

孤独症肠道菌群失调的干预进展

朱悦^a, 眭有昕^a, 王文秀^a, 王萌^b

【关键词】 孤独症; 肠道菌群; 干预; 综述

【中图分类号】 R49; R749.94 【DOI】 10.3870/zgkf.2019.12.013

孤独症谱系障碍 (autism spectrum disorder, ASD) 是一组神经发育障碍性疾病, 以自幼开始的社交、交流障碍, 兴趣爱好狭窄和刻板重复行为为基本临床特征^[1]。孤独症除核心症状外可能伴有感觉异常、心理及胃肠道问题^[2]。研究显示, 孤独症患儿胃肠道问题的发生率是非孤独症的 4.42 倍, 61% 的患儿合并胃肠道问题, 且与孤独症行为问题的发生存在一定关联^[1-3], 包括慢性便秘、腹痛、腹胀、腹泻、大便失禁、大便恶臭、胃食管反流和肠道双糖酶缺乏等^[4-5]。肠道菌群通过微生物-肠-脑轴与中枢神经系统相互作用, 影响孤独症患儿的认知和情绪^[6]。早期识别并处理胃肠道问题, 对促进患儿成长发育, 提高患儿及家庭的生活质量具有重要意义。

1 肠道菌群失调与孤独症的关系

孤独症患儿肠道菌群的比例、数量、种类以及代谢物与健康儿童相比存在明显差异^[5]。在菌群比例方面, 孤独症患儿肠道内拟杆菌门/厚壁菌门 (Bacteroidetes / Firmicutes) 显著降低^[5]; 在菌群数量方面, 肠道内梭菌属 (Clostridium)、乳酸杆菌 (Lactobacillus)、脱硫弧菌 (Desulfovibrio)、毛圈瘤胃球菌 (Ruminococcus torques) 和白色念珠菌 (Candida albicans) 数量增加, 但双歧杆菌 (Bifidobacterium)、普雷沃氏菌属 (Prevotella)、粪球菌属 (Coprococcus) 和韦荣球菌科 (Veillonellaceae) 数量减少^[5,7]; 在菌群种类方面, 孤独症患儿肠道内存在萨特菌属 (Sutterella)、非孢子形成的厌氧菌和微需氧细菌, 但缺少魏斯氏菌属 (Weissella)^[5,8-9]。菌群失调导致肠道功能紊乱, 引起机体代谢异常, 代谢毒素通过肠嗜铬细胞、上皮细胞表面的受体, 激活周围神经系统传入神经末梢^[1]。而肠道微生物组成的改变会引起体内代谢物的改变^[8]。孤独症患儿粪便中短链脂肪酸含量显著增加, 乙酸、丁酸、戊酸

和异戊酸浓度升高, 己酸浓度降低, 脂肪酸代谢产生的氨的浓度升高^[5,10]。孤独症患儿全血、血小板中 5-羟色胺含量升高, 高含量的 5-羟色胺会导致肠内炎症的发生, 影响脑的发育^[11]。近年来, 微生物-肠-脑轴在神经系统发育性疾病领域研究中颇受关注。肠道菌群失调通过影响机体代谢通路、神经系统和免疫系统改变其生理功能, 增加中枢神经系统紊乱的风险, 并最终在宿主的心理和行为表现上体现^[6,12]。

2 干预方法

目前, 对于孤独症肠道菌群失调没有确切的干预方法, 临床上尚处于试验阶段。干预方法包括抗生素、维生素、益生菌和粪菌移植等。研究显示, 益生菌和粪菌移植在孤独症肠道菌群失调的干预上安全性和有效性较好, 推测此干预措施具有广泛的临床应用前景。

2.1 抗生素 国外专家早在 2000 年就尝试对孤独症出现的胃肠问题进行抗生素治疗, 发现治疗厌氧菌感染的万古霉素和甲硝唑对孤独症胃肠问题有一定的疗效。Sandler 等^[13]对 10 名伴有菌群失调的孤独症患儿 (43~84 个月) 进行口服万古霉素和益生菌的治疗。干预方法包括: ①前 8 周口服万古霉素, 剂量为 500mg/d (500mg/6ml), 每天 3 次, 2ml/次; ②后 4 周口服益生菌补充剂, 该补充剂为嗜酸乳杆菌 (Lactobacillus acidophilus)、保加利亚乳杆菌 (Lactobacillus bulgaricus) 和两歧双歧杆菌 (Bifidobacterium bifidum) 的混合物, 40×10^9 CFU/mL。结果显示: 经万古霉素治疗 8 周后, 患儿沟通和行为能力显著提高。服用益生菌补充剂 2 周后, 患儿孤独症症状较万古霉素治疗期间加重。益生菌停药 2~8 个月后, 患儿孤独症症状较治疗前无明显差异。该研究表明, 万古霉素对治疗孤独症儿童胃肠问题的短期效果明显, 但万古霉素治疗并不能从根本上改善孤独症症状。2013 年, 一名 14 岁孤独症男孩出现排便疼痛, 大便粘稠、不成形、恶臭等胃肠道症状, 且伴有攻击和自我伤害等问题。粪菌培养显示: 梭状芽孢杆菌 (Clostridium) 和克氏地霉菌 (Geotrichum klebahnii) 生长速度加快, 存在过度生长的情况。Ramirez 等^[14]给予该名患儿抗生素治

