

• 专家共识 •

# 肠菌移植治疗儿童孤独症谱系障碍 中国专家共识(2025 版)

中华预防医学会微生态学专业委员会,  
中华医学会肠外肠内营养分会微生态与营养协作组,  
中国人体健康科技促进会肠道微生态与肠菌移植专业委员会,  
上海市预防医学会微生态专业委员会

**摘要:** 儿童孤独症谱系障碍(ASD)是导致儿童精神疾病和精神残疾的首位因素,患病率呈逐年上升趋势。近年来,儿童 ASD 的基础研究与临床试验取得了一定的进展,尤其是肠道微生态治疗方法日益受到关注。为此,在中华预防医学会微生态学专业委员会、中华医学会肠外肠内营养分会微生态与营养协作组、中国人体健康科技促进会肠道微生态与肠菌移植专业委员会和上海市预防医学会微生态专业委员会的倡议下,组织国内相关领域专家成立了《肠菌移植治疗儿童孤独症谱系障碍中国专家共识(2025 版)》编写委员会,通过检索国内外文献以及专家们的临床经验提出了 14 条共识意见,建立了儿童 ASD 实施肠菌移植临床应用的规范性意见。

**关键词:** 孤独症谱系障碍; 肠菌移植; 肠道微生态; 专家共识

中图分类号: R749.94 文献标识码: A 文章编号: 1005-376X (2025) 11-1241-09

DOI 编码: 10.13381/j.cnki.cjm.202511001

## Chinese expert consensus on treatment of fecal microbiota transplantation in children with autism spectrum disorder (2025 edition)

Microecology Branch of Chinese Preventive Medicine Association,  
Microecology and Nutrition Collaboration Group in Chinese Society of Parenteral and Enteral Nutrition,  
Chinese Society for the Promotion of Human Health Science and Technology  
Committee on Gut Microecology and Fecal Microbiota Transplantation,  
Shanghai Preventive Medicine Association Microecology Professional Committee

**Abstract:** Autism spectrum disorder (ASD) is the leading cause of psychiatric illnesses and mental disabilities in children, with a prevalence that is increasing annually. In recent years, significant progress has been made in basic and clinical research, especially the gut microbiota therapy methods have received increasing attention. Therefore, under the initiative of the Microecology Branch of Chinese Preventive Medicine Association, Microecology and Nutrition Collaboration Group in Chinese Society of Parenteral and Enteral Nutrition, Chinese Society for the Promotion of Human Health Science and Technology Committee on Gut Microecology and Fecal Microbiota Transplantation, and Shanghai Preventive Medicine Association Microecology Professional Committee, experts from relevant fields in China have been organized to establish the "Chinese expert consensus on treatment of fecal microbiota transplantation in children with autism spectrum disorder (2025 edition)" committee. Focusing on the dysbiosis of gut microbiota, the indications for gut microbiota therapy, and the protocols for fecal microbiota transplantation, 14 consensus opinions were proposed based on the review of domestic and international literature and the clinical experience of experts, aiming to standardize the clinical application of fecal microbiota transplantation in the treatment of ASD in children.

**Keywords:** Autism spectrum disorder; Fecal microbiota transplantation; Gut microecology; Expert consensus

**基金项目:** 国家重点研发计划(2024YFA1307100); 上海市卫生健康委员会(2021 年度国家临床重点专科建设项目); 上海申康医院发展中心(SHDC2020CR1030B)

**通信作者:** 杨蓉, E-mail: yangrongtongji@163.com

孤独症谱系障碍 (autism spectrum disorder, ASD) 是一种神经发育障碍性疾病, 主要表现为不同程度的社交障碍、刻板的行为模式、兴趣或活动。多数患者在 3~10 岁被确诊, 平均年龄为 4~5 岁<sup>[1]</sup>。全球儿童和青少年 ASD 患病率已达到 0.7%~1.5%, 男性的患病率远高于女性<sup>[2]</sup>。中国 2017 年发布的流行病学调查提示我国 6~12 岁儿童 ASD 患病率为 7%, 男女比例 4.1:1, 共患病率高达 68%<sup>[3]</sup>。近年来其患病率呈逐年升高趋势, 儿童患者数量逐渐增多, 不仅对患儿本身和家庭的生活质量造成困扰, 也给社会带来沉重的负担。

ASD 的治疗和病因学检查在临床实践中面临着诸多挑战, 也是一个重要的公共卫生问题。目前治疗主要依赖康复训练、心理辅导、特殊教育以及生物反馈、经颅骨刺激干预措施等。近些年, 越来越多的研究发现利用特定益生菌、肠菌移植 (fecal microbiota transplantation, FMT) 等肠道微生态干预方法可以取得一定的效果, 但该疗法目前仍然存在诸多争议和不足, 也缺乏权威性肯定意见和认同。为规范 FMT 在 ASD 临床中的应用和有效开展, 在中华预防医学会微生态学专业委员会、中华医学会肠外肠内营养分会微生态与营养协作组、中国人体健康科技促进会肠道微生态与肠菌移植专业委员会和上海市预防医学会微生态专业委员会的倡议下, 遴选国内本领域相关知名专家, 经过研读相关文献, 结合最新循证医学证据以及专家的临床经验, 以 FMT 治疗中的问题为导向, 经过多轮讨论和意见整合, 提出了 14 条共识意见。本共识基于牛津循证医学中心证据分级系统及推荐分级的评价、制定与评估 (grade of recommendations assessment, development and evaluation, GRADE) 系统评估证据质量和推荐强度, 对证据质量给出分级, 对推荐强度给出了“强推荐”和“弱推荐”两个等级。本共识供从事 FMT 治疗的临床专业人员使用; 应用目标人群为有意向进行 FMT 治疗的 ASD 儿童。所有编写委员会成员均填写了利益声明表, 所有作者均声明不存在利益冲突。

## 1 共识的形成方法

**1.1 临床问题的遴选和确定** 通过系统检索儿童 ASD 肠道微生态诊疗领域已发表的文献、指南和系统综述以及对部分专家的访谈的整理归纳, 根据专家委员会意见、国内外数据库发表的文献和上海市第十人民医院儿童孤独症谱系障碍疾病诊疗中心大数据的临床经验, 最终遴选出本共识拟解决的 14 条关键问题。

**1.2 证据的检索** 针对最终纳入的关键临床问题, 按照人群、干预、对照和结局原则, 对其进行多源中文和英文数据库检索, 中文检索词为“肠菌移植、菌群移植、粪菌移植、益生菌、益生元或微生态”和“孤独症谱系障碍, 孤独症, 自闭症”, 英文检索词为“intestinal microbiota transplantation, fecal microbiota transplantation, probiotics, prebiotics, microecology” and “ASD, autism spectrum disorder”。具体检索数据库包括中国知网、万方、维普、中国生物医学文献数据库、PubMed、Embase、Clinicaltrial.org、Cochrane Library、Web of Science 和 Google Scholar。同时也对儿童孤独症的肠道菌群相关的参考文献进行补充检索。证据检索截止日期为 2024 年 6 月 30 日。

**1.3 证据分级与推荐** 采用《牛津循证医学中心证据分级 2011 版》[Oxford Center for Evidence-Based Medicine (OCEBM) 2011 Levels of Evidence] 进行证据分级<sup>[4]</sup>。本共识默认 1 级证据为高质量证据, 2 级和 3 级证据为中等质量证据, 4 级和 5 级证据为低质量证据。依据 GRADE 推荐意见分级评价系统进行推荐 (表 1)。专家组根据证据质量、价值观、经济学分析、利弊平衡、资源利用等因素, 达成一致的推荐意见需满足以下条件: 至少 3/4 的投票专家同意该条推荐意见, 则达成共识; 对未达成一致的推荐意见, 秘书组根据专家提出的意见进行修改进入第二轮专家共识直到达达成共识。最终经专家共识后的推荐意见交由共识指导委员会审核。如若指导委员会对其中的内容进行修改和完善, 需征得共识专家组至少 2/3 成员的同意并由秘书组记录整个修订过程。

