

DOI:10.13350/j.cjpb.240117

• 临床研究 •

粪菌移植干预在治疗儿童自闭症中的疗效分析*

刘丽艳, 杨丽**, 秦国涛, 戴春雷, 王中会

(吉林省一汽总医院, 吉林长春 130011)

【摘要】 **目的** 分析粪菌移植干预在治疗儿童自闭症中的疗效。 **方法** 招募 60 例自闭症患儿为研究对象, 同时选取 60 例健康体检儿童为健康对照组。收集两组的新鲜粪便, 采用 16S rRNA 测序分析肠道菌群特点。对患儿进行问卷、量表调查, 分析患儿肠道菌群与行为的相关性。将 60 例自闭症患儿随机分为两组, 分别进行益生菌干预治疗和粪菌移植治疗, 对比治疗效果及治疗前后孤独症行为量表、孤独症治疗评估表评分。 **结果** 自闭症患儿中, 胃肠道症状总发生率为 51.67%, 主要为便秘症状。体检生长发育正常的健康儿童中, 胃肠道症状总发生率为 11.67%, 主要为腹泻症状, 两组儿童胃肠道症状总发生率差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。自闭症患儿粪便标本中拟杆菌门、厚壁菌门、变形菌门、放线菌门的丰度分别为 $(15.54 \pm 3.22)\%$ 、 $(58.52 \pm 7.51)\%$ 、 $(9.56 \pm 2.78)\%$ 和 $(8.54 \pm 2.83)\%$, 与健康对照组儿童相比, 拟杆菌门、厚壁菌门、变形菌门丰度差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。自闭症患儿孤独症行为量表(ABC)评分为 (69.9 ± 11.75) 分, 儿童孤独症评估量表(CARS)评分为 (42.75 ± 7.79) , Spearman 相关性分析发现, 拟杆菌门与 ABC、CARS 评分呈负相关, 厚壁菌门、变形菌门与 ABC、CARS 评分呈正相关, 放线菌门与 ABC、CARS 评分无相关性。治疗 4 周后, 粪菌移植患儿临床显效率、有效率、无效率、总有效率分别为 10%、43.33%、46.67% 和 53.33%, 益生菌治疗患儿分别为 3.33%、23.34%、73.33% 和 26.67%。两组患儿总有效率有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗 8 周后, 粪菌移植患儿临床显效率、有效率、无效率、总有效率分别为 23.33%、46.67%、30% 和 70%, 益生菌治疗患儿分别为 10%、33.33%、56.67% 和 43.33%, 两组患儿总有效率差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗前, 两组患儿的 CARS 评分、ATEC 总评分无差异, 治疗 8 周后, 粪菌移植组患儿的 CARS 评分、ATEC 评分低于益生菌治疗组患儿 ($P < 0.05$)。 **结论** 自闭症患儿的厚壁菌门、变形菌门丰度增高, 拟杆菌门丰度降低, 肠道菌群特点与行为具有一定相关性。粪菌移植治疗效果优于益生菌治疗, 可减轻患儿孤独症症状, 提高患儿生活质量。

【关键词】 粪菌移植; 自闭症; 肠道菌群特点

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5234(2024)01-0083-05

[*Journal of Pathogen Biology*. 2024 Jan;19(1):83-87.]

Analysis of the therapeutic effect of fecal microbiota transplantation intervention in the treatment of childhood autism

LIU Liyan, YANG Li, QIN Guotao, DAI Chunlei, WANG Zhonghui (Jilin FAW General Hospital, Changchun 130011, China)***

