

## · 综述 ·

# 消化道微生物组与孤独症研究进展<sup>\*</sup>

阳青兰 综述, 林萍<sup>△</sup> 审校

(上海市精神卫生中心检验科 200030)

**关键词:** 消化道微生物组; 孤独症; 病因**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2017.06.008**文献标识码:**A**文章编号:** 1673-4130(2017)06-0741-03

孤独症谱系障碍(ASD)是一种较为严重的神经发育障碍性疾病,其主要症状为社会交往障碍、语言交流障碍和重复刻板行为<sup>[1-2]</sup>。调查显示:2014年美国ASD患病率达到1/68,中国大陆ASD患病率为(2.8~30.4)/10 000,中国港台地区为(1.8~424.4)/10 000<sup>[2]</sup>。ASD的诊断主要依靠病史询问、体格检查、行为观察和量表测定,如孤独症患者儿童孤独症评定量表(CARS),孤独症患者孤独症行为量表(ABC),还可以根据《国际疾病分类:精神和行为疾病分类》(ICD)、《美国精神障碍诊断与统计手册第五版》(DSM-V)<sup>[1]</sup>。该病至今没有特异性的实验诊断手段,但是可以应用CT、MRI、脑电图进行辅助诊断。

目前孤独症的病因机制主要集中在遗传、环境因素两大方面。环境因素中有毒化学物质,污染物、感染、免疫和代谢等都与ASD发病相关,多项研究报道显示:暴露在有毒化学物质和污染物环境中会增加ASD发病风险<sup>[3]</sup>;除此之外,消化道微生物组这一环境因素是否与ASD相关也是近年来学者研究的热点<sup>[4]</sup>。消化道内共生着数量庞大的微生物,它们与人类社会行为的形成、发生存在密切的联系;研究发现消化道微生物组失调可能与孤独症的发生、发展及症状严重程度密切相关<sup>[4]</sup>。本文综述了近几年来孤独症与消化道微生物组的相关性与可能的发病机制及干预治疗,旨在为更好地了解ASD发病机制及治疗方法的研究提供新思路。

## 1 消化道微生物组与ASD的相关性

消化道微生物组是由数万亿微生物细菌组成的混杂复杂群落,寄居在人体的消化道中,具有与宿主免疫系统及机体各种应答动态相互作用的功能。消化道微生物组在许多方面有益于宿主,如改善消化、滋养肠上皮细胞和抑制病原微生物生长等<sup>[5]</sup>,同时研究表明消化道微生物能够帮助多种植物多糖的消化吸收,为人体提供能量,合成必需的维生素。一些证据表明,这些微生物能通过免疫系统、内分泌系统和神经系统(肠-脑轴)对基因的表达、大脑的发育和社会行为的发展发挥重要作用<sup>[6]</sup>。

2014与2015年两项独立实验证实,无菌小鼠与正常小鼠相比,其社会表现力降低,很少与别的小鼠进行交流<sup>[7-8]</sup>;在无菌大鼠中也能看到相同的结果<sup>[9]</sup>。此外,移植野生型小鼠的粪便到无菌小鼠后,其社会障碍得以纠正<sup>[10]</sup>。这意味着胃肠道微生物群与ASD相关。

2014年Matson等<sup>[11]</sup>研究显示40%~60%的ASD儿童患有胃肠道问题,包括频繁腹痛和腹胀腹泻和便秘。meta分析显示ASD儿童患者与对照组相比有明显的肠道症状,同时

研究显示肠上皮屏障的完整性发生改变以及肠渗透性增加<sup>[12]</sup>。另外有研究表明ASD患者粪便微生物群和代谢物的改变与其肠道症状、饮食构成和ASD病情严重程度相关,更与ASD症状相关<sup>[13]</sup>。还有研究证实ASD儿童粪便菌群构中梭菌显著升高<sup>[14]</sup>。这些研究表示人体内ASD的发生发展与胃肠道微生物组相关。

总之,大量实验证实ASD患者消化道微生物组构成情况与正常对照组存在差异,并且ASD患者肠道症状也远多于正常对照组。这意味着两者之间必然存在一定关联性,但仍需要大样本及良好的设计分层以研究ASD与消化道微生物组的相关性。

## 2 消化道微生物组导致ASD的可能发病机制

**2.1 肠道免疫系统** 早期,消化道微生物组对黏膜免疫系统发育非常重要,它是调节人体系统性免疫的最大的免疫器官。在母体免疫激活模型的怀孕小鼠中,强免疫系统激活后引起的上皮屏障弱化能导致ASD后代的产生。并且,用共生的脆弱拟杆菌对这些后代通过口服治疗能重新平衡某些代谢物水平的能力使胃肠屏障完整性恢复并改善ASD缺陷<sup>[15]</sup>。另外,研究证明牛奶过敏性Balb/c小鼠表现出的ASD样行为变化与前额叶皮质中的多巴胺活性减少相关,利用短双歧杆菌和益生元纤维的膳食干预能恢复ASD患者扰乱的社会行为,同时减少血脑屏障通透性<sup>[16]</sup>。