表 1 不同级别推荐强度含义

Table 1 Meanings of different recommendation strength levels

推荐强度	含义
强推荐	代表共识专家组对该推荐意见有很强的信心, 对净效应利大于弊有把握, 绝大多数甚至所有的目标用户均应采纳该推荐意见。
弱推荐	代表共识专家组对净获益的信心有限, 净效应真实值有可能接近估计值, 但仍存在二者不同的可能性。应有条件地应用于目标群体, 强调根据患者的价值偏好进行医患共同决策。

## 2 肠菌移植治疗儿童 ASD 共识意见

**共识意见 1: 儿童 ASD 的患病率逐年上升, 与遗传和环境因素均存在关系 (证据等级: 4, 推荐强度: 弱)**

儿童 ASD 的诊断率和患病率呈逐年上升趋势, 达到 1.0%~2.5%<sup>[4]</sup>, 国内报告 6~12 岁儿童 ASD 患

病率约 7%<sup>[3]</sup>，其发病机制复杂，涉及环境、遗传、饮食等多种因素<sup>[5-7]</sup>。同时 ASD 定义拓展、社区筛查网络与诊断方法的改进也让更多的 ASD 儿童得到早期发现，也进一步引起 ASD 患病率上升。基因层面的研究提示在兄弟姐妹中的一致率为 3%~19%，双卵双胞胎中约 30%，而在单卵双胞胎中的一致率高达 70%~90%<sup>[8]</sup>。围生期的相关危险因素，如先天畸形、新生儿贫血、胎儿窘迫、出生损伤或外伤、5 分钟低 Apgar 评分等因素可能会增加发病风险<sup>[9]</sup>。环境中一定水平的重金属(如铅、锌等)可以通过失活甲基转移酶影响表观遗传机制，进而影响发病<sup>[10]</sup>。母孕期相关高危因素如高龄、母体免疫抗体、孕期感染、产前用药、妊娠合并症以及有害重金属物质接触等与子代 ASD 风险相关<sup>[11]</sup>，其中氧化应激可能是诸多潜在发病机制的核心与枢纽<sup>[12]</sup>。

基因突变、染色体畸变和拷贝数变异会增加个体遗传的易感性，遗传因素扰乱了神经突触形成过程并影响突触的可塑性，各种环境因素刺激使表观遗传在基因转录中发挥作用进一步影响基因表达<sup>[13]</sup>。这些复杂因素使基因与环境相互作用并触发 ASD 行为表型的发展。

**共识意见 2: 儿童 ASD 与肠道菌群失调存在联系 (证据等级: 2, 推荐强度: 强)**

儿童 ASD 更易合并腹泻、便秘、腹胀、胃食管反流等胃肠道症状，患病率为 20.0%~70.0%，其中便秘发生率高达 22.2%<sup>[14]</sup>。目前的研究表明 ASD 患儿肠道症状患病率显著高于健康发育儿童，发生率最高的胃肠道症状分别为便秘、粪便恶臭、腹泻<sup>[15]</sup>。某些 ASD 行为异常和症状与胃肠道症状高度相关，大龄伴有焦虑症的患儿更易出现便秘症状<sup>[16]</sup>。一项 Meta 分析共纳入 18 项研究对肠道菌群的相对丰度进行综合分析发现<sup>[17]</sup>，与健康儿童比较，ASD 患儿的拟杆菌门丰度增加，而厚壁菌门和双歧杆菌的丰度降低。以往研究表明<sup>[18-19]</sup>ASD 患儿的肠道拟杆菌门与厚壁菌门的比值显著高于健康儿童，而链球菌属、韦荣球菌属等相对丰度显著低于健康儿童，肠道菌群的多样性较健康儿童显著降低。

肠道菌群可产生多种神经活性化合物，如多巴胺、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、 $\gamma$ -氨基丁酸等，这些代谢产物都可通过肠-脑轴途径作用于中枢神经<sup>[20]</sup>。我国一项纳入 1 222 名受试者的大型队列研究发现<sup>[21]</sup>，年龄、地区、性别等多种因素均可以影响肠道菌群的结构；ASD 患儿部分基础功能性细菌定植异常、细菌间共变关系发生显著改变以及

参与的代谢网络途径发生显著失衡；该研究同时还揭示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，提示了生命早期的肠菌结构对儿童神经系统发育存在重要影响的“敏感期”或“关键窗口期”。

《细胞》杂志发表的一篇文章提到<sup>[22]</sup>ASD 患儿中肠道菌群的差异可能是由于饮食习惯的差异所致，因此对于肠道微生物作为驱动因素导致 ASD 发生的理论，少数学者目前仍持有谨慎态度。

**共识意见 3: 肠道菌群失调通过微生物-肠-脑轴 (gut brain-axis, GBA) 发挥致病作用 (证据等级: 4, 推荐强度: 弱)**

目前的研究揭示 ASD 的发病机制可能与肠道、脑功能之间的双向作用有关。GBA 是脑功能与微生物之间的互动网络，涉及中枢神经系统、肠神经系统和自主神经系统的相互作用。在这条轴线上肠道微生物可以通过多种途径影响疾病的发生发展，包括刺激迷走神经系统、产生肠道微生物代谢产物、参与神经免疫调节以及调控神经内分泌系统。反之自主神经系统中的交感神经可以抑制肠道功能，而过度激活的交感神经系统会促进肠道运动和分泌活动，并改变肠道菌群的组成；肠道菌群又可以通过 GBA 来影响宿主的脑功能与行为。

生命早期免疫系统的异常激活如促炎细胞因子过度表达、自身免疫等是导致儿童 ASD 发生的危险因素。致病微生物会损坏肠道屏障，增加黏膜通透性，并进一步诱导免疫激活<sup>[23]</sup>，导致炎症因子释放并进一步影响神经功能<sup>[24]</sup>。ASD 患儿肠道活检结果显示<sup>[25]</sup>，有 3/4 的患儿小肠紧密连接组分的表达量减少，可能会导致细菌毒素以及外源性蛋白质入血引发免疫失调并进一步导致行为异常。肠道微生物也可以通过产生和分泌神经递质的途径与神经系统之间建立联系，如乳杆菌和双歧杆菌可产生  $\gamma$ -氨基丁酸，大肠埃希菌、芽孢杆菌和酵母菌可产生去甲肾上腺素，念珠菌、链球菌等可产生 5-HT 等<sup>[26]</sup>。

**共识意见 4: 特定生态制剂能够对儿童 ASD 发挥治疗作用 (证据等级: 3, 推荐强度: 弱)**

一项纳入 65 名 ASD 患儿的对照研究发现<sup>[27]</sup>，联合益生菌治疗的患儿症状和行为较单独应用行为分析(applied behavior analysis, ABA)训练者显著改善。一项纳入 131 例 ASD 儿童接受益生菌治疗的真实世界研究揭示<sup>[28]</sup>，植物乳杆菌 PS128 具有更好的治疗效果和较少的不良反应，年龄越小效果越显著。