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目 (81704138)

作者单位: 南京中医药大学 a. 第二临床医学院, b. 康复治疗教研室, 南京 210023

作者简介: 朱悦 (1997-), 女, 本科在读, 主要研究儿童康复方面的内容。

通讯作者: 王萌, wm4212576@126.com

疗:第一疗程口服甲硝唑 10d,第二疗程口服酮康唑 20d,随访 9 个月。结果显示:治疗效果只持续到酮康唑治疗结束后 2 周。随后,研究者分别应用甲硝唑和酮康唑对患儿进行长期治疗。随访发现酮康唑治疗效果不明显,甲硝唑治疗作用明显,患儿胃肠问题缓解,日常生活活动能力、认知能力及生活质量明显改善。万古霉素和甲硝唑长期使用易产生耐药性,需要逐渐加大剂量才能达到一定疗效。如何在保证治疗的有效性及安全性的情况下,调整适用的剂量、剂型,有待临床大样本研究论证。同时需要考虑这两种抗生素是否能广泛适用于肠道菌群失调的孤独症儿童。

2.2 维生素 孤独症患儿由于饮食、胃肠功能障碍等问题,导致消化、吸收功能异常,进而出现营养不良、维生素和微量元素缺乏等问题,其缺乏程度与孤独症行为症状的严重程度呈动态相关^[15]。研究显示,77.9%的孤独症患儿缺乏维生素 A。静脉血中维生素 A 的含量与孤独症行为症状呈负相关^[16]。2017 年,刘娟等^[16]对 20 名缺乏维生素 A 的孤独症患儿(1~8 岁)进行一次性口服 200000 IU 的维生素 A 治疗。治疗后 6 个月,结果显示:①粪便菌群 16SrRNA 测序检测显示:a. 双歧杆菌、厚壁菌、消化链球菌科(*Peptostreptococcaceae_Incertae_Sedis*)、肠杆菌属(*Enterobacter*)、梭状芽胞杆菌、变形菌门(*Proteobacteria*)和放线菌门(*Actinobacteria*)的数量在肠道菌群中所占比例下降;b. 拟杆菌和普雷沃氏菌属数量在肠道菌群中所占比例上升;c. 拟杆菌/厚壁菌比例显著增加。② MiSeq 测序检测显示:粪便中维生素 A 含量显著增加。③孤独症症状评定结果显示:孤独症症状严重程度较治疗前无明显差异。目前,国内外相关试验倾向于研究补充维生素与改善孤独症核心症状之间的相关性,较少关注维生素与孤独症肠道菌群及胃肠功能的关系。刘娟等^[16]研究显示维生素 A 可能促进孤独症肠道菌群的改善,但该试验缺乏对照组,维生素 A 对肠道菌群的调节及对孤独症核心症状的影响证据不充分,需要更多的随机对照研究来探究维生素 A 对孤独症肠道菌群和核心症状的作用。

2.3 益生菌 益生菌是一种活性非致病性微生物,作为食物成分或补充剂适量使用时有益人体健康。益生菌通过调节肠道菌群的组成和(或)活性,并通过免疫信号机制与机体直接发生相互作用。增加粘蛋白表达,减少细菌过度生长,刺激黏膜发生免疫反应,合成抗氧化物质,增强粘膜屏障的稳定性,减轻肠道炎症,恢复肠道上皮屏障功能,并改善孤独症核心症状^[17]。目前,益生菌治疗消化系统疾病已有一定的临床研究基础,对腹泻、炎症性肠病和肠易激综合征等疾病的治

