

肠 - 脑轴视角下孤独症谱系障碍儿童胃肠功能紊乱的研究进展

王丽侠¹, 王心如¹, 钟红平^{2*}

¹延安大学延安医学院, 陕西 延安

²延安大学附属医院儿科, 陕西 延安

收稿日期: 2026年6月21日; 录用日期: 2026年7月15日; 发布日期: 2026年7月22日

摘要

孤独症谱系障碍(ASD)是以社交障碍及重复刻板行为为特征的神经发育障碍, 近年研究揭示其与胃肠功能紊乱存在高度共病, ASD儿童胃肠症状发病率显著高于普通儿童。本文基于肠 - 脑轴双向调控理论, 系统综述ASD儿童胃肠功能紊乱的流行病学特征、病理机制(包括肠道菌群失调、肠屏障功能障碍、免疫炎症及神经递质异常)、临床表现及诊断评估方法, 并重点总结益生菌、饮食干预、粪菌移植等基于肠 - 脑轴的干预策略最新进展, 探讨未来研究方向, 旨在为ASD儿童的综合管理提供理论依据与临床指导。

关键词

孤独症谱系障碍, 胃肠功能紊乱, 肠 - 脑轴, 干预策略

Gastrointestinal Dysfunction in Children with Autism Spectrum Disorder: A Gut-Brain Axis Perspective

Lixia Wang¹, Xinru Wang¹, Hongping Zhong^{2*}

¹Yan'an Medical College of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

²Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: June 21, 2026; accepted: July 15, 2026; published: July 22, 2026

Abstract

Autism spectrum disorder (ASD) is a neurodevelopmental disorder characterized by social deficits

*通讯作者。

文章引用: 王丽侠, 王心如, 钟红平. 肠-脑轴视角下孤独症谱系障碍儿童胃肠功能紊乱的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(7): 1950-1960. DOI: 10.12677/acm.2026.1672721

and repetitive stereotyped behaviors. Recent studies have revealed a high comorbidity between ASD and gastrointestinal dysfunction, with the prevalence of gastrointestinal symptoms being significantly higher in children with ASD than in typically developing children. Based on the theory of bidirectional communication of the gut-brain axis, this article systematically reviews the epidemiological characteristics, pathological mechanisms (including gut microbiota dysbiosis, intestinal barrier dysfunction, immune inflammation, and neurotransmitter abnormalities), clinical manifestations, and diagnostic and assessment methods of gastrointestinal dysfunction in children with ASD. It also highlights the latest advances in gut-brain axis-based intervention strategies, such as probiotics, dietary interventions, and fecal microbiota transplantation, and discusses future research directions, aiming to provide a theoretical basis and clinical guidance for the comprehensive management of children with ASD.

Keywords

Autism Spectrum Disorder, Gastrointestinal Dysfunction, Gut-Brain Axis, Intervention Strategies

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

孤独症谱系障碍(ASD)是一类以社会互动缺陷、沟通障碍以及重复性刻板行为和兴趣范围受限为核心表现的神经发育性疾病,其发病率在全球范围内持续上升,已成为一项严峻的公共健康挑战[1]。然而,ASD的临床表型具有高度异质性,除上述核心症状外,约40%~70%的患儿共病一种或多种胃肠功能紊乱(gastrointestinal dysfunction, GI-D),包括慢性便秘、腹泻、腹胀及腹痛等[2]。这些非核心症状不仅严重影响患儿的营养状况与生活质量,且与ASD核心症状的严重程度及行为问题(如易激惹、攻击行为)密切相关,提示胃肠功能紊乱并非简单的“共病”,而可能是ASD病理生理机制中的重要一环。这些胃肠道问题不仅严重影响患儿的营养状况和生活质量,还与ASD核心症状的严重程度密切相关。一项针对中国ASD儿童的横断面研究发现,ASD组胃肠功能紊乱的患病率为49.4%,显著高于对照组的25.7%,其中便秘(33.2%)、腹泻(9.5%)、恶心呕吐(9.5%)及大便恶臭(16.5%)等症状尤为突出[3]。研究显示,伴有胃肠症状的ASD儿童在“身体与物体使用”方面的异常行为评分更高,且更易出现情绪问题和行为问题[2]。此外,一项基于CHARGE研究的大样本分析也证实,胃肠道问题与ASD儿童的适应性行为(如沟通、日常生活、社交及运动技能)呈负相关,并与易怒、社交退缩、刻板行为及多动等行为问题呈正相关[4]。因此,深入理解ASD儿童胃肠功能紊乱的机制及其与核心症状的关联,对于制定更全面的治疗策略至关重要。

近年来,“肠-脑轴”(gut-brain axis)概念的提出为理解孤独症谱系障碍(ASD)核心症状与胃肠症状的关联提供了一个快速发展的关键理论框架。肠-脑轴是指肠道与中枢神经系统之间通过神经、免疫、内分泌及代谢途径进行的双向交流网络[5]。肠道微生物作为这一轴线的关键调节者,能够通过产生神经递质、短链脂肪酸等代谢产物,以及调节免疫反应和迷走神经信号,影响大脑的功能与行为[6]。在ASD中,这一双向交流机制可能发生紊乱:一方面,ASD相关的遗传与环境因素可能导致肠道微生态失调和肠道屏障功能受损;另一方面,肠道异常又可通过肠-脑轴途径加剧神经炎症与神经行为异常[7]。动物模型研究已为这一假说提供了有力支持,表明肠道微生态的改变与胃肠功能障碍及社交行为缺陷之间存在密切关联[7][8]。这些发现共同提示,肠-脑轴在ASD的病理生理过程中扮演着核心角色。大量研究证实,ASD儿童存在显著的肠道菌群失调、肠黏膜屏障完整性受损、免疫异常及代谢产物改变,这些因素可能

共同驱动或加重神经行为异常。在菌群层面,多项研究报道 ASD 儿童肠道中产短链脂肪酸菌群丰度降低,而潜在致病菌群丰度升高,且粪便中短链脂肪酸谱发生显著改变[9][10]。在肠道屏障方面,ASD 儿童常伴有肠道通透性增加,即“肠漏”现象,这可能允许细菌产物(如脂多糖)进入血液循环,触发全身性免疫炎症反应[11]。免疫异常亦是 ASD 的重要特征,表现为促炎细胞因子水平升高与抗炎细胞因子水平降低的失衡状态[12]。此外,色氨酸代谢的犬尿氨酸通路在 ASD 中也存在异常,表现为神经毒性代谢物增加,这可能与免疫激活和神经炎症有关[13]。这些肠道微生态、屏障功能及免疫系统的改变,通过肠-脑轴途径,可能共同参与了 ASD 神经行为异常的发病机制。

