

孤独症谱系障碍的微生物-肠-脑轴调控机制与靶向饮食干预的研究进展

郝明悦¹,常佳俊¹ 综述,张志华²,高蓝³ 审校

(安徽医科大学¹第二临床医学院、²公共卫生学院流行病与卫生统计学系、
³公共卫生学院卫生毒理学系 合肥 230032)

摘要 孤独症谱系障碍(ASD)又称为自闭症,是一系列以社交障碍与重复刻板行为/兴趣狭窄为主要特征的神经发育障碍性疾病,其发病机制复杂,缺乏有效治疗药物,部分病例预后不良。近年研究不断揭示,ASD患者普遍存在肠道菌群紊乱(拟杆菌门/厚壁菌门比例异常)、肠道屏障功能受损(血清连蛋白及脂多糖水平升高)和肠道免疫异常(白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- α 等促炎因子升高)等特征。提示胃肠道异常可能通过神经内分泌、免疫调节和代谢途径影响中枢神经系统发育。基于此,不断有学者提出可通过饮食干预缓解ASD儿童的临床症状。本文系统总结了肠道菌群及其代谢产物改变在ASD发生发展中的作用及其微生物-肠-脑轴机制新进展,并简要阐述了限制性饮食疗法、改良饮食疗法和补充营养素疗法对ASD儿童健康的促进作用及其相关生物学基础,发现ASD患儿存在显著的肠道菌群失调(如梭菌属增多、粪杆菌属减少)及代谢产物异常(如短链脂肪酸谱改变、硫酸4-乙基苯酚水平升高),这些变化通过微生物-肠-脑轴加剧神经炎症与免疫紊乱,进而影响神经系统发育与功能。同时,生酮饮食、骆驼奶及特定营养素补充等干预措施可通过调节菌群、修复肠屏障、改善代谢等途径缓解部分ASD症状。未来研究应重点关注建立多组学评估体系识别潜在获益人群,开发基于微生物组学特征的个性化干预方案,采用更多大规模随机对照试验验证其疗效和安全性,推动ASD治疗从症状管理向病因治疗的转变,为改善患者预后提供新思路。

关键词 孤独症谱系障碍;饮食疗法;肠道菌群;微生物-肠-脑轴;炎症;神经系统

中图分类号 R 338

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2026)02-0376-11

doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2026.02.026

1 前言

孤独症谱系障碍 (autism spectrum disorder, ASD)是一类起病于发育早期、以社会互动与交流缺陷及重复刻板行为/兴趣为核心特征的神经发育障碍,其临床表现、功能损害程度及共病存在明显异质性。近期一篇 Meta 分析^[1]显示:全球 ASD 患病率的中位数为 100/万,范围为 1.09/万~436.0/万;孤独症病例的男女比例中位数为 4.2。根据美国疾病控制与预防中心下属的自闭症与发育障碍监测网络 (Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, ADDM) 所发布的数据,2016 年、2020 年和 2022 年儿童 ASD 的患病率分别为 18.5‰(范围:13.1‰~31.4‰)、21.5‰(范围:12.7‰~46.4‰) 和 32.2‰(范围:9.7‰~53.1‰),呈现明显上升趋势,

且 ASD 患病率存在明显的性别差异,男性患病率约为女性的 3 至 4 倍^[2~4]。在中国,2023 年一项从山东省、湖北省、河北省的抽样调查数据显示,0~6 岁儿童 ASD 患病率为 1.8% (95%CI: 1.7%~2.0%),其中男童为 2.6% (95%CI: 2.4%~2.8%),女童为 0.9% (95%CI: 0.8%~1.0%)^[5]。儿童 ASD 的患病率在不同地区和种族/族裔群体间差异可能与遗传因素、社会环境、诊断标准及统计方法等多种因素有关^[2~3, 5]。此外,研究^[1]显示,孤独症共患智力障碍的中位发生率为 33.0%。另一篇系统综述^[6]结果显示,全球 ASD 儿童中胃肠道 (gastrointestinal, GI) 症状的合并患病率估计在 45% 至 90% 之间。

近年研究进一步揭示^[1, 3, 7],ASD 患者普遍存在肠道菌群紊乱(拟杆菌门/厚壁菌门比例异常)、肠道屏障功能受损[血清中连蛋白及脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)水平升高]和肠道免疫异常[白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等促炎因子升高]等特征。这些研究成果为微生物-肠-脑轴假说的提出提供了重要的实证依据,认为胃肠道异常可能通过神经

2025-10-19 接收

基金项目:国家自然科学基金项目(编号:81973064)

作者简介:郝明悦,女,在读本科生;

高 蓝,男,副教授,硕士生导师,通信作者,E-mail:gaolan@ahmu.edu.cn

内分泌、免疫调节和代谢途径影响中枢神经系统发育。基于此,通过饮食干预调节肠道微生态、修复肠道屏障功能已成为ASD辅助治疗的重要研究方向,其中特定饮食模式(如无麸质酪蛋白饮食)和营养素补充(如益生菌、短链脂肪酸)已显示出具有改善核心症状的潜力^[7]。

2 ASD与GI疾病关联密切

ASD患儿常伴随多种胃肠道功能障碍,主要包括:①功能性胃肠紊乱(如慢性便秘/腹泻);②食物耐受不良相关症状;③肠黏膜炎症表现。流行病学研究^[8]表明,ASD患儿食物过敏的患病率明显高于正常发育儿童。现有数据显示,ASD群体中食物过敏的患病率为20%~25%,而健康对照组仅为5%~8%;这一显著的差异提示:ASD患儿可能存在独特的免疫调节异常,表现为对食物抗原的过度反应;其特有的肠道微生态失衡可能通过破坏肠黏膜屏障功能,增加致敏原的暴露机会;神经发育异常与免疫系统功能紊乱之间可能存在复杂的相互作用机制。多篇Meta分析对ASD患者伴发胃肠道疾病的患病率进行了评估。根据Wang et al^[6]的研究结果,全年龄组ASD患者的胃肠道疾病总患病率为48.67%(95%CI:43.50%~53.86%)。另一项专门针对儿童ASD患者的Meta分析则报告了更高的患病率,即55%,其具体症状包括便秘(37%)、腹痛(21%)、腹泻(19%)、呕吐(8%)和腹胀(23%)。与典型发育(typical development, TD)对照组相比,ASD患儿出现至少一种胃肠道症状的风险增加了3.64倍^[9]。这表明ASD不仅与胃肠道疾病的高发生率有关,而且这些患者的临床表现往往更为严重。近期研究进一步证实了这一趋势,强调了ASD患者胃肠道问题的普遍性和复杂性。因此,在评估和管理ASD患者时,应充分考虑其胃肠道健康状况,并探索可能的干预措施以缓解相关症状,改善患者的生活质量^[10]。

研究表明,遗传因素参与了ASD和胃肠道疾病的发生。在患有ASD的个体中检测到特定的基因突变和变异,这些改变很可能会影响胃肠系统结构和功能的发育^[11]。近期,英国布里斯托大学的研究团队^[12]发现,父母罹患炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)与子女罹患ASD风险增加密切相关,而且母亲效应更强;通过对父母和子女的基因组数据进行多基因风险评分分析,结果发现母亲

的IBD遗传易感性与子女的ASD特征存在相关性,特别是溃疡性结肠炎与ASD可能存在潜在的因果关联,此项研究结果从另一个角度证实胃肠道疾病与ASD的关联密切。ASD与胃肠道疾病伴发的病理机制复杂,可能包括免疫系统功能紊乱、食物过敏、消化酶缺乏等^[13~14],今后需要更多的人群调查结合动物实验研究探讨具体的生物学机制。