埃及的一项前瞻性研究表明<sup>[29]</sup>,口服含嗜酸乳杆菌、鼠李糖乳酪杆菌和长双歧杆菌三种益生菌的配方奶粉治疗 3 个月后,患儿的行为学评分及胃肠道症状得到改善。另一项随机双盲安慰剂对照试验提示<sup>[30]</sup>,2 株罗伊氏粘液乳杆菌组合干预持续 6 个月可显著改善患儿社会功能。通过补充益生菌+低聚果糖,患儿肠道中双歧杆菌丰度增加,5-HT 水平降低,患儿语言社交功能、胃肠道症状得到改善<sup>[31]</sup>;通过半乳糖低聚糖治疗后,孤独症症状评估表中社交相关量表评分均显著下降<sup>[32]</sup>。研究提示<sup>[31]</sup>患儿症状严重程度与血清 5-HT 水平呈正相关,与健康儿童相比,ASD 患儿色氨酸水平降低,5-HT 水平增加,使用益生菌干预后,相关指标得到改善。

**共识意见 5: FMT 在儿童 ASD 的治疗中是一种科学有效的治疗方式(证据等级: 2, 推荐强度: 强)**

为证实 ASD 患儿的肠道菌群失调和神经系统功能之间的关系,将 ASD 儿童肠微生物移植到无菌小鼠中,发现其可以诱导标志性异常行为<sup>[33]</sup>;而将健康人群的肠道微生物群移植到 ASD 小鼠可以改善相关异常行为<sup>[34]</sup>,因此肠菌失调可能发挥了驱动作用,临床上通过 FMT 对患儿进行治疗具有科学依据。

以往前瞻性研究评估了 FMT 对 ASD 患儿行为和胃肠道症状的改善作用,结果显示治理后胃肠道症状严重程度降低 80%,行为症状严重程度降低 23%<sup>[35-37]</sup>;社交技能等行为症状也显著缓解,且肠菌的多样性得到提高<sup>[37]</sup>;血浆的相关代谢特征包括烟酸/烟酰胺和嘌呤代谢发生改变<sup>[38]</sup>,5-HT 水平降低<sup>[39]</sup>,粪便代谢物谱更加接近供体(健康人群)<sup>[40]</sup>;许多功能基因的丰度发生了变化,重要功能基因包括:编码叶酸生物合成、硫代谢和氧化应激相关酶的基因<sup>[41]</sup>。研究发现<sup>[42]</sup>FMT 可改善肠道炎症、肠道菌群组成及其代谢产物,进一步改善患儿的核心症状和胃肠道症状,但仍需要更大样本严格设计的临床试验来确定治疗的安全性和有效性。

FMT 在 ASD 儿童治疗中的长期效果受到多方面影响,如受体年龄、性别、供体类型及治疗方案等,从本质上看归结于供体菌群对 ASD 儿童肠道核心菌群的塑造程度及其持续定植能力,这一过程存在个体差异。

**共识意见 6: 良好的肠菌供体是 FMT 治疗安全性和有效性的重要保证(证据等级: 2, 推荐强度: 强)**

目前成人肠菌供体筛选和质控已经出具《肠道菌群移植供体筛选与管理中国专家共识(2022 版)》<sup>[43]</sup>

可以参考;但良好的供体筛选合格率很低,约 10% 可以通过筛查被登记为研究捐赠者<sup>[44]</sup>。儿童供体肠菌也被尝试应用于疾病的诊疗中,目前可参考 2016 年发布的《关于儿童粪菌移植技术规范的共识》<sup>[45]</sup>。但目前国内外少见关于不同肠菌供体来源对治疗结果差异性的研究,亦少见儿童来源的供体用于 FMT 治疗的报道。

儿童供体的优势在于:受体与供体年龄相近符合发育规律,能够降低性早熟和促进免疫发育的风险,饮食结构较为健康,无不良生活习惯。成人供体的优势在于:肠菌丰度较儿童供体丰度高,菌群结构稳定,有成熟的筛选质控标准。在儿童中应用 FMT 时需要考虑到可能改变发育中的微生物组的潜在影响<sup>[46]</sup>。目前供体的选择建议如下:(1)大于 12 岁的儿童可直接选择成人供体,小于 6 岁的儿童可考虑选择儿童供体(其中小于 3 岁的儿童建议选择儿童供体),6~12 岁儿童对供体不做要求。(2)在治疗过程中出现性早熟和早发育等症状,性激素水平升高(非正常的下丘脑-性腺轴启动),需停用成人供体胶囊,进一步排除是否为自然发育现象<sup>[47]</sup>。(3)儿童供体胶囊治疗效果不佳,且考虑与供体肠菌丰度不够相关时可更换为成人供体胶囊<sup>[48]</sup>。(4)在治疗中尽量保持供体和受体性别一致,供体不来源于患儿的家庭成员,儿童供体年龄范围在 6~12 岁。(5)目前较多的文献报道均采用成人供体的肠菌胶囊或者菌液来干预 ASD。肠菌胶囊质控要求:用于儿童 ASD 治疗中的每克胶囊中活菌计数 $\geq 1 \times 10^9$  CFU,活菌比例 $\geq 70\%$ ;以下菌量不超过参考范围:志贺菌 0%~23.702%,弯曲杆菌属 0%~0.005%,艰难梭状芽孢杆菌 0%,幽门螺杆菌 0%,沙门菌 0%;无抗生素耐药菌。

**共识意见 7: FMT 治疗儿童 ASD 中的不良反应以及处理方式需要识别和重视(证据等级: 3, 推荐强度: 弱)**

目前 FMT 被较多应用于治疗儿童艰难梭菌感染(*Clostridium difficile* infection, CDI)<sup>[49]</sup>和炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)<sup>[50]</sup>中,未报道严重不良事件,少数患者可伴有恶心呕吐、胃肠胀气、腹泻及一过性发热等并发症以及罕见肠道感染或败血症等<sup>[45]</sup>。在国内的一项关于 114 例儿童 FMT 研究中发现,不良反应多为短期并发症,较少发现长期不良事件,未报道发生死亡病例<sup>[51]</sup>。最常见的不良反应包括腹痛、胃肠胀气、腹泻、便秘、发热、恶心、呕吐等<sup>[52-53]</sup>。FMT 用于 ASD 患儿的治疗中未报道有

严重并发症<sup>[39]</sup>。标准化的移植方式总体是安全的，但应引入治疗儿科疾病的循证临床试验，以解决剂量、持续时间、开始治疗和治疗终点的相关问题<sup>[54]</sup>。

目前的研究报道中发现有一过性的腹胀、腹泻症状，可能和肠菌定植过程中类“药物赫氏反应”有关，但未见严重不良事件。不良反应处理方式如下：(1)轻度：肠道不耐受症状如偶有恶心、呕吐、腹胀及腹泻等，多为自限性，可暂不予以处理。(2)中度：上述症状无好转，可对症处理：腹泻患儿可口服蒙脱石散，发热患儿可进行物理降温、补液和口服非甾体类退热药，恶心呕吐给予甲氧氯普胺、维生素 B6 等，仍不能缓解者暂停 FMT 治疗。(3)重度：腹泻  $\geq 5$  次/d，恶心呕吐频繁，体温  $\geq 39$  °C，需要排除肠源性感染，终止 FMT 干预并入院治疗。(4)怀疑肠源性感染时，立即终止 FMT 治疗，检测供体和受体粪便致病菌，完善血常规、血培养、炎症指标等检查并给予抗感染、补液支持等治疗。在成人 FMT 治疗的长期随访中发现其并未增加新发疾病的发病率和感染率<sup>[55]</sup>，儿童 FMT 治疗中长期安全性需要更加重视<sup>[56]</sup>，特别是对生长发育和传染性疾病的风险评估，并建议各治疗中心建立随访上报机制。

