

- Combination of prednisolone and cyclosporin A as third-line therapy for refractory Kawasaki disease: a case study [J]. *Minerva Pediatr*, 2019. doi: 10.23736/S0026-4946.19.05567-1.
- [21] RIGANTE D, VALENTINI P, RIZZO D, et al. Responsiveness to intravenous immunoglobulins and occurrence of coronary artery abnormalities in a single-center cohort of Italian patients with Kawasaki syndrome [J]. *Rheumatol Int*, 2010, 30(6): 841-846.
- [22] KUIJPERS T W, BIEZEVELD M, ACHTERHUIS A, et al. Longstanding obliterative panarteritis in Kawasaki disease: lack of cyclosporin A effect [J]. *Pediatrics*, 2003, 112(4): 986-992.
- [23] AOYAGI R, HAMADA H, SATO Y, et al. Study protocol for a phase III multicentre, randomised, open-label, blinded-end point trial to evaluate the efficacy and safety of immunoglobulin plus cyclosporin A in patients with severe Kawasaki disease (KAICA Trial) [J]. *BMJ Open*, 2015, 5(12): e009562.
- [24] HAMADA H, SUZUKI H, ONOUCHI Y, et al. Efficacy of primary treatment with immunoglobulin plus ciclosporin for prevention of coronary artery abnormalities in patients with Kawasaki disease predicted to be at increased risk of non-response to intravenous immunoglobulin (KAICA): a randomised controlled, open-label, blinded-endpoints, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2019, 393(10176): 1128-1137.
- [25] SÁNCHEZ-SOLANO A, CORRAL N, SEGURA-COVARRUBIAS G, et al. Regulation of the Ca^{2+} -activated chloride channel Anoctamin-1 (TMEM16A) by Ca^{2+} -induced interaction with FKBP12 and calcineurin [J]. *Cell Calcium*, 2020, 89: 102211. doi: 10.1016/j.ceca.2020.102211.
- [26] 胡伟明, 袁恒杰. 临床特殊治疗药物霉酚酸、他克莫司及万古霉素浓度监测的研究现状与进展 [J]. *检验医学与临床*, 2020, 17(12): 1767-1771.
- [27] 隋晓东, 田执梁. 难治性 KD 治疗进展 [J]. *儿科药理学杂志*, 2018, 24(3): 58-62.
- [28] YU M, LIU M, ZHANG W, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and pharmacogenetics of tacrolimus in kidney transplantation [J]. *Curr Drug Metab*, 2018, 19(6): 513-522.
- [29] BUCKLEY C, WILSON C, MCCARRON J G. FK506 regulates Ca^{2+} release evoked by inositol 1,4,5-trisphosphate independently of FK-binding protein in endothelial cells [J]. *Br J Pharmacol*, 2020, 177(5): 1131-1149.
- [30] 邵晓珊, 蒋新辉, 胡坚, 等. 儿童免疫相关性疾病临床实用热点问题专家建议系列之三——环孢素在中国儿童免疫相关疾病中的应用建议 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2020, 35(6): 417-423.
- [31] 廖秀娟, 韦柳萍. 环孢素 A 的药动学及其影响因素研究进展 [J]. *中国药房*, 2015, 26(4): 558-561.
- [32] SCHUTTE-NUTGEN K, THOLKING G, SUWELACK B, et al. Tacrolimus-pharmacokinetic considerations for clinicians [J]. *Curr Drug Metab*, 2018, 19(4): 342-350.
- (编辑:刘雄志)
(收稿日期:2020-10-20 修回日期:2021-01-07)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.05.017

• 综述 •

肠道菌群对儿童神经发育的影响研究进展

马烨, 谭李红 (湖南省儿童医院, 南华大学儿科学院, 长沙 410007)

[中图分类号] R748

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2023)05-0060-05

Advances in the Influence of Intestinal Flora on Neural Development in Children

Ma Ye, Tan Lihong (Hunan Children's Hospital, Academy of Pediatrics, University of South China, Changsha 410007, China)

