

·综述·

孤独症谱系障碍儿童合并胃肠道症状的研究进展*

张秋¹ 郭岚敏^{1,2} 姜志梅¹ 刘洋¹

孤独症谱系障碍 (autism spectrum disorder, ASD) 是以社会交流、交往缺陷以及限制、重复性的行为、兴趣和活动及感知觉异常为特征的复杂神经发育障碍性疾病,常伴有其他相关临床问题,如情绪障碍、睡眠紊乱、胃肠道症状和癫痫等^[1]。胃肠道症状是ASD儿童较为常见的合并症状。Bresnahan等研究发现,与发育正常儿童相比,ASD儿童在出生后3年里更易出现胃肠道症状,且症状持续时间更长;ASD胃肠道症状的表现形式多样,包括慢性便秘、腹痛或不伴腹泻、便秘引起的大便失禁、胃食管反流、腹胀、肠道炎症及肠道神经系统异常等^[2-3]。但ASD儿童多伴有沟通障碍,难以表达胃肠道症状导致的不适和疼痛,从而加重ASD核心症状和行为问题,使家长和医生更易过多关注ASD儿童异常行为表现,而忽略其胃肠道症状,延误治疗时机。因此孤独症谱系障碍胃肠道症状的早期发现、及时诊治具有积极意义。本文将从ASD儿童合并胃肠道症状的临床表现、共患病和治疗方法等方面研究进行阐述。

1 ASD儿童合并胃肠道症状常见的临床表现

1.1 ASD儿童常见的胃肠道症状

Holingue等收集分析1980—2017年间研究ASD儿童合并胃肠道症状的文献,发现46.8%的ASD儿童至少合并1种胃肠道症状,其中22%的ASD儿童合并慢性便秘;13%的ASD儿童合并腹泻;14%的ASD儿童合并腹痛;7.4%的ASD儿童合并胃食管反流等,其中慢性便秘在ASD儿童中最为常见,与非ASD儿童相比,ASD儿童因便秘入院治疗的可能更大^[4-5]。便秘除了与ASD儿童异常的饮食习惯(挑食)、异常感觉(感觉过敏)和感觉刺激缺乏有关,还可能受ASD儿童某些行为问题的影响,如对抗行为和注意力分散,使ASD儿童难以专注排便,如厕训练复杂化,这些都会导致ASD儿童排便困难。胃肠道症状不仅加重ASD儿童核心症状,引发相应的情感和行为问题,从而影响ASD儿童生活质量,而且还会增加父母压力,加重家庭负担。因此研究ASD胃肠道症状的发病机制显得尤为重要。一些研究表明ASD胃

肠道症状可能与肠道微生物菌群失调^[6]、内分泌应激反应^[7]、“脑—肠轴”功能失调^[8],以及发育过程中信号传递缺陷等有关^[9]。但未来研究还需考虑ASD儿童的饮食行为、感觉处理、躯体活动以及环境等有关潜在因素与胃肠道症状之间的关系。

1.2 胃肠道症状对ASD儿童行为特征的影响

1.2.1 胃肠道症状对ASD儿童核心症状的影响: 社会交流、交往障碍及重复刻板性行为、狭窄兴趣是ASD的两大核心症状。胃肠道症状与ASD核心症状的严重程度呈正相关。Gorrindo等^[10]研究发现,合并胃肠道症状的ASD儿童,其社会交流、交往缺陷更为严重。这可能与ASD儿童胃肠道微生物菌群组成比例失调有关,大量有害微生物菌群作用于肠道免疫系统后,产生促炎和抗炎因子,通过“脑—肠轴”这一双向通路,直接影响大脑认知、情绪等功能,从而加重核心症状^[11]。Marler等^[12]研究表明功能性便秘与ASD儿童强迫、仪式以及重复行为相关联;而且值得注意的是,功能性便秘较常出现在使用药物治疗异常行为的ASD儿童中,这可能与治疗异常行为的药物会导致ASD儿童出现便秘等不良反应有关。但也有相关研究并没有证实胃肠道症状与ASD核心症状之间的联系。最近一项对8—18岁高功能ASD儿童的研究表明,与无胃肠道症状的ASD儿童相比,合并胃肠道症状的ASD儿童,其核心症状严重程度并无显著性差异,这可能与高功能ASD儿童智力较高,能配合训练者相应指令有关。另外,该研究中高功能ASD儿童都能较流利地表达胃肠道症状引起的疼痛,因此在疼痛引发行行为问题之前,已经得到及时有效的治疗^[13]。

