确凿！肠道菌群失调可导致孤独症

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/11616.html

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

确凿！肠道菌群失调可导致孤独症。



王娟（左一）与康禹（左二）等团队成员正在讨论交流。

一直以来，科学家都是在探究孤独症的发病机制与肠道菌群存在的关联。理由在于，多数孤独症患儿都存在消化道疾病的情况，并且很多研究也发现了孤独症儿童肠道菌群失调，比如双歧杆菌丰度降低，梭菌属丰度上升。但肠道菌群如何参与孤独症的发病机制尚并未被阐明。

最近，北京大学基础医学院王娟团队联合中国科学院北京基因组研究所康禹团队给出了答案。他们研究发现，由于孤独症儿童微生物组的失衡，出现了微生物解毒功能受损，进而导致孤独症个体中毒素蓄积以及线粒体功能受损，这可能是微生物参与孤独症发病的重要新机制。相关研究成果以题为类配对分析策略揭示孤独症儿童肠道菌群的解毒功能受损发表在Science Advances上。

这一发现有助于解释孤独症儿童为何对环境毒素暴露更为敏感，探索制定孤独症医学治疗的相关策略，并有可能产生更有针对性的产品或方法。王娟在接受《中国科学报》采访时表示。

逐渐攀升的发病率

孤独症谱系障碍（ASD）是一组复杂的神经发育障碍性疾病，以受损的社交功能，重复刻板行为，狭窄兴趣为主要特征。特别是近年来，孤独症的发病率逐渐攀升，其已经成为最严重、最常见的神经发育障碍，远超过其他类型的发育障碍。

根据美国疾病预防中心发布一组数据称，2020年美国8岁儿童的孤独症患病率为1/54，再次超过了之前报道的1/59。我国虽然尚未有大规模关于孤独症的流调数据，但有学者今年报道的国内部分地区孤独症发病率为0.7%。

孤独症发病率具有明显的性别差异，男女比例大约是4.5 ：1，也就是说在患者群体中男性占大多数。北京大学第六医院主任医师贾美香表示，但孤独症发病没有明显地区差异。

目前，国际公认临床上对孤独症的诊断的金标准是ADOS评估+ADIR问卷结合，当患者的评估分数到达诊断阈值，就可以被诊断为孤独症谱系障碍。不过，由于ADOS+ADIR费时费力，临床比较常用的方法是使用DSM-V作为诊断标准，同时结合ABC量表等。

在孤独症药物治疗上，虽然美国已经批准利培酮和阿立哌唑两个药物，但主要都针对冲动行为的控制，并没有针对病因的治疗。此外，还有共患病治疗、行为学干预、感觉统合干预等方法应用于孤独症患者。

揭示孤独症儿童肠道解毒功能受损机制

孤独症的治疗之所以捉襟见肘，更多的是因为其作为一种典型的复杂疾病，病因机制包括遗传因素和环境因素以及他们之间的相互作用。

王娟更为支持美国卡内基梅隆大学Trent Gaugle等人2014年发表在《自然》文章的观点：在孤独症病因机制中，约50%与常见的遗传变异有关，3%是新生突变，还有约40%可能是环境因素。

既然科学证实了孤独症并不是一个单纯的遗传病，而是一个遗传因素与环境因素共同作用的复杂疾病，个体差异很大。那么如果从环境因素入手探究孤独症的病因学机制，孤独症是可以治疗、可以预防的，而不是一个医学无能为力、只能依靠行为学干预的疾病。王娟说。

为此，王娟团队在早期的工作中使用16S RNA测序方法的确发现了孤独症儿童与健康对照儿童之间的肠道菌群的组成差异。但微生物组即使在健康人群中也存在极大的异质性，另外，微生物组分被复杂的代谢关系所影响，同时也处于复杂的代谢网络中。

基于这些因素，王娟团队与康禹团队联手应用了一种新型的宏基因组分析策略，即类配对分析法，他们将具有相似代谢背景的孤独症组和对照组个体一一配对，将原始的分组转换为配对组。

研究者共招募39名孤独症儿童和3~8岁年龄性别相匹配的40名对照组儿童，采集他们的粪便和晨尿分别用于宏基因组测序和尿液代谢物检测。采用边界配对的方法对两组的微生物特征进行分析。尿液标记物和临床评估得分用于验证孤独症相关的微生物特征的作用。

最终，我们发现了孤独症儿童肠道解毒相关的5个通路受损，并且通路中所有的解毒酶都在孤独症组中下降。孤独症儿童受损的微生物解毒功能与线粒体功能障碍显著相关，也与孤独症严重程度显著相关。而使用分析得到的解毒酶构建孤独症诊断模型，能够很好地区分孤独症组与健康对照组。王娟说，与健康个体相比，孤独症儿童由于肠道菌群的组成失衡，解毒功能障碍，可能导致毒素积累，谷胱甘肽耗竭，进而导致线粒体功能受损，出现生理功能障碍。

须继续在研究与临床中验证

文章刊发后，业内专家普遍认为，此项研究可能为孤独症的临床治疗提供新方向。而患者家长们更关注研究成果什么时候用于治疗。

采访中，王娟告诉记者，他们遇到最大的困难是孤独症儿童个体差异很大，在前期工作中分析得到的多项组间差异，随着样本量的增加，变的不再有显著差异。因此，我们需要寻找适合孤独症微生物组这样异质性高、多维度数据的分析方法。

康禹团队开发的类配对分析法解决了王娟的燃眉之急。康禹告诉《中国科学报》，该方法能将具有相似代谢背景但表型不同的样本进行配对，排除共同的代谢背景，挖掘出两组样本之间的菌群功能特征，基本上解决了组内数据差异大而掩盖了组间差异的问题。

在审稿过程中，审稿人首先关注类配对分析方法的使用，因为这个分析方法是首次用于肠道菌群微生物组的分析，所以研究团队从方法学进行了长时间的认证。

关于线粒体功能障碍，审稿人建议使用血液样本进行进一步的检查。但是肠道微生物解毒功能受损与线粒体功能障碍的关系，是我们分析完所有数据才发现的关联，因此在研究初期并没有设计专门针对线粒体功能的血液检测。王娟表示，后续研究会在不同的独立样本中继续验证此次的分析结果，并分析受损的解毒通路可能通过什么途径进行弥补。此外，还将与临床医生合作，进行临床试验，寻找和确认可能的干预措施。（来源：中国科学报 张思玮）

相关论文信息：https://doi.org/10.1126/sciadv.aba3760

版权声明：凡本网注明来源：中国科学报、科学网、科学新闻杂志的所有作品，网站转载，请在正文上方注明来源和作者，且不得对内容作实质性改动；微信公众号、头条号等新媒体平台，转载请联系授权。邮箱：shouquan@stimes.cn。
作者：王娟等 来源：Science Advances

更多 科学进展 请访问 https://www.iikx.com/news/progress/

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发