肠道菌群是人体胃肠道内复杂的微生物群落, 它们在人类生命的最初几个月至几年内经历了快速的动态变化, 这种进化驱动过程有助于肠道内环境稳态形成及肠道免疫系统发育, 并与神经系统相互影响。肠道菌群的定植与神经系统发育的“时间窗”基本一致, 早期的菌群失调可能会影响大脑的发育, 造成远期神经精神疾病患病风险升高。本文主要回顾肠道菌群早期的发展及影响因素及讨论肠道菌群与神经发育的关系, 包括生物模型的意义以及肠道菌群影响神经发育的途径, 总结肠道菌群与儿童神经发育障碍性疾病的关系。

1 肠道菌群的定植及影响因素

肠道菌群由各种微生物组成, 包括原生生物、细菌、真菌、病毒等, 这些微生物在子宫内就与宿主建立了共生关系, 其中以细菌的影响最为重要。肠道菌群包含数万亿的细菌, 携带的编码基因远超人类基因组^[1], 已被定义为“被遗忘的器官”。肠道菌群对人类疾病及健康的影响受到越来越多的关注, 除参与肠道功能、机体代谢、免疫调节外, 还对生理及神经功能有着重要影响。

婴幼儿时期是肠道菌群形成的关键时期, 个体差异明

基金项目: 湖南省科技计划项目, 编号 2017SK2154。

作者简介: 马烨 (1993. 10-), 男, 硕士, 住院医师, 主要从事儿科临床工作, E-mail: 429108594@qq.com。

通讯作者: 谭李红 (1964. 07-), 男, 大学本科, 主任医师, 主要从事儿科临床工作, E-mail: 530933677@qq.com。

显,易受外界因素干扰^[2]。婴儿在出生前就逐步启动了微生物肠道定植过程^[3],出生后肠道菌群暂时由肠杆菌和葡萄球菌等兼性厌氧菌主导,随着氧气不断消耗,双歧杆菌、乳酸菌等专性厌氧菌逐渐占据主导地位,此后保持以双歧杆菌为优势菌群的相对稳定状态,随着喂养方式或饮食结构的改变,尤其是断奶或引入固体食物后,双歧杆菌的竞争力下降,拟杆菌属、梭状菌属等比例逐渐升高,最终在 3 岁左右基本建立成人型的肠道菌群结构^[4-5]。

胎龄、分娩方式、喂养方式是影响婴儿早期肠道菌群的重要因素。早产儿肠道菌群多样性较低且个体差异较大,出生越早,与足月儿的差异越明显^[6]。虽然早产儿和足月儿在菌群演替顺序上相似,但优势菌群差异明显^[7-8],而且早产儿肠道菌群受外界因素的影响程度更大,易出现菌群失调、感染、喂养不耐受等情况,后期发生神经发育障碍性疾病的风险更高。与自然分娩的婴儿相比,剖腹产婴儿肠道菌群多样性明显降低,且双歧杆菌、乳酸杆菌属等有益菌的定植时间延迟,更容易被梭状芽孢杆菌和艰难梭菌定植^[9]。国外有研究^[10]发现,剖腹产婴儿后期自闭症和注意力缺陷多动障碍的发病率有所增加。婴儿早期的喂养方式会影响肠道菌群的组成,母乳中含有多种细菌(如葡萄球菌、链球菌属)和许多生物活性化合物(如人乳低聚糖),它们可以刺激有益菌群的生长^[11-12]。纯母乳喂养的婴儿双歧杆菌、乳酸杆菌含量较高,而配方奶喂养的婴儿艰难梭菌和大肠埃希菌含量较高,且肠道菌群多样性明显增加,但与宿主基因的相互作用及免疫和代谢活性相关性较低^[13-14]。国外研究^[15]显示,母乳喂养与新生儿的认知发展有关,这种影响对于早产儿更为显著,但无法判断是否与本身肠道菌群有关。此外,早期使用抗生素、环境、遗传等因素也会对肠道菌群造成影响,而这些因素与大脑神经发育有着潜在的联系。

2 肠道菌群对神经发育的影响途径

儿童出生后前几年是大脑结构功能快速变化时期,2 岁时大脑体积从成人的 30% 增长到 80%~90%,期间大量树突和轴突生长,胶质细胞膨胀,随后形成新的突触和髓鞘。而肠道菌群的成熟也发生在出生后前 2~3 年,与早期大脑神经发育的关键时间窗口相吻合。早期肠道菌群紊乱会影响神经发育过程,导致远期神经发育不良后果的风险增加^[16]。无菌(germfree,GF)动物模型是理解肠道菌群对神经系统发育和功能影响的重要研究模型,如通过 GF 小鼠与正常肠道菌群无特异性病原体(specific pathogen free,SPF)小鼠的对照实验,或将特定条件下肠道微生物菌群移植到 GF 小鼠上观察对发育行为的影响,研究表明肠道菌群可能通过多种途径影响神经发育^[17-18]。

