

# 孤独症谱系障碍患者胃肠道症状管理的最佳证据总结\*

姜雨微<sup>1,3</sup> 姜志梅<sup>1,3</sup> 聂宏<sup>2</sup> 郭津<sup>1</sup> 孔祥颖<sup>1</sup> 李鑫<sup>1</sup> 党文军<sup>2,4</sup>

孤独症谱系障碍(autism spectrum disorders, ASD)是以社会交流、交往障碍以及重复、刻板性行为、狭窄兴趣和活动等两大核心症状为主的神经发育障碍性疾病<sup>[1]</sup>。最新研究显示,发达国家ASD的患病率已高达1.5%<sup>[2]</sup>,我国6—12岁儿童中ASD患病率为0.7%<sup>[3]</sup>。截至目前,ASD的确切病因和发病机制仍未明确,多系统受累和多种共患病往往导致患儿的核心症状和不良预后进一步恶化。其中,许多关于ASD的因果关系和治疗假说都涉及胃肠道系统和“脑肠轴”假说<sup>[4]</sup>,包括免疫功能异常或肠道通透性增高引起的肠道功能障碍<sup>[5]</sup>。相关研究表明<sup>[6]</sup>,ASD患儿发生胃肠道共患病的可能性是同龄人的4倍,发生便秘和腹泻的可能性是同龄人的3倍多,腹痛的可能性是同龄人的2倍。ASD患儿的胃肠道症状,可能只表现为行为的异常出现或恶化,如攻击性、自残、睡眠障碍或易怒等问题行为<sup>[7]</sup>。本研究参考国内外相关研究,将孤独症谱系障碍患者胃肠道功能障碍和胃肠道问题统称为胃肠道症状(gastrointestinal symptoms)。通过对国内外相关文献进行筛查、总结,为ASD患者胃肠道症状管理方案提供理论依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 问题确立

应用上海复旦大学循证护理中心提出的PIPOST工具明确实践问题<sup>[8]</sup>,即P(population):孤独症谱系障碍患者;I(intervention):胃肠道症状的评估、筛查与干预措施;P(professional):临床管理者、医护人员、营养师等;O(outcomes):胃肠道症状的缓解;S(setting):医院病房、家庭、康复机构等;T(type of evidence):指南、最佳实践、证据总结、系统评价、专家共识等。

### 1.2 检索策略

系统检索BMJ Best Practice、Up To Date、加南大安大略注册护士协会(RNAO)、英国国家卫生与临床技术优化研究所(NICE)、国际指南网(GIN)、苏格兰学院间指南网(SIGN)、美国医疗保健研究与质量局(AHRQ)、Joanna Briggs Institute (JBI)循证卫生保健中心数据库、Cochrane Library、ESPEN官网、ASPEN官网、PubMed、中国生物医药文献数据库、万方、中

国知网。检索时限为建库至2021年12月31日。以“孤独症or孤独谱系障碍”“胃肠道or胃肠道症状or营养or评估”为中文检索词,采用主题词或关键词相结合的方法进行检索。以“autism/autism spectrum disorder”“GI/gastrointestinal symptom/ nutrition/ assessment”为英文检索词检索。

### 1.3 文献纳入与排除标准

纳入标准:①研究对象为ASD患者;②研究类型为指南、最佳实践、证据总结、系统评价、专家共识等。排除标准:①文献类型为综述、会议摘要、新闻报道等;②重复发表的文献;③不能获取全文的文献;④发表语种为非中英文的文献;⑤文献质量评价不能通过的文献,评价结果为C级的指南。

### 1.4 文献质量评价

指南的质量评价标准使用2017年更新的临床指南研究与评价系统(the appraisal of guidelines for research & evaluation instrument, AGREE II)<sup>[9]</sup>,包括6个领域的23个条目和2个全面评价条目。领域条目评分为7分制,1代表“非常不同意”,7代表“非常同意”;全面评价条目评分为7分制,1代表“质量可能最低”,7代表“质量可能最高”。通过公式计算各领域标准化百分比得分:领域得分=(该领域实际得分-该领域最小可能得分)/(该领域最大可能得分-最小可能得分)×100%,得分越高,说明指南在该领域的方法学质量越高。

