

• 临床研究 •

肠菌移植治疗孤独症谱系儿童中 菌群-免疫互作的临床研究

王金玉^{1,2,3}, 黄林生³, 贡玉娇³, 秦环龙⁴, 杨蓉³

1. 安徽理工大学第一临床医学院儿科, 安徽 淮南 232001;

2. 安徽理工大学上海十院临床医学院;

3. 同济大学附属第十人民医院; 4. 苏州市立医院

摘要: **目的** 探讨肠菌移植(FMT)对孤独症谱系障碍(ASD)儿童核心症状、肠道菌群和外周血淋巴细胞亚群的影响,从免疫调控角度分析FMT潜在治疗机制。**方法** 本研究为前瞻性单中心研究,纳入2022年1月至2024年12月上海市第十人民医院儿童孤独症谱系障碍疾病临床诊治中心就诊的22例合并胃肠道症状的ASD儿童,患儿均接受口服肠菌胶囊治疗4个月(每个月连续口服12d,停用18d)并随访2个月。分别于治疗前及治疗第6个月采集外周血与粪便样本,采用流式细胞术检测外周血T细胞亚群,应用宏基因组测序分析肠道菌群,同时收集临床资料并通过孤独症行为评定量表(ABC)、儿童孤独症评定量表(CARS)评估核心症状,以分析FMT对ASD儿童免疫功能、肠道菌群及临床症状的影响。**结果** 19例ASD患儿的胃肠道症状得到改善,ABC评分由(76.5±6.0)分降至(63.0±5.5)分($t=8.529, P<0.001$),CARS评分由(41.0±2.5)分降至(35.8±2.8)分($t=9.725, P<0.001$)。辅助型T细胞(Th细胞)由Th1/Th17向Th2型偏移,Th1/Th2($t=-3.872, P=0.001$)和(Th1+Th17)/Th2($t=-3.266, P=0.003$)比值下降;滤泡辅助型T细胞(Tfh细胞)中Tfh1($t=-3.286, P=0.003$)、Tfh17($t=-3.143, P=0.040$)比例下降,Tfh2($t=2.951, P=0.008$)比例上升。肠菌测序提示FMT治疗后菌群alpha多样性无显著变化,但毛螺菌属(*Lachnospira*)等丰度升高,梭菌属(*Clostridium*)等丰度降低。菌群功能分析提示多条代谢通路发生重构。**结论** FMT可以改善ASD儿童胃肠道症状和核心症状,可能通过菌群代谢功能和调节免疫应答发挥作用。

关键词: 孤独症谱系障碍; 肠菌移植; 免疫调控; 肠-脑轴; 儿童

中图分类号: R725.8 文献标识码: A 文章编号: 1005-376X(2026)02-0163-08

DOI 编码: 10.13381/j.cnki.cjm.202602006

Microbiota-immune crosstalk following fecal microbiota transplantation in children with autism spectrum disorder

WANG Jinyu*, HUANG Linsheng, GONG Yujiao, QIN Huanlong, YANG Rong

*The First Clinical Medical College, Anhui University of Science and Technology, Huainan, Anhui 232001, China

Corresponding author: YANG Rong, E-mail: yangrongtongji@163.com

Abstract: **Objective** To observe the effects of fecal microbiota transplantation (FMT) on gut microbiota and peripheral blood lymphocyte subsets in children with autism spectrum disorder (ASD), and analyze the potential mechanisms from the perspective of immune regulation. **Methods** This prospective single-center study enrolled 22 ASD children with gastrointestinal symptoms between January 2022 and December 2024. All the participants received oral fecal microbiota capsules for 4 months and were followed up for 2 months. Peripheral blood and stool samples were collected before treatment and at the 6th month of treatment. T cell subsets were detected using flow cytometry, and gut microbiota was analyzed with metagenomic sequencing. Clinical data were collected, and core symptoms were assessed using the Autism Behavior Checklist (ABC) and Childhood Autism Rating Scale (CARS) to analyze the effects of FMT on immune function, gut microbiota, and clinical symptoms in ASD children. **Results** Gastrointestinal symptoms improved in 19 out of the 22

基金项目: 国家重点研发计划(2024YFA1307100); 上海市科学技术委员会(ZJ2022-ZD-005)

作者简介: 王金玉(1999-), 女, 硕士研究生在读, 从事儿童肠道微生态的研究, E-mail: y1249413067@163.com

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

children with ASD. The ABC score decreased from 76.5 ± 6.0 to 63.0 ± 5.5 ($t=8.529$, $P<0.001$), and the CARS score decreased from 41.0 ± 2.5 to 35.8 ± 2.8 ($t=9.725$, $P<0.001$). Helper T (Th) cells shifted from a Th1/Th17 towards a Th2 profile, with a decreased Th1/Th2 ratio ($t=-3.872$, $P=0.001$) and (Th1+Th17)/Th2 ratio ($t=-3.266$, $P=0.003$). Among follicular helper T (Tfh) cells, the proportions of Tfh1 ($t=-3.286$, $P=0.003$) and Tfh17 ($t=-3.143$, $P=0.040$) decreased, while that of Tfh2 increased ($t=2.951$, $P=0.008$). Metagenomic sequencing indicated that the alpha diversity of the gut microbiota did not significant change after FMT; however, the abundances of beneficial bacteria such as *Lachnospira* increased, whereas those of potentially pathogenic bacteria such as *Clostridium* decreased. Functional analysis suggested a remodeling of multiple metabolic pathways within the microbiota. **Conclusion** FMT can improve gastrointestinal symptoms and core symptoms in children with ASD, potentially by modulating microbial metabolic functions and regulating immune responses.