2.1 神经内分泌途径

下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic pituitary adrenal,HPA)是神经内分泌系统的重要组成部分,与生理功能和应激反应密切相关。GF 小鼠在缺乏正常肠道菌群的情况下,HPA 发育异常,促肾上腺皮质激素和皮质醇水平升高,大脑皮质和海马中脑源性神经营养因子表达水平降低,导致应激反应增强。当用常规饲养的小鼠粪便或婴儿双歧杆菌重建 GF 小鼠肠道菌群时,过激的应激反应可以得到明显改善。增强的 HPA 反应可以通过早期(<6 周龄)肠道菌群重

建得到纠正,但对成年小鼠的重建没有作用^[19-20],说明肠道菌群对神经系统发育的影响有特定的时间窗口,主要发生在生命早期,对于人类而言,可能就是婴幼儿时期,因此,避免婴幼儿早期肠道菌群紊乱是保护神经发育的重要一环。肠道菌群对突触形成有重要影响,与 SPF 小鼠相比,GF 小鼠在纹状体中显示较高的突触相关蛋白表达,包括突触素和突触后致密蛋白 95,而早期暴露在正常肠道菌群的 GF 小鼠可表现出与 SPF 小鼠相似的特征,进一步证明了肠道菌群对突触发育的调节作用^[21]。此外,前额叶皮质的髓鞘形成可受到肠道菌群的影响。Hoban A E 等^[22]发现,GF 小鼠表现出与髓鞘形成和可塑性相关基因的显著上调,而这些基因表达变化可随着正常肠道菌群定植而逆转。尽管需要进一步的实验来阐明肠道菌群如何调节突触和髓鞘的形成,但这些研究结果都表明控制宿主运动和认知功能的重要大脑区域是在肠道菌群成熟的过程中形成的。

2.2 免疫调节途径

肠道是人体免疫器官之一,也是微生物群生存的主要场所,特定共生细菌参与了先天和适应性免疫系统的调节^[23]。先天淋巴样细胞(innate lymphoid cells,ILCs)是黏膜免疫、炎症和机体稳态的重要调节器,肠道微生物可以诱导 ILCs 的表观遗传学变化,包括 DNA 甲基化和组蛋白修饰的变化,导致基因转录方式的改变^[24]。Th1、Th17 和调节型 T 细胞可以改变肠道局部和系统的炎症环境,GF 小鼠中肠道树突状细胞刺激局部和全身 Th1/Th17 细胞产生促炎细胞因子(IFN- γ 和 IL-17A)的能力降低,而调节型 T 细胞相应增加,从而对自身免疫性疾病产生抵抗作用,表明了肠道菌群的免疫调节作用^[25]。小胶质细胞是中枢神经系统固有免疫细胞,是大脑免疫防御的重要屏障,不仅在炎症反应过程中发挥作用,还在发育的大脑中形成神经回路,参与中枢神经系统空间构型和突触连接^[26]。Rothhammer Y 等^[27]发现,小胶质细胞能够分泌转化生长因子 α 和血管内皮细胞生长因子 B,这些蛋白与星形胶质细胞表面受体结合并调节星形胶质细胞行为,而肠道微生物产生的色氨酸代谢物通过芳香烃受体介导的机制控制小胶质细胞激活和其生长因子表达,进而调节星形胶质细胞致病活性。肠道菌群可以通过阻碍小胶质细胞的成熟和功能影响神经系统的发育和功能,GF 小鼠表现出细胞比例改变和表型不成熟的小胶质细胞整体缺陷,而肠道微生物的重新定植可部分恢复小胶质细胞的特征^[28]。这些研究都表明免疫调节是肠道菌群影响神经系统的重要途径。

