

炎症性肠病与儿童孤独症谱系障碍的关系*

范桂容 翁旭初 耿红岩

(华南师范大学脑科学与康复医学研究院, 广州 510898)

摘要 孤独症谱系障碍(Autism spectrum disorder, ASD)是一类神经发育障碍疾病,除了社交障碍、重复刻板行为等核心症状外,几乎一半的ASD患者出现了胃肠道症状,表现出炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)。IBD是一种与免疫失调、肠道微生物组改变、微量营养吸收不良和贫血相关的慢性疾病,这些特征可能是ASD相关的围产期因素。患有ASD的儿童很可能被诊断出患有包括IBD在内的共生疾病。通过治疗IBD来缓解或干预儿童ASD的治疗方式已经初见成效,未来可以开展更多临床实验来证实IBD治疗的有效性和安全性。对IBD与ASD、父母IBD和儿童ASD之间关系的探究可以为儿童ASD的病因研究、早期筛查及临床治疗提供进一步的证据支持。

关键词 孤独症谱系障碍, 炎症性肠病, 克罗恩病, 溃疡性结肠炎

分类号 B845

1 引言

孤独症谱系障碍(Autism spectrum disorder, ASD)是一种异质性和遗传性神经发育障碍,其核心症状为不同程度的社交行为受损、沟通和语言障碍、重复行为以及兴趣和活动范围狭窄等(Desalegn et al., 2023),并伴有感知觉、情绪、情感等异常表现(段云峰等, 2015)。根据2010年全球疾病负担研究,全球估计有5200万人患有ASD,相当于每1000人中有7.6人患有ASD(Baxter et al., 2015)。国内关于ASD患病率的报告指出,我国的ASD患病率与西方相当,约占1%(Sun et al., 2019)。世界卫生组织估计,世界上0.76%的儿童患有ASD,我国政府对此疾病的重视程度已经上升至国家科学技术战略层面上的布局与调整,儿童ASD成为主要关注疾病之一(寇娟等, 2023)。

作为胃肠道疾病之一的炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种病因尚不明确的慢性非特异性肠道炎症疾病,它包括克罗恩病和溃疡性结肠炎这两个主要亚型(胡彤, 庞

智, 2022)。近期研究表明,ASD患者除了其核心症状之外,几乎一半患者还出现了IBD(Holingue et al., 2018)。IBD以胃肠道慢性炎症为特征,症状包括腹痛、腹泻、出血、体重减轻,并有需要手术的肠道狭窄或穿孔这类较为严重的并发症(Kim et al., 2022)。儿童是IBD的高发人群。近年来,随着诊断技术的精进,儿童IBD的检出率逐渐提高,我国儿童IBD发病率有上升趋势,严重影响着患病儿童的生长发育和生活质量,因此儿童IBD应该引起足够重视(林婧然等, 2020)。超过20%的IBD患者在儿童时期就已患上该疾病,而IBD会影响儿童的生理和心理健康,增加患ASD的风险(Abramson et al., 2010)。

既往观察性研究报告了IBD和ASD在统计学上存在显著相关性,即IBD与ASD风险增加相关(Alexeeff et al., 2017)。最近一项临床研究也表明,与对照组儿童相比,ASD儿童被诊断为克罗恩病的可能性大约高出47%,而被诊断为溃疡性结肠炎的可能性高出94%(Lee et al., 2018)。即在儿童自身患ASD的情况下,更有可能被诊断出患IBD。IBD与免疫系统失调、肠道微生物组改变、微量营养素吸收不良和贫血相关(Graham & Xavier, 2020),此类特征又可能是与ASD相关的围产期因素(Tan et al., 2020; Wieggersma et al.,

收稿日期: 2023-06-03

* 国家社会科学基金重大项目(20&ZD296)

通信作者: 耿红岩, E-mail: snail.yanzi@163.com

2019)。研究者在考虑到儿童 IBD 与 ASD 之间关系的基础上,进一步针对父母 IBD 与儿童 ASD 之间的关系进行研究,发现父母 IBD 尤其是母体 IBD 与儿童 ASD 之间存在关系(Sadik et al., 2022)。本综述根据已有的国内外相关研究文献,从儿童本身 IBD 与 ASD 之间的关系、父母 IBD 与儿童 ASD 之间的关系入手,对 IBD 与儿童 ASD 之间的关系进行探究,同时阐明了通过治疗 IBD 对儿童 ASD 进行干预的几种方法,以期儿童 ASD 病因探究、早期筛查及临床治疗提供参考依据。

2 儿童 IBD 与 ASD 密切相关

近年来,IBD 的患病率正不断上升,在 IBD 患者中诊断出 ASD 的风险逐渐增加,而 ASD 患者中又有几乎一半被诊断出 IBD (Holingue et al., 2018),这引发了许多研究者的深入思考。IBD 作为一种病因不明的慢性非特异性肠道炎症疾病,其影响因素包括遗传、环境、免疫及肠道微生物等,主要包括克罗恩病和溃疡性结肠炎,临床表现为腹痛、腹泻、便血等,这些症状会影响幼儿神经系统的发育进而影响认知情绪,在不同程度上加重 ASD 相关症状(朱芮等, 2022)。然而对于儿童自身 ASD 与 IBD 之间的关系却尚未有准确定论,对两者的关系进行深入探讨分析将有助于 ASD 的早期诊断及治疗对策的发现。

