

科技新闻

·深度报道·

肠道微生物影响自闭症之说遭学界质疑

在这一领域投入不断增加的背景下,最新论文指出其理论基础并不牢靠。

文/Cathleen O'Grady

2025年10月25日,总部位于美国的健康类非营利机构 Wellcome Leap 启动了一个总额达5000万美元的研究计划,并面向全球征集申请。该计划聚焦于一个颇具争议却令部分研究人员颇为着迷的观点:肠道微生物组的构成可能以某种方式影响自闭症的发展,甚至有望被用作治疗手段。然而,随后发表于《Neuron》的1篇论文中,研究团队指出,目前还没有有力证据能够支持这种关联。

“这就像一座纸牌屋,一推就倒。”论文作者之一、牛津大学神经心理学家 Dorothy Bishop 说。她指出,来自人类观察性研究、小鼠实验,以及小规模临床试验的证据整体都比较薄弱,而且这些研究路线并未一致指向某种与自闭症持续相关的特定肠道微生物组变化。

研究肠道-大脑-微生物组相互作用的爱尔兰科克大学(UCC)神经科学家 John Cryan 认为:“当某些研究被炒作得远远超出证据所能支持的范围时,把这一点说清楚非常重要。”但他同时指出,这篇论文忽视了近几年涌现的一

些更有说服力的研究成果,而这一领域本身也在不断走向成熟。

Bishop 与论文合著者——都柏林圣三一学院遗传学家 Kevin Mitchell 及 UCC 流行病学家 Darren Dahly——一直在密切关注“自闭症-微生物组关联说”热度不断升高的过程,并对此愈发担忧。这一假说不仅在公众中广受关注(尤其是在自闭症儿童家长群体中),还获得了美国国立卫生研究院(NIH)不断增加的经费支持。论文作者估算,NIH 目前每年在这一题目上的投入约为2000万~2500万美元。Bishop 称,这个领域让人联想到遗传学发展的早期阶段:那时每当有人发现单个基因与某种健康状况之间稍纵即逝的关联,科学家就会欢呼雀跃。“当时所有人都在兴奋地说:‘这里有发现!’可事实上,每个人找到的东西都不太一样。”她说。

暗示这种关联存在的证据,主要来自几类研究。有的研究发现,自闭症患者与神经典型对照者粪便样本中的肠道细菌构成存在差异。小鼠实验则显示,微生物组的特定改变会让动物的社交行为发生变化,或出现更多被视

为“类自闭症”的强迫性、重复性行为。涉及自闭症人群的小型临床试验表明,粪便微生物移植可以改善自闭症患者常见的胃肠道症状,部分接受移植者的自闭症相关行为似乎也有所减轻。但这些试验普遍缺乏安慰剂对照组,而目前唯一一项采用安慰剂对照设计的试验则发现,试验组和对照组之间并无明显差异。

在这篇新论文中,Bishop 团队重点分析了该领域被引用次数最高的一批文献:由于样本量过小、统计方法存在缺陷、缺乏成功复现等问题,这些研究所能提供的证据非常有限。其中不少研究的结论还彼此矛盾:有的报告称,自闭症儿童体内某些肠道细菌的丰度低于神经典型对照组;有的则认为其丰度更高,或者根本没有差异。规模更大的研究发现,自闭症患者与神经典型人群肠道细菌的差异,只比神经典型人群内部的自然差异略大一些。

对于小鼠研究,作者指出,目前并不清楚这种小型啮齿动物在多大程度上能有效模拟人类的自闭症。而在人类潜在干预方面,如粪便移植或益生菌治疗,现有研究的样本规模整体偏小,结果也相当不一致。

Cryan 认为,这篇论文过度聚焦于高被引研究,而没有充分讨论一些更新、更扎实的证据。“我们不会因为早期有很多质量堪忧的研究,就把整个遗传学都一笔勾销。”他说。以罗伊氏乳杆菌(*Limosilactobacillus reuteri*)为例,围绕这一菌种的基础研究促成了一项小型临床试验:43名自

