

粪菌移植治疗儿童自闭症谱系障碍的研究进展

刘丽艳 秦国涛 杨 丽*

吉林省一汽总医院消化内科 吉林 长春 130000

【摘要】：粪菌移植 (FMT) 指的是利用特殊的方式定植健康人的肠道菌群于患者的肠道中，使其肠道微生态得到重建的治疗方法，存在免疫反应调节、控制肠道炎症等作用。在炎症性肠病等多种消化系统疾病中，FMT 存在良好效果。近几年的研究发现，FMT 可以经过微生物-肠-脑轴调控大脑，使得精神、神经疾病的认知功能、行为得到改善。自闭症谱系障碍 (ASD) 属于儿童神经发育障碍性疾病中比较常见的一种，现阶段并没有治愈的方法。研究指出 ASD 患儿常存在胃肠道症状，同时出现肠道菌群紊乱的问题，利用 FMT 对 ASD 患儿的肠道菌群重建可以将其临床症状有效改善变成人们重点关注问题。因此本文综述 FMT 在治疗 ASD 患儿中的研究进展。

【关键词】：儿童自闭症谱系障碍；肠道菌群；粪菌移植

Research progress of fecal bacteria transplantation in the treatment of Autism spectrum disorders in children

Liu Liyan, Qin Guotao, Yang Li*

Department of Gastroenterology, Jilin FAW General Hospital

[Abstract] Fecal bacteria transplantation (FMT) refers to a treatment method that uses a special way to colonize the Gut microbiota of healthy people in patients' intestines, so that their intestinal microecology can be reconstructed. It has the functions of regulating immune response and controlling intestinal inflammation. FMT has a good effect in many digestive system diseases, such as Inflammatory bowel disease. In recent years, research has found that FMT can regulate the brain through the microbiota gut brain axis, resulting in improved cognitive function and behavior in mental and neurological diseases. Autism spectrum disorder (ASD) is a common neurodevelopmental disorder in children, and there is no cure at this stage. The study points out that children with ASD often have gastrointestinal symptoms and Gut microbiota disorder. The reconstruction of Gut microbiota in children with ASD by FMT can effectively improve their clinical symptoms and become a focus of attention. Therefore, this article reviews the research progress of FMT in the treatment of children with ASD.

[Key words] Autism spectrum disorder in children; Gut microbiota; Fecal bacteria transplantation

作为比较巨大的微生物群体，肠道菌群于生命早期就同宿主构建共生关系，同时各个生长发育阶段处于动态变化。在生长发育期间，儿童肠道菌群改变可能对其神经发育产生一定影响，进而发生心理健康及行为异常。近几年的研究指出^[1]，与神经系统有关的疾病往往存在肠道菌群的改变，动物实验中，神经系统会随着肠道菌群的变化而出现异常。现阶段，肠道菌群同中枢神经系统存在的双向调节机制并没有准确结论，常常认为和微生物-肠-脑双向调节轴存在关联。

自闭症谱系障碍 (ASD) 为神经系统发育障碍性疾病吗，现阶段其发病机制并没有一致结论，同遗传因素存在联系。临床中，我们发现 ASD 伴有胃肠道症状比例明显高于正常儿童，并且在深入研究微生物-肠-脑双向调节轴，人们对于 ASD 同肠道菌群的联系高度关注。粪菌移植 (FMT) 可对肠道微生物重建，使 ASD 患儿同正常患儿的肠道菌群差异明显减少，达到正向调控中枢神经系统的目的，在 ASD 患儿临床症状改善方面意义重大。

1 粪菌移植

FMT 指的是标准化处理健康个体的粪便形成粪菌液，利用肠镜、口服等方式在患者肠道中定植而对其肠道微生

态重建的一种治疗方法。现阶段，FMT 是肠道菌群失调有效修复的重要途径。其存在效果显著、安全性较高等特点，儿科医生对此认可度较高。

在治疗消化系统疾病中，FMT 的治疗效果得到肯定，在对炎症性肠病等疾病中效果比较显著。现阶段，临床治疗儿童神经系统疾病中 FMT 并未普遍应用，然而在治疗 ASD 中其关注度较高。