本文旨在整合当前研究证据,系统探讨肠-脑轴在 ASD 儿童胃肠功能紊乱中的作用机制、临床表现、诊断技术及干预策略,为临床实践和基础研究提供参考。鉴于 ASD 儿童胃肠症状的高发率及其与核心症状的密切关联,深入理解肠-脑轴在其中的作用机制具有重要的临床意义。目前,针对 ASD 的微生物靶向干预策略,如益生菌、益生元、粪菌移植等,已展现出改善胃肠症状和部分行为问题的潜力[14][15]。然而,这些干预措施的疗效仍需大规模随机对照试验进一步验证[16]。未来研究应聚焦于阐明肠-脑轴在 ASD 中的具体分子机制,识别可用于早期诊断的生物标志物,并开发基于个体肠道微生物特征的精准干预方案,从而为 ASD 儿童提供更有效的综合治疗策略。

2. ASD 儿童胃肠功能紊乱的临床特征与行为关联

2.1. 流行病学特征

孤独症谱系障碍(ASD)儿童中胃肠功能紊乱(GID)的患病率显著高于典型发育(TD)儿童。一项针对 4~10 岁 ASD 儿童的研究发现,功能性胃肠病(Functional Gastrointestinal Disorders, FGIDs)的发生率高达 76.5%,远高于对照组的 25.7% [17]。其中,便秘是最常见的症状,发生率约为 30%~50%,腹泻和腹痛的发生率也分别达到 20%~30%和 15%~25% [2]。国内一项研究也证实,ASD 儿童 GID 患病率(49.4%)显著高于正常发育儿童(25.7%),便秘(33.2%)、腹泻(9.5%)和恶心呕吐(9.5%)等症状尤为突出[18]。此外,不同年龄段和 ASD 严重程度的儿童在胃肠症状上表现出差异性。年龄较小或伴有严重行为问题的患儿更易出现便秘和胃食管反流症状,且胃肠症状的严重程度与 ASD 核心症状的严重性存在关联[4]。这些数据表明,GID 是 ASD 儿童中一个普遍且重要的共病问题,其高发性提示临床评估中应给予充分关注。

2.2. 胃肠症状与核心症状的交互作用

越来越多的研究关注到胃肠症状与 ASD 核心症状之间的交互作用。便秘是 ASD 儿童最常见的胃肠症状,其严重程度与重复刻板行为之间存在稳定的正相关关系。Adams 等(2018)在一项纳入 218 名 ASD 儿童的横断面研究中发现,便秘严重程度评分与儿童孤独症评定量表(CARS)中的刻板行为维度得分呈显著正相关($r = 0.31, p < 0.001$),且这一关联独立于年龄、智力水平和饮食结构等因素[19]。此外,腹痛频繁的 ASD 儿童往往表现出更低的社会动机和社交回避倾向。Restrepo 等(2020)对 89 名 ASD 儿童的前瞻性队列研究发现,过去一个月内腹痛频率 ≥ 3 次的儿童,其社交动机量表(Social Motivation Scale)得分显著低于无腹痛组(Cohen's $d = 0.64, p = 0.008$),且这种关联在调整了焦虑和抑郁水平后仍然存在[20]。腹泻症状与 ASD 儿童的易激惹、攻击行为之间存在显著关联,提示肠道炎症可能通过免疫通路影响情绪调节。Chaidez 等(2014)基于数据库,分析了超过 2000 名 ASD 儿童的数据,发现频繁腹泻(≥ 1 次/周)的儿童,其易激惹量表得分比无腹泻儿童高出约 0.5 个标准差(OR = 1.72, 95%CI: 1.21~2.45),且攻击行为(如打人、咬人)的发生率增加约 60% [21]。胃肠症状与睡眠障碍的共病在 ASD 儿童中尤为突出,二者可能通过肠-脑轴形成恶性循环。Hollingue 等(2018)对 152 名 ASD 儿童的纵向研究发现,有胃肠症状(便秘、腹泻或腹痛)的儿童,其睡眠潜伏期平均延长 25 分钟($p = 0.004$),夜醒次数增加 1.2 次/夜($p = 0.01$),且总睡眠

时间减少约 40 分钟[22]。

3. 肠 - 脑轴失调在 ASD 胃肠功能紊乱中的病理机制

3.1. 肠道菌群失调及其代谢产物的作用

大量基于 16S rRNA 基因测序的研究一致发现, ASD 儿童存在显著的肠道菌群失调。与健康儿童相比, ASD 儿童的肠道菌群多样性通常降低, 产短链脂肪酸(SCFAs)的细菌如普雷沃菌属(*Prevotella*)和粪球菌属(*Faecalibacterium*)的相对丰度显著减少[23] [24]。与此同时, 条件致病菌如梭菌属(*Clostridium*)和脱硫弧菌属(*Desulfovibrio*)的比例则显著升高[24] [25]。这种菌群组成的失衡直接影响了肠道屏障功能和免疫稳态。例如, 一项针对印度儿童的研究发现, ASD 儿童肠道中乳杆菌科(Lactobacillaceae)和韦荣球菌科(Veillonellaceae)的丰度增加, 而健康儿童则以普雷沃菌科(Prevotellaceae)为主导[23]。另一项中国的研究也证实, ASD 儿童肠道中未分类的毛螺菌科(Lachnospiraceae)、梭菌目(Clostridiales)和丹毒丝菌科(Erysipelotrichaceae)等菌属显著增加, 而拟杆菌属(*Bacteroides*)和粪杆菌属(*Faecalibacterium*)则显著降低[24]。菌群组成的失衡不仅影响肠道局部环境, 更通过其代谢产物的改变在肠 - 脑轴中发挥系统性作用。短链脂肪酸(SCFAs, 如丁酸、丙酸)不仅是肠道上皮细胞的主要能量来源, 还能通过激活肠内分泌细胞或影响迷走神经信号, 调节胃肠动力和感觉功能[3]。此外, 某些代谢物如 4-乙基苯基硫酸酯(4-EPS)——一种由肠道菌群代谢酪氨酸产生的酚类化合物——在 ASD 动物模型中已被证实可穿透血脑屏障并影响髓鞘形成[26]。一项研究发现, 伴有睡眠障碍的 ASD 儿童, 其产丁酸菌如粪杆菌属(*Faecalibacterium*)和 *Agathobacter* 的丰度显著降低, 同时血清中 3-羟基丁酸和褪黑素水平下降, 而 5-羟色胺水平升高, 这些代谢变化可能加剧 ASD 的核心症状和睡眠问题[27]。上述菌群失调及其代谢产物的改变, 不仅是胃肠功能紊乱的直接参与者, 更是触发后续肠屏障功能障碍和免疫炎症通路的起始因素。