自闭症儿童被随机分配服用罗伊氏乳杆菌益生菌片或安慰剂。2024年发表的试验结果显示,部分自闭症相关社交行为有所减轻,尽管其他自闭症相关行为,以及整体微生物组构成都没有明显变化。Cryan强调,仍然需要规模更大、设计更严谨的研究来验证这些发现,但这类工作已经在开展中。“这个领域发展得非常快。”他说。

“作者提出了不少很好的观点。”纽约大学朗格尼健康中心(NYU Langone Health)儿科胃肠病学家、肠道神经科学家 Kara Margolis说。她认为,现阶段该领域确实缺乏支持强因果关系论断的证据。但与此同时,“肠道和大脑这2个系统之间,很可能存在多层面的联系。”她说,“毫无疑问,自闭症人群合并胃肠道疾病的比例要高得多,而弄清这种现象背后的原因,极其重要。”

悉尼大学研究微生物学哲学的学者 Maureen O'Malley(未参与该论文)则认为,即便是最近几年有关微生物组在自闭症中作用的研究也相当薄弱,整个方向很可能终将走进“死胡同”。她同意《Neuron》论文作者的观点:如果研究人员还不愿完全放弃这一方向,至少应该提升研究的严谨性——“要做那种能避免你在错误的隧道里越走越远的研究。”

转化基因组学研究所(TGen)的生物医学研究员,同时也是一名自闭症人士的 Heini Natri指出,关于自闭症与微生物组的研究,存在助长“伪科学疗法和江湖骗术”的风险。她说,一味

强调减少自闭症行为,或执着于寻找自闭症人群与神经典型人群之间的差异,很容易利用家庭的绝望情绪,也会进一步放大社会对自闭症的恐慌。研究人员必须认真权衡,公众误解研究结论可能带来的“潜在伤害”。

Margolis 对此表示赞同。她见过一些家庭冒险尝试粪便移植

疗法,而这种干预的效果和风险都远未弄清楚。尽管如此,她仍然支持继续开展有望改善自闭症人群生活质量的研究,其中就包括探索微生物组的可能作用。“在尽可能提高研究严谨性的前提下,”她说,“我仍然认为,这是一个值得继续追问下去的研究方向。”

(译自《Science》,2025,390(6774))

随着神经类器官研究取得进展,伦理规范亟需同步跟进

科学家、伦理学家与患者权益倡导者正共同审视这一生物学的争议性技术。

文/Mitch Leslie

将人类干细胞置入培养体系,施以恰当的分子信号诱导,不久后培养基中便可能浮现出仿生大脑皮质或小脑的雏形。这些直径通常仅数毫米的神经类或者说脑类器官,虽非如某些媒体所渲染的“缸中之脑”,却正以日益精密的方式逼真再现大脑的细胞组织与结构复杂性。长期关注该领域研究与舆论的加州大学圣地亚哥分校社会学家 John Evans指出:“该领域在过去一年取得了如此显著的进展,这着实引人瞩目。”

这一进展使科研人员得以深入探究人脑发育机制、功能运作及病变原理,但同时引发了更为尖锐的伦理问题:这些由人类神经元与其他细胞类型构成的小球体是否具有痛觉感知、展现智能特征、产生意识活动,乃至梦境体验?又该如何判断它们是否具备这些能力?将这些类器官移植至动物或人类

大脑是否合乎伦理?它们是否会挑战“何以为人”的定义?

在加利福尼亚州蒙特雷附近一处质朴的前基督教女青年会营地——阿西洛马会务酒店,一群科学家、伦理学家、患者权益倡导者及其他与会者共同探讨了上述及其他棘手问题。会议选址颇具历史意义——50年前,正是一场在此召开的著名会议制定了基因工程的首套指导准则。本次会议的联合组织者、斯坦福大学从事生物伦理学研究的法学教授 Henry Greely表示,此次与会者并非旨在制定新规则。

相反,会议对迅速发展的类器官科学进行了回顾,并探讨了是否应由一个新组织或诸如国际干细胞研究学会(该学会已就人类胚胎编辑等问题发布过建议)等现有机构来追踪这一领域的进展,并在必要时提供指导与监督。