2 FMT 的作用机制

FMT 是肠道菌群重建，通过一定通路时肠道和大脑有效连接，其存在特别复杂的信号传导机制，如微生物同免疫系统、神经等之间的作用。

2.1 神经内分泌机制

完成 FMT 后，健康菌群在肠道中定植而改变其内环境，肠壁有关靶细胞将内环境的变化信息收集后向人体的神经传导，进而传入到中枢，从而影响中枢神经系统，经过整合后利用肠神经系统、自主神经系统调控胃肠道，肠道菌群在复杂的神经内分泌网络中利用迷走神经影响中枢神经系统已经获得证实。例如在一个动物实验中^[2]，鼠李糖乳杆菌可使小鼠应激出现的抑郁、焦虑明显改善，对于中枢神经系统，该种菌群可对其产生有益作用，在将迷走神经

切断后该种作用消失不见。肠道菌群可利用HPA轴(下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴)影响中枢神经系统,通过无菌小鼠的研究发现肠道菌群可使下丘脑区域、海马区域的中央基因表达而使其出现异常分泌情况,可能同抑郁、焦虑存在联系^[3]。

2.2 免疫抑制

肠道菌群产生的鞭毛蛋白、脂多糖等多种微生物相关分子模式在对中性粒细胞、树突状细胞等刺激而出现肿瘤坏死因子- α 等细胞因子,从而对神经免疫功能产生影响。上述细胞因子可经过血脑屏障对神经元等激活而改变神经功能,从而影响行为、情绪。较多的免疫细胞存在于胃肠道中,调节中枢神经系统、肠道菌群。肠道菌群在生长发育早期时参加宿主形成免疫细胞亚群。

2.3 代谢产物影响

肠道菌群包括神经活性物质(儿茶酚胺、 γ 氨基丁酸等)、胆汁酸代谢物、短链脂肪酸(SCFA)多种代谢产物,上述物质可以对肠道菌群直接作用,同时也可利用肠道上皮细胞将信号发送给宿主,通过神经内分泌通路影响宿主的神经系统。肠道菌群和它的代谢产物和神经系统疾病存在紧密联系。如有报道指出^[4],研究多发性硬化肠道菌群发现,该类患儿肠道内的SCFA菌数量明显少于正常患儿。SCFA作为肠道与脑部重要的一个沟通介质,其是碳水化合物经过肠道菌群发酵而获得,可经过血脑屏障且保证其稳定,也在细胞供能中参与,同时对小胶质细胞的成熟存在一定影响,并且对释放神经营养因子等也会产生影响。SCFA对肠嗜铬细胞瘤作用而出现羟色胺,其为神经活性物质,其可以通过中枢神经系统或者肠道对脑-肠-微生物轴产生影响,同抑郁、焦虑等疾病存在联系^[5]。另外,肽类代谢产物、氨基酸对于维生素-肠-脑双向轴也可能产生影响。肠道菌群利用多种机制对肠道、神经系统影响其互作用,改变肠道菌群可达到双向沟通通道、大脑的目的^[6]。在生长发育期间,FMT重建肠道菌群可对HPA轴、神经系统发育等产生影响,奠定临床应用FMT的基础^[7]。

3 FMT在儿童ASD中应用

较多研究指出^[8],就肠道菌群来讲,ASD患儿同正常患儿存在差异。ASD患儿同正常同龄儿童相比其肠道微生物种群较低。国外的研究指出^[9],ASD患儿肠道中存在较多的隐球菌属、阿克曼菌、拟杆菌属,但是正常对照组则有较多的瘤胃球菌属、乳酸菌属存在肠道中。在动物实验中^[10],在GF小鼠胃肠道中移植ASD粪便会使其出现ASD行为,说明改善肠道菌群而对ASD患儿行为改善,奠定FMT治疗ASD的基础。有研究发现^[11],通过益生菌对肠道微生态改善,结果益生元对ASD治疗可以将其胃肠道症状改善而减轻反社会行为。近几年,通过FMT对ASD患儿治疗的科研院所越来越多,然而有关报道并不是很多。国外研究中^[12],利用FMT对ASD患儿实施10周的治疗,在进行8周的随访发现患儿多种胃肠道症状均出现明显改善,如消化不良、腹泻等,而且ASD行为显著好转,通过检测移植前、移植后患儿肠道的微生物菌群发现,其微生态出现变化,且增加微生物的种类。