在对食物过敏ASD儿童的研究中观察到,黏膜免疫耐受的持久缺失状态与微生物菌群组成的改变有关,如拟杆菌和肠杆菌的丰度增大<sup>[17]</sup>。大多过敏都以Th2型免疫应答为特征,在ASD患者中可检测出高水平的Th2型细胞因子如IL-4,IL-13,并且TNF-β水平下降。因此,ASD患者肠道可能存在T细胞失衡<sup>[18]</sup>。据推测,在过敏性恶化期间,促炎性细胞因子以及肥大细胞介质能够触发肠神经元并通过迷走神经和脊神经的传入途径向中枢神经系统发出信号。有研究已经证明,除了减少胃肠道问题之外,麸质或无牛奶的饮食也可改善ASD患者的行为<sup>[19]</sup>。

**2.2 肠道屏障** 胃肠道微生物菌群及其代谢物可以影响肠道屏障的完整性。ASD中的肠道环境的生态失调与胃肠道的渗透性增加有关,肠道屏障完整性的破坏导致内毒素等细菌产物进入血液。例如,脂多糖(LPS)是革兰阴性细菌的细胞壁的主要成分,已经证明LPS可以改变神经元以及小胶质细胞活性,涉及情感控制的区域如杏仁核<sup>[20]</sup>。在ASD中,LPS血清水平与健康个体相比更高,并与社会障碍行为评分相关<sup>[12]</sup>。除了细菌产物透过肠道屏障影响大脑区域,毒力因子或其他病原体

\* 基金项目:吴阶平医学基金会临床科研专项资助基金资助项目(320675015232)。

△ 通信作者,E-mail:linpingsun2000@aliyun.com。

在破坏肠道屏障的情况下,也可能影响大脑功能并产生炎症。

在 ASD 中改善肠道上皮屏障可以减少微生物产物的进入并使肠——脑途径正常化。血脑屏障保护大脑免受病原体的浸润和有害物质进入脑实质,此屏障的完整性是大脑正常发育的必要条件。血脑屏障的发育有赖于正常的肠道屏障通透性与肠道微生物的协助。已经证实在无菌小鼠内,消化道微生物组的缺乏使得血脑屏障渗透性增加,从而导致内皮紧张素结合分子表达减少<sup>[21]</sup>。

**2.3 神经递质** 肠道细菌菌株可以产生单胺神经递质,如去大肠埃希菌、芽孢杆菌属和酵母属产生甲肾上腺素;芽孢杆菌属产生多巴胺;念珠菌属、链球菌属、埃希氏菌属、肠球菌属产生 5-羟色胺;乳杆菌属和双歧杆菌属产生  $\gamma$ -氨基丁酸;乳杆菌属产生乙酰胆碱<sup>[22]</sup>。微生物通过产生神经递质直接或通过肠道上皮细胞影响肠道神经系统。有研究表明 5-羟色胺在大脑中调节情绪和认知功能,全血 5-羟色胺水平与肠道症状显著相关<sup>[23]</sup>。5-羟色胺由肠嗜铬上皮细胞和肠免疫细胞(肥大细胞和血小板)产生,在肠道炎症后导致运动、分泌、血管舒张(血管)通透性增加等变化;这些肠道变化可导致功能性肠动力障碍、大便稠度、低度炎症和腹痛等问题;由于在炎症期间肠道中色氨酸增加,使脑中可获得的色氨酸减少,脑 5-羟色胺水平将降低。因此,能在 ASD 患者中观察到低度肠道炎症、血液高碱性血症和低水平 5-羟色胺,从而导致 ASD 患者情绪和认知功能障碍。另一方面,在 ASD 患者饮食中色氨酸吸收减少也可能导致自闭症行为增加。此外,ASD 患者中的肠道生态失调能影响色氨酸的可用性和代谢,在无菌小鼠的研究中已经证实微生物能间接调节色氨酸代谢和 5-羟色胺的合成<sup>[24]</sup>。研究现已证实在超过 25% ASD 儿童中能观察到全 5-羟色胺水平升高<sup>[25]</sup>。