【Abstract】 **Objective** To analyze the efficacy of fecal microbiota transplantation intervention in the treatment of childhood autism. **Methods** The 60 children with autism were recruited as the research subjects, and the 60 healthy children with normal growth and development during physical examination in our hospital were selected as the healthy control group. The fresh feces were collected from two groups to analyze the characteristics of gut microbiota by 16SrRNA sequencing. A questionnaire and scale survey on the children were conducted to analyze the correlation between their gut microbiota and behavior. Sixty children with autism were randomly divided into two groups and treated with probiotic intervention and fecal bacteria transplantation, respectively. The treatment effects and scores of the Autism Behavior Scale and Autism Treatment Evaluation Scale before and after treatment were compared. **Results** The total incidence of gastrointestinal symptoms in children with autism was 51.67%, mainly constipation symptoms. Among healthy children with normal growth and development during physical examination, the total incidence of gastrointestinal symptoms was 11.67%, mainly diarrhea symptoms. There was a statistically significant difference in the total incidence of gastrointestinal symptoms between the two groups of children ($P < 0.05$). The abundance of Bacteroidetes, Firmicutes, Proteobacteria, and Actinobacteria in fecal samples of children with autism was $(15.54 \pm 3.22)\%$, $(58.52 \pm 7.51)\%$, $(9.56 \pm 2.78)\%$, and $(8.54 \pm 2.83)\%$, respectively. Compared with healthy control group children, the abundance of

* **【基金项目】** 吉林省卫生健康科技能力提升项目(No. 2022Lc041)。

** **【通讯作者】** 杨 丽, E-mail: 75977586@qq.com

【作者简介】 刘丽艳(1980-), 女, 吉林舒兰人, 副主任医师, 研究方向: 急性胰腺炎 酒精性肝病 炎症性肠病。E-mail: Llyww81@163.com

Bacteroidetes, Firmicutes, and Proteobacteria showed statistical significance (all $P < 0.05$). The autism behavior scale (ABC) score for children with autism was (69.9 ± 11.75), and the autism assessment scale (CARS) score was (42.75 ± 7.79). Spearman correlation analysis found that Bacteroidetes was negatively correlated with ABC and CARS scores, Firmicutes and Proteobacteria were positively correlated with ABC and CARS scores, while Actinobacteria was not correlated with ABC and CARS scores. After 4 weeks of treatment, the clinical effective rate, effective rate, ineffective rate, and total effective rate of fecal bacteria transplantation in children were 10%, 43.33%, 46.67%, and 53.33%, respectively, while in the probiotic treatment group, the rates were 3.33%, 23.34%, 73.33%, and 26.67%, respectively. There was a statistically significant difference in the total clinical effective rate between the two groups of children ($P < 0.05$). After 8 weeks of treatment, the clinical effective rate, effective rate, ineffective rate, and total effective rate of fecal bacterial transplantation in children were 23.33%, 46.67%, 30%, and 70%, respectively, while those in the probiotic treatment group were 10%, 33.33%, 56.67%, and 43.33%, respectively. There was a statistically significant difference in total effective rate between the two groups of children ($P < 0.05$). Before treatment, there was no difference in the CARS score and ATEC total score between the two groups of children. After 8 weeks of treatment, the CARS score and ATEC score of the fecal bacteria transplantation group were lower than those of the probiotic treatment group ($P < 0.05$).

Conclusion The abundance of Firmicutes and Proteobacteria in children with autism increases, while the abundance of Bacteroidetes decreases. There was a certain correlation between gut microbiota characteristics and behavior. The treatment effect of fecal bacteria transplantation was better than that of probiotics treatment, which can alleviate the symptoms of autism in children and improve their quality of life.

【Key words】 fecal bacteria transplantation; autism; characteristics of gut microbiota

孤独症谱系障碍 (autism spectrum disorder, ASD) 又称自闭症, 是一种发病于婴幼儿时期的严重大脑发育障碍, 以社会交往和沟通障碍、兴趣范围狭窄及重复刻板行为为主要临床表现, 给家庭和社会带来巨大的经济负担^[1]。近年来, 有临床证据证明肠道菌群失调与自闭症的发生密切相关, 肠道微生物可通过脑-肠轴作用于中枢神经系统, 影响情绪、认知功能^[2]。动物实验发现, 给小鼠单用罗伊氏乳杆菌可改善小鼠类似自闭症的交流和刻板行为, 提示“微生物-肠道-大脑轴”在自闭症发生过程中具有重要作用, 因此, 粪菌移植 (fecal microbiota transplantation, FMT) 治疗自闭症的相关研究受到格外关注^[3]。粪菌移植是一种将健康供体粪便中分离出的各种肠道微生物等, 通过多种方式注入患者肠道内, 旨在直接改变受体肠道微生物群、重建肠道菌群平衡, 从而达到治疗肠道菌群失调所致疾病的方法^[4]。Kang 等临床试验发现, 粪菌移植可改善自闭症患者的肠道菌群和孤独症状, 经过粪菌移植治疗后的自闭症患者肠道菌群多样性增加, 双歧杆菌和普雷沃氏菌的相对丰度增加^[5]。