3.2. 肠屏障功能障碍与免疫炎症通路

肠屏障功能障碍是触发免疫炎症通路的起始事件。紧密连接蛋白(如 occludin、claudin-1)的表达下调以及 Zonulin 活性的升高, 共同导致肠道通透性增加, 即所谓的“肠漏综合征”[28] [29]。Zonulin 是调节肠道紧密连接的关键蛋白, 多项研究证实 ASD 儿童血清 Zonulin 水平显著高于健康对照组, 并且其水平与 ASD 症状严重程度(如 CARS 评分)呈正相关[28] [29]。这种“肠漏”使得脂多糖(LPS)、细菌抗原等大分子物质得以进入内环境, 从而激活黏膜免疫系统, 引发局部和全身的炎症反应。持续的肠道低度炎症是 ASD 的另一重要特征。肠道通透性增加导致的 LPS 移位, 可激活免疫细胞释放促炎细胞因子, 如白细胞介素-6 (IL-6)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) [30]。这些炎症因子不仅引发局部肠炎, 还可通过血液循环影响血脑屏障的完整性, 诱导中枢神经系统的小胶质细胞活化, 参与 ASD 的神经炎症过程[31] [32]。例如, 一项研究发现 ASD 患儿血清中前列腺素 E2 (PGE2)及其合成酶(COX-2、mPGES-1)水平显著升高, 这些脂质炎症介质与细胞因子协同作用, 进一步放大了神经炎症反应[32]。维生素 D 补充干预研究进一步支持了这一通路在 ASD 发病中的参与: 补充维生素 D 可降低 ASD 患儿血清中的 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 水平, 并调节肠道菌群, 从而改善临床症状[30]。肠屏障功能障碍和免疫炎症通路激活后, 其影响可进一步通过肠神经系统和迷走神经信号传导至中枢神经系统, 构成肠 - 脑轴双向调控环路的下行通路。

3.3. 肠神经系统异常与迷走神经信号

肠神经系统(ENS)负责胃肠功能的局部调控, 而迷走神经则将其与中枢神经系统连接起来, 二者共同构成肠 - 脑轴的神经通路。ASD 儿童的 ENS 存在显著异常, 表现为神经元数量减少或神经递质(如 5-羟色胺、一氧化氮)失衡[3]。与 2.1 中提及的菌群代谢影响不同, 此处聚焦于 ENS 内部的 5-HT 信号异常:

5-HT 作为 ENS 中重要的信号分子, 其合成与代谢异常在 ASD 中已被广泛报道, 不仅影响胃肠动力, 还可能通过影响迷走神经信号参与中枢神经系统的发育与功能调节[27]。这种异常导致平滑肌收缩紊乱、胃肠蠕动异常及内脏高敏感性, 临床上常表现为功能性便秘或腹泻[26]。迷走神经是连接肠道与大脑的关键解剖通路, 其传入纤维可将肠道内的机械、化学和炎症信号传递至孤束核等脑干区域, 进而影响情绪、行为和认知[6]。在 ASD 中, 迷走神经传入信号的异常可扭曲从肠道到大脑的感觉反馈, 导致中枢对胃肠道不适的感知和处理出现偏差, 形成恶性循环[33]。动物实验表明, 切断腹部迷走神经可减轻由氟化物摄入加剧的丙戊酸(VPA)小鼠的孤独症样行为, 提示迷走神经传入信号可能是 ASD 中胃肠不适与行为异常之间的桥梁[33]。因此, ENS 的异常和迷走神经信号的紊乱共同构成了 ASD 胃肠功能紊乱的神经基础, 并可能通过肠 - 脑轴加剧 ASD 的核心症状(见图 1)。

