起了相关领域的广泛关注，该患者在造血干细胞移植前第 4 天和第 3 天进行 FMT，造血干细胞输注第 5 天出现发热、寒战和精神状态改变，随后病情恶化，死于严重的败血症，血培养显示感染产超广谱  $\beta$ -内酰胺酶大肠杆菌<sup>[57]</sup>，提示 FMT 的安全性问题尤为重要。2000—2020 年 FMT 相关不良事件总发生率为 19%，以腹泻（10%）和腹部不适/疼痛/痉挛（7%）最常见，严重不良事件发生率为 1.4%，所有严重不良事件均发生于肠黏膜屏障受损患者<sup>[58]</sup>。为减少 FMT 不良事件的发生，有学者认为供体菌群除筛查病原菌外，还应考虑菌群多样性及菌群组成，且 FMT 后应采用高纤维饮食促进有益菌的生长<sup>[59]</sup>。绝大部分 ASD 患者并未出现肠黏膜损伤，FMT 的安全性相对较高，但 ASD 患者的免疫异常和菌群异常提示 ASD 患者可能存在慢性肠道炎症，因此应严格把控 FMT 供者的筛选。

5 小结与展望

ASD 患者普遍存在明显的肠道菌群异常和相关代谢产物水平的改变，FMT 可改善上述异常，进而缓解 ASD 相关症状。开展 FMT 治疗时，需根据患者情况选择适当的 FMT 途径，探索 FMT 最佳菌量和治

疗时间间隔。为提高疗效，应选择更合适的供体菌群，同时注意菌群多样性和菌群组成。为避免发生 FMT 治疗不良事件，不仅应严格做好供体菌群筛查，还应记录供者留便前后的健康状况、饮食和生活习惯。为保持 FMT 的长期疗效，建议患者进食高纤维和有机食材。由于 ASD 患者临床特征的多样性，不同 ASD 临床亚型的菌群特征可能存在差异，未来可根据患者的菌群特征和临床亚型匹配最佳供者，提高临床疗效。

**作者贡献：**李晓燕负责资料收集、初稿撰写；罗欣负责论文修订；尤欣、徐新杰负责论文修订、终审校对。

**利益冲突：**所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM- 5 [ M ]. 5th ed. Washington DC: American Psychiatric Association, 2013: 50-59.

[2] Maenner MJ, Shaw KA, Bakian AV, et al. Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years-Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2018 [ J ]. MMWR Surveill Summ, 2021, 70: 336-346.

[3] Sun X, Allison C, Matthews FE, et al. Exploring the Underdiagnosis and Prevalence of Autism Spectrum Conditions in Beijing [ J ]. Autism Res, 2015, 8: 250-260.

[4] Roberts EM, English PB, Grether JK, et al. Maternal residence near agricultural pesticide applications and autism spectrum disorders among children in the California Central Valley [ J ]. Environ Health Perspect, 2007, 115: 1482-1489.

[5] Karimi P, Kamali E, Mousavi SM, et al. Environmental factors influencing the risk of autism [ J ]. J Res Med Sci, 2017, 22: 27.

[6] Lord C, Elsabbagh M, Baird G, et al. Autism spectrum disorder [ J ]. Lancet, 2018, 392: 508-520.

[7] Lord C, Brugha TS, Charman T, et al. Autism spectrum disorder [ J ]. Nat Rev Dis Primers, 2020, 6: 5.

[8] 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: 1151.