Keywords: Autism spectrum disorder; Fecal microbiota transplantation; Immune regulation; Gut-brain axis; Child

孤独症谱系障碍 (autism spectrum disorder, ASD) 是一类以社交沟通障碍和刻板重复行为为主要特征的神经发育障碍, 通常于婴幼儿期发病^[1]。根据美国疾病控制与预防中心 ASD 发育障碍检测网络的统计, ASD 的发病率在全球范围内持续上升, 大约每 36 例儿童中有 1 例被确诊患有 ASD^[2]。康复训练是目前促进 ASD 患儿回归社会的主要治疗方式, 但缺乏人群特异性。目前 43%~76% 的 ASD 患儿存在肠漏相关胃肠道症状^[3]。肠道微生态失衡被认为是驱动慢性炎症、影响神经发育的主要因素之一。肠屏障破坏可促使微生物相关分子进入循环, 引发全身性免疫激活, 并通过细胞因子穿越血脑屏障影响脑功能。特定菌群的缺失或过度增殖可改变神经递质合成、免疫反应强度及行为表型等^[4-6]。

ASD 儿童临床上常伴有胃肠道症状如便秘、腹泻、腹痛、腹胀等, 约 46.8% 的 ASD 儿童至少合并 1 种胃肠道症状^[7], 46%~89% 的 ASD 儿童存在喂养障碍, 如偏食、拒食或异常饮食模式等^[8]。研究表明^[9-11] 这些胃肠道功能障碍与肠道菌群失调密切相关, 具体表现为梭菌属 (*Clostridium*)、埃希菌属 (*Escherichia*) 等丰度增高, 而双歧杆菌属 (*Bifidobacterium*)、乳杆菌属 (*Lactobacillus*)、普雷沃菌属 (*Prevotella*) 等丰度降低。补充鼠李糖乳酪杆菌 (*Lactocaseibacillus rhamnosus*)、长双歧杆菌长亚种 (*Bifidobacterium longum* subsp. *longum*) 可在一定程度上缓解 ASD 儿童的胃肠不适症状, 改善肠道通透性, 甚至对核心行为症状产生间接影响^[12]。

近年来, 越来越多研究^[13-14]揭示肠-脑轴在 ASD 的发病机制中发挥关键作用。而免疫系统异常可能在其中发挥“桥梁”作用, 如辅助性 T 细胞 (T helper cell, Th) 亚群极化失衡、自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞功能受损及免疫球蛋白水平异常等^[15-20]。肠菌移植 (fecal microbiota transplantation, FMT) 作为一种重建肠道稳态的微生物干预手段, 近年来在 ASD 中的应用逐渐展开^[21]。目前研究表明^[22-23], FMT 可以

改善 ASD 儿童的胃肠道症状和部分核心行为表现, 但其生物学机制目前尚不完全明确。FMT 可通过重塑肠道菌群结构及其代谢功能发挥对远端脏器的调控作用, 本研究从免疫调控的角度探索 FMT 的治疗机制, 为精准治疗的方法学制定提供数据支持。

1 对象与方法

1.1 研究对象与设计 本研究为单中心、开放性、自身前后对照的临床试验。

1.1.1 研究对象 研究对象为上海市第十人民医院招募的 22 例符合以下标准的 ASD 儿童。

1.1.2 诊断标准 所有受试者均符合《美国精神疾病诊断与统计手册》(5 版)^[1]关于 ASD 的诊断标准。

1.1.3 纳入标准 满足以下所有条件的患儿被纳入研究: (1) 年龄 3~18 岁; (2) 既往明确诊断为 ASD; (3) 伴有胃肠道相关症状如便秘、腹泻、腹胀或既往确诊的食物过敏史 [注: 食物过敏的纳入依据为以下任一条件: ①近 1 年内经血清特异性免疫球蛋白 E (immunoglobulin E, IgE) 检测或食物激发试验明确诊断; ②由三级医院开具的过敏性疾病门诊记录明确记载; 研究过程中不以家长主观判断作为唯一依据]。

1.1.4 排除标准 符合以下任一条件的患儿被排除: (1) 患有严重躯体疾病如先天性肠道畸形、活动性癫痫等; (2) 存在免疫缺陷; (3) 入组前 3 个月内接受过行为干预、心理治疗、抗生素、益生菌或其他肠道相关治疗。

1.1.5 干预控制与伦理 治疗期间, 研究团队通过家长访谈和定期问卷追踪, 确保患儿在接受 FMT 期间未新增或更改其他干预措施。本研究经上海市第十人民医院伦理委员会批准 (SHSY-IEC-6.0/25k184/P01)。

治疗方法为口服 FMT 胶囊 (≤ 6 岁患儿, 每日 2 次, 每次 2 粒; > 6 岁患儿, 每日 2 次, 每次 3 粒), 每个月连续口服 12 d, 停用 18 d, 持续 4 个月, 并随访观察 2 个月。在整个治疗及随访期间, 患儿需避免使用可能影响肠道菌群的药物如抗生素、益生菌

等；此外，在 FMT 治疗前和第 6 个月分别采集患儿外周静脉血样以及粪便样本，采样时患儿保持空腹、清醒且相对安静，并在相同时间段采集以减少昼夜节律的影响。

本研究使用的 FMT 胶囊由健康成人志愿者捐赠粪便，经标准流程处理获得^[24]。供体筛选严格按照国内 FMT 临床指南^[25]执行，确保无传染性疾病、无胃肠疾病、无代谢性疾病及无精神疾病史。粪便样本经匀浆、滤过、离心、甘油保护后低温冻存，通过胶囊包埋工艺制备为肠溶胶囊。每粒胶囊含菌量约 1.0×10^9 CFU，菌种主要包括拟杆菌属 (*Bacteroides*)、双歧杆菌属、梭菌属等优势厌氧菌群。所有制备流程均在无菌条件下完成，并通过微生物检测确保符合安全标准。胶囊经肠溶包衣处理，保证其在小肠远端释放有效菌群。

