

doi: 10.3969/j.issn.1672-4933.2025.05.022

肠道菌群-神经生理因素交互作用对孤独症谱系障碍儿童语言发育的影响

Analysis of the Influence of Interaction between Intestinal Flora and Neurophysiological Factors on Language Development in Children with Autism

张德全

ZHANG De-quan

【摘要】目的 探讨肠道菌群与神经生理因素的交互作用对孤独症谱系障碍(ASD)儿童语言发育的影响,揭示其潜在的肠-脑轴调控机制。**方法** 采用回顾性队列研究设计,纳入82例3~8岁ASD患儿,根据临床评估语言基础量表(clinical evaluation of language fundamentals-fifth edition, CELF-5)分为语言发育迟缓组(n=52)与语言发育正常组(n=30)。通过16S rRNA测序分析肠道菌群多样性及物种组成,静息态fMRI和脑电频谱评估语言网络功能连接,酶联免疫吸附测定(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测血清5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、脑源性神经生长因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)及短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)水平。**结果** 语言发育迟缓组呈现肠道菌群 α 多样性降低(Shannon指数: 3.82 ± 0.51 vs 4.25 ± 0.63 , $P=0.001$),厚壁菌门(Firmicutes, LDA=4.32, $P=0.002$)及产气荚膜梭菌(*Clostridium perfringens*, 丰度提高3.1倍)显著富集,而语言发育正常组拟杆菌属(Bacteroidales, LDA=3.78, $P=0.008$)和普雷沃菌属(*Prevotella*, LDA=3.92, $P=0.004$)占优。神经生理层面,语言发育迟缓组 γ 频段功能连接强度降低29.3% (0.29 ± 0.09 vs 0.41 ± 0.11 , $P<0.001$),血清5-HT水平升高25.3% (182.62 ± 35.42 vs 145.86 ± 28.71 ng/mL, $P<0.001$),BDNF和SCFAs水平分别降低23.4%和16.0% ($P<0.05$)。**结论** ASD语言发育迟缓与肠道菌群(梭菌属富集)、神经递质(5-HT/BDNF)失衡及神经生理(γ 频段振荡受损)特征相关,其中普雷沃菌属可能通过SCFAs-迷走神经通路增强语言网络功能连接。尽管跨系统异常提示肠-脑轴存在潜在关联,但三者间的直接级联因果关系尚未明确。

【关键词】 孤独症谱系障碍;肠道菌群;神经生理;语言发育; γ 频段振荡

【中图分类号】 G762

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-4933(2025)05-0542-06

【Abstract】 Objective To explore the effect of the interaction between intestinal flora and neurophysiological factors on language development in children with autism spectrum disorder (ASD), and to reveal the potential "gut-brain axis" regulation mechanism. **Methods** A retrospective cohort study was designed to include 82 children aged 3-8 years with ASD, who were divided into language retardation group (n=52) and normal language development group (n=30) according to Clinical Evaluation of Language Fundamentals-Fifth Edition (CELF-5). The diversity and species composition of intestinal flora were analyzed by 16S rRNA sequencing. The functional connectivity of language network was evaluated by resting state fMRI and EEG spectrum, and 5-Hydroxytryptamine (5-HT). Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) and Short-Chain Fatty Acids (SCFAs) were detected by Enzyme-Linked Immunosorbent Assay(ELISA). **Results** The language development delay group showed a decreased alpha diversity of the gut microbiota (Shannon index: 3.82 ± 0.51 vs 4.25 ± 0.63 , $P=0.001$), Firmicutes (LDA=4.32, $P=0.002$) and *Clostridium perfringens* (abundance increased by 3.1 times) were significantly enriched. In the normal language development group, Bacteroidales (LDA=3.78, $P=0.008$) and *Prevotella* (LDA=3.92, $P=0.004$) were dominant. At the neurophysiological level, the functional connectivity intensity of the γ band in the language development delay group decreased by 29.3% (0.29 ± 0.09 vs 0.41 ± 0.11 , $P<0.001$), and the serum 5-HT level increased by 25.3% (182.62 ± 35.42 vs 145.86 ± 28.71 ng/mL) ($P<0.001$), the levels of BDNF and SCFAs decreased by 23.4% and 16.0% respectively ($P<0.05$). **Conclusion** T ASD language development delay is associated with intestinal microbiota (*Clostridium* enrichment), neurotransmitters (5-HT/BDNF imbalance), and neurophysiological characteristics (impaired γ band oscillations). Among them, *Prevotella* may enhance the functional connectivity of the language network through the SCFAs-vagus nerve pathway, although cross-system abnormalities suggest a potential association with the "gut-brain axis". However, the direct cascading causal relationship among the three remains unclear.