**2.4 神经途径** 微生物菌群在人体肠道可能通过免疫和神经元途径影响中枢神经元功能和行为。肠道神经系统是一个非常复杂的网络,能独立调节胃肠功能,常被认为是“第二大脑”。肠道微生物菌群可以通过肠道神经系统传输信号或者通过迷走神经的传入纤维至中枢神经系统。无菌小鼠、有关益生菌罗伊氏乳杆菌的研究已经证实,微生物菌群对于肠道神经系统的适当兴奋性是非常重要的<sup>[26]</sup>。肠道神经和迷走神经能为肠道和大脑提供了双向联系途径。肠炎沙门菌可以通过迷走神经扩散到大脑。给予小鼠益生菌可改善其抑郁行为,切断迷走神经能减轻益生菌的作用,表明迷走神经联系了消化道微生物组和大脑。在小鼠迷走神经中已经证实此途径与抗焦虑、抗抑郁和改变鼠李糖乳杆菌氨基丁酸受体密切相关<sup>[27]</sup>。相比之下,抗菌药物诱导的微生物菌群的改变和小鼠相关的行为缺陷不依赖于迷走神经<sup>[28]</sup>。在对患有癫痫的 ASD 患者的研究中,刺激迷走神经,除了减少发作频率外,还导致口头技能改善,心情和警觉性提高,暗示迷走神经可能通过“健康”的微生物组,在 ASD 患者中起到有益作用<sup>[19]</sup>。给予小鼠益生菌可改善其抑郁行为,切断迷走神经能减轻益生菌的作用,表明迷走神经对消化道微生物组和大脑之间的联系是重要的<sup>[28]</sup>。

### 3 基于消化道微生物组对于孤独症的干预

近年来,使用抗菌药物治疗 ASD 的研究结果不尽如人意<sup>[19]</sup>,但也有在最低剂量使用万古霉素后,ASD 行为症状得到改善的报道,米诺环素也能减少炎症和血脑屏障的损伤<sup>[29]</sup>。益生菌治疗进展颇为有效,瑞士乳杆菌和长双歧杆菌组合能阻止和干扰心肌梗死后的发展,改善 ASD 患者社会行为缺失和

保护肠道屏障完整性<sup>[15]</sup>。用人类脆弱拟杆菌口服处理小鼠模型后发现相关的肠道渗透性改善,肠道的微生物菌群构成也发生变化<sup>[7]</sup>,这些变化均改善了 ASD 患者的交际缺陷和刻板印行象行为。

粪便微生物移植这一治疗手段还在研究中,首次研究发表于 2011 年,该研究表明粪便微生物移植可以改变小鼠的行为<sup>[28]</sup>。另一项研究表明,无菌小鼠的社会行为缺陷可在常规细菌定植后被改变,并发现小球菌对正常社会行为的形成、发展至关重要<sup>[7]</sup>。目前,有一项临床研究正在进行中,7~17 岁的儿童将接受万古霉素治疗以消耗定值细菌,然后进行粪便微生物移植。

### 4 小结与展望

目前国内外研究已经证实孤独症和消化道微生物组密切相关,胃肠道微生物组能通过免疫、肠—脑轴、神经等多方面导致孤独症的发生,也与其疾病严重性相关。基于此类发病机制而进行的干预措施也有研究报道疗效尚可。但未来更应该集中关注大数据背景下,遗传与微生物组群及孤独症结合的有机关联,应该更倾向于系统的研究而不仅仅是孤立地看待问题。在 ASD 管理方面也需要结合治疗考虑更多因素,如临床接受性、医学营养性等,从而找到新的临床治疗方案。

### 参考文献

- [1] Huerta M, Bishop L, Duncan A, et al. Application of DSM-5 criteria for autism spectrum disorder to three samples of children with DSM-IV diagnoses of pervasive developmental disorders[J]. Am J Psychiatry, 2012, 169(10):1056-1064.
- [2] 万玉美,胡强,李婷,等.中国儿童孤独症谱系障碍患病率的系统综述[J].上海精神医学,2013,25(2):70-80.
- [3] Goldson E. Advances in autism-2016[J]. Adv Pediatr, 2016, 63(1):333-355.
- [4] Luna A, Savidge C, Williams C. The Brain-Gut-Microbiome axis: what role does it play in autism spectrum disorder? [J]. Curr Dev Disord Rep, 2016, 3(1):75-81.
- [5] Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease [J]. Lancet, 2003, 361(9356):512-519.
- [6] Douglas-Escobar M, Elliott E, Neu J. Effect of intestinal microbial ecology on the developing brain[J]. JAMA Pediatr, 2013, 167(4):374-379.
- [7] Desbonnet L, Clarke G, Shanahan F, et al. Microbiota is essential for social development in the mouse[J]. Mol Psychiatry, 2014, 19(2):146-148.
- [8] Arentsen T, Raith H, Qian Y, et al. Host microbiota modulates development of social preference in mice[J]. Microb Ecol Health Dis, 2015, 26:29719.
- [9] Crumeyrolle-Arias M, Jaglin M, Bruneau A, et al. Absence of the gut microbiota enhances anxiety-like behavior and neuroendocrine response to acute stress in rats[J]. Psychoneuroendocrinology, 2014, 42:207-217.
- [10] Clarke G, Grenham S, Scully P, et al. The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner[J]. Mol Psychiatry, 2013, 18(6):666-673.