2.1 儿童 IBD 与 ASD 的相关性分析

针对 ASD 患者中出现 IBD 症状这一问题,多项研究对此进行了探讨。有研究者采用八个观察数据集进行系统回顾和元分析,最终证实患有 ASD 的人更有可能患上 IBD、溃疡性结肠炎或克罗恩病。他们对所选数据进行初步分析,假设其时间顺序是从 ASD 诊断到 IBD 诊断,发现 ASD 患者在之后的生活中被诊断为 IBD 的风险增加了 1.66 倍,即患有 ASD 的患者比正常的对照者更有可能患上 IBD。在二次分析中,无论诊断顺序如何,ASD 和 IBD 之间的关联都是正相关的,且当仅限于溃疡性结肠炎或克罗恩病时,这种关联在统计学上仍然是显著的(Kim et al., 2022)。还有研究者使用分布式查询系统对三家综合医院和一家儿科医院进行了一项回溯性患病率研究。纳入超过 14,381 名 ASD 患者作为样本,并以他们的共病为特征,测量了这些共病在 ASD 中的患病率。测量结果显示在患有 ASD 的个体中,IBD 的患病

率为 0.8%,且 IBD 的患病率会随着 ASD 儿童年龄的增长而增加(Kohane et al., 2012)。在使用军队卫生系统数据库中的记录进行的一项回顾性病例队列研究中,发现 ASD 儿童中克罗恩病和溃疡性结肠炎的患病率高于对照组,也证实了 ASD 与 IBD 的关联性(Lee et al., 2018)。由此可以看出,ASD 患者中 IBD 的患病风险显著升高。

针对 IBD 患者中诊断出 ASD 的可能性这一问题,不少研究者对此进行了探究。Butwicka 等人采用队列研究方法对瑞典国家医疗保健和人口登记处的数据进行分析,以 6,464 名确诊为儿童期 IBD 的个体(3,228 名溃疡性结肠炎,2,536 名克罗恩病,700 名未分类的 IBD)为研究对象展开研究。研究结果表明,在 IBD 患者中,患 ASD 的风险增加了 40% (Butwicka et al., 2019)。Doshi-Velez 等人进一步测量 IBD 在自闭 ASD 患者中的患病率,在一家医疗福利公司、两家儿科三级护理中心和一个国家 ASD 储存库中,针对患有和不患有 ASD 的人中 IBD 发生率进行了测量。最终发现,ASD 患者的 IBD 患病率都高于他们各自的对照组,总体上差异显著,这一结果证明了 IBD 和 ASD 之间的联系(Doshi-Velez et al., 2015)。而与普通人群相比,IBD 个体患精神分裂症、ASD 和痴呆症的几率似乎更高(Fousekis et al., 2021)。我国学者陈涛回顾性分析了 2013 年 3 月至 2018 年 5 月诊断为 IBD 的患者 294 例、克罗恩病患者 155 例和溃疡性结肠炎患者 129 例的临床资料,与 1,176 正常对照者进行匹配对照。最终得出结论,IBD 与 ASD 存在一定的关联性,IBD 患者相比正常人群患 ASD 的几率更大(陈涛, 2018),这些研究结果均认为 IBD 患者中患 ASD 风险显著升高。

综上,无论是对于 IBD 患者中患 ASD 的相关分析,还是对于 ASD 患者中患 IBD 的分析相关,研究者通过不同研究证明两种疾病患者中患另一种疾病的风险都会显著增加,说明 IBD 与 ASD 之间存现显著相关性。但通过现有研究的分析,ASD 患者中患 IBD 的风险增加了 1.66 倍(Kim et al., 2022),而 IBD 患者中患 ASD 风险增加了 40% (Butwicka et al., 2019),说明 ASD 患者中检出 IBD 的概率更高,IBD 患者中诊断出 ASD 的概率则稍微低一些,提示 ASD 对 IBD 的影响或许更强,但由于样本数量及诊断标准的不同,该结论还有待进一步研究证实。

2.2 儿童 IBD 与 ASD 的遗传相关性

早期已有研究表明 ASD 存在遗传相关性。研究者利用双生子进行 ASD 遗传度分析, 结果表明 ASD 具有很强的遗传相关性(其结果约为 91%) (Tick et al., 2016)。先前一项有关 ASD 家族风险的研究得出其遗传度估计为 83%, 这表明遗传因素可能解释了 ASD 的大部分风险, 并且 ASD 的风险随着遗传亲缘关系的增加而增加 (Sandin et al., 2017)。同样, IBD 也存在遗传相关性。研究表明 IBD 的出现不但存在着种族差异, 而且还伴有家族聚集现象, 其在有家族史人群中的发病率比没有家族史的人群高出 10%~20% (李媚 等, 2008)。一项针对双胞胎进行的研究也表明 IBD 风险中存在遗传相关性, 且其程度高于克罗恩病和溃疡性结肠炎 (Gordon et al., 2015)。虽然 ASD 和 IBD 各自具有其遗传相关性, 但 Sadik 等人采取连锁不平衡评分回归的方法, 该方法允许通过全基因关联汇总统计估计复杂性状 IBD 和 ASD 之间的遗传相关性 (Bulik-Sullivan, Finucane et al., 2015; Bulik-Sullivan, Loh et al., 2015), 最终尚未有明确证据表明 ASD 与 IBD、溃疡性结肠炎或克罗恩病之间存在遗传相关性, 即 IBD 与 ASD 之间不具有遗传相关性 (Sadik et al., 2022)。