对纳入的系统评价采用澳大利亚JBI循证卫生保健中心系统评价标准(2014)<sup>[9]</sup>。其包含循证问题清晰性、文献纳入标准恰当性等11个条目,各条目的评价标准“是”“否”“不清楚”“不适用”。

### 1.5 文献质量评价过程

指南由4名研究者进行评价,专家共识由2名研究者评价,每人按照上述标准进行独立评价后,共同讨论每篇文献的评价结果。以上4名研究者均接受过系统的循证护理培训,其中2名研究者具有ASD领域的临床经验。如有争议,由院内循证小组成员进行商讨,决定是否纳入。

### 1.6 证据提取与汇总

对纳入的文献提取与本研究相关的证据,采用JBI证据预分级系统(2014版)对纳入证据进行级别划分,根据研究涉

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2023.09.015

\*基金项目:佳木斯大学博士启动项目(JMSUBZ2020-07)

1 佳木斯大学康复医学院,黑龙江省佳木斯市,154007; 2 黑龙江中医药大学; 3 黑龙江省小儿脑性瘫痪防治治疗中心博士后科研工作站; 4 通讯作者

第一作者简介:姜雨微,女,博士后,讲师; 收稿日期:2022-02-21

及的类型,分为 level 1—level 5。根据 JBI 推荐强度分级原则将推荐级别划分为 A 级推荐或 B 级推荐。

2 结果

初步检索共获取相关文献 821 篇,经筛选最终纳入 9 篇,其中指南 7 篇<sup>[10-16]</sup>,系统评价 2 篇<sup>[17-18]</sup>。

2.1 纳入文献一般资料

纳入文献一般资料见表 1。

2.2 纳入文献质量评价结果

本研究纳入 7 篇指南,其质量评价结果见表 2。纳入 2 篇系统评价,均来自于 PubMed 数据库,其质量评价结果见表 3。

2.3 最佳证据总结

本研究最终从胃肠道症状及相关表现、胃肠道症状筛查、胃肠道症状评估、胃肠道症状干预 4 个方面进行了总结,形成了 25 条最佳证据(表 4)。

3 讨论

3.1 现有研究证据总结

表 1 纳入文献基本特征

作者	数据库来源	文献标题	研究对象	证据性质
Healthcare Improvement Scotland <sup>[10]</sup> ,2016	SIGN	Assessment, diagnosis and interventions for autism spectrum disorders	ASD 患者	指南
Bruce <sup>[11]</sup> ,2011	澳大利亚皇家全科医师协会(Royal Australian College of General Practitioners, RACGP)	Autism spectrum disorders	ASD 患者	指南
Jessica <sup>[12]</sup> ,2019	加拿大儿科学会(Canadian Paediatric Society)	Standards of diagnostic assessment for autism spectrum disorder	ASD 患者	指南
No authors listed <sup>[13]</sup> ,2013	NICE	Autism spectrum disorder in under 19s: support and management	ASD 患者	指南
Hyman <sup>[14]</sup> ,2020	美国儿科学会(American of Pediatrics)	Identification, evaluation, and management of children with autism spectrum disorder	ASD 患者	指南
Rashelle <sup>[15]</sup> ,2015	J Acad Nutr Diet	Nutrition management of gastrointestinal symptoms in children with autism spectrum disorder: guideline from an expert panel	ASD 患者	指南
New Zealand Guidelines Group <sup>[16]</sup> ,2016	New Zealand Ministries of Health and Education	New Zealand autism spectrum disorder guideline (2nd edn)	ASD 患者	指南
William <sup>[17]</sup> ,2013	PubMed	Feeding problems and nutrient intake in children with autism spectrum disorders: a meta-analysis and comprehensive review of the literature	ASD 患者	系统评价
Qin <sup>[18]</sup> ,2019	PubMed	A systematic review of the role of prebiotics and probiotics in autism spectrum disorders	ASD 患者	系统评价