- [11] Matson JL, Goldin RL. Diagnosing young children with autism[J]. Int J Dev Neurosci, 2014, 39(1):44-48.
- [12] Emanuele E, Orsi P, Bosco M, et al. Low-grade endotoxemia in patients with severe autism[J]. Neurosci Lett, 2010, 471(3):162-165.
- [13] De Angelis M, Francavilla R, Piccolo M, et al. Autism spectrum disorders and intestinal microbiota[J]. Gut Microbes, 2015, 6(3):207-213.
- [14] Martirosian G, Ekiel A, Aptekor M, et al. Fecal lactoferrin and Clostridium spp. in stools of autistic children [J]. Anaerobe, 2011, 17(1):43-45.
- [15] Hsiao EY, McBride SW, Hsien S, et al. Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders [J]. Cell, 2013, 155(7):1451-1463.
- [16] De TG, Wu J, Koelink J, et al. Autistic-like behavioural and neurochemical changes in a mouse model of food allergy[J]. Behav Brain Res, 2014, 261:265-274.
- [17] Bunyavanich S, Shen N, Grishin, et al. Early-life gut microbiome composition and milk allergy resolution [J]. J Allergy Clin Immunol, 2016, 138(4):1122-1130.
- [18] Arseneault-BJ, Rondeau I, Gilbert K, et al. Combination of lactobacillus helveticus R0052 and bifidobacterium longum R0175 reduces post-myocardial infarction depression symptoms and restores intestinal permeability in a rat model[J]. Br J Nutr, 2012, 107(12):1793-1799.
- [19] Rodakis J. An  $n=1$  case report of a child with autism improving on antibiotics and a father's quest to understand what it may mean[J]. Microb Ecol Health Dis, 2015, 26:26382.
- [20] Audet C, Jacobson-Pick S, Wann P, et al. Social defeat promotes specific cytokine variations within the prefrontal cortex upon subsequent aggressive or endotoxin challenges[J]. Brain Behav Immun, 2011, 25(6):1197-1205.
- [21] Braniste V, Al-Asmakh M, Kowal C, et al. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice
- 综述 ·
- [J]. Sci Transl Med, 2014, 6(263):263ra158.
- [22] Kraneveld D, Szklany K, De Theije G, et al. Gut-to-Brain axis in autism spectrum disorders: central role for the microbiome[J]. Int Rev Neurobiol, 2016, 131:263-287.
- [23] Marler S, Ferguson J, Lee B, et al. Brief report: whole blood serotonin levels and gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder [J]. J Autism Dev Disord, 2016, 46(3):1124-1130.
- [24] Wikoff R, Anfora T, Liu J, et al. Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on mammalian blood metabolites[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009, 106(10):3698-3703.
- [25] 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.
- [26] Mcvey Neufeld A, Mao K, Bienenstock J, et al. The microbiome is essential for normal gut intrinsic primary afferent neuron excitability in the mouse[J]. Neurogastroenterol Motil, 2013, 25(2):e88-183.
- [27] Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, et al. Ingestion of lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011, 108(38):16050-16055.
- [28] Bercik P, Denou E, Collins J, et al. The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotropic factor and behavior in mice[J]. Gastroenterology, 2011, 141(2):599-609.
- [29] Kumar H, Sharma B. Minocycline ameliorates prenatal valproic acid induced autistic behaviour, biochemistry and blood brain barrier impairments in rats[J]. Brain Res, 2016, 1630(1):83-97.

(收稿日期:2016-08-26 修回日期:2016-10-28)

## 人类白细胞抗原与精神分裂症相关性研究进展<sup>\*</sup>

娄小燕 综述, 林萍<sup>△</sup> 审校

(上海市精神卫生中心检验科 200030)

关键词: 人类白细胞抗原; 精神分裂症; 综述

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2017.06.009

文献标识码:A

文章编号: 1673-4130(2017)06-0743-04

人类白细胞抗原(HLA),又叫主要组织相容性复合物(MHC),是目前所知人体最复杂的多态性系统,也是“免疫遗传学”领域的经典分子。从 20 世纪 70 年代起,国内外各研究

团队已陆续报道 HLA 与精神分裂症疾病之间存在关联,并在世界各国不同地区、民族、人种之中发现一些不尽相同的关联位点。2007 年,随着基因组学技术的发展和全基因组关联研

<sup>\*</sup> 基金项目: 吴阶平医学基金会临床科研专项资助基金资助项目(320675015232)。<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: linpinsun2000@aliyun.com。