对于 IBD 与 ASD 之间目前暂未表明具有遗传相关性的可能原因有以下几点: 首先, IBD 与 ASD 的遗传物质缺陷既可以从父母身上遗传而来的, 也有可能是由于新发突变。新发突变是指父母的遗传物质正常, 但是儿童的遗传物质发生了突变, 导致疾病的产生, 而当前研究更多的是通过显性遗传案例进行统计分析, 因此得出的不相关结论还需进一步确定。其次, IBD 与 ASD 的外显不全性也可能导致实验结果的偏差性。在遗传过程中, 父母可能带有 IBD 与 ASD 的遗传物质缺陷但却未表现出来, 在遗传给儿童时, 在儿童身上有明显表现。最后, IBD 与 ASD 的出现不仅仅只受遗传背景的影响, 还有环境因素在其中起重要作用。未来研究可以考虑从外显和内隐基因等方面对二者之间的遗传相关性进行更深入的研究, 希望能给儿童 ASD 的早期筛查和预防提供帮助。

2.3 IBD 遗传易感性与 ASD 的因果关系

既然越来越多的证据支持 IBD 与 ASD 之间具有相关相关性, 那么 IBD 和 ASD 之间是否存在

因果关系呢? 基于该问题, 有研究者进行了二者之间因果关系的探索。他们采用全基因关联汇总数据进行两样本孟德尔随机化分析, 探究 IBD 与 ASD 的因果关系以及 ASD 与 IBD 的反向因果关系。结果表明, IBD 的遗传易感性与 ASD 风险增加显著相关, 克罗恩病和溃疡性结肠炎的遗传易感性会显著增加患 ASD 的风险, IBD 的遗传易感性与 ASD 之间存在因果关系。但 ASD 的遗传易感性与 IBD 之间不存在因果关系, 即反向因果关系不成立 (Zeng et al., 2022)。

Sadik 等人采用同样的研究方法, 提取了与克罗恩病和溃疡性结肠炎密切相关的常见遗传变异, 并评估了它们对 18,381 个 ASD 病例和 27,969 个对照样本的因果影响。其分析结果表明溃疡性结肠炎的遗传易感性与 ASD 存在因果关系, 克罗恩病的遗传易感性与 ASD 也存在因果关系, 但其显著性较弱。与此同时, 反向因果关系评估并未发现 ASD 的遗传易感性对这两者存在因果影响。这两项研究结果一致, 即 IBD 遗传易感性与 ASD 存在因果关系, 但 ASD 与 IBD 遗传易感性之间的反向因果关系不成立 (Sadik et al., 2022)。

综上, 研究表明, IBD 与 ASD 之间存在关联, 且 IBD 与 ASD 之间是一种因果关系, 但 ASD 与 IBD 之间的反向因果关系在目前的研究未被证实, 这表明 IBD 可能是 ASD 患病的病因之一, 而 ASD 在 IBD 的众多病因中可能并不显著。未来可以通过更丰富的样本资源、更严格的诊断标准及更合理的研究分析设计进一步探究 IBD 与 ASD 之间的因果关系, 为探明 ASD 病因和开发有效的临床干预对策提供数据支持。

3 父母 IBD 与儿童 ASD 的关系

在明晰患者自身 IBD 与 ASD 之间的关系后, 有研究者提出, 父母 IBD 会导致引发孕期及围产期一系列不良因素, 如免疫失调、肠道微环境改变、微量营养元素吸收不良、贫血等 (Tan et al., 2020; Wiegersma et al., 2019), 而之前有报道指出糖尿病、贫血会诱导慢性炎症的发生, 导致白介素等其他炎症因子增加, 并可穿过胎盘影响胎儿的大脑发育并可能导致 ASD 的发生 (Krakowiak et al., 2012; Wiegersma et al., 2019)。但是目前关于父母 IBD 与儿童 ASD 的关系尚没有定论, 而且任何关联的潜在病因也并不明确, 所以对于父母

IBD与儿童ASD之间的关系仍是一个值得探究的问题。

Sadik等人使用瑞典登记册进行了一项全国性的基于人群的队列研究,同样探究父母IBD诊断和儿童ASD之间的关系。以1,282,494位母亲、1,285,719位父亲所生的2,324,227位儿童为样本进行逻辑回归分析,建立三种模型来评估父母IBD诊断与儿童ASD之间的关联。结果表明母体IBD诊断与儿童ASD相关,且在对母体溃疡性结肠炎和克罗恩病的诊断以及儿童ASD的分析中观察到类似的结果,但是父体IBD与ASD的关联比母体关联弱(Sadik et al., 2022)。其他研究表明,胎儿暴露于炎症母体可能增加患ASD的风险,以及母体免疫激活的后代表现出社交障碍和重复刻板行为等症状(吴晓丽等, 2018)。另有研究结果认为母体自身免疫性疾病与儿童ASD风险的增加相关(Han et al., 2021)。与前几项研究不同的是, Lee等人的研究结果表明,只有父体IBD与后代患ASD的可能性增加相关,没有发现任何母体自身免疫性疾病与子代ASD风险之间存在关联(Lee et al., 2021)。

而在此之前,许多研究者也对此展开详细探索,但其结果有很大的不同。Aertladdottir等人以丹麦出生的689,196名儿童为研究样本,其中共有3,325名儿童被诊断出患有ASD,1,089人被诊断为婴儿ASD,最终没有发现有兄弟姐妹或父母患有克罗恩病或溃疡性结肠炎的儿童患婴儿ASD的风险增加,即在父母IBD与ASD或婴儿ASD之间没有发现有统计学意义的联系(Atladdottir et al., 2009)。随后,有研究者在丹麦范围内进行了一项全国性的队列研究,以1,005,330名儿童为样本,其中,11,888人(1.2%)的父母患有IBD, 8,087人(0.8%)在长达17年的随访中被诊断为ASD。在十年间,父母患有IBD的孩子患ASD的风险为0.7%,而父母没有IBD的孩子患ASD的风险为0.9%。他们没有得到父母患有IBD的孩子患ASD风险增加的这一结论,并且在克罗恩病和溃疡性结肠炎中的结果也是如此。该研究的总体结果表明,父母IBD和子女患ASD的风险之间不存在显著相关(Andersen et al., 2014)。