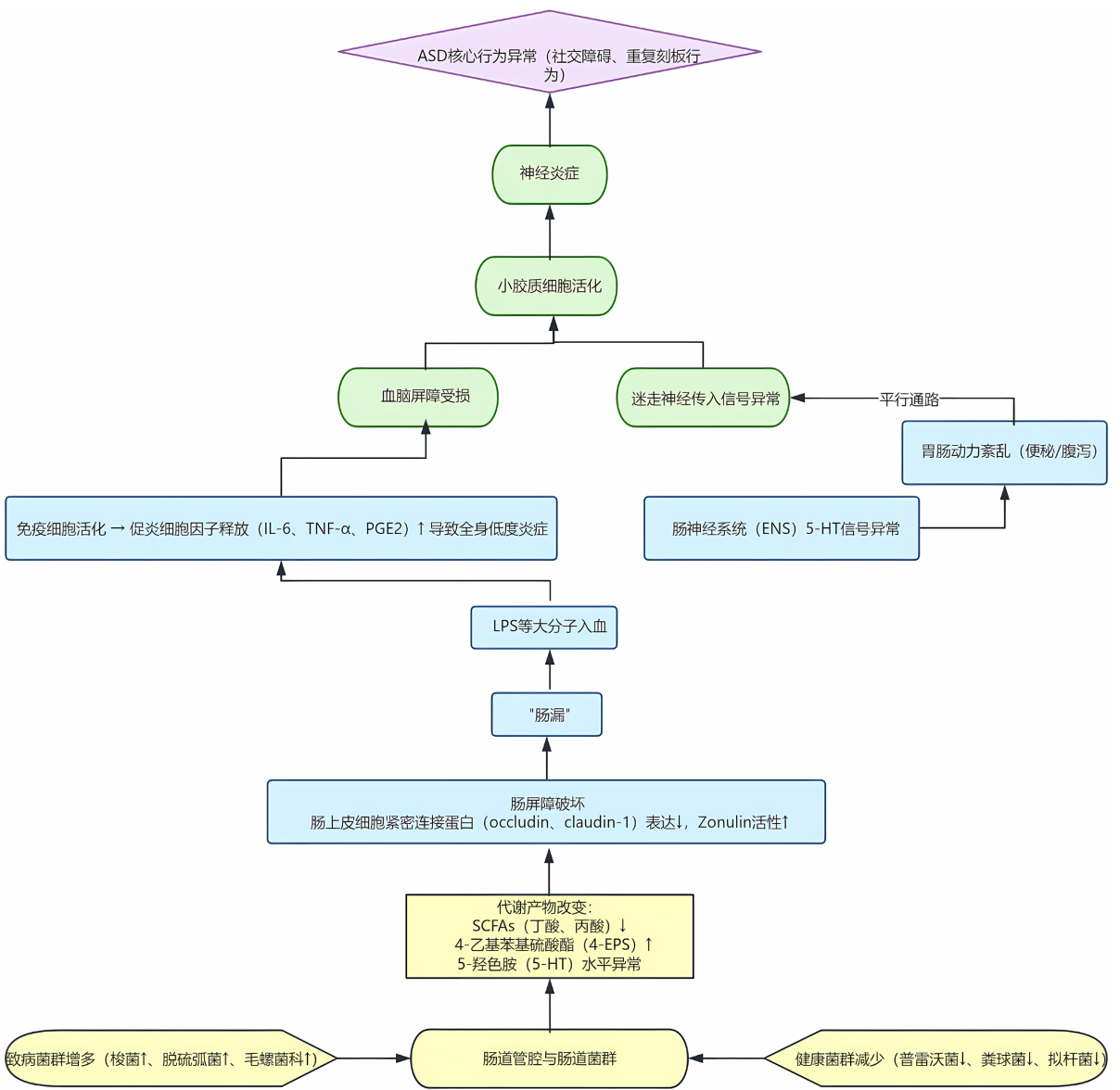


Figure 1. Pathological mechanism pathway of gut-brain axis dysregulation leading to behavioral abnormalities in children with ASD
图 1. ASD 儿童肠 - 脑轴失调导致行为异常的病理机制通路

4. ASD 异质性

ASD 的高度异质性包括遗传背景、共病情况以及症状严重程度差异,深刻影响着个体间肠-脑轴的功能状态与胃肠道(GI)表现。临床证据显示,ASD 患儿中 GI 症状(如便秘、腹泻、腹痛)的患病率显著高于典型发育儿童,且这种差异并非单一因素所致,而是多层面病理生理机制(如肠道炎症、免疫介导的食物过敏、内脏高敏感性及肠道菌群失调)综合作用的结果。不同行为表型和共病模式对 GI 表现有显著影响。一项针对神经发育障碍(包括 ASD 和注意缺陷多动障碍 ADHD)儿童的探索性研究,通过行为数据识别出六个表型聚类,其中行为最严重的聚类包含 ASD 和 ADHD 患儿,且其 GI 症状的发生率显著高于其他聚类[34]。这表明,症状严重程度和共病情况(ADHD)是关联 GI 功能的重要异质性因素。进一步研究证实,ASD 患儿中 GI 症状不仅更常见,且严重程度更高;更重要的是,伴有 GI 症状的 ASD 儿童比无 GI 症状的 ASD 儿童表现出更严重的焦虑问题、躯体主诉、外化行为及总行为问题,而典型发育儿童中 GI 症状与行为问题的关联则不显著[35]。这揭示了 ASD 特有的 GI-行为交互模式。遗传背景亦构成影响肠-脑轴功能的内在异质性来源。ASD 与肠易激综合征(IRS)共享遗传架构,一项针对成人重度 IRS 患者的研究发现,该群体中 ASD 和 ADHD 特质的筛查阳性率极高(分别约为 31%和 41%),且具有 ASD 特质的患者对直肠球囊扩张的最大耐受压力阈值显著更低,提示内脏高敏感性与自闭症特质存在神经生物学上的重叠[36]。这从成人共病角度印证了遗传和表型异质性如何塑造“肠-脑”通路的敏感性。肠道菌群组成的个体间差异是肠-脑轴功能异质性的另一关键生物学基础。系统综述指出,ASD 患儿肠道菌群存在特征性改变,如产丁酸盐菌(*Coprococcus*、*Dialister*)减少、促炎菌(*Clostridium*、*Klebsiella*)增多,但这些变化在不同研究间高度不一致,受受试者年龄、饮食、GI 症状及分析方法等多种因素影响[37]。血清代谢物 p-甲酚在 ASD 个体中水平升高,且其浓度与特定菌群(如 *Clostridium difficile*、*Desulfovibrio*)丰度、便秘/腹泻等 GI 症状以及 ASD 行为严重度存在关联,但研究间的方法学差异限制了因果推断[38]。此外,短链脂肪酸作为关键的肠-脑轴信号分子,在 ASD 研究中呈现增加、减少或无差异的矛盾结果,这一现象被归因于样本类型、饮食、用药及分析技术的差异,提示短链脂肪酸应被视作“情境依赖”的代谢信号,而非普适的生物标志物[39]。共病诊断的异质性同样导致菌群特征的差异。一项比较 ASD、ADHD 及两者共病的儿童菌群研究发现,ASD 组的 α 多样性显著低于非相关神经典型对照组,而 ADHD 组的菌群多样性与对照组无显著差异,且膳食多样性在各组间相同,这提示菌群改变具有 ASD 疾病特异性[40]。这进一步说明,在探究肠-脑轴时,必须严格区分 ASD、ADHD 及共病状态,以免混淆不同神经发育障碍的内在生物学差异。综上所述,ASD 的异质性通过多种通路调制肠-脑轴功能:遗传共享的脆弱性、行为严重度与 GI 共病的聚类模式、以及特异性的菌群失调与代谢紊乱。未来研究需要通过更精细的表型分层来解析这些复杂关联,以理解 ASD 个体间肠道-大脑对话差异的生物学根源。

5. 基于肠-脑轴的诊断方法与干预策略进展

5.1. 诊断技术与生物标志物的探索

针对孤独症谱系障碍(ASD)的早期筛查与诊断,基于肠-脑轴的多组学整合分析正成为极具潜力的研究方向。通过宏基因组学、代谢组学和蛋白质组学的联合应用,研究者能够识别出 ASD 儿童特异性的微生物和代谢标志物。例如,多项研究揭示了 ASD 患儿肠道菌群结构的显著改变,包括粪球菌/拟杆菌比值的升高以及特定菌属如乳酸杆菌、双歧杆菌和梭菌属的丰度变化[23] [24]。这些微生物标志物与 ASD 的严重程度及共病症状密切相关[41]。在代谢层面,研究指出 ASD 儿童体内存在血清素(5-羟色胺)代谢异常,其水平可能升高或降低,并与肠道菌群组成及胃肠道症状相关[7] [42]。此外,对甲酚等潜在神经毒性代谢物的浓度在 ASD 患儿中也观察到升高,这些代谢物可能通过影响神经递质合成或诱发神经炎症参