表 2 纳入指南的方法学质量评价结果

纳入研究	范围和目的 (%)	参与人员 (%)	严谨性 (%)	清晰性 (%)	应用性 (%)	独立性 (%)	≥60%的领域 (个)	≥30%的领域 (个)	推荐级别
Healthcare Improvement Scotland <sup>[10]</sup> ,2016	72.2	72.2	58.3	69.4	60.4	83.3	4	6	B 级
Bruce <sup>[11]</sup> ,2011	52.8	0	4.2	75	10.4	41.7	1	3	B 级
Jessica <sup>[12]</sup> ,2019	30.6	13.9	18.8	83.8	25	45.8	1	3	B 级
NICE 等 <sup>[13]</sup> ,2013	66.7	69.4	68.8	77.8	62.5	62.5	6	6	A 级
Hyman <sup>[14]</sup> ,2020	75	61.1	53.1	69.4	37.5	62.5	4	6	B 级
Rashelle <sup>[15]</sup> ,2015	63.9	66.7	16.7	63.9	41.7	58.3	3	5	B 级
New Zealand Guidelines Group <sup>[16]</sup> ,2016	83.3	77.8	76	83.3	79.2	83.3	6	6	A 级

表 3 纳入系统评价的方法学质量评价结果

条目	William <sup>[17]</sup> ,2013	Qin <sup>[18]</sup> ,2019
1. 所提出的循证问题是否清晰、明确?	是	是
2. 文献纳入标准对该循证问题来说是否恰当?	是	是
3. 检索策略是否恰当?	是	是
4. 检索文献的数据库或资源是否充分?	是	是
5. 采用的文献质量评价标准是否恰当?	是	是
6. 是否由 2 名或 2 名以上的评价者独立完成文献质量评价?	是	是
7. 提取资料时是否采取一定的措施减少误差?	是	不清楚
8. 综合/合并研究的方法是否恰当?	是	不清楚
9. 是否评估了发表偏倚的可能性?	是	不清楚
10. 所提出的政策或实践推荐建议是否基于系统评价结果	是	是
11. 提出的进一步研究方向是否恰当?	是	是
总体评价	纳入	纳入