#### 共识意见 8: FMT 治疗儿童 ASD 的纳入排除标准与治疗流程(证据等级: 3, 推荐强度: 弱)

为保证 FMT 治疗儿童 ASD 的效果，应建立严格的筛选要求：患儿伴有腹泻、便秘、腹胀等胃肠道症状或存在食物过敏/不耐受，症状出现至少 6 个月；肠菌检测结果提示肠菌失调或存在 ASD 高风险菌群；训练后能够吞服胶囊、进行鼻肠管置入或者可以在麻醉状态下经内镜行肠道置管术(transendoscopic enteral tubing, TET)导管输注菌液<sup>[57]</sup>。排除人群：患儿处于抗生素使用期间或者在感染性疾病治疗期间；严重的营养不良(体质指数  $< 15$  kg/m<sup>2</sup>)；严重低蛋白血症(白蛋白  $< 25$  g/L)；肠屏障功能明显异常(钙卫蛋白  $> 100$  μg/g)。

目前推荐 FMT 一个治疗周期为 6 个月，口服胶囊治疗为 4 个疗程(每个疗程为口服肠菌胶囊 12 d，停用 18 d)，4 个疗程结束后观察 2 个月为一个治疗周期。在治疗第 2 个疗程结束后需进行 1 次评估：若有效则继续当前治疗，若无效则立即行肠菌检测并更换供体后重新给予 2 个疗程 FMT 治疗。更换供体后若有效，则继续予以 2 个疗程巩固治疗；若仍无效则视为 FMT 治疗无反应，此时不应继续给予 FMT 治疗。对于移植治疗 2 个疗程有效的 ASD 人群，则应继续予以 2 个疗程巩固治疗后进行随访。随访

期为半年，半年后再进行量表评分和肠菌检测，评估肠菌定植效果和临床改善情况：孤独症儿童行为量表(autism behavior checklist, ABC)评分或儿童孤独症评定量表(childhood autism rating scale, CARS)评分较基础评分下降  $< 10\%$ 、或肠菌检测发现供体菌群多样性  $< 20\%$  则视为菌群定植退化，继续予以 2 个疗程巩固治疗；否则继续予以随访。FMT 无效的患儿可以联合小肠液移植即全菌谱移植进行尝试治疗，由于目前没有大规模的临床试验，此处不做进一步推荐。

目前 FMT 终止使用的情形：(1)患儿肠道不能耐受胶囊或菌液并产生严重不良反应；(2)FMT 干预 2 个疗程无反应；(3)患感染性疾病，一段时间内需持续使用抗生素；(4)使用激素、免疫抑制剂等药物；(5)随访期间菌群定植未发现退化。

经 TET 导管输注菌液者需要做肠道准备，口服胶囊者不需要万古霉素口服清洁肠道。其中口服胶囊的方法： $\leq 6$  岁患儿，每日口服 2 次，每次 2 粒胶囊(每粒儿童胶囊不低于  $0.10$  g $\pm 0.05$  g)； $> 6$  岁患儿，每日口服 2 次，每次 3 粒。也可采用供体粪便和受体体重按比例方法进行菌液或胶囊配置：1 g 供体粪便/1 kg 受体体重<sup>[58]</sup>。

综上，FMT 的治疗时间较长，需要进行多次治疗以促进肠菌稳定定植，具体剂量与疗程建议结合患儿的情况而定，但需要治疗与评估交替进行。目前还没有强有力的证据证明最佳的移植疗程，需要更多的临床证据支持。

#### 共识意见 9: FMT 治疗儿童 ASD 的评价指标(证据等级: 2, 推荐强度: 弱)

临床疗效指标以 ABC 评分、CARS 评分作为主要量表评估；社交反应量表(social responsiveness scale, SRS)、临床总体印象量表-总体改善(clinical global impression scale-improvement, CGI-I)评分作为次要评估量表；Gesell 发育量表、儿童心理发育评估量表、韦氏智力发育量表等作为补充评估量表。条件允许时以血 5-HT、炎症因子指标[白细胞介素(interleukin, IL)-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、IL-1 $\beta$ 、IL-17A、IL-10、干扰素(interferon, IFN)- $\gamma$ ]、肠道菌群检测作为客观指标参考。

疗效评价参考《肠道菌群移植临床应用管理中国专家共识(2022 版)》<sup>[59]</sup>：其中菌群多样性恢复至供体菌群多样性 50% 以上为治疗显效；治疗第 12 周 ABC 评分  $< 67$  分且 CGI-I 评分 1~2 分或 5 个 ABC 子量表中至少 2 个较基线有 70% 或更大的下降，而其

他子量表均未出现 10% 或更大的上升为治疗有效；在此基础上 CARS 量表评分下降超过 15% 也作为治疗有效的参考。血清 5-HT 水平下降，IL-17A 等炎症因子水平下降提示治疗有效，可以继续行肠菌移植。

脑部脑功能磁共振成像的相关脑功能区和脑脊液中的自体免疫相关指标与 ASD 具有相关性，在未来的研究中具有成为潜在评价指标的可能。

**共识意见 10: 全菌谱移植可以作为儿童 ASD 肠菌移植探索治疗的新方法(证据等级: 3, 推荐强度: 弱)**

FMT 治疗的有效性目前已得到临床研究证实，但该方法只能将结肠的菌群进行转移，而人体小肠内还含有消化液<sup>[60]</sup>、胆盐、消化酶、免疫球蛋白及特征性微生物群等诸多具有重要功能的物质<sup>[61]</sup>。目前将小肠液制备成胶囊的技术已成熟并形成小肠液移植制备系统，为疾病的治疗提供了一种新技术，也使小肠液移植(human intestinal fluid transplantation, HIFT)联合肠菌移植的全菌谱移植(whole intestinal microbiota transplantation, WIMT)治疗(即在口服肠菌胶囊的同时口服小肠液胶囊)成为可能。小肠液的供体来源于健康成人<sup>[62]</sup>，患儿直系亲属不做推荐，建议进行供体招募，筛选优质稳定的小肠液供体。通过对 11 例患儿初步治疗结果显示，完成 2 个疗程 WIMT 治疗和 2 个月随访，ABC 评分和 CARS 评分均有改善，无严重不良反应发生<sup>[63]</sup>。

目前 WIMT 的临床研究鲜有报道，现有研究数据提示其治疗是安全的，未见不良反应，而且有效率要高于 FMT。由于小肠液收集难度高且制备费用高，目前应用于以下情况：(1) FMT 效果不佳，更换供体后仍然达不到预期，考虑不能稳定定植；(2) 学龄前患儿 FMT 有效，为加快促进康复融入社会；(3) 患儿存在小肠相关疾病，如小肠细菌过度生长和功能性腹胀，胃肠动力障碍等，氢/甲烷呼气试验结果阳性。

**共识意见 11: 胶囊口服是 FMT 治疗儿童 ASD 的推荐治疗方式(证据等级: 2, 推荐强度: 强)**

目前常用的 FMT 途径包括上消化道途径如经鼻十二指肠管或鼻空肠管菌液移植，下消化道途径如经结肠镜或保留灌肠菌液移植和口服胶囊方式<sup>[64]</sup>。ASD 患儿对指令性动作不配合、依从性较差经上消化道途径在置管过程中会存在不适感，存在自行拔管的风险；保留灌肠途径侵袭性小、风险低，但菌液不能输送到整个结肠，疗效和其他途径相比不确