3 微生物—肠—脑轴在ASD发病中的作用机制新进展

近年来,研究^[15]揭示肠道菌群与儿童心理健康和神经系统发育的关联,这为探讨微生物—肠—脑轴机制在ASD发病中的机制提供了参考。

3.1 ASD患者肠道菌群失调高发 肠道菌群是寄居在人体胃肠道内的微生物族群,其总数可达10¹⁴个,是人体细胞总数的10倍以上。肠道菌群具有调控机体消化、吸收、排泄、免疫、氨基酸合成和分解、胆汁酸代谢以及维生素合成等生理功能的作用^[16~17]。微生物—肠—脑轴机制是指肠道微生物与大脑之间的相互作用,肠道微生物通过免疫、神经以及代谢和内分泌途径介导了肠道与脑的双向调控,影响大脑的发育和功能^[16, 18~19](图1)。

研究证实,ASD儿童肠道的结构和功能会出现紊乱,其通过相关机制影响免疫系统和神经系统功能。肠道菌群失调可引起肠道上皮细胞间紧密连接蛋白(包括闭锁连接蛋白-1、闭锁蛋白和供紧密连接蛋白-1)表达减少,肠道黏膜通透性增加,大量的毒素、细菌及其组成成分和代谢产物(如脂多糖)通过受损的肠道壁进入血液循环,引起系统性炎症反应^[17]。近年来,已连续发表多篇系统性综述,对与ASD发病密切相关的肠道菌群进行了详细阐述^[20~25]。大量研究显示,与ASD相关的肠道菌群失调,主要体现为厚壁菌门(*Firmicutes*)、拟杆菌门(*Bacteroidetes*)、变形菌门(*Proteobacteria*)及放线菌门(*Actinobacteria*)等多个门级分类单元下属的诸多菌属和物种,在丰度上出现了显著变化。具体来说,此类失调通常表现为丁酸产生菌[如粪杆菌属(*Faecalibacterium*)]数量减少、潜在致病菌[如部分梭菌属(*Clostridium*)]数量增多,以及部分有益菌(如特定益生菌及产乳酸细菌)数量耗尽。详细数据可参见表1^[20~25]。

肠道菌群的改变可进一步通过炎症机制介导生物学效应。例如,ASD患儿肠道中*Faecalibacte-*

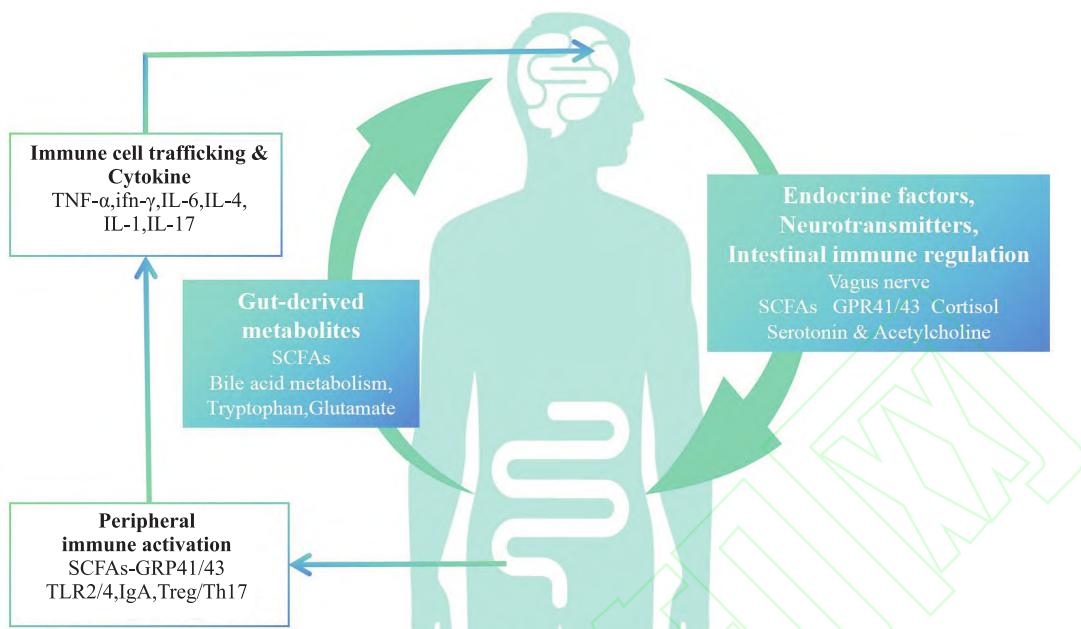


图1 神经系统疾病的微生物—肠—脑轴机制示意图

Fig. 1 Schematic diagram of the microbiota-gut-brain axis mechanisms in nervous system disorders

表1 儿童ASD相关的肠道菌群丰度的差异

Tab. 1 Differences in gut microbiota abundance associated with ASD in children

Meta analysis	Included study number	Microbiota with increased abundance in ASD group (genus Level)	Microbiota with decreased abundance in ASD group (genus Level)
Tao X, 2025 ^[20]	64	<i>Clostridium</i> , <i>Klebsiella</i>	<i>Coprococcus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Akkermansia</i> , <i>Dialister</i> , <i>Bifidobacterium</i>
Fakruddin M, 2025 ^[21]	19	<i>Clostridium</i> , <i>E. coli</i>	<i>Faecalibacterium</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Streptococcus</i>
Caputi V, 2024 ^[22]	18	<i>Clostridium</i>	<i>Bifidobacterium</i> , <i>Barnesiella</i> , <i>Odoribacter</i> , <i>Paraprevotella</i> , <i>Blautia</i> , <i>Turicibacter</i> , <i>Lachnospira</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Parasutterella</i> , <i>Haemophilus</i>
Yang C, 2024 ^[23]	28	<i>Clostridium</i> , <i>Parabacteroides</i> , <i>Anaerostipes</i> , <i>Faecalibacterium</i> , <i>Dorea</i> , <i>Phascolarctobacterium</i> , <i>Lachnoclostridium</i> , <i>Catenibacterium</i> , <i>Collinsella</i>	
Korteniemi J, 2023 ^[24]	51	<i>Clostridium</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Sutterella</i> , <i>Phyllobacterium</i> , <i>Oscillospira</i>	<i>Coprococcus</i> , <i>Flavonifractor</i> , <i>Roseburia</i>
Lewandowska-Pietruszka Z, 2023 ^[25]	44	<i>Clostridium</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Sutterella</i> , <i>Dorea</i>	<i>Bifidobacterium</i> , <i>Akkermansia</i> , <i>Dialister</i> , <i>Streptococcus</i>

rium 的相对丰度显著降低,该变化可能破坏肠道屏障功能,导致黏膜通透性异常增加,从而促进促炎细胞因子(如 IL-6、TNF-α)的跨膜迁移^[17]。另一方面,在短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)产生菌中,具有抗炎作用的菌群(如瘤胃菌科 *Ruminococcaceae*)丰度下降,而条件致病菌(如单形拟杆菌 *Bacteroides uniformis* 和卵形拟杆菌 *Bacteroides ovatus*)增殖,可能通过改变微生物代谢产物的组成(如丁酸盐/丙酸盐比例),加剧肠道的低度炎症状态^[17]。需强调的是,现有证据仅提示肠道菌群失调与 ASD 存在潜在关联,其通过肠—脑轴影响神经发育的具体机制(如迷走神经通路、免疫调节或代谢物渗透)仍需通过多组学纵向研究加以验证。对于肠道微