1.2 淋巴细胞亚群检测 采用流式细胞术对外周血单个核细胞中的淋巴细胞亚群进行分析。新鲜采集的抗凝全血经密度梯度离心分离单个核细胞，并立即进行荧光标记。根据制造商说明书，分别采用针对 T 细胞的多色抗体组合进行染色，其中包括 CXCR5、PD-1 用于鉴定 T_H 细胞并与细胞内转录因子区分 T_H1/T_H2/T_H17 亚型 (例如 T-bet 标记 T_H1, GATA3 标记 T_H2, ROR γ t 标记 T_H17)。使用 FlowJo 软件按预先设定的门策略分析，各亚群频率以其占相应群体如 CD4⁺T 细胞、CD8⁺T 细胞、NK 细胞、B 细胞等的百分比表示。

1.3 宏基因组测序与生物信息学分析

1.3.1 高通量测序与数据预处理 粪便样本采集后立即保存于 -80°C ，用于提取微生物总 DNA。采用 Illumina 标准文库构建流程：将 DNA 随机片段化至约 350 bp，经末端修复、加 A 尾并连接测序接头，构建测序文库。文库在 Illumina NovaSeq 6000 平台上进行双端测序 (PE150)，每个样本获得约 10 Gb 原始数据。

对原始测序数据进行生物信息学预处理：使用 Fastp 去除接头及低质量序列；随后通过 Bowtie2 将序列比对至宿主基因组，以去除宿主污染，获得高质量的非宿主 (微生物) 有效序列，用于下游宏基因组学分析。

1.3.2 宏基因组学分析 使用 MEGAHIT 软件对有效序列进行从头组装，筛选长度大于 300 bp 的重叠群用于后续分析。通过 MetaGeneMark 预测开放阅读框。将所有样本的基因序列去冗余，构建非冗余基因集。

基于非冗余基因集，将代表性序列与 NCBI NT 数据库进行比对 (E 值小于 10^{-5}) 获得分类注释。使用 Kraken2 对原始序列进行物种分类学分析。功能注释

基于 KEGG 数据库进行，并进行通路富集分析。抗性基因注释基于 CARD 数据库完成 (E 值小于 10^{-10})。

使用 Simpson、Shannon、Richness 等指数评估样本内 α 多样性。基于 Bray-Curtis 距离，采用主坐标分析 (principal coordinates analysis, PCoA) 和非度量多维尺度 (non-metric multidimensional scaling, NMDS) 分析可视化样本间 β 多样性差异。使用 Adonis 方法和 Anosim 方法检验组间差异的显著性。

应用 Wilcoxon 秩和检验识别组间差异显著的菌种及功能通路。采用 Spearman 秩相关分析结合层次聚类，构建菌群与功能通路的关联网络。

1.4 测评量表 采用国际公认的儿童孤独症评定量表 (Childhood Autism Rating Scale, CARS)^[26] 及儿童孤独症行为评定量表 (Autism Behavior Checklist, ABC)^[27]，分别于干预前及干预后 6 个月对患儿核心症状进行评估，测评由专业人员在患儿家属协助下完成，统计分析治疗组干预前后得分变化。CARS 量表：由 Schoplen 编制，含人际关系、模仿能力、情感反应等 15 项评估内容，每项按 1~4 级评分。总分 >30 分可诊断为 ASD，30~35 分为轻-中度 ASD， ≥ 36 分为严重 ASD。ABC 量表：含 57 个题目，涵盖感觉、交往、运动、语言、自理 5 个维度，每项按 0~4 级评分，0 分为事件未发生，4 分为事件发生最显著。以 53 分为临界值，总分 >67 分可诊断 ASD。

1.5 统计学方法 应用 SPSS 27.0 统计软件对数据进行分析。正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，组间比较采用配对样本 *t* 检验；非正态分布的计量资料以中位数和四分位数间距表示，组间比较采用 Wilcoxon 符号秩检验。所有图表由 GraphPad Prism 9 软件绘制。由于样本量较小，检验均采用双侧检验。对于多重指标的比较，报告原始 *P* 值。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 基本情况 22 例 ASD 儿童完成 FMT 治疗和随访，无因不良反应 (一过性发热、腹泻、腹胀等) 中途退出者。受试者在 FMT 治疗过程中耐受良好，无严重不良事件报告。其中男性 17 例，女性 5 例，年龄 3~17 岁 (中位数 5 岁)。其中 19 例患儿在 FMT 治疗后出现显著的胃肠道症状改善，包括便秘缓解、腹胀减轻、排便规律性增强等，3 例患儿胃肠道症状无明显变化。改善最常见的症状为便秘缓解 (12 例，占改善者的 63.2%)，10 例 (45.0%) 症状改善自治疗后第 2 个月起持续出现。量表评分结果显示治疗后 ABC 评分从 (76.5 ± 6.0) 分下降至 (63.0 ± 5.5) 分 ($t=$

8.529, $P < 0.001$), CARS 评分从 (41.0 ± 2.5) 分下降至 (35.8 ± 2.8) 分 ($t = 9.725, P < 0.001$), 差异有统计学意义。

2.2 FMT 前后的外周血淋巴细胞亚群变化 与治疗前相比, FMT 治疗后 Th 细胞占比差异有统计学意义

(均 $P < 0.05$)。Tfh1 细胞、Tfh17 细胞、Th1 细胞比例低于治疗前, Tfh2 细胞治疗后比例高于治疗前, Th 细胞由 Th1 型向 Th2 型方向偏移(Th1 相关比例下降)。见表 1。

表 1 治疗前后淋巴细胞亚群变化

Table 1 Changes in lymphocyte subsets before and after treatment

治疗	淋巴细胞亚群(CD4 ⁺)				Th1/Th2 比值	(Th1+Th17)/Th2 比值
	Tfh1 细胞	Tfh2 细胞	Tfh17 细胞	Th1 细胞		
FMT 后	10.0±4.0	14.0±5.0	3.0±1.0	22.0±9.0	3.5±1.5	4.0±1.8
FMT 前	15.0±5.0	10.0±4.0	5.0±2.0	30.0±10.0	5.0±2.0	6.0±2.5
<i>t</i> 值	-3.286	2.951	-3.143	-3.317	-3.872	-3.266
<i>P</i> 值	0.003	0.008	0.040	0.010	0.001	0.003