【Key words】 Autism spectrum disorder; Intestinal flora; Neurophysiology; Language development; Gamma-band oscillation

作者单位:临汾市人民医院儿童保健科 临汾 041000

作者简介:张德全 硕士 副主任医师;研究方向:儿童保健(生长发育、营养、言语行为发育)

通讯作者:张德全, E-mail: zdq15333089993@163.com

孤独症谱系障碍(ASD)是一种以社交沟通障碍、重复刻板行为为核心特征的神经发育性疾病,其全球患病率已攀升至1:36^[1]。语言发育异常是ASD的核心症状之一,约30%~40%的患儿存在语言发育迟缓或功能性语言缺失,研究多聚焦于中枢神经系统发育异常,难以解释ASD语言表型的显著个体异质性,无法为临床干预提供精准靶点^[2]。近年来,随着肠-脑轴理论的突破性进展,肠道菌群通过代谢、免疫和神经内分泌途径调控中枢神经系统的生物学通路逐渐明晰,为解析ASD异质性提供了全新视角^[3,4]。ASD儿童普遍存在肠道菌群失调,如梭菌属(*Clostridium*)过度增殖、普雷沃菌属(*Prevotella*)丰度降低等特征^[5],菌群移植可改善ASD模型鼠的社交缺陷与刻板行为^[6],提示肠道菌群可能通过肠-脑轴影响神经发育。现有研究多聚焦于菌群与ASD整体行为表型的关联,对语言的特异性调控路径存在缺口。语言发育是涉及多脑区协同的复杂神经发育过程,依赖前额叶-颞叶语言网络的功能整合及 γ 频段(30~60 Hz)神经振荡的同步化^[7]。ASD患儿常表现出语言网络功能连接减弱及 γ 振荡异常,而肠道菌群代谢产物(如短链脂肪酸)可通过迷走神经通路调节脑电活动,5-羟色胺等神经递质失衡则可能影响突触可塑性^[8,9]。本研究综合运用微生物组学、神经影像学 and 临床语言学方法,旨在为ASD语言障碍的机制解析提供多维证据,为基于微生物干预的个性化治疗靶点探索奠定理论基础。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性选取2022年1月~2025年1月在本院接受诊治、符合纳入标准的82例患儿作为研究队列。纳入标准:①符合《精神障碍诊断与统计手册(第五版)》^[10](diagnostic and statistical manual of mental disorders-fifth edition, DSM-5)中ASD诊断标准,由2名以上发育行为儿科医师独立确诊;②经孤独症诊断观察量表第二版(autism diagnostic observation schedule-second edition, ADOS-2)评估得分 \geq 诊断临界值,并辅以孤独症诊断访谈修订版(autism diagnostic interview-revised, ADI-R)验证^[11];③3~8岁学龄前期及学龄期儿童;④存在语言发育问题;⑤监护人同意提供连续3次粪便样本及血液样本。排除标准:①完全无口语能力的重度语言障碍患儿;②早产(胎龄 $<$ 37周)、低出生体重($<$ 2500 g)或围产期严重缺氧史;③无法配合完成脑影像扫描或标准化语言测试。研究经医院伦理委员会审批通过(E20250421001)。以年龄常模第15百分位为界值(如5岁儿童标准分 ≤ 7),将研究对象分为语言发育迟缓组($n=52$)与语言发育正常组

