

益生菌补充剂对改善孤独症患者异常行为问题治疗效果的 Meta 分析

程义超¹, 刘安南¹, 公超¹, 孙加兴¹, 胡嘉铨^{1,2}, 姜志梅³

【摘要】 目的:采用 Meta 分析的方法探究益生菌补充剂对改善孤独症患者异常行为问题的治疗效果。方法:通过计算机检索中国知网、万方医学网、中国生物医学文献数据库、PubMed、Cochrane Library、Web of Science、Embase 等数据库,检索文献的发表时间为建库至 2023 年 9 月 15 日。通过 Cochrane 风险偏倚评估表和非随机对照试验方法学评价指标对纳入的文献进行质量评估,研究的结局指标包括孤独症行为量表(ABC)、孤独症行为量表-台湾版(ABC-T)、社会反应量表(SRS)、孤独症治疗评估量表(ATEC)、孤独症诊断观察量表第 2 版(ADOS-2)。采用 RevMan 5.4 软件对纳入的文献数据进行分析。结果:共 11 篇文献被纳入 Meta 分析,其中中文文献 1 篇,外文文献 10 篇,样本量共计 469 例。Meta 分析结果显示在治疗后观察组的异常行为问题相关评估量表评分优于对照组($SMD = -0.32, 95\% CI -0.48 \sim -0.16, P < 0.0001$),且观察组与对照组在治疗结果上的差异有统计学意义。结论:根据 Meta 分析的结果,可以看出即益生菌补充剂在改善孤独症患者的异常行为问题方面有一定的治疗效果,通过益生菌补充剂来治疗孤独症患者的异常行为问题具有一定的可行性。

【关键词】 孤独症谱系障碍;益生菌补充剂;异常行为问题;Meta 分析

【中图分类号】 R49;R749.9 **【DOI】** 10.3870/zgkf.2024.09.008

Meta-analysis of the therapeutic effect of probiotic supplements on improving abnormal behavior problems in patients with autism Cheng Yichao, Liu Annan, Gong Chao, et al. Rehabilitation Medical College of Jiamusi University, Jiamusi 154003, China

【Abstract】 **Objective:** To explore the therapeutic effect of probiotic supplements on improving abnormal behavior problems in autistic patients by Meta-analysis. **Methods:** CNKI, Wanfang Medical Network, CBM, PubMed, Cochrane Library, Web of Science, Embase and other databases were searched by a computer. The publication time of the retrieved literature was from the establishment of the database to April 15, 2023. The quality of the included literature was evaluated by the Cochrane risk bias assessment scale. The outcome indicators of the study included the Autism Behavior Scale (ABC), the Autism Behavior Checklist-Taiwan version (ABC-T), the Social Response Scale (SRS), the Autism Treatment Assessment Scale (ATEC), and the Autism Diagnostic Observation Schedule Second Edition (ADOS-2). RevMan 5.4 software was used to analyze the included literature data. **Results:** A total of 11 articles were included in the meta-analysis, including 1 Chinese article and 10 foreign articles. The sample size was 469 cases. The results of Meta-analysis showed that the abnormal behavior problem related assessment scale score in the observation group was better than that in the control group after treatment ($SMD = -0.32, 95\% CI -0.48 \sim -0.16, P < 0.0001$), and the difference between the observation group and the control group was statistically significant. **Conclusion:** According to the results of meta-analysis, it can be seen that probiotics supplements have a certain therapeutic effect in improving the abnormal behavior problems of autistic patients. It is feasible to treat the abnormal behavior problems of autistic patients with probiotics supplements.

【Key words】 autism spectrum disorder; probiotic supplements; abnormal behavior problems; Meta analysis

孤独症谱系障碍 (autism spectrum disorder,

基金项目:佳木斯大学学科团队项目(JDXKTD-2019006)

收稿日期:2023-11-03

作者单位:1. 佳木斯大学康复医学院,黑龙江 佳木斯 154003;2. 佳木斯大学儿童康复神经实验室,黑龙江 佳木斯 154003;3. 佳木斯大学,黑龙江 佳木斯 154003

作者简介:程义超(2001-),男,硕士在读,主要从事儿童康复方面的研究。

通讯作者:姜志梅,mynard93@163.com

ASD)是一组复杂的神经发育障碍性疾病^[1]。据统计,美国 8 岁儿童 ASD 的患病率已高达 1/36^[2]。2020 年一项调查研究发现,国内 6~12 岁儿童 ASD 发病率约为 0.70%^[3]。ASD 患病群体之间在临床方面的具体表现存在较大的个体差异,患病率估计数仍随着时间的推移而迅速增加^[4]。许多研究表明,约有 40% 的

ASD 患者有不同类型、不同程度的胃肠道功能障碍,包括肠道功能改变、腹部绞痛、腹泻、反流及呕吐^[5]。在腹泻与便秘等方面,ASD 儿童群体中报告的发病率显著高于正常儿童;胃肠道功能障碍的存在也极大地加重了其焦虑、自伤及攻击性行为等异常行为表现,因此胃肠道功能障碍可能与 ASD 儿童异常行为问题的加重存在因果关系^[6];此外有研究观察到胃肠道症状与 ASD 临床表现的严重程度之间存在高度关联^[7]。胃肠道症状与 ASD 临床表现的严重程度高度相关性也说明了肠道微生物群与大脑之间联系的重要性。近年来,益生菌补充剂在儿童和青少年精神障碍疾病如 ASD 临床治疗方面的影响力迅速提升,但其临床转化潜力和治疗效果尚不清楚^[8]。本研究收集了多篇国内外相关试验文献,通过 Meta 分析的方法进行数据分析,旨在探究益生菌补充剂对改善 ASD 的异常行为问题是否产生阳性结果,并进一步探明菌株种类、患者年龄等因素对益生菌补充剂疗效的影响情况,为益生菌补充剂在 ASD 的临床治疗方面提供循证医学依据。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略 本研究系统评价方案已在 PROSPERO 网站注册,注册号:CRD42023418980。本研究通过计算机检索中国知网、万方医学网、中国生物医学文献数据库 3 个中文数据库,及 PubMed、Cochrane Library、Web of Science、Embase 4 个英文数据库,采用主题词与自由文本结合的方法对有关 ASD 患者接受益生菌补充剂干预的文献进行检索,对检索到的文献中所引用的文献进行追溯,以扩大文献的检索量。中文检索词:益生菌补充剂、益生元、肠道菌群;孤独症、孤独症谱系障碍、自闭症;行为问题、异常行为。英文检索词:Probiotic supplements, prebiotics, intestinal flora, autism, autism disorder, autism spectrum disorder, behavior problems, abnormal behavior 等,将检索词以布尔逻辑运算符“or”和(或)“and”进行组合。以 PubMed 数据库为例,使用的具体检索策略为:①“Probiotic supplements” or “prebiotics” or “intestinal flora”;② “autism” or “autism disorder” or “autism spectrum disorder”;③ “behavior problems” or “abnormal behavior”;④ ① and ② and ③。检索文献发表时间为各数据库建库时间至 2023 年 9 月 15 日。