针对前后两个阶段所进行的研究出现了结果相反的情况,可能是由于以下原因造成的:首先,不同研究中纳入的ASD患者所处年龄阶段有所

不同,上述研究者选取的ASD患者年龄大多有差异,可能导致不同年龄阶段ASD症状诊断标准具有差异性,最终影响实验结果。其次,对于IBD和ASD的诊断技术也会对实验结果产生影响,随着医疗水平的不断进步,对于IBD与ASD的诊断精确性不断提高,所以近几年的结果与早些年结果可能出现偏差。最后,研究者在研究过程中使用的统计分析方法不同也可能成为实验结果不同的原因之一。那么之后在对父母IBD与儿童ASD进行更深入探究时,应该考虑到可能导致实验结果产生偏差的因素,并对此进行控制。未来也需要更多实证性研究来探讨父母IBD与儿童ASD之间的关联,为儿童ASD病因的探究和早期防治提供参考依据。

4 IBD与ASD治疗方法

已有众多研究结果表明,IBD与儿童ASD显著相关,瑞典国家队列的一项研究表明,IBD患者与发展为ASD的风险增加显著相关(Butwick et al., 2019)。也有实验者通过两样本孟德尔随机化设计,得到IBD与ASD之间存在因果关系,但ASD与IBD之间不存在反向因果关系(Zeng et al., 2022)。IBD程度越重,越有可能出现ASD症状,这为ASD症状的早期筛查和干预提供了可能解决问题的新思路。研究者开始针对通过IBD的治疗来预防或者缓解ASD相关症状这一策略进行研究,以期改善患者的心理状况和生活质量。当前,生物制剂治疗、抗生素和粪菌移植是IBD和ASD的使用较多治疗方法。通过这些方法对IBD进行预后和缓解,可能有助于帮助减少IBD患者中ASD症状的出现。当然未来也可以对此进行进一步研究,探查更多通过治疗IBD来干预ASD的临床策略。

4.1 生物制剂治疗

随着IBD患者的不断增加,对于IBD和ASD的治疗方式也在不断改进。近年来,生物制剂在研发上不断突破,临床治疗效果显著,生物制剂的重要性在IBD治疗中逐渐显露,其已成为国内外指南推荐的优先选择的治疗方式(Feuerstein et al., 2020; 吴开春等, 2018)。目前在中国被批准用于治疗IBD的生物制剂共4种,包括英夫利昔单抗、阿达木单抗、乌司奴单抗和维得利珠单抗(刘思雪等, 2022),且乌司奴单抗和维得利珠

单抗等新制剂对失应答患者的治疗有较好的效果(杨花花 等, 2022)。

用于治疗患有和不患有 ASD 患者的 IBD 的药物各不相同。研究者通过调查发现, 患有 ASD 的 IBD 患者更有可能接受生物制剂如阿达木单抗和赛妥珠单抗, 对于这二者的使用率更高, 它们通常可以被用于中度到重度 IBD 患者的治疗中, 可以有效治疗患者 IBD 并干预 ASD 症状的出现(Lee et al., 2018)。同样, 维得利珠单抗作为一种肠道选择性的单克隆抗体, 可特异性结合整合素 $\alpha 4 \beta 7$, 抑制 T 淋巴细胞迁移到肠道, 从而达到缓解 IBD (包括溃疡性结肠炎和克罗恩病)的目的(刘思雪 等, 2022)。而对于 IBD 的抑制可以很大程度上改善患者的心理健康状况, 对 ASD 的预防起到一定作用。虽然目前生物制剂对治疗 IBD 已经有了显著效果, 但其对于 ASD 症状的干预和缓解效果还需要经过进一步的临床实践, 即需要更多的实际案例来进一步证实通过生物制剂治疗 IBD 能够对预防 ASD 起到一定作用。

4.2 抗生素

继营养补充剂疗法、限制或特殊饮食疗法、高压氧疗法、静脉注射免疫球蛋白等疗法后, 抗生素开始被用于治疗肠道症状, 且该方法对 ASD 的治疗也有所帮助。一些 ASD 患者口服两种广泛用于厌氧菌感染的万古霉素和甲硝唑后都有一定的治疗效果(段云峰 等, 2015), 还有研究发现, 患者接受万古霉素治疗 8 周后, 在任务表现、对父母要求的遵从性、对环境的意识以及在从事积极活动时的坚持性方面有所改善, 重复和自我刺激行为的显著减少(Sandler et al., 2000)。万古霉素可能主要通过影响革兰氏阳性厌氧菌发挥作用, 高浓度的万古霉素还会清除艰难梭菌和大部分革兰氏阴性厌氧菌, 以此来治疗患者出现的 IBD 问题(Sandler et al., 2000)。口服万古霉素或联用庆大霉素在难治性极早发 IBD 患儿中显示有效(Lev-Tzion et al., 2017)。但是万古霉素和庆大霉素通常用于其他抗生素无效时的严重疾病, 被认为是对抗耐药菌的最后一道防线, 一旦错误使用很容易引起细菌耐药性, 所以在治疗 ASD 的过程中应慎重选择此类抗生素(段云峰 等, 2015)。此外, 万古霉素对于 ASD 的治疗有效期较短, 一旦停止使用该药物, ASD 就可能出现反复的状况, 未来应该继续探究治疗有效期更长的药物, 以此来实现