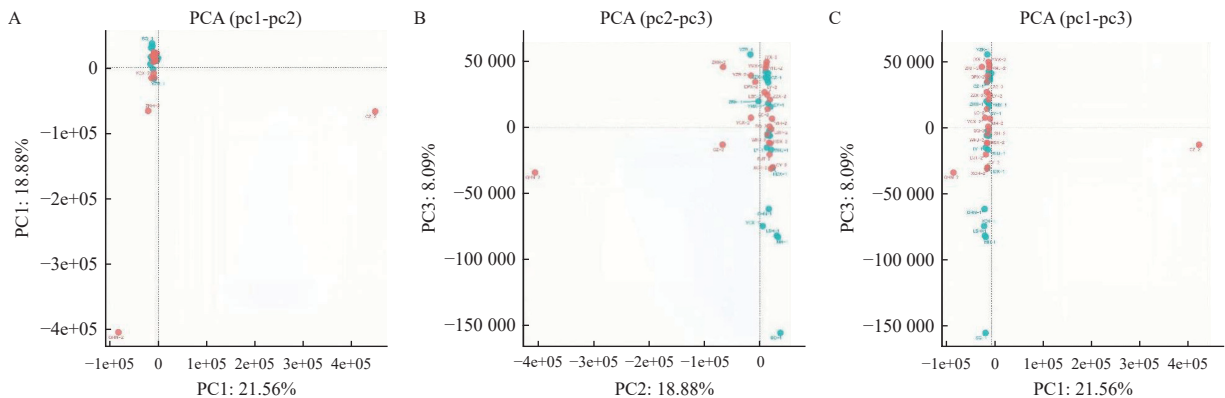
2.3 FMT 前后的肠道菌群检测 菌群 alpha 多样性分析结果显示, FMT 治疗后肠道菌群的丰富度和多样性均未发生显著变化(Simpson 指数、Shannon 指数、Richness 指数均 $P > 0.05$), 见表 2。PCoA 分析显示 FMT 前后菌群结构在群体层面出现分离(PCoA1=30.02%, PCoA2=19.06%), Adonis 检验证实组间差异显著($R^2=0.120, P=0.008$), 见图 1。

Venn 图结果提示 ASD 患儿经过 FMT 治疗后, 有 92.71% 为二者共有菌群, 治疗后有 7.30% 的外来供体菌群在肠道中进行了定植(图 2)。在门水平, 各门类微生物的相对丰度在治疗前后差异均无统计学意义(FDR 均 > 0.05), 在物种水平共筛选出 274 种差异物种, 其中毛螺菌属(*Lachnospira*)、阿戈托杆菌

属(*Agathobacter*)、拟杆菌属 F 组(*Bacteroides F group*)等具有有益作用的菌群丰度显著上升, 而梭菌属、埃希菌属等潜在致病菌丰度下降(均 $P < 0.05$), 其中毛螺菌属是最具有特征性的菌属($P < 0.001$)。见表 3。

表 2 FMT 治疗前后 ASD 患儿肠道菌群 alpha 多样性
Table 2 Gut microbiota alpha diversity in children with ASD before and after fecal microbiota transplantation

治疗	alpha 多样性		
	Richness 指数	Shannon 指数	Simpson 指数
FMT 后	6 222.3±1 028.4	7.8±1.0	1.0±0.1
FMT 前	6 209.3±1 056.0	7.7±0.6	1.0±0.0
<i>t</i> 值	0.051	0.157	-0.716
<i>P</i> 值	0.963	0.876	0.482



注: 蓝色圆点代表 FMT 治疗前的样本, 红色圆点代表治疗后的样本。

图 1 FMT 治疗前后 ASD 患儿肠道菌群 beta 多样性分析和样本主成分分析

Figure 1 Analysis of gut microbiota beta diversity in children with ASD before and after fecal microbiota transplantation and principal component analysis

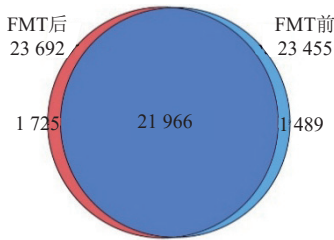
KEGG 物种功能注释结果表明 FMT 主要集中在对 ASD 患儿的营养代谢途径发挥作用, 多条代谢通

路包括碳水化合物、氨基酸、维生素及多聚糖等在 FMT 后显著富集, 进一步说明肠道菌群在代谢功能

层面发生了重构。表明 FMT 可能通过调节菌群代谢功能来改善 ASD 儿童的临床症状和进行免疫调控。见图 3。

2.4 菌群与淋巴细胞亚群的关联分析 结果显示, 阿利斯提普斯菌腐败亚种 (*Alistipes putredinis*) 与 Th1

($r=0.456, P=0.012$)、Th17($r=0.521, P=0.025$)均呈正相关; 阿利斯提普斯菌沙希亚种 (*Alistipes shahii*) 与 Th1($r=0.389, P=0.034$)、Th17($r=0.467, P=0.039$)均呈正相关; 产乙酸菌属 sp900066565 菌株 (*Acetatifactor sp900066565*) 与 Th1($r=0.412, P=0.021$)、Th17($r=0.498, P=0.007$)均呈正相关; 镰状链菌属食糖亚种 (*Fusicatenibacter saccharivorans*) 与 Th1($r=0.375, P=0.041$)、Th17($r=0.443, P=0.015$)均呈正相关; 普雷沃菌属 sp015074785 菌株 (*Prevotella sp 015074785*) 与 Th1($r=0.401, P=0.028$)、Th17($r=0.482, P=0.011$)均呈正相关。相关菌属均参与肠道菌群的能量代谢。见图 4。