($n=30$)。

1.2 方法

1.2.1 语言能力评估 采用临床评估语言基础量表第五版(clinical evaluation of language fundamentals-fifth edition, CELF-5)^[12]评估工具,由2名言语治疗师盲法独立评分。核心指标包括:①语言结构:句子复述、词汇定义;②语言内容:语义关联、语用能力。评估者间一致性经Kappa检验($\kappa=0.89, P<0.001$)。采用韦氏儿童智力量表第四版(wechsler intelligence scale for children-fourth edition, WISC-IV)^[13]评估智商,语言智商结合CELF-5的语言认知分测验结果综合判定;两者均与语言能力评估同步进行,即在入组后1周内完成。

1.2.2 肠道菌群检测 采集受试者连续3天晨起新鲜粪便样本(每日1次,共3次),样本采集后立即置于无菌冻存管(OMNIgene®GUT系统),30分钟内转移至 -80°C 超低温冰箱保存,将受试者3次粪便样本按等体积混合,避免单次样本因短期饮食或生理波动导致的偏差,取混合样本进行DNA提取及16S rRNA测序分析,作为最终分析数据。DNA提取采用QIAamp®PowerFecal Pro DNA试剂盒,通过NanoDrop 2000检测DNA纯度(A260/A280=1.8~2.0);使用Illumina NovaSeq 6000平台对16S rRNA基因V3~V4区进行双端测序(引物:341F/806R),测序深度 $\geq 50,000$ reads/样本;原始数据经QIIME2(v2022.8)流程处理:Cutadapt去除引物,DADA2去噪生成ASV表,SILVA数据库(v138)注释物种;按相似度划分获得可操作分类单元(operational taxonomic unit, OTU),采用RDP Classifier基于贝叶斯算法,将97%相似度的OTU代表序列与SILVA数据库比对(置信度阈值0.7),获取各OTU的分类学信息,统计各样本的微生物群落构成。

1.2.3 神经生理评估 静息态fMRI检测于患儿入组后1周内、未康复训练前完成。使用Siemens Prisma 3T MRI系统,静息态fMRI参数:TR=2000 ms, TE=30 ms,体素大小=3×3×3 mm³,时长8分钟;DPABI工具包(v6.1)进行头动校正(FD $<$ 0.5 mm)、空间标准化(MNI 152模板)、频域滤波(0.01~0.08 Hz);基于AAL图谱定义默认网络(DMN后扣带回、内侧前额叶)与语言网络(Broca区、Wernicke区),计算功能连接强度(Fisher's z转换相关系数)。采用EGI HydroCel 128导联系统采集5分钟静息态脑电,采样率1000 Hz,阻抗 $<$ 5 k Ω ;数据预处理(EEGLAB v2021.0):0.5~60 Hz带通滤波,ICA去除眼动伪影;绝对功率计算:Hanning窗分段(2 s/段),FFT转换后提取6个脑区(双侧前额、中部、后部)在 δ (1~4 Hz)、 θ (4~8 Hz)、 α (8~13 Hz)、 β (13~30 Hz)、 γ (30~60 Hz)频段的功率密

度($\mu V^2/Hz$)。

1.3 观察指标

1.3.1 一般资料 包括年龄、性别、分娩方式、喂养方式、孕期抗生素使用情况,基于入组病历记录。

1.3.2 肠道菌群 α 多样性分析方法 生物样本来源为粪便样本,观察指标为基于粪便样本的肠道菌群 α 多样性指数,包括Chao1指数(反映物种丰富度)和Shannon指数(反映物种丰富度与均匀度)。Chao1指数计算公式: $Chao1=S_{obs}+(F1 \times (F1-1))/(2 \times (F2+1))$,其中 S_{obs} 为实际观察到的物种数量(OTU/ASV数), $F1$ 为仅出现1次的物种数, $F2$ 为出现2次的物种数,数值越高,代表群落中物种总数(包括未被观察到的潜在物种)越多,即物种丰富度越高。Shannon指数计算公式: $Shannon=-\sum(\pi_i \times \ln(\pi_i))$,其中 π_i 为第*i*个OTU的相对丰度,数值越高,说明群落中物种丰富度越高且各物种分布越均匀。