IBD 和 ASD 症状的缓解治疗。

4.3 粪菌移植

粪菌移植 (fecal microbiota transplantation, FMT) 是一种新兴的 IBD 治疗方法, 通过将健康人的粪便植入 IBD 患者的肠道来重建正常的肠道菌群环境的方法, 可用于治疗胃肠道及其他类型的疾病, 其机制是通过恢复肠道菌群和控制肠道免疫系统来实现的(Niu et al., 2022)。而 FMT 作为一种治疗方式, 不仅用于治疗人的胃肠道疾病, 如 IBD、肠易激综合征、代谢综合征、自身免疫性肠病等(段云峰 等, 2015), 并且可能对帕金森病和儿童 ASD 等精神疾病具有一定疗效(江学良 等, 2014)。FMT 治疗与社交障碍、重复刻板行为等 ASD 症状的显著改善(Kang et al., 2019) 以及溃疡性结肠炎患者的疾病缓解有关(Moayyedi et al., 2015)。将 ASD 患者的肠道微生物群移植到无菌小鼠身上会导致 ASD 症状和出现(Sharon et al., 2019), 同时用人类共生细菌治疗具有 ASD 特征的小鼠模型导致微生物组成改变, 能改善沟通、刻板印象、焦虑和感觉运动行为方面的缺陷(Hsiao et al., 2013)。但是 FMT 可能存在像腹胀、腹泻、便秘、呕吐和短暂发热等即刻不良反应, 也可能出现肥胖、糖尿病、结肠癌和哮喘等与肠道菌群变化相关的疾病(邹荣, 郑华军, 2020)。在 FMT 研究中所使用的标准化人体肠道微菌群的构成在很大程度上取决于供体条件, 为了提高 FMT 疗效和改善 ASD 相关症状和行为表现, 对供体的标准化起决定作用的细菌种类识别仍需进一步研究确认(叶晨 等, 2020)。未来可以针对 FMT 治疗 IBD 和 ASD 的远期疗效和安全性进行更进一步的研究, 以寻找更安全、有效、经济的 FMT 方法及其潜在的机制。

5 小结与展望

通过总结分析 IBD 和 ASD 间相互关系的研究文献, 我们对于二者关系有了进一步了解。儿童如果患有 IBD 的话, 其患 ASD 的风险会高于非 IBD 儿童。同样, 在儿童 ASD 患者中, 被诊断出 IBD 的风险也会显著升高, 说明儿童 IBD 与 ASD 具有显著相关性。另外, IBD 对 ASD 存在因果关系, 但是 ASD 对 IBD 不存在反向因果关系。通过对父母 IBD 与儿童 ASD 之间的关系进行分析, 结果表明父母, 尤其是母体 IBD 与儿童 ASD 之间存

在相关性。但目前关于 IBD 和 ASD 之间因果关系的实证研究文献还不够充足,仍需要更多实证研究来进一步证实完善。最后总结了几种 IBD 疗法可以有效缓解 ASD 相关症状,在未来有望通过更广泛的临床实践得到推广使用。

在未来对于 IBD 与 ASD 之间进一步的研究中可能存在以下问题:第一,关于 ASD 与 IBD 存在因果关系但不存在反向因果关系这一点还需更多实证性结论来验证。在研究过程中,所纳入样本的数量、年龄、对于 ASD 和 IBD 的诊断标准、严重程度和采用的分析模型都会影响到实验结论。所以在对于正向因果和反向因果的证实中应尽量使影响因素保持一致,从而获得更有说服力的结论。第二,IBD 与 ASD 之间的遗传相关性的证明具有较大的难度。在这点上会涉及到显性遗传、隐性遗传的影响,而如果仅根据显性结果进行判断可能无法全面说明问题而导致获得二者不相关的结论。因此,未来在说明二者之间遗传相关性的时候,应同时考虑显性基因、隐性基因以及环境因素在其中产生的作用。第三,既往研究虽已表明 ASD 与 IBD 之间的相关性,但这二者的病理生理机制尚未明晰。后续研究可以考虑通过生物信息学工具对二者的发病机制和共同影响因素进行探索,从而分析可能的潜在调控因子。第四,关于父母 IBD 与儿童 ASD 之间是否存在因果关系较难明确。由于目前已有的研究存在观点不一致的现象,未来需要更多、更强有力的研究来证明二者之间的关系。并且在探究这一关系的过程中既要考虑父体、母体本身的因素,同时还需控制或者排除其他可能导致儿童 ASD 因素的干扰,在样本筛选和分类过程中应有严格标准。第五,在对儿童 ASD 与 IBD 进行探究的过程中可能缺乏临床医生对于 IBD 症状的诊断。对于 ASD 儿童尤其是有语言障碍或智力残疾的 ASD 儿童,研究者在收集数据过程中可能采用父母报告的症状的形式,而这类症状的报告又容易受到 ASD 诊断的影响产生偏差。因此,未来的研究可能需要临床诊断等方式进行更客观的 IBD 症状确定。

针对当前 IBD 与 ASD 相关关系研究的局限性,在未来探究中需要进一步重视的要素包括:第一,关注研究过程中样本数据来源问题。当前研究选取样本大多来源于欧美血统,比如来自瑞典、丹麦、美国等,极少数样本选自亚洲血统,实