注: 图中显示 ASD 患儿 FMT 治疗前后肠道菌群物种的共有及特有情况, 提示治疗后菌群组成发生变化。

图 2 Venn 图
Figure 2 Venn diagram

3 讨论

3.1 关键发现与结果解读 ASD 是一种多因素交互导致的神经发育障碍, 其发病机制与肠道菌群失调

表 3 治疗前后菌群丰度变化

Table 3 Changes in microbial abundance before and after treatment

治疗	肠道菌群丰度				
	<i>Lachnospira</i>	<i>Agathobacter</i>	<i>Bacteroides F group</i>	<i>Clostridium</i>	<i>Escherichia</i>
FMT 后	15 488.4±12 231.3	47 901.2±42 315.0	339.8±223.6	148.6±288.6	2 415.9±5 526.3
FMT 前	4 955.4±4 917.5	26 905.7±33 932.4	216.2±164.4	413.5±493.9	6 757.5±8 933.1
<i>t</i> 值	4.823	2.291	2.187	-3.105	-3.642
<i>P</i> 值	<0.001	0.036	0.045	0.012	0.005

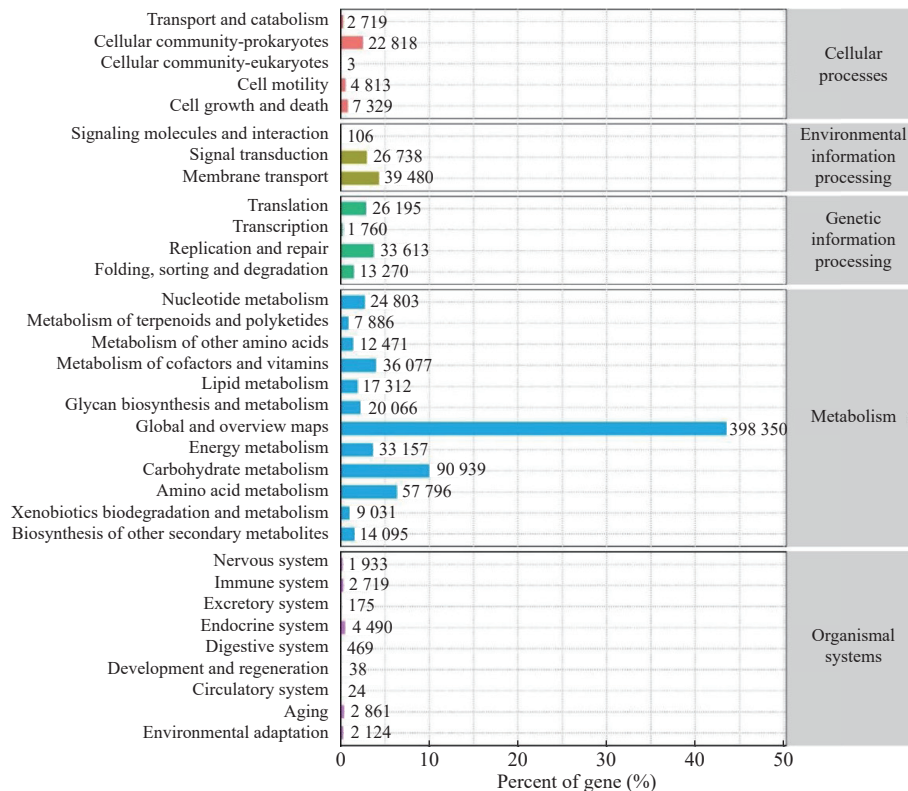
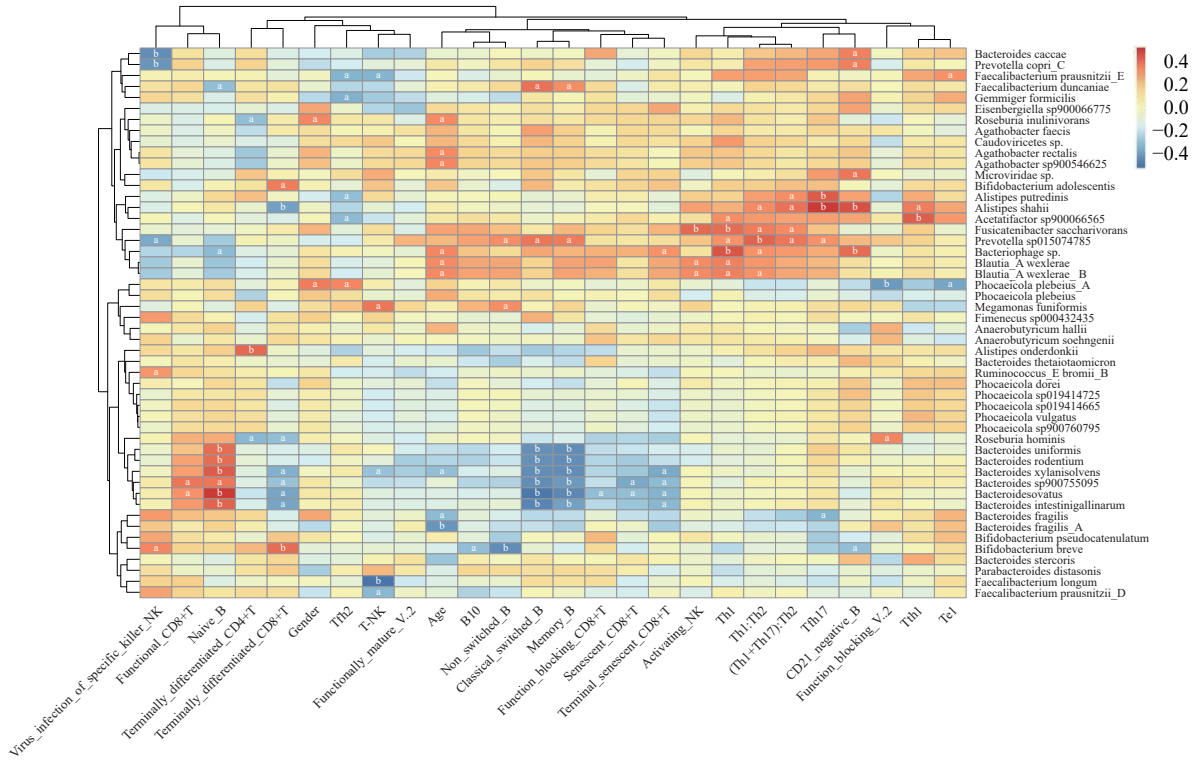