2.3 代谢产物与神经递质途径

短链脂肪酸(short chain fatty acids,SCFA)是肠道菌群分解膳食纤维的代谢产物,包括乙酸、丙酸和丁酸,可被神经胶质细胞摄取,作为发育中大脑的能量^[29],参与多种神经系统疾病的发病机制,包括孤独症、阿尔兹海默病、帕金森病等。丁酸盐可以通过增加肠道上皮细胞紧密连接蛋白的合成保护肠道屏障和血脑屏障,同时也是组蛋白脱乙酰化酶(histone deacetylase,HDAC)抑制剂,可能通过大脑组织染色质重塑影响基因表达;丙酸可以诱导自闭症样的神经行为异常,包括攻击行为及孤立样行为增加,探索活动减少,大鼠注射高剂量丙酸会诱发神经炎症及神经发育障碍相关

行为改变^[30-32]。肠道微生物可以产生多种神经递质和神经调节化合物,胃肠道内含有大量的 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT), 5-HT 是调节大脑功能的重要神经递质,肠道菌群在控制肠源性 5-HT 代谢中起重要作用^[33]。Yano J M 等^[34]发现,产芽孢菌可促进 GF 小鼠中的肠嗜铬细胞(enterochromaffin cells, ECs)合成 5-HT,提高特定微生物的浓度会增加 GF 小鼠血液中的 5-HT 浓度。此外,肠道菌群也可以产生多巴胺、去甲肾上腺素、乙酰胆碱和 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)。GABA 是中枢神经系统抑制性神经递质,肠道菌群紊乱导致成年大鼠出现慢性抑郁及记忆丧失,同时伴有 GABA-A 受体 $\alpha 5, \delta$ 亚单位表达减少,提示肠道菌群可通过影响 GABA 受体的表达对神经系统产生不利影响^[35]。与正常小鼠相比,GF 小鼠大脑中色氨酸、酪氨酸(多巴胺和去甲肾上腺素的前体)和谷氨酰胺(GABA 前体)水平较低^[36]。这些产物最终都可以穿过血脑屏障到达大脑,影响神经系统的发育和功能。血脑屏障也是确保神经发育和中枢神经系统动态平衡的重要环节,在胎儿生命早期就开始发育,并在出生后早期阶段逐渐成熟^[37]。研究^[38]发现,与 SPF 小鼠相比,GF 小鼠血脑屏障通透性明显增加,在出生后和成年期间,这种变化一直持续,与已知可调节内皮组织屏障功能的紧密连接蛋白表达减少有关。将成年 GF 小鼠暴露于无病原体的肠道微生物环境中,可降低其血脑屏障通透性,上调紧密蛋白的连接。这表明肠道菌群可以通过血脑屏障影响早期大脑发育。

2.4 迷走神经途径

迷走神经起源于脑干,传入末端存在于肠道上皮下方,可接收肠道菌群产生的信号,介导肠道菌群与中枢神经系统之间的交流^[39]。鼠李糖乳杆菌可通过迷走神经调节大脑中 GABA 受体的表达,减少应激诱导的皮质醇产生及焦虑和抑郁相关行为,而在迷走神经被切除的小鼠中未发现其抗焦虑及抑郁作用^[40]。Bercik P 等^[41]发现,将瑞士小鼠的菌群定植到 GF 小鼠上时,小鼠焦虑行为和海马脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)的表达增加,BDNF 是一种涉及神经元分化、生长和突触可塑性的神经营养蛋白,而这种作用在迷走神经切断术后消失,表明此作用同样依赖于迷走神经途径。这些研究都证明了肠道菌群可以通过迷走神经间接影响中枢神经系统。

3 肠道菌群与神经发育障碍性疾病

3.1 肠道菌群与孤独症

孤独症(autistic-spectrum disorder, ASD)是一种儿童常见的神经发育障碍疾病,行为特征主要包括三个方面:社会交往障碍、语言交流障碍、兴趣狭窄和重复刻板动作。许多 ASD 患儿存在胃肠道问题,如腹痛、腹泻、便秘等,自闭症严重程度与胃肠道功能障碍之间存在很强的相关性^[42]。Krajmalnik-Brown R 等^[43]发现,ASD 患儿表现出肠道菌群组成的改变,其厚壁菌属含量增加,拟杆菌、变形杆菌属含量降低,但不同的研究中 ASD 肠道菌群的改变不完全相同。国内有学者探讨了肠道菌群与中国 ASD 患儿的联系,发现 ASD 组中肠道菌群的多样性和丰度均低于对照组,且菌群群落结构发生改变^[44]。另外有研究发现,在 ASD 患儿粪便中短链脂肪酸明显更高,而短链脂肪酸是肠道菌群的代谢