现阶段关于ASD儿童胃肠道症状与核心症状之间的研究,大多集中于横断面研究,缺乏对ASD儿童胃肠道症状长时间跟踪调查,收集到的样本数据较为有限。未来应开展较为全面的纵向随访研究,全面监测并记录ASD儿童相关药物治疗、饮食习惯(如营养和进食行为等),并收集ASD儿童粪便或肠活检样本进行微生物分析等检测,这都将有助于进一步了解ASD儿童胃肠道症状与其核心症状之间的相互作

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2021.02.025

*基金项目:佳木斯大学科技创新团队项目(xtol-2013-02);黑龙江省教育厅重点课题(11551Z015)

1 佳木斯大学附属第三医院,佳木斯大学康复医学院,黑龙江省佳木斯市,154000; 2 通讯作者
第一作者简介:张秋,女,硕士研究生; 收稿日期:2019-02-20

用机制,为临床工作者提供治疗依据。

1.2.2 胃肠道症状对ASD儿童行为问题的影响:行为问题是指ASD儿童在应对日常环境和其他应激情况下,出现一系列异常行为表现,包括不合作、易怒、多动、躯体主诉以及社会回避等,行为问题在ASD成年初期持续存在,与ASD核心症状以及胃肠道症状严重程度有关^[14]。丛妍等^[15]使用自制行为问题量表对ASD儿童进行筛查,结果显示与无胃肠道症状的ASD儿童相比,有胃肠道症状的ASD儿童更易发生行为问题。这可能是由于ASD儿童多伴有沟通障碍,难以诉说胃肠道症状所导致的疼痛或不适,从而倾向于用易怒、多动以及破坏物品等异常行为来表达诉求,从而加重行为问题。Chaidez等^[16]认为与无胃肠道症状的儿童相比,经常伴发腹痛、便秘或排便疼痛等胃肠道症状的ASD儿童在易怒性、多动等方面更差。一项多中心研究表明,有胃肠道症状的ASD儿童在孤独症行为检查量表中得分更高,即行为问题更为严重^[17]。现也有学者主张将不典型行为表现,如头部撞击、胸部按压、腹部加压等,加入ASD儿童胃肠道症状的相关行为评估中。但由于无胃肠道症状的ASD儿童也经常出现上述行为,因此异常行为表现只能作为相关筛查方法,而不能代替临床诊断。

2 共患病对ASD儿童胃肠道症状的影响

2.1 焦虑症

焦虑是指个体在感知危险情况后产生的情绪反应,它包括三个组成部分:生理反应(心跳加快,呼吸加速以及感觉迟钝等)、认知(担心或焦虑的想法)及应激行为(避免在可怕的情况下遭受更大的痛苦所作出的反应)。上述三种神经生物学机制的相互作用引起个体对外界危险刺激做出特定的反应。由于ASD儿童普遍存在感知觉异常,无法有效处理来自环境中的危险刺激,从而加重ASD儿童焦虑症状。有研究表明与无胃肠道症状的ASD儿童相比,合并胃肠道症状的ASD儿童表现出更多的焦虑症状,这可能与内脏疼痛刺激通过自主神经反应,进一步加重ASD儿童焦虑症状有关^[18]。相反,当ASD儿童长期处于焦虑状态,也会加重胃肠道症状。Mazurek等^[19]对2973例ASD儿童研究表明,ASD儿童合并不同胃肠道症状,都患有明显的焦虑和感觉过敏症状,这可能与焦虑、感觉过敏和胃肠道症状具有共同的发病机制有关;焦虑与胃肠道疾病的发展及其长期性有关,作为独立影响因素可能预测慢性胃肠道疾病的发生。因此当ASD儿童表现出明显焦虑时,则更应考虑到它与胃肠道症状之间的潜在联系。