切；结肠镜途径需要充分的肠道清洁及患儿配合且要在全麻下施行，不适合多疗程长时间治疗的儿童；胶囊口服适用于经过训练后可以进行胶囊完整吞咽的儿童，但家长需要做前期的训练准备。

口服胶囊的疗效和经结肠镜治疗效果等同，同时其有服用方便、安全及美观性等优点<sup>[65]</sup>。在保证疗效的前提下，还有微胶囊、滴丸、油滴剂、晶球等适合儿童患者服用的多种剂型。口服途径要求患儿整颗完整吞服，因此在治疗前需要对患儿进行训练。国内的一项研究比较了 27 例口服冻干胶囊的患儿和 13 例结肠镜下治疗的患儿，4 周后均能够显著改善胃肠道症状和 ABC、CARS 评分<sup>[39]</sup>，两种途径治疗效果无显著差异。一项开放性 FMT 临床研究发现，口服 2 周抗生素然后给予标准化人体肠道微生物群口服或直肠给药，患儿的胃肠道症状及异常行为显著改善，菌群的多样性和丰度增加并持续存在超过 8 周<sup>[37]</sup>。之后该临床试验的研究者对受试者随访观察 2 年，大部分胃肠道症状和异常行为持续改善，微生物群多样性和丰度的改变也可见后续效应<sup>[36]</sup>。目前的研究并未发现不同治疗方式带来的临床效果有显著差异，对于无法完整吞服胶囊的小年龄患儿可以通过上消化道置管方式治疗。

**共识意见 12: 肠道菌群、肠屏障功能以及免疫功能是 FMT 前必要的评估项目(证据等级: 3, 推荐强度: 强)**

目前研究已经证实 ASD 患儿存在肠道菌群失调，FMT 治疗前建议行肠菌检测，对于分析肠菌结构具有重要的作用，能够对供受体肠菌匹配以及治疗后肠菌定植情况发挥重要的参考价值<sup>[66]</sup>。肠菌检测推荐 16S 检测，有条件的机构可以进一步行肠菌宏基因组检测。肠屏障功能可以通过粪便钙卫蛋白检测来评估。

通过对 105 名患儿和健康儿童的免疫功能检测发现<sup>[67]</sup>，患儿的  $\gamma\delta$ T 细胞比例显著高于健康儿童，且  $\gamma\delta$ T 细胞分泌的 IL-17 增加；另一项研究提示<sup>[68]</sup>患儿血浆中多种细胞因子水平显著升高，其中包括 IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8 和 IL-12p40。因此免疫功能评估建议行体液免疫[免疫球蛋白(immunoglobulin, Ig)G、IgA、IgM、IgE]和细胞因子(IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、IL-1 $\beta$ 、IL-17A、IL-10、IFN- $\gamma$ )相关指标检测，有条件的机构可以开展免疫功能全套精准淋巴细胞检测。相关指标检测有助于客观评估患儿体内的炎症激活或者致敏状态，对移植疗效具有十分重要的辅助评价作用。

肠道菌群、肠屏障功能、免疫功能的评估既是移植治疗前必要的评估项目,也可作为后续疗效评价的客观指标。

**共识意见 13: 寻找 ASD 的标志物或建立风险评估是十分必要的(证据等级: 3, 推荐强度: 强)**

目前 ASD 的诊断与筛查有较强的主观性,缺乏生物学依据,所需时间周期较长,许多行为特征与其他心理和精神障碍相关,导致诊断结果缺乏可靠性。因此,在生命早期寻找 ASD 标志物或建立风险评估是十分必要的。

早期识别、诊断和治疗可有效提高患儿的生活质量,从而改善预后<sup>[69]</sup>。研究发现<sup>[70]</sup>,尿液中的对甲酚水平和血浆中的对乙酚硫酸盐水平能够很好地区分患儿与健康儿童;一项研究对 159 例患儿和 77 例健康儿童分别进行核磁共振扫描发现<sup>[71]</sup>,与健康儿童相比,患儿的轴外脑脊液容量平均增加 15.1%,中高风险组和普通风险组轴外脑脊液容量均显著高于健康儿童;另一项纳入 822 名新生儿的前瞻性队列研究发现<sup>[72]</sup>,婴儿期体重增长过快与早期瘦素水平呈正相关,日后被诊断为 ASD 的概率更大;ASD 儿童和非 ASD 儿童在出生后第一年的肠道菌群就存在显著差异,婴儿生物标志物和危险因素的趋同为早期生命预测和神经发育的干预提供了线索<sup>[73]</sup>。

虽然 ASD 表现出相似的核心症状,但遗传、免疫、环境及代谢等因素可能会单独或共同作用而产生不同的亚型,这些亚型可能存在不同的生物学表现或不同的治疗靶点。准确鉴别不同亚型并根据亚型的不同靶点制定相应的治疗方案应该是未来治疗的方向。总而言之,对于 ASD 的治疗应该是多方面的甚至是个体化的。因此,除了需要更多高质量的临床试验提供证据外,还依赖于对发病机制和生物标志物的进一步深入探索。

**共识意见 14: 开发基于肠道菌群的人工智能模型以加强 ASD 的早期筛查和肠道菌群定植效果评估(证据等级: 5, 推荐强度: 弱)**

肠道菌群发育遵循统一的程序性定植模式<sup>[74]</sup>,表现为拟杆菌属、双歧杆菌属、乳杆菌属等基础菌属最先定植,其次是厚壁菌门等功能菌门,最后是高级菌属陆续定植并随着婴幼儿成长而逐渐形成丰富且稳定的肠道菌群生态结构<sup>[75]</sup>。一项对 773 例患儿和 429 例健康发育儿童的肠道菌群研究发现<sup>[21]</sup>,ASD 患儿肠道菌群呈幼稚样发展,其菌群年龄普遍低于健康发育儿童的菌群年龄,首次证明通过人工

智能模型可以实现对肠道菌群发育异常的灵敏识别。随后,众多的跨队列研究相继揭示,通过随机森林或最小绝对收缩和选择算法(least absolute shrinkage and selection operator, LASSO)回归等机器学习模型可以有效识别肠道菌群定植事件<sup>[76-77]</sup>,并且可用于菌群健康性量化评价<sup>[78-79]</sup>。因此,未来的研究可以通过建立基于肠道菌群的人工智能模型,在孕产妇、婴儿等人群中做菌群健康性评估,将患儿的早筛进一步提前;在接受 FMT 治疗后也可以通过人工智能模型鉴别菌群的恢复程度和定植规律,提高治疗的精准化以实现 ASD 患儿的个体化治疗;同时关注对 FMT 随访中的长期有效率和安全性的研究,以达到 FMT 治疗方法的精细化和科学化。

### 共识制定专家组

**组长:** 秦环龙(南京医科大学附属苏州医院)

吴仲文(浙江大学医学院附属第一医院)