1.2 文献纳入与排除标准 纳入标准:研究类型,有关 ASD 患者接受益生菌补充剂治疗的随机对照试验、单/双臂的非随机对照试验;研究对象:患者被确认诊断为孤独症谱系障碍,且诊断符合美国精神障碍诊断统计手册第五版(diagnostic and statistical manual of

mental disorders, DSM-V) 的诊断标准^[9];不限制年龄、性别、国籍和种族;意识状态良好,能够配合临床治疗,在治疗期间未服用可能影响胃肠道益生菌活性的药物;干预措施:接受观察组使用益生菌补充剂,对照组不使用益生菌补充剂的文献;结局指标:孤独症治疗评估量表 (autism treatment evaluation checklist, ATEC):是为测量照顾者报告的 ASD 治疗后患者行为和功能的变化所开发的一种定量工具,用于评估 ASD 的严重程度^[10]。ATEC 共 77 项评估项目,由 4 个分测验组成^[11],得分越低表示 ASD 行为和功能越好。孤独症行为量表 (aberrant behavior checklist, ABC):该量表共 57 个评估项目,包括 5 个子量表,得分越高则表明 ASD 症状越严重^[12]。孤独症行为量表-台湾版(the autism behavior checklist-Taiwan version, ABC-T):该量表根据《教育规划用孤独症筛查工具第 3 版孤独症行为检查表》修订而成,ABC-T 共 47 项评估项目,包含 5 个分量表,得分越高提示 ASD 症状越严重。社交反应量表 (social responsiveness scale, SRS):该量表为辅助 ASD 诊断和筛查定量评估工具^[13]。SRS 共 65 个条目,由 5 个子量表组成分数越高代表 ASD 症状越严重^[14]。孤独症诊断观察量表第 2 版 (autism diagnostic observation schedule second edition, ADOS-2):该量表是一种半结构化、标准化的评估工具,由 5 个按发展顺序排列的模块组成^[15];文献语种:不限。排除标准:重复发表的文献;无法获取全文的文献;数据结果不完整或无法获取相关数据的文献;未提供纳入标准规定的结局指标数据的文献;会议论文;偏倚风险较高的文献。

1.3 文献筛选和资料提取 由 2 名研究人员按照本研究制订的文献纳入与排除标准,通过双盲筛选对各数据库进行文献检索,应用 NoteExpress 3.5 软件进行去重处理。初筛阶段,研究人员独立阅读各文献的题目和摘要,排除与本研究明显不相关的文献。二次筛选阶段,对纳入的文献全文下载,研究人员独立仔细阅读全文,如遇到无法获取文献中对本研究有关键作用数据或对相关数据存在疑问的情况,则通过致电该文献的通讯作者进行询问,对尝试各种办法后仍无法获取的文献进行排除。两研究人员对纳入结果进行交叉核对,如遇分歧,则由第 3 名研究人员介入商讨决定。提取纳入文献的题目、作者及国籍、发表时间、试验类型、受试人员平均年龄、样本量、干预措施、疗程、结局指标等信息。

1.4 纳入文献的质量评价 由两名研究人员按照 Cochrane 评价工具中相关评价标准对纳入的随机对照试验进行文献质量评价,使用非随机对照试验方法

学评价指标(methodological index for non-randomized studies, MINORs)对纳入的 NRCT 试验进行文献质量评价。对随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)的评价条目包括:①随机化分配的偏倚风险;②分配隐藏的偏倚风险;③盲法的偏倚风险;④结果测量的偏倚风险;⑤结果数据完整性的偏倚风险;⑥选择性报告研究结果的风险;⑦其他偏倚风险。质量评价结果从高到低依次为 A 级(高质量)、B 级(中等质量)、C 级(低质量)。NRCT 试验评分在 0~12 分为低质量,13~18 分为中等质量,19~24 分为高质量。2 名研究人员对纳入文献的评价结果进行讨论,如对评价结果有争议,引入第 3 名研究人员协商达成一致。

1.5 统计学方法 采用 RevMan 5.4 软件处理收集的相关数据并进行 Meta 分析,纳入的结局指标均为连续型变量,鉴于各文献使用的评估工具种类不同,且试验结果数据包含对干预前后总得分变化值和干预后总得分,各数据绝对值存在较大差异,因此使用标准化均数差(standard mean difference, SMD)进行分析,提供 95% 置信区间(confidence interval, CI)。各研究间异质性采用 χ^2 检验(检验水准 $\alpha=0.5$)结合 I^2 的数值进行判断,当 $P \leq 0.1, I^2 \geq 50\%$ 时,认为各研究间异质性较大,采用随机效应模型进行统计学分析;当 $P > 0.1, I^2 < 50\%$ 时,认为各研究间异质性较小,采用固定效应模型进行统计学分析。通过敏感性分析对异质性来源进行处理,通过亚组分析对各研究间在年龄、干预时长等因素差异对结局指标的影响进行探究。采用漏斗图对发表偏倚进行分析。

2 结果

2.1 检索结果 本研究共检索 7 个文献数据库,其中中文数据库 3 个,外文数据库 4 个。初步检索获得文献 1191 篇,中文文献 96 篇;外文文献 1095 篇。去除

重复文献 744 篇,阅读文献题目与摘要去除文献 353 篇,阅读文献全文去除不符合纳入标准的文献 83 篇,最终纳入文献 11 篇^[16~26],中文文献 1 篇,外文文献 10 篇。文献筛选流程见图 1。

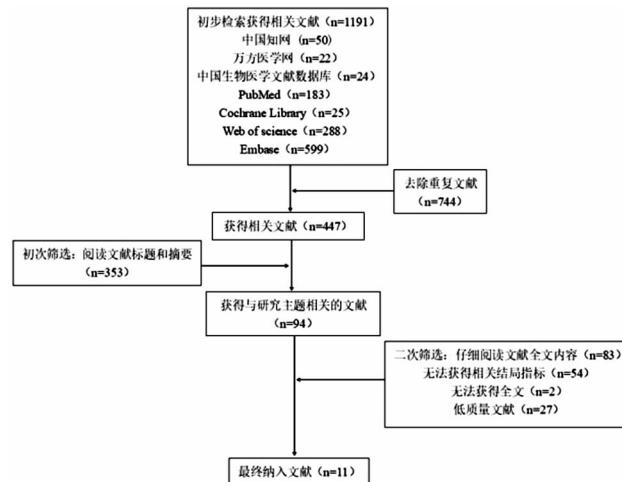


图 1 文献筛选流程

2.2 纳入文献的基本特征 纳入的 11 篇文献中,共有 ASD 患者 469 例。在试验类型方面,RCT7 篇^[16~17, 19~20, 22, 24, 26];非随机对照试验(non-randomized controlled trial, NRCT)4 篇^[18, 21, 23, 25];其中单臂 NRCT 试验 1 篇^[25],双臂 NRCT 试验 3 篇^[18, 21, 23]。在益生菌补充剂种类方面,单独使用乳酸杆菌的文献 3 篇^[16, 22, 24],单独使用双歧杆菌的文献 2 篇^[19, 21],混合使用乳酸杆菌和双歧杆菌的文献 6 篇^[17~18, 20, 23, 25~26]。具体特征见表 1。纳入随机对照试验风险偏倚质量评估结果见表 2,图 2 及图 3,非随机对照试验风险偏移质量评估见表 3。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 益生菌补充剂对 ASD 异常行为问题改善情况 10 篇文献报道了与 ASD 异常行为问题相关结局指标的总得分^[17~26],其中 Kong 等^[24]和 Liu 等^[22]同时