2.2 喂养障碍

Ledford等^[20]研究表明约46%—89%的ASD儿童共患喂养障碍,其中包括异常的饮食模式以及挑食、拒食等异常饮

食行为。由于对感觉刺激异常敏感,ASD儿童普遍存在挑食行为,通常表现为对零食和加工食品的强烈偏好,同时拒绝大多数水果、蔬菜和/或蛋白^[23]。与无挑食行为的ASD儿童相比,有挑食行为的ASD儿童摄入的水果蔬菜含量更少,造成体内的维生素以及营养元素缺乏更为严重,并会引发相应胃肠道症状,如便秘、腹痛、腹胀等。而且具有挑食行为的ASD儿童,其情绪、睡眠以及注意力等问题更为严重^[21-22]。Fulceri等^[23]研究发现27%的ASD儿童存在拒食行为。这类行为在胃肠道症状研究中较少涉及,这可能是由于以往学者认为拒食与挑食行为更为相关,所以将拒食列入异常饮食行为。但该研究学者建议将拒食作为一种胃肠道症状,因为它可能是其他胃肠道症状(便秘、腹痛等)所导致的结果。所以将拒食列入胃肠道症状,有助于解释ASD儿童胃肠道症状导致的异常饮食行为。干预ASD儿童饮食习惯,减少喂养问题的发生,对改善ASD胃肠道症状,减轻父母压力具有积极意义。

2.3 睡眠障碍

ASD儿童睡眠障碍表现形式多样,包括睡前抵抗、失眠、睡眠呼吸障碍、早醒和白天嗜睡等。与无睡眠障碍的ASD儿童相比,共患睡眠障碍的ASD儿童,其刻板、仪式行为更为严重。研究表明ASD儿童睡眠障碍与神经递质异常(褪黑素、氨基丁酸以及5-羟色胺等)以及共患病(癫痫、胃肠道症状以及阻塞性睡眠呼吸暂停综合征等)有关,其中胃肠道症状与睡眠障碍病理机制的相互作用对其尤为重要。5-羟色胺作为一种调节睡眠节律的神经递质,约90%产生于肠嗜铬细胞。肠嗜铬细胞具有免疫反应,当肠道免疫系统失调时,肠嗜铬细胞则会减少体内色氨酸及其代谢产物的生成,从而影响ASD儿童睡眠质量^[24]。Yang等^[25]采用问卷调查的方法,发现胃肠道症状和睡眠问题在中国ASD儿童中普遍存在;与无睡眠障碍的ASD儿童相比,共患睡眠障碍的ASD儿童更易合并胃肠道症状;此外ASD儿童的胃肠道症状与妊娠期母亲睡眠问题有关,如果母亲在怀孕期间遭受睡眠问题(如睡眠时间减少、难以入睡、夜间惊醒等),则她的孩子更有可能合并胃肠道症状。相反,胃肠道症状也能影响ASD儿童睡眠质量,当ASD合并腹痛、腹胀、胃食管反流等胃肠道症状时,该儿童会出现更多的夜间惊醒、睡前抵抗等相关睡眠障碍^[26]。早期筛查、监测和治疗胃肠道症状,可以有效降低ASD儿童睡眠障碍的发生率和严重程度,从而提高ASD儿童睡眠质量。

2.4 癫痫

癫痫是一种持续性发作的神经疾病,早期癫痫发作会破坏大脑神经发育,导致突触异常重组、皮质功能障碍以及人体海马区生理功能缺陷。癫痫是ASD较为常见的共患病,一些研究认为癫痫与ASD具有相同的发病机制,如基因转

录调控异常、细胞生长异常、突触功能异常以及大脑兴奋/抑制系统失调等^[27]。Strasser等^[28]在一项meta研究中发现ASD共患癫痫的概率为6.3%,高于一般人群中报告的0.75%—1.1%,其中智力低下的ASD儿童共患癫痫的概率比一般人群高3—5倍。Doshi-Velez等^[29]对ASD共患病进行分组,发现癫痫组与胃肠道症状组具有显著的关联性。癫痫与胃肠道症状相互影响,胃肠道症状能影响癫痫,反过来癫痫也会影响胃肠道症状。Aldinger等^[30]认为与无胃肠道症状的ASD儿童相比,有胃肠道症状的ASD儿童更易共患癫痫。国内外对ASD儿童癫痫发作,其与胃肠道症状之间的关系研究较少,具体作用机制尚不明确,相关研究还有待进一步深入。