1.3.3 菌群物种差异分析方法 生物样本来源为粪便样本,观察指标为基于粪便样本的菌群物种组成差异,包括在门、纲、目、科、属、种水平上,两组间具有显著差异的菌群物种(通过LEfSe法筛选,以LDA评分 ≥ 3.0 且 $P < 0.05$ 为阈值)。

1.3.4 神经生理功能指标 ①默认网络(default mode network, DMN)与语言网络功能连接强度(z 值):采用静息态fMRI进行检测,通过Siemens Prisma 3T MRI系统采集数据,经DPABI工具包(v6.1)处理后,基于AAL图谱计算功能连接强度(Fisher's z 转换相关系数)。②脑电频谱分析评估各脑区全频段(1~60 Hz)及分段($\delta/\alpha/\beta/\gamma$)绝对功率:采用脑电频谱分析,EGI HydroCel 128导联系统采集静息态脑电数据,经EEGLAB v2021.0预处理后,通过Hanning窗分段(2 s/段)及FFT转换计算功

率密度。

1.3.5 血清生物标志物检测 与粪便样本同步采集,于连续3天的同一时间段(晨起空腹)采集静脉血(每次3 mL),血清分离后 $-80^\circ C$ 保存。ELISA检测时,对受试者的3次血清样本分别检测5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)及短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)水平,最终取3次检测的均值。

1.4 统计学分析

使用SPSS 25.0对数据进行分析,连续变量经Shapiro-Wilk检验正态性,不符合正态分布的数据以中位数(四分位数) $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,组间比较采用Mann-Whitney U 检验,符合正态分布者以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以例数(百分比) $[n(\%)]$ 表示,组间比较采用卡方(χ^2)或费希尔(Fisher)精确检验;显著性阈值设为 $\alpha=0.05$ (双尾)。

2 结果

2.1 一般资料

语言发育迟缓组患儿语言智商显著低于正常组($P < 0.05$),其它资料无显著差异($P > 0.05$),见表1。

2.2 肠道菌群 α 多样性对比

语言发育迟缓组患儿的Shannon指数显著低于语言发育正常组($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组患儿菌群物种差异分析

语言发育迟缓组患儿中,厚壁菌门(*Firmicutes*)及其下属的梭菌纲(*Clostridium*)、毛螺菌科(*Lachnospiraceae*)在该组显著富集($P < 0.05$),其中产气荚膜梭菌(*C. perfringens*)丰

表1 一般资料对比

项目	语言发育迟缓组(n=52)	语言发育正常组(n=30)	χ^2/t	P	
年龄(岁)	5.22 \pm 1.41	5.52 \pm 1.42	0.926	0.357	
性别[n(%)]	男	28(53.85)	17(56.67)	0.061	0.805
	女	24(46.15)	13(43.33)		
分娩方式[n(%)]	产道自然娩出	25(48.08)	15(50.00)	0.233	0.972
	剖宫产	20(38.46)	12(40.00)		
	人工助产分娩	5(9.62)	2(6.67)		
	其他特殊类型	2(3.84)	1(3.33)		
喂养方式[n(%)]	母乳	25(48.08)	14(46.67)	0.507	0.776
	非母乳	24(46.15)	13(43.33)		
	混合	3(5.77)	3(10.00)		
孕期抗生素使用[n(%)]	是	11(21.15)	5(16.67)	0.244	0.621
	否	41(78.85)	25(83.33)		
全量表智商(分)	85.62 \pm 12.31	89.46 \pm 10.84	1.420	0.160	
语言智商(分)	72.52 \pm 9.84	92.18 \pm 8.31*	9.206	<0.001*	

* $P < 0.05$,下同

表2 两组患儿肠道菌群α多样性对比($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Chao 指数	Shannon 指数
语言发育迟缓组	52	515.62±67.31	3.82±0.51*
语言发育正常组	30	532.43±73.84	4.25±0.63
<i>t</i>		1.051	3.370
<i>P</i>		0.296	0.001

度较正常组升高3.1倍。语言发育正常组患儿中,拟杆菌目(*Bacteroidales*)及普雷沃菌属(*Prevotella*)在该组显著富集($P < 0.01$),见表3。