**成员(以姓氏拼音排序):** 曹清(上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心), 曹庆久(北京大学第六医院), 陈津津(上海交通大学医学院附属儿童医院), 陈启仪(同济大学附属第十人民医院), 陈强(华南理工大学附属珠海妇幼保健院), 程茜(重庆医科大学附属儿童医院), 从恩朝(同济大学附属第十人民医院), 胡荣贵(中国科学院上海生命科学研究院), 黄瑛(复旦大学附属儿科医院), 贾飞勇(吉林大学白求恩第一医院), 金华(南京医科大学附属苏州医院), 康晓东(四川省康复医院), 李平甘(中山大学孙逸仙纪念医院), 刘星吟(南方科技大学医学院生物化学系), 刘依枫(重庆市九龙坡区人民医院), 罗学荣(中南大学附属湘雅二医院), 钱苏荣(南京医科大学附属苏州医院), 秦环龙(南京医科大学附属苏州医院), 饶本强(首都医科大学附属北京世纪坛医院), 舒赛男(华中科技大学同济医学院附属同济医院), 陶炳铜(南阳市第二人民医院), 王琦(绵阳市中心医院), 吴倩岚(南京医科大学附属苏州医院), 吴仲文(浙江大学医学院附属第一医院), 徐有青(首都医科大学附属北京天坛医院), 许鹏飞(北京中日友好医院), 许卫东(苏州大学附属张家港医院), 薛常威(台湾联新国际医院), 杨光(中国人民解放军总医院 301 医院), 杨蓉(同济大学附属第十人民医院), 杨瑜麟(上海市妇幼保健中心), 尤欣(北京协和医院), 张家树(北京富玛特生物科技有限公司), 张婷(上海交通大学医学院附属儿童医院), 张旭静(河北省精神卫生中心), 赵冬梅(山东大学齐鲁儿童医院), 周勤(徐州市东方人

民医院), 周长虹(青岛大学附属妇女儿童医院)

**执笔人:** 杨蓉(同济大学附属第十人民医院), 黄林生(同济大学附属第十人民医院), 王新军(南京医科大学附属苏州医院), 尹芳(同济大学附属第十人民医院), 钟慧(南京医科大学附属苏州医院), 贡玉娇(同济大学附属第十人民医院), 曹展(南京医科大学附属苏州医院)

**利益冲突** 所有编写组成员均声明不存在利益冲突。

### 参考文献

- [1] Morales-Hidalgo P, Roige-Castellv J, Hernandez-Martinez C, et al. Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among Spanish school-age children[J]. *J Autism Dev Disord*, 2018, 48(9): 3176-3190.
- [2] 王青青, 陈海思, 韩奕, 等. 肠道微生物与自闭症谱系障碍发病关系的研究进展[J]. *浙江医学*, 2023, 45(22): 2450-2454.
- [3] 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.
- [4] Lyall K, Croen L, Daniels J, et al. The changing epidemiology of autism spectrum disorders[J]. *Annu Rev Public Health*, 2017, 38: 81-102.
- [5] Li GJ, Song B, Wang C, et al. Diet, microbe, and autism: cause or consequence? [J]. *Cell Host Microbe*, 2022, 30(1): 5-7.
- [6] Yousefi B, Kokhaei P, Mehranfar F, et al. The role of the host microbiome in autism and neurodegenerative disorders and effect of epigenetic procedures in the brain functions[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2022, 132: 998-1009.
- [7] Roe K. Autism spectrum disorder initiation by inflammation-facilitated neurotoxin transport[J]. *Neurochem Res*, 2022, 47(5): 1150-1165.
- [8] Tick B, Bolton P, Happé F, et al. Heritability of autism spectrum disorders: a meta-analysis of twin studies[J]. *Child Psychol Psychiatry*, 2016, 57(5): 585-595.
- [9] Wang CZ, Geng H, Liu WD, et al. Prenatal, perinatal, and postnatal factors associated with autism: a meta-analysis[J]. *Medicine*, 2017, 96(18): e6696.
- [10] Schneider JS, Kidd SK, Anderson DW. Influence of developmental lead exposure on expression of DNA methyltransferases and methyl cytosine-binding proteins in hippocampus[J]. *Toxicol Lett*, 2013, 217(1): 75-81.
- [11] Gyawali S, Patra BN. Autism spectrum disorder: trends in research exploring etiopathogenesis[J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2019, 73(8): 466-475.
- [12] Liu XK, Lin J, Zhang HJ, et al. Oxidative stress in autism spectrum disorder: current progress of mechanisms and biomarkers[J]. *Front Psychiatry*, 2022, 13: 813304.
- [13] 孙娅男, 周子晴, 魏凤香. 儿童孤独症谱系障碍病因学研究进展[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2022, 14(10): 1822-1826.  
SUN Yanan, ZHOU Ziqing, WEI Fengxiang. Research progress on etiology of autism spectrum disorders in children[J]. *J Mol Diagn Ther*, 2022, 14(10): 1822-1826. (in Chinese)
- [14] Hologue C, Newill C, Lee LC, et al. Gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder: a review of the literature on ascertainment and prevalence[J]. *Autism Res*, 2018, 11(1): 24-36.
- [15] 朱江, 郭敏, 杨亭, 等. 孤独症谱系障碍患儿胃肠道症状与行为表现关系研究[J]. *中华儿科杂志*, 2017, 55(12): 6.  
ZHU Jiang, GUO Min, YANG Ting, et al. Association between behavioral problems and gastrointestinal disorders among children with autism spectrum disorder[J]. *Chin J Pediatr*, 2017, 55(12): 6. (in Chinese)
- [16] Settanni CR, Bibbò S, Ianiro G, et al. Gastrointestinal involvement of autism spectrum disorder: focus on gut microbiota[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 15(6): 599-622.
- [17] 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(3): 792.
- [18] Zhang MX, Ma W, Zhang J, et al. Analysis of gut microbiota profiles and microbe-disease associations in children with autism spectrum disorders in China[J]. *Sci Rep*, 2018, 8: 13981.
- [19] He JQ, Gong XH, Hu B, et al. Altered gut microbiota and short-chain fatty acids in Chinese children with constipated autism spectrum disorder[J]. *Sci Rep*, 2023, 13: 19103.
- [20] Gershon MD, Margolis KG. The gut, its microbiome, and the brain: connections and communications[J]. *J Clin Investig*, 2021, 131(18): e143768.
- [21] 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.
- [22] Yap CX, Henders AK, Alvares GA, et al. Autism-related dietary preferences mediate autism-gut microbiome associations[J]. *Cell*, 2021, 184(24): 5916-5931.
- [23] Anand N, Gorantla VR, Chidambaram SB. The role of gut dysbiosis in the pathophysiology of neuropsychiatric disorders[J]. *Cells*, 2023, 12(1): 54.
- [24] 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.
- [25] Fiorentino M, Sapone A, Senger S, et al. Blood-brain barrier and intestinal epithelial barrier alterations in autism spectrum disorders[J]. *Mol Autism*, 2016, 7(1): 49.
- [26] Garcia-Gutierrez E, Narbad A, Rodriguez JM. Autism spectrum disorder associated with gut microbiota at immune, metabolomic, and neuroactive level[J]. *Front Neurosci*, 2020, 14: 578666.
- [27] Niu MM, Li QR, Zhang JS, et al. Characterization of intestinal microbiota and probiotics treatment in children with autism spectrum disorders in China[J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 1084.
- [28] Mensi M M, Rogantini C, Marchesi M, et al. *Lactobacillus plantarum* PS128 and other probiotics in children and adolescents with autism spectrum disorder: a real-world experience[J]. *Nutrients*, 2021, 13(6): 2036.
- [29] 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.
- [30] Mazzone L, Dooling SW, Volpe E, et al. Precision microbial intervention improves social behavior but not autism severity: a pilot double-blind randomized placebo-controlled trial[J]. *Cell Host Microbe*, 2024, 32(1): 106-116.
- [31] Wang Y, Li N, Yang JJ, et al. Probiotics and fructo-oligosaccharide intervention modulate the microbiota-gut brain axis to improve autism spectrum reducing also the hyper-serotonergic state and the dopamine metabolism disorder[J]. *Pharmacol Res*, 2020, 157: 104784.
- [32] Grimaldi R, Gibson GR, Vulevic J, et al. A prebiotic intervention study in children with autism spectrum disorders (ASDs)[J]. *Microbiome*, 2018, 6(1): 133.
- [33] 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.
- [34] Wang JF, Cao Y, Hou WL, et al. Fecal microbiota transplantation im-