4 研究现状

现阶段,大规模的FMT研究均是在动物模型中试验,应用于神经系统疾病中为初步阶段。肠道菌群存在较多的种类,同大脑间也存在比较复杂的机制,知晓其作用机制是应用FMT治疗的基础;此外,应用FMT过程中也出现肠源性感染、腹泻、腹胀等并发症,而且在严格筛选流程及移植方式改变下可以将某些并发症减少,大部分患者会在移植治疗完成后不断的变化,严重后果出现率较低。ASD在给予FMT治疗前需要进行大规模的试验,保证安全。

5 结论

总而言之,FMT对ASD患儿的治疗存在安全性、有效性。在不断研究ASD对肠道菌群的影响下,确定某些菌属同疾病的联系,制定微生物组而实现精准的菌群移植治疗,缓解ASD患儿临床症,加快神经系统发育而确保患儿可以健康的生长发育。

参考文献:

- [1] 陈宏,吉晓晓,黄训言,等.王素梅教授运用动物药治疗儿童抽搐性运动障碍、注意缺陷多动障碍和自闭症谱系障碍经验[J].河北中医,2022,44(1):10-13,50.
- [2] DICKSON, KELSEY S., CHLEBOWSKI, COLBY, HAINE-SCHLAGEL, RACHEL, et al. Impact of Therapist Training on Parent Attendance in Mental Health Services for Children with ASD[J]. Journal of clinical child and adolescent psychology: the official journal for the Society of Clinical Child and Adolescent Psychology, American Psychological Association, Division 53,2022,51(1/3):230-241.
- [3] 朱翠,石晓玲,严国斌,等.自闭症谱系障碍儿童听觉统合训练敏感频段初步分析[J].临床医学研究与实践,2019,4(10):104-106.
- [4] KOUKOURIKI, EVANGELIA, SOULIS, SRYRIDON-GEORGIOS. Self-reported Health-Related Quality of Life (HRQOL) and Anxiety Among Greek School-Age Siblings of Individuals with Autism Spectrum Disorders (ASD) in Relation to Parental Mental Health and Social Support[J]. Journal of autism and developmental disorders,2020,50(8):2913-2930.
- [5] 田蓉,宋佩清,王春方,等.经颅直流电刺激在孤独症谱系障碍治疗中的应用研究进展[J].中国康复医学杂志,2020,35(5):618-622.
- [6] 张丽丽,陈栋,徐道明,等.“调肠治神”针法联合感觉统合训练治疗孤独症谱系障碍的疗效观察[J].上海针灸杂志,2021,40(11):1363-1367.
- [7] 麻冬梅,范少杰,张敏,等.阿立哌唑治疗ASD共病ADHD患儿的疗效及对神经递质水平的影响[J].国际精神病学杂志,2022,49(1):53-56.
- [8] 李丹丹,伊滨滨,鲍翠梅,等.阿立哌唑联合感觉统合训练对自闭症谱系障碍共病注意缺陷多动障碍儿童的疗效观察[J].国际精神病学杂志,2021,48(2):267-270.
- [9] FRANCESCA WADDINGTON, BARBARA FRANK, CATHARINA HARTMAN, et al. A polygenic risk score analysis of ASD and ADHD across emotion recognition subtypes[J]. American journal of medical genetics, Part B. Neuro-

psychiatric genetics: the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics,2021,186B(7):401-411.

[10] XIAO, JINGYUAN, GAO, YU, YU, YONGFU, et al. Associations of parental birth characteristics with autism spectrum disorder (ASD) risk in their offspring: a population-based multigenerational cohort study in Denmark[J]. International Journal of Epidemiology: Official Journal of the International Epidemiological Association,2021,50(2):485-495.

[11] DUAN, SUQIAN, LEE, MICHELLE, WOLF, JULIE, et al. Higher Depressive Symptoms Predict Lower Social Adaptive Functioning in Children and Adolescents with AS-

D[J]. Journal of clinical child and adolescent psychology: the official journal for the Society of Clinical Child and Adolescent Psychology, American Psychological Association, Division 53,2022,51(1/3):203-210.

[12] BAGIRATHAN, ANANDHI, SELVARAJ, JERRITA, GURUSAMY, ANUSUYA, et al. Recognition of positive and negative valence states in children with autism spectrum disorder (ASD) using discrete wavelet transform (DWT) analysis of electrocardiogram signals (ECG)[J]. Journal of ambient intelligence and humanized computing,2021,12(1):405-416.