本研究通过分析 60 例自闭症患儿的肠道菌群特点及行为评分, 探讨粪菌移植干预在治疗儿童自闭症中的疗效, 现将结果报道如下。

材料与方 法

1 研究对象

招募 60 例自闭症患儿为本次研究对象。男性患儿 38 例, 女性患儿 22 例。纳入标准: ①自闭症患儿符合美国精神疾病诊断与统计手册第五版 (Diagnostic

and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, DSM-5) 相关诊断标准; ②首次确诊自闭症且未曾进行过系统康复训练治疗者; ③肝肾功能正常; ④未合并其他急慢性器质性病变。排除标准: ①合并心肺等脏器器质性病变; ②存在认知功能障碍及神经系统病变; ③既往有精神分裂症及癫痫病史; ④研究期间哭闹不止、强烈抵抗, 无法配合完成研究者; ⑤合并代谢系统、内分泌系统、自身免疫系统病变; ⑥合并遗传疾病、基因类疾病者; ⑦目前正在参加其他干预性临床试验。入组前行常规体检, 包括体格检查和病史查询, 生命体征监测 (如呼吸、体温、心搏等), 血液检测 (血常规、肝、肾功能、生化指标)。筛选后经患儿家属同意并签署知情同意后入组。选取同期在本院体检生长发育正常的 60 例健康儿童为健康对照组。

本研究获本院伦理委员会审核批准。

2 肠道菌群检测

收集自闭症患儿与健康儿童的新鲜粪便, 置于冰盒内于 30 min 内送至实验室。由专业人员使用无菌器和取样器, 取未接触容器的中段粪便 250 mg, 迅速、多点采样后置于采样管中充分混匀, 保存于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱中, 于 24 h 内提取 DNA。采用 QIAamp Stool Mini Kit 试剂盒提取 DNA, 将所提取出的细菌基因组 DNA 于 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存备用。将 16SrRNA 基因 V4 可变区作为靶标进行 PCR 扩增, 扩增产物使用 Pico Green 荧光定量检测 DNA 浓度, 等浓度混样后使用 QIAquick PCR Purification Kit 试剂盒纯化回收产物。第二轮扩增后, 使用 Miseq 进行上机测序, 采用 Illumina MiSeq 测

序平台对测序结果进行分析,将序列划分为 OTUs,按照序列数量生成 OTU 丰度谱,计算菌群相对丰度。

3 问卷及量表

3.1 孤独症行为量表 (Autism Behavior Checklist, ABC) ABC 包括包括感觉、交往、躯体运动(重复刻板行为)、语言、生活自理 5 个因子共 57 条,每条记 1、2、3、4 分,分数越高孤独症行为越严重^[6]。

3.2 儿童孤独症评估量表 (Childhood Autism Rating Scale, CARS) CARS 共 15 个评定项目,每个项目记 1、2、3、4 分,各项总分低于 30 分,则排除自闭症;总分 30~36 分,为中度自闭症;总分 37~60 分,且得分 ≥ 3 分的项目 ≥ 5 个,则为重度自闭症^[7]。

3.3 孤独症治疗评估表 (Autism Treatment Evaluation Checklist, ATEC) 由患儿监护人根据患儿情况进行填写,包括四个自量表,分别是语音/语言交流、社交能力、感官/认知意识、健康/身体/行为,四项总分范围 0~179 分,得分越高表示孤独症症状越严重。

4 治疗方法

将 60 例自闭症患儿随机分为两组,第一组患儿进行益生菌干预治疗,第二组患儿进行粪菌移植治疗。

4.1 益生菌干预治疗 双歧杆菌四联活菌(杭州龙达新科生物制药有限公司;国药准字 S20060010),每次 3 片,每日三次口服;治疗 8 周。

4.2 粪菌移植 选择患儿一级亲属或自愿者进行全面医学评估及实验室检查,通过筛查合格者为供者。供者排便于无菌厌氧密封袋内,由专业工作人员进行采集、分离纯化、保存和复苏等过程制备粪菌移植所需菌液。根据自闭症患儿的体重,按照 5 mL/kg 的量确定患儿进行粪菌移植需要的活菌悬液剂量。术前对患儿进行灌肠护理,完成术前肠道清理。对患儿采用经结肠镜置管下粪菌移植;对患儿进行麻醉后,通过结肠镜将粪菌注射管置入升结肠处固定,待苏醒后将患儿推回病房。提高床尾,通过粪菌注射管注入菌液。移植过程中严密监测患儿生命体征,密切观察患儿身体数据变化。间断治疗 8 周(1~4 次移植)。