疗均有一定疗效,且安全性较高^[18]。对肠道菌群紊乱的孤独症患儿,益生菌可能是调节肠道菌群的较好选择。2013 年,Rachel 等^[19]对 33 名存在腹泻或便秘的孤独症患儿(3~16 岁)应用 Delpro 益生菌胶囊进行治疗,口服,每次 1 粒,每日 3 次,共 6 个月。每粒胶囊由 100 亿 CFUs 益生菌菌株(嗜酸乳杆菌、干酪乳杆菌(*Lactobacillus casei*)、德氏乳杆菌(*Lactobacillus delbrueckii*)、长双歧杆菌(*Bifidobacteria longum*)、两歧双歧杆菌各 20 亿 CFUs)和 8 mg 来自乳酸菌细胞裂解物的免疫激活剂混合而成。试验结果:48%腹泻患者腹泻症状缓解,52%便秘患者便秘次数减少;孤独症治疗评定量表(*autism treatment evaluation checklist*, ATEC)显示 88%患儿孤独症症状显著改善。2014 年,Stephanie 等^[20]对 10 名肠道菌群紊乱的孤独症患儿(4~15 岁)进行 35d 的益生菌制剂治疗。该制剂主要成份为:细胞壁溶解鼠李糖乳杆菌(*Lactobacillus rhamnosus*)、两歧双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、婴儿双歧杆菌(*Bifidobacterium infantis*)、长双歧杆菌、嗜热链球菌(*Streptococcus thermophilus*)、植物乳杆菌(*Lactobacillus plantarum*)、唾液乳杆菌(*Lactobacillus salivarius*)、罗伊氏乳杆菌(*Lactobacillus reuteri*)、干酪乳杆菌、保加利亚乳杆菌、嗜酸乳杆菌 DDS-1(*Lactobacillus acidophilus* DDS-1)和芽孢乳酸杆菌(*Lactobacillus sporogenes*)。该研究中前 21d 使用益生菌制剂,口服,每次 5 滴,每天 2 次;后 14d 进行肠道冲洗。治疗 21d 后进行首次检测,血液免疫球蛋白检测显示:100%的 IgA 标记物浓度下降 42.53%;ATEC 总分下降 30.17%。治疗 35d 后再次检测,IgA 和 IgM 标记物浓度都下降,平均分别下降 55.06%和 26.60%。2015 年,Tomova 等^[21]对 9 名肠道菌群失调的孤独症患儿(2~9 岁)进行益生菌胶囊治疗,口服,每日 3 次,治疗 4 个月。该胶囊包含乳酸杆菌、双歧杆菌和链球菌(*Streptococcus*),其含量所占比例为 12:5:3。研究结果显示:孤独症组肠道菌群基本恢复正常,厚壁菌、脱硫弧菌和双歧杆菌数量显著减少,拟杆菌/厚壁菌比例上升;粪便中炎症细胞因子 TNF α 水平显著降低。2017 年,Shaaban 等^[22]对 30 名肠道菌群失调的孤独症患儿(5~9 岁)进行益生菌冲剂治疗,每次 5 克(每克含 100×10^6 CFUs 益生菌混合物),每日 1 次,服用 3 个月。该冲剂包含嗜酸乳杆菌、鼠李糖乳杆菌和长双歧杆菌。粪便菌群 PCR 技术测定显示双歧杆菌和乳酸杆菌菌落计数显著增加;胃肠严重指数评定(6-Gastrointestinal Severity Index, 6-GSI)表明 6-GSI 总分显著下降,胃肠道症状如便秘、大便粘稠、胃肠胀气和腹痛问题明显减轻;ATEC 总分显著下降,

患儿的语言沟通、社交、认知和行为能力均显著改善。这些研究结果提示益生菌治疗对肠道菌群紊乱的孤独症患者有益。Tomova^[21]和 Shaaban^[22]的研究比较了益生菌治疗前后肠道菌群数量的变化,Stephanie^[20]的研究是基于治疗前后肠道菌群免疫层面的比较,而 Rachel^[19]的研究比较的是宏观胃肠症状的前后差异。各试验使用的研究方法存在差异,但这些试验都观察了孤独症患者治疗前后核心症状的变化,研究结果显示益生菌可以改善孤独症核心症状。尽管目前关于益生菌试验的结果提示益生菌可能是孤独症患者解决肠道菌群紊乱问题的最佳治疗方法,但大多临床研究缺乏随机对照组,样本量小,并且尚无标准化益生菌治疗方案,菌株的种类、浓度,以及治疗时间不尽相同。另外,虽然益生菌已经在食品和乳制品领域中得到安全应用,但现有证据不能规避孤独症患者使用益生菌治疗潜藏的风险。因此,益生菌治疗是否可靠尚需临床进一步研究论证。