表3 两组患儿菌群物种差异分析

分类学层级	LDA score	<i>P</i>	富集方向
门:厚壁菌门	4.32	0.002*	语言发育迟缓组
纲:梭菌纲	4.15	0.003*	语言发育迟缓组
目:拟杆菌目	3.78	0.008#	语言发育正常组
科:毛螺菌科	3.65	0.011*	语言发育迟缓组
属:普雷沃菌属	3.92	0.004#	语言发育正常组
属:梭菌属	4.21	<0.001*	语言发育迟缓组
属:双歧杆菌属	3.54	0.007#	语言发育正常组
种:脆弱拟杆菌	3.27	0.016#	语言发育正常组
种:产气荚膜梭菌	3.89	0.002*	语言发育迟缓组

与语言发育正常组相比,* $P < 0.05$;与语言发育迟缓组相比,# $P < 0.05$

2.4 语言网络功能连接强度对比

两组患儿脑区δ频段、θ频段、α频段、β频段功能连接强度差异无统计学意义($P > 0.05$)。语言发育迟缓组患儿γ频段功能连接强度显著低于语言发育正常组($P < 0.05$),见表4。

2.5 血清生物标志物对比

语言发育迟缓组患儿血清5-HT水平高于语言发育正常组,BDNF、SCFAs水平低于语言发育正常组($P < 0.05$),见表5。

3 讨论

本研究采用多学科整合策略,融合肠道菌群宏基因组、多模态神经影像及血清代谢组,系统解析ASD语言发

育异常的肠脑调控机制。通过关联菌群特征、神经功能连接与血清代谢物,为ASD语言障碍的机制解析提供多维证据链。

本研究证实,语言发育迟缓组存在菌群α多样性降低,与Wan Y^[14]研究结果一致,ASD儿童肠道长期菌群失调是语言发育迟缓的原因。Wang H^[15]针对我国东南沿海地区ASD患儿的研究表明,ASD组表现出链球菌、瘤胃球菌和瘤胃梭菌流行,与α-亚麻酸相关的代谢途径显著减弱,肠道氧化还原电位和肠道细菌整体产丁酸能力是语言发育的重要因素^[16]。母乳喂养可改善ASD患儿菌群α多样性,从而改善患儿语言发育,建议对早产儿进行3个月以上的纯母乳喂养^[17]。本研究结果表明,语言发育迟缓组患儿梭菌属(*Clostridium*)丰度升高3.1倍,与Korteniemi等^[18]报道的ASD菌群失调特征一致。分析原因,产气荚膜梭菌产生的神经毒素可破坏肠屏障完整性,促进脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)入血并激活小胶质细胞^[19],这一过程可能通过抑制突触可塑性(如BDNF下调),间接损害语言网络发育^[20]。正常组富集的普雷沃菌属(*Prevotella*)已被证实能降解膳食纤维生成丙酸(SCFAs前体),后者可通过激活迷走神经投射至孤束核,增强前额叶-颞叶功能连接^[21],可能是语言保护作用的关键通路。

语言发育迟缓组在γ频段(30~60 Hz)功能连接强度降低29.3%,与Wang P等^[22]关于ASD语言网络高频振荡紊乱理论一致。θ-γ相位-幅度耦合是语言处理的重要神经机制^[23]。γ频段振荡作为跨脑区信息整合的时间黏合剂,其异常可能破坏Broca区与Wernicke区的动态耦合^[24],导致语义整合和语用推理障碍。本研究发现,γ频段强度与普雷沃菌属丰度均明显下降,提示菌群代谢产物可能通过调节中枢GABA能中间神经元活性,影响γ频段振荡同步性^[25],为肠脑轴调控语言网络提供了直接电生理证据。

语言迟缓组5-HT水平升高25.3%($P < 0.05$),与Israelyan

表4 两组患儿语言网络功能连接强度对比($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	δ频段(1~4 Hz)	θ频段(4~8 Hz)	α频段(8~13 Hz)	β频段(13~30 Hz)	γ频段(30~60 Hz)
语言发育迟缓组	52	0.38±0.12	0.45±0.15	0.51±0.18	0.62±0.21	0.29±0.09*
语言发育正常组	30	0.41±0.14	0.49±0.16	0.57±0.19	0.68±0.23	0.41±0.11
<i>t</i>		1.025	1.135	1.425	1.203	5.356
<i>P</i>		0.308	0.260	0.158	0.232	<0.001