图 3 FMT 治疗后肠道菌群 KEGG 功能通路富集分析

Figure 3 KEGG functional pathway enrichment analysis of gut microbiota after FMT treatment



注: ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ 。

图 4 相关性热图

Figure 4 Correlation heatmap

及免疫系统异常密切相关^[28]。作为肠-脑-免疫轴的关键调节因子，肠道菌群在 ASD 的病理生理及治疗中扮演着核心角色^[16]。在本研究中，我们纳入了 22 例 ASD 儿童进行 FMT 治疗，从临床症状、免疫谱和宏基因组学三个层面评估 FMT 对 ASD 儿童的疗效以及潜在的治疗机制。宏基因组学分析揭示，尽管治疗后的肠道菌群整体 alpha 多样性未发生显著改变，但其群落结构发生了重要重构，FMT 促进毛螺菌属、阿戈托杆菌属、拟杆菌属 F 组等功能菌群的富集。毛螺菌属作为一类参与乙酸/丁酸生成并具有免疫调节潜力的关键菌属，在治疗后丰度显著升高，可能在 FMT 治疗中发挥“驱动”作用，毛螺菌属不仅与短链脂肪酸如乙酸、丁酸等的产生密切相关^[29-32]，更有研究表明^[33]其在调节 Th2 型免疫、抑制 Th1/Th17 相关炎症方面发挥重要作用，可能是连接肠道代谢与免疫稳态的关键节点之一。同时 KEGG 功能分析也显示碳水、多糖类营养物质代谢通路富集显著，表明 FMT 可以通过重建代谢途径的方式影响免疫和神经发育过程^[34]。

免疫学角度观察到 Th 细胞由 Th1/Th17 型向 Th2 型进行偏移，(Th1+Th17)/Th2 比值显著下降，提示 FMT 将 ASD 儿童 Th 细胞极化由以 Th1/Th17 为主的

促炎状态纠正为更偏向 Th2 的平衡状态。值得注意的是，Th1/Th17 的降低往往意味着促炎性细胞因子如干扰素- γ 、白细胞介素-17 的环境下降，而 Th2 上升意味着白细胞介素-4 等抗炎/促进抗体生成的因素相对增多^[35]。上述变化可能有助于缓解与 ASD 相关的全身性炎症。促炎状态得到缓解，其可能在脑肠轴调控中发挥“桥梁”作用。

3.2 临床意义与关联分析 本研究进一步观察到，FMT 治疗后胃肠道症状明显缓解的患儿，往往伴随免疫亚群偏移如 Th1/Th2 比值下降及功能菌群如毛螺菌属富集增强，且 ASD 行为量表改善幅度更大。这一现象提示胃肠道症状改善可能是连接菌群-免疫-脑功能调节的关键中介环节，为肠-脑-免疫轴提供了临床层面的支持依据。未来研究可进一步引入标准化的胃肠功能量表，探索该中介链条的机制路径。

3.3 研究局限性 本研究仍存在若干局限性。首先，样本量较小且为单中心设计，可能限制结果的普适性。其次，受试者年龄跨度较大，不同发育阶段的肠道菌群与免疫系统存在差异，未来需要更大样本的分层研究来明确 FMT 的最佳响应人群。未来研究应致力于开展多中心、大样本的前瞻性试验，并结合代谢组学与免疫组学等多维数据，深入解析微生物

物-代谢-免疫-脑功能之间的动态因果链条。本研究的 FMT 胶囊来源于健康成人供体。尽管这符合当前多数临床实践,但未能探讨使用与受体年龄相匹配的儿童供体的潜在影响。肠道菌群具有年龄特异性,使用成人供体可能存在未被充分评估的微生物学差异。此外,探索靶向特定功能菌群如毛螺菌属的精准干预策略,以及将免疫细胞亚群的变化作为 FMT 疗效的生物标志物,也具有重要的临床价值^[36]。

3.4 未来展望与研究价值 总之,本研究进行了 FMT 在 ASD 治疗中的免疫调控机制探索。这不仅为 FMT 的临床应用提供了免疫学机制支持^[37],也为未来开发靶向菌、免疫辅助策略或复合微生态干预手段提供了理论依据。未来将进一步探讨靶向特定菌属如毛螺菌属、阿戈托杆菌属等的精准菌群干预策略是否可复制 FMT 的免疫调节作用,并结合菌群代谢组与免疫组学整合分析,解析微生物-免疫-脑功能间的因果链条^[38]。此外,免疫细胞亚群构成的变化亦可望作为 FMT 疗效的生物标志物和临床疗效的客观评价指标。