2.4 粪菌移植 粪菌移植 (fecal microbiota transplantation, FMT) 是将健康供体粪便中的菌群移植到受体肠道中,改善受体肠道菌群失调情况,从而恢复正常肠道菌群,达到治疗胃肠道及其他类型疾病的目的^[23]。目前,粪菌移植不仅用于治疗消化系统疾病,如难辨梭状芽胞杆菌感染、炎症性肠病、肠易激综合征等,还用于多发性硬化、帕金森病、特发性血小板减少性紫癜、代谢综合征、慢性疲劳以及孤独症等肠道外疾病^[23-26]。2017年, Kang等^[27-28]通过改良粪菌移植法对18名具有中、重度胃肠道问题的孤独症患者(7~16岁)进行治疗,治疗10周,随访8周。试验过程使用的药物及试剂包括:万古霉素、奥美拉唑缓释剂、肠道清洗剂(MoviPrep)、标准化人体肠道微生物群。给药途径包括口服(混合在巧克力牛奶、牛奶替代品或果汁中服用)和直肠给药(直肠注射)。胃肠症状评定量表(Gastrointestinal Symptom Rating Scale, GSRS)结果显示胃肠道症状腹痛、消化不良、腹泻和便秘明显改善;GSRS评分下降82%,治疗结束8周后仍保持改善的状态;排便异常或未排便的天数显著减少,并且在治疗结束8周后仍保持改善状态;粪便菌群16SrRNA测序检测显示,18名孤独症患者中,16人的粪菌多样性增加,随访期内仍高于基线水平,菌群丰度趋近健康人粪菌水平,其中双歧杆菌、普雷沃氏菌属和脱硫弧菌相对丰度显著增加;孤独症症状显著改善。试验结束2年后,随访结果显示,肠道菌群多样性增加,患儿胃肠道症状仍处于持续改善状态,孤独症核心症状有更为明显的改善。2017年,赵会君^[29]对一名8岁的重度孤独症患者进行粪菌移植治疗,该患儿胃肠问题主要

表现为功能性消化不良、排便困难、排便恐惧伴多发呃逆。分别向患儿的大肠和小肠中注入250ml、150ml粪微生物制品。治疗8周后,评估结果显示患儿胃肠道症状显著缓解,孤独症症状得到显著改善。以上研究说明,粪菌移植作为一种治疗方法,可能对肠道菌群紊乱的孤独症患者有一定疗效,但研究未设置对照组,且样本数量有限,粪便菌群移植时供体的筛选、受体身体素质的筛查(免疫功能低下者进行粪菌移植会增加不良反应的发生风险)、移植菌群的制备和移植给药过程均会影响研究结果。为验证粪菌移植治疗孤独症患者肠道菌群紊乱的长期安全性和有效性,还需在临床开展多中心、大样本的随机对照研究。

3 结论

尽管针对孤独症肠道菌群失调治疗的临床研究已开展近20年,但该方面研究仍然较少。且仍停留在个案研究或小样本研究,缺少高质量的循证证据,不利于临床推广与实践。另外,在上述干预方法的基础上辅以饮食疗法、中医疗法、心理及家庭干预是否可以提高疗效,有待进一步研究。多年以来,孤独症的康复治疗多停留在教育行为干预及针对精神症状、癫痫等临床症状的药物疗法层面。从孤独症肠道菌群失调的干预入手,有可能通过解决孤独症肠道菌群失调的问题,改善孤独症患者胃肠症状及异常行为,这一点值得我们思考。本文综述了孤独症肠道菌群失调的干预进展,希望对孤独症的临床治疗有一定的启发意义。

【参考文献】

- [1] 李梦青,姜志梅,李雪梅,等. rTMS结合脑电生物反馈对孤独症谱系障碍儿童刻板行为的疗效[J]. 中国康复, 2018, 33(2): 114-117.
- [2] McElhanon BO, McCracken C, Karpen S, et al. Gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder: a meta analysis[J]. Pediatrics, 2014, 133(5): 872-883.
- [3] 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.
- [4] Coury DL, Ashwood P, Fasano A. Gastrointestinal conditions in children with autism spectrum disorder: developing a research agenda[J]. Pediatrics, 2012, 130: S160-S168.
- [5] Vuong HE, Hsiao EY. Emerging roles for the gut microbiome in autism spectrum disorder[J]. Biological Psychiatry, 2017, 81(5): 411-423.
- [6] Li Q, Han Y, Dy ABC, et al. The gut microbiota and autism spectrum disorders[J]. Front Cell Neurosci, 2017, 11: 120.
- [7] Gerber JP, Angley MT, Conlon MA, et al. Increased abundance of Sutterella spp. and Ruminococcus torques in feces of children