验过程中可能会涉及样本种族选择偏差。第二,考虑量化 IBD 和 ASD 的严重程度。目前关于不同 IBD 严重程度与 ASD 之间的关系尚未有详细研究。未来可以考虑采取更先进的数据收集或分析手段,量化这两种疾病的严重程度。对严重程度的量化将为研究提供更有力的证据,增加关联研究的临床意义。第三,找到适合的非入侵性筛查 IBD 的方法。IBD 的早期诊断非常重要且有必要,但是目前还缺乏相关指南强调 ASD 患者早期筛查和治疗 IBD 的必要性。未来如果能建立非入侵性检测进行 IBD 早期筛查和监测 ASD 患者胃肠道症状的指南,将为 IBD 和 ASD 治疗提供很大帮助。第四,考虑采用多种方式结合对 ASD 进行筛查或诊断。例如可以通过对炎症因子的检测来筛查 ASD,也可以考虑用基因检测等方式进行诊断。找出 IBD 与儿童 ASD 之间的共同基因位点并以此为靶向进行干预或许能对临床治疗提供帮助。

目前针对同时患有 IBD 和 ASD 的患者或者本患有 IBD 而需避免其后期出现 ASD 症状的患者,所采取的主要策略是通过治疗 IBD 从而达到缓解或预防 ASD 的目的,比较常用的方法包括生物制剂、抗生素和粪菌移植。但抗生素使用之后可能会产生较大的副作用,容易引起肠道菌群失调,甚至产生耐药性,对于 IBD 和 ASD 的治疗效果比较短暂,一旦停药就存在复发的风险。相比之下,生物制剂和粪菌移植治疗,虽然也可能存在一些短暂的不良反应,但其对于 IBD 患者中 ASD 症状的治疗效果更好也更为持久,可以考虑优先选择这两种方法进行治疗,但关于这两种方法的安全性和经济性还需要投入更多精力进行临床实践。在治疗过程中应该考虑治疗效果的持久性以及经济性,尝试采用多种治疗方法相结合的策略,例如基础药物治疗和营养治疗相结合、生物制剂治疗、行为或心理干预等方式,以期找出最有效的通过治疗 IBD 缓解 ASD 相关症状的方法。

参考文献

- 陈涛. (2018). 炎症性肠病与自闭症的关系分析. *医药前沿*, 8(34), 211-212. <https://doi.org/10.3969/j.issn.2095-1752.2018.34.185>
- 段云峰, 吴晓丽, 金锋. (2015). 自闭症的病因和治疗方法研究进展. *中国科学:生命科学*, 45(9), 820-844.