参考文献

- [1] First MB. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th edition, and clinical utility[J]. *J Nerv Ment Dis*, 2013, 201: 727-729.
- [2] 刘超宇,胡继红,何金华,等. rTMS 联合综合康复干预对孤独症谱系障碍患儿临床症状及语言功能康复的影响[J]. *中国听力语言康复科学杂志*, 2024, 22(2): 221-224.
LIU Chaoyu, HU Jihong, HE Jinhua, et al. Effects of rTMS combined with comprehensive rehabilitation intervention on clinical symptoms and speech function rehabilitation in children with autism spectrum disorder[J]. *Chin Sci J Hear Speech Rehabil*, 2024, 22(2): 221-224. (in Chinese)
- [3] 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.
- [4] Agirman G, Yu KB, Hsiao EY. Signaling inflammation across the gut-brain axis[J]. *Science*, 2021, 374(6571): 1087-1092.
- [5] Magnan C, Lancry T, Salipante F, et al. Role of gut microbiota and bacterial translocation in acute intestinal injury and mortality in patients admitted in ICU for septic shock[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 13: 1330900.
- [6] Zhang LL, Xu JY, Xing Y, et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG alleviates radiation-induced intestinal injury by modulating intestinal immunity and remodeling gut microbiota[J]. *Microbiol Res*, 2024, 286: 127821.
- [7] Lasheras I, Real-López M, Santabàrbara J. Prevalence of gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder: a meta-analysis[J]. *An De Pediatría (Engl Ed)*, 2023, 99(2): 102-110.
- [8] Baraskewich J, von Ranson KM, McCrimmon A, et al. Feeding and eating problems in children and adolescents with autism: a scoping review[J]. *Autism Int J Res Pract*, 2021, 25(6): 1505-1519.
- [9] Ding H, Yi X, Zhang X, et al. Imbalance in the gut microbiota of children with autism spectrum disorders[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 572752.
- [10] Jiang CC, Lin LS, Long S, et al. Signalling pathways in autism spectrum disorder: mechanisms and therapeutic implications[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 229.
- [11] Keller R, Costa T, Imperiale D, et al. Stereotypes in the autism spectrum disorder: can we rely on an ethological model?[J]. *Brain Sci*, 2021, 11(6): 762.
- [12] Zhang L, Xu Y, Li H, et al. The role of probiotics in children with autism spectrum disorders: a study protocol for a randomised controlled trial[J]. *PLOS One*, 2022, 17(2): e0263109.
- [13] 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.
- [14] Hung LY, Margolis KG. Autism spectrum disorders and the gastrointestinal tract: Insights into mechanisms and clinical relevance[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2024, 21(3): 142-163.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] Ding X, Xu Y, Zhang X, et al. Gut microbiota changes in patients with autism spectrum disorders[J]. *J Psychiatr Res*, 2020, 129: 149-159.
- [18] 李正,杨桂存,蒋静,等. 肠道菌群与孤独症谱系障碍儿童功能性便秘的关系[J]. *中国微生态学杂志*, 2023, 35(1): 63-68.
LI Zheng, YANG Guicun, JIANG Jing, et al. Correlation between gut microbiota and functional constipation in children with autism spectrum disorder[J]. *Chin J Microecol*, 2023, 35(1): 63-68. (in Chinese)
- [19] 张静,王凯旋,盛放,等. 维生素 D 对孤独症谱系障碍儿童血清 25(OH)D 水平肠道症状及肠道菌群失调的影响[J]. *中国妇幼保健*, 2020, 35(23): 4493-4495.
ZHANG Jing, WANG Kaixuan, SHENG Fang, et al. Effect of vitamin D on serum 25(OH)D levels, gastrointestinal symptoms, and gut microbiota dysbiosis in children with autism spectrum disorder[J]. *Maternal Child Health Care China*, 2020, 35(23): 4493-4495. (in Chinese)
- [20] 孟健,张云武. 小胶质细胞介导的神经炎症和突触修剪参与孤独症谱系障碍的研究进展[J]. *厦门大学学报(自然科学版)*, 2024, 63(5): 841-849.
MENG Jian, ZHANG Yunwu. Progress in microglia-mediated neuroinflammation and synaptic pruning in autism spectrum disorder[J]. *J Xiamen Univ (Nat Sci)*, 2024, 63(5): 841-849. (in Chinese)
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] He Z, Cui BT, Zhang T, et al. Fecal microbiota transplantation cured epilepsy in a case with Cohn's disease: the first report[J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(19): 3565-3568.
- [24] 中国抗癌协会肿瘤与微生态专业委员会,中国感染免疫与微生态研究转化协作组. 肠菌移植制备和质控实验室标准化技术规范中国专家共识(2023 版)[J]. *中国微生态学杂志*, 2024, 36(6): 705-711.
The Tumor and Microecology Professional Committee of the Chinese Anti-Cancer Association, The Chinese Infection Immunology and Microecology Research Translation Collaborative Group. Chinese expert consensus on standardized technical specifications for preparation and

quality control laboratory of intestinal microbiota transplantation (2023 edition)[J]. *Chin J Microecol*, 2024, 36(6): 705-711. (in Chinese)

[25] 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)

[26] 刘慧, 高健, 孟祥寒, 等. 孤独症儿童母亲社会支持与育儿压力的关系[J]. *中国临床研究*, 2015, 28(8): 1117-1121. LIU Hui, GAO Jian, MENG Xianghan, et al. Relationship between social support and parenting stress in mothers of children with autism[J]. *Chin J Clin Res*, 2015, 28(8): 1117-1121. (in Chinese)

[27] Onyishi CN, Sefotho MM, Victor-Aibodion V. Psychological distress among parents of children with autism spectrum disorders: a randomized control trial of cognitive behavioural therapy[J]. *Res Autism Spectr Disord*, 2023, 100: 102070.

[28] Góralczyk-Bińkowska A, Szmajda-Krygier D, Kozłowska E. The microbiota-gut-brain axis in psychiatric disorders[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(19): 11245.

[29] Cai X, Cai X, Xie Q, et al. NLRP3 inflammasome and gut microbiota-brain axis: a new perspective on white matter injury after intracerebral hemorrhage[J]. *Neural Regen Res*, 2026, 21(1): 62-80.

[30] Wang J, Li Y, Mu Y, et al. Missing microbes in infants and children in the COVID-19 pandemic: a study of 1,126 participants in Beijing, China [J]. *Sci China Life Sci*, 2024, 67(8): 1739-1750.