- with autism spectrum disorder[J]. *Molecular Autism*, 2013, 4(1): 42-42.
- [8] Finegold SM, Molitoris D, Song Y, et al. Gastrointestinal microflora studies in late-onset autism. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 2002, 35: 6-16.
- [9] Finegold SM, Dowd SE, Gontcharova V, et al. Pyrosequencing study of fecal microflora of autistic and control children[J]. *Aerobe*, 2010, 16(4): 444-453.
- [10] Wang L, Christophersen CT, Sorich MJ, et al. Elevated fecal short chain fatty acid and ammonia concentrations in children with autism spectrum disorder[J]. *Digestive Diseases and Sciences*, 2012, 57(8): 2096-2102.
- [11] Gabriele S, Sacco R, Persico AM. Blood serotonin levels in autism spectrum disorder: a systematic review and meta analysis [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2014, 24(6): 919-929.
- [12] Kim YK, Shin C. The microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric disorders: pathophysiological mechanisms and novel treatments[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2018, 16(5): 559-573.
- [13] Sandler RH, Finegold SM, Bolte ER, et al. Short-term benefit from oral vancomycin treatment of regressive-onset autism[J]. *J Child Neurol*, 2000, 15(7): 429-435.
- [14] Ramirez PL, Barnhill K, Gutierrez A, et al. Improvements in behavioral symptoms following antibiotic therapy in a 14-year-old male with autism[J]. *Case Rep Psychiatry*, 2013, <http://dx.doi.org/10.1155/2013/239034>.
- [15] Adams JB, Johansen LJ, Powell LD, et al. Gastrointestinal flora and gastrointestinal status in children with autism-comparisons to typical children and correlation with autism severity[J]. *BMC Gastroenterol*, 2011, 11(1): 22-22.
- [16] Liu J, Liu X, Xiong XQ, et al. Effect of vitamin a supplementation on gut microbiota in children with autism spectrum disorders-a pilot study[J]. *BMC Microbiol*, 2017, 17(1): 204-204.
- [17] Li Q, Zhou JM. The microbiota-gut-brain axis and its potential therapeutic role in autism spectrum disorder[J]. *Neuroscience*, 2016, 324: 131-139.
- [18] Mayer EA, Padua D, Tillisch K. Altered brain-gut axis in autism; comorbidity or causative mechanisms? [J]. *BioEssays*, 2014, 36(10): 933-939.
- [19] Rachel West R, Roberts E, Sichel LS, et al. Improvements in gastrointestinal symptoms among children with autism spectrum disorder receiving the Delpro probiotic and immunomodulator formulation[J]. *J Prob Health*, 2013, 1(1): 102-102.
- [20] Ray BS, Sherlock A, Wilken T, et al. Cell wall lysed probiotic tincture decreases immune response to pathogenic enteric bacteria and improves symptoms in autistic and immune compromised[C]. *International Communication Association Conference*, 2014.
- [21] Tomova A, Husarova V, Lakatosova S, et al. Gastrointestinal microbiota in children with autism in Slovakia[J]. *Physiology & Behavior*, 2015, 138: 179-187.
- [22] 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*, 2018, 21(9): 676-681.
- [23] Cammarota G, Ianiro G, Tilg H, et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice[J]. *Gut*, 2017, 66(4): 569-580.
- [24] Youngster I, Russell GH, Pindar C, et al. Oral, capsulized, frozen fecal microbiota transplantation for relapsing *Clostridium difficile* infection[J]. *JAMA*, 2014, 312(17): 1772-1778.
- [25] Chang CS, Kao CY. Current understanding of the gut microbiota shaping mechanisms[J]. *J Biomed Sci*, 2019, 26(1): 59-59.
- [26] Zhou Y, Xu H, Huang H, et al. Are there potential applications of fecal microbiota transplantation beyond intestinal disorders? [J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 1-11.
- [27] Kang DW, Adams JB, 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): 10-10.
- [28] Kang DW, Adams JB, Coleman DM, et al. Long-term benefit of microbiota transfer therapy on autism symptoms and gut microbiota[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 5821-5821.
- [29] 赵会君,彭丽华,任荣荣,等.粪微生态制品移植治疗孤独症病例报道[J]. *中国微生态学杂志*, 2017, 29(3): 309-312.

作者·读者·编者

《中国康复》杂志实行网站投稿

《中国康复》杂志已经实行网上投稿系统投稿,网址 <http://www.zgkfzz.com>,欢迎广大作者投稿,并可来电咨询,本刊电话:027-69378389,E-mail:zgkf1986@163.com;kfk@tjh.tjmu.edu.cn。