表5 两组患儿5-HT、BDNF、SCFAs水平对比($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	5-HT(ng/mL)	BDNF(ng/mL)	SCFAs(μmol/L)
语言发育迟缓组	52	182.62±35.42*	18.33±4.72*	45.20±12.61*
语言发育正常组	30	145.86±28.71	23.92±5.24	53.85±14.12
<i>t</i>		4.837	4.961	2.863
<i>P</i>		<0.001	<0.001	0.005

N等^[26]在ASD模型鼠中观察到的肠源性5-HT过度合成一致。肠道色氨酸代谢异常(如IDO1酶活性上调)可能导致过量5-HT进入血脑屏障,通过激活5-HT_{2A}受体抑制突触修剪^[27],进而阻碍语言相关皮层的髓鞘化进程。语言迟缓组BDNF水平降低,与Cui T等^[28]研究结果一致,BDNF水平降低与双歧杆菌属丰度下降显著相关,因该菌可分泌吲哚衍生物激活芳香烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AHR),促进星形胶质细胞释放BDNF^[29]。

本研究在语言发育迟缓组中同时观察到肠道菌群(梭菌属富集)、神经递质(5-HT升高/BDNF降低)及神经电生理(γ 频段振荡减弱)的多层面异常,这些特征可能通过肠-脑轴存在潜在关联,梭菌属过度增殖可能通过代谢产物影响肠屏障及神经递质平衡(如5-HT/BDNF),而神经递质失衡可能进一步调控语言网络的 γ 频段振荡功能,但其具体关联路径尚需后续研究通过关联性分析及干预实验验证。未来研究需采用多中心前瞻性队列设计,结合粪菌移植动物模型,深入验证特定菌株对语言网络功能连接的具体影响;同时,整合代谢组学技术将有助于解析肠-脑轴调控语言发育的分子机制;此外,探索菌群移植联合经颅磁刺激等非侵入性神经调控技术对语言网络的协同作用,可能为ASD语言障碍的干预提供新策略,推动干预模式从传统的行为训练向基于生物医学的精准干预转型。

本研究存在以下局限:①样本量较小(n=82)且为单中心数据,可能影响亚组分析效力;②横断面设计难以确立菌群-神经变化的因果时序性;③未控制饮食结构对菌群组成的潜在干扰。未来需开展多中心前瞻性队列研究,结合粪菌移植动物模型验证特定菌株的功能,整合代谢组学(如色氨酸/犬尿氨酸通路检测)深化机制解析。

参考文献

[1] Talantseva OI, Romanova RS, Shurdova EM, et al. The global prevalence of autism spectrum disorder: A three-level meta-analysis[J]. *Front psychiatry*, 2023, 14: 1071181.

[2] Hirota T, King BH. Autism spectrum disorder: a review[J]. *Jama*, 2023, 329(2): 157-168.

[3] Mayer EA, Nance K, Chen S. The gut-brain axis[J]. *Annu Rev Med*, 2022, 73(1): 439-453.

[4] Agirman G, Yu KB, Hsiao EY. Signaling inflammation across the gut-brain axis[J]. *Science*, 2021, 374(6571): 1087-1092.

[5] 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.

[6] Keller R, Costa T, Imperiale D, et al. Stereotypies in the autism spectrum disorder: Can we rely on an ethological model?[J]. *Brain Sci*,

2021, 11(6): 762-762.

[7] Maiuolo J, Gliozzi M, Musolino V, et al. The contribution of gut microbiota-brain axis in the development of brain disorders[J]. *Front Neurosci*, 2021, 15: 616883.

[8] Gao Y, Linke A, Jao Keehn RJ, et al. The language network in autism: Atypical functional connectivity with default mode and visual regions [J]. *Autism Res*, 2019, 12(9): 1344-1355.