生物群落的复杂性和多样性,仍然需要更多深入地研究来全面了解其机制和效应。未来需进一步了解每种肠道菌群及代谢产物的生理作用,在此基础上探索不同菌群、不同代谢产物之间以及菌群与代谢产物之间的相互作用关系,并运用生物信息学技术探索肠道菌群及其代谢产物改变引起 ASD 发生发展的信号转导通路,上述研究可深化对 ASD 发病机制的认知,为开发靶向治疗药物及个体化干预方案提供依据,推动精准医疗实践。

3.2 肠道菌群失衡致 ASD 的胎生起源证据

大量研究^[26-31]表明,产前的感染、心理应激、不良饮食、抗生素使用、环境污染物暴露等因素可改变母体肠道微生物群结构,导致菌群失调,进而通过微生

物—肠—脑轴机制增加子代罹患 ASD 的风险。人群队列研究^[26]显示,ASD 患儿的母亲普遍存在肠道菌群异常,表现为厚壁菌门/拟杆菌门比例失衡及短链脂肪酸代谢紊乱。妊娠早期(孕 4~12 周)被界定为微生物群—免疫系统—神经发育交互作用的关键窗口期,此阶段母体肠道菌群的结构性变化可通过代谢—免疫轴调控,显著干扰胎盘滋养细胞功能及胎儿血脑屏障的形态发生^[27]。一项针对素食孕妇的研究^[28]显示,妊娠早期饮食模式可直接调控母体菌群组成,素食导致微生物 β 多样性降低,柯林斯菌属(*Collinsella*)和霍尔德曼菌属(*Holdemania*)丰度下降,而罗氏菌属(*Roseburia*)和毛螺菌科(*Lachnospiraceae*)增加;这一变化提示肠道发酵代谢由混合酸生成转向乙酸和丁酸为主,并通过微生物—肠—脑轴参与调控胎儿神经炎症进程。

动物实验研究进一步揭示了孕期母体肠道菌群失衡通过肠—脑轴影响子代 ASD 风险的分子机制。一项大鼠实验表明,孕期咖啡因暴露可诱发雄性子代出现 ASD 样行为,雌性子代表现为探索能力与空间记忆减退,而高脂饮食会协同加剧上述行为异常;在机制层面,咖啡因与高脂联合暴露可破坏肠道黏液屏障,导致菌群失调(如大肠埃希菌异常增殖),促进 Th17 细胞分化及 IL-17A 分泌,后者经体循环进入海马区并损害突触功能,最终引发 ASD 样表型^[29]。菌株移植实验证实,大肠埃希菌 - IL-17A 信号通路是胎儿源性 ASD 的核心机制之一^[29]。类似地,母体暴露于 6:2 氟调聚醇(FTOH)也可引起子代大鼠 ASD 样行为、皮质神经元凋亡和胶质细胞活化,并伴有肠道屏障功能受损、炎症反应及菌群紊乱;补充鼠李糖乳杆菌 GG 则可显著缓解上述神经发育毒性及肠道异常^[30]。另有研究^[31]报道,母体低剂量草甘膦除草剂暴露可导致子代小鼠出现社交障碍与刻板行为,其机制涉及肠道菌群—代谢物谱紊乱、肠道及血脑屏障完整性受损,以及前额叶皮层环状 RNA(circRNA)表达失调,从多组学层面揭示了 GBH 通过微生物—肠—脑轴促进 ASD 发生的新机制。

综上所述,上述研究为 ASD 的发育起源机制提供了深入的科学依据,突出强调了母体微生物—肠—脑轴在子代神经发育中的关键作用,也为 ASD 的早期预防和靶向干预提供了重要的实验基础。

3.3 ASD 肠道菌群失调干扰神经系统功能的机制 ASD 肠道微生物在人体免疫系统、神经递质代

谢活动方面发挥重要作用。研究^[10]发现,ASD 患儿肠道微生物分类多样性的改变与 ASD 症状、思维问题、不良行为、自我失调和躯体不适显著相关。但是,肠道症状与肠道微生物菌群失调之间并不存在相关性。已鉴定的微生物谱的功能主要涉及免疫途径,这支持微生物组改变、免疫失调和 ASD 之间复杂关系的理论假设,此研究结果有望促进 ASD 分子生物标志物的发现。

代谢组学研究^[32]揭示了 ASD 患儿存在特征性的代谢紊乱模式,主要表现为三大核心异常:① 能量代谢(三羧酸循环中间体异常);② 氨基酸代谢(谷氨酸、酪氨酸通路失调);③ 微生物—宿主共代谢(短链脂肪酸谱改变)。KEGG 通路分析证实,ASD 组在 17 个代谢通路中呈现显著改变,其中 37 种差异代谢物(如己酸、DL-8-氨基辛酸)浓度变化超过 2 倍,这些物质直接参与 γ-氨基丁酸(γ-aminobutyric Acid, GABA)、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)等神经递质代谢,为微生物—肠—脑轴理论提供了分子证据。特别值得注意的是,ASD 儿童体内 2,5-双氧戊酸酯和去氨基酪氨酸等代谢中间产物的积累^[33~34],反映了线粒体功能障碍与菌群介导的氨基酸转化异常的双重病理机制。北京大学团队^[35]进一步发现,这种代谢紊乱与解毒功能缺陷形成恶性循环,导致神经毒素蓄积和突触可塑性损伤,从代谢角度解释了 ASD 患儿的氧化应激特征。

最新突破性研究^[36]阐明了肠道氨基酸转运体在微生物—神经调控中的枢纽作用:微生物通过调节转运体活性影响神经递质前体的脑内分布,而动物实验证实靶向该通路可改善社交障碍等核心症状。这些发现不仅完善了微生物—肠—脑轴理论框架,更指明了三大转化方向:① 膳食调节(如特定氨基酸限制);② 微生物移植(筛选产短链脂肪酸菌株);③ 药物干预(开发转运体调节剂)。当前证据提示,未来研究需重点解决菌株特异性、干预窗口期和个体化方案等关键问题,以建立“微生物—代谢—神经”三位一体的精准治疗策略。这些进展为开发基于肠道微环境调控的 ASD 干预方法提供了坚实的理论依据和临床转化路径。

3.4 ASD 肠道菌群失调存在关键窗口期 Stewart et al^[37]总结了幼年期人体肠道菌群的发育特征,其研究结果揭示了幼年期正在发育的肠道微生物组经历了三个不同发展阶段: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)。

研究结果提示,幼儿生命早期肠道微生物群尚未稳定,很容易受到外界因素影响发生变化。近期,Lou et al^[38]首次揭示了ASD儿童偏离正轨的肠道菌群发育图谱,并界定“3岁内”和“6岁内”为ASD儿童出现异常菌群的两个关键窗口期。值得注意的是,ASD对肠道菌群的影响不随年龄的变化而改变,提示肠道菌群紊乱是ASD患儿的一个相对恒定的特征;此项研究还解析出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、细菌间共生关系发生明显改变、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等现象,并且细菌的相互关系变异程度在三岁之前显著高于三岁后,并与异常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”效应^[37~39]。

3.5 清除特定微生物代谢产物有望改善ASD症状

硫酸4-乙基苯酯(4-ethylphenyl sulfate, 4EPS)是一种由肠道微生物代谢活动产生的化合物,结果显示^[40]其不仅能够促进特定微生物的生长和代谢,从而改变微生物群落的组成与结构,还可能作为信号分子调节微生物间的交互作用。因此,深入探讨4EPS的生物合成途径及其作用机制对于理解肠道微生物群的组装及功能具有关键意义。