2.5 抑郁症

抑郁症的发病率随青少年年龄的增长而增加,青春期后女性患病风险高于男性,抑郁症儿童及青少年更可能有精神问题家族史。抑郁症是ASD一个研究不足的共患病,抑郁症不但会加重ASD儿童核心症状,而且是ASD儿童自杀想法的高危险因素,这可能与ASD儿童多伴有沟通障碍,在遇到社会隔离、欺凌和排斥时,无法及时得到社会和家庭的帮助,从而出现自杀的想法和行为^[31]。在一项父母报告研究中,对1272例6—17岁ASD儿童进行抑郁症诊断,发现7.0%的ASD儿童患有抑郁症,其中抑郁症组ASD儿童表现出更严重的胃肠道症状^[32]。但目前关于ASD儿童抑郁症和胃肠道症状的研究较少,说明未来该领域研究很有价值。临床工作者及监护人应尽早了解ASD儿童的心理健康状况,并实施早期干预策略,及时降低抑郁症带来的不利影响。

3 ASD儿童胃肠道症状的相关治疗进展

3.1 益生菌

目前一些研究表明,ASD胃肠道症状的发生与某些特定的胃肠道菌群,如梭菌、真菌、脆弱类杆菌等菌群失调有一定的联系。通过调节ASD儿童肠道菌群,减少体内有害菌群数量(例如梭状芽孢杆菌等),同时增加体内有益菌群数量(例如双歧杆菌等),可以稳定肠道黏膜、改善胃肠道症状以及ASD症状^[33—34]。益生菌作为一群活性有益微生物的总称,可通过增加黏蛋白表达、减少细菌过度生长、刺激黏膜分泌免疫球蛋白A和合成抗氧化物质等途径来稳定肠道黏膜屏障。因此它可能在一定程度上改善ASD儿童的胃肠道症状。Santocchi等^[35]研究表明接受益生菌治疗后的ASD患者,在ASD症状、行为特征以及适应性功能等方面,均得到相应的改善。在一项前瞻、开放性研究中,Shaaban等^[36]对30例5—9岁的ASD儿童进行3个月的益生菌治疗(包括嗜酸乳杆菌、鼠李糖乳杆菌和长双歧杆菌等益生菌菌株)。治疗后感ASD儿童粪便进行PCR分析,发现双歧杆菌和乳酸杆菌的菌落丰度增加,而胃肠道症状,包括便秘、腹痛等均得到显著

性改善。益生菌治疗是一种非药理且相对无风险的治疗,不但能降低ASD儿童胃肠道症状的治疗费用,而且还能提高患儿父母对康复治疗的依从性。

3.2 治疗性饮食疗法

ASD病理生理学已经涉及相关营养问题。而一系列的饮食疗法措施被当作辅助治疗选择,其中主要包括生酮饮食和无麸质/无酪蛋白饮食。生酮饮食以高脂肪、适量蛋白质和低碳水化合物成分为基础,从而导致体内碳水化合物和蛋白质的代谢受限,脂肪代谢增强,酮体产生增多。而酮体作为比葡萄糖更有效的能量来源,通过单羧酸转运体进入细胞,并在线粒体中通过三羧酸循环和氧化磷酸化合成ATP,为人体提供能量。近年来生酮饮食已被用作各种儿童神经障碍疾病(例如脑肿瘤、线粒体病、癫痫等)的辅助治疗^[37]。Lee等^[38]对15例年龄在2—17岁的ASD儿童,进行为期3个月的改良生酮饮食治疗,3个月生酮饮食后,ASD儿童核心症状得到显著性改善。但目前从人体研究中得到关于生酮饮食临床效果的数据有限,因此无法提出安全的临床治疗方案。