与 ASD 的病理过程[7] [43]。这些多组学标志物的发现,为开发基于粪便或血液样本的无创、客观的早期筛查工具提供了重要依据。功能性神经影像学技术,如功能磁共振成像(fMRI)和正电子发射断层扫描(PET),为可视化评估 ASD 儿童的肠-脑轴功能状态提供了新途径。这些技术能够揭示特定脑区的活动模式与胃肠道功能紊乱之间的关联。研究表明,ASD 患儿常伴有杏仁核、前扣带回等脑区的功能连接异常,这些区域不仅参与情绪调节和社会认知,也与内脏感觉和自主神经调控密切相关[44] [45]。例如,杏仁核的过度激活或与前扣带回的功能连接减弱,可能与 ASD 儿童对内脏感觉的异常处理以及焦虑、腹痛等症状有关[39]。通过将功能性神经影像数据与标准化的胃肠道症状问卷(如罗马 IV 标准)相结合,研究者可以更精确地描绘出“肠-脑”相互作用的神经环路基础[46]。这种整合分析不仅有助于理解 ASD 中肠脑轴失调的神经机制,也为评估干预措施(如益生菌或饮食疗法)对大脑功能的影响提供了客观的影像学指标。然而,当前生物标志物研究面临可重复性差和缺乏纵向研究两大挑战。例如,SpCO 作为非侵入性炎症标志物虽与 ASD 严重程度相关,但来自小样本事后分析,结果难以稳定复现[47];而 MUC 基因变异驱动的菌群-代谢轴研究虽揭示了完整因果链,但横断面设计无法追踪标志物的动态变化[48]。此外,单一标志物易受波动影响,检测方法也缺乏统一标准[47] [48]。为突破瓶颈,新兴技术展现出巨大潜力。多组学整合分析(如联合全外显子测序、16S rRNA 测序与血浆代谢组学)可系统揭示遗传缺陷如何通过重塑菌群与代谢通路影响 ASD 表型,从而筛选高维度标志物集合[48]。非侵入性动态监测(如 SpCO 检测)若嵌入前瞻性纵向队列,可实时追踪炎症与治疗反应[47]。眼动追踪系统(如 Gazefinder)能客观量化社会视觉注意,减少主观评分变异[49]。此外,针对微生物代谢物的靶向制剂(如 AB-2004)的临床试验可通过分析应答差异反向锁定预测性生物标志物[50]。这些工具若融入前瞻性分层设计,将推动 ASD 肠-脑轴诊断走向个体化精准评估。

5.2. 益生菌与饮食干预的临床证据

益生菌干预作为调节 ASD 儿童肠道菌群、改善胃肠道症状的潜在策略,已积累一定临床证据。多项随机对照试验和开放标签研究显示,特定益生菌株(如鼠李糖乳杆菌和长双歧杆菌)可调节肠道菌群组成,增加有益菌相对丰度,并降低粪便中脂多糖等促炎因子水平[51] [52]。这些微生物层面的改变常伴随胃肠道症状的改善,尤其是在缓解便秘和腹痛方面,部分研究观察到显著效果[14] [52]。然而,关于益生菌能否改善 ASD 核心行为症状(如社交障碍和刻板行为),现有证据尚存争议。部分系统综述和荟萃分析指出,尽管部分研究报告行为评分改善,但多数高质量 RCT 未发现益生菌对核心症状有显著优于安慰剂的效果[16] [53]。这种不一致性可能与益生菌菌株、剂量、疗程以及研究人群的异质性有关,提示益生菌可能仅对特定亚群(如伴有明显胃肠道症状的 ASD 儿童)更为有效。

饮食干预,特别是无麸质无酪蛋白(GFCF)饮食和低发酵寡糖、二糖、单糖及多元醇(FODMAP)饮食,在 ASD 儿童中的应用也备受关注。GFCF 饮食的理论基础是部分 ASD 儿童可能存在对麸质和酪蛋白的异常免疫反应或代谢障碍,这些物质衍生的外啡肽可能通过“肠漏”进入体循环,影响中枢神经系统功能[54]。临床观察发现,GFCF 饮食可缓解部分患儿的腹胀、腹泻和便秘等胃肠道症状,并可能改善某些行为问题[55]。然而,其长期依从性较差,且缺乏大规模、高质量 RCT 的强有力证据支持其对核心症状的疗效。低 FODMAP 饮食则通过减少肠道中易发酵的短链碳水化合物来减轻腹胀和产气,对改善 ASD 儿童的功能性胃肠道症状(如肠易激综合征)显示出一定潜力[56]。但这类饮食限制性较强,可能导致营养不均衡,因此必须在专业营养师指导下进行个体化方案制定,并密切监测儿童的生长发育和营养状况。总体而言,饮食干预应被视为一种辅助手段,而非替代标准行为和教育干预的疗法。

5.3. 粪菌移植干预

粪菌移植(FMT)作为一种能够显著重塑肠道菌群结构的强效干预手段,在 ASD 治疗领域展现出令人

瞩目的前景。开放标签研究,如 Kang 等人的开创性工作,报道了 FMT(包括抗生素预处理、肠道清洗和随后的粪菌输注)能够使 ASD 儿童胃肠道症状(如便秘、腹泻、腹痛)的有效率超过 80%,且改善效果在治疗结束后可持续至少 8 周。更重要的是,该研究同时观察到 ASD 核心行为症状的改善,如儿童自闭症评定量表(CARS)评分下降[14]。后续的研究也证实了 FMT 或洗涤微生物群移植(WMT)在改善 ASD 儿童胃肠道和核心症状方面的潜力,尤其是在症状较重的亚组中效果更为明显[57] [58]。然而,FMT 并非没有风险,其潜在的感染风险(尤其是来自供体的病原体)、长期安全性以及最佳治疗方案(如剂量、途径、疗程)仍需通过更大规模、设计严谨的随机对照试验来验证[59]。目前,FMT 主要作为研究性疗法,尚未成为 ASD 的常规临床治疗。

6. 结论

ASD 儿童胃肠功能紊乱的研究正从现象描述向机制解析、从经验性干预向精准化策略过渡的关键阶段。现有证据表明,肠道菌群失调、肠屏障功能障碍、免疫炎症与神经信号异常之间的双向调控循环,构成了胃肠症状与 ASD 核心症状共病的病理基础。然而,当前研究仍存在显著局限:菌群组成与功能的跨队列可重复性不足,肠屏障损伤的评估缺乏临床可及性,免疫炎症标志物与神经行为表型的因果关系尚未在纵向研究中充分验证。诊断方面,多组学标志物整合策略在区分 ASD 合并胃肠功能紊乱亚型中展现出潜力,但尚缺乏独立队列验证及监管批准的诊断工具;非侵入性动态监测技术仍处于概念验证阶段,临床转化需解决信号噪声与个体间变异问题。干预方面,益生菌、饮食调节及粪菌移植的高质量随机对照试验证据仍显不足。益生菌研究因菌株特异性与宿主基线差异导致结果不一致,粪菌移植虽在早期试验中显示疗效,但供体筛选与伦理问题尚未解决。当前应避免单一干预的通用化推广,转而采用基于菌群紊乱类型、肠屏障状态及免疫炎症特征的“表型驱动”个体化组合策略。最终,ASD 儿童胃肠功能紊乱的管理需从“症状控制”转向“机制导向的精准干预”,这需要基础研究者、临床医生与监管机构的协同,方能将肠-脑轴的发现真正转化为改善患儿生活质量的临床工具。