表4 孤独症胃肠道症状干预最佳证据总结

项目及证据内容	证据级别	推荐强度
<b>胃肠道症状及相关表现</b>		
1. 胃肠道症状是指临床症状明显的功能障碍,通常是慢性、持续性、复发、频繁或过度的,没有明确的解剖、代谢或病理过程。包括以下表现: •慢性便秘; •腹泻、大便失禁、排便习惯改变; •呕吐、恶心、胃食管反流(GER); •腹痛、不适、易怒、腹胀、胀气。 (需要注意的是,由于疾病或器官缺失损坏所导致的大便失禁可能是便秘的一种症状。) <sup>[16]</sup>	Level 5	B
2. 除典型胃肠道症状外,当ASD患儿出现拒食、烦躁不安、睡眠障碍,均需考虑存在胃肠道功能障碍的可能 <sup>[14]</sup> 。	Level 5	B
3. 3/4的ASD患者存在与饮食有关的异常,包括食物选择性(选择食物的质地、颜色或温度);仪式性食物摆放;强迫吃特定食物;异食癖(食用非食物)和反刍(自我刺激的呕吐和胃内容的回流) <sup>[14]</sup>	Level 5	B
<b>胃肠道症状筛查</b>		
4. 儿科医生可以帮助初级保健工作者识别18个月以下ASD患儿的睡眠、饮食、便秘情况,避免出现临床诊断延误 <sup>[14]</sup> 。	Level 5	A
5. 发育迟缓的儿童出现食物拒绝时,最初的评估应考虑胃食管反流、牙痛、食物过敏、乳糖不耐受和严重便秘情况 <sup>[14]</sup> 。	Level 5	A
6. ASD患者将受益于以下筛查方式:营养摄入量的标准化测量(如食物日记、24h回忆),人体参数测量,饮食模式的长期评估 <sup>[17]</sup> 。	Level 1	A
7. 医疗保健者在临床环境中,除人体参数测量以外,还需筛查营养情况 <sup>[17]</sup> 。	Level 1	A
8. 当ASD患儿出现发育迟缓或异食癖时需进一步检测血铅水平 <sup>[12]</sup> 。	Level 5	B
<b>胃肠道症状评估</b>		
9. 全面的营养评估包括:标准化评估(食物摄入分析、人体测量、实验室监测等),评估还应包括详细讨论,讨论可能导致儿童不良反应的潜在食物(包括食物过敏的评估、食物不耐受和其他潜在的食物不良反应,如乳糖泻等) <sup>[13]</sup> 。	Level 5	A
10. 饮食习惯的全面评估,包括对食物的详细检查(水果、蔬菜、肉类/豆制品、乳制品、谷物等)。 •全面评估包括食物的摄入量和摄入频率; •评估环境、温度、食物类型、质地、食物表现形式等变化 <sup>[15]</sup> 。	Level 5	A
11. 儿童和青少年ASD患者,特别是那些有社交困难的儿童可能会有不典型表现(焦虑、易怒、睡眠模式紊乱,以及不寻常的声音和动作),应该进行胃肠功能的全面评估(饮食史、肠道功能史、相关家族史、腹部体格检查,如果有紊乱的症状或迹象,还需进一步进行调查或专家咨询) <sup>[16]</sup> 。	Level 5	A
12. 对ASD患者喂养问题的干预措施,需评估喂养、生长或营养情况,包括限制饮食 <sup>[13]</sup> 。	Level 5	B
13. 全面营养需评估和监测喂养问题的干预措施,有时需用血液检测方法检查营养缺乏情况 <sup>[13]</sup> 。	Level 5	B
14. 与父母、家庭成员或其他照顾者面谈时,可以通过半结构化的开放式问题获得信息,并可与标准化问卷的信息相结合 <sup>[12]</sup> 。	Level 5	B
15. 与父母、家庭成员或其他照顾者面谈时重点关注异常饮食 <sup>[12]</sup> 。	Level 5	B
16. 干预计划需评估身体健康和营养情况 <sup>[12]</sup> 。	Level 5	B
<b>胃肠道症状干预</b>		
17. 当ASD儿童和青少年出现胃肠道症状时,需进行营养干预 <sup>[10]</sup> 。	Level 5	A
18. ASD患儿胃肠道症状的干预方法包括使用首选食物(preferred foods)创建饮食处方,为满足治疗的需要食物量可以调整 <sup>[15]</sup> 。	Level 5	B
19. 在提供饮食处方之后,需要对饮食、生长和体重变化重新评估。评估方法包括使用膳食回顾或食物摄入记录法。如果持续担心饮食不足,可以进行实验室检查,以确定整体的营养计划与最理想的能量和营养摄入 <sup>[15]</sup> 。	Level 5	A
20. 适当的饮食治疗可使ASD患儿的乳糖不耐受或乳糖泻不适情况得到缓解 <sup>[11]</sup> 。	Level 5	A
21. 两项开放标签试验发现补充益生菌后胃肠道症状显著改善 <sup>[18]</sup> 。	Level 1	B
22. 选择性饮食可能会影响胃肠道症状,并改变肠道微生物群 <sup>[14]</sup> 。	Level 5	B
23. 在临床环境中,饮食调整作为ASD的治疗证据较为微弱 <sup>[17]</sup> 。	Level 1	B
24. 在临床环境中,医疗保健提供者需考虑到ASD患儿独特的喂养和营养,谨慎考虑使用消除饮食(elimination diet) <sup>[17]</sup> 。	Level 1	B
25. 如果基于限制条件的饮食干预不能继续,可以考虑以下方法: •评估是否有营养不足以及有营养补充的需要; •确定配方效果的有效方法; •适当考虑替代疗法 <sup>[15]</sup> 。	Level 5	A

本研究证据总结表明,胃肠道症状为一症状群,目前仅有一项2016年新西兰孤独症谱系障碍指南<sup>[16]</sup>针对ASD胃肠道症状进行了描述,时间略久远,缺乏权威机构及系统研究对症状群进行描述总结。ASD患者的胃肠道症状已被证明会影响其睡眠模式,并产生易怒、自残等攻击性行为<sup>[19]</sup>。且本次证据总结也表明,胃肠道症状会表现为其他的特定症

状,如躁动、食物拒绝、睡眠障碍等。

ASD患儿胃肠道症状的筛查方法包括:营养摄入量测量(如食物日记、24h回忆),人体参数测量,饮食模式长期评估等;筛查范围应更为广泛,包括睡眠、饮食、胃食管反流、牙痛、食物过敏、乳糖不耐受、发育迟缓、异食癖和便秘情况。ASD患儿胃肠道症状评估方法包括:标准化营养评估(食物