表 1 纳入文献的基本特征

纳入研究	国家	研究类型	研究人群	平均年龄 (岁)	样本量(例)		观察组 干预措施	对照组 干预措施	疗程 (月)	结局指标
					观察组	对照组				
Schmitt LM ^[16] 2023	美国	RCT	ASD	20	7	8	乳酸杆菌	安慰剂	1	ABC
Santocchi E ^[17] 2020	意大利	RCT	ASD	4	32	31	乳酸杆菌+双歧杆菌	安慰剂	6	ADOS-2
Simmons S ^[18] 2022	美国	NRCT(双臂)	ASD	未知	41	41	乳酸杆菌+双歧杆菌	安慰剂	3	ABC、ATEC
Li YQ ^[19] 2021	中国	RCT	ASD	4	21	20	双歧杆菌+ABA	安慰剂+ABA	3	ATEC
Wang Y ^[20] 2020	中国	RCT	ASD	4	7	4	乳酸杆菌+双歧杆菌+FOS	安慰剂	3	ATEC
Sanctuary MR ^[21] 2019	美国	NRCT(双臂)	ASD	7	8	8	双歧杆菌+BCP	安慰剂+BCP	1	ABC、ATEC
Liu YW ^[22] 2019	中国台湾	RCT	ASD	10	36	35	乳酸杆菌	安慰剂	1	ABC-T、SRS
Arnold LE ^[23] 2018	美国	NRCT(双臂)	ASD	9	10	10	乳酸杆菌+双歧杆菌	安慰剂	2	ABC、SRS
Kong XJ ^[24] 2021	美国	RCT	ASD	10	18	17	乳酸杆菌	安慰剂	4	ABC、SRS
Shaaban SY ^[25] 2018	埃及	NRCT(单臂)	ASD	7	30	N	乳酸杆菌+双歧杆菌	N	3	ATEC
王甘雨 ^[26] 2021	中国	RCT	ASD	3	50	50	乳酸杆菌+双歧杆菌	安慰剂	3	ATEC

注:ABA 为应用行为分析,Applied Behavior Analysis;FOS 为低聚果糖,Fructooligosaccharides;BCP 为牛初乳粉,bovine colostrum powder。

表2 纳入随机对照试验的风险偏倚质量评估结果

纳入研究	随机方法	隐藏分配	对研究者和受试者盲法	研究结果盲法	结果数据完整性	选择性报告研究结果	其他偏倚来源	质量等级
Schmitt LM ^[16] 2023	计算机随机	是	是	是	完整	否	无	A
Santocchi E ^[17] 2020	简单随机化	是	是	否	完整	否	无	B
Li YQ ^[19] 2021	简单随机化	未提及	是	未提及	完整	否	无	A
Wang Y ^[20] 2020	未提及	未提及	未提及	未提及	完整	否	无	B
Liu YW ^[22] 2019	区组随机法	是	是	未提及	完整	否	无	A
Kong XJ ^[24] 2021	简单随机化	是	是	是	完整	否	无	A
王甘雨 ^[26] 2021	随机数表法	是	未提及	未提及	完整	否	无	A

表3 纳入非随机对照试验的风险偏倚质量评估结果

作者 年份	明确给出研究目的	纳入患者者的连贯性	预期数据的收集	终点指标能恰当地反映研究目的客观性	重点指标评价的客观性	随访时间是否充足	失访率低于5%	是否估算样本量	对照组的选择是否恰当	对照组是否同步	组间基线是否可比	统计分析是否恰当	评分
Simmons S ^[18] 2022	2	2	2	2	2	2	2	0	2	2	2	2	14
Sanctuary MR ^[21] 2019	2	2	2	2	2	2	2	0	2	2	2	2	22
Arnold LE ^[23] 2018	2	2	2	2	2	2	2	0	2	2	2	2	22
Shaaban SY ^[25] 2018	2	2	2	2	2	2	2	0	2	2	2	2	22

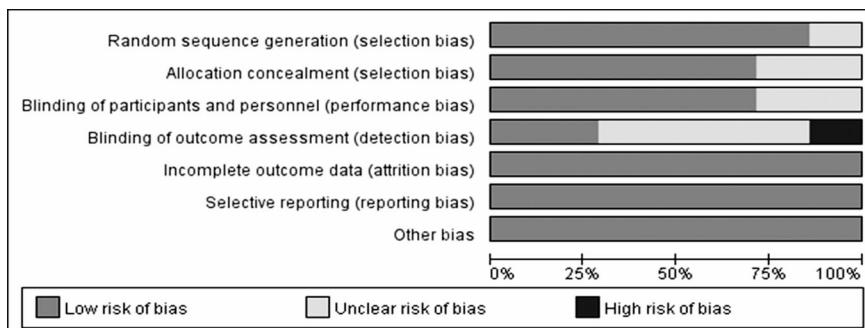


图2 纳入文献风险偏倚图

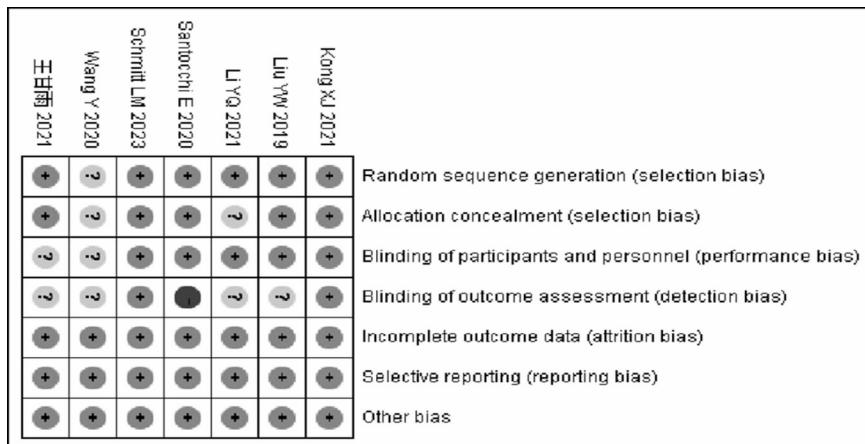


图3 纳入文献风险偏倚总结图

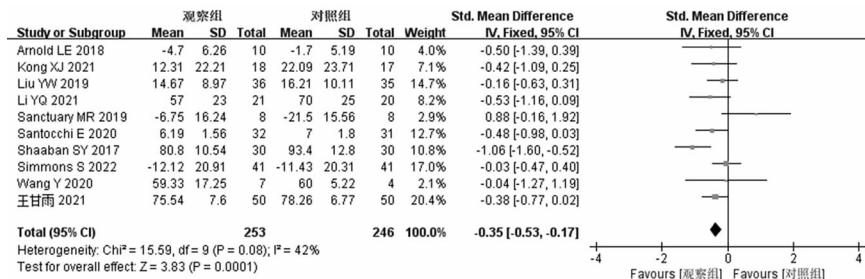


图4 益生菌补充剂对ASD异常行为问题改善情况的森林图

报道了ABC/ABC-T 和 SRS 的得分, 森林图中只纳入了 Kong 等^[24] 报道的 SRS 得分和 Liu 等^[22] 报道的 ABC-T 得分, Schmitt^[16] 未报道结局指标总分, 不纳入本项分析。对 Meta 分析异质性检验结果显示各研究间存在中等异质性 ($\chi^2 = 15.59, P = 0.08, I^2 = 42\%$), 使用固定效应模型分析。观察组在接受益生菌补充剂干预后各类与 ASD 异常行为问题相关结局指标的得分明显优于对照组, 2 组在总得分上的差异有统计学意义 ($SMD = -0.35, 95\% CI -0.53 \sim -0.17, P = 0.0001$)。见图 4。

2.3.2 益生菌补充剂对 ASD 在不同结局指标的改善情况 3 篇文献报道了观察组与对照组治疗后 SRS 得分^[22-24], 3 篇文献报道了观察组与对照组治疗后 ABC 得分^[21-22, 24], 5 篇文献报道了观察组与对照组治疗后 ATEC 得分^[18-20, 25-26], 1 篇文献报道了观察组与对照组治疗后 ADOS-2 得分^[17]。异质性检验结果显示各研究间存在中等异质性 ($\chi^2 = 16.38, P = 0.13, I^2 = 33\%$), 采用固定效应模型进行 Meta 分析。SRS 组分析结果显示, 组内各研究间无异质性 ($\chi^2 = 0.82, P = 0.66, I^2 = 0\%$), 观

察组得分略优于对照组,2组SRS得分差异无统计学意义(SMD=-0.26,95%CI-0.61~0.09,P=0.14)。ABC组分析结果显示,组内存在中等异质性($\chi^2=3.81,P=0.15,I^2=48\%$),观察组得分略优于对照组,2组ABC得分差异无统计学意义(SMD=-0.08,95%CI-0.44~0.28,P=0.66)。ATEC组分析结果显示,组内存在较大异质性($\chi^2=8.95,P=0.06,I^2=55\%$),观察组得分明显优于对照组,2组ATEC得分差异有统计学意义(SMD=-0.41,95%CI-0.65~0.18,P=0.66)。ADOS-2组分析结果显示,观察组得分略优于对照组,2组ADOS-2得分差异无统计学意义(SMD=-0.48,95%CI-0.98~0.03,P=0.06)。见图5。

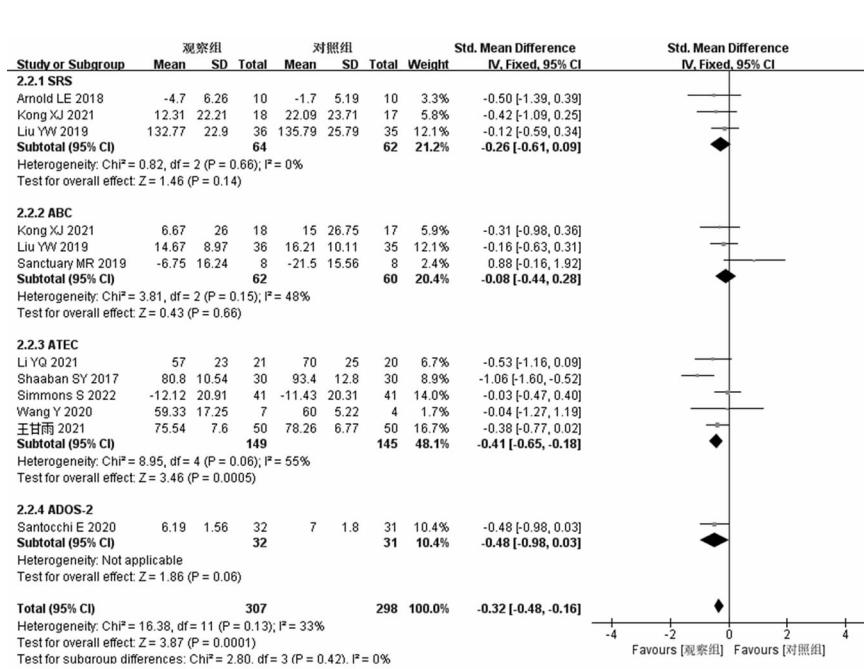


图5 益生菌补充剂对ASD在不同结局指标改善情况的森林图

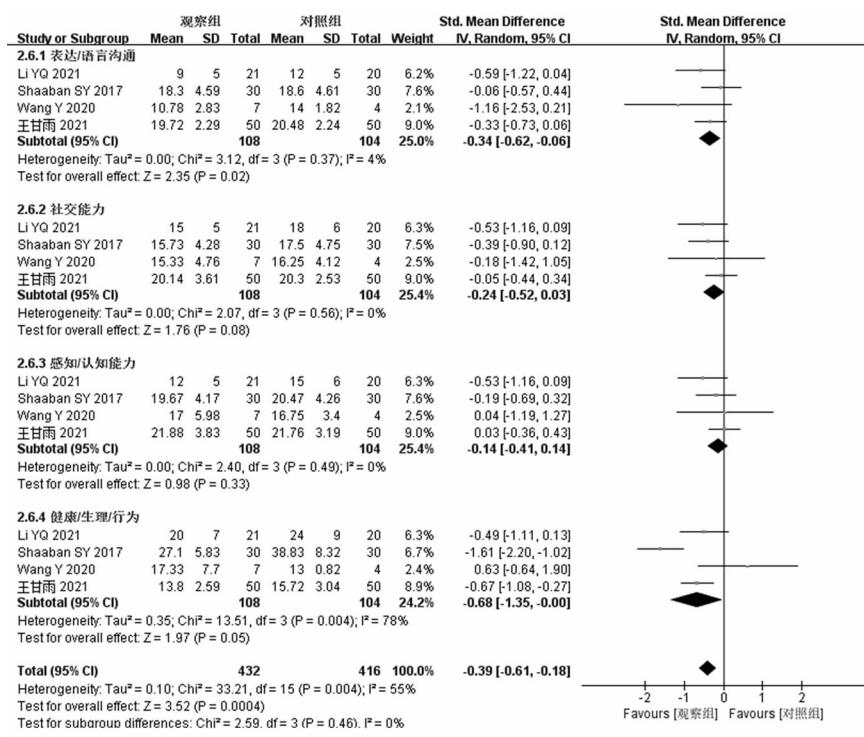


图6 益生菌补充剂对ATEC改善情况森林图

8.95,P=0.06,I²=55%),观察组得分明显优于对照组,2组ATEC得分差异有统计学意义(SMD=-0.41,95%CI-0.65~0.18,P=0.66)。ADOS-2组分析结果显示,观察组得分略优于对照组,2组ADOS-2得分差异无统计学意义(SMD=-0.48,95%CI-0.98~0.03,P=0.06)。见图5。

2.3.3 益生菌补充剂对ASD在ATEC分测验得分改善情况 4篇文献报道了ATEC分测验得分^[19~20, 25~26],Meta分析异质性检验结果显示个研究间存在较大异质性($\chi^2=33.21,P=0.004,I^2=55\%$),使用随机效应模型进行分析。结果显示,在ATEC的4个分测验中,观察组得分均优于对照组得分,且总体差异具有统计学意义(SMD=-0.39,95%CI-0.61~-0.18,P=0.0004)。在表达/语言沟通方面观察组改善情况明显优于对照组,两组得分的差异具有统计学意义(SMD=-0.34,95%CI-0.62~-0.06,P=0.02);在社交能力(-0.24,95%CI-0.52~0.33,P=0.08)、感知/认知能力(SMD=-0.14,95%CI-0.41~-0.14,P=0.33)、健康/生理/行为(SMD=-0.68,95%CI-1.35~0.00,P=0.05)3个方面显示观察组得分更好,观察组得分与对照组得分差异无统计学差异。见图6。

2.3.4 益生菌补充剂对ASD在ABC分测验得分改善情况 5篇文献报道了ABC分测验得分^[16, 21~24],异质性检验结果显示个研究间存在中等异质性($\chi^2=27.54,P=0.009,I^2=31\%$),使用固定效应模型分析。治疗后,观察组得分略优于对照组,2组在ABC方面的差异无统计学意义(SMD=-0.12,95%CI-0.29~0.06,P=0.19)。在易怒(SMD=-0.12,95%CI-0.55~0.31,P=0.59)、嗜睡(SMD=-0.01,95%CI-0.34~0.32,P=0.95)、刻板行为(SMD=-0.31,95%CI-0.76~0.14,P=0.18)和不当言论方面(SMD=-0.24,95%CI-0.57~0.10,

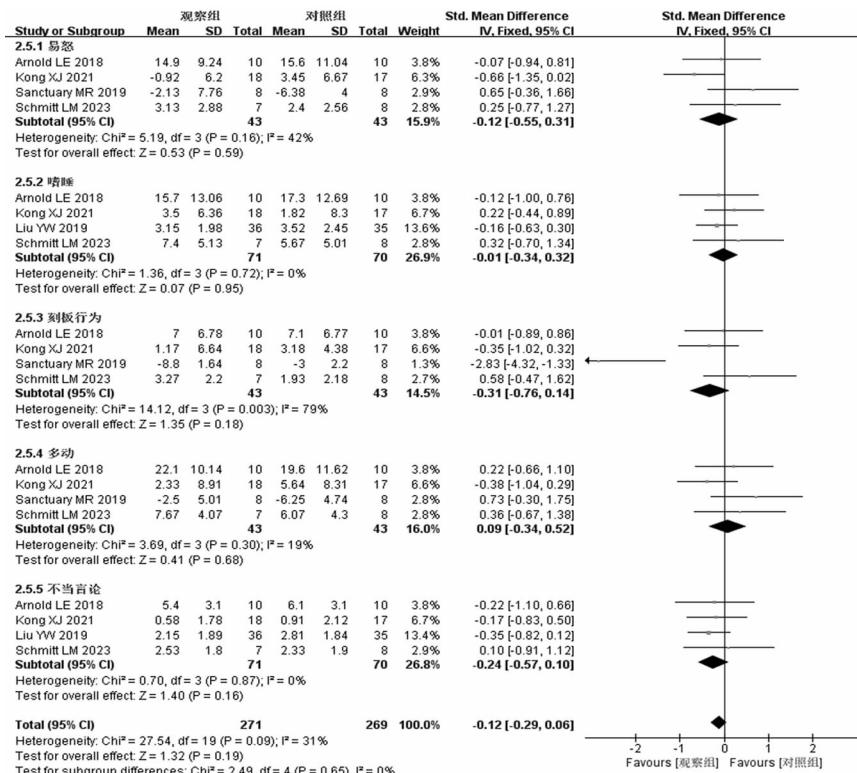


图7 益生菌补充剂对ABC改善情况森林图

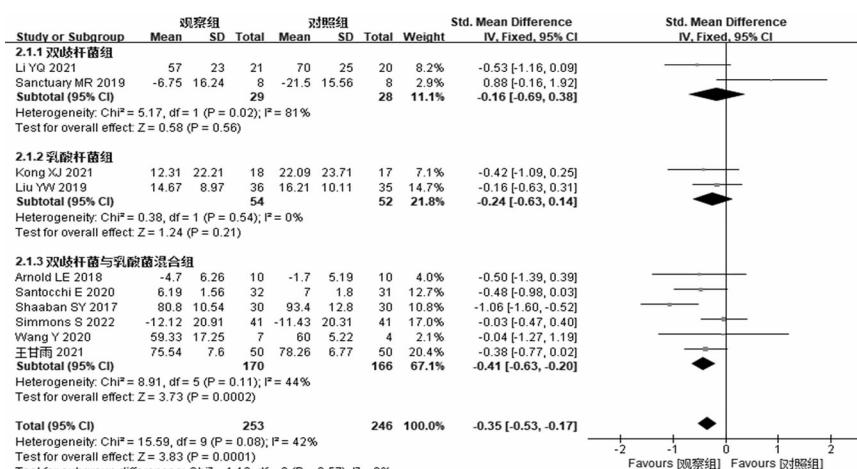


图8 按照菌株类型的亚组分析

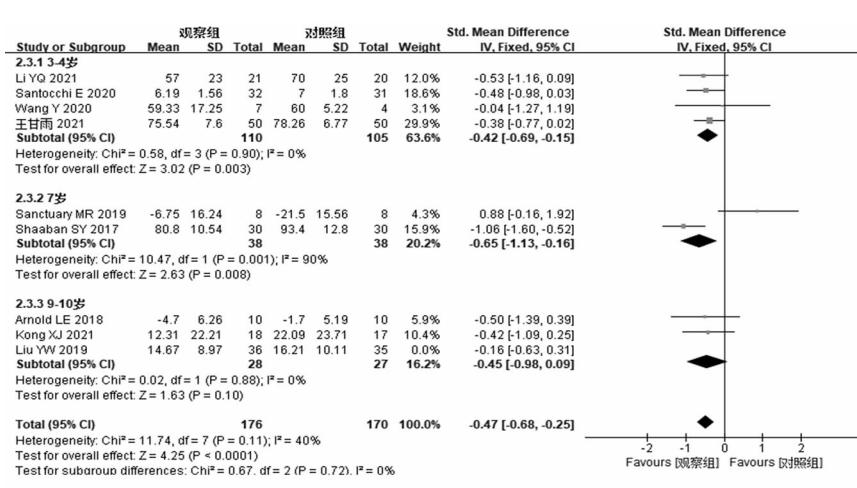


图9 按ASD平均年龄的亚组分析

$P=0.19$) 4 个分测验中, 观察组得分均略优与对照组, 两组得分差异均无统计学意义。

在多动方面, 对照组得分略优于观察组, 两组得分差异无统计学意义 ($SMD = 0.09$, 95% CI $-0.34 \sim 0.52$, $P = 0.68$)。见图 7。

2.3.5 亚组分析

将益生菌补充剂对 ASD 异常行为问题改善情况按照菌株类型进行亚组分析, 2 篇文献仅使

用了双歧杆菌^[19~20], 2 篇文献仅使

用了乳酸杆菌^[21, 23], 6 篇文献同时使

用了双歧杆菌和乳酸杆菌^[16~18, 20, 23, 25~26]。采用固定效应模

型分析结果显示, 双歧杆菌组 ($SMD = -0.16$, 95% CI $-0.69 \sim 0.38$, $P = 0.56$) 和乳酸杆菌组 ($SMD = -0.24$, 95% CI $-0.63 \sim 0.14$, $P = 0.21$) 的观察组与对照组得分差异无统计学意义。双歧杆菌和乳酸杆菌混合组的观察组与对照组得分差异有统计学意义 ($SMD = -0.41$, 95% CI $-0.63 \sim -0.20$, $P = 0.0002$)。见图 8。将益生菌补充剂对 ASD 异常行为问题改善情况按照 ASD 平均年龄进行亚组分析, 4 篇文献报道 ASD 平均年龄为 3~4 岁^[17, 19~20, 26], 2 篇文献报道 ASD 平均年龄为 7 岁^[21, 25], 3 篇文献报道 ASD 平均年龄为 9~10 岁^[22~24]。采

用固定效应模型分析结果显示 3~4 岁组 ($SMD = -0.42$, 95% CI $-0.69 \sim -0.15$, $P = 0.003$) 和 7 岁组 ($SMD = -0.65$, 95% CI $-1.33 \sim -0.16$, $P = 0.008$) 的观

察组得分均明显优于对照组, 两组得

分差异有统计学意义, 9~10 岁组 ($SMD = -0.45$, 95% CI $-0.98 \sim 0.09$, $P = 0.010$) 的观察组得分略优

于对照组, 2 组得分差异无统计学意

义。见图 9。将益生菌补充剂对 ASD 异常行为问题改善情况按照疗程进行

亚组分析, 8 篇文献报道疗程为 1~3 个月^[16, 18~23, 25~26], 2 篇文献报道疗程

为 4~6 个月^[17, 24]。1~3 个月组 ($SMD = -0.32$, 95% CI $-0.52 \sim -0.12$,

$P=0.002$) 和 4 ~ 6 个月组 ($SMD=-0.45$, 95% CI $-0.86 \sim -0.05$, $P=0.003$) 的观察组得分均明显优于对照组, 2 组得分差异有统计学意义。见图 10。

2.3.6 敏感性分析 通过逐一剔除法, 观察剔除后各数据指标的改变情况进行敏感性分析。逐一剔除后发现, 结果均未发生方向性改变, 在剔除 Sanctuary 等^[21]的研究后, 异质性检验结果由中等异质性 ($\chi^2 = 15.59$, $P = 0.08$, $I^2 = 42\%$) 变为较小异质性 ($\chi^2 = 10.10$, $P = 0.26$, $I^2 = 21\%$), 效应量由 ($SMD = -0.35$, 95% CI $-0.53 \sim -0.17$, $P = 0.0001$) 变为 ($SMD = -0.39$, 95% CI $-0.57 \sim -0.20$, $P < 0.0001$), 说明该项研究为异质性的主要来源。见图 11。

2.3.7 发表偏倚分析 根据益生菌补充剂对 ASD 异常行为问题改善情况的 10 篇相关文献形成的漏斗图进行分析^[17-26], 其中 2 篇文献存在较大发表偏倚^[21, 25]。分析发现, Shaaban 等^[25]的研究类型为前后对照试验, 其他试验均为随机对照试验或交叉对照试验。Sanctuary 等^[21]的研究对观察组和对照组都使用了 BCP 进行干预, 该研究中许多 ASD 患者存在对乳制品过敏的情况, 且对照组服用 BCP 可以促进其肠道益生菌的生长, 从而影响实验结果的准确性。见图 12。

3 讨论

ASD 患者临床症状较为复杂多样, 除了常见的社

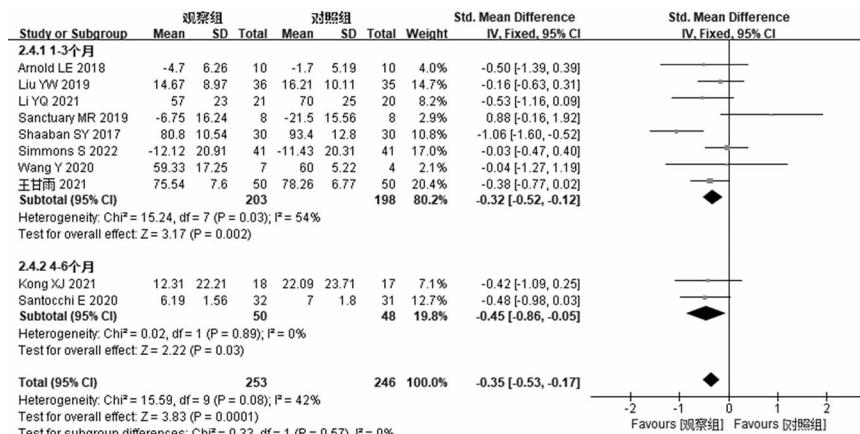


图 10 按照疗程的亚组分析

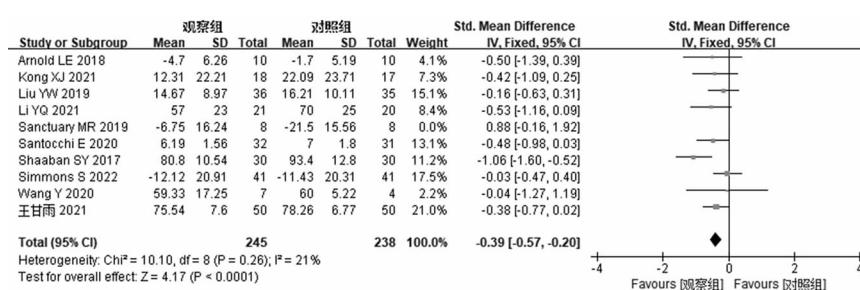


图 11 剔除 Sanctuary MR 等研究后益生菌补充剂对 ASD 异常行为问题改善情况的森林图

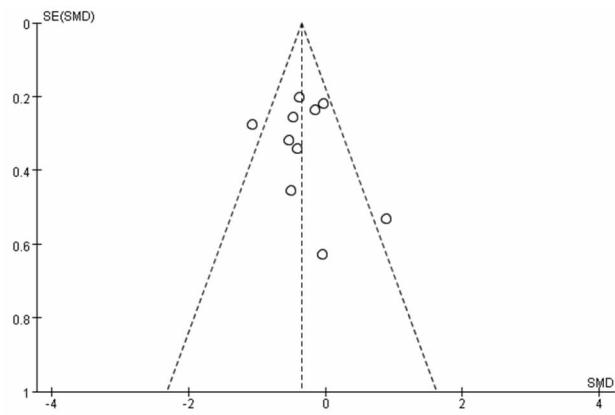


图 12 纳入益生菌补充剂对 ASD 异常行为问题改善情况文献的漏斗图

交障碍、狭隘兴趣及刻板行为等典型症状外, 还可能伴有不同程度的焦虑、抑郁、睡眠障碍等症状^[27]。胃肠道功能障就是 ASD 患者常见的并发症, 与正常儿童的肠道微生物群相比, ASD 儿童的肠道微生物群多样性较低, 特别是双歧杆菌和厚壁菌的含量较少, 其异常的肠道微生物群会通过神经内分泌系统、神经免疫系统和自主神经系统等影响大脑发育和行为^[28], 导致或加重 ASD 患者的异常行为问题。目前, 国内对益生菌补充剂改善 ASD 患者异常行为问题的研究较少, 而国外开展了较多相关临床研究, 且得到了非常客观的疗效, 一些研究发现益生菌在治疗 ASD 患者抑郁和焦虑等

心理状况方面有明显疗效^[29-30]。对于其治疗作用机制, 主要假设是益生菌能够影响多种神经活性代谢物, 如 γ -氨基丁酸和血清素, 进而改善了 ASD 患者的异常行为问题^[31]。此外, Qingmin 等^[32]研究发现, 长双歧杆菌 CCFM1077 可显著调节脑内喹啉酸、谷氨酸和 Glu/ γ -氨基丁酸水平, 缓解小脑小胶质细胞活性, 从而有效改善异常行为问题。Yilin 等^[33]研究发现 ASD 小鼠在植物乳杆菌 ST-III(L. plantarum ST-III) 干预后, 可能因为改善了 25 条代谢通路, 如丁酸 (butanoate) 和谷氨酰胺 (glutamine) 等物质的合成, 从而改善 ASD 异常行为问题。

本研究纳入 11 篇相关文献, 根据森林图可以看出, 纳入的 RCT 试验与 NRCT 试验在实验结果上不存在较大的方向性差异, 因此本研究将纳入的 RCT 试验与 NRCT 试验合并进

行 Meta 分析。根据 Meta 分析结果发现,益生菌补充剂对 ASD 患者的异常行为问题有改善效果,特别是在 ATEC 方面,观察组较对照组在异常行为问题方面有明显改善;但在其他结局指标方面的改善效果并不明显,且差异无统计学意义,这可能是因为有关其他结局指标的文献纳入较少导致的。在 ATEC 的表达/语言沟通分测验的改善情况明显优于其他分测验,说明益生菌补充剂可能因为改善了 ASD 患者肠道菌群,从而通过脑肠轴途径^[34]改善了 ASD 患者有关语言和交流的脑区功能,导致 ASD 患者在语言表达与沟通功能的提高。

按照各研究使用菌株类型不同进行亚组分析发现,使用双歧杆菌与乳酸杆菌混合补充剂较单独使用双歧杆菌或乳酸杆菌对改善 ASD 患者的异常行为问题有更显著的疗效。由于双歧杆菌组中 Sanctuary 等^[20]的研究存在明显干预措施方面的异质性,剔除该研究后发现,双歧杆菌组的疗效优于乳酸杆菌组的疗效,但剔除后,双歧杆菌组仅有一篇文献参与亚组分析,研究数量和样本量较小,因此不能有力证明双歧杆菌补充剂比乳酸杆菌补充剂和混合菌补充剂在改善 ASD 异常行为问题方面有更显著的疗效。综上所述,使用双歧杆菌和乳酸杆菌混合补充剂比单独使用仅含一种菌株的补充剂在改善 ASD 异常行为问题方面具有更好的效果。按照各研究纳入的 ASD 平均年龄不同进行亚组分析发现,在接受益生菌补充剂干预后,3~4 岁组和 7 岁组在异常行为问题方面的改善明显优于 9~10 岁组,剔除 Sanctuary 等^[20]的研究后,7 岁组的改善情况明显优于 3~4 岁组,但剔除后,7 岁组仅有一篇文献参与亚组分析,研究数量和样本量较小,因此不能有力证明 7 岁组比 3~4 岁组在改善 ASD 异常行为问题方面有更显著的疗效,但通过综合分析结果,可以说明较小年龄的 ASD 患者相较于较大年龄的 ASD 患者接受益生菌补充剂治疗后在异常行为问题改善方面有更显著的治疗效果。按照各研究的疗程不同进行亚组分析发现,在接受益生菌补充剂干预后,4~6 个月组的改善效果明显优于 1~3 个月组,在剔除 1~3 个月组中 Sanctuary 等^[20]的研究后,2 组比较结果依然没有方向性改变,说明益生菌补充剂干预疗程越长,对 ASD 异常行为问题改善效果越明显。在安全性方面,各研究中的观察组与对照组报告的不良事件例如腹痛、腹泻、呕吐等发生率相似,且均无严重的不良事件发生,由此可见益生菌补充剂安全性良好。ASD 的临床治疗多以改善其核心症状的行为干预和控制其异常精神症状的药物治疗为主,而益生菌补充剂的临床应用会在改善 ASD 患者胃肠道问题的层面

为治疗其异常行为问题提供极大的帮助^[35]。

本研究的局限性:①本研究纳入了 4 种与 ASD 异常行为问题相关的结局指标,虽然各结局指标分值代表的意义相同,但由于具体测验项目存在差异,且均为主观性较强的评估工具,因此可能造成一定的结果偏倚。②本研究纳入了不同试验类型的研究,可能导致结果存在试验方法上的偏倚。③总体纳入的研究数量较少,样本量有限,可能导致 Meta 分析结果的说服力不强。④缺乏对益生菌补充剂使用的安全性、不良反应的研究和分析。

4 结论

益生菌补充剂对改善 ASD 患者的异常行为问题有一定的效果,在 ASD 患者特别合并有胃肠道功能障碍 ASD 患者的临床治疗方面有较大的研究潜力。采用多菌种混合的益生菌补充剂对较小年龄的 ASD 患者进行较长疗程的干预,会得到更明显的治疗效果。但目前对益生菌补充剂使用的最佳剂量、最佳菌种、最佳疗程等尚不明确,未来可开展更多指标细节化、全面化的相关临床研究进行验证和探索。

【参考文献】

- [1] Fattorusso A, Di Genova L, Dell'Isola GB, et al. Autism Spectrum Disorders and the Gut Microbiota[J]. Nutrients. 2019, 11(3): 521.
- [2] Maenner MJ, Warren Z, Williams AR, et al. Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2020[J]. MMWR Surveill Summ. 2023, 72(2): 1-14.
- [3] Zhou H, Xu X, Yan W, et al; LATENT-NHC Study Team. 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] Zeidan J, Fombonne E, Scorah J, et al. Global prevalence of autism: A systematic review update[J]. Autism Res. 2022, 15(5): 778-790.
- [5] Sorboni SG, Moghaddam HS, Jafarzadeh ER, et al. A Comprehensive Review on the Role of the Gut Microbiome in Human Neurological Disorders[J]. Clin Microbiol Rev. 2022, 35(1): e0033820.
- [6] Liu J, Gao Z, Liu C, Liu T, et al. Alteration of Gut Microbiota: New Strategy for Treating Autism Spectrum Disorder[J]. Front Cell Dev Biol. 2022, 10: 792490.
- [7] Iglesias VL, Van GRG, Arija V, et al. Composition of Gut Microbiota in Children with Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. Nutrients. 2020, 12(3): 792.
- [8] Ligezka AN, Sonmez AI, Corral-Frias MP, et al. A systematic review of microbiome changes and impact of probiotic supplemen-

- tation in children and adolescents with neuropsychiatric disorders [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021, 108: 110187.
- [9] 师乐, 李素霞, 邓佳慧, 等。《精神病学杂志》第5版中谱系障碍的变化[J]. 中国神经病学杂志, 2015, 41(4): 253-256.
- [10] Rimland B, Edelson S M Autism treatment evaluation checklist (ATEC). Retrieved October 2000, 23: 2006.
- [11] Mahapatra S, Khokhlovich E, Martinez S, et al. Longitudinal epidemiological study of autism subgroups using Autism Treatment Evaluation Checklist (ATEC) score[J]. *J Autism Dev Disord*, 2020, 50(5): 1497-1508.
- [12] Haem E, Doostfatemeh M, Firouzabadi N, et al. A longitudinal item response model for Aberrant Behavior Checklist (ABC) data from children with autism[J]. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2020, 47(3): 241-253.
- [13] Krug D. A, Arick J, Almond P. Behavior checklist for identifying severely handicapped individuals with high levels of autistic behavior[J]. *J. Child Psychol. Psychiatry*. 1980, 21: 221-229.
- [14] Li C, Zhou H, Wang T, Long S, et al. Performance of the Autism Spectrum Rating Scale and Social Responsiveness Scale in Identifying Autism Spectrum Disorder Among Cases of Intellectual Disability[J]. *Neurosci Bull*. 2018, 34(6): 972-980.
- [15] Kim SY, Oh M, Bong G, et al. Diagnostic validity of Autism Diagnostic Observation Schedule, second edition (K-ADOS-2) in the Korean population[J]. *Mol Autism*. 2022, 13(1): 30.
- [16] Schmitt LM, Smith EG, Pedapati EV, et al. Results of a phase Ib study of SB-121, an investigational probiotic formulation, a randomized controlled trial in participants with autism spectrum disorder[J]. *Sci Rep*. 2023, 13(1): 5192.
- [17] Santocchi E, Guiducci L, Prospieri M, et al. Effects of Probiotic Supplementation on Gastrointestinal, Sensory and Core Symptoms in Autism Spectrum Disorders: A Randomized Controlled Trial[J]. *Front. Psychiatry* 2020, 11, 550593.
- [18] University College, London. Efficacy of Vivomixx on Behaviour and Gut Function in Autism Spectrum Disorder (VIVO-ASD) [EB/OL]. (2003-03-08) [2023-09-15]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03369431>.
- [19] Li, YQ, Sun YH, Liang YP, et al. Effect of probiotics combined with applied behavior analysis in the treatment of children with autism spectrum disorder: A prospective randomized controlled trial[J]. *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*. 2021, 23, 1103-1110.
- [20] Wang Y, Li N, Yang JJ, Zhao DM, et al. Probiotics and fructooligosaccharide intervention modulate the microbiota-gut brain axis to improve autism spectrum reducing also the hyper-serotonergic state and the dopamine metabolism disorder[J]. *Pharmacol. Res.* 2020, 157, 104784.
- [21] Sanctuary MR, Kain JN, Chen SY, et al. Pilot study of probiotic/colostrum supplementation on gut function in children with autism and gastrointestinal symptoms[J]. *PLoS ONE* 2019, 14, e0210064.
- [22] Liu YW, Liang MT, Chung YE, et al. Effects of *Lactobacillus plantarum* PS128 on Children with Autism Spectrum Disorder in Taiwan: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial [J]. *Nutrients* 2019, 11, 820.
- [23] Arnold LE, Luna RA, Williams K, et al. Probiotics for Gastrointestinal Symptoms and Quality of Life in Autism: A Placebo-Controlled Pilot Trial[J]. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol*. 2019, 29, 659-669.
- [24] Kong XJ, Liu J, Liu K, et al. Probiotic and Oxytocin Combination Therapy in Patients with Autism Spectrum Disorder: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Pilot Trial[J]. *Nutrients*. 2021, 13(5): 1552.
- [25] 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.
- [26] 王甘雨. 益生菌对孤独症谱系障碍儿童的治疗效果研究[D]. 郑州大学, 2021.
- [27] 张佳玮, 张皓. 孤独症谱系障碍症状异质性的影响因素概述[J]. 中国康复, 2022, 37(7): 440-444.
- [28] Li Q, Han Y, Dy ABC, et al. The Gut Microbiota and Autism Spectrum Disorders[J]. *Front Cell Neurosci*. 2017, 11: 120.
- [29] Ng QX, Peters C, Ho CYX, et al. A meta-analysis of the use of probiotics to alleviate depressive symptoms[J]. *J Affect Disord*. 2018, 228: 13-19.
- [30] Sivamaruthi BS, Suganthy N, Kesika P, et al. The Role of Microbiome, Dietary Supplements, and Probiotics in Autism Spectrum Disorder[J]. *Int J Environ Res Public Health*. 2020, 17(8): 2647.
- [31] 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.
- [32] Kong Q, Chen Q, Mao X, et al. *Bifidobacterium longum* CCFM1077 Ameliorated Neurotransmitter Disorder and Neuroinflammation Closely Linked to Regulation in the Kynureneine Pathway of Autistic-like Rats[J]. *Nutrients*. 2022, 14(8): 1615.
- [33] Zhang Y, Guo M, Zhang H, et al. *Lactiplantibacillus plantarum* ST-III-fermented milk improves autistic-like behaviors in valproic acid-induced autism spectrum disorder mice by altering gut microbiota[J]. *Front Nutr*. 2022, 9: 1005308.
- [34] Osadchii V, Martin CR, Mayer EA. The Gut-Brain Axis and the Microbiome: Mechanisms and Clinical Implications[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019, 17(2): 322-332.
- [35] 朱悦, 眇有昕, 王文秀, 等. 孤独症肠道菌群失调的干预进展[J]. 中国康复, 2019, 34(12): 665-668.