[31] Gou W, Miao Z, Deng K, et al. Nutri-microbiome epidemiology, an emerging field to disentangle the interplay between nutrition and microbiome for human health[J]. *Protein Cell*, 2023, 14(11): 787-806.

[32] Yang W, Yu T, Huang X, et al. Intestinal microbiota-derived short-chain fatty acids regulation of immune cell IL-22 production and gut immunity[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 4457.

[33] Vacca M, Celano G, Calabrese FM, et al. The controversial role of human gut lachnospiraceae[J]. *Microorganisms*, 2020, 8(4): 573.

[34] Bárcena C, Valdés-Mas R, Mayoral P, et al. Healthspan and lifespan extension by fecal microbiota transplantation into progeroid mice[J]. *Nat Med*, 2019, 25(8): 1234-1242.

[35] Zhang M, Duffen JL, Nocka KH, et al. IL-13 controls IL-33 activity through modulation of ST2[J]. *J Immunol*, 2021, 207(12): 3070-3080.

[36] 韩丹丹, 胡珉芳, 喻灿. 地五养肝方调控 TLR4/NF-κB 信号通路对肝癌模型肠道菌群调节作用[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2023, 25(11): 68-72. HAN Dandan, HU Minfang, YU Can. Effect of *Diwu Yanggan* Decoction on intestinal flora in liver cancer model through regulating TLR4/NF-κB signal pathway[J]. *J Liaoning Univ TCM*, 2023, 25(11): 68-72. (in Chinese)

[37] Zeng W, Shen J, Bo T, et al. Cutting edge: probiotics and fecal microbiota transplantation in immunomodulation[J]. *J Immunol Res*, 2019, 2019: 1603758.

[38] 冯一苇, 郑璐. 肠道菌群在脑小血管病相关认知障碍中的研究进展[J]. *临床内科杂志*, 2024, 41(12): 809-813. FENG Yiwei, ZHENG Lu. Research progress on gut microbiota in cognitive impairment associated with cerebral small vessel disease[J]. *J Clin Med*, 2024, 41(12): 809-813. (in Chinese)

收稿日期: 2025-11-16 修回日期: 2026-01-04 本文编辑: 李兵

(上接第 162 页)

[8] Guo ZM, Liu MM, Zhang D. Potential of phage depolymerase for the treatment of bacterial biofilms[J]. *Virulence*, 2023, 14: 2273567.

[9] Zurabov F, Glazunov E, Kochetova T, et al. Bacteriophages with depolymerase activity in the control of antibiotic resistant *Klebsiella pneumoniae* biofilms[J]. *Sci Rep*, 2023, 13: 15188.

[10] Coffey BM, Anderson GG. Biofilm formation in the 96-well microtiter plate[J]. *Methods Mol Biol*, 2014, 1149: 631-641.

[11] 刘初阳, 胡瑞瑞, 李福林, 等. 牛源肺炎克雷伯菌前噬菌体内溶素的表达与抗菌活性研究[J]. *中国畜牧兽医*, 2024, 51(9): 4132-4142. LIU Chuyang, HU Ruirui, LI Fulin, et al. Expression and antibacterial activity verification of endolysin in prophages of *Klebsiella pneumoniae* from cattle[J]. *China Anim Husb Veterin Med*, 2024, 51(9): 4132-4142. (in Chinese)

[12] Zhang YH, Lan WQ, Sun XH. Phage-encoded depolymerases and endolysins as prospective strategies to combat multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* [J]. *Int J Biol Macromol*, 2025, 321: 146159.

[13] 韩雯昕, 杨瑞冰, 孙晓雯, 等. 弧菌噬菌体裂解酶和解聚酶的研究进展[J]. *湖北农业科学*, 2025, 64(8): 183-188. HAN Wenxin, YANG Ruibing, SUN Xiaowen, et al. Research progress on *Vibrio* bacteriophage endolysin and depolymerase[J]. *Hubei Agr Sci*, 2025, 64(8): 183-188. (in Chinese)

[14] 侯官明珠, 周海琴, 余星雨, 等. 1 株羊源多重耐药肺炎克雷伯菌噬菌体的生物学特性及全基因组分析[J]. *中国畜牧兽医*, 2024, 51(5): 2047-2057. HOU Gongmingzhu, ZHOU Haiqin, YU Xingyu, et al. Biological characteristics and whole genome analysis of a multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* phage of sheep origin[J]. *China Anim Husb Veterin Med*, 2024, 51(5): 2047-2057. (in Chinese)

[15] 荣睿璠, 郭海悦, 胡鹏程, 等. 1 株肺炎克雷伯菌噬菌体 kp6 的生物学特性及全基因组分析[J]. *中国畜牧兽医*, 2024, 51(9): 3990-4001. RONG Ruifan, GUO Haiyue, HU Pengcheng, et al. Biological characteristics and whole genome analysis of *Klebsiella pneumoniae* phage kp6[J]. *China Anim Husb Veterin Med*, 2024, 51(9): 3990-4001. (in Chinese)

[16] Zhao DY, Tang MR, Ma ZX, et al. Synergy of bacteriophage depolymerase with host immunity rescues sepsis mice infected with hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* of capsule type K2[J]. *Virulence*, 2024, 15: 2415945.

[17] Topka-Bielecka G, Dydecka A, Necel A, et al. Bacteriophage-derived depolymerases against bacterial biofilm[J]. *Antibiotics*, 2021, 10(2): 175.

[18] Sun X, Pu BC, Qin JH, et al. Effect of a depolymerase encoded by Phage168 on a carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* and its biofilm[J]. *Pathogens*, 2023, 12(12): 1396.

[19] Park DW, Park JH. Characterization of a novel phage depolymerase specific to *Escherichia coli* O157: H7 and biofilm control on abiotic surfaces[J]. *J Microbiol*, 2021, 59(11): 1002-1009.

收稿日期: 2025-07-31 修回日期: 2025-11-19 本文编辑: 吴英韬