产物,与大脑功能密切相关^[45]。国外还有研究发现,联合补充嗜酸乳杆菌、鼠李糖乳杆菌、双歧杆菌,可明显改善 ASD 儿童的严重程度及胃肠道症状^[46]。Kang D W 等^[47]评估了微生物转移疗法(microbiota transfer therapy, MTT)对 18 例 ASD 儿童肠道菌群组成、胃肠道和 ASD 症状的影响,MTT 包括为期 2 周的抗生素治疗、肠道清洁,然后进行粪便菌群的移植,持续 7~8 周,结果治疗结束时胃肠道症状减少 80%,ASD 行为量表评分有明显改善,并可持续到治疗后 8 周。因此,肠道菌群与 ASD 密切相关,具体机制有待更多研究证明。

3.2 肠道菌群与注意力缺陷多动障碍

注意力缺陷多动障碍(attention deficit hyperactivity disorder, ADHD)是有多动、注意力不集中、参与事件能力差,伴认知障碍和学习困难,智力基本正常等表现的一组综合征,主要发生于儿童学前时期,同样属于神经发育行为障碍,与多巴胺神经传递异常及其潜在的神经回路有关^[48]。在 ADHD 儿童中,便秘和大便失禁的发生率都有所增加,并且这种情况的发生与药物治疗无关^[49]。国外首个比较 ADHD 患者和健康人群肠道菌群的队列研究中,与对照组相比,ADHD 患者放线菌数量增加,其中双歧杆菌属显著增加,而拟杆菌门的相对丰度无明显差异,同时采用 16S rRNA 基因测序技术,发现实验组肠道微生物中编码环己二烯脱水酶的基因功能显著增强,这种酶参与了多巴胺前体苯丙氨酸的合成^[50]。国外有研究^[51]表明,ADHD 患者的促炎细胞因子水平升高,可推测 ADHD 相关的免疫平衡受损可能是由肠道菌群组成改变触发的。Pärtty A 等^[52]对出生前 6 个月分别服用鼠李糖乳杆菌和安慰剂的 75 例婴儿进行 13 年的随访,发现早期益生菌干预可以降低 ADHD 的患病风险,但有必要进行更多的研究来阐明 ADHD 与肠道微生物组成之间的联系。

3.3 肠道菌群与癫痫

癫痫是儿童常见的中枢神经系统疾病,是多种原因造成的慢性脑功能障碍,导致神经元过度同步放电,引起反复的、自发的、不可预测的癫痫发作^[53]。目前国内外研究表明癫痫与肠道菌群密切相关,国内对比分析了耐药性癫痫患者、药物敏感性癫痫患者和健康人群的肠道菌群,发现耐药性癫痫患者的肠道菌群较其他两组改变明显,主要为稀有菌异常增多,提出肠道菌群失衡可能参与了癫痫的发病机制^[54]。Şafak B 等^[55]采用 16S 核糖体测序技术,对 30 例特发性局灶性癫痫患者和 10 例健康志愿者的肠道菌群组成进行了分析和比较,发现癫痫患者肠道菌群中变形杆菌属明显高于对照组,其中弯曲杆菌属、嗜血杆菌属、奈瑟菌属明显增加,并提出自身免疫机制和炎症可能在癫痫的病因中起作用。国内通过对难治性癫痫婴幼儿肠道菌群进行研究,发现癫痫患儿和健康儿童肠道菌群组成上差异显著,其中拟杆菌门明显降低^[56]。生酮饮食(ketogenic diet, KD)是难治性癫痫的一种特殊的饮食疗法,其疗效得到了多数研究的证实,国外研究发现 KD 治疗后患儿肠道菌群多样性与治疗前有显著差异,表现为放线菌、双歧杆菌相对丰度降低,变形杆菌相对丰度增加,但不清楚肠道菌群的改变是否与其疗效相关。目前国内外研究证实癫痫与肠道菌群有关,肠道菌群也可能参与癫痫的发病机制,微生物调节治疗