无麸质/无酪蛋白饮食是指去除食物中的麸质/无酪蛋白。因为麸质和酪蛋白的不完全消化产物是具有阿片活性的肽,当肠道渗透性增加时,其可进入血液。这些神经活性肽可与阿片受体结合,对大脑产生类吗啡样作用,从而加剧ASD儿童异常行为表现。在一项多中心、病例对照研究中,超过20%的学龄前ASD儿童曾经使用过无麸质/无酪蛋白饮食,该饮食疗法可能有益于有食物不耐受/过敏或潜在胃肠道症状的ASD儿童^[39]。Ghalichi等^[40]研究发现,无麸质饮食组ASD儿童的胃肠道症状、行为问题明显减少,表明无麸质饮食可能对控制ASD胃肠道症状以及异常行为具有一定的作用。无麸质/无酪蛋白饮食改善ASD儿童胃肠道症状的证据还不足,因此不推荐作为一种治疗ASD的方法。在有确凿证据证明无麸质/无酪蛋白饮食能改善ASD儿童胃肠道症状之前,临床工作者的首要任务是与患儿监护人沟通,告知他们该饮食的相关费用和潜在的不利后果^[41]。

3.3 维生素/微量元素补充

ASD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ASD儿童胃肠道症状和行为问题。一项随机、安慰剂对照试验中,141例ASD儿童进行3个月的维生素和微量元素的口服治疗,发现该治疗有助于提高ASD儿童体内甲基化、谷胱甘肽、氧化应激和ATP等营养代谢水平。而且与安慰剂组相比,试验组ASD儿童在活动过度、易怒和接受性言语等方面均得到显著性改善^[42]。Guo等^[43]对33例ASD儿童,采取6个月的维生素A补充疗法后,试验组ASD儿童在社会交往、情感反应以及躯体应用等方面都得到改善。有研究表明ASD儿童普遍存在体内微量元素锌含量不足;而锌在调节肠道系统发育以及维持肠道形态

等方面,起到了至关重要的作用,补充锌元素有助于改善ASD儿童胃肠道症状^[44]。但目前关于维生素和微量元素在临床上的应用,尚无统一的用量标准,临床工作者应根据患者实际情况,进行相应的补充。

3.4 微生物转移疗法

微生物转移疗法是将健康人体内的肠道微生物菌群,移植到患者肠道内,从而恢复患者正常肠道菌群组成的一种治疗方法。该疗法包括2周抗生素治疗、肠道清洁以及为期7—8周高剂量的标准人体肠道微生物菌群治疗。Kang等^[45]在一项开放性试验中,对18例合并中度到重度胃肠道症状的ASD儿童进行微生物转移疗法。研究表明在接受8周治疗后,ASD儿童肠道菌群的多样性明显增加,粪便提供者的肠道菌群和噬菌体至少部分定植到ASD儿童肠道内;改善ASD儿童便秘、腹痛和腹泻等胃肠道症状;改善ASD儿童的行为问题和社会互动问题。但目前国内外对微生物转移疗法,改善ASD儿童胃肠道症状的研究较少,其治疗安全性也有待考虑,因此需进一步研究。

4 小结

与正常儿童相比,ASD儿童更易出现各种胃肠道问题,不仅表现出相应的胃肠道症状,同时还会加重ASD核心症状及其行为问题,从而降低ASD儿童的生活质量,增加父母压力。因此临床工作者关注ASD儿童核心症状及其行为问题的同时,更应重视ASD儿童潜在的胃肠道症状,帮助ASD儿童减轻不适及疼痛感,从而降低胃肠道症状带来的不利影响。ASD发病机制与胃肠道症状之间的关系尚未明确,相关研究还需进一步深入。