最新研究^[40~41]表明,小鼠肠道菌群产生的4EPS在被吸收进入血液循环后,能够通过全身循环到达大脑,并影响髓鞘形成过程,进而对小鼠的复杂神经行为产生影响,包括加重焦虑症状。这一发现提示了肠道代谢产物与中枢神经系统之间的潜在关联。针对4EPS的干预措施方面,口服药物AB-2004已完成1b/2a期临床试验。该药物设计用于吸附并清除肠道中的多种有害代谢物,包括马尿酸、羟基苯乙酸以及4EPS等,这些物质随后通过粪便排出体外,从而显著降低它们在血液中的浓度,减少对大脑神经活动的负面影响。临床试验结果显示,AB-2004在改善与ASD相关的多种行为指标方面取得了初步成效,表明它可能是治疗ASD的一种有潜力的新方法^[40~41]。

综上所述,4EPS不仅是肠道微生物代谢活动的一个重要标志物,并且在肠-脑轴的相互作用中扮演着重要角色。AB-2004作为一种靶向肠道代谢物的治疗策略,为探索ASD及其他神经发育障碍的新型治疗方法提供了新的方向。

4 饮食干预对ASD患儿的作用

饮食对人体健康的影响具有多维性:除提供基础营养外,还可通过复杂的微生物—肠—脑轴调控机制,直接参与神经系统的发育与功能调节。特别值得注意的是,饮食—菌群—神经系统的三重互动在ASD发病机制中扮演关键角色:^①特定饮食模式可显著改变肠道菌群组成;^②遗传易感性个体可能表现出异常的饮食偏好;^③菌群代谢产物(如短链脂肪酸、色氨酸衍生物)可直接调节神经炎症和突触可塑性。这种双向调控关系为饮食靶向干预ASD提供了理论依据。基于此,总结国内外相关研究,ASD饮食干预大体可分为三大类:限制性饮食疗法、改良饮食疗法、补充营养素疗法^[42]。

4.1 限制性饮食疗法

ASD饮食治疗干预中最常用的限制性饮食疗法是无麸质无酪蛋白饮食(gluten-free and casein-free diets, GFCF)。研究发现^[43~44],ASD患儿可能对麸质和酪蛋白过敏或不耐受,并且可能表现出对某些物质的抗体水平升高,包括抗麦胶原抗体、抗酪蛋白抗体和二肽基肽酶4(一种在麦胶原中发挥重要作用的消化酶)。麦胶原通过产生具有“类毒品活性”的麦胶原形态素-7,增加肠道黏膜通透性,刺激阿片受体,并导致ASD儿童社交互动减少。此外,麸质还会引起全身性炎症,包括神经炎症。这些观察结果揭示,麸质和酪蛋白可能与ASD的发展有关。

GFCF治疗ASD的疗效如何一直是广受临床一线人员关注的科学问题。然而,近年来,循证医学的证据尚未给出确定的答案。根据Piwowarczyk et al^[45]人的系统综述,支持GFCF在改善ASD儿童症状方面的有效性证据不足。瞿玲玲等^[46]的Meta分析共筛选出7篇符合标准的原始文献,其中5篇文献显示GFCF饮食治疗对ASD核心症状无改善作用。此外,2篇文献同时研究了GFCF饮食对患儿胃肠道的影响,但均显示GFCF饮食对胃肠道无明显影响。因此,无明确循证医学证据显示GFCF饮食疗法对ASD核心症状有效,不建议将GFCF饮食疗法作为常规推荐。但是,Quan et al^[47]最近的一项Meta分析显示,GFCF饮食可有效减少ASD儿童的刻板行为,并改善认知能力。综上所述,目前仍然缺乏确切的证据证明GFCF饮食在ASD治疗方面的潜在益处。因此,需要进行更大规模或随机对照设计的研究去证实GFCF饮食的疗效,并综合考虑其

他相关因素的影响。

特殊碳水化合物饮食(specific carbohydrate diet, SCD)是一种限制碳水化合物摄入的饮食方法,旨在通过调节肠道菌群达到治疗肠道疾病的目的,如克罗恩病和溃疡性结肠炎。SCD饮食限制了不易消化的碳水化合物,如淀粉和乳糖,并鼓励摄入易于消化的碳水化合物,如水果和蔬菜。SCD饮食还鼓励摄入高蛋白质和高脂肪食物,如肉类和坚果。SCD是一种常用于管理炎症性肠病和乳糜泻等疾病的饮食方法。这种饮食被认为可以改善肠道健康,减少炎症,并可能缓解与肠道相关问题有关的ASD症状^[48-49]。虽然已有研究报道^[50-51]SCD饮食干预可改善ASD患者认知行为状态、缓解消化道症状,促进患者健康水平,但是目前的研究还存在很大的局限性,例如研究样本量小、缺乏对照组、研究设计不严谨等等,因此很难得出关于其疗效的明确结论。

低可发酵低聚糖、二糖、单糖和多元醇饮食(fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides, and polyols diet, FODMAP)是一种限制低可发酵低聚糖、双糖、单糖和多元醇的饮食,旨在减少肠道不适症状,如腹胀、腹泻和便秘。近期一篇论文^[52]描述了一例17岁ASD女童的低FODMAP饮食干预治疗案例,低FODMAP饮食显著改善了患者神经行为和胃肠道症状,并且耐受性良好。随后,肠道微生物组学分析显示,低FODMAP饮食显著减少了放线菌门、厚壁菌门、乳杆菌科和双歧杆菌属,减低了厚壁菌门/拟杆菌门比值,缓解了发酵性菌群失调的程度。

4.2 改良饮食疗法

生酮饮食(ketogenic-diet, KD)是目前应用最广泛的一种改良饮食疗法,它是一种高脂、低碳、蛋白质和其他营养素适中的配方饮食,是治疗难治性癫痫的有效方法,临幊上已应用于ASD、阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、代谢综合征和癌症等其他疾病。KD的目的是通过限制碳水化合物的摄入量,使身体进入酮状代谢状态,主要依赖脂肪而不是碳水化合物获得能量。这种代谢状态可能会影响大脑功能和神经递质活动,尤其对患有神经系统疾病的个体不利影响可能更大^[53]。此外,KD还被认为可以帮助减轻体质量和改善心血管健康^[54]。机制研究^[55]结果显示,KD干预可诱导肠道微生物组成发生特异性改变,主要表现为降低细菌γ-谷氨酰胺化活性,减少外周GG-氨基

基酸水平,同时显著提高海马区GABA/谷氨酸比例。这些微生物和神经化学变化与KD的抗癫痫效应存在相关性,提示肠道菌群可能在KD的神经保护机制中起重要作用。然而,目前关于特定菌群变化与临床疗效间的因果关系仍需通过更严谨的对照研究加以验证,包括对关键功能菌株的鉴定及其作用通路的阐明。