摄入分析、人体测量、实验室监测等),胃肠功能的全面评估(饮食史、肠道功能史、相关家族史、腹部体格检查),食物的详细检查(水果、蔬菜、肉类/豆制品、乳制品、谷物等)。评估方式包括半结构化面谈、标准化问卷等。由于筛查评估内容广泛,已经超出常见胃肠道症状的评估范围,因此,对初级保健者提出更高要求,如果初级保健者不能完成,可求助于儿科医生。为便于初级保健者工作,下一步研究可制定系统筛查评估流程,指导初级保健者工作。

ASD胃肠道症状的干预措施,包括营养干预、创建饮食处方、补充益生菌、替代治疗等。营养干预为胃肠道症状的常见干预手段,但ASD患儿出现食物选择性和不正常进食行为也可导致或者加重胃肠道症状。ASD患儿的饮食管理在胃肠道症状治疗中发挥重要作用<sup>[20]</sup>。而创建饮食处方即要求对于ASD患儿的长期饮食结构、食物摄入量进行分析,这与筛查评估的部分证据不谋而合。证据总结表明,合理的饮食治疗可改善一定的胃肠道症状(乳糖不耐受或乳糜泻)。

### 3.2 分析讨论

ASD患者胃肠道症状与核心症状的严重程度呈正相关<sup>[21]</sup>。有口语表达能力的患儿能够描述胃肠道症状及自我感受;但没有口语能力、不能表达自我感受的患儿,多表现为情绪和行为的异常<sup>[22-23]</sup>。证据总结表明,对于特征性的胃肠道症状(便秘、腹泻、恶心、呕吐等),存在概念定义缺乏、内容简单不够全面等问题。证据总结表明,当ASD患者出现食物选择性、食物仪式性行为,应引起照顾者的注意,这些均是胃肠道症状紧密相关的表现。因此,准确界定胃肠道症状的概念,包括疾病的起因、相关表现,对于医护人员、照顾者准确识别ASD胃肠道症状具有重要意义。

在实施营养干预时,需考虑ASD患者的食物选择性,长期的食物选择性会使儿童的饮食结构固定化,导致饮食种类局限,使日常营养摄入不均衡<sup>[24-25]</sup>。在ASD患者中,食物选择性不是在某个阶段出现的,而是从小形成的。随着时间的推移,食物选择趋于稳定,导致限制性饮食,对健康和营养产生负面影响<sup>[25]</sup>。研究表明,ASD患儿的食物选择性是限制饮食的首要原因,之后产生胃肠道症状<sup>[26]</sup>。在这过程中,父母的限制干预也发挥了重要作用。在干预训练中使用食物作为强化物,但父母不能正确使用强化物,在孩子极端情绪行为时候,被迫用孩子最喜欢的食物来安抚,导致孩子的行为问题没有得到纠正,反而加剧了孩子的饮食倾向性。

膳食补充剂也是营养干预的重要组成部分<sup>[27]</sup>,在儿童和青少年中使用率逐渐增加<sup>[28]</sup>。观察性研究和轶事证据表明,ASD患者可能会出现营养缺乏,如维生素<sup>[29-31]</sup>、Omega-3脂肪酸<sup>[32]</sup>、矿物质<sup>[33]</sup>。从营养角度分析,外源营养补充剂可以作为ASD的辅助治疗。Omega-3脂肪酸是多不饱和脂肪酸,存在于鱼类、贝类、种子和谷物中。Omega-3可以帮助ASD患

者进行社交,这些作用可能仅限于一部分ASD儿童,而且无法确定研究中患儿社交能力的改善是由于Omega-3的作用还是由于ASD症状的自然变化<sup>[34]</sup>。此外研究表明,益生菌通过肠脑轴的作用,影响神经递质和情绪状态,可导致儿童行为改变<sup>[35-36]</sup>。本研究证据总结也表明,补充益生菌可改善胃肠道症状<sup>[37]</sup>。许多系统评估发现,由于地理位置和饮食模式的差异,不同国家实施的益生菌干预措施中的益生菌组成不同<sup>[38]</sup>。根据地域特色,探索可以有效缓解胃肠道症状的标准化益生菌方案,亦可作为下一步研究的重点。