[9] Shivaswamy T, Souza RR, Engineer CT, et al. Vagus nerve stimulation as a treatment for fear and anxiety in individuals with autism Spectrum disorder[J]. *J Psychiatr Brain Sci*, 2022, 7(4): e220007.

[10] Ma F. Diagnostic and statistical manual of mental disorders-5 (DSM-5) [M]. *Encyclopedia of gerontology and population aging*. Cham: Springer International Publishing, 2022.1414-1425.

[11] Janvier D, Choi YB, Klein C, et al. Brief report: Examining test-retest reliability of the autism diagnostic observation schedule (ADOS-2) calibrated severity scores (CSS)[J]. *J Autism Dev Disord*, 2022, 52(3): 1388-1394.

[12] Hsiao YY, Qi CH, Hoy R, et al. Hierarchy and Reliability of the preschool language scales-fifth edition: Mokken scale analysis[J]. *J Speech Lang Hear Res*, 2021, 64(10): 3983-3994.

[13] 李毓秋. 韦氏儿童智力量表第四版的结构变化及其对儿童认知能力的评估[J]. *教育测量与评价(理论版)*, 2009,(04):4-7.

[14] Wan Y, Zuo T, Xu Z, et al. Underdevelopment of the gut microbiota and bacteria species as non-invasive markers of prediction in children with autism spectrum disorder[J]. *Gut*, 2022, 71(5): 910-918.

[15] Wang H, Liu S, Xie L, et al. Gut microbiota signature in children with autism spectrum disorder who suffered from chronic gastrointestinal symptoms[J]. *BMC pediatrics*, 2023, 23(1): 476-476.

[16] Kort R, Schlösser J, Vazquez AR, et al. Model selection reveals the butyrate-producing gut bacterium *Coprococcus eutactus* as predictor for language development in 3-year-old rural Ugandan children[J]. *Front Microbiol*, 2021, 12: 681485.

[17] Guo S, Huang K, Liu R, et al. Regulation of gut microbiota through breast milk feeding benefits language and cognitive development of preterm toddlers[J]. *Microorganisms*, 2023, 11(4): 866-866.

[18] Korteniemi J, Karlsson L, Aatsinki A. Systematic review: Autism spectrum disorder and the gut microbiota[J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2023, 148(3): 242-254.

[19] Lukiw WJ, Arceneaux L, Li W, et al. Gastrointestinal (GI) -tract microbiome derived neurotoxins and their potential contribution to inflammatory neurodegeneration in Alzheimer's disease (AD) [J]. *J Alzheimers Dis*, 2021, 11(6): 525-525.

[20] Deng M, Tang F, Zhu Z. Altered cognitive function in obese patients: relationship to gut flora[J]. *Mol Cell Biochem*, 2025, 480(6):3553-3567.

[21] Kõnönen E, Fteita D, GURSOY UK, et al. *Prevotella* species as oral residents and infectious agents with potential impact on systemic conditions[J]. *J Oral Microbiol*, 2022, 14(1): 2079814.

[22] Wang P, Knösche TR, Chen L, et al. Functional brain plasticity during L1 training on complex sentences: Changes in gamma-band oscillatory activity[J]. *Human Brain Mapp*, 2021, 42(12): 3858-3870.

[23] Lizarazu M, Carreiras M, Molinaro N. Theta-gamma phase-amplitude coupling in auditory cortex is modulated by language proficiency[J]. *Human Brain Mapp*, 2023, 44(7): 2862-2872.