参考文献

- [1] Sharma, S.R., Gonda, X. and Tarazi, F.I. (2018) Autism Spectrum Disorder: Classification, Diagnosis and Therapy. *Pharmacology & Therapeutics*, **190**, 91-104. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.05.007>
- [2] Zhu, J., Guo, M., Yang, T., et al. (2017) Association between Behavioral Problems and Gastrointestinal Disorders among Children with Autism Spectrum Disorder. *Chinese Journal of Pediatrics*, **55**, 905-910.
- [3] 韦金盈. 微生物-肠-脑轴机制与孤独症谱系障碍[J]. 临床与病理杂志, 2023, 43(2): 400-407.
- [4] Sotelo-Orozco, J. and Hertz-Picciotto, I. (2025) The Association between Gastrointestinal Issues and Psychometric Scores in Children with Autism Spectrum Disorder, Developmental Delays, down Syndrome, and Typical Development. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, **55**, 2452-2462. <https://doi.org/10.1007/s10803-024-06387-2>
- [5] Umbrello, G. and Esposito, S. (2016) Microbiota and Neurologic Diseases: Potential Effects of Probiotics. *Journal of Translational Medicine*, **14**, Article No. 298. <https://doi.org/10.1186/s12967-016-1058-7>
- [6] 范彦蓉, 张翠芳, 李秀萍, 等. 微生物-肠-脑轴与孤独症谱系障碍研究进展[J]. 神经疾病与精神卫生, 2019, 19(5): 508-512.
- [7] Golubeva, A.V., Joyce, S.A., Moloney, G., Burokas, A., Sherwin, E., Arboleya, S., et al. (2017) Microbiota-Related Changes in Bile Acid & Tryptophan Metabolism Are Associated with Gastrointestinal Dysfunction in a Mouse Model of Autism. *EBioMedicine*, **24**, 166-178. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.09.020>
- [8] Morais, L.H., Felice, D., Golubeva, A.V., Moloney, G., Dinan, T.G. and Cryan, J.F. (2018) Strain Differences in the Susceptibility to the Gut-Brain Axis and Neurobehavioural Alterations Induced by Maternal Immune Activation in Mice. *Behavioural Pharmacology*, **29**, 181-198. <https://doi.org/10.1097/fbp.0000000000000374>
- [9] Liu, S., Li, E., Sun, Z., Fu, D., Duan, G., Jiang, M., et al. (2019) Altered Gut Microbiota and Short Chain Fatty Acids in Chinese Children with Autism Spectrum Disorder. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 287. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-36430-z>

- [10] Zou, R., Xu, F., Wang, Y., Duan, M., Guo, M., Zhang, Q., *et al.* (2020) Changes in the Gut Microbiota of Children with Autism Spectrum Disorder. *Autism Research*, **13**, 1614-1625. <https://doi.org/10.1002/aur.2358>
- [11] Cristiano, C., Pirozzi, C., Coretti, L., Cavaliere, G., Lama, A., Russo, R., *et al.* (2018) Palmitoylethanolamide Counteracts Autistic-Like Behaviours in BTBR T+tf/J Mice: Contribution of Central and Peripheral Mechanisms. *Brain, Behavior, and Immunity*, **74**, 166-175. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2018.09.003>
- [12] Bryn, V., Aass, H.C.D., Skjeldal, O.H., Isaksen, J., Saugstad, O.D. and Ormstad, H. (2017) Cytokine Profile in Autism Spectrum Disorders in Children. *Journal of Molecular Neuroscience*, **61**, 1-7. <https://doi.org/10.1007/s12031-016-0847-z>
- [13] Bryn, V., Verkerk, R., Skjeldal, O.H., Saugstad, O.D. and Ormstad, H. (2017) Kynurenine Pathway in Autism Spectrum Disorders in Children. *Neuropsychobiology*, **76**, 82-88. <https://doi.org/10.1159/000488157>
- [14] Kang, D.W., Adams, J.B., Gregory, A.C., Borody, T., Chittick, L., Fasano, A., *et al.* (2017) Microbiota Transfer Therapy Alters Gut Ecosystem and Improves Gastrointestinal and Autism Symptoms: An Open-Label Study. *Microbiome*, **5**, Article No. 10. <https://doi.org/10.1186/s40168-016-0225-7>
- [15] Li, Y., Xiao, P., Cao, R., Le, J., Xu, Q., Xiao, F., *et al.* (2024) Effects and Microbiota Changes Following Oral Lyophilized Fecal Microbiota Transplantation in Children with Autism Spectrum Disorder. *Frontiers in Pediatrics*, **12**, Article 1369823. <https://doi.org/10.3389/fped.2024.1369823>
- [16] Ng, Q.X., Loke, W., Venkatanarayanan, N., Lim, D.Y., *et al.* (2019) A Systematic Review of the Role of Prebiotics and Probiotics in Autism Spectrum Disorders. *Medicina*, **55**, Article 129. <https://doi.org/10.3390/medicina55050129>
- [17] Aydın, Ö.G., Baykara, H.B., Akın, K., *et al.* (2024) Evaluation of Functional Gastrointestinal Disorders in Children Aged 4-10 Years with Autism Spectrum Disorder. *The Turkish Journal of Pediatrics*, **66**, 57-64. <https://doi.org/10.24953/turkjped.2023.558>
- [18] 李素水, 王霞, 孙志刚, 等. 孤独症谱系障碍与胃肠功能紊乱关系研究进展[J]. 中华精神科杂志, 2013, 46(5): 318-320.
- [19] Adams, J.B., Johansen, L.J., Powell, L.D., Quig, D. and Rubin, R.A. (2018) Gastrointestinal Symptoms and Autism Spectrum Disorder: A Cross-Sectional Study of 218 Children. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, **48**, 1116-1127.
- [20] Restrepo, B., Angkustsiri, K., Taylor, S.L., Rogers, S.J., Cabral, J., Heath, B., *et al.* (2020) Developmental-Behavioral Profiles in Children with Autism Spectrum Disorder and Co-Occurring Gastrointestinal Symptoms. *Autism Research*, **13**, 1778-1789. <https://doi.org/10.1002/aur.2354>
- [21] Chaidez, V., Hansen, R.L. and Hertz-Picciotto, I. (2014) Gastrointestinal Problems in Children with Autism, Developmental Delays or Typical Development. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, **44**, 1117-1127. <https://doi.org/10.1007/s10803-013-1973-x>
- [22] Holingue, C., Newill, C., Lee, L., Pasricha, P.J. and Daniele Fallin, M. (2018) Gastrointestinal Symptoms in Autism Spectrum Disorder: A Review of the Literature on Ascertainment and Prevalence. *Autism Research*, **11**, 24-36. <https://doi.org/10.1002/aur.1854>
- [23] Pulikkan, J., Maji, A., Dhakan, D.B., Saxena, R., Mohan, B., Anto, M.M., *et al.* (2018) Gut Microbial Dysbiosis in Indian Children with Autism Spectrum Disorders. *Microbial Ecology*, **76**, 1102-1114. <https://doi.org/10.1007/s00248-018-1176-2>
- [24] Ding, X., Xu, Y., Zhang, X., Zhang, L., Duan, G., Song, C., *et al.* (2020) Gut Microbiota Changes in Patients with Autism Spectrum Disorders. *Journal of Psychiatric Research*, **129**, 149-159. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.06.032>
- [25] Kandeel, W.A., Meguid, N.A., Bjørklund, G., Eid, E.M., Farid, M., Mohamed, S.K., *et al.* (2020) Impact of Clostridium Bacteria in Children with Autism Spectrum Disorder and Their Anthropometric Measurements. *Journal of Molecular Neuroscience*, **70**, 897-907. <https://doi.org/10.1007/s12031-020-01482-2>
- [26] 郝明悦, 常佳俊, 张志华, 等. 孤独症谱系障碍的微生物-肠-脑轴调控机制与靶向饮食干预的研究进展[J]. 安徽医科大学学报, 2026, 61(2): 376-386.
- [27] Hua, X., Zhu, J., Yang, T., Guo, M., Li, Q., Chen, J., *et al.* (2020) The Gut Microbiota and Associated Metabolites Are Altered in Sleep Disorder of Children with Autism Spectrum Disorders. *Frontiers in Psychiatry*, **11**, Article 855. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2020.00855>
- [28] Esnafoglu, E., Cırık, S., Ayyıldız, S.N., Erdil, A., Ertürk, E.Y., Dağlı, A., *et al.* (2017) Increased Serum Zonulin Levels as an Intestinal Permeability Marker in Autistic Subjects. *The Journal of Pediatrics*, **188**, 240-244. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.04.004>
- [29] Kara, H., Acikel, S.B., Cetinkaya, M. and Tuncer, S.C. (2021) Serum Zonulin Levels Are Higher among Children with Autism Spectrum Disorders and Correlated with Social Impairment. *Alpha Psychiatry*, **22**, 250-256. <https://doi.org/10.5152/alphapsychiatry.2021.21152>