5 疗效评价

以患儿治疗后的 CARS 量表评分改善幅度为评价标准:评分改善幅度 > 10 分,则判定为显效;评分改善幅度 5~10 分,则判定为有效;评分改善幅度 < 5 分,则判定为无效^[8]。治疗总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

6 统计分析

使用 SPSS 26.0 统计学软件对本次研究数据进行统计分析,计量数据采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间对比采用 t 检验,采用 Spearman 相关性分析法分析自闭症患儿

肠道菌群与行为的相关性, $P < 0.05$ 表示对比差异具有统计学意义。

结果

1 自闭症患儿肠道菌群特点

60 例自闭症患儿中,10 例患儿出现便秘症状(16.67%, 10/60), 5 例患儿出现恶心呕吐症状(8.33%, 5/60), 9 例患儿出现粪便恶臭症状(15%, 9/60), 7 例出现腹泻症状(11.67%, 7/60), 胃肠道症状总发生率为 51.67%(31/60)。60 例对照组儿童中,2 例出现便秘症状(3.34%, 2/60), 1 例出现恶心呕吐症状(1.67%, 1/60), 1 例出现粪便恶臭症状(1.67%, 1/60), 3 例出现腹泻症状(5%, 3/60), 胃肠道症状总发生率为 11.67%(7/60)。两组儿童总发生率差异有统计学意义($\chi^2 = 22.182, P < 0.05$)。自闭症患儿粪便标本中拟杆菌门的丰度为(15.54 \pm 3.22)%,厚壁菌门的丰度为(58.52 \pm 7.51)%,变形菌门的丰度为(9.56 \pm 2.78)%,放线菌门的丰度为(8.54 \pm 2.83)%,健康儿童粪便标本中各菌丰度分别为(50.50 \pm 7.77)%、(27.99 \pm 6.56)%、(3.74 \pm 0.77)%和(8.98 \pm 3.16)%,两组儿童粪便标本中拟杆菌门、厚壁菌门、变形菌门丰度差异均有统计学意义($P < 0.05$),放线菌门丰度差异无统计学意义($t = -0.807, P > 0.05$)。见表 1。

表 1 自闭症患儿与健康对照组儿童肠道菌群门水平对比分析
($\bar{x} \pm s, \%$)

Table 1 Comparative analysis of gut microbiota levels between children with autism and healthy control group

菌门	健康对照组 (n=60) Healthy control group	自闭症组 (n=60) Autism group	t	P
Bacteroidetes				
拟杆菌门	50.50 \pm 7.77	15.54 \pm 3.22	-32.184	0.000
厚壁菌门	27.99 \pm 6.56	58.52 \pm 7.51	23.736	0.000
变形菌门	3.74 \pm 0.77	9.56 \pm 2.78	15.631	0.000
放线菌门	8.98 \pm 3.16	8.54 \pm 2.83	-0.807	0.421

2 自闭症患儿肠道菌群与行为的相关性分析

对比自闭症患儿与健康儿童行为评分,结果显示,自闭症患儿 ABC 评分为(69.9 \pm 11.75)分,CARS 评分为(42.75 \pm 7.79),健康对照组儿童 ABC 评分为(12.42 \pm 4.95)分,CARS 评分为(9.58 \pm 4.52)分,差异有统计学意义($t = 34.677/28.356, P < 0.05$)。采用 Spearman 相关性分析法分析自闭症患儿肠道菌群与行为的相关性,结果显示,拟杆菌门与 ABC、CARS 评分呈负相关,厚壁菌门、变形菌门与 ABC、CARS 评分呈正相关,放线菌门与 ABC、CARS 评分无相关性。见表 2。