- 胡彤, 庞智. (2022). 炎症性肠病与肠道微生态. *医学新知*, 32(4), 296–302.
- 江学良, 崔云龙, 张宗梅, 权启镇. (2014). 粪菌移植的研究现状、存在问题与发展方向. *中华消化病与影像杂志 (电子版)*, 4(4), 152–155.
- 寇娟, 杨梦圆, 魏子杰, 雷怡. (2023). 自闭症谱系障碍社交动机理论: 机制及干预探索. *心理科学进展*, 31(1), 20–32.
- 李娟, 高翔, 胡品津. (2008). 炎症性肠病遗传易感性的研究进展. *国际内科学杂志*, (8), 493–497.
- 林婧然, 朱磊, 沈洪. (2020). 儿童炎症性肠病中医辨治思路. *四川中医*, 38(10), 40–43.
- 刘思雪, 钟娃, 林瑾, 夏忠胜, 钟英强. (2022). 维得利珠单抗治疗炎症性肠病的临床疗效分析. *新医学*, 53(10), 767–773.
- 吴开春, 梁洁, 冉志华, 钱家鸣, 杨红, 陈旻湖, 何瑶. (2018). 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018年·北京). *中国实用内科杂志*, 38(9), 796–813. <https://doi.org/10.19538/j.nk2018090106>
- 吴晓丽, 梁姗, 王涛, 金锋. (2018). 肠道微生物与自闭症研究进展. *科学通报*, 63(18), 1803–1821.
- 杨花花, 周旭春, 黄怡, 文友飞. (2022). 治疗炎症性肠病常见的生物制剂. *中国医药科学*, 12(8), 68–71.
- 叶晨, 陈启仪, 李宁, 秦环龙. (2020). 肠道微生态与自闭症研究进展. *生命科学*, 32(8), 807–815. <https://doi.org/10.13376/j.cbls/2020101>
- 朱芮, 文韵玲, 缪应雷. (2022). 炎症性肠病与妊娠及生育力评估. *医学新知*, 32(4), 289–295.
- 邹荣, 郑华军. (2020). 肠道菌群与儿童自闭症谱系障碍关系的研究进展. *中华神经医学杂志*, 19(3), 320–324.
- Abramson, O., Durant, M., Mow, W., Finley, A., Kodali, P., Wong, A., ... Herrinton, L. J. (2010). Incidence, prevalence, and time trends of pediatric inflammatory bowel disease in Northern California, 1996 to 2006. *Journal of Pediatrics*, 157(2), 233–239, e231. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.02.024>
- Alexeeff, S. E., Yau, V., Qian, Y., Davignon, M., Lynch, F., Crawford, P., Davis, R., & Croen, L. A. (2017). Medical conditions in the first years of life associated with future diagnosis of ASD in children. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 47(7), 2067–2079. <https://doi.org/10.1007/s10803-017-3130-4>
- Andersen, A. B., Ehrenstein, V., Erichsen, R., Froslev, T., & Sorensen, H. T. (2014). Autism spectrum disorders in children of parents with inflammatory bowel disease -- A nationwide cohort study in Denmark. *Clinical and Experimental Gastroenterology*, 7, 105–110. <https://doi.org/10.2147/CEG.S59360>
- Atladdottir, H. O., Pedersen, M. G., Thorsen, P., Mortensen, P. B., Deleuran, B., Eaton, W. W., & Parner, E. T. (2009). Association of family history of autoimmune diseases and autism spectrum disorders. *Journal of Pediatrics*, 124(2), 687–694. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-2445>
- Baxter, A. J., Brugha, T. S., Erskine, H. E., Scheurer, R. W., Vos, T., & Scott, J. G. (2015). The epidemiology and global burden of autism spectrum disorders. *Psychological Medicine*, 45(3), 601–613. <https://doi.org/10.1017/S003329171400172X>
- Bulik-Sullivan, B., Finucane, H. K., Anttila, V., Gusev, A., Day, F. R., Loh, P. R., ... Neale, B. M. (2015). An atlas of genetic correlations across human diseases and traits. *Nature Genetics*, 47(11), 1236–1241. <https://doi.org/10.1038/ng.3406>
- Bulik-Sullivan, B. K., Loh, P. R., Finucane, H. K., Ripke, S., Yang, J., Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics, ... Neale, B. M. (2015). LD Score regression distinguishes confounding from polygenicity in genome-wide association studies. *Nature Genetics*, 47(3), 291–295. <https://doi.org/10.1038/ng.3211>
- Butwicki, A., Olen, O., Larsson, H., Halfvarson, J., Almqvist, C., Lichtenstein, P., ... Ludvigsson, J. F. (2019). Association of childhood-onset inflammatory bowel disease with risk of psychiatric disorders and suicide attempt. *The Journal of the American Medical Association Pediatrics*, 173(10), 969–978. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2019.2662>
- Desalegn, A. A., van der Ent, W., Lenters, V., Iszatt, N., Stigum, H., Lyche, J. L., ... Eggesbø, M. (2023). Perinatal exposure to potential endocrine disrupting chemicals and autism spectrum disorder: From Norwegian birth cohort to zebrafish studies. *Environment International*, 181, 108271. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2023.108271>
- Doshi-Velez, F., Avillach, P., Palmer, N., Bousvaros, A., Ge, Y., Fox, K., ... Kohane, I. (2015). Prevalence of inflammatory bowel disease among patients with autism spectrum disorders. *Inflammatory Bowel Disease*, 21(10), 2281–2288. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000502>
- Fousekis, F. S., Katsanos, A. H., Kourtis, G., Saridi, M., Albani, E., Katsanos, K. H., & Christodoulou, D. K. (2021). Inflammatory bowel disease and patients with mental disorders: What do we know? *Journal of Clinical Medicine Research*, 13(9), 466–473. <https://doi.org/10.14740/jocmr4593>
- Feuerstein, J. D., Isaacs, K. L., Schneider, Y., Siddique, S. M., Falck-Ytter, Y., & Singh, S. (2020). AGA clinical practice guidelines on the management of moderate to severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 158(5), 1450–1461. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.01.006>
- Gordon, H., Trier Moller, F., Andersen, V., & Harbord, M. (2015). Heritability in inflammatory bowel disease: From the first twin study to genome-wide association studies. *Inflammatory Bowel Disease*, 21(6), 1428–1434. <https://doi.org/10.1097/mib.0000000000000393>
- Graham, D. B., & Xavier, R. J. (2020). Pathway paradigms revealed from the genetics of inflammatory bowel disease. *Nature*, 578(7796), 527–539. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2025-2>
- Han, V. X., Patel, S., Jones, H. F., Nielsen, T. C., Mohammad, S. S., Hofer, M. J., ... Dale, R. C. (2021). Maternal acute and chronic inflammation in pregnancy is associated with