- [30] 黄浩宇, 杜晓亮, 王静, 等. 基于微生物-肠-脑轴的维生素 D 改善孤独症症状效果评价研究[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2025, 51(3): 149-155.
- [31] Kırşan, F.Z., Doğan, Ö., Yaylacı, M. and Öztıp, D.B. (2025) Fractalkine and Neuroinflammation in Autism Spectrum Disorder: A Novel Perspective. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, **23**, 467-475. <https://doi.org/10.9758/cpn.25.1296>
- [32] Qasem, H., Al-Ayadhi, L., Björklund, G., Chirumbolo, S. and El-Ansary, A. (2018) Impaired Lipid Metabolism Markers to Assess the Risk of Neuroinflammation in Autism Spectrum Disorder. *Metabolic Brain Disease*, **33**, 1141-1153. <https://doi.org/10.1007/s11011-018-0206-6>
- [33] 段娟, 辛金鸽, 彭薇淇, 等. 基于脑-肠轴理论研究氟化物的摄入对于 VPA 小鼠孤独症样行为的影响及机制[J]. 现代消化及介入诊疗, 2023, 28(12): 1505-1513.
- [34] Cleary, S., Asbury, S., Schachar, R.J., Crosbie, J., Nicolson, R., Weksberg, R., *et al.* (2026) Transdiagnostic Behavioral Phenotypes and Comorbid Gastrointestinal Symptoms in Neurodevelopmental Disorders: An Exploratory Study. *Autism Research*, **19**, e70143. <https://doi.org/10.1002/aur.70143>
- [35] Fulceri, F., Morelli, M., Santocchi, E., Cena, H., Del Bianco, T., Narzisi, A., *et al.* (2016) Gastrointestinal Symptoms and Behavioral Problems in Preschoolers with Autism Spectrum Disorder. *Digestive and Liver Disease*, **48**, 248-254. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2015.11.026>
- [36] Orell, G., Barazani, N., Fernell, E., Gillberg, C., Lindberg, G. and Walter, S. (2026) Traits of Autism and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Irritable Bowel Syndrome with Pronounced Symptoms. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, **61**, 735-745. <https://doi.org/10.1080/00365521.2026.2661968>
- [37] Tao, X., Li, Z., Wang, D., Pu, J., Liu, Y., Gui, S., *et al.* (2025) Perturbations in Gut Microbiota in Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review. *Frontiers in Neuroscience*, **19**, Article 1448478. <https://doi.org/10.3389/fnins.2025.1448478>
- [38] Victoria-Montesinos, D., García-Muñoz, A.M., Mercader-Ros, M.T., *et al.* (2025) The Role of Microbial-Derived p-Cresol in Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review of the Gut-Brain Axis. *Clinical Nutrition ESPEN*, **66**, 1-9.
- [39] Son, J.Y., Do, Y., Seo, J. and Choi, J. (2026) Gut-Derived Metabolic Imbalance in Autism Spectrum Disorder: Toward the Concept of a Metabolic Subtype. *Nutrients*, **18**, Article 1442. <https://doi.org/10.3390/nu18091442>
- [40] Kurokawa, S., Nomura, K., Sanada, K., Miyaho, K., Ishii, C., Fukuda, S., *et al.* (2024) A Comparative Study on Dietary Diversity and Gut Microbial Diversity in Children with Autism Spectrum Disorder, Attention-Deficit Hyperactivity Disorder, Their Neurotypical Siblings, and Non-Related Neurotypical Volunteers: A Cross-Sectional Study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, **65**, 1184-1195. <https://doi.org/10.1111/jcpp.13962>
- [41] Chen, Z., Shi, K., Liu, X., Dai, Y., Liu, Y., Zhang, L., *et al.* (2021) Gut Microbial Profile Is Associated with the Severity of Social Impairment and IQ Performance in Children with Autism Spectrum Disorder. *Frontiers in Psychiatry*, **12**, Article 789864. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.789864>
- [42] Luna, R.A., Oezguen, N., Balderas, M., Venkatachalam, A., Runge, J.K., Versalovic, J., *et al.* (2017) Distinct Microbiome-Neuroimmune Signatures Correlate with Functional Abdominal Pain in Children with Autism Spectrum Disorder. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, **3**, 218-230. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2016.11.008>
- [43] Konjevod, M., Nikolac Perkovic, M., Sáiz, J., Svob Strac, D., Barbas, C. and Rojo, D. (2021) Metabolomics Analysis of Microbiota-Gut-Brain Axis in Neurodegenerative and Psychiatric Diseases. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **194**, Article 113681. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2020.113681>
- [44] Li, H.X., Xuan, D.S., Mu, R., Qin, C. and Zhao, X. (2025) Hippocampal Subregion Function and Its Clinical Correlations in Childhood Autism Spectrum Disorders. *Autism Research*, **18**, 2231-2239. <https://doi.org/10.1002/aur.70124>
- [45] Takahashi, T., Yamanishi, T., Nobukawa, S., Kasakawa, S., Yoshimura, Y., Hiraishi, H., *et al.* (2017) Band-Specific Atypical Functional Connectivity Pattern in Childhood Autism Spectrum Disorder. *Clinical Neurophysiology*, **128**, 1457-1465. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.05.010>
- [46] Wong, O.W.H., Lam, A.M.W., Lai, K.Y.C., Ma, S.L., Hung, S.F., Chan, S., *et al.* (2021) An Elevated Anxiety Level among Prepubertal Autistic Boys with Non-Treatment-Seeking Functional Gastrointestinal Disorders: A Case-Control Study. *Autism Research*, **14**, 2131-2142. <https://doi.org/10.1002/aur.2555>
- [47] Sherman, H.T., Liu, K., Kwong, K., *et al.* (2022) Carbon Monoxide (CO) Correlates with Symptom Severity, Autoimmunity, and Responses to Probiotics Treatment in a Cohort of Children with Autism Spectrum Disorder (ASD): A Post-Hoc Analysis of a Randomized Controlled Trial. *BMC Psychiatry*, **22**, Article No. 553.
- [48] Zhong, H., Zhang, S., Mou, Z., Fan, X., Zhang, X., Wang, L., *et al.* (2026) Integrated Multi-Omics Analysis Reveals the Involvement of the Gut-Brain Axis in Children with Autism. *Frontiers in Microbiology*, **17**, Article 1766850. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2026.1766850>
- [49] Shirotni, M., Shimizu, S., Kitamura, K., Mikawa, Y., Haruna, R., Kawai, Y., *et al.* (2026) Safety and Efficacy of a