[9] Mannon A, Leader G. Gastrointestinal Symptoms in Autism

- Spectrum Disorder: A Literature Review [J]. *Rev J Autism Dev Disord*, 2013, 1: 11-17.
- [10] Buie T, Campbell DB, Fuchs GJ, et al. Evaluation, diagnosis, and treatment of gastrointestinal disorders in individuals with ASDs: a consensus report [J]. *Pediatrics*, 2010, 125: S1-S18.
  - [11] Restrepo B, Angkustsiri K, Taylor SL, et al. Developmental-behavioral profiles in children with autism spectrum disorder and co-occurring gastrointestinal symptoms [J]. *Autism Res*, 2020, 13: 1778-1789.
  - [12] Srikantha P, Mohajeri MH. The Possible Role of the Microbiota-Gut-Brain-Axis in Autism Spectrum Disorder [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20: 2115.
  - [13] Stewart CJ, Ajami NJ, O'Brien JL, et al. Temporal development of the gut microbiome in early childhood from the TEDDY study [J]. *Nature*, 2018, 562: 583-588.
  - [14] Tamburini S, Shen N, Wu HC, et al. The microbiome in early life: implications for health outcomes [J]. *Nat Med*, 2016, 22: 713-722.
  - [15] Sharon G, Sampson TR, Geschwind DH, et al. The Central Nervous System and the Gut Microbiome [J]. *Cell*, 2016, 167: 915-932.
  - [16] Planer JD, Peng Y, Kau AL, et al. Development of the gut microbiota and mucosal IgA responses in twins and gnotobiotic mice [J]. *Nature*, 2016, 534: 263-266.
  - [17] Lou M, Cao A, Jin C, et al. Deviated and early unsustainable stunted development of gut microbiota in children with autism spectrum disorder [J]. *Gut*, 2022, 71: 1588-1599.
  - [18] Blanton LV, Charbonneau MR, Salih T, et al. Gut bacteria that prevent growth impairments transmitted by microbiota from malnourished children [J]. *Science*, 2016, 351: 10.1126/science.aad3311 aad3311.
  - [19] Strati F, Cavalieri D, Albanese D, et al. New evidences on the altered gut microbiota in autism spectrum disorders [J]. *Microbiome*, 2017, 5: 24.
  - [20] Dan Z, Mao X, Liu Q, et al. Altered gut microbial profile is associated with abnormal metabolism activity of Autism Spectrum Disorder [J]. *Gut Microbes*, 2020, 11: 1246-1267.
  - [21] Iglesias-Vázquez L, Van Ginkel Riba G, Arija V, et al. Composition of Gut Microbiota in Children with Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. *Nutrients*, 2020, 12: 792.
  - [22] Kandeel WA, Meguid NA, Björklund G, et al. Impact of Clostridium Bacteria in Children with Autism Spectrum Disorder and Their Anthropometric Measurements [J]. *J Mol Neurosci*, 2020, 70: 897-907.
  - [23] Wang L, Christophersen CT, Soric MJ, et al. Increased abundance of *Sutterella* spp. and *Ruminococcus torques* in feces of children with autism spectrum disorder [J]. *Mol Autism*, 2013, 4: 42.
  - [24] Liu S, Li E, Sun Z, et al. Altered gut microbiota and short chain fatty acids in Chinese children with autism spectrum disorder [J]. *Sci Rep*, 2019, 9: 287.
  - [25] Hamer HM, Jonkers D, Venema K, et al. Review article: the role of butyrate on colonic function [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008, 27: 104-119.
  - [26] Tomova A, Husarova V, Lakatosova S, et al. Gastrointestinal microbiota in children with autism in Slovakia [J]. *Physiol Behav*, 2015, 138: 179-187.
  - [27] Adams JB, Johansen LJ, Powell LD, et al. Gastrointestinal flora and gastrointestinal status in children with autism--comparisons to typical children and correlation with autism severity [J]. *BMC Gastroenterol*, 2011, 11: 22.
  - [28] Kang DW, Ilhan ZE, Isern NG, et al. Differences in fecal microbial metabolites and microbiota of children with autism spectrum disorders [J]. *Anaerobe*, 2018, 49: 121-131.
  - [29] Luna RA, Oezguen N, Balderas M, et al. Distinct Microbiome-Neuroimmune Signatures Correlate With Functional Abdominal Pain in Children With Autism Spectrum Disorder [J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2017, 3: 218-230.
  - [30] Yap CX, Henders AK, Alvares GA, et al. Autism-related dietary preferences mediate autism-gut microbiome associations [J]. *Cell*, 2021, 184: 5916-5931.
  - [31] Akins RS, Angkustsiri K, Hansen RL. Complementary and alternative medicine in autism: an evidence-based approach to negotiating safe and efficacious interventions with families [J]. *Neurotherapeutics*, 2010, 7: 307-319.
  - [32] Anon. The brain-gut axis: a new frontier. Proceedings of an international symposium. Florence Italy, June 29-July 1, 1981 [J]. *Peptides*, 1981, 2: 1-299.
  - [33] Bove C, Travagli RA. Neurophysiology of the brain stem in Parkinson's disease [J]. *J Neurophysiol*, 2019, 121: 1856-1864.
  - [34] Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis [J]. *Physiol Rev*, 2019, 99: 1877-2013.
  - [35] Margolis KG, Cryan JF, Mayer EA. The Microbiota-Gut-Brain Axis: From Motility to Mood [J]. *Gastroenterology*, 2021, 160: 1486-1501.
  - [36] Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2012, 13: 701-712.
  - [37] Eiseman B, Silen W, Bascom GS, et al. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis [J]. *Surgery*, 1958, 44: 854-859.
  - [38] Kelly CR, Fischer M, Allegretti JR, et al. ACG Clinical Guidelines: Prevention, Diagnosis, and Treatment of Clos-