- [24] Attaheri A, Choidealbha AN, Di Liberto GM, et al. Delta-and theta-band cortical tracking and phase-amplitude coupling to sung speech by infants[J]. *NeuroImage*, 2022, 247: 118698.
- [25] Quillin SJ, Tran P, Prindle A. Potential roles for gamma-aminobutyric acid signaling in bacterial communities[J]. *Bioelectricity*, 2021, 3(2): 120-125.
- [26] Israelyan N, Del Colle A, Li Z, et al. Effects of serotonin and slow-release 5-hydroxytryptophan on gastrointestinal motility in a mouse model of depression[J]. *Gastroenterology*, 2019, 157(2): 507-521. e4.
- [27] Kareva I. Serotonin signaling in the enteric nervous system and connection to autism spectrum disorder: a translational mathematical model[J]. *Applied Sciences*, 2023, 13(5): 2970.
- [28] Cui T, Liu Z, Li Z, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor concentration is different between autism spectrum disorders and intellectual disability children and adolescents[J]. *J Psychiatr Res*, 2024, 170: 355-360.
- [29] Ilchibaeva T, Tsybko A, Lipnitskaya M, et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in mechanisms of autistic-like behavior in BTBR mice: Crosstalk with the dopaminergic brain system[J]. *Biomedicines*, 2023, 11(5): 1482.

收稿日期 2025-04-24
责任编辑 薛 静

(上接 533 页)

参考文献

- [1] 梁伟健,李梦雅,丁忠冰.孤独症谱系障碍儿童医教结合康复模式应用[J].*中国听力语言康复科学杂志*, 2023, 21(5):538-540.
- [2] Wang L, Wang B, Wu C, et al. Autism Spectrum Disorder: Neurodevelopmental Risk Factors, Biological Mechanism, and Precision Therapy[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3):1819.
- [3] Salari N, Rasoulopoor S, Rasoulopoor S, et al. The global prevalence of autism spectrum disorder: a comprehensive systematic review and meta-analysis[J]. *Ital J Pediatr*, 2022, 48(1):112-112.
- [4] Ludwig NN, Jashar DT, Sheperd K, et al. Considerations for the identification of autism spectrum disorder in children with vision or hearing impairment: A critical review of the literature and recommendations for practice[J]. *Clin Neuropsychol*, 2022, 36(5):1049-1068.
- [5] Bougeard C, Picarel-Blanchot F, Schmid R, et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorder and Co-Morbidities in Children and Adolescents: A Systematic Literature Review[J]. *Focus (Am Psychiatr Publ)*, 2024, 22(2):212-228.
- [6] 赵诗扬,王硕.自闭症谱系障碍儿童的听觉诱发电位研究进展[J].*听力学及言语疾病杂志*, 2024, 32(2):32-32.
- [7] 师乐,李素霞,邓佳慧,等.«精神障碍诊断与统计手册»第5版中谱系障碍的变化[J].*中国神经精神疾病杂志*, 2015, 41(4):253-256.
- [8] Pollick SA, Pesch MH, Spellun A, et al. Hearing Loss and Autism Spectrum Disorder[J]. *J Dev Behav Pediatr*, 2024, 45(5):e497-e500.
- [9] Ting FN, Kiing JSH, Li WW, et al. Prevalence and Profiles of Late-Onset Hearing Loss in Preschool Children with Autism Spectrum Disorder Who Passed Newborn Hearing Screening in a South East Asian Population[J]. *J Autism Dev Disord*, 2024, 54(9):3336-3346.
- [10] 刘平,郭丽芳,陈丽文,等.未足月胎膜早破对早产儿听力的影响[J].*中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2020, 27(10):572-575.
- [11] 文翠芳,郑晓乾,丁军.海南省新生儿听力筛查结果及听力损失高危因素分析[J].*听力学及言语疾病杂志*, 2024, 32(2):161-163.
- [12] 王翠,黄真.人类早期听觉发育及早产儿听觉管理研究进展[J].*中国康复医学杂志*, 2024, 39(3):443-447.
- [13] 张亚同,赵书艺,杨莉斌,等.基于中西医临床病证特点的孤独症谱系障碍动物模型评价[J].*中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(9):202-210.
- [14] 柴静,边盼盼,徐百成,等.慢性化脓性中耳炎鼓膜穿孔特征与听力损失的相关性研究[J].*听力学及言语疾病杂志*, 2024, 32(3):216-220.
- [15] 尼罗帕,艾力帕提·太来提,王敏因,等.孤独症谱系障碍儿童异常行为的风险因素分析[J].*国际精神病学杂志*, 2024, 51(1):103-107.

收稿日期 2025-03-15
责任编辑 薛 静