3 不同治疗方法自闭症患儿临床治疗效果对比

治疗 4 周后,粪菌移植菌患儿临床显效率为 10%

(3/30),有效率为 43.33%(13/30),无效率为 46.67%(14/30),总有效率为 53.33%(16/30)。益生菌治疗组患儿显效率为 3.33%(1/30),有效率为 23.34%(7/30),无效率为 73.33%(22/30),总有效率为 26.67%(8/30),两组患儿总有效率差异有统计学意义($\chi^2 = 4.444, P = 0.035$)。治疗 8 周后,粪菌移植菌患儿显效率为 23.33%(7/30),有效率为 46.67%(14/30),无效率为 30%(9/30),总有效率为 70%(21/30)。益生菌治疗组患儿显效率为 10%(3/30),有效率为 33.33%(10/30),无效率为 56.67%(17/30),总有效率为 43.33%(13/30),两组患儿临床总有效率差异有统计学意义($\chi^2 = 4.344, P = 0.037$)。

表 2 自闭症患儿肠道菌群与行为的相关性分析
Table 2 The correlation analysis between gut microbiota and behavior in children with autism

菌门 Bacteroidetes	ABC		CARS	
	r	P	r	P
拟杆菌门	-0.694	0.000	-0.678	0.000
厚壁菌门	0.725	0.000	0.725	0.000
变形菌门	0.764	0.000	0.700	0.000
放线菌门	-0.110	0.233	-0.065	0.482

4 不同治疗方法治疗前后患儿 CARS、ATEC 量表评分对比

治疗前,两组患儿的 CARS 评分、语音/语言交流评分、社交能力评分、感官/认知意识评分、健康/身体/行为评分、ATEC 总评分差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 8 周后,两组患儿评分均有下降,粪菌移植组患儿的 CARS 评分、语音/语言交流评分、社交能力评分、感官/认知意识评分、健康/身体/行为评分、ATEC 总评分均低于益生菌治疗组患儿,差异有统计学意义($P < 0.05$)。表 3。

表 3 不同治疗方法治疗前后患儿 CARS、ATEC 量表评分对比
($\bar{x} \pm s$, 分)

Table 3 Comparison of CARS and ATEC scales scores in children before and after treatment with different treatment methods

组别 Group	益生菌组 (n=30) Probiotics group	粪菌移植组 (n=30) Fecal bacteria transplantation group	t	P
	治疗前 CARS 评分	42.17±6.51		
治疗前 ATEC 总评分	86.17±6.32	83.97±5.12	1.482	0.144
语音/语言交流评分	22.00±2.67	21.77±2.85	0.328	0.744
社交能力评分	22.57±2.76	22.33±3.00	0.313	0.755
感官/认知意识评分	22.83±3.56	21.87±3.08	1.124	0.266
健康/身体/行为评分	18.77±2.61	18.00±2.29	1.210	0.231
治疗后 CARS 评分	39.17±5.27	35.77±3.29	3.000	0.004
治疗后 ATEC 总评分	76.67±5.64	62.33±4.27	11.097	0.000
语音/语言交流评分	20.10±2.50	17.07±1.89	5.304	0.000
社交能力评分	20.00±2.51	16.77±2.45	5.059	0.000
感官/认知意识评分	20.67±3.08	16.07±2.29	6.570	0.000
健康/身体/行为评分	15.90±1.94	12.43±1.57	7.620	0.000

讨论

自闭症作为一种复杂的神经生物学疾病,会影响患者社会交往和沟通,且多数患者的智力发育和胃肠道功能障碍,便秘、腹泻、腹痛、呕吐和肠胃胀气的发生率为 9%~90%^[9]。目前,粪菌移植作为一种器官移植方式,不仅用于治疗人的胃肠道疾病,如抗生素相关性腹泻、炎症性肠病、肠易激综合征、自身免疫性肠病等,还可以用于神经发育不良与神经退行性疾病,对帕金森病和儿童自闭症等精神疾病具有一定疗效^[10]。本实验通过分析粪菌移植对自闭症的临床应用价值,为自闭症治疗方案开辟新的微生态领域,以期达到减少高额的自闭症治疗及护理费用、创造社会效益的目标。

本次研究对比 60 例自闭症患儿与 60 例体检生长发育正常的健康儿童的肠道菌群特点,自闭症患儿胃肠道症状总发生率为 51.67%,显著高于健康儿童。自闭症患儿粪便中拟杆菌门的丰度显著低于对照组儿童,厚壁菌门、变形菌门的丰度高于对照组儿童,放线菌门丰度无显著差异。Sharon 等^[11]研究发现,自闭症的发病一般在三岁内,肠道微生物的发育与儿童大脑发育同步,变形菌门增多是肠道菌群紊乱的标志,变形菌门可引起肠道粘膜炎症反应,肠杆菌科可影响“上丘脑-垂体-肾上腺轴”,引起心理行为改变。

对参与研究儿童进行行为评分,自闭症患儿 ABC 评分为(69.9±11.75)分,CARS 评分为(42.75±7.79),显著高于健康儿童。分析自闭症患儿肠道菌群与行为的相关性,拟杆菌门与 ABC、CARS 评分呈负相关,厚壁菌门、变形菌门与 ABC、CARS 评分呈正相关,放线菌门与 ABC、CARS 评分无相关性。与陈换利等^[12]研究结果一致。ABC 评分、CARS 评分是直观反映自闭症患儿孤独症行为问题严重程度的常用量表,研究发现,通过重新自闭症患儿的肠道微生态平衡,可以改善自闭症患儿的孤独症行为^[13]。

本次研究将 60 例自闭症患儿分为两组,分别进行益生菌干预治疗与粪菌移植干预治疗。治疗 4 周后,粪菌移植菌患儿临床总有效率为 53.33%,益生菌治疗组总有效率为 26.67%。治疗 8 周后,粪菌移植菌患儿总有效率为 70%,益生菌治疗组总有效率为 43.33%,两组患儿的临床总有效率差异明显。治疗前,两组患儿的 CARS 评分、语音/语言交流评分、社交能力评分、感官/认知意识评分、健康/身体/行为评分、ATEC 总评分无显著性差异。治疗 8 周后,粪菌移植组患儿的 CARS 评分、语音/语言交流评分、社交能力评分、感官/认知意识评分、健康/身体/行为评分、ATEC 总评分均低于益生菌治疗组患儿。我国自

2015年解放军总医院成功应用粪菌移植治疗第一例自闭症患者以来,全国已有多个中心开展粪菌移植治疗自闭症的临床研究,北京协和医院目前共有100多例自闭症患儿在粪菌移植积极治疗下病情明显改善,有效率接近80%^[14]。目前,自闭症尚无特效治疗方法,粪菌移植治疗为自闭症治疗带来了新的曙光,但在具体应用中还需要进一步细化,如移植剂量、移植护理、评估行为和认知的方式、移植后长期疗效等^[15]。

综上所述,自闭症患儿对比健康儿童的厚壁菌门、变形菌门丰度增高,拟杆菌门丰度降低,肠道菌群特点与行为具有一定相关性。粪菌移植治疗效果显著优于益生菌治疗,可减轻患儿孤独症症状,提高患儿生活质量,具有重要临床意义。