- tridioides difficile Infections [J]. Am J Gastroenterol, 2021, 116: 1124-1147.
- [39] Haifer C, Paramsothy S, Kaakoush NO, et al. Lyophilised oral faecal microbiota transplantation for ulcerative colitis (LOTUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2022, 7: 141-151.
- [40] Holvoet T, Joossens M, Vázquez-Castellanos JF, et al. Fecal Microbiota Transplantation Reduces Symptoms in Some Patients With Irritable Bowel Syndrome With Predominant Abdominal Bloating: Short-and Long-term Results From a Placebo-Controlled Randomized Trial [J]. Gastroenterology, 2021, 160: 145-157.
- [41] Kim MS, Kim Y, Choi H, et al. Transfer of a healthy microbiota reduces amyloid and tau pathology in an Alzheimer's disease animal model [J]. Gut, 2020, 69: 283-294.
- [42] Hazan S. Rapid improvement in Alzheimer's disease symptoms following fecal microbiota transplantation: a case report [J]. J Int Med Res, 2020, 48: 300060520925930.
- [43] Xiao L, Yan J, 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: e01343-20.
- [44] Sharon G, Cruz NJ, Kang DW, et al. Human Gut Microbiota from Autism Spectrum Disorder Promote Behavioral Symptoms in Mice [J]. Cell, 2019, 177: 1600-1618.
- [45] Goo N, Bae HJ, Park K, et al. The effect of fecal microbiota transplantation on autistic-like behaviors in Fmr1 KO mice [J]. Life Sci, 2020, 262: 118497.
- [46] Li Y, Luo ZY, Hu YY, et al. The gut microbiota regulates autism-like behavior by mediating vitamin B homeostasis in EphB6-deficient mice [J]. Microbiome, 2020, 8: 120.
- [47] 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: 10.
- [48] 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: 5821.
- [49] 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.
- [50] 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: e00314-20.
- [51] Qureshi F, Adams J, Hanagan K, et al. Multivariate Analysis of Fecal Metabolites from Children with Autism Spectrum Disorder and Gastrointestinal Symptoms before and after Microbiota Transfer Therapy [J]. J Pers Med, 2020, 10: 152.
- [52] Ye C, Zhang XY, Cui JQ, et al. FTACMT study protocol: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial of faecal microbiota transplantation for autism spectrum disorder [J]. BMJ Open, 2022, 12: e051613.
- [53] Tariq R, Pardi DS, Bartlett MG, et al. Low Cure Rates in Controlled Trials of Fecal Microbiota Transplantation for Recurrent Clostridium difficile Infection: A Systematic Review and Meta-analysis [J]. Clin Infect Dis, 2019, 68: 1351-1358.
- [54] Fecal Microbiota Transplantation-standardization Study Group. Nanjing consensus on methodology of washed microbiota transplantation [J]. Chin Med J, 2020, 133: 2330-2332.
- [55] Aggarwala V, Mogno I, Li Z, et al. Precise quantification of bacterial strains after fecal microbiota transplantation delineates long-term engraftment and explains outcomes [J]. Nat Microbiol, 2021, 6: 1309-1318.
- [56] Haifer C, Saikal A, Paramsothy R, et al. Response to faecal microbiota transplantation in ulcerative colitis is not sustained long term following induction therapy [J]. Gut, 2021, 70: 2210-2211.
- [57] DeFilipp Z, Bloom PP, Torres Soto M, et al. Drug-Resistant Bacteremia Transmitted by Fecal Microbiota Transplant [J]. N Engl J Med, 2019, 381: 2043-2050.
- [58] Marcella C, Cui B, Kelly CR, et al. Systematic review: the global incidence of faecal microbiota transplantation-related adverse events from 2000 to 2020 [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2021, 53: 33-42.
- [59] Papanicolas LE, Gordon DL, Wesselingh SL, et al. Improving Risk-Benefit in Faecal Transplantation through Microbiome Screening [J]. Trends Microbiol, 2020, 28: 331-339.

(收稿: 2022-05-30 录用: 2022-07-28 在线: 2022-08-12)

(本文编辑: 李 娜)