KD作为一种高脂肪、低碳水化合物、适量蛋白质的饮食方案,近年来在ASD临床干预中展现出潜在价值。一项临床研究证实,KD在ASD患者中具有可观察的改善效果^[56]。一项小型临床研究^[57]发现,4个月的改良KD使7名ASD患儿出现以下积极变化:①血浆促炎因子[白细胞介素-12p70(interleukin-12p70, IL-12p70)、白细胞介素-1β(interleukin-1β, IL-1β)]和脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)水平降低;②肠道菌群改善,丁酸激酶表达增加;③BDNF相关miRNA表达改变。这些变化提示KD可能通过抗炎、调节菌群和影响神经营养通路来改善ASD症状,但需更大规模的研究验证。近期,国外学者系统分析论述了KD对ASD和注意力缺陷多动障碍(attention deficit hyperactivity disorder, ADHD)的治疗潜力;通过分析14项临床前研究和10项临床研究发现,虽然KD干预在治疗难治性癫痫方面已获验证,但其对神经发育障碍的疗效证据仍存在不一致性,且研究设计异质性较高。现有的研究结果表明,KD饮食可能通过调节能量代谢和神经保护机制发挥治疗作用,但由于相关研究仍处于初步阶段,证据深度和广度有限。鉴于其良好的安全性和耐受性特征,研究者建议未来结合精准医学(如代谢组学、肠道菌群分析),开展更多设计严谨的临床研究识别潜在获益人群,以明确生酮干预对ASD和ADHD的治疗价值,并为临床应用提供更可靠的循证依据^[58]。

此外,KD治疗的专业要求很高,且治疗过程较长,这对医生和患者的要求极高,需要长期保持较好的依从性。考虑到KD本身可能存在的潜在健康风险,这就需要由专业营养师或专门从事KD治疗的医生对患者进行密切监测和管理,特别是正处于生长发育的儿童。在治疗过程中还需要向患者提供定期的健康咨询和指导,包括评估干预效果、监测患者营养状况等^[59]。近期一项研究^[60]结果表明,KD的治疗效果主要取决于ASD症状的严重程度,

而成功的关键在于家庭和儿童的个体化干预措施。受限于样本量小、缺乏对照组等影响,目前的科研证据仍然是有限和不确定的,因此很难对其有效性做出明确的结论^[61]。

改良的 Atkins 饮食(modified Atkins diet, MAD)是在生酮饮食的基础上发展而来的,本质上也是一种高脂肪饮食。研究结果^[62]表明,MAD 治疗可以改善全面性发育迟缓(global developmental delay, GDD)患儿的神经行为发育、减少异常情绪、提高社会生活能力,且治疗时间越长,效果越明显。具体来讲,MAD 可显著提高适应性、精细动作、语言、个人社交水平,提升患儿能力维度和问题维度的评分,改善患儿社会生活能力。MAD 在治疗 ASD 患儿方面也发挥了一定作用,但由于缺乏大样本临床数据,ASD 异质性强,需筛选对 KD 敏感的亚型(如线粒体功能障碍或特定基因突变患者)等原因,MAD 的临床效果还需更大规模研究验证^[45, 57]

4.3 补充营养素疗法

近年来,补充营养素疗法逐步被用于改善 ASD 儿童的胃肠道症状和认知行为问题。骆驼奶作为一种营养丰富的天然饮品,其潜在的治疗价值备受关注。现有研究^[63]表明,骆驼奶可能通过抗炎、抗氧化、抗菌等机制改善 ASD 症状。临床研究表明,短期骆驼奶干预即可显著改善 ASD 患儿的行为症状。一项临床试验^[64]显示,与常规饮食对照组相比,持续 2 周摄入骆驼奶的 ASD 患儿在多项标准化评估量表中均表现出具有统计学意义的改善,其中包括社会反应量表、孤独症行为量表、孤独症治疗评估量表;这些改善主要体现在社交互动、刻板行为和沟通能力等核心症状领域。值得注意的是,这种干预效果在治疗开始后 7~10 天即可观察到,提示骆驼奶可能通过快速调节的生理机制(如抗炎或神经调节作用)产生行为效应。然而,需要更大样本量和更长随访期的研究来验证这些发现的可靠性和持续性。通过对 5 项随机对照试验(共 299 名 ASD 儿童)的 Meta 分析发现^[65],虽然骆驼奶干预组在儿童孤独症评定量表上的得分改善未达到统计学意义,但亚组分析显示生骆驼奶可能更具改善潜力;研究同时发现骆驼奶能显著提升抗炎、抗氧化等生物标志物水平,并改善 ASD 儿童的社交行为,其中生骆驼奶干预效果优于煮沸奶。这些结果表明骆驼奶可能通过调节生理指标来改善 ASD 症状,但现有证据尚需更大规模的高质量研究加以验证。

增补维生素 B12 也被尝试用于治疗 ASD。研究报道,增补维生素 B12 可影响 ASD 患儿的氧化还原状态,显著提升 ASD 患儿的语言交流能力和注意力,降低行为认知障碍^[66-67]。Čorejová et al^[68]的研究表明,进行为期 200 天的每天 500 μg 口服维生素 B12 治疗可以逐渐改善 ASD 患者的临床心理状态,主要表现为认知行为的改善和沟通交流能力的提升。患者临床心理状态的改善与还原型谷胱甘肽水平和还原型/氧化型谷胱甘肽比例之间存在强关联。根据 Rossignol et al^[69]的一项 Meta 分析,维生素 B12 可有效改善 ASD 的临床症状,这些症状包括表达沟通能力、日常生活技能、人际交往能力、社会应对能力,以及睡眠障碍、胃肠症状、多动症、非语言智商、刻板行为等。需要注意的是,一些患者可能会出现轻度副作用,如多动、易怒、睡眠困难、攻击性行为加重。

Omega-3 是一种不饱和脂肪酸,是人体必需的营养物质之一,对心血管健康、免疫系统、大脑和眼睛健康等方面都有益处。尽管研究人员对探索 Omega-3 脂肪酸,特别是二十碳五烯酸(EPA)和二十二碳六烯酸(DHA)作为 ASD 饮食干预的潜在益处表现出兴趣,但在这个领域的科学证据仍然有限。一些研究显示,Omega-3 脂肪酸补充可能有助于解决 ASD 患者血液中某些 Omega-3 脂肪酸的缺乏,改善 ASD 症状^[70]。Cheng et al^[71]研究表明,Omega-3 脂肪酸补充可有效改善 ASD 患者的多动、嗜睡和刻板行为。然而,关于 Omega-3 脂肪酸补充治疗 ASD 效果的报道结果并不一致,需要更多研究来确定 Omega-3 脂肪酸补充的疗效和最佳剂量。近期的一项 Meta 分析^[72]结果显示,Omega-3 和 Omega-6 补充剂可以改善 ASD 症状。但是,亚组分析发现,其对注意力不集中、易怒、刻板行为、语言能力、昏睡和社交功能等方面的改善效果不明显。

5 结论

本文系统梳理了微生物—肠—脑轴在 ASD 发病机制中的关键作用及其临床转化价值。现有证据表明,ASD 患者普遍存在肠道菌群紊乱(拟杆菌门/厚壁菌门比例异常)、肠道屏障功能受损和肠道免疫异常等特征,这些改变通过微生物代谢产物(如短链脂肪酸、4EPS 等)影响神经发育和功能。特别值得注意的是,生命早期(尤其是 3 岁内)可能是肠道菌群影响神经系统发育的关键窗口期,这为早

期干预提供了重要理论依据。在治疗策略方面,饮食干预通过调节肠道微生态、改善肠道屏障功能和减轻神经炎症等途径发挥潜在治疗作用。其中:①生酮饮食可能通过改变菌群组成、提高GABA/谷氨酸比例来改善症状;②骆驼奶干预显示出调节免疫和抗氧化应激的潜力;③特定营养素(如维生素B12、Omega-3)可能改善代谢异常。然而,当前研究仍存在重要局限:①多数饮食干预研究样本量小、随访时间短;②微生物—肠—脑轴的具体作用机制尚未完全阐明;③个体差异对干预效果的影响需要进一步探索。