- proves VPA-induced ASD mice by modulating the serotonergic and glutamatergic synapse signaling pathways[J]. *Transl Psychiatry*, 2023, 13: 17.
- [35] Dossaji Z, Khattak A, Tun KM, et al. Efficacy of fecal microbiota transplant on behavioral and gastrointestinal symptoms in pediatric autism: a systematic review[J]. *Microorganisms*, 2023, 11(3): 806.
- [36] 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.
- [37] Kang DW, Adams JB, Gregory AC, et al. Microbiota transfer therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study[J]. *Microbiome*, 2017, 5(1): 10.
- [38] Kang DW, Adams JB, Vargason T, et al. Distinct fecal and plasma metabolites in children with autism spectrum disorders and their modulation after microbiota transfer therapy[J]. *mSphere*, 2020, 5(5): e00314-20.
- [39] 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.
- [40] 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(4): 152.
- [41] Nirmalkar K, Qureshi F, Kang DW, et al. Shotgun metagenomics study suggests alteration in sulfur metabolism and oxidative stress in children with autism and improvement after microbiota transfer therapy[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(21): 13481.
- [42] Zhang J, Zhu G, Wan L, et al. Effect of fecal microbiota transplantation in children with autism spectrum disorder: a systematic review[J]. *Front Psychiatry*, 2023, 14: 1123658.
- [43] 中华医学会肠外肠内营养学分会, 上海预防医学会微生态专业委员会. 肠道菌群移植供体筛选与管理中国专家共识 (2022 版)[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2022, 25(9): 757-765.
- Society of Parenteral and Enteral Nutrition, Chinese Medical Association; Microecology Professional Committee of Shanghai Preventive Medicine Association. Chinese expert consensus on screening and management of fecal microbiota transplantation donors (2022 edition)[J]. *Chin J Gastrointest Surg*, 2022, 25(9): 757-765. (in Chinese)
- [44] Paramsothy S, Borody TJ, Lin E, et al. Donor recruitment for fecal microbiota transplantation[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2015, 21(7): 1600-1606.
- [45] 黄志华, 郑跃杰. 《儿童粪菌移植技术规范的共识》解读[J]. *中国微生态学杂志*, 2017, 29(10): 4.
- HUANG Zhihua, ZHENG Yuejie. Interpretation of consensus on technical specifications of fecal microbiota transplantation in children[J]. *Chin J Microecol*, 2017, 29(10): 4. (in Chinese)
- [46] Hourigan SK, Oliva-Hemker M. Fecal microbiota transplantation in children: a brief review[J]. *Pediatr Res*, 2016, 80(1): 2-6.
- [47] Yue M, Zhang L. Exploring the mechanistic interplay between gut microbiota and precocious puberty: a narrative review[J]. *Microorganisms*, 2024, 12(2): 323.
- [48] Wu QL, Boonma P, Badu S, et al. Donor-recipient specificity and age-dependency in fecal microbiota therapy and probiotic resolution of gastrointestinal symptoms[J]. *NPJ Biofilms Microbiomes*, 2023, 9: 54.
- [49] Kelly CR, Ihunnah C, Fischer M, et al. Fecal microbiota transplant for treatment of *Clostridium difficile* infection in immunocompromised patients[J]. *Am J Gastroenterol*, 2014, 109(7): 1065-1071.
- [50] Fang HM, Fu L, Wang JJ. Protocol for fecal microbiota transplantation in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *BioMed Res Int*, 2018, 2018: 8941340.
- [51] Zhang XY, Wang YZ, Li XL, et al. Safety of fecal microbiota transplantation in Chinese children: a single-center retrospective study[J]. *World J Clin Cases*, 2018, 6(16): 1121-1127.
- [52] Wang SN, Xu MQ, Wang WQ, et al. Systematic review: adverse events of fecal microbiota transplantation[J]. *PLoS One*, 2016, 11(8): e0161174.
- [53] Saha S, Mara K, Pardi DS, et al. Long-term safety of fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridioides difficile* infection[J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(6): 1961-1969.
- [54] Gu X, Chen ZH, Zhang SC. Fecal microbiota transplantation in childhood: past, present, and future[J]. *World J Pediatr*, 2023, 19(9): 813-822.
- [55] Tian HL, Zhang SY, Qin HL, et al. Long-term safety of faecal microbiota transplantation for gastrointestinal diseases in China[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2022, 7(8): 702-703.
- [56] Joachim A, Schwerd T, Hölz H, et al. Fäkaler mikrobiota transfer (FMT) Bei kindern und jugendlichen: review und stellungnahme der GPGE AG mikrobiom[J]. *Z Gastroenterol*, 2022, 60(6): 963-969.
- [57] 殷海斌, 饶君, 李靛雯, 等. 肠镜 TET 管置入洗涤菌群移植术治疗儿童孤独症[J]. *手术电子杂志*, 2023, 10(3): 13-14.
- YIN Haibin, RAO Jun, LI Jingwen, et al. Treatment of TET tube enteroscopy catheterization in children with autism spectrum disorder by washed microbiota transplantation[J]. *Electr J Med Operat*, 2023, 10(3): 13-14. (in Chinese)
- [58] Li YR, Xiao P, Cao R, et al. Effects and microbiota changes following oral lyophilized fecal microbiota transplantation in children with autism spectrum disorder[J]. *Front Pediatr*, 2024, 12: 1369823.
- [59] 国家卫生健康委员会医院管理研究所, 中华医学会肠外肠内营养学分会, 中华医学会肠外肠内营养学分会肠道微生态协作组. 肠道菌群移植临床应用管理中国专家共识 (2022 版)[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2022, 25(9): 747-756.
- National Institute of Hospital Administration, National Health Commission; Society of Parenteral and Enteral Nutrition, Chinese Medical Association; Intestinal Microecology Cooperative Group, Chinese Society for Parenteral and Enteral Nutrition. Expert consensus on clinical application management of fecal microbiota transplantation (2022 edition)[J]. *Chin J Gastrointest Surg*, 2022, 25(9): 747-756. (in Chinese)
- [60] Fuchs A, Dressman JB. Composition and physicochemical properties of fasted-state human duodenal and jejunal fluid: a critical evaluation of the available data[J]. *J Pharm Sci*, 2014, 103(11): 3398-3411.
- [61] Kalantzi L, Goumas K, Kalioras V, et al. Characterization of the human upper gastrointestinal contents under conditions simulating bioavailability/bioequivalence studies[J]. *Pharm Res*, 2006, 23(1): 165-176.
- [62] Ye C, Lin ZL, Cui JQ, et al. Fecal microbiota and human intestinal fluid transplantation: methodologies and outlook[J]. *Front Med*, 2022, 9: 830004.
- [63] 叶晨, 陈启仪, 颜引妹, 等. 人体小肠液移植和小肠液胶囊制备体系的建立与临床应用[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2022, 25(9): 819-825.
- YE Chen, CHEN Qiyi, YAN Yinmei, et al. Establishment and preliminary clinical application of human intestinal fluid transplantation[J]. *Chin J Gastrointestinal Surg*, 2022, 25(9): 819-825. (in Chinese)
- [64] Wang JW, Kuo CH, Kuo FC, et al. Fecal microbiota transplantation: review and update[J]. *J Formos Med Assoc*, 2019, 118: S23-S31.
- [65] Ramai D, Zakhia K, Oforu A, et al. Fecal microbiota transplantation: donor relation, fresh or frozen, delivery methods, cost-effectiveness[J]. *Ann Gastroenterol*, 2019, 32(1): 30-38.