- common neurodevelopmental disorders: A systematic review. *Translational Psychiatry*, 11(1), 71. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01198-w>
- Holingue, C., Newill, C., Lee, L. C., Pasricha, P. J., & Daniele Fallin, M. (2018). Gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder: A review of the literature on ascertainment and prevalence. *Autism Research*, 11(1), 24–36. <https://doi.org/10.1002/aur.1854>
- Hsiao, E. Y., McBride, S. W., Hsien, S., Sharon, G., Hyde, E. R., McCue, T., ... Mazmanian, S. K. (2013). Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. *Cell*, 155(7), 1451–1463. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.11.024>
- Kang, D. W., Adams, J. B., Coleman, D. M., Pollard, E. L., Maldonado, J., McDonough-Means, S., Caporaso, J. G., & Krajmalnik-Brown, R. (2019). Long-term benefit of microbiota transfer therapy on autism symptoms and gut microbiota. *Scientific Reports*, 9(1), 5821. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-42183-0>
- Kim, J. Y., Choi, M. J., Ha, S., Hwang, J., Koyanagi, A., Dragioti, E., ... Solmi, M. (2022). Association between autism spectrum disorder and inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *Autism Research*, 15(2), 340–352. <https://doi.org/10.1002/aur.2656>
- Kohane, I. S., McMurphy, A., Weber, G., MacFadden, D., Rappaport, L., Kunkel, L., ... Churchill, S. (2012). The co-morbidity burden of children and young adults with autism spectrum disorders. *The Public Library of Science*, 7(4), e33224. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033224>
- Krakowiak, P., Walker, C. K., Bremer, A. A., Baker, A. S., Ozonoff, S., Hansen, R. L., & Hertz-Picciotto, I. (2012). Maternal metabolic conditions and risk for autism and other neurodevelopmental disorders. *Pediatrics*, 129(5), e1121–1128. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-2583>
- Lee, H., Hsu, J. W., Tsai, S. J., Huang, K. L., Bai, Y. M., Su, T. P., Chen, T. J., & Chen, M. H. (2021). Risk of attention deficit hyperactivity and autism spectrum disorders among the children of parents with autoimmune diseases: A nationwide birth cohort study. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 32(2), 283–291. <https://doi.org/10.1007/s00787-021-01860-0>
- Lee, M., Krishnamurthy, J., Susi, A., Sullivan, C., Gorman, G. H., Hisle-Gorman, E., Erdie-Lalena, C. R., & Nylund, C. M. (2018). Association of autism spectrum disorders and inflammatory bowel disease. *Journal of Autism Developmental Disorders*, 48(5), 1523–1529. <https://doi.org/10.1007/s10803-017-3409-5>
- Lev-Tzion, R., Ledder, O., Shteyer, E., Tan, M. L. N., Uhlig, H. H., & Turner, D. (2017). Oral vancomycin and gentamicin for treatment of very early onset inflammatory bowel disease. *Digestion*, 95(4), 310–313. <https://doi.org/10.1159/000475660>
- Moayyedi, P., Surette, M. G., Kim, P. T., Libertucci, J., Wolfe, M., Onischi, C., ... Lee, C. H. (2015). Fecal microbiota transplantation induces remission in patients with active ulcerative colitis in a randomized controlled trial. *Gastroenterology*, 149(1), 102–109, e106. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.04.001>
- Niu, W., Yang, F., Fu, Z., Dong, Y., Zhang, Z., & Ju, J. (2022). The role of enteric dysbacteriosis and modulation of gut microbiota in the treatment of inflammatory bowel disease. *Microbial Pathogenesis*, 165, 105381. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2021.105381>
- Sadik, A., Dardani, C., Pagoni, P., Havdahl, A., Stergiakouli, E., iPSYCH Autism Spectrum Disorder Working Group, ... Rai, D. (2022). Parental inflammatory bowel disease and autism in children. *Nature Medicine*, 28(7), 1406–1411. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01845-9>
- Sandin, S., Lichtenstein, P., Kuja-Halkola, R., Hultman, C., Larsson, H., & Reichenberg, A. (2017). The heritability of autism spectrum disorder. *Journal of the American Medical Association*, 318(12), 1182–1184. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.12141>
- Sandler, R. H., Finegold, S. M., Bolte, E. R., Buchanan, C. P., Maxwell, A. P., Väisänen, M. L., ... Wexler, H. M. (2000). Short-term benefit from oral vancomycin treatment of regressive-onset autism. *Journal of Child Neurology*, 15(7), 429–435. <https://doi.org/10.1177/088307380001500701>
- Sharon, G., Cruz, N. J., Kang, D. W., Gandal, M. J., Wang, B., Kim, Y. M., ... Mazmanian, S. K. (2019). Human gut microbiota from autism spectrum disorder promote behavioral symptoms in mice. *Cell*, 177(6), 1600–1618. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.05.004>
- Sun, X., Allison, C., Wei, L., Matthews, F. E., Auyeung, B., Wu, Y. Y., ... Brayne, C. (2019). Autism prevalence in China is comparable to Western prevalence. *Molecular Autism*, 10, 7. <https://doi.org/10.1186/s13229-018-0246-0>
- Tan, M., Yang, T., Zhu, J., Li, Q., Lai, X., Li, Y., ... Li, T. (2020). Maternal folic acid and micronutrient supplementation is associated with vitamin levels and symptoms in children with autism spectrum disorders. *Reproductive Toxicology*, 91, 109–115. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2019.11.009>
- Tick, B., Bolton, P., Happé, F., Rutter, M., & Rijdsdijk, F. (2016). Heritability of autism spectrum disorders: A meta-analysis of twin studies. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 57(5), 585–595. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12499>
- Wieggersma, A. M., Dalman, C., Lee, B. K., Karlsson, H., & Gardner, R. M. (2019). Association of prenatal maternal Anemia with neurodevelopmental disorders. *The Journal of the American Medical Association Psychiatry*, 76(12), 1294–1304. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.2309>
- Zeng, R., Jiang, R., Wang, J., Yang, J., Wu, H., Zhuo, Z., ... Tse, H. -F. (2022). Investigating causal relationships between inflammatory bowel disease and autism spectrum disorder: A bidirectional two-sample Mendelian randomization study. *medRxiv*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1101/2022.06.03.22275985>

Relationship between inflammatory bowel disease and autism spectrum disorder in children

FAN Guirong, WENG Xuchu, GENG Hongyan

(Institute of Brain Research and Rehabilitation, South China Normal University, Guangzhou 510898, China)

Abstract: Autism spectrum disorder (ASD) is a neurodevelopmental condition. In addition to core symptoms including social impairments and restricted repetitive behaviors, about half of individuals with ASD also experience gastrointestinal symptoms and inflammatory bowel disease (IBD). IBD is a kind of chronic disease associated with immune dysregulation, gut microbiome alterations, micronutrient malabsorption and anaemia, which may be perinatal factors associated with ASD. It's likely that comorbidities such as IBD are diagnosed in children with ASD. Although there has been some initial success in treating IBD to reduce or prevent ASD in children, further clinical trials should be carried out in the future to verify the effectiveness and safety of IBD treatment. Additional evidence to support aetiological research, early diagnosis, and clinical management of ASD in children might result from examining the association between IBD and ASD, as well as the relationship between parental IBD and childhood ASD.

Keywords: Autism spectrum disorder, inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis