

孤独症谱系障碍患儿的 胃肠道症状与睡眠问题 研究进展

雪欣欣¹, 钟红平^{2*}

¹延安大学医学院, 陕西 延安

²延安大学附属医院儿科二病区, 陕西 延安

收稿日期: 2025年12月1日; 录用日期: 2025年12月26日; 发布日期: 2026年1月5日

摘 要

孤独症谱系障碍是发病于儿童早期的神经发育障碍性疾病, 以社会交往与交流障碍、重复刻板行为和兴趣狭窄为核心特征。近年来其全球发病率呈上升趋势, 逐渐被认知和重视。除核心特征外, 孤独症谱系障碍患儿常伴胃肠道症状和睡眠障碍等共病, 二者与核心症状相互作用(因果关系尚未明确), 既可能由核心症状引发, 也可能加重核心症状, 且共病间亦相互影响, 给患儿及家庭带来沉重负担。本文总结现有孤独症谱系障碍患儿共患胃肠道症状与睡眠障碍的临床表现、潜在机制、影响、争议及未解决问题, 提出综合管理策略与未来研究方向。

关键词

孤独症谱系障碍, 胃肠道症状, 睡眠障碍

Research Progress on Gastrointestinal Symptoms and Sleep Problems in Children with Autism Spectrum Disorders

Xinxin Xue¹, Hongping Zhong^{2*}

¹School of Medicine, Yan'an University, Yan'an Shaanxi

²Pediatric Ward 2, Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an Shaanxi

*通讯作者。

文章引用: 雪欣欣, 钟红平. 孤独症谱系障碍患儿的胃肠道症状与睡眠问题研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(1): 292-302. DOI: 10.12677/acm.2026.161043

Received: December 1, 2025; accepted: December 26, 2025; published: January 5, 2026

Abstract

Autism spectrum disorder is a neurodevelopmental disorder that typically manifests in early childhood, characterized by social interaction and communication difficulties, repetitive and stereotyped behaviors, and restricted interests. In recent years, the global incidence of autism spectrum disorder has been on the rise, gaining increasing awareness and attention. Besides these core symptoms, children with autism spectrum disorder may suffer from one or more comorbid conditions, such as gastrointestinal issues and sleep disorders. These comorbid conditions interact with the core symptoms, though the causal relationship between them has not been fully established. Core symptoms can lead to comorbidities, which in turn exacerbate core symptoms; comorbidities also influence each other, placing a significant burden on the child, parents, and family. This article reviews clinical manifestations, underlying mechanisms, impacts, controversies, and unresolved issues of comorbid gastrointestinal symptoms and sleep disorders in autism spectrum disorder children, and proposes comprehensive management strategies and future research directions.

Keywords

Autism Spectrum Disorder, Gastrointestinal Symptoms, Sleep Disorders

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

1.1. 概述

孤独症谱系障碍(autism spectrum disorder, ASD)是以社会交往、交流障碍和重复刻板行为、兴趣狭窄为核心特征的神经发育障碍疾病[1]。世界范围内孤独症谱系障碍的患病率逐年上升[2]-[4]。在中国,超过200万名0~14岁的儿童患有这种疾病[5]。

1.2. 研究背景与意义

微生物-肠道-大脑轴由复杂的网络和多种途径组成,允许信号在微生物群与大脑之间传递。微生物群通过各种神经活动和信号分子直接或间接调节感觉处理、社交行为和应激反应。相反,大脑可以通过释放作用于特定肠道微生物受体的神经活性化合物,或者通过调节肠道的运动性和分泌活动,直接调节肠道微生物群的组成和功能[6]。肠道微生物群与孤独症谱系障碍之间的关系尚未完全理解。目前还不清楚这些微生物和代谢物是否导致了孤独症谱系障碍症状的发展[7][8]。孤独症谱系障碍患者大脑发育异常集中在大脑皮层、纹状体、杏仁核和小脑。最近的研究发现,前额叶皮层中锥体神经元的兴奋性突触传递减少会导致孤独症样行为。现在人们普遍认为,大脑环路和功能缺陷是孤独症谱系障碍和几乎所有神经发育障碍的基础。受影响的脑环路的特异性及其差异性发育可以决定临床表型和疾病进展的呈现[9]。FMR1基因[9],MECP2基因[9],SHANK基因[9][10],Neuroligins-Neurexins[9],UBE3A基因[9],都是目前孤独症谱系障碍的风险基因,但具体的机制仍不明了,仍需大量的动物实验及临床试验来证实。

2. 共患病

2.1. 胃肠道症状

孤独症谱系障碍儿童的胃肠道问题包括慢性便秘、持续性腹泻、胃食管反流、腹痛、大便失禁、腹胀、肠道炎症、腹部偏头痛和吞气症、抑郁等[11]-[13]。孤独症谱系障碍儿童共患胃肠道问题的患病率为46.8% [14]。孤独症谱系障碍儿童患胃肠道的可能性是健康儿童的2~4倍[12] [15]。孤独症谱系障碍儿童胃肠障碍的严重程度与其神经精神症状的强度密切相关, 患有更严重胃肠问题的个体通常表现出更明显的神经精神症状, 反之亦然[8] [13]。

孤独症谱系障碍儿童与健康儿童的肠道代谢谱存在显著差异。差异代谢物主要富集于维生素及氨基酸代谢通路, 其中色氨酸代谢、视黄醇代谢、含硫氨基酸(半胱氨酸/蛋氨酸)代谢以及维生素消化吸收通路的富集程度最为显著。更多证据表明, 患有胃肠道症状的孤独症谱系障碍儿童的微生物变化与消化酶缺乏、碳水化合物吸收不良、选择性饮食、细菌毒素增加和神经炎症信号改变有关[6]。许多孤独症谱系障碍儿童对特定食物表现出强烈偏好, 拒绝其他食物, 导致饮食不均衡, 对肠道微生物多样性、整体健康和营养摄入产生负面影响, 常导致纤维、铁、钙、维生素D和必需脂肪酸等必需营养素缺乏, 进一步影响肠道和大脑健康[8]。有挑食行为的孤独症谱系障碍儿童摄入水果蔬菜更少, 维生素及营养元素缺乏更严重, 引发便秘、腹痛、腹胀等胃肠道症状[13], 且更容易出现大便不成形及腹痛[16]。孤独症谱系障碍患者的胃肠道功能障碍与肠道菌群结构变化密切相关, 且通过粪菌移植可显著改善孤独症谱系障碍相关症状[3]。

2.2. 睡眠障碍

孤独症谱系障碍儿童的睡眠障碍主要包括失眠、异态睡眠、睡眠呼吸障碍、睡前抵抗、早醒、白天嗜睡、昼夜节律失调性睡眠-觉醒障碍(circadian rhythm sleep-wake disorders, CRSWDs)和睡眠运动障碍等[11][13][17]。李正华等对207名孤独症谱系障碍儿童与204名健康儿童开展对照研究, 发现儿童睡眠问题主要集中于就寝习惯、入睡潜伏期、异态睡眠、夜间觉醒、睡眠呼吸障碍、睡眠持续时间及日间嗜睡等维度[18]。研究数据显示, 孤独症谱系障碍儿童共患睡眠障碍的患病率达77.5%, 显著高于正常儿童29.2%的患病率[11]。国内区域性调查进一步表明, 孤独症谱系障碍儿童睡眠问题发生率为70%~83.9% [19]。

孤独症谱系障碍通常与睡眠障碍同时发生, 睡眠障碍会加剧核心症状, 例如社交障碍和重复的刻板行为[19]-[22]。患有孤独症谱系障碍的儿童还可能导致睡眠障碍的共存疾病的风险增加, 例如癫痫、智力障碍、反流、抑郁、焦虑、多动症和行为问题。Henriksen等人发现, 入睡延迟和睡眠时间的缩短会加重孤独症谱系障碍核心症状, 包括社交障碍和刻板行为。Sikora等人对1193例孤独症谱系障碍患儿的研究发现, 存在睡眠障碍的孤独症谱系障碍患儿具有更差的适应能力并出现更多的行为问题[23]。学龄前孤独症谱系障碍儿童的睡眠障碍发生率高且睡眠问题多样, 睡眠障碍与社交行为之间存在显著相关性[24]。

尽管睡眠在维持大脑功能方面发挥关键作用, 且对睡眠障碍与孤独症谱系障碍之间的关联研究广泛, 但孤独症谱系障碍大脑中睡眠障碍背后的确切脑网络机制仍不清楚。已提出的假设包括丘脑皮质和睡眠纺锤体网络系统、下丘脑视前区和下丘脑后网络系统、海马网络系统、脑干前庭网络系统、LC-NE网络系统、自主神经系统(ANS)网络系统、脑节律相关神经网络系统等, 这些网络的具体变化仍未明确。这些机制可能与孤独症的神经多样性或全脑功能有关, 需进一步研究澄清[20]。孤独症谱系障碍儿童睡眠障碍也可能与睡眠-觉醒调控异常、代谢异常、昼夜节律相关基因突变、孤独症谱系障碍核心症状、共患病、营养剂用药等有关, 目前尚无统一定论[18] [21]。

患有睡眠障碍的孤独症谱系障碍个体更易出现胃肠道功能障碍[21]。合并腹痛、腹胀和便秘等症状的孤独症谱系障碍儿童表现出更多夜醒、睡前焦虑和抗拒[17]。

3. 病理机制

3.1. 肠道微生物

3.1.1. 菌群结构失衡

在孤独症谱系障碍合并胃肠道(GI)症状的儿童群体中,可观察到肠道微生物群失调现象[25]。孤独症谱系障碍的肠道代谢谱异常可能源于多种因素的相互影响,涉及先天性代谢缺陷、异常饮食习惯引起的营养摄入不足以及肠道微生物失衡。不同的代谢物可能通过营养、神经递质、免疫炎症调节和其他途径影响大脑发育和功能,以及随后的行为[14]。韦金盈等研究者采用宏基因组学技术对 13 例孤独症谱系障碍患儿粪便样本进行检测及肠型分析,结果表明:普雷沃氏菌肠型与拟杆菌肠型孤独症谱系障碍患儿的生长发育状况存在显著差异,且肠道菌群构成与生长发育指标具有相关性[26]。一项纳入 773 名孤独症谱系障碍儿童与 429 名健康对照儿童的队列研究显示孤独症谱系障碍组肠道菌群 α 多样性持续低于健康对照组,且其早期菌群呈现持续不稳定及发育不成熟状态, α 多样性未随年龄增长而升高;反之,健康对照组 α 多样性与年龄呈显著正相关。此类菌群异常可能对儿童肝脏代谢、肌肉功能及神经发育产生负面影响[7]。研究发现,相较于健康儿童,孤独症谱系障碍患儿肠道微生物群呈现以下特征:萨特氏菌属(*Sutterella*)、梭状芽孢杆菌属(*Clostridium*)、乳杆菌属(*Lactobacillus*)、放线杆菌属(*Actinobacillus*)丰度增加,厚壁菌门(*Firmicutes*)与拟杆菌门(*Bacteroidetes*)比值升高;而普雷沃氏菌属(*Prevotella*)、拟杆菌属(*Bacteroides*)、丁酸产生菌及双歧杆菌属(*Bifidobacterium*)丰度降低[3] [7] [10] [27]。具体表现为:孤独症谱系障碍患者拟杆菌门丰度下降,厚壁菌门/拟杆菌门比值增高,假丝酵母菌属(*Candida*)丰度上升;梭状芽孢杆菌属增殖可能分泌神经毒性物质,进而诱发胃肠道及神经系统症状;萨特氏菌属增多伴随丁酸产生菌减少,导致丁酸水平降低,可能诱发肠道炎症反应;乳杆菌属增殖与双歧杆菌属、普雷沃氏菌属减少并存。此外,孤独症谱系障碍儿童肠道菌群中双歧杆菌属、布劳特氏菌属(*Blautia*)显著减少,乳酸杆菌属(*Lactobacillus*)、拟杆菌属增加,部分菌群变化与色氨酸及血清素代谢通路相关。典型神经发育儿童缺失的非产孢厌氧菌及微需氧菌,在孤独症谱系障碍儿童肠道中呈现富集状态。动物模型研究证实,SHANK3 基因敲除小鼠肠道内放线菌门(*Actinobacteria*)和厚壁菌门丰度增加[10],此结果与人类孤独症谱系障碍患者放线杆菌门显著增殖的现象具有一致性。尽管多项研究证实孤独症谱系障碍儿童存在胃肠道微生物群组成改变,该变化与孤独症谱系障碍核心病理机制的因果关系尚未得到充分阐明,但是可以肯定的是这种改变既导致胃肠道功能障碍,又可能通过影响神经系统的发育干扰了睡眠节律。

3.1.2. 代谢物介导的信号异常

通过 LC-MS/MS 粪便代谢组学分析孤独症谱系障碍相关代谢模式,研究发现孤独症谱系障碍组与典型发育(TD)组存在 96 种差异代谢物:孤独症谱系障碍组 35 种代谢物显著上升,61 种显著下降。这些差异物主要富集于维生素与氨基酸代谢通路,显示孤独症谱系障碍儿童存在多种维生素代谢紊乱,表现为 B 族维生素衍生物及维生素 C 浓度降低[14]。同时,孤独症谱系障碍患儿脂肪酸、核苷酸及神经递质相关代谢[27]通路亦呈现显著异常。

特定菌群代谢物(如色氨酸)调节褪黑素合成色氨酸通过竞争性转运载体从血液进入血脑屏障,转化为血清素(5-HT),调节社交认知和决策。肠道菌群的紊乱引发色氨酸代谢异常,一方面影响肠道蠕动,导致 5-HT 合成失衡,另一方面褪黑素由肠嗜铬细胞等释放,作为抗炎剂、抗氧化剂及肠道屏障稳定剂发挥作用[28],褪黑素分泌的减少,诱发了睡眠障碍。

3.1.3. 肠道屏障受损

“肠漏假说”指出,部分孤独症谱系障碍患儿肠道的有害菌(如梭状芽孢杆菌)分泌神经毒性物质破坏肠道屏障完整性,使肠道通透性增高,导致肠漏,未完全分解的麸质和酪蛋白等有害物质进入循环系统。这些物质过量产生的类鸦片活性肽可能引发行为异常,表现为语言障碍、社交障碍及刻板行为等典型孤独症谱系障碍症状[15][29],同时影响中枢神经的睡眠调节功能。

3.2. 免疫炎症

3.2.1. 色氨酸代谢犬尿氨酸途径异常

色氨酸代谢途径包括甲氧基吲哚(生成 5-HT 和褪黑素)和犬尿氨酸(免疫调节)途径[30]。犬尿氨酸途径是色氨酸主要降解途径,也是免疫反应关键调节因子[31]。研究发现,犬尿氨酸途径可能在儿童孤独症谱系障碍的发病机制中发挥作用[30]。Junyan Yan 等人招募了 60 名正常儿童和 120 名孤独症谱系障碍儿童发现,孤独症儿童中的 5-羟基-N-甲酰犬尿氨酸、色胺、5-羟色氨酸和血清素含量比正常儿童更高,而孤独症儿童中的 6-羟基褪黑素和 5-羟基吲哚-3-乙酸含量则低于正常儿童。该途径是免疫反应关键调节因子,孤独症谱系障碍患儿中此途径激活异常,导致 IL-6 等炎症因子升高,既损害肠道黏膜屏障(引发胃肠道症状),又通过血脑屏障影响睡眠调节中枢(如丘脑、下丘脑),加剧睡眠障碍。

3.2.2. 炎症 - 睡眠恶性循环

Ann Katrin Sauer [10]等研究发现,Shank3 $\alpha\beta$ 基因敲除小鼠肝脏内细菌脂多糖(LPS)显著积累,提示粘膜屏障受损,且 Shank3 基因敲除小鼠炎症标志物表达上升,尤其在大脑毛细血管网络中观察到 IL-6 水平异常升高,可能反映全身性 IL-6 浓度增加。其中 IL-6 作为关键因子,既能诱导其他免疫调节基因表达,又可启动神经调节基因转录。母体免疫激活诱发的炎症细胞因子可导致后代神经与免疫系统紊乱,引发孤独症样行为异常。

胃肠道上皮存在一种与神经元兴奋性突触类似的蛋白质复合物。此类复合物缺失可能导致胃肠形态功能异常,进而改变微生物群落,促使细菌代谢物进入宿主循环系统,触发 IL-6 等炎症因子升高,最终影响大脑发育与功能。

肠道炎症释放的细胞因子进入循环引发全身性炎症,干扰睡眠觉醒周期;反之,睡眠障碍进一步加重免疫炎症反应,双向恶化肠道与睡眠症状。

3.2.3. 褪黑素抗炎作用缺失

褪黑素(melatonin, MLT)是一种主要由松果体分泌的内源性激素,其合成与分泌受光照条件抑制,在调节睡眠 - 觉醒周期及季节性生物节律中发挥重要作用[31][32]。该激素可能与孤独症谱系障碍儿童的行为及情绪障碍存在关联;褪黑素也可由肠嗜铬细胞释放,兼具抗炎、肠道屏障稳定功能,孤独症谱系障碍患儿褪黑素合成减少或节律紊乱,既削弱肠道抗炎能力,又降低睡眠质量。

3.3. 神经内分泌

3.3.1. 色氨酸代谢通路异常

色氨酸通过转运载体进入血脑屏障转化为血清素(5-羟色胺, 5-HT),是一种单胺类神经递质,可影响多种大脑活动,包括记忆力、学习能力及睡眠和情绪调节剂[15],此外,还可以调节肠道蠕动。色氨酸通过甲氧基吲哚途径生成褪黑素调控睡眠节律;孤独症谱系障碍患儿色氨酸代谢异常,同时导致肠道蠕动紊乱(胃肠道症状)与睡眠障碍。FMT 法建立孤独症谱系障碍大鼠模型,归脾丸灌胃后显著改善 FMT 子代大鼠的孤独症谱系障碍样行为,用 Elisa 法测得 5-HT 升高,表明可能与上调脑内 5-HT 含量有关[33]。血

清素广泛分布在胃肠道中, 并参与胃肠道活动的调节。有研究表明, 与孤独症相关的肠道微生物诱导了孤独症粪菌移植小鼠和孤独症儿童中色氨酸和血清素代谢的异常[7]。

γ -氨基丁酸(GABA)是通过谷氨酸脱羧酶的作用从谷氨酸衍生而来的, 是发育中的大脑中最常见的兴奋性神经递质, 与神经元兴奋性有着复杂的联系, 甘氨酸和谷氨酰胺能系统的改变会破坏兴奋性/抑制性平衡, 这可能是孤独症发展的致病因素[15]。睡眠异常与能量代谢中断直接相关, 特别是 CAC 代谢以及磷酸戊糖途径[34]。

3.3.2. 神经递质双向影响

部分代谢紊乱与孤独症谱系障碍核心症状及神经发育水平呈相关性, 其潜在机制可能涉及肠-脑轴调控, 进而对孤独症谱系障碍的病理进程发挥重要作用[14]。越来越多的证据表明, 神经递质系统的紊乱可能与孤独症谱系障碍有关, 主要包括 GABA、谷氨酸、血清素、多巴胺和 N-乙酰天冬氨酸等药物, 但具体的通路仍不明了, 治疗缺乏针对性, 治疗效果收效甚微。有研究发现孤独症谱系障碍参与者和正常对照之间有 23 种代谢物存在显著差异, 代表组氨酸和 GSH 代谢以及 AAA 生物合成这三种途径的显著差异[34]。

5-HT 在胃肠道(调节蠕动)和中枢(调节睡眠)均发挥作用, 其水平波动既引发肠道症状(如便秘), 又导致睡眠潜伏期延长; 褪黑素节律紊乱直接影响睡眠质量, 同时减弱对肠道的保护作用。5-羟色胺约 90% 由肠嗜铬细胞合成, 调节睡眠节律; 肠道免疫失调可降低色氨酸代谢, 影响睡眠质量。反之, 胃肠道症状如腹痛、腹胀和胃食管反流也可能导致更高夜间惊醒和睡眠障碍发生率。研究显示孤独症谱系障碍患儿便秘更严重, 挑食或睡眠异常者更易有胃肠道不适, 母乳喂养可能降低其发生率[16]。

3.3.3. HPA 轴功能紊乱

孤独症谱系障碍患儿下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴过度觉醒, 导致相关神经递质代谢通路异常, 尤其是褪黑素自身的代谢失调[32]。既增加肠道敏感性(如腹痛), 又引发入睡困难等睡眠障碍, 形成双向影响。

4. 评估与干预策略

4.1. 临床评估工具

4.1.1. 胃肠道症状

胃肠症状通过使用改良的胃肠严重指数(6-GSI)进行评估, 包括便秘、腹泻、粪便稠度、粪便气味、排气和腹痛。低胃肠问题定义为 6-GSI 评分 3 分或以下, 高胃肠问题定义为 6-GSI 评分超过 3 分[35]。

4.1.2. 睡眠问题

目前临床上评估睡眠问题的工具有多导睡眠图、儿童睡眠习惯问卷及体动记录仪等。

多导睡眠图(polysomnography, PSG)可整夜连续监测患者胸腹式呼吸运动、血氧饱和度等指标, 为睡眠呼吸紊乱的分类诊断及严重程度评估提供精准的客观依据, 是诊断儿童睡眠呼吸障碍的“金标准”[36]。

儿童睡眠习惯问卷(CSHQ)是在参考国际睡眠障碍分类(International Classification of Sleep Disorders diagnoses, ICSD)的基础上, 2000 年由美国 Brown 大学医学院儿科学教授 Judith A. Owens 博士根据学龄前和学龄儿童的生理特点编制而成适用年龄范围 4~12 岁。问卷共含 45 个题项(其中 33 个题项进入计分系统), 从① 就寝习惯层面; ② 入睡潜伏期层面; ③ 睡眠持续时间层面; ④ 睡眠焦虑层面; ⑤ 夜醒层面; ⑥ 异态睡眠层面; ⑦ 睡眠呼吸障碍层面; ⑧ 白天嗜睡层面 8 个不同层面反映儿童常见睡眠问题[37]。

体动记录仪(actigraphy)是一种能够连续记录肢体活动情况的睡眠监测系统, 能够在不影响日常生活

的条件下, 进行连续的睡眠-觉醒状态监测。通过连续测量肢体的运动状态和运动量, 间接地反映睡眠-觉醒情况。传感器记录三维加速运动数据, 包括运动-非运动状态、有关运动节律的参数(振幅、峰值等), 经过计算机软件分析, 最终分析出睡眠各参数结果, 如总睡眠时间、觉醒时间和睡眠有效率等[21][36]。对于一些需要较长时间监测才能明确诊断的睡眠疾病, 如昼夜节律失调性睡眠障碍习惯睡眠形式的确定、鉴别睡眠主观感觉同客观记录的一致性、确定特发性过度睡眠患者实际睡眠时间和昼夜节律形式等, 可使用体动记录仪[36]。

睡眠日记是由患者或其监护人(针对未成年患者)完成的, 用于记录每日睡眠与觉醒活动的标准化工具, 睡眠日记因其连续多日的追踪特性, 能够提供更为准确的时序性信息。当与睡眠活动记录仪(actigraphy)或其他睡眠问卷等评估工具联用时, 睡眠日记可显著提升睡眠评估的整体效能[38]。

4.2. 治疗与管理

孤独症治疗现在分为非药物或药物。尽管非药物治疗方法显示出一些有希望的结果, 但它们的治疗效果是有限的。目前的药物解决了孤独症谱系障碍的一些常见症状, 但它们对核心症状无效, 包括沟通和社交互动受损, 以及存在受限和重复的行为。基于孤独症多种复杂病因机制的叠加, 将新型药物开发疗法与行为干预相结合可能会在未来对孤独症患者产生重大影响。

4.2.1. 胃肠道改善策略

麸质主要存在于谷类食物中, 酪蛋白则主要存在于奶制品中, “肠漏假说”认为部分孤独症谱系障碍儿童肠道通透性增加, 导致其进入血液, 最终过载的麸质和酪蛋白分解会产生过多的类鸦片活性肽, 这类活性肽可引起行为异常, 就像目前看到的孤独症谱系障碍患儿表现出的语言障碍、社交障碍、刻板行为等[29]。但瞿玲玲等研究发现无麸质和酪蛋白饮食疗法对孤独症谱系障碍的核心症状、胃肠道症状无改善作用[29]。

Sanaa Y. Shaaban 等通过定量实时 PCR 对 30 名 5 至 9 岁孤独症儿童的粪便样本进行胃肠道(GI)菌群评估, 发现益生菌对孤独症谱系障碍的行为和胃肠道症状都有益处。益生菌(一种非药物且相对安全的选择)可以推荐给孤独症谱系障碍儿童作为辅助治疗[35]。

孤独症谱系障碍儿童多数伴有维生素和微量元素的缺乏, 适量补充维生素和微量元素有利于改善孤独症谱系障碍儿童胃肠道症状和行为问题[13]。

粪菌移植(fecal microbiotransplantation, FMT)是将健康供者的肠道菌群提取出来, 输注至患者的肠道中, 以治疗特殊疾病[3][39]。FMT 是一种治疗孤独症儿童的新方法, 不仅可以缓解胃肠症状, 还可以缓解神经行为症状[6][8]。来自孤独症谱系障碍供体和正常发育供体的粪便微生物群被转移到无菌(GF)小鼠体内, 分别获得孤独症谱系障碍-FMT 小鼠和 TD-FMT 小鼠。孤独症谱系障碍儿童的粪便微生物组可导致 GF 小鼠出现类似孤独症谱系障碍的行为、不同的微生物群落结构以及色氨酸和血清素代谢的改变。这些变化可能与某些参与血清素合成和运输的关键蛋白质的变化有关。与 TD-FMT 小鼠相比, 孤独症谱系障碍-FMT 小鼠在结肠中表现出低 SERT 和 5-HT1AR 表达水平以及高 TPH1 表达水平[7]。李晓燕等人也得出类似的结论[3]。

中医认为百会、神庭、心俞聪脑调神, 而足三里、曲池治肠调神, 谢映等人研究发现使用脑肠共治电针作用于采用丙戊酸钠腹腔注射法制备孤独症大鼠模型, 采用 16S rDNA 观察其对孤独症谱系障碍大鼠肠道菌群的影响, 发现脑肠共治电针可通过上调嗜黏蛋白阿克曼菌、卷曲乳杆菌等益生菌发挥作用, 同时通过下调梭状芽胞杆菌等有害细菌相对丰度来改善肠道菌群, 代谢组学发现其可上调甘氨酸、鞘氨醇-1-磷酸、琥珀酸半醛脱氢酶、次黄嘌呤、磷酸胆碱、缬氨酸, 下调精氨酸、 β -氨基异丁酸酯、谷氨酰胺等差异代谢物含量, 从而明显改善孤独症大鼠社交能力, 而这些差异代谢物与调控氨基酸代谢、磷酸盐

代谢、花生四烯酸代谢、嘌呤代谢等通路有关[40]。

4.2.2. 睡眠改善策略

行为干预的目的是培养积极的睡眠习惯, 以及放松和自我安抚的技能, 是一种疗法[21][38]。通过建立常规睡眠、消退与强化、有节律唤醒[38], 调整就寝时间、就寝环境, 睡眠限制[38], 纠正儿童有关睡眠的负性相关信念[38], 教授放松技巧等帮助患儿更好地进入睡眠、高效睡眠。

当行为疗法效果不佳或者无法实施时, 我们可适当的采用药物疗法, 常用的药物包括褪黑素、肾上腺素 α 受体激动剂、抗抑郁药物、非典型抗精神病药物、抗组胺药、镇静剂、安眠药、补铁剂及阿尔兹海默症相关药物等[32], 褪黑素治疗儿童的适应症最好的证据是昼夜节律性睡眠障碍引起的失眠, 理论上可缩短睡眠开始潜伏期, 增加总睡眠时间[32]。褪黑素可以减少 孤独症谱系障碍 患儿的睡眠相关问题, 还可以改善疼痛、抑郁、焦虑、抑郁和胃肠道功能障碍等症状, 几乎没有不良反应。因此, 褪黑素或其衍生物可能成为改善 孤独症患者行为障碍的最有前途的药物疗法[15][41]。

金炳旭等用岐黄针治疗孤独症谱系障碍伴睡眠障碍患儿后, 发现两组患儿 CSHQ、ABC、CARS 和 CABS 评分均较治疗前降低($P < 0.01$), 且观察组低于对照组($P < 0.05$)表明岐黄针可以改善患儿孤独症谱系障碍核心症状及睡眠质量[42]。

5. 目前的不足

孤独症作为人类所特有的神经发育疾病, 而且缺少生物标志物及特定的神经病理改变, 以小鼠作为模型有一定的局限性。益生菌/饮食调整的疗效存在个体差异, 缺乏长期随访数据。我国粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)治疗孤独症谱系障碍尚处于探索阶段, 揭示肠道微生态重建治疗孤独症谱系障碍的机制、优化 FMT 各个环节、形成 FMT 治疗孤独症谱系障碍的标准化流程以提高疗效和安全性, 仍然任重而道远[3][6][8]。孤独症谱系障碍的遗传力约在 70%到 90%之间, 但分子诊断率低于预期。可能的原因在于孤独症谱系障碍的多因素因果关系有关, 该因果关系受遗传和环境因素之间复杂的相互作用以及表观遗传学对基因表达的贡献的影响有关。

6. 未来研究方向

6.1. 基础研究

利用多组学数据(基因组、代谢组、微生物组)构建预测孤独症谱系障碍患儿 GI-睡眠共病风险的生物标志物模型。开发针对特定肠道菌群 - 代谢通路(如色氨酸 - 褪黑素轴)的孤独症谱系障碍共病干预靶点。靶向神经回路中的分子可能是孤独症谱系障碍治疗的前景, 目前孤独症新药研究缺乏合适的区域和分子靶点, 这使得发现治疗孤独症的新药成为最具创新性的任务。以及探索脑肠共治电针等非药物疗法对孤独症谱系障碍患儿肠道菌群及睡眠质量的长期干预效果。

代谢因素现在被认为是导致孤独症的原因, 包括线粒体。Tingting Hu 等人发现孤独症谱系障碍 与 GIT 症状和线粒体功能障碍有关[5]。在孤独症谱系障碍患者中, 有 40%的人被诊断出患有遗传综合征或染色体异常, 包括小 DNA 缺失或重复、单基因状况或基因变异和代谢紊乱伴线粒体功能障碍[41]。下一代 DNA 测序可以在核和线粒体 DNA (mtDNA)水平准确检测突变或基因变体, 并且可能比涉及结构 DNA 变化的染色体微阵列分析信息量更大[41]。

6.2. 临床研究

大规模 RCT 验证益生菌、褪黑素的疗效。褪黑素的剂量、给药时间和方式在目前的研究中存在较大差异, 虽然多数研究表明褪黑素有效、安全、耐受性良好, 但当前对孤独症谱系障碍儿童睡眠问题的发

生机制和干预研究普遍存在样本量小、研究设计分组未充分考虑孤独症谱系障碍临床表型的复杂性、对治疗疗效的持续性观察时间有限以及缺乏褪黑素对行为影响的循证证据等问题, 未来的研究需要从孤独症谱系障碍儿童睡眠问题的神经病理学机制入手, 探究根本原因, 引入统一标准, 为临床提供精准、有效的治疗和干预手段。而且, 关于褪黑素疗效, 临床上大规模 RCT 试验少之又少, 其可靠性及疗效还需进一步的试验分析验证。

开展大规模随机对照试验验证粪菌移植联合行为疗法对孤独症谱系障碍共病 GI-睡眠障碍的疗效及安全性。尽管 FMT 已在孤独症谱系障碍中使用, 但现有证据仍然不足, 人类研究中的相关研究数量有限或正在进行。其安全性和有效性需进一步得到验证, 需要进行大规模的双盲随机对照试验, 以进一步阐明 FMT 在孤独症谱系障碍中的效果[43]。我国粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)治疗孤独症谱系障碍尚处于探索阶段, 揭示肠道微生态重建治疗孤独症谱系障碍的机制、优化 FMT 各个环节、形成 FMT 治疗孤独症谱系障碍的标准化流程以提高疗效和安全性, 仍然任重而道远。大多数研究为单中心研究, 患者数量较少, 需要大量大规模随机对照试验来严格验证益生菌在孤独症谱系障碍中的疗效。建议进一步研究探讨用于孤独症谱系障碍的益生菌的数量、类型、剂量和持续时间, 以及对孤独症儿童补充益生元与益生菌的效果。然而, 由于关于这种治疗长期效果的数据仍然有限, 需要进一步的研究。但根据当代科学证据和实验研究, 可以预期, 在未来, FMT 将在孤独症谱系障碍的治疗中正式应用。未解决的问题包括肠道中的哪种微生物是有益的, 哪种是有害的, 如何安全有效地将有益细菌植入体内, 以及在移植前如何提取和消除有害微生物。在未来的研究中, 需要进行大规模随机对照临床试验, 以确定 FMT 在孤独症谱系障碍治疗中的机制和最佳方法。

开发个性化干预方案(基于患儿微生物群或基因特征)。孤独症谱系障碍患儿发生胃肠道症状和睡眠障碍的分子机制或许有一定的共性, 但大多数临床表现, 辅助检查结果, 基因特征等表现出一定的个体差异性, 所以此类患儿不能按照统一的治疗方案治疗, 个性化的干预方案对于此种情况可能会有更好的疗效。

7. 结论

孤独症谱系障碍儿童中胃肠道症状与睡眠障碍的共病率显著较高, 这一现象在临床研究中得到广泛证实。胃肠道问题如便秘、腹泻和腹痛, 与睡眠障碍如入睡困难、夜醒频繁等常常同时出现, 其机制涉及复杂的生物通路, 包括微生物群-肠-脑轴的多重相互作用, 如肠道菌群失衡影响神经递质分泌和免疫调节, 进而干扰睡眠-觉醒周期。然而, 具体的相互作用机制尚未完全阐明, 例如基因表达、环境因素和神经发育之间的细节关联, 这给临床治疗带来了巨大挑战, 导致传统单一疗法效果有限。孤独症谱系障碍本身病因复杂, 涉及遗传、环境和免疫等多因素, 而胃肠道与睡眠共病进一步增加了治疗难度, 往往需要多学科协作, 包括儿科、消化科、神经科及心理学等专家团队, 共同评估患儿状况, 制定个体化治疗方案。通过结合肠道调节(如益生菌补充、饮食调整)、睡眠干预(如行为睡眠训练、药物治疗)以及行为疗法(如应用行为分析), 可以综合提升疗效, 改善患儿生活质量和整体预后。未来研究需深入探索机制细节, 以优化治疗策略。

参考文献

- [1] 中华医学会儿科学分会发育行为学组. 中国低龄儿童孤独症谱系障碍早期诊断专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2022, 60(7): 640-646.
- [2] Salari, N., Rasoulpoor, S., Rasoulpoor, S., Shohaimi, S., Jafarpour, S., Abdoli, N., Khaledi-Paveh, B. and Mohammadi, M. (2022) The Global Prevalence of Autism Spectrum Disorder: A Comprehensive Systematic Review and Meta-Analysis. *Italian Journal of Pediatrics*, **48**, Article 112. <https://doi.org/10.1186/s13052-022-01310-w>

- [3] 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.
- [4] Żebrowska, P., Łaczmańska, I. and Łaczmański, Ł. (2021) Future Directions in Reducing Gastrointestinal Disorders in Children with ASD Using Fecal Microbiota Transplantation. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **11**, Article 630052. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.630052>
- [5] Hu, T., Dong, Y., He, C., Zhao, M. and He, Q. (2020) The Gut Microbiota and Oxidative Stress in Autism Spectrum Disorders (ASD). *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2020**, Article ID: 8396708. <https://doi.org/10.1155/2020/8396708>
- [6] Li, Y., Wang, Y. and Zhang, T. (2022) Fecal Microbiota Transplantation in Autism Spectrum Disorder. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, **18**, 2905-2915. <https://doi.org/10.2147/ndt.s382571>
- [7] Xiao, L., *et al.* (2021) Fecal Microbiome Transplantation from Children with Autism Spectrum Disorder Modulates Tryptophan and Serotonergic Synapse Metabolism and Induces Altered Behaviors in Germ-Free Mice. *mSystems*, **6**, e01343-20.
- [8] Młynarska, E., Barszcz, E., Budny, E., *et al.* (2025) The Gut-Brain-Microbiota Connection and Its Role in Autism Spectrum Disorders. *Nutrients*, **17**, Article 1135.
- [9] 黄冠群, 韩丁丁, 仇慎峰, 等. 孤独症谱系障碍发病机制的研究进展[J]. 中国实用儿科杂志, 2019, 34(8): 622-628.
- [10] Sauer, A.K., Bockmann, J., Steinestel, K., Boeckers, T.M. and Grabrucker, A.M. (2019) Altered Intestinal Morphology and Microbiota Composition in the Autism Spectrum Disorders Associated SHANK3 Mouse Model. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article 2134. <https://doi.org/10.3390/ijms20092134>
- [11] 周玉楠, 赵宏博, 姜志梅. 孤独症谱系障碍儿童常见共患病研究进展[J]. 中国儿童保健杂志, 2020, 28(5): 555-558.
- [12] Lai, K.Y., Leung, P.W., Hung, S.F., Shea, C.K., Mo, F., Che, K.K., *et al.* (2020) Gastrointestinal Problems in Chinese Children with Autism Spectrum Disorder. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, **16**, 1807-1815. <https://doi.org/10.2147/ndt.s260654>
- [13] 张秋, 郭岚敏, 姜志梅, 等. 孤独症谱系障碍儿童合并胃肠道症状的研究进展[J]. 中国康复医学杂志, 2021, 36(2): 246-250.
- [14] Zhu, J., Hua, X., Yang, T., Guo, M., Li, Q., Xiao, L., *et al.* (2021) Alterations in Gut Vitamin and Amino Acid Metabolism Are Associated with Symptoms and Neurodevelopment in Children with Autism Spectrum Disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, **52**, 3116-3128. <https://doi.org/10.1007/s10803-021-05066-w>
- [15] Wang, L., Wang, B.Q., Wu, C.Y., *et al.* (2023) Autism Spectrum Disorder: Neurodevelopmental Risk Factors, Biological Mechanism, and Precision Therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 1819.
- [16] 梁卉薇, 成三梅, 汪芳, 等. 孤独症儿童胃肠道症状影响因素横断面研究[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2019, 45(11): 652-656.
- [17] 陈梦想, 郭岚敏, 邢晓, 等. 孤独症谱系障碍儿童睡眠障碍影响因素研究进展[J]. 中国实用儿科杂志, 2023, 38(7): 545-550.
- [18] 李正华, 梁彩玲, 何漪, 等. 孤独症谱系障碍儿童睡眠问题及其影响因素[J]. 中国儿童保健杂志, 2023, 31(3): 316-321.
- [19] 陈岑, 程慧, 江帆, 等. 孤独症谱系障碍儿童睡眠障碍的评估和干预[J]. 中国儿童保健杂志, 2022, 30(6): 637-641, 668.
- [20] He, T., Xu, C., Hu, W., Zhang, Z., Zhou, Z., Cui, X., *et al.* (2024) Research Progress on the Main Brain Network Mechanisms of Sleep Disorders in Autism Spectrum Disorder. *Current Psychology*, **43**, 31674-31685. <https://doi.org/10.1007/s12144-024-06711-0>
- [21] Dell’Osso, L., Massoni, L., Battaglini, S., Cremone, I.M., Carmassi, C. and Carpita, B. (2022) Biological Correlates of Altered Circadian Rhythms, Autonomic Functions and Sleep Problems in Autism Spectrum Disorder. *Annals of General Psychiatry*, **21**, Article No. 13. <https://doi.org/10.1186/s12991-022-00390-6>
- [22] Kawai, M., Buck, C., Chick, C.F., *et al.* (2023) Sleep Architecture Is Associated with Core Symptom Severity in Autism Spectrum Disorder. *Sleep*, **46**, zsac273.
- [23] 李圆圆, 文静, 杨亭, 等. 孤独症谱系障碍患儿睡眠问题与行为表现的关系[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2019, 39(5): 505-509.
- [24] 朱凯轩, 王宇翔, 王献娜, 等. 学龄前孤独症谱系障碍儿童的睡眠障碍及其与社交行为的相关性[J]. 中国康复理论与实践, 2023, 29(5): 608-614.
- [25] Martínez-González, A.E. and Andreo-Martínez, P. (2019) The Role of Gut Microbiota in Gastrointestinal Symptoms of Children with ASD. *Medicina*, **55**, Article 408. <https://doi.org/10.3390/medicina55080408>

- [26] 韦金盈, 刘田雨, 张凤, 等. 不同肠型孤独症患儿的肠道菌群和发育特征[J]. 临床与病理杂志, 2024, 44(2): 230-241.
- [27] Dan, Z., Mao, X., Liu, Q., Guo, M., Zhuang, Y., Liu, Z., *et al.* (2020) Altered Gut Microbial Profile Is Associated with Abnormal Metabolism Activity of Autism Spectrum Disorder. *Gut Microbes*, **11**, 1246-1267. <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1747329>
- [28] Wu, Z., Huang, S., Zou, J., Wang, Q., Naveed, M., Bao, H., *et al.* (2020) Autism Spectrum Disorder (ASD): Disturbance of the Melatonin System and Its Implications. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **130**, Article ID: 110496. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110496>
- [29] 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): 884-889.
- [30] Bilgiç, A., Abuşoğlu, S., Sadiç Çelikkol, Ç., Oflaz, M.B., Akça, Ö.F., Sivrikaya, A., *et al.* (2020) Altered Kynurenine Pathway Metabolite Levels in Toddlers and Preschool Children with Autism Spectrum Disorder. *International Journal of Neuroscience*, **132**, 826-834. <https://doi.org/10.1080/00207454.2020.1841187>
- [31] Savino, R., Carotenuto, M., Polito, A.N., Di Noia, S., Albenzio, M., Scarinci, A., *et al.* (2020) Analyzing the Potential Biological Determinants of Autism Spectrum Disorder: From Neuroinflammation to the Kynurenine Pathway. *Brain Sciences*, **10**, Article 631. <https://doi.org/10.3390/brainsci10090631>
- [32] 王瀚菽, 王成举, 胡斌. 孤独症谱系障碍儿童睡眠问题及其与褪黑素相关性研究进展[J]. 中国儿童保健杂志, 2022, 30(6): 651-654.
- [33] 郝兴宇, 谢映, 吴吉, 等. 归脾丸对粪菌移植造模的孤独症谱系障碍大鼠行为学及脑 5-HT 含量的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2024, 44(6): 936-942.
- [34] Walker, S.J., Langefeld, C.D., Zimmerman, K., Schwartz, M.Z. and Krigsman, A. (2019) A Molecular Biomarker for Prediction of Clinical Outcome in Children with ASD, Constipation, and Intestinal Inflammation. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 5987. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-42568-1>
- [35] Shaaban, S.Y., El Gendy, Y.G., Mehanna, N.S., El-Senousy, W.M., El-Feki, H.S.A., Saad, K., *et al.* (2017) The Role of Probiotics in Children with Autism Spectrum Disorder: A Prospective, Open-Label Study. *Nutritional Neuroscience*, **21**, 676-681. <https://doi.org/10.1080/1028415x.2017.1347746>
- [36] 吴惠涓, 黄流清, 赵忠新. 儿童睡眠障碍的诊断与评估[J]. 中国实用儿科杂志, 2010, 25(9): 672-676.
- [37] 李生慧, 金星明, 沈晓明, 等. 儿童睡眠习惯问卷中文版制定及测量性能考核[J]. 中华儿科杂志, 2007, 45(3): 176-180.
- [38] 蒲钰, 陈卓铭. 孤独症谱系障碍儿童睡眠问题及其行为干预研究进展[J]. 中国康复医学杂志, 2023, 38(2): 252-256.
- [39] Kim, D., Lee, S., Lee, J., Whon, T.W., Lee, J., Jeon, C.O., *et al.* (2024) Gut Microbiome Therapy: Fecal Microbiota Transplantation vs Live Biotherapeutic Products. *Gut Microbes*, **16**, Article ID: 2412376. <https://doi.org/10.1080/19490976.2024.2412376>
- [40] 谢映, 刘慧慧, 曹微良, 等. 基于肠道菌群和代谢组学探讨“脑肠共治”电针对孤独症大鼠的作用机制[J]. 湖南中医药大学学报, 2024, 44(5): 828-837.
- [41] Genovese, A. and Butler, M.G. (2020) Clinical Assessment, Genetics, and Treatment Approaches in Autism Spectrum Disorder (ASD). *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 4726. <https://doi.org/10.3390/ijms21134726>
- [42] 金炳旭, 刘琪珍, 汤嘉豪, 等. 岐黄针治疗孤独症谱系障碍伴睡眠障碍: 多中心随机对照试验[J]. 中国针灸, 2025, 45(3): 322-326.
- [43] 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.