可能成为癫痫治疗的一个新方向。

4 小结

目前,对肠道菌群与发育中的神经系统之间的相互作用的了解还处于早期阶段,无菌动物模型虽然提供了强有力的证据,但仍需考虑人类与动物肠道菌群结构的差异。国外最新的一项前瞻性研究^[57]首次证实了婴儿肠道菌群与认知功能发育的关系,分析了 89 例 1 岁健康儿童的粪便样本的菌群结构,根据肠球菌相对丰度的差异分成三组,在 2 岁时这三组儿童之间的认知测试结果显示明显差异,此研究样本量虽少,但也是从动物实验到临床研究的重要转变。综上所述,婴幼儿期是肠道菌群成熟及神经系统发育的关键时期,肠道菌群与大脑之间的相互作用是明确的,早期肠道菌群对神经发育的影响是不可逆的,菌群失调可能增加远期神经发育不良的结局,尚需更多研究找到肠道菌群影响神经发育的关键时间点或影响大脑发育的特定菌群,为通过调节肠道菌群达到早期神经保护和干预提供更多依据。同时肠道菌群与儿童常见神经发育障碍性疾病密切相关,微生物调节治疗也可能成为治疗这类疾病的新方式。

参考文献:

- [1] DE VOS W M, DE VOS E A. Role of the intestinal microbiome in health and disease; from correlation to causation [J]. *Nutr Rev*, 2012, 70(1): 45-56.
- [2] MILANI C, DURANTI S, BOTTACINI F, et al. The first microbial colonizers of the human gut: composition, activities, and health implications of the infant gut microbiota [J]. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2017, 81(4): 17-36.
- [3] COLLADO M C, RAUTAVA S, AAKKO J, et al. Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid [J]. *Scientific reports*, 2016, 6(1): 129-156.
- [4] TANAKA M, NAKAYAMA J. Development of the gut microbiota in infancy and its impact on health in later life [J]. *Allergol Int*, 2017, 66(4): 515-522.
- [5] RINNINELLA E, RAOUL P, CINTONI M, et al. What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases [J]. *Microorganisms*, 2019, 7(14): 215-224.
- [6] DAHL C, STIGUM H, VALEUR J, et al. Preterm infants have distinct microbiomes not explained by mode of delivery, breastfeeding duration or antibiotic exposure [J]. *Int J Epidemiol*, 2018, 47(5): 1658-1669.
- [7] ITANI T, AYOUB MOUBARECK C, MELKI I, et al. Establishment and development of the intestinal microbiota of preterm infants in a Lebanese tertiary hospital [J]. *Anaerobe*, 2017, 43(3): 4-14.
- [8] KORPELA K, BLAKSTAD E W, MOLTU S J, et al. Intestinal microbiota development and gestational age in preterm neonates [J]. *Scientific reports*, 2018, 8(1): 24-53.
- [9] RUTAYISIRE E, HUANG K, LIU Y, et al. The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: a systematic review [J]. *BMC Gastroenterol*, 2016, 16(1): 86-98.
- [10] CURRAN E A, O'NEPOOR S M, CRYAN J F, et al. Research review: birth by caesarean section and development of autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis [J]. *Child Psychol Psychiatry*, 2015, 56(5): 500-508.
- [11] O'SULLIVAN A, FARVER M, SMILOWITZ J T. The influence of early infant-feeding practices on the intestinal microbiome and body composition in infants [J]. *Nutr Metab Insights*, 2015, 8(3): 1-9.
- [12] VAN BEST N, HORNEF M W, SAVELKOUL P H, et al. On the origin of species: factors shaping the establishment of infant's gut microbiota [J]. *Birth Defects Res C Embryo Today*, 2015, 105(4): 240-251.
- [13] PRAVEEN P, JORDAN F, PRIAMI C, et al. The role of breastfeeding in infant immune system: a systems perspective on the intestinal microbiome [J]. *Microbiome*, 2015, 3(1): 41-50.
- [14] BÄCKHED F, ROSWALL J, PENG Y, et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life [J]. *Cell Host Microbe*, 2015, 17(5): 690-703.
- [15] QUIGLEY M A, HOCKLEY C, CARSON C, et al. Breastfeeding is associated with improved child cognitive development: a population-based cohort study [J]. *Pediatr*, 2012, 160(1): 25-32.
- [16] KAUL A, DAVIDOV O, PEDDADA S D. Structural zeros in high-dimensional data with applications to microbiome studies [J]. *Biostatistics (Oxford, England)*, 2017, 18(3): 422-433.
- [17] LUCZYNSKI P, MCVEY N K A, ORIACH C S, et al. Growing up in a bubble: using germ-free animals to assess the influence of the gut microbiota on brain and behavior [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2016, 19(8): 30-87.
- [18] DESBONNET L, CLARKE G, TRAPLIN A, et al. Gut microbiota depletion from early adolescence in mice: implications for brain and behaviour [J]. *Brain, behavior, and immunity*, 2015, 48(5): 165-173.
- [19] NEUFELD K M, KANG N, BIENENSTOCK J, et al. Reduced anxiety-like behavior and central neurochemical change in germ-free mice [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2011, 23(3): 255-264.
- [20] SUDO N, CHIDA Y, AIBA Y, et al. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice [J]. *J Physiol*, 2004, 558(4): 263-275.
- [21] DIAZ H R, WANG S, ANUAR F, et al. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(7): 3047-3052.
- [22] HOBAN A E, STPOORING R M, Ryan F J, et al. Regulation of prefrontal cortex myelination by the microbiota [J]. *Translational psychiatry*, 2016, 6(1): 1-13.
- [23] LEVY M, KOŁODZIEJCZYK A A, THAISS C A, et al. Dysbiosis and the immune system [J]. *Nature reviews Immunology*, 2017, 17(4): 219-232.
- [24] GURY-BENARI M, THAISS C A, SERAFINI N, et al. The spectrum and regulatory landscape of intestinal innate lymphoid cells are shaped by the microbiome [J]. *Cell*, 2016, 166(5): 1231-1246.
- [25] LEE Y K, MENEZES J S, UMESAKI Y, et al. Proinflammatory T-cell responses to gut microbiota promote experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*,