未来研究应重点关注:①开发基于微生物组学特征的个性化干预方案,采用更多大规模随机对照试验验证其疗效和安全性;②探索关键窗口期的精准干预策略;③建立多组学评估体系识别潜在获益人群,预测治疗反应。这些工作将推动ASD治疗从症状管理向病因治疗的转变,为改善患者预后提供新思路。

参考文献

- [1] Zeidan J, Fombonne E, Scorah J, et al. Global prevalence of autism: a systematic review update [J]. *Autism Res*, 2022, 15 (5): 778-90. doi: 10.1002/aur.2696.
- [2] Maenner M J, Shaw K A, Baio J, et al. Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years - autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2016[J]. *MMWR Surveill Summ*, 2020, 69(4): 1-12. doi: 10.15585/mmwr.ss6904a1.
- [3] Shaw K A, Bilder D A, McArthur D, et al. Early identification of autism spectrum disorder among children aged 4 years - autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2020[J]. *MMWR Surveill Summ*, 2023, 72(1): 1-15. doi: 10.15585/mmwr.ss7201a1.
- [4] Shaw K A, Williams S, Patrick M E, et al. Prevalence and early identification of autism spectrum disorder among children aged 4 and 8 years - autism and developmental disabilities monitoring network, 16 sites, United States, 2022 [J]. *MMWR Surveill Summ*, 2025, 74(2): 1-22. doi: 10.15585/mmwr.ss7402a1.
- [5] 赵亚楠,李智文,李琳,等.中国0~6岁儿童孤独症谱系障碍筛查患病现状[J].中国生育健康杂志,2023,34(5):423-8.
- [5] Zhao Y N, Li Z W, Li L, et al. The prevalence of ASD screening in children aged 0-6 years old in China [J]. *Chin J Reprod Health*, 2023, 34(5): 423-8.
- [6] Wang J, Ma B, Wang J, et al. Global prevalence of autism spectrum disorder and its gastrointestinal symptoms: a systematic review and meta-analysis [J]. *Front Psychiatry*, 2022, 13: 963102. doi: 10.3389/fpsyg.2022.963102.
- [7] Adams J B, Kirby J, Audhya T, et al. Vitamin/mineral/ micronutrient supplement for autism spectrum disorders: a research survey [J]. *BMC Pediatr*, 2022, 22 (1): 590. doi: 10.1186/s12887-022-03628-0.
- [8] Xu G, Snetselaar L G, Jing J, et al. Association of food allergy and other allergic conditions with autism spectrum disorder in children [J]. *JAMA Netw Open*, 2018, 1 (2): e180279. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.0279.
- [9] Gan H, Su Y, Zhang L, et al. Questionnaire-based analysis of autism spectrum disorders and gastrointestinal symptoms in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis [J]. *Front Pediatr*, 2023, 11: 1120728. doi: 10.3389/fped.2023.1120728.
- [10] Chen Y C, Lin H Y, Chien Y, et al. Altered gut microbiota correlates with behavioral problems but not gastrointestinal symptoms in individuals with autism [J]. *Brain Behav Immun*, 2022, 106: 161-78. doi: 10.1016/j.bbi.2022.08.015.
- [11] Rylaarsdam L, Guemez-Gamboa A. Genetic causes and modifiers of autism spectrum disorder [J]. *Front Cell Neurosci*, 2019, 13: 385. doi: 10.3389/fncel.2019.00385.
- [12] Sadik A, Dardani C, Pagoni P, et al. Parental inflammatory bowel disease and autism in children [J]. *Nat Med*, 2022, 28 (7): 1406-11. doi: 10.1038/s41591-022-01845-9.
- [13] Fattorusso A, Di Genova L, Dell' Isola G B, et al. Autism spectrum disorders and the gut microbiota [J]. *Nutrients*, 2019, 11(3): 521. doi: 10.3390/nu11030521.
- [14] Bresnahan M, Hornig M, Schultz A F, et al. Association of maternal report of infant and toddler gastrointestinal symptoms with autism: evidence from a prospective birth cohort [J]. *JAMA Psychiatry*, 2015, 72 (5): 466-74. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2014.3034.
- [15] 何鑾芝,曾词正,陈雪梅,等.产前应激通过破坏子代肠道菌群导致疾病的研究进展[J].安徽医科大学学报,2025,60(2):372-7. doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2025.02.027.
- [15] He Y Z, Zeng C Z, Chen X M, et al. Recent research progress of prenatal stress-induced disease by disrupting offspring intestinal microbiota [J]. *Acta Univ Med Anhui*, 2025, 60 (2): 372-7. doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2025.02.027.
- [16] 赵晴,刘星玲.肠道微生物在孤独症中的研究进展[J].中国科学:生命科学,2023,53(5):605-15. doi: 10.1360/SSV-2022-0316.
- [16] Zhao Q, Liu X Y. Research progress of gut microbiota in autism spectrum disorder [J]. *Sci Sin Vitae*, 2023, 53(5): 605-15. doi: 10.1360/SSV-2022-0316.
- [17] Shirvani-Rad S, Ejtahed H S, Ettehad Marvasti F, et al. The role of gut microbiota-brain axis in pathophysiology of ADHD: a systematic review [J]. *J Atten Disord*, 2022, 26 (13): 1698-710. doi: 10.1177/10870547211073474.
- [18] Wang L J, Yang C Y, Chou W J, et al. Gut microbiota and dietary patterns in children with attention-deficit/hyperactivity disorder [J]. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2020, 29 (3): 287-97. doi: 10.1007/s00787-019-01352-2.
- [19] Park J C, Chang L, Kwon H K, et al. Beyond the gut: decoding