参考文献

- [1] Lord C, Elsabbagh M, Baird G, et al. Autism spectrum disorder[J]. *Lancet*, 2018, 392(10146):508—520.
- [2] Bresnahan M, Hornig M, Schultz AF, et al. Association of maternal report of infant and toddler gastrointestinal symptoms with autism: evidence from a prospective birth cohort[J]. *JAMA Psychiatry*, 2015, 72(5):466—474.
- [3] McElhanon BO, McCracken C, Karpen S, et al. Gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder: a meta-analysis[J]. *Pediatr*, 2014, 133(5):872—883.
- [4] Holingue C, Newill C, Lee LC, et al. Gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder: a review of the literature on ascertainment and prevalence[J]. *Autism Res*, 2018, 11(1):24—36.
- [5] Sparks B, Cooper J, Hayes C, et al. Constipation in children with autism spectrum disorder associated with increased emergency department visits and inpatient admissions[J]. *J Pediatr*, 2018, 202(1):194—198.
- [6] Qinrui L, Ying H, Dy ABC, et al. The gut microbiota and autism spectrum disorders[J]. *Front Cell Neurosci*, 2017, 11(1):120—133.
- [7] Ferguson BJ, Marler S, Altstein LL, et al. Associations between cytokines, endocrine stress response, and gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder[J]. *Brain Behav Immun*, 2016, 58(1):57—62.
- [8] Kraneveld AD, Szklany K, de Theije CG, et al. Gut-brain axis in autism spectrum disorders: central role for the microbiome[J]. *Int Rev Neurobiol*, 2016, 131(1):263—287.
- [9] Marler S, Ferguson BJ, Lee EB, et al. Brief report: whole blood serotonin levels and gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder[J]. *J Autism Dev Disord*, 2016, 46(3):1124—1130.
- [10] Gorrindo P, Williams KC, Lee EB, et al. Gastrointestinal dysfunction in autism: parental report, clinical evaluation, and associated factors[J]. *Autism Res*, 2012, 5(2):101—108.
- [11] Li Q, Zhou J M. The microbiota-gut-brain axis and its potential therapeutic role in autism spectrum disorder[J]. *Neuroscience*, 2016, 324(1):131—139.
- [12] Marler S, Ferguson BJ, Lee EB, et al. Association of rigid-compulsive behavior with functional constipation in autism spectrum disorder[J]. *J Autism Dev Disord*, 2017, 47(6):1673—1681.
- [13] Mazefsky CA, Schreiber DR, Olinio TM, et al. The association between emotional and behavioral problems and gastrointestinal symptoms among children with high-functioning autism[J]. *Autism*, 2014, 18(5):493—501.
- [14] Rattaz C, Michelon C, Munir K, et al. Challenging behaviours at early adulthood in autism spectrum disorders: topography, risk factors and evolution[J]. *J Intellect Disabil Res*, 2018, 62(7):637—649.
- [15] 丛妍, 姜志梅, 王浩, 等. 孤独症谱系障碍儿童的胃肠道问题[J]. *中国康复理论与实践*, 2016, 22(3):257—260.
- [16] Chaidez V, Hansen RL, Hertz-Picciotto I. Gastrointestinal problems in children with autism, developmental delays or typical development[J]. *J Autism Dev Disord*, 2014, 44(5):1117—1127.
- [17] 朱江, 郭敏, 杨亭, 等. 孤独症谱系障碍患儿胃肠道症状与行为表现关系研究[J]. *中国儿科杂志*, 2017, 55(12):905—910.
- [18] Ferguson BJ, Marler S, Altstein LL, et al. Psychophysiological associations with gastrointestinal symptomatology in autism spectrum[J]. *Autism Res*, 2016, 10(2):276—288.
- [19] Mazurek MO, Vasa RA, Kalb LG, et al. Anxiety, sensory over-responsivity, and gastrointestinal problems in children with autism spectrum disorders[J]. *J Abnorm Child Psychol*, 2013, 41(1):165—176.
- [20] Ledford JR, Gast DL. Feeding problems in children with