## 4 小结

本研究总结了25条关于ASD患者胃肠道症状管理的最佳证据总结,为临床进行胃肠道症状干预提供了理论依据。通过本次证据总结发现,关于ASD的胃肠道症状研究不足,关于胃肠道症状的概念界定不清晰,现阶段证据表明ASD的胃肠道症状为一症状群,需要大样本研究界定症状群内容及与普通胃肠道症状的区别。胃肠道症状的筛查、评估内容广泛,且缺乏系统流程指导初级保健工作者。ASD胃肠道症状干预手段效果不确定,需要跨地区、跨种族的多中心研究比较干预手段的有效性,同时,也需要更多的基础实验研究探究ASD胃肠道症状的病理学基础。希望本研究可以为ASD患者胃肠道症状的管理提供参考。

## 参考文献

- [1] Lord C, Elsabbagh M, Baird G, et al. Autism spectrum disorder[J]. *Lancet*, 2018, 392(10146): 508—520.
- [2] Maenner MJ, Shaw KA, Baio J, et al. Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years—Autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2016[J]. *MMWR Surveill Summ*, 2020, 69(SS-4): 1—12.
- [3] Zhou H, Xu X, Yan W, et al. Prevalence of autism spectrum disorder in China: a nationwide multi-center population-based study among children aged 6 to 12 years[J]. *Neurosci Bull*, 2020, 36(9): 961—971.
- [4] Buie T, Campbell DB, Fuchs GJ 3rd, et al. Evaluation, diagnosis, and treatment of gastrointestinal disorders in individuals with ASDs: a consensus report[J]. *Pediatrics*, 2010, 125(suppl 1): S1—S18.
- [5] Cheng B, Zhu J, Yang T, et al. Vitamin a deficiency increases the risk of gastrointestinal comorbidity and exacerbates core symptoms in children with autism spectrum disorder[J]. *Pediatr Res*, 2021, 89(1): 211—216.
- [6] Ferguson BJ, Dovgan K, Takahashi N, et al. The relationship among gastrointestinal symptoms, problem behaviors, and internalizing symptoms in children and adolescents with autism spectrum disorder[J]. *Front Psychiatry*, 2019(10): 194.
- [7] Ferguson BJ, Dovgan K, Takahashi N, et al. The relationship among gastrointestinal symptoms, problem behaviors, and internalizing symptoms in children and adolescents with