- ZHANG Yanan, WANG Yaxun, SONG Lili. Study on protease production from crab shell meal fermented by *Bacillus subtilis*[J]. China Feed, 2024, 13: 42-47. (in Chinese)
- [16] 于德涛, 李纪元, 刘烁, 等. 水貂源高产蛋白酶枯草芽孢杆菌的分离筛选及酶学性质[J]. 微生物学通报, 2023, 50(9): 4078-4089.
- YU Detao, LI Jiyuan, LIU Shuo, et al. Isolation, identification, and enzymatic characterization of *Bacillus subtilis* from mink[J]. Microbiol China, 2023, 50(9): 4078-4089. (in Chinese)
- [17] 李蔚, 张强, 瞿嘉豪, 等. 大熊猫肠道菌群年龄演替规律分析[J]. 畜牧兽医学报, 2023, 54(6): 2619-2630.
- LI Wei, ZHANG Qiang, QU Jiahao, et al. Age succession analysis of intestinal microbiota in giant pandas[J]. J Anim Husband Veterin Med, 2023, 54(6): 2619-2630. (in Chinese)
- [18] 中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局, 中国国家标准化管理委员会. 饲料添加剂酸性、中性蛋白酶活力的测定分光光度法: GB/T 28715-2012[S]. 北京: 中国标准出版社, 2012.
- General administration of quality supervision, inspection and quarantine of the people's republic of China, China national standardization administration determination of acidic and neutral protease activity in feed additives - spectrometric method: GB/T 28715-2012[S]. Beijing: China Standards Press, 2012. (in Chinese)
- [19] 中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局, 中国国家标准化管理委员会. 蛋白酶制剂: GB/T 23527-2009[S]. 北京: 中国标准出版社, 2009.
- General administration of quality supervision, inspection and quarantine of the People's Republic of China, China national standardization administration protease preparation: GB/T 23527-2009 [S]. Beijing: China Standards Press, 2009. (in Chinese)
- [20] 诸葛健, 杜连祥. 工业微生物实验技术[M]. 天津: 天津科学技术出版社, 1992: 114-130.
- ZHU Gejian, DU Lianxiang. Industrial microbiology experimental technology[M]. Tianjin: Tianjin Science and Technology Press, 1992: 114-130. (in Chinese)
- [21] 东秀珠, 蔡妙英. 常见细菌系统鉴定手册[M]. 北京: 科学出版社, 2001: 349-398.
- DONG Xiuzhu, CAI Miaoying. Handbook for identification of common bacterial systems[M]. Beijing: Science Press, 2001: 349-398. (in Chinese)
- [22] 周紫峒. 食性转换期大熊猫肠道菌群适应高纤维环境变化的研究[D]. 雅安: 四川农业大学, 2017.
- ZHOU Ziyao. Functional coupling of nutritional adaptation of microbiota for bamboo diet of the giant panda in the diet transition period [D]. Yaan: Sichuan Agricultural University, 2017. (in Chinese)
- [23] 田小芳, 钟灵, 周俊, 等. 老龄大熊猫对不同主食竹的表现消化率分析[J]. 现代畜牧科技, 2023, 102(11): 29-33.
- TIAN Xiaofang, ZHONG Ling, ZHOU Jun, et al. Analysis of apparent digestibility of old giant pandas to different staple food bamboo[J]. Mod Anim Husband Sci Technol, 2023, 102(11): 29-33. (in Chinese)
- [24] 辛国芹, 汪祥燕, 曹斌, 等. 一株产酸凝结芽孢杆菌的筛选及耐受特性研究[J]. 中国酿造, 2022, 41(4): 111-115.
- XIN Guoqin, WANG Xiangyan, CAO Bin, et al. Screening and tolerance property of an acid-producing *Bacillus coagulans*[J]. China Brew, 2022, 41(4): 111-115. (in Chinese)
- [25] Chen BH, Zeng Y, Wang J, et al. Targeted screening of fiber degrading bacteria with probiotic function in herbivore feces[J]. Probiotics Antimicrob Proteins, 2025, 17(3): 1473-1497.
- [26] Buntin N, de Vos WM, Hongpattarakere T. Variation of mucin adhesion, cell surface characteristics, and molecular mechanisms among *Lactobacillus plantarum* isolated from different habitats[J]. Appl Microbiol Biotechnol, 2017, 101(20): 7663-7674.

收稿日期: 2025-05-29 修回日期: 2025-09-04 本文编辑: 吴英韬

\*\*\*\*\*

(上接第 1249 页)

- [66] Chen QY, Wu CY, Xu JF, et al. Donor-recipient intermicrobial interactions impact transfer of subspecies and fecal microbiota transplantation outcome[J]. Cell Host Microbe, 2024, 32(3): 349-365.
- [67] Zhang LL, Xu YR, Sun S, et al. Integrative analysis of  $\gamma\delta$  T cells and dietary factors reveals predictive values for autism spectrum disorder in children[J]. Brain Behav Immun, 2023, 111: 76-89.
- [68] 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.
- [69] Genovese A, Butler MG. Clinical assessment, genetics, and treatment approaches in autism spectrum disorder (ASD)[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(13): 4726.
- [70] Needham BD, Adame MD, Serena G, et al. Plasma and fecal metabolite profiles in autism spectrum disorder[J]. Biol Psychiatry, 2021, 89(5): 451-462.
- [71] Shen MD, Nordahl CW, Li DD, et al. Extra-axial cerebrospinal fluid in high-risk and normal-risk children with autism aged 2 - 4 years: a case-control study[J]. Lancet Psychiatry, 2018, 5(11): 895-904.
- [72] Raghavan R, Zuckerman B, Hong XM, et al. Fetal and infancy growth pattern, cord and early childhood plasma leptin, and development of autism spectrum disorder in the Boston birth cohort[J]. Autism Res, 2018, 11(10): 1416-1431.
- [73] Ahrens AP, Hyötyläinen T, Petrone JR, et al. Infant microbes and metabolites point to childhood neurodevelopmental disorders[J]. Cell, 2024, 187(8): 1853-1873.
- [74] Bashan A, Gibson TE, Friedman J, et al. Universality of human microbial dynamics[J]. Nature, 2016, 534(7606): 259-262.
- [75] Roswall J, Olsson LM, Kovatcheva-Datchary P, et al. Developmental trajectory of the healthy human gut microbiota during the first 5 years of life[J]. Cell Host Microbe, 2021, 29(5): 765-776.
- [76] Ianiro G, Punčochář M, Karcher N, et al. Variability of strain engraftment and predictability of microbiome composition after fecal microbiota transplantation across different diseases[J]. Nat Med, 2022, 28(9): 1913-1923.
- [77] Schmidt TSB, Li SS, Maistrenko OM, et al. Drivers and determinants of strain dynamics following fecal microbiota transplantation[J]. Nat Med, 2022, 28(9): 1902-1912.
- [78] Gupta VK, Kim M, Bakshi U, et al. A predictive index for health status using species-level gut microbiome profiling[J]. Nat Commun, 2020, 11: 4635.
- [79] Wu GJ, Xu T, Zhao NS, et al. A core microbiome signature as an indicator of health[J]. Cell, 2024, 187(23): 6550-6565.

收稿日期: 2025-01-03 修回日期: 2025-07-28 本文编辑: 李兵