- autism spectrum disorders: A review[J]. *Focus Autism Dev Dis*, 2006, 21(3):153—166.
- [21] Sharp WG, Berry RC, McCracken C, et al. Feeding problems and nutrient intake in children with autism spectrum disorders:a meta-analysis and comprehensive review of the literature[J]. *J Autism Dev Disord*, 2013, 43(9):2159—2173.
- [22] Prosperi M, Santocchi E, Balboni G, et al. Behavioral phenotype of ASD preschoolers with gastrointestinal symptoms or food selectivity[J]. *J Autism Dev Disord*, 2017, 47(11):3574—3588.
- [23] Fulceri F, Morelli M, Santocchi E, et al. Gastrointestinal symptoms and behavioral problems in preschoolers with autism spectrum disorder[J]. *Dig Liver Dis*, 2016, 48(3):248—254.
- [24] McCue LM, Flick LH, Twyman KA, et al. Gastrointestinal dysfunctions as a risk factor for sleep disorders in children with idiopathic autism spectrum disorder: a retrospective cohort study[J]. *Autism*, 2017, 21(8):1010—1020.
- [25] Yang XL, Liang S, Zou MY, et al. Are gastrointestinal and sleep problems associated with behavioral symptoms of autism spectrum disorder?[J]. *Psychiatry Res*, 2018, 259(1):229—235.
- [26] Klukowski M, Wasilewska J, Lebensztejn D. Sleep and gastrointestinal disturbances in autism spectrum disorder in children[J]. *Dev Period Med*, 2015, 19(2):157—161.
- [27] Jacob J. Cortical interneuron dysfunction in epilepsy associated with autism spectrum disorders[J]. *Epilepsia*, 2016, 57(2):182—193.
- [28] Strasser L, Downes M, Kung J, et al. Prevalence and risk factors for autism spectrum disorder in epilepsy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2018, 60(1):19—29.
- [29] Doshi-Velez F, Ge Y, Kohane I, et al. Comorbidity clusters in autism spectrum disorders: an electronic health record time-series analysis[J]. *Pediatrics*, 2014, 133(1):e54—63.
- [30] Aldinger KA, Lane CJ, Levitt P, et al. Patterns of risk for multiple co-occurring medical conditions replicate across distinct cohorts of children with autism spectrum disorder[J]. *Autism Res*, 2015, 8(6):771—781.
- [31] Culpin I, Mars B, Pearson RM, et al. Autistic traits and suicidal thoughts, plans, and self-harm in late adolescence: population-based cohort study[J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2018, 57(5):313—320.
- [32] Greenlee JL, Mosley AS, Shui AM, et al. Medical and behavioral correlates of depression history in children and adolescents with autism spectrum disorder[J]. *Pediatrics*, 2016, 137(Suppl 2):S105—114.
- [33] Iovene MR, Bombace F, Maresca R, et al. Intestinal dysbiosis and yeast isolation in stool of subjects with autism spectrum disorders[J]. *Mycopathologia*, 2017, 182(3—4):349—363.
- [34] Ding HT, Taur Y, Walkup JT. Gut microbiota and autism: key concepts and findings[J]. *J Autism Dev Disord*, 2017, 47(2):480—489.
- [35] Santocchi E, Guiducci L, Fulceri F, et al. Gut to brain interaction in autism spectrum disorders: a randomized controlled trial on the role of probiotics on clinical, biochemical and neurophysiological parameters[J]. *BMC Psychiatry*, 2016, 16(1):183—199.
- [36] Shaaban SY, El Gendy YG, Mehanna NS, et al. The role of probiotics in children with autism spectrum disorder: A prospective, open-label study[J]. *Nutr Neurosci*, 2017, 21(9):676—681.
- [37] Branco AF, Ferreira A, Simões RF, et al. Ketogenic diets: from cancer to mitochondrial diseases and beyond[J]. *Eur J Clin Invest*, 2016, 46(3):285—298.
- [38] Lee RWY, Corley MJ, Pang A, et al. A modified ketogenic gluten-free diet with MCT improves behavior in children with autism spectrum disorder[J]. *Physiol Behav*, 2018, 188(1):205—211.
- [39] Rubenstein E, Schieve L, Bradley C, et al. The prevalence of gluten free diet use among preschool children with autism spectrum disorder[J]. *J Autism Res*, 2018, 11(1):185—193.
- [40] Ghalichi F, Ghaemmaghami J, Malek A, et al. Effect of gluten free diet on gastrointestinal and behavioral indices for children with autism spectrum disorders: a randomized clinical trial[J]. *World J Pediatr*, 2016, 12(4):436—442.
- [41] Ly V, Bottelier M, Hoekstra PJ, et al. Elimination diets' efficacy and mechanisms in attention deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorder[J]. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2017, 26(9):1067—1079.
- [42] Adams JB, Audhya T, McDonough-Means S, et al. Effect of a vitamin/mineral supplement on children and adults with autism[J]. *BMC Pediatr*, 2011, 11(1):111—141.
- [43] Guo M, Liu J, Yang T, et al. Vitamin A improves the symptoms of autism spectrum disorders and decreases 5-hydroxytryptamine (5-HT): A pilot study[J]. *Brain Res Bull*, 2018, 137(1):35—40.
- [44] Haqmeyer S, Sauer AK, Grabrucker AM. Prospects of zinc supplementation in autism spectrum disorders and shankopathies such as phelan McDermid syndrome[J]. *Front Synaptic Neurosci*, 2018, 10(1):11—17.
- [45] Kang DW, Jame B, 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.