- autism spectrum disorder[J]. *Front Psychiatry*,2019(10)194.
- [8] 朱政,胡雁,周英凤,等.推动证据向临床转化(五)证据临床转化研究中的文献质量评价[J]. *护士进修杂志*,2020,35(11):996—1000.
- [9] 荆凤,何梦雪,胡雁.基于 AGREE II的儿童用药安全指南质量评价[J]. *循证护理*,2022,8(6):718—725.
- [10] Healthcare Improvement Scotland. Assessment, diagnosis and interventions for autism spectrum disorders.(2016)<https://www.sign.ac.uk/assets/sign145.pdf>
- [11] Royal Australian College of General Practitioners. Autism spectrum disorders.(2011)<https://www.racgp.org.au/afp/2011/september/autism-spectrum-disorders/>
- [12] Brian JA, Zwaigenbaum L, Ip A. Standards of diagnostic assessment for autism spectrum disorder[J]. *Paediatr Child Health*,2019,24(7):444—460.
- [13] Autism spectrum disorder in under 19s: support and management[M]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE),2021.
- [14] Hyman SL, Levy SE, Myers SM. Identification, evaluation, and management of children with autism spectrum disorder[J]. *Pediatrics*,2020,145(1):e20193447.
- [15] Berry RC, Novak P, Withrow N, et al. Nutrition management of gastrointestinal symptoms in children with autism spectrum disorder: guideline from an expert panel[J]. *J Acad Nutr Diet*,2015,115(12):1919—1927.
- [16] New Zealand Ministries of Health and Education. New Zealand Autism Spectrum Disorder Guideline[M].2nd ed. 2016.
- [17] 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.
- [18] Ng QX, Loke W, Venkatanarayanan N, et al. A systematic review of the role of prebiotics and probiotics in autism spectrum disorders[J]. *Medicina (Kaunas)*,2019,55(5):129.
- [19] Dufton LM, Dunn MJ, Slosky LS, et al. Self-reported and laboratory-based responses to stress in children with recurrent pain and anxiety[J]. *J Pediatr Psychol*,2011,36(1):95—105.
- [20] Madra M, Ringel R, Margolis KG. Gastrointestinal issues and autism spectrum disorder[J]. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*.2020,29(3):501—513.
- [21] Srikantha P, Mohajeri MH. The possible role of the microbiota-gut-brain-axis in autism spectrum disorder[J]. *Int J Mol Sci*,2019,20(9):2115.
- [22] Whitney DG, Shapiro DN. National prevalence of pain among children and adolescents with autism spectrum disorders[J]. *JAMA Pediatr*,2019,173(12):1203—1205.
- [23] Holingue C, Poku O, Pfeiffer D, et al. Gastrointestinal concerns in children with autism spectrum disorder: a qualitative study of family experiences[J]. *Autism*, 2021; 13623613211062667.
- [24] Leader G, O'Reilly M, Gilroy SP, et al. Comorbid feeding and gastrointestinal symptoms, challenging behavior, sensory issues, adaptive functioning and quality of life in children and adolescents with autism spectrum disorder[J]. *Dev Neurorehabil*,2021,24(1):35—44.
- [25] Leader G, Tuohy E, Chen JL, et al. Feeding problems, gastrointestinal symptoms, challenging behavior and sensory issues in children and adolescents with autism spectrum disorder[J]. *J Autism Dev Disord*,2020,50(4):1401—1410.
- [26] Page SD, Souders MC, Kral TVE, et al. Correlates of feeding difficulties among children with autism spectrum disorder: a systematic review[J]. *J Autism Dev Disord*, 2022,52(1):255—274.
- [27] Karhu E, Zukerman R, Eshraghi RS, et al. Nutritional interventions for autism spectrum disorder[J]. *Nutr Rev*,2020,78(7):515—531.
- [28] Babinska K, Celusakova H, Belica I, et al. Gastrointestinal symptoms and feeding problems and their associations with dietary interventions, food supplement use, and behavioral characteristics in a sample of children and adolescents with autism spectrum disorders[J]. *Int J Environ Res Public Health*,2020,17(17):6372.
- [29] Rafee Y, Burrell K, Cederna-Meko C. Lessons in early identification and treatment from a case of disabling vitamin C deficiency in a child with autism spectrum disorder [J]. *Int J Psychiatry Med*,2019,54(1):64—73.
- [30] Belardo A, Gevi F, Zolla L. The concomitant lower concentrations of vitamins B<sub>6</sub>, B<sub>9</sub> and B<sub>12</sub> may cause methylation deficiency in autistic children[J]. *J Nutr Biochem*,2019(70)38—46.
- [31] Li B, Xu Y, Zhang X, et al. The effect of vitamin D supplementation in treatment of children with autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Nutr Neurosci*,2022,25(4):835—845.
- [32] Martins BP, Bandarra NM, Figueiredo-Braga M. The role of marine omega-3 in human neurodevelopment, including autism spectrum disorders and attention-deficit/hyperactivity disorder: a review[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*,2020,60(9):1431—1446.
- [33] Wang Z, Ding R, Wang J. The association between vitamin D status and autism spectrum disorder (ASD): a systematic review and meta-analysis[J]. *Nutrients*,2020,13(1):86.
- [34] Veselinović A, Petrović S, Žikić V, et al. Neuroinflammation in autism and supplementation based on omega-3 polyunsaturated fatty acids: a narrative review[J]. *Medicina (Kaunas)*,2021,57(9):893.
- [35] Yang J, Fu X, Liao X, et al. Effects of gut microbial-based treatments on gut microbiota, behavioral symptoms, and gastrointestinal symptoms in children with autism spectrum disorder: a systematic review[J]. *Psychiatry Res*,2020(293)113471.
- [36] Davies C, Mishra D, Eshraghi RS, et al. Altering the gut microbiome to potentially modulate behavioral manifestations in autism spectrum disorders: a systematic review [J]. *Neurosci Biobehav Rev*,2021(128)549—557.
- [37] Bundgaard-Nielsen C, Knudsen J, Leutscher PDC, et al. Gut microbiota profiles of autism spectrum disorder and attention deficit/hyperactivity disorder: a systematic literature review[J]. *Gut Microbes*,2020,11(5):1172—1187.
- [38] Ho LKH, Tong VJW, Syn N, et al. Gut microbiota changes in children with autism spectrum disorder: a systematic review[J]. *Gut Pathog*,2020(12)6.