【参考文献】

- [1] Kim YS, Leventhal BL. Genetic epidemiology and insights into interactive genetic and environmental effects in autism spectrum disorders[J]. *Biol Psychiatry*, 2020, 77(1): 66-74.
- [2] Jessica LH, Deanna D, Lindee M, et al. Psychometric analysis of the repetitive behavior scale-revised using confirmatory factor analysis in children with autism: psychometric analysis of the RBS-R[J]. *Autism Res*, 2019, 12(2): 1403-1406.
- [3] Maryam AA, Arash S, Mir MP. Combination of rs-fMRI and sMRI data to discriminate autism spectrum disorders in young children using deep belief network[J]. *J Digital Imaging*, 2018, 31(2): 1-9.
- [4] Cho JA, Chinnapen D. Targeting friend and foe: emerging therapeutics in the age of gut microbiome and disease [J]. *J Microbiol*, 2018, 56(3): 183-188.
- [5] 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.
- [6] Negin Y, Hooshang D, Mohammad RM, et al. The validity and reliability of autism behavior checklist in Iran[J]. *Iranian Journal of Psychiatry*, 2020, 10(10): 144.
- [7] Hyuk-Jin Kwon MA, Hee-Jeong Yoo MD PhD, Joo-Hyun Kim MA, et al. Re-adjusting the cut-off score of the Korean version of the Childhood Autism Rating Scale for high-functioning individuals with autism spectrum disorder[J]. 2017, 71(10): 725-732.
- [8] 徐鸥, 齐培, 祝绮莎. 穴位电刺激治疗孤独症谱系障碍儿童行为问题的临床疗效[J]. *中国现代医生*, 2021, 59(13): 99-102.
- [9] Vuong HE, Hsiao EY. Emerging roles for the gut microbiome in autism spectrum disorder[J]. *Biol Psychiatry*, 2017, 81(5): 411-423.
- [10] Vendrik KEW, Ooijevaar RE, de Jong PRC, et al. Fecal microbiota transplantation in neurological disorders[J]. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020, 4(10): 98.
- [11] Sharon G, Sampson TR, Geschwind DH, et al. The central nervous system and the gut microbiome[J]. *Cell*, 2021, 167(5): 915-932.
- [12] 陈换利. 孤独症谱系障碍儿童的肠道菌群特点及其与行为的相关性分析[D]. 山东大学齐鲁医学院, 2021.
- [13] Lin YQ, Wang X, Peng KP, et al. Virtual reality technology in the psychological treatment for autism spectrum disorders: An systematic review[J]. *Adv Psychol Sci*, 2018, 26(3): 518-520.
- [14] 李晓燕, 徐新杰, 罗欣, 等. 粪菌移植治疗孤独症谱系障碍的研究进展[J]. *协和医学杂志*, 2022, 13(5): 753-759.
- [15] 宁怀军, 吴怡. 粪菌移植治疗儿童孤独症谱系障碍的研究进展 [J]. *中国医学创新*, 2022, 19(21): 171-174.
- [12] 詹旭莉, 姜爱雯, 刘云宁, 等. 2018-2020年呼吸机相关性肺炎主要革兰阴性菌的分布及耐药性调查[J]. *中国病原生物学杂志*, 2022, 17(4): 439-442.
- [13] 张新月, 陈明茜, 白巧红, 等. 血浆 sRAGE、Nampt 水平与呼吸机相关性肺炎患者病情程度和预后的关系[J]. *山东医药*, 2022, 62(25): 6-10.
- [14] 唐瑾, 张文, 徐小妹, 等. 血浆可溶性晚期糖基化终产物受体水平在危重患者呼吸机相关性肺炎预后中的意义[J]. *内科急危重症杂志*, 2021, 27(2): 121-124.
- [15] 尹春彪, 姚明明, 舒适. sRAGE 与重症肺炎患者病情程度、应激性高血糖的关系[J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(12): 45-50.
- [16] Lim A, Radujkovic A, Weigand MA, et al. Soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE) as a biomarker of COVID-19 disease severity and indicator of the need for mechanical ventilation, ARDS and mortality[J]. *Ann Intensive Care*, 2021, 11(1): 50.
- [17] 刘祺, 柳昌炳, 卓越, 等. 难治性肺炎支原体肺炎患儿气道内分泌物半乳凝素-3 与气道内中性粒细胞巨噬细胞及免疫炎症指标的相关性分析[J]. *中国妇幼保健*, 2022, 37(14): 2570-2573.
- [18] 赵茜叶, 侍苏杰, 孙大权, 等. 难治性肺炎支原体肺炎患儿支气管肺泡灌洗液中半乳凝素-3 水平与细胞免疫的相关性[J]. *中国当代儿科杂志*, 2019, 21(2): 150-154.
- [19] 欧灵. 血清 D-二聚体、表面活性蛋白 D 及半乳糖凝集素-3 水平与支原体肺炎患儿病情及预后的关系[J]. *中国临床医生杂志*, 2021, 49(5): 592-595.
- [20] 樊梦洁, 杨遥. MPP 患儿肺泡灌洗液中 Gal-3 IL-33 表达及 MP 载量中性粒细胞比例水平检测与相关性分析[J]. *河北医学*, 2023, 29(6): 963-967.

【收稿日期】 2023-09-27 【修回日期】 2023-11-15

(上接 82 页)

【收稿日期】 2023-10-19 【修回日期】 2023-12-10