- 2011, 108(1): 4615-4622.
- [26] SCHAFER D P, STEVENS B. Microgliafunction in central nervous system development and plasticity [J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2015, 7(10): 1-14.
- [27] ROTHHAMMER V, BORUCKI D M, TJON E C, et al. Microglial control of astrocytes in response to microbial metabolites [J]. Nature, 2018, 557(7707): 724-728.
- [28] ERNY D, HRABĚ A A L, JAITIN D, et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS [J]. Nature Neurosci, 2015, 18(7): 965-977.
- [29] BOURASSA M W, ALIM I, BULTMAN S J, et al. Butyrate, neuroepigenetics and the gut microbiome; can a high fiber diet improve brain health? [J]. Neuroscience Lett, 2016, 625(1): 56-63.
- [30] STPOORING R M, DINAN T G, CRYAN J F. Microbial genes, brain & behaviour - epigenetic regulation of the gut-brain axis [J]. Genes, brain, and behavior, 2014, 13(1): 69-86.
- [31] YAN H, AJUWON K M. Butyrate modifies intestinal barrier function in IPEC-J2 cells through a selective upregulation of tight junction proteins and activation of the Akt signaling pathway [J]. PLoS One, 2017, 12(6): e0179586.
- [32] FOLEY K A, MACFABE D F, KAVALIERS M, et al. Sexually dimorphic effects of prenatal exposure to lipopolysaccharide, and prenatal and postnatal exposure to propionic acid, on acoustic startle response and prepulse inhibition in adolescent rats: relevance to autism spectrum disorders [J]. Behav Brain Res, 2015, 278(2): 244-256.
- [33] HOLZER P, FARZI A. Neuropeptides and the microbiota-gut-brain axis [J]. Adv Exp Med Biol, 2014, 817(1): 195-219.
- [34] YANO J M, YU K, DONALDSON G P, et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis [J]. Cell, 2015, 161(2): 264-276.
- [35] LIANG L, ZHOU H, ZHANG S, et al. Effects of gut microbiota disturbance induced in early life on the expression of extrasynaptic GABA-A receptor $\alpha 5$ and δ subunits in the hippocampus of adult rats [J]. Brain Res Bull, 2017, 135(1): 113-119.
- [36] MATSUMOTO M, KIBE R, OOGA T, et al. Cerebral low-molecular metabolites influenced by intestinal microbiota; a pilot study [J]. Front Syst Neurosci, 2013, 7: 9.
- [37] DANEMAN R, PRAT A. The blood-brain barrier [J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2015, 7(1): a020412.
- [38] BRANISTE V, AL-ASMAKH M, KOWAL C, et al. The gut microbiota influences bloodbrain barrier permeability in mice [J]. Sci Transl Med, 2014, 6(263): 158-263.
- [39] CAWTHON C R, DELA S C B. Gut bacteria interaction with vagal afferents [J]. Brain Res, 2018, 1693(1): 134-139.
- [40] BRAVO J A, FORSYTHE P, CHEW M V, et al. Ingestion of *Lactobacpoorus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagusnerve [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108(38): 16050-16055.
- [41] BERCIK P, DENOUE E, COLLINS J, et al. The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotropic factor and behavior in mice [J]. Gastroenterology, 2011, 141(2): 599-609.