- Novel Fecal Microbiota Transplantation Method Using Hydrogen Nanobubble Water without Antibiotics or Bowel Cleansing in Children with Autism Spectrum Disorder: An Open-Label, Single-Arm Study Demonstrating Improvements in Core and Comorbidity Symptoms. *Frontiers in Pediatrics*, **14**, Article 1767346. <https://doi.org/10.3389/fped.2026.1767346>
- [50] Munira, M.S., Stevens, J.E., Shahin, W., Wang, K., Franks, A.E., Perez, A.R.J., *et al.* (2026) Towards Treatments Targeting the Gut to Improve Behavioural Outcomes in Autism Spectrum Disorder. *Journal of Neural Transmission*, **133**, 415-430. <https://doi.org/10.1007/s00702-025-03061-4>
- [51] Sanctuary, M.R., Kain, J.N., Chen, S.Y., Kalanetra, K., Lemay, D.G., Rose, D.R., *et al.* (2019) Pilot Study of Probiotic/Colostrum Supplementation on Gut Function in Children with Autism and Gastrointestinal Symptoms. *PLOS ONE*, **14**, e0210064. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210064>
- [52] Arnold, L.E., Luna, R.A., Williams, K., Chan, J., Parker, R.A., Wu, Q., *et al.* (2019) Probiotics for Gastrointestinal Symptoms and Quality of Life in Autism: A Placebo-Controlled Pilot Trial. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, **29**, 659-669. <https://doi.org/10.1089/cap.2018.0156>
- [53] Cauli, O., Guevara-González, J., Guevara-Campos, J. and González, L. (2022) The Effects of Probiotics and Prebiotics on Gastrointestinal and Behavioural Symptoms in Autism Spectrum Disorder. *Current Reviews in Clinical and Experimental Pharmacology*, **17**, 166-173. <https://doi.org/10.2174/2772432816666210805141257>
- [54] Fiorentino, M., Sapone, A., Senger, S., Camhi, S.S., Kadzielski, S.M., Buie, T.M., *et al.* (2016) Blood-Brain Barrier and Intestinal Epithelial Barrier Alterations in Autism Spectrum Disorders. *Molecular Autism*, **7**, Article No. 49. <https://doi.org/10.1186/s13229-016-0110-z>
- [55] Ristori, M.V., Quagliarello, A., Reddel, S., Ianiro, G., Vicari, S., Gasbarrini, A., *et al.* (2019) Autism, Gastrointestinal Symptoms and Modulation of Gut Microbiota by Nutritional Interventions. *Nutrients*, **11**, Article 2812. <https://doi.org/10.3390/nu11112812>
- [56] Berding, K. and Donovan, S.M. (2018) Diet Can Impact Microbiota Composition in Children with Autism Spectrum Disorder. *Frontiers in Neuroscience*, **12**, Article 515. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00515>
- [57] Li, J., Liu, J., Chen, M., Wang, Y. and Zhou, C. (2026) Observation of the Therapeutic Effect of Washed Microbiota Transplantation on Childhood Autism Spectrum Disorder. *Actas Españolas de Psiquiatría*, **54**, 263-275. <https://doi.org/10.62641/aep.v54i2.2120>
- [58] Lin, B., Zhu, Z., Yang, X., Li, Z., Zhou, H., Luo, M., *et al.* (2025) Protocol for the Efficacy and Safety of Fecal Microbiota Transplantation in Children with Autism Spectrum Disorder: A Prospective Single-Center, Single-Arm Interventional Study. *Frontiers in Pediatrics*, **13**, Article 1660773. <https://doi.org/10.3389/fped.2025.1660773>
- [59] Wei, J., Chen, J., Fang, X., Liu, T., Yuan, Y. and Zhang, J. (2023) Protocol for the Safety and Efficacy of Fecal Microbiota Transplantation Liquid in Children with Autism Spectrum Disorder: A Randomized Controlled Study. *Frontiers in Microbiology*, **14**, Article 1236904. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1236904>