

## 孤独症和肠道菌群失调有关

儿童孤独症或称自闭症,是一种广泛性发展障碍,以严重的、广泛的社会相互影响和沟通技能的损害以及刻板的行为兴趣和活动为特征的精神疾病。简单说,就是交往障碍、交流障碍、兴趣和活动的局限、智力发育障碍。自闭症最典型的特征是社会交流障碍,这是自闭症患儿面临的最大问题。

儿童孤独症平均患病率3~4人/万人,但近年报道有增长趋势。据美国国立卫生研究院精神健康研究所数据表明,目前美国新生儿孤独症患病率已经达到1.2%。国内未见全国性调查数据,仅部分地区作了相关报道,如2010年广东孤独症患病率为0.67%,深圳地区高达1.32%。

目前人们只将孤独症看作一种遗传病或脑部疾病。研究发现该疾病可能与遗传、围产期因素、免疫系统异常、神经内分泌和神经递质有关系,但儿童孤独症真实病因并不清楚。20世纪80年代以前,孤独症普遍被认为是不治之症。自从1987年Lovaas报道采用应用行为分析法成功“治愈”9例孤独症儿童以后,世界各国(主要是美国)相继建立和发展了许多孤独症教育训练疗法或课程,多数疗法或课程的建立者均声称自己的疗法取得了显著疗效,但一些疗法的疗效有夸大之嫌。

有研究显示,许多孤独症患者同时患有肠胃病,例如腹绞痛和便秘。加州理工学院的研究人员在此基础上,为孤独症等神经发育疾病提出了全新的治疗策略。他们的最新研究结果主要包括:利用小鼠妈妈免疫激活制备幼年小鼠孤独症模型;确定孤独症模型存在肠道菌群异常;口服脆弱类杆菌可纠正孤独症模型动物肠屏障异常;口服细菌可提高特定细菌类型的比例,使肠道菌群恢复正常;口服细菌可改善动物孤独症行为异常;口服细菌可纠正孤独症模型血清代谢物异常;外源性血清代谢物可诱导动物行为异常。该研究在线发表在《Cell》杂志上。

为了分析肠道微生物和大脑的相互作用,该报道的研究人员首先构建了孤独症小鼠模型。采用一种病毒类似物,触发怀孕母鼠的免疫应答,使其后代表现出孤独症行为特征和典型的小脑普肯野细胞缺陷。结果显示,这些母鼠后代除表现出孤独症症状,也同时患有炎症性结肠病等胃肠道疾病。研究人员指出,这些小鼠的肠道屏障发生了问题,使肠内代谢产物通过肠道壁直接进入血液循环。

脆弱类杆菌可被用来作为益生菌,过去曾用于治疗多发性硬化和结肠炎动物模型的治疗研究,并获得有效结果。过去研究该细菌最多的领域是关于该细菌引起腹泻的问题。脆弱类杆菌为革兰阴性短杆菌有荚膜,无芽胞,部分有菌毛,专性厌氧。近年来发现产肠毒素脆弱类杆菌(ETBF)能够引起家畜、儿童和成人腹泻,资料表明腹泻患者ETBF分离率达9.2%~26.8%,从而引起了研究人员的重视,并对其致病物质—脆弱类杆菌毒素和其生物学特性、编码基因、致病机理、及检验方法等进行了深入研究。

研究人员用口服脆弱类杆菌方法治疗这些患有孤独症小鼠,结果不仅使小鼠肠道屏障恢复正常,而且改变了小鼠孤独症

行为。这些小鼠更愿意与其他小鼠交流,焦虑和重复性行为减少。在孤独症小鼠体内,受微生物调节的代谢产物,可以轻松进入血液循环,影响小鼠的行为,益生菌疗法能够对这些代谢产物产生作用。

这一研究说明,肠道菌群异常的确能引发一些孤独症症状,口服脆弱类杆菌等重新建立正常菌群,或许可以作为治疗孤独症一种有效手段。研究人员称计划在一两年内,给孤独症患者使用益生菌疗法进行临床试验。益生菌疗法可在孩子出生后再进行治疗,通过改善菌群来改善这些患儿特定的孤独样行为异常。儿童孤独症是一种复杂的疾病,发病原因可能不仅是肠道菌群异常,有的可能完全和肠道菌群异常没有关系,尽管目前的研究发现用脆弱类杆菌可改善动物孤独症症状,但这种疗法不一定对人类或所有患者都适用。

健康人的胃肠道内寄居着种类繁多的微生物,这些微生物称为肠道菌群。肠道菌群按一定的比例组合,各菌间互相制约,互相依存,在质和量上形成生态平衡,一旦机体内外环境发生变化,特点是长期应用广谱抗生素,敏感肠菌被抑制,未被抑制的细菌而乘机繁殖,从而引起菌群失调,其正常生理组合被破坏,而产生病理组合,引起临床症状就称为肠道菌群失调。大量研究发现,和菌群异常有关的疾病包括消化系统疾病、自身免疫性疾病,也包括代谢性疾病如肥胖、糖尿病,采用细菌疗法已经成为许多临床和健康领域的重要方向。

近年来,儿童肠道菌群的有效建立也逐渐引起科学家的关注,例如过去认为早产儿容易发生肠道感染和坏死是因为免疫功能低下,但最近有研究发现,早产儿并不是因为免疫功能低下,而是由于免疫功能亢进,正常菌群无法顺利定居于肠道,本来正常的菌群可以导致炎症反应,才导致上述异常。

目前这一研究提示,建立正常菌群不仅会产生免疫功能,也可能会导致中枢神经系统发育异常。除细菌组学外,这一研究并没有使用非常强大先进的分子生物学研究技术,也不包括非常精细的分子机制如信号转导通路等的研究。只是利用一种成熟的动物模型,围绕这种疾病研究中过去从没有系统考虑过的菌群异常问题,在分析大肠杆菌比例和类型缺陷、确定肠道屏障功能和动物行为异常基础上,利用现成的口服细菌方法,确定该方法对该模型中肠道屏障、血液代谢物质异常以及行为学等异常问题具有治疗作用。其中由于代谢物和行为学的关系过去尚不明确,该研究补充了这一研究内容。把上述所有的逻辑关系全面验证,最后获得利用口服细菌治疗孤独症的明确结论。

文/孙学军

作者简介 第二军医大学海军医学系,教授。

本栏目专门刊登就促进科学技术发展提出的意见和建议,欢迎国内外科技工作者投稿。

(编辑 祝叶华)