- [42] LI Q R, HAN Y, ANGEL B C, et al. The gut microbiota and autism spectrum disorders [J]. Frontiers in cellular neuroscience, 2017, 11(1): 120-151.
- [43] KRAJMALNIK-BROWN R, LOZUPONE C, KANG D W, et al. Gut bacteria in children with autism spectrum disorders: challenges and promise of studying how a complex community influences a complex disease [J]. Microbial ecology in health and disease, 2015, 26(2): 1-40.
- [44] MA B, LIANG J, DAI M, et al. Alteredgut microbiota in chinese children with autism spectrum disorders [J]. Front Cell Infect Microbiol 2019, 9(1): 40-78.
- [45] NANKOVA B B, AGARWAL R, MACFABE D F, et al. Enteric bacterial metabolites propionic and butyric acid modulate gene expression, including CREB-dependent catecholaminergic neurotransmission, in PC12 cells--possible relevance to autism spectrum disorders [J]. PLoS One, 2014, 9(8): 110-142.
- [46] SHAABAN S Y, EL GENDY Y G, MEHANNA N S, 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.
- [47] KANG D W, ADAMS J B, GREGORY A C, et al. Microbiota transfer therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study [J]. Microbiome, 2017, 5(1): 10-35.
- [48] BECKER S P, BURNS G L, LEOPOLD D R, et al. Differential impact of trait sluggish cognitive tempo and ADHD inattention in early childhood on adolescent functioning [J]. J Child Psychol Psychiatry, 2018, 59(10): 1094-1104.
- [49] PREHN-KRISTENSEN A, ZIMMERMANN A, TITTMANN L, et al. Reduced microbiome alpha diversity in young patients with ADHD [J]. PLoS One, 2018, 13(7): e0200728.
- [50] AARTS E, EDERVEEN T H A, NAAIJEN J, et al. Gut microbiome in ADHD and its relation to neural reward anticipation [J]. PLoS One, 2017, 12(9): e0183509.
- [51] VERLAET A A, NORIEGA D B, HERMANS N, et al. Nutrition, immunological mechanisms and dietary immunomodulation in ADHD [J]. Eur Child Adolesc Psychiatry, 2014, 23(7): 519-529.
- [52] PÄRTTY A, KALLIOMÄKI M, WACKLIN P, et al. A possible link between early probiotic intervention and the risk of neuropsychiatric disorders later in childhood: a randomized trial [J]. Pediatr Res, 2015, 77(6): 823-828.
- [53] SADR S S, JAVANBAKHT J, JAVIDAN A N, et al. Descriptive epidemiology: prevalence, incidence, sociodemographic factors, socioeconomic domains, and quality of life of epilepsy: an update and systematic review [J]. Arch Med Sci, 2018, 14(4): 717-724.
- [54] PENG A, QIU X, LAI W, et al. Altered composition of the gut microbiome in patients with drug-resistant epilepsy [J]. Epilepsy Res, 2018, 147: 102-107.
- [55] ŞAFKAK B, ALTUNAN B, TOPÇU B, et al. The gut microbiome in epilepsy [J]. Microb Pathog, 2020, 139(1): 1-50.
- [56] 王文建, 周潜, 戴文魁, 等. 难治性癫痫婴幼儿肠道菌群的变化[J]. 中国微生态学杂志, 2017, 29(5): 502-505.
- [57] CARLSON A L, XIA K, AZCARATE-PERIL M A, et al. Infant gut microbiome associated with cognitive development [J]. Biol Psychiatry, 2018, 83(2): 148-159.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2020-06-01 修回日期:2020-10-24)