- the gut-immune-brain axis in health and disease [J]. *Cell Mol Immunol*, 2025, 22(11): 1287-312. doi: 10.1038/s41423-025-01333-3.
- [20] Tao X, Li Z, Wang D, et al. Perturbations in gut microbiota in autism spectrum disorder: a systematic review [J]. *Front Neurosci*, 2025, 19: 1448478. doi: 10.3389/fnins.2025.1448478.
- [21] Fakruddin M, Amin T, Shishir M A, et al. Early-life microbiome and neurodevelopmental disorders: a systematic review and meta-analysis [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2025. doi: 10.2174/011570159X360129250508113618.
- [22] 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. doi: 10.3389/fnins.2024.1341656.
- [23] Yang C, Xiao H, Zhu H, et al. Revealing the gut microbiome mystery: a meta-analysis revealing differences between individuals with autism spectrum disorder and neurotypical children [J]. *Biosci Trends*, 2024, 18 (3) : 233-49. doi: 10.5582/bst.2024.01123.
- [24] Kortenemi J, Karlsson L, Aatsinki A. Systematic review: autism spectrum disorder and the gut microbiota [J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2023, 148(3): 242-54. doi: 10.1111/acps.13587.
- [25] Lewandowska-Pietruszka Z, Figlerowicz M, Mazur-Melewska K. Microbiota in autism spectrum disorder: a systematic review [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24 (23) : 16660. doi: 10.3390/ijms242316660.
- [26] Afroz K F, Alviña K. Maternal elevated salt consumption and the development of autism spectrum disorder in the offspring [J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1) : 265. doi: 10.1186/s12974-019-1666-2.
- [27] De Sales-Millán A, Aguirre-Garrido J F, González-Cervantes R M, et al. Microbiome-gut-mucosal-immune-brain axis and autism spectrum disorder (ASD): a novel proposal of the role of the gut microbiome in ASD aetiology [J]. *Behav Sci (Basel)*, 2023, 13 (7) : 548. doi: 10.3390-bs13070548.
- [28] Barrett H L, Gomez-Arango L F, Wilkinson S A, et al. A vegetarian diet is a major determinant of gut microbiota composition in early pregnancy [J]. *Nutrients*, 2018, 10 (7) : 890. doi: 10.3390/nu10070890.
- [29] Wang T, Zhang S, Luo M, et al. Prenatal caffeine exposure induces autism-like behaviors in offspring under a high-fat diet via the gut microbiota-IL-17A-brain axis [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2024, 269: 115797. doi: 10.1016/j.ecoenv.2023.115797.
- [30] Xia Y, Hu L, Ren K, et al. Embryonic exposure to 6: 2 fluorotelomer alcohol mediates autism spectrum disorder-like behavior by dysfunctional microbe-gut-brain axis in mice [J]. *J Hazard Mater*, 2025, 484: 136739. doi: 10.1016/j.jhazmat.2024.136739.
- [31] He X, Yang Y, Zhou S, et al. Alterations in microbiota-metabolism-circRNA crosstalk in autism spectrum disorder-like behaviours caused by maternal exposure to glyphosate-based herbicides in mice [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2024, 285: 117060. doi: 10.1016/j.ecoenv.2024.117060.
- [32] 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 (5) : 1246-67. doi: 10.1080/19490976.2020.1747329.
- [33] Lussu M, Noto A, Masili A, et al. The urinary ¹ H-NMR metabolomics profile of an Italian autistic children population and their unaffected siblings [J]. *Autism Res*, 2017, 10(6) : 1058-66. doi: 10.1002/aur.1748.
- [34] McClintock M K, Wang J, Zhang K. Application of nonphosphorylative metabolism as an alternative for utilization of lignocellulosic biomass [J]. *Front Microbiol*, 2017, 8: 2310. doi: 10.3389/fmcb.2017.02310.
- [35] Zhang M, Chu Y, Meng Q, et al. A quasi-paired cohort strategy reveals the impaired detoxifying function of microbes in the gut of autistic children [J]. *Sci Adv*, 2020, 6 (43) : eaba3760. doi: 10.1126/sciadv.aba3760.
- [36] 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. doi: 10.1038/s41467-022-28746-2.
- [37] Stewart C J, Ajami N J, O'Brien J L, et al. Temporal development of the gut microbiome in early childhood from the TEDDY study [J]. *Nature*, 2018, 562 (7728) : 583-8. doi: 10.1038/s41586-018-0617-x.
- [38] 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 (8) : 1588-99. doi: 10.1136/gutjnl-2021-325115.
- [39] Wan Y, Zuo T, Xu Z, et al. Underdevelopment of the gut microbiota and bacteria species as non-invasive markers of prediction in children with autism spectrum disorder [J]. *Gut*, 2022, 71(5) : 910-8. doi: 10.1136/gutjnl-2020-324015.
- [40] Stewart Campbell A, Needham B D, Meyer C R, 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) : 528-34. doi: 10.1038/s41591-022-01683-9.
- [41] Needham B D, Funabashi M, Adame M D, et al. A gut-derived metabolite alters brain activity and anxiety behaviour in mice [J]. *Nature*, 2022, 602 (7898) : 647-53. doi: 10.1038/s41586-022-04396-8.
- [42] Al-Beltagi M, Saeed N K, Bediwy A S, et al. Role of gastrointestinal health in managing children with autism spectrum disorder [J]. *World J Clin Pediatr*, 2023, 12(4) : 171-96. doi: 10.5409/wjcp.v12.i4.171.
- [43] Pruijboom L, de Punder K. The opioid effects of gluten exorphins: asymptomatic celiac disease [J]. *J Health Popul Nutr*, 2015, 33: 24. doi: 10.1186/s41043-015-0032-y.
- [44] Trivedi M S, Shah J S, Al-Mughairy S, et al. Food-derived opioid peptides inhibit cysteine uptake with redox and epigenetic consequences [J]. *J Nutr Biochem*, 2014, 25 (10) : 1011-8.

- doi: 10.1016/j.jnutbio.2014.05.004.
- [45] Piwowarczyk A, Horvath A, Łukasik J, et al. Gluten- and casein-free diet and autism spectrum disorders in children: a systematic review [J]. *Eur J Nutr*, 2018, 57(2): 433-40. doi: 10.1007/s00394-017-1483-2.
- [46] 瞿玲玲, 万燕南, 程茜. 无麸质无酪蛋白饮食对孤独症谱系障碍儿童治疗效果的系统评价[J]. 中国儿童保健杂志, 2022, 30(8): 884-9. doi:10.11852/zgetbjzz2021-0249.
- [46] Qu L L, Wan Y N, Cheng Q. Systematic review on the effect of gluten-free and casein-free diets in children with autism spectrum disorder [J]. *Chin J Child Health Care*, 2022, 30(8): 884-9. doi:10.11852/zgetbjzz2021-0249.
- [47] Quan L, Xu X, Cui Y, et al. A systematic review and meta-analysis of the benefits of a gluten-free diet and/or casein-free diet for children with autism spectrum disorder [J]. *Nutr Rev*, 2022, 80(5): 1237-46. doi: 10.1093/nutrit/nuab073.
- [48] Obih C, Wahbeh G, Lee D, et al. Specific carbohydrate diet for pediatric inflammatory bowel disease in clinical practice within an academic IBD center [J]. *Nutrition*, 2016, 32(4): 418-25. doi: 10.1016/j.nut.2015.08.025.
- [49] Barnhill K, Devlin M, Moreno H T, et al. Brief report: implementation of a specific carbohydrate diet for a child with autism spectrum disorder and fragile X syndrome [J]. *J Autism Dev Disord*, 2020, 50(5): 1800-8. doi: 10.1007/s10803-018-3704-9.
- [50] Żarnowska I, Chrapko B, Gwizda G, et al. Therapeutic use of carbohydrate-restricted diets in an autistic child; a case report of clinical and 18FDG PET findings [J]. *Metab Brain Dis*, 2018, 33(4): 1187-92. doi: 10.1007/s11011-018-0219-1.
- [51] Ozler E, Sanlier N. Nutritional approaches in autism spectrum disorder: a scoping review [J]. *Curr Nutr Rep*, 2025, 14(1): 61. doi: 10.1007/s13668-025-00655-y.
- [52] Bertuccioli A, Cardinali M, Di Pierro F, et al. Ketogenic and low FODMAP diet in therapeutic management of a young autistic patient with epilepsy and dysmetabolism poorly responsive to therapies: Clinical response and effects of intestinal microbiota [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(15): 8829. doi: 10.3390/ijms23158829.
- [53] Shaaban S, Al-Beltagi M, El Rashidy O, et al. Ketogenic diet in childhood epilepsy: clinical algorithm in a tertiary care center [J]. *Front Pediatr*, 2023, 11: 1221781. doi: 10.3389/fped.2023.1221781.
- [54] 吴亚, 殷峻. 生酮饮食调控肠道菌群在疾病治疗中的研究进展[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2022, 42(4): 545-50. doi:10.3969/j.issn.1674-8115.2022.04.018.
- [54] Wu Y, Yin J. Research progress of ketogenic diet regulating intestinal microbiome in the treatment of diseases [J]. *J Shanghai Jiao Tong Univ Med Sci*, 2022, 42(4): 545-50. doi:10.3969/j.issn.1674-8115.2022.04.018.
- [55] Olson C A, Vuong H E, Yano J M, et al. The gut microbiota mediates the anti-seizure effects of the ketogenic diet [J]. *Cell*, 2018, 174(2): 497. doi: 10.1016/j.cell.2018.06.051.
- [56] Mu C, Corley M J, Lee R W Y, et al. Metabolic framework for the improvement of autism spectrum disorders by a modified ketogenic diet: a pilot study [J]. *J Proteome Res*, 2020, 19(1): 382-90. doi: 10.1021/acs.jproteome.9b00581.
- [57] Allan N P, Yamamoto B Y, Kunihiro B P, et al. Ketogenic diet induced shifts in the gut microbiome associate with changes to inflammatory cytokines and brain-related miRNAs in children with autism spectrum disorder [J]. *Nutrients*, 2024, 16(10): 1401. doi: 10.3390/nu16101401.
- [58] Omori N E, Malys M K, Woo G, et al. Exogenous ketone bodies and the ketogenic diet as a treatment option for neurodevelopmental disorders [J]. *Front Nutr*, 2024, 11: 1485280. doi: 10.3389/fnut.2024.1485280.
- [59] Varesio C, Grumi S, Zanaboni M P, et al. Ketogenic dietary therapies in patients with autism spectrum disorder: facts or fads? A scoping review and a proposal for a shared protocol [J]. *Nutrients*, 2021, 13(6): 2057. doi: 10.3390/nu13062057.
- [60] Albers J, Kraja G, Eller D, et al. Assessing the feasibility of using the ketogenic diet in autism spectrum disorder [J]. *J Hum Nutr Diet*, 2023, 36(4): 1303-15. doi: 10.1111/jhn.13115.
- [61] Díaz Vargas D, Leonario Rodríguez M. Effectiveness of nutritional interventions on behavioral symptomatology of autism spectrum disorder: a systematic review [J]. *Nutr Hosp*, 2022, 39(6): 1378-88. doi: 10.20960/nh.04155.
- [62] 马娜. 改良的Atkins饮食治疗儿童全面性发育迟缓的多中心临床研究[D]. 郑州: 郑州大学, 2019.
- [62] Ma N. Multi-center clinical study of modified Atkins diet in the treatment of children with comprehensive developmental delay [D]. Zhengzhou: Zhengzhou University, 2019.
- [63] Oselu S, Ebere R, Arimi J M. Camels, camel milk, and camel milk product situation in Kenya in relation to the world [J]. *Int J Food Sci*, 2022, 2022: 1237423. doi: 10.1155/2022/1237423.
- [64] Al-Ayadhi L Y, Halepoto D M, Al-Dress A M, et al. Behavioral benefits of camel milk in subjects with autism spectrum disorder [J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2015, 25(11): 819-23.
- [65] Kandeel M, Morsy M A, Al Khodair K M, et al. Meta-analysis of the efficacy of camel milk consumption for improving autism symptoms in children in randomized clinical trials [J]. *Open Vet J*, 2024, 14(9): 2441-52. doi: 10.5455/OVJ.2024.v14.i9.33.
- [66] Žigman T, Petković Ramadža D, Šimić G, et al. Inborn errors of metabolism associated with autism spectrum disorders: approaches to intervention [J]. *Front Neurosci*, 2021, 15: 673600. doi: 10.3389/fnins.2021.673600.
- [67] Hendren R L, Jill James S, Widjaja F, et al. Randomized, placebo-controlled trial of methyl B12 for children with autism [J]. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2016, 26(9): 774-83. doi: 10.1089/cap.2015.0159.
- [68] Čorejová A, Fazekáš T, Jánosíková D, et al. Improvement of the clinical and psychological profile of patients with autism after methylcobalamin syrup administration [J]. *Nutrients*, 2022, 14(10): 2035. doi: 10.3390/nu14102035.
- [69] Rossignol D A, Frye R E. The effectiveness of cobalamin (B12) treatment for autism spectrum disorder: a systematic review and

- meta-analysis [J]. *J Pers Med*, 2021, 11 (8) : 784. doi: 10.3390/jpm11080784.
- [70] Agostoni C, Nobile M, Ciappolino V, et al. The role of omega-3 fatty acids in developmental psychopathology: a systematic review on early psychosis, autism, and ADHD[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(12): 2608. doi: 10.3390/ijms18122608.
- [71] Cheng Y S, Tseng P T, Chen Y W, et al. Supplementation of omega 3 fatty acids may improve hyperactivity, lethargy, and stereotypy in children with autism spectrum disorders: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2017, 13: 2531-43. doi: 10.2147/NDT.S147305.
- [72] de Andrade Wobido K, de Sá Barreto da Cunha M, Miranda S S, et al. Non-specific effect of omega-3 fatty acid supplementation on autistic spectrum disorder: systematic review and meta-analysis [J]. *Nutr Neurosci*, 2022, 25 (9) : 1995-2007. doi: 10.1080/1028415X.2021.1913950.

Research progress on the microbiota-gut-brain axis regulatory mechanisms and targeted dietary interventions in autism spectrum disorder

Hao Mingyue¹, Chang Jiajun¹, Zhang Zhihua², Gao Lan³

(¹ The Second Clinical School of Medicine, Anhui Medical University, Hefei 230032; ² Department of Epidemiology and Biostatistics, ³ Department of Toxicology, School of Public Health, Anhui Medical University, Hefei 230032)

Abstract Autism spectrum disorder (ASD), also known as autism, is a series of neurodevelopmental disorders characterized by social disorders and repetitive stereotyped behaviors/narrow interests. Its pathogenesis is complex, and there is a lack of effective treatment drugs, with some cases having adverse outcomes. Recent studies have consistently revealed that individuals with autism spectrum disorder (ASD) commonly exhibit characteristics such as gut microbiota dysbiosis (abnormal Bacteroidetes/Firmicutes ratio), impaired intestinal barrier function (elevated serum levels of zonulin and LPS), and intestinal immune dysregulation (increased pro-inflammatory cytokines including IL-6 and TNF- α), suggesting that gastrointestinal abnormalities may influence central nervous system development through neuroendocrine, immunoregulatory, and metabolic pathways. Consequently, growing scholarly attention has focused on dietary interventions as potential approaches to alleviate clinical symptoms in children with ASD. This review systematically summarizes the role of gut microbiota and their metabolite alterations in ASD pathogenesis, along with recent advancements in understanding the microbiota-gut-brain axis mechanisms. Additionally, it elaborates on the therapeutic effects and underlying biological basis of restrictive diet therapy, modified diet therapy, and nutritional supplementation therapy in promoting the health of children with ASD. This systematic review reveals that children with ASD exhibit significant gut microbiota dysbiosis (e.g., increased Clostridium, decreased Faecalibacterium) and abnormal metabolite profiles (e.g., altered short-chain fatty acid spectra, elevated 4EPS levels). These alterations exacerbate neuroinflammation and immune dysregulation through the microbiota-gut-brain axis, thereby impacting nervous system development and function. Furthermore, interventions such as ketogenic diets, camel milk, and specific nutritional supplements can alleviate certain ASD symptoms by modulating gut microbiota, restoring intestinal barrier function, and improving metabolic pathways. Future investigations should aim to create multi-omics evaluation systems for pinpointing potential beneficiaries, devise individualized intervention strategies rooted in microbiome characteristics, and verify their therapeutic value and safety in large-scale randomized controlled trials. These efforts are crucial to transitioning ASD treatment from symptomatic control to address disease etiology, thereby paving the way for improving prognoses.

Key words autism spectrum disorder; diet therapy; gastrointestinal microbiome; microbiota-gut-brain axis; inflammation; nervous system

Fund program National Natural Science Foundation of China (No. 81973064)

Corresponding author Gao Lan, E-mail: gaolan@ahmu.edu.cn